



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“Síntesis de *bis*-heterociclos nitrogenados y oxigenados
vía RMC Ugi-azida/*post*-condensación”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

M.C.Q. CESIA MANUELLA AGUILAR MORALES

DIRECTORES DE TESIS:

D.Q. CARLOS JESÚS CORTÉS GARCÍA

CO-DIRECTORES DE TESIS:

D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA



MORELIA, MICHOACÁN, MARZO 2025.



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 18104 “Diseño y síntesis de compuestos híbridos farmacofóricos benzofurano-tetrazol 1,5-disustituidos e indol-tetrazol 1,5-disustituidos a partir de reacciones de multicomponentes de alto orden y su estudio de actividad antifúngica *in silico* e *in vitro* para combatir la farmacorresistencia”. Así como al Instituto de Ciencia, Tecnología e Innovación del Gobierno de Michoacán, por el apoyo a proyectos de investigación científica de impacto regional 2023, con el proyecto titulado: Síntesis de compuestos híbridos tetrazol 1,5-disustituido-benzofurano vía una reacción de multicomponentes de alto orden y su estudio de actividad antifúngica *in silico* e *in vitro* para combatir la farmacorresistencia.

*La satisfacción radica en el esfuerzo, no en el logro. El
esfuerzo total es una victoria completa.*

Mahatma Gandhi

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi padre Manuel Aguilar Duarte quien me enseñó a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia y mi empeño. Gracias por enseñarme a afrontar las dificultades siempre con esfuerzo y dedicación. Gracias por ser la persona que más creyó en mí en esta etapa y que estuvo conmigo apoyándome hasta en sus últimos días de vida.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá Martha Morales por haberme dado la vida y forjado como la persona que soy. Has estado en todo momento conmigo apoyándome, gracias por escucharme, por guiarme, por todo su amor, sacrificio y esfuerzo.

A mis hermanos; Arcelia, Antonio y Anabelly por ser mis grandes ejemplos a seguir, apoyarme, comprenderme en todo momento y por sus palabras de aliento.

A mi hijo Manuel por ser mi motor de vida, fuente de motivación y esfuerzo, por dar alegría y felicidad a mis días. Gracias por toda tu paciencia, comprensión y tolerancia.

A Erick por todo su apoyo durante mi formación académica, comprensión y cariño.

A mis tías Quintila Aguilar y Consuelo Aguilar que siempre han estado cuidándome y preocupándose por mí, gracias por todo su apoyo.

Al Dr. Luis Chacón gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por su guía y por sus consejos y no solo del área académica.

Al Dr. Carlos Cortes primeramente por creer en mi capacidad, por darme la oportunidad de ser su primera alumna de posgrado y formar parte de su equipo de trabajo, por la confianza, por tanta paciencia, por compartir sus conocimientos y experiencia.

A la Dra. Gaby Rodríguez no tengo más que agradecimiento por todo el apoyo que me brindo, ha sido alguien muy importante en mi camino por el posgrado, no solo por los conocimientos compartidos que me hicieron llegar hasta este momento, sino por el apoyo personal y moral que necesitaba, gracias por escucharme y siempre recibir una palabra de apoyo suya, siempre estuvo cuando debía hacerlo.

A mis amigas y compañeras del laboratorio Team Mom; Gaby y Mely desde el primer día que llegué al laboratorio gracias por su amistad, apoyo y comprensión. Gracias

por compartir su valioso tiempo, conocimientos, su empatía y experiencia no sólo en el ámbito académico y laboral si no en lo personal.

Mis amigas y compañeras de laboratorio; Gaby Servín, Yoaly y Vero gracias por todas esas horas de trabajo juntas a lo largo de nuestra formación solo tengo agradecimiento por su apoyo, amistad, por escucharme y estar siempre allí.

A los compañeros del laboratorio; Abel, Ame, Hugo, Paris, Vale, Esther, Mitzi, Lupita, Ceci con quienes tuve la oportunidad de compartir un poco de conocimiento gracias por su amistad y apoyo.

Gracias a los compañeros; Ulises, Ramón y Jisell con quienes tuve la oportunidad de conocerlos en estos últimos meses y compartir un poco en el área académica, así como de hacer más ligero las jornadas de trabajo.

El capítulo I de este trabajo de tesis se publicó en la revista *Molecules*.

- DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26206104>

Article

A One-Pot Six-Component Reaction for the Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazol-1,2,3-Triazole Hybrids and Their Cytotoxic Activity against the MCF-7 Cell Line

Cesia M. Aguilar-Morales ¹, Jorge Gustavo Araujo-Huitrado ², Yamilé López-Hernández ³,
Claudia Contreras-Celedón ¹, Alejandro Islas-Jácome ⁴, Angelica Judith Granados-López ²,
Cesar R. Solorio-Alvarado ⁵, Jesús Adrián López ², Luis Chacón-García ^{1,*} and Carlos J. Cortés-García ^{1,*}



Citation: Aguilar-Morales, C.M.; Araujo-Huitrado, J.G.; López-Hernández, Y.; Contreras-Celedón, C.; Islas-Jácome, A.; Granados-López, A.J.; Solorio-Alvarado, C.R.; López, J.A.; Chacón-García, L.; Cortés-García, C.J. A One-Pot Six-Component Reaction for the Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazol-1,2,3-Triazole Hybrids and Their Cytotoxic Activity against the MCF-7 Cell Line. *Molecules* **2021**, *26*, 6104. <https://doi.org/10.3390/molecules26206104>

Academic Editors: Ana Maria Gomez Neo and Carlos Ferrández Marcos

Received: 23 September 2021
Accepted: 1 October 2021

- ¹ Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia 58033, Mexico; cesia_aguilar@hotmail.com (C.M.A.-M.); claudia.contreras@umich.mx (C.C.-C.)
- ² Laboratorio de microRNAs y Cáncer, Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, Zacatecas 98066, Mexico; aahj011871@uaz.edu.mx (J.G.A.-H.); agranadosjudith@gmail.com (A.J.G.-L.); jalopez@uaz.edu.mx (J.A.L.)
- ³ Laboratorio de Metabolómica y Proteómica, CONACYT-Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, Zacatecas 98066, Mexico; ylopezher@conacyt.mx
- ⁴ Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Ciudad de Mexico 09340, Mexico; aij@xanum.uam.mx
- ⁵ Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, Noria Alta S/N, Guanajuato 36050, Mexico; csolorio@ugto.mx
- * Correspondence: lchacon@umich.mx (L.C.-G.); ccortes@umich.mx (C.J.C.-G.)

Abstract A high-order multicomponent reaction involving a six-component reaction to obtain the novel linked 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3-triazole hybrids in low to moderate yield is described. This one-pot reaction is carried out under a cascade process consisting of three sequential reactions: Ugi-azide, bimolecular nucleophilic substitution (S_N2), and copper-catalyzed alkyne-azide reaction (CuAAC), with high atom and step-economy due the formation of six new bonds (one C-C, four C-N, and one N-N). Thus, the protocol developed offers operational simplicity, mild reaction conditions, and structural diversity. Finally, to evaluate the antitumoral potential of the synthesized molecules, a proliferation study was performed in the breast cancer (BC) derived cell line MCF-7. The hybrid compounds showed several degrees of cell proliferation inhibition with a remarkable effect in those compounds with cyclohexane and halogens in their structures. These compounds represent potential drug candidates for breast cancer treatment. However, additionally assays are needed to elucidate their complete effect over the cellular hallmarks of cancer.

El capítulo II de este trabajo de tesis se publicó en la revista Beilstein Journal of Organic Chemistry.

- DOI: <https://doi.org/10.3762/bjoc.20.256>



BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

Synthesis of the 1,5-disubstituted tetrazole-methanesulfonyl-indole hybrid system via high-order multicomponent reaction

Cesia M. Aguilar-Morales^{‡1}, América A. Frías-López^{‡1}, Nadia V. Emilio-Velázquez¹, Alejandro Islas-Jácome², Angelica Judith Granados-López³, Jorge Gustavo Araujo-Huitrado³, Yamilé López-Hernández⁴, Hiram Hernández-López⁵, Luis Chacón-García^{*1}, Jesús Adrián López^{*3} and Carlos J. Cortés-García^{*1}

Full Research Paper

Open Access

Address:

¹Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58030, Morelia, Michoacán, Mexico, ²Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Iztapalapa, 09310, Ciudad de México, Mexico, ³Laboratorio de microRNAs y Cáncer, Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, Zacatecas 98066, Zacatecas, Mexico, ⁴Laboratorio de Metabolómica y Proteómica, Cátedra CONACYT, Unidad Académica de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, Zacatecas 98066, Zacatecas, Mexico and ⁵Laboratorio de síntesis y modificación química, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Campus UAZ siglo XXI, carretera Zacatecas-Guadalajara km 6, Zacatecas, Zacatecas, 98160, México

Email:

Luis Chacón-García^{*} - lchacon@umich.mx; Jesús Adrián López^{*} - jalopez@uaz.edu.mx; Carlos J. Cortés-García^{*} - ccortes@umich.mx

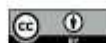
^{*} Corresponding author ‡ Equal contributors

Beilstein J. Org. Chem. 2024, 20, 3077–3084.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.20.256>

Received: 09 August 2024
Accepted: 11 November 2024
Published: 26 November 2024

This article is part of the thematic issue "Multicomponent reactions IV".

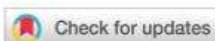
Associate Editor: T. J. J. Müller



© 2024 Aguilar-Morales et al.; licensee Beilstein-Institut.
License and terms: see end of document.

El capítulo III de este trabajo de tesis se publicó en la revista Organic & Biomolecular Chemistry.

- DOI: <https://doi.org/10.1039/D4OB00995A>



Cite this: DOI: 10.1039/d4ob00995a

A one-pot five component reaction for the synthesis of tetrazol-benzofuran hybrids and their inhibitory activity against *Mucor lusitanicus*†

Cesia M. Aguilar-Morales,^a Viridiana Alejandre-Castañeda,^b Claudia Contreras-Celedón,^a Martha Isela Ramirez-Díaz,^b Alejandro Islas-Jácome,^c Víctor Meza-Carmen,^{*b} Luis Chacón-García ^{*a} and Carlos J. Cortés-García ^{*a}

A synthetic strategy for obtaining a new series of 1,5-disubstituted tetrazole-benzofuran hybrid systems via a one-pot five-component reaction is described. This process involves a Ugi-azide multicomponent reaction coupled to an intramolecular cyclization catalyzed by Pd/Cu, resulting in low to moderate yields from 21 to 67%. This protocol allowed the synthesis of highly substituted benzofurans at the 2-position through an operationally simple process under mild reaction conditions and with high bond forming efficiency due to the formation of six new bonds (two C–C, two C–N, one N–N, and one C–O). Besides, to evaluate the antifungal activity of 1,5-disubstituted tetrazole-benzofurans **9a–n**, *in vitro* studies against *Mucor lusitanicus* were performed, finding that compound **9b** exhibits bioactivity comparable to the commercial antifungal drug Amphotericin B. These results suggest potential for use in controlling mucormycosis infections in animal models, highlighting the importance of these findings given the limited antifungal drug options and high mortality rates associated with this infection.

Received 13th June 2024,
Accepted 16th August 2024
DOI: 10.1039/d4ob00995a
rsc.li/obc

El capítulo IV de este trabajo de tesis se publicó en la revista Synthetic Communications.

- DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2154165>

Synthesis of novel hybrid 1,5-disubstituted tetrazol 4,5-dihydro [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-6-ones via high-order MCR- S_N2 /Intramolecular azide-alkyne cycloaddition sequence

Cesia M. Aguilar-Morales^a, Gabriela Servín-García^a, Rosa E. del Río^b, Alejandro Islas-Jácome^c, Luis Chacón-García^{a*} and Carlos J. Cortés-García^{a*}

Graphical abstract



A facile and rapid synthesis of a family of new hybrid system 1,5-disubstituted tetrazol 4,5-dihydro [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-6-one in moderate to good yields is described. Compounds were synthesized by a high-order MCR to give *N*-acylated 1,5-disubstituted tetrazoles followed, without chromatographic purification, by an S_N2 /intramolecular azide-alkyne cycloaddition sequence. The target molecules could be useful in drug discovery processes because they contain two very important pharmacophoric moieties: 1,5-disubstituted tetrazole and 1,2,3-triazole.

Keywords: 1,5-disubstituted tetrazole, high-order multicomponent reaction, fused 1,2,3-triazoles, intramolecular azide-alkyne cycloaddition, hybrids compounds

TRAYECTORIA ACADÉMICA

PUBLICACIONES

- Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3 triazoles hybrids via Ugi-azide/CuAAC. **Cesia M. Aguilar-Morales**, Denisse de Loera, Claudia Contreras-Celedón, Carlos J. Cortés-García, Luis Chacón-García. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2086-2095. DOI: 10.1080/00397911.2019.1616301
- A One-pot six-component reaction for the synthesis of 1,5-disubstituted tetrazol-1,2,3-triazole hybrids and their cytotoxic activity against the MCF-7 Cell line. **Cesia M. Aguilar-Morales**, Jorge Gustavo Araujo-Huitrado, Yamilé López Hernández, Claudia Contreras-Celedón, Alejandro Islas-Jácome, Angélica Judith Granados-López, Cesar R. Solorio-Alvarado, Jesús Adrián López, *Molecules*, **2021**, *26*, 1-14. DOI: 10.3390/molecules26206104
- Synthesis of novel hybrid 1,5-disubstituted tetrazol 4,5-dihydro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-6-ones via high-order MCR-S_N2/Intramolecular azide-alkyne cycloaddition sequence. **Cesia M. Aguilar-Morales**, Gabriela Servín-García, Rosa E. del Río, Alejandro Islas-Jácome, Luis Chacón-García, Carlos J. Cortés-García. *Synth. Commun.* **2023**, *53*, 127-134. DOI: 10.1080/00397911.2022.2154165
- A one-pot five component reaction for the synthesis of tetrazol-benzofuran hybrids thorough Ugi-azide/heteroannulation cascade sequence and their inhibitory activity against *Mucor lusitanicus*. **Cesia M. Aguilar-Morales**, Viridiana Alejandre-Castañeda, Claudia Contreras-Celedón, Martha Isela Ramírez-Díaz, Alejandro Islas-Jácome, Victor Meza-Carmen, Luis Chacón-García, Carlos J. Cortés-García. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 7240-7244. DOI: 10.1039/D4OB00995A
- Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazole-methanesulfonyl indole hybrid system via high-order multicomponent reaction. **Cesia M. Aguilar-Morales**, América A. Frías-López, Nadia V. Emilio-Velázquez, Alejandro Islas-Jácome, Angelica Judith Granado-López, Jorge Gustavo Araujo-Huitrado, Yamilé López-Hernández, Hiram Hernández-López, Luis Chacón-García, Jesús Adrián López, Carlos J. Cortés-García. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 3077-3084. DOI: 10.3762/bjoc.20.256

CONGRESOS

- Participación en ponencia “Estudios docking y síntesis de compuestos híbridos 1,2,3-triazol-tetrazol-1,5-disustituidos obtenidos vía reacción Ugi-azida” en el 14° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y el 8° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. Llevado a cabo en Morelia, Michoacán el 30 de octubre del 2019.
- Participación en ponencia “Síntesis de heterociclos nitrogenados vía reacciones one-pot” en el 15° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e

- Innovación y el 9° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. Llevado a cabo en Morelia, Michoacán el 30 de octubre del 2020.
- Participación en ponencia “Tetrazales como precursores clave para la síntesis de heterociclos nitrogenados tipo fused” en el IV Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Llevado a cabo en Morelia, Michoacán del 18 al 22 de enero del 2021.
 - Participación en modalidad virtual con el cartel titulado “Síntesis y estudios de actividad citotóxica de moléculas híbridas farmacofóricas tetrazol-triazol vía reacción de multicomponentes de alto orden” en el marco de la XVI Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Llevado a cabo del 19 al 23 de abril del 2021.
 - Participación en ponencia “Tetrazales como precursores clave para la síntesis de heterociclos nitrogenados” en el IV Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Llevado a cabo en Morelia, Michoacán del 26 al 30 de julio del 2021.
 - Participación en modalidad virtual con el cartel titulado “Síntesis y estudios de actividad citotóxica de moléculas farmacofóricas tetrazol-triazol vía reacción de multicomponentes de alto orden” en el Taller-Simposium Química Frontera Heterocíclica “Síntesis y Diseño de Fármacos.” Llevado a cabo el 8 de octubre del 2021.
 - Participación en ponencia “Síntesis de *bis*-heterociclos nitrogenados y oxigenados vía RMC Ugi-azida/postcondensación” en el VI Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Llevado a cabo en Morelia, Michoacán del 8 al 12 de agosto del 2022.
 - Participación con el cartel titulado “Síntesis de moléculas híbridas farmacofóricas tetrazol 1,5-disustituido-1,2,3-triazol 1,4-disustituido vía RMC de alto orden y su estudio de citotoxicidad” en el Taller-Simposium Internacional “Estrategias sintéticas de frontera en Química Orgánica.” Llevado a cabo en las Instalaciones de la DCNE de la Universidad de Guanajuato en Guanajuato, Gto., el 7 de octubre del 2022.
 - Participación en modalidad virtual con el cartel titulado “Síntesis de moléculas híbridas tetrazol 1,5-ds-1,2,3-triazol fusionado vía una triple secuencia: RMC de alto orden/S_N2/ciclación intramolecular [3+2]” en el #LatinXChem Twitter Conference 2022. Llevado a cabo el 28 de noviembre del 2022.
 - Participación en modalidad virtual con el cartel titulado “Síntesis y estudio antifúngico de moléculas híbridas indol-tetrazol 1,5-ds vía RMC de alto orden” en el #LatinXChem Twitter Conference 2023. Llevado a cabo el 16 y 17 de octubre del 2023.
 - Participación en modalidad virtual con el cartel titulado “Síntesis y estudio antifúngico de moléculas híbridas benzofurano-tetrazol 1,5-ds vía RMC de alto orden” en el #LatinXChem Conference 2024. Llevado a cabo el 14 y 15 de octubre del 2024.

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE FIGURAS.....	3
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	9
ÍNDICE DE TABLAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	15
RESUMEN.....	19
ABSTRACT.....	20
1. INTRODUCCIÓN.....	21
2. ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y SINTÉTICOS.....	25
2.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS TETRAZOLES 1,5-DISUSTITUIDOS.....	25
2.1.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL TETRAZOL.....	26
2.2 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES.....	29
2.2.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL 1,2,3-TRIAZOL.....	31
2.3 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DEL INDOL.....	33
2.3.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL INDOL.....	35
2.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DEL BENZOFURANO.....	37
2.4.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS CON BASE AL NÚCLEO DEL BENZOFURANO.....	39
2.5 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS TETRAZOLES 1,5-DISUSTITUIDOS.....	42
2.6 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES.....	47
2.7 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS INDOLES.....	48
2.8 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS BENZOFURANOS.....	52
3. JUSTIFICACIÓN.....	55
4. OBJETIVOS.....	56
4.1 OBJETIVOS PARTICULARES.....	56
4.1.1 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO I.....	56
4.1.2 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO II.....	56
4.1.3 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO III.....	57

4.1.4 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO IV	57
5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS	59
5.1 CAPÍTULO I	59
5.2 CAPÍTULO II Y CAPÍTULO III	59
5.3 CAPÍTULO IV	60
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	62
6.1 CAPÍTULO I	62
6.2 CAPÍTULO II	75
6.3 CAPÍTULO III	94
6.4 CAPÍTULO IV	106
7. CONCLUSIONES	115
8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS	117
8.1 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS TRIAZOL-TETRAZOL (PG-1)	118
8.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA SÍNTESIS DE <i>N</i> -(2-IODOFENIL) SULFONAMIDA (148)	129
8.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS METANOSULFONIL INDOL-TETRAZOL (PG-2)	130
8.4 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS BENZOFURANO-TETRAZOL (PG-3)	142
8.5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS TETRAZOL 1,5-DISUSTITUIDO 4,5-DIHIDRO [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRAZIN-6-ONA (PG-4)	153
8.6 INFORMACIÓN GENERAL EVALUACIÓN BIOLÓGICA	163
9. BIBLIOGRAFÍA	164
10. ANEXOS	171

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aproximaciones sintéticas para poblar el espacio químico: a) TOS, b) química combinatoria y c) DOS.....	21
Figura 2. Síntesis lineal vs reacciones de multicomponentes y su proceso de <i>post</i> -condensación. .	22
Figura 3. Definición de hibridación molecular.	23
Figura 4. Ejemplos de modo de unión de moléculas híbridas.	24
Figura 5. T-1,5-ds como isómeros de enlaces cis-amida y ejemplos de actividad biológica.	26
Figura 6. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol.	27
Figura 7. T-1,5-ds con actividad farmacológica.	28
Figura 8. 1,2,3-T-1,4-ds como isómeros de enlaces amida y algunos ejemplos con actividad biológica.	30
Figura 9. Moléculas híbridas con base al núcleo del 1,2,3-triazol.	32
Figura 10. 1,2,3-triazoles con actividad farmacológica.....	33
Figura 11. Indoles con actividad biológica.....	34
Figura 12. Moléculas híbridas con base al núcleo del indol.....	36
Figura 13. Fármacos que incorporan el núcleo indol.....	37
Figura 14. Benzofuranos con actividad biológica.	39
Figura 15. Moléculas híbridas con base al núcleo del benzofurano.	41
Figura 16. Fármacos que incorporan el núcleo del benzofurano.	42
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147a	64
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147a	65
Figura 19. Efecto diferencial de los compuestos 147a–d en la proliferación de la línea celular MCF-7.	72
Figura 20. Efecto diferencial de los compuestos 147e–h en la proliferación de la línea celular MCF-7.	72
Figura 21. Efecto diferencial de los compuestos 147i–l en la proliferación de la línea celular MCF-7.	73
Figura 22. Efecto diferencial de los compuestos 147m–o en la proliferación de la línea celular MCF-7.	73
Figura 23. Ensayos con Taxol y Etopósido como controles químicos de la inducción de la muerte celular.	74
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz producto Sonogashira 173c	78

Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz producto Sonogashira 173c	79
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del producto <i>N</i> -(2-iodofenil)metanosulfonamida....	82
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del producto <i>N</i> -(2-iodofenil)metanosulfonamida...83	83
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del compuesto metanosulfonil indol-tetrazol 149c .85	85
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del compuesto metanosulfonil indol-tetrazol 149c	86
Figura 30. Efecto diferencial de los compuestos híbridos metanosulfonil indol-tetrazol 1,5- disustituido 149a-j sobre la proliferación de la línea celular MCF-7.	94
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del compuesto benzofurano-tetrazol 150c	96
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del compuesto benzofurano-tetrazol 150c	97
Figura 33. Efecto de los compuestos benzofurano-tetrazol sobre la germinación de <i>M. lusitanicus</i>	102
Figura 34. Efecto de los compuestos benzofurano-tetrazol sobre la longitud de las hifas de <i>M.</i> <i>lusitanicus</i>	104
Figura 35. Efecto de los compuestos benzofurano-tetrazol sobre la respiración celular de <i>M.</i> <i>lusitanicus</i>	105
Figura 36. Efecto del compuesto 150b sobre la viabilidad celular de <i>M. lusitanicus</i>	106
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a	108
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a	109
Figura 39. Espectro COSY del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazin-6-ona 153a	110
Figura 40. Espectro HETCOR del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5- a]pirazin-6-ona 153a	111
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147a	171
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147a	172
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147b	172
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147b	173
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147c	173
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147c	174
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147d	174
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147d	175
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147e	175
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147e	176

Figura 49. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147f	176
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147f	177
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147g	177
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147g	178
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147h	178
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147h	179
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147i	179
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147i	180
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147j	180
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147j	181
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147k	181
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147k	182
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147l	182
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147l	183
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147m	183
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147m	184
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147n	184
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147n	185
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147o	185
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147o	186
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H del compuesto <i>N</i> -(2-iodofenil)metansulfonamida.....	186
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto <i>N</i> -(2-iodofenil)metansulfonamida.....	187
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149a	187
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149a	188
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149b	188
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149b	189
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149c	189
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149c	190
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149d	190
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149d	191
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149e	191
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149e	192
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149f	192

Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149f	193
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149g	193
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149g	194
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149h	194
Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149h	195
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149i	195
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149i	196
Figura 85. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149j	196
Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149j	197
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149k	197
Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149k	198
Figura 89. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149l	198
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149l	199
Figura 91. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149m	199
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149m	200
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149n	200
Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol 149n	201
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150a	201
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150a	202
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150b	202
Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150b	203
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150c	203
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150c	204
Figura 99. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150c	204
Figura 100. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150d	205
Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150d	205
Figura 102. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150d	206
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150e	206
Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150e	207
Figura 105. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150e	207
Figura 106. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150f	208
Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150f	208
Figura 108. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150f	209

Figura 109. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150g	209
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150g	210
Figura 111. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150g	210
Figura 112. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150h	211
Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150h	211
Figura 114. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150h	212
Figura 115. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150i	212
Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150i	213
Figura 117. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150j	213
Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150j	214
Figura 119. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150k	214
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150k	215
Figura 121. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150l	215
Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150l	216
Figura 123. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150m	216
Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150m	217
Figura 125. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150n	217
Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol 150n	218
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a	219
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a	220
Figura 39. Espectro COSY del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a	221
Figura 40. Espectro HETCOR del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a	222
Figura 127. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153b	223
Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153b	224
Figura 129. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153c	225
Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153c	226

Figura 131. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153d**.227

Figura 132. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153d**.228

Figura 133. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153e**.229

Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153e**.230

Figura 135. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153f**.231

Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153f**.232

Figura 137. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153g**.233

Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153g**.234

Figura 139. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153h**.235

Figura 140. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153h**.236

Figura 141. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153i**.237

Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153i**.238

Figura 143. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153j**.239

Figura 144. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153j**.240

Figura 145. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153k**.241

Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153k**.242

Figura 147. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153l**.243

Figura 148. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153l**.244

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rutas generales de síntesis de T-1,5-ds.	43
Esquema 2. Síntesis de T-1,5-ds mediante la cicloadición [3+2] mediante azidas y nitrilos.	43
Esquema 3. Síntesis de T-1,5-ds mediante la cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.	44
Esquema 4. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-ds.	44
Esquema 5. Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos vía RMC.	45
Esquema 6. Síntesis de tetrazoles 1,5-ds vía RMC.	45
Esquema 7. Síntesis de T-1,5-ds vía RMC.	46
Esquema 8. Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-ds.	46
Esquema 9. Síntesis de T-1,5-ds mediante nitronas con <i>bis</i> (<i>p</i> -nitrofenil)fosforazidato.	47
Esquema 10. Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5-ds mediante la reacción de Huisgen.	47
Esquema 11. Reacción CuAAC para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-ds.	48
Esquema 12. Síntesis de Fischer para la síntesis de indoles.	49
Esquema 13. Síntesis de Bartoli para la síntesis de indoles.	49
Esquema 14. Síntesis de Madelung para la síntesis de indoles.	50
Esquema 15. Síntesis de Larock para la síntesis de indoles.	50
Esquema 16. Síntesis de pirazol-indol asistida por ultrasonido.	51
Esquema 17. Síntesis de indolo[2,3- <i>b</i>]quinoxalina- <i>N</i> -sulfonil-índoles e indolo[2,3- <i>b</i>]quinoxalina-índoles mediante una reacción de Larock.	51
Esquema 18. Síntesis de Perkin para la síntesis de benzofurano.	52
Esquema 19. Reacción de McMurry para la síntesis de benzofurano.	52
Esquema 20. Diversas metodologías para la síntesis de benzofuranos.	53
Esquema 21. Síntesis de benzofuranos a partir de alquinos terminales y 2-iodo fenoles.	54
Esquema 22. Síntesis de benzofuranos a partir de <i>o</i> -bromobencilcetonas.	54
Esquema 23.- Esquema general de reacción para la síntesis de los compuestos híbridos triazol-tetrazol 147 vía RMC de alto orden.	59
Esquema 24.- Esquema general de síntesis para la obtención de los compuestos metanosulfonil indol-tetrazol 149 y benzofurano-tetrazol 150	60
Esquema 25. Esquema general de síntesis para la obtención de los 1,5-ds tetrazol 4,5-dihidro [1,2,3] triazolo [1,5- <i>a</i>] pirazin-6-ona 153	61

Esquema 26. Mecanismo general de reacción para la síntesis de las moléculas híbridas triazol-tetrazol 147a-o	69
Esquema 27. Mecanismo general de reacción de Sonogashira.....	80
Esquema 28. Reacción de mesilación de 2-iodo-anilina.....	81
Esquema 29. Mecanismo general para la obtención del producto <i>N</i> -(2-iodofenil)metanosulfonamida.....	83
Esquema 30. Reacción modelo para la obtención del compuesto metanosulfonyl indol-tetrazol 1,5-ds 149c	84
Esquema 31. Mecanismo general de reacción para la síntesis de las moléculas híbridas metanosulfonyl indol-tetrazol 1,5-ds 149c	87
Esquema 32. Síntesis de indol-tetrazoles a partir de anilinas.....	90
Esquema 33. Reacción modelo para la obtención de los compuestos benzofurano-tetrazol 150c	95
Esquema 34. Mecanismo general de reacción para la síntesis de las moléculas híbridas benzofurano-tetrazol 150c	98
Esquema 35. Síntesis de benzofurano- tetrazoles mediante RMC de Ugi-azida.....	99
Esquema 36. Reacción modelo para síntesis del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a	107
Esquema 37. Mecanismo general de reacción de para la síntesis de las moléculas tetrazol 1,5-ds 4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6-ona 144	114

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de los triazol-tetrazoles 1,5-ds 147	63
Tabla 2. Compuestos híbridos triazol-tetrazol 147a-o.....	66
Tabla 3. Ensayos de actividad citotóxica IC ₅₀ de los compuestos 147a-o en la línea celular MCF-7 .75	
Tabla 4. Búsqueda de condiciones óptimas de la segunda etapa de reacción para la síntesis de compuestos indol-tetrazol 149cc	77
Tabla 5. Compuestos híbridos metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-ds 149a-n	88
Tabla 6. Compuestos híbridos benzofurano-tetrazol 1,5 ds 150a-n.....	99
Tabla 7. Síntesis de compuestos tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona 153a-l	112

LISTA DE ABREVIATURAS

1,2,3-T-1,4-DS	1,2,3-Triazoles 1,4-disustituídos
T-1,5-ds	Tetrazoles 1,5-disustituídos
1,5-DS-T	1,5-disubstituted tetrazole (Por sus siglas en inglés)
°C	Grados centígrados
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia
^1H -RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
^{13}C -RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
^{19}F -RMN	Resonancia magnética nuclear de flúor-19
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
ADMET	Absorción, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad (Por sus siglas en inglés)
Bn	Bencilo
Cy	Ciclohexilo
cm^{-1}	Centímetro recíproco
COSY	Espectroscopia de correlación
cc	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CM	Cáncer de mama
CMI	Concentración mínima inhibitoria
Cu	Cobre
CuI	Ioduro de cobre
CuAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (Por sus siglas en inglés)
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Sulfato de cobre pentahidratado

LISTA DE ABREVIATURAS

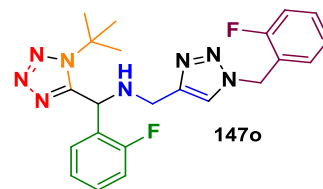
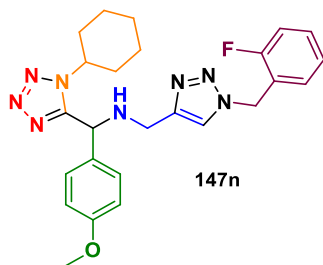
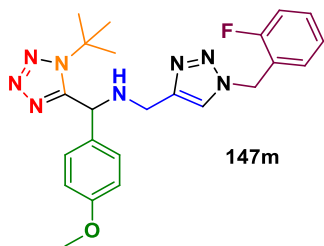
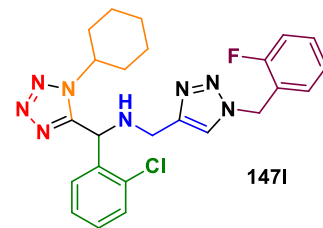
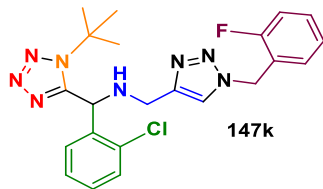
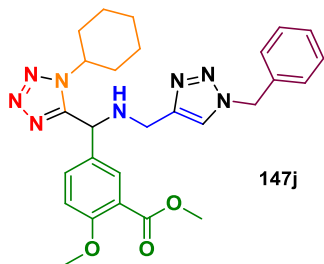
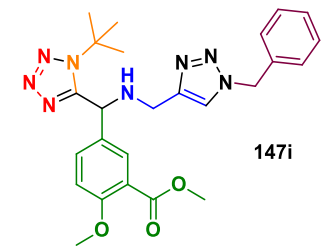
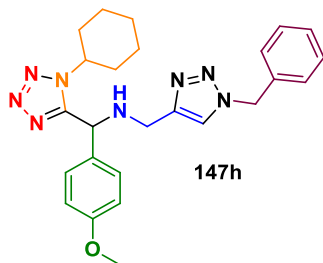
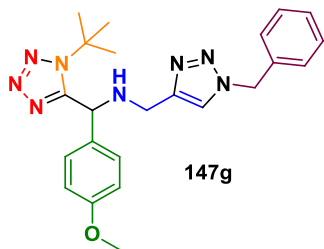
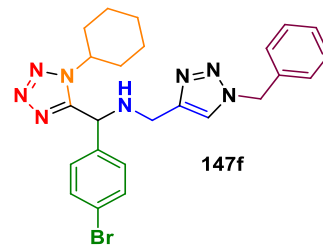
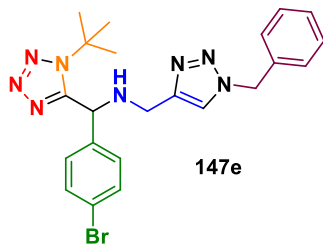
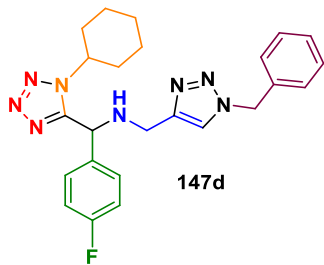
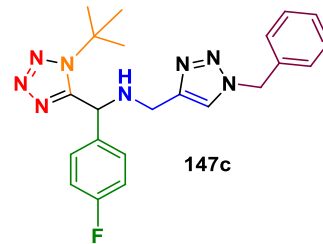
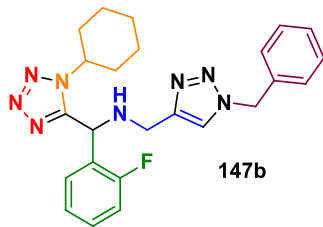
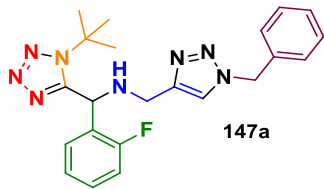
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Síntesis orientada a la diversidad (Por sus siglas en inglés)
equiv.	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina
FDA	Administration de alimentos y medicamentos (Por sus siglas en inglés)
FT-IR	Transformada de Fourier para el infrarrojo
h	Hora
Hex	Hexano
HETCOR	Correlación de desplazamientos químicos heteronuclear (Por sus siglas en inglés)
Hep	Heptano
HN ₃	Ácido hidrazoico
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (Por sus siglas en inglés)
Hz	Hertz (s ⁻¹)
IAAC	Cicloadición intramolecular azida-alquino (Por sus siglas en inglés)
IC ₅₀	Concentración inhibitoria media
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molaridad
M ⁺	Ion molecular
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MCF-7	Línea celular de cáncer de mama
mg	Miligramo

LISTA DE ABREVIATURAS

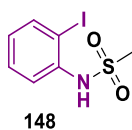
mL	Mililitro
μ L	Microlitro
μ g	Microgramo
mmol	Milimol
OMe	Metoxilo
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pd	Paladio
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes de millón
Rf	Factor de retención
RMC	Reacción de multicomponentes
RMC-I	Reacción de multicomponentes con isonitrilos
RMN	Resonancia magnética nuclear
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
<i>t</i> -BuOH	Terbutanol
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
t.a.	Temperatura ambiente
T	Temperatura
TMS	Tetrametilsilano
TMSN ₃	Azidotrimetilsilano
TOS	Síntesis orientada a un objetivo (Por sus siglas en inglés)
U-3CR	Reacción de Ugi de tres componentes
U-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes
U-6CR	Reacción de Ugi de seis componentes

LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

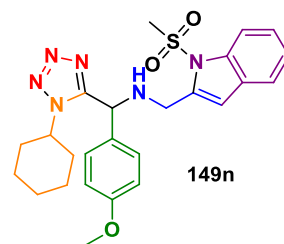
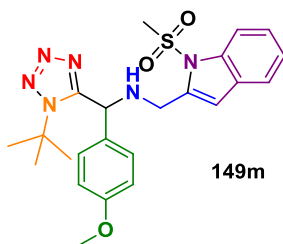
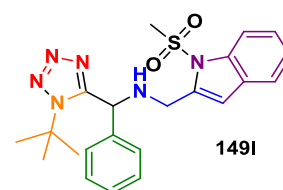
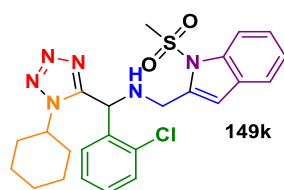
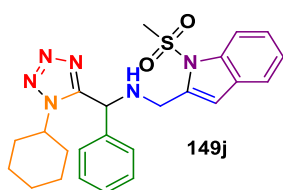
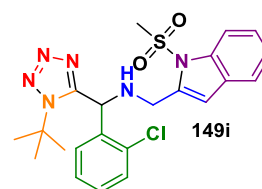
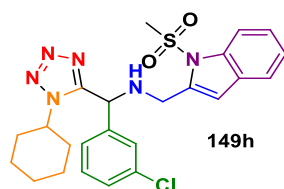
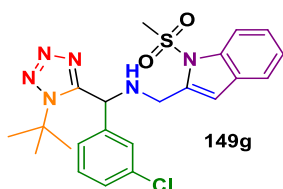
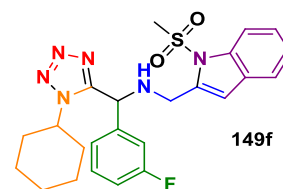
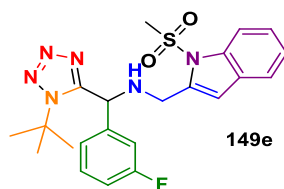
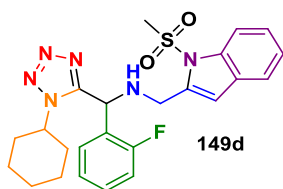
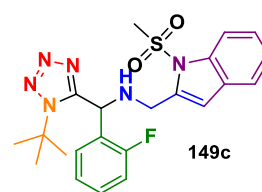
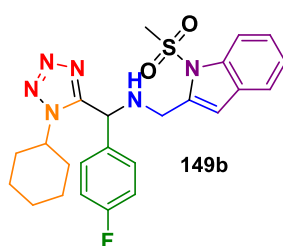
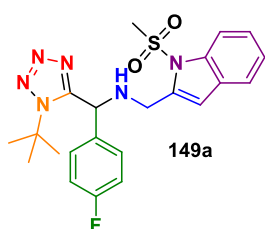
Compuestos híbridos 1,2,3-triazol-tetrazol 1,5-ds



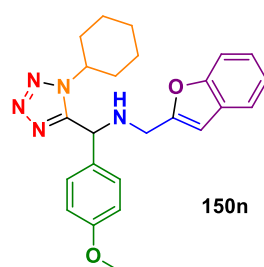
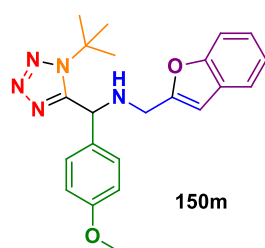
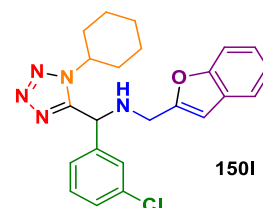
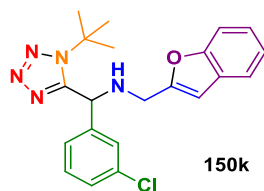
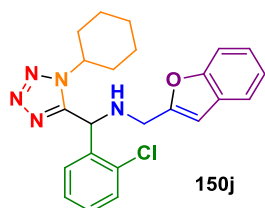
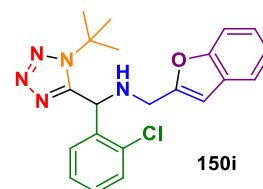
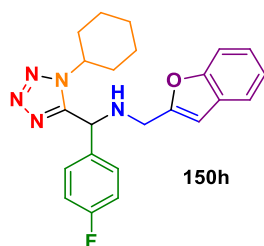
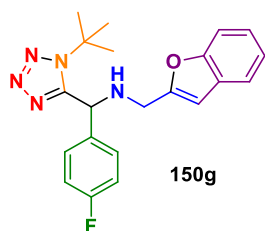
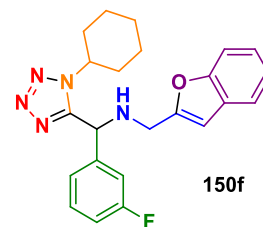
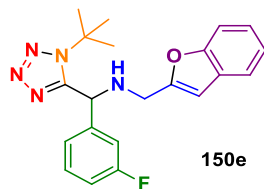
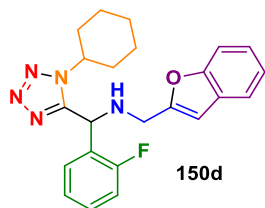
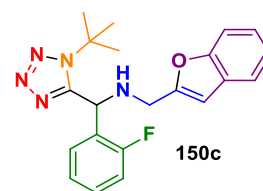
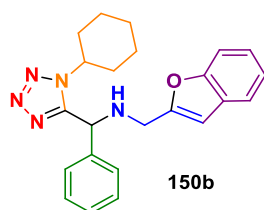
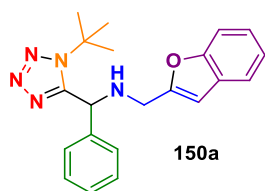
Compuesto *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida



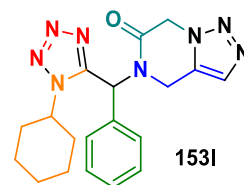
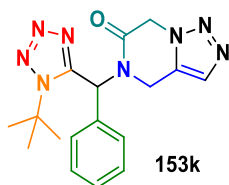
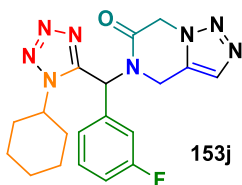
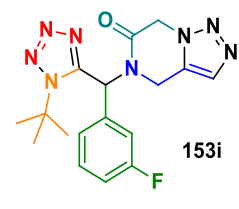
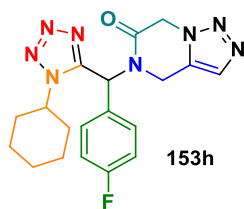
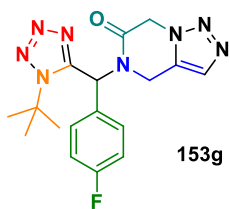
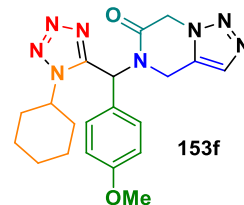
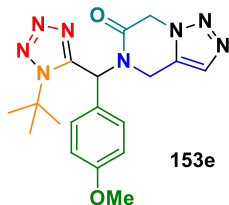
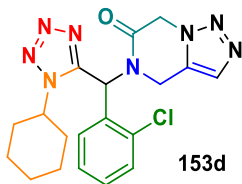
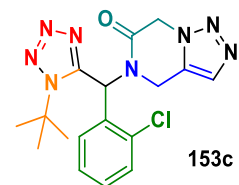
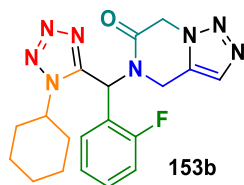
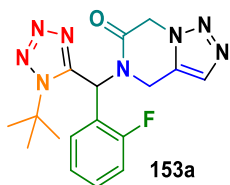
Compuestos híbridos metansulfonil indol-tetrazol 1,5-ds



Compuestos híbridos benzofurano-tetrazol 1,5-ds



Compuestos tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona



RESUMEN

En esta tesis se describe la síntesis de compuestos híbridos nitrogenados y oxigenados tomando como fragmento fundamental al tetrazol 1,5-disustituido mediante el uso de las reacciones de multicomponentes de alto orden y *post*-condensaciones de cicloadición azida-alquino catalizada con cobre, heteroanulación catalizada con Pd/Cu, *N*-acilación, sustitución nucleofílica bimolecular y cicloadición intramolecular azida-alquino. Este trabajo se divide en cuatro capítulos. En el capítulo I se presenta la síntesis de los híbridos farmacofóricos 1,2,3-triazol 1,4-disustituido- tetrazol 1,5-disustituido, obtenidos mediante una reacción de multicomponentes de alto orden (RMC 6-CR) que involucra tres procesos de reacción, siendo este tipo de estrategias escasas en la literatura. Los compuestos obtenidos fueron ensayados en líneas celulares de cáncer de mama, MCF-7, considerando la relevancia de este carcinoma como una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En los capítulos II y III se presenta una estrategia sintética novedosa para la obtención de nuevos sistemas híbridos del tipo metanosulfonil indol- tetrazol 1,5-ds y benzofurano-tetrazol 1,5-ds, respectivamente, mediante un proceso en cascada que consiste en reacciones secuenciales: una reacción de Ugi-azida y una heteroanulación catalizada con Pd/Cu. Este es el primer estudio donde se utiliza la reacción de heteroanulación catalizada con Pd/Cu como proceso de *post*-condensación en una RMC de Ugi-azida. Asimismo, se evaluó el potencial biológico de los compuestos obtenidos; en el capítulo II se exploró la actividad citotóxica de los metanosulfonilindoles frente a la línea celular MCF-7 y en el capítulo III se llevó a cabo un estudio *in-vitro* antifúngico contra *M. lusitanicus*. En el capítulo IV se presenta una metodología rápida y operativamente simple para la síntesis de un nuevo sistema heterocíclico híbrido tetrazol 1,5- ds 4,5-dihidro [1,2,3] triazolo [1,5-a] pirazin-6-ona. Cabe destacar que es una estrategia única porque este es el primer informe en el que un tetrazol disustituido en 1,5 se une a modo de unión tipo “fused” a un 1,2,3-triazol, el cual se encuentra escasamente reportado en la literatura.

Palabras clave: tetrazol 1,5-ds, híbridos, farmacóforos, RMC alto orden, one-pot

ABSTRACT

This thesis describes the synthesis of nitrogen- and oxygen hybrid compounds taking the 1,5-disubstituted tetrazole as the fundamental fragment, utilizing high-order multicomponent reactions (MCRs) and post-condensation processes of copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC), Pd/Cu-catalyzed heteroannulation, *N*-acylation, bimolecular nucleophilic substitution, and intramolecular azide-alkyne cycloaddition. This work is divided into four chapters. Chapter I presents the synthesis of 1,2,3-triazole 1,4-disubstituted–1,5-disubstituted tetrazole hybrid pharmacophoric via a high-order multicomponent reaction (6-CR MCR) involving three consecutive reaction steps, a strategy that is scarcely reported in the literature. The obtained compounds were evaluated against the MCF-7 breast cancer cell line, considering the global relevance of this carcinoma as one of the leading causes of cancer-related mortality. Chapters II and III introduce a novel synthetic strategy for obtaining new hybrid systems: methanesulfonylindole–1,5-disubstituted tetrazole and benzofuran–1,5-disubstituted tetrazole. These compounds were synthesized through a cascade process involving sequential reactions: an Ugi-azide reaction followed by a Pd/Cu-catalyzed heteroannulation. This study represents the first report of using Pd/Cu-catalyzed heteroannulation as a post-condensation step in an Ugi-azide MCR. The biological potential of the obtained compounds was evaluated: Chapter II explores the cytotoxic activity of methanesulfonylindoles against the MCF-7 cell line. At the same time, Chapter III presents an *in vitro* antifungal study against *Mucor lusitanicus*. Chapter IV describes a rapid and operationally simple methodology for synthesizing a novel hybrid heterocyclic system: 1,5-disubstituted tetrazole 4,5-dihydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrazin-6-one. Notably, this represents a unique strategy, as it is the first report of a 1,5-disubstituted tetrazole being fused to a 1,2,3-triazole, a structural motif rarely reported in the literature.

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de quimiotecas de moléculas complejas con enfoque de diversidad estructural a partir de materiales simples y accesibles es un campo de investigación que dentro de la síntesis orgánica se encuentra en consolidación y que tiene como objetivos la búsqueda de moléculas candidatas a fármacos, así como poblar el espacio químico, el cual, el número total teórico de posibles combinaciones de moléculas orgánicas es alrededor de 10^{200} y lo que se ha explorado hasta la fecha es del orden de 10^{10} , por lo que aún queda regiones del espacio químico por explorar. [1] Una aproximación sintética que tiene como objetivo la síntesis de quimiotecas de moléculas que presenten diversidad y complejidad estructural con la finalidad de hacer más eficiente el proceso de descubrimiento de fármacos y a su vez poblar el espacio químico molecular es la síntesis orientada a la diversidad (“DOS”, por sus siglas en inglés), que en comparación con las otras aproximaciones descritas en la literatura como la síntesis orientada a un objetivo (“TOS” por sus siglas en inglés) (Figura 1a) y la química combinatoria (Figura 1b), es la más eficiente y la que más se acerca a poblar la mayor parte del espacio químico (Figura 1c). [2]

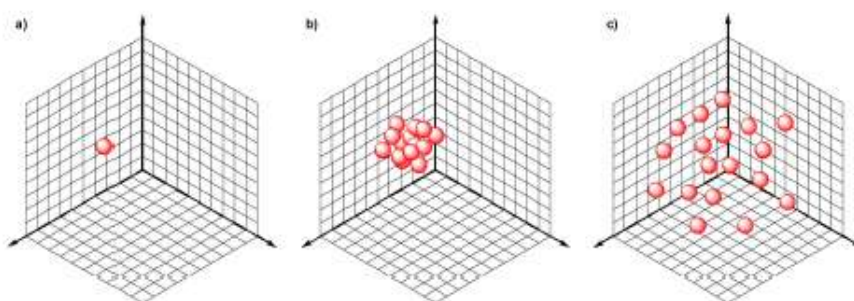


Figura 1. Aproximaciones sintéticas para poblar el espacio químico: a) TOS, b) química combinatoria y c) DOS.

Una herramienta sintética para llevar a cabo la síntesis orientada a la diversidad de una manera operacionalmente simple, son las reacciones de multicomponentes (RMC), que permiten a partir de tres o más reactantes, formar en una etapa y en un mismo matraz de reacción, productos que incorporan substancialmente las porciones de todos y cada uno de los componentes en el producto final, lo cual contribuye de manera relevante a la síntesis de quimiotecas de moléculas relativamente complejas y con diversidad estructural.^[3] La principal importancia de las RMC reside en que permiten la preparación de estructuras que sirven de plataforma sintética para acceder a moléculas estructuralmente complejas y con alta funcionalización, no fácilmente accesible a través de una síntesis lineal o convencional multipasos. Así, el potencial sintético de las RMC se ve ampliamente favorecido al efectuar alguna transformación posterior que se conoce como procesos de *post*-condensación (Figura 2), el cual ha permitido la síntesis de una gran variedad de moléculas, especialmente heterociclos nitrogenados con alta complejidad y diversidad estructural, útil para el desarrollo de nuevos compuestos de relevancia biológica y farmacológica.^[4]

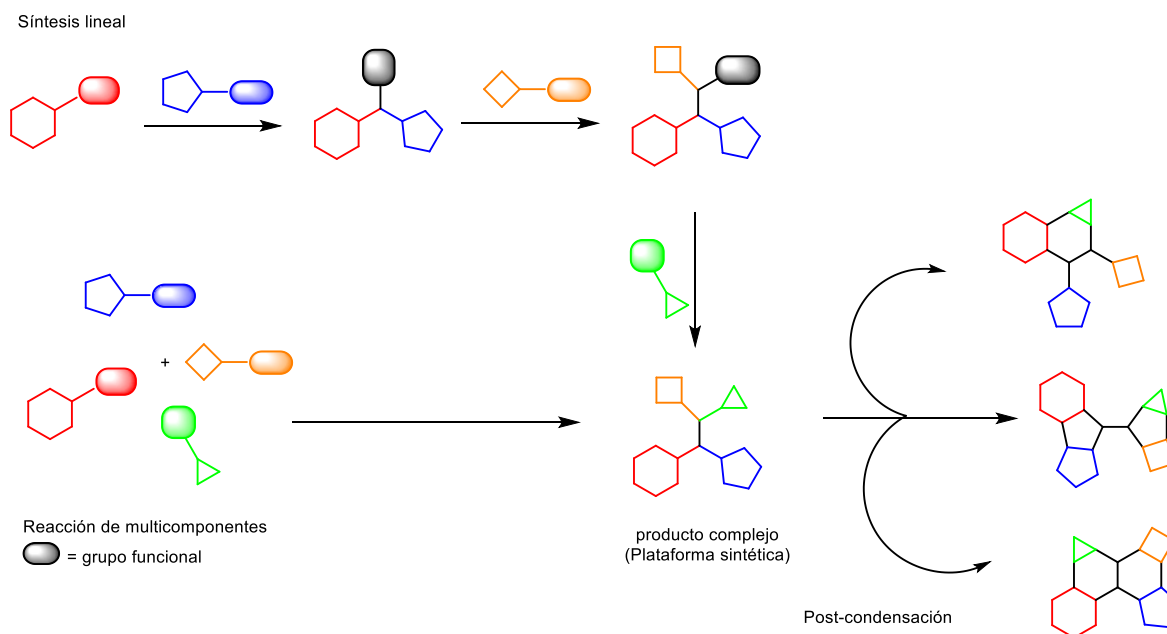


Figura 2. Síntesis lineal vs reacciones de multicomponentes y su proceso de *post*-condensación.

De las RMC que más ha atraído la atención de los químicos sintéticos son las reacciones de multicomponentes basadas en el uso de isonitrilos (RMC-I); de estas, la que permite obtener mayor diversidad y complejidad estructural son las reacciones de Ugi de cuatro componentes (U-4CR), la cual consiste en hacer reaccionar una amina primaria o secundaria, un compuesto carbonílico de cetona o aldehído, un ácido carboxílico y un isonitrilo para generar una acetoamidoamidas. Al variar el componente ácido carboxílico de esta reacción se puede obtener otro tipo de compuestos, entre estas, la que actualmente presenta mayor impacto biológico-sintético es la reacción de Ugi-azida que utiliza ácido hidrazóico como componente ácido para sintetizar tetrazoles 1,5-disustituido (T-1,5-ds), que son considerados como núcleos privilegiados de interés en química medicinal. [5]

Por lo tanto, las RMC-I se han convertido en una herramienta de síntesis para llevar a cabo el concepto de hibridación molecular que se define como la unión de dos o más estructuras privilegiadas en un solo compuesto de manera covalente, que mediante un efecto sinérgico presente un mayor potencial biológico que sus fragmentos individuales y su fármaco de comparación (Figura 3). [6]

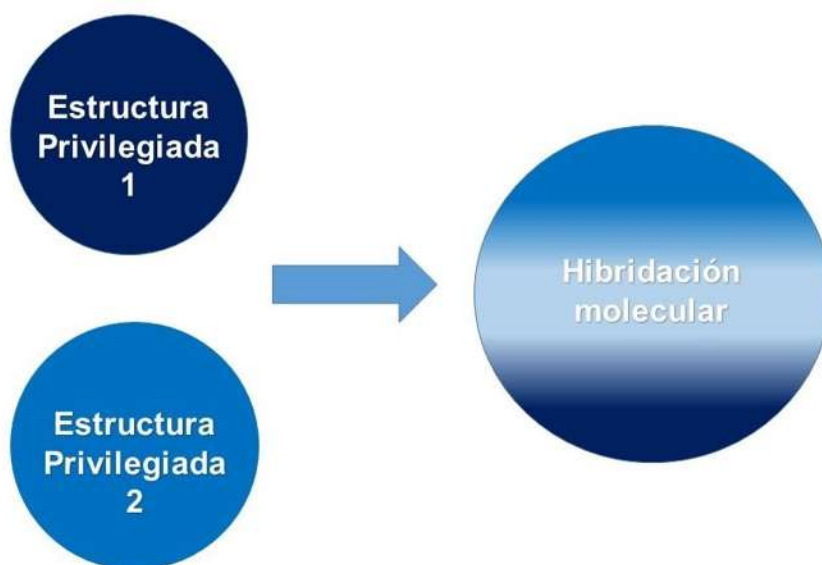


Figura 3. Definición de hibridación molecular.

Las moléculas híbridas se pueden clasificar en 3 tipos con base al modo de unión entre las estructuras privilegiadas (Figura 4): (a) separación mediante un “linker” o un espaciador “spacer”, la diferencia entre ellos es que si el grupo funcional que separa a estos fragmentos están electrónicamente comunicados se les considera tipo “linker”, si no se les conoce como tipo “spacer”. b) unión tipo “bound”, que es una unión directa C-C o C-heteroátomo. c) unión tipo “fused” que consiste en una unión entre anillos, principalmente heterociclos aromáticos nitrogenados y oxigenados. [7]

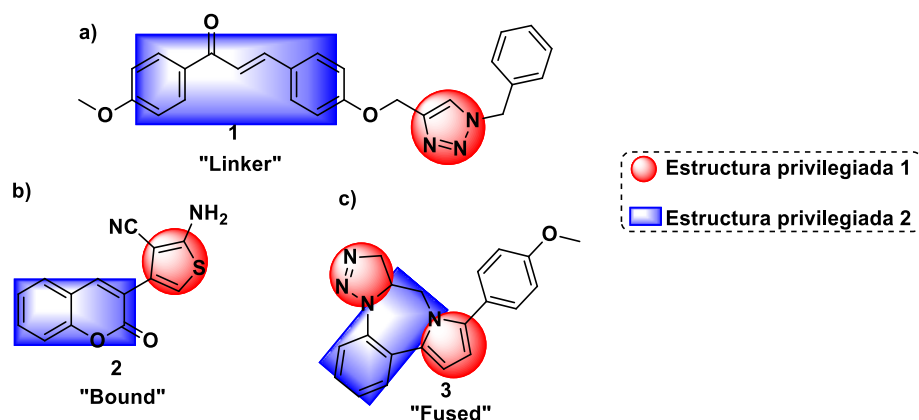


Figura 4. Ejemplos de modo de unión de moléculas híbridas.

Con base a lo anterior resulta de interés desarrollar estrategias de síntesis para la obtención de moléculas híbridas mediante reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos.

2. ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y SINTÉTICOS

2.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS TETRAZOLES 1,5-DISUSTITUIDOS

Los T-1,5-ds son heterociclos aromáticos de cinco miembros los cuales a pesar de no estar presentes en productos naturales han presentado gran interés dentro del área de la química medicinal por su amplio rango de actividades biológicas y farmacológicas que se les ha estudiado debido a su capacidad de comportarse como bioisómeros de los enlaces cis-amida **4**, lo cual ha permitido sintetizar tetrazoles biomiméticos de péptidos **5** que por su elevada estabilidad metabólica contribuyen al incremento de características deseables en compuestos con aplicaciones farmacológicas.^{[8] [9] [10]} En la figura 5 se presentan algunos ejemplos de las actividades representativas de T-1,5-ds. Kim y colaboradores en el 2022 sintetizaron derivados de tetrazoles 1,5- disustituidos **6** y evaluaron su actividad como inhibidores potenciales de la recaptación de neurotransmisores monoamínicos 5-HT, NE y DA (serotonina, norepinefrina y dopamina) relacionadas en el tratamiento de la depresión.^[11] El grupo de investigación de Mekky en el 2022 sintetizó derivados de tetrazol 1,5- ds **7** y evaluaron su actividad antioxidante.^[12] Neochoritis y su grupo de investigación en el 2022 sintetizaron derivados de tetrazoles 1,5- disustituidos **8** y evaluaron su actividad como anestésicos locales.^[13] Domling y colaboradores en el 2022 sintetizaron derivados de tetrazoles 1,5-ds **9** y evaluaron su actividad como inhibidores no covalentes de la vía de la caspasa-1 del inflammasoma (relacionada con los procesos inflamatorios e inmunológicos).^[14] El grupo de investigación de Fahim en el 2020 sintetizó una serie de derivados de tetrazoles **10** los cuales mostraron actividad antitumoral *in vitro* contra líneas celulares como HCT-116, HepG2 y MDA-MB-231.^[15] Safaei-Ghomi y colaboradores en el 2019 sintetizaron tetrazoles 1,5- disustituidos **11** y evaluaron su actividad antimicrobiana *in vitro* contra bacterias gram-positivas y gram negativas.^[16] Kamble y su grupo de investigación en el 2019 sintetizaron tetrazoles **12** y evaluaron su actividad antihiper glucémica.^[17]

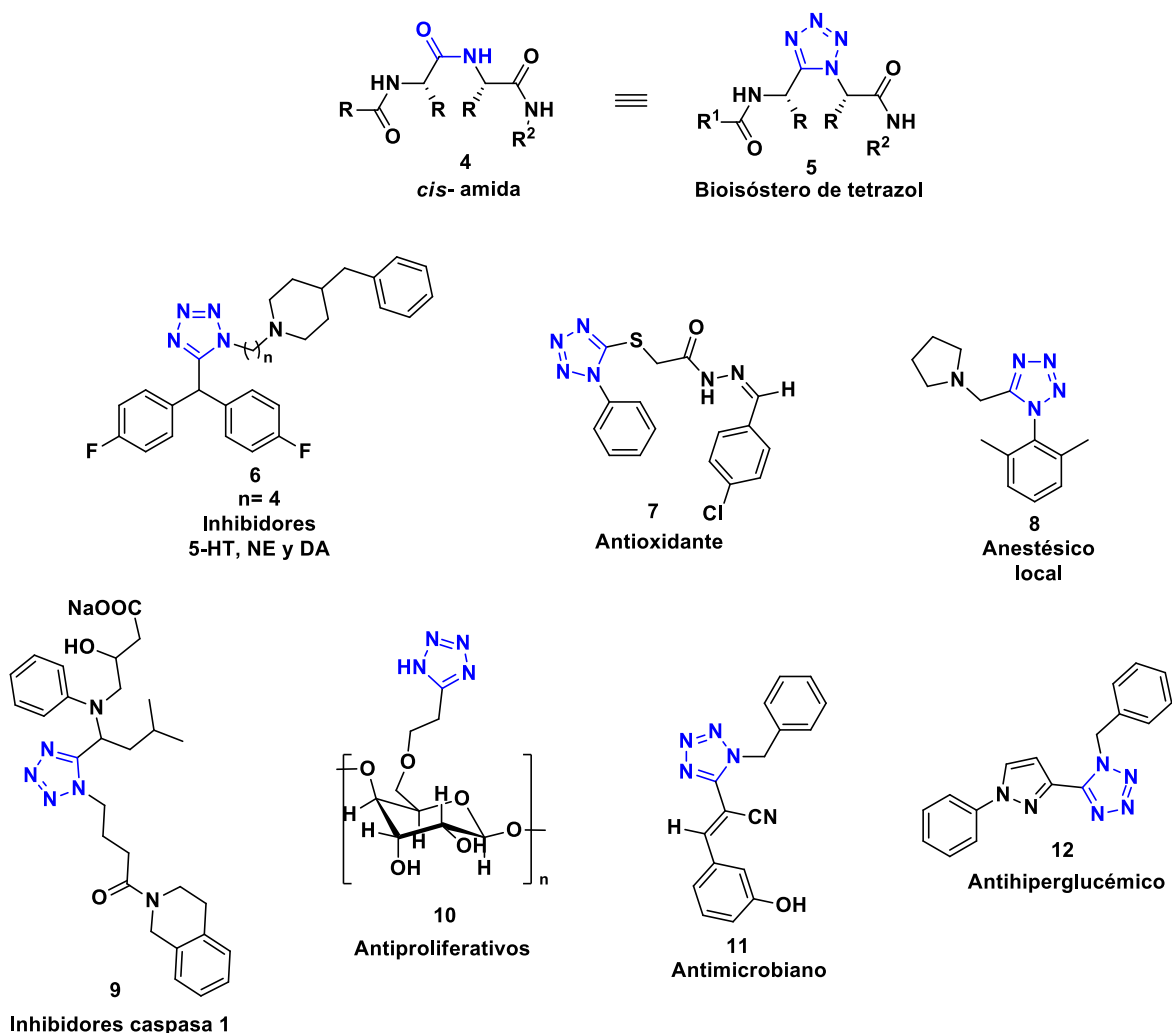


Figura 5. T-1,5-ds como isósteros de enlaces *cis*-amida y ejemplos de actividad biológica.

2.1.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL TETRAZOL

En la Figura 6 se presentan algunos ejemplos de moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol: (a) El grupo de investigación de Dilek en el 2023 sintetizaron híbridos de hidroxiacetofenona-tetrazol **13** y evaluaron su actividad antimicrobiana de amplio espectro (contra bacterias gram-positivas y gram-negativas).^[18] (b) Singh y colaboradores en el 2021 sintetizaron híbridos de tetrahidrobenczo[b]tiofeno-tetrazol **14** y evaluaron su actividad antileishmanial y citotóxica.^[19] (c) en el 2021 Hochegger y colaboradores sintetizaron híbridos de quinolina-tetrazol **15** y evaluaron su actividad biológica como antiplasmodial contra *Plasmodium falciparum*

NF54, además de citotóxica. ^[20] (d) El grupo de investigación de Altintop en el 2022 sintetizaron híbridos de hidrazona-tetrazol **16** y evaluaron su actividad como inhibidores de la COXs (cicloxigenasas; enzima presente en funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como el dolor, inflamación y el desarrollo de neoplasias). ^[21] (e) Razo-Hernández y colaboradores en el 2023 sintetizaron moléculas híbridas de fluoroquinolonas-tetrazol **17** y realizaron su estudio computacional como posibles agentes antibacterianos y antivirales; dirigidos a la topoisomerasa de *Staphylococcus aureus* y al SARS-CoV-2-MPro. ^[22] (f) el grupo de investigación de Kotla en 2020 sintetizaron híbridos de 1,3,4-oxadiazol-tetrazol **18** y evaluaron su actividad como agentes anticancerígenos hacia las líneas celulares de A549, MDA-MB-231 y MCF-7. ^[23] (g) Malek y colaboradores en el 2022 sintetizaron compuestos híbridos pirazol-tetrazol **19** y evaluaron su actividad como inhibidores de la α -amilasa y la antiglicación de la hemoglobina. ^[24]

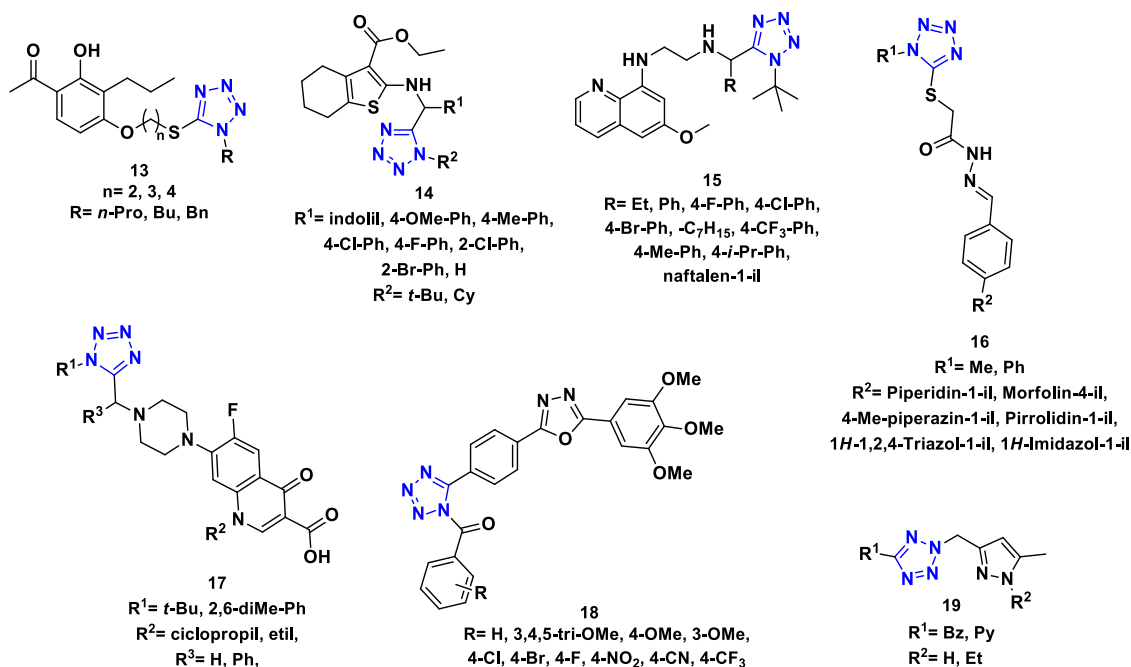


Figura 6. Moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol.

En la figura 7 se presentan algunos T-1,5-ds con actividad farmacológica, el tetrazol **20** es un fármaco utilizado por su actividad antiplaquetaria, fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co. conocido con el nombre comercial Pletal, el tetrazol **21** es un antibiótico β -lactámico de amplio espectro de actividad contra bacterias aerobias y anaerobias gram-positivas y gram-negativas, también conocido como Moxalactam, el tetrazol **22** es un antibiótico de cefalosporina de tercera generación, el tetrazol **23** es un antibiótico de cefamicina semisintético de amplio espectro de actividad contra microorganismos gram-positivos y gram-negativos. El tetrazol **24** es un antibiótico de amplio espectro, activo contra una amplia gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, tanto aerobios como anaerobios, es utilizado para la profilaxis y el tratamiento de diversas infecciones bacterianas. El tetrazol **25** es un antibiótico de cefalosporina de segunda generación, excepto que la ceforanida es menos activa contra la mayoría de los organismos gram-positivos pero muchos coliformes, incluidos *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus*, son susceptibles a la ceforanida, al igual que la mayoría de las cepas de las especies *Salmonella*, *Shigella*, *Hemophilus*, *Citrobacter* y *Arizona*. [25]

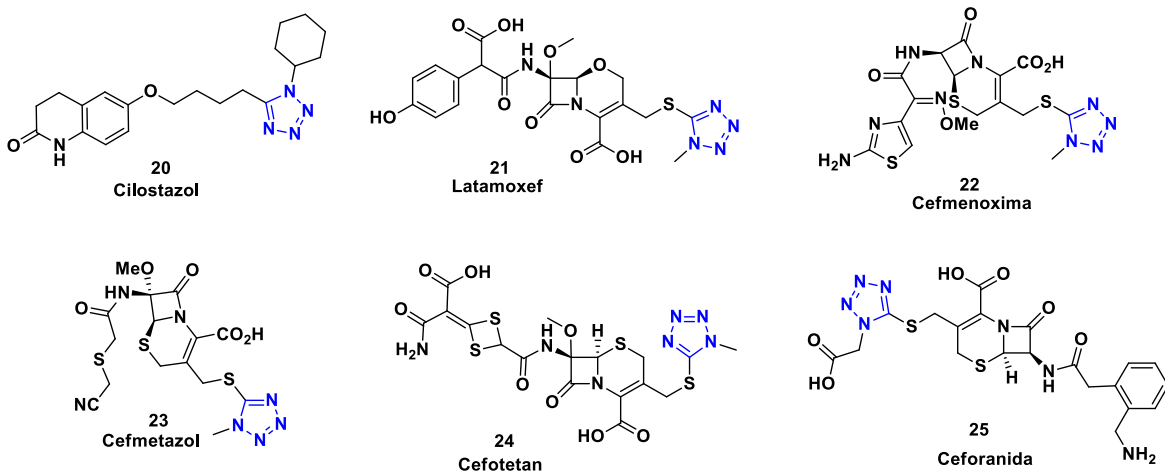


Figura 7. T-1,5-ds con actividad farmacológica.

2.2 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES

Los 1,2,3-Triazoles 1,4-disustituidos (1,2,3-T-1,4-ds) son heterociclos nitrogenados de cinco miembros los cuales son de gran relevancia biológica y farmacológica. [26] Estos heterociclos llevan décadas explorándose, siendo más de 7,000 derivados reportados antes de la reacción “click” con cobre desarrollada por Sharpless. [27] Su interés en la química medicinal es debido a que presentan una alta estabilidad química, tanto en condiciones de hidrólisis ácida y básica, así como en condiciones reductivas y oxidativas, demostrando resistencia a la degradación metabólica. [28] También son considerados como isómeros de los enlaces amida; esto se debe a que el átomo de C-4 puede actuar como sitio electrofílico, el enlace de CH actúa como un donador de enlace de hidrógeno, y el par solitario de electrones N-3 actúa como un aceptor de enlaces de hidrógeno [29] En la figura 8 se presentan algunas moléculas que contienen al núcleo del 1,2,3-triazol y su actividad biológica: Kaushik y Sangwan en el 2021 sintetizaron 1,2,3-triazoles **28** y evaluaron su potencial antibacteriano *in vitro* contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. [30] En el 2020 Tan sintetizó derivados de 1,2,3-triazoles **29** y realizó su estudio su actividad *in vitro* como inhibidores hacia la enzima xantina oxidasa; esta enzima cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de esta a ácido úrico, por lo que desempeña un importante papel en el catabolismo de las purinas, en el tratamiento de la gota. [31] El grupo de trabajo de Kalsoom en el 2023 sintetizaron 1,2,3-triazoles **30** los cuales presentaron una buena actividad antidiabética, inhibiendo las enzimas la α -amilasa y la α -glucosidasa. [32] Tümer y colaboradores en el 2021 sintetizaron 1,2,3-triazoles **31** y evaluaron su actividad antioxidante y como agentes citotóxicos hacia la línea celular HeLa. [33] El grupo de trabajo de Liu en el 2020 sintetizaron una serie de derivados 1,2,3-triazoles **32** y evaluaron su actividad biológica como antivirales, inhibiendo la CA del VIH-1; CA es la proteína de la cápside del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) siendo un componente estructural esencial de un virión y facilita muchos pasos cruciales del ciclo de vida a través de interacciones con factores de la célula huésped. [34] Sarma y colaboradores en el 2020 sintetizaron 1,2,3-triazoles **33** los

cuales presentaron buena actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*.^[35] El grupo de Nour en el 2020 sintetizaron 1,2,3-triazoles **34** y evaluaron su actividad antibacteriana *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* gram-positivo y *Pseudomonas aeruginosa* gram-negativo. Asimismo, se evaluó la actividad antifúngica contra *Candida albicans* y *Aspergillus niger*.^[36]

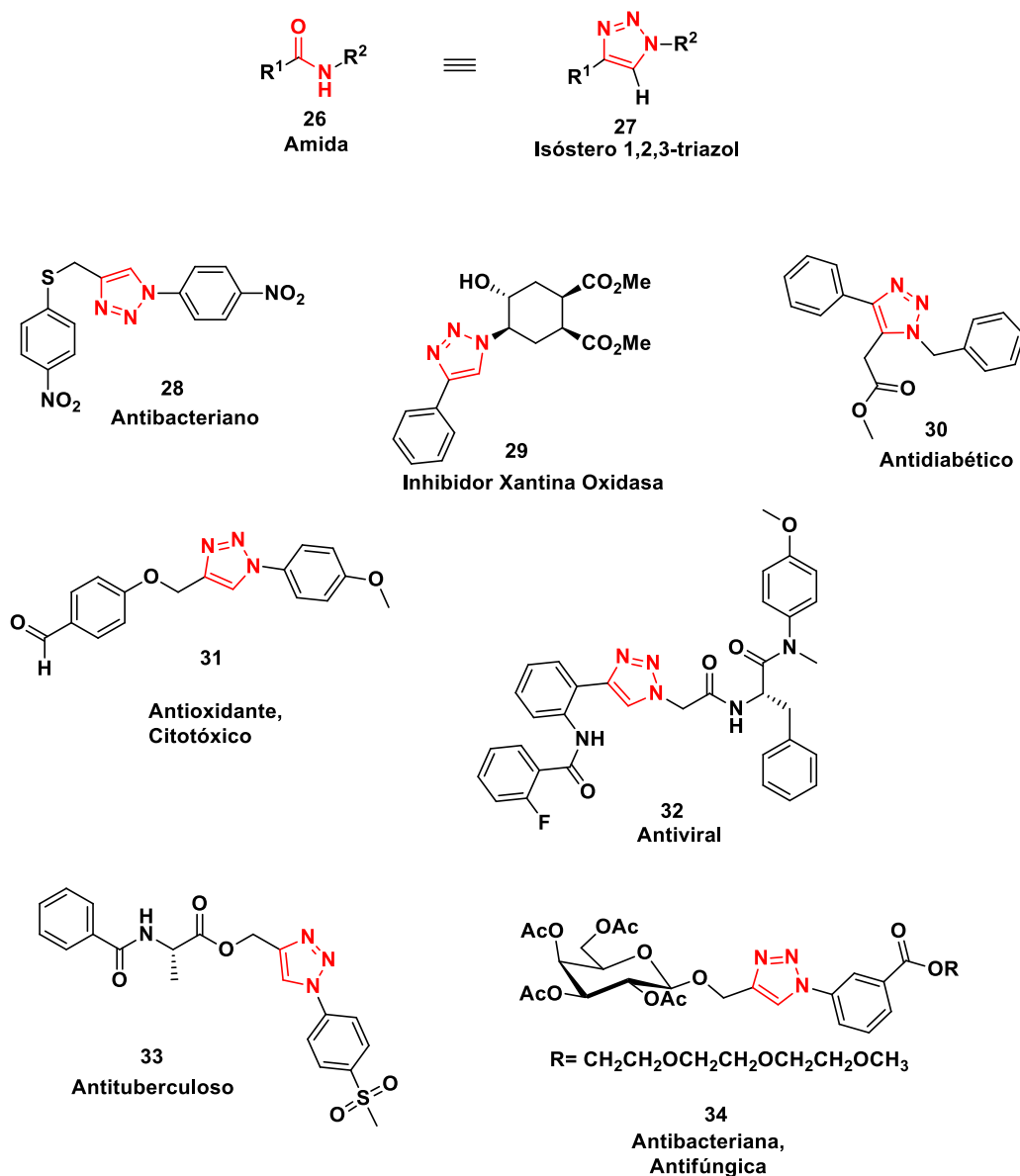


Figura 8. 1,2,3-T-1,4-ds como isósteros de enlaces amida y algunos ejemplos con actividad biológica.

2.2.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL 1,2,3-TRIAZOL

Algunas moléculas híbridas derivadas del 1,2,3-triazol se muestran en la Figura 9: (a) el grupo de investigación de Znati y Bouajila en el 2021 sintetizaron híbridos de flavonoles-1,2,3-triazoles **35** y evaluaron su actividad citotóxica. ^[37] (b) Aarjane y colaboradores en el 2021 sintetizaron híbridos de acridona-1,2,3-triazol **36** y evaluaron su actividad antibacteriana. ^[38] (c) el grupo de investigación de Oubella y Ait Itto en el 2021 reportaron la síntesis de híbridos de tiazolidinona-carvona-1,2,3-triazol **37** y evaluaron su actividad citotóxica. ^[39] (d) da Silva y colaboradores en el 2021 sintetizaron híbridos de 4-aminoquinolina-1,2,3-triazol **38** y evaluaron su actividad como antiparasitario. ^[40] (e) el grupo de investigación de Mahdavi en el 2021 sintetizaron una serie de moléculas híbridas imidazol-acetamida-1,2,3 triazol **39** y evaluaron su actividad biológica como potentes inhibidores de la α -glucosidasa; esta enzima es responsable de convertir los polisacáridos en oligosacáridos y disacáridos. ^[41] (f) Kadri y colaboradores en el 2022 reportaron la síntesis de moléculas híbridas benzoxazina-1,2,3-triazol **40** y evaluaron su potencial biológico multifuncional como agente antimicrobiano (contra cepas patógenas *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*), antioxidante (mostrando una excelente capacidad de captación de radicales DPPH y ABTS) y antiinflamatorio. ^[42] (g) el grupo de investigación de Mahboob en el 2023 sintetizaron una serie de moléculas híbridas bencimidazol-1,2,3-triazol **41** y evaluaron su potencial biológico como agentes antibacterianos contra cepas bacterianas gram-positivas y gram-negativas. Asimismo, realizaron su evaluación como agentes citotóxicos hacia diferentes líneas celulares como MCF-7, HepG2 y HCT-116. ^[43]

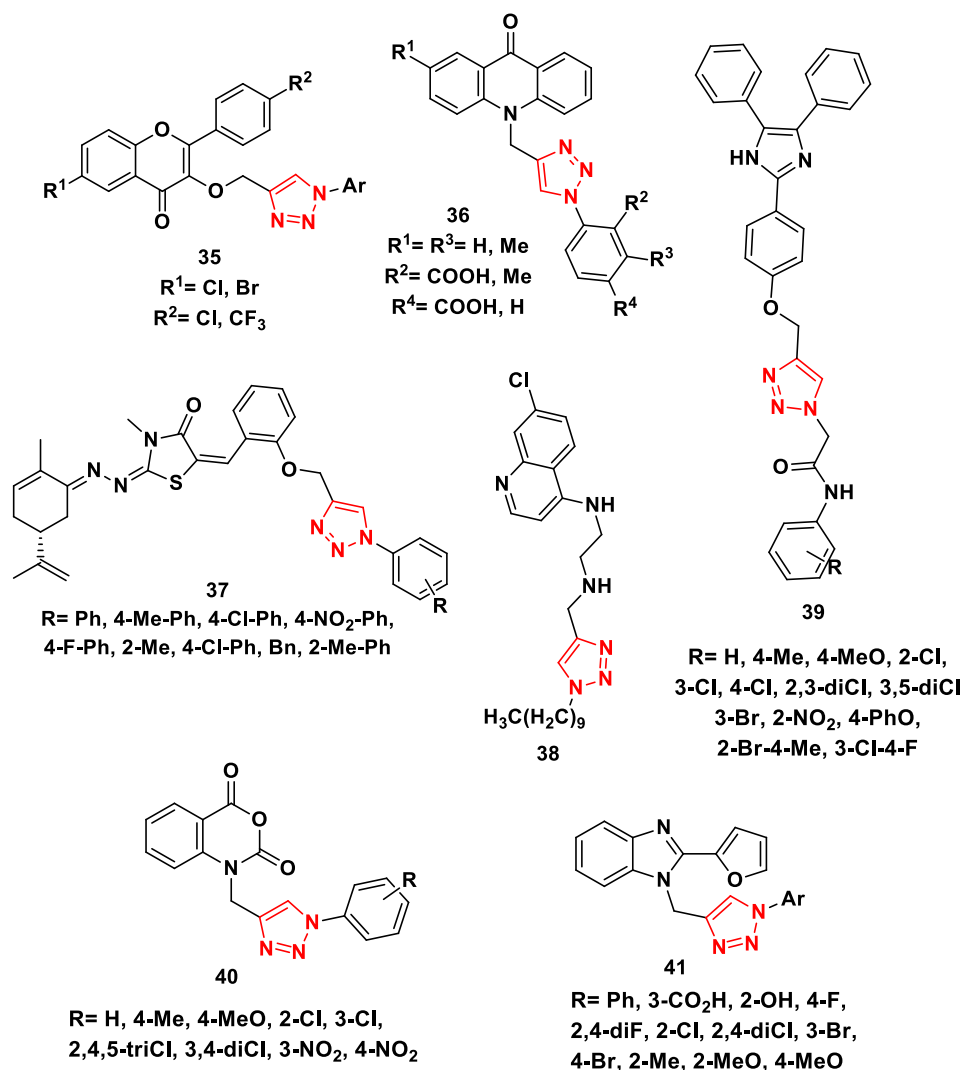


Figura 9. Moléculas híbridas con base al núcleo del 1,2,3-triazol.

Los 1,2,3-triazoles han atraído un interés continuo en la química medicinal, algunos productos farmacéuticos actualmente en uso basados en los 1,2,3-triazoles incluyen (Figura 10): el antibiótico derivado de la penicilina Tazobactam **42**, un potente inhibidor de la β -lactamasa. El triazol **43** Ticagrelor es un inhibidor de la agregación plaquetaria producido por AstraZeneca, aprobado por la FDA el 20 de julio de 2011. El antibacteriano **44** Cefatrizina es una cefalosporina de primera generación, semisintética de amplio espectro. La Rufinamida **45** es un medicamento anticonvulsivo para tratar trastornos convulsivos como el síndrome de Lennox-Gastuat, una forma de epilepsia infantil. [25]

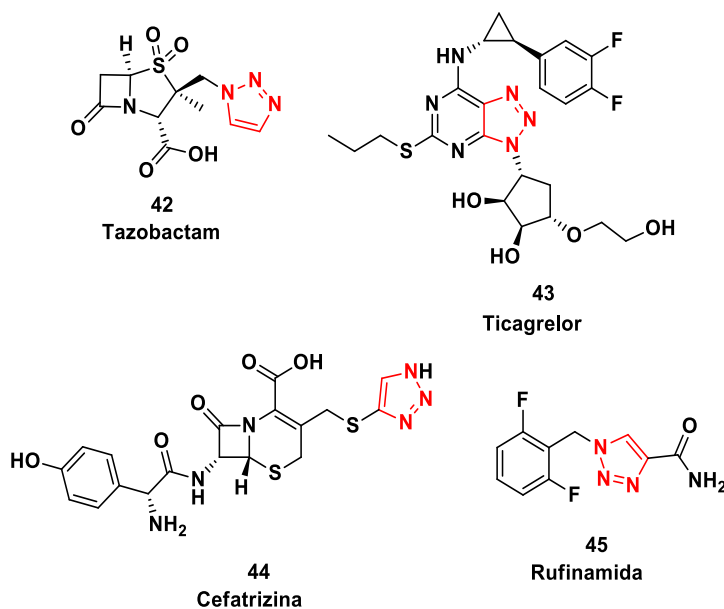


Figura 10. 1,2,3-triazoles con actividad farmacológica.

2.3 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DEL INDOL

El indol representa uno de los núcleos más importantes en la química heterocíclica debido a su amplia actividad biológica y farmacológica reportada, así como su presencia en gran número de productos naturales. El indol es un anillo fusionado con un benceno que se encuentra unido entre las posiciones dos y tres del pirrol, el indol es un heterociclo aromático con 10 electrones π y un par solitario de electrones en el átomo de nitrógeno. Varios compuestos que contienen indol en sus estructuras presentan actividades biológicas como anticancerígenos, ^[44] antimicrobianos, ^[45] antibióticos, antiinflamatorios, ^[46] antimaláricos, ^[47] antiulcerosos, antidiabéticos, ^[48] antivirales. ^[49] Algunos ejemplos de las actividades biológicas reportadas para el indol (Figura 11): el grupo de Lin reportó en el 2021 la síntesis de derivados de indol **46** mostrando actividad antibacteriana contra bacterias gram-positivas. ^[50] Zheng y colaboradores en el 2023 sintetizaron análogos de indol **47** los cuales mostraron actividad como antifúngicos contra *Verticillium dahliae* y *Sclerotinia sclerotiorum*. ^[51] El grupo de Chen en el 2020 sintetizó derivados de indol **48** y evaluaron su actividad inhibitoria hacia IDO1/TDO,

estas enzimas están directa o indirectamente involucradas en varias enfermedades, incluidas las enfermedades inflamatorias, el cáncer, la diabetes y los trastornos mentales. [52] En el 2021 Hong y colaboradores sintetizaron derivados de indol **49** mostrando actividad inhibitoria hacia la α -glucosidasa esta enzima desempeña un papel fundamental en el control glucémico de los pacientes diabéticos, la inhibición de su actividad se convierte en una estrategia plausible para la intervención de la hiperglucemia posprandial en la diabetes mellitus tipo 2. [53] Agrawal y colaboradores en el 2023 sintetizaron derivados de indol **50** como agentes antimicrobianos contra gram-positivos como *Staphylococcus aureus* y bacterias gram-negativas como *Klebsiella pneumonia*. [54] En el 2021 el grupo de Ghosh sintetizó derivados de indol **51** mostrando buena actividad antiviral para el tratamiento de la COVID-19. [55] Carocci y colaboradores en el 2020 sintetizaron derivados de indol **52** los cuales evaluaron su actividad anticancerígena frente a cuatro líneas celulares (MCF-7, MDA-MB-231, HeLa e Ishikawa), además evaluaron sus propiedades como potentes antioxidantes. [56]

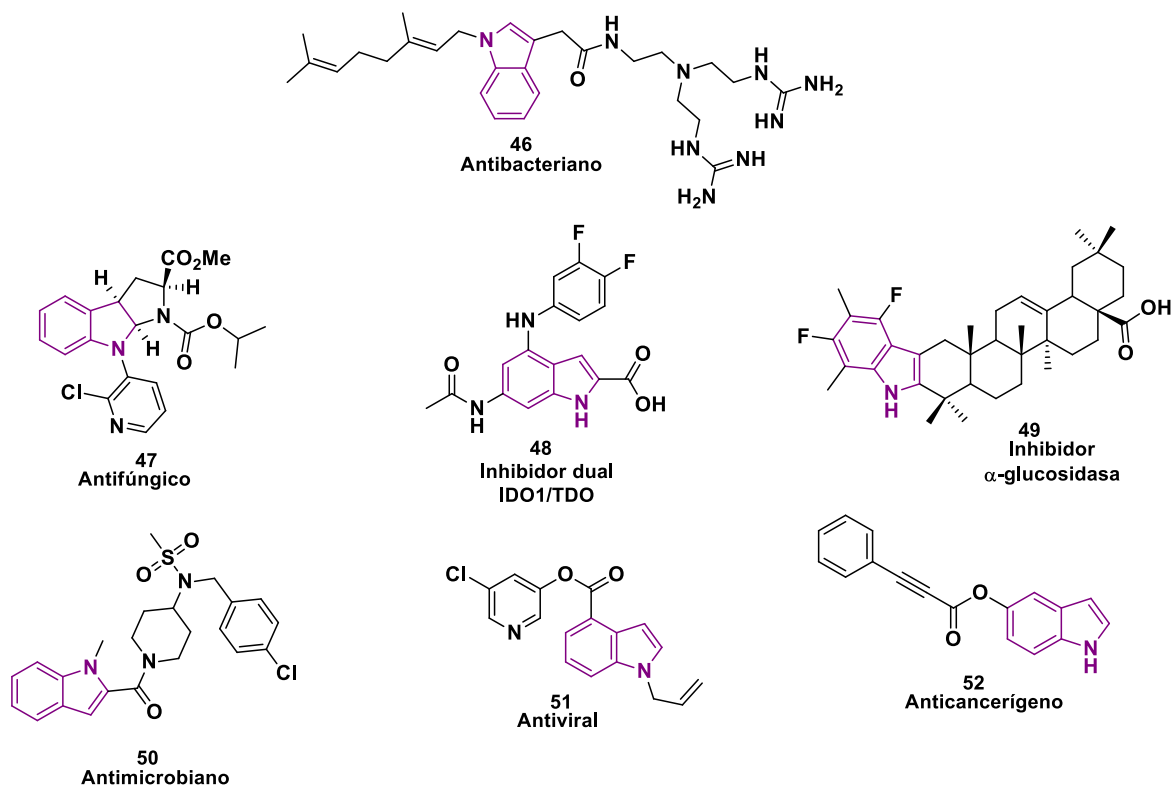


Figura 11. Indoles con actividad biológica.

2.3.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS BASADAS EN EL NÚCLEO DEL INDOL

Algunos ejemplos de moléculas híbridas con base al núcleo del indol se presentan en la Figura 12: (a) en el 2022 Mahdavi y colaboradores sintetizaron las moléculas híbridas coumarina-indol **53** y evaluaron su actividad biológica como inhibidores de la α -glucosidasa; enzima responsable de la hidrólisis de los carbohidratos en el aparato digestivo. ^[57] (b) el grupo de investigación de Palermo en el 2021 sintetizó híbridos de olivacina-indol **54** y evaluaron su actividad como posibles agentes citotóxicos. ^[58] (c) Paul y colaboradores en el 2021 sintetizaron híbridos de tiazolidinodiona-indol **55** y evaluaron su actividad biológica como inhibidores de la lipasa pancreática; enzima responsable de digerir y absorber los triglicéridos en la dieta. ^[59] (d) el grupo de investigación de Mady en el 2021 sintetizaron *bis*-heterociclos pirazol-indol **56** y evaluaron su actividad como posibles agentes anticancerígenos. ^[60] (e) el grupo de investigación de Santos y de Aquino en el 2021 sintetizaron híbridos de tiazol-indol **57** y evaluaron su actividad citotóxica. ^[61] (f) en el 2021 el grupo de Hawash y Baytas sintetizaron híbridos de isoxazol-indol **58** y evaluaron su actividad como agentes anticancerígenos. ^[62] (g) Locatelli y colaboradores en el 2022 sintetizaron híbridos de isatina *bis*-indol **59** y realizaron su evaluación como agentes antimicrobianos. ^[63] (h) el grupo de Malik en el 2022 sintetizó moléculas híbridas ftalazinona-indol-pirano **60** y evaluaron su actividad como agentes citotóxicos. ^[64]

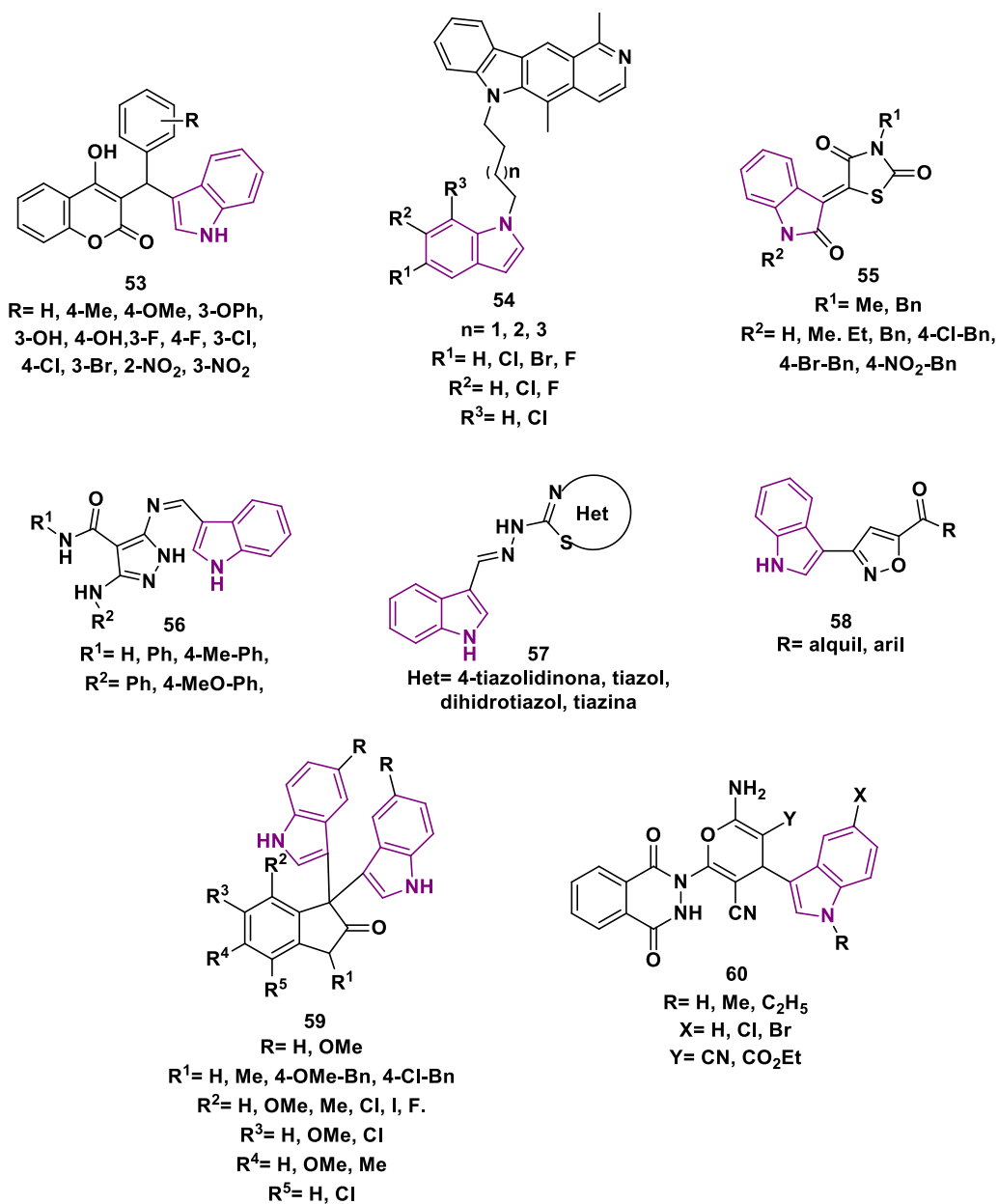


Figura 12. Moléculas híbridas con base al núcleo del indol.

Algunos productos farmacéuticos actualmente en uso basados en el núcleo de indol incluyen (Figura 13): El Sumatriptan **61** es un agonista de la serotonina, actúa selectivamente en los receptores 5-HT₁, para el tratamiento de la migraña. La Delavirdina **62** un fármaco antiviral, inhibidor de la transcriptasa inversa no

nucleosídico. El Etodolac **63** es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor de las prostanglandinas. El Zafirlukast **64** es un agonista del receptor leucotrieno en el tratamiento del asma. La Indometacina **65** es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. El Pindolol **66** es un antagonista de los receptores adrenérgicos beta que se usa para tratar la hipertensión, el edema, las taquicardias ventriculares y la fibrilación auricular. [25]

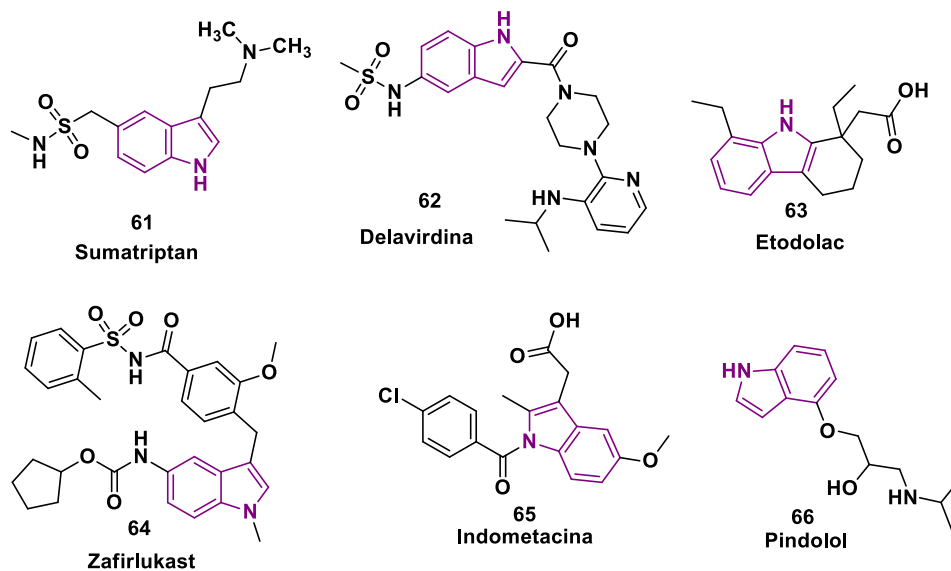


Figura 13. Fármacos que incorporan el núcleo indol.

2.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DEL BENZOFURANO

El benzofurano es una clase de compuesto heterocíclico que consta de un anillo de furano fusionado al benceno, es un núcleo estructural fundamental de una amplia variedad de productos naturales biológicamente activos aislados de plantas medicinales y productos marinos, además se pueden obtener a partir de metabolitos bacterianos o fúngicos. [65][66]

Los heterociclos de oxígeno exhiben diversas actividades biológicas y farmacológicas debido en parte a las similitudes con muchos productos naturales y sintéticos de actividad biológica conocida. Además de ser núcleos versátiles para el

diseño y desarrollo de nuevas moléculas potencialmente activas. Por lo que son de especial interés para los investigadores dentro de la química medicinal debido a sus importantes actividades biológicas y farmacológicas. ^[67] En la figura 14 se presentan algunos ejemplos de su actividad biológica: Yar y su grupo de investigación en el 2021 sintetizó una serie de derivados de benzofuranos **67** y evaluaron su actividad como antituberculosos. ^[68] En el 2021 el grupo de investigación de Lee sintetizaron una serie de compuestos de benzofuranos **68** los cuales presentaron actividad biológica como inhibidores de IDO1 (enzima inmunomoduladora). ^[69] Abbott y colaboradores en el 2021 sintetizaron benzofuranos **69** y evaluaron su actividad inhibitoria de *E. coli* DsbA; es una proteína (tiol disulfuro oxidorreductasa bacteriana) que cataliza la formación de enlaces disulfuro intracatenarios, siendo esencial para el ensamblaje del factor de virulencia bacteriano. ^[70] Zhao y su grupo de investigación en el 2021 sintetizaron una serie de benzofuranos **70** y evaluaron la actividad enzimática de LSD1; esa enzima se encuentra relacionada con la proliferación de células tumorales. ^[71] Veerapur y colaboradores en el 2023 sintetizaron una serie de compuestos derivados de benzofurano **71** y evaluaron su actividad antimicrobiana (contra *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa*), antifúngica (*Candida albicans* y *Aspergillus niger*) y antioxidante. ^[72] El grupo de investigación de El-Messery en 2021 sintetizó una serie de derivados de benzofurano **72** y evaluaron su actividad anticancerígena inhibiendo la PI3K (enzima fosfoinositol-3-cinasa relacionada con la proliferación y el crecimiento celular) contra las siguientes líneas celulares: carcinoma hepatocelular (HePG2), cáncer de mama (MCF-7), cáncer de cuello uterino (Hela) y cáncer de próstata humano (PC3). Además, evaluaron la actividad antimicrobiana contra bacterias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus*) y gram-negativo (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*). ^[73] Supuran y su grupo de investigación en el 2021 sintetizaron derivados de benzofurano **73** y evaluaron su actividad anticancerígena y proapoptótica como posibles inhibidores de CAI (anhidrasa carbónica) frente a cuatro isoformas de CA humana (h): hCA I, II, IX y XII (relacionadas con los tumores). Asimismo, presentaron actividad antiproliferativa hacia líneas celulares cancerosas como MDA-MB-231 y MCF-7. ^[74]

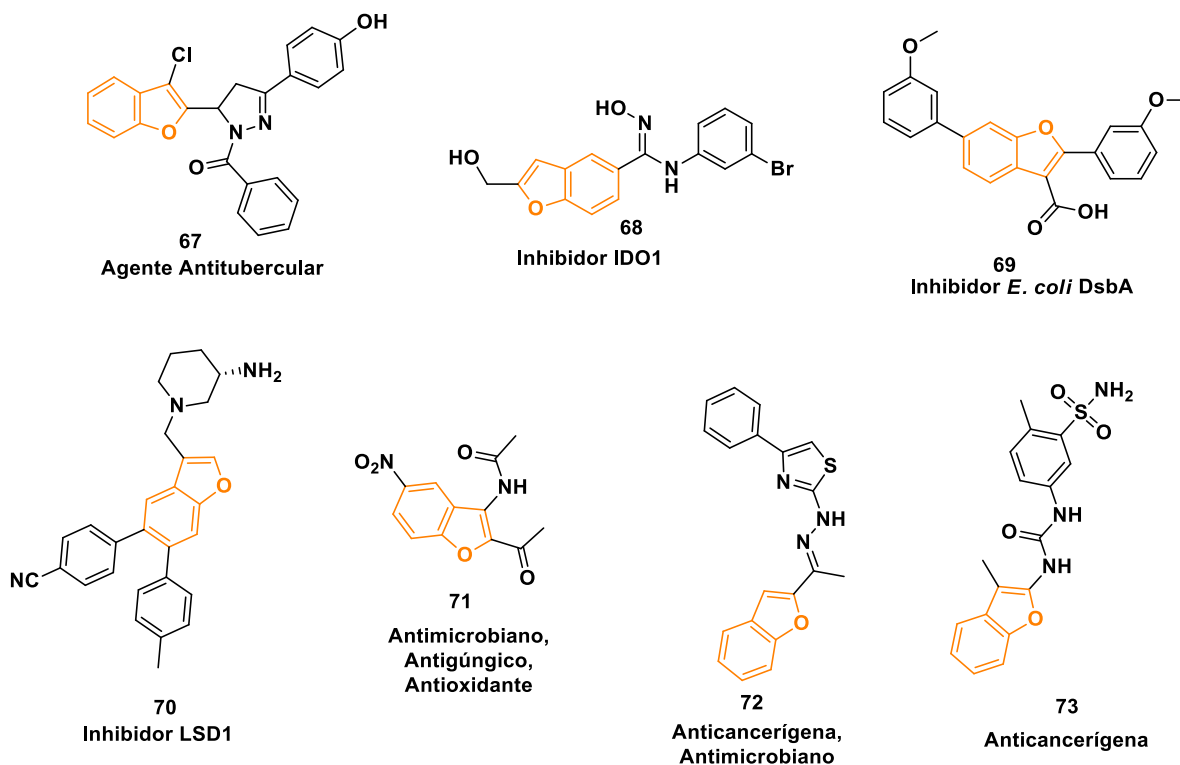


Figura 14. Benzofuranos con actividad biológica.

2.4.1 MOLÉCULAS HÍBRIDAS CON BASE AL NÚCLEO DEL BENZOFURANO

Algunos ejemplos de moléculas híbridas con base al núcleo del benzofurano se muestra en la Figura 15: (a) el grupo de investigación de Ramana en el 2021 sintetizaron híbridos de oxadiazol-benzofurano **74** y evaluaron su actividad antimicrobiana contra bacterias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) y gram-negativo (*Escherichia coli*).^[75] (b) en el 2021 Eldehna y Abdel-Aziz sintetizaron híbridos de isatina-benzofurano **75** y evaluaron su actividad como posibles agentes antiproliferativos hacia la línea celular NCI-55.^[76] (c) Coskun y colaboradores en el 2021 sintetizaron híbridos de chalcona-benzofurano **76** y evaluaron su actividad como anticancerígenos hacia las líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231) y en cáncer de pulmón (A549).^[77] (d) en el 2021 Hassanzadeh y Mahdavi sintetizaron híbridos de pirazol-benzofurano **77** y evaluaron su actividad como

inhibidores de la α -glucosidasa; enzima que hidroliza oligosacáridos y polisacáridos a D-glucosa, importante para controlar la hiperglucemia en diabetes tipo 2. ^[78] (e) en el 2021 Osmaniye y colaboradores sintetizaron híbridos de tiosemicarbazona-benzofurano **78** y evaluaron su actividad como inhibidores de la MAO-B (monoamino oxidasa) enzima relacionada en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer. ^[79] (f) el grupo de Eldehna en el 2021 sintetizaron híbridos de oxindoles-benzofuranos **79** y evaluaron su actividad citotóxica como agentes anticancerígenos contra el cáncer de mama, inhibiendo las proteínas CDK2 (proteína quinasa involucrada en varias funciones celulares, como la división, proliferación, apoptosis y transcripción de genes) y GSK-3 β (proteína quinasa, conocida como la “quinasa multitarea” participa en varias vías de señalización de celular y contribuye en varios procesos fisiológicos). ^[80] (g) Eldehna y colaboradores en el 2022 sintetizaron moléculas híbridas de piperazina-benzofurano **80** y evaluaron su actividad antiproliferativa hacia diferentes líneas celulares de cáncer como Panc-1, MCF-7 y A-549, inhibiendo la CDK2 tipo II (proteína quinasa dependiente de ciclina que fosforila muchos sustratos para impulsar la progresión a lo largo del ciclo celular por lo que se encuentra hiperactivada en múltiples cánceres). ^[81]

ANTECEDENTES

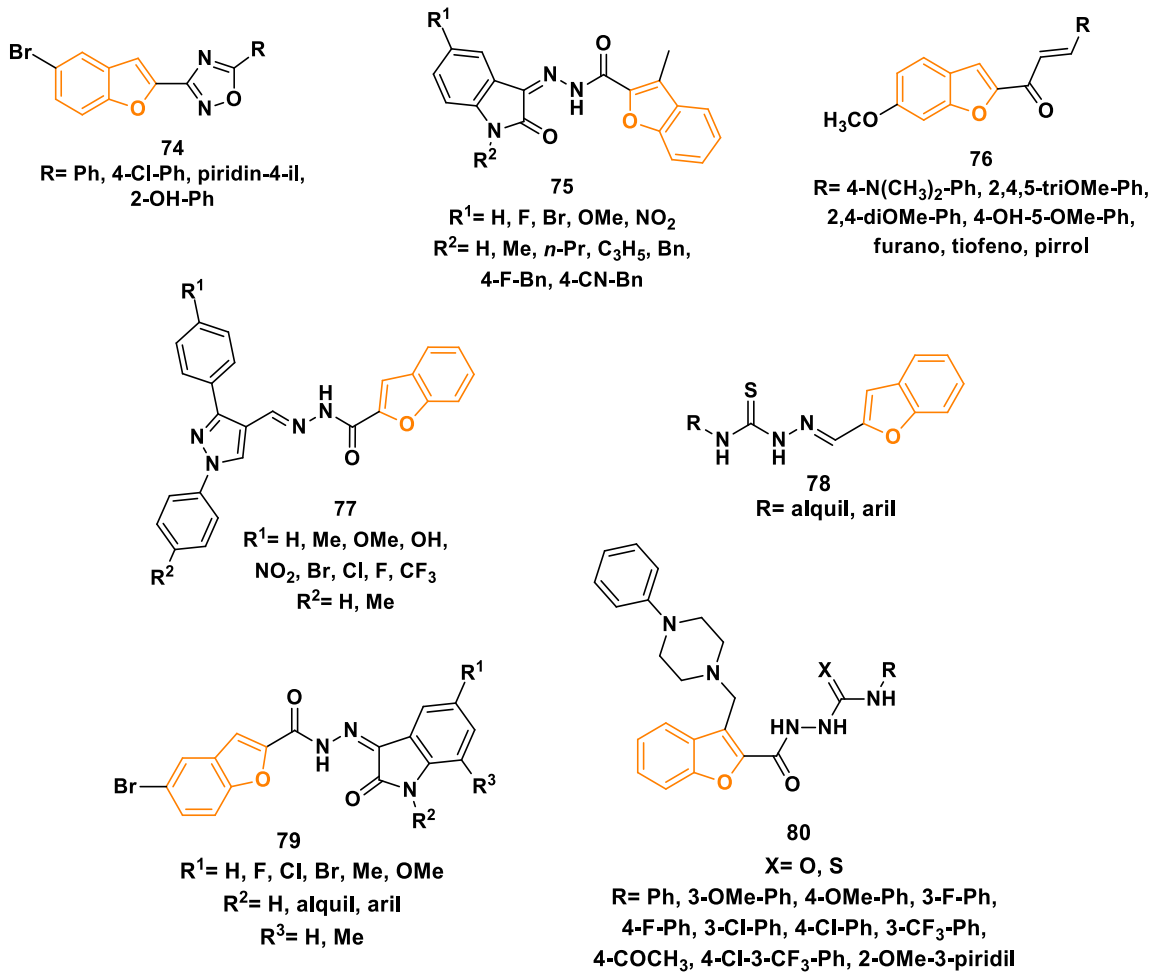


Figura 15. Moléculas híbridas con base al núcleo del benzofurano.

Algunos fármacos que contienen el núcleo del benzofurano incluyen (Figura 16): la Morfina **81** es el principal alcaloide del opio, que se usa como analgésico potente para el dolor crónico. El Citalopram **82** es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, usado como antidepresivo, también se le conoce como Celexa. La Griseofulvina **83** es un antibiótico, antimicótico. La Dronedarona **84** como antiarrítmico controla el ritmo sinusal para el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística o persistente. La Darifenacina **85** es un bloqueador de los receptores muscarínicos M3 que se usa para tratar la incontinencia urinaria. [25]

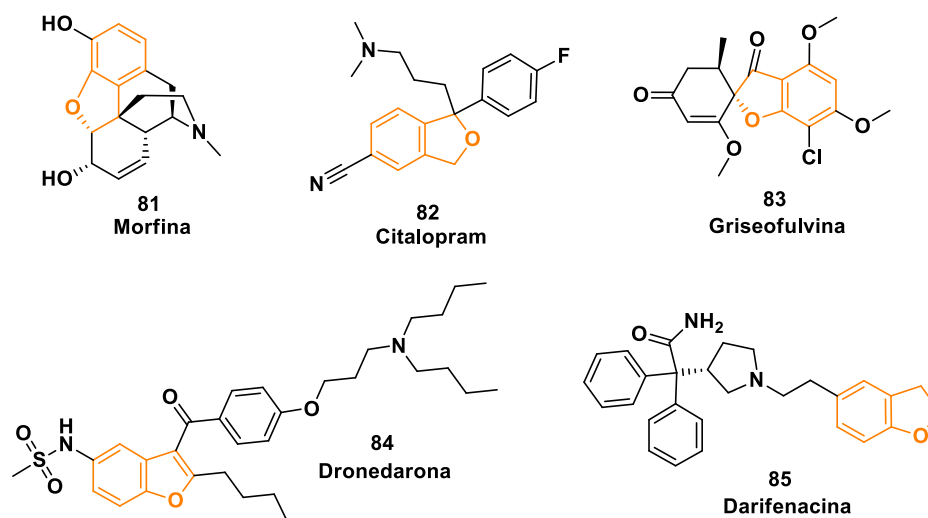
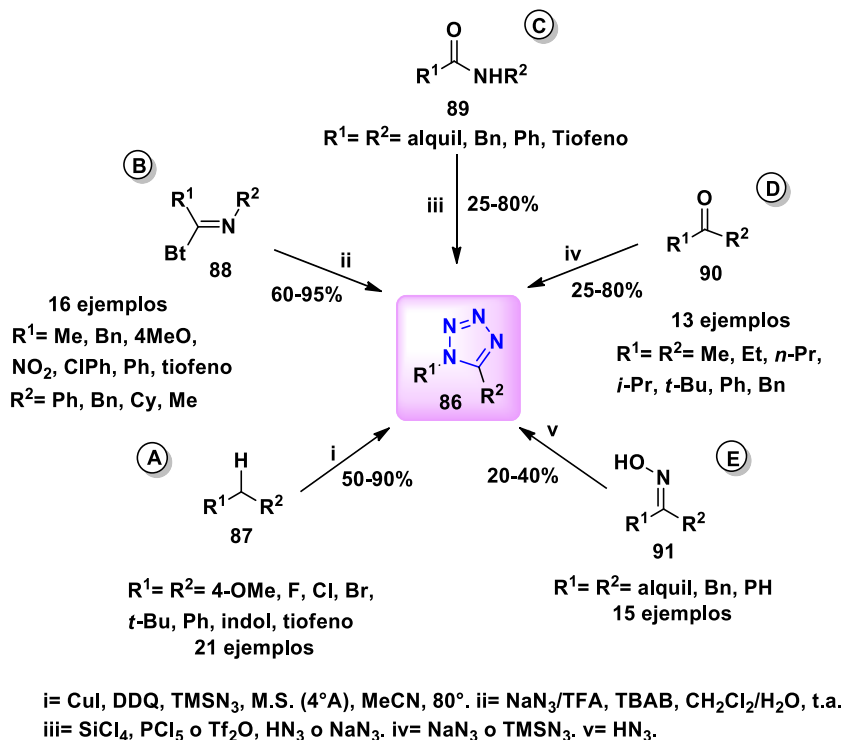


Figura 16. Fármacos que incorporan el núcleo del benzofurano.

2.5 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS TETRAZOLES 1,5-DISUSTITUIDOS

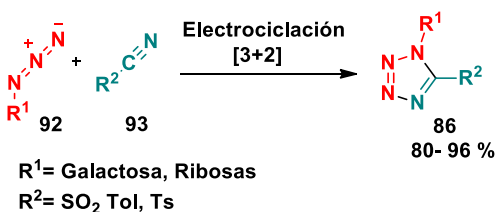
Los T-1,5-ds **86** al ser considerados núcleos privilegiados de interés en Química medicinal presentan un reto a los químicos orgánicos para desarrollar metodologías eficientes para su obtención, por lo que varias rutas de síntesis han sido descritas en la literatura (esquema 1): El grupo de Jiao en 2011, reportó una síntesis a partir de moléculas alifáticas **87** y una doble activación C-H y C-C catalizada con cobre en condiciones neutras para dar los T-1,5-ds en rendimientos del 50 al 90% (Esquema 1A).^[82] Katritzky en 2007 sintetizó varios T-1,5-ds con rendimientos de 60-95% a partir de la reacción entre imidoilbenzotriazoles **88** y azida de sodio a temperatura ambiente (Esquema 1B).^[83] Otras estrategias sintéticas consisten en la síntesis de cloruro o triflato de imidoilos a partir de amidas secundarias **89** con PCl_5 , anhídrido triflico, tetraclorosilano y HN_3 o NaN_3 ^[84] (Esquema 1C); LeTiran en 2001, reportó la síntesis de los T-1,5-ds con rendimientos de 75-80%; a partir de diferentes amidas secundarias con PCl_5 y HN_3 .^[85] Thomas sintetizó los T-1,5-ds en bajos rendimientos del 27-72% a partir del anhídrido triflico y azida de sodio.^[86] Ostrovskii sintetizó los T-1,5-ds en rendimientos moderados (35-70%) utilizando tetraclorosilano y azida de sodio.^[87] Nishiyama en 1984 reporto

la síntesis de T-1,5-ds a partir de cetonas **90** con NaN_3 o TMSN_3 con rendimientos del 25-80%, (Esquema 1D).^[88] Butler sintetizó los T-1,5-ds a partir de oximas **91** con HN_3 en rendimientos del 20-40% (Esquema 1E).^[89]



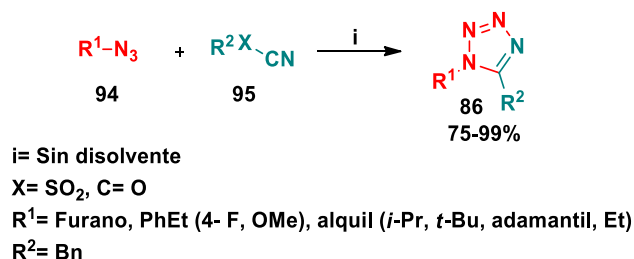
Esquema 1. Rutas generales de síntesis de T-1,5-ds.

Una de las metodologías para formar tetrazoles es mediante una cicloadición [3+2] de azidas y nitrilos.^[90] Aldhoun reportó una ruta de síntesis utilizando TMSCN y diversas azidas como materiales de partida para obtener una serie de T-1,5-ds con buenos rendimientos.^[91]



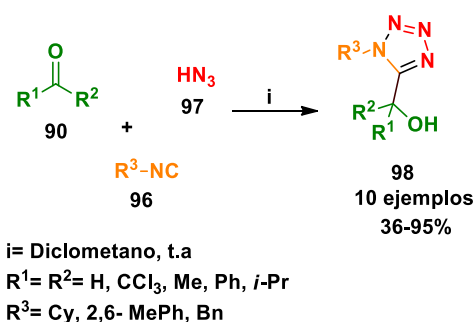
Esquema 2. Síntesis de T-1,5-ds mediante la cicloadición [3+2] mediante azidas y nitrilos.

La estrategia sintética más popular para la obtención de T-1,5-ds fue la que desarrolló Sharpless en 2002 a partir de una cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas sin uso de disolvente y rendimientos del 75 al 99%. Además, esta metodología presenta como ventaja el no usar disolventes (Esquema 3).^[92]



Esquema 3. Síntesis de T-1,5-ds mediante la cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.

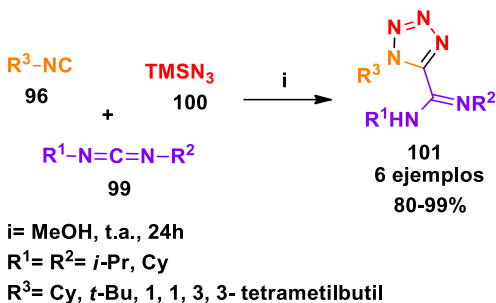
Pocas son las estrategias sintéticas que utilizan RMC-I para la síntesis de los T-1,5-ds. La primera en publicarse fue por Passerini y Ragni en 1931; a partir de la reacción entre un grupo cetona o aldehído **90**, el isonitrilo **96** y ácido hidrazoico **97** obteniéndose los T-1,5-ds **98** (Esquema 4).^[93]



Esquema 4. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-ds.

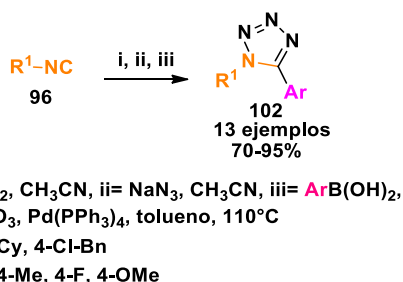
Kazemizadeh en 2012 reportó la síntesis de T-1,5-ds mediante una RMC de 3-CR entre la reacción del isonitrilo **96**, la carbodiimida **99** y trimetilsililazida **100** a

partir de un doble proceso que consistió en la adición nucleofílica del isonitrilo al centro electrofílico de la carbodiimida seguido del ataque nucleofílico del ion azida para obtener el T-1,5-ds **101** mediante la reacción de electrociclización 1,5-dipolar (Esquema 5). [94]



Esquema 5. Síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos vía RMC.

El grupo de El kaim sintetizó los tetrazoles **102** mediante una RMC de 3-CR mediante un triple proceso: bromación de isonitrilos, electrociclización y acoplamiento Suzuki (Esquema 6). [95]

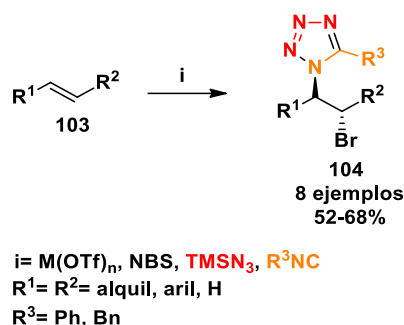


Esquema 6. Síntesis de tetrazoles 1,5-ds vía RMC.

Hajra en el 2007 reportó la síntesis de los tetrazoles mediante la RMC entre alquenos, isonitrilos y trimetilsililazida catalizada con triflatos metálicos. La reacción se lleva a cabo mediante la secuencia: adición electrofílica entre alqueno y el bromo para dar el ion bromonio, que lleva a cabo la apertura mediante la adición nucleofílica del isonitrilo para dar el ion nitrilo en el cual se adiciona la azida para

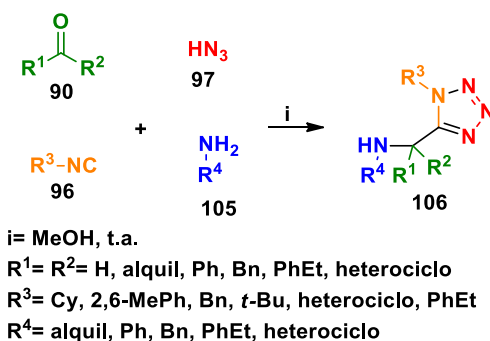
dar el T-1,5-ds **104** vía una reacción de electrociclización 1,5 dipolar (Esquema 7).

[96]



Esquema 7. Síntesis de T-1,5-ds vía RMC.

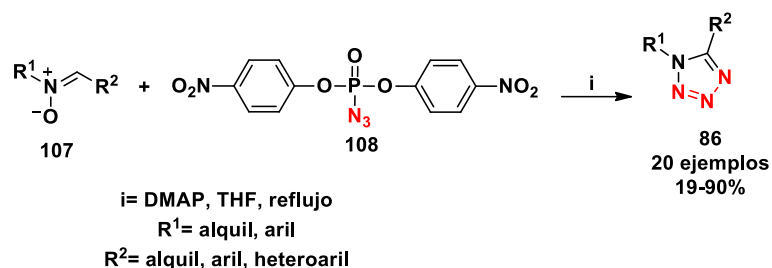
La reacción más utilizada para las síntesis de los T-1,5-ds es la Ugi-azida reportada por Ugi en 1961. [97] Esta consiste en la reacción entre una amina primaria o secundaria, un compuesto carbonílico de cetona o aldehído, ácido hidrazoico como fuente de azida y un isonitrilo. La mayoría de estas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y en MeOH como disolvente, presentando como ventaja una tolerancia a diferentes grupos funcionales, para incrementar su potencial sintético y generar diversidad estructural (Esquema 8). [98]



Esquema 8. Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-ds.

De las metodologías más actuales para la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos se encuentra la reportada por el grupo de Matsugi en el 2022, a partir de nitronas utilizando *bis* (*p*-nitrofenil)fosforazidato como fuente ácida en presencia

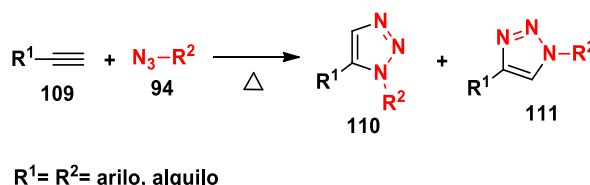
de 4-dimetilaminopiridina, sin necesidad de reactivos explosivos y tóxicos, obteniendo productos en rendimientos de bajos a buenos (Esquema 9).^[99]



Esquema 9. Síntesis de T-1,5-ds mediante nitronas con *bis*(*p*-nitrofenil)fosforazidato.

2.6 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES

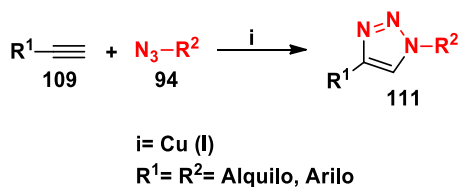
La primera estrategia de síntesis para la obtención de 1,2,3-triazoles fue la reacción de Huisgen que se lleva a cabo entre azidas y alquinos terminales a temperaturas arriba de 80°C; pero presenta como desventaja la formación de regioisómeros 1,4 y 1,5, siendo difícil su separación; además de presentar rendimientos bajos.



Esquema 10. Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4 y 1,5-ds mediante la reacción de Huisgen.

Para hacer más eficiente y regioselectiva la reacción de Huisgen, en el 2002 Meldal y Sharpless reportaron de manera independiente que esta reacción puede ser favorecida utilizando cobre y a temperatura ambiente; por lo que actualmente esta reacción se le conoce como cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC, por sus siglas en inglés), el cual se obtiene solamente el regioisómero 1,4

disustituido; esta reacción cumple los requisitos de lo que Sharpless acuñó en 2001 como Química “click”. CuAAC presenta compatibilidad con un amplio rango de grupos funcionales, condiciones de reacción suaves, amplia tolerancia al rango de pH compatibilidad con una variedad de disolventes, además de obtener rendimientos altos. El cobre (I) es el reactivo clave para esta llevar a cabo esta reacción, para lo cual se puede utilizar directamente el CuI, CuCl y CuBr o formarlo *in-situ* a partir de diferentes sales de Cu (II) como CuSO₄, Cu(OAc)₂ mediante la reducción con ascorbato de sodio (el más utilizado), hidrazina ^[100] y TCEP [tris(2-carboxietil)fosfina]. ^[101] Asimismo, esta reacción tolera varios disolventes como EtOH, MeOH, THF, DMSO, DMF, CHCl₃, piridina, tolueno, CH₂Cl₂, acetonitrilo, *t*-BuOH y el que actualmente es el sistema de disolvente más utilizado, *ter*-butanol/agua.

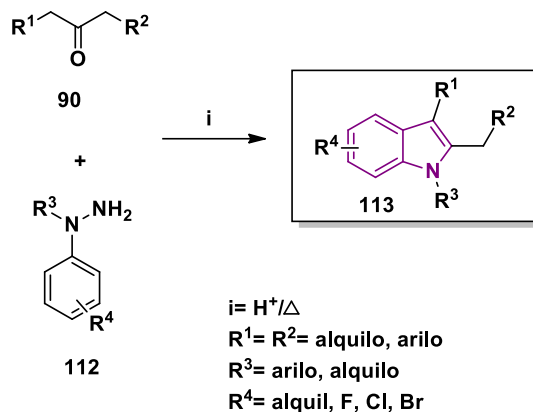


Esquema 11. Reacción CuAAC para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-ds.

2.7 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS INDOLES

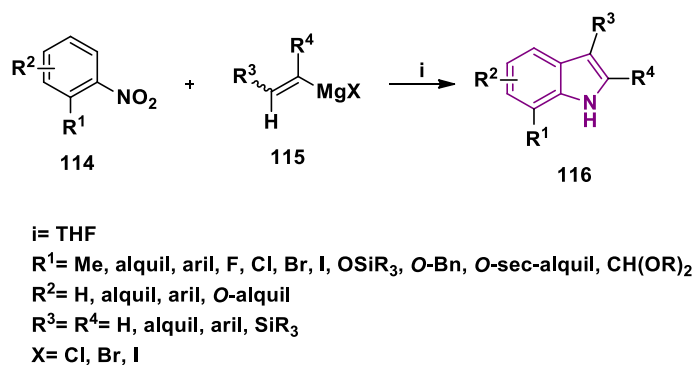
Existen varias rutas de síntesis reportadas para la síntesis de este heterociclo; las más comunes son las de Fischer, Bartoli, Madelung y Larock.

En 1883, Fischer ^[102] reportó la síntesis de indoles a partir de la reacción de condensación de compuestos carbonílicos de aldehídos o cetonas con arilhidrazonas en medio ácido de Brønsted o de Lewis. Esta metodología es la más utilizada hasta el momento (Esquema 12).



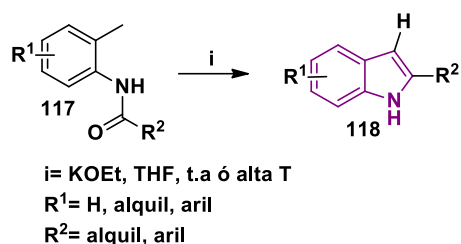
Esquema 12. Síntesis de Fischer para la síntesis de indoles.

En 1989 Bartoli ^[103] sintetizó indoles sustituidos a partir de nitroarenos *orto*-sustituidos con reactivos vinílicos de Grignard (Esquema 13).



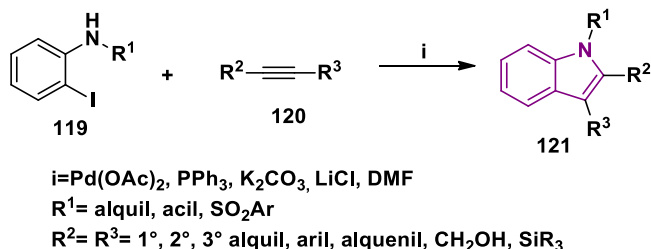
Esquema 13. Síntesis de Bartoli para la síntesis de indoles.

En 1912, Madelung ^[104] reportó que la *N*-Benzoil-*o*-toluidina se convierte a 2-fenilindol cuando se calienta a altas temperaturas (380 °C) con etóxido de sodio como base. Madelung también reportó que los rendimientos podrían mejorarse usando alcóxidos de alcoholes alifáticos como el alcohol *n*-amílico. La ciclación intramolecular de *N*-acilado-*o*-alquilanilinas se le conoce como síntesis de indol de Madelung (Esquema 14).



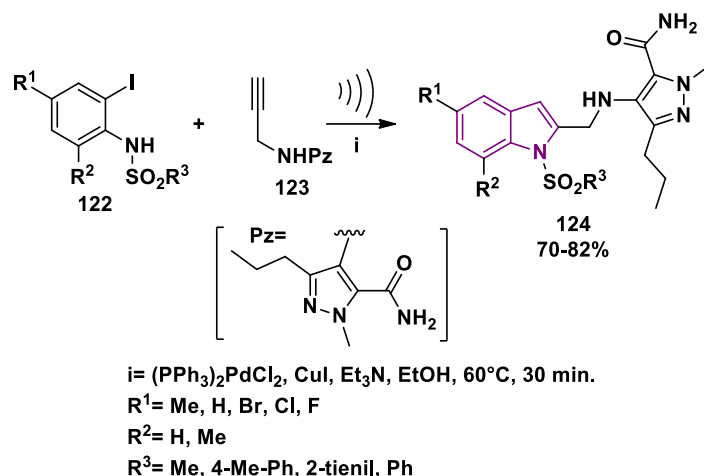
Esquema 14. Síntesis de Madelung para la síntesis de indoles.

La síntesis de Larock consiste en una heteroanulación intermolecular catalizada por paladio a partir de *o*-iodo-anilinas y alquinos terminales o internos para la obtención de heterociclos como el indol. Aunque los productos finales son a menudo muy similares con alquinos internos o terminales, los mecanismos para los dos procesos son generalmente bastante diferentes. En 1991, Larock^[105] reportó la síntesis de indoles a través del acoplamiento catalizado por Pd de 2-iodo anilina y alquinos disustituidos o internos (Esquema 15).



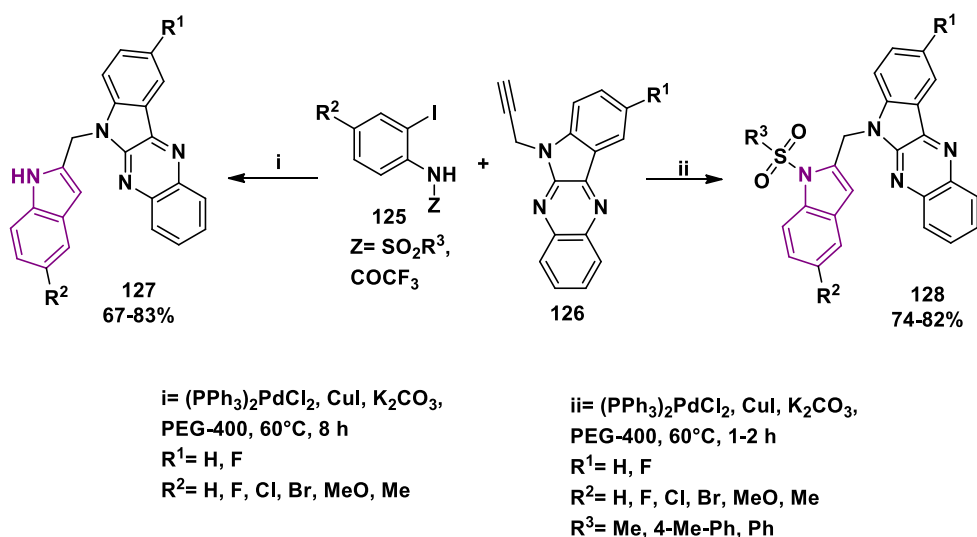
Esquema 15. Síntesis de Larock para la síntesis de indoles.

Pal y colaboradores^[106] en el 2018 reportaron la síntesis de pirazol-indoles en rendimientos de moderados a buenos, esta metodología fue asistida por ultrasonido, utilizando como alquino terminal la propargilamina y 2-iodo-sulfanilidas (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de pirazol-indol asistida por ultrasonido.

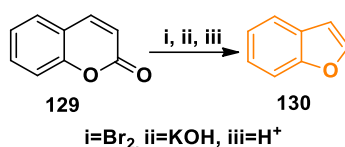
En el 2021, Pal y colaboradores ^[107] reportó la síntesis de indolo[2,3-*b*]quinoxalina-*N*-sulfonil-índoles e indolo[2,3-*b*]quinoxalina-índoles en rendimientos de moderados a buenos, mediante la heteroanulación de Larock, utilizando la propargilamina como alquino terminal y como haluros de arilo; 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-iodofenil) acetamida y 2-iodo-sulfanilidas en condiciones amigables con el medio ambiente (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de indolo[2,3-*b*]quinoxalina-*N*-sulfonil-índoles e indolo[2,3-*b*]quinoxalina-índoles mediante una reacción de Larock.

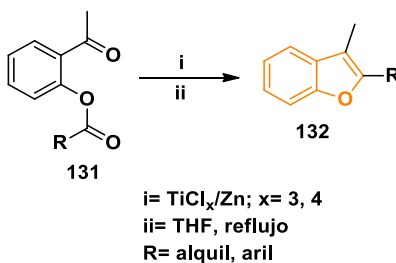
2.8 RUTAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS BENZOFURANOS

De las rutas de síntesis reportadas para el núcleo del benzofurano las más populares es la síntesis de Perkin y McMurry. La síntesis de Perkin ^[108] consiste en una reacción de tres etapas a partir de la cumarina **128**. La primera etapa es una bromación del doble enlace de la cumarina para formar el intermediario dibromado, que en medio básico se lleva a cabo la apertura del anillo, para después protonarse y por calentamiento ocurre una descarboxilación y formación del benzofurano **130** (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de Perkin para la síntesis de benzofurano.

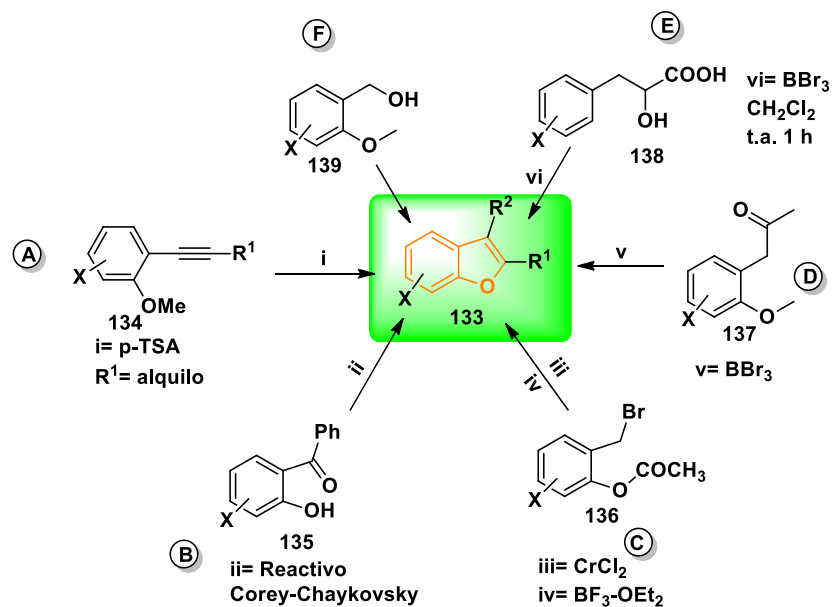
La reacción de McMurry, consiste en una ciclación intramolecular de un cetoester **131**, mediante la reducción del tricloruro de titanio con polvo de zinc para formar el benzofurano **132** (Esquema 19). ^[109]



Esquema 19. Reacción de McMurry para la síntesis de benzofurano.

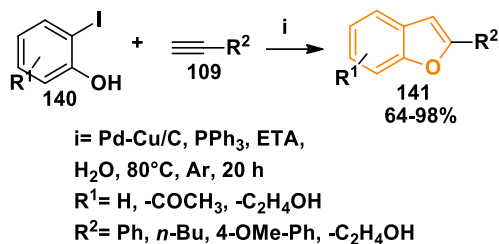
Otros metodologías menos populares para la síntesis de 1-benzofuranos 2-sustituidos **133** incluyen la ciclación mediada por ácido *p*-toluensulfónico de *o*-(1-alquinil) anisoles **134** para obtener benzofuranos 2-aril-sustituidos (Esquema 20A) ^[110], reacciones de reordenamiento y ciclación de 2- hidroxibenzofenonas **135** con

el reactivo de Corey-Chaykovsky (Esquema 20B) ^[111], la ciclación de 2-aciloxi-1-bromometilarenos **136** con Cr (II) Cl₂ / BF₃-OEt₂ como catalizador (Esquema 20C) ^[112], la desprotección/ciclización de 2-metoxifenilacetona **137** y ácidos 2-hidroxi-3-arilpropenoicos **138** mediante el tribromuro de boro (Esquema 20D y 20E) ^[113] Sin embargo, estos métodos a menudo requieren catalizadores costosos y/o síntesis de pasos múltiples. El derivado de 2-(2-metoxiaril)-1-ariletanona **139** (Esquema 20F) ^[114] cuando se somete a hidrogenación en presencia de paladio para generar 2-arilbenzofurano.



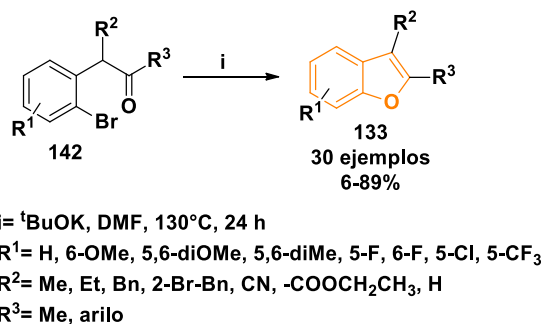
Esquema 20. Diversas metodologías para la síntesis de benzofuranos.

Felpin y colaboradores en el 2013 ^[115] sintetizaron benzofuranos en rendimientos de moderados a buenos, utilizando como condiciones de reacción agua, Pd-Cu/C como catalizadores, alquinos terminales y 2-iodo-fenoles (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de benzofuranos a partir de alquinos terminales y 2-iodo fenoles.

Recientemente Huang y Song reportaron una síntesis de benzofuranos sin uso de metales de transición mediante una ciclación intramolecular de *o*-bromobencilcetonas promovida por terbutóxido de potasio para la obtención de benzofuranos en rendimientos de moderados a buenos (Esquema 22). [116]



Esquema 22. Síntesis de benzofuranos a partir de *o*-bromobencilcetonas.

3. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de estrategias sintéticas para la obtención de quimiotecas de heterociclos nitrogenados y oxigenados a partir de materiales simples y accesibles y que además permitan poblar el espacio químico es un reto para los químicos sintéticos. Para lograrlo, se hace uso de los principios de la síntesis orientada a la diversidad utilizando como herramienta de síntesis las reacciones de multicomponentes acompañados de procesos de *post*-condensación, lo que ha permitido la síntesis de moléculas con diversidad y complejidad estructural presentando en la mayoría de los casos, núcleos heterocíclicos como base estructural.

En este sentido la síntesis de *bis* heterociclos derivados de tetrazol 1,5-disustituido, de relevancia biológica y considerados como núcleos privilegiados de interés en química medicinal, bajo el concepto de la síntesis orientada a la diversidad, se vuelve relevante tanto para su aportación a la química sintética como a la aplicación biológica a problemas de salud que aquejan actualmente a la población.

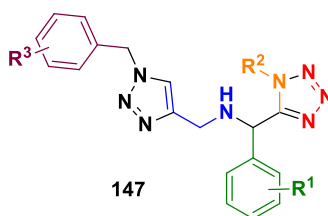
4. OBJETIVOS

Sintetizar *bis*-heterociclos de relevancia biológica con base en el núcleo del tetrazol 1,5-disustituido, utilizando como estrategia sintética la RMC Ugi-azida/*post*-condensación.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

4.1.1 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO I

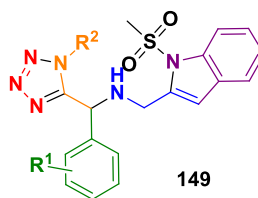
- Explorar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los triazoles-tetrazol.
- Sintetizar una serie de triazoles-tetrazol **147**.



- Caracterizar las moléculas objetivo por técnicas analíticas como HRMS, RMN unidimensional (^1H , ^{13}C) y bidimensional (COSY, HETCOR, TOCSY, NOESY).
- Evaluar su actividad biológica *in-vitro*.

4.1.2 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO II

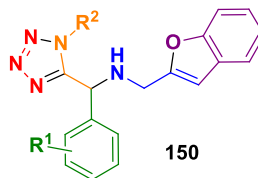
- Explorar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los *bis*-heterociclos metanosulfonil indol-tetrazol.
- Sintetizar una serie de *bis*-heterociclos tipo metanosulfonil indol-tetrazol **149**.



- Caracterizar las moléculas objetivo por técnicas analíticas como FT-IR, HRMS, RMN unidimensional (^1H , ^{13}C) y bidimensional (COSY, DEPT-135, HMBC, HSQC).
- Evaluar su actividad biológica *in-vitro*.

4.1.3 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO III

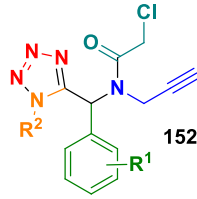
- Explorar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de los *bis*-heterociclos benzofurano-tetrazol.
- Sintetizar una serie de *bis*-heterociclos tipo benzofurano-tetrazol **150**.



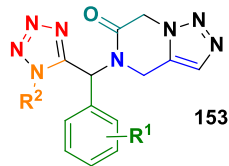
- Caracterizar las moléculas objetivo por técnicas analíticas como FT-IR, HRMS, RMN unidimensional (^1H , ^{13}C y ^{19}F) y bidimensional (COSY, HETCOR, TOCSY, NOESY).
- Evaluar su actividad biológica *in-vitro*.

4.1.4 OBJETIVOS PARTICULARES CAPÍTULO IV

- Explorar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las moléculas tetrazoles- *N*-acilados.
- Sintetizar los compuestos tetrazoles- *N*-acilados **152**.



- Sintetizar los compuestos 1,5-dis tetrazol 4,5-dihidro [1,2,3] triazolo [1,5-a] pirazin-6-ona **153**.

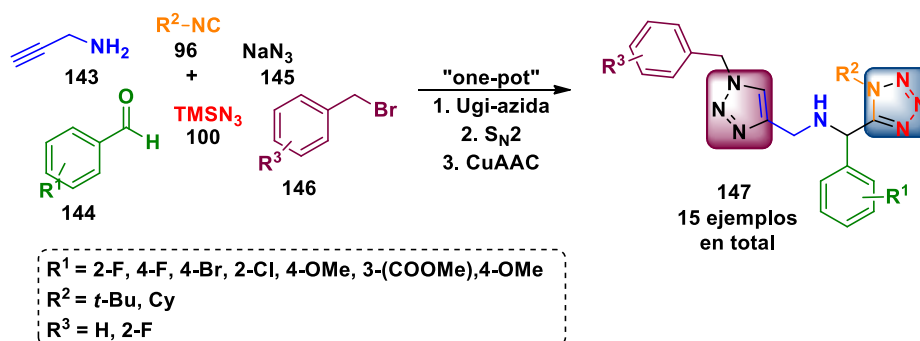


- Caracterizar las moléculas objetivo por técnicas analíticas como FT-IR, HRMS, RMN unidimensional (¹H, ¹³C) y bidimensional (COSY, HETCOR).

5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

5.1 CAPÍTULO I

El primer capítulo se describe en el esquema general de síntesis 23, que consiste en la síntesis de los *bis*-heterociclos triazol-tetrazol 1,5-disustituidos **147** vía un proceso “one-pot” que involucra seis componentes de reacción y tres etapas de reacción, la primera etapa es una reacción Ugi-azida entre la propargilamina **143**, aldehído **144**, TMSN₃, la segunda es una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) entre el bromuro de bencilo **146** y la NaN₃ **145**, y como tercera etapa es una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre, el cual ya es conocida por el grupo de investigación del Dr. Carlos Cortés [117]. Asimismo, la reacción es considerada una RMC de alto orden, debido a que se utilizan seis componentes de reacción para obtener las moléculas objetivo.

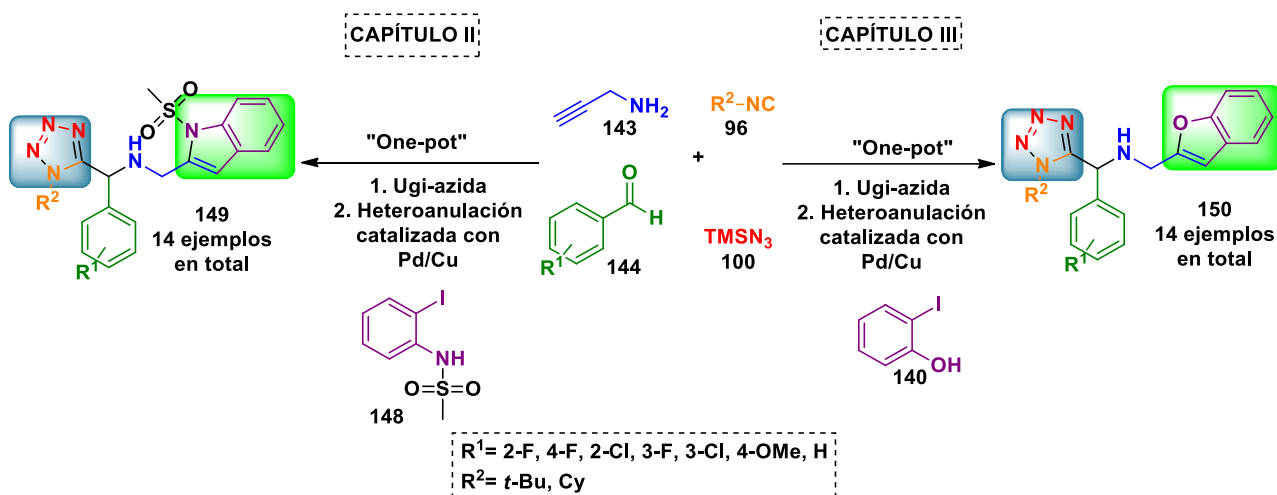


Esquema 23.- Esquema general de reacción para la síntesis de los compuestos híbridos triazol-tetrazol **147** vía RMC de alto orden.

5.2 CAPÍTULO II Y CAPÍTULO III

La síntesis de los híbridos indol-tetrazol **149** y benzofuranos-tetrazol **150** propuestos para los capítulos II y III, respectivamente, se realizó de acuerdo al esquema general de síntesis (Esquema 24), que consiste en un proceso “one-pot” que involucra cinco componentes de reacción y dos etapas de reacción, la primera

etapa es una reacción Ugi-azida entre la propargilamina **143**, aldehído **144**, isonitrilo y TMSN_3 ; la cual ya es conocida en el grupo de trabajo. La segunda reacción consiste en la heteroanulación catalizada con Pd/Cu para sintetizar los metanosulfonil indol-tetrazol **149** y benzofuranos-tetrazol **150** esta metodología involucra la variación del ioduro de arilo se sintetizó el núcleo del indol a partir de *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida **148** (capítulo II) y para el heterociclo del benzofurano a partir del 2-iodo-fenol **140** (capítulo III).

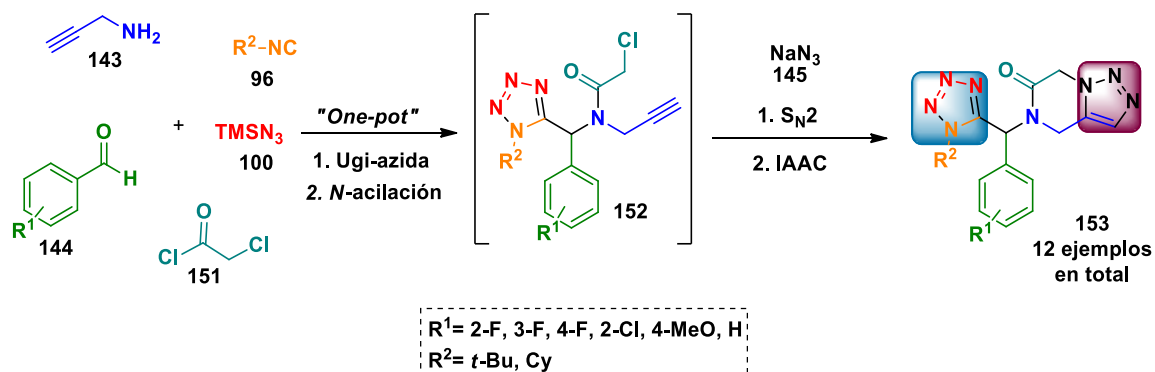


Esquema 24.- Esquema general de síntesis para la obtención de los compuestos metanosulfonil indol-tetrazol **149** y benzofurano-tetrazol **150**.

5.3 CAPÍTULO IV

El último capítulo de este proyecto es la síntesis de una serie de derivados del tetrazol 1,5- ds 4,5-dihidro [1,2,3] triazolo [1,5-a] pirazin-6-ona **153** que se hará siguiendo el esquema general de síntesis, Esquema 25, consiste en dos etapas de reacción; la primera etapa consiste en una reacción de multicomponentes de alto orden de 5 componentes de reacción que involucran dos procesos: una reacción de Ugi-azida seguida de una *N*-acilación (sustitución nucleofílica en el acilo) con el cloruro de cloroacetilo **151** para la formación de los intermedios tetrazoles 1,5-DS *N*-acilados **152**.^[118] La segunda etapa consiste en una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) de los tetrazoles 1,5-DS *N*-acilados **152** con azida de sodio **145**

seguida de una cicloadición intramolecular entre la azida y el alquino terminal para la formación del anillo del 1,2,3-triazol fusionado para obtener las moléculas 1,5-ds tetrazol 4,5-dihidro [1,2,3] triazolo [1,5-a] pirazin-6-ona **153**. [119]



Esquema 25. Esquema general de síntesis para la obtención de los 1,5-ds tetrazol 4,5-dihidro [1,2,3] triazolo [1,5-a] pirazin-6-ona **153**.

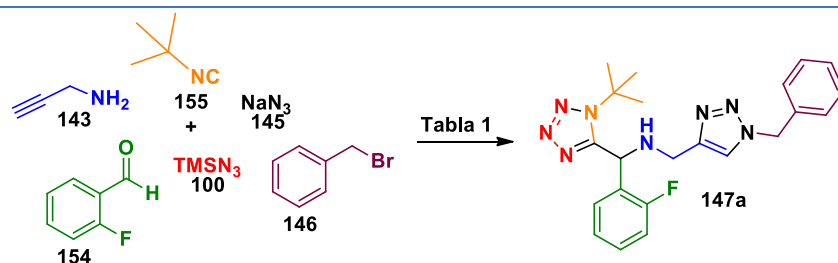
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 CAPÍTULO I

Para la síntesis del triazol-tetrazol 1,5-ds **147**, se llevó a cabo la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción utilizando como reacción modelo 2-F-benzaldehído **154**, propargilamina **143**, TMSN₃ **100**, *ter*-butil isonitrilo **155**, NaN₃ **145**, bromuro de bencilo **146**, estas se describen en la tabla 1. Se emplearon las condiciones clásicas descritas en la literatura para la reacción de Ugi-azida que consiste en utilizar MeOH como disolvente a temperatura ambiente y que también se ha descrito para la reacción CuAAC, obteniendo un rendimiento inicial del 40%.^[117] En el segundo experimento se adaptaron las condiciones descritas por el grupo de Zhao^[120] para la síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-ds, utilizando como disolvente glicerol a partir de una reacción de multicomponentes del tipo 3-CR mediante el uso de alquinos terminales, azida de sodio y halogenuros de bencilo. Bajo estas condiciones se obtuvo un rendimiento de 11%, siendo no ideales para el sistema debido a efectos tanto de solubilidad como de alta viscosidad del glicerol, resultando en problemas de agitación. En un tercer experimento y utilizando el sistema de disolventes clásicos para una reacción de CuAAC que consiste en usar de *t*-BuOH:H₂O (1:1) se obtuvo un rendimiento del 15%, por lo que este sistema aunque es ideal para la CuAAC no favorecen las reacciones de Ugi-azida, pues se observó la presencia de materia prima que no se consumía vía CCF.^[117] En un cuarto experimento se decidió usar 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) el cual se ha descrito que favorece las RMC de Ugi-azida, pero, aunque se observó por CCF la formación del tetrazol 1,5-DS, la reacción de CuAAC no se vio favorecida, concluyendo que este disolvente no es útil para este tipo de cicloadiciones.^[121] En el quinto y sexto experimento se pretendió utilizar disolventes que sean favorables a la reacción de S_N2 que es el uso de disolventes polares apróticos, y que además se hayan utilizado para la RMC de Ugi-azida y CuAAC como es el acetonitrilo y diclorometano, pensando que al usar estos disolventes se pudiera mejorar el rendimiento de la reacción.^[122] Se observó que en ambos experimentos la reacción de Ugi-azida

procedió más lento en comparación con los experimentos previos además de la formación de otros subproductos difíciles de separar vía CCF, obteniendo rendimientos del 5% y 1% respectivamente. Por lo tanto, las mejores condiciones de reacción son las descritas en el experimento 1.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de los triazol-tetrazoles 1,5-ds 147



Experimento	Disolvente	Rendimiento %
1 ^a	MeOH (1M)	40 ^c
2 ^a	Glicerol	11 ^c
3 ^a	<i>t</i> -BuOH:H ₂ O (1:1)	15 ^c
4 ^a	2,2,2-Trifluoroetanol	-
5 ^b	CH ₃ CN	5 ^c
6 ^b	CH ₂ Cl ₂	1 ^c

^a El tiempo de reacción fue de 24 h.

^b El tiempo de reacción fue de 72 h.

^c Los rendimientos se determinaron después de la purificación en columna cromatográfica.

Todos los experimentos fueron a temperatura ambiente.

La elucidación estructural del híbrido triazol-tetrazol **147a** se realizó mediante el análisis espectroscópico de RMN de ¹H y ¹³C. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 17), a 7.46 ppm se observa un singulete del metino del triazol, a 5.78 ppm se observa la señal clave que corresponde al protón del metino que integra para 1H, en 3.89 ppm se observa una señal cuadruple del metileno y a 1.55 ppm se observa un singulete que integra a 9H correspondientes al grupo *ter*-butilo proveniente del isonitrilo. En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 18), se observa en 154.5 ppm la señal clave que correspondiente al carbono cuaternario del anillo del

tetrazol 1,5-disustituido, a 49.6 ppm se observa la señal del carbono del metino, en 42.7 ppm la señal correspondiente al carbono del metileno, en 29.6 ppm la señal de los carbonos del metilo del *ter*-butilo. También, para confirmar la presencia del producto se obtuvo las masas de alta resolución (HRMS por sus siglas en ingles), el cual la composición y masa calculada del compuesto **147a** es C₂₂H₂₆FN₈ [M+H]⁺ es 421.2268 y la masa experimental fue de 421.2264.

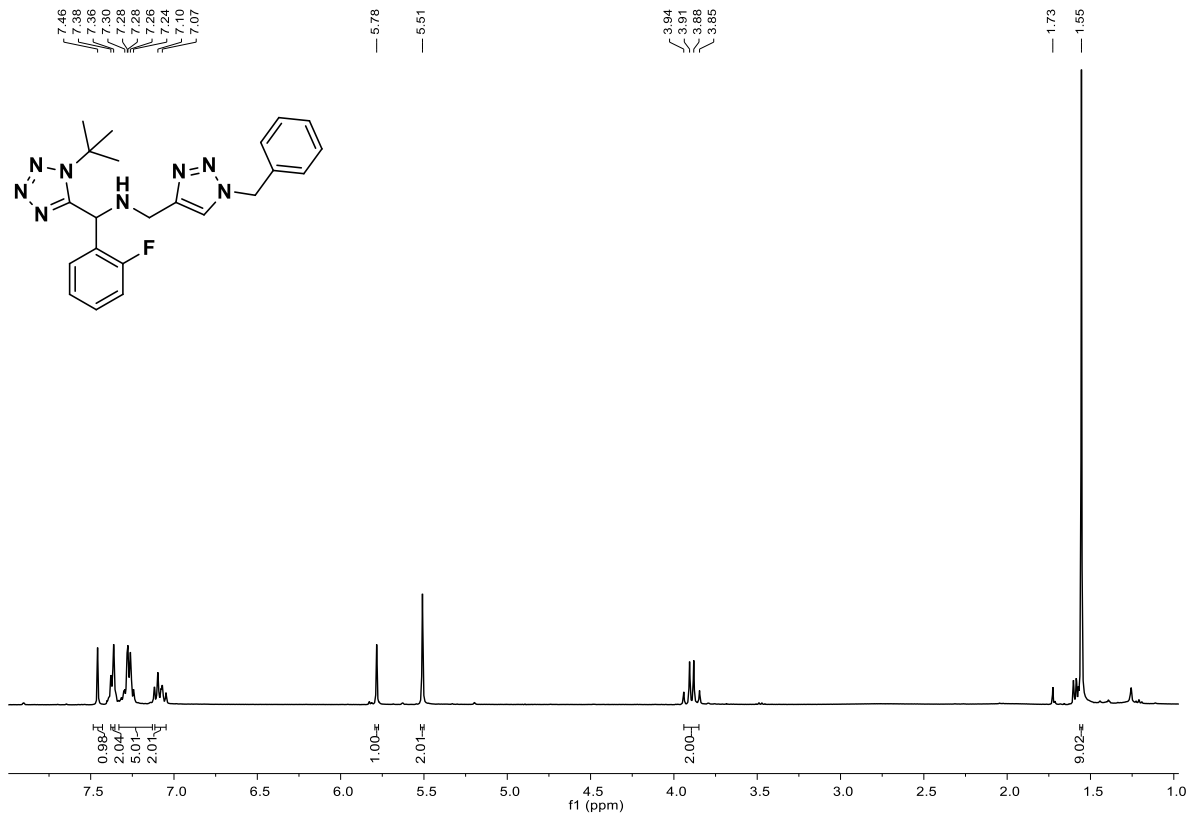


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147a**.

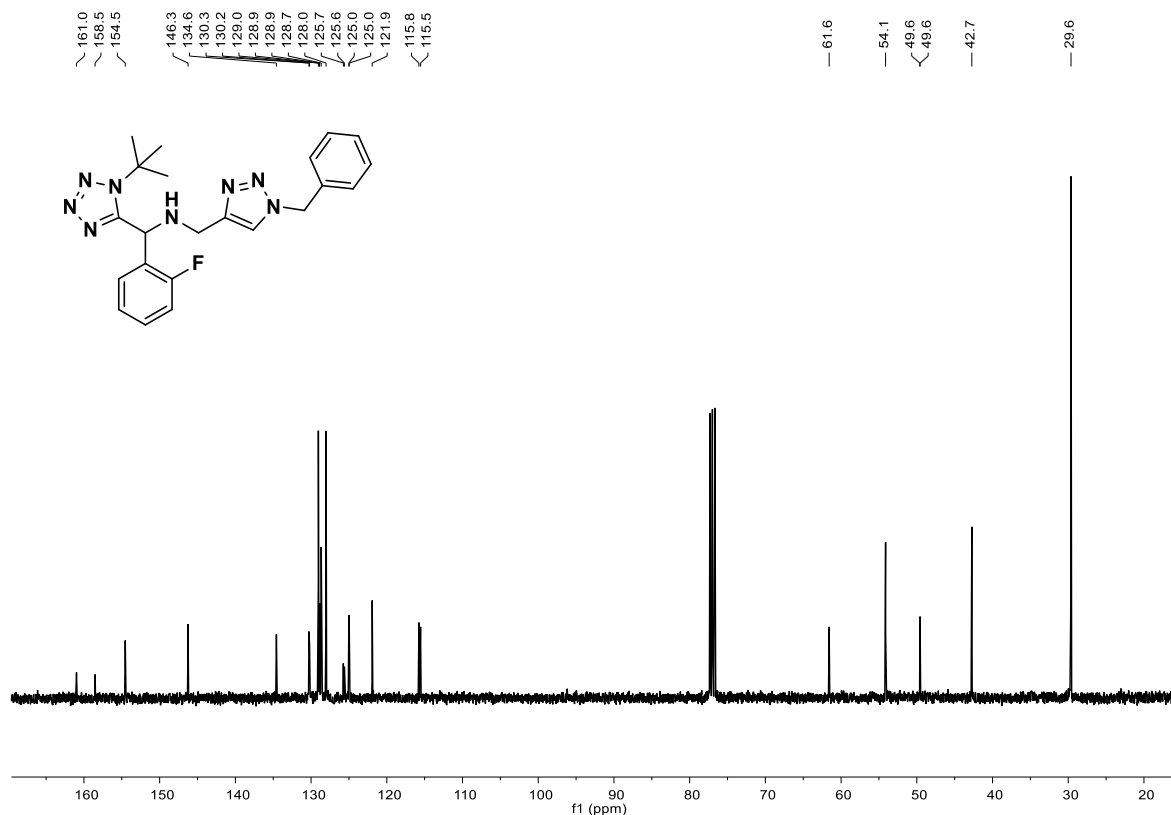
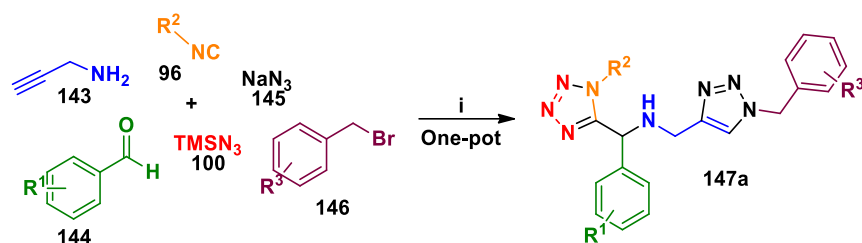


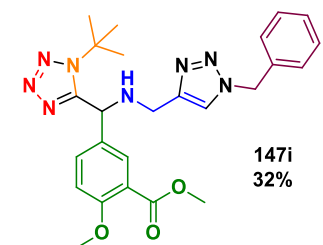
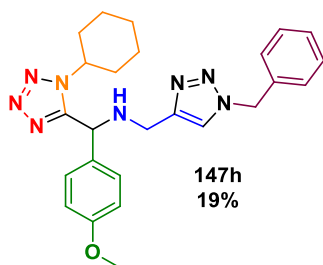
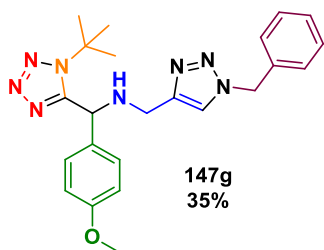
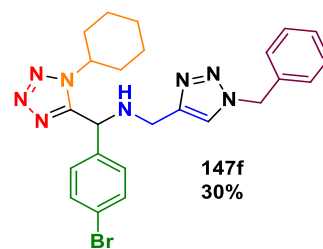
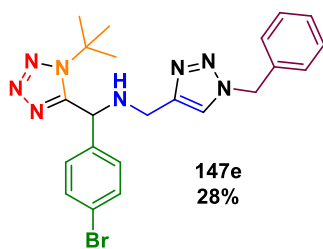
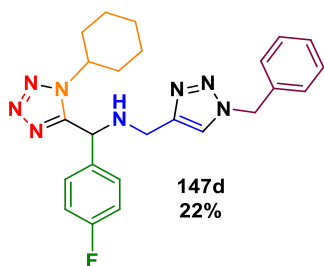
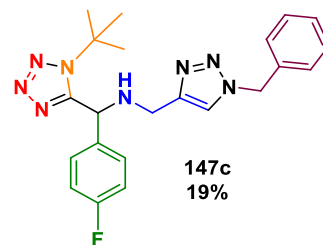
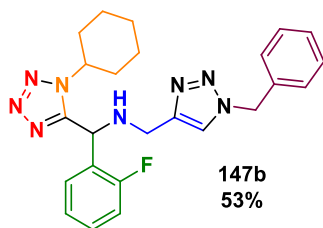
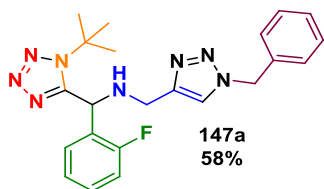
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147a**.

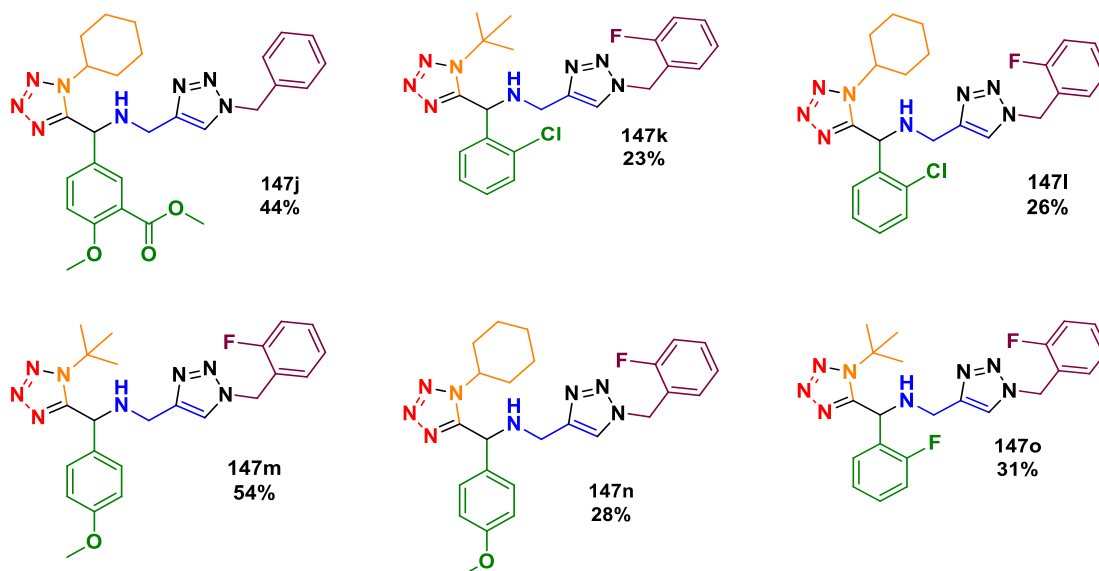
Con base a las condiciones óptimas de reacción descritas en la tabla 1, se exploró el alcance de la reacción utilizando diferentes benzaldehídos de naturaleza estereoelectrónica, obteniendo los híbridos triazol-tetrazol **147a-o** en rendimientos de bajos a moderados (tabla 2). Los rendimientos obtenidos no son tan malos dada la complejidad del producto final, debido a que se forman 6 nuevos enlaces en el proceso “one-pot” (1 enlace C-C, 4 enlaces C-N y 1 enlace N-N).

Tabla 2. Compuestos híbridos triazol-tetrazol 147a-o



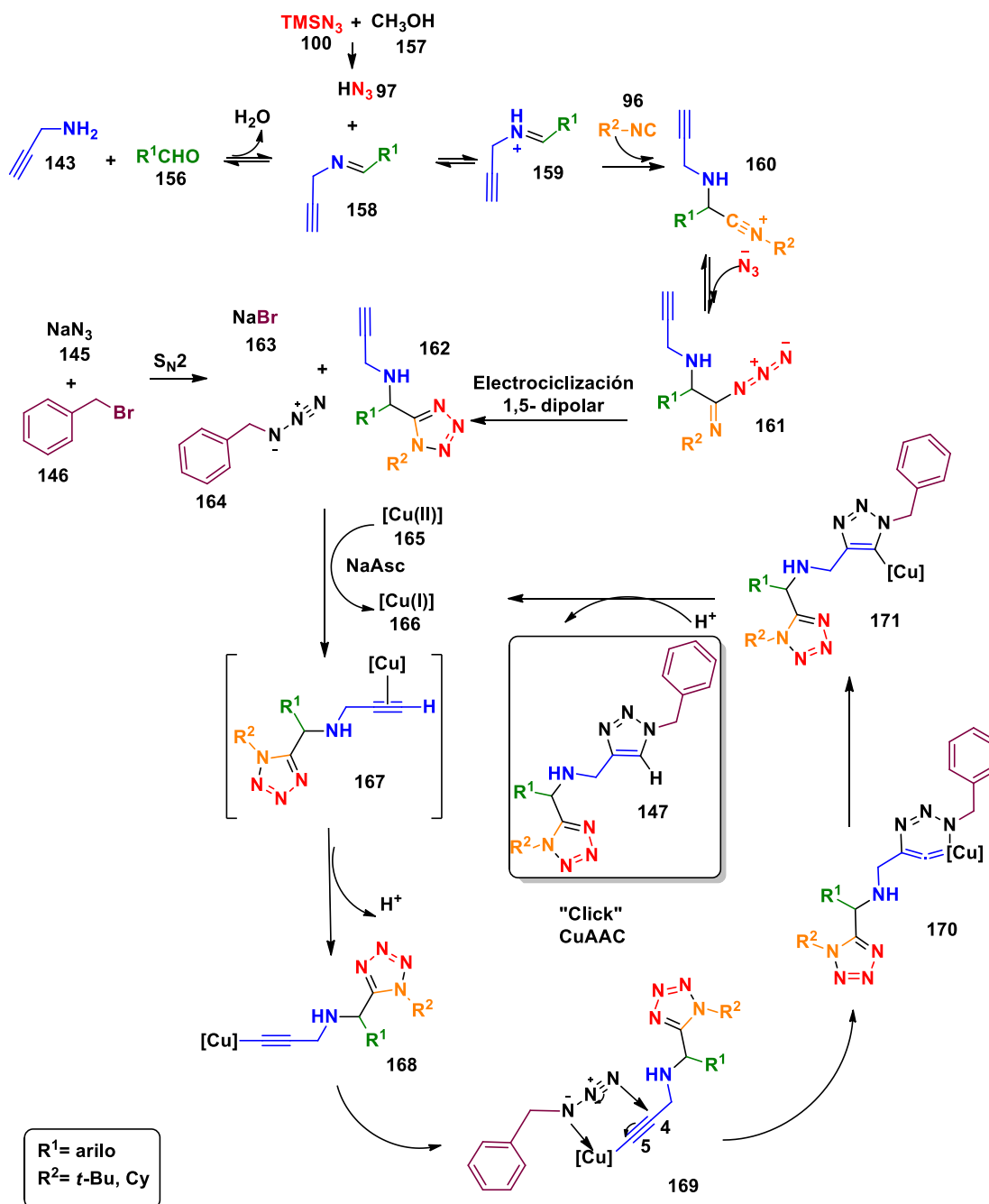
i = 1. Propargilamina (1.0 equiv.), benzaldehído (1.0 equiv.), isonitrilo (1.0 equiv.), TMSN₃ (1.1 equiv.), MeOH [1 M], t.a; 2. NaN₃ (1.2 equiv.), bromuro de bencilo (1.0 equiv.), t.a; 3. CuSO₄·5H₂O (0.05 equiv.), ascorbato de sodio (0.1 equiv.), t.a.





El mecanismo de reacción para la obtención de los compuestos triazol-tetrazol **147a-o** se describe en el Esquema 26 e involucra tres procesos. Primero se lleva a cabo una reacción de Ugi-azida que inicia con la condensación del aldehído y la propargilamina para formar la imina **158** que se protona mediante la abstracción del protón del HN_3 **97** y da lugar al ion iminio **159** que es atacado por el isonitrilo para formar el ión nitrilo **160**, este reacciona con el ion azida para que mediante una electrociclización 1,5-dipolar se obtenga el tetrazol 1,5- disustituido **162**. Posteriormente como un segundo proceso, se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre el bromuro de bencilo **146** y la azida de sodio **145** para formar *in situ* la bencil azida **164** y llevar a cabo el siguiente proceso que consiste en una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre. La reacción comienza con la generación de la especie de Cu (I) activo que se genera a partir de la reducción de las sales de Cu (II) utilizando ascorbato de sodio. El cobre interactúa con el alquino mediante los orbitales pi del triple enlace formando el complejo Cu-alquino π **167**, y que se desprotona para formar la especie acetiluro de cobre **168**. La desprotonación se favorece sin necesidad de usar base, si no solamente con el agua que se encuentra en el medio. La azida desplaza un ligando formando el intermedio **169** y se activa para generar un metalaciclo **170** mediante la ciclación del ataque nucleofílico del nitrógeno terminal N-3 del grupo azida sobre

el carbono C-4 del alquino. Después, el metalaciclo experimenta una contracción del anillo por una asociación transanular entre el par de electrones en el N-1 sustituido de la azida y el enlace C-5=Cu. Este paso relativamente más rápido produce la triazolida de Cu **171**, que al protonarse libera el triazol 1,4 disustituido y regenera el catalizador de Cu (I).



Esquema 26. Mecanismo general de reacción para la síntesis de las moléculas híbridas triazol-tetrazol **147a-o**.

ESTUDIO DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones. El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, con más de 2,3 millones de casos y 670 000 mujeres fallecieron por esa enfermedad en 2022. Afecta a las mujeres de cualquier edad después de la pubertad en todos los países del mundo. El cáncer se produce cuando células normales se transforman en células tumorales a través de un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Esas alteraciones son el resultado de la interacción entre factores genéticos de la persona afectada y agentes externos que pueden ser físicos, químicos y biológicos. ^[123]

La mortalidad por cáncer se puede reducir si se detecta y se trata a tiempo. Algunos tratamientos utilizados son las intervenciones quirúrgicas, la radioterapia y la terapia sistémica (quimioterapia, tratamientos hormonales, tratamientos biológicos dirigidos). La quimioterapia y la radioterapia están asociadas con efectos secundarios graves, junto con la resistencia, por lo que no existe una cura permanente para el tratamiento del cáncer. Actualmente, existen en el mercado mundial diversos agentes anticancerígenos disponibles comercialmente. Sin embargo, debido a su resistencia, toxicidad y costo, los investigadores se están enfocando en desarrollar nuevos agentes anticancerígenos potenciales y novedosos. Los compuestos heterocíclicos se han utilizado para el tratamiento de muchas enfermedades, incluido el cáncer. Los compuestos que contienen tetrazol se han mostrado muy prometedores en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, en particular el cáncer. ^[124]

Por su novedad estructural y los grupos funcionales presentes, a los compuestos híbridos triazol-tetrazol **147a-o** se les evaluó su capacidad para inhibir la proliferación celular como una de las principales características del cáncer, hacia la línea celular de cáncer de mama, MCF-7. Los resultados de las pruebas inhibición de proliferación celular de las células MCF-7, se presentan en las figuras 19-22, nos

muestran su efecto en el siguiente orden: **147f**, **147l**, **147b**, **147d**, **147h**, **147k**, **147j**, **147n**, **147o**, **147a**, **147g**, **147e**, **147i**, **147m** y **147c**. Se utilizaron Taxol y Etopósido como controles químicos de la inducción de la muerte celular (Figura 23). Se observó una diferencia de efecto notable de cerca de 200 y 25 veces en el compuesto **147f** (19,76) frente a Taxol y Etopósido (0,0975 y 0,78 μM), respectivamente. Sin embargo, esta diferencia debe estar encerrada en la resistencia que presentan los tumores. ^[125] La combinación de compuestos alternativos podría usarse para células tumorales con resistencia a los tratamientos con Taxol y/o Etopósido. ^[126] La actividad de estos compuestos no es sobresaliente, pero es comparable con la de otros grupos de investigación, como los reportados por Shaaban y colaboradores, quienes sintetizaron 18 nuevos diselenuros y seleoquinonas a base de tetrazoles, mediante una reacción de Ugi-azida y evaluaron su actividad inhibitoria en líneas celulares MCF-7; la inhibición de la proliferación se clasificó en un IC_{50} de 14 a 78 μM . ^[127] Nuestros resultados también son comparables a los reportados por el grupo de investigación Nagarapu, en el que se informó de la síntesis de una serie de acetamidas de chalcona unidas con 1,2,3-triazol, con un rango de IC_{50} de 9,76 a 98 μM . ^[128] Además, los carboxiamidotriazoles mostraron una IC_{50} de 16 μM en células MCF-7 en comparación con el compuesto **147f**, que mostró una IC_{50} de 19,76 μM . Debe considerarse que los carboxiamidotriazoles se han probado *in vivo* en humanos. ^[129]

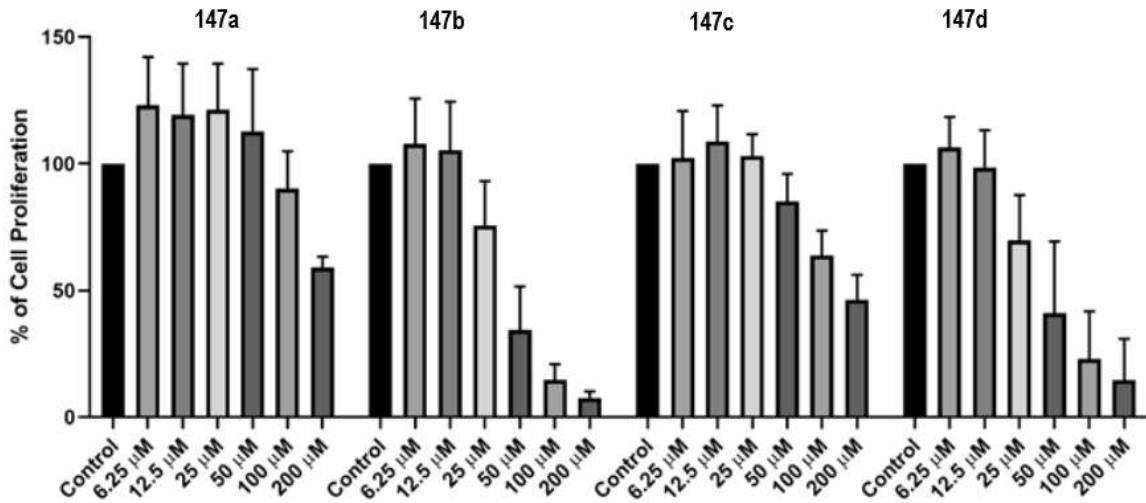


Figura 19. Efecto diferencial de los compuestos **147a–d** en la proliferación de la línea celular MCF-7.

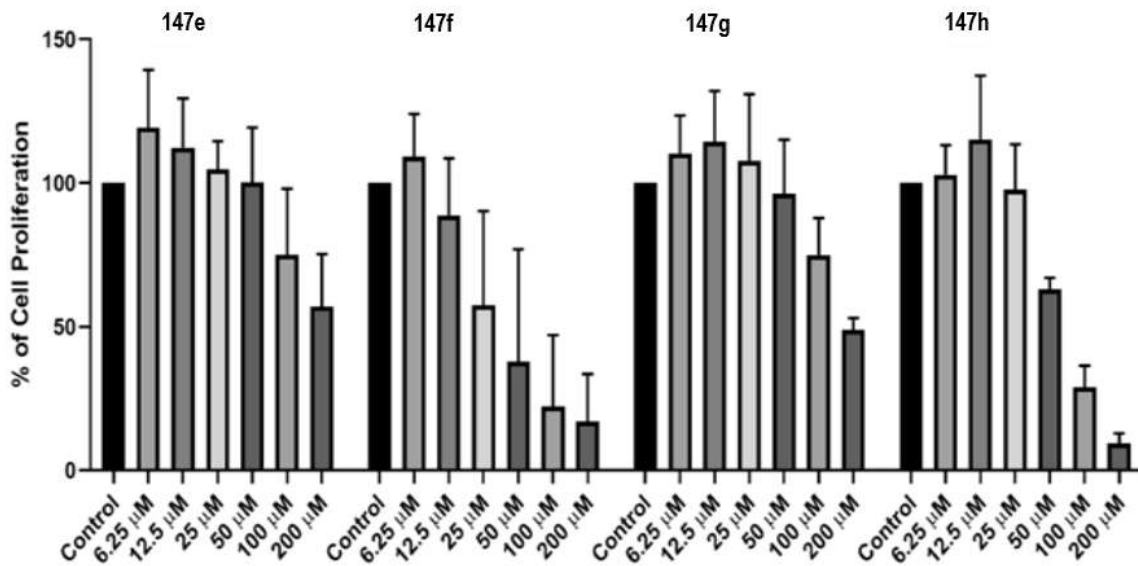


Figura 20. Efecto diferencial de los compuestos **147e–h** en la proliferación de la línea celular MCF-7.

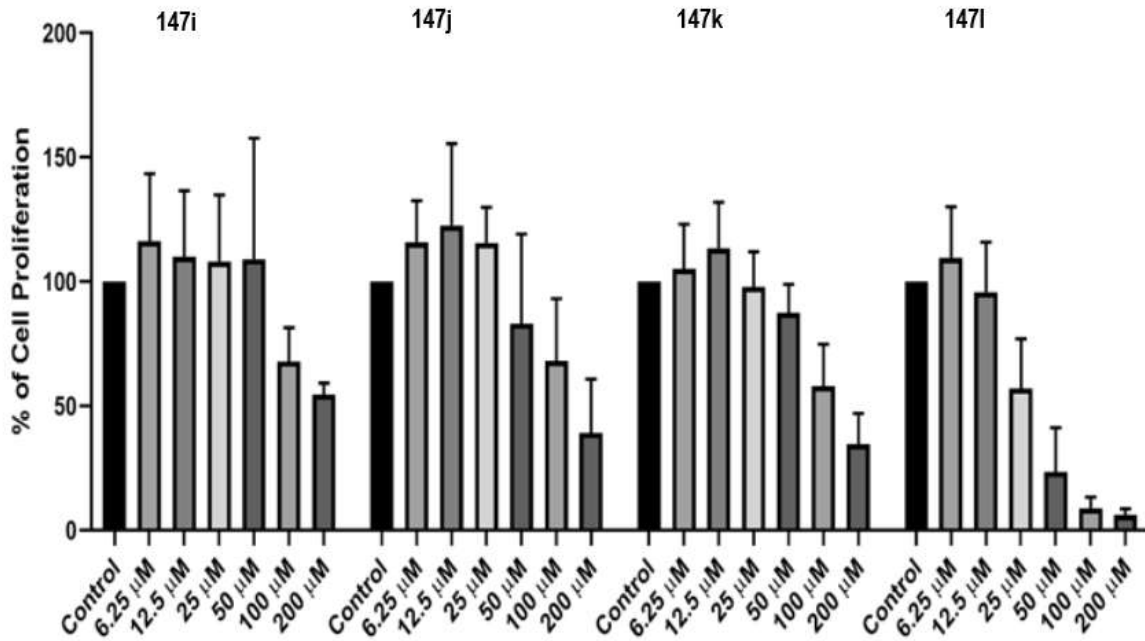


Figura 21. Efecto diferencial de los compuestos **147i-l** en la proliferación de la línea celular MCF-7.

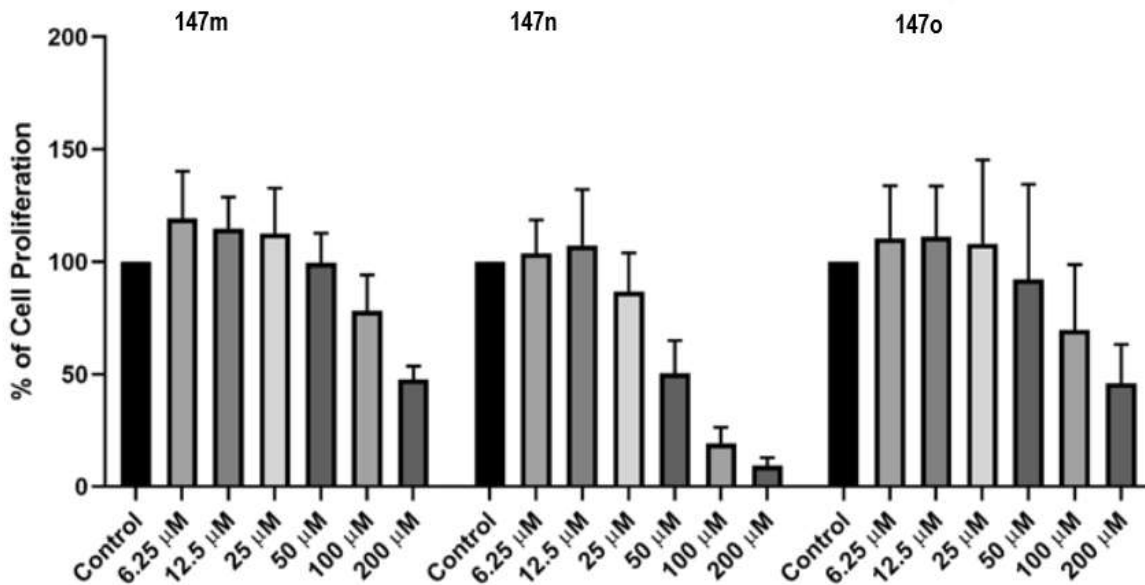


Figura 22. Efecto diferencial de los compuestos **147m-o** en la proliferación de la línea celular MCF-7.

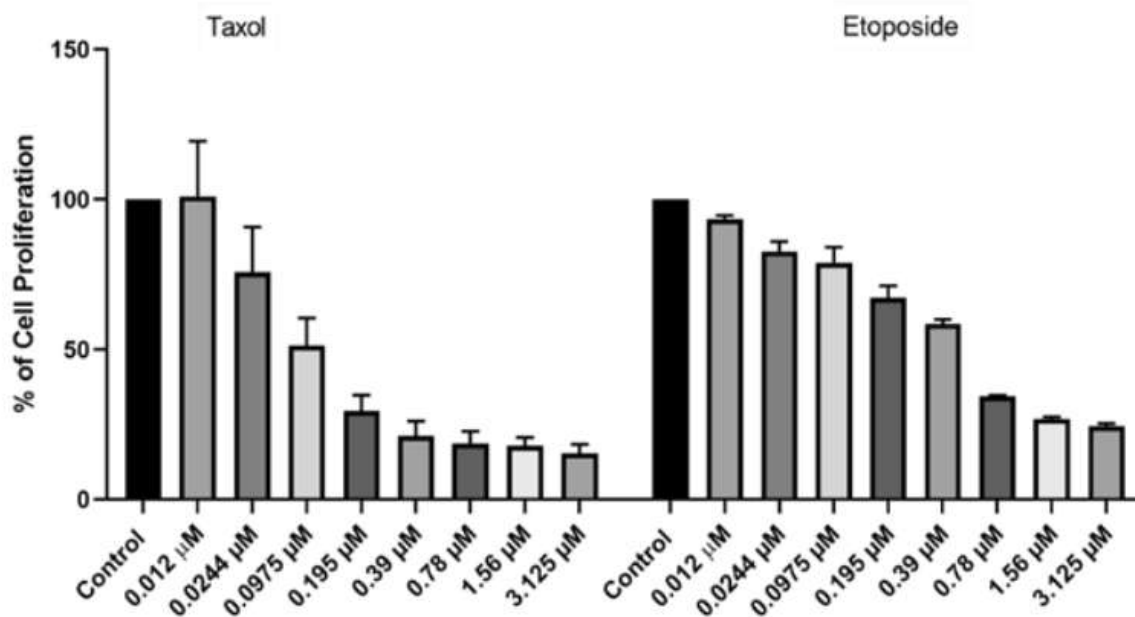


Figura 23. Ensayos con Taxol y Etopósido como controles químicos de la inducción de la muerte celular.

Finalmente, los ensayos de actividad citotóxica IC_{50} (μM) se resume en la Tabla 3 indican que la inhibición del crecimiento está influenciada principalmente por el sustituyente tetrazol, donde todos los compuestos que contienen ciclohexilo en su estructura son más activos (**147b**, **147d**, **147f**, **147h**, **147j**, **147l**, **147n**), mientras que las moléculas que contienen al sustituyente *ter*-butil en el tetrazol son menos activos (**147a**, **147c**, **147g**, **147i**, **147m**, **147n**) con excepción de los compuestos **147e** y **147k** los cuales en su estructura contienen halógenos (Cl o Br) que probablemente juegan un papel importante en la actividad inhibitoria. Los compuestos más activos de toda la serie fueron **147f** y **147l**. Por otro lado, al sustituir un hidrógeno por flúor en el fragmento del bencilo favoreció notoriamente la actividad aumentándola, como se puede comparar con los compuestos **147h** con un IC_{50} de 41,67 y **147n** con un IC_{50} de 29,25 donde la presencia de un átomo de flúor da un cambio en el resultado.

Tabla 3. Ensayos de actividad citotóxica IC₅₀ de los compuestos 147a-o en la línea celular MCF-7

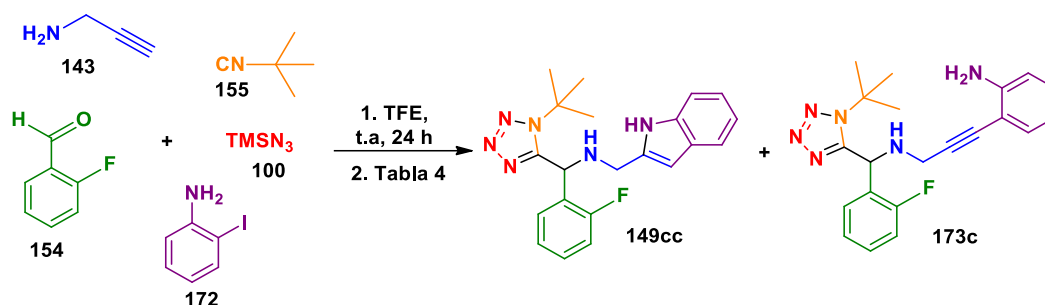
PRODUCTO	IC ₅₀ (μ M) MCF-7	PRODUCTO	IC ₅₀ (μ M) MCF-7
147a	200	147i	200
147b	31.63	147j	44.51
147c	200	147k	60.77
147d	55.48	147l	22.84
147e	62.73	147m	200
147f	19.76	147n	29.25
147g	200	147o	200
147h	41.67		

6.2 CAPÍTULO II

La síntesis de los compuestos indol-tetrazol se llevó a cabo como se muestra en el esquema general de síntesis (Esquema 24) bajo un proceso “one-pot”. Se comenzó explorando la síntesis de las moléculas indoles-tetrazol. Como reacción modelo en la primera etapa; la reacción de multicomponentes de Ugi-azida; se usó como componente bifuncional clave la propargilamina **143**, como componente carbonílico el 2-fluorobenzaldehído **154**, TMSN₃ como fuente ácida y el *ter*-butil isonitrilo **155**, se usó 2,2,2-trifluoroetanol (1 M) como disolvente y a temperatura ambiente debido a que bajo estas condiciones ya optimizadas por nuestro grupo de trabajo se favorece la reacción de Ugi-azida.^{[118] [130][131]} La reacción se monitoreó por CCF y a las 24 h ya no se observó presencia de materia prima, no fue necesaria la purificación ya que los productos de las reacciones de Ugi-azida son conocidos en el grupo de trabajo.^{[118] [130][131]} Así una vez que se obtuvo el tetrazol 1-5-ds presenta en su estructura un alquino terminal como grupo funcional en el cual se lleva a cabo la segunda etapa de reacción; que es la reacción de heteroanulación catalizada con Pd/Cu y en la cual se debe añadir el quinto componente de reacción; la 2-iodo-anilina. Así, en la tabla 4 se presenta una búsqueda previa de las condiciones óptimas de la reacción para esta segunda etapa; estas condiciones se realizaron con base a diferentes reportes descritos en la literatura para encontrar de

una manera rápida que variables de reacción a modificar y así lograr condiciones óptimas de reacción, ya que esta se ve afectada por varios factores como el tipo de base, aditivos, temperatura y la naturaleza química de las sales de paladio y cobre. Por lo tanto, en un primer experimento y de acuerdo a lo descrito por el grupo de Reddy y colaboradores ^[106] se utilizó $(PPh_3)_2PdCl_2$ como fuente de paladio y CuI , pero no se observó consumo de los materiales de partida vía CCF. En el segundo experimento se utilizaron las condiciones descritas en nuestro grupo de trabajo para la síntesis de indolizinas, ^[118] que hace uso de una reacción de Sonogashira seguida de una ciclación intramolecular, se detectó un producto vía CCF que al llevar a caracterización correspondió al producto reacción de acoplamiento cruzado Sonogashira **173c** obteniéndolo en un rendimiento del 60%. En un tercer experimento y con derivados de propargilamina, se encontró un reporte publicado por el grupo de investigación de Kundu, ^[132] donde utilizan también $(PPh_3)_2PdCl_2$ pero ahora con DMF y se observó una mancha por CCF que al caracterizarse correspondió al producto de la reacción de acoplamiento cruzado Sonogashira **173c**, obteniéndolo en un 25%, pero no se observó ningún otro producto que pudiera corresponder al indol.

Tabla 4. Búsqueda de condiciones óptimas de la segunda etapa de reacción para la síntesis de compuestos indol-tetrazol 149cc



Experimento	Catalizador Pd	Disolvente	Cu	T. °C	Base	Producto 149cc	Producto 173c
1 ^a	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	EtOH	CuI	60	EtN ₃	N.D.	N.D.
2 ^a	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	THF:DIPA	CuI	60	/	N.D.	60% ^b
3 ^a	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	DMF	CuI	100	EtN ₃	N.D.	25% ^b

^a El tiempo de reacción fue de 1 h.

^b Los rendimientos se determinaron después de la purificación en columna cromatográfica.

El producto de la Sonogashira **173c** se caracterizó por RMN de ¹H y ¹³C. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 24), a 6.12 ppm se observa la señal clave que corresponde al protón del metino que integra para 1H, en 3.78 y 3.70 se observan dos señales dobles que corresponde al metileno que integra para 2H y a 1.63 ppm se observa un singulete que integra a 9H correspondientes al grupo *ter*-butilo proveniente del isonitrilo. En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 25), se observa en 154.7 ppm la señal clave que correspondiente al carbono cuaternario del anillo del tetrazol 1,5-disustituido, a 91.3 ppm y 81.7 ppm se observan los carbonos del acetileno, a 49.3 ppm se observa la señal del carbono del metino, en 37.8 ppm la señal del correspondiente al carbono del metileno, 30.0 ppm la señal de los carbonos del metilo del *ter*-butilo.

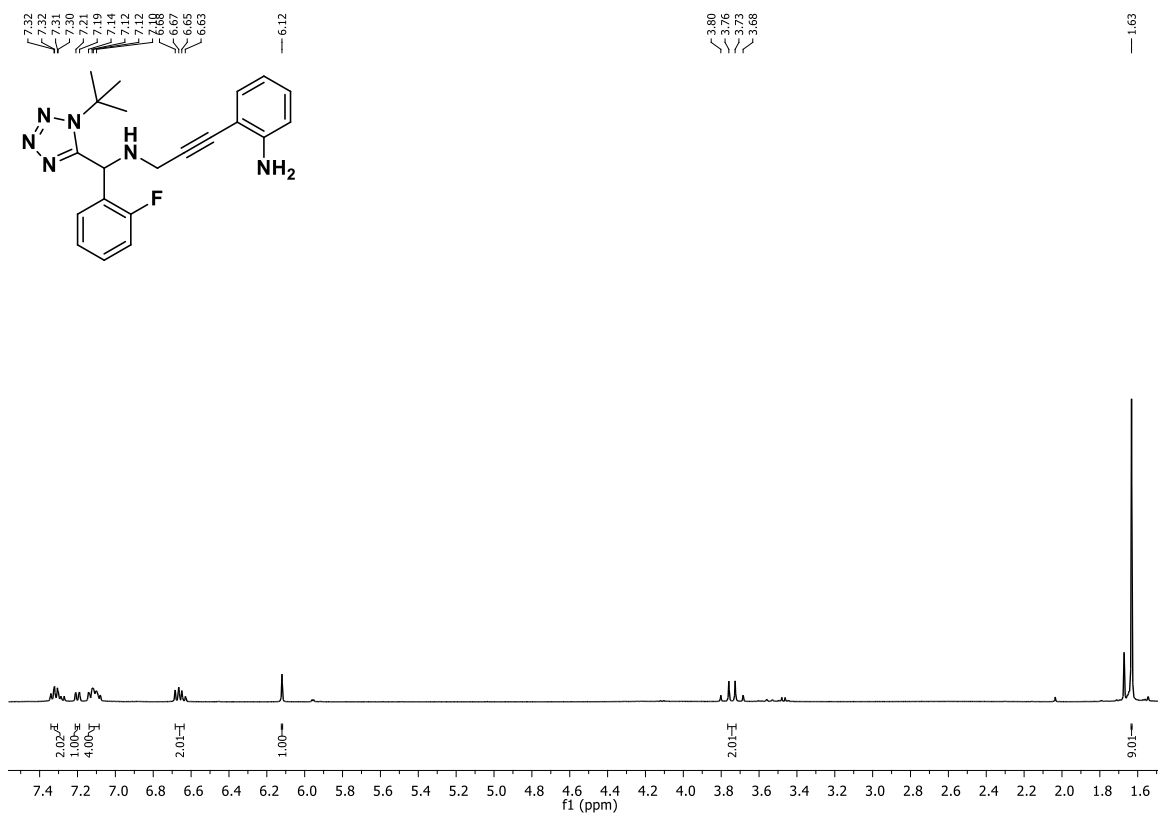


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz producto Sonogashira **173c**.

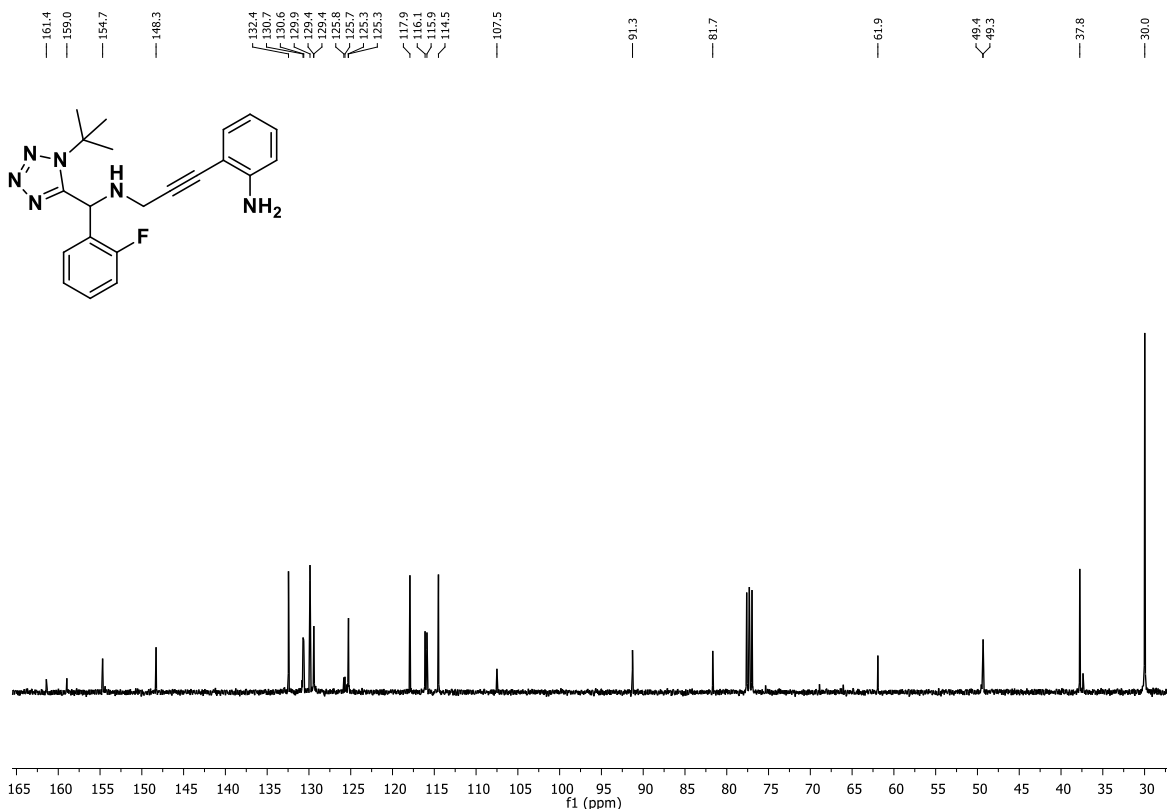
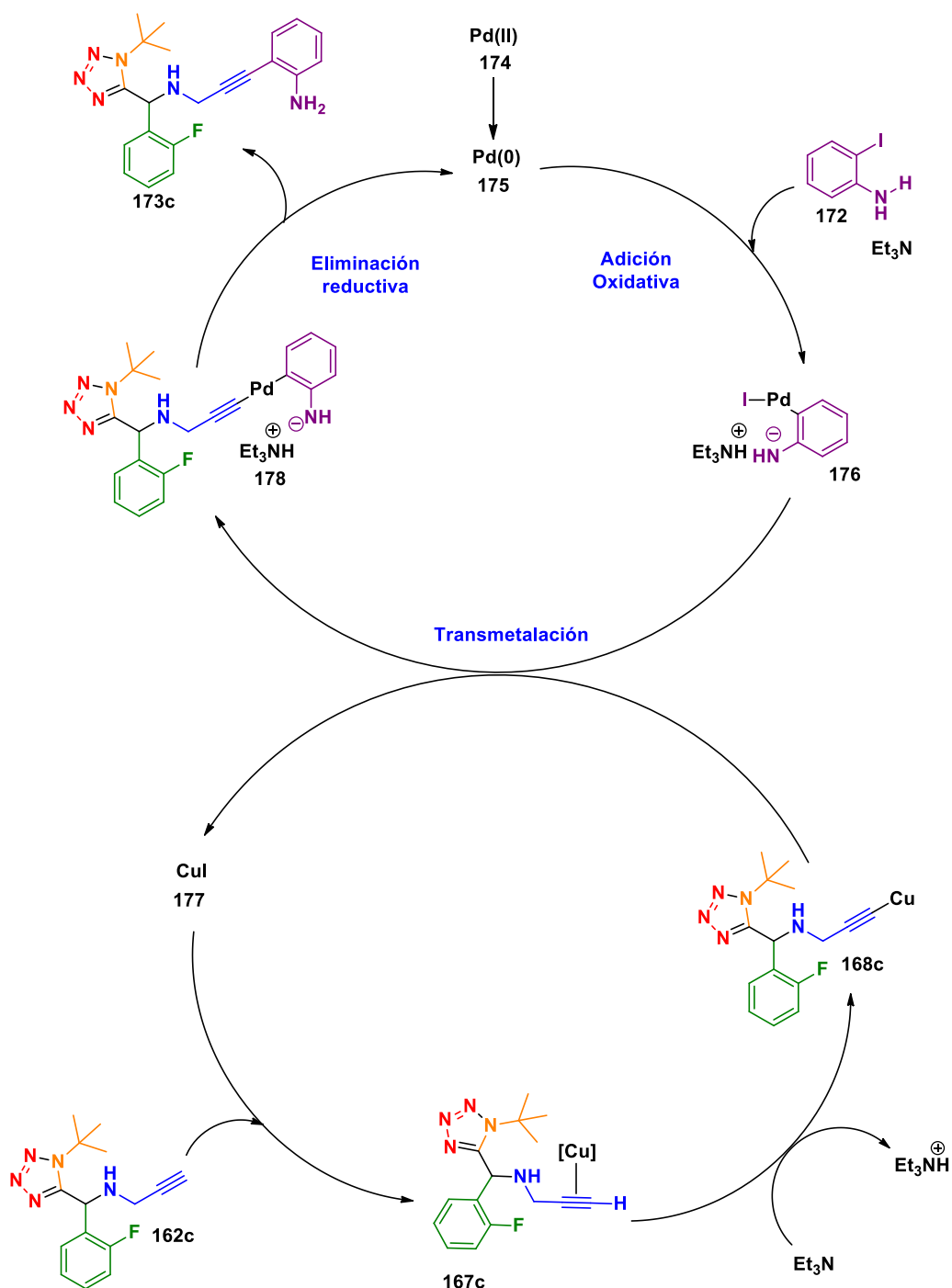


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz producto Sonogashira **173c**.

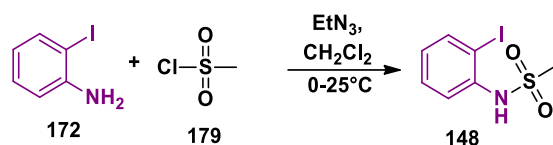
El mecanismo de la reacción de Sonogashira catalizada por paladio/cobre (Esquema 27) tiene lugar a través de dos catalizadores los cuales sus ciclos catalíticos coexisten de manera independiente. El primer ciclo es mediado por paladio y es clásico de las reacciones de acoplamiento cruzado C-C y consiste en la generación de la especie catalíticamente activa Pd(0) a partir de Pd(II), en el primer paso del ciclo catalítico ocurre una adición oxidativa de la 2-iodo anilina **172** a Pd(0) para formar el complejo de Pd (II) **149**, seguido de la transmetalación del acetiluro de cobre **154** que es generado *in situ* en el ciclo catalítico mediado por cobre; que consiste en la interacción del Cu con el alquino terminal **137a** mediante los orbitales pi del triple enlace formando el complejo Cu-alquino π **153**, el cual sufre una desprotonación del acetileno por la base para formar el complejo acetiluro de cobre (I) **154**; se lleva a cabo una transferencia del grupo orgánico mediante una transmetalación entre el Cu y Pd para generar el complejo alquiniopaladio (II) **155** y

finalmente ocurre una eliminación reductiva formándose el producto acoplado **156** y se regenera la especie de Pd (0) **150**.



Esquema 27. Mecanismo general de reacción de Sonogashira.

Por otro lado, y en una búsqueda en la literatura se encontró que la reacción funciona mejor cuando se utiliza derivados mesilados o tosilados de la 2-iodo anilina, junto con alquinos terminales derivados de propargilamina como lo reportado por el grupo de investigación de Manojit Pal en el 2018. ^[106] Por lo que se decidió mesilar la 2-iodo anilina **172** de acuerdo a lo reportado por Kanaus ^[133], usando como electrófilo cloruro de metansulfonilo y como base la trietilamina, obteniendo la *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida en un rendimiento del 25% (Esquema 28).



Esquema 28. Reacción de mesilación de 2-iodo-anilina.

El producto *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida se caracterizó por RMN de ¹H y ¹³C. En su espectro de RMN de ¹H (Figura 26) se observa a 3.02 ppm una señal singulete que integra para 3H provenientes del grupo metilo, en 6.65 ppm una señal simple que integra para 1H que corresponde al NH, así como las señales de los protones del anillo aromático. En su espectro de RMN de ¹³C (Figura 27) se observa en 43.8 ppm la señal del carbono del grupo metilo, en 103.1 ppm el carbono cuaternario unido al átomo de iodo y en 136.9 ppm el carbono cuaternario unido al átomo de nitrógeno, así como el resto de las señales de los carbonos del anillo aromático.

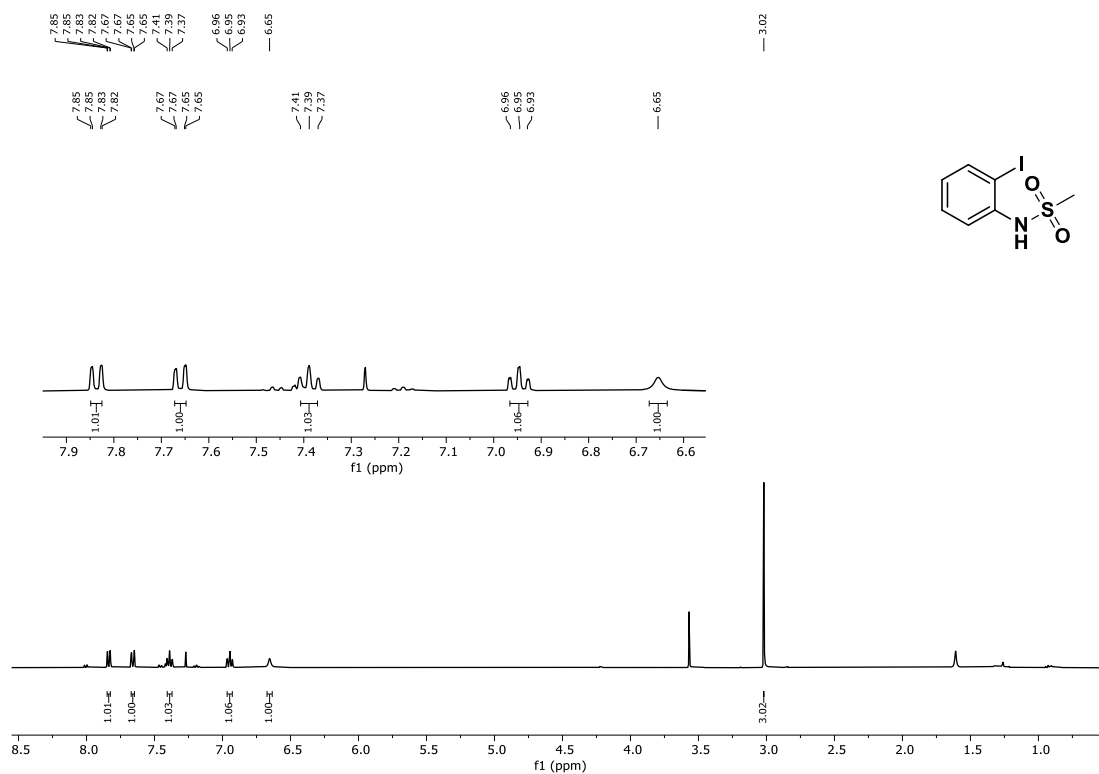


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del producto *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida.

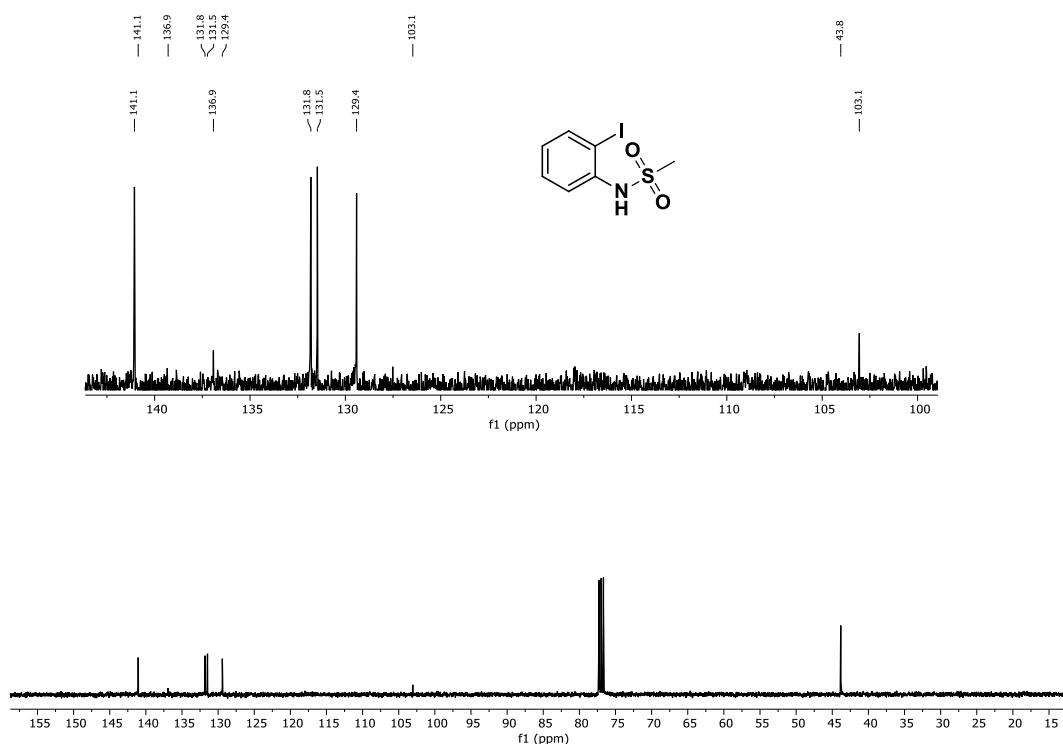
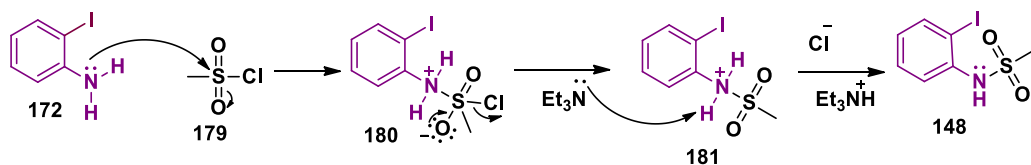


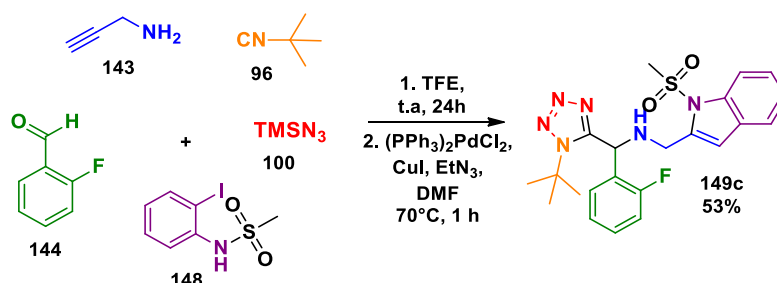
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del producto *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida.

El mecanismo de reacción para la obtención de producto *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida que se describe en el Esquema 29 involucra un ataque nucleofílico del nitrógeno de la 2-iodo anilina **172** al átomo de azufre electrofílico y ocurre un desplazamiento del cloro para formar el intermedio **181** que posterior a una desprotonación por presencia de la base (Et_3N), el nitrógeno recupera su par de electrones no compartidos y se genera el producto mesilado **148**.



Esquema 29. Mecanismo general para la obtención del producto *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida.

Con la materia prima *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida ya sintetizada se probó la segunda etapa de reacción; continuando con la reacción modelo de la tabla 4, se utilizó las siguientes condiciones de reacción, como sistema catalítico $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ y CuI, Et_3N como base y disolvente, DMF solo ayudo a disolver la materia prima, a una temperatura de 70°C por 1 hr, observando un solo producto vía CCF que se aisló y purificó obteniéndolo en un rendimiento del 53% y el cual correspondía al nuevo compuesto metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-ds **149c** (Esquema 30). El componente clave para esta reacción fue el metanosulfonil 2-*l*-anilina **148** y, podemos discutir que inicialmente la reacción no condujo a la formación del anillo del indol con la 2-iodo anilina, sino que se obtuvo el producto de Sonogashira, que no fue lo suficientemente reactivo para ciclarse, por lo que la elección de la introducción de un sustituyente en el átomo de nitrógeno es el paso crítico en la ciclación; en este caso los grupos sulfonilos sirven como grupos activadores para facilitar la ciclación del indol. Este proceso requiere de la activación de la amina para efectuar la eficiencia en la ciclación mediante un grupo fuerte aceptor de electrones. [134][135]



Esquema 30. Reacción modelo para la obtención del compuesto metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-ds **149c**.

El compuesto **149c** se caracterizó por RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN de ^1H (Figura 28) a 6.51 ppm se observa una señal singulete que integra para 1H que corresponde al protón de la posición 3 del anillo del indol, a 5.95 ppm se la señal clave que corresponde al protón del metino que integra para 1H, en 4.17ppm y 4.02 ppm dos señales dobles que corresponden al grupo metileno que integra

para 2H, a 3.24 ppm un singulete que integra 3H provenientes del grupo metilo del mesilo y a 1.62 ppm un singulete que integra a 9H correspondientes al grupo *ter*-butilo proveniente del isonitrilo. En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29), se observan en 154.4 ppm la señal clave que correspondiente al carbono cuaternario del anillo del tetrazol 1,5-disustituido, a 50.4 ppm la señal del carbono del metino, en 44.6 ppm la señal del carbono del metilo del grupo mesilo, en 40.9 ppm la señal del correspondiente al carbono del metileno, 29.7 ppm la señal de los carbonos del metilo del *ter*-butilo, en este espectro se puede observar la ausencia de las señales de los carbonos acetilénicos del producto de Sonogashira **173c**. La estructura del compuesto se confirmó por masas de alta resolución (HRMS por sus siglas en ingles), del cual la composición $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ tiene masa calculada de 457.1816 que presenta alta correspondencia con el resultado experimental de 457.1801.

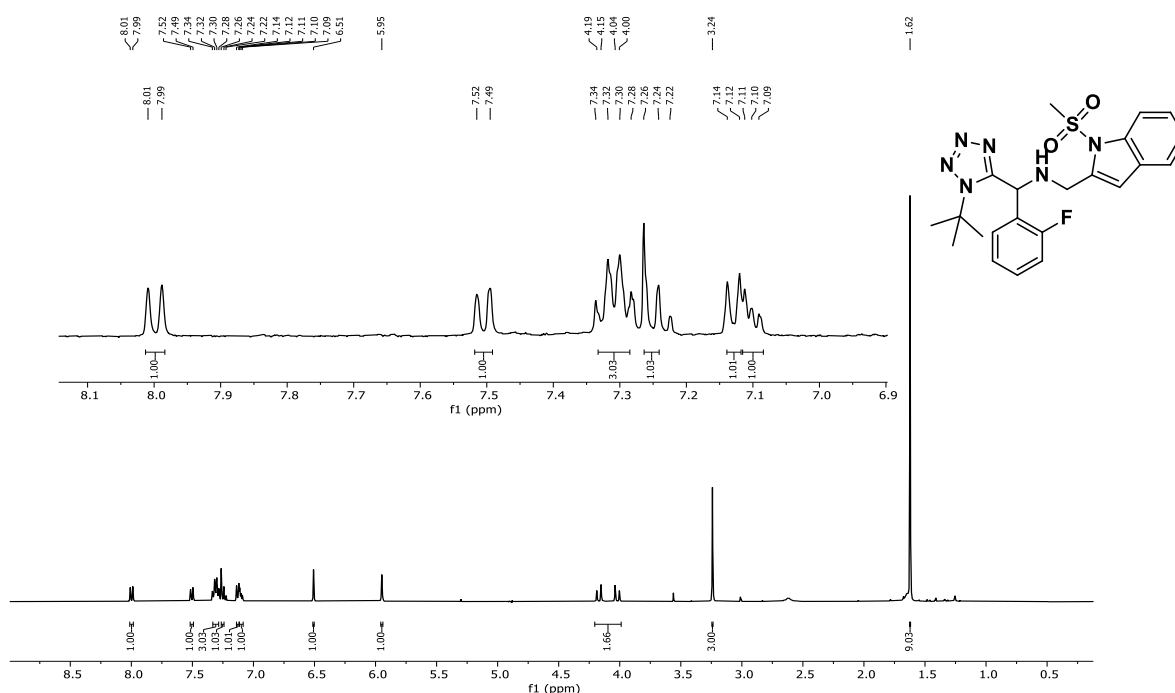


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del compuesto metanosulfonyl indol-tetrazol **149c**.

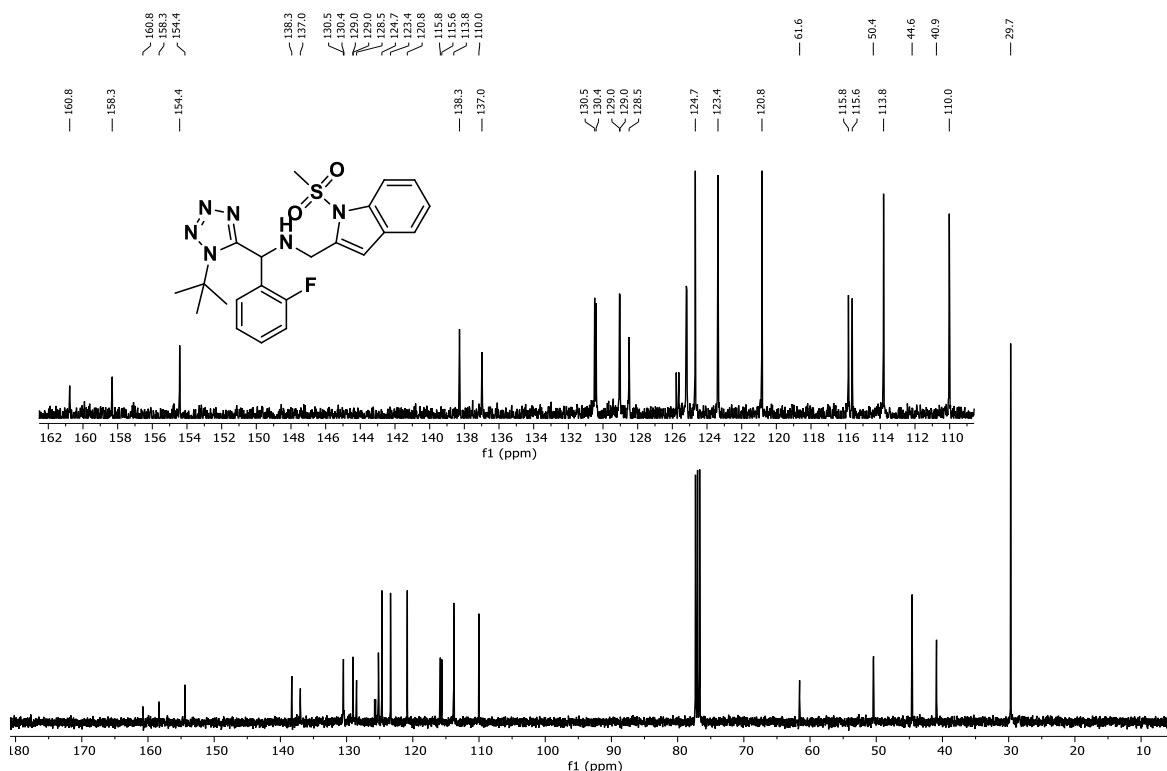
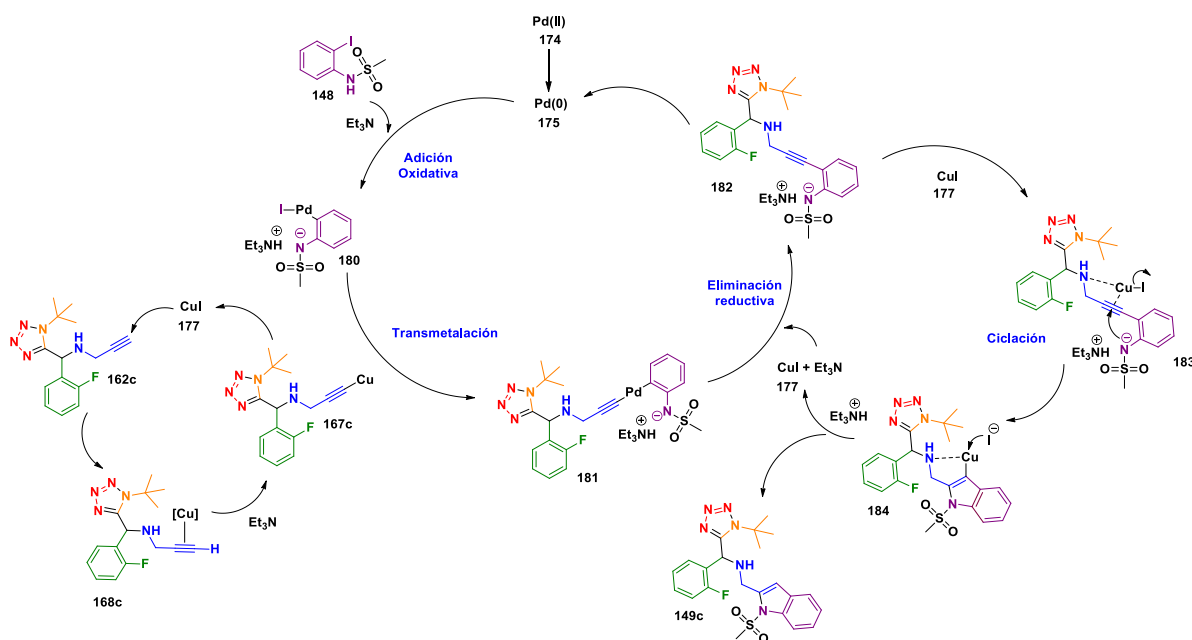


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del compuesto metanosulfonil indol-tetrazol **149c**.

El mecanismo de reacción general para la obtención de los compuestos metanosulfonil indol-tetrazol **149** se describe en el esquema 31 e involucra dos procesos. Primero se lleva a cabo una reacción de Sonogashira en cuyo mecanismo coexisten dos ciclos catalíticos independientes; en uno de los cuales primero implica la generación de la especie catalítica activa Pd (0) a partir de Pd (II), prosigue con una adición oxidativa de la 2-iodo-anilina-*N*-mesilada **148** a la especie catalítica de Pd (0) **175** para la formación del complejo de Pd (II) **174**, seguido de la transmetalación del acetiluro de cobre **167c** que es generado *in situ* en el otro ciclo catalítico; que consiste en la interacción del Cu con el alquino terminal del tetrazol 1,5-ds **162c** mediante los orbitales pi del triple enlace formando el complejo Cu-alquino π **168c**, el cual sufre una desprotonación del H acetilénico por la abstracción de la base para formar el complejo acetiluro de cobre (I) **167c**, se lleva a cabo una transferencia del grupo orgánico mediante una transmetalación entre el Cu y Pd para generar el alquínipaladio (II) **181** y posterior a una eliminación reductiva se

forma el producto acoplado **182** y se regenera la especie de Pd (0) **175**. El segundo proceso consiste en una ciclación intramolecular mediada con cobre, el Cu interacciona con los orbitales π del alquino **183** activando el triple enlace por coordinación para formar el complejo de Cu **184** que posteriormente sufre una ciclación intramolecular 5-*endo-dig* por el ataque nucleofílico de la amina al triple enlace y se genera el anillo del indol que al protonarse la posición 3 del indol se libera el *bis*-heterociclo metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-ds **149c** y se regenera el catalizador de Cu (I).

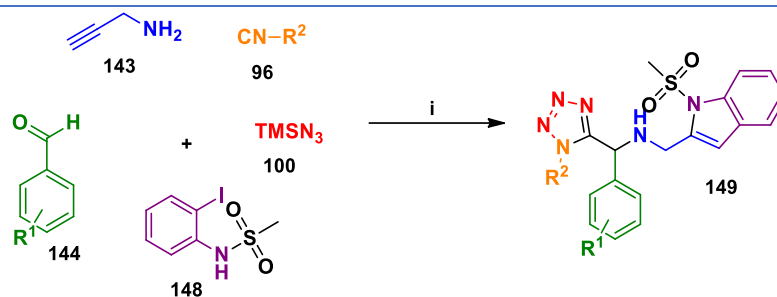


Esquema 31. Mecanismo general de reacción para la síntesis de las moléculas híbridas metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-ds **149c**.

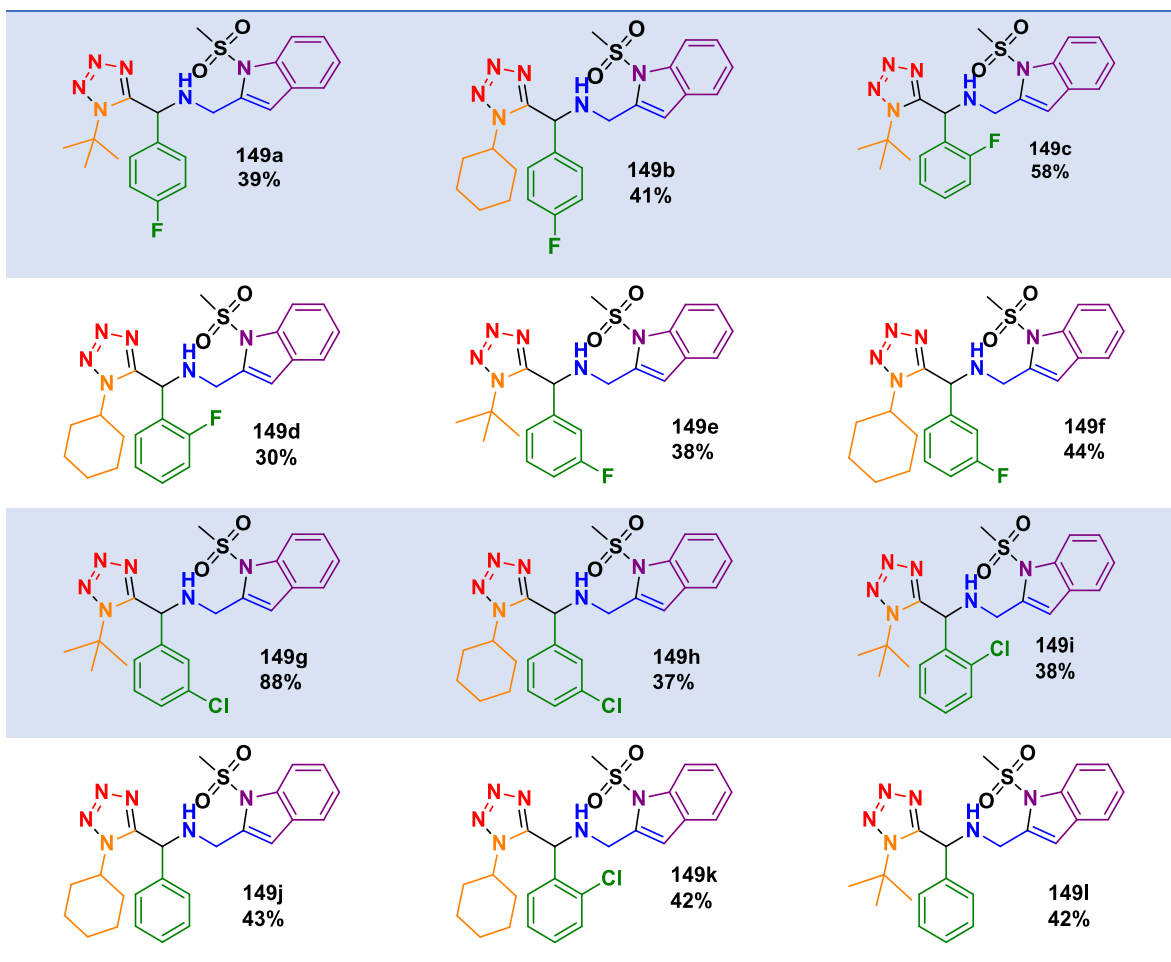
Con el resultado hasta aquí obtenido se exploró el alcance de la reacción y como se ha reportado en estudios anteriores, se probó con diferentes aldehídos de naturaleza estereoelectrónica, excluyendo los alifáticos debido a su poca reactividad. ^{[117][118][130][131]} Los isonitrilos utilizados fueron ciclohexil y *ter*-butil, obteniendo 14 nuevos derivados de metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-ds en rendimientos de bajos a moderados (Tabla 5). A pesar de que algunos rendimientos

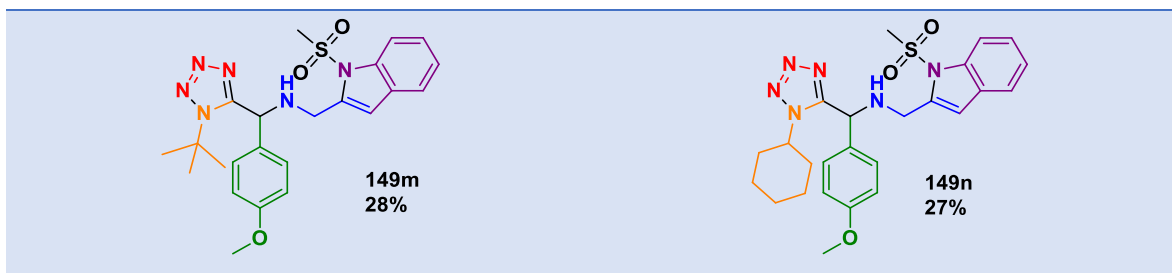
son bajos, se considera razonable considerando la complejidad estructural, la economía atómica y la eficiencia de la reacción.

Tabla 5. Compuestos híbridos metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-ds
149a-n



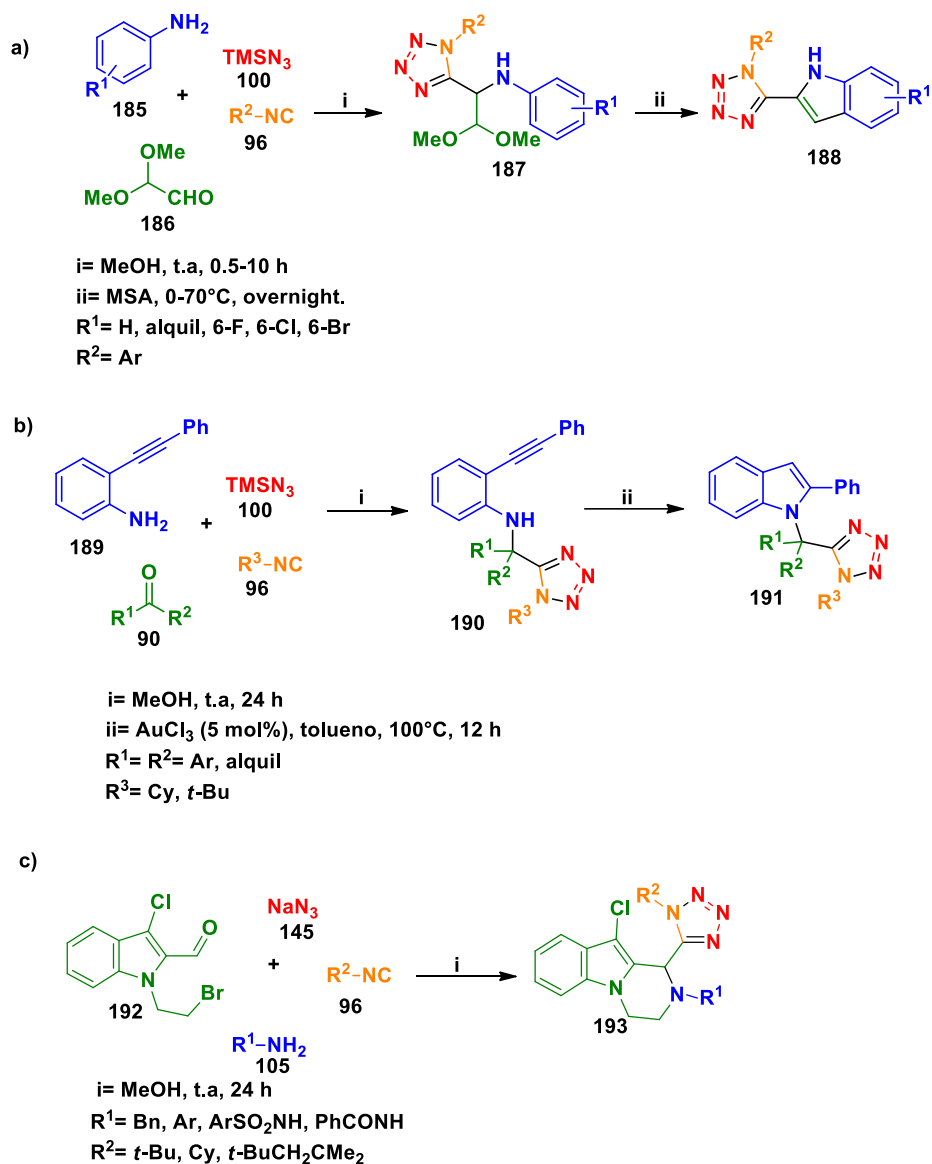
i = 1. Propargilamina (1.0 equiv.), aldehído (1.0 equiv.), isonitrilo (1.0 equiv.), TMSN₃ (1.2 equiv.), TFE [1 M], t.a, 24 h.; 2. *N*-(2-iodofenil)metanosulfonamida (1.2 equiv.), (PPh₃)₂PdCl₂ (0.1 equiv.), CuI (0.08 equiv.), EtN₃ [0.1 M], DMF (0.5 mL), 70°C, 1 h.





Hasta este punto, la síntesis de los metanosulfonyl indol-tetrazoles 1,5-dis es interesante ya que hasta el momento de obtención de estos compuestos solo existen tres reportes en la literatura donde se sintetiza el núcleo del indol, utilizando dentro de sus estrategias la RMC de Ugi-azida, reportadas por Dömling en el 2021, Balalaie en el 2018 y Salahí en 2019, y que se muestran en el esquema 32. Resaltando que en ninguno se utiliza la propargilamina como material de partida.

El grupo de Dömling en el 2021 sintetizó índoles 2 sustituidos con tetrazol en dos etapas de reacción, la primera etapa consistió en una RMC (U-4CR) a partir de anilinas sustituidas, isonitrilos, TMSN_3 y 2,2-dimetoxiacetaldehído. La segunda etapa consistió en una ciclación en condiciones ácidas MSA (ácido metanosulfónico anhidro) para la formación del anillo del indol y obtención de productos en buenos rendimientos (Esquema 32a).^[136] En el 2018 Balalaie reportó una síntesis de derivados de indol-tetrazol en dos etapas de reacción a partir de materiales fácilmente disponibles; la primera etapa consiste en una RMC Ugi-azida entre alquilanilinas, isonitrilos, compuestos carbonílicos y TMSN_3 . La segunda etapa consiste en una ciclación catalizada por oro (III), obteniendo las moléculas **191** en buenos rendimientos además de que presento buena tolerancia a diversos grupos funcionales (Esquema 32b).^[137] En 2019, Salahi y colaboradores sintetizaron una serie de moléculas tetrazol-índoles **193** mediante una reacción de Ugi-azida con rendimientos de moderados a altos (Esquema 32c).^[138] Cabe destacar que ninguna de las estrategias descritas anteriormente implicó el uso de reacciones multicomponentes de alto orden.



Esquema 32. Síntesis de indol-tetrazoles a partir de anilinas.

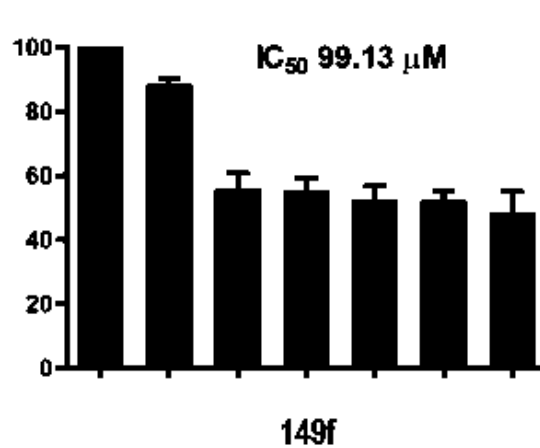
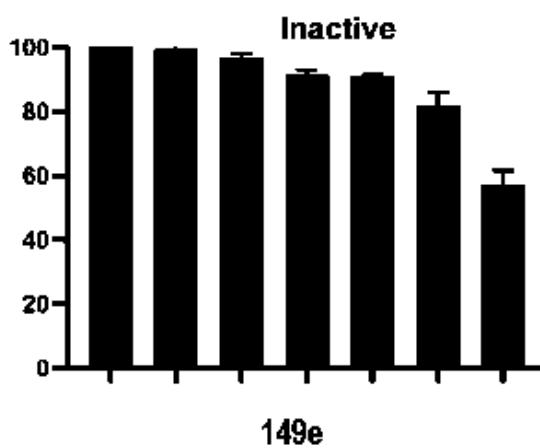
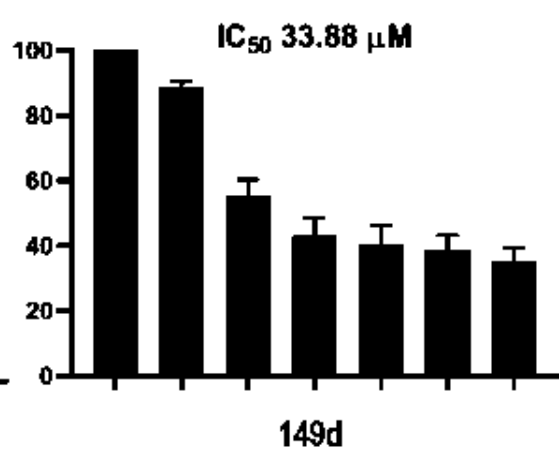
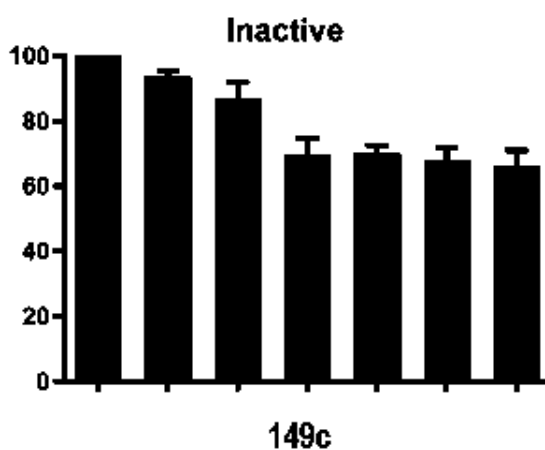
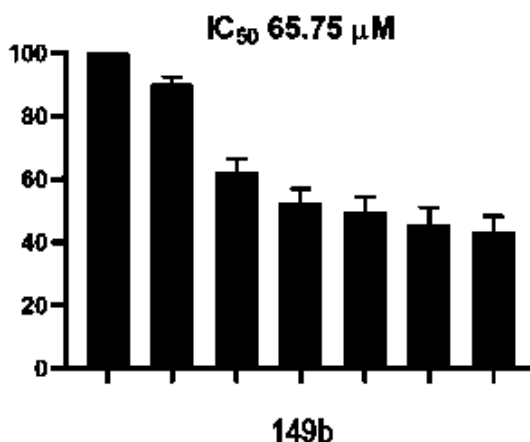
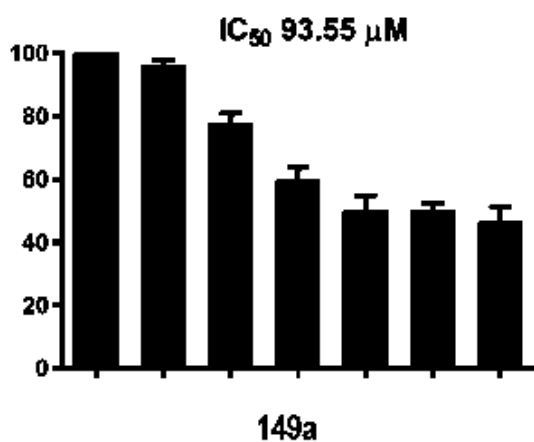
ESTUDIO BIOLÓGICO

El grupo sulfonilo en su forma de sulfonamida se asocia típicamente con actividad antibacteriana. Sin embargo, se ha estudiado poco el grupo sulfonilo en cuanto a su actividad biológica cuando está unido a un nitrógeno indólico. Aunque son escasos, existen estudios recientes y representativos donde incluyen actividades biológicas como antibacteriana, antiinflamatoria, antioxidante, inhibidor

selectivo de COX-2 ^[139] y antiVIH. ^[140] En este contexto, aunque el indol es considerado núcleo privilegiado presente en algunos agentes anticancerígenos ^[141] se estudian algunos ejemplos de compuestos metanosulfonil indoles como agentes citotóxicos. Por ejemplo, se encontró en la literatura un reporte donde se mostraba un efecto citotóxico en células CAL 27, presumiblemente a través de un mecanismo de inhibición *in vitro* de TNF- α , que podría estar relacionado con la actividad antiinflamatoria identificada en varios estudios de fármacos AINE que inhiben la viabilidad *in vitro* de células cancerosas. ^{[142][143]} En otro estudio reportaron *N*-mesil-2-(1-fenilvinil)indoles como inhibidores de la tubulina y presentaron actividad hacia las células HCT-116, aunque no demostraron el mecanismo buscado originalmente. ^[144] Por lo tanto, en este trabajo se exploró la actividad citotóxica de los metanosulfonil indoles-tetrazol **149a-j** frente a la línea celular MCF-7, que se ha utilizado como modelo para el cáncer de mama (CM), representando este un problema de salud pública muy común y una patología mortal a nivel mundial, donde las mujeres entre 45-55 años son la población más vulnerable. En 2020, se registraron 684.996 muertes. ^[145] Este estudio de bioactividad *in vitro* se propuso con base en observaciones de compuestos híbridos indol-cumarina-tiadiazol descrito por Kamath y colaboradores, ^[146] así como los híbridos indol-benzimidazol reportados por el grupo de Singla. ^[147] Han mostrado potencial como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer de mama. Por tal razón, se planteó la hipótesis que al unir el núcleo de indol con el farmacóro de tetrazol 1,5-disustituido podría aumentar las interacciones no covalentes, las interacciones π - π , los enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas pudiendo mejorar el perfil farmacodinámico, proporcionando una base sólida para el desarrollo de compuestos con una mayor eficacia y selectividad contra objetivos relacionados con el cáncer de mama. Como resultado, los híbridos metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-disustituidos presentaron diferentes efectos sobre la inhibición de la proliferación celular en la línea celular MCF-7 (Figura 30) que podría atribuirse al transfondo molecular de las células. ^[148] Los compuestos que mostraron inhibición de la proliferación hacia la línea celular MCF-7 son los siguientes; se ordenan del efecto más alto al más bajo: **149d, 149j, 149h, 149i, 149b, 149f, 149a, 149g, 149c y 149e.**

Los compuestos **149c** y **149e** no afectaron la inhibición de la proliferación de células MCF-7. Con respecto a la relación estructura-actividad, se puede deducir la importancia de los sustituyentes *ter*-butil y ciclohexil en el imidazol. De acuerdo con los resultados de IC₅₀ presentados en la Figura 30, se puede observar que todos los compuestos con ciclohexilo en su estructura muestran actividad. En contraste, aquellos que contienen el grupo *ter*-butilo son inactivos, excepto **149i** y **149a**, que presentaron una actividad moderada y baja, respectivamente. La modificación de este sustituyente se puede observar al comparar los compuestos análogos **149d** y **149c**; **149h** y **149g**; **149b** y **149a**; **149f** y **149e**, donde la sustitución de ciclohexil por *ter*-butil conduce a una pérdida de actividad en cada caso. Con respecto al sustituyente del grupo fenilo, es interesante destacar que el compuesto más activo de toda la serie es el derivado fluorado **149d**, seguido en orden de inhibición por **149j**, el cual no tiene sustituyentes. La posición d este halógeno también es relevante ya que la actividad disminuye cuando se encuentra en posición “4” (compuesto **149b**) y casi se pierde cuando está en la posición “3” (compuesto **149f**). Curiosamente, el compuesto **149i**, que contiene cloro en la posición “2”, es el único derivado con actividad significativa en la serie de derivados de *ter*-butil. Esto sugiere que un sustituyente cloro o flúor en esta posición es relevante para la actividad citotóxica.

Los compuestos híbridos 1,2,3-triazol-tetrazol 1,5-ds del capítulo I sintetizados por nuestro grupo de trabajo ^[131] tuvieron efectos similares a los presentes compuestos, lo que sugiere que el tetrazol 1,5-disustituido y el indol son fragmentos farmacofóricos con un potencial biológico y farmacológico significativo en el diseño de fármacos anticancerígenos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el grupo sulfonilo puede cambiar radicalmente las propiedades farmacocinéticas de un fármaco, por lo que el efecto que pueda tener sobre sus propiedades ADMET debe determinarse en un estudio adicional.



1

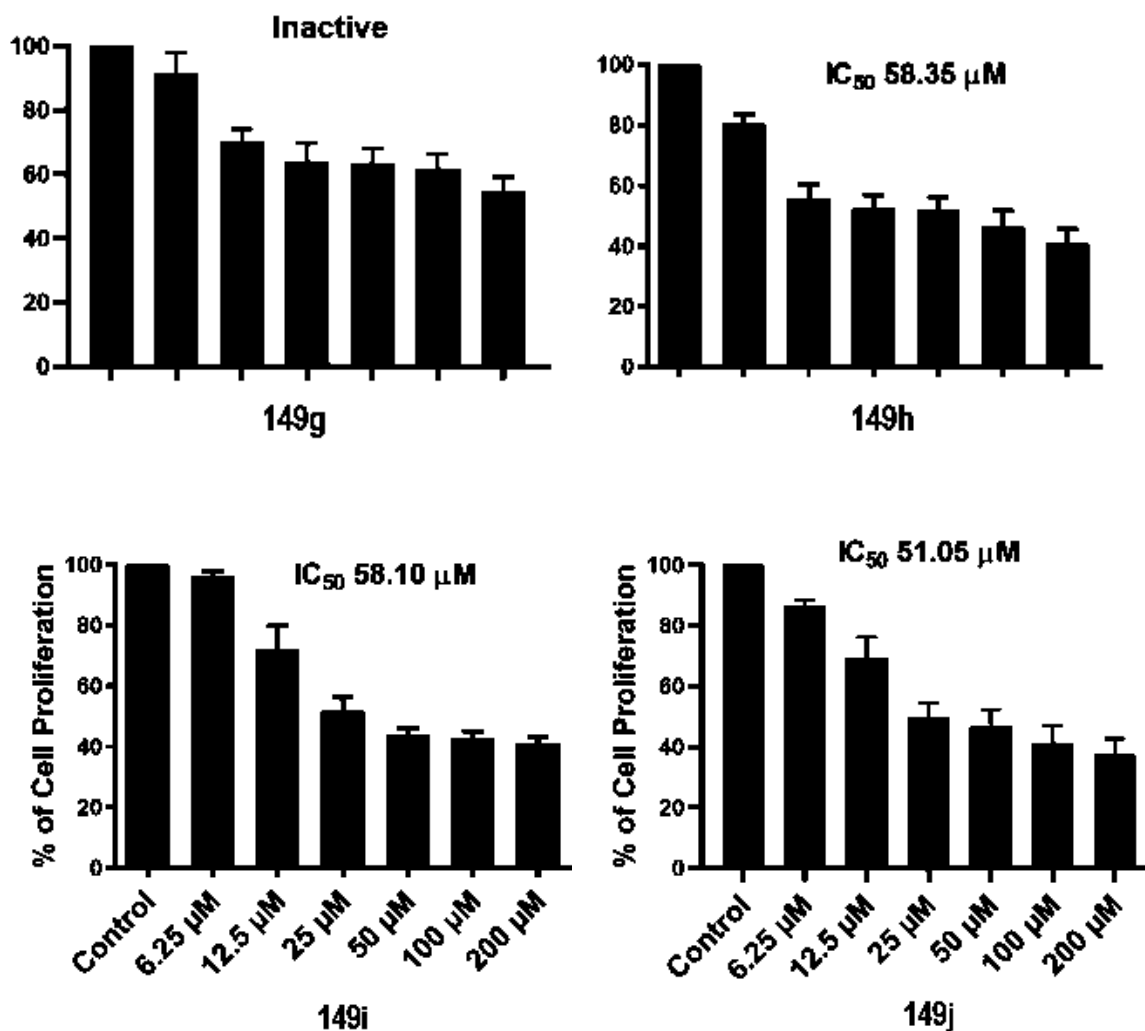
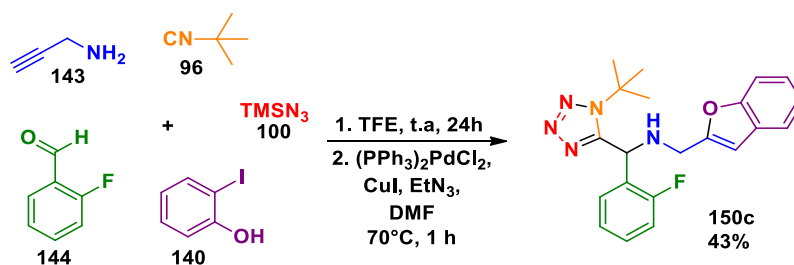


Figura 30. Efecto diferencial de los compuestos híbridos metanosulfonil indol-tetrazol 1,5-disustituido **149a-j** sobre la proliferación de la línea celular MCF-7.

6.3 CAPÍTULO III

Los compuestos benzofurano-tetrazol **150** se sintetizaron mediante la reacción de RMC de alto orden que involucra una reacción en dos etapas (Ugi-azida/ heteroanulación catalizada con Pd/Cu). Las condiciones de reacción para la reacción de Ugi-azida se establecieron tomando en consideración primeramente los trabajos recientes de nuestro grupo de investigación. ^{[118][130][131]} El primer experimento se llevó a cabo utilizando como reacción modelo la propargilamina **143**,

el 2-fluorobenzaldehído **154**, TMSN₃ y el *ter*-butil isonitrilo **155**, en 2,2,2-trifluoroetanol como disolvente y a temperatura ambiente. De este ensayo, cabe destacar que no fue necesario aislar el producto intermediario como también ya se reportó en trabajos anteriores. [118][130][131] Se exploró la reacción de heteroanulación con las condiciones empleadas en el capítulo II, además de ser las utilizadas con mayor frecuencia; como sistema catalítico (PPh₃)₂PdCl₂ y CuI, Et₃N como base y disolvente y DMF solo para disolver la materia prima. [149] El quinto componente clave de la reacción fue el 2-iodo-fenol **140** que es adicionado en el segundo proceso, se detectó la formación de un nuevo producto vía CCF por lo que se purificó por cromatografía en columna, obteniéndolo en un rendimiento del 43% que correspondió al nuevo producto benzofurano-tetrazol (Esquema 33).



Esquema 33. Reacción modelo para la obtención de los compuestos benzofurano-tetrazol **150c**.

La elucidación estructural del compuesto benzofurano-tetrazol **150c** se realizó mediante el análisis espectroscópico de RMN de ¹H y ¹³C. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 31), a 6.61 ppm se observa una señal singulete que integra para 1H que corresponde al protón de la posición 3 del anillo del benzofurano, a 5.84 ppm se observa la señal clave que corresponde al protón del metino que integra para 1H, en 3.98 y 3.90 ppm dos señales dobles que corresponden al grupo metileno que integra para 2H, y a 1.55 ppm un singulete que integra a 9H correspondientes al grupo *ter*-butilo proveniente del isonitrilo. En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 32), se observan en 155.2 ppm la señal del carbono cuaternario de la posición 2 del benzofurano, en 154.5 ppm la señal clave que correspondiente al carbono cuaternario del anillo del tetrazol 1,5-disustituido, en 104.5 ppm la señal del carbono en posición 3 del benzofurano, a 49.5 ppm la señal del carbono del

metino, en 44.4 ppm la señal del correspondiente al carbono del metileno, 29.6 ppm la señal de los carbonos del metilo del *ter*-butilo. También, para confirmar la presencia del producto se obtuvo las masas de alta resolución (HRMS por sus siglas en inglés), el cual la composición $C_{21}H_{22}FN_5O$ del compuesto **150c** tiene masa calculada de 380.1878 y la masa experimental de 380.1881.

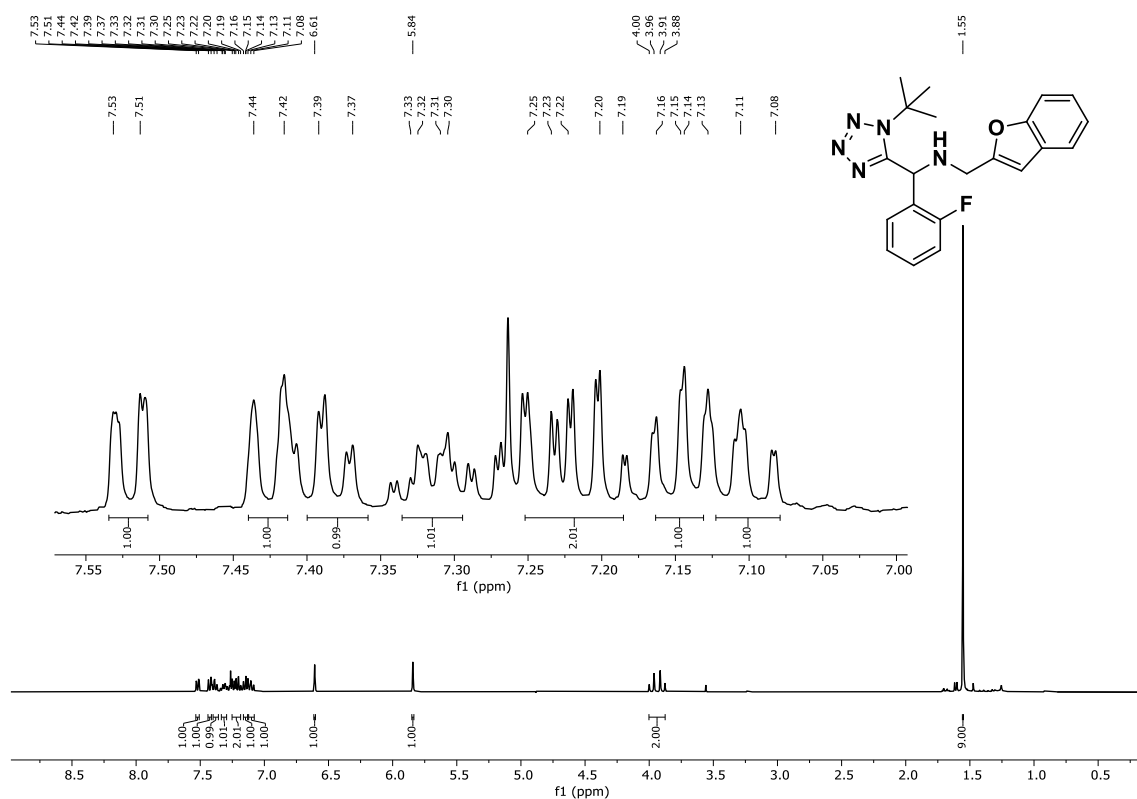


Figura 31. Espectro de RMN de 1H a 400 MHz del compuesto benzofurano-tetrazol **150c**.

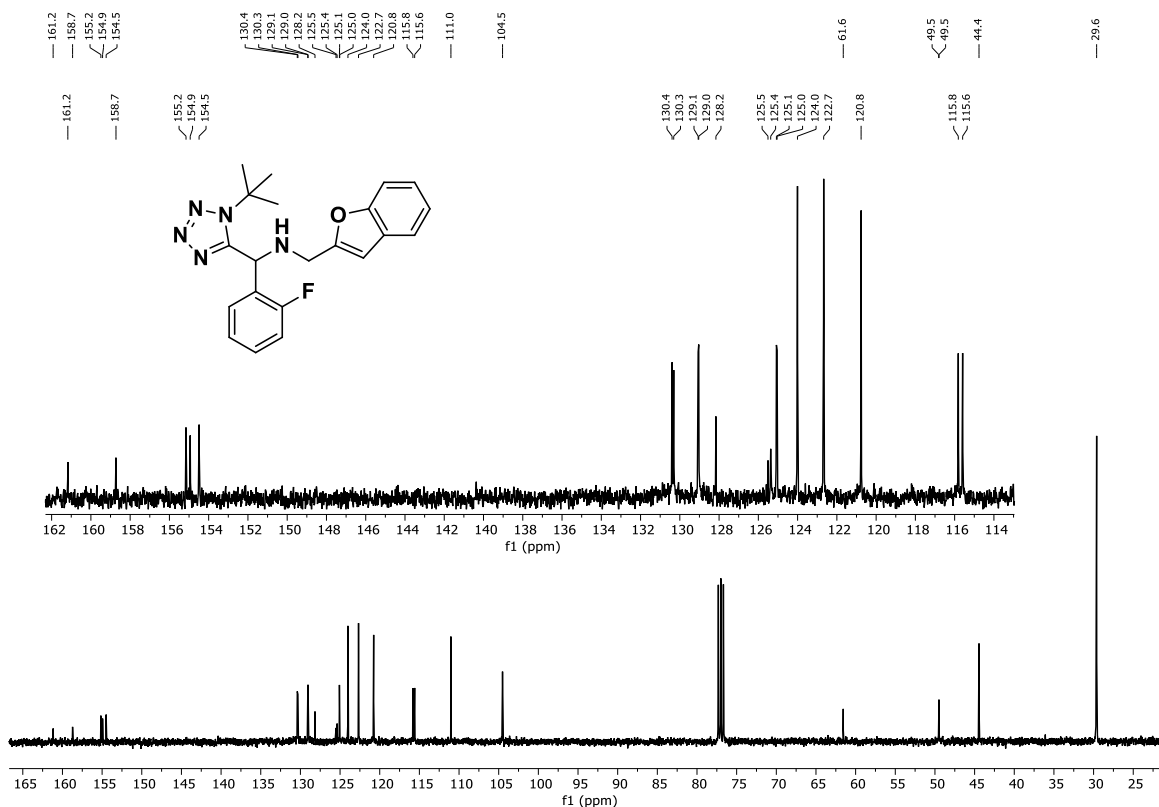
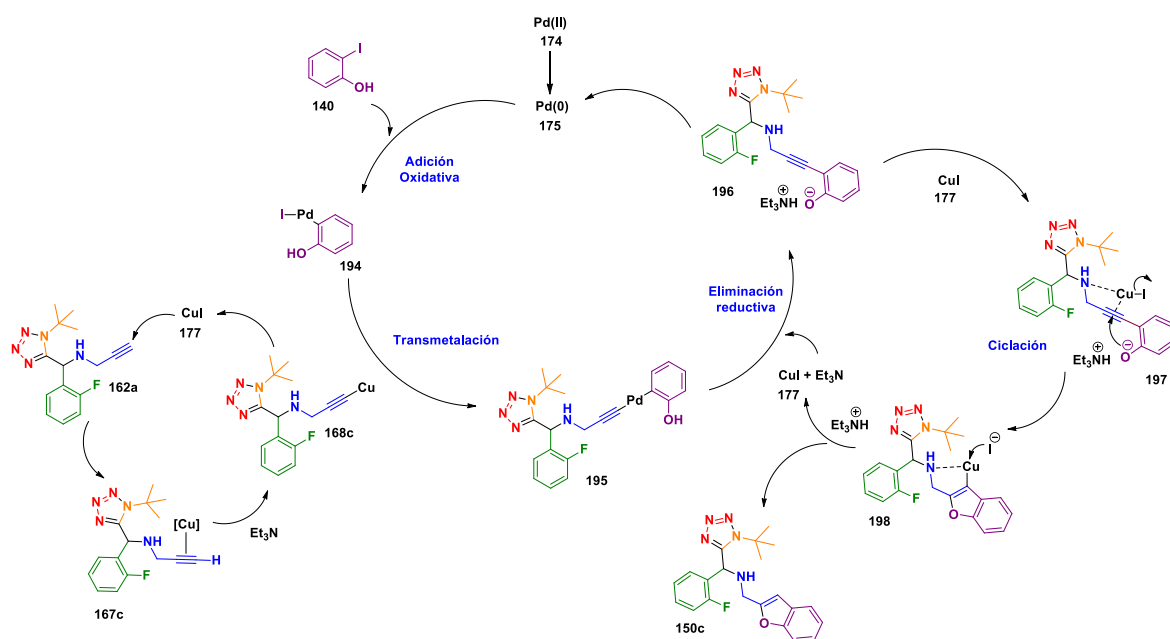


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del compuesto benzofurano-tetrazol **150c**.

El mecanismo de reacción general para la obtención de los compuestos benzofurano-tetrazol **150** se describe en el esquema 24 e involucra dos procesos. Primero se lleva a cabo una reacción de Sonogashira en cuyo mecanismo coexisten dos ciclos catalíticos independientes; en uno de los cuales primero implica la generación de la especie catalítica activa Pd (0) a partir de Pd (II), prosigue con una adición oxidativa del 2-iodo-fenol **140** a la especie catalítica de Pd (0) **175** para la formación del complejo de Pd (II) **174**, seguido de la transmetalación del acetiluro de cobre **154** que es generado *in situ* en el otro ciclo catalítico; que consiste en la interacción del Cu con el alquino terminal del tetrazol 1,5-ds **162c** mediante los orbitales pi del triple enlace formando el complejo Cu-alquino π **167c**, el cual sufre una desprotonación del H acetilénico por la abstracción de la base para formar el complejo acetiluro de cobre (I) **168c**, se lleva a cabo una transferencia del grupo orgánico mediante una transmetalación entre el Cu y Pd para generar el

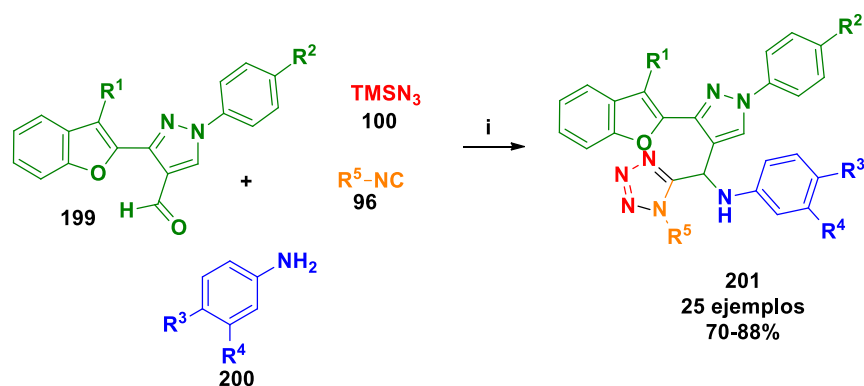
alquínipaladio (II) **195** y posterior a una eliminación reductiva se forma el producto acoplado **196** y se regenera la especie de Pd (0) **175**. El segundo proceso consiste en una ciclación intramolecular mediada con cobre, el Cu interacciona con los orbitales π del alquino **197** activando el triple enlace por coordinación para formar el complejo de Cu **198** que posteriormente sufre una ciclación intramolecular 5-*endo-dig* por el ataque nucleofílico del ión fenóxido al triple enlace y se genera el anillo del benzofurano que al protonarse la posición 3 del benzofurano se libera el *bis*-heterociclo benzofurano-tetrazol **150c** y se regenera el catalizador de Cu (I).



Esquema 34. Mecanismo general de reacción para la síntesis de las moléculas híbridas benzofurano-tetrazol **150c**.

Así, se decidió explorar el alcance de la reacción con el uso de diferentes aldehídos con naturaleza estereoelectrónica. Los isonitrilos utilizados fueron ciclohexil y *ter*-butil. Se obtuvieron 14 nuevos derivados de benzofurano-tetrazol 1,5-ds en rendimientos bajos a moderados (Tabla 6). Aunque algunos rendimientos son relativamente bajos, se consideran aceptables dada la complejidad estructural y la eficiencia de la reacción. Además, cabe resaltar que este protocolo experimental

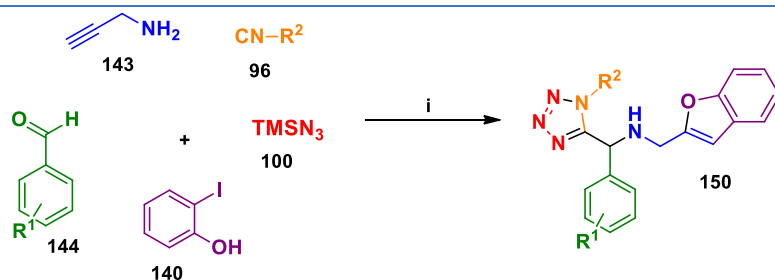
permite la síntesis de benzofuranos en 2-sustituidos bajo condiciones suaves de reacción. Es importante mencionar que este es el primer estudio en el que se tiene acceso a un sistema híbrido de tipo benzofurano-tetrazol 1,5-disustituido sin utilizar un derivado de benzofurano como material de partida, como el reporte de Sashidara en 2019, en el cual sintetizaron benzofuranos-tetrazol **150** mediante RMC de Ugi-azida con potencial biológico de estos híbridos como moléculas activas contra la enfermedad de Alzheimer (Esquema 35). [150]



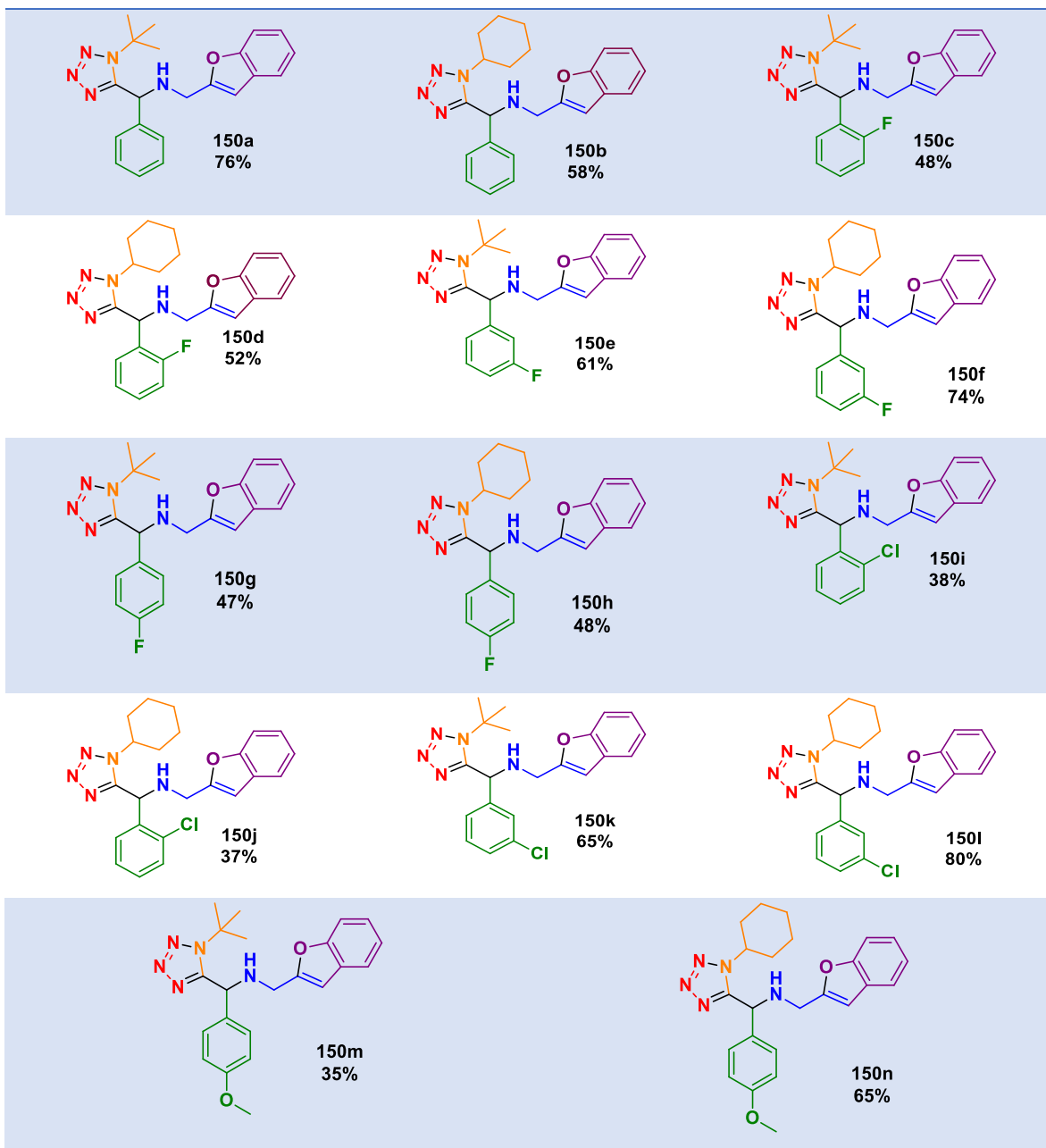
i= MeOH, t.a
 $R^1 = \text{Me, H}$, $R^2 = \text{F, Cl, Me, H}$,
 $R^3 = \text{Me, OMe, Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, F, Cl, Br, CF}_3$
 $R^4 = \text{F, Br, H}$, $R^5 = t\text{-Bu, Cy}$

Esquema 35. Síntesis de benzofurano- tetrazoles mediante RMC de Ugi-azida.

Tabla 6. Compuestos híbridos benzofurano-tetrazol 1,5 ds 150a-n



i= 1. Propargilamina (1.0 equiv.), benzaldehído (1.0 equiv.), isonitrilo (1.0 equiv.), TMSN_3 (1.2 equiv.), TFE [1 M], t.a, 24 h.; 2. 2-iodofenol (1.2 equiv.), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (0.1 equiv.), CuI (0.08 equiv.), EtN_3 [0.1 M], DMF (0.5 mL), 70°C, 1 h.



ESTUDIO BIOLÓGICO

Los patógenos fúngicos constituyen una amenaza importante para la salud pública, ya que son cada vez más comunes y resistentes al tratamiento; de hecho, actualmente solo se dispone de cuatro clases de medicamentos antimicóticos y hay muy pocos fármacos candidatos en fase de desarrollo clínico. Para la mayoría de los patógenos fúngicos no se dispone de pruebas diagnósticas rápidas y sensibles

y las que existen no están disponibles de forma generalizada o no son asequibles a nivel mundial. Entre los grupos de población con mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas se incluyen las personas con cáncer, VIH/sida, trasplantes de órganos, enfermedades respiratorias crónicas y tuberculosis posprimaria. Los nuevos datos científicos disponibles indican que la incidencia y el rango geográfico de las enfermedades fúngicas están expandiéndose por todo el mundo debido al calentamiento global, al aumento de los viajes y el comercio internacional. Durante la pandemia de COVID-19, se notificó que la incidencia de infecciones fúngicas invasivas había aumentado considerablemente entre pacientes hospitalizados. A medida que aumenta la resistencia al tratamiento de los hongos que causan infecciones comunes (como la candidiasis oral y vaginal), también aumentan los riesgos de que surjan infecciones más invasivas entre la población general. Pese a la creciente inquietud que suscitan, las infecciones fúngicas reciben muy poca atención y recursos, lo que lleva a una escasez de datos de calidad sobre la distribución de las enfermedades fúngicas y los patrones de resistencia a los antifúngicos. Además de que la resistencia a los medicamentos antimicóticos se debe en parte al uso inadecuado de antifúngicos.

La OMS publicó en octubre del 2022 un informe que incluye su primera lista de “patógenos fúngicos prioritarios”: un catálogo de los 19 hongos más peligrosos para la salud pública. Esta lista se divide en tres categorías: prioridad máxima, alta y media. Los patógenos fúngicos de cada categoría prioritaria se clasifican principalmente por sus repercusiones en la salud pública y/o el riesgo de que presente resistencia a los antifúngicos.

Los Mucorales se encuentran en el grupo de alta prioridad de acuerdo con el catálogo publicado por la OMS. Los Mucorales es un grupo grande (es decir, orden) de hongos patógenos distribuidos globalmente, incluidos *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.* y otros. Pueden infectar al huésped humano después de la inhalación de esporas y producir mucormicosis. Por lo tanto, los Mucorales comúnmente afectan los pulmones y los senos nasales, y pueden extenderse a los ojos, el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. La mucormicosis

invasiva es una infección muy grave, con una mortalidad que oscila entre el 23% y el 80% en pacientes adultos, y hasta el 72,7% en pacientes pediátricos. ^[151]

Con base a lo anterior existe una necesidad urgente de combatir la resistencia a los medicamentos antimicóticos, por lo que se realizaron estudios de actividad inhibitoria *in-vitro* de las moléculas benzofurano-tetrazol para evaluar su actividad antifúngica hacia el hongo *Mucor lusitanicus*.

Actualmente existen pocos fármacos antifúngicos de alta eficacia como la Anfotericina B con una concentración mínima inhibitoria (CMI) que varía entre 0.25 a 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$. ^[152] Por lo que se evaluó primeramente el efecto de los compuestos sobre la germinación de *M. lusitanicus* en condiciones aeróbicas durante 8 horas en presencia de 20 μL en 10 mL de medio de cultivo ($4 \mu\text{g mL}^{-1}$) de cada compuesto. La germinación de las esporas del hongo es necesaria para causar la infección del huésped. De los compuestos solo **150d**, **150i**, **150m** y **150h** aumentaron la germinación a las 4 horas entre 26.62-39.64 % en comparación con los observados en presencia de DMSO, pero este efecto desapareció en un tiempo posterior (Figura 33). Por otro lado, el compuesto **150b** mostró una disminución de $24.4 \pm 4.77\%$ (Figura 33), incluso mejor que la observada con Anfotericina B ($6.78 \pm 3.26\%$).

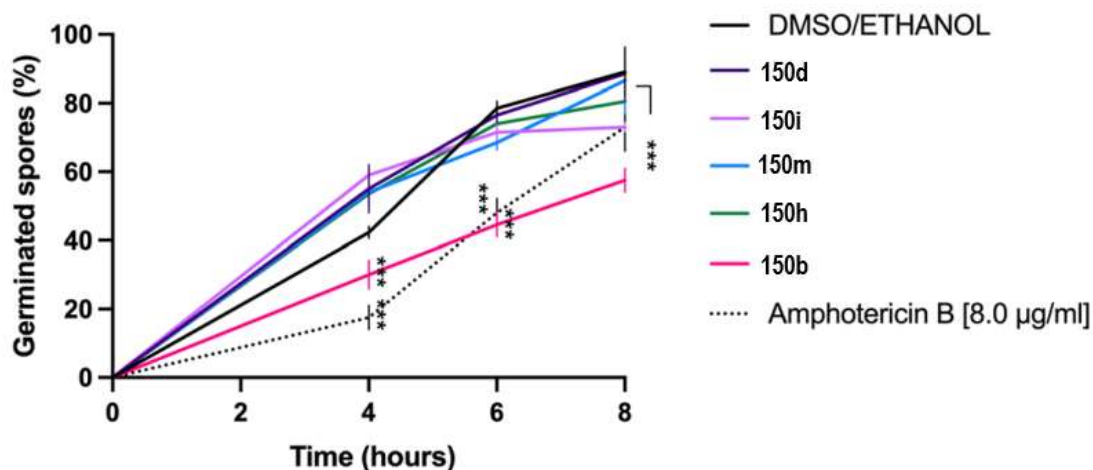


Figura 33. Efecto de los compuestos benzofurano-tetrazol sobre la germinación de *M. lusitanicus*.

Después se evaluó el efecto de los compuestos sobre la longitud de las hifas de *M. lusitanicus*, el crecimiento micelial está asociada con la capacidad invasiva, hifas más largas pueden tener mayor superficie de contacto lo que les permite producir y liberar más enzimas como las hidrolasas responsables de facilitar la propagación de la infección fúngica. ^[153] Se evaluó el potencial inhibitorio de los compuestos sobre el crecimiento micelial, se cuantificó la longitud de las hifas germinadas en presencia de los compuestos, el compuesto **150m** no reduce significativamente el crecimiento hifal en comparación con el control DMSO/etanol. Por otro lado, los compuestos **150d**, **150i** y **150h** redujeron el crecimiento hifal en un $39.91\pm 4.01\%$, $46.34\pm 5.94\%$ y $60.54\pm 4.82\%$, respectivamente. El compuesto **150b** presentó mayor inhibición del crecimiento hifal con una reducción de $76.49\pm 5.40\%$, un nivel de inhibición similar al observado con el fármaco Anfotericina B (75.60 ± 7.60) (Figura 34A y B).

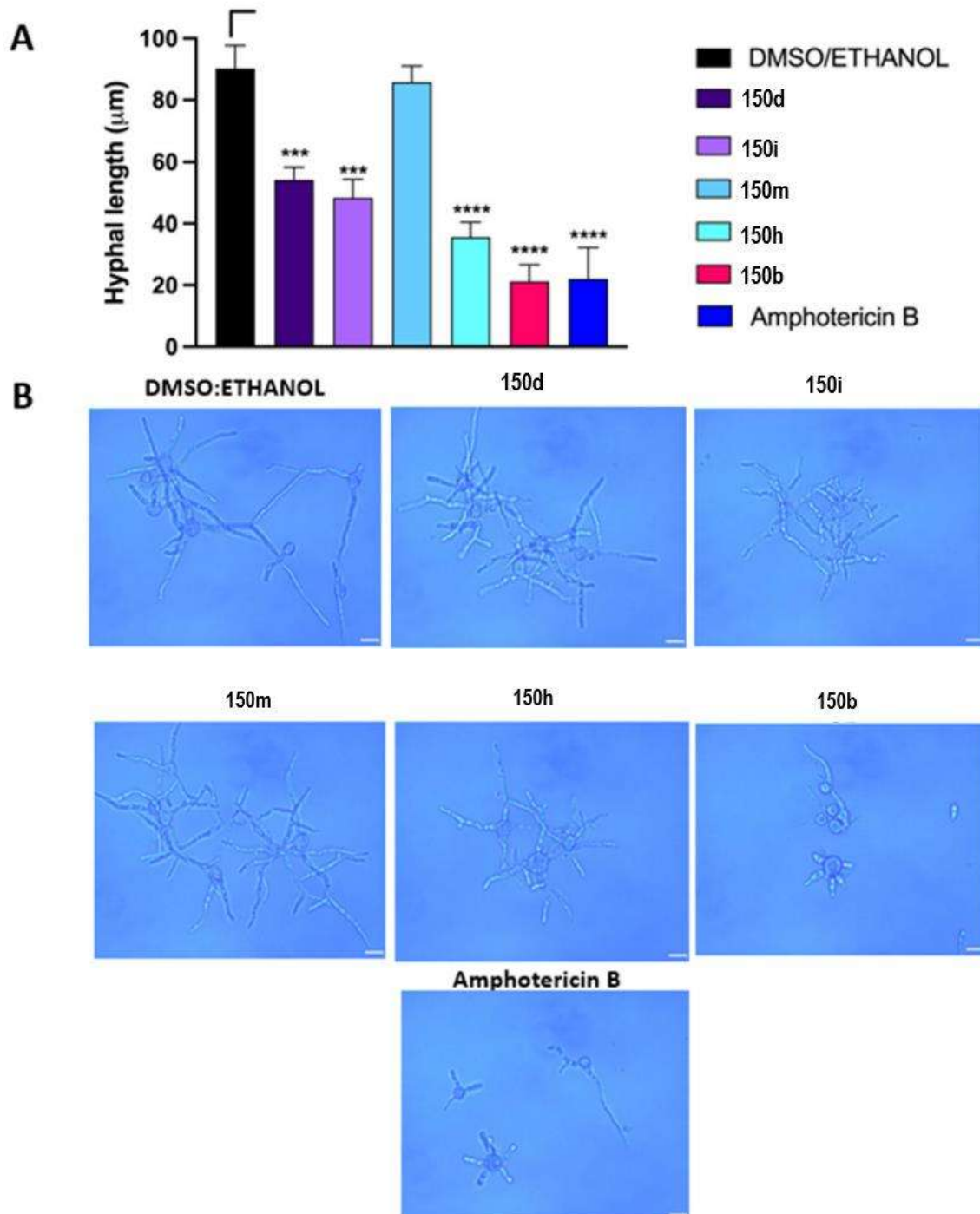


Figura 34. Efecto de los compuestos benzofurano-tetrazol sobre la longitud de las hifas de *M. lusitanicus*.

Se evaluó el efecto de los compuestos sobre la respiración celular de *M. lusitanicus*, ya que la virulencia de los Mucorales clínicamente relevantes se ha

asociado con un aumento en el metabolismo oxidativo, [154] se realizó la cuantificación de la respiración celular, determinando que **150b** a una concentración de $40 \mu\text{g mL}^{-1}$ puede reducir la respiración hasta un 53%, mostrando un efecto significativo. Mientras que la Anfotericina B a una concentración de $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ condujo a una disminución del 50.79% en comparación con el control (Figura 35).

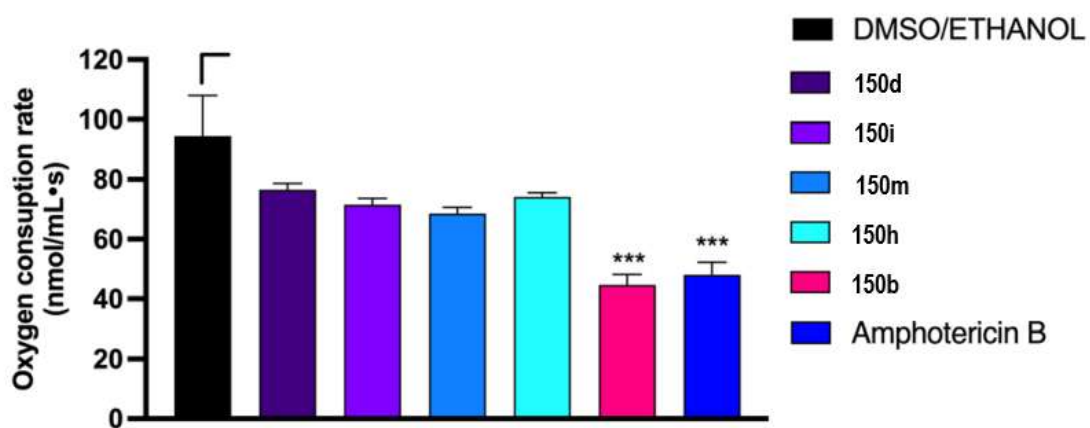


Figura 35. Efecto de los compuestos benzofurano-tetrazol sobre la respiración celular de *M. lusitanicus*.

La viabilidad cuantificada en el ensayo MMT permitió deducir que el compuesto **150b** produce un efecto fungistático en *M. lusitanicus*, ya que al eliminar el compuesto **150b**, es decir al cambiar el medio de cultivo, se observó un aumento de la viabilidad del 38% respecto a la que presenta con **150b** (Figura 36).

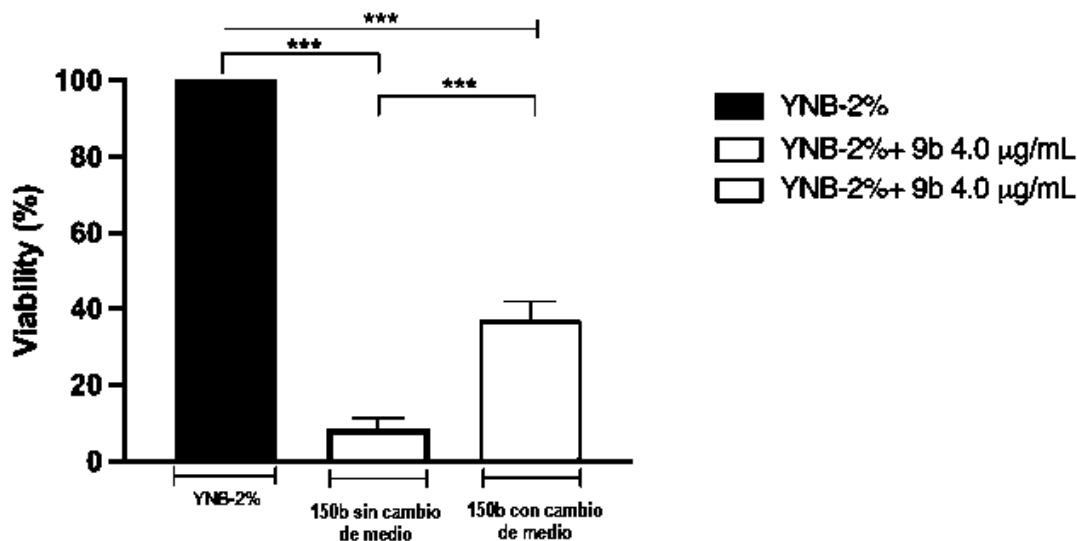


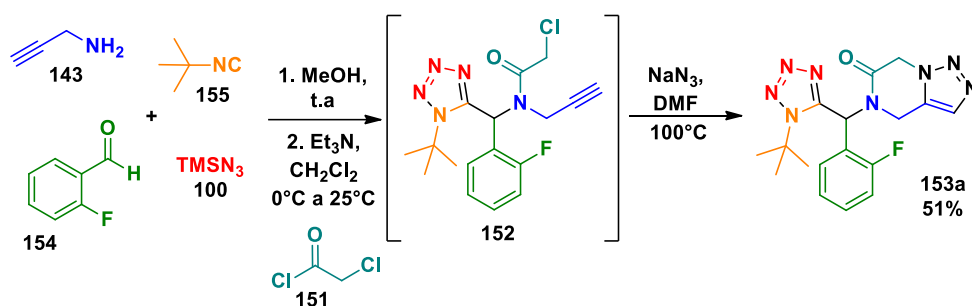
Figura 36. Efecto del compuesto **150b** sobre la viabilidad celular de *M. lusitanicus*.

Estos resultados sugieren que el compuesto **150b** puede ser usada en un futuro para controlar la infección en modelo animal. Lo cual es de relevancia ya que *M. lusitanicus* es un modelo biológico para entender la infección denominada mucormicosis, aunado al escaso repertorio de fármacos antifúngicos (Posaconazol y Anfotericina B) para el control de dicha infección, la cual muestra una alta mortalidad (hasta del 80%) en ciertos pacientes.

6.4 CAPÍTULO IV

La síntesis de compuestos tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153**. Se comenzó con la síntesis de los tetrazoles *N*-acilados **152** se emplearon las condiciones de reacción ya conocidas en el grupo de trabajo. ^[118] Por lo tanto, no fue necesario purificarlos por cromatografía en columna. La síntesis de tetrazoles *N*-acilados **152** comenzó usando materiales de partida comerciales fácilmente disponibles. Como reacción modelo se utilizó la propargilamina **143**, 2-fluorobenzaldehído **154**, *ter*-butil isonitrilo **155** y TMSN₃ en MeOH (1 M) a temperatura ambiente, se monitoreó por CCF y en 24 h no se observó presencia de materia prima, además de que los productos de Ugi-azida ya son

conocidos en el grupo de trabajo ^{[117][118][131]} por lo que una vez formado el tetrazol 1,5-ds solo se evaporó el MeOH para llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica en el acilo y el grupo funcional amina del tetrazol 1,5-ds con el cloruro de cloroacetilo **151**, se observó conversión cuantitativa por CCF. Luego, después del aislamiento por extracción líquido-líquido, se realizó el segundo paso de reacción *in situ* con las condiciones de reacción reportadas por el grupo de Sudhir ^[119] para la cicloadición intramolecular en el cual utilizaron NaN₃ en exceso (5 equiv.) en DMF como disolvente y a 100°C obteniendo el tetrazol 1,5-disustituidos 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a** en un rendimiento del 51% (Esquema 36).



Esquema 36. Reacción modelo para síntesis del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

La elucidación estructural del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a** se realizó mediante el análisis espectroscópico de RMN de ¹H y ¹³C. En el espectro de RMN de ¹H (Figura 37), a 7.87 ppm se observa una señal singulete que integra para 1H que corresponde al protón metino, a 7.57 se observa una señal singulete que integra para 1H que corresponde al protón del anillo del triazol, en 5.55 y 4.29 ppm se observan dos señales dobles del grupo metileno unido al átomo de nitrógeno que integran para 2H, a 5.22 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para 2H que corresponden al metileno unido al grupo carbonilo y a 1.70 ppm se observa un singulete que integra a 9H correspondientes al grupo *ter*-butilo proveniente del isonitrilo. En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 38), se observa en 162.8 ppm la

señal del carbono del carbonilo, en 152.4 ppm la señal clave que correspondiente al carbono cuaternario del anillo del tetrazol 1,5-disustituido, en 129.9 y 128.1 ppm se observa la señal de los carbonos 4 y 5 del anillo del triazol, a 47.1 ppm se observa la señal del carbono del metino, en 49.1 y 40.3 ppm la señal del correspondiente a los carbonos de los metilenos, 30.1 ppm la señal de los carbonos del metilo del *ter*-butilo. La asignación de los protones y carbonos se realizó con ayuda del COSY y HETCOR. En el espectro de COSY (Figura 39) se observan las correlaciones claves que permitieron confirmar la asignación de las señales, como por ejemplo la correlación de los protones del metileno. También, para confirmar la presencia del producto se obtuvo las masas de alta resolución (HRMS por sus siglas en ingles), el cual la composición y masa calculada del compuesto **153a** es C₁₇H₂₀FN₈O [M+H]⁺ es 371.1753 y la masa experimental fue de 371.1739.

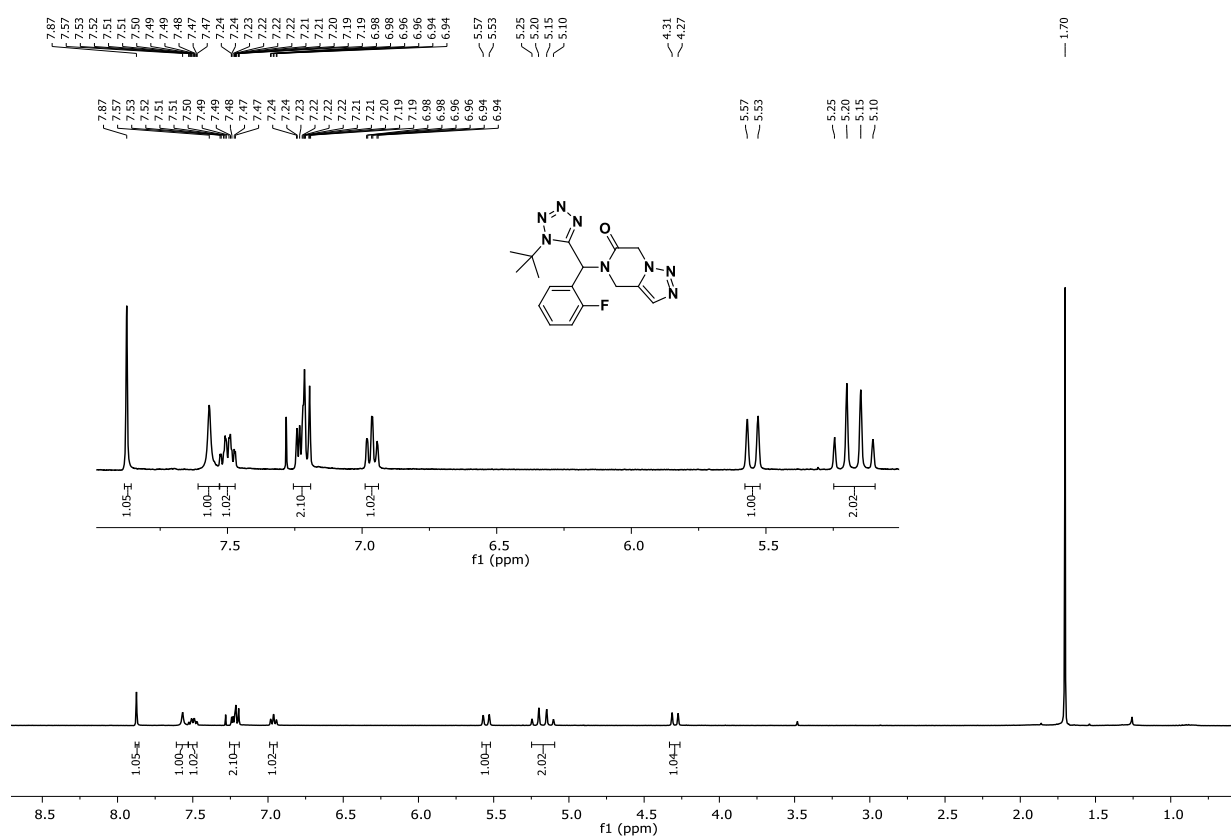


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

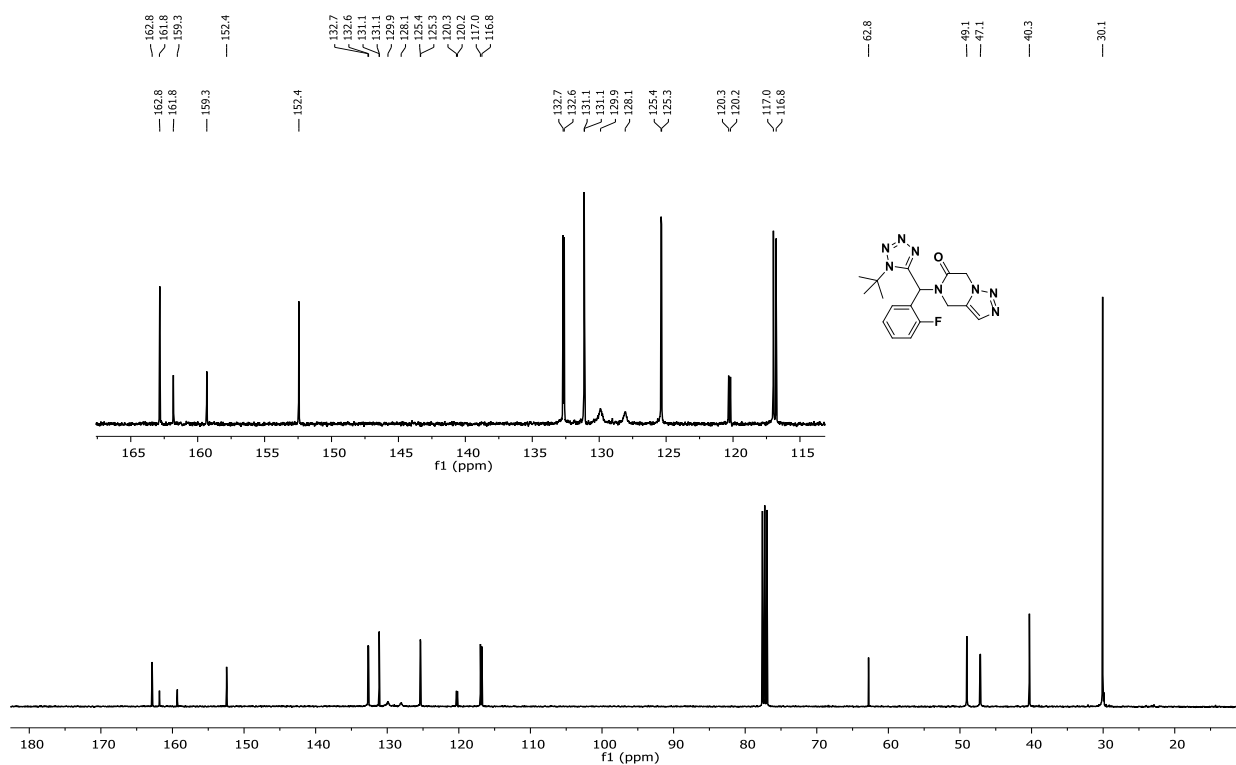


Figura 38. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

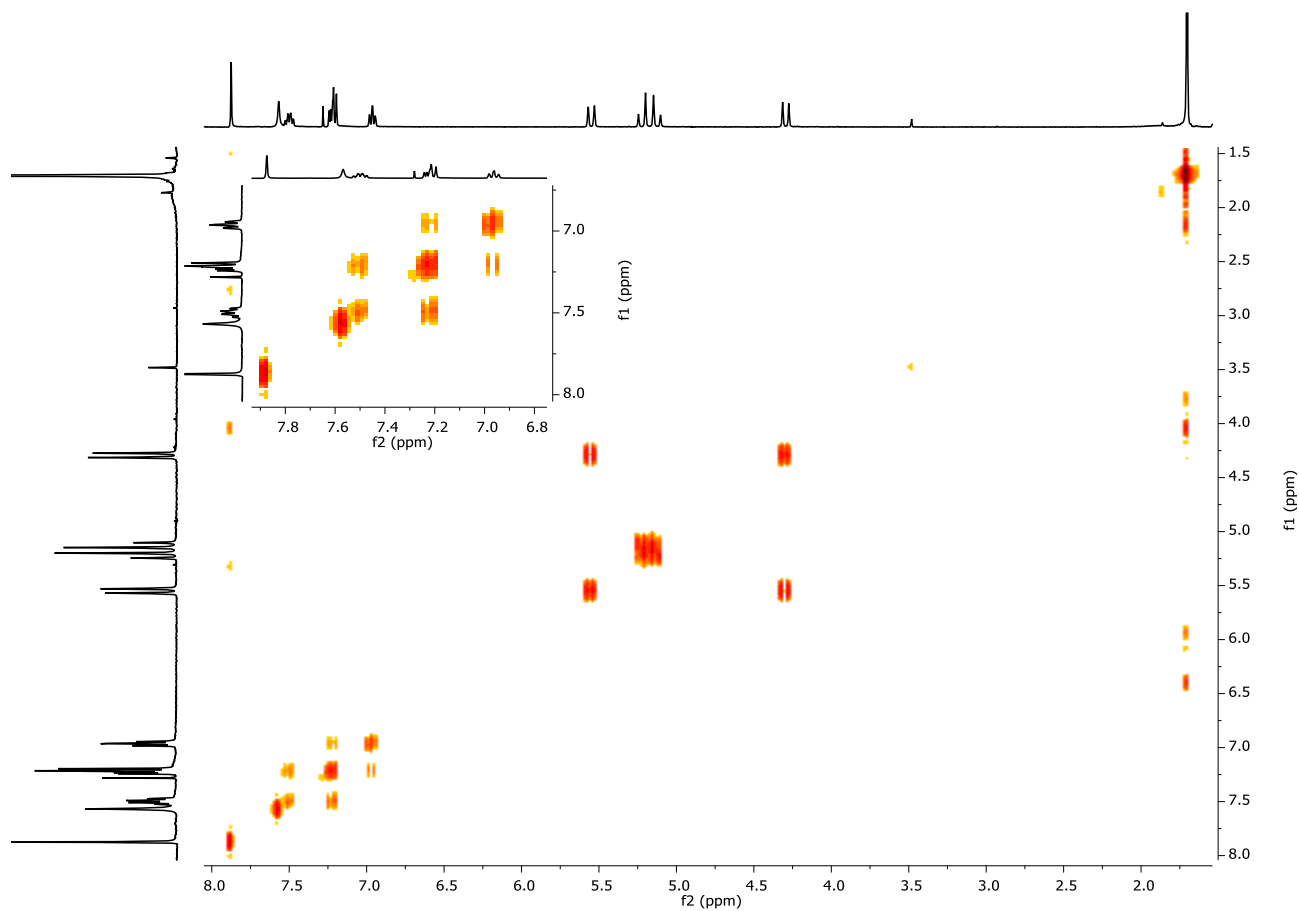


Figura 39. Espectro COSY del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

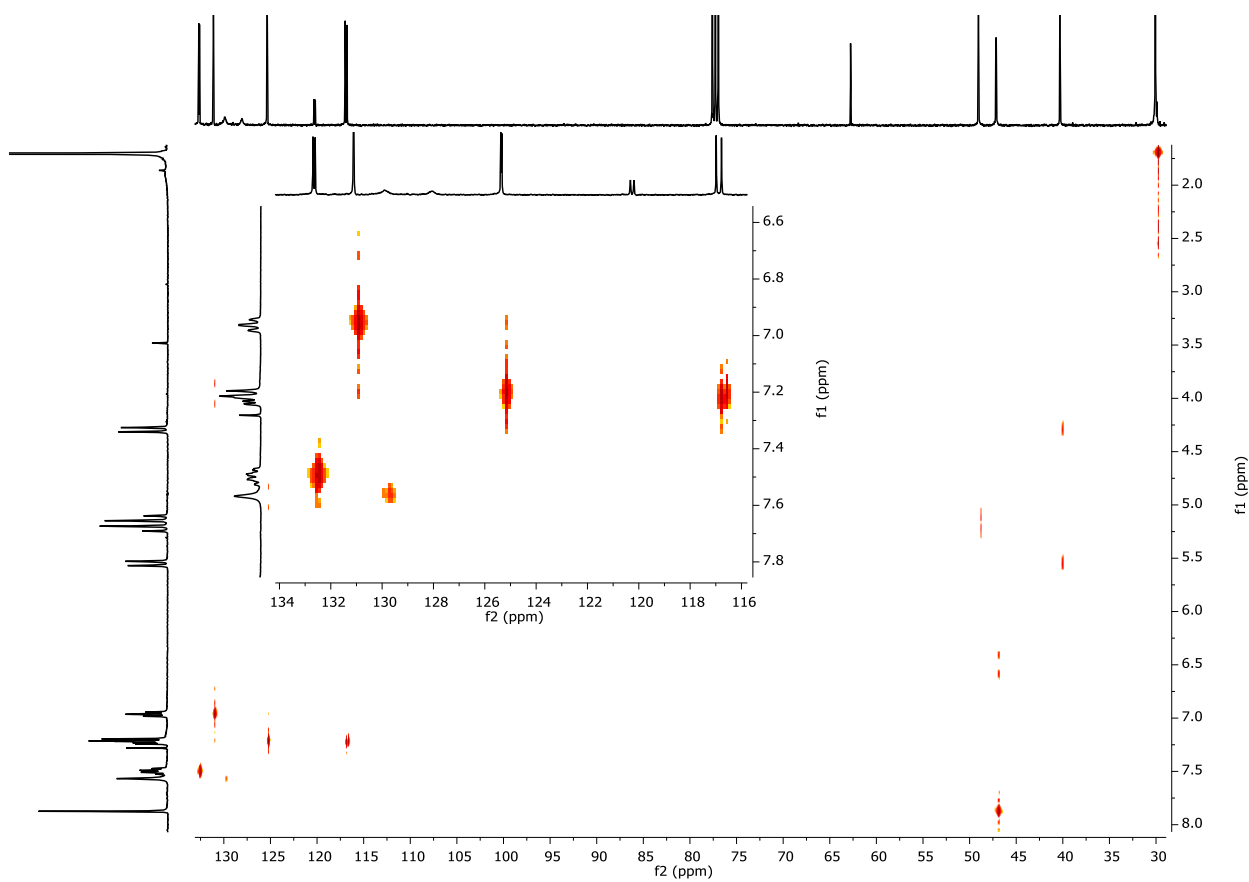
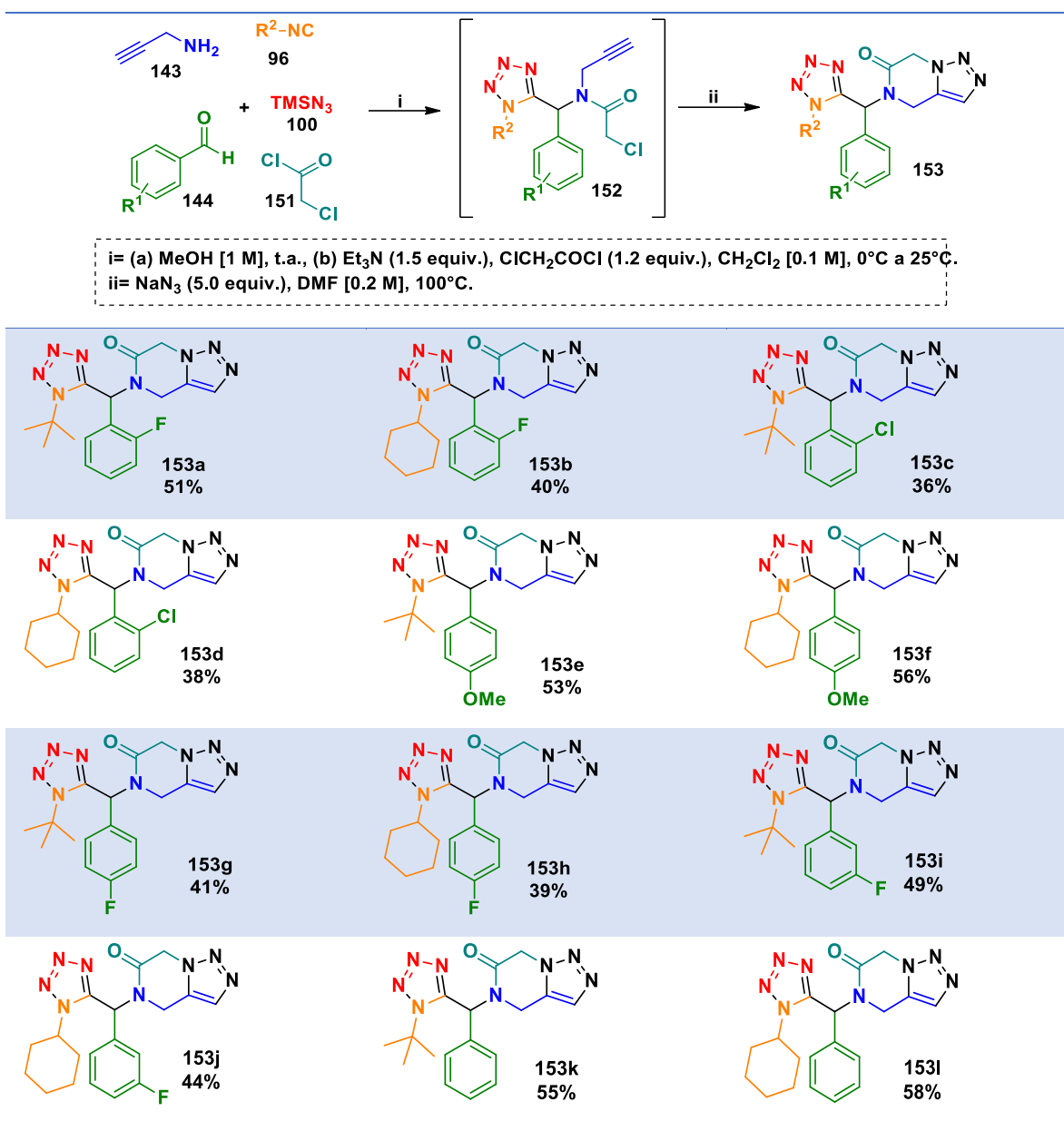


Figura 40. Espectro HETCOR del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

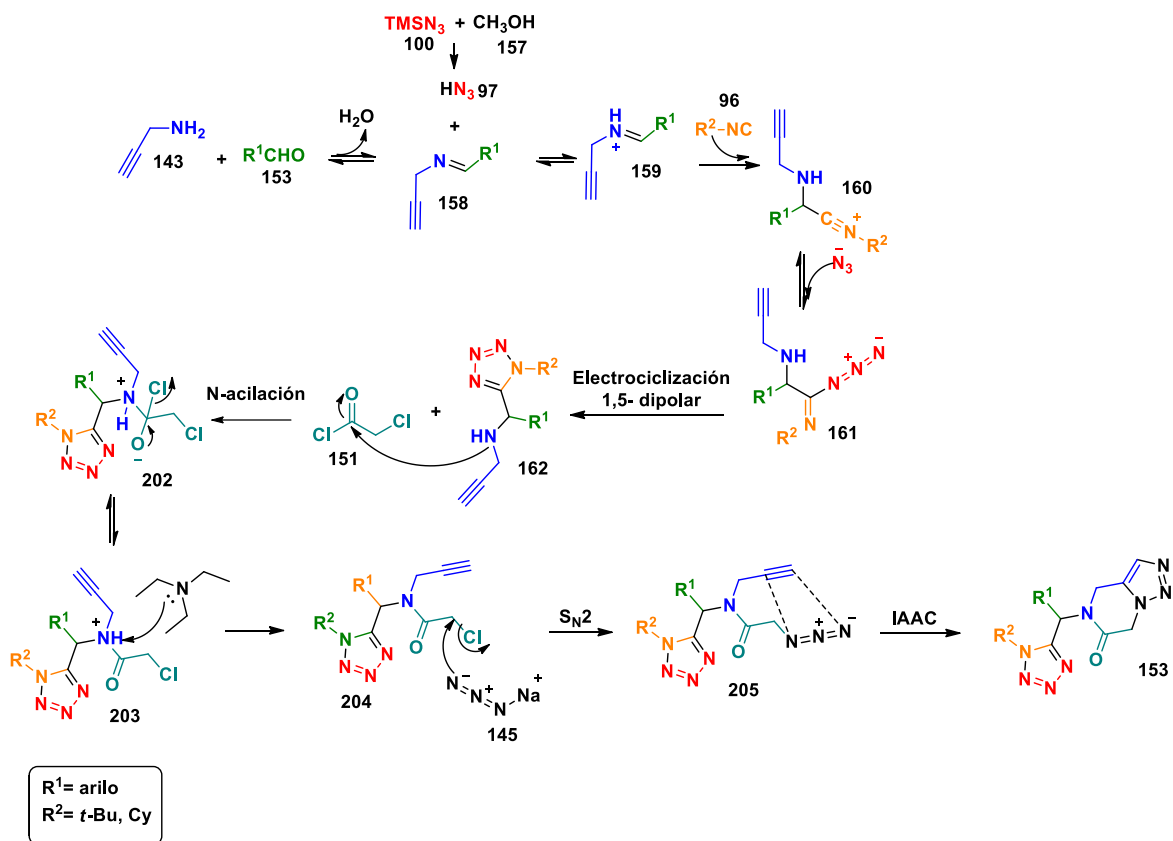
La estrategia de síntesis permite la introducción de dos puntos de diversificación que engloban el uso de varios benzaldehídos con naturaleza estereoelectrónica variada y diferentes isocianuros como los isocianuros de *ter*-butilo y ciclohexilo. Con base a esto se obtuvieron los siguientes nuevos compuestos tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a-I** en rendimientos de moderados (Tabla 7).

Tabla 7. Síntesis de compuestos tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a-l**



El mecanismo de reacción general para la obtención de los compuestos tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a-l** se describe en el esquema 37 e involucra dos etapas de reacción. En la primera etapa consiste en dos procesos: primero se lleva a cabo una reacción de Ugi-azida que inicia con la condensación del aldehído y la propargilamina para formar la imina **173**

el cual se protona mediante la abstracción del protón del HN_3 **84** y formar el ion iminio **174** que es atacado por el isonitrilo para formar el ión nitrilo **175**, este reacciona con el ion azida para que mediante una electrociclización 1,5-dipolar se obtenga el tetrazol 1,5- disustituido **137**. Posteriormente como segundo proceso, se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo. La amina secundaria ataca al carbonilo del cloruro de cloroacetilo **142** para formar el intermedio **177** y se libera el cloro como buen grupo saliente para formar el intermedio **178**, el protón del nitrógeno es abstraído por una base del medio (Et_3N) para formar el tetrazol *N*-acilado **143**. Posteriormente como segunda etapa, se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre el tetrazol *N*-acilado **143** y la azida de sodio **133** que desplaza un ligando formando el intermedio **133** y mediante la ciclación del ataque nucleofílico de los nitrógenos N-1 y nitrógeno terminal N-3 del grupo azida sobre los carbonos del alquino formándose el 1,2,3-triazol 1,4 fusionado a la pirazin-6-ona.



Esquema 37. Mecanismo general de reacción de para la síntesis de las moléculas tetrazol 1,5-ds 4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6-ona **144**.

7. CONCLUSIONES

CAPÍTULO I

Se desarrolló una estrategia sintética novedosa para la síntesis de una serie de compuestos híbridos triazol-tetrazol **147a-o** obteniendo rendimientos de bajos a moderados (19-58%). Estos rendimientos no son malos debido a la complejidad sintética que presentan las moléculas objetivo formándose 6 nuevos enlaces bajo esta metodología. Esta nueva estrategia sintética es considerada una RMC de alto orden, que permitió acceder a un nuevo sistema híbrido de relevancia biológica bajo condiciones suaves de reacción a partir de materiales de partida simples y accesibles. Las moléculas híbridas triazol-tetrazol mostraron una buena actividad antiproliferativa hacia células de cáncer de mama, MCF-7, demostrando la relevancia biológica que presentan estos compuestos. Este trabajo fue publicado en la revista *Molecules*.

CAPÍTULO II

Se desarrollo una nueva estrategia sintética para la síntesis de compuestos híbridos metilsulfonil indol-tetrazol **149** en rendimientos de bajos a moderados, bajo condiciones de reacción suaves. Esta estrategia emplea un proceso en cascada que consiste en reacciones secuenciales: una reacción de Ugi-azida y la heteroanulación catalizada por Pd/Cu. Este protocolo nos permitió la obtención de indoles altamente 2-sustituídos con alta eficiencia de formación de enlaces, creando seis nuevos enlaces (dos C-C, tres C-N y uno N-N). Siendo este el primer estudio donde se utiliza la reacción de heteroanulación como proceso de *post*-condensación en una RMC de Ugi-azida. Asimismo, se evaluó el potencial biológico de las moléculas objetivo se llevó a cabo un estudio de actividad citotóxica hacia las células de cáncer de mama, MCF-7, mostrando una actividad moderada en los compuestos sustituidos con flúor y cloro. Sin embargo, la información obtenida de este estudio, junto con la obtenida con análogos descritos previamente, proporciona información importante para proponer nuevas estructuras con actividad mejorada.

CAPÍTULO III

Se desarrollo una estrategia de síntesis novedosa y eficiente para la síntesis de un nuevo sistema heterocíclico benzofurano- tetrazol 1,5- ds **150** en rendimientos de bajos a moderados mediante un proceso en cascada que consta de dos reacciones secuenciales: una reacción de Ugi-azida seguida de una heteroanulacion catalizada por Pd/Cu, siendo la reacción de multicomponentes de Ugi-azida la etapa clave en la estrategia sintética; siendo este el primer estudio donde se utiliza la reacción de heteroanulación catalizada con Pd/Cu como proceso de *post*-condensación en una RMC de Ugi-azida. Además, se observó una alta eficiencia debido a la formación de seis nuevos enlaces (dos C–C, dos C–N, uno N–N y uno C–O). Asimismo, se evaluó el potencial biológico de las moléculas benzofurano- tetrazol **150**, se llevó a cabo un estudio *in-vitro* antifúngico, observándose una disminución del crecimiento del hongo *M. lusitanicus*.

CAPITULO IV

Se desarrolló una metodología rápida y operativamente simple para sintetizar un nuevo sistema heterocíclico híbrido tetrazol 1,5- DS 4,5-dihidro [1,2,3] triazolo [1,5-a] pirazin-6-ona **153** a través de una reacción multicomponente de alto orden/S_N2/cicloadición intramolecular azida-alquino. Cabe destacar que es una estrategia única porque este es el primer informe en el que un tetrazol disustituido en 1,5 se une a modo de unión tipo “fused” a un 1,2,3-triazol. También es importante mencionar que este sistema fusionado se encuentra escasamente reportado en la literatura.

8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Los reactivos y disolventes procedentes de proveedores comerciales se utilizaron 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 bandas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel (malla 230-400). Los espectros de HRMS se obtuvieron mediante un espectrómetro Bruker microTOF-II. Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro Varian Mercury (400 MHz), Bruker Avance I (400 MHz) y Bruker AMX Advance III (500 MHz). El disolvente que se usó fue cloroformo deuterado (CDCl₃) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS) a 0.0 ppm. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns sin corrección. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific NICOLET iS10 mediante el método ATR.

Los desplazamientos químicos (δ) se reportaron en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) se reportan en megahertz (MHz) y las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal doble de doble (dd), señal ancha (bs), señal multiplete (m), señal cuadruplete (q), señal triplete de dobletes (td), señal doble de doblete de dobletes (ddd), señal doble de tripletes (dt), señal triple aparente (at), señal doble de cuartetos (dq) y señal triple de doblete de dobletes (tdd).

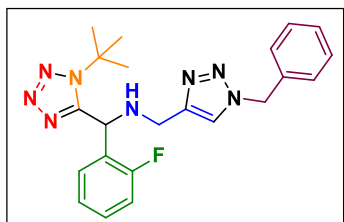
Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNovaTM (versión 6.0.2-5475). La asignación de los espectros fue con base en experimentos unidimensionales y bidimensionales como: ¹H, ¹³C, ¹⁹F, COSY, HETCOR, DEPT-135, HMBC y HSQC. Las longitudes de onda se reportaron en centímetros recíprocos (v / cm⁻¹). Los nombres y estructuras químicas se obtuvieron utilizando ChemDraw Professional (versión 15.0.0.106).

8.1 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS TRIAZOL-TETRAZOL (PG-1)

En un matr az bal n se disolvió propargilamina (1.0 equiv.) y aldehido (1.0 equiv.) en MeOH (1 M) y se hicieron reaccionar durante 5 min; luego, se agregaron secuencialmente isonitrilo (1.0 equiv.) y TMSN₃ (1.2 equiv.) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadieron bromuro de bencilo (1.0 equiv.) y NaN₃ (1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron CuSO₄·5H₂O (0.05 equiv.) y ascorbato de sodio (0.10 equiv.). Así, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (10 mL) y acetato de etilo (5 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (5 mL). Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexano: AcOEt 4:6 (v/v) para proporcionar los compuestos híbridos triazol-tetrazol **147a-o**.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS TRIAZOL-TETRAZOL

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-fluorofenil)metanamina (**147a**)**



La síntesis de **147a** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μ L, 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehido (38.2 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (57.2 μ L, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μ L, 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μ L, 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), CuSO₄·5H₂O (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147a** como un aceite amarillo (88.5 mg, 58%).

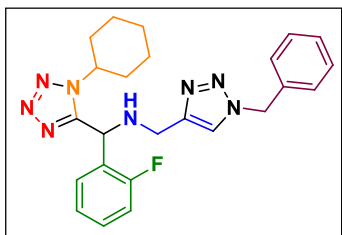
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (s, 1H), 7.40–7.35 (m, 3H), 7.31–7.24 (m, 4H), 7.12–7.05 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.90 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.8 (d, J = 246.9 Hz), 154.6, 146.3, 134.6, 130.3 (d, J = 8.3 Hz), 129.0, 128.9 (d, J = 2.9 Hz), 128.7, 128.0, 125.7 (d, J = 14.0 Hz), 125.0 (d, J = 3.5 Hz), 121.9, 115.7 (d, J = 22.1 Hz), 61.6, 54.1, 49.6, 42.7, 29.6

Rf = 0.51 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.2264; encontrado 421.2268

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-fluorofenil)metanamina (147b)**



La síntesis de **147b** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehído (38.2 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147b** como un sólido beige (85.6 mg, 53%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41–7.36 (m, 5H), 7.31–7.25 (m, 3H), 7.17–7.13 (m, 1H), 7.09–7.04 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.22–4.15 (m, 1H), 3.90 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.99–1.21 (m, 10H)

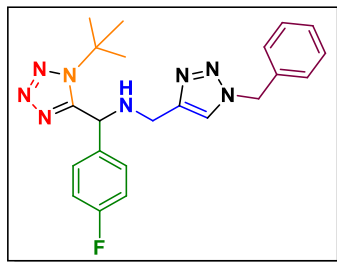
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 158.9, 154.1, 145.9, 134.5, 130.4 (d, J = 8.5 Hz), 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 125.1 (d, J = 3.5 Hz), 122.0, 115.7 (d, J = 22.0 Hz), 57.9, 54.1, 48.8, 42.3, 32.7, 32.6, 25.2, 25.2, 24.7

Rf = 0.40 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₄H₂₈FN₈ [M+H]⁺: 447.2421; encontrado 447.2421

P.f = 76–78 °C

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)metanamina (147c)**



La síntesis de **147c** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL, 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehído (38.9 μL, 0.36 mmol), TMSN₃ (57.2 μL, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL, 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL, 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), CuSO₄·5H₂O (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147c** como un sólido beige (29.3 mg, 19%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (s, 1H), 7.38–7.36 (m, 3H), 7.29–7.25 (m, 4H), 7.03–6.98 (m, 2H), 5.50 (s, 3H), 3.83 (q, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.96 (s, 9H)

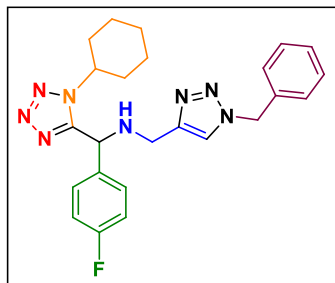
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (d, *J* = 248.0 Hz), 155.2, 146.5, 134.5, 134.3, 130.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.1, 128.8, 128.1, 121.9, 115.9 (d, *J* = 21.5 Hz), 61.5, 56.4, 54.2, 42.1, 29.9

R_f = 0.53 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₂H₂₆FN₈ [M+H]⁺: 421.2264; encontrado 421.2277

P.f = 113–115 °C

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)metanamina (147d)**



La síntesis de **147d** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehído (38.9 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147d** como un sólido beige (36.0 mg, 22%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39–7.31 (m, 6H), 7.28–7.26 (m, 2H), 7.05–7.01 (m, 2H), 5.55–5.46 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.24–4.17 (m, 1H), 3.83 (q, J = 16 Hz, 2H), 2.40 (bs, 1H), 1.90–1.19 (m, 10H)

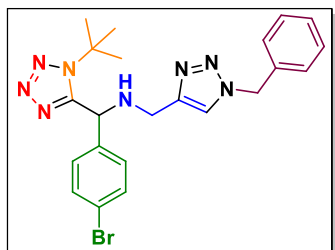
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.6 (d, J = 248.2 Hz), 154.3, 145.8, 134.4, 133.6 (d, J = 3.3 Hz), 129.3 (d, J = 8.2 Hz), 129.1, 128.8, 128.1, 122.0, 116.0 (d, J = 21.7 Hz), 58.0, 55.4, 54.2, 41.9, 32.6, 32.5, 25.2, 25.2, 24.7

Rf = 0.53 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.2421; encontrado 447.2441

P.f = 83–85 °C

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(4-bromofenil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)metanamina (147e)**



La síntesis de **147e** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 4-bromobenzaldehído (67.1 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147e** como un sólido blanco (48.6 mg, 28%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39–7.36 (m, 4H), 7.28–7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.83 (q, J = 14.0 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H)

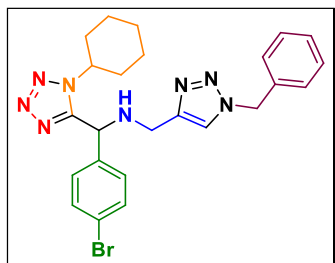
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.0, 146.4, 137.4, 134.5, 132.1, 129.9, 129.1, 128.8, 128.1, 122.5, 121.9, 61.5, 56.5, 54.2, 42.1, 29.9

Rf = 0.48 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.1464; encontrado 481.1467

P.f = 113–115 °C

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(4-bromofenil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metanamina (147f)**



La síntesis de **147f** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 4-bromobenzaldehído (67.1 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147f** como un sólido beige (56.8 mg, 30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38–7.37 (m, 4H), 7.28–7.26 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.25–4.18 (m, 1H), 3.83 (q, J = 17.3 Hz, 2H), 1.89–1.21 (m, 10H)

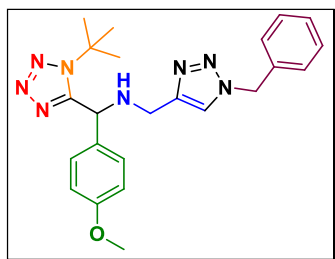
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.0, 145.7, 136.8, 134.4, 132.1, 129.2, 129.1, 128.8, 128.1, 122.6, 122.0, 58.0, 55.4, 54.1, 41.9, 32.6, 32.5, 25.2, 25.2, 24.6

Rf = 0.51 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 507.1620; encontrado 507.1630

P.f = 101–103 °C

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-metoxifenil)metanamina (147g)**



La síntesis de **147g** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehido (44.1 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147g** como un aceite amarillo (55.3 mg, 35%).

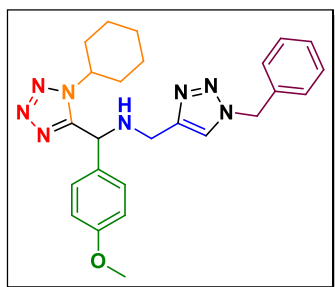
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 (s, 1H), 7.36–7.34 (m, 3H), 7.26–7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.87–3.75 (m, 5H), 1.53 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.4, 155.5, 146.7, 134.5, 130.3, 129.4, 129.0, 128.7, 128.1, 121.9, 114.2, 61.4, 56.6, 55.2, 54.1, 42.2, 29.8

Rf = 0.37 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.2464; encontrado 433.2475

***N*-((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-metoxifenil)metanamina (147h)**



La síntesis de **147h** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehido (44.1 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg,

0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147h** como un sólido beige (31.4 mg, 19%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.36 (m, 4H), 7.28–7.26 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.23–4.15 (m, 1H), 3.90–3.78 (m, 5H), 1.93–1.17 (m, 10H)

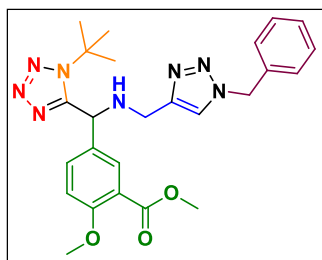
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.7, 154.6, 146.1, 134.5, 129.7, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 122.0, 114.3, 57.9, 55.7, 55.3, 54.2, 42.0, 32.5, 32.4, 25.3, 25.2, 24.7

R_f = 0.42 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₅H₃₁N₈O [M+H]⁺: 459.2621; encontrado 459.2630.

P.f = 73–75 °C

metil 5-(((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-metoxibenzoato (147i**)**



La síntesis de **147i** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μ L, 0.36 mmol), metil-5-formil-2-metoxibenzoato (70.4 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (57.2 μ L, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μ L, 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μ L, 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), CuSO₄·5H₂O (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147g** como un aceite amarillo (56.5 mg, 32%).

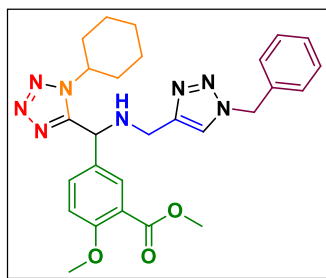
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42–7.35 (m, 5H), 7.28–7.26 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.51–5.49 (m, 3H), 3.89–3.81 (m, 8H), 1.57 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0, 159.0, 155.1, 146.4, 134.5, 133.2, 131.5, 130.1, 129.1, 128.8, 128.1, 121.9, 120.4, 112.5, 61.5, 56.4, 56.1, 54.2, 52.1, 42.2, 29.9$

Rf = 0.73 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.2519; encontrado 491.2531

metil 5-(((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2-metoxibenzoato (147j)



La síntesis de **147j** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), metil-5-formil-2-metoxibenzoato (70.4 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), bromuro de bencilo (43.1 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147j** como un sólido blanco (82.3 mg, 44%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 4H), 7.28–7.26 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.31–4.25 (m, 1H), 3.89–3.77 (m, 8H), 1.90–1.22 (m, 10H)

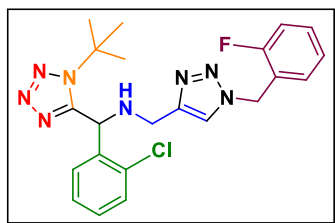
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9, 159.1, 154.2, 145.8, 134.4, 132.6, 130.6, 129.4, 129.1, 128.8, 128.1, 122.0, 120.3, 112.6, 58.0, 56.1, 55.3, 54.1, 52.1, 41.9, 32.6, 32.5, 25.2, 24.7$

Rf = 0.43 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 517.2676; encontrado 517.2697

P.f = 110–113 $^\circ\text{C}$

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-clorofenil)-*N*-((1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)metanamina (147k)



La síntesis de **147k** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehido (40.8 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobencil bromuro (43.7 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147k** como un sólido beige (37.8 mg, 23%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (s, 1H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.30–7.11 (m, 6H), 5.81 (s, 1H), 5.57 (q, J = 13.3 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 46.0, 14.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H)

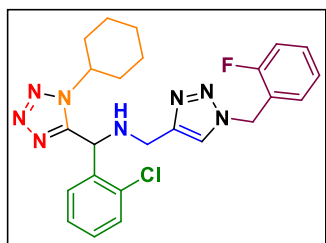
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.5 (d, J = 248.1 Hz), 154.4, 146.1, 136.3, 133.3, 130.9 (d, J = 8.1 Hz), 130.6 (d, J = 3.1 Hz), 130.1, 129.7, 128.9, 127.6, 124.8 (d, J = 3.8 Hz), 122.3, 121.8 (d, J = 14.9 Hz), 115.8 (d, J = 21.1 Hz), 61.7, 53.2, 47.6, 42.8, 29.6

R_f = 0.47 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClFN}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.1875; encontrado 455.1886

P.f = 115–117 °C

1-(2-clorofenil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)metanamina (147l)



La síntesis de **147l** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehido (40.8 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobencil bromuro (43.7 μL , 0.36 mmol),

azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), CuSO₄·5H₂O (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147l** como un aceite amarillo (45.2 mg, 26%).

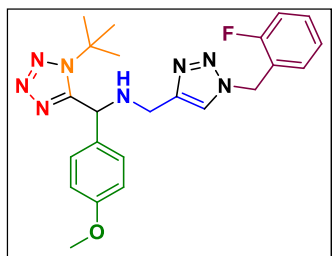
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (s, 1H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.30–7.24 (m, 3H), 7.17–7.10 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.15–4.13 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.01–1.16 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.5 (d, *J* = 248.3 Hz), 154.2, 146.0, 135.4, 133.2, 130.9 (d, *J* = 8.3 Hz), 130.6 (d, *J* = 3.3 Hz), 129.9, 129.8, 129.3, 127.9, 124.8 (d, *J* = 3.8 Hz), 122.2, 121.8 (d, *J* = 14.7 Hz) 115.8 (d, *J* = 21.1 Hz), 57.9, 51.9, 47.6, 47.6, 42.3, 32.6, 32.5, 25.2, 25.1, 24.7

R_f = 0.47 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) *m/z*: calculado para C₂₄H₂₇ClFN₈ [M+H]⁺: 481.2031; encontrado 481.2035

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-N-((1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(4-metoxifenil)metanamina (147m**)**



La síntesis de **147m** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL, 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μL, 0.36 mmol), TMSN₃ (57.2 μL, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL, 0.36 mmol), 2-fluorobencil bromuro (43.7 μL, 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), CuSO₄·5H₂O (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147m** como un aceite amarillo (42.1 mg, 54%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (s, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.19–7.07 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.87–3.75 (m, 5H), 1.52 (s, 9H)

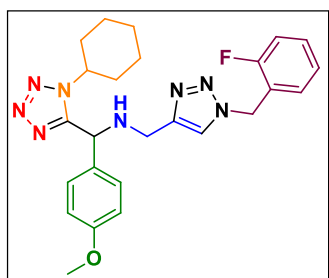
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.5 (d, *J* = 248.1 Hz), 159.5, 155.5, 146.6, 130.9 (d, *J* = 8.1 Hz), 130.6 (d, *J* = 3.3 Hz), 130.3, 129.4, 124.8 (d, *J* = 3.7 Hz),

122.1, 121.8 (d, $J = 14.2$ Hz), 115.8 (d, $J = 21.2$ Hz), 114.2, 61.4, 56.6, 55.2, 47.7, 47.6, 42.1, 29.8

$R_f = 0.40$ (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₃H₂₈FN₈O [M+H]⁺: 451.2370; encontrado 451.2375

1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(4-metoxifenil)metanamina (147n)



La síntesis de **147n** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μ L, 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (57.2 μ L, 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), 2-fluorobencil bromuro (43.7 μ L, 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), CuSO₄·5H₂O (4.0

mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147n** como un aceite amarillo (48.8 mg, 28%).

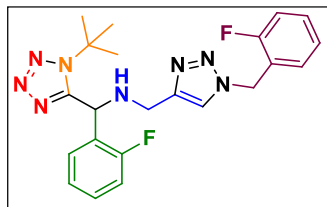
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.49$ (s, 1H), 7.37–7.35 (m, 1H), 7.30–7.24 (m, 3H), 7.17–7.09 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.22–4.16 (m, 1H), 3.92–3.78 (m, 5H), 2.43 (bs, 1H), 1.90–1.17 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.5$ (d, $J = 248.1$ Hz), 159.6, 154.6, 146.1, 130.9 (d, $J = 8.2$ Hz), 130.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 129.6, 128.7, 124.8 (d, $J = 3.6$ Hz), 122.2, 121.8 (d, $J = 14.5$ Hz), 115.8 (d, $J = 21.1$ Hz), 114.3, 57.8, 55.7, 55.3, 47.7, 47.6, 41.9, 32.4, 32.4, 25.2, 25.2, 24.7

$R_f = 0.42$ (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₅H₃₀FN₈O [M+H]⁺: 477.2527; encontrado 477.2548

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(2-fluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(2-fluorofenil)metanamina (147o).



La síntesis de **147o** se llevó con base al PG-1. Se utilizó la propargilamina (23.2 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehído (38.2 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (57.2 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobencil bromuro (43.7 μL , 0.36 mmol), azida de sodio (28.2 mg, 0.43 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4.0 mg, 0.016 mmol) y ascorbato de sodio (6.4 mg, 0.032 mmol) para obtener el compuesto **147o** como un sólido beige (48.4 mg, 31%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (s, 1H), 7.37–7.25 (m, 4H), 7.17–7.05 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.90 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.5 (d, J = 248.0 Hz), 159.8 (d, J = 247.1 Hz), 154.5, 146.2, 130.8 (d, J = 8.1 Hz), 130.5 (d, J = 3.3 Hz), 130.2 (d, J = 8.3 Hz), 128.9 (d, J = 3.1 Hz), 125.7 (d, J = 14.1 Hz), 125.0 (d, J = 3.6 Hz), 124.7 (d, J = 3.8 Hz), 122.1, 121.9 (d, J = 14.4 Hz), 115.8 (d, J = 12.0 Hz), 115.6 (d, J = 12.8 Hz), 61.5, 49.6, 49.5, 47.6, 47.6, 42.7, 29.6

Rf = 0.53 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.2170; encontrado 439.2181

P.f = 70–72 °C

8.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA SÍNTESIS DE *N*-(2-IODOFENIL) SULFONAMIDA (148)

Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvió 2-iodoanilina (100 mg, 0.45 mmol) en diclorometano (0,13 M) y se añadió Et_3N (95.0 μL , 0.68 mmol) a 0–5°C, en seguida se adicionó gota a gota cloruro de sulfonilo (42.0 μL , 0.54 mmol) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente hasta consumo de la materia prima vía CCF. Después, la reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (8 mL). La fase

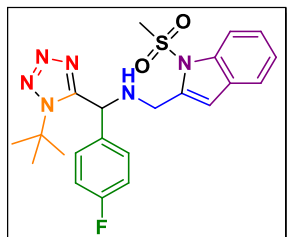
acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 5 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Finalmente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con hexano:AcOEt 8:2 (v/v). Se obtuvo el compuesto **148** como un sólido blanco. *R_f* = 0.40 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C obtenidos consisten con los datos reportados por el grupo Mondal y el grupo de Buarque. ^{[155][156]} **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.84 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 7.39 (at, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (at, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (bs, 1H), 3.02 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃):** δ = 141.1, 136.9, 131.8, 131.5, 129.4, 103.1, 43.8.

8.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS METANOSULFONIL INDOL-TETRAZOL (PG-2)

En un tubo de presión seco se disolvió propargilamina (1.0 equiv.) y aldehído (1.0 equiv.) en TFE (1 M) y se hicieron reaccionar durante 5 minutos a temperatura ambiente; luego, se agregaron secuencialmente isonitrilo (1.0 equiv.) y TMSN₃ (1.2 equiv.) y se agitaron a temperatura ambiente hasta el consumo de la reacción por CCF. Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disuelve en DMF seco (0.8 M) y se añadió (PPh₃)₂PdCl₂ (0.1 equiv.), CuI (0.08 equiv.), Et₃N (0.1 M) y *N*-(2-iodofenil)sulfonamida (1.2 equiv.), se desoxigenó mediante cánula bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70° C durante 1 h. Finalmente, se añadió acetato de etilo (3 mL) y se realizó una filtración a través de una capa de celite y sílica gel. Las aguas madre se transfirieron a una mezcla de agua (7 mL) y acetato de etilo (5 mL). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 mL). La combinación de fases orgánicas se lavó con agua (2 x 5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con hexano:AcOEt 7:3 (v/v) para producir los compuestos **149a-n**.

**PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS
HÍBRIDOS METANOSULFONIL INDOL-TETRAZOL**

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149a)



La síntesis de **149a** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehido (39.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149a** como un semisólido amarillo (53.0 mg, 32%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33–7.30 (m, 3H), 7.27–7.25 (m, 1H), 7.04 (at, J = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.10 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)

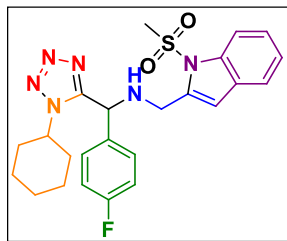
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.5 (d, J = 248.4 Hz), 154.9, 138.3, 136.9, 134.4 (d, J = 3.4 Hz), 129.8 (d, J = 8.2 Hz), 128.5, 124.7, 123.5, 120.9, 116.1 (d, J = 21.7 Hz), 113.8, 110.1, 61.5, 58.3, 45.0, 40.9, 29.9

R_f = 0.46 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.1816; encontrado 457.1823

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3302, 2917, 1603, 1509, 1350, 1221, 1053

1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149b)



La síntesis de **149b** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehído (39.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149b** como un aceite ambar (52.5 mg, 30%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 3H), 7.27–7.25 (m, 1H), 7.05 (at, J = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.17 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.11–4.08 (m, 1H), 3.98 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.93–1.18 (m, 10H)

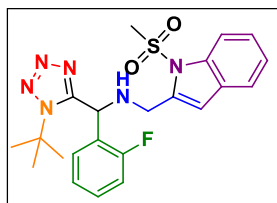
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.9 (d, J = 248.6 Hz), 154.4, 138.0, 137.3, 134.0 (d, J = 2.8 Hz), 129.4 (d, J = 8.3 Hz), 128.9, 125.2, 124.0, 121.3, 116.4 (d, J = 21.7 Hz), 114.2, 111.4, 58.3, 56.1, 44.8, 41.1, 32.8, 25.4, 24.9

Rf = 0.43 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483.1973; encontrado 483.1979

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3320, 2932, 2854, 1608, 1511, 1458, 1362, 1165, 1054

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-fluorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149c)



La síntesis de **149c** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehído (38.2 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149c** como un sólido beige (87.8 mg, 53%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.17 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.5 (d, J = 246.9 Hz), 154.4, 138.3, 137.0, 130.4 (d, J = 8.4 Hz), 129.0 (d, J = 3.0 Hz), 128.5, 125.7 (d, J = 14.4 Hz), 125.2 (d, J = 3.6 Hz), 124.7, 123.4, 120.8, 115.7 (d, J = 22.2 Hz), 113.8, 110.0, 61.6, 50.4, 44.6, 40.9, 29.7

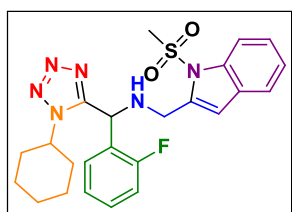
Rf = 0.46 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.1816; encontrado 457.1801

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3306, 2975, 2921, 1499, 1358, 1231, 1176, 1057

P.f = 143–145 °C

1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-fluorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149d)



La síntesis de **149d** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehído (38.2 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149d** como un semisólido amarillo (54.3 mg, 31%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.28–7.25 (m, 2H), 7.17 (at, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (at, J = 9.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.19–4.05 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.78 (bs, 1H), 1.93–1.12 (m, 10H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.0 (d, J = 246.8 Hz), 154.0, 137.9, 137.0, 130.5 (d, J = 8.3 Hz), 128.8 (d, J = 3.0 Hz), 128.6, 125.2 (d, J = 3.5 Hz), 125.0 (d,

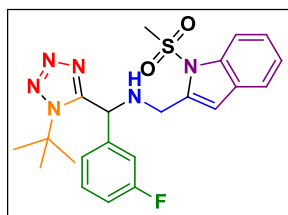
$J = 13.6$ Hz), 124.8, 123.6, 120.9, 115.7 (d, $J = 21.9$ Hz), 113.9, 110.7, 58.0, 49.0, 49.0, 44.4, 40.9, 32.6, 32.5, 25.2, 25.1, 24.7

$R_f = 0.36$ (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₄H₂₈FN₆O₂S [M+H]⁺: 483.1973; encontrado 483.1986

FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3308, 2919, 2854, 1728, 1589, 1452, 1364, 1174, 1059

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-fluorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149e)



La síntesis de **149e** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 3-fluorobenzaldehído (38.4 μL , 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149e** como un sólido amarillo (54.6 mg, 33%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.00$ (dq, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 7.7, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.10–7.08 (m, 2H), 7.01 (tdd, $J = 8.4, 2.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.65 (bs, 1H), 1.64 (s, 9H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.0$ (d, $J = 248.1$ Hz), 154.6, 141.0 (d, $J = 6.7$ Hz), 138.2, 136.9, 130.6 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.5, 124.7, 123.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 123.5, 120.9, 115.6 (d, $J = 21.2$ Hz), 115.1 (d, $J = 22.3$ Hz) 113.8, 110.1, 61.5, 58.5, 44.9, 40.8, 29.9

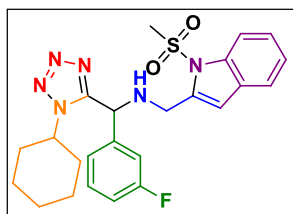
$R_f = 0.43$ (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₂H₂₆FN₆O₂S [M+H]⁺: 457.1816; encontrado 457.1838

FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3300, 2964, 2930, 1587, 1458, 1356, 1155, 1055

P.f = 146–148 °C

1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-fluorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149f)



La síntesis de **149f** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), 3-fluorobenzaldehído (38.4 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μ L, 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149f** como un sólido amarillo (59.5 mg, 34%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.10–7.07 (m, 2H), 7.04–6.99 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.16–4.12 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.74 (bs, 1H), 1.91–1.18 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.3 (d, *J* = 248.5 Hz), 154.1, 140.6 (d, *J* = 6.7 Hz), 137.8, 137.3, 131.0 (d, *J* = 8.2 Hz), 128.9, 125.2, 124.0, 123.2 (d, *J* = 2.9 Hz), 121.3, 116.0 (d, *J* = 21.1 Hz), 114.6 (d, *J* = 22.4 Hz), 114.2, 111.5, 58.4, 56.3, 44.8, 41.0, 32.8, 25.4, 24.9

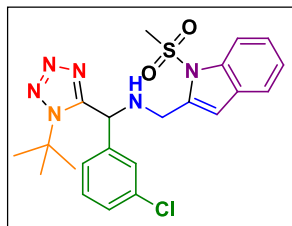
R_f = 0.40 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₄H₂₈FN₆O₂S [M+H]⁺: 483.1973; encontrado 483.1970

FT-IR (ATR) ν_{max} /cm⁻¹: 3341, 2932, 2856, 1586, 1450, 1358, 1170, 1061

P.f = 133–135 °C

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-clorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149g)



La síntesis de **149g** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 3-clorobenzaldehído (41.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149g** como un sólido amarillo (94.4 mg, 55%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.24–7.22 (m, 1H), 7.18–7.16 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.09 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.8, 140.8, 138.4, 137.2, 135.3, 130.6, 129.0, 128.8, 128.5, 126.3, 125.1, 123.8, 121.2, 114.1, 110.4, 61.8, 58.8, 45.3, 41.1, 30.3

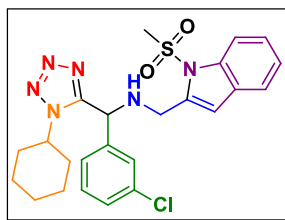
Rf = 0.50 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.1521; encontrado 473.1541

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3306, 2993, 1599, 1575, 1458, 1356, 1170, 1057

P.f = 82–85 °C

1-(3-clorofenil)-1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-N-((1-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)metanamina (149h)



La síntesis de **149h** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 3-clorobenzaldehído (41.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149h** como un sólido amarillo (59.7 mg, 33%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03–8.01 (m, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.41–7.40 (m, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.33–7.32 (m, 2H), 7.30–7.29 (m, 1H), 7.23–7.21 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.22–4.17 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.91–1.20 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 139.9, 137.6, 137.1, 135.2, 130.5, 129.0, 128.7, 127.5, 125.5, 125.1, 123.8, 121.1, 114.0, 111.4, 58.2, 56.1, 44.6, 40.8, 32.7, 32.6, 25.2, 24.7

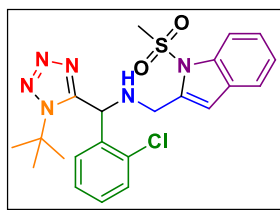
R_f = 0.46 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₄H₂₈ClN₆O₂S [M+H]⁺: 499.1677; encontrado 499.1681

FT-IR (ATR) ν_{max}/cm⁻¹: 3337, 2940, 2854, 1599, 1454, 1170, 1061

P.f = 68–70 °C

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-clorofenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149i)



La síntesis de **149i** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL, 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehído (41.0 μL, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μL, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL, 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149i** como un aceite ambar (63.5 mg, 37%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)

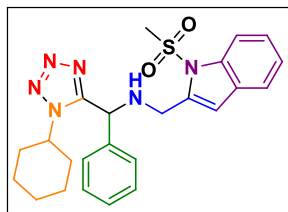
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.7, 138.6, 137.2, 136.5, 133.3, 130.4, 130.1, 129.4, 128.8, 128.1, 124.9, 123.6, 121.0, 114.1, 110.5, 61.9, 54.2, 45.1, 41.4, 30.0

R_f = 0.43 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₂H₂₆ClN₆O₂S [M+H]⁺: 473.1521; encontrado 473.1517

FT-IR (ATR) ν_{\max} /cm⁻¹: 3331, 2997, 2921, 1593, 1456, 1364, 1172, 1063

1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fenilmetanamina (149j)



La síntesis de **149j** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), benzaldehído (37.0 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μ L, 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149j** como un sólido beige (55.6 mg, 33%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (dq, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.38–7.37 (m, 2H), 7.35–7.33 (m, 3H), 7.29–7.28 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.17–4.12 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.76 (bs, 1H), 1.94–1.22 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.4, 138.0, 137.9, 137.1, 129.2, 128.7, 127.3, 124.9, 123.7, 121.0, 114.0, 111.0, 58.1, 56.7, 44.6, 40.9, 32.6, 32.5, 25.2, 25.2, 24.7

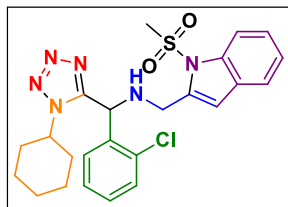
R_f = 0.40 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₄H₂₉N₆O₂S [M+H]⁺: 465.2067; encontrado 465.2061

FT-IR (ATR) ν_{\max} /cm⁻¹: 3312, 2923, 2858, 1587, 1458, 1358, 1168, 1062

P.f = 76–78 °C

1-(2-clorofenil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149k)



La síntesis de **149k** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehído (41.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149k** como un aceite amarillo (72.4 mg, 40%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (dq, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.7, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.33–7.26 (m, 4H), 6.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.20 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.09–4.05 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (bs, 1H), 2.04–1.19 (m, 10H)

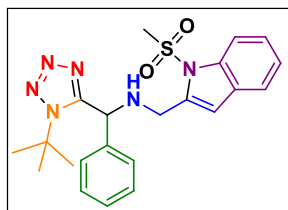
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 138.1, 137.0, 135.6, 133.0, 130.0, 129.8, 129.3, 128.6, 128.0, 124.8, 123.5, 120.8, 113.9, 110.6, 57.9, 52.2, 44.3, 40.9, 32.6, 32.5, 25.1, 24.7, 24.6

R_f = 0.36 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.1677; encontrado 499.1679

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3334, 2948, 2856, 1590, 1454, 1170, 1057

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fenilmetanamina (149l)



La síntesis de **149l** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), benzaldehído (37.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149l** como un sólido amarillo (55.7 mg, 35%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 5H), 7.25–7.22 (m, 1H), 6.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.14 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.63 (bs, 1H), 1.61 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.0, 138.5, 137.0, 129.0, 128.5, 128.5, 128.0, 124.6, 123.4, 120.8, 113.8, 109.9, 61.4, 59.0, 45.0, 41.0, 29.9

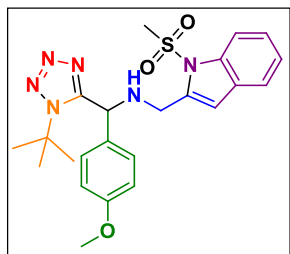
Rf = 0.43 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.1911; encontrado 439.1921

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3302, 2952, 1597, 1352, 1163, 1051

P.f = 138–140 °C

1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-metoxifenil)-*N*-((1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)metanamina (149m)



La síntesis de **149m** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149i** como un semisólido amarillo (30.6 mg, 18%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31–7.23 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.11 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.61 (s, 9H)

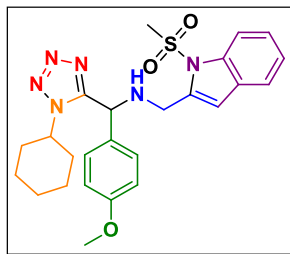
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.8, 155.5, 138.9, 137.2, 130.9, 129.5, 128.8, 124.9, 123.7, 121.1, 114.6, 114.1, 110.2, 61.7, 58.7, 55.5, 45.2, 41.3, 30.2

Rf = 0.36 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₃H₂₉N₆O₃S [M+H]⁺: 469.2016; encontrado 469.2018

FT-IR (ATR) ν_{\max} /cm⁻¹: 3316, 2923, 2846, 1611, 1456, 1364, 1255, 1172, 1059

1-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)-1-(4-metoxifenil)-N-((1-(metilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)metanamina (149n)



La síntesis de **149n** se llevó con base al PG-2. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μ L, 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida (129.4 mg, 0.43 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (25.5 mg, 0.04 mmol) y CuI (5.5 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **149n** como un aceite amarillo (28.7 mg, 16%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.30–7.25 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.14–4.06 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.96–1.11 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.0, 154.8, 138.3, 137.3, 130.1, 129.0, 128.8, 125.1, 123.9, 121.2, 114.7, 114.2, 111.1, 58.2, 56.4, 55.6, 44.8, 41.2, 32.8, 32.7, 25.5, 25.5, 24.9

R_f = 0.30 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₅H₃₀N₆O₃S [M+H]⁺: 494.2100; encontrado 494.2098

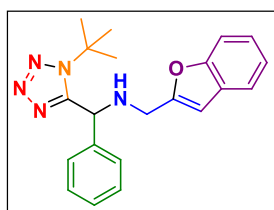
FT-IR (ATR) ν_{\max} /cm⁻¹: 3314, 2982, 2958, 1564, 1462, 1169, 1054

8.4 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS BENZOFURANO-TETRAZOL (PG-3)

En un tubo de presión seco se disolvió propargilamina (1.0 equiv.) y aldehído (1.0 equiv.) en TFE (1 M) y se hicieron reaccionar durante 5 minutos a temperatura ambiente; luego, se agregó secuencialmente isonitrilo (1.0 equiv.) y TMSN₃ (1.2 equiv.) y se agitaron a temperatura ambiente hasta el consumo de la reacción por CCF. Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disuelve en DMF seco (0.8 M) y se añadió (PPh₃)₂PdCl₂ (0.1 equiv.), CuI (0.08 equiv.), Et₃N (0.1 M) y 2-iodofenol (1.2 equiv.), se desoxigenó mediante cánula bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70° C durante 1 h. Finalmente, se añadió acetato de etilo (3 mL) y se realizó una filtración a través de una capa de celite y sílica gel. Las aguas madre se transfirieron a una mezcla de agua (7 mL) y acetato de etilo (5 mL). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (5 mL). La combinación de fases orgánicas se lavó con agua (2 x 5 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con hexano:AcOEt 7:3 (v/v) para producir los compuestos **150a-n**.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS HÍBRIDOS BENZOFURANO-TETRAZOL

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanamina (150a)**



La síntesis de **150a** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), benzaldehído (37.0 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μ L, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μ L, 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg,

0.03 mmol) para obtener el compuesto **150a** como un semisólido amarillo (59.0 mg, 45%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35–7.30 (m, 4H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.23–7.20 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)

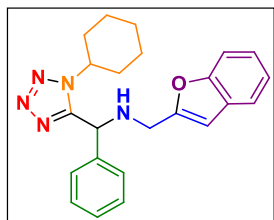
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.9, 155.3, 155.2, 138.4, 129.3, 128.8, 128.4, 124.3, 123.0, 121.0, 111.3, 104.8, 61.7, 57.7, 44.7, 30.1

R_f = 0.48 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₁H₂₃N₅O [M+H]⁺: 362.1975; encontrado 362.1970

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 3063, 2985, 1739, 1450, 1249, 1110

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-fenilmetanamina (150b)**



La síntesis de **150b** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), benzaldehído (37.0 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μ L, 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg,

0.03 mmol) para obtener el compuesto **150b** como un semisólido amarillo (56.2 mg, 40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36–7.35 (m, 4H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.22–4.16 (m, 1H), 3.93 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.87–1.18 (m, 10H)

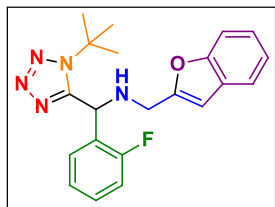
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 155.2, 154.5, 137.7, 129.4, 129.0, 128.4, 127.7, 124.4, 123.1, 121.1, 111.4, 105.1, 58.3, 56.4, 44.3, 32.7, 25.5, 24.9

R_f = 0.51 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₃H₂₆N₅O [M+H]⁺: 388.2132; encontrado 388.2135

FT-IR (ATR) ν_{max} /cm⁻¹: 3065, 2938, 1456, 1257, 1102

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-fluorofenil)metanamina (150c)**



La síntesis de **150c** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehído (38.2 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μ L, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μ L, 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150c** como un semisólido amarillo (59.2 mg, 43%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44–7.42 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.16–7.14 (m, 1H), 7.11–7.08 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (d, *J* = 246.8 Hz), 155.2, 154.9, 154.5, 130.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 129.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 128.2, 125.4 (d, *J* = 13.9 Hz), 125.1 (d, *J* = 3.5 Hz), 124.0, 122.7, 120.8, 115.7 (d, *J* = 22.2 Hz), 111.0, 104.5, 61.5, 49.5, 49.5, 44.4, 29.6

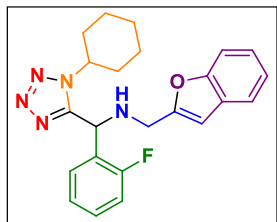
¹⁹F RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = -120 (m)

R_f = 0.51 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₁H₂₃FN₅O [M+H]⁺: 380.1881; encontrado 380.1878

FT-IR (ATR) ν_{max} /cm⁻¹: 2985, 2915, 1738, 1462, 1235, 1100

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-fluorofenil)metanamina (150d)**



La síntesis de **150d** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehído (38.2 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150d** como un semisólido amarillo (66.2 mg, 45%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.26–7.17 (m, 4H), 7.12–7.07 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.16–4.11 (m, 1H), 3.95 (q, J = 14.7 Hz, 2H), 1.98–1.05 (m, 10H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.3 (d, J = 246.6 Hz), 155.5, 155.0, 154.9, 153.9, 130.5 (d, J = 8.4 Hz), 128.9 (d, J = 3.1 Hz), 128.1, 125.1 (d, J = 3.5 Hz), 124.1, 122.8, 120.8, 115.7 (d, J = 21.9 Hz), 111.1, 104.9, 57.9, 48.5, 48.5, 44.1, 32.7, 32.5, 25.1, 25.1, 24.7

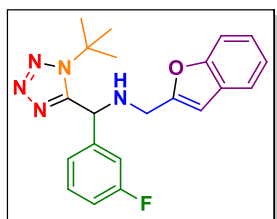
^{19}F RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = -120.0 (m)

R_f = 0.45 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.2038; encontrado 406.2047

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3001, 2932, 1732, 1458, 1225, 1096

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-fluorofenil)metanamina (150e)**



La síntesis de **150e** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 3-fluorobenzaldehído (38.4 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg,

0.03 mmol) para obtener el compuesto **150e** como un semisólido amarillo (50.8 mg, 67%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.45 (dq, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 1H), 7.28–7.25 (m, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 7.10–7.06 (m, 2H), 7.04–6.99 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.98 (dd, *J* = 14.7, 0.9 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 14.7, 0.8 Hz, 1H), 2.89 (bs, 1H), 1.56 (s, 9H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 163.0 (d, *J* = 247.9 Hz), 155.3, 154.9, 154.7, 140.7 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.6 (d, *J* = 8.2 Hz), 128.1, 124.1, 123.8, 122.8, 120.8, 115.6 (d, *J* = 21.2 Hz), 115.3 (d, *J* = 22.4 Hz), 111.0, 104.6, 61.5, 56.9, 44.4, 29.8

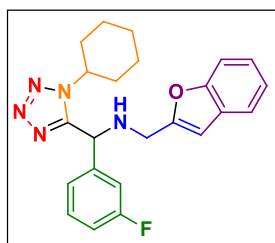
¹⁹F RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = -113.0 (m)

R_f = 0.51 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) *m/z*: calculado para C₂₁H₂₃FN₅O [M+H]⁺: 380.1881; encontrado 380.1880

FT-IR (ATR) *v*_{max}/cm⁻¹: 3288, 2977, 1749, 1591, 1454, 1247, 1116

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-fluorofenil)metanamina (**150f**)**



La síntesis de **150f** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL, 0.36 mmol), 3-fluorobenzaldehído (38.4 μL, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μL, 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL, 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150f** como un semisólido amarillo (98.6 mg, 67%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.44 (dq, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.15–

7.13 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.26–4.19 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.69 (bs, 1H), 1.89–1.17 (m, 10H)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.0$ (d, $J = 248.2$ Hz), 155.0, 154.8, 153.8, 140.0 (d, $J = 6.8$ Hz), 130.7 (d, $J = 8.1$ Hz), 128.1, 124.2, 123.2 (d, $J = 3.0$ Hz), 122.8, 120.9, 115.8 (d, $J = 20.9$ Hz), 114.5 (d, $J = 22.5$ Hz), 111.1, 105.0, 58.1, 55.5, 44.0, 32.6, 25.2, 24.6

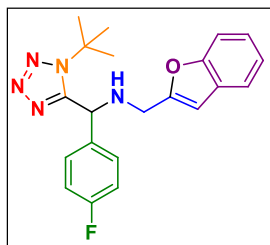
^{19}F RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -112.0$ (m)

Rf = 0.55 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}$ [M+H]⁺: 406.2038; encontrado 406.2031

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2934, 2860, 1749, 1591, 1448, 1249

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)metanamina (150g)**



La síntesis de **150g** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehído (39.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150g** como un aceite amarillo (42.6 mg, 31%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (ddd, $J = 7.5, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.44 (dq, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 1H), 7.27–7.25 (m, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 7.03 (at, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.97 (dd, $J = 14.8, 1.0$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 14.8, 0.8$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6$ (d, $J = 248.0$ Hz), 155.4, 155.0, 154.9, 134.1 (d, $J = 3.2$ Hz), 130.0 (d, $J = 8.3$ Hz), 128.1, 124.1, 122.8, 120.8, 1116.0 (d, $J = 21.5$ Hz), 111.0, 104.6, 61.5, 56.6, 44.3, 29.8

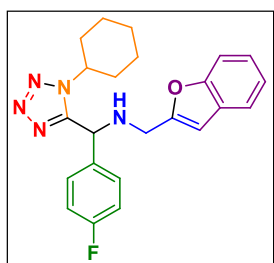
^{19}F RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -114.0$ (m)

Rf = 0.48 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.1881; encontrado 380.1892

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2989, 2925, 1749, 1597, 1513, 1452, 1214

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-fluorofenil)metanamina (150h)**



La síntesis de **150h** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehido (39.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150h** como un aceite amarillo (50.0 mg, 34%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (ddd, $J = 7.5, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.44 (dq, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.38–7.35 (m, 2H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.07 (at, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.22–4.16 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 2H), 1.92–1.14 (m, 10H)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6$ (d, $J = 248.5$ Hz), 154.9, 154.0, 133.3 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.3 (d, $J = 8.2$ Hz), 128.1, 124.1, 122.8, 120.8, 116.0 (d, $J = 21.6$ Hz), 111.0, 104.9, 58.0, 55.3, 43.9, 32.5, 25.1, 24.6

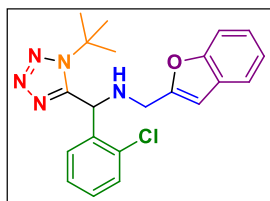
^{19}F RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = -114.0$ (m)

Rf = 0.59 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.2038; encontrado 406.2045

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2940, 1749, 1605, 1507, 1454, 1235

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(2-clorofenil)metanamina (150i)**



La síntesis de **150i** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehído (41.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150i** como un aceite amarillo (57.4 mg, 40%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 1H), 7.23–7.22 (m, 3H), 7.20–7.18 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.07 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)

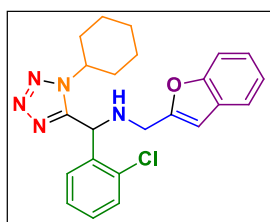
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.5, 155.2, 154.6, 136.4, 133.8, 130.4, 130.1, 129.2, 128.4, 127.9, 124.3, 122.9, 121.0, 111.3, 105.0, 61.9, 53.7, 45.0, 29.9

Rf = 0.56 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.1586; encontrado 396.1578

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2987, 2915, 1751, 1452, 1104, 756

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(2-clorofenil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metanamina (150j)**



La síntesis de **150j** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehído (41.0 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150j** como un sólido beige (50.5 mg, 33%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (ddd, J = 7.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.50–7.48 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.32–7.24 (m, 3H), 7.21 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.13–4.07 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 2H), 2.81 (bs, 1H), 1.96–1.18 (m, 10H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.1, 155.0, 154.1, 135.2, 133.3, 129.9, 129.8, 129.3, 128.1, 127.9, 124.1, 122.7, 120.8, 111.0, 104.8, 57.9, 51.8, 44.1, 32.6, 25.2, 24.6

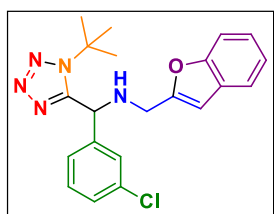
R_f = 0.53 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₃H₂₅ClN₅O [M+H]⁺: 422.1742; encontrado 422.1737

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 3325, 2936, 1751, 1448, 1223, 758

P.f = 135–138 °C

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-clorofenil)metanamina (150k)**



La síntesis de **150k** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), 3-clorobenzaldehído (41.0 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μ L, 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μ L, 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150k** como un sólido café (83.3 mg, 58%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29–7.26 (m, 3H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.96 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.5, 155.2, 154.9, 140.5, 135.2, 130.5, 129.1, 128.6, 128.3, 126.6, 124.4, 123.1, 121.1, 111.3, 105.0, 61.8, 57.1, 44.7, 30.2

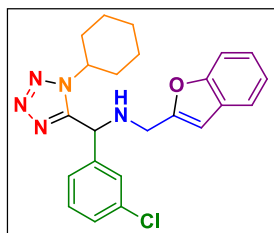
R_f = 0.56 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₁H₂₃ClN₅O [M+H]⁺: 396.1586; encontrado 396.1599

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 3292, 2981, 1734, 1450, 1372, 1120, 748

P.f = 103–106 °C

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(3-clorofenil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)metanamina (150l)**



La síntesis de **150l** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL, 0.36 mmol), 3-clorobenzaldehído (41.1 μL, 0.36 mmol), TMSN₃ (58.0 μL, 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL, 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150l** como un semisólido amarillo (96.5 mg, 63%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.31–7.29 (m, 2H), 7.27–7.22 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.25–4.20 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.85–1.20 (m, 10H)

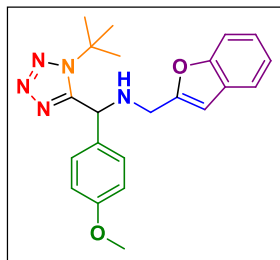
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.2, 155.0, 154.0, 139.7, 135.3, 130.6, 129.2, 128.3, 127.9, 126.0, 124.5, 123.1, 121.2, 111.4, 105.3, 58.4, 55.8, 44.3, 32.9, 25.4, 25.4, 24.9

R_f = 0.60 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₃H₂₅ClN₅O [M+H]⁺: 422.1742; encontrado 422.1750

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2938, 2852, 1456, 1255, 1100, 754

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-metoxifenil)metanamina (150m)**



La síntesis de **150m** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150m** como un semisólido café (29.8 mg, 21%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (ddd, J = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.45–7.43 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 14.8, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.7, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)

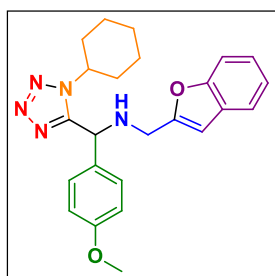
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ = 159.5, 155.7, 155.3, 154.9, 130.1, 129.4, 128.1, 123.9, 122.7, 120.7, 114.3, 111.0, 104.4, 61.3, 56.8, 55.2, 44.2, 29.8

R_f = 0.37 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 392.2081; encontrado 392.2093

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2921, 1728, 1607, 1448, 1251, 744

***N*-(benzofuran-2-ilmetil)-1-(1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)-1-(4-metoxifenil)metanamina (150n)**



La síntesis de **150n** se llevó con base al PG-3. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (58.0 μL , 0.43 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), 2-iodofenol (86.0 mg, 0.39 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol) y CuI (5.0 mg, 0.03 mmol) para obtener el compuesto **150n** como un semisólido amarillo (36.3 mg, 24%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27–7.25 (m, 3H), 7.24–7.22 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.20

(s, 1H), 4.20–4.12 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.90–1.21 (m, 10H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.0, 155.5, 155.2, 154.7, 129.6, 129.0, 128.4, 124.3, 123.0, 121.1, 114.7, 111.4, 105.0, 58.2, 55.8, 55.6, 44.2, 32.8, 25.5, 25.5, 24.9$

Rf = 0.43 (Hexano–AcOEt, 7:3 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.2238; encontrado 418.2248

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2930, 1456, 1251, 1094, 1018

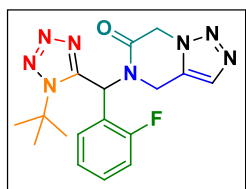
8.5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS TETRAZOL 1,5-DISUSTITUIDO 4,5-DIHIDRO [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRAZIN-6-ONA (PG-4)

En un matraz de fondo redondo de 5 mL se disolvió propargilamina (1.0 equiv.) y aldehído (1.0 equiv.) en MeOH (1 M), se hicieron reaccionar durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, se agregaron secuencialmente isonitrilo (1.0 equiv.) y TMSN_3 (1.3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo de la reacción por CCF. Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0.1 M) y se añadió Et_3N (1.5 equiv.) entre 0 y 5 °C, seguido de la adición gota a gota de cloruro de cloroacetilo (1.6 equiv.) a 0 °C y una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente hasta el consumo de 1,5-DS-T mediante CCF. Se añadieron agua (5 mL) y diclorometano (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 3 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Luego, el residuo se disolvió en DMF (0.5 M) y se añadió azida sódica (5.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 a 3 h. Posteriormente, se evapora el disolvente a presión reducida

y el crudo de reacción se suspende en diclorometano (5 mL) y agua (10 mL), y la capa acuosa se extrae con diclorometano (3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con hexano:AcOEt 4:6 (v/v) para proporcionar los compuestos **153a-l**.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE LOS DE COMPUESTOS TETRAZOL 1,5-DISUSTITUIDO 4,5-DIHIRO [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- α]PIRAZIN- 6-ONA.

5-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)-4,5-dihidro- [1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazina-6(7*H*)-uno (**153a**)



La síntesis de **153a** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehido (38.2 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (62.0 μ L, 0.47 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μ L, 0.36 mmol), Et₃N (75.9 μ L, 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μ L, 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN₃ (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153a** como un sólido blanco (68.3 mg, 51%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.98–6.94 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.8, 160.6 (d, *J* = 251.4 Hz), 152.4, 132.7 (d, *J* = 8.4 Hz), 131.1 (d, *J* = 2.0 Hz), 129.9, 128.1, 125.4 (d, *J* = 3.8 Hz), 120.3 (d, *J* = 13.4 Hz), 116.9 (d, *J* = 20.7 Hz), 62.8, 49.1, 47.1, 40.3, 30.1

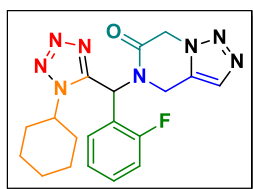
R_f = 0.58 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₇H₂₀FN₈O [M+H]⁺: 371.1739; encontrado 371.1753

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2992, 2933, 1667, 1478, 1353, 1095

P.f = 235–238 °C

5-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(2-fluorofenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-α]pirazin-6(7H)-uno (153b)



La síntesis de **153b** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL, 0.36 mmol), 2-fluorobenzaldehido (38.2 μL, 0.36 mmol), TMSN₃ (62.0 μL, 0.47 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL, 0.36 mmol), Et₃N (75.9 μL, 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μL, 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN₃ (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153b** como un semisólido amarillo (57.2 mg, 40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 3H), 5.37 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.32–4.25 (m, 1H), 2.21–1.23 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.7, 160.9 (d, *J* = 251.5 Hz), 151.2, 132.7 (d, *J* = 8.4 Hz), 131.1 (d, *J* = 2.0 Hz), 129.8, 127.6, 125.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 119.4 (d, *J* = 13.5 Hz), 116.9 (d, *J* = 20.8 Hz), 59.0, 49.0, 45.2, 39.5, 33.1, 25.3, 24.9

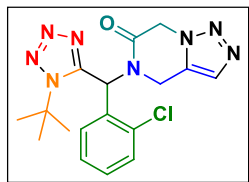
R_f = 0.46 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₉H₂₂FN₈O [M+H]⁺: 397.1895; encontrado 397.1910

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2925, 2852, 1667, 1456, 1275, 1099

P.f = 85–88 °C

5-((1-(*ter*-butil)-1H-tetrazol-5-il)(2-clorofenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-α]pirazina-6(7H)-uno (153c)



La síntesis de **153c** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehido (40.8 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (62.0 μL , 0.47 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), Et_3N (75.9 μL , 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μL , 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN_3 (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153c** como un semisólido amarillo (50.4 mg, 36%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (s, 1H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.45 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.7, 152.8, 134.8, 131.9, 131.6, 131.2, 130.6, 129.8, 128.0, 62.8, 51.1, 48.9, 40.5, 30.0

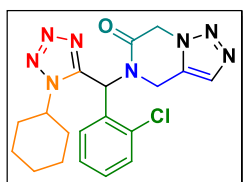
Rf = 0.32 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 387.1443; encontrado 397.1460

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2926, 2857, 1672, 1461, 1425, 1280, 1194, 1096

P.f = 97–100 °C

5-((2-clorofenil)(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-uno (153d)



La síntesis de **153d** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 2-clorobenzaldehido (40.8 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (62.0 μL , 0.47 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), Et_3N (75.9 μL , 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μL , 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN_3 (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153d** como un semisólido beige (56.6 mg, 38%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (s, 1H), 7.51–7.49 (m, 2H), 7.39 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.21–4.12 (m, 2H), 2.18–1.19 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.6, 151.8, 135.1, 132.0, 131.5, 131.2, 129.9, 129.6, 128.0, 127.6, 59.1, 49.0, 39.8, 33.0, 29.9, 25.4, 25.3, 24.9

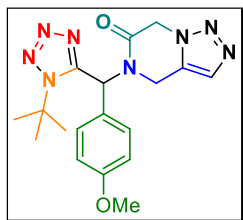
R_f = 0.32 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₉H₂₂ClN₈O [M+H]⁺: 413.1600; encontrado 413.1612

FT-IR (ATR) ν_{max}/cm⁻¹: 2924, 2855, 1669, 1473, 1349, 1278, 1099

P.f = 60–63 °C

5-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-α]pirazina-6(7*H*)-uno (153e)



La síntesis de **153e** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL, 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μL, 0.36 mmol), TMSN₃ (62.0 μL, 0.47 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL, 0.36 mmol), Et₃N (75.9 μL, 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μL, 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y

NaN₃ (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153e** como un aceite beige (73.1 mg, 53%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.69 (s, 9H).

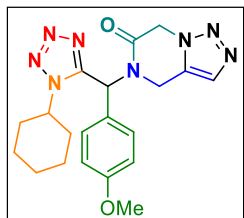
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.3, 160.9, 153.1, 130.8, 129.7, 128.3, 124.4, 115.3, 62.6, 55.6, 52.6, 49.1, 39.9, 30.2

R_f = 0.40 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₈H₂₃N₈O₂ [M+H]⁺: 383.1938; encontrado 383.1959.

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2926, 2848, 1659, 1515, 1469, 1415, 1252, 1174, 1025

5-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(4-metoxifenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6(7*H*)-uno (153f)



La síntesis de **153f** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), 4-metoxibenzaldehído (44.1 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (62.0 μ L, 0.47 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), Et₃N (75.9 μ L, 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μ L, 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y

NaN₃ (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153f** como un aceite amarillo (82.8 mg, 56%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.18–4.12 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.12–1.16 (m, 10H)

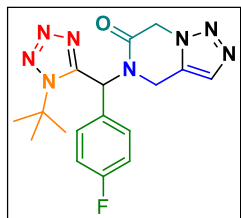
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.2, 161.0, 152.0, 130.6, 129.8, 128.0, 123.6, 115.3, 58.8, 55.7, 50.6, 49.1, 39.2, 33.1, 32.9, 25.4, 25.4, 24.9

R_f = 0.40 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₂₀H₂₅N₈O₂ [M+H]⁺: 409.2095; encontrado 409.2116.

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2937, 2863, 1663, 1518, 1463, 1345, 1255, 1181, 1025

5-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazina-6(7*H*)-uno (153g)



La síntesis de **153g** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehído (38.9 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (62.0 μL , 0.47 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), Et_3N (75.9 μL , 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μL , 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN_3 (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153g** como un aceite amarillo (54.9 mg, 41%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16–7.13 (m, 4H), 5.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.71 (s, 9H)

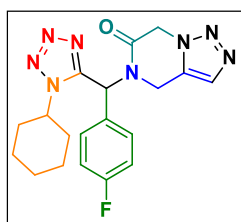
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.3 (d, J = 251.5 Hz), 163.2, 152.4, 131.1 (d, J = 8.5 Hz), 129.5, 128.6 (d, J = 3.6 Hz), 127.9, 117.0 (d, J = 21.9 Hz), 62.5, 51.8, 48.9, 39.7, 30.0

Rf = 0.37 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.1739; encontrado 371.1783

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2931, 2856, 1669, 1477, 1353, 1250, 1094

5-((1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)(4-fluorofenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6(7H)-uno (153h)



La síntesis de **153h** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 4-fluorobenzaldehído (38.9 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (62.0 μL , 0.47 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μL , 0.36 mmol), Et_3N (75.9 μL , 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μL , 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN_3 (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153h** como un sólido blanco (55.7 mg, 39%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.17–7.12 (m, 2H), 5.35 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.31–4.23 (m, 1H), 2.17–1.24 (m, 10H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.4 (d, J = 251.6 Hz), 163.1, 151.2, 131.0 (d, J = 8.5 Hz), 129.6, 127.7 (d, J = 3.4 Hz), 116.9 (d, J = 22.0 Hz), 58.7, 49.6, 48.8, 38.9, 32.8, 25.1, 24.6

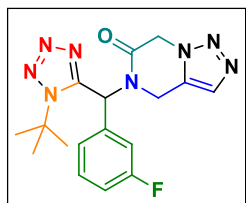
R_f = 0.38 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397.1895; encontrado 397.1916

FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2933, 2855, 1659, 1506, 1421, 1349, 1225, 1162, 1096

$P.f$ = 110–113 °C

5-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(3-fluorofenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazina-6(7*H*)-uno (153i)



La síntesis de **153i** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μL , 0.36 mmol), 3-fluorobenzaldehído (38.5 μL , 0.36 mmol), TMSN_3 (62.0 μL , 0.47 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μL , 0.36 mmol), Et_3N (75.9 μL , 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μL , 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN_3 (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153i** como un sólido blanco (65.6 mg, 49%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.8, 7.7, 2.3 Hz, 1H), 6.88–6.86 (m, 1H), 6.82 (dt, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.5 (d, J = 250.3 Hz), 163.4, 152.2, 135.4 (d, J = 7.2 Hz), 131.8 (d, J = 8.2 Hz), 129.8, 128.0, 125.0 (d, J = 3.2 Hz), 117.5 (d, J = 21.0 Hz), 116.5 (d, J = 22.7 Hz), 62.8, 49.1, 47.1, 40.3, 30.1

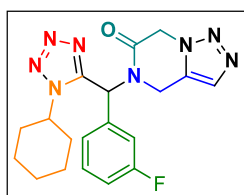
Rf = 0.32 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₇H₁₉FN₈O [M+H]⁺: 371.1739; encontrado 371.1757

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 3061, 2981, 1667, 1595, 1478, 1425, 1236, 1150, 1096

P.f = 187–190 °C

5-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(3-fluorofenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6(7*H*)-uno (153j)



La síntesis de **153j** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), 3-fluorobenzaldehido (38.5 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (62.0 μ L, 0.47 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), Et₃N (75.9 μ L, 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μ L, 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN₃ (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153j** como un sólido blanco (62.9 mg, 44%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (s, 1H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 1H), 7.04–6.99 (m, 2H), 5.36 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.33–4.26 (m, 1H), 2.17–1.25 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.4 (d, *J* = 250.2 Hz), 163.4, 151.1, 134.6 (d, *J* = 7.1 Hz), 131.7 (d, *J* = 8.2 Hz), 129.9, 127.7, 124.8 (d, *J* = 3.1 Hz), 117.5 (d, *J* = 20.9 Hz), 116.4 (d, *J* = 23.0 Hz), 59.0, 49.9, 49.1, 39.3, 33.1, 25.4, 24.9

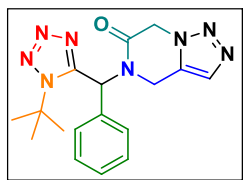
Rf = 0.33 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₉H₂₂FN₈O [M+H]⁺: 397.1895; encontrado 397.1912

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2939, 2855, 1667, 1593, 1448, 1351, 1271, 1097

P.f = 143–145 °C

5-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(fenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6(7*H*)-uno (153k)



La síntesis de **153k** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), benzaldehido (36.9 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (62.0 μ L, 0.47 mmol), *ter*-butil isonitrilo (41.0 μ L, 0.36 mmol), Et₃N (75.9 μ L, 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μ L, 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN₃ (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153k** como un sólido beige (69.8 mg, 55%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46–7.42 (m, 3H), 7.14–7.11 (m, 2H), 5.55 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.4, 152.8, 133.0, 130.2, 130.0, 129.7, 129.3, 128.2, 62.7, 52.9, 49.1, 40.0, 30.2

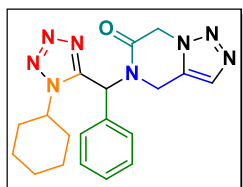
R_f = 0.43 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₇H₂₁N₈O [M+H]⁺: 353.1833; encontrado 353.1851

FT-IR (ATR) ν_{\max} /cm⁻¹: 2989, 2939, 1665, 1475, 1425, 1217, 1147, 1093

P.f = 179–182 °C

5-((1-ciclohexil-1*H*-tetrazol-5-il)(fenil)metil)-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-6(7*H*)- uno (153l)



La síntesis de **153l** se llevó con base al PG-4. Se utilizó la propargilamina (23.3 μ L, 0.36 mmol), benzaldehido (36.9 μ L, 0.36 mmol), TMSN₃ (62.0 μ L, 0.47 mmol), ciclohexil isonitrilo (45.1 μ L, 0.36 mmol), Et₃N (75.9 μ L, 0.54 mmol), cloruro de cloroacetilo (46.2 μ L, 0.58 mmol), DMF (1.8 mL) y NaN₃ (118.0 mg, 1.81 mmol) para obtener el compuesto **153l** como un aceite amarillo (79.4 mg, 58%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (s, 1H), 7.47–7.45 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.23–7.21 (m, 2H), 5.38 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.26–4.19 (m, 1H), 2.19–1.24 (m, 10H)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.3, 151.7, 132.1, 130.3, 130.0, 129.8, 129.1, 127.9, 58.9, 50.8, 49.1, 39.3, 33.1, 25.3, 24.9

R_f = 0.50 (Hexano–AcOEt, 3:7 v/v).

HRMS (ESI⁺) m/z: calculado para C₁₉H₂₃N₈O [M+H]⁺: 379.1989; encontrado 379.2006

FT-IR (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2932, 2855, 1667, 1454, 1351, 1272, 1200, 1096

8.6 INFORMACIÓN GENERAL EVALUACIÓN BIOLÓGICA

En esta sección es importante mencionar que la parte experimental biológica se realizó en colaboración con los grupos de investigación del Dr. Jesus Adrian Lopez de la Universidad Autónoma de Zacatecas y el Dr. Victor Meza Carmen del IIQB-UMNSH. Al no realizarse directamente, no se incluye los detalles experimentales y estos se encuentran en los artículos publicados para su consulta.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Pavlinov, I.; Gerlach, E. M.; Aldrich, L. N. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1608-1623. (b) Yi, S.; Varun, B. V.; Choi, Y.; Park, S. B. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1-8 (c) Polishchuk, P. G.; Madzhidov, T. I.; Varnek, A. *J. Comput. Aided Mol. Desc.* **2013**, *27*, 675-679. (d) Nadin, A.; Hattotuwigama, C.; Churcher, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1114-1122. (e) Leach, A. R.; Hann, M. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 489-496. (f) Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867-3870. (g) Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Synthesis of heterocycles via multicomponent reactions I*, First Edition, Editorial: Springer, New York, **2010**.
2. (a) O'Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444-4456. (b) Eckert, H.; *Molecules* **2012**, *17*, 1074-1102. (c) Hajduk, P. J.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Nature* **2011**, *470*, 42-43. (d) Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. *Nature Comm.* **2010**, *1*, 1-13. (e) Spandl, R. J.; Bender, A.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149-1158. (f) Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74-84. (g) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 46-58.
3. (a) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189-1218. (b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 6234-6246. (c) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300-1308.
4. (a) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135. (b) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2005**, France. (c) Dömling, A. *Chem Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
5. (a) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3543-3559. (b) Ivachtchenko, A. V.; Ivanenkov, Y. A.; Kysil, V. M.; Krasavin, M. Y.; Ilyin, A. P. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 787-817. (c) El kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153-2171. (d) Akritopolou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324-331. (e) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168-3210.
6. (a) Luna Parada, L. K.; Vargas Méndez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. *Org. Med. Chem.* **2018**, *7*, 1-10. (b) Domalaon, R.; Idowu, T.; Zhanel, G. G.; Schweizer, F. *Clin. Microbiol. Rev.* **2018**, *31*, 1-45. (c) Nepali, K.; Sharma, S.; bedi, P. M. S.; Dhar, K. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 422-487. (d) Bosquesi, P. L.; Ferreira Melo, T. R.; Oliveira Vizioli, E.; dos Santos, J. L.; Chung, M. C. *Pharmaceuticals* **2011**, *4*, 1450-1474.
7. (a) de Castro, S.; Camarasa, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 206-227. (b) Agarwal, D.; Gupta, R. D.; Awashi, S. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, 1-12. (c) Srivastava, V.; Lee, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *762*, 472-486.
8. Malik, M. A.; Wani, M. Y.; Al-Thabaiti, S. A.; Shiek, R. A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, *78*, 15-37.
9. Mohite, P. B.; Bhaskar, V. H. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 1557-1566.
10. Singh, R. P.; Gao, H.; Meshri, D. T.; Shreeve, J. M. *Struct Bond.* **2007**, *125*, 35-83.
11. Paudel, S.; Wang, S.; Kim, E.; Kundu, D.; Min, X.; Shin, C. Y.; Kim, K. M. *Biomol. Ther.* **2022**, *30*, 191-202.
12. Dalal, M. J.; Mekky, A. H. *Indones. J. Chem.* **2022**, *22*, 1596-1604.
13. Thomaidi, M.; Vagiaki, L. E.; Tripolitsiotis, N. P.; Angeli, G. K.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Sidiropoulou, K.; Neochoritis, C. G. *Chem. Med. Chem.* **2022**, *17*, e202200246.
14. Ulgheri, F.; Spanu, P.; Deligia, F.; Loriga, G.; Fuggetta, M. P.; de Haan, I.; Chandgudge, A.; Groves, M.; Dömling, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *229*, 1-15.
15. Dacroy, S.; Fahim, A. M. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *229*, 1-35.
16. Safaei-Ghomi, J.; Paymard-Samani, S.; Zahraie, Z.; Shahbazi-Alavi, H. *Nanomed. Res. J.* **2019**, *4*, 91-100.

17. Kattimani, P. P.; Somagond, S. M.; Bayannavar, P. K.; Kamble, R. R.; Bijjaragi, S. C.; Hunnur, R. K.; Joshi, S. D. *Drug Dev. Res.* **2020**, *81*, 70-84.
18. Disli, A.; Yucesoy, E. E.; Ozturk, A.; Dilek, G. *Org. Commun.* **2023**, *16*, 75-86.
19. Pathan, S.; Singh, G. P. *J. Saudi. Chem. Soc.* **2021**, *25*, 1-9.
20. Hochegger, P.; Dolensky, J.; Seebacher, W.; Saf, R.; Kaiser, M.; Mäser, P.; Weis, R. *Molecules* **2021**, *26*, 1-13.
21. Altintop, M. D.; Sever, B.; Temel, H. E.; Kaplancikli, Z. A.; Özdemir, A. *Eur. J. Life Sci.* **2022**, *1*, 20-27.
22. Cardoso-Ortiz, J.; Leyva-Ramos, S.; Baines, K. M.; Gómez-Durán, C. F. A.; Hernández-López, H.; Palacios-Can, F. J.; Valcarcel-Gamiño, J. A.; Leyva-Peralta, M. A.; Razo-Hernández, R. S. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1274*, 1-22.
23. Kotla, R.; Murugulla, A. C.; Ruddaraju, R.; Rao, M. V. B.; Aparna, P.; Donthebakthuni, S. *Chem. Data Collect.* **2020**, *30*, 1-7.
24. Oulous, A.; Daoudi, N. E.; Harit, T.; Cherfi, M.; Bnouham, M.; Malek, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *69*, 128785.
25. Wishart, D. S.; Feunang, Y. D.; Guo, G. A.; 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*, 1074-1082.
26. Kumar, D.; Reddy, V. B.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2065-2068.
27. (a) Hao, L.; Hui, X. P.; Zhang, Z. Y.; Guan, Z. W.; He, Y. L.; Yu, H. J. *Chem. J. Chin. Univ.* **1999**, *20*, 1564-1569. (b) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262. (c) Lazrek, H. B.; Taourirte, M.; Oulih, T.; Barascut, J. L.; Imbach, J. L.; Pannecouque, C.; Witrouw, M.; De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* **2001**, *20*, 1949-1960. (d) Pramitha, P.; Bahulayan, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2598-2603.
28. Ferreira, S. B.; Sodero, A. C.; Cardoso, M. F.; Lima, E. S.; Kaiser, F. P.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2364-2375.
29. Bonandi, E.; Christodoulou, M. S.; Fumagalli, G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D. *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 1572-1581.
30. Kaushik, C. P.; Sangwan, J. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 3403-3415.
31. Tan, A. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1211*, 1-9.
32. Shafique, K.; Farrukh, A.; Mahmood Ali, T.; Qasim, S.; Jafri, L.; Abd-Rabboh, H. S. M.; AL-Anazy, M. m.; Kalsoom, S. *Molecules* **2023**, *28*, 1-16.
33. Şahin, I.; Özgeriş, F. B.; Köse, M.; Bakan, E.; Tümer, F. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1232*, 1-8.
34. Sun, L.; Huang, T.; Dick, A.; Meuser, M. E.; Zalloum, W. A.; Chen, C-H.; Ding, X.; Gao, P.; Cocklin, S.; Lee, K-H.; Zhan, P.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 1-20.
35. Garg, A.; Borah, D.; Trivedi, P.; Gogoi, D.; Chaliha, A. K.; Ali, A. A.; Chetia, D.; Chaturvedi, V.; Sarma, D. *ACS Omega* **2020**, *5*, 29830-29837.
36. El Malah, T.; Nour, H. F.; Satti, A. A. E.; Hemdan, B. A.; El-Sayed, W. A. *Molecules* **2020**, *25*, 1-17.
37. Znati, M.; Horchani, M.; Latapie, L.; Jannet, H. B.; Bouajila, J. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1246*, 1-11.
38. Aarjane, M.; Slassi, S.; Amine, A. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1241*, 1-7.
39. Oubella, A.; El Mansouri, A-E.; Fawzi, M.; Bimoussa, A.; Laamari, Y.; Auhmani, A.; Morjani, H.; Robert, A.; Riahi, A.; Ait Itto, M, Y. *Bioorg. Chem.* **2021**, *115*, 1-13.
40. Glanzmann, N.; Ribeiro-Antinarelli, L. M.; da Costa-Nunes, I. K.; Gualberto-Pereira, H. M.; Ferraz-Coelho, E. A.; Soares-Coimbra, E.; da Silva, A. D. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *141*, 1-12.
41. Sepehri, N.; Azizian, H.; Ghadimi, R.; Abedinifar, F.; Mojtavavi, S.; Faramarzi, M. A.; Moghadamnia, A. A.; Zabihi, E.; Mohebbi, G.; Larjani, B.; Hamedifar, H.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Mahdavi, M. *Monatsh. Chem.* **2021**, *152*, 679-693.

42. Hammouda, M. B.; Ahmad, I.; Hamdi, A.; Dbeibia, A.; Patel, H.; Bouali, N.; Hamadou, W. S.; Hosni, K.; Ghannay, S.; Alminderej, F.; Noumi, E.; Snoussi, M.; Aouadi, K.; Kadri, A. *Arab. J. Chem.* **2022**, *15*, 1-19.
43. Ahmed Saleh Alzahrani, S.; Nazreen, S.; Elhenawy, A. A.; Neamatallah, T.; Mahboob, M. *Polycycl.* **2023**, *43*, 3380–3391.
44. Prakash, B.; Amuthavalli, A.; Edison, D.; Sivaramkumar, M. S.; Velmurugan, R. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 321-331.
45. Mane, Y. D.; Sarnikar, Y. P.; Surwase, S.; Biradar, D. O.; Gorepatil, P. B.; Shinde, V. S.; Khade, B. C. *Res. Chem. Intermediat.* **2017**, *43*, 1253–1275.
46. Bhat, M. A.; Al-Omar, M. A.; Raish, M.; Ansari, M. A.; Abuelizz, H. A.; Bakheit, A. H.; Naglah, A. M. *Molecules* **2018**, *23*, 1-19.
47. Vasconcelos, S. N. S.; Meissner, K. A.; Ferraz, W. R.; Trossini, G. H. G.; Wrenger, C.; Stefani, H. A. *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 525-538.
48. Lonkala Srividya, L.; Reddy, A. R. N. *Asian, J. Biol. Sci.* **2017**, *10*, 126–129.
49. Sanna, G.; Madeddu, S.; Gilliberti, G.; Piras, S.; Struga, M.; Wrzosek, M.; Kubiak-Tomaszewska, G.; Koziol, A. E.; Savchenko, O.; Lis, T.; Stefanska, J.; Tomaszewski, P.; Skrzycki, M.; Szulczyk, D. *Molecules* **2018**, *23*, 1-17.
50. Chen, Y.; Li, H.; Liu, J.; Zhong, R.; Li, H.; Fang, S.; Liu S.; Lin S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *226*, 1-14.
51. Tan, Y.; Jiang, Q.; Lin, C.; Fang Y.; Dai, H.; Tang B.; Wu, W.; Zheng, S. *Nat. Prod. Res.* **2023**, *37*, 2335-2341.
52. Cui, G.; Lai, F.; Wang, X.; Chen, X.; Xu, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 1-21.
53. Wu, P.; He, H.; Ma, H.; Tu, B.; Li, J.; Guo, S.; Chen, S.; Cao, N.; Zheng, W.; Li, D.; Xu, X.; Zheng, X.; Sheng, Z.; Hong, W. D.; Zhang, K. *Bioorg. Chem.* **2021**, *107*, 1-11.
54. Agrawal, K.; Patel, T.; Patel, R. *Future J. Pharm. Sci.* **2023**, *9*, 1-9.
55. Ghosh, A. K.; Raghavaiah, J.; Shahabi, D.; Yadav, M.; Anson, B. J.; Lendy, E. K.; Hattori, S-I.; Higashi-Kumata, N.; Mitsuya, H.; Mesecar, A. D. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 14702-14714.
56. Iacopetta, D.; Catalano, A.; Ceramella, J.; Barbarossa, A.; Carocci, A.; Fazio, A.; La Torre, C.; Caruso, A.; Ponassi, M.; Rosano, C.; Franchini, C.; Sinicropi, M. E. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 1-43.
57. Niri, D. R.; Sayahi, M. H.; Behrouz, S.; Moazzam, A.; Mojtavavi, S.; Faramarzi, M. A.; Larijani, B.; Rastegar, H.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Mahdavi, M. *BMC Chem.* **2022**, *84*, 1-10.
58. Pis-Diez, C. M.; Céspedes, M.; Di Venosa, G. M.; Calvo, G.; Avigliano, E.; Casas, A. G.; Palermo, J. A. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *1*, 1-9.
59. George, G.; Auti, P. S.; Paul, A. T. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 1381-1394.
60. Hassan, A. S.; Moustafa, G. O.; Awad, H. M.; Nossier, E. S.; Mady, M. F. *ACS Omega* **2021**, *6*, 12361-12374.
61. da S. Santos-Junior, P. F.; dos S. Nascimento, I. J.; da Silva E. C. D.; Monteiro, K. L. C.; de Freitas, J. D.; de Lima-Lins, S.; Maciel, T. M. S.; Cavalcanti, B. C.; Neto, J. V.; de Abreu, F. C.; Figueiredo, I, M.; Santos, J. C. C.; do Ó Pessoa, C.; da Silva-Junior, E. F.; de Araujo-Júnior, J. X.; de Aquino, T. M. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 13847-13859.
62. Hawash, M.; Kahraman, D. C.; Ergun, S. G.; Cetin-Atalay, R.; Baytas, S. N. *BMC Chem.* **2021**, *15*, 1-14.
63. Bonvicini, F.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Leoni, A.; Gentilomi, G. A. *Molecules* **2022**, *27*, 1-12.
64. Malik, M. S.; Alsantali, R. I.; Alsharif, M. A.; Aljayzani, S. I.; Morad, M.; Jassas, R. S.; Al-Rooqi, M.; Alsimaree, A. A.; Altass, H. M.; Asghar, B. H.; Khder, A. S.; Ahmed, S. A. *Arab. J. Chem.* **2022**, *15*, 1-15.
65. Dwarakanath, D.; Gaonkar, S. L. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200282.
66. Miao, Y.-H; Hu, Y.-H; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X.-J. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27510-27540.

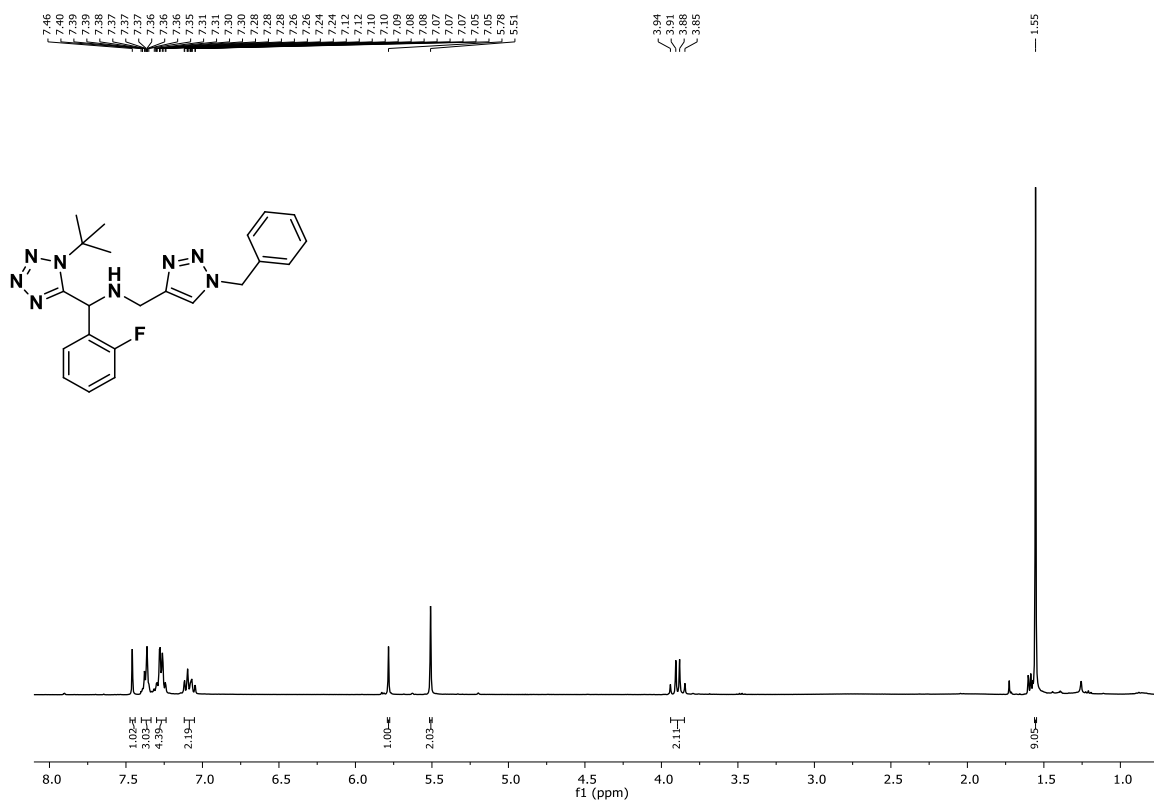
67. (a) Azimi, F.; Azizian, H.; Najafi, M. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 20076. (b) Khanam, H.; Shamsuzzaman. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483-504.
68. Abdullah, M. M.; Siddiqui, N. A.; Mothana, R. A.; Nasr, F. A.; Al-Rehaily, A. J.; Almarfadi, O. M.; Karim, S.; Haider, K.; Haider, M. R.; Yar, M. S. *Arab. J. Chem.* **2021**, *14*, 1-14.
69. Jung, J.; Yoon, H.; Sohn, T. I.; Jang, K.; Yoo, Y.; Jeong, I.; Shin, J. E.; Lee, J. H.; Ann, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *40*, 1-4.
70. Duncan, L. F.; Wang, G.; Ilyichova, O. V.; Dhoub, R.; Totsika, M.; Scanlon, M. J.; Heras, B.; Abbott, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *45*, 1-13.
71. Zhang, X.; Huang, H.; Zhang, Z.; Yan, J.; Wu, T.; Yin, W.; Sun, Y.; Wang, X.; Gu, Y.; Zhao, D.; Cheng, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *220*, 1-18.
72. Veerapur, B. S.; Netravati, L. N.; Naveenakumari, H. M.; Basavaraja, K. M. *Curr. Chem. Lett.* **2023**, *12*, 167-174.
73. El-Khouly, O. A.; Henen, M. A.; El-Sayed, M. A. A.; Shabaan, M. I.; El-Messery, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *31*, 1-18.
74. Shaldam, M.; Eldehna, W. M.; Nocentini, A.; Elsayed, Z. M.; Ibrahim, T. M.; Salem, R.; El-Domany, R. A.; Capasso, C.; Abdel-Aziz, H. A.; Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *216*, 1-12.
75. Sanjeeva, P.; Rao, S. B.; Prasad, K. V.; Ramana, V. P. *Res. J. Chem. Environ.* **2021**, *9*, 15-21.
76. Eldehna, W. M.; Salem, R.; Elsayed, Z. M.; Al-Warhi, T.; Knany, H. R.; Ayyad, R. R.; Traiki, T. B.; Abdulla, M.-H.; Ahmad, R.; Abdel-Aziz, H. A.; El-Haggar, R. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2021**, *36*, 1424-1435.
77. Coskun, D.; Dalkilic, S.; Dalkilic, L. K.; Coskun, M. F. *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.* **2021**, *45*, 1561-1569.
78. Azimi, F.; Azizian, H.; Najafi, M.; Khodarahmi, G.; Saghaei, L.; Hassanzadeh, M.; Ghasemi, J. B.; Faramarzi, M. A.; Larijani, B.; Hassanzadeh, F.; Mahdavi, M. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1-16.
79. Osmaniye, D.; Kurban, B.; Saglik, B. N.; Levent, S.; Özkay, Y.; Zafer Asım Kaplancıklı, Z. A. *Molecules* **2021**, *26*, 1-17.
80. Eldehna, W. M.; Al-Rashood, S. T.; Al-Warhi, T.; Razan O. Eskandrani, R. O.; Alharbi, A.; El Kerdawy, A. M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2021**, *36*, 270-285.
81. Eldehna, W. M.; Maklad, R. M.; Almahli, H.; Al-Warhi, T.; Elkaeed, E. B.; Abourehab, M. A. S.; Abdel-Aziz, H. A.; El Kerdawy, A. M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, *37*, 1227-1240.
82. Chen, F.; Qin, C.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11487-11491.
83. Katritzky, A. R.; Cai, C.; Meher, N. K. *Synlett*, **2007**, *8*, 1204-1208.
84. Hegarty, A. F.; Tynan, N. M.; Fer-gus, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *7*, 1328.
85. LeTiran, A.; Stables, J. P.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2693-2708.
86. Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, *1993*, 767-768.
87. Esikov, K. A.; Morozova, S. E.; Malin, A. A.; Ostrovskii, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1370-1373.
88. Nishiyama, K.; Watanabe, A. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 455-458.
89. Butler, R. N.; O'Donoghue, D. A. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 18.
90. Sharpless, K. B.; Noodleman, L.; Demko, Z. D.; Himo, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12210-12216.
91. Aldhoun, M.; Massi, A.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9565-9575.
92. Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110-2113.
93. Passerini, M.; Ragni, G. *Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964.
94. Kazemizadeh, A. R.; Hajaliakbari, N.; Hajian, R.; Shajari, N.; Ramazani, A. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 594-597.
95. El Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261-1263.
96. Hajra, S.; Sinha, D.; Bhowmick, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1852-1855.
97. (a) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734-742. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.

98. (a) Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60938-60955. (b) Roh, J.; Vavrova, K.; Hrabalek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6101-6118.
99. Ishihara, K.; Shioiri, T.; Matsugi, M. *Synlett.* **2022**, *33*, 781-784.
100. Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules.* **2006**, *39*, 6451-6457.
101. Zhan, W. H.; Barnhill, H. N.; Sivakumar, K.; Tian, H.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1691-1695.
102. (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241-2245. (b) Fischer, E.; Hess, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 559-568. (c) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227-250.
103. (a) Bartoli, G.; Leardini, R.; Medici, A.; Rosini, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1978**, *1*, 692-696. (b) Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129-2132. (c) Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G.; Marcantoni, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1991**, *1*, 2757-2761.
104. (a) Madelung, W. DE 262327, **1912**. (b) Madelung, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 1128-1134.
105. (a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690. (b) Larock, R. C. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1435-1442.
106. Reddy, G. S.; Nallapati, S. B.; Saranya, P. S.; Sridhar, B.; Gilliyaru, V. B.; Hariharapura, R. C.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4587-4592.
107. Reddy, G. S.; Kumar, J. S.; Thirupataiah, B.; Hossain, K. A.; Nallapati, S. B.; Gilliyaru, V. B.; Hariharapura, R. C.; Shenoy, G. G.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *77*, 1-6.
108. Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1870**, *23*, 368-371.
109. McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524.
110. Lenoir, D. *Synthesis* **1989**, *12*, 883-897.
111. Chittimalla, S. K.; Chang, T. C.; Liu, T. C.; Hsieh, H. P.; Liao, C. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2586-2595.
112. Ledoussal, B.; Gorgues, A.; Le Coq, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5841-5852.
113. (a) Dupont, R. *Synthesis* **1999**, *9*, 1651-1655. (b) Dupont, R.; Cotellet, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 597-600.
114. Inghaml, J. L.; Dewick, P. M. *Phytochem.* **1978**, *17*, 535-538.
115. Rosy, C.; Fouquet, E.; Felpin, F. X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1426-1431.
116. Zhang, Q.; Nie, H.; Zhang, K.; Huang, H.; Song, C. *Tetrahedron* **2022**, *116*, 1-7.
117. Aguilar-Morales, C. M.; De Loera, D.; Contreras-Celedón, C.; Cortés-García, C. J.; Chacón-García, L. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2086-2095.
118. Niño-Pantoja, I.; Gallardo-Alfonzo, A.; Solis-Santos, M.; Ordoñez, M.; Contreras-Celedón, C.; Islas-Jácome, A.; Chacón-García, L.; Cortés-García, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200230.
119. Sudhir, V. S.; Baig, R. B. N.; Chandrasekaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2423-2429.
120. Guo, S.; Zhou, Y.; Dai, B.; Huo, C.; Liu, C.; Zhao, Y. *Synthesis* **2018**, *50*, 2191-2199.
121. Lei, J.; Li, Y.; He, L.-J.; Luo, Y.-F.; Tang, D.-Y.; Yan, W.; Lin, H.-K.; Li, H.-Y.; Chen, Z.-Z.; Xu, Z.-G. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 987-992.
122. Fabbrizzi, P.; Cicchi, S.; Brandi, A.; Sperotto, E.; van Koten, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5423-5430.
123. World Health Organization. <http://who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (acceso febrero 19, **2025**).
124. Zhang, J.; Wang, S.; Ba, Y.; Xu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *178*, 341-351.
125. Schirrmacher, V. *Int. J. Oncol.* **2019**, *54*, 407-419.
126. Boichuk, S.; Galembikova, A.; Sitenkov, A.; Khusnutdinov, R.; Dunaev, P.; Valeeva, E.; Usolova, N. *Oncol. Lett.* **2017**, *14*, 5039-5045.

127. Shaaban, S.; Negm, A.; Ashmawy, A. M.; Ahmed, D. M.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 55-71.
128. Vanaparathi, S.; Bantu, R.; Jain, N.; Janardhan, S.; Nagarapu, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 1-4.
129. Lambert, P.A.; Somers, K.D.; Kohn, E.C.; Perry, R.R. *Surgery* **1997**, *122*, 372-379.
130. Aguilar-Morales, C. M.; Servín-García, G.; del Río, R. E.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaño, R.; Chacón-García, L.; Cortés-García, C. J. *Synth. Commun.* **2023**, *53*, 127-134.
131. Aguilar-Morales, C. M.; Araujo-Huitrado, J. G.; López-Hernández, Y.; Contreras-Celedón, C.; Islas-Jácome, A.; Granados-López, A. J.; Solorio-Alvarado, C. R.; López, J. A.; Chacón-García, L.; Cortés-García, C. J. *Molecules* **2021**, *26*, 1-14.
132. Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; De, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, *1*, 2815-2820.
133. Zarghi, A.; Rao, P. P. N.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1056-1061.
134. Bruneau, A.; Gustafson, K. P. J.; Yuan, N.; Tai, C.-W.; Persson, I.; Zou, X.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12886-12891.
135. Zhang, H.-C.; Brumfield, K. K.; Jaroskova, L.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4449-4452.
136. Lei, X.; Lampiri, P.; Patil, P.; Angeli, G.; Neochoritis, C. G.; Dömling, A. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 6652-6655.
137. Nikbakht, A.; Balalaie, S.; Baghestani, F.; Rominger, F. *Synlett.* **2018**, *29*, 1892-1896.
138. Salahi, S.; Ghandi, M.; Abbasi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1296-1305.
139. Philoppes, J. N.; Abdelgawad, M. A.; Abourehab, M. A. S.; Sebak, M.; Darwish, M. A.; Lamie, P. F. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2023**, *38*, 246-266.
140. Ran, J.-Q.; Huang, N.; Xu, H.; Yang, L.-M.; Lv, M.; Zheng, Y.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3534-3536.
141. Wan, Y.; Li, Y.; Yan, C.; Yan, M.; Tang, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 1-18.
142. Venkateshwarlu, R.; Nath Singh, S.; Siddaiah, V.; Ramamohan, H.; Dandela, R.; Amirul Hossain, K.; Vijaya Babu, P.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 1-8.
143. Vijaya Babu, P.; Ashfaq, M. A.; Shiva Kumar, K.; Mukkanti, K.; Pal, M. *Arabian J. Chem.* **2019**, *12*, 2749-2759.
144. Tréguier, B.; Rasolofonjatovo, E.; Hamze, A.; Provot, O.; Wdzieczak-Bakala, J.; Dubois, J.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4868-4876.
145. (a) Ataollahi, M. R.; Sharifi, J.; Paknahad, M. R.; Paknahad, A. *J. Med. Life.* **2015**, *8* (Suppl. 4), 6-11. (b) Sharma, G. N.; Dave, R.; Sanadya, J.; Sharma, P.; Sharma, K. K. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2010**, *1*, 109-126. (c) Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Mathers, C.; Parkin, D. M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F. *Int. J. Cancer* **2019**, *144*, 1941-1953. (d) Akram, M.; Iqbal, M.; Daniyal, M.; Khan, A. U. *Biol. Res.* **2017**, *50*, 1-23.
146. Kamath, P. R.; Sunil, D.; Joseph, M. M.; Abdul Salam, A. A.; T.T., S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 442-451.
147. Singla, R.; Gupta, K. B.; Upadhyay, S.; Dhiman, M.; Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 206-219.
148. (a) Mato, M.; Franchino, A.; García-Morales, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8613-8684. (b) Gazdar, A. F.; Kurvari, V.; Virmani, A.; Gollahon, L.; Sakaguchi, M.; Westerfield, M.; Kodagoda, D.; Stasny, V.; Cunningham, H. T.; Wistuba, I. I.; Tomlinson, G.; Tonk, V.; Ashfaq, R.; Leitch, A. M.; Minna, J. D.; Shay, J. W. *Int. J. Cancer* **1998**, *78*, 766-774. (c) Brandes, L. J.; Hermonat, M. W. *Cancer Res.* **1983**, *43*, 2831-2835. (d) Fogh, J.; Wright, W. C.; Loveless, J. D. *J. Natl. Cancer Inst.* **1977**, *58*, 209-214.
149. Aguilar-Morales, C. M.; Frías-López, A. A.; Emilio-Velázquez, N. V.; Islas-Jácome, A.; Granados-López, A. J.; Araujo-Huitrado, J. G.; López-Hernández, Y.; Hernández-López, H.; Chacón-García, L.; López, J. A.; Cortés-García, C. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 3077-3084.

150. Kushwaha, P.; Fatima, S.; Upadhyay, A.; Gupta, S.; Bhagwati, S.; Baghcl, T.; Siddiqi, M. I.; Nazir, A.; Sashidhara, K. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 66-72.
151. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241> (accessed on 30 may **2024**).
152. Maurer, E.; Binder, U.; Sparber, M.; Lackner, M.; Caramalho, R.; Lass-Flörl, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 1344-1346.
153. (a) Alejandre-Castañeda, V.; Patiño-Medina, J. A.; Valle-Maldonado, M. I.; García, A.; Ortíz-Alvarado, R.; Ruíz-Herrera, L. F.; Castro-Cerritos, K. V.; Ramírez-Emiliano, J.; Ramírez-Díaz, M. I.; Garre, V.; Lee, S. C.; Meza-Carmen, V. *J. Microbiol.* **2023**, *61*, 1043-1062. (b) Chen, H.; Zhou, X.; Ren, B.; Cheng, L. *Virulence* **2020**, *11*, 337-348.
154. Patiño-Medina, J. A.; Alejandre-Castañeda, V.; Valle-Maldonado, M. I.; Martínez-Pacheco, M. M.; Ruíz-Herrera, L. F.; Ramírez-Emiliano, J.; Ramírez-Marroquín, O. A.; Castro-Cerritos, K. V.; Campos-García, J.; Ramírez-Díaz, M. I.; Garre, V.; Binder, U.; Meza-Carmen, V. *J. Fungi* **2023**, *9*, 1-19.
155. Debnath, S.; Mondal, S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2260-2263.
156. Buarque, C. D.; Salustiano, E. J.; Fraga, K. C.; Alves, B. R. M.; Costa, P. R. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 190-197.

10. ANEXOS

Figura 17. Espectro de RMN de ¹H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147a**.

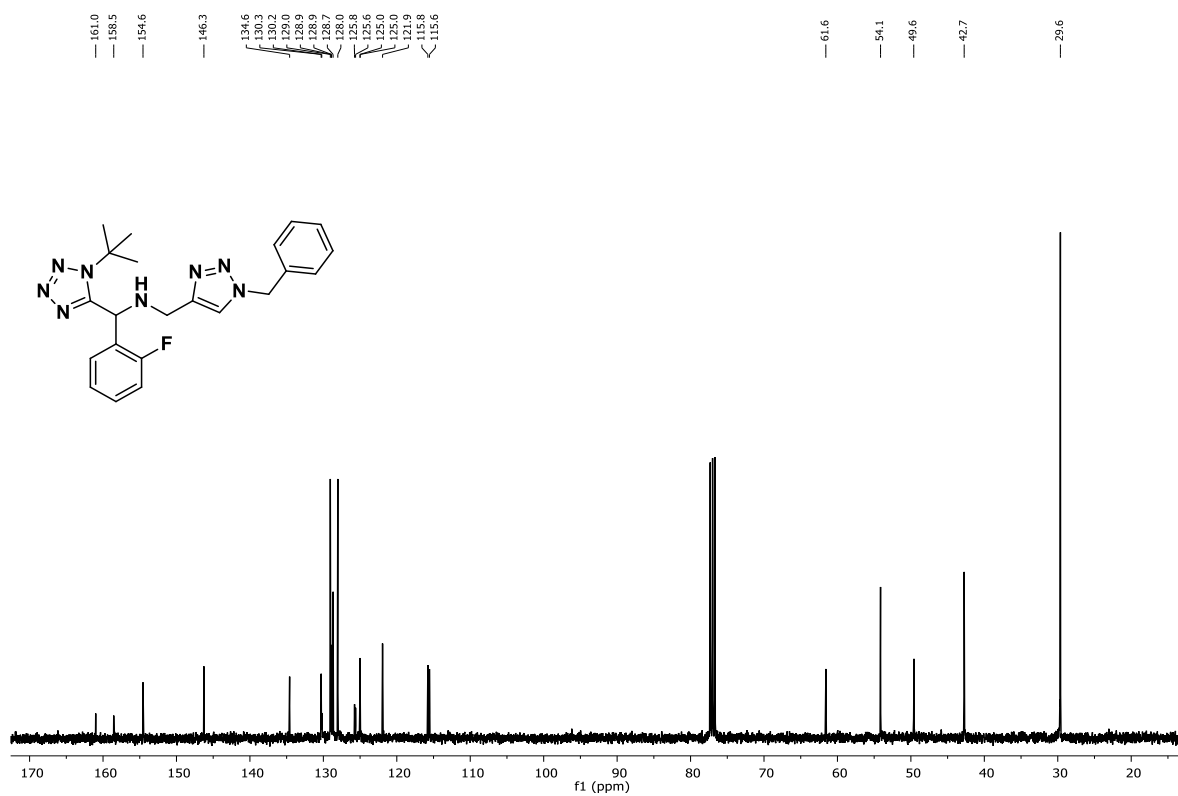


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147a**.

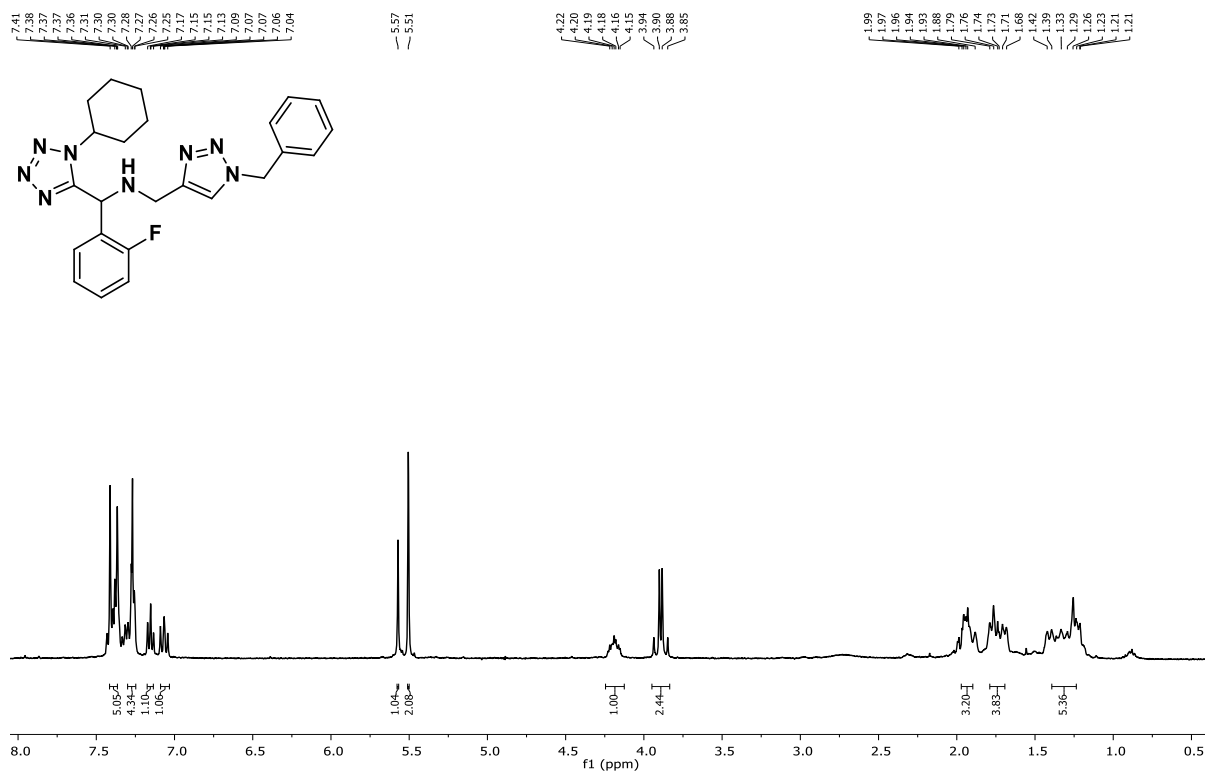


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147b**.

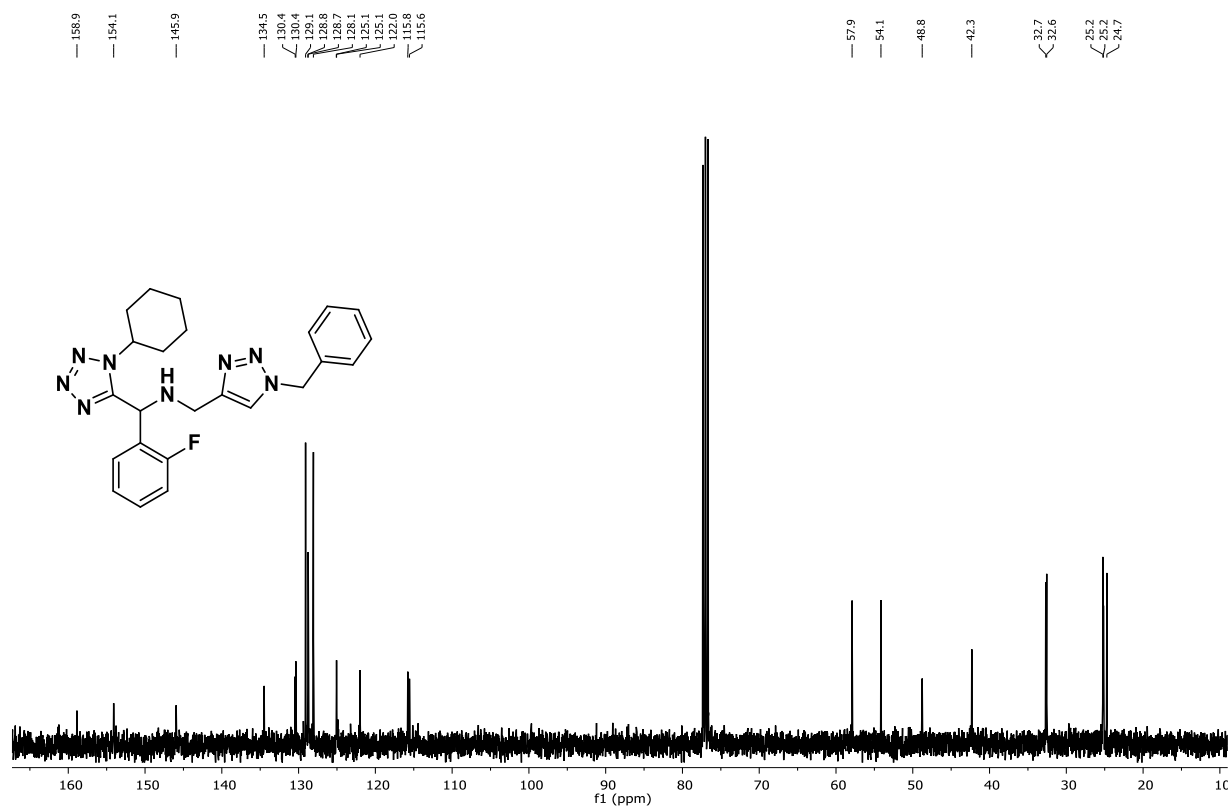


Figura 42. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147b**.

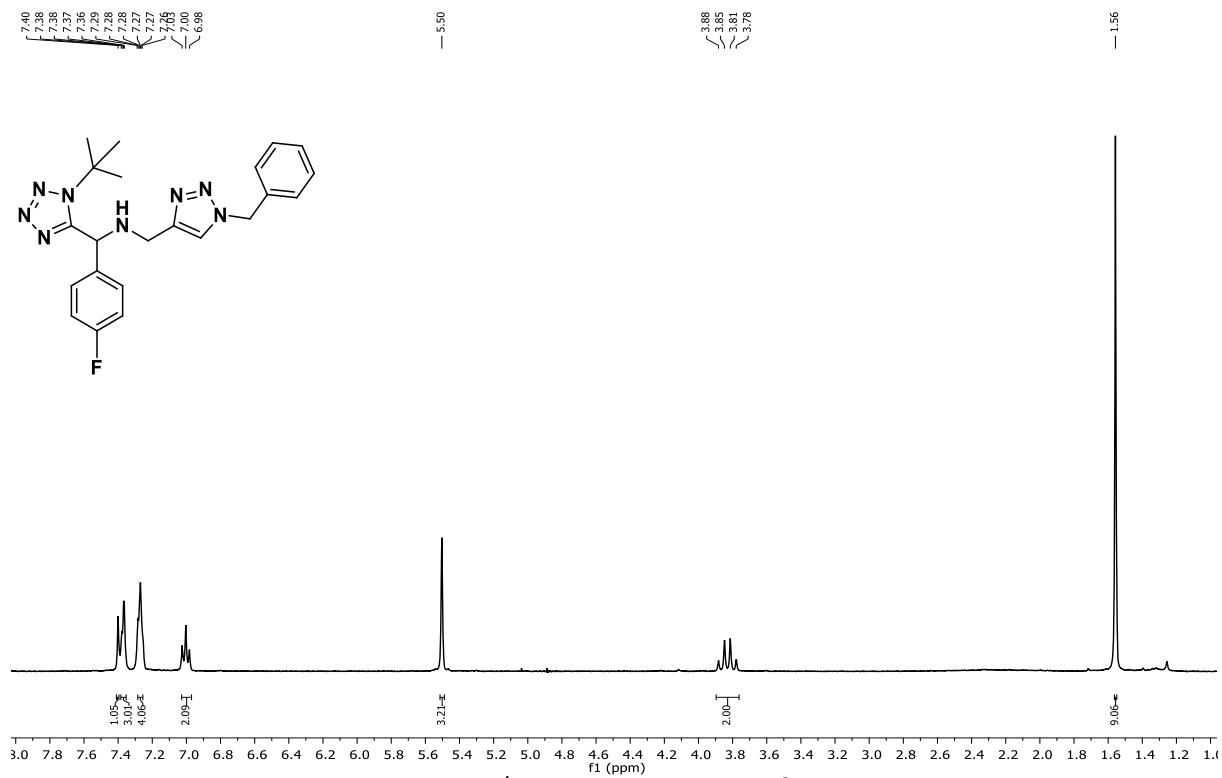


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147c**.

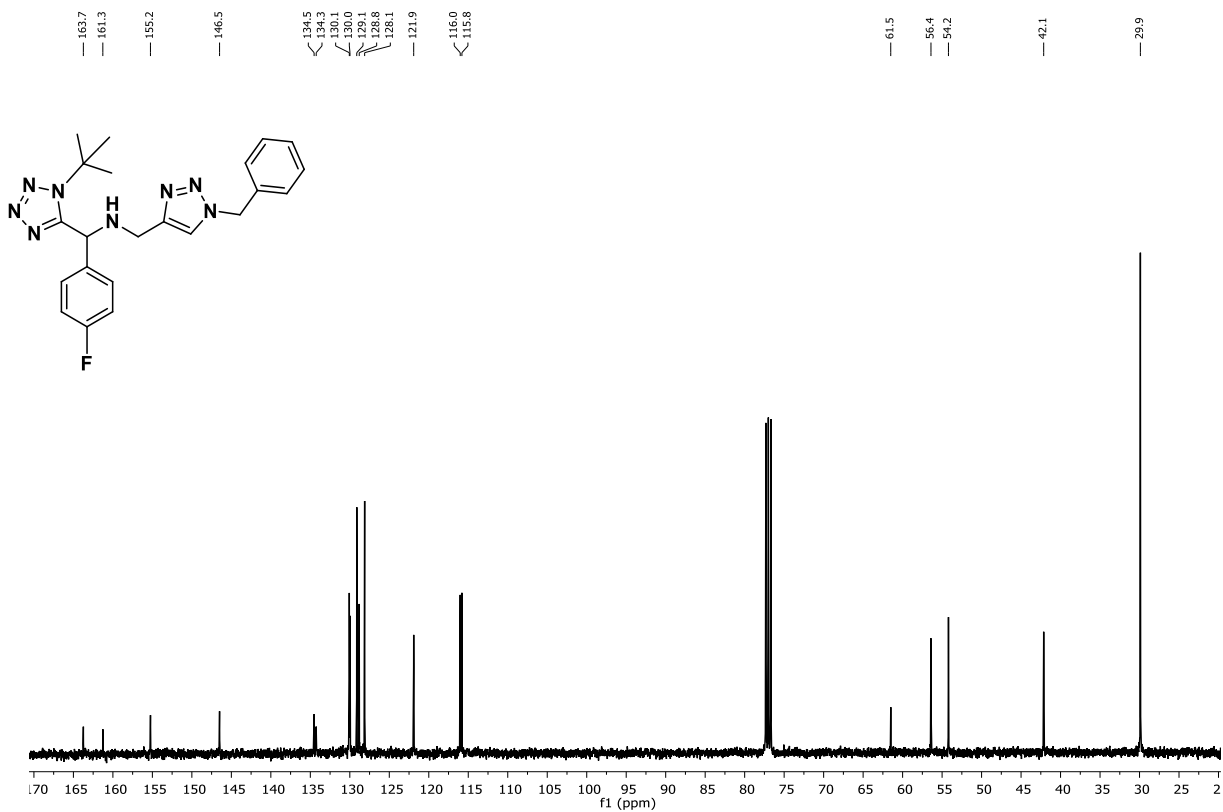


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147c**.

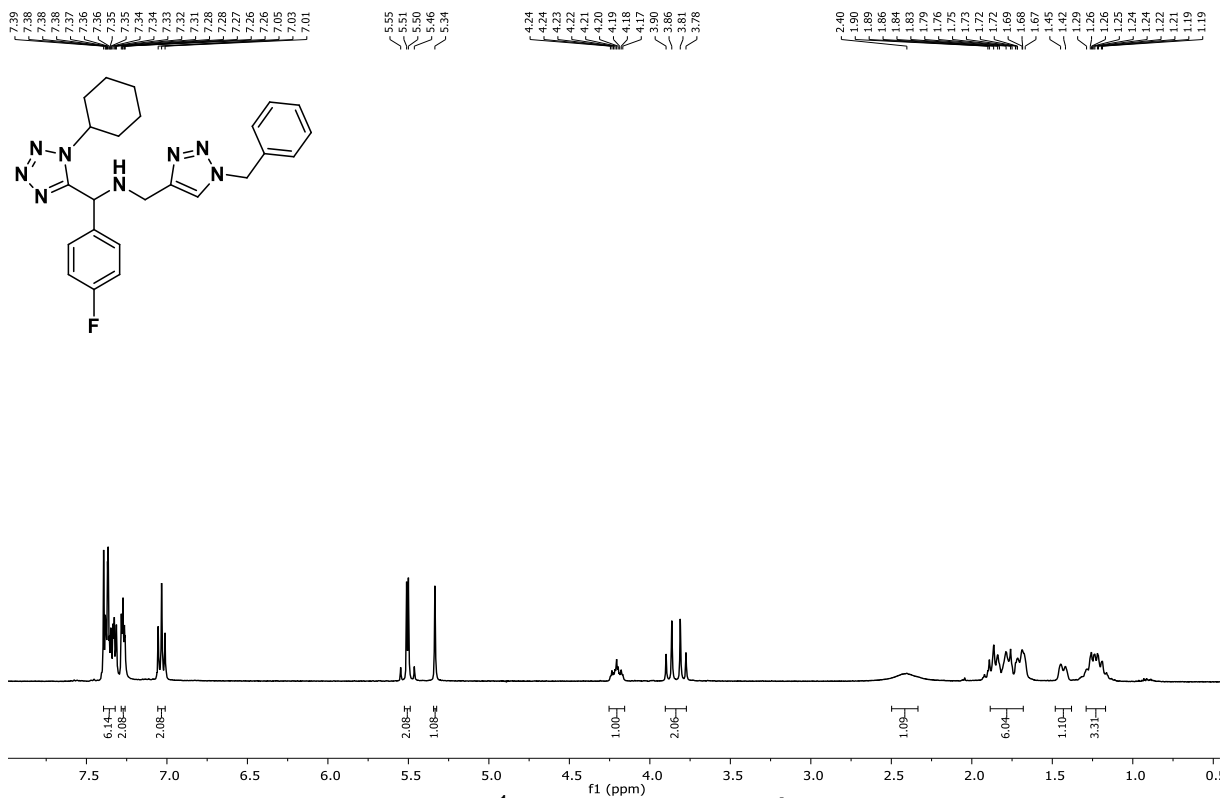


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147d**.

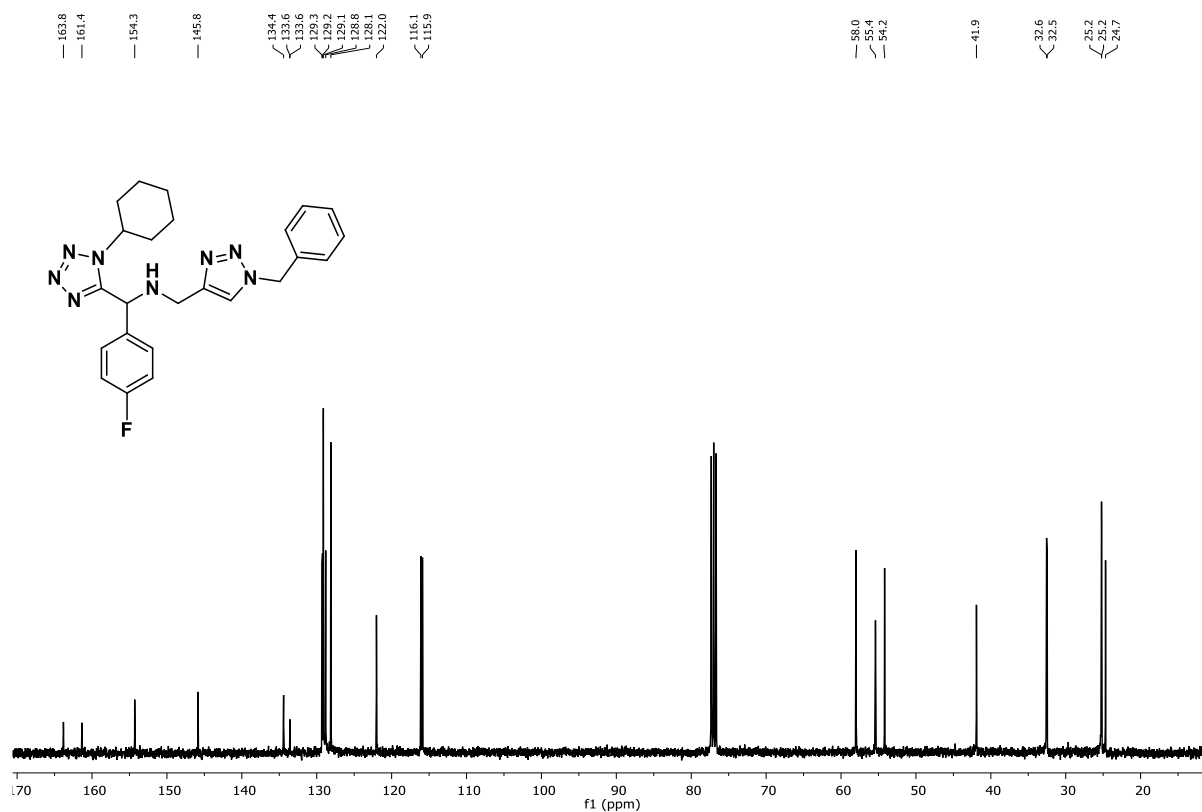


Figura 46. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147d**.

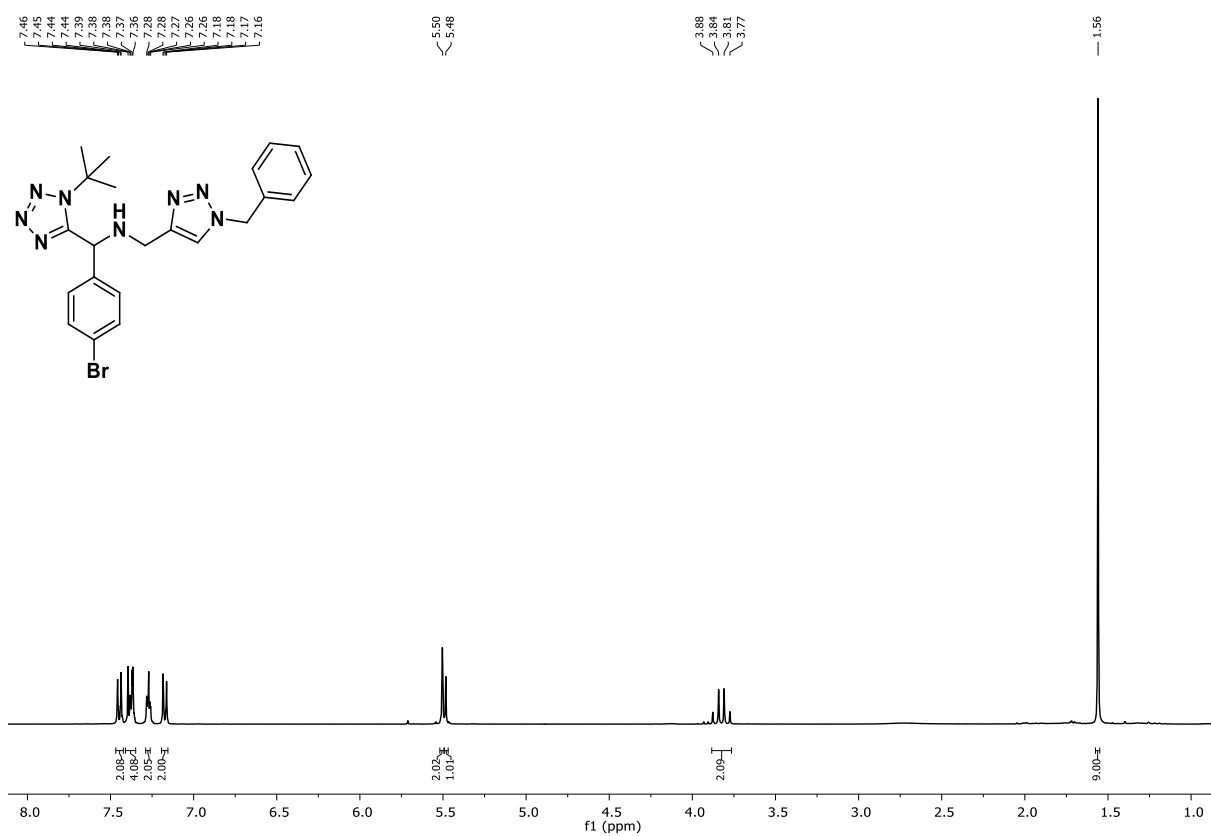


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147e**.

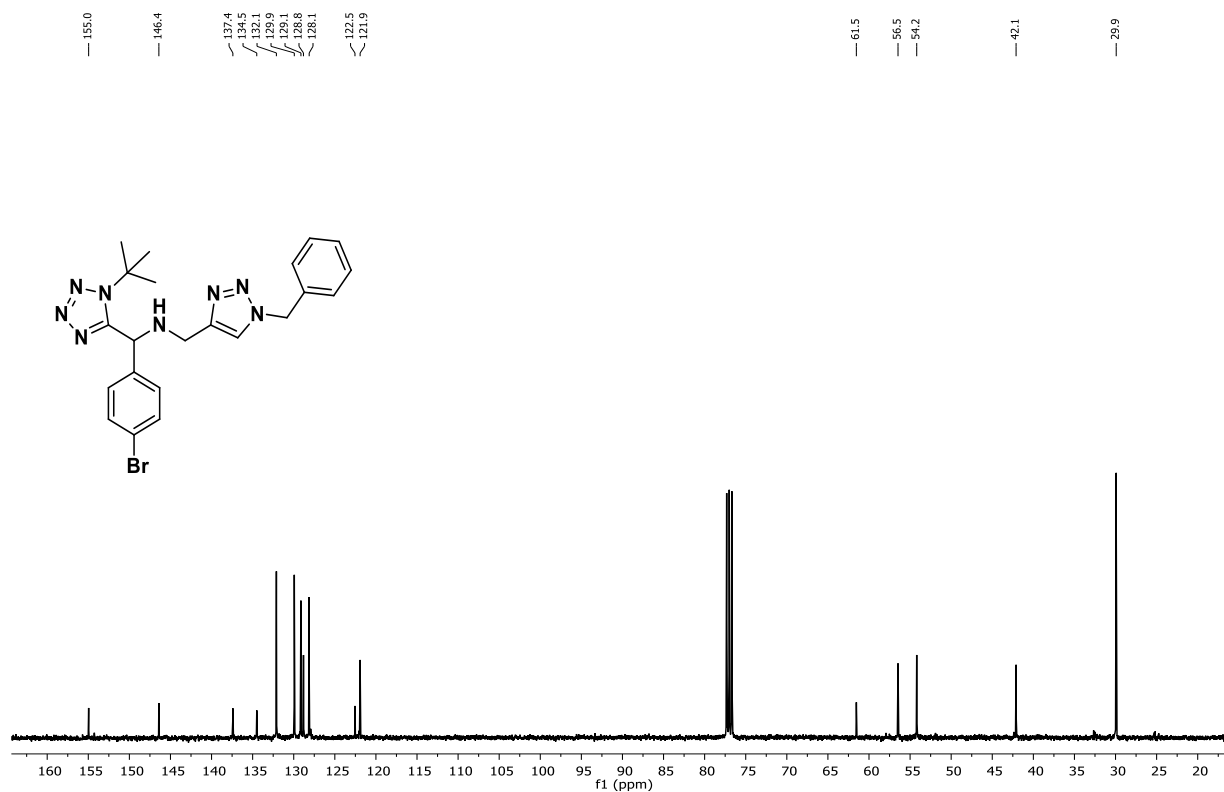


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147e**.

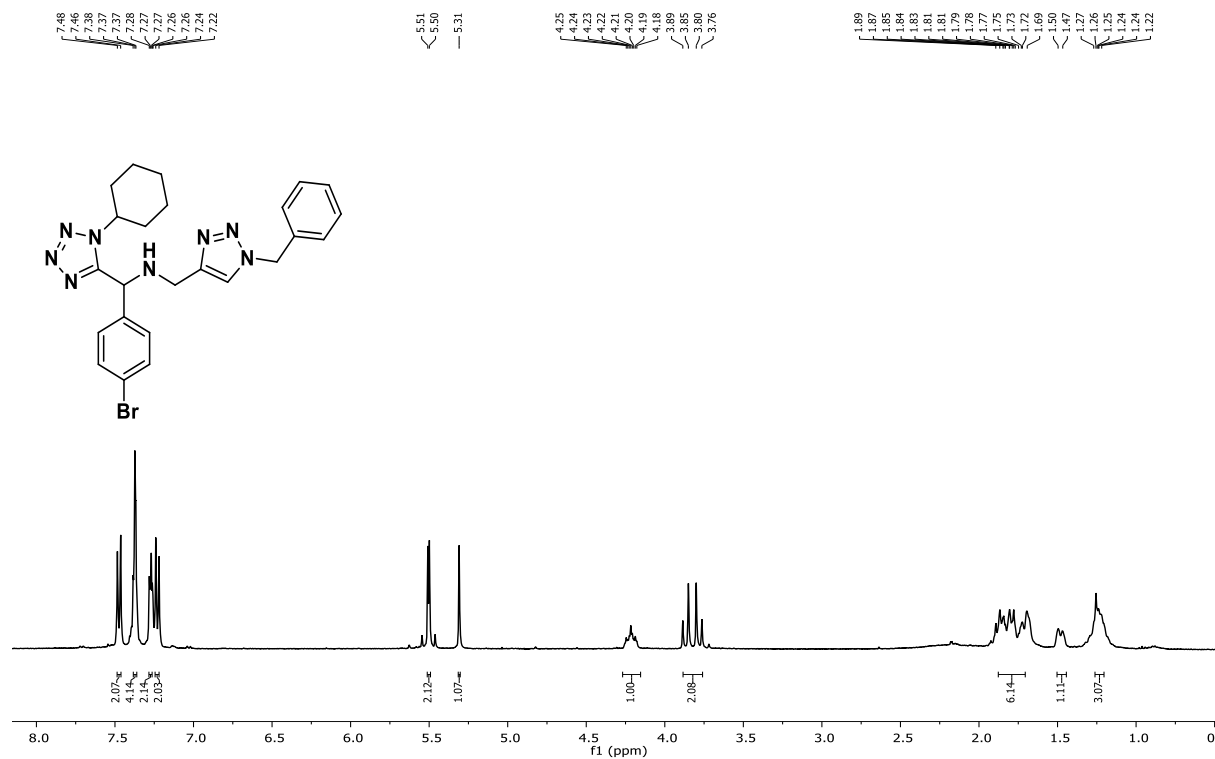


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147f**.

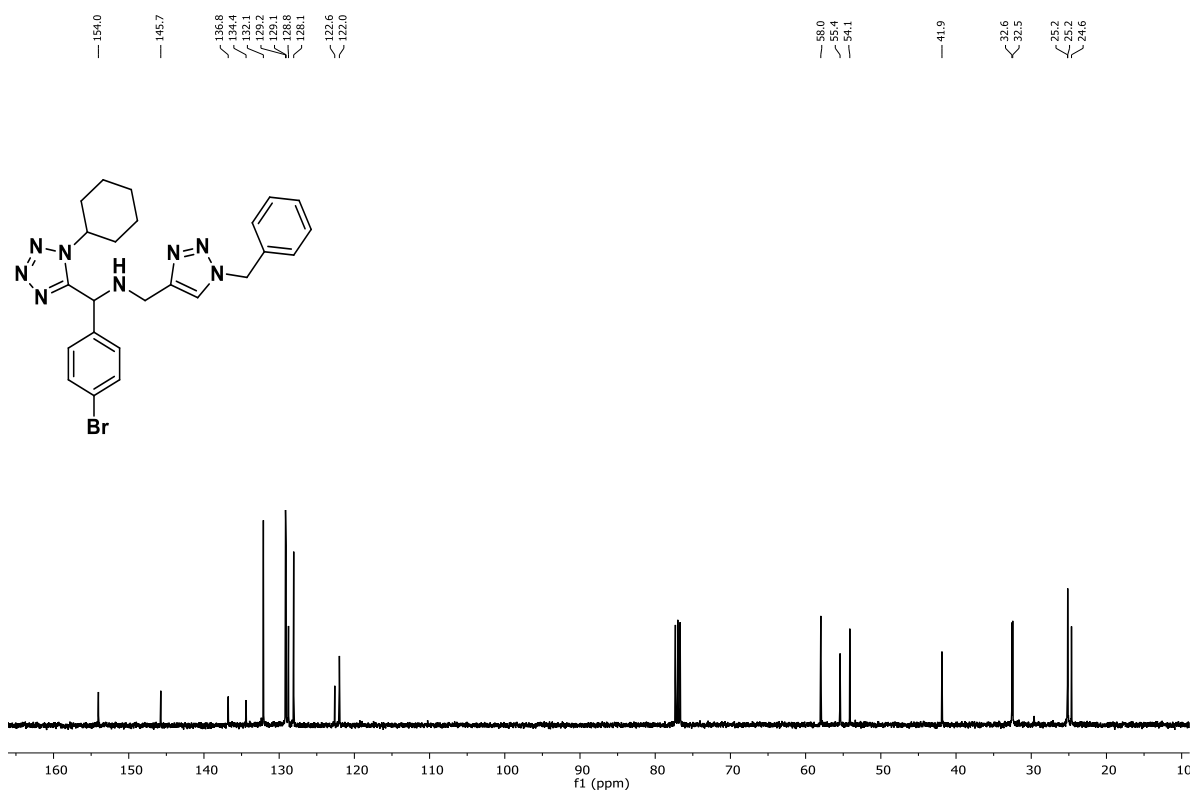


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147f**.

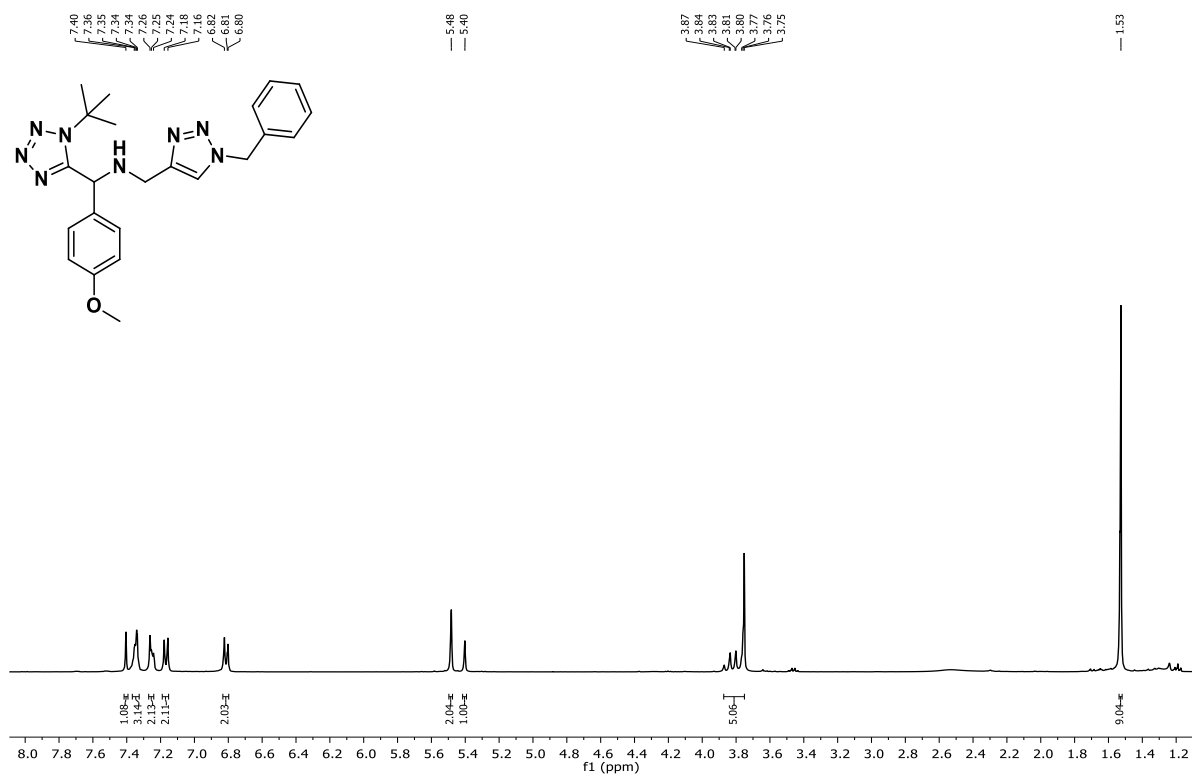


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147g**.

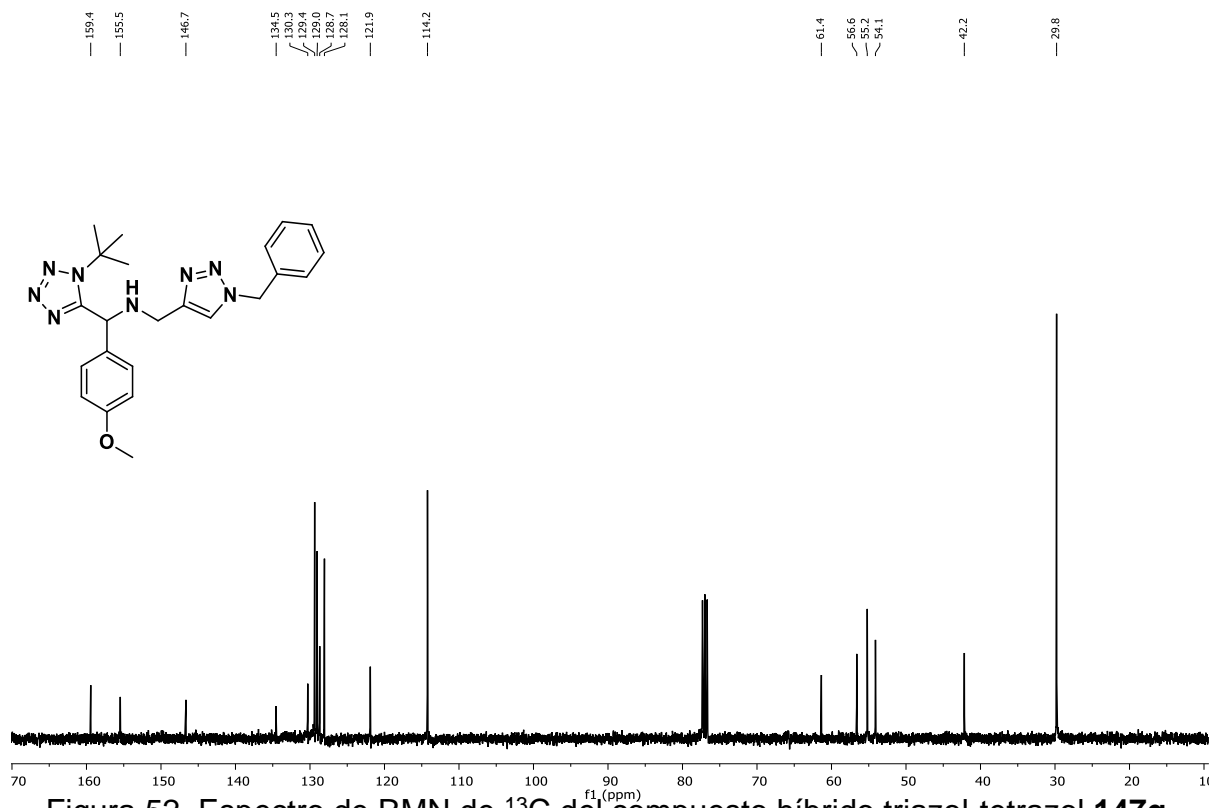


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147g**.

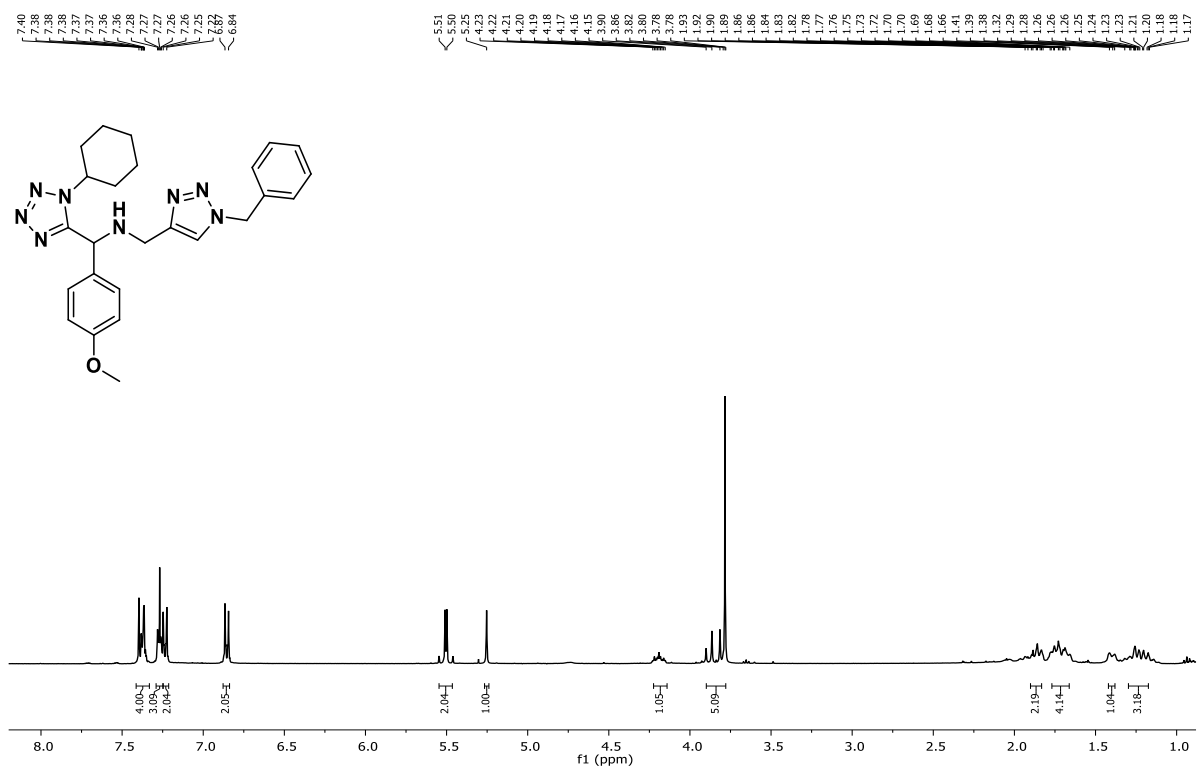


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147h**.

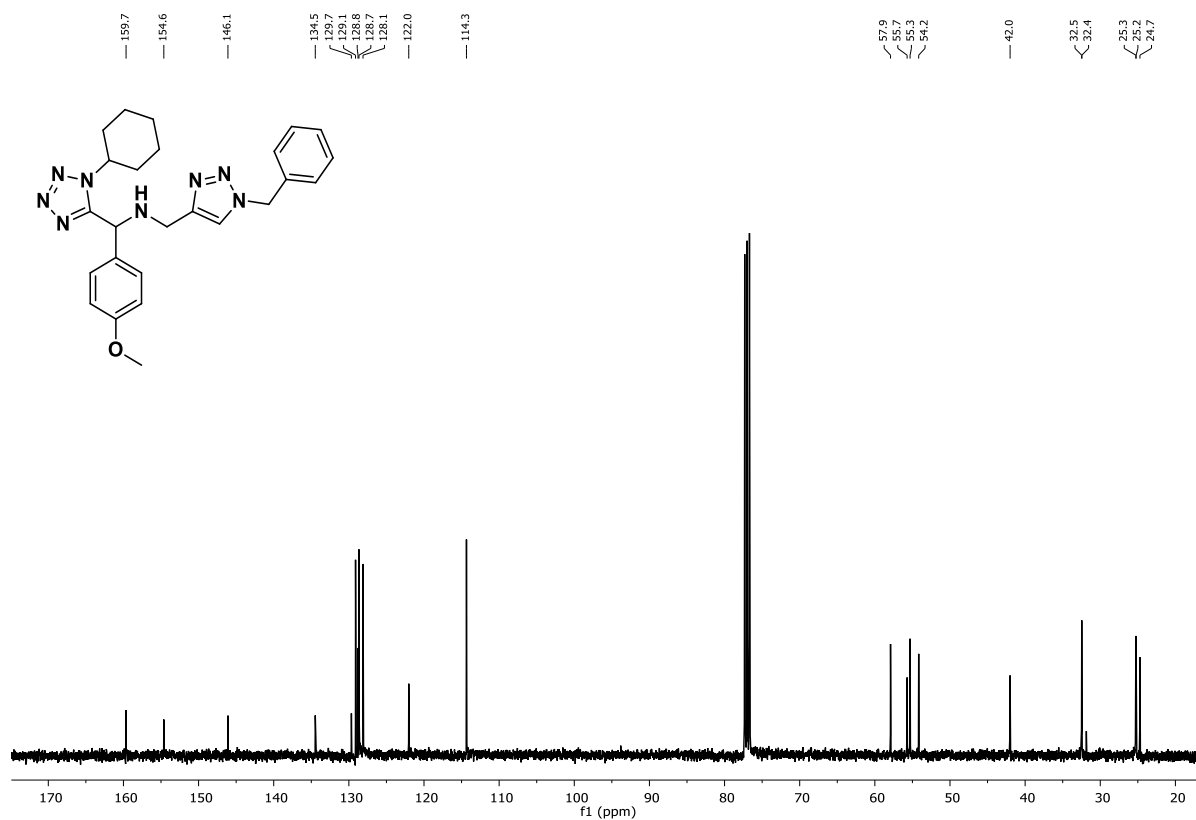
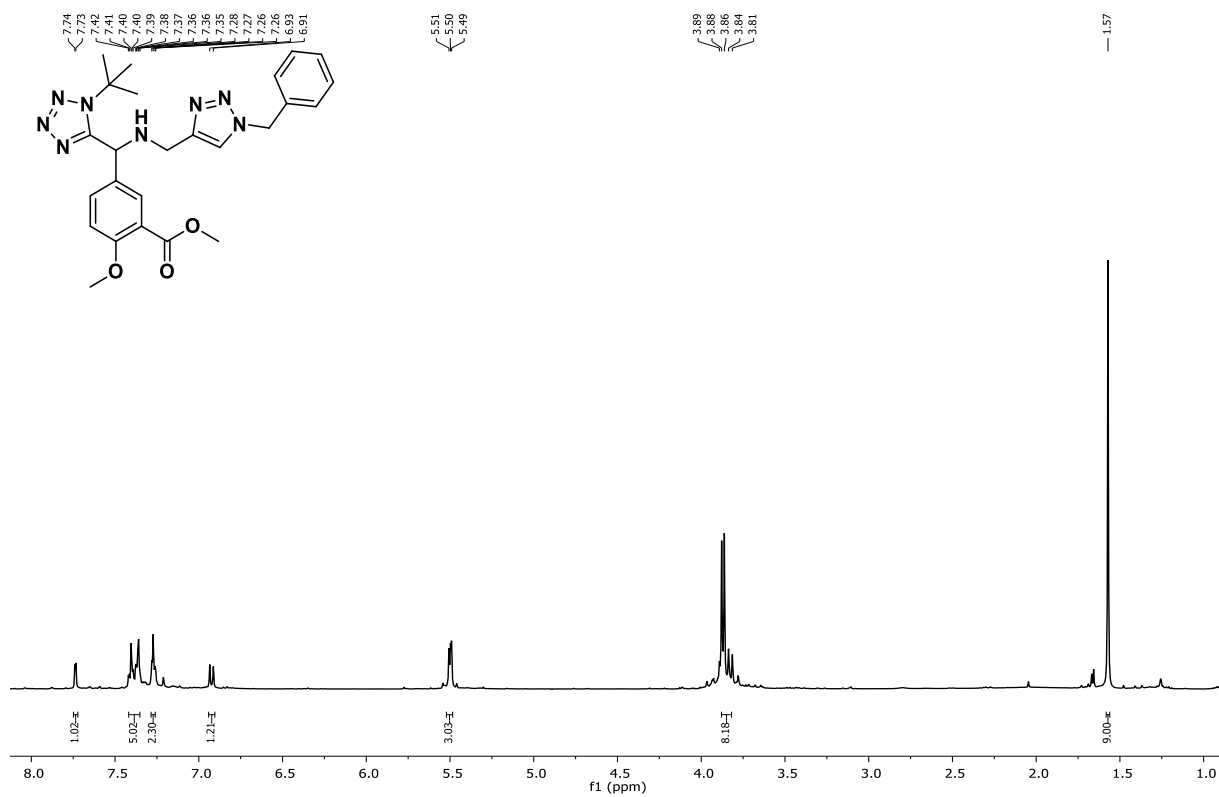


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147h**.



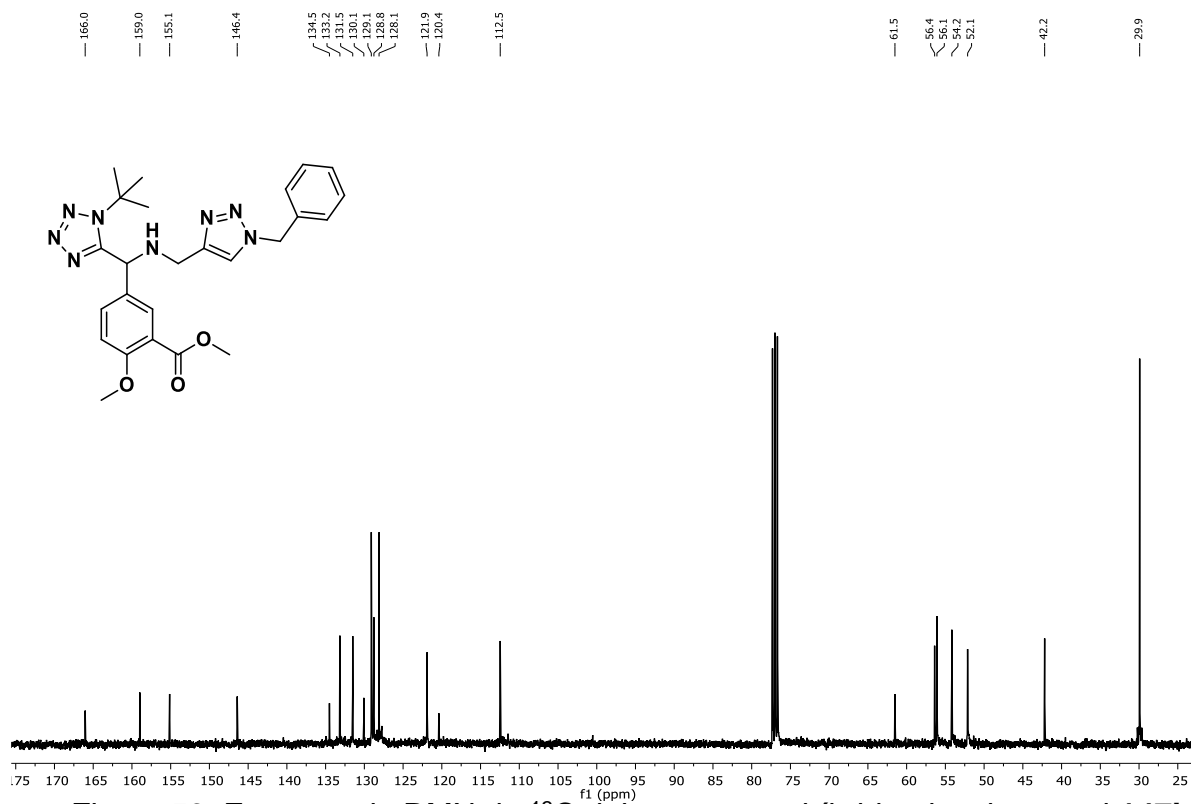


Figura 56. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147i**.

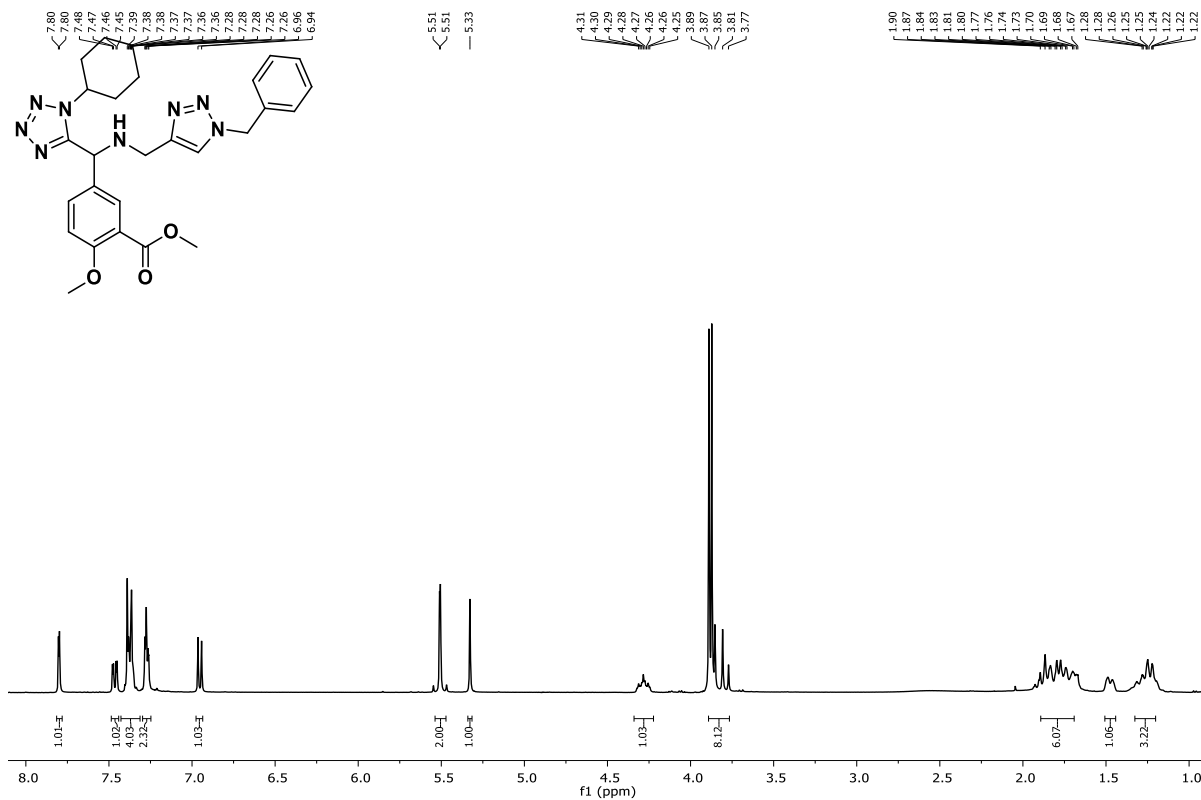


Figura 57. Espectro de RMN de ¹H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147j**.

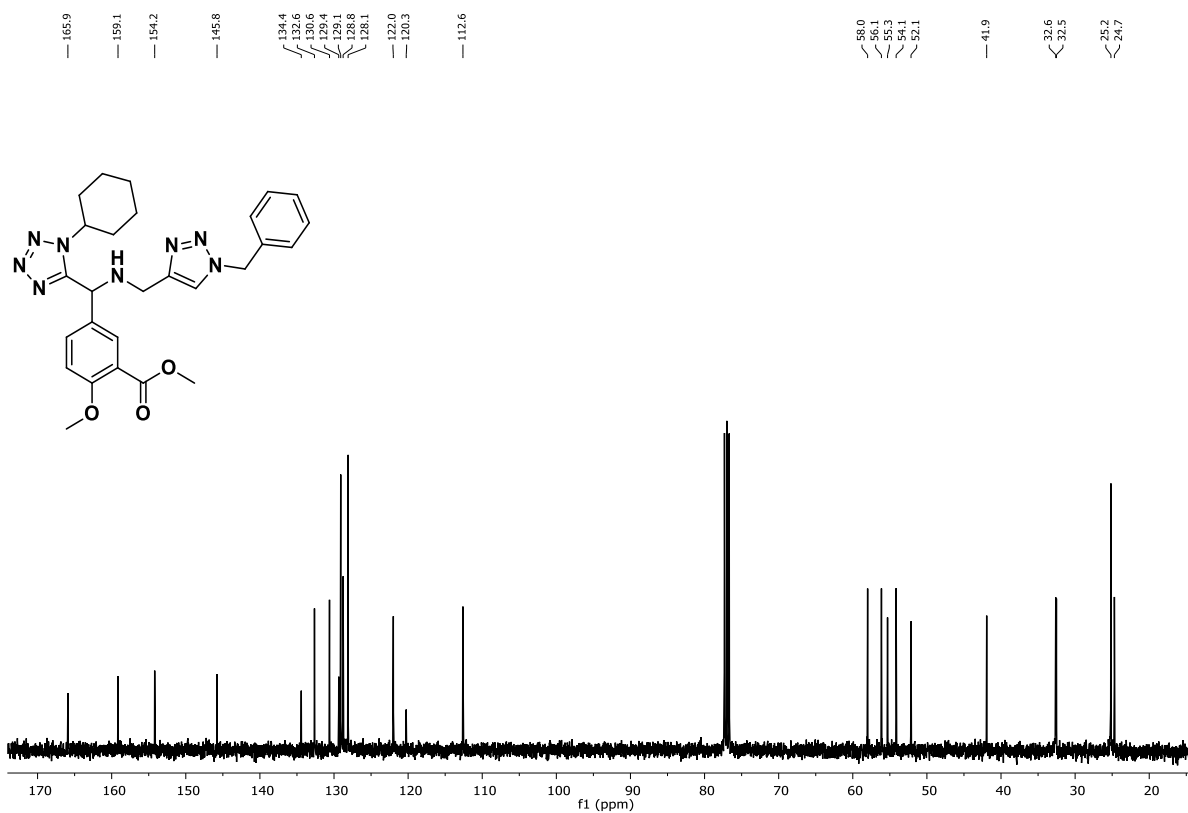


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147j**.

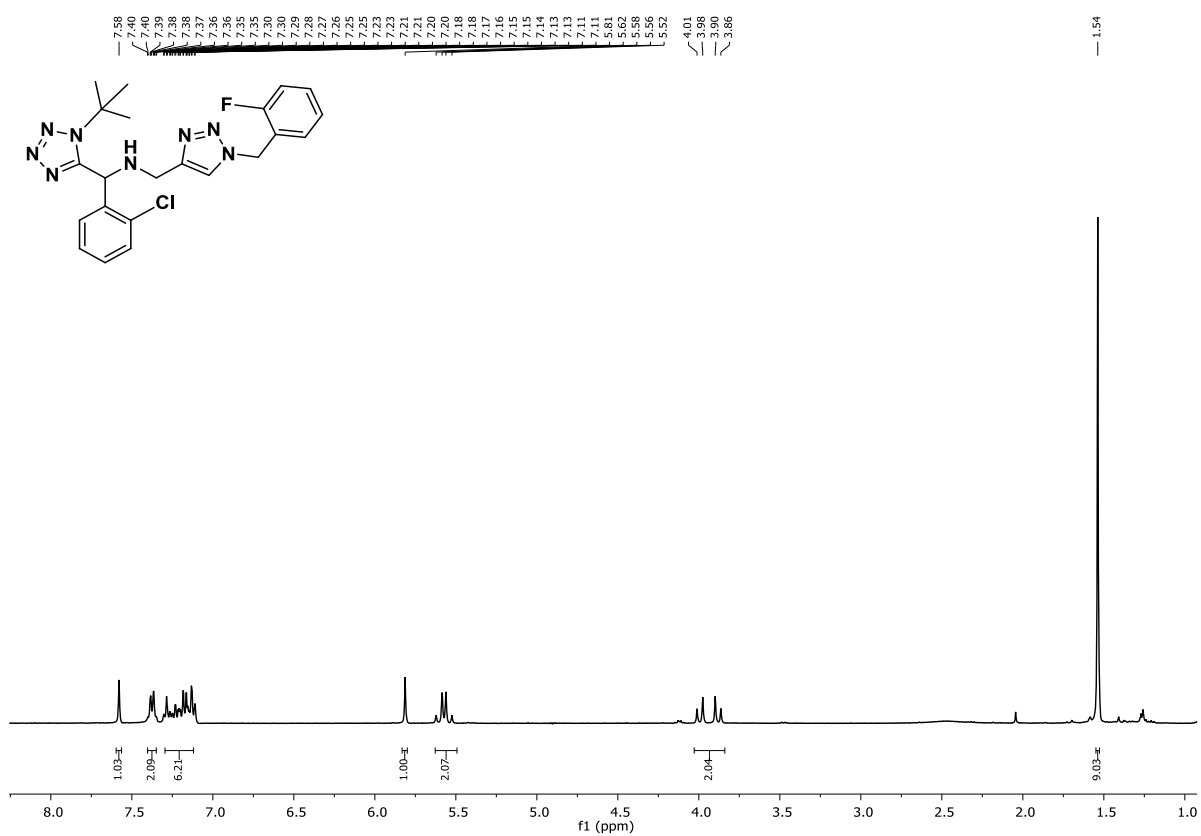


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147k**.

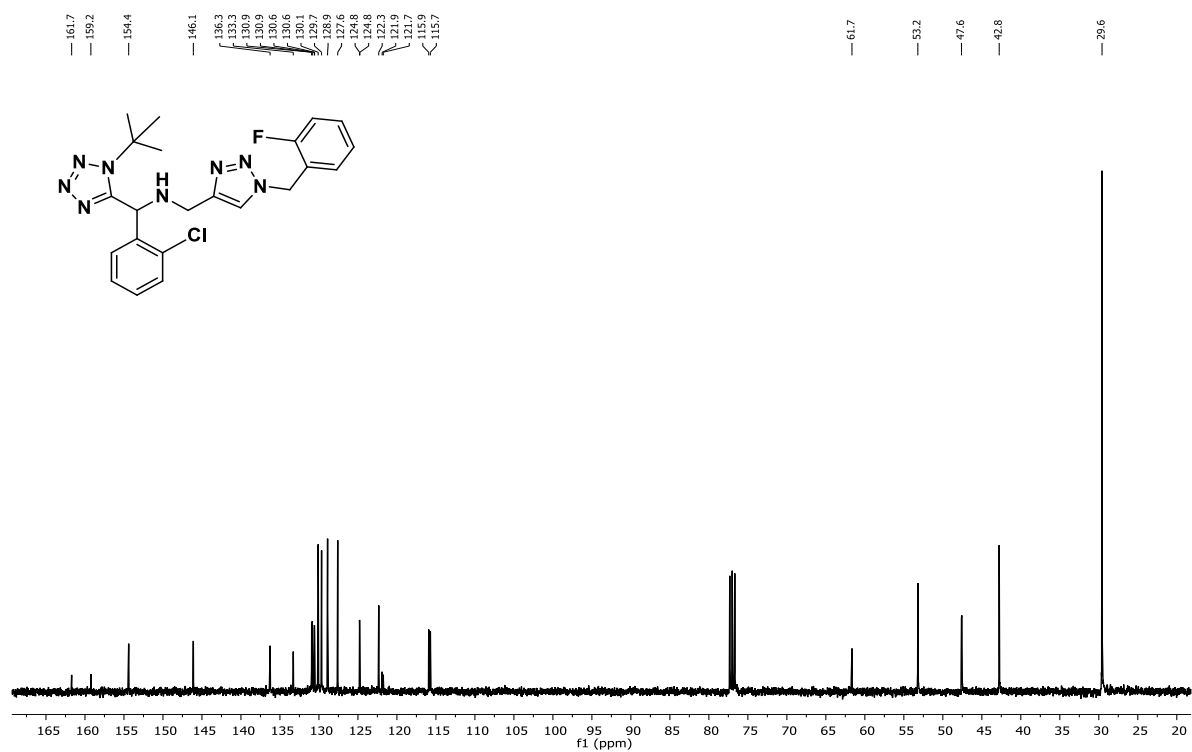


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147k**.

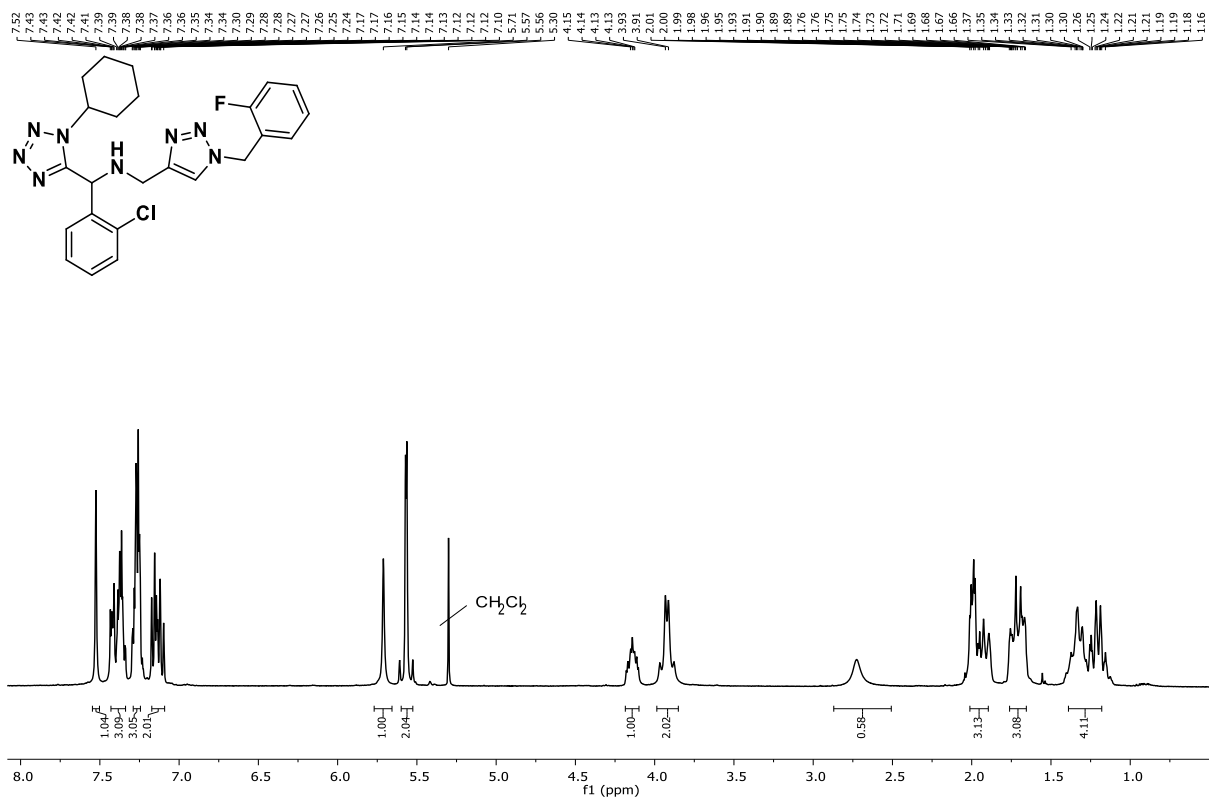


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147l**.

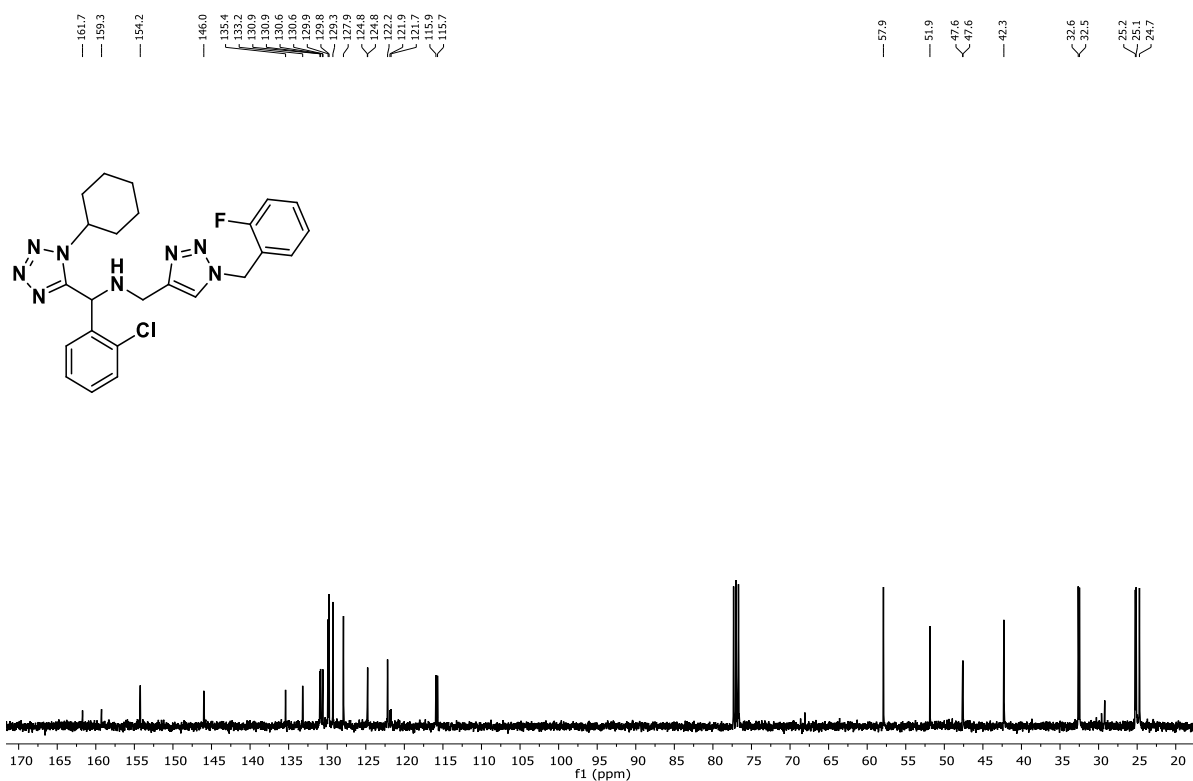


Figura 62. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147l.

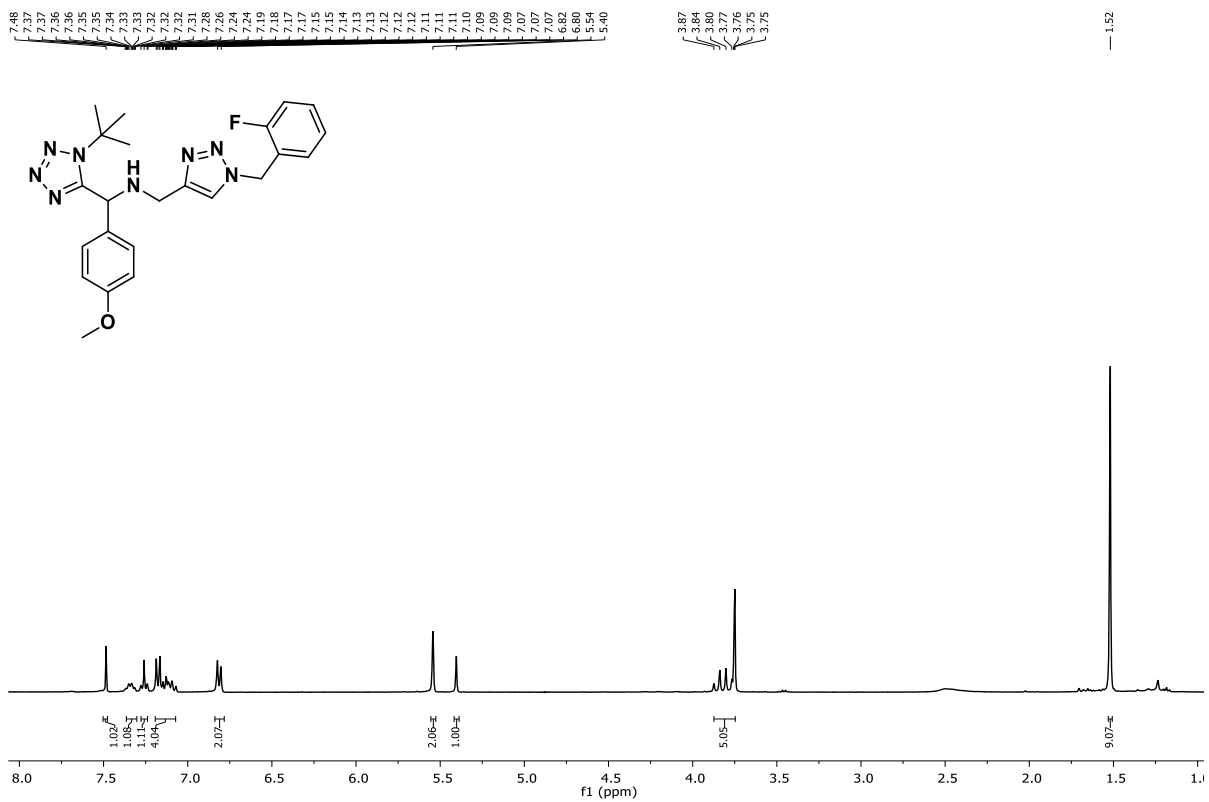


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H del compuesto híbrido triazol-tetrazol 147m.

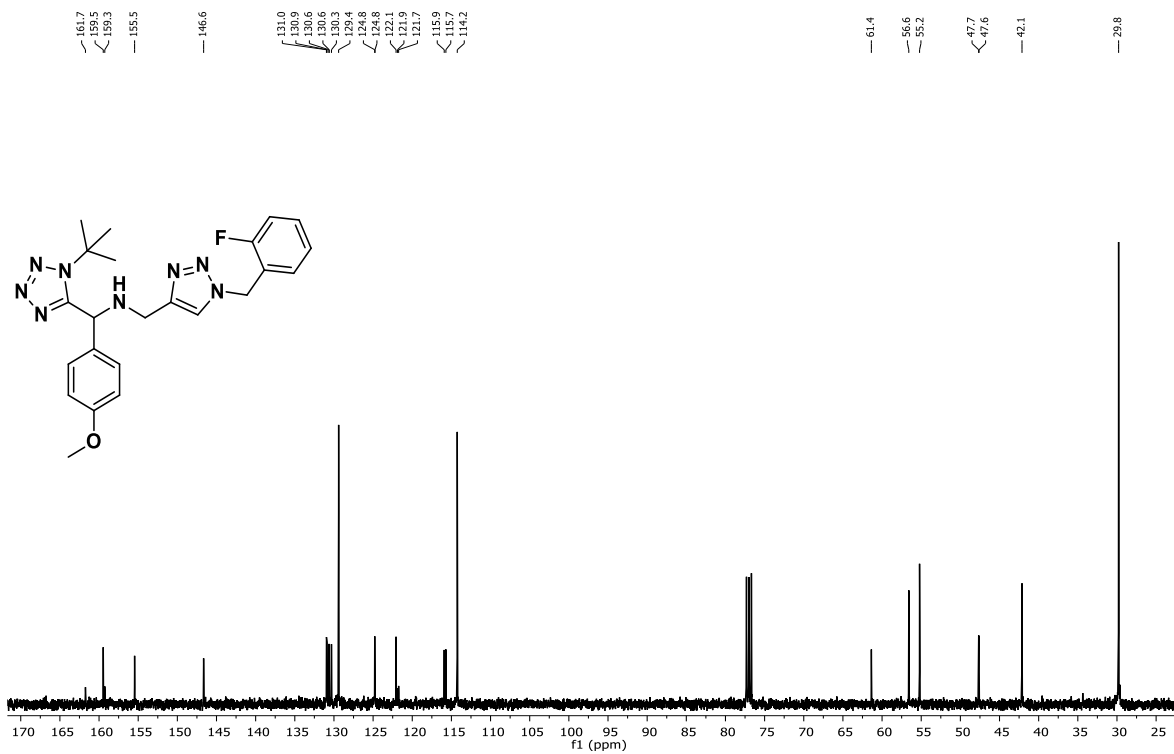


Figura 64. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147m**.

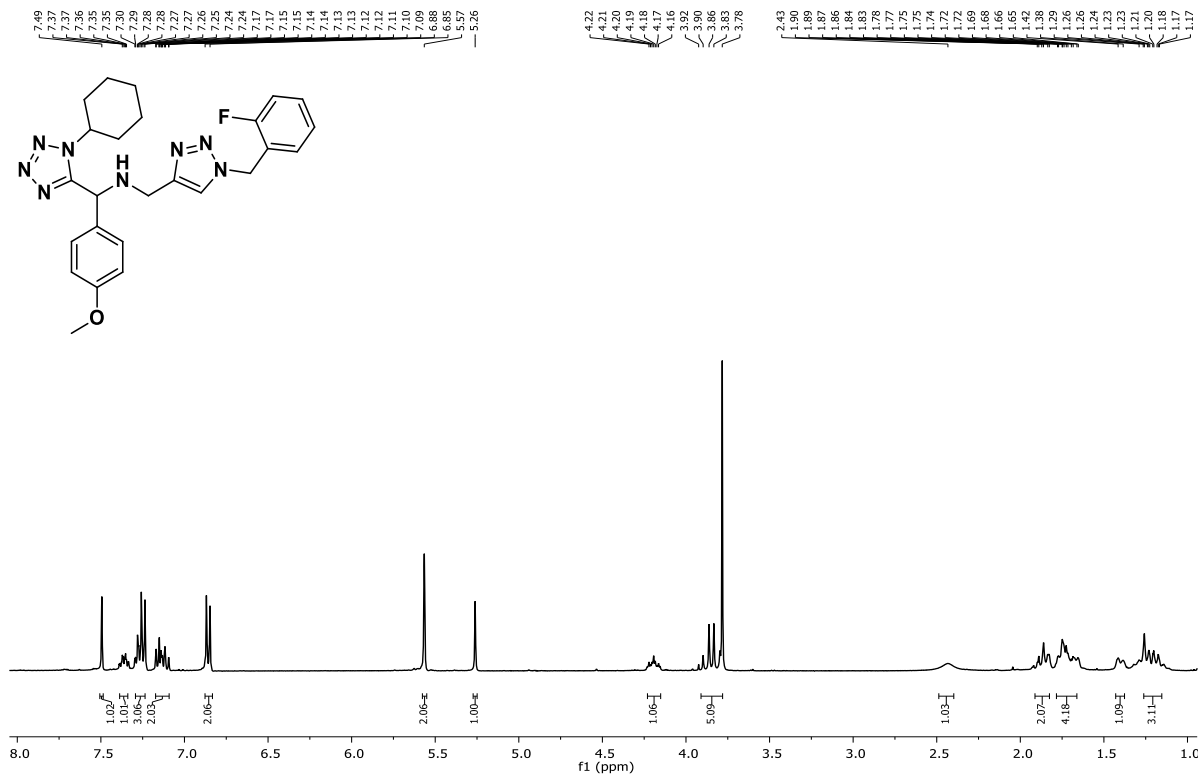


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147n**.

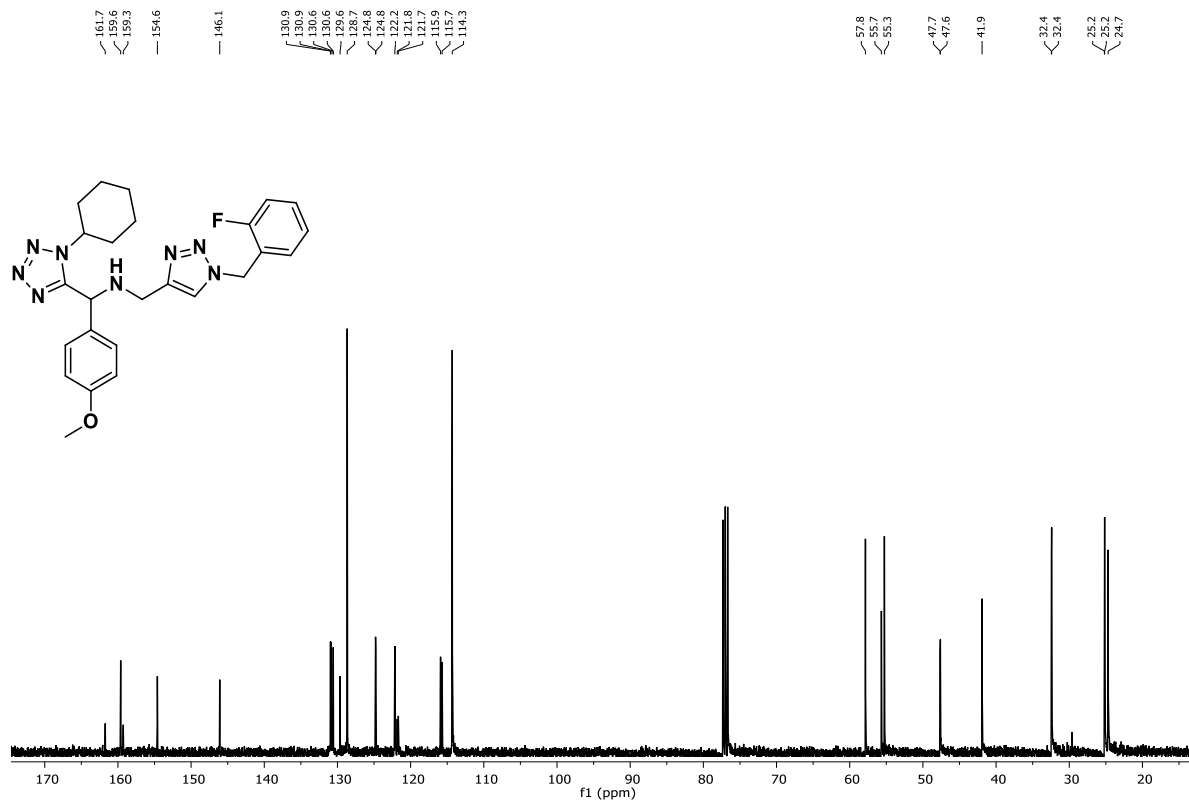


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147n**.



Figura 67. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido triazol-tetrazol **147o**.

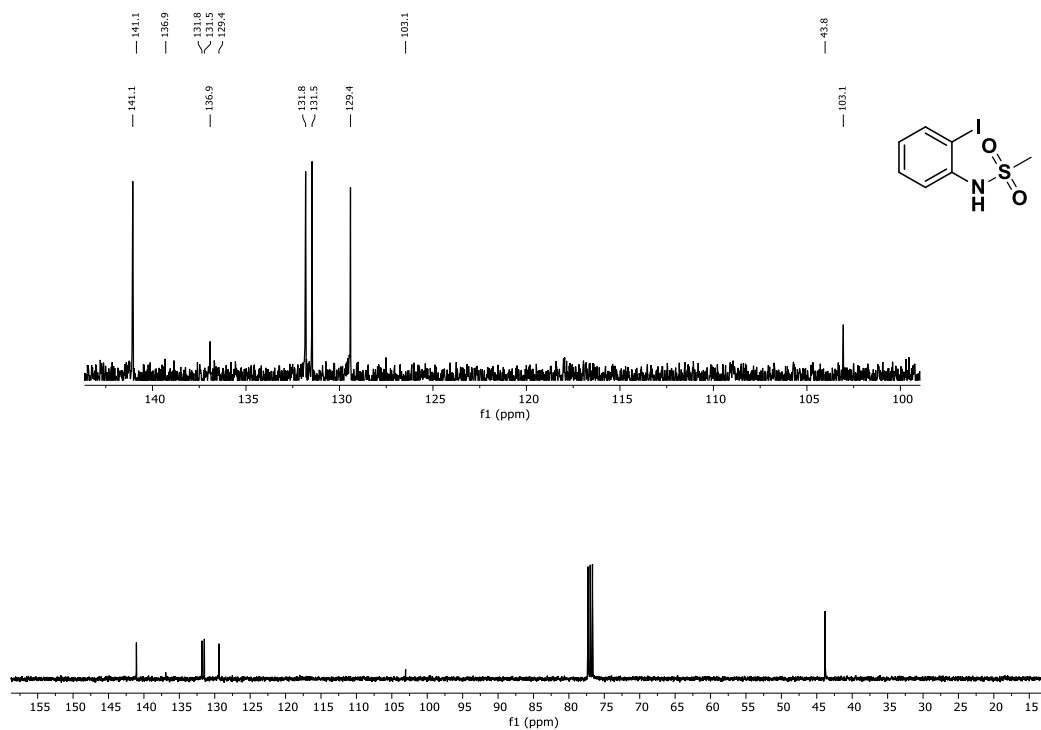


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto *N*-(2-iodofenil)metansulfonamida.

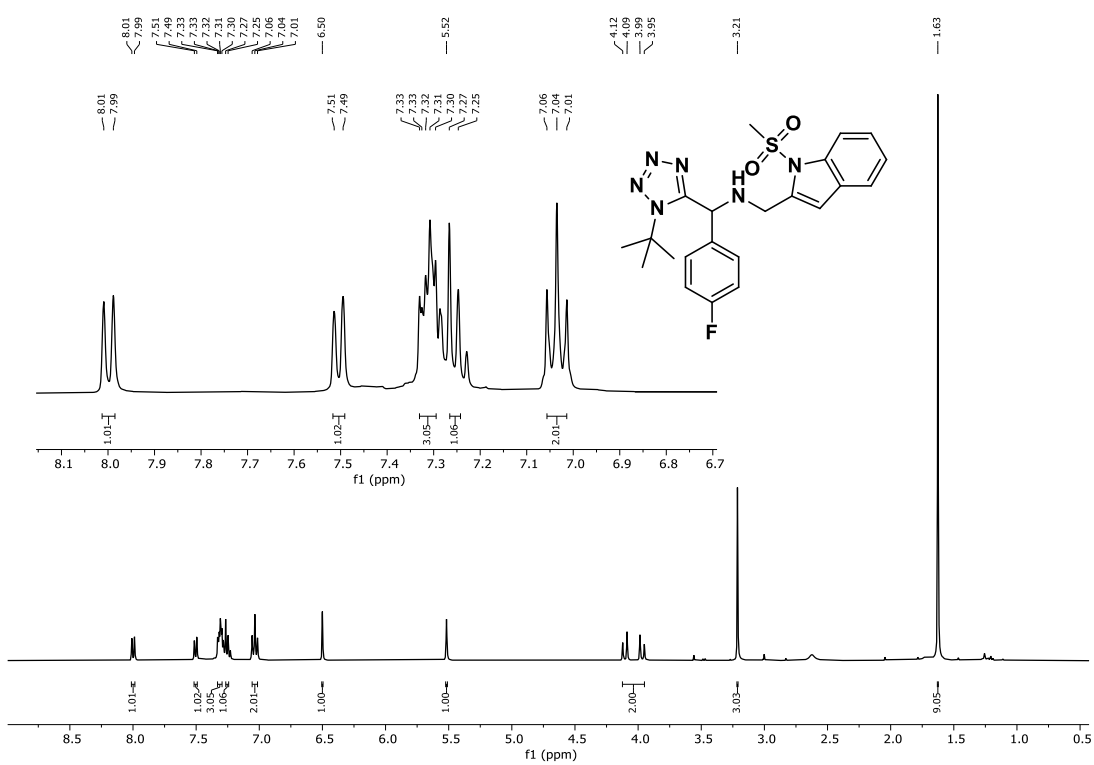


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol **149a**.

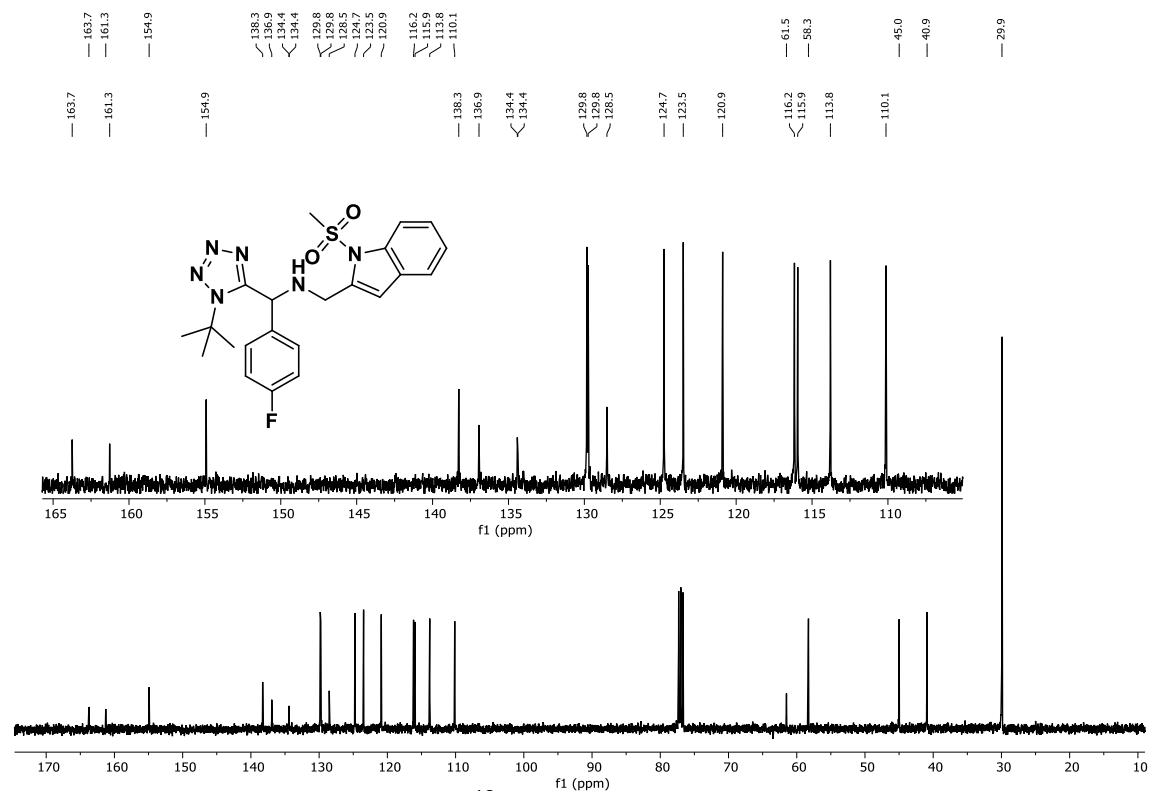


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149a**.

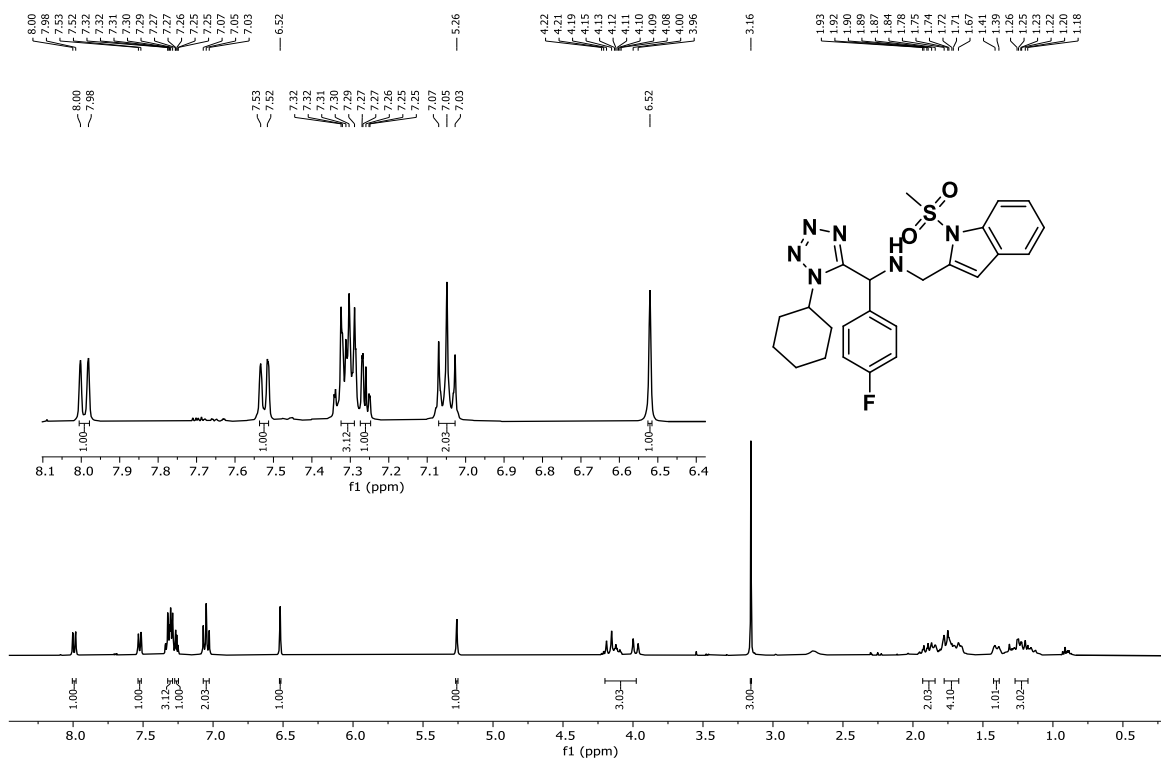


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149b**.

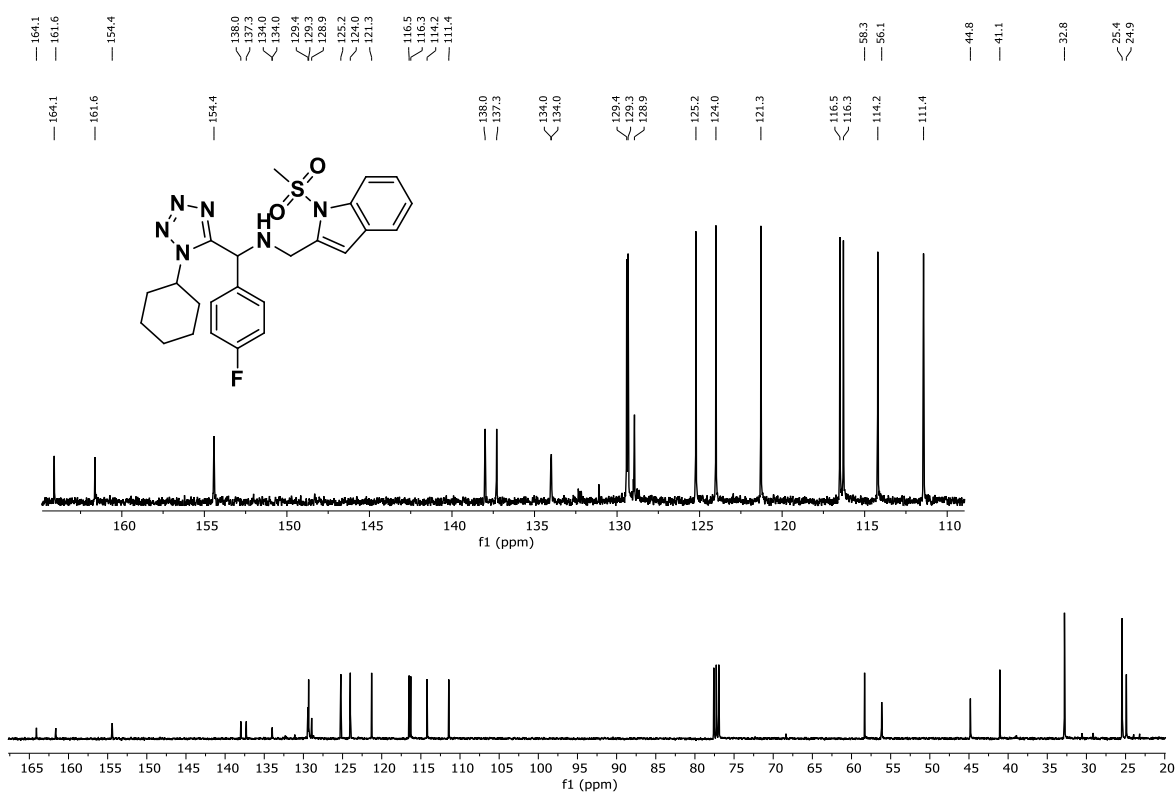


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149b**.

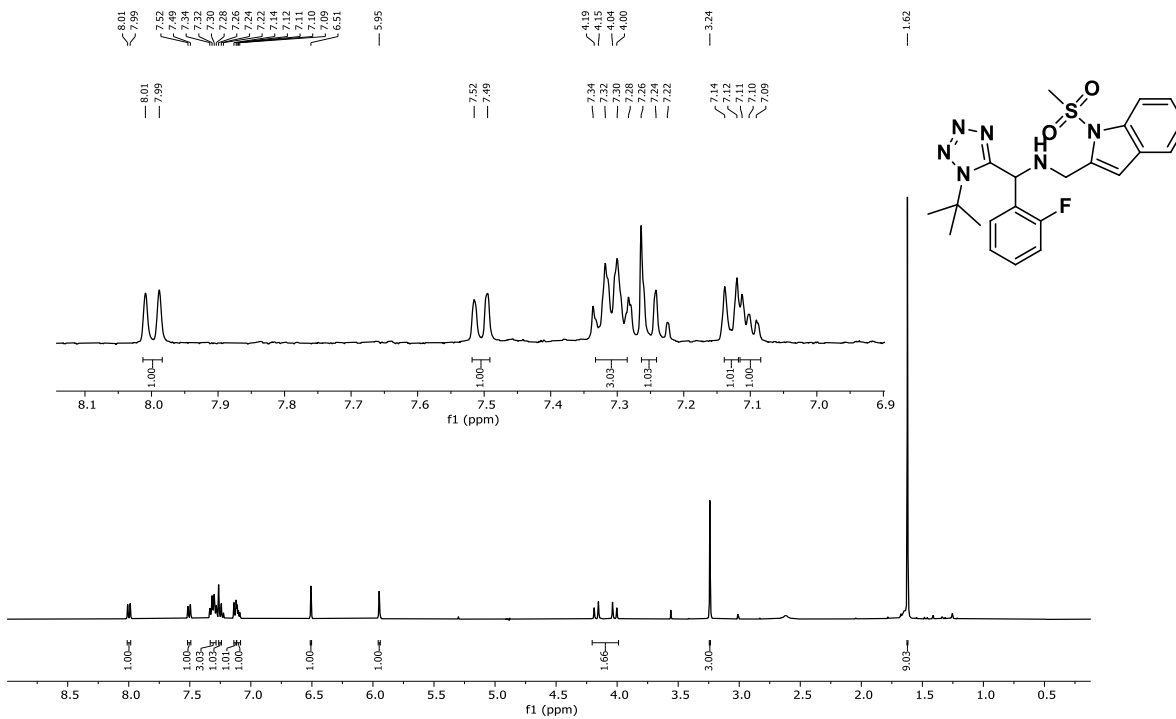


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149c**.

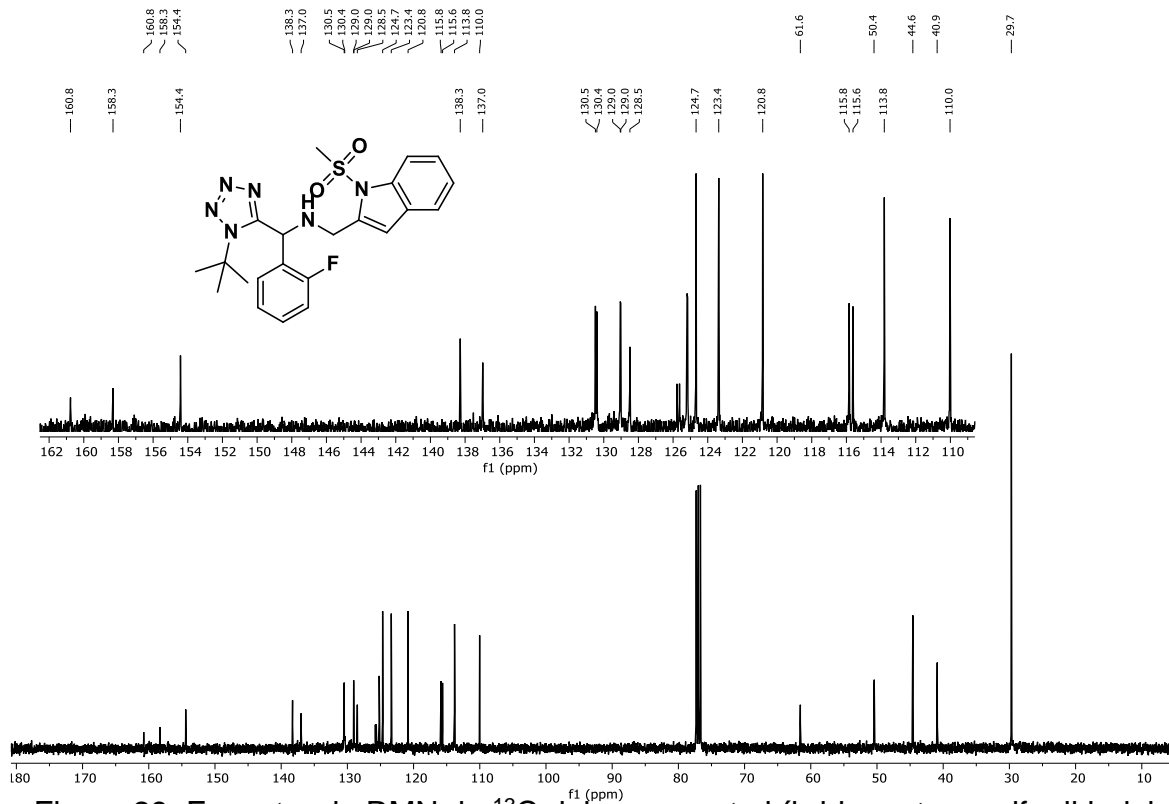


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149c**.

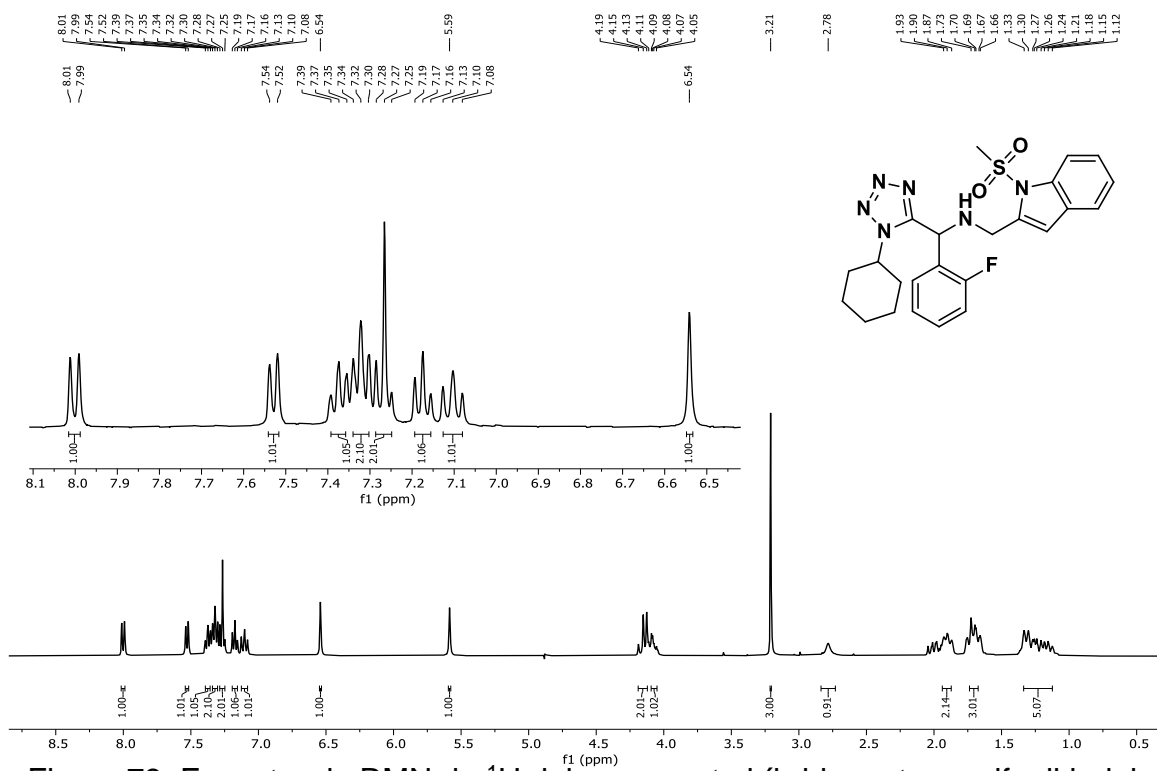


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149d**.

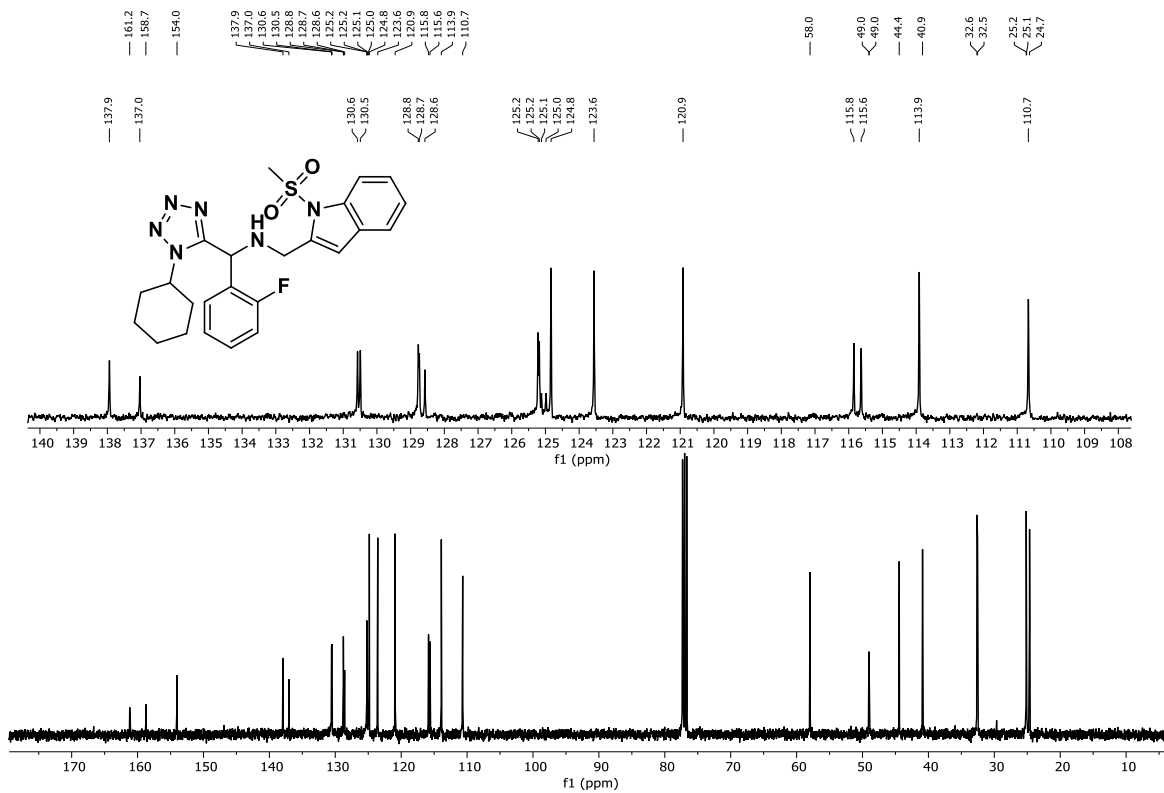


Figura 74. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149d**.

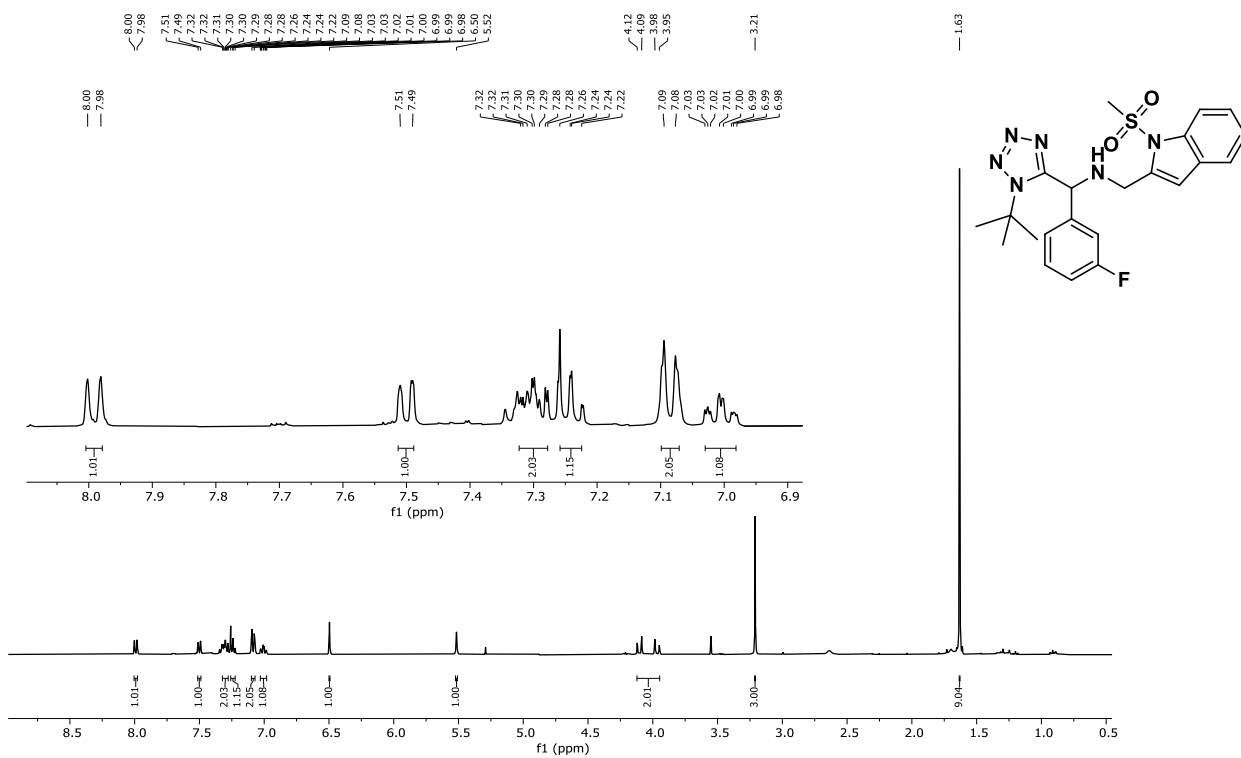


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149e**.

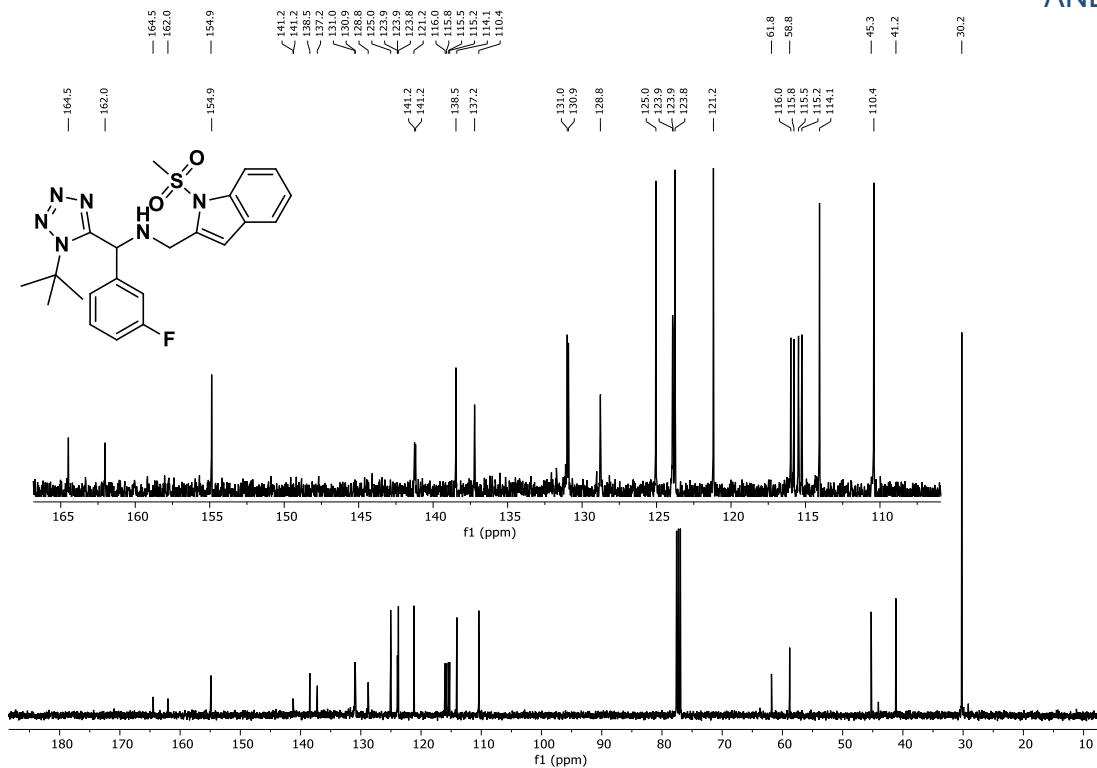


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149e**.

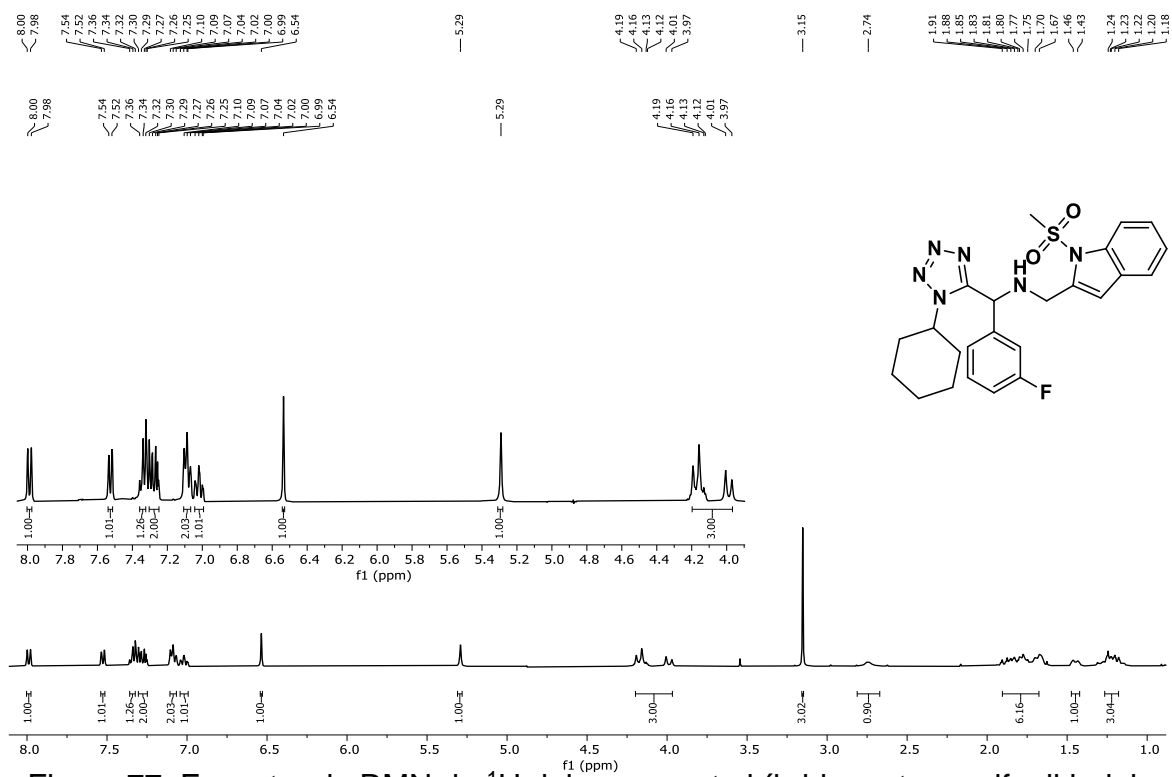


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149f**.

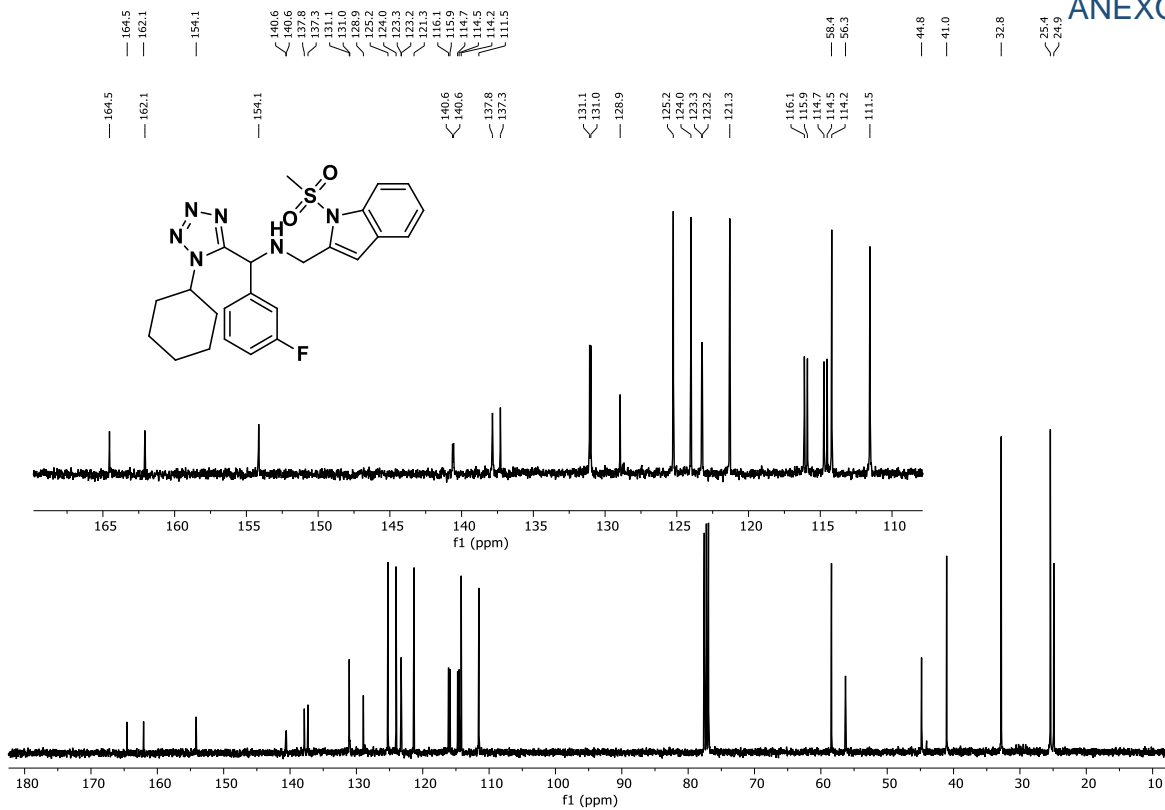


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149f**.

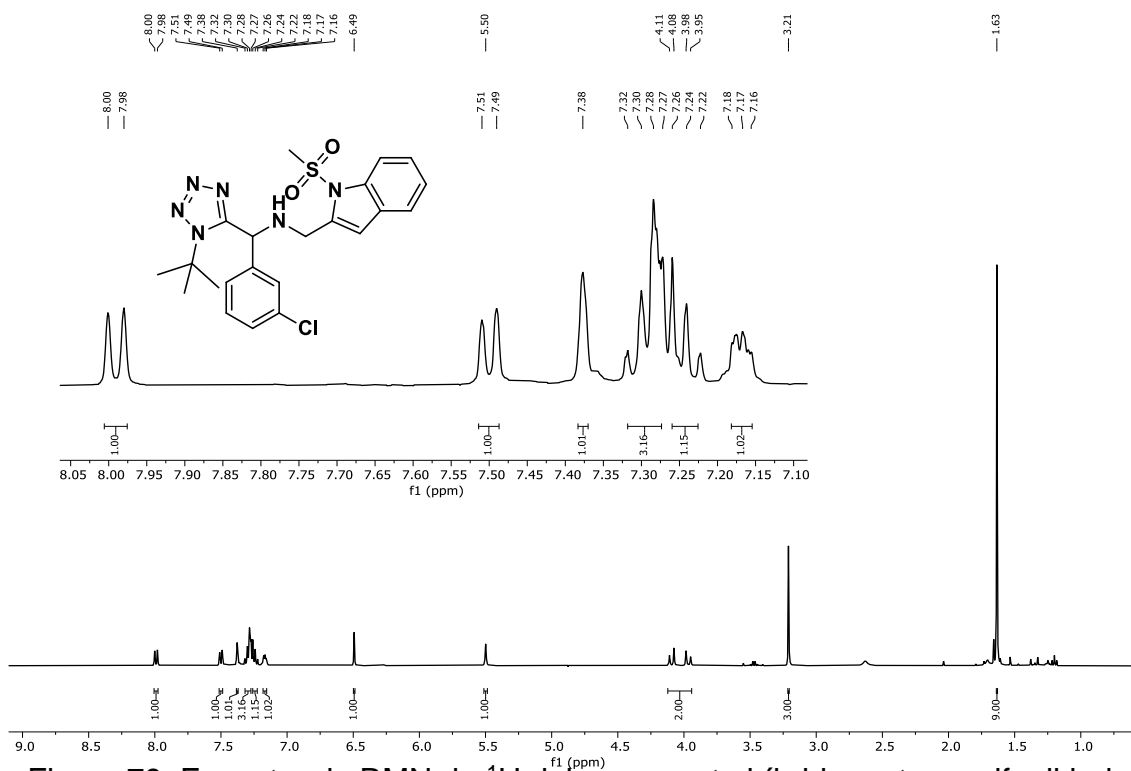


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149g**.

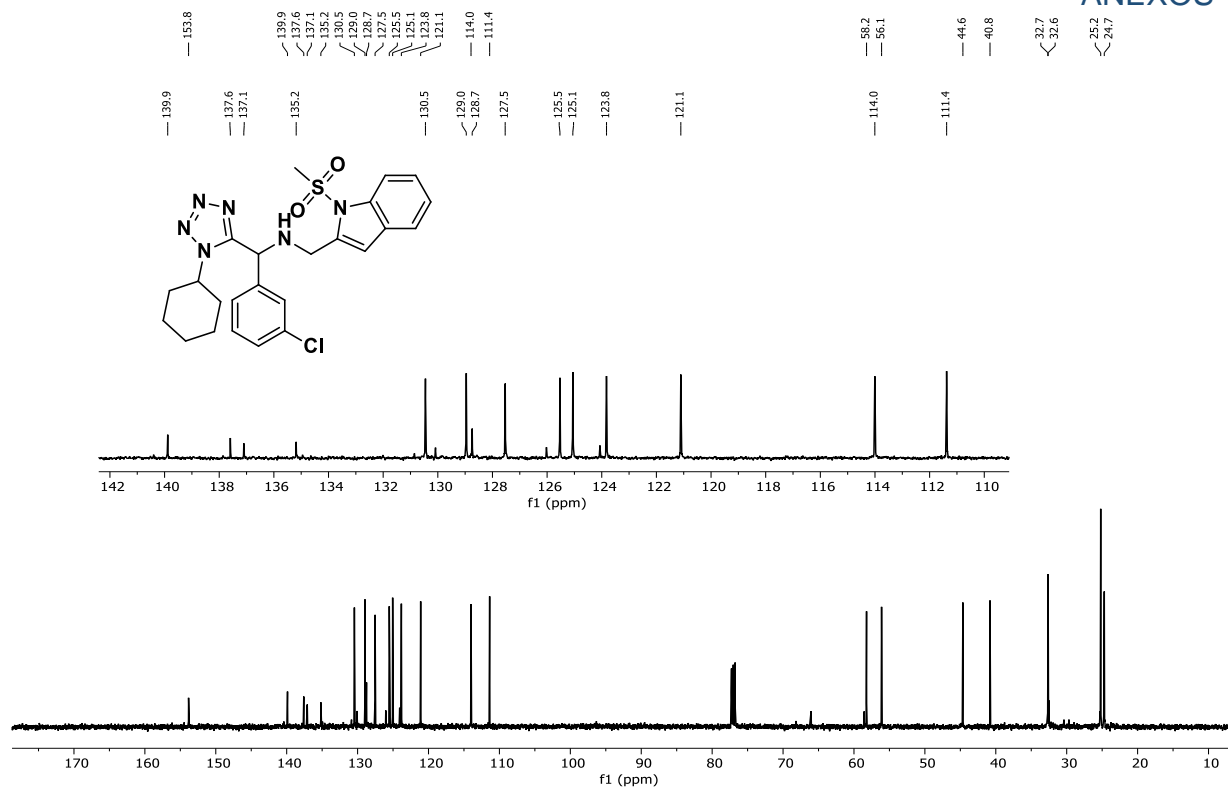


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149h**.

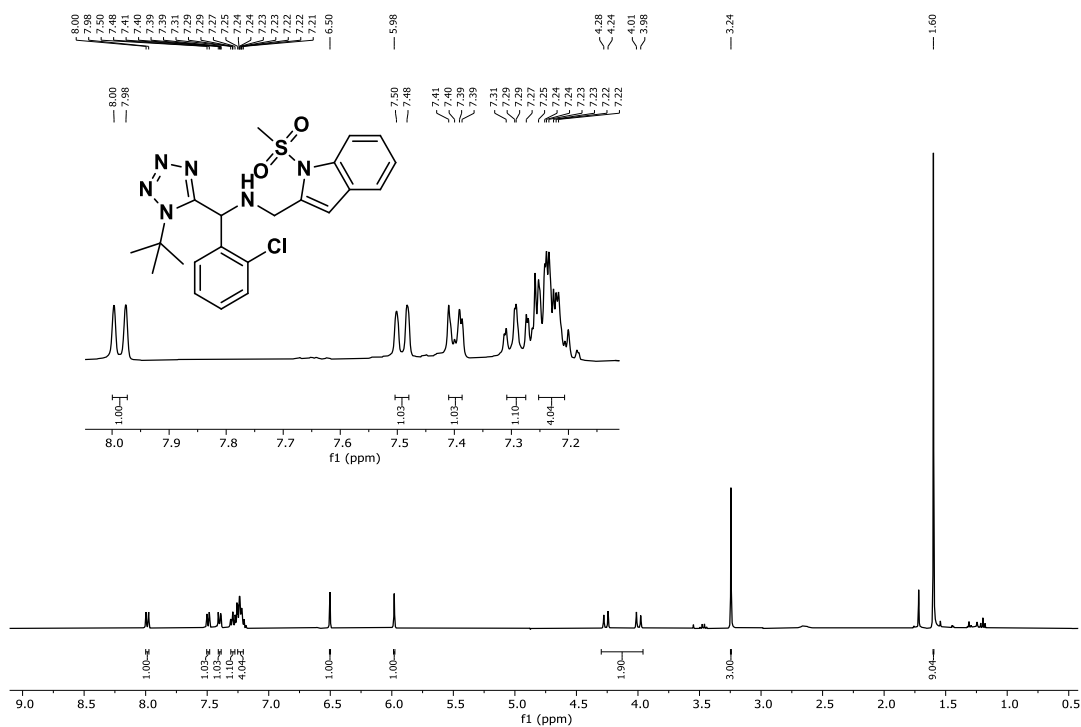


Figura 83. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149i**.

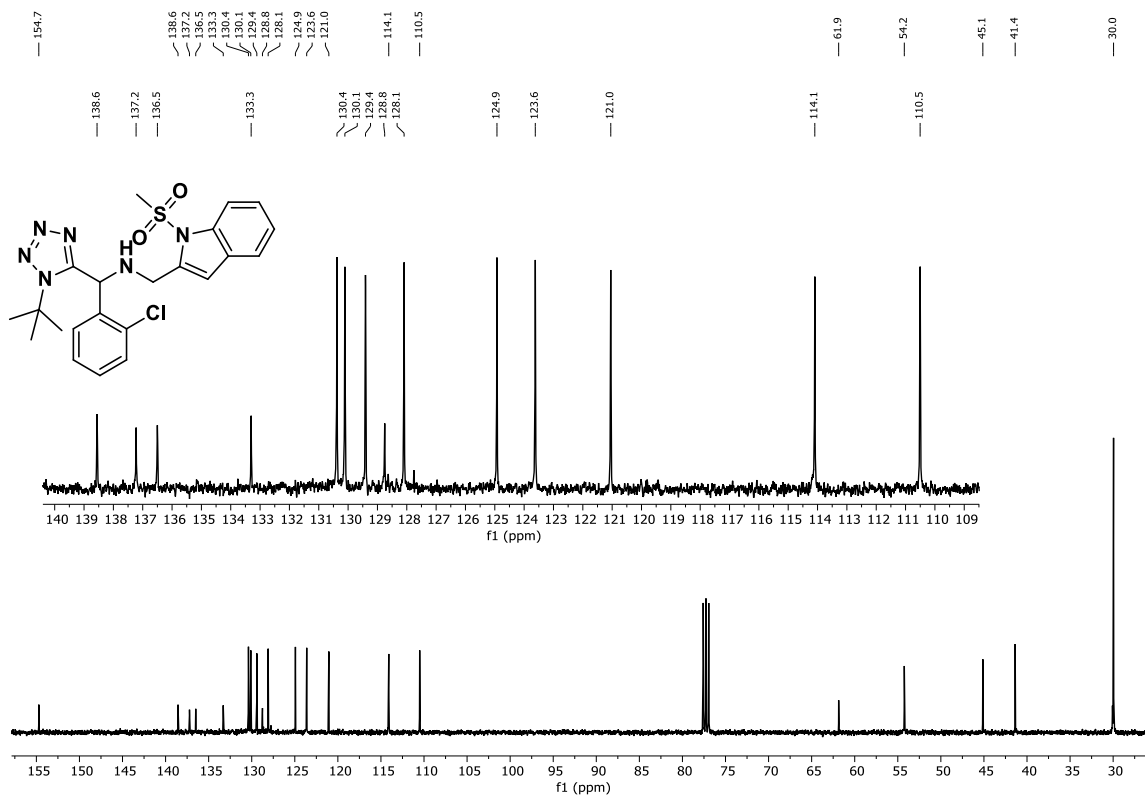


Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149i**.

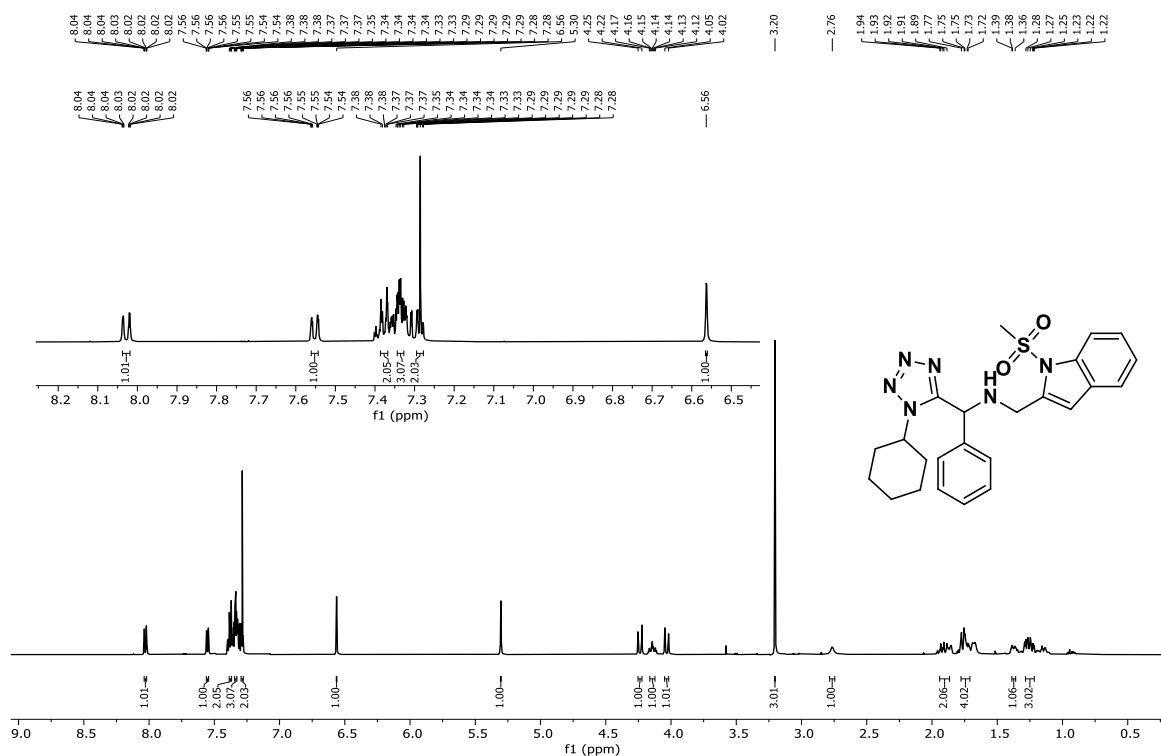


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149j**.

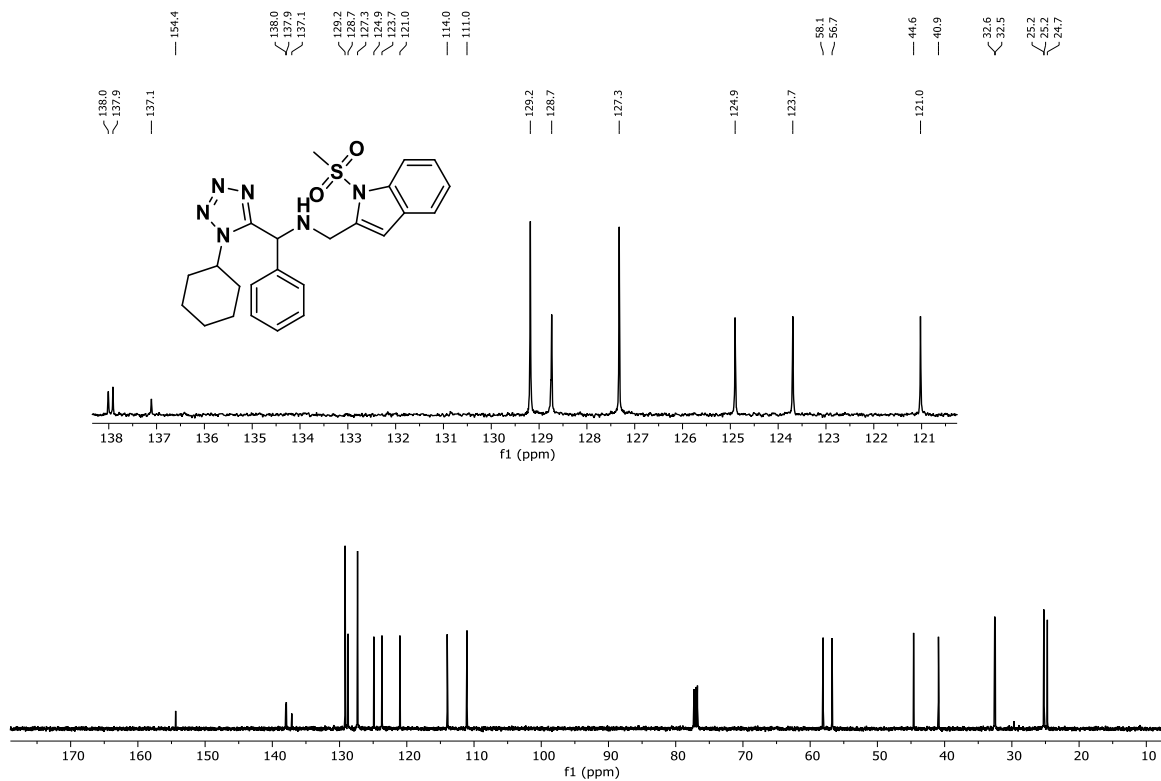


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indolotetrazol **149j**.

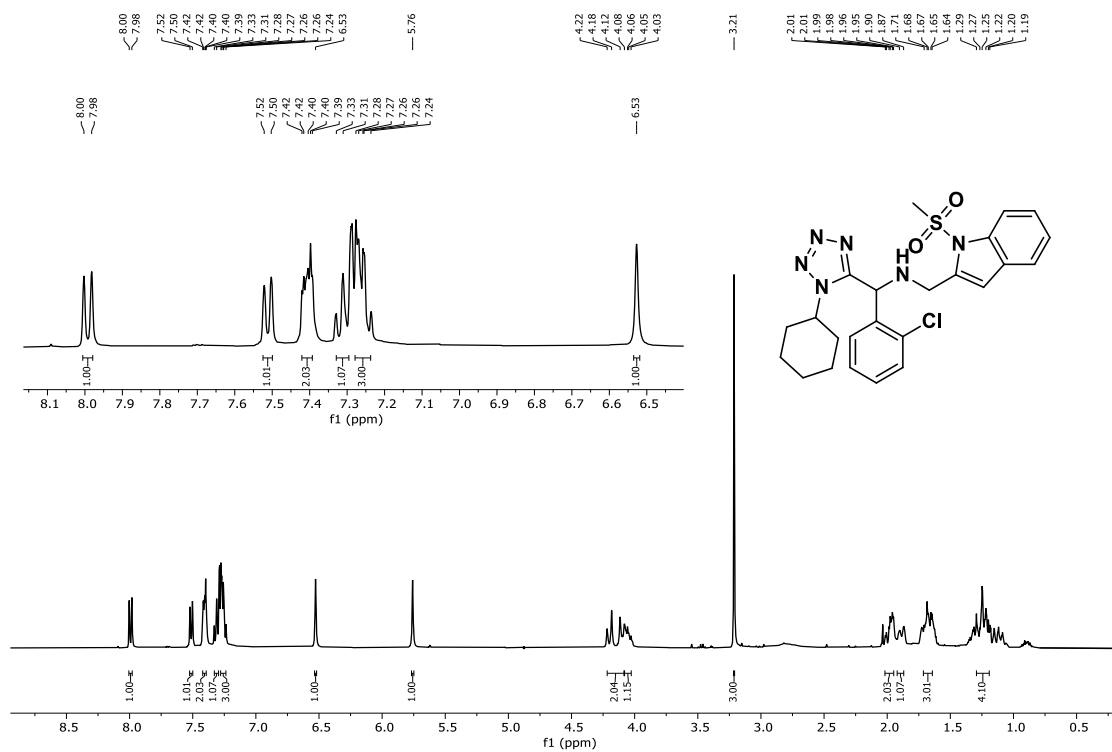


Figura 87. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indolotetrazol **149k**.

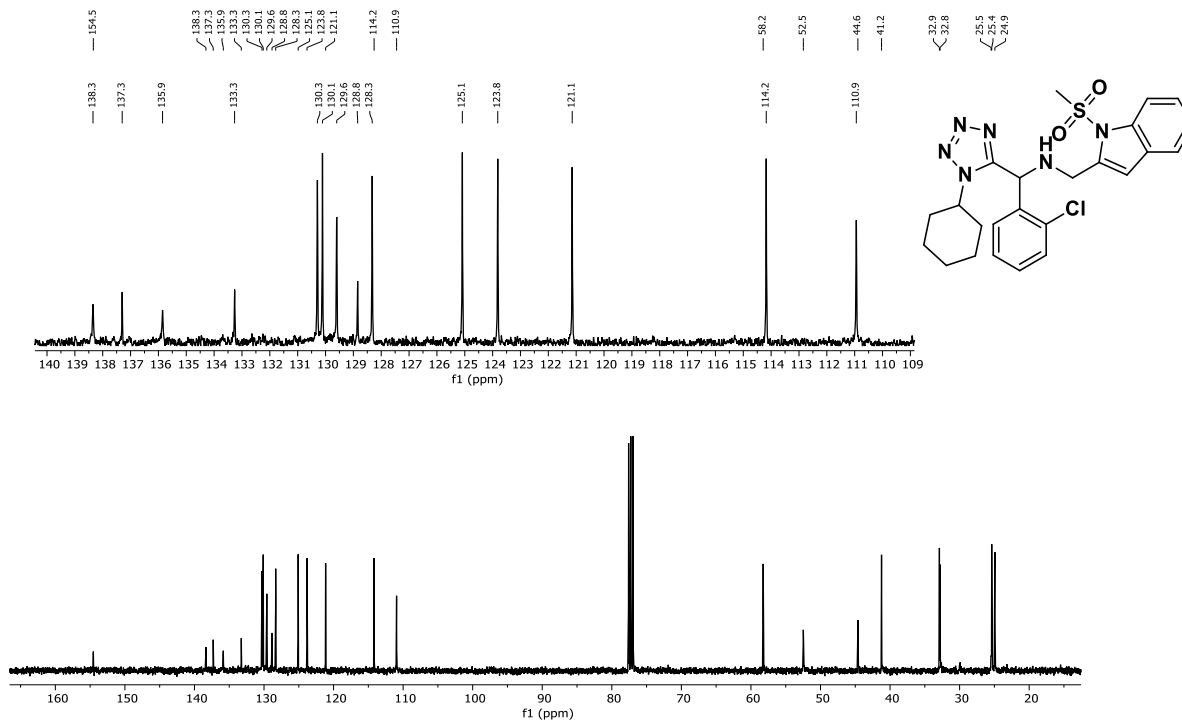


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol 149k.

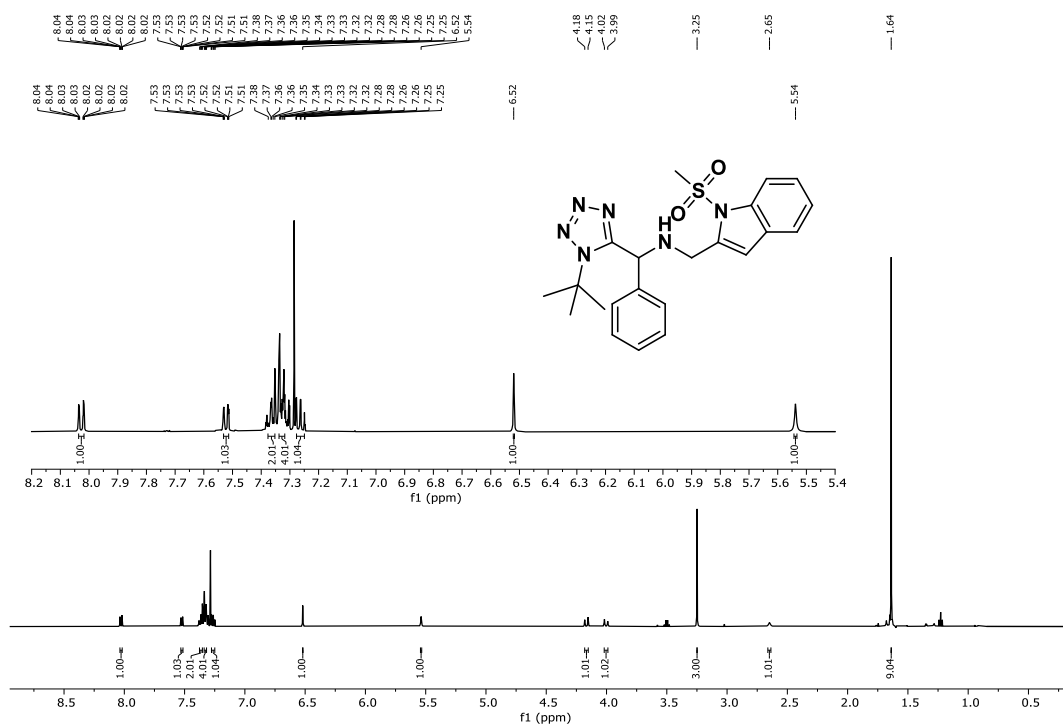


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol 149l.

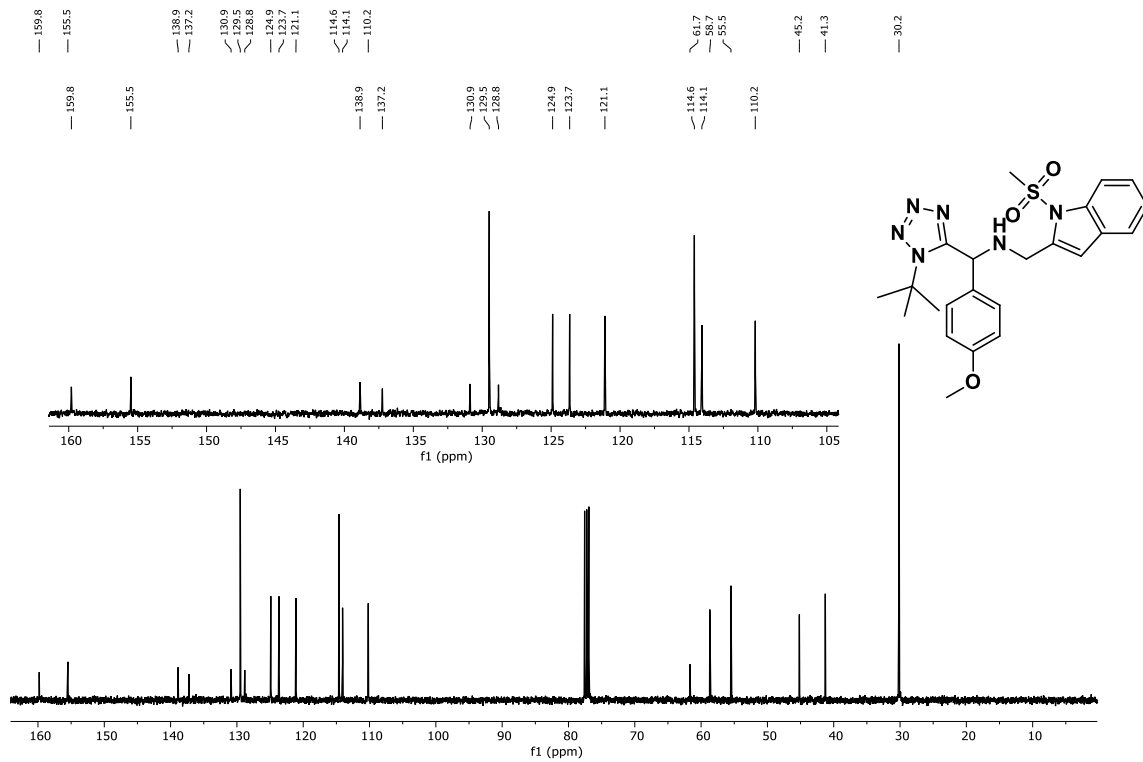


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol **149m**.

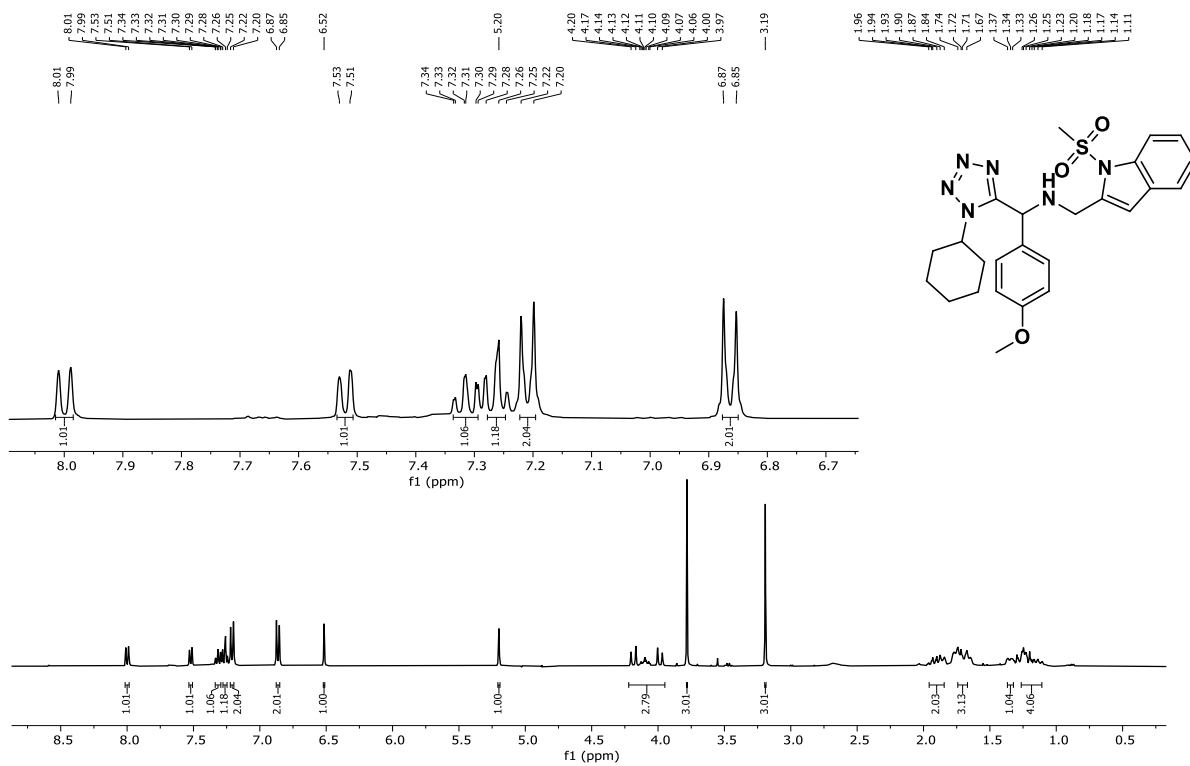


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido metanosulfonil indol-tetrazol **149n**.

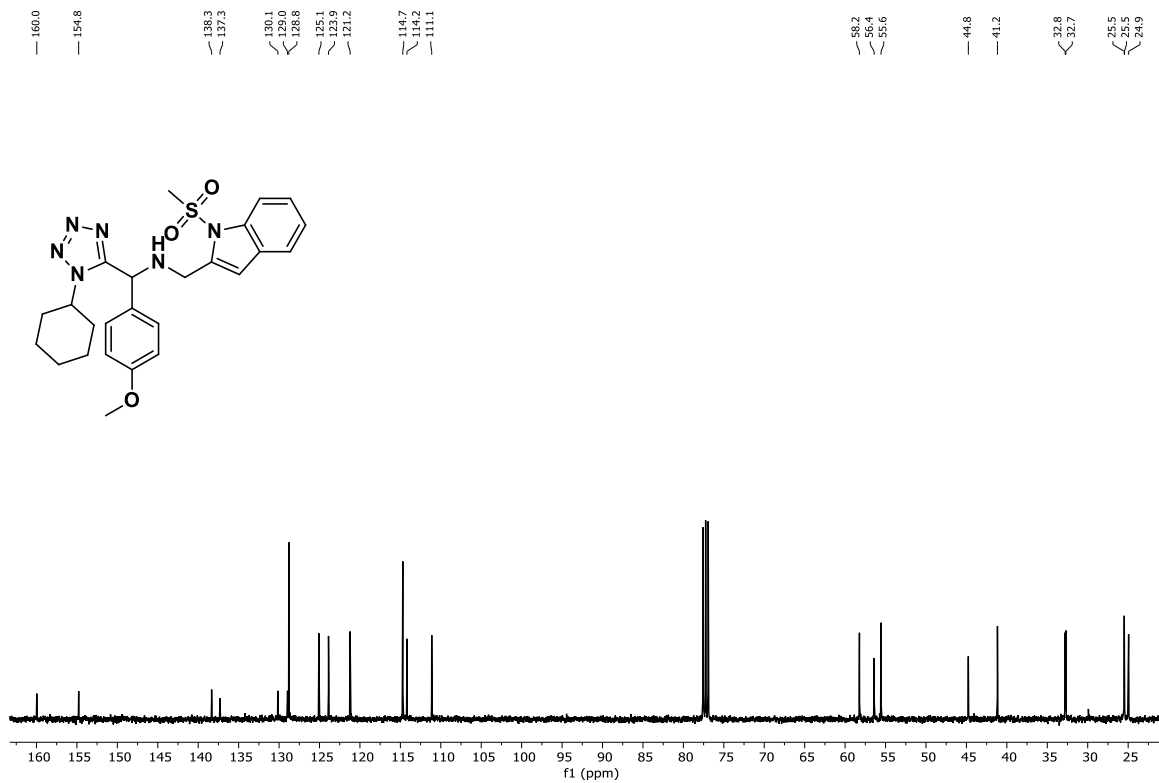


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido metanosulfonyl indol-tetrazol **149n**.

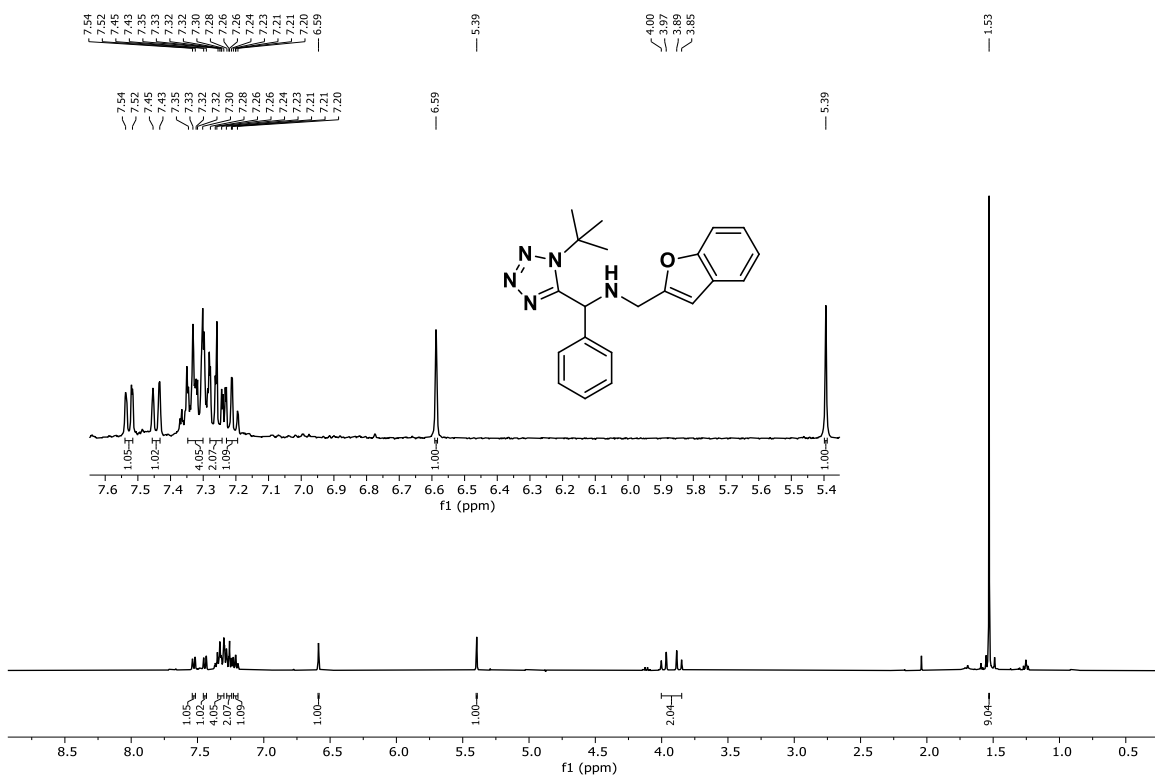


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150a**.

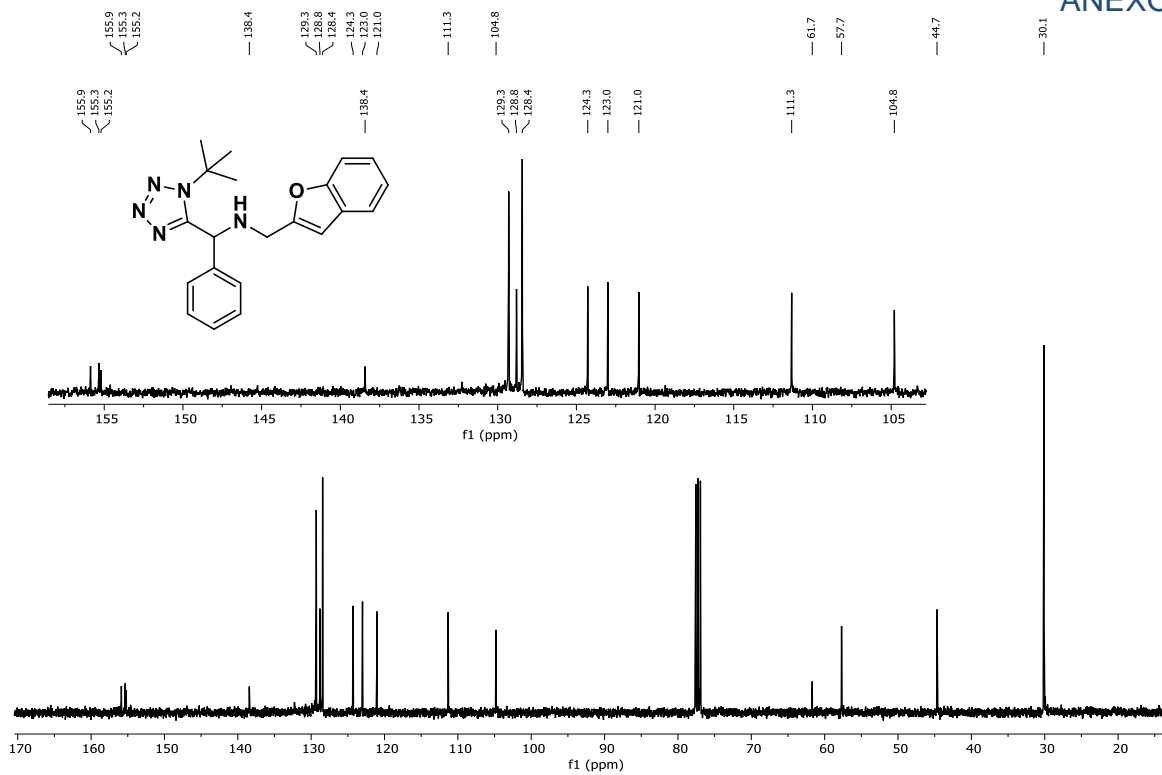


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150a**.

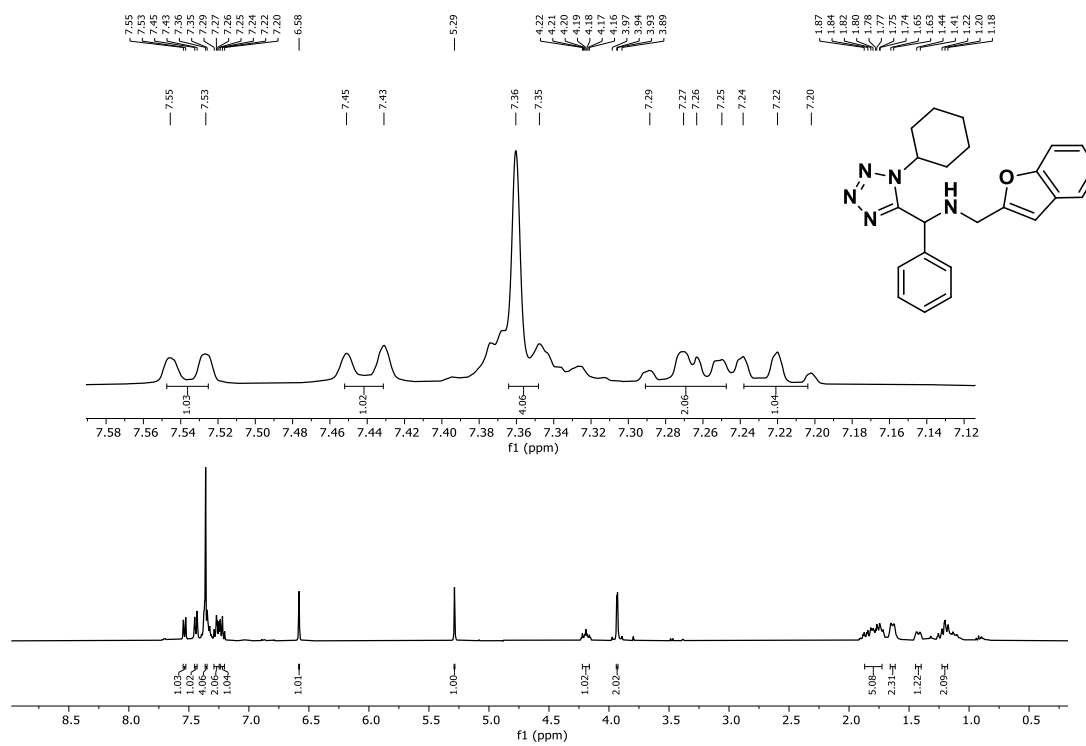


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150b**.

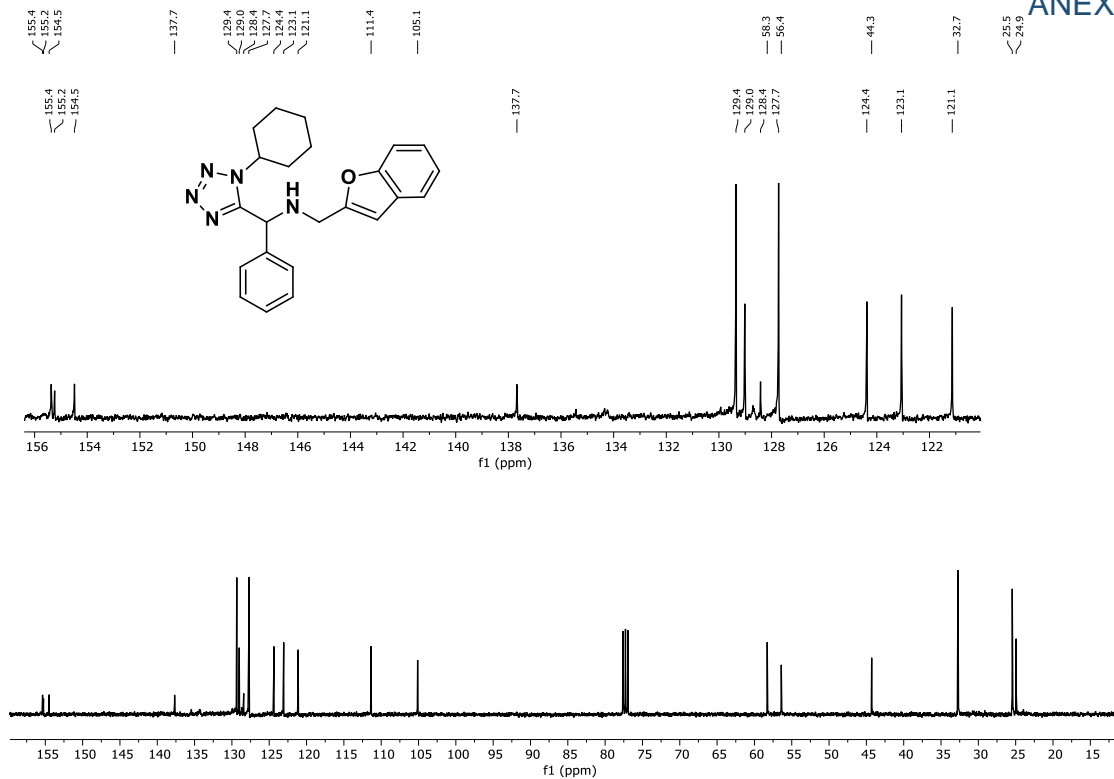


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150b.

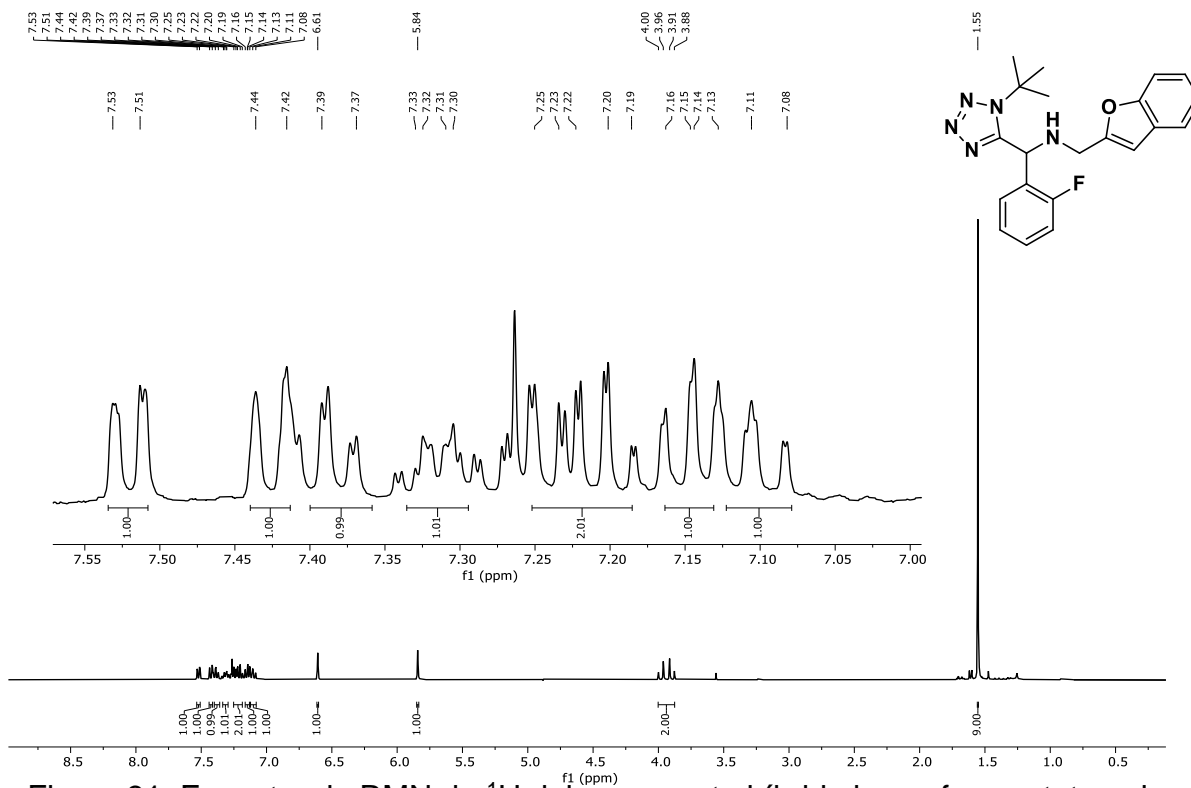


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150c.

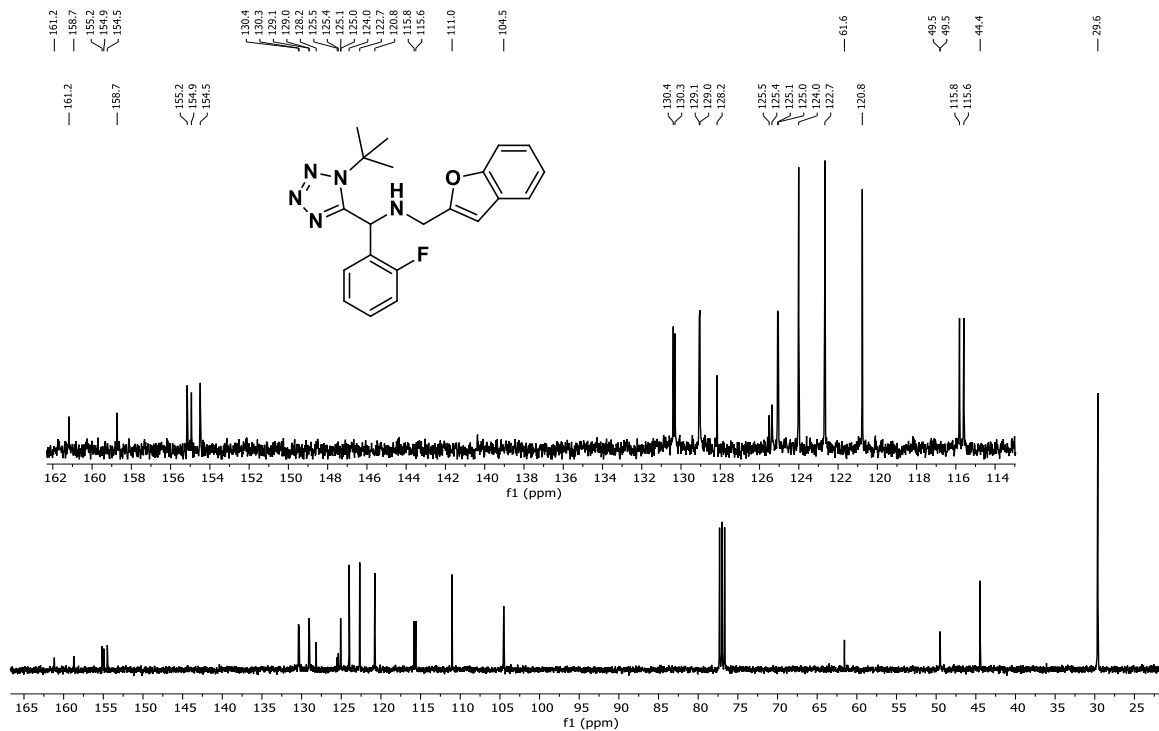


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150c**.

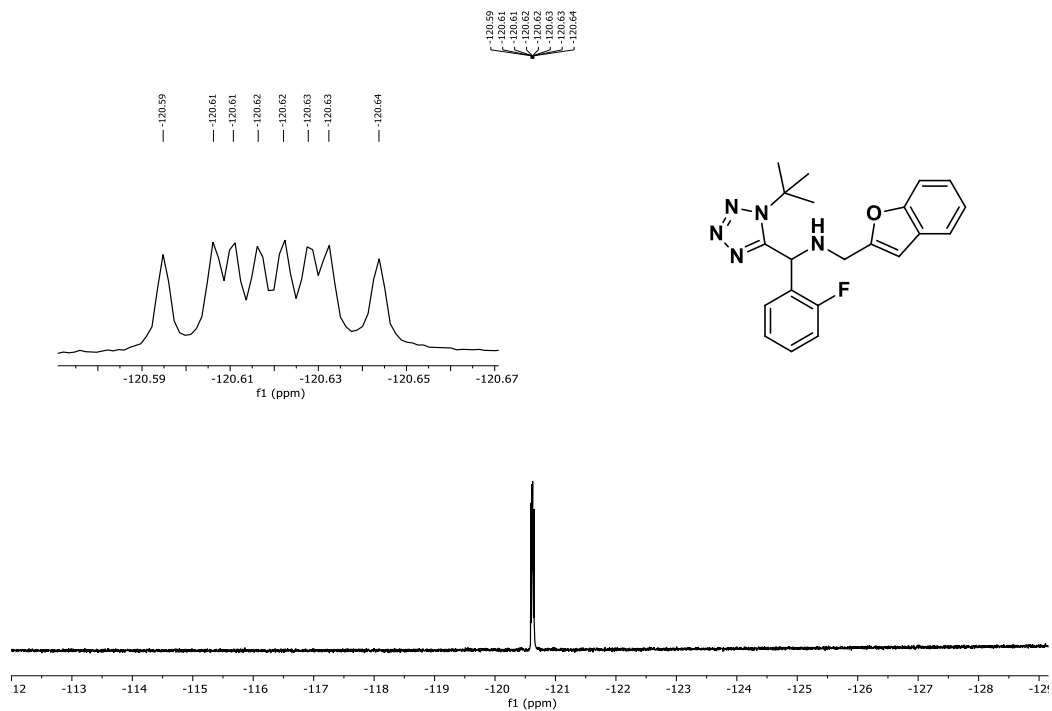


Figura 99. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150c**.

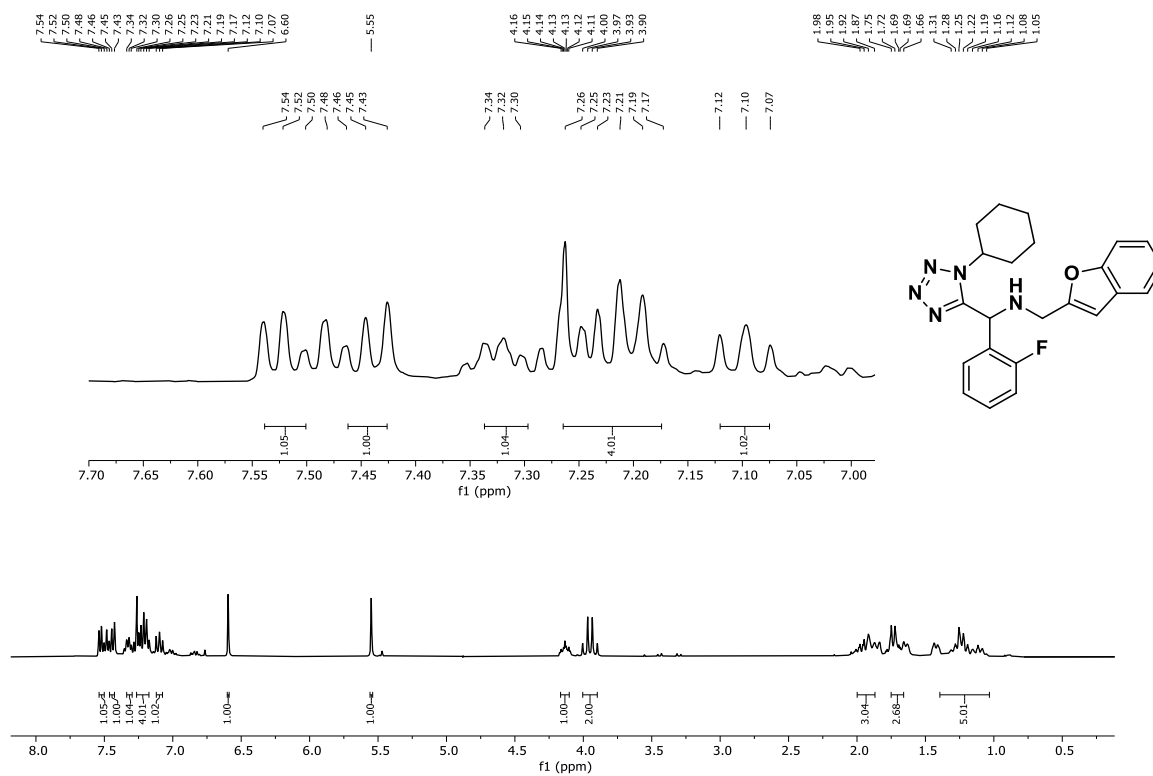


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150d.

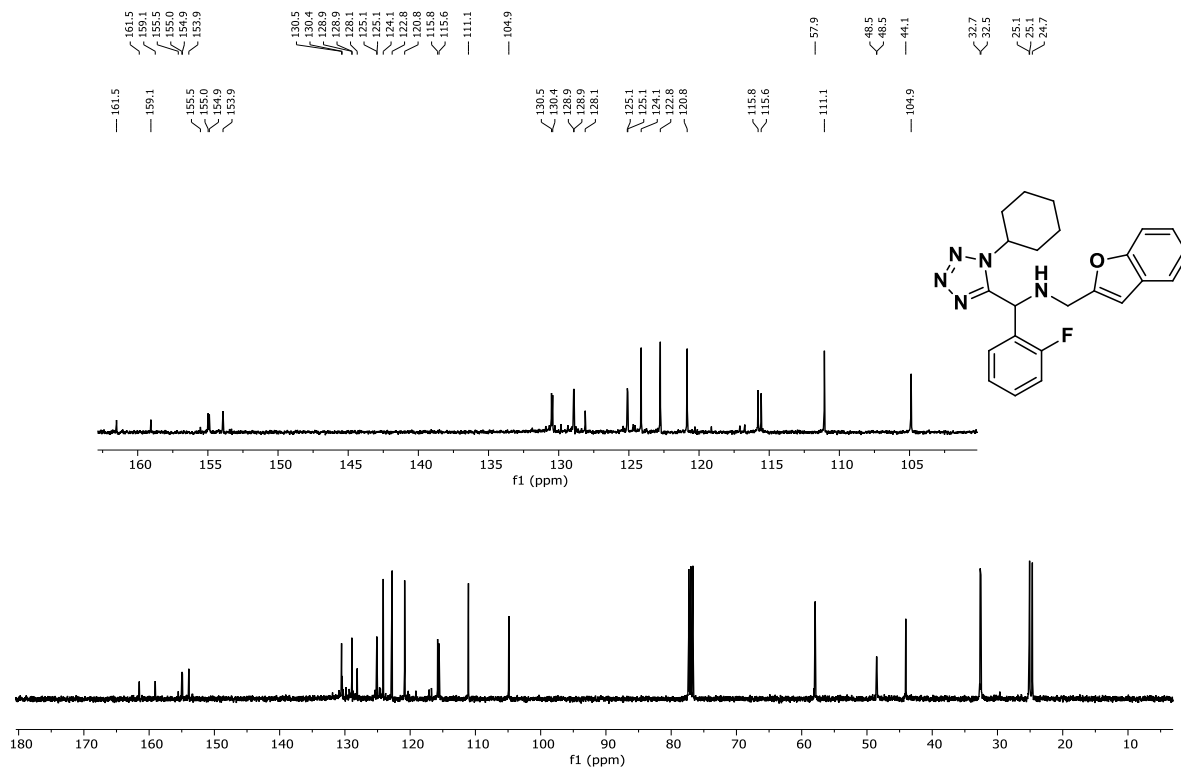


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150d.

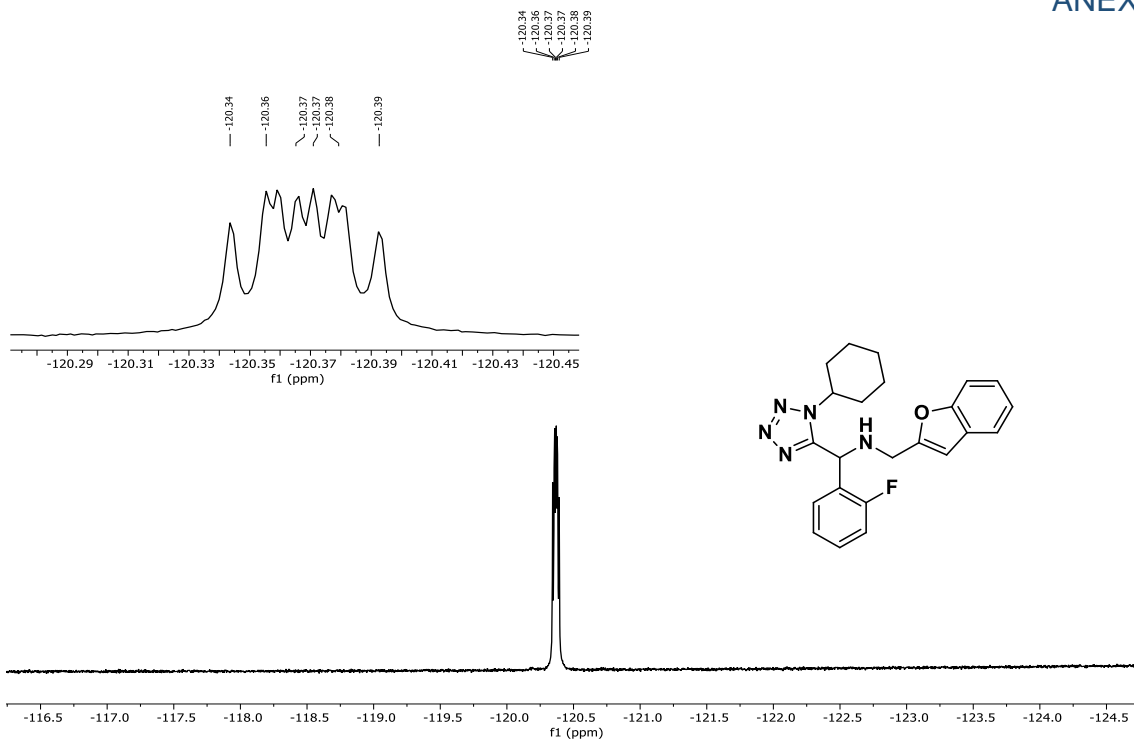


Figura 102. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150d**.

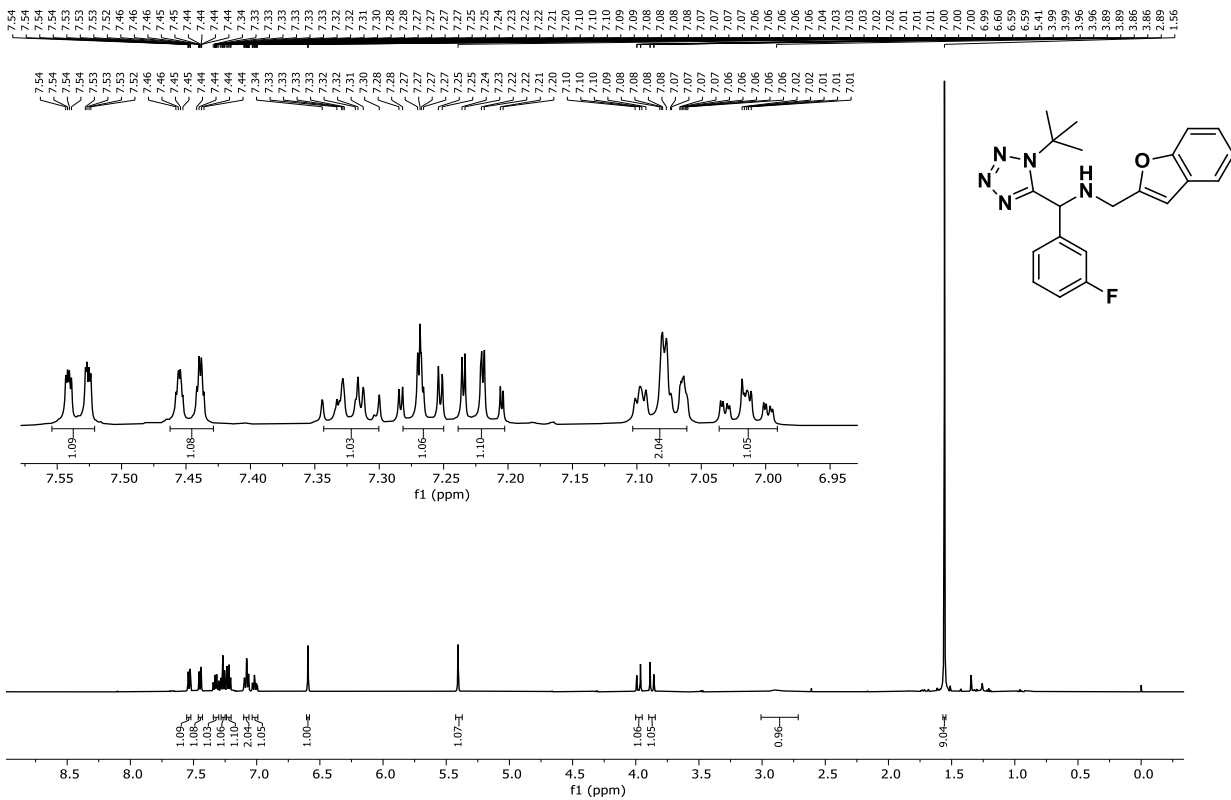


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150e**.

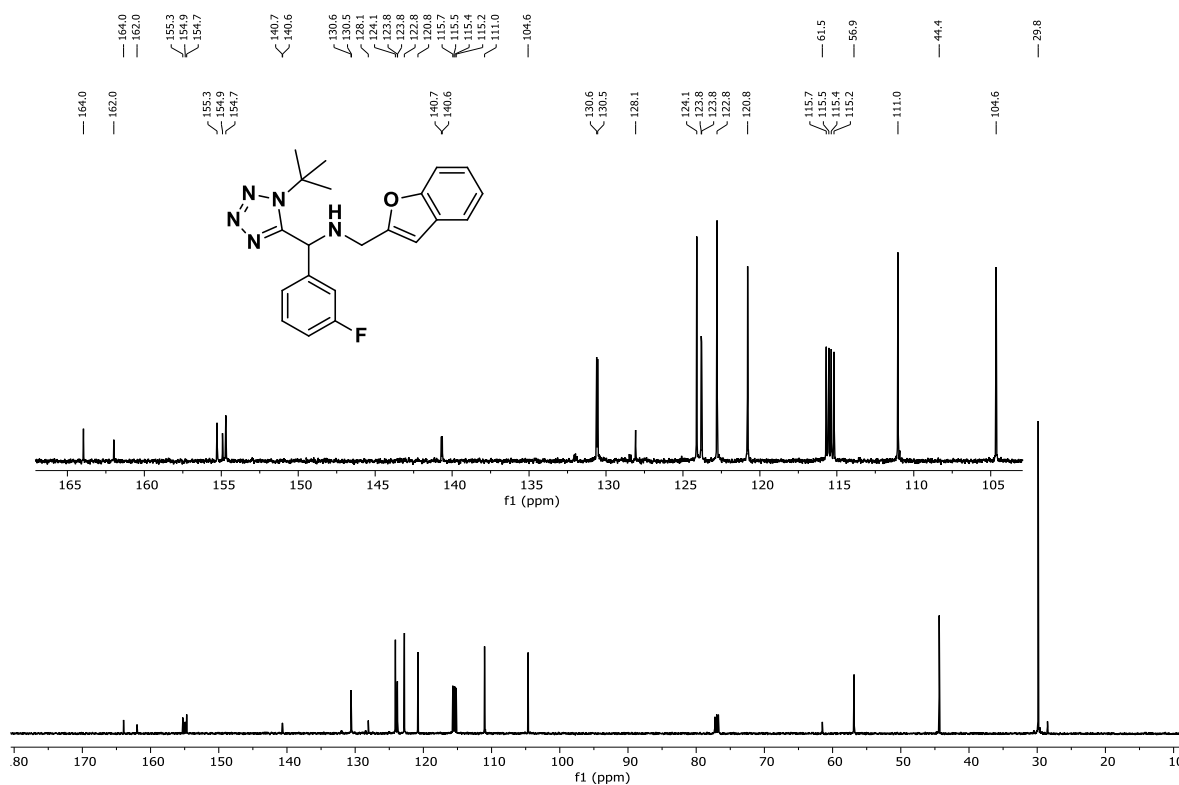


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

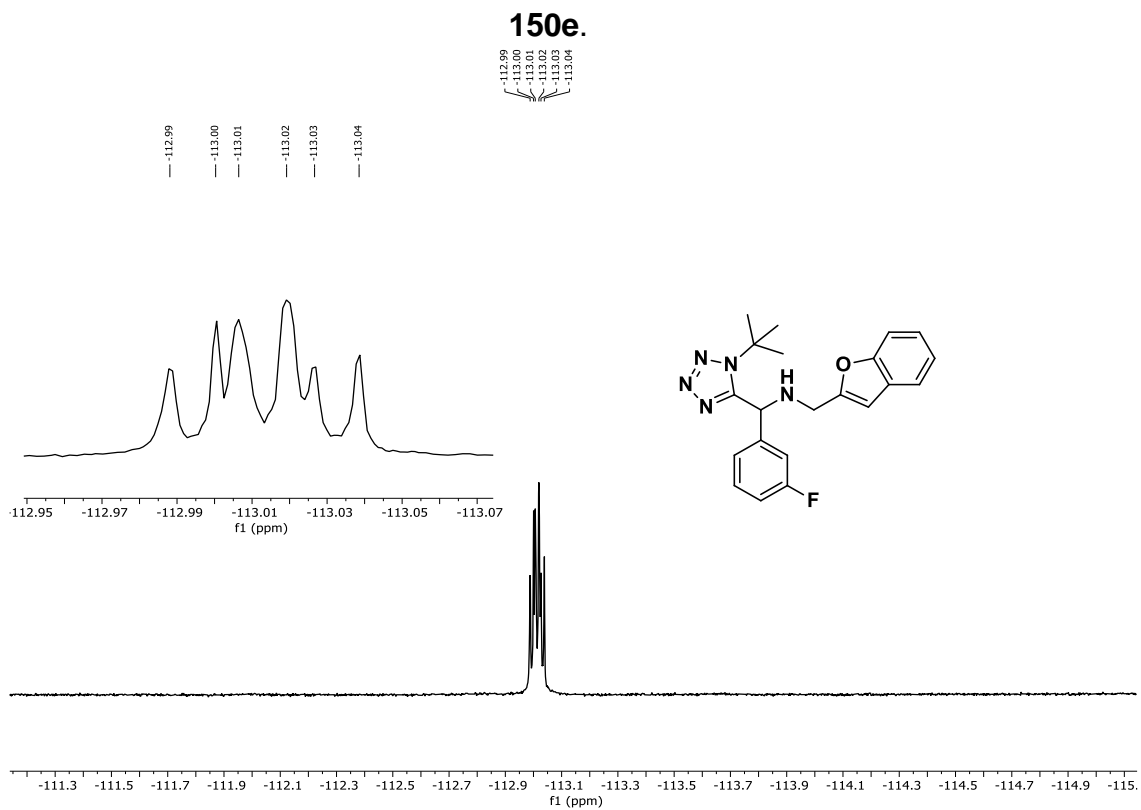
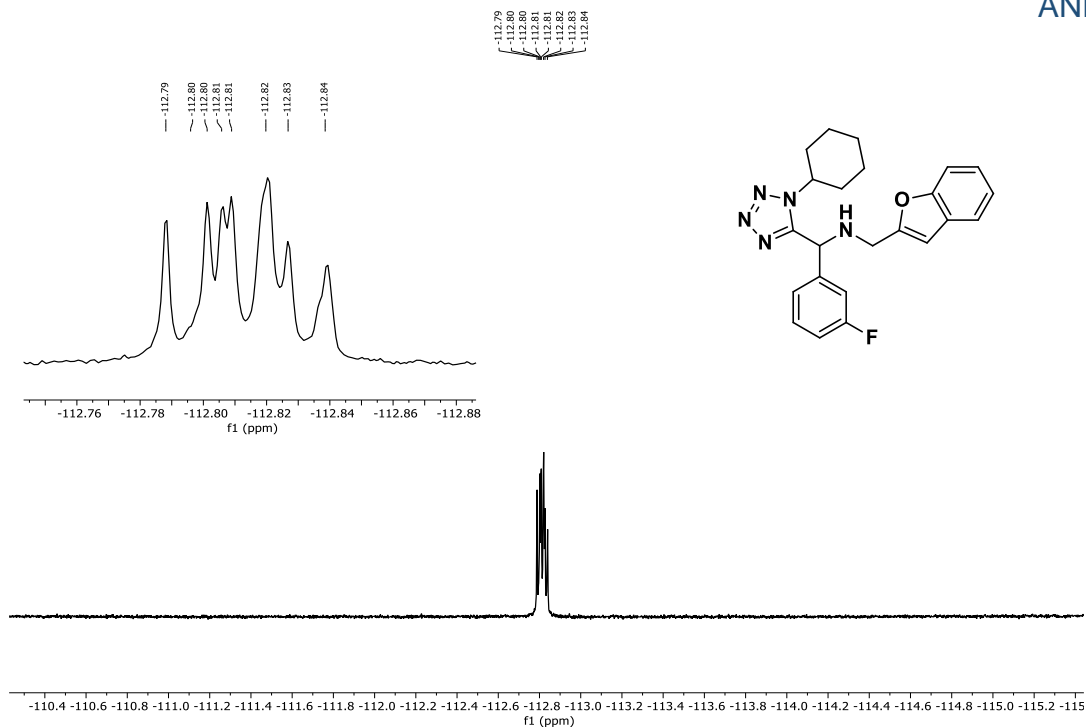
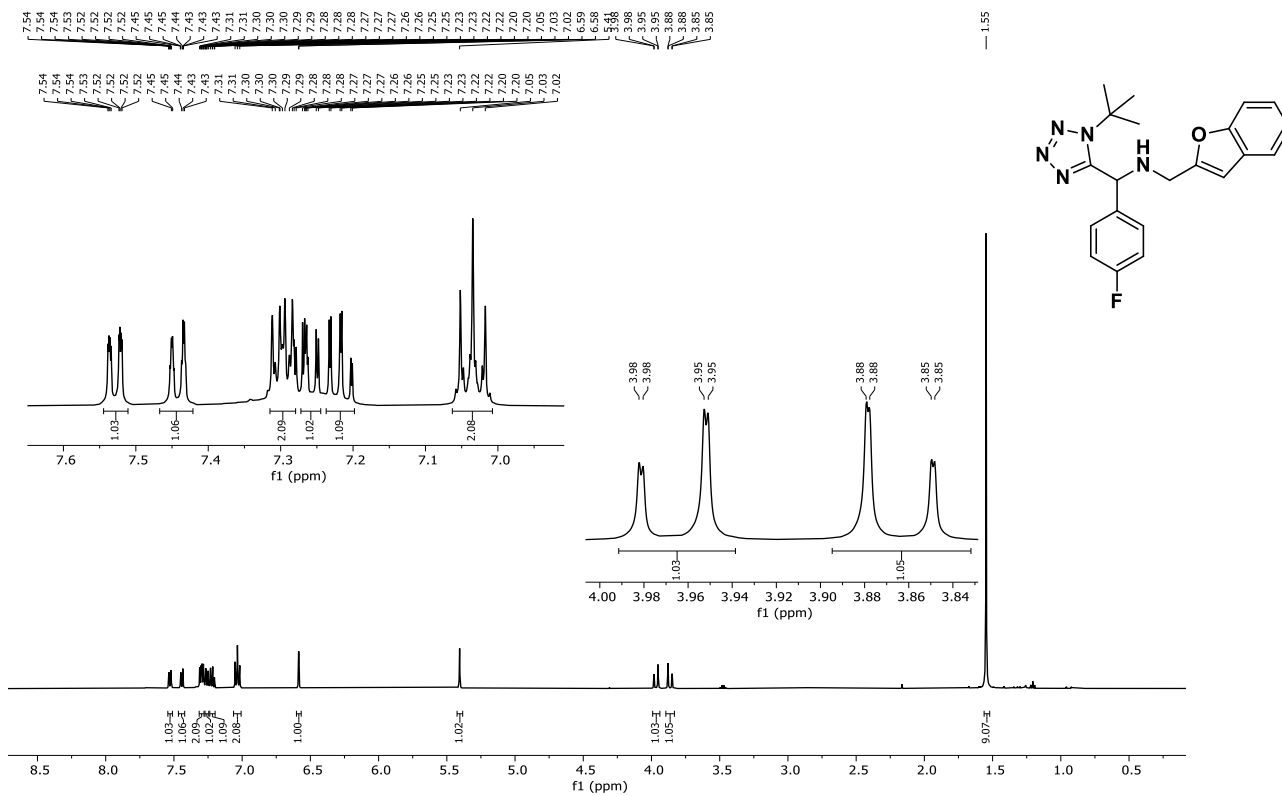


Figura 105. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150e.

Figura 108. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150f.

Figura 109. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150g.

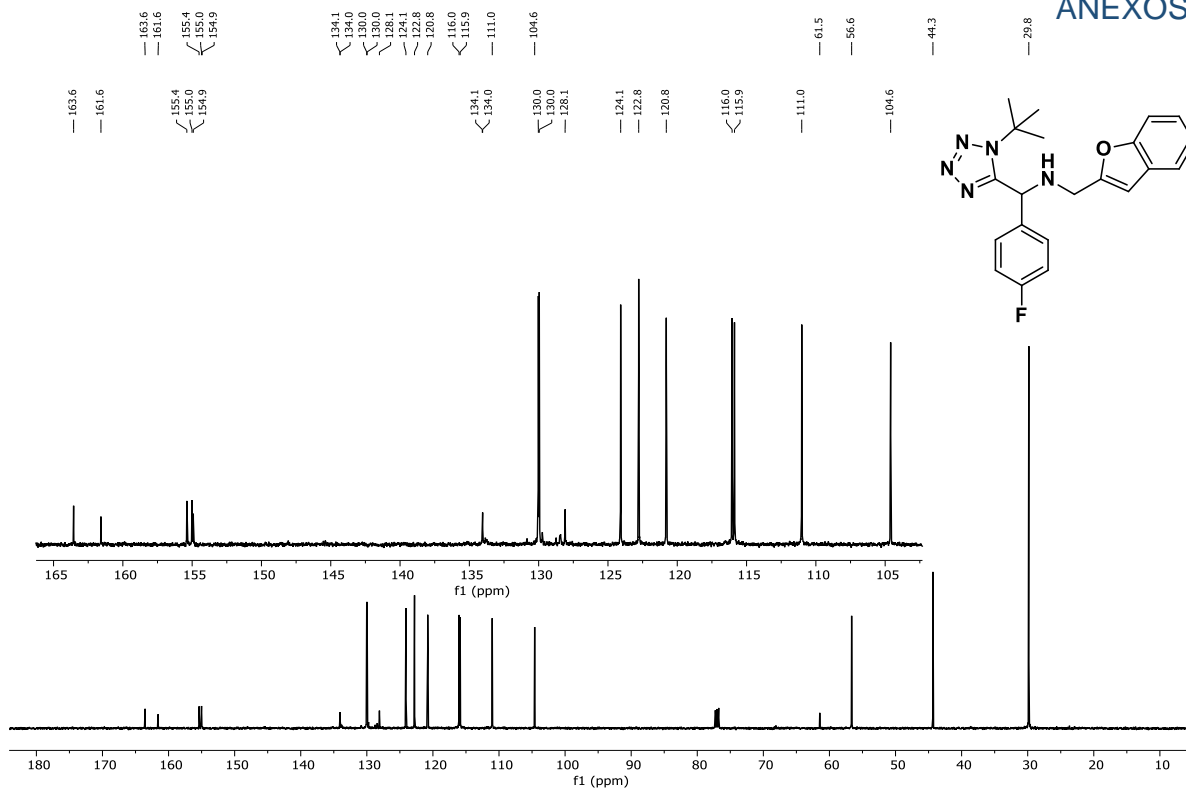


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150g.

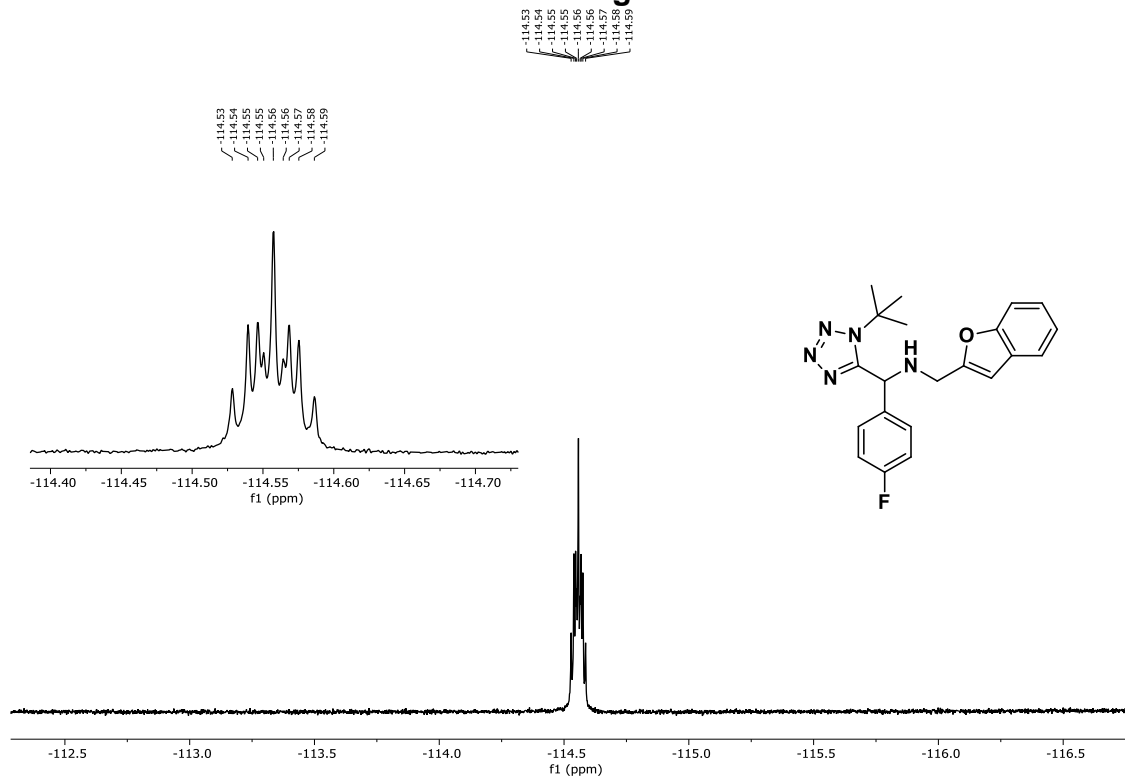
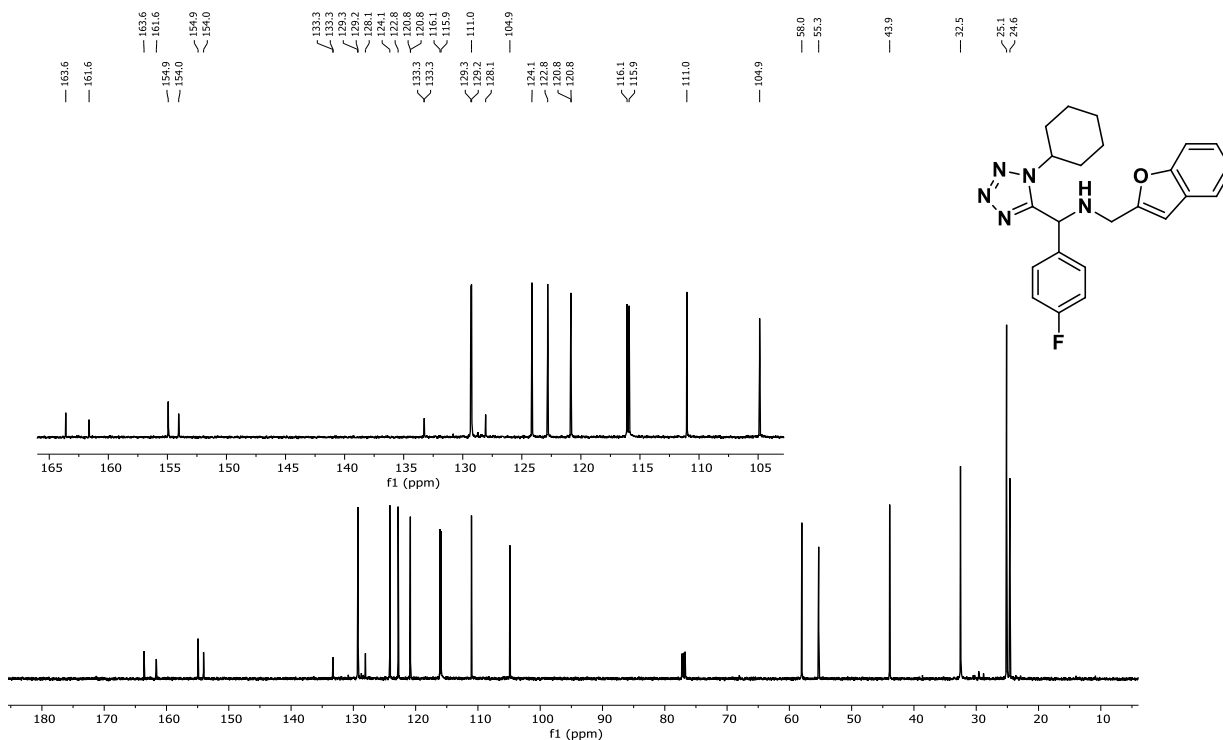
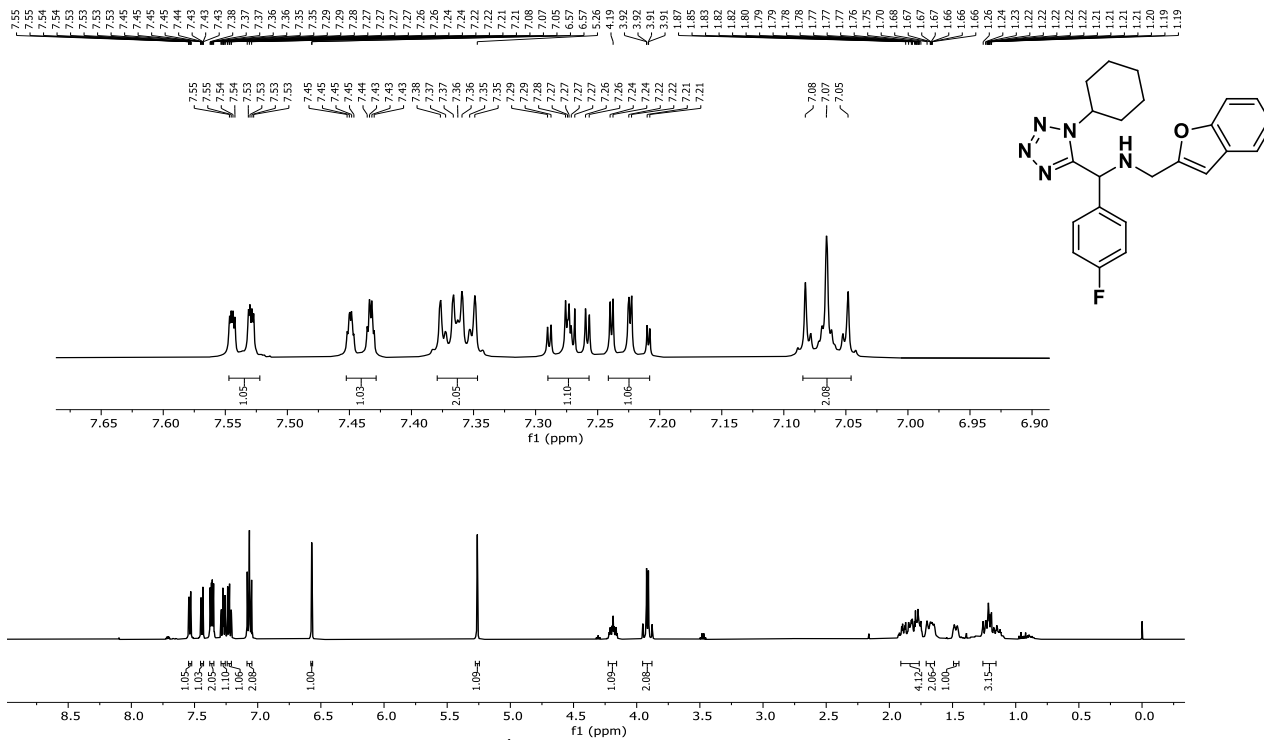


Figura 111. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150g.



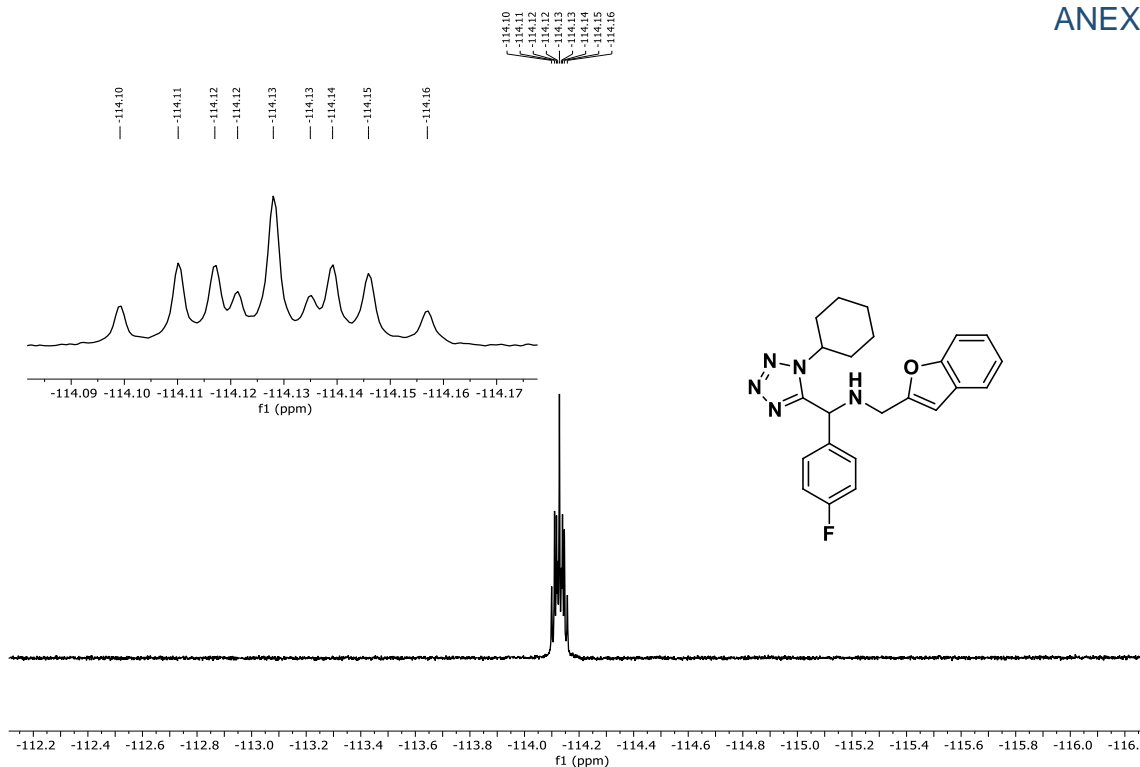


Figura 114. Espectro de RMN de ^{19}F del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150h.

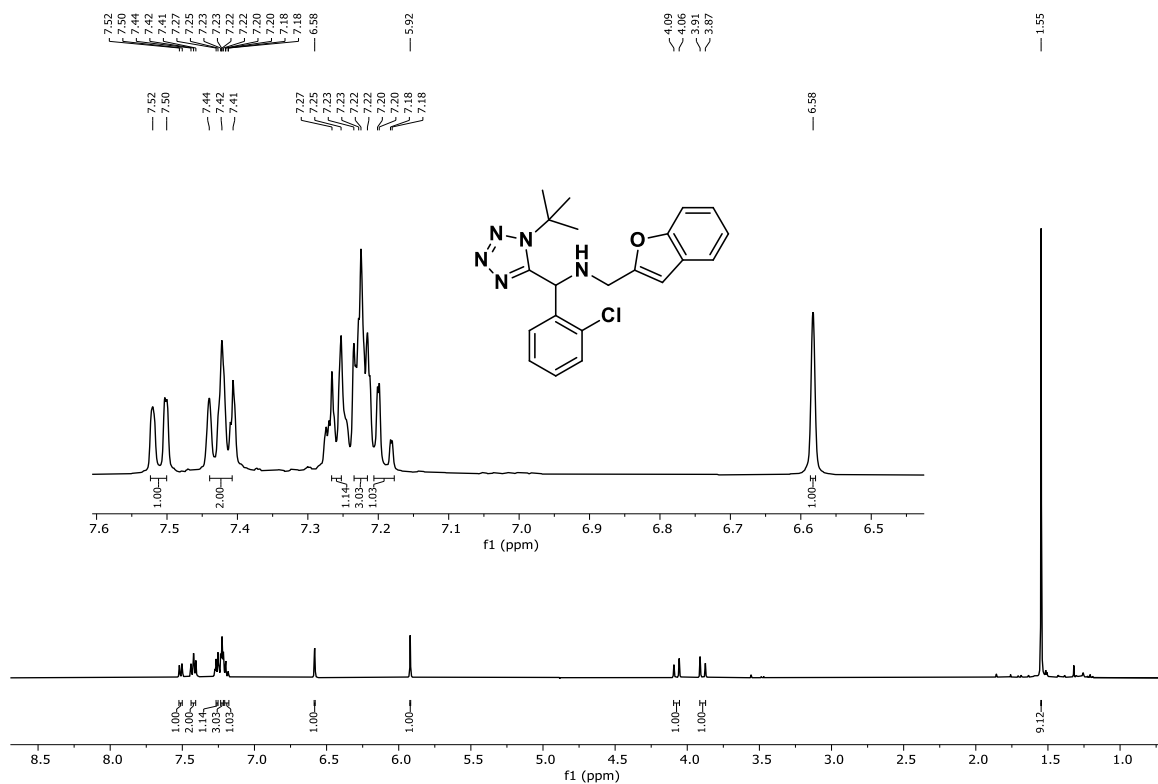
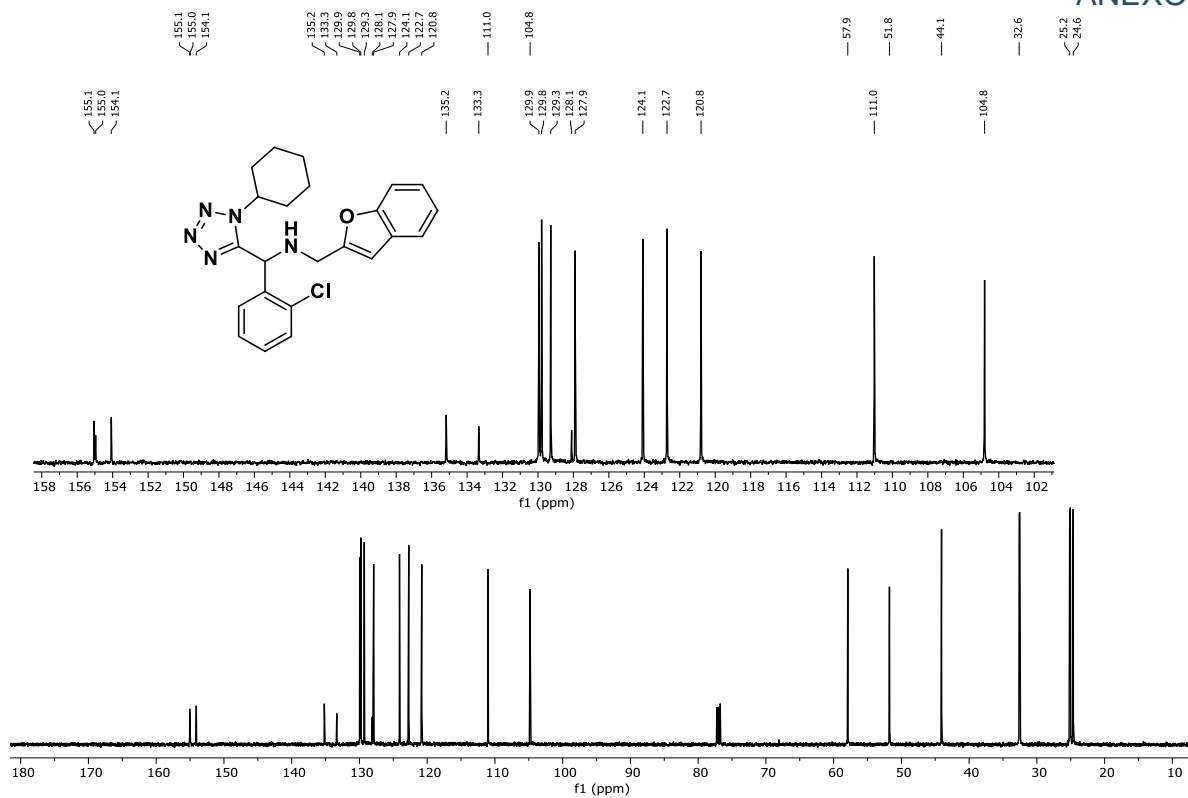
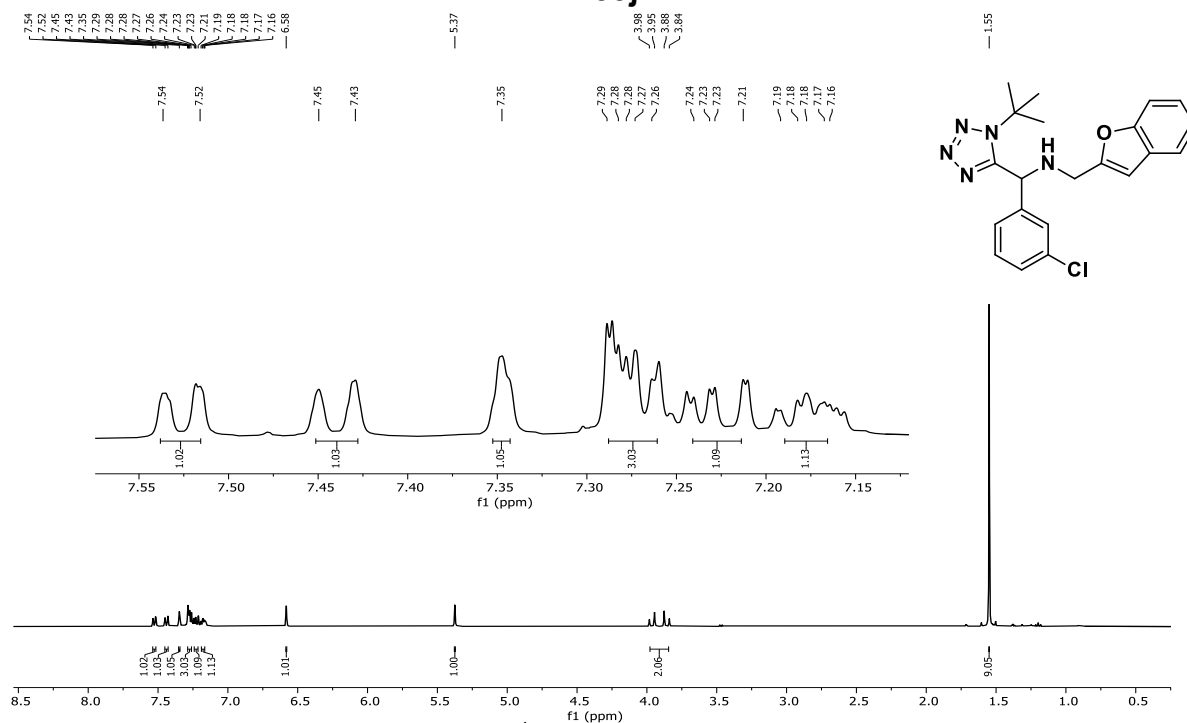


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150i.

Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150j.

Figura 119. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150k.

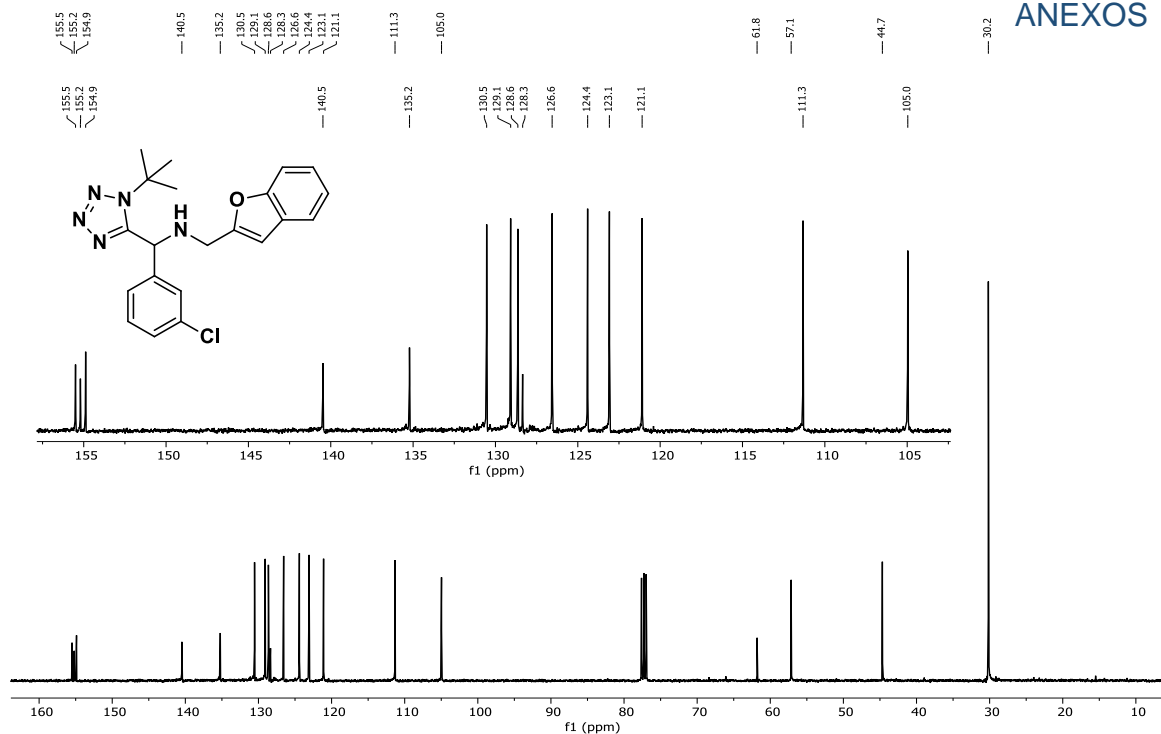


Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol
150k.

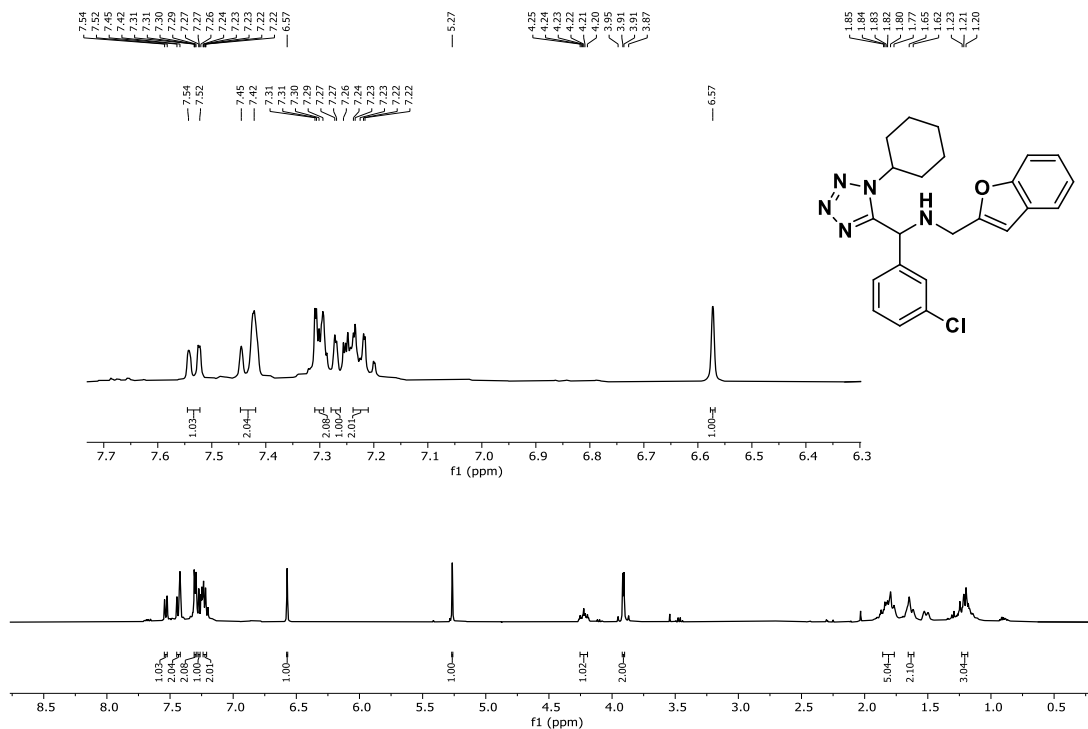


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol
150l.

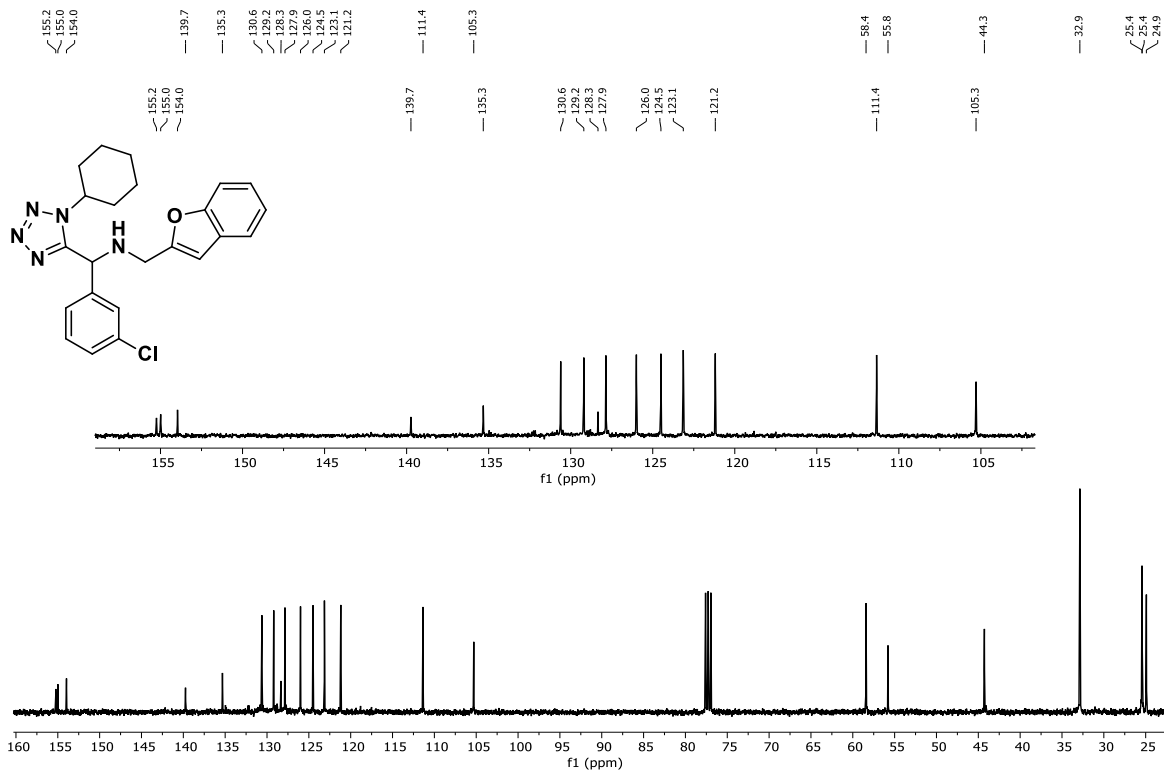


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150I.

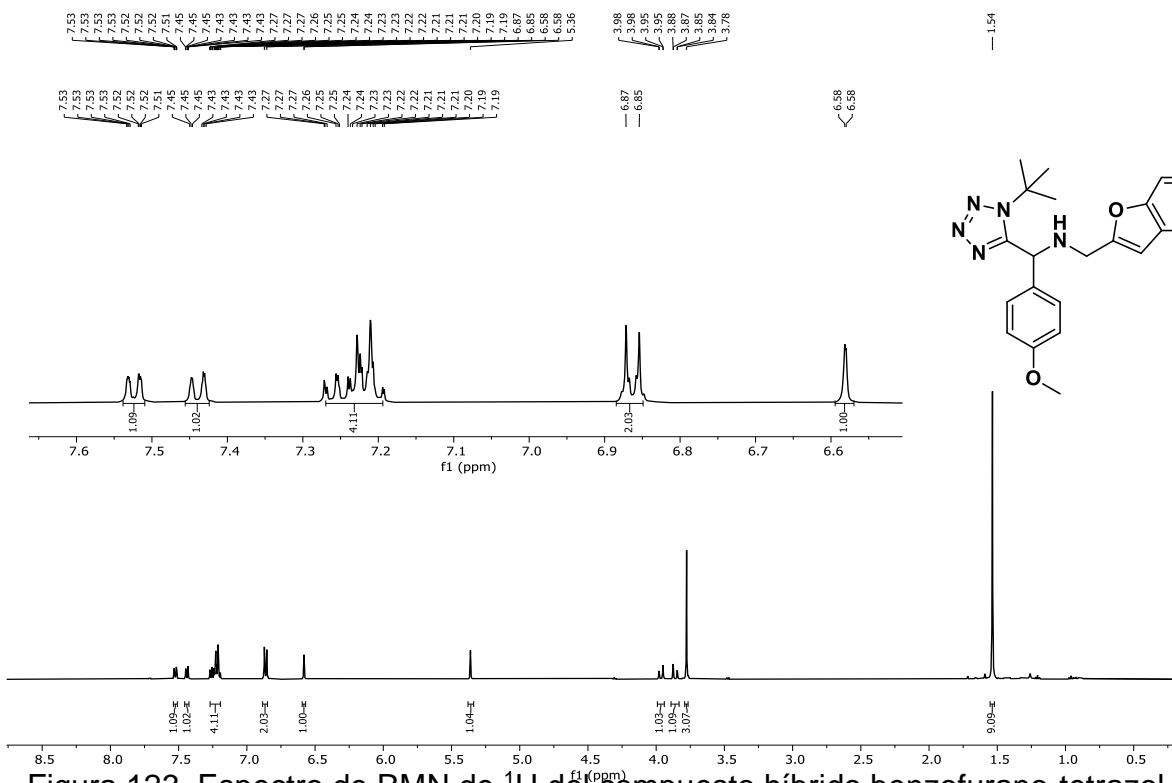


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol

150m.

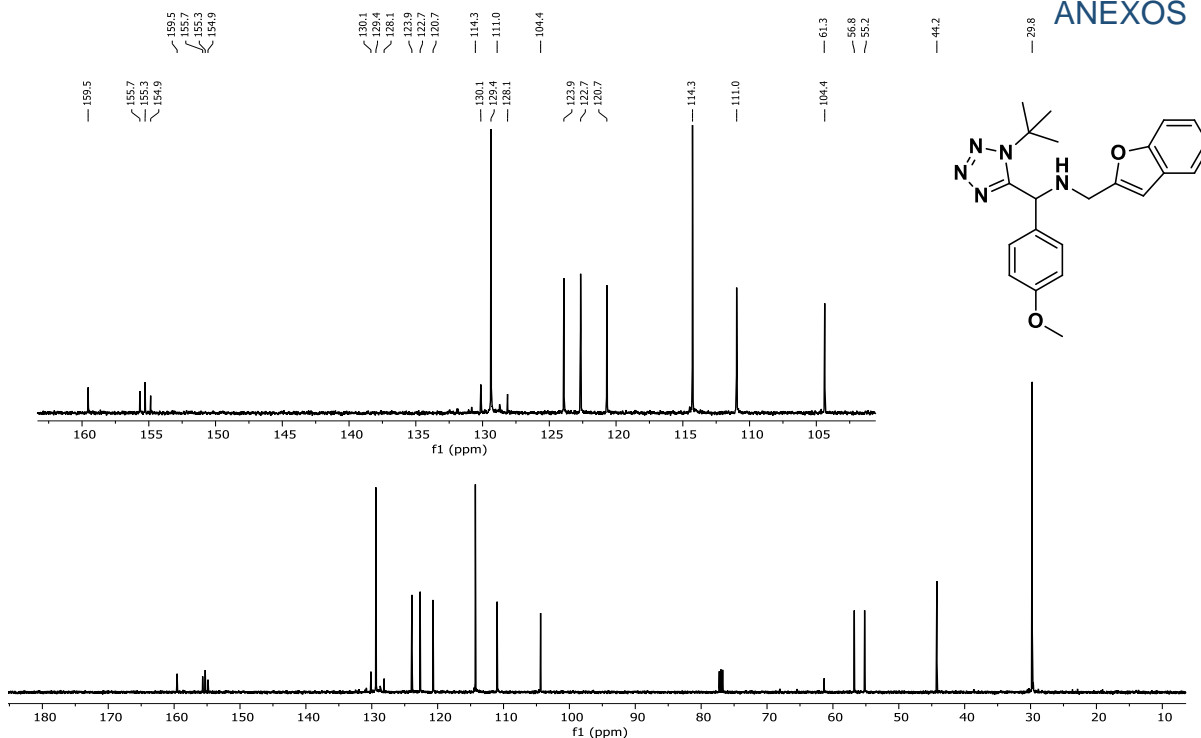


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol
150m.

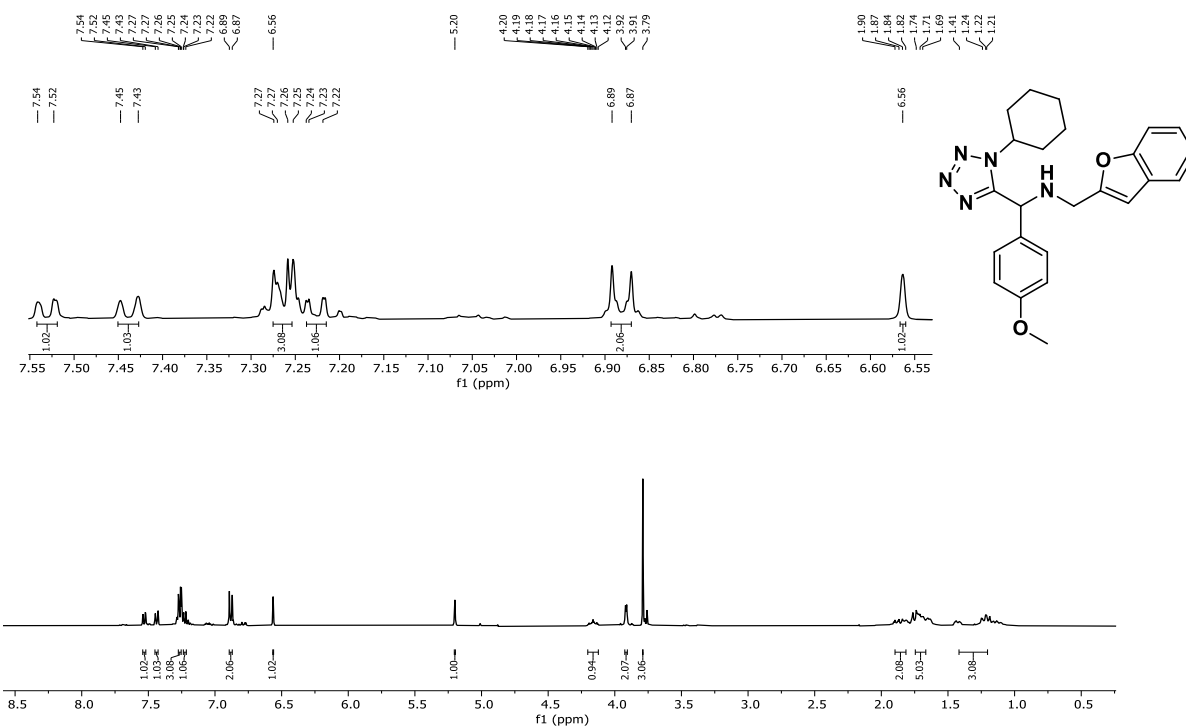


Figura 125. Espectro de RMN de ^1H del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol
150n.

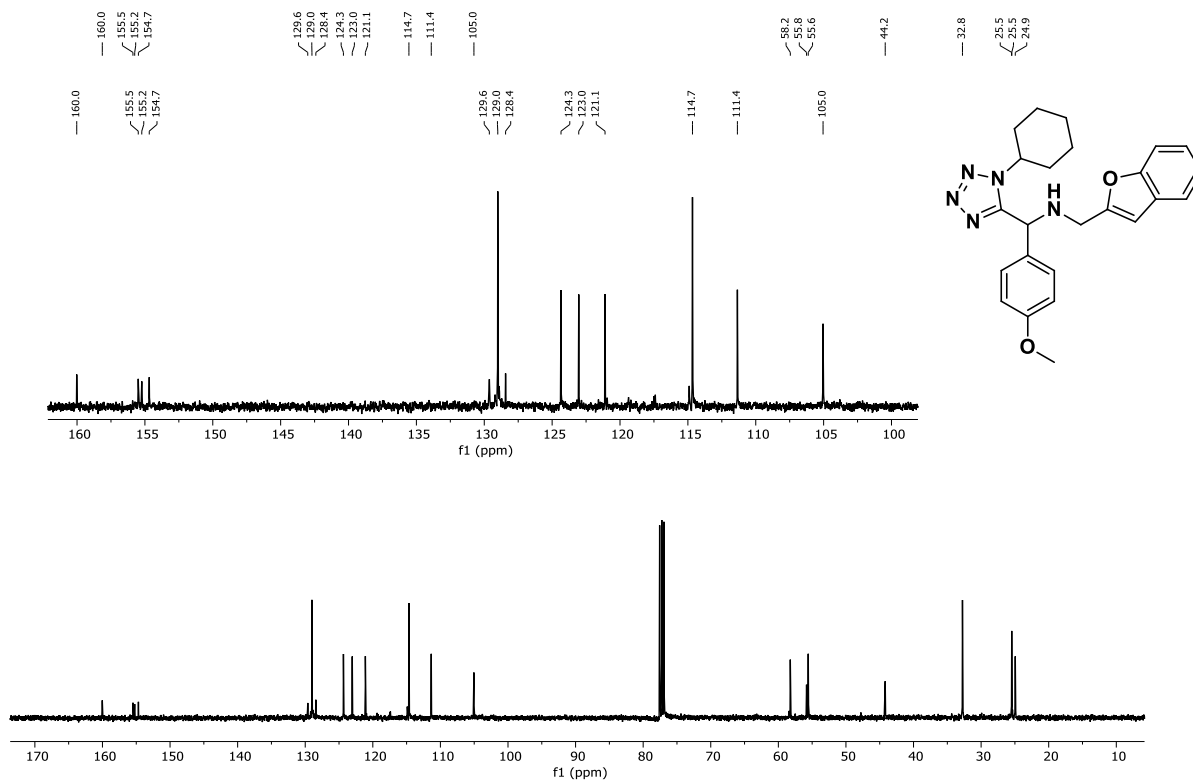


Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto híbrido benzofurano-tetrazol **150n**.

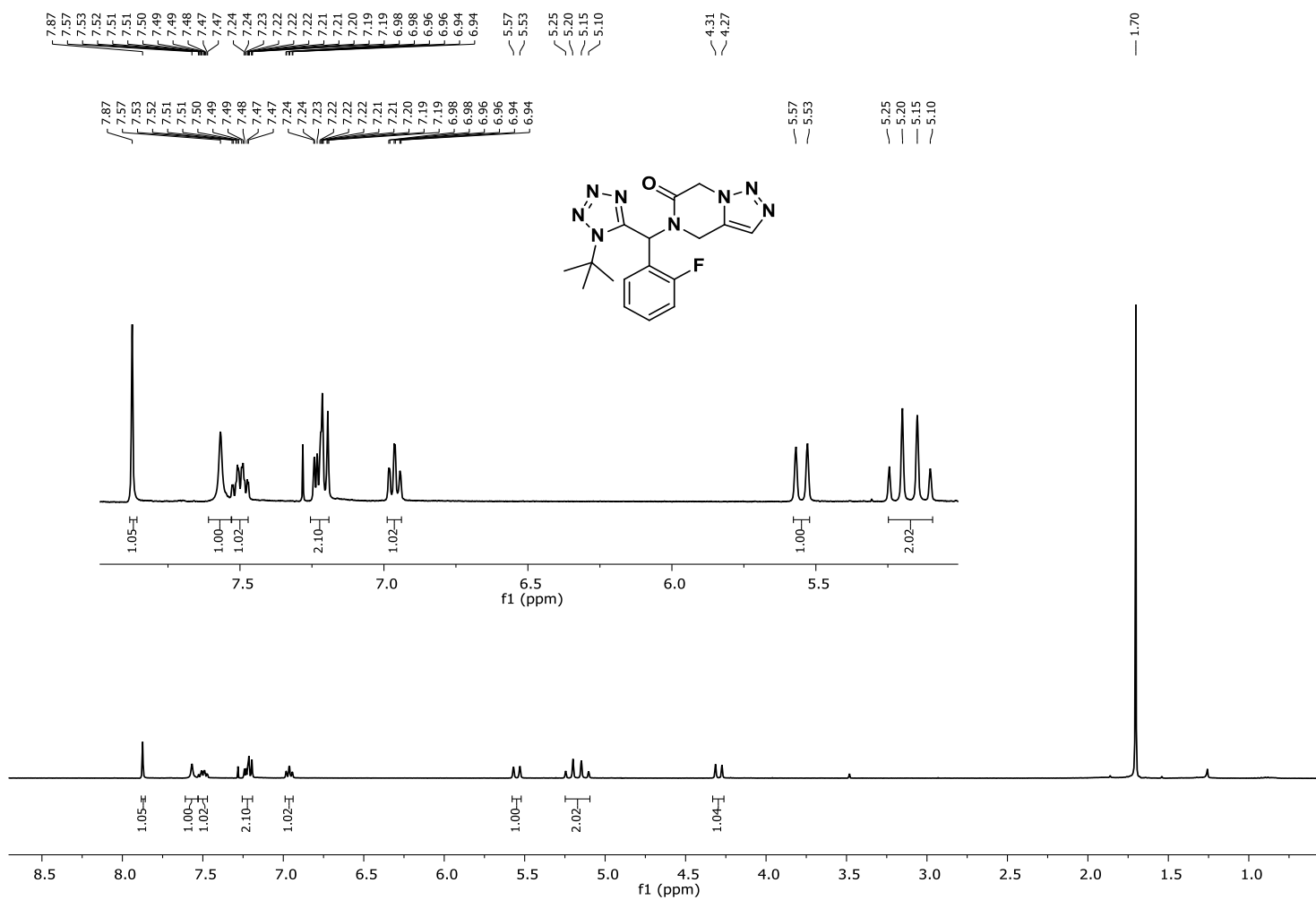


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

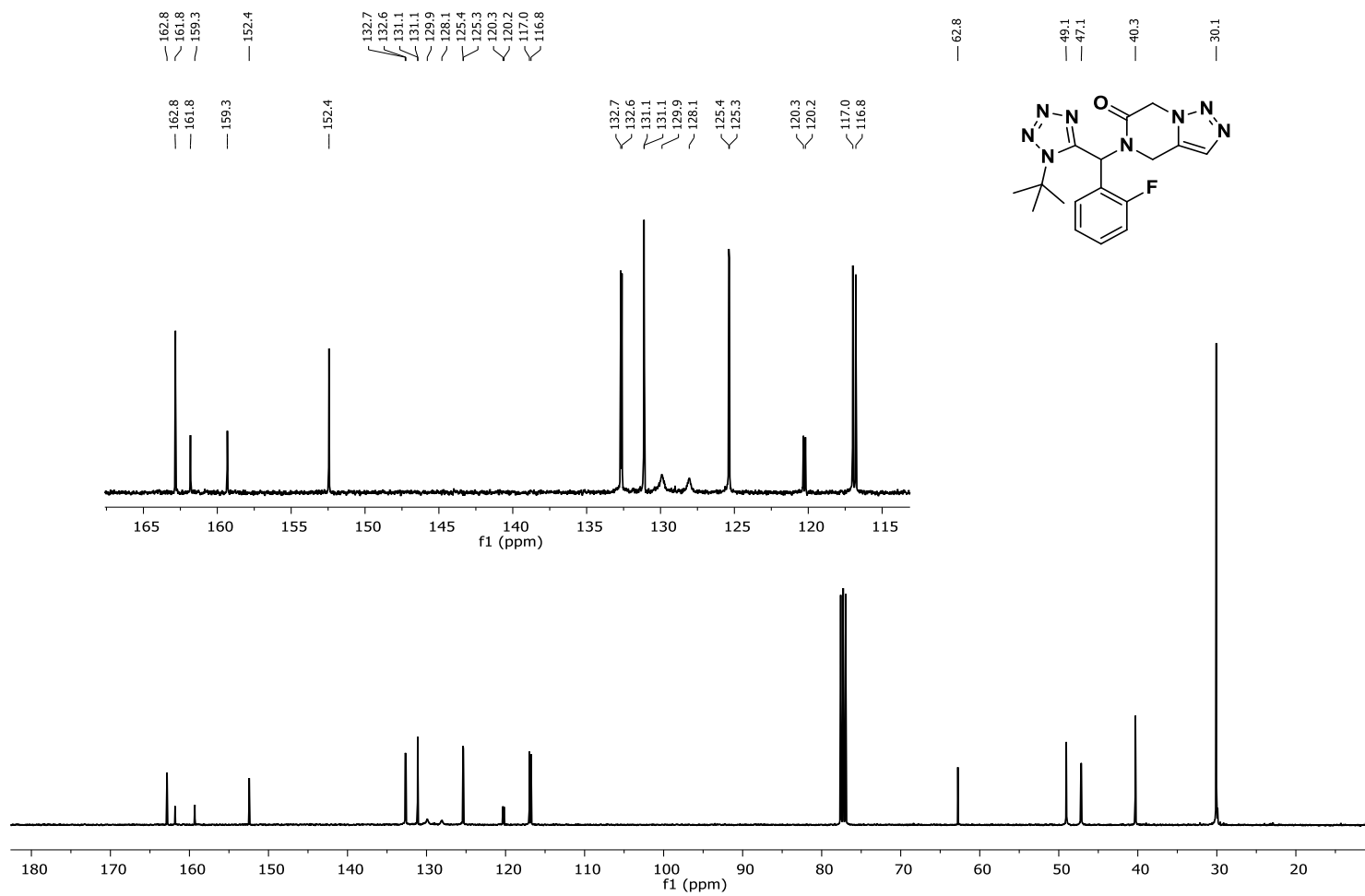


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

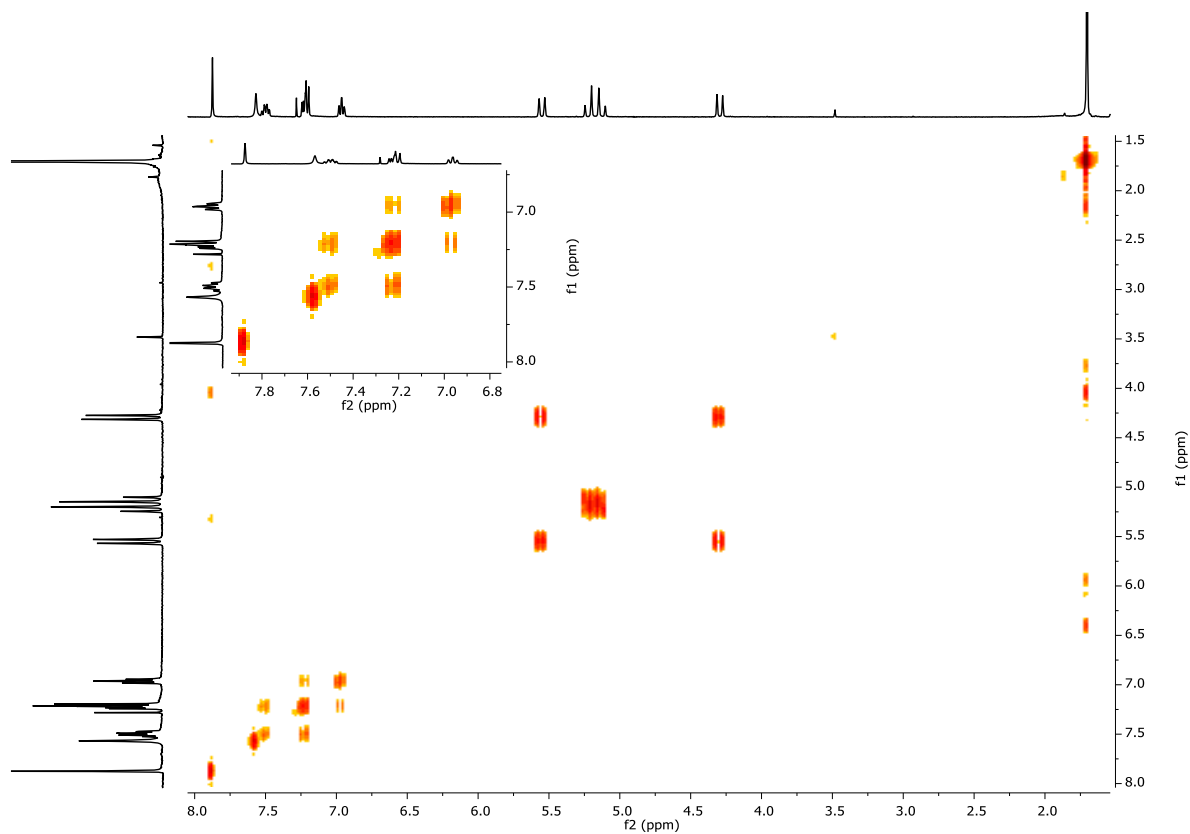


Figura 39. Espectro COSY del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

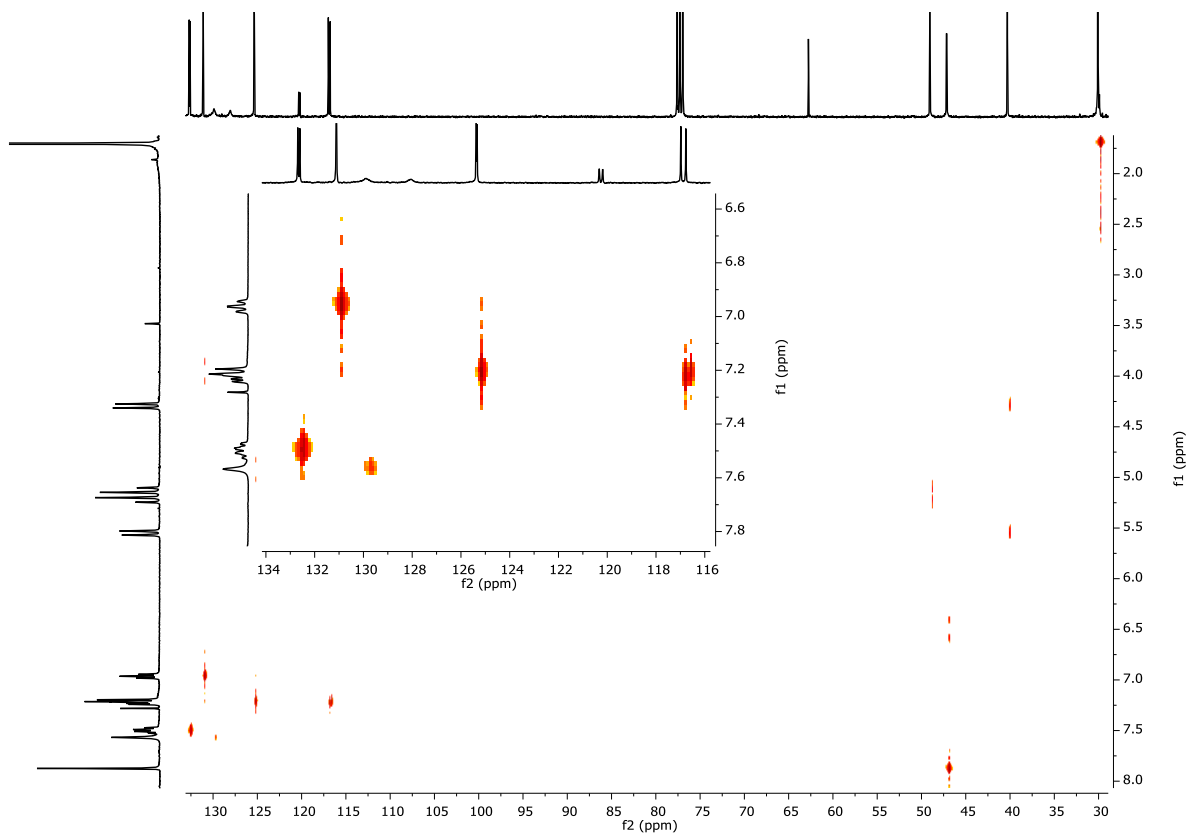


Figura 40. Espectro HETCOR del compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153a**.

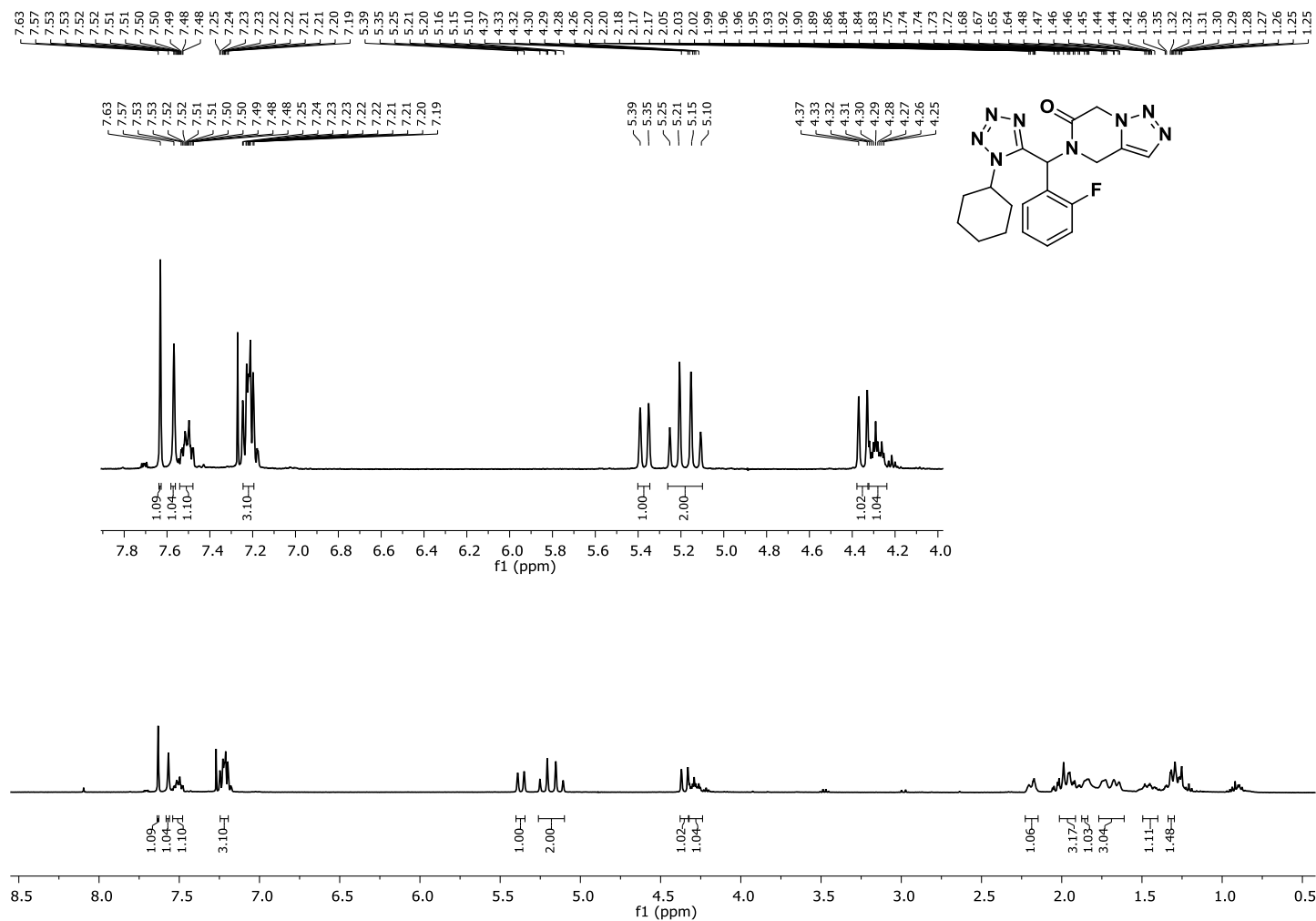


Figura 127. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153b**.

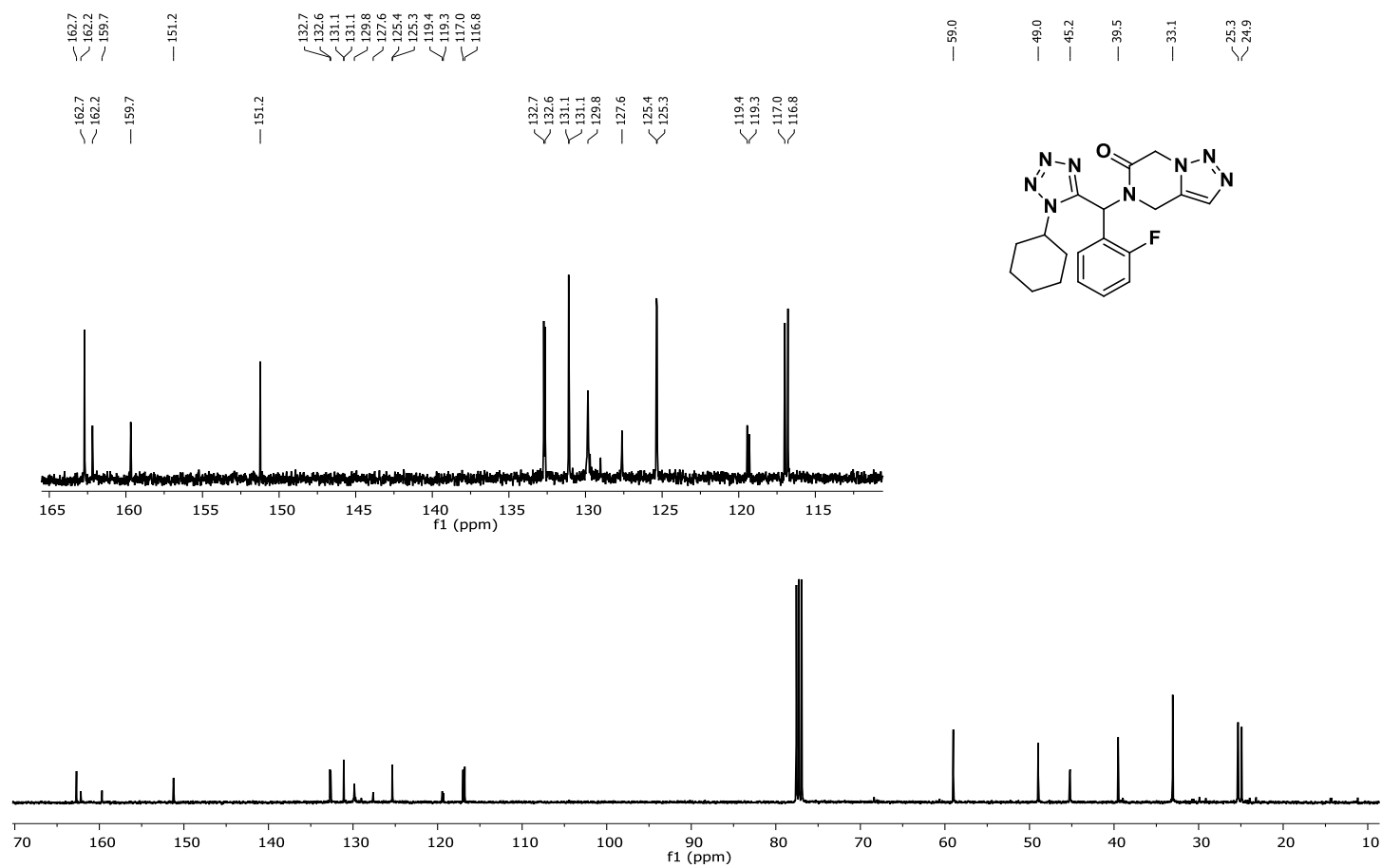


Figura 128. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153b**.

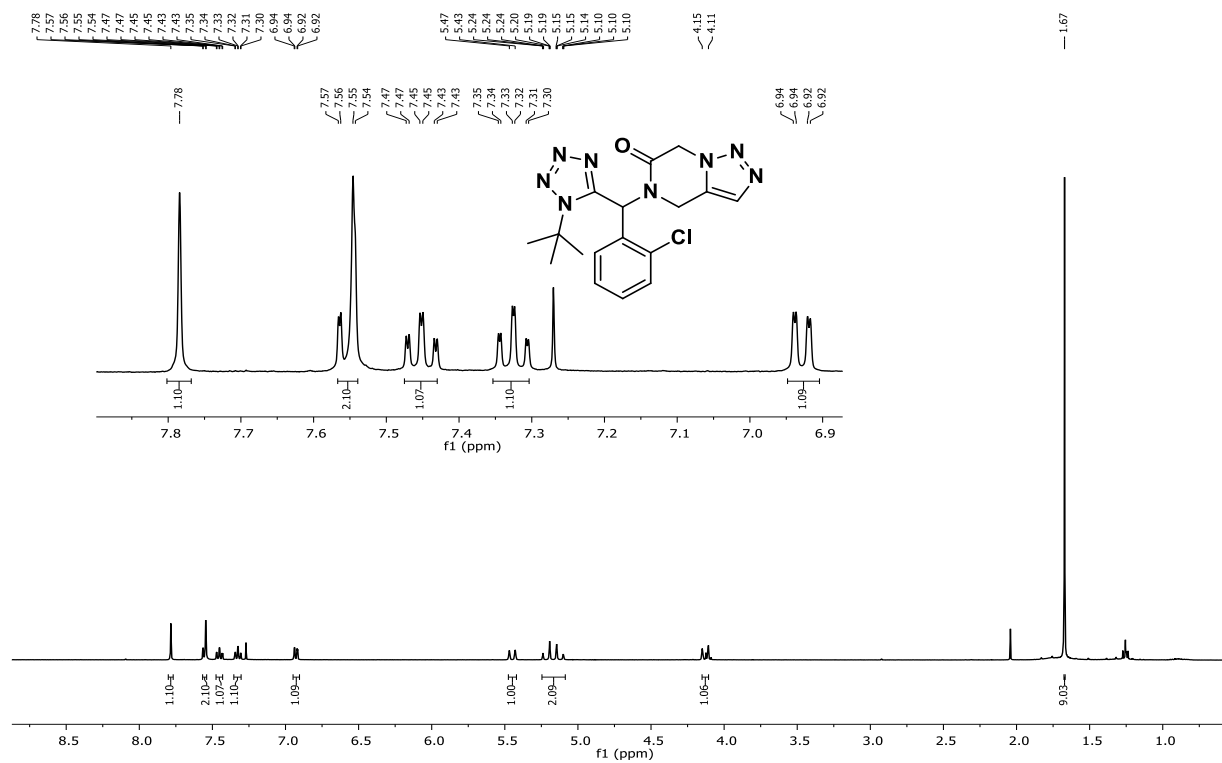


Figura 129. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153c**.

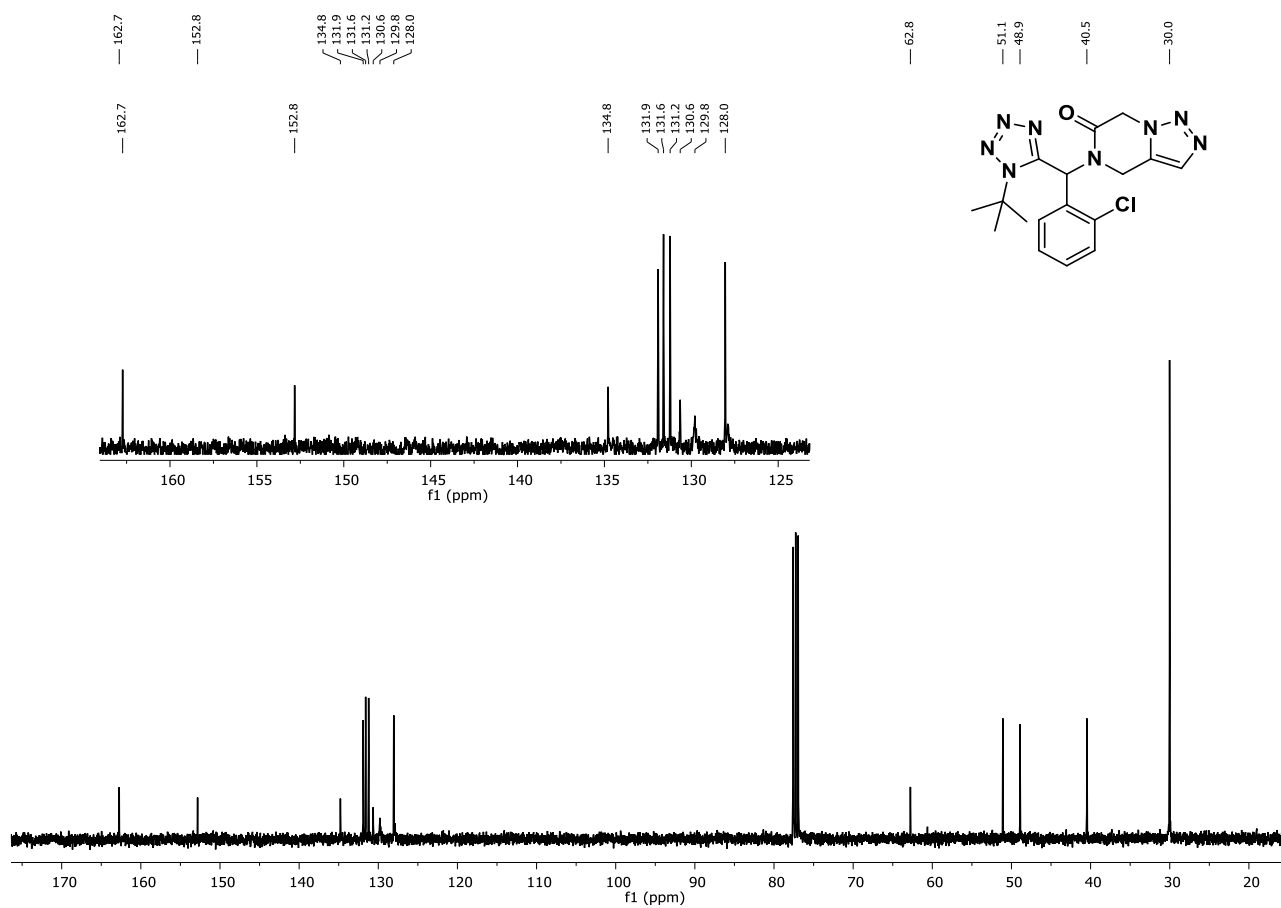


Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153c**.

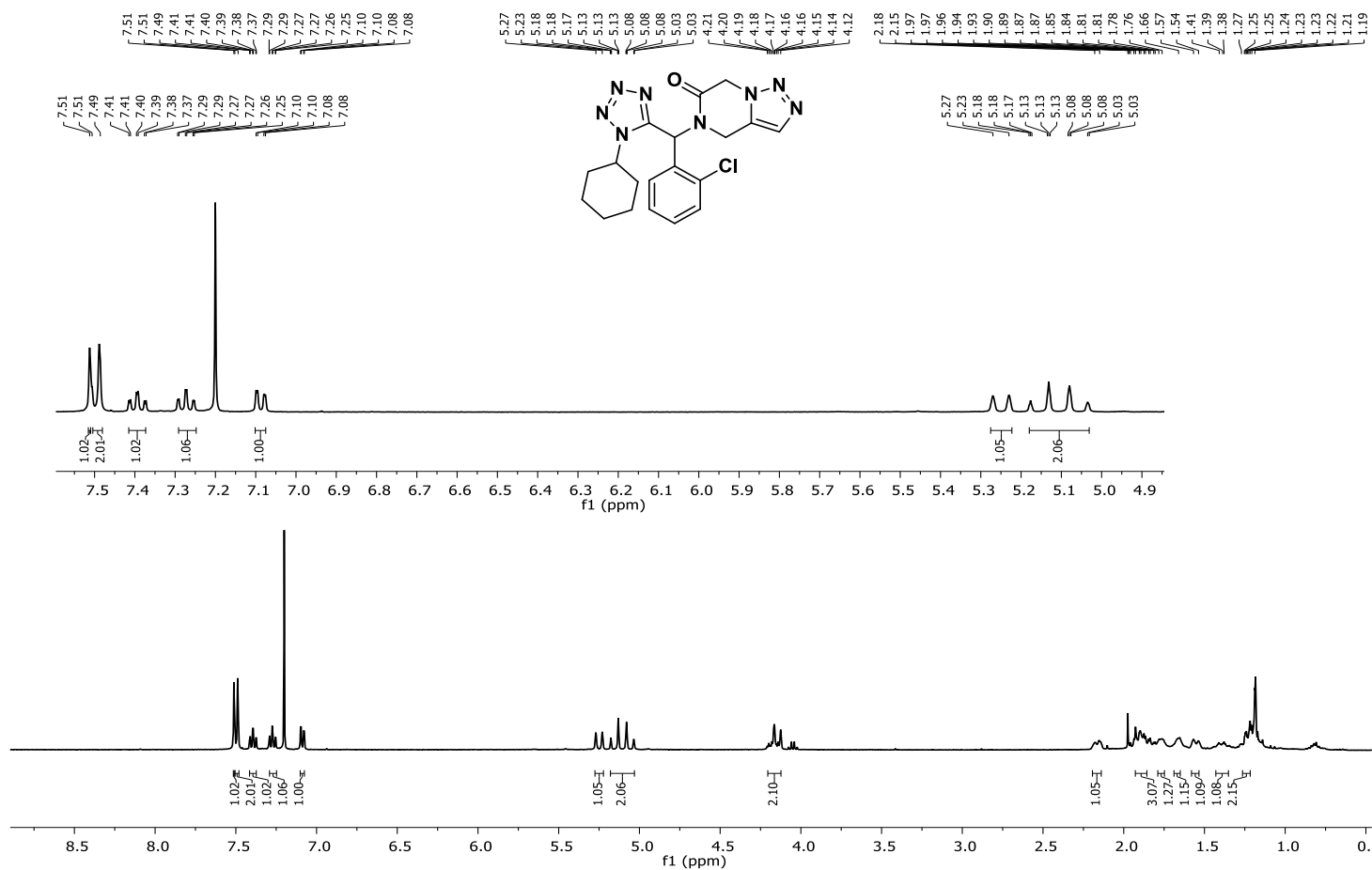


Figura 131. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153d**.

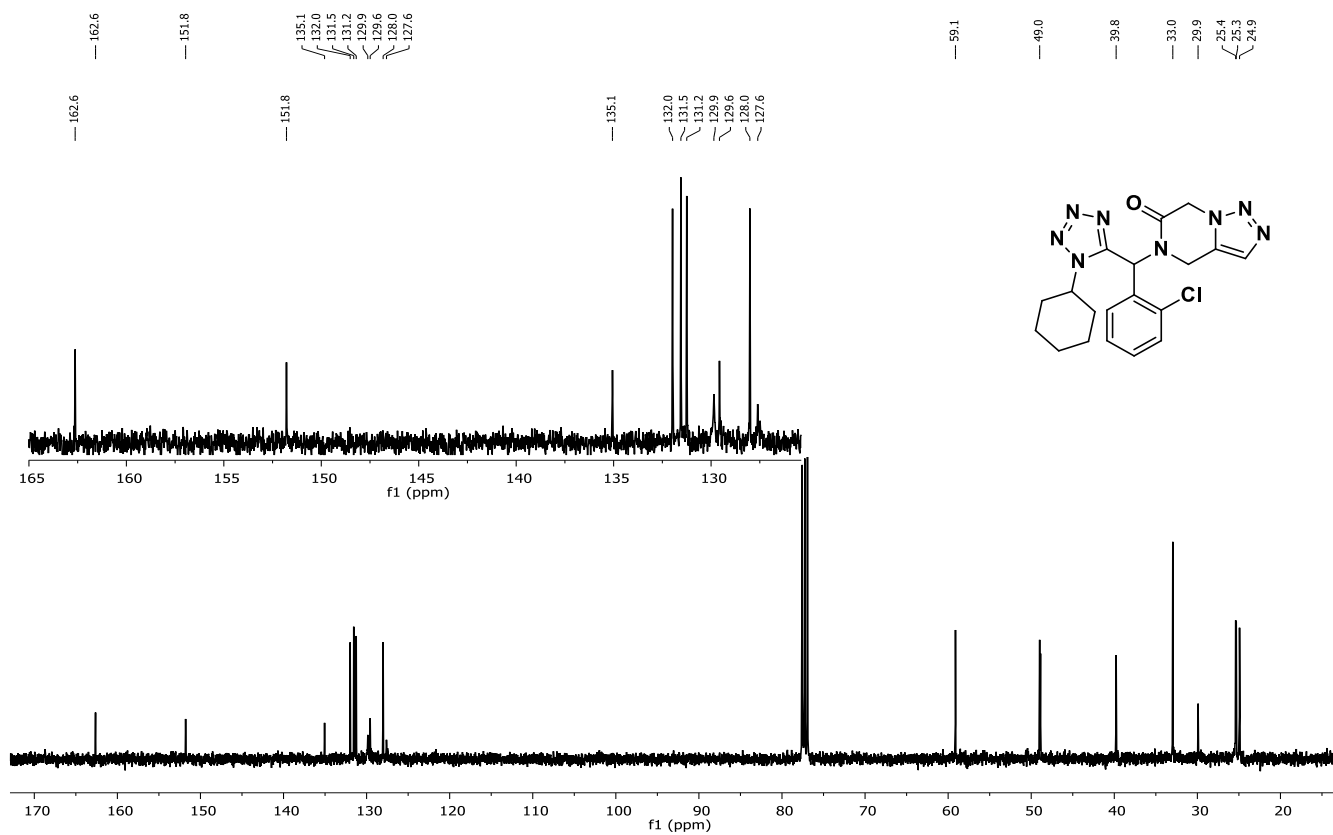


Figura 132. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153d**.

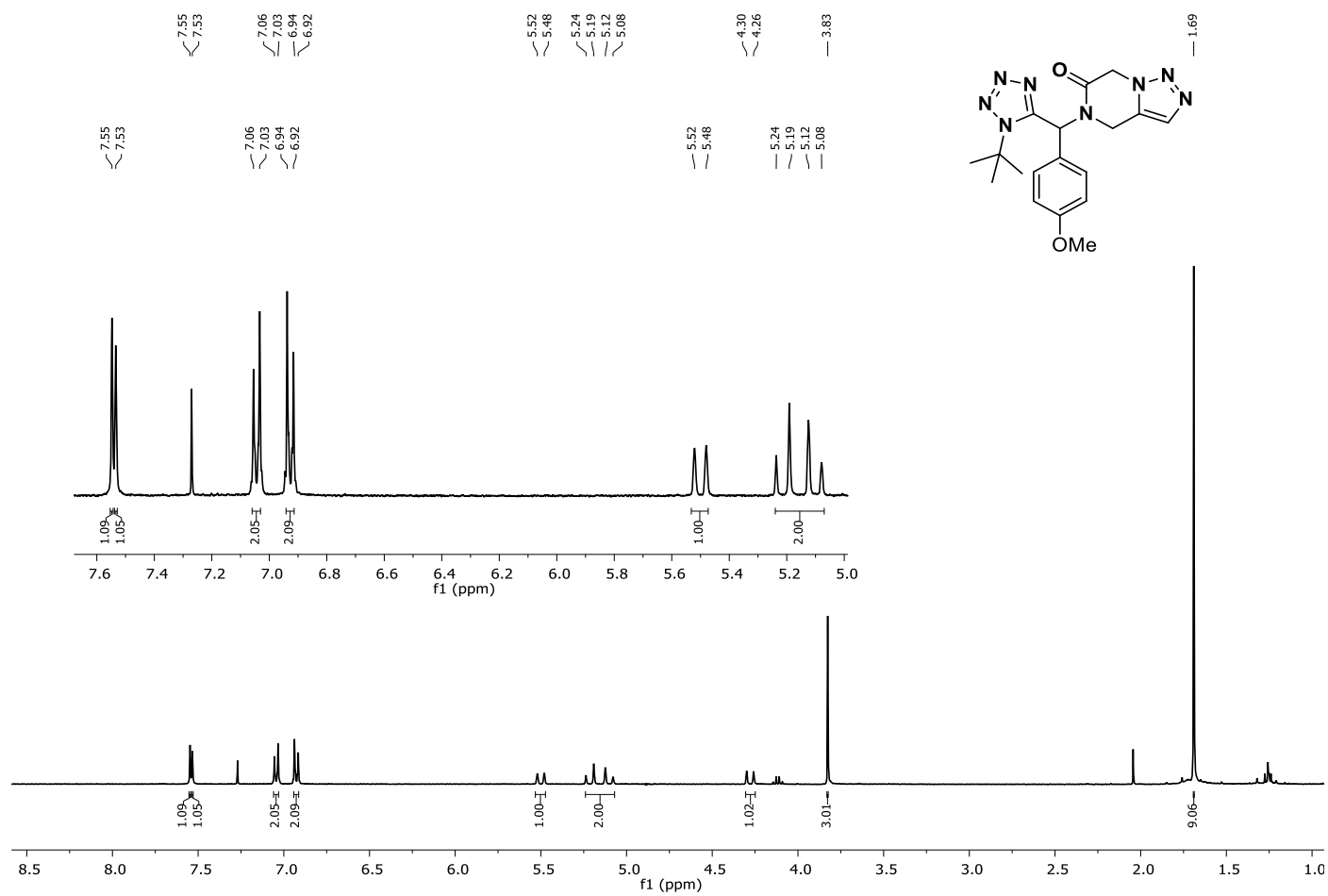


Figura 133. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153e**.

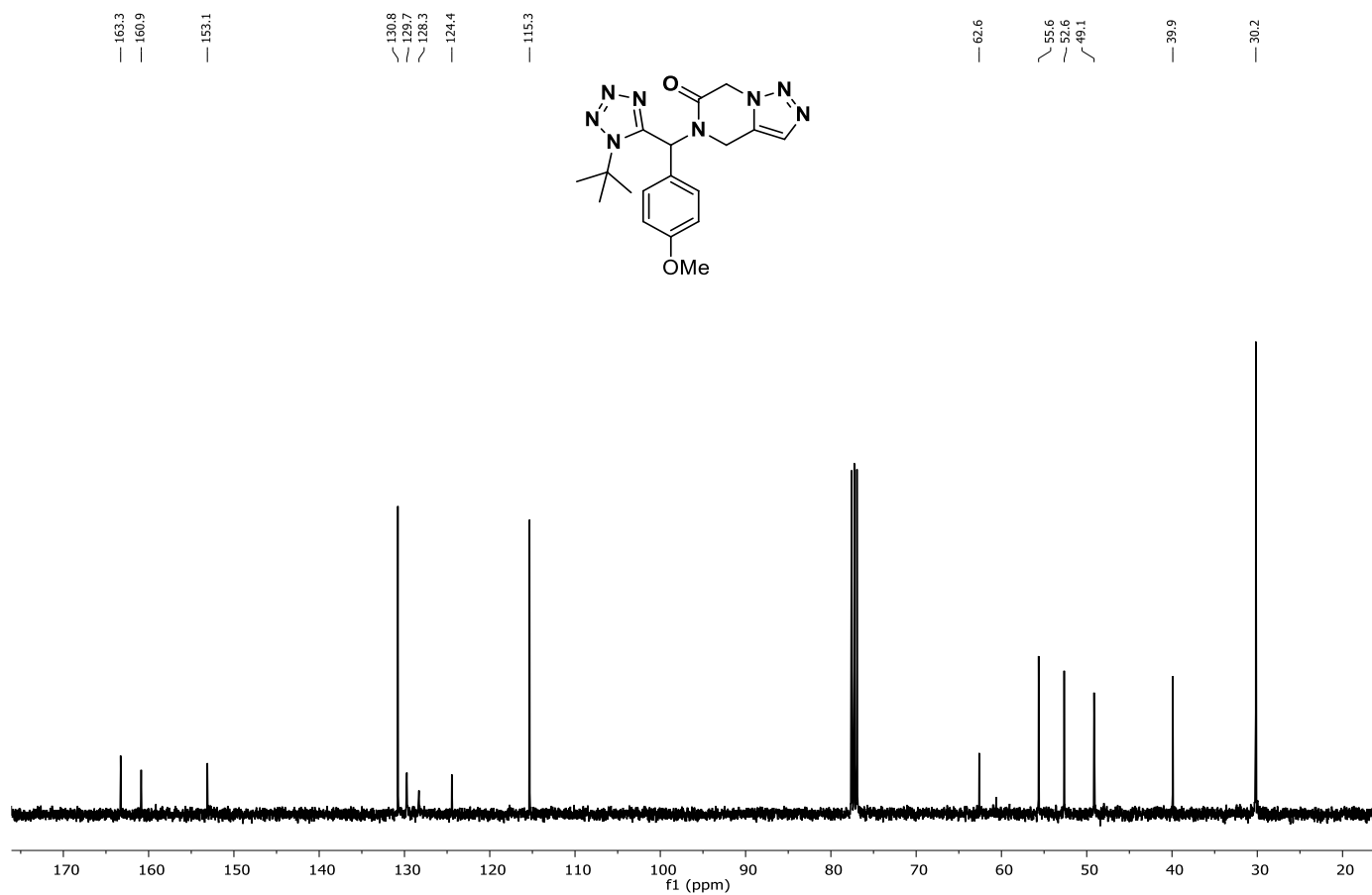


Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153e**.

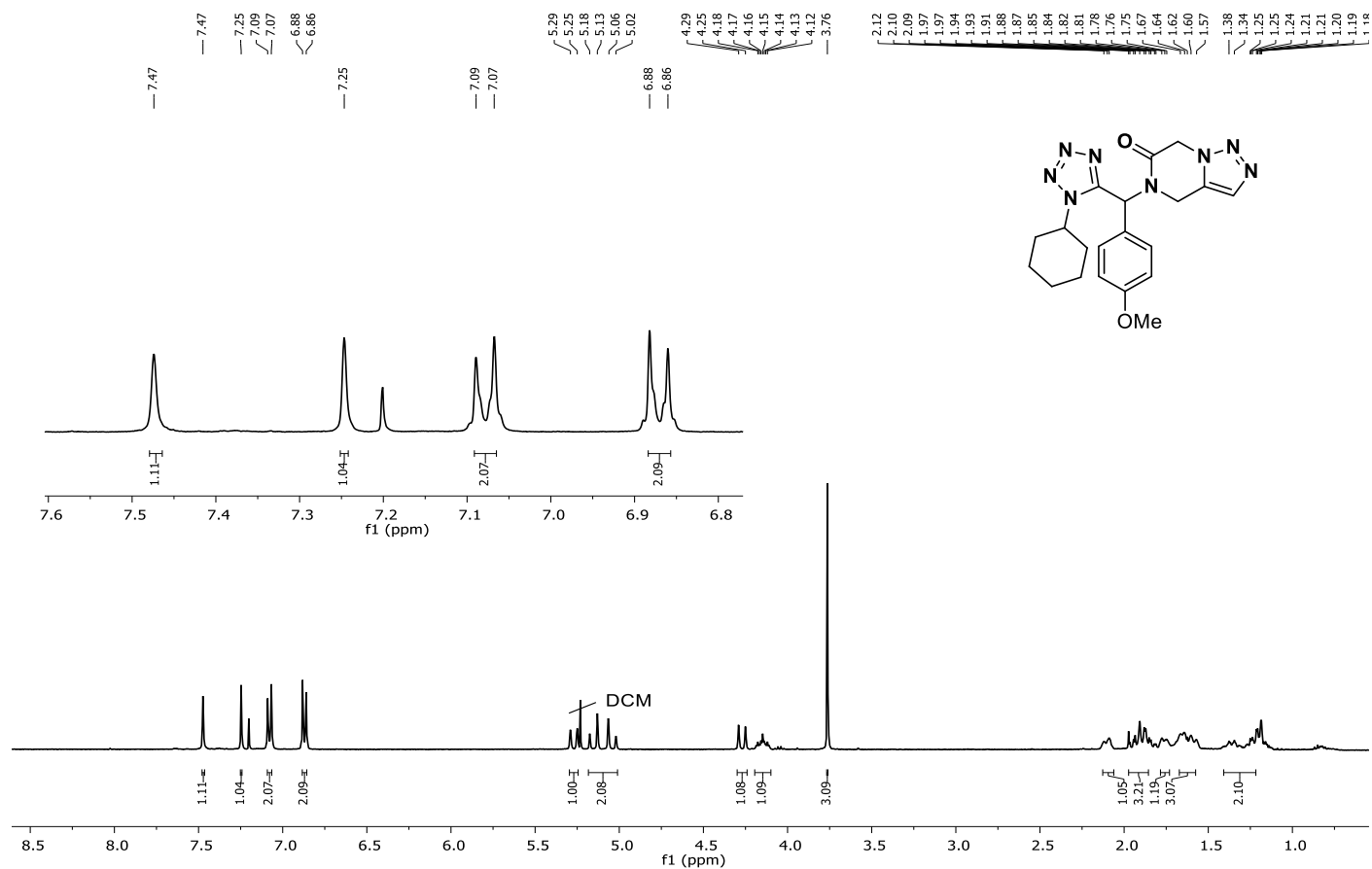


Figura 135. Espectro de RMN de ¹H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153f**.

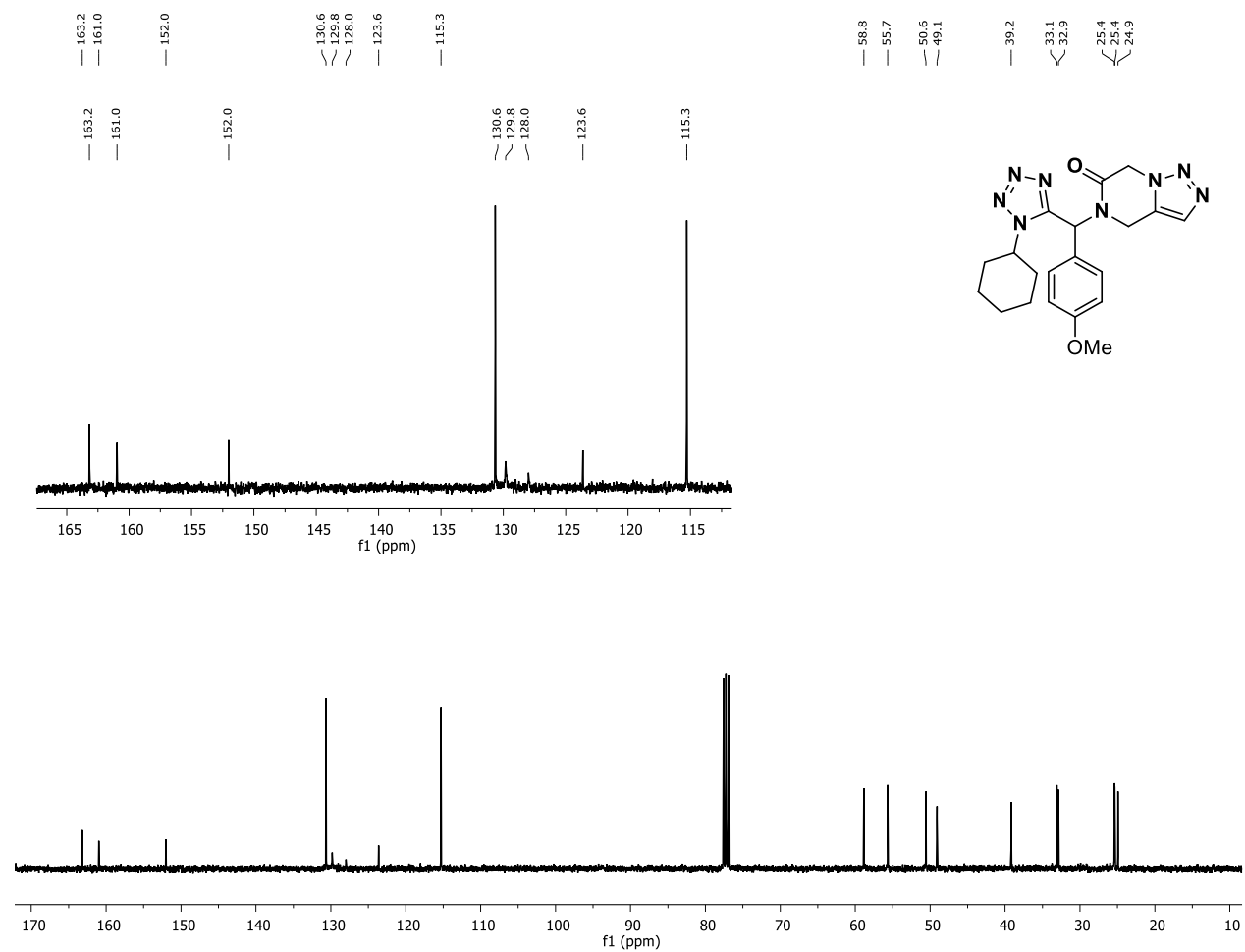


Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153f**.

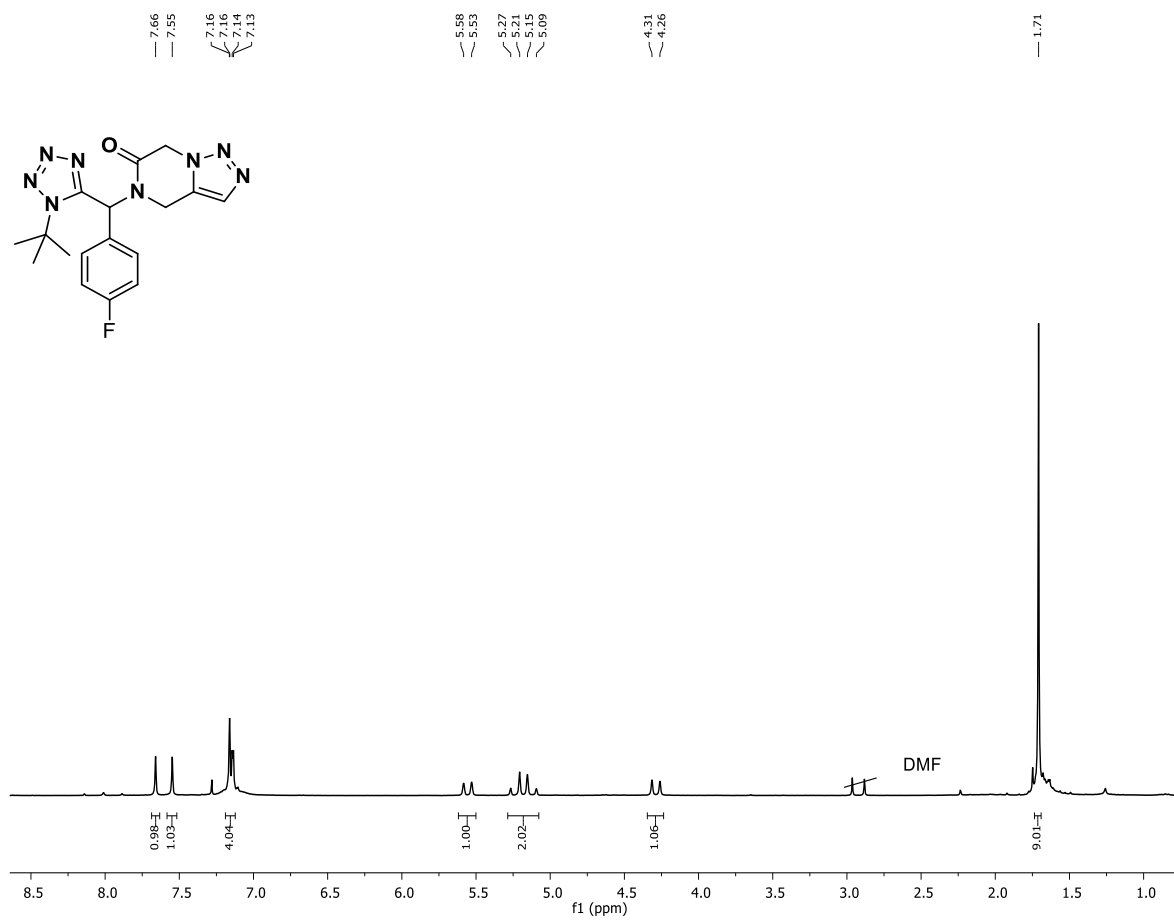


Figura 137. Espectro de RMN de ¹H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153g**.

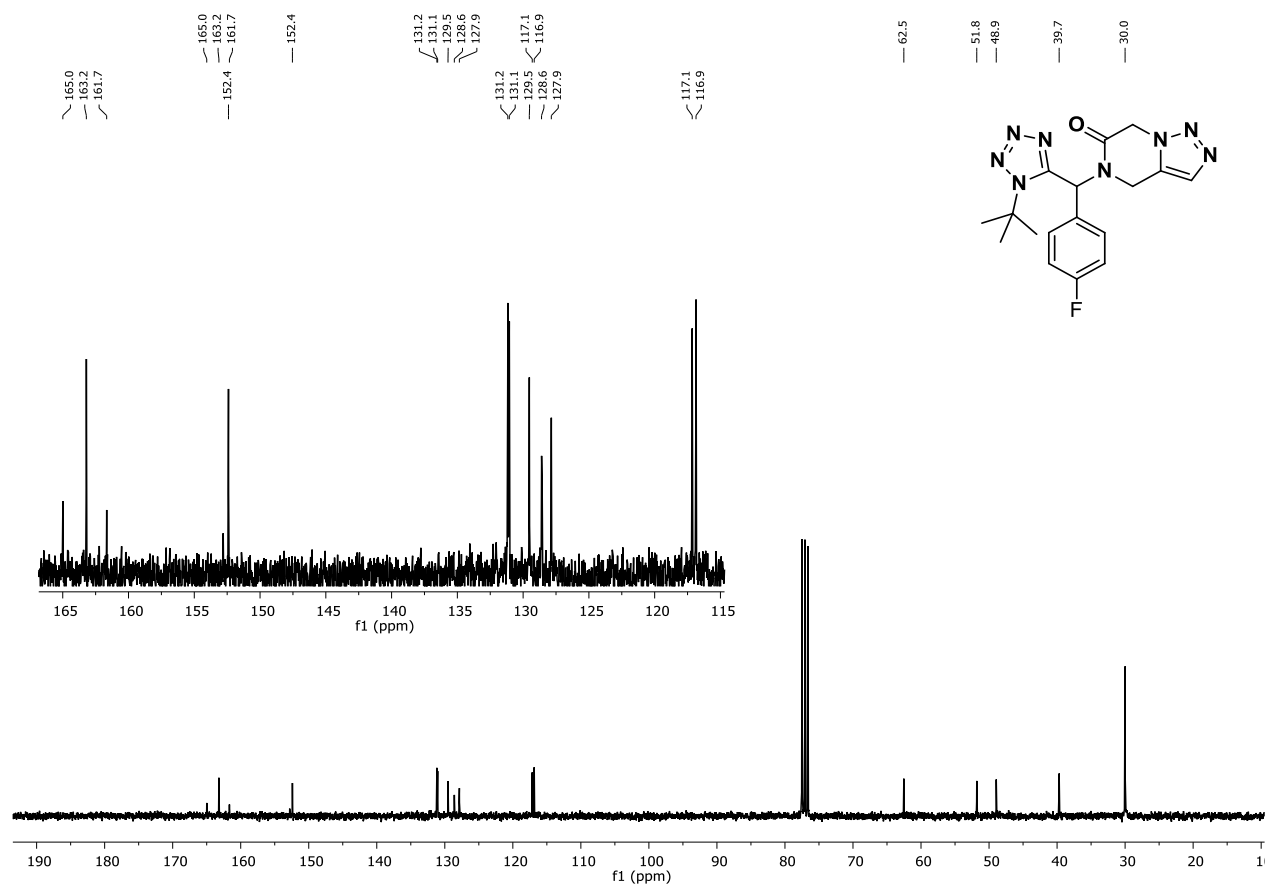


Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153g**.

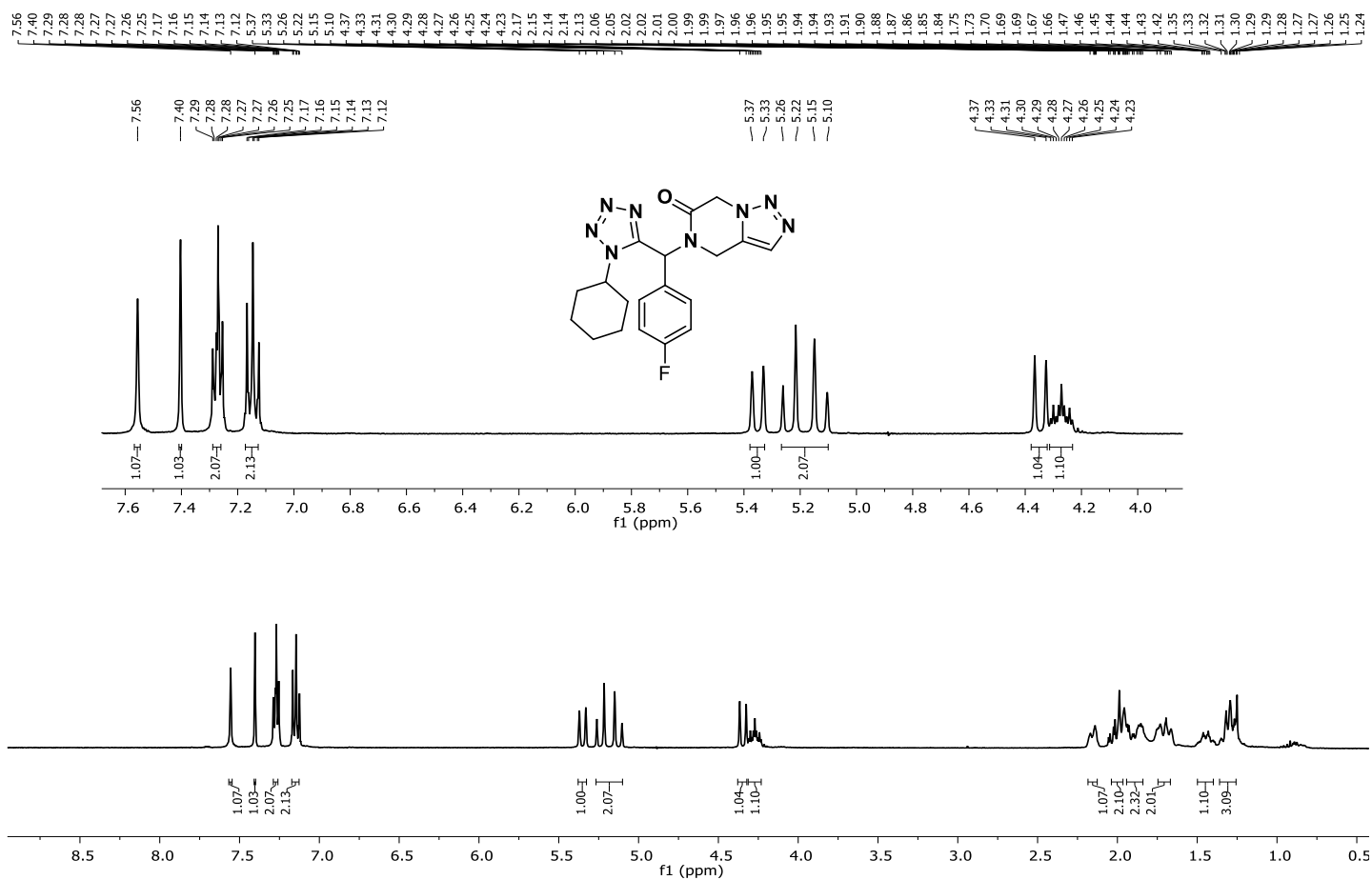


Figura 139. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153h**.

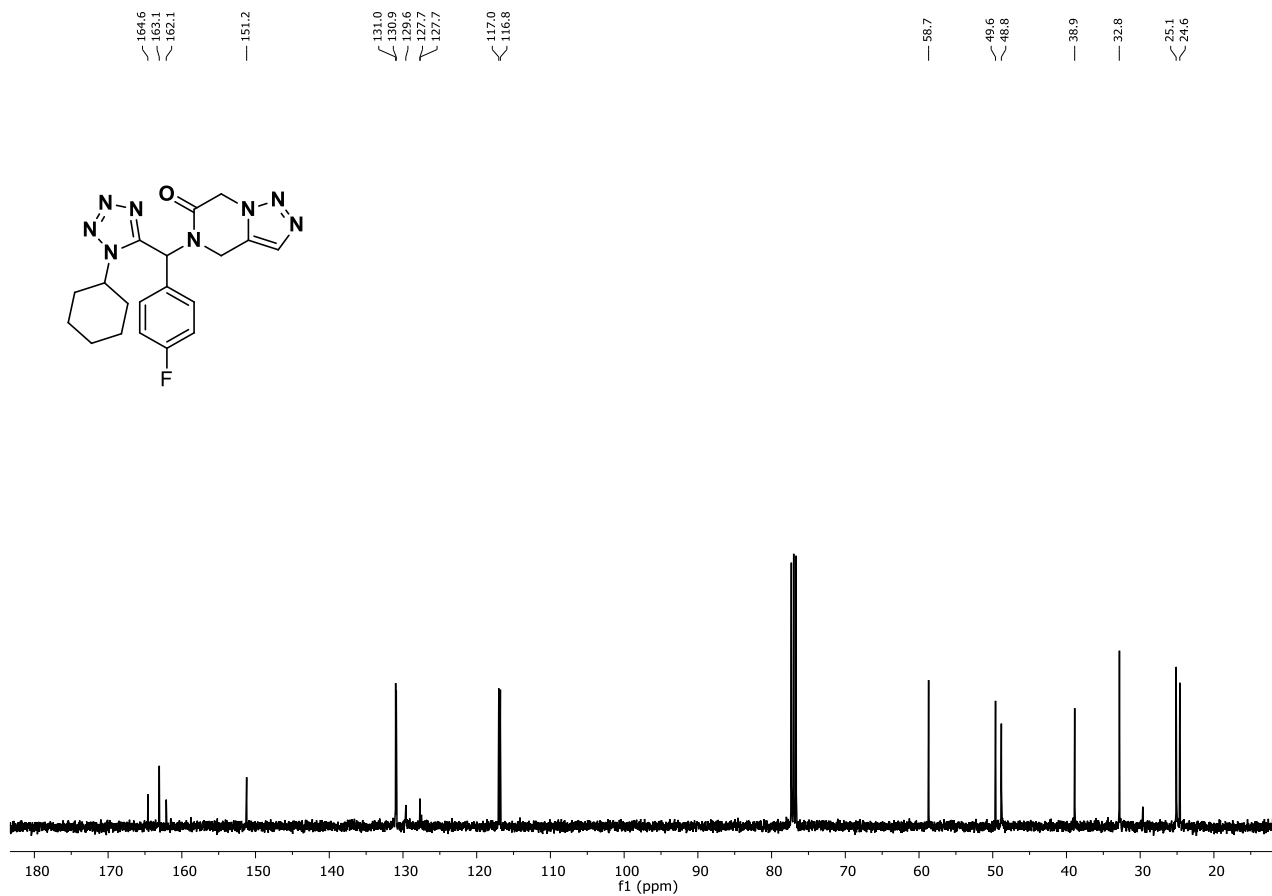


Figura 140. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153h**.

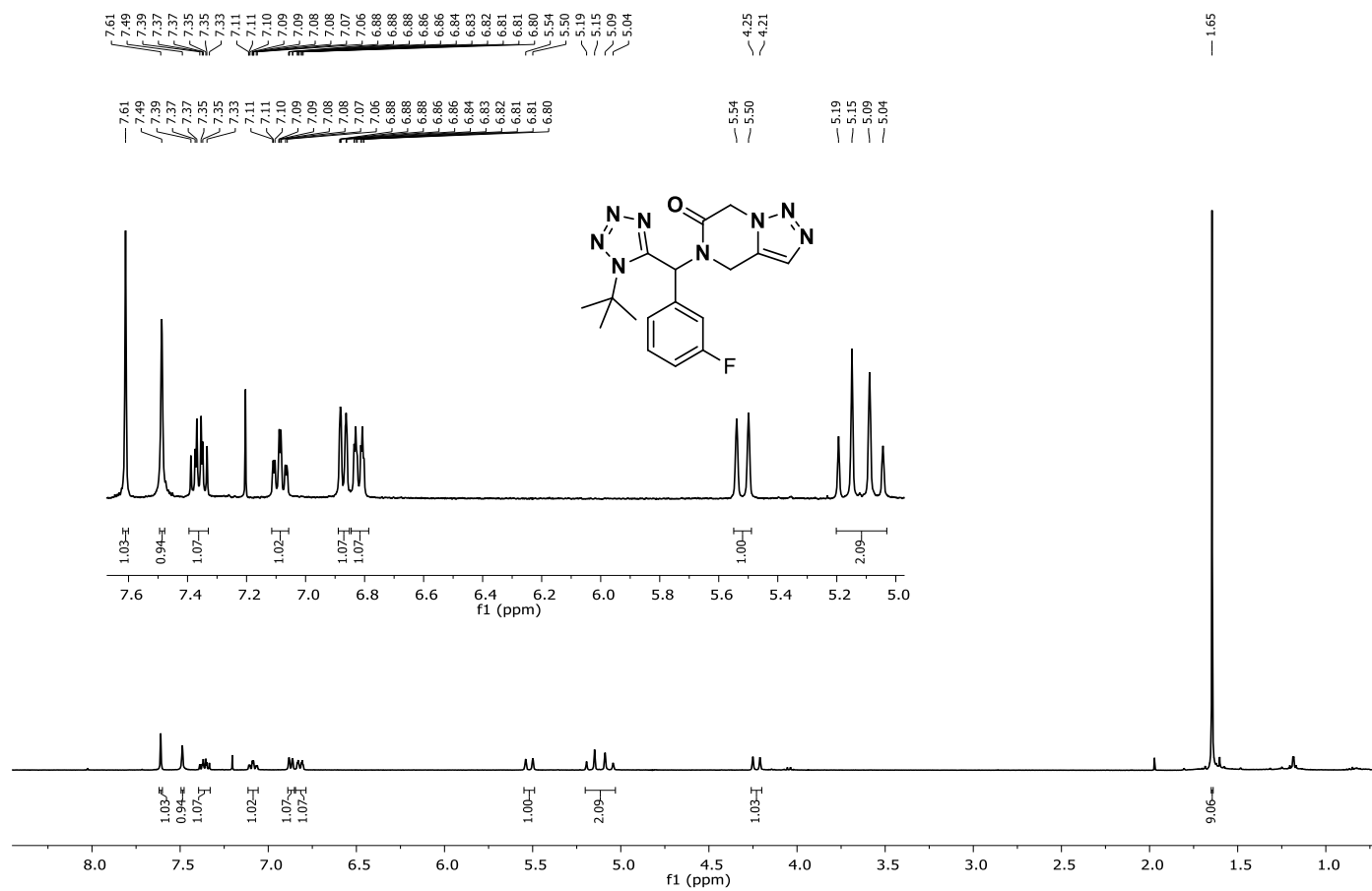


Figura 141. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153i**.

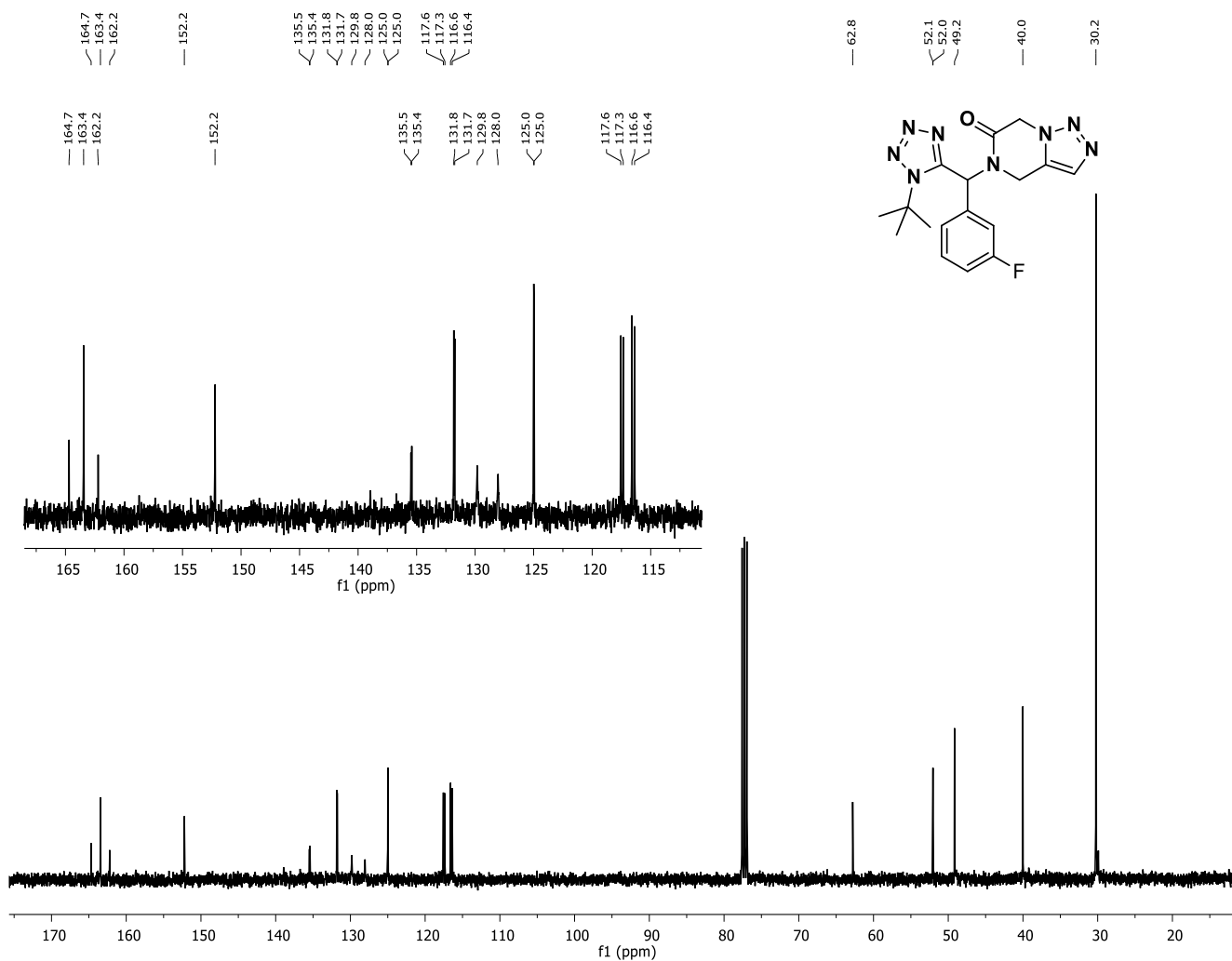


Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153i**.

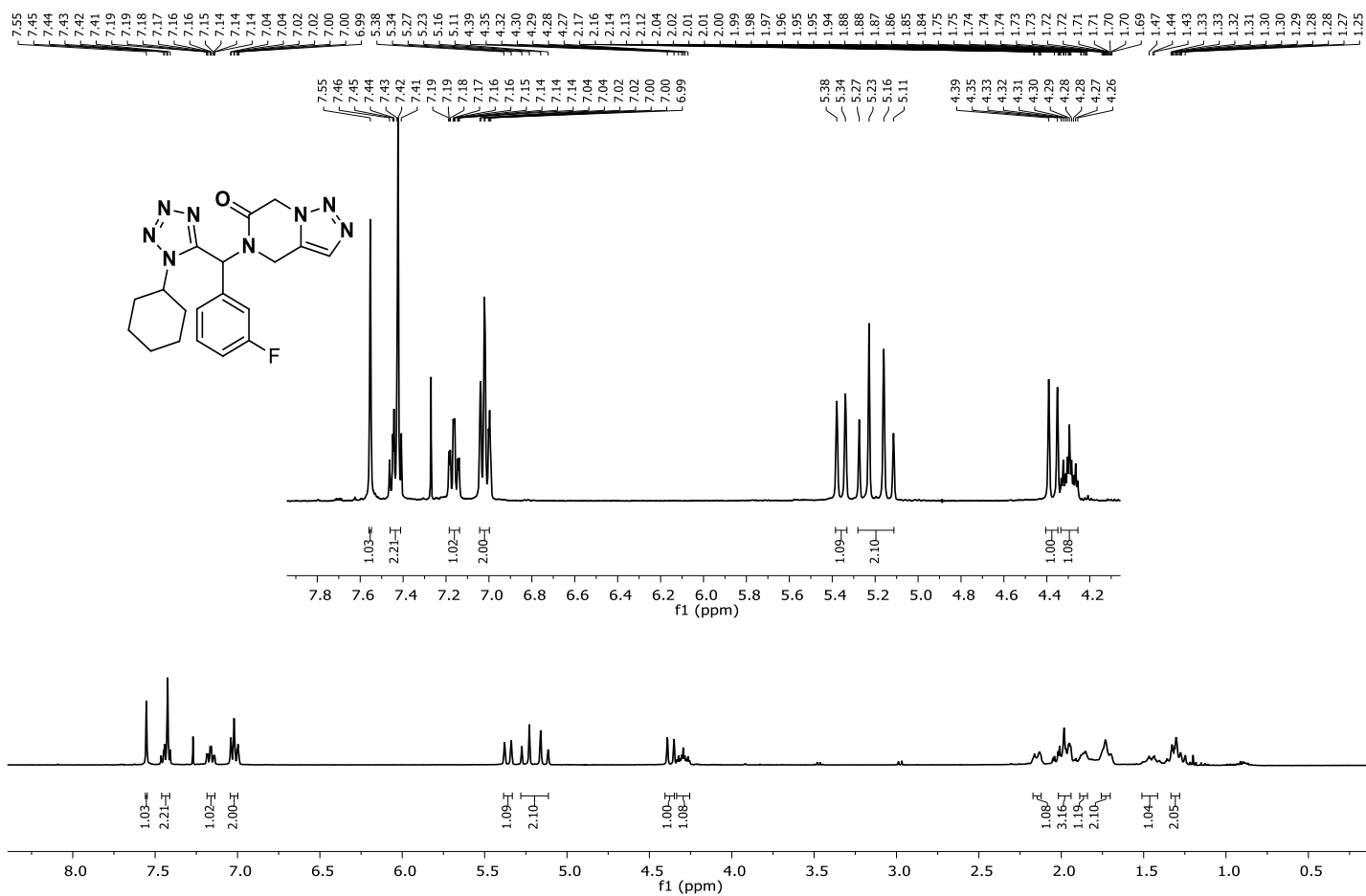


Figura 143. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153j**.

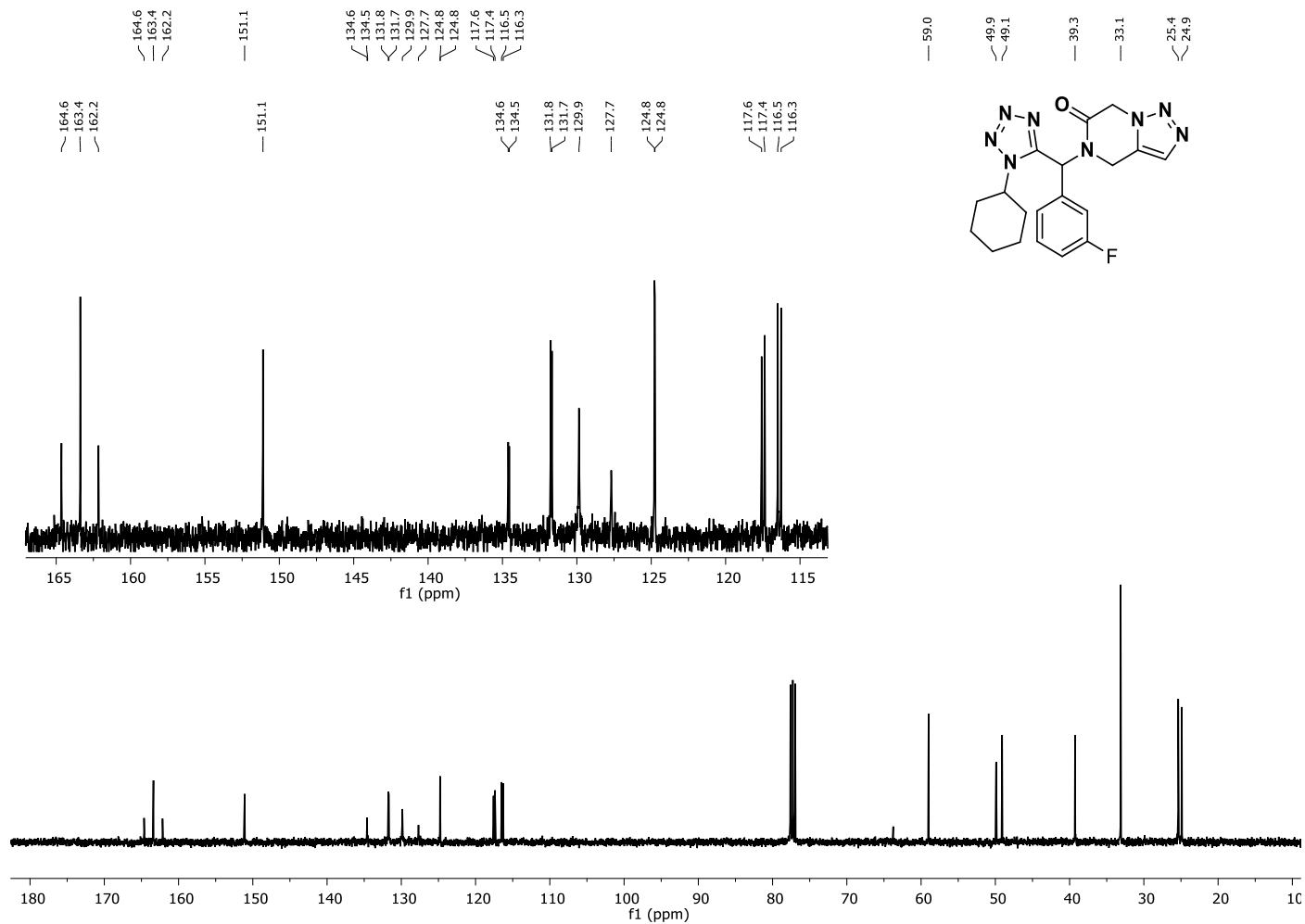
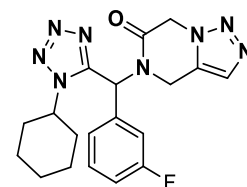


Figura 144. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153j**.

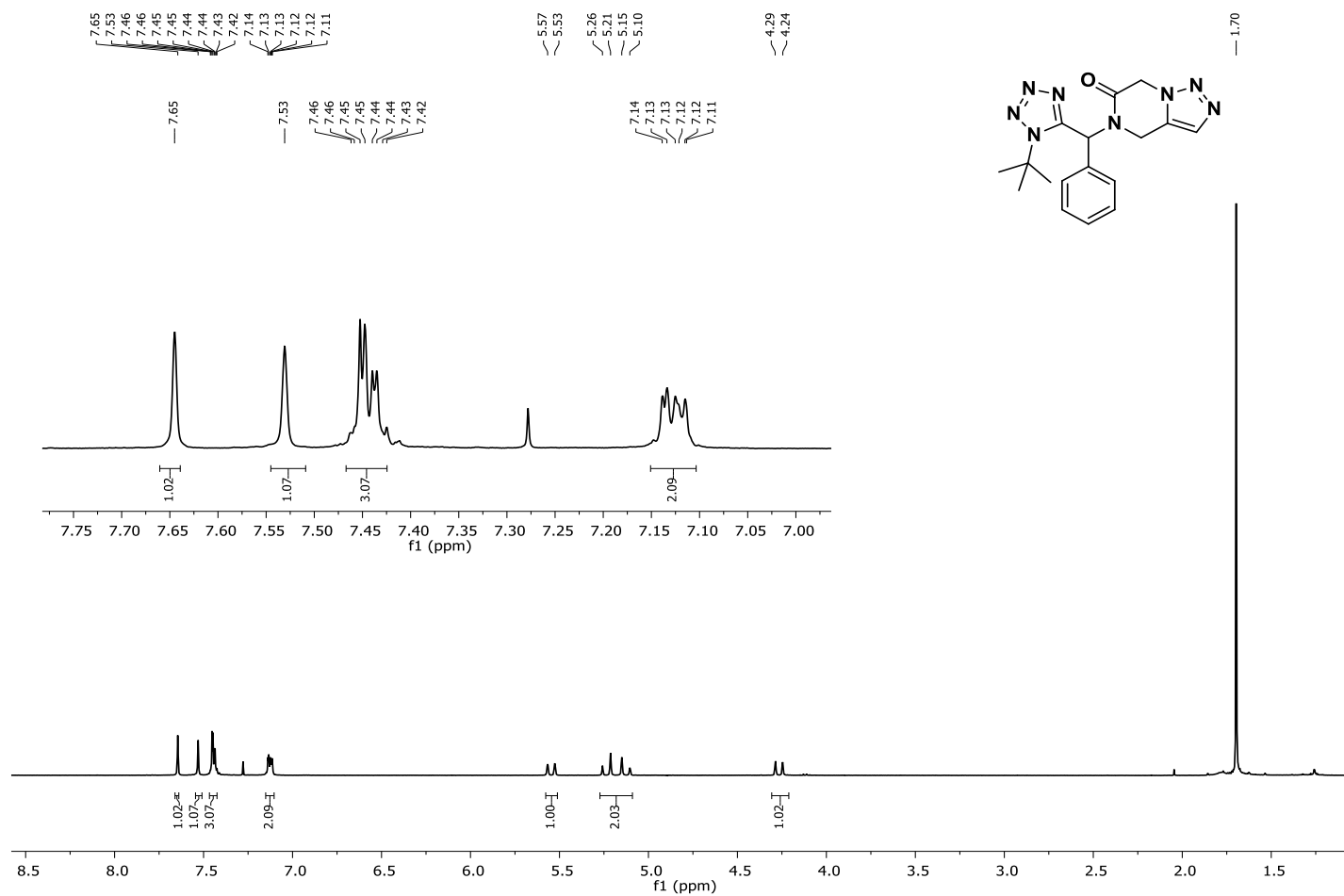


Figura 145. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153k**.

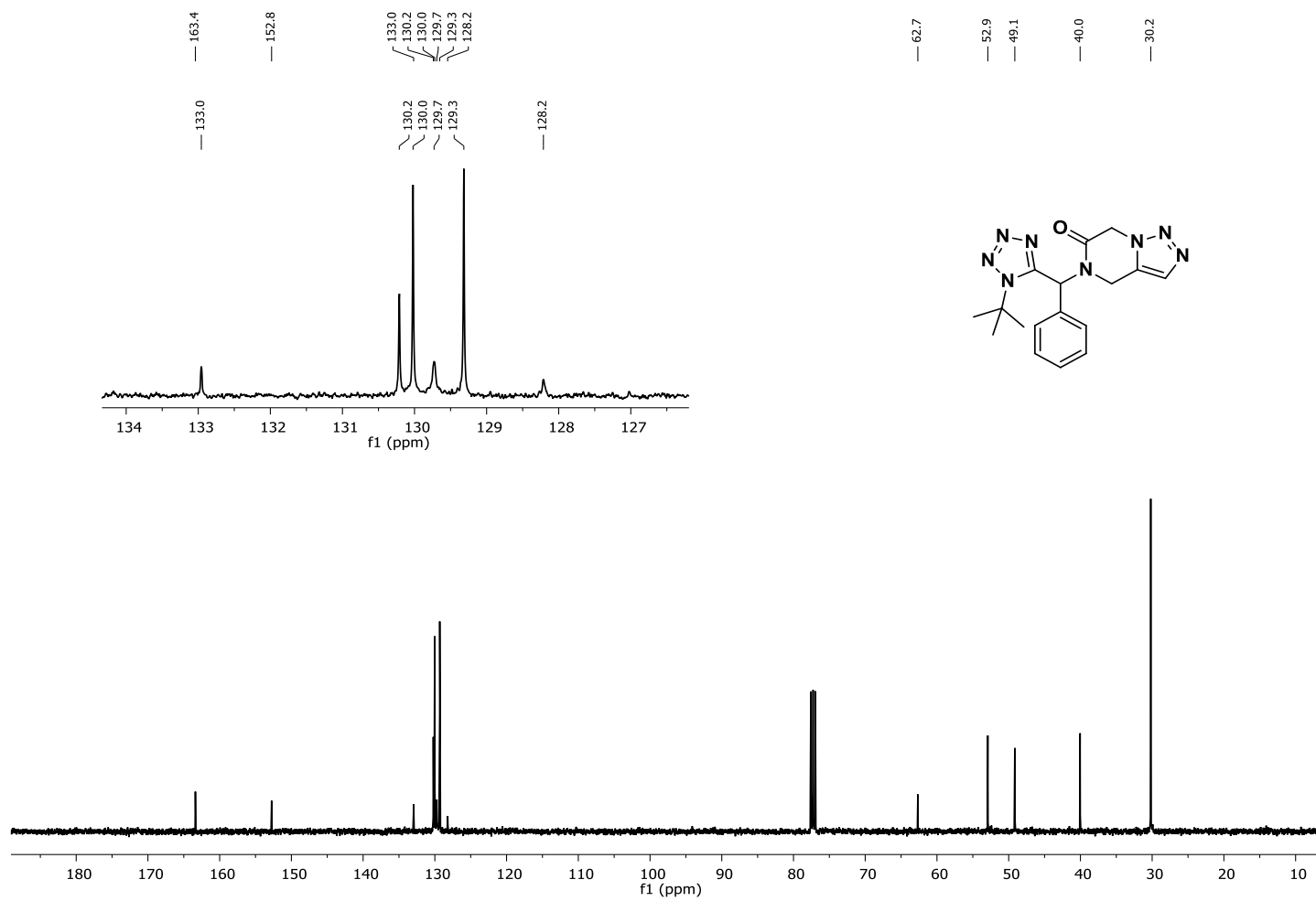


Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153k**.

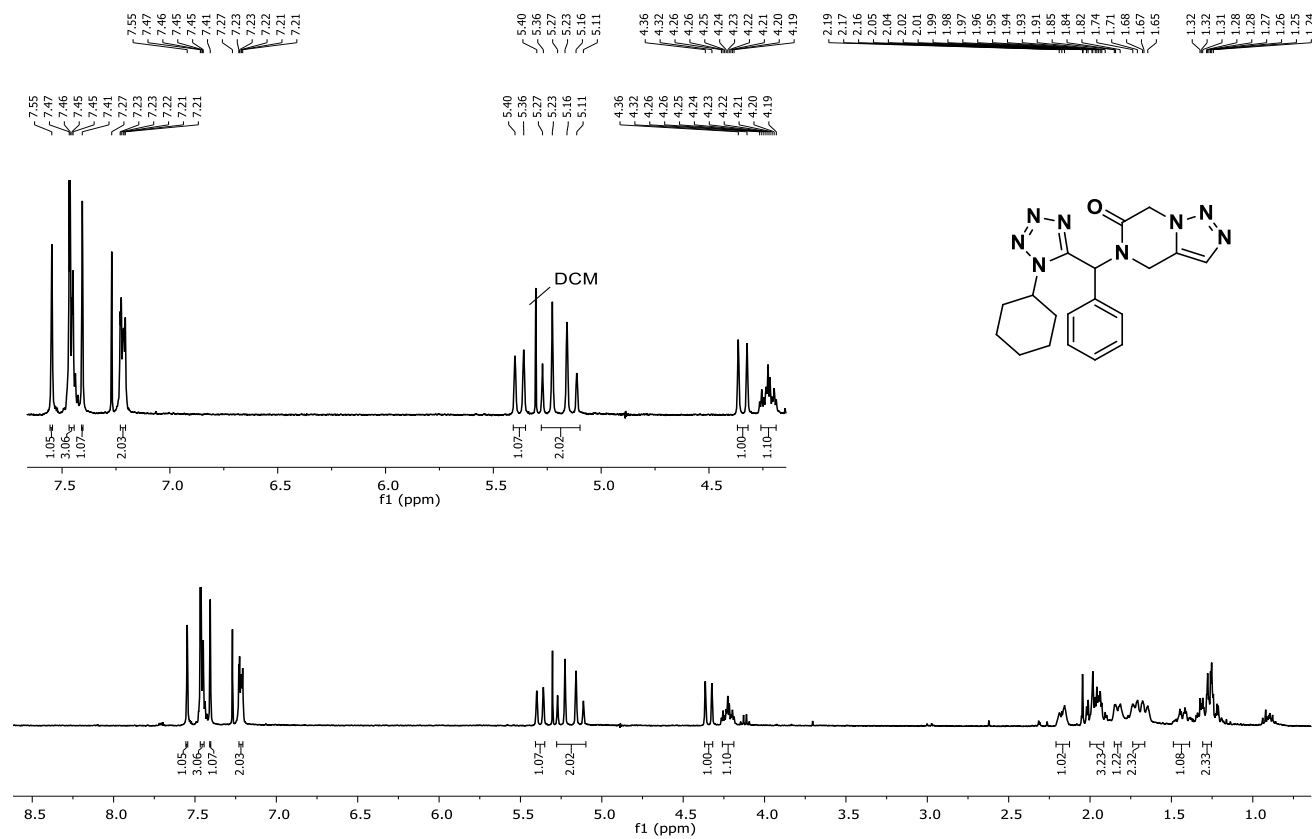


Figura 147. Espectro de RMN de ^1H del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153I**.

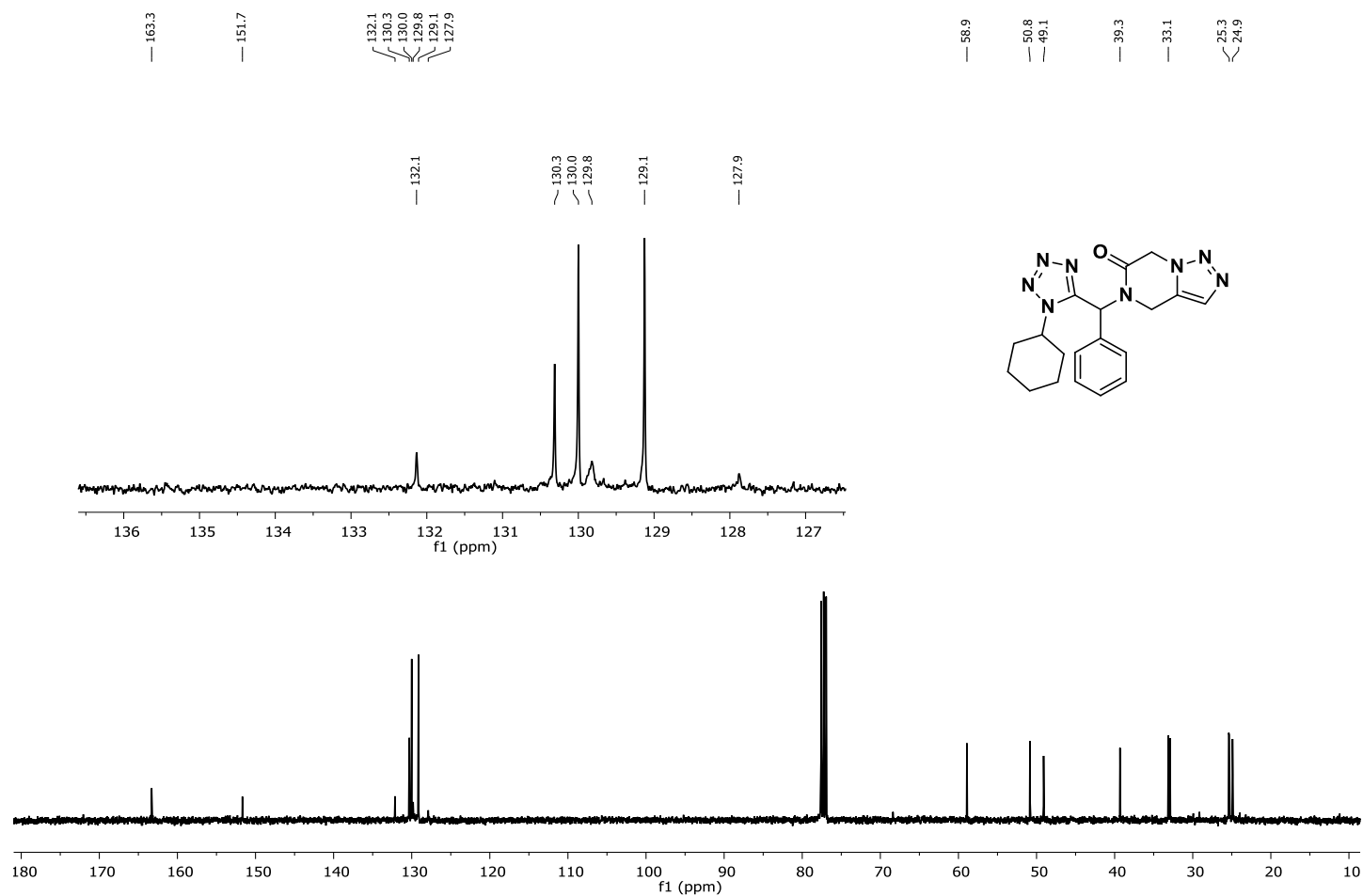


Figura 148. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto compuesto tetrazol 1,5-disustituido 4,5-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-6-ona **153I**.

Cesia Manuella Aguilar Morales

Síntesis de bis-heterociclos nitrogenados y oxigenados vía RMC Ugi-azidapost-condensación.pdf

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trrcoid::3117-438861015

Fecha de entrega

12 mar 2025, 12:52 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

13 mar 2025, 7:07 a.m. GMT-6

Nombre de archivo

Síntesis de bis-heterociclos nitrogenados y oxigenados vía RMC Ugi-azidapost-condensación.pdf

Tamaño de archivo

19.0 MB

257 Páginas

44,656 Palabras

228,031 Caracteres

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Doctorado en Ciencias Químicas	
Título del trabajo	Síntesis de bis-heterociclos nitrogenados y oxigenados vía RMC Ugi-azida/post-condensación	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	Cesia Manuella Aguilar Morales	0641123d@umich.mx
Director	Carlos Jesús Cortés García	jesus.cortes@umich.mx
Codirector	Luis Chacón García	lchacon@umich.mx
Coordinador del programa	Juan Pablo García Merinos	doc.ciencias.quimicas@umich.mx


Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	no	
Traducción al español	no	
Traducción a otra lengua	no	
Revisión y corrección de estilo	no	

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Análisis de datos	no	
Búsqueda y organización de información	no	
Formateo de las referencias bibliográficas	no	
Generación de contenido multimedia	no	
Otro	no	

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Cesia Manuella Aguilar Morales 
Lugar y fecha	Morelia, Mich a 11 de marzo del 2025