



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**“Síntesis de *bis* y *tris*-heterociclos de interés en Química
medicinal con base al núcleo de la isatina”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

QFB. AIDME IVETT MERCADO MADRIGAL

DIRECTOR DE TESIS:

D.Q. Carlos Jesús Cortés García

CO-DIRECTOR DE TESIS:

D.C. Luis Chacón García

Morelia Mich. Abril 2021



El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la Dirección del D.Q. Carlos Jesús Cortés García y la Co-Dirección del D.C. Luis Chacón García.

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH). Proyecto 14646 “Síntesis orientada a la diversidad de derivados de benzofuranos vía reacciones de multicomponentes Ugi-azida y reacción de Schiff”. Así como el apoyo por parte de Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el Tipo Superior (PRODEP) con la clave PTC-404.

“El que no vive para servir, no sirve para vivir”

Madre Teresa de Calcuta.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por nunca abandonarme.

A mis padres:

Jose Luis y Hortencia por ser lo que más quiero en este mundo.

A mis hermanos:

Iván y Ave por ser las personas más leales que siempre tendré y siempre me tendrán.

A mis asesores de tesis:

Dr. Carlos por haber creído en una principiante, y porque más que mi asesor es el amigo más inteligente que tengo.

Dr. Luis Chacón por su apoyo y conocimientos brindados.

A mis amigos

Yessica, Lupe, Jaqueline, Karina, Vero, Karen, Toñito, Rafa por siempre darme consejos y muchos ánimos.

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO

ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS	II
ÍNDICE DE ESQUEMAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	IV
LISTA DE ABREVIATURAS	V
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	VII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
1.INTRODUCCIÓN	11
2.ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y SINTÉTICOS	12
2.1.ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LAS ISATINAS	12
2.1.1.MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DE LA ISATINA	14
2.1.2.OTRAS APLICACIONES DE LOS DERIVADOS DE ISATINA	15
2.2.ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS BENZOFURANOS ..	16
2.2.1.MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL BENZOFURANO	18
2.3.ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE N-ACILHIDRAZONAS	19
2.4.RUTA DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE ISATINAS	21
2.5.RUTA DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE BENZOFURANOS	22
2.6.RUTA DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE N-ACILHIDRAZONAS	24
3.JUSTIFICACIÓN	25
4.OBJETIVO GENERAL	26
4.1.OBJETIVOS PARTICULARES	26
5.ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS	27
6.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
6.1.PREDICCIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA <i>IN-SÍLICO</i>	59
7.CONCLUSIONES	68
8.PARTE EXPERIMENTAL	69
8.1.REACTIVOS, DISOLVENTES E INSTRUMENTACIÓN	69
8.2.PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AMINA-BENZOFURANO (PG-1)	69

8.3.PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE HIDRAZIDA-BENZOFURANO (PG-2).	78
8.4.PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ISATINA-BENZOFURANO (PG-3).	85
8.5.PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N-ACILHIDRAZONA-BENZOFURANO (PG-4).	95
9.BIBLIOGRAFÍA	103
10.ANEXOS	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación general de hibridación molecular.	11
Figura 2. Derivados de isatina con actividad biológica.	13
Figura 3. Fármacos derivados de la isatina.	14
Figura 4. Moléculas híbridas con base al núcleo de la isatina.	15
Figura 5. Otras aplicaciones de las isatinas.	16
Figura 6. Derivados de benzofurano con actividad biológica.	17
Figura 7. Fármacos que contienen el anillo del benzofurano.	18
Figura 8. Moléculas híbridas con base al núcleo del benzofurano.	19
Figura 9. Actividades biológicas de moléculas con fragmentos <i>N</i> -acilhidrazona.	20
Figura 10. Fármacos que contienen en su estructura fragmentos <i>N</i> -acilhidrazona.	20
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H de la imino isatina-benzofurano 77	31
Figura 12. Espectro de RMN de ¹³ C de la imino isatina-benzofurano 77	32
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H de la isatina-hidrazona 86	34
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C de la isatina-hidrazona 86	35
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H de la diamina-benzofurano 87	36
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C de la diamina-benzofurano 87	36
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H de la isatina-hidrazona (E y Z) 86	39
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C de la isatina-hidrazona (E y Z) 86	39
Figura 19. Imina 94 que se forma como intermediario en la reacción de Ugi-azida.	41
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H de la imina-benzofurano 96	42
Figura 21. Espectro de RMN de ¹³ C de la imina-benzofurano 96	43
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H de la amina-benzofurano 72a	45
Figura 23. Espectro de RMN de ¹³ C de la amina-benzofurano 72a	46

Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H de la hidrazida-benzofurano 73a	49
Figura 25. Espectro de RMN de ¹³ C de la hidrazida-benzofurano 73a	50
Figura 26. Espectro de RMN de ¹ H de la isatina-benzofurano 75a	53
Figura 27. Espectro de FT-IR isatina-benzofurano 75a	53
Figura 28. Espectro de RMN de ¹³ C isatina-benzofurano 75a	54
Figura 29. Espectro de RMN de ¹ H de la <i>N</i> -acilhidrazona benzofurano 76a	57
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C <i>N</i> -acilhidrazona benzofurano 76a	57
Figura 31. Porcentaje de probabilidad de inhibición de proteínas diana obtenidas mediante el programa Swiss Target Prediction para las moléculas isatina-benzofurano 75a-j	66
Figura 32. Porcentaje de probabilidad de inhibición de proteínas diana obtenidas mediante el programa Swiss Target Prediction para las moléculas <i>N</i> -acilhidrazona benzofurano 76a-j	67

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de Sandmeyer para la síntesis de la isatina 1	21
Esquema 2. Síntesis de Stolle para la obtención del núcleo de la isatina.....	21
Esquema 3. Síntesis de Perkin para la síntesis de benzofurano.....	22
Esquema 4. Síntesis de benzofurano mediante la síntesis de Worden.....	22
Esquema 5. Síntesis de benzofuranos sustituidos mediante la metodología desarrollada por Hultin y Geary.....	23
Esquema 6. Síntesis de benzofuranos reportada por Xie.....	23
Esquema 7. Síntesis clásica para la obtención de <i>N</i> -acilhidrazonas.....	24
Esquema 8. Esquema general de síntesis para la obtención de las moléculas objetivo 75 y 76	27
Esquema 9. Esquema general de síntesis para la obtención de los <i>bis</i> y <i>tris</i> heterociclos 79 , 81 y 84	30
Esquema 10. Mecanismo de reacción de condensación de Schiff para la formación de la imina 77	32
Esquema 11. Formación de la isatina-hidrazona 86 y la diamina-benzofurano 87	33
Esquema 12. Esquema general de síntesis para la obtención de la diamina-benzofurano 87	37
Esquema 13. Esquema general de síntesis para la preparación de nuevas moléculas híbridas isatina-tetrazol 1,5-disustituidos 91	38
Esquema 14. Síntesis de la imina-benzaldehído 96 mediante una reacción de condensación de Schiff.....	41

Esquema 15. Mecanismo de reacción de reducción para la formación de la amina-benzofurano 72a	46
Esquema 16. Síntesis de la hidrazida-benzofurano 73a mediante una reacción de hidrazinólisis....	48
Esquema 17. Síntesis de la isatina-benzofurano 75a mediante una reacción de condensación de Schiff.....	51
Esquema 18. Esquema general de síntesis para la obtención de molécula objetivo <i>N</i> -acilhidrazona benzofurano 76	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Búsqueda de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de la isatina-tetrazol 91	40
Tabla 2. Búsqueda de las condiciones de reducción para la síntesis de la amina-benzofurano 72a	44
Tabla 3. Síntesis de derivados de amina-benzofurano 72a-j vía una reacción de aminación reductiva.....	47
Tabla 4. Síntesis de derivados hidrazida-benzofurano 73a-j vía una reacción de hidrazinólisis.....	50
Tabla 5. Síntesis de derivados Isatina-benzofurano 75a-j	55
Tabla 6. Síntesis de derivados <i>N</i> -acilhidrazona benzofurano 76a-j	58
Tabla 7. Puntaje de bioactividad obtenida en el programa de Molinspiration hacia diferentes proteínas de las moléculas isatina-benzofurano 75a-j	59
Tabla 8. Puntaje de bioactividad obtenida en el programa de Molinspiration hacia diferentes proteínas de las moléculas <i>N</i> -acilhidrazona benzofurano 76a-j	60
Tabla 9. Predicción de bioactividad obtenida en el programa de PASSonline de las moléculas isatina-benzofurano 75a-j	61
Tabla 10. Predicción de bioactividad obtenida en el programa de PASSonline de las moléculas <i>N</i> -acilhidrazona benzofurano 76a-j	63

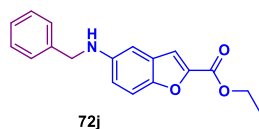
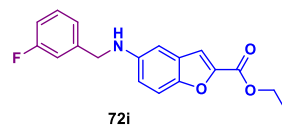
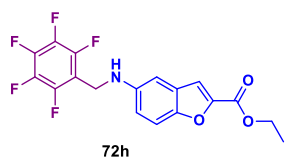
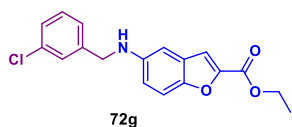
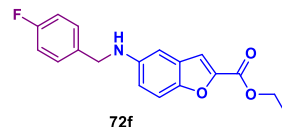
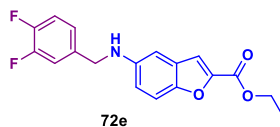
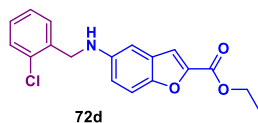
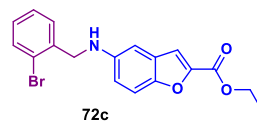
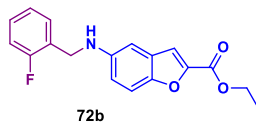
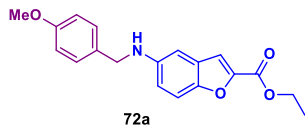
LISTA DE ABREVIATURAS

[M ⁺]	Ión molecular
°C	Grados centígrados
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azobisisobutironitrilo
ATR	Reflexión total atenuada (por sus siglas en inglés)
BIOPRED	Biosimulación predictiva
bs	Señal ancha
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Señal doblete
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de doble
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico (por sus siglas en inglés)
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazilo
DS	Disustituido
Equiv.	Equivalentes
EtOH	Etanol
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FT-IR	Transformada de Fourier para el infrarrojo (por sus siglas en inglés)
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
GLP1	Péptido similar al glucagón tipo 1 (por sus siglas en inglés)
GPCR	Receptor acoplado a proteínas G (por sus siglas en inglés)
GPR120	Receptor 120 acoplado a proteína G (por sus siglas en inglés)
h	Horas
Hsp90	Proteína de shock térmico de 90 kDa (por sus siglas en inglés)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LSD1	Histona lisina desmetilasa específica 1 (por sus siglas en inglés)
M	Molar
m	Señal multiplete
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	MegaHertz
min	Minuto
mmol	Milimolar
N.D.	No determinado
N.R.	No reacción
NBS	N-bromosuccinimida
nm	Nanómetro
NS4B	Proteína no estructural 4B (por sus siglas en inglés)
p.f.	Punto de fusión
PG	Procedimiento general

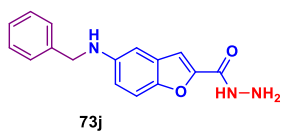
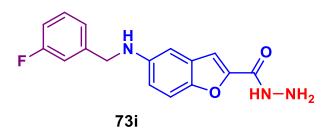
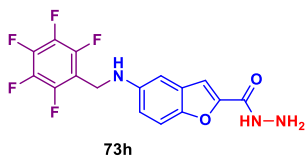
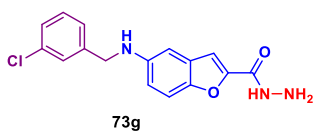
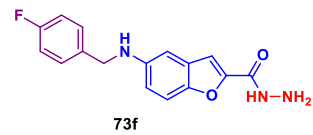
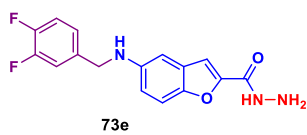
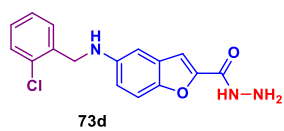
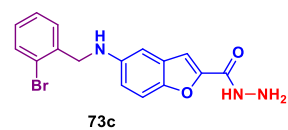
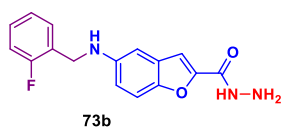
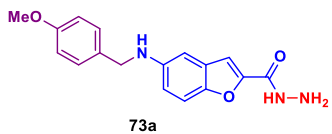
ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruplete
Rend.	Rendimiento
<i>R_f</i>	Factor de retención (por sus siglas en inglés)
RMC	Reacción de Multicomponentes
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
rt	Tiempo de retención (por sus siglas en inglés)
s	Señal singulete
SMILE	Simplified Molecular Input Line Entry Specification
t	Señal triplete
t.a.	Temperatura ambiente
td	Señal triple de doble
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
v/cm ⁻¹	Centímetros recíprocos
v/v	Relación volumen/volumen
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
δ	Desplazamiento químico
μL	Microlitros

LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

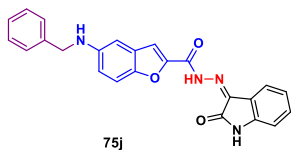
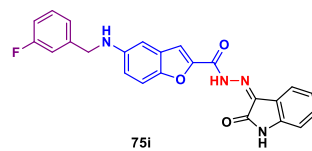
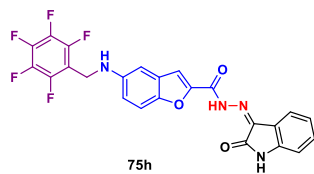
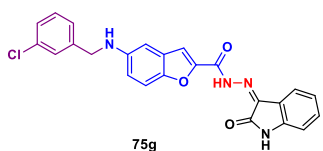
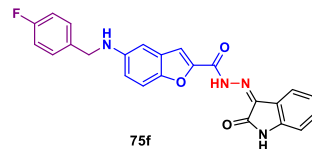
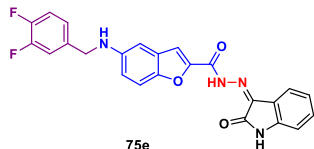
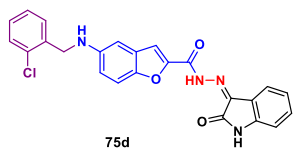
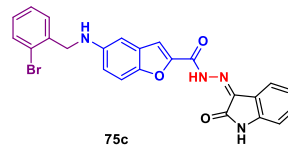
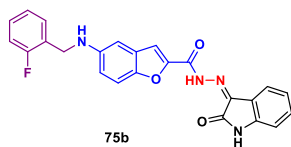
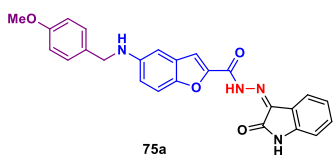
COMPUESTOS AMINA-BENZOFURANO



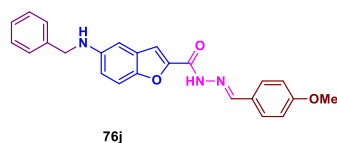
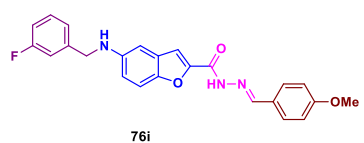
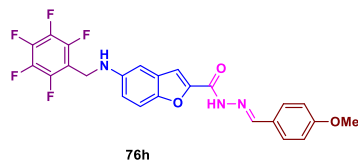
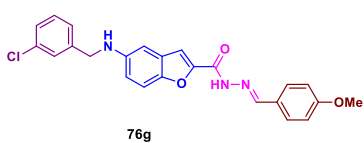
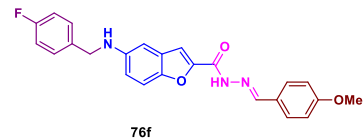
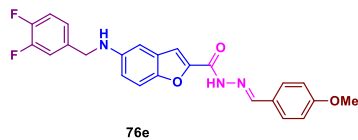
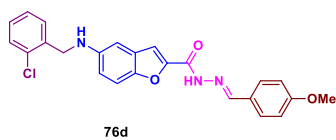
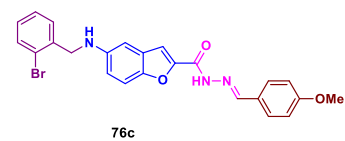
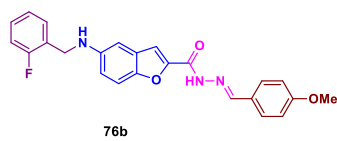
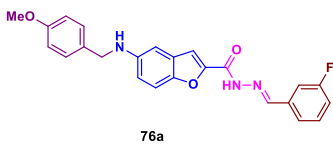
COMPUESTOS HIDRAZIDA-BENZOFURANO



COMPUESTOS ISATINA-BENZOFURANO



COMPUESTOS *N*-ACILHIDRAZONA



RESUMEN

En el presente trabajo se describe una estrategia de síntesis lineal novedosa para la obtención de una serie de moléculas híbridas isatina-benzofurano **75a-j** y *N*-acilhidrazonas benzofurano **76a-j** en rendimientos de buenos a moderados, y que consistió en tres etapas de reacción. La primera etapa es una reacción de aminación reductiva donde el componente éster amino-benzofurano **70** reaccionó con derivados de benzaldehídos para obtener las aminas secundarias **72a-j** en buenos rendimientos. La segunda etapa es una reacción de hidrazinólisis para la obtención de las hidrazidas **73a-j**, el cual se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos. La última etapa de reacción fue una reacción de condensación de Schiff para así obtener las nuevas series de las moléculas objetivo **75** y **76**. Es importante mencionar que todas moléculas se sintetizaron bajo un protocolo operacionalmente simple y sin uso de columna cromatográfica. Por último, y para conocer de manera preliminar el potencial biológico de las moléculas objetivo, se llevó a cabo una evaluación *in-silico* para predecir sus posibles actividades biológicas y así, a manera de perspectivas llevar a cabo estudios de actividad biológica *in-vitro*.

Palabras clave: Isatina, benzofurano, *N*-acilhidrazonas, hibridación molecular, Reacción de Schiff.

ABSTRACT

A novel stepwise linear synthesis strategy for obtaining a series of isatin-benzofuran **75a-j** and *N*-acylhydrazone benzofuran **76a-j** hybrid molecules in good to moderate yields is described, involving three reactions steps is described. The first step consists in a reductive amination reaction where the amino-benzofuran ester compound **70** reacted with benzaldehyde derivatives to obtain the secondary amines **72a-j** in good yields. The second reaction step was a hydrazinolysis reaction to obtain the hydrazides **73a-j**, which were obtained in moderate to good yields. The last reaction step was a Schiff condensation reaction to obtain the new series of target molecules **75** and **76**. It is important to mention that all molecules were synthesized under an operationally simple protocol and without the use of a chromatographic column. Finally, in order to predict the biological potential of the target molecules, an *in-silico* evaluation was carried out to predict their possible biological activities and thus, as a perspective, to perform *in-vitro* activity studies.

Keywords: Isatin, Benzofuran, *N*-acylhydrazone, molecular hybridization, Schiff reaction.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, un campo que se encuentra en consolidación para la búsqueda de nuevas moléculas candidatas a fármacos es la síntesis de moléculas híbridas, también conocida como hibridación molecular farmacofórica, que consiste en combinar dos o más grupos farmacofóricos de diferentes compuestos biológicamente activos en la misma molécula, del cual se espera como resultado una mejora en la actividad biológica mediante un efecto sinérgico (**Figura 1**).¹

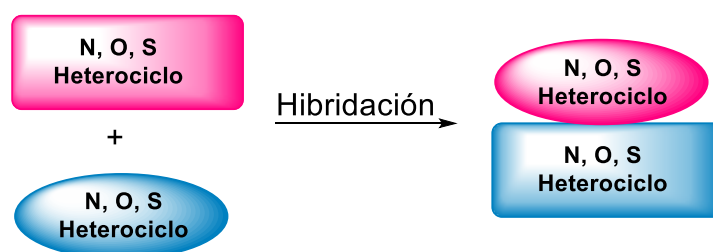


Figura 1. Representación general de hibridación molecular.

Por lo tanto, el desarrollo de estrategias de síntesis para acceder a estos compuestos representa un reto sintético. Por lo que el desarrollo de este trabajo propone una estrategia de síntesis novedosa para la obtención de *bis* o *tris* heterociclos con base al núcleo de la isatina **1**, del cual se esperan que estas moléculas sean de interés en química medicinal, debido a la relevancia biológica de los heterociclos presentes en las moléculas objetivo.

2. ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y SINTÉTICOS

2.1. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LAS ISATINAS

Las isatinas ó 1*H*-indol-2,3-dionas **1** son moléculas endógenas derivados del indol en su forma oxidada, estas se aislaron por primera vez en 1841 por Erdmann y Laurent como producto de la oxidación del índigo usando mezclas de ácidos nítrico y crómico.² Las isatinas actualmente son consideradas como núcleos privilegiados de interés en Química medicinal debido a la amplia variedad de actividades biológicas y farmacológicas que han presentado, así como su presencia en varios productos naturales, y que esto se ha reflejado por la gran cantidad de artículos de revisión o “reviews” publicados. Entre las actividades biológicas que presentan los derivados de isatinas son: antibacterianas,³ anti-VIH,⁴ anticonvulsivas,⁵ antioxidantes⁶ y antiinflamatorias⁷ entre otras.

En la Figura 2 se resumen algunos ejemplos de isatinas y su correspondiente actividad biológica: (a) En el 2019 Ciddi y colaboradores sintetizaron varios compuestos isatina-mesalazina **2** que mostraron actividad antioxidante al ser evaluadas por DPPH e *in-vivo* utilizando ratas con colitis ulcerativa.⁸ (b) Karali y colaboradores obtuvieron los derivados de isatina-tiosemicarbazona **3** evaluando su actividad anticancerígena.⁹ (c) Rajak y colaboradores reportaron la síntesis de derivados isatina-tiosemicarbazona con ácido hidroxámico **4** los cuales mostraron efectos inhibitorios sobre la proliferación del crecimiento en células tumorales *in-vitro*.¹⁰ (d) El grupo de investigación de Sathianarayanan, sintetizó derivados de isatina-semicarbazona que contenían el grupo funcional hidrazina **5** y determinaron su efecto antitumoral en líneas celulares de carcinoma mamario.¹¹ (e) Se sintetizaron derivados de *bis*- β -isatina-carbohidrazonas **6** por el grupo de Gangarapu y evaluaron su actividad anticarcinogénica, lo que les sugirió que moléculas con isatina podrían ser útiles como agentes quimiopreventivos.¹² (f) La síntesis de una serie de derivados isatina-iminas **7** fueron reportadas por Prakash y colaboradores, la cual presentó actividad anticonvulsiva y antioxidante.¹³ (g) Bhardwaj y colaboradores sintetizaron la base de Schiff de una serie de derivados de la isatina **8**, de las cuales reportaron su actividad contra bacterias Gram positivas.¹⁴ (h) El grupo de Sriram sintetizó y evaluó la actividad antiviral (VIH) de derivados de isatina-tiosemicarbazona **9**.¹⁵

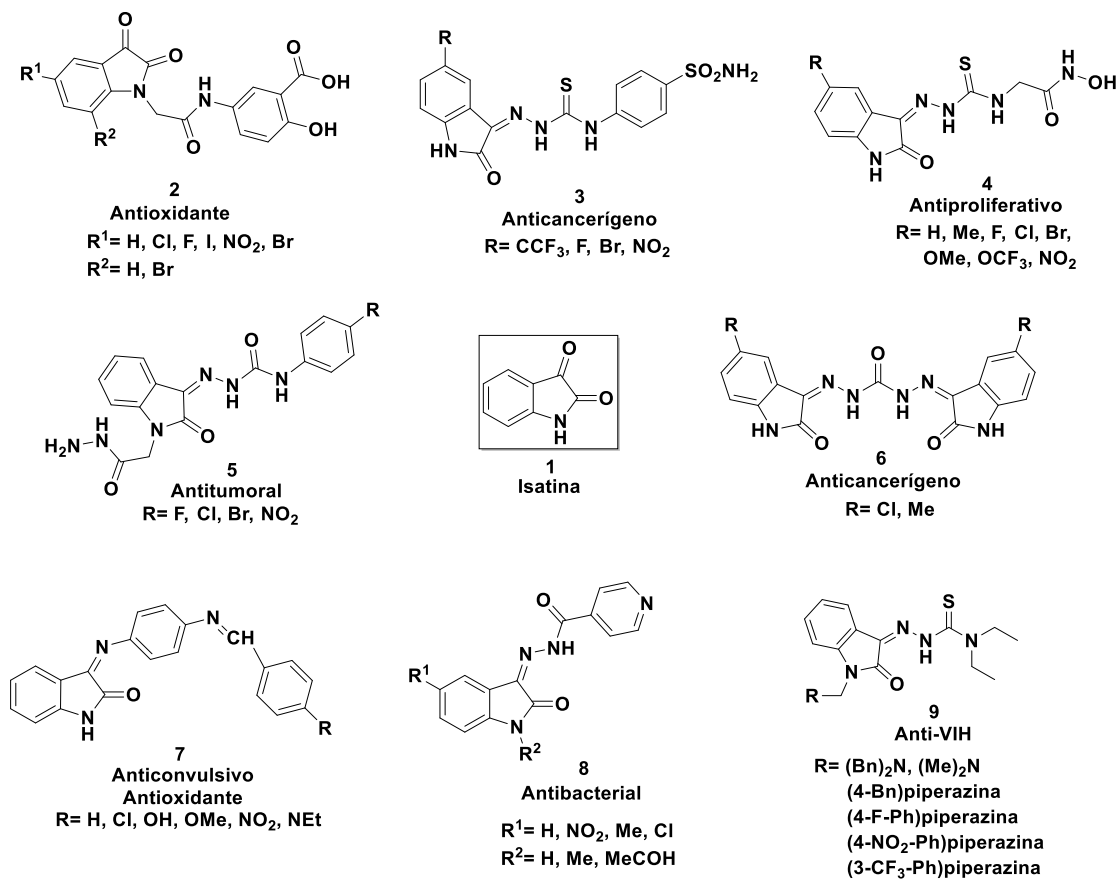


Figura 2. Derivados de isatina con actividad biológica.

De los fármacos aprobados por la FDA derivados de la isatina se encuentra el Ropinorol **10** comercializado como ReQuip el cual se utiliza para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson. El Nintedanib **11** empleado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática y el Sunitinib **12** que se emplea para el tratamiento del carcinoma de células renales y tumores del estroma gastrointestinal (Figura 3).¹⁶

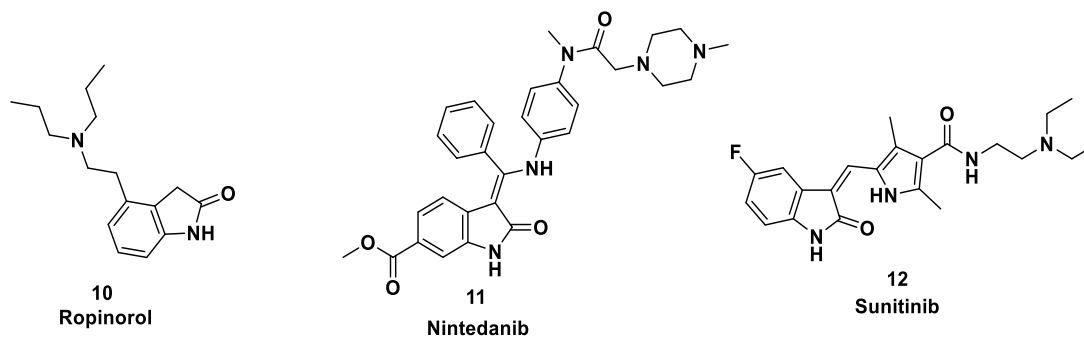


Figura 3. Fármacos derivados de la isatina.

2.1.1. MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DE LA ISATINA

En los últimos años, se ha incrementado la cantidad de reportes sobre la síntesis de moléculas híbridas derivadas de la isatina convirtiéndose en un objeto de estudio atractivo dentro de la química farmacéutica y sintética. Así, algunos ejemplos de estos compuestos híbridos se muestran en la Figura 4: (a) Kumar y colaboradores en el año 2019 sintetizaron una serie de híbridos isatina-pirazol **13** que se utilizaron para evaluar su actividad inhibidora de la α -glucosidasa *in-vitro*.¹⁷ (b) Guan y colaboradores en el 2018, sintetizaron una serie de derivados híbridos isatina-triazol-coumarina **14** los cuales exhibieron potencial actividad antimicrobiana.¹⁸ (c) En el 2018, Lu reportó la síntesis de compuestos híbridos con tres núcleos privilegiados isatina-triazol-benzofurano **15** evaluando su actividad antituberculosa.¹⁹ (d) El grupo de investigación de Meleddu sintetizó análogos de series de isatina-tiazolina **16** previamente reportadas, y demostraron que los nuevos compuestos sintetizados fueron activos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.²⁰ Maddela y Makula en el año 2016 sintetizaron el híbrido isatina-quinolina **17** el cual presenta potencial actividad antituberculosa.²¹ (f) Kumar y colaboradores sintetizaron en el año 2014 el *tris*-heterociclo isatina-triazol-quinolina **18** que actúa como agente antimalárico.²² (g) El grupo de investigación de Sriram en el 2006 sintetizó y evaluó la actividad antituberculosis de los híbridos isatina-oxazol **19**.²³

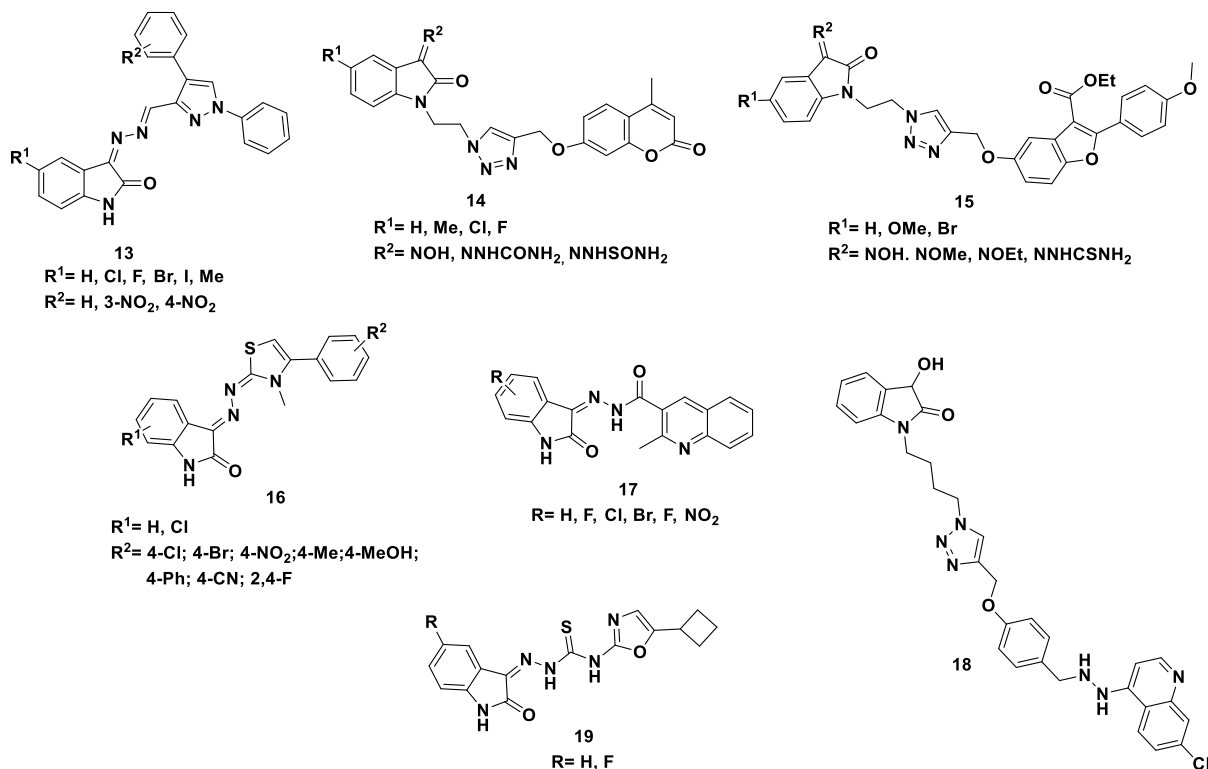


Figura 4. Moléculas híbridas con base al núcleo de la isatina.

2.1.2. OTRAS APLICACIONES DE LOS DERIVADOS DE ISATINA

Los derivados de isatina presentan también otras aplicaciones fuera del ámbito biológico, como sensores fluorescentes, inhibidores corrosivos en el área de la electroquímica y en tintes o pigmentos orgánicos para la industria de los colorantes, entre otros. Algunos ejemplos de esto se tienen: Figura 5 (a) El sensor fluorescente SBA-15 nanoporoso funcionalizado con isatina se ha informado como una sonda fluorescente selectiva para la detección de Hg (II) en agua **20**.²⁴ (b) Los derivados de isatina bases de Mannich **21** han sido reportados como inhibidores eficientes contra la corrosión del aluminio y el acero.²⁵ (c) En la industria textil, por ejemplo, dímeros de isatina **22** son utilizados como colorante.²⁶

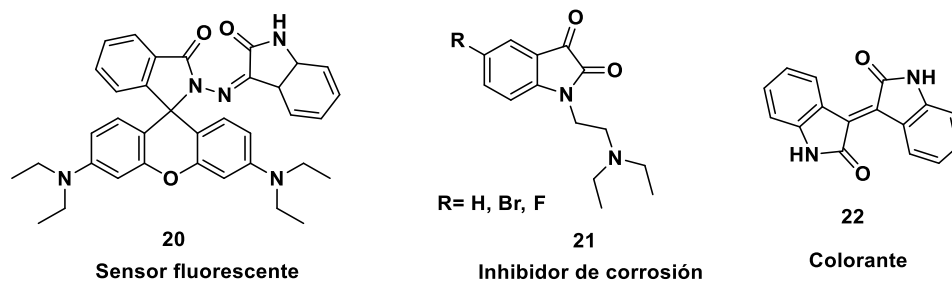


Figura 5. Otras aplicaciones de las isatinas.

2.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS BENZOFURANOS

Los benzofuranos **23** son heterociclos oxigenados aromáticos fusionados entre un anillo de benceno y un furano, que se encuentran presentes en una plétora de compuestos con actividad biológica y farmacológica, así como en gran cantidad de productos naturales (Figura 6). Estos heterociclos presentan actividad biológica interesante como anticancerígenos,²⁷ antimicobacterianos,²⁸ antitumorales,²⁹ antioxidantes,³⁰ antiinflamatorios,³¹ analgésicos,³¹ y como vasodilatadores,³² entre otros.

Algunos ejemplos de actividades reportadas en la literatura, y que se muestran en la Figura 6, son: (a) la preparación de análogos benzofurano *N*-acilhidrazonas **24** descrita por Ye y su grupo de investigación en el 2020 comprobando su efecto inhibitorio en la proliferación de varias líneas celulares cancerosas al actuar como potentes inhibidores de LSD1.³³ (b) Lombardo y colaboradores reportaron la síntesis y optimización de una serie de compuestos aril-benzofuranos **25** y demostraron que su acción como agonistas de GPR120 activa la secreción de GLP-1 en ratones, lo que promueve a un aumento en la secreción de insulina, por lo que resultaron prometedoras para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.³⁴ (c) En el 2015, Cho y colaboradores reportaron la síntesis de derivados benzofurano-carboxamida **26** de los cuales evaluaron sus efectos neuroprotectores y antioxidantes.³⁵ (d) En el 2014, el grupo de investigación de You reportó la síntesis de compuestos de benzofurano-resorcinol **27** y su actividad como potente inhibidor de la Hsp90 y capacidad antiproliferativa en varias líneas celulares.³⁶ (e) En 2014, Shin y colaboradores reportaron que el benzofurano-piridina **28** mostró actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética

similar a los fármacos de comparación (diclofenaco, pentazocina y paracetamol).³⁷ (d) El grupo de investigación de Melik-Oganjanyan evaluó la actividad antitumoral de diversos compuestos benzofurano-1,2,4-triazol **29** usando un modelo de tumor injertado de sarcoma murino en ratones.³⁸ (f) Javali y Karvekar reportaron la síntesis del benzofurano **30**, como inhibidor de radicales en la evaluación DPPH.³⁰ (g) Rampa y colaboradores diseñaron y sintetizaron compuestos de tipo benzofurano-bencilamina **31**, y evaluaron su actividad inhibidora de la colinesterasa como posible tratamiento para el Alzheimer.³⁹

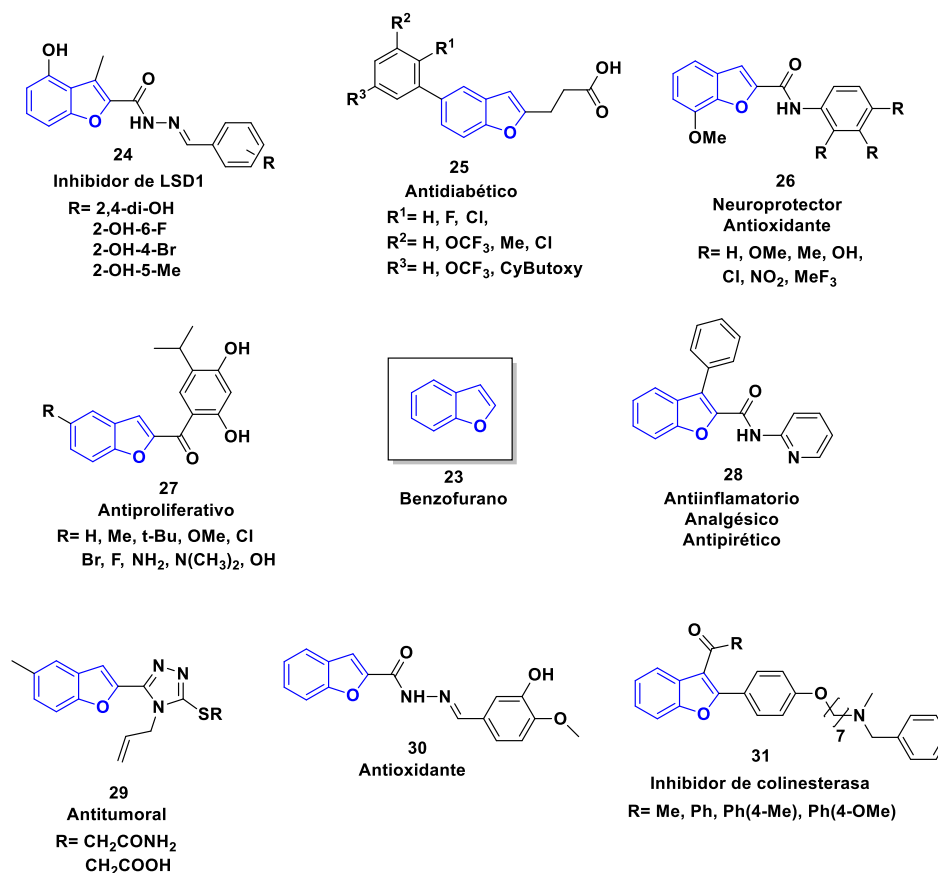


Figura 6. Derivados de benzofurano con actividad biológica.

Por otro lado, como ejemplos de fármacos aprobados por la FDA que contienen benzofurano se encuentran la Vilazodona **32** para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, la Droneradona **33** que actúa como un agente antiarrítmico y controlador del ritmo sinusal indicado para el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística o persistente, el Lifitegrast **34** comercializado bajo el nombre Xiidra, para el tratamiento de la

queratoconjuntivitis seca (síndrome del ojo seco) y el Metoxaleno **35** para el tratamiento de la soriasis (Figura 7).¹⁶

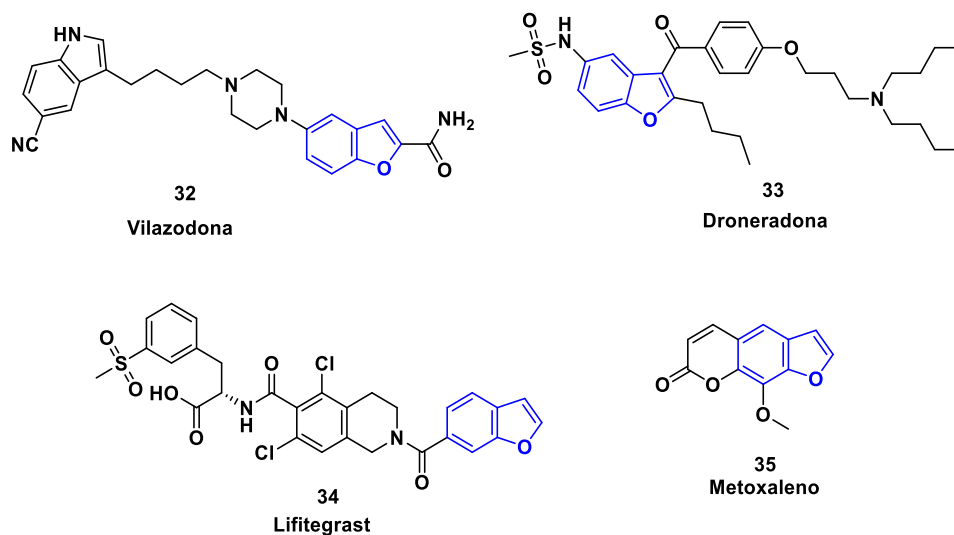


Figura 7. Fármacos que contienen el anillo del benzofurano.

2.2.1. MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL BENZOFURANO.

Algunas moléculas híbridas derivadas del benzofurano se muestran en la Figura 8: (a) El grupo de investigación de Fancellu y Chand en el año 2020 sintetizaron híbridos benzofurano-quinolina **36** y evaluaron su actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa.⁴⁰ (b) Foroumadi y colaboradores en el 2020 sintetizaron una serie de híbridos benzofurano-1,3,4-oxadiazol **37** y evaluaron su actividad como agentes antifúngicos.⁴¹ (c) Tao y colaboradores en el 2019 reportaron la evaluación pre-clínica de Amphihevir **38** por su actividad inhibitoria de la proteína viral NS4B que se encuentra en el virus de hepatitis C.⁴² (e) Sashidhara y colaboradores en el 2018 obtuvieron derivados híbridos benzofurano-pirano **39** los cuales presentaron efectos osteogénicos.⁴³ (f) El grupo de investigación de Guo en el año 2016 diseñaron y sintetizaron las moléculas híbridas benzofurano-triazol **40** y evaluaron su actividad antifúngica.⁴⁴ (g) En el 2016 Srour sintetizó una serie moléculas híbridas reportando la actividad biológica como vasodilatador de los benzofurano-piridina **41**.⁴⁵ (h)

Sriram en 2014 reportó la síntesis y evaluación biológica de la actividad antituberculosa de los compuestos híbridos benzofurano-piperazina **42**.⁴⁶ (i) Aboul-Fadl y colaboradores sintetizaron los *bis*-heterociclos benzofurano-isatina **43** para probar la inhibición de la actividad de la DNA girasa de *Mycobacterium tuberculosis*.⁴⁷

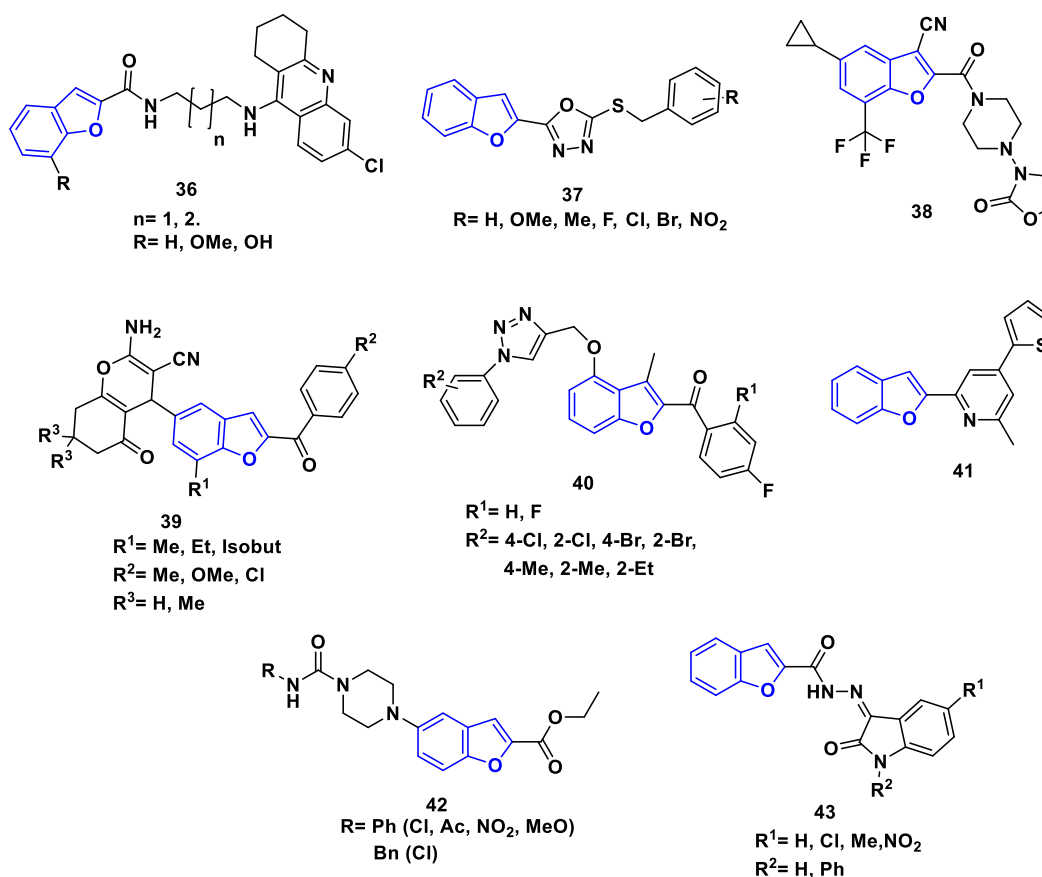


Figura 8. Moléculas híbridas con base al núcleo del benzofurano.

2.3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE N-ACILHIDRAZONAS

Se ha descrito que compuestos que poseen como fragmento el grupo funcional *N*-acilhidrazona presentan un amplio rango de actividad biológica como son: antifúngica **44**,⁴⁸ anticancerígena **45**,⁴⁹ antiinflamatoria **46**,⁵⁰ antioxidantes **47**,⁵¹ fungicida **48**,⁵² antituberculosa **49**,⁵³ y antimicrobiana **50** (Figura 9).⁵⁴

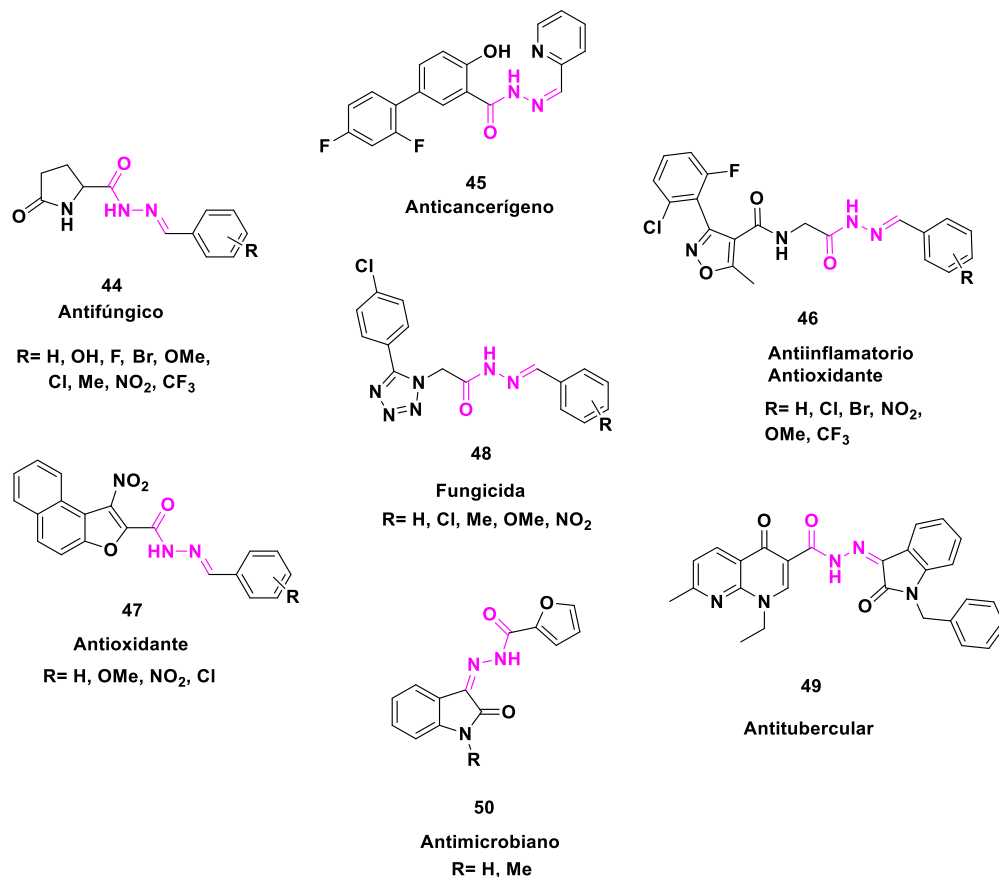


Figura 9. Actividades biológicas de moléculas con fragmentos *N*-acilhidrazona.

También fragmentos de *N*-acilhidrazona están presentes en fármacos aprobados por la FDA, por ejemplo: la Nitrofurazona **51** que es utilizado como agente antibacteriano y el Dantroleno **52** como relajante muscular.¹⁶

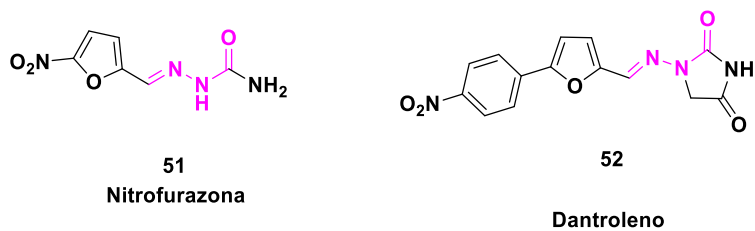
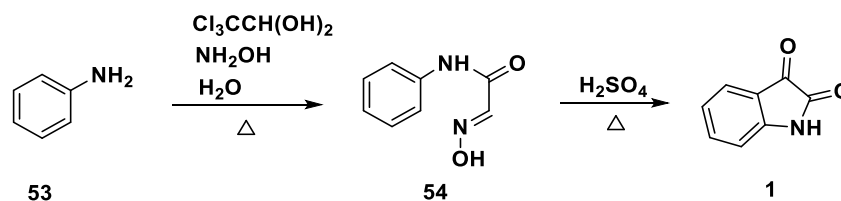


Figura 10. Fármacos que contienen en su estructura fragmentos *N*-acilhidrazona.

2.4. RUTA DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE ISATINAS

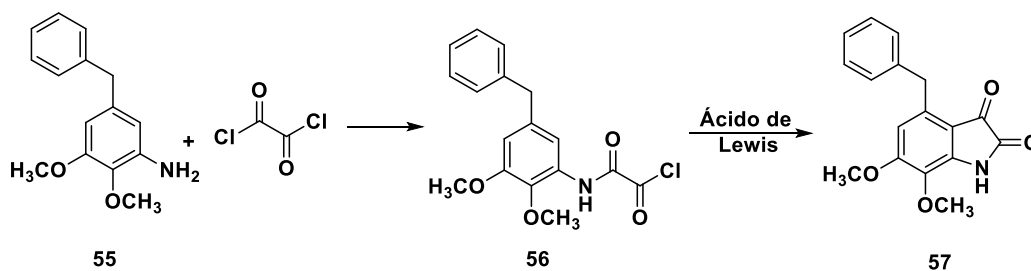
Varios métodos de síntesis para la obtención de la isatina se encuentran reportados, los más comunes son la síntesis de Sandmeyer y la de Stolle.

La síntesis de Sandmeyer consiste en dos etapas de reacción, en la primera etapa la anilina **53** reacciona con la cloro oxima que se obtiene *in situ* entre la reacción de hidrato de cloral e hidroxilamina, para obtener α -isonitrosoacetanilidas **54** y que seguida de una ciclación intramolecular vía reacción de sustitución electrofílica aromática se obtiene la isatina **1** (Esquema 1).⁵⁵



Esquema 1. Síntesis de Sandmeyer para la síntesis de la isatina **1**.

La síntesis de Stolle consiste en dos etapas de reacción, en una primera etapa el derivado de anilina **55** reacciona con el cloruro de oxalilo mediante una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo para formar el intermediario **56**, el cual se cicla intramolecularmente utilizando ácidos de Lewis como AlCl_3 para formar la isatina **57** (Esquema 2).⁵⁶

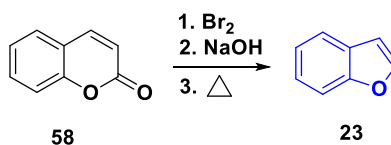


Esquema 2. Síntesis de Stolle para la obtención del núcleo de la isatina.

2.5. RUTA DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE BENZOFURANOS

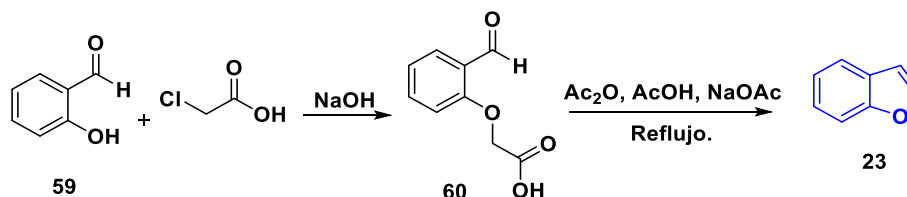
Varias son las rutas de síntesis reportadas en la literatura para obtener el núcleo base del benzofurano, las más utilizadas son la síntesis de Perkin, la de Warden, la síntesis de Hultin y la reportada por Xie y colaboradores en el 2020.

La estrategia de síntesis para obtener el benzofurano **23** fue descrita por primera vez por Perkin que utilizó como materia de partida la cumarina **58**, que mediante una reacción de adición electrofílica con el bromo molecular se obtiene un intermediario dibromado, que seguido de una apertura de anillo mediada con KOH y una reacción de descarboxilación se obtiene el benzofurano **23** (Esquema 3).⁵⁷



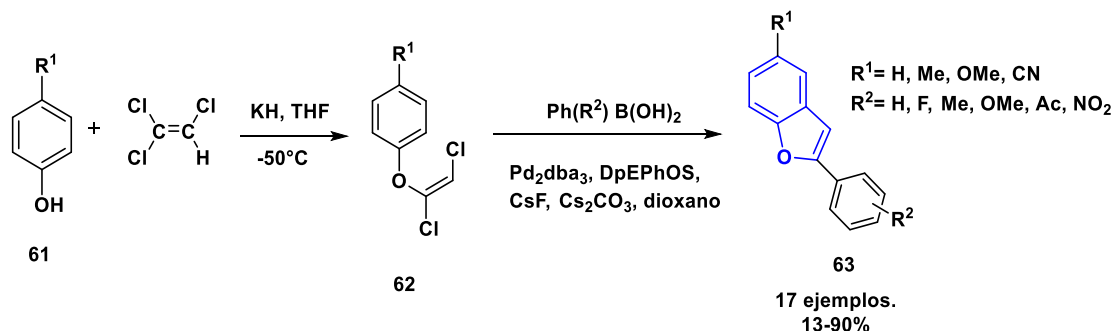
Esquema 3. Síntesis de Perkin para la síntesis de benzofurano.

Worden y colaboradores reportaron una estrategia de síntesis en dos etapas de reacción para obtener el compuesto benzofurano. La primera etapa de reacción utiliza como material de partida el 2-hidroxibenzaldehído **59** que reacciona con el ácido cloroacético para formar el intermedio ácido *o*-formilfenoxiacético **60** y que en una segunda etapa se lleva a cabo una reacción de ciclación intramolecular en ácido acético, obteniendo el benzofurano **23** (Esquema 4).⁵⁸



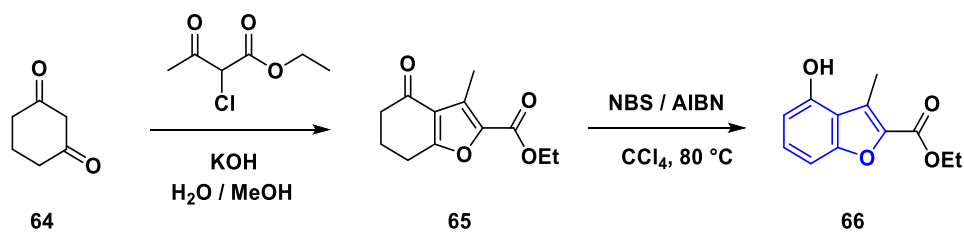
Esquema 4. Síntesis de benzofurano mediante la síntesis de Worden.

Hultin y Geary reportaron en el 2010 una estrategia sintética para benzofuranos sustituidos en un doble proceso que consiste en una reacción de sustitución nucleofílica regio y estereoselectiva de 4-metoxifenol **61** con tricloroetileno para obtener 1,2-diclorovinil aril éteres **62**,⁵⁹ seguido de una reacción de acoplamiento de Suzuki para la funcionalización selectiva de C1-Cl, que seguida de una ciclación intramolecular se obtiene el benzofurano **63** (Esquema 5).⁶⁰



Esquema 5. Síntesis de benzofuranos sustituidos mediante la metodología desarrollada por Hultin y Geary.

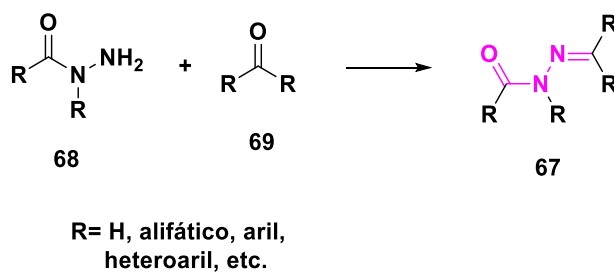
Xie y colaboradores en el año 2020 reportaron la síntesis de benzofuranos con rendimientos moderados, la cual de una reacción de condensación en medio básico entre 1,3-ciclohexanodiona **64** y 2-cloroacetoacetato de etilo se obtiene el intermediario **65** que seguida de una reacción de aromatización con NBS/AIBN se obtiene el benzofurano sustituido con un grupo funcional éster **66** (Esquema 6).³³



Esquema 6. Síntesis de benzofuranos reportada por Xie.

2.6. RUTA DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE *N*-ACILHIDRAZONAS

La metodología general y más utilizada para la síntesis de *N*-acilhidrazonas **67** consiste en una reacción de condensación de Schiff entre un derivado de hidrazida **68** y un compuesto carbonílico **69** (cetona o aldehído), esta síntesis presenta como ventaja el empleo de condiciones suaves y empleo de disolventes como metanol y etanol (Esquema 7).⁶¹



Esquema 7. Síntesis clásica para la obtención de *N*-acilhidrazonas.

3. JUSTIFICACIÓN

La síntesis de librerías de moléculas de relevancia biológica con alto grado de funcionalización y que además presenten en su estructura base al menos dos núcleos privilegiados de interés en química medicinal, ha sido un reto por parte de los químicos sintéticos y medicinales. Para superar este reto, existe en la literatura el concepto de hibridación molecular farmacofórica, también conocida como síntesis de *bis*-heterociclos privilegiados, el cual, a partir del desarrollo de nuevas estrategias de síntesis permitan la incorporación de dos o más estructuras privilegiadas y así obtener nuevas moléculas que puedan ser potenciales candidatas a fármacos. Poco se ha estudiado de este grupo de compuestos derivados de la isatina, pese a ser de gran relevancia. Resulta entonces importante y pertinente experimentar estrategias de síntesis novedosas para la obtención de moléculas híbridas con base al núcleo de la isatina, de lo cual se espera contribuir de manera importante a la química medicinal y más aún si estas son evaluadas *in-silico* y de ser posible *in-vitro*.

4. OBJETIVO GENERAL

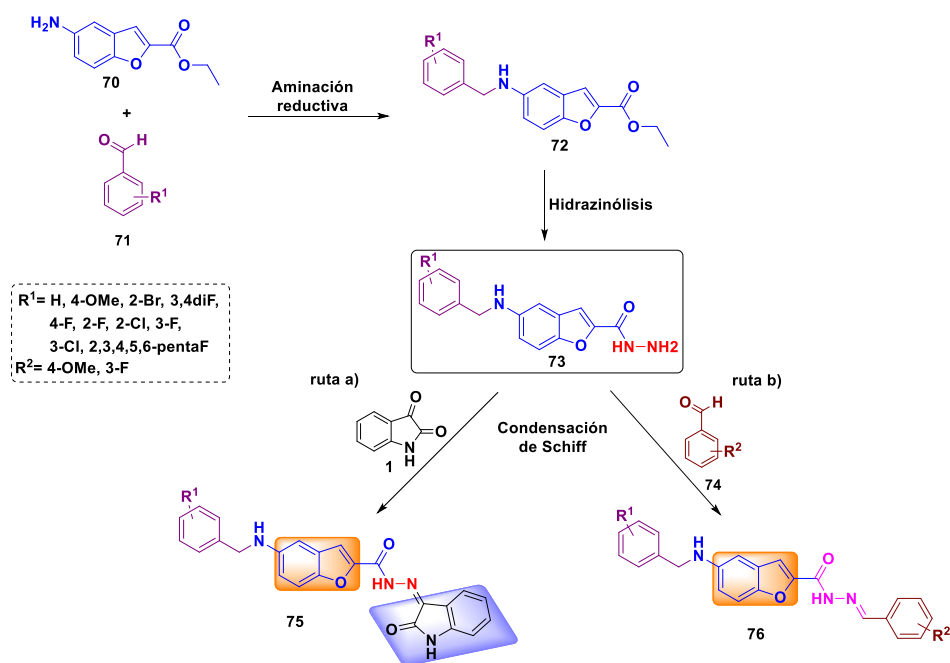
Sintetizar en un mínimo de etapas una serie de *bis* o *tris* heterociclos privilegiados nitrogenados y oxigenados que presenten como núcleo base la isatina y predecir su actividad biológica mediante estudios *in-silico*.

4.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar una serie de *bis* heterociclos isatina-benzofurano **75** y una serie de derivados *N*-acilhidrazonas con base al núcleo del benzofurano **76**.
- Caracterizar los nuevos compuestos por técnicas analíticas como FT-IR, HRMS, RMN unidimensional (^1H , ^{13}C , DEPTQ o APT) y bidimensional (COSY, HSQC, HMBC, TOCSY).
- Explorar y optimizar las condiciones de reacción en cada etapa para la síntesis de las moléculas objetivo.
- Evaluar la actividad *in-silico* de las moléculas a sintetizar.

5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

La obtención de los compuestos planteados, se realizó de acuerdo al esquema general de síntesis que se conforma de tres etapas de reacción (Esquema 8). La primera etapa consiste en una aminación reductiva entre el 5-amino benzofurano **70**, el cual ha sido obtenido en nuestro grupo de trabajo, y el benzaldehído **71**, con sustituyentes de diversa naturaleza electrónica, para formar la amina secundaria **72**. Cabe mencionar que este derivado por tiene como finalidad conferir mayor estabilidad al amino benzofurano. La segunda etapa es una reacción de hidrazinólisis con monohidrato de hidrazina para formar la hidrazida-benzofurano **73**, intermediario clave en la ruta sintética. La última etapa involucra una reacción de condensación de Schiff entre el derivado de hidrazina **73** y la isatina comercial **1** (ruta **a**) para obtener las moléculas híbridas isatina-benzofurano **75**, y entre derivados de benzaldehído **74** (ruta **b**) para obtener las *N*-acilhidrazonas benzofurano **76**.



Esquema 8. Esquema general de síntesis para la obtención de las moléculas objetivo **75** y **76**.

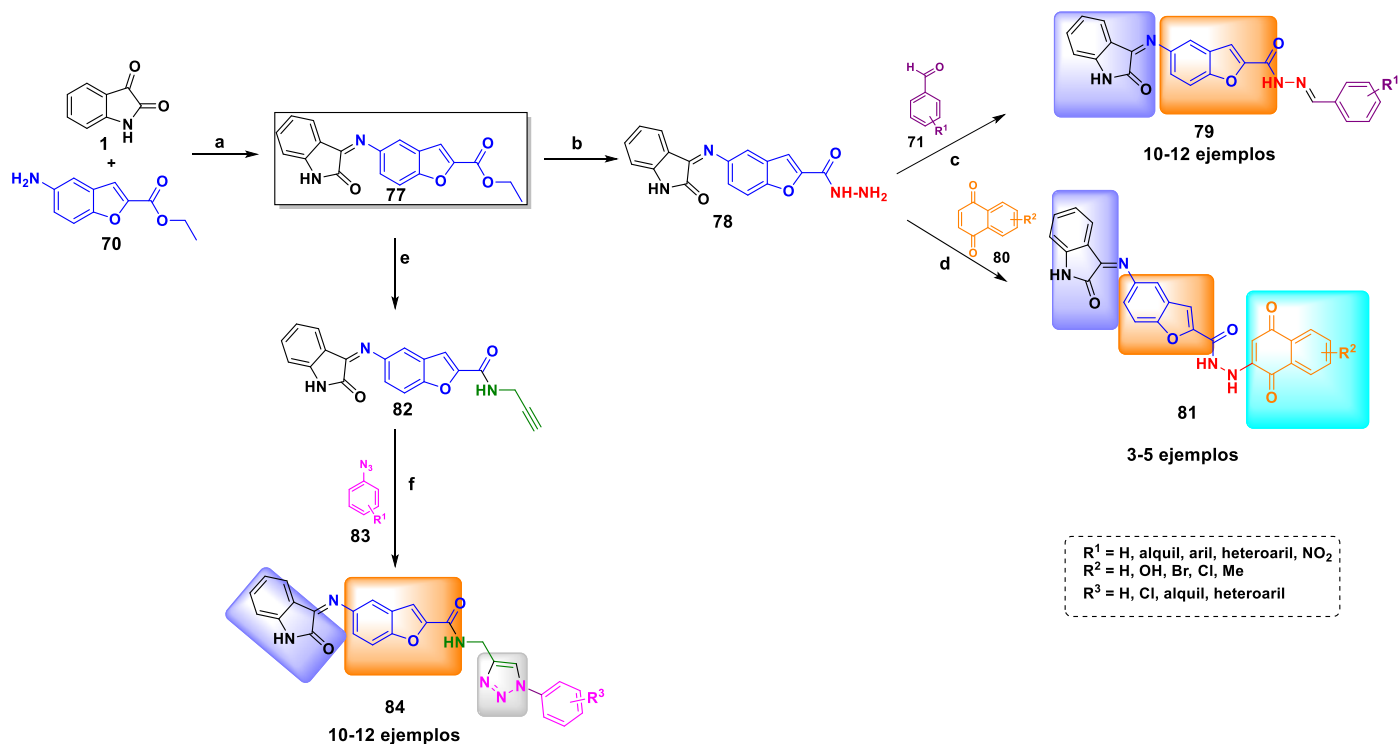
También, es importante resaltar que la química propuesta en cada etapa de reacción se encuentra descrita y fundamentada en la literatura, por lo que el reto a nivel experimental

5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

se enfocará en encontrar las condiciones óptimas de reacción que pueda evitar el uso de columna cromatográfica, así como evaluar la factibilidad de llevar a cabo la síntesis de estos heterociclos bajo un proceso “*one-pot*”. El estudio *in-silico* se realizará mediante los programas PASSonline⁶², Molinspiration⁶³ y SwissTargetPrediction.⁶⁴

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al inicio del proyecto se planteó la síntesis de las moléculas híbridas **79**, **81** y **84**, el cual se describen en el esquema general de síntesis 9 que se divide en tres estrategias sintéticas teniendo como intermedio clave el compuesto híbrido isatina-benzofurano **77**, que se obtiene mediante la reacción de condensación de Schiff entre la isatina comercial **1** y el éster amino-benzofurano **70**. La primera estrategia de síntesis (ruta **b-c**) consiste en la preparación de los *bis*-heterociclos **79** a partir de una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo, donde la hidrazina desplaza al grupo éster etílico de la posición dos del anillo del benzofurano, seguida de una reacción de condensación de Schiff. La segunda estrategia de síntesis involucra dos etapas de reacción (ruta **b-d**) para la formación de los *tris*-heterociclos isatina-benzofurano-naftoquinona **81**, utilizando como reacción clave, una reacción de adición de Michael 1,4 hacia el anillo de la naftoquinona por parte del derivado de hidrazina **78**. Por último, la síntesis de los *tris*-heterociclos isatina-benzofurano-triazol **84** (ruta **e-f**) consiste en una reacción de desplazamiento del éster etílico por la propargilamina, seguida de una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC, por sus siglas en inglés).⁶⁵



Esquema 9. Esquema general de síntesis para la obtención de los *bis* y *tris* heterociclos **79**, **81** y **84**.

Con base a la estrategia general de síntesis descrita en el Esquema 9 se logró obtener los siguientes resultados:

Se comenzó por preparar a escala de 1-2 g el éster amino-benzofurano **70**, que es la materia prima clave para la síntesis de las moléculas objetivo. Posteriormente, se continuó con la síntesis de la imino isatina-benzofurano **77** bajo las condiciones clásicas de condensación de Schiff⁶⁶ obteniendo un rendimiento del 84%. Su caracterización se realizó mediante RMN de ¹H y ¹³C. En su espectro de RMN de ¹H se observan las señales características al grupo éster de etilo a 1.44 y 4.45 ppm como una señal triple y cuádruple respectivamente. También las señales correspondientes tanto al anillo aromático de la isatina y benzofurano, que además su integración corresponde a todos los protones aromáticos (Figura 11).

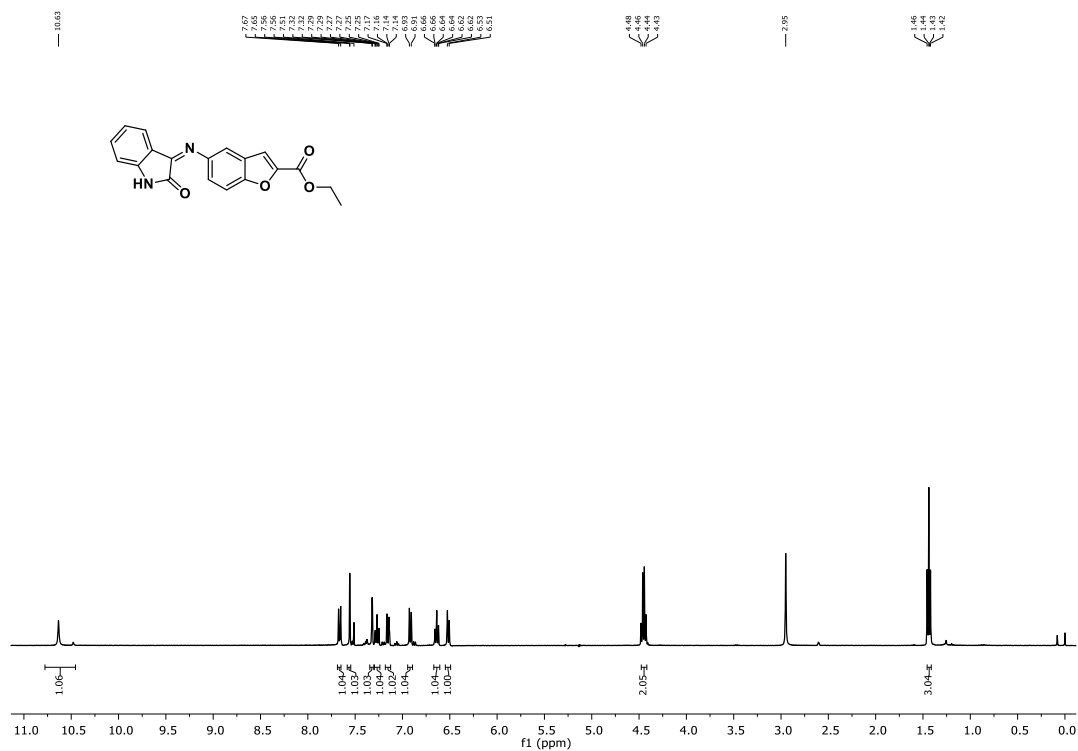


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de la imino isatina-benzofurano **77**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la señal clave correspondiente al carbono del grupo imino a 133.79 ppm así como los carbonos del carbonilo del éster y amida a 158.7 y 164 ppm respectivamente (Figura 12).

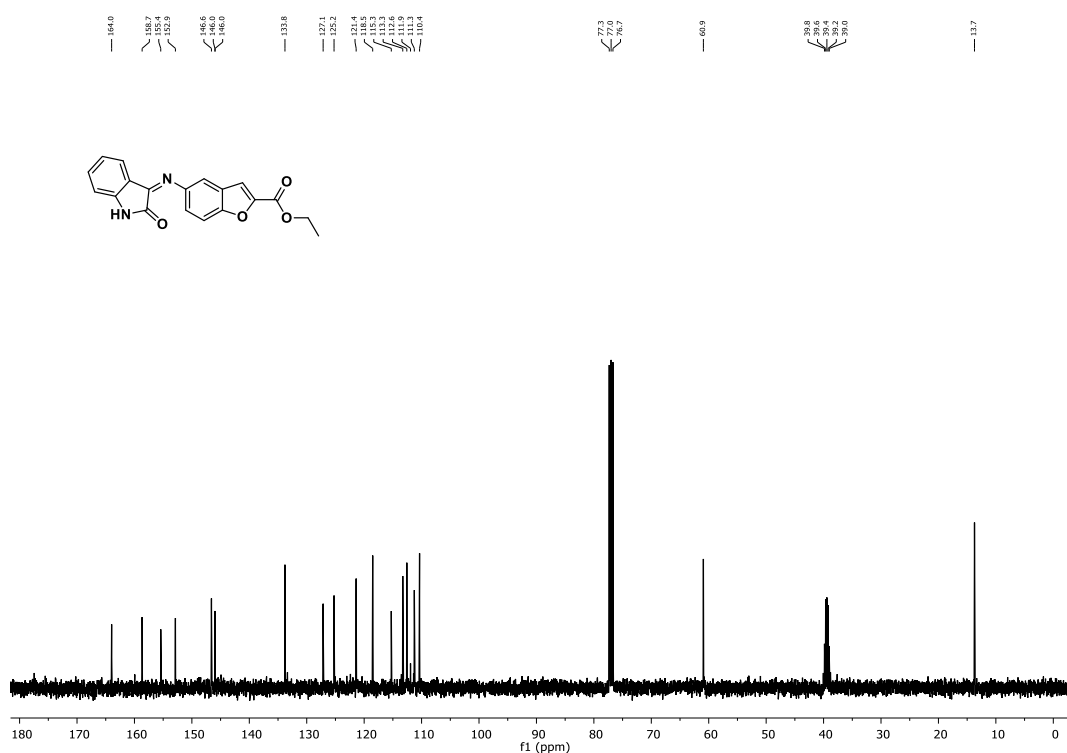
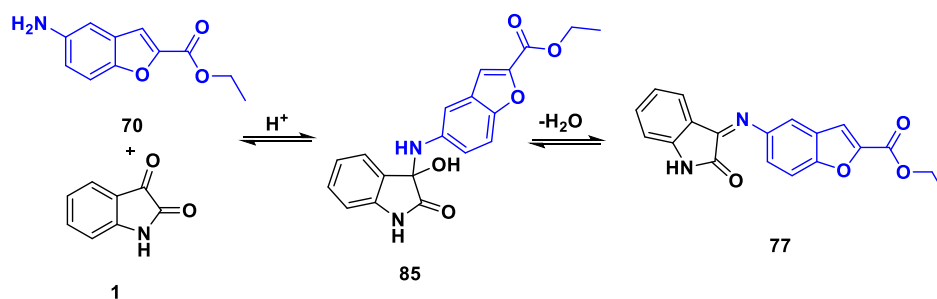


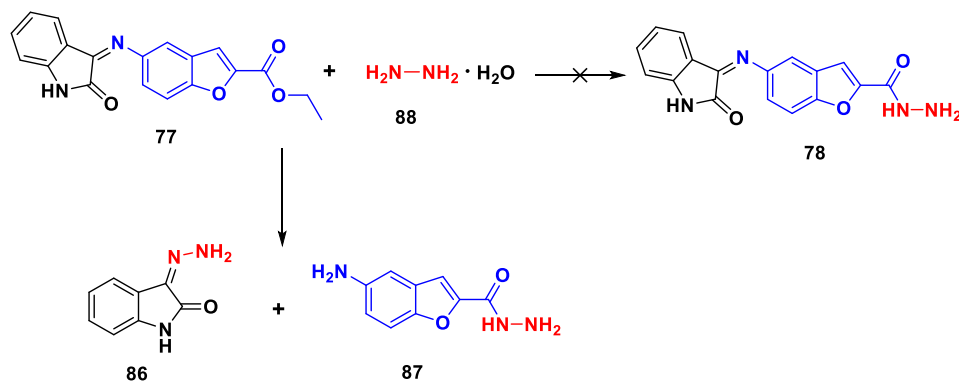
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C de la imino isatina-benzofurano **77**.

El mecanismo de reacción para la síntesis del híbrido **77**, mostrado en el Esquema 10, ocurre mediante una reacción de condensación de Schiff. Primero el grupo amino del éster amino-benzofurano **70** se adiciona al carbono del carbonilo de la cetona de la isatina **1** para formar el intermediario carbinolamina **85**, que seguida de la eliminación de una molécula de agua se forma la imina **77**.⁶⁷



Esquema 10. Mecanismo de reacción de condensación de Schiff para la formación de la imina **77**.

Una vez preparada la imino isatina-benzofurano **77** se procedió a sintetizar la hidrazida **78** mediante una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo utilizando monohidrato de hidrazina, esta reacción es conocida como hidrazinólisis.⁶⁸ La reacción se llevó a cabo con base a lo reportado por el grupo de investigación de Onnis⁶⁹ que consiste en utilizar como disolvente etanol a reflujo. Por lo tanto, se observó por CCF que la reacción se completó en un tiempo de 2 h, pero al caracterizar los productos que se formaron, se observó que ninguno de estos correspondía al esperado, formándose la isatina-hidrazona **86** y la diamina-benzofurano **87** (Esquema 11).



Esquema 11. Formación de la isatina-hidrazona **86** y la diamina-benzofurano **87**.

La formación de las moléculas **86** y **87** es debido a que se hidroliza el grupo imino-isatina **77** formándose la isatina, la cual reacciona con una molécula de hidrazina para formar la isatina-hidrazona **86**. Esta se caracterizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C y las señales corresponden a lo reportado en la literatura.⁷⁰ Por ejemplo, en el espectro de RMN de ^1H se observan las señales correspondientes a los protones del anillo de benceno que integran en un total de 4 protones y el N-H característico de la isatina (Figura 13).

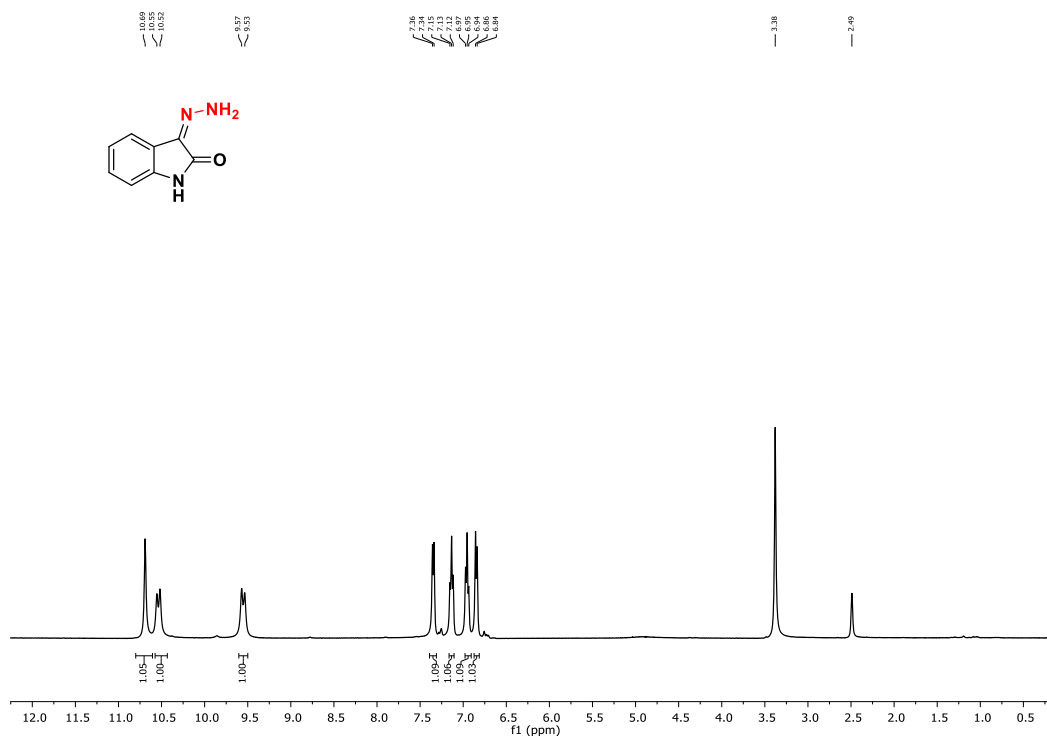


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H de la isatina-hidrazona **86**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la señal clave al carbono de la hidrazida a 138.7 ppm, así como el carbono de la amida de la isatina a 162.8 ppm (Figura 14).

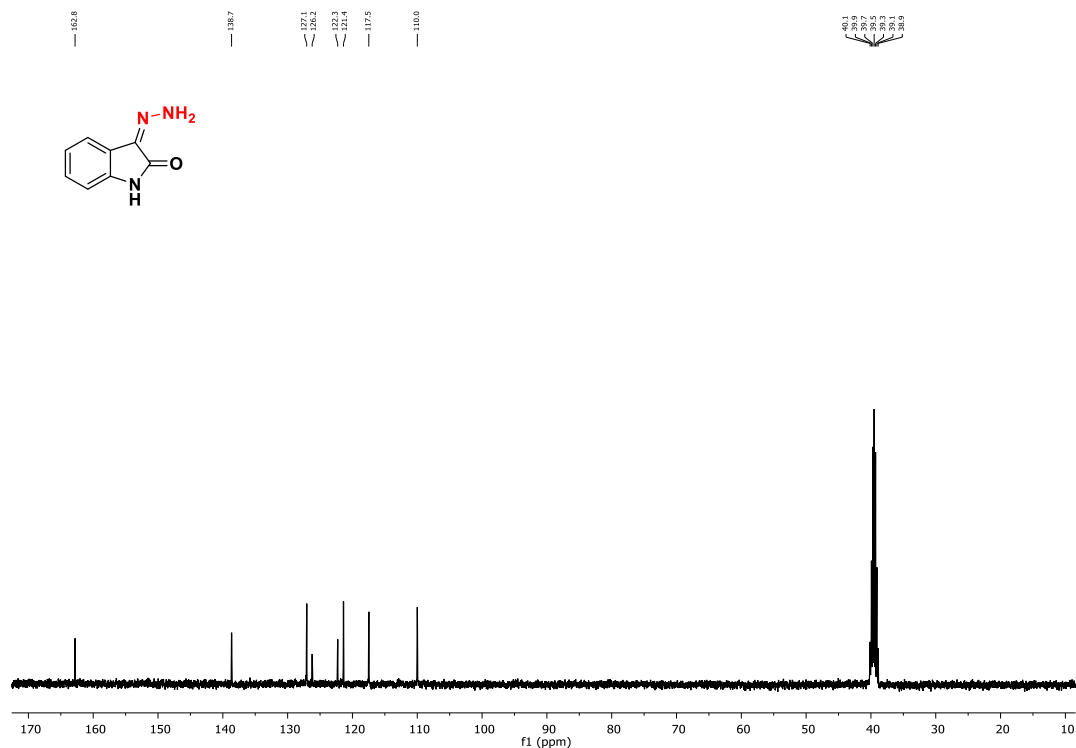


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C de la isatina-hidrazona **86**.

La diamina-benzofurano **87** se forma a partir de la reacción de sustitución nucleofílica en el acilo del grupo éster de etilo del benzofurano por parte de la hidrazina. Esta se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN de ^1H se observa la desaparición de las señales del éster de etilo y la formación de las señales clave del N-H de la amida del grupo hidrazida a 9.86 ppm y los N-H de la amina primaria del benzofurano (Figura 15). En el espectro de RMN de ^{13}C se observan las señales del anillo de benzofurano y a 158.2 ppm la señal característica al carbono del carbonilo de la amida (Figura 16).

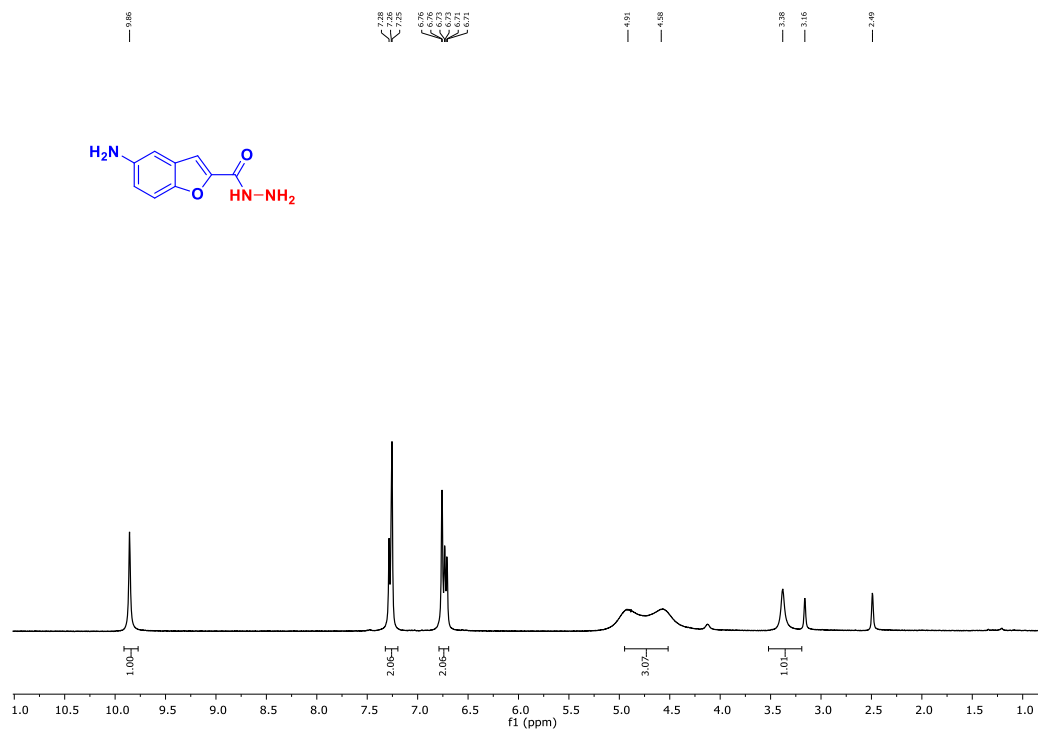


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H de la diamina-benzofurano 87.

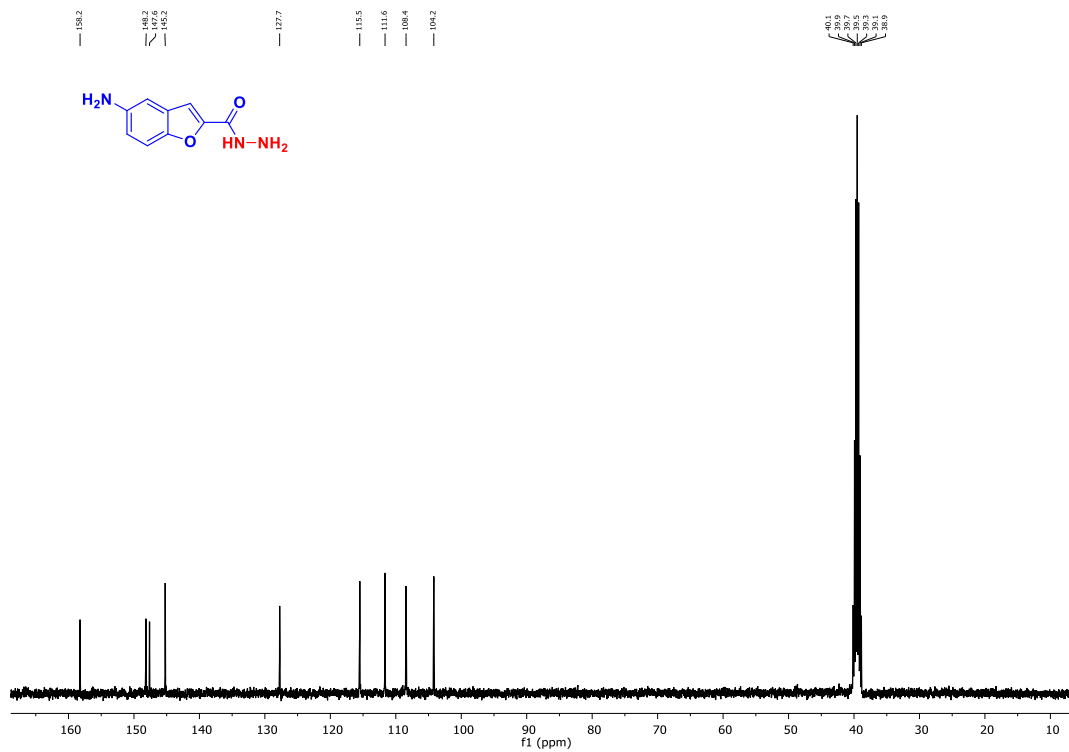
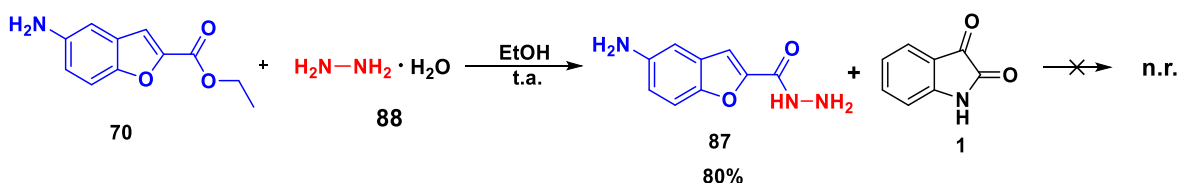


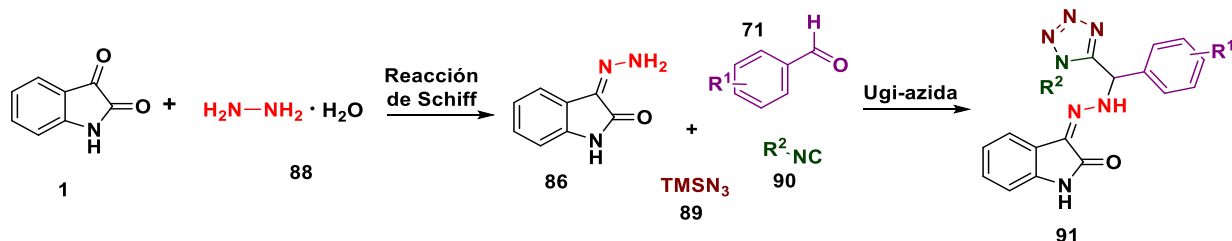
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³C de la diamina-benzofurano 87.

Con base a lo anterior, se replanteó la estrategia de síntesis para la obtención de las moléculas híbridas **79** y **81** descritas en el primer esquema general de síntesis (Esquema 9). Primero se sintetizó la diamina-benzofurano **87** mediante la reacción de hidrazinólisis del éster amino-benzofurano **70** con la hidrazina monohidratada, la cual se obtuvo en un rendimiento del 80%. Después, al hacerla reaccionar con isatina utilizando las condiciones clásicas descritas en la literatura⁷¹ y utilizando de 1 a 3 equivalentes en exceso, no se logró aislar ningún producto, posiblemente debido a la inestabilidad química de la imina formada independiente de donde se logra unir la isatina, ya que la diamina-benzofurano **87** presenta dos sitios básicos de Lewis (Esquema 12).



Esquema 12. Esquema general de síntesis para la obtención de la diamina-benzofurano **87**.

Por otro lado, la obtención de la molécula isatina-hidrazona **86** sirvió como punto de partida para estudiar la síntesis de una nueva serie de moléculas híbridas farmacofóricas con base a la isatina, como son las isatinas-tetrazol 1,5-disustituidos **91** a partir de una reacción de multicomponentes Ugi-azida y que se describe en el Esquema 13. Este consistió en dos etapas de reacción; la primera es una reacción de condensación de Schiff entre la isatina **1** y la hidrazina **88** para obtener la isatina-hidrazona⁷² **86** que se utilizó como componente amino para la reacción de multicomponentes de Ugi-azida.



Esquema 13. Esquema general de síntesis para la preparación de nuevas moléculas híbridas isatina-tetrazol 1,5-disustituidos **91**.

Como primera etapa, se realizó la síntesis de la isatina-hidrazona **86** mediante una reacción de condensación de Schiff entre el monohidrato de hidrazina y la isatina con base a las condiciones descritas en la literatura,⁷³ que consiste en utilizar etanol como disolvente a temperatura ambiente, obteniéndose un rendimiento del 79%. El componente amino se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C y las señales concuerdan con lo reportado en la literatura (Figura 17 y 18). Es importante mencionar que el componente amino no ha sido utilizado en ningún proceso de multicomponentes, por lo que resulta de gran valor sintético su uso en este tipo de reacciones para obtener nuevas moléculas híbridas con base al núcleo de la isatina. También, por esta metodología se obtienen mezcla de los estereoisómeros E y Z, el cual no presentaría problemas sintéticos en la reacción de multicomponentes.

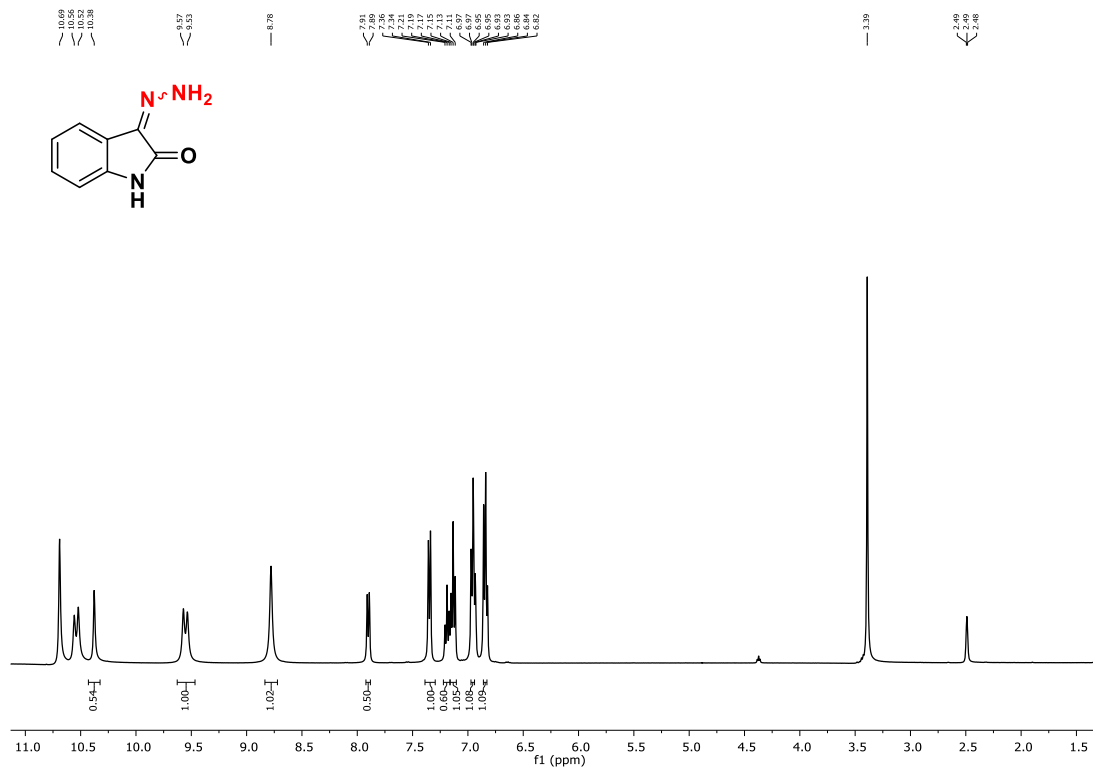


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de la isatina-hidrazona (E y Z) 86.

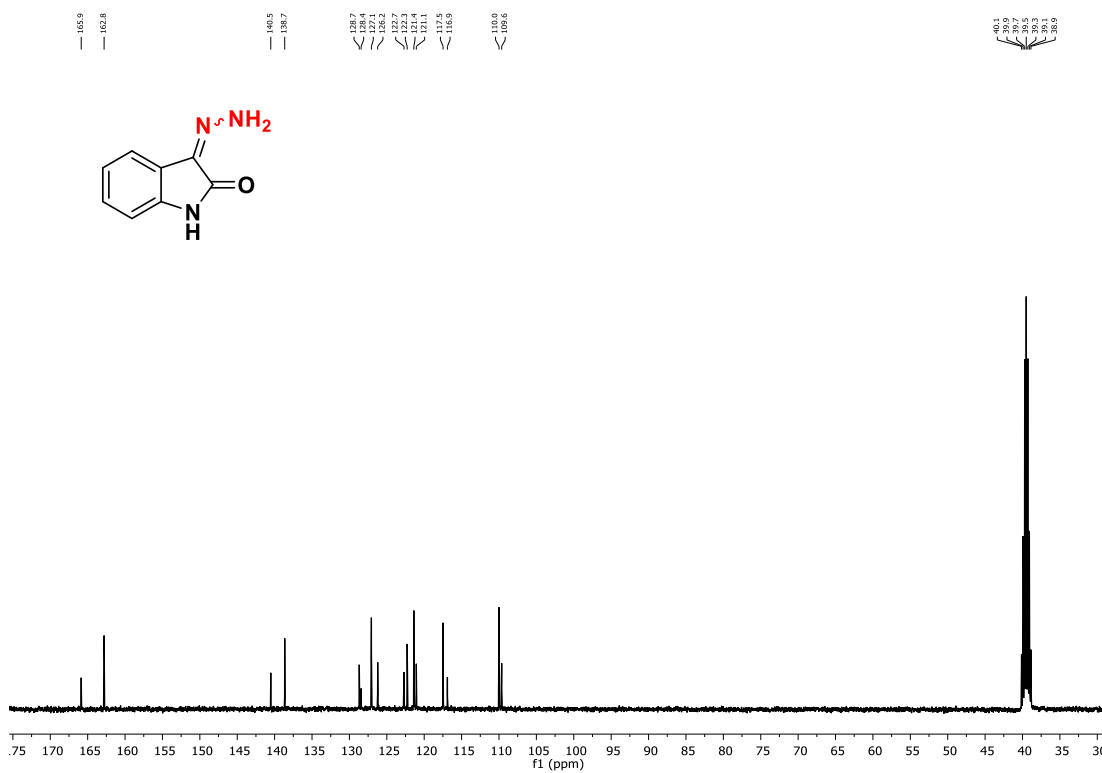
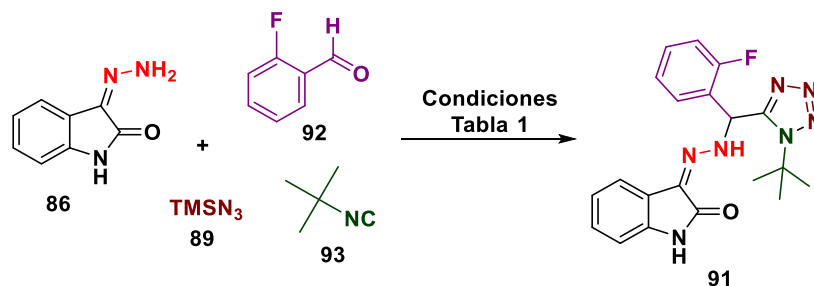


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de la isatina-hidrazona (E y Z) 86.

Una vez preparada suficiente cantidad de isatina-hidrazona, se procedió a realizar la reacción de multicomponentes Ugi-azida, comenzando con la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción que se describen en la Tabla 1, y utilizando como reacción modelo el 2-fluorobenzaldehído **92** y tert-butilisonitrilo **93**.

Tabla 1. Búsqueda de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de la isatina-tetrazol **91**.



Experimento	Disolvente	Catalizador ^a	Temperatura	Rendimiento (%)
1	MeOH	-	t.a	N.D. ^b
2	MeOH	-	60 °C ^d	N.D. ^b
3	MeOH	ZnCl ₂	t.a.	N.D. ^b
4	MeOH	ZnCl ₂	60 °C ^d	N.D. ^b
5	MeOH	InCl ₃	t.a.	N.D. ^b
6	MeOH	InCl ₃	60 °C ^d	N.D. ^b
7	MeOH	Sc(OTf) ₃	t.a.	N.D. ^b
8	MeOH	Sc(OTf) ₃	60 °C ^d	N.D. ^b
9	MeOH	AlCl ₃	60 °C ^d	N.D. ^b
10	NaCl (20%)	-	t.a.	N.R. ^c
11	NaCl (20%)	-	100 °C ^d	N.D. ^b

^a Se utilizó a una cantidad de 10% mol

^b Solo se observó la presencia de Imina vía CCF.

^c No hubo reacción

^d Se realizó a sistema cerrado

Finalmente, como se observa en la Tabla 1, con todas las condiciones de reacción exploradas no se pudo obtener la molécula objetivo, sino solo el intermediario de reacción

de la RMC que es la imina **94** (Figura 19), aún, utilizando los ácidos de Lewis que se han reportado que favorecen y aceleran la reacción de Ugi-azida. La elucidación estructural de la imina se realizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C y las señales clave corresponden a los desplazamientos reportados en la literatura.⁷⁴

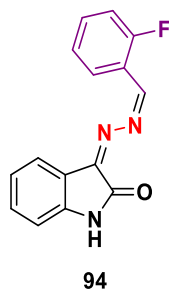
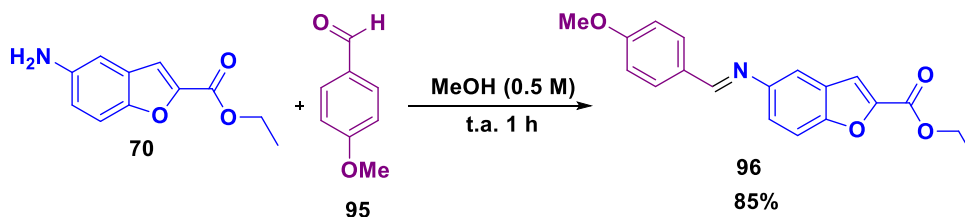


Figura 19. Imina **94** que se forma como intermediario en la reacción de Ugi-azida.

Debido a los inconvenientes sintéticos que se presentaron para la obtención de las moléculas objetivo descritas en el esquema general de síntesis 9, se decidió replantear el proyecto cumpliendo con el objetivo general que es la síntesis de moléculas híbridas con base al núcleo de la isatina.

Así, como se describe en el esquema general de síntesis 8, se comenzó en explorar la reacción de aminación reductiva utilizando como reacción modelo 4-metoxibenzaldehído **95** y el éster amino-benzofurano **70**. Primero se sintetizó la imina-benzaldehído **96** con el fin de encontrar las condiciones óptimas para la reacción de reducción; La imina **96** se obtuvo con base a lo reportado en el grupo de investigación del Dr. Luis Chacón, obteniendo un rendimiento del 85% y que se muestra en el esquema 14.⁷⁵



Esquema 14. Síntesis de la imina-benzaldehído **96** mediante una reacción de condensación de Schiff.

La elucidación estructural de la imina-benzofurano **96** se realizó mediante el análisis espectroscópico de RMN de ^1H y ^{13}C . En espectro de RMN de ^1H se observa a 8.42 ppm la señal clave del protón del grupo azometino como un singlete que integra para un protón. También, se observan las señales que corresponden a los sistemas aromáticos del benzofurano y benceno disustituido, así como del singlete en 3.87 ppm correspondiente al grupo metoxilo que integra para 3H y las señales del éster de etilo como una señal cuádruple que integra 2H y una señal triple que integra 3H, en 4.45 y 1.43 ppm respectivamente (Figura 20). En el espectro de ^{13}C se observa la señal clave que corresponde al carbono de la imina a 162.2 ppm, y las dos señales a 14.3 y 61.5 ppm correspondientes al éster de etilo. Por último, a 55.4 ppm se observa la señal para el carbono del grupo metoxilo (Figura 21).

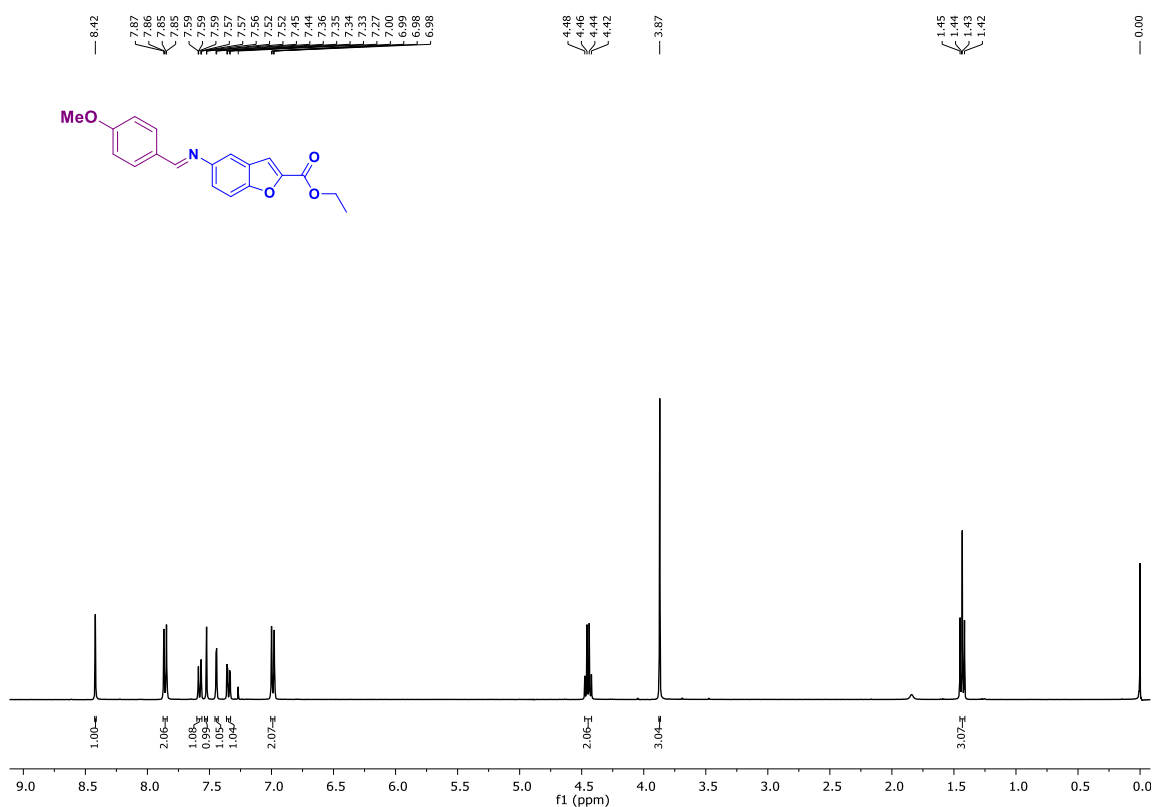


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H de la imina-benzofurano **96**.

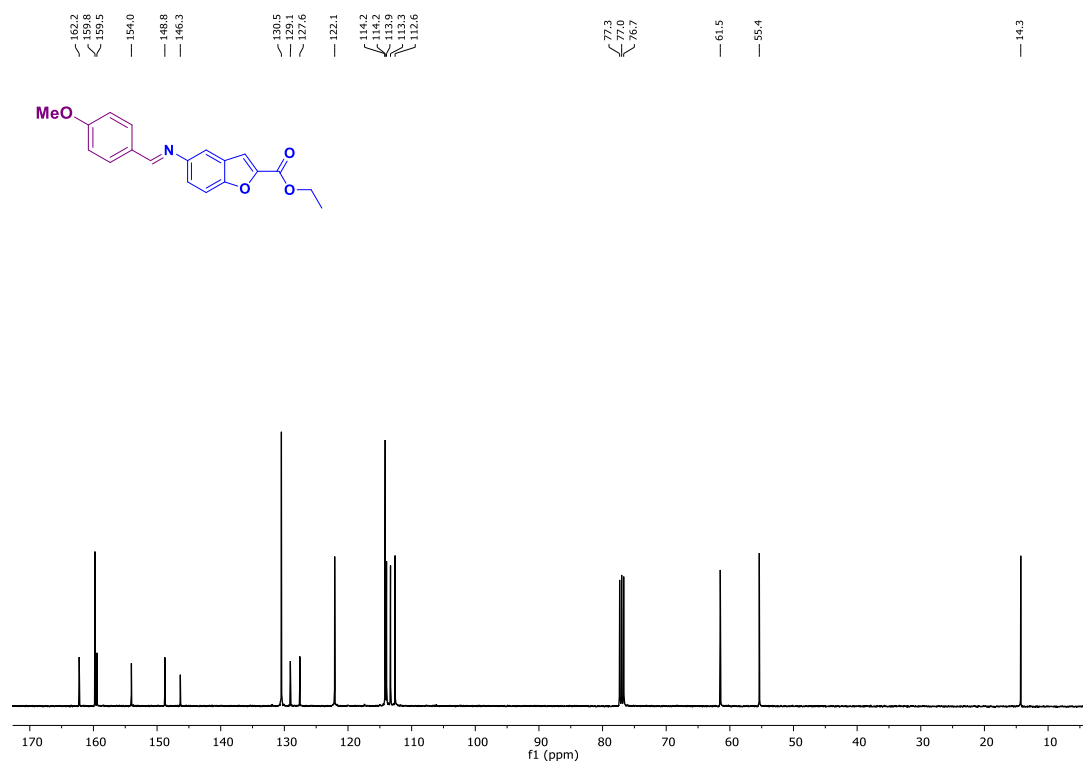
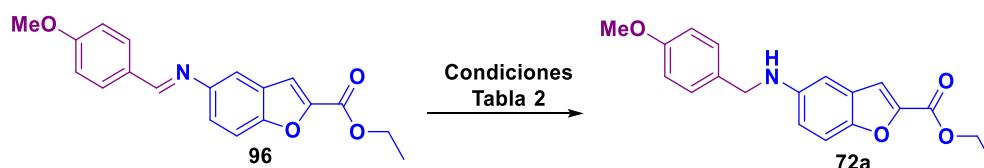


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C de la imina-benzofurano **96**.

Una vez obtenida la imina-benzofurano **96** se procedió a llevar a cabo la búsqueda de las condiciones óptimas para la reacción de reducción y que se describen en la Tabla 2. Para los primeros 3 experimentos se utilizó NaBH_4 en metanol a temperatura ambiente y hasta añadiendo un exceso de 5.0 equivalentes, pero no se observó ninguna reacción vía CCF debido a la insolubilidad de la imina en metanol. En el cuarto experimento y para favorecer la solubilidad de la materia prima, la reacción se llevó a reflujo, pero tampoco se solubilizó y no hubo reacción. Por lo que se decidió buscar en la literatura, con sustratos estructuralmente similares, otras condiciones de reacción y se encontró un reporte por Bergman y colaboradores que utilizan 2.0 equivalentes de NaBH_3CN en ácido acético 0.2 M a 40°C .⁷⁶ Así, en un quinto experimento se llevó a cabo la reducción bajo estas condiciones y aunque no se consumió en su totalidad la materia prima, se observaba un producto más polar, indicando posible formación de la amina secundaria, el cual al aislarse y caracterizarse por RMN de ^1H se pudo obtener el producto deseado en un rendimiento del 16%. En un sexto experimento se aumentó la cantidad del agente reductor a 3.0 equivalentes para favorecer

que se consuma la materia prima, completándose la reacción en 30 minutos y con un rendimiento del 71%, después de su purificación por columna cromatográfica. En el penúltimo experimento y para evitar el uso del calentamiento, se llevó la reacción a temperatura ambiente, obteniendo un rendimiento del 68%, el cual es un rendimiento ligeramente cercano al 71%. Por lo tanto, en un último experimento, se decidió aumentar la cantidad del ácido acético para estudiar la influencia del disolvente en la reacción, observándose un perfil cromatográfico similar, pero a la hora de aislar el producto este precipitaba, evitando así, el uso de la columna cromatográfica, obteniendo un rendimiento del 93 %.

Tabla 2. Búsqueda de las condiciones de reducción para la síntesis de la amina-benzofurano **72a**.



Experimento	Disolvente [M]	Agente reductor (A.R.)	Equivalentes del A.R.	Temperatura	Rendimiento (%)
1	MeOH 0.5M	NaBH ₄	1.5 equiv.	t.a	N.R.
2	MeOH 0.5M	NaBH ₄	3.0 equiv.	t.a	N.R.
3	MeOH 0.5M	NaBH ₄	5.0 equiv.	t.a	N.R.
4	MeOH 0.5M	NaBH ₄	1.5 equiv.	Reflujo	N.R.
5	AcOH 0.2M	NaBH ₃ CN	2.0 equiv.	40 °C	16

6	AcOH 0.2M	NaBH ₃ CN	3.0 equiv.	40 °C	71
7	AcOH 0.2M	NaBH ₃ CN	3.0 equiv.	t.a	68
8	AcOH 0.1M	NaBH ₃ CN	3.0 equiv.	t.a.	93

La amina secundaria **72a** se caracterizó por RMN de ¹H y ¹³C. En el espectro de RMN de ¹H se observa la señal clave correspondiente al metileno como una señal singlete en 4.26 ppm lo que indica la reducción del grupo imino (Figura 22). En el espectro de RMN de ¹³C se observa la señal en 48.5 ppm que corresponde al carbono del metileno (Figura 23).

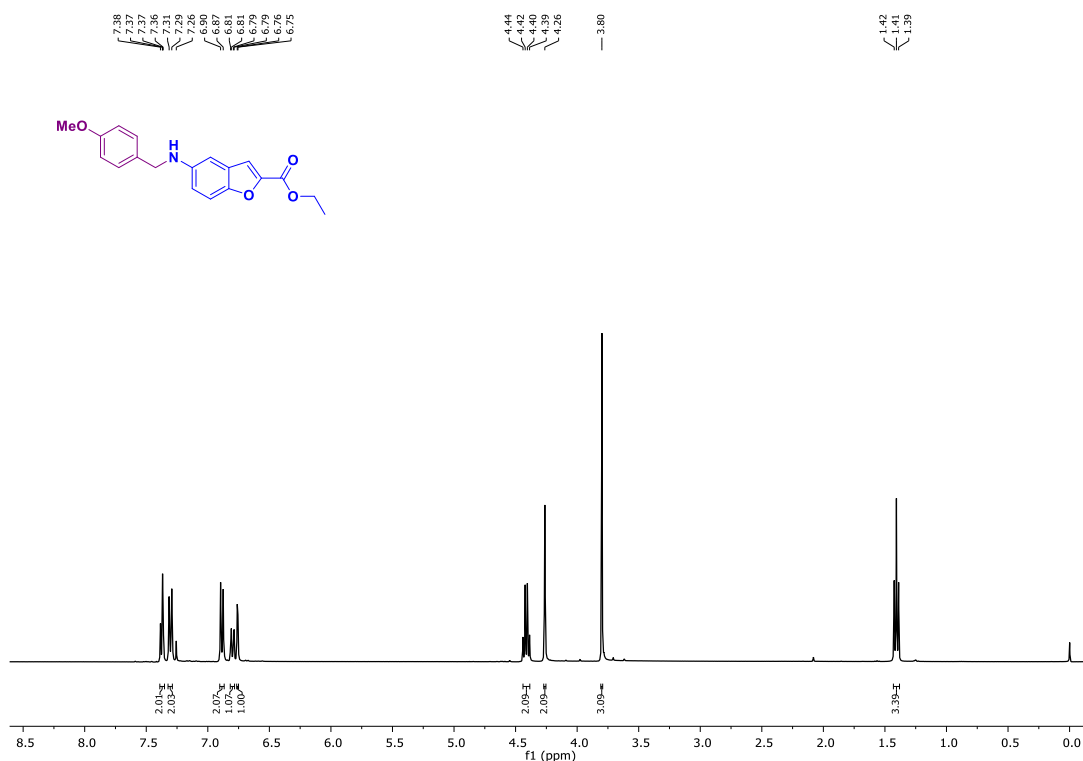


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H de la amina-benzofurano **72a**.

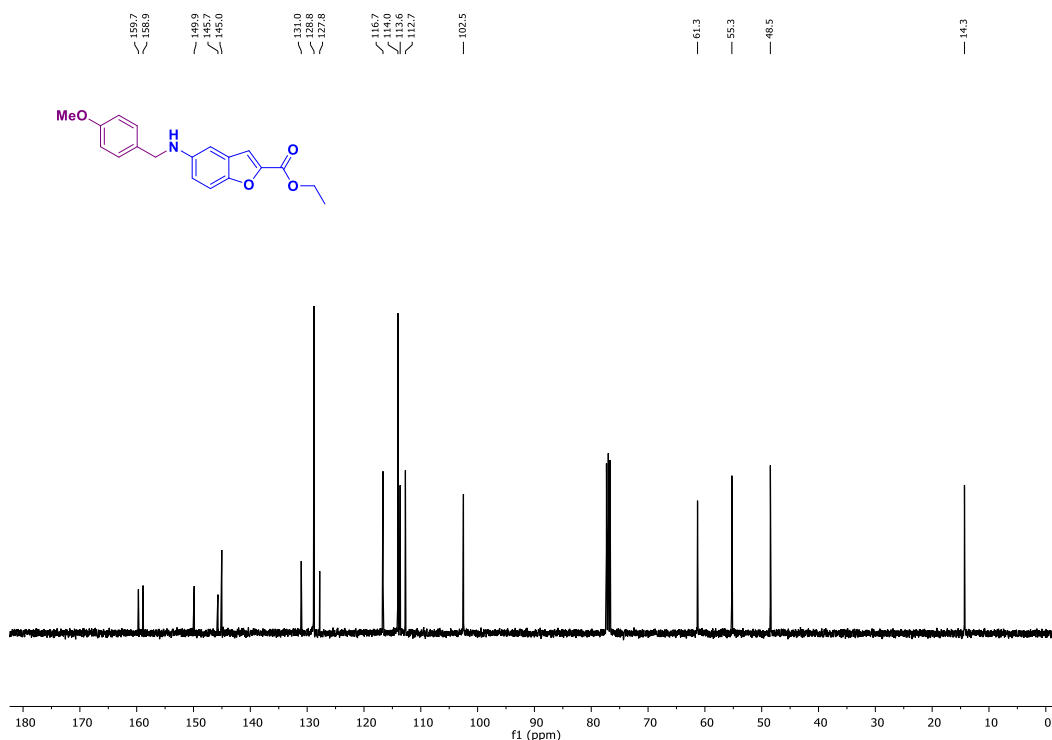
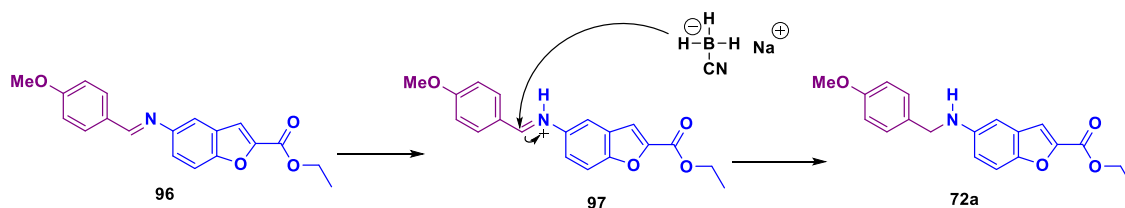


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de la amina-benzofurano **72a**.

En el esquema 15 se muestra el mecanismo de reacción de reducción del grupo imino para la obtención de la amina-benzofurano **72a**, la reacción inicia con la protonación de la imina **96** para formar el ión iminio **97**, el cual es atacado por un hidruro del NaBH_3CN y así obtener el producto reducido **72a**.⁷⁷

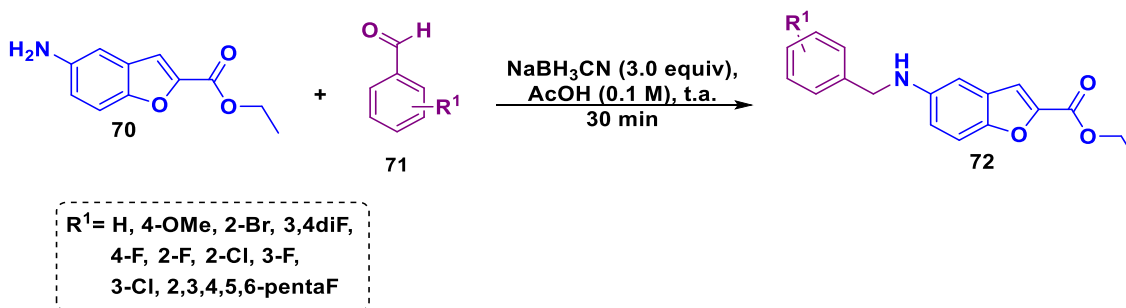


Esquema 15. Mecanismo de reacción de reducción para la formación de la amina-benzofurano **72a**.

Con las condiciones óptimas de reacción exploradas, y bajo la premisa de que las aminaciones reductivas se llevan a cabo bajo un proceso “*one-pot*”, se decidió evitar el aislar y purificar la imina solo evaporando el disolvente. Por lo tanto, se probó el alcance de la

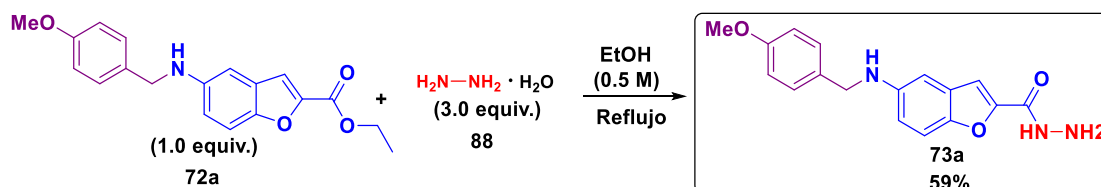
reacción utilizando benzaldehídos de diferente naturaleza electrónica, obteniendo rendimientos de moderados a buenos; estos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Síntesis de derivados de amina-benzofurano **72a-j** vía una reacción de aminación reductiva.



Amina-benzofurano	Rend. (%)	Amina-benzofurano	Rend. (%)
	93		70
	55		65
	66		41
	76		93
	87		73

La segunda etapa consistió en una reacción de hidrazinólisis con monohidrato de hidrazina para obtener la hidrazida-benzofurano **73a**, que se llevó a cabo con las condiciones reportadas en la literatura con sustratos similares,⁷⁸ que consiste en utilizar etanol como disolvente y a reflujo, obteniéndose el compuesto **73a** en un rendimiento del 59% (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de la hidrazida-benzofurano **73a** mediante una reacción de hidrazinólisis.

La elucidación estructural de la hidrazida-benzofurano **73a** se realizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN de ^1H se observa la desaparición de las señales características del grupo éster de etilo y la formación de la señal característica del N-H de la amida a 9.85 ppm además la señal ancha del NH_2 de la hidrazida a 4.56 ppm, las cuales integran para 1H y 2H respectivamente (Figura 24). En el espectro de ^{13}C se observa una señal en 158.1 ppm correspondiente al carbono del carbonilo de la hidrazida (Figura 25).

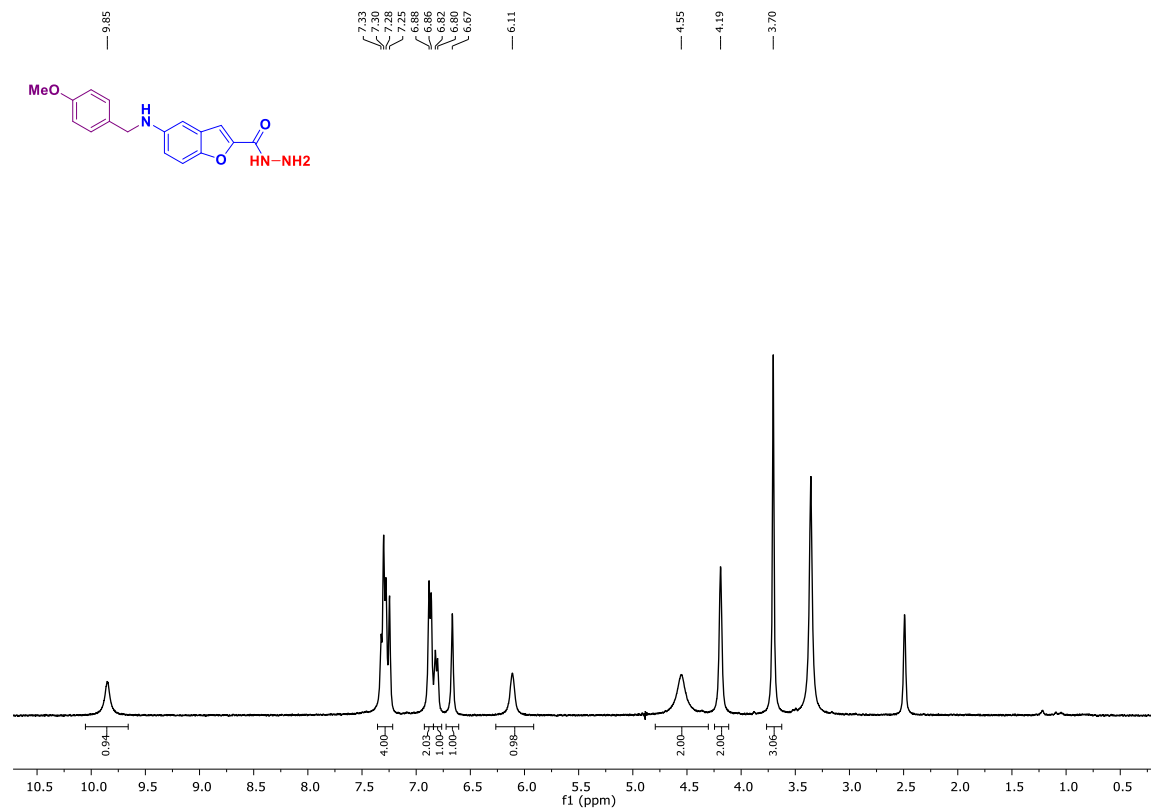


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H de la hidrazida-benzofurano **73a**.

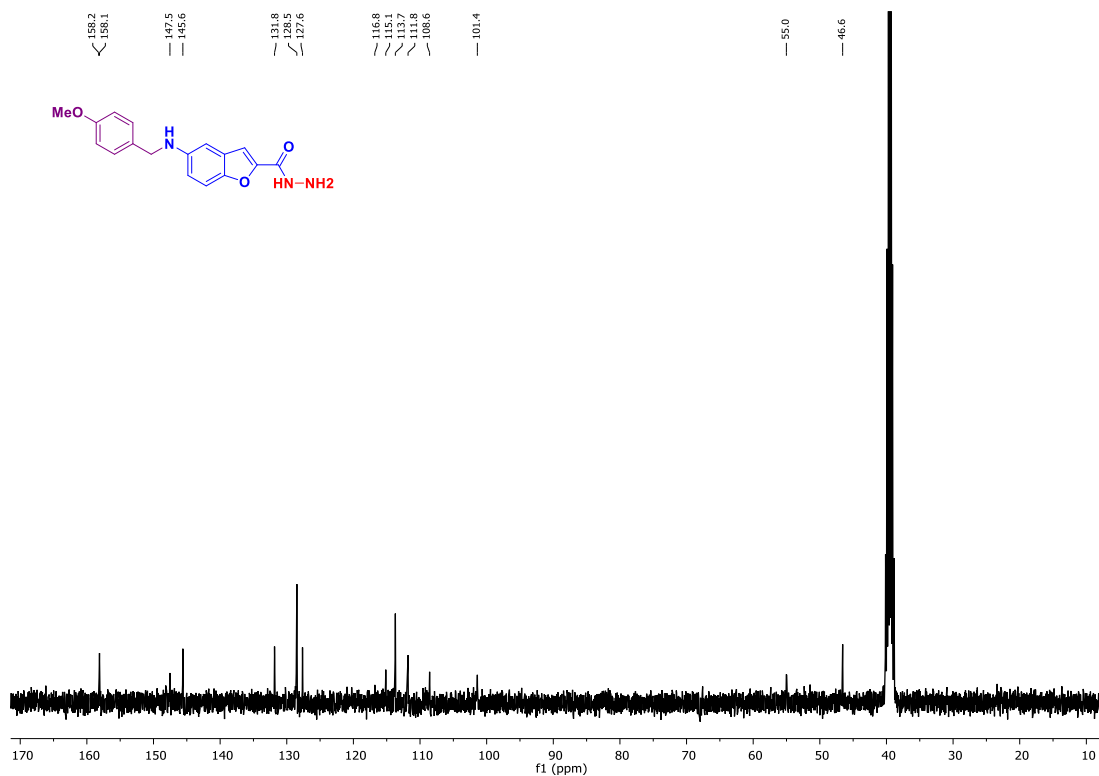
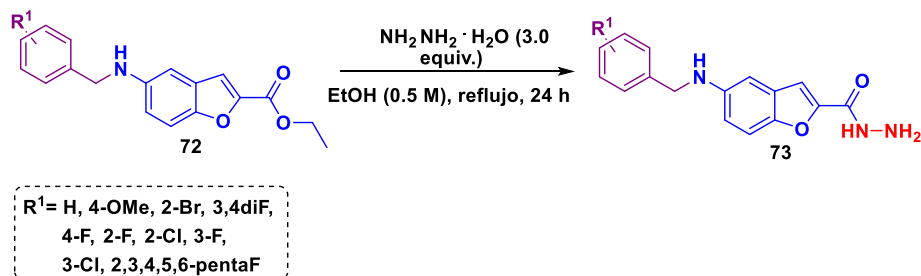
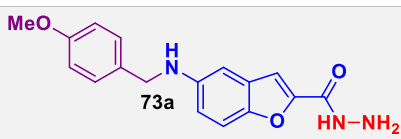
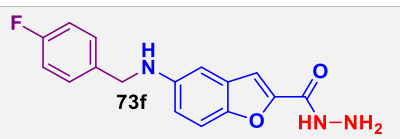
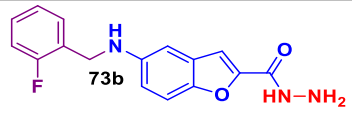
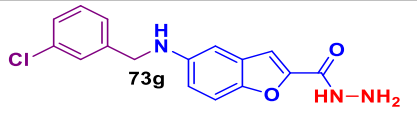
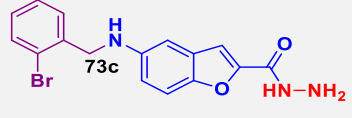
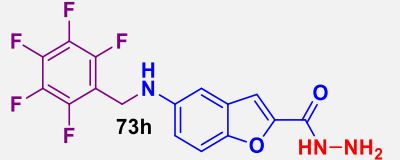
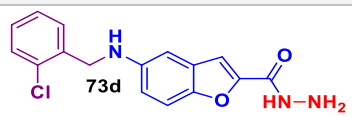
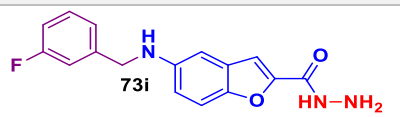
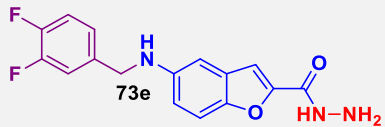
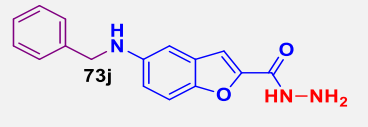


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C de la hidrazida-benzofurano **73a**.

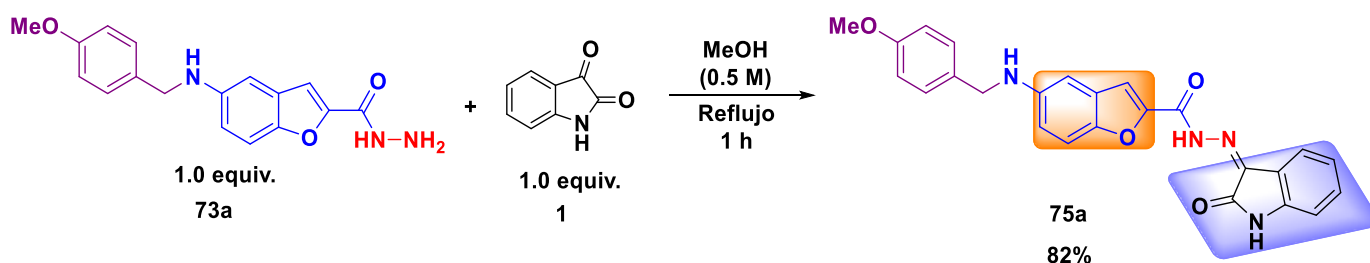
Con el objetivo de tener una nueva serie de derivados de hidrazida-benzofurano, las amina-benzofurano **72a-j** fueron sujetas a la reacción de hidrazinólisis, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos. Es importante resaltar que todos los productos precipitaron en el medio de reacción, evitando el uso de la columna cromatográfica.

Tabla 4. Síntesis de derivados hidrazida-benzofurano **73a-j** vía una reacción de hidrazinólisis.



Hidrazida-benzofurano	Rend. (%)	Hidrazida-benzofurano	Rend. (%)
	87		88
	65		67
	75		75
	85		78
	58		81

La tercera etapa de reacción se dividió en dos rutas de síntesis, como se describió en el esquema 8. Primero se comenzó por explorar la ruta **a** que consistió en la síntesis de la molécula híbrida isatina-benzofurano **75a** mediante una reacción de condensación de Schiff entre la hidrazida-benzofurano **73a** y la isatina **1** como reacción modelo bajo las condiciones clásicas reportadas en la literatura⁷⁹, obteniéndose un rendimiento del 82% (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de la isatina-benzofurano **75a** mediante una reacción de condensación de Schiff.

La isatina-benzofurano **75a** se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C y por FT-IR. En el espectro de RMN de ^1H se observa la desaparición del NH_2 de la amina de la hidrazida **73a** y la aparición de las señales características del anillo de la isatina, que son las de 6.92 ppm, que se observa como una señal doble que integra a 1H, una señal triplete aparente a 7.10 ppm, a 7.40 ppm una señal doble y una señal que se traslapa con el del anillo del benzofurano que integra a 1H entre 7.98–7.60 ppm. Además, se observan las demás señales de los demás sistemas aromáticos (4-metoxi benceno y benzofurano), así como las señales del metileno del grupo bencilo y la del metilo del grupo metoxilo que integran a 2H y 3H respectivamente. Asimismo, por arriba de 10 ppm, se observa un fenómeno de tautomería ceto-enol característico de las *N*-acil hidrazonas con base al núcleo de la isatina y que se encuentra descritas en la literatura.⁸⁰ Así, a 10.87 ppm se observa una señal singulete que corresponde al NH de la isatina y a 11.34 ppm el -OH de la isatina en su forma enólica (ver Figura 26). Es importante mencionar que esta isomería se observa en su espectro de IR, el cual muestra una banda ancha entre 3100–3300 cm^{-1} que se atribuye a la contribución de los grupos OH y NH de la isatina (Figura 27). También, a 11.66 ppm y 13.96 ppm se observan las señales correspondientes al NH del grupo de la acilhidrazona y al protón OH iminol debido a la tautomería amida-iminol respectivamente. Este último efecto de tautomerismo de amida-iminol de los grupos *N*-acilhidrazonas se ha descrito en la literatura, donde el OH del iminol aparece arriba de 12 ppm.⁵⁴ Por último, las *N*-acilhidrazonas presentan isomerismo conformacional del enlace π del grupo azometino, que se ha reportado que la barrera energética entre los isómeros de estas bases de Schiff *syn* y *anti* son relativamente bajas, por lo que su aislamiento usualmente no es posible.

observándose más señales en la región de los aromáticos. Primero, se observa la desaparición del carbono de la cetona de la isatina, el cual aparece a 184 ppm aproximadamente, indicando que si se llevó a cabo la reacción de condensación de Schiff en esa posición. Así, las señales clave que permiten identificar a la molécula, es la del carbonilo amida de la isatina que se observa a 158.1 ppm y a 157.5 ppm se observa una señal ancha característica al carbono de la forma enólica de la isatina. A 164.6 ppm se observa el carbono del carbonilo de la acilhidrazona, así como todas las demás señales de los sistemas aromáticos (Figura 28).

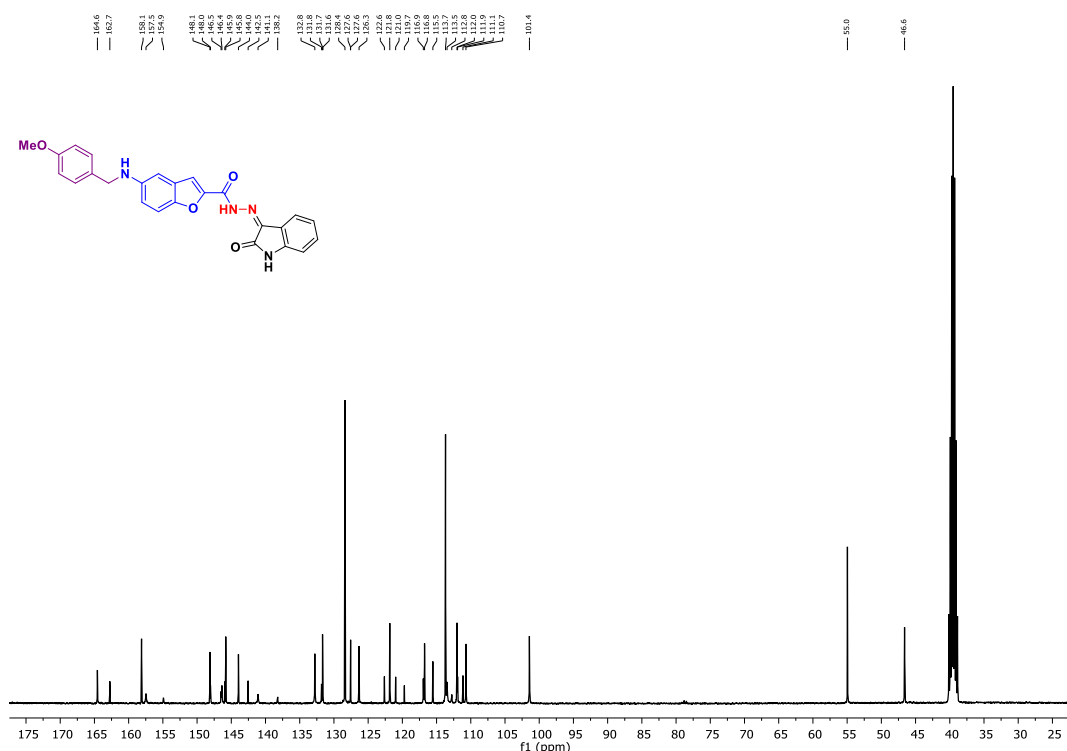
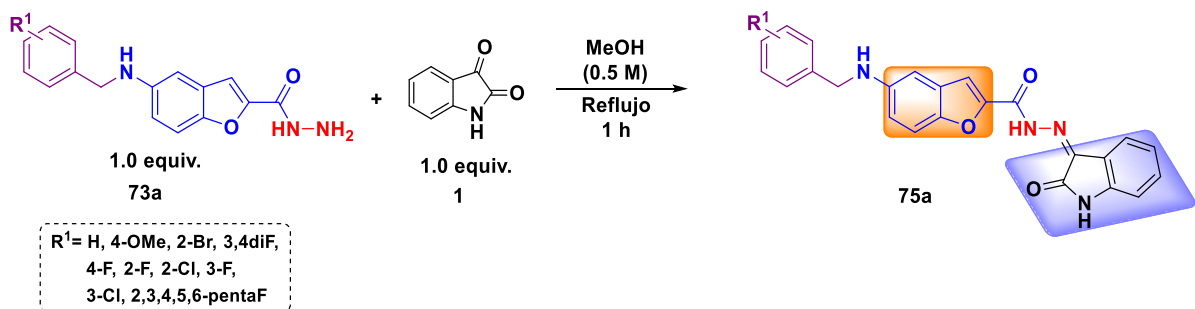
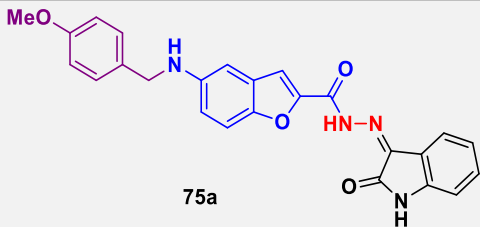
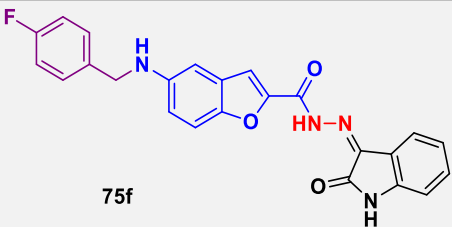
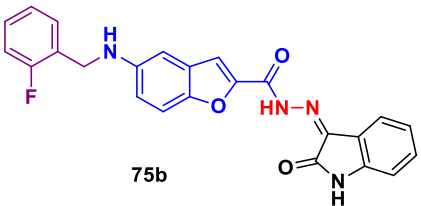
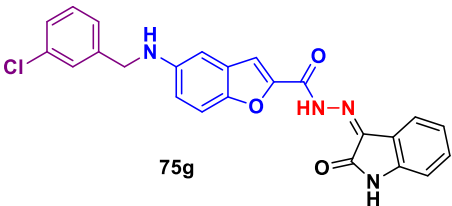
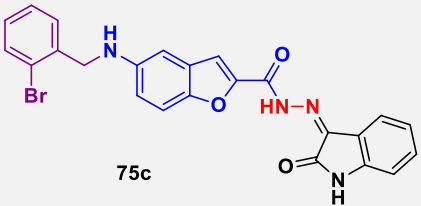
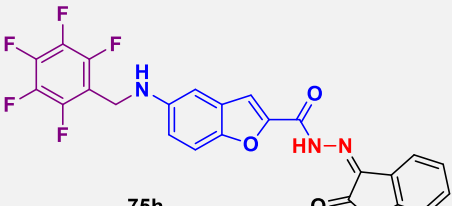
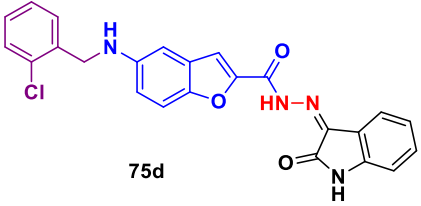
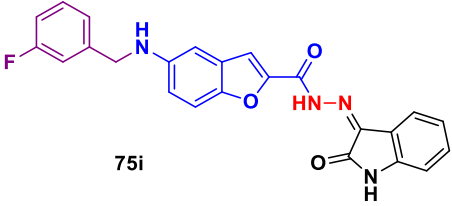


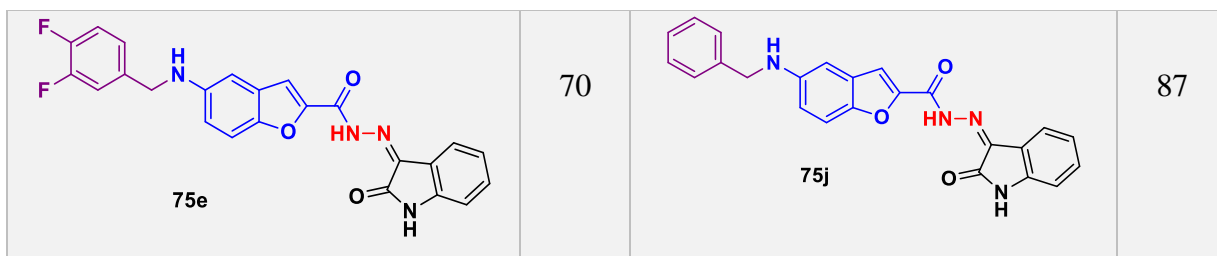
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C isatina-benzofurano **75a**.

Una vez identificada y caracterizada la molécula híbrida isatina-benzofurano **75a**, se procedió a sintetizar una nueva serie utilizando las hidrazida-benzofuranos **73a-j** obteniendo rendimientos de moderados a buenos, estos se muestran en la Tabla 5.

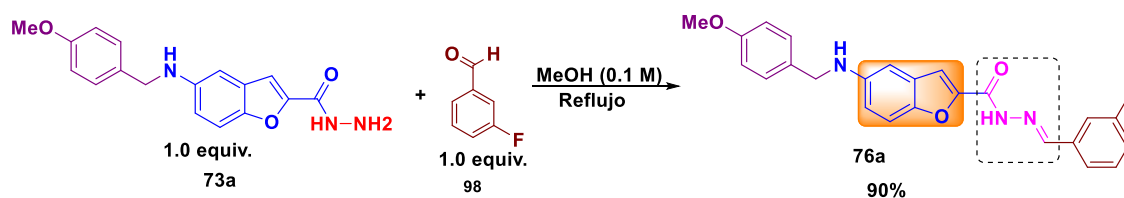
Tabla 5. Síntesis de derivados Isatina-benzofurano 75a-j.



Isatina-benzofurano	Rend. (%)	Isatina-benzofurano	Rend. (%)
	82		77
	95		98
	91		69
	92		86



Por otro lado, se continuó con la síntesis de las *N*-acilhidrazona benzofuranos **76a-j** descritas en la ruta **b** del esquema general de síntesis 8. Se comenzó con la síntesis de la *N*-acilhidrazona benzofurano **76a** mediante una reacción de condensación de Schiff entre la hidrazida-benzofurano **73a** y el 3-fluorobenzaldehído **98** con base a las condiciones descritas en la literatura,⁸¹ obteniendo un rendimiento del 90% (Esquema 18).

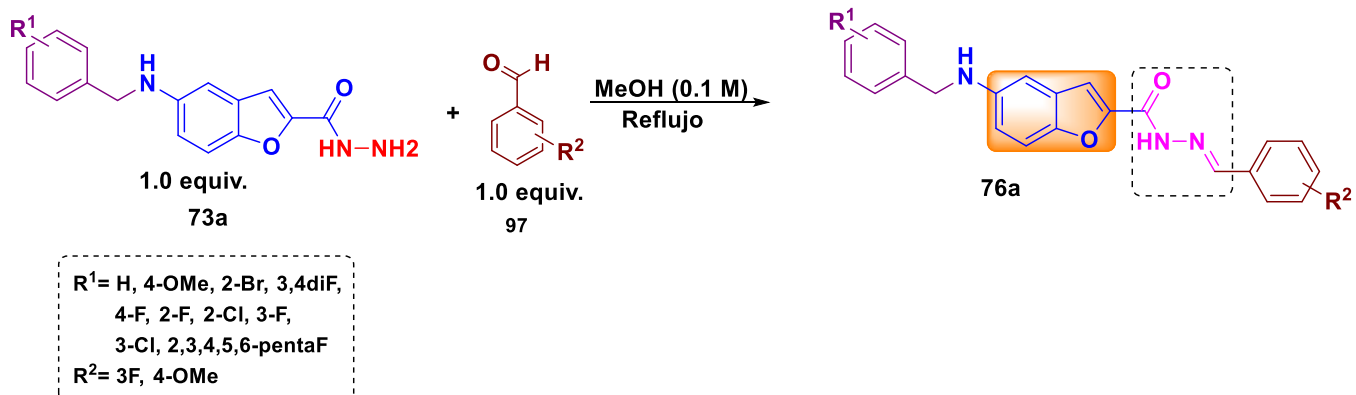


Esquema 18. Esquema general de síntesis para la obtención de molécula objetivo *N*-acilhidrazona benzofurano **76**.

La *N*-acilhidrazona benzofurano **76a** se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN de ^1H se observan las señales claves que indica la formación del producto que son las siguientes: a 11.90 ppm una señal singlete correspondiente al N-H de la acilhidrazona y a 8.43 ppm una señal singlete que corresponde al C-H del grupo azometino. Asimismo, se observan todos los protones y que integran correctamente al número esperado de los sistemas aromáticos, así como la señal del metileno y el metilo del grupo metoxilo (Figura 29). En el espectro de RMN de ^{13}C se puede observar a 160.9 ppm la señal del carbonilo de la *N*-acilhidrazona, y a 147.9 ppm la señal clave que es el carbono del grupo azometino, indicando que se llevó a cabo la reacción de condensación de Schiff (Figura 30).

Con la evidencia de que se obtuvo la *N*-acilhidrazona benzofurano **76a** se decidió preparar una serie de estas utilizando las hidrazida-benzofuranos **73a-j** obteniendo rendimientos de moderados a buenos, estos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Síntesis de derivados *N*-acilhidrazona benzofurano **76a-j**.



<i>N</i> -acilhidrazona benzofurano	Rend. (%)	<i>N</i> -acilhidrazona benzofurano	Rend. (%)
	90		74
	69		75
	98		61
	87		75



6.1. PREDICCIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA *IN-SÍLICO*

Para conocer el potencial biológico de las moléculas híbridas isatina-benzofurano **75a-j** y *N*-acilhidrazonas-benzofurano **76a-j**, se les realizó un estudio de predicción de actividades *in-silico*, también conocida como biosimulación predictiva (BIOPRED) utilizando los programas de libre acceso Molinspiration, PassOnline y Swiss Target Prediction.

Primeramente se obtuvo, para las moléculas a evaluar, su código SMILES utilizando el programa Data Warrior que es un programa de visualización y análisis de datos utilizando lenguaje químico.⁸² Con los códigos SMILES asignados para cada molécula se llevó a cabo la predicción de las bioactividades inicialmente con el programa Molinspiration (www.molinspiration.com), el cual predice las dianas terapéuticas sobre las cuales puede actuar el compuesto, de acuerdo a bases de datos bastante enriquecidas. Dentro de estas se encuentran los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés), canales iónicos, cinasas y proteasas.⁶³ Así, el programa indica un puntaje de bioactividad que se interpreta en intervalos; esto es, si el puntaje de bioactividad es mayor a 0.0 indica que el compuesto que se está evaluando es activo; si esta entre -0.5 a 0.0 indica una bioactividad moderada, y si es menor a -0.5 indica que es inactivo. En la tabla 7, se muestra el puntaje de bioactividad para los compuestos isatina-benzofurano **75a-j**.

Tabla 7. Puntaje de bioactividad obtenida en el programa de Molinspiration hacia diferentes proteínas de las moléculas isatina-benzofurano **75a-j**.

Compuesto	Ligando GPCR	Modulador de canales iónicos	Inhibidor de cinasas	Inhibidor de proteasas
75a	-0.28	-0.66	-0.17	-0.51
75b	-0.25	-0.64	-0.14	-0.50
75c	-0.35	-0.68	-0.20	-0.60

75d	-0.27	-0.64	-0.17	-0.52
75e	-0.23	-0.60	-0.12	-0.44
75f	-0.24	-0.63	-0.12	-0.49
75g	-0.25	-0.61	-0.17	-0.51
75h	-0.23	-0.57	-0.11	-0.43
75i	-0.24	-0.62	-0.12	-0.48
75j	-0.26	-0.64	-0.15	-0.49

En general, los resultados de la tabla 7 indican que los compuestos **75a-j** son moderadamente activos y que la mejor bioactividad sería como inhibidores de la cinasas o tirosina cinasa. La inhibición de este grupo de enzimas es aprovechada para el tratamiento de diversas neoplasias interfiriendo en múltiples vías de proliferación celular y angiogénesis tumoral, siendo estas proteínas un blanco atractivo e importante en las terapias dirigidas en oncología. Por lo tanto, las moléculas aquí propuestas resultan ser buenos candidatos para ser explorados como agentes citotóxicos.

En lo que respecta a la predicción hecha para los compuestos **76a-j**, en general (Tabla 8) se observa predicción de actividad moderada, siendo el de mejor puntaje como inhibidores de cinasas, pero no tan activas como las isatinas-benzofuranos.

Tabla 8. Puntaje de bioactividad obtenida en el programa de Molinspiration hacia diferentes proteínas de las moléculas *N*-acilhidrazona benzofurano **76a-j**.

Compuesto	Ligando GPCR	Modulador de canales iónicos	Inhibidor de cinasas	Inhibidor de proteasas
76a	-0.28	-0.69	-0.30	-0.43
76b	-0.30	-0.70	-0.32	-0.46
76c	-0.41	-0.75	-0.39	-0.56
76d	-0.31	-0.71	-0.36	-0.48
76e	-0.27	-0.66	-0.29	-0.40

76f	-0.29	-0.69	-0.30	-0.45
76g	-0.29	-0.68	-0.35	-0.46
76h	-0.27	-0.61	-0.27	-0.39
76i	-0.28	-0.69	-0.30	-0.43
76j	-0.31	-0.70	-0.34	-0.44

Por otra parte, se evaluó el potencial biológico de los compuestos obtenidos utilizando el programa PassOnline que involucra en sus predicciones alrededor de 3678 tipos de posibilidades de actividad sobre diferentes dianas con una precisión de casi el 95%.⁶² El resultado de este programa da una probabilidad de ser activo (pa) y una probabilidad de inactividad (pi). En la tabla 9, se muestran los resultados de la predicción de actividad de las isatinas-benzofuranos **75a-j** mostrando los resultados más optimistas que el programa arroja al hacer la predicción.

Tabla 9. Predicción de bioactividad obtenida en el programa de PASSonline de las moléculas isatina-benzofurano **75a-j**.

Compuesto	Actividad 1 (pa)	Actividad 2 (pa)	Actividad 3 (pa)	Actividad 4 (pa)
75a	Antimicobacteriano (0.777)	Antituberculoso (0.754)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.652)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.527)
75b	Antimicobacteriano (0.670)	Antituberculoso (0.645)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.576)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.519)

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

75c	Antimicobacteriano (0.778)	Antituberculoso (0.725)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.593)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.576)
75d	Antimicobacteriano (0.722)	Antituberculoso (0.698)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.615)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.588)
75e	Antimicobacteriano (0.735)	Antituberculoso (0.709)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.598)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.532)
75f	Antimicobacteriano (0.723)	Antituberculoso (0.690)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.616)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.544)
75g	Antimicobacteriano (0.766)	Antituberculoso (0.746)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.624)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.546)
75h	Antimicobacteriano (0.615)	Antituberculoso (0.583)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.559)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.510)

75i	Antimicobacteriano (0.729)	Antituberculoso (0.694)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.617)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.543)
75j	Antimicobacteriano (0.776)	Antituberculoso (0.772)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.640)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 (0.567)

Con base en los resultados de la tabla 9, la actividad biológica mas conveniente a evaluar en un futuro para las isatinas-benzofurano **75a-j** es como compuestos antimicobacterianos con una tasa relativamente alta de probabilidad mayor a 0.7, indicando que son candidatos potenciales para llevar a cabo estudios *in-vitro*. Así mismo, es conveniente consideralas como inhibidores de la tirosina cinasa PTK2 y como inhibidores de la proteína aminopeptidasa PfA-M1 que es actualmente un blanco prometedor para el tratamiento de la malaria.

Tabla 10. Predicción de bioactividad obtenida en el programa de PASSonline de las moléculas *N*-acilhidrazona benzofurano **76a-j**.

Compuesto	Actividad 1 (pa)	Actividad 2 (pa)	Actividad 3 (pa)	Actividad 4 (pa)
76a	Antimicobacteriano (0.786)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.724)	Antituberculoso (0.718)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa pfA-M1 (0.685)
76b	Antimicobacteriano (0.737)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.685)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa pfA-M1 (0.673)	Antituberculoso (0.672)

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

76c	Antimicobacteriano (0.822)	Antituberculoso (0.750)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa pfA-M1 (0.722)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.650)
76d	Antimicobacteriano (0.782)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.726)	Antituberculoso (0.722)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa pfA-M1 (0.718)
76e	Antimicobacteriano (0.792)	Antituberculoso (0.733)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.713)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.693)
76f	Antimicobacteriano (0.784)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.746)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.719)	Antituberculoso (0.714)
76g	Antimicobacteriano (0.811)	Antituberculoso (0.769)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.737)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.733)
76h	Antimicobacteriano (0.682)	Inhibidor de la proteína aminopeptidasa pfA-M1 (0.670)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.639)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.637)
76i	Antimicobacteriano (0.786)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.743)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.724)	Antituberculoso (0.718)

76j	Antimicobacteriano (0.820)	Antituberculoso (0.789)	Inhibidor de la tirosina cinasa de adhesión focal (0.754)	Inhibidor de la tirosina cinasa PTK2 (0.753)
------------	-------------------------------	----------------------------	--	--

La bioactividad predicha para las moléculas *N*-acilhidrazona benzofurano **76a-j** y que se describen en la tabla 10, muestran el mismo patrón de bioactividad que las isatinas-benzofurano, pero algo interesante que mencionar es que la probabilidad de actividad es mayor para el caso de los antimicobacterianos de las acilhidrazonas en comparación que las isatinas. Aun así, al presentar probabilidades mayores a 0.7 en la mayoría de las acilhidrazonas para antimicobacterianos y actividad antituberculosis indica que pueden ser candidatos potenciales para llevar a cabo estudios *in-vitro* en esta dirección. Asimismo, presentan probabilidad de actividad moderada como inhibidores de la proteína aminopeptidasa pfA-M1y a las tirosinas cinasas PTK2 y de adhesión focal.

Por último, se utilizó el programa Swiss Target Prediction del instituto de Bioinformática de Suiza que predice las dianas terapéuticas más probables de moléculas de bajo peso molecular y que se basa al igual que los otros dos programas utilizados, en el principio de similitud estructural.⁶⁴ Uno de los resultados que se obtienen es en forma gráfica que muestra el porcentaje de probabilidad de inhibición a proteínas diana. En la figura 31 se muestra un ejemplo de las gráficas que se obtienen para las moléculas isatina-benzofurano **75a-j**, que se muestra solo una, ya que al ser todos los compuestos son análogos estructurales, los resultados son similares al igual que los porcentajes de inhibición.

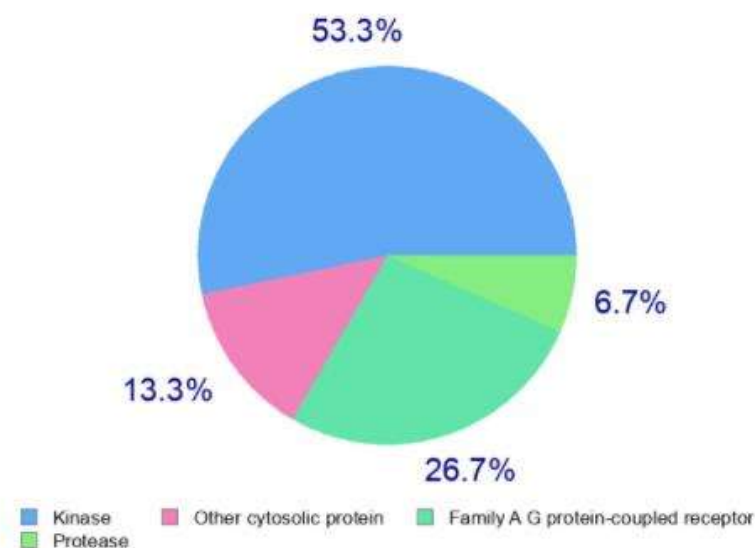


Figura 31. Porcentaje de probabilidad de inhibición de proteínas diana obtenidas mediante el programa Swiss Target Prediction para las moléculas isatina-benzofurano **75a-j**.

Los resultados de predicción para las moléculas isatina-benzofurano **75a-j** que se muestran en la figura 31, indican que la mayor probabilidad de interacción es hacia las proteínas de las tirosinas cinasas, lo cual coincide con las predicciones descritas anteriormente, por lo que se confirma que las isatinas-benzofurano son candidatas potenciales a estudios *in-vitro* como agentes citotóxicos.

Al igual que las isatina-benzofuranos **75a-j**, las moléculas *N*-acilhidrazona benzofurano **76a-j** presentaron similitud en su predicción. Así, en la figura 32, se muestra las proteínas diana que pueden interaccionar con estos compuestos, observándose el mismo comportamiento de predicción, esto es, que serían potenciales inhibidores de las proteínas tirosinas cinasas y por lo tanto candidatos potenciales a estudios *in-vitro* como agentes citotóxicos.

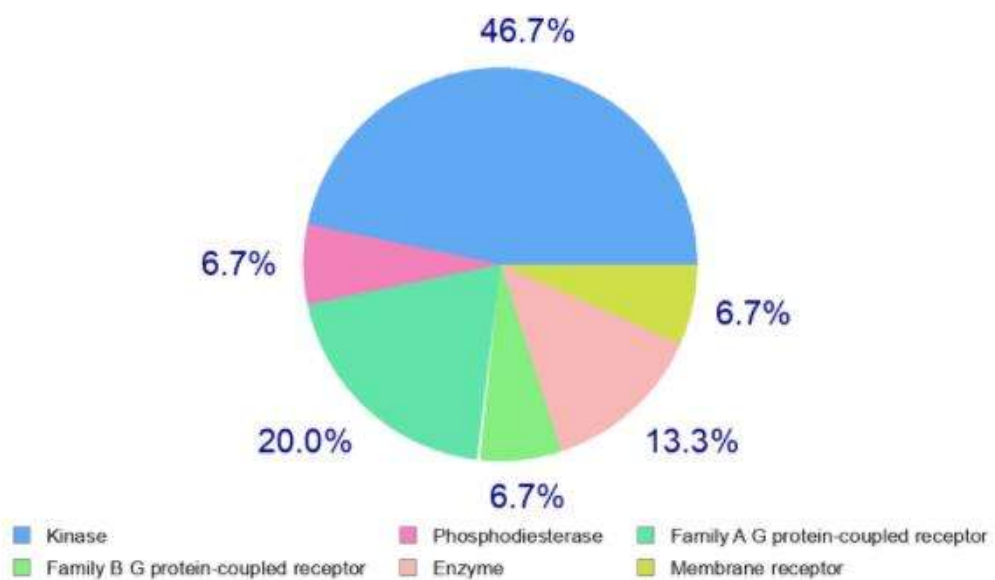


Figura 32. Porcentaje de probabilidad de inhibición de proteínas diana obtenidas mediante el programa Swiss Target Prediction para las moléculas *N*-acilhidrazono benzofurano **76a-j**.

7. CONCLUSIONES

- La síntesis de las moléculas híbridas **79**, **81**, y **84** no es viable por la ruta originalmente planteada debido a que el precursor clave la imina-isatina **77** se hidroliza fácilmente evitando llevar a cabo la reacción de hidrazinólisis.
- El desarrollo experimental planteado originalmente permitió proponer una estrategia de síntesis novedosa en tres etapas de reacción para la obtención de nuevas moléculas híbridas benzofurano-isatina **75a-j** y *N*-acilhidrazona benzofurano **76a-j** en rendimientos de moderados a buenos.
- La estrategia descrita presenta simplicidad operacional y se lleva a cabo bajo condiciones suaves y sin el uso de cromatografía en columna.
- Los compuestos obtenidos tienen probabilidad de ser buenos inhibidores de las proteínas tirosinas cinasas y son candidatos potenciales para evaluarlos *in-vitro* como agentes citotóxicos.
- Las moléculas objetivo se evaluarán como agentes antifúngicos en colaboración con el Dr. Victor Meza del IIQB-UMSNH.
- De acuerdo a los resultados de predicción y experimentales, es conveniente buscar condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las moléculas híbridas isatina-tetrazol **91**, ya que este sería el primer estudio donde una isatina se une a un tetrazol 1,5-DS vía RMC de Ugi-azida cuya relevancia biológica predicha amerita ser estudiada.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1. REACTIVOS, DISOLVENTES E INSTRUMENTACIÓN

Los reactivos y disolventes se utilizaron de Merck antes Sigma-Aldrich de grado reactivo (>98% de pureza) sin previa purificación. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando sílica gel 60 F₂₅₄ de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro Mercury (400 MHz). El disolvente que se usó fue cloroformo deuterado (CDCl₃) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS) a 0.0ppm. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns sin corrección.

Los desplazamientos químicos (δ) se reportaron en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento se reportan en megahertz (MHz) y las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal cuadruplete (q), señal doble de doble (dd), señal triple de doble (td), señal ancha (bs) y señal multiplete (m). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNovaTM (versión 6.0.2-5475). Los espectros de IR se registraron en un Thermo Scientific NICOLET iS10 mediante el método ATR (Attenuated Total Reflection) utilizando compuestos puros. Las longitudes de onda se reportaron en centímetros recíprocos (ν / cm^{-1}). Los espectros de masa se llevaron a cabo en un Cromatógrafo de gases Thermo Scientific Trace 1310, acoplado a un espectrómetro de masas ISQ LT, y los datos obtenidos se procesaron en el software Thermo Xcalibur. Los nombres y estructuras químicas se obtuvieron utilizando ChemDraw Professional (versión 15.0.0.106).

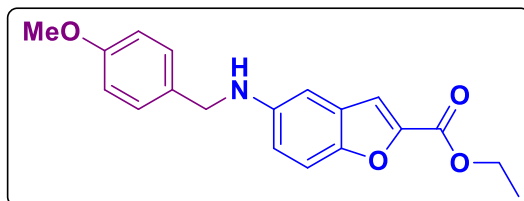
8.2. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AMINA-BENZOFURANO (PG-1).

En un matraz, el compuesto éster amina benzofurano **70** (1.0 equiv.) se disolvió en EtOH (0.5 M) y después se añadió benzaldehído (1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó constantemente a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente el disolvente se eliminó

a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en AcOH (0.1 M) y se añadió NaBH₃CN (3 equiv. con base al 85% de rendimiento en la formación de la imina) se colocó en agitación por 30 minutos, después de lo cual la solución se diluyó en agua destilada y el precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con agua destilada fría para obtener los amino-benzofurano **72a-j**.

5-((4-metoxibencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72a** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 4-metoxibenzaldehído (118.4 μ L, 0.974 mmol) y NaBH₃CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72a** como un sólido amarillo (rendimiento 296.8 mg, 93%). p.f. = 103–106 °C. *R_f* = 0.27 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3381.92, 3107.67, 3087.21, 2991.02, 2931.67, 2900.97, 1707.79, 1560.46, 1507.22, 1235.02, 1169.53.

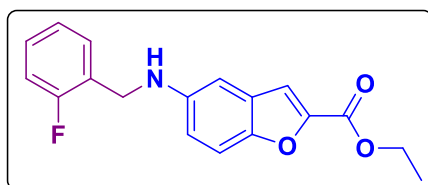
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.26 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.7, 158.9, 149.9, 145.7, 145.0, 131.0, 128.8, 127.8, 116.7, 114.0, 113.6, 112.7, 102.5, 61.3, 55.3, 48.5, 14.3.

GC-MS: rt: 29.21 min, C₁₉H₁₉NO₄ (m/z): [M⁺] 325.13.

5-((2-fluorobencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72b** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 2-fluorobenzaldehído (102.6 μ L, 0.974 mmol) y NaBH₃CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72b** como un sólido beige (rendimiento 169.2 mg, 55%). p.f. = 77–82 °C. R_f = 0.39 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3436.35, 3384.93, 3072.57, 3040.19, 2924.01, 2988.77, 1720.29, 1691.72, 1558.4, 1484.12, 1453.64, 1303.18, 1228.9, 1110.81.

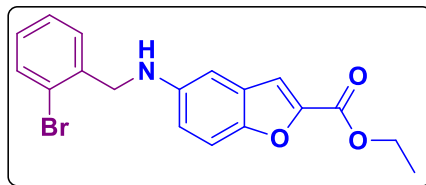
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41–7.36 (m, 3H), 7.28–7.22 (m, 1H), 7.11–7.05 (m, 2H), 4.44–4.39 (m, 4H), 4.10 (bs, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.9 (d, J = 247.6 Hz), 150.0, 145.8, 114.6, 129.4 (d, J = 4.5 Hz), 128.9 (d, J = 8.1 Hz), 127.8, 126.0 (d, J = 14.5 Hz), 116.7, 115.4 (d, J = 21.4 Hz), 113.6, 112.8, 102.8, 61.3, 42.6, 14.3.

GC-MS: rt: 23.12 min, C₁₈H₁₆FNO₃ (m/z): [M⁺] 313.10.

5-((2-bromobencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72c** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 2-bromobenzaldehído (113.6 μ L, 0.974 mmol) y NaBH₃CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72c** como un sólido amarillo (rendimiento 240.2 mg, 66%). p.f. = 104–107 °C. R_f = 0.42 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3389.25, 3364.59, 3063.26, 2989.3, 2918.08, 1710.02, 1559.36, 1477.18, 1441.57, 1227.9, 1211.46, 1170.37, 767.69, 745.77.

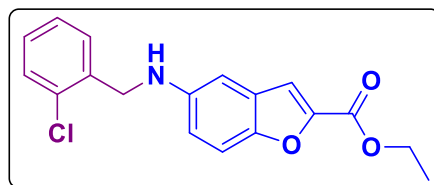
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.25 (td, J = 6, 4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.44–4.38 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.7, 150.0, 145.8, 144.5, 137.8, 132.9, 129.1, 128.8, 127.8, 127.6, 123.3, 116.6, 113.6, 112.8, 102.8, 61.3, 49.1, 14.3.

GC-MS: rt: 29.32 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (m/z): $[\text{M}^+]$ 373.03.

5-((2-clorobencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72d** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 2-clorobenzaldehído (109.7 μL , 0.974 mmol) y NaBH_3CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72d** como un sólido amarillo (rendimiento 243.3 mg, 76%). p.f. = 87–90 °C. R_f = 0.39 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3389.25, 3361.85, 3066.00, 2926.3, 1710.02, 1556.62, 1474.44, 1323.77, 1227.9, 1170.37, 1025.18.

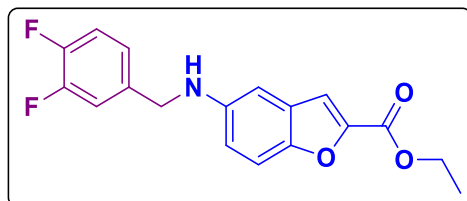
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{--}7.37$ (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7, 150.0, 145.8, 144.6, 136.3, 133.3, 129.6, 129.0, 128.5, 127.8, 126.9, 116.6, 113.6, 112.8, 102.8, 61.3, 46.6, 14.3$.

GC-MS: rt: 26.73 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (m/z): $[\text{M}^+]$ 329.09.

5-((3,4-difluorobencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72e** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 3,4-difluorobenzaldehído (107.4 μL , 0.974 mmol) y NaBH_3CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72e** como un sólido beige (rendimiento 280.4 mg, 87%). p.f. = 82–85 °C. $R_f = 0.33$ (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3372.81, 3030.39, 2989.3, 2901.64, 1707.28, 1562.1, 1515.53, 1274.47, 1233.38, 1181.33, 1110.10.

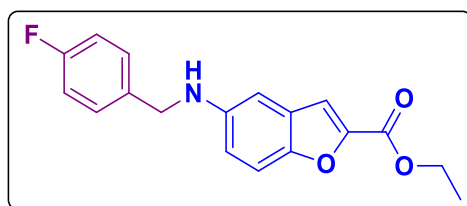
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40\text{--}7.36$ (m, 2H), 7.23–7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.6, 151.2$ (dd, $J = 101.8, 12.6$ Hz), 150.0, 148.7 (dd, $J = 100.8, 12.8$ Hz), 145.9, 144.4, 136.3 (dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz), 127.8, 123.0 (dd, $J = 6.2, 3.6$

Hz), 117.4 (d, $J = 17.2$ Hz), 116.5, 116.1 (d, $J = 17.5$ Hz), 112.9, 102.7 (d, $J = 6.6$ Hz), 61.4, 47.9, 14.3.

5-((4-fluorobencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72f** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 4-fluorobenzaldehído (104.4 μ L, 0.974 mmol) y NaBH_3CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72f** como un sólido beige (rendimiento 214.1 mg, 70%). p.f. = 75–77 °C. $R_f = 0.36$ (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3375.55, 3109.72, 3060.60, 2981.08, 2939.99, 1707.28, 1559.36, 1510.05, 1463.48, 1323.77, 1222.42, 1175.85.

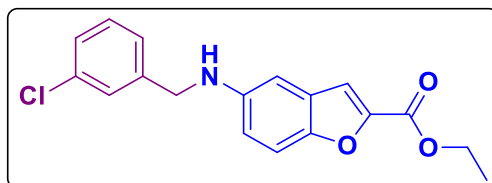
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.33$ (m, 4H), 7.03 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (bs, 1H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.1$ (d, $J = 245.3$ Hz), 159.7, 149.9, 145.8, 144.8, 134.7, 129.0 (d, $J = 8.0$ Hz), 127.8, 116.6 (d, $J = 1.4$ Hz), 115.6, 115.4, 113.6 (d, $J = 2.3$ Hz), 112.8, 102.6, 61.3, 48.3, 14.3.

GC-MS: rt: 23.73 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ (m/z): $[\text{M}^+]$ 313.11.

5-((3-clorobencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72g** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 3-clorobenzaldehído (110.3 μL , 0.974 mmol) y NaBH_3CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72g** como un sólido amarillo (rendimiento 208.6 mg, 65%). p.f. = 67–70 °C. R_f = 0.33 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3375.55, 3066.00, 2983.82, 2849.59, 1701.8, 1564.84, 1482.66, 1329.25, 1233.38, 1175.85.

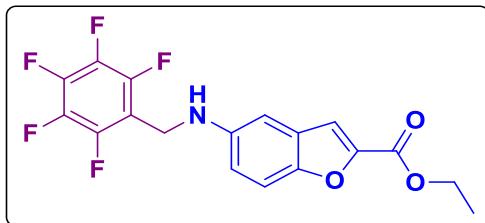
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39–7.37 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28–7.25 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (bs, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.7, 150.0, 145.8, 144.6, 141.4, 134.5, 129.9, 127.8, 127.4, 127.4, 125.4, 116.5, 113.6, 112.8, 102.7, 61.3, 48.4, 14.3.

GC-MS: rt: 27.91 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (m/z): $[\text{M}^+]$ 329.09.

5-(((perfluorofenil)metil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72h** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldehído (120.2 μL , 0.974 mmol) y NaBH_3CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72h** como un sólido amarillo (rendimiento 153.3 mg, 41%). p.f. = 127–130 °C. R_f = 0.39 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3383.77, 3131.61, 3070.67, 2961.91, 2857, 81, 1699.07, 1559.36, 1501.83, 1384.04, 1326.51, 1175.85.

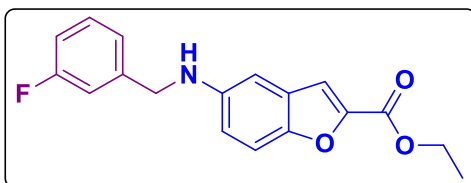
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41–7.38 (m, 2H), 6.9 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (bs, 1H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 150.4, 146.1, 143.2, 127.9, 116.7, 113.5, 113.1, 103.5, 61.4, 36.8, 29.7, 14.3.

GC-MS: rt: 21.08 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_3$ (m/z): $[\text{M}^+]$ 385.06.

5-((3-fluorobencil)amino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72i** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), 3-fluorobenzaldehído (103.3 μL , 0.974 mmol) y NaBH_3CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72i** como un sólido amarillo (rendimiento 285.3 mg, 93%). p.f. = 90–93 °C. R_f = 0.36 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3370.07, 3066.00, 2997.52, 2937.25, 2907.12, 1701.80, 1619.62, 1594.97, 1559.36, 1225.16, 1175.85.

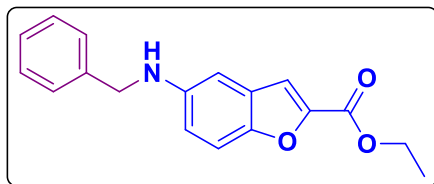
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34–7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.99–6.94 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (bs, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.4, 159.7, 150.0, 145.8, 144.6, 142.0 (d, J = 6.9 Hz), 130.2 (d, J = 8.2 Hz), 127.8, 122.8 (d, J = 2.9 Hz), 116.5, 114.3, 114.0, 113.6, 112.8, 102.7, 61.3, 48.4, 14.3.

GC-MS: rt: 23.54 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ (m/z): $[\text{M}^+]$ 313.10.

5-(bencilamino)benzofuran-2-carboxilato de etilo.

La síntesis de **72j** se llevó con base al PG-1. Se utilizó el éster amina benzofurano **70** (200 mg, 0.974 mmol), benzaldehído (99 μL , 0.974 mmol) y NaBH_3CN (156.1 mg, 2.485 mmol) para obtener el compuesto **72j** como un sólido blanco (rendimiento 208.9 mg, 73%). p.f. = 79–81 °C. R_f = 0.36 (Hexano-AcOEt 8:2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3386.51, 3060.52, 3024.91, 2994.78, 2918.08, 2852.33, 1701.80, 1562.10, 1488.14, 1326.51, 1016.97.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41–7.35 (m, 5H), 7.34–7.26 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.08 (bs, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7, 149.9, 145.8, 145.0, 139.1, 128.7, 127.8, 127.5, 127.3, 116.6, 113.6, 112.8, 102.6, 61.3, 49.0, 14.3$.

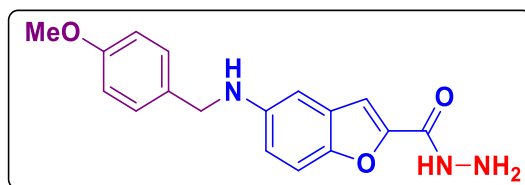
GC-MS: rt: 23.75 min, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (m/z): $[\text{M}^+]$ 295.13.

8.3. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE HIDRAZIDA-BENZOFURANO (PG-2).

En un matraz balón se disolvió en EtOH (0.5 M) el compuesto amina-benzofurano **72** (1.0 equiv.) y monohidrato de hidracina (3.0 equiv. con base a un 64% de pureza en el reactivo). La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se agitó por 24 horas. Posteriormente el crudo de reacción se filtró al vacío y se lavó con EtOH frío para obtener los hidrazida-benzofurano **73a-j**.

5-((4-metoxibencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73a** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72a** (200 mg, 0.614 mmol) y monohidrato de hidracina (141.2 μL , 1.844 mmol) para obtener el compuesto **73a** como un sólido blanco (rendimiento 166.9 mg, 87%). p.f. = 164–165 °C. $R_f = 0.36$ (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



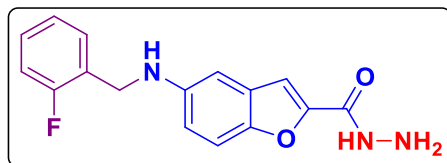
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3400.20, 3276.93, 3205.71, 3164.62, 2945.47, 2833.16, 1663.45, 1586.75, 1485.40, 1244.33, 1225.16, 1019.71.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.33–7.25 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.55 (bs, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 158.2, 158.1, 147.5, 145.6, 131.8, 128.5, 127.6, 116.8, 115.1, 113.7, 111.8, 108.6, 101.4, 55.0, 46.6.

5-((2-fluorobencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73b** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72b** (200 mg, 0.638 mmol) y monohidrato de hidracina (146.5 μL , 1.914 mmol) para obtener el compuesto **73b** como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento 124.2 mg, 65%). p.f. = 162–164 °C. R_f = 0.42 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



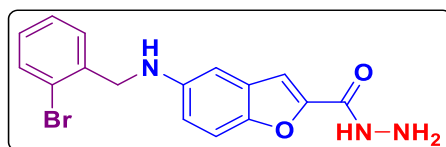
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3402.94, 3282.41, 3170.10, 2923.56, 2852.33, 1663.45, 1605.93, 1584.01, 1485.40, 1227.90, 1022.45.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.43–7.26 (m, 4H), 7.20–7.11 (m, 2H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.56 (bs, 2H), 4.31 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 160.5 (d, J = 243.6 Hz), 158.1, 147.7, 145.3, 128.7 (d, J = 8.2 Hz), 127.7, 126.6 (d, J = 14.6 Hz), 124.3 (d, J = 3.2 Hz), 115.2, 115.0, 115.1 (d, J = 21.7 Hz), 115.0, 111.9, 108.6, 107.9, 101.4, 40.7.

5-((2-bromobencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73c** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72c** (200 mg, 0.534 mmol) y monohidrato de hidracina (122.8 μ L, 1.603 mmol) para obtener el compuesto **73c** como un sólido beige (rendimiento 144.4 mg, 75%). p.f. = 177–180 °C. R_f = 0.45 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



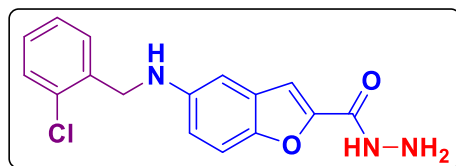
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3370.07, 3285.15, 3211.61, 3169.17, 3005.74, 2923.56, 2838.64, 1666.19, 1605.93, 1586.75, 1523.75, 1463.48, 1252.55, 1227.9, 1181.33, 1022.45, 855.34, 753.99.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.41–7.29 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.30 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 158.1, 148.2, 147.7, 145.1, 138.3, 132.5, 128.9, 128.8, 127.7, 127.7, 122.7, 114.8, 112.0, 108.5, 101.3, 47.5.

5-((2-clorobencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73d** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72d** (200 mg, 0.606 mmol) y monohidrato de hidracina (139.3 μ L, 1.819 mmol) para obtener el compuesto **73d** como un sólido beige (rendimiento 164.1 mg, 85%). p.f. = 176–182 °C. R_f = 0.45 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



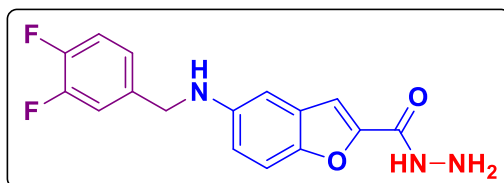
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3370.07, 3285.15, 3217.32, 3171.61, 3051.62, 2998.29, 2844.11, 1666.19, 1605.93, 1581.27, 1523.75, 4185.4, 1468.96, 1252.55, 1225.16, 1181.3, 1025.18.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.42–7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28–7.25 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.55 (bs, 2H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-*d*6): δ = 158.1, 148.2, 147.6, 145.2, 136.9, 132.3, 129.2, 128.8, 128.4, 127.7, 127.1, 114.8, 112.0, 108.5, 101.3, 44.9.

5-((3,4-difluorobencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73e** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72e** (200 mg, 0.603 mmol) y monohidrato de hidracina (138.7 μL , 1.81 mmol) para obtener el compuesto **73e** como un sólido blanco (rendimiento 111.9 mg, 58%). p.f. = 164–165 °C. R_f = 0.42 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



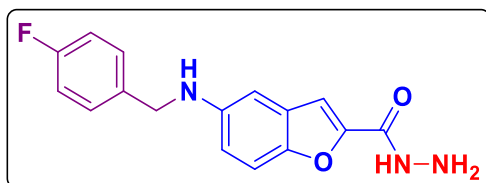
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3389.25, 3287.89, 3213.93, 3170.1, 2926.3, 2852.33, 2838.64, 1663.45, 1600.45, 1584.01, 1510.05, 1463.48, 1279.94, 1247.07, 1208.72, 1014.23, 814.25.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.42–7.32 (m, 3H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.27 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 158.1, 150.0 (dd, J = 118.3, 12.2 Hz), 148.2, 147.7, 147.6 (d, J = 104.8 Hz), 145.1, 138.2, 127.7, 123.7 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz), 117.2 (d, J = 17.0 Hz), 116.0 (d, J = 17.0 Hz), 115.0, 119.9, 108.5, 101.7, 46.0.

5-((4-fluorobencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73f** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72f** (200 mg, 0.638 mmol) y monohidrato de hidracina (146.7 μL , 1.914 mmol) para obtener el compuesto **73f** como un sólido ligeramente amarillo (rendimiento 168.2 mg, 88%). p.f. = 158–162 °C. R_f = 0.48 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



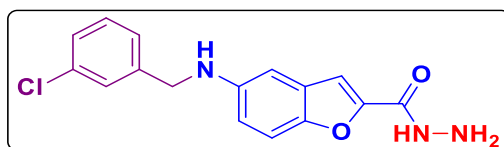
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3402.94, 3282.41, 3208.45, 3008.48, 2923.56, 2849.59, 1666.19, 1584.01, 1504.57, 1485.4, 1466.22, 1247.07, 1219.68, 1022.45, 849.87, 811.52.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9.84 (bs, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.15–7.11 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.26 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 161.12 (d, J = 241.8 Hz), 158.2, 148.2, 147.6, 145.4, 136.3, 126.2, 129.12 (d, J = 8.0 Hz), 127.7, 115.1, 114.9, 108.6, 101.6, 46.4.

5-((3-clorobencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73g** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72g** (200 mg, 0.606 mmol) y monohidrato de hidracina (139.3 μ L, 1.819 mmol) para obtener el compuesto **73g** como un sólido beige (rendimiento 127.7 mg, 67%). p.f. = 147–150 °C. R_f = 0.54 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



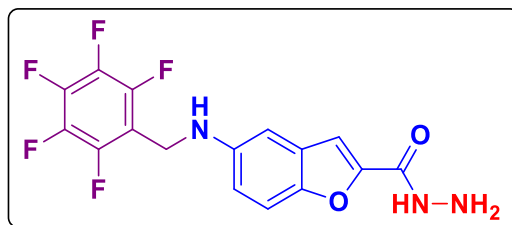
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3405.68, 3282.41, 3213.93, 3167.36, 2996.24, 2934.42, 2844.11, 1663.45, 1586.75, 1482.66, 1340.21, 1216.94, 1189.55, 1074.49, 1014.23, 849.87, 814.25, 732.07.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34–7.32(m, 3H), 7.28–7.25 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.30 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 158.1, 148.2, 147.6, 145.2, 143.0, 133.0, 130.1, 127.7, 126.9, 126.5, 125.8, 115.0, 111.9, 108.5, 101.6, 46.4.

5-(((perfluorofenil)metil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73h** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72h** (200 mg, 0.519 mmol) y monohidrato de hidracina (119.3 μ L, 1.557 mmol) para obtener el compuesto **73h** como un sólido blanco (rendimiento 144.71 mg, 75%). p.f. = 163–166 °C. R_f = 0.45 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



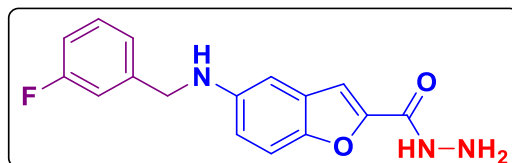
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3383.7, 3287.89, 3189.27, 3170.10, 3000.26, 2923.56, 2857.81, 1668.93, 1605.93, 1584.01, 1521.01, 1501.83, 1279.94, 1249.81, 1222.42, 1112.84, 1025.18, 849.87.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.34–7.32 (m, 1H), 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.90–6.87 (m, 2H), 4.45 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.8, 150.7, 149.1, 146.0, 129.4, 117.2, 113.1, 111.0, 104.0, 37.3.

5-((3-fluorobencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73i** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72i** (200 mg, 0.638 mmol) y monohidrato de hidracina (146.7 μL , 1.914 mmol) para obtener el compuesto **73i** como un sólido blanco (rendimiento 148.5 mg, 78%). p.f. = 162–164 °C. R_f = 0.39 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



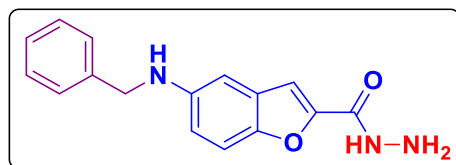
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3389.25, 3279.67, 3167.36, 3000.26, 2926.3, 2849.59, 1663.45, 1586.75, 1512.79, 1482.66, 1345.69, 1315.56, 1252.55, 1219.68, 1186.81, 1019.71.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.37–7.32(m, 2H), 7.24–7.16 (m, 3H), 7.02 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 162.36 (d, J = 243.2 Hz), 158.1, 148.2, 147.6, 145.3, 143.54 (d, J = 6.7 Hz), 130.2 (d, J = 8.2 Hz), 127.7, 123.2, 115.0, 113.7 (d, J = 21.4 Hz), 113.3 (d, J = 21.0 Hz), 111.9, 108.5, 101.6, 46.5.

5-(bencilamino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **73j** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la amina-benzofurano **72j** (200 mg, 0.677 mmol) y monohidrato de hidracina (155.6 μL , 2.031 mmol) para obtener el compuesto **73j** como un sólido blanco (rendimiento 154.57 mg, 81%). p.f. = 167–169 °C. R_f = 0.39 (Hexano-AcOEt 2:8 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3405.68, 3282.41, 3211.19, 3005.74, 2923.56, 2852.33, 1668.93, 1584.01, 1515.53, 1488.14, 1356.65, 1249.81, 1219.68, 1019.71, 852.61, 816.99, 729.33.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9.85 (bs, 1H), 7.4 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.33–7.29 (m, 3H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.8 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.2 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.3 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

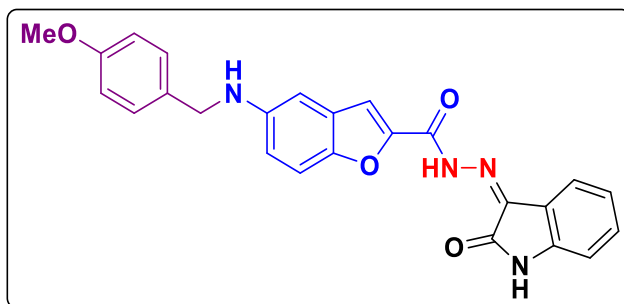
^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 158.1, 148.1, 147.5, 145.6, 140.1, 128.3, 127.6, 127.2, 126.6, 115.0, 111.8, 108.5, 101.4, 47.1.

8.4. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ISATINA-BENZOFURANO (PG-3).

En un matraz balón, el compuesto hidrazida-benzofurano **73** (1.0 equiv.) se disolvió en MeOH (0.1M) y después se añadió isatina (1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1 hora. Posteriormente el crudo de reacción se filtró al vacío y se lavó con MeOH frío para obtener las isatina-benzofurano **75a-j**.

(Z)-5-((4-metoxibencil)amino)-N'-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75a** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73a** (50 mg, 0.16 mmol) y la isatina (23.62 mg, 0.16 mmol) para obtener el compuesto **75a** como un sólido naranja (rendimiento 58 mg, 82%). p.f. = 289–292 °C. R_f = 0.13 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3378.29, 3156.4, 3085.18, 2993.3, 2937.37, 2834.34, 2822.2, 1723.72, 1696.33, 1614.15, 1564.84, 1510.05, 1460.74, 1348.43, 1227.9, 1132.02, 1030.66, 819.73, 740.29.

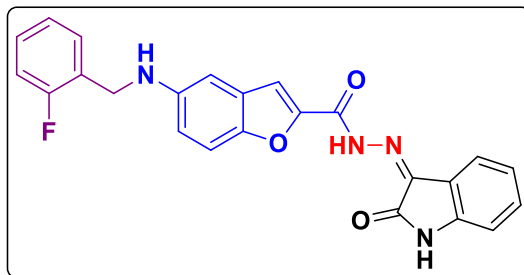
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.96 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.66 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol} , $\text{H}_{\text{isatina}}$), 10.87 (s, $\text{NH}_{\text{isatina}}$), 7.98–7.60 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43–7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96–6.93 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.24 (bs, NH_{sec}), 4.22 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 164.6, 162.7, 158.1, 157.5, 154.9, 148.1, 148.0, 146.5, 146.4, 145.9, 145.8, 144.0, 142.5, 141.1, 138.2, 132.8, 131.8, 131.7, 131.6, 128.4, 127.6, 127.6, 126.3, 122.6, 121.8, 121.0, 119.7, 116.9, 116.8, 115.5, 113.7, 113.5, 112.8, 112.0, 111.9, 111.1, 110.7, 101.4, 55.0, 46.6.

(Z)-5-((2-fluorobencil)amino)-N'-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75b** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73b** (50 mg, 0.167 mmol) y la isatina (24.5 mg, 0.167 mmol) para obtener el compuesto **75b** como un

sólido amarillo (rendimiento 67.9 mg, 95%). p.f. = 318–322 °C. R_f = 0.17 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



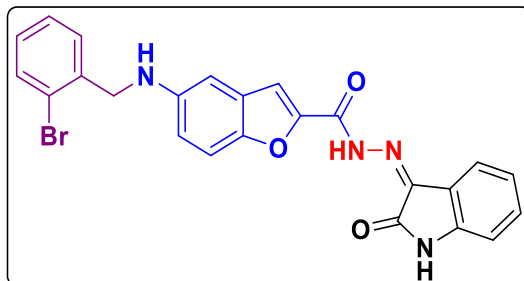
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3430.34, 3189.27, 3129.01, 3076.96, 3019.79, 2887.33, 2825.51, 1712.76, 1668.93, 1608.67, 1540.18, 1474.44, 1458.00, 1337.47, 1159.4, 1129.28, 1008.75, 753.99.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.97 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.67 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.35 (s, OH-C=N, H_{enol} , $\text{H}_{\text{isatina}}$), 10.88 (s, $\text{NH}_{\text{isatina}}$), 7.98–7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.22–7.08 (m, 3H), 6.99–6.91 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.31 (bs, NH_{sec}), 4.35 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 164.6, 162.3 (d, J = 118.8 Hz), 159.3, 148.3, 145.6, 144.0, 142.7, 133.0, 129.5 (d, J = 4.7 Hz), 128.7 (d, J = 8.0 Hz), 127.7, 126.6 (d, J = 7.0 Hz), 124.3 (d, J = 3.2 Hz), 121.9, 116.7, 115.6, 115.3, 115.0, 112.3, 110.8, 101.2, 40.7.

(Z)-5-((2-bromobencil)amino)- N' -(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75c** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73c** (50 mg, 0.138 mmol) y la isatina (20.4 mg, 0.138 mmol) para obtener el compuesto **75c** como un sólido amarillo (rendimiento 61.6 mg, 91%). p.f. = 309–312 °C. R_f = 0.15 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



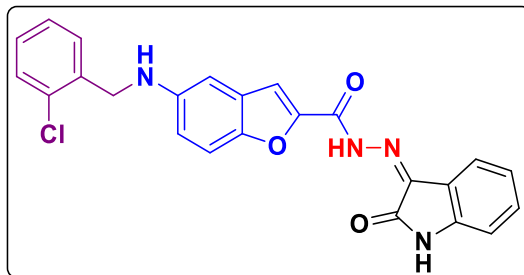
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3424.86, 3216.67, 3126.27, 3075.72, 3022.73, 2893.21, 2834.34, 1718.24, 1671.67, 1600.45, 1542.92, 1474.44, 1337.47, 1233.38, 1189.55, 1159.41, 1132.02, 869.04, 751.25.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.95 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.65 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol}, H_{isatina}), 10.86 (s, NH_{isatina}), 7.98–7.60 (m, 3H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.22–7.17 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.42 (bs, NH_{sec}), 4.33 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.6, 162.8, 148.3, 148.1, 146.5, 145.6, 145.4, 144.0, 142.6, 138.2, 132.9, 132.5, 131.9, 128.9, 128.8, 127.8, 127.7, 126.6, 122.7, 122.7, 121.9, 121.1, 119.7, 116.8, 116.6, 115.6, 113.5, 112.4, 112.3, 111.2, 110.7, 101.2, 47.5.

(*Z*)-5-((2-clorobencil)amino)-*N'*-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75d** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73d** (50 mg, 0.158 mmol) y la isatina (23.2 mg, 0.158 mmol) para obtener el compuesto **75d** como un sólido amarillo (rendimiento 65 mg, 92%). p.f. = 310–314 °C. R_f = 0.18 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



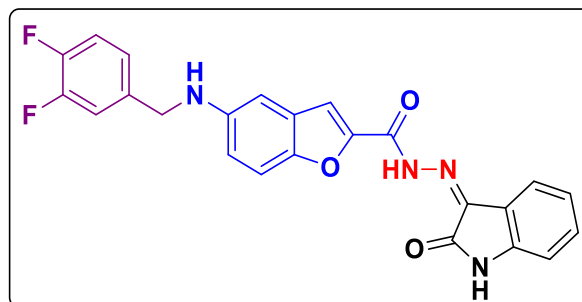
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3424.86, 3202.97, 3129.01, 3085.18, 3022.73, 2896.16, 2831.40, 1715.50, 1671.67, 1600.45, 1542.92, 1479.92, 1337.47, 1230.64, 1189.55, 1164.89, 1129.28, 1006.01, 751.25.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.95 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.65 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol}, H_{isatina}), 10.87 (s, NH_{isatina}), 7.97–7.60 (m, 3H), 7.51–7.39 (m, 4H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98–6.94 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.39 (bs, NH_{sec}), 4.37 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.6, 148.3, 146.5, 145.5, 144.1, 142.7, 136.7, 133.0, 132.4, 129.3, 128.8, 128.5, 127.9, 127.7, 127.2, 126.6, 121.9, 116.6, 115.6, 112.4, 111.2, 110.8, 101.2, 44.9.

(*Z*)-5-((3,4-difluorobencil)amino)-*N'*-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75e** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73e** (50 mg, 0.157 mmol) y la isatina (23.1 mg, 0.157 mmol) para obtener el compuesto **75e** como un sólido naranja (rendimiento 49.4 mg, 70%). p.f. = 330–332 °C. R_f = 0.15 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



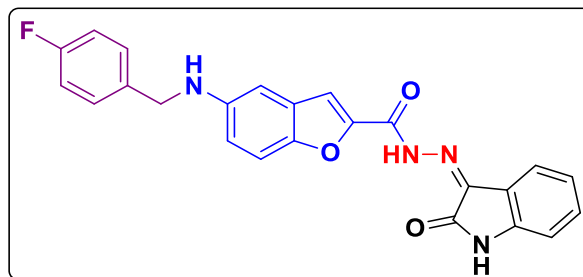
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3383.77, 3342.68, 3159.14, 3079.70, 2901.64, 2838.64, 1720.98, 1693.59, 1570.32, 1510.05, 1463.48, 1348.43, 1274.47, 1195.02, 1140.24, 743.03, 729.33.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 13.95 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.65 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol} , $\text{H}_{\text{isatina}}$), 10.86 (s, $\text{NH}_{\text{isatina}}$), 7.98–7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44–7.32 (m, 3H), 7.24–7.22 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (bs, NH_{sec}), 4.31 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 164.6, 162.8, 150.0 (dd, J = 117.2, 12.7 Hz), 142.8, 148.1, 147.1, 147.0, 146.6, 145.5, 145.4, 144.0, 142.6, 138., 138.0, 132.9, 131.9, 127.7 (d, J = 4.0 Hz), 126.5, 123.8, 123.7, 122.7, 121.9, 121.1, 119.8, 116.6 (dd, J = 128.3, 17.0 Hz), 116.9 (d, J = 16.5 Hz), 115.6, 112.3, 112.2, 111.2, 110.7, 101.6, 46.0.

(*Z*)-5-((4-fluorobencil)amino)-*N'*-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75f** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73f** (50 mg, 0.167 mmol) y la isatina (24.5 mg, 0.167 mmol) para obtener el compuesto **75f** como un sólido naranja (rendimiento 55.1 mg, 77%). p.f. = 276–280°C. R_f = 0.15 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



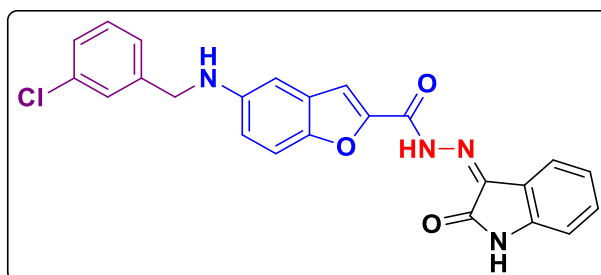
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3381.03, 3342.68, 3228.78, 3072.77, 2916.76, 2828.45, 1726.46, 1688.11, 1570.32, 1507.31, 1458.00, 1348.43, 1268.99, 1192.29, 1148.46, 1041.62, 737.55.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.95 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.65 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol}, H_{isatina}), 10.87 (s, NH_{isatina}), 7.98–7.60 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44–7.39 (m, 3H), 7.17–7.08 (m, 3H), 6.96–6.91 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (bs, NH_{sec}), 4.29 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 164.7, 162.9, 161.2 (d, J = 241.9 Hz), 148.2, 146.7, 146.5, 145.9, 145.7, 144.1, 142.7, 136.2, 136.1, 136.1, 136.1, 133.1, 132.1, 129.2 (d, J = 8.0 Hz), 127.8, 127.7, 126.6, 122.8, 122.1, 121.2, 119.8, 117.1, 116.9, 115.7, 115.1 (d, J = 21.2 Hz), 112.4, 112.2, 111.3, 110.9, 101.5, 46.4.

(*Z*)-5-((3-clorobencil)amino)-*N'*-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75g** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73g** (50 mg, 0.158 mmol) y la isatina (23.2 mg, 0.158 mmol) para obtener el compuesto **75g** como un sólido amarillo (rendimiento 69.3 mg, 98%). p.f. = 288–290°C. R_f = 0.07 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).

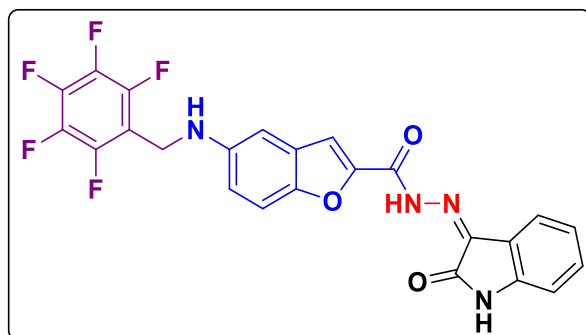


FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3419.38, 3219.41, 3085.18, 2963.80, 2896.16, 2837.29, 1715.50, 1671.67, 1605.93, 1545.66, 1474.44, 1337.47, 1233.38, 1195.02, 1167.63, 1134.76, 1008.75, 753.23.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 13.96 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.65 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol}, H_{isatina}), 10.87 (s, NH_{isatina}), 7.98–7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44–7.32 (m, 4H), 7.30–7.25 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96–6.91 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (bs, NH_{sec}), 4.33 (s, 2H).

(*Z*)-*N'*-(2-oxoindolin-3-iliden)-5-(((perfluorofenil)metil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75h** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73h** (50 mg, 0.134 mmol) y la isatina (19.8 mg, 0.134 mmol) para obtener el compuesto **75h** como un sólido naranja (rendimiento 46.7 mg, 69%). p.f. = 330–332°C. R_f = 0.15 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



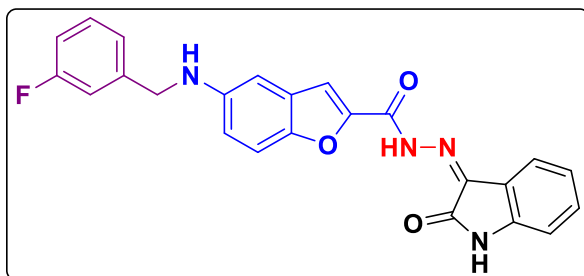
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3460.47, 3364.19, 3219.41, 3081.60, 2919.71, 1857.89, 1677.15, 1622.36, 1570.32, 1504.57, 1468.96, 1381.30, 1345.69, 1274.47, 1227.90, 1132.02, 1006.01, 940.26.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.96 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.68 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol}, H_{isatina}), 10.88 (s, NH_{isatina}), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.12–7.09 (m, 1H), 6.95–6.89 (m, 3H), 6.20–6.19 (m, 1H), 4.37–4.35 (m, 2H).

7.98–7.60 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44–7.39 (m, 3H), 7.17–7.08 (m, 3H), 6.96–6.91 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (bs, NH_{sec}), 4.29 (s, 2H).

(*Z*)-5-((3-fluorobencil)amino)-*N'*-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75i** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73i** (50 mg, 0.167 mmol) y la isatina (24.5 mg, 0.167 mmol) para obtener el compuesto **75i** como un sólido naranja (rendimiento 61.6 mg, 86%). p.f. = 292–296°C. R_f = 0.27 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



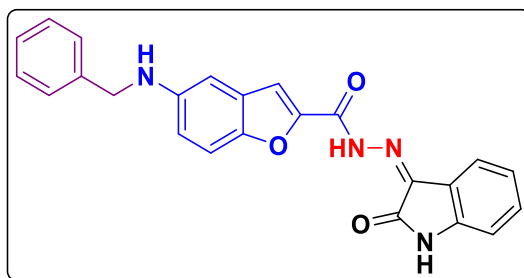
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3454.99, 3378.29, 3345.42, 3224.89, 3105.15, 3010.96, 2837.29, 1737.42, 1696.33, 1573.06, 1458.00, 1337.47, 1290.90, 1227.90, 1148.46, 1132.02, 1036.14, 940.26, 789.60, 743.03.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.96 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.66 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol}, H_{isatina}), 10.87 (s, NH_{isatina}), 7.98–7.60 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44–7.33 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (bs, NH_{sec}), 4.34 (s, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 164.6, 162.4 (d, J = 242.9 Hz), 162.9, 148.2, 145.6, 144.3, 143.4, 133.0, 130.2 (d, J = 8.3 Hz), 127.7, 126.6, 125.8, 123.2 (d, J = 2.5 Hz), 121.9, 121.1, 116.8, 115.6, 113.8 (d, J = 21.0 Hz), 113.4 (d, J = 21.0 Hz), 112.3, 110.8, 101.5, 46.5.

(*Z*)-5-(bencilamino)-*N'*-(2-oxoindolin-3-iliden)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **75j** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73j** (50 mg, 0.177 mmol) y la isatina (26.1 mg, 0.177 mmol) para obtener el compuesto **75j** como un sólido amarillo (rendimiento 63.7 mg, 87%). p.f. = 338–340°C. R_f = 0.22 (DCM-MeOH 9.8:0.2 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3430.34, 3205.71, 3084.55, 3005.07, 2884.38, 2846.12, 1718.24, 1671.67, 1605.93, 1542.92, 1477.18, 1334.73, 1230.64, 1186.81, 1164.89, 1137.50, 1041.62, 1003.27, 751.25, 732.07.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 13.96 (bs, OH-C=N, H_{iminol}), 11.65 (s, NH-N=C, H_{amida}), 11.34 (s, OH-C=N, H_{enol} , H_{isatina}), 10.86 (s, $\text{NH}_{\text{isatina}}$), 7.98–7.61 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43–7.37 (m, 3H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.24–7.20 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (bs, NH_{sec}), 4.30 (s, 2H).

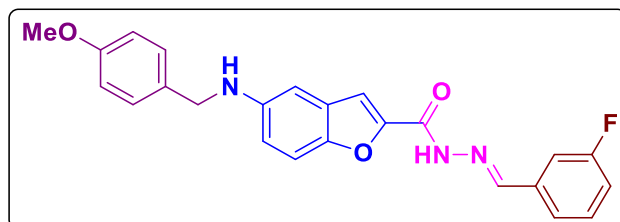
^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 164.6, 148.1, 145.8, 144.0, 142.6, 140.0, 132.9, 128.3, 127.6, 127.3, 126.7, 122.7, 121.9, 121.1, 117.0, 116.8, 115.6, 112.2, 110.7, 47.1.

8.5. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE *N*-ACILHIDRAZONA-BENZOFURANO (PG-4).

En un matraz balón, el compuesto hidrazida-benzofurano **73** (1.0 equiv.) se disolvió en MeOH (0.1M) y después se añadió benzaldehído (1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1 hora. Posteriormente el crudo de reacción se filtró al vacío y se lavó con MeOH frío para obtener las *N*-acilhidrazona benzofuranos **76a-j**.

(*E*)-*N'*-(3-fluorobencilideno)-5-((4-metoxibencil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76a** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73a** (50 mg, 0.16 mmol) y 3-fluorobenzaldehído (17.3 μ L, 0.16 mmol) para obtener el compuesto **76a** como un sólido amarillo (rendimiento 60.6 mg, 90%). p.f. = 164–165 °C. R_f = 0.60 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



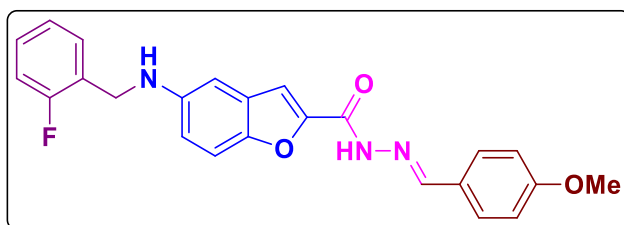
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3375.55, 3068.74, 2997.52, 2827.68, 1644.28, 1575.79, 1510.05, 1466.22, 1362.13, 1236.11, 1027.92, 953.96, 852.61, 811.52, 685.50.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 12.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.57–7.47 (m, 4H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28–7.25 (m, 1H), 6.91–6.86 (m, 3H), 6.74 (bs, 1H), 6.19–6.16 (m, 1H), 4.21 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 162.4 (d, J = 244.0 Hz), 158.1, 154.9, 147.9, 147.5, 146.9, 145.8, 136.8 (d, J = 7.6 Hz), 131.7, 131.0 (d, J = 8.4 Hz), 128.5, 127.5, 123.6, 116.9 (d, J = 20.5 Hz), 116.1, 113.7, 113.1 (d, J = 22.7 Hz), 11.9, 110.9, 101.4, 55.0, 46.6.

(*E*)-5-((2-fluorobencil)amino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76b** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73b** (50 mg, 0.167 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (20.3 μ L, 0.167 mmol) para obtener el compuesto **76b** como un sólido beige (rendimiento 48.2 mg, 69%). p.f. = 184–187°C. R_f = 0.45 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



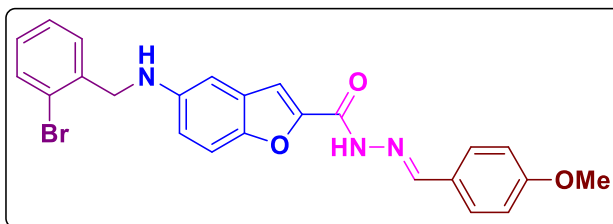
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3435.82, 3285.15, 3025.67, 2975.60, 2931.77, 2907.12, 2841.38, 1663.45, 1608.67, 1584.01, 1537.44, 1512.79, 1368.44, 1285.42, 1255.29, 1227.90, 1170.37, 1022.45, 852.61, 762.21.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (bs, 1H), 6.23 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 160.9, 160.5 (d, J = 243.7 Hz), 154.6, 148.3, 147.9, 145.4, 129.5 (d, J = 4.7 Hz), 128.8, 128.7, 127.7, 126.8, 126.6, 126.5, 124.3 (d, J = 3.4 Hz), 115.6, 115.1 (d, J = 21.3 Hz), 114.4, 112.0, 110.5, 101.3, 55.3, 40.7.

(*E*)-5-((2-bromobencil)amino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76c** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73c** (50 mg, 0.138 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (16.8 μ L, 0.138 mmol) para obtener el compuesto **76c** como un sólido amarillo (rendimiento 65.2 mg, 98%). p.f. = 154–157°C. R_f = 0.45 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



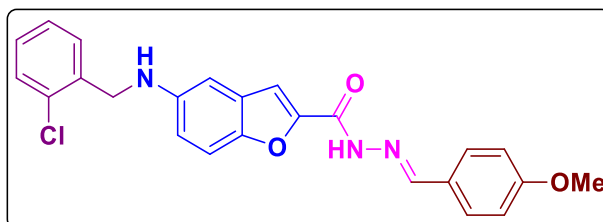
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3372.81, 3237.61, 2993.30, 2920.82, 2852.00, 1638.80, 1608.67, 1578.53, 1510.05, 1463.48, 1438.83, 1301.86, 1244.33, 1170.37, 1027.92, 858.08, 816.99.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42–7.40 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (bs, 1H), 6.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 160.9, 154.7, 148.3, 148.2, 147.9, 145.3, 138.3, 132.5, 129.0, 128.8, 127.8, 127.7, 126.8, 122.8, 115.5, 114.4, 112.1, 110.5, 101.3, 55.3, 47.5.

(*E*)-5-((2-clorobencil)amino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76d** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73d** (50 mg, 0.158 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (19.2 μL , 0.158 mmol) para obtener el compuesto **76d** como un sólido amarillo (rendimiento 60 mg, 87%). p.f. = 142–143°C. R_f = 0.51 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



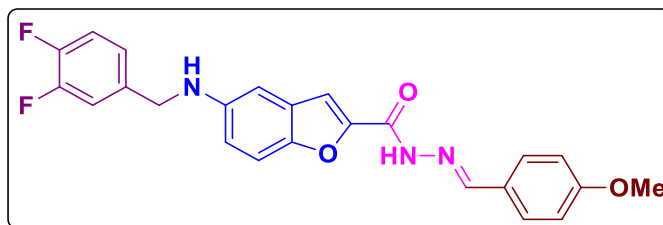
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3611.13, 3397.46, 3208.76, 2992.04, 2931.77, 2841.28, 1636.06, 1608.67, 1584.01, 1510.05, 1485.40, 1351.17, 1296.38, 1244.33, 1170.37, 1036.14, 849.87, 811.52.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11.90 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47–7.41 (m, 4H), 7.29–7.26 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 160.9, 154.6, 148.3, 147.9, 145.3, 136.8, 132.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.5, 127.8, 127.1, 126.8, 115.5, 114.3, 112.1, 110.5, 101.3, 55.3, 44.9.

(*E*)-5-((3,4-difluorobencil)amino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76e** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73e** (50 mg, 0.157 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (19.1 μL , 0.157 mmol) para obtener el compuesto **76e** como un sólido amarillo (rendimiento 55.1 mg, 80%). p.f. = 200–202°C. R_f = 0.33 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



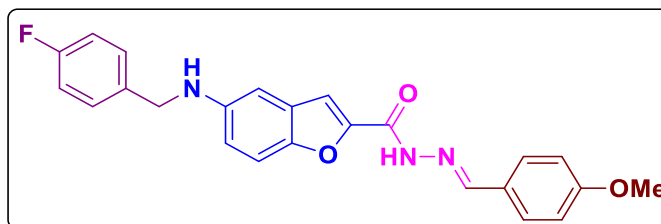
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3370.07, 3345.42, 3035.87, 2959.17, 2931.77, 2838.64, 1674.41, 1608.67, 1573.06, 1510.05, 1482.66, 1367.60, 1282.68, 1255.29, 1233.38, 1170.37, 1118.32, 1038.88, 847.13, 811.52.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45–7.33 (m, 4H), 7.23–7.21 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.9, 154.6, 148.3, 147.9, 145.3, 138.2, 138.1, 138.1, 128.8, 127.7, 126.8, 123.8 (d, $J=3.5$ Hz), 123.7 (d, $J = 3.1$ Hz), 115.7, 114.4, 112.0, 110.4, 101.7, 55.3, 46.0.

(*E*)-5-((4-fluorobencil)amino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76f** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73f** (50 mg, 0.167 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (20.3 μ L, 0.167 mmol) para obtener el compuesto **76f** como un sólido amarillo (rendimiento 51.4 mg, 74%). p.f. = 204–205°C. R_f = 0.42 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3331.72, 3008.01, 2934.42, 2838.64, 1655.24, 1605.93, 1578.53, 1504.57, 1477.18, 1458.00, 1362.13, 1230.64, 1159.41, 1033.40, 959.44, 822.47, 808.78.

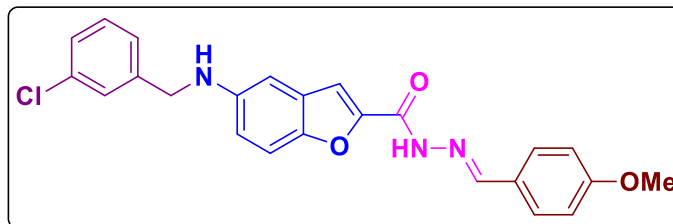
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.90 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45–7.39 (m, 4H), 7.16–7.12 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.29–6.26 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 161.1 (d, $J = 241.9$ Hz), 160.9, 154.6, 148.3, 147.8, 145.5, 136.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.1 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.8, 127.7, 126.8, 115.7, 115.1, 114.9, 114.3, 112.0, 110.4, 101.5, 55.3, 46.4.

(*E*)-5-((3-clorobencil)amino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76g** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73g** (50 mg, 0.158 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (19.2 μ L, 0.158 mmol) para obtener el compuesto **76g**

como un sólido amarillo (rendimiento 51.5 mg, 75%). p.f. = 175–177°C. R_f = 0.30 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



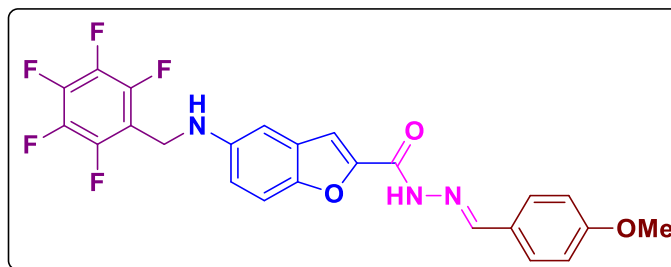
FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3361.85, 3301.59, 3000.26, 2937.25, 2841.38, 1649.76, 1603.19, 1575.79, 1504.57, 1477.18, 1460.74, 1362.13, 1233.38, 1173.11, 1159.41, 1033.40, 959.44, 849.87, 814.25.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.35–7.34 (m, 2H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.9, 154.7, 148.3, 147.9, 145.4, 143.0, 133.1, 130.2, 128.8, 127.7, 126.9, 126.8, 126.6, 125.9, 115.7, 114.4, 112.0, 110.5, 101.6, 55.3, 46.4.

(*E*)-*N'*-(4-metoxibencilideno)-5-(((perfluorofenil)metil)amino)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76h** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73h** (50 mg, 0.134 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (16.3 μL , 0.134 mmol) para obtener el compuesto **76h** como un sólido blanco (rendimiento 40.38 mg, 61%). p.f. = 207–210°C. R_f = 0.36 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).

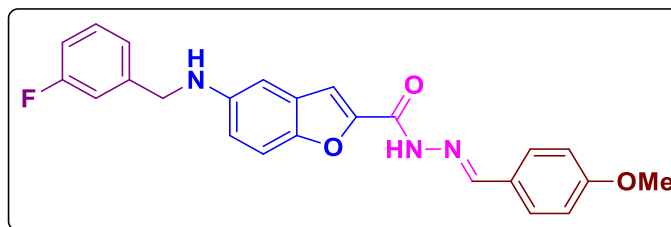


^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90–6.87 (m, 2H), 6.13 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 161.3 (d, J = 115.6 Hz), 161.2, 155.0, 148.7, 148.4, 148.1, 146.4, 145.0, 143.9, 138.7, 135.8, 130.2, 129.1, 127.9, 126.9, 115.9, 146.6, 113.2, 112.4, 110.8, 101.8, 55.5, 35.8.

(*E*)-5-((3-fluorobencil)amino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76i** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73i** (50 mg, 0.167 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (20.3 μL , 0.167 mmol) para obtener el compuesto **76i** como un sólido amarillo (rendimiento 52.2 mg, 75%). p.f. = 194–196°C. R_f = 0.42 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



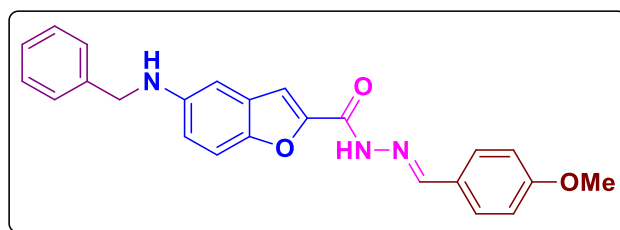
FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3328.98, 3079.70, 3041.35, 3005.74, 2835.90, 1655.24, 1603.19, 1578.53, 1504.57, 1479.92, 1458.00, 1362.13, 1244.33, 1225.16, 1170.37, 1156.67, 1030.66, 959.44, 808.78.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 162.4 (d, J = 243.1 Hz), 160.9, 154.7, 148.3, 147.9, 145.4, 143.5 (d, J = 6.6 Hz), 130.2 (d, J = 8.2 Hz), 128.8, 127.7, 126.8, 123.2 (d, J = 2.7 Hz), 115.7, 114.4, 113.8 (d, J = 21.4 Hz), 113.4 (d, J = 21.0 Hz), 112.0, 110.5, 101.6, 55.3, 46.5.

(*E*)-5-(bencilamino)-*N'*-(4-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida.

La síntesis de **76j** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la hidrazida-benzofurano **73j** (50 mg, 0.177 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (21.6 μL , 0.177 mmol) para obtener el compuesto **76j** como un sólido amarillo (rendimiento 63.1 mg, 89%). p.f. = 211-213°C. R_f = 0.33 (Hexano-AcOEt 1:1 v/v).



FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3337.20, 3304.33, 3035.87, 3008.48, 2838.64, 1657.98, 1603.19, 1581.27, 1507.31, 1477.18, 1458.00, 1364.86, 1282.68, 1227.90, 1173.11, 1153.93, 1027.92, 844.39, 808.78.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ = 160.9, 154.7, 148.3, 147.8, 145.7, 141.7, 140.0, 128.8, 128.3, 127.7, 127.3, 126.8, 126.7, 115.7, 114.4, 111.9, 110.5, 101.4, 55.3, 47.1.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Maddela, S.; Mathew, G. E.; Parambi, D. G. T.; Aljoufi, F.; Mathew, B. *Lett. Drug Design Discov.* **2019**, *16*, 220-236. (b) Kerru, N.; Singh, P.; Koorbanally, N.; Raj, R.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *142*, 179-212. (c) Decker, M. *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*; Elsevier: Netherlands, 2017.
2. Varun.; Sonam.; Kakkar, R. *Med. Chem. Comm.* **2019**, *10*, 351-368.
3. (a) Tehrani, K. H. M. E.; Hashemi, M.; Hassan, M.; Kobarfard, F.; Mohebbi, S.; *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 221-225. (b) Patel, A.; Bari, S.; Talele, G.; Patel, J.; Sarangapani, M. *Iran. J. Pharm. Res.* **2006**, *5*, 249-254.
4. Teitz, Y.; Ronen, D.; Vansover, A.; Stematsky, T.; Riggs, J. L. *Antivir. Res.* **1994**, *24*, 305-314.
5. Malawska, B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 69-85.
6. Premanathan, M.; Radhakrishnan, S.; Kulangiappar, K.; Singaravelu, G.; Thirumalaiarasu, V.; Sivakumar, T.; Kathiresan, K. *Indian J. Med. Res.* **2012**, *136*, 822-826.
7. Prasad, B. D.; Vasanthi, R.; Kanth, B. C.; Prabhakar, D.; Mohan, M. R. *Int. J. Biol. Pharm. Res.* **2012**, *3*, 182-187.
8. Panga, S.; Podila, N. K.; Ciddi, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 956-967.
9. Çetin, I.; Elma, P. E.; Topcul, M.; Karali, N. *Istanbul J. Pharm.* **2018**, *48*, 63-67.
10. Singh, A.; Raghuwanshi, K.; Patel, V. K.; Jain, D. K.; Veerasamy, R.; Dixit, A.; Rajak, H. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 366-374.
11. Sathianarayanan.; Chittethu, A. B.; Jose, A.; Balasubramanian, R.; Saranya, T. S.; Manakadan, A. A. *J. Young Pharm.* **2017**, *9*, 218-223.
12. Gangarapu, K.; Manda, S.; Jallapally, A.; Thota, S.; Karki, S. S.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Tokuda, H. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1046-1056.
13. Prakash, C. R.; Raja, S.; Saravanan, G.; *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2010**, *2*, 177-181.
14. Bhardwaj, S.; Kumar, L.; Verma, R.; Singh, U. K. *J. Pharm. Res.* **2010**, *3*, 2983-2985.
15. Bal, T. R.; Anand, B.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4451-4455.

16. Wishart, D. S.; Feunang, Y. D.; Guo, A. C.; Lo, E. J.; Marcu, A.; Grant, J. R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaran, I.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074-D1082.
17. Kaur, R.; Palta, K.; Kumar, M. *Med. Chem. Drug Discov.* **2019**, *4*, 13219–13227.
18. Xu, Y.; Dang, R.; Guan, J.; Xu, Z.; Zhao, S.; Hu, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1069-1073.
19. Gao, F.; Yang, H.; Lu, T.; Chen, Z.; Ma, L.; Xu, Z.; Schaffer, P.; Lu, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *159*, 277-281.
20. Meleddu, R.; Distinto, S.; Corona, A.; Tramontano, E.; Bianco, G.; Melis, C.; Cottiglia, F.; Maccioni, E. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *32*, 130-136.
21. Maddela, S.; Makula, A. *Antiinfect. Agents.* **2016**, *14*, 53-62.
22. Raj, R.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Kumar, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 756-759.
23. Sriram, D.; Yogeewari, P.; Thirumurugan, R.; Pavana, R. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3448-3450.
24. Lashgari, N.; Badiei, A.; Ziarani, G. M.; Faridbod, F. *Anal. Bioanal. Chem.* **2017**, *409*, 3175-3185.
25. (a) Singh, D. D. N.; Singh, M. M.; Chaudhary, R. S.; Agarwal, C. V. *J. Appl. Electrochem.* **1980**, *10*, 587-592. (b) Ansari, K. R.; Quraishi, M. A. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2015**, *54*, 145-154.
26. Rondão, R.; Seixas de Melo, J.; Schaberle, F. A.; Voss, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, *14*, 1778–1783.
27. Diao, Q. P.; Guo, H.; Wang, G. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1687-1693.
28. Zhang, Y.; Wang, R.; Zhang, T.; Yan, W.; Chen, Y.; Zhang, Y.; Zhou, M. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 653–655.
29. Wan, W. C.; Chen, W.; Liu, L. X.; Li, Y.; Yang, L. J.; Deng, X. Y.; Zhang, H. B.; Yang, X. D. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1599-1611.
30. Javali, C.; Karvekar, M. D. *Asian J. Chem.* **2008**, *20*, 4531–4535.
31. Yadav, P.; Singh, P.; Tewari, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2251-2255.

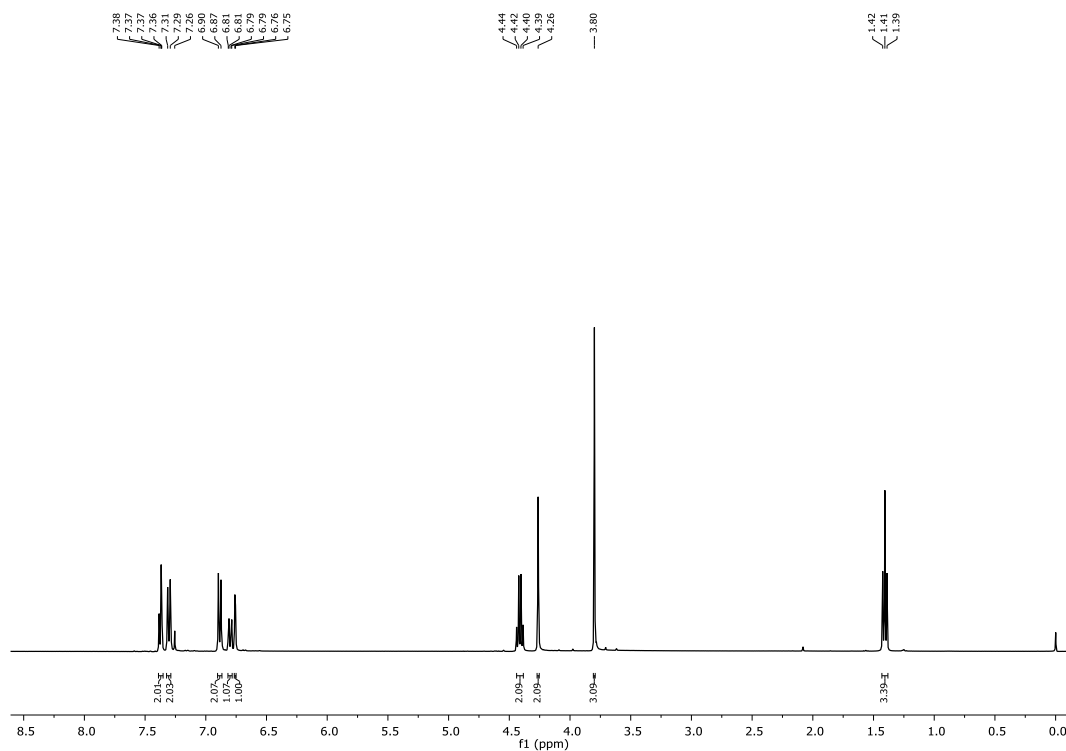
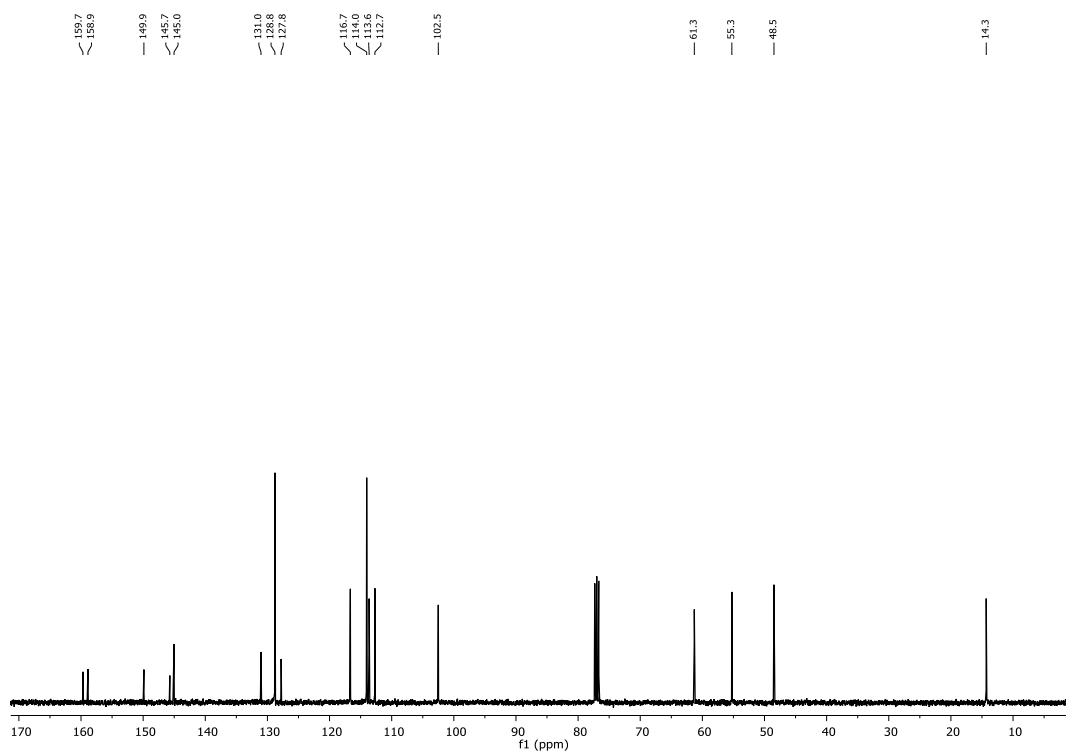
32. Khalifa, N. M.; Srour, A. M.; El-Karim, S. S. A.; Saleh, D. O.; Al-Omar, M. A. *Molecules*. **2017**, *22*, 1820-1835.
33. He, X.; Gao, Y.; Hui, Z.; Shen, G.; Wang, S.; Xie, T.; Ye, X. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 1-16.
34. Lombardo, M.; Bender, K.; London, C.; Kirkland, M.; Mane, J.; Pachanski, M.; Geissler, W.; Cummings, J.; Habulihaz, B.; Akiyama, T. E.; Di Salvo, J.; Madeira, M.; Pols, J.; Powles, M. A.; Finley, M. F.; Johnson, E.; Roussel, T.; Uebele, V. N.; Crespo, A.; Leung, D.; Alleyne, C.; Trusca, D.; Lei, Y.; Howard, A. D.; Ujjainwalla, F.; Tata, J. R.; Sinz, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5724-5728
35. Cho, J.; Park, C.; Lee, Y.; Kim, S.; Bose, S.; Choi, M.; Kumar, A. S.; Jung, J-K.; Lee, H. *Biomol. Ther.* **2015**, *23*, 275-282.
36. Jia, J. M.; Liu, F.; Xu, X. L.; Guo, X. K.; Jiang, F.; Huang, H. Z.; Pan, Y.; Cherfaoui, B.; Sun, H. P.; You, Q. D. *Mol. Inf.* **2014**, *33*, 495-502.
37. Xie, Y. S.; Kumar, D.; Vijaykumar, B. V. D.; Shrivastava T. P.; Zhao, B. X.; Miao, J. Y.; Jang, K.; Shin, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2796-2800.
38. Kaldrikyan, M. A.; Melik-Oganjanyan, R. G.; Aresnyan, F. H. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 191-194.
39. Rizzo, S.; Riviere, C.; Piazzzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Morroni, F.; Tarozzi, A.; Monti, J-P.; Rampa, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2883-2886.
40. Fancellu, G.; Chand, K.; Tomás, D.; Orlandini, E.; Piemontese, L.; Silva, D. F.; Cardoso, S. M.; Chaves, S.; Santos, M. A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 211-226.
41. Hosseinihashemi, S. K.; Toolabi, M.; Abedinifar, F.; Moghimi, S.; Jalaligoldeh, A.; Paknejad, F.; Arabahmadi, S.; Foroumadi, A. *BioResources*. **2020**, *15*, 1085-1097.
42. Tao, X.; Wang, N.; Wang, J.; Fu, Z.; Gu, Z.; Zhang, Y.; Chen, S.; Wang, L.; Yu, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, 1-12.
43. Gupta, S.; Adhikary, S.; Modukuri, R. K.; Choudhary, D.; Trivedi, R.; Sashidhara, K. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1719-1724.
44. Liang, Z.; Xu, H.; Tian, Y.; Guo, M.; Su, X.; Guo, C. *Molecules*. **2016**, *21*, 732-743.
45. Srour, A. M.; El-Karim, S. S. A.; Saleh, D. O.; El-Eraky, W. I.; Nofal, Z. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2557-2561.

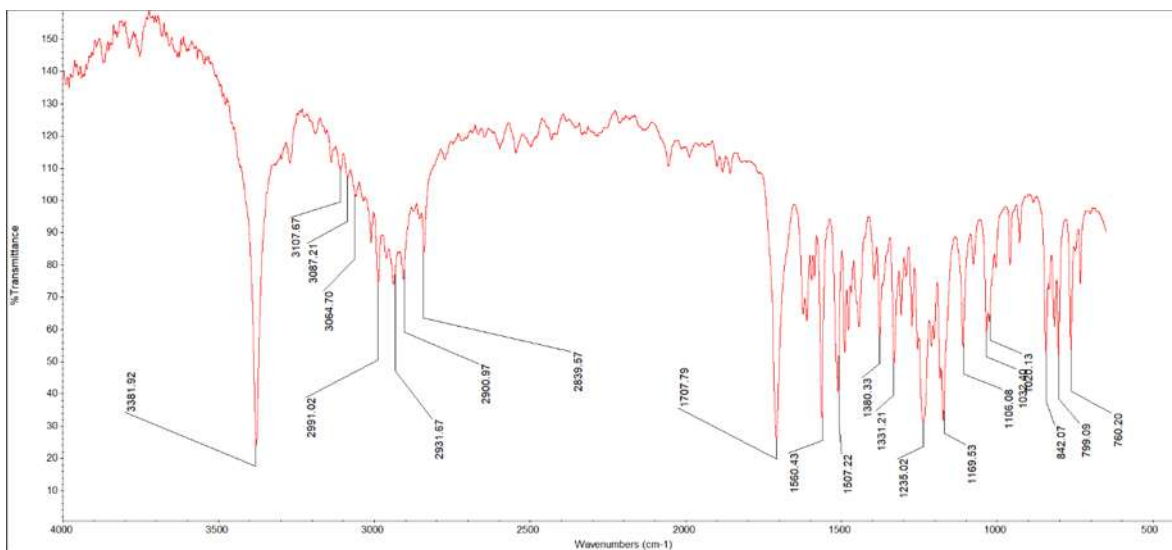
46. Reddy, K. I.; Srihari, K.; Renuka, J.; Sree, K. S.; Chuppala, A.; Jeankumar, V. U.; Sridevi, J. P.; Babu, K. S.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6552-6563.
47. Aboul-Fadl, T.; Abdel-Aziz, H. A.; Abdel-Hamid, M. K.; Elsaman, T.; Thanassi, J.; Pucci, M. J. *Molecules.* **2011**, *16*, 7864-7879.
48. Dascalu, A. E.; Ghinet, A.; Lipka, E.; Furman, C.; Rigo, B.; Faveulle, A.; Billamboz, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127220-127224.
49. Saini, D.; Gupta, M. *Asian J. Pharm. Pharmacol.* **2018**, *4*, 116-122.
50. Gorantla, V.; Gundla, R.; Jadav, S. S.; Anugu, S. R.; Chimakurthy, J.; Rao, K.; Korupolu, R. *Med. Chem. Drug Discov.* **2017**, *2*, 8091-8100
51. Rudrapal, M.; De, B. *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* **2013**, *3*, 232-249.
52. Malik, M. A.; Al-Thabaiti, S. A.; Malik, M. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 10880-10898
53. Aboul-Fadl, T.; Bin-Jubair, F. A. S.; Aboul-Wafa, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4578-4586.
54. Rodríguez-Argüelles, M. C.; Cao, R.; García-Deibe, A. M.; Pelizzi, C.; Sanmartín-Matalobos, J.; Zani, F. *Polyhedron.* **2009**, *28*, 2187–2195.
55. (a) Grewal, A. S. *Int. J. Pharm. Res.* **2014**, *6*, 1-7. (b) Viramgama, P. *Indian J. Appl. Res.* **2012**; *2*, 9-11.
56. da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273-324.
57. More, K. R. *J. Chem. Pharm. Res.* **2017**, *9*, 210-220.
58. Burgstahler, A. W.; Worden, L. R.; Noland, W. E.; Parham, W. E.; Carol, W. *Org. Synth. Coll.* **1973**, *5*, 251.
59. Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919–2922.
60. Geary, L. M.; Hultin P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5563–5573.
61. Thota, S.; Rodrigues, D. A.; Muteira-Pinheiro, P. de S.; Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2797-2806.
62. Filimonov, D. A.; Lagunin, A. A.; Glorizova, T. A.; Rudik, A. V.; Druzhilovskii, D. S.; Pogodin, P. V.; Poroikov, V. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, *50* (3), 444-457.

63. Molinspiration Cheminformatics free web services, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Slovakia.
64. (a) Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. *Nucl. Acids Res.* **2019**, *47*, W357-W364. (b) Gfeller, D.; Michielin, O.; Zoete, V. *Bioinformatics.* **2013**, *29*, 3073-3079.
65. (a) Meghani, N. M.; Amin, H. H.; Lee, B-J. *Drug Discov. Today.* **2017**, *22*, 1604-1619. (b) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 5257-5283.
66. Cortes-García, C. J.; Chacón-García, L.; Gómez-Hurtado, M. A.; Contreras-Celedón, C.; Rojas-Ortíz, J. J. *Proceedings.* **2020**, *41*, 1-5.
67. (a) Al Zoubi, W.; Gun Ko, Y. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *822*, 173-188. (b) Adabiardakani, A.; Hakimi, M.; Kargar, H. *World Appl. Programming.* **2012**, *2*, 472-476.
68. Barreto, S. A. F.; Alves dos Santos, V.; Andrade, Z. C. K. *J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2596-2602.
69. Baldisserotto, A.; Demurtas, M.; Lampronti, I.; Moi, D.; Balboni, G.; Vertuani, S.; Manfredini, S.; Onnis, V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 118-125.
70. (a) Coffey, K. E.; Moreira, R.; Abbas, F. Z.; Murphy, G. K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 682-685. (b) Dweedat, H. E.; Mahrous, H.; Ibrahim, H. S.; Abdel-Aziz, H. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 275-280.
71. Azizian, J.; Mohammadi, M. K.; Firuzi, O.; Razzaghi-asl, N.; Miri, R. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3730-3740.
72. (a) Kerzare, D.; Chikhale, R.; Bansode, R.; Amnerkar, N.; Karodia, N.; Paradkar, A.; Khedekar, P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1998-2010. (b) Arul, K.; Sunisha, K. S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2014**, *6*, 506-513.
73. Kandile, N. G.; Zaky, H. T.; Mohamed, M. I.; Ismaeel, H. M.; Ahmed, N. A. *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.* **2012**, *27*, 599-608.
74. Khan, K. M.; Khan, M.; Ali, M.; Taha, M.; Rasheed, S.; Perveen, S.; Choudhary, M. *I. Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7795-7801.
75. Verduzco, Y. (2020). "Síntesis de compuestos híbridos tetrazol-benzofurano vía RMC Ugi-azida".
76. Bergman, J.; Arewang, C-J.; Svensson, P. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9065-9073.

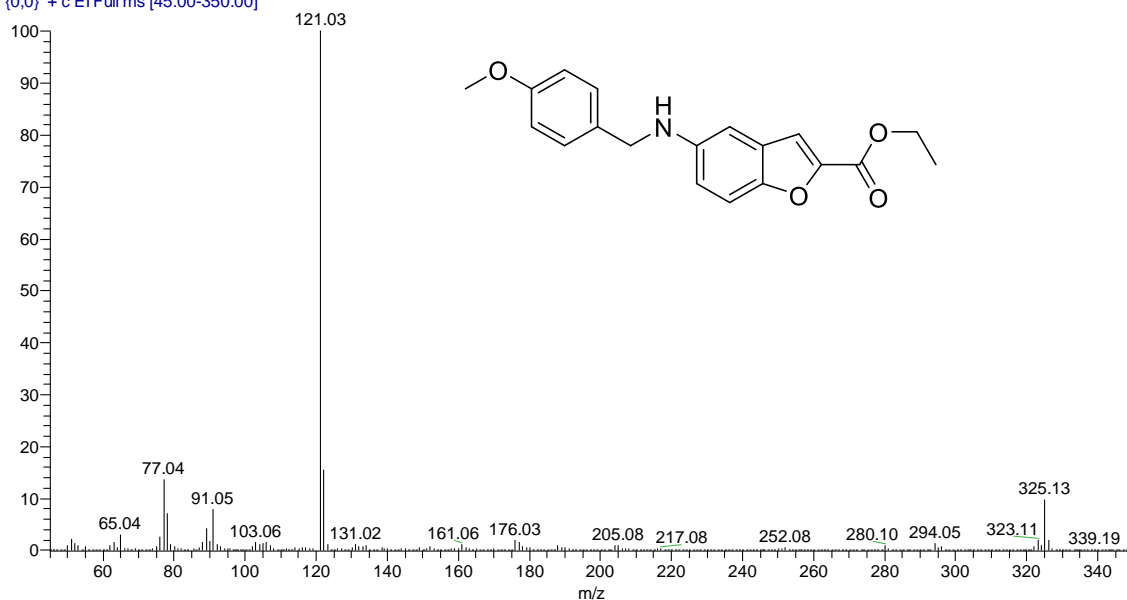
77. Abdel-Magid, A. F. “*Comprehensive Organic Synthesis II. Vol.8*”. Elsevier Ltd. **2014**. 85-146.
78. Abumelha, H. M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 1011-1022.
79. Eldehna, W. M.; El-Kerdawy, A. M.; Al-Ansary, G. H.; Al-Rashood, S. T.; Ali, M. M.; Mahmoud, A. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 37-53.
80. Abdel-Aal, W. S.; Hassan, Y. H.; Aboul-Fadl, T.; Youssef, A. F. *Der Pharma Chemica*, **2009**, *1*, 1-13.
81. Shivakumar, K.; Shashidhar; Reddy, P. V.; Halli, M. B. *J. Coord. Chem.* **2008**, *61*, 2274-2287.
82. Sander, T.; Freyss, J.; von Korff, M.; Rufener, C. *J. Chem Inf. Model.* **2015**, *55*, 460-473.

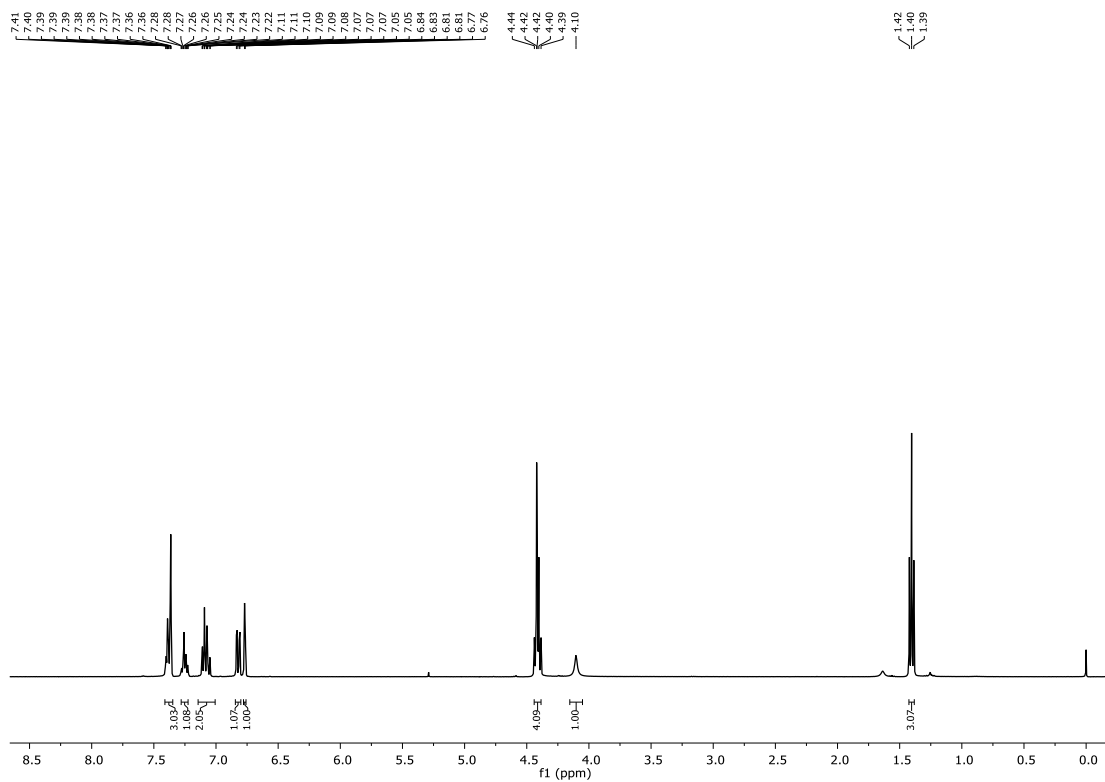
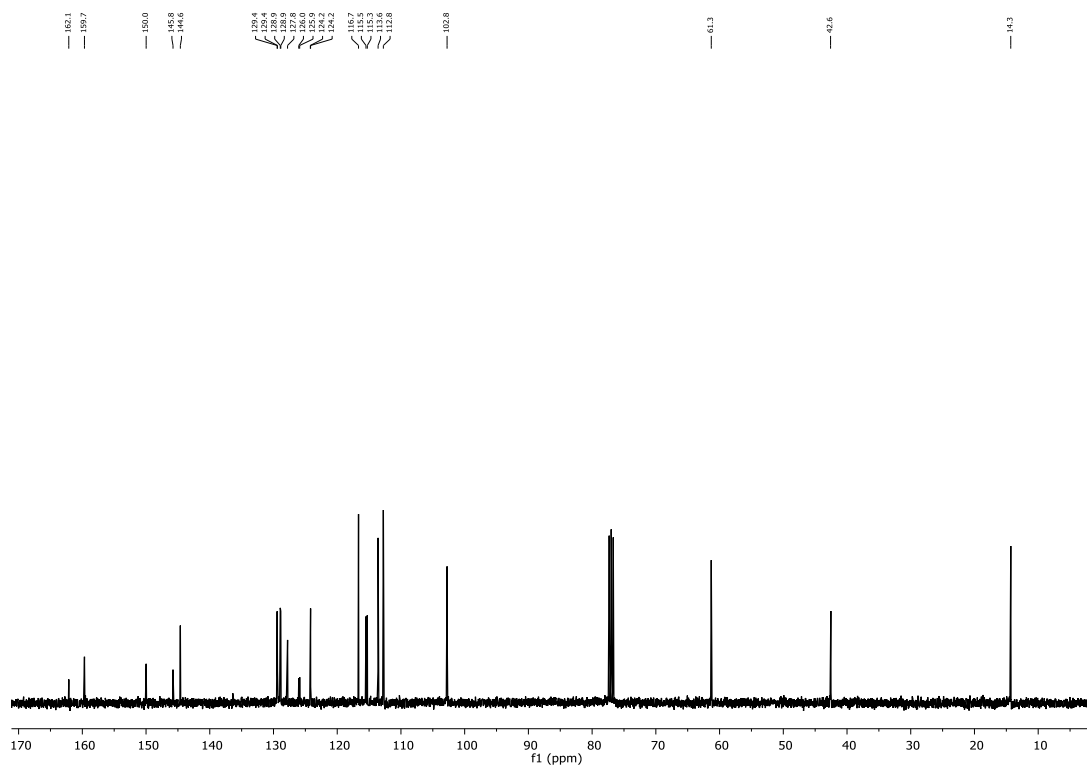
10. ANEXOS

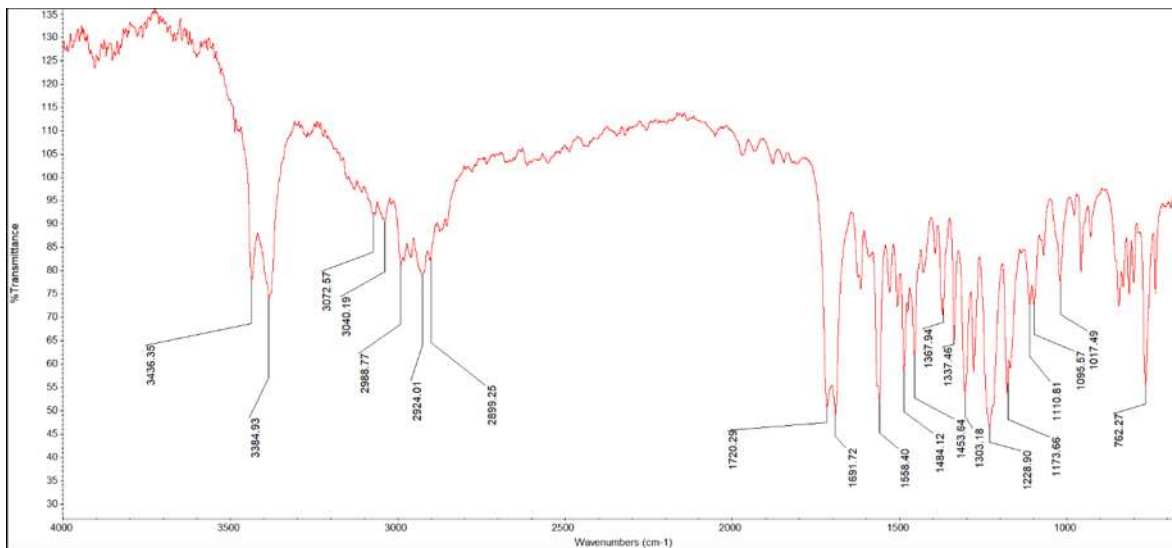
Espectro de RMN de ^1H de amina-benzofurano **72a**.Espectro de RMN de ^{13}C de amina-benzofurano **72a**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72a**.

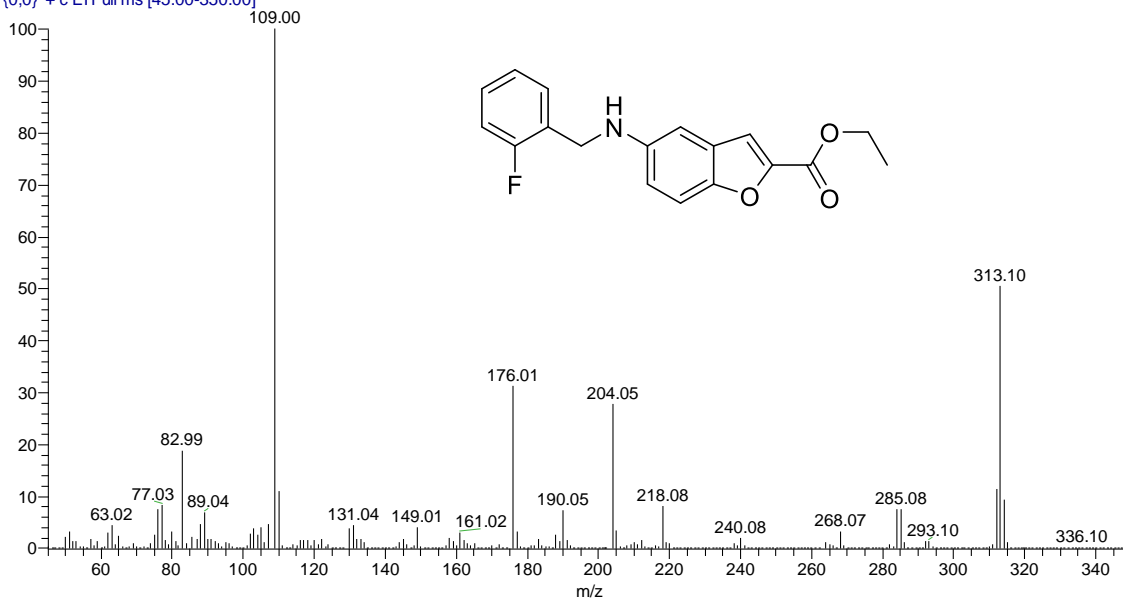
LCG-20-1 #7561 RT: 29.21 AV: 1 NL: 1.22E9
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-350.00]

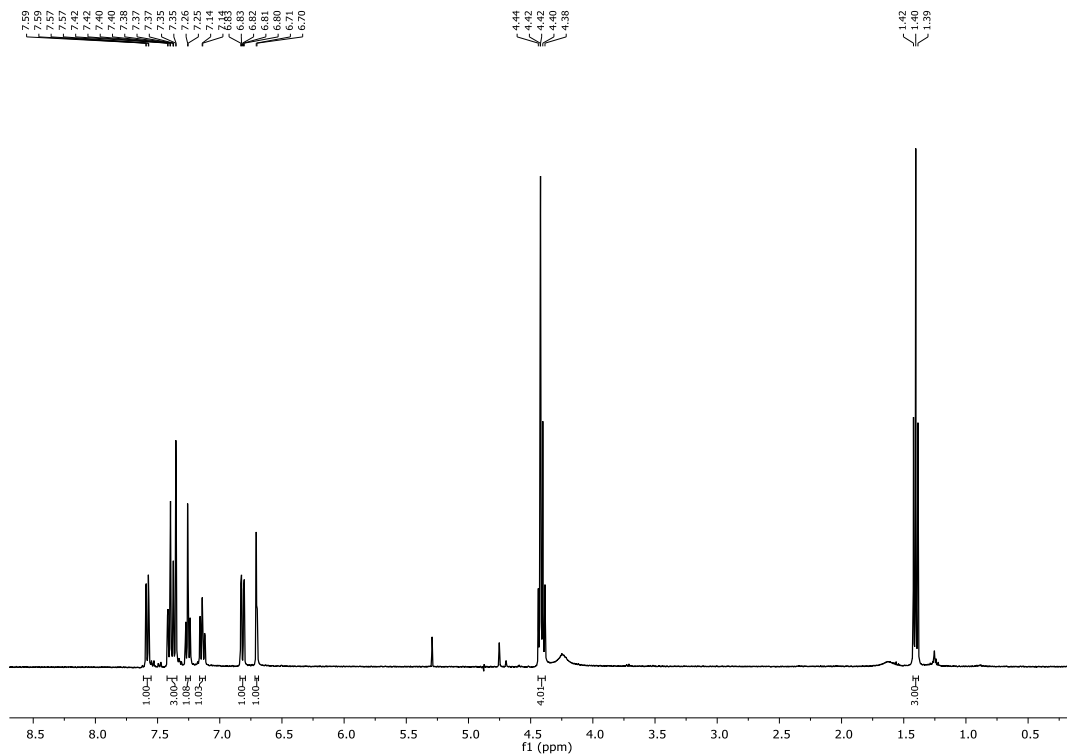
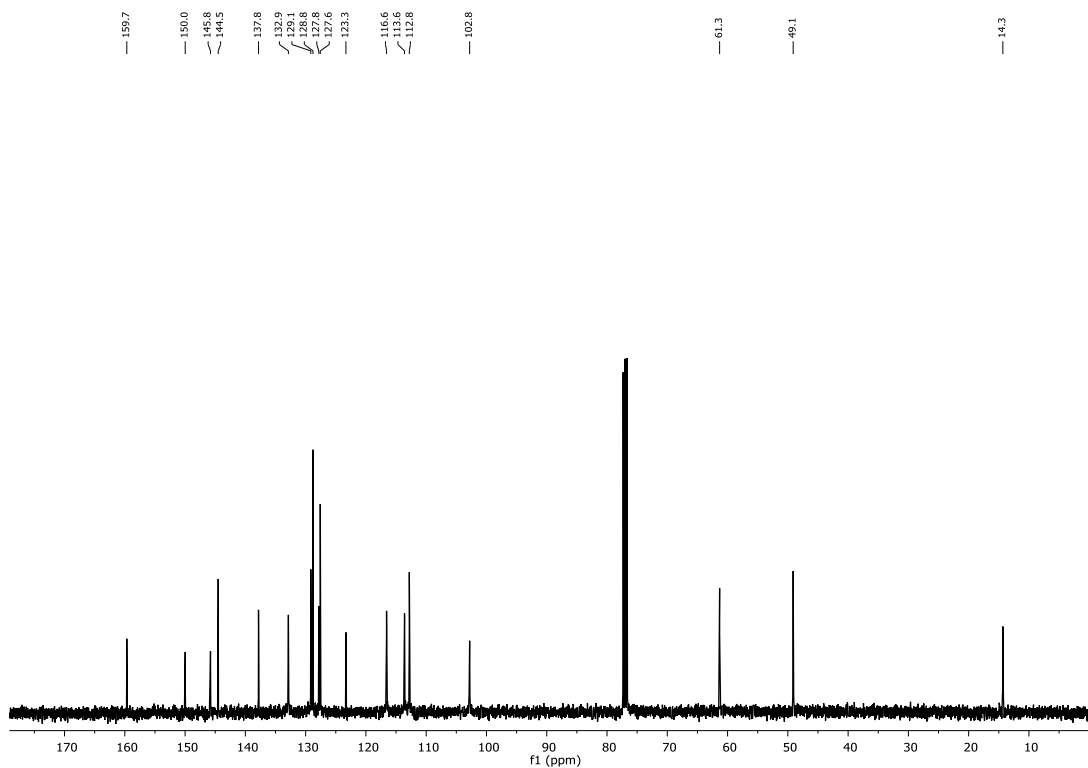
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72a**.

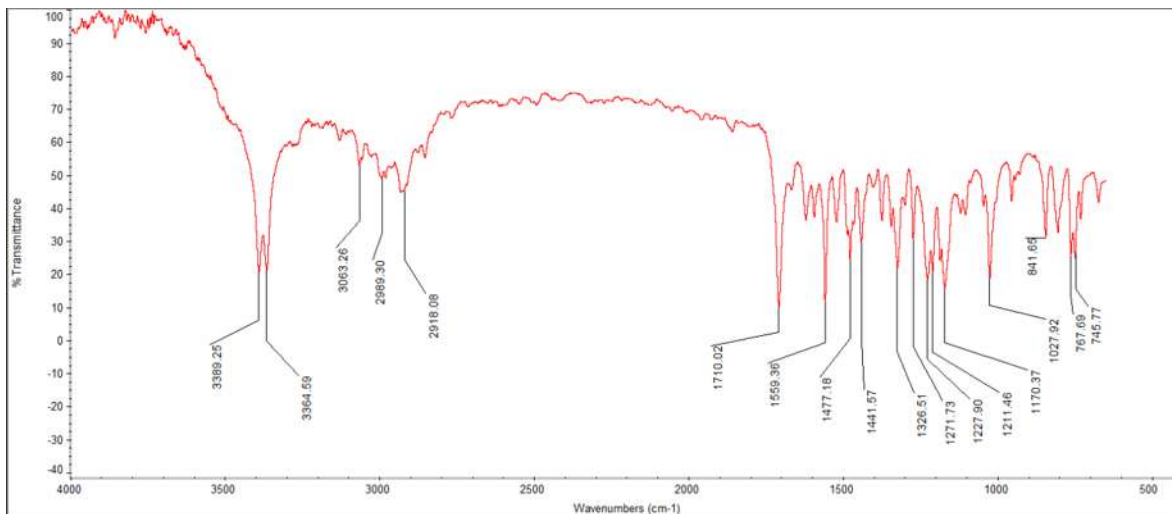
Espectro de RMN de ^1H de amina-benzofurano **72b**.Espectro de RMN de ^{13}C de amina-benzofurano **72b**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72b**.

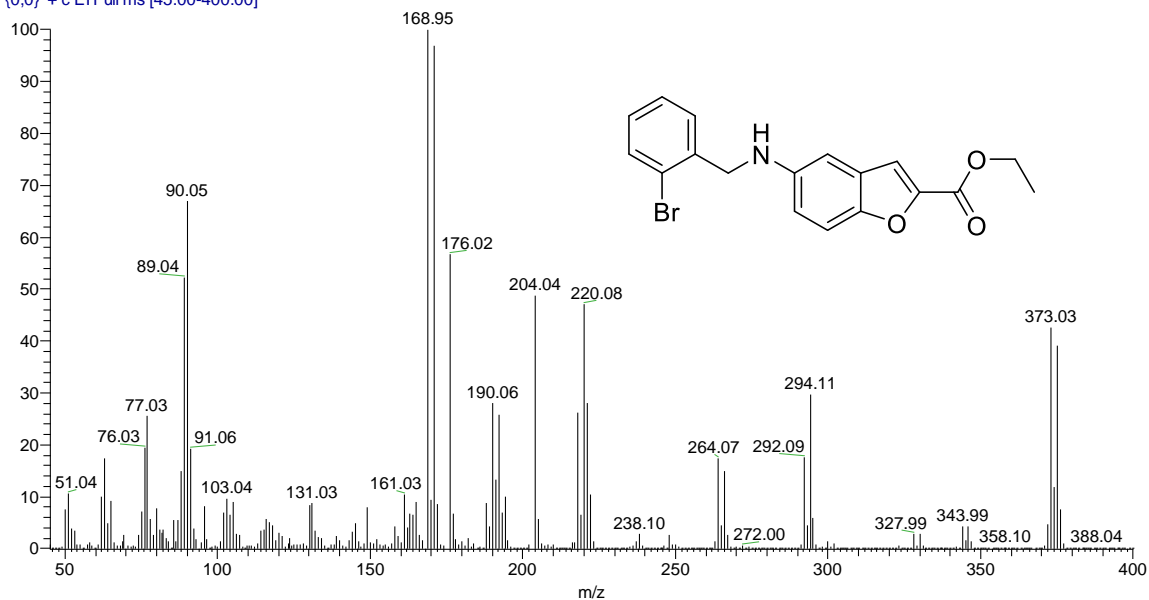
CJCG-20-6 #5770 RT: 23.12 AV: 1 NL: 1.18E9
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-350.00]

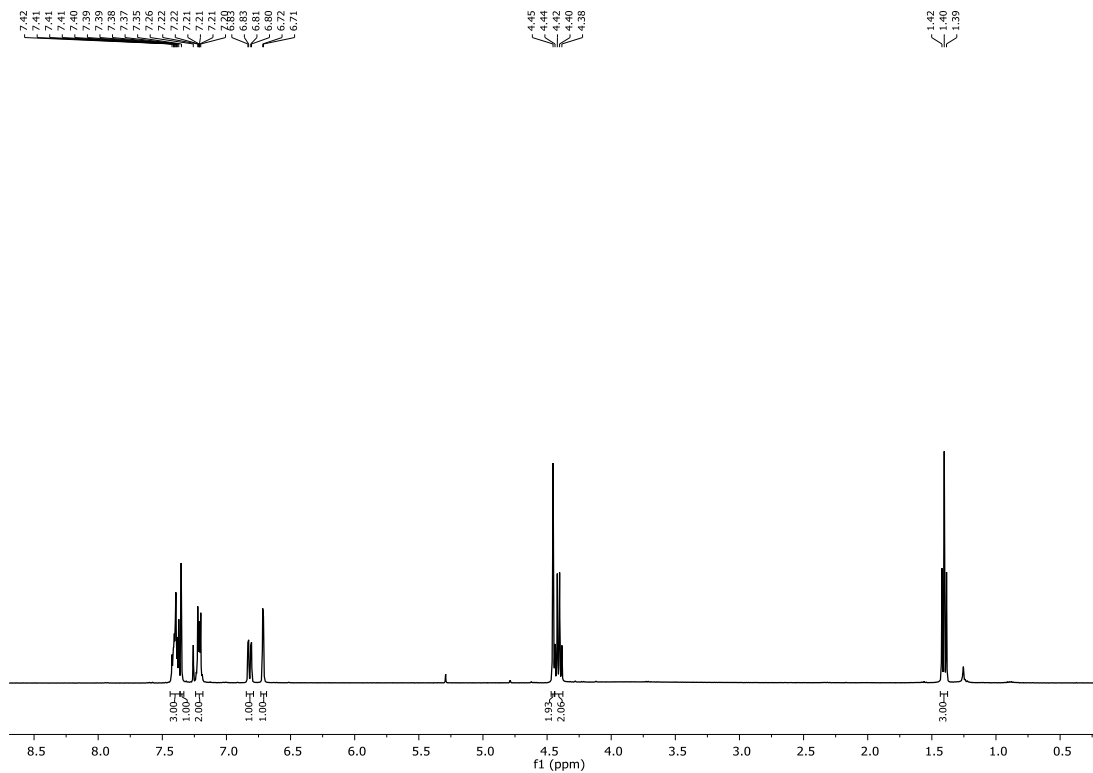
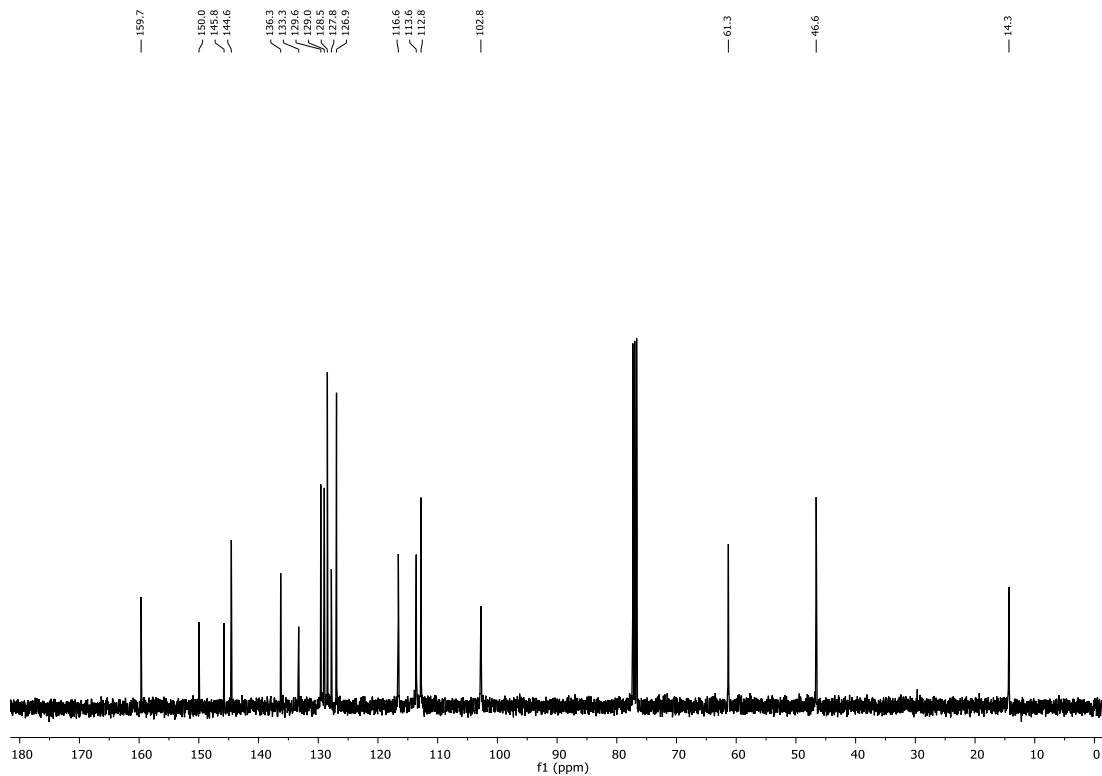
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72b**.

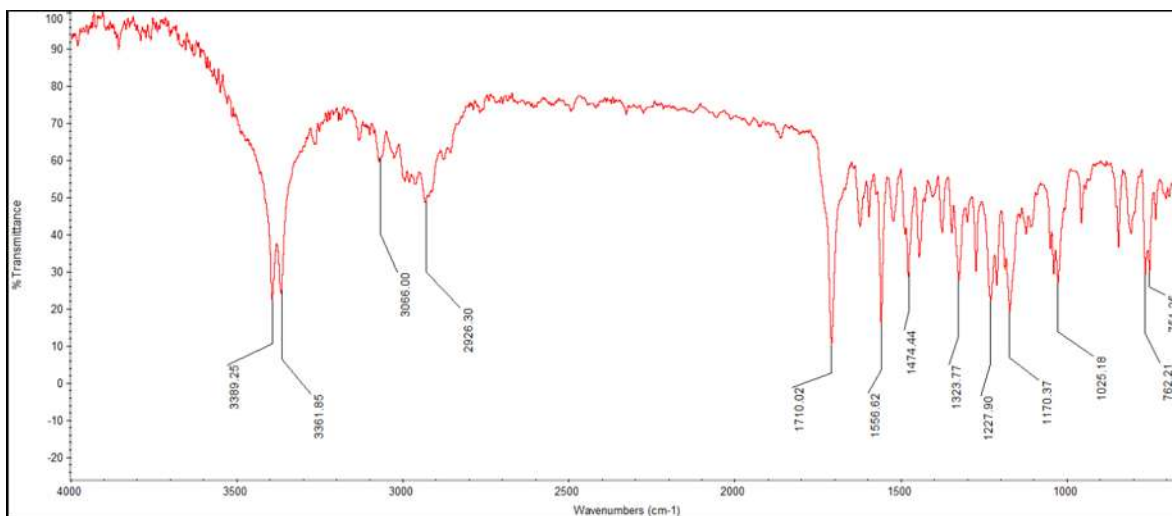
Espectro de RMN de ^1H de amina-benzofurano **72c**.Espectro de RMN de ^{13}C de amina-benzofurano **72c**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72c**.

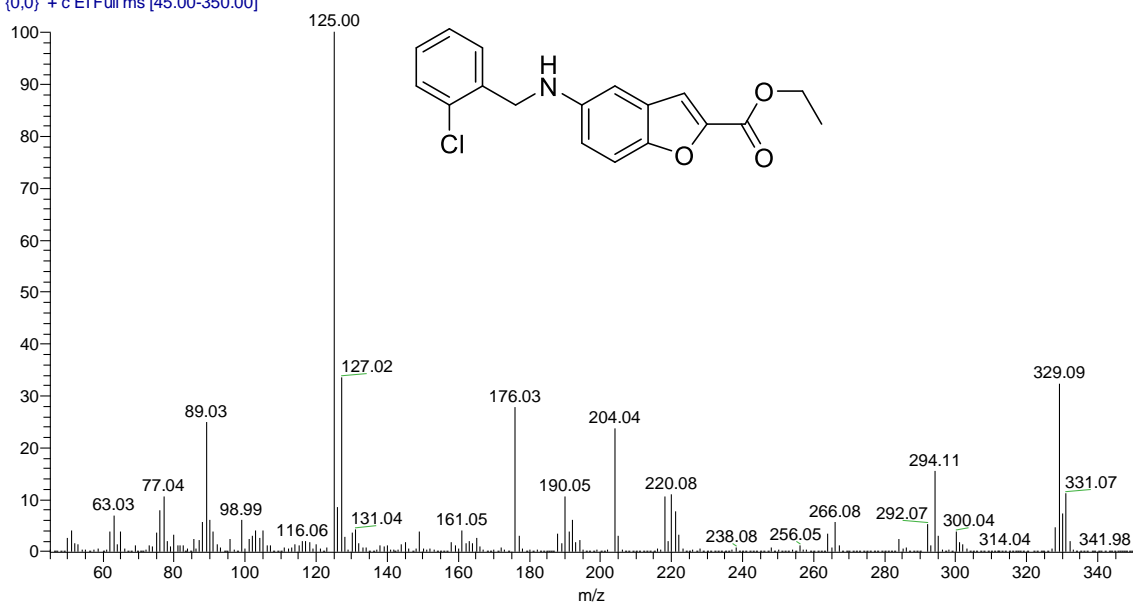
LCG-20-2 #7592 RT: 29.32 AV: 1 NL: 2.22E8
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-400.00]

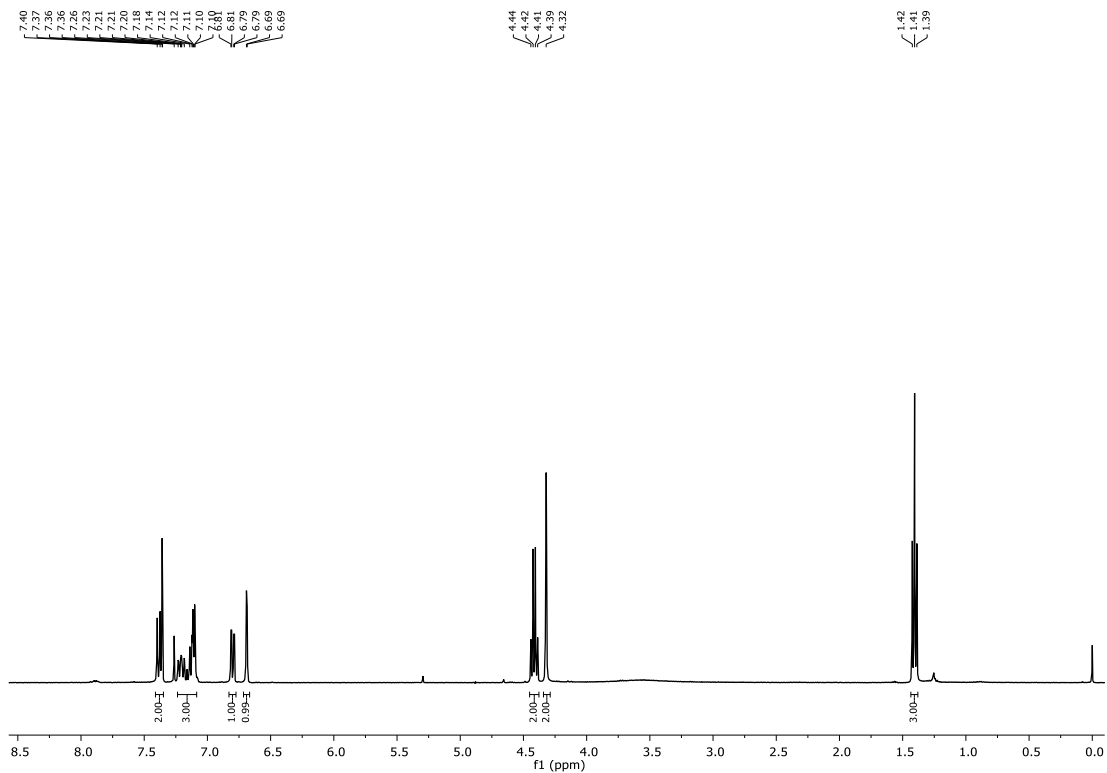
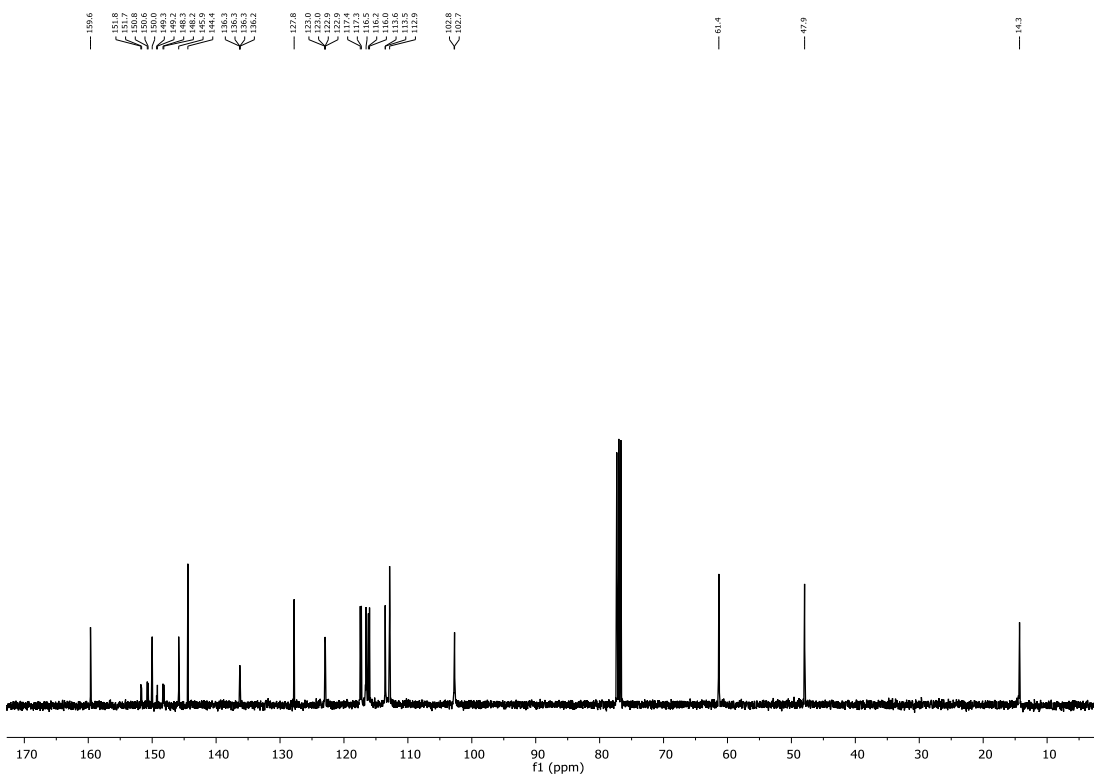
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72c**.

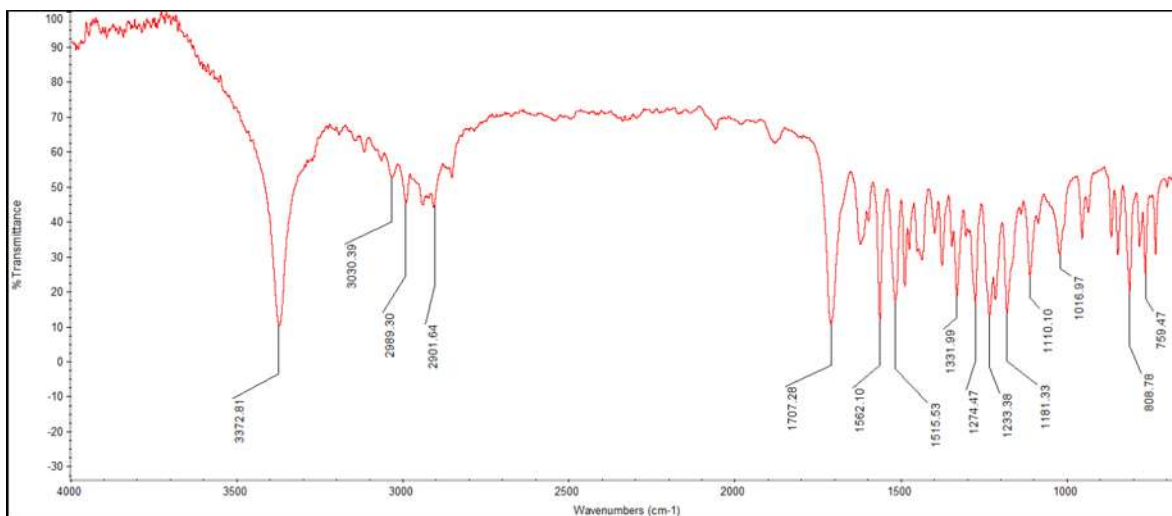
Espectro de RMN de ¹H de amina-benzofurano **72d**.Espectro de RMN de ¹³C de amina-benzofurano **72d**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72d**.

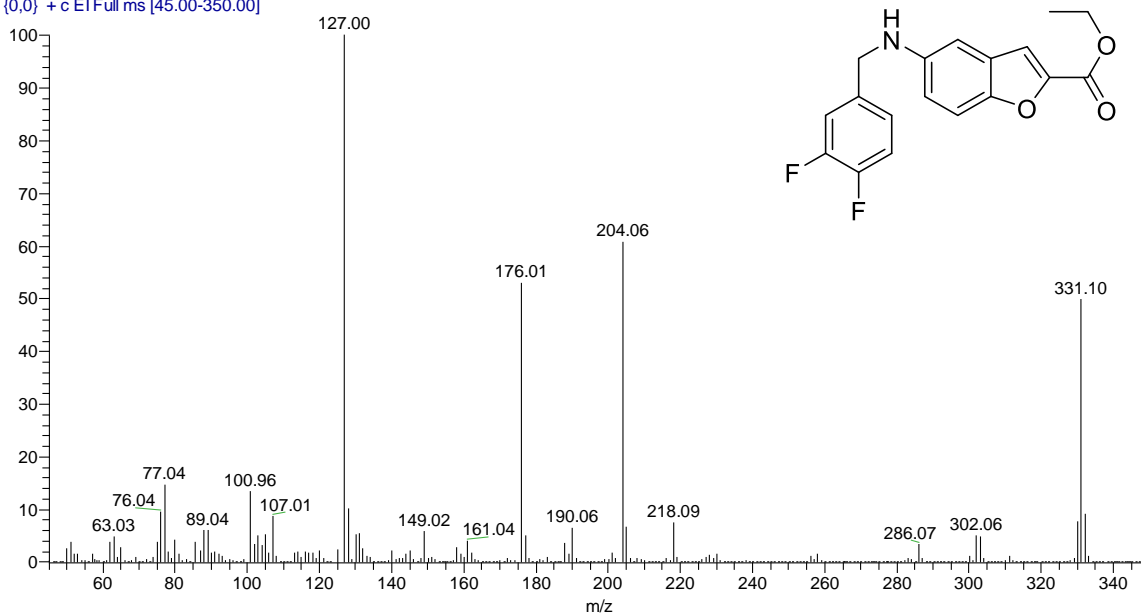
LCG-20-3 #6830 RT: 26.73 AV: 1 NL: 7.33E8
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-350.00]

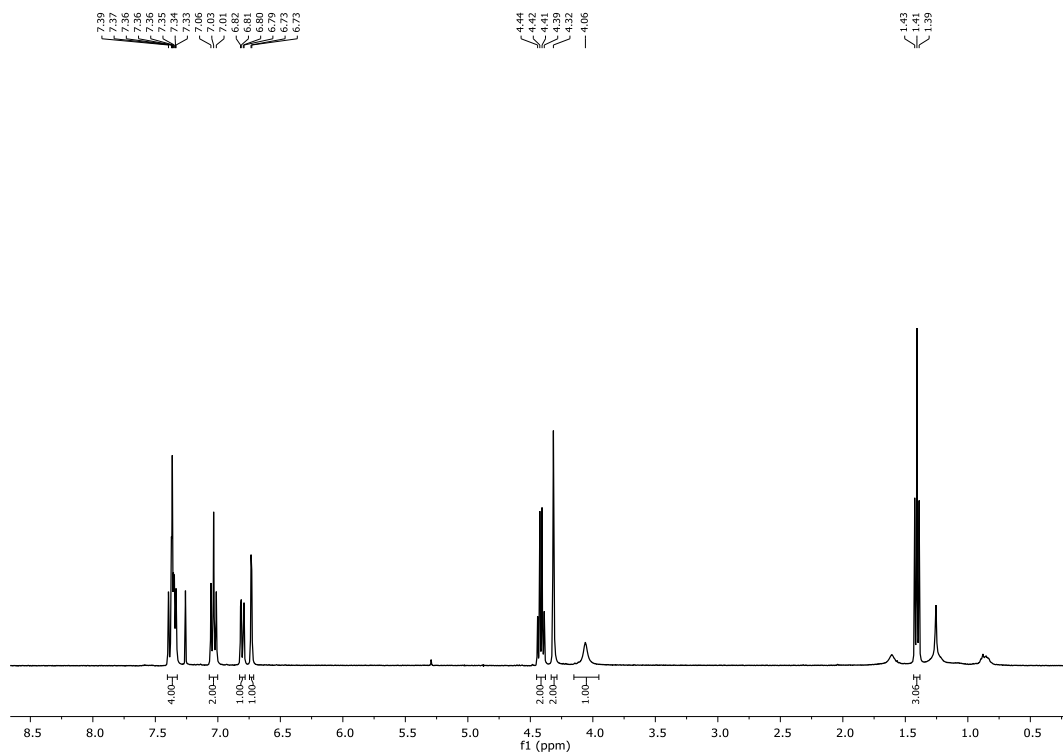
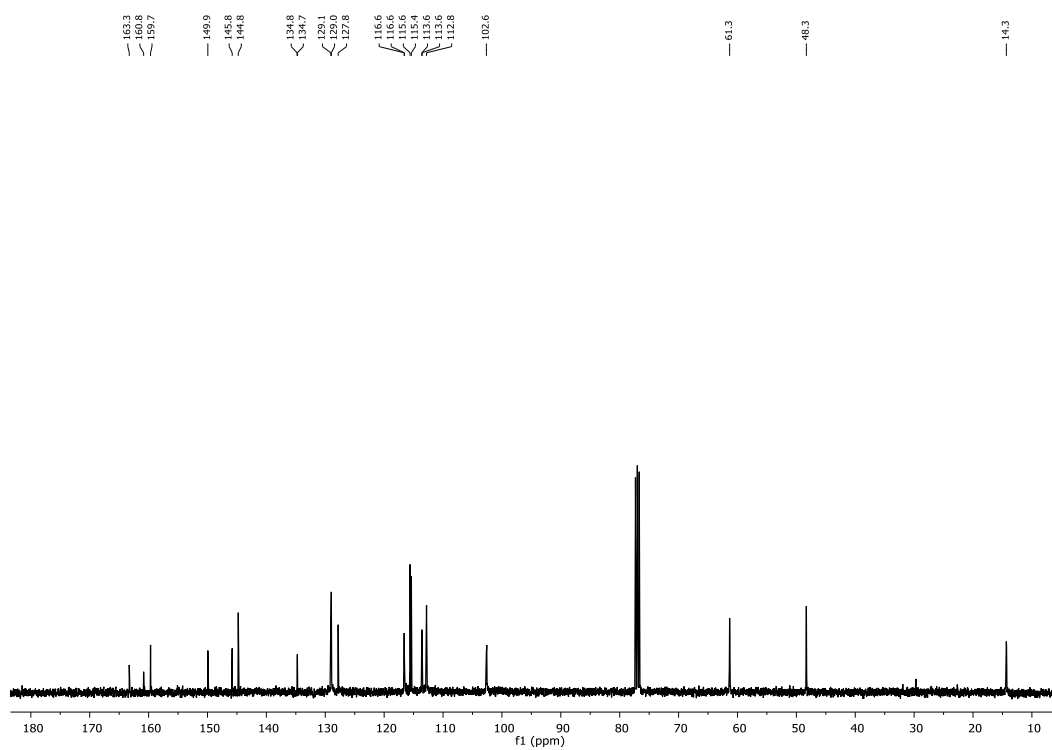
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72d**.

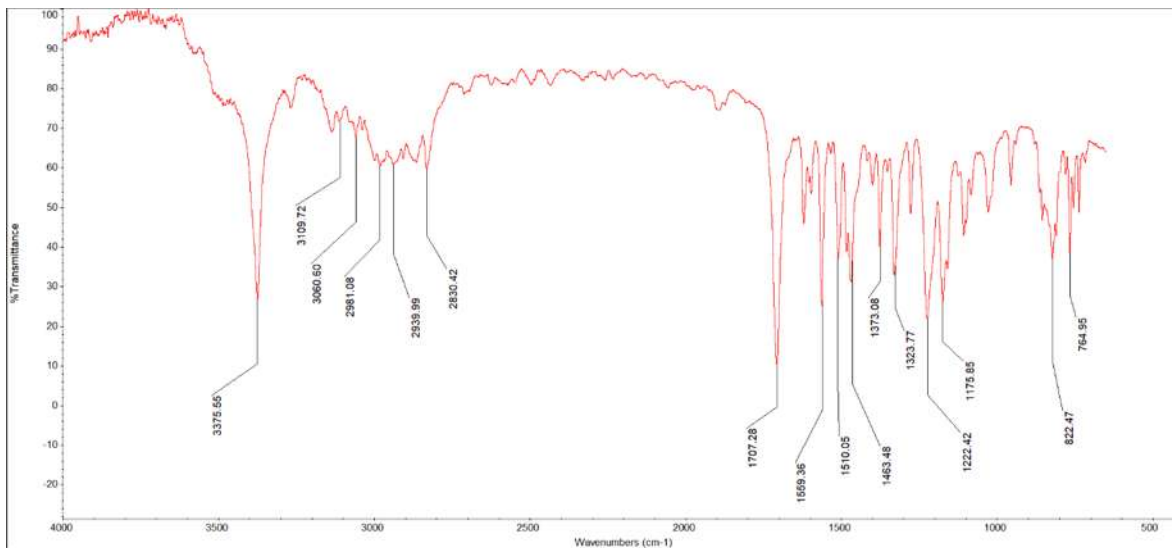
Espectro de RMN de ^1H de amina-benzofurano **72e**.Espectro de RMN de ^{13}C de amina-benzofurano **72e**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72e**.

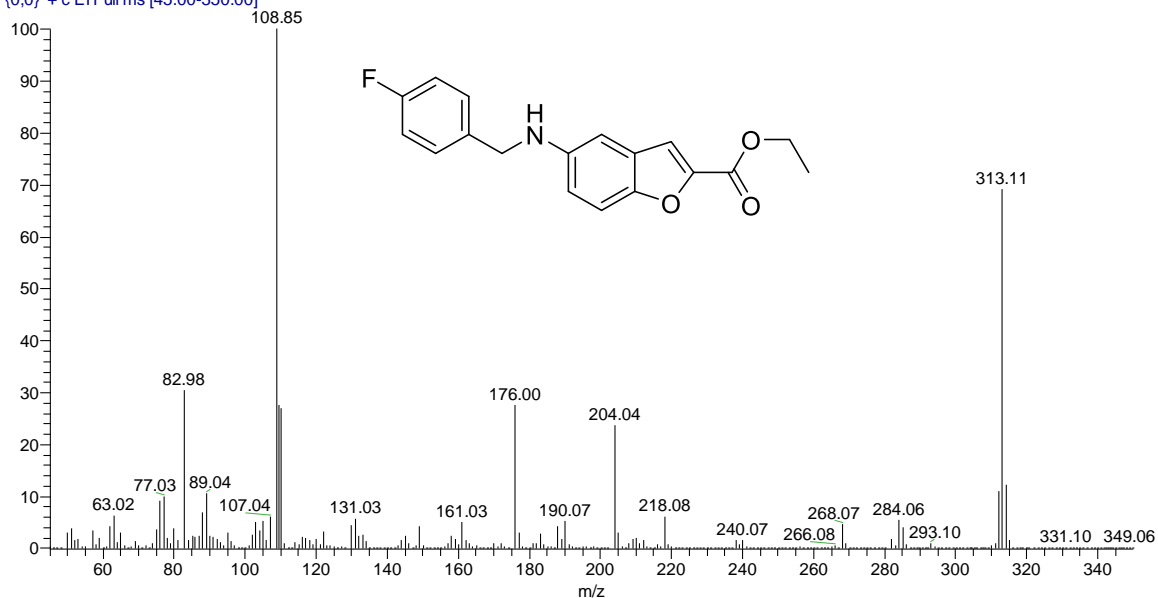
CJCG-20-4 (1) #5961 RT: 23.77 AV: 1 NL: 1.17E9
T: {0,0} +c EI Full ms [45.00-350.00]

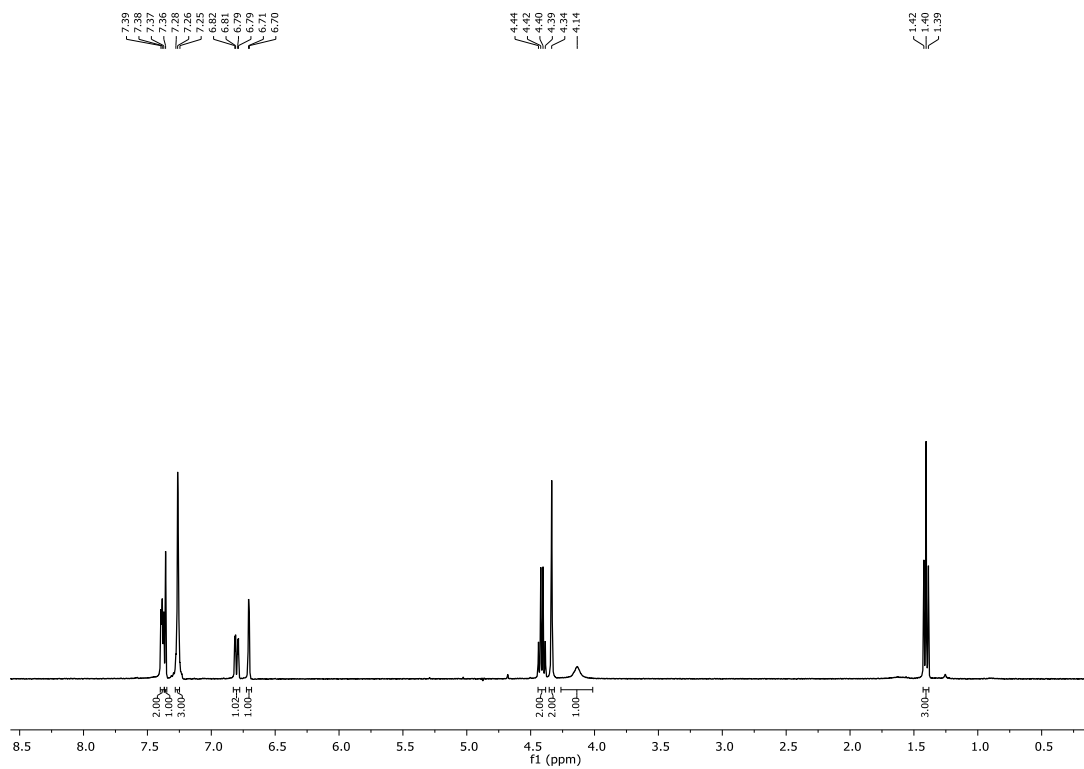
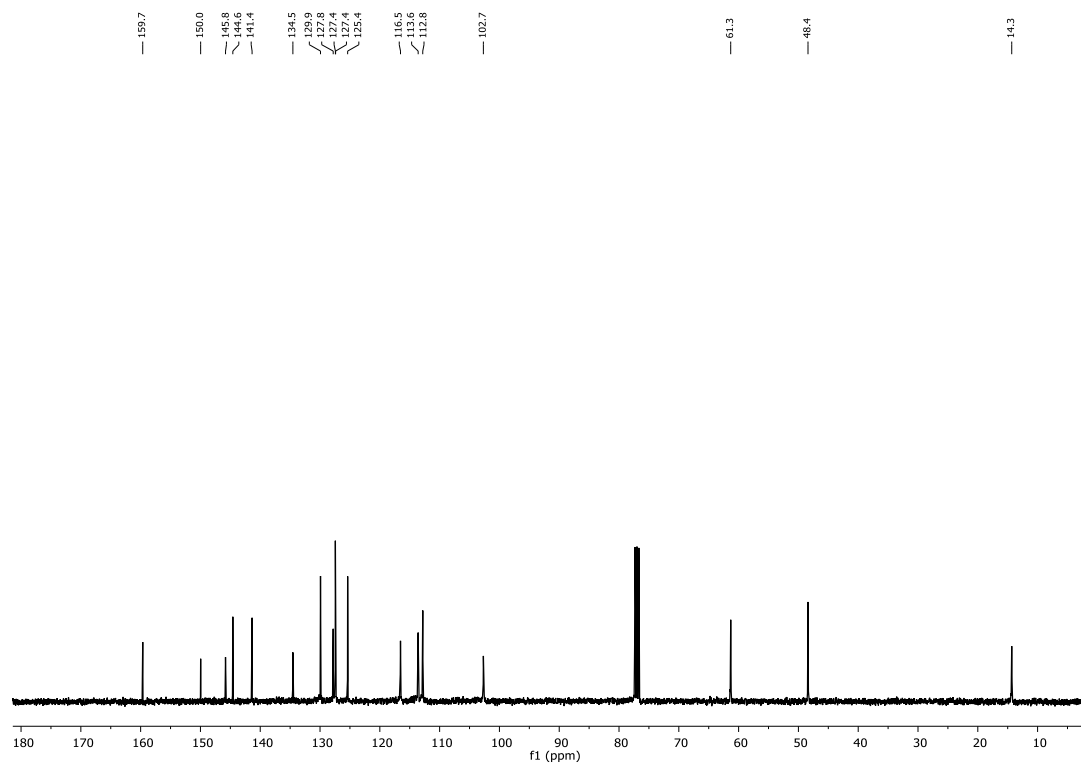
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72e**.

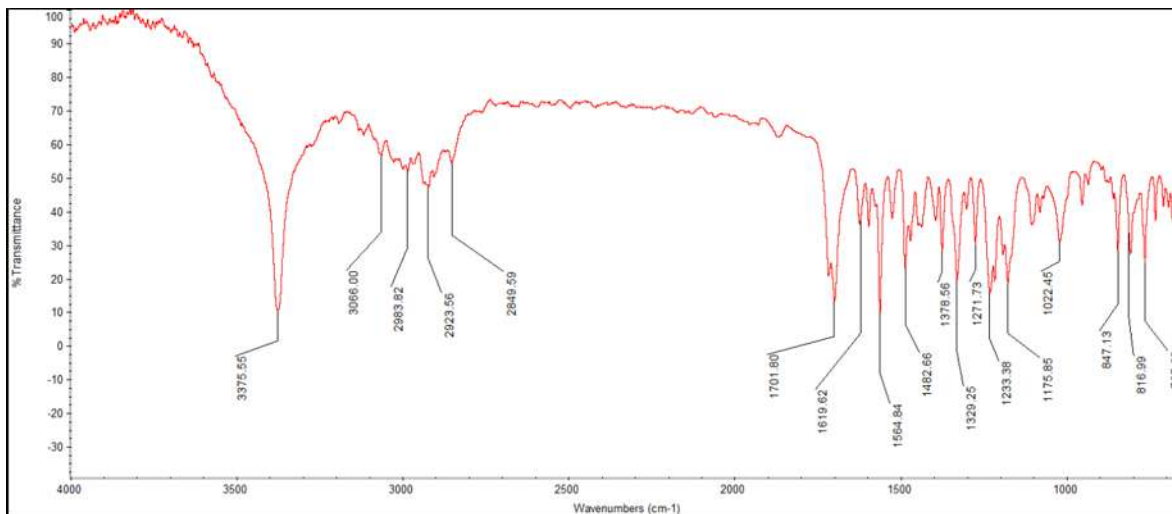
Espectro de RMN de ^1H de amina-benzofurano **72f**.Espectro de RMN de ^{13}C de amina-benzofurano **72f**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72f**.

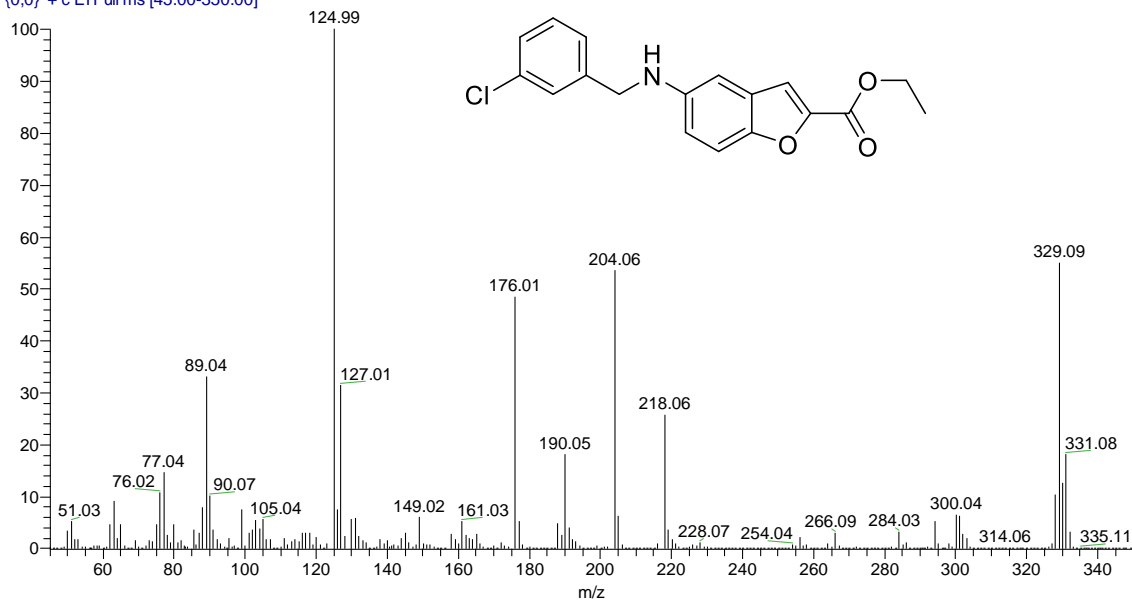
CJCG-20-5 #5948 RT: 23.73 AV: 1 NL: 1.07E9
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-350.00]

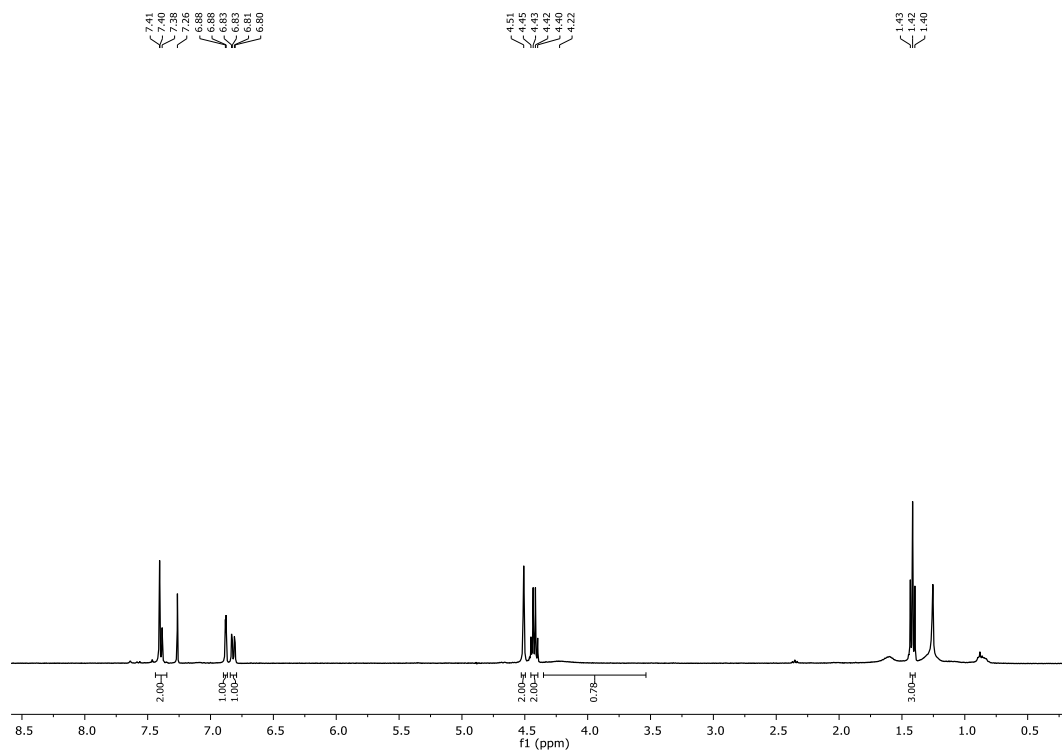
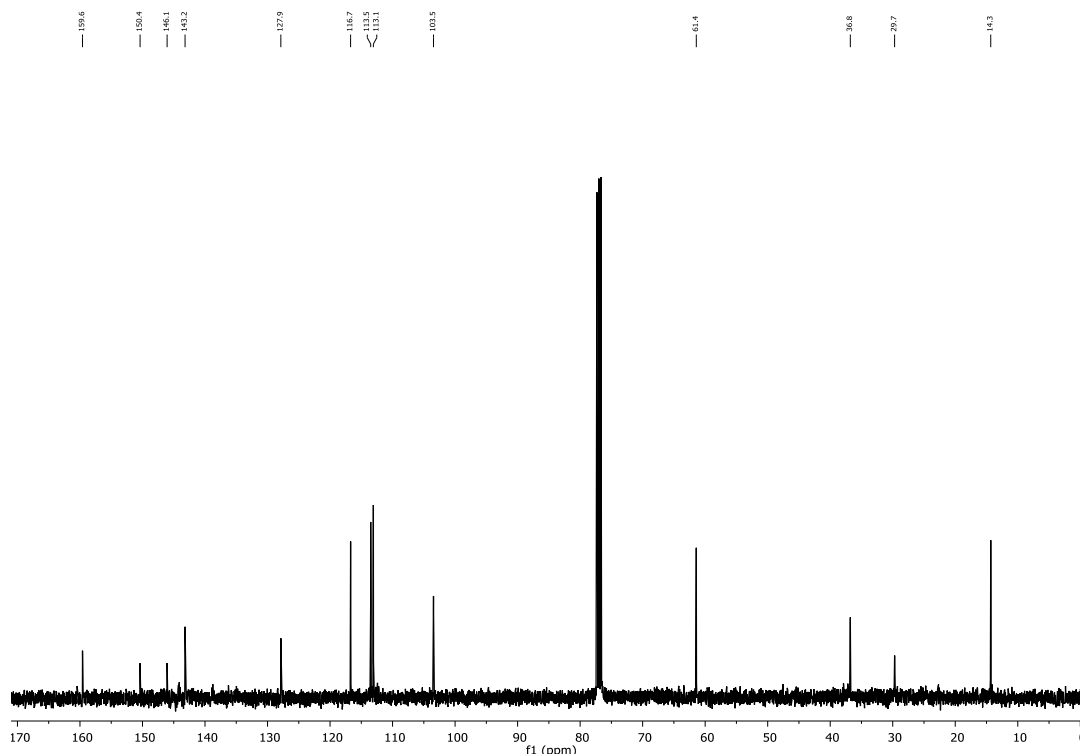
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72f**.

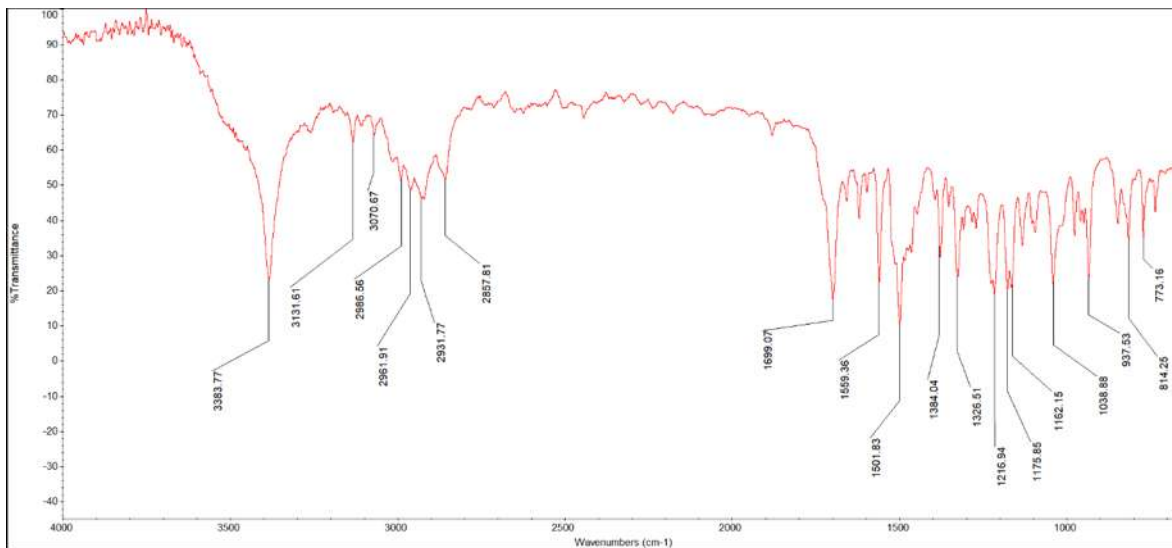
Espectro de RMN de ¹H de amina-benzofurano **72**.Espectro de RMN de ¹³C de amina-benzofurano **72g**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72g**.

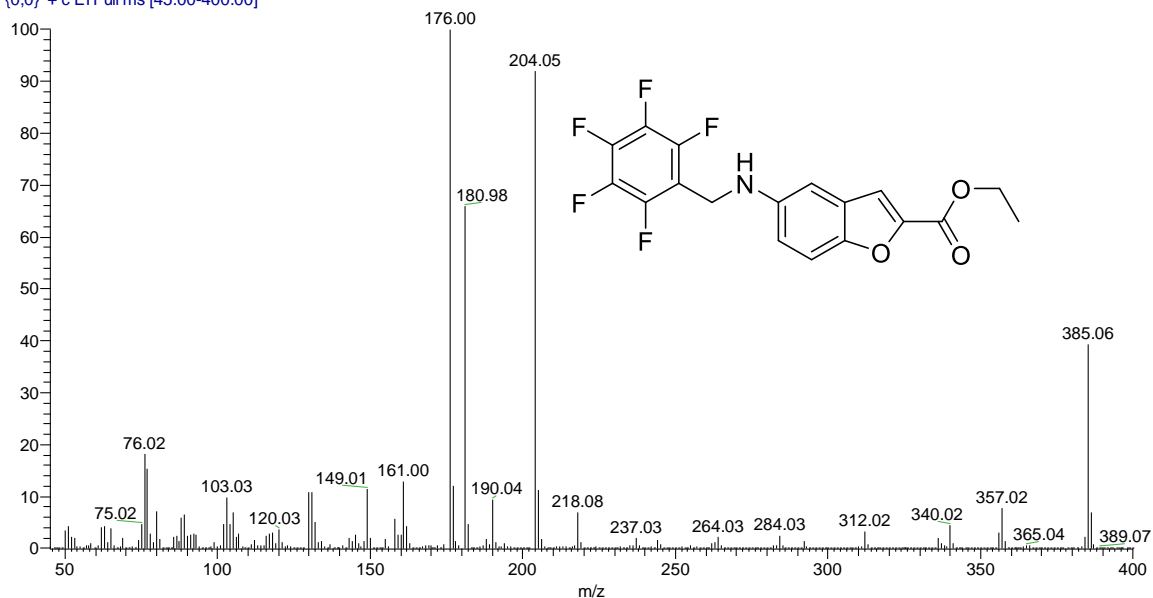
CJCG-20-8 #7179 RT: 27.91 AV: 1 NL: 6.44E8
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-350.00]

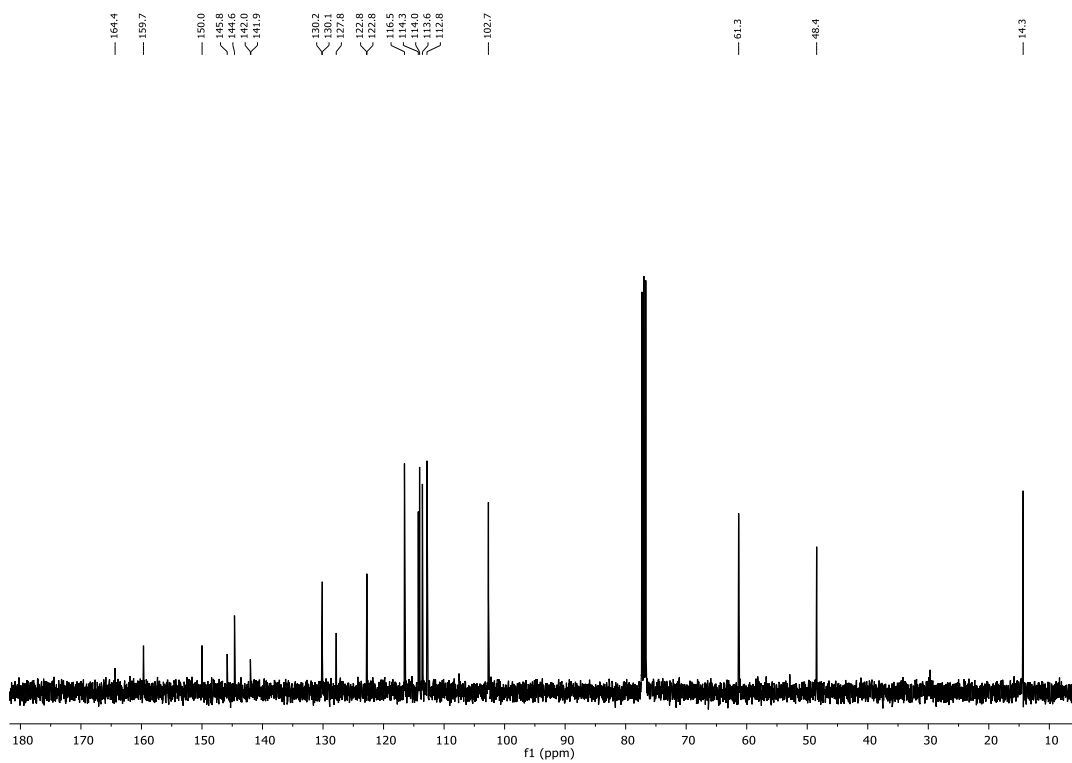
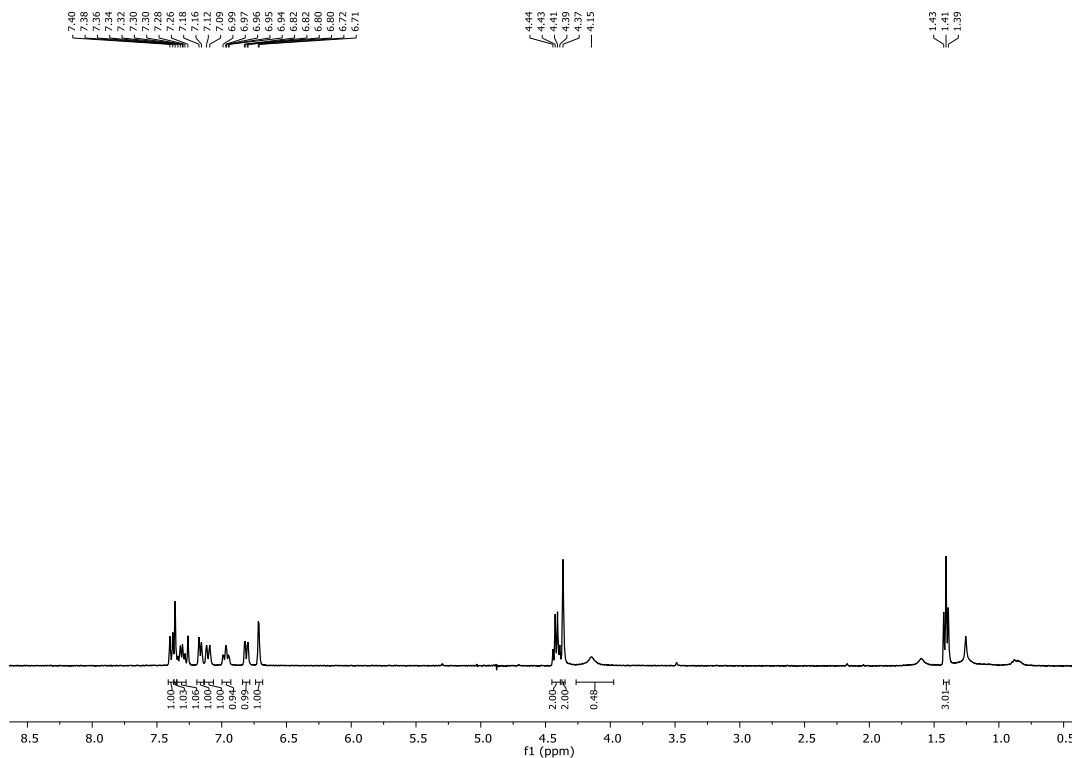
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72g**.

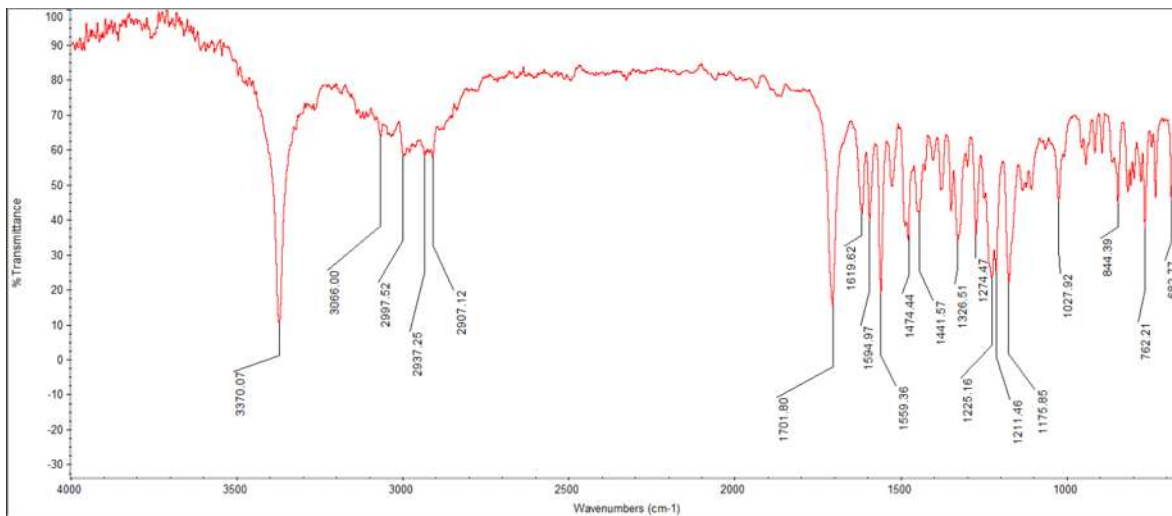
Espectro de RMN de ^1H de amina-benzofurano **72h**.Espectro de RMN de ^{13}C de amina-benzofurano **72h**.

Espectro de IR de amina-benzofurano **72h**.

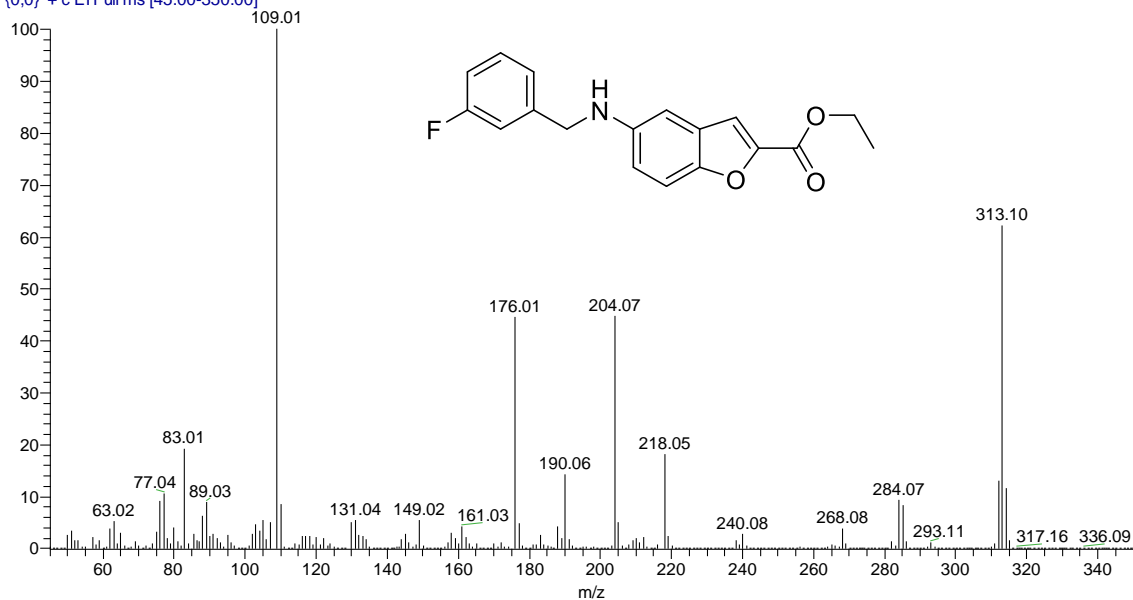
CJCG-20-9 #5169 RT: 21.08 AV: 1 NL: 1.12E9
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-400.00]

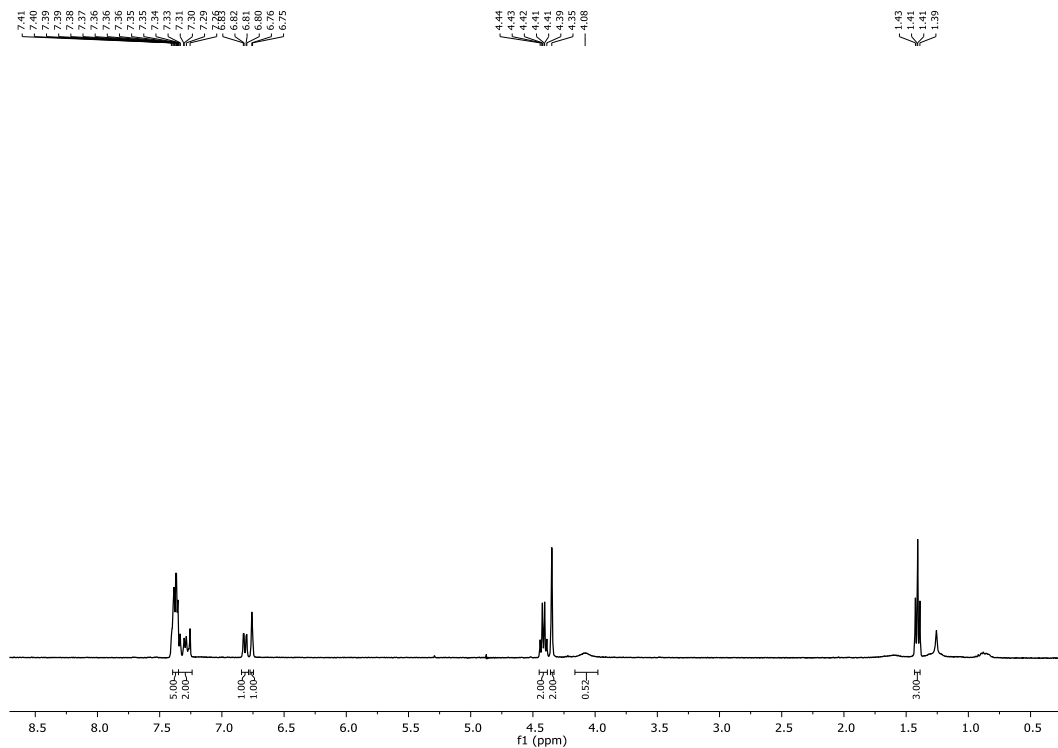
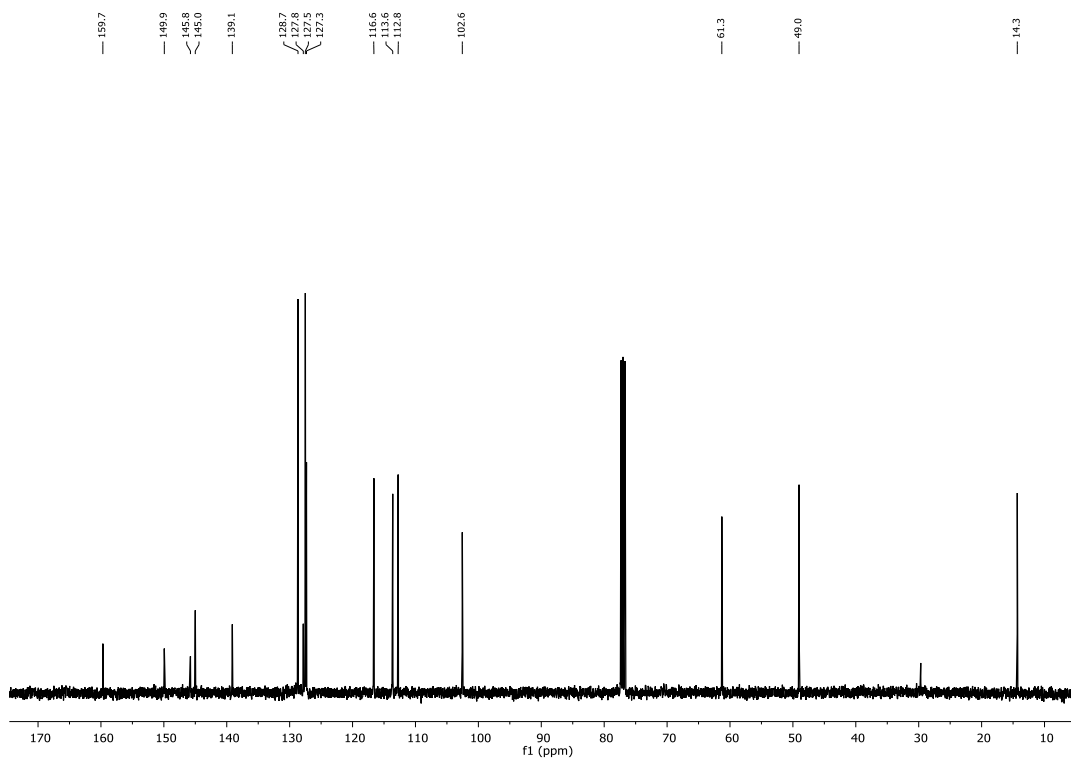
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72h**.

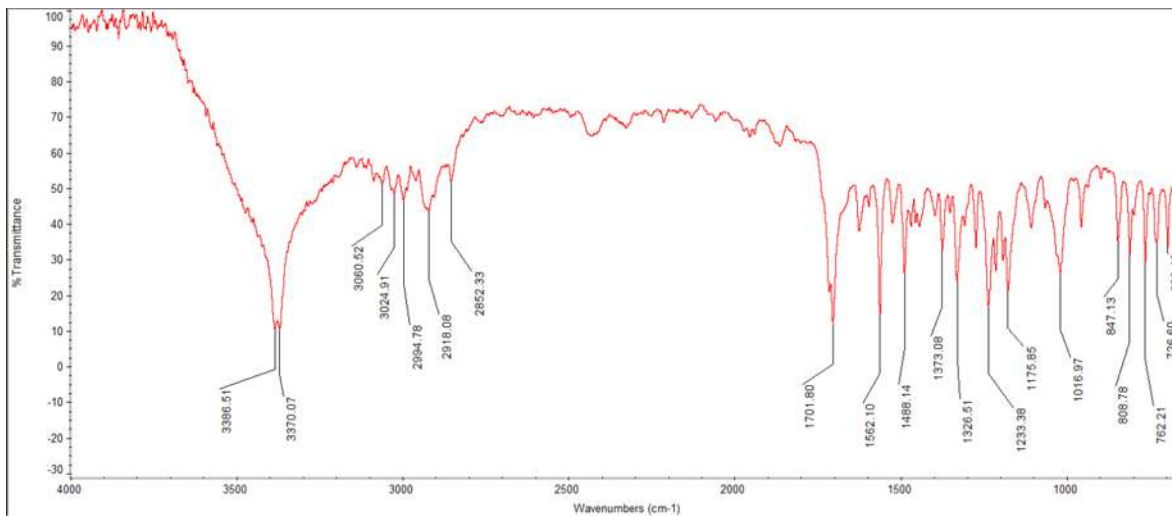


Espectro de IR de amina-benzofurano **72i**.

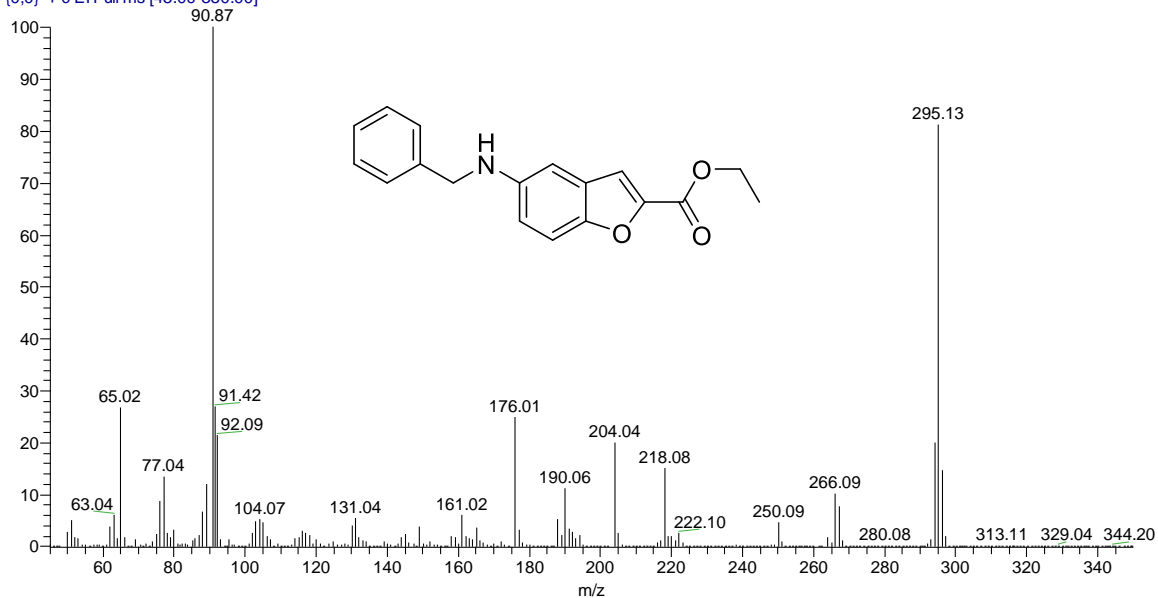
CJCG-20-7 #5894 RT: 23.54 AV: 1 NL: 1.10E9
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-350.00]

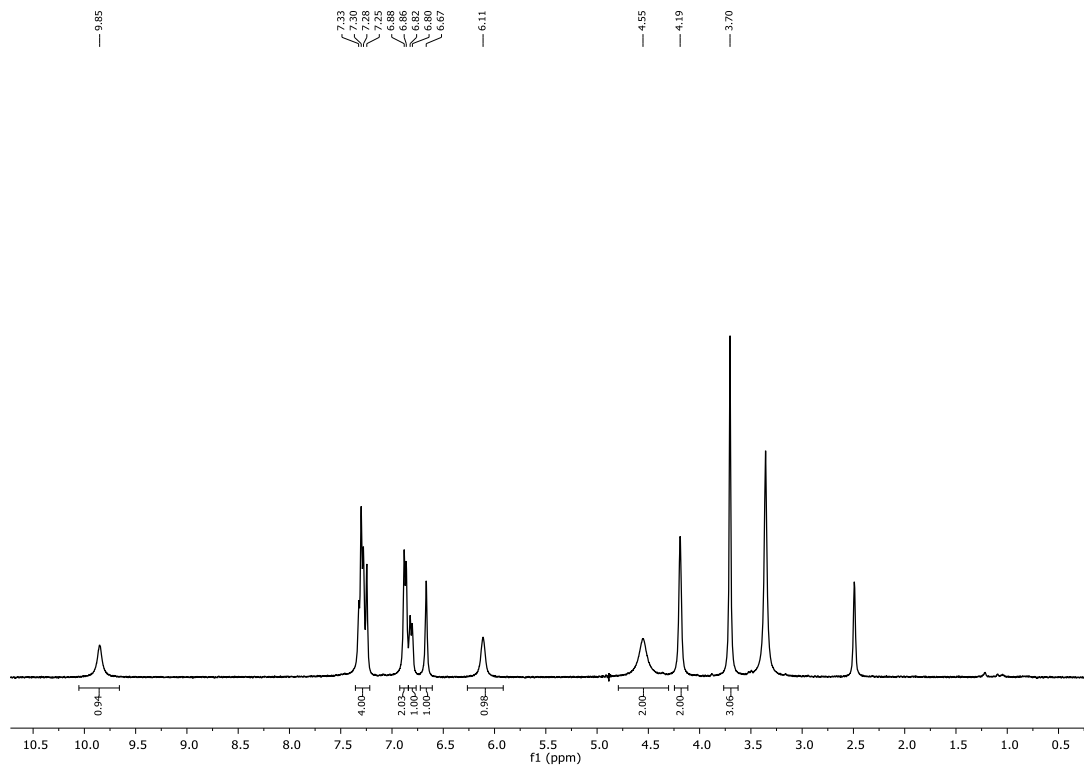
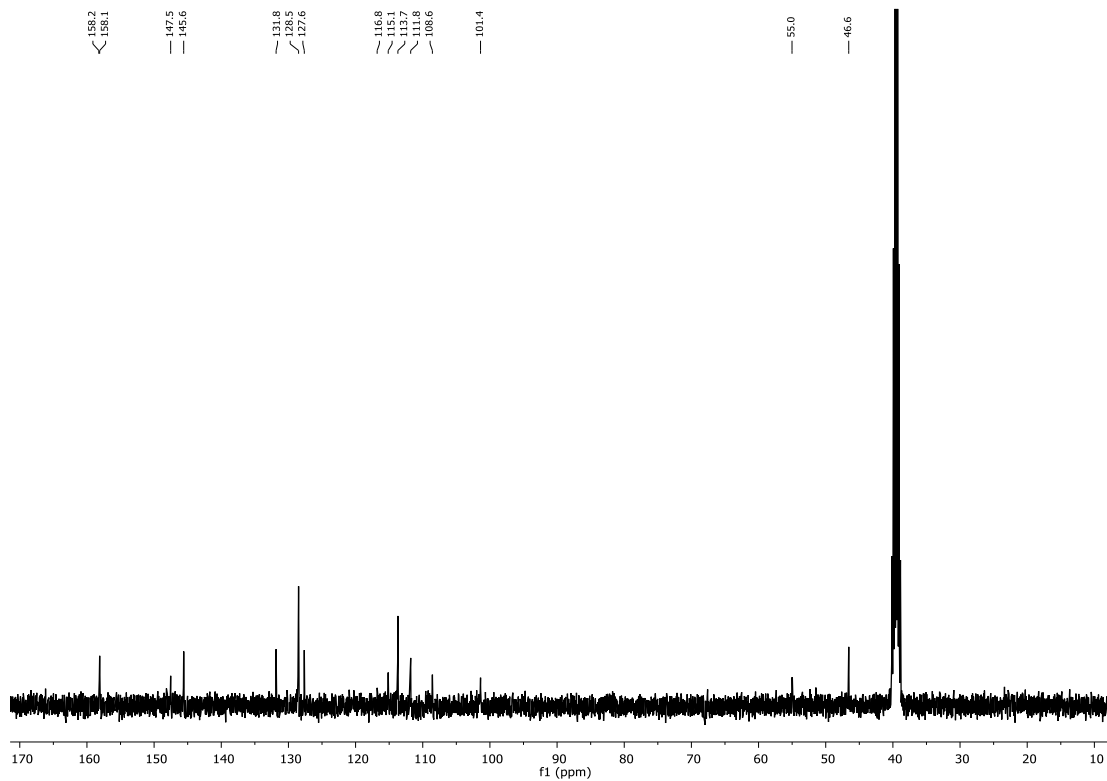
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72i**.

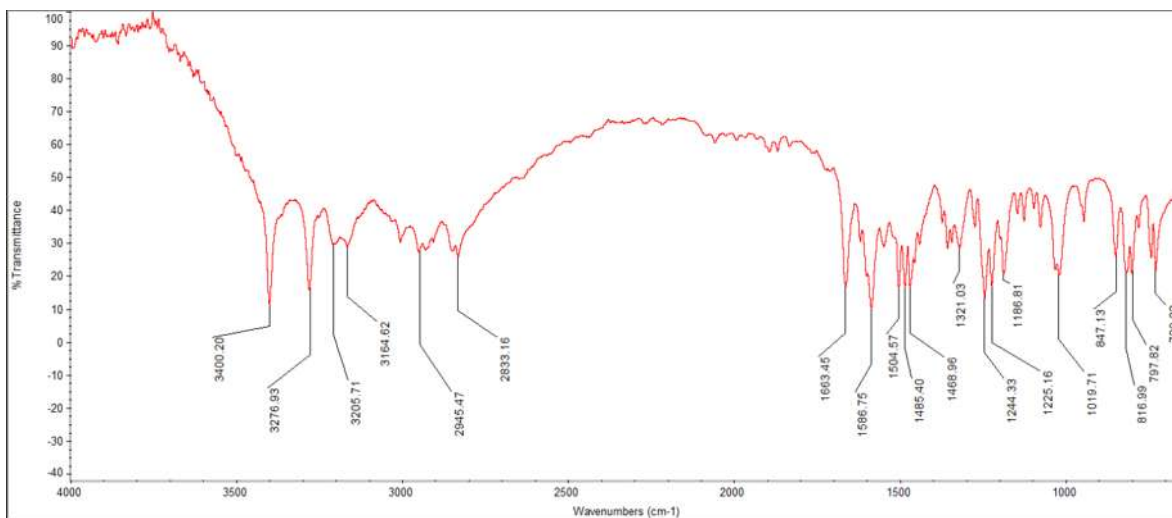
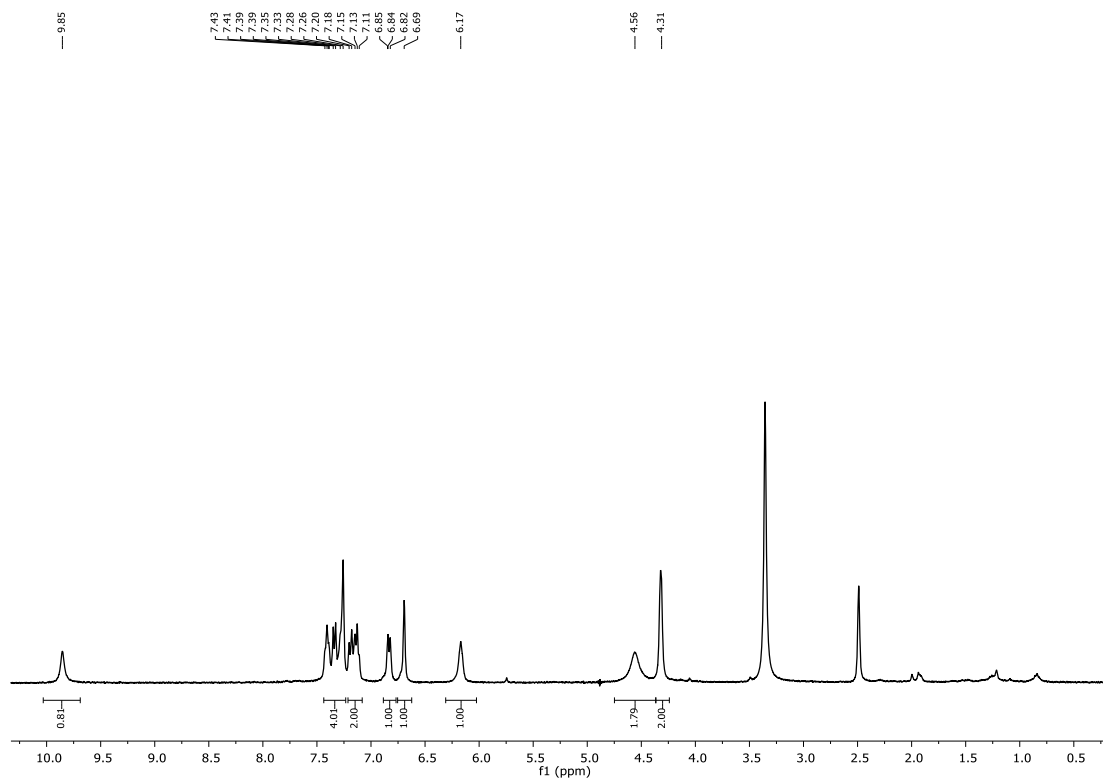
Espectro de RMN de ^1H de amina-benzofurano **72j**.Espectro de RMN de ^{13}C de amina-benzofurano **72j**.

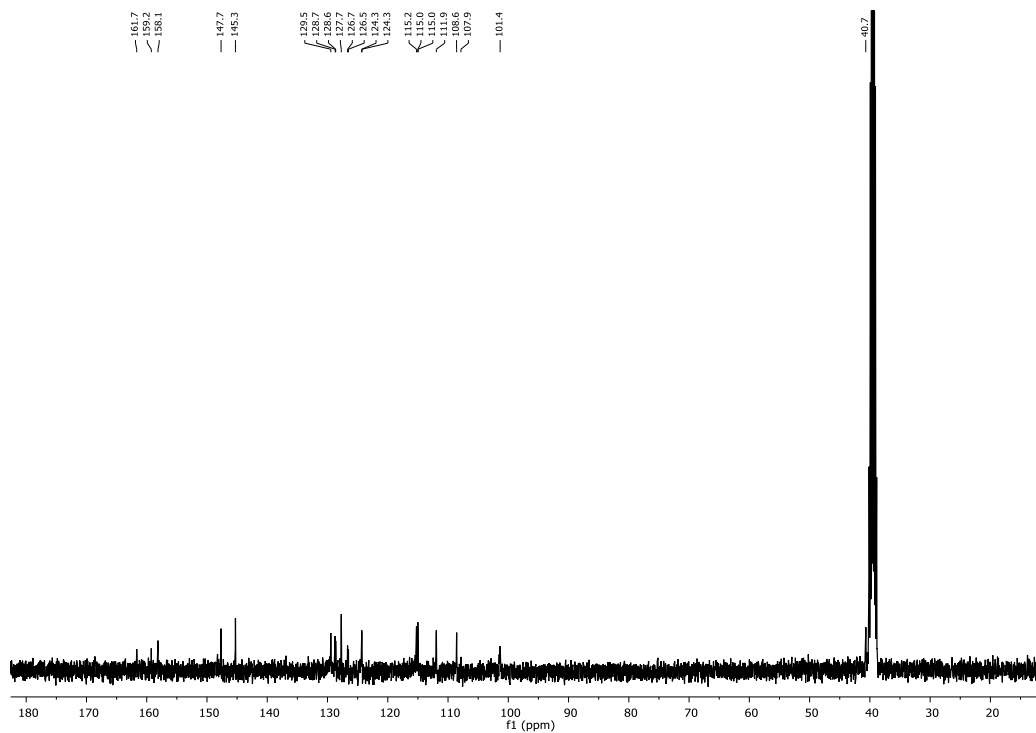
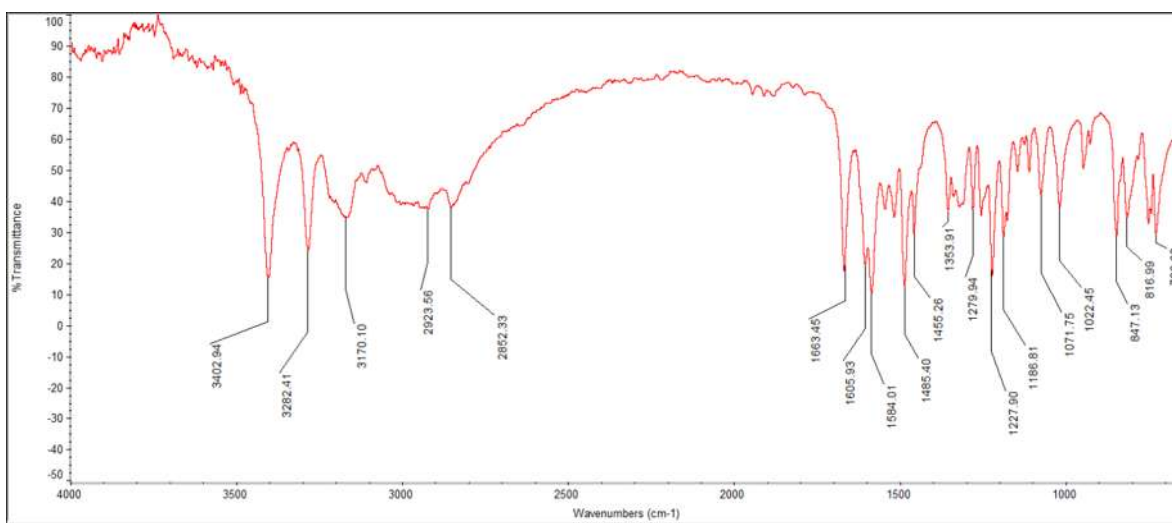
Espectro de IR de amina-benzofurano **72j**.

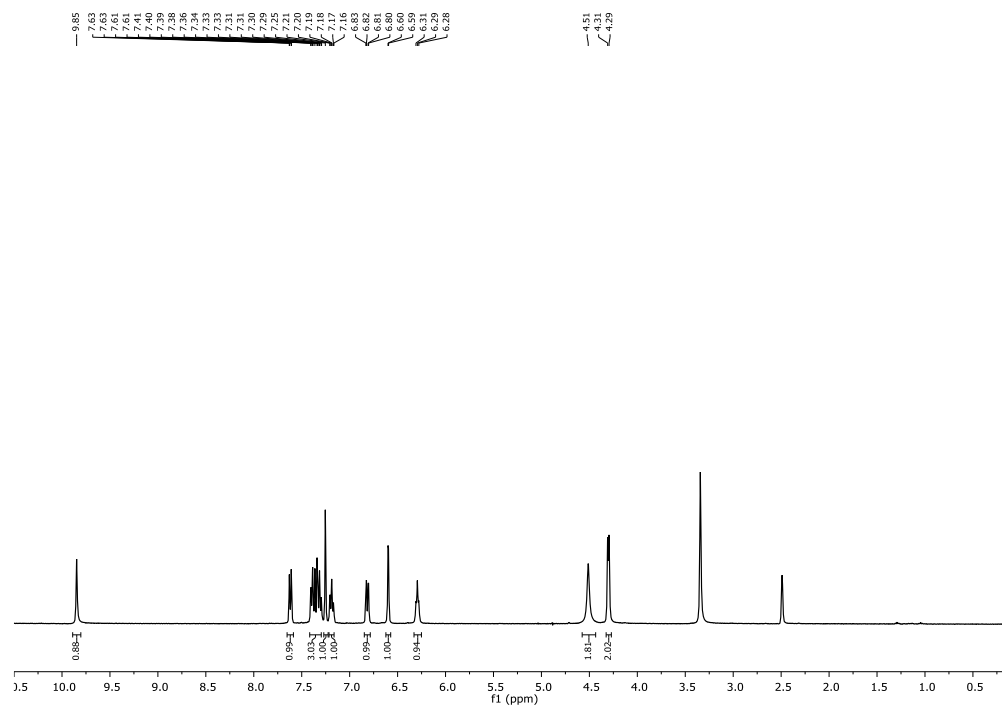
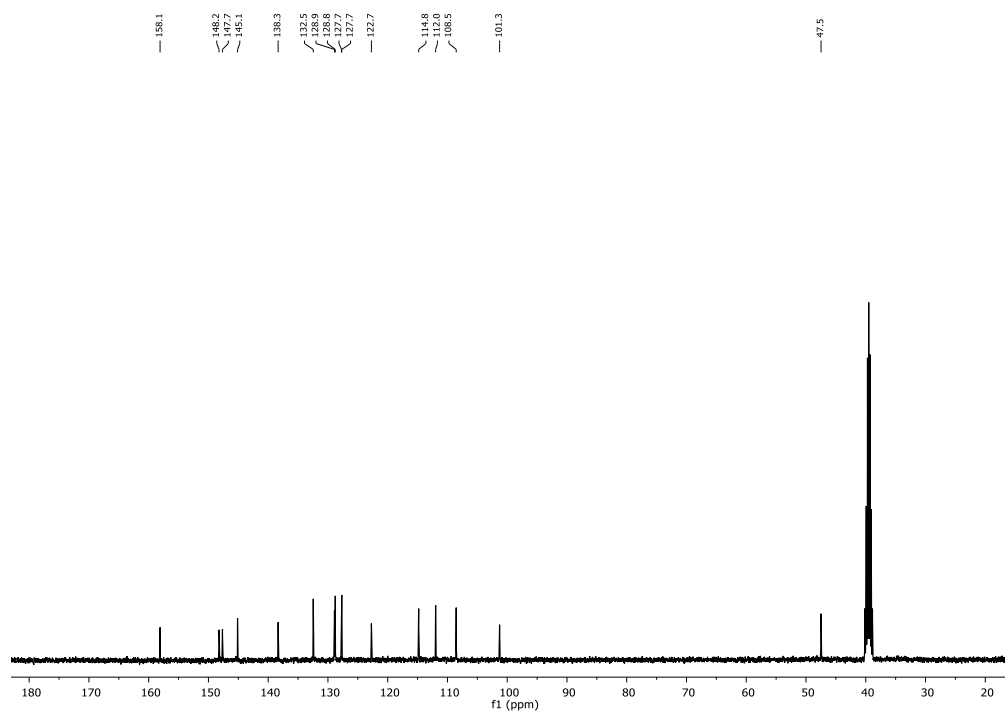
CJCG-20-10 #5954 RT: 23.75 AV: 1 NL: 1.05E9
T: {0,0} + c EI Full ms [45.00-350.00]

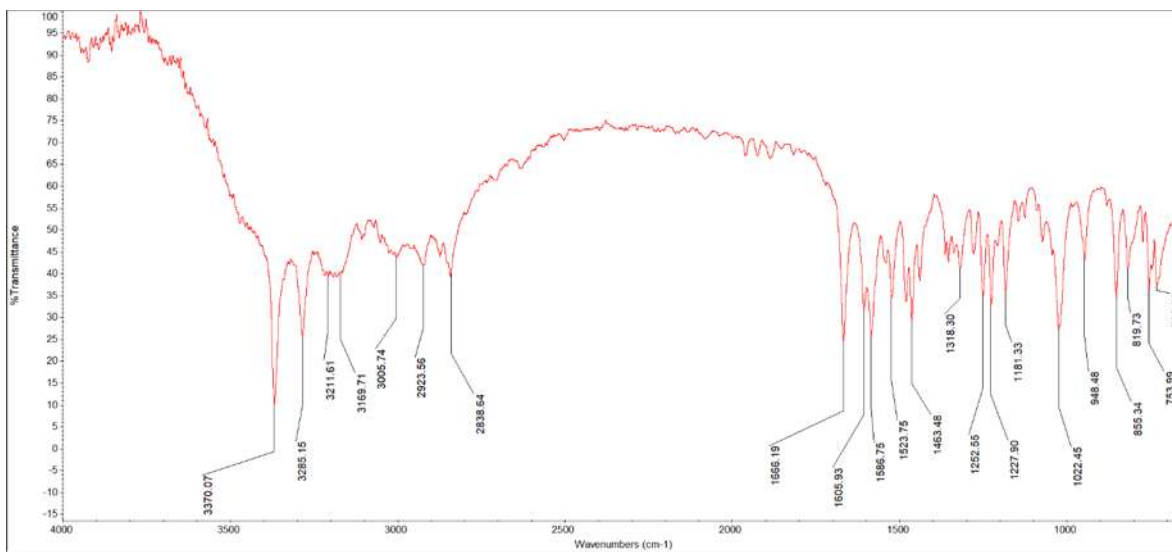
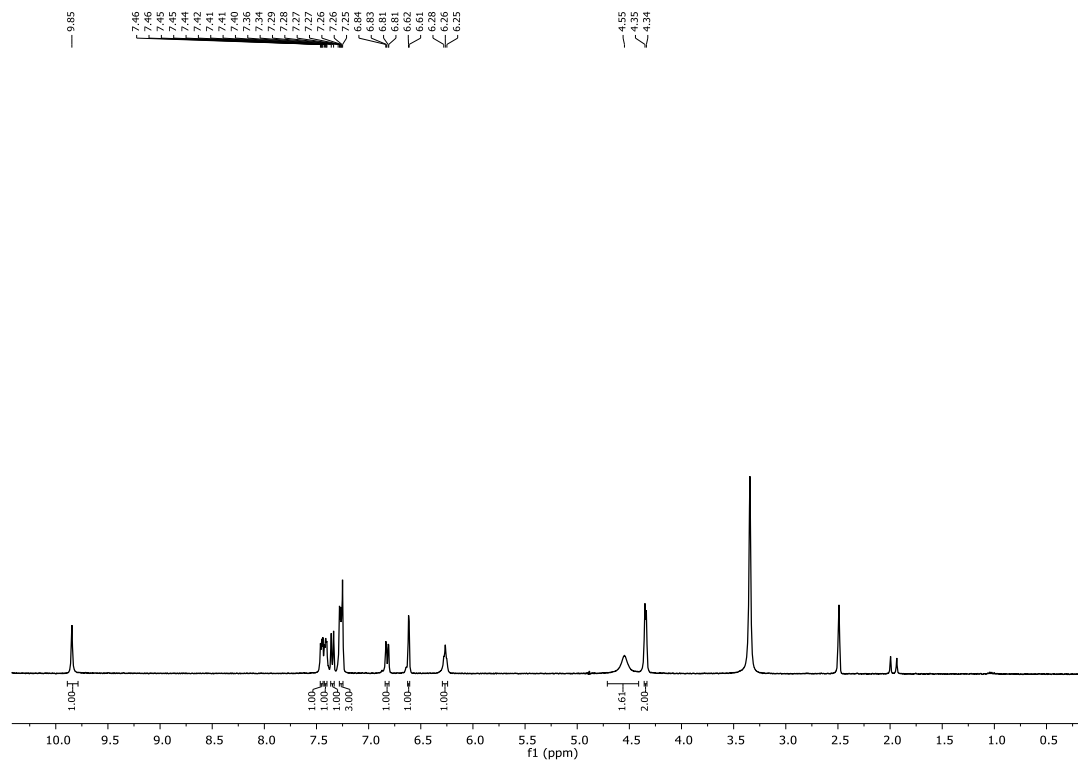
Espectro de masas de baja resolución de amina-benzofurano **72j**.

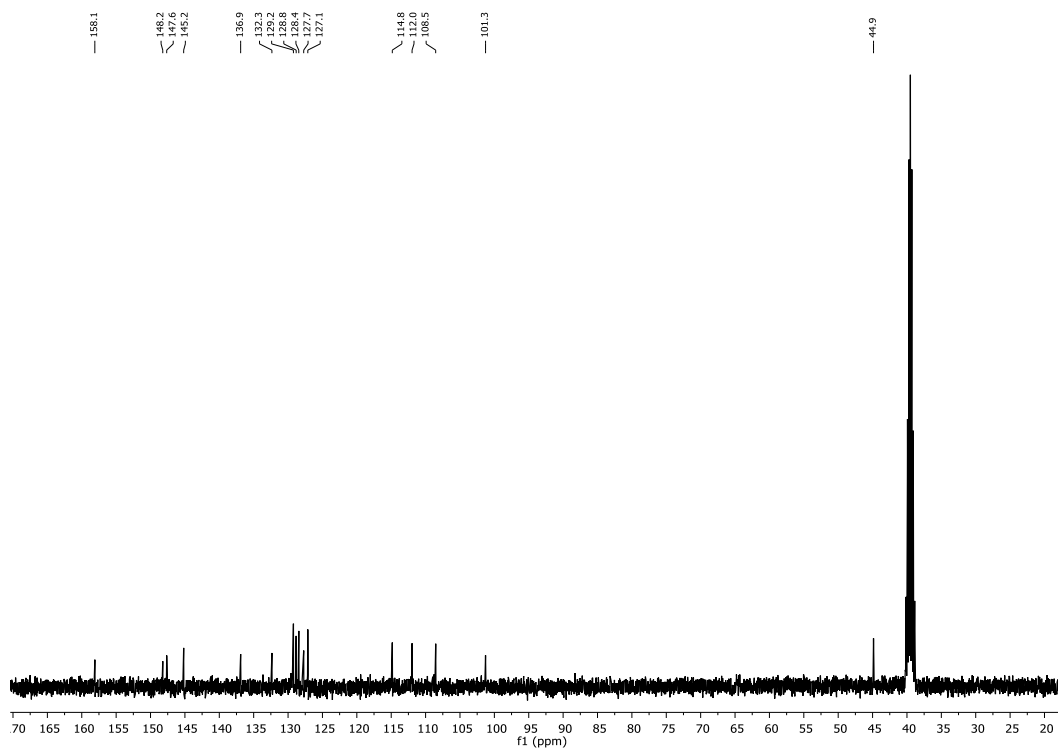
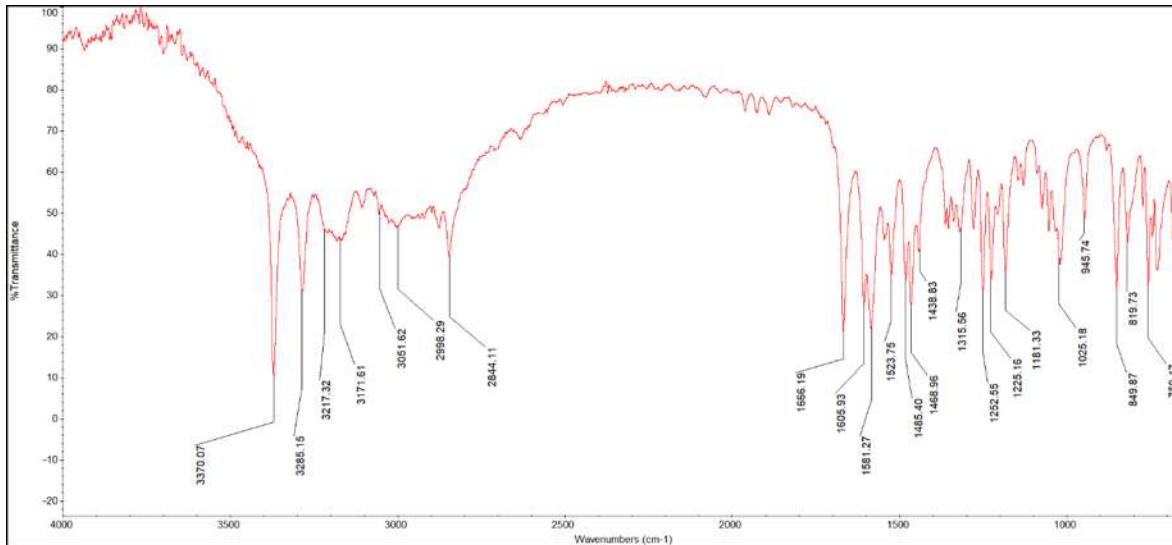
Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73a**.Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73a**.

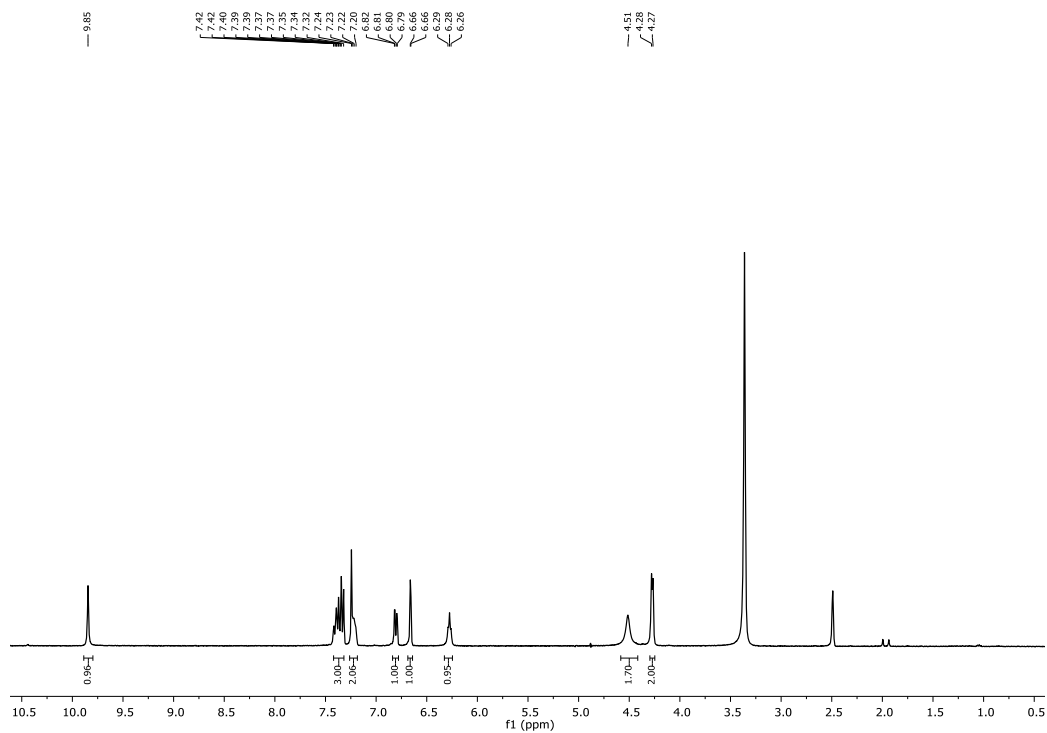
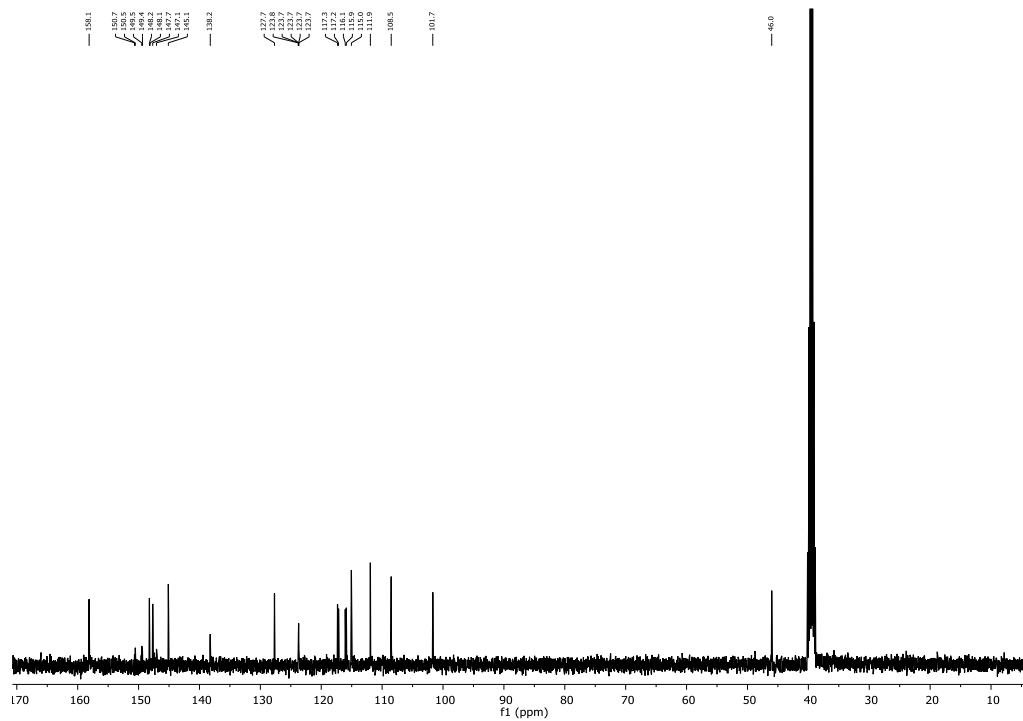
Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73a**.Espectro de RMN de ¹H de hidrazida-benzofurano **73b**.

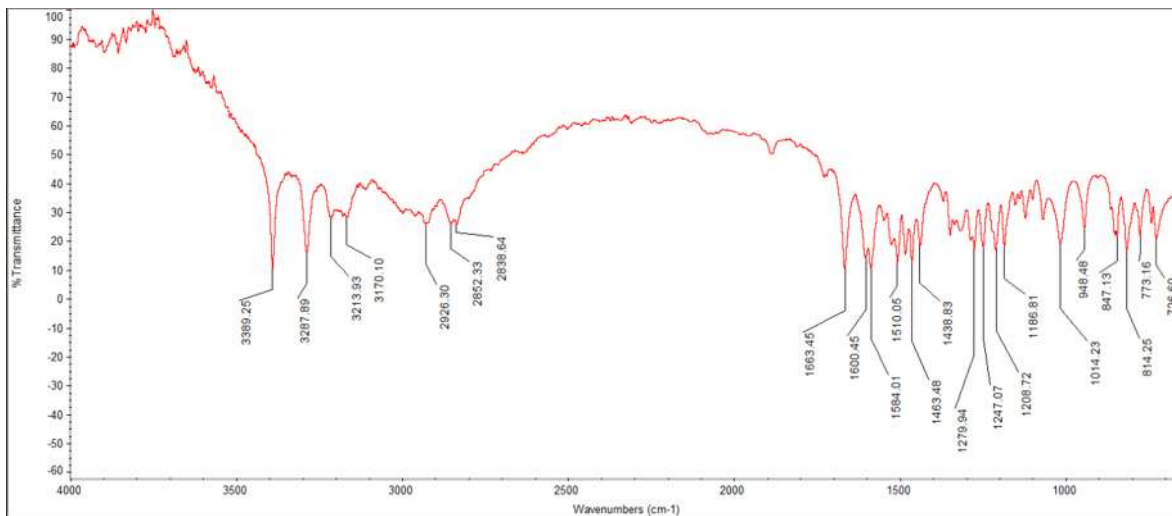
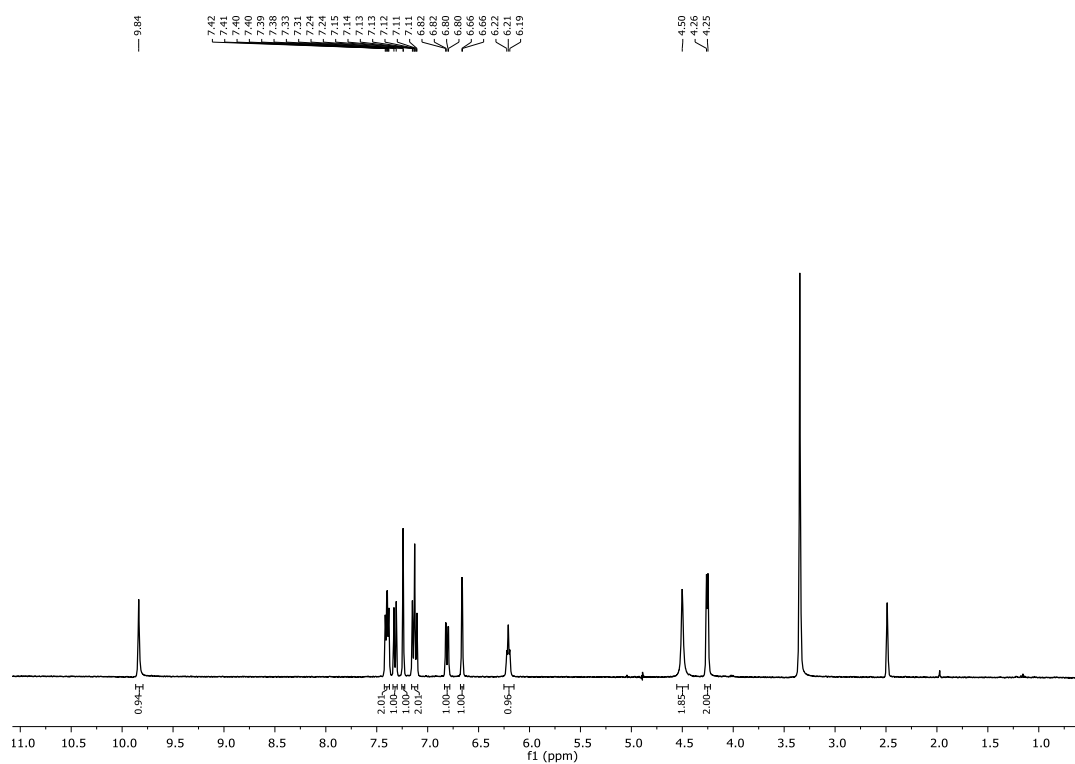
Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73b**.Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73b**.

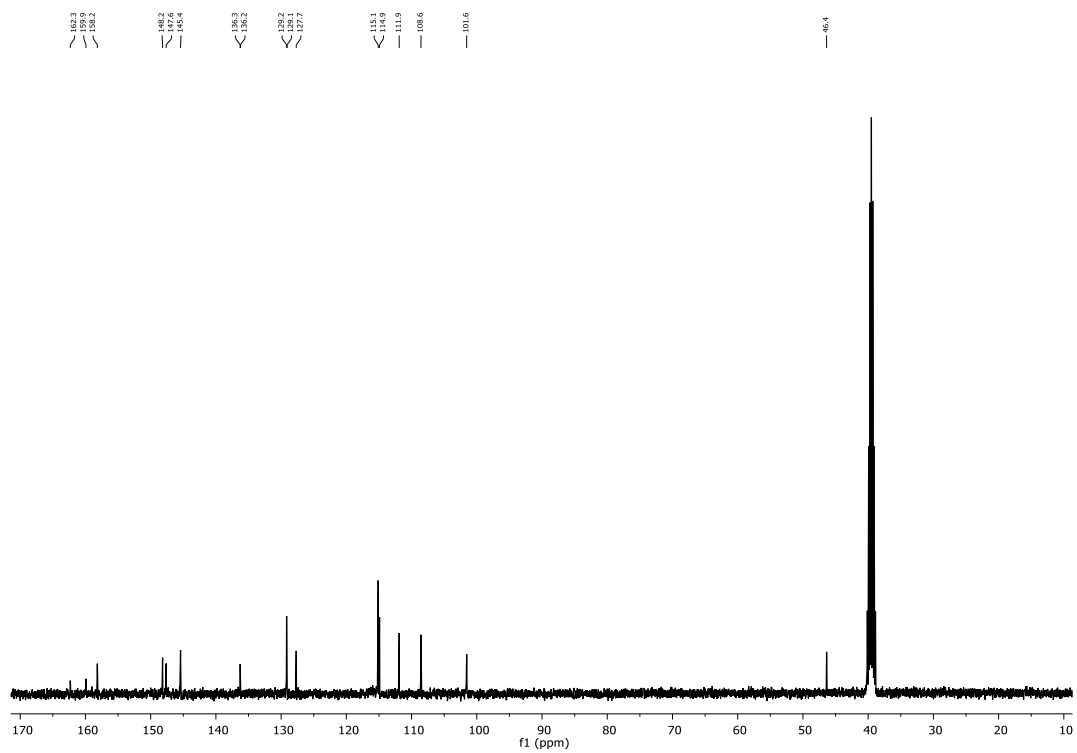
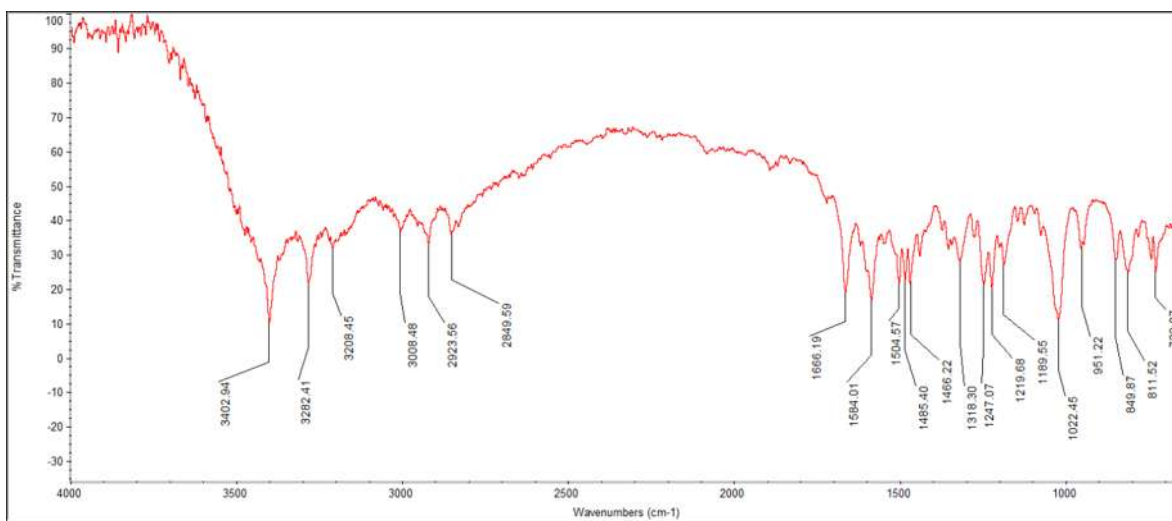
Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73c**.Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73c**.

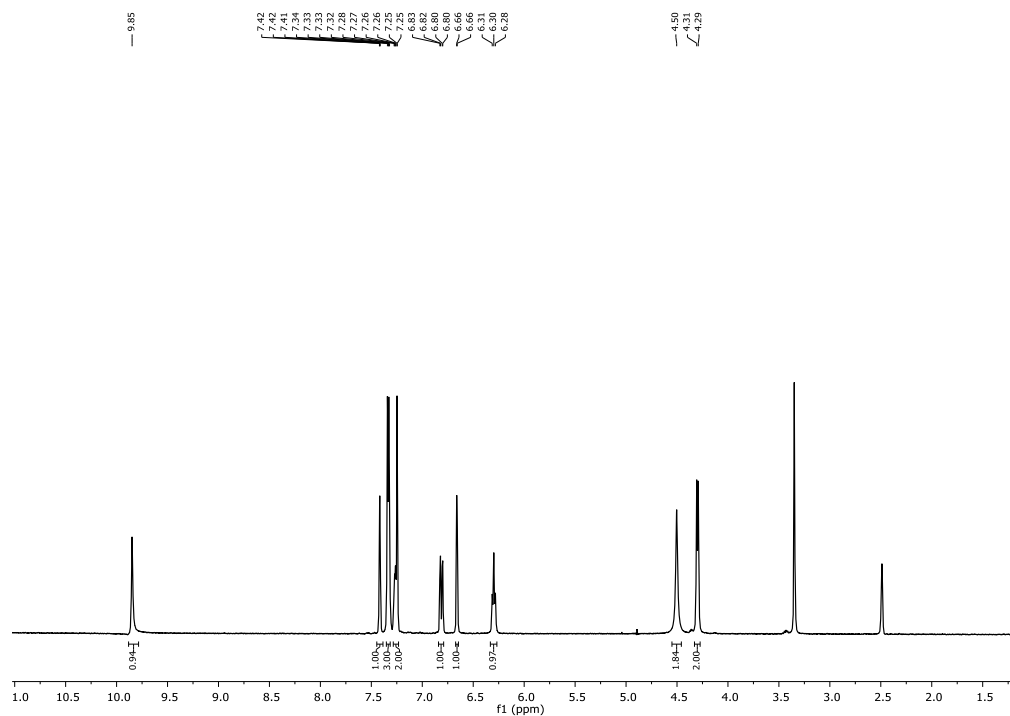
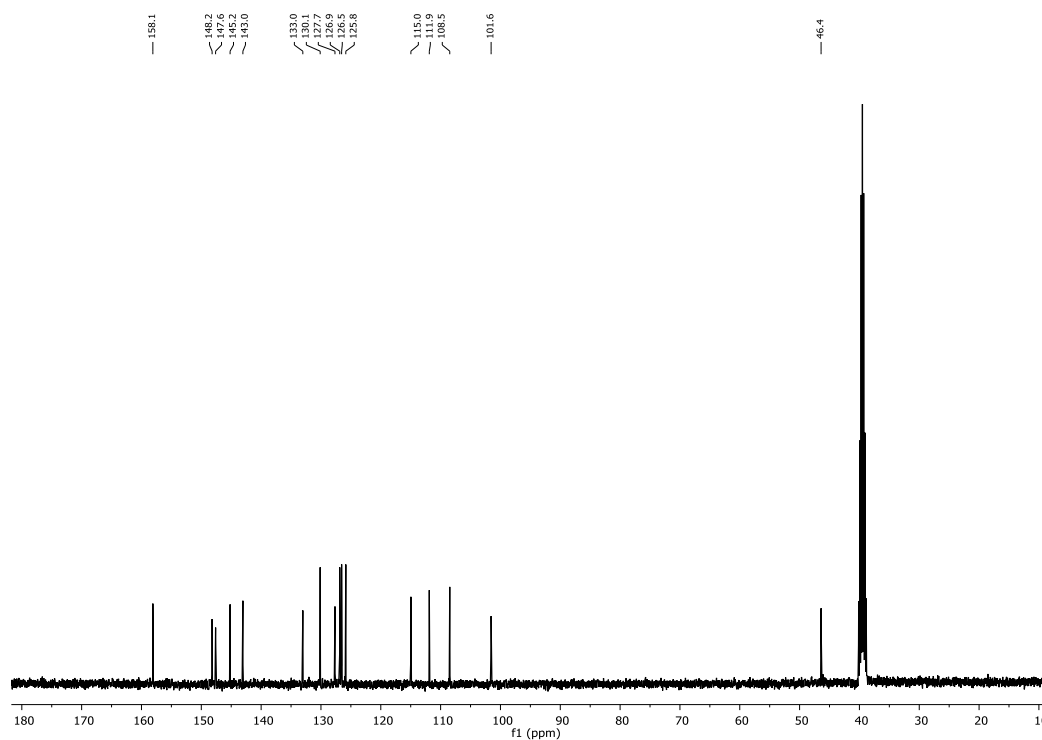
Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73c**.Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73d**.

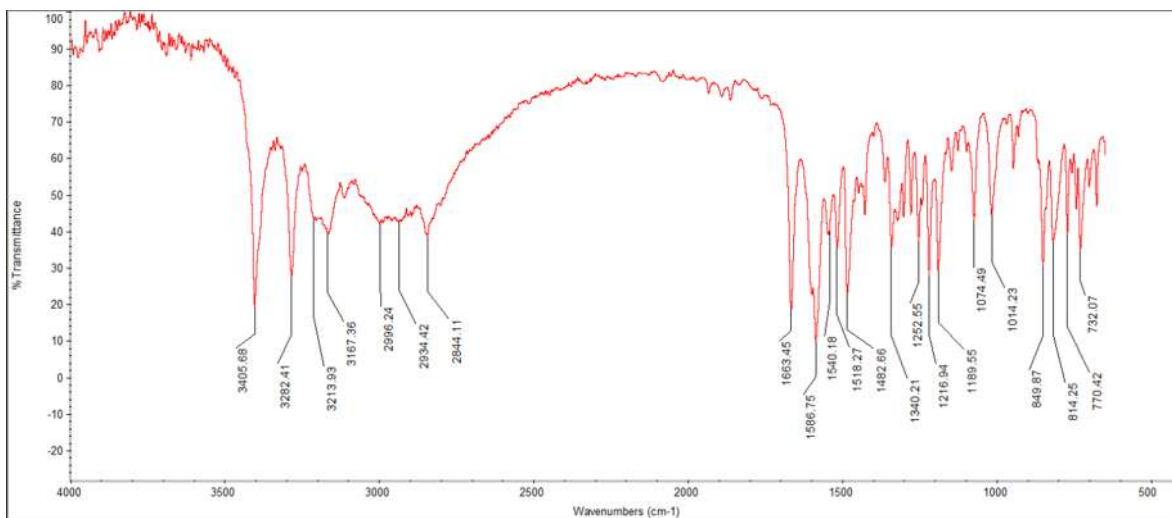
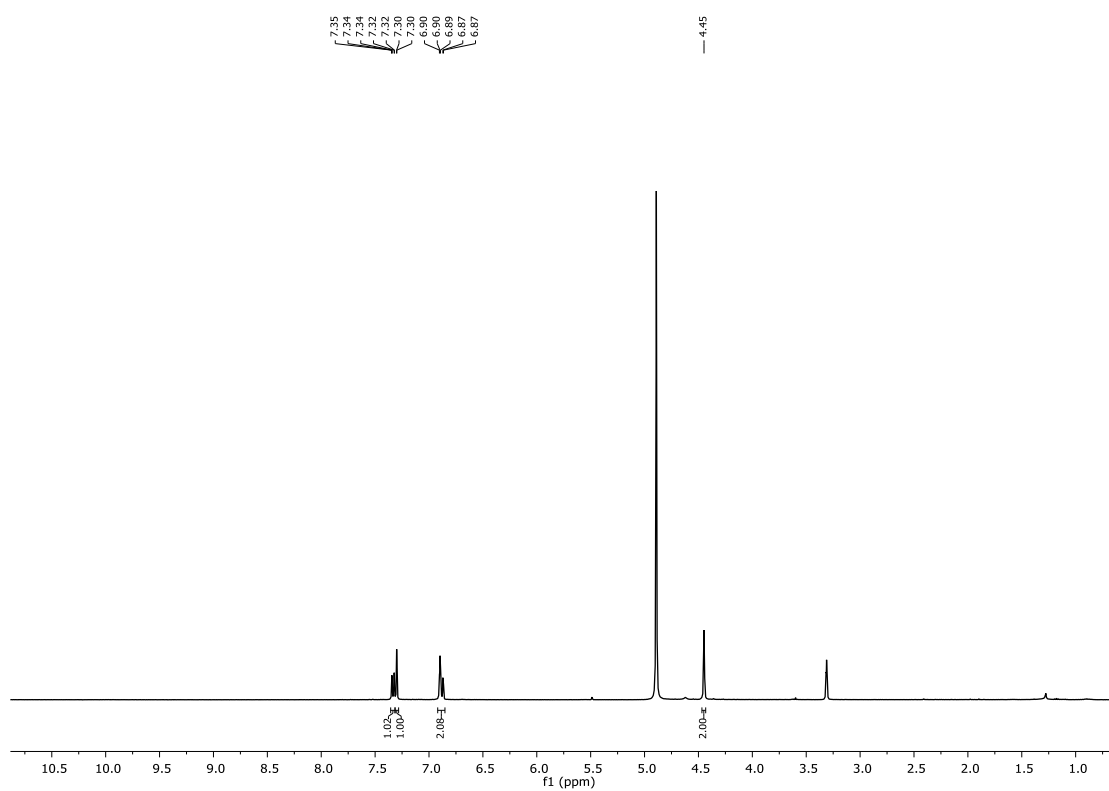
Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73d**.Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73d**.

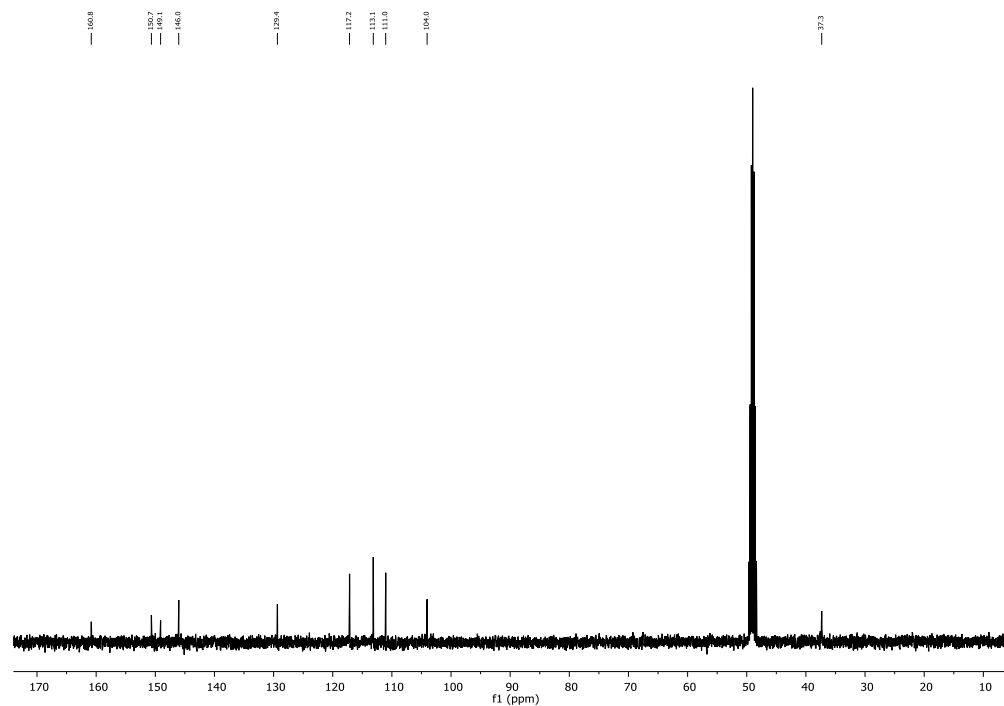
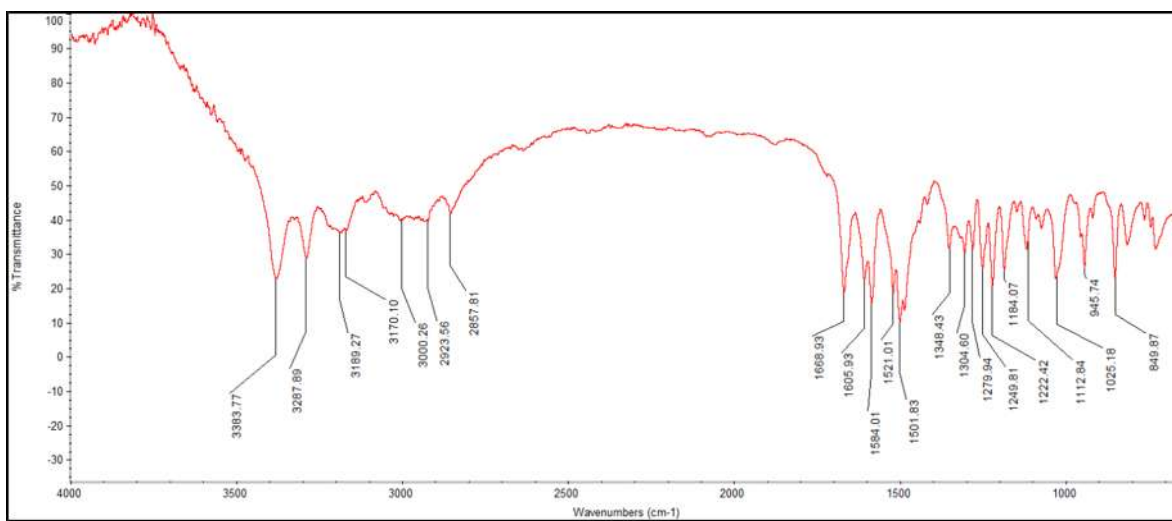
Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73e**.Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73e**.

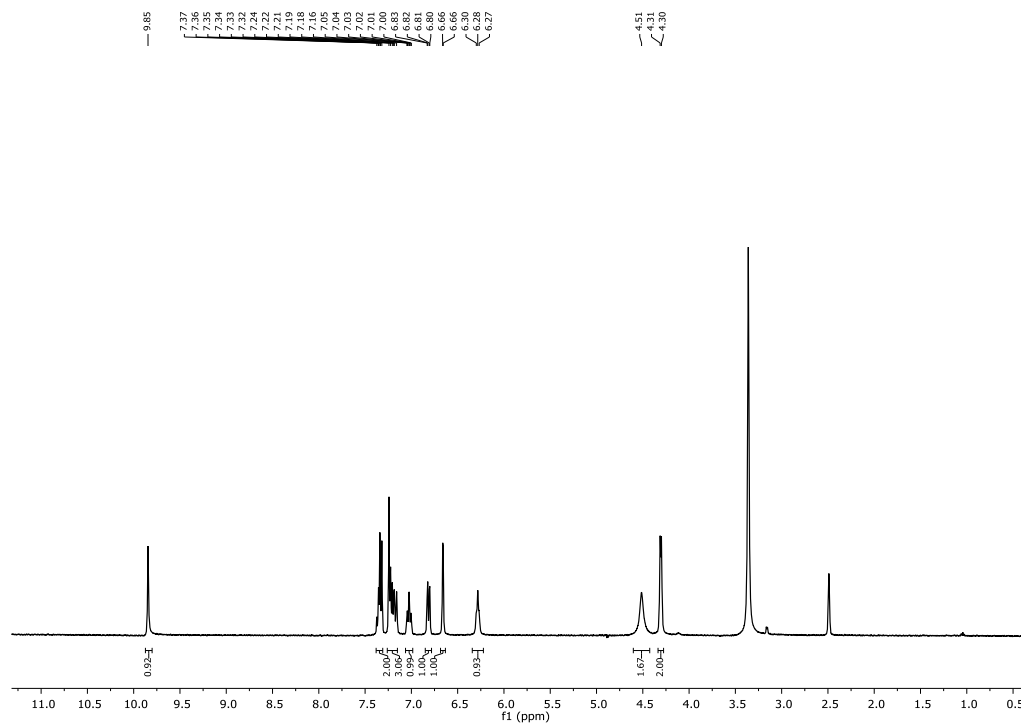
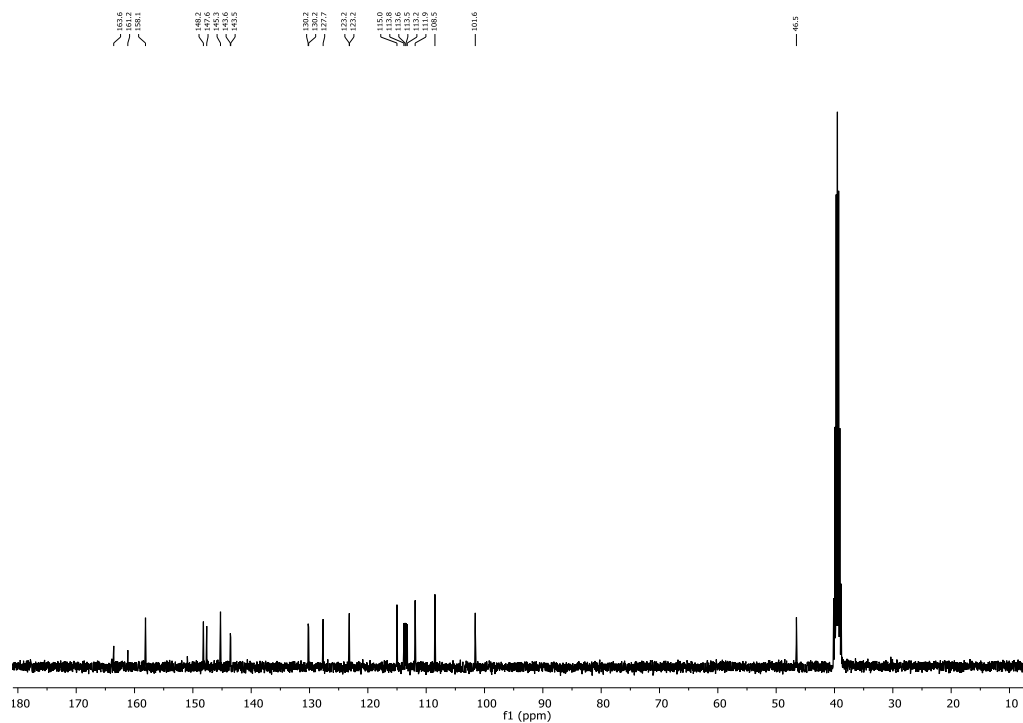
Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73e**.Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73f**.

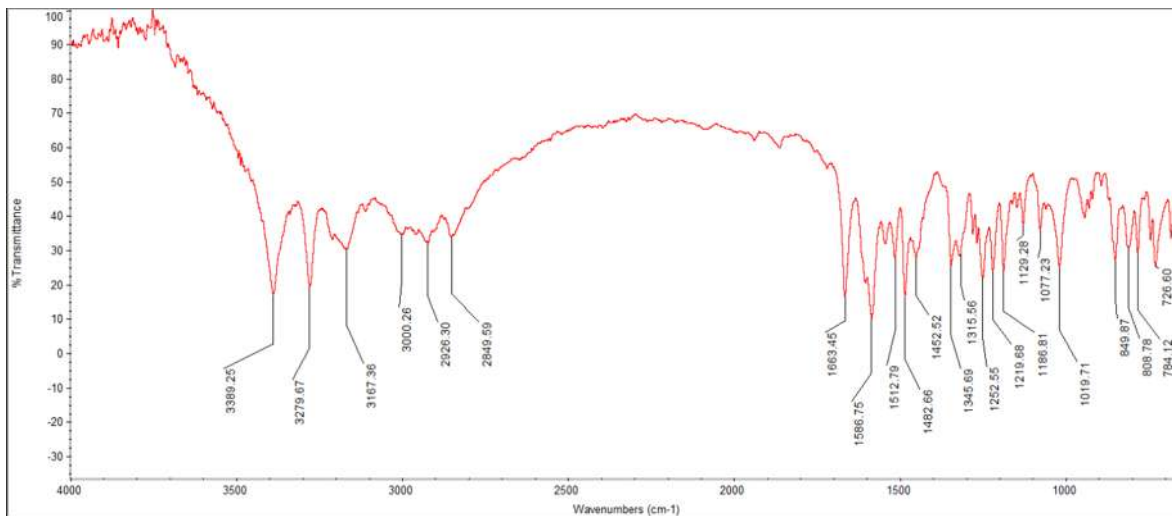
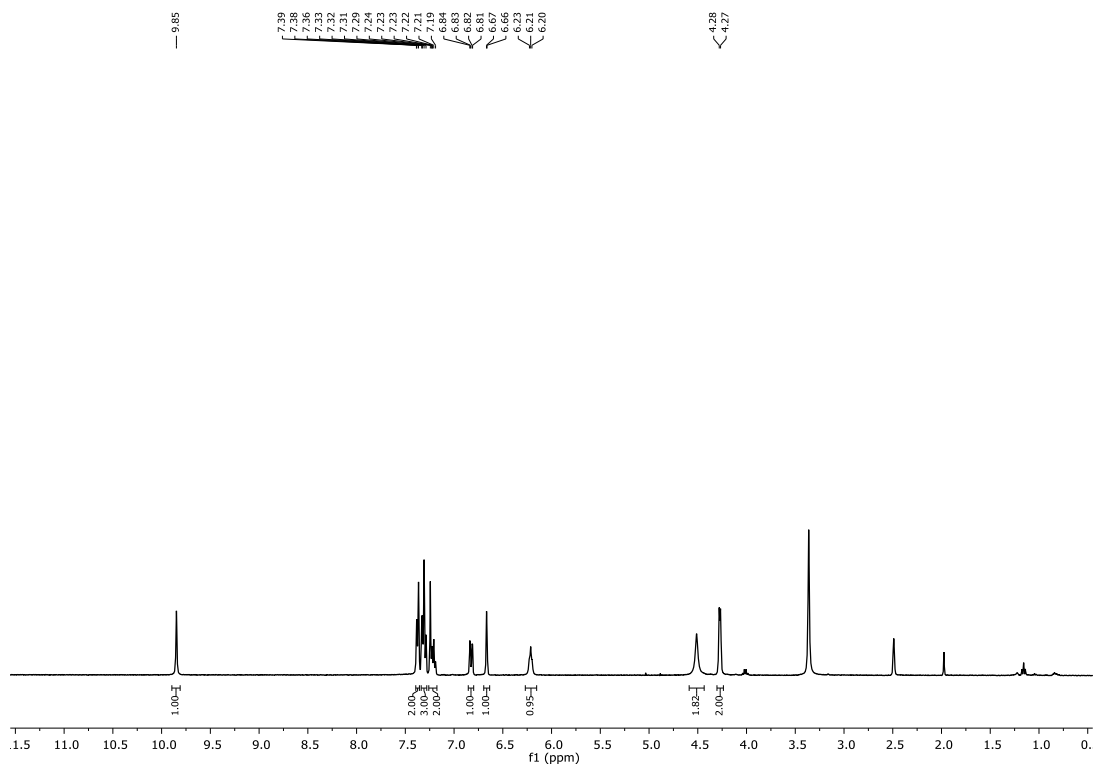
Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73f**.Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73f**.

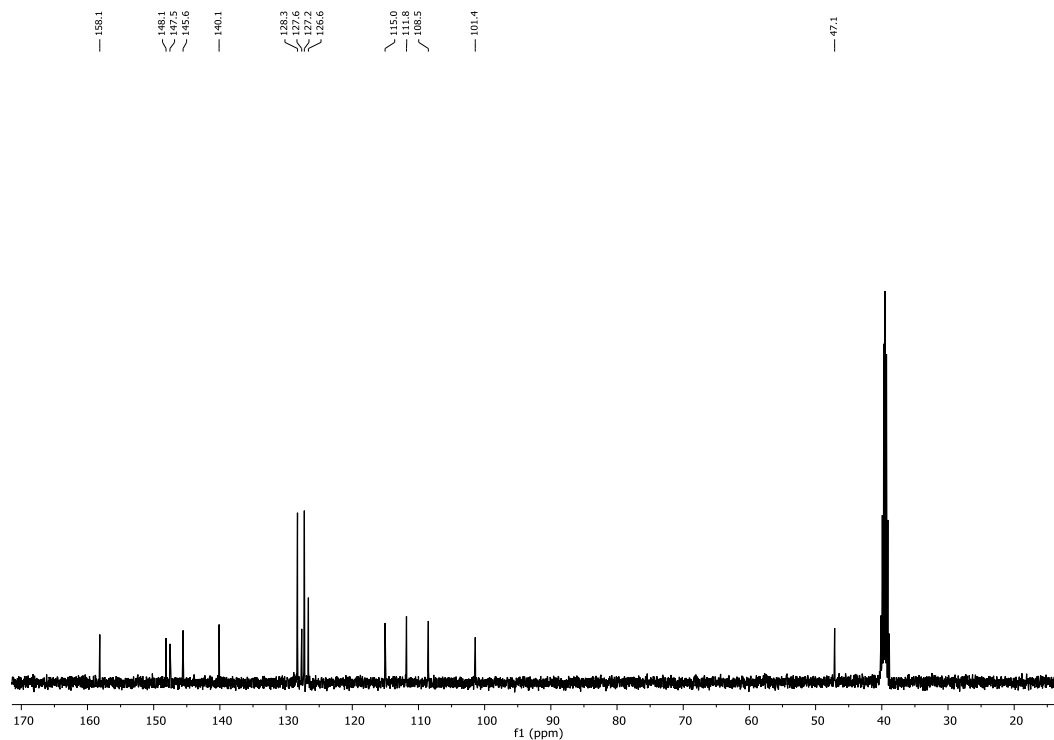
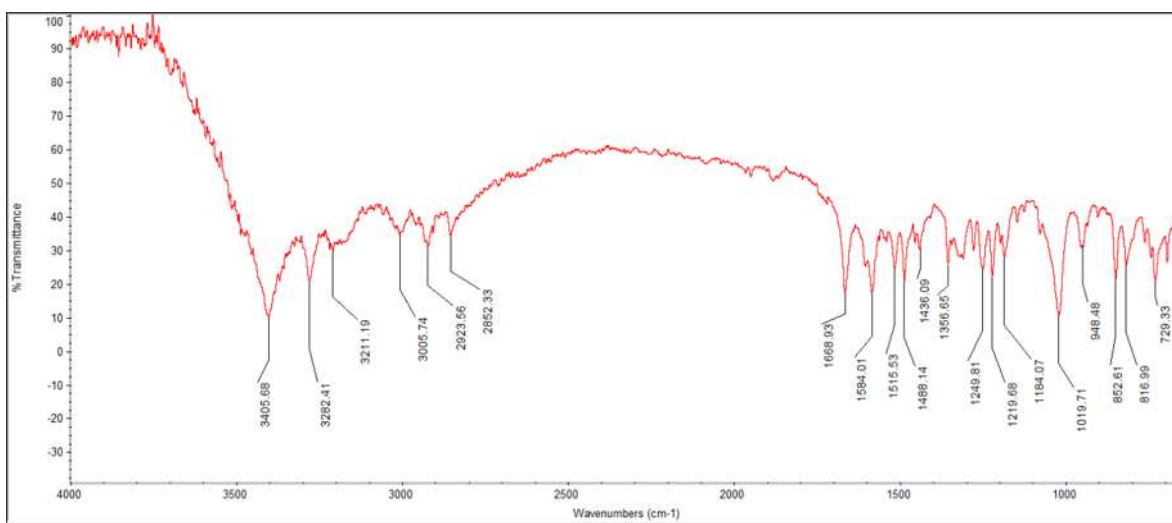
Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73g**.Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73g**.

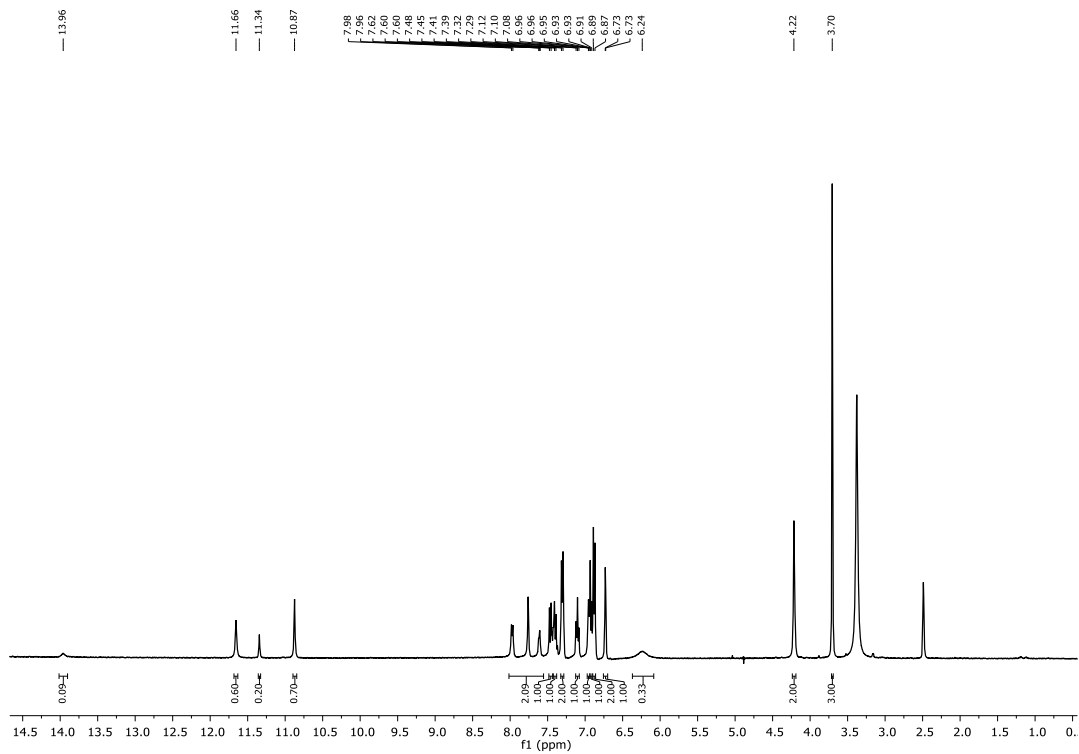
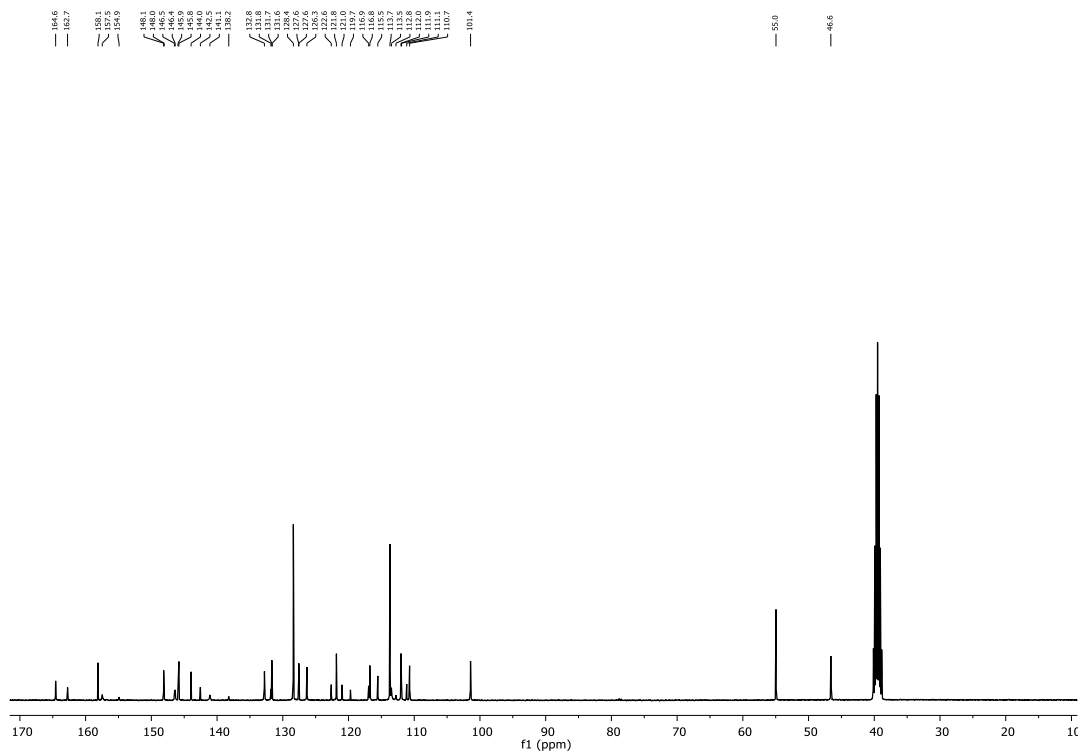
Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73g**.Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73h**.

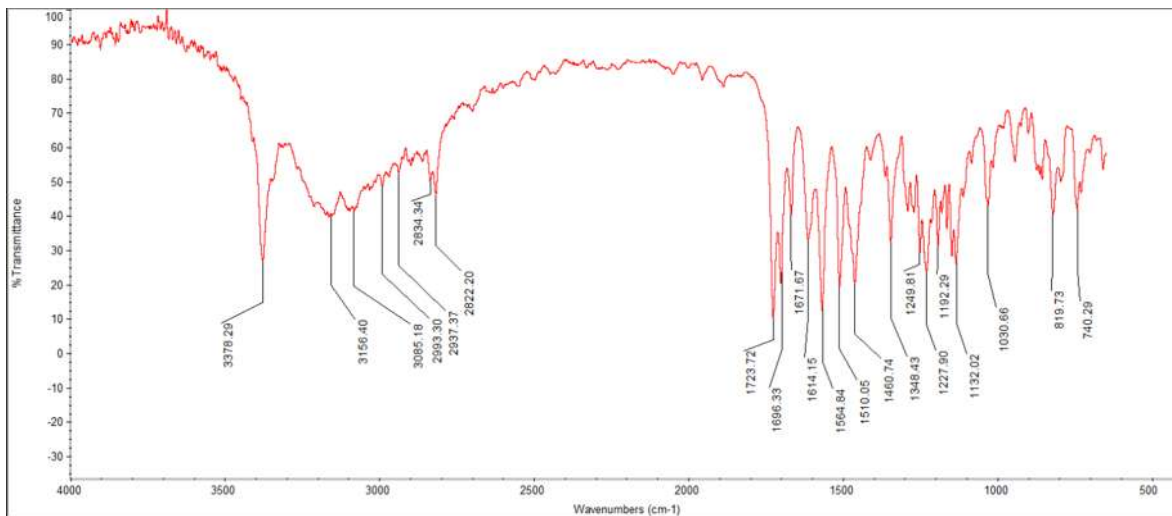
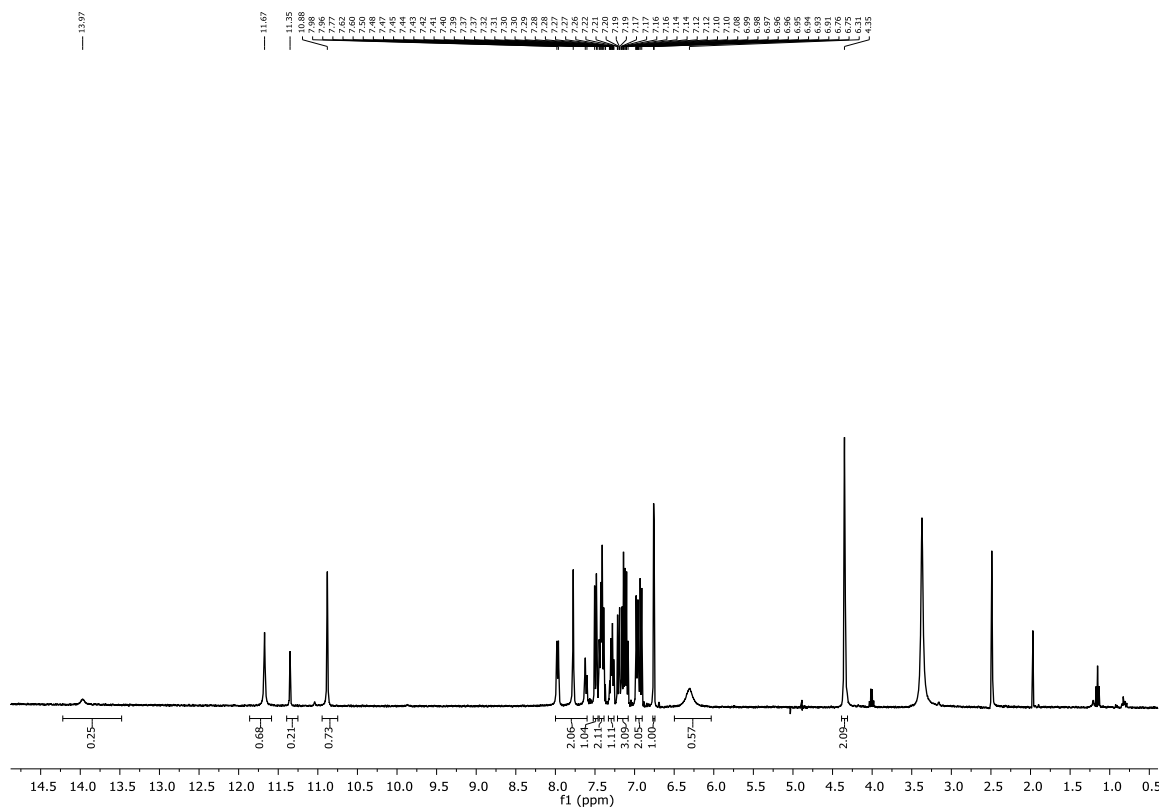
Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73h**.Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73h**.

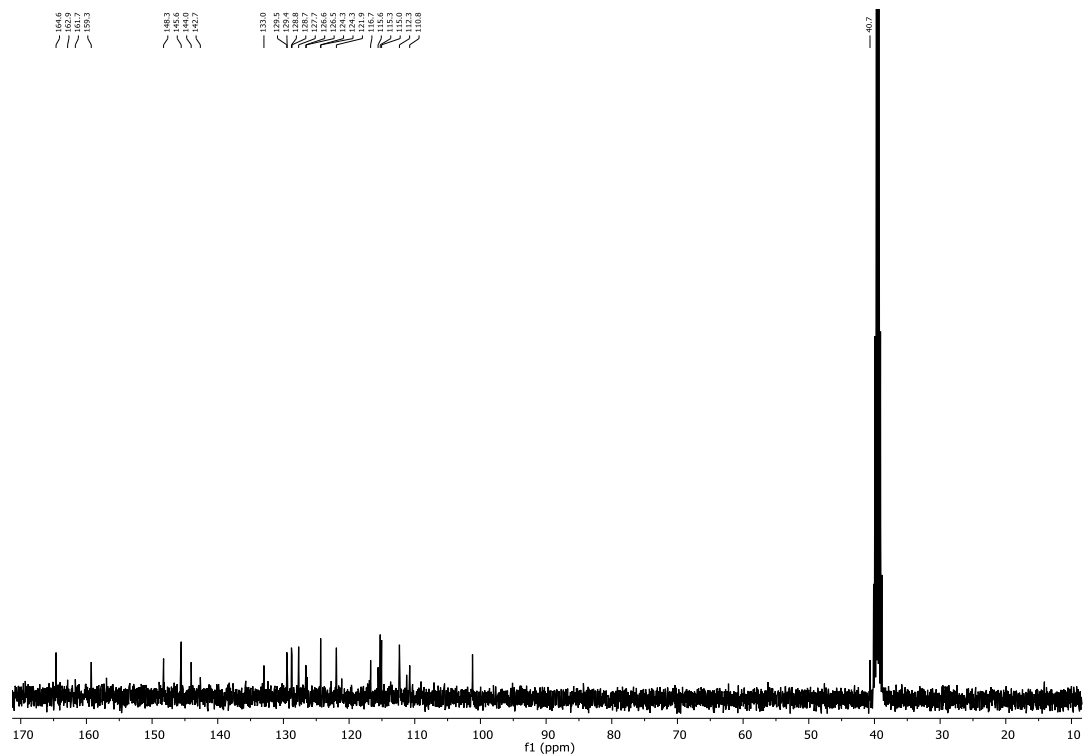
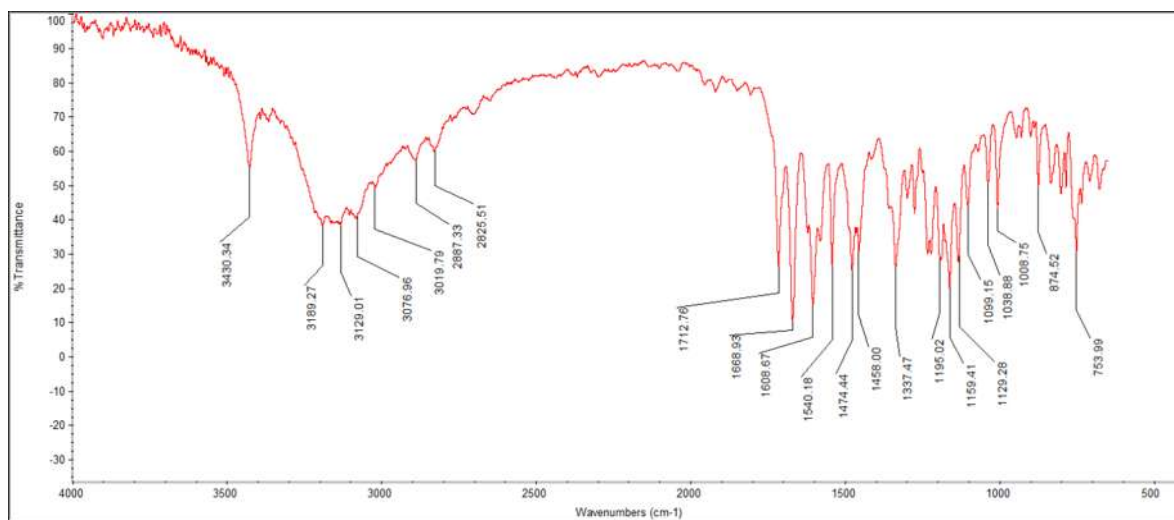
Espectro de RMN de ¹H de hidrazida-benzofurano 73i.Espectro de RMN de ¹³C de hidrazida-benzofurano 73i.

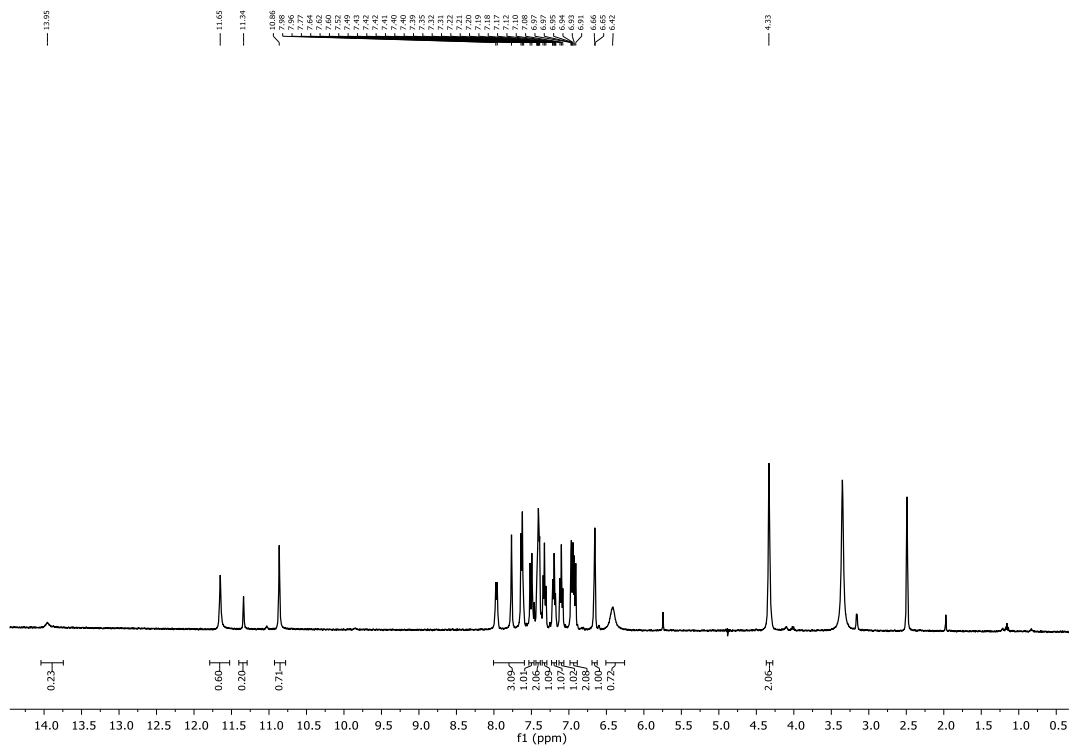
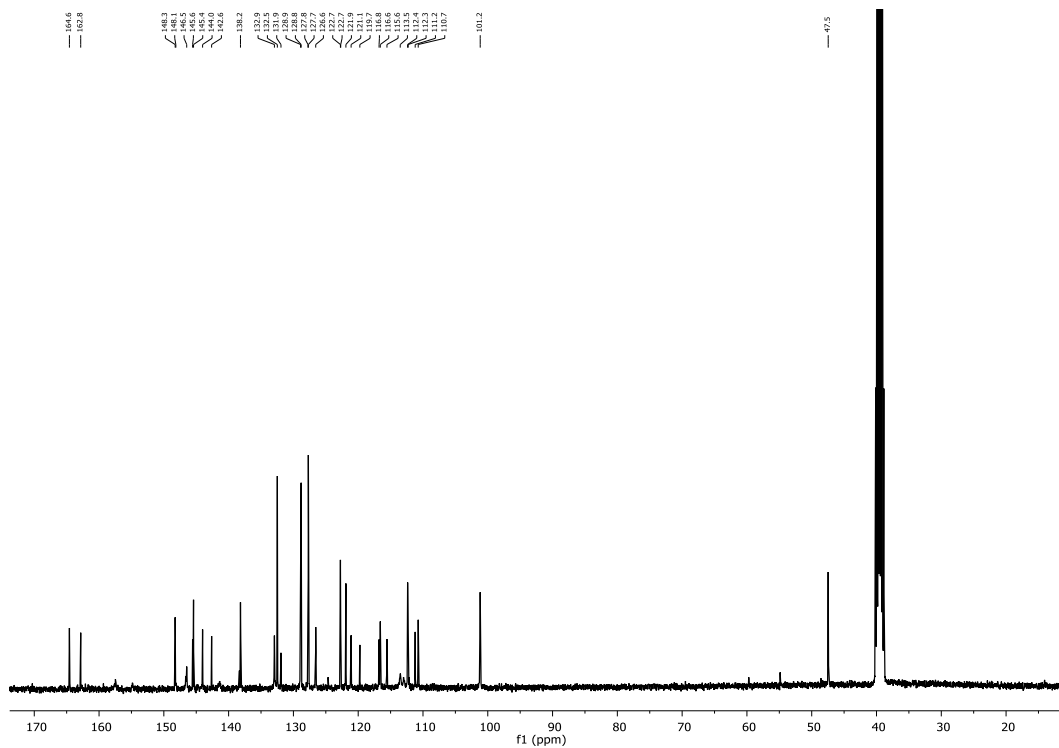
Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73i**.Espectro de RMN de ^1H de hidrazida-benzofurano **73j**.

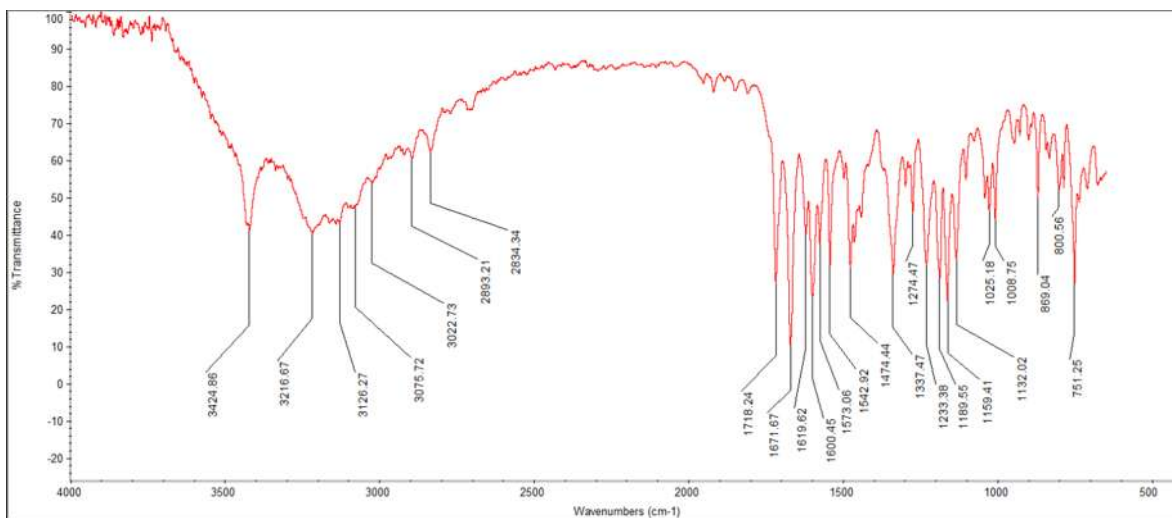
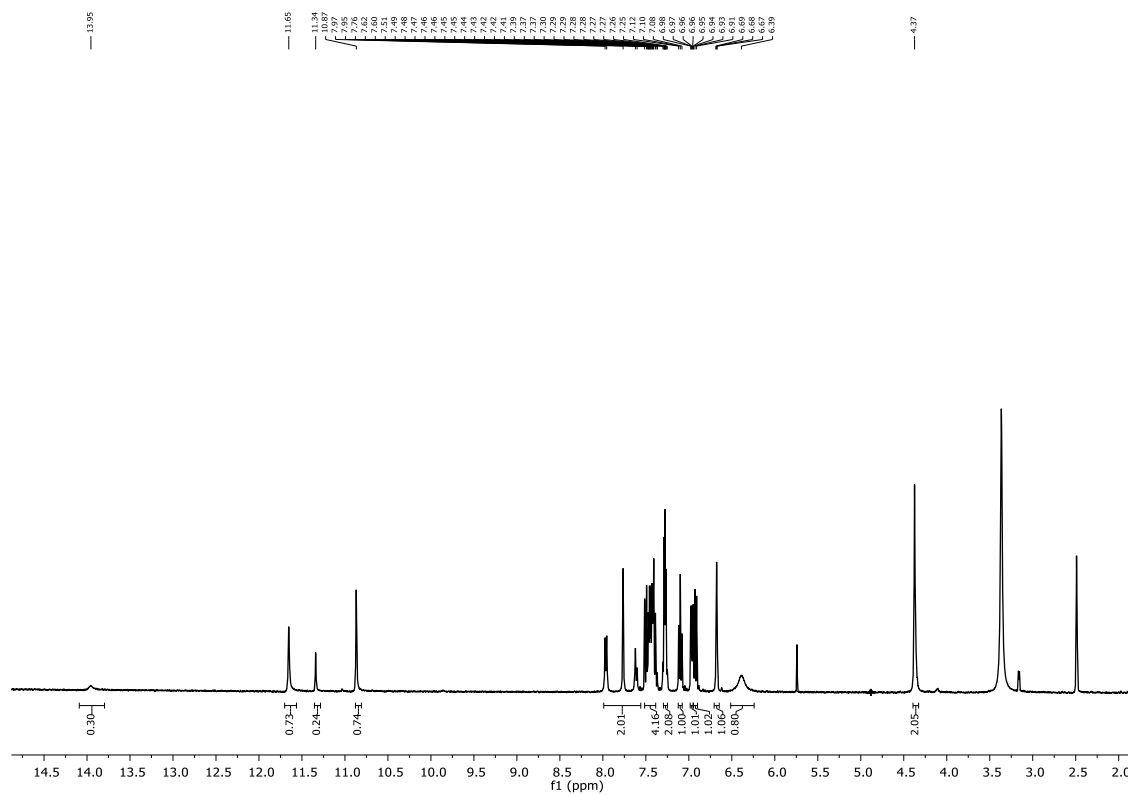
Espectro de RMN de ^{13}C de hidrazida-benzofurano **73j**.Espectro de IR de hidrazida-benzofurano **73j**.

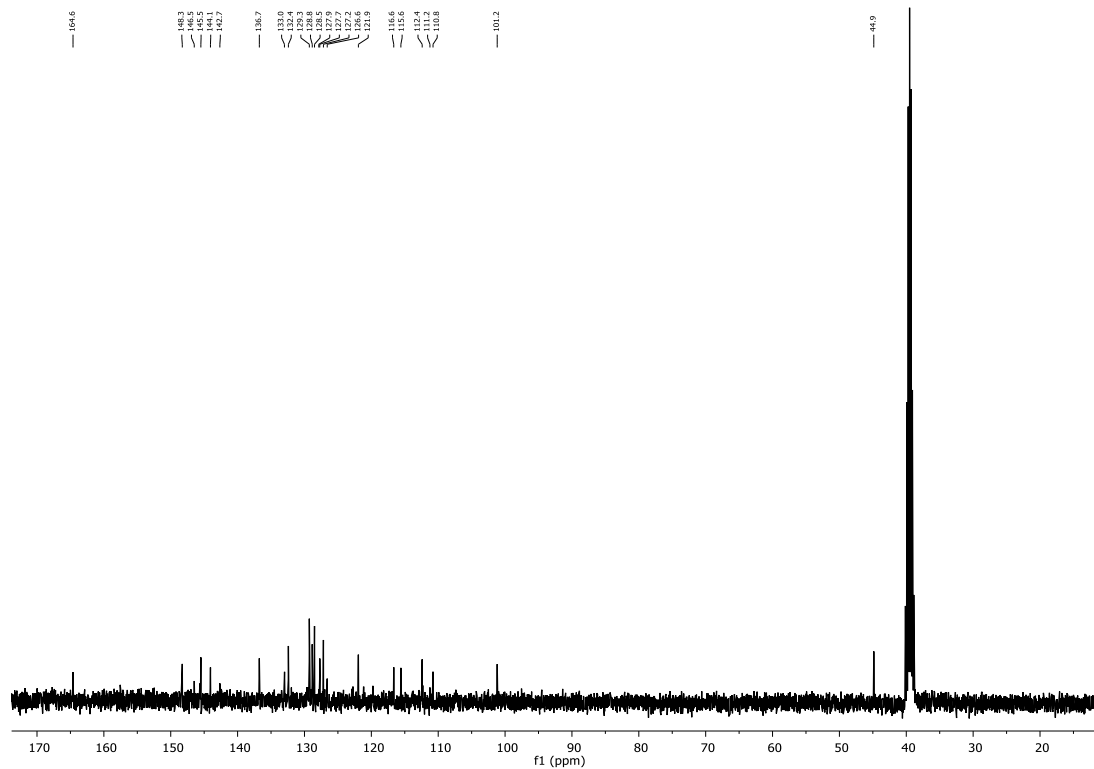
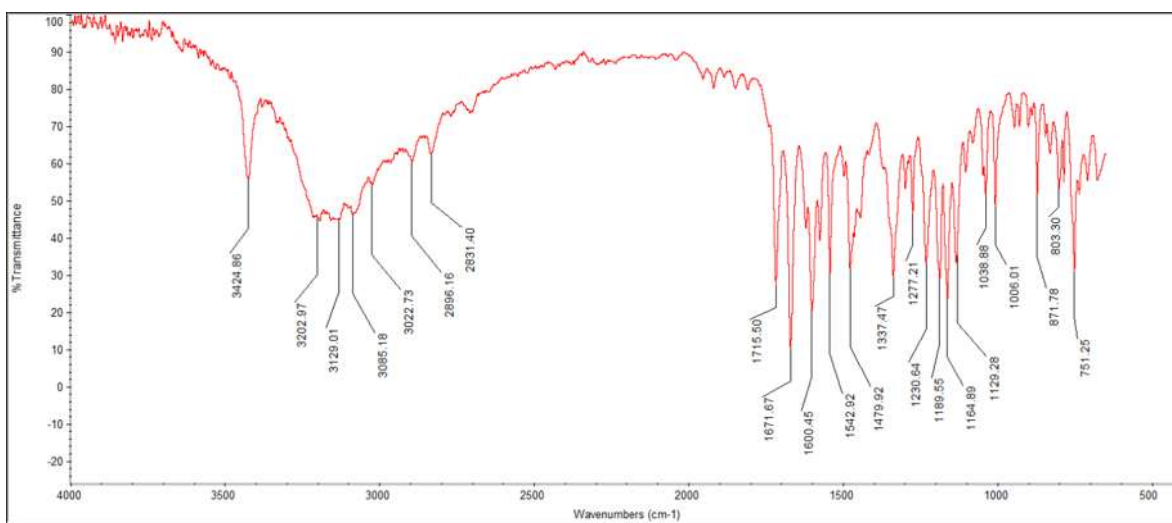
Espectro de RMN de ^1H de isatina-benzofurano **75a**.Espectro de RMN de ^{13}C de isatina-benzofurano **75a**.

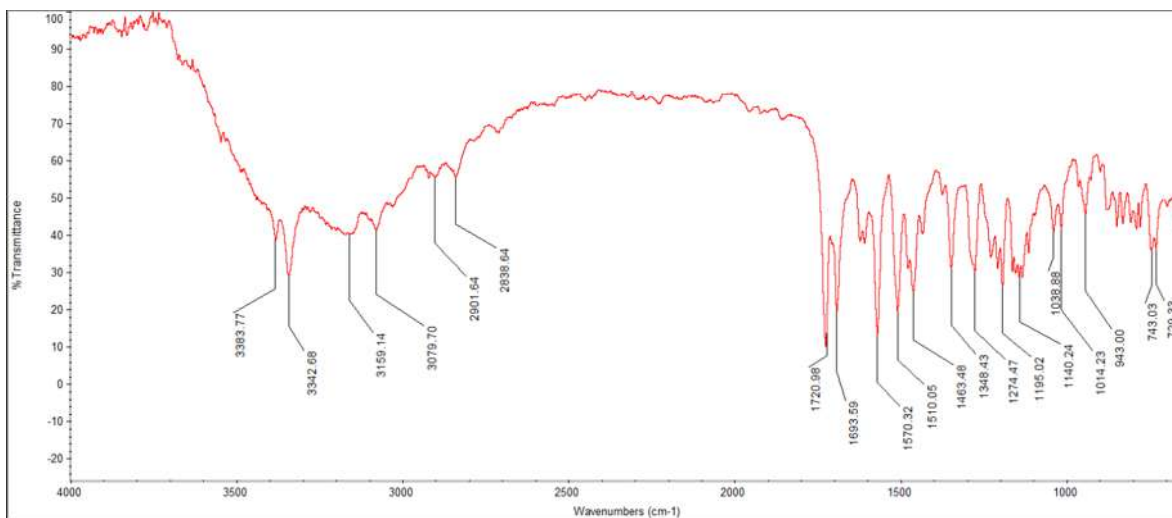
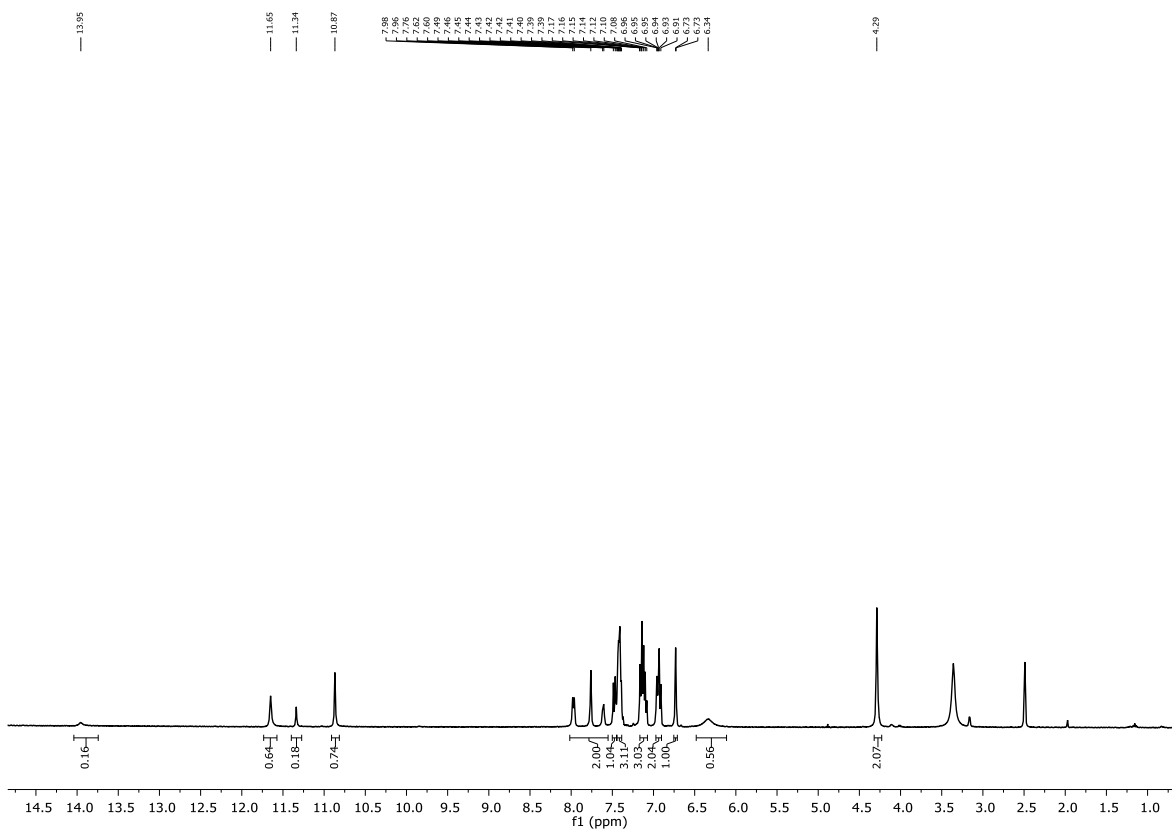
Espectro de IR de isatina-benzofurano **75a**.Espectro de RMN de ^1H de isatina-benzofurano **75b**.

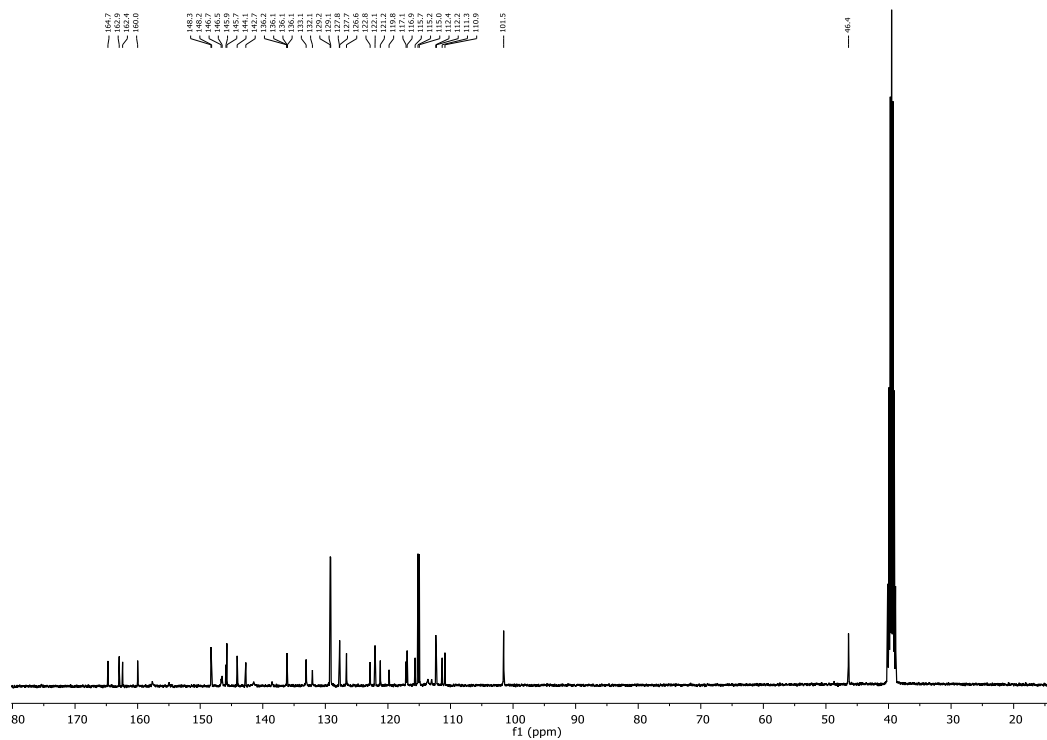
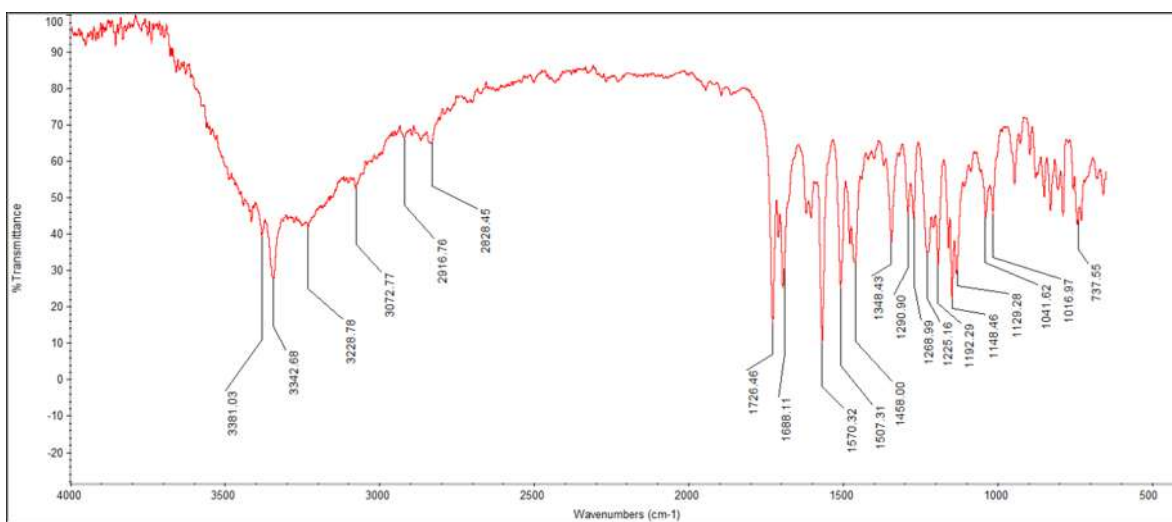
Espectro de RMN de ^{13}C de isatina-benzofurano **75b**.Espectro de IR de isatina-benzofurano **75b**.

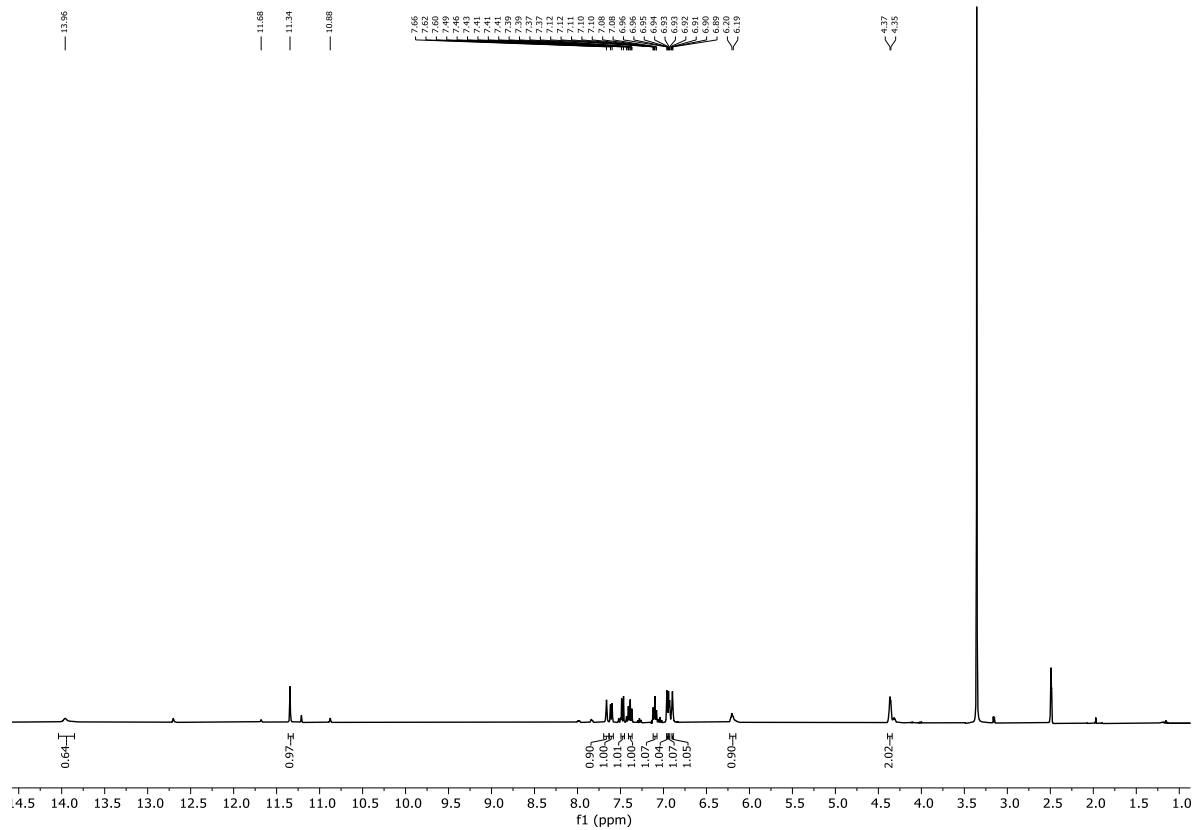
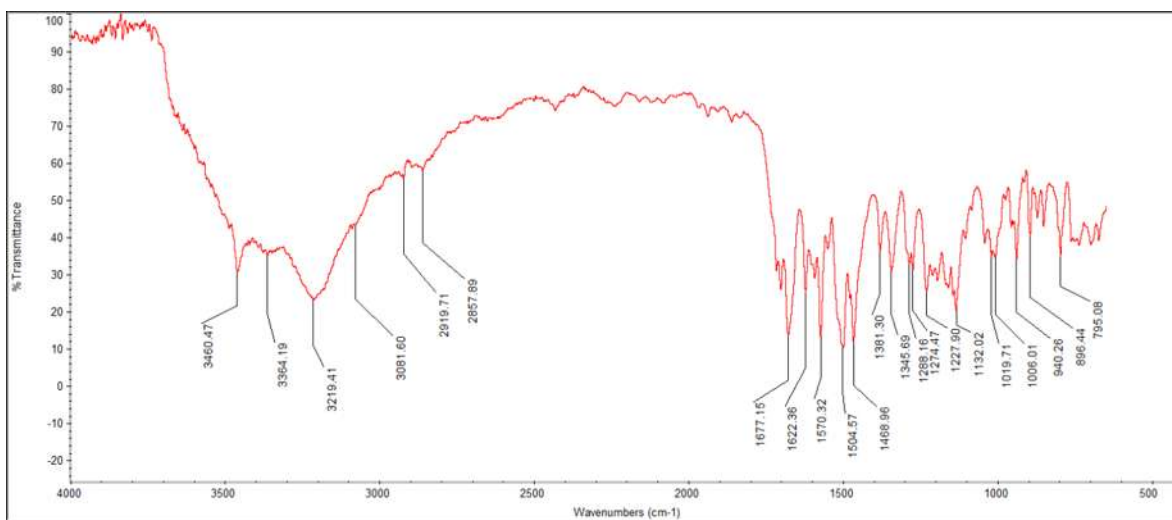
Espectro de RMN de ¹H de isatina-benzofurano **75c**.Espectro de RMN de ¹³C de isatina-benzofurano **75c**.

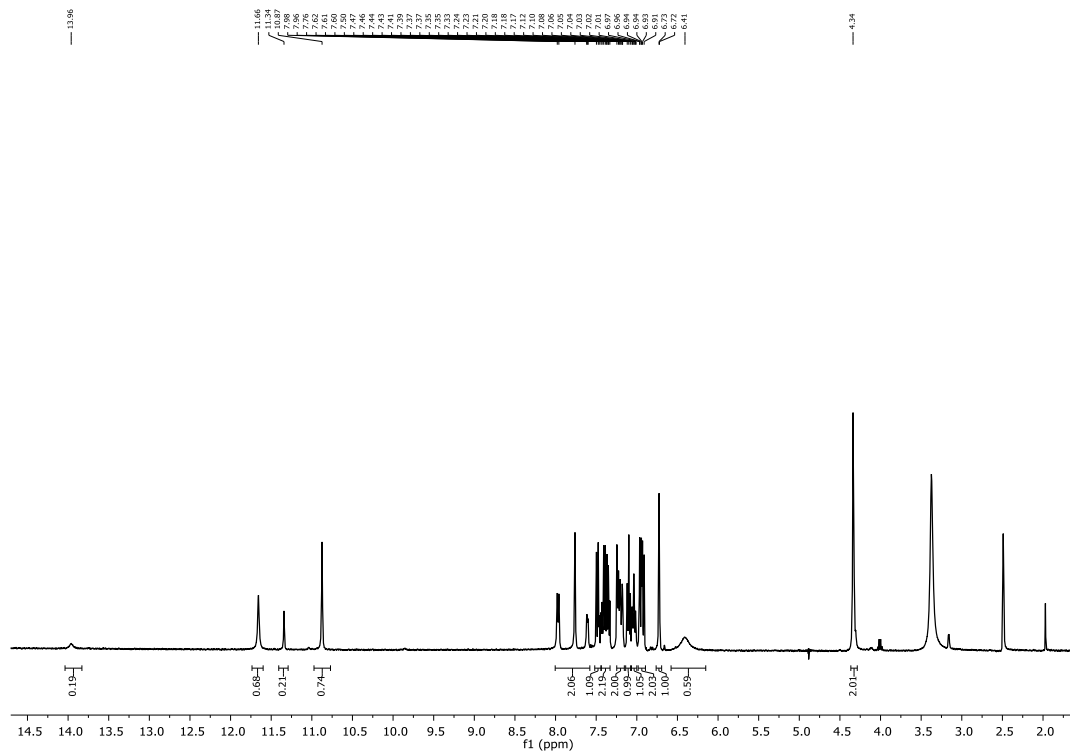
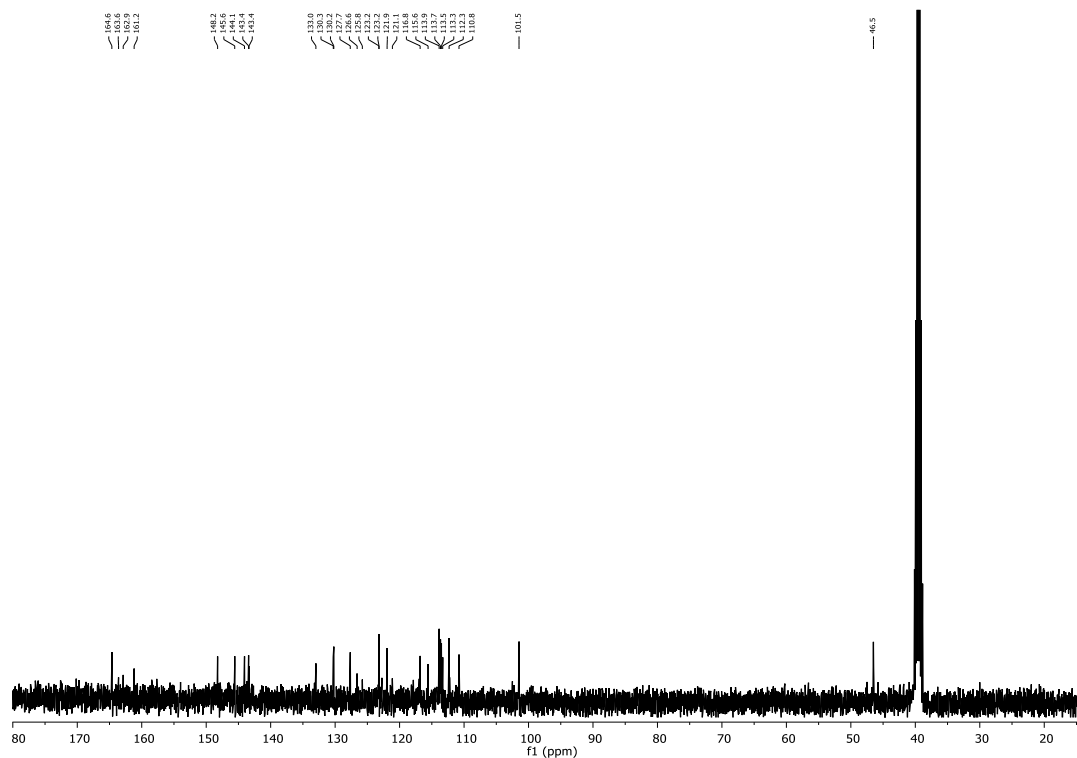
Espectro de IR de isatina-benzofurano **75c**.Espectro de RMN de ^1H de isatina-benzofurano **75d**.

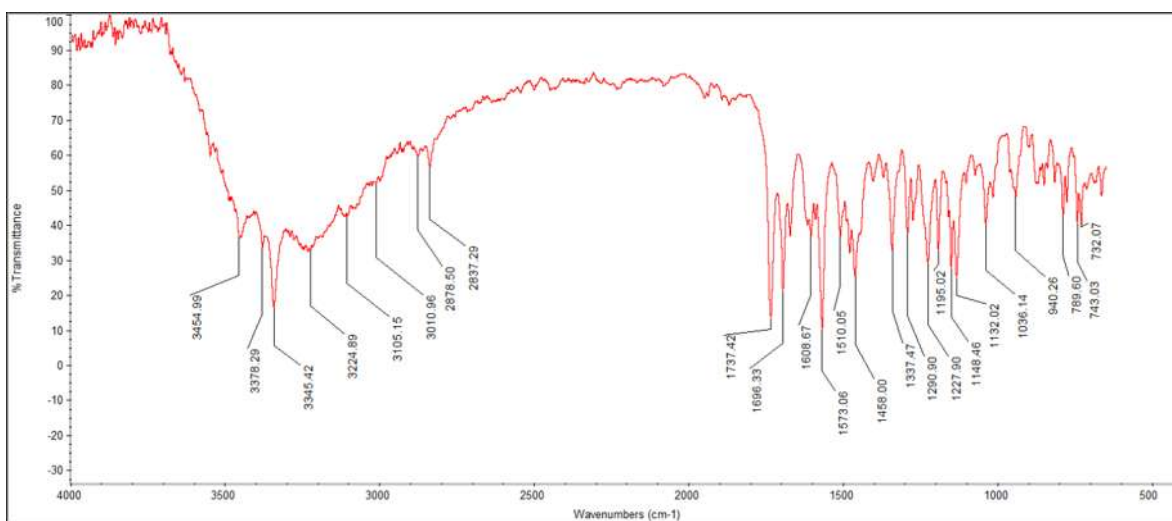
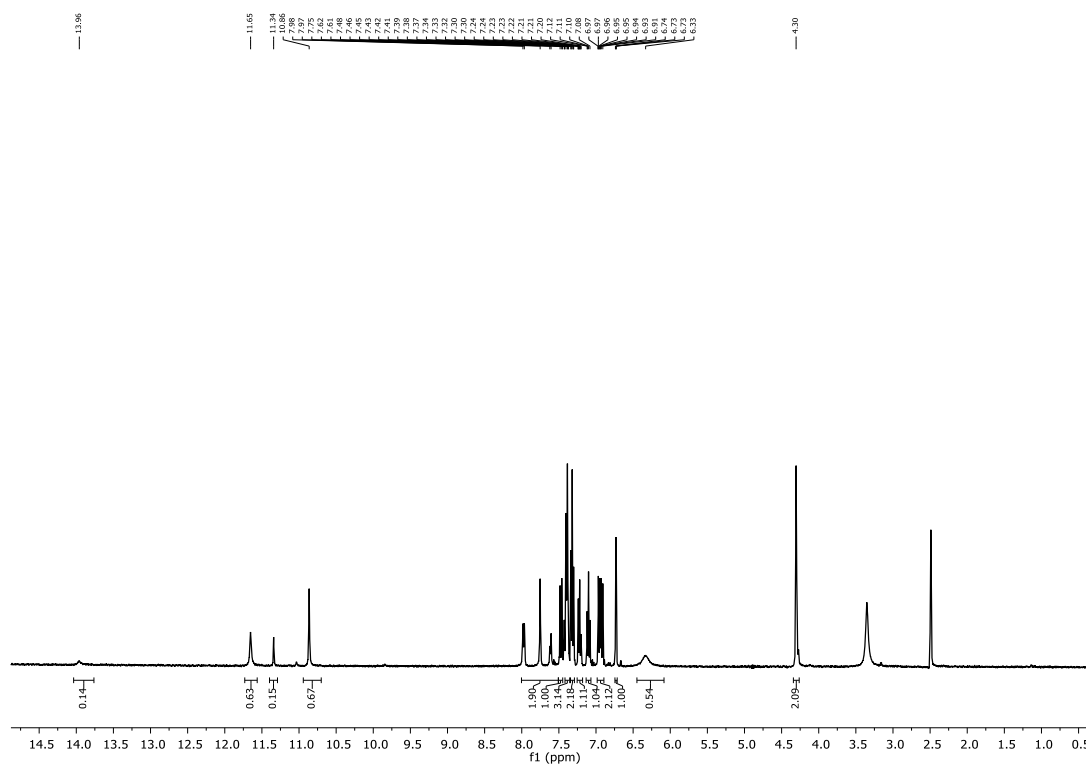
Espectro de RMN de ^{13}C de isatina-benzofurano **75d**.Espectro de IR de isatina-benzofurano **75d**.

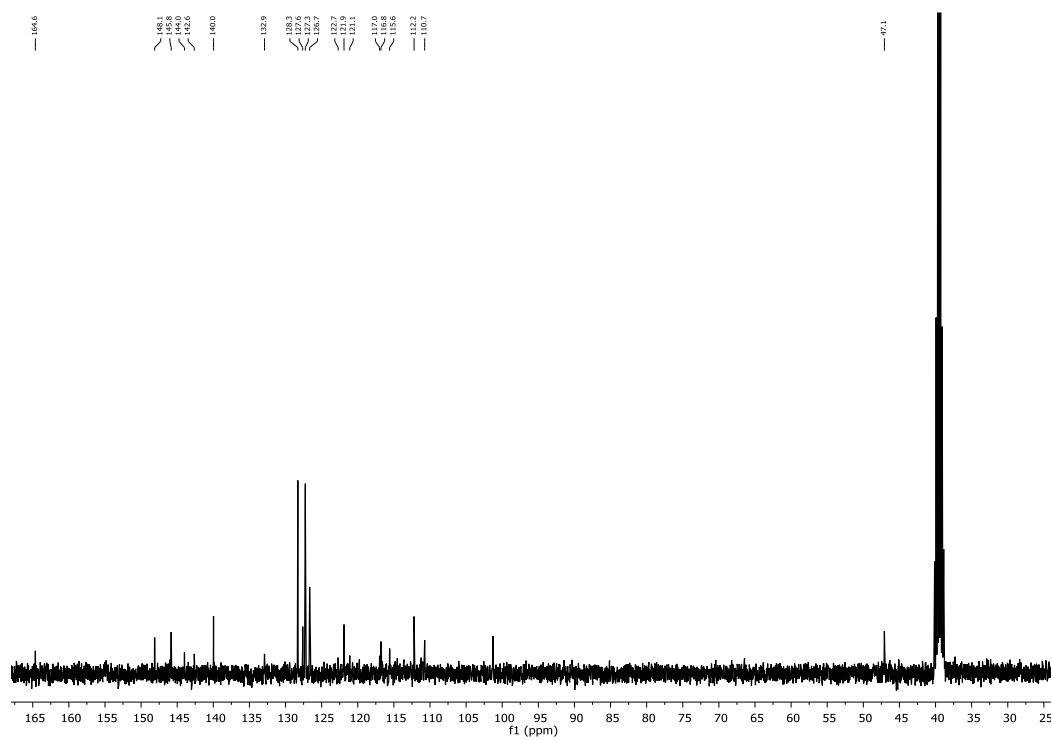
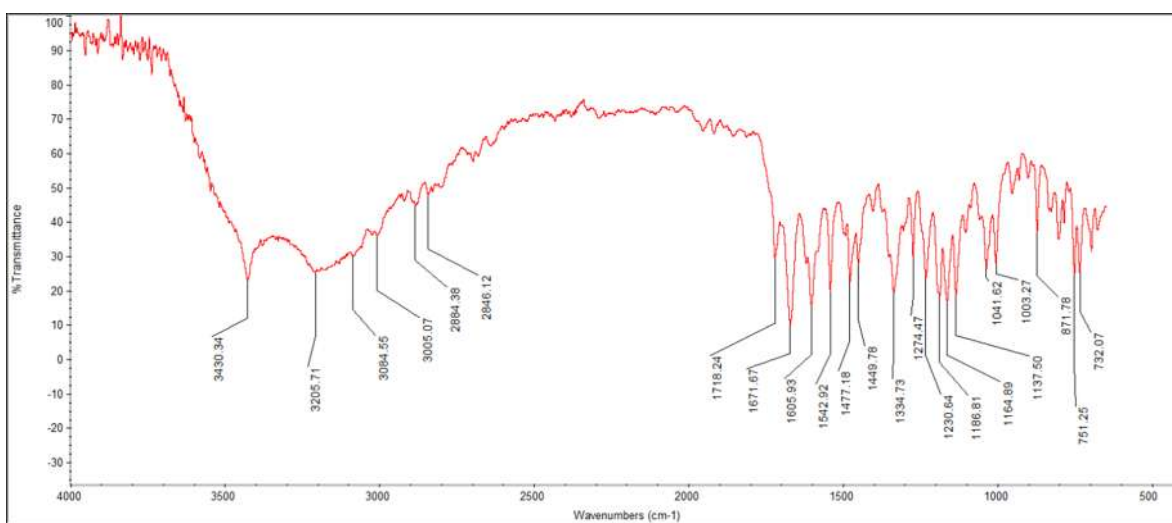
Espectro de IR de isatina-benzofurano **75e**.Espectro de RMN de ^1H de isatina-benzofurano **75f**.

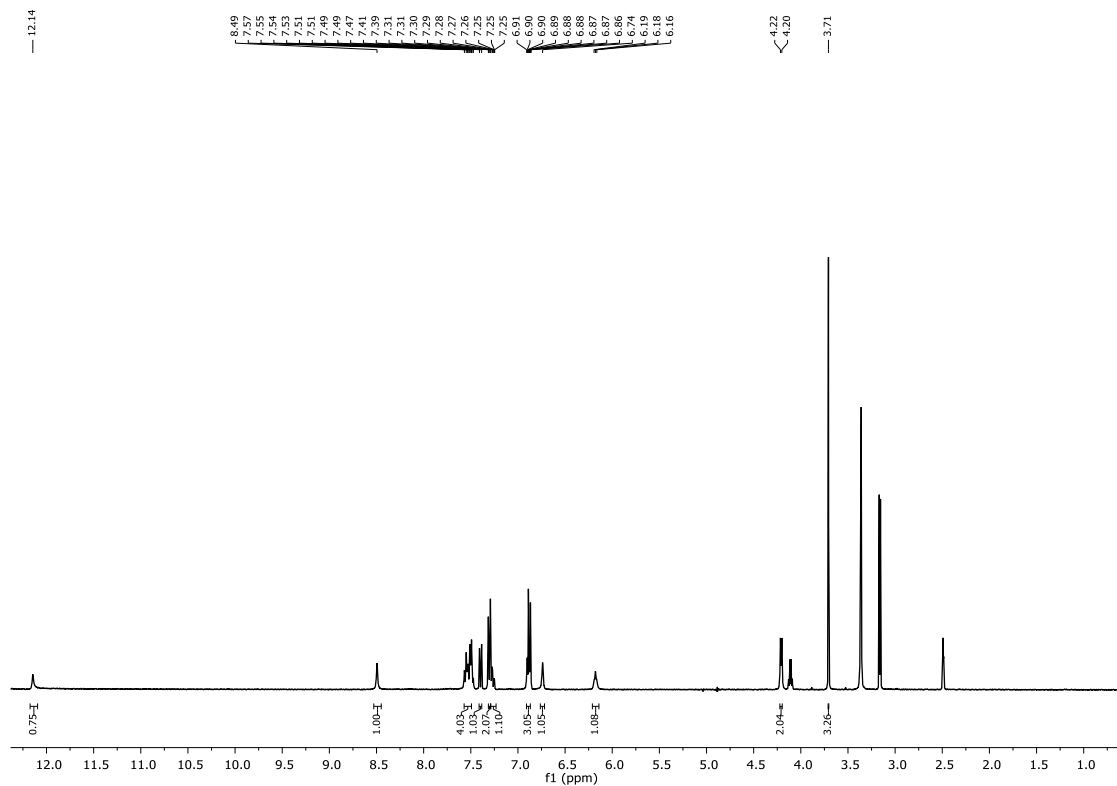
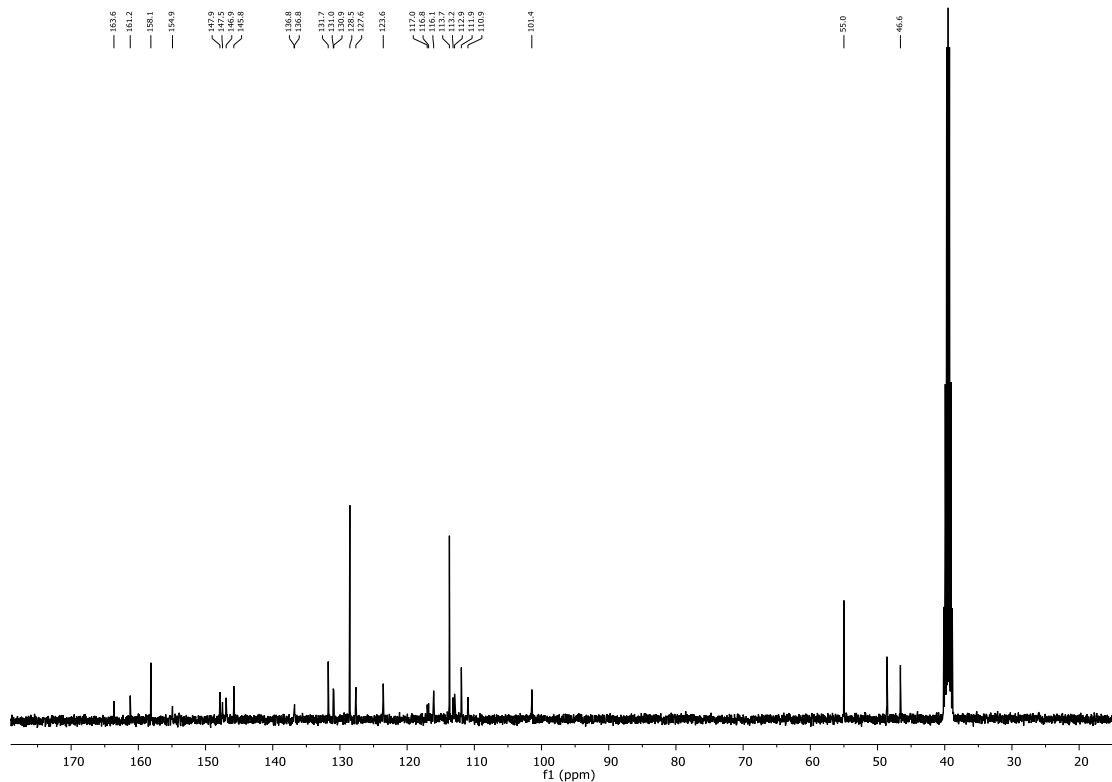
Espectro de RMN de ^{13}C de isatina-benzofurano **75f**.Espectro de IR de isatina-benzofurano **75f**.

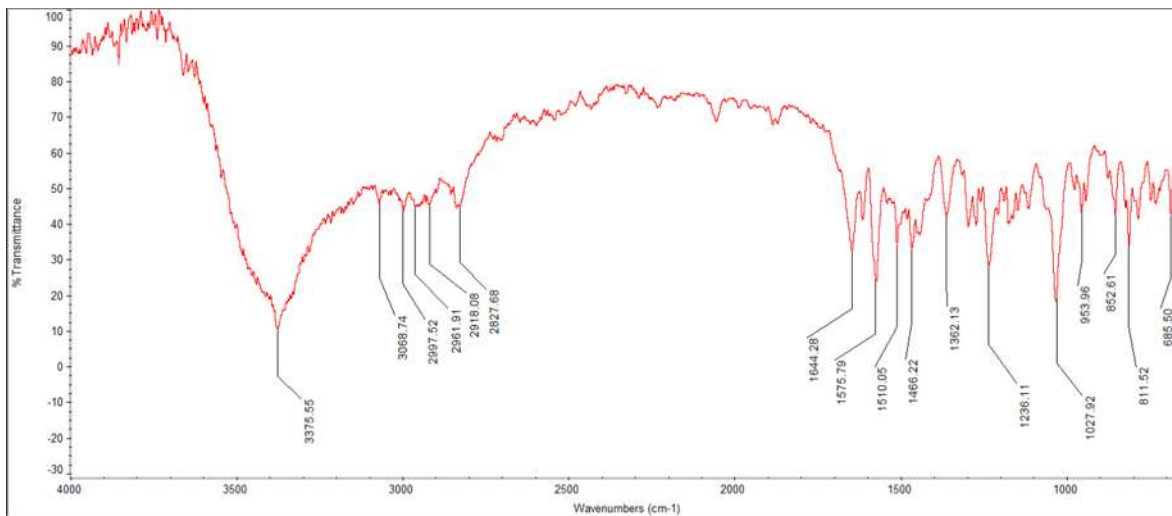
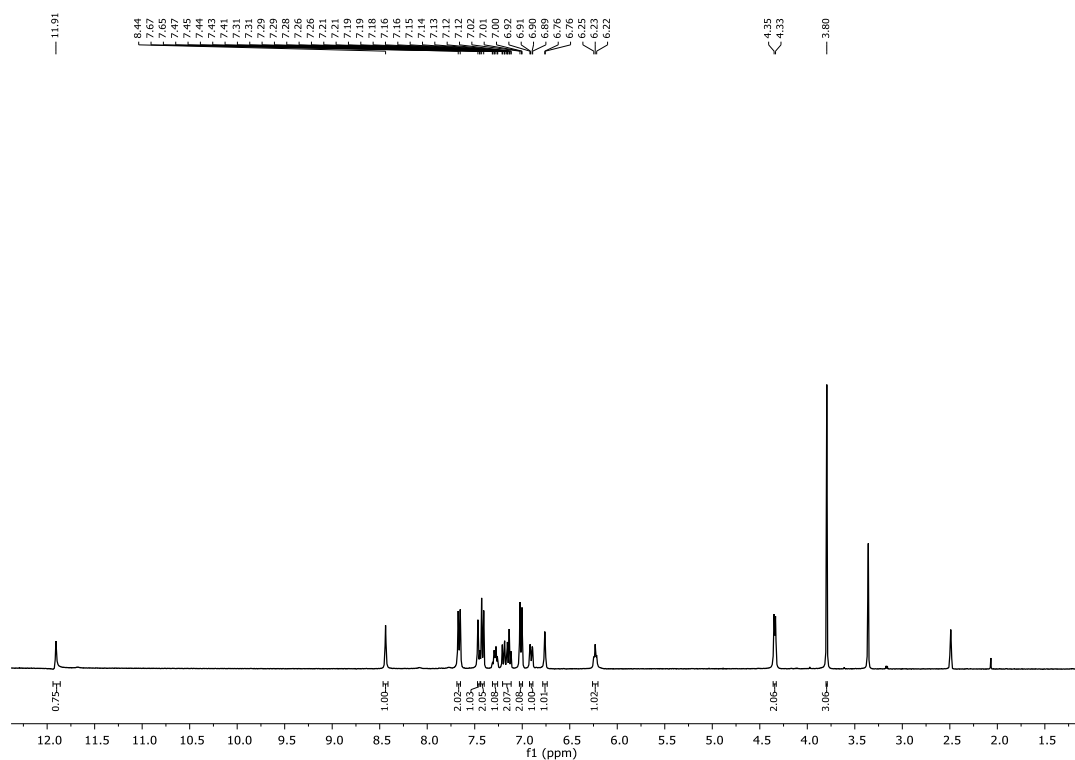
Espectro de RMN de ^1H de isatina-benzofurano **75h**.Espectro de IR de isatina-benzofurano **75h**.

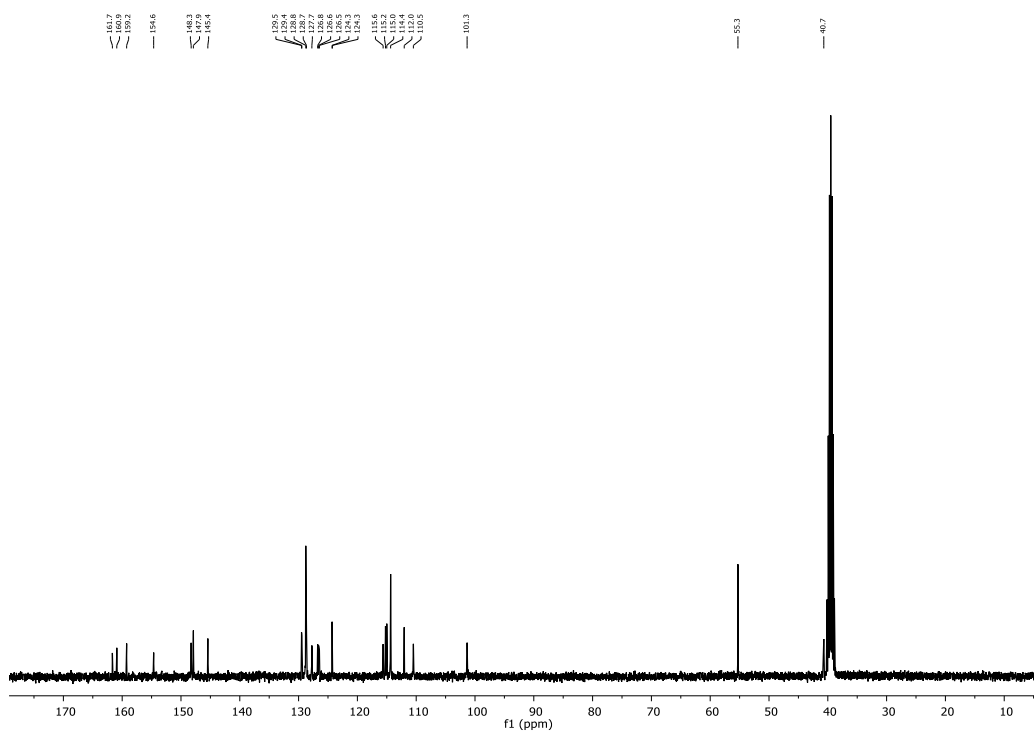
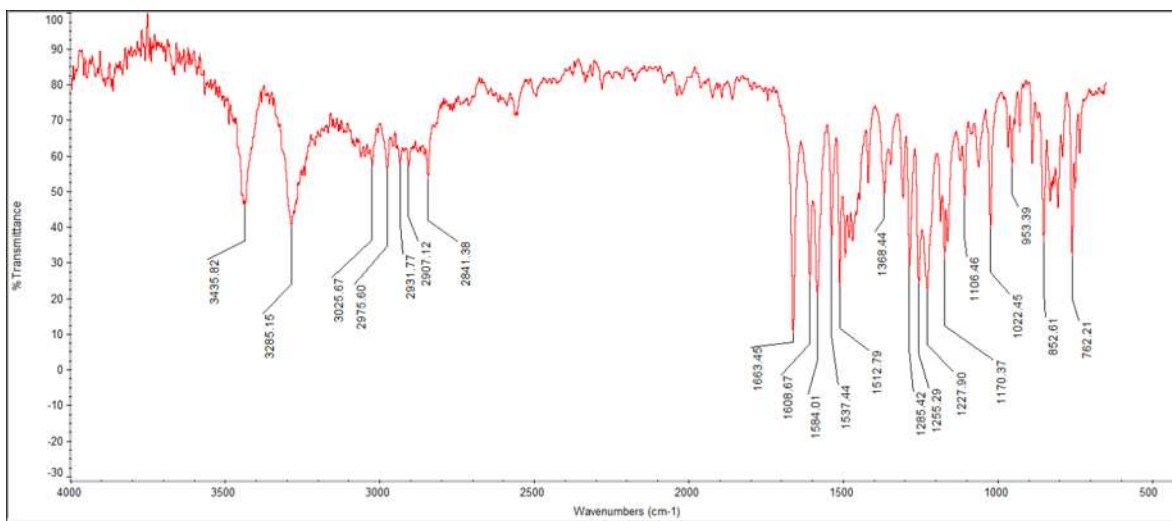
Espectro de RMN de ^1H de isatina-benzofurano **75i**.Espectro de RMN de ^{13}C de isatina-benzofurano **75i**.

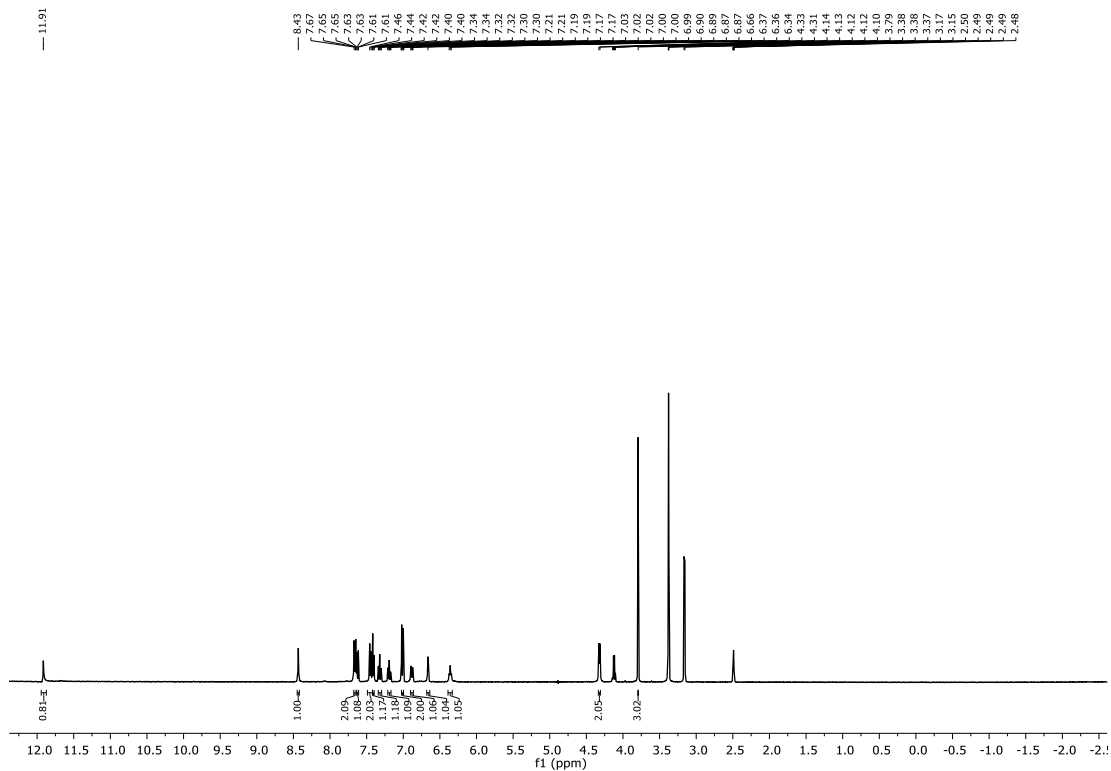
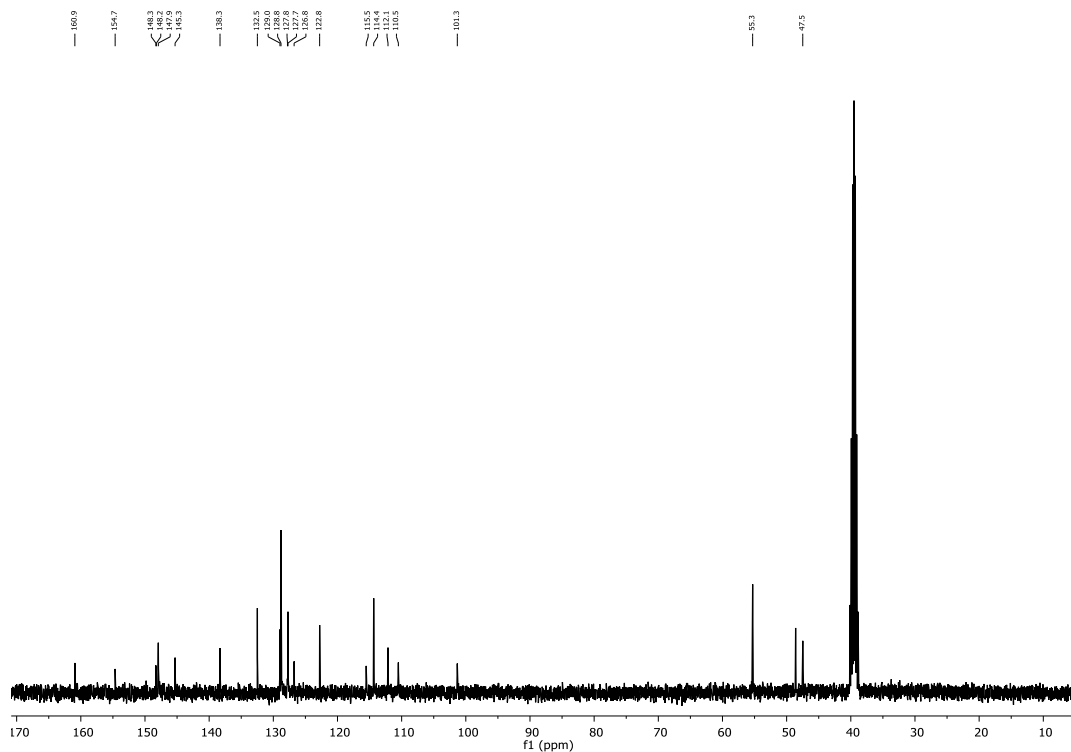
Espectro de IR de isatina-benzofurano **75i**.Espectro de RMN de ^1H de isatina-benzofurano **75j**.

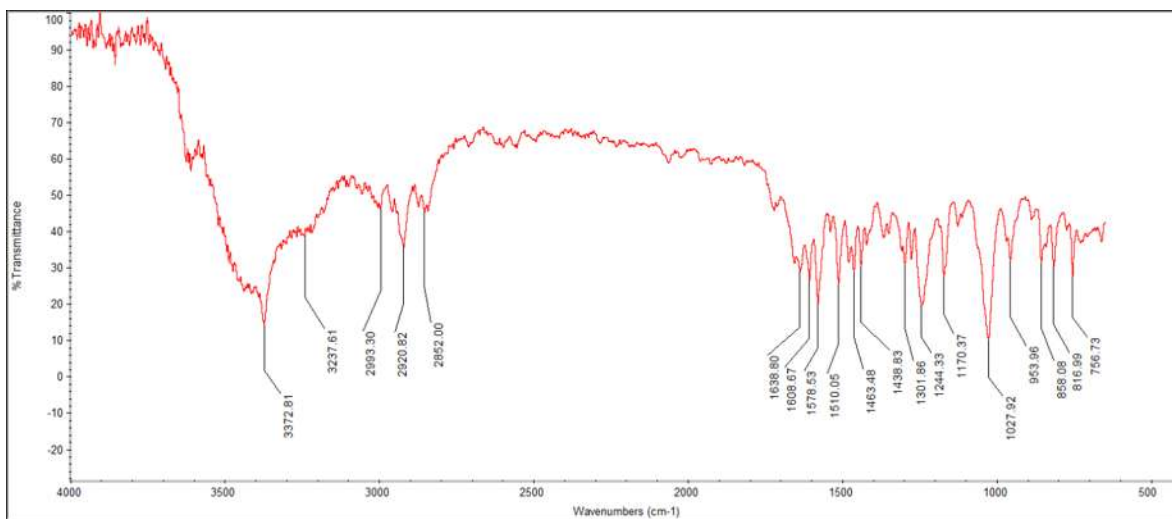
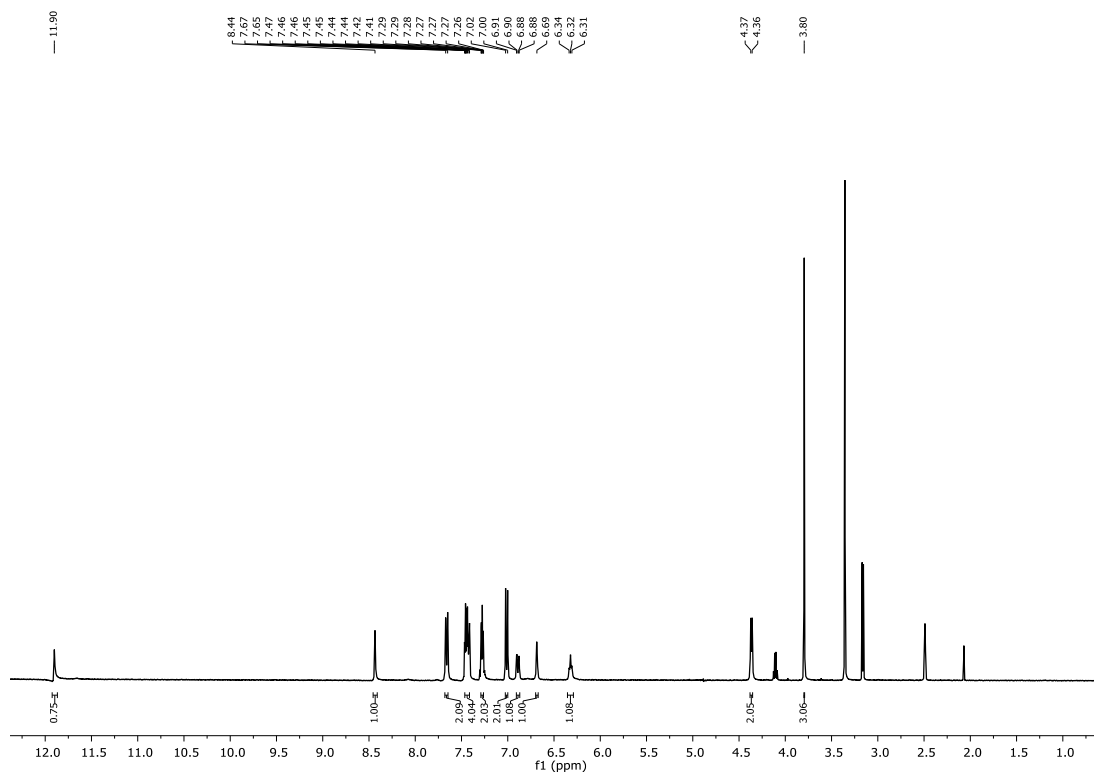
Espectro de RMN de ^{13}C de isatina-benzofurano **75j**.Espectro de IR de isatina-benzofurano **75j**.

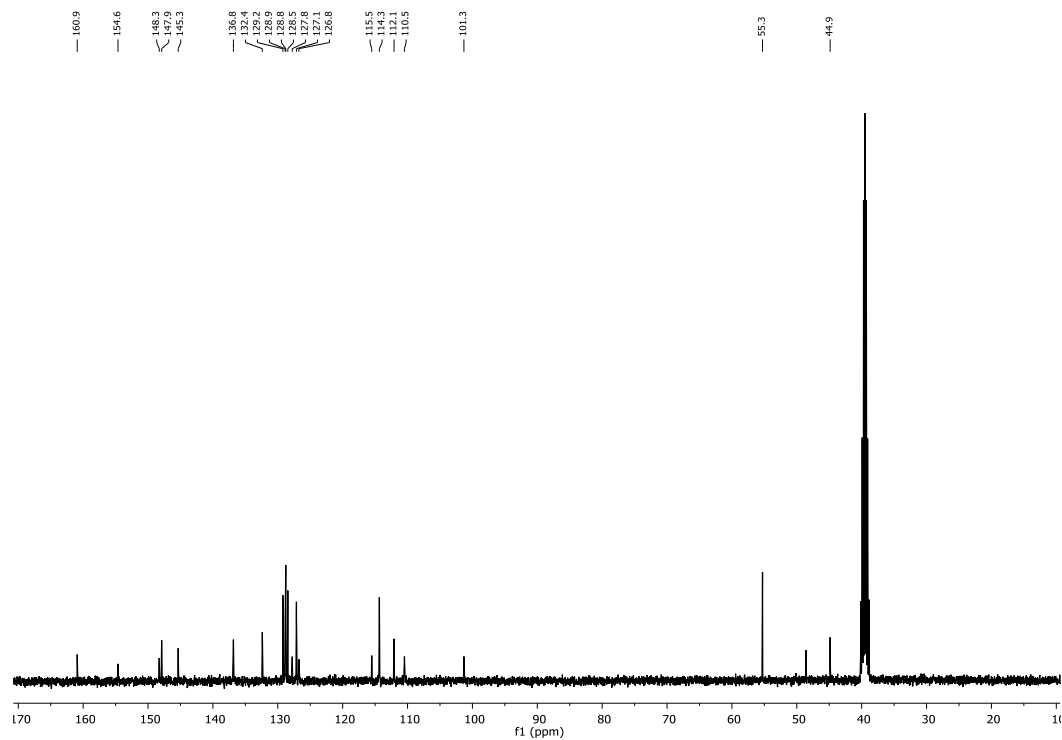
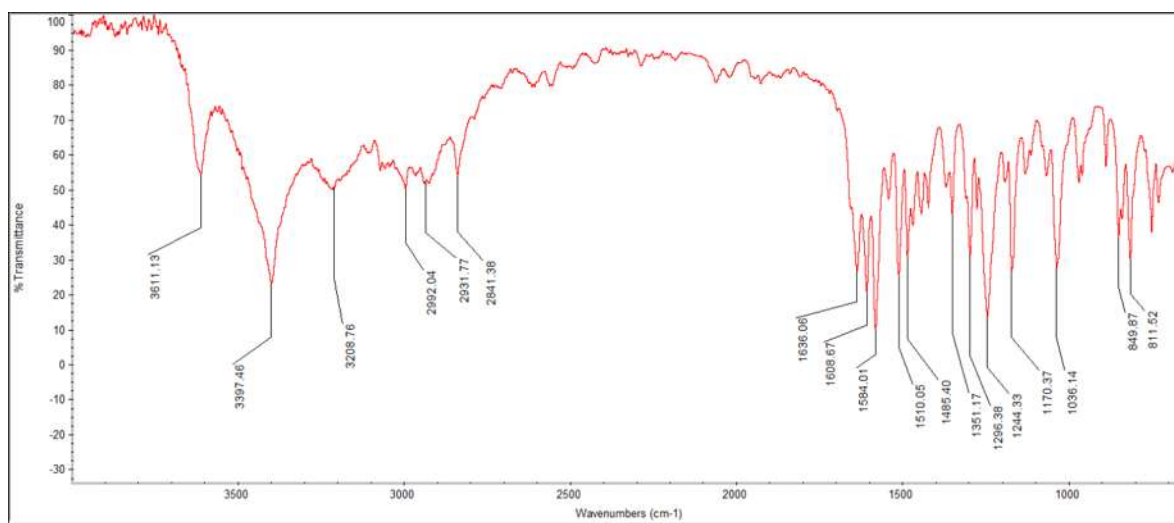
Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76a**.Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76a**.

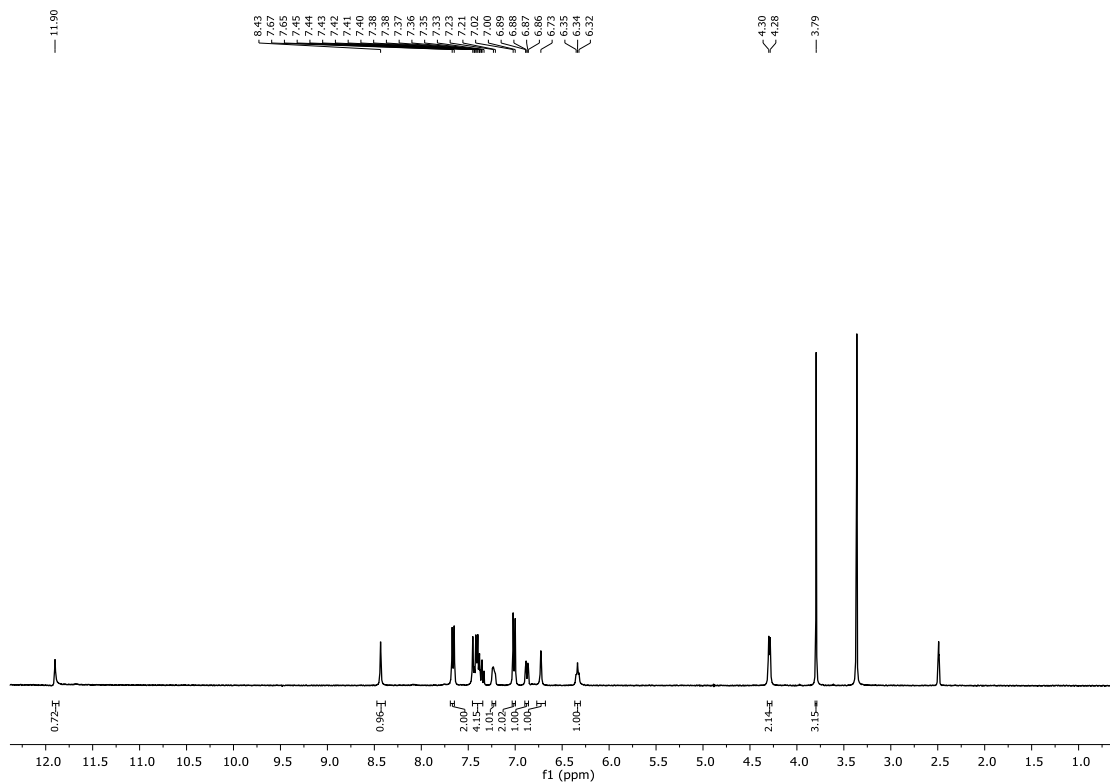
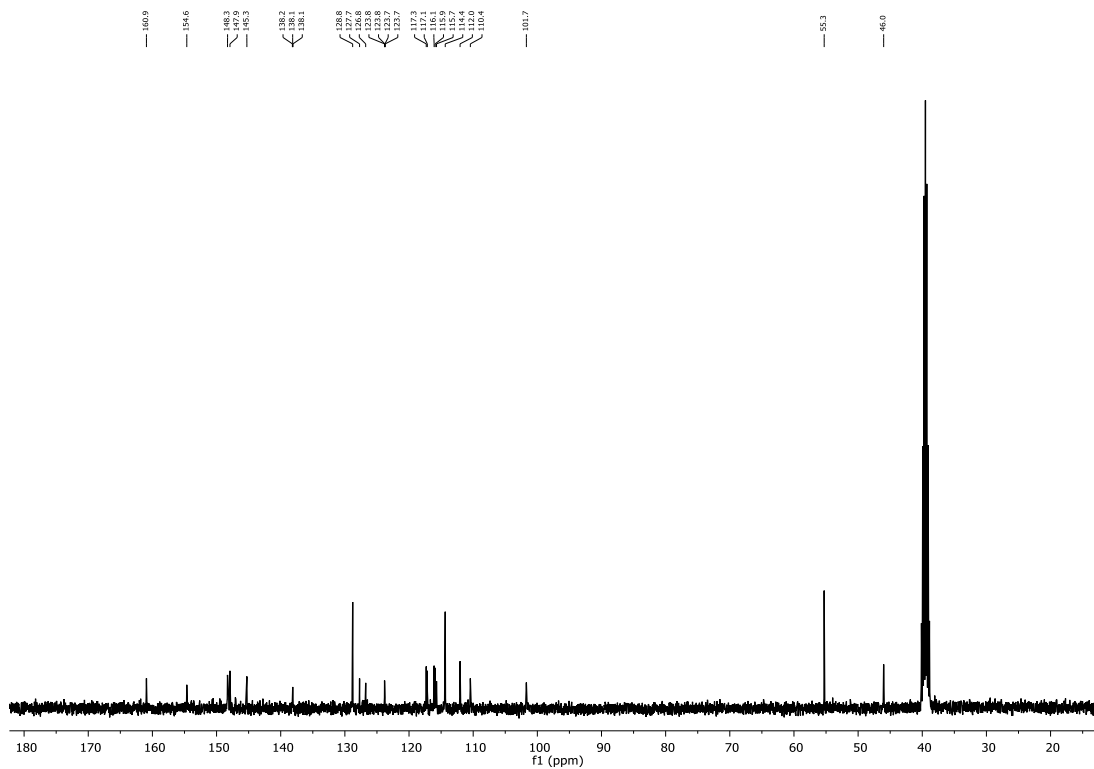
Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76a**.Espectro de RMN de ¹H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76b**.

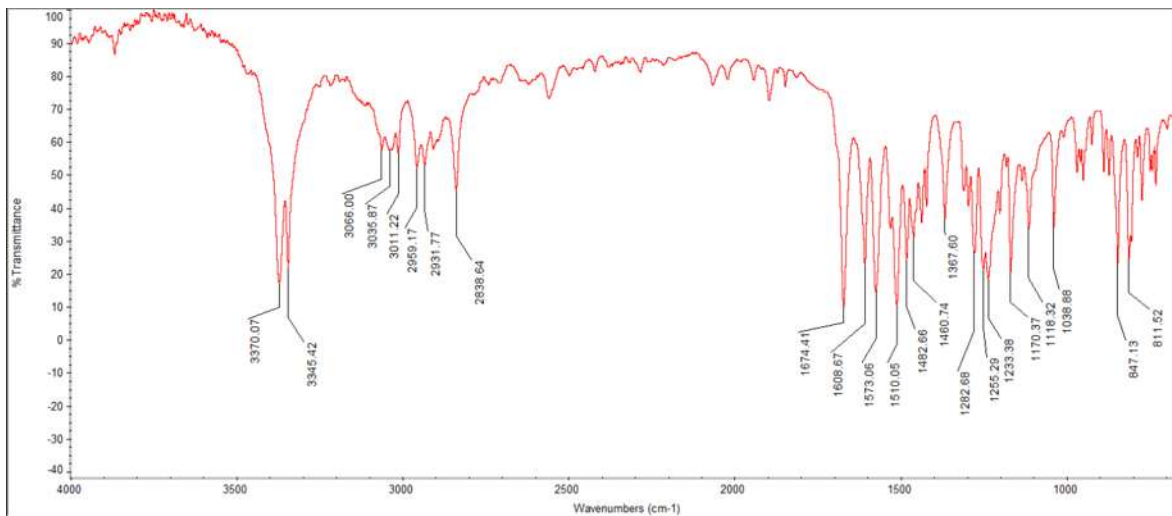
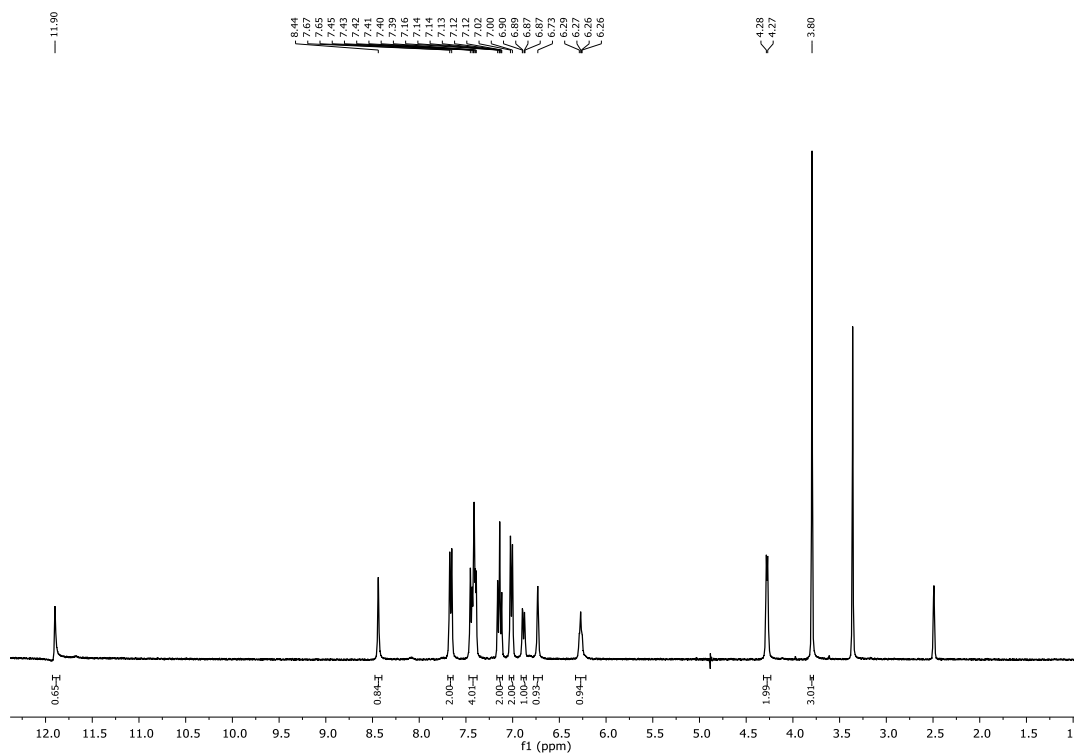
Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76b**.Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76b**.

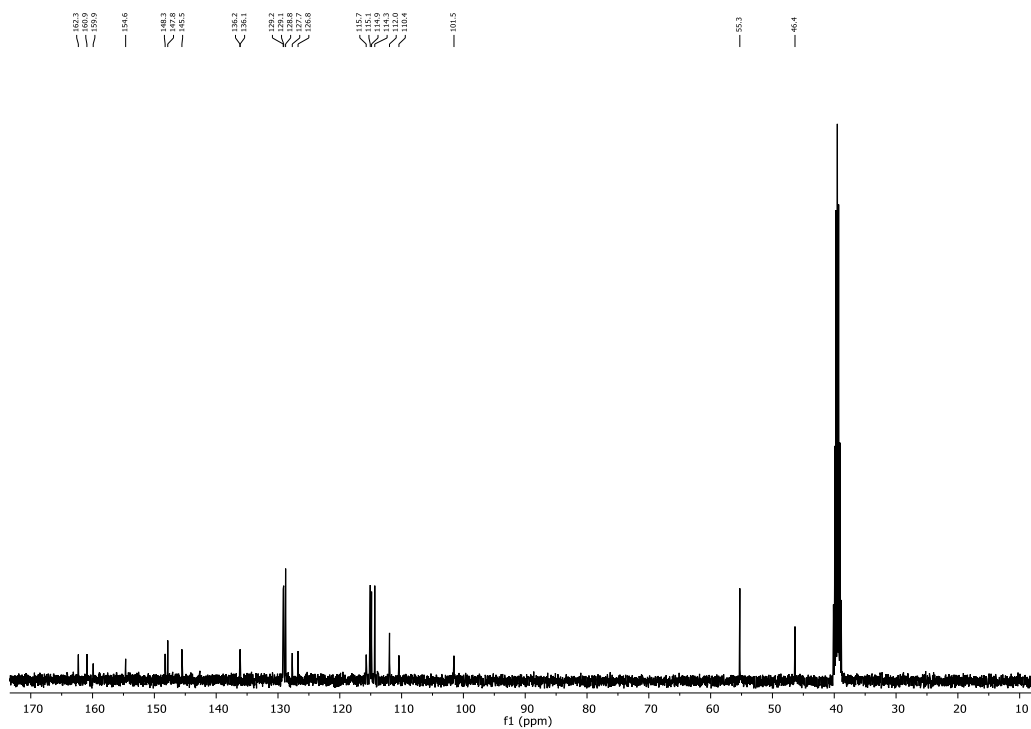
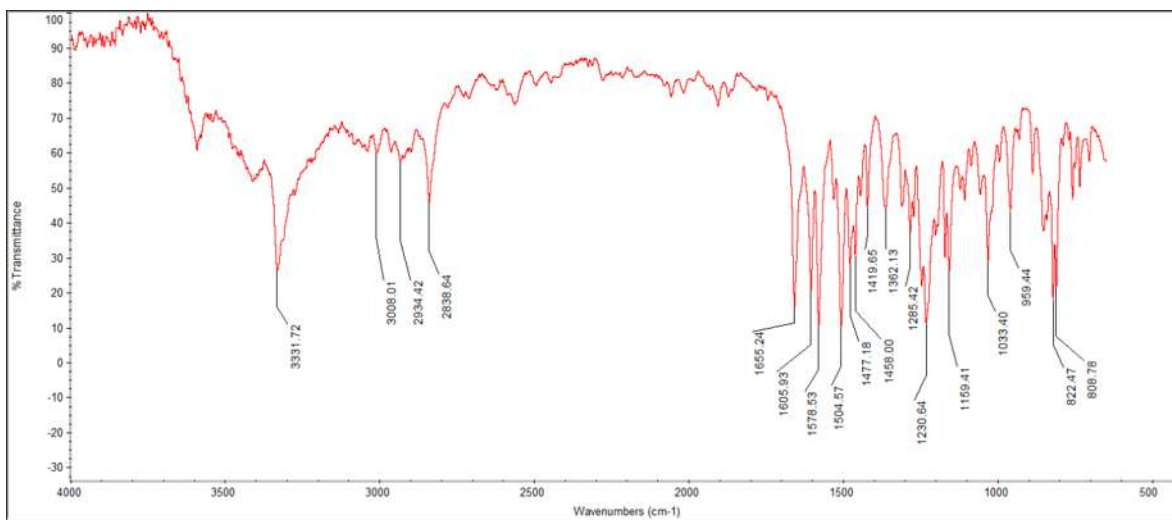
Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76c**.Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76c**.

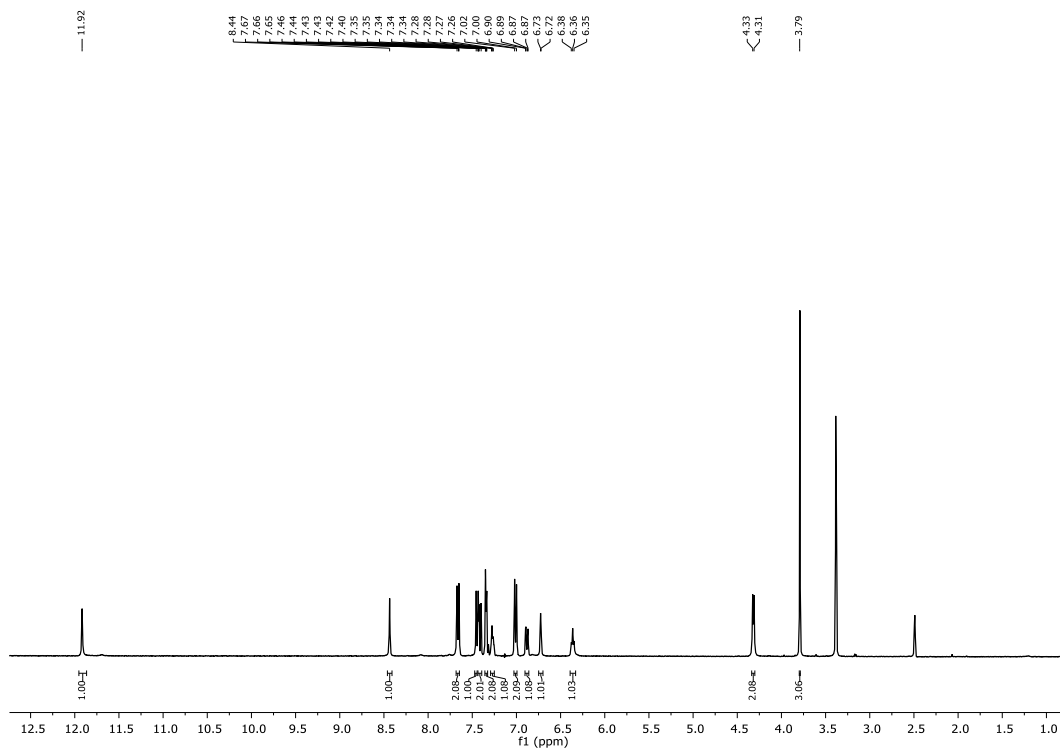
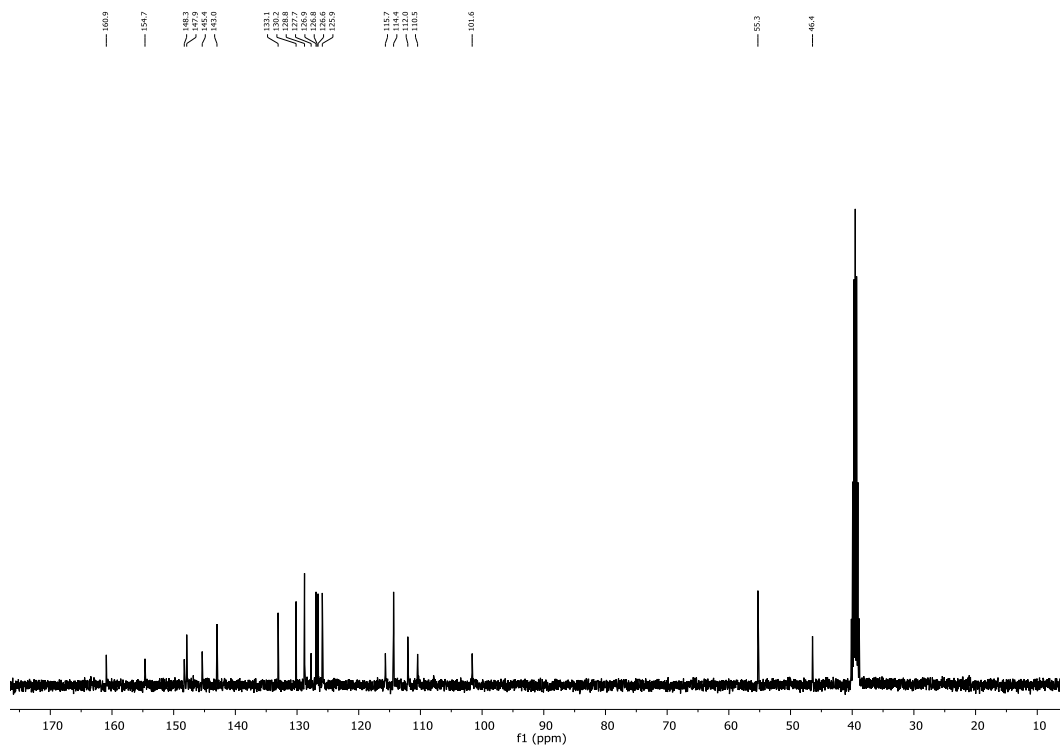
Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76c**.Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76d**.

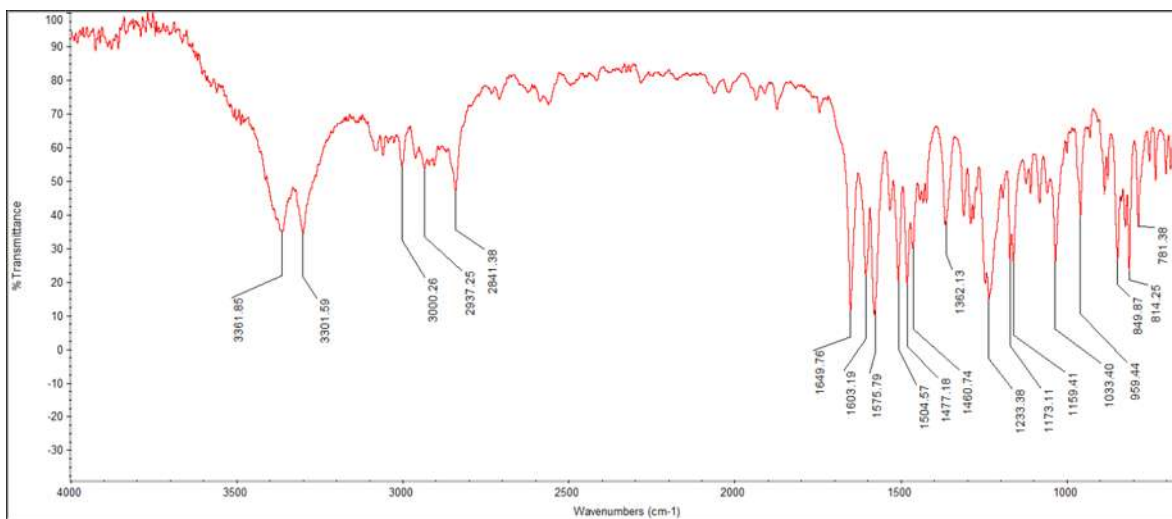
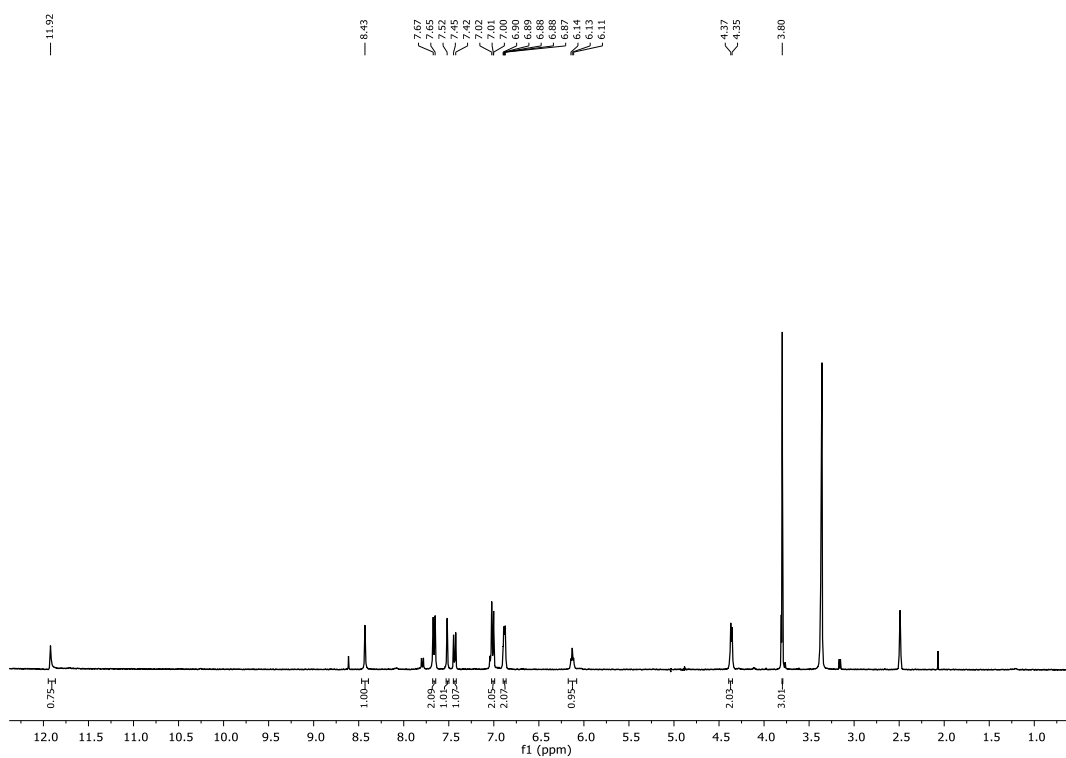
Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76d**.Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76d**.

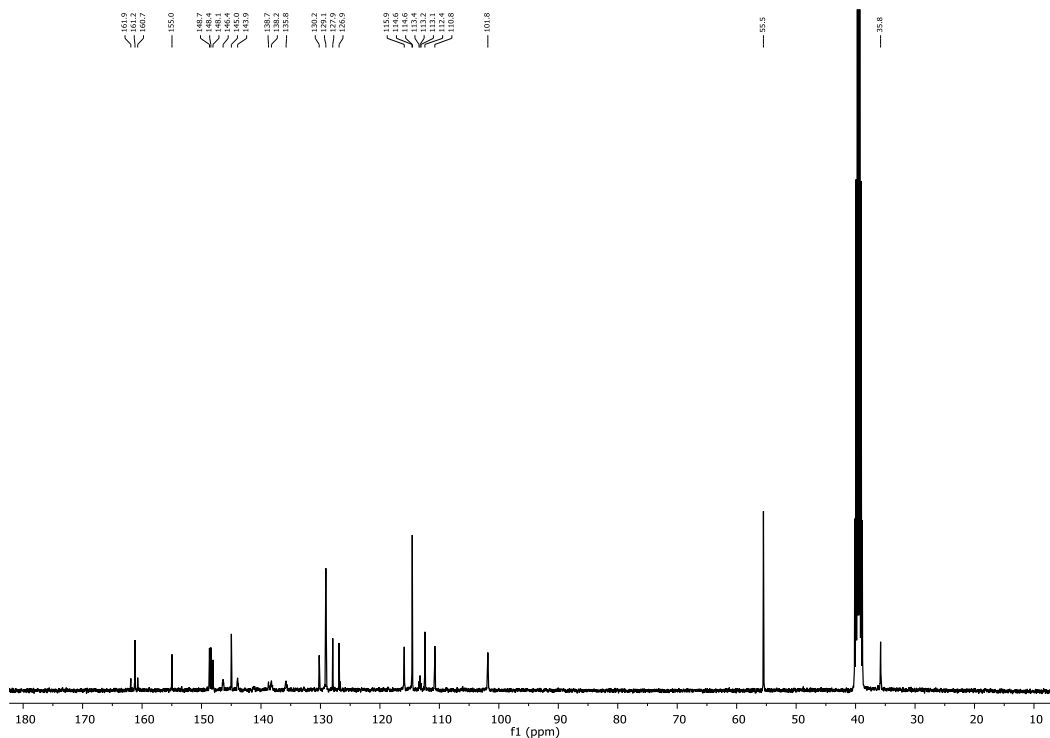
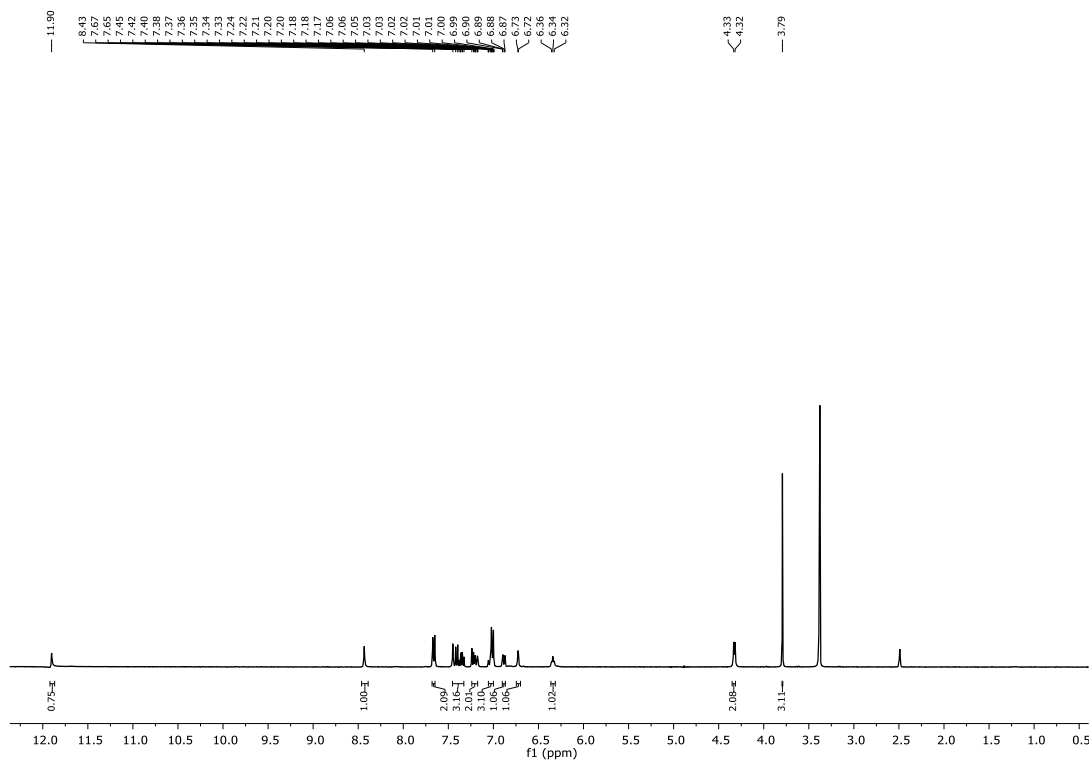
Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76e**.Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76e**.

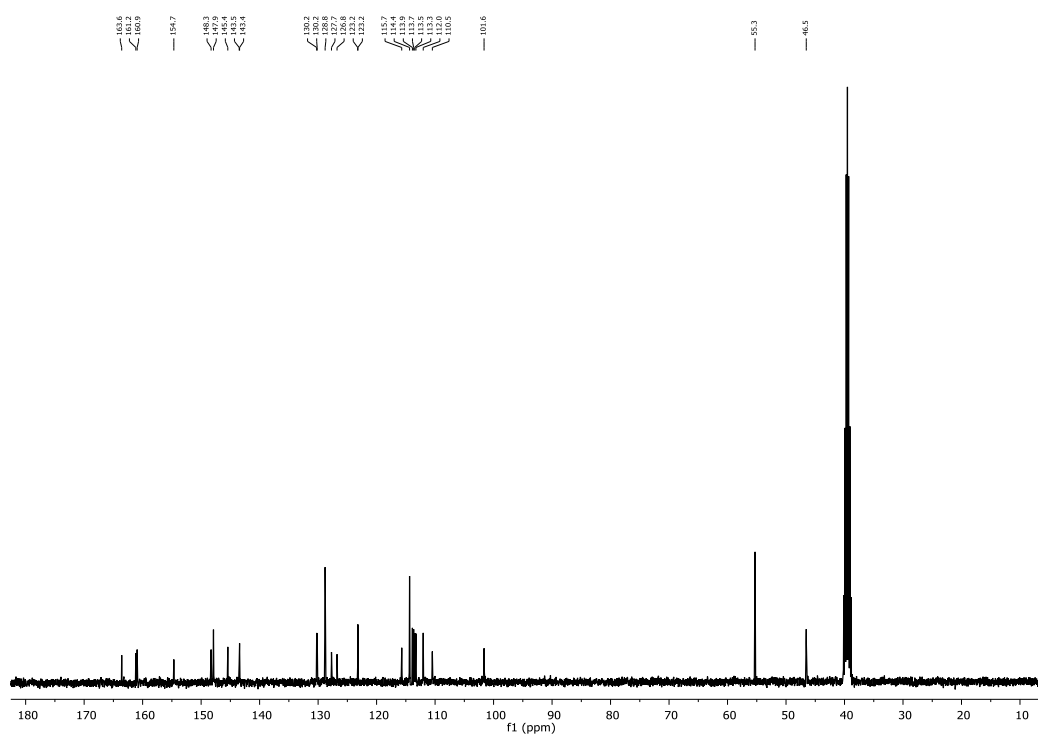
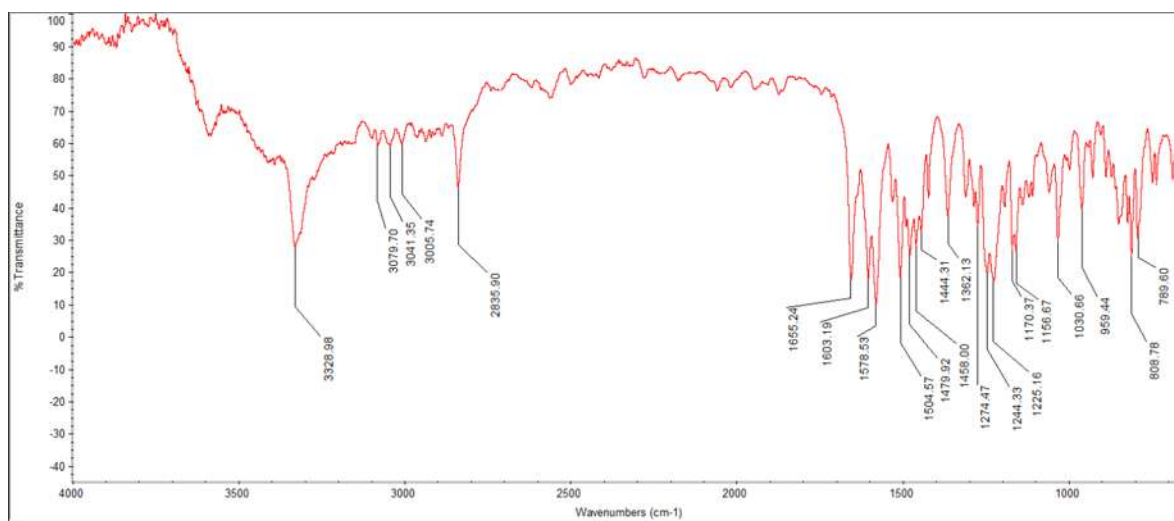
Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76e**.Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76f**.

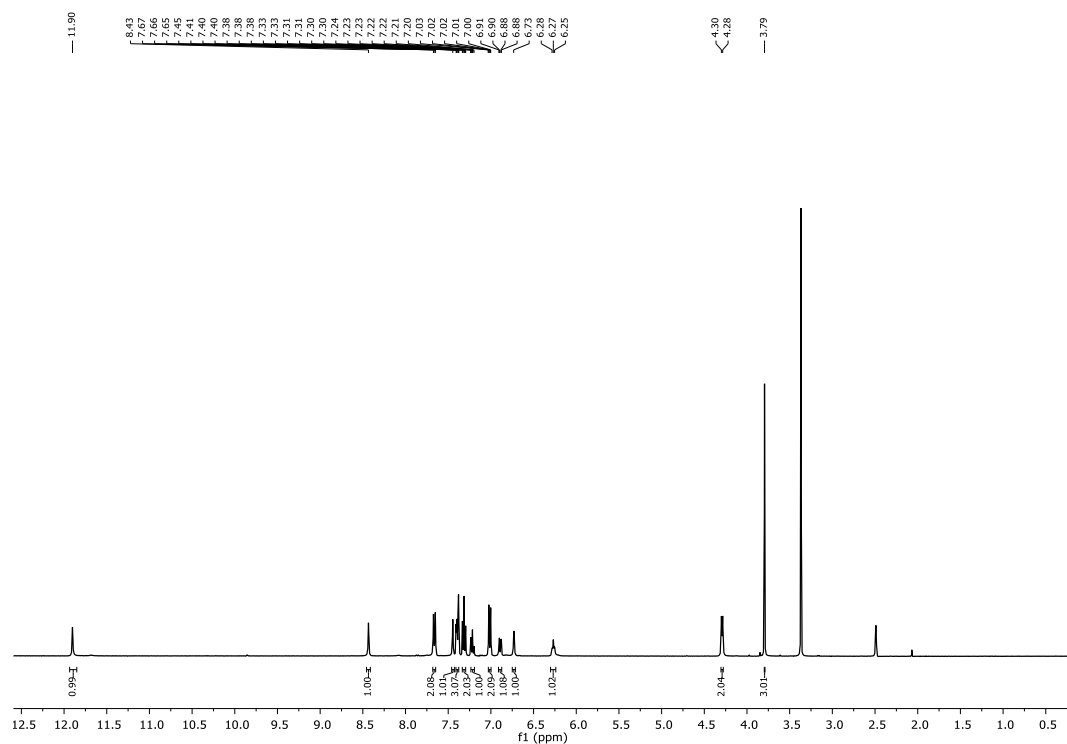
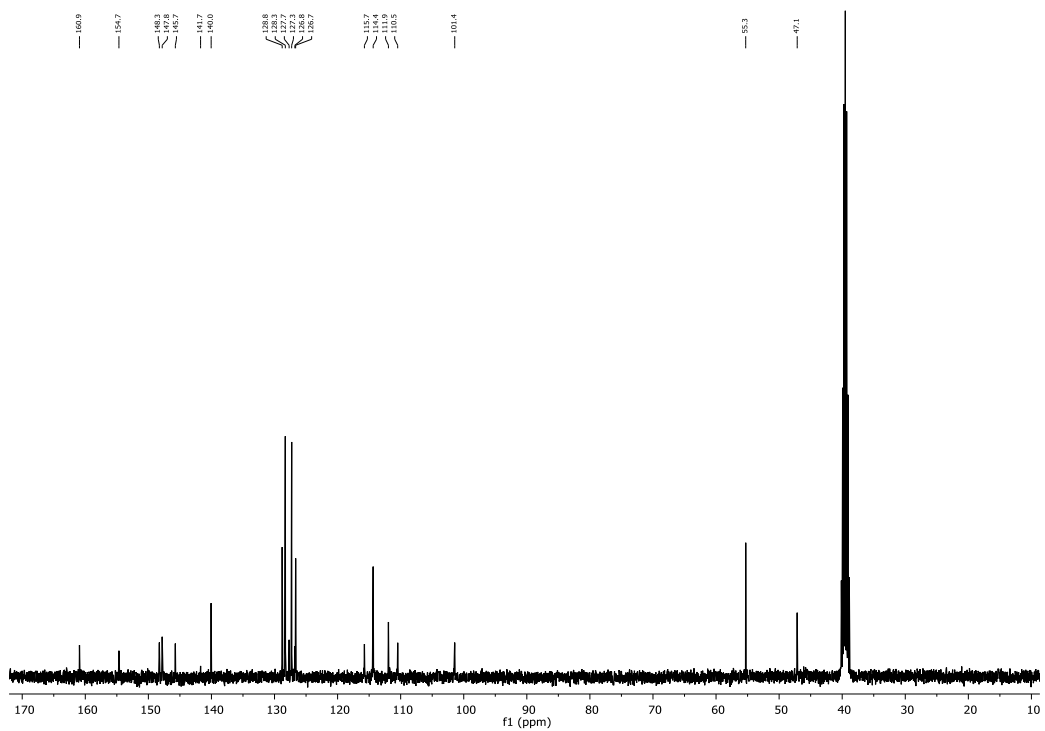
Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76f**.Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76f**.

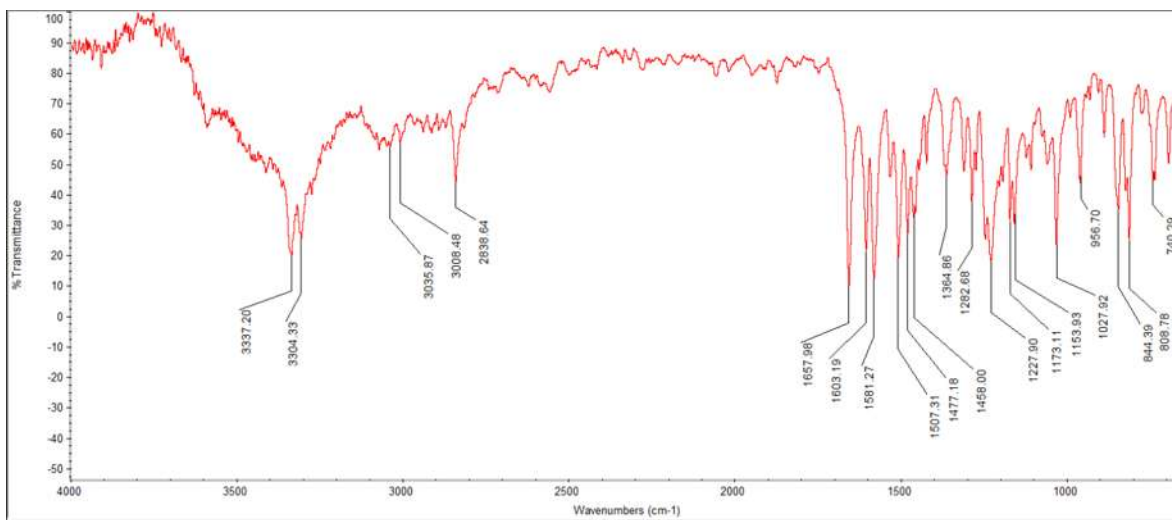
Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76g**.Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76g**.

Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76g**.Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76h**.

Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76h**.Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76i**.

Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76i**.Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76i**.

Espectro de RMN de ^1H de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76j**.Espectro de RMN de ^{13}C de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76j**.



Espectro de IR de *N*-acilhidrazona-benzofurano **76j**.