

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 717**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2011 PCT/US2011/065897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12083306**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11807826 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2651902**

54 Título: **Pirazolil- y pirimidinil-enonas tricíclicas como moduladores antioxidantes de la inflamación**

30 Prioridad:

**17.12.2010 US 201061424601 P**

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

**08.02.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ANDERSON, ERIC;  
BOLTON, GARY, L.;  
CAPRATHE, BRADLEY;  
JIANG, XIN;  
LEE, CHITASE;  
ROARK, WILLIAM, H. y  
VISNICK, MELEAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 653 717 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Pirazolil- y pirimidinil-enonas tricíclicas como moduladores antioxidantes de la inflamación

## I. Campo de la invención

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

## II. Descripción de la técnica relacionada

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

15 También se ha demostrado que los análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción por IFN- $\gamma$  de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002). También se ha demostrado que los derivados sintéticos de otro triterpenoide, ácido betulínico, inhiben los procesos inflamatorios celulares, aunque estos compuestos han sido caracterizados menos extensamente (Honda *et al.*, 2006). La farmacología de estas moléculas triterpenoides sintéticas es compleja. Los compuestos derivados del ácido oleanólico se ha demostrado que afectan a la función de múltiples dianas proteicas y de este modo modulan la actividad de varias rutas de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, control del ciclo celular, e inflamación (por ejemplo, Dinkova-Kostova *et al.*, 2005; Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008; Liby *et al.*, 2007a). Los derivados del ácido betulínico, aunque han mostrado propiedades antiinflamatorias comparables, también parece que tienen diferencias significativas en su farmacología en comparación con los compuestos derivados de OA (Liby *et al.*, 2007b).

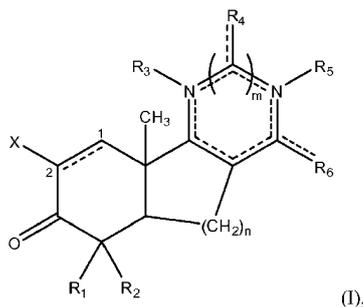
20 En general, no es seguro que los materiales de partida triterpenoides empleados hasta la fecha tengan propiedades óptimas para todas las aplicaciones en comparación con otros posibles materiales de partida. Además, con frecuencia es necesario sintetizar derivados triterpenoides a partir de materiales de partida de productos naturales. La producción de materiales de partida triterpenoides altamente purificados puede ser cara, y los materiales vegetales que son las fuentes finales de estos compuestos pueden variar en disponibilidad, incluida la debida a condiciones climáticas adversas, enfermedades, y otros factores ambientales. Dado que los perfiles de actividad biológica de los derivados triterpenoides conocidos varía, y en vista de la amplia variedad de enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas con compuestos que tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios potentes, y el alto grado de necesidades médicas insatisfechas representadas dentro de esta variedad de enfermedades, es deseable sintetizar nuevos compuestos con estructuras diversas que puedan tener mejores perfiles de actividad biológica para el tratamiento de una o más indicaciones. Por lo tanto, un objetivo deseable es el diseño de compuestos antioxidantes/antiinflamatorios potentes, selectivos que se puedan sintetizar fácilmente a partir de materiales de partida simples.

30 El documento WO 2009/146216 A2 describe derivados de ácido oleanólico útiles como moduladores antioxidantes de la inflamación.

## Sumario de la invención

35 La presente descripción proporciona nuevos compuestos, incluyendo enonas tricíclicas de pirazolilo y pirimidinilo con propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes, composiciones farmacéuticas de las mismas, métodos para su fabricación, y métodos para su uso.

45 En un aspecto de la presente descripción se proporcionan compuestos de la fórmula:



en donde:

los átomos marcados 1 y 2 están conectados por un doble enlace o un doble enlace epoxidado;

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

- 5 X es -CN, -CF<sub>3</sub>, o -C(O)R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> es -OH, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤6)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤6)</sub>, o -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>;

- 10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxidiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilaminodiilo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

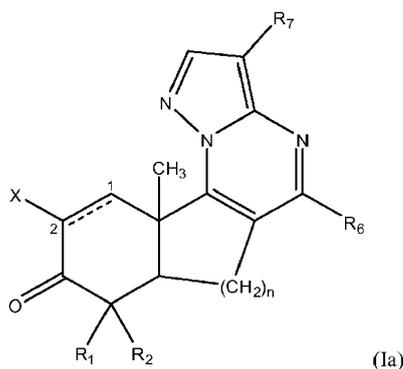
- 15 R<sub>3</sub> está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R<sub>3</sub> se toma junto con R<sub>4</sub> como se describe más adelante; con la condición de que R<sub>3</sub> está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace;

- 20 R<sub>4</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, ciano, u oxo; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R<sub>4</sub> se toma junto con R<sub>3</sub> o R<sub>5</sub> como se describen más adelante;

- 25 R<sub>5</sub> está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R<sub>5</sub> se toma junto con R<sub>4</sub> como se describe más adelante; con la condición de que R<sub>5</sub> está ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace; y

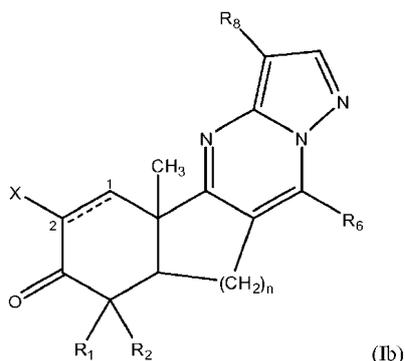
- R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, ciano, u oxo; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 30 con la condición de que cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por la fórmula Ia:



- 35 en donde R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

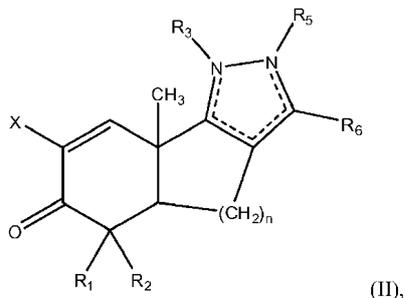
con la condición de que cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por la fórmula Ib:



5 en donde  $R_8$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



en donde:

10 n es 1 o 2;

X es  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , en donde  $\text{R}_a$  es  $-\text{OH}$ , alcoxi<sub>(C≤6)</sub>, alquilamino<sub>(C≤6)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤6)</sub>, o  $-\text{NHS}(\text{O})_2$ -alquilo<sub>(C1-4)</sub>;

15  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno-diilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi-diilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilaminodiilo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

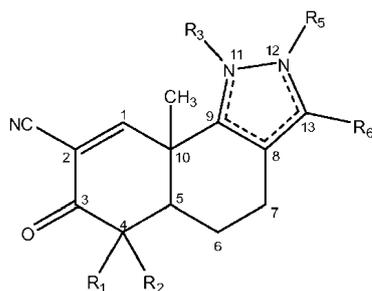
20  $\text{R}_3$  está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que  $\text{R}_3$  está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace;

$\text{R}_5$  está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que  $\text{R}_5$  está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace; y

25  $\text{R}_6$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



(III),

en donde:

- 5  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquenoilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquinilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, acilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, ariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aciloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, dialquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, amido<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$R_1$  y  $R_2$  se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alqueno-diilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alcoxi-diilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquilaminodiilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

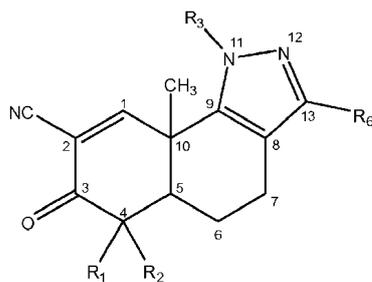
- 10  $R_3$  está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquenoilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquinilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, acilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que  $R_3$  está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace;

$R_5$  está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquenoilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquinilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, acilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que  $R_5$  está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace; y

- 15  $R_6$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquenoilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquinilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, acilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, ariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aciloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, dialquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, amido<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



(IV),

en donde:

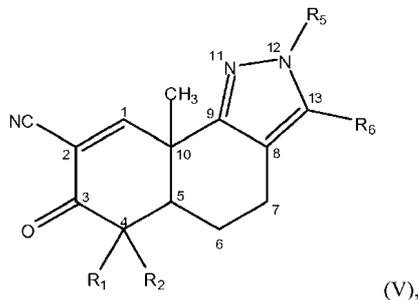
- 25  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquenoilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquinilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, acilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, ariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aciloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, dialquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, amido<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

$R_3$  es hidrógeno; o alquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquenoilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquinilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, acilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

- 30  $R_6$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquenoilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquinilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, acilo<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, ariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralcoxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aciloxi<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, alquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, dialquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, arilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, aralquilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, amido<sub>(C<sub>≤</sub>12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



en donde:

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

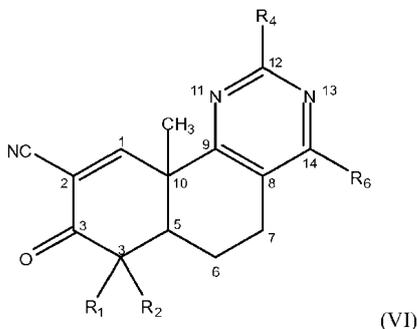
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxidiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilaminodiilo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 10 R<sub>5</sub> es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 15 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



en donde:

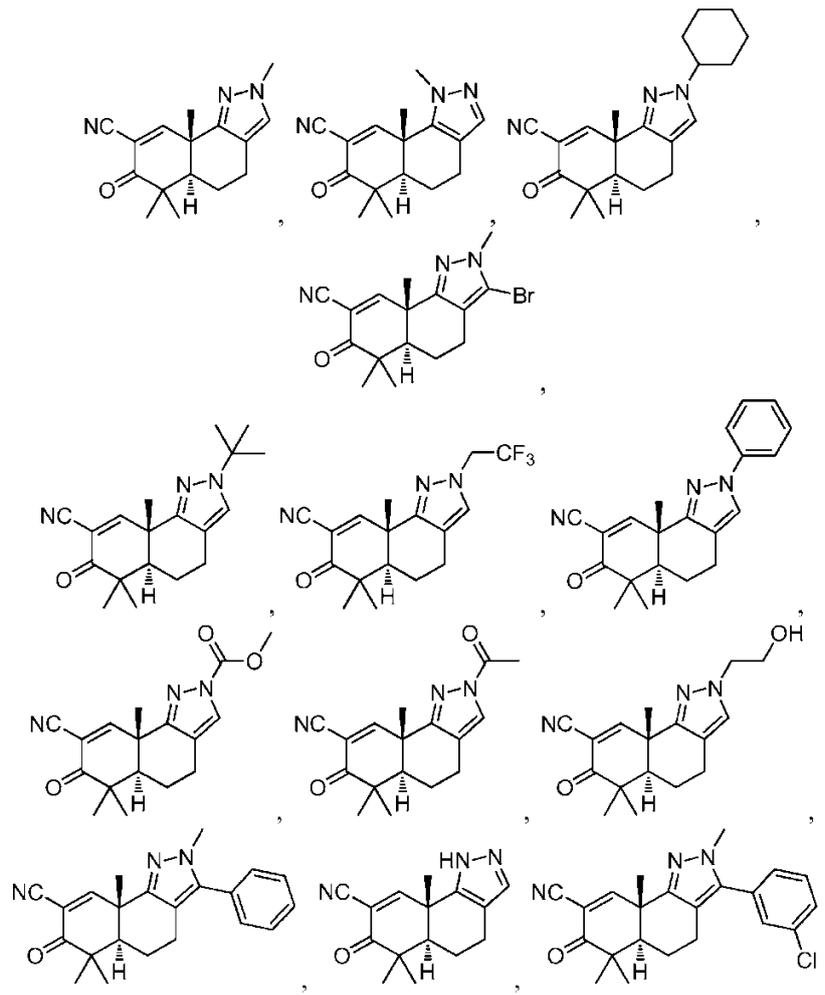
- 20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

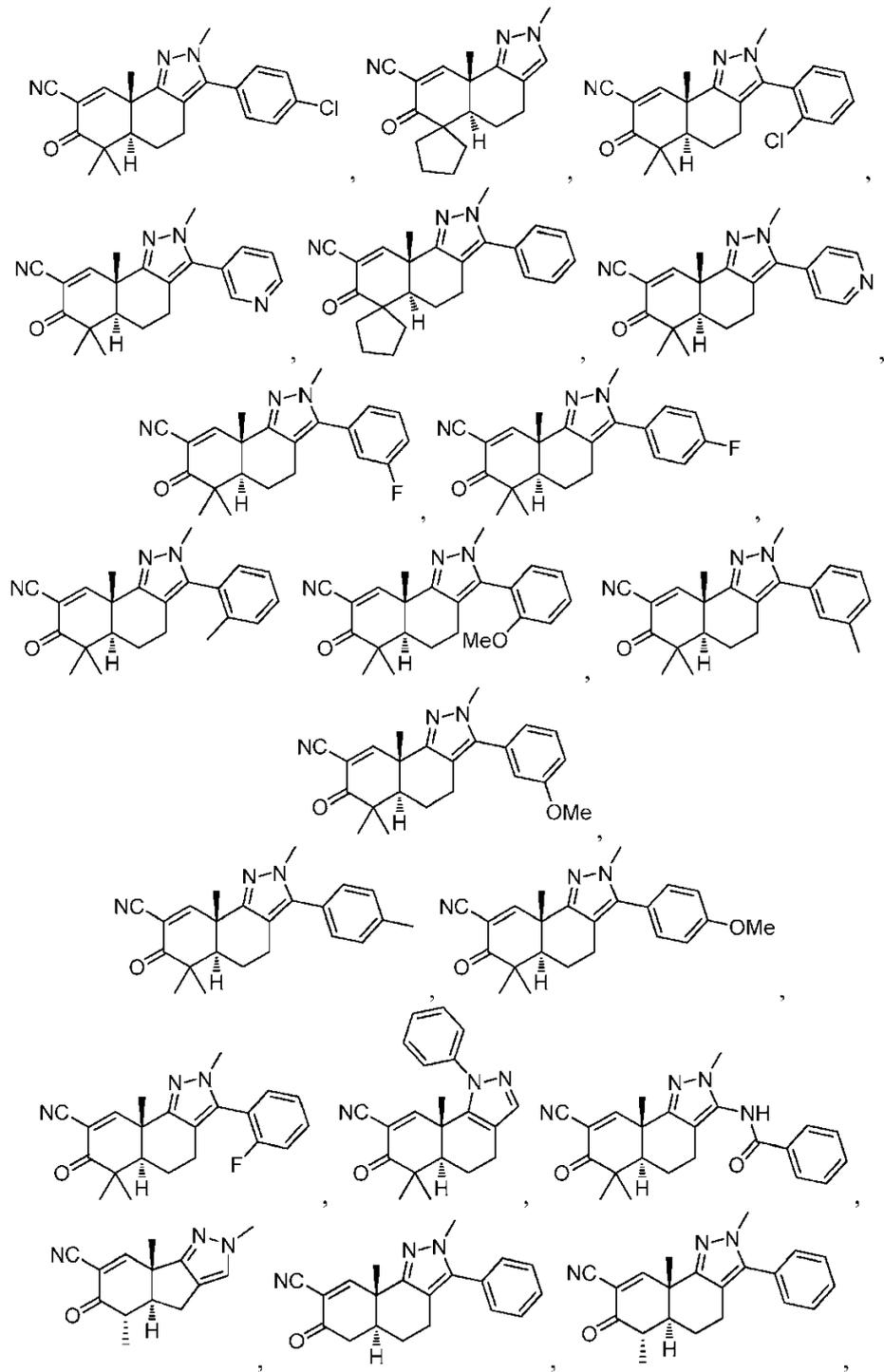
- 25 R<sub>4</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

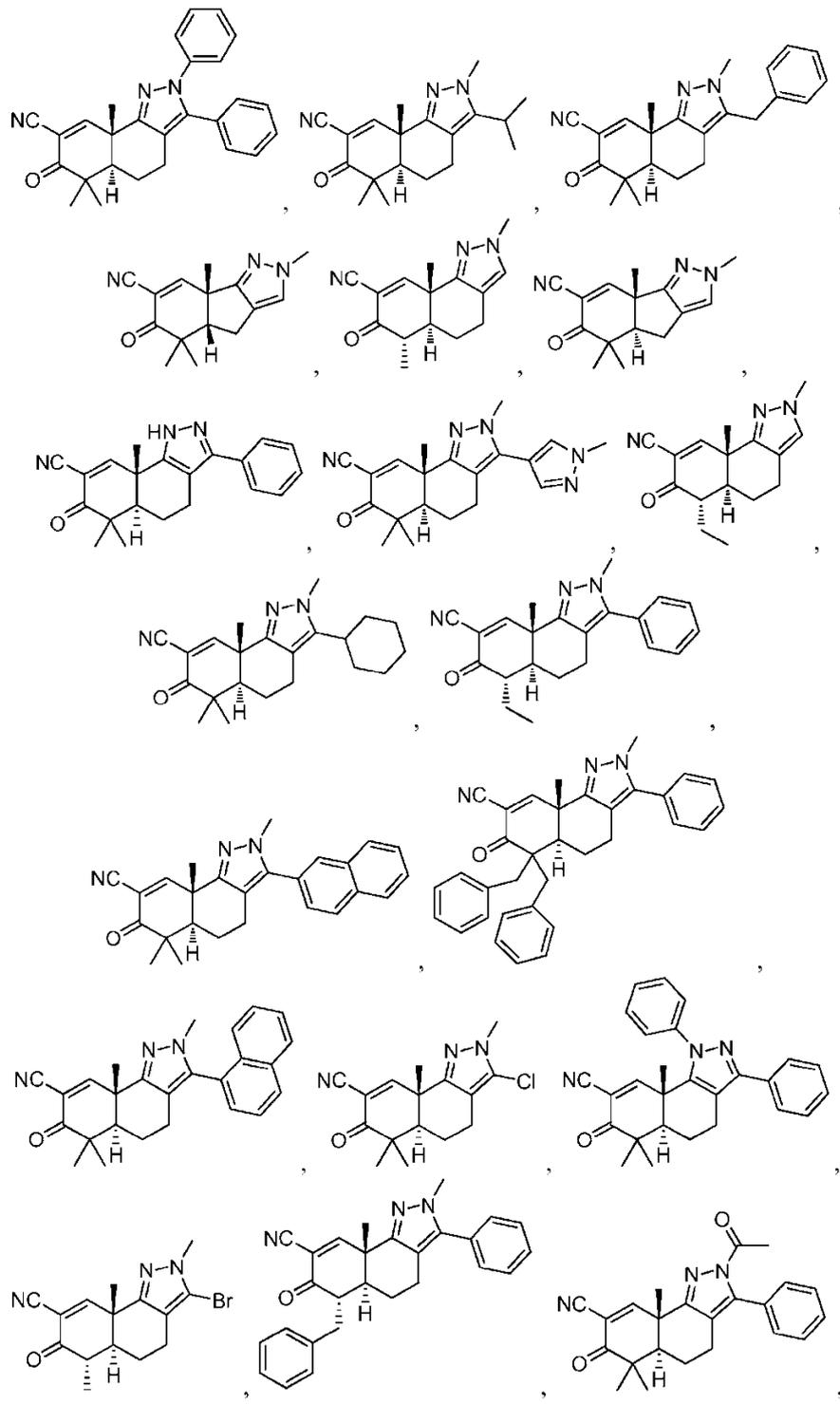
- 30 R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

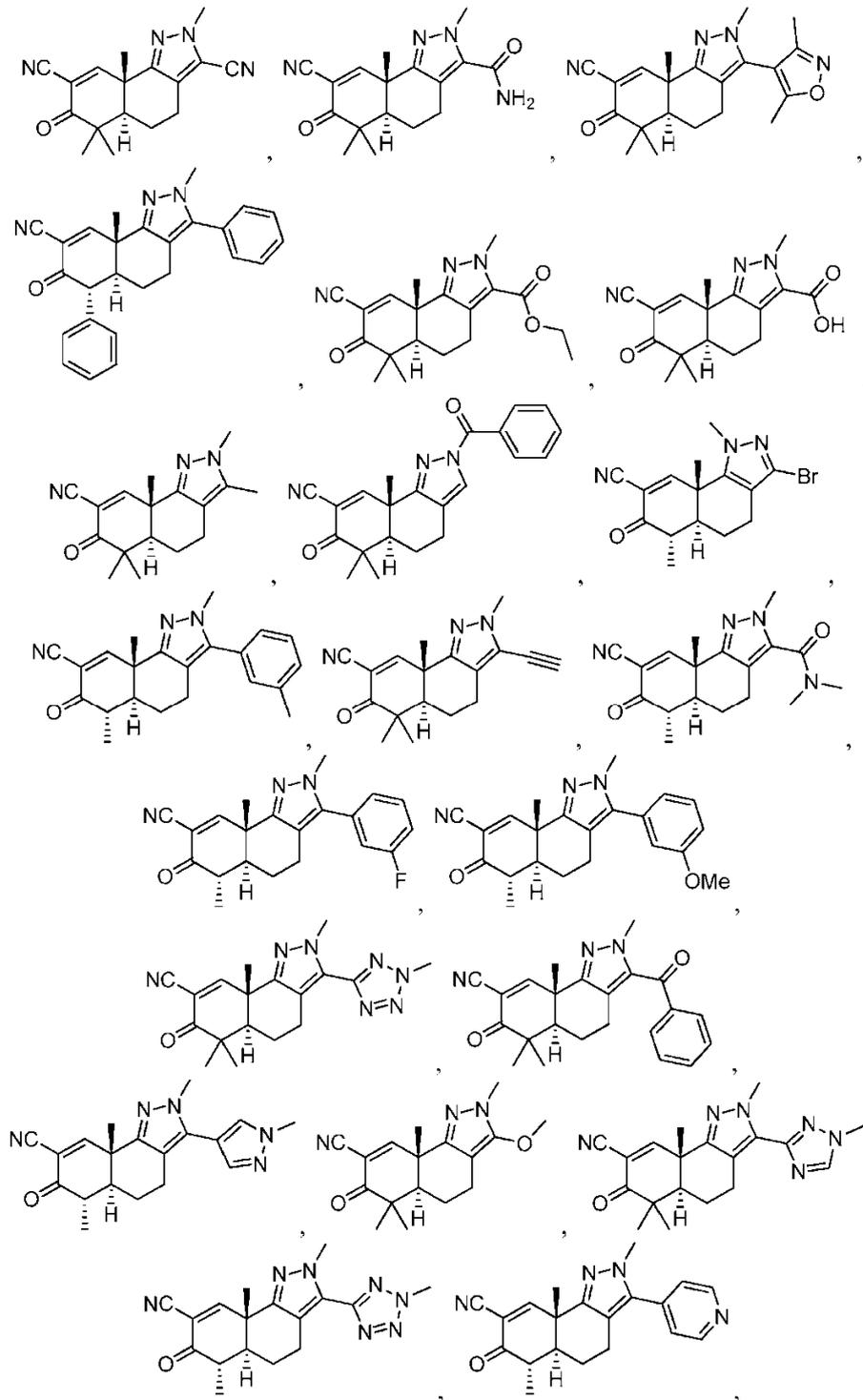
o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

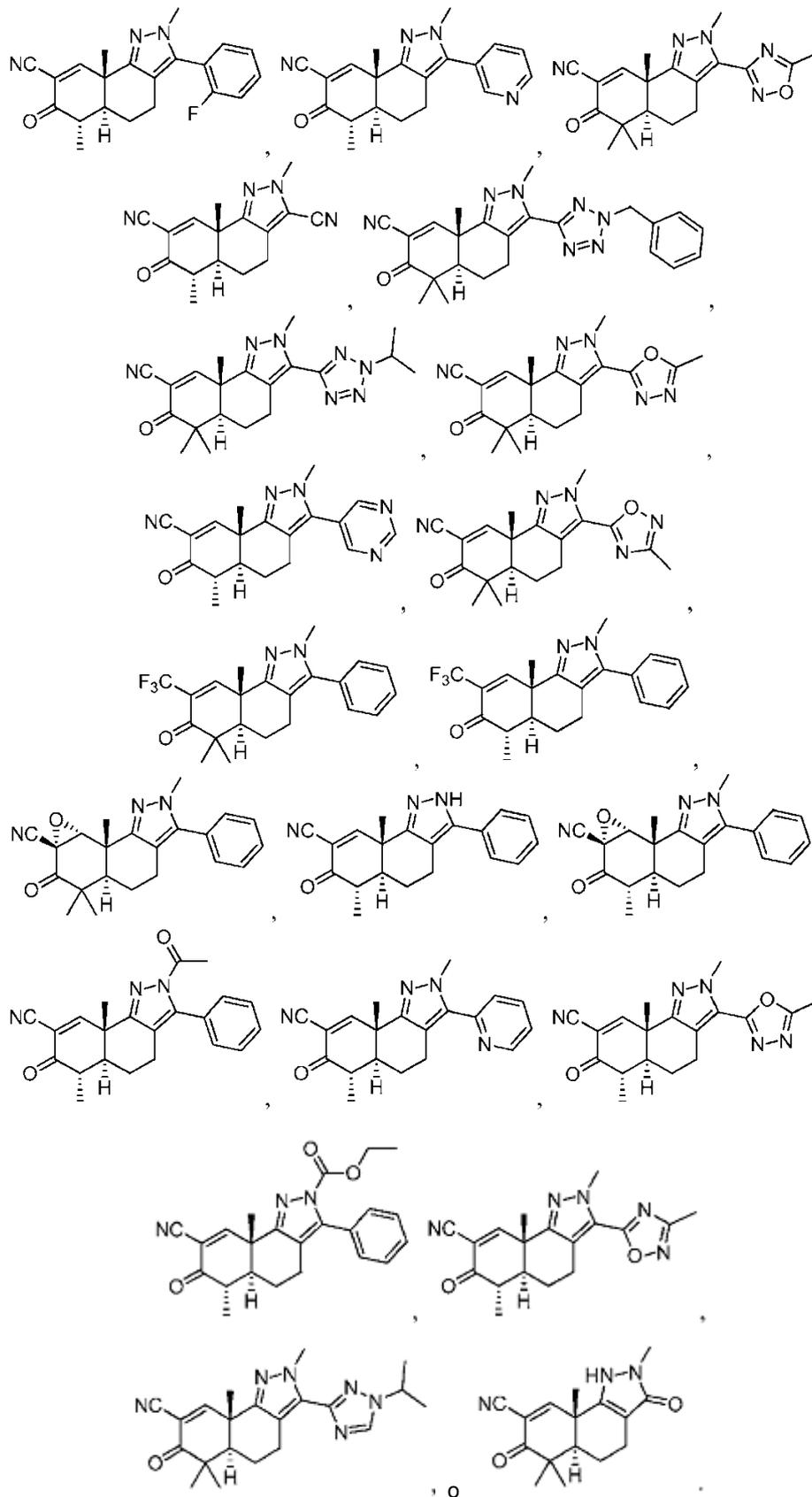
- En algunas realizaciones, los átomos marcados 1 y 2 están conectados por un doble enlace. En algunas realizaciones, los átomos marcados 1 y 2 están conectados por un doble enlace epoxidado. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, X es -CN. En algunas realizaciones, X es -CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, X es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub> o alquilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es metilo. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno metilo. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es etilo. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es etilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y son 1,4-butanodiilo. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es fenilo. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es fenilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es aralquilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es bencilo. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es bencilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno bencilo.
- En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> está ausente. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo<sub>(C≤4)</sub> o alquilo<sub>(C≤4)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo<sub>(C≤4)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es metilo. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub> o arilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es fenilo.
- En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es oxo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo<sub>(C≤6)</sub> o alquilo<sub>(C≤6)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo<sub>(C≤6)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es metilo, isopropilo, *t*-butilo, o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es haloalquilo<sub>(C≤6)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es trifluorometilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alcoxi<sub>(C≤6)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es metoxi o etoxi. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub> o arilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es fenilo, clorofenilo, metilfenilo, o metoxifenilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es piridinilo o pirimidinilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es acilo<sub>(C≤6)</sub> o acilo<sub>(C≤6)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es etoxicarbonilo.
- En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> está ausente. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo<sub>(C≤6)</sub> o alquilo<sub>(C≤6)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo<sub>(C≤6)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es metilo, ciclohexilo, o *t*-butilo. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo<sub>(C≤4)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es 2-hidroxietilo o 2,2,2-trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub> o arilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es fenilo. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es acilo<sub>(C≤8)</sub> o acilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, o fenilcarbonilo.
- En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es ciano. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es halo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es cloro o bromo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es alquilo<sub>(C≤6)</sub> o alquilo<sub>(C≤6)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es alquilo<sub>(C≤6)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es metilo, isopropilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es arilo<sub>(C≤10)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es fenilo, metilfenilo o naftilo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es clorofenilo, fluorofenilo o metoxifenilo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es piridinilo, pirimidinilo, metilpirazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltriazolilo, o metiltetrazolilo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es aralquilo<sub>(C≤12)</sub> o aralquilo<sub>(C≤12)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es bencilo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es amido<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es fenilcarbonilamino. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es alquinilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es etinilo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es acilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es alcoxi<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es metoxi. En algunas realizaciones, el átomo de carbono 10 tiene configuración R. En algunas realizaciones, el átomo de carbono 10 tiene configuración S. En algunas realizaciones, el átomo de carbono 5 tiene configuración R. En algunas realizaciones, el átomo de carbono 5 tiene configuración S.
- En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es halo. En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es bromo. En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es fenilo.
- En algunas realizaciones, los compuestos se definen adicionalmente como:



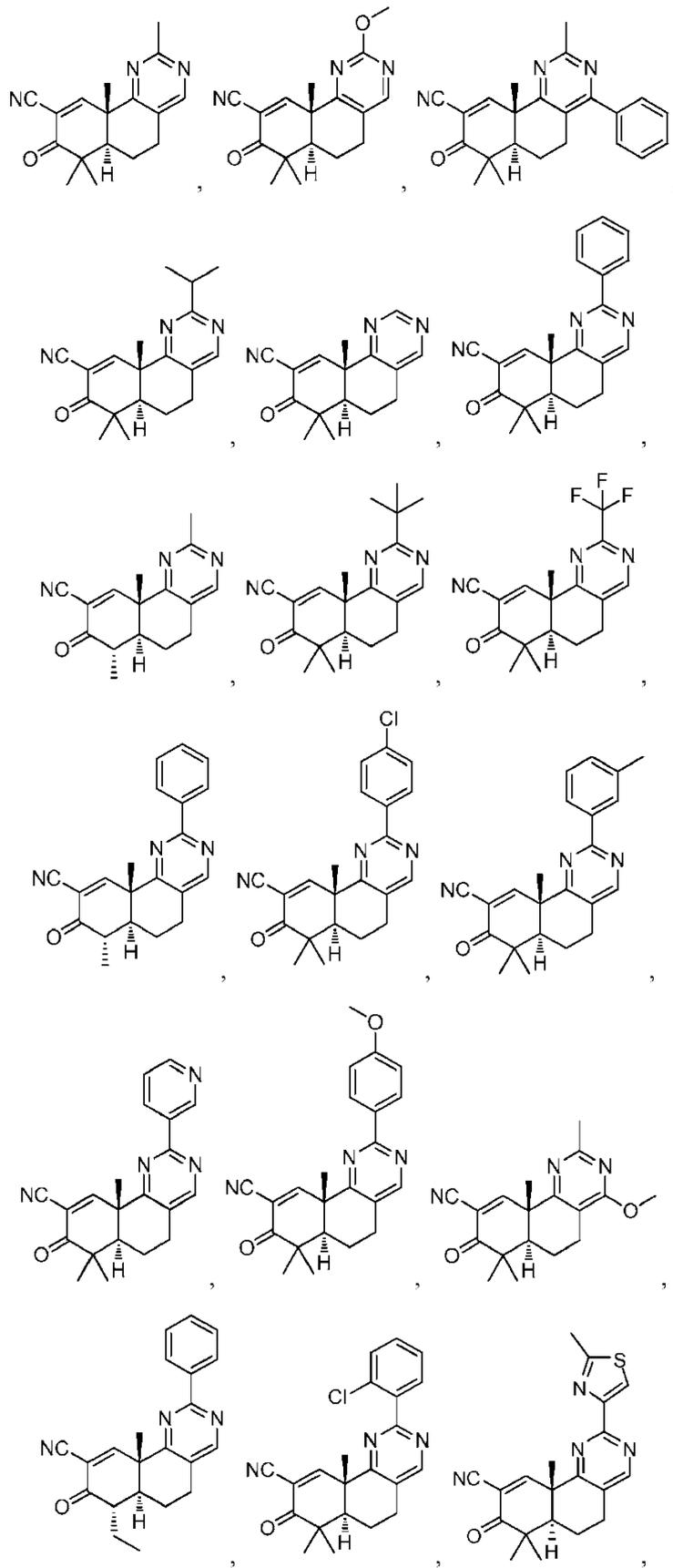


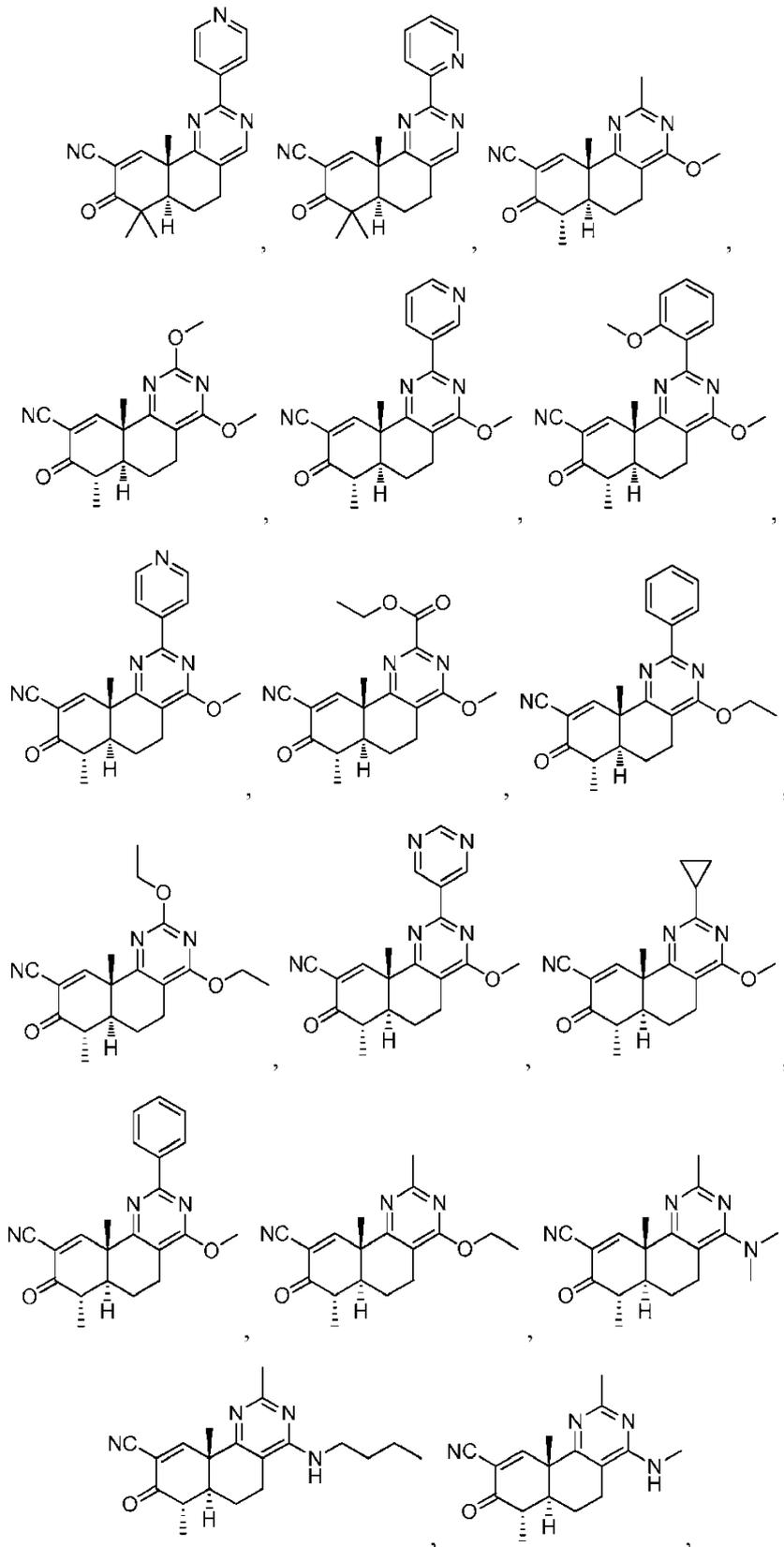


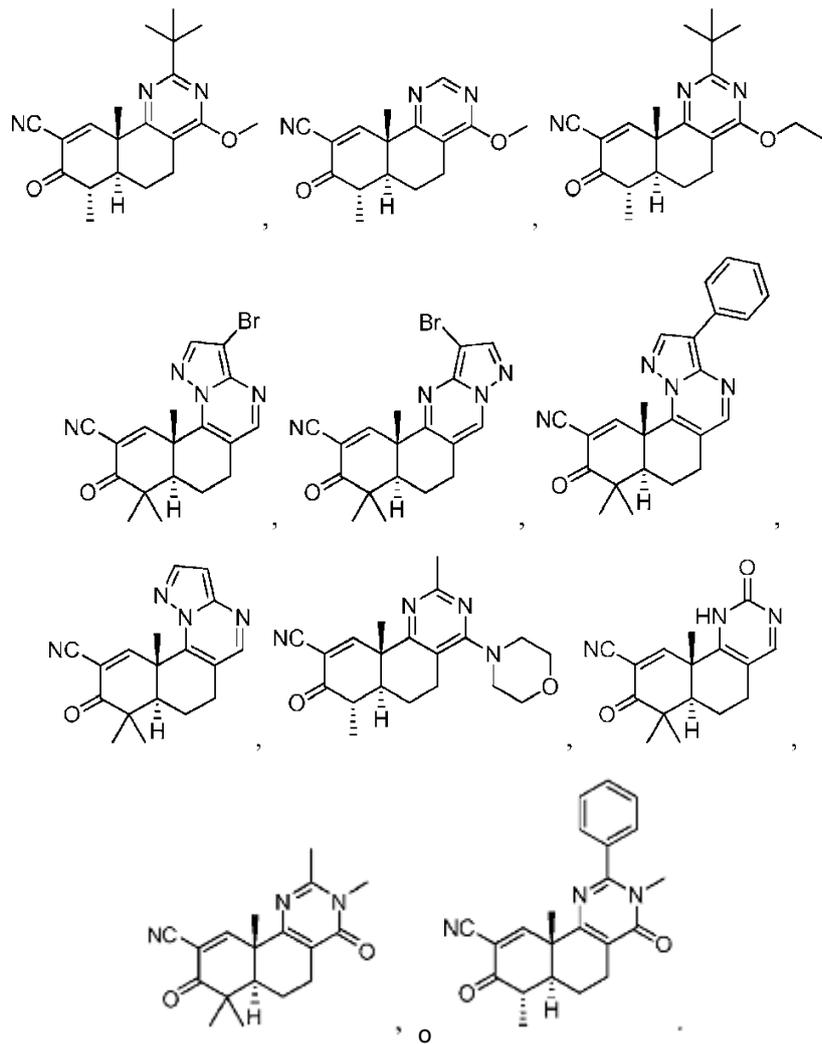




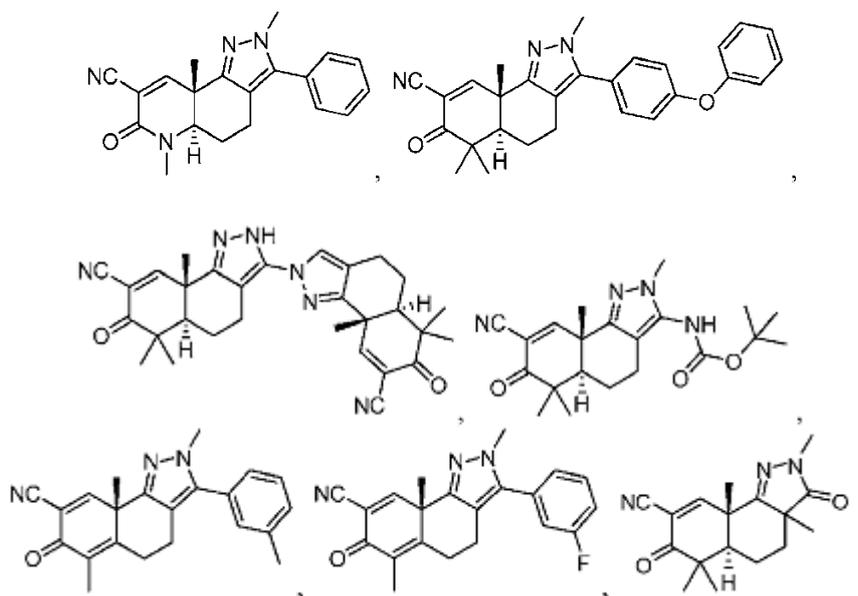
En algunas realizaciones, los compuestos se definen adicionalmente como:

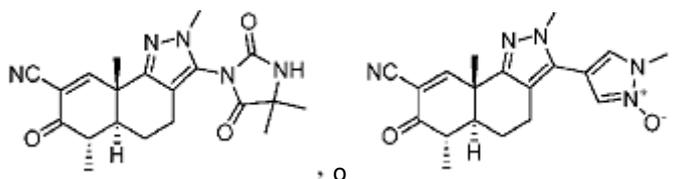




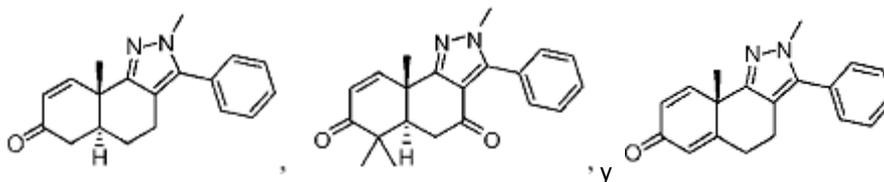


En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de las fórmulas:





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



5 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto según cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria y un excipiente. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se definen además como:

- a) el compuesto según cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria;
- b) un isómero óptico del compuesto, en donde el isómero óptico es el enantiómero del compuesto; y
- c) un excipiente.

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

15 **Descripción de realizaciones ilustrativas**

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

**I. Definiciones**

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

En el contexto de fórmulas químicas, el símbolo “-” significa un enlace simple, “=” significa un enlace doble; y “≡” significa un enlace triple. Un “enlace doble epoxidado” representa el grupo:

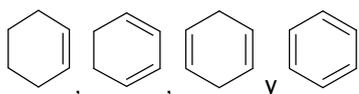


30 El símbolo “----” representa un enlace opcional, que si está presente es simple o doble. El símbolo “-----” representa un enlace simple o un enlace doble. De este modo, por ejemplo, la estructura



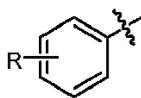
incluye las estructuras



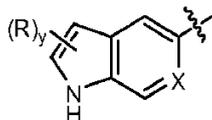


Como entenderán los expertos en la técnica, ninguno de los átomos de tal anillo forma parte de más de un doble enlace. El símbolo “”, cuando se dibuja perpendicularmente sobre un enlace, indica un punto de unión del grupo. Debe notarse que el punto de unión típicamente sólo se identifica de esta manera para los grupos más grandes con el fin de ayudar al lector a identificar de forma rápida e inequívoca el punto de unión. El símbolo “” significa un enlace simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está “fuera del plano del papel”. El símbolo “” significa un enlace simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está “dentro del plano del papel”. El símbolo “” significa un enlace simple donde la conformación (por ejemplo, *R* o *S*) o la geometría no está definida (por ejemplo, *E* o *Z*).

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



- 15 entonces R puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluyendo un hidrógeno representado, implícito o definido expresamente, en la medida en que se forme una estructura estable. Cuando un grupo “R” se representa como un “grupo flotante” en un sistema de anillos fusionados, como por ejemplo en la fórmula:



- 20 entonces R puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos fusionados salvo que se especifique otra cosa. Los hidrógenos reemplazables incluyen los hidrógenos representados (por ejemplo, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), los hidrógenos implícitos (por ejemplo, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero que se entiende que está presente), los hidrógenos definidos expresamente, y los hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (por ejemplo, un hidrógeno unido al grupo X, cuando X es igual a  $-\text{CH}-$ ), en la medida en que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, R se puede encontrar en el anillo de 5 miembros o en el anillo de 6 miembros del sistema de anillos fusionados. En la fórmula anterior, la letra subíndice “y” inmediatamente después del grupo “R”, entre paréntesis, representa una variable numérica. Salvo que se especifique otra cosa, esta variable puede ser 0, 1, 2, o cualquier número entero superior a 2, sólo limitada por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables del anillo o sistema de anillos.

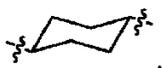
- 30 Para los grupos y clases que siguen, los subíndices entre paréntesis puestos inmediatamente después definen además el grupo/clase de la siguiente manera: “(C<sub>n</sub>)” define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. “(C<sub>≤n</sub>)” define el número máximo (n) de átomos de carbono que puede haber en el grupo/clase, siendo el número mínimo tan pequeño como sea posible para el grupo en cuestión, por ejemplo, se comprende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo “alqueno<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>” o la clase “alqueno<sub>(C<sub>≤8</sub>)</sub>” es dos. Por ejemplo, “alcoxi<sub>(C<sub>≤10</sub>)</sub>” designa aquellos grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier intervalo que pueda derivarse de los mismos (por ejemplo, 3 a 10 átomos de carbono)). (C<sub>n</sub>-n’) define tanto el número mínimo (n) como el número máximo (n’) de átomos de carbono en el grupo. De manera similar, “alquilo<sub>(C<sub>2-10</sub>)</sub>” designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier intervalo que pueda derivarse de los mismos (por ejemplo, 3 a 10 átomos de carbono)).

- 45 El término “saturado” como se utiliza en la presente memoria significa que el compuesto o grupo modificado con el mismo no tiene dobles enlaces carbono-carbono ni triples enlaces carbono-carbono, excepto como se describe más adelante. El término no excluye los enlaces múltiples carbono-heteroátomo, por ejemplo, un enlace doble carbono-oxígeno o un enlace doble carbono-nitrógeno. Además, no excluye un enlace doble carbono-carbono que pueda producirse como parte de una tautomería ceto-enol o una tautomería imina/enamina.

El término “alifático” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” significa que el compuesto/grupo modificado de esta manera es un compuesto o grupo hidrocarbonado acíclico o cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden unirse entre sí en cadenas lineales, cadenas

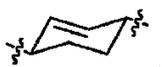
ramificadas, o anillos no aromáticos (alíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden ser saturados, es decir estar unidos por enlaces simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces dobles (alquenos/alqueniilo) o con uno o más enlaces triples (alquinos/alquiniilo). Cuando el término “alifático” se usa sin el modificador “sustituido” sólo están presentes átomos de carbono y de hidrógeno. Cuando el término se usa con el modificador “sustituido” uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

El término “alquilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Por lo tanto, tal como se utiliza en la presente memoria, cicloalquilo es un subgrupo de alquilo. Los grupos -CH<sub>3</sub> (Me), -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (Et), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (*n*-Pr), -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (*iso*-Pr), -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (ciclopropilo), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (*n*-Bu), -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (*sec*-butilo), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (*iso*-butilo), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*terc*-butilo), -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término “alcanodiilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, ningún enlace doble ni triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos -CH<sub>2</sub>- (metileno), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y



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

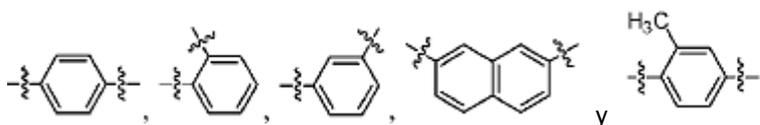
El término “alqueniilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, ningún triple enlace carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueniilo incluyen: -CH=CH<sub>2</sub> (vinilo), -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (alilo), -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, y -CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. El término “alqueniidiilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” se refiere a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, ningún triple enlace carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos -CH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, y



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

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

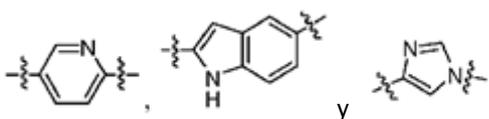
El término “heteroarilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una o más estructuras de anillos aromáticos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



Cuando estos términos se utilizan con el modificador “sustituido” uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ . Un “areno” se refiere al compuesto H-R, en donde R es arilo.

El término “aralquilo” cuando se utiliza sin el modificador “sustituido” se refiere al grupo monovalente  $-\text{alcanodiil-arilo}$ , en donde los términos alcanodiilo y arilo se utilizan cada uno de manera consistente con las definiciones que se han provisto anteriormente. Ejemplos no limitantes de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo. Cuando el término se usa con el modificador “sustituido”, uno o más átomos de hidrógeno del alcanodiilo y/o del arilo han sido reemplazados independientemente por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ . Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

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



Cuando estos términos se utilizan con el modificador “sustituido”, uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ .

El término "heterocicloalquilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno como el punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una o más estructuras de anillos no aromáticos en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heterocicloalquilo no consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se utiliza en la presente memoria, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (que permita la limitación del número de carbonos) unidos al anillo o sistema de anillos. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, y piranilo. Cuando el término "heterocicloalquilo" se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

El término "acilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -C(O)R, en donde R es un hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, como se han definido anteriormente estos términos. Los grupos -CHO, -C(O)CH<sub>3</sub> (acetilo, Ac), -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)(imidazolilo) son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Un "tioacilo" se define de una manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo -C(O)R ha sido reemplazado por un átomo de azufre, -C(S)R. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo el átomo de hidrógeno unido directamente al grupo carbonilo o tiocarbonilo) han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Los grupos -C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H (carboxilo), -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (metilcarboxilo), -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub> (carbamoilo), y -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituidos.

El término "alcoxi" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en donde R es un alquilo, como se ha definido anteriormente ese término. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo. Los términos "alquenilo", "alquinilo", "arilo", "aralcoxi", "heteroarilo", y "acilo", cuando se utilizan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -OR, en los cuales R es alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, y acilo, respectivamente. El término "alcoxiidilo" se refiere al grupo divalente -O-alcanodiil-, -O-alcanodiil-O-, o -alcanodiil-O-alcanodiil-. El término "alquilitio" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -SR, en el cual R es un alquilo, como se ha definido anteriormente ese término. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se ha definido anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo.

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

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

Como se usa en la presente memoria, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral separable que tiene la capacidad de influir en la estereoselectividad de una reacción. Los expertos en la técnica están familiarizados con tales compuestos, y muchos se encuentran comercialmente disponibles.

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

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

10 Los términos “comprender”, “tener” e “incluir” son verbos copulativos abiertos. Cualquier forma o tiempo verbal de uno o más de estos verbos, tales como “comprende”, “comprendiendo”, “tiene”, “teniendo”, “incluye” e “incluyendo”, son también abiertos. Por ejemplo, cualquier método que “comprende”, “tiene” o “incluye” una o más etapas no está limitado a tener solamente estas una o más etapas y cubre también otras etapas no listadas.

El término “eficaz”, tal como se usa ese término en la memoria descriptiva y/o en las reivindicaciones, significa adecuado para conseguir un resultado deseado, esperado, o pretendido.

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

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

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

25 Como se usa en la presente memoria, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, un mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobaya o especies transgénicas de los mismos. En ciertas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, jóvenes y niños, lactantes y fetos.

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

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

55 “Prevención” o “prevenir” incluye: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o con predisposición a la enfermedad pero que aún no ha experimentado o mostrado alguna o toda la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) retrasar el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o con predisposición a la enfermedad pero que aún no ha experimentado o mostrado alguna o toda la patología o sintomatología de la enfermedad.

“Profármaco” significa un compuesto que es convertible *in vivo* metabólicamente en un inhibidor según la presente invención. El profármaco en sí mismo puede tener o puede no tener también actividad con respecto a una proteína diana dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo puede ser administrado como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxilo. Los ésteres adecuados que se pueden convertir *in vivo* en compuestos hidroxilo incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- $\beta$ -hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluolitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos. Similarmente, un compuesto que comprende un grupo amino se puede administrar como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto amina.

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

Un “estereoisómero” o “isómero óptico” es un isómero de un compuesto dado en el cual átomos iguales están unidos a otros átomos iguales, pero donde la configuración de esos átomos en tres dimensiones difiere. “Enantiómeros” son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares uno del otro, como las manos izquierda y derecha. “Diastereoisómeros” son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, denominado también estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en una molécula que lleva grupos de tal modo que un intercambio de cualquiera de dos grupos lleva a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral es típicamente un átomo de carbono, fósforo o azufre, aunque también es posible que otros átomos sean estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, dando muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo es debido a centros estereogénicos tetrahédricos (por ejemplo, carbono tetrahédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no excederá de  $2^n$ , en donde  $n$  es el número de estereocentros tetrahédricos. Las moléculas con simetría frecuentemente tienen menos estereoisómeros que el número máximo posible. Una mezcla de enantiómeros 50:50 se denomina mezcla racémica. Alternativamente, una mezcla de enantiómeros se puede enriquecer enantioméricamente de modo que un enantiómero esté presente en una cantidad mayor que el 50 %. Generalmente, los enantiómeros y/o los diastereoisómeros se pueden resolver o separar utilizando métodos conocidos en la técnica. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se ha definido la estereoquímica, ese estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma *R*, forma *S*, o como una mezcla de las formas *R* y *S*, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas. Como se usa en la presente memoria, la frase “sustancialmente libre de estereoisómeros” significa que la composición contiene  $\leq 15\%$ , más preferiblemente  $\leq 10\%$ , aún más preferiblemente  $\leq 5\%$ , o lo más preferiblemente  $\leq 1\%$  de otro u otros estereoisómeros.

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

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

Otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria son como sigue: DMSO, dimetil sulfóxido; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; FBS, suero fetal bovino; IFN $\gamma$  o IFN- $\gamma$ , interferón- $\gamma$ ; TNF $\alpha$  o TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ , interleuquina-1 $\beta$ ; HO-1, hemooxigenasa inducible.

Las definiciones anteriores reemplazan cualquier definición contradictoria en cualquiera de las referencias que se incorporan a la presente memoria como referencia. El hecho de que ciertos términos están definidos, sin embargo, no se debe considerar como indicativo de que cualquier término que no está definido es impreciso. Al contrario, se cree que todos los términos usados describen la invención en tales términos que un experto puede apreciar el alcance y la práctica de la presente invención.

## II. Compuestos y métodos de síntesis

Los compuestos provistos por la presente descripción se muestran en el sumario de la invención anterior y en las reivindicaciones más adelante. Se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la sección de Ejemplos. Estos métodos se pueden modificar adicionalmente y optimizar utilizando los principios y técnicas de química orgánica como los aplican los expertos en la técnica. Dichos principios y técnicas se dan a conocer, por ejemplo, en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007), que se incorpora a la presente memoria a modo de referencia.

Los compuestos empleados en los métodos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno asimétricamente sustituidos, y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, se

proponen todas las formas quirales, diastereoisómeras, forma racémica, forma epimérica, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Los compuestos se pueden producir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoisómeras y diastereoisómeros individuales. En algunas realizaciones, se obtiene un único diastereoisómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración S o la configuración R, como se definen por las Recomendaciones de IUPAC 1974. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar utilizando las técnicas que se dan a conocer en la sección de Ejemplos más adelante, así como las modificaciones de las mismas.

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

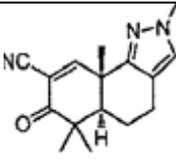
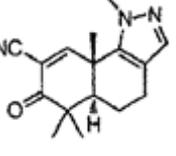
Se debe reconocer que el anión o catión particular que forma una parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, como un todo, sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), que se incorpora a modo de referencia a la presente memoria.

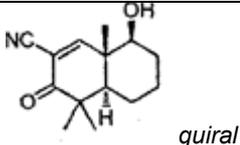
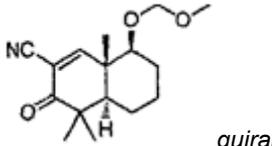
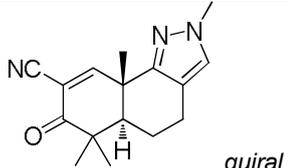
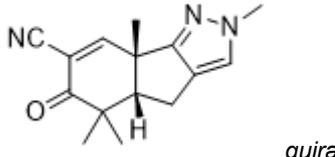
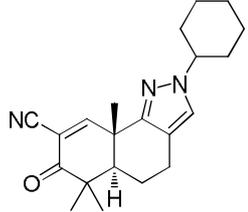
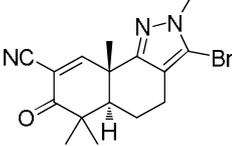
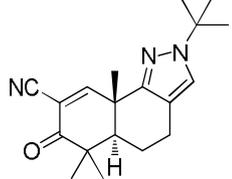
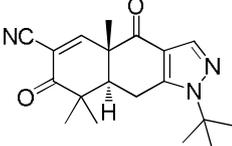
Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, tener efectos más prolongados, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente absorbidos, y/o tener un perfil farmacocinético mejor (por ejemplo, mayor biodisponibilidad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

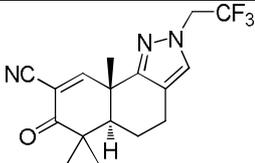
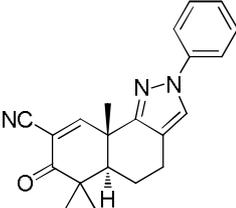
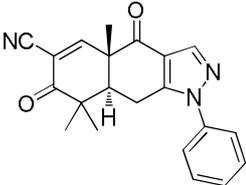
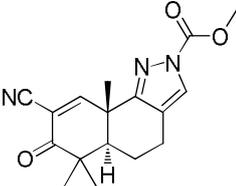
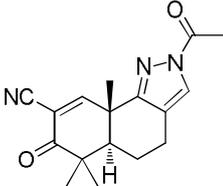
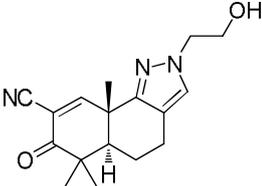
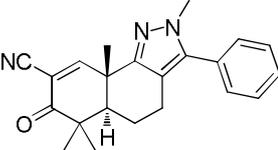
### III. Actividad biológica

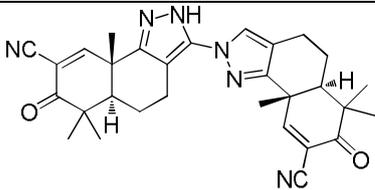
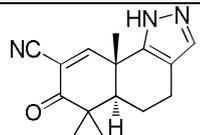
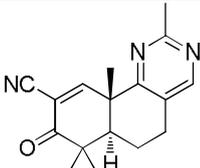
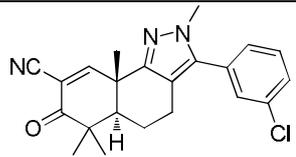
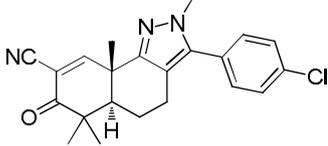
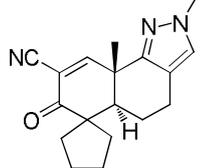
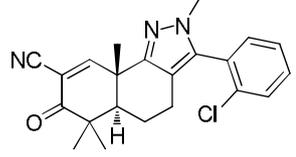
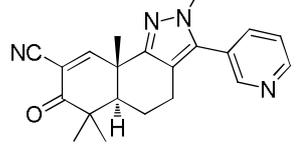
Los resultados de ensayo para la supresión de la producción de NO inducida por IFN $\gamma$  se muestran para varios de los compuestos de la presente invención en la Tabla 1 que sigue. En la columna de la derecha de esta tabla bajo el encabezado RAW264.7, se comparan los resultados con los de metil bardoxolona (RTA 402). Los resultados del ensayo de NQO1-ARE Luciferase Reporter se muestran en la última columna. Los detalles respecto a ambos ensayos se proveen en la sección de Ejemplos. Excepto para aquellas fórmulas marcadas como "quiral", cada compuesto representado en la Tabla 1 es racémico. Para los compuestos racémicos, la estructura molecular mostrada es la fórmula de uno de los dos enantiómeros. Para aquellas fórmulas marcadas como "quiral", la fórmula molecular muestra el estereoisómero predominante presente.

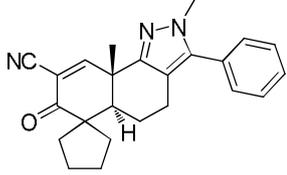
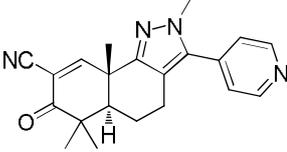
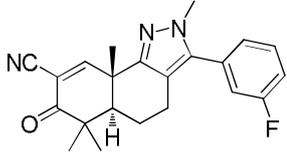
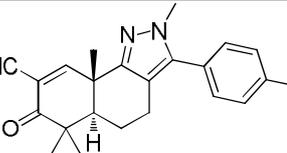
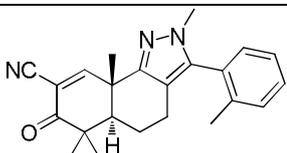
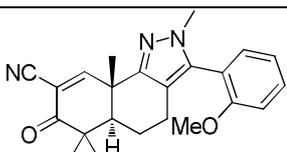
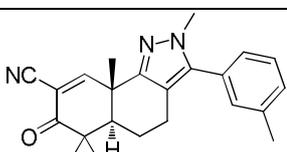
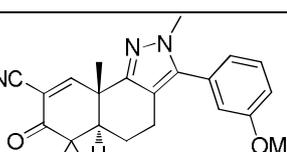
**Tabla 1. Supresión de la producción de NO inducida por IFN $\gamma$ .**

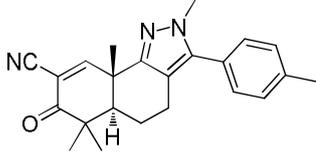
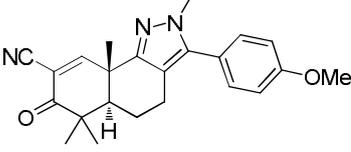
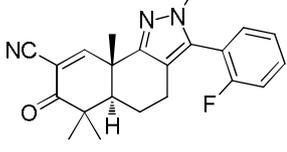
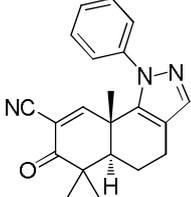
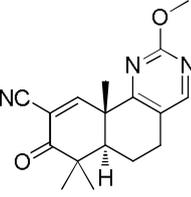
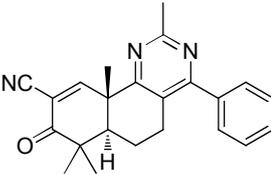
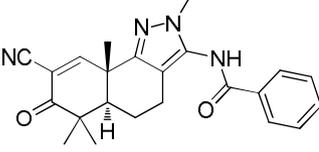
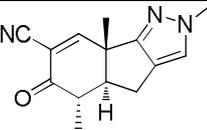
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63341	 quiral	269,34	70	--	1,7
TX63342	 quiral	269,34	180	40	

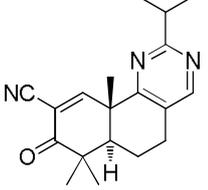
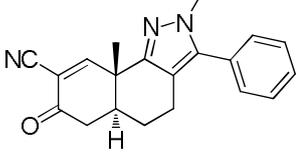
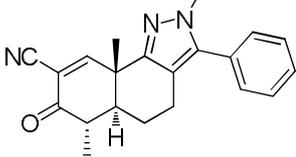
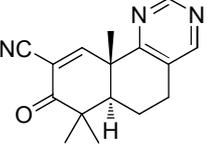
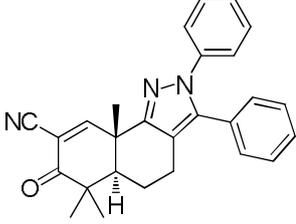
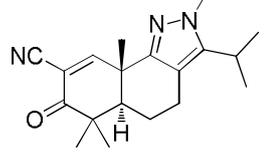
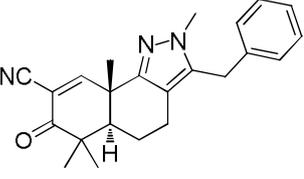
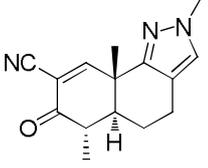
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63363 (Compuesto de referencia)	 <i>quiral</i>	233,31	>200	--	
TX63364 (Compuesto de referencia)	 <i>quiral</i>	277,36	>200	--	
TX63432	 <i>quiral</i>	269,34	166	68	
TX63436	 <i>quiral</i>	255,31	>200	--	
TX63444	 <i>quiral</i>	337,46	140	108	
TX63445	 <i>quiral</i>	348,24	37,9	23	
TX63450	 <i>quiral</i>	311,42	148	49	
TX63451 (Compuesto de referencia)	 <i>quiral</i>	325,40	137	45	

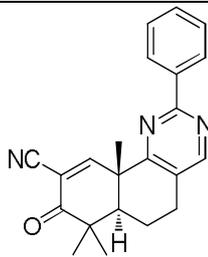
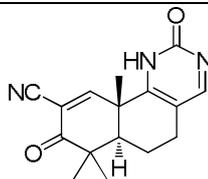
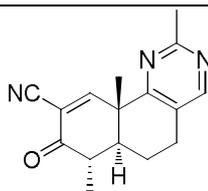
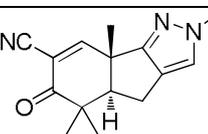
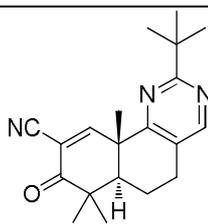
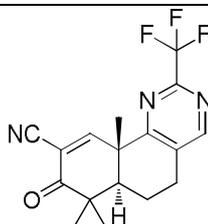
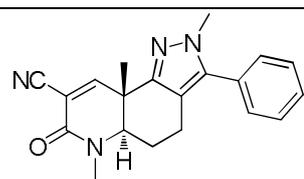
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63454		337,30	134	44	
TX63455		331,40	109	62	
TX63456 (Compuesto de referencia)		345,40	>200	--	
TX63462		313,35	147	77	
TX63463		297,35	205	108	
TX63464		299,37	>200	--	
TX63465		345,44	18,3	11	4,8

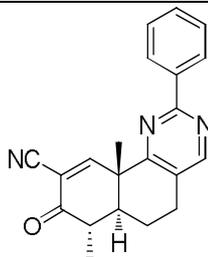
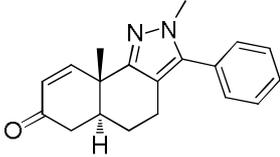
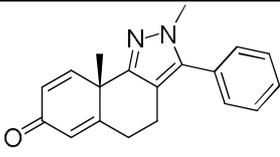
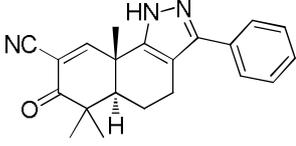
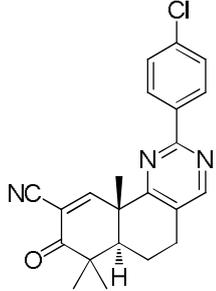
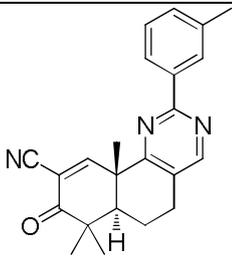
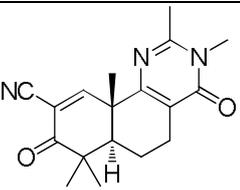
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63466		508,61	10,4	4,5	
TX63467		255,31	>200	--	
TX63468		281,35	64	33,7	2,0
TX63485		379,88	34	24,3	
TX63486		379,88	48	34,3	
TX63487		295,38	85	60,7	
TX63491		379,90	35	15,2	
TX63503		346,43	17	7,4	5,5

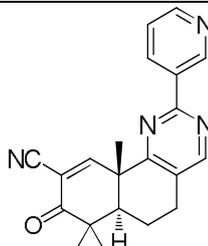
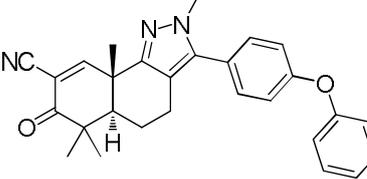
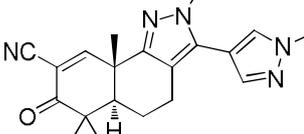
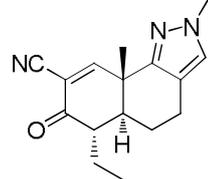
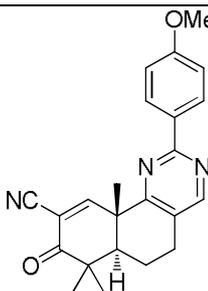
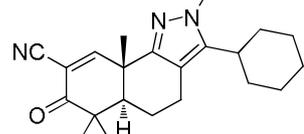
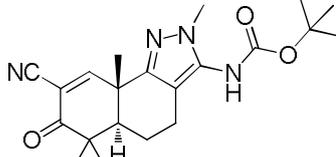
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63504		371,47	20	8,9	
TX63505		346,43	16	6,9	6,8
TX63506		363,43	25	15,6	3,2
TX63507		363,43	39	24,4	
TX63508		359,48	33	20,6	
TX63509		375,47	38	23,8	
TX63512		359,47	25	20,8	1,4
TX63513		375,47	25	20,8	2,9

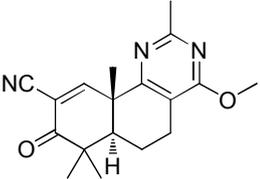
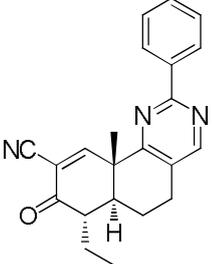
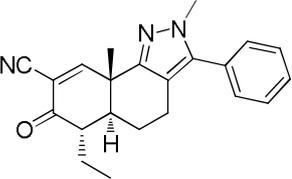
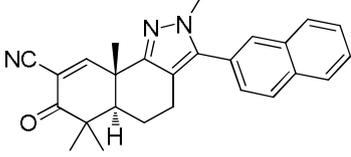
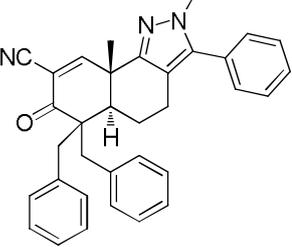
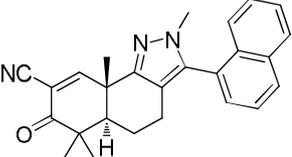
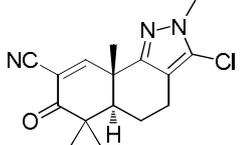
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63514		359,47	37	30,8	
TX63515		375,47	35	29,2	
TX63519		363,43	21	14	2,5
TX63524		331,41	68	48,6	
TX63528		297,36	85	56,7	
TX63529		357,45	46	30,7	
TX63531		388,47	>200	--	1,1
TX63533		241,29	>200	--	

Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63534		309,41	49	23,3	
TX63540		317,39	66,8	45,0	1,6
TX63541		331,41	6	3,7	4,4
TX63542		267,33	55	36,7	
TX63544		407,51	39	17	
TX63547		311,43	87	32	3,1
TX63550		359,47	54	20	1,8
TX63551		255,32	49	18,1	

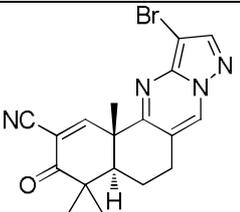
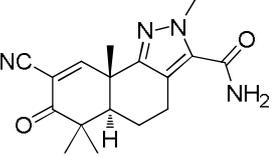
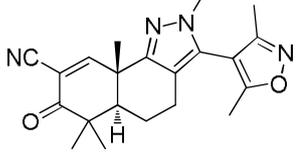
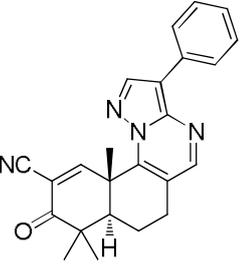
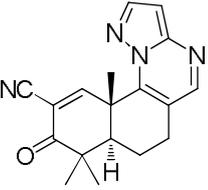
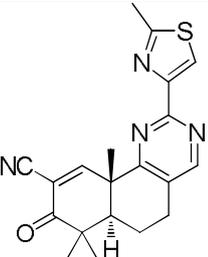
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63552		343,43	24	8,9	1,9
TX63553		283,33	>200	--	
TX63554		267,33	42	15,6	1,9
TX63559		255,31	>200	--	
TX63561		323,44	44	15,7	2,4
TX63567		335,33	43	18,9	
TX63568		332,41	>200	--	1,3

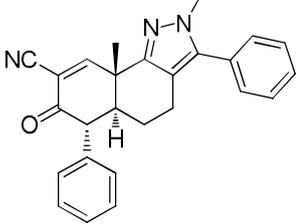
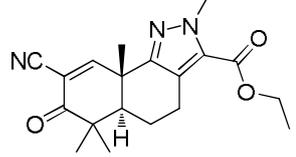
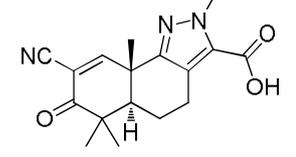
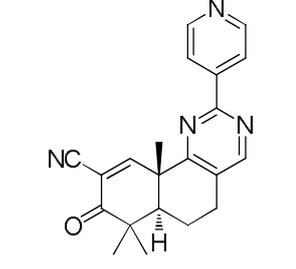
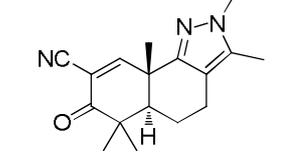
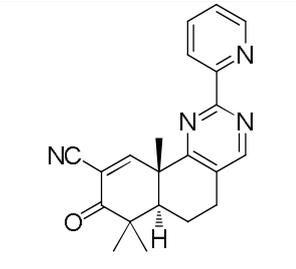
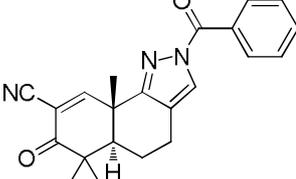
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63569		329,40	9,8	4,3	2,0
TX63570		292,38	>200	--	
TX63578		290,36	>200	--	
TX63579		331,41	22	10,8	
TX63582		377,88	33	13	
TX63583		357,46	33	13	
TX63584		311,39	>200	--	3,1

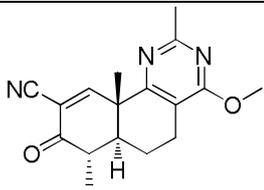
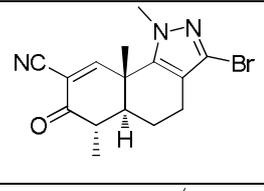
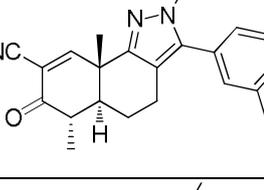
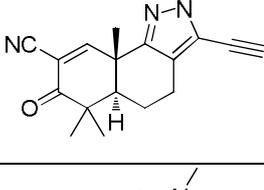
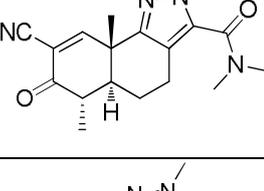
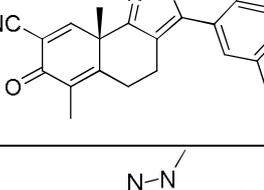
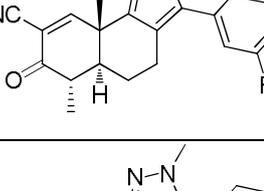
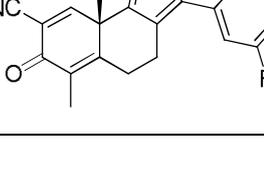
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63586		344,42	22	11	2,9
TX63587		437,53	40	20	
TX63588		349,43	33	17	5,2
TX63589		269,35	44	22	
TX63590		373,46	31	12,5	
TX63591		351,49	74	37	
TX63594		384,47	>200	--	

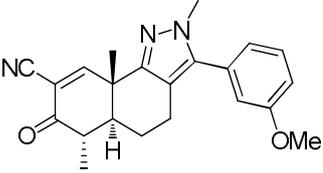
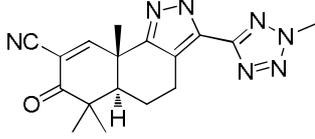
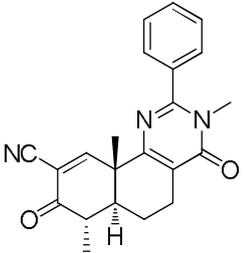
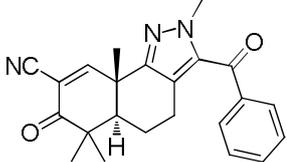
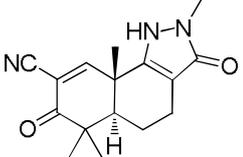
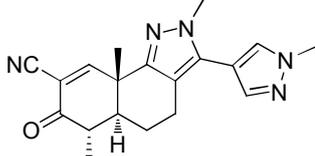
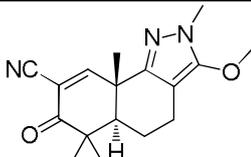
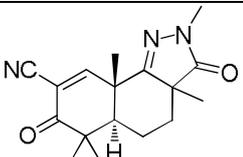
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63595		311,39	20	8,0	
TX63598		343,43	12	4,8	1,9
TX63599		345,45	14	5,8	3,2
TX63600		395,50	59	25	
TX63601		497,63	150	63	
TX63603		395,50	61	25	
TX63604		303,79	49	20	3,4

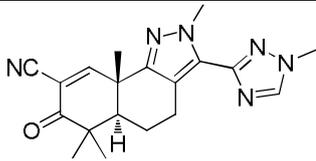
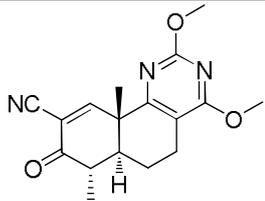
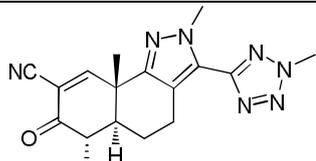
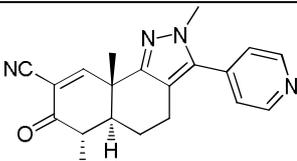
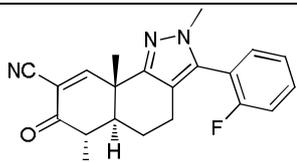
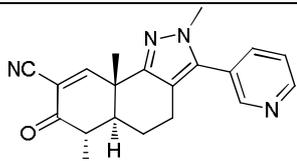
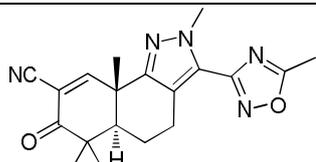
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63605		407,51	37	14,8	2,8
TX63606		334,22	11	4,6	
TX63607		407,51	>200	--	1,0
TX63611		373,45	22	11	
TX63612		377,88	43	22	
TX63613		294,35	101	50	
TX63615		385,26	52	18	

Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63617		385,26	33	11	
TX63619		312,37	>200	--	
TX63625		364,44	77	59	
TX63626		382,46	38	29	
TX63627		306,36	38	29	
TX63628		364,47	62	44	

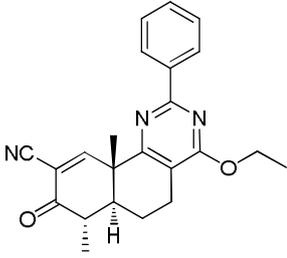
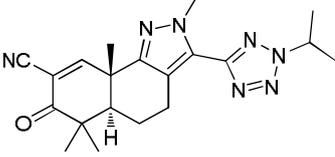
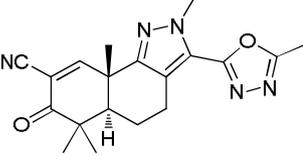
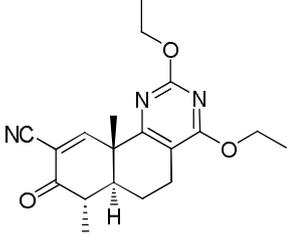
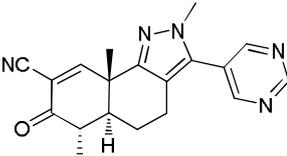
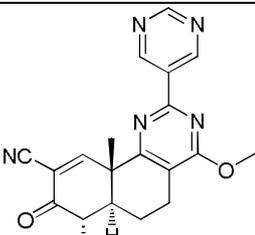
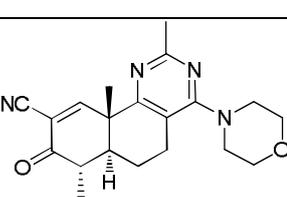
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63629		393,48	137	98	
TX63630		341,40	38	27	
TX63631		313,35	>200	--	
TX63636		344,42	27	14	
TX63637		283,37	45	35	
TX63641		344,42	43	23	
TX63642		359,42	147	77	

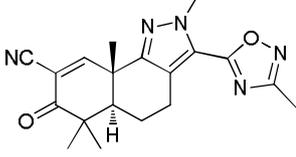
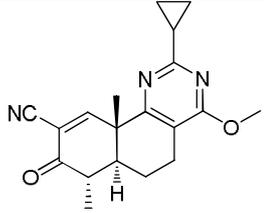
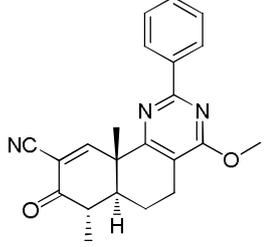
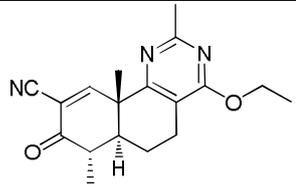
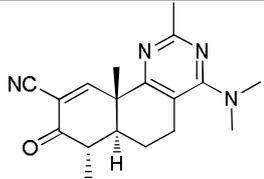
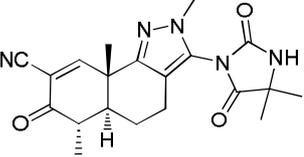
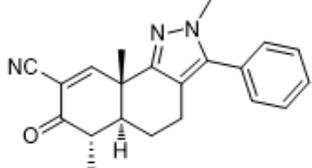
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63646		297,35	8,5	5,0	
TX63649		334,21	21	16	
TX63650		345,44	6,1	4,7	
TX63651		293,36	23	18	
TX63655		326,39	>200	--	
TX63656		343,42	>200	--	
TX63659		349,41	8,1	6,2	
TX63663		347,39	108	63,5	

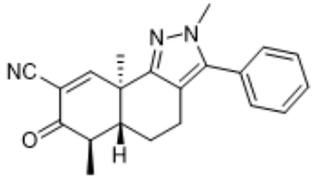
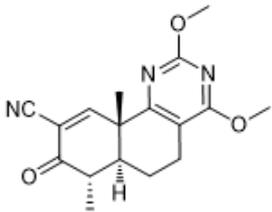
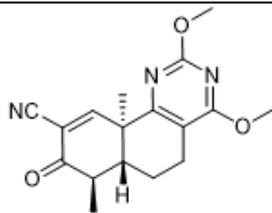
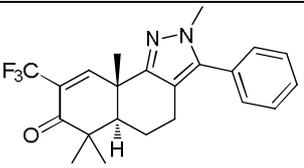
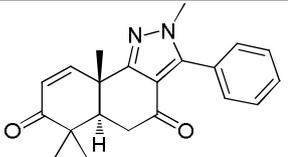
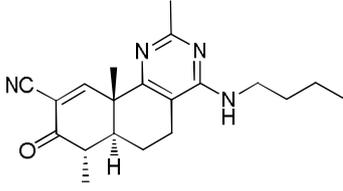
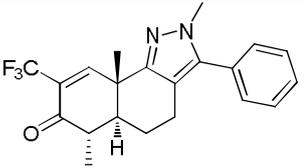
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63664		361,44	8	4,0	
TX63665		351,41	14	7,0	
TX63666		359,42	25	12,5	
TX63667		373,45	155	91	
TX63676		285,34	>200	--	
TX63690		335,41	11	6,5	
TX93691		299,37	62	36,5	
TX63692		299,37	>200	--	

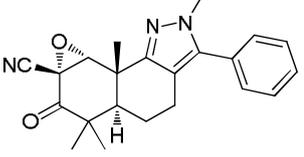
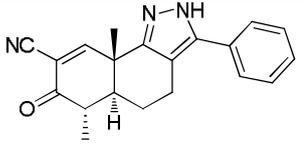
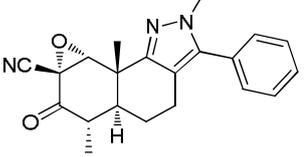
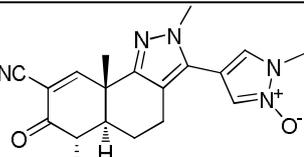
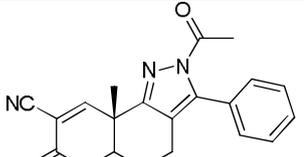
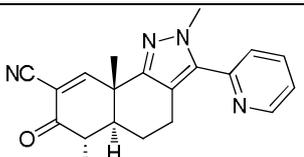
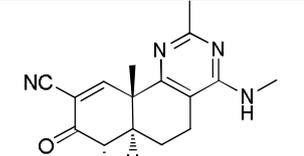
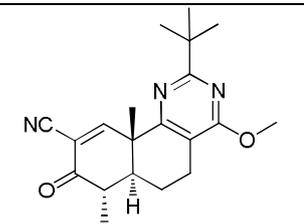
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63714		350,42	>200	--	
TX63718		313,35	6	4,3	
TX63719		337,38	5,9	3,9	
TX63720		332,40	4,9	3,1	
TX63721		349,40	7,8	4,9	
TX63722		332,40	8,3	5,2	
TX63723		351,40	35	23,3	

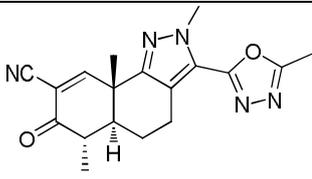
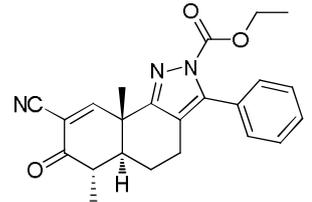
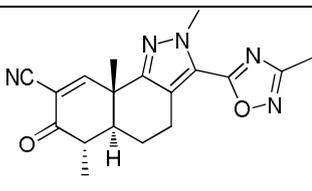
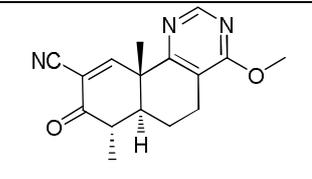
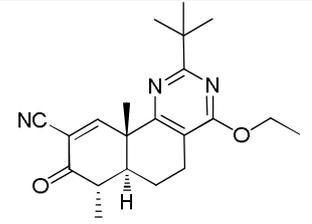
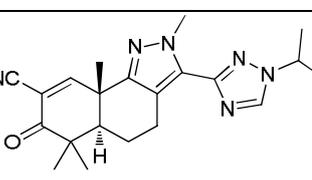
Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63724		360,41	3,1	2,1	4,9
TX63725		280,32	24	16	
TX63727		389,45	11,5	4,6	
TX63728		360,41	6,7	2,7	
TX63729		427,50	29	11,5	
TX63730		355,39	16	6,4	

Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63731		373,45	32	12,9	
TX63734		379,46	43	37	
TX63735		351,40	15,6	13	
TX63736		341,40	9,8	5,3	
TX63748		333,39	23	16,5	
TX63757		361,40	4,3	3,4	
TX63758		352,44	55	44	

Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63760		351,40	6,2	4,8	
TX63761		323,39	8,9	7,2	
TX63769		359,42	9,4	7,6	
TX63773		311,38	6	4,9	
TX63774		310,40	26,7	21,5	
TX63776		381,43	>200	--	
TX63791	 <i>quiral</i>	331,41	2,3	1,4	

Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63792	 <i>quiral</i>	331,41	147	95	
TX63793	 <i>quiral</i>	313,35	2,5	2,0	
TX63794	 <i>quiral</i>	313,35	88,5	69	
TX63803		388,43	50	43	
TX63804		334,41	>200	--	
TX63827		338,45	59	47	
TX63829		374,40	22	18	

Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63834		361,44	105	83	
TX63836		317,39	6,1	4,8	
TX63848		347,41	9,5	5,7	
TX63849		351,41	>200	--	
TX63850		359,42	8,9	5,3	
TX63851		332,40	5,1	3,0	
TX63852		296,37	30	18	
TX63853		339,44	31	18,6	

Compuesto N°	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			IC <sub>50</sub> de NO (nM)	IC <sub>50</sub> de NO relativo	Nivel de inducción a 62,5 nM
TX63857		337,38	6,3	5,1	
TX63871		389,45	7,5	4,5	
TX63872		337,38	4,6	2,8	
TX63874		283,33	5,5	4,8	
TX63900		353,47	40	26	
TX63905		378,47	129	85	

#### IV. Enfermedades asociadas con inflamación y/o estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que proporciona resistencia a los organismos infecciosos o parásitos y la reparación del tejido dañado. La inflamación comúnmente se caracteriza por vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchamiento, y dolor, el reclutamiento de leucocitos al sitio de infección o lesión, producción de citocinas inflamatorias tales como TNF- $\alpha$  e IL-1, y producción de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno tales como peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En las etapas más tardías de inflamación, pueden aparecer la remodelación del tejido, angiogénesis, y formación de cicatrices (fibrosis) como parte del proceso de curación de la herida. En circunstancias normales, la respuesta inflamatoria es regulada y temporal y se resuelve de un modo orquestado una vez que la infección o lesión ha sido tratada adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda puede llegar a ser excesiva y potencialmente mortal si los mecanismos reguladores fallan. Alternativamente, la inflamación se puede convertir en crónica y causar daños acumulativos al tejido o complicaciones sistémicas. En

base al menos a los indicios presentados anteriormente, los compuestos de esta invención se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de la inflamación o de enfermedades asociadas con la inflamación.

Muchas enfermedades humanas graves e intratables implican la desregulación de procesos inflamatorios, incluidas enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que tradicionalmente no han sido consideradas como afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación del tumor, progresión, metástasis, y resistencia a la terapia. La aterosclerosis, considerada desde hace mucho tiempo como un trastorno del metabolismo de lípidos, se entiende ahora que es principalmente una afección inflamatoria, con los macrófagos activados desempeñando un papel importante en la formación y ruptura eventual de placas ateroscleróticas. También se ha demostrado que la activación de rutas de señalización inflamatorias tiene un papel en el desarrollo de resistencia a la insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, y peroxinitrito es una característica distintiva de las afecciones inflamatorias. Se ha informado de síntomas de producción desregulada de peroxinitrito en una amplia variedad de enfermedades (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

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

Muchos otros trastornos implican estrés oxidativo e inflamación en los tejidos afectados, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias de la piel; mucositis relacionada con radioterapia y quimioterapia; enfermedades oculares tales como uveítis, glaucoma, degeneración macular, y diferentes formas de retinopatía; fallo y rechazo de trasplantes; lesión por isquemia y reperfusión; dolor crónico; afecciones degenerativas de los huesos y de las articulaciones que incluyen osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos de convulsiones; y afecciones neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno por estrés post-traumático, trastornos de déficit de atención, trastornos del espectro autista, y trastornos alimenticios tales como la anorexia nerviosa. La desregulación de las rutas de señalización inflamatoria se cree que es un factor principal en la patología de enfermedades de desgaste muscular que incluyen distrofia muscular y diferentes formas de caquexia.

Una variedad de trastornos agudos potencialmente mortales incluyen también la desregulación de la señalización inflamatoria, que incluye insuficiencia orgánica aguda que implica el páncreas, riñones, hígado, o pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, ictus, shock séptico, traumatismos, quemaduras severas, y anafilaxis.

Muchas complicaciones de las enfermedades infecciosas implican también la desregulación de las respuestas inflamatorias. A pesar de que una respuesta inflamatoria puede matar a los patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser bastante destructiva y en algunos casos puede ser una fuente primaria de daño en los tejidos infectados. Más aun, una respuesta inflamatoria excesiva puede llevar también a complicaciones sistémicas debido a una sobreproducción de citocinas inflamatorias tales como TNF- $\alpha$  e IL-1. Esto se cree que es un factor en la mortalidad que aparece en la gripe severa, en el síndrome respiratorio agudo severo, y en la septicemia.

La expresión aberrante o excesiva ya sea de iNOS o de ciclooxigenasa-2 (COX-2) ha sido implicada en la patogénesis de muchos procesos patológicos. Por ejemplo, es claro que el NO es un potente mutágeno (Tamir and Tannebaum, 1996), y que el óxido nítrico también puede activar la COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Más aun, hay un marcado incremento de iNOS en los tumores de colon de rata inducidos por el carcinógeno azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997). Se ha demostrado que una serie de análogos triterpenoides sintéticos de ácido oleanólico son inhibidores potentes de los procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción mediante IFN- $\gamma$  de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002). En un aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos inducida por la exposición a interferón  $\gamma$ . Ellos se caracterizan además por su capacidad para inducir la expresión de proteínas antioxidantes tales como NQO1 y reducir la expresión de proteínas proinflamatorias tales como la COX-2 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y trastornos que implican el estrés oxidativo y la desregulación de los procesos inflamatorios incluyendo el cáncer, las complicaciones de la exposición del cuerpo, localizada o total, a radiación ionizante, la mucositis que resulta de la radioterapia o quimioterapia, las enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica

incluyendo insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de diabetes, alergias severas, rechazo a trasplantes, enfermedad del injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del ojo y la retina, dolor agudo y crónico, enfermedades óseas degenerativas incluyendo osteoartritis y osteoporosis, enfermedades inflamatorias del intestino, dermatitis y otras enfermedades de la piel, septicemia, quemaduras, trastornos epilépticos, y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin estar limitados por la teoría, se cree que la activación de la ruta Keap1/Nrf2/ARE antioxidante/antiinflamatoria está implicada tanto en las propiedades antiinflamatorias como en las propiedades anticarcinógenas de los compuestos descritos en la presente memoria.

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

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

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

También es evidente la conexión del estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y la patología de otros muchos trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos tales como psicosis, depresión mayor, y trastorno bipolar; trastornos convulsivos tales como epilepsia; síndromes de dolor y sensoriales tales como migraña, dolor neuropático o tinitus; y síndromes del comportamiento tales como trastornos por déficit de atención. Véase, por ejemplo, Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003, los cuales se incorporan todos como referencia a la presente memoria. Por ejemplo, los niveles elevados de citocinas inflamatorias, incluyendo TNF, interferón- $\gamma$ , e IL-6, se asocian con enfermedad mental mayor (Dickerson *et al.*, 2007). También se ha relacionado la activación de la microglia con enfermedad mental mayor. Por lo tanto, la regulación por disminución de las citocinas inflamatorias y la inhibición de la activación excesiva de la microglia podrían ser beneficiosas en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos de tipo autismo, y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Por consiguiente, en las patologías que implican el estrés oxidativo solo o el estrés oxidativo exacerbado por inflamación, el tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, tal como los que se han descrito anteriormente o a lo largo de esta memoria descriptiva. El tratamiento se puede administrar en forma preventiva, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (por ejemplo, trasplante de órganos o la administración de radioterapia a un paciente con cáncer), o se puede administrar en forma terapéutica en situaciones que implican estrés oxidativo establecido e inflamación.

Los compuestos descritos en la presente memoria, en general se pueden aplicar al tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como septicemia, dermatitis, enfermedad autoinmune y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar el dolor inflamatorio y/o el dolor neuropático, por ejemplo, mediante la inducción de Nrf2 y/o la inhibición de NF- $\kappa$ B.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn y psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, todas

las demás enfermedades cuyas patogénesis se cree que implican la producción excesiva de óxido nítrico o de prostaglandinas, y patologías que implican el estrés oxidativo solo o al estrés oxidativo exacerbado por inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tales como prostaglandina E. Estas moléculas promueven la vasodilatación, extravasación de plasma, dolor localizado, temperatura elevada, y otros síntomas de inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada con su producción, y en los tejidos inflamados se encuentran altos niveles de COX-2. Como consecuencia, la inhibición de COX-2 puede aliviar muchos síntomas de la inflamación y una serie de fármacos antiinflamatorios importantes (por ejemplo, ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de la COX-2. Investigaciones recientes, sin embargo, han demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPGs) (por ejemplo, 15-desoxi prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) desempeña un papel en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación (por ejemplo, Rajakariar *et al.*, 2007). La COX-2 se asocia también con la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. Como consecuencia, la inhibición de COX-2 puede interferir con la resolución total de la inflamación, promoviendo potencialmente la persistencia de células inmunitarias activadas en los tejidos y llevando a inflamación "ardiente" crónica. Este efecto puede ser responsable del aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes que utilizan inhibidores selectivos de COX-2 durante largos periodos de tiempo.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar para controlar la producción de citocinas proinflamatorias dentro de la célula mediante la activación selectiva de residuos de cisteína regulatorios (RCRs) en proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción sensibles a redox. Se ha demostrado que la activación de los RCR mediante cyPGs inicia un programa de pro-resolución en el que se induce potencialmente la actividad del antioxidante y del factor de transcripción crioprotector Nrf2 y se suprimen las actividades de los prooxidantes y los factores transcripción proinflamatorios NF- $\kappa$ B y las STATs. En algunas realizaciones, esto incrementa la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (NQO1, HO-1, SOD1,  $\gamma$ -GCS) y disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ ). En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden causar que las células que hospedan el suceso inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio mediante la promoción de la resolución de la inflamación y limitación del daño tisular excesivo al hospedante.

## V. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Véase por ejemplo la Solicitud de Patente de los EE. UU. de J. Zhang, titulada "Dispersiones sólidas amorfas de CDDO-Me para liberación retardada de composiciones de dosificación oral," presentada el 13 de febrero de 2009, que se incorpora a la presente memoria como referencia. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que sea fácilmente inyectable. La misma debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe proteger frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas apropiadas de los mismos, y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir por diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto terapéutico en la

cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados antes, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados antes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo (esto es, el compuesto terapéutico) más algún ingrediente adicional deseado a partir de una solución del mismo previamente esterilizada por filtración.

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

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. Una forma de dosis unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosis unitarias de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de preparación de compuestos tal como un compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada de un paciente.

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

Los compuestos activos se administran a una dosis terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de enfermedades en humanos, tales como los sistemas de modelos que se muestran en los ejemplos y en las figuras.

La cantidad de dosis real de un compuesto de la presente descripción o de una composición que comprende un compuesto de la presente descripción administrada a un sujeto se puede determinar mediante factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, tipo de enfermedad a tratar, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y según la vía de administración. Estos factores pueden ser determinados por un experto en la técnica. El practicante responsable de la administración típicamente determinará la concentración del ingrediente o ingredientes activos en una composición y las dosis apropiadas para el sujeto individual. La dosis puede ser ajustada por el médico individual en el caso de cualquier complicación.

Una cantidad eficaz variará típicamente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de aproximadamente 10,0 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días (dependiendo del curso del modo de administración y de los factores que se expusieron anteriormente). Otros intervalos apropiados de dosis incluyen 1 mg a 10000 mg al día, 100 mg a 10000 mg al día, 500 mg a 10000 mg al día, y 500 mg a 1000 mg al día. En algunas realizaciones particulares, la cantidad es menos de 10.000 mg al día con un intervalo de 750 mg a 9000 mg al día.

La cantidad eficaz puede ser menos de 1 mg/kg/día, menos de 500 mg/kg/día, menos de 250 mg/kg/día, menos de 100 mg/kg/día, menos de 50 mg/kg/día, menos de 25 mg/kg/día o menos de 10 mg/kg/día. Alternativamente, puede estar en el intervalo de 1 mg/kg/día a 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes diabéticos, la dosis unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa sanguínea al menos un 40 % en comparación con un sujeto sin tratar. En otra realización, la dosis unitaria es una cantidad que reduce la glucosa sanguínea a un nivel que es  $\pm 10$  % del nivel de glucosa sanguínea de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitantes, una dosis puede comprender también de aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg/peso corporal,

aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, a aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivable de los mismos. En los ejemplos no limitantes de un intervalo derivable de los números que se listan en la presente memoria, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, de aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., en base a los números descritos anteriormente.

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

Se contemplan dosis individuales o dosis múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples pueden ser determinados por los expertos en la técnica empleando solamente la experimentación de rutina. Como ejemplo, se pueden administrar a los sujetos dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, el agente se administra una vez al día.

El agente o agentes se pueden administrar en un programa de rutina. Como se usa en la presente memoria, 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 longitud, siempre y cuando el programa sea predeterminado. Por ejemplo, el programa de rutina puede implicar la administración dos veces al día, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, en base semanal, en base mensual o cualquier conjunto de números de días o semanas entre ellos. Como alternativa, el programa de rutina predeterminado puede implicar la administración en base a dos días durante la primera semana, seguido por una base diaria durante varios meses, etc. En otras realizaciones, la invención provee que el agente o agentes se puedan tomar por vía oral y que los tiempos de las tomas dependan o no de la ingesta de alimentos. Así, por ejemplo, se puede tomar el agente cada mañana y/o cada noche, sin tener en cuenta cuando ha comido o comerá el sujeto.

## VI. Terapia de combinación

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

Ejemplos no limitantes de dicha terapia de combinación incluyen la combinación de uno o más compuestos de la invención con otro agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, radioterapia, un antidepresivo, un agente antipsicótico, un anticonvulsionante, un estabilizante del comportamiento, un agente antiinfeccioso, un agente antihipertensivo, un agente que disminuye el colesterol u otro modulador de los lípidos sanguíneos, un agente para promover la pérdida de peso, un agente antitrombótico, un agente para tratar o prevenir sucesos cardiovasculares tales como infarto de miocardio o ictus, un agente antidiabético, un agente para reducir el rechazo de trasplantes o la enfermedad del injerto contra hospedante, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para tratamiento o prevención de trastornos de la piel. Los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes designados para mejorar la respuesta inmunitaria de un paciente al cáncer, incluyendo (pero sin limitarse a) vacunas contra el cáncer. Véase Lu *et al.* (2011), que se incorpora a la presente memoria como referencia.

## VII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Se debe apreciar por parte de los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se pueden considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían apreciar, a la luz de la presente descripción, que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aun así obtener un resultado parecido o similar sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

### Métodos y materiales

**Producción de óxido nítrico y viabilidad celular.** Se pusieron macrófagos de ratón RAW264.7 en placas de 96 pocillos a 30.000 células /pocillo por triplicado en RPMI1640 + 0,5 % de FBS y se incubaron a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, se pretrataron las células con DMSO o con fármaco (intervalo de dosis 0-200 nM) durante 2 horas, y después se trataron con IFN $\gamma$  recombinante de ratón (R&D Systems) durante 24 horas. La concentración de óxido nítrico en el medio se determinó usando el sistema de reactivo de Griess (Promega). La viabilidad celular se determinó usando el reactivo de WST-1 (Roche). Los valores de IC<sub>50</sub> se determinaron en base a la supresión de

producción de óxido nítrico inducida por IFN $\gamma$  normalizada para la viabilidad celular.

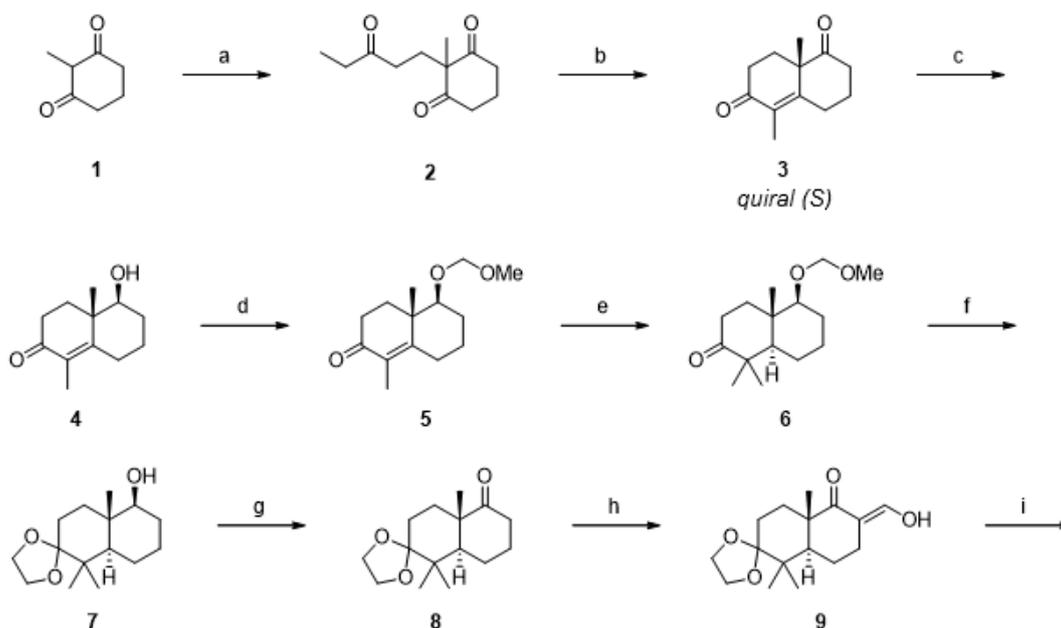
**Ensayo reportero con luciferasa NQO1-ARE.** Este ensayo permite la evaluación cuantitativa de la actividad endógena del factor de transcripción Nrf2 en células de mamífero cultivadas. La expresión de la luciferasa *Firefly* del plásmido reportero de luciferasa NQO1-ARE se controla mediante la unión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



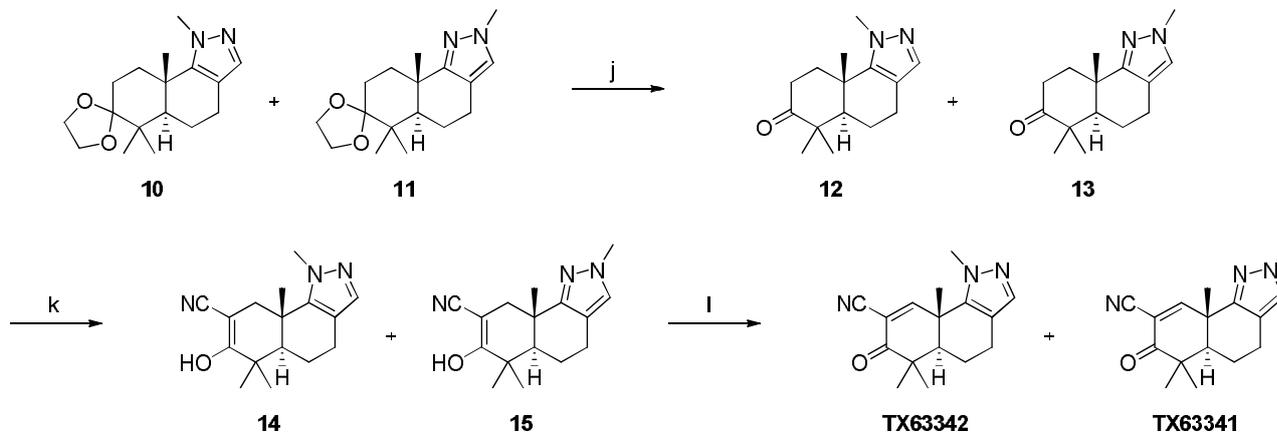
que engloba el NQO1-ARE humano en el vector pLuc-MCS usando los sitios de clonación HindIII/XhoI (GenScript Corp., Piscataway, NJ). El ensayo se lleva a cabo en células HuH7 mantenidas en DMEM (Invitrogen) suplementado con 10 % de FBS y 100 U/ml (de cada una) de penicilina y estreptomycin. Para el ensayo,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

#### Síntesis de ciertos compuestos AIM sintéticos de la presente descripción

##### Esquema 1(a):

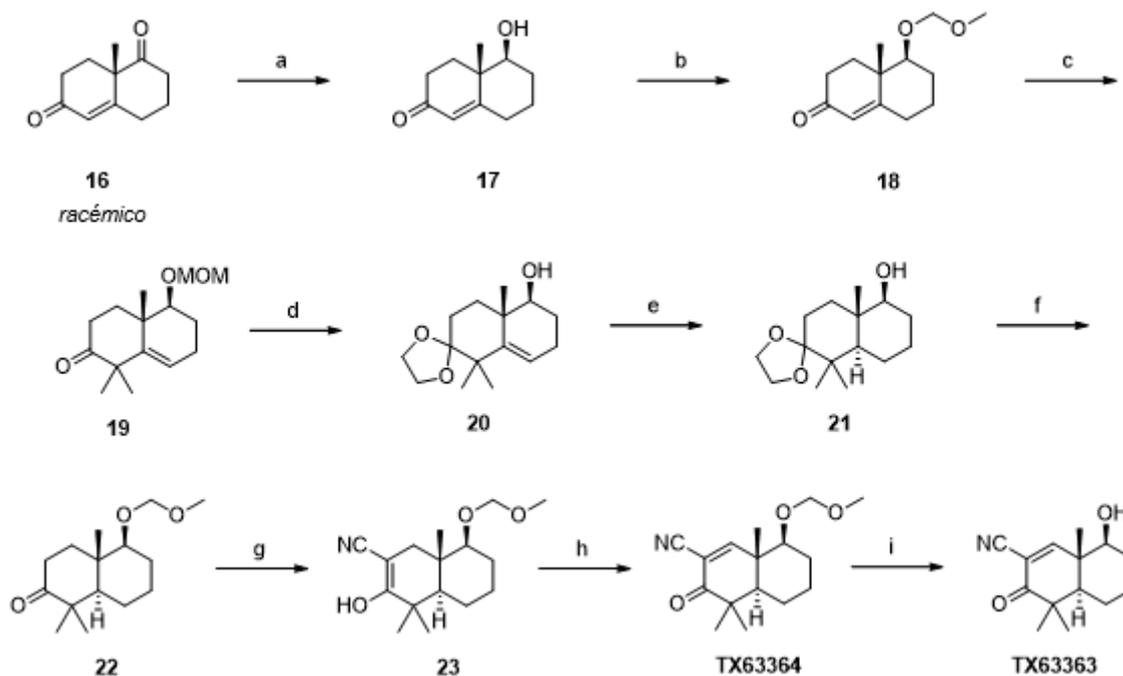


## Esquema 1(b):



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 1(a) y 1(b): (a) Etil-vinil-cetona, Et<sub>3</sub>N, THF, 81 %; (b) (S)-fenilalanina, CSA, DMF, temperatura ambiente a 70°C, 5 días, 45 %; (c) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C, 1 h, 90 %; (d) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 días, 90 %; (e) (i) Li, *t*-BuOH, NH<sub>3</sub>, THF, reflujo, 2h (ii) Mel, THF, -78°C, 2 h, 28 %; (f) Etilenglicol, 10-CSA, ciclohexano, -H<sub>2</sub>O, 66 %; (g) PDC, 95 %; (h) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 90 %; (i) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 60°C, 2 h, cuantitativo; (j) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 3 h, 59 %; (k) (i) LDA, THF, -78°C, 45 min; (ii) TsCN, -78°C, 45 min, 77 %; (l) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 12 h, 23 % TX63342; 9 % TX63341.

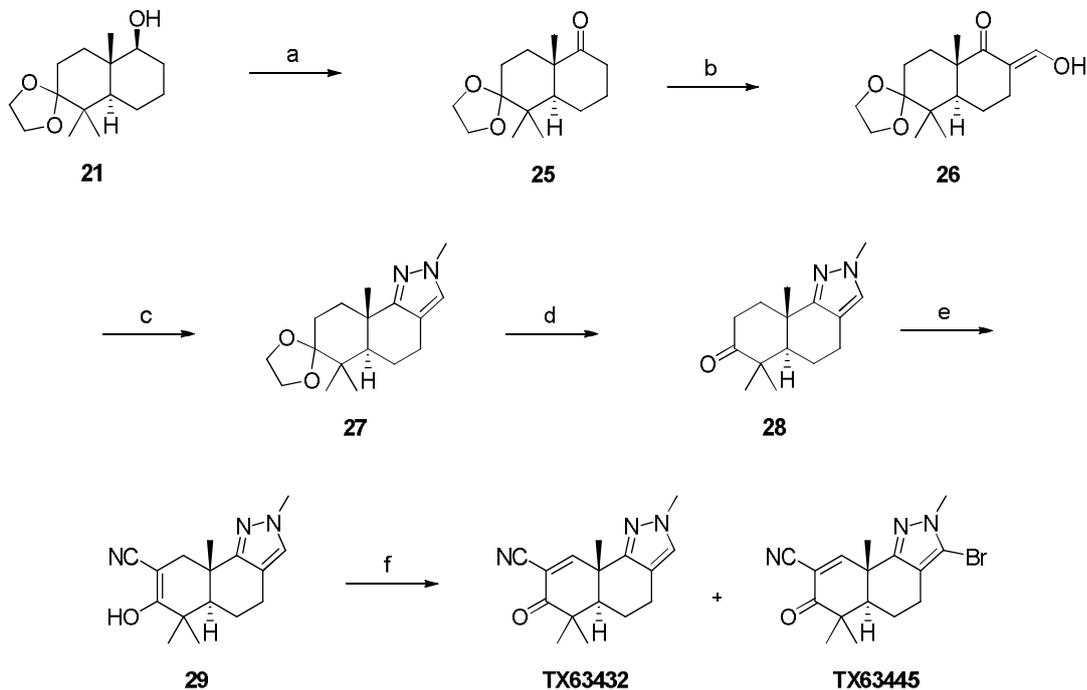
## 10 Esquema 2:



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 2: (a) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C, 92 %; (b) MOM-Cl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt temperatura ambiente, 78 %; (c) KO<sup>t</sup>-Bu, *t*-BuOH, Mel, 43 %; (d) Etilenglicol, *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O, tolueno, -H<sub>2</sub>O, 99 %; (e) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %/C, EtOH, 99 %; (f) MOM-Cl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (g) (i) LDA, THF, -78°C, 30 min; (ii) TsCN, -78°C, 30 min, 66 %; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 3 h, 0°C; (ii) piridina, 60°C, 4 h, 86 %; (i) HCl 3 N (acuoso), THF temperatura ambiente, 2 días, 68 %.

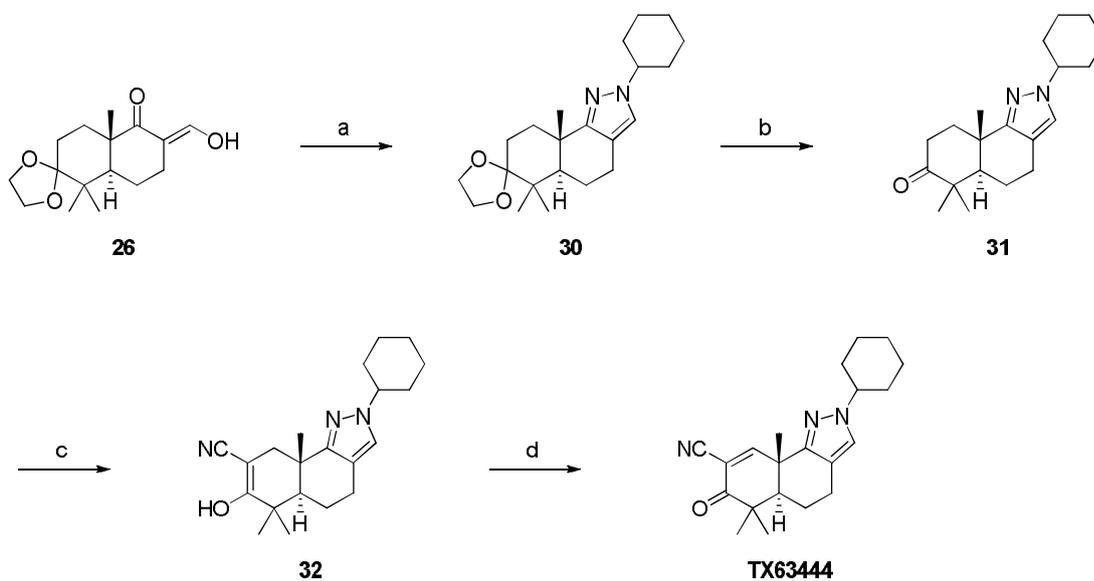
15

## Esquema 3:



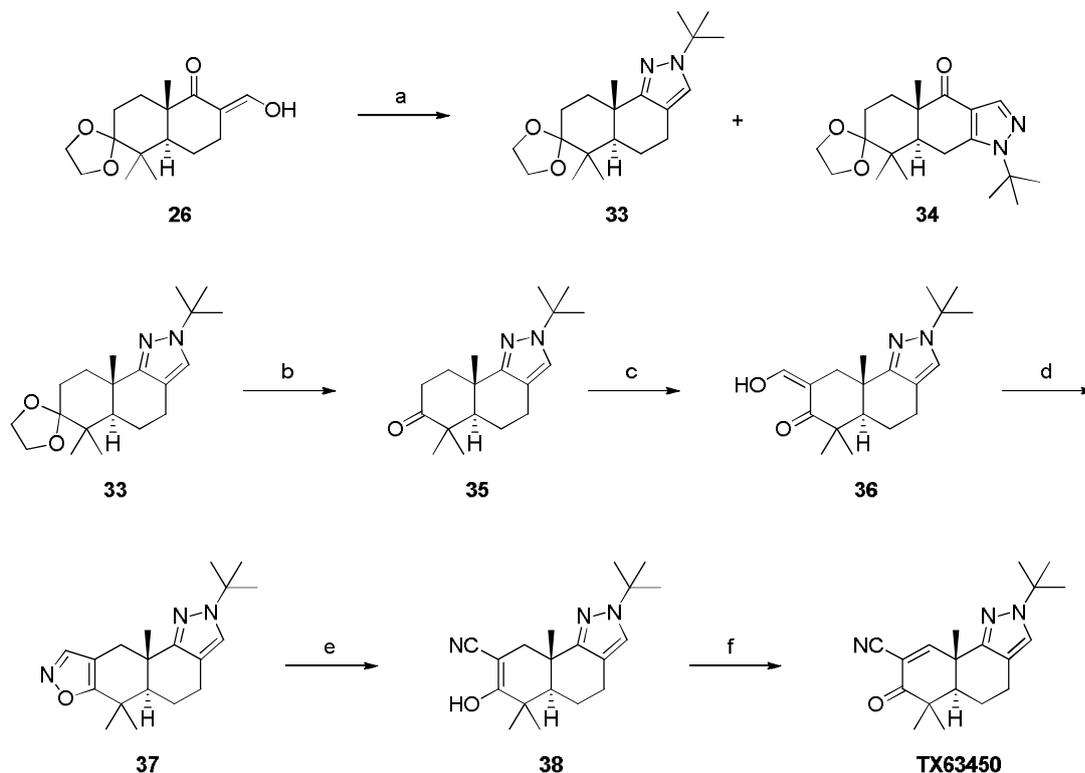
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 3: (a) PDC, 93 % de rendimiento; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, cuantitativo; (c) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 60°C, 2 h, 97 %; (d) HCl 3 N (acuoso), MeOH temperatura ambiente, 3 h, 86 %; (e) (i) LDA, THF, -78°C, 45 min; (ii) TsCN,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

## Esquema 4:



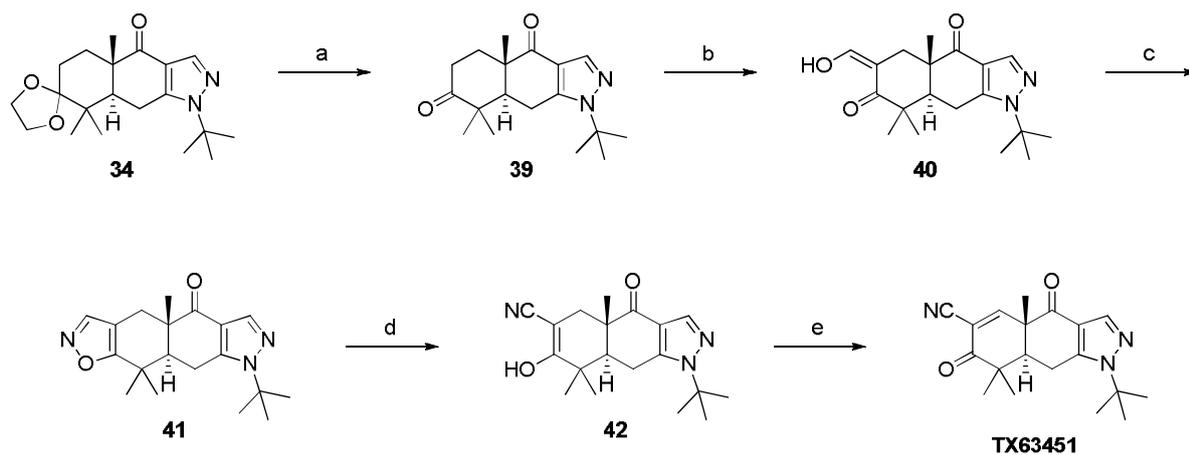
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 4: (a) Ciclohexilhidrazina-HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, 15 min, 36 %; (b) HCl 3 N (acuoso), MeOH temperatura ambiente, 3 h, 98 % de rendimiento; (c) LDA, TsCN, THF, -78°C, 1,5 h, 46 % de rendimiento; (d) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h;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

## Esquema 5:



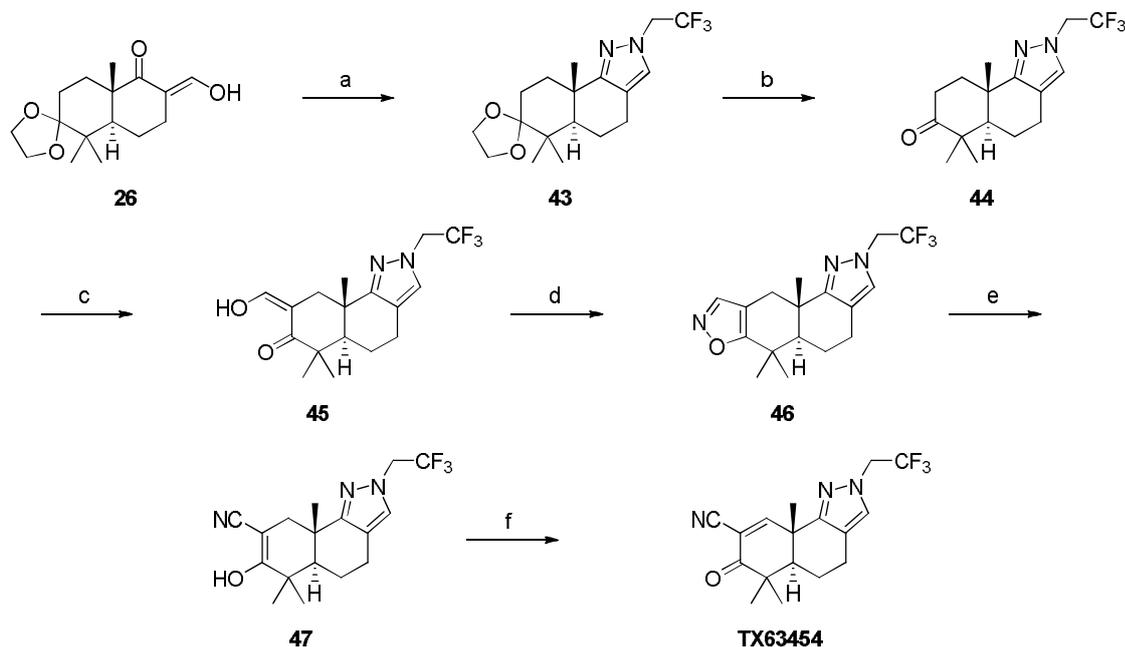
5 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 5: (a) t-BuNHNH<sub>2</sub>-HCl, Et<sub>3</sub>N, EtOH, reflujo, 5 h; temperatura ambiente, 12 h, 35 % de compuesto **36**; 36 % de compuesto **37**; (b) HCl 1 N (acuoso), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 90 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, cuantitativo; (e) NaOMe, 55°C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 59 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, duración (ii) piridina, 50°C, 12 h, 56 %.

## Esquema 6:



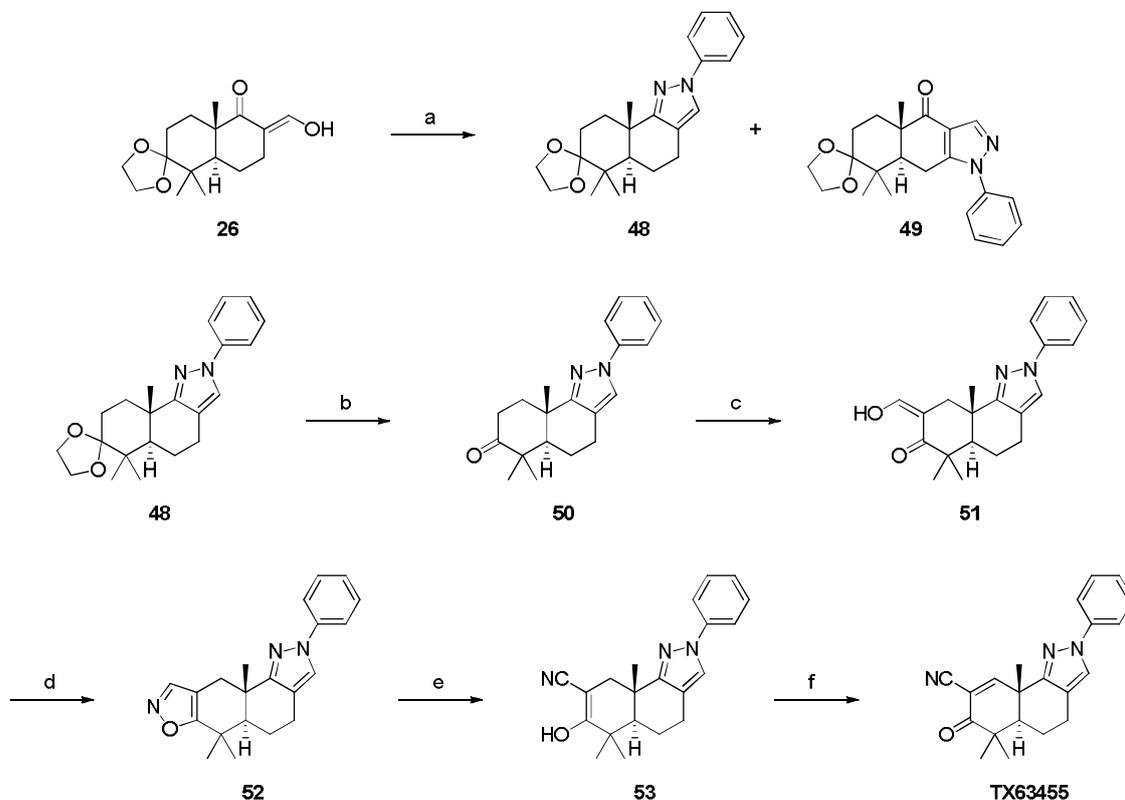
10 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 6: (a) HCl 1 N (acuoso), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 86 %; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 83 %; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, cuantitativo; (d) NaOMe, 55°C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 80 %; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, tiempo; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 67 %.

## Esquema 7:



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

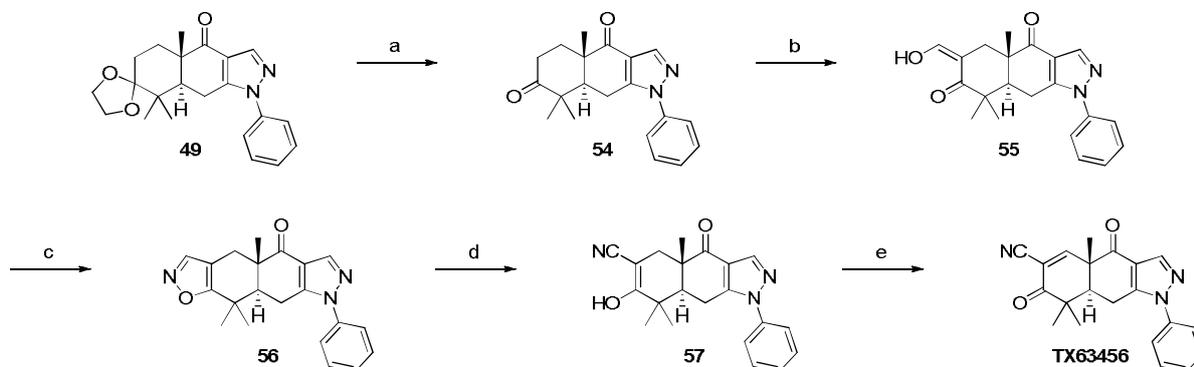
## Esquema 8:



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 8: (a) Fenilhidrazina-HCl, NaOAc-3H<sub>2</sub>O, EtOH, 70°C, 12 h, 35 % de compuesto 51; 51 % de compuesto 52; (b) HCl 1 N (acuoso), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 92 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 97 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 91 %; (e) NaOMe, 55°C, 5,5 h; temperatura

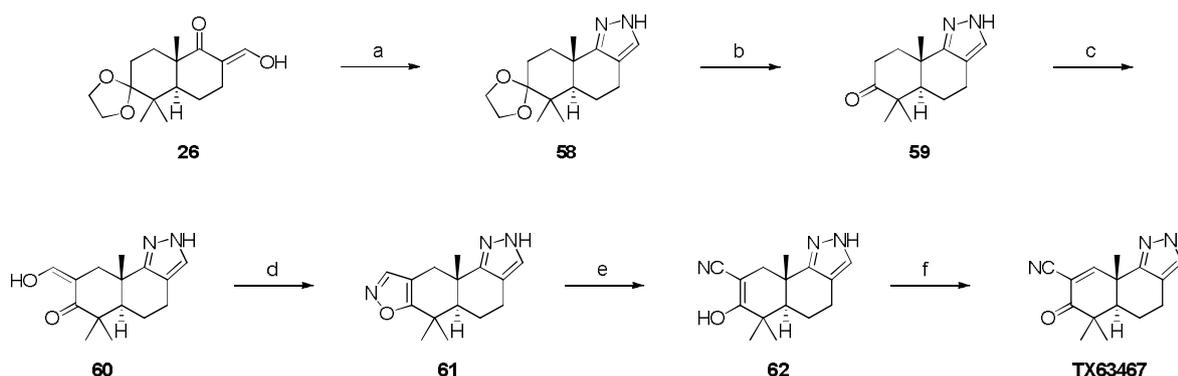
ambiente, 12 h, 80 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, tiempo; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 3 %.

**Esquema 9:**



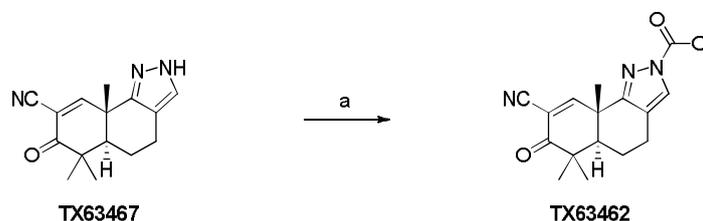
5 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 9: (a) HCl 1 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, 92 %; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 95 %; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 76 %; (d) NaOMe, 55°C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 79 %; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, tiempo; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 24 %.

**Esquema 10:**



10 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 10: (a) hidrazina, EtOH, temperatura ambiente, 1 h; 60°C, 1 h, 82 %; (b) HCl 1 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 99 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 97 %; (e) NaOMe, 55°C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 83 %; (f) (i) DDQ, benceno, reflujo, 4,5 h, 43 %.

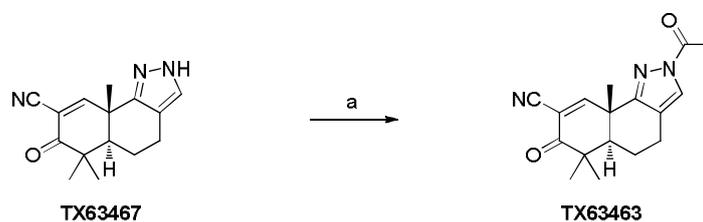
**Esquema 11:**



15

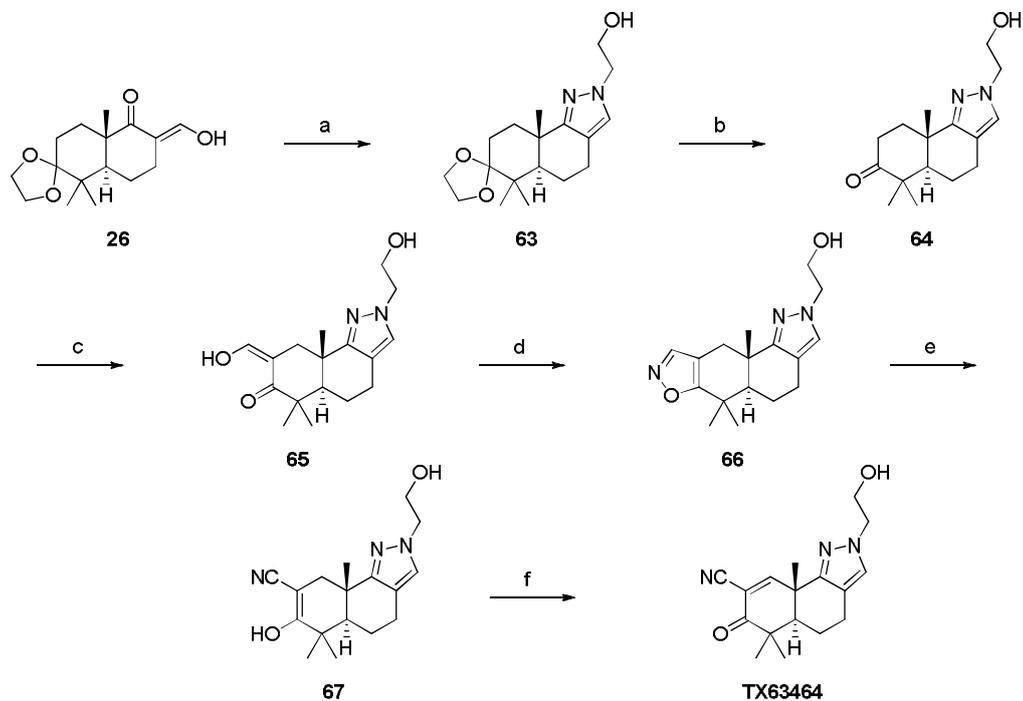
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 11: (a) AcCl, NaHCO<sub>3</sub> (acuoso), THF, 0°C, 1 h, 16 %.

**Esquema 12:**



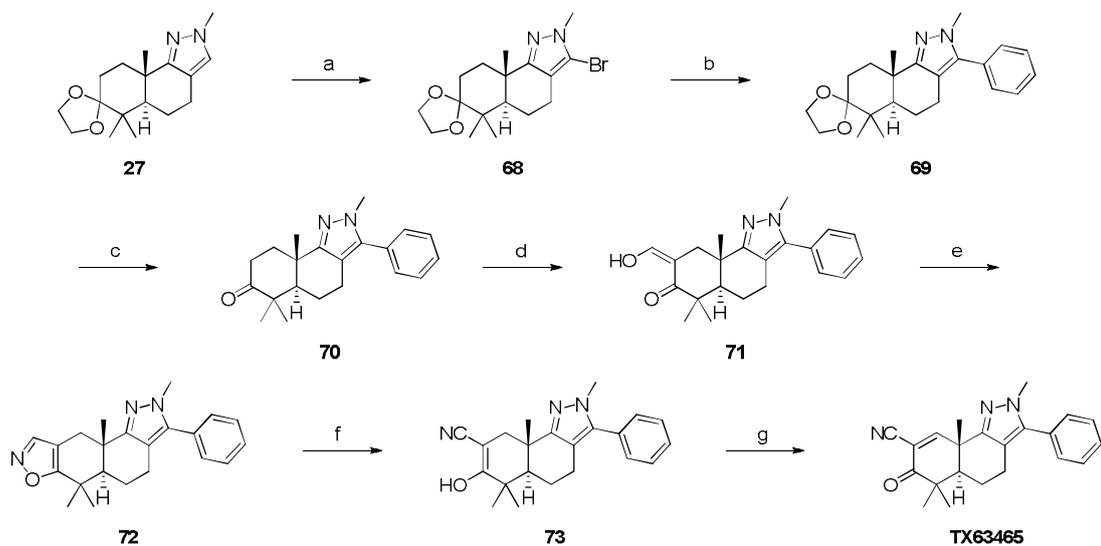
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 12: (a) AcCl, NaHCO<sub>3</sub> (acuoso), THF, 0°C, 1 h, 24 %.

**Esquema 13:**



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

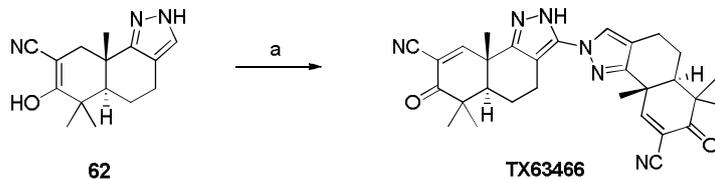
**Esquema 14:**



- 10 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 14: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> temperatura ambiente, 3 h, 54 % (b) ácido fenilborónico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DME, 85°C, 9 h, 53 %; (c) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 92 %; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 96 %; (f) NaOMe, 50°C, 6 h, 75 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 69 %.

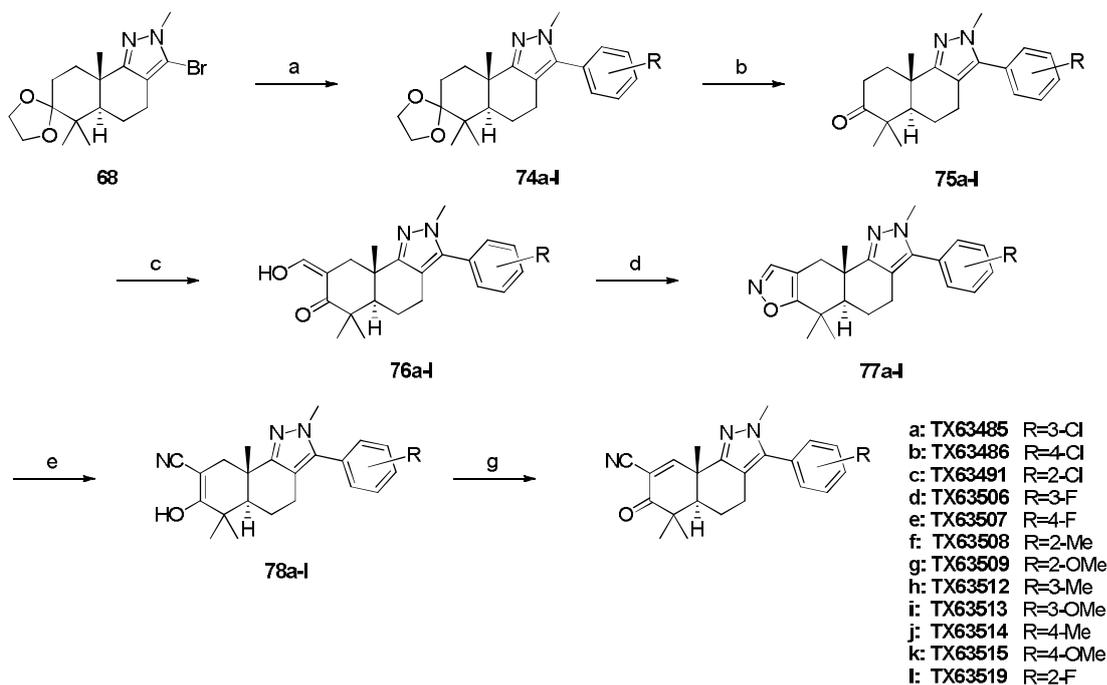
15

**Esquema 15:**



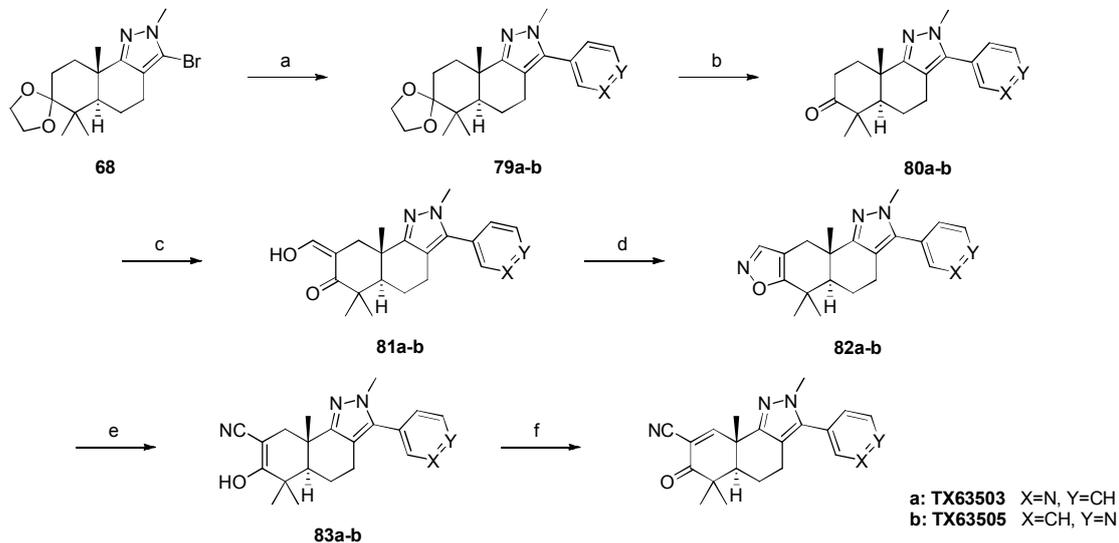
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 15 (a) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 6 %.

5 **Esquema 16:**



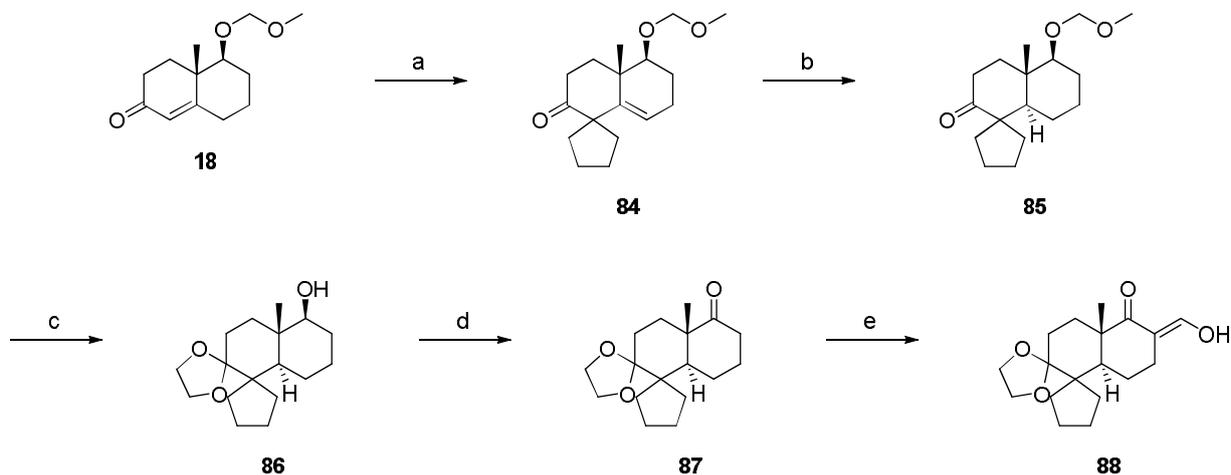
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 16: (a) ácido arilborónico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DME, 85°C, 9 h, rendimientos; (b) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, rendimientos; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, rendimientos; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, rendimientos; (e) NaOMe, 50°C, 6 h, rendimientos; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, rendimientos.

**Esquema 17:**

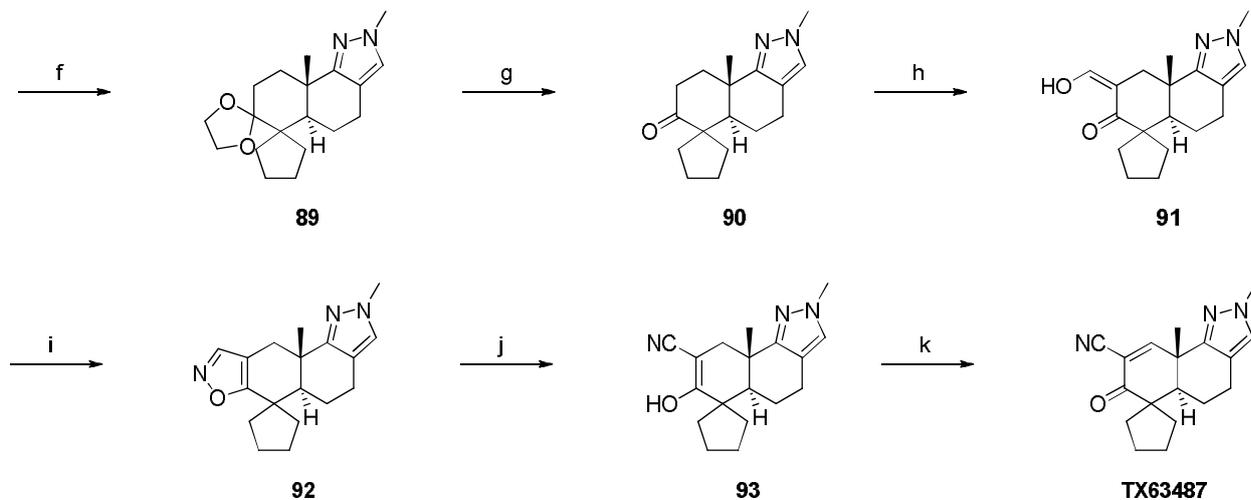


Reactivos y condiciones referentes al Esquema 17: (a) ácido 3- o 4-piridinilborónico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DME, 85°C, 9 h, **83a**: 26 %, **83b**: 49 %; (b) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, **84a**: 97 %, **84b**: cuantitativo; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, **85a**: cuantitativo, **85b**: cuantitativo; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, **86a**: cuantitativo, **86b**: cuantitativo; (e) NaOMe, 50°C, 6 h, **87a**: cuantitativo, **87b**: cuantitativo; (f) (i) Br<sub>2</sub>, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, **TX63503**: 31 %, **TX63505**: 27 %.

## Esquema 18(a):



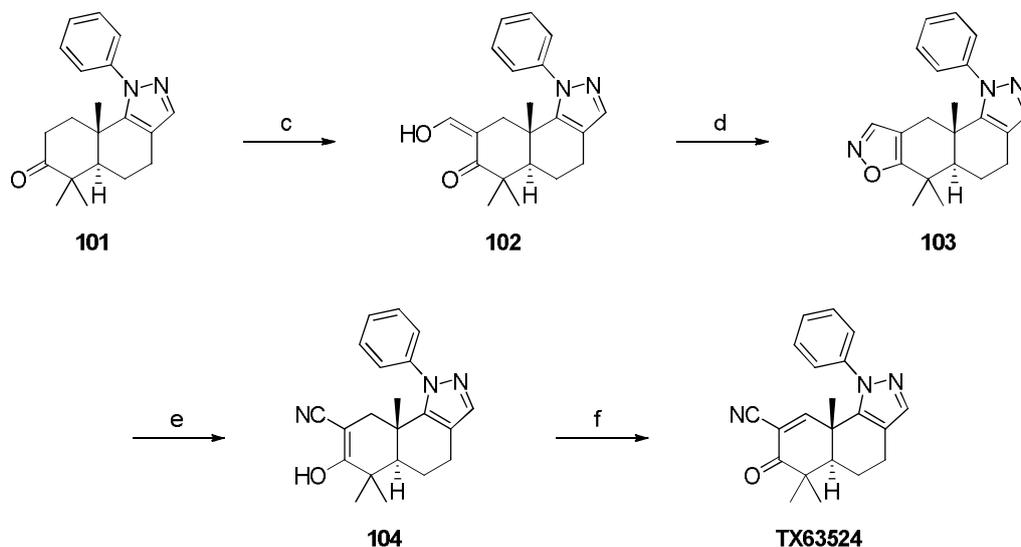
## Esquema 18(b):



10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 18(a) & (b): (a) KO<sup>t</sup>-Bu, *t*-BuOH, 1,4-dibromobutano, 45°C, 78 %; (b) H<sub>2</sub>, 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>, EtOH, 31 %; (c) Etilenglicol, *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O, tolueno, -H<sub>2</sub>O, cuantitativo; (d) PDC, 45°C, 73 %; (e) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 99 %; (f) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, temperatura ambiente → 60°C, 75 %; (g) HCl 1 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (h) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (i) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 96 %; (j) NaOMe, 50°C, 6 h, cuantitativo; (k) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 38 %.

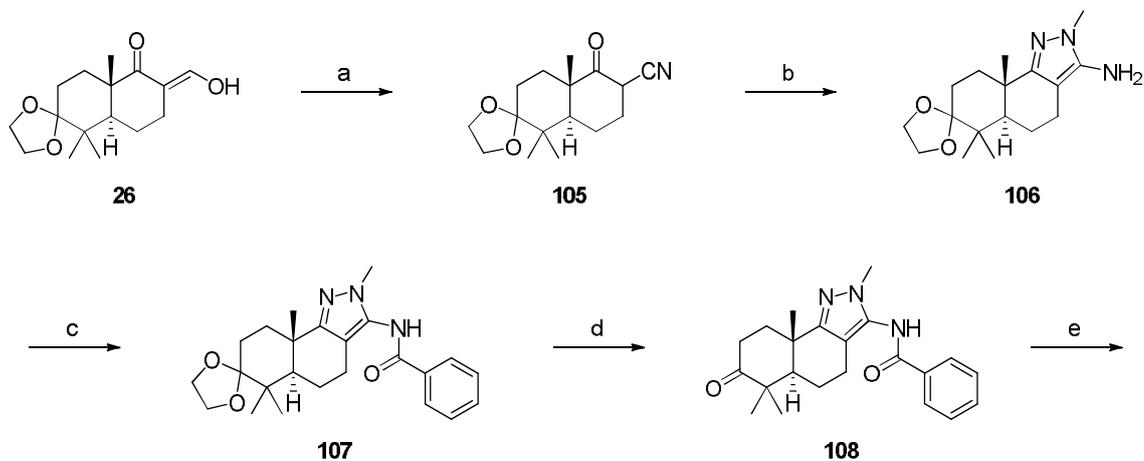


## Esquema 20(b):

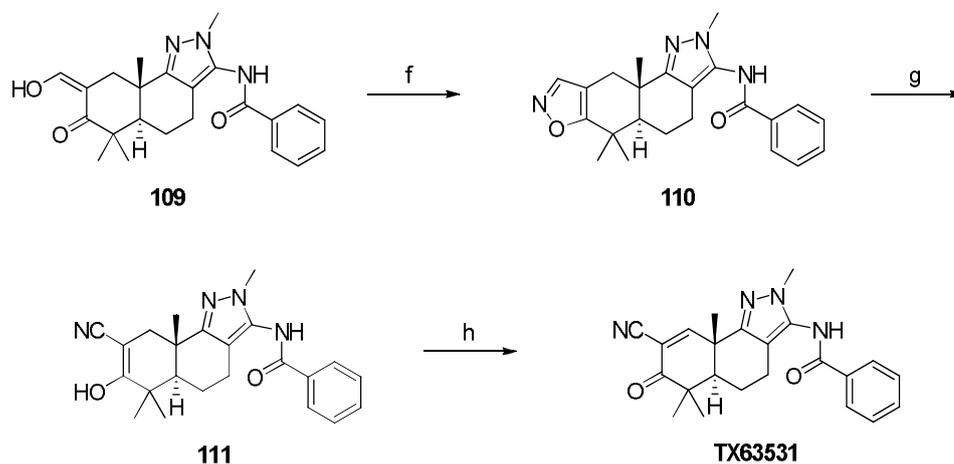


5 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 20: (a) (i) fenilhidrazina, tolueno, 75°C; (ii) TsOH·H<sub>2</sub>O, tolueno, 80°C, 3 días; (b) HCl 1 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, **50**: 17 %, **101**: 52 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) NH<sub>2</sub>OH·HCl, 50°C, 12 h, 89 %; (e) NaOMe, 55°C, 6 h temperatura ambiente, 12 h, 89 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 30 min; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 28 %.

## Esquema 21(a):

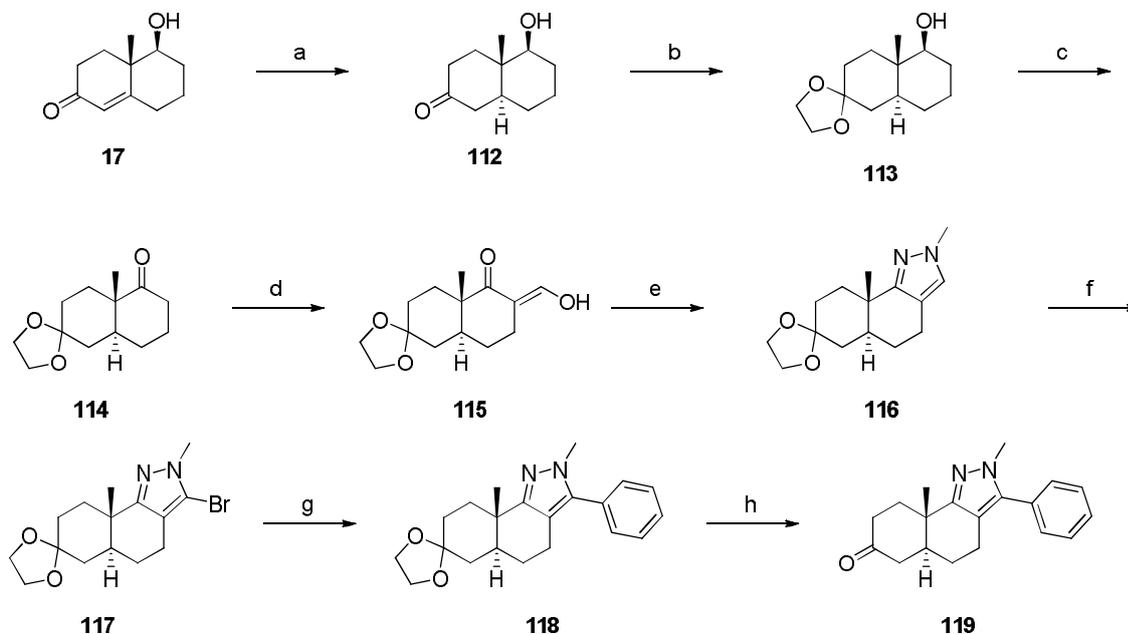
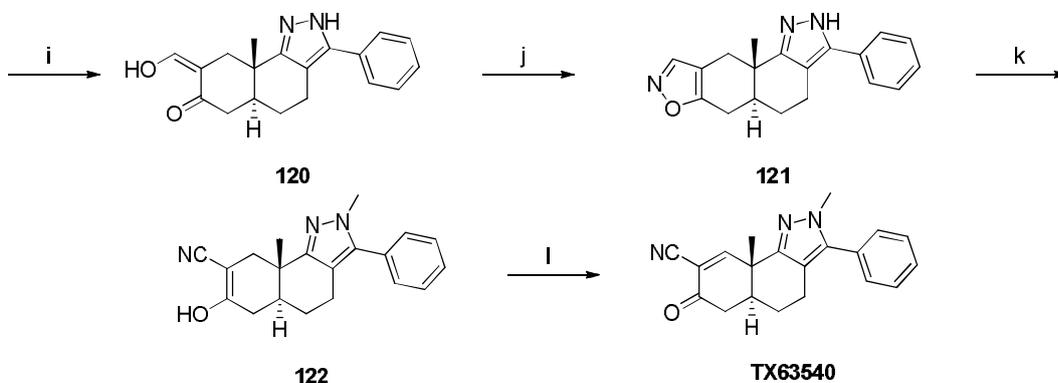


## Esquema 21(b):



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 21(a) y (b): (a) (i)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , TEA, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , temperatura ambiente, 16 h; (ii) NaOMe, MeOH, THF, temperatura ambiente; (b)  $\text{MeNHNH}_2$ , EtOH, reflujo, 16 h; (c)  $\text{PhCOCl}$ , TEA, EtOAc; (d)  $\text{HCl}$  3 N (acuoso), THF, temperatura ambiente; (e)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 16 h; (f)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h; (g) NaOMe,  $50^\circ\text{C}$ , 6 h, (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; (ii) piridina,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h.

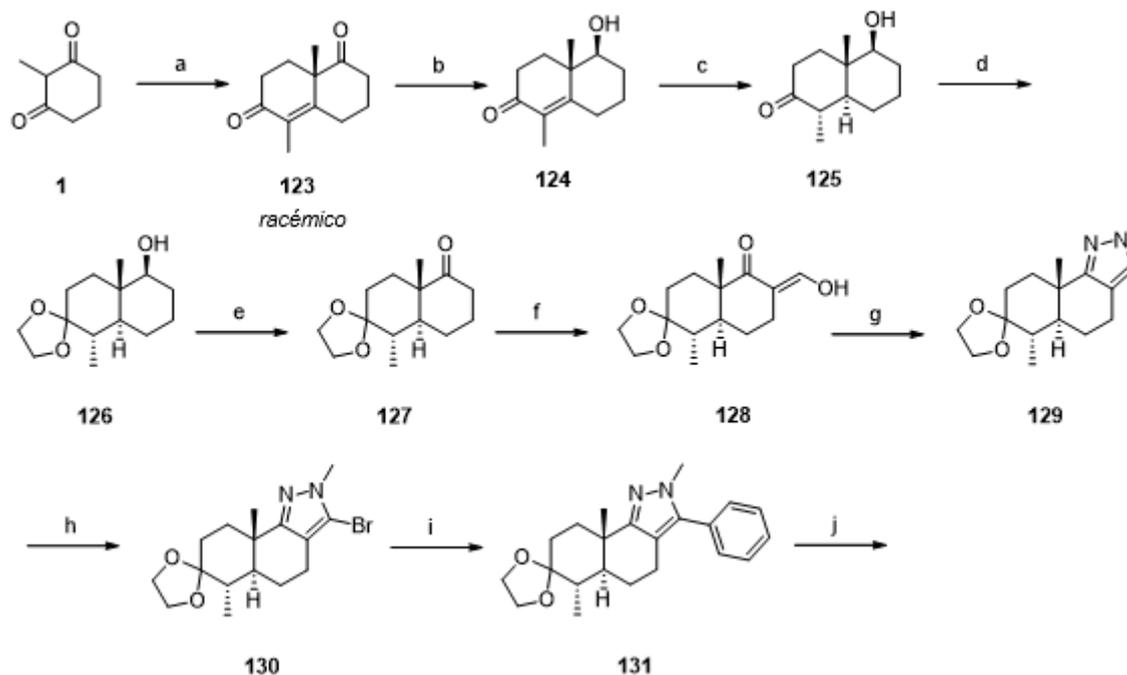
5

**Esquema 22(a):****Esquema 22(b):**

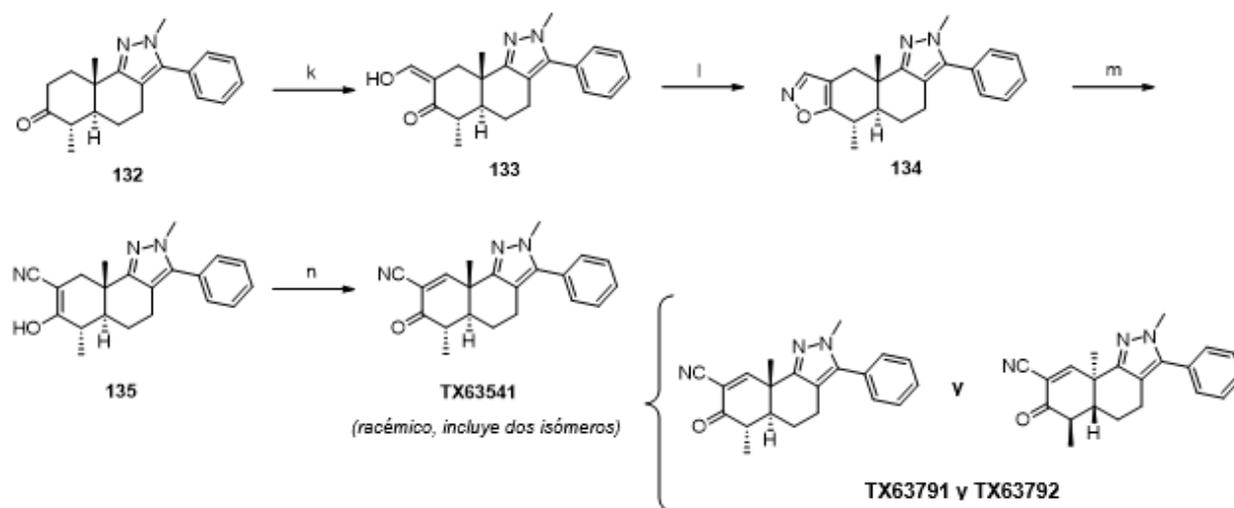
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 22 (a) & (b): (a) Li,  $\text{NH}_3$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 45 min, 23 %; (b) Etilenglicol,  $p$ -TsOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ , benceno,  $\text{H}_2\text{O}$ , 75 %; (c) PDC,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 días, temperatura ambiente, 90 %; (d)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 96 %; (e)  $\text{MeNHNH}_2$ , EtOH,  $60^\circ\text{C}$ , 2 h, 85 %; (f) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 3 h, 64 %; (g) ácido fenilborónico,  $\text{PPh}_4$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , DME,  $85^\circ\text{C}$ , 16 h, 53 %; (h)  $\text{HCl}$  3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, 91 %; (i)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 96 %; (j)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h, cuantitativo; (k) NaOMe,  $50^\circ\text{C}$ , 6 h, cuantitativo; (l) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; (ii) piridina,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h, 28 %.

15

## Esquema 23(a):

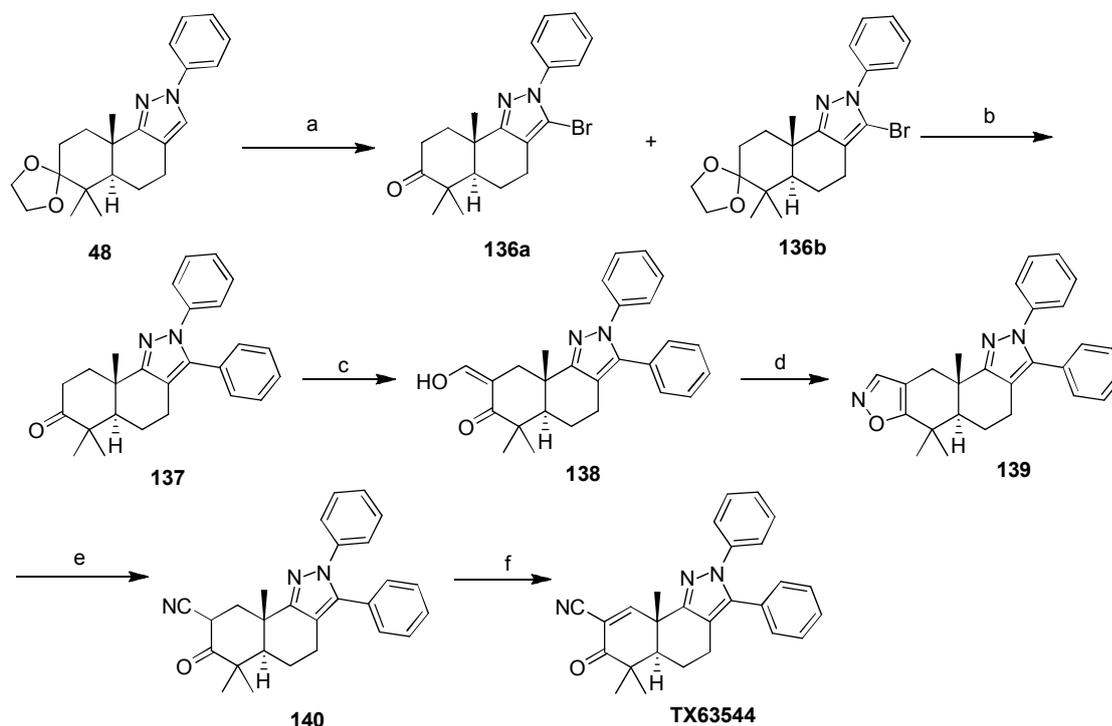


## Esquema 23(b):



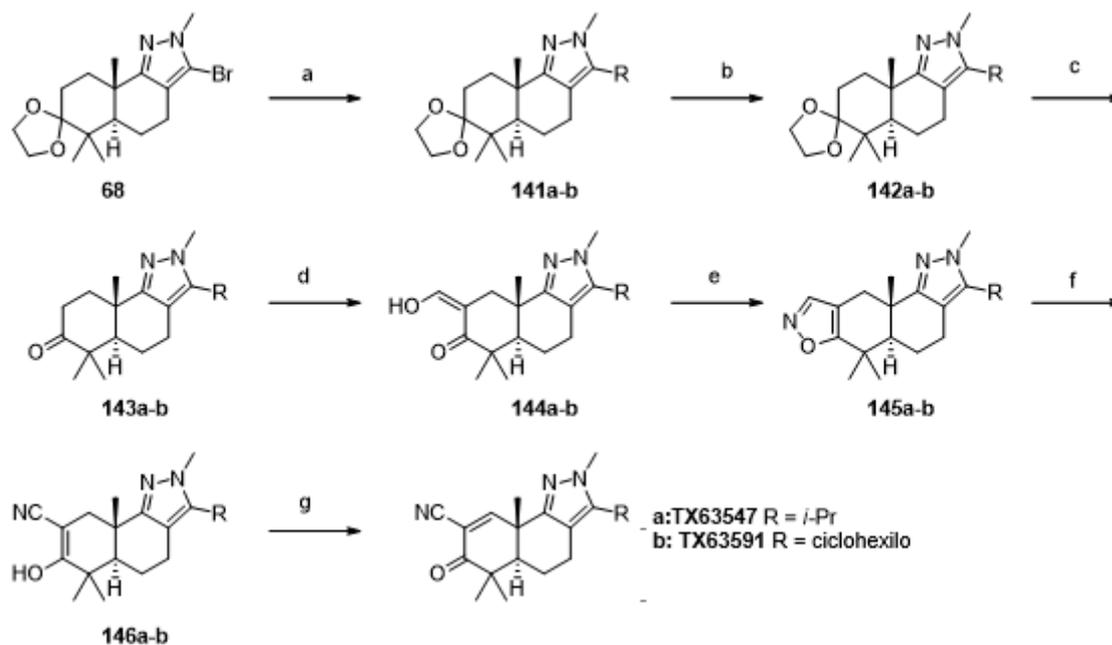
- 5 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 23(a) y (b): (a) (i) Etil-vinil-cetona, Et<sub>3</sub>N, MeCN, temperatura ambiente, 12 h; (ii) pirrolidina, benceno, -H<sub>2</sub>O, 48 h, 41 %; (b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C, 45 min, 56 %; (c) Li, NH<sub>3</sub>, -78°C, 45 min, 28 %; (d) etilenglicol, p-TsOH·H<sub>2</sub>O, benceno, -H<sub>2</sub>O, 62 %; (e) PDC, MgSO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 días, temperatura ambiente, 92 %; (f) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (g) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 60°C, 2 h, 79 %; (h) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 3 h, 74 %; (i) ácido fenilborónico, PPh<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DME, 85°C, 16 h, 63 %; (j) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (k) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 95 %; (l) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, cuantitativo; (m) NaOMe, 50°C, 6 h, cuantitativo; (n) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 33 %.
- 10

## Esquema 24:



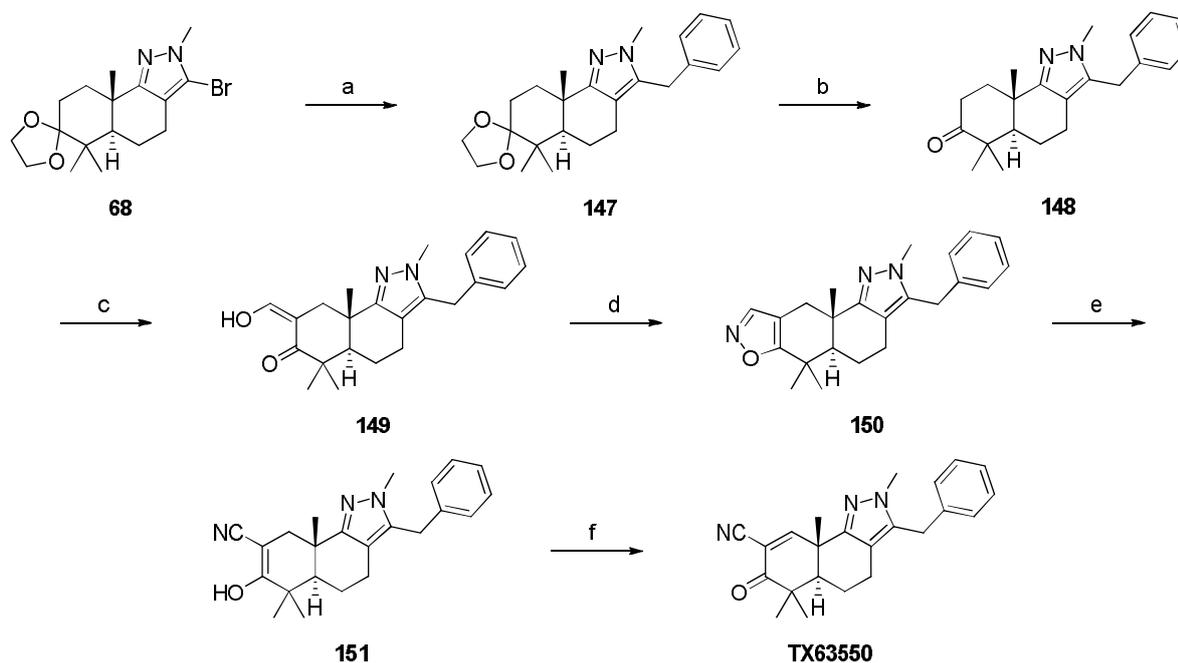
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 24: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 3 h; (b) (i) ácido fenilborónico,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , DME,  $85^\circ\text{C}$ , 9 h; (ii)  $\text{HCl}$  (acuoso), MeOH; (c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h, 94 %; (e) NaOMe,  $50^\circ\text{C}$ , 6 h, 94 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; (ii) piridina,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h, 52 %.

## Esquema 25:



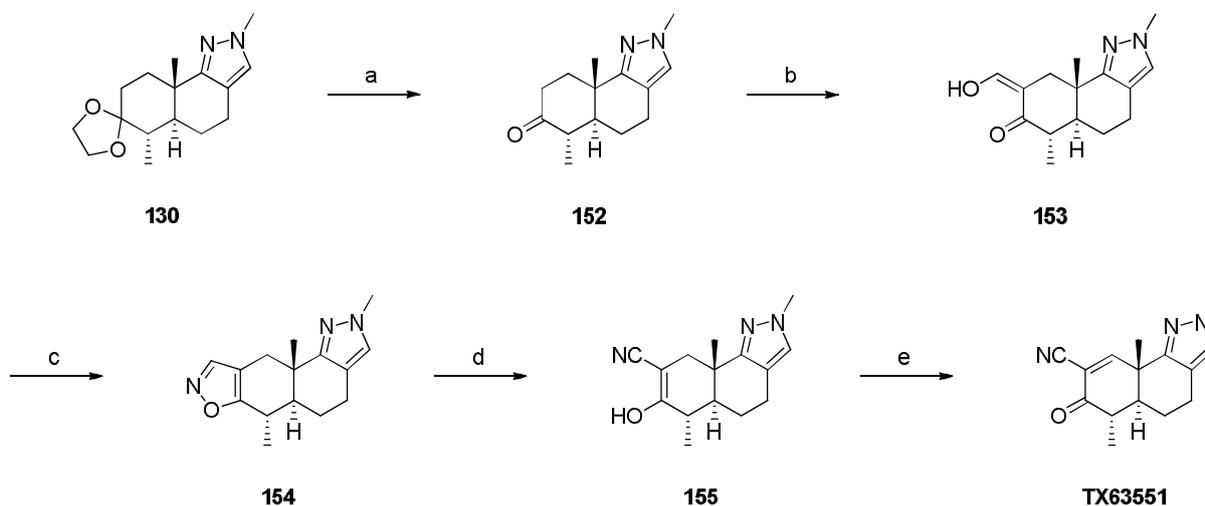
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 25: (a) isopropenilpinacolboronato, Pd(II), 16 h, **141a**: 41 %, **141b**: 40 %; (b)  $\text{H}_2$ , Pd al 10 %/C, **142a**: 99 %, **141b**: 93 %; (c)  $\text{HCl}$  3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, **142a**: 99 %, **141b**: 93 %; (d)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, **144a**: cuantitativo, **144b**: cuantitativo; (e)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h, **145a**: cuantitativo, **145b**: 87 %; (f) NaOMe,  $50^\circ\text{C}$ , 6 h, **146a**: 99 % **141b**: 97 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; (ii) piridina,  $50^\circ\text{C}$ , 12 h, **TX63547**: 15 % **TX63591**: 13 %.

Esquema 26:



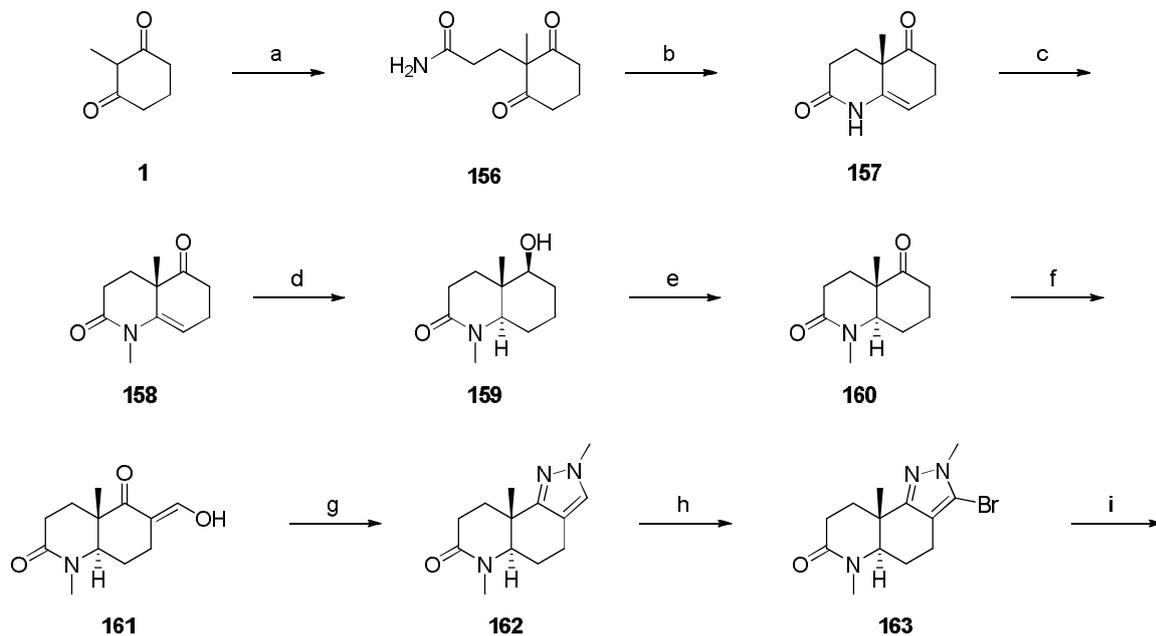
5 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 26: (a) éster pinacólico de ácido bencilborónico, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, 100°C, 16 h, 47 %; (b) HCl 1 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 90 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 97 %; (e) NaOMe, 50°C, 6 h, 32 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 36 %.

Esquema 27:

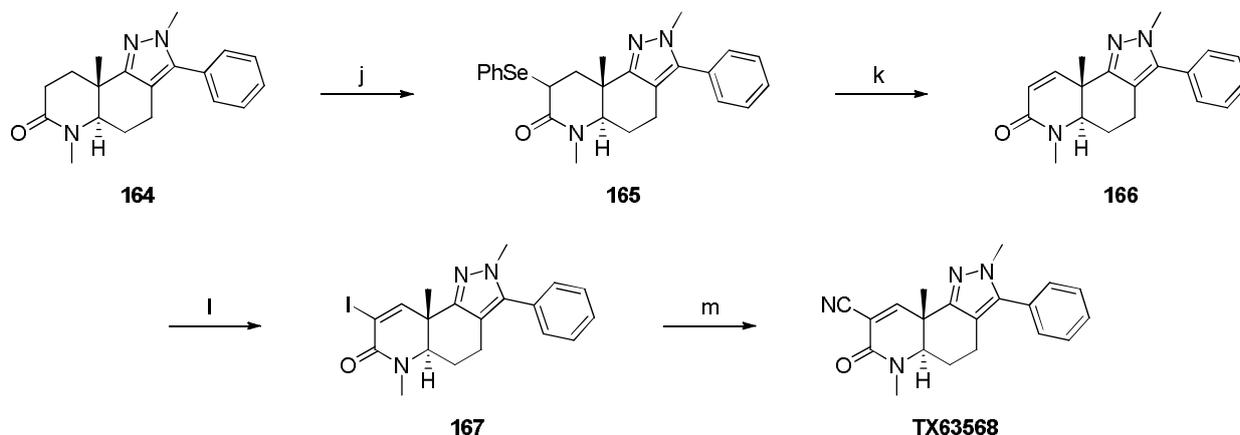


10 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 27: (a) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 99 %; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 98 %; (d) NaOMe, 50°C, 6 h, cuantitativo; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 38 %.

## Esquema 28(a):

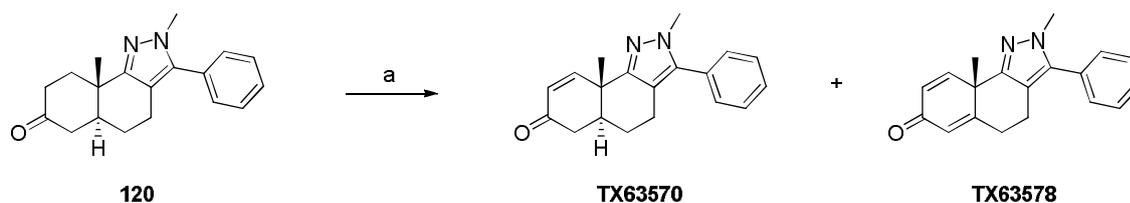


## Esquema 28(b):



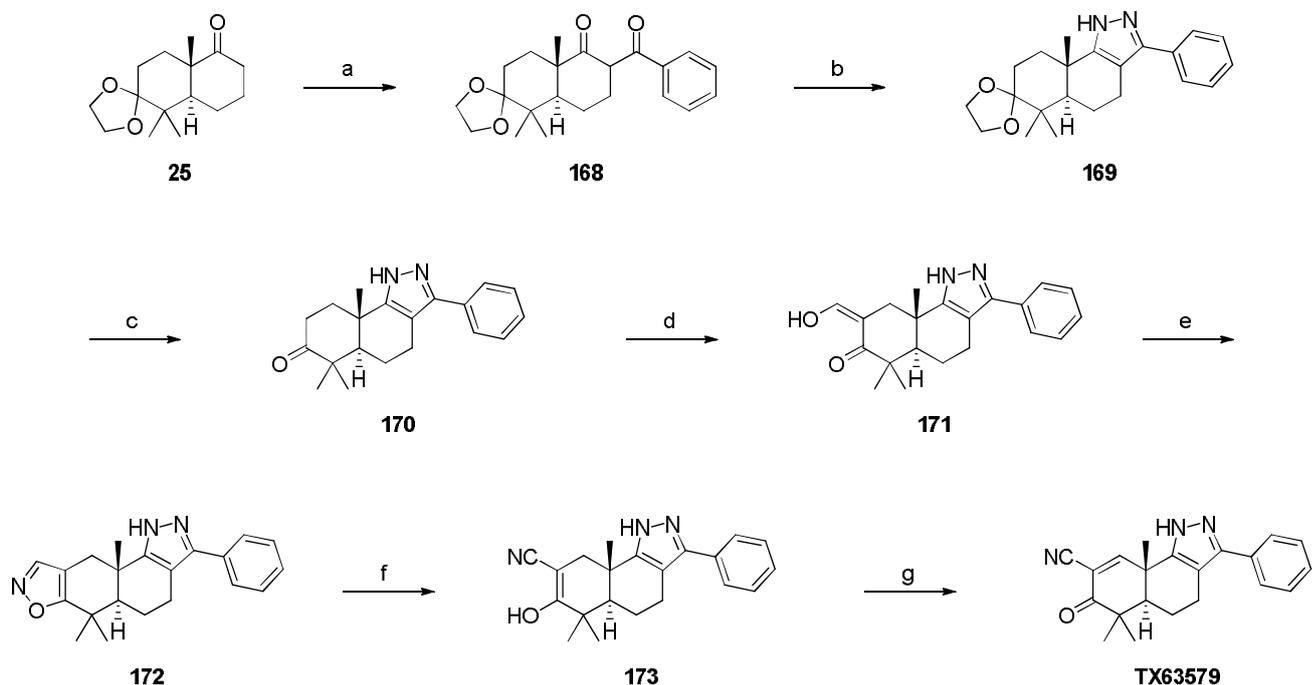
- 5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 28(a) & (b): (a) Acrilamida, Et<sub>3</sub>N, 85°C, 16 h, 96 % ; (b) AcOH, 160°C (microondas), 1 h, 73 % ; (c) NaH, MeI, DMF, THF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h, 68 % ; (d) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, AcOH, H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente, 16 h ; (e) TPAP, NMO, tamices moleculares de 4 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 1 h, 79 % 2 etapas ; (f) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 3 h ; (g) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 60°C, 3 h, 93 % 2 etapas ; (h) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 5 h, 49 % ; (i) ácido fenilborónico, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DME, 110°C (microondas), 2,5 h, 95 % ; (j) (i) LDA, THF, -78°C, 30 min ; (ii) PhSeCl, -78°C, 1 h, 45 % ; (k) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOAc, THF, temperatura ambiente, 30 min, 90 % ; (l) I<sub>2</sub>, piridina, CCl<sub>4</sub>, temperatura ambiente a 65°C, 41 h, 60 % ; (m) Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, DMF, 80°C, 20 min, 89 % .
- 10

## Esquema 29:



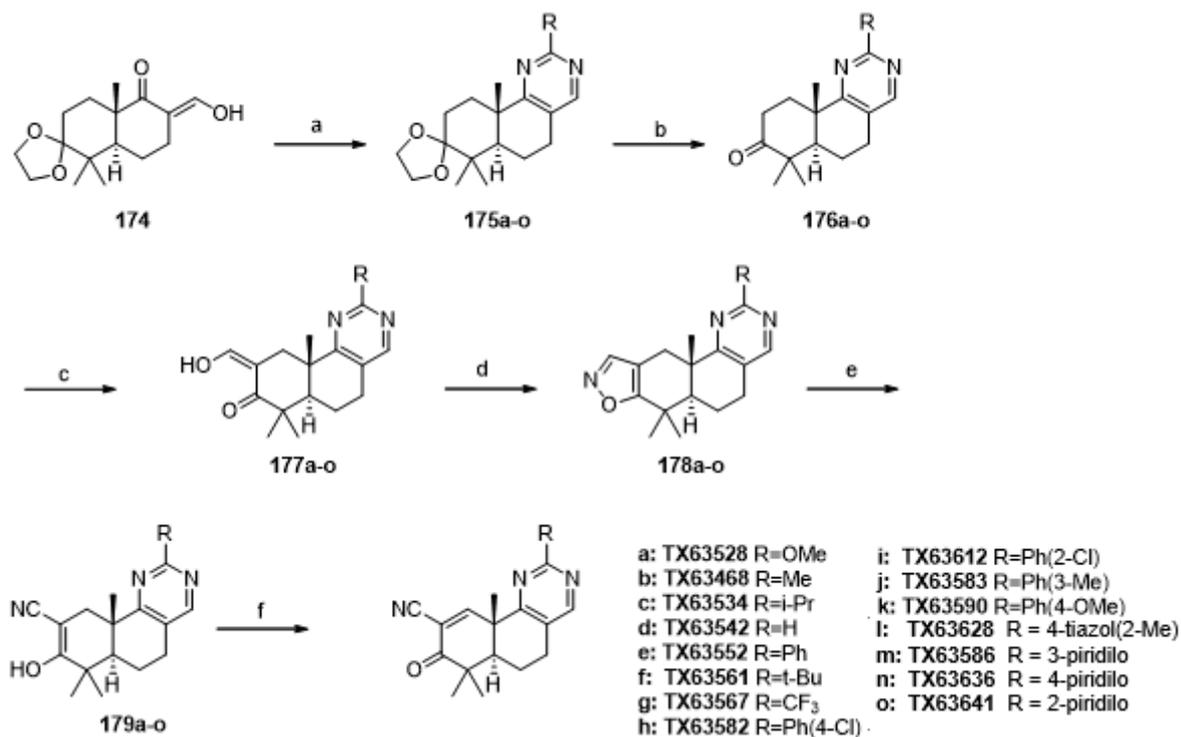
- 15 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 29: (a) IBX.

Esquema 30:



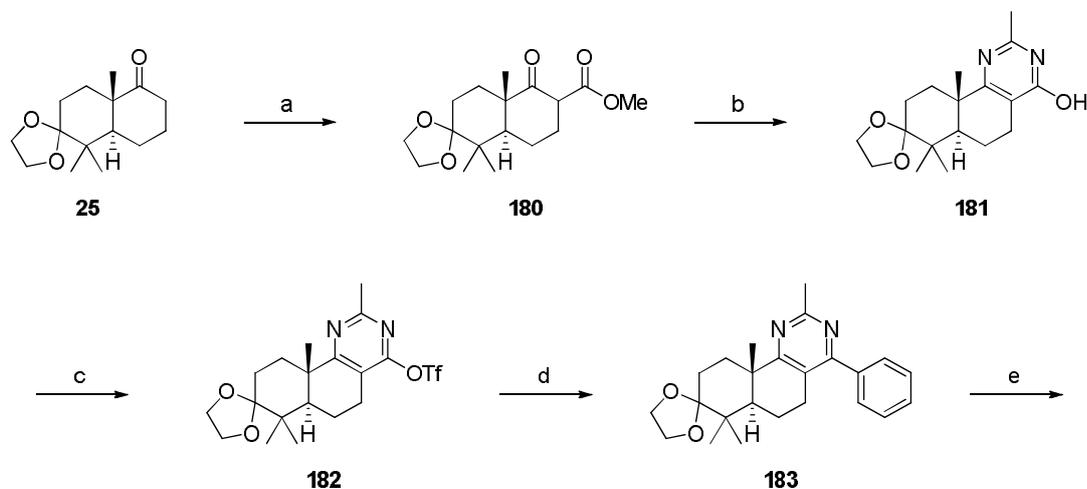
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 30: (a) PhCOCl, *i*Pr<sub>2</sub>Net, MgBr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 16 h; (b) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, EtOH, 63°C, 1 h, 38 % 2 etapas; (c) HCl 1 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h, cuantitativo; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, 84 %; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h, 84 %; (f) NaOMe, 50°C, 6 h, cuantitativo; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 28 %.

Esquema 31:

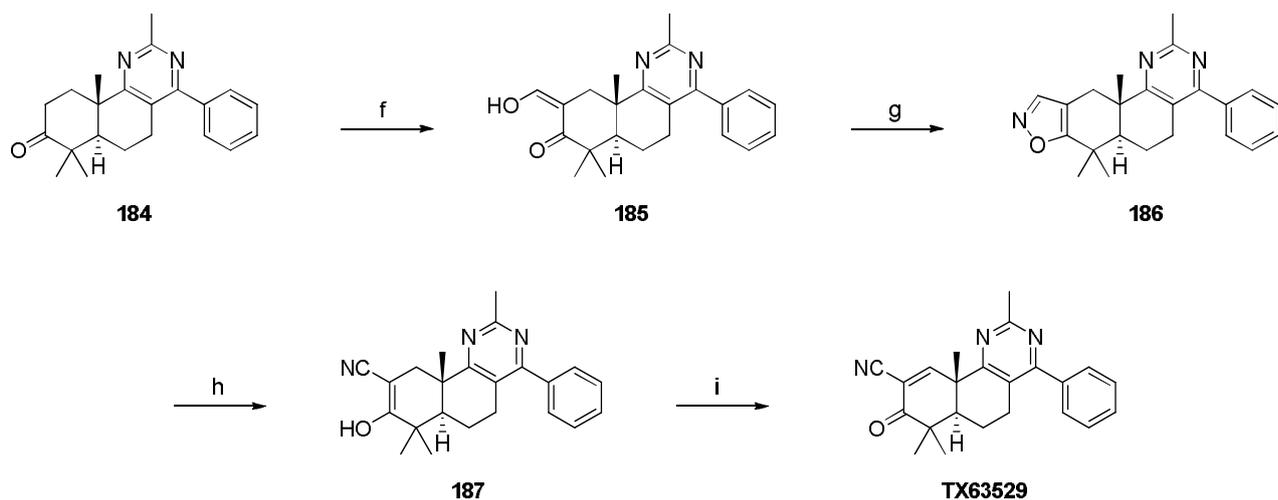


Reactivos y condiciones referentes al Esquema 31: (a) amidina sustituida, piperidina, *i*PrOH, 85°C, tubo sellado, 2 días; (b) HCl 3 N (acuoso); (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 16 h; (e) NaOMe, 50°C, 6 h; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h.

## Esquema 32(a):

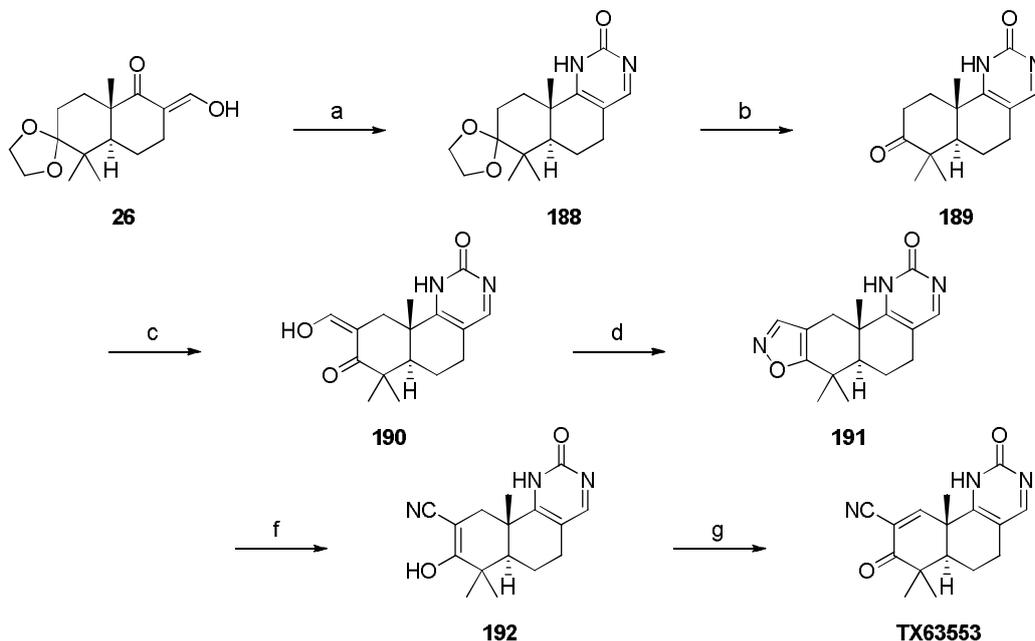


## Esquema 32(b):



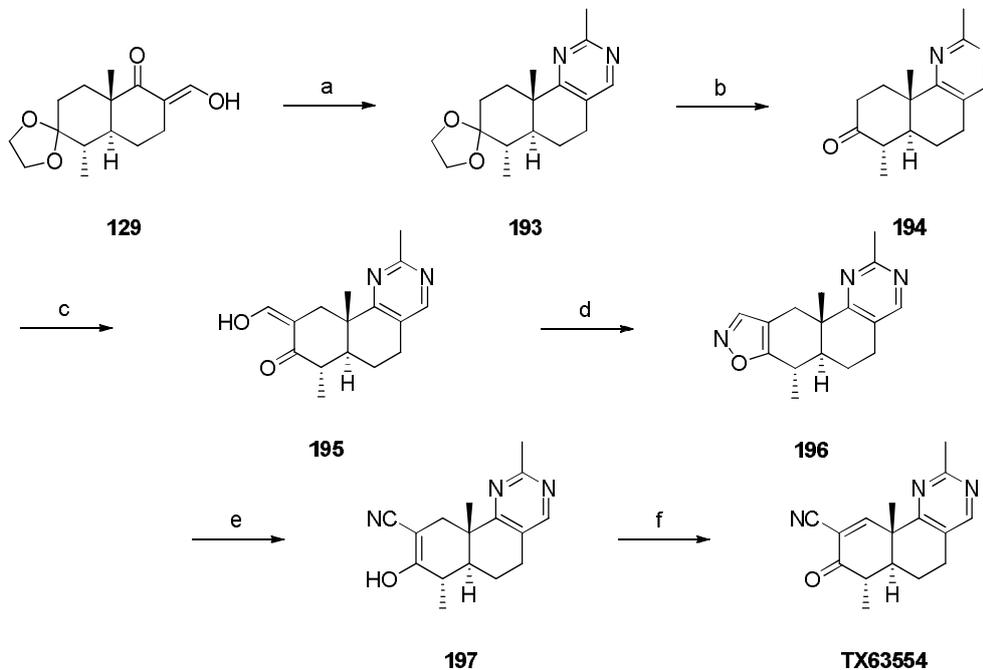
- 5 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 32: (a)  $(\text{MeO})_2\text{CO}$ , NaH, THF, reflujo, 3 h, 87 %; (b) acetamidina-HCl, piperidina, *i*-PrOH, reflujo, 2 días, 62 %; (c)  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 0°C, 2 h, 83 %; (d) ácido fenilborónico,  $\text{PPh}_4$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , DME, 85°C, 16 h, 83 %; (e) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (f)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (g)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , 50°C, 12 h, cuantitativo; (h) NaOMe, 50°C, 6 h, cuantitativo; (i) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 67 %.

## Esquema 33:



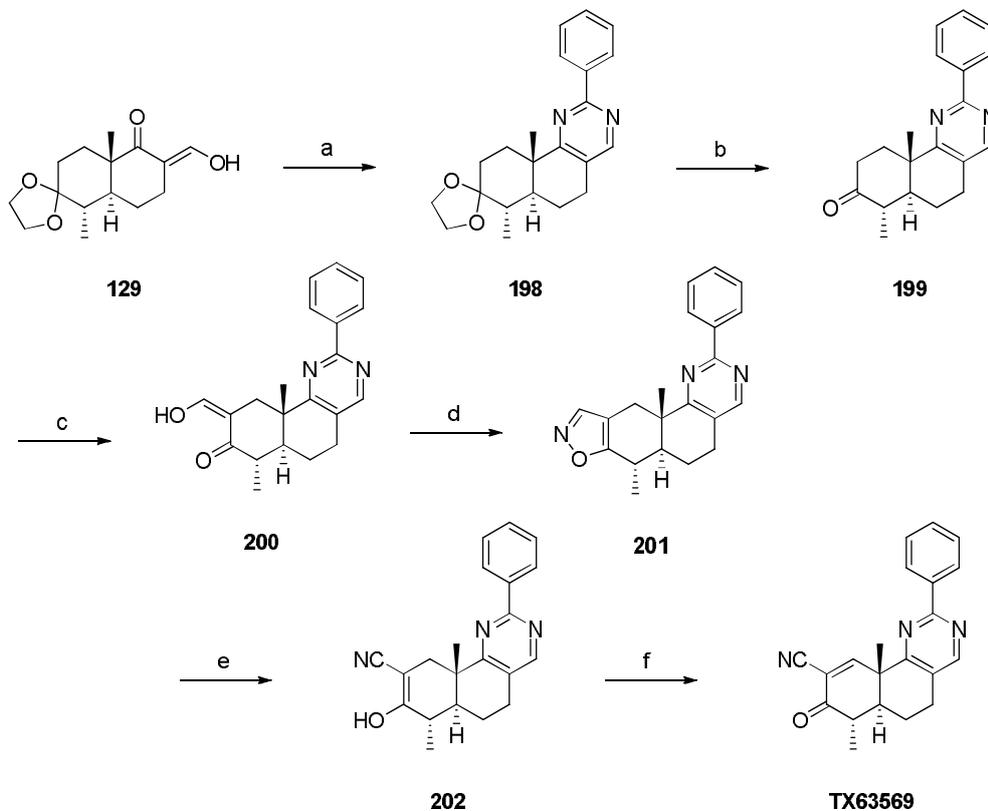
5 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 33: (a) (i) urea, dioxano, reflujo, 3 días; (ii) MeOH, NaOMe, reflujo, 3 días; (b) HCl 1 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 12 h, 71 % 2 etapas; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente a 50°C, 49 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 12 h; (e) NaOMe, 50°C, 6 h, 15 % 2 etapas; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 12 h, 31 %.

## Esquema 34:



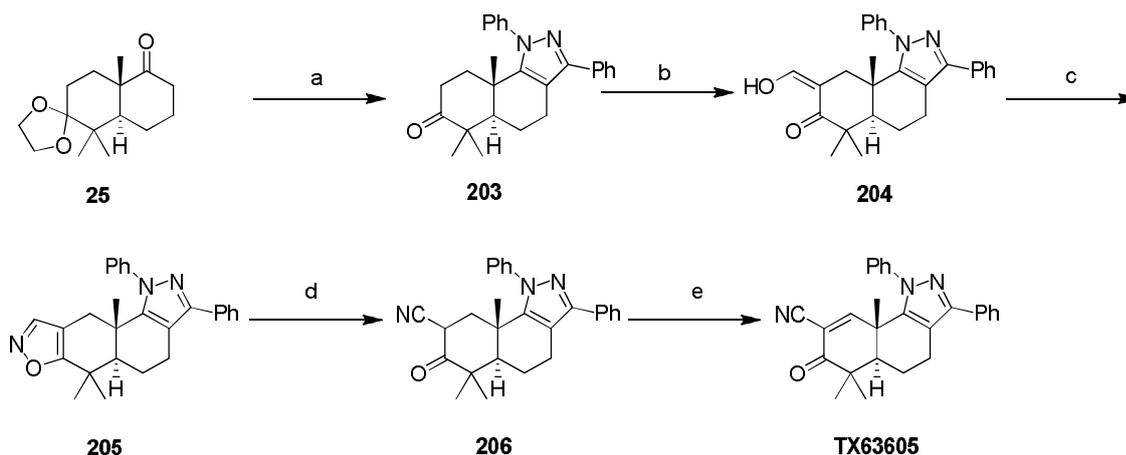
10 Reactivos y condiciones referentes al Esquema 35: (a) acetamidina-HCl, piperidina, *i*-PrOH, reflujo, 2 días, 48 %; (b) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 94 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, 90 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 16 h, 98 %; (e) NaOMe, temperatura ambiente, 48 h, 80 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 51 %.

## Esquema 35:



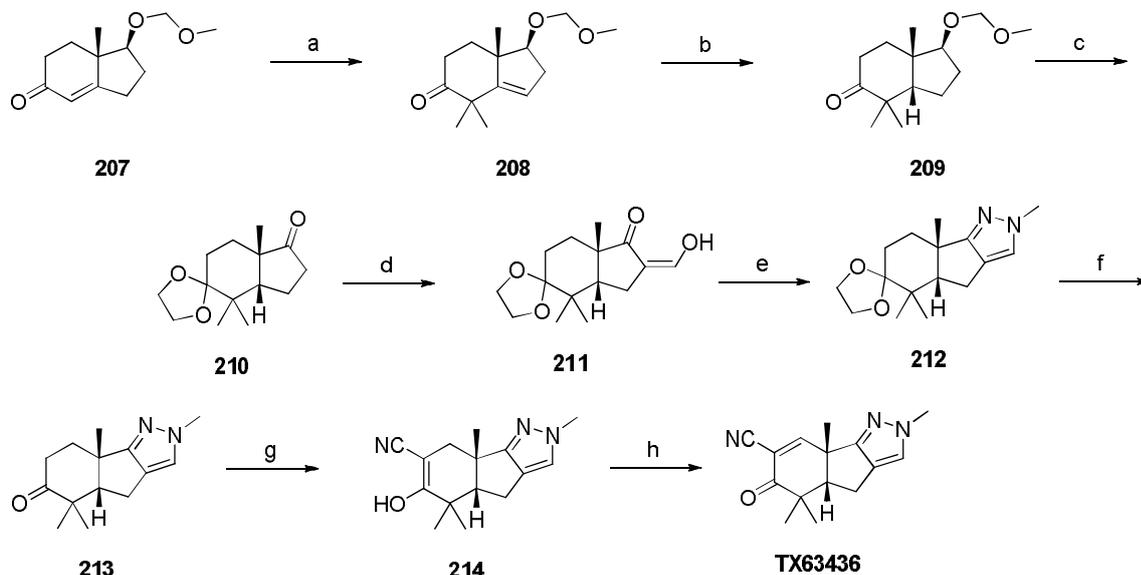
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 35: (a) acetamida-HCl, piperidina, *i*-PrOH, 85°C, 4 días, 60 %; (b) HCl 3 N (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 95 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, 91 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 16 h, 89 %; (e) NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, cuantitativo; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 36 %.

## Esquema 36:



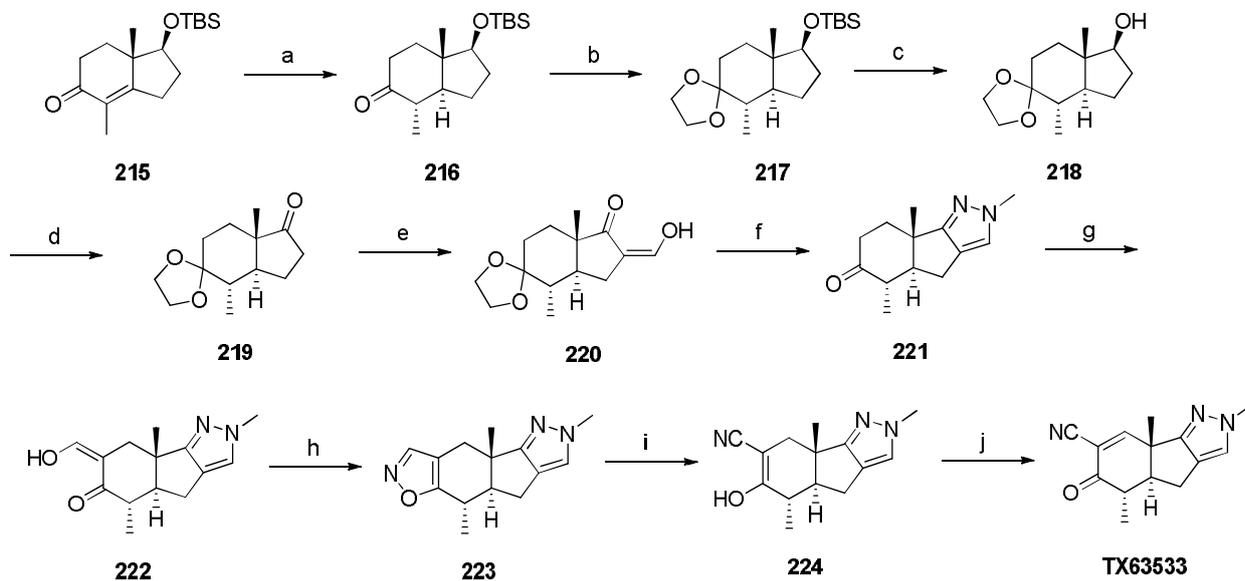
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 36: (a) (i) BzCl, MgBr<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O, DIPEA, DCM, 16 h; (ii) PhNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 80°C, 16 h; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 16 h; (d) NaOMe, MeOH, THF, temperatura ambiente, 16 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 36 %.

## Esquema 37:



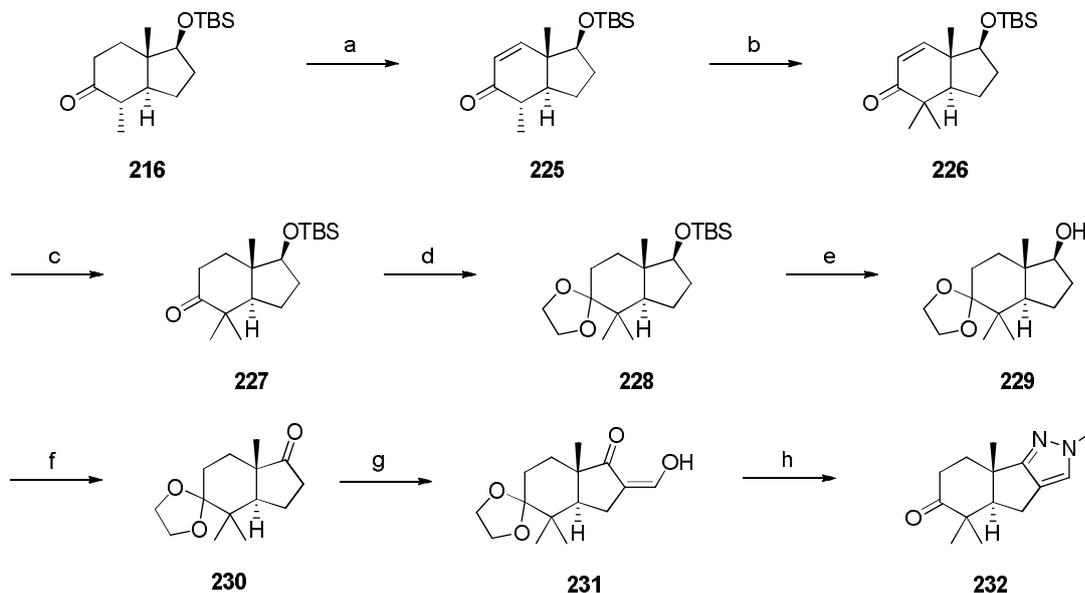
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 37(a) & (b): (a) KO<sup>t</sup>-Bu, *t*-BuOH, MeI, 55 %; (b) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %/C, EtOAc, 12 h, 99 %; (c) (i) etilenglicol, *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, tolueno, -H<sub>2</sub>O; (ii) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 22 h, 73 %; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 1 h, cuantitativo; (e) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 65°C, 4 h, 27 %; (f) HCl 1 N (acuoso), THF, temperatura ambiente, 24 h, 90 %; (g) (i) LDA, THF, -78°C, 30 min; (ii) TsCN, -78°C, 30 min, 80 %; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60°C, 12 h, 46 %.

## Esquema 38:

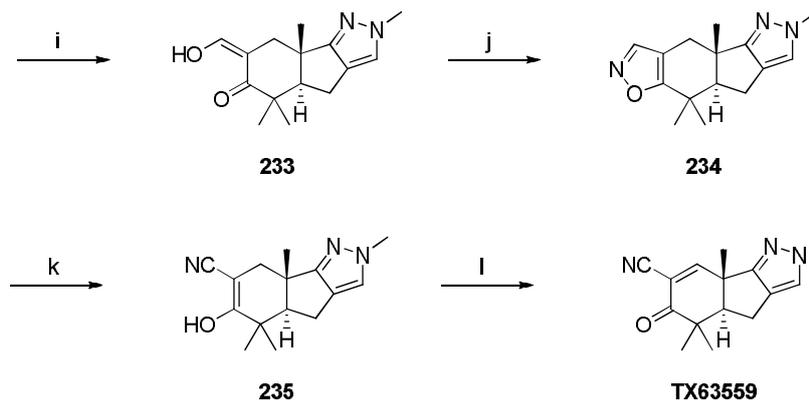


Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 38: (i) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %/C, THF, 0°C a temperatura ambiente, 4 días; (ii) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 12 h, 42 %; (b) etilenglicol, *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, tolueno, H<sub>2</sub>O, 100 %; (c) TBAF·H<sub>2</sub>O, THF, temperatura ambiente, 3 días, 94 %; (d) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 12 h, 100 %; (e) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 2 h, 100 %; (f) (i) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 65°C, 12 h, 83 %; (ii) HCl 1 N (acuoso), THF, temperatura ambiente, 3 días, 83 %; (g) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 2 h, 100 %; (h) NH<sub>2</sub>OH·HCl, 60°C, 12 h, 100 %; (i) NaOMe, 50°C, 6 h, 100 %; (j) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60°C, 2 h, 20 %.

## Esquema 39(a):

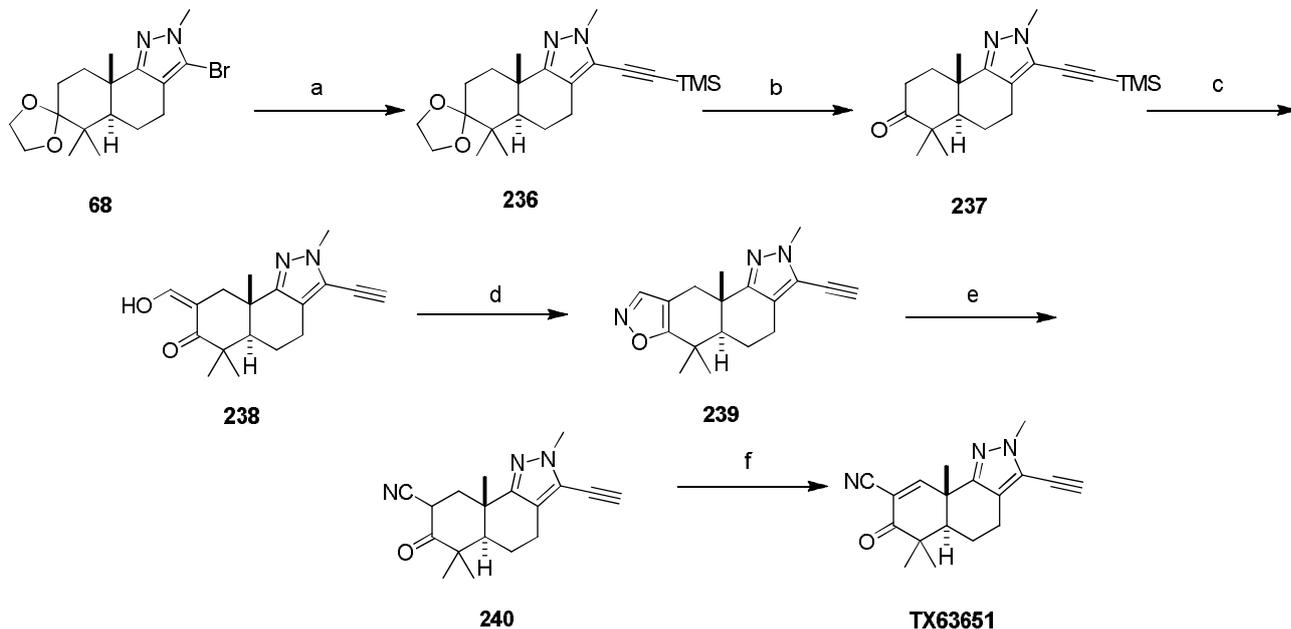


## Esquema 39(b):



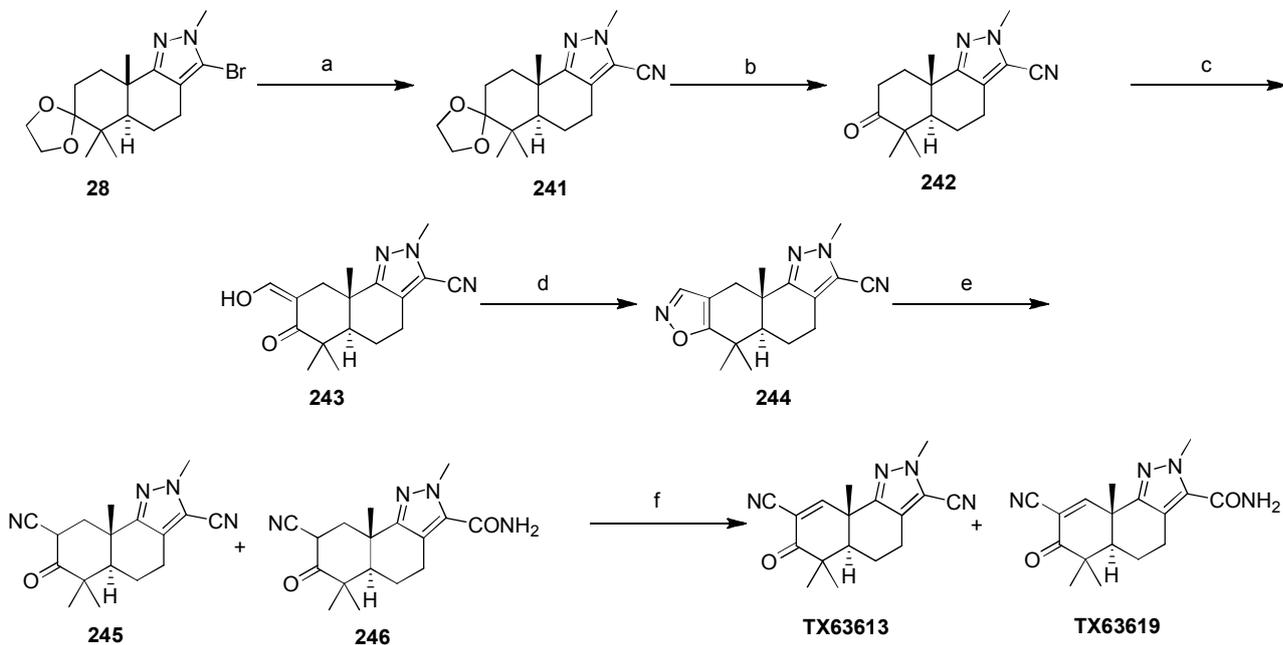
- 5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 39(a) & (b): (a) (i) hexametildisilazano, NaI, TMSCl, MeCN, temperatura ambiente, 12 h; (ii) Pd(OAc)<sub>2</sub>, MeCN, temperatura ambiente, 12 h, 79 %; (b) (i) KHMDS, THF, 0°C, 30 min; (ii) MeI, 0°C, 30 min, 81 %; (c) H<sub>2</sub>, Pd al 10 %/C, THF, temperatura ambiente, 3 h, 99 %; (d) metiletildioxolano, etilenglicol, *p*-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 2 días, 99 %; (e) TBAF, THF, temperatura ambiente, 4 días, 89 %; (f) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 12 h, 90 %; (g) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 2 h, cuantitativo; (h) (i) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 65°C, 12 h; (ii) HCl 1 N (acuoso), THF, temperatura ambiente, 2 días, 76 %; (i) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 2 h, 96 %; (j) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 60°C, 12 h, 91 %; (k) NaOMe, 50°C, 6 h, 71 %; (l) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60°C, 5 h, 71 %.
- 10

## Esquema 40:



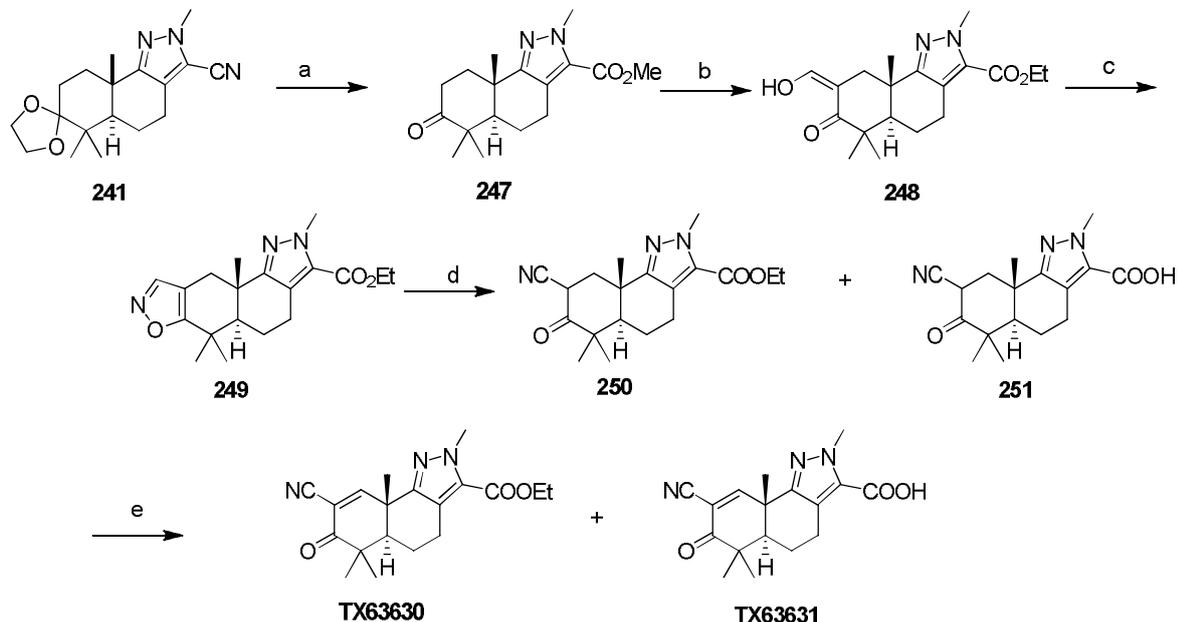
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 40: (a) TMS-acetileno, CuI, TEA, dioxano, 80°C, 16 h, 3 %; (b) HCl (acuoso), THF, 3 días, 98 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 2 h, cuantitativo; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 60°C, 12 h, cuantitativo; (e) NaOMe, 50°C, 6 h, 50 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60°C, 5 h, 55 %.

## Esquema 41:



10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 41: (a) Zn(CN)<sub>2</sub>, dppf, NaCO<sub>3</sub>, Pb(OAc)<sub>2</sub>, DMAc, 120°C, 16 h, 80 %; (b) HCl (acuoso), MeOH, 16 h, 96 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, 0°C a temperatura ambiente, 16 h, cuantitativo; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 50°C, 16 h, cuantitativo; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 6 h, 100 % como mezcla; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, TX63613: 39 %, TX63619: 8 %.

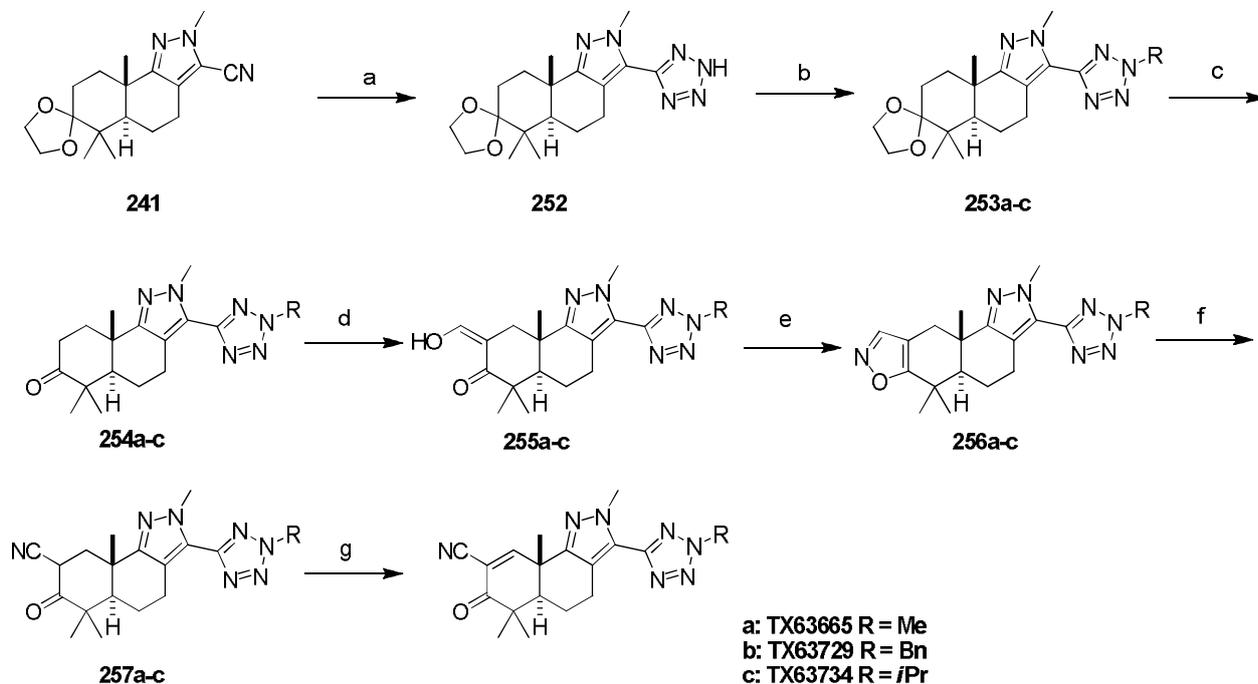
Esquema 42:



5

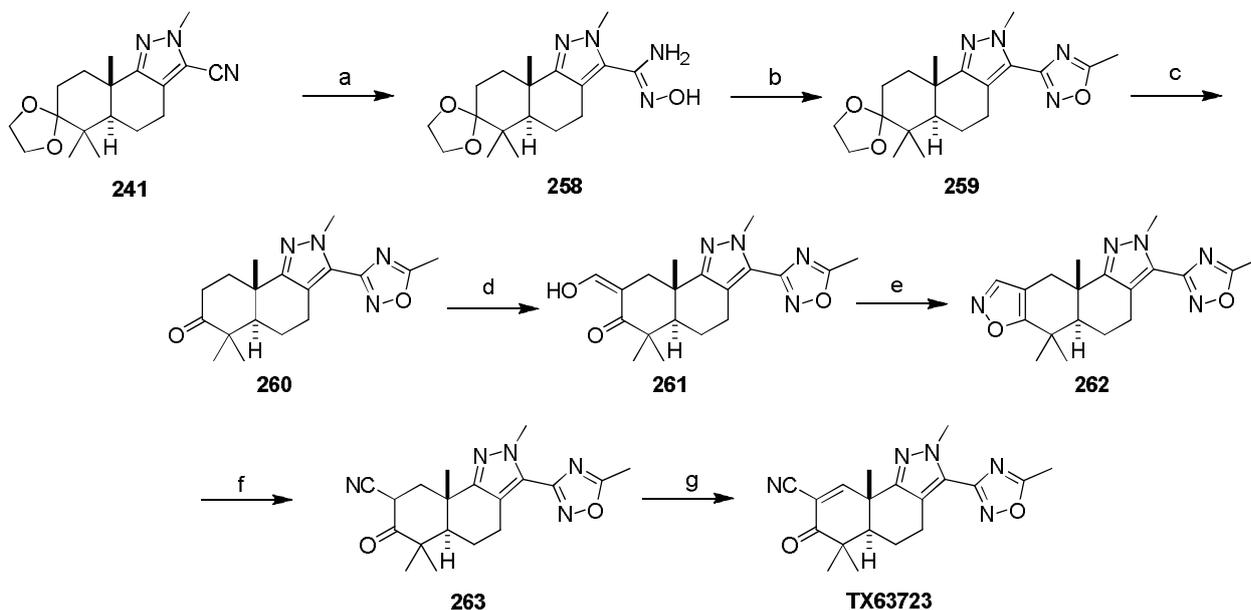
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 42: (a) HCl, MeOH, 60°C, 16 h, cuantitativo; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, cuantitativo; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, cuantitativo; (d) NaOEt, THF, MeOH, 50°C, 6 h, 100 % como mezcla; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,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

Esquema 43:



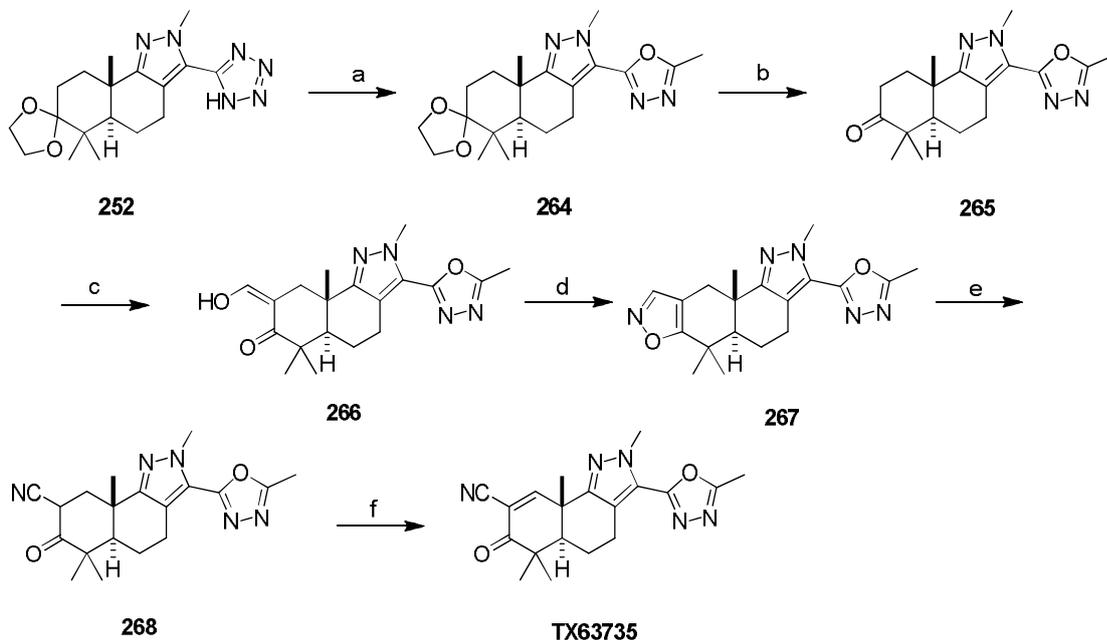
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 43: (a) TMSN<sub>3</sub>, Bu<sub>2</sub>SnO, Tolueno, 110°C; (b) RX, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (c) HCl, THF; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, THF, H<sub>2</sub>O, 50°C; (f) NaOMe, THF, MeOH, 50°C; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60°C, 16 h.

## Esquema 44:



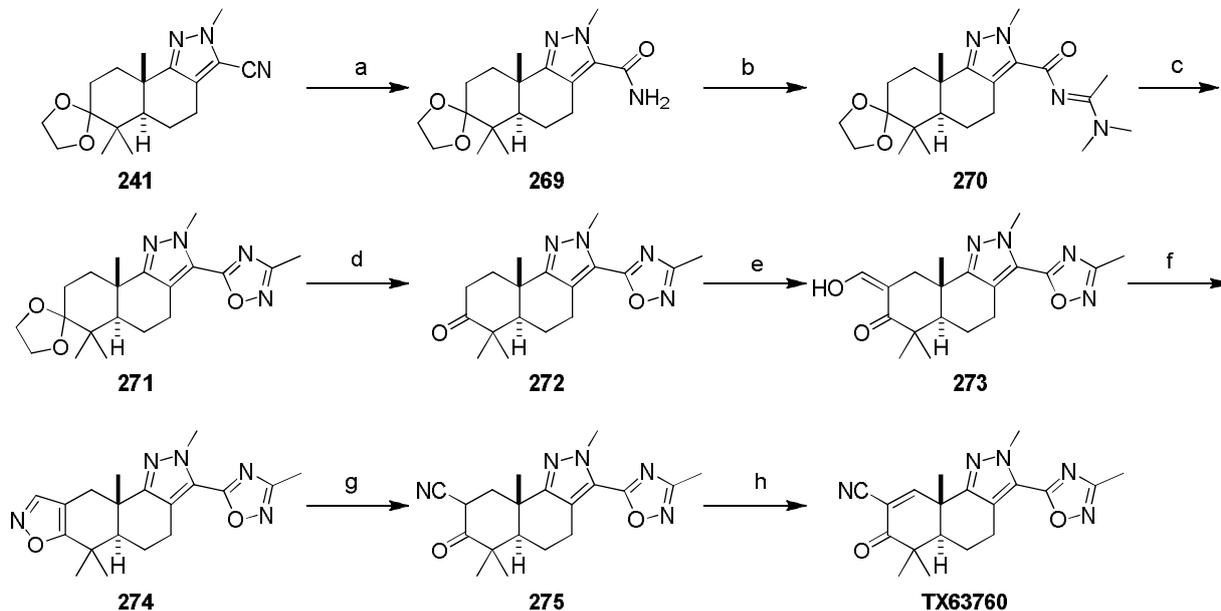
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 44: (a)  $\text{NH}_2\text{OH}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 16 h; (b) Dimetilacetal de dimetilacetamida, dioxano,  $60^\circ\text{C}$ , 2 h, 96 %; (c) HCl, THF, 2 días, cuantitativo; (d)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, cuantitativo; (e)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 16 h, 77 %; (f) NaOMe, THF, MeOH,  $50^\circ\text{C}$ , 3 h, 98 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $60^\circ\text{C}$ , 4 h, 78 %.

## Esquema 45:



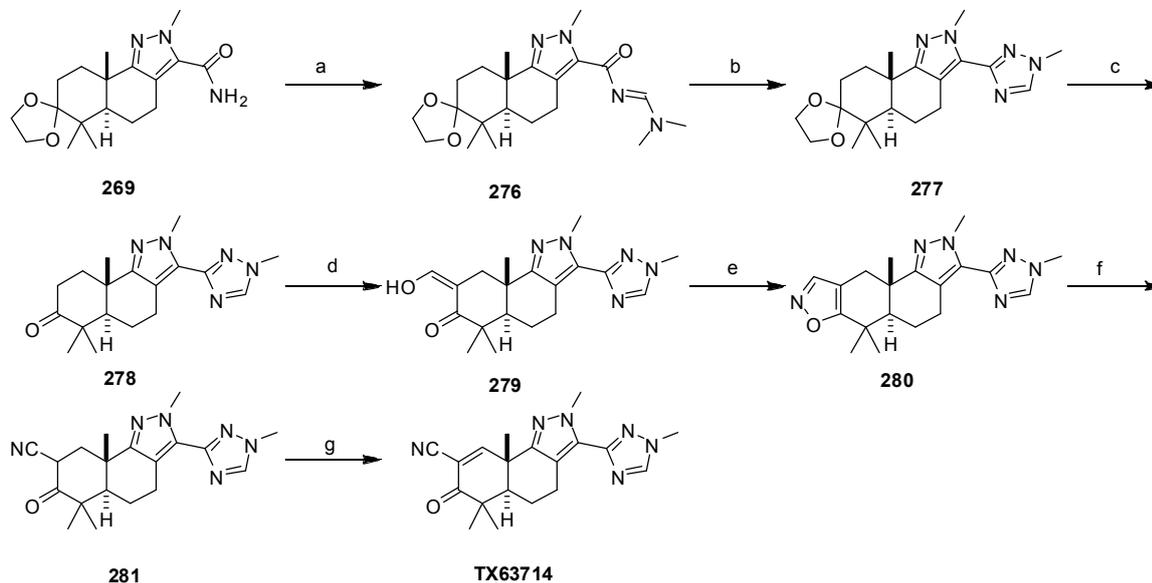
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 45: (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Piridina,  $110^\circ\text{C}$ , 3 h; (b) HCl (acuoso), THF, 2 días, 34 %; (c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, 99 %; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 16 h, 28 %; (e) NaOMe, THF, MeOH,  $50^\circ\text{C}$ , 3 h, 100 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $60^\circ\text{C}$ , 4 h, 60 %.

## Esquema 46:



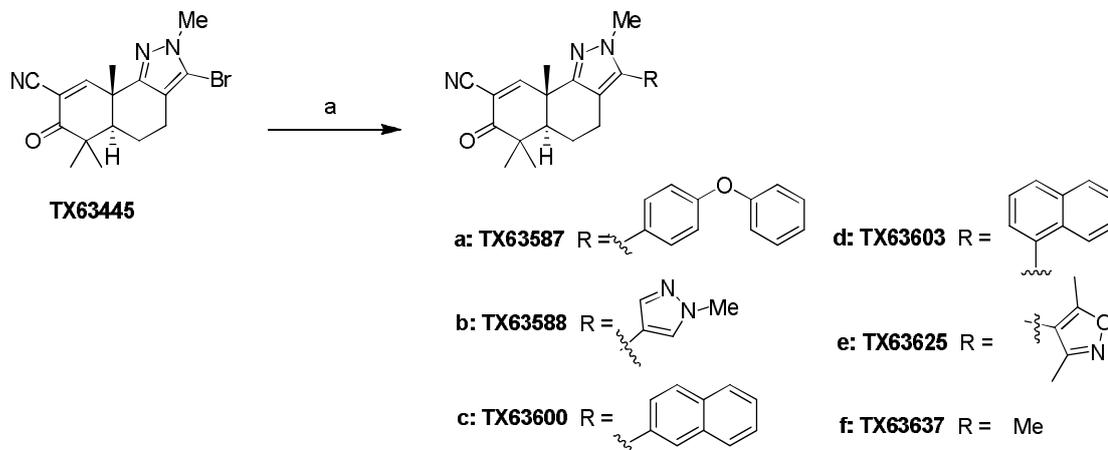
- 5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 46: (a) Dimetilacetal de dimetilformamida, 80°C, 16 h; (b) MeNHNH<sub>2</sub>, AcOH, dioxano, 80°C, 2 h; (c) HCl (acuoso), THF, temperatura ambiente, 16 h, 97 %; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 79 %; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C a temperatura ambiente, 16 h, 77 %; (f) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 3 h, 77 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60°C, 4 h, 84 %.

## Esquema 47:



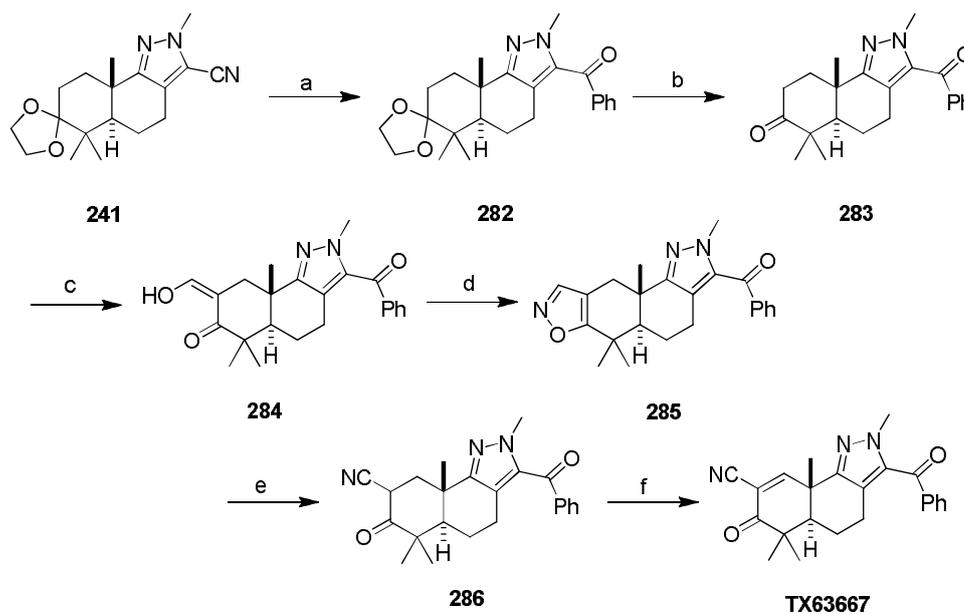
- 10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 47: (a) KOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, 3 días, cuantitativo; (b) Dimetilacetal de dimetilacetamida, dioxano, 80°C, 2 h; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, TEA, AcOH, dioxano, 80°C, 3 h, 58 %; (d) HCl (acuoso), THF, cuantitativo; (e) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 97 %; (f) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, THF, H<sub>2</sub>O, 50°C, 16 h, 94 %; (g) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 3 h, 79 %; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60°C, 6 h, 71 %

## Esquema 48:



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 48: (a) R-B(OH)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, dimetoxietano, 80°C, 16 h.

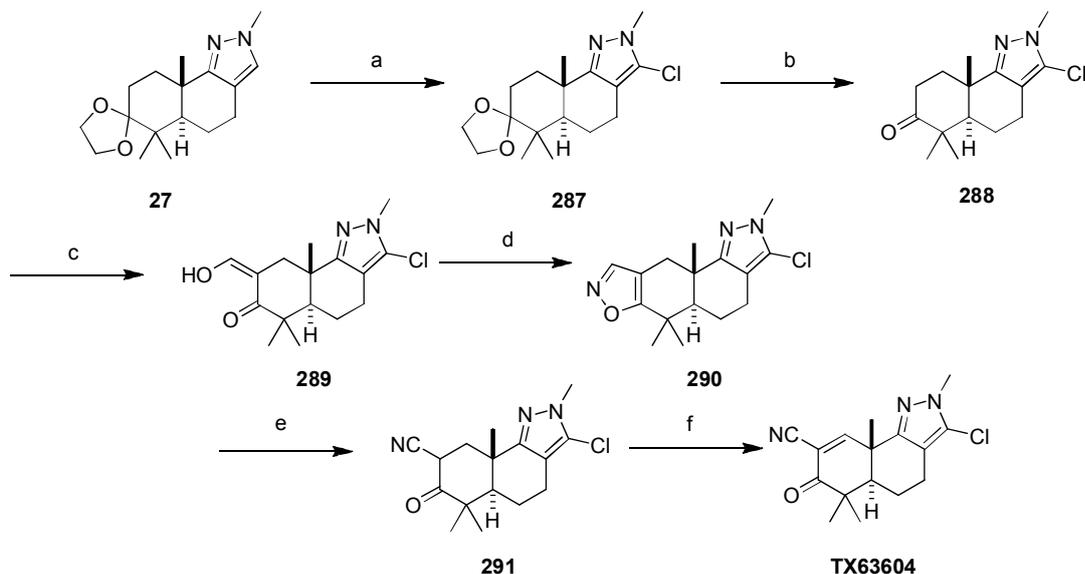
## 5 Esquema 49:



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 49: (a) PhMgBr, THF, 0°C a temperatura ambiente, 16 h; (b) HCl (acuoso), THF, temperatura ambiente, 16 h luego 60°C, 4 h, 93 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, 97 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, TEA, AcOH, dioxano, 50°C, 4 h, 98 %; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h, 83 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, 90 %

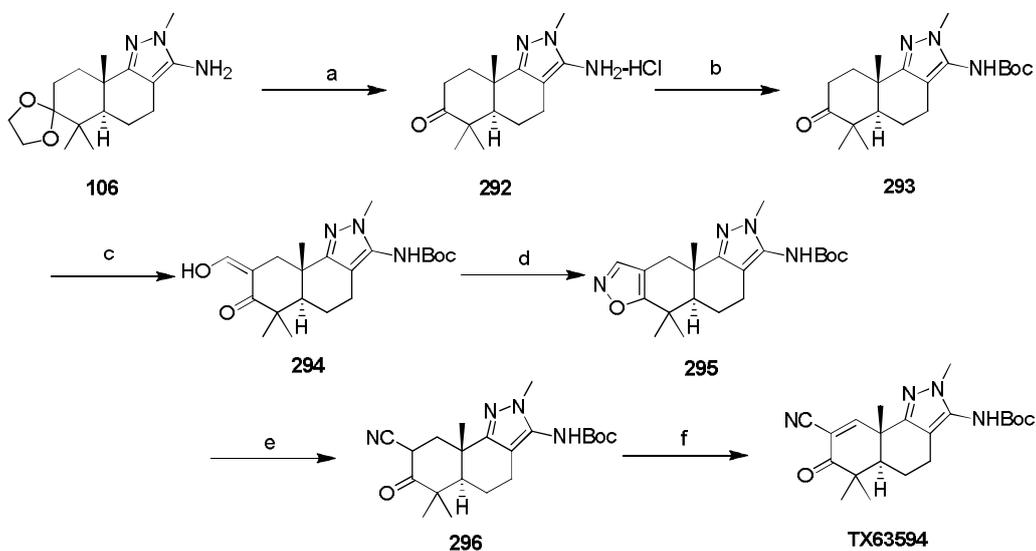
10

Esquema 50:



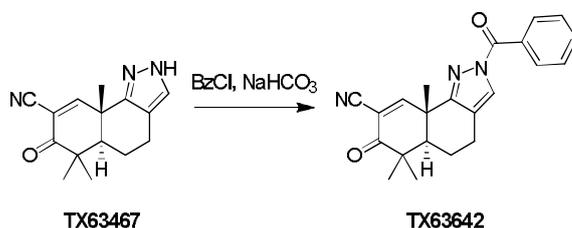
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 50: (a) NCS, DCM, temperatura ambiente, 4 días; (b) HCl (acuoso), THF, temperatura ambiente, 3 h, 76 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, 91 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 16 h, 50 %; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, 60 %.

Esquema 51:



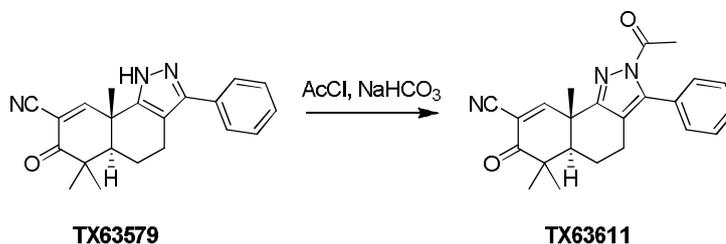
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 51: (a) HCl (acuoso), THF, temperatura ambiente, 3 h; (b) (Boc)<sub>2</sub>O, DMAP, TEA, dioxano, H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente, 16 h; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, TEA, EtOH, H<sub>2</sub>O, Py-Ts, 50°C, 4 h; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h, 78 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, 12,5 %.

Esquema 52:



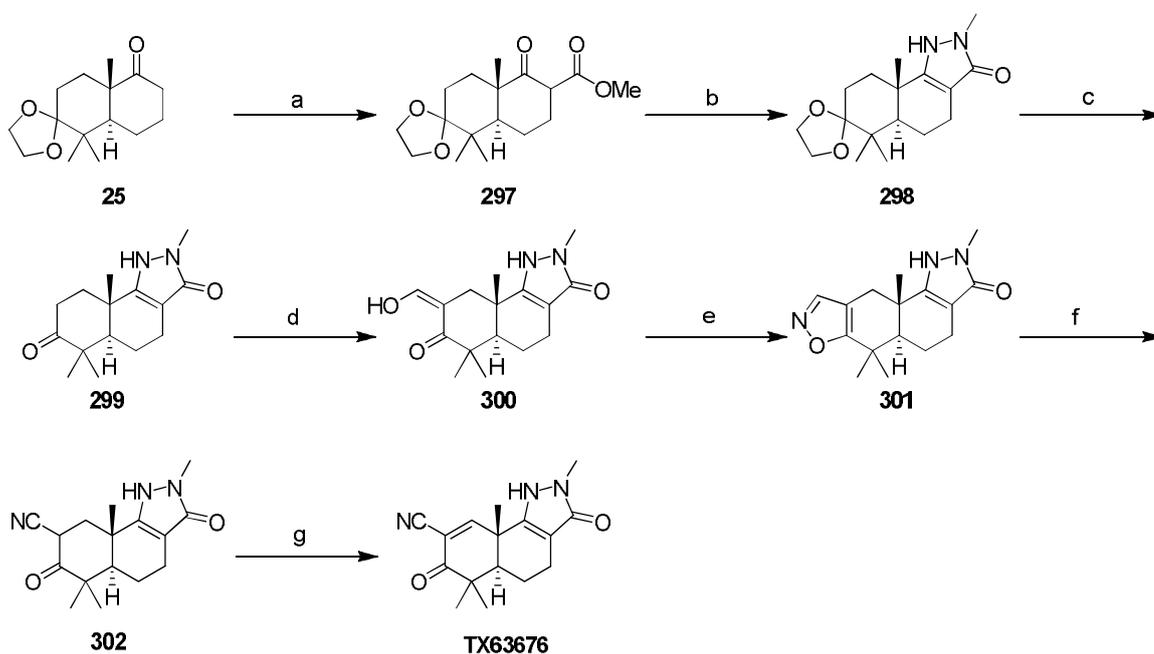
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 52: (a) BzCl, NaHCO<sub>3</sub> (acuoso), THF, 0°C, 47 %.

**Esquema 53:**



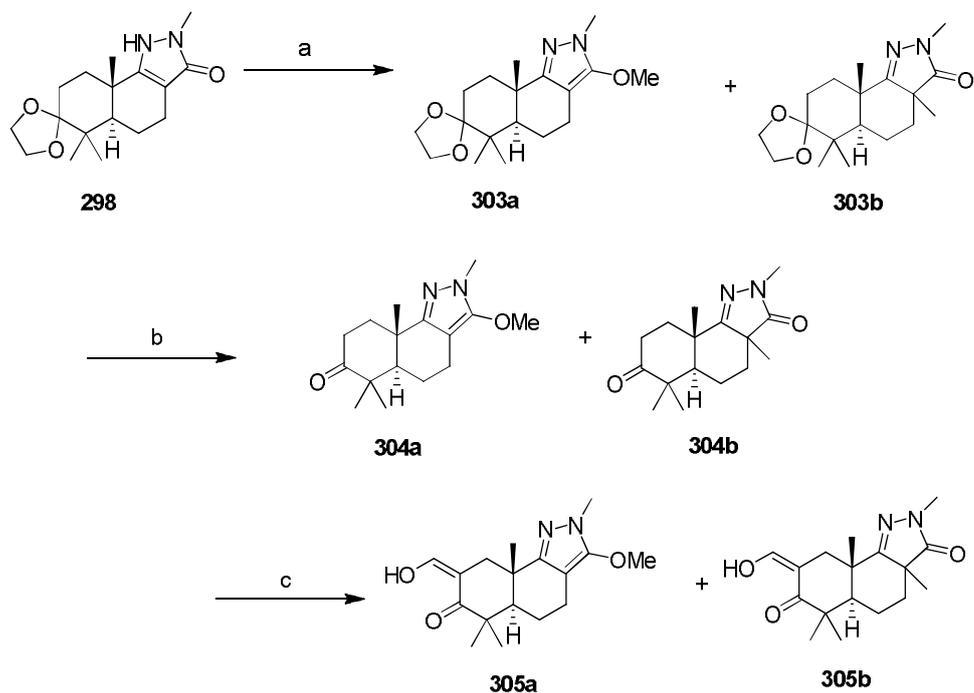
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 53: (a) BzCl, NaHCO<sub>3</sub> (acuoso), THF, 0°C, 47 %.

5 **Esquema 54:**

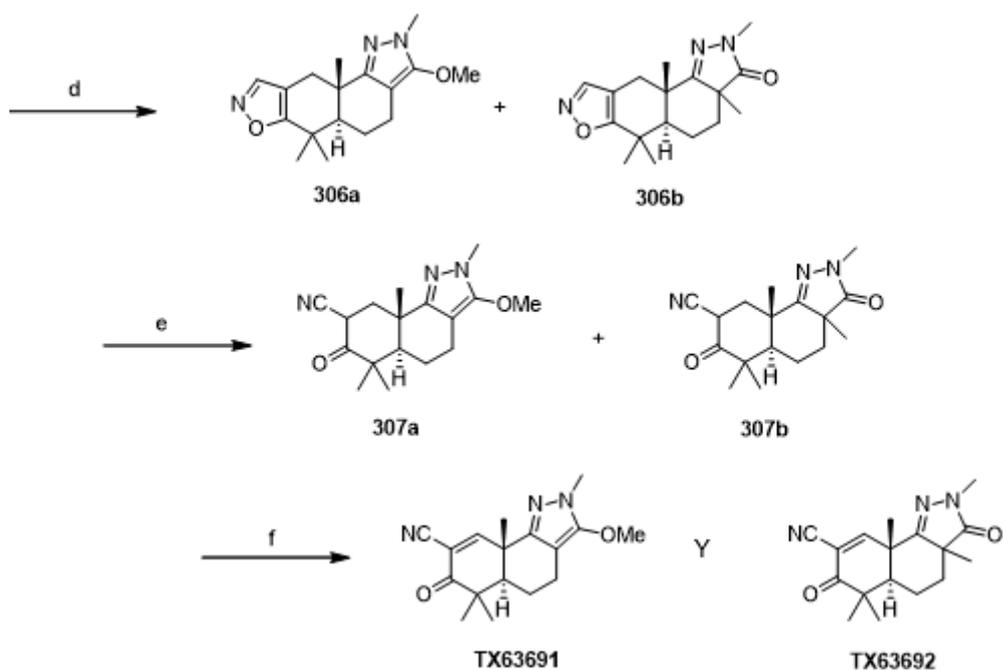


Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 54: (a) (MeO)<sub>2</sub>CO, NaH, THF, reflujo, 3 h, 87 %; (b) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 60°C, 16 h; (c) HCl (acuoso), MeOH, 16 h, 100 %; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 100 %; (f) NaOMe, MeOH, 50°C, 9 h, 99 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, 9 %.

Esquema 55a:

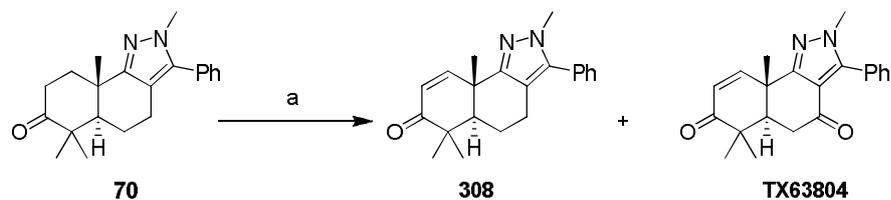


Esquema 55b:



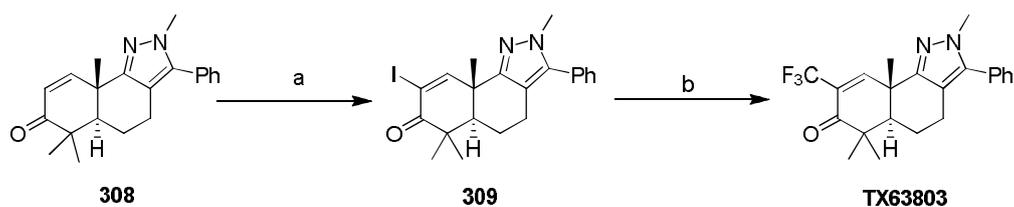
- 5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 55(a) y (b): (a) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF. 16 h, 64 %; (b) HCl (acuoso), MeOH, 16 h, 100 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 100 %; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50°C, 6 h, 100 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, 15 %.

## Esquema 56:



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

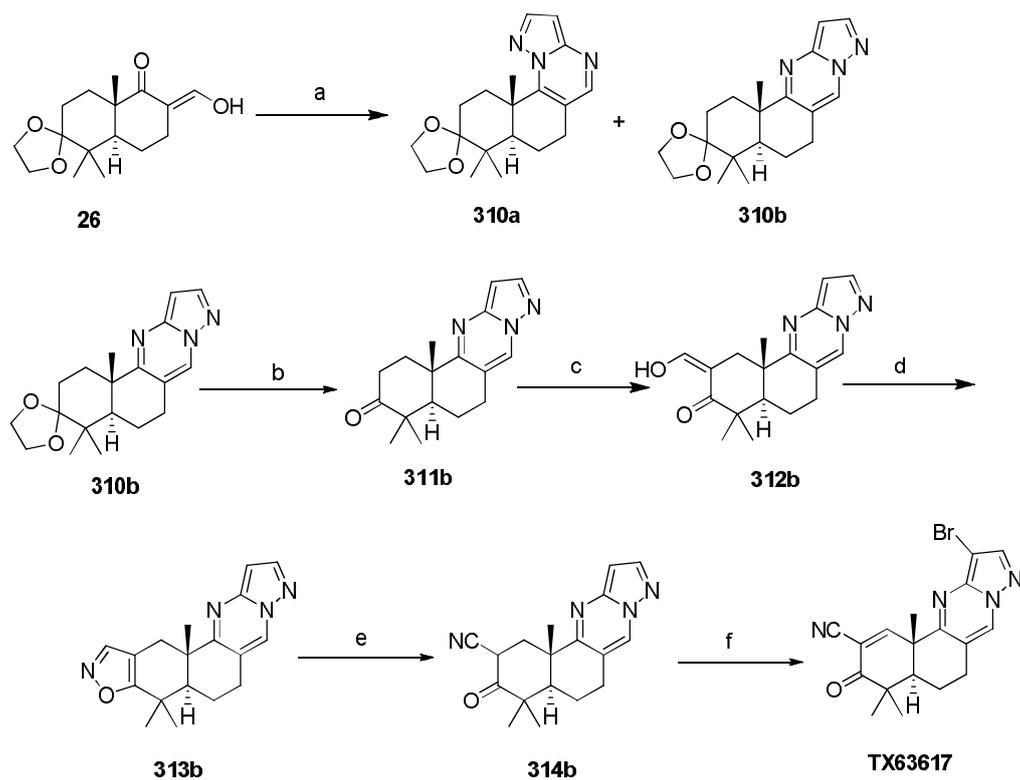
## Esquema 57:



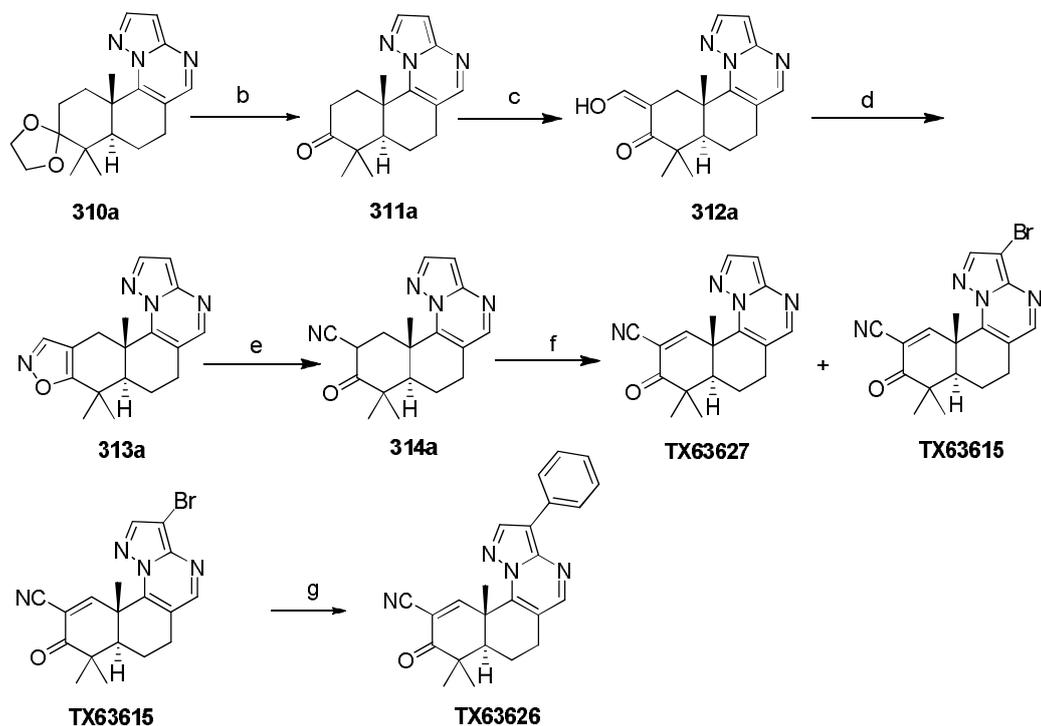
5

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 57: (a) I<sub>2</sub>, THF, Piridina, 60°C, 16 h, 100 %; (b) FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, CuI, HMPA, DMF, 70°C, 6 h, 63 %.

## Esquema 58(a):



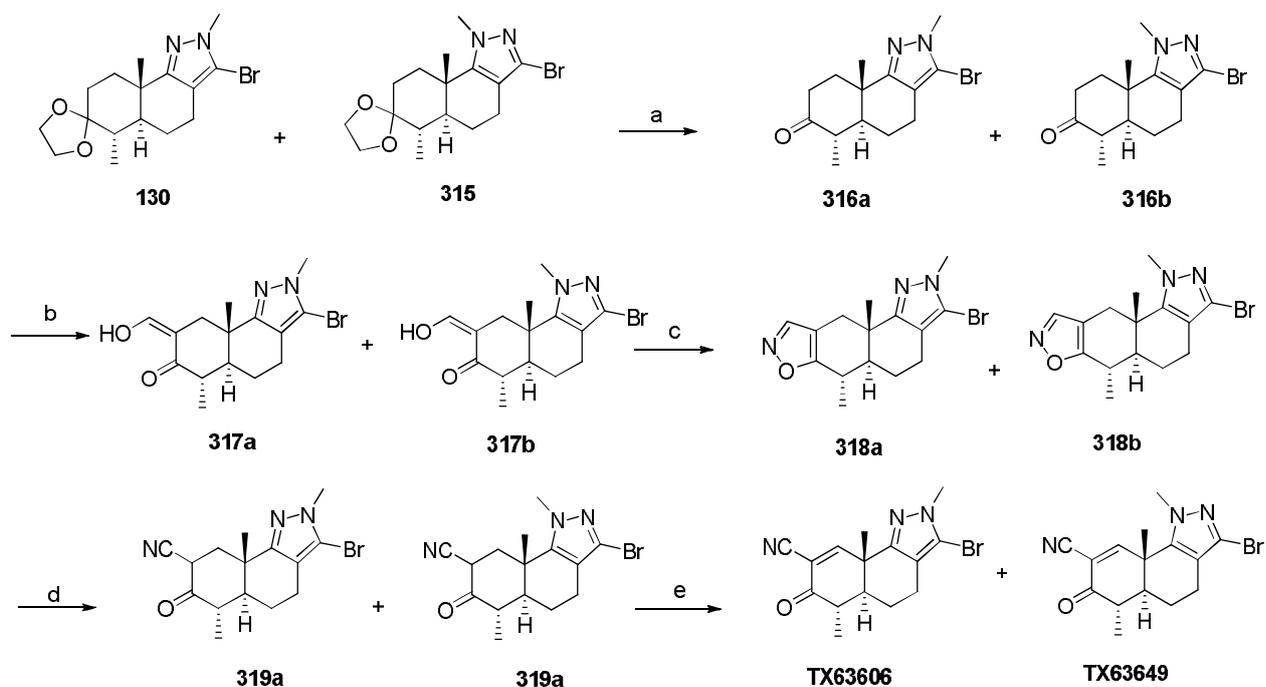
## Esquema 58(b):



5

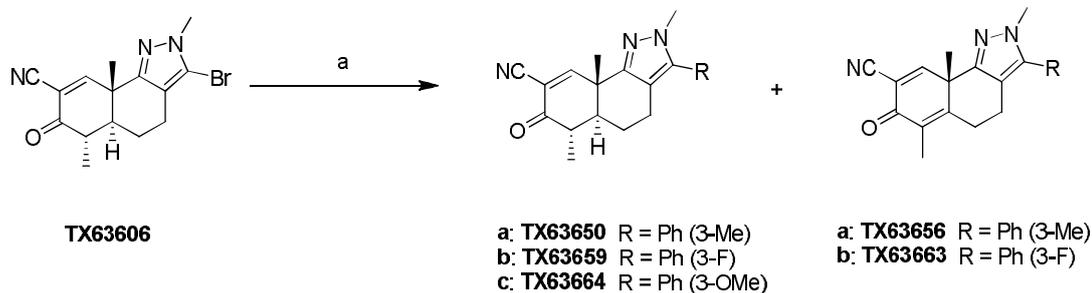
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 58 (a) y (b): (a) 3-aminopirazol, (TsO)<sub>2</sub>O, tolueno, reflujo, 16 h, **310a**: 49 %, **310b**: 6,7 %; (b) HCl (acuoso), MeOH, **311a**: 100 %, **311b**: 90 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50°C; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, **TX63617**: 33 %, y **TX63627**: 17 %, **TX63615**: 24 %; (g) PhB(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 90°C, 16 h, 26 %.

## Esquema 59:



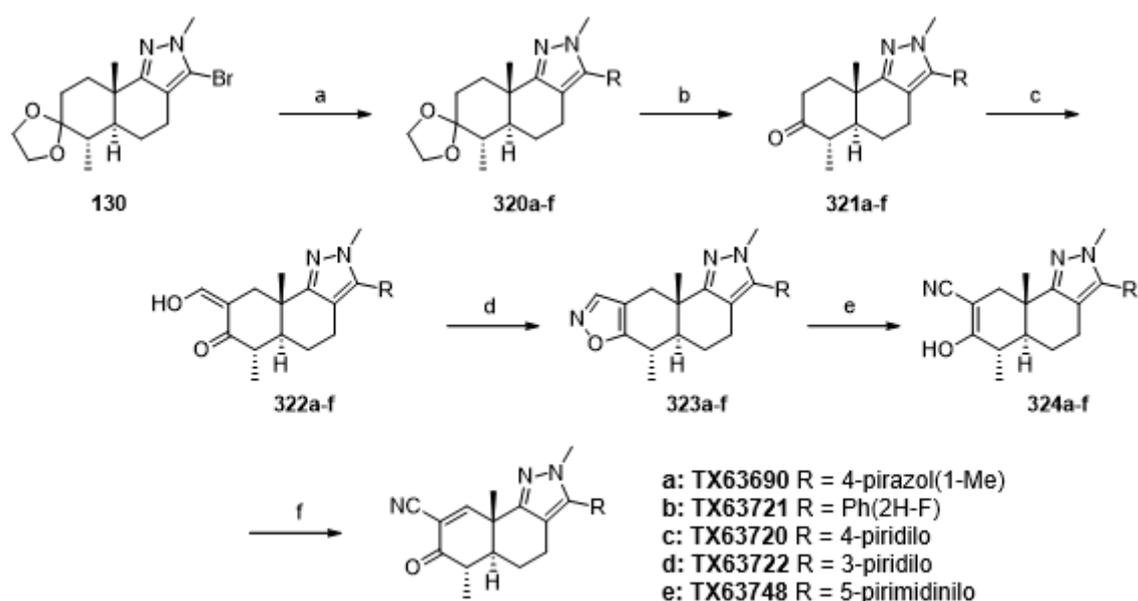
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 59: (a) HCl (acuoso), MeOH; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C; (d) NaOMe, THF/MeOH, 50°C; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, **TX63606**: 69 %, **TX63649**: 2 %.

**Esquema 60:**



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 60: (a) R-B(OH)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, 80°C, 16 h.

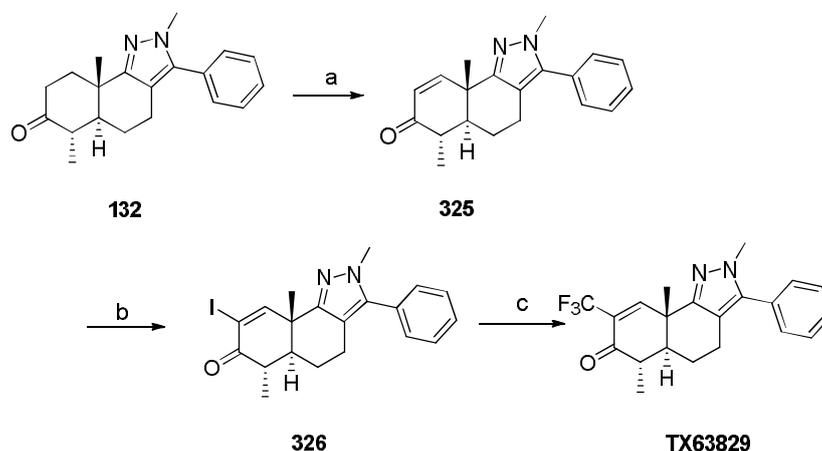
**Esquema 61:**



5

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 61: (a) R-B(OH)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, 80°C, 16 h; (b) HCl (acuoso), MeOH; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, temperatura ambiente; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50°C; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h.

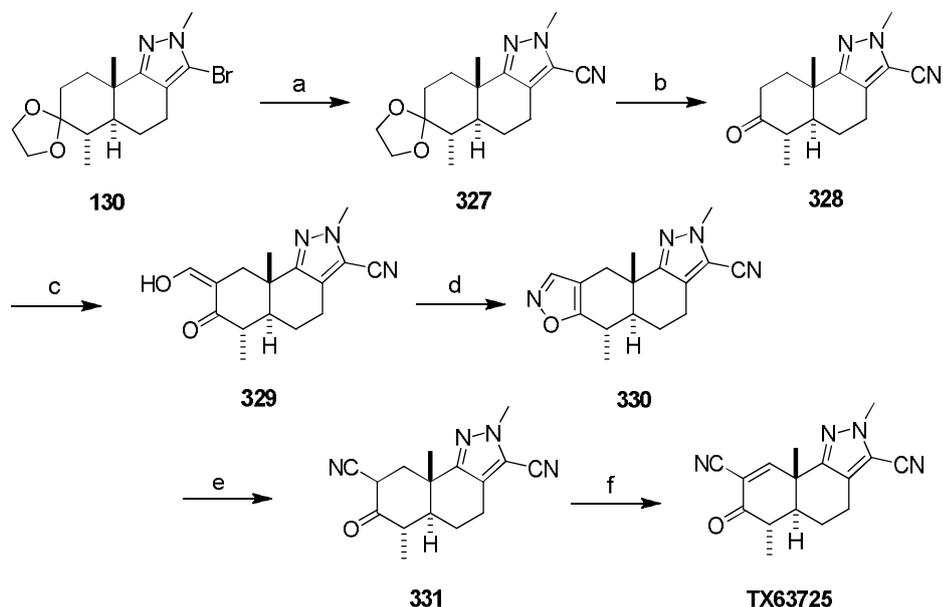
10 **Esquema 62:**



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 62: (a) IBX, DMSO, 65°C, 7 h, 43 %; (b) I<sub>2</sub>, Piridina, THF, 60°C,

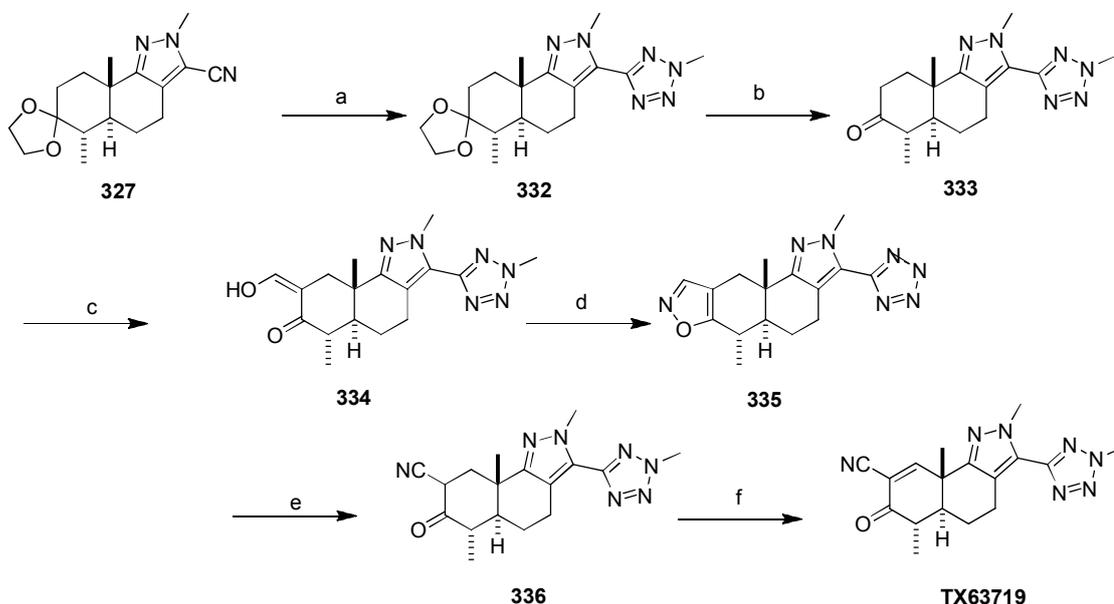
30 h, 100 %; (c)  $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{HMPA}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 6 h, 42 %.

**Esquema 63:**



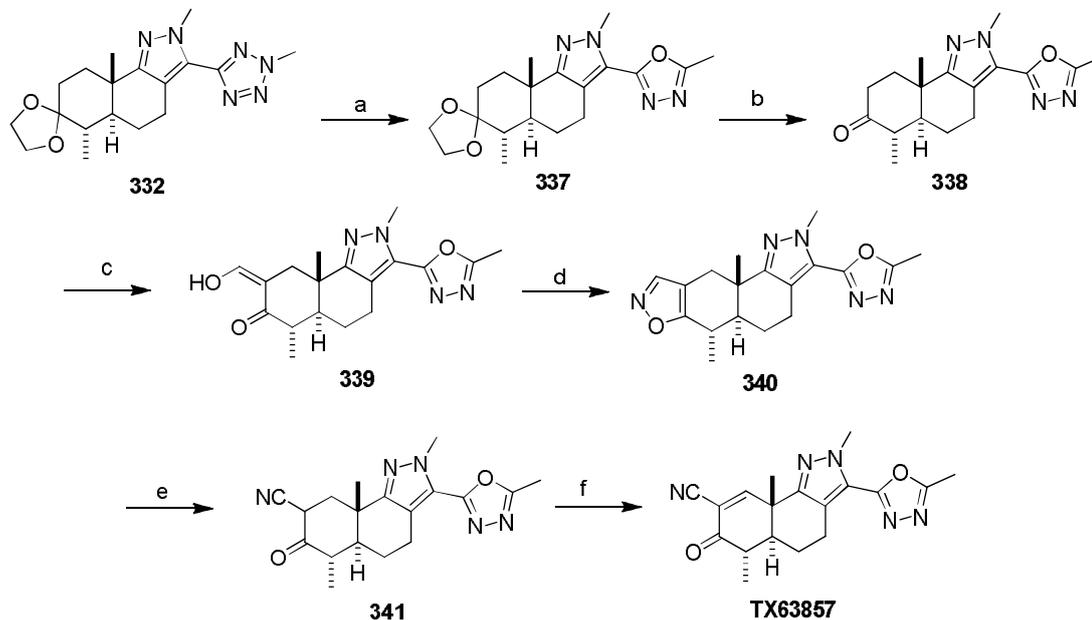
- 5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 63: (a)  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ,  $\text{dppf}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$   $\text{DMA}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 16 h, 90 %; (b)  $\text{HCl}$  (acuoso),  $\text{THF}$ ,  $\text{MeOH}$ , 3 días, 99 %; (c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{THF}$ , temperatura ambiente, 16 h; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\text{-HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 16 h, 100 %; (e)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h, 72 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 5 h, 74 %.

**Esquema 64:**



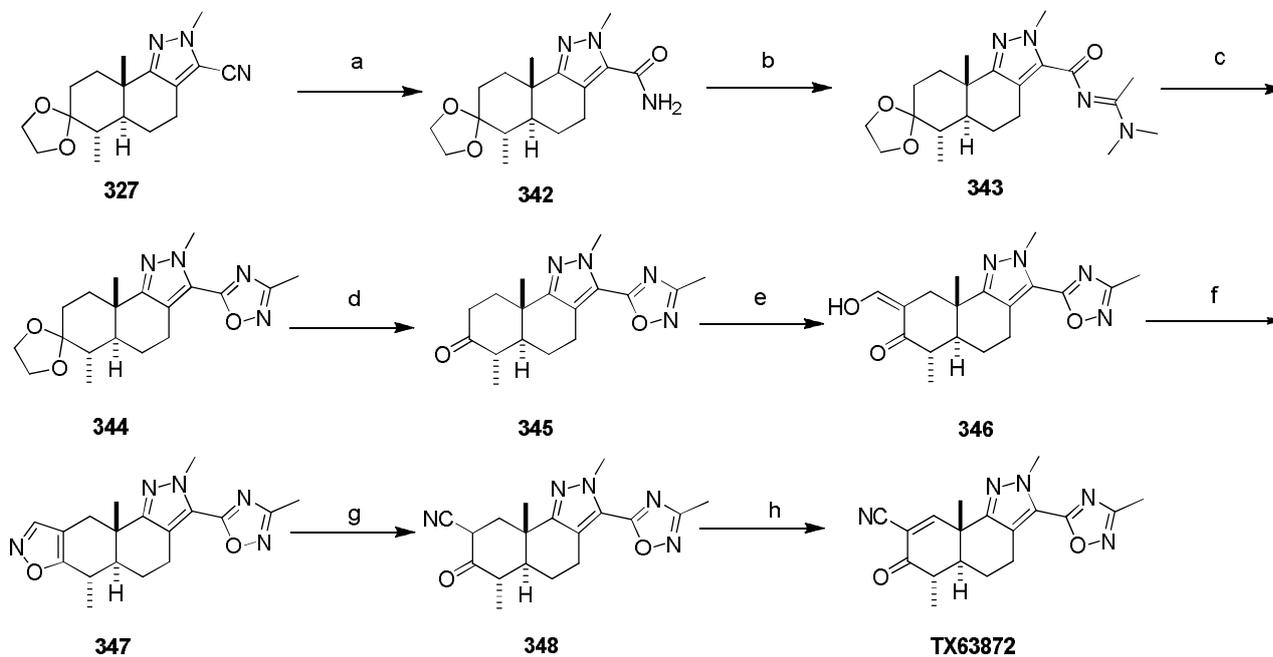
- 10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 64: (a)  $\text{TMSN}_3$ ,  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ , tolueno,  $130^\circ\text{C}$ , 16 h, 43 %; (b)  $\text{HCl}$  (acuoso),  $\text{THF}$ , 16 h, 97 %; (c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{THF}$ , temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\text{-HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 16 h, 90 %; (e)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{THF}/\text{MeOH}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h, 86 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 5 h, 70 %.

## Esquema 65:



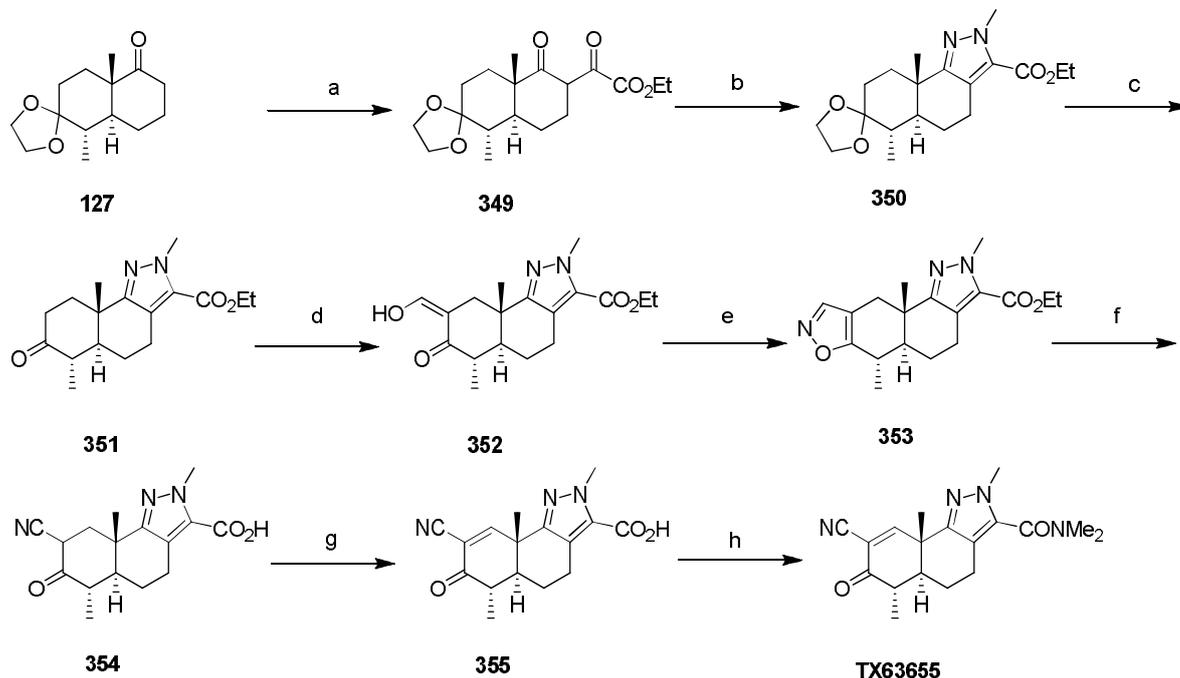
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 65: (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina,  $110^\circ\text{C}$ , 3 h; (b) HCl (acuoso), THF, 3 días, 20 %; (c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h, luego TsOH, benceno, reflujo, 7 h, 47 %; (e) NaOMe, THF/EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h, 100 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 5 h, 46 %.

## Esquema 66:



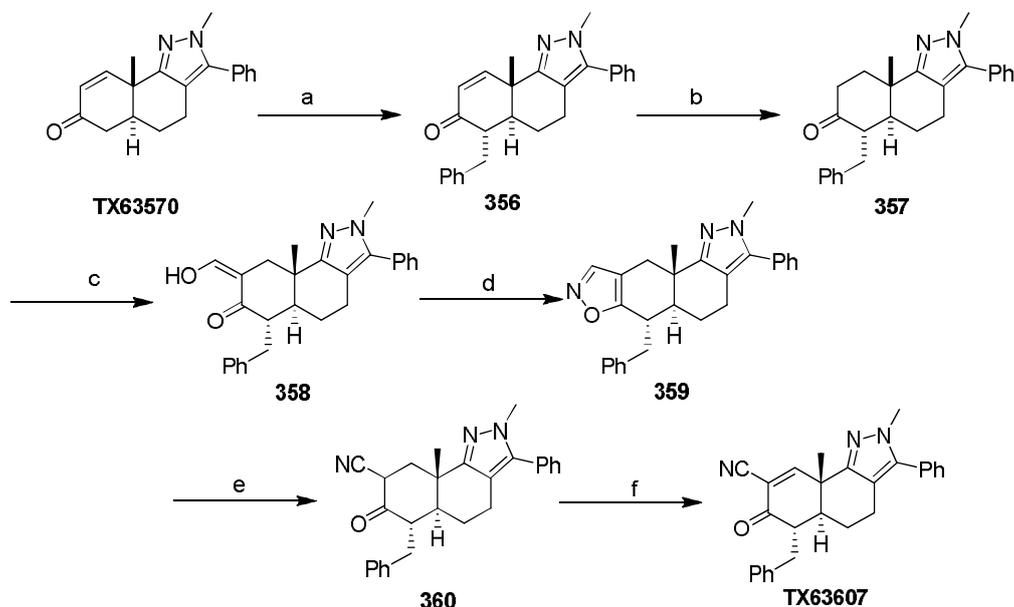
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 66: (a) KOH, EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 4 días, 100 %; (b) Dimetilacetal de dimetilacetamida,  $80^\circ\text{C}$ , 3 h; (c)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , TEA, AcOH,  $80^\circ\text{C}$ , 2 h, 69 %; (d) HCl (acuoso), THF, 4 días, 97 %; (e)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (f)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h, luego TsOH, benceno, reflujo, 7 h, 100 %; (g) NaOMe, THF/EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 4 h, 77 %; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 5 h, 79 %.

## Esquema 67:



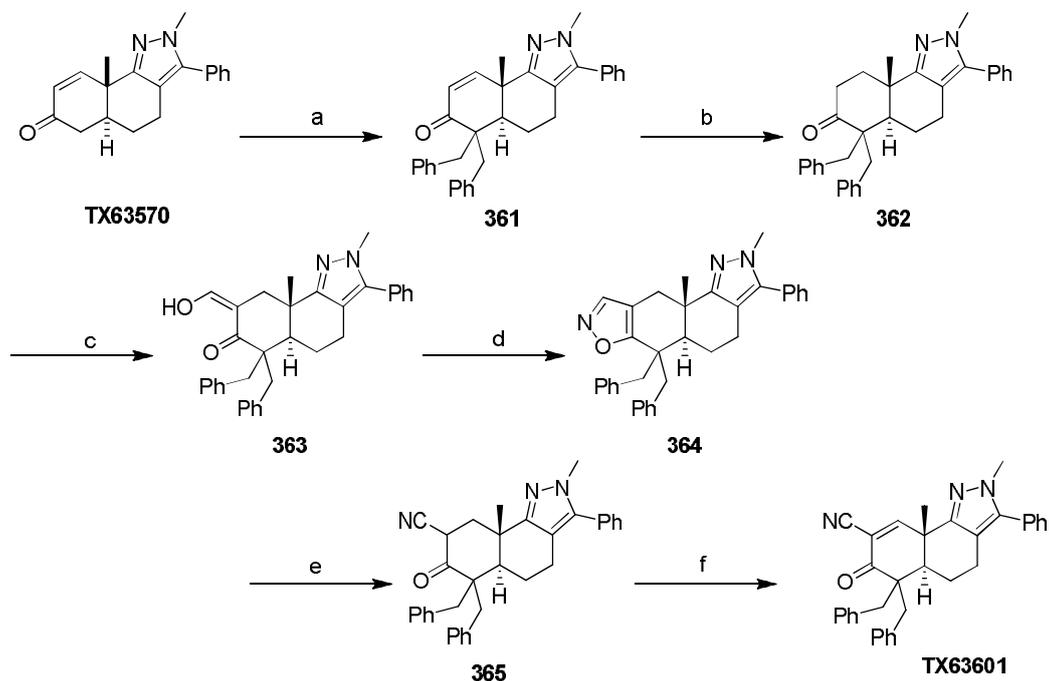
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 67: (a) Oxalato de dietilo, NaH, THF, reflujo, 16 h, 100 %; (b) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 60°C, 16 h, 19 %; (c) HCl (acuoso), THF, 16 h, 73 %; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 100 %; (f) NaOMe, THF/MeOH, 50°C, 6 h, 100 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55°C, 5 h, 80 %; (h) (COCl)<sub>2</sub>, THF, temperatura ambiente, 3 h, 35 %.

## Esquema 68:



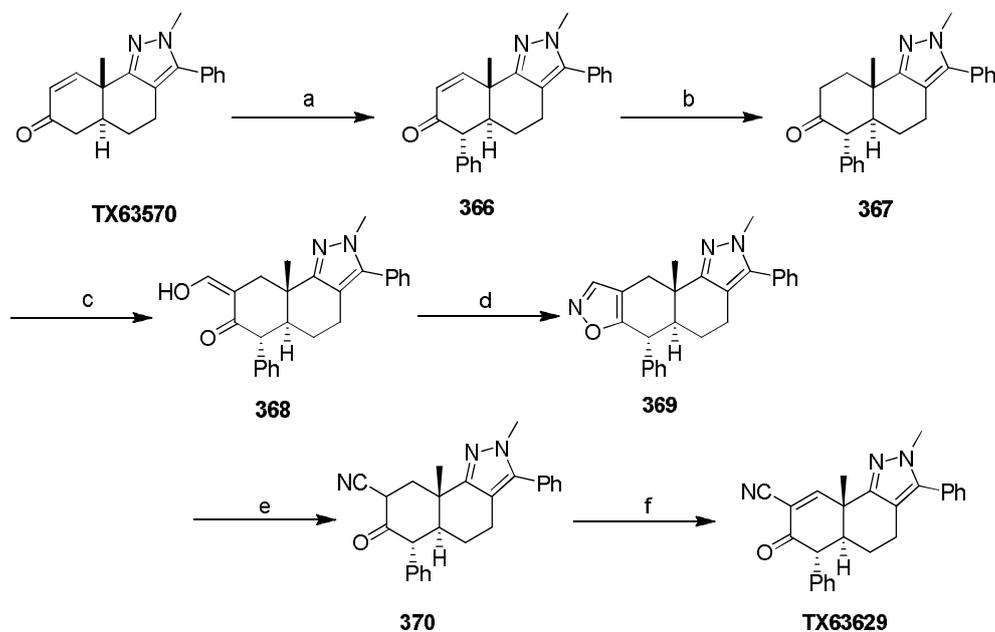
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 68: (a) n-BuLi, DIPA, BnBr, THF, -78°C a temperatura ambiente, 45 %; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, THF, 48 h; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 98 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 100 %; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50°C,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

## Esquema 69:



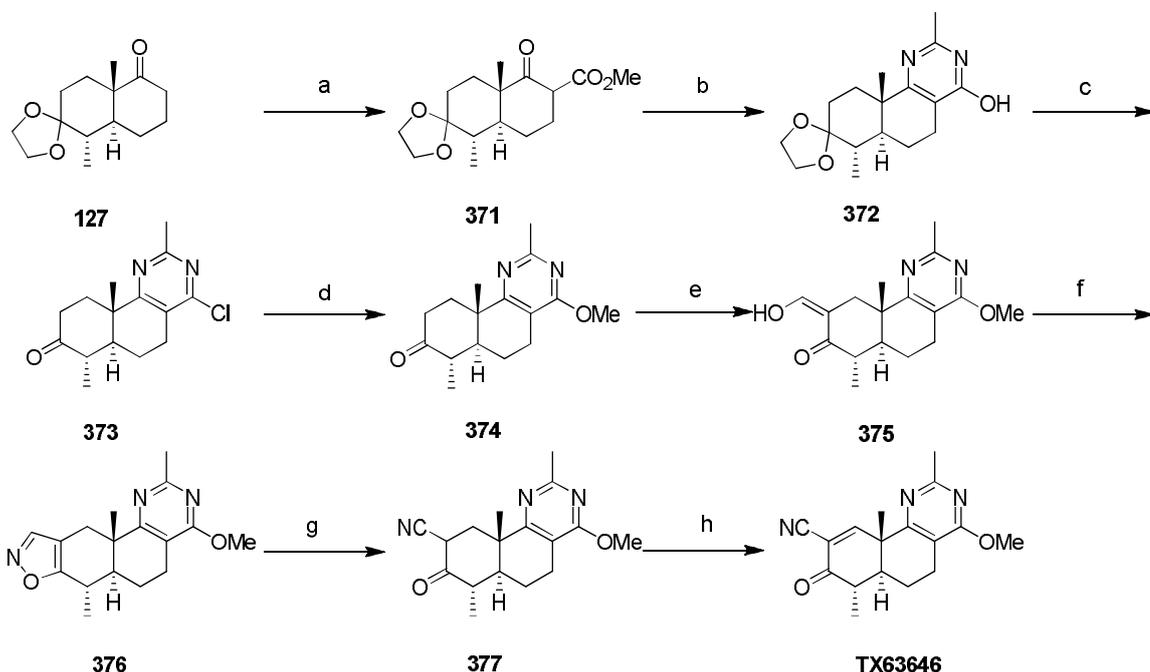
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 69: (a) KHMDS, THF, BnBr,  $-60^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, 15 %; (b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, THF, 48 h; (c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 95 %; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH,  $50^{\circ}\text{C}$ , 16 h, 100 %; (e) NaOMe, THF/MeOH,  $50^{\circ}\text{C}$ , 9 h, 98 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $50^{\circ}\text{C}$ , 16 h, 28 %.

## Esquema 70:



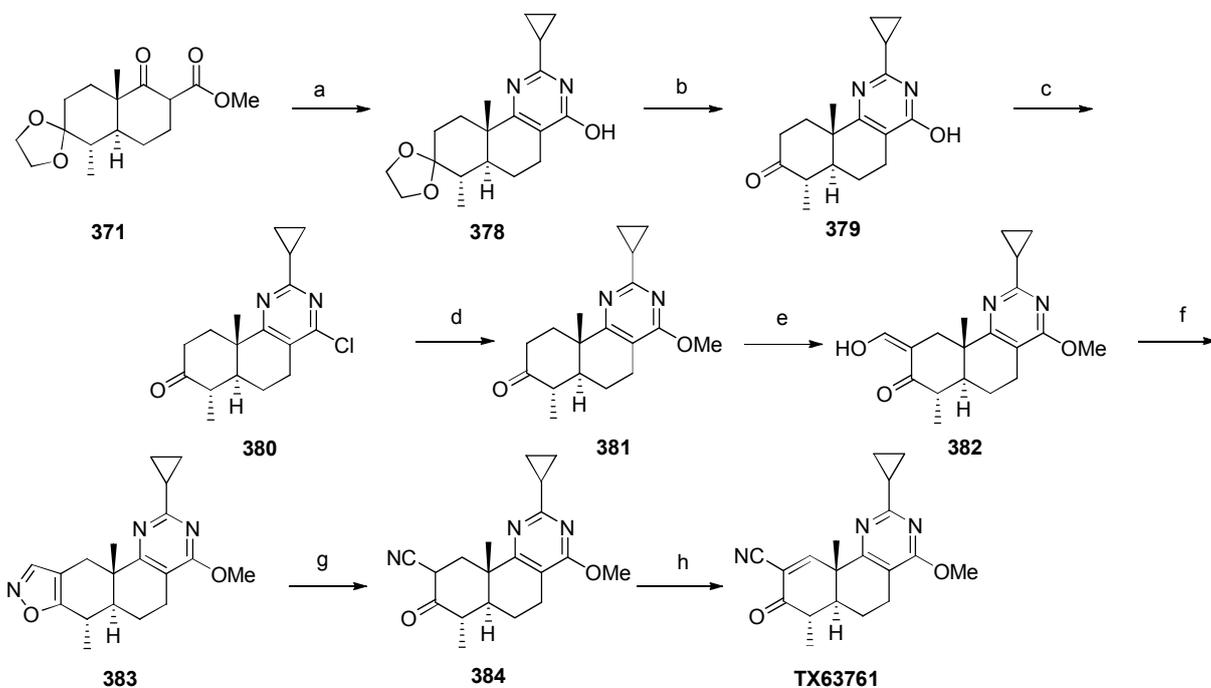
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 70: (a) DIPA, n-BuLi, THF,  $\text{Ph}_2\text{ICl}$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, 31 %; (b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, THF, 48 h; (c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h; (d)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH,  $50^{\circ}\text{C}$ , 16 h; (e) NaOMe, THF/MeOH,  $50^{\circ}\text{C}$ , 9 h, 91 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $60^{\circ}\text{C}$ , 4 h, 79 %.

## Esquema 71:



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

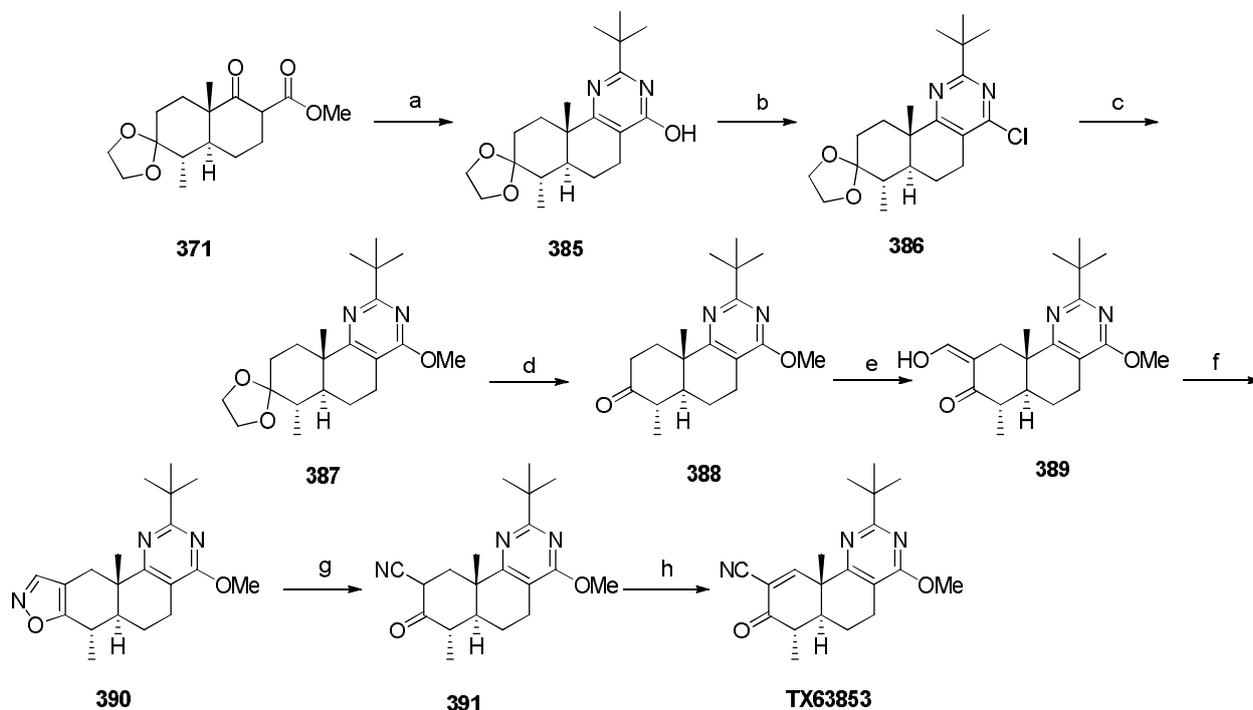
## Esquema 72:



- 10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 72: (a) Hidrocloreuro de ciclopropanocarboximidamida, piperidina, iPrOH, 90°C, 72 h, 77 %; (b) HCl (acuoso), MeOH, iPrOH, temperatura ambiente, 16 h, 94 %; (c) POCl<sub>3</sub>, DIPEA, benceno, 80°C, 16 h, 94 %; (d) NaOMe, MeOH, 50°C, 2 h, 100 %; (e) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, THF, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (f) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 2 h, luego temperatura ambiente, 16 h, 90 %; (g) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 41 %; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h;

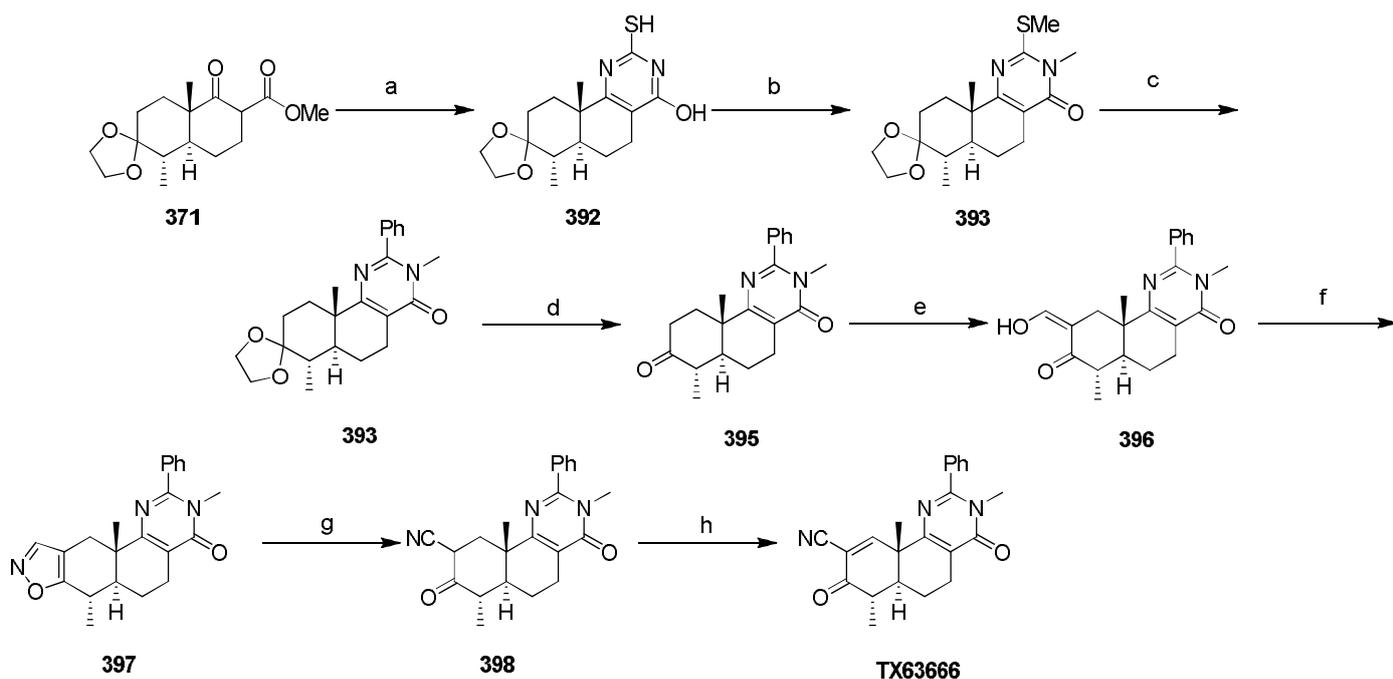
(ii) piridina, 50°C, 3 h, 23 %.

**Esquema 73:**



5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 73: (a) hidrocloreto de 2,2-dimetilpropionamidina, piperidina, nBuOH, 100°C, 72 h, 60 %; (b) POCl<sub>3</sub>, DIPEA, benceno, 90°C, 2 h luego temperatura ambiente, 16 h, 93 %; (c) NaOMe, MeOH, 50°C, 2 h, 100 %; (d) HCl (acuoso), MeOH, iPrOH, temperatura ambiente, 16 h, 92 %; (e) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 97 %; (f) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 2 h, luego temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (g) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 50 %; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 2 h, 38 %.

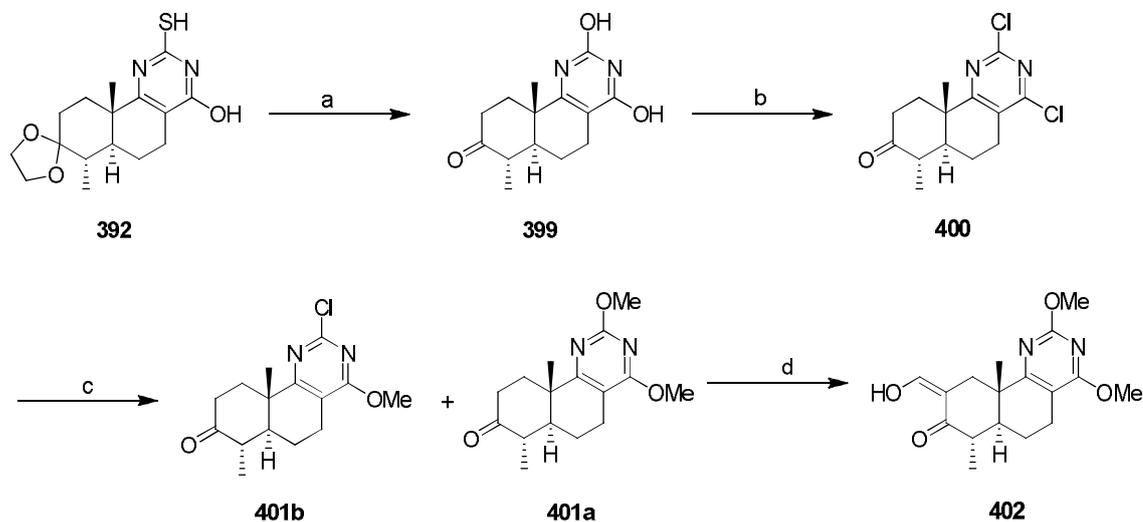
10 **Esquema 74:**



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 74: (a) Tiourea, KO-tBu, EtOH, reflujo, 16 h, 87 %; (b) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, temperatura ambiente, 2 h, 100 %; (c) PhB(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Cu(I) 2-carboxilato de tiofeno, THF,

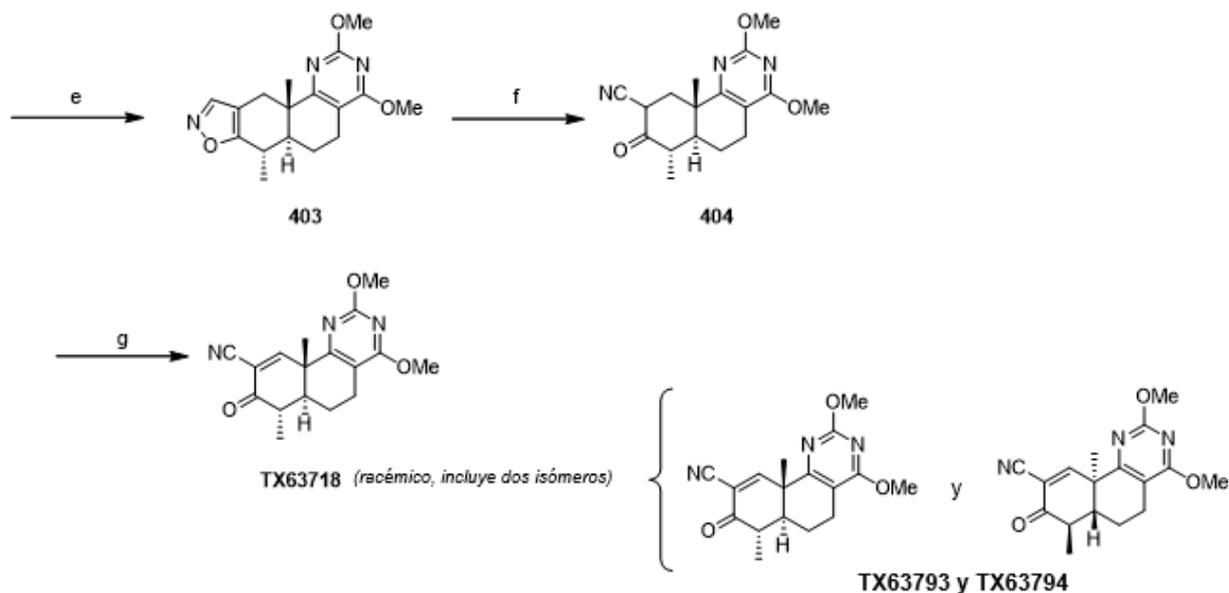
reflujo, 16 h, 40 %; (d) HCl (acuoso), MeOH, iPrOH, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (e) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (f) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 98 %; (g) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h, 50 %; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 62 %.

## Esquema 75 (a):



5

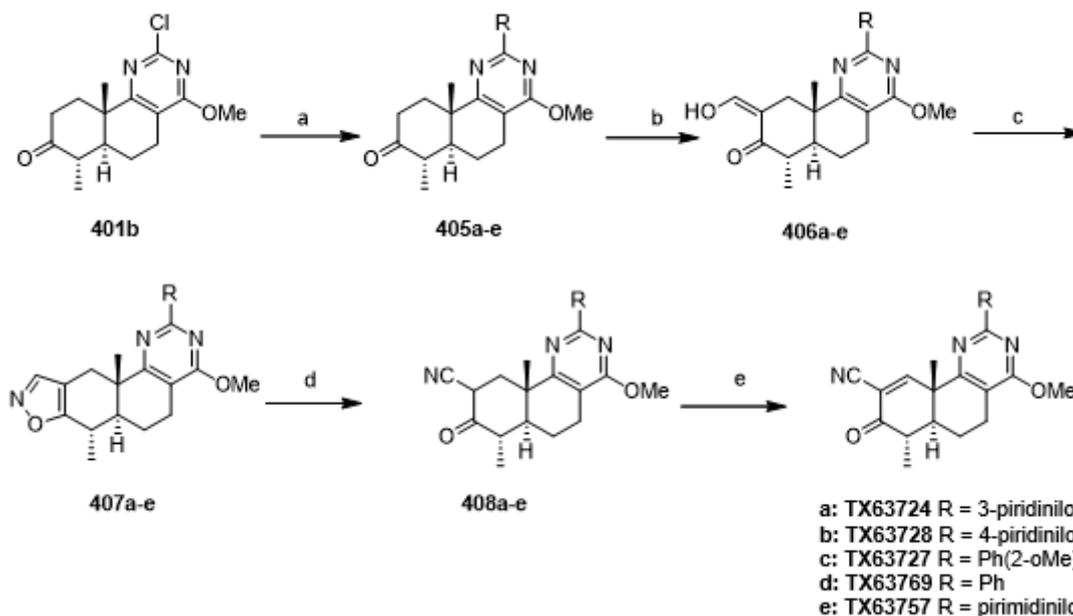
## Esquema 75 (b):



10

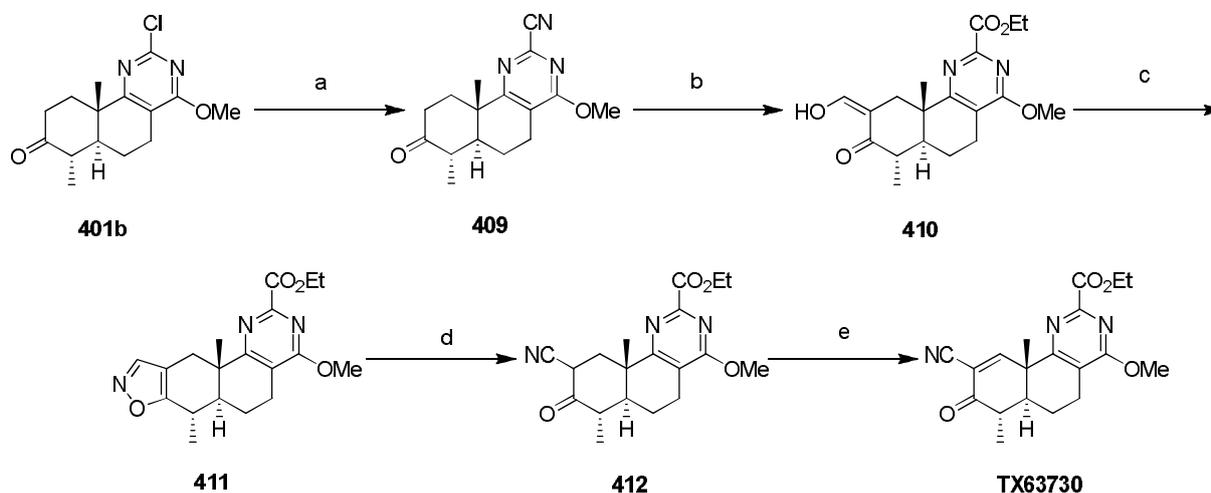
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 75 (a) y (b): (a) ClCH<sub>2</sub>COOH, HCl, H<sub>2</sub>O, 100°C, 6 h, 93 %; (b) POCl<sub>3</sub>, DIPEA, 90°C, 16 h, 90 %; (c) NaOMe, MeOH, 50°C, 1 h, **401a**: 65 %, **401b**: 5,5 %; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 100 %; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 100 %; (f) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 6 h, 100 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 40 %.

## Esquema 76:



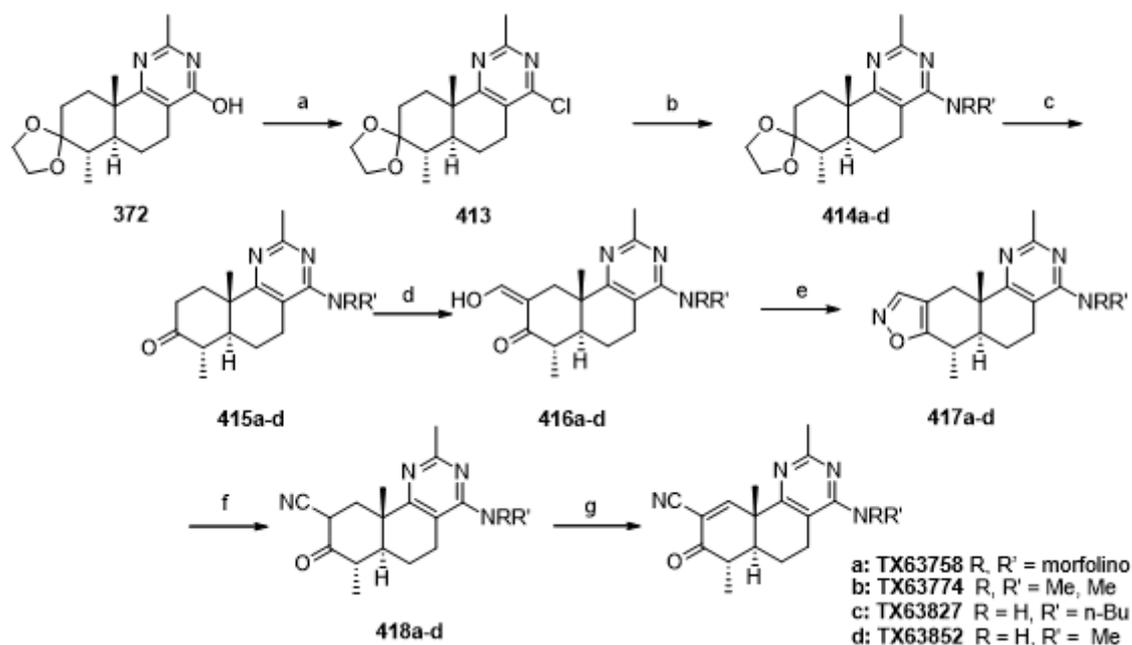
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 76: (a) R-B(OH)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, DMF, DME, 90°C, 16 h; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h; (d) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h.

## Esquema 77:



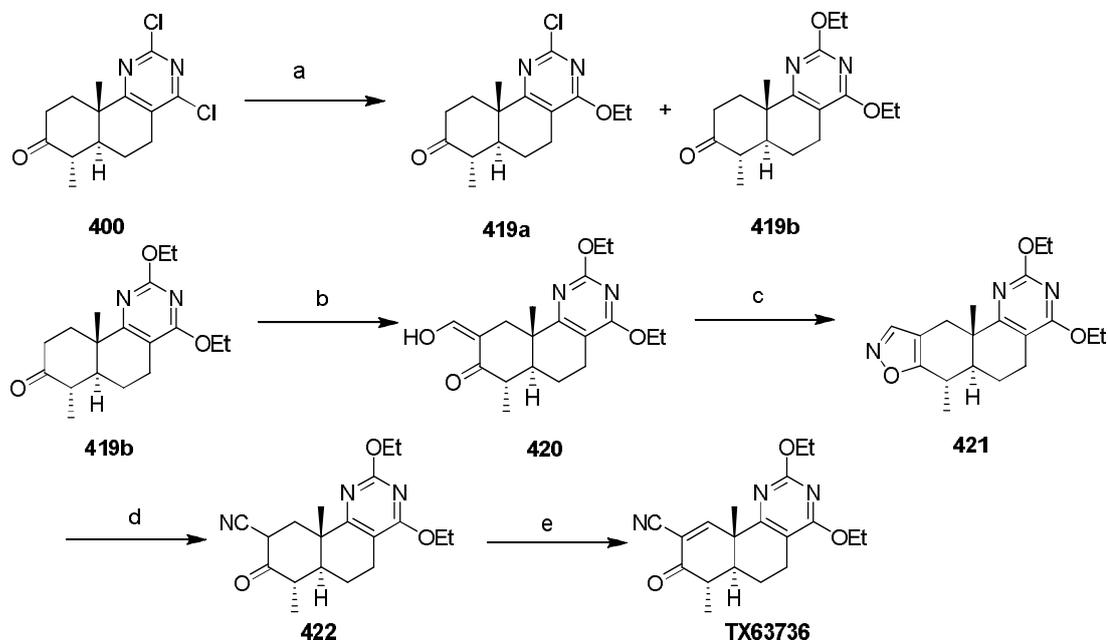
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 77: (a) Zn(CN)<sub>2</sub>, dppf, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMAc, 120°C, 16 h, 40 %; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 30 %; (d) TEA, MeCN, 85°C, 16 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 41 %.

Esquema 78:



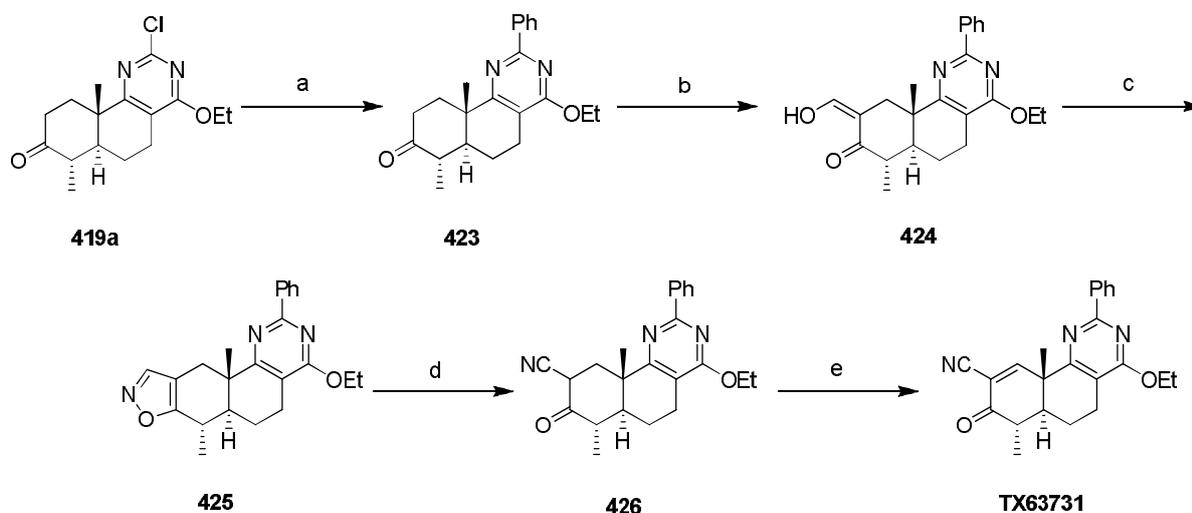
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 78: (a) POCl<sub>3</sub>, DIPEA, benceno, 90°C, 4 h; (b) RR'NH, DIPEA, iPrOH, 90°C, 48 h; (c) HCl (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (d) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 30 %; (f) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h.

Esquema 79:



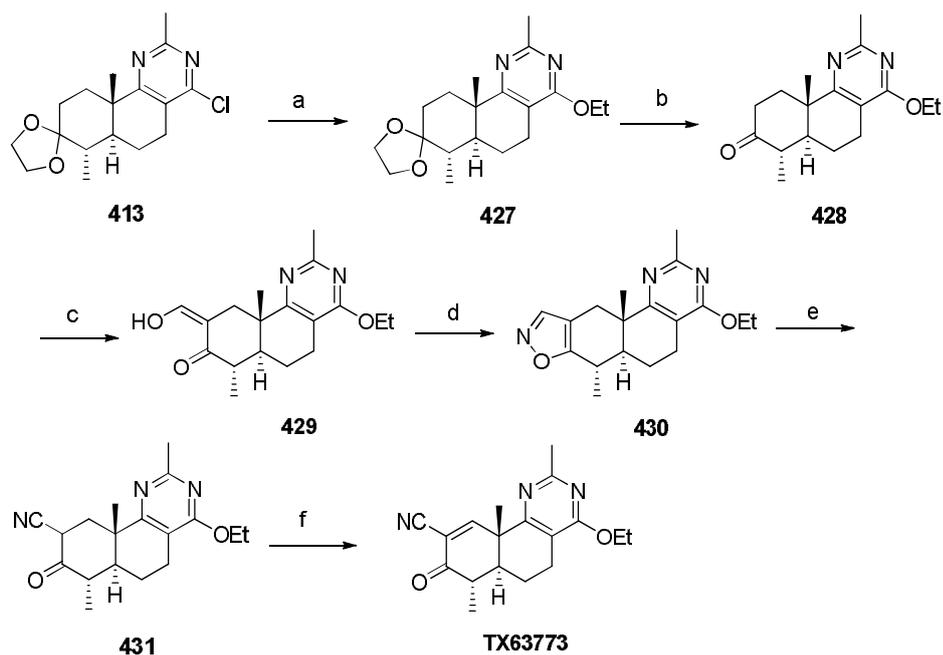
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 79: (a) Na, EtOH, 50°C, 3 h, 35 %; (b) HCO<sub>2</sub>Et, Na, EtOH, temperatura ambiente, 16 h, 92 %; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h, 30 %; (d) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura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

## Esquema 80:



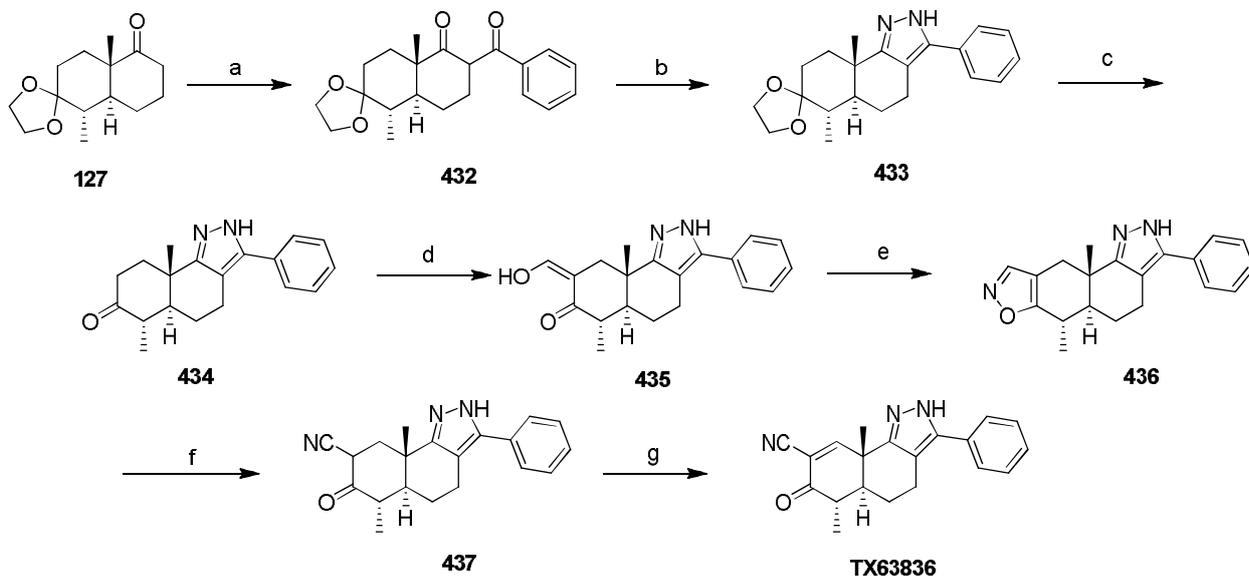
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 80: (a) PhB(OH)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, DMF, DME, 90°C, 16 h, 67 %; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 h; (d) NaOMe, THF, MeOH, 50°C, 16 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 69 %.

## Esquema 81:



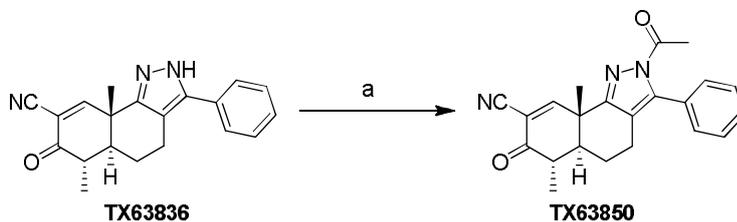
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 81: (a) EtONa, EtOH, temperatura ambiente, 16 h; (b) HCl (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 84 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOEt, EtOH, benceno, temperatura ambiente, 16 h, 96 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 2 h luego temperatura ambiente, 16 h; (e) NaOEt, EtOH, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 2 h, 48 %.

## Esquema 82:



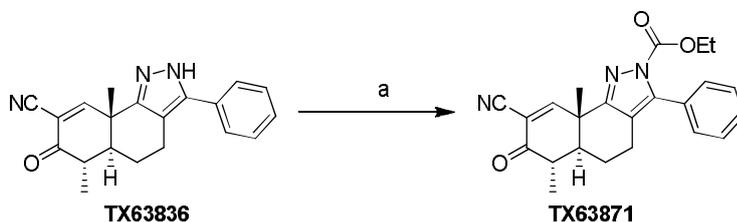
- Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 82: (a)  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , DIPEA, DCM, luego  $\text{BzCl}$ , temperatura ambiente, 16 h, 27 %; (b)  $\text{NHNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH,  $65^\circ\text{C}$ , 1 h luego temperatura ambiente 5 días; (c) HCl (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (d)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (e)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , temperatura ambiente, 16 h, 34 %; (f) NaOMe, MeOH, THF, temperatura ambiente, 16 h; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $60^\circ\text{C}$ , 3 h, 43 %.

## Esquema 83:



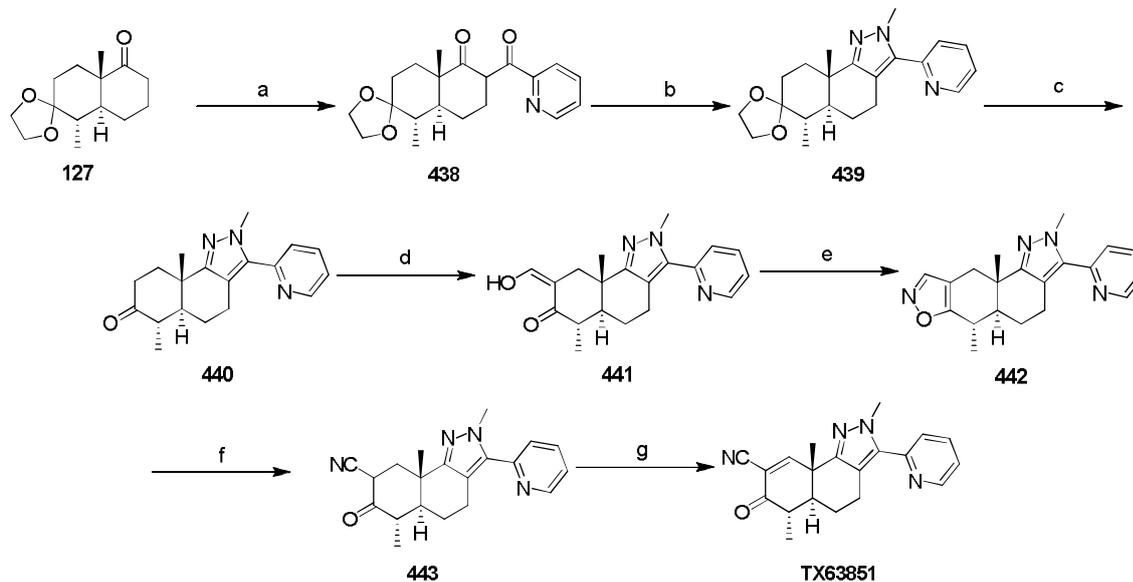
- 10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 83: (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , NaOAc, temperatura ambiente, 3 días, 31 %.

## Esquema 84:



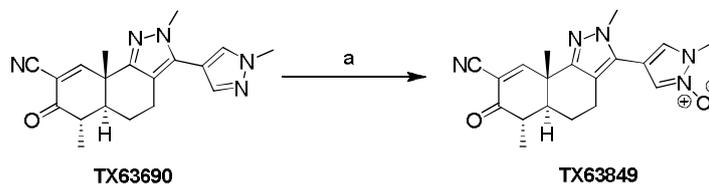
- Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 84: (a) Cloroformiato de etilo,  $\text{NaHCO}_3$ , temperatura ambiente, 16 h, 76 %.

## Esquema 85:



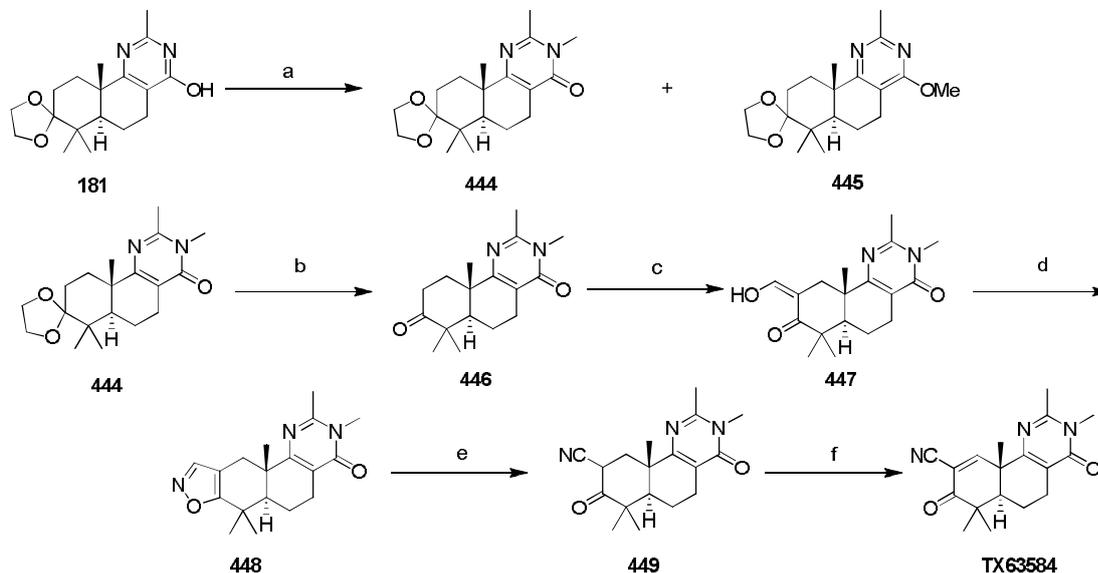
5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 85: (a)  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , DIPEA, DCM, luego ácido 2-piridincarboxílico, cloruro hidrocioruro, temperatura ambiente, 16 h; (b)  $\text{NHNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, temperatura ambiente, 16 h luego  $70^\circ\text{C}$ , 1 h; (c) HCl (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 94 %; (d)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 96 %; (e)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , temperatura ambiente, 16 h, 85 %; (f) NaOMe, MeOH, THF, temperatura ambiente, 16 h, 99 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina,  $60^\circ\text{C}$ , 3 h, 16 %.

## Esquema 86:



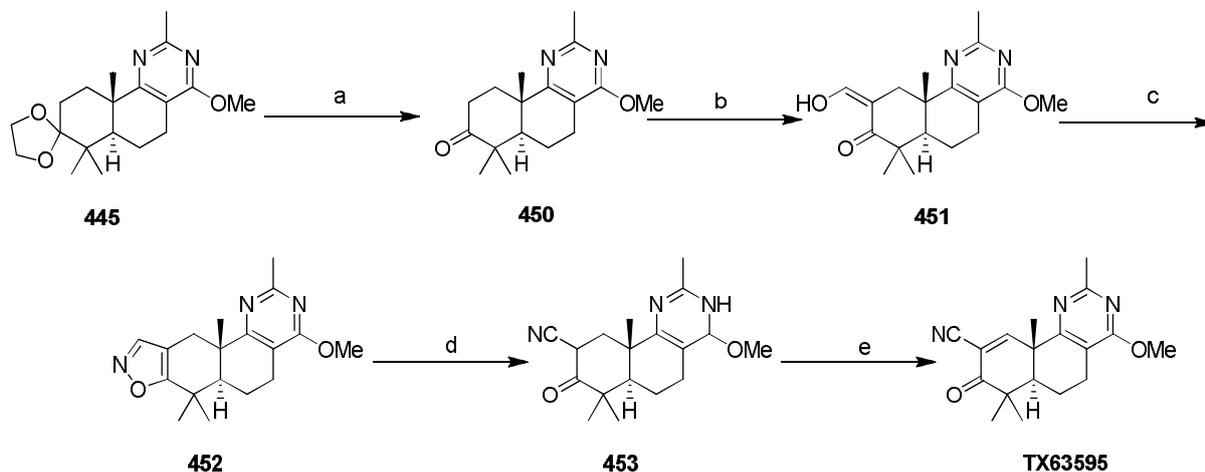
10 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 86: (a) Accufluor, MeCN,  $80^\circ\text{C}$ , 2 h luego temperatura ambiente, 3 días, 14 %.

## Esquema 87:



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 87: (a) MeOTf, TEA, DCM, temperatura ambiente, 16 h, **444**: 33 %, **445**: 10 %; (b) HCl (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 93 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 72 %; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 2 h luego temperatura ambiente, 16 h; (e) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 31 %.

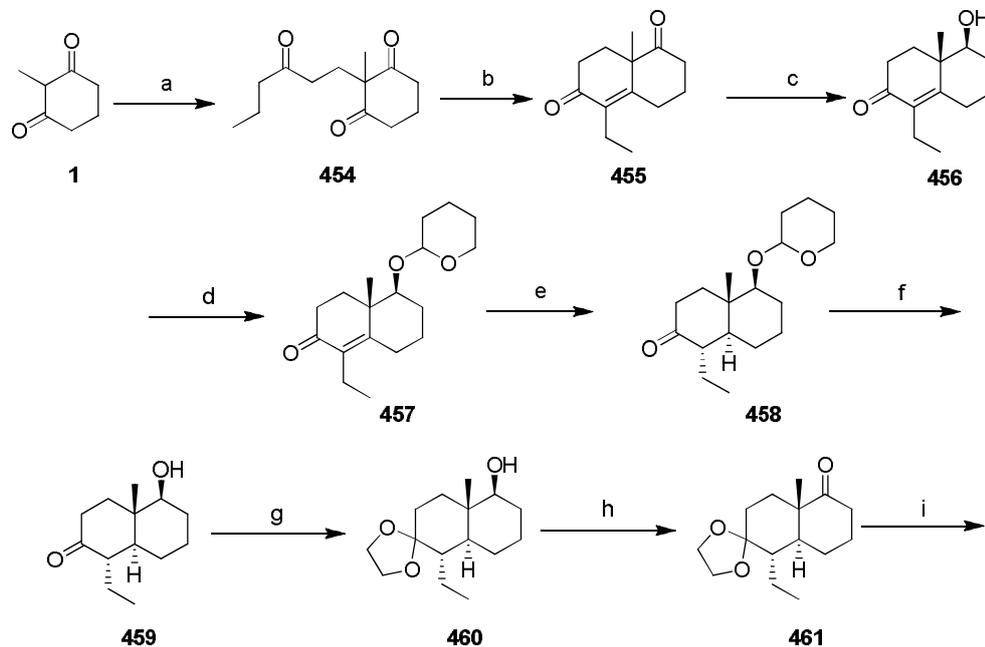
5 **Esquema 88:**



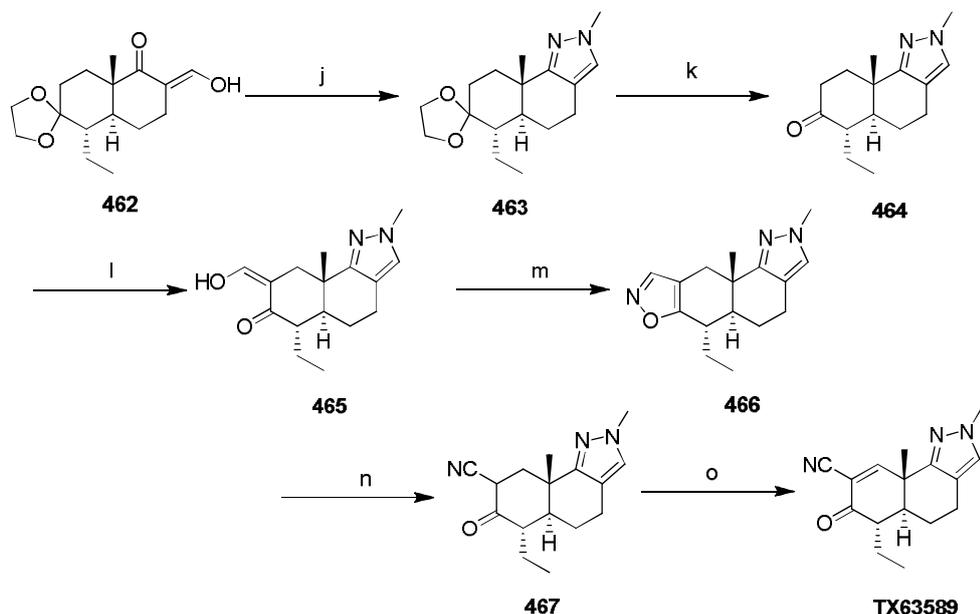
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 88: (a) HCl (acuoso), MeOH, THF, temperatura ambiente, 16 h, 89 %; (b) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 16 h, 85 %; (d) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 96 %; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 39 %.

10

**Esquema 89 (a):**

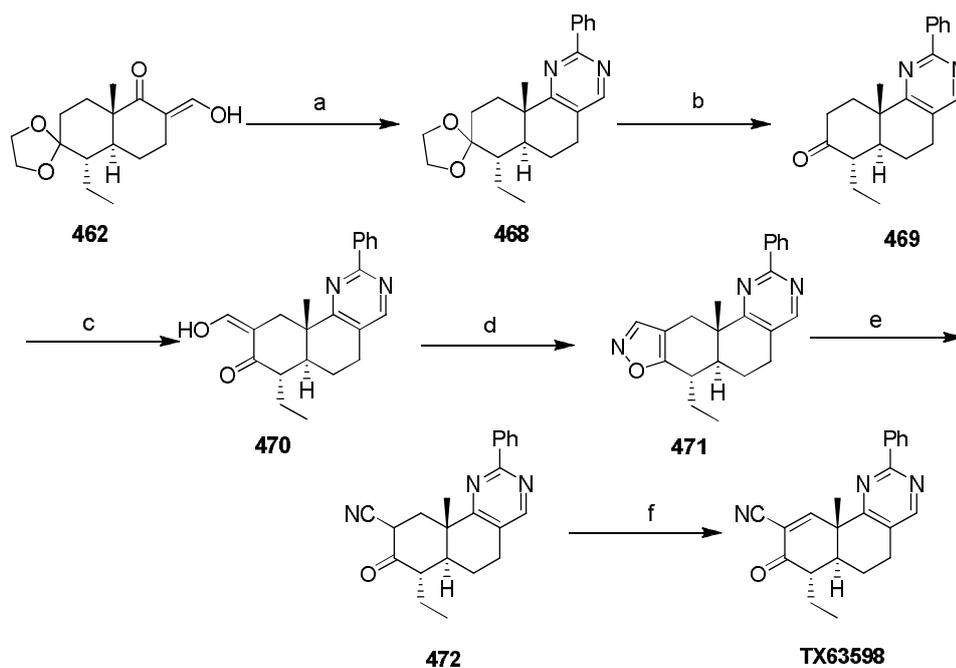


## Esquema 89 (b):



- Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 89 (a) y (b): (a) 2-Metil-1,3-ciclohexano-diona, 1-hexen-3-ona, Et<sub>3</sub>N, MeCN, temperatura ambiente 16 h; (b) (S)-fenilalanina, CSA, MeCN, temperatura ambiente a 70°C, 48 h, 70 %; (c) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C, 15 min luego AcOH, temperatura ambiente, 1 h, 96 %; (d) 3,4-dihidro-2H-pirano, TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C a temperatura ambiente, 16 h, 46 %; (e) Li, NH<sub>3</sub>, -78°C, 45 min, 68 %; (f) p-toluenosulfonato de piridinio, EtOH, 70°C, 6 h luego temperatura ambiente 16 h; (g) Etilenglicol, TsOH, benceno, reflujo, 16 h; (h) PDC, MgSO<sub>4</sub>, DCM, temperatura ambiente 24 h, 67 %; (i) HCO<sub>2</sub>Et, benceno, luego NaOMe, MeOH, 0°C a temperatura ambiente, 16 h, 97 %; (j) MeNHNH<sub>2</sub>, EtOH, 50°C, 16 h, 78 %; (k) HCl (acuoso), MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (l) HCO<sub>2</sub>Et, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 98 %; (m) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 16 h, 93 %; (n) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 83 %; (o) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 30 %.

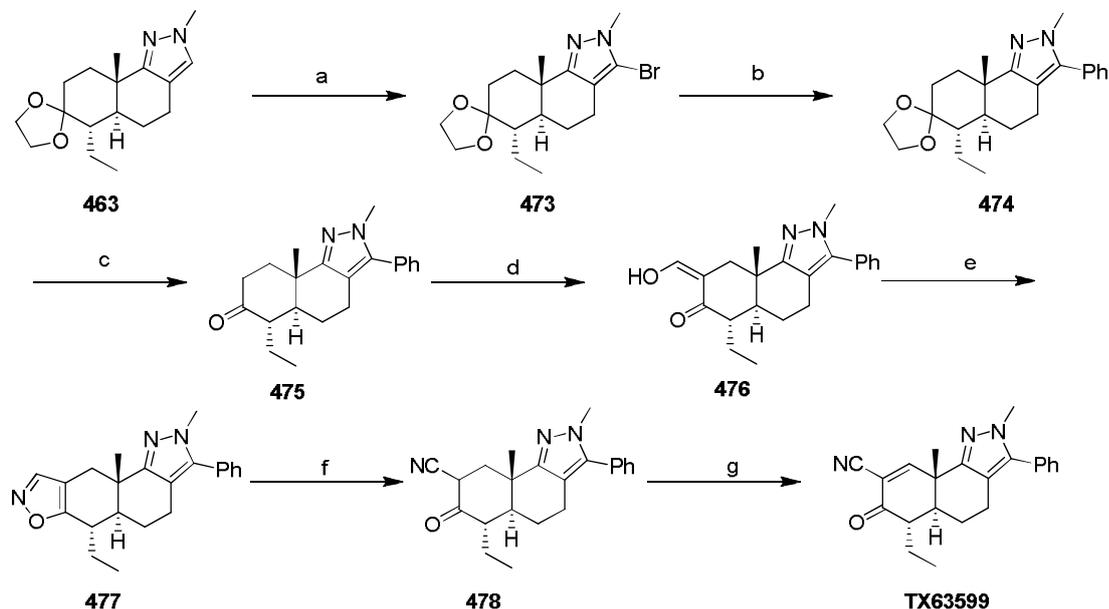
## Esquema 90:



- Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 90: (a) hidrocloreto de benzamidina, piperidina, iPrOH, 85°C, 96 h; (b) HCl (acuoso), MeOH, THF, temperatura ambiente, 16 h; (c) HCO<sub>2</sub>Et, benceno, luego NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 16 h; (e) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (f) piridina, 50°C, 16 h, 30 %.

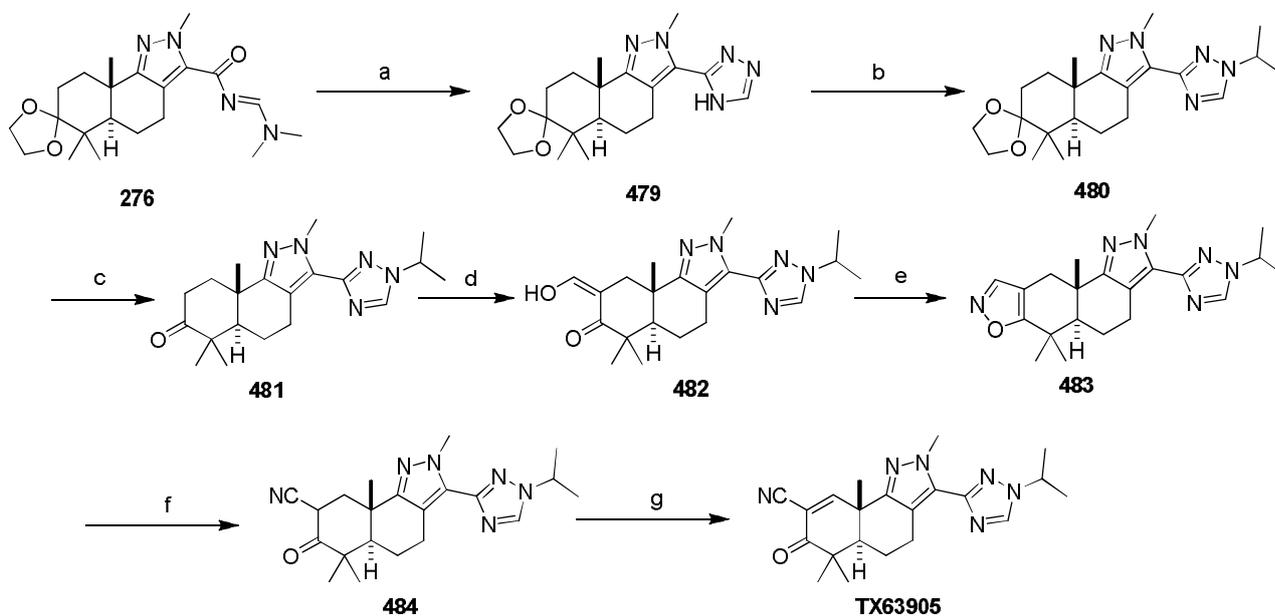
h, 52 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 79 %.

**Esquema 91:**



5 Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 91: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DCM, temperatura ambiente, 30 min, 58 %; (b) ácido fenilborónico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, DME, 80°C, 16 h, 41 %; (c) HCl (acuoso), MeOH, THF, temperatura ambiente, 16 h, 92 %; (d) HCO<sub>2</sub>Et, benceno, luego NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 16 h; (f) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 16 h, 30 %.

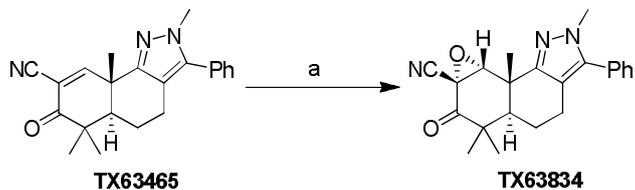
**Esquema 92:**



10

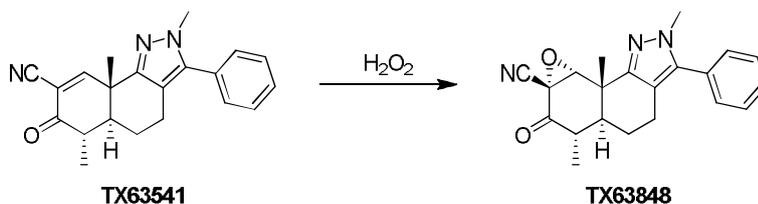
Reactivos y condiciones referentes al Esquema 92: (a) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-HCl, TEA, AcOH, dioxano, luego 276, 70°C, 3 h, 96 %; (b) NaH, DMF, luego iPrI, 16 h, 79 %; (c) HCl (acuoso), THF, temperatura ambiente, 48 h, 97 %; (d) HCO<sub>2</sub>Et, THF luego NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 98 %; (e) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 3 h, 100 %; (f) NaOMe, MeOH, THF, 50°C, 3 h, 72 %; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1,5 h; (ii) piridina, 60°C, 4 h, 69 %.

## Esquema 93:



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 93: (a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (acuoso), CH<sub>3</sub>CN, temperatura ambiente, 16 h, 85 %.

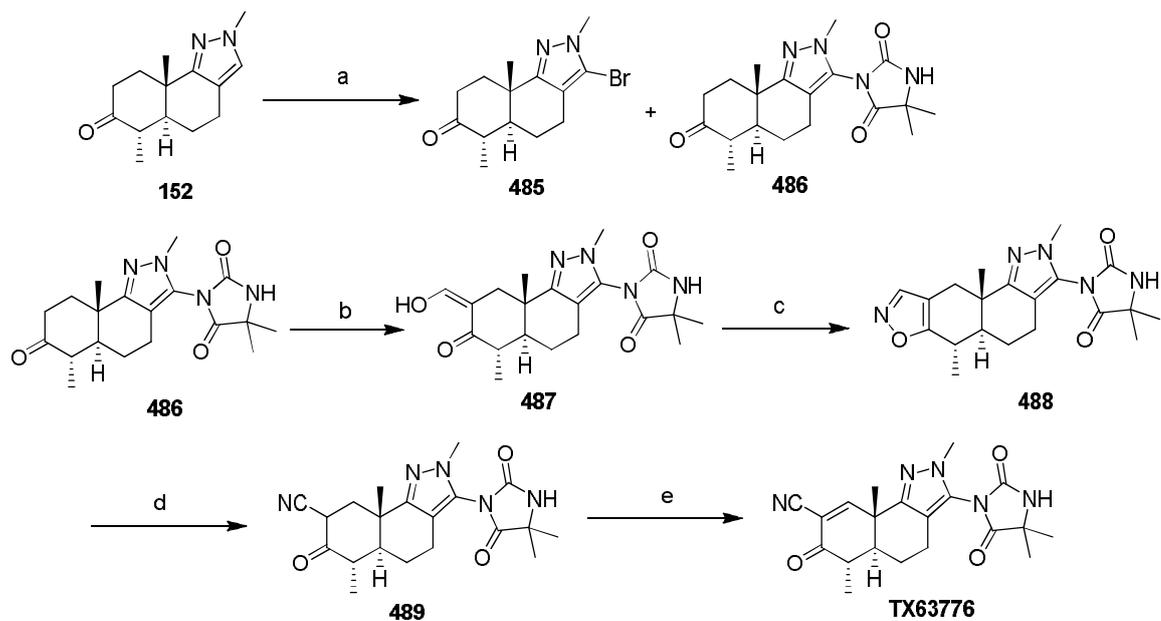
## Esquema 94:



5

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 94: (a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeCN, temperatura ambiente, 16 h, 10 %.

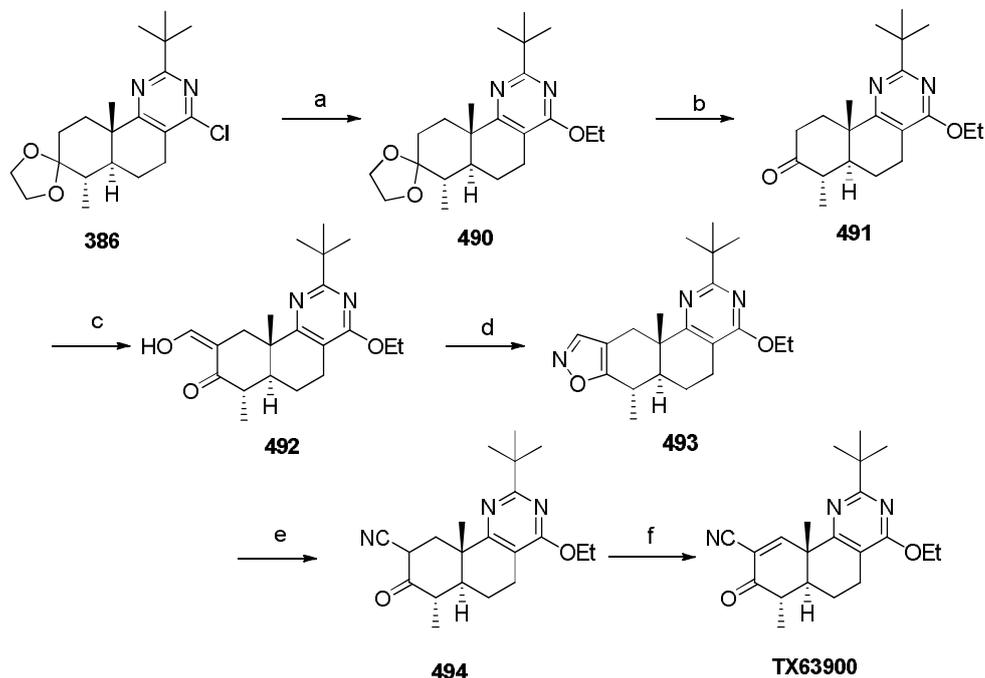
## Esquema 95:



10

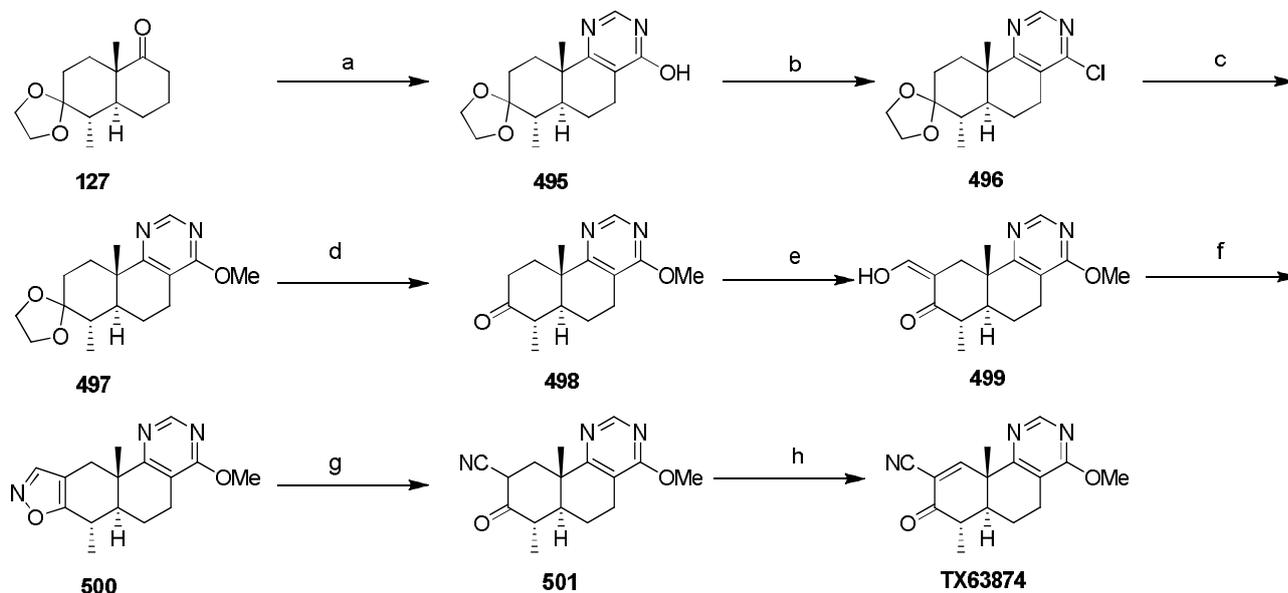
Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 95: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DCM, 0°C, 0,5 h, **485**: 55 %, **486**: 14 %; (b) HCO<sub>2</sub>Et, benceno luego NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 16 h, 78 %; (c) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50°C, 2 h luego temperatura ambiente 16 h; (d) NaOMe, MeOH, THF, temperatura ambiente, 16 h, 81 %; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C, 1,0 h; (ii) piridina, 50°C, 2 h, 27 %.

## Esquema 96:



- Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 96: (a) NaOEt, EtOH, 80°C, 48 h, 92 %; (b) HCl (acuoso), EtOH, temperatura ambiente, 16 h, 99 %; (c) HCO<sub>2</sub>Et, benceno, luego NaOEt, EtOH, temperatura ambiente, 16 h; (d) NH<sub>2</sub>OH-HCl, EtOH, 50°C, 2 h, luego temperatura ambiente, 16 h, 88 %; (e) NaOEt, EtOH, temperatura ambiente, 72 h, 96 %; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C a temperatura ambiente, 1 h; (ii) piridina, 50°C, 2 h, 31 %.

## Esquema 97:



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

**Síntesis y caracterización de derivados sintéticos de AIM**

- 5 **Compuesto 2:** Se tomó etilvinilcetona (8,0 g, 95 mmol) en THF (75 mL) y se añadieron el compuesto **1** (10 g, 79 mmol) y trietilamina (8,37 g, 82 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 10 a 20 % en hexano) para dar el compuesto **2** (13,5 g, 81 %) como un aceite. m/z 211 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 **Compuesto 3:** El compuesto **2** (13,5 g, 64,2 mmol) se recogió en DMF (600 mL), se añadieron (*S*)-fenilalanina (10,63 g, 64 mmol) y ácido D-canforsulfónico (735 g, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, después se calentó a 70°C durante 1 día. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), y se extrajo con éter, después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **3** (5,51 g, 45 %) como un aceite. m/z 193 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 **Compuesto 4:** Se añadió una solución de NaBH<sub>4</sub> (0,296 g, 7,8 mmol) en etanol (40 mL) a una solución a 0°C del compuesto **3** (5,51 g, 28,6 mmol) en etanol (100 mL). Se agitó la reacción a 0°C durante 1 h y se interrumpió con ácido acético (2,9 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min, luego se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20 % en hexano) para dar el compuesto **4** (5,0 g, 90 %) como un aceite. m/z 195 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 **Compuesto 5:** El compuesto **4** (3,05 g, 15,6 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, después se añadieron *i*-Pr<sub>2</sub>EtN y MOMCl. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N y salmuera, luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **5** (3,35 g, 90 %) como un líquido amarillo pálido: m/z 239 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 **Compuesto 6:** Una solución del compuesto **5** (3,0 g, 12,6 mmol) y *t*-BuOH (965 mg, 13 mmol) en THF (10 mL) se añadió a una solución a -78°C de alambre de litio (0,44 g, 64 mmol) en NH<sub>3</sub> líquido (50 mL). Se agitó la mezcla a reflujo durante 2 h y se enfrió a -78°C. Se añadió una solución de yoduro de metilo (9,5 g, 67 mmol) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h y se sofocó con agua (2 mL), después se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter, después se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 15 % en hexano) para dar el compuesto **6** (0,90 g, 28 %) como un aceite. m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 **Compuesto 7:** Una mezcla del compuesto **6** (0,90 g, 3,5 mmol), etilenglicol, y ácido canforsulfónico en ciclohexano se calentó a reflujo durante 16 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 20 % en hexano) para dar el compuesto **7** (0,59 g, 66 %) como un aceite. m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 **Compuesto 8:** El compuesto **7** (190 mg, 0,75 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron dicromato de piridinio y MgSO<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/3), y se concentró para dar el compuesto **8** (180 mg, 95 %) como un sólido. m/z 253 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 **Compuesto 9:** El compuesto **8** (120 mg, 0,48 mmol) se recogió en formiato de etilo y se enfrió a 0°C, después se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con *t*-BuOMe y HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **9** (120 mg, 90 %) como un sólido. m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 **Compuestos 10 y 11:** Una mezcla del compuesto **9** (120 mg, 0,43 mmol) y metilhidrazina (35 mg, 0,7 mmol) en etanol (15 mL) se calentó a 60°C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se filtró a través de un lecho corto de sílice (se eluyó con EtOAc) y se concentró para dar los compuestos **10** y **11** (125 mg, cuantitativo) como un aceite. m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>.
- 50 **Compuestos 12 y 13:** La mezcla de los compuestos **10** y **11** (0,40 g, 1,4 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con éter, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 15 % en hexano) para dar los compuestos **12** y **13** (0,20 g, 59 %) como un sólido. m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>.
- 55 **Compuestos 14 y 15:** Una solución de los compuestos **12** y **13** (0,20 g, 0,81 mmol) en THF se añadió a una solución a -78°C de LDA (2,0 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a -78°C durante 45 min, luego se añadió una solución de TsCN (1,5 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a -78°C durante otros 45 min, después se interrumpió con HCl 1 N (acuoso) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter, luego se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 25 % en hexano) para dar los compuestos **14** y **15** (170 mg, 77 %) como un sólido.

m/z 272 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuestos TX63341 y TX63342:** La mezcla de los compuestos **14** y **15** (170 mg, 0,63 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y se agitó la reacción a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Se agitó entonces la mezcla de reacción a 55°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con *t*-BuOMe y se lavó con agua, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63342** (39 mg, 23 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H, *J* = 5,6, 15,7 Hz), 2,46 (ddd, 1H, *J* = 6,9, 11,6, 15,9 Hz), 2,16 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 1,82 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>, y **TX63341** (15 mg, 9 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 4,8, 15,7 Hz), 2,53 (ddd, 1H, *J* = 6,0, 12,3, 15,6 Hz), 2,27 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 1,95 (dd, 1H, *J* = 5,6, 13,3 Hz), 1,77 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (s, 6H); m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 17:** El compuesto **16** (10 g, 56 mmol) se recogió en etanol, se enfrió a 0°C, y se añadió una solución de NaBH<sub>4</sub> en etanol. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h, y se sofocó con ácido acético. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se filtró a través de un lecho corto de sílice (se eluyó con EtOAc al 30 % en hexano) y se concentró para dar el compuesto **17** (9,3 g, 92 %) como un líquido viscoso.

**Compuesto 18:** El compuesto **17** (9,3 g, 52 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, luego se añadieron *i*-Pr<sub>2</sub>EtN y MOMCl. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N y salmuera, luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 30 % en hexano) para dar el compuesto **18** (9,0 g, 78 %) como un líquido de color amarillo pálido: m/z 225 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 19:** El compuesto **18** (3,5 g, 16 mmol) se recogió en *t*-BuOH, y se añadió una solución de KO<sup>*t*</sup>-Bu en THF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, se enfrió a 10°C, y se añadió iodometano. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se sofocó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexano) para dar el compuesto **19** (1,7 g, 43 %) como un líquido de color amarillo pálido: m/z 253 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 20:** Una mezcla del compuesto **19** (4,31 g, 17,1 mmol), etilenglicol, y ácido *p*-toluenosulfónico hidratado en tolueno, se calentó a reflujo durante la noche con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **20** (4,26 g, 99 %) como un sólido. m/z 253 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 21:** El compuesto **20** (4,65 g, 18,4 mmol) se recogió en EtOH bajo N<sub>2</sub> y se añadió Pd al 10 %/C. Se purgó cuidadosamente el matraz con H<sub>2</sub> y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente agregando una porción adicional de Pd al 10 %/C después de 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con metanol, y se concentró para dar el compuesto **21** (4,63 g, 99 %) como un sólido. m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 22:** El compuesto **21** (58 mg, 0,28 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, luego se añadieron *i*-Pr<sub>2</sub>EtN y MOMCl. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **22** (72 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 23:** Una solución del compuesto **22** (70 mg, 0,28 mmol) en THF se añadió a una solución a -78°C de LDA (3,5 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a -78°C durante 30 min, luego se añadió una solución de TsCN (1,3 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a -78°C durante otros 30 min, después se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 15 % en hexano) para dar el compuesto **23** (51 mg, 66 %) como un sólido blanco. m/z 280 [M+H]<sup>+</sup>.

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

**Compuesto TX63363:** El compuesto **TX63364** (28 mg, 0,10 mmol) se recogió en THF, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante 2 días a temperatura ambiente, y se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla

se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63363** (16 mg, 68 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 3,45 (dd, 1H,  $J = 4,3, 11,6$  Hz), 1,92 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H);  $m/z$  234  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Compuesto 25:** El compuesto **21** (2,56 g, 10,1 mmol) se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió dicromato de piridinio durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se calentó a  $45^\circ\text{C}$  hasta que se consumió el material de partida, según el análisis por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **25** (2,36 g, 93 %) como un sólido.  $m/z$  253  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Compuesto 26:** El compuesto **25** (2,95 g, 11,7 mmol) se recogió en formiato de etilo y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , después se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 con ácido acético. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera (acuosa), luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **26** (3,27 g, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

20 **Compuesto 28:** El compuesto **27** (1,50 g, 5,17 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con éter, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **28** (1,10 g, 86 %) como un sólido.  $m/z$  247  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Compuesto 29:** Una solución del compuesto **28** (1,10 g, 4,47 mmol) en THF se añadió a una solución a  $-78^\circ\text{C}$  de LDA (1,6 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 45 min, luego se añadió una solución de TsCN (1,2 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante otros 45 min, después se sofocó con HCl 1 N (acuoso) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 35 % en hexano) para dar el compuesto **29** (0,53 g, 44 %) como un sólido.  $m/z$  272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Compuestos TX63432 y TX63445:** El compuesto **29** (530 mg, 1,95 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina, y la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 1 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **TX63432** (155 mg, 29 %) como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H,  $J = 5,6, 15,7$  Hz), 2,46 (ddd, 1H,  $J = 6,9, 11,6, 15,9$  Hz), 2,16 (d, 1H,  $J = 11,6$  Hz), 1,82 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H);  $m/z$  270  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , y el compuesto **TX63445** (28 mg, 4 %) como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (d, 1H,  $J = 6,2, 16,1$  Hz), 2,44 (ddd, 1H,  $J = 7,0, 11,8, 16,3$  Hz), 2,15 (dd, 1H,  $J = 1,6, 12,1$  Hz), 1,98 (dd, 1H,  $J = 7,1, 13,5$  Hz), 1,87 (dq, 1H,  $J = 6,2, 12,0$  Hz), 1,49 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H);  $m/z$  348, 350 (1:1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

45 **Compuesto 31:** Una solución del compuesto **30** (0,14 g, 0,39 mmol) en MeOH se trató con HCl 3 N (acuoso) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se sofocó por éter y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso). La capa orgánica se separó y se secó con  $\text{MgSO}_4$ , luego se filtró a través de una columna corta (gel de sílice, EtOAc al 15 % en hexano) para dar el compuesto **31** (0,12 g, 98 %) como un sólido.  $m/z$  315  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 **Compuesto 32:** Se preparó una solución de diisopropilamido de litio (LDA) mediante la adición de *n*-BuLi (1,6 M en hexano) a diisopropilamina en THF a  $0^\circ\text{C}$ , agitando durante 30 min, y enfriando después la reacción a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota a la solución de LDA una solución del compuesto **31** (0,12 g, 0,39 mmol) en THF. Se agitó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 45 min, y luego se añadió una solución de cianuro de *p*-toluenosulfonilo en THF. después de agitar durante 45 min, se añadió HCl 1 N (acuoso). La mezcla de reacción se extrajo con éter, y los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 % a 25 % en hexano) para dar

el compuesto **32** (60 mg, 46 %) como un sólido; m/z 340 [M+H]<sup>+</sup>.

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

**Compuestos 33 y 34:** Se colocó hidrocloreuro de *tert*-butilhidrazina (0,125 g, 1,0 mmol) en etanol (25 mL). Se añadió trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Se añadió el compuesto **26** (0,203 g, 0,72 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 mL), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar dos productos, el compuesto **33** (81 mg, 35 %, menos polar) y el compuesto **34** (91 mg, 36 %, más polar) como sólidos. Compuesto **33**: m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **34**: m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 35:** El compuesto **33** (81 mg, 0,24 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **35** (70 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 36:** El compuesto **35** (70 mg, 0,24 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **36** (69 mg, 90 %) como un sólido. m/z 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 37:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 N (acuosa) se añadió al compuesto **36** (69 mg, 0,218 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **37** (70 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 314 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 38:** El compuesto **37** (70 mg, 0,224 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (acuoso), y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **38** (41 mg, 59 %) como un sólido. m/z 314 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63450:** El compuesto **38** (41 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió dibromodimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Después se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63450** (23 mg, 56 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,79 (dd, 1H, J = 5,7, 15,7 Hz), 2,56 (ddd, 1H, J = 7,3, 11,5, 15,8 Hz), 2,21 (dd, 1H, J = 2,6, 11,4 Hz), 1,87 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); m/z 312 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 39:** El compuesto **34** (91 mg, 0,26 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **39** (68 mg, 86 %) como un sólido. m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 40:** El compuesto **39** (68 mg, 0,22 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **40** (62 mg, 83 %) como un sólido. m/z 331 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 41:** Se añadió una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) al compuesto **40** (62 mg, 0,19 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **41** (66 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z

328 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 42:** El compuesto **41** se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **42** (49 mg, 80 %) como un sólido. m/z 328 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63451:** El compuesto **42** se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63451** (33 mg, 68 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,28 (dd, 1H, J = 3,8, 16,6 Hz), 3,06 (dd, 1H, J = 12,2, 16,5 Hz), 2,58 (dd, 1H, J = 3,7, 12,1 Hz), 1,71 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); m/z 326 [M+H]<sup>+</sup>.

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

**Compuesto 44:** El compuesto **43** (0,27 g, 0,75 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **44** (0,24 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 45:** El compuesto **44** (0,24 g, 0,75 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **45** (0,25 g, 96 %) como un sólido. m/z 343 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 46:** Una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina y compuesto **45** (0,25 g, 0,73 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **46** (0,23 g, 93 %) como un sólido. m/z 340 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 47:** El compuesto **46** (0,23 g, 0,68 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción y se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **47** (0,12 g, 52 %) como un sólido. m/z 340 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63454:** El compuesto **47** (0,12 g, 0,35 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **TX63454** (65 mg, 54 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H, J = 5,7, 16,2 Hz), 2,59 (ddd, 1H, J = 7,0, 11,9, 16,1 Hz), 2,21 (dd, 1H, J = 2,1, 11,9 Hz), 1,90 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); m/z 338 [M+H]<sup>+</sup>.

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

**Compuesto 50:** El compuesto **48** (86 mg, 0,24 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó

la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **50** (69 mg, 92 %) como un sólido. m/z 309 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 51:** El compuesto **50** (69 mg, 0,22 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **51** (73 mg, 97 %) como un sólido. m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 52:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **51** (73 mg, 0,22 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **52** (66 mg, 91 %) como un sólido. m/z 334 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 53:** El compuesto **52** (66 mg, 0,20 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **53** (53 mg, 80 %) como un sólido. m/z 334 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto TX63455:** El compuesto **53** (53 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía repetida en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63455** (1,8 mg, 3 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 2,92 (dd, 1H, J = 4,8, 15,8 Hz), 2,67 (ddd, 1H, J = 6,5, 11,8, 15,8 Hz), 2,26 (dd, 1H, J = 2,4, 11,4 Hz), 1,97 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); m/z 332 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto 54:** El compuesto **49** (0,120 g, 0,33 mmol) se recogió en metanol (20 mL), y se añadió HCl 1 N (acuoso, 2 mL). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso, 15 mL), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **54** (97,3 mg, 92 %) como un sólido.

35 **Compuesto 55:** El compuesto **54** (0,0973 g, 0,30 mmol) se recogió en formiato de etilo (5 mL), y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH, 0,4 mL, 7,1 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **55** (100,7 mg, 95 %) como un sólido. m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Compuesto 56:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 N (acuoso, 3,2 mL, 0,32 mL) se añadió al compuesto **55** (100,7 mg, 0,29 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **56** (75,4 mg, 76 %) como un sólido. m/z 348 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Compuesto 57:** El compuesto **56** (75,4 mg, 0,22 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1 (6 mL), y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH, 0,24 mL, 4,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante aproximadamente 5,5 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (10 mL), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **57** (59,5 mg, 79 %) como un sólido. m/z 348 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **Compuesto TX63456:** El compuesto **57** (59,5 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DMF seca (1 mL), y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió dibromodimetilhidantoína (31 mg, 0,109 mmol), y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida, según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina (0,13 mL, 1,6 mmol), y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con salmuera (10 mL), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar un sólido (29,9 mg). El residuo purificado se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar un sólido. El sólido se trituró con Et<sub>2</sub>O/EtOAc para dar el compuesto **TX63456** (14,3 mg, 24 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48-7,68 (m, 5H), 3,18 (dd, 1H, J = 8,0, 16,0

Hz), 3,02 (dd, 1H,  $J = 4,0, 16,0$  Hz), 2,62 (dd, 1H,  $J = 4,0, 12,0$  Hz), 1,56 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H);  $m/z$  346  $[M+H]^+$ .

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

10 **Compuesto 59:** El compuesto **58** (280 mg, 1,01 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso), luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **59** (245,2 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  233  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 60:** El compuesto **59** (239 mg, 1,03 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso), luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **63** (264 mg, 99 %):  $m/z$  261  $[M+H]^+$ .

15 **Compuesto 61:** Se añadió una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) al compuesto **60** (260 mg, 1,00 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **61** (248,9 mg, 97 %):  $m/z$  258  $[M+H]^+$ .

20 **Compuesto 62:** El compuesto **61** (245 mg, 0,95 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **62** (204 mg, 83 %) como un sólido.  $m/z$  258  $[M+H]^+$ .

25 **Compuesto TX63467:** Una mezcla del compuesto **62** (51 mg, 0,198 mmol) y DDQ (59 mg, 0,26 mmol) se recogió en benceno (11 mL). Se agitó la mezcla a reflujo durante 4,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna tres veces (gel de sílice, MeOH al 1,5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH al 2 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y EtOAc, respectivamente) para dar un sólido. El residuo purificado se recogió en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso), luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **TX63467** (22 mg, 43 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H);  $m/z$  256  $[M+H]^+$ .

30 **Compuesto TX63462:** Se recogió el compuesto **TX63467** (12 mg, 0,047 mmol) en una mezcla de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso, 0,5 mL) y THF (1,5 mL), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroforniato de metilo (1 gota, exceso) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min a 0 °C y luego se añadió más cloroforniato de metilo (2 gotas, exceso) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NaCl (acuoso, 10 mL), después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63462** (2,3 mg, 16 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H,  $J = 8,0, 16,0$  Hz), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,19 (dd, 1H,  $J = 4,0, 12,0$  Hz), 1,85-2,02 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H);  $m/z$  314  $[M+H]^+$ .

35 **Compuesto TX63463:** Se recogió el compuesto **TX63467** (12 mg, 0,047 mmol) en una mezcla de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso, 0,5 mL) y THF (1,5 mL), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo (1 gota, exceso), y la mezcla de reacción se agitó 40 min a 0 °C. Después se añadió más cloruro de acetilo (2 gotas, exceso), y la mezcla de reacción se agitó durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NaCl (acuoso, 10 mL), después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63463** (3,3 mg, 24 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 2,90 (dd, 1H,  $J = 4,0, 12,0$  Hz), 2,69 (s, 3H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,19 (dd, 1H,  $J = 4,0, 12,0$  Hz), 1,85-2,02 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H);  $m/z$  298  $[M+H]^+$ .

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

45 **Compuesto 64:** El compuesto **63** (0,32 g, 1,0 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **64** (0,17 g, 62 %) como un sólido.  $m/z$  277  $[M+H]^+$ .

- 5 **Compuesto 65:** El compuesto **64** (0,17 g, 0,62 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso), se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **65** (0,17 g, 91 %) como un sólido. m/z 305  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 66:** Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y compuesto **65** (0,17 g, 0,56 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **66** (0,18 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 302  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 10 **Compuesto 67:** El compuesto **66** (0,18 g, 0,56 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó por la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **67** (0,18 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 302  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 15 **Compuesto TX63464:** El compuesto **67** (0,18 g, 0,56 mmol) se disolvió en dioxano. Se añadió perbromuro bromuro de piridinio, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió piridina, y la mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH 0 a 2 % en EtOAc) para dar el compuesto **TX63464** (10 mg, 5 %) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,01 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 4,00 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz), 2,81 (dd, 1H,  $J = 5,5, 16,1$  Hz), 2,57 (ddd, 1H,  $J = 7,0, 11,8, 16,0$  Hz), 2,21 (dd, 1H,  $J = 2,1, 11,7$  Hz), 1,91 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); m/z 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 20 **Compuesto 68:** El compuesto **27** (2,6 g, 9,0 mmol) se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,7 g, 5,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 N, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 35 % en hexano) para dar el compuesto **68** (1,8 g, 54 %) como un sólido gomoso. m/z 369, 371 (1:1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 25 **Compuesto 69:** Se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de una mezcla del compuesto **68** (1,3 g, 3,5 mmol), ácido fenilborónico (645 mg, 5,3 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (190 mg, 0,73 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,24 g, 10,6 mmol) y DME (15 mL) durante 10 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (80 mg, 0,35 mmol) y se continuó el burbujeo con  $\text{N}_2$  durante 10 min. La reacción se calentó a 85°C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **69** (0,69 g, 53 %) como un sólido blanquecino. m/z 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 30 **Compuesto 70:** El compuesto **69** (0,69 g, 1,9 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **70** (0,64 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 35 **Compuesto 71:** El compuesto **70** (0,64 g, 1,9 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso), se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **71** (0,61 g, 92 %) como un sólido. m/z 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 40 **Compuesto 72:** Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y compuesto **71** (0,61 g, 1,7 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **72** (0,58 g, 96 %) como un sólido. m/z 348  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 45 **Compuesto 73:** El compuesto **72** (0,58 g, 1,7 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **73** (435 mg, 75 %) como un sólido. m/z 348  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 50 **Compuesto TX63465:** El compuesto **73** (435 mg, 1,25 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y se agitó la reacción a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **TX63465** (0,3 g, 69 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,55 (m 2H), 2,23 (d, 1H,  $J = 11,9$  Hz), 1,89 (dd, 1H,  $J = 5,0, 12,6$  Hz), 1,82 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 55

Tabla 2. Compuestos 74a-741 (Esquema 16)

Nombre del compuesto	R	Ácido arilborónico (1,5 equiv.)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DME (mL)	Rendimiento (%)
74a	3-Cl	1,1 mmol	0,1 equiv.	3,1	78
74b	4-Cl	1,1 mmol	0,1 equiv.	3,1	68
74c	2-Cl	1,1 mmol	0,1 equiv.	3,1	78
74d	3-F	0,57 mmol	0,3 equiv.	6	74
74e	4-F	0,58 mmol	0,3 equiv.	6	70
74f	2-Me	0,8 mmol	0,1 equiv.	2,3	64
74g	2-OMe	1,1 mmol	0,1 equiv.	3,1	69
74h	3-Me	0,60 mmol	0,3 equiv.	6	67
74i	3-OMe	0,61 mmol	0,3 equiv.	6	58
74j	4-Me	0,73 mmol	0,1 equiv.	2,1	70
74k	4-OMe	1,1 mmol	0,1 equiv.	3,1	48
741	2-F	0,93 mmol	0,1 equiv.	2,6	71

**Método general A:** El compuesto **68** (1,0 equiv.) se recogió en DME (véase la Tabla 2 para las cantidades). Se añadieron PhB(OH)<sub>2</sub> (véase la Tabla 2 para las cantidades), Ph<sub>3</sub>P (0,2 equiv.) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,0 equiv.), y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (véase la Tabla 2 para las cantidades) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 10 min. Después se agitó la mezcla a 85 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar los derivados correspondientes:

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

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

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

**Compuesto 74d:** 0,1051 g, 74 %: m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 74e:** 0,0992 g, 70 %: m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 74f:** 0,13 g, 64 %: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 74g:** 0,2 g, 69 %: m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 74h:** 0,097 g, 67 %: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 74i:** 0,0872 g, 58 %: m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 74j:** 0,13 g, 70 %: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 74k:** 0,14 g, 48 %: m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 741:** 0,17 g, 71 %: m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

Tabla 3. Compuestos 75a-751 (Esquema 16)

Nombre del compuesto	R	74 (mmol) (materiales de partida)	HCl	MeOH (mL)	Rendimiento (%)
75a	3-Cl	0,57	3 N, 0,9 mL	1,5	cuantitativo
75b	4-Cl	0,5	3 N, 0,4 mL	1,35	cuantitativo

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

**Método general B:** El compuesto **74** (véase la Tabla 3 para las cantidades) se recogió en metanol (véase la Tabla 3 para las cantidades), y se añadió HCl (acuoso, véase la Tabla 3 para las cantidades). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. Se extrajo el residuo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar los derivados correspondientes:

5

**Compuesto 75a:** 210 mg, cuantitativo: m/z 357, 359 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75b:** 180 mg, cuantitativo: m/z 357, 359 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75c:** 180 mg, cuantitativo: m/z 357, 359 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Compuesto 75d:** 80,3 mg, 87 %: m/z 341 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75e:** 79,7 mg, 83 %: m/z 341 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75f:** 120 mg, cuantitativo: m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75g:** 180 mg, cuantitativo: m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75h:** 82,4 mg, 96 %: m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Compuesto 75i:** 71,5 mg, 92 %: m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75j:** 120 mg, cuantitativo: m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75k:** 120 mg, 97 %: m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 75l:** 150 mg, cuantitativo: m/z 341 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Nombre del compuesto	R	75 (mmol) (materiales de partida)	HCO <sub>2</sub> Et (mL)	MeONa (23 % <sub>p/p</sub> , equiv.)	Rendimiento (%)
76a	3-Cl	0,588	4,7	10	97
76b	4-Cl	0,5	4	10	94
76c	2-Cl	0,5	4	10	94
76d	3-F	0,236	3,9	23,7	cuantitativo
76e	4-F	0,234	3,9	23,7	91

Nombre del compuesto	R	75 (mmol) (materiales de partida)	HCO <sub>2</sub> Et (mL)	MeONa (23 % <sub>p/p</sub> , equiv.)	Rendimiento (%)
76f	2-Me	0,356	2,8	10	96
76g	2-OMe	0,51	4,1	10	93
76h	3-Me	0,245	4,1	23,7	cuantitativo
76i	3-OMe	0,20	3,3	23,7	cuantitativo
76j	4-Me	0,356	2,8	10	92
76k	4-OMe	0,34	2,7	10	97
76l	2-F	0,44	3,5	10	92

**Método general C:** El compuesto **75** (véase la Tabla 4 para las cantidades) se recogió en formiato de etilo (véase la Tabla 4 para las cantidades), y se añadió NaOMe al 30 % en metanol (véase la Tabla 4 para las cantidades). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar los derivados correspondientes:

- 5 **Compuesto 76a:** 220 mg, 97 %: m/z 385, 387 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76b:** 180 mg, 94 %: m/z 385, 387 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76c:** 180 mg, 94 %: m/z 385, 387 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76d:** 93 mg, cuantitativo: m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>.  
10 **Compuesto 76e:** 77,8 mg, 91 %: m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76f:** 125 mg, 96 %: m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76g:** 180 mg, 93 %: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76h:** 90,2 mg, cuantitativo: m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76i:** 75,8 mg, 99,6 %: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.  
15 **Compuesto 76j:** 120 mg, 92 %: m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76k:** 125 mg, 97 %: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.  
**Compuesto 76l:** 150 mg, 92 %: m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Nombre del compuesto	R	76 (mmol) (materiales de partida)	NH <sub>2</sub> OH·HCl (equiv.)	Rendimiento (%)
77a	3-Cl	0,57	2	cuantitativo
77b	4-Cl	0,47	2	cuantitativo
77c	2-Cl	0,47	2	cuantitativo
77d	3-F	0,29	1,1	92
77e	4-F	0,21	1,1	94
77f	2-Me	0,34	2	cuantitativo
77g	2-OMe	0,47	2	95
77h	3-Me	0,25	1,1	94

77i	3-OMe	0,20	1,1	87
77j	4-Me	0,33	2	cuantitativo
77k	4-OMe	0,33	2	cuantitativo
77l	2-F	0,41	2	cuantitativo

**Método general D:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 N (acuoso, véase la Tabla 5 para las cantidades) se añadió al compuesto **76** (véase la Tabla 5 para las cantidades). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar los derivados correspondientes:

**Compuesto 77a:** 220 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77b:** 180 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77c:** 180 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 77d:** 84 mg, 92 %: m/z 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77e:** 72,1 mg, 94 %: m/z 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77f:** 125 mg, cuantitativo: m/z 362 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77g:** 170 mg, 95 %: m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77h:** 84,0 mg, 94 %: m/z 362 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 77i:** 66,0 mg, 87 %: m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77j:** 125 mg, cuantitativo: m/z 362 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77k:** 130 mg, cuantitativo: m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 77l:** 150 mg, cuantitativo: m/z 366 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Nombre del compuesto	R	81 (mmol) (materiales de partida)	MeONa (30 % <sub>o/p/p</sub> , equiv.)	Rendimiento (%)
78a	3-Cl	0,58	8	cuantitativo
78b	4-Cl	0,47	8	95
78c	2-Cl	0,47	8	cuantitativo
78d	3-F	0,23	20	cuantitativo
78e	4-F	0,20	20	cuantitativo
78f	2-Me	0,35	8	96
78g	2-OMe	0,45	8	cuantitativo
78h	3-Me	0,23	20	86
78i	3-OMe	0,17	20	cuantitativo
78j	4-Me	0,35	8	88
78k	4-OMe	0,34	8	cuantitativo
78l	2-F	0,41	8	cuantitativo

**Método general E:** El compuesto **77** (véase la Tabla 6 para las cantidades) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (véase la Tabla 6 para las cantidades), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar los derivados correspondientes:

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

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

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

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

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

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

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

15 **Compuesto 78h:** 71,5 mg, 86 %: m/z 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

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

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

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

20 **Tabla 7. Compuestos del Esquema 16**

Nombre del compuesto	R	82 (mmol) (materiales de partida)	DBDMH (equiv.)	Piridina (equiv.)	Rendimiento (%)
TX63485	3-Cl	0,58	0,55	10	57
TX63486	4-Cl	0,45	0,55	10	53
TX63491	2-Cl	0,47	0,55	10	67
TX63506	3-F	0,24	0,64	9,4	26
TX63507	4-F	0,20	0,64	9,4	37
TX63508	2-Me	0,33	0,55	10	34
TX63509	2-OMe	0,45	0,55	10	21
TX63512	3-Me	0,20	0,64	9,4	31
TX63513	3-OMe	0,19	0,64	9,4	24
TX63514	4-Me	0,30	0,55	10	55
TX63515	4-OMe	0,34	0,55	10	39
TX63519	2-F	0,41	0,55	10	50

**Método general F:** El compuesto **78** (véase la Tabla 7 para las cantidades) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió dibromodimetilhidantoína (véase la Tabla 7 para las cantidades), y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina (véase la Tabla 7 para las cantidades), y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al

25

25 % en hexano) para dar los derivados correspondientes:

**TX63485:** 125 mg, 57 %:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,20-7,48 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,24 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 1,82-1,99 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 380, 382 (3:1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **TX63486:** 89 mg, 53 %:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,48 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 3,80 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H,  $J = 12,0, 2,0$  Hz), 1,82-1,99 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); m/z 380, 382 (3:1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **TX63491:** 120 mg, 67 %:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,60-2,39 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); m/z 380, 382 (3:1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**TX63506:** 22,5 mg, 26 %:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,24 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 1,83-1,98 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **TX63507:** 26,9 mg, 37 %:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,16-7,28 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,49-2,58 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 1,82-1,97 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

20 **TX63509:** 35 mg, 21 %:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 3,85 (s ancho, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); m/z 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **TX63512:** 22,2 mg, 31 %:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,38 (t, 1H,  $J = 4,0$  Hz), 7,10-7,31 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (dd, 1H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**TX63513:** 17,1 mg, 24 %:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,43 (t, 1H,  $J = 12,0$  Hz), 6,85-7,01 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H,  $J = 12,0, 2,0$  Hz), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

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

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

40 **Compuesto 79a:** Se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de una mezcla del compuesto **68** (270 mg, 0,73 mmol), ácido 3-piridinilborónico (1,5 equiv.),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,2 equiv.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3,0 equiv.) y DME, durante 10 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,1 equiv.) y se continuó el burbujeo con  $\text{N}_2$  durante 10 min. La reacción se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **79a** (70 mg, 26 %) como un sólido. m/z 368  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

45 **Compuesto 80a:** El compuesto **79a** (70 mg, 0,19 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo ( $2 \times 25$  mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **80a** (60 mg, 97 %) como un sólido. m/z 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

**Compuesto 81a:** El compuesto **80a** (60 mg, 0,19 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se diluyó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso), se extrajo con acetato de etilo ( $2 \times 25$  mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **81a** (70 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

**Compuesto 82a:** Una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina y compuesto **81a** (70 mg, 0,19 mmol) en etanol, se agitó durante la noche a  $50^\circ\text{C}$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **82a** (70 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  349  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

15 **Compuesto 83a:** El compuesto **82a** (70 mg, 0,19 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó por adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **83a** (70 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  349  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

20 **Compuesto TX63503:** El compuesto **83a** (65 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{Br}_2$ , y la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 35 % en hexano con 0,5 % de  $\text{Et}_3\text{N}$ ) para dar el compuesto **TX63503** (20 mg, 31 %) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (dd, 1H,  $J = 1,5, 4,8$  Hz), 8,64 (d, 1H,  $J = 1,4$  Hz), 8,53 (s, 1H), 7,69 (td, 1H,  $J = 1,8, 7,9$  Hz), 7,46 (dd, 1H,  $J = 4,9, 7,3$  Hz), 3,83 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H,  $J = 4,8, 16,0$  Hz), 2,58 (ddd, 1H,  $J = 6,8, 11,6, 15,9$  Hz), 2,25 (dd, 1H,  $J = 1,9, 11,9$  Hz), 1,92 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,31 (s 3H), 1,26 (s, 3H);  $m/z$  347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Compuesto TX63505:** El compuesto **83b** (135 mg, 0,38 mmol) se sometió al mismo procedimiento utilizado para preparar **TX63503** para dar el compuesto **TX63505** (35 mg, 27 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,71 (d, 2H,  $J = 4,6$  Hz), 8,51 (s, 1H), 7,51 (d, 2H,  $J = 4,5$  Hz), 3,85 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,24 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (s, 3H);  $m/z$  347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Compuesto 84:** El compuesto **18** (1,04 g, 4,64 mmol) se recogió en *t*-BuOH y se añadió a una solución de KO*t*-Bu en *t*-BuOH. Se agitó la reacción durante 5 min a temperatura ambiente y se añadió 1,4-dibromobutano. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 80 min, después se calentó a  $45^\circ\text{C}$  hasta que se consumió el material de partida, según el análisis por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexano) para dar el compuesto **84** (1,006 g, 78 %) como un aceite.  $m/z$  279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 **Compuesto 85:** El compuesto **84** (1,561 g, 5,61 mmol) se recogió en EtOH bajo  $\text{N}_2$  y se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20 %. La botella del agitador de Parr se purgó cuidadosamente con  $\text{H}_2$  y se cargó a 372,3 kPa. El matraz se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice EtOAc 6 a 50 % en hexano) para dar el compuesto **85** (0,493 g, 31 %) como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,72 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 4,59 (d, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 3,38 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H,  $J = 4,2, 11,6$  Hz), 2,76 (dt, 1H,  $J = 5,9, 15,0$  Hz), 2,44 (td, 1H,  $J = 7,5, 13,0$  Hz), 2,32 (td, 1H,  $J = 3,4, 15,0$  Hz), 2,22 (ddd, 1H,  $J = 2,9, 5,8, 13,8$  Hz), 1,87 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,30 (m, 3H), 1,12 (s, 3H).

40 **Compuesto 86:** Una mezcla del compuesto **85** (460 mg, 1,64 mmol), etilenglicol, y ácido *p*-toluenosulfónico hidratado en tolueno se calentó a reflujo durante la noche con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **86** (497 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  263 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$ ).

45 **Compuesto 87:** El compuesto **86** (497 mg, 1,64 mmol) se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió dicromato de piridinio durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se calentó a  $45^\circ\text{C}$  hasta que se consumió el material de partida, según el análisis por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **87** (359 mg, 73 %) como un sólido.  $m/z$  279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 5 **Compuesto 88:** El compuesto **87** (352 mg, 1,26 mmol) se recogió en formiato de etilo y se enfrió a 0°C, después se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 con ácido acético. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **88** (384 mg, 99 %) como un sólido. m/z 307 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 **Compuesto 89:** Una mezcla de compuesto **88** (227 mg, 0,74 mmol) y metilhidrazina (2,7 equiv.) en etanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se calentó a 60 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se trituró con éter/EtOAc para dar el compuesto **89** (176 mg, 75 %) como un sólido. m/z 317 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 **Compuesto 90:** El compuesto **89** (93 mg, 0,29 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **90** (83 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 273 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 **Compuesto 91:** El compuesto **90** (80 mg, 0,29 mmol) se recogió en formiato de etilo y se enfrió a 0°C, luego se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), se extrajo con EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **91** (89 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 301 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 **Compuesto 92:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **91** (87 mg, 0,29 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **92** (83 mg, 96 %) como un sólido. m/z 298 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 **Compuesto 93:** El compuesto **92** (77 mg, 0,26 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (acuoso), y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **93** (81 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 298 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 **Compuesto TX63487:** El compuesto **93** (81 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida, según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63487** (29 mg, 38 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H, J = 4,8, 14,9 Hz), 2,55 (ddd, 1H, J = 7,5, 11,6, 15,3 Hz), 2,33 (dd, 1H, J = 2,8, 10,9 Hz), 2,27 (m, 1H), 1,83 (m, 5H), 1,63 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (m, 1H); m/z 296 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 **Compuesto 94:** El compuesto **89** (159 mg, 0,50 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **94** (123 mg, 62 %) como un sólido. m/z 395, 397 (1:1) [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 **Compuesto 95:** Se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de una mezcla del compuesto **94** (121 mg, 0,31 mmol), ácido fenilborónico (56 mg, 0,46 mmol), Ph<sub>3</sub>P (18 mg, 0,07 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (210 mg, 0,99 mmol) y DME (10 mL) durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 mg, 0,07 mmol) y se continuó el burbujeo con N<sub>2</sub> durante 10 min. La reacción se calentó a 85°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **95** (88 mg, 73 %) como un sólido blanco. m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>.
- 50 **Compuesto 96:** El compuesto **95** (84 mg, 0,21 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **96** (79 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>.
- 55 **Compuesto 97:** El compuesto **96** (75 mg, 0,21 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **97** (38 mg, 47 %) como un sólido. m/z 377 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 98:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **97** (38 mg,

0,10 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en acetato de etilo, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **98** (38 mg, cuantitativo) como un sólido. *m/z* 374 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 99:** El compuesto **98** (38 mg, 0,10 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **99** (40 mg, cuantitativo) como un sólido. *m/z* 374 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto TX63504:** El compuesto **99** (40 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida, según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63504** (14 mg, 37 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 7,50 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,67 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz), 2,56 (m, 1H), 2,40 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 2,28 (m, 1H), 1,84 (m, 5H), 1,65 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,28 (m, 1H); *m/z* 372 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuestos 48 y 100:** El compuesto **26** (100 mg, 0,36 mmol) se recogió en tolueno (10 ml), se hizo burbujear N<sub>2</sub> durante 5 min, y se añadió fenilhidrazina (38 mg, 0,38 mmol). Se selló el vial y se agitó la reacción a 75°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en tolueno (10 mL) y se añadió ácido p-toluenosulfónico hidratado (12 mg, 0,06 mmol), después se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 3 min. Se agitó la reacción a 80°C durante la noche, después a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró para dar una mezcla de los compuestos **48** y **100**: *m/z* 353 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuestos 50 y 101:** La mezcla de los compuestos **48** y **100** se recogió en metanol, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 10 a 25 % en hexano) para dar el compuesto **50** (19 mg, 17 %) y el compuesto **101** (57,1 mg, 52 %) como sólidos: *m/z* 309 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Compuesto 102:** El compuesto **101** (50,4 mg, 0,16 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso) y se extrajo con EtOAc, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **102** (61,4 mg, cuantitativo) como un sólido. *m/z* 337 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto 103:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **102** (61,4 mg, 0,16 mmol). Se añadió una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **103** (48,5 mg, 89 %) como un sólido. *m/z* 334 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto 104:** El compuesto **103** (47,5 mg, 0,14 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **104** (42,5 mg, 89 %) como un sólido. *m/z* 334 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Compuesto TX63524:** El compuesto **104** (42,5 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63524** (11,8 mg, 28 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,86 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 5,7, 15,9 Hz), 2,65 (ddd, 1H, *J* = 6,7, 12,0, 16,1 Hz), 2,32 (dd, 1H, *J* = 1,9, 11,9 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); *m/z* 332 [M+H]<sup>+</sup>.

- Compuesto 105:** El compuesto **26** (0,282 g, 1,0 mmol) se recogió en hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1 (11 mL, 1,1 mmol) y se añadió trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó brevemente a 45°C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C brevemente para asegurar la ciclación y después se concentró, se diluyó con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 278,1
- A una solución del intermedio anterior (305 mg, 1,1 mmol) en THF y MeOH (2:1), se añadió NaOMe al 30 % (8 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración a vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (saturado) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **105** (0,297 g). *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 278,1. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.
- Compuesto 106:** El compuesto **105** (0,297 g, 1,1 mmol) se recogió en EtOH (20 mL) y se añadió metilhidrazina (0,15 g, 3,26 mmol) como una solución en EtOH (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se calentó durante la noche y seis horas más a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) utilizando hexano/EtOAc 3:1, después 1:1 como eluyente. Se obtuvo el compuesto **106** (62 mg, 18 %) como un vidrio. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 306,2.
- Compuesto 107:** El compuesto **106** (0,062 g, 0,20 mmol) se disolvió en EtOAc (7 mL). Se añadió trietilamina (0,06 mL, 0,4 mmol) seguida por la adición de cloruro de benzoilo (0,069 g, 0,49 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta un aceite oscuro para dar el compuesto **107** (0,1145 g) que se usó sin purificación adicional. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 410,3.
- Compuesto 108:** Una solución del compuesto **107** (114,5 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl 3 N (acuoso) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar el compuesto **108** (57 mg, 57 %). *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 366,2.
- Compuesto 109:** A una solución del compuesto **108** (57 mg, 0,16 mmol) en 2 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (6 equiv.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **109** (63 mg) que se usó sin purificación adicional. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 394,2.
- Compuesto 110:** A una solución del compuesto **109** (0,063 g, 0,16 mmol) en 2 mL de EtOH, se añadió la sal NH<sub>2</sub>OH.HCl (2 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración a vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **110** (0,0613 g) que se usó sin purificación adicional. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 391,2.
- Compuesto 111:** A una solución del compuesto **110** (0,0613 g, 0,16 mmol) en THF y MeOH (2:1), se añadió NaOMe al 30 % (8 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (saturado) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **111** (0,0493 g) que se usó sin purificación adicional. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 391,2.
- Compuesto TX63531:** A una solución del compuesto **111** (0,0493 g, 0,13 mmol) en 1 mL de DMF a 0°C, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.), y se agitó la solución durante 2 horas. Se añadió piridina (30 equiv.), y se calentó la solución a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, se purificó el residuo en una columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/EtOAc 2:1 para dar el compuesto **TX63531** (5,8 mg, 11 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, *J* = 4,3 Hz), 7,60 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,54 (s ancho, 1H), 7,51 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,14 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 1,79–1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 389,2.
- Compuesto TX63524:** El compuesto **104** (42,5 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y se agitó la reacción a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63524** (11,8 mg, 28 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,86 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 5,7, 15,9 Hz), 2,65 (ddd, 1H, *J* = 6,7, 12,0, 16,1 Hz), 2,32 (dd, 1H, *J* = 1,9, 11,9 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). *m/z* 332 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 112:** Una solución del compuesto **17** (6,4 g, 36 mmol) en THF (25 mL) se añadió a una solución a -78°C de litio (2 equiv.) en NH<sub>3</sub> líquido (10 mL). Se agitó la reacción a -78°C durante 45 min, se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl (10 g), y

se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **112** (1,5 g, 23 %) como un aceite.  $m/z$  183  $[M+H]^+$ .

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

10 **Compuesto 114:** El compuesto **113** (1,4 g, 6,2 mmol) se recogió en  $CH_2Cl_2$  (100 mL), después se añadieron  $MgSO_4$  (150 mg) y PDC (2 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice (se eluyó con  $CH_2Cl_2$ ) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **114** (1,25 g, 90 %) como un sólido blanco.  $m/z$  225  $[M+H]^+$ .

15 **Compuesto 115:** El compuesto **114** (1,25 g, 5,57 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con  $KH_2PO_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua, se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **115** (1,35 g, 96 %) como un sólido.  $m/z$  253  $[M+H]^+$ .

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

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

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

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

35 **Compuesto 120:** El compuesto **119** (0,42 g, 1,4 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con  $KH_2PO_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **120** (0,44 g, 96 %) como un sólido.  $m/z$  323  $[M+H]^+$ .

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

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

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

55 **Compuesto 123:** El compuesto **1** (30,0 g, 238 mmol) se suspendió en acetonitrilo y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron etilvinilcetona (25 g, 297 mmol) y trietilamina (53 ml, 380 mmol) y la reacción se calentó a temperatura

- ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso) y salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se recogió en benceno (250 mL), se añadió pirrolidina (5,0 ml, 60 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 48 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20 % en hexano) para dar un aceite amarillo. El aceite se cristalizó en *t*-BuOMe frío (50 mL) para dar el compuesto **123** (18,59 g, 41 %) como un sólido blanco.
- Compuesto 124:** Una solución de  $\text{NaBH}_4$  (0,64 g, 17 mmol) en etanol (100 mL) se añadió a una solución a 0°C del compuesto **123** (12,97 g, 67,5 mmol) en etanol (100 mL). Se agitó la reacción a 0°C durante 45 y se interrumpió con ácido acético (7,7 mL, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % (acuoso) y se extrajo con EtOAc, después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **124** (7,28 g, 56 %) como un sólido amarillo claro.  $m/z$  195  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 125:** Una solución del compuesto **124** (6,1 g, 31 mmol) en THF (25 mL) se añadió a una solución a -78°C de litio (2 equiv.) en  $\text{NH}_3$  líquido (10 mL). Se agitó la reacción a -78°C durante 45 min, se sofocó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 g), y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **125** (1,7 g, 28 %) como un aceite.  $m/z$  197  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 126:** Una mezcla del compuesto **125** (1,7 g, 8,7 mmol), etilenglicol, y ácido *p*-toluenosulfónico hidratado en benceno se calentó a reflujo durante 4 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **126** (1,3 g, 62 %) como un aceite.  $m/z$  241  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 127:** El compuesto **126** (1,3 g, 6,2 mmol) se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL), luego se añadieron  $\text{MgSO}_4$  (150 mg) y PDC (2 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice (se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **127** (1,18 g, 92 %) como un sólido blanco.  $m/z$  239  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 128:** El compuesto **127** (0,67 g, 2,8 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, después se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **128** (0,75 g, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  267  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 129:** Una mezcla del compuesto **128** (0,75 g, 2,8 mmol) y metilhidrazina (1,6 equiv.) en etanol se calentó a 60°C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc) para dar el compuesto **129** (613 mg, 79 %) como un sólido.  $m/z$  277  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 130:** El compuesto **129** (0,61 g, 2,2 mmol) se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 N y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 10 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **130** (580 mg, 74 %) como un sólido.  $m/z$  355, 357 (1:1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 131:** Se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de una mezcla del compuesto **130** (0,58 g, 1,6 mmol), ácido fenilborónico (1,25 equiv.),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,3 equiv.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3 equiv.) y DME, durante 10 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,15 equiv.) y se continuó el burbujeo con  $\text{N}_2$  durante 10 min. La reacción se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 10 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **131** (360 mg, 63 %) como un sólido blanquecino.  $m/z$  353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 132:** El compuesto **131** (0,33 g, 0,94 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), después se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **132** (300 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 133:** El compuesto **132** (0,30 g, 0,94 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **133** (300 mg, 95 %) como un sólido.  $m/z$  337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- Compuesto 134:** Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y compuesto **133** (0,30 g, 0,89 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto **134** (300 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto 135:** El compuesto **134** (0,30 g, 0,89 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó por la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **135** (300 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto TX63541:** El compuesto **135** (0,30 g, 0,89 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 15 a 35 % en hexano) para dar el compuesto **TX63541** (97 mg, 33 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,45 (tt, 1H,  $J = 2,1, 7,3$  Hz), 7,35 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,61 (m, 3H), 2,15 (dt, 1H,  $J = 2,1, 12,7$  Hz), 2,04 (m, 1H), 1,75 (qd, 1H,  $J = 6,6, 12,7$  Hz), 1,50 (s, 3H), 1,33 (s, 3H);  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuestos TX63791 y TX63792:** Los enantiómeros del compuesto **TX63541** (488,9 mg) se separaron usando HPLC quiral (CHIRALPAK IA, 5  $\mu$ , 30x250 mm, EtOH/EtOAc/hexano 2:50:50) para dar dos picos bien resueltos. Uno apareció a los 3,98 min, que corresponde al compuesto **TX63791** (206,2 mg, 99,6 % ee).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 2,12 (t, 1H,  $J = 12,6$  Hz), 2,01 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz). El otro apareció a los 5,04 min, que3 corresponde al compuesto **TX63792** (220,7 mg, 99,8 % ee).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 2,12 (t, 1H,  $J = 12,6$  Hz), 2,01 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz).

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

**Compuesto 137:** La mezcla de compuesto **136a** (105,7 mg) y compuesto **136b** (114,1 mg) se recogió en DME. Se añadieron  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (1,5 equiv.),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,2 equiv.) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3,0 equiv.), y se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,1 equiv.) y se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de la mezcla durante 10 min. Después se agitó la mezcla a 85 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar los productos de acoplamiento cruzado correspondientes como una mezcla (**a**: 81,6 mg, **b**: 37,4 mg), que se recogió en MeOH y se añadió HCl (acuoso, 3 N). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso), luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **137** (108,9 mg).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385,1.

**Compuesto 138:** El compuesto **137** (0,116 g, 0,30 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso), se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **138** (134,2 mg, 100 %).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  413,1.

**Compuesto 139:** Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y compuesto **117** (0,134 g, 0,33 mmol) en EtOH se agitó durante la noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **139** (124,9 mg, 94 %),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  410,2.

**Compuesto 140:** El compuesto **139** (0,1249 g, 0,31 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó por adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **140** (119,5 mg, 94 %),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  410,2.

**Compuesto TX63544:** El compuesto **140** (0,1195 g, 0,29 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 5–30 %) para dar el compuesto **TX63544** (60,9 mg, 52 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 7,31–7,28 (m, 5H), 7,26–7,21 (m, 3H), 7,15–7,13 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H,  $J = 5,1, 16,4$  Hz), 2,67–2,60 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H,  $J = 2,1, 11,6$  Hz), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H);  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  408,2.

**Compuesto 141a:** Se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de una mezcla del compuesto **68** (0,23 g, 0,62 mmol), isopropenilpinacolboronato (1,25 equiv.),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,3 equiv.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3 equiv.) y DME durante 10 min. Se añadió

Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,15 equiv.) y se continuó el burbujeo con N<sub>2</sub> durante 10 min. La reacción se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 10 a 30 % en hexano) para dar el compuesto **141a** (85 mg, 41 %) como un sólido. *m/z* 331 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 142a:** El compuesto **141a** (85 mg, 0,26 mmol) se recogió en THF bajo N<sub>2</sub> y se añadió Pd al 10 %/C. El recipiente se purgó cuidadosamente con H<sub>2</sub> y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **142a** (85 mg, 99 %) como un sólido. *m/z* 333 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 143a:** El compuesto **142a** (85 mg, 0,26 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **143a** (70 mg, 95 %) como un sólido. *m/z* 289 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 144a:** El compuesto **143a** (70 mg, 0,24 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **144a** (80 mg, cuantitativo) como un sólido. *m/z* 317 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto 145a:** Una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina y compuesto **144a** (80 mg, 0,24 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **145a** (80 mg, cuantitativo) como un sólido. *m/z* 314 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Compuesto 146a:** El compuesto **145a** (80 mg, 0,24 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **146a** (75 mg, 99 %) como un sólido. *m/z* 314 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto TX63547:** El compuesto **146a** (75 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 15 a 35 % en hexano) para dar el compuesto **TX63547** (11 mg, 15 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (septuplete, 1H, *J* = 7,0 Hz), 2,84 (ddd, 1H, *J* = 7,0, 11,7, 15,7 Hz), 2,58 (ddd, 1H, *J* = 7,0, 11,7, 15,7 Hz), 2,16 (dd, 1H, *J* = 2,1, 11,9 Hz), 1,88 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,24 (s, 3H); *m/z* 312 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto 141b:** Se mezcló el compuesto **68** (0,371 g, 1,00 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,417 g, 3,02 mmol), éster pinacólico de ácido 1-ciclohexenilborónico (0,269 g, 0,23 mmol) y dioxano (15 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la reacción durante 2-3 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,079 g, 0,097 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la reacción durante aproximadamente 5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 100°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), se separaron las capas, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230-400, 19 g) usando EtOAc al 20 %/hexano para dar el compuesto **141b** (151 mg, 40 %) como un sólido vítreo/blanco. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 371,2.

40 **Compuesto 142b:** El compuesto **141b** (0,147 g, 0,40 mmol) se recogió en EtOH (20 mL), y el matraz se purgó con gas nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %/C (0,035 g) y el matraz se evacuó y se purgó con H<sub>2</sub> tres veces y se agitó durante la noche y 6 horas más bajo una campana de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el material filtrado se concentró para dar el compuesto **142b** (139 mg, 93 %) como un vidrio espuma transparente, *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 373,1.

45 **Compuesto 143b:** El compuesto **142b** (0,139 g, 0,37 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **37a** para dar el compuesto **143b** (110,6 mg, 92 %) como un sólido vítreo. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 329,1.

50 **Compuesto 144b:** El compuesto **143b** (0,1106 g, 0,34 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **143a** para dar el compuesto **144a** (128 mg, cuantitativo). *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 357,1.

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

**Compuesto 146b:** El compuesto **145b** (0,1114 g, 0,32 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **145a** para dar el compuesto **146a** (111,7 mg, 97 %) como una espuma blanquecina. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 354,0.

55 **Compuesto TX63591:** El compuesto **146b** (0,111 g, 0,31 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto

- 5 **146a** para dar el compuesto **TX63547** y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 12 g) usando hexano/EtOAc 3:1 y se cromatografió una segunda vez sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando éter metil terc-butílico al 5 % en DCM para dar el compuesto **TX63591** (14 mg, 12 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H, J = 15, 5 Hz), 2,51–2,62 (m, 2H), 2,12 (dd, 1H, J=10, 2,5 Hz), 1,74–1,89 (m, 7H), 1,50–1,58 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,29–1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
- 10 **Compuesto 147:** Se hicieron reaccionar compuesto **68** (0,151 g, 0,41 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,176 g, 1,29 mmol), éster pinacólico de ácido bencilborónico (0,176 g, 0,8 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,038 g, 0,0046 mmol) y dioxano (8 mL) bajo nitrógeno a 90°C durante 1,5 horas y después durante la noche a 100°C. Se añadió más Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,041 g, 0,005 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 9,9 g) eluyendo con hexano/EtOAc 5:1, luego hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **147** como una mezcla con bromopirazol de partida deshalogenado como un aceite, (0,0736 g), *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 381,1.
- 15 **Compuesto 148:** El compuesto **147** (73,6 mg, 0,19 mmol) se recogió en MeOH, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **148** (58,8 mg) como un sólido. *m/z* 337,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 **Compuesto 149:** El compuesto **148** (58,8 mg, 0,18 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **149** (74 mg) como un sólido. Éste se usó directamente en la siguiente etapa.
- 25 **Compuesto 150:** Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y compuesto **149** (74 mg, 0,2 mmol) en EtOH se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **150** (71 mg) como un sólido. *m/z* 362,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 **Compuesto 151:** El compuesto **150** (71 mg, 0,2 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 11 g) usando hexano/EtOAc 50 % para dar el compuesto **151** (23 mg) como un sólido. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 362,1.
- 35 **Compuesto TX63550:** El compuesto **151** (23 mg, 0,063 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió Br<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla 230–400, 7 g) usando hexanos/EtOAc 50 % para dar el compuesto **TX63550** (8,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 7,28 (dd, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 3,90 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,57 (dd, 1H, J = 5,9, 15,8 Hz), 2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, 1H, J = 1,9, 11,8 Hz), 1,90–1,77 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 360,1.
- 40 **Compuesto 152:** El compuesto **130** (355 mg, 1,28 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **152** (305 mg, cuantitativo) como un sólido. *m/z* 233 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 **Compuesto 153:** El compuesto **152** (305 mg, 1,28 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **153** (330 mg, 99 %) como un sólido. *m/z* 261 [M+H]<sup>+</sup>.
- 50 **Compuesto 154:** Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y compuesto **153** (330 mg, 1,27 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **154** (320 mg, 98 %) como un sólido. *m/z* 258 [M+H]<sup>+</sup>.
- 55 **Compuesto 155:** El compuesto **154** (320 mg, 1,24 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **155** (320 mg, cuantitativo) como un sólido. *m/z* 258 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto TX63551:** El compuesto **155** (320 mg, 1,24 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a

- 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 15 a 35 % en hexano) para dar el compuesto **TX63551** (120 mg, 38 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, J = 6,3, 16,0 Hz), 2,57 (m, 2H), 2,09 (dt, 1H, J = 1,8, 12,4 Hz), 2,02 (dd, 1H, J = 7,1, 13,7 Hz), 1,74 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (d, 3H, J = 6,7 Hz); m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>.
- 5 **Compuesto 156:** Una solución del compuesto **1** (2,50 g, 19,8 mmol) y acrilamida (2,15 g, 30,2 mmol) en Et<sub>3</sub>N (50 mL) se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se aisló el sólido de color marrón por filtración. El sólido crudo se trituró con EtOAc para dar el compuesto **156** (3,77 g, 96 %) como un sólido de color marrón claro. m/z 198 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 **Compuesto 157:** El compuesto **156** (3,75 g, 19,0 mmol) se recogió en HOAc (37,5 mL), se dividió en 3 porciones iguales y se selló en viales para microondas. Cada vial se calentó a 160°C durante 1 h en el microondas. Las mezclas de reacción se reunieron, se diluyeron con EtOH (20 mL), y se calentaron a reflujo durante 20 min, después se enfriaron a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y el material filtrado se lavó con EtOAc para dar el compuesto **157** (2,48 g, 73 %) como un sólido de color marrón claro. m/z 180 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 **Compuesto 158:** Se añadió NaH (1,0 equiv.) a una solución a 0°C de compuesto **157** (1,5 g, 8,4 mmol) en DMF/THF (2,3/1, 30 mL) y se agitó la mezcla durante 45 min. Se añadió MeI (1,5 equiv.) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h a temperatura ambiente la reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, luego se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 a 100 % en hexano) para dar el compuesto **158** (1,1 g, 68 %) como un sólido amarillo claro. m/z 194 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 **Compuesto 159:** El compuesto **158** (600 mg, 3,1 mmol) se recogió en AcOH/agua (19/1, 12 mL) bajo N<sub>2</sub> y se añadió PtO<sub>2</sub> (120 mg). El recipiente se purgó cuidadosamente con H<sub>2</sub> y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc, y se concentró. El residuo crudo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **159** (864 mg, cuantitativo) como un aceite viscoso. m/z 198 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 **Compuesto 160:** Se añadió TPAP (107 mg, 0,30 mmol) a una mezcla a temperatura ambiente del compuesto **159** (864 mg, 3,1 mmol), NMO (770 mg, 6,6 mmol), y tamices moleculares de 4 Å (2 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice, se eluyó con acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1, 100 mL) y se concentró. El residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con HCl 1 N (acuoso) y agua, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetona 0 a 50 % en hexano) para dar el compuesto **160** (480 mg, 79 %) como un sólido blanco. m/z 196 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 **Compuesto 161:** El compuesto **160** (120 mg, 0,61 mmol) se recogió en formiato de etilo, se enfrió a 0°C, y se añadió metóxido de sodio al 25 % (solución al 25 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante 1 h a 0°C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con HCl 12 N (0,55 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **161** crudo: m/z 224 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 **Compuesto 162:** Una mezcla del compuesto **161** crudo y metilhidrazina (52 L, 0,98 mmol) en etanol (6,1 mL) se calentó a 60°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH 0 a 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto **162** (134 mg, 93 %) como un aceite. m/z 234 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 **Compuesto 163:** Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (107 mg, 0,37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se añadió a una solución a temperatura ambiente del compuesto **162** (134 mg, 0,57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Se agitó la reacción durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sucesiva en columna, primero se cargó directamente (gel de sílice, acetona 0 a 70 % en hexano), después (gel de sílice, MeOH 0 a 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto **163** (87 mg, 49 %) como un aceite. m/z 312, 314 (1:1), [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 **Compuesto 164:** Se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de una mezcla del compuesto **163** (87 mg, 0,28 mmol), ácido 3-fenilborónico (1,5 equiv.), Ph<sub>3</sub>P (0,2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,0 equiv.) y DME durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 equiv.) y se continuó el burbujeo con N<sub>2</sub> durante 10 min. El vial de reacción se selló y se calentó a 110°C durante 2,5 h en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetona 0 a 65 % en hexano) para dar el compuesto **164** (82 mg, 95 %) como un sólido blanco. m/z 310 [M+H]<sup>+</sup>.
- 50 **Compuesto 165:** Una solución de LDA (2,0 equiv.) en THF se añadió a una solución a -78°C de compuesto **164** (40 mg, 0,13 mmol) en THF (1,3 mL). Se agitó la reacción a -78°C durante 30 min, luego se añadió una solución de PhSeCl (3 equiv.) en THF (0,4 mL). Se agitó la reacción a -78°C durante otra hora, luego se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl
- 55

saturado (acuoso) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 a 100 % en hexano) para dar el compuesto **165** (27 mg, 45 %) como un sólido amarillo.  $m/z$  466  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Compuesto 166:** El compuesto **165** (27 mg, 0,058 mmol) se recogió en EtOAc/THF (3/1, 1,2 mL), y se añadió  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturado (acuoso) y agua, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 a 100 % en hexano) para dar el compuesto **166** (16 mg, 90 %) como un sólido blanco.  $m/z$  308  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **Compuesto 167:** Se añadió yodo (2 equiv.) a una solución a temperatura ambiente del compuesto **166** (14,2 mg, 0,046 mmol) en piridina/ $\text{CCl}_4$  (1/2, 0,69 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, luego durante 16 h a  $50^\circ\text{C}$ , y finalmente durante 20 h a  $65^\circ\text{C}$ . La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturado (acuoso), agua, y salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 a 100 % en hexano) para dar el compuesto **167** (12 mg, 60 %) como un sólido amarillo.  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Compuesto TX63568:** El compuesto **167** (11 mg, 0,036 mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (3 equiv.) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,2 equiv.) se recogió en DMF desgasificada (0,5 mL). El vial se purgó con  $\text{N}_2$ , se selló y la reacción se agitó durante 20 min a  $80^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 a 50 % en hexano) para dar el compuesto **TX63568** (7,5 mg, 89 %) como un sólido amarillo claro. RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,49 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 7,43 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,32 (d, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 3,88 (dd, 1H,  $J = 2,8, 13,2$  Hz), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,72 (ddd, 1H,  $J = 1,3, 6,6, 16,4$  Hz), 2,63 (ddd, 1H,  $J = 6,6, 11,4, 16,3$  Hz), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,35 (s, 3H);  $m/z$  333  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Compuesto 169:** El compuesto **25** (0,294 g, 1,17 mmol) se recogió en DCM (50 mL). Se añadieron  $\text{MgBr}\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0,777 g, 3,0 mmol) y  $i\text{Pr}_2\text{EtN}$  (0,4 mL, 2,3 mmol) secuencialmente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos, volviéndose gradualmente anaranjada. Se añadió cloruro de benzoilo (0,342 g, 2,43 mmol) en DCM (2 mL) gota a gota y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se separaron las capas, y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta un aceite para dar el compuesto **168** crudo. El residuo se recogió en EtOH (25 mL) y se trató con monohidrato de hidrazina (0,63 g, 12,6 mmol) en EtOH y la mezcla se calentó a  $63^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 hora y luego se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 15 g) usando EtOAc al 50 %/hexano para dar el compuesto **169** (158 mg, 38 %) como un aceite casi límpido.  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  353,1.

25 **Compuesto 170:** El compuesto **169** (0,158 g, 0,45 mmol) se recogió en MeOH, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso), luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **170** (174 mg, cuantitativo) como un aceite.  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  309,0.

30 **Compuesto 171:** El compuesto **170** (0,169 g, 0,55 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso), luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **171** (154,8 mg, 84 %).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337,0.

35 **Compuesto 172:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **171** (0,1548 g, 0,46 mmol). Se añadió una mezcla EtOH/agua 9:1, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a  $50^\circ\text{C}$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **172** (128 mg, 83 %) como un sólido amarillo claro.  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,0.

40 **Compuesto 173:** El compuesto **172** (0,128 g, 0,38 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a  $55^\circ\text{C}$  durante 5 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 50 %) para dar el compuesto **173** (129 mg, cuantitativo) como un sólido vítreo amarillo.  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,0.

45 **Compuesto TX63579:** Una mezcla del compuesto **173** (0,129 g, 0,39 mmol) y DDQ (1,3 equiv.) se recogió en benceno. Se agitó la mezcla a reflujo durante 4,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 11 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63579** (35,47 mg, 27 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,47 (dd, 2H,  $J = 7,4, 7,5$  Hz), 7,35 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 2,87 (dd, 1H,  $J = 5,5, 15,8$  Hz),

2,76–2,69 (m, 1H), 2,26 (d, 1H), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H);  $m/z$   $[M+H]^+$  332,0.

**Compuesto 174:** Una solución de hidrocloreto de acetamida (0,68 g, 7,2 mmol) y piperidina (0,60 g, 7,0 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió el compuesto **26** (0,20 g, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días, luego se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 25 % en hexano) para dar el compuesto **174** (0,12 g, 56 %) como un sólido.  $m/z$  303  $[M+H]^+$ .

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

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

Nombre del compuesto	R	9 (mmol)	Amidina (mmol)	Piperidina (mmol)	Rendimiento (%)
<b>175b</b>	Me	0,71	7,2	7,0	56
<b>175c</b>	<i>i</i> -Pr	1,091	10,93	6,60	63
<b>175d</b>	H	1,081	10,85	6,46	75
<b>175e</b>	Ph	1,091	11,24	6,77	75
<b>175f</b>	<i>t</i> -Bu	1,07	7,3	5,35	52
<b>175g</b>	CF <sub>3</sub>	1,07	10,7	5,35	88
<b>175h</b>	4-Cl-Ph	1,242	5,23	3,13	40
<b>175i</b>	2-Cl-Ph	1,25	5,58	3,23	Cuantitativo
<b>175j</b>	3-Me-Ph	1,118	5,86	3,53	39
<b>175k</b>	4-MeO-Ph	1,258	5,4	3,23	32
<b>175l</b>	Me-tiazol	1,19	5,75	3,43	Cuantitativo
<b>175m</b>	3-piridilo	1,079	6,34	3,84	44
<b>175n</b>	4-piridilo	1,28	12,82	7,68	Cuantitativo
<b>175o</b>	2-piridilo	1,09	6,34	3,84	95

**Método general F:** Se recogieron el compuesto **174** (véase la Tabla 8 para las cantidades), amidina sustituida (véase la Tabla 8 para las cantidades) y piperidina (véase la Tabla 8 para las cantidades) en *i*-PrOH (10 mL), y se agitó la mezcla a 85°C durante 48 h en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con CHCl<sub>3</sub> y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (acuoso, 10 %), salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano o MeOH/CHCl<sub>3</sub>) para dar los derivados correspondientes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 **Compuesto 176a:** El compuesto **175a** (0,364 g) se recogió en MeOH, y se añadió HCl (acuoso, 1 N). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar una mezcla (0,336 g):  $m/z$  275  $[M+H]^+$ .

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

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

15 **Método general G:** El compuesto **175b-o** (véase la Tabla 9 para las cantidades) se recogió en disolvente (véase la Tabla 9 para las cantidades), y se añadió HCl (acuoso) (véase la Tabla 9 para las cantidades). Se agitó la mezcla bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se basificó con NH<sub>4</sub>OH (acuoso, al 10 %) hasta pH~9–10, se extrajo con CHCl<sub>3</sub> y se lavó con NaCl saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar los derivados correspondientes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Compuesto 177a:** El compuesto **176a** (0,336 g, 1,2 mmol) se recogió en formiato de etilo (20 mL), y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,56 mL, 28,4 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **177a** (0,152 g, 66 % al cabo de 3 etapas):  $m/z$  303 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Nombre del compuesto	R	176b-o (mmol)	EtO <sub>2</sub> CH (mL)	MeONa en MeOH (30 % p/p, mL)	Benceno (mL)	Rendimiento (%)
<b>177b</b>	Me	0,500	No provisto	No provisto	No provisto	92
<b>177c</b>	<i>i</i> -Pr	0,616	0,50	0,60	20	cuantitativo
<b>177d</b>	H	0,752	0,61	0,71	20	95
<b>177e</b>	Ph	0,844	0,68	0,80	20	84
<b>177f</b>	<i>t</i> -Bu	0,464	0,37	0,44	10	cuantitativo
<b>177g</b>	CF <sub>3</sub>	0,613	0,50	0,57	10	cuantitativo
<b>177h</b>	4-Cl-Ph	0,437	0,35	0,41	10	99
<b>177i</b>	2-Cl-Ph	0,910	0,73	0,85	20	91
<b>177j</b>	3-Me-Ph	0,417	0,34	0,39	10	89
<b>177k</b>	4-MeO-Ph	0,362	0,30	0,34	10	cuantitativo
<b>177l</b>	Me-tiazol	1,10	0,89	1,0	25	94
<b>177m</b>	3-piridilo	0,471	0,38	0,44	10	83
<b>177n</b>	4-piridilo	0,850	0,68	0,80	20	cuantitativo
<b>177o</b>	2-piridilo	0,76	0,62	0,72	20	82

20 **Método general H:** Se recogió el compuesto **176b-o** (véase la Tabla 10 para las cantidades) y formiato de etilo (véase la Tabla 10 para las cantidades) en benceno (véase la Tabla 10 para las cantidades), y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (véase la Tabla 10 para las cantidades). Se agitó la mezcla bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (acuoso), NaCl saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar los derivados correspondientes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 **Método general I:** El compuesto **177b-o** (véase la Tabla 11 para las cantidades) se recogió en EtOH (véase la Tabla 11 para las cantidades), y se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (véase la Tabla 11 para las cantidades). Se agitó la mezcla durante la noche a 50°C bajo  $N_2$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con  $NaHCO_3$  saturado (acuoso),  $NaCl$  saturado (acuoso), luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar los derivados correspondientes:

- Compuesto 178b:** 0,13 g, cuantitativo:  $m/z$  284 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178c:** 0,183 g, 96 %:  $m/z$  312 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178d:** 0,168 g, 88 %:  $m/z$  270 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178e:** 0,247 g, cuantitativo:  $m/z$  346 [M+H]<sup>+</sup>.
- 5 **Compuesto 178f:** 0,167 g, cuantitativo:  $m/z$  326 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178g:** 0,175 g, 85 %:  $m/z$  338 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178h:** 0,149 g, 90 %:  $m/z$  380, 382 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178i:** 0,31 g, ~100 %:  $m/z$  380/382 (100/63 %) [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178j:** 0,152 g, cuantitativo:  $m/z$  360 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 **Compuesto 178k:** 0,146 g, cuantitativo:  $m/z$  376 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178l:** 0,37 g, ~100 %:  $m/z$  367 (100 %), [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178m:** 0,111 g, 82 %:  $m/z$  347 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178n:** 0,24 g, 83 %:  $m/z$  347 (100 %), [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 178o:** 0,097 g, 45 %:  $m/z$  347 (100 %), [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 **Compuesto 179a:** El compuesto **178a** (18 mg, 0,06 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1 (1,6 mL), y se añadió metóxido de sodio al 30 % (0,066 mL, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 5,5 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **179a** (13,3 mg, 74 %).
- 20 **Tabla 12: Compuestos 179b-179o (Esquema 31)**

Nombre del compuesto	R	178b-o mmol	MeONa en MeOH (30 %p/p, mL)	MeOH (mL)	Rendimiento (%)
<b>179b</b>	Me	0,45	No provisto	No provisto	Cuantitativo
<b>179c</b>	<i>i</i> -Pr	0,588	0,55	20	77
<b>179d</b>	H	0,625	0,60	20	76
<b>179e</b>	Ph	0,711	0,67	10	92
<b>179f</b>	<i>t</i> -Bu	0,464	0,44	10	81
<b>179g</b>	CF <sub>3</sub>	0,518	0,49	10	80
<b>179h</b>	4-Cl-Ph	0,392	0,37	10	92
<b>179i</b>	2-Cl-Ph	0,82	0,77	20	68
<b>179j</b>	3-Me-Ph	0,369	0,35	10	90
<b>179k</b>	4-MeO-Ph	0,362	0,34	10	91
<b>179l</b>	Me-tiazol	1,02	0,96	20	82
<b>179m</b>	3-piridilo	0,320	0,30	10	72
<b>179n</b>	4-piridilo	0,71	0,66	20	Cuantitativo
<b>179o</b>	2-piridilo	0,28	0,27	25	65

**Método general J:** El compuesto **178b-o** (véase la Tabla 12 para las cantidades) se recogió en MeOH (véase la Tabla 12 para las cantidades), y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (véase la Tabla 12 para las cantidades). Se

agitó la mezcla bajo N<sub>2</sub> a 50°C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), NaCl saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar los derivados correspondientes:

**Compuesto 179b:** 0,13 g, cuantitativo: *m/z* 284 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 179c:** 0,141 g, 77 %: *m/z* 312 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179d:** 0,128 g, 76 %: *m/z* 270 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179e:** 0,225 g, 92 %: *m/z* 346 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179f:** 0,123 g, 81 %: *m/z* 326 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179g:** 0,140 g, 80 %: *m/z* 338 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 179h:** 0,137 g, 92 %: *m/z* 380, 382 (3:1) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179i:** 0,21 g, 68 %: *m/z* 380/382 (100/52 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179j:** 0,119 g, 90 %: *m/z* 360 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179k:** 0,123 g, 91 %: *m/z* 376 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179l:** 0,31 g, 82 %: *m/z* 367 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 179m:** 0,080 g, 72 %: *m/z* 347 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179n:** 0,25 g, >100 %: *m/z* 347 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 179o:** 0,063 g, 65 %: *m/z* 347 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto TX63528:** El compuesto **179a** (13,3 mg, 0,044 mmol) se disolvió en DMF seca (0,26 mL), y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió dibromodimetilhidantoína (8,0 mg, 0,028 mmol), y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina (0,034 mL, 0,416 mmol), y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 %/hexano) para dar el compuesto **TX63528** (6,5 mg, 50 %). *m/z* 298 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Tabla 13: Compuestos del Esquema 31**

Nombre del compuesto	R	179b-o (mmol)	DBDMH (mmol)	Piridina (mL)	Rendimiento (%)
TX63468	Me	0,45	No provisto	No provisto	51
TX63534	<i>i</i> -Pr	0,454	0,273	0,37	38
TX63542	H	0,478	0,29	0,37	54
TX63552	Ph	0,652	0,392	0,53	51
TX63561	<i>t</i> -Bu	0,377	0,227	0,30	44
TX63567	CF <sub>3</sub>	0,415	0,248	0,34	38
TX63582	4-Cl-Ph	0,361	0,217	0,30	35
TX63612	2-Cl-Ph	0,56	0,28	0,45	67
TX63583	3-Me-Ph	0,330	0,199	0,27	35
TX63590	4-MeO-Ph	0,328	0,196	0,27	38
TX63628	Me-tiazol	0,84	0,42	0,70	23
TX63586	3-piridilo	0,232	0,140	0,20	26
TX63636	4-piridilo	0,71	0,35	0,60	51
TX63641	2-piridilo	0,18	0,091	0,15	25

**Método general K:** El compuesto **179b-o** (véase la Tabla 13 para las cantidades) se disolvió en DMF seca (10 mL), y la solución se enfrió a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió dibromodimetilhidantoína (DBDMH) (véase la Tabla 13 para las cantidades), y la reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió piridina (véase la Tabla 13 para las cantidades), y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (acuoso), NaCl saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar los derivados correspondientes:

5 **Compuesto TX63468:** 65 mg g, 51 %: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 3,00 (dd, 1H, *J* = 6,3, 17,2 Hz), 2,85 (ddd, 1H, *J* = 7,6, 11,4, 17,2 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,2, 12,5 Hz), 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); *m/z* 282 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto TX63534:** 53 mg, 38 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 3,18–3,27 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H, *J* = 15,0, 10,0 Hz), 2,81–2,91 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, *J* = 10,0, 5,0 Hz), 2,03–2,09 (m, 1H), 1,90–2,01 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); *m/z* 310 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto TX63542:** 56,8 mg, 54 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 3,02 (dd, 1H, *J* = 6,1, 17,5 Hz), 2,92–2,84 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H, *J* = 1,8, 12,6 Hz), 2,06–2,02 (m, 1H), 1,93 (dddd, 1H, *J* = 6,5, 12,0, 12,3, 12,6 Hz), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); *m/z* 268 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto TX63552:** 114 mg, 51 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 3,03 (dd, 1H, *J* = 6,1, 17,5 Hz), 2,92–2,85 (m, 1H), 2,25 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 2,08–2,01 (m, 1H), 1,99–1,92 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 344 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto TX63561:** 54 mg, 44 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 2,95 (dd, 1H, *J* = 6,0, 17,3 Hz), 2,80 (dddd, 1H, *J* = 7,3, 8,8, 8,9, 11,4 Hz), 2,20 (dd, 1H, *J* = 1,9, 12,5 Hz), 2,03–1,99 (m, 1H), 1,91 (dddd, 1H, *J* = 6,4, 12,3, 12,5, 12,6 Hz), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); *m/z* 324 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Compuesto TX63567:** 52 mg, 38 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 3,12 (dd, 1H, *J* = 6,1, 18,1 Hz), 2,96 (dddd, 1H, *J* = 7,5, 9,1, 9,3, 10,9 Hz), 2,23 (dd, 1H, *J* = 2,1, 12,8 Hz), 2,12–2,08 (m, 1H), 1,98 (dddd, 1H, *J* = 6,6, 12,6, 13,0, 13,3 Hz), 1,49 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 336 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto TX63582:** 47 mg, 35 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 3,04 (dd, 1H, *J* = 5,8, 17,4 Hz), 2,92–2,85 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, *J* = 1,8, 12,5 Hz), 2,08–2,04 (m, 1H), 2,01–1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 378, 380 (100 %:38 %) [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto TX63612:** 140 mg, 67 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79–7,81 (m, 1H), 7,51–7,54 (m, 1H), 7,39–7,42 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H, *J* = 20, 5 Hz), 2,90–2,97 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H, *J* = 15, 2,5 Hz), 1,95–2,11 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); *m/z* 378/380 (100/39 %) [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto TX63583:** 30 mg, 35 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (s ancho, 2H), 7,44–7,30 (m, 2H), 3,04–3,01 (m, 1H), 2,91–2,84 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 2,07–1,95 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 358 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto TX63590:** 47 mg, 38 %: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 7,05 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H, *J* = 20,0, 5,0 Hz), 2,85–2,95 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H, *J* = 10,0, 5,0 Hz), 1,94–2,13 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); *m/z* 374 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Compuesto TX63628:** 70 mg, 23 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 3,09 (dd, 1H, *J* = 6,2, 6,1 Hz), 2,93 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,28 (dd, 1H, *J* = 1,8, 1,8 Hz), 2,03 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); *m/z* 365 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Compuesto TX63586:** 21 mg, 26 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,91 (dt, 1H, *J* = 1,5, 8,0 Hz), 8,86 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H, *J* = 1,0, 4,8 Hz), 8,63 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, *J* = 5,0, 7,9 Hz), 3,08 (dd, 1H, *J* = 6,0, 17,9 Hz), 2,93 (dddd, 1H, *J* = 7,3, 9,0, 9,0, 11,0 Hz), 2,25 (dd, 1H, *J* = 2,3, 12,6 Hz), 2,11–2,06 (m, 1H), 2,02–1,94 (dddd, 1H, *J* = 6,5, 12,5, 12,9, 13,5 Hz), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); *m/z* 345 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Compuesto TX63636:** 120 mg, 51 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,83 (d, 2H, *J* = 5,14), 8,68 (s, 1H), 8,32 (d, 2H, *J* = 5,45), 3,12 (dd, 1H, *J* = 6,17, 11,64, 6,04 Hz), 3,02–2,92 (m, 1H), 2,30 (dd, 1H, *J* = 1,93, 10,6, 2,03), 2,17–1,97 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); *m/z* 345 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

50 **Compuesto TX63641:** 15 mg, 25 %: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, *J* = 7,7), 7,92 (t, 1H, 7,2, 7,2), 7,49 (t, 1H, *J* = 5,25, 5,7), 3,14 (dd, 1H, *J* = 5,99, 12,01, 5,25 Hz), 3,04–2,91 (m, 1H), 2,31 (d, 1H, *J* = 11,88), 2,18–1,94 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); *m/z* 345 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 180:** Una solución del compuesto **25** (1,4 g, 5,5 mmol) en THF (10 mL) se añadió a una mezcla a reflujo de carbonato de dimetilo (6 equiv.) y NaH (exceso) en THF (10 mL). Se agitó la reacción a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **180** (1,5 g, 87 %) como un sólido.

$m/z$  311  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 181:** Una solución de hidrocloreuro de acetamida (5,3 g, 55 mmol) y piperidina (2,4 g, 28 mmol) en *i*-PrOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió el compuesto **184** (1,5 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días, luego se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 15 a 65 % en hexano) para dar el compuesto **181** (0,95 g, 62 %) como un sólido.  $m/z$  319  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 182:** El compuesto **185** (468 mg, 1,47 mmol) se recogió en  $CHCl_3$  (15 mL) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadieron trietilamina (1,5 equiv.) y  $Tf_2O$  (1,1 equiv.), y la reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 15 % en hexano) para dar el compuesto **182** (548 mg, 83 %) como un sólido.  $m/z$  451  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 183:** Se hizo burbujear  $N_2$  a través de una mezcla del compuesto **182** (548 mg, 1,22 mmol), ácido fenilborónico (1,2 equiv.),  $Ph_3P$  (0,36 equiv.),  $K_3PO_4$  (3 equiv.) y DME durante 10 min. Se añadió  $Pd(OAc)_2$  (0,18 equiv.) y se continuó el burbujeo con  $N_2$  durante 10 min. La reacción se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 35 % en hexano) para dar el compuesto **183** (380 mg, 83 %) como un sólido blanquecino:  $m/z$  379  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 184:** El compuesto **183** (0,38 g, 1,0 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con  $NaHCO_3$  saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **184** (0,36 g, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  335  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 185:** El compuesto **184** (0,36 g, 1,0 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con  $KH_2PO_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **184** (0,37 g, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  363  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 186:** Una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y compuesto **185** (0,37 g, 1,0 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró para dar el compuesto **186** (0,37 g, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  360  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 187:** El compuesto **186** (0,37 g, 1,0 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/metanol 2/1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se sofocó mediante la adición de  $KH_2PO_4$  saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **187** (0,37 g, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  360  $[M+H]^+$ .

**Compuesto TX63529:** El compuesto **187** (0,37 g, 1,0 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 2 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63529** (0,24 g, 67 %) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,50 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (dd, 1H,  $J = 5,8, 17,0$  Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,36 (dd, 1H,  $J = 2,0, 12,4$  Hz), 1,92 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 3H);  $m/z$  358  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 188:** Una mezcla del compuesto **26** (148 mg, 0,53 mmol) y urea (2 equiv.) en dioxano se agitó a reflujo durante 3 días. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en MeOH, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con ácido acético (0,2 mL) y agua (2 mL), y se concentró. El residuo se diluyó con HCl 1 N (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **188** como un aceite de color marrón.  $m/z$  305  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 189:** El compuesto **188** se recogió en MeOH, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc (50 mL), y se lavó con  $NaHCO_3$  saturado, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **189** (98 mg, 71 %) como un sólido.  $m/z$  261  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 190:** El compuesto **189** (98 mg, 0,38 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, luego se añadió más formiato de etilo (5 mL) y la reacción se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con  $KH_2PO_4$  (acuoso), luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano 25–100 %) para dar el compuesto **190**

(52,7 mg, 49 %) como un sólido.  $m/z$  289  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 191:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 N (acuosa) se añadió al compuesto **190** (52,7 mg, 0,18 mmol). Se añadió una mezcla de etanol/agua 9:1, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **191** como un sólido.  $m/z$  286  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 192:** El compuesto **191** se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por adición de HOAc y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 10 %/ $CH_2Cl_2$ ) para dar el compuesto **192** (7,8 mg, 15 %) como un sólido.  $m/z$  286  $[M+H]^+$ .

**Compuesto TX63553:** El compuesto **192** (7,8 mg, 0,027 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 8 %/ $CH_2Cl_2$ ), luego cromatografía preparativa en capa fina (gel de sílice, EtOAc) para dar el compuesto **TX63553** (2,4 mg, 31 %) como un sólido.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (s ancho, 1H), 2,84 (dd, 1H,  $J = 6,5, 16,6$  Hz), 2,71–2,64 (m, 1H), 2,14 (dd, 1H,  $J = 2,0, 12,5$  Hz), 1,94–1,85 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H);  $m/z$  284  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 193:** Una solución de compuesto **129** (898 mg, 3,37 mmol), hidrocloreto de acetamida (3,2 g, 34 mmol), y piperidina (2,0 ml, 20 mmol) en *i*-PrOH (15 mL) se calentó a reflujo durante 2 días, después se concentró. El residuo se recogió en  $CHCl_3$ , se lavó con  $NH_4OH$  al 10 % (acuoso) y salmuera, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **193** (464 mg, 48 %) como un sólido.  $m/z$  289  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 194:** El compuesto **193** (464 mg, 1,61 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $NH_4OH$  al 10 % (acuoso), y se extrajo con  $CHCl_3$ , después se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró para dar el compuesto **193** (371 mg, 94 %) como un sólido.  $m/z$  245  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 195:** El compuesto **194** (371 mg, 1,52 mmol) se recogió en benceno (20 mL), luego se añadieron formiato de etilo (1,25 mL) y metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró. La mezcla se diluyó con  $KH_2PO_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró para dar el compuesto **194** (371 mg, 90 %) como un sólido.  $m/z$  273  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 196:** Una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina y compuesto **195** (371 mg, 1,36 mmol) en etanol se agitó durante 16 h a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con  $NaHCO_3$  saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró para dar el compuesto **196** (361 mg, 98 %) como un sólido.  $m/z$  270  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 197:** El compuesto **196** (361 mg, 1,34 mmol) se disolvió en metanol, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, después se lavó con  $KH_2PO_4$  saturado y salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró para dar el compuesto **197** (287 mg, 80 %) como un sólido.  $m/z$  270  $[M+H]^+$ .

**Compuesto TX63554:** El compuesto **197** (287 mg, 0,80 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 1 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con  $KH_2PO_4$  saturado y salmuera, se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **TX63554** (145 mg, 51 %) como un sólido.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 2,96 (dd, 1H,  $J = 6,8, 17,5$  Hz), 2,86 (ddd, 1H,  $J = 7,0, 10,9, 17,1$  Hz), 2,74 (s, 3H), 2,60 (qd, 1H,  $J = 6,7, 13,1$  Hz), 2,15 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz);  $m/z$  268  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 198:** Una solución de compuesto **129** (330 mg, 1,24 mmol), hidrocloreto de acetamida (1,94 g, 12,4 mmol), y piperidina (0,74 ml, 7,5 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se calentó a 85°C durante 4 días, luego se concentró. El residuo se recogió en  $CHCl_3$ , se lavó con  $NH_4OH$  al 10 % (acuoso) y salmuera, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20 % en hexano) para dar el compuesto **198** (260 mg, 60 %) como un sólido.  $m/z$  351  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 199:** El compuesto **198** (260 mg, 0,74 mmol) se recogió en metanol, y se añadió HCl 3 N (acuoso). Se

agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % (acuoso), y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ , luego se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto **199** (217 mg, 95 %) como un sólido blanco.  $m/z$  307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Compuesto 200:** El compuesto **199** (217 mg, 0,71 mmol) se recogió en benceno (20 mL), luego se añadieron formiato de etilo (1,25 mL) y metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente, después se concentró. La mezcla se diluyó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, después se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto **200** (216 mg, 91 %) como un sólido.  $m/z$  335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **Compuesto 201:** Una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina y el compuesto **200** (216 mg, 0,65 mmol) en etanol se agitó durante 4 h a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso) y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto **200** (190 mg, 89 %) como un sólido.  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Compuesto 202:** El compuesto **201** (190 mg, 0,57 mmol) se disolvió en metanol, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto **201** (228 mg, cuantitativo) como un sólido.  $m/z$  332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Compuesto TX63569:** El compuesto **202** (228 mg, 0,57 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 1 h), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado y salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **TX63569** (68 mg, 36 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 3,04 (dd, 1H,  $J = 6,5, 17,8$  Hz), 2,94 (ddd, 1H,  $J = 7,3, 11,3, 17,8$  Hz), 2,64 (qd, 1H,  $J = 6,7, 12,7$  Hz), 2,22 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz);  $m/z$  330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Compuesto 203:** El compuesto **25** (0,297 g, 1,18 mmol) se recogió en DCM (50 mL) y se añadió  $\text{MgBr}\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0,776 g, 3,0 mmol) seguido por  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0,42 mL, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos, durante cuyo tiempo la reacción se volvió gradualmente de color anaranjado. Se añadió cloruro de benzoilo (0,347 g, 2,44 mmol) en DCM (3 mL) gota a gota y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), se separaron las capas, y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite rojizo. El producto se encontraba presente según el análisis del espectro de masas, MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  357,0. Este material crudo se usó directamente en la siguiente etapa. El residuo se recogió en EtOH (16 mL), y se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió fenilhidrazina (0,5 mL, 5,08 mmol) por medio de una jeringa y el vial herméticamente sellado se calentó durante la noche a 80°C con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se recogió en EtOAc (80 mL), se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (15 mL) y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite de color rojo. El producto se encontraba presente según el análisis del espectro de masas, MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  429,1. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. La mezcla del cetal crudo se recogió en MeOH (20 mL) y se añadió HCl 1 N (4 mL). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró y el residuo se sometió a reparto entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un sólido oleoso de color rojo. El sólido oleoso se cromatografió 3 veces sucesivas sobre gel de sílice (malla 230–400, 26 g) usando hexano/EtOAc al 20 % para dar el isómero más polar (compuesto **203**, 94,4 mg) con una impureza minoritaria menos polar. MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385,1.

30 **Compuesto 204:** El compuesto **203** (91 mg, 0,237 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **204** (90 mg).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  413,1.

35 **Compuesto 205:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **203** (90 mg, 0,22 mmol). Se añadió una mezcla de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  9:1, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando hexano/EtOAc al 20 % como un vidrio de color amarillo pálido para dar el compuesto **205** (22,8 mg).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  410,1.

40 **Compuesto 206:** El compuesto **205** (22,8 mg, 0,054 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición

de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto **206** (22 mg) como una espuma blanquecina. Este material se utilizó directamente en la siguiente etapa.

5 **Compuesto TX63605:** El compuesto **206** (22 mg, 0,038 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se cromatografió dos veces sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc 3:1 luego se purificó por cromatografía preparativa en capa fina usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63605** (4,5 mg) como un vidrio.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73-7,76 (m, 2H), 7,36-7,60 (m, 9H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 1H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H);  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  408,1.

15 **Compuesto 208:** El compuesto **207** (4,0 g, 19 mmol) se recogió en *t*-BuOH, y se añadió una solución de  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  en *t*-BuOH. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min y se añadió yodometano. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, se sofocó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (acuoso), y se concentró. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 10 % en hexano) para dar el compuesto **208** (2,5 g, 55 %) como un líquido de color amarillo pálido:  $m/z$  177 ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH}$ ).

20 **Compuesto 209:** El compuesto **208** (2,5 g, 10 mmol) se recogió en EtOAc bajo  $\text{N}_2$  y se añadió Pd al 10 %/C. El recipiente se purgó cuidadosamente con  $\text{H}_2$  y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **209** (2,5 g, 99 %) como un sólido.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70 (d, 1H,  $J = 7$  Hz), 4,61 (d, 1H,  $J = 7$  Hz), 3,65 (t, 1H,  $J = 6$  Hz), 3,38 (s, 3H), 2,58 (td, 1H,  $J = 7, 17$  Hz), 2,25 (td, 1H,  $J = 7, 17$  Hz), 1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,10 (m, 1H), 1,01 (s, 3H).

25 **Compuesto 210:** Una mezcla del compuesto **209** (2,5 g, 10 mmol), etilenglicol, y ácido *p*-toluenosulfónico hidratado en tolueno se calentó a reflujo durante 3 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso) y salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió PDC (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexano) para dar el compuesto **210** (1,8 g, 73 %) como un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

30 **Compuesto 211:** El compuesto **210** (0,81 g, 3,4 mmol) se recogió en formiato de etilo (8,2 mL), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH, 9,6 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con *t*-BuOMe, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , y se sofocó con HCl concentrado (4,25 mL). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **211** (0,92 g, cuantitativo) como un aceite viscoso.  $m/z$  267  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 **Compuesto 212:** Una mezcla de compuesto **211** (0,90 g, 3,4 mmol) y metilhidrazina (0,20 g, 4,4 mmol) en etanol (20 mL) se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 50 a 75 % en hexano) para dar el compuesto **212** (0,25 g, 27 %) como un aceite viscoso.  $m/z$  277  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 **Compuesto 213:** El compuesto **212** (0,25 g, 0,91 mmol) se recogió en THF, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto **213** (0,19 g, 90 %) como un sólido.  $m/z$  233  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 **Compuesto 214:** Una solución del compuesto **213** (0,27 g, 1,2 mmol) en THF se añadió a una solución a  $-78^\circ\text{C}$  de LDA (2,5 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min, luego se añadió una solución de TsCN (1,3 equiv.) en THF. Se agitó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante otros 30 min, luego se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (acuoso) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto **214** (0,24 g, 80 %) como un sólido.  $m/z$  258  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 **Compuesto TX63436:** El compuesto **214** (90 mg, 0,35 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió piridina, y la reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó

con HCl 1 N (acuoso), NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), y salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se recrystalizó en EtOAc para dar el compuesto **TX63436** (41 mg, 46 %) como un sólido cristalino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (br t, 1H, J = 10 Hz), 2,82 (dd, 1H, J = 8, 15 Hz), 2,18 (dd, 1H, J = 10, 15 Hz), 1,81 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 216:** El compuesto **215** (2,8 g, 9,5 mmol) se recogió en THF (75 mL) bajo N<sub>2</sub> y se añadió Pd al 10 %/C (0,25 g). La reacción se enfrió a 0°C y el matraz se purgó cuidadosamente con H<sub>2</sub>. Se agitó la reacción a 0°C durante 8 h, se agitó después durante la noche a temperatura ambiente. El matraz se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió una porción adicional de Pd al 10 %/C (0,20 g). El matraz se purgó cuidadosamente con H<sub>2</sub> y la reacción se agitó a 0°C durante 8 h, se agitó después 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se recogió en MeOH (50 mL) y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH, 0,5 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 3 a 5 % en hexano) para dar el compuesto **216** (1,18 g, 42 %) como un aceite. m/z 297 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 217:** Una mezcla del compuesto **216** (0,95 g, 3,2 mmol), etilenglicol, y ácido p-toluenosulfónico hidratado en tolueno se calentó a reflujo durante 3 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **217** (1,09 g, cuantitativo) como un aceite. m/z 342 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto 218:** El compuesto **217** (1,33 g, 3,91 mmol) se recogió en THF, y se añadió TBAF hidrato (1,1 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días, agregándose porciones adicionales de TBAF hidrato (0,55 equiv.) después de 8 y 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 40 % en hexano) para dar el compuesto **218** (0,83 g, 94 %) como un sólido. m/z 227 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 219:** El compuesto **218** (0,83 g, 3,67 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió PDC (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexano) para dar el compuesto **219** (0,82 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 225 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto 220:** El compuesto **219** (0,80 g, 3,6 mmol) se recogió en formiato de etilo, se enfrió a 0°C, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **220** (0,90 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 253 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto 221:** Una mezcla de compuesto **220** (0,70 g, 2,8 mmol) y metilhidrazina (0,32 g, 6,9 mmol) en etanol (13 mL) se calentó a 65°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 80 a 100 % en hexano) para dar un sólido blanquecino. El residuo se recogió en THF, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **221** (0,50 g, 83 %) como un sólido. m/z 219 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Compuesto 222:** El compuesto **221** (225 mg, 1,03 mmol) se recogió en formiato de etilo, se enfrió a 0°C, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **222** (0,28 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Compuesto 223:** El compuesto **222** (0,28 g, 1,03 mmol) se recogió en una mezcla de etanol/agua 9/1, y se añadió hidrocloreto de hidroxilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **223** (0,26 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **Compuesto 224:** El compuesto **223** (0,25 g, 1,03 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **224** (0,15 g, 60 %) como un sólido. m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **Compuesto TX63533:** El compuesto **224** (150 mg, 0,62 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió piridina, y la mezcla de reacción se agitó entonces

- a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (acuoso), NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), y salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Las fracciones acuosas reunidas se extrajeron con CHCl<sub>3</sub>, el cual se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto crudo reunido se purificó mediante cromatografía sucesiva en columna, primero (gel de sílice, EtOAc al 50 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), luego (gel de sílice, MeOH al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto **TX63533** (30 mg, 20 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,95 (ddd, 1H, J = 6,2, 10,8, 13,9 Hz), 2,86 (qd, 1H, J = 6,5, 13,7 Hz), 2,73 (dd, 1H, J = 6,1, 13,9 Hz), 2,46 (dd, 1H, J = 10,8, 13,9 Hz), 1,36 (s, 3H), 1,33 (d, 3H, J = 6,6 Hz); m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 225:** El compuesto **216** (0,61 g, 2,1 mmol) se recogió en MeCN, luego se añadieron hexametildisilazano (10 equiv) y NaI (5 equiv.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió clorotrimetilsilano (5 equiv.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se filtró a través de un lecho corto de sílice (se eluyó con EtOAc), y se concentró. El residuo se recogió en MeCN, se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de sílice (se eluyó con EtOAc), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexano) para dar el compuesto **225** (0,48 g, 79 %) como un sólido blanco. m/z 295 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 226:** Una solución del compuesto **225** (0,47 g, 1,6 mmol) en THF se añadió a una solución a 0°C de KHMDS (2 equiv.) en THF. La solución se agitó a 0°C durante 30 min, luego se añadió yoduro de metilo (4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso), y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5 a 10 % en hexano) para dar el compuesto **226** (0,40 g, 81 %) como un sólido blanco. m/z 309 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 227:** El compuesto **226** (0,39 g, 1,3 mmol) se recogió en THF bajo N<sub>2</sub> y se añadió Pd al 10 %/C. El recipiente se purgó cuidadosamente con H<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **227** (0,39 g, 99 %) como un aceite. m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 228:** El compuesto **227** (0,39 g, 1,3 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), luego se añadió metiletilidioxolano (3 ml), etilenglicol (1 gota), y ácido p-toluenosulfónico (catalítico). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **228** (0,44 g, 99 %) como un aceite. m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 229:** El compuesto **228** (0,44 g, 1,3 mmol) se recogió en THF, y se añadió una solución de TBAF en THF (1,0 M, 2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 días, añadiendo porciones de TBAF hidratado (0,65 equiv.) después de 24 y 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 40 % en hexano) para dar el compuesto **229** (0,27 g, 89 %) como un sólido. m/z 241 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 230:** El compuesto **229** (0,27 g, 1,1 mmol) se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió PDC (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 20 % en hexano) para dar el compuesto **230** (0,24 g, 90 %) como un sólido. m/z 239 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 231:** El compuesto **230** (0,23 g, 0,97 mmol) se recogió en formiato de etilo, se enfrió a 0°C, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **231** (0,29 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 232:** Una mezcla de **231** (0,29 g, 0,97 mmol) y metilhidrazina (90 mg, 2,0 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 65°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 75 % en hexano) para dar un sólido blanco. El residuo se recogió en THF, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **232** (0,17 g, 76 %) como un sólido. m/z 233 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 233:** El compuesto **232** (0,17 g, 0,73 mmol) se recogió en formiato de etilo, se enfrió a 0°C, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **233** (0,19 g, 96 %) como un sólido. m/z 261 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 **Compuesto 234:** El compuesto **233** (0,19 g, 0,73 mmol) se recogió en una mezcla de etanol/agua 8/1, y se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **234** (0,17 g, 91 %) como un sólido de color amarillo pálido. *m/z* 258 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 **Compuesto 235:** El compuesto **234** (0,17 g, 0,66 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto **235** (0,12 g, 71 %) como un sólido blanco. *m/z* 258 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 **Compuesto TX63559:** El compuesto **235** (0,12 g, 0,47 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, se añadió piridina, y la mezcla de reacción se agitó después a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto **TX63559** (85 mg, 71 %) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H, *J* = 6,3, 11,3 Hz), 2,67 (dd, 1H, *J* = 6,3, 13,8 Hz), 2,60 (dd, 1H, *J* = 11,4, 13,6 Hz), 1,40 (s, 6H), 1,32 (s, 3H); *m/z* 256 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 **Compuesto 236:** A una solución del compuesto **68** (260 mg, 0,70 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (0,5 mL) y CuI (6,7 mg, 0,035 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 15 min. Se añadieron TMS-acetileno (207 mg, 2,11 mmol) y (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (14,8 mg, 0,021 mmol), y la mezcla se calentó en un recipiente sellado a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se concentró. Por cromatografía rápida (EtOAc al 20 %/DCM) se obtuvieron 9 mg (3 %) del compuesto **236** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 387,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 **Compuesto 237:** El compuesto **236** (30 mg, 0,077 mmol) se recogió en THF (3 mL) y se añadió HCl 1 M (0,5 mL). La solución se agitó durante 3 días, luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 26 mg (98 %) del compuesto **237** como un aceite. MS (APCI): *m/z* 343 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 **Compuesto 238:** Una solución del compuesto **237** (26 mg, 0,076 mmol) en formiato de etilo (3 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,2 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 26 mg (>100 %) de compuesto **238** como un aceite. MS (APCI): *m/z* 299 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 **Compuesto 239:** El compuesto **238** (0,076 mmol) se recogió en EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (5,8 mg, 0,084 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 27 mg (>100 %) del compuesto **239** como un sólido de color canela. MS (APCI): *m/z* 296 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 **Compuesto 240:** El compuesto **239** (0,076 mmol) se recogió en THF (3 mL) y MeOH (1 mL) y se añadió NaOMe (0,1 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 1:4) se obtuvieron 11 mg (50 %) del compuesto **240** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 296 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 **Compuesto TX63651:** El compuesto **240** (11 mg, 0,037 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (6,4 mg, 0,022 mmol) y la solución se agitó durante 3 h a 0°C. Se añadió piridina (0,05 mL) y la solución se calentó a 60°C durante la noche. Después de enfriar, la solución se concentró a vacío hasta un aceite de color marrón. Por cromatografía rápida (EtOAc al 25 %/hexano) se obtuvieron 6 mg (55 %) del compuesto **TX63651** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 2,85-2,78 (dd, 1H, *J* = 5,9, 11,5, 5,6 Hz), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,18-2,13 (dd, 1H, *J* = 1,9, 10,26, 1,9), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,92-180 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 294 [M+H]<sup>+</sup>.
- 50 **Compuesto 241:** El compuesto **68** (305 mg, 0,826 mmol) se disolvió en DMAc (5 mL). A esta solución se añadió Zn(CN)<sub>2</sub> (65 mg, 0,56 mmol), dppf (95 mg, 0,17 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg, 0,83 mmol). Se nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0,09 mmol) y se hizo burbujear nitrógeno durante 10 min. La suspensión se calentó a 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó con 25 mL de agua y se extrajo con éter (2×50 mL). Los extractos orgánicos se concentraron, se purificaron en una columna de gel de sílice, se eluyeron con EtOAc 5–20 %/hexano para dar el compuesto **241** como un sólido blanquecino (0,21 g, 80 % de
- 55

rendimiento). MS (APCI):  $[M+H]^+$  316.

**Compuesto 242:** Una solución del compuesto **241** (145 mg, 0,46 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl 3 N (acuoso) (1,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) (15 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar el compuesto **241** como una espuma (120 mg, 96 %). MS (APCI):  $[M+H]^+$  272.

**Compuesto 243:** A una solución del compuesto **242** (120 mg, 0,44 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,5 g, 6 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **243** (130 mg, 100 % de rendimiento). MS (APCI):  $[M+H]^+$  300.

**Compuesto 244:** A una solución del compuesto **243** (130 mg, 0,44 mmol) en 5 mL de EtOH, se añadió la sal NH<sub>2</sub>OH.HCl (62 mg, 2 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **244** (130 mg, 100 %). MS (APCI):  $[M+H]^+$  297.

**Compuestos 245 y 246:** A una solución del compuesto **244** (130 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH, se añadió NaOMe al 30 % (0,66 g, 8 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (saturado, 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar una mezcla de los compuestos **245** y **246** (130 mg, 100 % de rendimiento). MS (APCI): 297  $[M+H]^+$  y 315.

**TX63613 y TX63619:** A una mezcla de los compuestos **245** y **246** (130 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C, se añadió DBDMH (72 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g, 30 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 10–100 %/hexano para recoger primero el dicarbonitrilo **TX63613** menos polar como un sólido blanquecino (50 mg, 39 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,64 (ddd, 1H, J=15, 10, 5 Hz), 2,12 (d, 1H, J=10 Hz), 1,98 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 1,86 (ddd, 1H, J=25, 15, 5 Hz), 1,45 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (APCI):  $[M+H]^+$  295; y después la carboxamida **TX63619** más polar como un sólido blanquecino (10 mg, 8 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,62-2,66 (m, 1H), 2,15 (d, 1H, J=10 Hz), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,10 (s, 3H); MS (APCI):  $[M+H]^+$  313.

**Compuesto 247:** El compuesto **241** (110 mg, 0,34 mmol) se añadió a 10 mL de MeOH saturado con HCl y la mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas en un frasco sellado. La mezcla de reacción se concentró, y se sofocó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (concentrado, 25 mL), y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto **247** como un sólido blanco (105 mg, 100 % de rendimiento). MS (APCI): *m/z*  $[M+H]^+$  305.

**Compuesto 248:** A una solución del compuesto **247** (105 mg, 0,36 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,2 g, 3 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **247** (110 mg, 88 % de rendimiento). MS (APCI): *m/z*  $[M+H]^+$  347.

**Compuesto 249:** A una solución del compuesto **248** (110 mg, 0,32 mmol) en 5 mL de EtOH, se añadió la sal NH<sub>2</sub>OH.HCl (50 mg, 2 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **249** (110 mg, 100 %). MS (APCI): *m/z*  $[M+H]^+$  344.

**Compuestos 250 y 251:** A una solución del compuesto **248** (110 mg, 0,32 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH, se añadió NaOEt (40 mg de Na metálico en 1 mL de EtOH, 5 equiv.), y se calentó la solución a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (saturado, 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar una mezcla de los compuestos **250** y **251** (110 mg, 100 % de rendimiento). MS (APCI): *m/z*  $[M+H]^+$  316 y 344.

**Compuestos TX63630 y TX63631:** A una mezcla de compuestos **250** y **251** (110 mg, 0,32 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C, se añadió DBDMH (51 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g, 40 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 10–100 %/hexano para dar el éster etílico **TX63630** menos polar como un sólido blanquecino (40 mg, 37 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 4,40-4,34 (q, 2H, J = 7,1, 7,2, 7,1 Hz), 4,15 (s, 3H), 3,10-3,00 (dd, 1H, J = 5,3, 12,32, 5,3 Hz), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,18-2,12 (dd, 1H, J = 1,7, 10,49, 1,8), 2,01-1,93 (dd, 1H, J = 6,91, 6,44, 1,93), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,44-1,37 (t, 3H, J =

7,13, 7,08), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$   $[M+H]^+$  342. Y se aisló el ácido **TX63631** más polar como un sólido blanquecino (13 mg, 13 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  13,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H,  $J = 5,6, 11,8, 5,6$  Hz), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$   $[M+H]^+$  314.

5 **Compuesto 252:** A una solución del compuesto **241** (160 mg, 0,51 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió azida de trimetilsililo (0,13 mL, 1,01 mmol) seguida por óxido de dibutylestaño (13 mg, 0,051 mmol). Se calentó la mezcla durante la noche en un baño de aceite a 110°C. La solución se enfrió y se transfirió a un recipiente de paredes gruesas. Se añadieron porciones adicionales de azida de trimetilsililo (0,13 mL) y óxido de dibutylestaño (13 mg) y la solución se calentó durante la noche en un baño de aceite a 130°C. Después de enfriar, se añadió MeOH (5 mL) y la solución se concentró y se secó al vacío para dar 0,26 g de compuesto **252** crudo como un sólido anaranjado, MS (APCI):  $m/z$  359,1  $[M+H]^+$ .

15 **Compuesto 253a:** El compuesto **252** se recogió en DMF (5 mL), y se añadió carbonato de potasio (0,35 g, 2,55 mmol) seguido por yoduro de metilo (0,16 mL, 2,55 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche, se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío. Por cromatografía rápida (EtOAc al 50 %/hexano) se obtuvieron 112 mg (59 %) de compuesto **253a** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  373,1  $[M+H]^+$ .

20 **Compuesto 254a:** El compuesto **253a** (108 mg, 0,29 mmol) se recogió en THF (4 mL) y se añadió HCl 1 M (1 mL). La solución se agitó durante 3 días, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para dar 95 mg (100 %) de compuesto **254a** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  329,0  $[M+H]^+$ .

25 **Compuesto 255a:** Una solución de compuesto **254a** (95 mg, 0,29 mmol) en formiato de etilo (4 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,5 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se sofocó mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron para dar 100 mg (97 %) de compuesto **254a** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  357,0  $[M+H]^+$ .

30 **Compuesto 256a:** El compuesto **255a** (100 mg, 0,28 mmol) se recogió en EtOH (2 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (21 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se calentó a 50°C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 97 mg (98 %) de compuesto **256a** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  354,0  $[M+H]^+$ .

35 **Compuesto 257a:** El compuesto **256a** (97 mg, 0,27 mmol) se recogió en THF (3 mL) y MeOH (1 mL) y se añadió NaOMe (0,5 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 1:3) se obtuvieron 86 mg (89 %) de compuesto **257a** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  354,0  $[M+H]^+$ .

40 **Compuesto TX63665:** El compuesto **256a** (86 mg, 0,24 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (42 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a 0°C. Se añadió piridina (0,3 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 5 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 15 %/DCM) se obtuvieron 64 mg (74 %) de compuesto **TX63665** como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H,  $J = 6,1, 17,1$  Hz), 2,78 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$  352,0  $[M+H]^+$ .

45 **Compuesto 253b:** El compuesto **252** (0,41 mmol) se recogió en DMF (3 mL), y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,28 g, 2,06 mmol) seguido por bromuro de bencilo (0,1 mL, 0,82 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche, se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío. Por cromatografía rápida (EtOAc 30–50 %/hexano) se obtuvieron 47 mg (26 %) de compuesto **253b** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  449,3  $[M+H]^+$ .

50 **Compuesto 254b:** El compuesto **253b** (44 mg, 0,098 mmol) se recogió en THF (3 mL) y se añadió HCl 1 M (0,5 mL). La solución se agitó durante 2 días, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para dar 40 mg (100 %) de compuesto **254b** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  405,3  $[M+H]^+$ .

55 **Compuesto 255b:** Una solución de compuesto **254b** (95 mg, 0,23 mmol) en THF (3 mL) y formiato de etilo (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,4 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se sofocó por la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos

reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron para dar 105 mg (>100 %) de compuesto **255b** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  433,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Compuesto 256b:** El compuesto **255b** (0,23 mmol) se recogió en EtOH (1 mL), THF (3 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (19 mg, 0,28 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 100 mg (100 %) de compuesto **256b** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  430,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **Compuesto 257b:** El compuesto **256b** (100 mg, 0,23 mmol) se suspendió en THF/MeOH 3:1 (4 mL) y se añadió NaOMe (0,4 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. Se añadió  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 70 mg (70 %) de compuesto **257b** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  430,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Compuesto TX63729:** El compuesto **257b** (70 mg, 0,16 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (28 mg, 0,098 mmol) y la solución se agitó durante 90 min a 0°C. Se añadió piridina (0,3 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 3 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 5 %) se obtuvieron 55 mg (79 %) de compuesto **TX63729** como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 5,81 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,08 (ddd, 1H,  $J = 1,6, 6,0, 17,1$  Hz), 2,73 (ddd, 1H,  $J = 7,1, 11,7, 18,7$  Hz), 2,18 (dd, 1H,  $J = 2,1, 12,1$  Hz), 1,81-1,99 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$  428,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Compuesto 253c:** El compuesto **252** crudo (0,41 mmol) se recogió en DMF (3 mL), y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,28 g, 2,05 mmol) seguido por yoduro de isopropilo (0,2 mL, 2,05 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche, se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,18 g del compuesto **253c** impuro como un aceite de color marrón. MS (APCI):  $m/z$  401,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Compuesto 254c:** El compuesto **253c** crudo (0,18 g) se recogió en THF (3 mL) y se añadió HCl 1 M (0,5 mL). La solución se agitó durante 5 días, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para dar 0,15 g de un aceite crudo. Por cromatografía rápida (EtOAc al 30 %/hexano) se obtuvieron 111 mg (76 %) de compuesto **254c** como un aceite incoloro. MS (APCI):  $m/z$  357,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Compuesto 255c:** Una solución de compuesto **254c** (0,11 g, 0,31 mmol) en THF (3 mL) y formiato de etilo (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,5 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se sofocó mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 113 mg (95 %) de compuesto **255c** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  385,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 **Compuesto 256c:** El compuesto **255c** (113 mg, 0,29 mmol) se recogió en EtOH (1 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (25 mg, 0,35 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 111 mg (99 %) de compuesto **256c** como un sólido blanco. MS (APCI): 382,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 **Compuesto 257c:** El compuesto **256c** (111 mg, 0,29 mmol) se suspendió en THF:MeOH (4 mL) y se añadió NaOMe (0,5 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. Se añadió  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 112 mg (100 %) de compuesto **257c** como una espuma de color amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  382,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 **Compuesto TX63734:** El compuesto **257c** (111 mg, 0,29 mmol) se recogió en DMF (3 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (50 mg, 0,17 mmol) y la solución se agitó durante 90 min. a 0°C. Se añadió piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar 0,18 g de un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 5 %/DCM) se obtuvieron 75 mg (68 %) de compuesto **TX63734** como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 5,16 (septuplete, 1H,  $J = 6,7$  Hz), 4,22 (s, 3H), 3,13 (ddd, 1H,  $J = 1,3, 6,0, 17,1$  Hz), 2,77 (ddd, 1H,  $J = 7,1, 11,7, 17,1$  Hz), 2,22 (dd, 1H,  $J = 2,2, 12,1$  Hz), 1,94 (m, 2H), 1,71 (d, 6H,  $J = 6,7$  Hz), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$  380,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 **Compuesto 258:** El compuesto **241** (115 mg, 0,36 mmol) se suspendió en EtOH (2 mL) y se añadió hidroxilamina (70 mg, solución al 50 % en agua). Se calentó a 50°C durante la noche, luego se enfrió y se concentró hasta un sólido blanco para dar el compuesto **258**. MS (APCI):  $m/z$  349,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55 **Compuesto 259:** El compuesto **258** (0,36 mmol) se suspendió en dioxano (1 mL) y se añadió una solución de

dimetilacetal de dimetilacetamida (146 mg, 1,09 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido amarillo. Por cromatografía rápida (EtOAc al 20 %/DCM) se obtuvieron 130 mg (96 %) de compuesto **259** como un sólido blanco. MS (APCI) 373,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 260:** El compuesto **259** (125 mg, 0,34 mmol) se recogió en THF (4 mL) y se añadió HCl 1 M (1 mL). La solución se agitó durante 2 días, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 110 mg (100 %) de compuesto **260** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 329,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 261:** Una solución del compuesto **260** (110 mg, 0,33 mmol) en THF (2 mL) y formiato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,6 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 120 mg (100 %) de compuesto **261** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 357,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 262:** El compuesto **261** (119 mg, 0,33 mmol) se suspendió en EtOH (2 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (28 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se calentó a 50°C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron. Por cromatografía rápida (EtOAc al 15 %/DCM) se obtuvieron 90 mg (77 %) de compuesto **262** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 354,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto 263:** El compuesto **262** (90 mg, 0,25 mmol) se suspendió en THF (3 mL) y MeOH (1 mL) y se añadió NaOMe (0,5 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL), y se extrajo la mezcla con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 88 mg (98 %) de compuesto **263** como un sólido amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 354,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto TX63723:** El compuesto **263** (88 mg, 0,25 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (43 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó durante 90 min. a 0°C. Se añadió piridina (0,4 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 5 %/DCM) se obtuvieron 68 mg (78 %) de compuesto **TX63723** como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,02 (ddd, 1H, *J* = 1,3, 6,0, 17,3 Hz), 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,12 (dd, 1H, *J* = 2,1, 12,1 Hz), 1,75-1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (APCI) *m/z* 352,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto 264:** El compuesto **252** crudo (0,41 mmol) se recogió en piridina (3 mL), y se añadió anhídrido acético (0,42 mL, 4,44 mmol). La solución se calentó a 110°C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,35 g de un aceite de color marrón oscuro. Por cromatografía rápida (EtOAc/hexano 1:1) se obtuvieron 225 mg del compuesto **264** impuro como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 373,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Compuesto 265:** El compuesto **264** impuro (0,22 g, 0,59 mmol) se recogió en THF (3 mL) y se añadió HCl 1 M (0,5 mL). La solución se agitó durante 2 días, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 0,20 g de una espuma cruda. Por cromatografía rápida (EtOAc/hexano 1:1) se obtuvieron 66 mg (34 %) de compuesto **264** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 329,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Compuesto 266:** Una solución de **265** (66 mg, 0,20 mmol) en THF (2 mL) y formiato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,36 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se sofocó por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 71 mg (99 %) de compuesto **266** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 357,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **Compuesto 267:** El compuesto **266** (71 mg, 0,20 mmol) se recogió en EtOH (1 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (17 mg, 0,24 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 50°C, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 1:1) se obtuvieron 20 mg (28 %) de compuesto **267** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 354,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **Compuesto 268:** El compuesto **267** (20 mg, 0,057 mmol) se recogió en THF/MeOH 1:1 (2 mL) y se añadió NaOMe (0,1 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 6 h, luego se enfrió y se concentró. Se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos

reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 20 mg (100 %) de compuesto **268** como una espuma de color beige. MS (APCI):  $m/z$  354,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Compuesto TX63735:** El compuesto **268** (20 mg, 0,057 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (9,7 mg, 0,034 mmol) y la solución se agitó durante 90 min a 0°C. Se añadió piridina (0,1 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío. Por cromatografía rápida (EtOAc al 10 %/DCM) se obtuvieron 12 mg (60 %) de compuesto **TX63735** como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,06 (ddd, 1H,  $J = 1,0, 6,0, 11,2$  Hz), 2,75 (ddd, 1H,  $J = 7,2, 11,7, 17,1$  Hz), 2,62 (s, 3H), 2,19 (dd, 1H,  $J = 2,0, 12,1$  Hz), 1,95 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$  352,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **Compuesto 269:** A una solución de compuesto **241** (0,47 g, 1,49 mmol) en EtOH (6 mL) se añadió agua (3 mL) seguida por KOH (0,42 g, 7,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,50 g (100 %) de compuesto **269** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  334,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Compuesto 270:** Se añadió DMA-dimetilacetal (2 mL) al compuesto **269** (135 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. Se enfrió la solución y se concentró para dar el compuesto **270** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  403,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Compuesto 271:** Se suspendió hidrocloreto de hidroxilamina (36 mg, 0,52 mmol) en dioxano (1 mL) y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,073 mL, 0,52 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante varios minutos. Se añadió una solución del compuesto **270** (0,40 mmol) en dioxano (2 mL) seguida por ácido acético (50 mg, 0,83 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 h, y luego se añadió más hidrocloreto de hidroxilamina (5 mg) seguido por ácido acético (100 mg). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 150 mg de una espuma blanca pegajosa. Por cromatografía rápida (EtOAc al 25 %/hexano) se obtuvieron 86 mg (58 %) del compuesto **271** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  373,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Compuesto 272:** El compuesto **271** (83 mg, 0,22 mmol) se recogió en THF (2 mL) y se añadió HCl 1 M (0,5 mL). La solución se agitó durante 2 días, luego se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 75 mg (100 %) de compuesto **272** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  329,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Compuesto 273:** El compuesto **272** (73 mg, 0,22 mmol) se recogió en THF (2 mL) y formiato de etilo (1 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,4 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se sofocó mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (10 mL), y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 85 mg (>100 %) de compuesto **273** como un sólido amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  357,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 **Compuesto 274:** El compuesto **273** (0,22 mmol) se recogió en THF (2 mL), EtOH (1 mL) y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (23 mg, 0,33 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 3 h. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 80 mg (>100 %) de compuesto **274** como una espuma de color amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  354,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 **Compuesto 275:** El compuesto **274** (etapa 5) (0,22 mmol) se recogió en THF/MeOH 2:1 (3 mL) y se añadió NaOMe (0,4 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron para dar 78 mg de una espuma de color amarillo claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 25 %/hexano) se obtuvieron 60 mg (77 %) de compuesto **275** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  354,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 **Compuesto TX63760:** El compuesto **275** (59 mg, 0,17 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (29 mg, 0,10 mmol) y la solución se agitó durante 90 min a 0°C. Se añadió piridina (0,3 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 5 %/DCM) se obtuvieron 49 mg (84 %) de compuesto **TX63760** como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H,  $J = 5,8, 17,7$  Hz), 2,80 (ddd, 1H,  $J = 7,1, 11,6, 17,5$  Hz), 2,48 (s, 3H), 2,19 (dd, 1H,  $J = 1,7, 12,1$  Hz), 1,95 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$  352,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 **Compuesto 276:** El compuesto **269** (29 mg, 0,087 mmol) se suspendió en DMF-DMA (2 mL) y se calentó a 80°C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró para dar el compuesto **276** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  389,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto 277:** El compuesto **276** (0,087 mmol) se recogió en dioxano (1 mL) y se añadió HOAc (4 gotas) seguido por metilhidrazina (1 gota). La solución se calentó a 80°C durante 2 h, luego se enfrió y se concentró para dar el compuesto del título **277** como un sólido blanquecino. MS (APCI):  $m/z$  372,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 278:** El compuesto **277** (0,087 mmol) se recogió en THF (3 mL) y se añadió HCl 1 M (0,5 mL). La solución se agitó durante la noche, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 28 mg (100 %) de compuesto **278** como un aceite de color amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  328,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 279:** El compuesto **278** (28 mg, 0,087 mmol) en formiato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,15 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 30 mg (97 %) del compuesto **279** como un aceite. MS (APCI):  $m/z$  356,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 280:** El compuesto **279** (30 mg, 0,084 mmol) se recogió en EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (9 mg, 0,13 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 28 mg (94 %) del compuesto **280** como una espuma de color canela. MS (APCI):  $m/z$  353,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto 281:** El compuesto **280** (28 mg, 0,079 mmol) se recogió en THF/MeOH 4:1 (2 mL) y se añadió NaOMe (0,15 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. Por cromatografía rápida (MeOH 2–5 %/CHCl<sub>3</sub>) se obtuvieron 22 mg (79 %) de compuesto **280** como un vidrio transparente. MS (APCI):  $m/z$  353,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Compuesto TX63714:** El compuesto **281** (21 mg, 0,060 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (10,2 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0°C. Se añadió piridina (0,1 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 6 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 100 %) se obtuvieron 15 mg (71 %) del compuesto **TX63714** como una espuma blanca pegajosa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,48 (ddd, 1H, *J* = 6,6, 11,4, 16,1 Hz), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,0 Hz), 1,78–1,97 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$  351,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto TX63587:** Se mezclaron el compuesto **TX63445** (0,052 g, 0,14 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,086 g, 0,40 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (0,047 g, 0,22 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 3–5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,014 g, 0,012 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la reacción durante otros 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 80°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) utilizando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63587** (25,3 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 7,38 (dd, 2H, *J* = 7,6, 8,1 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,17 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,07 (d, 4H, *J* = 7,5 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H, *J* = 6,0, 16,1 Hz), 2,52 (m, 1H), 2,21 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 1,92 (dd, 1H, *J* = 6,6, 13,4 Hz), 1,83 (dddd, 1H, *J* = 6,0, 12,5, 12,8, 12,8 Hz), 1,55 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H);  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 438,0.

35 **Compuesto TX63588:** Se mezclaron el compuesto **TX63445** (0,054 g, 0,146 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,090 g, 0,42 mmol), éster pinacólico de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (0,048 g, 0,23 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 3–5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,016 g, 0,014 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la reacción durante otros 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 80°C durante la noche con agitación. Se enfrió la reacción y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando EtOAc 50–100 %/hexano para dar el compuesto **TX63588** (11,6 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,68 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 6,0, 15,8 Hz), 2,52 (dddd, 1H, *J* = 6,9, 7,9, 8,0, 11,6 Hz), 2,17 (dd, 1H, *J* = 1,9, 12,0 Hz), 1,92 (dd, 1H, *J* = 6,6, 13,5 Hz), 1,86 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,21 (s, 3H);  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 350,0.

40 **Compuesto TX63600:** Se mezclaron el compuesto **TX63445** (0,049 g, 0,141 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,091 g, 0,43 mmol), ácido naftalen-2-borónico (0,042 g, 0,28 mmol) y dimetoxietano (7 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 3–5 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,014 g, 0,012 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la reacción durante otros 3–5 minutos. Después el vial se selló herméticamente y se calentó a 80°C durante la noche con agitación. Se enfrió la reacción y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63600** (23,2 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, *J* = 5 Hz), 7,86–7,90 (m, 2H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,54–7,56 (m, 1H), 7,42 (br d, 1H, *J* = 10 Hz), 7,25 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H, *J* = 12,5, 5 Hz), 2,56–2,63 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H, *J* = 12,5, 2,5 Hz), 1,85–1,95 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H);  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 396,1.

- 5 **Compuesto TX63603:** Se mezclaron el compuesto **TX63445** (0,051 g, 0,146 mmol),  $K_3PO_4$  (0,093 g, 0,44 mmol), ácido naftalen-1-borónico (0,053 g, 0,35 mmol) y dimetoxietano (7 mL) y se hizo burbujear  $N_2$  a través de la mezcla durante 3–5 minutos. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (0,018 g, 0,016 mmol) y se hizo burbujear  $N_2$  a través de la reacción durante otros 3–5 minutos. Después el vial se selló herméticamente y se calentó a  $80^\circ C$  durante la noche con agitación. Se enfrió la reacción y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63603** (17 mg) como una mezcla de atropisómeros interconversores como un vidrio amarillo.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,93–7,96 (m, 2H), 7,35–7,56 (m, 5H), 3,59 (s, 1,5H), 3,58 (s, 1,5H), 2,25–2,48 (m, 3H), 1,85–1,88 (m, 2H), 1,61 (s, 1,5H), 1,58 (s, 1,5H), 1,28 (s, 1,5H), 1,27 (s, 1,5H), 1,23 (s, 3H);  $m/z$   $[M+H]^+$  396,1.
- 10 **Compuesto TX63625:** Se mezclaron el compuesto **TX63445** (0,053 g, 0,152 mmol),  $K_3PO_4$  (0,088 g, 0,42 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0,042 g, 0,30 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 3–5 minutos. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (0,014 g, 0,013 mmol) y se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a  $80^\circ C$  durante la noche con agitación. Se enfrió la reacción y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando hexano/EtOAc 3:1 seguido por cromatografía preparativa en capa fina usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63625** (6,6 mg) como un sólido.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,36, 2,31 (s, s [1,5, 1,5] 3H), 2,25 (m, 1H), 2,20, 2,15 (s, s [1,5, 1,5] 3H), 2,1 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H);  $m/z$   $[M+H]^+$  365,0.
- 15 **Compuesto TX63637:** Se mezclaron el compuesto **TX63445** (0,049 g, 0,141 mmol),  $K_2CO_3$  (0,061 g, 0,44 mmol), ácido metilborónico (0,037 g, 0,64 mmol) y dioxano (8 mL) y se hizo burbujear  $N_2$  a través de la mezcla durante 1–2 minutos. Se añadió  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,0167 g, 0,023 mmol) y se hizo burbujear  $N_2$  a través de la reacción durante otros 1–2 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a  $90^\circ C$  durante la noche con agitación. Se enfrió la reacción y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 9 g) utilizando EtOAc al 50 % en hexano y se sometió nuevamente a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 4 g) usando diclorometano/metil-t-butiléter/MeOH, 200/20/1 para dar el compuesto **TX63637** (20 mg) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H,  $J = 5,9, 15,6$  Hz), 2,44 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,82–1,97 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H);  $m/z$   $[M+H]^+$  384,0.
- 20 **Compuesto 282:** Una solución del compuesto **241** (175 mg, 0,55 mmol) en THF (5 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió  $PhMgBr$  (1,1 mL, 1,0 M en THF, 1,1 mmol), y la solución se agitó a  $0^\circ C$  durante 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió más  $PhMgBr$  (1,1 mL), y después de 6 h se añadió otra porción de  $PhMgBr$  (3,3 mL). Después de agitar durante la noche, se añadió una porción adicional de  $PhMgBr$  (3,3 mL). Después de agitar durante la noche, se enfrió la solución en un baño de hielo y se sofocó mediante la adición lenta de HCl 1 M (5 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió HCl 6 M (2 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió más THF (5 mL) y se agitó la mezcla durante 3 días. La mezcla se concentró, se neutralizó con  $NaHCO_3$  saturado, y se extrajo con EtOAc ( $2 \times 50$  mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,40 g de un aceite. Por cromatografía rápida (EtOAc al 30 %/hexano) se obtuvieron 0,21 g de una espuma blanca que era una mezcla de los compuestos **282** y **283** MS (APCI):  $m/z$  395, 351  $[M+H]^+$ .
- 25 **Compuesto 283:** La mezcla de los compuestos **282** y **283** (0,21 g) se recogió en THF (4 mL) y se añadió HCl 1 M (1 mL). La solución se agitó durante la noche, y luego se calentó a  $40^\circ C$  durante 6 h. Después de enfriar, la solución se neutralizó con  $NaHCO_3$  saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc ( $2 \times 50$  mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,18 g (93 %) del compuesto **283** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  351,0  $[M+H]^+$ .
- 30 **Compuesto 284:** Una solución del compuesto **283** (0,18 g, 0,51 mmol) en formiato de etilo (3 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,9 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se sofocó mediante la adición de  $KH_2PO_4$  saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc ( $2 \times 50$  mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 184 mg (97 %) del compuesto **284** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  379,0  $[M+H]^+$ .
- 35 **Compuesto 285:** El compuesto **284** (184 mg, 0,49 mmol) se recogió en EtOH (2 mL), THF (5 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (37 mg, 0,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se calentó a  $50^\circ C$  durante 4 h. Se añadió más hidrocloreuro de hidroxilamina (10 mg), y se continuó calentando durante la noche. Se enfrió la solución y se concentró. El residuo se diluyó con  $NaHCO_3$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc ( $2 \times 50$  mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 180 mg (98 %) del compuesto **285** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  376,0  $[M+H]^+$ .
- 40 **Compuesto 286:** El compuesto **285** (180 mg, 0,48 mmol) se recogió en THF/MeOH 5:1 (6 mL) y se añadió NaOMe (0,9 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a  $50^\circ C$  durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la solución, se añadió  $KH_2PO_4$  acuoso saturado (25 mL), y se extrajo la mezcla con EtOAc ( $2 \times 50$  mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron
- 45
- 50
- 55
- 60

sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 0,18 g de una espuma de color amarillo claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 40 %/hexano) se obtuvieron 150 mg (83 %) del compuesto **286** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 376,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto TX63667:** El compuesto **286** (150 mg, 0,40 mmol) se recogió en DMF (3 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (69 mg, 0,24 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0°C. Se añadió piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 55°C durante 5 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 25 %/hexano) se obtuvieron 135 mg (90 %) del compuesto **TX63667** como una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,24-2,38 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 374,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 287:** Se añadió *N*-clorosuccinimida (0,124 g, 0,93 mmol) a una mezcla en agitación de compuesto **27** (0,235 g, 0,81 mmol) en diclorometano (10 mL) y se agitó la mezcla durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y el residuo se recogió en EtOAc (80 mL), la solución se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), la capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **287** (347,8 mg) como un sólido vítreo. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 325,0, 326,9.

15 **Compuesto 288:** El compuesto **287** (347,8 mg, 1,07 mmol) se recogió en MeOH, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **288** (198 mg, 76 %), *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 280,9, 282,8.

20 **Compuesto 289:** El compuesto **288** (192 mg, 0,68 mmol) se recogió en MeOH, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **289** (189,8 mg, 91 %). *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 308,9.

25 **Compuesto 290:** El compuesto **289** (189,8 mg, 0,61 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso), luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 12 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **290** (92,8 mg, 50 %) como un sólido blanco. *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 305,9.

30 **Compuesto 291:** El compuesto **290** (89 mg, 0,29 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3/1, y se añadió metóxido de sodio (solución al 30 % en peso en MeOH), y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 5 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (acuoso), y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 %/hexano) para dar el compuesto **291** (88,6 mg) como un vidrio espuma. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

35 **Compuesto TX63604:** El compuesto **291** (88,6 mg, 0,29 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió dibromodimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 %/hexano) para dar el compuesto **TX63604** (52,5 mg, 60 %) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H, J=17,5, 7,5 Hz), 2,39-2,46 (m, 1H), 2,11 (app d, 1H, J=10 Hz), 1,94 (dd, 1H, J=12,5, 7,5 Hz), 1,82 (ddd, 1H, J=25, 12,5, 5 Hz), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 303,9.

40 **Compuesto 292:** Una solución de **106** (173 mg, 0,57 mmol) en MeOH se trató con solución de HCl 3 N, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar el compuesto **292** que se usó directamente en la siguiente etapa.

45 **Compuesto 293:** El compuesto **292** (suponiendo 0,57 mmol de la etapa anterior) se recogió en dioxano (10 mL) y agua (6 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron trietilamina (0,7 mL, 5 mmol), DMAP (0,013 g, 0,11 mmol), y Boc<sub>2</sub>O (0,167 g, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 3 horas se añadió más Boc<sub>2</sub>O (0,48 g, 2,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se recogió en MeCN. Se añadieron más DMAP catalítico y Boc<sub>2</sub>O (0,21 g, 1,0 mmol) y se calentó la mezcla a 50°C. La mezcla se concentró a sequedad. Se añadió EtOAc y se eliminó el material insoluble por filtración. Se concentró el filtrado y se volvió a suspender en THF (1 mL). Se añadió más Boc<sub>2</sub>O (0,71 g, 3,3 mmol) y la mezcla se calentó a 55°C durante la noche, luego se calentó a 65°C durante la

noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 12 g) usando EtOAc al 50 %/hexano para dar el producto como una mezcla de productos **293** y bis-Boc, 0,0471 g. MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  362,1, 462,2.

5 **Compuesto 294:** A una solución del compuesto **293** (47,1 mg, ~0,11 mmol) en HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (6 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con  $KH_2PO_4$  acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **294** (49,8 mg). MS (APCI):  $[M+H]^+$  390,1.

10 **Compuesto 295:** A una solución del compuesto **294** (0,0498 g, 0,128 mmol) en EtOH, se añadió la sal  $NH_2OH.HCl$  (neutralizada con TEA) y solución de para-toluenosulfonato de piridinio en MeOH, y se calentó la mezcla a 50°C durante 4 horas. Después de concentración al vacío, se mezcló el residuo con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **295** (91 mg) como una espuma (este total refleja la combinación con un experimento previo).  $m/z$   $[M+H]^+$  387,1.

15 **Compuesto 296:** A una solución del compuesto **295** (0,091 g, 0,23 mmol) en THF y MeOH, se añadió NaOMe al 30 % (8 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con  $KH_2PO_4$  (saturado, 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **296** (71 mg, 78 %) como una espuma blanquecina.  $m/z$   $[M+H]^+$  387,1

20 **Compuesto TX63594:** El compuesto **296** (0,071 g, 0,18 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió dibromodimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto **TX63594** (8,7 mg, 12,5 %).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,42 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,52-3,55 (m, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,11-2,13 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H);  $m/z$   $[M+H]^+$  385,1.

25 **Compuesto TX63642:** El compuesto **TX63467** (0,021 g, 0,082 mmol) se recogió en una mezcla de  $NaHCO_3$  acuoso saturado (0,5 mL) y THF (2,0 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de cloruro de benzoilo en THF y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante unos minutos, después de lo cual se añadió más solución de cloruro de benzoilo y la mezcla de reacción se agitó durante unos minutos más. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre EtOAc (40 mL) y salmuera (2 mL), se separaron las capas, la capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando hexano/EtOAc 10:1. Se obtuvo el compuesto **TX63642** (14 mg) como un vidrio transparente.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,44 (s, 1H), 8,12-8,15 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H,  $J = 5,9, 16,7$  Hz), 2,69 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H,  $J = 2,0, 12,0$  Hz), 1,89-2,03 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H);  $m/z$   $[M+H]^+$  360,0, 255,9 (M-PhCO).

30 **Compuesto TX63611:** Se recogió el compuesto **TX63579** (17 mg, 0,051 mmol) en una mezcla de  $NaHCO_3$  saturado (acuoso, 0,5 mL) y THF (1,5 mL), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (1 gota, exceso), y la mezcla de reacción se agitó 40 min a 0°C. Después se añadió más cloruro de acetilo (2 gotas, exceso), y la mezcla de reacción se agitó durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NaCl (acuoso, 10 mL), luego se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexano) para dar el compuesto **TX63611** (2,9 mg, 15 %) como un vidrio transparente.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H);  $m/z$  298  $[M+H]^+$ .

35 **Compuesto 297:** Una solución del compuesto **25** (1,4 g, 5,5 mmol) en THF (10 mL) se añadió a una mezcla a reflujo de carbonato de dimetilo (6 equiv.) y NaH (exceso) en THF (10 mL). Se agitó la reacción a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con  $KH_2PO_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $MgSO_4$  y se concentró para dar el compuesto **297** (1,5 g, 87 %) como un sólido.  $m/z$  311  $[M+H]^+$ .

40 **Compuesto 298:** Una mezcla del compuesto **297** (1 g, 3,17 mmol), metilhidrazina (300 mg, 6,5 mmol), y EtOH (15 mL) se calentó a 60°C durante 16 h. Se retiró el EtOH, y el producto crudo se trató con 20 mL de éter dietílico. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el compuesto **298** como un sólido blanco (450 mg, 46 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  307.

45 **Compuesto 299:** Una solución del compuesto **298** (190 mg, 1,2 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl 3 N (acuoso) (2 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con  $NaHCO_3$  saturado (acuoso) (20 mL). La capa orgánica se secó con  $MgSO_4$ , y se

concentró para dar el compuesto **299** (165 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  263.

**Compuesto 300:** A una solución del compuesto **299** (165 mg, 0,62 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,3 g, 10 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con  $KH_2PO_4$ . La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **300** (180 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  291.

**Compuesto 301:** A una solución del compuesto **300** (180 mg, 0,62 mmol) en 10 mL de EtOH se añadió  $NH_2OH \cdot HCl$  (95 mg, 2 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, se mezcló el residuo con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **301** como un sólido (178 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  288.

**Compuesto 302:** A una solución del compuesto **301** (178 mg, 0,62 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL) se añadió NaOMe al 30 % (1,2 g, 10 equiv.) gota a gota, y la solución se calentó a 50°C durante 9 horas. Después de concentración al vacío, se mezcló el residuo con  $KH_2PO_4$  saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se concentraron para dar el compuesto **302** como un producto sólido blanquecino (175 mg, 99 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  288.

**Compuesto TX63676:** A una solución del compuesto **302** (175 mg, 0,61 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C se añadió dibromodimetilhidantoína (100 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g) y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 20–55 %/hexano para recoger una mezcla de la cianocetona de partida y del producto cianoenona (35 mg). Esta mezcla (30 mg) se mezcló con DDQ (30 mg, 0,13 mmol) en 1 mL de benceno, y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla resultante se disolvió en 10 mL de EtOAc y se lavó con  $NaHCO_3$  saturado (2×15 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 20–55 %/hexano para dar el compuesto **TX63676** como un sólido blanquecino (15 mg, 9 % de rendimiento).  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,46 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  286.

**Compuesto 303a-b:** A una mezcla del compuesto **298** (670 mg, 2,18 mmol) y  $K_2CO_3$  (910 mg, 6,55 mmol) en 15 mL de DMF a temperatura ambiente se añadió MeI (625 mg, 4,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Después de concentración al vacío, se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 10–35 %/hexano para dar una mezcla de compuesto **303a-b** (450 mg). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  321.

**Compuesto 304a-b:** Una solución de compuesto **303a-b** (450 mg, 1,4 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con solución de HCl 3 N (4 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con solución saturada de  $NaHCO_3$  (20 mL). La capa orgánica se secó con  $MgSO_4$ , y se concentró para dar una mezcla de compuesto **304a-b** como un aceite (390 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  277.

**Compuesto 305a-b:** A una solución de compuesto **304a-b** (390 mg, 1,4 mmol) en 6 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,5 g, 6 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre agua y se acidificó con  $KH_2PO_4$ . La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío para dar una mezcla de compuesto **305a-b** (425 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  305.

**Compuesto 306a-b:** A una solución de compuesto **305a-b** (425 mg, 1,4 mmol) en 10 mL de EtOH, se añadió la sal  $NH_2OH \cdot HCl$  (195 mg, 2 equiv.), y se calentó la mezcla a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío para dar una mezcla de compuesto **306a-b** como un aceite (425 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  302.

**Compuesto 307a-b:** A una solución de compuesto **306a-b** (425 mg, 1,4 mmol) en THF/MeOH 1:1 (4 mL), se añadió NaOMe al 30 % (2 g, 8 equiv.). La solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con  $KH_2PO_4$  saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con  $MgSO_4$ , se concentraron para dar una mezcla de compuesto **307a-b** como un aceite (425 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  302.

**Compuestos TX63691 y TX63692:** A una solución de compuesto **307a-b** (425 mg, 1,4 mmol) en 3 mL de DMF a 0°C se añadió dibromodimetilhidantoína (222 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (2 g), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 10–50 %/hexano para dar el compuesto **TX63691** como un sólido blanquecino.  $R_f$  = 0,5 (hexano/EtOAc 1:3) (25 mg, 6 % de rendimiento);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,42 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,84 (ddd, 1H,  $J$  = 1,4, 5,9, 15,2 Hz), 2,59 (m, 1H), 2,11 (dd, 1H,  $J$  = 2,4, 11,7

Hz), 1,75-1,91 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  300. La elución continua dio una espuma de color amarillo,  $R_f = 0,25$  (hexano/EtOAc 1:3) (260 mg, 62 % de rendimiento), MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  302. Este material (260 mg) se mezcló con DDQ (200 mg, 0,88 mmol) en 10 mL de benceno, y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla resultante se disolvió en 25 mL de EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2×25 mL). La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 20–60 %/hexano para dar el compuesto **TX63692** (60 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,73-1,92 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,21 (s, 6H); MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  300.

**Compuesto 308 y TX63804:** Una mezcla del compuesto **70** (0,48 g, 1,49 mmol) e IBX (1,67 g, 4 equiv.) en DMF (8 mL) se calentó a 65°C durante 6 h. La mezcla de reacción se sofocó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–35 %/hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino, **308**,  $R_f = 0,45$  (hexano/EtOAc 3:2) (286 mg, 60 % de rendimiento), MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  321. También se aisló el compuesto **TX63804** como una espuma de color amarillo  $R_f = 0,35$  (hexano/EtOAc 3:2) (15 mg, 3 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (d, 1H,  $J = 10,4$  Hz), 7,39-7,51 (m, 5H),  $\delta$  6,08 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz), 3,75 (s, 3H), 2,63-2,75 (m, 2H),  $\delta$  2,54 (q, 1H,  $J = 13,2$  Hz), 1,53 (s, 3H), 1,20 (s, 6H); MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  335.

**Compuesto 309:** A una solución del compuesto **308** (286 mg, 0,89 mmol) en THF (5 mL) y piridina (0,22 g, 3 equiv.) se añadió yodo (0,46 g, 2 equiv.), y la solución se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó con solución saturada de tiosulfato de sodio (25 mL), y se extrajo con EtOAc (2×30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración al vacío, se aisló el compuesto **309** como un sólido ligeramente coloreado (395 mg, 100 %), MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  447.

**Compuesto TX63803:** Una mezcla del compuesto **309** (0,2 g, 0,45 mmol) y  $\text{CuI}$  (0,22 g, 2,5 equiv.) en DMF (5 mL) se calentó a 70°C. Se añadieron  $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$  (1,3 g, 15 equiv.) y HMPA (1,4 g, 17 equiv.) en forma secuencial, y la mezcla se calentó a 70°C durante 6 h. La mezcla de reacción se sofocó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración al vacío, la cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc 5–35 %/hexano, dio el compuesto **TX63803** como un sólido blanco (110 mg, 63 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H,  $J = 5,9, 16,1$  Hz), 2,54 (ddd, 1H,  $J = 6,6, 11,2, 15,9$  Hz), 2,21 (d, 1H,  $J = 11,7$  Hz), 1,86 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  389.

**Compuesto 310a-b:** Se calentaron a reflujo el compuesto **26** (0,72 g, 2,57 mmol), 3-aminopirazol (0,222 g, 2,67 mmol), ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,025 g, 0,12 mmol) y tolueno (70 mL) con eliminación de agua usando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en EtOAc (80 mL), se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL), y salmuera (15 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 16 g) usando hexano/EtOAc 3:1. Los productos se obtuvieron de la siguiente manera: compuesto **310a** (410 mg, 49 %) - isómero no polar puro como un sólido blanco.  $m/z$   $[M+H]^+$  328,0. Compuesto **310b** (56 mg, 6,7 %) - isómero polar puro como un vidrio amarillo, MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  328,0.

**Compuesto 311a:** El compuesto **311a** (0,326 g, 1,15 mmol) se recogió en MeOH, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto **311a** (303,5 mg, 100 %).  $m/z$   $[M+H]^+$  283,9.

**Compuesto 312a:** El compuesto **311a** (0,326 g, 1,15 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **311a** (393 mg).  $m/z$   $[M+H]^+$  312,0.

**Compuesto 313a:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **312a** (0,393 g, 1,26 mmol). Se añadió una mezcla de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  9:1, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto **313a** (352 mg) como un sólido amarillo claro.  $m/z$   $[M+H]^+$  309,0.

**Compuesto 314a:** El compuesto **313a** (0,3518 g, 1,14 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto **313a** (351 mg) como un sólido amarillo. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

**Compuestos TX63627 y TX63615:** El compuesto **314a** (0,204 g, 0,66 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla 230–400, 18 g) usando hexano/EtOAc al 50 % para dar el compuesto **TX63627** (34,1 mg, 17 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,38 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,12 (dd, 1H, 6,2, 5,9 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 306,9. También se aisló el compuesto **TX63615** (59,6 mg, 24 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,04 (dd, 1H, J=20, 5 Hz), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,33 (d, 1H, J=10 Hz), 2,08 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 384,9, 386,8.

**Compuesto TX63626:** Se mezclaron el compuesto **TX63615** (0,0486 g, 0,126 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,086 g, 0,41 mmol), ácido fenilborónico (0,024 g, 0,20 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 1–2 minutos. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,015 g, 0,012 mmol) y se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla en agitación durante 1–2 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 90°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 9,7 g) usando EtOAc al 50 % en hexano, seguido por una segunda purificación sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63626** (12,8 mg, 26 %) como un sólido amarillento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 8,03 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,2, 7,6 Hz), 3,07 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,30 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,11 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 383,0.

**Compuesto 311b:** El compuesto **310b** (0,0523 g, 0,16 mmol) se recogió en MeOH, y se añadió HCl 1 N (acuoso). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto **311b** (40,7 mg, 90 %). *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 283,9.

**Compuesto 312b:** El compuesto **311b** (0,0407 g, 0,144 mmol) se recogió en formiato de etilo, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (acuoso) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **312b** (42,2 mg). *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 312,0.

**Compuesto 313b:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 N (acuoso) se añadió al compuesto **312b** (0,0422 g, 0,136 mmol). Se añadió una mezcla de EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se recogió en EtOAc, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **313b** (43,7 mg) como un vidrio amarillo. *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 309,0.

**Compuesto 314b:** El compuesto **313b** (0,0437 g, 0,14 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se añadió metóxido de sodio al 30 % (solución al 30 % en peso en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 6 h y se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto **314b** (44,5 mg). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

**Compuesto TX63617:** El compuesto **314b** (0,0445 g, 0,14 mmol) se disolvió en DMF seca, y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0°C hasta que se consumió el material de partida (aproximadamente 30 min), según el análisis por cromatografía en capa fina. Después, se añadió piridina, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla 230–400, 10 g) usando EtOAc al 50 % en hexano, seguido por una segunda purificación sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando metil-*t*-butiléter al 1 %/DCM para dar el compuesto **TX63617** (18 mg, 33 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 3,14 (dd, 1H, J=16,4, 6,0 Hz), 2,96-3,03 (m, 1H), 2,27 (dd, 1H, J=11,9, 3,4 Hz), 2,00-2,11 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 384,9, 386,9.

**Compuesto 316a-b:** Una solución de una mezcla ligeramente impura de los compuestos **130**, **315** y una impureza **X** (1,96 g, suponiendo 5,21 mmol, con el compuesto **130** como fracción mayoritaria) y HCl 3 N (20 mL, 60 mmol) en 20 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con NH<sub>4</sub>OH concentrado hasta pH ~10 y después se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 1,47 g (91 %) de una mezcla inseparable de

compuesto **316a-b** y **X** como un sólido espumoso de color amarillo claro, que se utilizó sin purificación.

**Compuesto 317a-b y X:** A una solución en agitación de una mezcla ligeramente impura de **316a-b** y **X** (1,47 g, suponiendo 4,73 mmol) y formiato de etilo (3,8 mL, 47,0 mmol) en 20 mL de benceno se añadió gota a gota NaOMe en solución al 30 % en peso en MeOH (4,4 mL, 23,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 1,51 g (94 %) de una mezcla inseparable de **317a-b** y **X** como un sólido anaranjado, que se usó sin purificación. MS (APCI): *m/z* 387 (78 %) [M+H]<sup>+</sup> y 339/341 (91/100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 318a-b y X:** Una solución de una mezcla ligeramente impura de **317a-b** y **X** (1,51 g, suponiendo 4,46 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,47 g, 6,76 mmol) en 20 mL de etanol se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró y se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 1,47 g (98 %) de una mezcla inseparable de **318a-b** y **X** como un sólido espumoso de color marrón oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 384 (79 %) [M+H]<sup>+</sup> y 336/338 (90/100 %).

**Compuesto 319a-b y X:** A una solución en agitación de una mezcla ligeramente impura de **318a-b** y **X** (1,47 g suponiendo 4,37 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 50 mL de MeOH se añadió gota a gota NaOMe en solución al 30 % en peso en MeOH (4,1 mL, 21,8 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La muestra se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar 0,81 g (55 %) de una mezcla inseparable de **319a-b** y **X** como un sólido espumoso de color amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 336/338 (96/100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuestos TX63606 y TX63649:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> de una mezcla de **319a-b** y **X** (0,81 g, 2,40 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (0,38 g, 1,33 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (1,90 mL, 23,49 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La muestra se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar 0,56 g (69 %) de compuesto **TX63606** como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (br d, 3H, J=5 Hz); MS (APCI) *m/z* 334/336 (95/100 %) [M+H]<sup>+</sup>. Todas las fracciones impuras de la cromatografía anterior se reunieron, se concentraron y se sometieron nuevamente a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 25 %/hexano) para dar 0,019 g (2 %) de compuesto **TX63649** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, J = 6,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 334/336 (96/100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuestos TX63650 y TX63656:** Se mezclaron el compuesto **TX63606** (0,102 g, 0,31 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,190 g, 0,90 mmol), ácido 3-metilfenilborónico (0,065 g, 0,48 mmol) y dimetoxietano (7 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la solución durante 3–5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,022 g, 0,019 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> nuevamente a través de la solución durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 80°C durante la noche con agitación. La reacción se dejó enfriar y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63650** (52 mg) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J = 7,6, 7,3 Hz), 7,22 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,11 (d, 2H, 7,8 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,53 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, J = 6,8); *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 346,1. También se aisló el compuesto **TX63656** (2,9 mg) como un vidrio amarillo; *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 344,0.

**Compuestos TX63659 y TX63663:** Se mezclaron el compuesto **TX63606** (0,141 g, 0,42 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,27 g, 1,27 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,091 g, 0,65 mmol) y dimetoxietano (10 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la solución durante 3–5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,027 g, 0,023 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> nuevamente a través de la solución durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 80°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió, y el disolvente se decantó a partir de los sólidos. Se concentró el líquido para dar un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 14 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63659** (42 mg) como un vidrio espuma de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (d, 3H); *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 350,0; y el compuesto **TX63663** (6,4 mg) como un vidrio amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 6,3, 7,79, 7,74), 7,15 (t, 1H, J = 8,49, 8,49), 7,12 (d, 1H, J = 7,67), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 348,0.

**Compuesto TX63664:** Se mezclaron el compuesto **TX63606** (0,1209 g, 0,36 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,227 g, 1,07 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (0,083 g, 0,55 mmol) y dimetoxietano (8 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la solución durante 3–5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,030 g, 0,026 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> nuevamente a través de la solución durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 80°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla

230–400, 15 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63664** (34 mg) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 7,42 (t, 1H,  $J = 7,83, 8,06$ ), 6,96 (d, 1H,  $J = 8,38$ ), 6,92 (d, 1H,  $J = 7,58$ ), 6,87 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (dd, 1H,  $J = 6,46, 9,77, 6,59$  Hz), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,16 (t, 1H,  $J = 12,86, 12,75$ ), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,74$ );  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,1.

5 **Compuesto 320a:** Se mezclaron el compuesto **130** (0,450 g, 1,27 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0,86 g, 4,05 mmol), éster pinacólico de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (0,554 g, 2,65 mmol) y dimetoxietano (20 mL) y se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de la mezcla durante 3–5 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,122 g, 0,11 mmol) y se hizo burbujear  $\text{N}_2$  nuevamente a través de la reacción durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a  $95^\circ\text{C}$  durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (40 mL), y la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) utilizando EtOAc como eluyente para dar el compuesto **320a** (374,5 mg) como un vidrio espuma de color amarillo,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  357,1.

10 **Compuesto 321a:** El compuesto **320a** (0,371 g, 1,04 mmol) se recogió en MeOH (15 mL) y HCl 1 N (5 mL), y se agitó la mezcla 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se sometió a reparto entre EtOAc (80 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un sólido blanquecino (compuesto **321a**, 285 mg).  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  313,1.

15 **Compuesto 322a:** El compuesto **321a** (0,285 g, 0,91 mmol) se recogió en formiato de etilo (30 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,1 mL, 5,9 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un vidrio (compuesto **322a**, 323 mg).  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  341,0.

20 **Compuesto 323a:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (0,105 g, 1,52 mmol) se añadió al compuesto **322a** (0,323 g, 0,95 mmol) en EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  10:1 (22 mL). La mezcla se calentó brevemente a  $50^\circ\text{C}$  y se agitó después durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y salmuera (20 mL) y la solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un sólido espumoso (compuesto **323a**, 289 mg).  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,0.

25 **Compuesto 324a:** El compuesto **323a** (0,289 g, 0,86 mmol) se recogió en MeOH/THF 1:1 (20 mL), y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,0 mL, 5,4 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reparto entre  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **324a** (275 mg) como un vidrio espuma.  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,0.

30 **Compuesto TX63690:** El compuesto **324a** (0,275 g, 0,82 mmol) se recogió en benceno (30 mL) y se añadió DDQ (0,220 g, 0,969 mmol) y la mezcla de reacción se calentó brevemente a  $45^\circ\text{C}$  y se formó un precipitado oscuro. Se añadió DCM (20 mL) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2×20 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió dos veces sobre gel de sílice (malla 230–400) usando EtOAc al 50 %/DCM para dar un vidrio. El vidrio se recogió en éter etílico (5 mL) y al dejarlo en reposo a temperatura ambiente se formó un sólido y se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (1 mL) y se secó en una corriente de aire, para obtener el compuesto **TX63690** (69 mg) como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz);  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  336,0.

35 **Compuesto 320b:** Se mezclaron el compuesto **130** (0,455 g, 1,28 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0,877 g, 4,14 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,343 g, 2,48 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y se hizo burbujear  $\text{N}_2$  a través de la mezcla durante 3–5 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,126 g, 0,11 mmol) y se hizo burbujear  $\text{N}_2$  nuevamente a través de la reacción durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a  $95^\circ\text{C}$  durante 2 días con agitación. La reacción se dejó enfriar y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL) y se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL), se separaron las capas, las capas acuosas reunidas se lavaron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, se concentraron y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 19,7 g) usando EtOAc al 40 %/hexano como eluyente para dar el compuesto **320b** (134,6 mg) como un vidrio transparente,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  371,1.

40 **Compuesto 321b:** El compuesto **320b** (0,1346 g, 0,36 mmol) se recogió en MeOH (20 mL) y HCl 1 N (3 mL) y se agitó la mezcla 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se sometió a reparto entre EtOAc (50 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto **321b** (108 mg) como un vidrio espuma.  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  327,1.

45 **Compuesto 322b:** El compuesto **321b** (0,108 g, 0,33 mmol) se recogió en formiato de etilo (10 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,4 mL, 2,1 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, luego se sometió a reparto entre  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (80 mL). La capa orgánica se extrajo con salmuera (10 mL) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un vidrio (compuesto **322b**, 111 mg).  $m/z$ :

[M+H]<sup>+</sup> 355,1.

**Compuesto 323b:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1 (6 mL) se añadió al compuesto **322b** (0,111 g, 0,31 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio (compuesto **323b**, 113 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 352,1

**Compuesto 324b:** El compuesto **323b** (0,113 g, 0,32 mmol) se recogió en MeOH/THF 1:1 (6 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,3 mL, 1,6 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente, luego se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (15 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **324b** (110,5 mg) como una espuma. *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 352,1.

**Compuesto TX63721:** El compuesto **324b** (0,1105 g, 0,31 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (0,051 g, 0,18 mmol) y se agitó hasta que se consumió el material de partida según el análisis por cromatografía en capa fina. Se añadió piridina (0,2 mL, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y luego se calentó a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 16,6 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **TX63721** (45,7 mg) como una espuma blanquecina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 7,26-7,43 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 2,47-2,57 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 350,1.

**Compuesto 320c:** Se mezclaron el compuesto **130** (0,450 g, 1,27 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,866 g, 4,08 mmol), ácido 4-piridinborónico (0,310 g, 2,58 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 3–5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,120 g, 0,10 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> nuevamente a través de la reacción durante 3–5 minutos. Después se selló herméticamente el vial y se calentó a 95°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL) y se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL), las capas se separaron, y las capas acuosas reunidas se lavaron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 20 g) usando MeOH al 3 %/EtOAc como eluyente para dar el compuesto **320c** (404,4 mg) como un sólido espumoso blanco, *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 354,1.

**Compuesto 321c:** El compuesto **320c** (0,402 g, 1,14 mmol) se recogió en MeOH (25 mL) y HCl 1 N (6 mL) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y después se sometió a reparto entre EtOAc (80 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio espuma (compuesto **321c**, 342 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 310,0.

**Compuesto 322c:** El compuesto **321c** (0,310 g, 1,0 mmol) se recogió en formiato de etilo (30 mL), y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,2 mL, 6,5 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (100 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un vidrio (compuesto **322c**, 330 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 338,0.

**Compuesto 323c:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1 (17,6 mL) se añadió al compuesto **322c** (0,330 g, 0,98 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar una espuma (compuesto **323c**, 321 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 335,1.

**Compuesto 324c:** El compuesto **323c** (0,321 g, 0,96 mmol) se recogió en MeOH/THF 1:1 (20 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,0 mL, 5,4 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, y luego se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (20 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **324c** (312 mg) como una espuma. *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 335,1.

**Compuesto TX63720:** El compuesto **324c** (0,312 g, 0,93 mmol) se recogió en DCM (40 mL). Se añadió DDQ (0,252 g, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se sometió a reparto entre EtOAc (150 mL), y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 mL), y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 20 g) usando MeOH al 2 %/DCM como eluyente para dar un aceite verdoso. El aceite se trituró con hexano/Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto **TX63720** (38,5 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (s ancho, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,50-2,70 (m, 3H), 1,98-2,14 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,44 ppm (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 333,1.

**Compuesto 320d:** Se mezclaron el compuesto **130** (0,450 g, 1,27 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,873 g, 4,12 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,313 g, 2,61 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 3–5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,124 g, 0,11 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> nuevamente a través de la reacción durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 95°C durante la noche con agitación.

- La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL) y se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL). Las capas acuosas reunidas se lavaron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 20 g) usando MeOH al 3 %/EtOAc como eluyente para dar el compuesto **320d** (416 mg) como un vidrio espuma blanco, *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 354,1.
- 5 **Compuesto 321d**: El compuesto **320d** (0,413 g, 1,17 mmol) se recogió en MeOH (25 mL) y HCl 1 N (6 mL) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se sometió a reparto entre EtOAc (80 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio espuma (compuesto **321d**, 338 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 310,0.
- 10 **Compuesto 322d**: El compuesto **321d** (0,303 g, 0,98 mmol) se recogió en formiato de etilo (30 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,2 mL, 6,5 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, luego se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (100 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un vidrio (compuesto **322d**, 346 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 338,0.
- 15 **Compuesto 323d**: Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/H<sub>2</sub>O 9:1 (16 mL, 1,6 mmol) se añadió al compuesto **322d** (0,346 g, 1,03 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido espumoso (compuesto **323d**, 299 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 335,1.
- 20 **Compuesto 324d**: El compuesto **323d** (0,289 g, 0,86 mmol) se recogió en MeOH/THF 1:1 (20 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,0 mL, 5,4 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, y luego se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (20 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **324d** (307 mg) como una espuma. *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 335,1.
- 25 **Compuesto TX63722**: El compuesto **324d** (0,307 g, 0,92 mmol) se recogió en DCM (40 mL) y se añadió DDQ (0,228 g, 1,004 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) usando MeOH al 1,5 %/DCM como eluyente para dar un aceite verdoso. El aceite se trituró con hexano/Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto **TX63722** (40,3 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,50-2,66 (m, 3H), 1,97-2,14 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 333,1.
- 30 **Compuesto 320e**: Se mezclaron el compuesto **130** (0,453 g, 1,28 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,882 g, 4,16 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,315 g, 2,6 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante 3–5 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,118 g, 0,10 mmol) y se hizo burbujear N<sub>2</sub> nuevamente a través de la reacción durante 3–5 minutos. El vial se selló herméticamente y se calentó a 95°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) usando MeOH al 3 %/EtOAc como eluyente para dar el compuesto **320e** (333 mg) como un sólido blanquecino, *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 355,2.
- 35 **Compuesto 321e**: El compuesto **320e** (0,333 g, 0,94 mmol) se recogió en MeOH (25 mL) y se añadió HCl 1 N (6 mL). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró para eliminar el MeOH y se sometió a reparto entre EtOAc (80 mL) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido (compuesto **321e**, 280,9 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 311,2.
- 40 **Compuesto 322e**: El compuesto **321e** (0,2809 g, 0,91 mmol) se recogió en formiato de etilo (34 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,05 mL, 5,7 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente, luego se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se extrajo con salmuera (10 mL), luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio (compuesto **322e**, 280 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 339,1.
- 45 **Compuesto 323e**: Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (0,15 g, 2,2 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O 10:1 (22 mL) se añadió al compuesto **322e** (0,280 g, 0,83 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio que se solidificó al dejarse en reposo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 11 g) usando EtOAc como eluyente para dar el compuesto **323e** (180 mg). *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 336,1.
- 50 **Compuesto 324e**: El compuesto **323e** (0,180 g, 0,54 mmol) se recogió en MeOH/THF 1:1 (10 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,6 mL, 3,2 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, luego se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (15 mL) y EtOAc (120 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **324e** (189 mg) como una
- 55

espuma.  $m/z$ :  $[M+H]^+$  336,1.

**Compuesto TX63748:** El compuesto **324e** (0,189 g, 0,56 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió bromo (0,092 g, 0,58 mmol) en DMF (0,5 mL) y se agitó hasta que se consumió el material de partida según el análisis por cromatografía en capa fina. Se añadió piridina (0,45 mL, 5,6 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente, y luego se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), se separaron las capas, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con éter etílico y se recogió el compuesto **TX63748** (108 mg) por filtración como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz);  $m/z$ :  $[M+H]^+$  334,1.

**Compuesto 325:** Una solución de **132** (431 mg, 1,4 mmol) e IBX (1,6 g, 5,6 mmol) en DMSO (7 mL) se calentó a 65°C durante 7 h. La mezcla se sofocó con 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos en EtOAc se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5–25 %/hexano) para dar el compuesto **325** como un sólido blanco (189 mg, 43 %). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  307.

**Compuesto 326:** Una mezcla del compuesto **325** (182 mg, 0,59 mmol), yodo (302 mg, 1,2 mmol) y piridina (145 mg, 1,8 mmol) en THF (3 mL) se calentó a 60°C durante 30 h. La mezcla de reacción se sofocó con tiosulfato de sodio (25 mL), se extrajo con EtOAc (2×25 mL), se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto **326** como un sólido de color claro (258 mg, 100 %). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  433.

**Compuesto TX63829:** Una mezcla del compuesto **326** (254 mg, 0,58 mmol) y CuI (0,28 g, 1,4 mmol) en 5 mL de DMF se calentó a 70°C. Se añadieron FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (1,7 g, 8,8 mmol) y HMPA (1,8 g, 10 mmol) en forma secuencial, luego se mantuvo a 70°C durante 6 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5–25 %/hexano) para dar el compuesto **TX63829** como un sólido amarillo claro (95 mg, 42 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 7,35–7,48 (m, 3H), 7,28–7,32 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,49–2,65 (m, 3H), 2,10 (dt, 1H,  $J = 2,0, 12,8$  Hz), 1,95–2,02 (m, 1H), 1,64–1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,26 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  375.

**Compuesto 327:** El compuesto **130** (0,54 g, 1,52 mmol) se recogió en DMA (6 mL) y se añadieron cianuro de cinc (120 mg, 1,02 mmol), dppf (169 mg, 0,30 mmol), y carbonato de sodio (161 mg, 1,52 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min, luego se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (34 mg, 0,15 mmol) y se continuó el burbujeo de nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla se calentó después a 120°C en un recipiente sellado durante la noche. Después de enfriar, se añadió agua (25 mL), y se extrajo la mezcla con éter (3×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar un semisólido de color marrón. Por cromatografía rápida (EtOAc al 10 %/DCM) se obtuvieron 0,41 g (90 %) del compuesto **327** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  302  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 328:** El compuesto **327** (108 mg, 0,36 mmol) se recogió en THF (4 mL) y se añadió HCl 1 M (1 mL). La solución se agitó durante 3 días, luego se diluyó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 91 mg (99 %) del compuesto **328** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  257,9  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 329:** Una solución del compuesto **328** (90 mg, 0,35 mmol) en THF (2 mL) y formiato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,6 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 105 mg (>100 %) del compuesto **329** como un sólido amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  286  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 330:** El compuesto **329** (0,35 mmol) se recogió en EtOH (2 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (27 mg, 0,38 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se calentó a 50°C durante la noche. Se añadió una porción adicional de hidrocloreto de hidroxilamina (5 mg) y se continuó el calentamiento durante otras 4 h a 50°C. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 100 mg (100 %) del compuesto **330** como un sólido amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  283  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 331:** El compuesto **330** (100 mg, 0,35 mmol) se suspendió en THF/MeOH 3:1 (4 mL) y se añadió NaOMe (0,6 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la solución y se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2×50 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. Por cromatografía rápida (EtOAc al 10 %/DCM) se obtuvieron 71 mg (72 %) del compuesto **331** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  283,1  $[M+H]^+$ .

**Compuesto TX63725:** El compuesto **331** (71 mg, 0,25 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (43 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó 90 min a 0°C. Se añadió

piridina (0,4 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 5 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc 5-10 %/DCM) se obtuvieron 52 mg (74 %) del compuesto **TX63725** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,81 (ddd, 1H, *J* = 1,2, 6,4, 17,2 Hz), 2,60 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI): *m/z* 281,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 332:** El compuesto **327** (0,29 g, 0,96 mmol) se recogió en tolueno (5 mL) en un recipiente de paredes gruesas. Se añadió azida de trimetilsililo (0,25 mL, 1,92 mmol) seguida por óxido de dibutylestaño (24 mg, 0,096 mmol). El recipiente se selló y se calentó durante la noche en un baño de aceite a 130°C. Después de enfriar, se añadió MeOH (5 mL) y la solución se concentró y se secó al vacío para dar 0,45 g de un vidrio amarillo. MS (APCI): *m/z* 345 [M+H]<sup>+</sup>. Este material se recogió en DMF (5 mL), y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,66 g, 4,81 mmol) seguido por yoduro de metilo (0,30 mL, 4,81 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche, se añadió agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,40 g de un aceite de color marrón. Por cromatografía rápida (EtOAc al 50 %/hexano) se obtuvieron 147 mg (43 %) del compuesto **332** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 373,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 333:** El compuesto **332** (177 mg, 0,49 mmol) se recogió en THF (4 mL) y se añadió HCl 1 M (1 mL). La solución se agitó durante 3 días, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 150 mg (97 %) del compuesto **333** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 315 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 334:** Una solución de **333** (95 mg, 0,29 mmol) en THF (2 mL) y formiato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,85 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se sofocó por la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 165 mg (100 %) del compuesto **334** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 335:** El compuesto **334** (163 mg, 0,48 mmol) se suspendió en EtOH (3 mL), THF (3 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (37 mg, 0,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se calentó a 50°C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 145 mg (90 %) del compuesto **335** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 336:** El compuesto **335** (145 mg, 0,43 mmol) se suspendió en THF (4 mL) y MeOH (1 mL) y se añadió NaOMe (0,8 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 148 mg de una espuma de color canela. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 1:3) se obtuvieron 125 mg (86 %) del compuesto **336** como un sólido blanquecino. MS (APCI): 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63719:** El compuesto **336** (125 mg, 0,37 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (63 mg, 0,22 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0°C. Se añadió piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 3 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 10 %/DCM) se obtuvieron 87 mg (70 %) del compuesto **TX63719** como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, *J* = 6,3, 17,3 Hz), 2,75 (ddd, 1H, *J* = 7,2, 11,6, 17,6 Hz), 2,55 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI): 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 337:** El compuesto **332** crudo (1,29 mmol) se recogió en piridina (5 mL), y se añadió anhídrido acético (0,25 mL, 2,64 mmol). La solución se calentó a 110°C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,40 g del compuesto **337** como un aceite de color marrón oscuro. MS (APCI): *m/z* 359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 338:** El compuesto **337** crudo (0,40 g, 1,12 mmol) se recogió en THF (5 mL) y se añadió HCl 1 M (1 mL). La solución se agitó durante 3 días, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Por cromatografía rápida (EtOAc al 75 %/hexano) se obtuvieron 70 mg (20 %) del compuesto **338** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 315,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 339:** Una solución del compuesto **338** (69 mg, 0,22 mmol) en THF (2 mL) y formiato de etilo (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,4 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se sofocó

mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 75 mg (100 %) del compuesto **339** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  343,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Compuesto 340:** El compuesto **339** (75 mg, 0,22 mmol) se recogió en THF/EtOH 3:1 (4 mL). Se añadió hidroxilamina (34 mg, solución al 50 % en peso en agua) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió otra porción de hidroxilamina (34 mg) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50°C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 70 mg de una espuma de color canela. Este material se suspendió en benceno (3 mL) y se añadió *p*-TsOH (1 mg). La mezcla se calentó a 70°C durante 8 h. Después de enfriar, la solución se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 70 mg de una espuma de color canela. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 1:2 a EtOAc/DCM 2:1)) se obtuvieron 35 mg (47 %) del compuesto **340** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  340,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Compuesto 341:** El compuesto **340** (35 mg, 0,10 mmol) se recogió en THF (2 mL) y MeOH (1 mL) y se añadió NaOMe (0,2 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 5 h, luego se enfrió y se concentró. Se añadió  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 35 mg (100 %) del compuesto **341** como una espuma de color canela. MS (APCI):  $m/z$  340,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Compuesto TX63857:** El compuesto **341** (35 mg, 0,10 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (17,7 mg, 0,062 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a 0°C. Se añadió piridina (0,2 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 5 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío. Por cromatografía rápida (EtOAc al 20 %/DCM) se obtuvieron 16 mg (46 %) del compuesto **TX63857** como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H,  $J = 6,4, 17,2$  Hz), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS (APCI):  $m/z$  338,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Compuesto 342:** El compuesto **327** (0,71 g, 2,36 mmol) se suspendió en EtOH (10 mL), y se añadió agua (5 mL) seguida por KOH (0,66 g, 11,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 4 días, y luego se vertió sobre  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,75 g (100 %) del compuesto **342** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  320,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Compuesto 343:** El compuesto **342** (380 mg, 1,19 mmol) se añadió a DMAc-DMA (3 mL) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. La solución se enfrió, se concentró, y se secó al vacío para dar el compuesto **343** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  389,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 **Compuesto 344:** Se suspendió hidrocloreto de hidroxilamina (124 mg, 1,78 mmol) en dioxano (4 mL) y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,25 mL, 1,78 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante varios minutos. Se añadió una solución de compuesto **343** (1,19 mmol) en dioxano (4 mL) seguida por ácido acético (0,36 g, 5,94 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío. Por cromatografía rápida (EtOAc 5–20 %/DCM) se obtuvieron 295 mg (69 %) del compuesto **344** como un sólido blanco. MS (APCI):  $m/z$  359,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 **Compuesto 345:** El compuesto **344** (290 mg, 0,81 mmol) se recogió en THF (12 mL) y se añadió HCl 1 M (3 mL). La solución se agitó durante 4 días, luego se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 246 mg (97 %) del compuesto **345** como una espuma blanca. MS (APCI):  $m/z$  315,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 **Compuesto 346:** El compuesto **345** (230 mg, 0,73 mmol) se recogió en THF (6 mL) y formiato de etilo (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (1,3 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se sofocó mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (30 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 250 mg (100 %) del compuesto **346** como un sólido amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  343,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

50 **Compuesto 347:** El compuesto **346** (250 mg, 0,73 mmol) se suspendió en THF (6 mL), EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (76 mg, 1,10 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 250 mg (100 %) del compuesto **347** como una espuma de color amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  340,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55

- Compuesto 348:** El compuesto **347** (0,73 mmol) se recogió en THF/MeOH 3:1 (8 mL) y se añadió NaOMe (1,3 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 2 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (40 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 250 mg de una espuma de color amarillo claro. Por cromatografía rápida (EtOAc 10–15 %/DCM) se obtuvieron 190 mg (77 %) del compuesto **348** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto TX63872:** El compuesto **348** (190 mg, 0,56 mmol) se recogió en DMF (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (96 mg, 0,34 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a 0°C. Se añadió piridina (1 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 3 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc al 5 %/DCM) se obtuvieron 150 mg (79 %) del compuesto **TX63872** como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H, *J* = 6,0, 17,2 Hz), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,69-1,83 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI): *m/z* 338,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- Compuesto 349:** Se añadió oxalato de dietilo (5 g, 10 equiv.) a una suspensión de NaH (0,51 g, al 60 % en aceite) en THF (10 mL). Se añadió una solución del compuesto **127** (0,8 g, 3,35 mmol) en THF (10 mL). Después de mantener a reflujo durante 16 h, la mezcla se enfrió, se neutralizó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado, y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). El EtOAc se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub> para dar el compuesto **349** (1,1 g, 100 %). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 311.
- Compuesto 350:** Una mezcla de compuesto **349** (1,1 g, 3,35 mmol), metilhidrazina (310 mg, 6,7 mmol), y EtOH (15 mL) se calentó a 60°C durante 16 h. Se retiró el EtOH, y el producto crudo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice, se eluyó con EtOAc al 50 %/hexano, para dar el compuesto **350** como un sólido blanco (220 mg, 19 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 349.
- Compuesto 351:** Una solución del compuesto **350** (0,22 g, 0,63 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl 3 N (acuoso) (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) (25 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **351** como un sólido. (0,14 g, 73 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 305.
- Compuesto 352:** A una solución del compuesto **351** (0,14 g, 0,46 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,4 g, 5 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **352** (155 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 333.
- Compuesto 353:** A una solución de compuesto **352** (155 mg, 0,46 mmol) en 10 mL de EtOH se añadió NH<sub>2</sub>OH-HCl (75 mg, 2 equiv.), y se calentó la mezcla a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **353** (155 mg, 100 %). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 330.
- Compuesto 354:** A una solución de compuesto **353** (155 mg, 0,46 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL) se añadió MeOH, NaOMe al 30 % (0,95 g, 10 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **354** (140 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 302.
- Compuesto 355:** A una solución del compuesto **354** (140 mg, 0,46 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C se añadió DBDMH (92 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (0,4 g, 10 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/hexano 25–100 % para dar el compuesto **355** como un sólido blanquecino (110 mg, 80 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 300.
- Compuesto TX63655:** A una solución del compuesto **355** (110 mg, 0,36 mmol) en 5 mL de THF a 0°C, se añadió (COCl)<sub>2</sub> (350 mg, 6 equiv.) y 1 gota de DMF, y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en piridina (5 mL), se añadió hidrocloreuro de dimetilamina (450 mg, 10 equiv.), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la evaporación de la piridina, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, se eluyó con EtOAc 1 5–50 % /hexano para dar el compuesto **TX63655** como un sólido blanquecino (40 mg, 35 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,20-2,05 (t, 1H, *J* = 2,37, 12,3, 12,5), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,20-1,12 (d, 3H, *J* = 6,61); MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 327.
- Compuesto 356:** Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,6 mL, 0,96 mmol) a DIPA (110 mg, 1,1 mmol) en THF (2 mL) a 0°C, se agitó durante 30 min, y después se enfrió la reacción a –78°C. El compuesto **TX63570** (0,2 g, 0,68 mmol) en 1 mL de THF se añadió gota a gota a la solución de LDA. Se agitó la reacción a –78°C durante 2 h y se añadió bromuro de bencilo (65 mg, 1,1 equiv.) en 1 mL de THF. Después de agitar durante 2 h a 0°C, se agitó la

mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl 1 N (2 mL), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, EtOAc 5–30 %/hexano) para obtener el compuesto **356** como un aceite (115 mg, 45 %). MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 383.

- 5 **Compuesto 357:** El compuesto **356** (115 mg, 0,3 mmol) se disolvió en THF (15 mL) con Pd al 10 %/C (65 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con una campana de hidrógeno y se agitó durante dos días, se filtró, y se concentró para dar el compuesto **357**, 105 mg. MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 385.

10 **Compuesto 358:** A una solución del compuesto **357** (105 mg, 0,27 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,5 g, 10 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **358** (110 g, 98 % de rendimiento). MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 413.

15 **Compuesto 359:** A una solución del compuesto **358** (105 mg, 0,26 mmol) en 5 mL de EtOH, se añadió la sal NH<sub>2</sub>OH.HCl (85 mg, 2 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **359** (110 mg, 100 %). MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 410.

20 **Compuesto 360:** A una solución del compuesto **359** (110 mg, 0,26 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL), se añadió NaOMe al 30 % (0,5 g, 5 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 9 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (saturado, 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **360** (110 mg, 100 % de rendimiento). MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 410.

25 **Compuesto TX63607:** A una solución de compuesto **360** (110 mg, 0,26 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C, se añadió DBDMH (42 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g, 50 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–30 %/hexano para dar el compuesto **TX63607** como un sólido blanquecino (41 mg, 39 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,11-7,19 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (br d, 1H, J=15 Hz), 3,07 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,84 (br d, 1H, J=10 Hz), 2,58 (dd, 1H, J=20, 5 Hz), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,46 (s, 3H); MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 408.

30 **Compuesto 361:** Una solución de KHMDs (658 mg, 3,30 mmol) en THF (6 mL) se enfrió a –60°C. Se añadió una solución de compuesto **TX63570** (482 mg, 1,65 mmol) en THF (4 mL) gota a gota. La solución se dejó calentar lentamente a 0°C y se agitó durante 30 min. La solución se volvió a enfriar a –60°C, y se añadió bromuro de bencilo (0,30 mL, 2,47 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 0,67 g de una espuma cruda. Por cromatografía rápida (EtOAc al 10 %/DCM) se obtuvieron 120 mg (15 %) de compuesto **361** como una espuma de color amarillo claro. MS (APCI):  $m/z$  473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto 362:** El compuesto **361** (120 mg, 0,25 mmol) se disolvió en THF (15 mL) con Pd al 10 %/C (65 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con una campana de hidrógeno y se agitó durante dos días, se filtró, y se concentró para dar el compuesto **362**, 120 mg. MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 475.

40 **Compuesto 363:** A una solución de compuesto **362** (120 mg, 0,25 mmol) en 4 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,3 g, 6 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **363** (120 mg, 95 % de rendimiento). MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 503.

45 **Compuesto 364:** A una solución del compuesto **363** (120 mg, 0,23 mmol) en 5 mL de EtOH, se añadió NH<sub>2</sub>OH-HCl (85 mg, 2 equiv.) y se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **364** (120 mg, 100 %). MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 500.

50 **Compuesto 365:** A una solución del compuesto **364** (120 mg, 0,23 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL), se añadió NaOMe al 30 % (0,5 g, 5 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (saturado, 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **365** (115 mg, 98 % de rendimiento). MS (APCI):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 500.

55 **Compuesto TX63601:** A una solución del compuesto **365** (115 mg, 0,23 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C, se añadió DBDMH (38 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g, 55 equiv.), y la solución

se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc 5–30 %/hexano) para dar el compuesto **TX63601** como un sólido blanquecino (31 mg, 28 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 5H), 7,09-7,18 (m, 5H), 6,91 (d, 2H, J=10 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,28 (d, 1H, 15 Hz), 3,18 (d, 1H, J=15 Hz), 2,92 (d, 1H, J=15 Hz), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,16 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,65 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 498.

**Compuesto 366:** Una solución de diisopropilamina (0,30 mL, 2,15 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a –78°C, y se añadió BuLi (1,6 M en hexano, 1,35 mL, 2,15 mmol) gota a gota. La solución se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 15 min. Se volvió a enfriar la solución a –78°C y se añadió una solución de compuesto **TX63570** (0,21 g, 0,72 mmol) en THF (3 mL) gota a gota. Se agitó la solución durante 15 min, luego se transfirió a un baño de hielo y se agitó durante 30 min. Se volvió a enfriar la solución a –78°C, y se añadió una suspensión de cloruro de difeniliodonio (0,227 g, 0,72 mmol) en DMF (8 mL). La solución se agitó durante 1 h a –78°C, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 0,33 g de un aceite de color marrón. Por cromatografía rápida (EtOAc al 25 %/DCM) se obtuvieron 80 mg (31 %) de compuesto **366** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 369 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 367:** El compuesto **366** (76 mg, 0,019 mmol) se recogió en THF (5 mL) y se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) bajo nitrógeno. La mezcla se evacuó y se purgó con H<sub>2</sub> (3×), y se agitó bajo una campana de H<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla se filtró a través de una frita fina, y el material filtrado se concentró para dar 80 mg (>100 %) de compuesto **367** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 371,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 368:** Una solución de compuesto **367** (75 mg, 0,20 mmol) en formiato de etilo (5 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,55 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se sofocó mediante la adición de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 90 mg (>100 %) del compuesto **368** como una espuma de color canela. MS (APCI): *m/z* 399 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 369:** El compuesto **368** (0,20 mmol) se recogió en EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se añadió hidrócloruro de hidroxilamina (15 mg, 0,22 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 90 mg (>100 %) de compuesto **369** como una espuma de color canela. MS (APCI): *m/z* 396 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 370:** El compuesto **369** (0,20 mmol) se recogió en THF:MeOH 2:1 (3 mL) y se añadió NaOMe (0,3 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 4 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 1:2) se obtuvieron 72 mg (91 %) de compuesto **370** como un sólido blanquecino. MS (APCI): *m/z* 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63629:** El compuesto **370** (71 mg, 0,18 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (31 mg, 0,11 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0°C. Se añadió piridina (0,2 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar, la solución se concentró al vacío para dar un sólido de color marrón. Por cromatografía rápida (EtOAc al 20 %/DCM) se obtuvieron 56 mg (79 %) de compuesto **TX63629** como un sólido amarillo pálido. MS (APCI): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 7,52-7,26 (m, 8H), 7,14 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (d, 1H, J = 13,6), 2,72 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,46 (m, 1H); *m/z* 394,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 371:** Se añadió carbonato de dimetilo (3,1 g, 10 equiv.) a una suspensión de NaH (0,51 g, al 60 % en aceite) en THF (10 mL). Se añadió una solución de compuesto **127** (0,8 g, 3,35 mmol) en THF (10 mL). Después de mantener a reflujo durante 16 h, la solución se enfrió, se neutralizó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (concentrado), y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). El EtOAc se lavó con salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub> para dar el compuesto **371** crudo (1 g, 100 %). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 297.

**Compuesto 372:** Una solución de hidrócloruro de acetimidamida (3,2 g, 10 equiv.) y piperidina (1,45 g, 5 equiv.) en 10 mL de *i*-PrOH se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El compuesto **371** crudo (1 g, 3,35 mmol) en 5 mL de 2-propanol se añadió lentamente, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos días, luego se concentró. La mezcla de reacción se mezcló con éter (50 mL). El producto se precipitó, se filtró y se lavó con agua, para dar el compuesto **372** como un sólido blanquecino (425 mg, 42 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 305.

**Compuesto 373:** A una suspensión del compuesto **372** (0,4 g, 1,3 mmol) en oxiclóruo de fósforo (10 mL, 107 mmol) se añadieron dos gotas de DMF a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 3 h. La mezcla se concentró después a sequedad, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad. Se obtuvo el compuesto **373** como un

aceite amarillo crudo (385 mg, 100 %) y se usó sin purificación adicional.

**Compuesto 374:** Se añadió NaOMe al 30 % (1,2 g, 5 equiv.) en MeOH gota a gota a una solución en agitación de compuesto **373** en MeOH seco (10 mL). La solución se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla se concentró después a sequedad, se diluyó con EtOAc (35 mL) y se lavó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (25 mL), seguido por salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminaron los disolventes. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (gradiente de EtOAc 5–40 %/hexano) dio el compuesto **374** como un aceite (155 mg, 44 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 275.

**Compuesto 375:** A una solución del compuesto **374** (155 mg, 0,56 mmol) en 5 mL de HCOOEt se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1 g, 10 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **375**. (170 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 303.

**Compuesto 376:** A una solución del compuesto **375** (170 mg, 0,56 mmol) en 10 mL de EtOH se añadió la sal NH<sub>2</sub>OH.HCl (80 mg, 2 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **376** (170 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 300.

**Compuesto 377:** A una solución del compuesto **376** (170 mg, 0,56 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH se añadió NaOMe al 30 % (1 g, 10 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 9 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **377** (170 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 300.

**Compuesto TX63646:** A una solución del compuesto **377** (170 mg, 0,56 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C, se añadió DBDMH (90 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 15–40 %/hexano para recoger el compuesto **TX63646** como un sólido blanquecino (50 mg, 30 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H, *J* = 6,7, 18,3 Hz), 2,61 (s, 3H), 2,52–2,60 (m, 2H), 2,04–2,16 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 398.

**Compuesto 378:** En un vial sellable, una solución del compuesto **371** ligeramente impuro (crudo de la etapa previa, suponiendo 3,36 mmol) en 20 mL de *i*-PrOH se trató con hidrocloreuro de ciclopropanocarboximidamida sólido (4,05 g, 33,59 mmol) seguido por piperidina (1,7 mL, 17,2 mmol). La muestra se purgó con N<sub>2</sub>, se selló y se calentó (por medio de un calentador de bloque) a 90°C durante 72 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar 0,85 g (77 %) del compuesto **378** como un sólido blanquecino. MS (APCI) *m/z* 331 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 379:** Una solución de compuesto **378** (0,85 g, 2,58 mmol) en 10 mL de MeOH y HCl 3 N (10 mL, 30 mmol) se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 10 % hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,70 g (94 %) de compuesto **379** como un sólido blanquecino. MS (APCI) *m/z* 287 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 380:** A una solución en agitación de compuesto **379** (0,70 g, 2,43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,47 mL, 2,70 mmol) en 24 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) oxiclورو de fósforo (2,3 mL, 24,6 mmol). Después de la adición, se calentó la muestra a 80°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,69 g (94 %) de compuesto **380** como un sólido blanquecino. MS (APCI) *m/z* 305/307 (100/47 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 381:** Una solución a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> de compuesto **380** (0,32 g, 1,07 mmol) en 10 mL de THF:MeOH (1:1) se trató con NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (2,0 mL, 10,7 mmol). La muestra se calentó a 50°C durante 2 h, se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,34 g (>100 %) de compuesto **381** ligeramente impuro como un aceite amarillo, que se usó sin purificación.

**Compuesto 382:** A una solución en agitación de compuesto **381** ligeramente impuro (0,34 g, suponiendo 1,07 mmol) y formiato de etilo (9,0 mL, 111,0 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (2,0 mL, 10,7 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,35 g (>100 %) de compuesto **382** ligeramente impuro como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 383:** Una solución de compuesto **382** ligeramente impuro (0,35 g, suponiendo 1,07 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,11 g, 1,58 mmol) en 25 mL de EtOH se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,31 g (90 %) de compuesto **383** ligeramente impuro como un sólido espumoso de color canela, que se usó sin purificación. MS (ES) *m/z* 326 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 384:** A una solución en agitación de compuesto **383** ligeramente impuro (0,31 g, 0,96 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 20 mL de MeOH se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (0,90 mL, 4,80 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar 0,13 g (41 %) del compuesto **384** como un sólido espumoso blanquecino.

**Compuesto TX63761:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> de compuesto **384** (0,13 g, 0,40 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,057 g, 0,20 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,33 mL, 4,08 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 3 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar 0,030 g (23 %) del compuesto **TX63761** como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 7,0, 18,2 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,68 (dq, 1H, *J* = 6,5, 12,8 Hz), 1,38 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,10 (m, 2H), 1,02 (m, 2H); MS (APCI) *m/z* 324 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 385:** En un vial sellable, una solución de compuesto **371** (crudo de una etapa previa, suponiendo 4,20 mmol) en 15 mL de *n*-BuOH se trató con hidrocloreto de 2,2-dimetilpropionamida sólido (5,0 g, 36,6 mmol) seguido por piperidina (2,1 mL, 21,2 mmol). La muestra se purgó con N<sub>2</sub>, se selló y se calentó (por medio de un calentador de bloque) a 100°C durante 72 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar 0,87 g (60 %) del compuesto **385** como un sólido gomoso de color canela. MS (APCI) *m/z* 347 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 386:** A una solución de compuesto **385** (0,87 g, 2,50 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,48 mL, 2,76 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) oxocloruro de fósforo (2,3 mL, 24,7 mmol). Después de la adición, la muestra se calentó a 90°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, luego se sometió a reparto cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,85 g (93 %) del compuesto **386** como un aceite amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 365/367 (100/38 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 387:** Una solución de compuesto **386** (0,42 g, 1,16 mmol) en 10 mL de MeOH se trató con NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,1 mL, 5,9 mmol). La muestra se purgó con N<sub>2</sub>, se selló y se calentó a 80°C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,42 g (~100 %) del compuesto **387** como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 388:** Una solución de compuesto **387** (0,42 g, 1,16 mmol) y HCl 3 N (10 mL, 30 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 10 % hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,34 g (92 %) del compuesto **388** como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 317 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 389:** A una solución en agitación del compuesto **388** (0,34 g, 1,07 mmol) y formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,0 mL, 5,3 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,36 g (97 %) del compuesto **389** como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 345 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 390:** Una solución de compuesto **389** (0,36 g, 1,04 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,11 g, 1,58 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,59 g (>100 %) del compuesto **390** como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 391:** A una solución en agitación de compuesto **390** ligeramente impuro (crudo de la etapa previa,

suponiendo 1,04 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 10 mL de MeOH:THF (1:1) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (0,98 mL, 5,22 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 20 %/hexano) para dar 0,18 g (50 %) del compuesto **391** como un aceite amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 342 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63853:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **391** (0,18 g, 0,52 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,075 g, 0,26 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,42 mL, 5,20 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 20 %/hexano) para dar 0,068 g (38 %) del compuesto **TX63853** como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76 (dd, 1H, *J* = 6,4, 18,0 Hz), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,28 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 340 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 392:** Se disolvió KO<sup>t</sup>-Bu (250 mg, 1 equiv.) en EtOH anhidro (20 mL). Se añadieron tiourea (1,7 g, 10 equiv.) y compuesto **371** (950 mg, 3,2 mmol) a la solución básica. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. El disolvente se concentró al vacío casi hasta sequedad y el residuo se disolvió nuevamente en agua (10 mL). La solución se neutralizó con HCl 3 N, se recogió el precipitado, se lavó con agua, y se secó al vacío para dar el compuesto **392** (900 mg, 87 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 323.

**Compuesto 393:** El compuesto **392** (900 mg, 2,79 mmol) se disolvió en DMF (10 mL), y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 3eq), y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió MeI (0,8 g, 2 equiv.) gota a gota, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró para dar el compuesto **393** (975 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 351.

**Compuesto 394:** A una mezcla en agitación del compuesto **393** (975 mg, 2,79 mmol) y Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 mg, 5 mol %) en THF (20 mL) bajo nitrógeno, se añadieron ácido fenilborónico (1 g, 3 equiv.) y CuTC (1,8 g, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc 10–35 %/hexano para dar el compuesto **394** como un sólido (415 mg, 40 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 381.

**Compuesto 395:** Una solución del compuesto **394** (455 mg, 1,2 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con HCl 3 N (acuoso) (3 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) (25 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **395** como un aceite (405 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 337.

**Compuesto 396:** A una solución del compuesto **395** (405 mg, 1,2 mmol) en 5 mL de HCOOEt se añadió gota a gota NaOMe al 30 % en MeOH (1,3 g, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **396** (435 mg, 100 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 365.

**Compuesto 397:** A una solución del compuesto **396** (435 mg, 1,18 mmol) en 20 mL de EtOH se añadió la sal NH<sub>2</sub>OH.HCl (170 mg, 2 equiv.), y se calentó la mezcla a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **397** (430 mg, 98 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 362.

**Compuesto 398:** A una solución de compuesto **397** (430 mg, 1,18 mmol) en 2 mL de THF y 2 mL de MeOH se añadió NaOMe al 30 % (1,7 g, 8 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se purificaron sobre una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 15–45 %/hexano para dar el compuesto **398** como un sólido blanquecino (215 mg, 50 % de rendimiento). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 362.

**Compuesto TX63666:** A una solución del compuesto **398** (210 mg, 0,58 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (95 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 15–45 %/hexano para dar el compuesto **TX63666** como un sólido blanquecino (130 mg, 62 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 7,58 (m, 5H), 3,50 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz); MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 360.

**Compuesto 399:** Una mezcla del compuesto **392** (2,6g, 8,06 mmol) y 8,1 g de ácido cloroacético (10 equiv.) se

calentó a 100°C durante 1 h, luego se añadieron 10 mL de agua y se continuó el calentamiento durante otras 5 h. Se añadió HCl concentrado (0,5 mL) y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió y se añadieron 50 mL de agua con hielo. El precipitado se recogió mediante filtración, y se secó al vacío para dar el compuesto **399** como un sólido blanquecino (2,1 g, 93 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  263.

- 5 **Compuesto 400:** Una mezcla de compuesto **399** (2,03 g, 7,73 mmol) y diisopropiletilamina (1,01 g, 1 equiv.) en 10 mL de POCl<sub>3</sub> se calentó a 90°C durante 16 h. La reacción se interrumpió con hielo y el producto se precipitó, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto **400** como un sólido de color marrón (2,1 g, 90 % de rendimiento). MS:  $m/z$  299, 301 (3:2)  $[M+H]^+$ .

- 10 **Compuesto 401a-b:** Una solución de compuesto **400** (2,05 g, 6,85 mmol), NaOMe (1,85 g, 1,5 equiv., al 30 % en MeOH) y 25 mL de MeOH se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×20 mL), se lavó con agua, y se purificó sobre una columna de gel de sílice, con EtOAc 10–15 %/hexano. El primer compuesto obtenido fue el compuesto **401a** (1,3 g, 65 % de rendimiento), MS:  $m/z$  295, 297 (3:1)  $[M+H]^+$ . El segundo compuesto obtenido fue el compuesto **401b** (110 mg, 5,5 % de rendimiento), MS:  $m/z$  291  $[M+H]^+$ .

- 15 **Compuesto 402:** A una solución del compuesto **401a** (130 mg, 0,44 mmol) en 5 mL de HCOOEt se añadió gota a gota NaOMe al 30 % en MeOH (0,5 g, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre agua y se acidificó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar el compuesto **402** (140 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  319.

- 20 **Compuesto 403:** A una solución del compuesto **402** (140 mg, 0,44 mmol) en 10 mL de EtOH se añadió la sal NH<sub>2</sub>OH.HCl (65 mg, 2 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **403** (138 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  316.

- 25 **Compuesto 404:** A una solución del compuesto **403** (138 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH se añadió gota a gota NaOMe al 30 % (0,63 g, 8 equiv.), y la solución se calentó a 50°C durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío para dar el compuesto **404** (136 mg, 100 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  316.

- 30 **Compuesto TX63718:** A una solución del compuesto **404** (136 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (70 mg, 0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g), y la solución se calentó a 50°C durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–30 %/hexano para dar el compuesto **TX63718** como un sólido blanquecino (55 mg, 40 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,67 (dd, 1H, *J* = 7,0, 17,5 Hz), 2,37-2,51 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  314.

- 35 **Compuestos TX63793 y TX63794:** Los enantiómeros del compuesto **TX63718** (32,7 mg) se separaron usando HPLC quiral (CHIRALPAK IA, 5 μ, 30×250 mm, EtOH/EtOAc/hexano 2:50:50) para dar dos picos bien resueltos. Uno apareció a 4,04 min, que dio el compuesto **TX63793** (17,6 mg, >99,9 % ee). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 6,4, 18,0 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz). El otro apareció a 4,66 min, que dio el compuesto **TX63794** (15,1 mg, 98,8 % ee). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 6,4, 18,0 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz).

- 40 **Compuesto 405a:** El compuesto **401b** (0,25 g, 0,84 mmol) se disolvió en DME (6 mL) y DMF (3 mL). A esta solución se añadió ácido piridin-3-ilborónico (125 mg, 1 mmol), Ph<sub>3</sub>P (85 mg, 0,32 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,54 g, 2,54 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (35 mg, 0,16 mmol) y se hizo burbujear nitrógeno durante otros 10 min. La suspensión se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó sobre una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–35 %/hexano para dar el compuesto **405a** como un sólido (0,28 g, 98 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  338.

- 45 **Compuesto 405b:** Se trató ácido piridin-4-ilborónico (125 mg, 1 mmol) según el procedimiento del compuesto **401b** para dar el compuesto **405bb** (270 mg, 95 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  338.

**Compuesto 405c:** Se trató ácido 2-metoxifenilborónico (155 mg, 1 mmol) según el procedimiento del compuesto **401b** para dar el compuesto **405c** (150 mg, 49 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  367.

**Compuesto 405d:** Se trató ácido fenilborónico (155 mg, 1 mmol) según el procedimiento del compuesto **401b** para dar el compuesto **405d** (185 mg, 65 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  337.

- 50 **Compuesto 405e:** Se trató ácido pirimidin-5-ilborónico (140 mg, 1,13 mmol) según el procedimiento del compuesto **401b** para dar el compuesto **405e** (185 mg, 58 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[M+H]^+$  339.

- 5 **Compuesto 406a:** A una solución del compuesto **405a** (280 mg, 0,82 mmol) en 10 mL de HCOOEt se añadió gota a gota NaOMe al 30 % en MeOH (6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre agua y se acidificó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **406a** (300 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366.
- Compuesto 406b:** El compuesto **405b** (270 mg, 0,82 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **406a** para dar el compuesto del título **406b** (290 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366.
- Compuesto 406c:** El compuesto **405c** (150 mg, 0,4 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **406a** para dar el compuesto del título **406c** (120 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.
- 10 **Compuesto 406d:** El compuesto **405d** (185 mg, 0,51 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **406a** para dar el compuesto del título **406d** (185 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365.
- Compuesto 406e:** El compuesto **405e** (175 mg, 0,51 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **406a** para dar el compuesto del título **406e** (185 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367.
- 15 **Compuesto 407a:** A una solución del compuesto **406a** (300 mg, 0,82 mmol) en 20 mL de EtOH se añadió la sal  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2 equiv.), y la mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **407a** (280 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.
- Compuesto 407b:** El compuesto **406b** (290 mg, 0,79 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407b** (290 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.
- 20 **Compuesto 407c:** El compuesto **406c** (120 mg, 0,3 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407c** (117 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.
- Compuesto 407d:** El compuesto **406d** (130 mg, 0,34 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407d** (120 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376.
- 25 **Compuesto 407e:** El compuesto **406e** (185 mg, 0,5 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407e** (180 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.
- Compuesto 408a:** A una solución del compuesto **407a** (280 mg, 0,78 mmol) en 4 mL de THF y 2 mL de MeOH se añadió gota a gota NaOMe al 30 % (8 equiv.), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (30 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **408a** (220 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.
- 30 **Compuesto 408b:** El compuesto **407b** (290 mg, 0,79 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408b** (280 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363.
- Compuesto 408c:** El compuesto **407c** (117 mg, 0,3 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408c** (117 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392.
- 35 **Compuesto 408d:** El compuesto **407d** (120 mg, 0,32 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408d** (110 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376.
- Compuesto 408e:** El compuesto **407e** (180 mg, 0,5 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408e** (180 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.
- 40 **Compuesto TX63724:** El compuesto **408a** (0,19 g, 0,52 mmol) se disolvió en 2 mL de DMF a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{Br}_2$  (95 mg, 1,1 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (2 mL), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–45 %/hexano para dar el compuesto **TX63724** como un sólido blanquecino (45 mg, 24 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,60 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H,  $J = 4,9, 7,8$  Hz), 4,06 (s, 3H), 2,82 (ddd, 1H,  $J = 1,1, 6,8, 18,7$  Hz), 2,47–2,64 (m, 2H), 2,03–2,13 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,25 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.
- 45 **Compuesto TX63728:** El compuesto **408b** (0,28 g, 0,77 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **TX63724** para dar el compuesto **TX63728** (25 mg, 9 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,46 (s ancho, 2H), 8,06 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H,  $J = 5,9, 18,9$  Hz), 2,22–2,35 (m, 2H), 1,75–1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,99 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.
- 50 **Compuesto TX63727:** A una solución del compuesto **408c** (0,117 g, 0,3 mmol) en 2 mL de DMF a  $0^\circ\text{C}$  se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una

columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–30 %/hexano para dar el compuesto **45** (80 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H,  $J = 1,8, 7,6$  Hz), 7,42 (m, 1H), 7,04–7,09 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,85 (ddd, 1H,  $J = 1,0, 6,7, 18,5$  Hz), 2,51–2,66 (m, 2H), 2,07–2,17 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.

- 5 **Compuesto TX63769:** El compuesto **408d** (110 mg, 0,29 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **TX63727** para dar el compuesto **TX63769** (75 mg, 69 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,86 (ddd, 1H,  $J = 1,0, 6,8, 18,4$  Hz), 2,59 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  374.

- 10 **Compuesto TX63757:** El compuesto **408e** (180 mg, 0,5 mmol) se trató según el procedimiento del compuesto **TX63724** para dar el compuesto **TX63757** (100 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,70 (s, 2H), 9,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,90 (ddd, 1H,  $J = 0,9, 6,6, 18,8$  Hz), 2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,33 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.

- 15 **Compuesto 409:** El compuesto **401b** (515 mg, 1,75 mmol) se disolvió en DMAc (10 mL). A esta solución se añadió  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (135 mg, 1,15 mmol), dppf (200 mg, 0,36 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (190 mg, 1,75 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (40 mg, 0,018 mmol) y se hizo burbujear nitrógeno durante otros 10 min. La suspensión se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla de reacción se sofocó con 50 mL de agua y se extrajo con éter ( $2 \times 50$  mL). Los extractos orgánicos se concentraron, y se purificaron en una columna de gel de sílice, se eluyeron con EtOAc 5–20 %/hexano para dar el compuesto **409** como un sólido blanquecino (0,2 g, 40 % de rendimiento). MS (APCI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  286.

- 20 **Compuesto 410:** A una solución del compuesto **409** (0,2 g, 0,7 mmol) en 10 mL de  $\text{HCOOEt}$  se añadió gota a gota  $\text{NaOMe}$  al 30 % en MeOH (6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre agua y se acidificó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **410** (220 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.

- 25 **Compuesto 411:** A una solución del compuesto **410** (0,22 g, 0,7 mmol) en 20 mL de EtOH se añadió la sal  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (2 equiv.), y la mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **411** (60 mg, 30 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.

- 30 **Compuesto 412:** Una solución del compuesto **411** (60 mg, 0,17 mmol) y 1 mL de trietilamina en 2 mL de acetonitrilo se calentó a  $85^\circ\text{C}$  durante 16 h. La mezcla de reacción se bombeó al vacío hasta sequedad para dar el compuesto **412** (60 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.

- 35 **Compuesto TX63730:** A una solución del compuesto **412** (60 mg, 0,17 mmol) en 1 mL de DMF a  $0^\circ\text{C}$  se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–30 %/hexano para dar el compuesto **TX63730** (25 mg, 41 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,45–2,63 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H,  $J = 2,7, 12,8$  Hz), 1,70 (m, 1H), 1,39 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,37 (s, 3H), 1,25 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.

- 40 **Compuesto 413:** A una solución del compuesto **372** ligeramente impuro (1,39 g, suponiendo 4,20 mmol) y  $N,N$ -diisopropiletilamina (0,80 mL, 4,60 mmol) en 20 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) oxiclورو de fósforo (4,0 mL, 42,9 mmol). Después de la adición, la muestra se calentó a  $90^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  durante 4 h, se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar 0,75 g (55 %) del compuesto **413** como un aceite amarillo claro. MS (APCI)  $m/z$  323/325  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100/91 %).

- 45 **Compuesto 414a:** Una solución de compuesto **413** (0,44 g, 1,36 mmol),  $N,N$ -diisopropiletilamina (1,00 mL, 5,74 mmol) y morfolina (0,24 mL, 2,75 mmol) en 10 mL de  $i\text{-PrOH}$  se purgó con  $\text{N}_2$ , se selló y se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,50 g (98 %) del compuesto **414a** como un sólido espumoso de color canela claro, que se usó sin purificación. MS (APCI):  $m/z$  374  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100 %).

- 50 **Compuesto 415a:** Una solución de compuesto **414a** (0,50 g, 1,34 mmol) y  $\text{HCl}$  3 N (5 mL, 15 mmol) en 5 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % hasta  $\text{pH} \sim 9\text{--}10$  y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,37 g (84 %) del compuesto **415a** como un sólido de color canela, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  330  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100 %).

**Compuesto 416a:** A una solución en agitación de compuesto **415a** ligeramente impuro (0,37 g, 1,12 mmol) y formiato de etilo (9,0 mL, 111,0 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,0 mL, 5,3 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,45 g (>100 %) del compuesto **416a** ligeramente impuro como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 417a:** Una solución de compuesto **416a** ligeramente impuro (0,45 g, suponiendo 1,12 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,12 g, 1,73 mmol) en 20 mL de EtOH se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, se enfrió, se concentró y se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,47 g (100 %) de un aceite amarillo oscuro, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417a** y de producto no deshidratado. Por TLC (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) 2 componentes; R<sub>f</sub> = 0,47 y 0,12. MS (ES) *m/z* 355 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>. Una solución de la mezcla anterior (cantidad total) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentaron a 90°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h (el análisis por TLC demostró la ausencia del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró para dar 0,77 g (>>100 %) del compuesto **417a** como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 418a:** A una solución en agitación de compuesto **417a** ligeramente impuro (la totalidad de la mezcla cruda de la etapa previa, suponiendo 1,12 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 10 mL de MeOH se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,1 mL, 5,9 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,37 g (94 %) del compuesto **418a** como un sólido amarillo, que se usó sin purificación.

**Compuesto TX63758:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> de compuesto **418a** ligeramente impuro (0,37 g, 1,05 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,15 g, 0,52 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (1,0 mL, 12 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 40 %/hexano) para dar 0,20 g (54 %) del compuesto **TX63758** como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 3,84 (ddd, 2H, *J* = 2,9, 6,4, 11,3 Hz), 3,75 (ddd, 2H, *J* = 2,8, 6,6, 11,2 Hz), 3,43 (ddd, 2H, *J* = 2,4, 6,4, 13,1 Hz), 3,22 (ddd, 2H, *J* = 2,4, 6,5, 13,1 Hz), 2,68 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI) *m/z* 353 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 414b:** Una mezcla de compuesto **413** (0,38 g, 1,17 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,72 mL, 4,13 mmol) e hidrocloreuro de dimetilamina (0,11 g, 1,35 mmol) en 10 mL de *n*-BuOH se purgó con N<sub>2</sub>, se selló y se calentó a 90°C durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar 0,25 g (64 %) del compuesto **414b** como un sólido céreo blanco. MS (APCI) *m/z* 332 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 415b:** Una solución de compuesto **414b** (0,25 g, 0,75 mmol) y HCl 3 N (6 mL, 18 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 10 % hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,22 g (>100 %) del compuesto **415b** ligeramente impuro como un aceite amarillo claro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 416b:** A una solución en agitación de compuesto **415b** ligeramente impuro (la cantidad total de la etapa previa, suponiendo 0,75 mmol) y formiato de etilo (6,1 mL, 75,5 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,42 mL, 7,57 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,25 g (>100 %) del compuesto **416b** ligeramente impuro como un aceite amarillo, que se usó sin purificación.

**Compuesto 417b:** Una solución del compuesto **416b** ligeramente impuro (la cantidad total de la etapa previa, suponiendo 0,75 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,080 g, 1,15 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,23 g (98 %) de un aceite amarillo, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417b** y de producto no deshidratado. La TLC (gel de sílice, EtOAc al 40 %/hexano) dio 2 componentes; R<sub>f</sub> = 0,38 y 0,06. MS (APCI) *m/z* 331 (M+19, 70 %) y 313 (M+1, 100 %). Una solución de la mezcla anterior (cantidad total) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentaron a 90°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h (el análisis por TLC demostró que no quedaba nada del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró y se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de

NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (83 %) del compuesto **417b** como un sólido espumoso amarillo claro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 418b:** A una solución en agitación del compuesto **417b** ligeramente impuro (0,20 g, 0,63 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 10 mL de MeOH, se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,2 mL, 6,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (99 %) del compuesto **418b** ligeramente impuro como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto TX63774:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **418b** ligeramente impuro (0,20 g, 0,62 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,088 g, 0,31 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,50 mL, 6,18 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), después se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar 0,046 g (24 %) del compuesto **TX63774** como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI) *m/z* 311 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 414c:** Una mezcla de compuesto **413** (0,44 g, 1,37 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 mL, 1,49 mmol) y *n*-butilamina (0,70 mL, 7,08 mmol) en 5 mL de *n*-BuOH se purgó con N<sub>2</sub>, se selló y se calentó a 90°C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,59 g (>100 %) del compuesto **414c** ligeramente impuro como un aceite amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 360 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 415c:** Una solución del compuesto **414c** ligeramente impuro (la cantidad total de la etapa previa, suponiendo 1,37 mmol) y HCl 3 N (5 mL, 15 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 10 % hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,42 g (98 %) del compuesto **415c** ligeramente impuro como un aceite amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 316 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 416c:** A una solución en agitación de compuesto **415c** ligeramente impuro (0,42 g, 1,34 mmol) y formiato de etilo (10,8 mL, 133,7 mmol) en 20 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,25 mL, 6,66 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,60 g (>100 %) del compuesto **416c** ligeramente impuro como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 344 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 417c:** Una solución de compuesto **416c** ligeramente impuro (la cantidad total de la etapa previa, suponiendo 1,34 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,24 g, 3,45 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,58 g (>100 %) de un aceite amarillo oscuro, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417c** y de producto no deshidratado. La TLC (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) dio 2 componentes; R<sub>f</sub> = 0,42 y 0,06. MS (APCI) *m/z* 359 (M+19, 70 %) y 341 (M+1, 100 %). Una solución de la mezcla anterior (cantidad total) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentó a 90°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h (el análisis por TLC demostró que no quedaba nada del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró y se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,46 g (~100 %) del compuesto **417c** como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. (APCI) *m/z* 341 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 418c:** A una solución en agitación del compuesto **417c** ligeramente impuro (0,46 g, suponiendo 1,34 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 10 mL de MeOH se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (1,25 mL, 6,66 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar 0,19 g (41 %) del compuesto **418c** como un aceite amarillo.

**Compuesto TX63827:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **418c** (0,19 g, 0,55 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,078 g, 0,27 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,44 mL, 5,44 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se

sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar 0,079 g (43 %) del compuesto **TX63827** como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (s, 1H), 4,39 (s, br, 1H), 3,49 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28-2,44 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,01 (dt, 1H,  $J = 2,4, 12,8$  Hz), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,31-1,45 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 0,94 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz); MS (APCI)  $m/z$  339 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto 414d:** Una mezcla de compuesto **413** (0,40 g, 1,24 mmol) y metilamina, solución 2,0 M en THF (3,1 mL, 12,4 mmol) en 10 mL de *i*-PrOH se purgó con  $\text{N}_2$ , se selló y se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 48 h. Se enfrió la muestra, se concentró, luego se sometió a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 100 %) para dar 0,34 g (87 %) del compuesto **414d** como un sólido blanco. MS (APCI)  $m/z$  318  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100 %).

**Compuesto 415d:** Una solución de compuesto **414d** (0,34 g, 1,08 mmol) y HCl 3 N (6 mL, 18 mmol) en 12 mL de MeOH:THF (2:1) se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % hasta pH  $\sim 9$ –10 y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,26 g (87 %) del compuesto **415d** ligeramente impuro como un sólido espumoso amarillo claro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 416d:** A una solución en agitación del compuesto **415d** ligeramente impuro (0,26 g, 0,94 mmol) y formiato de etilo (7,6 mL, 94,1 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (0,88 mL, 4,69 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (70 %) del compuesto **416d** ligeramente impuro como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  302  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100 %).

**Compuesto 417d:** Una solución de compuesto **416d** ligeramente impuro (0,20 g, 0,65 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,069 g, 0,99 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a  $50^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,24 g (>100 %) de un sólido espumoso amarillo, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417d** y de producto no deshidratado. La TLC (gel de sílice, MeOH al 5 %/ $\text{CHCl}_3$ ) dio 2 componentes;  $R_f = 0,44$  y 0,13. MS (APCI)  $m/z$  317 ( $\text{M}+19$ , 52 %) y 299 ( $\text{M}+1$ , 100 %). Una solución de la mezcla anterior (cantidad total) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentó a  $90^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  durante 4 h (el análisis por TLC demostró que no quedaba nada del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró y se sometió a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (>100 %) del compuesto **417d** ligeramente impuro como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  299  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100 %).

**Compuesto 418d:** A una solución en agitación de compuesto **417d** ligeramente impuro (0,20 g, suponiendo 0,65 mmol) a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  en 10 mL de MeOH se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe, solución al 30 % en peso en MeOH (0,61 mL, 3,25 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,17 g (89 %) del compuesto **418d** como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación.

**Compuesto TX63852:** A una solución en agitación a  $0^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  del compuesto **418d** (0,17 g, 0,58 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,083 g, 0,29 mmol). Después de agitar a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, se añadió piridina (0,47 mL, 5,81 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 75 %/hexano) para dar 0,044 g (25 %) del compuesto **TX63852** como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 4,48 (s, br, 1H), 3,05 (d, 3H,  $J = 4,4$  Hz), 2,29-2,57 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,03 (t, 1H,  $J = 13,2$  Hz), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS (APCI)  $m/z$  297  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100 %).

**Compuesto 419a-b:** Una solución del compuesto **400** (0,56 g, 1,87 mmol) y Na metal (200 mg, 8,7 mmol) en 15 mL de EtOH se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2  $\times$  25 mL), se lavó con agua, y se purificó en una columna de gel de sílice. Se aislaron dos compuestos eluyendo con EtOAc 10–15 %/hexano. El primer compuesto fue **419a** (160 mg, 28 % de rendimiento), MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  309, 311 (3:1). El segundo compuesto fue **419b** (210 mg, 35 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  319.

**Compuesto 420:** A una solución de compuesto **419b** (210 mg, 0,66 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se añadió una solución de Na metal (50 mg, 2,17 mmol) en EtOH (5 mL) gota a gota. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre agua y se acidificó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **420** (210 mg, 92 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.

5 **Compuesto 421:** A una solución del compuesto **420** (0,21 g, 0,6 mmol) en 13 mL de EtOH se añadió la sal  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2 equiv.), y la mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **421** (210 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.

10 **Compuesto 422:** A una solución del compuesto **421** (0,21 g, 0,6 mmol) en 3 mL de THF y 1,5 mL de MeOH se añadió gota a gota NaOMe al 30 % (8 equiv.), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **422** (200 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.

15 **Compuesto TX63736:** A una solución del compuesto **422** (200 mg, 0,58 mmol) en 2 mL de DMF a  $0^\circ\text{C}$  se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–30 %/hexano para dar el compuesto **TX63736** como un sólido blanquecino (23 mg, 12 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 4,44 (t, 2H,  $J = 7,1$ ), 4,42 (t, 2H,  $J = 7,0$ ), 2,74 (ddd, 1H,  $J = 0,9, 6,7, 17,9$  Hz), 2,51 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,45 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,40 (s, 3H), 1,39 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,30 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.

20

**Compuesto 423:** El compuesto **419a** (0,16 g, 0,51 mmol) se disolvió en DME (6 mL) y DMF (3 mL). A esta solución se añadieron ácido fenilborónico (80 mg, 0,65 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (85 mg, 0,32 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0,33 g, 1,56 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (35 mg, 0,16 mmol) y se hizo burbujear nitrógeno durante otros 10 min. La suspensión se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–25/hexano % para dar el compuesto **423** como un sólido (120 mg, 67 % de rendimiento). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351.

25

**Compuesto 424:** A una solución del compuesto **423** (120 mg, 0,34 mmol) en 2,5 mL de  $\text{HCOOEt}$  se añadió gota a gota NaOMe al 30 % en MeOH (6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre agua y se acidificó con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron al vacío para dar el compuesto **424** (130 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.

30

**Compuesto 425:** A una solución del compuesto **424** (130 mg, 0,34 mmol) en 6,5 mL de EtOH se añadió la sal  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2 equiv.), y la mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **425** (120 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376.

35

**Compuesto 426:** A una solución de compuesto **425** (120 mg, 0,32 mmol) en 1,5 mL de THF y 0,75 mL de MeOH se añadió gota a gota NaOMe 30 % (8 equiv.), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Después de concentración al vacío, el residuo se mezcló con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron al vacío para dar el compuesto **426** (110 mg). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376.

40

**Compuesto TX63731:** A una solución del compuesto **426** (110 mg, 0,29 mmol) en 2 mL de DMF a  $0^\circ\text{C}$  se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.), y la solución se agitó durante 2 horas. Se añadió piridina (1 g), y la solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc 5–30 %/hexano para dar el compuesto **TX63731** (75 mg, 69 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 4,60 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 2,87 (ddd, 1H,  $J = 1,1, 6,8, 18,6$ ), 2,61 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,46 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,32 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  374.

45

**Compuesto 427:** A una solución del compuesto **413** (0,38 g, 1,17 mmol) en 20 mL de EtOH se añadió (gota a gota, mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución al 21 % en peso en EtOH (4,4 mL, 11,8 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h (la TLC, gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano, demostró que todavía quedaba material de partida sin reaccionar), después se calentó a  $70^\circ\text{C}$  durante 8 h. La muestra se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar 0,52 g (>100 %) del compuesto **427** ligeramente impuro como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

50

55 **Compuesto 428:** Una solución de compuesto **427** ligeramente impuro (0,52 g, suponiendo 1,17 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10 % hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, se concentró y se sometió a

cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar 0,28 g (84 %) del compuesto **428** como un sólido de color canela.

**Compuesto 429:** A una solución en agitación de compuesto **428** (0,28 g, 0,98 mmol) y formiato de etilo (9,0 mL, 111,0 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución al 21 % en peso en EtOH (3,7 mL, 9,9 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,30 g (96 %) del compuesto **429** ligeramente impuro como un sólido oleoso amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 430:** Una solución de compuesto **429** (0,30 g, 0,94 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,10 g, 1,44 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,30 g (>100 %) del compuesto **430** ligeramente impuro como un sólido espumoso de color canela, que se usó sin purificación.

**Compuesto 431:** A una solución en agitación de compuesto **430** ligeramente impuro (la cantidad total de la etapa previa, suponiendo 0,94 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 10 mL de MeOH se añadió gota a gota (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución al 21 % en peso en EtOH (3,5 mL, 9,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 0,28 g (95 %) del compuesto **431** ligeramente impuro como un sólido de color amarillo anaranjado, que se usó sin purificación.

**Compuesto TX63773:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **431** ligeramente impuro (0,28 g, 0,89 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (0,13 g, 0,45 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,70 mL, 8,65 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar 0,14 g (48 %) del compuesto **TX63773** como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 4,40 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,75 (dd, 1H, J = 7,0, 18,5 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 6,7 Hz); MS (APCI) *m/z* 312 [M+H]<sup>+</sup> (100 %).

**Compuesto 432:** El compuesto **127** (0,964 g, 4,04 mmol) se recogió en DCM (100 mL) y se añadieron MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (2,707 g, 10,5 mmol) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1,39 mL, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min durante cuyo tiempo la mezcla de reacción se volvió gradualmente de color anaranjado. Después, se añadió cloruro de benzoilo (1,17 g, 8,3 mmol) en DCM (3 mL) gota a gota y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo y gradualmente fue perdiendo el color anaranjado. La reacción se interrumpió añadiendo solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) que se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 42 g) EtOAc al 10 %/hexano como eluyente para dar el producto **432** como un aceite casi límpido (0,372 g, 27 %). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 343,1.

**Compuesto 433:** El compuesto **432** (0,372 g, 1,09 mmol) se recogió en EtOH (40 mL) y se añadió monohidrato de hidrazina (0,244 g, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 1 h y se agitó después a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y los productos volátiles residuales se eliminaron al vacío para dar el producto **433** como un sólido oleoso (0,41 g) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 339,1.

**Compuesto 434:** El compuesto **433** (0,41 g, 1,2 mmol) se recogió en MeOH (35 mL) y HCl 1 N (3 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se sometió a reparto entre EtOAc (60 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar el compuesto **434** como un vidrio oleoso (0,3266 g). *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 295,1.

**Compuesto 435:** El compuesto **434** (0,3266 g, 1,11 mmol) se recogió en formiato de etilo (50 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (1,8 mL, 9,7 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y luego se vertió a un embudo de separación que contenía KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (125 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio oleoso que contenía una gran cantidad de material de partida, y que fue tratado de nuevo por formiato de etilo (30 mL) y NaOMe al 30 % en MeOH (1,2 mL, 6,48 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se procesó de la misma manera para dar el producto **435** como un vidrio amarillo (0,247g, 70 % en tres etapas). MS: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 323,1.

**Compuesto 436:** Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/agua 9:1 (12 mL, 1,2 mmol) se añadió al compuesto **435** (0,247 g, 0,77 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. A la

- mañana siguiente la mezcla se calentó a 50°C en evaporador rotativo y se concentró a sequedad. El residuo crudo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un vidrio. El vidrio se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando EtOAc al 50 %/hexano como eluyente para dar el producto **436** como un vidrio (0,0844 g, 34 %). MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 320,1.
- 5 **Compuesto 437:** Se recogió el isoxazol **436** (0,0844 g, 0,26 mmol) en MeOH/THF 1:1, (10 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,2 mL, 1,08 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a reparto entre KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (15 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto **437** como un vidrio (0,085 g). MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 320,1.
- 10 **Compuesto TX63836:** Se recogió la cianocetona **437** (0,085 g, 0,26 mmol) en DMF (2,5 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió dibromodimetilhidantoína (0,048 g, 0,17 mmol) y la reacción se agitó durante 1,75 h. Se añadió piridina anhidra (0,25 mL, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (230–400 malla, 6 g) usando hexano/EtOAc 3:1 como eluyente para dar el producto **TX63836** como un sólido blanquecino (0,0355 g, 43 % al cabo de dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1H), 7,42–7,50 (m, 5H), 7,33–7,41 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H,  $J = 6,4, 16,4$  Hz), 2,70–2,82 (m, 1H), 2,51–2,62 (m, 1H), 2,05–2,18 (m, 2H), 1,69–1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 318,0.
- 15 **Compuesto TX63850:** El compuesto **TX63836** (0,015 g, 0,047 mmol) se mezcló con Ac<sub>2</sub>O (2 mL) y NaOAc anhidro (0,013 g, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad y se filtró a través de gel de sílice (malla 230–400, 1 g) usando hexano/EtOAc 4:1 para dar el producto **TX63850** como un vidrio (0,0052 g, 31 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 7,28–7,41 (m, 3H), 7,15–7,27 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,38–2,62 (m, 4H), 1,90–2,10 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,23 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz); MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 360,1.
- 20 **Compuesto TX63871:** El compuesto **TX63836** (0,015 g, 0,047 mmol) se mezcló con cloroformiato de etilo (1 mL) y NaHCO<sub>3</sub> sólido (0,056 g, 6,67 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 4 g) usando hexano/EtOAc 3:1 para dar el producto **TX63871** como un sólido blanquecino (0,014 g, 76 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 7,65–7,70 (m, 2H), 7,36–7,45 (m, 3H), 4,57 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,69–2,81 (m, 2H), 2,59–2,68 (m, 1H), 2,18 (dd, 1H,  $J = 1,2, 12,4$  Hz), 2,02–2,10 (m, 1H), 1,62–1,74 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,51 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,34 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 390,1.
- 25 **Compuesto 438:** El compuesto **127** (0,971 g, 4,1 mmol) se recogió en DCM (50 mL) y se añadieron MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (2,90 g, 11,2 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (2,4 mL, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min, durante cuyo tiempo la reacción se volvió gradualmente de color anaranjado. Se añadió hidrocloreuro de cloruro de ácido piridin-2-carboxílico (1,71 g, 9,6 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió añadiendo exceso de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción oscura se concentró para eliminar el DCM y se añadieron EtOAc (250 mL) y exceso de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto **438** como un aceite oscuro (1,09 g) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 344,1.
- 30 **Compuesto 439:** El compuesto **438** crudo (1,09 g, 3,2 mmol) se recogió en EtOH (100 mL) y se añadió metilhidrazina (1,306 g, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se calentó a 70°C, después de lo cual se añadió más EtOH y el calentamiento se continuó a 70°C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el aceite oscuro se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 40 g) usando EtOAc al 50 % en hexano y luego EtOAc como eluyente para dar el producto **439** como un vidrio oleoso amarillo (0,1453 g, 10 % en dos etapas). MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 354,2.
- 35 **Compuesto 440:** El compuesto **439** (0,1453 g, 0,41 mmol) se recogió en MeOH (25 mL) y HCl 1 N (4 mL) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **440** como un vidrio oleoso (0,1197 g, 94 %).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 310,1.
- 40 **Compuesto 441:** El compuesto **440** (0,1197 g, 0,39 mmol) se recogió en formiato de etilo (20 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,6 mL, 3,24 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente y luego se vertió sobre un embudo de separación que contenía KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **441** como un vidrio anaranjado (0,1267 g, 96 %). MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 338,1.
- 45 **Compuesto 442:** Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/agua 9:1 (6 mL, 0,6 mmol) se añadió al compuesto **441** (0,1267 g, 0,37 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completa la mezcla se concentró a sequedad ( $T = 50^\circ\text{C}$ ) y el residuo se sometió a reparto entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto **442** como un vidrio amarillo (0,1053 g, 85 %). MS:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 335,1.
- 50
- 55

**Compuesto 443:** El compuesto **442** (0,1053 g, 0,31 mmol) se recogió en MeOH/THF 1:1 (10 mL) y se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,25 mL, 1,35 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y luego se sometió a reparto entre  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado (15 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto **443** como un vidrio (0,1022 g, 99 %). MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  335,1.

**Compuesto TX63851:** El compuesto **443** (0,1022 g, 0,31 mmol) se recogió en DMF (2,5 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió  $\text{Br}_2$  (0,055 g, 0,34 mmol) en DMF (0,3 mL) y la reacción se agitó durante 1,75 h. Se añadió piridina anhidra (0,25 mL, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se sometió a reparto entre EtOAc (80 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un vidrio oleoso de color marrón. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando EtOAc al 50 % en hexano como eluyente y se sometió nuevamente a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 6 g) usando EtOAc al 50 % en hexano como eluyente para dar el producto **TX63851** (0,0163 g, 16 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz), 8,44 (s, 1H), 7,72 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,32 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,17-7,24 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 1H), 1,94-2,11 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  333,1.

**Compuesto TX63849:** El compuesto **TX63690** (0,034 g, 0,10 mmol) se recogió en acetonitrilo (1 mL) y se añadió Accufluor (0,042 g, 0,126 mmol (basado en 3 mmol/g)). Se agitó la mezcla 2 h a 80°C y luego 3 días a temperatura ambiente. Se añadió más Accufluor (0,046 g, 0,138 mmol) y la mezcla se calentó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 6 g) usando EtOAc y luego EtOAc al 5 % en THF como eluyente. Las fracciones que contenían producto se sometieron de nuevo a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 2,8 g) usando MeOH al 1,2 %/DCM como eluyente para dar el producto **TX63849** (0,005 g, 14 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,72 (d, 1H,  $J = 14,0$  Hz), 2,40-2,51 (m, 1H), 1,45-1,96 (m, 4H), 1,22 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,12 (s, 3H); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352,1.

**Compuestos 444 y 445:** Una solución del compuesto **181** (1,663 g, 5,223 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,0 mL, 5,94 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) bajo  $\text{N}_2$  se enfrió a 0°C y se añadió trifluorometanosulfonato de metilo (1,0 mL, 8,8 mmol) gota a gota. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche luego se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 70 %/hexano) dio el compuesto **444** (0,786 g, 33 %) como un sólido blanquecino; MS (APCI)  $m/z$  333 ( $\text{M}+1$ , 100); y el compuesto **445** (0,247 g, 10 %) como un aceite amarillo claro; MS (APCI)  $m/z$  333 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto 446:** Una solución del compuesto **444** (0,786 g, 2,365 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) en 20 mL de MeOH:THF (1:1) se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h. La solución se concentró, luego se sometió a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **446** (0,633 g, 93 %) como un sólido espumoso blanco. MS (APCI)  $m/z$  289 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto 447:** A una solución del compuesto **446** (1,8 mL, 22,3 mmol) en benceno (10 mL) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (al 30 % en peso en MeOH, 2,0 mL, 10,7 mmol) bajo  $\text{N}_2$ . La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, y luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **447** (0,502 g, 72 %) como un sólido espumoso de color marrón claro. MS (APCI)  $m/z$  317 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto 448:** Una solución del compuesto **447** (0,502 g, suponiendo 1,585 mmol) en etanol (10 mL) se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina sólido (0,16 g, 2,30 mmol). La muestra se calentó a 50°C bajo  $\text{N}_2$  durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, luego se sometió a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **448** (0,658 g, >100 %) como un sólido espumoso de color marrón claro. MS (APCI)  $m/z$  314 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto 449:** Una solución del compuesto **448** ligeramente impuro (0,658 g, suponiendo 1,585 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con NaOMe (al 30 % en peso en MeOH, 1,48 mL, 7,89 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **449** (0,578 g, >100 %) como un sólido espumoso de color amarillo. MS (APCI)  $m/z$  314 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Compuesto TX63584:** Se añadió dibromodimetilhidantoína (0,272 g, 0,951 mmol) a una solución en agitación del compuesto **449** ligeramente impuro (0,578 g, suponiendo 1,585 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C bajo  $\text{N}_2$ . Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (1,3 mL, 16,1 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina) y luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) dio el compuesto **TX63584** (0,151 g, 31 %) como un sólido espumoso color amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,79 (dd, 1H, J = 6,1, 18,5 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,46 (dddd, 1H, J = 7,4, 9,4, 9,4, 11,4 Hz), 2,06 (dd, 1H, J = 2,0, 12,8 Hz), 1,96 (dd, 1H, J = 7,3, 13,3 Hz), 1,76 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); MS (APCI) *m/z* 312 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 450:** Una solución del compuesto **445** (0,247 g, 0,742 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) en 20 mL de MeOH:THF (1:1) se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La solución se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **450** (0,191 g, 89 %) como un aceite amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 289 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 451:** A una solución en agitación del compuesto **450** (0,191 g, 661 mmol) y formiato de etilo (0,53 mL, 6,56 mmol) en benceno (10 mL) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (al 30 % en peso en MeOH, 0,62 mL, 3,30 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **451** (0,211 g, >100 %) como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 317 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 452:** Una solución del compuesto **451** ligeramente impuro (0,211 g, suponiendo 0,661 mmol) en etanol (10 mL) se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina sólido (0,069 g, 0,99 mmol). La muestra se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se sometió a reparto entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **452** (0,176 g, 85 %) como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 314 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 453:** Una solución del compuesto **452** (0,176 g, 0,561 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con NaOMe (al 30 % en peso en MeOH, 0,53 mL, 2,82 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, y luego se sometió a reparto entre EtOAc y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **453** (0,170 g, 96 %) como un sólido gomoso amarillo. MS (APCI) *m/z* 314 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63595:** Se añadió dibromodimetilhidantoína (0,093 g, 0,325 mmol) a una solución en agitación del compuesto **453** (0,170 g, 0,541 mmol) en DMF (10 mL) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,44 mL, 5,44 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) dio el compuesto **TX63595** (0,066 g, 39 %) como un sólido espumoso blancuzco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H, J=17,5, 7,5 Hz), 2,56 (s, 3H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H, J=12,5, 2,5 Hz), 1,98 (app dd, 1H, J=12,5, 7,5 Hz), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197,6, 169,1, 167,9, 165,8, 165,0, 114,8, 114,6, 111,5, 53,9, 46,1, 44,8, 42,8, 27,1, 25,6, 25,4, 21,4, 17,9. MS (ES) *m/z* 312 (M+23, 100 %) y 312 (67 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 454:** A una suspensión en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **1** (4,67 g, 37,02 mmol) en 70 mL de acetonitrilo se añadió gota a gota 1-hexen-3-ona (5 g, 46 mmol, 90+ % estabilizada con ~ 0,6 % de 4-metoxifenol) seguido por la adición gota a gota de trietilamina (8,25 mL, 59,19 mmol). Todos los sólidos se habían disuelto hacia el final de la adición de trietilamina. La solución amarilla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 8,85 g (>100 %) del compuesto **454** crudo como un líquido amarillo. MS (APCI) *m/z* 225 (17 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 455:** A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> del producto **454** ligeramente crudo (la cantidad total de la etapa anterior, suponiendo 37,02 mmol) en 150 mL de acetonitrilo se añadió (R,S)-fenilalanina sólida (6,11 g, 36,99 mmol) y luego se añadió ácido (1R)-(+)-10-canforsulfónico sólido (4,30 g, 18,51 mmol). La muestra se calentó bajo N<sub>2</sub> a 70 °C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo, el material filtrado reunido se concentró, luego se sometió a reparto cuidadosamente entre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, 50 % de CHCl<sub>3</sub>-10 % de EtOAc-40 % de hexano). La separación fue deficiente, se reunieron todas las fracciones que contenían un componente visible en UV (TLC, SiO<sub>2</sub> [10 % de EtOAc-40 % de hexano-50 % de CHCl<sub>3</sub>], R<sub>f</sub> ~ 0,45) y se concentraron para dar 5,38 g (70 %) del compuesto **455** impuro como un líquido amarillo claro. (APCI) *m/z* 207 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 456:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **455** impuro (6,101 g, 29,575 mmol) en 100 mL de EtOH se añadió gota a gota una solución ligeramente turbia de borohidruro de sodio (0,31 g, 8,19 mmol) en 50 mL de EtOH. Después de ~ 15 min (no quedaba material de partida según la TLC), la muestra fría se sofocó mediante la adición gota a gota de ácido acético (3,4 mL, 59,4 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El sólido gomoso resultante de color amarillo claro se disolvió en 200 mL de EtOAc que contenía

5 mL de agua, se secó con un exceso de NaHCO<sub>3</sub> sólido y se filtró para dar 5,92 g (96 %) del compuesto **456** impuro como un aceite amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 209 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 457:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **456** ligeramente impuro (5,92 g, 28,42 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3,6 mL, 39,6 mmol) en 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió en una porción ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato sólido (0,50 g, 2,63 mmol). La muestra se oscureció inmediatamente (de amarillo claro a marrón) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La muestra oscura se concentró, luego se sometió a reparto entre hexano y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 20 % en hexano) para dar 3,868 g (46 %) del compuesto **457** como un aceite amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 293 (88 %) [M+H]<sup>+</sup> y 191 (100 %).

10 **Compuesto 458:** Se condensó amoníaco líquido (~5 mL) en un matraz de dos bocas a -78°C. Se añadió alambre de litio (0,185 g, 26,66 mmol, 2 equiv.) en pequeñas porciones. Después de 45 min, el alambre de litio se disolvió, luego se añadió una solución del compuesto **457** (3,868 g, 13,227 mmol) en 15 mL de THF gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -78°C, luego se añadió cloruro de amonio sólido (5 g, 93 mmol) y se dejó evaporar el amoníaco. El residuo se disolvió en 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica reunida se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 10 % en hexano) para dar 2,649 g (68 %) del compuesto **458** como un aceite incoloro. MS (APCI) *m/z* 175 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 459:** Una solución del compuesto **458** (2,649 g, 8,997 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,23 g, 0,92 mmol) en 50 mL de EtOH se calentó a 70°C bajo N<sub>2</sub> durante 6 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 2,112 g (>100 %) del producto **459** ligeramente crudo como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 211 (24 %) [M+H]<sup>+</sup> y 175 (100 %).

20 **Compuesto 460:** Una solución bajo N<sub>2</sub> del producto **459** ligeramente crudo (2,112 g, suponiendo 8,997 mmol), etilenglicol (5,0 mL, 89,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,171 g, 0,899 mmol) en 100 mL de benceno se sometió a reflujo bajo condiciones de Dean-Stark durante 16 h. La muestra se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 2,388 g (>100 %) del compuesto **460** crudo como un aceite amarillo oscuro. MS (APCI) *m/z* 255 (35 %) [M+H]<sup>+</sup> y 175 (100 %).

25 **Compuesto 461:** A una solución en agitación a temperatura ambiente del producto **460** ligeramente crudo (2,388 g, suponiendo 8,997 mmol) en 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió MgSO<sub>4</sub> sólido (1,08 g, 8,97 mmol) seguido por dicromato de piridinio sólido (6,77 g, 17,99 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró, se suspendió en 100 mL de éter dietílico, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El material filtrado se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, 30 % EtOAc en hexano) para dar 1,513 g (67 %) del compuesto **461** como un sólido blanco. MS (APCI) *m/z* 253 (79 %) [M+H]<sup>+</sup> y 173(100 %).

30 **Compuesto 462:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **461** (1,513 g, 5,995 mmol) y formiato de etilo (5 mL, 62 mmol) en 10 mL de benceno se añadió metóxido de sodio, solución al 30 % en peso en metanol (6 mL, 32 mmol). La muestra se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se disolvió en EtOAc, se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar 1,624 g (97 %) del compuesto **462** como un sólido gomoso amarillo. MS (APCI) *m/z* 295 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto 463:** Una solución del compuesto **462** (1,206 g, 4,303 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con metilhidrazina (0,46 mL, 8,65 mmol). La muestra se selló, se calentó a 50°C durante 16 h, se enfrió, se concentró, y luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para obtener el compuesto **463** (0,989 g, 78 %) como un sólido gomoso blanco. MS (APCI) *m/z* 291 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Compuesto 464:** Una solución de compuesto **463** (0,320 g, 1,102 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) MeOH/THF (1:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La solución se concentró y luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **464** (0,287 g, >100 %) como un aceite amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 247 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Compuesto 465:** A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> del compuesto **464** ligeramente impuro (0,287 g, suponiendo 1,102 mmol) y formiato de etilo (0,89 mL, 11,02 mmol) en benceno (10 mL) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (al 30 % en peso en MeOH, 1,0 mL, 5,5 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **465** (0,296 g, 98 %) como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 276 (100 %) y 275 (90 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 466:** Una solución del compuesto **465** (0,296 g, suponiendo 1,077 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con hidrocloreto de hidroxilamina sólido (0,12 g, 1,73 mmol). La muestra se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **466** (0,273 g, 93 %) como un aceite de color marrón amarillento oscuro. MS (APCI) *m/z* 273 (100 %) y 272 (86 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 467:** Una solución del compuesto **466** (0,273 g, 1,006 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con NaOMe (al 30 % en peso en MeOH, 0,94 mL, 5,01 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **467** (0,226 g, 83 %) como un sólido espumoso de color amarillo oscuro. MS (APCI) *m/z* 273 (M+2, 100 %) y 272 (85 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63589:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **467** (0,226 g, 0,834 mmol) en DMF (10 mL) se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína sólida (0,143 g, 0,500 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,68 mL, 8,41 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró, luego se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexano) para dar el compuesto **TX63589** (0,068 g, 30 %) como un sólido espumoso blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,74 (dd, 1H, *J* = 15,0, 5,0 Hz), 2,50–2,55 (m, 2H), 2,19–2,31 (m, 2H), 1,95 (app dd, 1H, *J* = 15,0, 5,0 Hz), 1,62–1,71 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 0,81 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); MS (APCI) *m/z* 270 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 468:** Una mezcla del compuesto **462** (0,412 g, 1,471 mmol), hidrocloreto de benzamidina (2,3 g, 16,68 mmol) y piperidina (0,87 mL, 8,80 mmol) en 2-propanol (10 mL) se calentó en un vial sellado a 85°C durante 96 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **468** (0,910 g, >100 %) como un sólido de color marrón amarillento, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 365 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 469:** Una solución del compuesto **468** ligeramente impuro (0,910 g, suponiendo 1,471 mmol) y HCl 3 N (10 mL, 30 mmol) en MeOH/THF (1:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La solución se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 10 %. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **469** (0,778 g, >100 %) como un sólido gomoso amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 321 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 470:** A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> del compuesto **469** ligeramente crudo (0,778 g, suponiendo 1,471 mmol) y formiato de etilo (1,20 mL, 14,80 mmol) en benceno (10 mL) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (al 30 % en peso en MeOH, 1,40 mL, 7,46 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **470** (0,684 g, >100 %) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 349 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 471:** Una solución del compuesto **470** ligeramente impuro (0,684 g, suponiendo 1,471 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con hidrocloreto de hidroxilamina sólido (0,15 g, 2,16 mmol). Se calentó la muestra a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **471** (0,639 g, >100 %) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 472:** Una solución del compuesto **471** ligeramente impuro (0,639 g, suponiendo 1,471 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con NaOMe (al 30 % en peso en solución en MeOH, 1,38 mL, 7,36 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar el compuesto **472** (0,267 g, 52 %) como un sólido espumoso blanquecino. MS (APCI) *m/z* 368 (100 %) [M+Na]<sup>+</sup> y 346 (45 %) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto TX63598:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **472** (0,267 g, 0,773 mmol) en DMF (10 mL) se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína sólida (0,12 g, 0,42 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,63 mL, 7,79 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar el compuesto **TX63598** (0,209 g, 79 %) como un sólido espumoso blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44–8,46 (m, 2H), 7,48–7,53 (m, 3H), 3,01 (dd, 1H, *J* = 20,0, 5,0 Hz), 2,87–2,94 (m, 1H), 2,59 (app dt, 1H, *J* = 12,5, 5,0 Hz), 2,41 (td, 1H, *J* = 12,5, 3,3 Hz), 2,23–2,31 (m, 1H), 2,11–2,16 (m, 1H), 1,69–1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,84 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); MS (ES) *m/z* 366 (100 %) [M+H]<sup>+</sup> y 344

(37 %) [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 473:** A una solución en agitación del compuesto **463** (0,661 g, 2,275 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 L) se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína sólida (0,36 g, 1,26 mmol). La solución se volvió inmediatamente de color amarillo anaranjado y se disolvieron todos los sólidos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min (el análisis por TLC demostró que no quedaba material de partida), se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto **473** (0,490 g, 58 %) como un aceite incoloro. MS (APCI) *m/z* 369/371 (100/64 %) [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Compuesto 474:** A una mezcla desgasificada en agitación del compuesto **473** (0,490 g, 1,327 mmol), fosfato de potasio (0,85 g, 4,00 mmol) y ácido fenilborónico (0,24 g, 1,97 mmol) en DME (10 mL) se añadió en una porción tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) sólido (0,153 g, 0,132 mmol). La muestra se desgasificó, se calentó a 80°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se enfrió y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto **474** (0,201 g, 41 %) como un sólido blanquecino. MS (APCI) *m/z* 367 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 475:** Una solución del compuesto **474** (0,201 g, 0,548 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se concentró, luego se sometió cuidadosamente a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **475** (0,163 g, 92 %) como un sólido espumoso blanquecino. MS (APCI) *m/z* 323 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Compuesto 476:** A una solución en agitación del compuesto **475** (0,163 g, 0,505 mmol) y formiato de etilo (4,1 mL, 50,8 mmol) en benceno (10 mL) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (solución al 30 % en peso en MeOH, 0,47 mL, 2,50 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **476** (0,187 g, >100 %) como un sólido gomoso amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 351 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Compuesto 477:** Una solución del compuesto **476** ligeramente impuro (0,187 g, suponiendo 0,505 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,53 g, 0,76 mmol) en EtOH (20 mL) se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró y se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **477** (0,181 g, >100 %) como un aceite de color marrón amarillento oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 348 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Compuesto 478:** A una solución en agitación del compuesto **477** ligeramente impuro (0,181 g, suponiendo 0,505 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en MeOH (20 mL) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (solución al 30 % en peso en MeOH, 0,47 mL, 2,50 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **478** (0,204 g, >100 %) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 348 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

35 **Compuesto TX63599:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **478** ligeramente impuro (0,204 g, suponiendo 0,505 mmol) en DMF (10 mL) se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,072 g, 0,252 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,63 mL, 7,79 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el compuesto **TX63599** (0,052 g, 30 % en 4 etapas) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 7,45–7,48 (m, 2H), 7,39–7,42 (m, 1H), 7,31–7,33 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,53–2,65 (m, 3H), 2,35 (t, 1H, *J* = 12,5 Hz), 2,22–2,25 (m, 1H), 1,95–1,99 (m, 1H), 1,66–1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,82 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); MS (APCI) *m/z* 346 (100 %) [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Compuesto 479:** Se suspendió hidrocloreto de hidrazina (86 mg, 1,26 mmol) en dioxano (2 mL) y se añadió trietilamina (0,18 mL, 1,26 mmol) seguida por ácido acético (0,19 g, 3,15 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante varios minutos. Se añadió una solución del compuesto **276** (0,24 g, 0,63 mmol) en dioxano (4 mL), y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y se secaron al vacío para dar 0,215 g (96 %) del compuesto **479** como un sólido blanco. APCI MS: *m/z* 358,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Compuesto 480:** Se suspendió hidruro de sodio (72 mg, 1,80 mmol) en DMF (2 mL). Se añadió el compuesto **479** (215 mg, 0,60 mmol), y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió yoduro de isopropilo (0,30 mL, 3,01 mmol) y se

agitó la mezcla durante la noche. La reacción se interrumpió por la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar un aceite de color amarillo claro. Por cromatografía rápida (EtOAc) se obtuvieron 190 mg (79 %) del compuesto **480** como una espuma blanca. APCI MS:  $m/z$  400,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Compuesto 481:** El compuesto **480** (185 mg, 0,46 mmol) se recogió en THF (4 mL) y se añadió HCl 1 M (1 mL). La solución se agitó 2 días, luego se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para dar 160 mg (97 %) del compuesto **481** como una espuma blanca. APCI MS:  $m/z$  356,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **Compuesto 482:** El compuesto **481** (160 mg, 0,45 mmol) se recogió en THF (4 mL) y formiato de etilo (1 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOMe (0,8 g, al 30 % en peso en MeOH) gota a gota, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se sofocó mediante la adición de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron para dar 170 mg (98 %) del compuesto **482** como un sólido blanco. APCI MS:  $m/z$  384,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Compuesto 483:** El compuesto **482** (170 mg, 0,44 mmol) se recogió en THF (4 mL), EtOH (2 mL), y agua (0,5 mL). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (46 mg, 0,66 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de concentración, el residuo se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron, y se secaron al vacío para dar 170 mg (100 %) del compuesto **483** como un sólido blanquecino. APCI MS:  $m/z$  381,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 **Compuesto 484:** El compuesto **483** (170 mg, 0,44 mmol) se recogió en THF (4 mL) y MeOH (2 mL) y se añadió NaOMe (0,8 g, al 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50°C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. Se añadió  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. Por cromatografía rápida (EtOAc al 70 %/DCM) se obtuvieron 121 mg (72 %) del compuesto **484** como una espuma blanca. APCI MS:  $m/z$  381,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 **Compuesto TX63905:** El compuesto **484** (120 mg, 0,32 mmol) se recogió en DMF (3 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió *N,N*-dibromodimetilhidantoína (54 mg, 0,19 mmol) y la solución se agitó 90 min. a 0°C. Se añadió piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar, la solución se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color marrón claro. Por cromatografía rápida (EtOAc/DCM 3:1) se obtuvieron 82 mg (69 %) del compuesto **TX63905** como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,52–4,63 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H,  $J = 5,2, 17,2$  Hz), 2,66–2,77 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H,  $J = 2,0, 11,6$  Hz), 1,80–1,99 (m, 2H), 1,58 (d, 6H,  $J = 6,8$  Hz), 1,49 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); APCI MS  $m/z$  379,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Compuesto TX63834:** Una solución del compuesto **TX63465** (33 mg, 0,1 mmol) en MeCN (5 mL) se trató con  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % (0,27 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×15 mL). La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5–25 %/hexano) para dar el compuesto **TX63834** como un sólido blanco (30 mg, 85 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37–7,49 (m, 3H), 7,28–7,34 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (dd, 1H,  $J = 5,6, 15,6$  Hz), 2,36–2,54 (m, 2H), 1,72–1,80 (m, 1H), 1,58–1,70 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (s, 3H); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362.

35 **Compuesto TX63848:** Una solución del compuesto **TX64541** (80 mg, 0,24 mmol) en MeCN (7 mL) se trató con  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % (0,63 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×15 mL). La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 5–35 %/hexano) para dar el compuesto **TX63848** como un sólido amarillo claro (8 mg, 10 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26–7,54 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,45–2,64 (m, 3H), 2,10–2,24 (m, 3H), 1,25–1,35 (m, 3H), 1,30 (s, 3H); MS:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.

40 **Compuestos 485 y 486:** A una solución en agitación a 0°C del compuesto **152** (0,37 g, 1,59 mmol) en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,23 g, 0,80 mmol). La muestra se agitó durante 30 min. y estando aún fría, se sofocó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (~100 mL). La muestra se calentó a temperatura ambiente, se concentró, luego se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. La muestra se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 80 %/hexano) para dar el compuesto **485** (0,27 g, 55 %) como un sólido blanco (MS [APCI]  $m/z$  311/313 (M+1, 91/100 %) y el compuesto **486** (0,080 g, 14 %) como un sólido blanco. MS (APCI)  $m/z$  359 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45 **Compuesto 487:** A una solución en agitación del compuesto **486** (0,080 g, 0,22 mmol) y formiato de etilo (1,8 mL, 22,3 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (solución al 30 % en peso en metanol, 0,42 mL, 2,24 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 h, se concentró, después se sometió a reparto entre  $\text{CHCl}_3$  y solución saturada de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **487** (0,067 g, 78 %) como un

sólido de color canela, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  387 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 488:** Una solución del compuesto **487** ligeramente impuro (0,067 g, 0,17 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,018 g, 0,26 mmol) en 10 mL de etanol se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **488** (0,067 g, ~100 %) como un sólido de color canela, que se usó sin purificación.

**Compuesto 489:** A una solución en agitación del compuesto **488** ligeramente impuro (0,067 g, suponiendo 0,17 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 10 mL de metanol:THF (1:1) se añadió gota a gota (mediante una jeringa) NaOMe (solución al 30 % en peso en metanol, 0,32 mL, 1,71 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **489** (0,054 g, 81 %) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación.

**Compuesto TX63776:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **489** ligeramente impuro (0,054 g, 0,14 mmol) en 5 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,020 g, 0,070 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,12 mL, 1,48 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre CHCl<sub>3</sub> y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc 100 %) para dar el compuesto **TX63776** (0,014 g, 27 %) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), [5,70 (s), 5,65 (s), 1H], [3,63 (s), 3,63 (s), 3H], 2,41 (m, 3H), 2,05 (app. dt, 2,2, 12,8, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), [1,53 (s), 1,52 (s), 3H], [1,50 (s), 1,49 (s), 3H], 1,37 (s, 3H), 1,21 (d, 3H, J = 6,8 Hz); MS (APCI)  $m/z$  382 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 490:** Una solución del compuesto **386** (0,42 g, 1,16 mmol) en 10 mL de etanol se trató con etóxido de sodio, solución en etanol al 21 % en peso (2,2 mL, 5,9 mmol). La muestra se purgó con N<sub>2</sub>, se selló y se calentó a 80°C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **490** (0,40 g, ~92 %) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

**Compuesto 491:** Una solución del compuesto **490** (0,40 g, 1,07 mmol) y HCl 3 N (10 mL, 30 mmol) en 10 mL de etanol se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 10 % hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **491** (0,35 g, 99 %) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  331 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 492:** A una solución en agitación del compuesto **491** (0,35 g, 1,06 mmol) y formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución al 21 % en peso en etanol (2,0 mL, 5,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **492** (0,38 g, ~100 %) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  359 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 493:** Una solución del compuesto **492** (0,38 g, 1,06 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,11 g, 1,58 mmol) en 10 mL de etanol se calentó a 50°C bajo N<sub>2</sub> durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto **493** (0,33 g, 88 %) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  378 (100 %) y 356 (88 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 494:** A una solución en agitación del compuesto **493** ligeramente impuro (0,33 g, 0,93 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> en 20 mL de etanol se añadió gota a gota (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución al 21 % en peso en etanol (1,75 mL, 4,69 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró para dar el compuesto **494** (0,32 g, 96 %) como un sólido espumoso de color amarillo oscuro. MS (APCI)  $m/z$  356 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto TX63900:** A una solución en agitación a 0°C bajo N<sub>2</sub> del compuesto **494** (0,32 g, 0,89 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,125 g, 0,44 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,72 mL, 8,90 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. Se enfrió la muestra, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró, se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 20 %/hexano) luego se cristalizó en hexano frío para dar el compuesto **TX63900** (0,097 g, 31 %) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 4,42 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 6,4, 18,4 Hz), 2,45–2,55 (m, 2H), 1,98–2,10 (m, 2H), 1,60–1,73 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33 (s, 9H), 1,26 (d, 3H, J = 6,8 Hz); MS

(APCI)  $m/z$  354 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 495:** A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo  $N_2$  del compuesto **127** (1,00 g, 4,20 mmol) y carbonato de dimetilo (7,1 mL, 84,2 mmol) en 10 mL de THF se añadió en porciones hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (0,67 g, 16,75 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego a 80°C durante la noche. La muestra se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, después se sometió a reparto entre  $Et_2O$  y  $KH_2PO_4$  acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar el intermedio ceto-éster (1,69 g, >100) como un aceite amarillo oscuro. En un vial sellable, una solución del intermedio (suponiendo 4,20 mmol) en 10 mL de 2-propanol se trató con acetato de formamidina sólido (4,40 g, 42,26 mmol) seguido por piperidina (2,1 mL, 21,2 mmol). La muestra se purgó con  $N_2$ , se selló y se calentó (por medio de un calentador de bloque) a 80°C durante 72 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $KH_2PO_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, se concentró, luego se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc 30–50 %/ hexano) para dar el compuesto **495** (0,189 g, 16 %) como un sólido amarillo claro. MS (APCI)  $m/z$  291 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 496:** A una solución del compuesto **495** (0,189 g, 0,652 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,125 mL, 0,718 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) oxiclورو de fósforo (0,61 mL, 6,54 mmol). Después de la adición, la muestra se calentó a 90°C bajo  $N_2$  durante 2 h, se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de  $NaHCO_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **496** (0,172 g, 86 %) como un sólido de color canela. MS (APCI)  $m/z$  309/311 (100/42 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 497:** Una solución del compuesto **496** (0,172 g, 0,558 mmol) en 10 mL de metanol se trató con metóxido de sodio, solución al 30 % en peso en metanol (0,52 mL, 2,77 mmol). La muestra se purgó con  $N_2$ , se selló y se calentó a 60°C durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $KH_2PO_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **497** (0,151 g, 88 %) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  305 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 498:** Una solución del compuesto **497** (0,151 g, 0,496 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) en 20 mL de metanol se agitó a temperatura ambiente bajo  $N_2$  durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, se basificó con solución acuosa de  $NH_4OH$  al 10 % hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **498** (0,128 g, 99 %) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  261 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 499:** A una solución en agitación del compuesto **498** ligeramente impuro (0,128 g, 0,492 mmol) y formiato de etilo (4,0 mL, 50 mmol) en 10 mL de benceno se añadió gota a gota (mediante una jeringa) metóxido de sodio, solución al 30 % en peso en metanol (0,46 mL, 52,45 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo  $N_2$  durante 48 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $KH_2PO_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **499** (0,115 g, 82 %) como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  289 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 500:** Una solución del compuesto **499** ligeramente impuro (0,115 g, suponiendo 0,401 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,042 g, 0,604 mmol) en 10 mL de etanol se calentó a 50°C bajo  $N_2$  durante 16 h, se enfrió, se concentró y se sometió a reparto entre  $CHCl_3$  y solución saturada de  $NaHCO_3$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **500** (0,109 g, 95 %) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  286 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto 501:** A una solución en agitación del compuesto **500** ligeramente impuro (0,109 g, 0,381 mmol) a temperatura ambiente bajo  $N_2$  en 10 mL de metanol se añadió gota a gota (mediante una jeringa) metóxido de sodio, solución al 30 % en peso en metanol (0,36 mL, 1,92 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $KH_2PO_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró para dar el compuesto **501** (0,096 g, 88 %) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI)  $m/z$  286 (100 %)  $[M+H]^+$ .

**Compuesto TX63874:** A una solución en agitación a 0°C bajo  $N_2$  del compuesto **501** ligeramente impuro (0,096 g, 0,338 mmol) en 10 mL de DMF se añadió en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (0,048 g, 0,168 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (0,27 mL, 3,34 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50°C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se sometió a reparto entre EtOAc y solución saturada de  $KH_2PO_4$ . El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexano) para dar el compuesto **TX63874** (0,028 g, 30 %) como un sólido de color canela.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,81 (dd, 1H,  $J = 6,4, 18,4$  Hz), 2,49–2,64 (m, 2H), 2,00–2,15 (m, 2H), 1,64–1,77 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (d, 3H,  $J = 8,8$  Hz); MS (APCI)  $m/z$  284 (100 %)  $[M+H]^+$ .

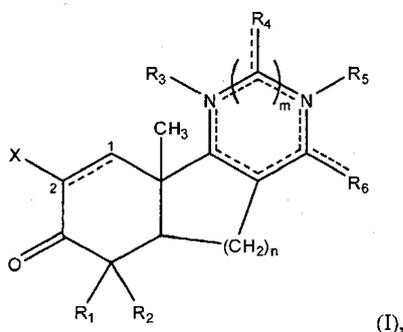
**Referencias**

- Abraham and Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.
- Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.
- Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.
- 5 Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.
- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.
- Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 de marzo de 2007.
- Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- 10 Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- 15 Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- 20 Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- 25 Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.
- Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- 30 Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- Liby *et al.*, 2007b
- Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- 35 Mclver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.

- Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- 5 Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.
- Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- 10 Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- 15 Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.
- 20 **Listado de secuencias**
- <110> ANDERSON, ERIC BOSTON, GARY L. CAPRATHE, BRADLEY JIANG, XIN LEE, CHITASE ROARK, WILLIAM H. VISNICK, MELEAN
- 25 <120> Pirazolil- y pirimidinil-enonas tricíclicas como moduladores antioxidantes de la inflamación
- <130> REAT.P0066WO
- <140> desconocido
- <141> 19-12-2011
- 30 <150> 61/424,601
- <151> 17-12-2010
- <160> 1
- 35 <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 26
- 40 <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- <400> 1
- cagtcacagt gactcagcag aatctg
- 45

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

5 los átomos marcados 1 y 2 están conectados por un doble enlace o un doble enlace epoxidado;

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

X es  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , en donde  $\text{R}_a$  es  $-\text{OH}$ , alcoxi $_{(\text{C}\leq 6)}$ , alquilamino $_{(\text{C}\leq 6)}$ , dialquilamino $_{(\text{C}\leq 6)}$ , o  $-\text{NHS}(\text{O})_2$ -alquilo $_{(\text{C}1-4)}$ ;

10  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquenoilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquinilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heterocicloalquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , acilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alcoxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , ariloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralcoxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroariloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aciloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , dialquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , amido $_{(\text{C}\leq 12)}$ , o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ; o

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se toman juntos y son alcanodiilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alqueno-diilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alcoxidiilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquilaminodiilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ;

20  $\text{R}_3$  está ausente, es hidrógeno; o alquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquenoilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquinilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heterocicloalquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , acilo $_{(\text{C}\leq 12)}$  o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ; o  $\text{R}_3$  se toma junto con  $\text{R}_4$  como se describe más adelante; con la condición de que  $\text{R}_3$  está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace;

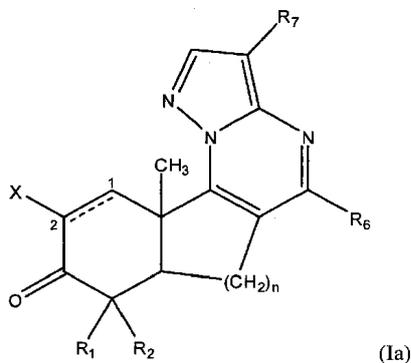
30  $\text{R}_4$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, ciano, u oxo; o alquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquenoilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquinilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heterocicloalquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , acilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alcoxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , ariloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralcoxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroariloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aciloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , dialquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , amido $_{(\text{C}\leq 12)}$ , o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ; o  $\text{R}_4$  se toma junto con  $\text{R}_3$  o  $\text{R}_5$  como se describen más adelante;

35  $\text{R}_5$  está ausente, es hidrógeno; o alquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquenoilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquinilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heterocicloalquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , acilo $_{(\text{C}\leq 12)}$  o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ; o  $\text{R}_5$  se toma junto con  $\text{R}_4$  como se describe más adelante; con la condición de que  $\text{R}_5$  está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace; y

40  $\text{R}_6$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, ciano, u oxo; o alquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquenoilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquinilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heterocicloalquilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , acilo $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alcoxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , ariloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralcoxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroariloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aciloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$ , alquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , dialquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , arilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , aralquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , heteroarilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$ , amido $_{(\text{C}\leq 12)}$ , o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,

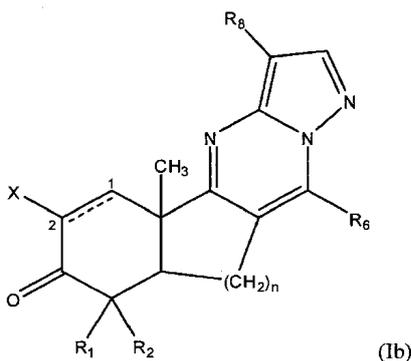
-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

con la condición de que cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por la fórmula Ia:



5 en donde R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidroxí, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

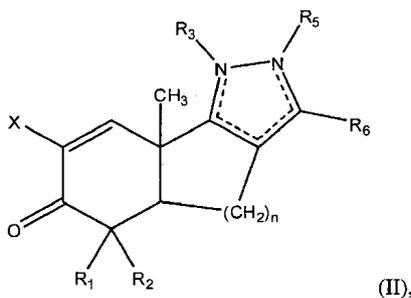
10 con la condición de que cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por la fórmula Ib:



15 en donde R<sub>8</sub> es hidrógeno, hidroxí, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



20

en donde:

n es 1 o 2;

X es -CN, -CF<sub>3</sub>, o -C(O)R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> es -OH, alcoxi<sub>(C≤6)</sub>, alquilamino<sub>(C≤6)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤6)</sub>, o -NHS(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>;

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi-diilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilaminodiilo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

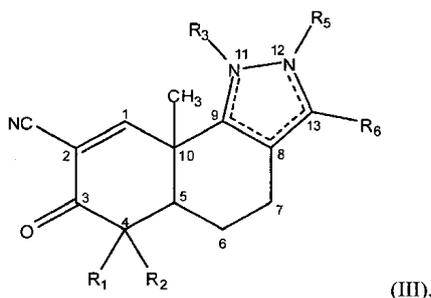
15 R<sub>3</sub> está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; con la condición de que R<sub>3</sub> está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace;

20 R<sub>5</sub> está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; con la condición de que R<sub>5</sub> está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace; y

25 R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

30 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, definido además por la fórmula:



en donde:

35 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

40 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi-diilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilaminodiilo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

45 R<sub>3</sub> está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>,

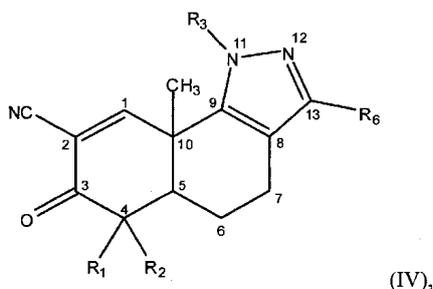
heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; con la condición de que R<sub>3</sub> está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace;

R<sub>5</sub> está ausente, es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; con la condición de que R<sub>5</sub> está ausente cuando y solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de un doble enlace; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, definido además por la fórmula:



en donde:

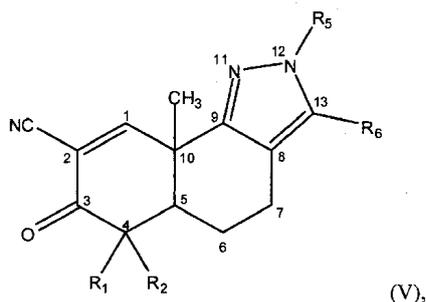
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, definido además por la fórmula:



en donde:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

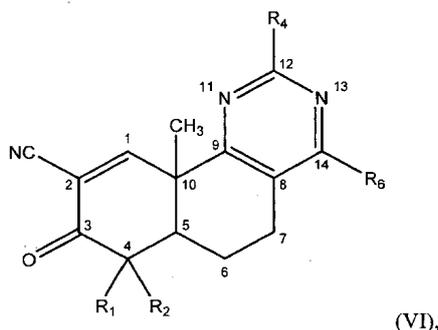
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos y son alcanodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquendiilo<sub>(C≤12)</sub>, alcodiilo<sub>(C≤12)</sub>, alquilaminodiilo<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



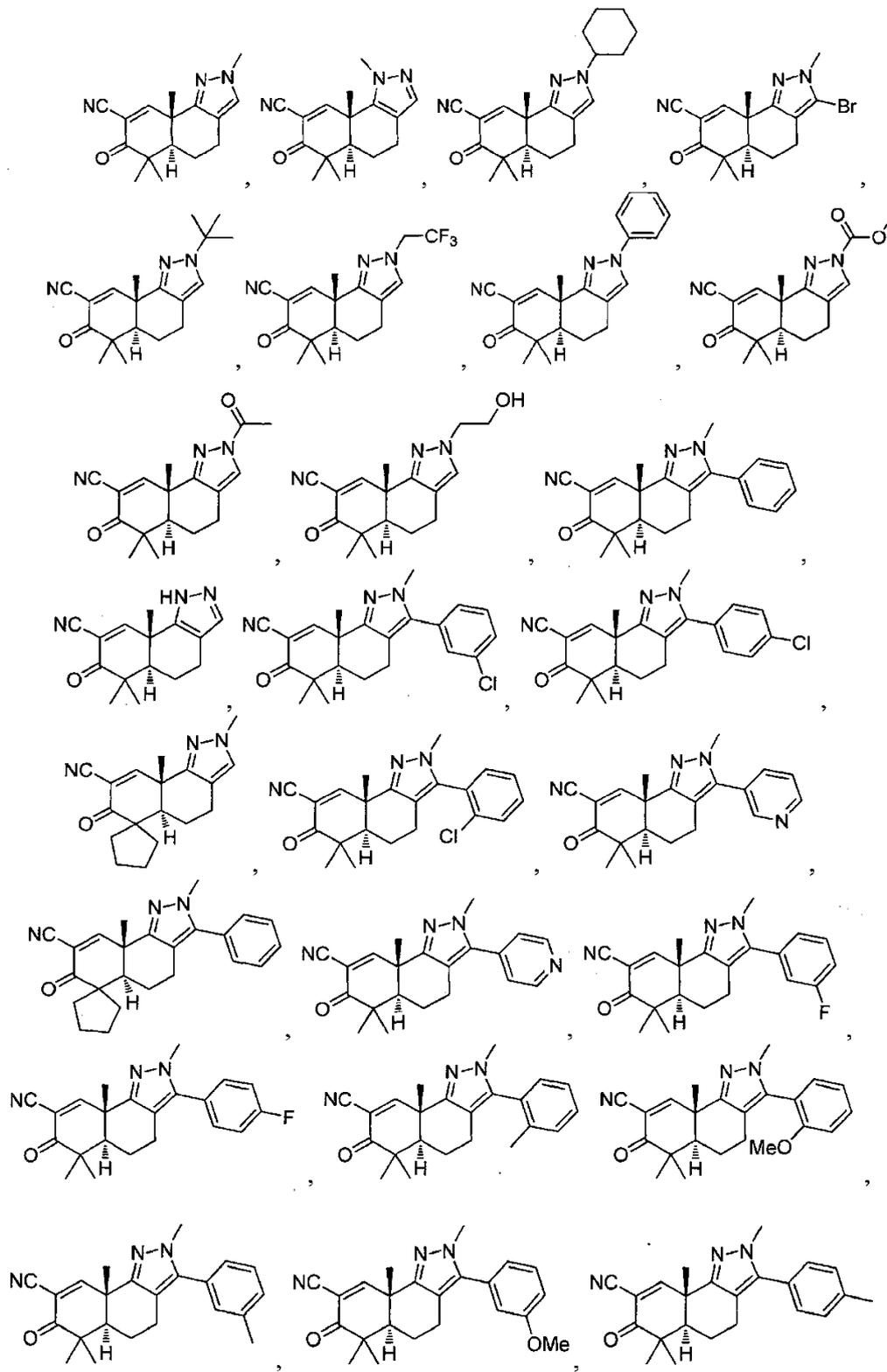
en donde:

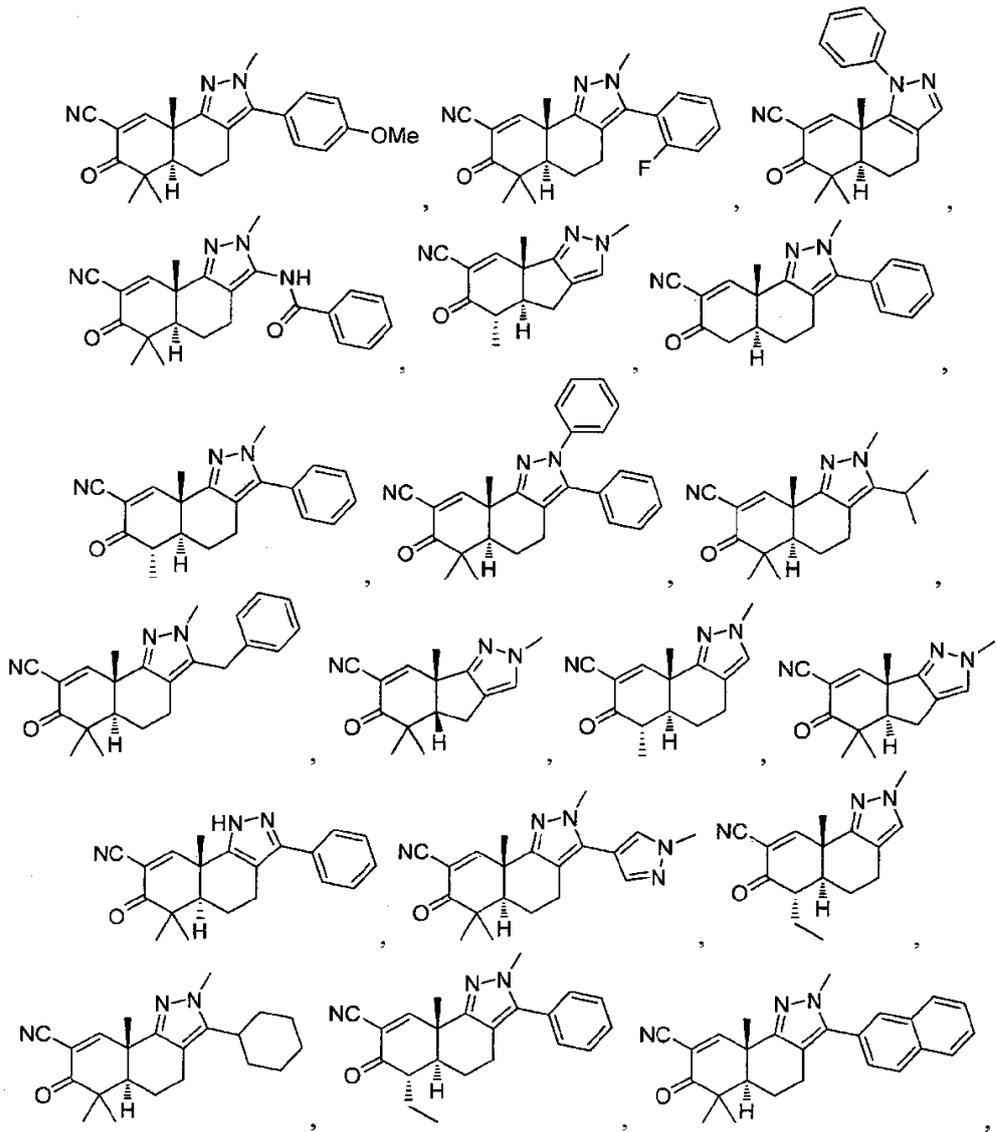
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, o amino; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

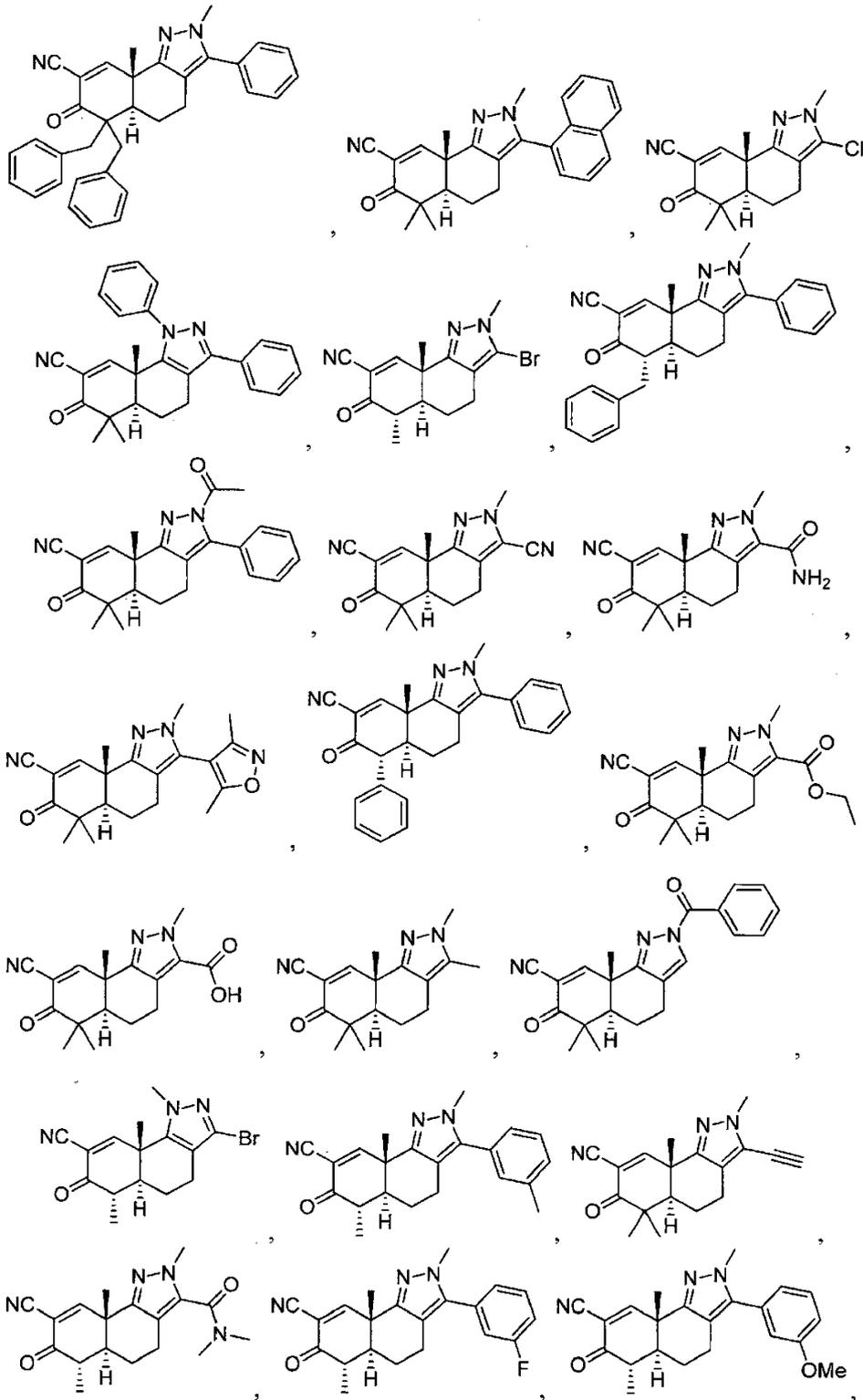
R<sub>4</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueniilo<sub>(C≤12)</sub>, alquinilo<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una

versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

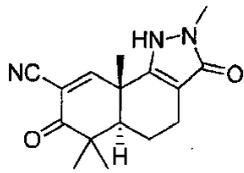
- 5 R<sub>6</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, o ciano; o alquilo<sub>(C≤12)</sub>, alqueno<sub>(C≤12)</sub>, alquino<sub>(C≤12)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤12)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤12)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤12)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤12)</sub>, alquilamino<sub>(C≤12)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤12)</sub>, arilamino<sub>(C≤12)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤12)</sub>, amido<sub>(C≤12)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;
- 10 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde los átomos marcados 1 y 2 están conectados por medio de un doble enlace.
8. El compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2, y 7, en donde X es -CN.
9. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-8, en donde R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>.
- 15 10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno metilo.
11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es hidrógeno.
12. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-3 y 7-11, en donde R<sub>3</sub> está ausente.
13. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 y 6-12, en donde R<sub>4</sub> es hidrógeno.
14. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 y 7-12, en donde R<sub>4</sub> es oxo.
- 20 15. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 y 6-12, en donde R<sub>4</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
16. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-3 y 7-15, en donde R<sub>5</sub> está ausente.
- 25 17. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-3,5 y 7-15, en donde R<sub>5</sub> es hidrógeno.
18. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-3,5 y 7-15, en donde R<sub>5</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- 30 19. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-18, R<sub>6</sub> es hidrógeno.
20. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-19, en donde R<sub>6</sub> es halo.
21. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-19, en donde R<sub>6</sub> es alquilo<sub>(C≤6)</sub> o alquilo<sub>(C≤6)</sub> sustituido, en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- 35 22. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-21, en donde R<sub>6</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido independientemente reemplazados por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- 40 23. El compuesto según una de las reivindicaciones 1-18, en donde R<sub>6</sub> es alcoxi<sub>(C≤8)</sub>.
24. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:



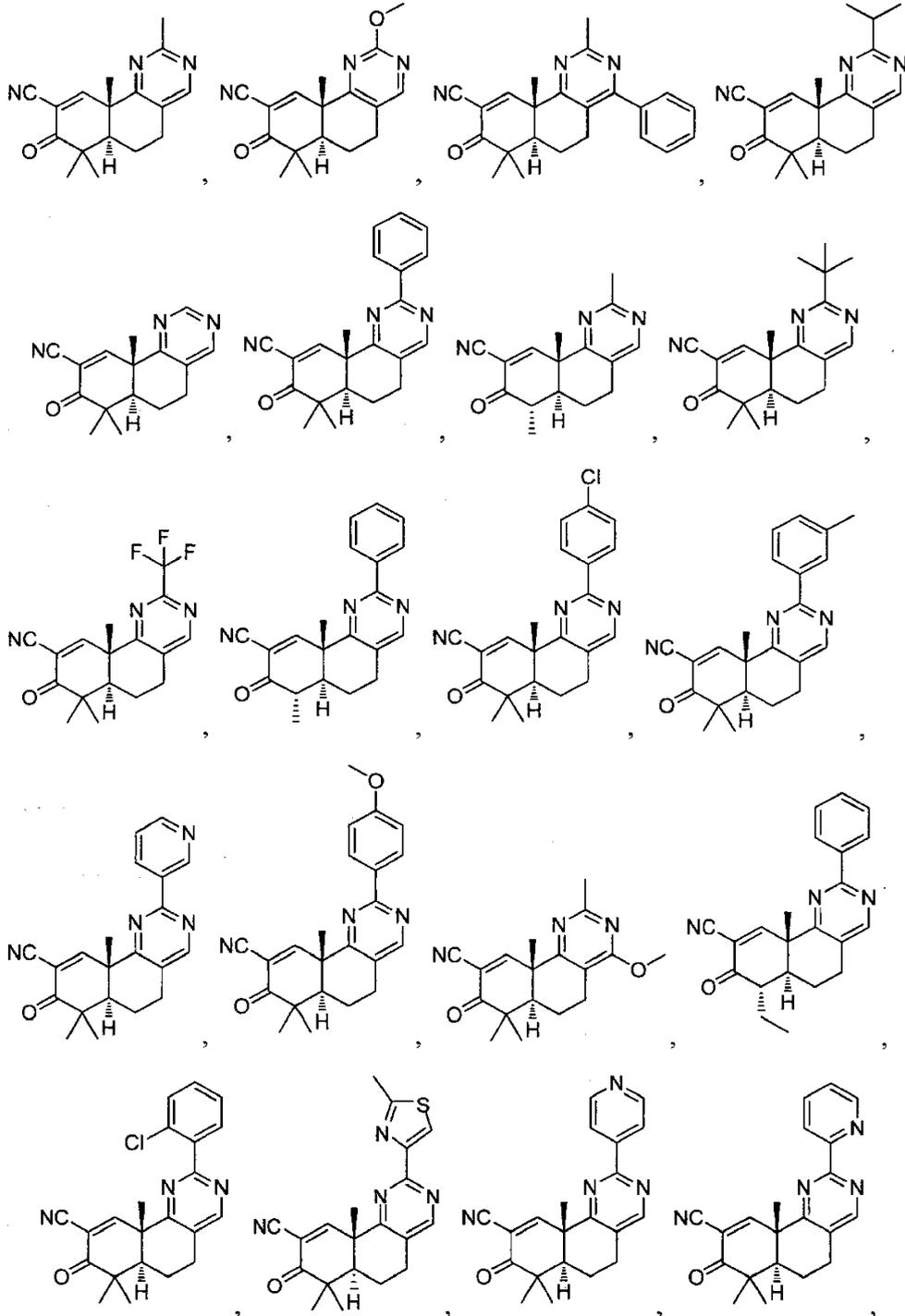


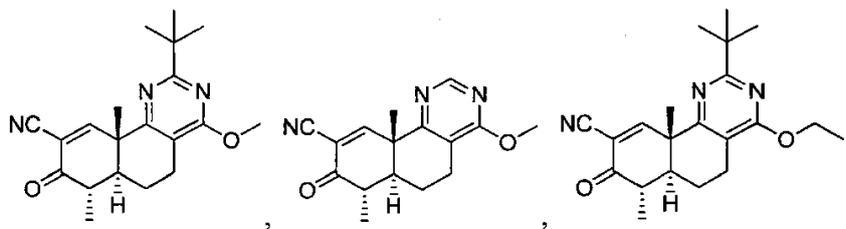
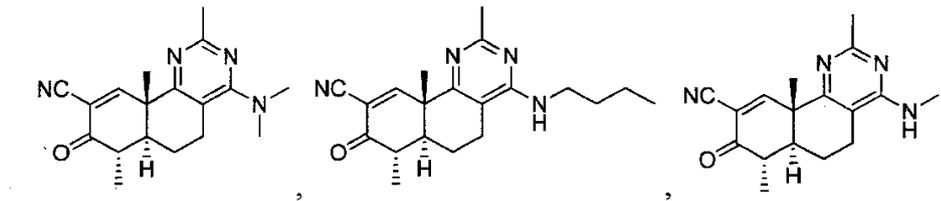
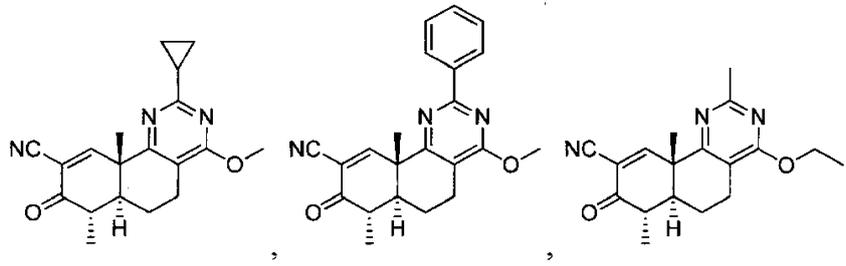
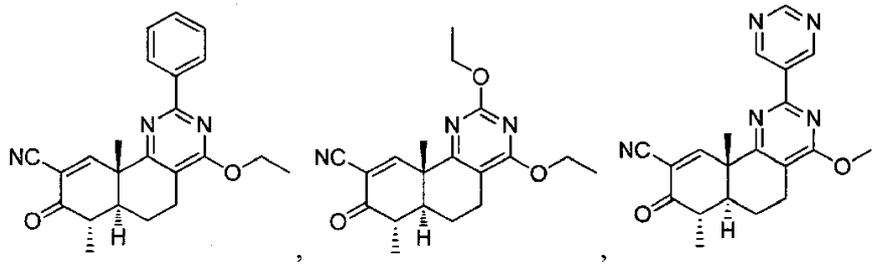
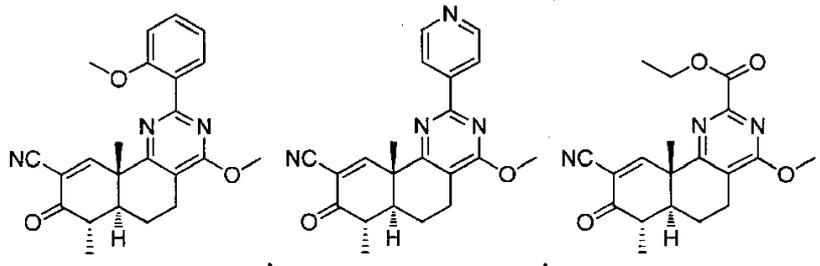
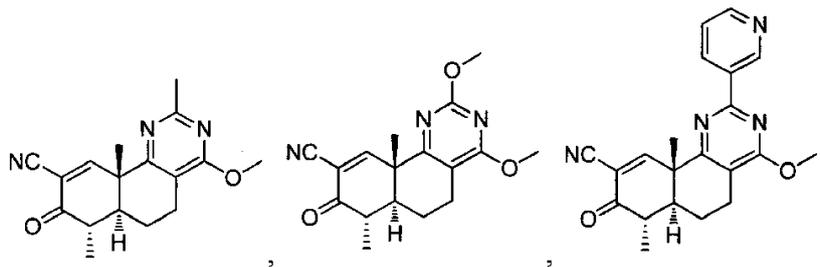


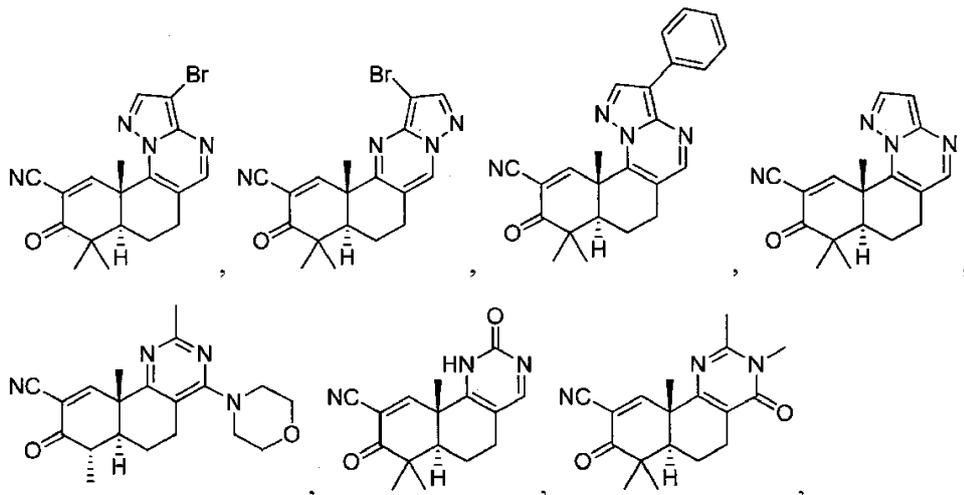




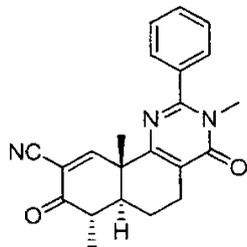
25. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:



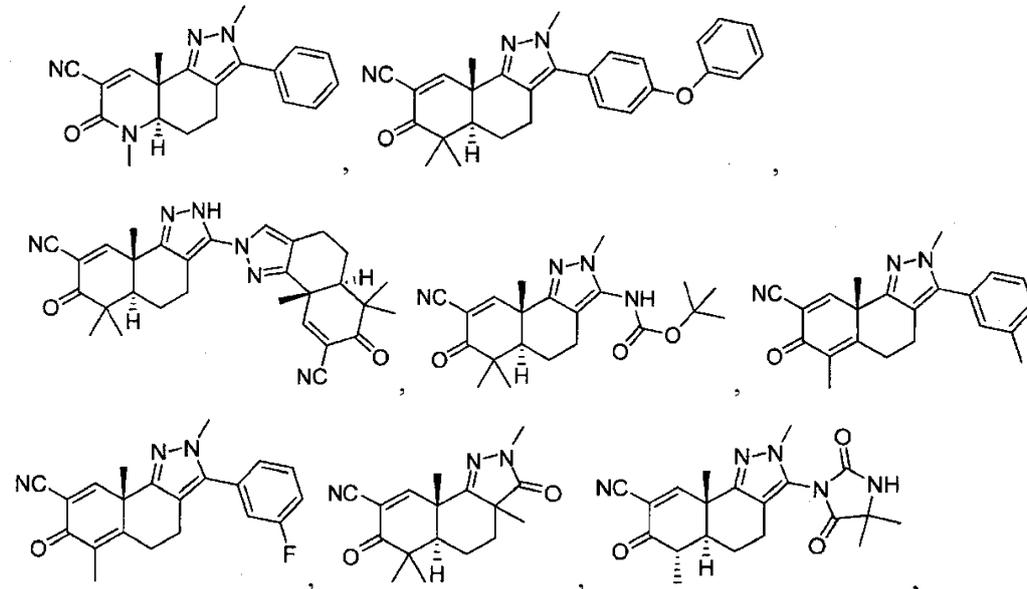




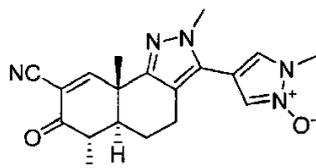
o



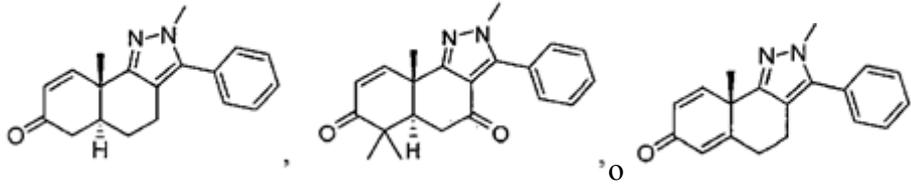
26. Un compuesto de la fórmula:



o



27. Un compuesto de la fórmula:



28. Una composición farmacéutica que comprende:

- el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-27;
- un isómero óptico del compuesto, en donde el isómero óptico es el enantiómero del compuesto; y
- un excipiente.