



SÍNTESIS DE INDOMETACINA: UNA REVISIÓN HISTÓRICA

Luis A. Segura-Quezada, César R. Solorio-Alvarado*

Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas,
Departamento de Química, Noria Alta s/n, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Guanajuato,
México. csolorio@ugto.mx

Resumen

Uno de los antiinflamatorios no esteroideos más importantes (AINE) que contiene el núcleo de indol está representado por la indometacina. Este compuesto de gran relevancia se ha utilizado durante los últimos 50 años con excelentes resultados farmacológicos. Pendiente a su relevante eficacia como tratamiento antiinflamatorio, varias síntesis se han desarrollado durante esta mitad de siglo. Aquí se resume y discute la mayoría estrategias representativas que abordaron con éxito la síntesis total de indometacina, así como algunos de sus derivados generado al realizar modificaciones estratégicas en el átomo de nitrógeno, el ácido carboxílico en C-3, el grupo metoxi en C-5 y el grupo metilo en C-2.

Palabras clave: Indometacina; síntesis; AINE.

SYNTHESIS OF INDOMETHACIN: A HYSTORIC REVIEW

Abstract

One of the most important non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) containing the indol core is represented by the indomethacin. This highly relevant compound has been used for the last 50 years with excellent pharmacological results. Due to its relevant efficacy as an anti-inflammatory treatment, several syntheses have been developed during this half of century. Herein is summarized and discussed the most representative strategies which successfully addressed the total syntheses of indomethacin as well as some of its derivatives generated by carrying out strategic modifications at the nitrogen atom, the carboxylic acid at C-3, the methoxy group at C-5 and the methyl group at C-2

Keywords: Indomethacin; synthesis, NSAID.



1. Introducción

La ciencia tiene como objetivo el descubrimiento y comprensión de la naturaleza para obtener conocimiento para desarrollar procedimientos que incrementen al máximo la calidad de vida en el planeta. En este sentido, varios descubrimientos para el tratamiento de enfermedades de gran relevancia social como el cáncer (Russ, 1938; (Gutierrez-Cano, 2017; Ramadoss, 2017; (Ramadoss, 2018) la diabetes (Kjos, 1999) o el SIDA (Metzger, 1998) entre las más relevantes, han sido fruto del arduo trabajo de varios años a través de la ciencia. Una de las herramientas más importantes y que ha jugado un papel clave en el desarrollo de los tratamientos mencionados es la síntesis orgánica. Este importante contribuyente a la ciencia aprovecha el conocimiento de diferentes estrategias y conceptos que involucran el uso de metales de transición (Nahide, 2018; Segura-Quezada, 2022) así como protocolos libres de metales (Nahide, 2017; Segura-Quezada, 2019; Juárez-Ornelas, 2019) También es importante el diseño y la síntesis de diferentes activos compuestos para tratar otras afecciones como el dolor (Solorio-

Alvarado, 2019) o la inflamación (Girard, 2008) En este contexto, uno de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más importantes con importancia histórica debido a su efectividad es la indometacina.

En farmacología existen 2 grupos importantes de fármacos antiinflamatorios: a) Antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides (ejemplos: cortisol **1** y cortisona **2**), que son más potentes (Figura 1) y b) AINE Antiinflamatorios no esteroideos.

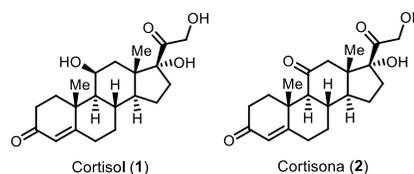


Figura 1. Glucocorticoides, esteroides antiinflamatorios

En cuanto a los esteroides antiinflamatorios, éstos son un grupo de fármacos con múltiples funciones en el organismo. Destaca su efecto antiinflamatorio por su actividad terapéutica dependiente de la dosis. Se han descrito dos mecanismos principales de acción para estos fármacos esteroideos. El primero corresponde a la inhibición de la inhibición de citocinas y quimiocinas, así como de la producción de



moléculas de adhesión. El segundo mecanismo es el antagonismo de la acción de las citoquinas proinflamatorias, incluyendo la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral, al inhibir los factores de transcripción AP-1 y NF kB a través de varios mecanismos que varían según el tipo de célula. En algunas células, la inhibición ocurre a través de interacciones proteicas directas, lo que disminuye la actividad transcripcional. En otras células, la inhibición se produce mediante la inducción de moléculas inhibitoras como la lipocortina-1 (inhibidor de la fosfolipasa A2 que bloquea la generación de eicosanoides y la inducción de ciclooxigenasa-2). Es por estos mecanismos que los corticoides inhiben la vasodilatación y la permeabilidad vascular, reduciendo la exudación plasmática, el eritema y la inflamación. (Stone, 2021)

Por otro lado, los analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son un grupo de compuestos orgánicos, cuya acción farmacológica es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, y actúan sobre la enzima ciclooxigenasa (COX).

Los AINE se clasifican según su estructura química:

i) Salicilatos: Ácido

acetilsalicílico, **3** ácido salicílico.

- ii) Pirazolonas: Antipirina o fenazona y aminopirina **4**.
- iii) Paraminofenol: fenacetina **5**, acetaminofén.
- iv) Indoles: Indometacina **6**, bencidamina, sulindaco (Figura 2).

Los AINE son los medicamentos más vendidos en el mundo, se venden toneladas al año, por lo que se utilizan por prescripción médica o por automedicación. Hasta la fecha, la búsqueda del analgésico ideal con gran potencia y mínimos efectos secundarios como úlceras gástricas, aumento de los tiempos de coagulación, síndrome nefrótico y otros se encuentra actualmente bajo investigación en varios laboratorios. (Malgor, 2016)

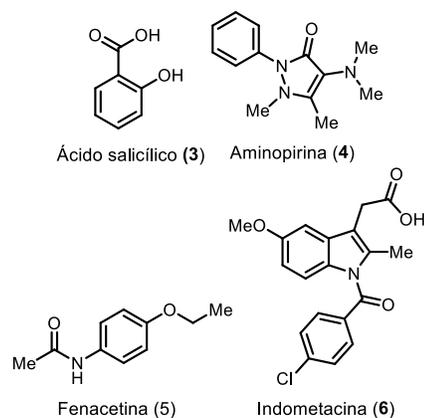


Figura 2. Ejemplos representativos de AINE.

En cuanto a la síntesis de los AINE, se sabe que Hipócrates prescribió hace 3.500 años,



extracto de corteza y hojas de sauce para tratar la fiebre y la inflamación. En 1899 se introdujo comercialmente el ácido acetilsalicílico, ya que se obtenía de forma sintética, en una forma más aceptable y con mejor sabor que el ácido salicílico, que a su vez provenía de la salicilina, el ingrediente activo de la planta *Salix alba*. En 1961 el profesor de inglés Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno que se obtiene de forma sintética. (Oscanoa-Espinoza, 2015) Los AINE clásicos inhiben las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2) de forma no selectiva. La distribución tisular diferencial de la COX-1 y la COX-2 proporciona una justificación para el desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 como agentes antiinflamatorios y analgésicos. (Kalgutkar, 2000) Los AINE actúan uniéndose e inactivando la enzima ciclooxigenasa, esta es una enzima de gran importancia en la biosíntesis de prostaglandinas. (Ruso, 2000) Hay dos isoenzimas de ciclooxigenasa (COX) y se han desarrollado inhibidores selectivos de la COX-2 como meloxicam, salicilato y nimesulida. Estos medicamentos son importantes para el tratamiento de pacientes con otras afecciones, como afecciones gastrointestinales o trastornos de la coagulación renal. (Girard, 2018) Después

de una lesión periférica, aumentan los niveles de prostaglandinas, tanto en el sitio de la lesión como en el sistema nervioso central (SNC). Los datos sugieren que los enantiómeros *R* y *S* de los AINE pueden actuar de manera diferente en la periferia que en la médula espinal. (Phillips, 2004) Dado que los AINE inhiben la función normal de las prostaglandinas, sus efectos secundarios adversos son predecibles: úlcera péptica, aumento de la hemostasia y disfunción renal. Los pacientes que reciben tratamiento prolongado con AINE pueden tener un predominio de úlceras gástricas o duodenales. Mientras que la isoenzima COX-1 está presente en la mucosa gástrica, las plaquetas, los riñones y el hígado, la isoenzima COX-2 es inducible y suele estar presente en niveles más bajos en estos órganos. Las citocinas inflamatorias y otros factores como la isquemia y la hipoxia también aumentan la producción de COX-2. Aunque los inhibidores selectivos de la COX-2 han mostrado menos efectos secundarios gastrointestinales, otros posibles riesgos relevantes, como trastornos cardiovasculares, infarto de miocardio, coágulos de sangre y los accidentes cerebrovasculares pueden ser causados por AINE no selectivos, que también en algunas circunstancias, no son evidentes beneficios renales significativos. (Somakala, 2003)



Hay muy pocos informes sobre el uso de AINE en el diseño de inhibidores selectivos de la COX-2. Actualmente, solo los heterociclos diarilo como celecoxib **7** y rofecoxib **8** se comercializan como inhibidores de la COX-2 (Figura 3).

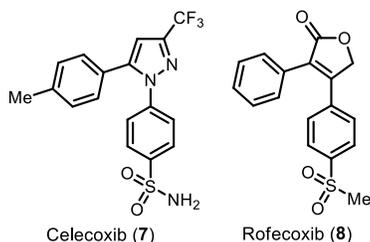


Figura 3. Heterociclos de diarilo selectivos de COX-2.

La aspirina **9** y el flurbiprofeno **10** (Figura 4) son los únicos ejemplos de compuestos que se han desarrollado con éxito como inhibidores selectivos de la COX-2. (Ruso, 2000)

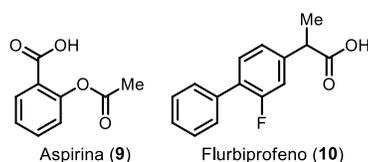


Figura 4. Inhibidores selectivos de la COX-2 no heterocíclicos

En el contexto de los AINE farmacológicamente activos, la indometacina **6** es un ejemplo representativo clave de esta clase de compuestos. Teniendo en cuenta estos precedentes sobre antiinflamatorios y analgésicos no

esteroideos, nos enfocamos aquí específicamente en revisar las síntesis orgánicas más importantes descritas hasta la fecha, así como las modificaciones estructurales llevado a cabo en el núcleo de indometacina. Discusión sobre otros aspectos como la farmacocinética o la farmacodinámica observada para los análogos de indometacina obtenidos y cuestiones detalladas con respecto a la actividad biológica observada están fuera del alcance de esta revisión.

2. Rutas sintéticas de indometacina desarrolladas

Debido a las propiedades de la indometacina **6**, muchos grupos han intentado a lo largo de los años la síntesis de este interesante compuesto. Aquí se revisan las estrategias más importantes desarrolladas en los últimos 50 años. La **Figura 5** muestra un resumen de las diferentes rutas sintéticas reportadas y discutidas en el alcance de esta revisión.

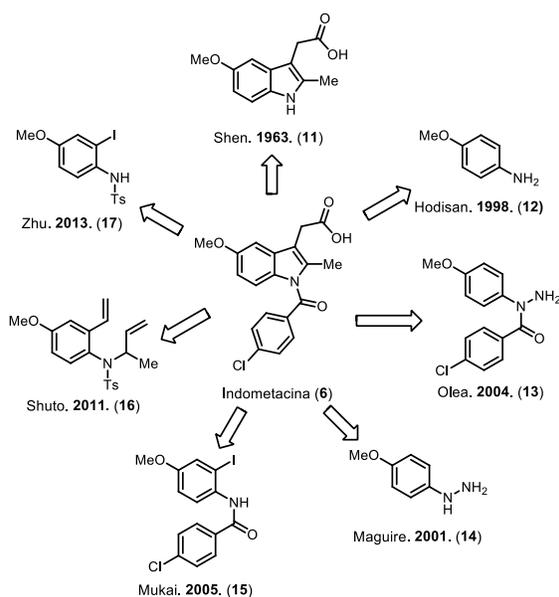
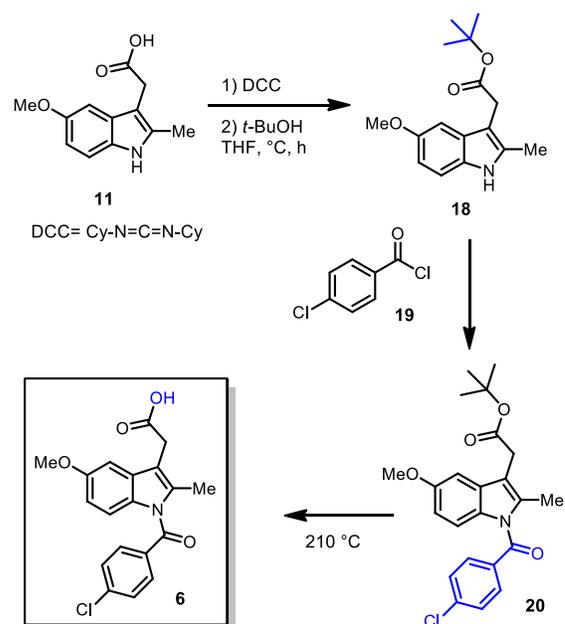


Figura 5. Estrategia retrosintética para la preparación de indometacina.

La primera síntesis de indometacina **6** fue publicada en 1963 por Shen. (Shen, 1963) Esta síntesis comenzó con la formación de éster *tert*-butilico en ácido 5-metoxi-2-metilindol-3-acético disponible comercialmente **11**, para acceder al correspondiente *tert*-butil-5-metoxi-2-metilindol-3-acetato **18** utilizando diciclohexilcarbodiimida (DCC) y *tert*-butanol en tetrahidrofurano (THF). Esto fue seguido por la *N*-acilación en condiciones básicas con cloruro de *p*-clorobenzoílo **19** que proporcionó el compuesto inestable **20**. Este se sometió a pirólisis a 210 °C produciendo indometacina **6** (Esquema 1).

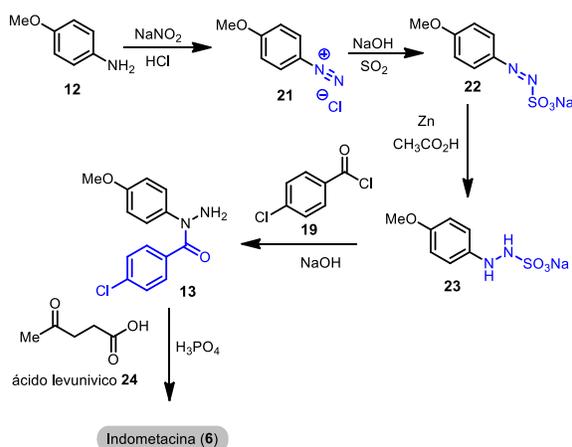


Esquema 1. Síntesis de indometacina informada por Shen.

Varios años después, en 1998, Hodişan (Rusu, 1998) desarrolló la síntesis de indometacina mediante la construcción del fragmento heterocíclico. Aquí, la estrategia de síntesis de indol de Fisher (Fisher, 1998) se utilizó en una etapa posterior en lugar de la funcionalización del núcleo de indol. La sal de diazonio **21** se obtuvo por diazotización de *p*-anisidina **12** con nitrito de sodio en ácido clorhídrico que luego se transformó en diazenosulfonato **22** con dióxido de azufre en condiciones básicas. La siguiente reducción con zinc en ácido acético formó el sulfonato de hidrazina **23**. La acilación con cloruro de *p*-clorobenzoílo



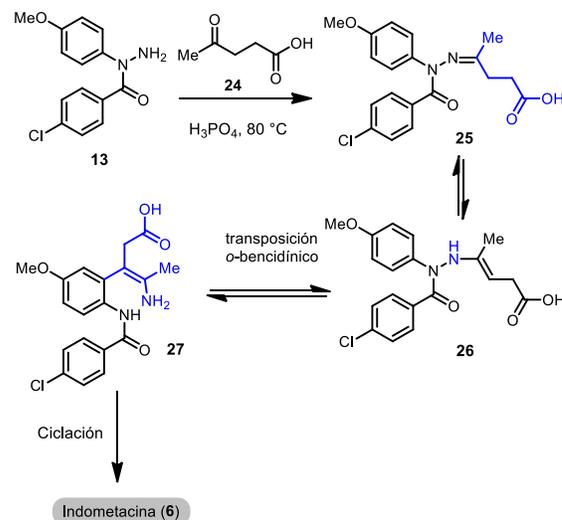
19 con desulfonación concomitante dio lugar al compuesto **13**. A continuación, la reacción con el ácido levulínico **24** proporcionó la indometacina **6** deseada a través de la indolización de Fisher (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de indometacina desarrollada por Hodişan.

El siguiente trabajo fue descrito en 2000, por Olea. Informaron sobre un estudio cinético sobre la síntesis de indometacina considerando el intermedio **13** de Hodişan como el bloque de construcción clave. (Rusu, 1998) Esta estrategia implica la condensación de la acilhidrazina **13** con el ácido levulínico **24**. La imina **25** formada está en equilibrio con la enamina **26**, que puede sufrir una transposición obencidínica para formar el compuesto **27** que finalmente se cicla para producir la indometacina **6**. La

velocidad constante de la reacción fue determinada asumiendo que la etapa de ciclación es la etapa limitante. Esta hipótesis fue posteriormente apoyada y confirmada por estudios computacionales (Esquema 3).

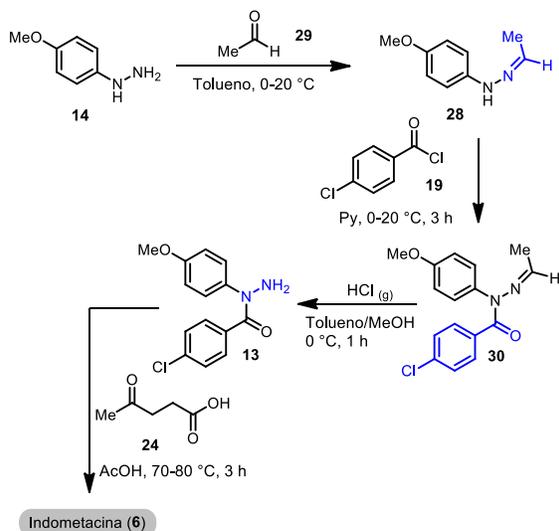


Esquema 3. Intermedios en la síntesis de indometacina de Olea.

Maguire informó en 2001 de otra ruta conceptualmente similar que favorecía la ciclación en el último paso. (Maguire, 2001) En esta propuesta, el material de partida fue la *p*-metoxifenilhidrazina **14** que se transformó en la hidrazina **28** con acetaldehído **29** en tolueno. La acilación produjo el compuesto **30** que después del tratamiento con cloruro de hidrógeno gaseoso produjo la correspondiente hidrazina **13** que se sometió a condensación/ciclización con ácido

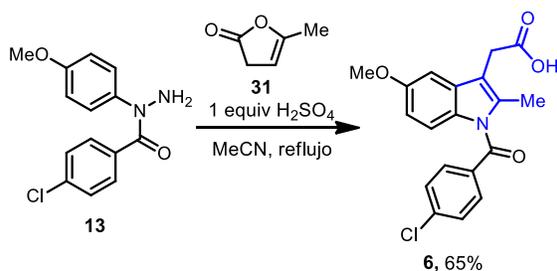


levulínico **24** para producir indometacina **6** (Esquema 4).



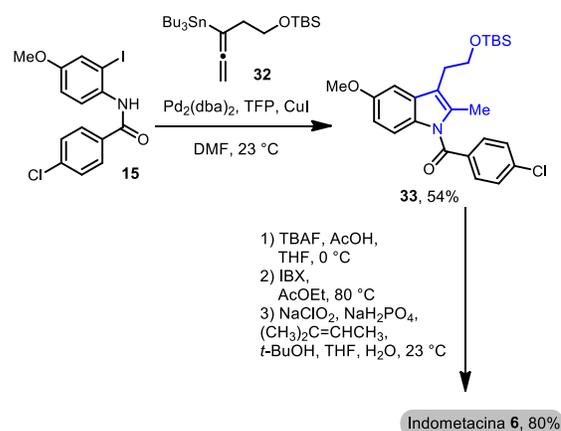
Esquema 4. Síntesis de indometacina por Maguire.

La acilhidracina **13** disponible comercialmente también fue el material de partida para la breve y concisa síntesis propuesta por Campos (2004) En lugar de ácido levulínico **24**, promovieron la condensación con α -angelica lactona **31** produciendo en un solo paso indometacina **6** con un rendimiento del 65% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis concisa de indometacina **6** desarrollada por Campos.

En una estrategia diferente a la clásica síntesis de indol de Fischer, Mukai y Takashi (2005) reportaron la síntesis de indometacina involucrando una reacción de Stille. Este acoplamiento cruzado se llevó a cabo mezclando *N*-acil-2-yodoanilina **15** y compuesto de organoestaño **32** en dimetilformamida (DMF). De esta forma, la catálisis con paladio condujo a la formación del núcleo de indol funcionalizado **33** con un modesto rendimiento del 54 %. La siguiente desprotección del silil éter seguida de oxidación produjo indometacina **6** con un buen rendimiento del 80% (Esquema 6).



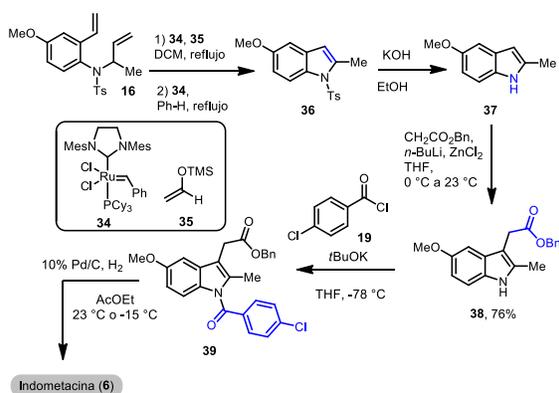
Esquema 6. Síntesis de indometacina a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Stille catalizada por paladio.

Otro enfoque elegante en la construcción del resto indol de la indometacina provino de Shuto en 2011. (Arisawa, 2011; Arisawa, 2006)

N-alil-*N*-toluenosulfonyl-2-vinilanilina 16



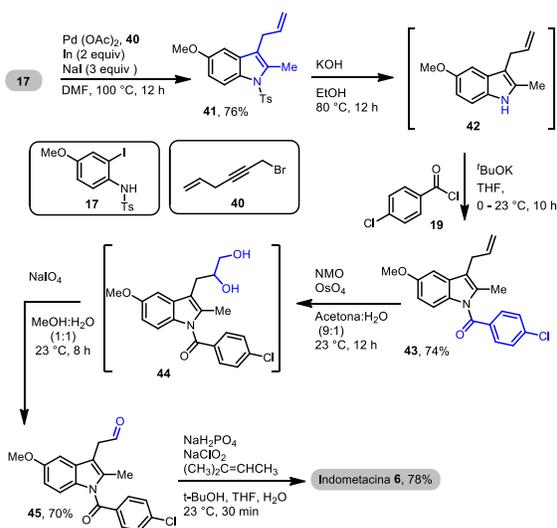
sufrió metátesis de alqueno en presencia de catalizador de Grubbs **34** y silil enoléter **35**, para proporcionar *N*-tosilindol **36**. Luego, se obtiene el indol **37** mediante la eliminación del grupo tosilo en medios básicos. La siguiente alquilación en la posición C-3 del indol utilizando un derivado organozinc generado por intercambio de halógeno metálico a partir de éster bencílico del ácido α -yodoacético y *n*-BuLi con la adición concomitante de cloruro de zinc; produjo el compuesto **38** con un rendimiento del 76%. La posterior *N*-acilación con cloruro de *p*-clorobenzofilo **19** produjo el intermedio benciloxi **39**. La desprotección final del éster bencílico produjo la indometacina **6** esperada (Esquema 7).



Esquema 7. Metodología de Shuto para acceder a indometacina **6** y análogos.

El siguiente trabajo fue, sin duda, inspirado en el enfoque de Mukai y Takashi. (Arisawa,

2011; Arisawa, 2006) En este desarrollo, Zhu y Ma llevaron a cabo la síntesis de indometacina **6** considerando la construcción del núcleo de indol como la principal estrategia sintética. (Zhu y Ma, 2013) La propuesta utiliza bromuro de propargilo **40** que formó *in situ* el aleno correspondiente. Este sufre una olefinación catalizada por paladio y la ciclación concomitante con *N*-tosil-2-yodoanilina **17** para dar indol **41** con un rendimiento del 76%. La siguiente eliminación del grupo tosilo tiene lugar en el tratamiento básico para obtener **42** que se *N*-acila consecutivamente con cloruro de *p*-clorobenzofilo **19** dando lugar a **43** con un rendimiento del 74%. A continuación, la formación del 1,2-diol utilizando OsO₄ condujo a la formación de **44** que se somete a escisión oxidativa para obtener el aldehído **45**. La oxidación final a ácido carboxílico utilizando clorito de sodio produce la indometacina **6** esperada con un rendimiento del 78 % (Esquema 8).



Esquema 8. Ruta sintética a la indometacina, desarrollada por Zhu y Ma

3. Conclusiones

En resumen, se discuten las síntesis más representativas de la indometacina **6**, la cual pertenece a la familia de fármacos antiinflamatorios no esteroideos **AINE**. Cabe resaltar que todas las aportaciones nos muestran un gran estado del arte para la obtención de la indometacina **6**. Donde se emplean diferentes materias primas como 5-metoxi-2-metilindol-3-acético **11**, *p*-anisidina **12**, *N*-tosil-2-yodoanilina **17**, entre otras. En la actualidad existe un gran desafío para el desarrollo y descubrimiento de nuevos derivados farmacológicamente activos que puedan unirse selectivamente a la COX-2 y tener un efecto antiinflamatorio o analgésico más eficiente. Pero estas aportaciones para la síntesis de

indometacina **6** son de gran importancia y son fuente de inspiración para ello.

Agradecimientos

Agradecemos a CONACyT (FORDECYT-PRONACES/610286/ 2020) por el apoyo financiero y la beca a LAS-Q. Agradecemos a la DCNE, al Departamento de Química y al Laboratorio Nacional UG-CONACyT (LACAPFEM) de la Universidad de Guanajuato.

Referencias bibliográficas

- Arisawa, M., Kasaya, Y., Obata, T., Sasaki, T., Ito, M., Abe, H., Ito, Y., Yamano, A. & Shuto, S. (2011). Indomethacin Analogues that Enhance Doxorubicin Cytotoxicity in Multidrug Resistant Cells without Cox Inhibitory Activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2, 353-357.
- Arisawa, M., Terada, Y., Takahashi, K., Nakagawa, M. & Nishida, A. (2006). Development of Isomerization and Cycloisomerization with Use of a Ruthenium Hydride with N-Heterocyclic Carbene and Its Application to the Synthesis of Heterocycles. *The Journal of Organic Chemistry*, 71, 4255-4261.
- Campos, K.R., Woo, J.C.S., Lee, S. &



- Tillyer, R.D. (2003). A General Synthesis of Substituted Indoles from Cyclic Enol Ethers and Enol Lactones. *Organic Letters*, 6, 79-82.
- Charlier, C. & Michaux, C. (2003). Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 645-659.
- Girard, C., Liu, S., Cadepond, F., Adams, D., Lacroix, C., Verleye, M., Gillardin, J.-M., Baulieu, E.-E., Schumacher, M. & Schweizer-Groyer, G. (2008). Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105, 20505-20510.
- Gutierrez-Cano, J.R., Nahide, P.D., Ramadoss, V., Satkar, Y., Ortiz-Alvarado, R., Alba-Betancourt, C., Mendoza-Macías, C.L. & Solorio-Alvarado, C.R. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of New 3,4-diarylmaleimides as Enhancers (modulators) of Doxorubicin Cytotoxic Activity on Cultured Tumor Cells from a Real Case of Breast Cancer. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 1, 41-49
- Juárez-Ornelas, K.A., Jiménez-Halla, J.O.C., Kato, T., Solorio-Alvarado, C.R. & Maruoka, K. (2019). Iodine(III)-Catalyzed Electrophilic Nitration of Phenols via Non-Brønsted Acidic NO₂⁺ Generation. *Organic Letters*, 21, 1315-1319.
- Kalgutkar, A.S., Marnett, A.B., Crews, B. C., Remmel, R.P. & Marnett, L. J. (2000). Ester and Amide Derivatives of the Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, Indomethacin, as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2860-2870.
- Kjos, S.L. & Buchanan, T.A. (1999). Gestational Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 341, 1749-1756.
- Malgor, L.A. & Valsecia, M.E. (2016) *Medical Pharmacology*, 3, 112-132.
- Metzger, D.S., Navaline, H., Woody, G.E. (1998). Drug abuse treatment as AIDS prevention. *Public Health*. 113, 97-106
- Maguire, A. R., Plunkett, S. J., Papot, S., Clynes, M., O'Connor, R. & Touhey, S. (2001). Synthesis of indomethacin analogues for evaluation as modulators of MRP activity. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 9, 745-762.
- Mukai, C. & Takahashi, Y. (2005). A New



Entry to the Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles. *Organic Letters*, 7, 5793-5796.

Nahide, P.D., Jiménez-Halla, J.O.C., Wrobel, K., Solorio-Alvarado, C.R., Ortiz Alvarado, R. & Yahuaca-Juárez, B. (2018). Gold(I)-catalysed high-yielding synthesis of indenes by direct C_{sp3}-H bond activation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16, 7330-7335.

Nahide, P.D. & Solorio-Alvarado, C.R. (2017). Mild, rapid and efficient metal-free synthesis of 2-aryl-4-aryloxyquinolines via direct C_{sp2}-O bond formation by using diaryliodonium salts. *Tetrahedron Letters*, 58, 279-284.

Oscanoa-Espinoza, T. & Lizaraso-Soto, F. (2015). Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 35, 63-71.

Phillips, W.J. & Currier, B.L. (2004). Analgesic Pharmacology: II. Specific Analgesics. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 12, 221-233.

Ramadoss, V., Alonso-Castro, A.J., Campos-Xolalpa, N. & Solorio-Alvarado, C. R. (2018). Protecting-Group-Free Total Synthesis and Biological Evaluation of 3-

Methylkealiiquinone and Structural Analogues. *The Journal of Organic Chemistry*, 83, 10627-10635.

Ramadoss, V., Alonso-Castro, A.J., Campos-Xolalpa, N., Ortiz-Alvarado, R., Yahuaca-Juárez, B. & Solorio-Alvarado, C.R. (2018). Total synthesis of kealiiquinone: the regio-controlled strategy for accessing its 1-methyl-4-arylbenzimidazolone core. *RSC Advances*, 8, 30761.

Russ, S. (1938). National Efforts in Cancer Treatment. *Nature*, 142, 126-126.

Rusu, D., Cimpoiu, C. & Hodişan, T. (1998). The control over the new obtaining procedure of indomethacin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 17, 409-413.

Fischer, E. & Jourdan, F. (1883). Ueber die hydrazine der brenztraubensäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16, 2241-2245.

Rusu, M., Olea, M. & Rusu, D. (2000). Kinetic study of the indomethacin synthesis and thermal decomposition reactions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 24, 19-24.

Segura-Quezada, L.A., Torres-Carbajal, K.R., Mali, N., Patil, D.B., Luna-Chagolla,



M., Ortiz-Alvarado, R., Tapia-Juárez, M., Fraire-Soto, I., Araujo-Huitrado, J.G., Granados-López, A.J., Gutiérrez-Hernández, R., Reyes-Estrada, C.A., López-Hernández, Y., López, J.A., Chacón-García, L. & Solorio-Alvarado, C.R. (2022). Gold(I)-Catalyzed Synthesis of 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazines and Biological Evaluation of Activity in Breast Cancer Cells. *ACS Omega*, 7, 6944-6955.

Segura-Quezada, A., Satkar, Y., Patil, D., Mali, N., Wrobel, K., González, G., Zárraga, R., Ortiz-Alvarado, R. & Solorio-Alvarado, C.R. (2019). Iodine(III)/AlX₃-mediated electrophilic chlorination and bromination of arenes. Dual role of AlX₃ (X = Cl, Br) for (PhIO)_n depolymerization and as the halogen source. *Tetrahedron Letters*, 60, 1551-1551.

Shen, T.Y., Windholz, T.B., Rosegay, A., Witzel, B.E., Wilson, A.N., Willett, J.D., Holtz, W.J., Ellis, R.L., Matzuk, A.R., Lucas, S., Stammer, C.H., Holly, F.W., Sarett, L.H., Risley, E.A., Nuss, G.W. & Winter, C.A. (1963). Non-Steroid Anti-Inflammatory Agents. *Journal of the American Chemical Society*, 85, 488-489.

Solorio-Alvarado, C.R., Ramadoss, V., Gámez-Montaña, R., Zapata-Morales, J. R. & Alonso-Castro, A.J. (2019). Total

synthesis of the linear and angular 3-methylated regioisomers of the marine natural product Kealiiquinone and biological evaluation of related *Leucetta* sp. alkaloids on human breast cancer. *Medicinal Chemistry Research*, 28, 473-484.

Stone, S., Malanga, G.A. & Capella, T. (2021). Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician*, 24, 2:S233-S246.

Zhu, C. & Ma, S. (2013). Coupling and Cyclization of *o*-Iodoanilines and Propargylic Bromides via Allenes: An Efficient Entry to Indomethacin. *Organic Letters*, 15, 2782-2785.