

**Diseño y síntesis de nuevos híbridos moleculares propuestos como inhibidores del  
factor Xa de la cascada de coagulación**

**Fausto Alejandro Marín Güiza**

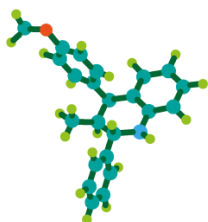
**Magister en Química**

**Tesis de investigación para optar por el título de Doctor en Química**

**Director**

**Arnold Rafael Romero Bohórquez, Qco, PhD.**

**Doctor en Química**



**CODEIM**  
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS  
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL



Universidad  
Industrial de  
Santander

**Universidad Industrial de Santander**

**Facultad de Ciencias**

**Escuela de Química**

**Doctorado en Química**

**Bucaramanga**

**2022**

### Dedicatoria

*Luego de muchos años como estudiante, esta tesis doctoral está dedicada a las personas que creyeron en mi desde el principio, y que me apoyaron en todo este largo proceso. Mi mamá Oliva Guiza Mateus, mi papá Gustavo Marin, mi hermano Gustavo Alberto Marin, ellos se merecen este honor tanto como yo.*

### **Agradecimientos**

Quiero dar mis sinceros agradecimientos a:

Al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) hoy Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación (minciencias) que a través de la convocatoria 757 de Doctorados nacionales del año 2016 patrocinó mis estudios de posgrado otorgándome una beca durante la totalidad de la duración del programa de Doctorado en Química.

Al programa de movilidad de la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la UIS que hizo posible la participación en el 33° Congreso Latinoamericano de Química (33-CLAQ) y X Congreso de Ciencias Químicas, Tecnología e Innovación (QUIMICUBA'2018), Habana, Cuba y a los demás eventos a los que asistí.

A mi directo Arnold Rafael Romero Bohórquez y a los profesores Bladimiro Rincon Orozco, Yorley Andrea Duarte Ayala y Andres Felipe Yepes Perez quienes me ayudaron en el desarrollo de esta tesis doctoral.

A mis amigos del grupo CODEIM Camilo, Aurora, Kari, Silvia, Mary por llenar de muy buenos momentos estos años.

Y por supuesto a Angelica Chavarro Avellaneda por apoyarme, acompañarme y sobre todo soportarme en este largo camino del doctorado.

## CONTENIDO

	<b>Pág</b>
1. Introducción .....	42
2. Marco teórico .....	45
2.1. La tromboembolia venosa.....	45
2.2. El factor Xa de la cascada de coagulación.....	47
2.3. Diseño racional de fármacos .....	53
2.4. Las tetrahydroquinolinas.....	57
2.4.1. Importancia biológica de los compuestos tetrahydroquinolínicos.....	57
2.4.2. Síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos .....	60
2.5. Los isoxazoles .....	64
2.5.1. Importancia biológica de los isoxazoles .....	65
2.5.2. Síntesis de derivados isoxazólicos .....	68
2.6. 1,2,3-triazoles.....	72
2.6.1. Importancia biológica de los 1,2,3-triazoles .....	73
2.6.2. Síntesis de los 1,2,3-triazoles.....	75
2.7. Los 1,2,4-oxadiazoles .....	80
2.7.1. Importancia biológica de los 1,2,4-oxadiazoles.....	81
2.7.2. Síntesis de los 1,2,4-oxadiazoles .....	83
3. Planteamiento del problema.....	88
4. Objetivos.....	90
4.1. Objetivo general.....	90
4.2. Objetivos específicos .....	90

5. Parte experimental .....	92
5.1. Materiales y reactivos de síntesis.....	92
5.2. Equipos y técnicas analíticas .....	92
5.3. Síntesis y caracterización de los híbridos de tetrahydroquinolina.....	93
5.3.1. Síntesis de las arilaminas N-propargil/butiril 1a-d y las arilaminas N-cianometil/cianoetil 1e-h precursoras .....	94
5.3.2. Síntesis de las N-propargil/butiril tetrahydroquinolinas 2a-d y las N-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas 2e-h .....	100
5.3.3. Síntesis de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-p.....	107
5.3.4. Síntesis de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p.....	125
5.3.5. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4 Oxadiazol 5a-l ...	142
5.4. Descripción de reactivos y equipos utilizados en ensayos biológicos.....	152
5.5. Metodología utilizada en los ensayos biológicos.....	154
5.5.1. Tiempo de trombina de alta sensibilidad (PT-HS) .....	155
5.5.2. Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) .....	155
5.5.3. Ensayo in vitro de Inhibición del FXa .....	156
5.6. Resultados de los ensayos biológicos .....	158
5.6.1. Resultados del ensayo tiempo de trombina de alta sensibilidad (PT-HS) .....	158
5.6.2. Resultados del ensayo tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) .....	161
5.7. Detalles de las herramientas utilizadas para los cálculos bioinformáticos .....	163
5.7.1. Cálculos de MM/GBSA.....	164
5.7.2. Simulaciones de dinámica molecular (DM) .....	166
6. Discusión y análisis de resultados de la síntesis de los nuevos híbridos moleculares .....	168

6.1. Síntesis de las nuevas <i>N</i> -propargil/butiril tetrahydroquinolinas 2a-d .....	169
6.2. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-p.....	181
6.3. Síntesis de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p.....	196
6.4. Síntesis de nuevos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol .....	209
7. Análisis y discusión de los ensayos biológicos realizados .....	238
7.1. Prueba tiempo de protombina de alta sensibilidad (PT-HS).....	238
7.2. Prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT).....	247
7.3. Pruebas de inhibición sobre el factor Xa de la cascada de coagulación .....	258
8. Análisis computacional de la interacción enzima factor Xa-híbridos moleculares sintetizados. .....	271
8.1. Cálculos de acoplamiento molecular (docking).....	271
8.2. Estudios de dinámica molecular .....	278
8.3. Predicción farmacocinética <i>in silico</i> .....	284
9. Conclusiones.....	288
Referencias Bibliográficas .....	290

## Lista de Tablas

	<b>Pag.</b>
Tabla 1. Influencia del catalizador sobre la síntesis de las tetrahydroquinolinas.	170
Tabla 2. Parámetros fisicoquímicos de los nuevos derivados <i>N</i> -propargil/butiril tetrahydroquinolinas.	172
Tabla 3. Parámetros fisicoquímicos de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-p.	183
Tabla 4. Algunos parámetros fisicoquímicos de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p.	197
Tabla 5. Condiciones de reacción para la obtención de los derivados <i>N</i> -cianometil anilinas.	211
Tabla 6. Condiciones de reacción para la obtención de los derivados <i>N</i> -cianoetil anilinas.	212
Tabla 7. Características fisicoquímicas de las tetrahydroquinolinas 2e-h.	213
Tabla 8. Características fisicoquímicas de las tetrahydroquinolina-amidoximas 6a-d.	218
Tabla 9. Condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol propuestos.	221
Tabla 10. Algunos parámetros fisicoquímicos de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol 5a-i	227
Tabla 11. Resultados prueba PT-HS para los compuestos 3a-p.	239
Tabla 12. Resultados prueba PT-HS para los compuestos 4a-p.	242
Tabla 13. Resultados prueba PT-HS para los compuestos 5a-i.	245
Tabla 14. Resultados prueba APTT para los compuestos 3a-p.	248
Tabla 15. Resultados prueba APTT para los compuestos 4a-p.	250

Tabla 16. Resultados prueba APTT para los compuestos 5a-i.	252
Tabla 17. Resultados para las pruebas PT-HS y APTT para los derivados tetrahydroquinolínicos 2a-b y 2e y los compuestos 8a-e.	254
Tabla 18. Porcentajes de inhibición relativa del FXa para los híbridos 3a-p.	260
Tabla 19. Porcentajes de inhibición relativa del FXa para los híbridos 4a-p.	263
Tabla 20. Porcentajes de inhibición relativa del FXa para los híbridos 4a-p.	265
Tabla 21. Valores de IC <sub>50</sub> para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3c, 3h, y los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4d, 4f, 4l y 4p.	269
Tabla 22. Resultados de afinidad de unión enzima-ligando para los compuestos analizados.	274
Tabla 23. Valores Emodel para los compuestos 4f, 4d, 4l, 4p, 3h.	283
Tabla 24. Propiedades físicoquímicas y farmacocinéticas de los compuestos sintetizados .	285

## Lista de figuras

	<b>Pag.</b>
Figura 1. Esquema de una trombosis venosa (DVT).	46
Figura 2. Esquema de la cascada de coagulación.	49
Figura 3. Estructura tridimensional de la enzima factor Xa.	50
Figura 4. Estructura de los fármacos inhibidores del FXa.	51
Figura 5. Compuesto con actividad inhibitoria del factor Xa.	51
Figura 6. Compuestos sintetizados con potente actividad anticoagulante.	52
Figura 7. Compuesto tetrahydroquinolínico con actividad inhibitoria del factor Xla.	53
Figura 8. Esquema básico del proceso de diseño de un nuevo candidato a fármaco.	56
Figura 9. Estructura molecular de la tetrahydroquinolina y de la quinolina.	57
Figura 10. Quinina y tetrahydroquinolinas con actividad antimalarial.	58
Figura 11. Tetrahydroquinolinas con actividad antitumoral.	58
Figura 12. Tetrahydroquinolinas con actividad biológica frente a enfermedades del sistema circulatorio.	60
Figura 13. Heterociclos de cinco miembros con heteroátomos oxígeno y nitrógeno.	64
Figura 14. Isoxazoles con actividad antineoplásica.	65
Figura 15. Compuestos isoxazólicos con actividad antiinflamatoria.	66
Figura 16. Isoxazoles con actividad antitrombótica e inhibidora del factor Xa.	67
Figura 17. Isómeros del sistema heterocíclico triazol.	73
Figura 18. Fármacos con actividad antibiótica con el núcleo 1,2,3-triazólico.	74
Figura 19. Compuestos triazólicos con actividad antineoplásica.	74
Figura 20. Rufinamida y compuesto con actividad anticoagulante.	75

Figura 21. Diferentes tipos de isómeros de oxadiazoles.	80
Figura 22. Fármacos que contienen el anillo del 1,2,4- oxadiazol.	81
Figura 23. Fidianidina A y B, primeros compuestos naturales 1,2,4-oxadiazólicos.	82
Figura 24. Cálculos de MM/GBSA.	165
Figura 25. Espectro IR del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).	174
Figura 26. Espectro ESI-IT del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).	175
Figura 27. Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).	177
Figura 28. Espectro bidimensional <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).	178
Figura 29. Espectro de <sup>13</sup> C-RMN y DEPT-135 del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).	180
Figura 30. Espectro <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C-HSQC del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).	181
Figura 31. Posibles configuraciones en el intermediario pericíclico para la formación del anillo isoxazólico.	186
Figura 32. Espectro IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol. (3b).	187
Figura 33. Espectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3b).	188
Figura 34. Patrón isotópico del ion aducto [M+H] <sup>+</sup> del compuesto 3d.	189

- Figura 35. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol (3b). 191
- Figura 36. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol. (3b). 192
- Figura 37. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol (3b). 194
- Figura 38. Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol (3b). 195
- Figura 39. Espectro IR del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b). 201
- Figura 40. Espectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b). 201
- Figura 41. Patrón isotópico ion aducto  $[\text{M}+\text{H}]^+$  del compuesto 4d. 202
- Figura 42. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b). 204
- Figura 43. Espectro  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b). 206
- Figura 44. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b). 207
- Figura 45. Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b). 208
- Figura 46. Espectro ESI-IT del compuesto *N*-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2e). 215

- Figura 47. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto *N*-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2e). 216
- Figura 48. Espectro IR del compuesto 1-(2-amino-2-(hidroxiimino)etil)-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6a) 219
- Figura 49. Espectro ESI-IT del compuesto 1-(2-amino-2-(hidroxiimino)etil)-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (6a). 220
- Figura 50. Espectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-(((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol. 226
- Figura 51. Espectro IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). 229
- Figura 52. Espectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). 230
- Figura 53. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). 231
- Figura 54. Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). 233
- Figura 55. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 del 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). 234
- Figura 56 Espectro bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). 235
- Figura 57. Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazol 3a-p. 241

- Figura 58. Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p. 244
- Figura 59. Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol 5a-i. 246
- Figura 60. Resultados de las pruebas APTT realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazoles 3a-p. 249
- Figura 61. Resultados de las pruebas APTT realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p. 251
- Figura 62. Resultados de las pruebas APTT realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol 5a-j. 253
- Figura 63. Nuevos compuestos analizados en las pruebas PT-HS y APTT. 254
- Figura 64. Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los compuestos 8a-e y los derivados tetrahydroquinolínicos 2a-b y 2e. 256
- Figura 65. Resultados de las pruebas APTT realizadas a los compuestos 8a-e y los derivados tetrahydroquinolínicos 2a-b y 2e. 257
- Figura 66. Análisis SAR de los híbridos moleculares de tetrahydroquinolina enlazados a isoxazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-oxadiazol frente a las pruebas PT-HS y APTT. 258
- Figura 67. *Screening* de inhibición frente a la enzima factor Xa de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol. (a) Híbridos 3a-d y 3i-l. (b) Híbridos 3e-h y 3m-p . 260
- Figura 68. *Screening* de inhibición frente a la enzima factor Xa de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol. (a) Híbridos 4a-d y 4i-l. (b) Híbridos 4e-h y 4m-p. 263
- Figura 69. *Screening* de inhibición frente a la enzima factor Xa de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol 5a-i 266

- Figura 70. Compuestos híbridos moleculares analizados con mayor actividad inhibitoria sobre la enzima factor Xa. 267
- Figura 71. Análisis SAR preliminar frente al factor Xa de los híbridos 3h (THQ/isoxazol) y los híbridos 4d, 4f, 4l y 4p (THQ/1,2,3-triazol). 270
- Figura 72. Superficie molecular del sitio de unión de la proteína FXa con apixaban (izquierda) y los grupos de moléculas sintetizadas (derecha). 272
- Figura 73. Conformaciones dentro de la enzima FXa de los compuestos 2c (A). y 2a (B). 273
- Figura 74. Conformaciones e interacciones de los compuestos apixaban (A), 4f (B), 4d (C), 4l (D), 4p (E) y 3h (F). 277
- Figura 75. Desviación cuadrática media (RMSD) en función de los tiempos simulados para los complejos formados entre la enzima FXa y 4f (A), 4d (B), 4l (C), 4p (D), 3h (E). 279
- Figura 76. Simulación MD: Gráficos de fracción de interacción. 281

## Lista de Esquemas

	Pag.
Esquema 1. Síntesis de tetrahydroquinolinas mediada por $\text{InCl}_3$ .	60
Esquema 2. Síntesis de tetrahydroquinolinas utilizando anilinas <i>N</i> -sustituidas.	61
Esquema 3. Síntesis de <i>N</i> -alil/propargil tetrahydroquinolinas.	62
Esquema 4. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía reacción por pasos.	63
Esquema 5. Metodologías para la formación de óxidos de nitrilo a partir de oximas.	68
Esquema 6. Síntesis del isoxazol 25 usando la aldoxima del 2-nitrobenzaldehído.	69
Esquema 7. Síntesis de isoxazoles empleando bromuro de propargilo (dipolarófilo).	69
Esquema 8. Síntesis regioselectiva del isoxazol (31) utilizando cloramina-T.	71
Esquema 9. Síntesis de isoxazol mediada por cloramina T.	71
Esquema 10. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar.	75
Esquema 11. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas-alquinos catalizada por cobre.	77
Esquema 12. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediada por ascorbato de sodio/ $\text{CuSO}_4$ .	78
Esquema 13. Síntesis de 1,2,3-triazoles mediada por Cu en mezcla etanol/agua.	78
Esquema 14. Síntesis “one-pot” de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos.	79
Esquema 15. Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles a partir de benzonitrilos y ácidos carboxílicos.	83
Esquema 16. Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles aislando los intermediarios de ciclación.	84
Esquema 17. Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles utilizando ésteres.	84
Esquema 18. Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles utilizando cloruros de ácido.	85
Esquema 19. Síntesis de 1,2,4-Oxadiazoles a través de una cicloadición 1,3-dipolar.	86
Esquema 20. Ruta general para la síntesis de los nuevos híbridos moleculares	169

Esquema 21. Esquema general de síntesis de las nuevas <i>N</i> -propargil/butinil tetrahydroquinolinas 2a-d.	171
Esquema 22. Mecanismo de la síntesis de las tetrahydroquinolinas 2a-d.	173
Esquema 23. Esquema general de la síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-Isoxazol.	182
Esquema 24. Mecanismo propuesto para la obtención <i>in situ</i> del óxido de nitrilo.	184
Esquema 25. Mecanismo propuesto para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-p vía cicloadición 1,3-dipolar.	185
Esquema 26. Esquema general para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p.	196
Esquema 27. Posible mecanismo de reacción para la síntesis de los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol 4a-p.	198
Esquema 28. Esquema de síntesis inicialmente propuesto para acceder a los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol.	209
Esquema 29. Síntesis de las <i>N</i> -cianometil/cianoetil anilinas precursoras.	210
Esquema 30. Síntesis de las nuevas tetrahydroquinolinas 2e-h.	212
Esquema 31. Síntesis de los derivados tetrahydroquinolina-amidoximas 6a-d.	216
Esquema 32. Síntesis de 1,2,4-oxadiazol a través de la ruta amidoxima.	221
Esquema 33. Síntesis del núcleo 1,2,4-oxadiazol a través de una cicloadición 1,3-dipolar.	222
Esquema 34. Ruta sintética para los nuevos híbridos moleculares THQ/1,2,4-oxadiazoles.	223
Esquema 35. Obtención de los derivados 3-aryl-5-cloroetil-1,2,4-oxadiazol.	224

## Lista de Anexos

	<b>Pag.</b>
Anexo 1. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a). .....	313
Anexo 2. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a). .....	313
Anexo 3. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a). .....	314
Anexo 4. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a). .....	314
Anexo 5. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2b). .....	315
Anexo 6. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2b). .....	315
Anexo 7. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2b). .....	316
Anexo 8. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2b). .....	316
Anexo 9. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2c). .....	317
Anexo 10. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2c). .....	317

Anexo 11. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2c).....	318
Anexo 12. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2c).....	318
Anexo 13. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2d).....	319
Anexo 14. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2d)..	319
Anexo 15. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2d).....	320
Anexo 16. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2d).....	320
Anexo 17. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e). .....	321
Anexo 18. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e). .....	321
Anexo 19. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e).....	322
Anexo 20. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2e).....	322
Anexo 21. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2f).....	323

Anexo 22. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2f).....	323
Anexo 23. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2f).....	324
Anexo 24. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2f).....	324
Anexo 25. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2g).....	325
Anexo 26. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2g).....	325
Anexo 27. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2g).....	326
Anexo 28. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (2g).....	326
Anexo 29. Espectro de IR del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h).....	327
Anexo 30. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h). ....	327
Anexo 31. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h). ....	328
Anexo 32. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto <i>N</i> -cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2h). ....	328

Anexo 33. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3a) .....	329
Anexo 34. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3a).....	329
Anexo 35. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3a).....	330
Anexo 36. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3a).....	330
Anexo 37. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol. (3b) .....	331
Anexo 38. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol. (3b) .....	331
Anexo 39. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol. (3b).....	332
Anexo 40. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol. (3b).....	332
Anexo 41. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3c).....	333
Anexo 42. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3c).....	333
Anexo 43. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)isoxazol (3c).....	334

- Anexo 44. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol (3c)..... 334
- Anexo 45. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol. (3d) ..... 335
- Anexo 46. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$  del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol. (3d) ..... 335
- Anexo 47. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol. (3d)..... 336
- Anexo 48. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)isoxazol. (3d)..... 336
- Anexo 49. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3e)..... 337
- Anexo 50. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$  del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3e)..... 337
- Anexo 51. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3e) .... 338
- Anexo 52. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3e) .... 338
- Anexo 53. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(*p*-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3f)..... 339
- Anexo 54. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$  del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(*p*-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3f)..... 339

Anexo 55. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3f).....	340
Anexo 56. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3f) ..	340
Anexo 57. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3g). .....	341
Anexo 58. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3g). .....	341
Anexo 59. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3g)..	342
Anexo 60. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3g)..	342
Anexo 61. Espectro de IR del compuesto 4-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3h). .....	343
Anexo 62. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 4-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3h). .....	343
Anexo 63. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3h). .....	344
Anexo 64. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3h). .....	344

Anexo 65. Espectro de IR del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3i). .....	345
Anexo 66. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3i).....	345
Anexo 67. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3i). .....	346
Anexo 68. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3i). .....	346
Anexo 69. Espectro de IR del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3j) .....	347
Anexo 70. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3j).....	347
Anexo 71. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3j) .....	348
Anexo 72. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3j) .....	348
Anexo 73. Espectro de IR del compuesto 1-(1-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3k).....	349
Anexo 74. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 1-(1-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3k) .....	349
Anexo 75. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3k).....	350

Anexo 76. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3k).....	350
Anexo 77. Espectro de IR del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3l). ....	351
Anexo 78. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3l). ....	351
Anexo 79. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3l). ....	352
Anexo 80. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3l). ....	352
Anexo 81. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3m). ....	353
Anexo 82. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3m).....	353
Anexo 83. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3m)...	354
Anexo 84. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3m)...	354
Anexo 85. Espectro de IR del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3n) .....	355

- Anexo 86. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3n) ..... 355
- Anexo 87. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3n) .... 356
- Anexo 88. Espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3n) .... 356
- Anexo 89. Espectro de IR del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3o)..... 357
- Anexo 90. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3o). ..... 357
- Anexo 91. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3o)..... 358
- Anexo 92. Espectro de <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3o)..... 358
- Anexo 93. Espectro de IR del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3p). ..... 359
- Anexo 94. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3p). ..... 359
- Anexo 95. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3p)..... 360

Anexo 96. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3p).....	360
Anexo 97. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4a).....	361
Anexo 98. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4a).....	361
Anexo 99. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4a)	362
Anexo 100. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4a)	362
Anexo 101. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4b).....	363
Anexo 102. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4b).....	363
Anexo 103. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4b)	364
Anexo 104. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4b)	364
Anexo 105. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol. (4c).....	365
Anexo 106. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol. (4c).....	365

- Anexo 107. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol. (4c).  
..... 366
- Anexo 108. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol. (4c).  
..... 366
- Anexo 109. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4d)..... 367
- Anexo 110. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$  del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4d)..... 367
- Anexo 111. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4d). 368
- Anexo 112. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4d). ....  
..... 368
- Anexo 113. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol (4e)..... 369
- Anexo 114. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$  del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol (4e). .... 369
- Anexo 115. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol (4e). .. 370
- Anexo 116. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol (4e). .. 370

Anexo 117. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4f).....	371
Anexo 118. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4f).....	371
Anexo 119. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4f)....	372
Anexo 120. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4f)....	372
Anexo 121. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4g).....	373
Anexo 122. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4g).....	373
Anexo 123. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4g) ...	374
Anexo 124. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4g) ...	374
Anexo 125. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4h).....	375
Anexo 126. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4h).....	375
Anexo 127. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4h) ...	376

Anexo 128. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4h) ...	376
Anexo 129. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4i) .....	377
Anexo 130. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4i).....	377
Anexo 131. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4i) .....	378
Anexo 132. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4i) .....	378
Anexo 133. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).....	379
Anexo 134. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).....	379
Anexo 135. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).....	380
Anexo 136. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).....	380

Anexo 137. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4k).....	381
Anexo 138. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4k) .....	381
Anexo 139. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4k) .....	382
Anexo 140. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4k) .....	382
Anexo 141. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4l).....	383
Anexo 142. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4l) .....	383
Anexo 143. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4l) .....	384
Anexo 144. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,3-triazol (4l) .....	384
Anexo 145. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4m) .....	385

Anexo 146. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4m).....	385
Anexo 147. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4m).....	386
Anexo 148. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4m).....	386
Anexo 149. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4n).....	387
Anexo 150. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4n).....	387
Anexo 151. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4n).....	388
Anexo 152. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4n).....	388
Anexo 153. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4o).....	389
Anexo 154. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4o).....	389

Anexo 155. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4o)	390
.....	390
Anexo 156. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4o)	390
.....	390
Anexo 157. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)	391
.....	391
Anexo 158. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)	391
.....	391
Anexo 159. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)	392
.....	392
Anexo 160. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)	392
.....	392
Anexo 161. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a)	393
.....	393
Anexo 162. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a)	393
.....	393
Anexo 163. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a)	394
.....	394

Anexo 164. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a) .....	394
Anexo 165. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). ....	395
Anexo 166. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). ....	395
Anexo 167. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). .....	396
Anexo 168. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b). .....	396
Anexo 169. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5c).....	397
Anexo 170. Espectro de ESI- $\text{MS}^+$ del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5c).....	397
Anexo 171. Espectro de $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5c) .....	398
Anexo 172. Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5c) .....	398

Anexo 173. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5d) .....	399
Anexo 174. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5d) .....	399
Anexo 175. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5d) .....	400
Anexo 176. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5d) .....	400
Anexo 177. Espectro de IR del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5e) .....	401
Anexo 178. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5e) .....	401
Anexo 179. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5e).....	402
Anexo 180. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5e).....	402

Anexo 181. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5f).....	403
Anexo 182. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5f) .....	403
Anexo 183. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5f).....	404
Anexo 184. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5f).....	404
Anexo 185. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5h) .....	405
Anexo 186. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5h).....	405
Anexo 187. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5h).....	406
Anexo 188. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5h).....	406
Anexo 189. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i) .....	407

Anexo 190. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i).....	407
Anexo 191. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i).....	408
Anexo 192. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i).....	408
Anexo 193. Espectro de IR del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i) .....	409
Anexo 194. Espectro de ESI-MS <sup>+</sup> del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i).....	409
Anexo 195. Espectro de <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i).....	410
Anexo 196. Espectro de <sup>13</sup> C RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i> )-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i).....	410
Anexo 197. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media (IC <sub>50</sub> ) para el híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol (3h).....	411
Anexo 198. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media (IC <sub>50</sub> ) para el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol (4d).....	411

Anexo 199. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media (IC50) para el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol (4f). .....	412
Anexo 200. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media (IC50) para el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol (4l). .....	412

## Lista de abreviaturas

AC <sub>50</sub>	Concentración que provoca un aumento del 50% de la actividad de la enzima
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
BOC	tert-butiloxicarbonilo
°C	Grados Celcius
Cat.	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	COrrrelation SpectroscopY (espectroscopia de correlación)
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble de doble doblete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (Mejora sin distorsiones por transferencia de polarización)
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcabodiimida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Et	Etilo
IC <sub>50</sub>	Concentración media inhibitoria máxima
IR	Infrarrojo

HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (coherencia heteronuclear cuántica simple)
Hz	Hertzios
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
NCS	<i>N</i> -cloro succinimida
m	Multiplete
M <sup>+</sup>	Ion molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
sa	Singulete ancho
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
ta	Triplete aparente
<i>t</i> -Bu	terc butilo

## Resumen

**Título:** Diseño y síntesis de nuevos híbridos moleculares propuestos como inhibidores del factor Xa de la cascada de coagulación \*

**Autor:** Fausto Alejandro Marin Güiza\*\*

**Palabras Clave:** Híbridos moleculares, cascada de coagulación, factor Xa,

**Descripción:** Las enfermedades del sistema cardiovascular como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) son hoy en día una de las causas de muerte más importantes a nivel mundial, se estima que a nivel mundial más de 18 millones de personas mueren cada año por causa de estas enfermedades. La TEV (tromboembolismo venoso profundo) es la suma de la TVP y la EP, las cuales están relacionadas directamente con la actividad coagulante que presentan los pacientes. La búsqueda de compuestos que presenten algún tipo de actividad anticoagulante es un eje de investigación de gran importancia hoy por hoy en la química medicinal.

En este trabajo de investigación se llevó a cabo la síntesis y la caracterización y la evaluación biológica de tres nuevas series de híbridos moleculares, tetrahydroquinolina/isoxazol, tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol y tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol, así como de cada uno de sus precursores, utilizando las reacciones de Povarov catiónica y las cicloadiciones 1,3 dipolar. Los híbridos fueron evaluados en las pruebas de Prueba Tiempo de Protombina de Alta Sensibilidad (PT-HS), Prueba de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) y en la prueba de inhibición enzimática del factor Xa de la cascada de coagulación. Además, se llevaron a cabo estudios de tipo docking y dinámicas moleculares para encontrar las mejores energías de afinidad ligando-enzima (factor Xa).

Los resultados obtenidos durante el desarrollo de la tesis demostraron que la familia de híbridos moleculares más bioactivos fueron los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol. Se encontró además que el compuesto más activo tuvo un IC<sub>50</sub> de  $9.5 \pm 2.2$   $\mu$ M frente a la enzima FXa.

---

\* Tesis Doctoral

\*\* Facultad: Ciencias. Escuela: Química. Doctorado en química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez. Doctor en Química.

### Abstract

**Title:** Design and synthesis of new molecular hybrids proposed as inhibitors of factor Xa of the coagulation cascade \*

**Author(s):** Fausto Alejandro Marin Güiza\*\*

**Key Words:** Molecular hybrids, coagulation cascade, factor Xa,

**Description:** Diseases of the cardiovascular system such as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) are today one of the most important causes of death worldwide, it is estimated that worldwide more than 18 million people die each year. year because of these diseases. VTE (deep venous thromboembolism) is the sum of DVT and PE, which are directly related to the coagulant activity that patients present. The search for compounds that present some type of anticoagulant activity is an axis of research of great importance today in medicinal chemistry.

In this research work, the synthesis and characterization and biological evaluation of three new series of molecular hybrids, tetrahydroquinoline/isoxazole, tetrahydroquinoline/1,2,3-triazole and tetrahydroquinoline/1,2,4-oxadiazole, were carried out. as well as each of its precursors, using the cationic Povarov reactions and the 1,3-dipolar cycloadditions. The hybrids were evaluated in the High Sensitivity Prothrombin Time Test (PT-HS), Activated Partial Thromboplastin Time Test (APTT) and in the factor Xa enzymatic inhibition test of the coagulation cascade. In addition, docking and molecular dynamics studies were carried out to find the best ligand-enzyme affinity energies (factor Xa).

The results obtained during the development of the thesis showed that the most bioactive family of molecular hybrids were the tetrahydroquinoline/1,2,3-triazole hybrids. It was further found that the most active compound had an IC<sub>50</sub> of 9.5±2.2 μM against the enzyme FXa.

---

\* Doctoral Thesis

\*\* Science Faculty. School of Chemistry. Doctorate in chemistry. Advisors: Arnold Rafael Romero PhD in chemistry.

## 1. Introducción

Desde sus inicios la civilización ha venido enfrentando una gran variedad de desafíos y estos a su vez, han sido paulatinamente superados muy a pesar de las barreras que ha traído consigo cada época de la historia. La tecnología siempre ha sido uno de los ejes fundamentales del desarrollo de la sociedad humana. Cada nuevo desafío conlleva siempre a la invención o renovación de instrumentos y herramientas que beneficien a la humanidad. Este constante “empuje” ha configurado todo lo que en la actualidad se conoce y se da por hecho, olvidando en algunos momentos, que ciertas herramientas solo llevan con nosotros una década o incluso algunos años.

Paradójicamente, las enfermedades y diferentes afecciones que siempre han aquejado a la humanidad también han sido otro componente fundamental en el desarrollo y la construcción de la sociedad actual. Algunas de estas enfermedades llegaron a ser devastadoras en ciertos momentos de la historia, por lo que fueron promovidas varias iniciativas globales para poder erradicarlas.

Actualmente, a pesar de todos los avances tecnológicos y científicos, la sociedad continúa en su constante lucha en contra de algunas patologías que diezman a la población global, sin importar la raza ni la posición socioeconómica de los pacientes. Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son el principal grupo de patologías que aquejan a la sociedad y de acuerdo con informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la principal causa de muertes a nivel mundial. De hecho, se calcula que cada año alrededor de 17 millones de personas pierden la vida en todo el mundo, como consecuencia de estas.

Dentro del grupo de enfermedades asociadas a complicaciones cardiovasculares, se encuentra la tromboembolia venosa (TEV), la cual se presenta por la formación de un coágulo o coágulos que se desplazan hasta una vena y produce su oclusión, esto la convierte en una afección médica peligrosa y potencialmente mortal. A nivel mundial esta enfermedad es de gran interés en el ámbito de la salud pública, en los Estados Unidos y Europa la TEV causa la muerte de más personas al año que el SIDA, el cáncer de mama, el cáncer de próstata e incluso más que las causadas por accidentes automovilísticos. Además, otra de las cifras que preocupan a la comunidad médica es que hasta un 60 por ciento de los casos de TEV ocurre durante o después de una hospitalización, lo que convierte a esta patología en la principal causa de muerte evitable en los hospitales.

Una de las estrategias utilizadas hoy por hoy para controlar la formación de estos coágulos sanguíneos que derivan en las tromboembolias, es el empleo de medicamentos con acción anticoagulante. Dentro de los agentes anticoagulantes, popularmente utilizados, se encuentran el Apixaban y el Rivaroxaban, estos medicamentos actúan como inhibidores competitivos directos del factor Xa, el cual es una enzima involucrada en la cascada de coagulación. Esta enzima se ha convertido en un importante objetivo para los químicos medicinales que diseñan y desarrollan compuestos con actividad anticoagulante, debido a que es el punto clave de la llamada vía común de la cascada de coagulación.

La síntesis orgánica desde siempre ha jugado un rol importante en la búsqueda constante de nuevos compuestos con promisoría actividad farmacológica, lo cual ha permitido el descubrimiento y la creación de nuevos andamiajes moleculares de interés medicinal. En este sentido, los compuestos heterocíclicos se han convertido en parte fundamental de la investigación en química orgánica y en la medicina. Dentro de la gran familia de los

heterociclos, las tetrahydroquinolinas, triazoles, isoxazoles y oxadiazoles, son farmacóforos ampliamente estudiados, gracias a que muchos de sus derivados han sido reportados como compuestos bioactivos y varios de estos son actualmente comercializados como fármacos.

Actualmente, la síntesis de híbridos moleculares entre dos o más farmacóforos y su adecuada funcionalización con diferentes sustituyentes sobre los sistemas o heterociclos que lo conforman, es una de las estrategias sintética más populares, debido a que permite acceder a nuevas quimiotecas de bastos ejemplos de compuestos con alto grado de funcionalización, con promisoría actividad biológica y alto potencial como futuros fármacos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior y viendo necesario cumplir el objetivo inaplazable de los químicos sintéticos y medicinales, el cual se centra en el diseño, desarrollo y/o mejoramiento de nuevas rutas o metodologías sintéticas que permitan la creación de nuevos compuestos con gran potencial bioquímico, el Grupo de Investigación de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM), a través de esta propuesta, llevó a cabo el diseño, la síntesis eficiente y la evaluación de la actividad anticoagulante, incluida la inhibición del factor Xa, de nuevos compuestos híbridos tetrahydroquinolina-isoxazol/1,2,3-triazol/1,2,4-oxadiazol, los cuales gracias a que conservan una importante homología estructural con fármacos como el Apixaban y el Rivaroxaban, se perfilaban como promisorios agentes inhibidores del factor Xa de la cascada de coagulación y por tanto de gran relevancia para el tratamiento de enfermedades como la TEV.

## 2. Marco teórico

### 2.1. La tromboembolia venosa

Actualmente el mayor número de muertes a nivel mundial se deben a todos los decesos causados por las enfermedades cardiovasculares (ECV), estas enfermedades están catalogadas dentro de un grupo de patologías y desordenes que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Dentro de estas enfermedades tenemos la cardiopatía coronaria, la cual es la principal causa de muerte en los Estados Unidos, las cardiopatías congénitas y las tromboembolias venosas. A menudo los ataques o infartos al corazón y los accidentes cerebrovasculares se suelen atribuir a distintas obstrucciones que impiden que la sangre fluya de la manera correcta hacia el corazón o el cerebro y la principal causa de esta obstrucción es la formación de placas de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro (Saeed et al. 2018).

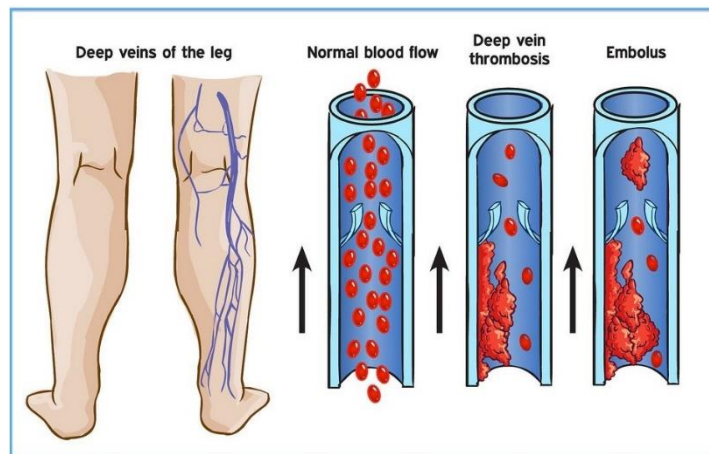
Por otro lado, la tromboembolia venosa (TEV) es una enfermedad que comprende la trombosis venosa profunda (DVT) y la embolia pulmonar (PE). Clínicamente se propuso desde 1884 que la TEV pudiera ser el resultado de alguno de estos tres (3) factores: daño del endotelio, estasis sanguínea o estado de hipercoagulabilidad (Salvador Zubirán and Herrero 2016). La tasa de mortalidad de la tromboembolia venosa es muy alta, en los Estados Unidos de América todos los años mueren entre 300.000 a 600.000 personas a causa de esta enfermedad, y en toda Europa los casos mortales de TEV tienen más decesos que los accidentes de tránsito, el VIH, el cáncer de mama y el cáncer de próstata juntos (Cohen et al. 2007) (Beckman et al. 2010). Además de la alta tasa de mortalidad, los casos en los que la enfermedad no termina en la muerte del paciente,

la enfermedad deja secuelas que incluyen tromboembolia sistémica, síndrome posttrombótico y TEV recurrente.

Esta patología se produce cuando un trombo se desprende desde alguna parte del sistema venoso, migra y se enclava en alguna vena (Figura 1). Aunque estos trombos pueden migrar a cualquier vena o vaso del sistema circulatorio, a menudo estos trombos se atascan en las venas profundas de las piernas y en la vena pulmonar (Jiménez et al. 2014). Los trombos de la vena de la pantorrilla tienen mucho menor riesgo que los casos de PE. La tromboembolia pulmonar por lo general es letal por insuficiencia ventricular progresiva y también trae complicaciones a largo plazo como la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. La DVT típicamente se relaciona con la formación de trombos en las extremidades inferiores, en la pelvis o en ambos sitios, recientemente se ha encontrado que los marcapasos y desfibriladores cardiacos internos han incrementado la ocurrencia de DVT de las extremidades superiores (Kasper et al. 2017).

### Figura 1.

*Esquema de una trombosis venosa (DVT).*



*Nota:* Fuente: <https://michiganveincare.com/wp-content/uploads/2013/03/DVT1.jpg>

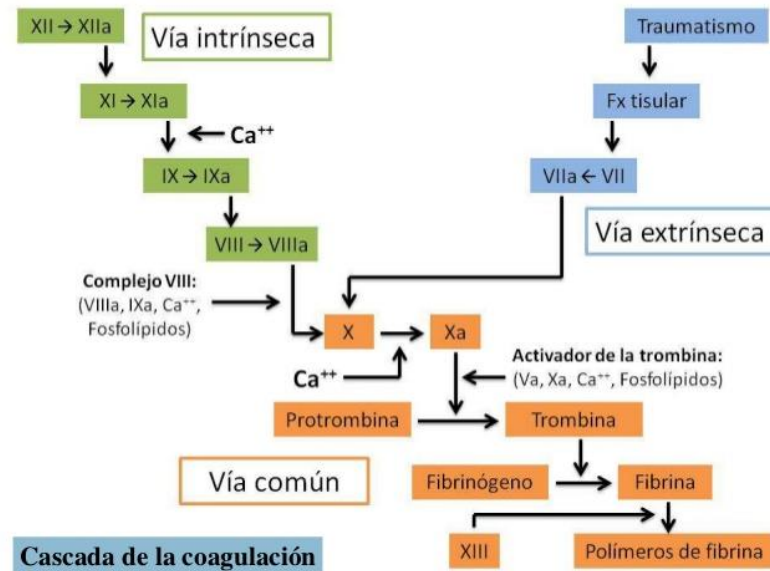
El tratamiento de esta enfermedad generalmente se lleva a cabo a través de la administración de medicamentos anticoagulantes que eviten la progresión del trombo en el torrente sanguíneo, con el fin de estabilizar el paciente aliviándole los síntomas y previniendo una recurrencia. En la mayoría de los pacientes este tratamiento es suficiente, sin embargo en algunos casos es necesario el uso de otros dispositivos (filtros, catéteres) para controlar el trombo (Jiménez et al. 2014). El tratamiento a base de medicamentos anticoagulantes generalmente se lleva a cabo utilizando alguna clase de heparinas, como por ejemplo el fondaparinux, además del tratamiento con algún antagonista de la vitamina K para que su efecto sea el ideal. Sin embargo, estos medicamentos tienen algunas contraindicaciones que hace imposible su uso en todos los pacientes. La alternativa para estos tratamientos son los anticoagulantes de uso oral como el Rivaroxabán y Apixaban, dichos anticoagulantes son usados como monoterapia (sin anticoagulación parenteral) y se basan en la inhibición competitiva del factor Xa de la cascada de coagulación, la cual es la responsable de la formación de los coágulos y trombos de la sangre (Thomas, Ganetsky, and Spinler 2013). Estos medicamentos que son capaces de inhibir selectivamente la enzima factor Xa de la cascada de coagulación son ampliamente estudiados en la actualidad y la generación de nuevos compuestos líderes que puedan llevar a cabo una acción más limpia, es un campo de investigación de gran interés y en constante crecimiento dentro de la química medicinal.

## **2.2. El factor Xa de la cascada de coagulación**

Como ya se expuso anteriormente, la formación de coágulos y su posterior desprendimiento como trombos dentro del sistema circulatorio trae consigo complicaciones en la salud de las personas, que pueden incluso llegar a ser fatales. Esta formación de coágulos se da a

través de una cascada enzimática estudiada y conocida como la cascada de coagulación (Flores-Rivera et al. 2014). La cascada de coagulación es un proceso complejo en el que participa un gran número de proteínas plasmáticas denominadas factores y cofactores de la coagulación. La mayoría de estos factores circulan en la sangre como zimógenos (proteínas inactivas) y la mayoría se clasifican dentro de las serina-proteasas. En este proceso enzimático además se llevan a cabo reacciones de cadena con funciones de amplificación y también algunas reacciones de regulación que limitan la cascada a través de anticoagulantes fisiológicos (Martinuzzo 2017).

Todos los factores y cofactores que intervienen en ésta denominada cascada de coagulación están organizados en dos grupos o caminos distintos que luego convergen en una ruta común, los cuales son conocidas como la vía extrínseca y la vía intrínseca. Tanto la vía intrínseca como la vía extrínseca, tienen como fin la activación de la Protrombina (FII) a Trombina (FIIa), lo cual conduce al elemento final que es la transformación de Fibrinógeno en Fibrina (Quan et al. 2018) (Figura 2). La vía intrínseca, denominada así porque todos sus componentes están presentes en la sangre, empieza con la activación del factor XII (FXII) y termina con la transformación del factor IX (FIX) al factor IXa (FIXa). Mientras que la vía extrínseca necesita un estímulo externo a los encontrados en la sangre conocido como el factor tisular (FT), el cual activa el factor VII (FVII) para que finalmente se transforme en el factor VIIa (FVIIa). Estas dos vías nombradas convergen en la llamada vía común, la cual es la parte final del proceso de coagulación que inicia con la activación del factor X (FX) y su transformación a factor Xa (FXa), el cual es finalmente el responsable de la transformación de Protrombina (FII) a Trombina (FIIa).

**Figura 2.***Esquema de la cascada de coagulación.*

Teniendo en cuenta, que la actividad del factor Xa es determinante en la activación de la Trombina, la inhibición selectiva de dicha enzima se ha convertido en una estrategia muy importante para el desarrollo de nuevos compuestos con actividad anticoagulante. El factor Xa es una enzima tipo serina-proteasa (Figura 3) y junto con el FVIIa y el FT forman el complejo FT-VIIa-Xa que tiene actividad de tipo proteasa sobre los receptores de las plaquetas PAR1 y PAR2. Una vez el FXa es liberado del complejo, este se combina con el complejo protrombinasa que libera la trombina de la protrombina y finalmente impulsa la creación de los coágulos (Simmons 2007).

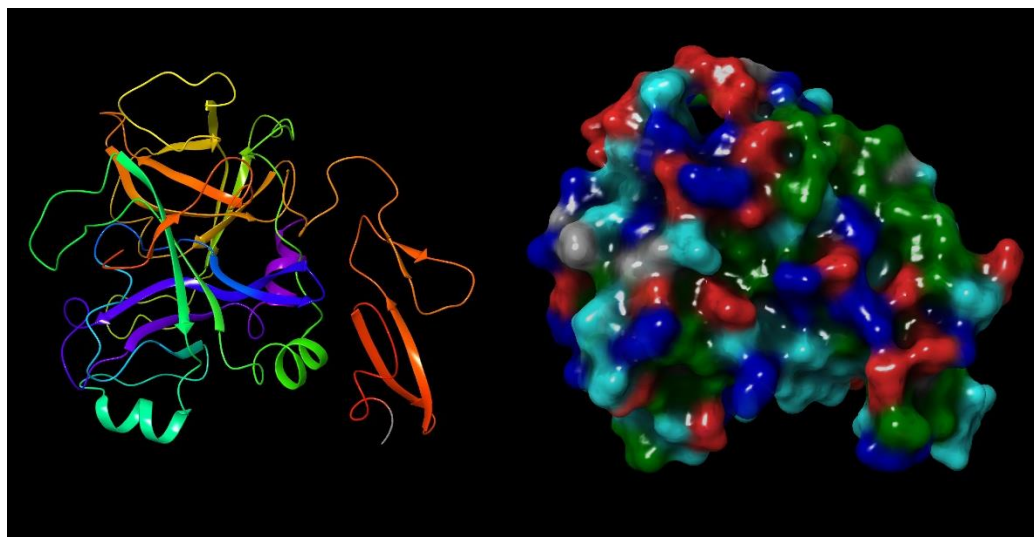
Algunos de los inhibidores selectivos del factor Xa que se utilizan hoy en día como medicamentos son los conocidos Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán (Xing et al. 2017) (

Figura 4), los cuales son inhibidores reversibles altamente selectivos. Todos estos inhibidores se unen fuertemente a la proteína, así que su acción es muy potente. Para revertir su

efecto o reducir su concentración se utiliza un agente como el andexanet-alfa, el cual revierte su acción con rapidez (Shroff and Asinger 2018).

**Figura 3.**

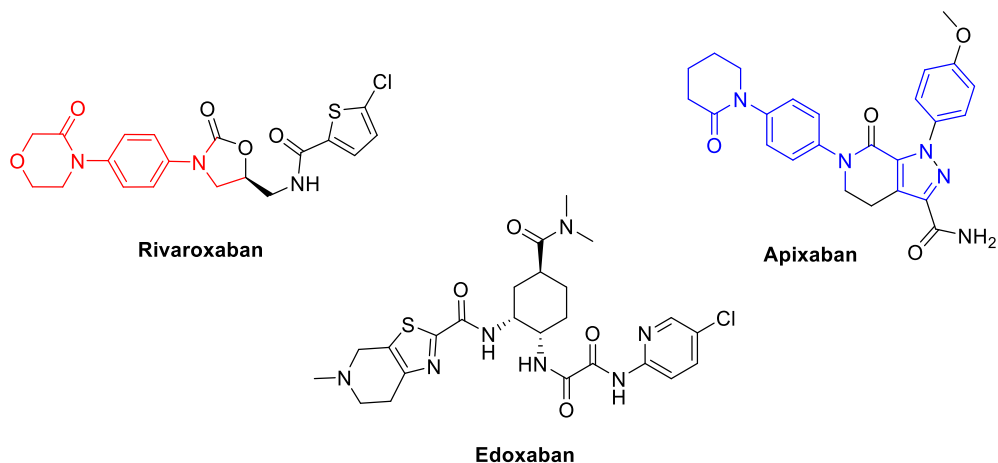
*Estructura tridimensional de la enzima factor Xa.*



Estos inhibidores del FXa normalmente tienen una estructura molecular en forma L, la cual es necesaria para consolidar la unión del inhibidor con el bolsillo S4 y a su vez con el bolsillo S1 de la proteína. Esta última interacción con el sitio S1 es una unión clave y se da entre el compuesto y el anillo aromático del fragmento aminoacídico Tyr228. Dicha unión además trae consigo varias ventajas, dentro de las que se destacan la posibilidad de hacer interacciones con residuos no básicos, mayor facilidad para atravesar el epitelio lipofílico del tracto gastrointestinal, además del desplazamiento de una molécula de agua desde el interior del bolsillo, lo que contribuye entálpicamente a una mayor afinidad (Samama 2011).

**Figura 4.**

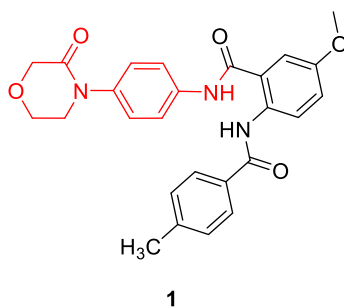
*Estructura de los fármacos inhibidores del FXa.*



Los medicamentos inhibidores del factor Xa antes mencionados, han impulsado un gran número de investigaciones alrededor de la síntesis y la evaluación biológica de compuestos con actividad anticoagulante. Xing y colaboradores, por ejemplo, diseñaron, sintetizaron y evaluaron una quimioteca de nuevos compuestos en la búsqueda de compuestos líderes para la inhibición del FXa (Xing et al. 2015). De los compuestos sintetizados el compuesto **1** (Figura 5) mostró la mayor actividad frente a los ensayos de inhibición del factor Xa con un  $IC_{50}$  de  $23 \pm 8$  nM y una excelente selectividad sobre la trombina con un  $IC_{50}$  de  $48 \mu\text{M}$ .

**Figura 5.**

*Compuesto con actividad inhibitoria del factor Xa.*

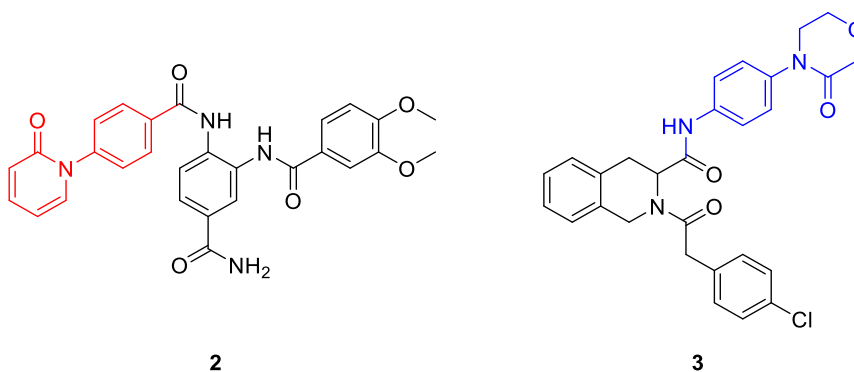


**1**

Yang y colaboradores también realizaron un reporte con la síntesis y la evaluación biológica de una serie de 3,4-diaminobenzoil derivados como anticoagulantes, el compuesto **2** (Figura 6) mostró ser el más efectivo tanto en los ensayos *in vitro*, como en los ensayos *in vivo* (Yang et al. 2015). Otro reporte de potentes inhibidores del factor Xa fue publicado por Al-Horani y colaboradores (Al-Horani, Mehta, and Desai 2012), dicho reporte muestra la realización de un estudio que incluyó diseño y síntesis de una importante quimioteca de tetrahydroisoquinolinas. Dentro de los compuestos diseñados y sintetizados cabe resaltar el compuesto **3**, el cual resultó tener la mayor actividad inhibitoria del factor Xa con un  $IC_{50}$  de  $0.27 \pm 0.03 \mu M$  (Figura 6).

### Figura 6.

*Compuestos sintetizados con potente actividad anticoagulante.*

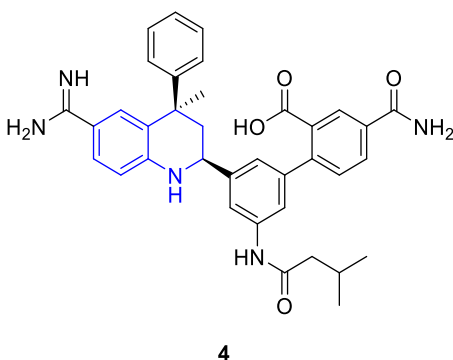


En otro trabajo Quan y colaboradores también reportaron la síntesis de algunos compuestos con actividad anticoagulante, sin embargo, en este caso los autores realizaron el estudio farmacológico sobre otra enzima involucrada en la cascada de coagulación, el factor XIa, el cual es un factor que actúa en la vía intrínseca. Vale la pena hacer énfasis en el hecho de que los compuestos sintetizados contienen el núcleo de la tetrahydroquinolina (Quan et al. 2014).

Dentro de los compuestos sintetizados, el compuesto **4** mostró la mejor actividad de inhibición con un  $K_i$  de 0.20 nM frente al FXIa y de 340 nM cuando se evaluó frente al FXa (Figura 7).

### Figura 7.

*Compuesto tetrahydroquinolínico con actividad inhibitoria del factor Xla.*



Los anteriores son solo algunos ejemplos de reportes que demuestran el gran interés por el desarrollo de nuevos compuestos con actividad anticoagulante y más concretamente actividad inhibitoria sobre el factor Xa. Este campo de acción representa un importante nicho de investigación, tanto para químicos orgánicos como para químicos medicinales, todos en pro del desarrollo de nuevos agentes bioactivos de interés medicinal.

### 2.3. Diseño racional de fármacos

En los inicios de la sociedad moderna, los medicamentos que se utilizaban para tratar las distintas enfermedades fueron desarrollados y suministrados a los pacientes sin ningún tipo de control, ya fuese toxicológico o farmacodinámico, lo cual en algunos casos significó efectos negativos sobre la salud de los pacientes. Esto ha venido cambiando con el paso del tiempo y con la creciente preocupación de los investigadores sobre los posibles efectos negativos de los

nuevos compuestos sobre las personas. Hoy por hoy el descubrimiento de un nuevo medicamento y su posterior desarrollo, son procesos que toman mucho tiempo y demandan un gran esfuerzo, pero siempre con el firme interés en lograr un excelente resultado (Lundblad 2015).

La fase de descubrimiento de un nuevo fármaco comprende todo lo necesario para asegurar que el compuesto tiene un perfil de actividad deseable, en esta fase se ve involucrada desde la síntesis o el aislamiento de la fuente natural hasta la totalidad de la fase preclínica, incluidos los ensayos toxicológicos, para así confirmar que el compuesto es aceptable en eficiencia y seguridad para los posteriores ensayos en seres humanos. Esta fase toma mucho tiempo, por lo general más de una década, y demanda una gran cantidad de dinero (millones de dólares en total), además de todo esto se estima que de cada millón de nuevos compuestos con lo que se empieza esta carrera, solo 3 de ellos llegaran a ser medicamentos (Lundblad 2015).

Este nuevo panorama en el desarrollo de un fármaco plantea la necesidad de optimizar cada uno de los pasos que se llevan a cabo, con el fin de reducir costos, tiempos de producción y por su puesto mejorar los resultados. Una de las partes más costosas del desarrollo de los nuevos fármacos es la síntesis y purificación de los compuestos que serán evaluados en los posteriores ensayos biológicos, para mejorar este proceso sintético y llevar a cabo un proceso más certero, los químicos orgánicos cuentan con una herramienta muy poderosa y de gran ayuda, el acoplamiento molecular automatizado o molecular docking (Medina-Franco, 2015).

El docking, como comúnmente se le conoce a esta herramienta, se trata de un proceso computacional que busca la mejor conformación y la posición óptima de un ligando dentro del sitio activo de un blanco molecular. Este proceso de modelado molecular permite conocer la mayor afinidad que presentarán las moléculas analizadas a través de las energías de enlace

covalente y no covalente entre el ligando y el blanco estudiado, lo cual ayuda a elegir o a tener una idea previa del comportamiento de los compuestos propuestos en un ambiente biológico (Medina-Franco, 2015). Con la herramienta del modelamiento molecular automatizado se puede además descartar o incorporar en la ruta sintética algún elemento que mejore los resultados obtenidos, para así poder definir con una base de apoyo las moléculas o compuestos que serán sintetizados y luego sometidos a la evaluación biológica.

Aunque el docking es una herramienta muy importante, la planeación de la ruta sintética para obtener dichos compuestos es una parte fundamental y crítica en el desarrollo de nuevos fármacos. El modelamiento molecular no va a servir de nada si no se pueden obtener los compuestos modelados, y estos solo se podrán obtener si se planea muy bien la síntesis. En algunos casos el proceso sintético puede frenar o liquidar el desarrollo de nuevos fármacos, debido a la complejidad en la obtención de los compuestos (Mandal, Moudgil, and Mandal 2009).

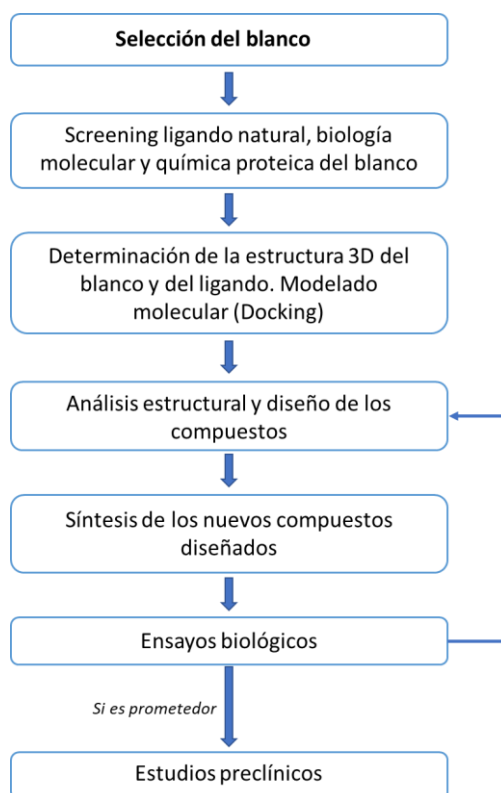
Luego de la síntesis y purificación de los compuestos deseados, y por lo general de manera complementaria con el diseño, se lleva a cabo la determinación de la actividad biológica *in vitro* sobre el sistema que se desee estudiar, ya sea una enzima, una célula o incluso un organismo (hongos o bacterias). Este proceso por lo general es costoso y demanda de extremo cuidado, ya que los valores recogidos serán determinantes para el desarrollo de un nuevo fármaco (Figura 8). El proceso de diseño involucra además el análisis tipo SAR (Structure Activity Relationships) y en los casos donde se tienen suficientes datos se emplea el análisis QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships). En el primer caso se realiza un análisis cualitativo, que busca establecer de manera general relaciones entre la actividad biológica encontrada con la estructura molecular de los compuestos sintetizados. Por su parte, el QSAR introduce un determinado número de descriptores moleculares y busca encontrar relaciones

cuantitativas o matemáticas entre la actividad biológica mostrada y la estructura molecular del compuesto. Este último método resulta ser más complejo y robusto, por lo que requiere el empleo de software especiales y mayor tiempo de análisis.

En general, estos métodos pueden ayudar a refinar el proceso de diseño, por lo que son una poderosa herramienta que puede conducir de una manera más racional a la obtención de un nuevo fármaco (Mandal, Moudgil, and Mandal 2009). Como se puede ver el diseño de un fármaco es un proceso complejo, que se compone de múltiples pasos y cada uno de estos pasos resulta ser muy importante en la obtención de un buen resultado.

### Figura 8.

*Esquema básico del proceso de diseño de un nuevo candidato a fármaco.*

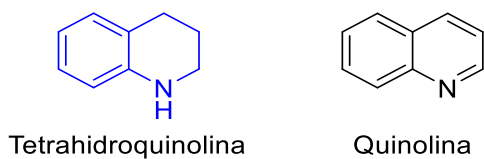


## 2.4. Las tetrahydroquinolinas

Las tetrahydroquinolinas son heterociclos formados por la fusión de un anillo de benceno y uno de piperidina (Figura 9). Estos heterociclos han sido muy importantes en la química medicinal debido a que desde su descubrimiento se han desarrollado numerosos compuestos tetrahydroquinolínicos que han mostrado excelentes actividades biológicas frente a diferentes dianas terapéuticas.

### Figura 9.

*Estructura molecular de la tetrahydroquinolina y de la quinolina.*

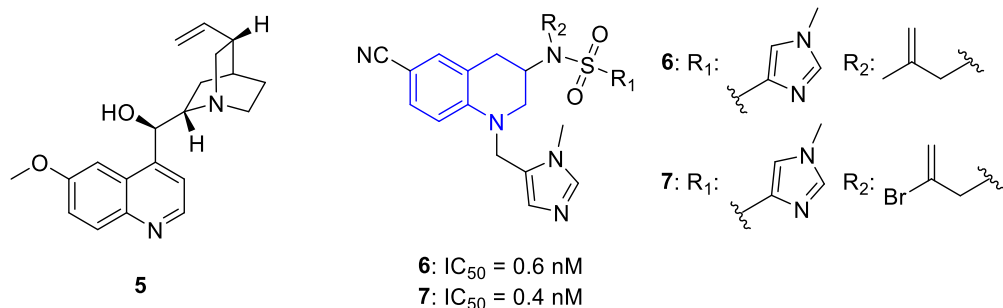


### 2.4.1. Importancia biológica de los compuestos tetrahydroquinolínicos

Desde el aislamiento de la quinina **5** del árbol *Cinchona officinalis* y su estudio biológico como un agente antimalárico en el siglo XVII (Epperson, Hadden, and Waddell 1995) las quinolinas y sus análogos reducidos las tetrahydroquinolinas han exhibido una amplia variedad de actividades biológicas convirtiéndolas en excelentes núcleos de estudio. La actividad antimalárica y antiparasitaria ha sido una línea de investigación muy importante en el estudio de las tetrahydroquinolinas. Algunas de las tetrahydroquinolinas que se han sintetizado en estudios posteriores como los compuestos **6** y **7** han mostrado muy buenos resultados en estudios biológicos frente al *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> de 0.6 nM y 0.4 nM respectivamente) (Figura 10)(Nallan et al. 2005)(Bendale et al. 2007).

**Figura 10.**

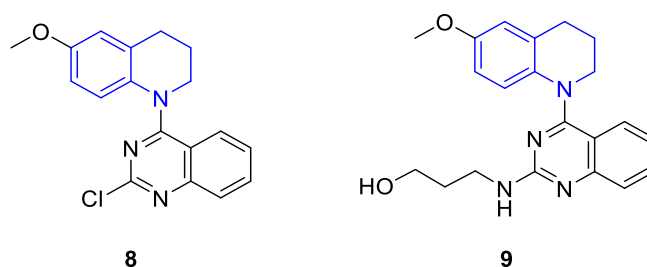
*Quinina y tetrahydroquinolinas con actividad antimalarial.*



Otra de las actividades biológicas más importantes mostradas por los compuestos con núcleo tetrahydroquinolínico es la actividad antitumoral. Algunos de estos compuestos sintetizados han mostrado excelentes resultados en ensayos *in vitro* realizados sobre diferentes líneas celulares cancerígenas. El compuesto **8** por ejemplo mostró un  $IG_{50}$  de 1.5 nM frente a células de cáncer de próstata (DU145) (X. F. Wang et al. 2013) mientras que el compuesto **9** presentó un  $IG_{50}$  de 20 nM en estudios realizados con células da cáncer de pulmón (A549), este compuesto además mostró tener alta solubilidad en agua (S. B. Wang et al. 2015), lo que lo convierte en un gran candidato como posible agente quimioterapéutico (Figura 11).

**Figura 11.**

*Tetrahydroquinolinas con actividad antitumoral.*



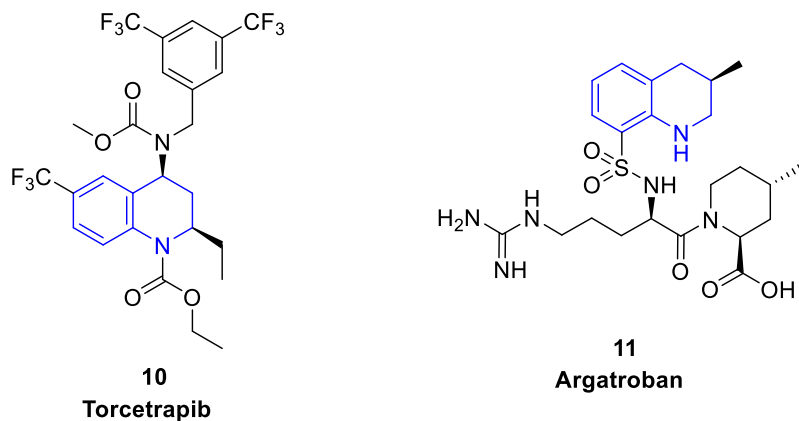
Además de los ejemplos ya mencionados, algunos compuestos tetrahydroquinolínicos también han mostrado actividad farmacológica frente a diferentes enfermedades del sistema circulatorio, las cuales son la principal causa de muerte a nivel mundial (Escribano et al. 2012). Dentro de esta familia de compuestos, los inhibidores de la enzima Colesterol Ester Transferasa Proteína (ECTP) han sido estudiados para el control de enfermedades como la arterioesclerosis, debido a que al inhibir esta enzima los niveles de colesterol HDL aumentan en la sangre, lo que disminuye el riesgo de sufrir esta patología (Sikorski 2006)(Lu et al. 2010). El pionero dentro de estos compuestos tetrahydroquinolínicos fue el denominado Torcetrapib **10**, desarrollado por Pfizer (Figura 12), el cual llegó hasta ensayos clínicos fase III en su carrera por convertirse en un medicamento para este tratamiento (Rano et al. 2009).

Como ya se mencionó dentro de las enfermedades del sistema circulatorio más agresivas se encuentra la trombosis venosa profunda (TVP) y el tratamiento más común a esta enfermedad es la administración de medicamentos que controlen la coagulación sanguínea(Xing et al. 2017). En este sentido, algunos compuestos desarrollados con el núcleo tetrahydroquinolínico han mostrado una potente actividad anticoagulante, por ejemplo, el Argatroban **11** (Figura 12) el cual es un inhibidor directo de la trombina (Dowd 2016).

Además de las propiedades farmacológicas anteriormente descritas, también se han encontrado tetrahydroquinolinas con actividad antibacterial (Foroumadi et al. 2007), antifúngica (Lei et al. 2016), antiinflamatoria (X. F. Wang et al. 2013), entre otras. Todo lo anterior, permite afirmar que el núcleo tetrahydroquinolínico es un farmacóforo heterocíclico importante para la química medicinal, lo cual además lo convierte en importante objetivo de investigación y estudio (Sridharan, Suryavanshi, and Menéndez 2011).

**Figura 12.**

*Tetrahydroquinolinas con actividad biológica frente a enfermedades del sistema circulatorio.*

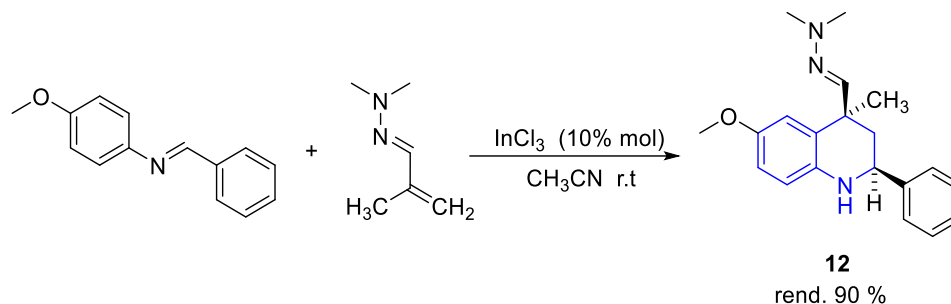


#### 2.4.2. Síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos

Teniendo en cuenta la importancia de las tetrahydroquinolinas, en la actualidad existen reportadas un gran número de rutas sintéticas para acceder a sus derivados. Una de las rutas sintéticas más utilizada y reportada para acceder a este tipo de heterociclo, es la reacción de Povarov (Kouznetsov 2009). En este tipo de reacciones se utiliza una imina y un alqueno para obtener el anillo de la tetrahydroquinolina. Estas reacciones generalmente están mediadas por ácidos de Lewis utilizados como catalizadores para la reacción. Sridharan y colaboradores reportaron el uso de esta ruta sintética para obtener la tetrahydroquinolina **12** con muy buenos rendimientos, utilizando el InCl<sub>3</sub> como catalizador en esta reacción (Sridharan et al. 2007) (Esquema 1).

**Esquema 1.**

*Síntesis de tetrahydroquinolina mediada por InCl<sub>3</sub>.*

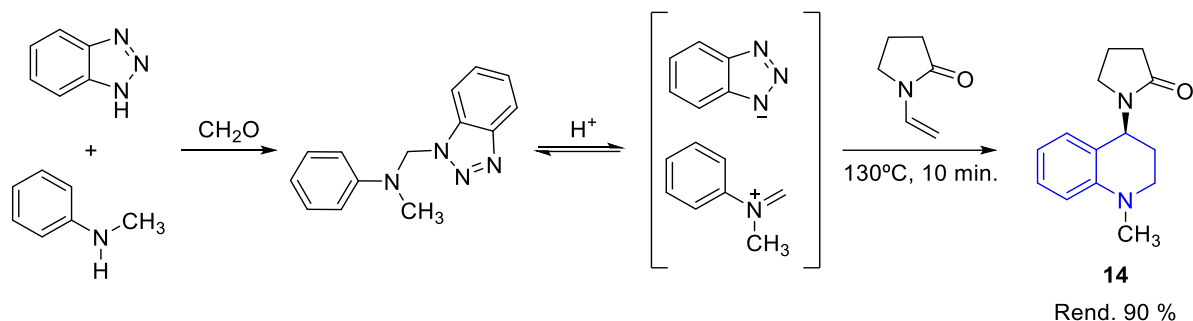


La reacción de Povarov fue popularizada a partir de los años 90s cuando Narasaka y colaboradores reportaron la síntesis de tetrahydroquinolinas vía una reacción de Povarov multicomponente. En esta metodología se obtiene una imina *in situ* intermediaria, a partir de los aldehídos y las arilaminas seleccionadas. Además, permite disminuir los tiempos de reacción y aumentar los rendimientos de reacción globales (Narasaka and Shibata 1993).

Además de la reacción “clásica” de Povarov en donde se utiliza una imina preformada o creada *in situ*, también se ha reportado el uso de anilinas sustituidas para la obtención de tetrahydroquinolinas. Dicha variante de la reacción se conoce como reacción catiónica de Povarov y ha demostrado ser una poderosa herramienta para acceder a tetrahydroquinolinas *N*-sustituidas. En esta reacción las anilinas *N*-sustituidas se hacen reaccionar con un aldehído y un fragmento alqueno para llegar al núcleo de interés. Uno de los primeros reportes de esta ruta sintética fue realizado por Katritzky y colaboradores, quienes utilizaron *N*-metilanilina, 2-pirrolidona y formaldehído para formar el respectivo núcleo tetrahydroquinolínico **14**, vía una reacción de Povarov catiónica multicomponente. En el reporte los autores utilizaron como catalizador de la reacción el ácido *p*-toluenosulfónico y benzotriazol para formar el ion iminio intermediario (Katritzky, Rachwal, and Rachwal 1995) (Esquema 2).

**Esquema 2.**

*Síntesis de tetrahidroquinolinas utilizando anilina N-sustituida.*

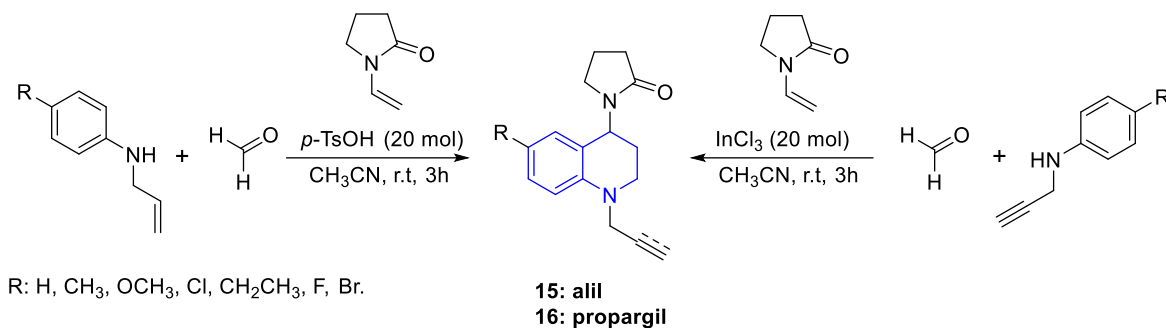


Esta ruta sintética ha sido estudiada en el grupo de investigación CODEIM y ya se han desarrollado y reportado algunos trabajos relacionados con la síntesis de tetrahidroquinolinas utilizando este tipo de reacción. Romero y Kouznetsov reportaron la síntesis de tetrahidroquinolinas a partir de anilinas *N*-benciladas, formaldehído y fenilpropenoides utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como catalizador (Bohórquez and Kouznetsov 2010). El uso de las *N*-bencil anilinas permite la introducción de un grupo que puede ser removido posteriormente con una desbencilación catalítica, lo cual permite obtener una amina secundaria que puede ser susceptible de nuevas sustituciones y/o acoplamientos.

Además del grupo bencilo en el anillo, también se ha reportado la síntesis de tetrahidroquinolinas con otros grupos o fragmentos. El grupo de investigación CODEIM, recientemente reportó el uso de propargil/alil-anilinas como precursores para la construcción de *N*-propargil/alil tetrahidroquinolinas **15**, **16**, compuestos que en algunos casos presentaron actividad inhibitoria de colinesterasas (Rodríguez et al. 2016). Los fragmentos alil y propargil en el átomo de nitrógeno del anillo de la tetrahidroquinolina, son ideales para la generación de compuestos híbridos que puedan presentar una nueva o mejor actividad biológica (Esquema 3).

**Esquema 3.**

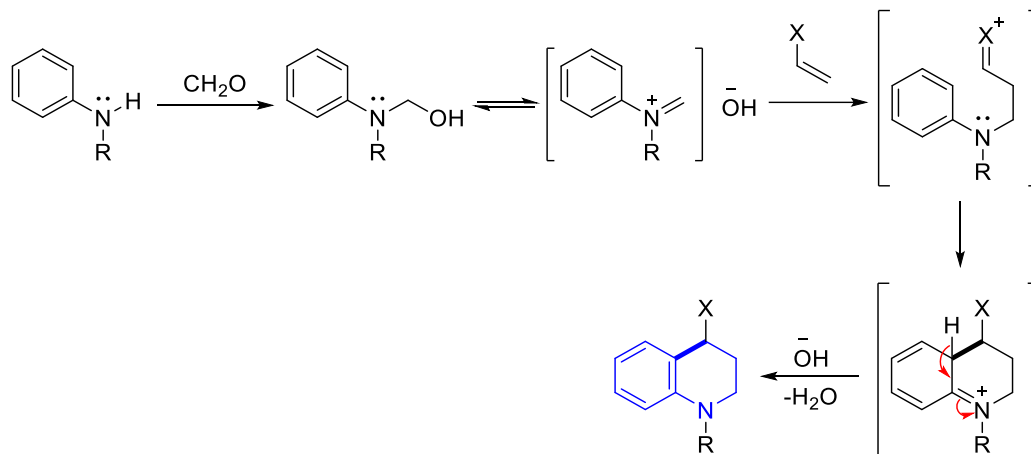
*Síntesis de N-alil/propargil tetrahidroquinolinas.*



Recientemente algunos trabajos sobre la síntesis de estos compuestos tetrahidroquinolínicos se han enfocado en el estudio de la actividad anticoagulante. Uno de estos trabajos lo realizó Santana y colaboradores (Santana-Romo et al. 2020), en esta trabajo, los autores reportan la síntesis y evaluación biológica de una pequeña quimioteca de compuestos, incluyendo tetrahidroquinolinas propargiladas. Aunque son muchos los reportes alrededor de la reacción de Povarov catiónica, aún hoy se discuten algunos aspectos relacionados con el mecanismo de la reacción, sin embargo la visión más aceptada actualmente es la ciclación por pasos en lugar de la cicloadición concertada (Alves, Azoia, and Fortes 2007)(Hermitage, Jay, and Whiting 2002). En un trabajo reciente Castillo y colaboradores, reportan la síntesis de diferentes tetrahidroquinolinas *N*-sustituidas y proponen un mecanismo a través de una reacción tipo Mannich, seguida de una alquilación intramolecular de Friedel-Crafts (Castillo et al. 2018) (Esquema 4).

**Esquema 4.**

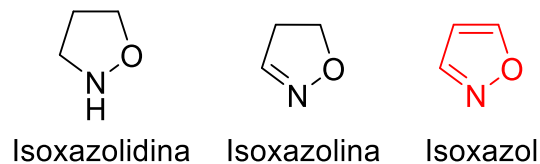
*Síntesis de tetrahydroquinolinas vía reacción por pasos.*

**2.5. Los isoxazoles**

Los isoxazoles son heterociclos de cinco miembros que contienen dos heteroátomos dentro de su estructura, un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno en las posiciones O-1 y N-2, respectivamente (Figura 13). Al igual que las tetrahydroquinolinas los isoxazoles son heterociclos muy importantes en la química orgánica y medicinal, toda vez que se han convertido en farmacóforos de gran relevancia.

**Figura 13.**

*Heterociclos de cinco miembros con heteroátomos oxígeno y nitrógeno.*

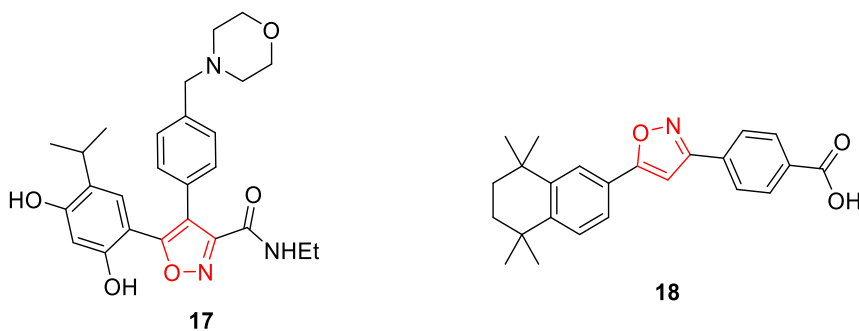


### 2.5.1. Importancia biológica de los isoxazoles

Los compuestos que dentro de su andamiaje molecular cuentan con un anillo de isoxazol han sido ampliamente estudiados desde el punto de vista biológico y se ha demostrado, a través de estos estudios, que la familia de compuestos isoxazólicos cuenta con importantes representantes bioactivos en química medicinal. Una de las actividades biológicas más relevantes que se han encontrado en compuestos de este tipo es la actividad antineoplásica. El agente antitumoral VER-52296/NVP-AUY922 **17** (Figura 14) es un inhibidor de la proteína Hsp90, un tipo de proteína que hace parte de las llamadas proteínas de choque térmico, este agente antitumoral actualmente se encuentra en la fase II de ensayos clínicos (Baruchello et al. 2011). Además de este agente antitumoral los investigadores han venido desarrollando un importante número compuestos capaces de inducir apoptosis de una forma selectiva en las células cancerígenas. El compuesto **18** (Figura 14) mostró valores de inhibición de IC<sub>50</sub> 1.4 μM y un AC<sub>50</sub> de 4.2 μM frente a células HL60 de leucemia (Simoni et al. 2001).

#### Figura 14.

*Isoxazoles con actividad antineoplásica.*

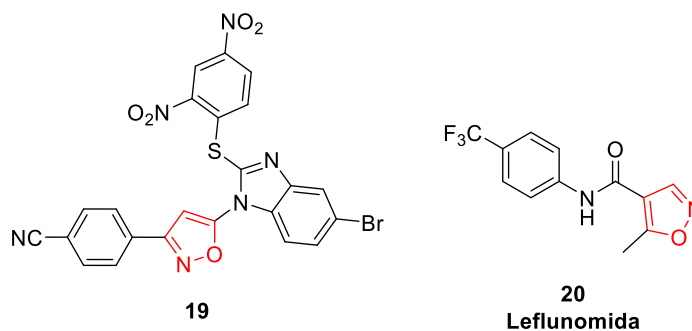


Agente antineoplásico  
VER-52296/NVP-AUY922

Además de la actividad anticáncer, los compuestos isoxazólicos también han sido estudiados como agentes antiinflamatorios. Kankala y colaboradores sintetizaron y estudiaron la actividad antiinflamatoria de varios isoxazoles, los cuales mostraron resultados muy buenos y superiores a los arrojados por el control utilizado. El anterior fue el caso del compuesto **19** (Figura 15), el cual mostró un 61% de inhibición del edema (Kankala et al. 2013). Estos compuestos con actividad antiinflamatoria han sido estudiados para tratar y controlar diversas enfermedades, dentro de ellas se encuentra la artritis. De hecho, el derivado isoxazólico, comercializado como la leflunomida **20** (Figura 15) es un medicamento utilizado para controlar la artritis reumatoide. Este fármaco actúa inhibiendo la actividad de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, conduciendo a un estado de inmunosupresión que ayuda a controlar los síntomas y efectos de la enfermedad en el paciente (Panico et al. 2003)(Sanders and Harisdangkul 2002).

### Figura 15.

*Compuestos isoxazólicos con actividad antiinflamatoria.*

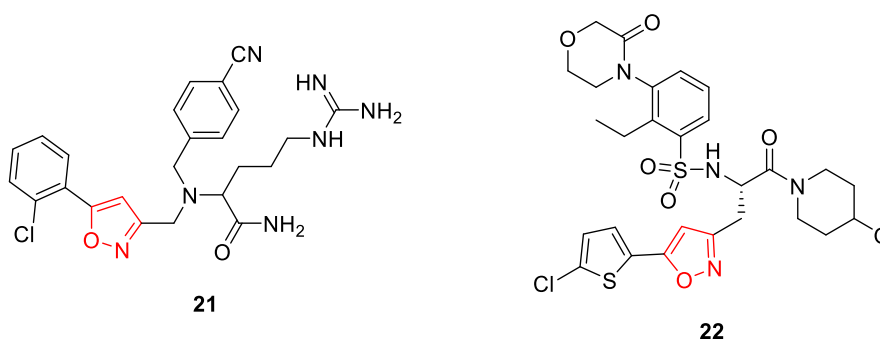


Tal como se mencionó anteriormente, las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud a nivel mundial y la principal causa de muerte en todo el mundo. Por esta razón existen numerosos estudios alrededor de estas enfermedades y los isoxazoles, en este

aspecto también han sido estudiados frente a diversas dianas terapéuticas relacionadas con estas patologías (Sysak and Obmińska-Mrukowicz 2017). En este sentido, se han desarrollado compuestos con actividad antitrombótica, como el compuesto **21** (Figura 16) el cual mostró una protección del 87.5 % a la inducción de trombosis en ensayos *in vivo* sobre ratones, lo cual muestra el excelente potencial bioactivo de los isoxazoles frente a dicha patología (Batra et al. 2002). También se han desarrollado compuestos con actividad inhibitoria sobre el factor Xa de la cascada de coagulación, los cuales se desarrollan como fármacos para controlar la tromboembolia venosa (TEV). Uno de estos compuestos isoxazólicos **22** (Figura 16) mostró valores de inhibición  $IC_{50}$  de 2.6 nM frente al factor Xa y un  $IC_{50}$  de 17 nM para el factor IIa (Meneyrol et al. 2013).

### Figura 16.

*Isoxazoles con actividad antitrombótica e inhibidora del factor Xa.*



Arriba se describieron a manera de resumen algunas de las actividades biológicas estudiadas y reportadas para derivados isoxazólicos, sin embargo existen muchos más estudios que reportan una amplia gama de actividades farmacológicas (Zhu et al. 2018). Así se puede ver entonces que los isoxazoles son farmacóforos muy importantes para la química medicinal y sin duda vale la pena el estudio de este sistema heterocíclico.

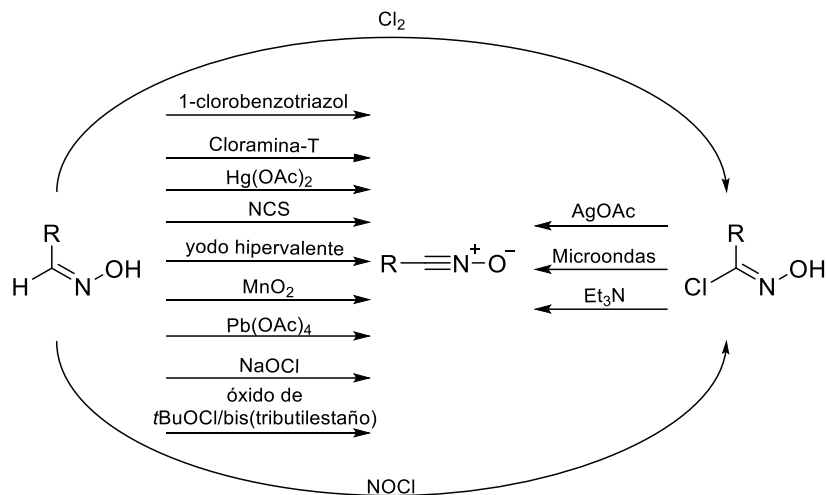
### 2.5.2. Síntesis de derivados isoxazólicos

Como ya se mencionó los isoxazoles son heterociclos de gran relevancia en la química orgánica, esta importancia ha llamado la atención de muchos investigadores y como resultado se han desarrollado un gran número de rutas y metodologías sintéticas para acceder a estos compuestos. Sin embargo, la reacción más utilizada es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Esta herramienta sintética permite acceder a los sistemas heterocíclicos de cinco miembros de manera rápida y versátil.

Esta reacción es una cicloadición de tipo [4+2] involucrando un número de  $4\pi$  electrones provenientes de un dipolo que está conformado por una triada de átomos y  $2\pi$  electrones del dipolarófilo, que por lo general proviene de un alqueno o un alquino. Buchner realizó los primeros reportes de esta reacción hace ya más de 100 años (1888), cuando reportó la reacción de cicloadición entre el éster diazoacético y éteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (Buchner 1888). Desde entonces, la cicloadición 1,3-dipolar se convirtió en la ruta sintética preferida para acceder al anillo heterocíclico del isoxazol. Como ya se mencionó esta reacción necesita un dipolo, para la síntesis de los isoxazoles este dipolo son los óxidos de nitrilo. La generación *in situ* de los óxidos de nitrilo es la versión más reportada para la formación de éste heterociclo de cinco miembros y se han generado una gran variedad de metodologías para acceder a estos dipolos (Hashimoto and Maruoka 2015) (Esquema 5).

**Esquema 5.**

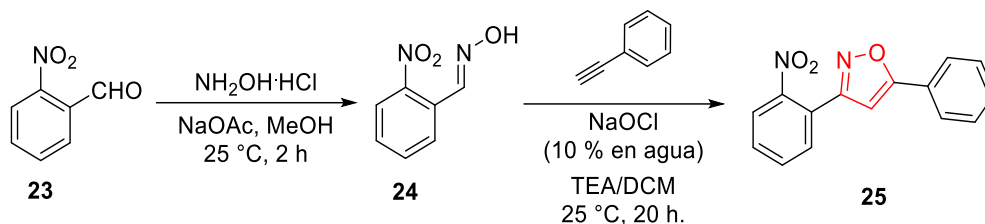
Metodologías para la formación de óxidos de nitrilo a partir de oximas.



Como se puede ver en el esquema anterior, la generación *in situ* de los óxidos de nitrilo se puede conseguir a partir de las oximas pre-sintetizadas y un agente oxidante adecuado. Dentro de estos agentes oxidantes se encuentra el hipoclorito de sodio, un reactivo que por su economía y facilidad de acceso se ha convertido en una alternativa muy utilizada por los investigadores. Kumar y colaboradores (Ravi Kumar et al. 2012) reportaron el uso del hipoclorito como agente oxidante para la generación de diferentes derivados isoxazólicos. El isoxazol 3,5-disustituido **25** por ejemplo, fue sintetizado a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, empleando como precursores el fenilacetileno como el dipolarófilo y la aldoxima **24**, la cual fue previamente obtenida del 2-nitrobenzaldehído **23**, como dipolo. A pesar de no introducir dentro de la reacción ningún catalizador o agente que promoviera la regioselectividad en los productos, esta última es favorecida por la presencia del grupo nitro en el anillo de la aldoxima y por efectos estéricos la reacción se orienta hacia la formación del aducto 3,5-disustituido y no el 3,4-disustituido (Esquema 6).

**Esquema 6.**

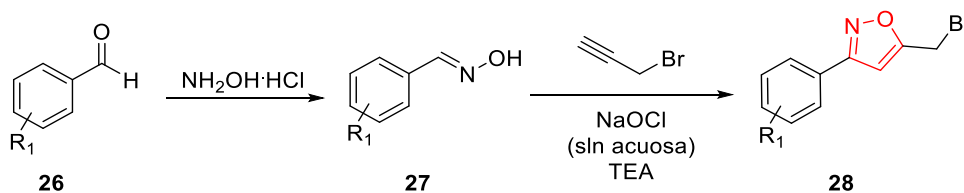
*Síntesis del isoxazo usando la aldoxima del 2-nitrobenzaldehído.*



Otros autores también han utilizado metodologías similares a las estudiadas por Kumar para la obtención de isoxazoles, reportando muy buenos rendimientos y una alta regioselectividad (Sammelson et al. 2003). Liu y colaboradores (Liu et al. 2010), publicaron la síntesis de una nueva quimioteca de isoxazoles utilizando una amplia gama de aldehídos aromáticos **26**, como precursores de las respectivas arilaldoximas **27**, las cuales en presencia de una solución acuosa de  $\text{NaOCl}$  y trietilamina, reaccionaron con el bromuro de propargilo (dipolarófilo) para generar los respectivos isoxazoles **28** (Esquema 7).

**Esquema 7.**

*Síntesis de isoxazoles empleando bromuro de propargilo (dipolarófilo).*



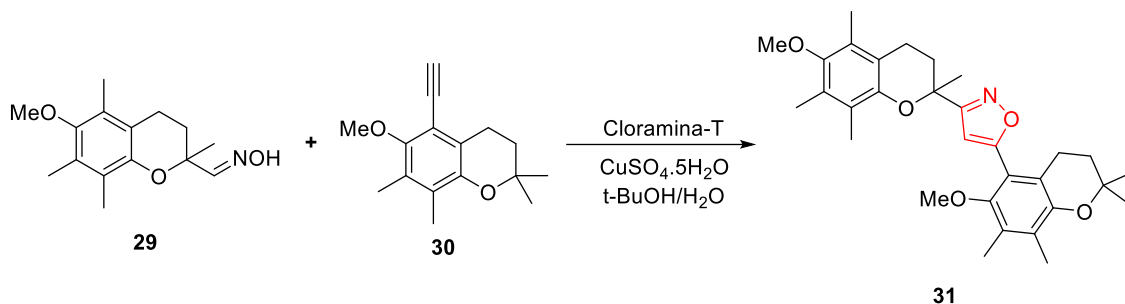
$\text{R}_1$ : H, 2-Cl, 4-Cl, 2-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-*t*-Bu, 2,4-Cl, *i*-Pr, Br

Como se ha podido observar existe una gran cantidad reportes alrededor de la síntesis de isoxazoles utilizando aldoximas como precursoras de los óxidos de nitrilo (dipolo) (mediada por NaOCl) y una posterior cicloadición con un alquino (dipolarófilo) (Sambasiva Rao et al. 2014). Sin embargo como ya se mencionó, existen otras metodologías para generar óxidos de nitrilo a partir de oximas para su posterior cicloadición con un alquino, una de las más utilizadas es el uso de la cloramina-T y la *N*-clorosuccinimida (NCS). Koufaki y colaboradores (Koufaki et al. 2011) reportaron la síntesis del híbrido isoxazol/3,5-dicromano **31** a partir de la oxima **29**, y el alquino **30**. Esta reacción se llevó a cabo empleando cloramina-T trihidratada y cantidades catalíticas de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O en una mezcla de disolventes t-BuOH/H<sub>2</sub>O. Además de la síntesis de este compuesto, los autores también reportaron la actividad neuroprotectora *in vitro* y una baja toxicidad de varios de los compuestos sintetizados (Esquema 8).

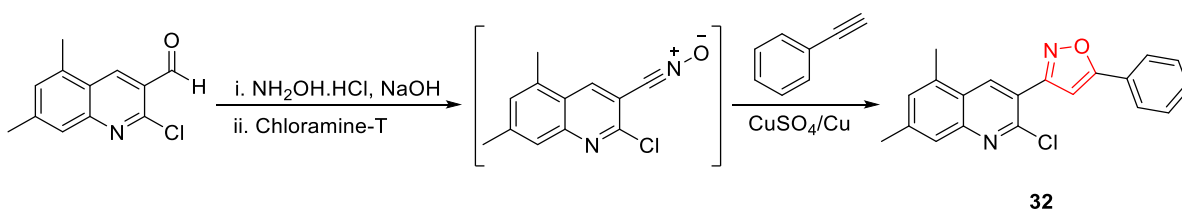
Galleguillos y colaboradores reportaron también, la síntesis del isoxazol **32** utilizando cloramina-T como agente promotor de la formación de los óxidos de nitrilo (Fernández-galleguillos, Saavedra, and Gutierrez 2014). Los autores utilizaron además CuSO<sub>4</sub>/Cu como catalizador de la reacción de cicloadición entre el óxido de nitrilo obtenido *in situ* y el fenilacetileno (Esquema 9). Como se puede apreciar existen múltiples rutas y reportes relacionados con la síntesis de isoxazoles, lo que convierte a este heterociclo en un núcleo muy llamativo para los investigadores en la química orgánica (Giomi, Cordero, and Machetti 2008).

**Esquema 8.**

*Síntesis regioselectiva del isoxazol utilizando cloramina-T.*

**Esquema 9.**

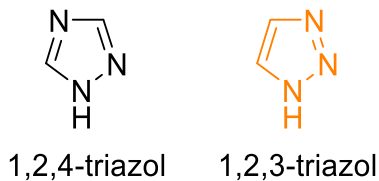
*Síntesis de isoxazol mediada por cloramina T.*

**2.6. 1,2,3-triazoles**

Los 1,2,3-triazoles son otra familia de compuestos con una gran relevancia e importancia en la química medicinal, esto se debe en gran medida a su amplio y potente espectro de actividades biológicas. Los 1,2,3-triazoles son heterociclos aromáticos de cinco miembros que poseen tres nitrógenos en las posiciones 1,2 y 3 del anillo (Figura 17). Estos compuestos son farmacóforos muy poderosos y hoy en día se encuentran en medicamentos utilizados para múltiples patologías.

**Figura 17.**

*Isómeros del sistema heterocíclico triazol.*

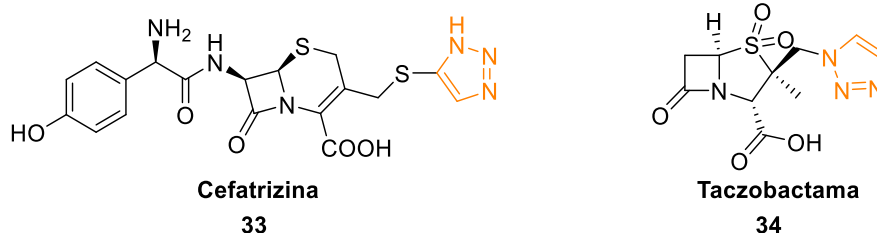


### ***2.6.1. Importancia biológica de los 1,2,3-triazoles***

Como ya se mencionó, los 1,2,3-triazoles son heterociclos de reconocida importancia a nivel farmacológico. Estos compuestos han sido ampliamente estudiados y se han desarrollado gran diversidad de moléculas con este farmacóforo. Una de las actividades biológicas asociadas a este heterociclo, es la actividad antibiótica, la cefatrizina **33** es un antibiótico del grupo de las cefalosporinas, el cual se encuentra estrechamente relacionado con las penicilinas (Figura 18). La cefatrizina tiene actividad antibacterial de amplio espectro y actualmente es muy utilizado en pacientes con infecciones bacterianas (He et al. 2014). Otro antibiótico muy utilizado a nivel farmacológico es la Taczobactama **34**. Este medicamento es un inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas bacterianas y se usa en combinación con antibióticos de amplio espectro para controlar infecciones bacterianas severas (Jacqueline, Howland, and Chesnel 2017) (Figura 18).

**Figura 18.**

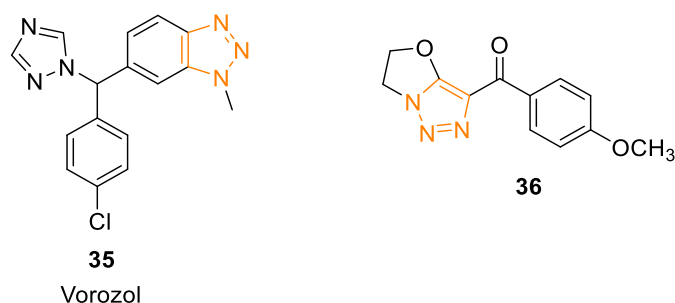
*Fármacos con actividad antibiótica con el núcleo 1,2,3-triazólico.*



Otra de las actividades biológicas ampliamente estudiadas alrededor de los triazoles, es la actividad antineoplásica. Uno de estos compuestos desarrollados como agentes antineoplásicos es el Vorozol **35**. Este fármaco es un inhibidor competitivo de la enzima aromatasa, la cual es responsable de un paso fundamental en la biosíntesis de estrógenos asociados a diferentes tipos de cáncer (Rachwal and Katritzky 2008) (Figura 19). Dentro de los esfuerzos por desarrollar fármacos con actividad anticancerígena que contengan el anillo del triazol, también se han desarrollado algunos derivados como el compuesto **36** el cual mostró un  $IC_{50}$  = 1.0 y 1.9  $\mu$ M frente a líneas celulares de K562 y A43 respectivamente, este compuesto además ha demostrado una baja toxicidad (Yan et al. 2010) (Figura 19).

**Figura 19.**

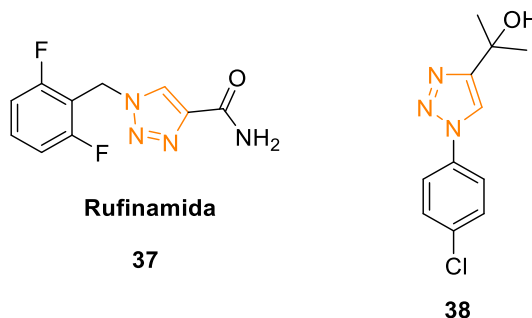
*Compuestos triazólicos con actividad antineoplásica.*



Otro fármaco con un núcleo 1,2,3-triazólico es la Rufinamida **37** (Figura 20), el cual es un anticonvulsivante prescrito para tratar el síndrome de Lennox-Gastaut, este agente actúa como un potente y selectivo inhibidor del canal de sodio en las neuronas (Bonacorso et al. 2013)(S. Zhou et al. 2014). Además de las actividades y enfermedades ya mencionadas, también se han desarrollado compuestos triazólicos con actividad anticoagulante. El compuesto **38** (Figura 20) presentó una inhibición del 22 % en la agregación de colágeno, con concentración de 1.7 mM en ensayos *in vivo* en ratas (de A. Moura et al. 2016).

### Figura 20.

*Rufinamida y compuesto con actividad anticoagulante.*



Como se pudo evidenciar, existe una gran cantidad de reportes en la literatura que resaltan la importancia de los 1,2,3-triazoles, convirtiéndolos en un farmacóforo de gran interés para todos los investigadores.

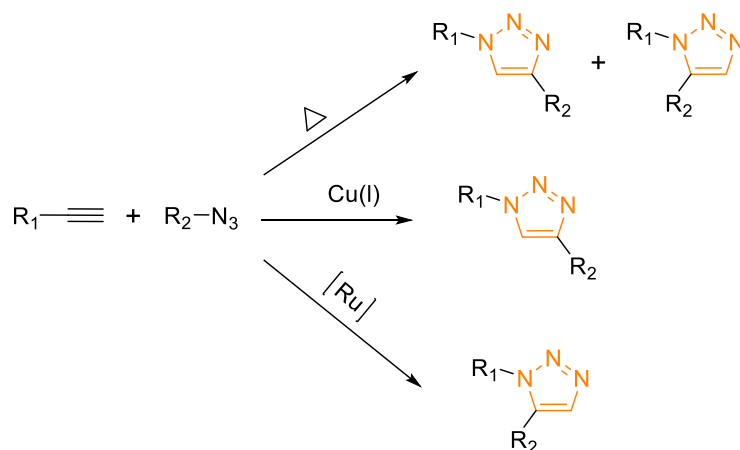
#### 2.6.2. Síntesis de los 1,2,3-triazoles

Para la síntesis de los 1,2,3-triazoles al igual que en el caso de los isoxazoles, la reacción más utilizada es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Sin embargo, para la síntesis de este

heterociclo la reacción se lleva a cabo empleando como precursores alquinos (dipolarófilos) y diversos tipos de azidas (dipolos). Esta reacción de cicloadición se puede llevar a cabo con un calentamiento a reflujo, sin embargo, estas condiciones de temperatura producen los dos regioisómeros (Totobenazara and Burke 2015). Para mejorar la regioselectividad de esta reacción se desarrollaron catalizadores de cobre (I) y rutenio, los cuales conducen la reacción con mayor regioselectividad (Esquema 10).

### Esquema 10.

*Síntesis de 1,2,3-triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar.*



Esta reacción de cicloadición entre azidas y alquinos se conoce desde hace muchos años (Huisgen et al. 1960)(Albert Padwa. John Wiley and Sons, 1986). Sin embargo, en el 2002 cuando dos grupos de investigación reportaron por separado el uso de una sal de cobre como catalizador de la reacción (Rostovtsev et al. 2002)(Tornøe, Christensen, and Meldal 2002)(Suárez 2012), ésta tomó un gran auge. Dicho auge, se debió en gran medida a que el catalizador de Cu (I) empleado, permitió la obtención del 1,2,3-triazol 1,4-disustituido como

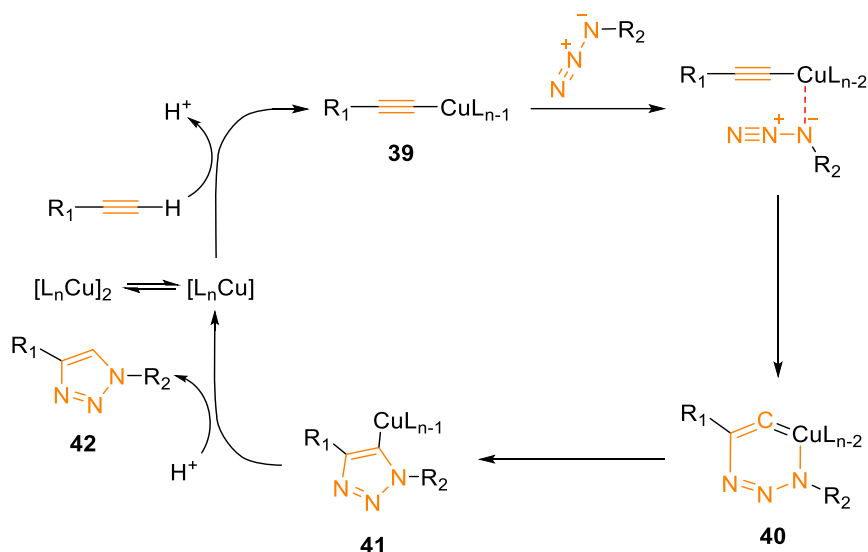
único regioisómero. Además de la regioselectividad, las sales de cobre tienen otras ventajas, ya que promueven la reacción sin la formación de subproductos, la reacción se lleva a cabo en condiciones de reacción más suaves, presentan rendimientos de reacción excepcionales para diversos sustratos y los posteriores procedimientos de purificación son sencillos o en muchas ocasiones innecesarios. Todas estas ventajas han llevado a esta reacción a estar dentro de la categoría de la “click-chemistry”.

El mecanismo de esta reacción, cuando se cataliza por una sal de cobre (I), se da a través de un paso clave o fundamental que consiste en la reacción del fragmento acetilénico o alquino, con la especie de cobre (I). Lo anterior, permite obtener el intermediario acetiluro de Cu (I) (**39**). Este acetiluro es el que reacciona con la azida correspondiente y la orienta hacia la formación del regioisómero 1,4-disustituido **42** (Esquema 11). Algunos estudios sugieren que el cobre facilita la aproximación de forma regioselectiva de la azida sobre el acetiluro, para formar posteriormente un estado de transición hexacíclico **40**. A continuación, una contracción de anillo da acceso al complejo triazolil-cobre **41** que mediante la adición de un protón libera el producto de interés **42** (Díaz et al. 2008).

Aunque la reacción de cicloadición es catalizada por Cu(I), se ha reportado que el uso directo de sales de Cu(I) conduce a la formación de algunos subproductos no deseados, por esta razón en la actualidad se prefiere la generación *in situ* de esta especie catalítica Cu(I) mediante reducción de sales de Cu(II), ya sea empleando agentes reductores como el ascorbato de sodio o mediante oxidación redox con cobre metálico (Liang and Astruc 2011)

**Esquema 11.**

*Cicloaddición 1,3-dipolar de azidas-alquinos catalizada por cobre.*

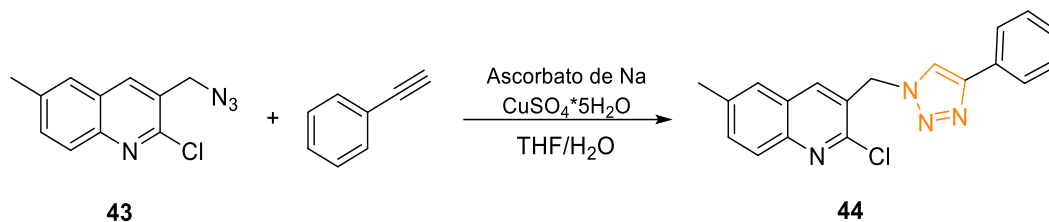


Rostovtsev y colaboradores (Rostovtsev et al. 2002), fueron los primeros en reportar el uso de ascorbato de sodio como agente reductor del cobre proveniente del sulfato de cobre pentahidratado. Del mismo modo, Kategaonkar y colaboradores (Kategaonkar et al. 2010) llevaron a cabo la síntesis del triazol **44** utilizando la azida **43** preformada, a partir de sulfonatos de cobre (II) y fenilacetileno en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O como disolvente de la reacción (Esquema 12). La reacción fue mediada por el ascorbato de sodio y cuenta con perfiles de reacción muy limpios y rendimientos de reacción elevados (~95%).

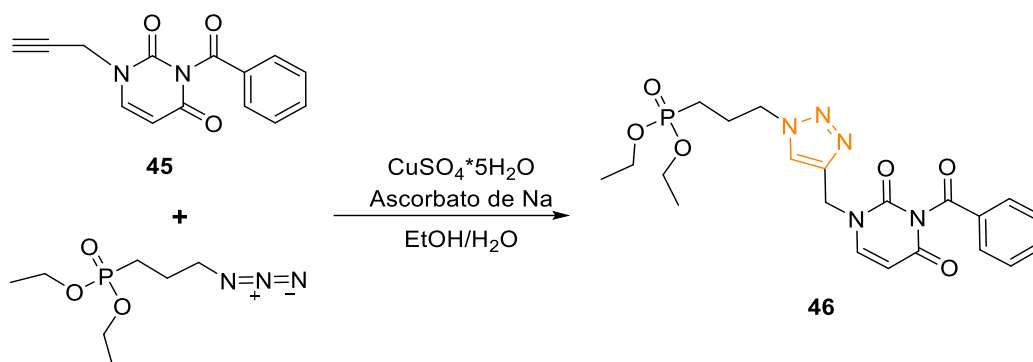
Por otra parte, Glowacka y colaboradores reportaron la síntesis de nuevos híbridos de aminoácidos con 1,2,3-triazoles, a través de una reacción de cicloaddición 1,3-dipolar. Los autores utilizaron el ascorbato de sodio y el sulfato de cobre (II) pentahidratado como mediador de la reacción de cicloaddición entre la azida respectiva y el compuesto propargil-uracilo **45** en una mezcla etanol/agua como disolvente. De este modo se obtuvo el derivado 1,2,3-triazólico **46** con muy buen rendimiento de reacción (Głowacka, Balzarini, and Wróblewski 2013) (Esquema 13).

**Esquema 12.**

Síntesis de 1,2,3-triazol mediada por ascorbato de sodio/CuSO<sub>4</sub>.

**Esquema 13.**

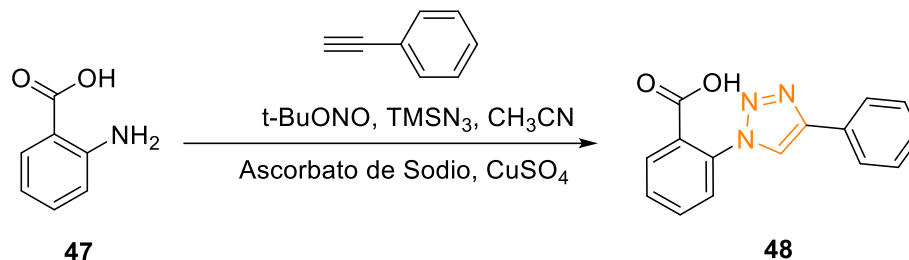
Síntesis de 1,2,3-triazoles mediada por Cu en mezcla etanol/agua.



Otra de las ventajas, que se han reportado para esta estrategia sintética es la posibilidad de realizar la síntesis en modo “one-pot”. Un ejemplo de lo anterior fue el estudio realizado por Barral y colaboradores, quienes llevaron a cabo la síntesis “one-pot” de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos **48**. La reacción transcurrió una vez fueron generadas *in situ* las azidas precursoras, que a su vez fueron preparadas a partir de las respectivas arilaminas **47**. En este caso, la especie de Cu(I) también se generó a partir de sulfato de cobre y ascorbato de sodio como agente reductor (Barral, Moorhouse, and Moses 2007) (Esquema 14).

**Esquema 14.**

*Síntesis “one-pot” de 1,2,3-triazol 1,4-disustituídos.*



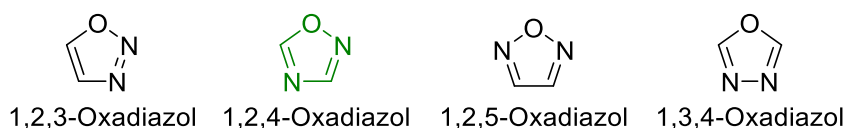
En otro trabajo, Sindhu y colaboradores (Sindhu et al. 2015) reportaron la síntesis de nuevos compuestos con el anillo del triazol, utilizando la misma mezcla catalítica, sin embargo, modificaron la mezcla de disolventes donde transcurre la reacción (ter-butanol/agua). Estos trabajos realizados demuestran la flexibilidad de las condiciones de reacción frente a los diferentes tipos de disolventes, además de permitir grupos voluminosos como sustituyentes de los triazoles formados.

**2.7. Los 1,2,4-oxadiazoles**

Los 1,2,4-oxadiazoles son otra familia de heterociclos aromáticos de cinco miembros, los cuales tienen dos átomos de nitrógeno en las posiciones N-2 y N-4 y un átomo de oxígeno en la posición O-1 (Figura 21). Estos heterociclos también cuentan con numerosos reportes en la química medicinal y han sido objeto de una amplia variedad de investigaciones.

**Figura 21.**

*Diferentes tipos de isómeros de oxadiazoles.*

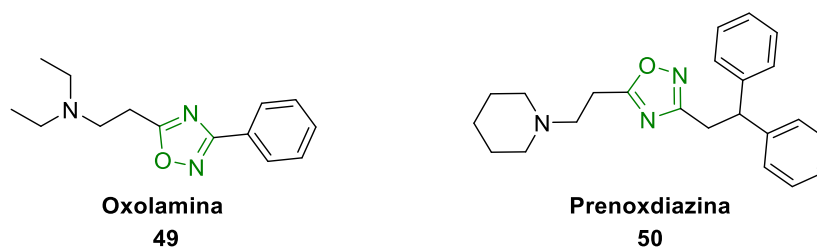


### 2.7.1. Importancia biológica de los 1,2,4-oxadiazoles

Al igual que los demás heterociclos ya mencionados los 1,2,4-oxadiazoles cuentan con un gran número de ejemplos reportados en la literatura como compuestos biológicamente activos. El primer medicamento comercial que contenía este anillo dentro de su estructura fue la oxalamina **49** (Piccionello, Pace, and Buscemi 2017), este agente antitusígeno fue reportado por primer vez en 1960 y aun hoy se puede adquirir en las farmacias como tratamiento para la tos (Figura 22). Otro medicamento que contiene este heterociclo dentro de su estructura y que además tiene actividad como agente antitusígeno es el Prenoxdiazina **50** (Figura 22), este medicamento es recetado como antitusivo para suprimir el reflejo de la tos no productiva (Bora et al. 2014). Otro ejemplo de un medicamento con el grupo oxadiazol es el fármaco Ataluren, el cual es utilizado para tratar la distrofia muscular de Duchenne (DMD), una enfermedad causada por una mutación sin sentido (Boström et al. 2012). Este fármaco, puede retrasar la pérdida progresiva de la masa muscular y retrasar los efectos negativos de esta enfermedad.

#### Figura 22.

*Fármacos que contienen el anillo del 1,2,4-oxadiazol.*

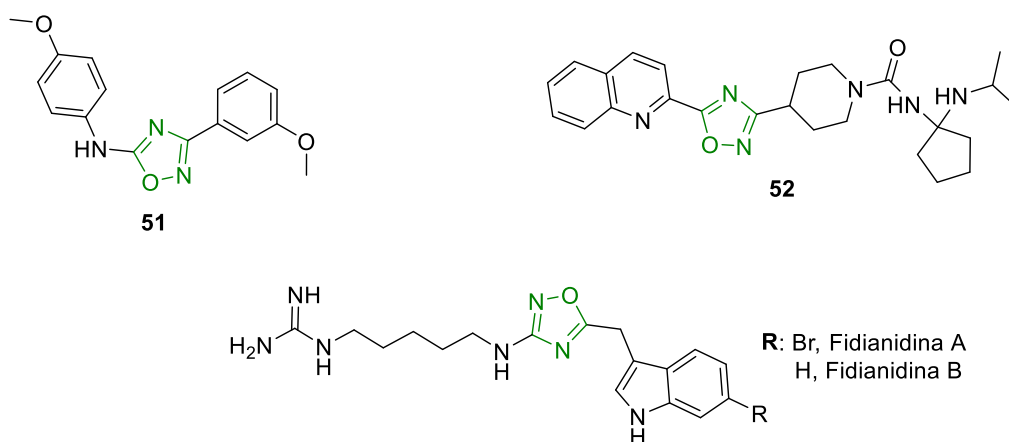


La búsqueda de agentes antitumorales ha suscitado un gran esfuerzo en la química orgánica desde los albores de la medicina, en este sentido un gran número de oxadiazoles han sido desarrollados en búsqueda de potenciales fármacos con actividad antitumoral. Uno de estos compuestos desarrollados es el compuesto **51** el cual es un potente agente inhibidor de la tubulina, con valores de  $IC_{50} 1.9 \pm 0.09 \mu M$  (Gakh et al. 2013) (Figura 23). Otro compuesto con una fuerte actividad antitumoral es el derivado **52** el cual además de presentar el núcleo 1,2,4-oxadiazol, también presenta el anillo quinolínico dentro de su estructura (Muraglia et al. 2011) (Figura 23).

Hasta hace muy poco, estos heterociclos eran considerados solo de origen sintético. Sin embargo, en el año 2011 se extrajeron y se aislaron del molusco marino *Phidiana militaris* los alcaloides Fidianidina A y B (Figura 23), los cuales son alcaloides que poseen el anillo del 1,2,4-oxadiazolico y un fragmento indólico. Estos compuestos resultaron poseer un perfil citotóxico potente y selectivo contra líneas celulares tumorales y no tumorales, incluidas células cancerígenas C6, HeLa, y H9c2 (Buchanan, Petersen, and Chamberland 2013).

### Figura 23.

*Fidianidina A y B, primeros compuestos naturales 1,2,4-oxadiazólicos.*



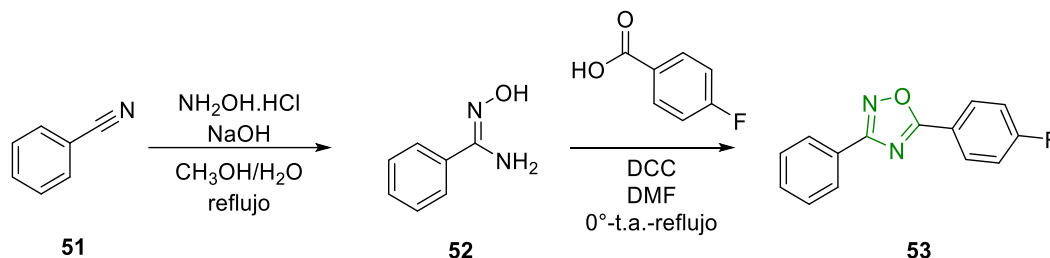
Además de los compuestos anteriormente descritos, los 1,2,4-oxadiazoles se encuentran presentes en numerosos reportes de compuestos con actividad anticancerígena, anti-inflamatorios e incluso antivirales (Hemming 2008).

### *2.7.2. Síntesis de los 1,2,4-oxadiazoles*

Al igual que para los heterociclos ya descritos, existe una variedad de rutas considerable para acceder al núcleo heterocíclico 1,2,4-oxadiazol. Sin embargo, la ciclación entre amidoximas y ácidos carboxílicos es la reacción más utilizada para obtener este tipo de compuestos. Kumar y colaboradores, reportaron la síntesis de este sistema heterocíclico utilizando como precursores benzonitrilos **51**, los cuales a su vez se transformaron a las respectiva amidoximas **52** utilizando hidrocloreuro de hidroxilamina e hidróxido de sodio. Una vez preparadas las respectivas amidoximas, se llevó a cabo la reacción con los ácidos carboxílicos seleccionados, para así obtener los 1,2,4- oxadiazoles **53** de interés (Esquema 15). Esta ciclación se llevó a cabo en dimetilformamida (DMF) como disolvente y la dicitclohexilcarbodiimida (DCC) como mediador de la ciclación (D. Kumar et al. 2009). Los mismos autores, también reportaron la síntesis de nuevos oxadiazoles y análogos utilizando la misma metodología y los derivados obtenidos mostraron buenos resultados de inhibición en ensayos biológicos sobre líneas celulares de cáncer humano (D. Kumar et al. 2011).

**Esquema 15.**

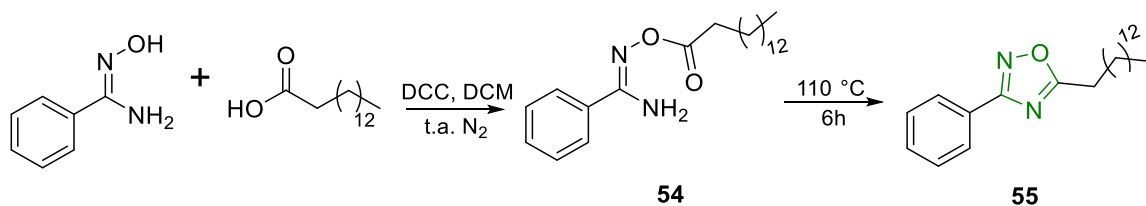
*Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles a partir de benzonitrilos y ácidos carboxílicos.*



Condiciones de síntesis similares son reportadas por Bezerra y colaboradores para la obtención de los híbridos oxadiazólicos (Bezerra et al. 2005). Estos autores realizan la ciclación de los oxadiazoles **55** aislando los intermediarios de ciclación O-acilamidoximas **54** y sometiénolos luego a un calentamiento para su completa ciclación, este intermediario es clave y aunque no en todos los reportes bibliográficos se separa, se cree que todas las reacciones que utilizan estas condiciones pasan por él (Esquema 16). En otro trabajo los autores reportan incluso la caracterización de este tipo de intermediarios y su posterior calentamiento a reflujo para la ciclación completa (Khatik et al. 2012).

**Esquema 16.**

*Síntesis de 1,2,4-oxadiazol aislando los intermediarios de ciclación.*

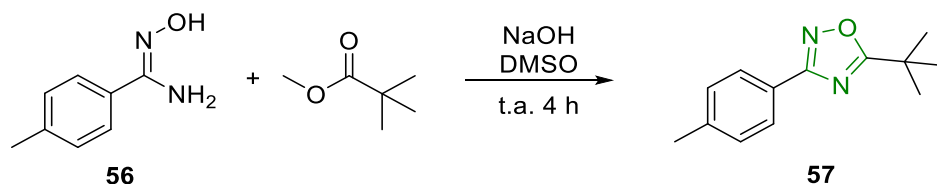


Por otro lado, este tipo de ciclación también se puede llevar a cabo entre las mismas amidoximas y los ésteres de ácidos carboxílicos. En este sentido, Baykov y colaboradores

reportaron la ciclación entre la amidoxima **56** y una gran variedad de ésteres, para la obtención de los respectivos 1,2,4-oxadiazoles **57** (Baykov et al. 2017). Esta ciclación se llevó a cabo en DMSO y utilizando hidróxido de sodio como mediador de la reacción (Esquema 17). En otro trabajo, Tomi y colaboradores también reportaron el uso de amidoximas y ésteres para la formación del anillo del 1,2,4-oxadiazol. Sin embargo, en esta ocasión utilizaron como base el etóxido de sodio disuelto en etanol y calentamiento a reflujo para llevar a cabo la síntesis (Tomi 2012).

### Esquema 17.

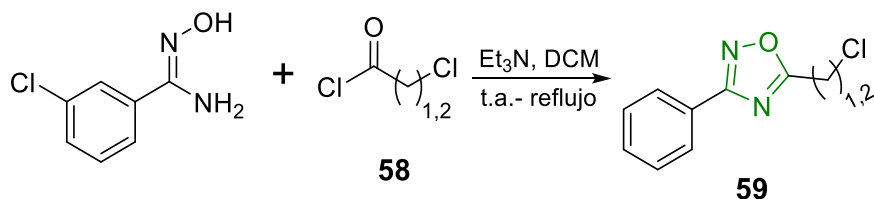
*Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles utilizando ésteres.*



Además de los ácidos y sus respectivos metil o etil ésteres, las amidoximas también pueden ser objeto de ciclación cuando se hacen reaccionar con cloruros de ácido o anhídridos de estos. Tsiulin y colaboradores reportaron el uso de cloruro de benzoilo y diferentes amidoximas como precursores de los 1,2,4-oxadiazoles. Vale resaltar, que cuando se hacen reaccionar amidoximas con los cloruros de ácido no necesitan ningún agente acoplante como DCC o DIC y la reacción se lleva a cabo solo con un calentamiento a reflujo (Tsiulin et al. 2011). En otro reporte, fueron utilizados el cloruro de cloroacetilo y el cloruro de cloropropanoilo **58** para acceder a los respectivos oxadiazoles **59**, el átomo de cloro en un extremo de la cadena, resulta muy conveniente para cuando se quiera emplear como un halogenuro en una reacción de sustitución nucleofílica (Esquema 18) (Packiarajan et al. 2012)(Ozcan et al. 2013).

**Esquema 18.**

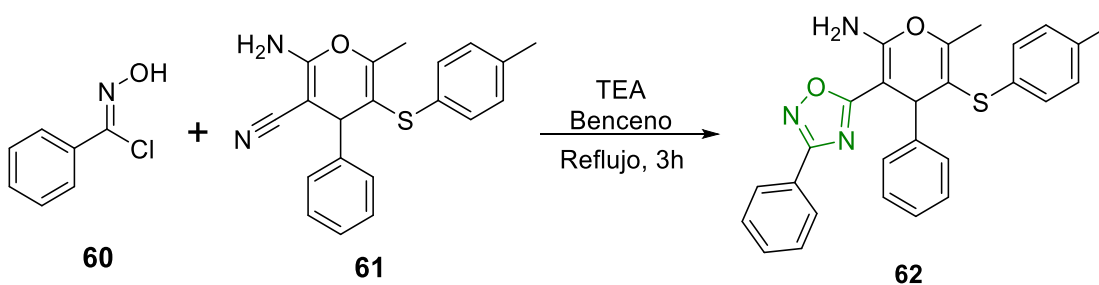
*Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles utilizando cloruros de ácido.*



La síntesis de estos heterociclos, si bien mayoritariamente ha sido reportada vía la ciclación de amidoximas, también se ha llevado a cabo a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Kumar y colaboradores reportaron la síntesis de una quimioteca de 1,2,4-oxadiazoles **62** utilizando cloruros de hidroximoilo **60** provenientes de oximas aromáticas y diferentes derivados de piranos con grupos nitrilo activos **61**, esta reacción transcurrió utilizando TEA como base y benceno como disolvente a temperatura de reflujo (R. S. Kumar et al. 2013) (Esquema 19).

**Esquema 19.**

*Síntesis de 1,2,4-Oxadiazol a través de una cicloadición 1,3-dipolar.*



Finalmente, otros autores han reportan el uso de diferentes condiciones de reacción para la obtención del sistema oxadiazol, las cuales incluyen entre otras, el empleo de tolueno (Bentifa et al. 2006) o diclorometano (Zhang et al. 2020) como disolventes, o metodologías libres de

disolvente, como es el caso donde solo se empleó trietilamina (Almansour et al. 2012). Como se pudo evidenciar en los anteriores ejemplos, la síntesis y prospección biológica de los 1,2,4-oxadiazoles, así como los otros heterociclos anteriormente descritos, son un interesante y muy promisorio objeto de investigación en búsqueda de nuevos compuestos bioactivos.

### 3. Planteamiento del problema

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) estableció en la agenda 2030 como uno de los más importantes objetivos de desarrollo sostenible a la salud y el bienestar, toda vez que los problemas de salud y las enfermedades en general son una de las circunstancias que más condicionan el normal desarrollo de la sociedad a nivel global. Lo anterior, no solo está asociado a la mortalidad y morbilidad propias de dichas patologías, sino también a todos los efectos sociales, emocionales y económicos que las enfermedades causan sobre una comunidad. En este sentido y de acuerdo con la OMS, las enfermedades cardiovasculares son el principal problema de salud a nivel mundial. Este grupo de enfermedades cada año cobran millones de vidas, muy a pesar de que muchos investigadores alrededor del mundo unen esfuerzos para poder erradicarlas o al menos encontrar una manera de controlarlas. La tromboembolia venosa (TEV) por ejemplo, es una patología asociada a las enfermedades cardiovasculares, que afecta a miles de personas y se ha convertido en una condición con una tasa de mortalidad muy alta, en especial en aquellos pacientes que están en procesos pos-operatorios. Estas tromboembolias pueden ser evitadas con el uso de medicamentos que tengan efectos anticoagulantes, como es el caso del Rivaroxabán y el Apixaban. Estos medicamentos actúan como inhibidores competitivos del factor Xa, una enzima involucrada en la cascada de coagulación.

En este sentido, la síntesis de compuestos heterocíclicos bioactivos siempre ha sido el objetivo ineludible de los químicos medicinales, por lo que en los últimos años encontrar nuevos inhibidores selectivos del factor Xa y con ello desarrollar nuevos compuestos con potente actividad anticoagulante, se ha convertido en un importante reto. Es así, como todos los esfuerzos apuntan hacia el diseño y síntesis de estos compuestos, para lo cual se hace necesario

desarrollar o adoptar nuevas metodologías sintéticas ya descritas, con la idea de acceder efectiva y eficientemente a los compuestos de interés. Dentro de dichas estrategias se encuentra la hibridación molecular, la cual permite acceder a nuevos compuestos híbridos que incluyen al menos dos farmacóforos de naturaleza diferente. Tanto las tetrahydroquinolinas, como los isoxazoles, 1,2,3-triazoles y 1,2,4-oxadiazoles, son farmacóforos heterocíclicos de probada eficiencia, por lo que hibridarlos podría permitir obtener derivados con actividad frente a diferentes dianas terapéuticas. Es por esto, que el grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal (CODEIM) con este trabajo de tesis doctoral, pretendió dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación: ¿Será posible diseñar y sintetizar a través de una metodología simple y eficiente los nuevos híbridos heterocíclicos propuestos? ¿Presentarán estos nuevos compuestos híbridos y sus respectivos precursores intermedios actividad inhibitoria sobre el factor Xa?

Vale la pena mencionar, que el diseño, la síntesis y evaluación de la actividad inhibitoria del factor Xa de los híbridos tetrahydroquinolina-isoxazol/triazol/oxadiazol sintetizados se soportó en las siguientes ideas: 1. En la estructura de los híbridos de interés se conservó una alta homología estructural con los fármacos de referencia, toda vez que se mantuvo una importante proporción del fragmento farmacofórico; 2. Individualmente los heterociclos que hacen parte del andamiaje molecular de los híbridos sintetizados, han demostrado importantes efectos farmacológicos y terapéuticos; 3. Cálculos computacionales preliminares, en los cuales se soportó toda la investigación, sugerían que existe una buena afinidad de los híbridos por el sitio activo de la enzima FXa, en algunos casos comparables con al menos uno de los fármacos de referencia.

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

- Diseñar y sintetizar una librería de nuevos híbridos heterocíclicos, propuestos como agentes inhibidores de la enzima factor Xa de la cascada de coagulación.

### 4.2. Objetivos específicos

- Llevar a cabo la obtención de las tetrahydroquinolinas *N*-sustituidas precursoras, vía la reacción de Povarov catiónica, a partir de diferentes *N*-propargil/butiril anilinas y (arilamino)aceto/propanonitrilos pre-sintetizados.
- Sintetizar los híbridos moleculares tetrahydroquinolina-isoxazol/1,2,3-triazol de interés, empleando reacciones de cicloadición 1,3-dipolar y los respectivos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol, a través de una reacción de ciclocondensación intramolecular. Empleando en ambos casos las tetrahydroquinolinas *N*-sustituidas descritas previamente.
- Caracterizar cada compuesto sintetizado en cada una de las etapas sintéticas por métodos instrumentales como infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (ESI-IT) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN, mono y bidimensional).

- Realizar la evaluación biológica, mediante análisis *in vitro* de inhibición, de todos los compuestos híbridos sintetizados y de los respectivos precursores de estos, sobre la enzima del factor Xa de la cascada de coagulación humana.
- Llevar a cabo el respectivo modelamiento molecular y cálculos computacionales de la interacción ligando-enzima, de todos los híbridos moleculares sintetizados y ensayados frente a la respectiva enzima FXa.

## 5. Parte experimental

### 5.1. Materiales y reactivos de síntesis

Los reactivos empleados para la síntesis de cada una de las moléculas propuestas fueron obtenidos a través de las compañías Merck y Aldrich y fueron utilizados sin purificaciones adicionales. Los disolventes utilizados tanto en medios de reacción como en las purificaciones cromatográficas fueron destilados y secados previamente a su uso. La pureza de las sustancias sintetizadas y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de Silufol UV254, empleando luz UV de 254 nm o empleando para su revelado vapor de yodo. Los puntos de fusión sin corregir fueron determinados en un fusiómetro Fisher-Johns.

Para las separaciones cromatográficas en columna se utilizó como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluyentes mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo en proporciones adecuadas.

### 5.2. Equipos y técnicas analíticas

Espectroscopia infrarroja (IR): Los espectros infrarrojos se obtuvieron de un equipo FT-IR Bruker Tensor 27 utilizando una celda Bruker ATR Platinum. Las bandas de absorción se registran en números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Espectrometría de masas (ESI-IT): La adquisición de los espectros de masas se realizó mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en CH<sub>3</sub>OH o CH<sub>3</sub>CN) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y una presión de 30 psi.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN): Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker Avance de 400 MHz. Se empleó cloroformo deuterado como disolvente. Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm cuya escala se ajustó tomando como referencia la señal residual del cloroformo.

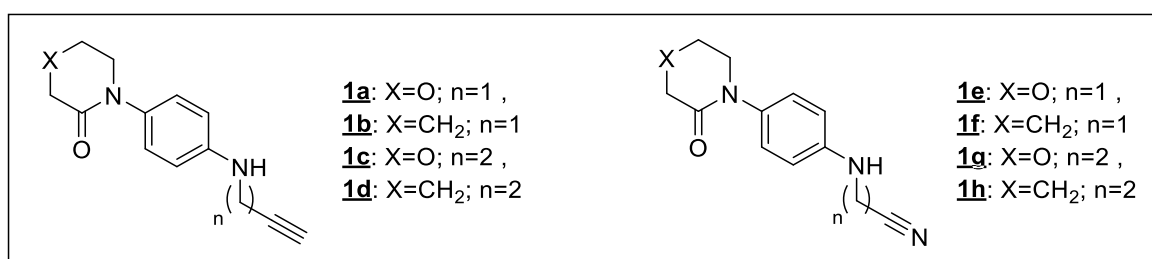
Los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hz. La multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes, (dddd) doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

### **5.3. Síntesis y caracterización de los híbridos de tetrahydroquinolina**

Esta propuesta de investigación tuvo como objetivo central, la síntesis de tres series de nuevos híbridos moleculares polifuncionalizados de la tetrahydroquinolina enlazados a los fragmentos isoxazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-oxadiazol. Para acceder a dichos compuestos se

emplearon como herramientas sintéticas claves las reacciones de Povarov catiónica, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar y ciclocondensación intramolecular.

### 5.3.1. Síntesis de las arilaminas *N*-propargil/butinil **1a-d** y las arilaminas *N*-cianometil/cianoetil **1e-h** precursoras



#### Metodología sintética vía la reacción de Finkelstein (S<sub>N</sub>2)

A una solución en acetonitrilo de las correspondientes arilaminas (1.5 mmol), se le adicionó yoduro de potasio (0.2 mmol) y carbonato de potasio (2 mmol). La mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se colocó en un baño de hielo a 0 °C durante otros 10 minutos. Una vez cumplido el tiempo, desde un embudo de adición, se agregó gota a gota el bromuro de propargilo o el 4-bromo-1-butino. Luego de finalizada la adición del bromuro, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 12-15 horas. En el caso de la síntesis de las *N*-butinil anilinas, la reacción se llevó a cabo a temperatura de reflujo. Luego de cumplido el tiempo la masa de reacción se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna

(sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para así obtener los precursores *N*-propargil/butiril anilinas (**1a-d**).

#### **Metodología sintética vía la reacción de Strecker**

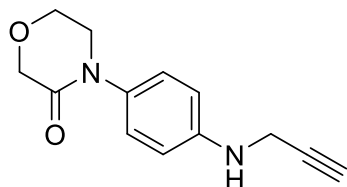
Las correspondientes arilaminas precursoras (1 mmol) y el formaldehído (37% en agua, 10-15 % metanol) (1.5 mmol) se disolvieron en metanol y se dejaron en agitación durante 30 minutos, luego de este tiempo, se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.1 mmol) y se dejó en agitación durante otros 10 minutos. Una vez transcurrió dicho tiempo, se agregó el cianuro de sodio (1.5 mmol) y la masa de reacción se llevó a temperatura de reflujo por 4 horas, de acuerdo con los controles en CCF. Terminada la reacción, la mezcla obtenida se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para así obtener los correspondientes precursores *N*-cianometil anilinas **1e** y **1f**.

#### **Metodología sintética vía la reacción de adición de Michael**

Las correspondientes arilaminas precursoras (1 mmol) se disolvieron en una mezcla de metanol/agua (50:50). A dicha mezcla se le agregó cloruro de cobalto (0.3 mmol) y acrilonitrilo (1.5 mmol) y una vez completada la adición, la mezcla resultante se dejó en agitación vigorosa por 10 minutos. Transcurrido el tiempo, la reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 6-8 horas. Terminada la reacción indicada por CCF, la mezcla se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante se purificó utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter

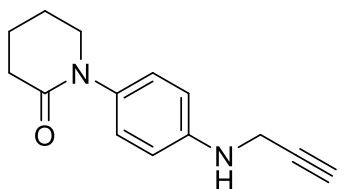
de petróleo: acetato de etilo) para así obtener los correspondientes precursores *N*-cianoetil anilinas **1g** y **1h**.

***N*-propargil-4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (**1a**).**

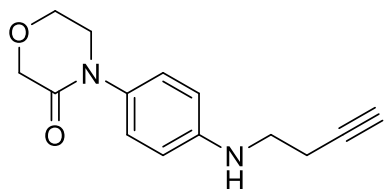


Empleando 0.5 g (2.60 mmol) de la 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona, 0.186 mL (1.73 mmol) de bromuro de propargilo, 0.479 g (3.46 mmol) de carbonato de potasio y 0.040 g (0.35 mmol) de yoduro de potasio en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.215 g (0.94 mmol) de la *N*-propargil anilina **1a**; Sólido amarillo claro; **P.f.** 95-97 °C; Rto. 44 %; **IR (ATR):** 3283.1, 2974.4, 2967.3, 2111.9, 1644.7, 1515.0, 1344.1, 1293.2, 1121.8, 823.4 cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (*m/z*, %):** 230.8 (70.0) [M+H]<sup>+</sup>, 461.0 (100) [2M+H]<sup>+</sup>, 483.1 (14.3) [2M+Na]<sup>+</sup>, 499.0 (52.8) [2M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (230,27 g/mol).

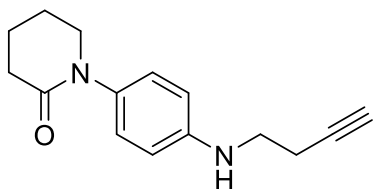
***N*-propargil-1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona (**1b**).**



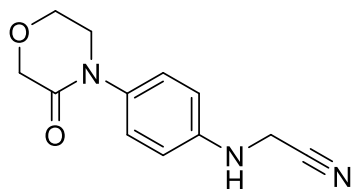
Empleando 0.5 g (2.66 mmol) de la 1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona, 0.190 mL (1.77 mmol) de bromuro de propargilo, 0.488 g (3.53 mmol) de carbonato de potasio y 0.041 g (0.35 mmol) de yoduro de potasio en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.267 g (1.17 mmol) de la *N*-propargil anilina **1b**; Aceite café; Rto. 46 %; **IR (ATR):** 3293.4, 2980.6, 2943.5, 2871.5, 1732.2, 1634.4, 1519.1, 1239.2, 1165.1, 1043.6, 821.3 cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (*m/z*, %):** 228.8 (9.26) [M+H]<sup>+</sup>, 457.1 (100) [2M+H]<sup>+</sup>, 479.2 (69.3) [2M+Na]<sup>+</sup>, 495.1 (38.8) [2M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (228,30 g/mol).

***N*-butinil-4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (**1c**).**

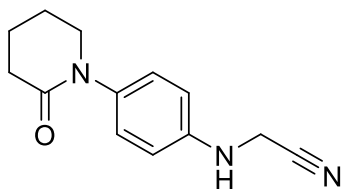
Empleando 0.5 g (2.60 mmol) de la 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona, 0.168 mL (1.73 mmol) de 4-bromo-1-butino, 0.479 g (3.46 mmol) de carbonato de potasio y 0.040 g (0.35 mmol) de yoduro de potasio en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.219 g (0.89 mmol) de la *N*-butinil anilina **1c**; Sólido café; **P.f.** 157-159 °C; Rto. 52 %; **IR (ATR)**: 3342.8, 3277.0, 2922.9, 2865.3, 1735.2, 1638.52, 1605.5, 1519.1, 1426.5, 1239.2, 1121.8, 996.3, 916.0, 813.1 cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (m/z, %)**: 244.8 (4.8) [M+H]<sup>+</sup>, 266.9 (20.4) [M+Na]<sup>+</sup>, 489.1 (18.9) [2M+H]<sup>+</sup>, 511.1 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado**: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (244,29 g/mol).

***N*-butinil-1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona (**1d**).**

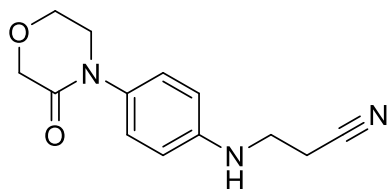
Empleando 0.5 g (2.66 mmol) de la 1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona, 0.171 mL (1.77 mmol) de 4-bromo-1-butino, 0.488 g (3.53 mmol) de carbonato de potasio y 0.041 g (0.35 mmol) de yoduro de potasio en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.232 g (0.96 mmol) de la *N*-butinil anilina **1d**; Aceite café; Rto. 54 %; **IR (ATR)**: 3299.6, 3250.2, 2929.1, 1632.3, 1607.6, 1459.4, 1327.7, 1307.1, 1165.1, 821.3, 767.8 cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (m/z, %)**: 242.9 (11.5) [M+H]<sup>+</sup>, 485.1 (100) [2M+H]<sup>+</sup>, 507.2 (17.41) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado**: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (242,32 g/mol).

***N*-cianometil-4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (**1e**).**

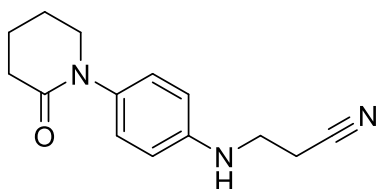
Empleando 0.5 g (2.60 mmol) de la 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona, 0.316 mL (3.90 mmol) de formaldehído, 0.236 mL (2.86 mmol) de HCl concentrado y 0.191 g (3.90 mmol) de cianuro de sodio en 20 mL de Metanol, se obtuvieron 0.391 g (169 mmol) de la *N*-cianometil anilina **1e**; Sólido blanco; **P.f.** 183-185 °C; Rto. 57 %; **IR (ATR):** 3334.6, 3020.0, 2871.5, 2237.5, 1638.5, 1605.5, 1317.4, 1125.9, 1000.4, 837.8 cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (m/z, %):** 204 (100) [M-CN]<sup>+</sup>, 231.6 (58.8) [M+Na]<sup>+</sup>, 273.8 (30.8) [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (231,26 g/mol).

***N*-cianometil-1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona (**1f**).**

Empleando 0.5 g (2.66 mmol) de la 1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona, 0.323 mL (3.98 mmol) de formaldehído, 0.241 mL (2.92 mmol) de HCl concentrado y 0.195 g (3.98 mmol) de cianuro de sodio en 20 mL de Metanol, se obtuvieron 0.420 g (183 mmol) de la *N*-cianometil anilina **1f**; Sólido café; **P.f.** 134-137 °C; Rto. 55 %; **IR (ATR):** 3324.3, 3291.4, 2943.5, 2202.5, 1605.5, 1517.0, 1412.1, 1311.2, 1243.5, 1169.2, 1146.5, 973.6, 823.4 cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (m/z, %):** 251.8 (28.3) [M+Na]<sup>+</sup>, 481.1 (100) [2M+H]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (229.28 g/mol).

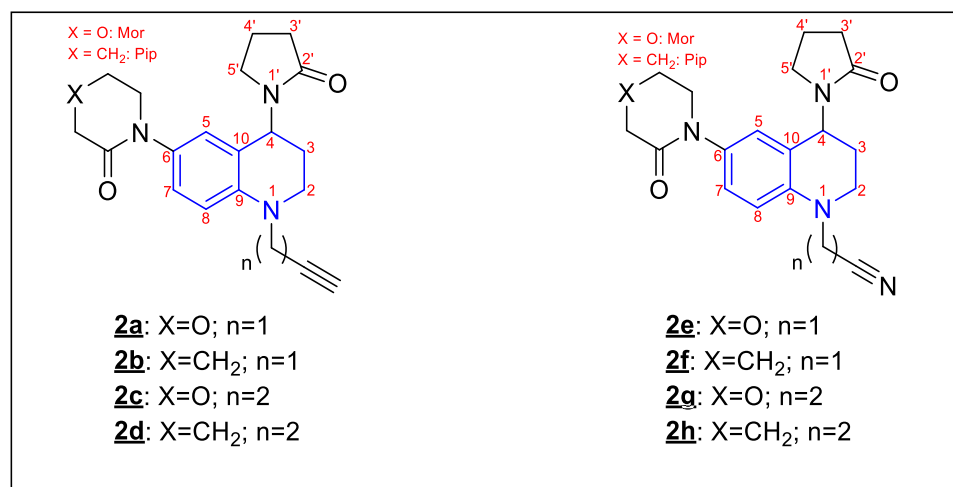
***N*-cianoetil-4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona (**1g**).**

Empleando 0.5 g (2.60 mmol) de la 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona, 0.256 mL (3.90 mmol) de acrilonitrilo y 0.185 g (0.78 mmol) de cloruro de cobalto hexahidratado en 20 mL de una solución metanol/agua, se obtuvieron 0.465 g (189 mmol) de *N*-cianoetil anilina **1g**; aceite rojo; Rto. 55 %; **IR (ATR)**: 3338.7, 2896.2, 2879.7, 2241.6, 1642.6, 1527.3, 1321.5, 1121.8, 996.3, 829.5, 693.7 cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (m/z, %)**: 245.8 (8.1) [M+H]<sup>+</sup>, 267.9 (52.4) [M+Na]<sup>+</sup>, 513.1 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado**: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (245.28 g/mol).

***N*-cianoetil-1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona (**1h**).**

Empleando 0.5 g (2.66 mmol) de la 1-(4-aminofenil)piperidin-2-ona, 0.261 mL (3.98 mmol) de acrilonitrilo y 0.189 g (0.79 mmol) de cloruro de cobalto hexahidratado en 20 mL de una solución metanol/agua, se obtuvieron 0.459 g (188 mmol) de la *N*-cianoetil anilina **1h**; Sólido blanco; **P.f.** 184-186 °C; Rto. 58 %; **IR (ATR)**: 3324.3, 2962.0, 2842.6, 2243.7, 1624.1, 1601.4, 1527.3, 1307.1, 1245.3, 1163.0, 835.7, 804.8, cm<sup>-1</sup>; **ESI-EM (m/z, %)**: 243.8 (13.5) [M+H]<sup>+</sup>, 265.8 (8.62) [M+Na]<sup>+</sup>, 487.1 (100) [2M+H]<sup>+</sup>, 509.1 (75.8) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado**: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (243.31 g/mol) C.

5.3.2. Síntesis de las *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolinas **2a-d** y las *N*-cianometil/cianoetil tetrahidroquinolinas **2e-h**

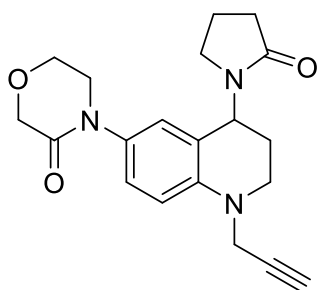


**Metodología sintética general vía la reacción de Povarov catiónica**

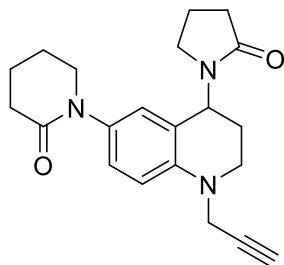
Una solución de las *N*-propargil/butinil anilinas (**1a-d**) y las *N*-cianometil/etil anilinas (**1e-h**) previamente sintetizadas (1 mmol) y formaldehído (37% en agua, 10-15 % metanol) (2 mmol) en 10 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro se agitó a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 15 a 20 minutos. A dicha mezcla, se le agregó 5 mL de una solución de tricloruro de indio (InCl<sub>3</sub>) (20% mol) en acetonitrilo y luego se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Transcurrido este tiempo, se procedió con la adición de la *N*-vinil-2-pirrolidona (1.5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa y a temperatura ambiente hasta que cromatografía en capa fina (CCF) indicó que reacción había terminado (~ 3 horas). La masa de reacción se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando

cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para así obtener las correspondientes *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas (**2a-d**) y las *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas (**2e-h**).

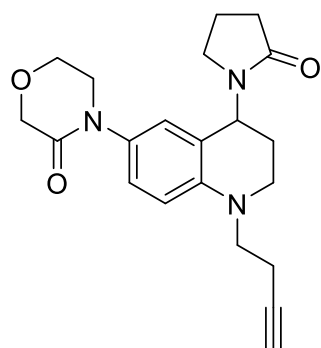
***N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a).**



Empleando 0.400 g (1.74 mmol) de la *N*-propargil anilina preformada **1a**, 0.095 mL (3.48 mmol) de formaldehído, 0.278 g (2.61 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.075 g (0.348 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.580 g (1.65 mmol) de la *N*-propargil THQ **2a**; Sólido amarillo claro; **P.f.** 117-120 °C; Rto. 95 %; **IR (ATR):** 3256.4, 2945.6, 2109.9, 1650.8, 1510.9, 1430.6, 1323.5, 1243.3, 1119.8, 883.1 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.03 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 6.80 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H, 5-H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8-H), 5.34 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, 4-H), 4.24 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.88 – 4.02 (m, 4H, 6-H<sub>Mor</sub>, **CH<sub>2</sub>-C≡CH**), 3.55 – 3.70 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.36 – 3.42 (m, 1H, 2<sub>a</sub>-H), 3.22 – 3.27 (m, 1H, 2<sub>b</sub>-H), 3.15 – 3.22 (m, 2H, 5'-H), 2.43 (td, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 2H, 3'-H), 2.15 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>-C≡CH**), 2.00-2.13 (m, 2H, 3-H), 1.92-2.00 (m, 2H, 4'-H); **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.73, 166.83, 144.21, 131.60, 125.41, 125.27, 121.56, 113.27, 78.78, 72.30, 68.49, 64.13, 49.84, 47.71, 47.41, 43.63, 40.84, 31.43, 26.43, 18.34. **ESI-EM (*m/z*, %):** 353.8 (38.1) [M+H]<sup>+</sup>, 375.8 (88.8) [M+Na]<sup>+</sup>, 729.4 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (353,42 g/mol).

***N*-propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina****(2b).**

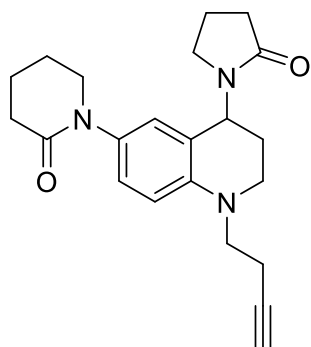
Empleando 0.400 g (1.75 mmol) de la *N*-propargil anilina preformada **1b**, 0.096 g (3.50 mmol) de formaldehído, 0.280 g (2.63 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.076 g (0.350 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.565 g (1.64 mmol) de la *N*-propargil THQ **2b**; Sólido café; **P.f.** 104-106 °C; Rto. 92 %; **IR (ATR):** 3279.0, 2935.3, 1659.1, 1632.3, 1504.7, 1417.2, 1284.4, 1165.1, 973.6 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 6.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 5.31 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, 4-H), 3.99 (dd, *J* = 18.2, 2.4 Hz, 1H, **CH<sub>2a</sub>**-C≡CH), 3.89 (dd, *J* = 18.2, 2.4 Hz, 1H, **CH<sub>2b</sub>**-C≡CH), 3.56 – 3.40 (m, 2H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.40 – 3.29 (m, 1H, 2-H<sub>a</sub>), 3.25 – 3.21 (m, 1H, 2-H<sub>b</sub>), 3.21 – 3.09 (m, 2H, 5'-H), 2.48 – 2.39 (m, 2H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.43 – 2.36 (m, 2H, 3'-H), 2.12 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-C≡**CH**), 2.12 – 1.96 (m, 2H, 3-H), 1.93 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H, 4'-H), 1.88 – 1.79 (m, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.53, 170.01, 143.77, 133.68, 125.89 (2), 121.27, 113.15, 78.85, 72.16, 51.71, 47.62, 47.28, 43.62, 40.76, 32.70, 31.39, 26.47, 23.43, 21.33, 18.27. **ESI-EM (*m/z*, %):** 266.9 (100) [M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO]<sup>+</sup>, 352.1 (29.4) [M+H]<sup>+</sup>, 374.1 (55.9) [M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (351,45 g/mol).

***N*-butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2c).**

Empleando 0.400 g (1.63 mmol) de la *N*-butinil amina preformada **1c**, 0.243 mL (3.27 mmol) de formaldehído, 0.261 mL

(2.44 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.071 g (0.33 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.515 g (1.40 mmol) de la *N*-butinil THQ **2c**; Sólido rojizo claro; **P.f.** 138-141 °C; Rto. 86 %; **IR (ATR)**: 3301.7, 2933.2, 1947.2, 1661.1, 1644.7, 1504.7, 1420.3, 1286.5, 1117.7, 992.1, 881.0  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**:  $\delta$  7.01 (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1H, 7-H), 6.78 (dd,  $J = 2.6, 1.1$  Hz, 1H, 5-H), 6.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8-H), 5.34 (dd,  $J = 9.5, 5.6$  Hz, 1H, 4-H), 4.79 – 4.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ), 4.27 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.98 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.96 – 3.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ), 3.74 – 3.57 (m, 2H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.52 – 3.24 (m, 2H, 2-H), 3.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, 5'-H), 2.47 (td,  $J = 7.9, 4.1$  Hz, 2H, 3'-H), 2.18 – 2.05 (m, 2H, 3-H), 2.04 – 1.95 (m, 3H, 4'-H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 175.80, 166.92, 144.59, 130.43, 125.56, 125.20, 120.32, 112.54, 85.50, 76.47, 68.64, 64.27, 50.12, 50.06, 48.05, 47.16, 43.78, 31.58, 29.78, 26.41, 18.48. **ESI-EM ( $m/z$ , %)**: 390.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 404.0 (24.9)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado**:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$  (367,45 g/mol).

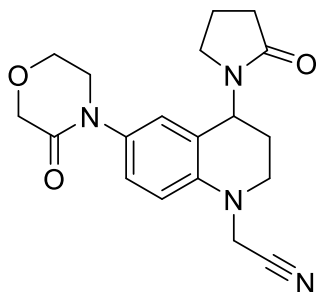
***N*-butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**).**



Empleando 0.400 g (1.65 mmol) de la *N*-butinil amina preformada **1d**, 0.245 mL (3.30 mmol) de formaldehído, 0.264 mL (2.47 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.071 g (0.33 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.567 g (1.55 mmol) de la *N*-butinil THQ **2d**; Sólido amarillo claro; **P.f.** 92-95 °C; Rto. 94 %; **IR (ATR)**: 3227.6, 2945.6, 2824.1, 1945.2, 1665.2, 1593.2, 1424.4, 1284.4, 1163.0, 979.8, 821.3  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 6.89 (dt,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H, 8-H), 6.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, 5-H), 6.54 (dd,  $J = 25.5, 8.8$  Hz, 1H, 7-H), 5.27 (dd,  $J = 9.3, 5.6$  Hz, 1H, 4-H), 3.95 – 3.73 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{2a}\text{-C}\equiv\text{CH}$ ), 3.57 – 3.44 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_{2b}\text{-C}\equiv\text{CH}$ ), 3.47 – 3.33 (m, 2H, 6-

H<sub>Pip</sub>), 3.35 – 3.24 (m, 2H, 2-H), 3.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, 5'-H), 2.50 – 2.40 (m, 2H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.43 – 2.41 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C≡**CH**), 2.41 – 2.35 (m, 2H, 3'-H), 2.10 – 2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>-C≡CH), 1.98 – 1.94 (m, 2H, 3-H), 1.94 – 1.88 (m, 2H, 4'-H), 1.88 – 1.79 (m, 4H, 4- H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.64, 170.12, 143.55, 132.28, 126.16, 125.88, 119.67, 111.32, 81.90, 69.79, 51.84, 50.30, 47.89, 47.58, 43.67, 32.69, 31.42, 26.19, 23.43, 21.33, 18.28, 16.03. ESI-EM ( $m/z$ , %): 388.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 753.3 (7.13) [2M+Na]<sup>+</sup>. Anal. Calculado: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (365,48 g/mol).

***N*-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2e**).**



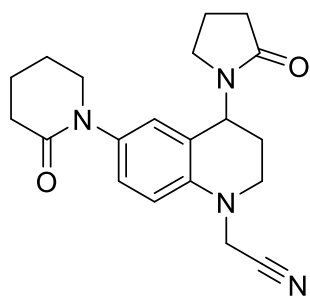
Empleando 0.275 g (1.18 mmol) del *N*-cianometil anilina preformada **1e**, 0.209 mL (2.37 mmol) de formaldehído, 0.203 mL (1.77 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.051 g (0.24 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.355 g (1.01 mmol) de la *N*-

*N*-cianometil THQ **2e**; Sólido amarillo; P.f. 196-198 °C; Rto. 85 %; IR (ATR): 2972.3, 2881.8, 1677.6, 1642.6, 1504.7, 1422.4, 1619.4, 1116.8, 996.3 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.12 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H, 7-H), 6.90 (dd,  $J = 2.6, 1.1$  Hz, 1H, 5-H), 6.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8-H), 5.39 (dd,  $J = 9.3, 6.1$  Hz, 1H, 4-H), 4.27 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 4.22 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H, **CH**<sub>2a</sub>-C≡CH), 4.08 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H, **CH**<sub>2b</sub>-C≡CH), 3.98 (td,  $J = 4.8, 4.2, 1.3$  Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.76 – 3.66 (m, 1H, 5<sub>a</sub>-H<sub>Mor</sub>), 3.66 – 3.56 (m, 1H, 5<sub>b</sub>-H<sub>Mor</sub>), 3.43 (ddd,  $J = 11.4, 9.6, 3.5$  Hz, 1H, 2<sub>a</sub>-H), 3.28 (ddd,  $J = 11.4, 5.7, 4.0$  Hz, 1H, 2<sub>b</sub>-H), 3.25 – 3.13 (m, 2H, 5'-H), 2.46 (td,  $J = 7.9, 3.9$  Hz, 2H, 3'-H), 2.23 – 2.06 (m, 2H, 3-H), 2.00 (p,  $J = 7.8$  Hz, 2H, 4'-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.86, 166.90, 142.80, 133.28, 125.83, 125.72, 122.64, 115.27, 113.17,

68.58, 64.17, 49.77, 48.45, 47.43, 43.59, 40.30, 31.40, 26.28, 18.42. **ESI-EM** (*m/z*, %): 355.1 (9.20) [M+H]<sup>+</sup>, 377.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (354,41 g/mol).

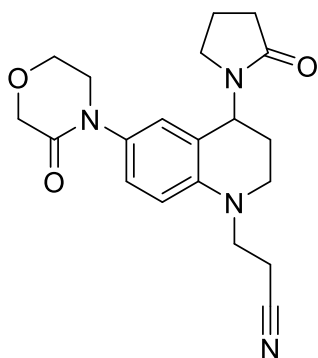
***N*-cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina**

**(2f).**



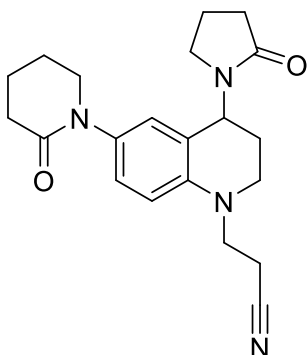
Empleando 0.238 g (1.04 mmol) *N*-cianometil anilina preformada **1f**, 0.154 mL (2.08 mmol) de formaldehído, 0.166 mL (1.56 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.046 g (0.20 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.301 g (0.85 mmol) de la *N*-cianometil THQ **2f**; Sólido café; **P.f.** 165-167 °C; Rto. 82 %; **IR**

(**ATR**): 2951.7, 2873.5, 1634.4, 1626.1, 1508.8, 1418.2, 1288.6, 1177.4 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.06 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 6.83 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H, 5-H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 8-H), 5.39 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H, 4-H), 4.21 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, **CH<sub>2a</sub>-C≡CH**), 4.08 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H, **CH<sub>2b</sub>-C≡CH**), 3.62 – 3.48 (m, 2H, 5'-H), 3.46 – 3.38 (m, 1H, 2<sub>a</sub>-H), 3.31 – 3.22 (m, 1H, 2<sub>b</sub>-H), 3.24 – 3.16 (m, 2H, 6-H<sub>Pip</sub>), 2.54 – 2.43 (m, 4H, 3-H<sub>Pip</sub>, 3'-H), 2.22 – 2.06 (m, 2H, 3-H), 2.05 – 1.95 (m, 2H, 5-H<sub>Pip</sub>), 1.96 – 1.84 (m, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 4'-H); **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.95, 170.42, 142.50, 135.39, 126.62, 126.41, 122.43, 115.36, 113.16, 51.81, 48.43, 47.49, 43.73, 40.36, 32.84, 31.48, 26.41, 23.55, 21.45, 18.44.; **ESI-EM** (*m/z*, %): 353.1 (4.86) [M+H]<sup>+</sup>, 375.1 (29.49) [M+Na]<sup>+</sup>, 727.3 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (352,44 g/mol).

***N*-cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2g**).**

Empleando 0.500 g (2.04 mmol) *N*-cianoetil anilina preformada **1g**, 0.303 mL (4.08 mmol) de formaldehído, 0.327 mL (3.06 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.089 g (0.41 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.714 g (1.93 mmol) de la *N*-cianoetil THQ **2g**; Sólido blanco; **P.f.** 187-189 °C; Rto. 95 %; **IR** (**ATR**): 2951.7, 2922.9, 2828.2, 2245.7, 1671.4, 1648.8, 1506.7,

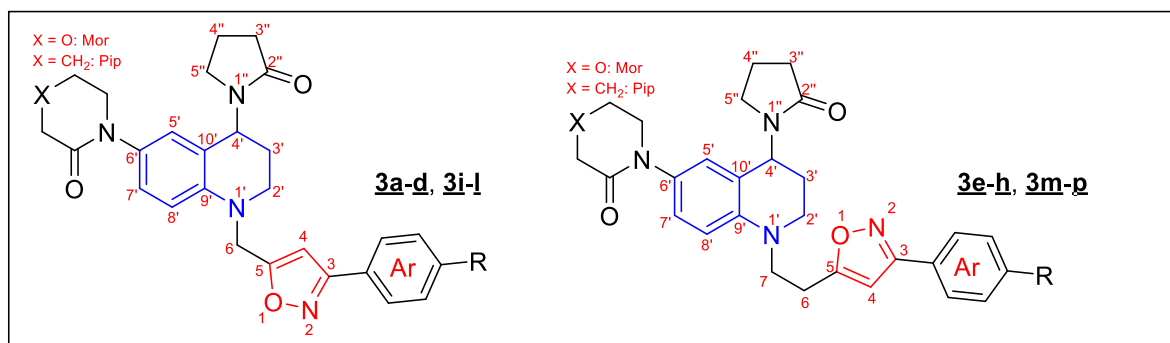
1426.5, 1319.4, 1117.7, 994.2, 881.0, 841.9, 685.4 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H, 7-H), 6.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 6.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8-H), 5.29 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H, 4-H), 4.20 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.67 – 3.49 (m, 4H, 2-H<sub>Mor</sub>, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C≡CH**), 3.46 (td, *J* = 11.0, 10.0, 3.1 Hz, 1H, 2<sub>a</sub>-H), 3.34 (dt, *J* = 11.4, 4.6 Hz, 1H, 2<sub>b</sub>-H), 3.15 (dtd, *J* = 16.4, 9.6, 6.9 Hz, 2H, 5'-H), 2.54 (h, *J* = 10.1 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C≡CH**), 2.40 (td, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 2H, 3'-H), 2.12 – 2.01 (m, 1H, 3<sub>a</sub>-H), 2.01 – 1.88 (m, 3H, 3<sub>b</sub>-H, 5'-H); **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 175.53, 166.65, 143.03, 130.96, 125.70, 125.27, 120.56, 118.22, 111.11, 68.33, 63.95, 49.72, 47.86, 47.60, 47.38, 43.32, 31.22, 25.95, 18.18, 14.97; **ESI-EM (*m/z*, %)**: 369.1 (17.87) [M+H]<sup>+</sup>, 391.1 (49.73) [M+Na]<sup>+</sup>. **Anal.**  
**Calculado:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (368.44 g/mol).

***N*-cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2h**).**

Empleando 0.500 g (2.05 mmol) *N*-cianoetil anilina preformada **1h**, 0.311 mL (4.10 mmol) de formaldehído, 0.332 mL

(3.07 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.089 g (0.41 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de MeCN, se obtuvieron 0.601 g (1.64 mmol) de la *N*-cianoetil THQ **2h**; Aceite café; Rto. 80 %; IR (ATR): 2953.8, 2929.1, 1671.4, 1634.4, 1504.7, 1418.2, 1284.4, 1123.9  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.99 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, 7-H), 6.76 (dd,  $J = 2.5, 1.1$  Hz, 1H, 6-H), 6.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8-H), 5.35 (dd,  $J = 9.7, 5.6$  Hz, 1H, 4-H), 3.62 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ), 3.58 – 3.46 (m, 3H,  $6_a\text{-H}_{\text{Pip}}$ , 2-H), 3.43 – 3.33 (m, 1H,  $6_b\text{-H}_{\text{Pip}}$ ), 3.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, 5'-H), 2.68 – 2.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{-C}\equiv\text{CH}$ ), 2.54 – 2.42 (m, 4H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 3'-H), 2.18 – 2.04 (m, 2H, 3-H), 2.05 – 1.96 (m, 2H, 4'-H), 1.89 (p,  $J = 3.1$  Hz, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.95, 170.37, 142.90, 133.41, 126.52, 126.30, 120.67, 118.39, 111.29, 51.96, 48.15, 47.89, 47.74, 43.69, 32.86, 31.54, 26.31, 23.58, 21.48, 18.45, 15.24; ESI-EM ( $m/z$ , %): 367.2 (33.17)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 389.1 (56.03)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Anal. Calculado:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$  (366.47 g/mol).

### 5.3.3. Síntesis de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**



Comp.	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>3e</b>	<b>3f</b>	<b>3g</b>	<b>3h</b>	<b>3i</b>	<b>3j</b>	<b>3k</b>	<b>3l</b>	<b>3m</b>	<b>3n</b>	<b>3o</b>	<b>3p</b>
<b>X</b>	O	O	O	O	O	O	O	O	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>R</b>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl
<b>n</b>	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2

**Metodología sintética general para acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-d, 3i-l**

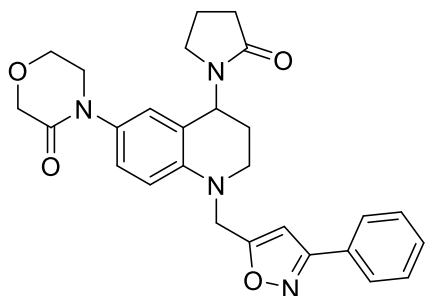
Para acceder a los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-d, 3i-l, inicialmente las *N*-propargil tetrahydroquinolinas precursoras 2a y 2b (1 mmol) se disolvieron en 10 mL de diclorometano (DCM) y se mezclaron con 5 mL de una solución en DCM de las correspondientes arilaldoximas preformadas (2 mmoles). A temperatura ambiente y bajo agitación vigorosa, a la mezcla de reacción se le adicionó la trietilamina (TEA) (1 mmol). Una vez se completó la adición, la mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 0 °C y a la reacción se le agregó una solución de hipoclorito de sodio comercial NaOCl (10% p/v) (8.6 mmoles) gota a gota y la masa de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente (4-6 horas). Luego de cumplido el tiempo de reacción indicado por cromatografía en capa fina (CCF) la masa de reacción se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Luego, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el correspondiente híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol obtenido fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

**Metodología sintética general para acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3e-h, 3m-p**

Para acceder a los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3e-h, 3m-p, inicialmente, las correspondientes arilaldoximas preformadas (2 mmoles) se disolvieron en 10 mL de dimetilformamida (DMF). A la solución resultante se agregó *N*-clorosuccinimida (NCS) (2.5 mmoles) y la mezcla se dejó bajo agitación vigorosa y temperatura ambiente por una (1) hora, con el objeto de garantizar la formación del respectivo cloruro de hidroximóflor

intermediario. Luego de cumplido el tiempo, se agregó a la mezcla una solución en DMF del compuesto precursor *N*-butinil tetrahydroquinolina **2c** y **2d** (1 mmol), seguido por la adición de la base orgánica, el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (2 mmoles). La reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 8-10 horas. Luego de cumplido el tiempo de reacción indicado por cromatografía en capa fina (CCF) la masa de reacción se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el correspondiente híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol obtenido fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

**3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3a**).**

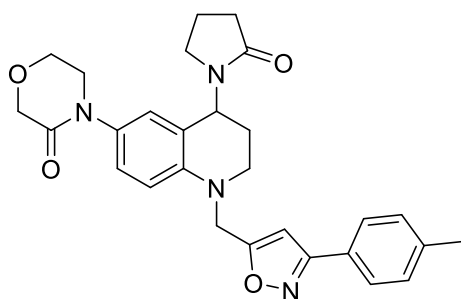


Empleando 0.300 g (0.848 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.204 g (1.69 mmoles) de benzaldehído oxima y 0.085 g (0.848 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.344 g (0.729 mmoles) del híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol **3a**; Aceite café; **Rto.** 86 %; **IR (ATR):** 3402.5, 2935.2, 1642.6,

1506.7, 1440.9, 1288.5, 1121.8, 1025.1, 804.8 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.77 – 7.71 (m, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.37 (m, 3H, 3,4,5-H<sub>Ar</sub>), 6.99 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.82 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, -H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8-H'), 6.39 (s, 1H, 4-H), 5.39 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.60 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.52 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.25 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.95 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.70 - 3.62 (m, 1H, 2'<sub>a</sub>-H), 3.63 - 3.53 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.46 - 3.38 (m, 1H, 2'<sub>b</sub>-H), 3.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 5''-H), 2.47 (td, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 2H, 5''-H), 2.21 - 2.09 (m, 2H, 3'-H), 2.08 – 1.95 (m, 2H, 4-H<sub>Pirr</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**

(ppm): 175.82, 169.62, 166.85, 162.48, 143.85, 131.28, 130.12, 128.92 (2), 128.73, 126.82 (2), 125.60, 125.22, 120.72, 112.26, 100.41, 68.51, 64.12, 49.86, 48.23, 47.84, 47.66, 43.58, 31.41, 26.37, 18.38. **ESI-EM** (*m/z*, %): 473.0 (17.6) [M+H]<sup>+</sup>, 495.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 967.4 (74.9) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (472,55 g/mol).

**3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3b**).**



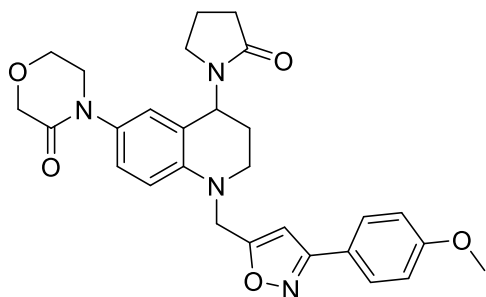
Empleando 0.300 g (0.848 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.228 g (1.69 mmoles) de 4-metilbenzaldehído oxima y 0.085 g (0.848 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.396 g (0.814 mmoles) del híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol **3b**; Sólido rojizo; **P.f.** 132-

134 °C; **Rto.** 96 %; **IR (ATR):** 2955.9, 2834.4, 1657.0, 1504.7, 1414.4, 1119.8, 994.2, 806.9 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 5'-H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5'-H), 6.37 (s, 1H, 4-H), 5.40 (dd, *J* = 9.7, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.61 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.53 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.27 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.72 – 3.64 (m, 1H, 2'<sub>a</sub>-H), 3.63 – 3.55 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.47 – 3.39 (m, 1H, 2'<sub>b</sub>-H), 3.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 5''-H), 2.48 (td, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 2H, 3''-H), 2.37 (s, 3H, R-CH<sub>3</sub>), 2.24 – 2.12 (m, 2H, 3'-H), 2.10 – 1.97 (m, 2H, 4''-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.86, 169.47, 166.89, 162.52, 143.95, 140.36, 131.36, 129.68 (2), 126.79 (2), 125.96, 125.67, 125.31, 120.80, 112.35, 100.38, 68.62, 64.22, 49.94, 48.32, 47.91, 47.78, 43.66, 31.50, 26.47, 21.49, 18.47. **ESI-**

**EM** (*m/z*, %): 487.2 (13.6) [M+H]<sup>+</sup>, 509.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 525.1 (15.5) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal.**

**Calculado:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (486.57 g/mol).

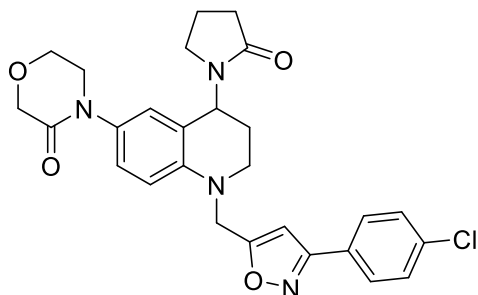
**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3c**).**



Empleando 0.300 g (0.848 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.256 g (1.69 mmoles) de 4-metoxibenzaldehído oxima y 0.085 g (0.848 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.397 g (0.788 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3c**; Sólido rojo; **P.f.** 128-

130 °C; **Rto.** 93 %; **IR (ATR):** 2935.2, 2840.6, 1733.2, 1663.2, 1508.8, 1428.5, 1241.2, 1043.6 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.80 (dd, *J* = 2.6, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.32 (s, 1H, 4-H), 5.36 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.56 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.49 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.23 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.93 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.78 (s, 3H, R-OCH<sub>3</sub>), 3.68 – 3.60 (m, 1H, 2<sub>a</sub>-H), 3.60 – 3.51 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.42 – 3.37 (m, 1H, 2<sub>b</sub>-H), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 5''-H), 2.45 (td, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 2H, 3''-H), 2.20 – 2.05 (m, 2H, 3'-H), 2.05 – 1.93 (m, 2H, 4''-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.80, 169.30, 166.84, 162.02, 161.02, 143.85, 131.17, 128.18 (2), 125.56, 125.15, 121.16, 120.62, 114.26 (2), 112.23, 100.13, 68.44, 64.07, 55.31, 49.81, 48.14, 47.81, 47.58, 43.56, 31.37, 26.32, 18.32. **ESI-EM** (*m/z*, %): 503.1 (20.1) [M+H]<sup>+</sup>, 525.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 1027.4 (61.1) [2M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: (502.57 g/mol).

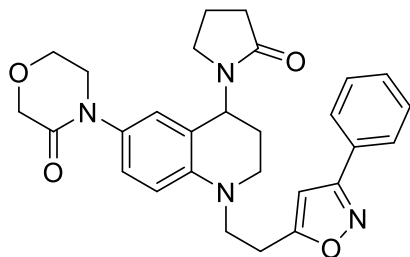
**3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3d**).**



Empleando 0.300 g (0.848 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.263 g (1.69 mmoles) de 4-clorobenzaldehído oxima y 0.085 g (0.848 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.386 g (0.763 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3d**; aceite rojo; **Rto.** 90 %;

**IR (ATR):** 2951.7, 2873.5, 1650.8, 1605.5, 1506.7, 1424.4, 1119.8, 1091.0, 722.5 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.36 (s, 1H, 4-H), 5.36 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.58 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.50 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.68 – 3.60 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.59 – 3.52 (m, 1H, 2<sub>a</sub>-H), 3.43 – 3.35 (m, 1H, 2<sub>b</sub>-H), 3.24 – 3.15 (m, 2H, 5''-H), 2.44 (td, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 2H, 3''-H), 2.19 – 2.07 (m, 2H, 3'-H), 2.05 – 1.92 (m, 2H, 4''-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.82, 170.00, 166.86, 161.48, 143.77, 136.05, 131.30, 129.15 (2), 128.10 (2), 127.24, 125.60, 125.16, 120.73, 112.19, 100.27, 68.46, 64.08, 49.83, 48.25, 47.82, 47.62, 43.53, 31.37, 26.33, 18.34. **ESI-EM (*m/z*, %):** 507.1 (31.9) [M+H]<sup>+</sup>, 545.1 (83.14) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (506.99 g/mol).

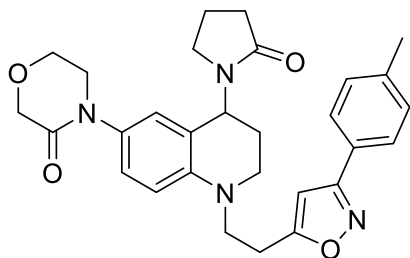
**3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (3e).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butiril THQ **2c**, 0.197 g (1.63 mmoles) de benzaldehído oxima, 0.272 g (2.04 mmoles) de NCS y 0.248 g (1.63 mmol) de DBU se obtuvieron 0.284 g (0.583 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3e**; Aceite café; **Rto.** 71 %; **IR**

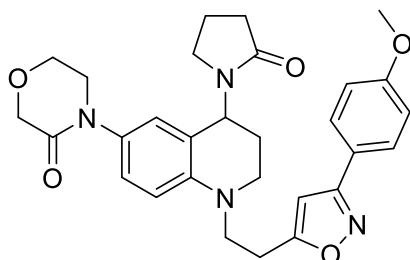
(**ATR**): 2931.2, 2873.5, 1650.8, 1506.7, 1422.4, 1286.5, 1119.8  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.81 – 7.73 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 – 7.39 (m, 3H, 3,4,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (dd,  $J = 8.8$ , 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.82 – 6.79 (m, 1H, 5'-H), 6.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, 8'-H), 6.35 (s, 1H, 4-H), 5.34 (dd,  $J = 9.5$ , 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.29 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.98 (td,  $J = 4.6$ , 2.4 Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.81 – 3.55 (m, 4H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ , 7-H), 3.54 – 3.35 (m, 2H, 2'-H), 3.32 – 3.16 (m, 4H, 6-H, 5''-H), 2.55 – 2.37 (m, 2H, 3''-H), 2.18 – 1.91 (m, 4H, 4''-H, 3'-H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.83, 171.10, 166.95, 162.63, 144.02, 140.95, 130.13, 129.03 (2), 126.84 (2), 125.85, 125.49, 123.98, 120.34, 111.60, 100.30, 68.65, 64.27, 50.04, 49.72, 47.98, 47.79, 43.69, 31.53, 26.28, 20.98, 18.46.; **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 487.2 (11.4)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 509.2 (55.3)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ : (486.57 g/mol).

**3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (3f).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2c**, 0.220 g (1.63 mmoles) de 4-metilbenzaldehído oxima, 0.272 g (2.04 mmoles) de NCS y 0.248 g (1.63 mmol) de DBU se obtuvieron 0.263 g (0.525 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3f**; Sólido café; **P.f.** 112-114 °C; **Rto.** 64 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2869.4, 1648.8, 1506.7, 1424.4, 1286.5, 1121.8, 996.3 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 5'-H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.32 (s, 1H, 4-H), 5.33 (dd, *J* = 9.5, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.28 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.97 (td, *J* = 4.8, 4.3, 1.3 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.74 – 3.64 (m, 2H, 7-H), 3.65 – 3.54 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.45 – 3.34 (m, 2H, 2'-H), 3.25 – 3.16 (m, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 3.11 – 2.99 (m, 3H, 6<sub>b</sub>-H, 5''-H), 2.56 – 2.39 (m, 2H, 3''-H), 2.38 (s, 3H, R-CH<sub>3</sub>), 2.16 – 1.91 (m, 4H, 3'-H, 4''-H); **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.83, 170.89, 166.97, 162.57, 144.02, 140.27, 130.53, 129.71 (2), 126.72 (2), 126.21, 125.84, 125.48, 120.31, 111.59, 100.22, 68.64, 64.25, 50.04, 49.70, 47.98, 47.76, 43.70, 31.53, 26.26, 24.09, 21.50, 18.44; **ESI-EM (*m/z*, %):** 501.2 (36.2) [M+H]<sup>+</sup>, 523.2 (40.6) [M+Na]<sup>+</sup>; **Anal. Calculado:** C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (500.60 g/mol).

**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (3g).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2c**, 0.246 g (1.63 mmoles) de 4-metoxibenzaldehído oxima, 0.272 g (2.04 mmoles) de NCS y 0.248 g (1.63 mmol) de DBU se obtuvieron 0.288 g (0.557 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3g**; Aceite Café; **Rto.** 68 %; **IR**

(**ATR**): 2932.2, 2863.2, 1650.8, 1609.7, 1506.7, 1426.5, 1249.4, 1175.3, 1119.8, 1025.1  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$**

**RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.72 – 7.66 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.03 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H,

7'-H), 6.97 – 6.91 (m, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.79 (dd,  $J = 2.5, 1.0$  Hz, 1H, 5'-H), 6.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H,

8'-H), 6.28 (s, 1H, 4-H), 5.33 (dd,  $J = 9.6, 5.6$  Hz, 1H, 4'-H), 4.27 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.97 (t,  $J =$

5.0 Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.83 (s, 3H, R- $\text{OCH}_3$ ), 3.77 – 3.53 (m, 4H, 7-H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.45 – 3.35 (m,

1H, 2'- $\text{H}$ ), 3.25 – 3.15 (m, 3H, 2'- $\text{H}$ , 5''-H), 3.05 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H, 6-H), 2.53 – 2.40 (m, 2H,

3''-H), 2.18 – 1.85 (m, 4H, 3'-H, 4''-H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.84,

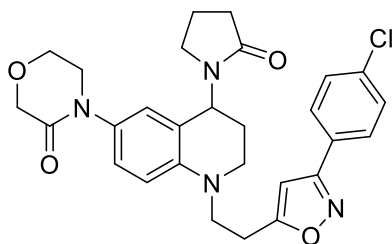
170.78, 166.96, 162.19, 161.07, 143.99, 130.49, 128.19 (2), 125.82, 125.45, 121.54, 120.26,

114.39 (2), 111.56, 100.04, 68.60, 64.22, 55.43, 50.01, 49.66, 47.96, 47.72, 43.69, 31.50, 26.24,

24.04, 18.41. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 517.1 (100.0)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 539.1 (99.1)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 555.1 (31.8)

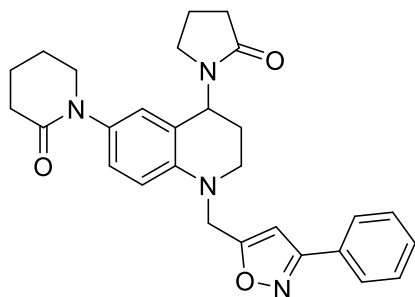
$[\text{M}+\text{K}]^+$ ; **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ : (516.60 g/mol).

**3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (**3h**).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2c**, 0.253 g (1.63 mmoles) de 4-clorobenzaldehído oxima, 0.272 g (2.04 mmoles) de NCS y 0.248 g (1.63 mmol) de DBU se obtuvieron 0.218 g (0.418 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3h**; Aceite café; **Rto.** 51 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2873.5, 1650.8, 1613.8, 1506.7, 1422.4, 1286.5, 1119.8, 996.3 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.73 – 7.67 (m, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.45 – 7.38 (m, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.33 (s, 1H, 4-H), 5.33 (dd, *J* = 9.5, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.27 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.97 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.76 – 3.56 (m, 4H, 7-H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.48 – 3.36 (m, 2H, 2'-H), 3.32 – 3.16 (m, 4H, 6-H, 5''-H), 2.47 (td, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 2H, 3''-H), 2.17 – 1.93 (m, 4H, 4''-H, 3'-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.80, 171.44, 166.95, 161.66, 144.59, 136.13, 130.41, 129.30 (2), 128.11 (2), 125.56, 125.19, 120.38, 120.31, 112.53, 100.18, 68.63, 64.26, 50.10, 50.05, 48.04, 47.15, 43.78, 31.57, 26.39, 20.95, 18.47. **ESI-EM (*m/z*, %):** 521.1 (4.7) [M+H]<sup>+</sup>, 538.2 (18.7) [M+Na]<sup>+</sup>; **Anal. Calculado:** C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (521.01 g/mol).

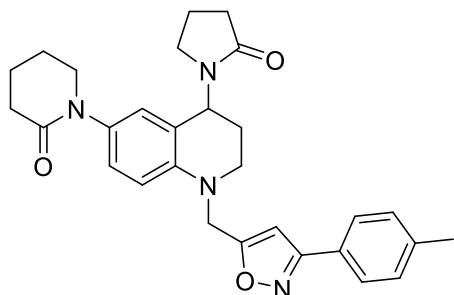
**3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (3i).**



Empleando 0.300 g (0.853 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.207 g (1.71 mmoles) de benzaldehído oxima y 0.087 g (0.853 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.334 g (0.708 mmoles) del híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol **3i**; Aceite amarillo; **Rto.** 83 %; **IR (ATR):** 2947.6, 2871.5, 1650.8,

1632.3, 1504.7, 1286.5, 1167.1, 1031.3  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.74 – 7.68 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 – 7.34 (m, 3H, 3,4,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.90 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.72 (s, 1H, 5'-H), 6.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 6.37 (s, 1H, 4-H), 5.33 (dd,  $J = 9.8, 3.9$  Hz, 1H, 4'-H), 4.56 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.49 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.56 – 3.42 (m, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.40 – 3.31 (m, 2H, 2'-H), 3.24 – 3.13 (m, 2H, 5''-H), 2.48 – 2.37 (m, 4H, 3''-H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.15 – 1.90 (m, 4H, 4''-H, 3'-H), 1.88 – 1.78 (m, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ );  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.70, 170.14, 169.73, 162.35, 143.45, 133.30, 129.97, 128.80 (2), 128.67 (2), 126.72, 126.10, 125.87, 120.42, 113.15, 100.31, 51.74, 48.08, 47.63, 43.58, 40.77, 32.67, 31.39, 26.39, 23.40, 21.29, 18.28. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 471.1 (19.5)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 493.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 509.1 (8.3)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ : (470,57 g/mol).

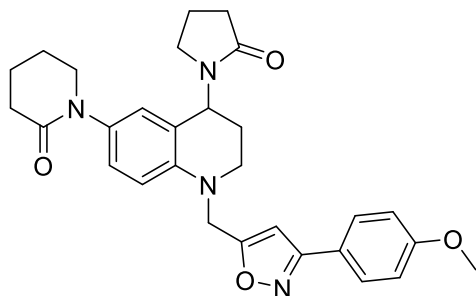
**3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3j**).**



Empleando 0.300 g (0.853 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.231 g (1.71 mmoles) de 4-metilbenzaldehído oxima y 0.087 g (0.853 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.265 g (0.546 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3j**; Aceite café; **Rto.** 64 %; **IR**

(**ATR**): 2947.6, 2871.5, 1650.8, 1632.3, 1504.7, 1422.4, 1286.5, 1167.1, 1031.3  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.62 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.98 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.74 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 5'-H), 6.71 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 6.36 (s, 1H, 4-H), 5.36 (dd,  $J = 9.4, 5.7$  Hz, 1H, 4'-H), 4.57 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.50 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.58 – 3.46 (m, 2H, 2'-H), 3.43 – 3.33 (m, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.27 – 3.15 (m, 2H, 5''-H), 2.53 – 2.40 (m, 4H, 3''-H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.34 (s, 3H, R- $\text{CH}_3$ ), 2.08 – 1.93 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.91 – 1.82 (m, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 175.71, 170.25, 169.60, 162.42, 143.90, 140.22, 133.77, 129.58 (2), 129.13, 126.71 (2), 126.00, 125.93, 121.39, 113.26, 76.84, 51.84, 47.86, 47.75, 43.74, 40.88, 32.78, 31.50, 26.57, 23.52, 21.42, 21.41, 18.37; **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 485.2 (21.1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 507.2 (82.9)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 509.1 (8.3)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado:** C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: (484,60 g/mol).

**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3k**).**



Empleando 0.300 g (0.853 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.258 g (1.71 mmoles) de 4-metoxibenzaldehído oxima y 0.087 g (0.853 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.406 g (0.810 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3k**; Aceite café; **Rto.** 95 %;

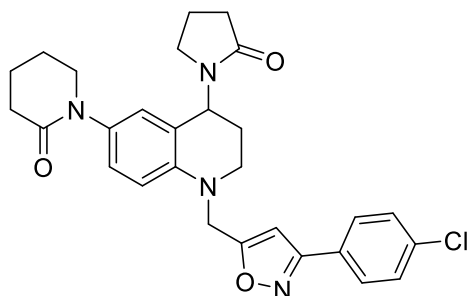
**IR (ATR):** 2941.4, 2840.6 1650.0, 1638.5, 1504.7, 1428.5, 1249.4, 1175.3, 1025.1  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H**

**RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 6.94 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.71 (s, 1H, 5'-H), 6.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H),

6.30 (s, 1H, 4-H), 5.33 (dd,  $J = 9.4, 5.6$  Hz, 1H, 4'-H), 4.52 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.45 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.75 (s, 3H, R-CH<sub>3</sub>), 3.54 – 3.39 (m, 2H, 2'-H), 3.40 – 3.30 (m, 2H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.23 – 3.10 (m, 2H, 5''-H), 2.48 – 2.35 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.13 – 1.89 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.86 – 1.78 (m, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 175.65,

170.10, 169.40, 161.88, 160.87, 143.44, 133.19, 128.07 (2), 126.04, 125.72, 121.11, 120.32, 114.13 (2), 112.11, 100.01, 55.20, 51.70, 48.00, 47.71, 43.53, 40.70, 32.61, 31.31, 26.33, 23.34, 21.23, 18.23. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 501.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 523.2 (37.9) [M+Na]<sup>+</sup>, 539.2 (16.8) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (500,60 g/mol).

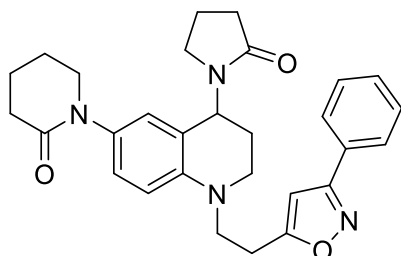
**3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3l**).**



Empleando 0.300 g (0.853 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.266 g (1.71 mmoles) de 4-clorobenzaldehído oxima y 0.087 g (0.853 mmoles) de TEA, se obtuvieron 0.336 g (0.665 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3l**; Sólido blanco; **P.f.** 171-

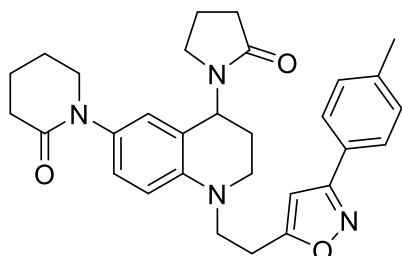
173 °C; **Rto.** 78 %; **IR (ATR):** 2931.2, 1844.7, 1784.6, 1679.7, 1591.1, 1403.8, 1245.3, 1088.9  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, 5'-H), 6.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 6.38 (s, 1H, 4-H), 5.39 (dd,  $J = 9.9, 5.7$  Hz, 1H, 4'-H), 4.61 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.53 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.60 – 3.49 (m, 2H, 2'-H), 3.45 – 3.37 (m, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.30 – 3.19 (m, 2H, 5''-H), 2.53 – 2.42 (m, 4H, 3''-H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.13 – 1.96 (m, 4H, 4''-H, 3'-H), 1.93 – 1.85 (m, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.81, 170.35, 170.30, 161.64, 143.99, 136.21, 133.89, 129.27 (2), 128.22 (2), 127.39, 126.33, 126.12, 121.51, 113.36, 100.34, 51.94, 47.84, 47.51, 43.84, 40.98, 32.90, 31.60, 26.67, 23.63, 21.53, 18.49.; **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 505.1 (2.1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 527.1 (60.7)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 543.1 (2.4)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$ : (504,19 g/mol).

**3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (**3m**).**



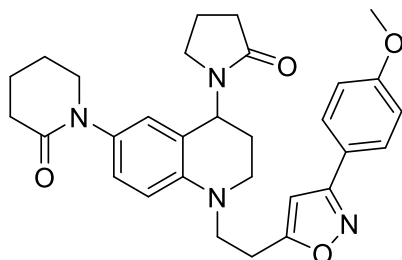
Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2d**, 0.199 g (1.64 mmoles) de benzaldehído oxima, 0.328 g (2.46 mmoles) de NCS y 0.249 g (1.64 mmol) de DBU se obtuvieron 0.322 g (0.664 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3m**; Aceite café; **Rto.** 80 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2867.3, 1626.1, 1605.5, 1506.7, 1286.5, 1167.1, 769.8 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.81 – 7.73 (m, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.49 – 7.38 (m, 3H, 3,4,5-H<sub>Ar</sub>), 6.99 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.73 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.36 (s, 1H, 4-H), 5.34 (dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.78 – 3.61 (m, 2H, 7-H), 3.60 – 3.46 (m, 2H, 2'-H), 3.45 – 3.36 (m, 2H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.26 – 3.14 (m, 2H, 5-H), 3.11 – 3.05 (m, 2H, 5''-H), 2.57 – 2.40 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.09 – 1.93 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.90 (p, *J* = 3.3 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 176.16, 171.22, 170.82, 162.64, 143.77, 132.56, 130.12, 129.09, 129.03 (2), 126.86 (2), 126.43, 126.18, 120.09, 111.62, 100.31, 52.08, 49.74, 48.08, 47.74, 43.88, 32.73, 31.57, 26.37, 24.12, 23.57, 21.42, 18.41. **ESI-EM (*m/z*, %):** 485.2 (14.86) [M+H]<sup>+</sup>, 507.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 523.1 (44.23) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: (484.60 g/mol).

**3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (**3n**).**



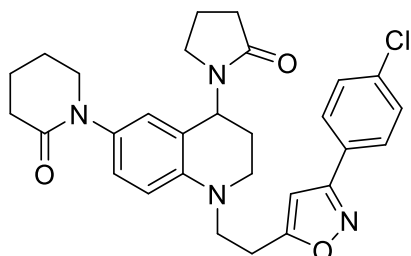
Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butiril THQ **2d**, 0.227 g (1.64 mmoles) de 4-metilbenzaldehído oxima, 0.328 g (2.46 mmoles) de NCS y 0.249 g (1.64 mmol) de DBU se obtuvieron 0.335 g (0.671 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3n**; Aceite rojo; **Rto.** 82 %; **IR (ATR):** 2935.3, 2867.3, 1646.7, 1605.5, 1506.7, 1422.4, 1286.5, 1167.1, 823.4 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.66 – 7.59 (m, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.24 – 7.17 (m, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.70 (dd, *J* = 2.6, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.30 (s, 1H, 4-H), 5.29 (dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 1H, 4'-H), 3.72 – 3.59 (m, 2H, 7-H), 3.57 – 3.39 (m, 4H, 2'-H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.23 – 2.97 (m, 4H, 6-H, 5''-H), 2.51 – 2.36 (m, 4H, 3''-H, 3- H<sub>Pip</sub>), 2.34 (s, 3H, R-CH<sub>3</sub>), 2.05 – 1.89 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.86 (q, *J* = 3.0 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.64, 170.90, 170.14, 162.39, 143.54, 140.07, 132.56, 129.55 (2), 129.52, 126.57 (2), 126.27, 126.03, 119.97, 111.44, 100.03, 51.86, 49.58, 47.85, 47.57, 43.66, 32.76, 31.44, 26.26, 23.94, 23.50, 21.40, 21.37, 18.31.; **ESI-EM (*m/z*, %):** 997 (34.79) [2M+H]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: (498.63 g/mol).

**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (**30**).**

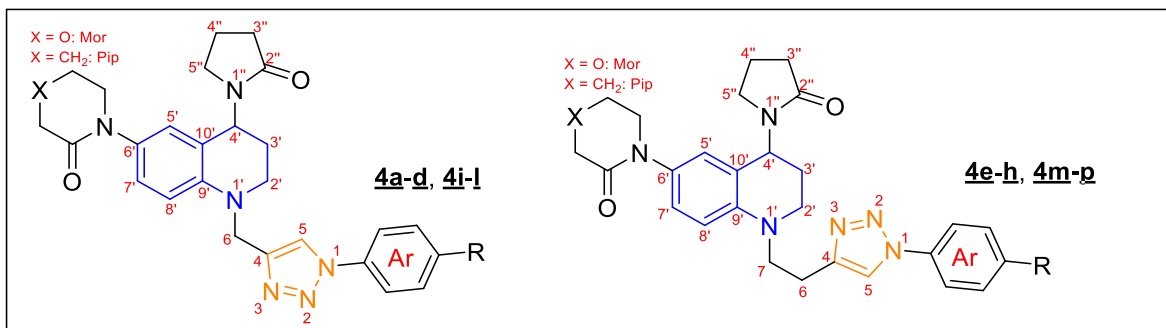


Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2d**, 0.247 g (1.64 mmoles) de 4-metoxibenzaldehído oxima, 0.328 g (2.46 mmoles) de NCS y 0.249 g (1.64 mmol) de DBU se obtuvieron 0.284 g (0.551 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **30**; Aceite rojizo; **Rto.** 67 %; **IR (ATR):** 2935.3, 2869.4, 1650.8, 1607.6, 1506.7, 1428.5, 1249.4, 1175.3, 1023.0 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.25 (s, 1H, 4-H), 5.27 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H, 4'-H), 3.77 (s, 3H, R-OCH<sub>3</sub>), 3.69 – 3.55 (m, 2H, 7-H), 3.57 – 3.37 (m, 4H, 2'-H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.21 – 2.91 (m, 4H, 6-H, 5''-H), 2.50 – 2.33 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.07 – 1.87 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.84 (p, *J* = 3.3 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.57, 170.77, 170.09, 161.97, 160.86, 143.48, 132.47, 128.01 (2), 126.21, 125.94, 121.39, 119.89, 114.20 (2), 111.38, 99.82, 55.25, 51.81, 49.49, 47.79, 47.48, 43.60, 32.68, 31.37, 26.18, 23.84, 23.42, 21.32, 18.24. **ESI-EM (*m/z*, %):** 515.2 (4.8) [M+H]<sup>+</sup>, 537.2 (20.8) [M+Na]<sup>+</sup>; **Anal. Calculado:** C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: (514.63 g/mol).

**3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)isoxazol (**3p**).**



Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butiril THQ **2d**, 0.255 g (1.64 mmoles) de 4-clorobenzaldehído oxima, 0.328 g (2.46 mmoles) de NCS y 0.249 g (1.64 mmol) de DBU se obtuvieron 0.352 g (0.678 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/isoxazol **3p**; Aceite café; **Rto.** 82 %; **IR (ATR):** 2943.5, 2869.4, 1623.3, 1607.6, 1506.7, 1422.4, 1284.4, 1165.1, 1091.0, 804.8  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.72 – 7.64 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.41 – 7.34 (m, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.68 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, 5'-H), 6.59 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H, 7'-H), 6.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 6.31 (s, 1H, 4-H), 5.29 (dd,  $J = 9.3, 5.6$  Hz, 1H, 4'-H), 3.75 – 3.56 (m, 2H, 7-H), 3.56 – 3.26 (m, 4H, 2'-H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.26 – 3.09 (m, 4H, 6-H, 5''-H), 2.51 – 2.33 (m, 4H, 3''-H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.11 – 1.90 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.89 – 1.80 (m, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.65, 171.46, 170.16, 161.50, 144.13, 143.62, 132.36, 129.15 (2), 126.23, 125.96, 120.03, 119.76, 112.42, 111.40 (2), 100.04, 51.91, 50.38, 47.95, 47.66, 43.74, 32.76, 31.49, 26.26, 23.51, 21.41, 18.35, 16.10. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 519.1 (9.1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 541.1 (28.4)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$ : (518.21 g/mol).

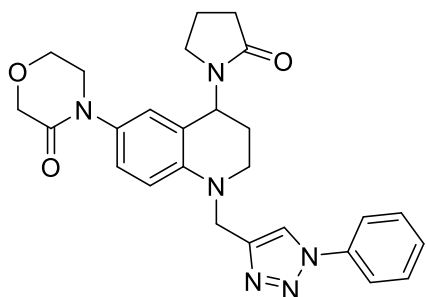
5.3.4. Síntesis de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p

Comp.	<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>4c</u>	<u>4d</u>	<u>4e</u>	<u>4f</u>	<u>4g</u>	<u>4h</u>	<u>4i</u>	<u>4j</u>	<u>4k</u>	<u>4l</u>	<u>4m</u>	<u>4n</u>	<u>4o</u>	<u>4p</u>
<b>X</b>	O	O	O	O	O	O	O	O	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>R</b>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl
<b>n</b>	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2

### Metodología sintética general para acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p

Para acceder a los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/triazoles 4a-p, se disolvió la respectiva *N*-propargil(butiril) tetrahydroquinolina 2a-d (1 mmol) en 15 mL de una mezcla metanol/agua (60/40) y se agregó a la solución bajo agitación vigorosa y temperatura ambiente el ascorbato de sodio (0.4 mmoles) y el sulfato de cobre (CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O) (10% mol). Una vez la mezcla se encontraba homogenizada se adicionaron las respectivas arilizadas preformadas (2 mmoles). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 10-15 horas y una vez terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol obtenido fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

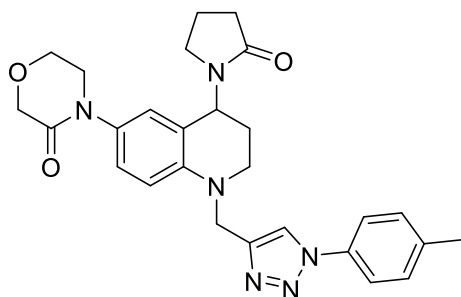
**3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4a**).**



Empleando 0.300 g (0.848 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.210 g (1.69 mmoles) de la fenilazida, 0.067 g (0.339 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.084 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.301 g (0.636 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4a**;

Aceite rojo; **Rto.** 75 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2873.5, 1650.8, 1613.8, 1504.7, 1422.4, 1286.5, 1119.8, 1043.3  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.83 (s, 1H, 5-H), 7.67 – 7.62 (m, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.47 – 7.40 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 – 7.32 (m, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.96 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.75 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H, 5'-H), 6.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 5.32 (dd,  $J = 9.7, 5.5$  Hz, 1H, 4'-H), 4.64 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.55 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.22 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.92 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.66 – 3.59 (m, 2H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.59 – 3.39 (m, 2H, 2'-H), 3.24 – 3.15 (m, 2H, 5''-H), 2.43 (td,  $J = 8.0, 3.5$  Hz, 2H, 3''-H), 2.17 – 2.05 (m, 2H, 3'-H), 2.02 – 1.91 (m, 2H, 4''-H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.86, 166.96, 145.22, 144.37, 136.85, 130.62, 129.67 (2), 128.74, 125.63, 125.06, 120.44 (2), 120.42, 119.86, 112.29, 68.39, 64.04, 49.88, 47.91, 47.80, 47.12, 43.61, 31.35, 26.32, 18.27. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 473.1 (15.7)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 495.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ : (472.55 g/mol).

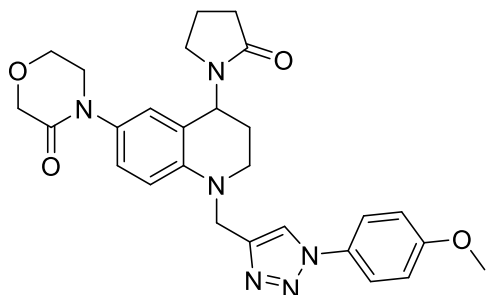
**3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4b**).**



Empleando 0.400 g (1.131 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.306 g (2.263 mmoles) de la 4-metilfenilazida, 0.089 g (0.452 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.028 g (0.113 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.397 g (0.848 mmoles) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4b**; Sólido amarillo; **P.f.** 145-148 °C; **Rto.** 73 %; **IR (ATR):** 2927.0, 2837.5, 1646.7, 1508.8, 1422.4, 1286.5, 1045.7, 992.1, 817.2 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.77 (s, 1H, 5-H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.92 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.28 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.51 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.88 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.62 – 3.44 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.43 – 3.23 (m, 2H, 2'-H), 3.18 – 3.09 (m, 2H, 5-H''), 2.38 (td, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 2H, 3''-H), 2.30 (s, 3H, R-CH<sub>3</sub>), 2.15 – 1.99 (m, 2H, 3'-H), 1.99 – 1.85 (m, 2H, 4-H''). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.68, 166.76, 144.95, 144.25, 138.69, 134.47, 130.50, 130.02 (2), 125.48, 124.92, 120.26, 120.21 (2), 119.77, 112.18, 68.26, 63.93, 49.74, 47.79, 47.65, 46.97, 43.47, 31.24, 26.20, 18.16, 14.01. **ESI-EM (*m/z*, %):** 487.1 (10.4) [M+H]<sup>+</sup>, 509.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 525.1 (22.4) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: (486.58 g/mol).

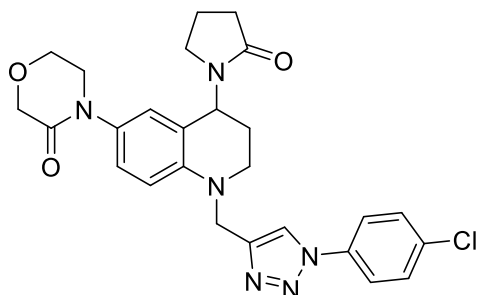
**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (4c).**



Empleando 0.400 g (1.131 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.342 g (2.263 mmoles) de la 4-metoxifenilazida, 0.089 g (0.452 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.028 g (0.113 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.466 g (0.927 mmoles) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4c**; Sólido amarillo; **P.f.** 158-160 °C; **Rto.** 82 %; **IR (ATR):** 2935.3, 2838.5, 1625.9, 1611.7, 1510.9, 1424.4, 1255.6, 1119.8, 1029.2 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.73 (s, 1H, 5-H), 7.53 (d, *J* = 9.1, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 6.98 – 6.88 (m, 3H, 3,5-H<sub>Ar</sub>, 8'-H), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.30 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.61 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.53 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.20 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.91 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.77 (s, 3H, R-OCH<sub>3</sub>), 3.65 – 3.56 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.56 – 3.37 (m, 2H, 2'-H), 3.21 – 3.12 (m, 2H, 5''-H), 2.41 (td, *J* = 8.0, 3.3 Hz, 2H, 3''-H), 2.14 – 2.04 (m, 2H, 3'-H), 2.03 – 1.90 (m, 2H, 4''-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.68, 166.80, 159.70, 144.95, 144.33, 130.58, 130.26, 125.55, 124.98, 122.03 (2), 120.38, 119.96, 114.63 (2), 112.25, 68.36, 64.01, 55.53, 49.82, 47.84, 47.73, 47.07, 43.52, 31.31, 26.28, 18.24. **ESI-EM (*m/z*, %):** 503.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 525.0 (31.56) [M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: (502.58 g/mol).

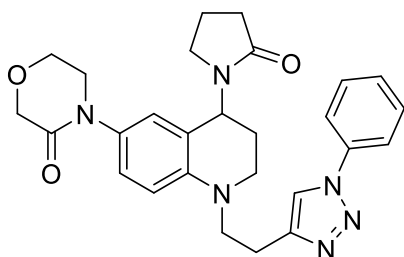
**3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4d**).**



Empleando 0.400 g (1.131 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2a**, 0.350 g (2.263 mmoles) de la 4-clorofenilazida, 0.089 g (0.452 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.028 g (0.113 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.464 g (0.916 mmoles) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4d**; Sólido café; **P.f.** 106-108 °C; **Rto.** 81 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2873.5, 1650.8, 1613.8, 1500.6, 1422.4, 1286.5, 1119.8, 1093.0, 988.0 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.83 (s, 1H, 5-H), 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.94 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.74 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.30 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.63 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.53 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 4.20 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.65 – 3.54 (m, 2H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.55 – 3.38 (m, 2H, 2'-H), 3.22 – 3.13 (m, 2H, 5''-H), 2.42 (td, *J* = 7.9, 3.5 Hz, 2H, 3''-H), 2.15 – 1.97 (m, 2H, 3'''-H), 1.97 – 1.91 (m, 2H, 4'''-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.77, 166.88, 145.48, 144.27, 135.34, 134.36, 130.68, 129.78 (2), 125.63, 124.99, 121.58 (2), 120.47, 119.78, 112.23, 68.38, 64.03, 49.84, 47.87, 47.85, 47.08, 43.54, 31.33, 26.29, 18.26. **ESI-EM (*m/z*, %):** 507.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 529.1 (76.7) [M+Na]<sup>+</sup>, 545.0 (41.4) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: (506.99 g/mol).

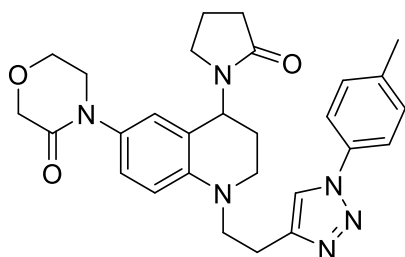
**3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4e**).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2c**, 0.203 g (1.71 mmoles) de la fenilazida, 0.064 g (0.326 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.081 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.127 g (0.261 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4e**;

Aceite café; **Rto.** 32 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2873.5, 1646.7, 1611.7, 1504.7, 1420.3, 1286.5, 1119.8, 996.3  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.77 (s, 1H, 5-H), 7.67 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H, 7'-H), 6.76 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 5.31 (dd,  $J = 9.5, 5.6$  Hz, 1H, 4'-H), 4.26 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.96 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.77 – 3.53 (m, 4H, 7-H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.43 – 3.32 (m, 1H, 2' $_{\text{a}}$ -H), 3.30 – 3.19 (m, 1H, 2' $_{\text{b}}$ -H), 3.17 (td,  $J = 7.1, 2.0$  Hz, 2H, 5''-H), 3.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, 6-H), 2.44 (td,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 2H, 3''-H), 2.11 – 1.88 (m, 4H, 3'-H, 4''-H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.75, 166.90, 145.85, 144.40, 137.06, 130.12, 129.80 (2), 128.70, 125.73, 125.27, 120.42 (2), 119.94, 119.81, 111.76, 68.56, 64.19, 51.14, 50.00, 48.01, 47.61, 43.67, 31.48, 26.24, 22.59, 18.38. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 487.1 (14.3)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 509.1 (18.8)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ : (486,58 g/mol).

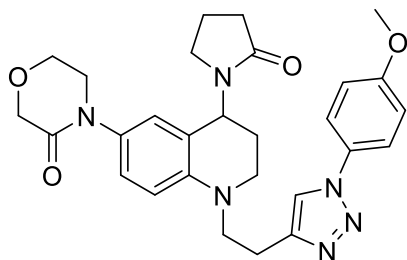
**3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4f).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2c**, 0.231 g (1.71 mmoles) de la 4-metilfenilazida, 0.064 g (0.326 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.081 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.151 g (0.294 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4f**; Aceite

café; **Rto.** 36 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2877.6, 1644.7, 1611.7, 1506.7, 1422.4, 1286.5, 1119.8, 994.2  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.72 (s, 1H, 5-H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.02 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.78 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, 5'-H), 6.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 5.33 (dd,  $J = 9.6, 5.6$  Hz, 1H, 4'-H), 4.27 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.97 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.77 – 3.68 (m, 2H, 7-H), 3.68 – 3.55 (m, 2H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.45 – 3.37 (m, 1H, 2' $_{\text{a}}$ -H), 3.31 – 3.21 (m, 1H, 2' $_{\text{b}}$ -H), 3.19 (td,  $J = 7.2, 3.1$  Hz, 2H, 5''-H), 3.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, 6-H), 2.46 (td,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 2H, 3''-H), 2.40 (s, 3H, R- $\text{CH}_3$ ), 2.14 – 1.89 (m, 4H, 3'-H, 4''-H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.72, 166.87, 145.65, 144.38, 138.79, 134.78, 130.25 (2), 130.08, 125.70, 125.27, 120.41, 120.34 (2), 119.91, 111.74, 68.55, 64.18, 51.16, 49.98, 47.99, 47.60, 43.65, 31.47, 26.23, 22.58, 21.08, 18.37; **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 501.2 (82.8)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 523.2 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 539.2 (6.7)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ ; **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ : (500,60 g/mol).

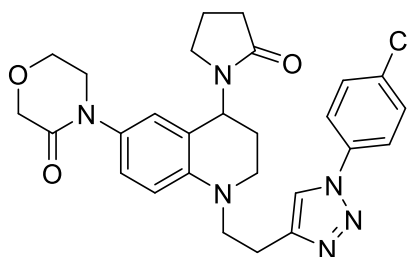
**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4g).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2c**, 0.259 g (1.71 mmoles) de la 4-metoxifenilazida, 0.064 g (0.326 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.081 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.072 g (0.138 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4g**;

Aceite café; **Rto.** 21 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2873.5, 1650.8, 1506.7, 1422.4, 1286.5, 1119.8, 996.3  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.68 (s, 1H, 5-H), 7.56 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.03 – 6.94 (m, 3H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ , 7'-H), 6.76 (dd,  $J = 2.6, 1.0$  Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 5.31 (dd,  $J = 9.5, 5.5$  Hz, 1H, 4'-H), 4.26 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.96 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.83 (s, 3H, R- $\text{OCH}_3$ ), 3.75 – 3.54 (m, 4H, 7-H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.40 (ddd,  $J = 12.3, 9.7, 3.4$  Hz, 1H, 2' $_{\text{a}}$ -H), 3.25 (dt,  $J = 12.2, 5.0$  Hz, 1H, 2' $_{\text{b}}$ -H), 3.18 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, 5''-H), 3.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, 6-H), 2.44 (td,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 2H, 3''-H), 2.08 – 1.87 (m, 4H, 4''-H, 3'-H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.75, 166.89, 159.79, 145.54, 144.41, 130.54, 130.09, 125.72, 125.27, 122.09 (2), 120.00, 119.92, 114.82 (2), 111.76, 68.57, 64.19, 55.67, 51.18, 50.01, 48.02, 47.60, 43.68, 31.49, 26.25, 22.58, 18.39. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 517.3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 539.2 (59.73)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 555.2 (7.16)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$ : (516,60 g/mol).

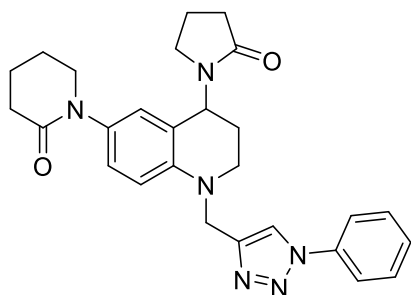
**3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4h**).**



Empleando 0.300 g (0.816 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2c**, 0.261 g (1.71 mmoles) de la 4-clorofenilazida, 0.064 g (0.326 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.081 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.159 g (0.301 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4h**;

Aceite rojo; **Rto.** 37 %; **IR (ATR):** 2931.2, 2875.6, 1650.8, 1613.8, 1502.6, 1422.4, 1286.5, 1119.8, 996.3 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.76 (s, 1H, 5-H), 7.66 – 7.59 (m, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.49 – 7.40 (m, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.99 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.75 (dd, *J* = 2.6, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.29 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.24 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.95 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.76 – 3.52 (m, 4H, 7-H, 5-H<sub>Mor</sub>), 3.44 – 3.33 (m, 1H, 2'<sub>a</sub>-H), 3.29 – 3.19 (m, 1H, 2'<sub>b</sub>-H), 3.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 5''-H), 3.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 6-H), 2.43 (td, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 2H, 3''-H), 2.07 – 1.87 (m, 4H, 3'-H, 4''-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.70, 166.86, 146.01, 144.31, 135.51, 134.34, 130.13, 129.92 (2), 125.68, 125.18, 121.55 (2), 119.96, 119.72, 111.72, 68.52, 64.15, 51.02, 49.96, 47.98, 47.58, 43.61, 31.44, 26.20, 22.53, 18.35. **ESI-EM (*m/z*, %):** 521.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 538.2 (46.85) [M+Na]<sup>+</sup>, 559.2 (12.68) [M+Ka]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: (520.20 g/mol).

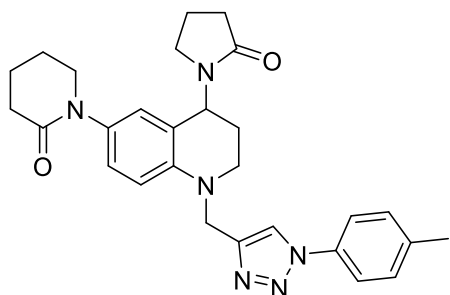
**3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4i**).**



Empleando 0.300 g (0.854 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.203 g (1.71 mmoles) de la fenilazida, 0.067 g (0.341 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.085 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.337 g (0.717 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4i**;

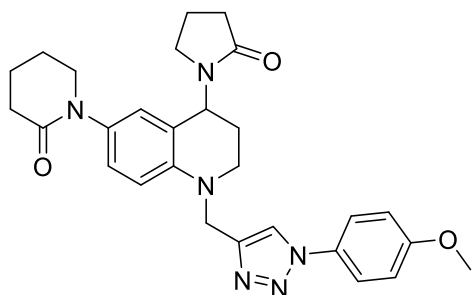
Aceite café; **Rto.** 84 %; **IR (ATR):** 2945.6, 2869.4, 1626.1, 1597.3, 1502.6, 1418.2, 1286.5, 1165.1, 1043.6 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.83 (s, 1H, 5-H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.25 (m, 3H, 3,4,5-H<sub>Ar</sub>), 6.86 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.68 (s, 1H, 8'-H), 6.66 (s, 1H, 5'-H), 5.28 (dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.58 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.50 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.53 – 3.33 (m, 4H, 2'-H, 2- H<sub>Pip</sub>), 3.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 5''-H), 2.45 – 2.32 (m, 4H, 3''-H, 3- H<sub>Pip</sub>), 2.10 – 1.86 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.79 (p, *J* = 3.2 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.58, 170.13, 145.21, 143.90, 136.70, 132.61, 129.48 (2), 128.51, 126.03, 125.55, 120.25 (2), 120.11, 119.81, 112.14, 51.70, 47.74, 47.60, 47.00, 43.49, 32.50, 31.25, 26.28, 23.25, 21.14, 18.13. **ESI-EM (*m/z*, %):** 471.2 (4.8) [M+H]<sup>+</sup>, 493.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 509.1 (18.0) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: (470,58 g/mol).

**3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4j**).**



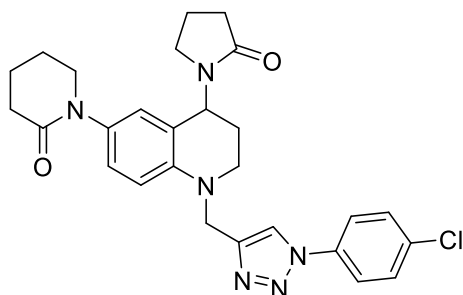
Empleando 0.300 g (0.854 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.227 g (1.71 mmoles) de la 4-metilfenilazida, 0.067 g (0.341 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.085 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.405 g (0.837 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4j**; Aceite rojo; **Rto.** 94 %; **IR (ATR):** 2933.2, 2867.3, 1632.3, 1607.6, 1504.7, 1416.2, 1165.1, 1043.6 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.79 (s, 1H, 5-H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8'-H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 5'-H), 5.28 (dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.51 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.53 – 3.33 (m, 4H, 2'-H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 5''-H), 2.45 – 2.35 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.30 (s, 3H, R-CH<sub>3</sub>), 2.13 – 1.87 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.81 (p, *J* = 3.2 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.65, 170.22, 145.08, 143.99, 138.65, 134.48, 132.62, 130.00 (2), 126.08, 125.61, 120.21 (2), 120.15, 119.81, 112.21, 51.75, 47.79, 47.60, 47.06, 43.56, 32.53, 31.30, 26.32, 23.29, 21.17, 20.88, 18.17. **ESI-EM (*m/z*, %):** 485.2 (57.4) [M+H]<sup>+</sup>, 507.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: (484,60 g/mol).

**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4k**).**



Empleando 0.300 g (0.854 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.255 g (1.71 mmoles) de la 4-metoxifenilazida, 0.067 g (0.341 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.085 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.363 g (0.726 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4k**; Aceite amarillo; **Rto.** 85 %; **IR (ATR):** 2939.4, 2871.5, 1652.9, 1630.3, 1506.7, 1251.5, 1171.2, 1029.2, 833.7  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.73 (s, 1H, 5-H), 7.51 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.86 – 6.84 (m, 1H, 7'-H), 6.70 – 6.67 (m, 1H, 8'-H), 6.66 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, 5'-H), 5.28 (dd,  $J = 9.6, 5.6$  Hz, 1H, 4'-H), 4.58 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.50 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.74 (s, 3H, R-OCH<sub>3</sub>), 3.52 – 3.33 (m, 4H, 2'-H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.14 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, 5''-H), 2.46 – 2.34 (m, 4H, 3''-H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.12 – 1.86 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.80 (q,  $J = 3.3$  Hz, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.57, 170.12, 159.58, 145.00, 143.97, 132.63, 130.21, 126.05, 125.58, 121.93 (2), 120.14, 119.95, 114.52 (2), 112.19, 55.44, 51.73, 47.76, 47.59, 47.05, 43.52, 32.55, 31.28, 26.31, 23.29, 21.18, 18.17. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 501.3 (14.4)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 523.2 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 539.2 (39.0)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ : (500,60 g/mol).

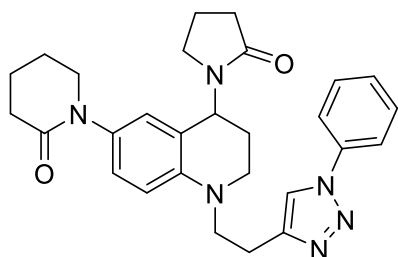
**3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4l**).**



Empleando 0.300 g (0.854 mmoles) de la *N*-propargil THQ **2b**, 0.262 g (1.71 mmoles) de la 4-clorofenilazida, 0.067 g (0.341 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.085 mmoles) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.363 g (0.717 mmoles) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4l**; Aceite rojo; **Rto.** 84 %; **IR (ATR):** 2949.7, 2869.4, 1632.3, 1607.6, 1500.6, 1418.2, 1165.1, 1093.0, 1041.5, 988.0  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.83 (s, 1H, 5-H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.70 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, 5'-H), 6.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 5.34 (dd,  $J = 9.6, 5.5$  Hz, 1H, 4'-H), 4.65 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.56 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.57 – 3.37 (m, 4H, 2'-H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.20 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, 5''-H), 2.50 – 2.40 (m, 4H, 3''-H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.17 – 1.93 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.86 (p,  $J = 3.2$  Hz, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 175.83, 170.41, 145.76, 144.09, 135.45, 134.46, 132.92, 129.87 (2), 126.32, 125.79, 121.68 (2), 120.46, 119.82, 112.33, 51.94, 47.94, 47.92, 47.33, 43.70, 32.73, 31.47, 26.51, 23.49, 21.38, 18.37. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 505.1 (62.5)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 527.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 543.1 (25.7)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_2$ : (505,02 g/mol).

**3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4m**).**

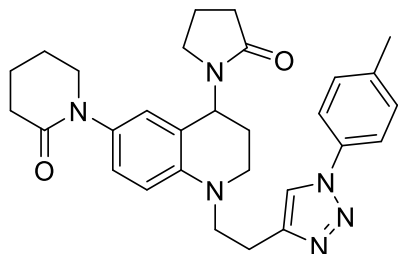


Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2d**, 0.195 g (1.64 mmoles) de la fenilazida, 0.064 g (0.329 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.082 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.276 g (0.575 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4m**; Aceite café; **Rto.**

70 %; **IR (ATR):** 2945.6, 2871.5, 1659.1, 1632.3, 1504.7, 1420.3, 1284.4, 1165.1, 1045.7 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.77 (s, 1H, 5-H), 7.69 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.53 – 7.46 (m, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.43 – 7.36 (m, 1H, 4-H<sub>Ar</sub>), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.71 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.32 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.67 (dh, *J* = 29.4, 7.5 Hz, 2H, 7-H), 3.57 – 3.45 (m, 2H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.43 – 3.34 (m, 1H, 2'-H), 3.28 – 3.12 (m, 3H, 2'-H, 5''-H), 3.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, 6-H), 2.51 – 2.41 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.30 – 1.91 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.88 (p, *J* = 3.2 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.76, 170.28, 145.94, 144.11, 137.12, 132.35, 129.82 (2), 128.71, 126.33, 126.00, 120.47 (2), 119.83, 119.82, 111.80, 52.01, 51.23, 48.06, 47.64, 43.80, 32.87, 31.58, 26.41, 23.61, 22.67, 21.51, 18.43. **ESI-EM (*m/z*, %):** 485.2 (463) [M+H]<sup>+</sup>, 507.2 (55.30) [M+Na]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: (484,60 g/mol).

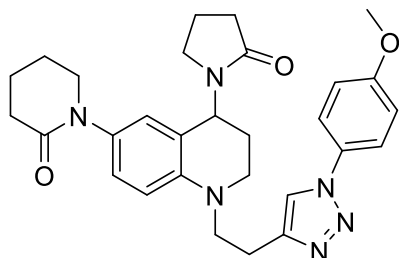
**3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4n**).**



Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2d**, 0.222 g (1.64 mmoles) de la 4-metilfenilazida, 0.064 g (0.329 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.082 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.359 g (0.715 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4n**; Aceite

rojo; **Rto.** 87 %; **IR (ATR):** 2947.6, 2869.4, 1650.8, 1623.3, 1506.7, 1422.4, 1286.5, 1175.3, 1045.7 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.73 (s, 1H, 5-H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 5'-H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.30 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.65 (dh, *J* = 29.4, 7.4 Hz, 2H, 7-H), 3.56 – 3.44 (m, 2H, 6-H<sub>Pip</sub>), 3.39 – 3.32 (m, 1H, 2'<sub>a</sub>-H), 3.26 – 3.11 (m, 3H, 2'<sub>b</sub>-H, 5''-H), 3.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, 6-H), 2.54 – 2.39 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.38 (s, 3H, R-CH<sub>3</sub>), 2.15 – 1.91 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.87 (p, *J* = 3.2 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip r</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.72, 170.25, 145.73, 144.08, 138.76, 134.80, 132.28, 130.26 (2), 126.29, 125.95, 120.34 (2), 119.81, 119.75, 111.76, 51.98, 51.22, 48.03, 47.57, 43.78, 32.83, 31.54, 26.38, 23.57, 22.62, 21.47, 21.10, 18.40. **ESI-EM (*m/z*, %):** 521.2 (40.61) [M+Na]<sup>+</sup>, 537.1 (3.5) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: (498,63 g/mol).

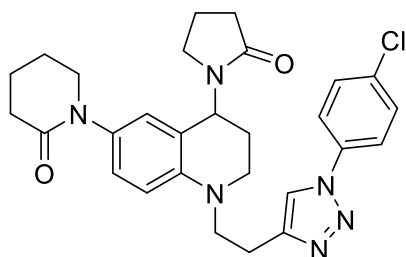
**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4o**).**



Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2d**, 0.248 g (1.64 mmoles) de la 4-metoxifenilazida, 0.064 g (0.329 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.082 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.218 g (0.419 mmoles) del híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4o**; Aceite

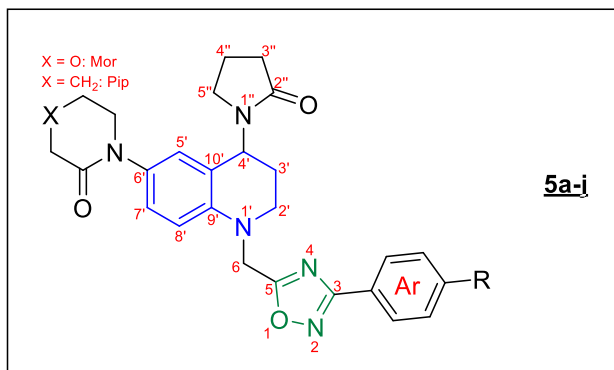
rojizo; **Rto.** 51 %; **IR (ATR):** 2939.4, 2871.5, 1650.8, 1607.6, 1506.7, 1251.5, 1175.3, 1031.3, 988.0 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.69 (s, 1H, 5-H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.95 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, 7'-H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5'-H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.32 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.84 (s, 3H, R-OCH<sub>3</sub>), 3.77 – 3.56 (m, 2H, 7-H), 3.58 – 3.45 (m, 2H, 2'-H), 3.44 – 3.34 (m, 2H, 6- H<sub>Pip</sub>), 3.28 – 3.13 (m, 2H, 6'-H ), 3.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 5''-H), 2.52 – 2.41 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.09 – 1.91 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.92 – 1.84 (m, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.84, 170.44, 159.82, 144.27, 144.17, 132.24, 130.61, 126.33, 126.00, 122.14 (2), 120.07, 119.80, 114.85 (2), 111.81, 55.71, 52.06, 51.26, 48.09, 47.63, 43.84, 32.82, 31.58, 26.42, 23.60, 22.67, 21.48, 18.44. **ESI-EM (*m/z*, %):** 515.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 537.2 (64.8) [M+Na]<sup>+</sup>, 553.1 (8.2) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: (514,63 g/mol).

**3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4p**).**



Empleando 0.300 g (0.822 mmoles) de la *N*-butinil THQ **2d**, 0.251 g (1.64 mmoles) de la 4-clorofenilazida, 0.064 g (0.329 mmoles) de ascorbato de sodio y 0.020 g (0.082 mmoles) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.388 g (0.748 mmoles) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4p**;

Aceite café; **Rto.** 91 %; **IR (ATR):** 2951.7, 2873.5, 1626.1, 1603.5, 1500.6, 1414.1, 1348.2, 1165.1, 1045.7 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.75 (s, 1H, 5-H), 7.68 – 7.62 (m, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.50 – 7.44 (m, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.71 (dd, *J* = 2.6, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 5.32 (dd, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.72 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H, 7<sub>a</sub>-H), 3.63 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H, 7<sub>b</sub>-H), 3.57 – 3.44 (m, 2H, 2'-H), 3.46 – 3.33 (m, 1H, 6<sub>a</sub>-H<sub>Pip</sub>), 3.29 – 3.12 (m, 3H, 6-H, 6<sub>b</sub>-H<sub>Pip</sub>), 3.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 5''-H), 2.52 – 2.39 (m, 4H, 3''-H, 3-H<sub>Pip</sub>), 2.08 – 1.92 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.89 (p, *J* = 3.2 Hz, 4H, 4-H<sub>Pip</sub>, 5-H<sub>Pip</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.76, 170.27, 146.21, 144.09, 135.62, 134.44, 132.43, 130.01 (2), 126.33, 125.97, 121.64 (2), 119.89, 119.77, 111.81, 52.02, 51.16, 48.07, 47.67, 43.79, 32.90, 31.59, 26.42, 23.64, 22.68, 21.54, 18.46. **ESI-EM (*m/z*, %):** 519.1 (24.0) [M+H]<sup>+</sup>, 541.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 557.1 (32.42) [M+K]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: (519,05 g/mol).

5.3.5. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4 Oxadiazol 5a-l

Comp.	<u>5a</u>	<u>5b</u>	<u>5c</u>	<u>5d</u>	<u>5e</u>	<u>5f</u>	<u>5g</u>	<u>5h</u>	<u>5i</u>	<u>5j</u>
<b>X</b>	O	O	O	O	O	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>R</b>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>

La síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol se llevó a cabo mediante una serie sucesiva de reacciones que involucró tres momentos centrales. El primero, fue la síntesis del anillo del oxadiazol obteniendo los compuestos 3-aryl-5-clorometil-1,2,4-oxadiazólicos (I); el segundo paso, fue la obtención de los derivados 1,2,4-oxadiazol (II); y el tercer y último paso fue la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol.

#### Metodología sintética para acceder a los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol

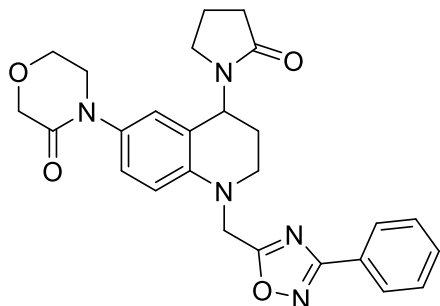
Para la síntesis del heterociclo 1,2,4-oxadiazol, inicialmente se llevó a cabo la síntesis de las respectivas amidoximas de los nitrilos seleccionados. Para esto, el nitrilo precursor (1 mmol) se disolvió en metanol y luego de completa disolución, se agregó una solución acuosa de NH<sub>2</sub>OH (3 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante toda la noche. Terminada la reacción (CCF), la

mezcla se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. Las amidoximas obtenidas fueron utilizadas sin posterior purificación. Las amidoximas (1 mmol) se disolvieron en tolueno y se llevaron a un baño de agua/hielo a 0°, luego de 15 min se agregó gota a gota el cloruro de cloroacetilo (1 mmol) y se dejó en hielo por 30 minutos, pasado el tiempo, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y luego a reflujo durante 4 horas. Luego de cumplido el tiempo de reacción indicado por cromatografía en capa fina (CCF) la masa de reacción se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el correspondiente 3-aryl-5-clorometil-1,2,4-oxadiazólicos (I) obtenido fue utilizado sin posterior purificación.

Continuando con la síntesis, los derivados 3-aryl-5-clorometil-1,2,4-oxadiazólicos (I) fueron utilizados como precursores en una reacción S<sub>N</sub>2 tipo Finkelstein, metodología experimental que fue previamente descrita en el numeral 5.3.1. para la obtención de los compuestos *N*-propargil/butinil anilinas **1a-d**. Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura de reflujo y los respectivos 1,2,4-oxadiazoles (II) obtenidos, fueron purificados utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

Para el último paso de síntesis, los compuestos 1,2,4-oxadiazol (II) se utilizaron como precursores claves en una reacción de tipo Povarov catiónica utilizando las mismas condiciones descritas en el numeral 5.3.2. para la obtención de los compuestos **2a-h**. Los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol obtenidos fueron purificados utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) y en algunos casos por cromatografía preparativa de capa delgada.

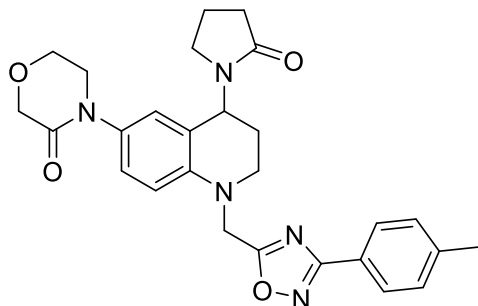
**3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5a**).**



Empleando 0.200 g (0.57 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.084 mL (1.14 mmol) de formaldehído, 0.091 g (0.85 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.024 g (0.11 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.221 g (0.47 mmol) del híbrido tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol

**5a**; Aceite café; **Rto.** 82 %; **IR (ATR):** 3402.6, 2925.0, 2857.1, 1655.0, 1420.3, 1284.5, 1206.2, 1097.1, 895.4, 720.5  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.99 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.47 – 7.39 (m, 3H, 3,4,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.98 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H, 7'-H), 6.83 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 5.37 (dd,  $J = 9.1, 5.5$  Hz, 1H, 4'-H), 4.70 (s, 2H, 6-H), 4.23 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.92 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.72 – 3.50 (m, 4H, 2'-H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.23 (ddt,  $J = 33.5, 9.8, 7.0$  Hz, 2H, 5''-H), 2.45 (td,  $J = 7.9, 2.6$  Hz, 2H, 3''-H), 2.27 – 2.03 (m, 2H, 3'-H), 2.02 – 1.92 (m, 2H, 4'-H) ;  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 176.32, 175.75, 168.34, 166.82, 143.54, 131.62, 131.36, 128.85 (2), 127.42 (2), 126.35, 125.63, 125.54, 120.87, 112.08, 68.43, 64.06, 49.77, 48.42, 47.74, 47.22, 43.87, 31.40, 26.35, 18.36; **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 474.2 (100.0)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 496.1 (26.6)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ : (473,53 g/mol).

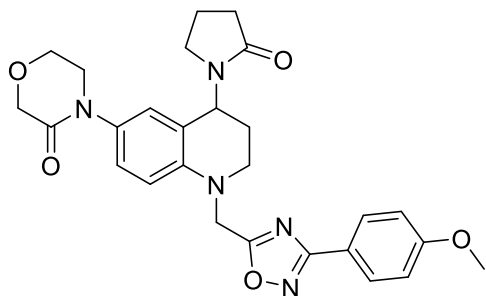
**3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5b**).**



Empleando 0.200 g (0.54 mmol) 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.081 mL (1.09 mmol) de formaldehído, 0.086 g (0.81 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.023 g (0.10 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.203 g (0.43 mmol) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5b**; Sólido blanco; **P.f.**: 162-164 °C; **Rto.** 81 %; **IR (ATR)**: 2976.4, 2877.6, 1675.5, 1648.8, 1508.8, 1420.3, 1344.1, 794.5., 741.0  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.26 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.01 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H, 7'-H), 6.86 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, 5'-H), 6.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 5.41 (dd,  $J = 9.1, 5.4$  Hz, 1H, 4'-H), 4.72 (s, 2H, 6-H), 4.27 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.96 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.76 – 3.64 (m, 2H, 2'- $\text{H}$ , 5 $_a$ - $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.63 – 3.53 (m, 2H, 2'- $\text{H}$ , 5 $_b$ - $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.26 (ddt,  $J = 9.8, 6.9$  Hz, 2H, 5''-H), 2.48 (td,  $J = 7.9, 2.8$  Hz, 2H, 3''-H), 2.40 (s, 3H, R- $\text{CH}_3$ ), 2.30 – 2.16 (m, 1H, 3'- $\text{H}$ ), 2.17 – 2.06 (m, 1H, 3'- $\text{H}$ ), 2.06 – 1.96 (m, 2H, 4''-H);  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 176.21, 175.80, 168.51, 166.88, 143.68, 141.86, 131.79, 129.68 (2), 127.50 (2), 125.75, 125.71, 123.68, 121.05, 112.25, 68.62, 64.23, 49.92, 48.59, 47.85, 47.41, 43.99, 31.55, 26.51, 21.67, 18.52; **ESI-EM ( $m/z$ , %)**: 488.1 (18.5)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 505.2 (100.0)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 510.2 (44.0)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ : (487.56 g/mol).

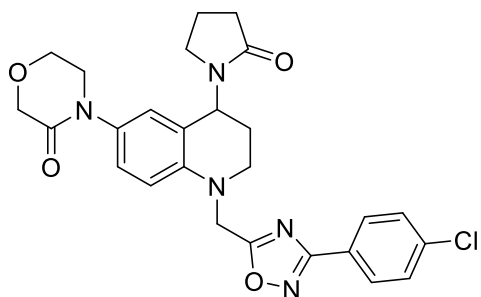
**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5c**)**



Empleando 0.200 g (0.39 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.059 mL (0.79 mmol) de formaldehído, 0.062 g (0.59 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.017 g (0.08 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.161 g (0.31 mmol) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5c**; Aceite rojo; **Rto.** 82 %; **IR (ATR):** 3412.9, 2951.8, 1741.4, 1648.8, 1611.8, 1508.8, 1422.4, 1251.3, 1173.3, 1119.8, 841.9  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):**  $\delta$  7.94 – 7.90 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 – 6.95 (m, 1H, 7'-H), 6.94 – 6.90 (m, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.81 (ddd,  $J = 9.1, 2.6, 1.0$  Hz, 1H, 5'-H), 6.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 5.34 (ddd,  $J = 14.3, 9.0, 5.4$  Hz, 1H, 4'-H), 4.68 (s, 2H, 6-H), 4.22 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.96 – 3.87 (m, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.80 (s, 3H, R- $\text{OCH}_3$ ), 3.72 – 3.46 (m, 4H, 2'-H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.30 – 3.12 (m, 2H, 5''-H), 2.49 – 2.11 (m, 2H, 3''-H), 2.28 – 2.00 (m, 2H, 3'-H), 2.05 – 1.90 (m, 2H, 4''-H).;  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 176.01, 175.75, 170.80, 166.84, 162.03, 143.59, 131.59, 129.06 (2), 125.64, 125.53, 120.86, 118.79, 114.25 (2), 112.11, 68.45, 64.07, 55.37, 49.79, 48.41, 47.75, 47.23, 43.89, 31.42, 26.36, 18.38. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 526.2 (50.6)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 1029.4 (17.9)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$ : (503,56 g/mol).

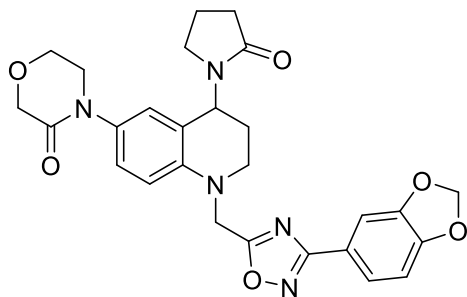
**3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5d**).**



Empleando 0.200 g (0.39 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.058 mL (0.79 mmol) de formaldehído, 0.061 g (0.58 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.016 g (0.08 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.158 g (0.31 mmol) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5d**; Aceite rojo; **Rto.** 80 %; **IR (ATR):** 3400.5, 2955.9, 2929.2, 1650.9, 1644.7, 1506.8, 1420.3, 1408.0, 1286.5, 1119.8, 996.3, 745.2  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 8.00 – 7.92 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 – 7.36 (m, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (ddd,  $J = 7.8, 4.9, 2.6$  Hz, 1H, 7'-H), 6.85 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, 5'-H), 6.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 8'-H), 5.34 - 5.43 (m, 1H, 4'-H), 4.72 (dd,  $J = 24.4, 17.5$  Hz, 2H, 6-H), 4.25 (s, 2H, 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.95 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H, 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.76 – 3.51 (m, 4H, 2'-H, 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$ ), 3.44 – 3.14 (m, 2H, 5''-H), 2.46 (qd,  $J = 8.3, 3.2$  Hz, 2H, 3''-H), 2.31 – 2.06 (m, 2H, 3'-H), 2.07 – 1.93 (m, 2H, 4''-H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 176.61, 175.82, 169.49, 166.88, 143.54, 137.58, 131.80, 129.26 (2), 128.84 (2), 125.71, 125.57, 124.96, 121.05, 112.14, 68.55, 64.16, 49.86, 48.59, 47.79, 47.32, 43.86, 31.47, 26.41, 18.45. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 525.2 (10.6)  $[\text{M}^+ \text{NH}_4]^+$ , 530.2 (98.7)  $[\text{M}^+ \text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$ : (507,98 g/mol).

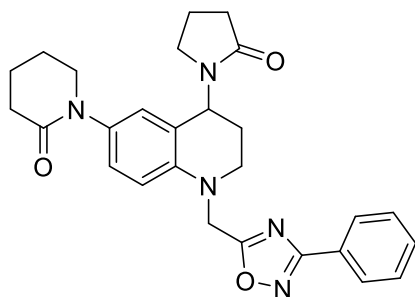
**3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5e).**



Empleando 0.200 g (0.38 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado **C5**, 0.057 mL (0.77 mmol) de formaldehído, 0.061 g (0.57 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.016 g (0.07 mmol) de InCl<sub>3</sub> en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN, se obtuvieron 0.169 g (0.33 mmol) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5e**; Aceite café; **Rto.** 86 %; **IR (ATR):** 3373.8, 2916.8, 2848.9, 1669.4, 1646.8, 1570.6, 1418.3, 1323.6, 1237.1, 1033.3, 930.4, 741.0 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, 2-H<sub>Ar</sub>), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, 7'-H), 6.90 – 6.86 (m, 2H, 5'-H, 5-H<sub>Ar</sub>), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8'-H), 6.03 (s, 2H, R-OCH<sub>2</sub>O), 5.41 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H, 4'-H), 4.71 (s, 2H, 6-H), 4.28 (s, 2H, 2-H<sub>Mor</sub>), 3.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, 6-H<sub>Mor</sub>), 3.78 – 3.65 (m, 2H, 2'<sub>a</sub>-H, 5<sub>a</sub>-H<sub>Mor</sub>), 3.65 – 3.53 (m, 2H, 2'<sub>b</sub>-H, 5<sub>b</sub>-H<sub>Mor</sub>), 3.35 – 3.19 (m, 2H, 5''-H), 2.49 (td, *J* = 7.9, 2.8 Hz, 2H, 3''-H), 2.35 – 2.07 (m, 2H, 3'-H), 2.03 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, 4''-H). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 176.17, 175.87, 168.21, 166.95, 150.42, 148.28, 143.70, 131.85, 125.81, 125.75, 122.61, 121.10, 120.37, 112.27, 108.80, 107.61, 101.78, 68.68, 64.28, 49.97, 48.64, 47.89, 47.42, 44.04, 31.59, 26.56, 18.57. **ESI-EM (*m/z*, %):** 517.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 534.2 (17.8) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. **Anal. Calculado:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: (517,20 g/mol).

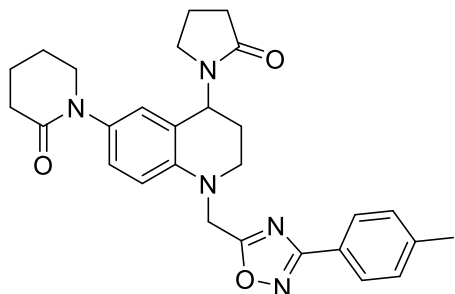
**3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5f).**



Empleando 0.200 g (0.42 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.063 mL (0.85 mmol) de formaldehído, 0.067 g (0.63 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.019 g (0.08 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.164 g (0.34 mmol) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5f**;

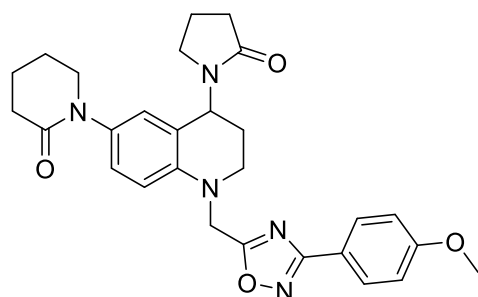
Sólido Beige, **P.f.**: 173-175; **Rto.** 83 %; **IR (ATR)**: 3449.9, 2953.9, 2896.2, 1667.3, 1628.2, 1508.8, 14118.3, 1286.5, 1204.2, 1171.3, 774.0, 716.3  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 8.01 – 7.97 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.47 – 7.38 (m, 3H, 3,4,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.92 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, 7'-H), 6.76 (dd,  $J = 2.5, 1.0$  Hz, 1H, 5'-H), 6.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 5.36 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H, 4'-H), 4.69 (s, 2H, 6-H), 3.71 – 3.39 (m, 4H, 2'-H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.22 (ddt,  $J = 29.6, 9.8, 6.9$  Hz, 2H, 5''-H), 2.43 (td,  $J = 7.7, 2.9$  Hz, 2H, 3''-H), 2.34 – 2.28 (m, 2H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.29 – 2.00 (m, 2H, 3'-H), 2.01 – 1.90 (m, 2H, 4''-H), 1.84 (h,  $J = 3.8$  Hz, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 176.40, 175.51, 175.17, 169.99, 168.19, 143.09, 133.66, 131.20, 128.72 (2), 127.31 (2), 126.31, 126.13, 120.56, 111.93, 51.65, 48.26, 47.64, 47.16, 43.86, 32.64, 31.28, 26.38, 23.35, 21.26, 18.14. **ESI-EM ( $m/z$ , %)**: 472.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 489.2 (41.9)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 510.2 (44.0)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **Anal. Calculado**:  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ : (471,56 g/mol).

**3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5g).**



Este compuesto no fue obtenido.

**3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5h).**

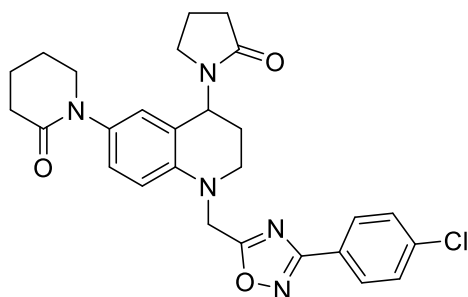


Empleando 0.200 g (0.39 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.059 mL (0.79 mmol) de formaldehído, 0.063 g (0.59 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.017 g (0.08 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.170 g (0.34 mmol) del híbrido

tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5g**; Aceite café; **Rto.** 85 %; **IR (ATR):** 3415.0, 2947.7, 2896.2, 1657.0, 1418.3, 1286.5, 1202.1, 1023.0, 846.0, 749.3  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.97 – 7.92 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 – 6.91 (m, 3H, 7'-H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.77 (dd,  $J = 2.5, 1.0$  Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 5.42 – 5.34 (m, 1H, 4'-H), 4.69 (s, 2H, 6-H), 3.83 (s, 3H, R- $\text{OCH}_3$ ), 3.59 – 3.42 (m, 4H, 2'-H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.32 – 3.16 (m, 2H, 5''-H), 2.51 – 2.40 (m, 2H, 3''-H), 2.39 – 2.31 (m, 2H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.23 – 1.93 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.86 (p,  $J = 3.2$  Hz, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 176.14, 175.70, 170.17, 168.07, 162.03, 143.26, 133.79, 129.10 (2), 126.30, 126.28, 120.71, 118.89, 114.26 (2), 112.12, 55.39,

51.81, 48.43, 47.79, 47.34, 44.01, 32.78, 31.51, 26.52, 23.50, 21.42, 18.30. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 524.3 (31.4)  $[M+Na]^+$ , 1025.6 (5.1)  $[2M+Na]^+$ . **Anal. Calculado:**  $C_{28}H_{31}N_5O_4$ : (501,59 g/mol).

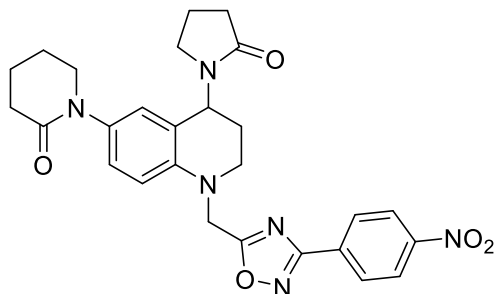
**3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i).**



Empleando 0.200 g (0.39 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.064 mL (0.79 mmol) de formaldehído, 0.063 g (0.59 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.017 g (0.07 mmol) de  $InCl_3$  en 20 mL de  $CH_3CN$ , se obtuvieron 0.162 g (0.32 mmol) del híbrido

tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5h**; Aceite rojo; **Rto.** 81 %; **IR (ATR):** 3400.5, 2947.7, 2875.6, 1650.9, 1506.8, 1410.0, 1284.5, 1167.1, 1088.9, 1012.8, 745.2  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 8.03 – 7.94 (m, 2H, 2,6- $H_{Ar}$ ), 7.50 – 7.39 (m, 2H, 3,5- $H_{Ar}$ ), 6.95 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H, 7'-H), 6.79 (dd,  $J = 2.6, 1.0$  Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 5.43 – 5.32 (m, 1H, 4'-H), 4.72 (s, 2H, 6-H), 3.74 – 3.43 (m, 4H, 2'-H, 6- $H_{Pip}$ ), 3.32 – 3.17 (m, 2H, 5''-H), 2.53 – 2.41 (m, 4H, 3''-H, 3- $H_{Pip}$ ), 2.30 – 1.93 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.88 (p,  $J = 3.2$  Hz, 4H, 4- $H_{Pip}$ , 5- $H_{Pip}$ ).  **$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 176.78, 175.81, 170.27, 167.70, 143.24, 137.60, 133.99, 129.38, 129.29 (2), 128.91 (2), 126.37, 125.05, 120.90, 112.16, 51.89, 48.61, 47.85, 47.42, 44.00, 32.88, 31.58, 26.58, 23.60, 21.51, 18.52. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 528.2 (100)  $[M+Na]^+$ , 544.2 (15.6)  $[M+K]^+$ . **Anal. Calculado:**  $C_{27}H_{28}ClN_5O_3$ : (506.00 g/mol).

**3-(4-nitrofenil)-5-(((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5j).**



Empleando 0.200 g (0.38 mmol) del 1,2,4-oxadiazol preformado, 0.057 mL (0.77 mmol) de formaldehído, 0.062 g (0.57 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.016 g (0.07 mmol) de  $\text{InCl}_3$  en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se obtuvieron 0.142 g (0.27 mmol) del híbrido tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5j**; Aceite café; **Rto.** 71 %; **IR (ATR):** 3419.1, 2947.7, 2875.6, 1655.0, 1508.8, 1418.3, 1284.5, 1173.3, 1012.8, 804.8, 720.5  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 8.35 – 8.29 (m, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.26 – 8.14 (m, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.78 (ddd,  $J = 9.0, 2.5, 1.0$  Hz, 1H, 7'-H), 6.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, 8'-H), 6.41 (dd,  $J = 8.8, 3.6$  Hz, 1H, 5'-H), 5.41 (dd,  $J = 9.2, 5.5$  Hz, 1H, 4'-H), 4.79 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, 6<sub>a</sub>-H), 4.72 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, 6<sub>b</sub>-H), 3.60 – 3.46 (m, 4H, 2'-H, 6- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 3.41 – 3.16 (m, 2H, 5''-H), 2.56 – 2.40 (m, 4H, 3''-H, 3- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ), 2.31 – 1.93 (m, 4H, 3'-H, 4''-H), 1.93 – 1.83 (m, 4H, 4- $\text{H}_{\text{Pip}}$ , 5- $\text{H}_{\text{Pip}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 177.50, 175.85, 170.28, 167.01, 149.65, 143.13, 134.16, 132.45, 128.62 (2), 126.40, 126.33, 124.21 (2), 121.04, 112.11, 51.89, 48.75, 47.96, 47.45, 43.91, 32.89, 31.57, 26.58, 23.61, 21.52, 18.54. **ESI-EM ( $m/z$ , %):** 517.3 (37.4)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 539.3 (16.7)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 555.2 (100)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . **Anal. Calculado:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5$ : (516.56 g/mol).

#### 5.4. Descripción de reactivos y equipos utilizados en ensayos biológicos

##### Tiempo de Trombina de Alta sensibilidad (PT-HS)

Los tiempos de coagulación en la técnica PT-HS fueron medidos en un equipo Analizador de coagulación URIT-610 utilizando Cubetas rack x4 y balines magnéticos. Los tiempos fueron medidos en segundos, con un límite en 180 segundos de medición. Los reactivos utilizados para las pruebas fueron los distribuidos por la empresa LINEAR CHEMICALS, S.L. bajo la línea Cromatest® e incluyeron el reactivo PT-HS Tromboplastina liofilizada de cerebro de conejo y CaCl<sub>2</sub>, sodio azida 0,05%. Índice Internacional de Sensibilidad (ISI): 1,07 – 1,39. ref 3510190 y el PT Diluyente. ref 3510195. Se utilizo DMSO de grado análisis biológico y agua desionizada.

#### **Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)**

Los tiempos de coagulación en la técnica APTT fueron medidos en un equipo analizador de coagulación URIT-610 utilizando Cubetas rack x4 y balines magnéticos. Los tiempos fueron medidos en segundos, con un límite en 180 segundos de medición. Los reactivos utilizados para las pruebas fueron los distribuidos por la empresa LINEAR CHEMICALS, S.L. bajo la línea Cromatest® e incluyeron el reactivo APTT Cefalina de cerebro de conejo y ácido elágico como activador. Tampón, estabilizadores y conservantes ref 3510201, cloruro de calcio 0.02 mol/L Ref 3510401 y agua desionizada. Se utilizo DMSO de grado análisis biológico y agua desionizada.

#### **Ensayo *in vitro* de Inhibición del FXa**

Los experimentos de inhibición de la enzima del factor Xa fueron realizados en un equipo Lector Híbrido Multi-Modal Synergy H1 de la marca BioTek en modo de detección de Intensidad de fluorescencia con una fuente de luz Flash de xenón y un detector PMT con monocromadores cuádruples y filtros para la selección de longitud de onda en un rango de 250-

700 nm. El equipo cuenta con capacidad de microplacas de 6 a 384 pocillos y una velocidad de lectura de 96 pozos de 11 segundos con control de temperatura de incubación 4-Zone™ a 45 °C y control de condensación, agitación lineal, orbital y doble orbital con un consumo máximo de 130 Watts. El equipo fue operado a través del Software Lector de microplacas Gen5™ y del software de generación de imágenes Gen5 Secure.

Los reactivos utilizados fueron los suministrados por la empresa AnaSpec, Inc. bajo la línea SensoLyte®, el kit SensoLyte® Rh110 ref. AS-72207 incluye todos los reactivos necesarios para la realización del ensayo, los cuales incluyen el **Componente A:** Rh110 Substrato factor Xa, Ex/Em = 490 nm/520 nm, 0.4 mM, 50 µL, **Componente B:** Rh110, patrón de referencia de fluorescencia, Ex/Em = 490 nm/520 nm, 0.4 mM, 10 µL, **Componente C:** factor Xa bovino purificado 5 ng/µL, 20 µL, **Componente D:** 2X Buffer de ensayo, 25 mL, **Componente E:** Inhibidor del factor Xa (Mesilato de gabexato), 1 mM, 20 µL.

Se utilizaron placas negras de 96 pozos, DMSO de grado análisis biológico y agua desionizada

### 5.5. Metodología utilizada en los ensayos biológicos

En el desarrollo de este trabajo de investigación se llevaron a cabo diferentes ensayos biológicos con el fin de evaluar el efecto anticoagulante de los híbridos moleculares sintetizados. En concreto se llevaron a cabo tres diferentes pruebas biológicas las cuales fueron PT-HS, APTT y el Ensayo *in vitro* de inhibición del FXa, a continuación, se describen los procedimientos llevados a cabo para cada una de estas pruebas.

### ***5.5.1. Tiempo de trombina de alta sensibilidad (PT-HS)***

Como primer paso antes de comenzar la evaluación de los compuestos, se reconstituyó el vial del reactivo PT-HS con un vial de PT Diluyente, luego se tapó el vial y se mezcló suavemente hasta disolver su contenido evitando la formación de espuma. Se mantuvo 30 min a temperatura ambiente antes de su uso.

Después de la reconstitución del reactivo el vial se calentó en una de las cubetas de incubación del equipo a 37 °C por 10 min. Luego en cada una de las cubetas de ensayo del rack utilizado se adicionaron 50 µL de plasma y 3 µL de la solución del compuesto a analizar, a continuación, se agregó un balón magnético a cada cubeta y se llevó a incubación durante 180 segundos. Pasado el tiempo de incubación y con ayuda de una pipeta conectada al equipo URIT-610 encargada de controlar el inicio del tiempo de medición se agregaron 100 µL del reactivo PT-HS reconstituido y previamente calentado a 37 °C. Al completar la adición del reactivo PT-HS sobre cada cubeta el equipo automáticamente registró el tiempo de coagulación de cada muestra.

La medición de cada tiempo de coagulación se realizó por triplicado. La concentración analizada en los ensayos de screenig fue de 1 mM, en los ensayos de IC<sub>50</sub> las concentraciones fueron de 2 mM, 1.5 mM, 1 mM, 750 µM, 500 µM y 250 µM. Las soluciones de cada compuesto analizado fueron preparadas en DMSO de grado análisis biológico. Los blancos negativos de cada ensayo se realizaron reemplazando la muestra por 3 µL de DMSO.

### ***5.5.2. Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)***

Antes de iniciar la medición de los compuestos se reconstituyó el vial del reactivo APTT con 4.0 mL de agua desionizada, luego se tapó el vial y se mezcló suavemente hasta disolver su contenido evitando la formación de espuma. Se mantuvo 30 min a temperatura ambiente, antes de su uso.

El vial con la solución de  $\text{CaCl}_2$  0.02 M se incubó durante 10 min a 37 °C antes de su uso en las pruebas. Después de la reconstitución del reactivo el vial se calentó en una de las cubetas de incubación del equipo a 37 °C por 10 min. Luego en cada una de las cubetas de ensayo del rack utilizado se adicionaron 50  $\mu\text{L}$  de plasma, 3  $\mu\text{L}$  de la solución del compuesto a analizar y 50  $\mu\text{L}$  del reactivo APTT reconstituido, a continuación, se agregó un balón magnético a cada cubeta y se llevó a incubación durante 300 segundos. Pasado el tiempo de incubación y con ayuda de una pipeta conectada al equipo URIT-610 encargada de controlar el inicio del tiempo de medición se agregaron 50  $\mu\text{L}$  de la solución 0.02 M  $\text{CaCl}_2$  previamente calentado a 37 °C. Al completar la adición del  $\text{CaCl}_2$  sobre cada cubeta el equipo automáticamente registró el tiempo de coagulación de cada muestra.

La medición de cada tiempo de coagulación se realizó por triplicado. La concentración analizada en los ensayos de screenig fue de 1 mM, en los ensayos de  $\text{IC}_{50}$  las concentraciones fueron de 2 mM, 1.5 mM, 1 mM, 750  $\mu\text{M}$ , 500  $\mu\text{M}$  y 250  $\mu\text{M}$ . Las soluciones de cada compuesto analizado fueron preparadas en DMSO de grado análisis biológico. Los blancos negativos de cada ensayo se realizaron reemplazando la muestra por 3  $\mu\text{L}$  de DMSO.

### ***5.5.3. Ensayo in vitro de Inhibición del FXa***

Antes de la preparación de la placa y del sembrado de las muestras se procedió a preparar los reactivos necesarios para el análisis. Para la preparación buffer de ensayo 1X se tomaron 10 mL del componente D (Buffer de ensayo 2X) y se le agregaron 10 mL de agua desionizada. Se obtuvieron 20 mL de buffer 1X. Para la preparación del sustrato se tomaron los 50  $\mu$ L del componente A (Sustrato. Rh110 factor Xa) y se le añadieron 4950  $\mu$ L del buffer 1X (preparado anteriormente), se obtuvieron 5 mL del sustrato preparado para el ensayo.

La preparación de la enzima FXa se realizó tomando los 20  $\mu$ L del componente C (Enzima factor Xa de Bovino Purificado) y añadiéndole 3980  $\mu$ L del buffer 1X (preparado anteriormente). Se obtuvieron 4 mL de la solución de enzima preparada. Finalmente, para la preparación del inhibidor (mesilato de gabexato), se tomaron los 20  $\mu$ L del componente E (Inhibidor del factor Xa, 1 mM, 20  $\mu$ L) se le añadieron 180  $\mu$ L del buffer 1X (preparado anteriormente). Se obtuvieron 200  $\mu$ L de la sln del inhibidor de la enzima.

Ya con los reactivos preparados se procedió a sembrar la placa. En cada pocillo de la placa se adicionaron 40  $\mu$ L de la solución de la enzima factor Xa y 10  $\mu$ L de la solución de cada compuesto. Luego de adicionar la enzima y los compuestos se dejó la placa incubando por 10 min a 37° C. Después de los 10 min de incubación, se agregaron 50  $\mu$ L de la solución sustrato a cada pocillo de la placa. Inmediatamente finalizada la adición del sustrato a cada pocillo de la placa se realizó la lectura de la fluorescencia en el equipo de microplaca. La lectura se realizó por un tiempo 30 min, con una lectura cada 5 min, con una excitación a 490 nm y una emisión a 520 nm.

También se sembraron ensayos como controles en la placa. Para el control positivo se agregaron 40  $\mu$ L de la solución de la enzima factor Xa, 10  $\mu$ L del buffer 1X y 50  $\mu$ L del sustrato. Para el control de inhibidor se agregaron 40  $\mu$ L de la solución de la enzima factor Xa, 10  $\mu$ L de

la solución del inhibidor de la enzima y 50  $\mu\text{L}$  del sustrato. En el control del vehículo se agregaron 40  $\mu\text{L}$  de la solución de la enzima factor Xa, 10  $\mu\text{L}$  de la solución de buffer X1 y DMSO al 10 % y 50  $\mu\text{L}$  del sustrato. y por último en el blanco solo se agregaron 100  $\mu\text{L}$  de buffer X1.

## 5.6. Resultados de los ensayos biológicos

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para cada uno de los ensayos biológicos realizados en este trabajo de investigación.

### 5.6.1. Resultados del ensayo tiempo de trombina de alta sensibilidad (PT-HS)

#### Resultados del ensayo PT-HS para los compuestos **4a-p**.

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<b>4a</b>	21,9	22,8	21,1	<b>21,9</b>	<b>0,7</b>
2	<b>4b</b>	18,4	17,8	18,1	<b>18,1</b>	<b>0,2</b>
3	<b>4c</b>	31,9	30,8	31,3	<b>31,3</b>	<b>0,4</b>
4	<b>4d</b>	33,5	31,7	32,1	<b>32,4</b>	<b>0,8</b>
5	<b>4e</b>	10,6	10,5	10,3	<b>10,5</b>	<b>0,1</b>
6	<b>4f</b>	16,9	19,3	18,7	<b>18,3</b>	<b>1,0</b>
7	<b>4g</b>	15,7	16,3	15,9	<b>16,0</b>	<b>0,2</b>
8	<b>4h</b>	16,0	16,3	15,3	<b>15,9</b>	<b>0,4</b>
9	<b>4i</b>	21,1	22,1	20,8	<b>21,3</b>	<b>0,6</b>
10	<b>4j</b>	24,9	22,0	21,1	<b>22,7</b>	<b>1,6</b>
11	<b>4k</b>	40,5	38,6	39,2	<b>39,4</b>	<b>0,8</b>

12	<b><u>4l</u></b>	38,4	38,4	36,3	<b>37,7</b>	<b>1,0</b>
13	<b><u>4m</u></b>	16,5	15,3	15,7	<b>15,8</b>	<b>0,5</b>
14	<b><u>4n</u></b>	15,5	16,4	16,1	<b>16,0</b>	<b>0,4</b>
15	<b><u>4o</u></b>	18,4	19,9	19,1	<b>19,1</b>	<b>0,6</b>
16	<b><u>4p</u></b>	27,3	28,7	28,1	<b>28,0</b>	<b>0,6</b>
17	<b>control</b>	12,5	10,9	11,2	<b>11,5</b>	<b>0,7</b>

### Resultados del ensayo PT-HS para los compuestos **3a-p**.

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<b><u>3a</u></b>	20,9	20,4	19,4	<b>20,2</b>	<b>0,6</b>
2	<b><u>3b</u></b>	15,3	13,2	13,5	<b>14,0</b>	<b>0,9</b>
3	<b><u>3c</u></b>	22,3	22,5	21,7	<b>22,2</b>	<b>0,3</b>
4	<b><u>3d</u></b>	21,5	19,1	20,5	<b>20,4</b>	<b>1,0</b>
5	<b><u>3e</u></b>	14,9	15,2	15,0	<b>15,0</b>	<b>0,1</b>
6	<b><u>3f</u></b>	14,5	14,3	14,6	<b>14,5</b>	<b>0,1</b>
7	<b><u>3g</u></b>	16,9	17,6	17,5	<b>17,3</b>	<b>0,3</b>
8	<b><u>3h</u></b>	16,3	17,1	16,8	<b>16,7</b>	<b>0,3</b>
9	<b><u>3i</u></b>	10,0	10,7	10,8	<b>10,5</b>	<b>0,4</b>
10	<b><u>3j</u></b>	16,7	15,6	15,8	<b>16,0</b>	<b>0,5</b>
11	<b><u>3k</u></b>	19,7	19,2	18,8	<b>19,2</b>	<b>0,4</b>
12	<b><u>3l</u></b>	13,9	13,0	12,7	<b>13,2</b>	<b>0,5</b>
13	<b><u>3m</u></b>	14,6	13,5	13,8	<b>14,0</b>	<b>0,5</b>
14	<b><u>3n</u></b>	11,5	15,5	14,3	<b>13,8</b>	<b>1,7</b>
15	<b><u>3o</u></b>	18,5	18,7	18,4	<b>18,5</b>	<b>0,1</b>
16	<b><u>3p</u></b>	15,1	15,7	14,5	<b>15,1</b>	<b>0,5</b>
17	<b>control</b>	11,2	11,3	11,2	<b>11,2</b>	<b>0,0</b>

**Resultados del ensayo PT-HS para los compuestos 5a-l.**

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<u>5a</u>	14,2	13,4	13,7	<b>13,8</b>	<b>0,3</b>
2	<u>5b</u>	17,0	16,4	17,3	<b>16,9</b>	<b>0,4</b>
3	<u>5c</u>	15,3	16,4	15,7	<b>15,8</b>	<b>0,5</b>
4	<u>5d</u>	17,5	16,6	15,3	<b>16,5</b>	<b>0,9</b>
5	<u>5e</u>	15,7	16,3	15,9	<b>16,0</b>	<b>0,2</b>
6	<u>5f</u>	12,1	11,7	12,3	<b>12,0</b>	<b>0,2</b>
7	<u>5h</u>	14,0	13,8	13,8	<b>13,9</b>	<b>0,1</b>
8	<u>5i</u>	15,2	14,3	14,9	<b>14,8</b>	<b>0,4</b>
9	<u>5j</u>	15,5	16,3	15,7	<b>15,8</b>	<b>0,3</b>
10	control	13,6	13,3	13,1	<b>13,3</b>	<b>0,2</b>

**Resultados del ensayo PT-HS para los compuestos 2a, 2b, 2e, 8a-f.**

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<u>2a</u>	12,5	12,4	12,3	<b>12,4</b>	<b>0,1</b>
2	<u>2b</u>	12,3	12,8	12,3	<b>12,5</b>	<b>0,2</b>
3	<u>2e</u>	12,7	12,5	11,6	<b>12,3</b>	<b>0,5</b>
4	<u>8a</u>	22,7	22,8	24,1	<b>23,2</b>	<b>0,6</b>
5	<u>8b</u>	20,8	21,6	21,2	<b>21,2</b>	<b>0,3</b>
6	<u>8c</u>	15,4	12,2	13,4	<b>13,7</b>	<b>1,3</b>
7	<u>8d</u>	15,3	15,1	15,1	<b>15,2</b>	<b>0,1</b>
8	<u>8e</u>	15,2	14,9	15,0	<b>15,0</b>	<b>0,1</b>
9	<u>8f</u>	24,1	24,6	23,8	<b>24,2</b>	<b>0,3</b>
10	control	11,2	11,3	11,2	<b>11,2</b>	<b>0,0</b>

### 5.6.2. Resultados del ensayo tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)

#### Resultados del ensayo APTT para los compuestos **4a-p**.

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<b>4a</b>	35,4	36,2	36,6	<b>36,1</b>	<b>0,5</b>
2	<b>4b</b>	38,3	42,3	41,8	<b>40,8</b>	<b>1,8</b>
3	<b>4c</b>	67,5	65,9	63,1	<b>65,5</b>	<b>1,8</b>
4	<b>4d</b>	60,0	56,6	58,7	<b>58,4</b>	<b>1,4</b>
5	<b>4e</b>	34,0	34,6	35,3	<b>34,6</b>	<b>0,5</b>
6	<b>4f</b>	36,7	32,5	33,1	<b>34,1</b>	<b>1,9</b>
7	<b>4g</b>	42,1	44,0	45,1	<b>43,7</b>	<b>1,2</b>
8	<b>4h</b>	35,2	35,9	34,8	<b>35,3</b>	<b>0,5</b>
9	<b>4i</b>	43,0	40,0	40,2	<b>41,1</b>	<b>1,4</b>
10	<b>4j</b>	42,4	40,4	43,3	<b>42,0</b>	<b>1,2</b>
11	<b>4k</b>	80,3	76,6	78,3	<b>78,4</b>	<b>1,5</b>
12	<b>4l</b>	75,6	76,6	73,4	<b>75,2</b>	<b>1,3</b>
13	<b>4m</b>	41,8	40,1	40,8	<b>40,9</b>	<b>0,7</b>
14	<b>4n</b>	41,8	38,0	37,6	<b>39,1</b>	<b>1,9</b>
15	<b>4o</b>	48,9	46,3	46,3	<b>47,2</b>	<b>1,2</b>
16	<b>4p</b>	57,6	56,5	57,1	<b>57,1</b>	<b>0,4</b>
17	control	28,9	30,0	30,8	<b>29,9</b>	<b>0,8</b>

#### Resultados del ensayo APTT para los compuestos **3a-p**.

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
-----	-------	--------	--------	--------	----------	------------

1	<b><u>3a</u></b>	45,3	42,8	41,7	43,3	<b>1,5</b>
2	<b><u>3b</u></b>	34,2	35,4	35,7	35,1	<b>0,6</b>
3	<b><u>3c</u></b>	51,0	44,8	44,7	46,8	<b>2,9</b>
4	<b><u>3d</u></b>	33,3	32,9	37,3	34,5	<b>2,0</b>
5	<b><u>3e</u></b>	32,6	36,0	38,9,2	34,3	<b>1,7</b>
6	<b><u>3f</u></b>	30,1	28,6	28,8	29,2	<b>0,7</b>
7	<b><u>3g</u></b>	35,3	32,7	33,8	33,9	<b>1,1</b>
8	<b><u>3h</u></b>	33,9	30,3	30,7	31,6	<b>1,6</b>
9	<b><u>3i</u></b>	35,4	34,7	30,5	33,5	<b>2,2</b>
10	<b><u>3j</u></b>	33,6	31,8	32,9	32,8	<b>0,7</b>
11	<b><u>3k</u></b>	38,8	38,0	39,0	38,6	<b>0,4</b>
12	<b><u>3l</u></b>	24,4	24,4	25,2	24,7	<b>0,4</b>
13	<b><u>3m</u></b>	28,4	27,5	30,0	28,6	<b>1,0</b>
14	<b><u>3n</u></b>	31,0	29,9	29,8	30,2	<b>0,5</b>
15	<b><u>3o</u></b>	29,8	28,7	30,0	29,5	<b>0,6</b>
16	<b><u>3p</u></b>	29,7	28,3	31,0	29,7	<b>1,1</b>
17	<b>control</b>	28,9	30,0	30,8	<b>29,9</b>	<b>0,8</b>

### Resultados del ensayo APTT para los compuestos **5a-l**.

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<b><u>5a</u></b>	33,3	35,9	37,2	35,5	1,6
2	<b><u>5b</u></b>	40,2	39,6	39,8	39,9	0,2
3	<b><u>5c</u></b>	43,0	43,2	43,2	43,1	0,1
4	<b><u>5d</u></b>	42,7	43,4	38,9	41,7	2,0
5	<b><u>5e</u></b>	33,7	36,6	35,6	35,3	1,2
6	<b><u>5f</u></b>	41,1	38,3	41,3	40,2	1,4
7	<b><u>5h</u></b>	36,5	32,4	35,4	34,8	1,7
8	<b><u>5i</u></b>	38,5	37,4	38,3	38,1	0,5
9	<b><u>5j</u></b>	38,6	42,5	40,2	40,4	1,6

<b>10</b>	<b>control</b>	28,9	30,0	30,8	29,9	0,8
-----------	----------------	------	------	------	------	-----

### Resultados del ensayo APTT para los compuestos 2a, 2b, 2e, 8a-f.

Los tiempos T1, T2, T3 y promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
<b>1</b>	<b><u>2a</u></b>	29,2	28,9	29,2	<b>29,1</b>	<b>0,1</b>
<b>2</b>	<b><u>2b</u></b>	31,6	31,3	31,2	<b>31,4</b>	<b>0,2</b>
<b>3</b>	<b><u>2e</u></b>	28,6	29,1	28,7	<b>28,8</b>	<b>0,2</b>
<b>4</b>	<b><u>8a</u></b>	43,2	40,5	42,3	<b>42,0</b>	<b>1,1</b>
<b>5</b>	<b><u>8b</u></b>	37,3	34,7	33,8	<b>35,3</b>	<b>1,5</b>
<b>6</b>	<b><u>8c</u></b>	29,0	27,8	28,5	<b>28,4</b>	<b>0,5</b>
<b>7</b>	<b><u>8d</u></b>	43,9	44,9	43,7	<b>44,2</b>	<b>0,5</b>
<b>8</b>	<b><u>8e</u></b>	37,2	35,2	33,6	<b>35,3</b>	<b>1,5</b>
<b>9</b>	<b><u>8f</u></b>	57,8	53,3	55,2	<b>55,4</b>	<b>1,8</b>
<b>10</b>	<b>control</b>	29,9	29,7	29,4	<b>29,7</b>	<b>0,2</b>

### 5.7. Detalles de las herramientas utilizadas para los cálculos bioinformáticos

Los cálculos computacionales se realizaron utilizando la Suite Small-Molecule Drug Discovery de Schrödinger. La configuración inicial de la enzima factor Xa (FXa) se preparó utilizando la suite Protein Preparation Wizard of Schrödinger (Madhavi Sastry et al. 2013), en donde se agregaron hidrógenos, asignaron órdenes de enlace y generaron rotámeros y estados de protonación. Todos los compuestos se dibujaron con ChemDraw y se prepararon usando el software LigPrep, mientras que los estados de ionización/tautoméricos se predijeron usando Epik

(Shelley et al. 2007)(Greenwood et al. 2010). Finalmente, la proteína se sometió a una minimización molecular utilizando el módulo de impacto Impref. La estructura cristalina del FXa acomplejada con el Apixaban (código PDB 2P16) se utilizó para los análisis de acoplamiento. Los cálculos de acoplamiento se realizaron utilizando receptor rígido y el ligando flexible a través del modo de precisión estándar (SP) de Glide (Halgren et al. 2004). La *grilla* para realizar el acoplamiento se centró en el apixaban co-cristalizado con la enzima. La optimización de los complejos de enzima-ligando resultantes se llevaron a cabo utilizando Prime (Jacobson et al. 2004). Las poses de acoplamiento para cada ligando se analizaron visualmente evaluando su interacción con los residuos en los sitios de unión y utilizando los valores de afinidad de unión y Emodel. Las tres conformaciones más favorables energéticamente fueron seleccionadas como las mejores poses.

### 5.7.1. Cálculos de MM/GBSA

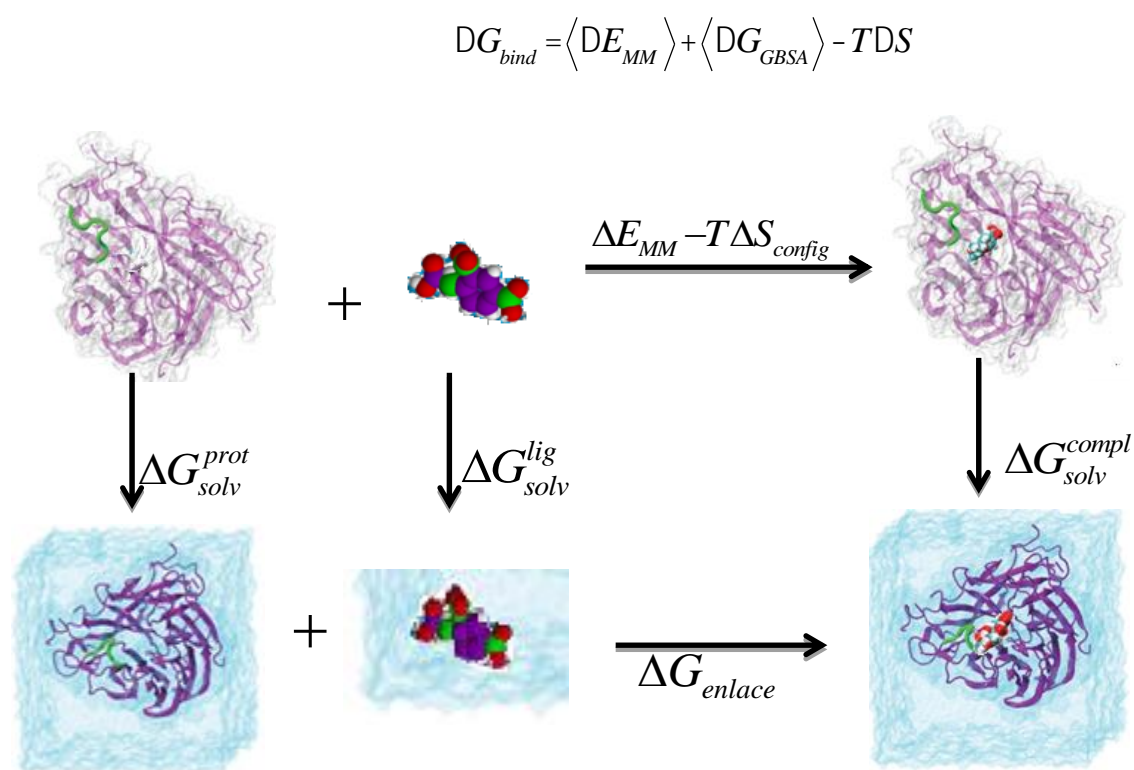
El enfoque Mechanics/Generalized Born Surface Area (MM/GBSA) se utilizó para evaluar la energía de unión durante cada trayectoria de dinámica molecular y se calculó mediante módulo Prime (Jacobson et al. 2002)(Jacobson et al. 2004) de la suite de Schrödinger y usando la configuración predeterminada.

En MM/GBSA, la energía libre de una molécula (o de un complejo molecular) se calcula como la suma de su energía en fase gaseosa, la energía libre de solvatación, y una contribución debido a la entropía configuracional del soluto (Mulakala and Viswanadhan 2013),(Hou et al. 2011). La energía en fase gaseosa es aproximada por la energía de mecánica molecular de la

molécula, determinada a partir de un campo de fuerza que comprende términos para enlaces, ángulo y torsión, así como energías de Van der Waals e interacciones electrostáticas. La energía libre de unión es equivalente a la suma de la energía configuracional ( $\Delta E_{MM}$ ), las contribuciones de entropía asociadas con la formación del complejo en la fase de gas ( $T\Delta S$ ) y la diferencia de las energías libres de solvatación entre el complejo y las moléculas no unidas ( $\Delta G_{GBSA}$ ).

**Figura 24.**

*Cálculos de MM/GBSA.*



$$\Delta G_{enlace} = \Delta E_{MM} + (\Delta G_{solv}^{compl} - \Delta G_{solv}^{prot} - \Delta G_{solv}^{lig}) - T\Delta S_{config}$$

Para el caso de los cálculos de energía libre de unión con MM/GBSA, se siguió el protocolo como se aplica en Prime (“Prime, Versión 3.1, Schrödinger, LLC, New York, 2020,” n.d.) utilizando el módulo *prime\_MM/GBSA* de la Suite de Schrödinger.

### 5.7.2. Simulaciones de dinámica molecular (DM)

Como la flexibilidad de las enzimas no se expuso en nuestro estudio de acoplamiento molecular, y con el propósito de explicar las diferencias en actividad entre los compuestos más activos frente a la enzima FXa, se realizaron estudios de DM, a fin de adquirir un mayor conocimiento acerca de las interacciones más persistentes y la estabilidad de los complejos ligando-proteína en el tiempo.

Para el estudio de dinámica molecular se seleccionaron las mejores estructuras derivadas del docking molecular. A partir de los complejos proteína-ligando obtenidos a través de docking, se eligieron las mejores estructuras para realizar la simulación de dinámica molecular, utilizando el módulo *Desmond* de la suite Schrödinger (“Desmond Molecular Dynamics System, Version 2.2, D.E. Shaw Research/Schrödinger, LLC, New York, NY, 2009,” n.d.).

Las simulaciones de DM de los compuestos seleccionados fueron realizadas usando el campo de fuerza OPLSe en solvente explícito, empleando el modelo de agua TIP3, del módulo de Desmond para simulaciones DM. Las coordenadas iniciales para los cálculos DM se tomaron de los complejos de los experimentos de docking realizados previamente. Para la solvatación de los sistemas se añadieron moléculas de agua TIP3 y se utilizó una caja de agua ortorrómbica, cuyas dimensiones aseguran una distancia de separación de aproximadamente 10 Å entre cada lado de la caja y los átomos de la proteína. Los sistemas proteína-ligando se neutralizaron

mediante la adición de contraiones de cloruro. Antes de las simulaciones de equilibrado y de la dinámica de producción, los sistemas fueron minimizados y pre-equilibrados mediante la rutina de relajación implementada por defecto en *Desmond*. Los datos se recolectaron cada 100 ps durante la trayectoria de la DM.

## 6. Discusión y análisis de resultados de la síntesis de los nuevos híbridos moleculares

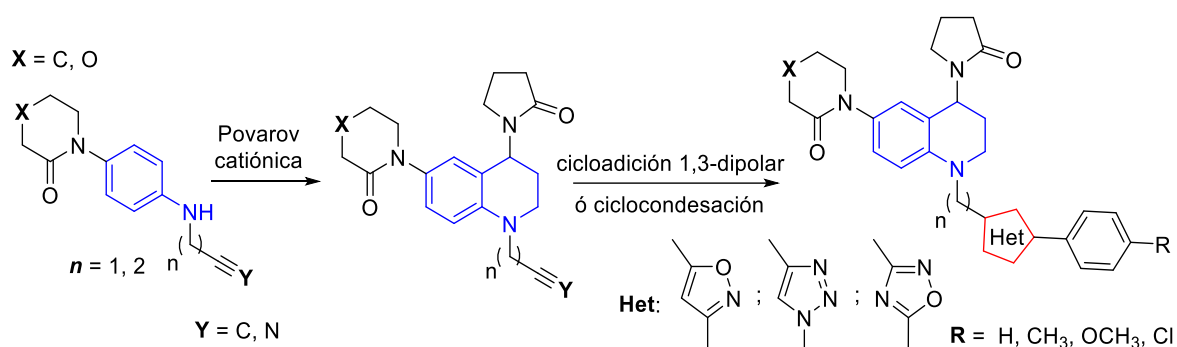
Como pudo observarse a lo largo de toda la revisión bibliográfica, los heterociclos isoxazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-oxadiazol y las tetrahydroquinolinas son farmacóforos versátiles y fácilmente asequibles. Los híbridos moleculares obtenidos a partir de estos núcleos heterocíclicos son considerados por la química sintética y medicinal como compuestos promisorios, gracias a su factibilidad sintética y sus potenciales bioaplicaciones. Asimismo, queda evidenciado que para acceder a dichos heterociclos existe un importante número de metodologías, que incluyen entre otras, reacciones multicomponentes (RMC), procesos “*one pot*” y condiciones de reacción ecoamigables. Otro elemento que llama poderosamente la atención es el creciente interés por la estrategia de hibridación molecular, la cual ha permitido reportar una amplia gama de nuevos compuestos bioactivos, convirtiéndola en una estrategia sintética atractiva, la cual tuvo un rol preponderante en esta investigación.

Con base en lo anterior, en este trabajo de investigación se planteó la síntesis de una nueva serie de híbridos moleculares de tetrahydroquinolina enlazados a los núcleos de isoxazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-oxadiazol, empleando como herramientas sintética clave la reacción de Povarov catiónica de tres componentes mediada por ácidos de Lewis, mientras que para la construcción del segundo heterociclo se emplearon la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (isoxazol, 1,2,3-triazol) y una reacción intramolecular de ciclocondensación (1,2,4-oxadiazol). El diseño de los nuevos híbridos heterocíclicos objeto de esta investigación, fue inspirado en el principio de homología estructural conservando los fragmentos farmacofóricos, de la morfolin-3-ona y piperidin-2-ona en la posición C-6 del anillo tetrahydroquinolínico, los cuales están

presentes en los fármacos Rivaroxaban y Apixaban, potentes agentes inhibidores del factor Xa de la cascada de coagulación. La ruta sintética propuesta permitió evaluar diferentes grados de sustitución, posibles modificaciones isostéricas y distancias entre los núcleos heterocíclicos (Esquema 20).

### Esquema 20.

*Ruta general para la síntesis de los nuevos híbridos moleculares*



#### 6.1. Síntesis de las nuevas *N*-propargil/butiril tetrahidroquinolinas **2a-d**

Para acceder a los híbridos moleculares tetrahidroquinolina-isoxazol y tetrahidroquinolina-1,2,3-triazol de interés, primero fue necesario sintetizar las correspondientes *N*-propargil/butiril tetrahidroquinolinas **2a-d**. Dichos compuestos fueron obtenidos a partir de las *N*-propargil/butiril anilinas preformadas **1a-d**, formaldehído y *N*-vinil pirrolidona. Esta reacción se llevó a temperatura ambiente utilizando acetonitrilo ( $CH_3CN$ ) como disolvente. La reacción resultó ser eficiente cuando fueron empleados como catalizadores el tricloruro de indio ( $InCl_3$ ),

ácido ftálico y cloruro de bismuto ( $\text{BiCl}_3$ ). Los rendimientos de reacción en el modelo de reacción empleado se resumen en la Tabla 1.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el  $\text{InCl}_3$  (20% mol) resultó ser el mejor de los catalizadores empleados, tanto para la formación de las *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas (Entrada 3 y 5, Tabla 1), como para la obtención de las *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas (Entrada 7 y 9, Tabla 1). Pese a que el ácido ftálico, un ácido de Bronsted muy económico comparado con los cloruros de Indio (III) y Bismuto (III), resultó ser un catalizador muy eficiente para acceder a las *N*-propargil tetrahydroquinolinas (Entrada 2, Tabla 1), cuando se emplearon como precursores las *N*-cianometil/cianoetil anilinas su efecto como catalizador se ve seriamente comprometido, al punto de no favorecer la formación de las tetrahydroquinolinas de interés (Entrada 8 y 10, Tabla 1). Lo anterior, podría estar asociado a una posible hidrólisis acida del grupo nitrilo, con formación de la correspondiente ftalimida, lo que a su vez afectaría la disponibilidad del catalizador en el medio de reacción (S. Kumar, Dixit, and Awasthi 2014). La discusión relacionada con las *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas **2e-h** se hará en la sección 6.4 de este documento, toda vez que dichas tetrahydroquinolinas fueron sintetizadas con el objeto de acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol.

**Tabla 1.**

*Influencia del catalizador sobre la síntesis de las tetrahydroquinolinas.*

Entrada	Precursor	X	n	Cat.	TH Q	Rend. % <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	O	1	$\text{BiCl}_3$ (20 %mol)	<b>2a</b>	86
2	<b>1a</b>	O	1	Ácido ftálico (20 %mol)	<b>2c</b>	80

<b>3</b>	<b><u>1a</u></b>	O	1	InCl <sub>3</sub> (20 %mol)	<b><u>2a</u></b>	95
<b>4</b>	<b><u>1a</u></b>	O	1	InCl <sub>3</sub> (10 %mol)	<b><u>2a</u></b>	88
<b>5</b>	<b><u>1c</u></b>	O	2	InCl <sub>3</sub> (20 %mol)	<b><u>2c</u></b>	86
<b>6</b>	<b><u>1c</u></b>	O	2	Ácido ftálico (20 %mol)	<b><u>2c</u></b>	86
<b>7</b>	<b><u>1e</u></b>	O	1	InCl <sub>3</sub> (20 %mol)	<b><u>2e</u></b>	86
<b>8</b>	<b><u>1e</u></b>	O	1	Ácido ftálico (20 %mol)	<b><u>2e</u></b>	50
<b>9</b>	<b><u>1f</u></b>	O	2	InCl <sub>3</sub> (20 %mol)	<b><u>2f</u></b>	95
<b>10</b>	<b><u>1f</u></b>	O	2	Ácido ftálico (20 %mol)	<b><u>2f</u></b>	N.R. <sup>b</sup>

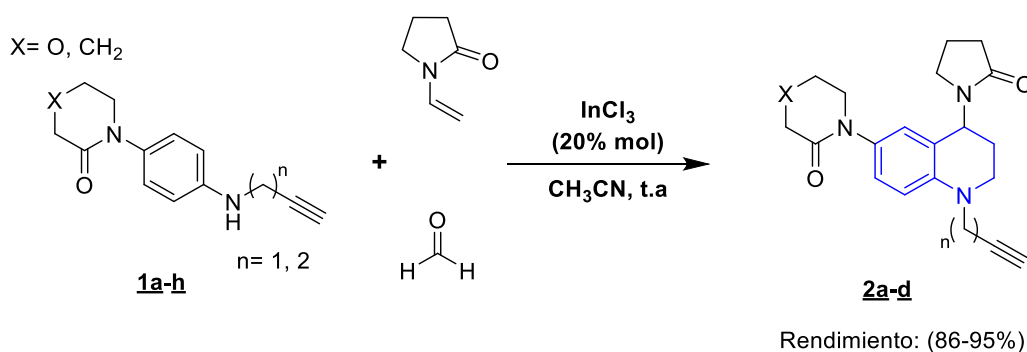
Nota: <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna. <sup>b</sup> N.R. = No

hay reacción.

Una vez fueron establecidas las mejores condiciones de reacción y luego de la purificación por cromatografía en columna, los derivados *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolínicos **2a-d** fueron obtenidos como sólidos estables de color amarillo y rojizo, con puntos de fusión definidos y con muy buenos rendimientos de reacción (86-95%) (Esquema 21). Algunas de las características fisicoquímicas de los compuestos junto con los rendimientos de reacción se resumen en la Tabla 2.

### Esquema 21.

Esquema general de síntesis de las nuevas *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolinas **2a-d**.



**Tabla 2.**

*Parámetros fisicoquímicos de los nuevos derivados N-propargil/butinil tetrahydroquinolinas.*

<b>Comp.</b>	<b>X</b>	<b>n</b>	<b>Estado físico</b>	<b>Rend. %<sup>a</sup></b>	<b>P. f. °C</b>
<b><u>2a</u></b>	O	1	Sólido amarillo claro	95 %	117-120
<b><u>2b</u></b>	CH <sub>2</sub>	1	Sólido amarillo claro	92 %	104-106
<b><u>2c</u></b>	O	2	Sólido rojizo claro	86 %	138-141
<b><u>2d</u></b>	CH <sub>2</sub>	2	Sólido amarillo claro	94 %	92-95

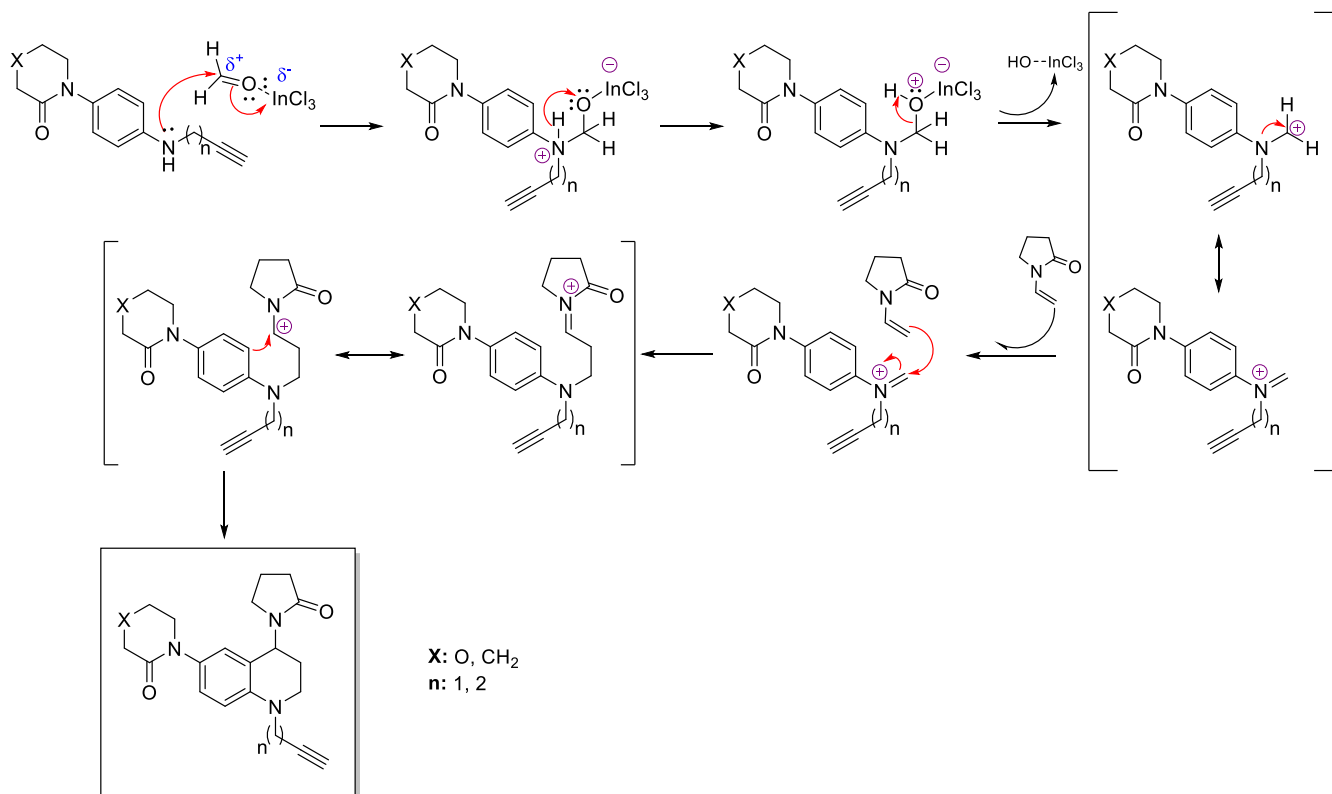
Nota: <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna. <sup>b</sup> N.R. = No

hay reacción.

De acuerdo con los resultados de regio- y estereoselectividad obtenidos para los derivados tetrahydroquinolínicos **2a-d** y algunos estudios previamente descritos en la literatura, se puede afirmar que la reacción de Povarov catiónica transcurre a través de un mecanismo por pasos, que inicia con un ataque nucleofílico del nitrógeno de la arilamina al carbono carbonílico del formaldehído que se encuentra coordinado por el tricloruro de indio. Dicha coordinación hace más electrodeficiente al carbono carbonílico y el ataque nucleofílico conduce a la formación de un ion iminio o intermediario catiónico, que a su vez se estabiliza por efecto de resonancia. Luego, el ion iminio es objeto de una adición nucleofílica tipo Mannich por parte de la *N*-vinilpirrolidona, permitiendo la formación de un intermediario carbocatiónico, que finalmente es atacado por el anillo aromático de la arilamina vía una reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, permitiendo la formación del correspondiente anillo tetrahydroquinolínico. (Esquema 22)

**Esquema 22.**

Mecanismo propuesto para la síntesis de las tetrahydroquinolinas 2a-d.



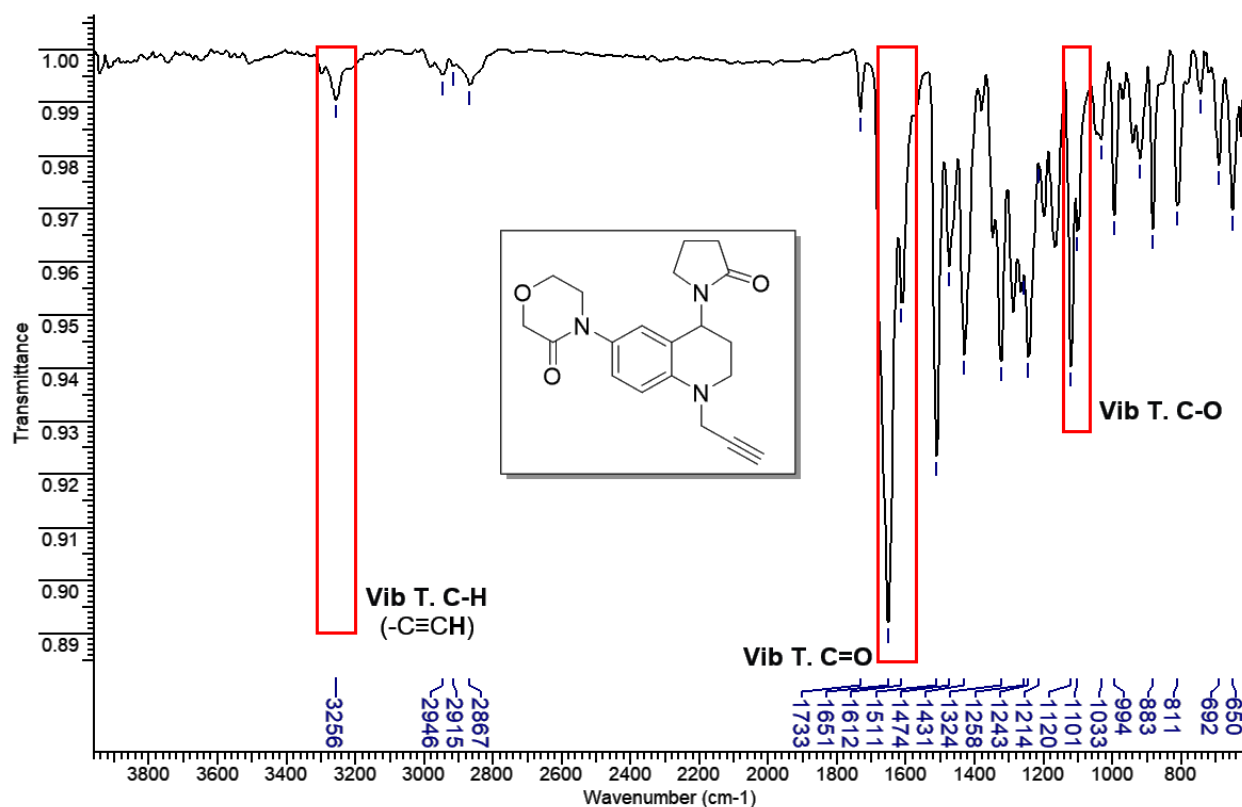
La completa caracterización de los derivados 2a-d se llevó a cabo empleando  $\delta$  las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles. Como ejemplo de la completa elucidación molecular de estas tetrahydroquinolinas se tomó la *N*-propargil tetrahydroquinolina 2a. En la Figura 25 se puede apreciar el espectro infrarrojo (IR) del compuesto sintetizado.

En dicho espectro, se observa a  $3256\text{ cm}^{-1}$  una banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace carbono–hidrogeno del grupo acetilénico ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), además de una señal ancha a  $1650\text{ cm}^{-1}$  asociada a la vibración de tensión propia del enlace  $\text{C}=\text{O}$  de los grupos morfolinona y pirrolidona, las cuales permite de manera preliminar confirmar la

formación del anillo tetrahydroquinolínico. Asimismo, en dicho espectro IR se observa una señal a  $1120\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-O-C presente en el fragmento de la morfolinona, lo cual ratifica que efectivamente el compuesto fue obtenido.

**Figura 25.**

*Espectro IR del compuesto N-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a).*

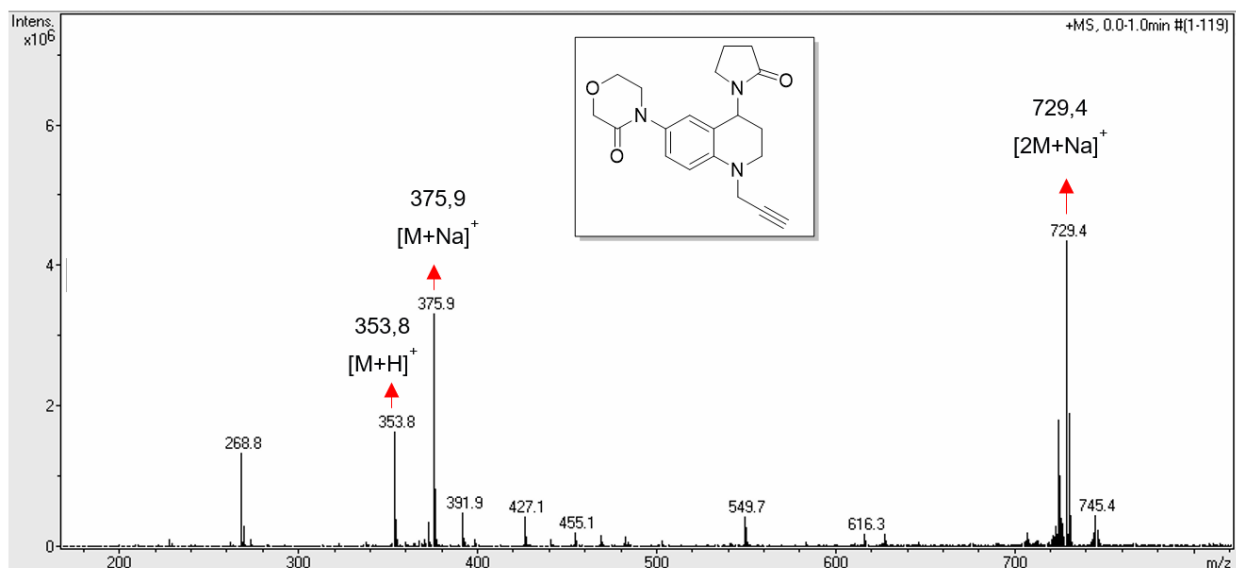


Con el propósito de determinar la masa nominal de la tetrahydroquinolina **2a**, fue empleada la técnica de espectrometría de masas con ionización por nebulización por electrospray (ESI-IT) en modo positivo. En la Figura 26 se muestra el espectro de masas *full scan* de la

tetrahidroquinolina **2a**. En dicho espectro se observan tres señales fundamentales que permiten la identificación del ion molecular del compuesto analizado. La primera señal de interés corresponde al aducto producto de la unión de una unidad molecular y un protón  $[M+H]^+$  con relación  $m/z$  de 353,8 umas. Las otras dos señales remarcadas en el espectro son las señales de relación  $m/z$  375,9 umas y 729,4 umas propias de los aductos,  $[M+Na]^+$  y  $[2M+Na]^+$ , respectivamente. Estas señales permiten confirmar que la masa de la unidad molecular determinada en el experimento corresponde con el peso molecular de la fórmula condensada del compuesto tetrahidroquinolínico deseado.

**Figura 26.**

*Espectro ESI-IT del compuesto N-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).*



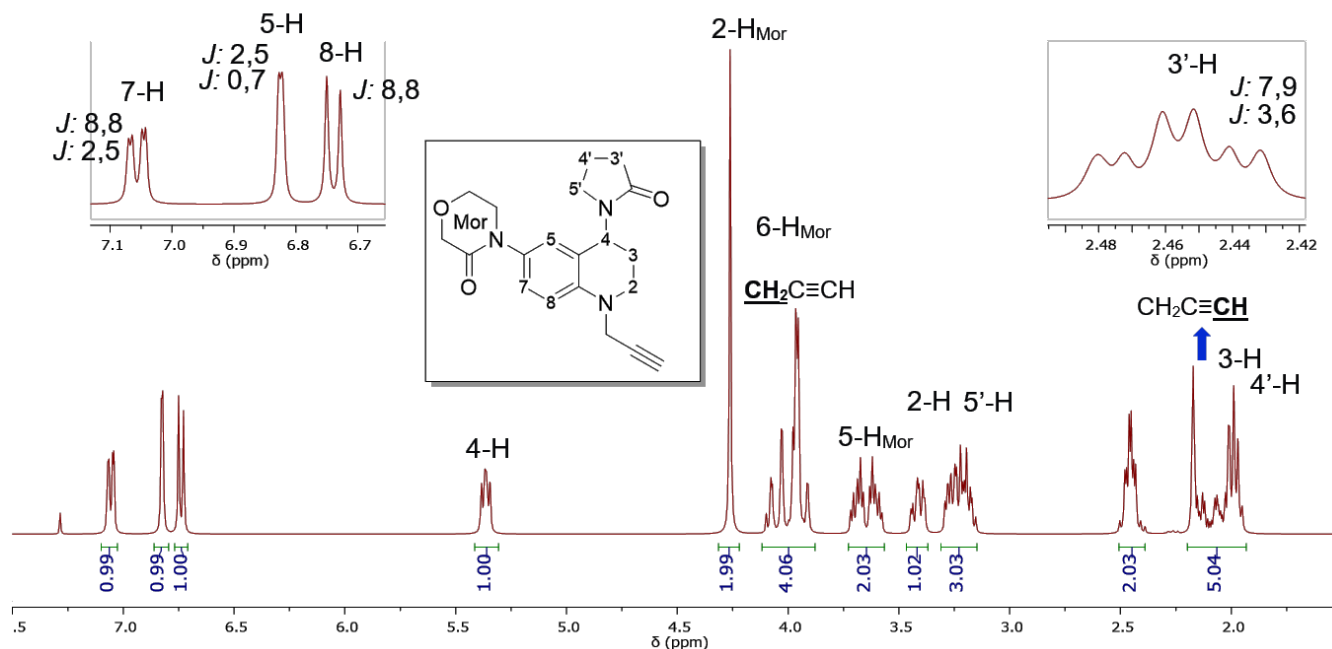
Finalmente, las estructuras de los nuevos compuestos tetrahydroquinolínicos **2a-b** fueron confirmadas por análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN) y las asignaciones de las respectivas señales de los protones y carbonos fueron corroboradas por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY y heteronuclear  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC.

En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-propargil tetrahydroquinolina **2a** (Figura 27) se observa en la región alifática del espectro las señales asociadas a los protones metilénicos ( $\text{CH}_2$ ) del anillo de la tetrahydroquinolina y del anillo de la pirrolidona, dichas señales se observan como multipletes sucesivos y se encuentran en la región del espectro entre 1.90 y 3.20 ppm. En esta misma región del espectro se encuentra la señal correspondiente al protón del enlace acetilénico  $\text{C}\equiv\text{CH}$ , la cual se puede observar como un triplete a 2.15 ppm y con una constante de acoplamiento ( $J$ ) de 2.3 Hz.

En el espectro se observa un singulete bien definido a 4.24 ppm que corresponde a la señal de los protones metilénicos del 2-C del anillo de la morfolinona y que confirma la presencia de este fragmento en el compuesto sintetizado. A campos más bajos (5.34 ppm) se encuentra un doble doblete asociado al protón metínico 4-H del anillo tetrahydroquinolínico, una señal clave en la elucidación estructural de la *N*-propargil tetrahydroquinolina **2a**. Otras señales que se pueden apreciar en el espectro a campos más bajos corresponden a los protones aromáticos 8-H (d, 6.72), 5-H (dd, 6.80), 7-H (dd, 7.03 ppm) de la tetrahydroquinolina.

**Figura 27.**

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2a**).

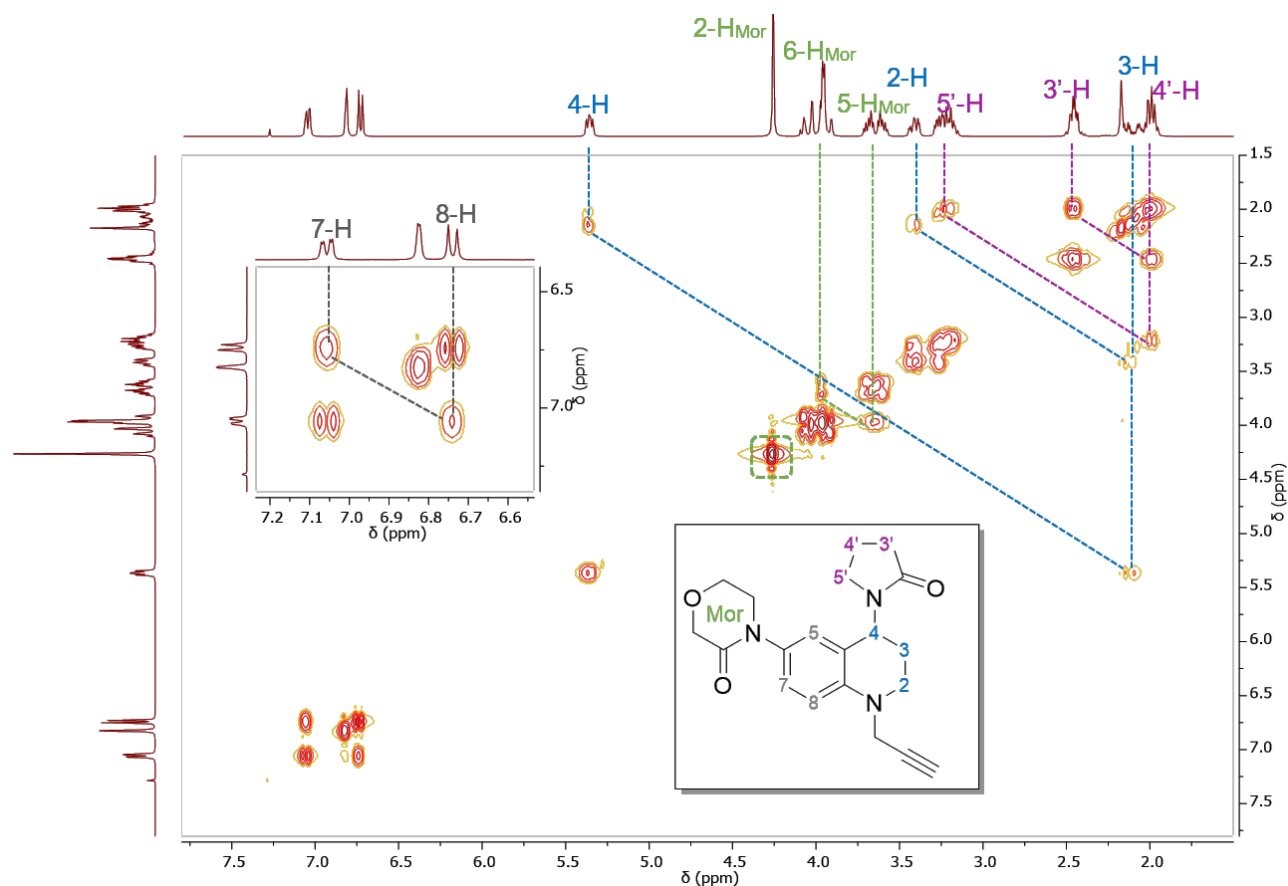


El análisis del espectro bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY permitió la correcta asignación de los multipletes que quedaron por resolver en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN. En el espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del compuesto **2a** (Figura 28) se puede apreciar las correspondientes correlaciones asociadas a los acoplamiento del protón metilénico 3-H con el protón metínico 4-H y los protones metilénicos 2-H del anillo de la tetrahidroquinolina. Además, se observa en el espectro COSY la correlación propia del acoplamiento de los protones metilénicos 4'-H, que se encontraba haciendo parte de un multiplete (1.92-2.00 ppm) con los protones metilénicos vecinales 3'-H (2.43 ppm) del anillo de la pirrolidona. Por otro lado, también se evidencia en el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY la correlación correspondiente a la interacción de los protones metilénicos 5-H<sub>Mor</sub> de la

morfolinona con sus protones metilénicos 6-H<sub>Mor</sub> vecinales, los cuales hacen parte del multiplete a 3.89-4.09 ppm. Vale la pena anotar que se corroboró la asignación de la señal previamente asignada a los protones metilénicos 2-H<sub>Mor</sub> del fragmento de la morfolinona, dado que dicho espectro no se presenta ningún tipo de acoplamiento.

**Figura 28.**

*Espectro bidimensional  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2a**).*



Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 aportaron más evidencia para la correcta elucidación estructural de los compuestos tetrahidroquinolínicos **2a-d**. En la Figura 29 se

muestra el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN y la asignación de todas las señales presentes, a los respectivos átomos de carbono de la *N*-propargil tetrahydroquinolina **2a**. Se pueden apreciar a campos altos del espectro (10-70 ppm) las señales asociadas a todos los carbonos metilénicos de la estructura, incluyendo los carbonos 3'-C, 4'-C y 5'-C del anillo de la pirrolidona, los carbonos 2-C<sub>Mor</sub>, 5-C<sub>Mor</sub>, 6-C<sub>Mor</sub> del fragmento de la morfolinona, el carbono  $\underline{\text{CH}_2}\text{C}\equiv\text{CH}$  del grupo propargilo y los carbonos 2-C y 3-C del núcleo tetrahydroquinolínico. Vale la pena indicar que todas las señales anteriormente enunciadas, se observan en fase negativa en el correspondiente espectro DEPT-135 (Figura 29).

Continuando en la misma región del espectro, a 47.71 ppm se observa la señal asociada al carbono metínico 4-C del núcleo de la tetrahydroquinolina, la cual es corroborada fácilmente con la ayuda del experimento DEPT-135. Por otro lado, a campos bajos del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (110-150 ppm) se pueden ver las señales propias de los seis carbonos aromáticos del núcleo de la tetrahydroquinolina. Finalmente, en el espectro se observan las señales provenientes de los carbonos acetilénicos ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) que aparecen a desplazamientos químicos de 78.78 y 72.30 ppm y a campos altos (175.73 y 166.83 ppm) las señales asociadas a los carbonos carbonílicos 2'-C de la pirrolidona y 3-C<sub>Mor</sub> de la morfolinona, distinguibles fácilmente de las demás señales del espectro. Dichas señales permiten ratificar la caracterización estructural de la correspondiente *N*-propargil tetrahydroquinolina **2a**.

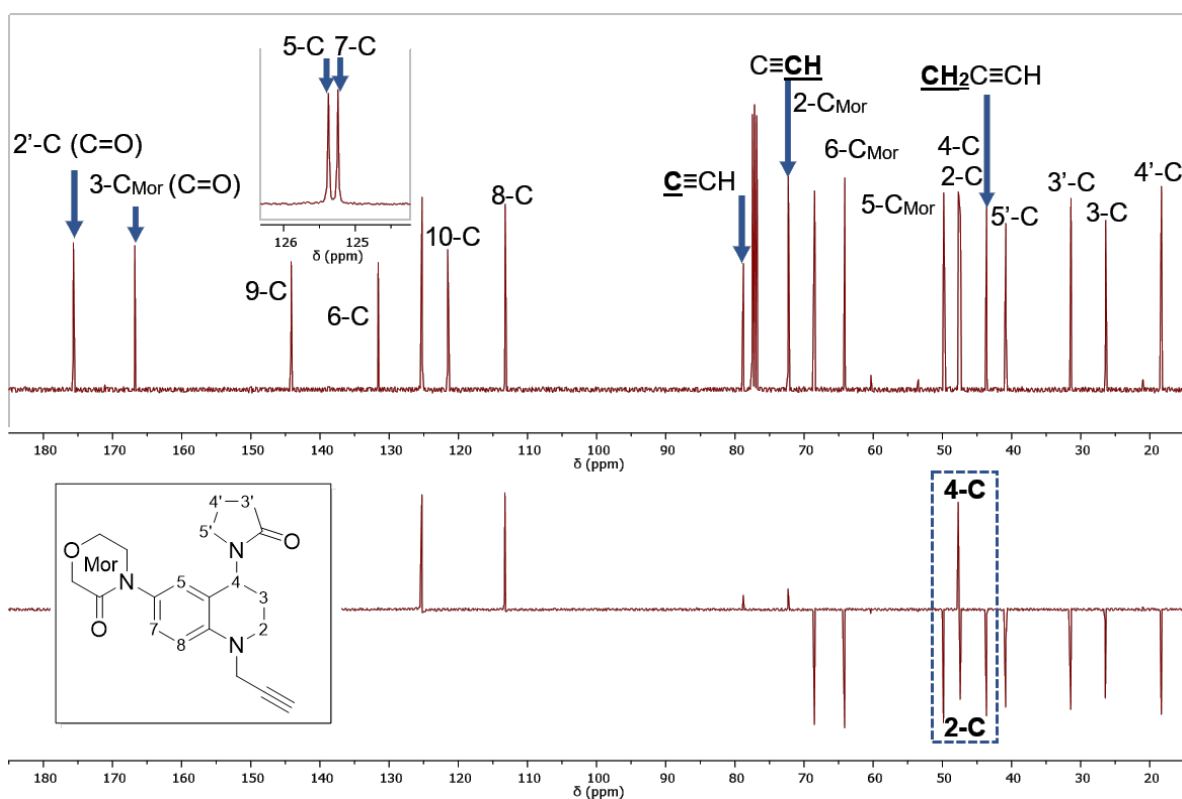
Al igual que en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, algunas señales en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN fueron debidamente asignadas luego del análisis del espectro heteronuclear bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC. En el caso del espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC del compuesto **2a** (Figura 30) se pueden observar los acoplamiento entre los protones y los carbonos presentes en la estructura molecular de este compuesto. Algunos acoplamiento remarcados en el espectro y que

permitieron la asignación correcta de los átomos de carbono fueron, entre otras, las correlaciones entre el protón metínico 4-H y su correspondiente átomo de carbono 4-C del anillo de la tetrahydroquinolina, el acoplamiento entre el protón metilénico 2-H<sub>Mor</sub> y el carbono 2-C<sub>Mor</sub> del fragmento de la morfolinona y finalmente el acoplamiento del protón acetílenico -C≡CH con el carbono -C≡CH del grupo propargilo.

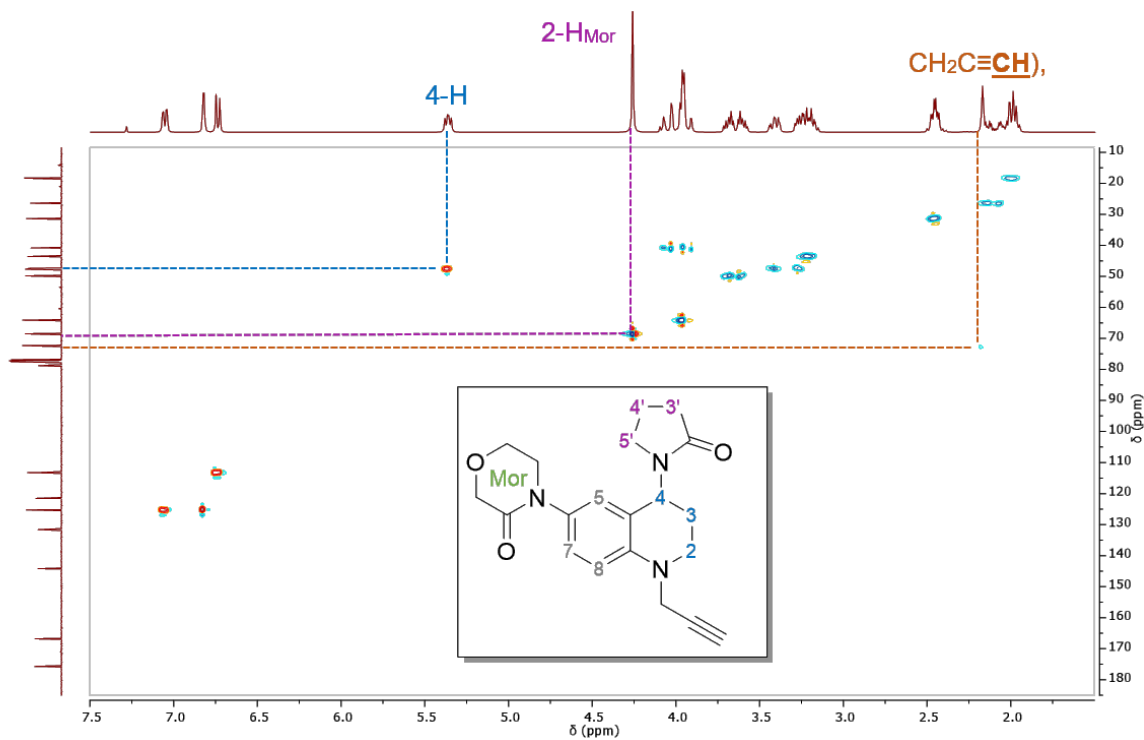
Como se pudo evidenciar las *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas **2a-d** fueron debidamente sintetizadas y estructuralmente caracterizadas, dichos derivados tetrahydroquinolínicos fueron utilizados como precursores claves en las síntesis subsecuentes de los híbridos moleculares de interés, lo cual se describirá a continuación.

### Figura 29.

Espectro de <sup>13</sup>C-RMN y DEPT-135 del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2a**).



**Figura 30.** Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2a**).



## 6.2. Síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazol **3a-p**

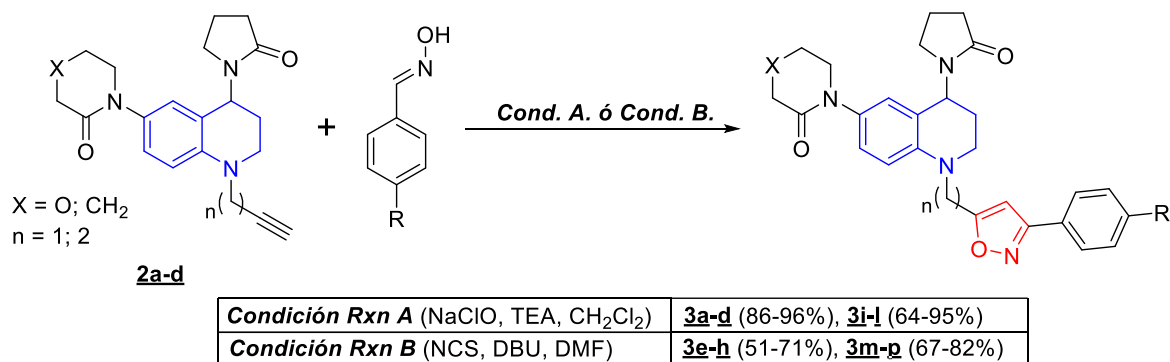
Una vez obtenidas las *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolinas e inequívocamente caracterizadas, se procedió a la síntesis de los nuevos híbridos moleculares de tetrahidroquinolina enlazados a los núcleos de isoxazol.

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazol **3a-p**. Para el caso específico de los híbridos tetrahidroquinolina-(metil)isoxazol **3a-d** y **3i-l**, el anillo del isoxazol se obtuvo luego de hacer reaccionar las *N*-propargil tetrahidroquinolinas **2a-b** (dipolarófilo) con las respectivas arilaldoximas preformadas.

El correspondiente óxido de nitrilo (dipolo) fue obtenido *in situ* utilizando hipoclorito de sodio (NaOCl) acuoso grado comercial como agente oxidante. La reacción transcurre de manera fácil, eficiente y con muy buenos rendimientos de reacción (64-96%) cuando se usa trietilamina como base y diclorometano como disolvente (Esquema 23, Tabla 3).

### Esquema 23.

Esquema general de la síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-Isoxazol.



La síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina-(etil)isoxazol **3e-h** y **3m-p**, se llevó a cabo luego de hacer reaccionar las arilaldoximas y las *N*-butinil tetrahydroquinolinas **2c-d** (dipolarófilo). Sin embargo, la reacción no transcurre de manera eficiente bajo las mismas condiciones descritas para la síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina-(metil)isoxazol. Unas condiciones de reacción alternativas, que permitieron el acceso a los híbridos tetrahydroquinolina-(etil)isoxazol de interés, involucró la formación del óxido de nitrilo (dipolo) a partir del cloruro de hidroximoilo, el cual a su vez, fue obtenido por la acción de la *N*-clorosucinimida (NCS) sobre las correspondientes arilaldoximas. Esta reacción transcurrió de manera eficiente y con buenos rendimientos de reacción (51-82%), cuando se usó como base 1,8-

diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) y dimetilformamida (DMF) como disolvente (Esquema 23, Tabla 3).

**Tabla 3.**

*Parámetros fisicoquímicos de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-p.*

Comp	R	X	n	Estado físico	Rend	P. f. °C
3a	H	O	1	Aceite café	86	----
3b	CH <sub>3</sub>	O	1	Sólido rojizo	96	132-134
3c	OCH <sub>3</sub>	O	1	Sólido rojo	93	128-130
3d	Cl	O	1	aceite rojo	90	----
3e	H	O	2	Aceite café	71	----
3f	CH <sub>3</sub>	O	2	Sólido café	64	112-114
3g	OCH <sub>3</sub>	O	2	Aceite café	68	----
3h	Cl	O	2	Aceite café	51	----
3i	H	CH <sub>2</sub>	1	Aceite amarillo	83	----
3j	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	Aceite café	64	----
3k	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	Aceite café	95	----
3l	Cl	CH <sub>2</sub>	1	Sólido blanco	78	171-173
3m	H	CH <sub>2</sub>	2	Aceite café	80	----
3n	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	2	Aceite rojo	82	----
3o	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	2	Aceite rojizo	67	----
3p	Cl	CH <sub>2</sub>	2	Aceite café	82	----

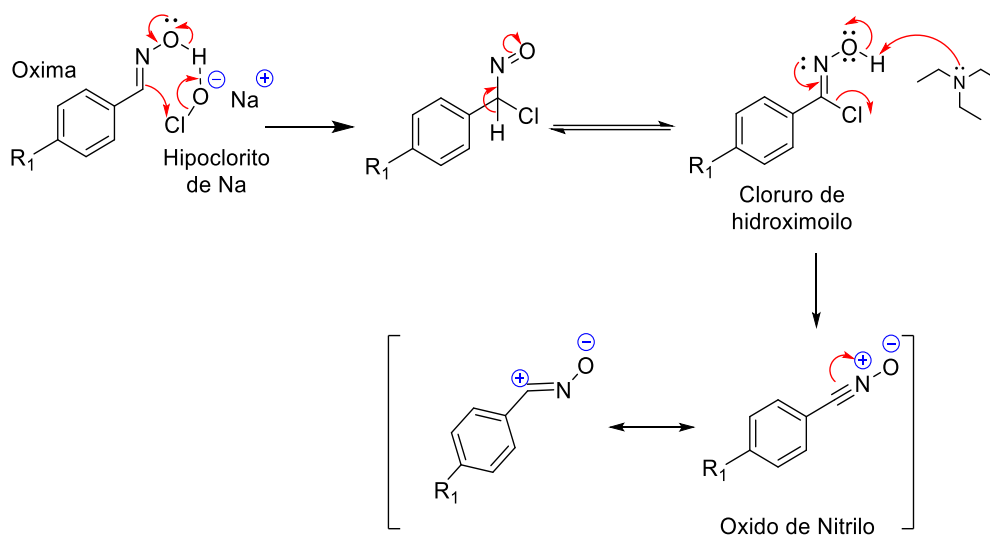
Nota: <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

Teniendo en cuenta que la reacción que se llevó a cabo para la síntesis de estos nuevos híbridos moleculares es una cicloadición 1,3-dipolar, las *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas actúan como el dipolarófilo (grupo acetilénico) y los derivados de arilaldoximas como precursores del correspondiente 1,3-dipolo (obtención *in situ* del óxido de nitrilo). De acuerdo con la literatura el mecanismo de esta reacción pericíclica, implica la formación *in situ* del óxido

de nitrilo (dipolo) que se obtiene por acción de la base sobre el respectivo cloruro de hidroximoilo, que a su vez es obtenido por acción del hipoclorito sobre la arilaldoxima precursora. Los dos estados intermedios anteriormente mencionados no fueron aislados, pero de acuerdo con los resultados obtenidos podemos afirmar que la reacción ocurrió luego de la formación de estas dos especies. En el Esquema 24 se muestra un mecanismo propuesto para la formación de estas dos especies intermedias.

#### Esquema 24.

*Mecanismo propuesto para la obtención in situ del óxido de nitrilo.*

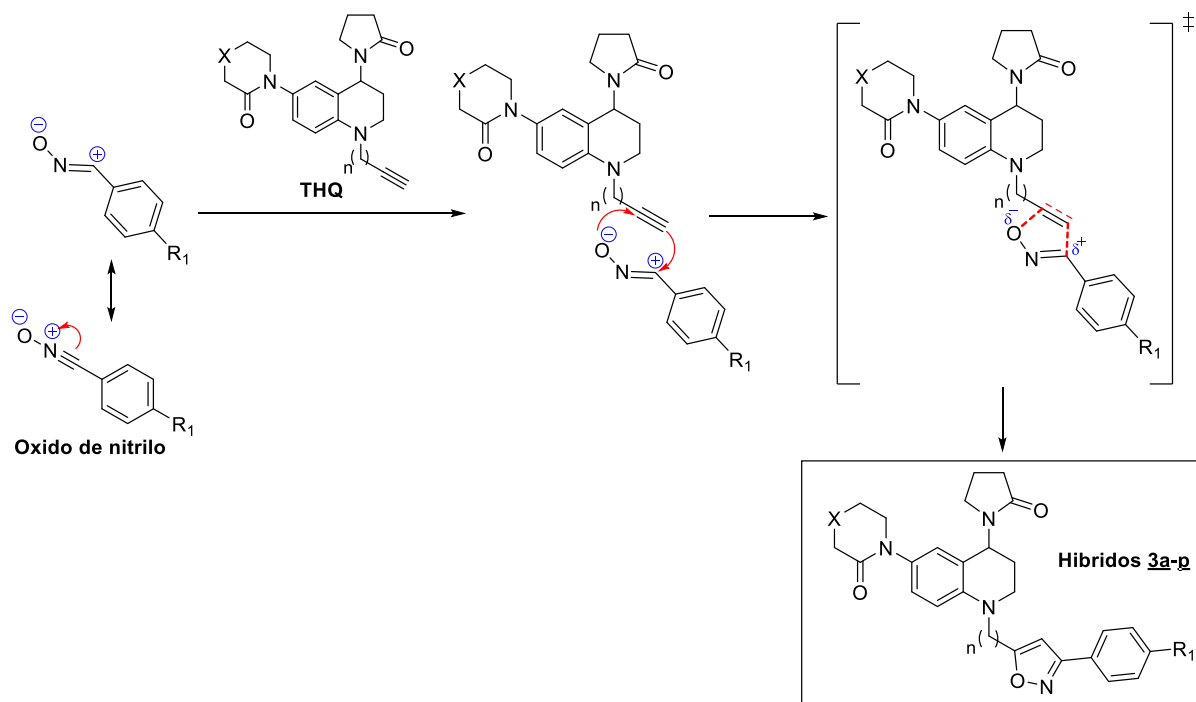


Una vez el dipolo (óxido de nitrilo) es obtenido *in situ*, este reacciona con las *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas **2a-d** a través de un estado de transición concertado. En el Esquema 25 se describe el mecanismo propuesto para la síntesis de los compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**.

Un aspecto muy importante que se observó durante la síntesis de estos nuevos híbridos moleculares fue la alta regioselectividad de la reacción. Ésta regioselectividad se puede explicar si se tiene en cuenta las densidades electrónicas del dipolarófilo y las cargas del dipolo. Las densidades electrónicas en el dipolarófilo están ligadas a la naturaleza de los sustituyentes, en el caso de las tetrahydroquinolinas el carácter electroceptor del átomo de nitrógeno es suficiente para concederle un carácter electrodeficiente al carbono cuaternario del dipolarófilo, teniendo esto en cuenta se presume que en el estado de transición la aproximación de las especies solo ocurre de una de las dos maneras mostradas en la Figura 31 y que favorece la formación del isoxazol 3,5-disustituido (Figura 31, **a**), en vez del 3,4-disustituido (Figura 31, **b**).

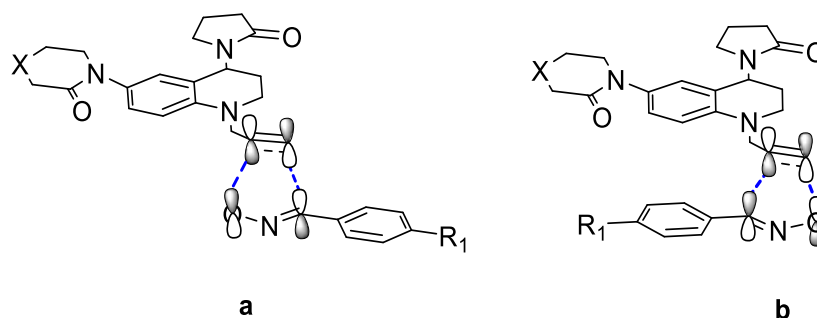
### Esquema 25.

*Mecanismo propuesto para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-p vía la cicloadición 1,3-dipolar.*



**Figura 31.**

Posibles configuraciones en el intermediario pericíclico para la formación del anillo isoxazólico.



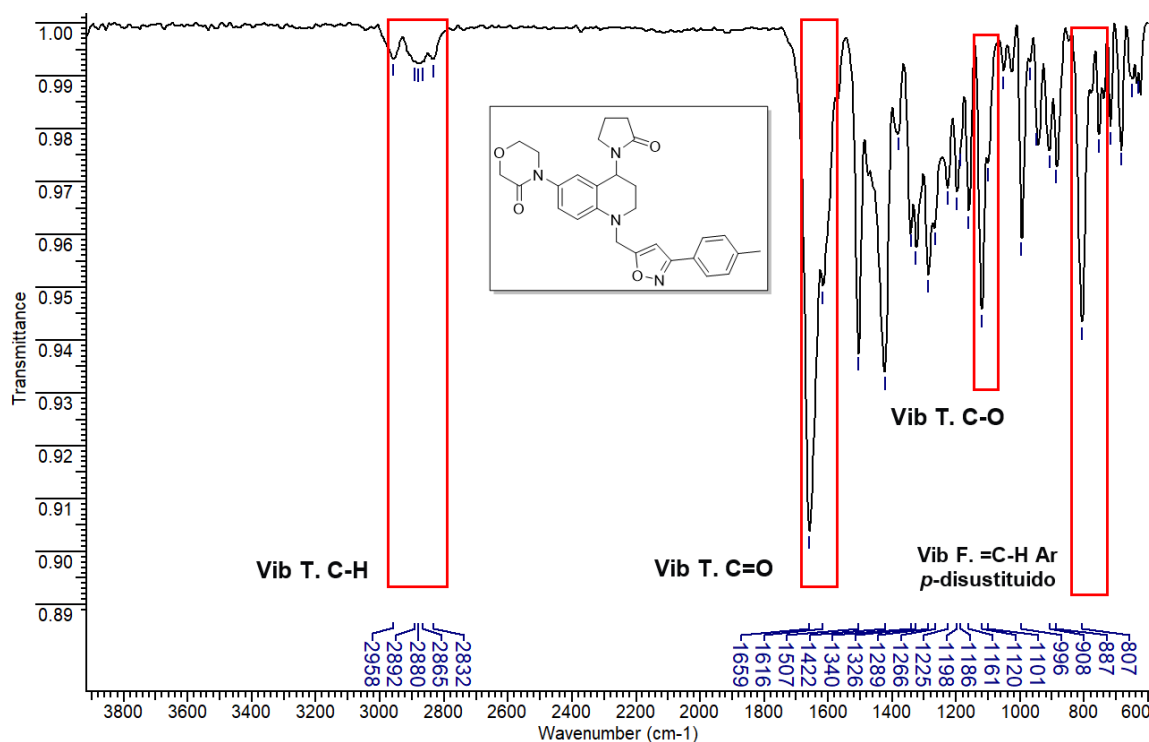
De igual manera que para los derivados *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolínicos, la caracterización estructural de los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/isoxazol **3a-p** se llevó a cabo empleando las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles. Como ejemplo de la completa elucidación estructural se tomó el derivado tetrahidroquinolina(metil)-isoxazol **3b**.

En el espectro infrarrojo (IR) (Figura 32) se puede apreciar la desaparición de la señal en  $3256\text{ cm}^{-1}$  asociada a la vibración de tensión del enlace C-H del triple enlace acetilénico ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ), lo que permite afirmar que este enlace ya no forma parte de la estructura del compuesto y es una primera evidencia de la formación del anillo del isoxazol. Otra señal del espectro que da nueva información estructural es la banda en  $807\text{ cm}^{-1}$ , la cual es característica de anillos aromáticos disustituídos en posición *para*. Todo lo anterior ratifica el éxito de la síntesis de los híbridos moleculares de interés. Por otro lado, la mayoría de las señales observadas en el espectro infrarrojo de las *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolinas precursoras se conservan en el espectro IR de los híbridos tetrahidroquinolina/isoxazol **3a-p** incluyendo entre otras las bandas

de vibración de tensión asociada a los enlaces C=O de los fragmentos morfolinona y pirrolidona a  $1657\text{ cm}^{-1}$  y las señales asociadas a la vibración de tensión del enlace C-H tanto alifáticos como aromáticos entre los  $2834$  y  $2955\text{ cm}^{-1}$ .

### Figura 32.

Espectro IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol. (**3b**).

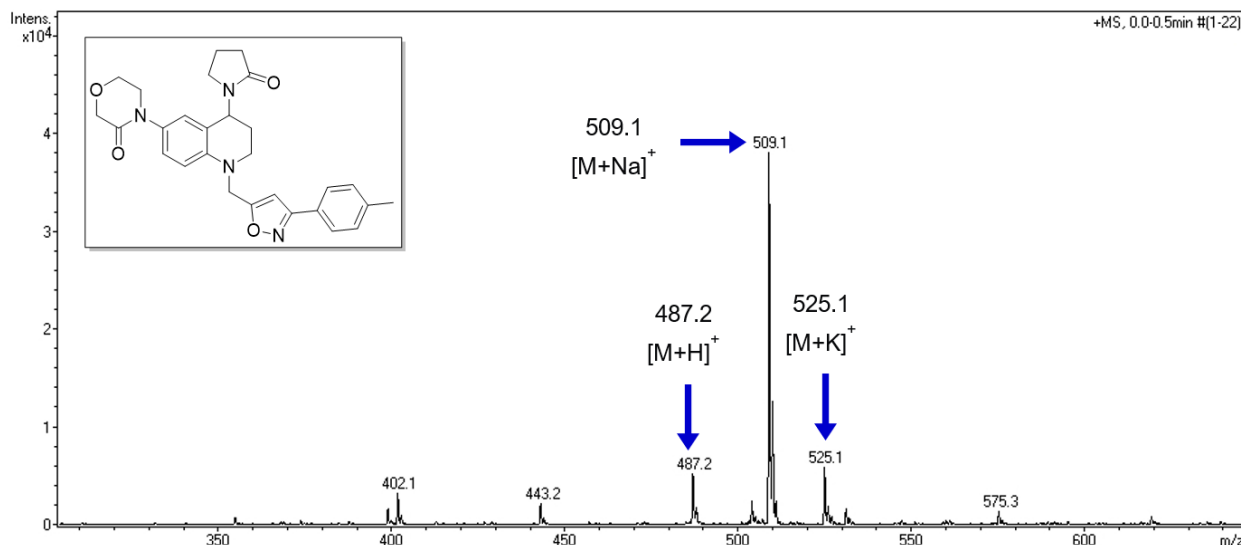


Con el propósito de determinar la masa nominal del híbrido **3b**, al igual que en las *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolinas fue empleada la técnica ESI-IT en modo positivo. En la Figura 33 se muestra el espectro de masas *full scan* de este compuesto. En dicho espectro se observa una señal con relación  $m/z$  de 509.1 umas la cual es muy importante en la identificación del compuesto ya que corresponde al aducto  $[M+Na]^+$ . Además, se observa una señal con menos

de intensidad correspondiente al aducto producto de la unión de una unidad molecular y un protón ( $m/z = 487.2$  umas) y la señal asociada al aducto entre una unidad molecular y un ion potasio  $[M+K]^+$  ( $m/z = 525.1$  umas). Estas señales permiten confirmar que la masa de la unidad molecular determinada en el experimento corresponde con el peso molecular de la fórmula condensada del híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol deseado.

### Figura 33.

Espectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3b**).

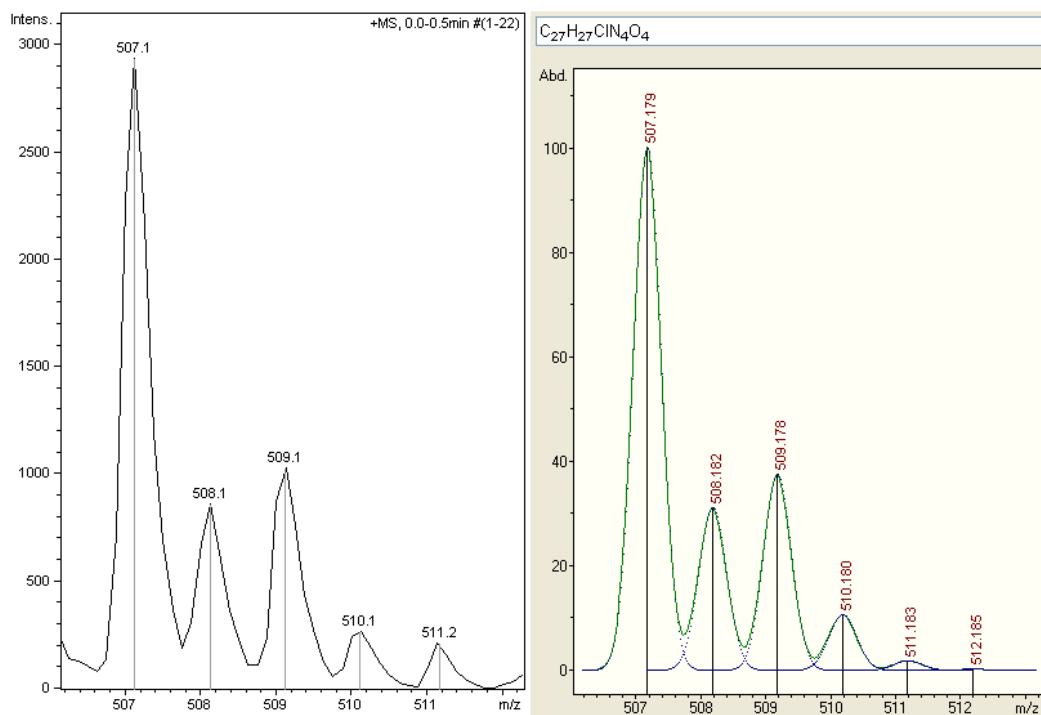


En el caso de los híbridos moleculares donde el anillo aromático unido al isoxazol tiene como sustituyente en posición *para* un átomo de cloro (**3d**, **3h**, **3l** y **3p**) se puede apreciar el patrón isotópico propio de este tipo de compuestos halogenados. En la Figura 34 se observa como el patrón isotópico asociado a la señal del ion aducto  $[M+H]^+$  en el espectro ESI-IT del compuesto **3d**, resultó ser muy idéntico al patrón isotópico calculado por el software IsotopePattern para una fórmula molecular  $C_{27}H_{27}ClN_4O_4$ . Lo anterior es una señal inequívoca

de la presencia del átomo de cloro y prueba irrefutable de la correcta asignación de la fórmula molecular asignada a los híbridos moleculares analizados.

**Figura 34.**

*Patrón isotópico del ion aducto  $[M+H]^+$  del compuesto **3d**.*



Finalmente, las estructuras de los nuevos híbridos moleculares **3a-p** fueron confirmadas por análisis de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN. En algunos casos las señales fueron asignadas o corroboradas con la ayuda de experimentos de resonancia magnética nuclear bidimensionales, incluidos experimentos de correlación mononuclear <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY y correlación heteronuclear <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC.

En la Figura 35 se puede observar el espectro <sup>1</sup>H-RMN del híbrido tetrahydroquinilina/isoxazol **3b**. En dicho espectro se aprecian a campos altos las señales provenientes de los protones metilénicos diastereotópicos 3'-H (2.09-2.25 ppm) y los protones

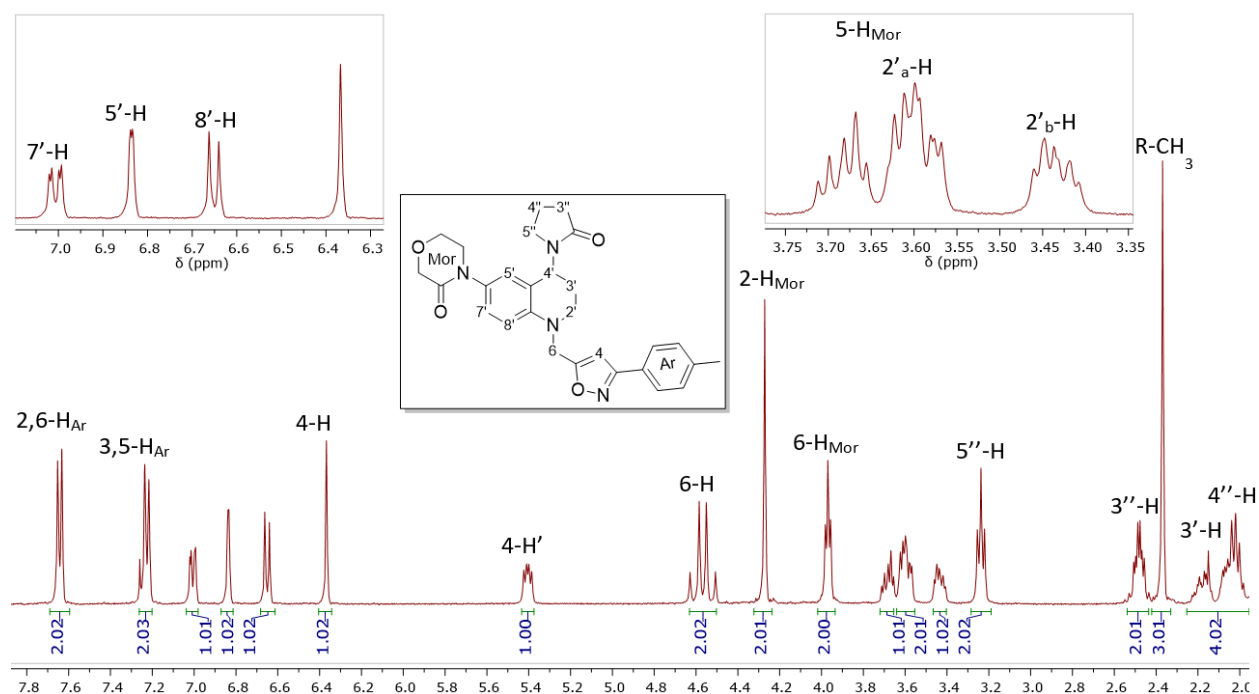
diastereotópicos  $2'_a\text{-H}$  (3.39-3.47 ppm) y  $2'_b\text{-H}$  (3.55-3.64 ppm) del anillo de la tetrahydroquinolina, además de las señales relacionadas con los protones metilénicos del anillo de la pirrolidona en  $4''\text{-H}$  (1.96-2.08 ppm),  $5''\text{-H}$  (3.24 ppm) y  $3''\text{-H}$  (2.48 ppm), los protones diastereotópicos  $6_a\text{-H}$  (4.61 ppm) y  $6_b\text{-H}$  (4.53 ppm) del puente metilénico, los protones del fragmento morfolinona  $5\text{-H}_{\text{Mor}}$  (3.65-3.72 ppm),  $6\text{-H}_{\text{Mor}}$  (3.97 ppm) y los protones  $2\text{-H}_{\text{Mor}}$  (4.26 ppm).

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN también se puede observar una señal como un doble doblete a 5.40 ppm característica del protón metínico  $4'\text{-H}$  del anillo de la tetrahydroquinolina. Finalmente, vale la pena resaltar la presencia de todas las señales aromáticas presentes en la estructura y en particular las señales asociadas al protón del anillo isoxazol  $4\text{-H}$  (6.36 ppm) y las señales de los protones  $2,6\text{-H}_{\text{Ar}}$  (7.63 ppm) y  $3,5\text{-H}_{\text{Ar}}$  (7.21 ppm) del grupo sustituyente arilo. Todo lo anterior, permite concluir que la reacción de cicloadición se llevó a cabo y comprueba la formación del anillo isoxazólico en los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol sintetizados.

Con el análisis del espectro bidimensional  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY se pudo realizar la correcta asignación de los protones en los multipletes que quedaron sin resolver en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN. En el espectro  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY del compuesto **3b** (Figura 36) se pueden observar las correlaciones homonucleares entre los protones metilénicos  $3'\text{-H}$  con el protón metínico  $4'\text{-H}$  y los protones metilénicos  $2'\text{-H}$  del anillo de la tetrahydroquinolina, los cuales ya habían sido identificadas en el espectro bidimensional COSY de las *N*-propagil/butinil tetrahydroquinolinas precursoras. Además, se aprecian las correlaciones asociadas a los acoplamiento de los protones metilénicos  $4''\text{-H}$  con los respectivos protones vecinales  $3'\text{-H}$  y  $2''\text{-H}$  del fragmento de la pirrolidona y las correlaciones propias de los acoplamiento entre los protones metilénicos  $5\text{-H}_{\text{Mor}}$  de la morfolinona con los protones metilénicos  $6\text{-H}_{\text{Mor}}$  vecinales

**Figura 35.**

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (3b).

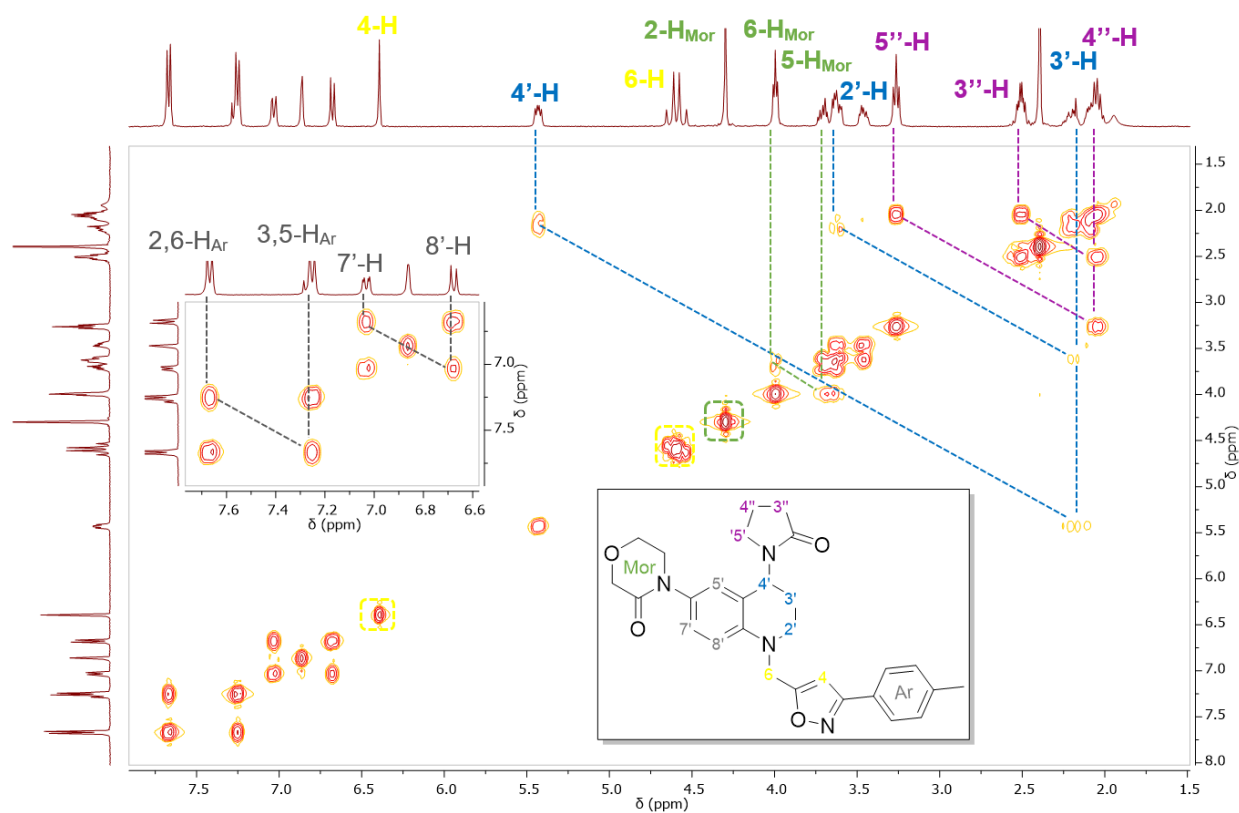


Vale la pena resaltar las correlaciones asociadas a los protones del fragmento aril-isoxazol presente en los híbridos moleculares sintetizados. En este sentido, a campos bajos del espectro bidimensional COSY se puede observar que la señal del protón aromático 4-H del isoxazol no presenta ninguna correlación, mientras que son muy evidentes las correlaciones asociadas a los acoplamiento entre los protones 2,6-H<sub>Ar</sub> y 3,5-H<sub>Ar</sub> que hacen parte del grupo sustituyente arilo unido al anillo del isoxazol. Además, es posible observar la correlación propia del acoplamiento entre los protones aromáticos 7'-H y 8'-H del anillo de la tetrahydroquinolina. Estas correlaciones junto con las constates de acoplamiento de los protones, permitieron asignar

de manera inequívoca cada señal del espectro a los diferentes tipos de protones presentes en la molécula.

**Figura 36.**

*Espectro bidimensional  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol. (**3b**).*



Al igual que con sus precursores *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 aportaron más evidencia para la correcta elucidación estructural de los compuestos **3a-p**. En el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **3b** (El espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC permitió corroborar algunas de las asignaciones realizadas sobre las señales presentes en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Para continuar con el ejemplo de la caracterización en la Figura 38 se

aprecia el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC para el híbrido molecular **3b** y en dicho espectro se pueden observar las correlaciones asociadas a los acoplamientos entre los protones y los carbonos presentes en la estructura molecular de este compuesto.

Figura 37) se observan todas las asignaciones de cada una de las señales a su respectivo átomo de carbono presente en el híbrido molecular. A campos altos del espectro (10-70 ppm) se observan las señales asociadas a los carbonos metilénicos 3''-C, 4''-C y 5''-C del fragmento de la pirrolidona, los carbonos 2'-C, 3'-C del anillo de la tetrahydroquinolina y los carbonos 2-C<sub>Mor</sub>, 5-C<sub>Mor</sub>, 6-C<sub>Mor</sub> del fragmento de la morfolinona. Lo anterior se pudo corroborar con el experimento DEPT-135 donde todas las señales de los carbonos metilénicos descritos anteriormente se observan en fase negativa (El espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC permitió corroborar algunas de las asignaciones realizadas sobre las señales presentes en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Para continuar con el ejemplo de la caracterización en la Figura 38 se aprecia el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC para el híbrido molecular **3b** y en dicho espectro se pueden observar las correlaciones asociadas a los acoplamientos entre los protones y los carbonos presentes en la estructura molecular de este compuesto.

Figura 37). Además, en esta misma zona del espectro se observan las señales asociadas al carbono metínico (4'-C) del núcleo tetrahydroquinolínico y el carbono metílico (CH<sub>3</sub>) presente en el grupo sustituyente arilo, los cuales a su vez en los experimentos DEPT-135 se pueden identificar en fase positiva.

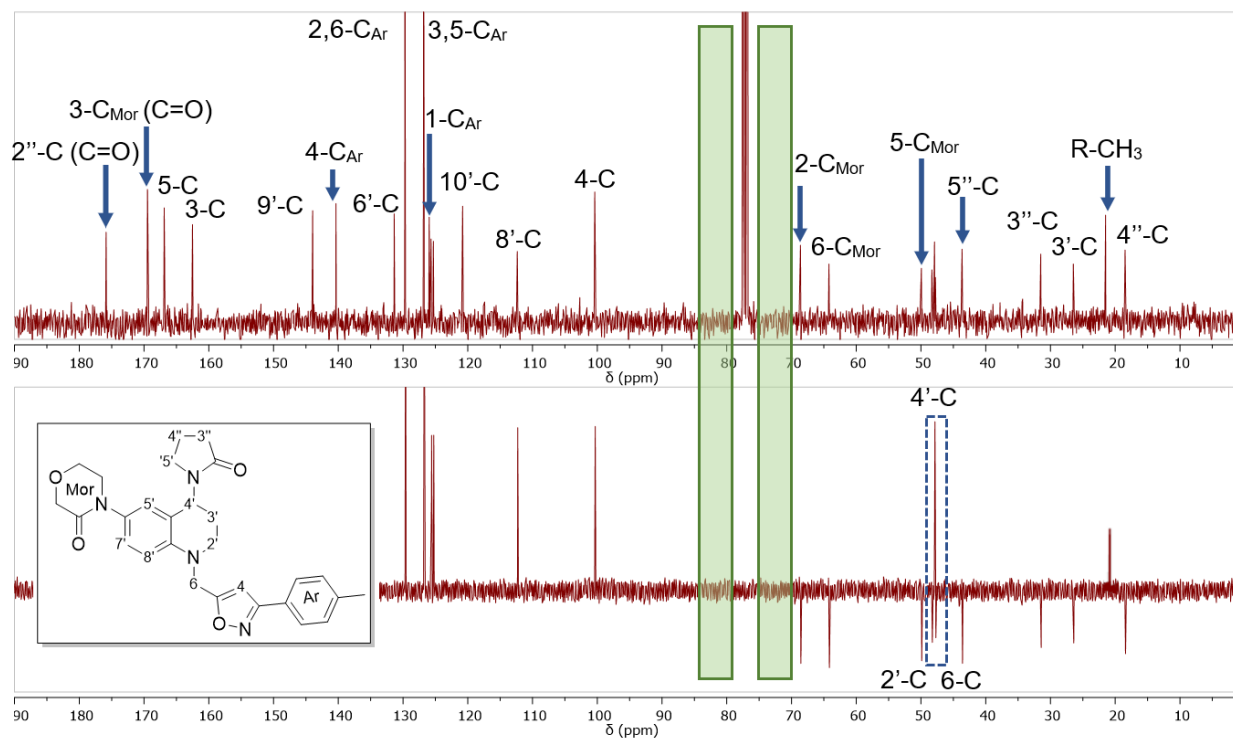
En la región del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN entre 70 y 90 ppm se evidenció la desaparición de las señales de los carbonos acetilénicos (-C≡CH) presentes en las *N*-propargil/butiril

tetrahidroquinolinas precursoras, lo anterior anudado a la presencia de una señal a campos altos del espectro (100.38 ppm), asociada al carbono aromático 4-C del anillo del isoxazol y a los dos grupos de carbonos equivalentes 2,6-H<sub>Ar</sub> (129.68 ppm) y 3,5-H<sub>Ar</sub> (126.79 ppm) son claras evidencias del éxito en la síntesis. Finalmente, vale señalar que a campos altos (150-180 ppm) se observan las señales asociadas a los carbonos carbonílicos 2'-C (pirrolidona) y 3-C<sub>Mor</sub> (morfolinona) y los carbonos 3-C y 5-C del núcleo isoxazólico.

El espectro bidimensional <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HSQC permitió corroborar algunas de las asignaciones realizadas sobre las señales presentes en los espectros de <sup>13</sup>C-RMN. Para continuar con el ejemplo de la caracterización en la Figura 38 se aprecia el espectro bidimensional <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC para el híbrido molecular **3b** y en dicho espectro se pueden observar las correlaciones asociadas a los acoplamientos entre los protones y los carbonos presentes en la estructura molecular de este compuesto.

**Figura 37.**

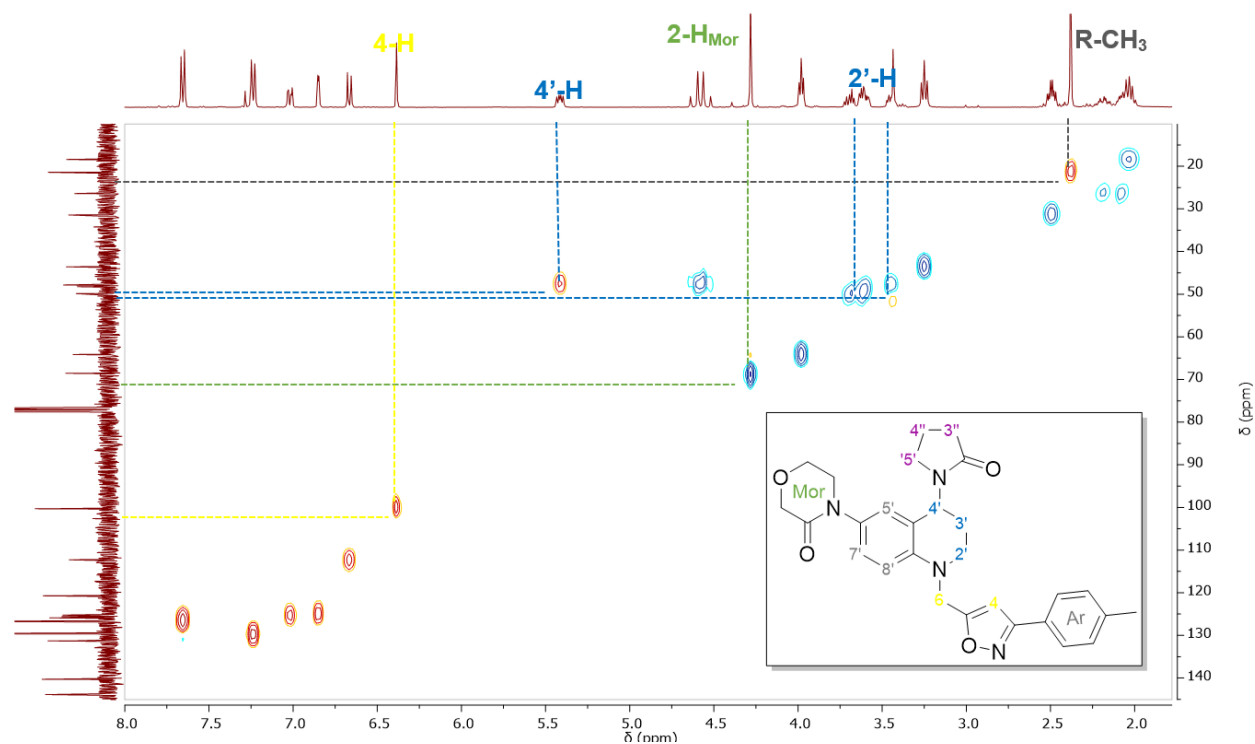
*Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3b**).*



Algunas correlaciones que se pueden apreciar en el espectro que permitieron la asignación correcta de los átomos de carbono fueron las correlaciones entre el protón aromático 4-H y su correspondiente átomo de carbono 4-C del anillo del isoxazol, la correlación del acoplamiento entre el protón metilénico 2-H<sub>Mor</sub> y el carbono 2-C<sub>Mor</sub> del fragmento de la morfolinona y la correlación asociada al acoplamiento entre los protones 2'-H y los respectivo átomo de carbono 2'-C del anillo de la tetrahydroquinolina.

**Figura 38.**

*Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (3b).*

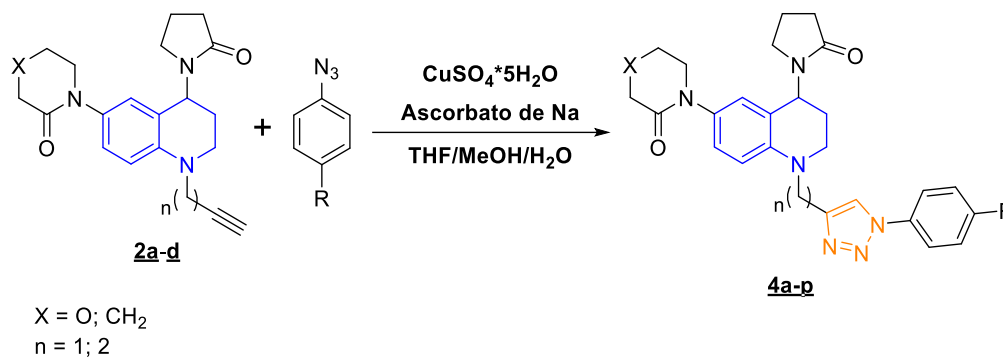


### 6.3. Síntesis de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p**

Del mismo modo que para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**, las correspondientes *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas **2a-d** fueron empleadas como precursores en la síntesis de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p**. Esta síntesis se llevó a cabo de forma fácil, limpia y eficiente a través de una reacción de cicloadición [3+2] formal entre un grupo azida y un grupo alquino catalizada por Cobre (I) (CuAAC), una típica reacción *click chemistry*. Para este caso en particular, la reacción transcurrió en una mezcla de agua, metanol y tetrahydrofurano (THF) como disolvente, entre los fragmentos propargilo y butinilo presentes en las tetrahydroquinolinas precursoras y las respectivas arilazidas preformadas sin purificación previa.

**Esquema 26.**

Esquema general para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p.



La formación *in situ* del cobre (I) en el medio de reacción el cual actúa como catalizador, se llevó a cabo por el efecto reductor del ascorbato de sodio sobre el sulfato de cobre (II). La mayoría de los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol fueron obtenidos como aceites viscosos, con buenos rendimientos de reacción (hasta 94 %) y de forma regioselectiva, esto último, debido a que solo se obtienen como producto de reacción los correspondientes regioisómeros 1,4 disustituidos (Tabla 4). Vale la pena mencionar a manera de hipótesis, que existe un efecto positivo considerable sobre los rendimientos de reacción, cuando se emplean las *N*-propargil tetrahidroquinolinas como precursoras en comparación de las respectivas *N*-butinil tetrahidroquinolinas.

**Tabla 4.**

Algunos parámetros fisicoquímicos de los híbridos tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p.

Comp	R	X	n	Estado físico	Rend %	P. f. °C
------	---	---	---	---------------	--------	----------

<b>4a</b>	H	O	1	Aceite rojo	75	----
<b>4b</b>	CH <sub>3</sub>	O	1	Sólido amarillo	73	145-148
<b>4c</b>	OCH <sub>3</sub>	O	1	Sólido amarillo	82	158-160
<b>4d</b>	Cl	O	1	Sólido café	81	106-108
<b>4e</b>	H	O	2	Aceite café	32	----
<b>4f</b>	CH <sub>3</sub>	O	2	Aceite café	36	----
<b>4g</b>	OCH <sub>3</sub>	O	2	Aceite café	21	----
<b>4h</b>	Cl	O	2	Aceite rojo	37	----
<b>4i</b>	H	CH <sub>2</sub>	1	Aceite café	84	----
<b>4j</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	Aceite rojo	94	----
<b>4k</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	Aceite amarillo	85	----
<b>4l</b>	Cl	CH <sub>2</sub>	1	Aceite rojo	84	----
<b>4m</b>	H	O	2	Aceite café	32	----
<b>4n</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	2	Aceite rojo	87	----
<b>4o</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	2	Aceite rojizo	51	----
<b>4p</b>	Cl	CH <sub>2</sub>	2	Aceite café	91	----

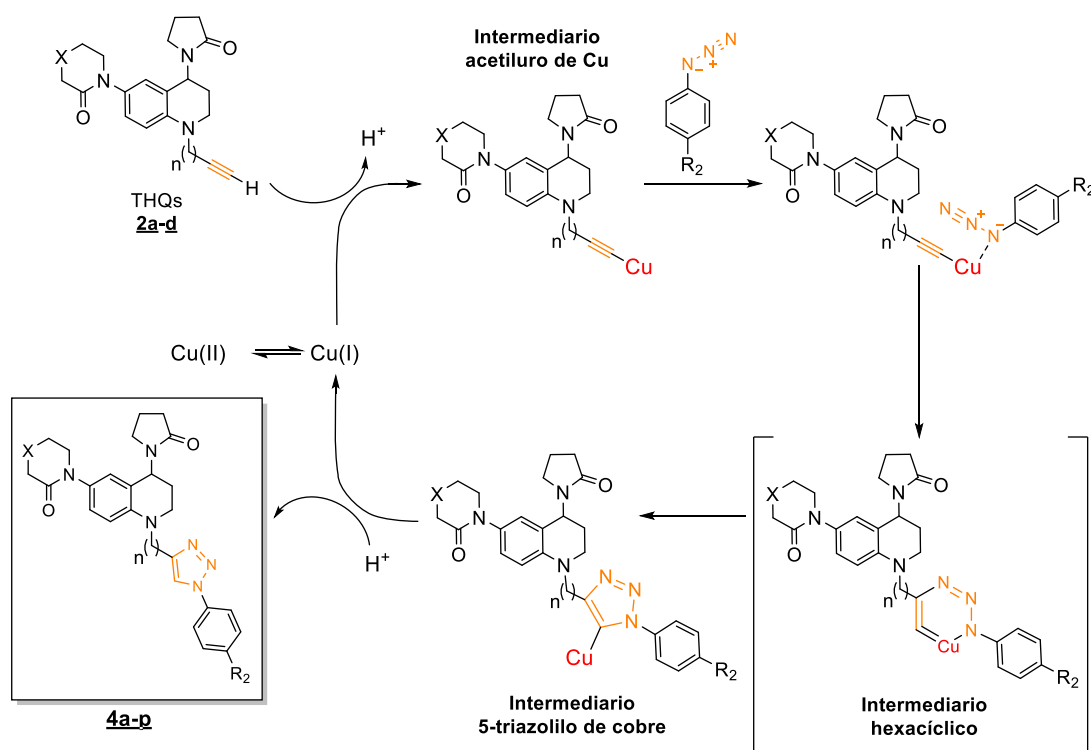
**Nota:** <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

Tal como se mencionó anteriormente, la reacción de cicloadición [3+2] formal (CuAAC) para la síntesis de 1,2,3-triazoles transcurre en presencia de sulfato de cobre (II) y ascorbato de sodio. De acuerdo con algunos reportes en la literatura (Haldón, Nicasio, and Pérez 2015)(Hein and Fokin 2010), un posible mecanismo a través del cual transcurre la reacción para la obtención de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** se muestra en el Esquema 27. Dicho mecanismo inicia con la reducción de Cu(II) a Cu(I) por acción del ascorbato de sodio. El Cu (I) interactúa con la correspondiente *N*-propargil/butiril tetrahydroquinolina dando lugar a la formación del intermediario acetiluro de cobre, este intermediario resulta ser clave durante la reacción dado que la unión del cobre (I) al triple enlace (C≡C) es responsable de la regioselectividad de la reacción. Para que se dé la formación del enlace clave C-N, inicialmente el átomo de cobre del acetiluro coordina con el átomo de nitrógeno que soporta la carga negativa

de la arilazida y luego ocurre un ataque nucleofílico del carbono  $\beta$ -acetilénico sobre el átomo de nitrógeno terminal electrofílico, generando un intermediario hexacíclico que posteriormente sufre un rearrreglo estructural dando paso a la formación del intermediario 5-triazolilo de cobre. Finalmente el carbono C-5 del triazol es protonado lo cual conlleva a la liberación al medio de reacción del Cu (I), disponible nuevamente para reanudar el ciclo catalítico.

### Esquema 27.

Possible mecanismo de reacción para la síntesis de los híbridos tiazolidina/1,2,3-triazol 4a-p.



Por otro lado, al igual que para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol, la caracterización estructural de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** se realizó empleando las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles. Como ejemplo

de la completa caracterización estructural de dichos compuestos se tomó el híbrido molecular tetrahydroquinolina(metil)-1,2,3-triazol **4b**.

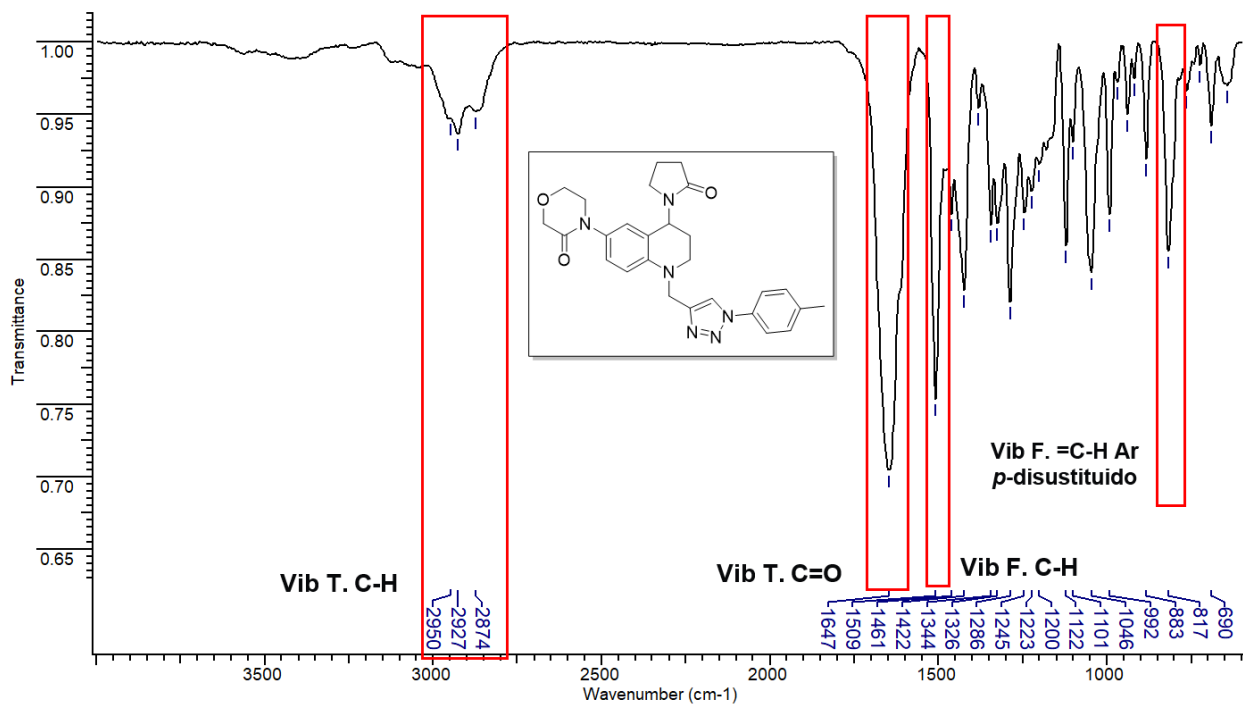
En la Figura 39 se puede apreciar el espectro IR y en dicho espectro se evidencia la desaparición de la banda de absorción en  $3256\text{ cm}^{-1}$  asociada a la vibración de tensión del enlace C-H del triple enlace acetilénico ( $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ), lo que nos indica que este grupo ya no se encuentra presente en la estructura molecular del compuesto analizado y es una primera evidencia de que la reacción se llevó a cabo. En el espectro IR, además de la desaparición de dicha señal, se observa una señal a  $817\text{ cm}^{-1}$  propia de los anillos aromáticos *para*-disustituídos la cual ofrece nueva información estructural y está relacionada con el grupo arilo unido al anillo del 1,2,3-triazol presente en la estructura del híbrido molecular. Vale la pena mencionar que la mayoría de las señales presentes en los espectros IR de las *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas precursoras se pueden observar en los espectros IR de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p**, algunas de las señales observadas corresponden a la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=O de los fragmentos morfolinona y pirrolidona ( $1646\text{ cm}^{-1}$ ), junto con las bandas de vibraciones de tensión ( $2927\text{ cm}^{-1}$ ) y de flexión ( $1422\text{ cm}^{-1}$ ) propias del enlace C-H alifáticos y aromáticos presentes en el híbrido molecular.

Con el objeto de comprobar que la masa nominal de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** coincidía con el peso molecular esperado para dichos compuestos fue empleada la técnica ESI-IT en modo positivo. En la Figura 40 se muestra el espectro de masas *full scan* del compuesto **4b** y en dicho espectro se pueden ver tres señales clave para la caracterización de este compuesto. Inicialmente se observa una señal con una relación  $m/z$  487.1 umas que corresponde al aducto formado por una unidad molecular más un protón  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , seguida de las señales con  $m/z = 509.1$  umas y  $m/z = 525.1$  umas, ambas

asociadas a los aductos metálicos  $[M+Na]^+$  y  $[M+K]^+$ , respectivamente. Este conjunto de señales confirma que la masa de la unidad molecular determinada en el experimento corresponde con el peso molecular esperado de la fórmula condensada del híbrido molecular tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol esperado.

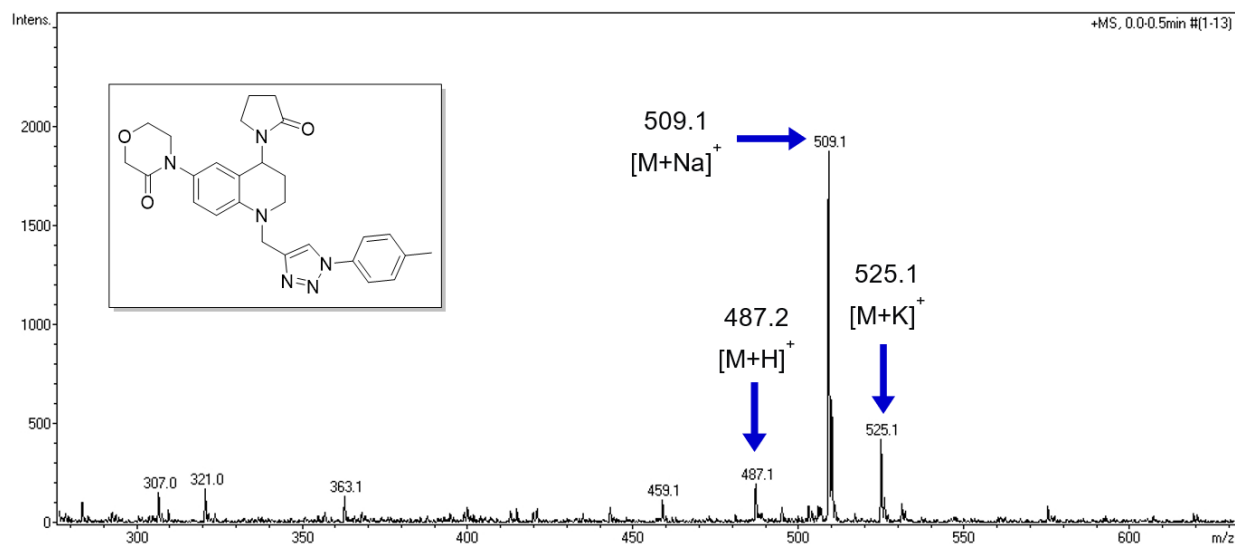
**Figura 39.**

**Espectro IR del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4b).**



**Figura 40.**

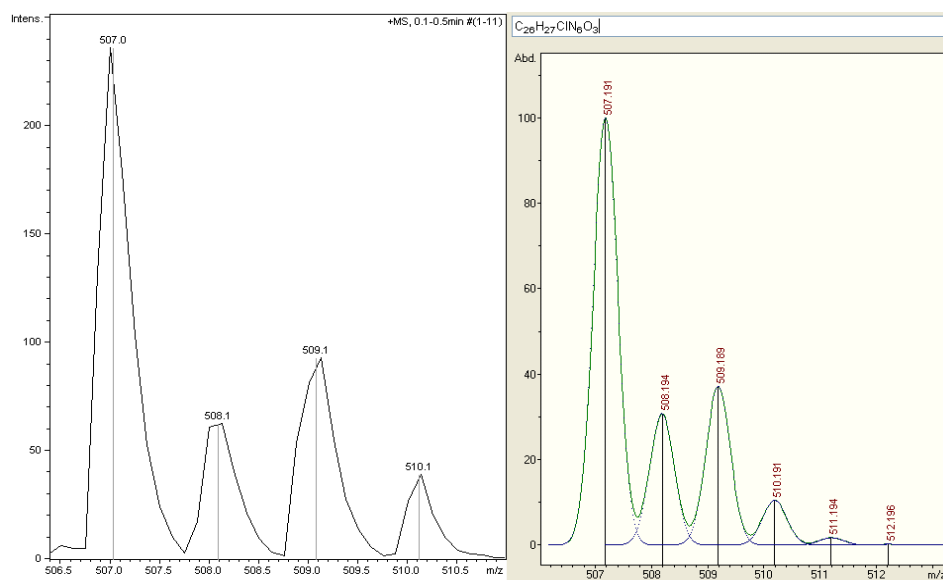
**spectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4b).**



Con el objeto de corroborar que las fórmulas moleculares condensadas coinciden con los pesos moleculares propuestos para los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol que contienen dentro de su estructura molecular un átomo de cloro (**4d**, **4h**, **4l** y **4p**), se puede observar el patrón isotópico típico de estos compuestos halogenados. En la Figura 41 se puede ver el patrón isotópico asociada a la señal del aducto  $[M+H]^+$  del espectro ESI-IT del compuesto **4d**, el cual resulta ser idéntico al patrón isotópico calculado para por el software IsotopePattern para la fórmula  $C_{26}H_{27}ClN_6O_3$ . Estas señales son una prueba irrefutable de la presencia del átomo de cloro y una clara evidencia de la correcta asignación de la fórmula molecular asignada a los híbridos moleculares analizados.

#### Figura 41.

*Patrón isotópico ion aducto  $[M+H]^+$  del compuesto **4d**.*

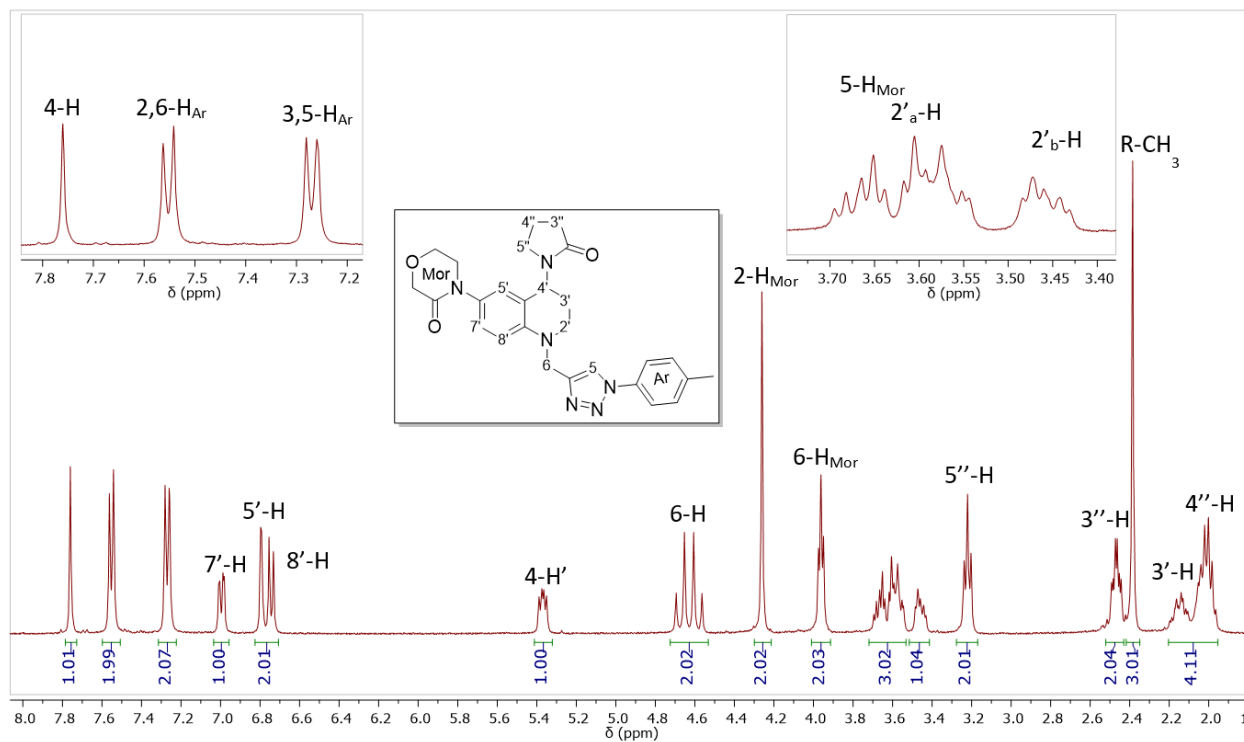


Finalmente, las estructuras de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p**, fueron confirmadas por análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN). Para la correcta asignación las señales de algunos protones y átomos de carbono fueron necesarios los experimentos bidimensionales de correlación mononuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY y heteronuclear  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC .

En la Figura 42 se puede ver el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido molecular **4b** y en él se observan a campos altos las señales asociadas a los protones 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$  (3.54-3.70 ppm), 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$  (3.96 ppm) y 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$  (4.26 ppm) del fragmento morfolinona, los protones metilénicos 4''-H (1.95-2.07 ppm), 5''-H (3.22 ppm) y 3''-H (2.47 ppm) del anillo de la pirrolidona, los protones diastereotópicos 3'-H (2.10-2.19 ppm) y los protones diastereotópicos 2'<sub>a</sub>-H (3.41 - 3.50 ppm) y 2'<sub>b</sub>-H (3.54-3.62 ppm) y el doble doblete asociado a la señal característica del protón metínico 4'-H (5.37 ppm) del núcleo tetrahydroquinolínico. La mayoría de las señales anteriormente descritas se encuentran presentes en los experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN de los precursores *N*-propargil/butinil-tetrahydroquinolinas.

**Figura 42.**

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b).



Vale la pena mencionar, la aparición de las señales asociadas a los protones diastereotópicos 6<sub>a</sub>-H (4.67 ppm) y 6<sub>b</sub>-H (4.59 ppm) del puente metilénico, además de las señales propias de los protones aromático 5-H (7.76 ppm) del anillo del 1,2,3-triazol, junto con las señales de los protones 2,6-H<sub>Ar</sub> (7.55 ppm) y 3,5-H<sub>Ar</sub> (7.27 ppm) del grupo sustituyente arilo. Dichas señales comprueban que la formación del heterociclo 1,2,3-triazol se llevó a cabo y por ende la obtención de los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,3-isoxazol de interés. Finalmente, cabe señalar la presencia a campos bajos del espectro de las señales propias de los

protones aromáticos 5'-H (6.79 ppm), 7'-H (7.00 ppm) y 8'-H (6.74 ppm) del anillo de la tetrahydroquinolina.

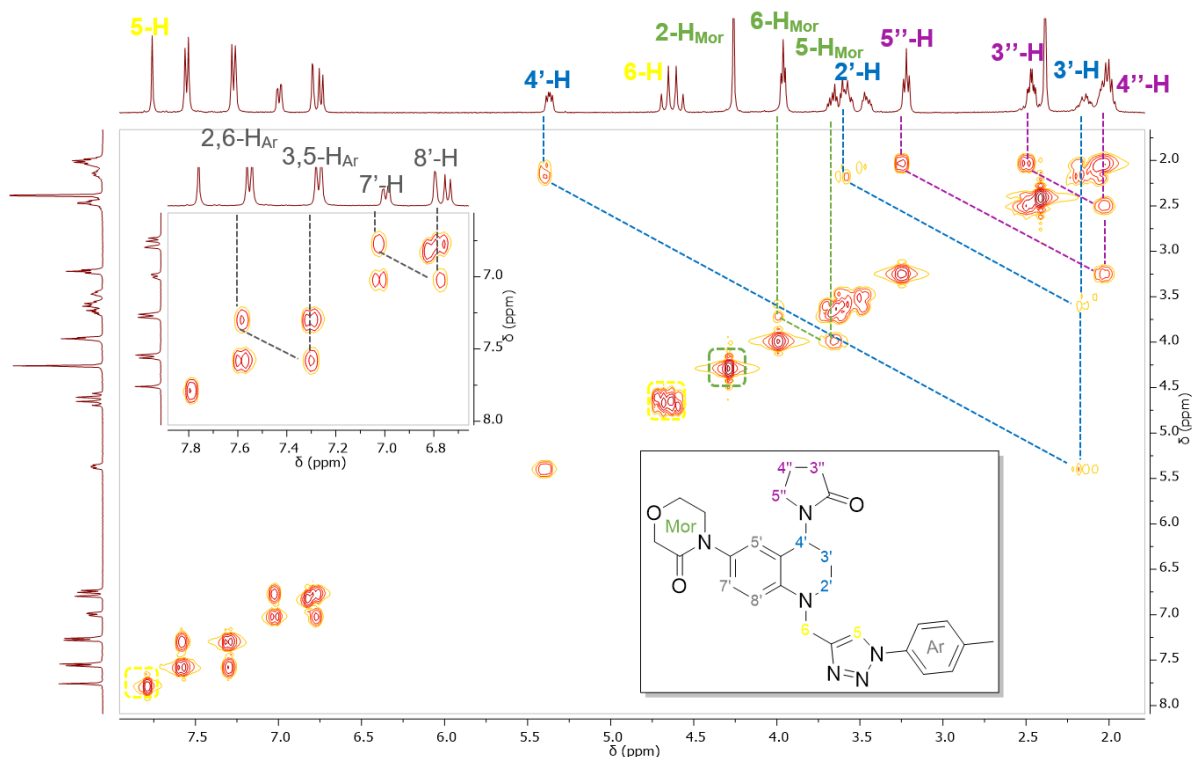
El análisis de los espectros bidimensional  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** permitieron asignar de manera completa e inequívoca las señales presentes en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, y en particular aquellas señales asociadas a protones que hacían parte de multipletes y que no fueron asignadas de forma expedita. Es importante recalcar que las correlaciones identificadas en el espectro bidimensional COSY de las *N*-propagil/butinil tetrahydroquinolinas precursoras se mantienen y se pueden apreciar en los experimentos COSY de los híbridos moleculares mencionados.

En la Figura 43 se observa el espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del híbrido molecular **4b**. En dicho espectro se pueden ver las correlaciones homonucleares que tienen lugar entre los protones 3'-H y los protones vecinales 2'-H y 4'-H del anillo de la tetrahydroquinolina. También se observan las respectivas correlaciones propias del acoplamiento entre las señales de los protones metilénicos 4''-H con los respectivos protones vecinales 3''-H y 5''-H del fragmento de la pirrolidona y las correlaciones propias de los acoplamientos entre los protones metilénicos 5- $\text{H}_{\text{Mor}}$  de la morfolinona con los protones metilénicos 6- $\text{H}_{\text{Mor}}$ .

Finalmente, fue posible identificar las correlaciones de todos los protones aromáticos presentes en el híbrido molecular. Una de las señales aromáticas que resulta muy importante para la caracterización estructural es la del protón 5-H del heterociclo 1,2,3-triazol, la cual tal como se esperaba no presenta ninguna correlación de acoplamiento. Además, se aprecian las correlaciones propias de los acoplamientos entre los protones 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$  y 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$  del grupo sustituyente arilo unido al anillo del 1,2,3-triazol.

**Figura 43.**

Espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4b**).



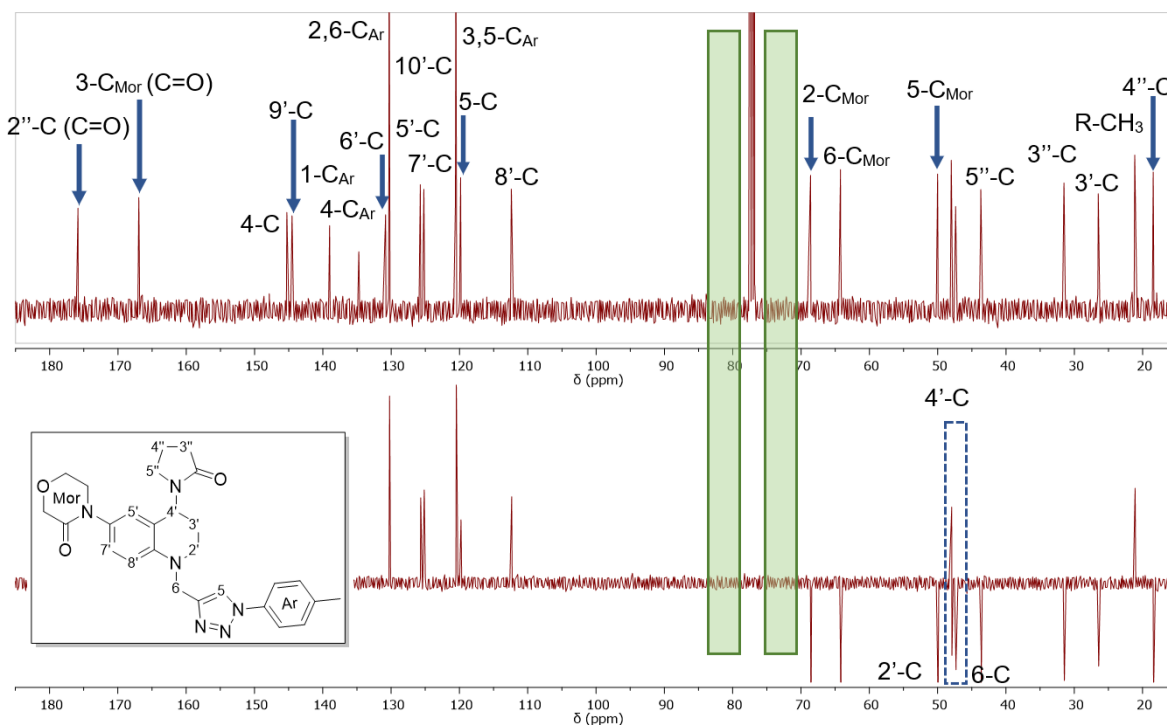
El análisis de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 aportó más evidencias que permitieron la correcta elucidación estructural de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** sintetizados. En la Figura 44 se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido molecular **4b** y en dicho espectro se observan todas las asignaciones de cada una de las señales al respectivo átomo de carbono presente en el derivado triazólico. A campos altos del espectro (10-70 ppm) se pueden identificar todas las señales asociadas a los carbonos metilénicos 3''-C, 4''-C y 5''-C del fragmento de la pirrolidona, los carbonos 2'-C, 3'-C del anillo de la tetrahydroquinolina y los carbonos 2-C<sub>Mor</sub>, 5-C<sub>Mor</sub>, 6-C<sub>Mor</sub> del fragmento de la

morfolinona, las cuales se pueden corroborar con el experimento DEPT-135 donde todas estas señales de los carbonos metilénicos se observan en fase negativa. En la misma región del espectro se puede apreciar las señales de los carbonos metínico 4'-C (47.65 ppm) del núcleo de la tetrahydroquinolina y el carbono CH<sub>3</sub>- metílico (14.01 ppm) presente en el grupo sustituyente arilo.

En la región del espectro de <sup>13</sup>C-RMN típica de las señales aromáticas (110-150 ppm) resaltan las señales asociadas al carbono 5-C del anillo del 1,2,3-triazol (112.18 ppm) y las señales propias de los dos grupos de carbonos equivalentes 2,6-H<sub>Ar</sub> (130.30 ppm) y 3,5-H<sub>Ar</sub> (120.53 ppm), las cuales junto con la ausencia de las señales de los carbonos acetilénicos (-C≡CH) (78.78 y 72.30 ppm) presentes en los precursores las *N*-propargil/butiril tetrahydroquinolinas son clara evidencia del éxito en la síntesis. Finalmente, vale la pena mencionar que las señales asociadas a los carbonos carbonílicos del fragmento pirrolidona (2'-C, 175.68 ppm) y morfolinona (3-C<sub>Mor</sub>, 166.76 ppm) se conservan a campos altos del espectro.

#### Figura 44.

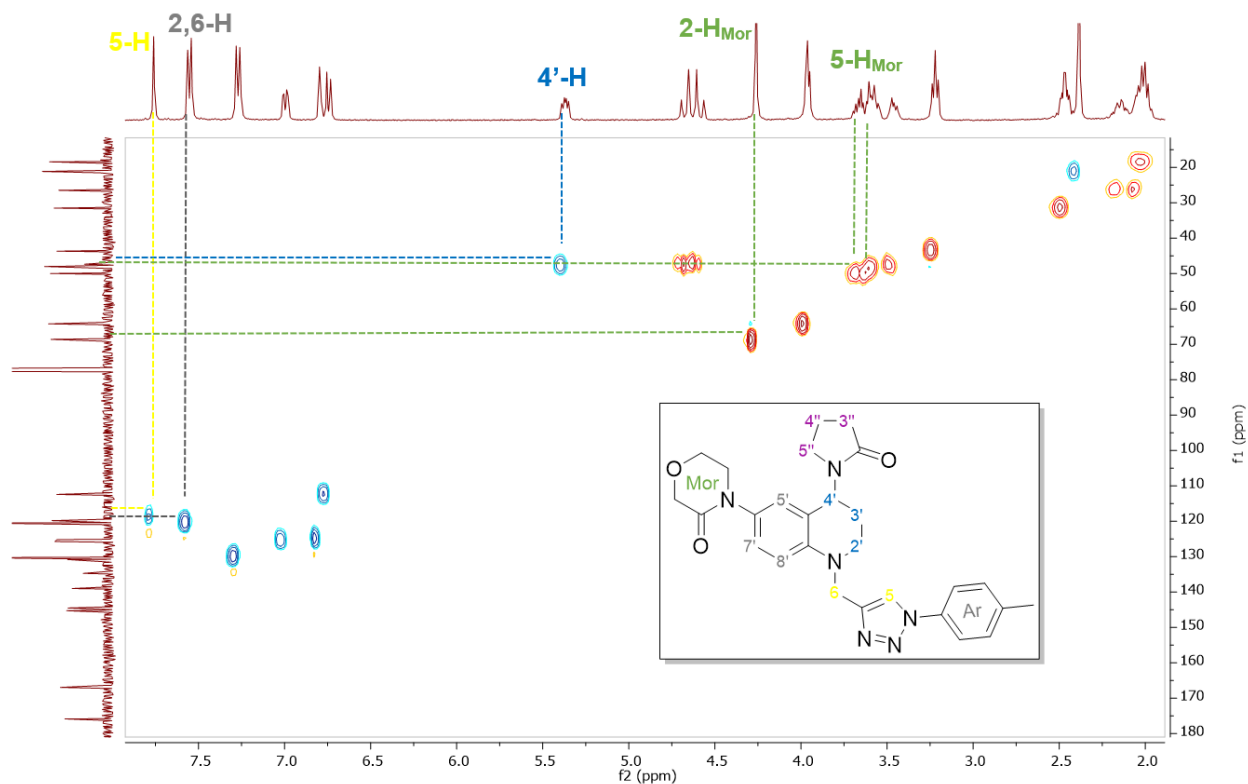
*Espectro de <sup>13</sup>C-RMN y DEPT-135 del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (4b).*



Algunas de las asignaciones realizadas en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN fueron corroboradas por el análisis del espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC. En la Figura 45 se aprecia el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC del híbrido molecular **4b**, donde se pueden observar las correlaciones asociadas a los acoplamientos entre los protones y los carbonos presentes en la estructura molecular de este compuesto. Unas de las correlaciones que se pueden identificar en el espectro fueron las del protón aromático 5-H y su correspondiente átomo de carbono 5-C del anillo del isoxazol, la correlación del acoplamiento entre el protón metilénico 2- $\text{H}_{\text{Mor}}$  y el carbono 2- $\text{C}_{\text{Mor}}$  del fragmento de la morfolinona y la correlación asociada al acoplamiento entre el protón 4'-H y el respectivo átomo de carbono 4'-C del anillo de la tetrahydroquinolina.

**Figura 45.**

*Espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4b**).*



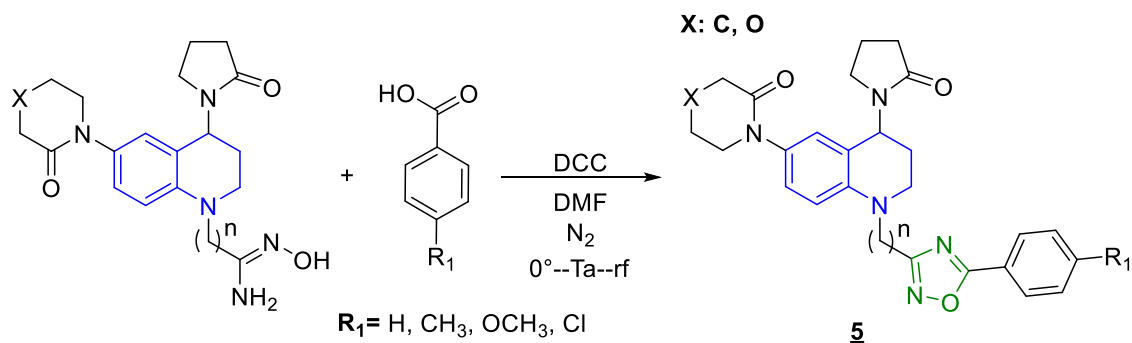
#### 6.4. Síntesis de nuevos híbridos tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol

La tercera y última serie de nuevos híbridos moleculares preparados en este proyecto de investigación corresponde a los híbridos de tetrahidroquinolina enlazados al heterociclo 1,2,4-oxadiazol. Para acceder a dichos híbridos moleculares inicialmente se propuso la obtención de las correspondientes *N*-cianometil/cianoetil tetrahidroquinolinas precursoras vía la reacción de Povarov catiónica a partir de *N*-cianometil/cianoetil anilinas. Una vez las tetrahidroquinolinas fuesen sintetizadas y debidamente caracterizadas se emplearían como sustratos para acceder a las correspondientes amidoxima derivados, los cuales luego de una reacción de ciclocondensación con derivados del ácido benzoico permitiría acceder a los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5a-g** (Esquema 28)(Pitasse-Santos, Sueth-Santiago, and

Lima 2018). Sin embargo, se comprobó durante el desarrollo experimental que la ruta sintética tal y como fue anteriormente descrita no permitió acceder a los nuevos híbridos moleculares, por lo cual la síntesis de estos híbridos moleculares resultó un gran desafío que implicó la búsqueda de alternativas metodológicas. A continuación se describirán las diferentes rutas empleadas para acceder a dichos híbridos.

### Esquema 28.

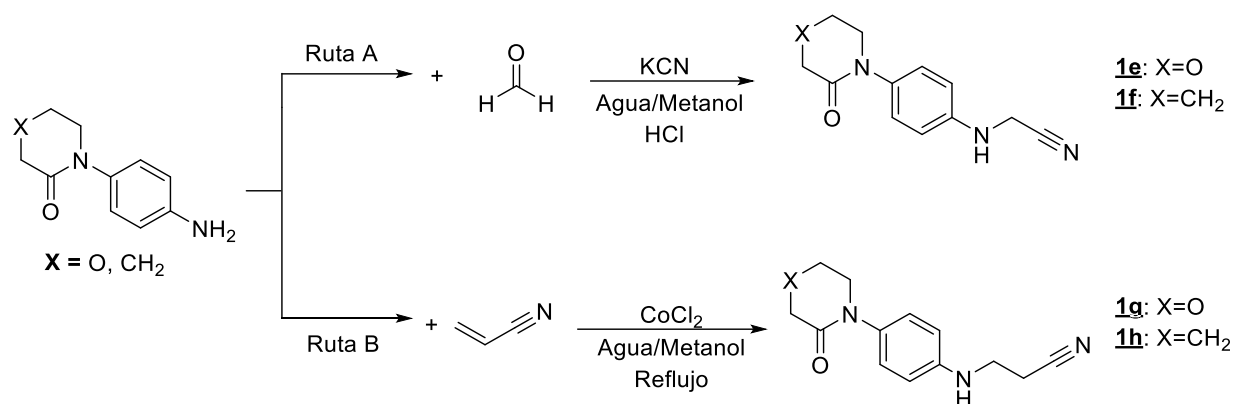
*Esquema de síntesis inicialmente propuesto para acceder a los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol.*



Inicialmente y acorde a la propuesta sintética original se llevó a cabo la síntesis de la *N*-cianometil/cianoetil anilinas precursoras, a través de la reacción de Strecker (compuesto **1e-f**) y la reacción de adición de Michael (compuestos **1g-h**), las cuales se describen en el Esquema 29.

### Esquema 29.

*Síntesis de las N-cianometil/cianoetil anilinas precursoras.*



Para llevar a cabo de forma eficiente la reacción de Strecker para acceder a las *N*-cianometil anilinas (Ruta A) y la reacción de adición de Michael para la obtención de las *N*-cianoetil anilinas (Ruta B) fueron evaluadas distintas condiciones de reacción. En el caso de la ruta A se evaluaron diferentes fuentes del ion cianuro (CN<sup>-</sup>), el efecto del catalizador ácido y la temperatura de reacción. En la Tabla 5 se resumen los resultados obtenidos para los ensayos de síntesis.

**Tabla 5.**

*Condiciones de reacción para la obtención de los derivados N-cianometil anilinas.*

Entrada	Comp.	Sal CN	T°	Cat.	Rend. % <sup>a</sup>
1	<b>1e</b>	NaCN	25 °C	HCl	12 %
2	<b>1e</b>	NaCN	reflujo	HCl	47 %
3	<b>1e</b>	NaCN	reflujo	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	<5 %
4	<b>1e</b>	KCN	25 °C.	HCl	12 %
5	<b>1e</b>	KCN	reflujo	HCl	57 %
6	<b>1e</b>	KCN	reflujo	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	<5 %
7	<b>1e</b>	TMSCN	25 °C	HCl	<5 %
8	<b>1f</b>	KCN	reflujo	HCl	55 %

*Nota:* <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

De acuerdo con los resultados obtenidos, fue posible acceder a los *N*-cianometil anilinas **1e-f** de interés con buenos rendimientos de reacción bajo algunas de las condiciones de reacción evaluadas. En particular, la reacción de Strecker fue más eficiente cuando las fuentes de cianuro fueron cianuro de potasio (KCN) y cianuro de sodio (NaCN) (Entradas 2 y 5, Tabla 5) y como catalizador ácido clorhídrico (HCl) a reflujo.

Por otro lado, para la ruta B que tenía por objeto la obtención de las *N*-cianoetil anilinas **1g-h** vía la reacción de adición de Michael, también fue evaluado el efecto de diferentes catalizadores. En la Tabla 6 se resumen los resultados obtenidos para las diferentes pruebas realizadas. De acuerdo con los resultados la reacción resulta mejor catalizada cuando se empleó CoCl<sub>2</sub> como catalizador (Entrada 3, Tabla 6).

**Tabla 6.**

*Condiciones de reacción para la obtención de los derivados N-cianoetil anilinas.*

Entrada	Comp.	Cat	Rend. % <sup>a</sup>
1	<b>1g</b>	InCl <sub>3</sub>	<5
2	<b>1g</b>	MnCl <sub>2</sub>	25
3	<b>1g</b>	CoCl <sub>2</sub>	55
4	<b>1g</b>	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H.	10
5	<b>1h</b>	CoCl <sub>2</sub>	58

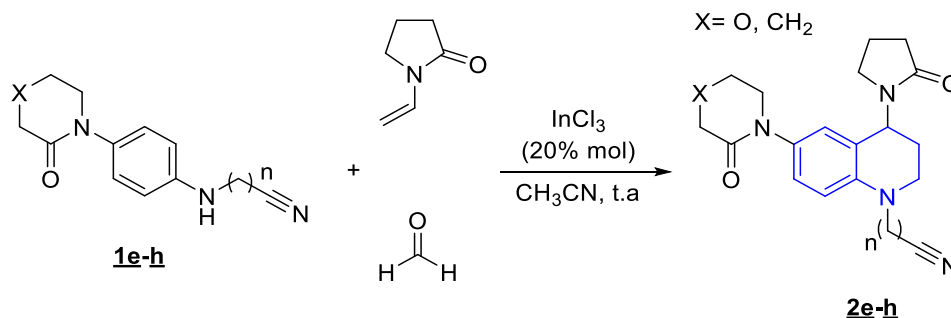
*Nota:* <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación en cromatografía en columna.

Una vez los precursores *N*-cianometil/cianoetil anilinas fueron sintetizados se procedió a la síntesis de las *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas **2e-h**, utilizando como herramienta sintética la reacción de Povarov catiónica “*one-pot*”. La reacción para acceder a dichas

tetrahidroquinolinas se llevó a cabo en acetonitrilo como disolvente y a temperatura ambiente, donde fue eficientemente catalizada por  $\text{InCl}_3$ . En el Esquema 30 se presenta la síntesis llevada a cabo para la obtención de las *N*-cianometil/cianoetil tetrahidroquinolinas y en la Tabla 7 se resumen los rendimientos de reacción y algunas características fisicoquímicas de estos compuestos.

### Esquema 30.

*Síntesis de las nuevas tetrahidroquinolinas 2e-h.*



**Tabla 7.**

*Algunas características fisicoquímicas de las tetrahidroquinolinas 2e-h.*

Comp	X	n	Estado físico	Rend % <sup>a</sup>	P.f. °C
<b>2e</b>	O	1	Sólido amarillo	85 %	196-198
<b>2f</b>	CH <sub>2</sub>	1	Sólido café	82 %	165-167
<b>2g</b>	O	2	Sólido blanco	95 %	187-189
<b>2h</b>	CH <sub>2</sub>	2	Aceite café	80 %	----

*Nota:* <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

Al igual que las *N*-propargil/butinil tetrahidroquinolinas **2a-d**, las *N*-cianometil/cianoetil tetrahidroquinolinas **2e-h** sintetizadas fueron debidamente caracterizadas por las técnicas

espectrométricas y espectrofotométricas disponibles. A continuación y a modo de ejemplo se describe la caracterización por las técnicas de ESI-IT en modo positivo y  $^1\text{H}$ -RMN del derivado tetrahydroquinolínico **2e**. En la

Por otro lado, en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina **2e** (Figura 47) se observan todas las señales asociadas a cada uno de los protones presentes en la molécula. A campos altos del espectro se observan las señales asociadas a los protones metilénicos 4'-H (2.00 ppm), 3'-H (2.46 ppm) y 5'-H (3.14-3.24 ppm) del anillo de la pirrolidona, los protones metilénicos 2-HMor (4.27 ppm), 6-HMor (3.98 ppm) y los protones diastereotópicos 5a-HMor (3.57-3.65 ppm) y 5a-HMor (3.67-3.74 ppm) del fragmento morfolinona. Además se pueden apreciar los protones metilénicos 3-H (2.06-2.22 ppm), los protones diastereotópicos 2a-H (3.28 ppm) y 2b-H (3.43 ppm), junto con el protón metínico 4-H (5.39 ppm) del núcleo tetrahydroquinolínico. Vale la pena señalar el desplazamiento a campos bajos del espectro que sufre la señal asociada a los protones metilénicos  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$  (4.22 ppm y 4.08 ppm) en comparación con su derivado tetrahydroquinolínico homólogo **2a** ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ , 3.89-4.01 ppm). Finalmente, a campos bajos del espectro se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos 7-H (7.03 ppm), 5-H (6.80 ppm), 8-H (6.72 ppm) del anillo de la tetrahydroquinolina.

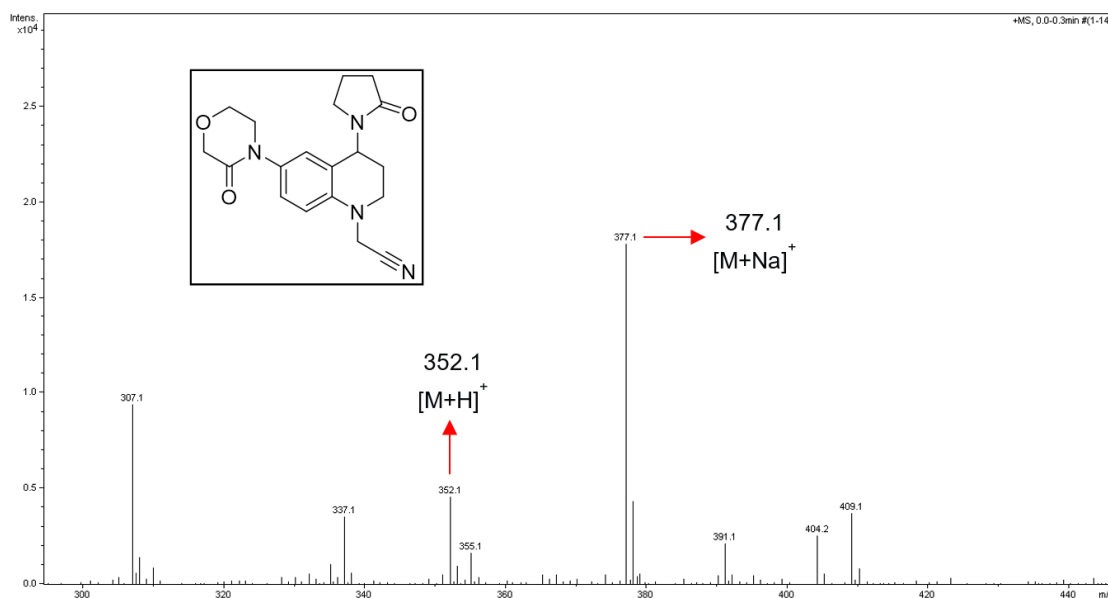
Figura 46 se muestra el espectro de masas *full scan* del compuesto *N*-cianometil tetrahydroquinolina (**2e**) y en dicho espectro se observa la señal con relación  $m/z$  352.1 umas correspondiente a la unión de una unidad molecular y un protón  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , también se puede observar la señal con relación  $m/z$  de 377.1 umas, la cual está asociada al aducto formado por una unidad molecular y un ion sodio  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Estas señales permiten confirmar que la masa de

la unidad molecular determinada en el experimento corresponde con el peso molecular de la fórmula condensada del compuesto tetrahydroquinolínico deseado.

Por otro lado, en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina **2e** (Figura 47) se observan todas las señales asociadas a cada uno de los protones presentes en la molécula. A campos altos del espectro se observan las señales asociadas a los protones metilénicos 4'-H (2.00 ppm), 3'-H (2.46 ppm) y 5'-H (3.14-3.24 ppm) del anillo de la pirrolidona, los protones metilénicos 2-H<sub>Mor</sub> (4.27 ppm), 6-H<sub>Mor</sub> (3.98 ppm) y los protones diastereotópicos 5<sub>a</sub>-H<sub>Mor</sub> (3.57-3.65 ppm) y 5<sub>a</sub>-H<sub>Mor</sub> (3.67-3.74 ppm) del fragmento morfolinona. Además se pueden apreciar los protones metilénicos 3-H (2.06-2.22 ppm), los protones diastereotópicos 2<sub>a</sub>-H (3.28 ppm) y 2<sub>b</sub>-H (3.43 ppm), junto con el protón metínico 4-H (5.39 ppm) del núcleo tetrahydroquinolínico. Vale la pena señalar el desplazamiento a campos bajos del espectro que sufre la señal asociada a los protones metilénicos  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$  (4.22 ppm y 4.08 ppm) en comparación con su derivado tetrahydroquinolínico homólogo **2a** ( $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ , 3.89-4.01 ppm). Finalmente, a campos bajos del espectro se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos 7-H (7.03 ppm), 5-H (6.80 ppm), 8-H (6.72 ppm) del anillo de la tetrahydroquinolina.

**Figura 46.**

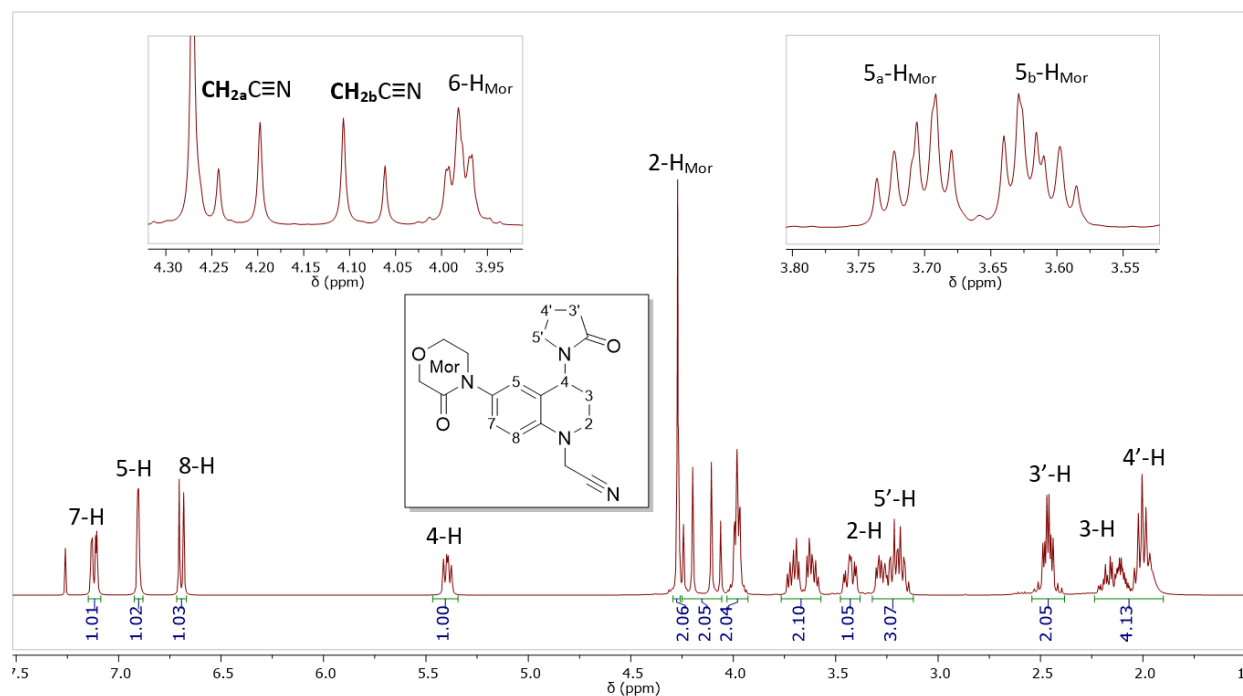
*Espectro ESI-IT del compuesto N-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2e).*



Al igual que todos los compuestos tetrahydroquinolínicos **2a-d** las correspondientes *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas **2e-h** fueron caracterizados empleando los experimentos de <sup>13</sup>C-RMN y DEPT-135. Teniendo en cuenta la similitud estructural que existe entre estas dos familias de compuestos, en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN de los derivados **2e-h** se aprecian todas las señales asociadas al núcleo tetrahydroquinolínico que se observan en los derivados tetrahydroquinolínicos **2a-d**, con la excepción de la señal asociada a los carbonos metilénicos  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$  (40.30 ppm) y el carbono del nitrilo  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$  (115.57 ppm).

**Figura 47.**

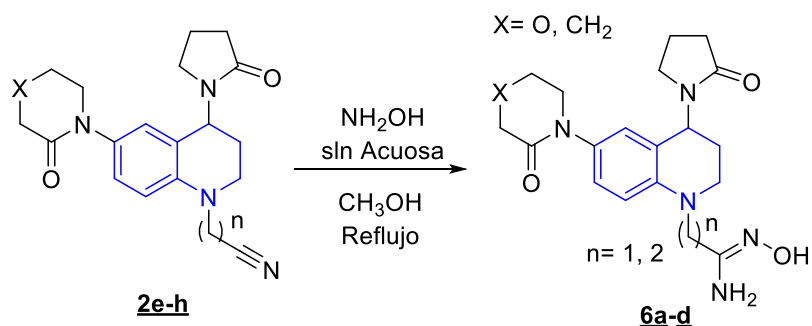
*Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto N-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2e).*



Con las *N*-cianometil/cianoetil tetrahidroquinolinas sintetizadas y debidamente caracterizadas, se procedió con la síntesis de sus derivados amidoximas **6a-d**. La síntesis de estas amidoximas se llevó a cabo haciendo reaccionar las *N*-cianometil/cianoetil tetrahidroquinolinas con una solución acuosa de hidroxilamina (NH<sub>2</sub>OH). La reacción procedió a reflujo en metanol con buenos rendimientos de reacción (77-92 %) (Esquema 31, Tabla 8).

### Esquema 31.

*Síntesis de los derivados tetrahidroquinolina-amidoximas 6a-d.*

**Tabla 8.**

*Características fisicoquímicas de las tetrahydroquinolina-amidoximas 6a-d.*

Comp	X	n	Estado físico	Rend % <sup>a</sup>	P.f. °C
<u>6a</u>	O	1	Sólido beige	85	176-178
<u>6b</u>	CH <sub>2</sub>	1	Aceite café	80	----
<u>6c</u>	O	2	Aceite verde	92	----
<u>6d</u>	CH <sub>2</sub>	2	Aceite café	77	----

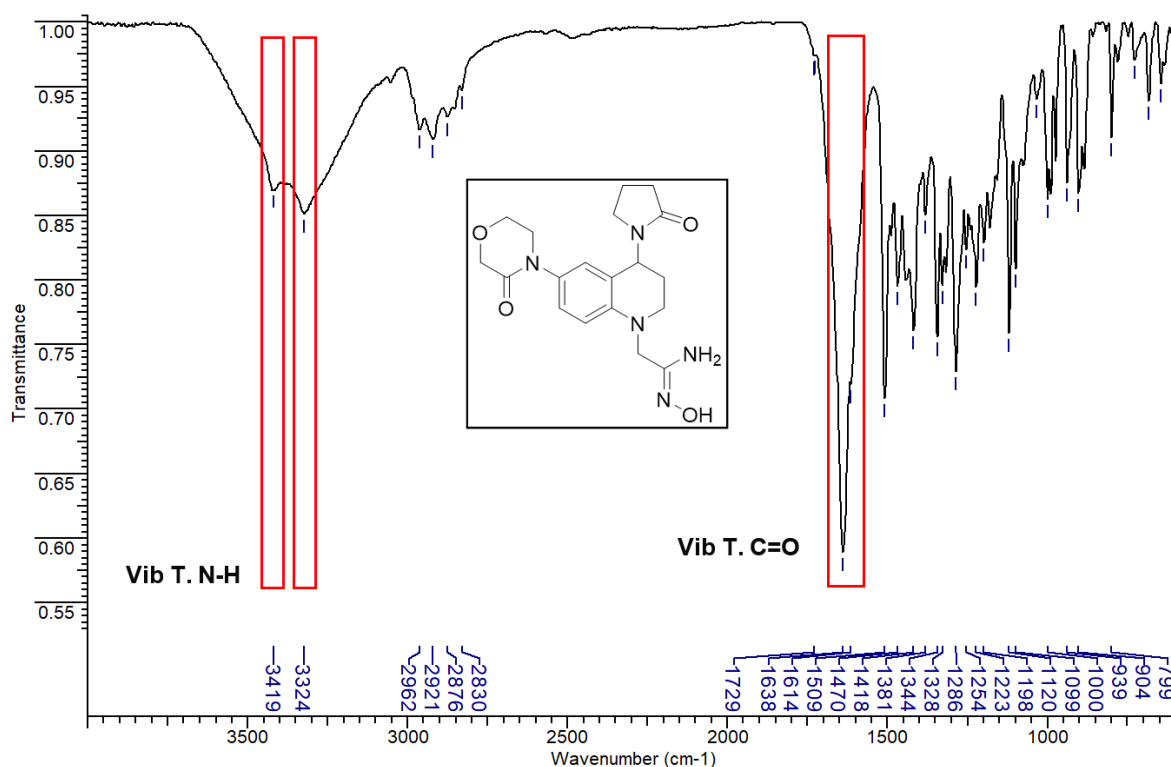
*Nota:* <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

Las tetrahydroquinolinas-amidoximas 6a-d fueron inicialmente caracterizadas por espectroscopia de infrarrojo (IR) y por espectrometría de masas con ionización por nebulización por electrospray (ESI-IT) en modo positivo. En la Figura 48 se aprecia el espectro IR para el compuesto 6a y en él se pueden observar algunas señales características y esperadas para este tipo de compuestos. En dicho espectro a 3421 y 3324 cm<sup>-1</sup> se pueden ver las señales que corresponden a las vibraciones de tensión de los enlaces N-H del grupo amino presente en el fragmento amidoxima, acompañada de una banda ancha que va desde 3700 hasta 3100 cm<sup>-1</sup> asociada a la vibración de tensión del enlace O-H del grupo hidroxilo, ambas bandas de absorción son características de este tipo de grupo funcional y son una clara evidencia de la obtención de los derivados de interés. En el espectro también es posible identificar algunas señales propias del núcleo tetrahydroquinolínico presente en las *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas precursoras. A modo de ejemplo se encuentra a 1638 cm<sup>-1</sup> la banda de

absorción asociada a la vibración de tensión de los enlaces C=O de los grupos morfolinona y pirrolidona, además de las señales correspondientes a las vibraciones de tensión del enlace C-H alifáticos y aromáticos (2852-2962  $\text{cm}^{-1}$ ).

**Figura 48.**

*Espectro IR del compuesto 1-(2-amino-2-(hidroxiimino)etil)-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (6a)*

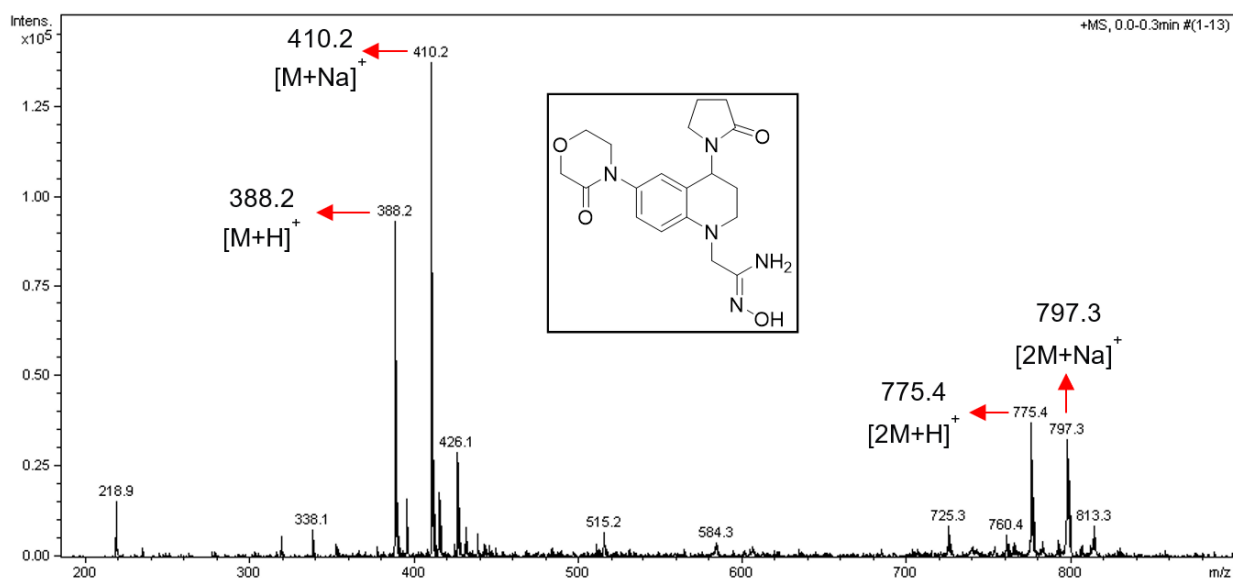


En los experimentos ESI-IT se pudo determinar que la masa nominal de los compuestos analizados correspondía con las masas de las fórmulas condensadas de las amidoximas esperadas. A modo de ejemplo en la Figura 49 se puede apreciar el espectro *full scan* ESI-IT del compuesto **6a**. En este espectro se observan las señales con relación  $m/z$  388.2, 410.2, 775.4 y 797.3 umas las cuales corresponden a los aductos  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $[2\text{M}+\text{H}]^+$  y  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ,

respectivamente. Lo anterior indica la correcta obtención de las tetrahydroquinolinas-amidoximas **6a-d** esperadas y por ende la efectividad de la síntesis.

### Figura 49.

*Espectro ESI-IT del compuesto 1-(2-amino-2-(hidroxiimino)etil)-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (6a).*



Los espectros de RMN mono y bidimensionales para los derivados tetrahydroquinolina-amidoxima **6a-d** no fue posible obtenerlos, dado que resultaron ser muy poco solubles en los disolventes deuterados utilizados en dichos experimentos. Si bien los compuestos resultaron ser solubles en DMSO-d<sub>6</sub>, no fue posible obtener un espectro de calidad aceptable para su respectivo análisis. Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos de IR y ESI-IT se procedió con la ruta sintética originalmente propuesta con el objeto de obtener los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol.

Para la formación del núcleo 1,2,4-oxadiazol se realizaron numerosos ensayos que incluyeron un gran número de condiciones de reacción, la mayoría implican la utilización de una base y/o una carbodiimida, los cuales en principio promueven la formación del enlace carbono-oxígeno entre el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo del derivado amidoxima y el carbono carboxílico de un ariléster o un derivado de ácido benzoico. Una vez consolidada la formación de dicho enlace, se da la formación por ciclocondensación del núcleo oxadiazólico correspondiente. En la Tabla 9, se resumen los resultados obtenidos para todos los ensayos realizados para la síntesis nuevos híbridos.

**Tabla 9.**

*Condiciones de reacción utilizadas para la síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol propuestos.*

Entrada.	Comp.	Acido/éster	Cat.	Base	Solvente/Temperatura	Rend.% <sup>a</sup>
1	<u>5a</u>	Ácido benzoico	DCC	---	DMF/T amb.	N.C. <sup>b</sup>
2	<u>5a</u>	Ácido benzoico	DCC	DMAP	DMF/T amb.	N.C. <sup>b</sup>
3	<u>5a</u>	Ácido benzoico	DCC	OHBt	DMF/reflujo	N.C. <sup>b</sup>
4	<u>5a</u>	Ácido benzoico	---	NaOH	DMSO/T amb	N.C. <sup>b</sup>
5	<u>5a</u>	Ácido benzoico	---	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF/T amb.	N.C. <sup>b</sup>
6	<u>5a</u>	Ácido benzoico	DCC	---	Acetona/agua/M.W	<5
7	<u>5b</u>	Metil <i>p</i> -metilbenzoato	DCC	---	Acetona/agua/M.W	<5
8	<u>5e</u>	Ácido <i>p</i> -bromobenzoico	DCC	---	DMF/reflujo	N.C. <sup>b</sup>
9	<u>5d</u>	Ácido <i>p</i> -clorobenzoico	---	NaOCH <sub>3</sub>	Metanol/reflujo.	N.C. <sup>b</sup>
10	<u>5d</u>	Metil <i>p</i> -clorobenzoato	---	NaOCH <sub>3</sub>	Metanol/reflujo.	N.C. <sup>b</sup>
11	<u>5d</u>	Metil <i>p</i> -clorobenzoato	---	NaH	Metanol/T amb.	N.C. <sup>b</sup>
12	<u>5b</u>	Metil <i>p</i> -metilbenzoato	---	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Metanol (1 mL)/M.W (25 min)	10
13	<u>5c</u>	Metil <i>p</i> -metoxibenzoato	---	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Metanol (1 mL)/M.W (25 min)	<5
14	<u>5d</u>	Metil <i>p</i> -clorobenzoato	---	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Metanol (1 mL)/M.W (25 min)	<5

*Nota:* <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna. <sup>b</sup> N.C. = No hay conversión.

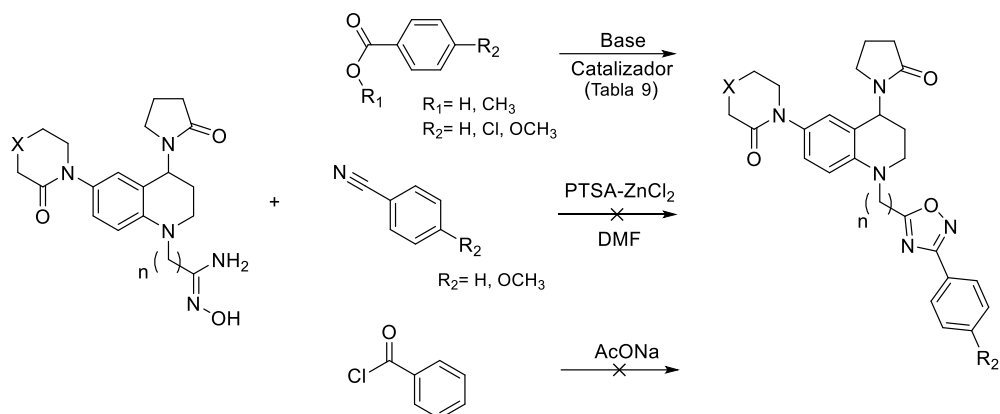
De acuerdo con los resultados obtenidos, no fue posible sintetizar los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol propuestos bajo ninguna de las condiciones de reacción descritas anteriormente. Las únicas condiciones de reacción que mostraron una mínima conversión de los derivados amidoximas hacia el producto fueron aquellas en las que se utilizó radiación de microondas como fuente de energía y  $K_2CO_3$  como base (entrada 12, Tabla 9). Sin embargo, estas condiciones de reacción además de mostrar un rendimiento de reacción muy bajo no fueron completamente reproducibles.

Además de las condiciones de reacción que se encuentran resumidas en la Tabla 9, se llevaron a cabo otros ensayos utilizando diferentes condiciones de reacción, que buscaban la formación del heterociclo 1,2,4-oxadiazol empleando arilonitrilos y cloruros de ácido en lugar de ácidos carboxílicos. Estas reacciones fueron mediadas por ácido *p*-toluenosulfónico (PTSA)-cloruro de Zinc ( $ZnCl_2$ ) o acetato de sodio (AcONa), respectivamente (Adib et al. 2006)(Maftai et al. 2013)(Augustine et al. 2009). Todos estos experimentos fueron realizados sin obtener ningún resultado positivo para la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol esperados (

Esquema 32).

**Esquema 32.**

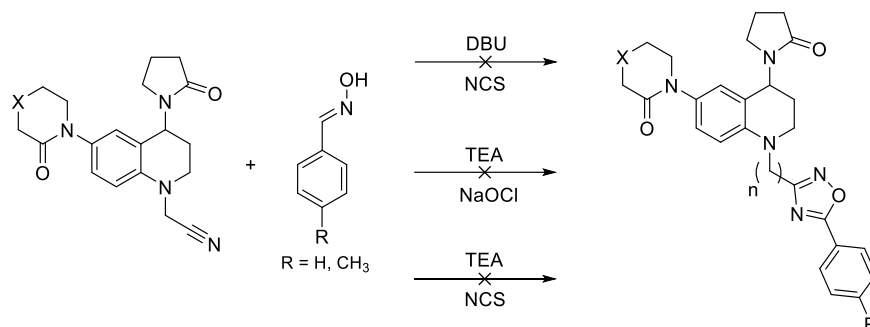
*Intentos de síntesis de los 1,2,4-oxadiazoles a través de la ruta amidoxima.*



Con base en lo anterior, se planteó una ruta alterna que involucro condiciones de reacción típicas para una reacción de cicloadición 1,3 dipolar con el objeto de obtener el núcleo 1,2,4-oxadiazol de los híbridos moleculares propuestos (Esquema 33). Los ensayos sintéticos incluyeron el uso de la *N*-cianometil tetrahydroquinolina y las correspondientes oximas de benzaldehído y *p*-metilbenzaldehido como precursores y como mediadores de la reacción los sistemas NCS/DBU, NaOCl/TEA y NCS/TEA (R. S. Kumar et al. 2013); (Almansour et al. 2012). Sin embargo, el uso de estas condiciones de reacción no condujo de forma exitosa a la obtención de ninguno de los compuestos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazoles esperados.

**Esquema 33.**

*Intentos de síntesis del núcleo 1,2,4-oxadiazoles a través de una cicloadición 1,3-dipolar.*



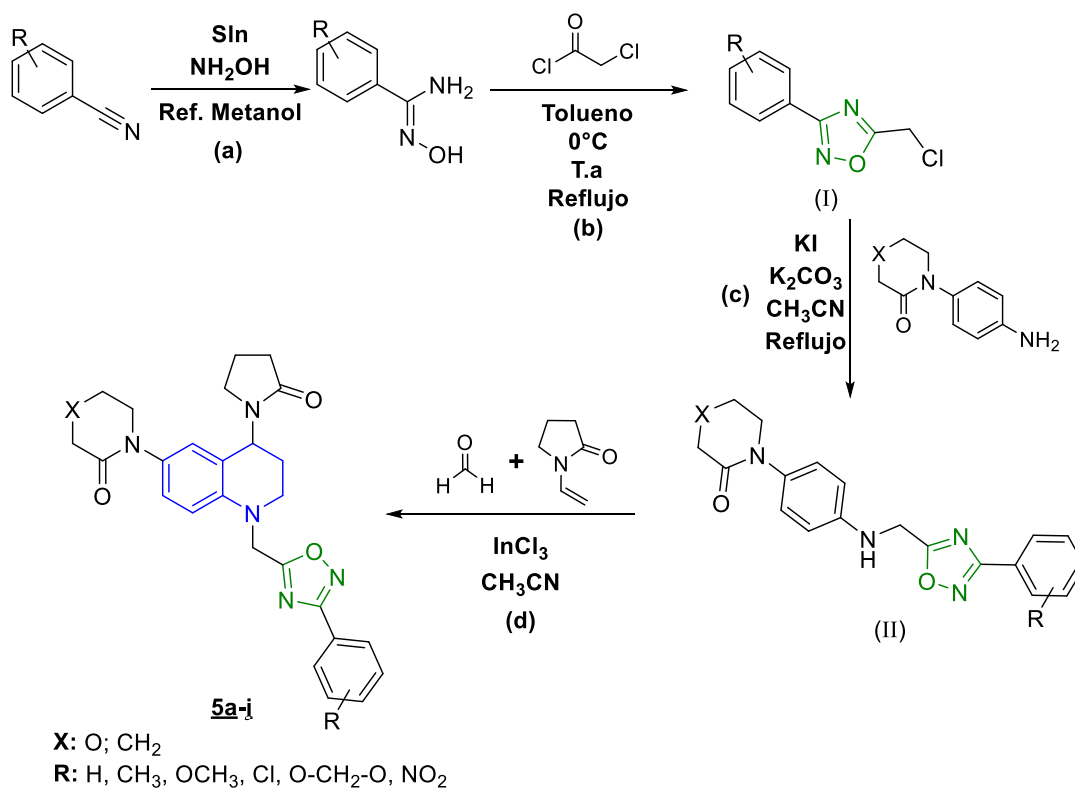
Teniendo en cuenta que bajo todas las condiciones antes descritas no fue posible acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol de interés, se decidió abandonar esta ruta metodológica e intentar otra alternativa de sintética que implicó la construcción del anillo 1,2,4-oxadiazol desde otros precursores, que no fueran las *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas **2e-h**. La ruta sintética alterna propuesta para acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol implicó un proceso de tres pasos. Iniciando con la formación del núcleo 1,2,4-oxadiazol vía amidoximas, una reacción de sustitución nucleofílica y finalmente la construcción del anillo tetrahydroquinolínico vía reacción de Povarov catiónica (Esquema 34) (Dai et al. 2017).

En el primer paso sintético de esta ruta, los arilonitrilos seleccionados fueron transformados con altos porcentajes de conversión a sus respectivas amidoximas haciéndolos reaccionar con hidroxilamina y reflujo en etanol durante 6 horas (**a**, Esquema 34). Dichas amidoximas fueron utilizadas sin purificación previa en la síntesis del núcleo heterocíclico 1,2,4-oxadiazol. La reacción de ciclocondensación para acceder a dicho heterociclo transcurrió con

rendimientos de reacción moderados (42-56 %), cuando se adicionó cloruro de cloroacetilo a la disolución en tolueno de la amidoxima correspondiente. Una vez completada la adición, la reacción se llevó a reflujo por 4 horas y los derivados 3-aryl-5-clorometil-1,2,4-oxadiazólicos (I) fueron obtenidos como sólidos estables de color amarillo, los cuales presentaron característica fisicoquímicas y espectroscópicas similares a las reportadas previamente en la literatura (Dürüst et al. 2012)(b, Esquema 34). Dichos 3-aryl-5-clorometil-1,2,4-oxadiazoles fueron sometidos a una reacción de Finkelstein ( $S_N2$  con las respectivas (4-aminofenil)morfolin-3-ona y (1-aminofenil)piperidin-2-ona precursoras en presencia de KI y  $K_2CO_3$  en un reflujo con acetonitrilo (c, Esquema 34). Los respectivos derivados 1,2,4-oxadiazol (II) fueron obtenidos con rendimiento de reacción aceptables (31-46 %) y con el objeto de identificar su peso molecular fueron caracterizados por espectrometría de masas con ionización por nebulización por electrospray (ESI-IT).

**Esquema 34.**

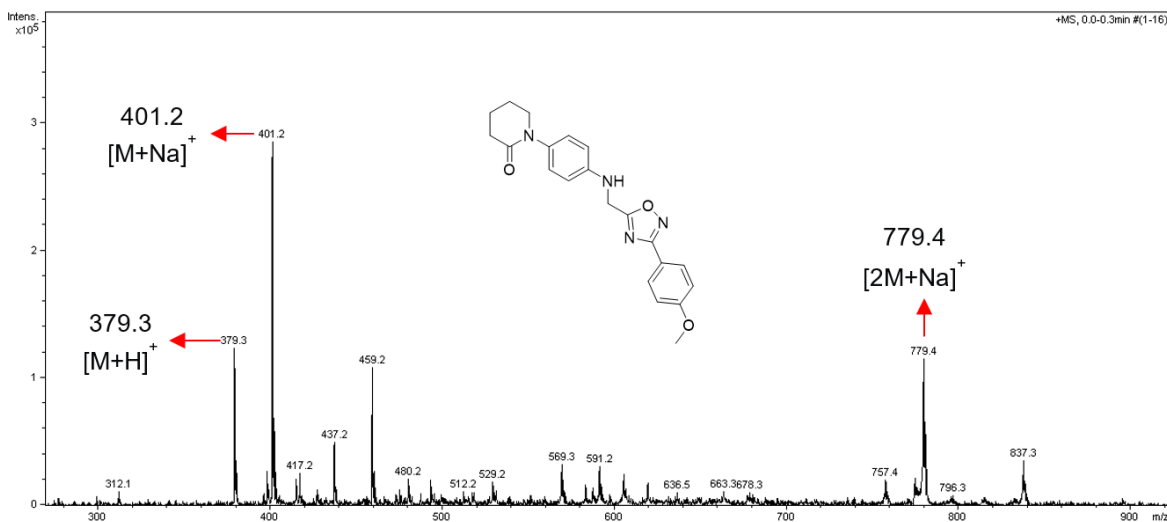
*Ruta sintética para los nuevos híbridos moleculares THQ/1,2,4-oxadiazoles.*



En la Figura 50 se puede observar a modo de ejemplo el espectro *full scan* del derivado 3-(4-metoxifenil)-5-(((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol. En dicho espectro se aprecia la señal con relación  $m/z$  de 379.3 umas que corresponde al aducto entre una unidad molecular y un proton  $[M+H]^+$ , y la señal con una relación  $m/z$  de 401.2 umas correspondiente al aducto de la unidad molecular más un ion sodio  $[M+Na]^+$ . Con estas señales presentes en el espectro de masas, se confirmó que la reacción  $S_N2$  de tipo Finkelstein se llevó a cabo y por ende la síntesis del amino derivado 1,2,4-oxadiazolico (II) fue exitosa.

### Figura 50.

*Espectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-(((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)metil)-1,2,4-oxadiazol.*



El último paso sintético para acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5a-i** involucró la reacción de Povarov catiónica (**d**, Esquema 34). Esta reacción se llevó a cabo utilizando las mismas condiciones empleadas en la síntesis de las tetrahydroquinolinas **2a-h**. La reacción de tres componentes transcurre en acetonitrilo como disolvente y a temperatura ambiente, entre los amino derivados 1,2,4-oxadiazólicos (II), formaldehído y *N*-vinil-2-pirrolidona. El catalizador de carácter ácido utilizado fue el  $\text{InCl}_3$  (20% mol), el cual permitió acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5a-i** con buenos rendimientos de reacción (71-86 %). En la

Tabla 10 se resumen los rendimientos de reacción y algunas características fisicoquímicas de estos compuestos, los cuales fueron caracterizados empleando las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles.

### Tabla 10.

*Algunos parámetros fisicoquímicos de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol 5a-i.*

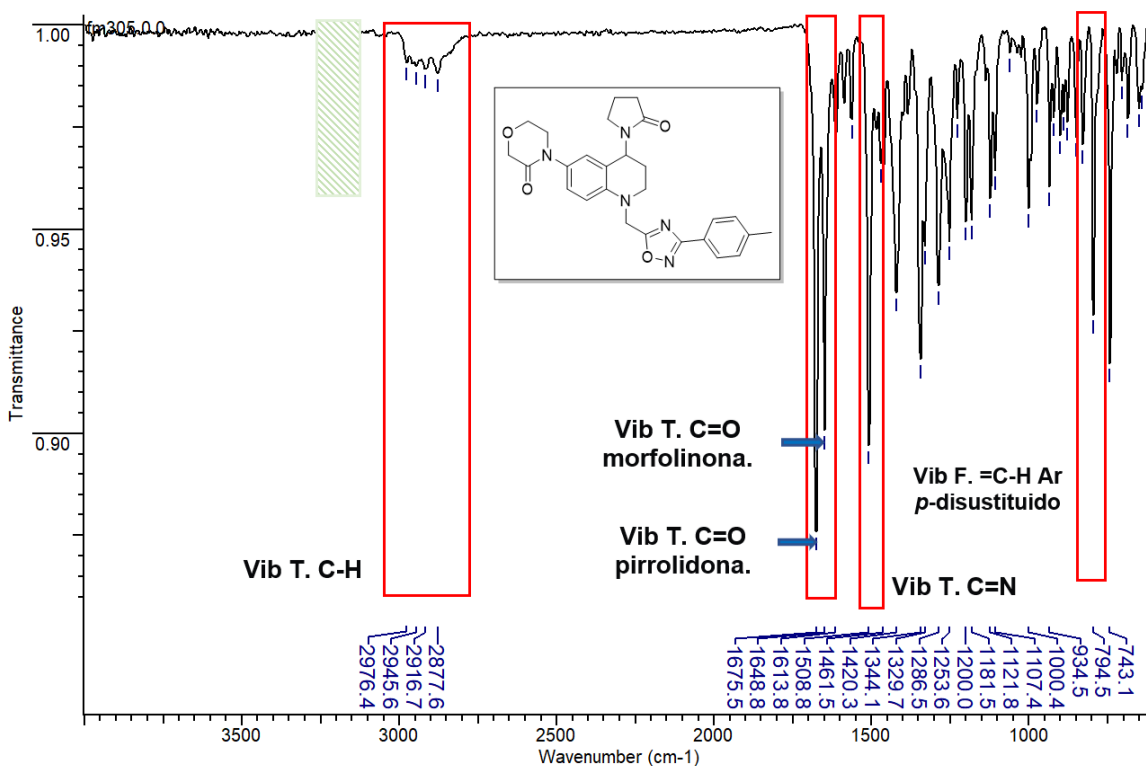
Comp	X	R	Estado físico	Rend % <sup>a</sup>	P.f. °C
<b>5a</b>	O	H	Aceite café	82 %	----
<b>5b</b>	O	CH <sub>3</sub>	Sólido blanco	81 %	162-164
<b>5c</b>	O	OCH <sub>3</sub>	Aceite rojo	82 %	----
<b>5d</b>	O	Cl	Aceite rojo	80 %	----
<b>5e</b>	O	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	Aceite café	86 %	----
<b>5f</b>	CH <sub>2</sub>	H	Sólido beige	83 %	173-175
<b>5g</b>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	<sup>b</sup> N.R	-----	-----
<b>5h</b>	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	Aceite café	85 %	----
<b>5i</b>	CH <sub>2</sub>	Cl	Aceite rojo	81 %	----
<b>5j</b>	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	Aceite café	71 %	----

Nota: <sup>a</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna. <sup>b</sup> N.R: No hubo reacción. El compuesto no fue sintetizado.

Como ejemplo de la completa caracterización estructural se tomó el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5b**. En la Figura 51 se puede ver el espectro IR de este compuesto y en dicho espectro se pueden apreciar algunas señales características y esperadas para esta molécula. En el espectro de IR resalta la ausencia de la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace N-H presente en el amino derivado 1,2,4-oxadiazólico precursor y se pueden apreciar dos bandas de absorción (1675 y 1648 cm<sup>-1</sup>) características de la vibración de tensión del enlace C=O, una de las cuales es una banda muy intensa que corresponde al enlace carbonílico del fragmento pirrolidona. Lo anterior es señal de que la reacción de Povarov catiónica se llevó a cabo dando lugar a la formación del anillo de la tetrahydroquinolina. Además, también es posible apreciar las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en el híbrido molecular, tales como la vibración de tensión del enlace C=N del anillo 1,2,4-oxadiazol (1508 cm<sup>-1</sup>), las bandas asociadas a la vibración de tensión de los enlaces C-H tanto alifáticos (2877 cm<sup>-1</sup>) como aromáticos (2976 cm<sup>-1</sup>) y por último la banda característica de anillos aromáticos *p*-disustituidos (794 cm<sup>-1</sup>).

**Figura 51.**

Espectro IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5b**).

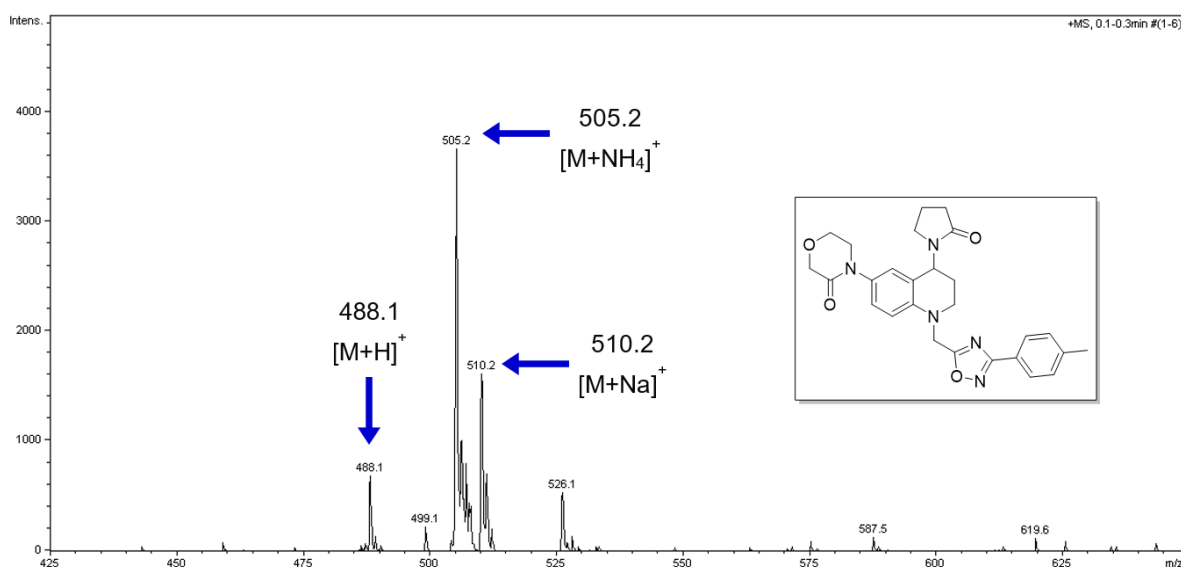


Con el objeto de determinar la masa nominal de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5a-i** se realizaron los experimentos de espectrometría de masas con ionización por nebulización por electropray (ESI-IT) en modo positivo. En la Figura 52 a modo de ejemplo se puede observar el espectro *full scan* del compuesto **5b** y en él se aprecian algunas señales características que nos confirman el éxito la síntesis. La primera señal remarcada corresponde a una relación  $m/z$  488.1 umas, producto de la adición de una unidad molecular y un protón  $[M+H]^+$ . Una segunda señal con relación  $m/z$  505.2 umas asociada al aducto de una unidad molecular más amoniaco  $[M+NH_4]^+$  y finalmente la señal con relación  $m/z$  510.2 umas correspondiente al aducto de una unidad molecular y un ion sodio  $[M+Na]^+$ . Estas

señales confirman que la masa de la unidad molecular estudiada en el experimento corresponde con el peso molecular de la fórmula condensada del compuesto híbrido deseado.

### Figura 52.

*Espectro ESI-IT del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b).*



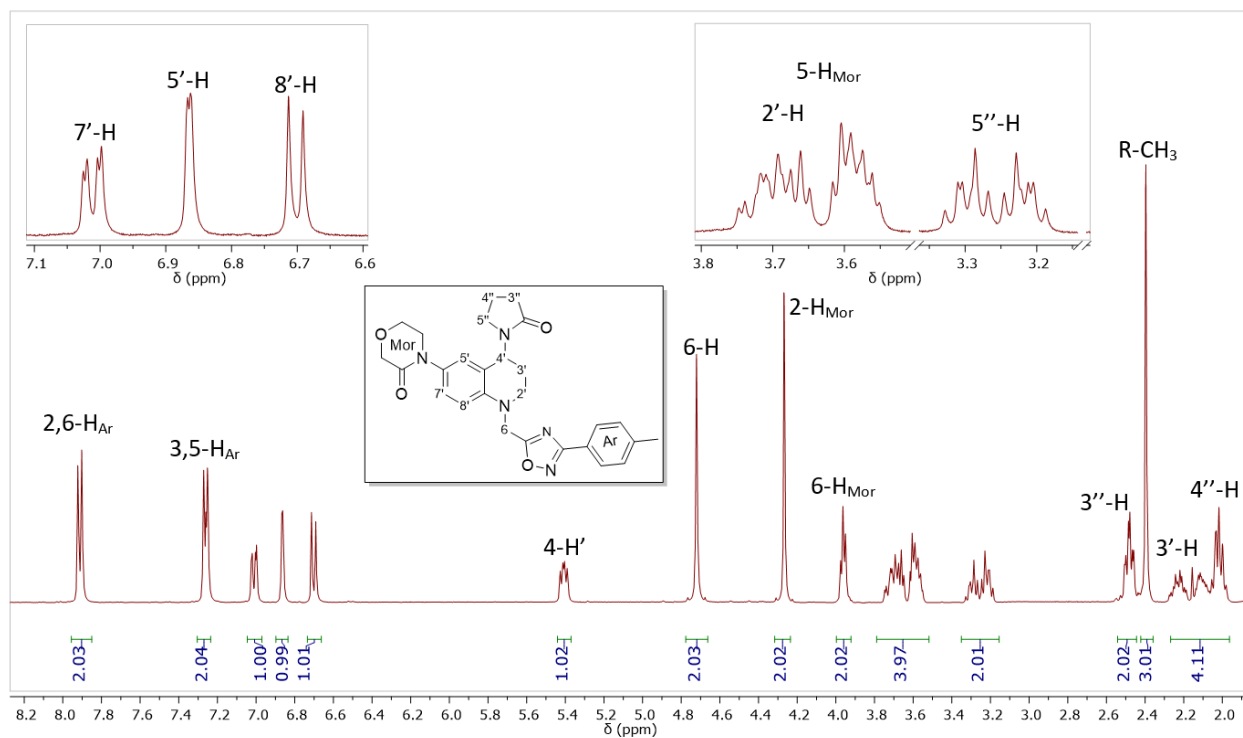
Finalmente, la completa caracterización estructural de estos nuevos híbridos moleculares sintetizados fue realizada a través del análisis de los experimentos de resonancia magnética molecular ( $^1H$ -RMN,  $^{13}C$ -RMN, DEPT-135) y en algunos casos la completa asignación de las señales fue corroborada por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear  $^1H$ - $^1H$ -COSY y heteronuclear  $^1H$ ,  $^{13}C$ -HSQC.

En el espectro  $^1H$ -RMN del híbrido molecular tetrahidroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5b** (Figura 53) se pueden ver todas las asignaciones a todos los protones de dicho compuesto. A campos altos del espectro se pueden apreciar las señales provenientes de los protones metilénicos 3'-H (2.06-2.30 ppm) y 2'-H (3.53-3.76 ppm) del anillo de la tetrahidroquinolina, las señales

asociadas a los protones metilénicos 4''-H (1.96-2.06 ppm), 5''-H (3.26 ppm) y 3''-H (2.48 ppm) del anillo de la pirrolidona, la señal propia de los protones 6-H (4.72 ppm) del puente metilénico y los protones metilénicos 5-H<sub>Mor</sub> (3.53-3.76 ppm), 6-H<sub>Mor</sub> (3.96 ppm) y 2-H<sub>Mor</sub> (4.27 ppm) del fragmento morfolinona. En dicho espectro, se evidencia la presencia de una señal en forma de doble doblete característica del protón metínico 4'-H (5.41 ppm) del anillo de la tetrahydroquinolina. A campos bajos del espectro, se aprecian las señales asociadas a los protones aromáticos 2,6-H<sub>Ar</sub> (7.91 ppm) y 3,5-H<sub>Ar</sub> (7.26 ppm) del grupo sustituyente arilo, junto con las señales de los protones aromáticos 5'-H (6.86 ppm), 7'-H (7.01 ppm) y 8'-H (6.70 ppm) del anillo de la tetrahydroquinolina. Todo lo anterior, permite concluir el éxito de la síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol.

**Figura 53.**

*Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b).*

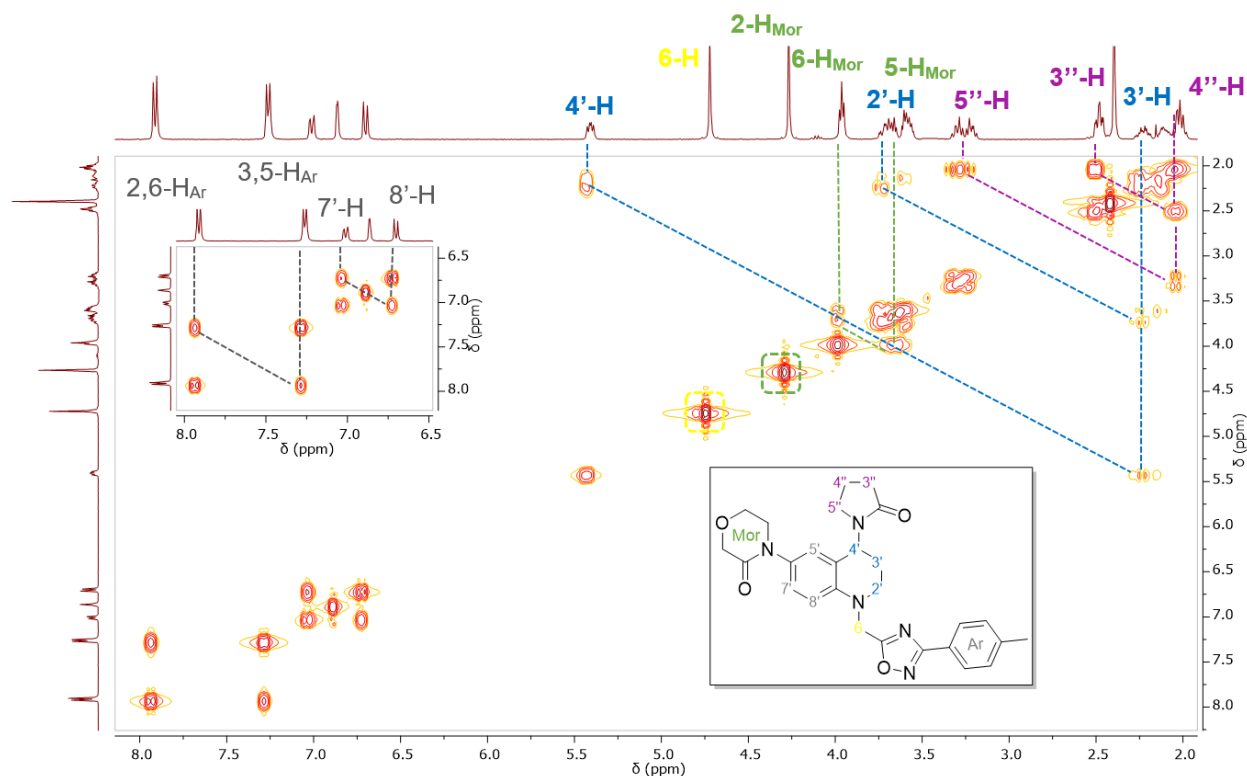


Con el análisis de los espectros bidimensional  $^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$  de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5a-i** se pudo realizar la correcta e inequívoca asignación de todas las señales vistas en el espectro  $^1\text{H-RMN}$ . En el espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$  del compuesto **5b** (

Figura 54) se puede apreciar las correlaciones homonucleares existentes entre los protones metilénicos 3'-H con el protón vecinal metínico 4'-H y los protones metilénicos 2'-H del anillo de la tetrahydroquinolina. También se observan las correlaciones propias de los acoplamientos entre los protones metilénicos 4''-H con los respectivos protones vecinales 3'-H y 5''-H del fragmento de la pirrolidona, además de las correlaciones asociadas a los acoplamientos entre los protones metilénicos vecinales 5-H<sub>Mor</sub> y 6-H<sub>Mor</sub> del fragmento de la morfolinona. Finalmente, se aprecian las correlaciones de los acoplamientos entre los protones aromáticos 2,6-H<sub>Ar</sub> y 3,5-H<sub>Ar</sub> del grupo sustituyente arilo unido al anillo del 1,2,4-oxadiazol.

**Figura 54.**

Espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5b**).



Los análisis de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 permitieron avanzar en la correcta elucidación estructural de los compuestos híbridos moleculares **5a-i**. Continuando con el compuesto **5b** como ejemplo, en la Figura 55 se aprecia su respectivo espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN. En dicho espectro, se observa la asignación de cada una de las señales al respectivo átomo de carbono presente en la estructura molecular del híbrido. A campos altos del espectro (10-70 ppm) se pueden observar las señales asociadas a los carbonos metilénicos 2'-C y 3'-C del anillo de la tetrahydroquinolina, los carbonos metilénicos 2-C<sub>Mor</sub>, 5-C<sub>Mor</sub> y 6-C<sub>Mor</sub> del fragmento de la morfolinona, además de los carbonos metilénicos 3''-C, 4''-C y 5''-C del fragmento de la pirrolidona, las cuales pueden ser corroboradas con el experimento DEPT-135 donde todas estas

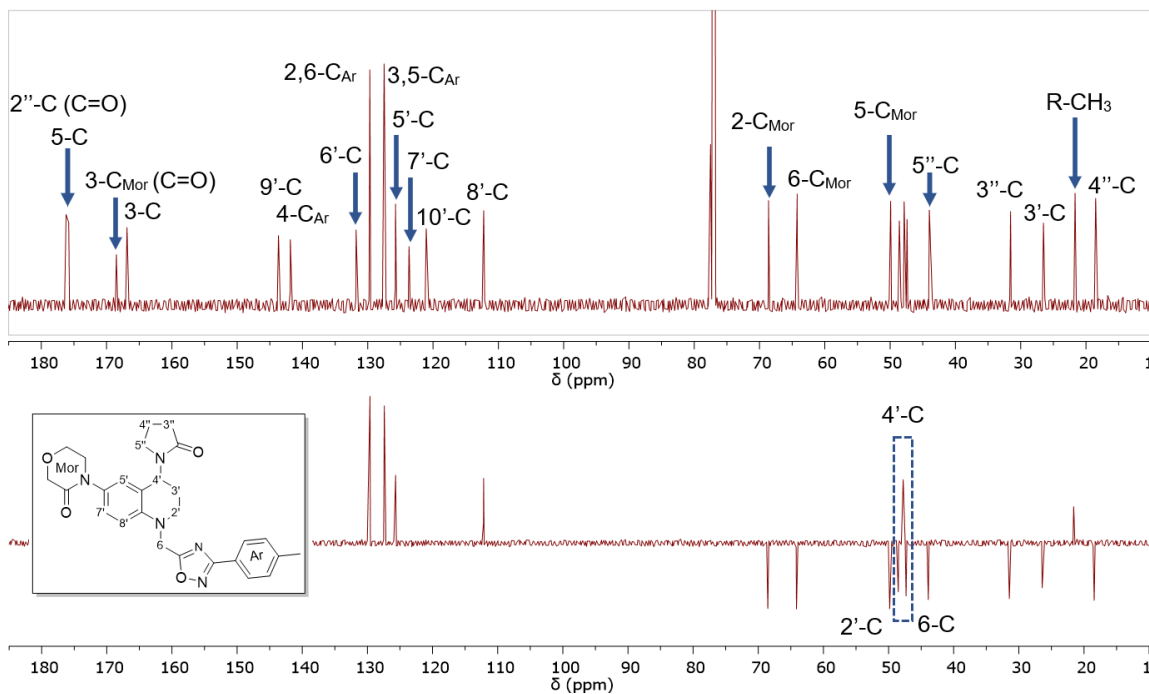
señales de los carbonos metilénicos aparecen en fase negativa. En esta misma región del espectro se puede apreciar las señales del carbono metínico  $4'-C$  (47.85 ppm) del núcleo de la tetrahydroquinolina y el carbono metílico  $-CH_3$  (21.51 ppm) presente en el grupo sustituyente arilo, las cuales aparecen en fase positiva en el espectro DEPT-135.

Por otro lado, a campos bajos del espectro de  $^{13}C$ -RMN se evidencian las señales asociadas a los carbonos aromáticos, los cuales incluyen los dos grupos de carbonos equivalentes  $2,6-C_{Ar}$  (129.68 ppm) y  $3,5-C_{Ar}$  (127.50 ppm) del fragmento arilo unido al 1,2,4-oxadiazol y las señales de los carbonos  $5'-C$  (125.71 ppm),  $7'-C$  (125.75 ppm) y  $8'-C$  (112.25 ppm) del anillo de la tetrahydroquinolina. Finalmente, vale señalar la presencia en el espectro las señales asociadas a los carbonos carbonílicos  $2'-C$  (175.80 ppm) y  $3-C_{Mor}$  (168.51 ppm) del anillo de la pirrolidona y morfolinona, respectivamente.

El análisis de los experimentos heteronucleares  $^1H$ - $^{13}C$ -HSQC permitió corroborar las asignaciones hechas para los átomos de carbonos presentes en la molécula. En la Figura 56 se aprecia el espectro bidimensional  $^1H$ - $^{13}C$ -HSQC del compuesto **5b** en el cual se pueden observar varias de las correlaciones de los acoplamientos entre los átomos de carbono y los protones del compuesto analizado. Algunas de las correlaciones que se recalcan en el espectro, son las correlaciones del acoplamiento entre el protón  $4'-H$  y el respectivo átomo de carbono  $4'-C$  del anillo de la tetrahydroquinolina, las correlaciones de los protones aromáticos  $2,6-H_{Ar}$  y  $3,5-H_{Ar}$  con sus respectivos átomos de carbono  $2,6-C_{Ar}$  y  $3,5-C_{Ar}$  del grupo arilo y la correlación del acoplamiento entre el protón metilénico  $2-H_{Mor}$  y su respectivo carbono  $2-C_{Mor}$  del fragmento morfolinona.

**Figura 55.**

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135 del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5b**).

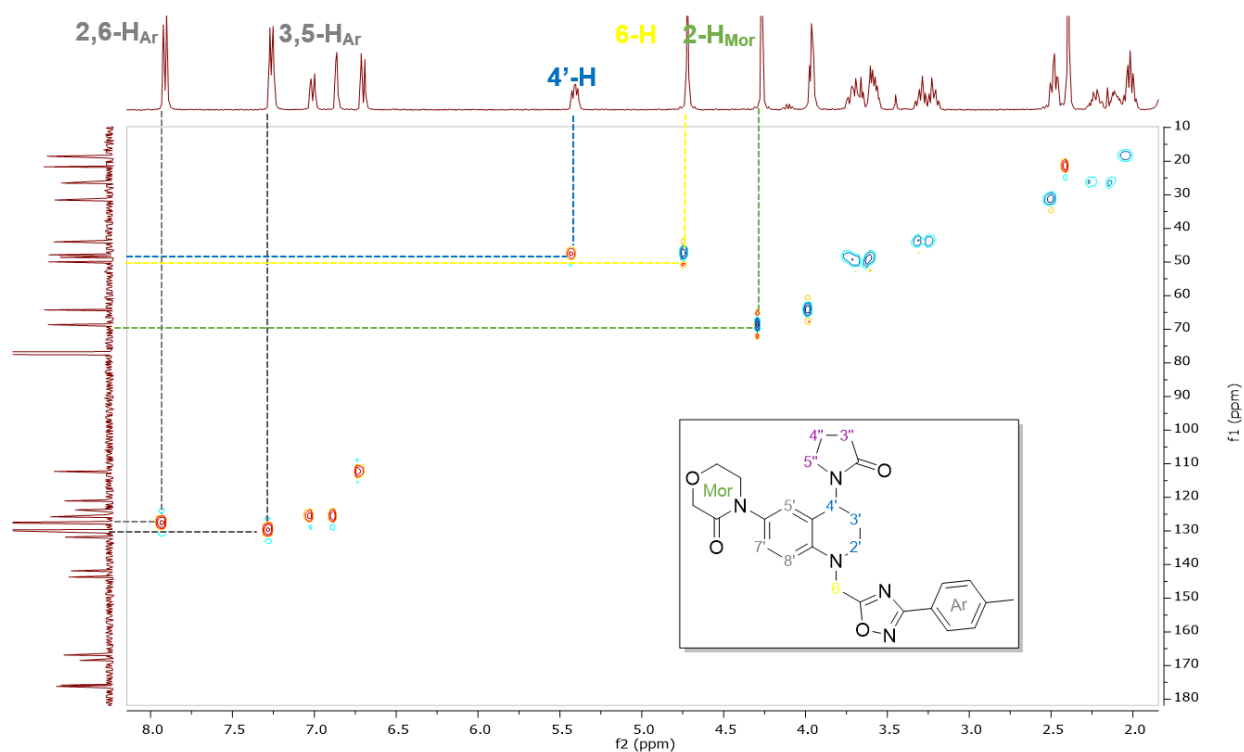


Con la completa caracterización de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5a-i** se aseguró el éxito de esta ruta sintética.

Luego de la síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazoles **5a-i**, los cuales tienen un puente metilénico con un único átomo de carbono entre los heterociclos tetrahydroquinolina y 1,2,4-oxadiazol, se procedió a la obtención de la familia de híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol con un puente etilénico de dos átomos de carbono, siguiendo la misma ruta sintética empleada previamente (Esquema 35).

### Figura 56

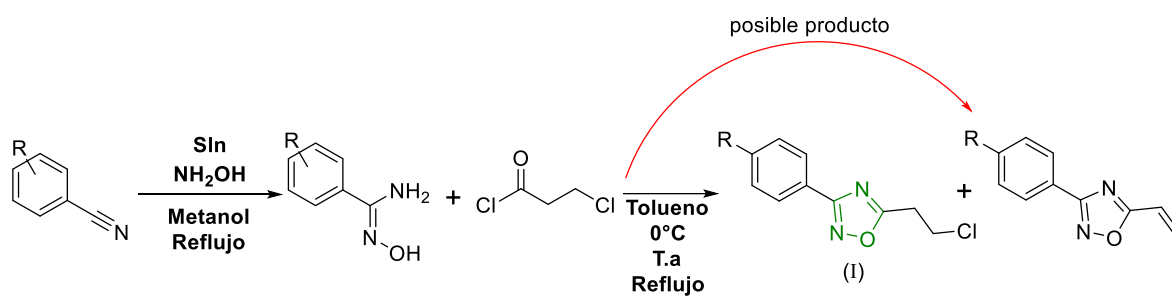
Espectro bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC del 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5b**).



Para la obtención de estos nuevos híbridos moleculares se utilizó cloruro de cloropropanoilo como precursor en la síntesis de los derivados 3-aril-5-cloroetil-1,2,4-oxadiazólicos (I) (**b**, Esquema 35). Sin embargo, una vez se llevó a cabo la reacción de ciclocondensación, como productos de reacción se obtuvieron mezclas complejas que no permitieron asegurar la correcta formación del correspondiente heterociclo 1,2,4-oxadiazólico. Estos resultados podrían estar relacionados con la predisposición del cloruro de cloropropanoilo a una reacción de eliminación en condiciones de reflujo con la posterior formación de un grupo vinilo. Con la obtención reiterativa de resultados negativos en la obtención de los derivados 3-aril-5-cloroetil 1,2, 4-oxadiazol se decidió abandonar la idea de la síntesis de esta segunda familia de híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol.

### Esquema 35.

Obtención de los derivados 3-aryl-5-cloroetil-1,2,4-oxadiazol.



## 7. Análisis y discusión de los ensayos biológicos realizados

Luego de la correspondiente purificación y caracterización de todos los híbridos de tetrahidroquinolina enlazados a los farmacóforos isoxazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-oxadiazol se procedió con la determinación de su actividad anticoagulante. Para dicho propósito, en este proyecto de investigación se llevaron a cabo tres pruebas biológicas, las cuales corresponden a los bioensayos de Tiempo de Protombina de Alta Sensibilidad (PT-HS), Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) y el ensayo fluorométrico de inhibición del factor Xa. Los mencionados experimentos pretenden demostrar la amplia perspectiva biológica de los compuestos sintetizados frente a una proteína de coagulación y sus parámetros habituales de uso en clínica e investigación.

Cabe mencionar que además de los híbridos moleculares evaluados, también fueron testeados algunos compuestos que se sintetizaron durante el desarrollo de este proyecto de investigación, ya sea como intermediarios o como precursores de los híbridos moleculares finales, con el objeto de tener una mejor aproximación a un análisis de relación estructura-actividad (SAR).

### 7.1. Prueba tiempo de protombina de alta sensibilidad (PT-HS)

La prueba PT-HS es un ensayo que permite determinar el tiempo en el que se forma un coágulo en una muestra de plasma. En esta prueba, se emplea una fuente de tromboplastina y calcio que activa específicamente el factor VII de la cascada de coagulación, por lo que esta

prueba permite obtener específicamente el resultado del efecto inhibitor de los compuestos analizados sobre la vía extrínseca de coagulación. Para esta prueba no existe un tiempo ideal de coagulación, por lo que para interpretar dichos resultados se compara con un rango de tiempo que va desde 10.1 a los 13.7 segundos, cabe mencionar que en esta prueba tiempos de coagulación altos, significa una mayor actividad anticoagulante.

Para llevar a cabo el ensayo PT-HS se empleó un kit de reactivos (LINEAR CHEMICALS) que incluye los siguientes reactivos:

- PT-HS: Tromboplastina liofilizada de cerebro de conejo y CaCl<sub>2</sub>, Sodio azida 0,05%. Índice Internacional de Sensibilidad (ISI): 1,07 – 1,39.
- Diluyente: PT Diluyente.
- Plasma Control Level 1 Ref. 3520101.

El equipo empleado para la realización de la prueba PT-HS fue un coagulómetro URIT-610 (URIT Medical Electronic) y para la determinación de los tiempos de protrombina se llevó a cabo el procedimiento recomendado por el fabricante.

La primera serie de compuestos evaluados en la prueba PT-HS fueron los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**. Los tiempos de coagulación obtenidos para cada uno de estos híbridos moleculares a una concentración de 1 mM se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11.**

*Resultados prueba PT-HS para los compuestos 3a-p.*

Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>	Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>
<b>3a</b>	20,2	0,6	<b>3i</b>	10,5	0,4
<b>3b</b>	14,0	0,9	<b>3j</b>	16,0	0,5

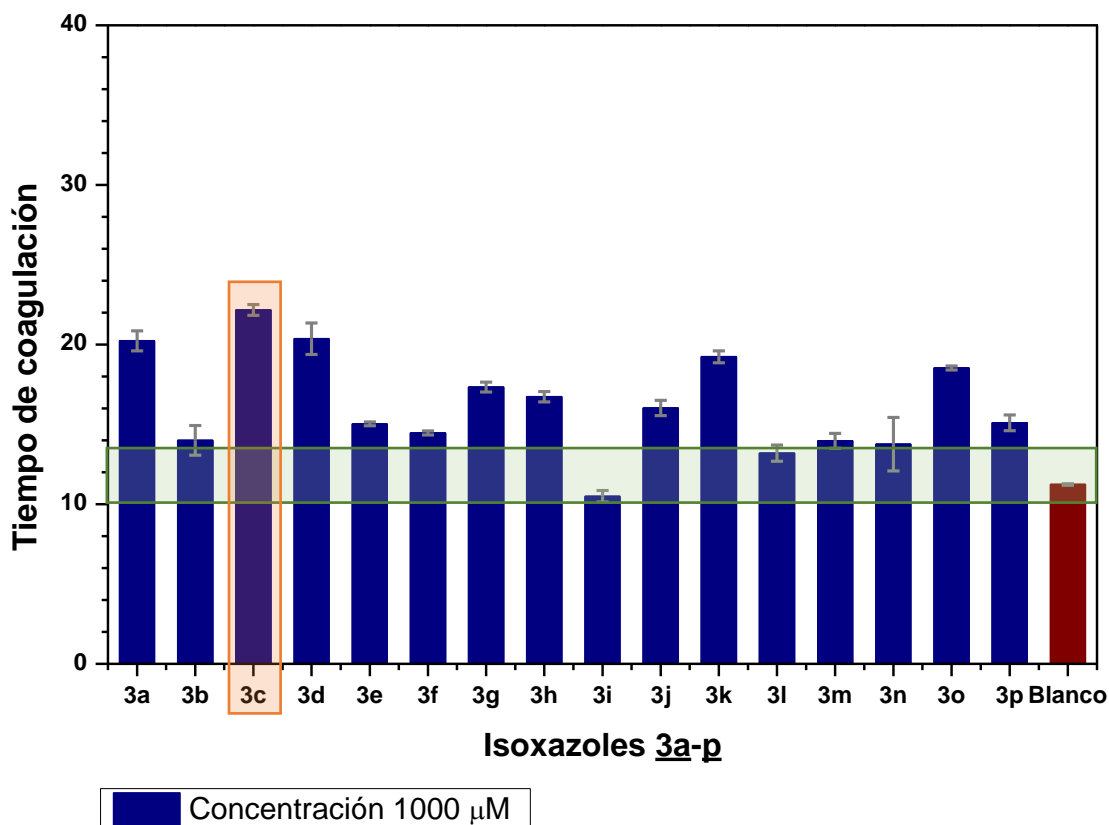
<b><u>3c</u></b>	22,2	0,3	<b><u>3k</u></b>	19,2	0,4
<b><u>3d</u></b>	20,4	1,0	<b><u>3l</u></b>	13,2	0,5
<b><u>3e</u></b>	15,0	0,1	<b><u>3m</u></b>	14,0	0,5
<b><u>3f</u></b>	14,5	0,1	<b><u>3n</u></b>	13,8	1,7
<b><u>3g</u></b>	17,3	0,3	<b><u>3o</u></b>	18,5	0,1
<b><u>3h</u></b>	16,7	0,3	<b><u>3p</u></b>	15,1	0,5
<b>Control<sup>b</sup></b>	11,2	0,0	-	-	-

Nota: <sup>a</sup> Tiempo de coagulación promedio medido por triplicado. <sup>b</sup> Control negativo = DMSO (2 %). <sup>c</sup> DS = Desviación estándar.

El control positivo en el bioensayo fue el fármaco Rivaroxaban, mientras que el control negativo fue DMSO (2% v/v). Si bien los resultados de tiempo de coagulación asociados al control positivo obtenidos en la prueba PT-HS son superiores al límite de detección (>180 s), once (11) de los dieciséis (16) híbridos moleculares testeados mostraron algún tipo de actividad anticoagulante a la concentración evaluada, es decir tiempos de coagulación superiores al control negativo del experimento (11.2 s) e incluso por encima del rango de valores de tiempo aceptados como normales para el plasma sanguíneo en esta prueba (10.1–13.7 s). En la Figura 57 se pueden apreciar de forma gráfica los tiempos de coagulación obtenidos para cada uno de estos compuestos. El tiempo de coagulación asociado al control estuvo dentro del rango de valores normales (banda horizontal de color verde), indicando que las condiciones en las que se llevó a cabo la prueba son óptimas y los resultados confiables a la concentración ensayada.

**Figura 57.**

Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol 3a-p.



Los híbridos moleculares 3a, 3c y 3d mostraron los mejores valores de tiempos de coagulación (20.2, 22.2 y 20.4 s, respectivamente), hasta dos veces superiores a los tiempos de coagulación encontrados para la mayoría de los compuestos híbridos testeados, los cuales tienen valores cercanos a los valores normales de coagulación. Finalmente, es posible evidenciar que el híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol 3c presentó el mayor tiempo de coagulación (22.2 segundos) a una concentración de 1 mM, en otras palabras, este compuesto resultó ser el híbrido con la mayor actividad anticoagulante de esta serie. Es importante resaltar que el tiempo de coagulación para este híbrido molecular a una concentración de 0.5 mM fue de 14.4 s el cual está

muy cerca del rango de valores normales para la coagulación del plasma sanguíneo en esta prueba.

Por otro lado, cuando fue realizada la prueba PT-HS a los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** a 1mM, se encontró que todos los híbridos moleculares ensayados presentan tiempos de coagulación superiores al rango normal de tiempo de coagulación (10.1–13.7 s), a excepción del híbrido molecular **4e**, el cual no mostró ningún efecto sobre los tiempos de coagulación (

Tabla 12).

**Tabla 12.**

*Resultados prueba PT-HS para los compuestos 4a-p.*

Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>	Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>
<b>4a</b>	21,9	0,7	<b>4i</b>	21,3	0,6
<b>4b</b>	18,1	0,2	<b>4j</b>	22,7	1,6
<b>4c</b>	31,3	0,4	<b>4k</b>	39,4	0,8
<b>4d</b>	32,4	0,8	<b>4l</b>	37,7	1,0
<b>4e</b>	10,5	0,1	<b>4m</b>	15,8	0,5
<b>4f</b>	18,3	1,0	<b>4n</b>	16,0	0,4
<b>4g</b>	16,0	0,2	<b>4o</b>	19,1	0,6
<b>4h</b>	15,9	0,4	<b>4p</b>	28,0	0,6
<b>Control<sup>b</sup></b>	11,5	0,7	-	-	-

*Nota:* <sup>a</sup> Tiempo de coagulación promedio medido por triplicado. <sup>b</sup> Control negativo = DMSO (2 %). <sup>c</sup> DS = Desviación estándar.

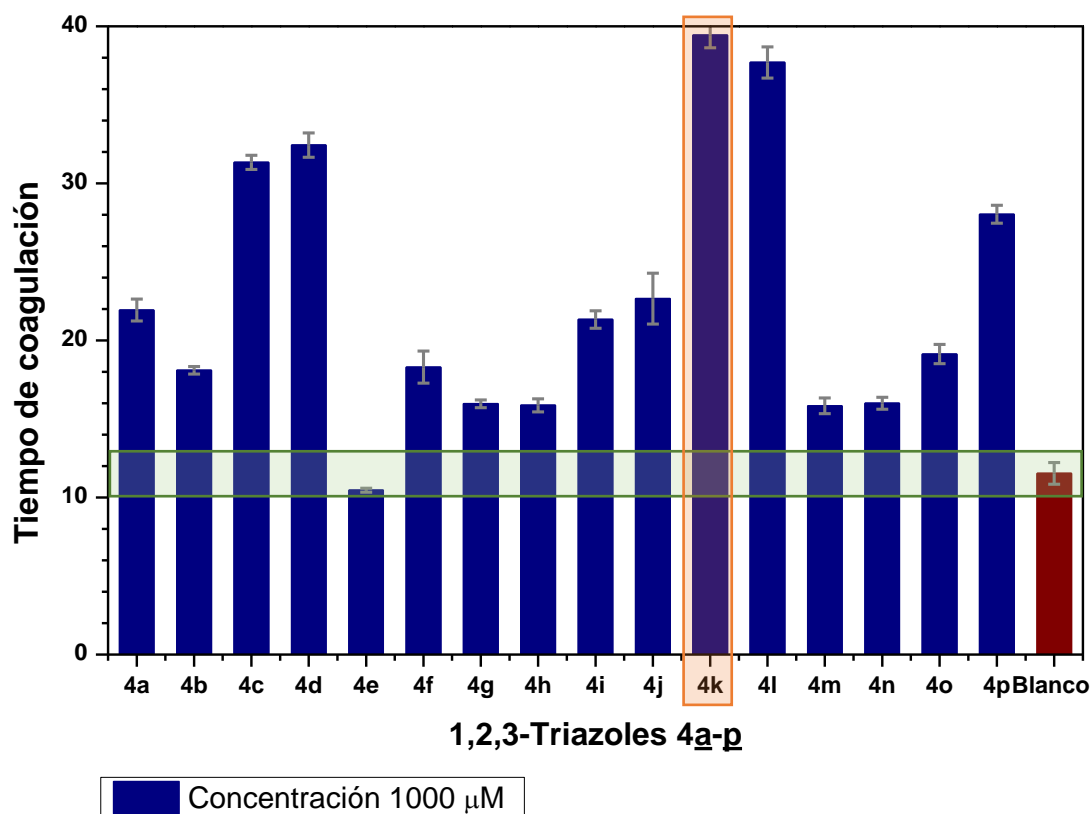
En la Figura 58 se pueden apreciar los resultados obtenidos y se observa que en general y a diferencia de los híbridos moleculares **3a-p**, **4a-p** muestra un mejor desempeño en esta prueba. Dentro de toda la serie de compuestos híbridos **4a-p** evaluados se destacan los híbridos

moleculares **4c** (31.3 s), **4d** (32.4 s), **4k** (39.4 s) y **4l** (37.7 s), los cuales demostraron tener tiempos de coagulación incluso tres veces mayor a los mostrados por los compuestos **3a-p**, lo cual se traduce en un mayor poder anticoagulante. El compuesto más activo entre las tres series de híbridos moleculares evaluados resultó ser el híbrido molecular **4k**, incluso cuando se realizó la prueba a una concentración de 0.5 mM los tiempos de coagulación se mantuvieron dos veces por encima del rango normal de tiempo coagulación (22.5 s). Los resultados obtenidos convierten a este híbrido molecular en un compuesto de referencia para la búsqueda de sustancias con actividad anticoagulante que en principio esté relacionada con la vía extrínseca de la coagulación.

Una primera aproximación a un análisis de relación estructura actividad (SAR) indica que para esta prueba en particular la presencia del heterociclo 1,2,3-triazol les confiere a los híbridos moleculares de tetrahydroquinolina una mayor actividad. Por otro lado, se aprecia un incremento significativo en la actividad anticoagulante cuando el núcleo heterocíclico enlazado al anillo de la tetrahydroquinolina (isoxazol o 1,2,3-triazol) cuentan con un grupo metoxilo o cloro como sustituyente en el fragmento arilo. Esto último, se evidencia cuando se comparan los tiempos de coagulación de los híbridos **4c**, **4k** (-OCH<sub>3</sub>) y **4d**, **4l** (-Cl) con los tiempos de coagulación de los compuestos **4a**, **4i** (-H) y **4b**, **4j** (-CH<sub>3</sub>). Este comportamiento también se pudo apreciar cuando fueron evaluados los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol, en particular los derivados **3c**, **3k** y **3o**, los cuales tienen como sustituyente del grupo arilo un grupo metoxilo (-OCH<sub>3</sub>).

**Figura 58.**

Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol 4a-p.



Otras diferencias que se pueden establecer de acuerdo con los resultados de la prueba PT-HS incluyen: a) aquellos compuestos híbridos que cuentan con un único átomo de carbono como puente metilénico entre los heterociclos (4a-d y 4i-l) muestran mayor tiempo de coagulación y por lo tanto mayor actividad anticoagulante que los compuestos que tienen dos átomos de carbono en el puente (4e-h y 4m-p). b) Los compuestos híbridos que no poseen un átomo

diferente a un átomo de carbono ( $x=\text{CH}_2$ ) en el fragmento lactámico unido al anillo de la tetrahydroquinolina (**4k**, **4l**) muestran una mayor actividad anticoagulante que los híbridos moleculares con un átomo de oxígeno en el fragmento lactámico (**4c**, **4d**).

La última serie de compuestos evaluados en la prueba PT-HS fueron los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazoles **5a-i**, también a una concentración de 1mM. Se pudo apreciar que varios de los nueve híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol testeados presentan un tiempo de coagulación por encima del rango normal (Tabla 13). Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, es importante considerar a los híbridos moleculares **5b** y **5d**, los cuales presentaron los mejores valores (16.9 y 16.5, respectivamente).

**Tabla 13.**

*Resultados prueba PT-HS para los compuestos 5a-i.*

Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>	Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>
<b>5a</b>	13,8	0,3	<b>5e</b>	16,0	0,2
<b>5b</b>	16,9	0,4	<b>5f</b>	12,0	0,2
<b>5c</b>	15,8	0,5	<b>5g</b>	13,9	0,1
<b>5d</b>	16,5	0,9	<b>5h</b>	14,8	0,4
<b>Control</b> <sup>b</sup>	13,3	0,2	<b>5i</b>	15,8	0,3

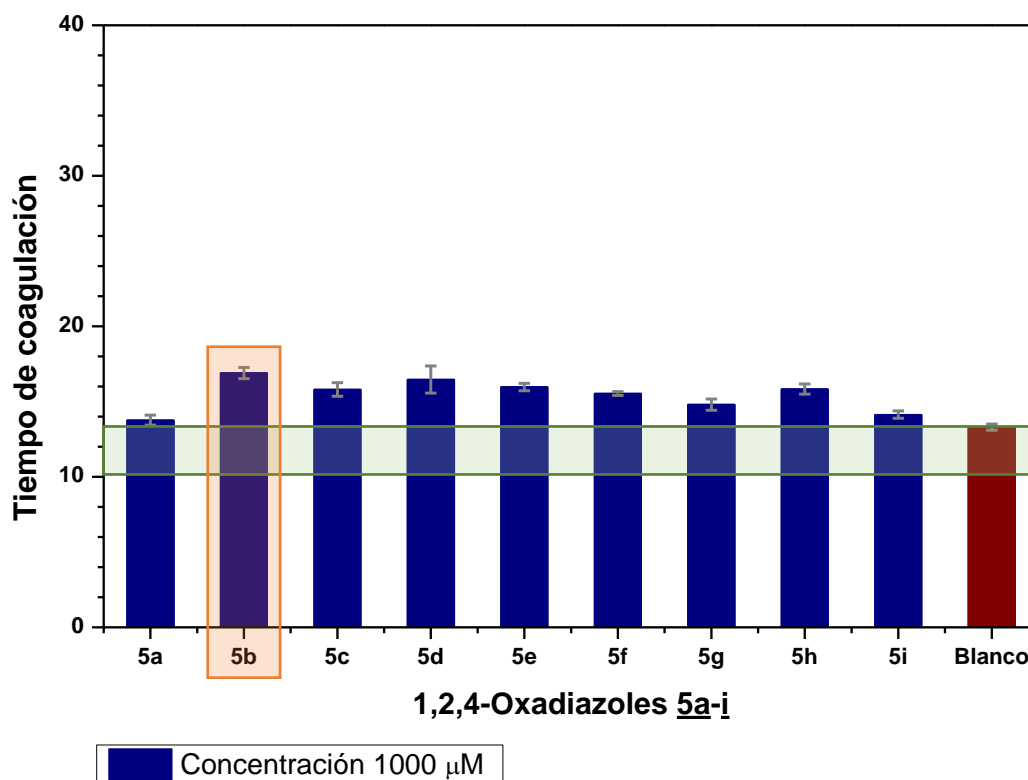
*Nota:* <sup>a</sup> Tiempo de coagulación promedio medido por triplicado. <sup>b</sup> Control negativo = DMSO (2 %). <sup>c</sup> DS = Desviación estándar.

En la Figura 59 se puede visualizar que, si bien el híbrido molecular **5b** resultó ser el más activo, su actividad anticoagulante es marginal, incluso cuando se compara con los resultados obtenidos para la serie de híbridos tetrahydroquinolina/isoxazoles **3a-p**. Adicionalmente, en las

pruebas PT-HS a una concentración de 0.5 mM el tiempo de coagulación para el híbrido molecular **5b** se ubicó en el rango normal de coagulación del plasma.

**Figura 59.**

*Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4oxadiazol 5a-i.*



De acuerdo con los resultados obtenidos para esta serie de compuestos en la prueba PT-HS, se puede afirmar que no existe un aporte significativo del heterociclo 1,2,4-oxadiazol sobre la actividad anticoagulante de los híbridos moleculares **5a-i** en comparación a los híbridos moleculares de tetrahydroquinolina enlazados a los heterociclos isoxazol y 1,2,3-triazol. Además, no se observaron diferencias significativas o tendencias en los valores de tiempo de coagulación que influyeran en el análisis de relación estructura actividad planteado para las tres series de híbridos moleculares testeados.

## 7.2. Prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)

La prueba APTT es un ensayo que al igual que el ensayo PT-HS permite determinar el tiempo en que se forma un coágulo en una muestra de plasma. Sin embargo, en esta oportunidad el reactivo es una suspensión de cefalina que contiene como activador de superficie el ácido elágico, el cual permite una medición simple y altamente fiable del mecanismo intrínseco de la cascada de coagulación. A través de esta prueba se determinó el efecto de los híbridos moleculares sintetizados sobre la vía hemostática intrínseca. Al igual que para la prueba PT-HS, en este ensayo no existe un tiempo ideal de coagulación, por lo que para interpretar dichos resultados se maneja un rango de tiempo que va desde 30.8 a los 41.7 segundos. Además, también en este caso tiempos de coagulación altos significan mayor actividad anticoagulante. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tiempos de coagulación extremos pueden generar otros inconvenientes clínicos, como las hemorragias.

Para llevar a cabo el ensayo de la prueba APTT se empleó un kit (LINEAR CHEMICALS), el cual incluye los siguientes reactivos:

- APTT: cefalina de cerebro de conejo y ácido elágico como activador. Tampón, estabilizadores y conservantes.
- Cloruro de calcio 0.02 mol/L. Ref 3510401.
- Plasma Control Level 1 Ref. 3520101.
- Agua desionizada.

Nuevamente el equipo utilizado para la realización de esta prueba fue un Coagulometro URIT-610 (URIT Medical Electronic) y el protocolo de medición de los tiempos se llevó a cabo siguiendo el procedimiento recomendado por el fabricante.

La primera serie de compuestos evaluados fueron los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**. En la Tabla 14 se resumen los tiempos de coagulación obtenidos para estos híbridos moleculares evaluados a 1 mM. Dichos resultados indican que frente a la prueba APTT solo dos híbridos moleculares **3a** (43.3) y **3c** (46.2 s) mostraron valores de tiempos de coagulación mayores que el control y a su vez superiores al rango de valores de tiempo aceptados como normales para el plasma sanguíneo en esta prueba (30.8-41.7 s). En la Figura 60 se pueden apreciar de forma gráfica los tiempos de coagulación obtenidos para cada uno de estos compuestos. El tiempo de coagulación asociado al control estuvo dentro del rango de valores normales (banda horizontal de color verde), indicando que las condiciones en las que se llevó a cabo la prueba son óptimas y los resultados confiables.

**Tabla 14.**

*Resultados prueba APTT para los compuestos 3a-p.*

Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>	Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>
<b>3a</b>	43,3	1,5	<b>3i</b>	33,5	2,2
<b>3b</b>	35,1	0,6	<b>3j</b>	32,8	0,7
<b>3c</b>	46,8	2,9	<b>3k</b>	38,6	0,4
<b>3d</b>	34,5	2,0	<b>3l</b>	24,7	0,4
<b>3e</b>	34,3	1,7	<b>3m</b>	28,6	1,0
<b>3f</b>	29,2	0,7	<b>3n</b>	30,2	0,5
<b>3g</b>	33,9	1,1	<b>3o</b>	29,5	0,6
<b>3h</b>	31,6	1,6	<b>3p</b>	29,7	1,1
<b>Control<sup>b</sup></b>	29,9	0,8	-	-	-

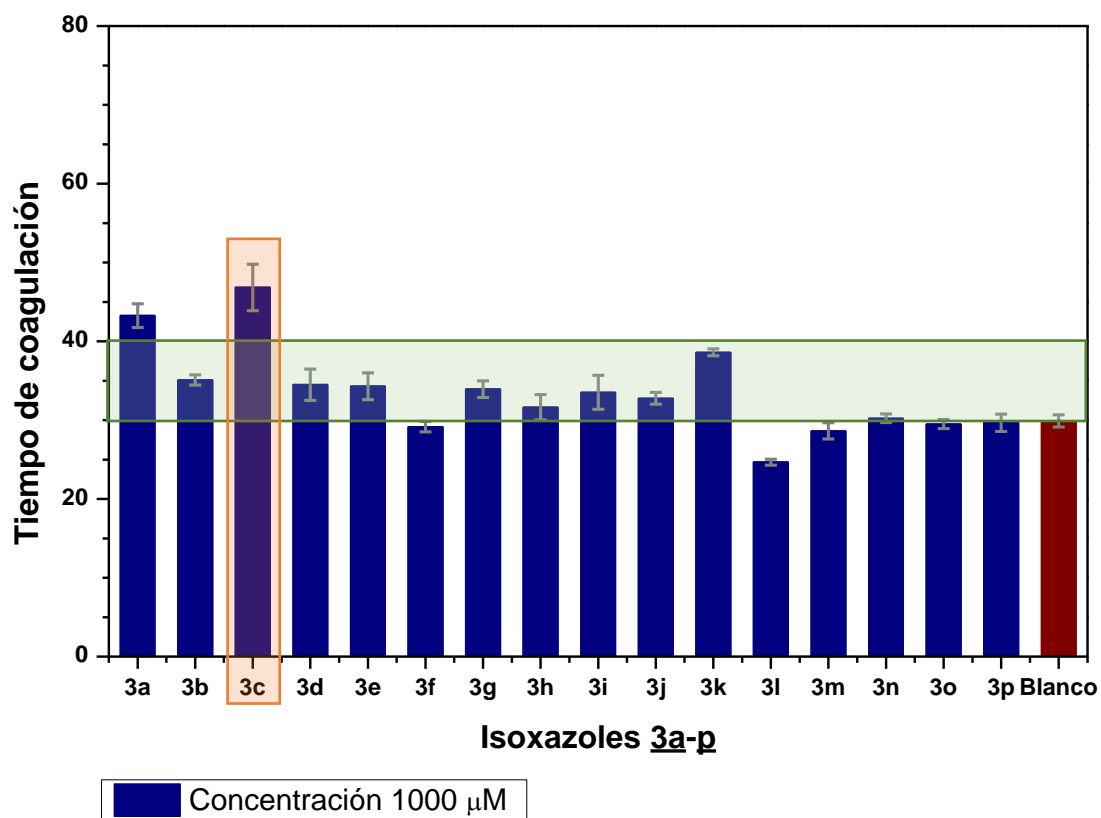
*Nota:* <sup>a</sup> Tiempo de coagulación promedio medido por triplicado. <sup>b</sup> Control negativo = DMSO (2 %). <sup>c</sup> DS = Desviación estándar.

Si bien los resultados obtenidos para esta serie de compuestos híbridos en la prueba APTT resultaron más modestos que los obtenidos para esta misma serie de híbridos moleculares

en la prueba PT-HS, el híbrido molecular **3c** mostró la mejor respuesta anticoagulante en ambas pruebas. Los resultados obtenidos para ambos ensayos de tiempos de coagulación (PT-HS y APTT) permiten afirmar que los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol tienen una mayor actividad sobre la vía extrínseca de coagulación. Para este compuesto no se llevó a cabo la prueba APTT a menor concentración debido a la baja actividad anticoagulante mostrada en el ensayo.

**Figura 60.**

*Resultados de las pruebas APTT realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazoles 3a-p.*



La segunda serie de compuestos evaluados en el ensayo APTT a 1mM fueron los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-isoxazol **4a-p**. Dentro de toda la serie de compuestos híbridos evaluados se encontró que seis (6) de los dieciséis (16) híbridos presentan para esta prueba tiempos de coagulación superiores al rango normal de tiempo de coagulación (30.8-41.7 s) (Tabla 15). En la Figura 61 se pueden apreciar de forma gráfica los resultados obtenidos. Dentro de toda la serie de compuestos híbridos evaluados se destacan los híbridos **4k** (78.4 s) y **4l** (75.2 s), los cuales mostraron valores de tiempos de coagulación dos veces mayor al control de la prueba, lo cual se traduce en una mayor actividad anticoagulante. Al igual que para el ensayo PT-HS el compuesto híbrido que resultó ser el más activo entre las tres series de híbridos testeados resultó ser el híbrido **4k**, el cual cuando se realizó el ensayo a una concentración de 0.5 mM mostró los resultados se mantuvieron por encima del rango de tiempo normal de coagulación (55.0 s). Lo anterior, ratifica la idea de que este híbrido molecular se puede considerar un compuesto líder en la búsqueda de un agente anticoagulante que puede actuar tanto por la vía intrínseca como por la vía extrínseca.

**Tabla 15.**

*Resultados prueba APTT para los compuestos 4a-p.*

Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>	Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>
<b>4a</b>	36,1	0,5	<b>4i</b>	41,1	1,4
<b>4b</b>	40,8	1,8	<b>4j</b>	42,0	1,2
<b>4c</b>	65,5	1,8	<b>4k</b>	78,4	1,5
<b>4d</b>	58,4	1,4	<b>4l</b>	75,2	1,3
<b>4e</b>	34,6	0,5	<b>4m</b>	40,9	0,7
<b>4f</b>	34,1	1,9	<b>4n</b>	39,1	1,9
<b>4g</b>	43,7	1,2	<b>4o</b>	47,2	1,2

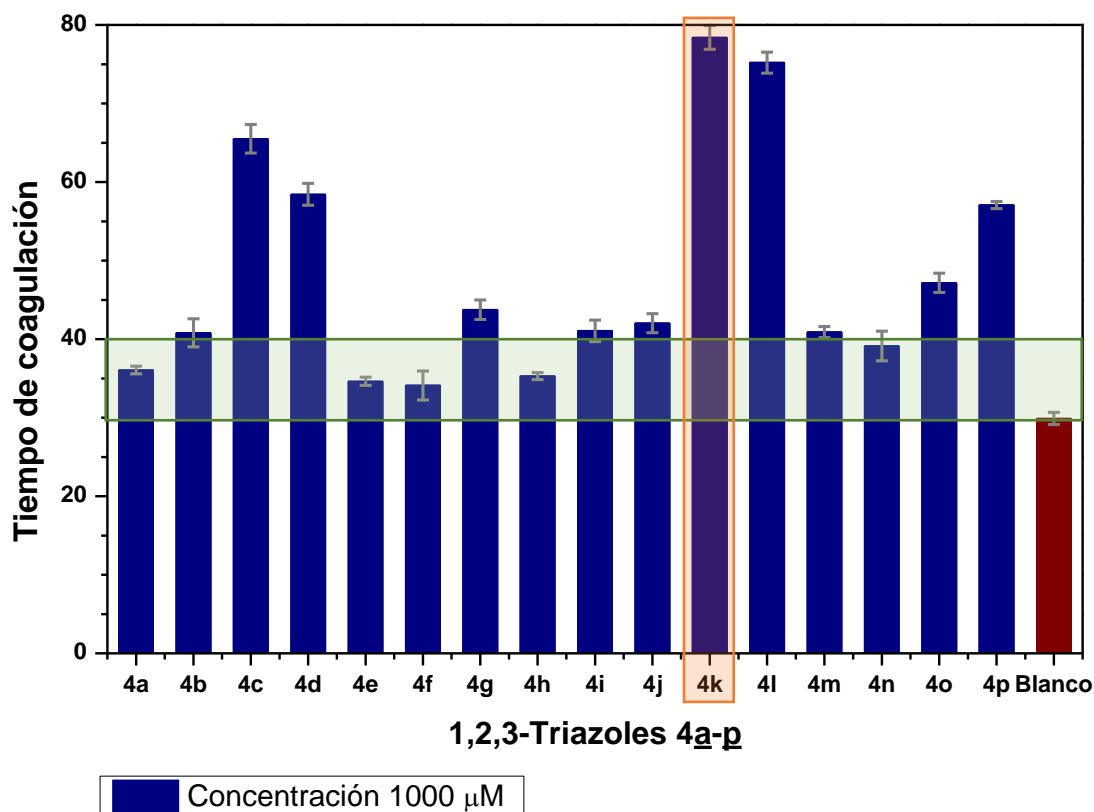
<b>4h</b>	35,3	0,5	<b>4p</b>	57,1	0,4
<b>Control<sup>b</sup></b>	29,9	0,8	-		

Nota: <sup>a</sup> Tiempo de coagulación promedio medido por triplicado. <sup>b</sup> Control negativo = DMSO (2 %). <sup>c</sup> DS = Desviación estándar.

El análisis SAR en el caso de la prueba APTT coincide de forma íntegra con el análisis SAR descrito anteriormente para la prueba PT-HS, que incluyen la naturaleza del heterociclo, el tamaño del puente metilénico, el heteroátomo en el fragmento lactámico y el grupo sustituyente del fragmento arilo.

### Figura 61.

Resultados de las pruebas APTT realizadas a los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol *4a-p*.



La última serie de compuestos evaluados en la prueba APTT fueron los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-Oxadiazoles **5a-i**. En la

Tabla 16 se resumen los tiempos de coagulación obtenidos, los cuales se pueden apreciar en la Figura 62. En este caso en particular, no se observó ninguna actividad anticoagulante, dado que los tiempos de coagulación obtenidos a una concentración de 1 mM estuvieron dentro del rango de valores de tiempo normal para la coagulación en esta prueba. De acuerdo con estos resultados se puede afirmar que la presencia del núcleo 1,2,4-oxadiazol afecta significativamente la actividad anticoagulante en comparación con los híbridos de tetrahydroquinolina enlazados a los heterociclos isoxazol y 1,2,3-triazol.

**Tabla 16.**

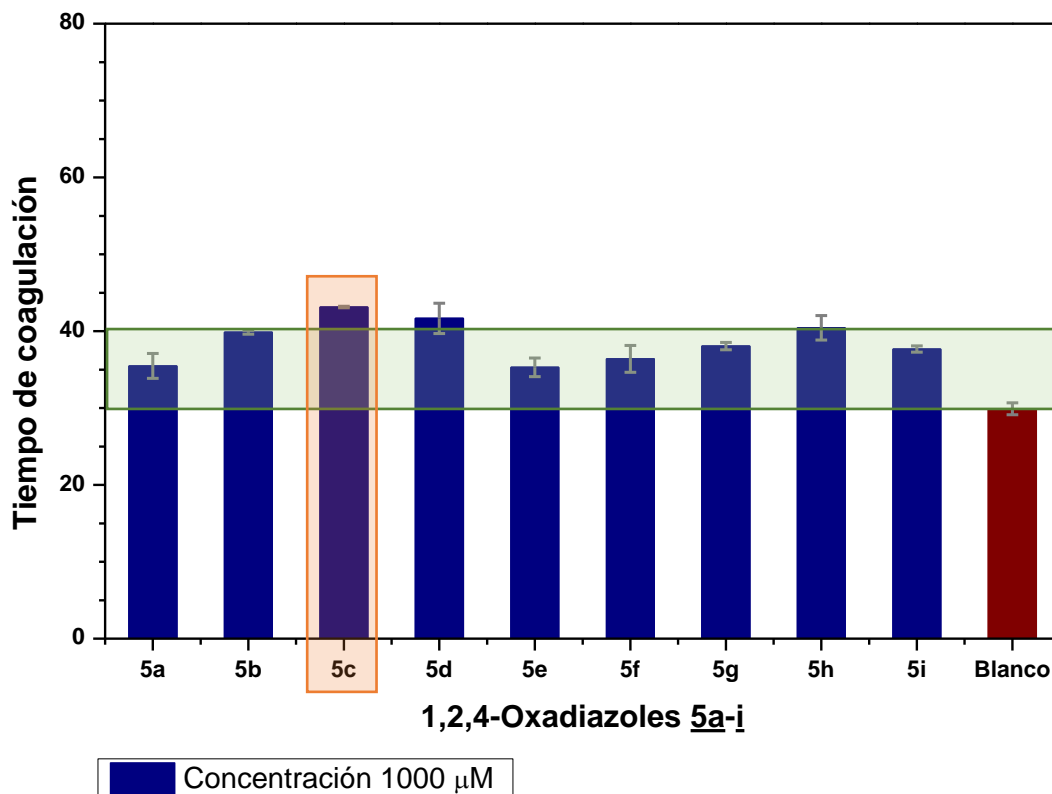
*Resultados prueba APTT para los compuestos 5a-i.*

Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>	Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>
<b>5a</b>	35,5	1,6	<b>5e</b>	35,3	1,2
<b>5b</b>	39,9	0,2	<b>5f</b>	40,2	1,4
<b>5c</b>	43,1	0,1	<b>5g</b>	34,8	1,7
<b>5d</b>	41,7	2,0	<b>5h</b>	38,1	0,5
<b>Control<sup>b</sup></b>	29,9	0,8	<b>5i</b>	40,4	1,6

*Nota:* <sup>a</sup> Tiempo de coagulación promedio medido por triplicado. <sup>b</sup> Control negativo = DMSO (2 %). <sup>c</sup> DS = Desviación estándar.

**Figura 62.**

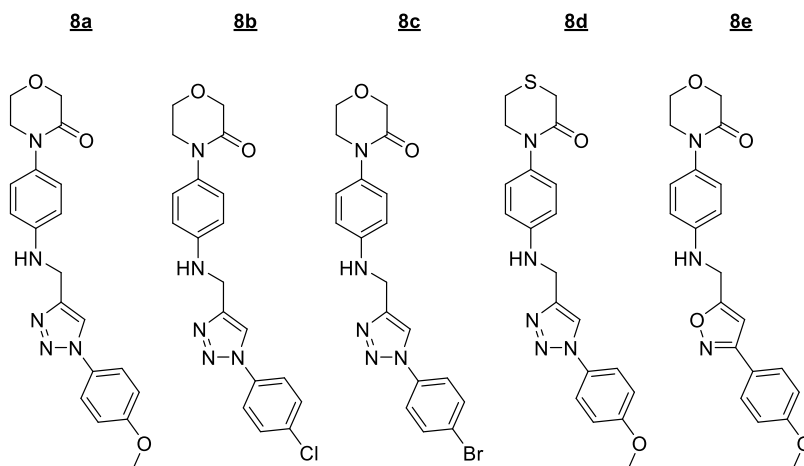
Resultados de las pruebas APTT realizadas a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol 5a-j.



Antes de ahondar en las pruebas de las diferentes familias de híbridos moleculares sintetizados frente a la enzima del factor Xa, cabe mencionar que se realizaron las pruebas de PT-HS y APTT sobre algunos compuestos intermediarios que en algunos casos no hicieron parte del grupo de moléculas descritas los cuales incluyen los compuestos denominados como 8a-e (Figura 63) y los derivados tetrahydroquinolínicos 2a, 2b y 2e.

**Figura 63.**

*Nuevos compuestos analizados en las pruebas PT-HS y APTT.*



En la Tabla 17 se resumen los tiempos de coagulación obtenidos en las pruebas PT-HS y APTT de los derivados tetrahidroquinolónicos **2a-b** y **2e**, además de los compuestos **8a-e** todos a una concentración de 1 mM.

**Tabla 17.**

*Resultados para las pruebas PT-HS y APTT para los derivados tetrahidroquinolónicos 2a-b y 2e y los compuestos 8a-e.*

Compuesto	Ensayo PT-HS		Ensayo APTT	
	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>	Tiempo <sup>a</sup> (s)	DS <sup>c</sup>
<b>2a</b>	12,4	0,1	29,1	0,1
<b>2b</b>	12,5	0,2	31,4	0,2
<b>2e</b>	12,3	0,5	28,8	0,2
<b>8a</b>	23,2	0,6	42,0	1,1
<b>8b</b>	21,2	0,3	35,3	1,5
<b>8c</b>	13,7	1,3	28,4	0,5

<b><u>8d</u></b>	15,2	0,1	44,2	0,5
<b><u>8e</u></b>	15,0	0,1	35,3	1,5
<b>Control<sup>b</sup></b>	11,2	0,0	29,7	0,2

*Nota:* <sup>a</sup> Tiempo de coagulación promedio medido por triplicado. <sup>b</sup> Control negativo = DMSO (2 %). <sup>c</sup> DS = Desviación estándar.

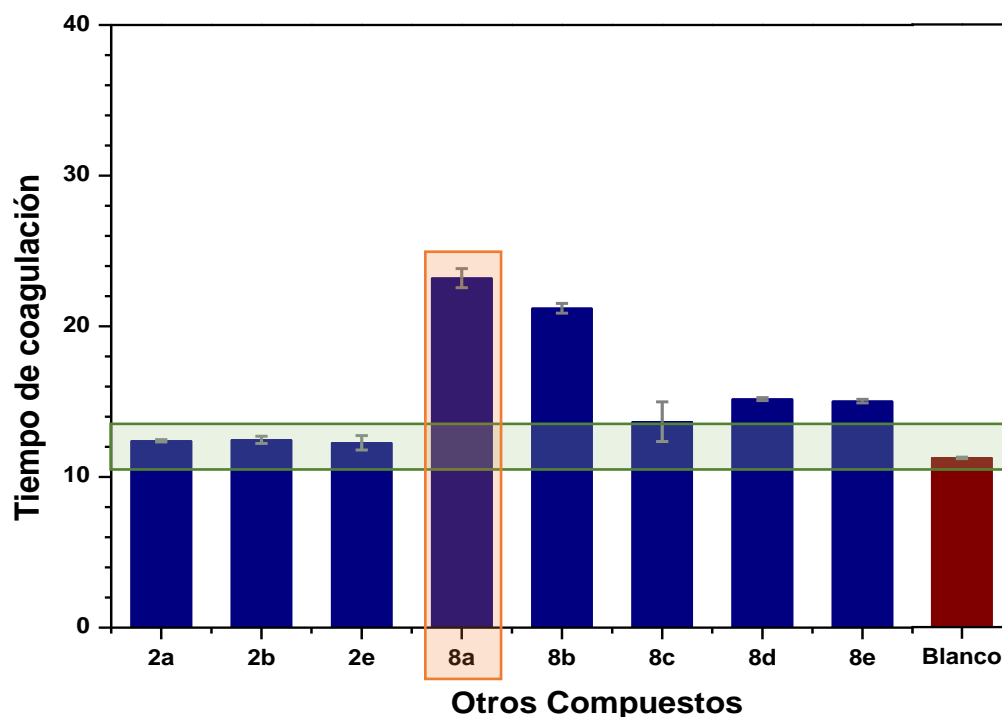
En la Figura 64 se puede apreciar de forma gráfica los resultados obtenidos para la prueba PT-HS, donde se muestra que los compuestos **8a** (23.2 s) y **8b** (21.2 s) presenta tiempos de coagulación hasta dos veces mayor que el control. Mientras que los derivados tetrahydroquinolínicos no mostraron actividad anticoagulante con respecto al control. Por otro lado, en la

Figura 65 se observan de forma gráfica los resultados obtenidos para la prueba APTT. En este caso en particular, no se observó ningún efecto significativo sobre los tiempos de coagulación para los derivados tetrahydroquinolínicos (**2a-b** y **2e**) y los compuestos **8a-e**, dado que ninguno supero el rango normal de tiempos de coagulación esperado para esta prueba.

Con base en los resultados anteriores y continuando con el análisis SAR se pudo comprobar que la hibridación molecular es un paso clave para la síntesis de compuestos con actividad anticoagulante basados en el sistema tetrahydroquinolínico, toda vez que los compuestos tetrahydroquinolínicos precursores no mostraron ninguna actividad anticoagulante. Además, se pudo establecer que el anillo tetrahydroquinolínico incrementa hasta casi diez unidades la actividad anticoagulante, cuando se compara con los compuestos amino triazólicos no híbridos, como fue el caso de los compuestos **8a** (23.2 s) y **8b** (21.2 s) quienes mostraron menores tiempos de coagulación con respecto a los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4c** (31.3 s) y **4d** (32.4 s). Dicha diferencia radica en el mayor grado de libertad de los compuestos **8a** y **8b** en comparación con los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol.

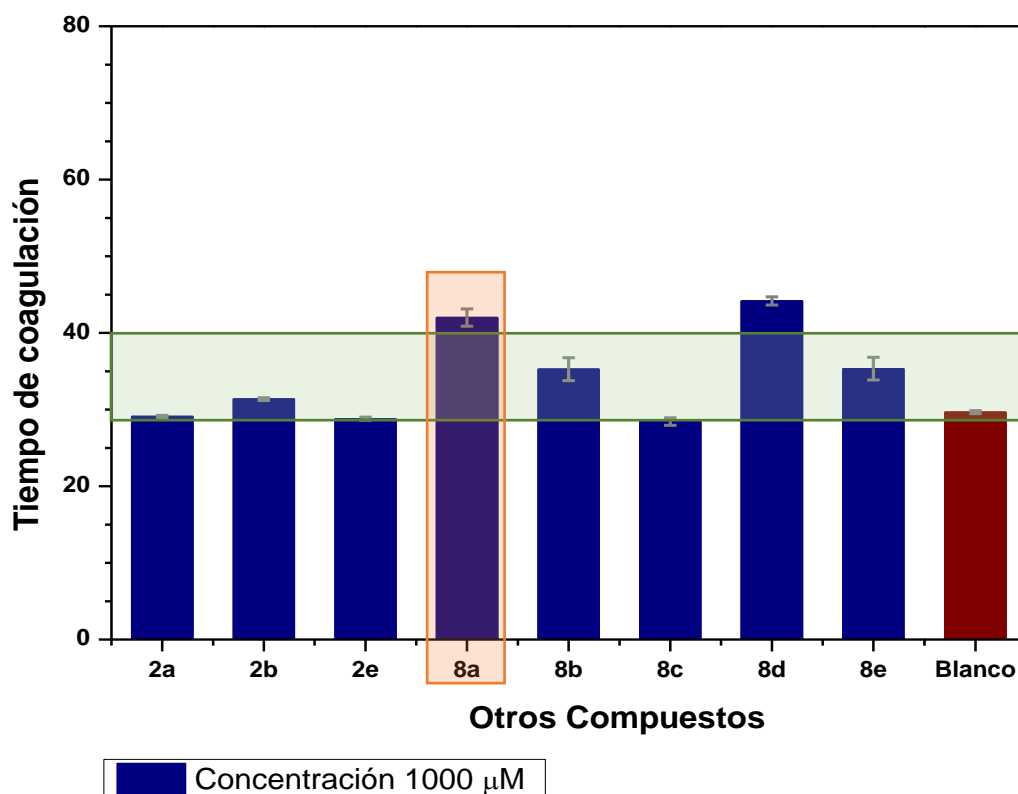
**Figura 64.**

*Resultados de las pruebas PT-HS realizadas a los compuestos 8a-e y los derivados tetrahydroquinolínicos 2a-b y 2e.*



**Figura 65.**

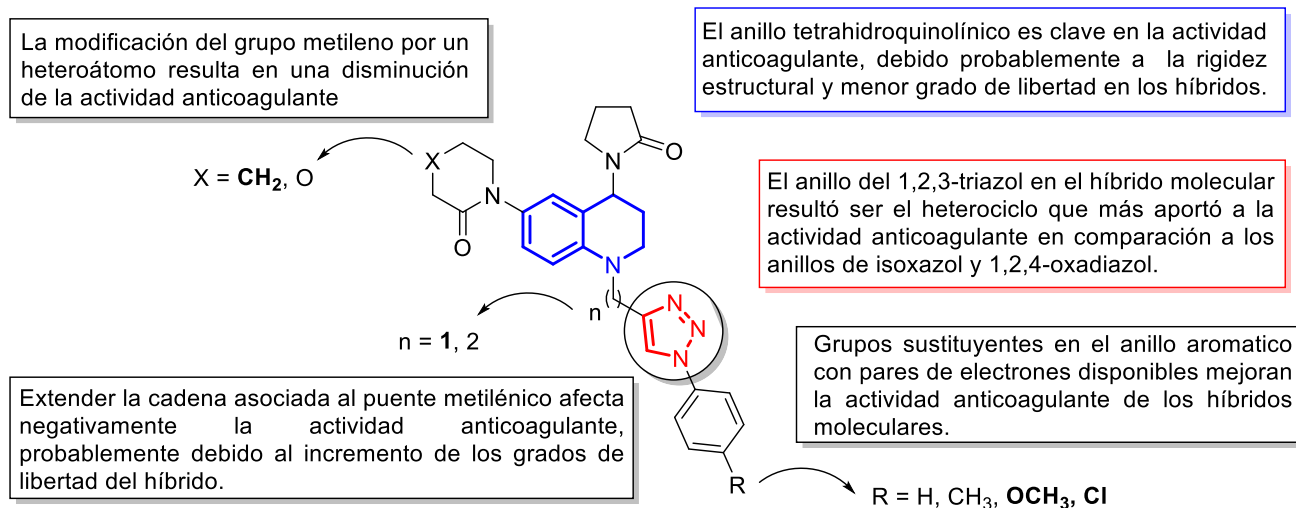
Resultados de las pruebas APTT realizadas a los compuestos 8a-e y los derivados tetrahydroquinolínicos 2a-b y 2e.



Finalmente y a modo de resumen se muestran los elementos más representativos del análisis SAR de los híbridos moleculares de tetrahydroquinolina enlazados a isoxazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-oxadiazol en las pruebas tiempo de protrombina de alta sensibilidad (PT-HS) y tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) (Figura 66).

**Figura 66.**

*Análisis SAR de los híbridos moleculares de tetrahydroquinolina enlazados a isoxazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4-oxadiazol frente a las pruebas PT-HS y APTT.*



### 7.3. Pruebas de inhibición sobre el factor Xa de la cascada de coagulación

Considerando lo mencionado anteriormente el factor Xa es una enzima determinante en la activación de trombina, ambas enzimas están presentes en la vía común de la cascada de

coagulación. La inhibición selectiva de dicho factor se ha convertido en una estrategia muy importante para el desarrollo de nuevos compuestos con actividad anticoagulante. De acuerdo con lo anterior, el ensayo fluorométrico de inhibición de la enzima factor Xa (FXa) de la cascada de coagulación se llevó a cabo sobre las diferentes series de híbridos moleculares de tetrahydroquinolina enlazados a los heterociclos isoxazol, 1,2,3-triazol y 1,2,4 oxadiazol sintetizados en este trabajo de investigación. Dicho ensayo fluorométrico de inhibición se desarrolló empleando un kit AnaSpec (SensoLyte® Rh110), el cual contiene todos los reactivos necesarios para llevar a cabo la prueba. El sustrato contenido en el kit es un péptido unido a la rodamina 110 (Rh 110), el cual por la acción de una enzima proteasa (factor Xa) libera la rodamina, la cual al ser excitada a 490 nm emite fluorescencia a 520 nm. De acuerdo con lo anterior, a mayor fluorescencia observada durante el experimento menor inhibición sobre la enzima.

Inicialmente se llevó a cabo un *screening* que involucró a las tres series de híbridos moleculares sintetizados, con el propósito de encontrar los compuestos híbridos con la mayor actividad inhibitoria del factor Xa de la cascada de coagulación. Dicho *screening* se llevó a cabo a una concentración única de 100  $\mu\text{M}$  y para garantizar la fiabilidad de los datos obtenidos y que las condiciones en las que se llevó a cabo el ensayo fueron óptimas, en las pruebas de inhibición se utilizaron un control positivo (buffer), un control de inhibición (mesilato de gabexato), un vehículo (solución buffer/DMSO) y un blanco. Los resultados de inhibición obtenidos para los híbridos moleculares ensayados fueron comparados con los valores de inhibición obtenidos para los controles y así poder establecer su actividad relativa.

En la Tabla 18 se encuentran los valores de porcentaje de inhibición relativa para los compuestos **3a-p** y en la Figura 67 se encuentran representados los resultados obtenidos para la serie de compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**.

**Tabla 18.**

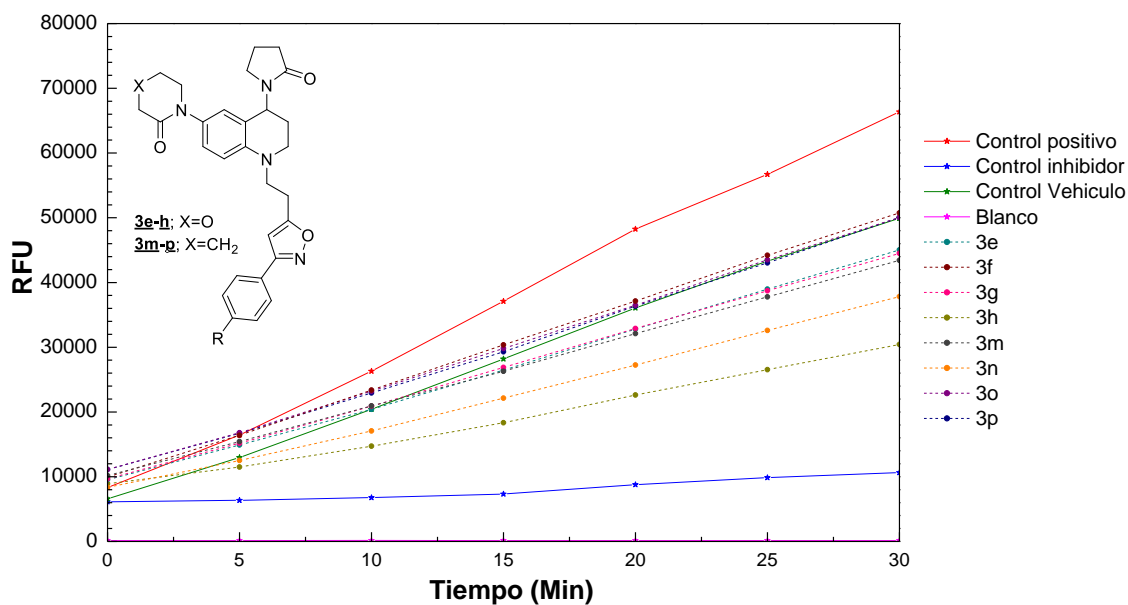
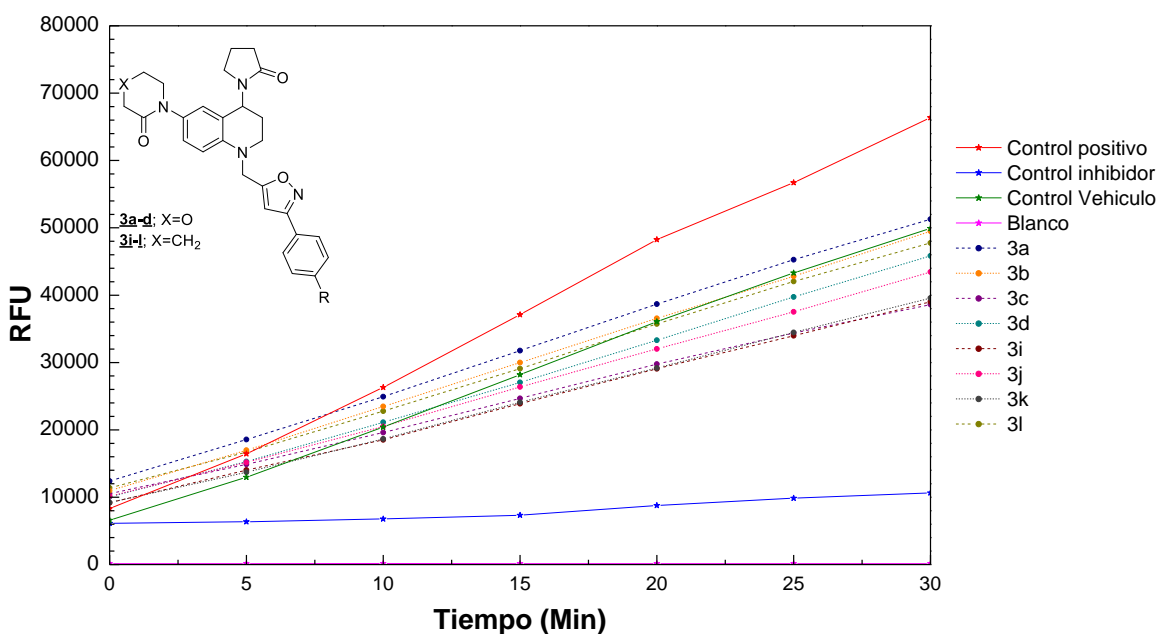
*Porcentajes de inhibición relativa del FXa para los híbridos 3a-p.*

Comp.	% inhibición	Comp.	% inhibición
<b>3a</b>	30,4	<b>3i</b>	47,9
<b>3b</b>	30,4	<b>3j</b>	42,4
<b>3c</b>	49,5	<b>3k</b>	47,4
<b>3d</b>	38,3	<b>3l</b>	36,5
<b>3e</b>	39,5	<b>3m</b>	40,2
<b>3f</b>	25,3	<b>3n</b>	51,6
<b>3g</b>	37,7	<b>3o</b>	32,7
3h	67,7	3p	34,1

*Nota:* % inhibición del Control Positivo 0,0 %, % inhibición del Control inhibidor 96,5 %.

**Figura 67.**

*Screening de inhibición frente a la enzima factor Xa de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol. (a) Híbridos 3a-d y 3i-l. (b) Híbridos 3e-h y 3m-p.*



De acuerdo con los resultados de inhibición obtenidos para la serie de híbridos moleculares tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**, se encontró que algunos de los compuestos ensayados muestran un porcentaje de inhibición del factor Xa del 25 al 67 %. En el caso del grupo de los híbridos moleculares **3a-d** y **3i-l** (Figura 67.a), los híbridos **3i** y **3c** mostraron los mejores resultados de inhibición. Sin embargo, el porcentaje de inhibición de dichos compuestos (**3i**=47.9 %, **3c**=49.5 %) en comparación con el inhibidor de referencia (mesilato de gabexato,

porcentaje de inhibición=96.5 %) es mucho menor, siendo apenas superior a los valores de inhibición del control del vehículo (porcentaje de inhibición= 23.0 %). Para el grupo de los híbridos moleculares **3e-h** y **3m-p** (Figura 67.b) se encontró que los compuestos híbridos **3h** y **3n** (**3h**=67.7 %, **3n**=51.6 %) muestran la mejor actividad inhibidora del factor Xa. Dichos compuestos son incluso los híbridos con mayor actividad inhibidora dentro de la serie de híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**, sin embargo nuevamente dicha actividad es casi la mitad cuando se compara con el inhibidor de referencia.

El análisis de los resultados obtenidos para esta serie de híbridos permite en primera instancia afirmar que un puente metilénico de mayor longitud, y por tanto un mayor grado de libertad, podrían mejorar el perfil bioactivo de los híbridos. Lo anterior difiere de lo encontrado en el análisis estructura actividad (SAR) de las pruebas PT-HS y APTT.

Por otro lado, los resultados de inhibición obtenidos para la serie de híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** evidencian un claro y significativo incremento en la actividad inhibitoria de la enzima, de hecho la mayoría de los compuestos muestran algún tipo de inhibición enzimática, con valores de inhibición superiores al control del vehículo. Los valores del porcentaje de inhibición relativa se encuentran resumidos en la Tabla 19 y los resultados se encuentran graficados en la Figura 68. Dentro del primer grupo de híbridos moleculares **4a-d** y **4i-l** (Figura 68.a) se destacan los compuestos **4l** y **4d**, debido a que estos presentan los mejores valores de inhibición (**4l**=74.7 %, **4d**=94.4 %). Vale la pena hacer especial énfasis en el compuesto **4d**, toda vez que sus valores de inhibición son comparables a los encontrados para el inhibidor de referencia (mesilato de gabexato, porcentaje de inhibición=96.5 %). En el caso de los híbridos moleculares **4e-h** y **4m-p** (Figura 68.b), se encontró que los compuestos con los mejores resultados de inhibición fueron los derivados **4f** y **4p**, los cuales tiene valores de

inhibición por el orden de los valores encontrados para el inhibidor de referencia (**4f**=92.6 %, **4p**=94.1 %).

**Tabla 19.**

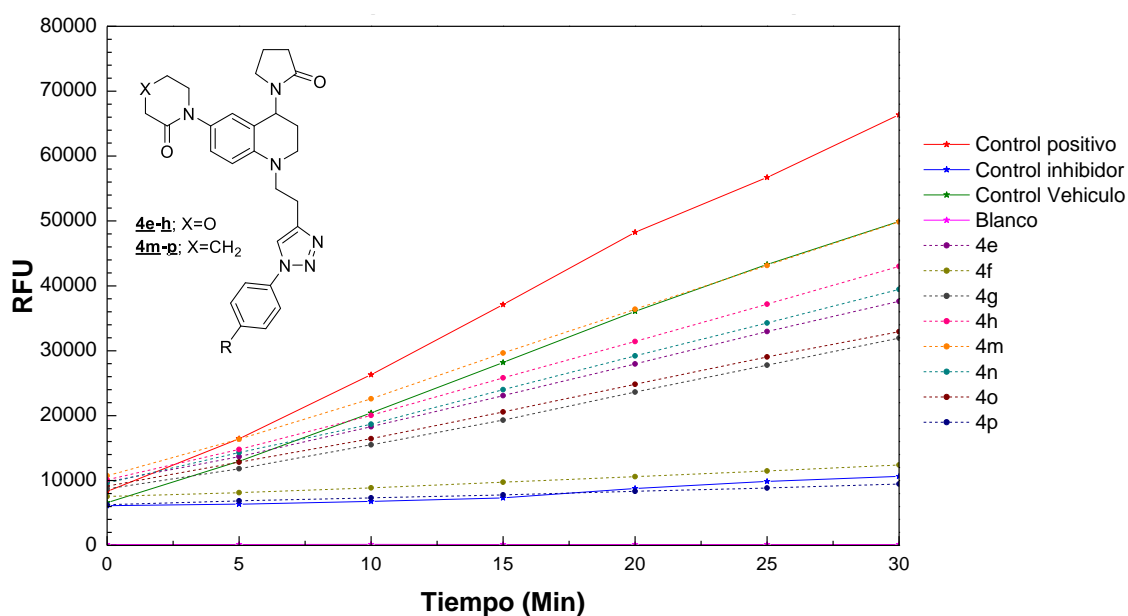
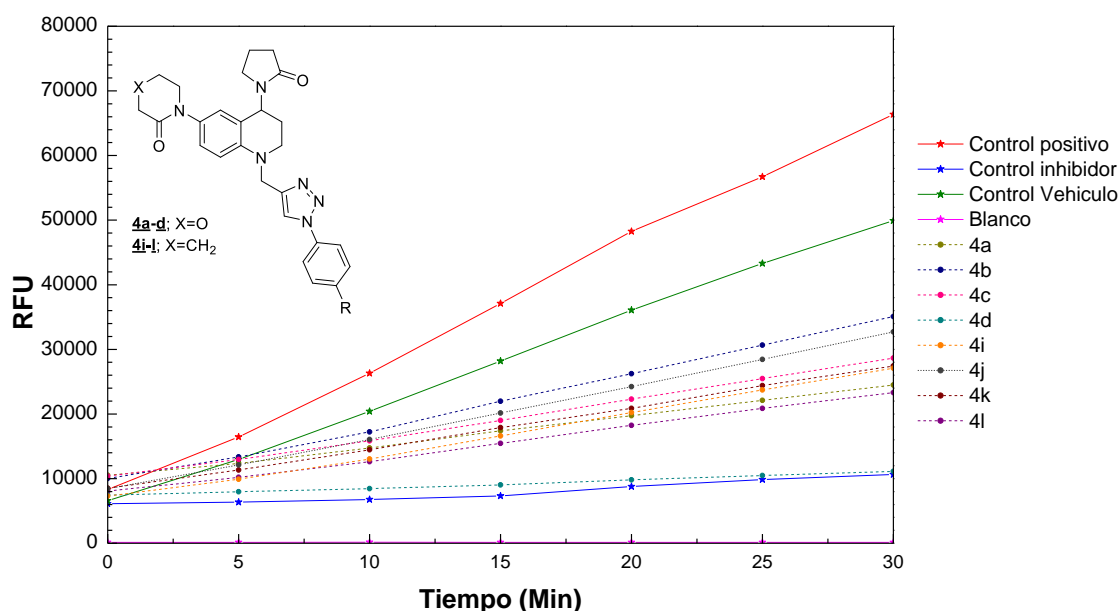
*Porcentajes de inhibición relativa del FXa para los híbridos 4a-p.*

Comp.	% inhibición	Comp.	% inhibición
<b>4a</b>	73,6	<b>4i</b>	68,2
<b>4b</b>	59,9	<b>4j</b>	57,8
<b>4c</b>	69,6	<b>4k</b>	66,9
<b>4d</b>	94,4	<b>4l</b>	74,7
<b>4e</b>	52,8	<b>4m</b>	34,0
<b>4f</b>	92,6	<b>4n</b>	49,7
<b>4g</b>	62,2	<b>4o</b>	59,4
<b>4h</b>	44,8	<b>4p</b>	94,1

*Nota:* % inhibición del Control Positivo 0,0 %, % inhibición del Control inhibidor 96,5 %.

**Figura 68.**

*Screening de inhibición frente a la enzima factor Xa de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol. (a) Híbridos **4a-d** y **4i-l**. (b) Híbridos **4e-h** y **4m-p**.*



De acuerdo con los resultados de inhibición obtenidos para los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol no es posible establecer una clara relación entre el número de átomos de carbono en el puente metilénico con el incremento de los valores de inhibición enzimática. Sin embargo, no deja de ser un hecho de relevancia que los dos híbridos (**4f** y **4p**) más activos en la prueba de inhibición del FXa de toda la serie **4a-p** y en general de todos los

compuestos evaluados en la presente investigación, conserven esta característica estructural. Lo anterior, es consecuente con lo planteado anteriormente para el caso de los híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol **3a-p**.

La última serie de compuestos analizados en el ensayo de inhibición enzimática del factor Xa, fueron los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol **5a-i**. Los resultados de inhibición para estos compuestos se encuentran resumidos en la Tabla 20 y se pueden ver representados de forma gráfica en la

Figura 69. Si bien los valores de inhibición para esta serie de compuestos muestran valores de inhibición que van desde 13 al 77%, se pueden destacar los compuestos **5f** y **5g**, los cuales muestran valores de inhibición (**5f**=77.4 %, **5g**=72.6 %) superiores al promedio general de híbridos analizados en esta serie, los cuales en su mayoría están cercanos al valor de inhibición del control (vehículo) (porcentaje de inhibición= 23.0 %).

**Tabla 20.**

*Porcentajes de inhibición relativa del FXa para los híbridos 4a-p.*

Comp.	% inhibición	Comp.	% inhibición
<b>5a</b>	28,8	<b>5f</b>	77,4
<b>5b</b>	25,8	<b>5g</b>	72,6
<b>5c</b>	18,1	<b>5h</b>	52,7
<b>5d</b>	23,5	<b>5i</b>	31,6
<b>5e</b>	14,9	---	---

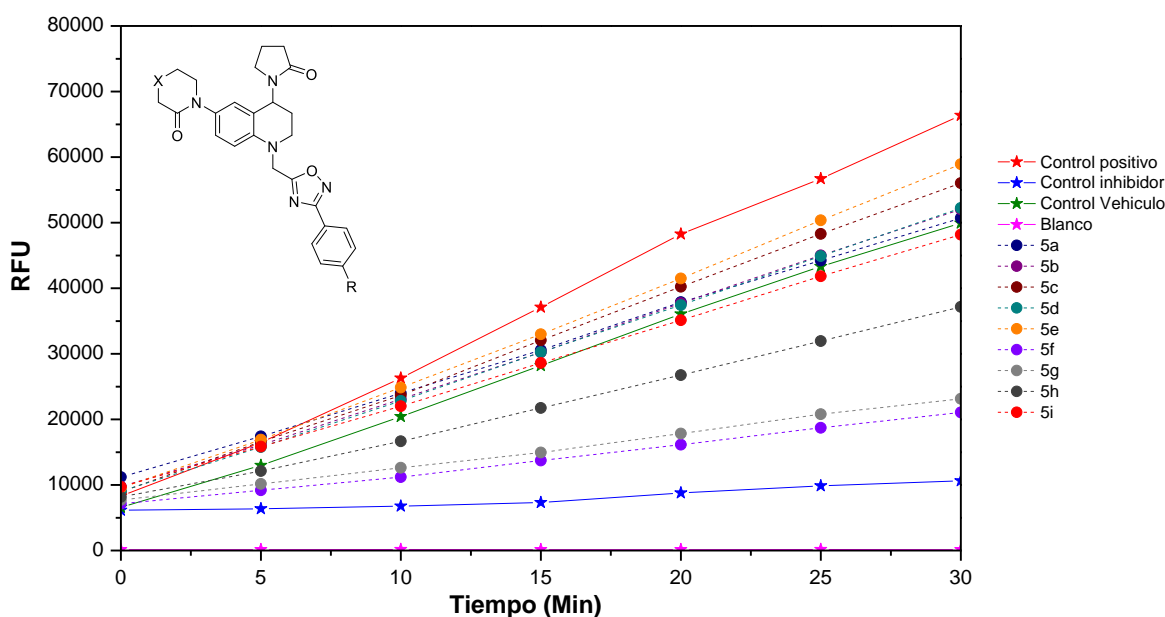
*Nota:* % inhibición del Control Positivo 0,0 %, % inhibición del Control inhibidor 96,5 %.

Para el caso específico de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol no se pueden establecer relaciones estructura-actividad representativas, dado que los valores de inhibición

enzimática obtenidos son dispersos y no muestran una tendencia ponderable. Sin embargo es importante mencionar que los híbridos con los porcentajes de inhibición más altos (**5f** y **5g**) no poseen un heteroátomo en el fragmento lactámico unido al anillo de la tetrahydroquinolina.

**Figura 69.**

*Screening de inhibición frente a la enzima factor Xa de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol 5a-i*



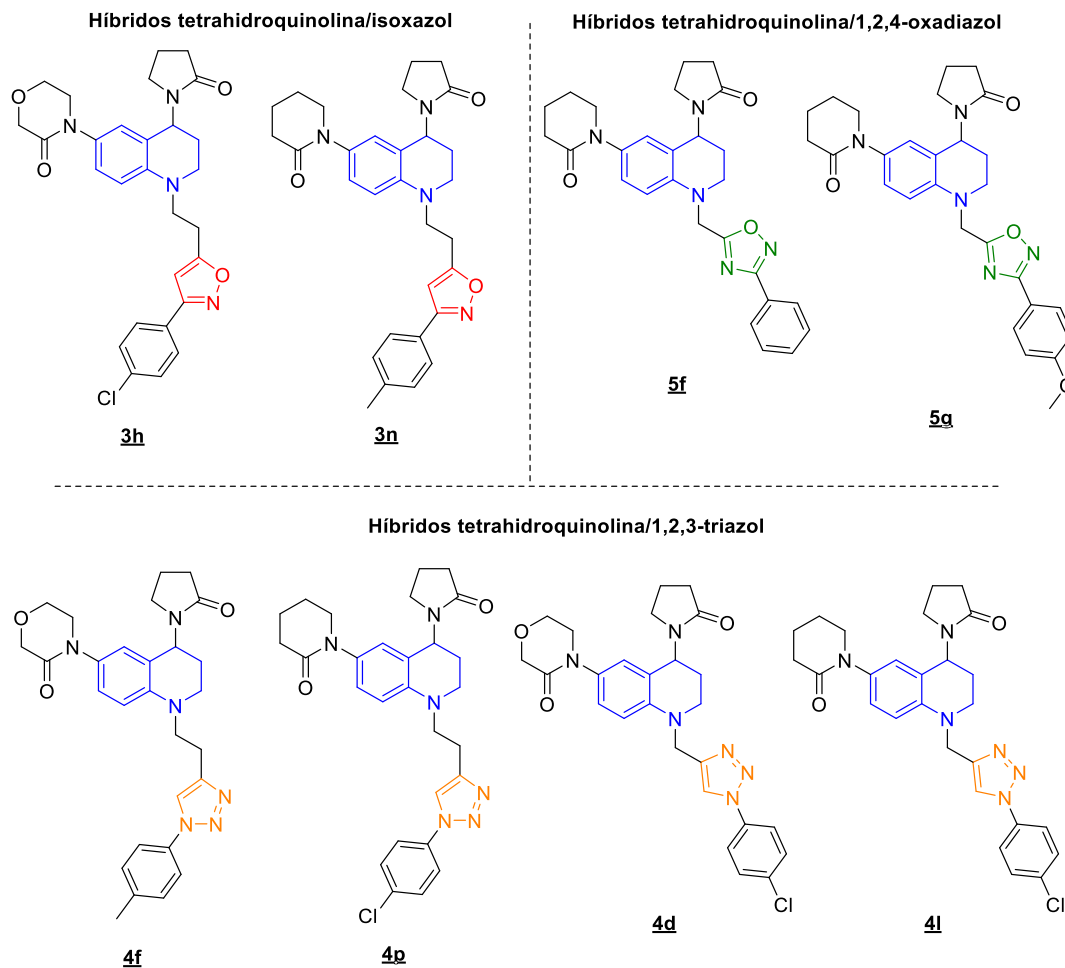
En general, los resultados de inhibición del factor Xa permiten establecer un análisis de la relación de su estructura con la actividad observada, la cual tuvo en cuenta los fragmentos estructurales que más favorecen la actividad inhibitoria de los híbridos moleculares sobre la enzima. En primer lugar, no queda dudas del rol farmacológico esencial que ejerce el heterociclo 1,2,3-triazol, presente en los híbridos moleculares de tetrahydroquinolina, en el incremento significativo de la actividad de inhibición enzimática, en comparación con los heterociclos isoxazol y 1,2,4-oxadiazol. Cabe destacar que este comportamiento ya había sido observado en

las pruebas de PT-HS y APTT. En segundo lugar y tal como se mencionó anteriormente, el número de átomos en el puente metilénico que une los fragmentos heterocíclicos incide en la actividad de inhibición enzimática, dado que los compuestos híbridos con un puente metilénico de dos átomos de carbono muestran en la mayoría de los casos una mayor actividad inhibitoria. Lo anterior difiere del análisis de la relación estructura actividad (SAR) establecido para las pruebas PT-HS y APTT. Finalmente, se puede aseverar que la presencia de un grupo sustituyente en la posición C-4 del fragmento arilo unido al heterociclo, como es el caso del átomo de cloro y el grupo metílico, favorecen la actividad inhibitoria sobre la enzima. En la Figura 70 se observan las estructuras moleculares de los híbridos moleculares con mayor actividad dentro de cada serie de compuestos analizados.

Una vez obtenidos todos los resultados de inhibición sobre la enzima FXa de las tres series de híbridos moleculares, se escogieron los compuestos híbridos que mostraron mayor actividad de inhibición enzimática (% de inhibición) a una concentración de 100  $\mu\text{M}$ , para la determinación de la correspondiente concentración inhibitoria media máxima ( $\text{IC}_{50}$ ). Los compuestos seleccionados incluyen el híbrido molecular tetrahydroquinolina/isoxazol **3h**, y los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4d**, **4f**, **4l** y **4p**. Para llevar a cabo dichos ensayos se empleó nuevamente el kit AnaSpec (Sensolyte® Rh110). Las concentraciones seleccionadas para la determinación del  $\text{IC}_{50}$  fueron 200, 100, 50, 25 y 10  $\mu\text{M}$ , mientras que el tratamiento de los datos se realizó con ayuda del programa estadístico GraphPad Prism 8.

**Figura 70.**

*Compuestos híbridos moleculares analizados con mayor actividad inhibitoria sobre la enzima factor Xa.*



Los resultados preliminares obtenidos para los ensayos de concentración inhibitoria media ( $IC_{50}$ ) para el híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol **3h** ( $IC_{50} = 13.2 \pm 1.6 \mu M$ ), evidencian que dentro de esta serie de compuestos **3a-p** resaltan algunos híbridos con actividad de inhibición considerable sobre la enzima FXa. Por otro lado, para el caso de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol se pudo establecer que algunos de sus derivados tienen valores de  $IC_{50}$  mejores que los encontrados para los híbridos anteriormente descritos. De

hecho, el valor de  $IC_{50}$  más promisorio y por lo tanto el híbrido más bioactivo dentro de los compuestos analizados, resultó ser el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4l** ( $IC_{50} = 9.5 \pm 2.2 \mu M$ ). Vale resaltar que el valor de  $IC_{50}$  para el híbrido **4l** es casi dos veces menor que el valor de  $IC_{50}$  encontrado para el híbrido **4f** ( $IC_{50} = 17.6 \pm 0.9 \mu M$ ) y además, dicho valor resultó ser ligeramente menor que el valor de  $IC_{50}$  determinado para los análogos **4d** ( $IC_{50} = 14.4 \pm 2.1 \mu M$ ) y **4p** ( $IC_{50} = 15.8 \pm 3.5 \mu M$ ). Lo anterior, sumado a los resultados observados en los ensayos de tiempos de coagulación convierte a este híbrido molecular tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4l** en un compuesto líder en la búsqueda de nuevos agentes anticoagulantes con actividad de inhibición enzimática frente al FXa.

**Tabla 21.**

Valores de  $IC_{50}$  calculados para los híbridos **3h** (THQ/isoxazol) y los híbridos **4d**, **4f**, **4l** y **4p** (THQ/1,2,3-triazol).

Híbrido	<b>3h</b>	<b>4d</b>	<b>4l</b>	<b>4f</b>	<b>4p</b>
$IC_{50}^a$ ( $\mu M$ )	13.2 $\pm$ 1.6	14.4 $\pm$ 2.1	9.5 $\pm$ 2.2	17.6 $\pm$ 0.9	15.8 $\pm$ 3.5

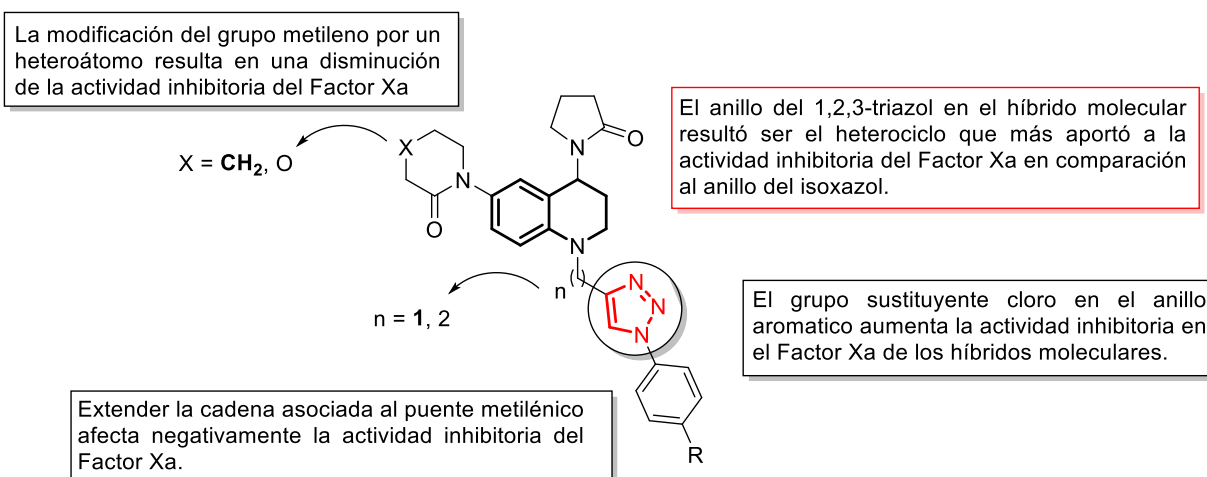
Nota: <sup>a</sup>El cálculo del valor de  $IC_{50}$  se realizó empleando programa estadístico GraphPad Prism 8.

A pesar de que los híbridos moleculares ensayados para el cálculo del valor de  $IC_{50}$  corresponden a una pequeña muestra de todos los compuestos híbridos evaluados en los ensayos de *screening* frente al factor Xa, una aproximación preliminar a un análisis SAR directamente relacionado con la inhibición del factor Xa indica que la presencia de un átomo de cloro en el fragmento arilo del anillo del 1,2,3-triazol incide de forma positiva en la actividad inhibitoria de la enzima. También es posible observar este mismo efecto cuando el anillo unido en la posición C-6 de la tetrahydroquinolina corresponde a una piperidina. Por otro lado, se evidencia que

extender la cadena asociada al puente metilénico tiene un efecto negativo sobre los resultados de actividad inhibitoria (Figura 71).

### Figura 71.

Análisis SAR preliminar frente al factor Xa de los híbridos 3h (THQ/isoxazol) y los híbridos 4d, 4f, 4l y 4p (THQ/1,2,3-triazol).



Considerando lo anteriormente expuesto, se puede concluir que cinco (5) de los híbridos moleculares sintetizados y caracterizados en este proyecto de investigación, tienen actividad anticoagulante, la cual, en algunos casos está directamente asociada a la actividad inhibitoria de la enzima factor Xa de la cascada de coagulación, validando de este modo, la hipótesis originalmente planteada en esta investigación. La identificación de algunos híbridos “líderes” permitirá dar paso a futuras investigaciones en torno a la búsqueda de nuevos compuestos con actividad anticoagulante, en especial como inhibidores del factor Xa y por tanto agentes efectivos en el tratamiento de enfermedades como la tromboembolia venosa (TEV).

## 8. Análisis computacional de la interacción enzima factor Xa-híbridos moleculares sintetizados.

### 8.1. Cálculos de acoplamiento molecular (docking)

Luego de la síntesis y de los ya mencionados ensayos biológicos, se realizaron algunos estudios y análisis computacionales que incluyeron, docking, dinámica molecular y farmacocinética *in silico*. Respecto a los resultados de actividad biológica presentados y a la similitud estructural entre todas las moléculas sintetizadas y para dilucidar la base molecular de este resultado, se llevaron a cabo cálculos de acoplamiento molecular contra la enzima factor Xa (FXa) utilizando el programa Schrödinger. Se realizó una inspección gráfica de los resultados del acoplamiento molecular para todos los compuestos.

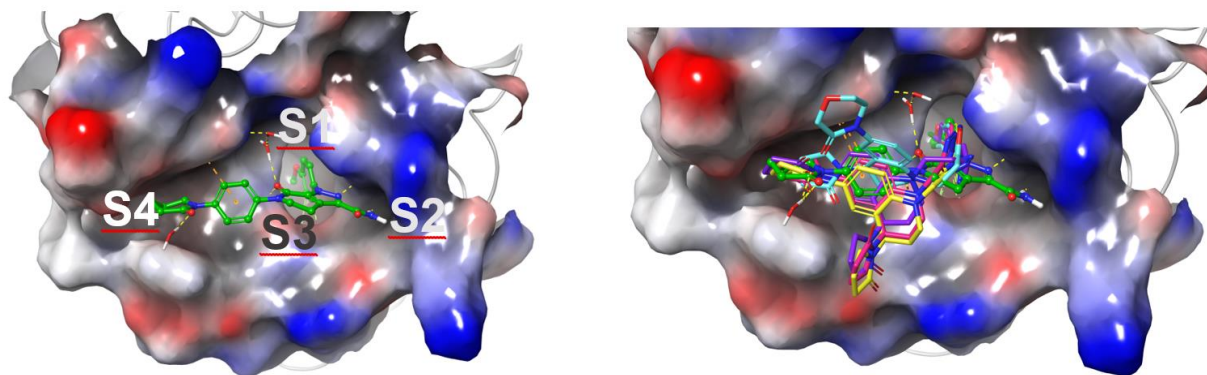
Los cálculos de dinámica molecular y  $\Delta G$  energía libre de unión MM/GBSA (Molecular Mechanics-Generalized Born Surface Area) se hicieron para los cinco compuestos más activos contra la enzima FXa, con el propósito de explicar a nivel atómico las posibles interacciones moleculares de estos ligandos con la enzima (Figura 72). Las energías de unión de MM/GBSA se estimaron para las estructuras promedio del conjunto de la simulación de MD. Para los cálculos de un total de 500 y de 200 ns de MD, se extrajeron los 100 ns más estables para su análisis y se eliminaron las moléculas de agua y los iones.

La visualización del acoplamiento molecular del inhibidor apixaban dentro del sitio de unión de la enzima FXa, reveló que el apixaban explora las interacciones con todos los subsitios del sitio activo FXa. El apixaban forma un enlace de hidrógeno con el residuo de carga negativa

E146 (S2) a través de su grupo terminal de amina. La pose de acoplamiento muestra que el anillo del metoxifenil del apixaban se extiende a través de la cavidad del sitio activo (S1) cerca de los residuos C191 y G216 (S3), mientras que el resto lactámico interactúa con el residuo Y99 en el subsitio S4.

**Figura 72.**

*Superficie molecular del sitio de unión de la proteína FXa con apixaban (izquierda) y los grupos de moléculas sintetizadas (derecha).*

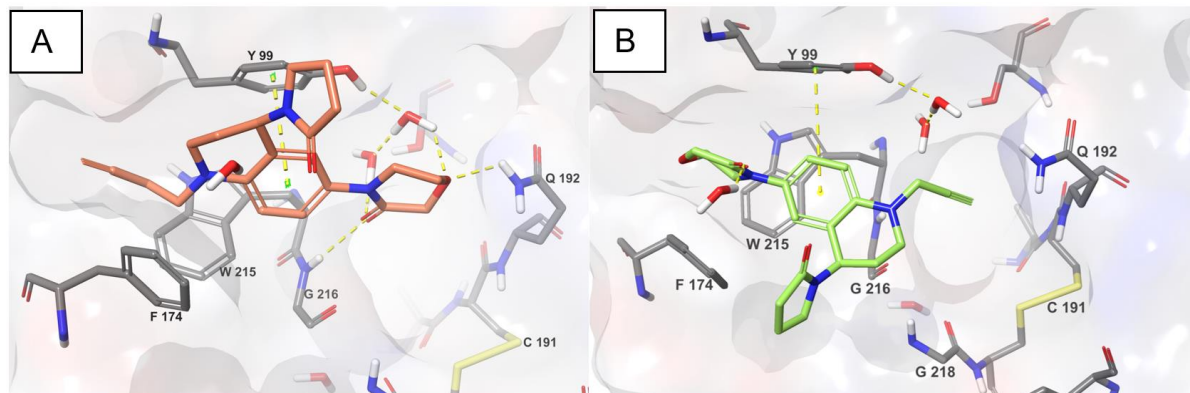


La región S4 se caracteriza por ser principalmente hidrófoba (superficie de color gris). Por el contrario, la presencia de un residuo ácido en la región S2 genera un carácter negativo en esta zona del sitio activo.

La mayoría de los isoxazoles forman alguna interacción dentro del sitio activo de la enzima. Su alta flexibilidad y el grupo metilo y etilo rotatorio les permiten rotar y posicionarse de dos formas preferenciales en el subsitio S4.

**Figura 73.**

Conformaciones dentro de la enzima FXa de los compuestos 2c (A). y 2a (B).



En cuanto a las tetrahydroquinolinas, estas moléculas no tienen una conformación preferente dentro del sitio activo de la enzima. En algunas estructuras, el resto propargilo se encuentra en una conformación paralela al residuo F174, mientras que en otras estructuras mostró una preferencia por el subsitio S3 cerca del residuo G216.

La característica principal de la interacción a nivel molecular de estas estructuras de tetrahydroquinolina dentro del sitio activo de la enzima FXa es la preferencia del anillo aromático por ubicarse cerca de los residuos Y99 y W215 con los que puede formar una interacción  $\pi$ -stacking bien definida con una distancia inferior a 4,00 Å. Por el contrario, el oxígeno del grupo lactama forma una interacción de puente de hidrógeno (enlace H) con una molécula de agua cercana al residuo F174 con una longitud de 1,95 Å. Sin embargo, cuando el grupo lactama está en la conformación opuesta, forma una interacción de enlace H con el residuo G216 a 2.64 Å. El tamaño de estas moléculas les permite cubrir solo dos de los cuatro subsitios del sitio activo de la enzima FXa.

La afinidad de todas las moléculas sintetizadas contra la enzima FXa se estudió a través de acoplamiento molecular, obteniendo valores de afinidad de unión que van desde -8,5 a -5.4

Kcal/mol. La afinidad que presenta el inhibidor de referencia apixaban corresponde al valor de afinidad más bajo -10,6 Kcal/mol.

**Tabla 22.**

*Resultados de afinidad de unión enzima-ligando para los compuestos analizados.*

Molécula	docking score kcal/mol	glide emodel kcal/mol	Molécula	docking score kcal/mol	glide emodel kcal/mol
<b><u>3l</u></b>	-8.5	-90.872	<b><u>4o</u></b>	-8.8	-90.313
<b><u>3d</u></b>	-8.2	-90.530	<b><u>4p</u></b>	-8.8	-87.375
<b><u>3k</u></b>	-8.1	-87.127	<b><u>4l</u></b>	-8.6	-94.495
<b><u>3i</u></b>	-8.1	-88.385	<b><u>4j</u></b>	-8.3	-87.439
<b><u>3a</u></b>	-7.9	-87.439	<b><u>4i</u></b>	-8.2	-89.813
<b><u>3c</u></b>	-7.9	-85.019	<b><u>4a</u></b>	-8.2	-91.020
<b><u>3b</u></b>	-7.8	-78.827	<b><u>4k</u></b>	-8.1	-90.448
<b><u>3j</u></b>	-7.6	-77.663	<b><u>4m</u></b>	-7.8	-77.092
<b><u>3e</u></b>	-7.3	-75.423	<b><u>4g</u></b>	-7.5	-84.328
<b><u>3m</u></b>	-7.3	-75.590	<b><u>4n</u></b>	-7.5	-77.246
<b><u>3h</u></b>	-6.8	-76.452	<b><u>4h</u></b>	-7.3	-79.832
<b><u>3o</u></b>	-6.8	-78.813	<b><u>4e</u></b>	-7.3	-77.541
<b><u>3p</u></b>	-6.8	-75.859	<b><u>4f</u></b>	-6.7	-75.432
<b><u>3n</u></b>	-6.6	-74.019	<b><u>4b</u></b>	-6.5	-69.074
<b><u>3g</u></b>	-6.6	-77.685	<b><u>4c</u></b>	-6.3	-69.381
<b><u>3f</u></b>	-6.4	-70.298	<b><u>4d</u></b>	-8.5	-89.599
<b>Apixaban</b>	-10.6		<b>Apixaban</b>	-10.64	

Molécula	docking score kcal/mol	glide emodel kcal/mol	Molécula	docking score kcal/mol	glide emodel kcal/mol
<b><u>2a</u></b>	-5.9	-46.805	5d	-9.0	-97.476
<b><u>2c</u></b>	-5.6	-44.067	5g	-8.9	-94.279
<b><u>2b</u></b>	-5.5	-46.111	5e	-8.8	-99.460
<b><u>2d</u></b>	-5.4	-48.682	5b	-8.5	-87.836
Apixaban	-10.64		5a	-8.4	-89.477
			5f	-8.3	-89.726
			5c	-8.0	-88.294
			Apixaban	-10.64	

*Nota:*  $E_{\text{model}}$  es una combinación específica de Docking Score, CvdW (  $CvdW = \text{Coul} + vdW$  es la energía de interacción no enlazada entre el ligando y el receptor) y la energía de torsión interna del conformador del ligando .

En las interacciones presentadas por el Apixaban, es posible observar varios enlaces H directos o mediados por agua que proporcionan estabilidad de la molécula dentro del sitio activo de la enzima. Entre los residuos protagonistas de las interacciones del Apixaban-FXa, podemos ver interacciones de enlace H con el residuo ácido E146, el aminoácido Q192, los residuos G219, S214 e interacciones  $\pi$ -stacking con el aminoácido Y99.

También se estudió la interacción primaria presentada a través de un acoplamiento molecular para el complejo entre FXa y los compuestos más activos **3h**, **4d**, **4f**, **4l** y **4p** para identificar las características de unión a nivel molecular. Como puede verse en las Figura 74 B, C, D y E los compuestos **4f**, **4d**, **4l** y **4p**, establecieron algunas interacciones similares a las

formadas por el apixaban. La naturaleza hidrófoba del anillo de fenilo en el residuo aromático Y99 y su capacidad del sistema  $\pi$  para donar densidad de electrones, permite que este residuo rodee el anillo de 6 miembros del resto THQ formando una interacción  $\pi$ -stacking bien definida. Esta interacción  $\pi$ -stacking no se evidenció con el compuesto **3h** porque, en la posición arrojada por el acoplamiento, el grupo aromático de THQ estaba más expuesto al disolvente, por lo que la interacción con el residuo Y99 no estaba directamente presente.

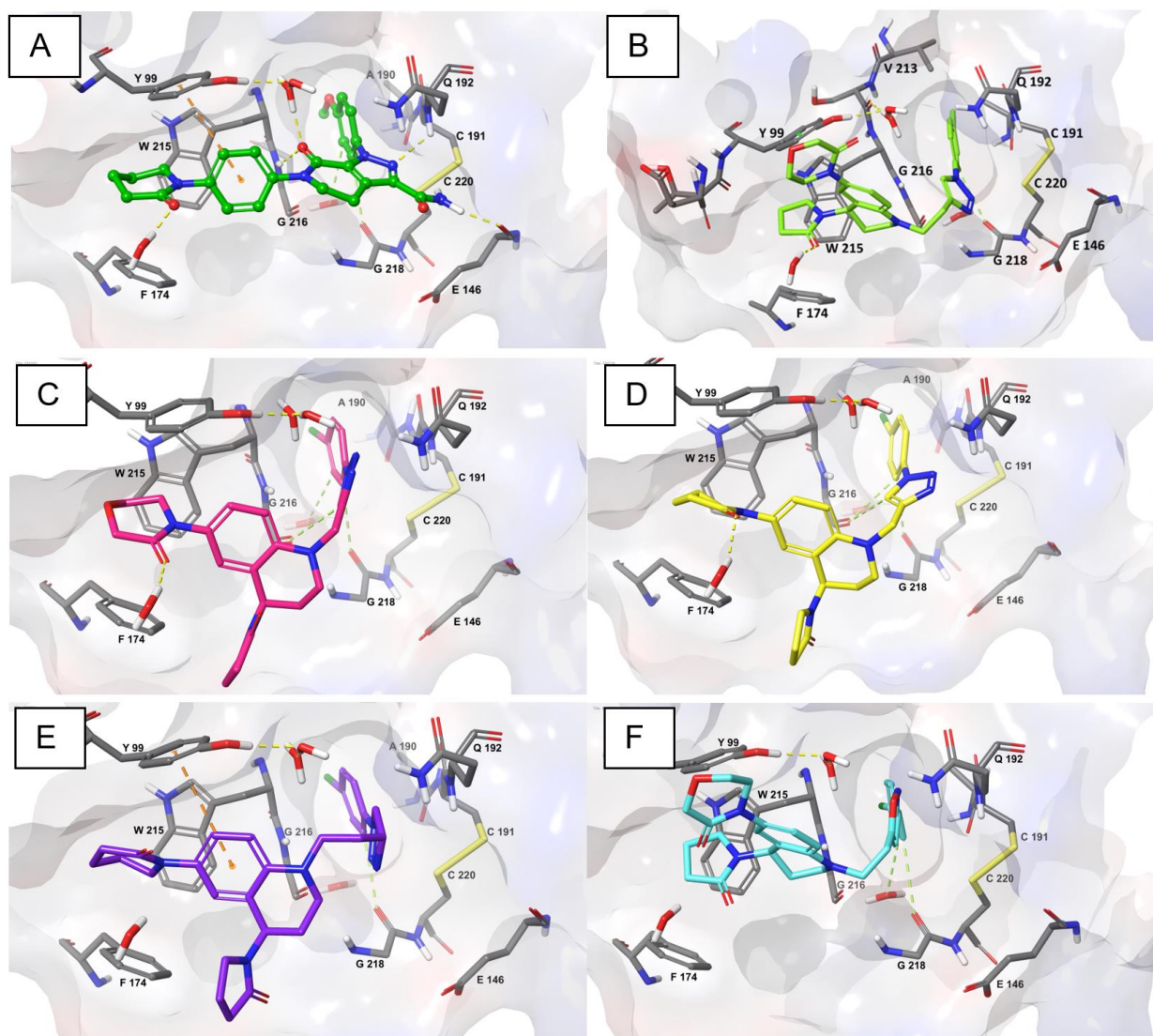
Además, la naturaleza rica en electrones del anillo aromático de los residuos W215, Y99 y F174 puede generar interacciones electrostáticas y van der Waals (vdW) con los heteroátomos de los compuestos evaluados, lo que contribuyen a los valores de puntuación y la energía del complejo. La orientación del cloro de todas las moléculas estudiadas no permite exhibir una interacción de enlace de halógeno con ningún residuo o molécula de agua del receptor FXa, mostrando una pérdida de esa importante interacción. El enlace de halógeno (cloruro) tiene la propiedad de estabilizar las interacciones inter e intramoleculares que pueden preservar las interacciones del ligando y pueden afectar el plegamiento molecular (Metrangolo et al. 2008). En estudios farmacológicos, los investigadores han incluido varios compuestos halogenados como fármacos, pero solo a veces, esta interacción se considera necesaria para el proceso de diseño racional de fármacos (Y. Zhou et al. 2016).

Una mirada más cercana a los modos de unión de acoplamiento permitió comprender las diferencias de unión entre los híbridos sintetizados y el inhibidor Apixaban (Figura 74). Los compuestos estudiados carecen de algunas interacciones intermoleculares fundamentales que establece el Apixaban, lo que podría explicar su diferencia de actividad. Por ejemplo, el apixaban forma un enlace de H a través de su grupo terminal amino con el residuo E146 cargado negativamente, mientras que los otros compuestos son incapaces de formar esta interacción. Las

poses del acoplamiento muestran que el Apixaban interactúa directamente con G216, Q192 y S214, mientras que los híbridos moleculares obtenidos en esta investigación no lo hacen.

**Figura 74.**

*Conformaciones e interacciones de los compuestos apixaban (A), 4f (B), 4d (C), 4l (D), 4p (E) y 3h (F).*



Los valores de puntuación de Glide SP predichos obtenidos del acoplamiento molecular para todos los compuestos se encuentran en la Tabla 22. Los valores de energía de Emodel (Schrödinger Article, 2016) están de acuerdo con los valores de actividades inhibitorias encontradas para los híbridos estudiados: el compuesto **4l** ( $IC_{50}$   $9.5 \pm 2.2 \mu M$ ) se une más fuertemente a FXa que el compuesto **3h** ( $IC_{50}$   $13.2 \pm 1.6 \mu M$ ) y **4d** ( $IC_{50}$   $14.4 \pm 2.1 \mu M$ ), y estos a su vez se unen mejor que el compuesto **4p** ( $IC_{50}$   $15.8 \pm 3.5 \mu M$ ) y 4f ( $IC_{50}$   $17.6 \pm 0.9 \mu M$ ) (valores emodel kcal/mol, respectivamente).

## 8.2. Estudios de dinámica molecular

Como la flexibilidad de la proteína no fue tomada en cuenta en nuestro estudio de acoplamiento molecular, se procedió a realizar simulaciones de dinámica molecular (DM) sobre algunos complejos proteína-ligando seleccionados con base a su actividad biológica. El conocimiento sobre los contactos no covalentes entre la enzima y los ligandos en el tiempo puede proporcionar información adicional acerca de las interacciones más persistentes y de la estabilidad de los complejos ligando-proteína de los compuestos de interés (**4l**, **4f**, **4d** y **4p**) y así poder identificar los cambios conformacionales importantes que expliquen la actividad de los ligandos utilizados.

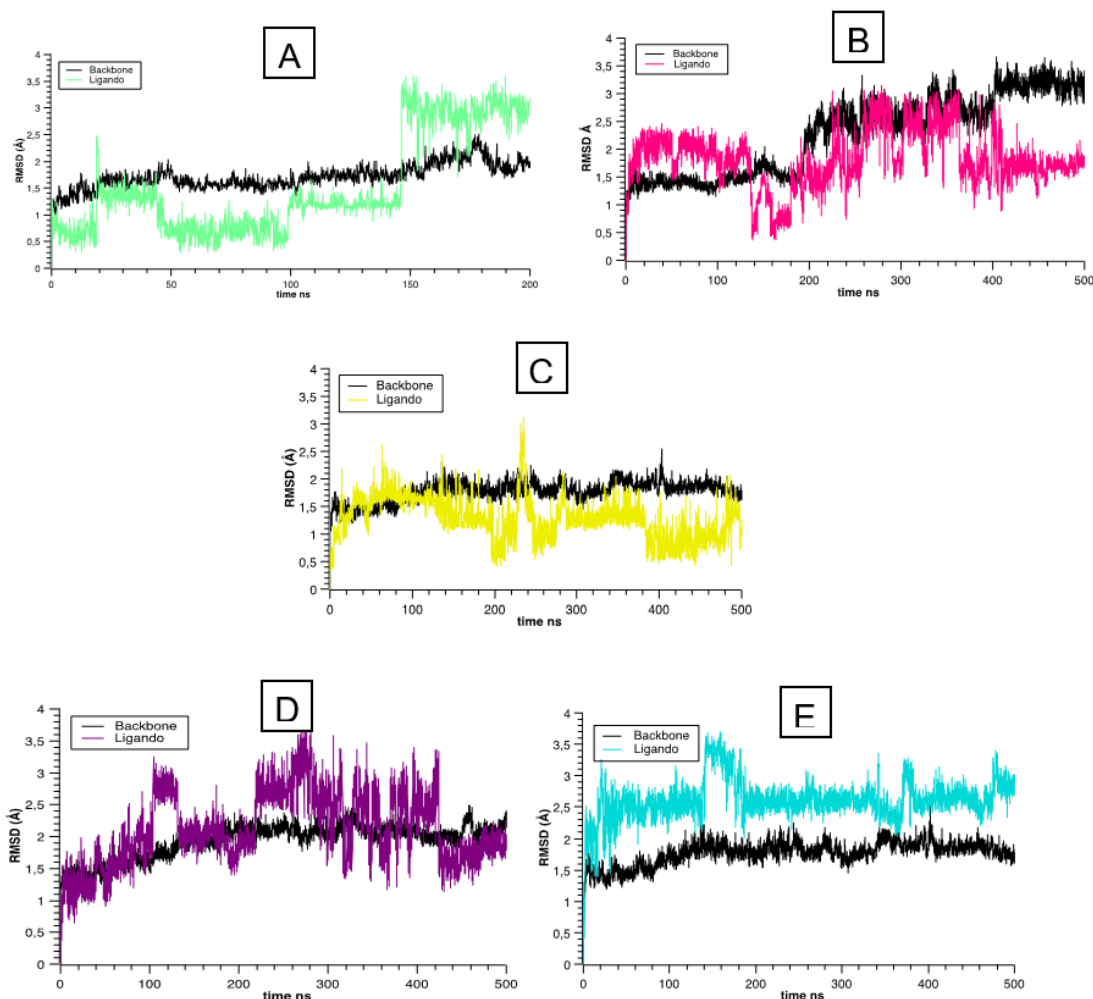
Se usaron simulaciones de dinámica molecular (MD) de 500ns y 200ns y cálculos de MM/GBSA para estudiar y analizar, desde una perspectiva atomística, el comportamiento dinámico de proteína-ligando y para analizar la naturaleza estable y la estabilidad de conformación de los cinco mejores compuestos en el complejo con la enzima FXa.

Se investigaron las diferencias de información estructural para cada complejo proteína-ligando para caracterizar interacciones intermoleculares cruciales en el sitio de unión. Las

gráficas de fracción de interacción muestran los principales contactos y contribuciones sobre la trayectoria de simulación molecular de 500 y 200ns. El análisis reveló diferencias pequeñas pero significativas entre cada complejo. Se utilizó la desviación cuadrática media (RMSD) para medir la estabilidad de los complejos enzima-ligando. Las trayectorias de RMSD de los complejos durante la simulación indicaron que los complejos formados con los ligandos durante las simulaciones de DM muestran diferencias en la estabilidad durante el tiempo de simulación.

### Figura 75.

*Desviación cuadrática media (RMSD) en función de los tiempos simulados para los complejos formados entre la enzima FXa y 4f (A), 4d (B), 4l (C), 4p (D), 3h (E).*

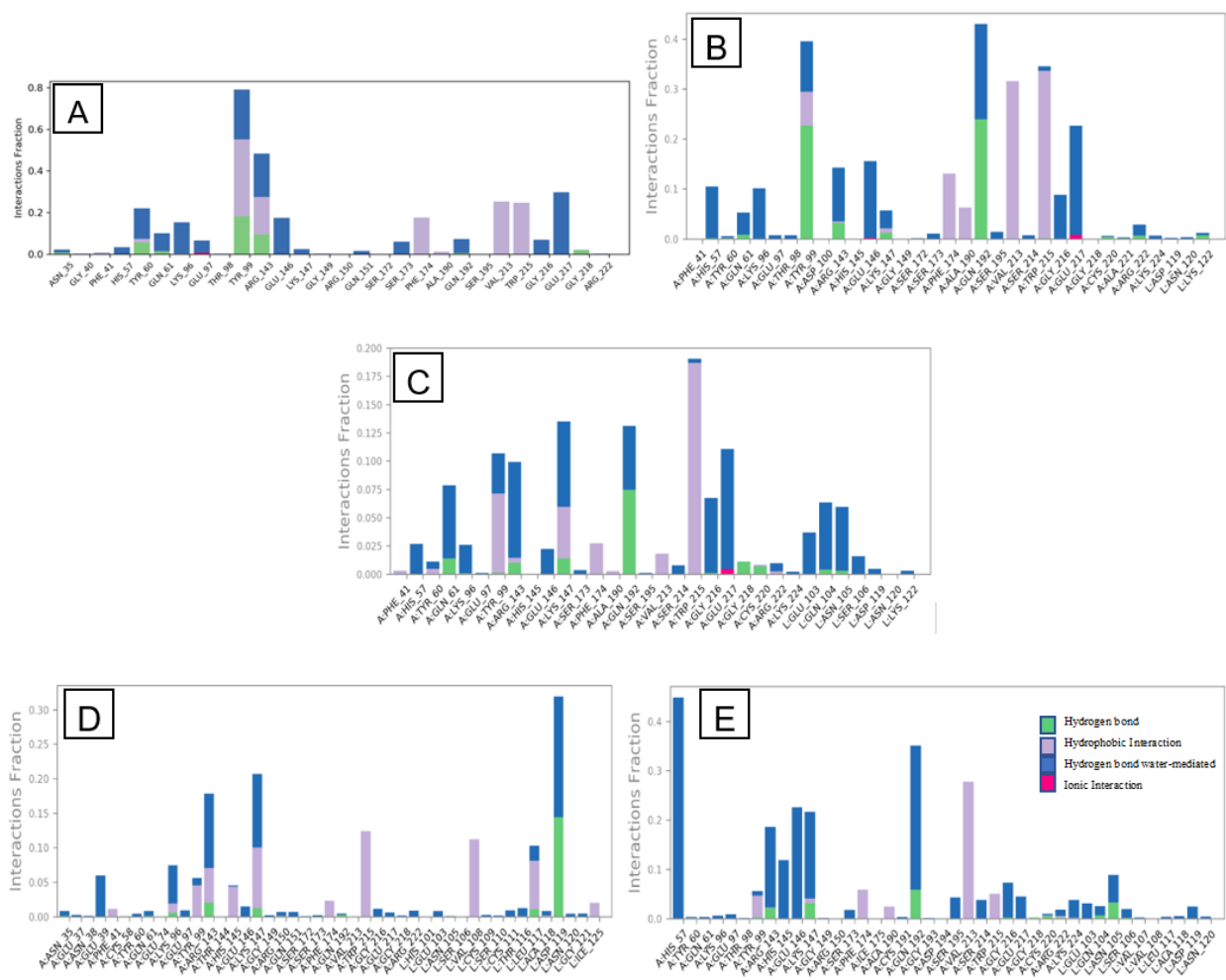


Las estructuras muestran cambios de RMSD con valores que fluctúan entre 0,5 y 3,5 Å. Después de una dinámica molecular de 500 ns, las estructuras permanecen en equilibrio; por lo tanto, ningún complejo sufrió cambios significativos de desestabilización estructural durante la simulación. Los valores de RMSD con una diferencia máxima de 3,0 Å (Carugo 2003) indican que el sistema está en equilibrio, lo que es evidente en los complejos de ligando FXa. Además, las curvas de RMSD para los ligandos **4f**, **4d** y **4l** son notablemente más estables que las de **3h** y mucho mejores que las del ligando **4p**.

Los análisis de trayectorias indican que durante la mayor parte de la simulación todos los ligandos mantienen la interacción hidrófoba con los residuos W215 y Y99 del subsitio S4 del sitio de unión de la enzima FXa con variación en el porcentaje de ocupación de cada ligando. Siendo el compuesto **4l** el que interactúa durante más tiempo de la simulación, superando en al menos 30% a los demás compuestos con relación a la interacción con Y99. Sin embargo, el número de interacciones hidrofóbicas formadas con otros residuos de aminoácidos fue diferente para cada ligando (Figura 74). En los complejos **4d**, **4l** y **3h** el residuo Q192 del subsitio S1 del sitio de unión de la enzima FXa participó principalmente en interacciones de puente de hidrógeno directas o mediadas por agua con el fragmento de 1,2,3-triazol ó isoxazol, con una ocupación de más del 30% durante el tiempo de la trayectoria. Los residuos G216, E217 y E147 también desempeñaron un papel importante en las interacciones proteína-ligando a través de un enlace de hidrógeno mediado por agua.

**Figura 76.**

*Simulación MD: Gráficos de fracción de interacción.*



*Nota:* Análisis de simulación MD: Gráficos de fracción de interacción que representan los contactos ligandos-enzima FXa durante el transcurso de la simulación MD de 500 ns 4f (A) 4d (B), 4l (C), 4p (D), 3h (E). Las interacciones hidrofóbicas, los enlaces H, las interacciones iónicas y los puentes de agua se muestran en violeta, amarillo, fucsia y azul, respectivamente. Los gráficos de barras apiladas se normalizan a lo largo de la trayectoria: por ejemplo, un valor

de 0,7 sugiere que el 70% del tiempo de simulación se mantiene la interacción específica. Los valores superiores a 1,0 son posibles ya que algún residuo de proteína puede hacer múltiples contactos del mismo subtipo con el ligando.

Cálculos de MM/GBSA (Mulakala and Viswanadhan 2013)(Genheden and Ryde 2015) utilizando el módulo Prime MM/GBSA (“Schrödinger Release 2020-4: Prime, Schrödinger, LLC, Nueva York, NY, 2020,” n.d.) fueron realizados para obtener una estimación de las diferencias energéticas observadas en la afinidad de unión y para comprender los factores termodinámicos involucrados en las actividades biológicas diferenciales de FXa de los compuestos **4f**, **4d**, **4l**, **4p**, **3h**. La energía libre de unión (MM/GBSA) se estimó después de la simulación MD de los últimos 400 y 100ns para todos los complejos simulados. Los compuestos **4p** y **3h** presentaron valores de energía libre de unión más altos (-27.02+13.90 y -57.7+4.37 kcal mol<sup>-1</sup>) frente a la enzima FXa, mientras que los compuestos **4f**, **4d** y **4l** mostraron valores de energía de unión más bajos (-67.1+12, -62.7+7.11 y -60.0+6.11 kcal/mol) representando mayor afinidad por el receptor. Los resultados de MM/GBSA sugieren que los compuestos **4f**, **4d** y **4l** se unen más fuerte a FXa que otros compuestos evaluados, siendo el compuesto **4l** el que presenta mayor unión, con un valor de energía más negativo. El último valor de energía libre de unión ( $\Delta G_{bind}$ ) no está de acuerdo con los resultados anteriores de Glide Emodel. Sin embargo, el término  $\Delta G_{bind}$  vdW a menudo domina al  $\Delta G_{bind}$  neto, y su contribución en este estudio es completamente relevante. La energía libre calculada a través de la dinámica representa de mejor manera el comportamiento de los ligandos en el sitio activo de la enzima, y permite incluir términos energéticos que contribuyen con el valor total de la energía, a diferencia de un valor Emodel.

La aproximación está relacionada con la falta de entropía conformacional e información sobre el número y la energía libre de las moléculas de agua en el sitio de unión (Genheden and Ryde 2015). Las moléculas de agua fueron clave en muchas interacciones electrostáticas y de enlaces H en complejos enzima-ligandos, y la falta de inclusión de su contribución afectó los resultados de  $\Delta G_{\text{bind}}$ . El acoplamiento molecular y los cálculos de MM/GBSA es un enfoque interesante para tratar de explicar o predecir la actividad de los compuestos híbridos de tetrahydroquinolina en la enzima FXa. Además, los diferentes patrones de unión para las mejores moléculas propuestos en este estudio podrían ayudarnos a comprender mejor a nivel molecular los modos de interacción de nuevas series de compuestos híbridos de tetrahydroquinolina.

**Tabla 23.**

*Valores Emodel para los compuestos 4f, 4d, 4l, 4p, 3h.*

Compuesto	Glide Emodel (kcal/mol)	$\Delta G_{\text{bind}}$ (Kcal/mol)
<b><u>4l</u></b>	- 94.5	- 60.0
<b><u>4d</u></b>	- 89.6	- 62.7
<b><u>4f</u></b>	-73.0	-67.1
<b><u>4p</u></b>	- 87.4	- 27.1
<b><u>3h</u></b>	- 76.5	- 57.7

*Nota:* Emodel es una combinación específica de Docking Score, CvdW (CvdW = Coul + vdW es la energía de interacción no enlazada entre el ligando y el receptor) y la energía de torsión interna del conformador del ligando.

$\Delta G_{\text{bind}}$  se obtuvo a través del enfoque MM/GBSA implementado en el módulo Prime de la suite Schrödinger.

### 8.3. Predicción farmacocinética *in silico*

Para comprender mejor las propiedades generales de los compuestos sintetizados, examinaron las propiedades similares de los medicamentos utilizando QikPro (“Schrödinger Release 2020-4: QikProp, Schrödinger, LLC, Nueva York , NY, 2020,” n.d.). El explorador de propiedades de QikPro calcula la puntuación del fármaco como una suma de diferentes propiedades físicas y químicas, como la similitud con el fármaco y los riesgos de toxicidad. Fue notable que todos los compuestos sintetizados posean valores de logP (expresados como el coeficiente de reparto octanol/agua) compatibles con los requeridos farmacológicos para atravesar membranas. Todos los compuestos evaluados presentaron valores de solubilidad acuosa dentro del rango recomendado, y su parámetro fisicoquímico se representa como LogS. Los LogS reflejan el valor teórico de biodisponibilidad de los compuestos, un valor especialmente representativo para los fármacos orales. Un valor fuera del rango recomendado indica poca solubilidad y limita la absorción del compuesto por el tracto gastrointestinal.

Ninguno de los compuestos violó todas la reglas de Lipinski (peso molecular, log P, número de donantes y aceptores de hidrógeno), lo que demuestra que todos los compuestos sintetizados podrían usarse como fármaco candidato de administración oral. Como los inhibidores de FXa tienen que atravesar diferentes membranas y llegar al SNC, las propiedades evaluadas como logBB (coeficiente de partición predicho cerebro/sangre) y PHOA (absorción oral humana prevista) respaldan el potencial de estos derivados como compuestos líderes.

Tabla 24.

*Propiedades físico químicas y farmacocinéticas de los compuestos sintetizados.*

Compuesto	Molecular weight g/mol	donor HB	acct HB	logPo/w	logS	logBB	PHOA
<b><u>2d</u></b>	365,47	1	7	3,07	-4,68	-0,27	100,00
<b><u>2b</u></b>	351,45	1	7	2,68	-3,96	-0,30	96,30
<b><u>2c</u></b>	367,45	1	9	2,02	-2,91	-0,29	93,12
<b><u>2a</u></b>	353,42	1	9	1,63	-2,70	-0,34	88,54
<b><u>3p</u></b>	519,04	0	9	4,75	-7,28	-0,63	92,77
<b><u>3o</u></b>	514,62	0	9	4,23	-5,98	-0,90	86,75
<b><u>3n</u></b>	498,62	0	9	4,39	-6,58	-1,12	96,79
<b><u>3m</u></b>	484,60	0	9	4,24	-6,52	-0,79	100,00
<b><u>3h</u></b>	521,01	0	10	3,58	-5,46	-0,79	80,85
<b><u>3g</u></b>	516,60	0	11	3,19	-4,82	-0,91	80,30
<b><u>3f</u></b>	500,60	0	10	3,33	-5,33	-1,08	77,86
<b><u>3e</u></b>	486,57	0	10	3,08	-4,69	-0,94	90,84
<b><u>3l</u></b>	505,02	0	9	4,20	-6,04	-0,65	85,08
<b><u>3k</u></b>	500,60	0	9	3,77	-5,84	-0,91	83,78
<b><u>3j</u></b>	484,60	0	9	4,02	-5,90	-0,84	96,90
<b><u>3i</u></b>	470,57	0	9	3,69	-5,21	-0,78	95,32
<b><u>3d</u></b>	506,99	0	10	3,09	-4,87	-0,65	78,68
<b><u>3c</u></b>	502,57	0	11	2,74	-3,95	-0,68	79,31
<b><u>3b</u></b>	486,57	0	10	2,91	-4,63	-0,81	90,62
<b><u>3a</u></b>	472,54	0	10	2,59	-4,03	-0,78	88,71
<b><u>4p</u></b>	521,06	0	9	4,35	-6,51	-0,84	85,11

<b><u>4o</u></b>	516,64	0	10	4,02	-5,83	-0,92	85,31
<b><u>4n</u></b>	500,64	0	9	4,30	-6,56	-1,02	84,88
<b><u>4m</u></b>	486,62	0	9	3,85	-5,74	-0,99	95,12
<b><u>4h</u></b>	521,02	0	11	3,30	-5,54	-0,76	81,32
<b><u>4g</u></b>	516,60	0	11	2,81	-4,29	-0,95	77,01
<b><u>4f</u></b>	500,60	0	11	3,01	-5,03	-1,18	74,41
<b><u>4e</u></b>	486,57	0	11	2,79	-4,77	-0,91	91,33
<b><u>4l</u></b>	505,02	0	9	3,85	-5,40	-0,56	83,75
<b><u>4k</u></b>	500,60	0	10	3,55	-5,66	-0,89	82,98
<b><u>4j</u></b>	484,60	0	9	3,70	-5,86	-0,96	93,96
<b><u>4i</u></b>	470,57	0	9	3,34	-4,60	-0,71	93,63
<b><u>4d</u></b>	506,99	0	11	2,75	-4,52	-0,80	73,83
<b><u>4c</u></b>	502,57	0	11	2,22	-2,97	-0,76	73,37
<b><u>4b</u></b>	486,57	0	11	2,76	-4,51	-1,07	84,80
<b><u>4a</u></b>	472,55	0	11	2,25	-3,83	-0,97	83,82
<b><u>5a</u></b>	473,53	0	12	1,72	-3,22	-0,94	81,07
<b><u>5b</u></b>	487,56	0	12	2,06	-3,86	-0,93	83,98
<b><u>5c</u></b>	503,56	0	12	1,40	-1,97	-0,83	66,71
<b><u>5d</u></b>	507,98	0	12	2,23	-4,02	-0,81	70,95
<b><u>5e</u></b>	517,54	0	13	1,08	-1,81	-0,76	52,05
<b><u>5f</u></b>	471,56	0	10	2,86	-4,88	-1,00	88,28
<b><u>5g</u></b>	501,58	0	11	2,93	-4,97	-0,95	78,13
<b><u>5h</u></b>	506,00	0	10	3,37	-5,63	-0,85	78,28
<b><u>5i</u></b>	516,56	0	11	1,81	-4,04	-1,38	51,28

*Nota:* QPlogPo/w = Coeficiente de partición octanol/agua predicho. Valores recomendados -2,0 - 6,5. donorHB= Número estimado de enlaces de hidrógeno que se donarían en una solución acuosa. Los valores son promedios tomados de varias configuraciones, por lo que pueden ser no enteros. accptHB= Número estimado de enlaces de hidrógeno que serían aceptados en una solución acuosa. Los valores son promedios tomados de varias configuraciones, por lo que pueden ser no enteros. QPlogS= Solubilidad acuosa prevista, log S. Valores recomendados -6,5 a 0,5. QPlogBB= Coeficiente de partición cerebro/sangre predicho. Valores recomendados -3,0 a 1,2. PHOA= absorción oral humana prevista en una escala de 0 a 100% Valores recomendados > 80% es alto <25% es deficiente.

## 9. Conclusiones

A partir de los derivados *N*-propargil/butinil tetrahydroquinolinas **2a-d** obtenidas vía reacción de Povarov catiónica catalizada por ácido, fueron sintetizadas de forma simple y eficiente dos nuevas quimiotecas de híbridos moleculares de tetrahydroquinolina enlazadas a los núcleos heterocíclicos isoxazol (**3a-p**) y 1,2,3-triazol (**4a-p**) empleando metodologías clásicas de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Acceder a los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol (**5a-j**) empleando como precursores de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar las *N*-cianometil/cianoetil tetrahydroquinolinas **2e-h** no fue posible bajo las condiciones de reacción empleadas. Sin embargo, se desarrolló una nueva ruta sintética de tres pasos que involucró una reacción de ciclocondensación intramolecular, seguida de una reacción sustitución nucleofílica de tipo Filkestein y finalmente la reacción de Povarov catiónica, la cual permitió acceder de forma fácil y con buenos rendimientos de reacción a los derivados tetrahydroquinolina/1,2,4-oxadiazol de interés.

Los resultados obtenidos en los bioensayos de tiempo de protombina de alta sensibilidad (PT-HS) y tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) mostraron que los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **4a-p** tienen una mayor actividad anticoagulante que sus homólogos isoxazoles y 1,2,4-oxadiazoles. Se encontró que los compuestos **4k** y **4l** son los híbridos moleculares más bioactivos de todas las series, tanto en las pruebas PT-HS (**4k**; 39.4 s y **4l**; 37.7 s) y APTT (**4k**; 78.4 s y **4l**; 75.2 s), con tiempos de coagulación superiores a los tiempos asociados el control de la prueba. El análisis SAR permitió determinar que la actividad anticoagulante de los híbridos se ve favorecida por la presencia del anillo del triazol, un puente metilénico de unión entre los dos heterociclos, un anillo de 2-piperidona y un grupo sustituyente con electrones disponibles en el fragmento aromático del 1,2,3-triazol.

Todos los compuestos híbridos sintetizados fueron evaluados en el ensayo fluorométrico de inhibición del factor Xa. Con base en los resultados, se evidenció que el fragmento heterocíclico 1,2,3-triazol muestra los mejores resultados de inhibición en comparación de los híbridos con el fragmento isoxazol y 1,2,4-oxadiazol. Todos los compuestos evaluados que presentaron un % de inhibición superior al 70 % a una concentración de 100  $\mu\text{M}$ , mostraron actividad inhibidora significativa del factor Xa ( $\text{IC}_{50} = 9.5$  y  $17 \mu\text{M}$ ). El híbrido molecular tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **41** mostró el valor más bajo de  $\text{IC}_{50}$  de inhibición del factor Xa ( $\text{IC}_{50} = 9.5 \pm 2.2 \mu\text{M}$ ) lo cual lo convierte en un compuesto líder en la búsqueda de nuevos agentes anticoagulantes con actividad de inhibición enzimática frente al FXa. Un análisis SAR preliminar parece indicar que la presencia de un átomo de cloro en el fragmento arilo del anillo del 1,2,3-triazol y un anillo de piperidona unido a la posición C-6 de la tetrahydroquinolina inciden de forma positiva en la actividad inhibitoria de la enzima, mientras que extender la cadena asociada al puente metilénico parece incidir de forma negativa los resultados de actividad.

Las energías de acoplamiento calculadas en los estudios docking computacionales realizados sobre los distintos híbridos moleculares confirmaron que efectivamente los compuestos híbridos sintetizados que adoptan una posición más favorable dentro del sitio activo de la enzima FXa son los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol, en particular el híbrido molecular **41** desarrolla interacciones con los aminoácidos del sitio activo de la enzima de una manera más eficiente que los demás híbridos, lo que permite relacionar de manera directa su estructura molecular con los resultados biológicos obtenidos.

## Referencias Bibliográficas

- “1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. Volumes 1 and 2. Edited by Albert Padwa. John Wiley and Sons. New York, 1984. Volume 1: XIII + 817 Pages. Volume 2: XIII + 704 Pages. ISBN 0-471-08364-X (Set). \$295.00 for the Two-Volume Set.” 1986. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 23 (6): 1899–1899. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570230658>.
- A. Moura, Laura de, Ana C. M. de Almeida, Andreza V. da Silva, Vivian R. de Souza, Vitor F. Ferreira, Michel V. Menezes, Carlos R. Kaiser, Sabrina B. Ferreira, and André L. Fuly. 2016. “Synthesis, Anticlotting and Antiplatelet Effects of 1,2,3-Triazoles Derivatives.” *Medicinal Chemistry* 12 (8): 733–41. <https://doi.org/10.2174/1573406412666160502153417>.
- Adib, Mehdi, Amin Haghghat Jahromi, Narjes Tavoosi, Mohammad Mahdavi, and Hamid Reza Bijanzadeh. 2006. “Microwave-Assisted Efficient, One-Pot, Three-Component Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Oxadiazoles under Solvent-Free Conditions.” *Tetrahedron Letters* 47 (17): 2965–67. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.02.102>.
- Al-Horani, Rami A., Akul Y. Mehta, and Umesh R. Desai. 2012. “Potent Direct Inhibitors of factor Xa Based on the Tetrahydroisoquinoline Scaffold.” *European Journal of Medicinal Chemistry* 54: 771–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.032>.
- Almansour, Abdulrahman I., Raju Suresh Kumar, Natarajan Arumugam, and Dharmarajan Sriram. 2012. “A Solvent Free, Four-Component Synthesis and 1,3-Dipolar Cycloaddition of 4(H)-Pyran with Nitrile Oxides: Synthesis and Discovery of Antimycobacterial Activity of Enantiomerically Pure 1,2,4-Oxadiazoles.” *European Journal of Medicinal Chemistry*

53: 416–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.021>.

Alves, M. José, Nuno G. Azoia, and a. Gil Fortes. 2007. “Regio- and Stereo-Selective Aza-Diels–Alder Reaction of Ethyl Glyoxylate 4-Methoxyphenylimine with 1,3-Dienes in the Presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Evidence for a Non-Concerted Mechanism.” *Tetrahedron* 63 (3): 727–34. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.10.085>.

Augustine, John Kallikat, Vani Akabote, Shrivatsa Ganapati Hegde, and Padma Alagarsamy. 2009. “PTSA- $\text{ZnCl}_2$ : An Efficient Catalyst for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles.” *Journal of Organic Chemistry* 74 (15): 5640–43. <https://doi.org/10.1021/jo900818h>.

Barral, Karine, Adam D. Moorhouse, and John E. Moses. 2007. “Efficient Conversion of Aromatic Amines into Azides: A One-Pot Synthesis of Triazole Linkages.” *Organic Letters* 9 (9): 1809–11. <https://doi.org/10.1021/ol070527h>.

Baruchello, Riccardo, Daniele Simoni, Giuseppina Grisolia, Giuseppina Barbato, Paolo Marchetti, Riccardo Rondanin, Stefania Mangiola, et al. 2011. “Novel 3,4-Isoxazolidiamides as Potent Inhibitors of Chaperone Heat Shock Protein 90.” *Journal of Medicinal Chemistry* 54 (24): 8592–8604. <https://doi.org/10.1021/jm201155e>.

Batra, S, T Srinivasan, S K Rastogi, B Kundu, a Patra, a P Bhaduri, and M Dixit. 2002. “Combinatorial Synthesis and Biological Evaluation of Isoxazole-Based Libraries as Antithrombotic Agents.” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (15): 1905–8. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00333-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00333-5).

Baykov, Sergey, Tatyana Sharonova, Anton Shetnev, Sergey Rozhkov, Stanislav Kalinin, and Alexey V. Smirnov. 2017. “The First One-Pot Ambient-Temperature Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Carboxylic Acid Esters.” *Tetrahedron* 73 (7): 945–51.

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.007>.

Beckman, Michele G., W. Craig Hooper, Sara E. Critchley, and Thomas L. Ortel. 2010. "Venous Thromboembolism." *American Journal of Preventive Medicine* 38 (4): 495–501. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>.

Bendale, Pravin, Srinivas Olepu, Praveen Kumar Suryadevara, Vivek Bulbule, Kasey Rivas, Laxman Nallan, Brian Smart, et al. 2007. "Second Generation Tetrahydroquinoline-Based Protein Farnesyltransferase Inhibitors as Antimalarials." *Journal of Medicinal Chemistry* 50 (19): 4585–4605. <https://doi.org/10.1021/jm0703340>.

Benlifa, Mahmoud, Sébastien Vidal, David Gueyrard, Peter G. Goekjian, Moncef Msaddek, and Jean Pierre Praly. 2006. "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions on Carbohydrate-Based Templates: Synthesis of Spiro-Isoxazolines and 1,2,4-Oxadiazoles as Glycogen Phosphorylase Inhibitors." *Tetrahedron Letters* 47 (34): 6143–47. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.06.058>.

Bezerra, Natércia M. Miranda, Shalom P. De Oliveira, Rajendra M. Srivastava, and Joel R. Da Silva. 2005. "Synthesis of 3-Aryl-5-Decapentyl-1,2,4-Oxadiazoles Possessing Antiinflammatory and Antitumor Properties." *Farmaco* 60 (11–12): 955–60. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2005.08.003>.

Bohórquez, Arnold, and Vladimir Kouznetsov. 2010. "An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-Methyltetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions." *Synlett* 2010 (06): 970–72. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219571>.

Bonacorso, Helio G., Maiara C. Moraes, Carson W. Wiethan, Fábio M. Luz, Alexandre R. Meyer, Nilo Zanatta, and Marcos a P Martins. 2013. "Synthesis of 1H-1,2,3-Triazoles -

- Rufinamide Analogs by 1,3-Dipolar Cycloaddition and Electrocyclization Reactions of Trifluoroacetyl Enoethers under Thermal Solventless Conditions.” *Journal of Fluorine Chemistry* 156: 112–19. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2013.09.005>.
- Bora, Rajesh, Bashir Dar, Vidya Pradhan, and Mazahar Farooqui. 2014. “[1, 2, 4]-Oxadiazoles: Synthesis and Biological Applications.” *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 14 (4): 355–69. <https://doi.org/10.2174/1389557514666140329200745>.
- Boström, Jonas, Anders Hogner, Antonio Llinàs, Eric Wellner, and Alleyn T. Plowright. 2012. “Oxadiazoles in Medicinal Chemistry.” *Journal of Medicinal Chemistry* 55 (5): 1817–30. <https://doi.org/10.1021/jm2013248>.
- Buchanan, Jacob C., Brandon P. Petersen, and Stephen Chamberland. 2013. “Concise Total Synthesis of Phidianidine A and B.” *Tetrahedron Letters* 54 (45): 6002–4. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.08.063>.
- Buchner, Eduard. 1888. “Einwirkung von Diazoessigäther Auf Die Aether Ungesättigter Säuren.” *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 21 (2): 2637–47. <https://doi.org/10.1002/cber.18880210283>.
- Carugo, Oliviero. 2003. “How Root-Mean-Square Distance (r.m.s.d.) Values Depend on the Resolution of Protein Structures That Are Compared.” *Journal of Applied Crystallography* 36 (1): 125–28. <https://doi.org/10.1107/S0021889802020502>.
- Castillo, Juan Carlos, Elizabeth Jiménez, Jaime Portilla, Braulio Insuasty, Jairo Quiroga, Rodolfo Moreno-Fuquen, Alan R. Kennedy, and Rodrigo Abonia. 2018. “Application of a Catalyst-Free Domino Mannich/Friedel-Crafts Alkylation Reaction for the Synthesis of Novel Tetrahydroquinolines of Potential Antitumor Activity.” *Tetrahedron* 74 (9): 932–47. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.049>.

- Cohen, Alexander, Giancarlo Agnelli, Frederick Anderson, Juan Arcelus, David Bergqvist, Josef Brecht, Ian Greer, et al. 2007. "Venous Thromboembolism (VTE) in Europe." *Thrombosis and Haemostasis* 98 (10): 756–64. <https://doi.org/10.1160/TH07-03-0212>.
- Dai, Hong, Jia Chen, Gang Li, Shushan Ge, Yujun Shi, Yuan Fang, and Yong Ling. 2017. "Design, Synthesis, and Bioactivities of Novel Oxadiazole-Substituted Pyrazole Oximes." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 27 (4): 950–53. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.083>.
- "Desmond Molecular Dynamics System, Version 2.2, D.E. Shaw Research/Schrödinger, LLC, New York, NY, 2009." n.d.
- Díaz, David Díaz, M G Finn, K Barry Sharpless, V Fokin, and J Hawker. 2008. "Investigación Química Cicloadición 1,3-Dipolar de Azidas y Alquinos . I: Principales Aspectos Sintéticos." *Anales de Química* 104 (3): 173–80.
- Dowd, F.J. 2016. "Argatroban☆." In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99418-2>.
- Dürüst, Yaar, Hamza Karaku, Marcel Kaiser, and Deniz Tasdemir. 2012. "Synthesis and Anti-Protozoal Activity of Novel Dihydropyrrolo[3,4-d][1,2,3] Triazoles." *European Journal of Medicinal Chemistry* 48: 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.028>.
- Epperson, Matthew T., Chad E. Hadden, and Thomas G. Waddell. 1995. "Mechanistic Basis for Rate Enhancements in the Methanolysis of Aliphatic Esters of Quinine." *The Journal of Organic Chemistry* 60 (24): 8113–14. <https://doi.org/10.1021/jo00129a067>.
- Escribano, Ana, Ana I. Mateo, Eva M. Martín De La Nava, Daniel R. Mayhugh, Sandra L. Cockerham, Thomas P. Beyer, Robert J. Schmidt, et al. 2012. "Design and Synthesis of New Tetrahydroquinolines Derivatives as CETP Inhibitors." *Bioorganic and Medicinal*

*Chemistry Letters* 22 (11): 3671–75. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.042>.

Fernández-galleguillos, Carlos, Luis A Saavedra, and Margarita Gutierrez. 2014. “Synthesis of New 3-(2-Chloroquinolin-3-Yl)-5-Phenylisoxazole Derivatives via Click-Chemistry Approach” 25 (2): 365–71. <https://doi.org/10.3390/molecules16053648>

Flores-Rivera, Oscar Iván, José Martín Meza-Márquez, Jorge Arturo Nava-López, and Karina Ramírez-Morales. 2014. “Fisiología de La Coagulación.” *Revista Mexicana de Anestesiología* 37 (S2): 382–86.

Foroumadi, Alireza, Saeed Emami, Shahla Mansouri, Azita Javidnia, Nosratollah Saeid-Adeli, Farshad H. Shirazi, and Abbas Shafiee. 2007. “Synthesis and Antibacterial Activity of Levofloxacin Derivatives with Certain Bulky Residues on Piperazine Ring.” *European Journal of Medicinal Chemistry* 42 (7): 985–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.034>.

Gakh, Andrei A., Andrey V. Sosnov, Mikhail Krasavin, Tam Luong Nguyen, and Ernest Hamel. 2013. “Identification of Diaryl 5-Amino-1,2,4-Oxadiazoles as Tubulin Inhibitors: The Special Case of 3-(2-Fluorophenyl)-5-(4-Methoxyphenyl)Amino-1,2,4-Oxadiazole.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 23 (5): 1262–68. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.01.007>.

Genheden, Samuel, and Ulf Ryde. 2015. “The MM/PBSA and MM/GBSA Methods to Estimate Ligand-Binding Affinities.” *Expert Opinion on Drug Discovery* 10 (5): 449–61. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936>.

Giomi, D, F M Cordero, and F Machetti. 2008. “4.03 - Isoxazoles.” In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, edited by Alan R Katritzky, Christopher A Ramsden, Eric F V Scriven, and Richard J K Taylor, 365–485. Oxford: Elsevier.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00403-X>.

Głowacka, Iwona E, Jan Balzarini, and Andrzej E Wróblewski. 2013. "The Synthesis, Antiviral, Cytostatic and Cytotoxic Evaluation of a New Series of Acyclonucleotide Analogues with a 1,2,3-Triazole Linker." *European Journal of Medicinal Chemistry* 70: 703–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.057>.

Greenwood, Jeremy R., David Calkins, Arron P. Sullivan, and John C. Shelley. 2010. "Towards the Comprehensive, Rapid, and Accurate Prediction of the Favorable Tautomeric States of Drug-like Molecules in Aqueous Solution." *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 24 (6–7): 591–604. <https://doi.org/10.1007/s10822-010-9349-1>.

Haldón, Estela, M. Carmen Nicasio, and Pedro J. Pérez. 2015. "Copper-Catalysed Azide-Alkyne Cycloadditions (CuAAC): An Update." *Organic and Biomolecular Chemistry* 13 (37): 9528–50. <https://doi.org/10.1039/c5ob01457c>.

Halgren, Thomas A., Robert B. Murphy, Richard A. Friesner, Hege S. Beard, Leah L. Frye, W. Thomas Pollard, and Jay L. Banks. 2004. "Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening." *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (7): 1750–59. <https://doi.org/10.1021/jm030644s>.

Hashimoto, Takuya, and Keiji Maruoka. 2015. "Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions." *Chemical Reviews* 115 (11): 5366–5412. <https://doi.org/10.1021/cr5007182>.

He, Y, E Sun, Y Zhao, L Hai, and Y Wu. 2014. "The One-Pot Synthesis of 4-Aryl-1H-1,2,3-Triazoles without Azides and Metal Catalization." *Tetrahedron Letters* 55 (1): 111–15. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.10.125>.

Hein, Jason E., and Valery V. Fokin. 2010. "Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition

- (CuAAC) and beyond: New Reactivity of Copper(i) Acetylides.” *Chemical Society Reviews* 39 (4): 1302–15. <https://doi.org/10.1039/b904091a>.
- Hemming, K. 2008. “1,2,4-Oxadiazoles.” In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 243–314. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00504-6>.
- Hermitage, Stephen, David A. Jay, and Andrew Whiting. 2002. “Evidence for the Non-Concerted [4+2]-Cycloaddition of *N*-Aryl Imines When Acting as Both Dienophiles and Dienes under Lewis Acid-Catalysed Conditions.” *Tetrahedron Letters* 43 (52): 9633–36. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02392-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02392-4).
- Hou, Tingjun, Junmei Wang, Youyong Li, and Wei Wang. 2011. “Assessing the Performance of the MM\_PBSA and MM\_GBSA Methods. 1. The Accuracy.Pdf.” *J. Chem. Inf. Model* 51: 69–82. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci100275a>
- Huisgen, R., R. Grashey, P. Laur, and H. Leitermann. 1960. “1,3-Dipolare Additionen Der Azomethin-Imine.” *Angewandte Chemie* 72 (12): 416–17. <https://doi.org/10.1002/ange.19600721209>.
- Jacobson, Matthew P., Richard A. Friesner, Zhexin Xiang, and Barry Honig. 2002. “On the Role of the Crystal Environment in Determining Protein Side-Chain Conformations.” *Journal of Molecular Biology* 320 (3): 597–608. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00470-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00470-9).
- Jacobson, Matthew P., David L. Pincus, Chaya S. Rapp, Tyler J.F. Day, Barry Honig, David E. Shaw, and Richard A. Friesner. 2004. “A Hierarchical Approach to All-Atom Protein Loop Prediction.” *Proteins: Structure, Function and Genetics* 55 (2): 351–67. <https://doi.org/10.1002/prot.10613>.
- Jacqueline, Cédric, Karen Howland, and Laurent Chesnel. 2017. “*In vitro* Activity of Ceftolozane/Tazobactam in Combination with Other Classes of Antibacterial Agents.”

- Journal of Global Antimicrobial Resistance* 10: 326–29.  
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.04.003>.
- Jiménez, D., D. Kopecna, J. De Miguel, and A. Sueiro. 2014. “Tromboembolia de Pulmón.” *Medicine (Spain)* 11 (68): 4051–58. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70882-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70882-0).
- Kankala, Shrivankumar, Ranjith Kumar Kankala, Prasad Gundepaka, Niranjan Thota, Srinivas Nerella, Mohan Rao Gangula, Hanmanthu Guguloth, Mukkanti Kagga, Ravinder Vadde, and Chandra Sekhar Vasam. 2013. “Regioselective Synthesis of Isoxazole-Mercaptobenzimidazole Hybrids and Their in Vivo Analgesic and Anti-Inflammatory Activity Studies.” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (5): 1306–9. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.101>.
- Kasper, Dennis L, Anthony S Fauci, Stephen L Hauser, Dan L Longo, J Larry Jameson, and Joseph Loscalzo. 2017. “Tromboembolia Pulmonar y Trombosis Venosa Profunda.” In *Harrison. Manual de Medicina, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill Education. <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1143498861>.
- Kategaonkar, Amol H., Pravin V. Shinde, Atul H. Kategaonkar, Sharad K. Pasale, Bapurao B. Shingate, and Murlidhar S. Shingare. 2010. “Synthesis and Biological Evaluation of New 2-Chloro-3-((4-Phenyl-1H-1,2,3-Triazol-1-Yl)Methyl)Quinoline Derivatives via Click Chemistry Approach.” *European Journal of Medicinal Chemistry* 45 (7): 3142–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.002>.
- Katritzky, Alan R., Bogumila Rachwal, and Stanislaw Rachwal. 1995. “Reactions of *N*-Alkyl-*N*-Phenyl-1H-Benzotriazole-1-Methanamines with *N*-Vinylamides and *N*-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino)Tetrahydroquinolines.” *Journal of Organic Chemistry* 60 (13): 3993–4001. <https://doi.org/10.1021/jo00118a014>.

- Khatik, Gopal L., Jasmine Kaur, Varun Kumar, Kulbhushan Tikoo, and Vipin A. Nair. 2012. "1,2,4-Oxadiazoles: A New Class of Anti-Prostate Cancer Agents." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 22 (5): 1912–16. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.059>.
- Koufaki, Maria, Alexandra Tsatsaroni, Xanthippi Alexi, Helène Guerrand, Sofia Zerva, and Michael N Alexis. 2011. "Isoxazole Substituted Chromans against Oxidative Stress-Induced Neuronal Damage." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19 (16): 4841–50. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.074>.
- Kouznetsov, Vladimir V. 2009. "Recent Synthetic Developments in a Powerful Imino Diels–Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of *N*-Polyheterocycles and Related Alkaloids." *Tetrahedron* 65 (14): 2721–50. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.059>.
- Kumar, Dalip, Gautam Patel, Angela K. Chavers, Kuei Hua Chang, and Kavita Shah. 2011. "Synthesis of Novel 1,2,4-Oxadiazoles and Analogues as Potential Anticancer Agents." *European Journal of Medicinal Chemistry* 46 (7): 3085–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.031>.
- Kumar, Dalip, Gautam Patel, Emmanuel O. Johnson, and Kavita Shah. 2009. "Synthesis and Anticancer Activities of Novel 3,5-Disubstituted-1,2,4-Oxadiazoles." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 19 (10): 2739–41. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.158>.
- Kumar, Raju Suresh, Alagar Ramar, Subbu Perumal, Abdulrahman I. Almansour, Natarajan Arumugam, and Mohamed Ashraf Ali. 2013. "Three-Component Synthesis and 1,3-Dipolar Cycloaddition of Highly Functionalized Pyrans with Nitrile Oxides: Easy Access to 1,2,4-Oxadiazoles." *Synthetic Communications* 43 (20): 2763–72. <https://doi.org/10.1080/00397911.2012.740647>.

- Kumar, Satyanand, Sandeep Kumar Dixit, and Satish Kumar Awasthi. 2014. "An Efficient One Pot Method for Synthesis of Carboxylic Acids from Nitriles Using Recyclable Ionic Liquid [Bmim]HSO<sub>4</sub> Dedicated to My Mentor Professor (Mrs.) Krishna Misra on Her 76th Birthday." *Tetrahedron Letters* 55 (28): 3802–4. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.050>.
- Lei, Peng, Xuebo Zhang, Yan Xu, Gaofei Xu, Xili Liu, Xinling Yang, Xiaohe Zhang, and Yun Ling. 2016. "Synthesis and Fungicidal Activity of Pyrazole Derivatives Containing 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline." *Chemistry Central Journal* 10 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0186-8>.
- Liang, Liyuan, and Didier Astruc. 2011. "The Copper(I)-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition (CuAAC) 'Click' Reaction and Its Applications. An Overview." *Coordination Chemistry Reviews* 255 (23–24): 2933–45. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.028>.
- Liu, Yuxiu, Zhipeng Cui, Bin Liu, Baoli Cai, Yonghong Li, and Qingmin Wang. 2010. "Design, Synthesis, and Herbicidal Activities of Novel 2-Cyanoacrylates Containing Isoxazole Moieties." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58 (5): 2685–89. <https://doi.org/10.1021/jf902541w>.
- Lu, Zhijian, Joann B. Napolitano, Ashleigh Theberge, Amjad Ali, Milton L. Hammond, Eugene Tan, Xinchun Tong, et al. 2010. "Design of a Novel Class of Biphenyl CETP Inhibitors." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 20 (24): 7469–72. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.019>.
- Lundblad, R. L. 2015. *Drug Design. Encyclopedia of Cell Biology*. Vol. 1. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.10015-X>.
- Madhavi Sastry, G., Matvey Adzhigirey, Tyler Day, Ramakrishna Annabhimoju, and Woody

- Sherman. 2013. "Protein and Ligand Preparation: Parameters, Protocols, and Influence on Virtual Screening Enrichments." *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 27 (3): 221–34. <https://doi.org/10.1007/s10822-013-9644-8>.
- Maftai, Catalin V., Elena Fodor, Peter G. Jones, M. Heiko Franz, Gerhard Kelter, Heiner Fiebig, and Ion Neda. 2013. "Synthesis and Characterization of Novel Bioactive 1,2,4-Oxadiazole Natural Product Analogs Bearing the *N*-Phenylmaleimide and *N*-Phenylsuccinimide Moieties." *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 9: 2202–15. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.259>.
- Mandal, Soma, Mee'nal Moudgil, and Sanat K. Mandal. 2009. "Rational Drug Design." *European Journal of Pharmacology* 625 (1–3): 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.065>.
- Martinuzzo, M. 2017. "Sistema de Coagulación." *Revista Sociedad Argentina de Hematología* 21: 31–42.
- Medina-Franco, José L., Eli Fernán-Dezde Gortari, and J. Jesús Naveja. 2015. "Avances En El Diseño de Fármacos Asistido Por Computadora." *Educacion Química* 26 (3): 180–86. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002>.
- Meneyrol, Jerome, Markus Follmann, Gilbert Lassalle, Volkmar Wehner, Guillaume Barre, Tristan Rousseaux, Jean-michel Altenburger, et al. 2013. "5-Chlorothiophene-2-Carboxylic Acid [(S)-2-[2-Methyl-3-(2-Oxopyrrolidin-1-Yl)Benzenesulfonylamino]-3-(4-Methylpiperazin-1-Yl)-3-Oxopropyl]Amide (SAR107375), a Selective and Potent Orally Active Dual Thrombin and Factor Xa Inhibitor." *Journal of Medicinal Chemistry* 56 (23): 9441–56. <https://doi.org/10.1021/jm4005835>
- Metrangolo, Pierangelo, Franck Meyer, Tullio Pilati, Giuseppe Resnati, and Giancarlo Terraneo.

2008. "Halogen Bonding in Supramolecular Chemistry." *Angewandte Chemie - International Edition* 47 (33): 6114–27. <https://doi.org/10.1002/anie.200800128>.
- Mulakala, Chandrika, and Vellarkad N. Viswanadhan. 2013. "Could MM-GBSA Be Accurate Enough for Calculation of Absolute Protein/Ligand Binding Free Energies?" *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 46: 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2013.09.005>.
- Muraglia, Ester, Jesus M. Ontoria, Danila Branca, Gabriella Dessole, Alberto Bresciani, Massimiliano Fonsi, Claudio Giuliano, et al. 2011. "*N*-(2-Alkylaminoethyl)-4-(1,2,4-Oxadiazol-5-Yl)Piperazine-1-Carboxamides as Highly Potent Smoothed Antagonists." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 21 (18): 5283–88. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.030>.
- Nallan, Laxman, Kevin D. Bauer, Pravin Bendale, Kasey Rivas, Kohei Yokoyama, Carolyn P. Hornéy, Prakash Rao Pendyala, et al. 2005. "Protein Farnesyltransferase Inhibitors Exhibit Potent Antimalarial Activity." *Journal of Medicinal Chemistry* 48 (11): 3704–13. <https://doi.org/10.1021/jm0491039>.
- Narasaka, K, and T Shibata. 1993. "BF<sub>3</sub>·EOEt<sub>2</sub> Catalyzed [4+2] Cycloaddition Reactions of *N*-Aryl Schiff's Bases with 1-Alkenyl, 1,2-Propadienyl, and 1-Alkynyl Sulfides." *Heterocycles* 35 (2): 1039. [https://doi.org/10.3987/COM-92-S\(T\)98](https://doi.org/10.3987/COM-92-S(T)98).
- Ozcan, Sevil, Aslamuzzaman Kazi, Frank Marsilio, Bin Fang, Wayne C. Guida, John Koomen, Harshani R. Lawrence, and Saïd M. Sebti. 2013. "Oxadiazole-Isopropylamides as Potent and Noncovalent Proteasome Inhibitors." *Journal of Medicinal Chemistry* 56 (10): 3783–3805. <https://doi.org/10.1021/jm400221d>.
- Packiarajan, Mathivanan, Christine G. Mazza Ferreira, Sang Phyong Hong, Andrew D. White, Gamini Chandrasena, Xiaosui Pu, Robbin M. Brodbeck, and Albert J. Robichaud. 2012. "*N*-

- Aryl Pyrrolidinonyl Oxadiazoles as Potent MGluR5 Positive Allosteric Modulators.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 22 (17): 5658–62. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.06.094>.
- Panico, Annamaria, Venera Cardile, Barbara Gentile, Floriana Garufi, Paolo Fama’, Giuseppe Bonfiglio, and Giuseppe Ronsisvalle. 2003. “Effects of Leflunomide on Human Cartilage.” *Farmaco* 58 (9): 983–87. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(03\)00109-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(03)00109-5).
- Piccioneo, Antonio Palumbo, Andrea Pace, and Silvestre Buscemi. 2017. “Rearrangements of 1,2,4-Oxadiazole: ‘One Ring to Rule Them All.’” *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 53 (9): 936–47. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2154-1>.
- Pitasse-Santos, Paulo, Vitor Sueth-Santiago, and Marco E.F. Lima. 2018. “1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles As Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents.” *Journal of the Brazilian Chemical Society* 29 (3): 435–56. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170208>.
- “Prime, Versión 3.1, Schrödinger, LLC, New York, 2020.” n.d.
- Quan, Mimi L., Pancras C. Wong, Cailan Wang, Francis Woerner, Joanne M. Smallheer, Frank A. Barbera, Jeffrey M. Bozarth, et al. 2014. “Tetrahydroquinoline Derivatives as Potent and Selective Factor XIa Inhibitors.” *Journal of Medicinal Chemistry* 57 (3): 955–69. <https://doi.org/10.1021/jm401670x>.
- Quan, Mimi L, Donald J P Pinto, Joanne M Smallheer, William R Ewing, Karen A Rossi, Joseph M Luetgen, Dietmar A. Seiffert, and Ruth R Wexler. 2018. “Factor XIa Inhibitors as New Anticoagulants.” *Journal of Medicinal Chemistry* 61 (17): 7425–47. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00173>.
- Rachwal, S., and A.R. Katritzky. 2008. “1,2,3-Triazoles.” In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 1–158. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00501-0>.

- Rano, Thomas A., Ellen Sieber-McMaster, Patricia D. Pelton, Maria Yang, Keith T. Demarest, and Gee Hong Kuo. 2009. "Design and Synthesis of Potent Inhibitors of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Exploiting a 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Platform." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 19 (9): 2456–60. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.051>.
- Ravi Kumar, P., Manoranjan Behera, K. Raghavulu, a. Jaya Shree, and Satyanarayana Yennam. 2012. "Synthesis of Novel Isoxazole-Benzoquinone Hybrids via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction as Key Step." *Tetrahedron Letters* 53 (32): 4108–13. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.123>.
- Rodríguez, Yeray A., Margarita Gutiérrez, David Ramírez, Jans Alzate-Morales, Cristian C. Bernal, Fausto M. Güiza, and Arnold R. Romero Bohórquez. 2016. "Novel N - Allyl/Propargyl Tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-Component Cationic Imino Diels-Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors." *Chemical Biology & Drug Design* 88 (4): 498–510. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12773>.
- Rostovtsev, Vsevolod V., Luke G. Green, Valery V. Fokin, and K. Barry Sharpless. 2002. "A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective 'Ligation' of Azides and Terminal Alkynes." *Angewandte Chemie - International Edition* 41 (14): 2596–99. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- Saeed, Anum, Vijay Nambi, Wensheng Sun, Salim S. Virani, George E. Taffet, Anita Deswal, Elizabeth Selvin, et al. 2018. "Short-Term Global Cardiovascular Disease Risk Prediction in Older Adults." *Journal of the American College of Cardiology* 71 (22): 2527–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.050>.

- “Salvador Zubirán,” Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, and Alfonso Gullias Herrero. 2016. “Tromboembolia Venosa.” In *Manual de Terapéutica Médica y Procedimientos de Urgencias, 7e*. New York, NY: McGraw-Hill Education. <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1130353572>.
- Samama, Meyer Michel. 2011. “The Mechanism of Action of Rivaroxaban - An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor - Compared with Other Anticoagulants.” *Thrombosis Research* 127 (6): 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.09.008>.
- Sambasiva Rao, Pillalamari, Chavva Kurumurthy, Banda Veeraswamy, Y Poornachandra, C Ganesh Kumar, and Banda Narsaiah. 2014. “Synthesis of Novel 5-(3-Alkylquinolin-2-Yl)-3-Aryl Isoxazole Derivatives and Their Cytotoxic Activity.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 24 (5): 1349–51. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.12.107>.
- Sammelson, Robert E, T Ma, Luis J.V Galiotta, a.S Verkman, and Mark J Kurth. 2003. “3-(2-Benzyloxyphenyl)Isoxazoles and Isoxazolines: Synthesis and Evaluation as CFTR Activators.” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (15): 2509–12. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00482-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00482-7).
- Sanders, Suzanne, and Valee Harisdangkul. 2002. “Leflunomide for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity.” *American Journal of the Medical Sciences* 323 (4): 190–93. <https://doi.org/10.1097/00000441-200204000-00004>.
- Santana-Romo, Fabián, Carlos F Lagos, Yorley Duarte, Francisco Castillo, Yanina Moglie, Miguel A. Maestro, Nitin Charbe, and Flavia C. Zacconi. 2020. “Innovative Three-Step Microwave-Promoted Synthesis of *N*-Propargyltetrahydroquinoline and 1,2,3-Triazole Derivatives as a Potential Factor Xa (FXa) Inhibitors: Drug Design, Synthesis, and Biological Evaluation.” *Molecules* 25 (3): 491. <https://doi.org/10.3390/molecules25030491>.

- Schrödinger, Article. 2016. “What Is the Difference Between Glidescore and Emodel, and Which Should I Use for Ranking Poses?” <https://doi.org/https://www.schrodinger.com/kb/1027>.
- “Schrödinger Release 2020-4: Prime, Schrödinger, LLC, Nueva York, NY, 2020.” n.d.
- “Schrödinger Release 2020-4: QikProp, Schrödinger, LLC, Nueva York , NY, 2020.” n.d.
- Shelley, John C., Anuradha Cholleti, Leah L. Frye, Jeremy R. Greenwood, Mathew R. Timlin, and Makoto Uchimaya. 2007. “Epik: A Software Program for PKa Prediction and Protonation State Generation for Drug-like Molecules.” *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 21 (12): 681–91. <https://doi.org/10.1007/s10822-007-9133-z>.
- Shroff, Gautam R, and Richard W Asinger. 2018. “Anticoagulación a Largo Plazo Para Enfermedades Cardiacas.” In *Diagnóstico y Tratamiento En Cardiología, 5e*, edited by Michael H Crawford. New York, NY: McGraw-Hill Education. <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1154309846>.
- Sikorski, JA. 2006. “Oral Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibitors: A Potential New Approach for Treating Coronary Artery Disease.” *Journal of Medicinal Chemistry* 49 (1). <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm058224l>.
- Simmons, Mark A. 2007. “Factor Xa.” In *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, edited by S J Enna and David B Bylund, 1–2. New York: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61736-2>.
- Simoni, D., M. Roberti, F. P. Invidiata, R. Rondanin, R. Baruchello, C. Malagutti, a. Mazzali, et al. 2001. “Heterocycle-Containing Retinoids. Discovery of a Novel Isoxazole Arotinoid Possessing Potent Apoptotic Activity in Multidrug and Drug-Induced Apoptosis-Resistant Cells.” *Journal of Medicinal Chemistry* 44 (14): 2308–18. <https://doi.org/10.1021/jm0010320>.

- Sindhu, Jayant, Harjinder Singh, J.M. Khurana, Chetan Sharma, and K.R. Aneja. 2015. "Multicomponent Domino Process for the Synthesis of Some Novel 5-(Arylidene)-3-((1-Aryl-1H-1,2,3-Triazol-4-Yl)methyl)-Thiazolidine-2,4-Diones Using PEG-400 as an Efficient Reaction Medium and Their Antimicrobial Evaluation." *Chinese Chemical Letters* 26 (1): 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2014.09.006>.
- Sridharan, Vellaisamy, Paramasivan T. Perumal, Carmen Avendaño, and J. Carlos Menéndez. 2007. "The First Aza Diels-Alder Reaction Involving an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Hydrazone as the Dienophile: Stereoselective Synthesis of C-4 Functionalized 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines Containing a Quaternary Stereocenter." *Organic and Biomolecular Chemistry* 5 (9): 1351–53. <https://doi.org/10.1039/b703083e>.
- Sridharan, Vellaisamy, Padmakar A. Suryavanshi, and J. Carlos Menéndez. 2011. "Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines." *Chemical Reviews* 111 (11): 7157–7259. <https://doi.org/10.1021/cr100307m>.
- Suárez, Andrés. 2012. "Reacciones de Cicloadición 1,3-Dipolares a Alquinos Catalizadas Por Cobre." *An. Quím* 108 (4): 306–13.
- Sysak, Angelika, and Bożena Obmińska-Mrukowicz. 2017. "Isoxazole Ring as a Useful Scaffold in a Search for New Therapeutic Agents." *European Journal of Medicinal Chemistry* 137: 292–309. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.002>.
- Thomas, Tyan F., Valerie Ganetsky, and Sarah A. Spinler. 2013. "Rivaroxaban: An Oral Factor Xa Inhibitor." *Clinical Therapeutics* 35 (1): 4–27. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.005>.
- Tomi, Ivan H.R. 2012. "Synthesis, Characterization and Comparative Study of Mesomorphic Properties of Some New Compounds Containing Both 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazole Moieties

- Linked in the Same Molecule.” *Journal of Saudi Chemical Society* 16 (2): 153–59. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2010.12.002>.
- Tornøe, Christian W., Caspar Christensen, and Morten Meldal. 2002. “Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides.” *Journal of Organic Chemistry* 67 (9): 3057–64. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- Totobenazara, Jane, and Anthony J. Burke. 2015. “New Click-Chemistry Methods for 1,2,3-Triazoles Synthesis: Recent Advances and Applications.” *Tetrahedron Letters* 56 (22): 2853–59. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.136>.
- Tsiulin, P. A., V. V. Sosnina, G. G. Krasovskaya, A. S. Danilova, S. V. Baikov, and E. R. Kofanov. 2011. “Formation and Cyclization of N’-(Benzoyloxy)Benzenecarboximidamides.” *Russian Journal of Organic Chemistry* 47 (12): 1874–77. <https://doi.org/10.1134/S1070428011120153>.
- Wang, Sheng Biao, Xiao Feng Wang, Bingjie Qin, Emika Ohkoshi, Kan Yen Hsieh, Ernest Hamel, Mu Tian Cui, et al. 2015. “Optimization of N-Aryl-6-Methoxy-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines as Tubulin Polymerization Inhibitors.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 23 (17): 5740–47. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.07.016>.
- Wang, Xiao Feng, Sheng Biao Wang, Emika Ohkoshi, Li Ting Wang, Ernest Hamel, Keduo Qian, Susan L. Morris-Natschke, Kuo Hsiung Lee, and Lan Xie. 2013. “N-Aryl-6-Methoxy-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines: A Novel Class of Antitumor Agents Targeting the Colchicine Site on Tubulin.” *European Journal of Medicinal Chemistry* 67: 196–207. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.041>.
- Xing, Junhao, Lingyun Yang, Hui Li, Qing Li, Leilei Zhao, Xinning Wang, Yuan Zhang,

- Muxing Zhou, Jinpei Zhou, and Huibin Zhang. 2015. "Identification of Anthranilamide Derivatives as Potential Factor Xa Inhibitors: Drug Design, Synthesis and Biological Evaluation." *European Journal of Medicinal Chemistry* 95: 388–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.052>.
- Xing, Junhao, Lingyun Yang, Yifei Yang, Leilei Zhao, Qiangqiang Wei, Jian Zhang, Jinpei Zhou, and Huibin Zhang. 2017. "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-One Derivatives as Potential FXa Inhibitors." *European Journal of Medicinal Chemistry* 125: 411–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.055>.
- Yan, Sheng Jiao, Yong Jiang Liu, Yu Lan Chen, Lin Liu, and Jun Lin. 2010. "An Efficient One-Pot Synthesis of Heterocycle-Fused 1,2,3-Triazole Derivatives as Anti-Cancer Agents." *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 20 (17): 5225–28. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.141>.
- Yang, Jiabin, Guoqiang Su, Yu Ren, and Yang Chen. 2015. "Synthesis of 3,4-Diaminobenzoyl Derivatives as Factor Xa Inhibitors." *European Journal of Medicinal Chemistry* 101: 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.012>.
- Zhang, Yan, Junfeng Shang, Huan Li, Hang Liu, Haibin Song, Baolei Wang, and Zhengming Li. 2020. "Synthesis of Novel *N*-Pyridylpyrazole Derivatives Containing 1,2,4-Oxadiazole Moiety via 1,3-Dipolar Cycloaddition and Their Structures and Biological Activities." *Chinese Chemical Letters* 31 (5): 1276–80. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2019.10.039>.
- Zhou, Shunguang, Huimin Liao, Mingmei Liu, Guobing Feng, Baolin Fu, Ruijuan Li, Maosheng Cheng, Yanfang Zhao, and Ping Gong. 2014. "Discovery and Biological Evaluation of Novel 6,7-Disubstituted-4-(2-Fluorophenoxy)Quinoline Derivatives Possessing 1,2,3-Triazole-4-Carboxamide Moiety as c-Met Kinase Inhibitors." *Bioorganic & Medicinal*

*Chemistry* 22 (22): 6438–52. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.037>.

Zhou, Yu, Jiang Wang, Zhanni Gu, Shuni Wang, Wei Zhu, José Luis Acenã, Vadim A. Soloshonok, Kunisuke Izawa, and Hong Liu. 2016. “Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II-III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas.” *Chemical Reviews* 116 (2): 422–518. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00392>.

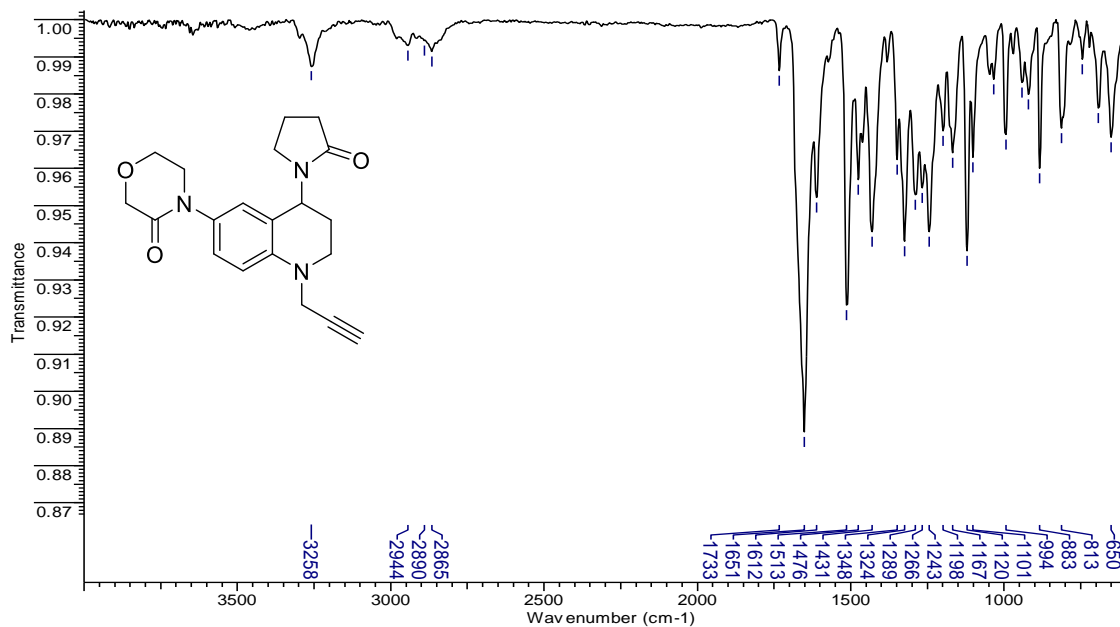
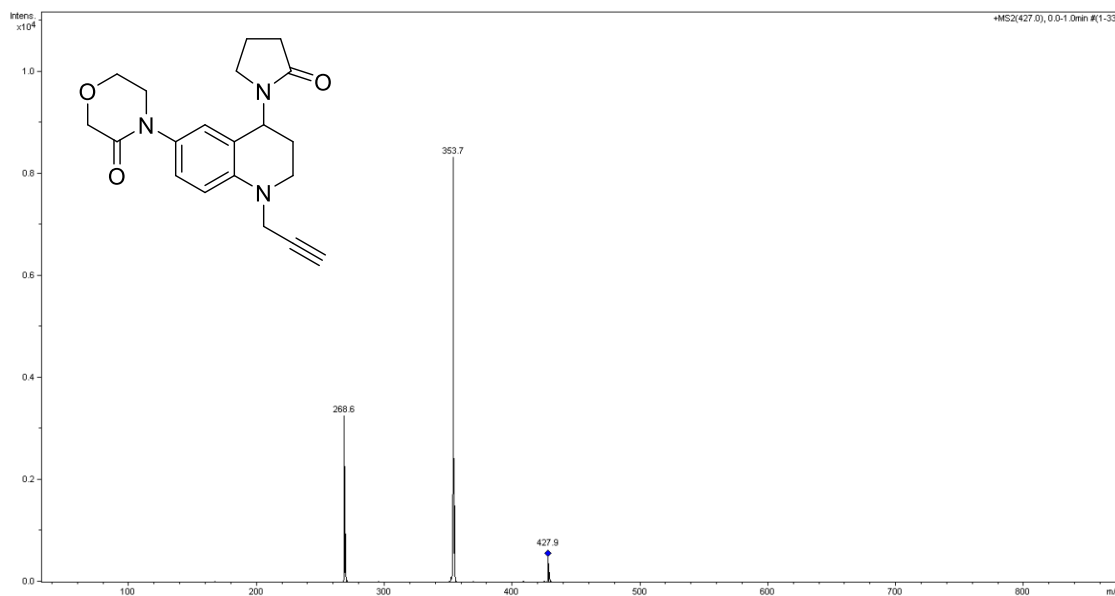
Zhu, Jie, Jun Mo, Hong zhi Lin, Yao Chen, and Hao peng Sun. 2018. “The Recent Progress of Isoxazole in Medicinal Chemistry.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 26 (12): 3065–75. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>.

# ANEXOS

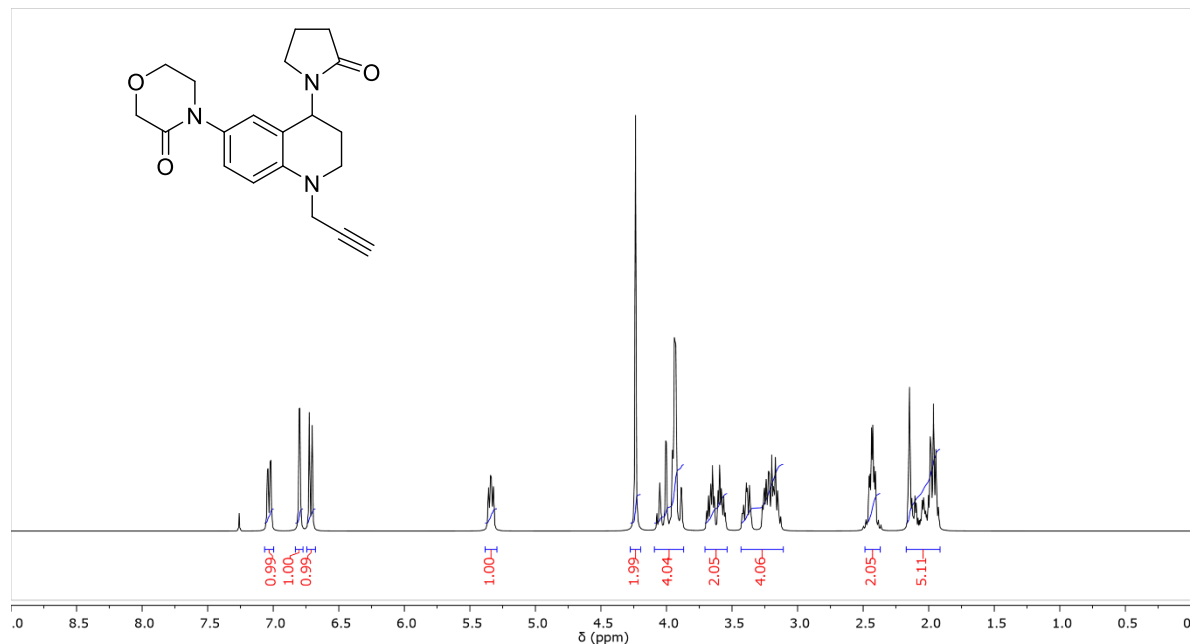
(ESPECTROS DE IR, ESI-MS, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN)



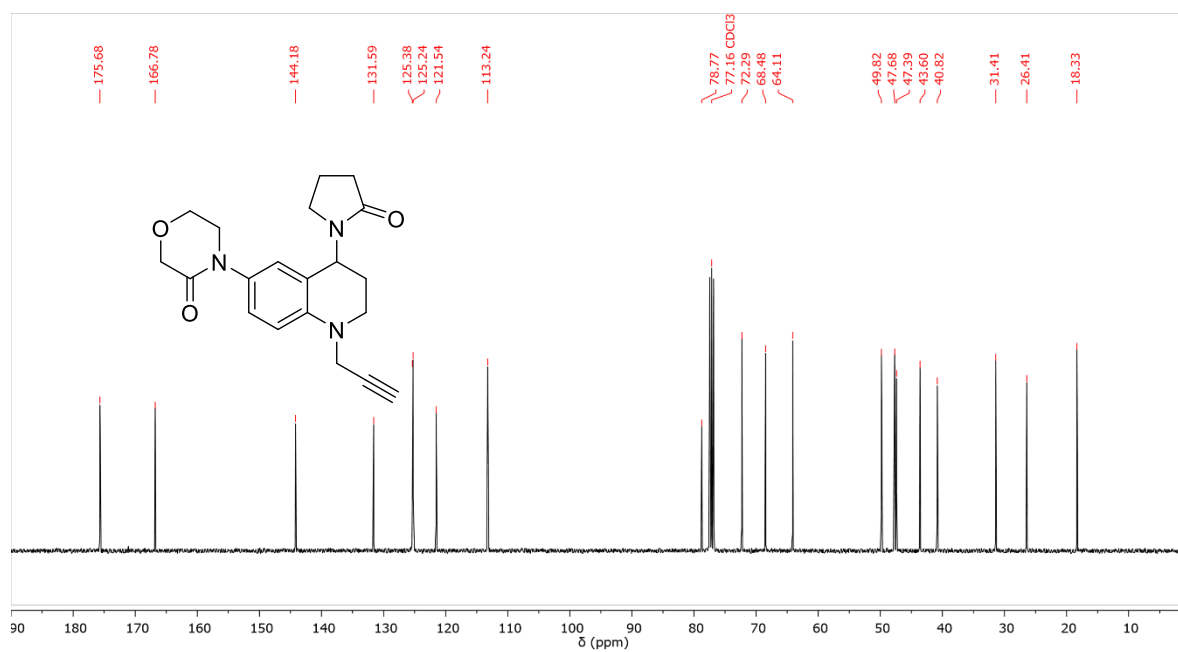
## Anexos

**Anexo 1. Espectro de IR del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2a**).****Anexo 2. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2a**).**

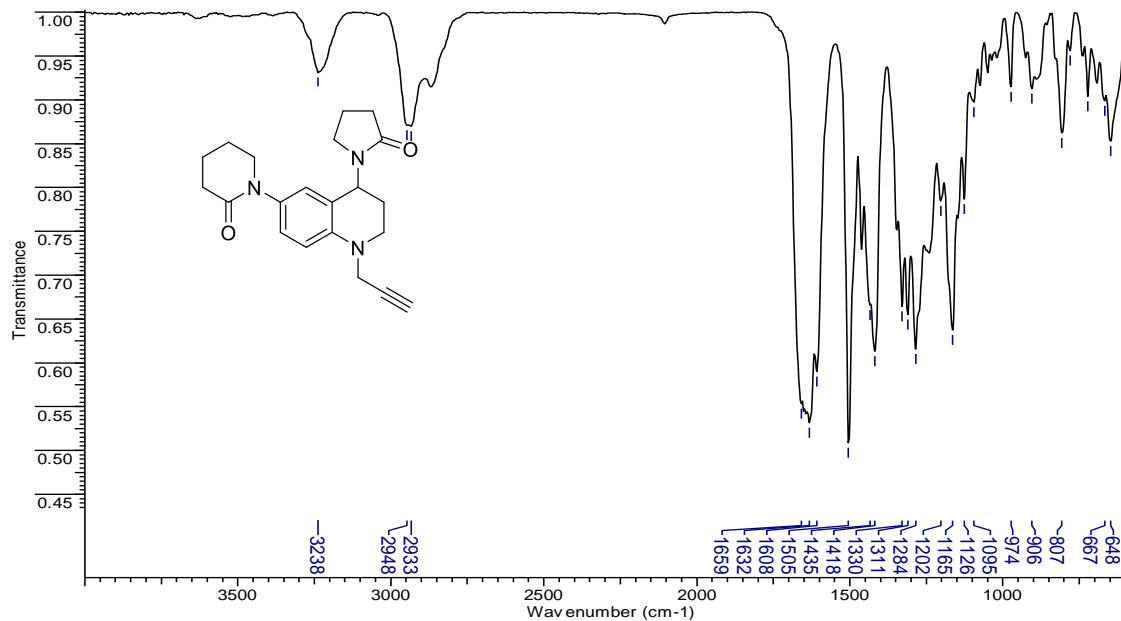
Anexo 3. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2a**).



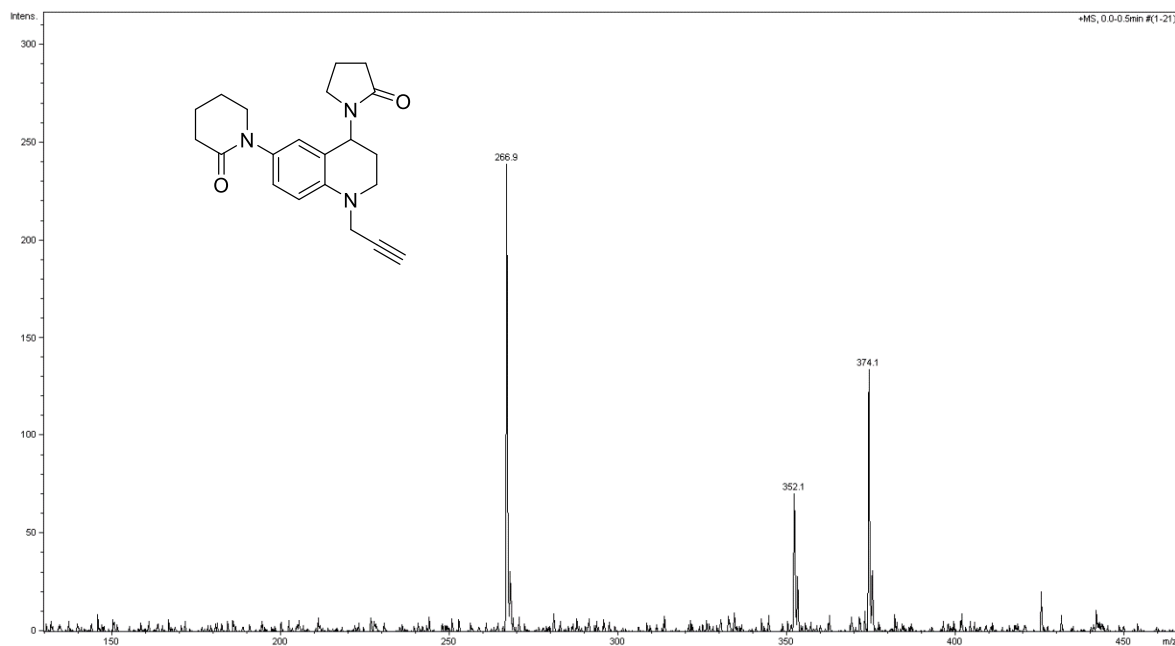
Anexo 4. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-propargil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2a**).



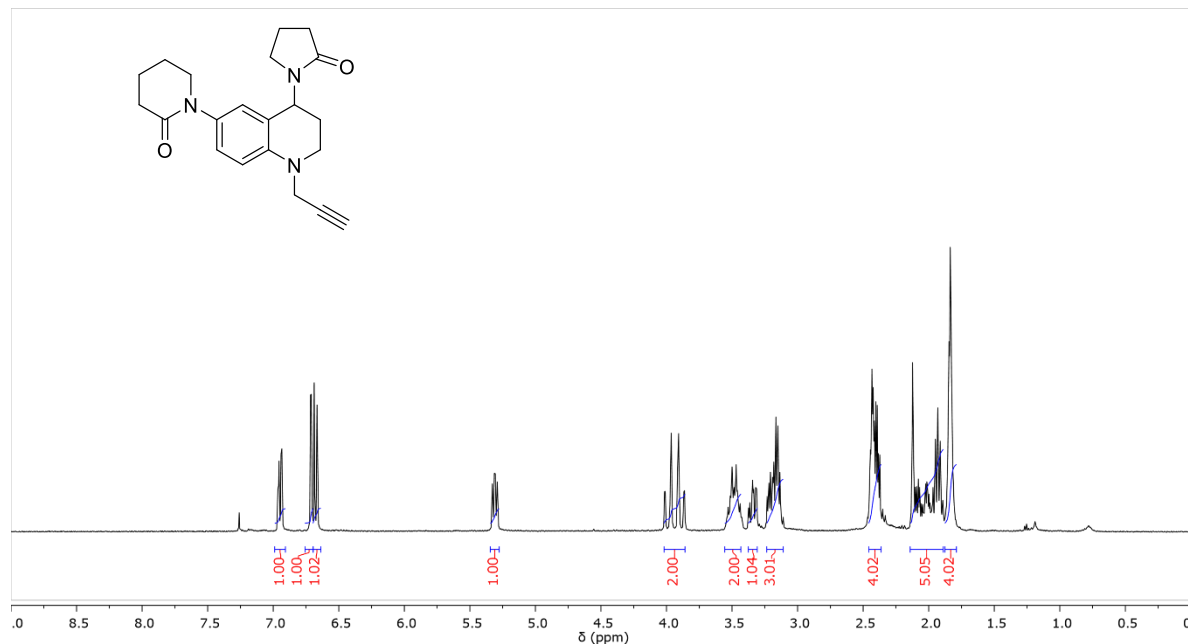
Anexo 5. Espectro de IR del compuesto *N*-propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2b**).



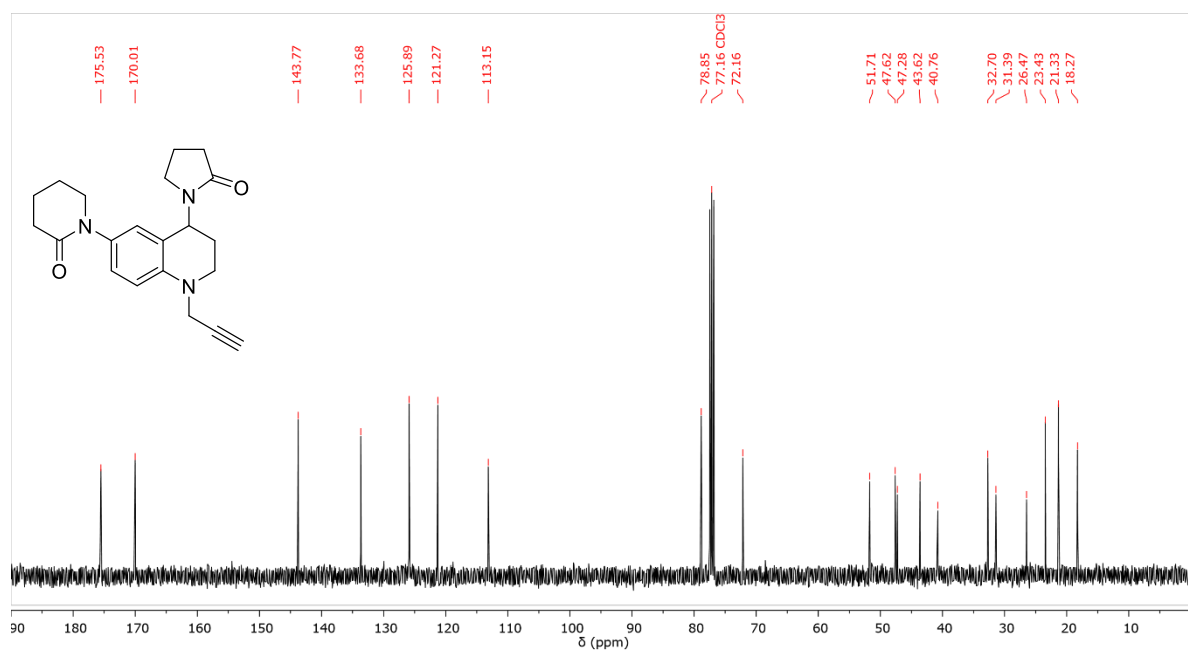
Anexo 6. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2b**).



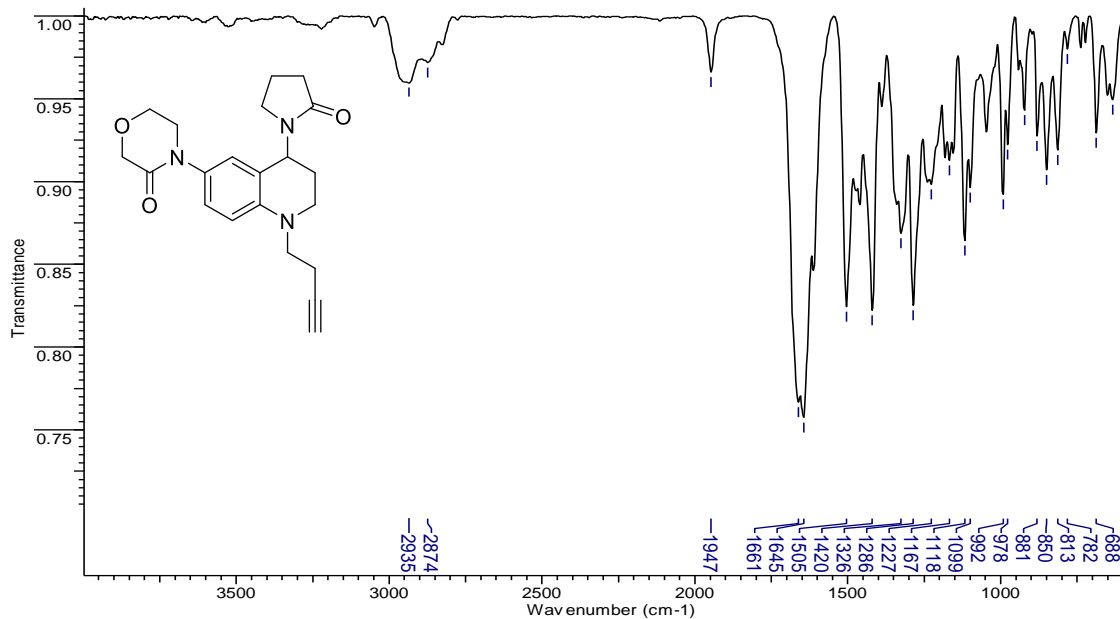
Anexo 7. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2b**).



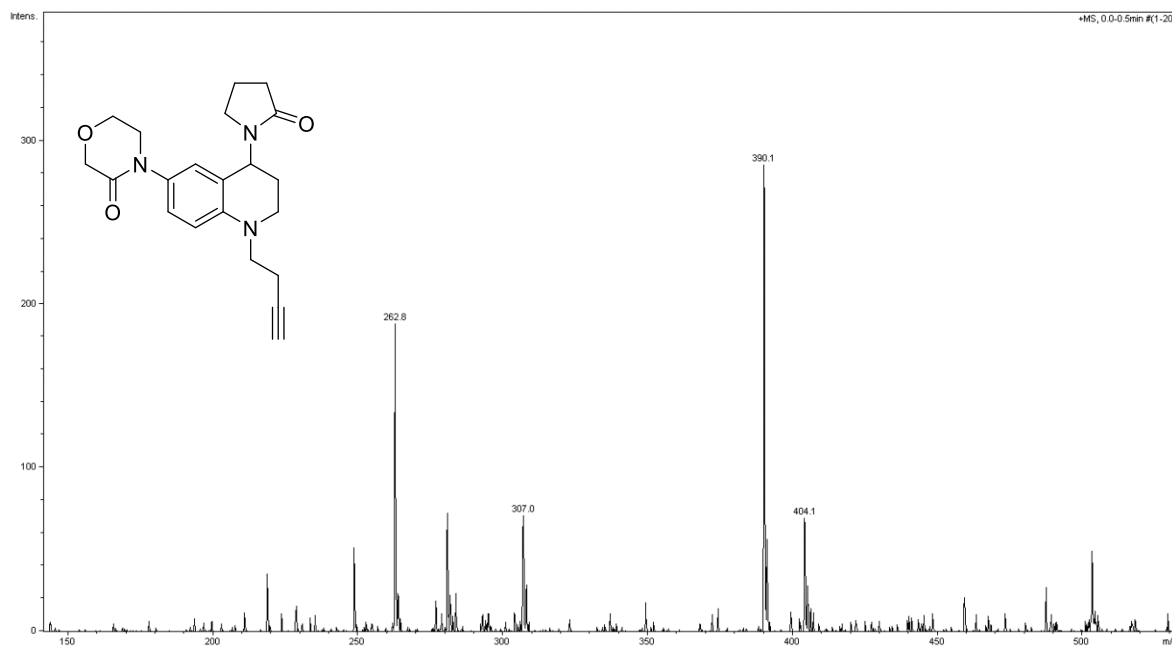
Anexo 8. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-propargil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2b**).



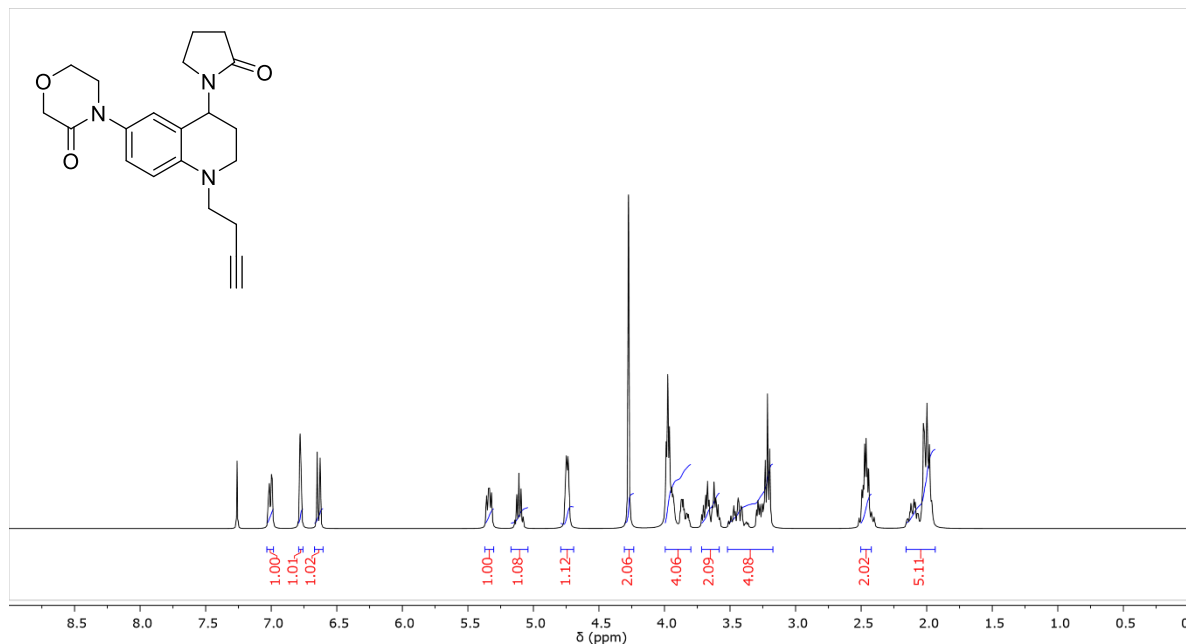
Anexo 9. Espectro de IR del compuesto *N*-butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2c**).



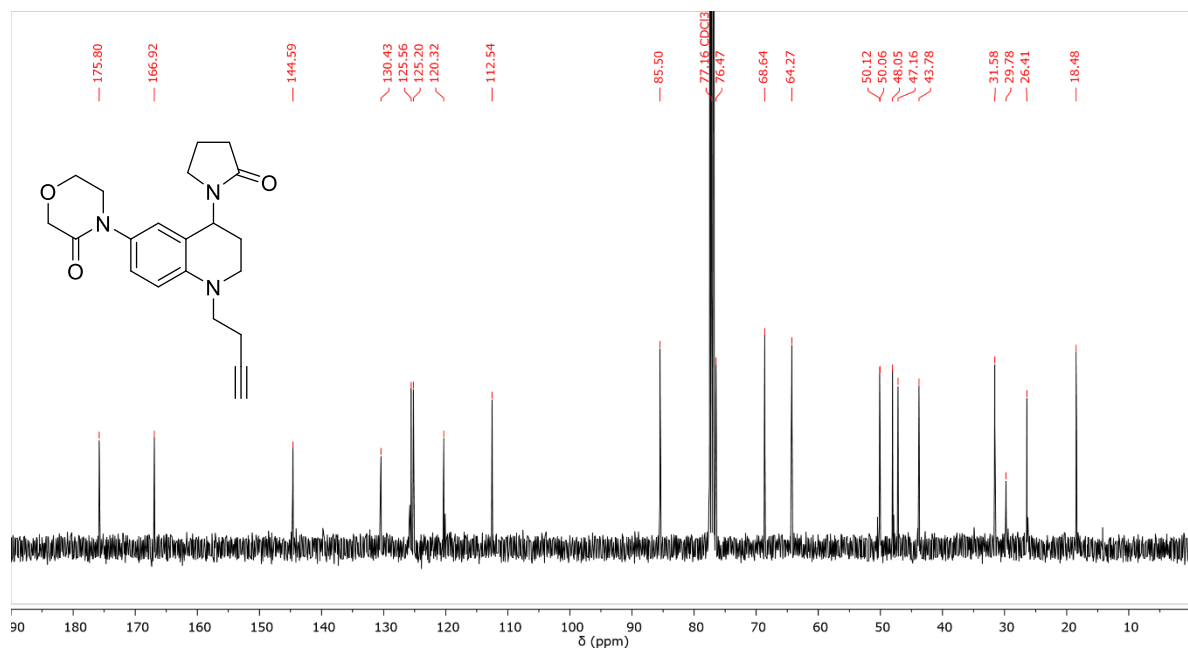
Anexo 10. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2c**).



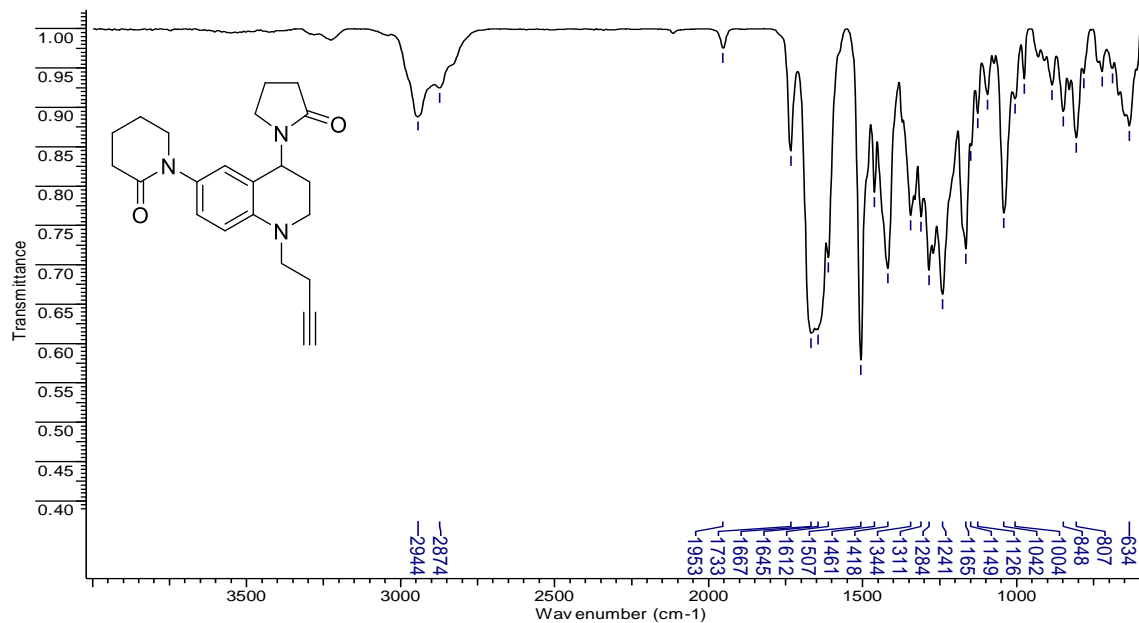
Anexo 11. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2c**).



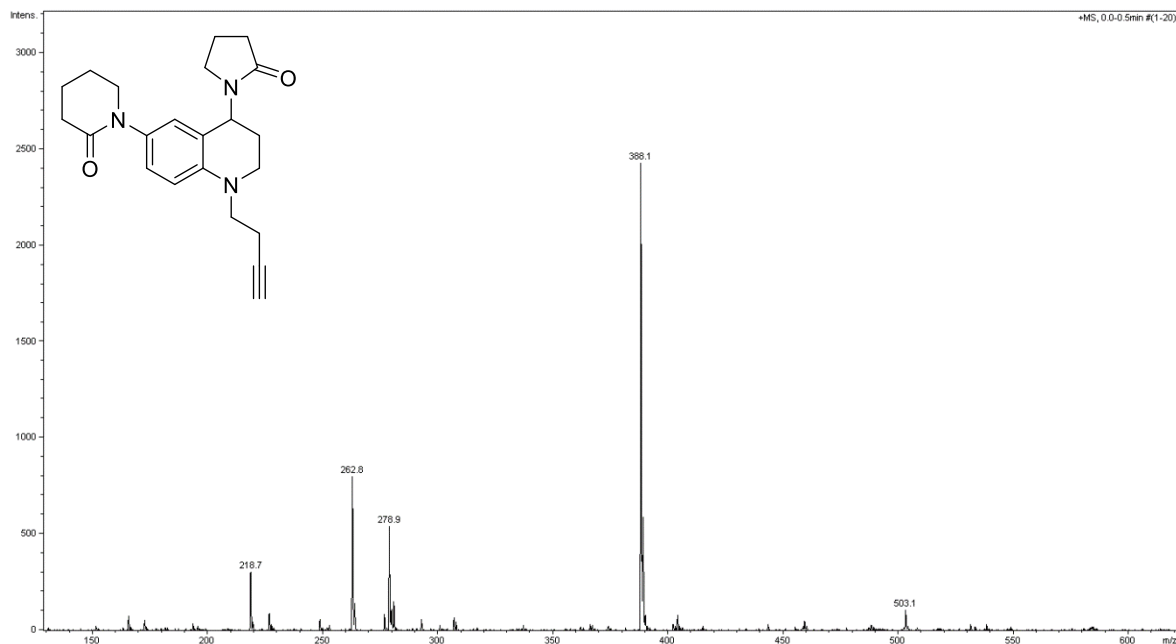
Anexo 12. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-butinil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2c**).



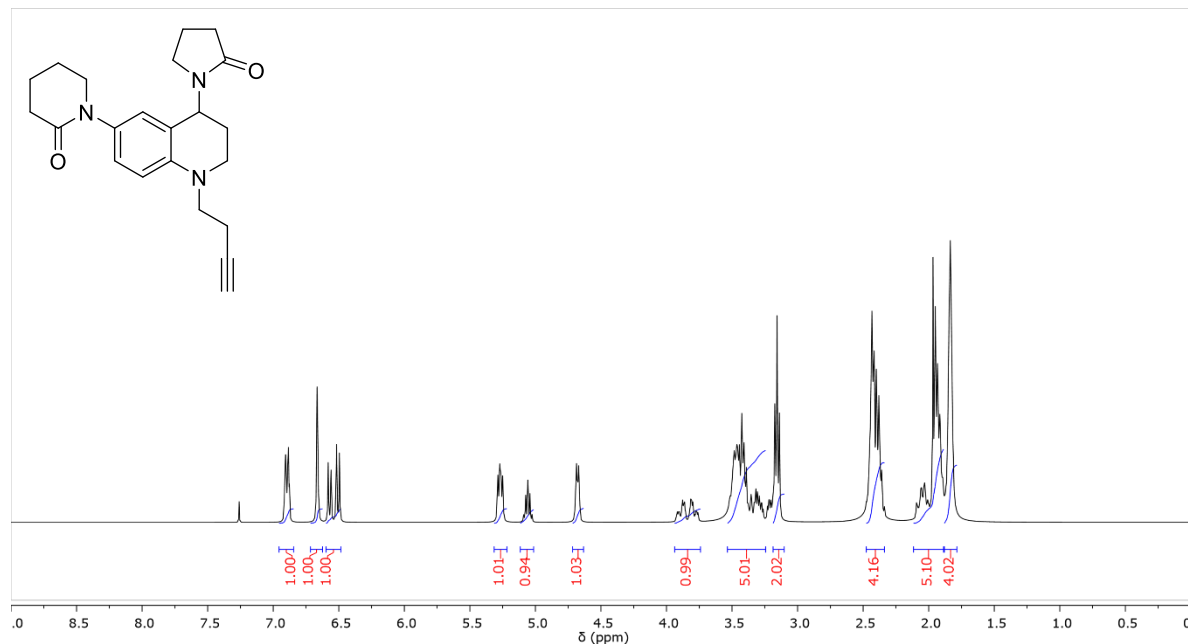
Anexo 13. Espectro de IR del compuesto *N*-butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**).



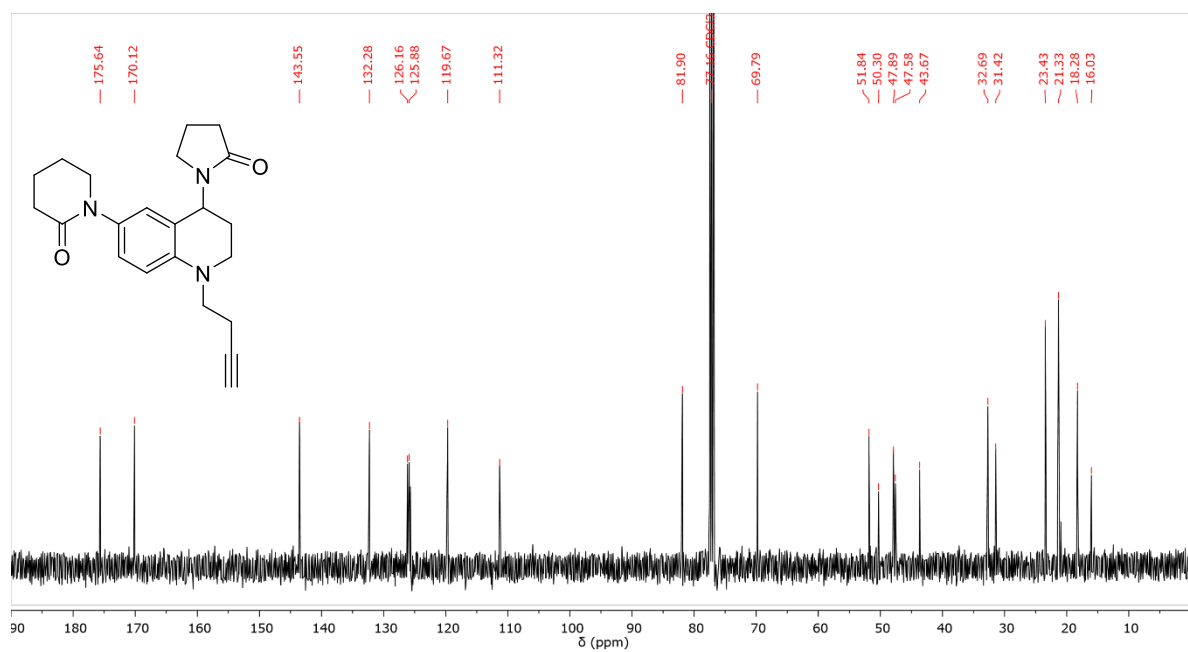
Anexo 14. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**).



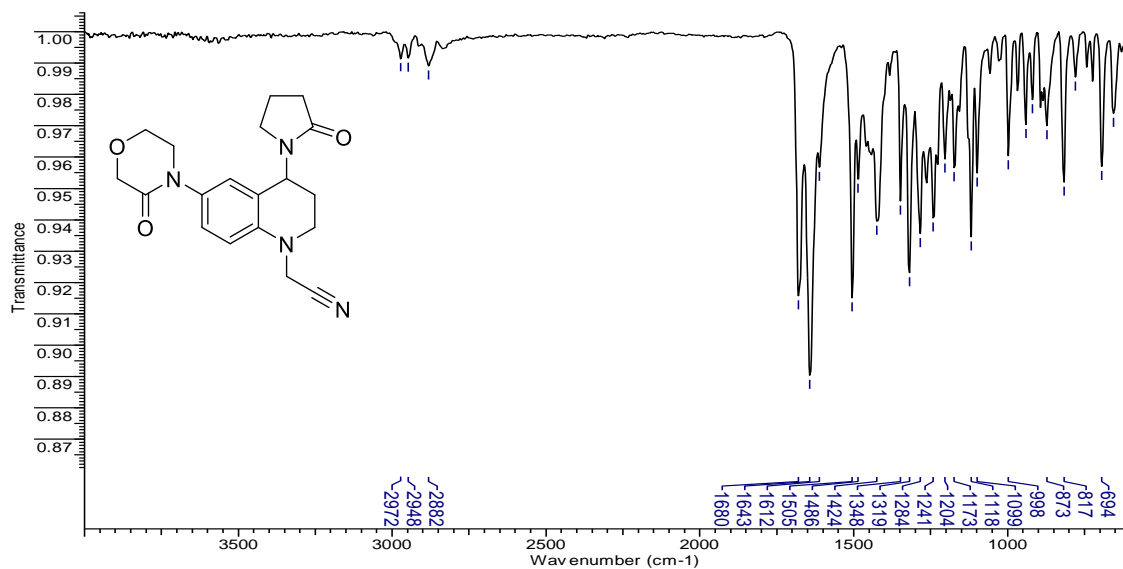
Anexo 15. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**)..



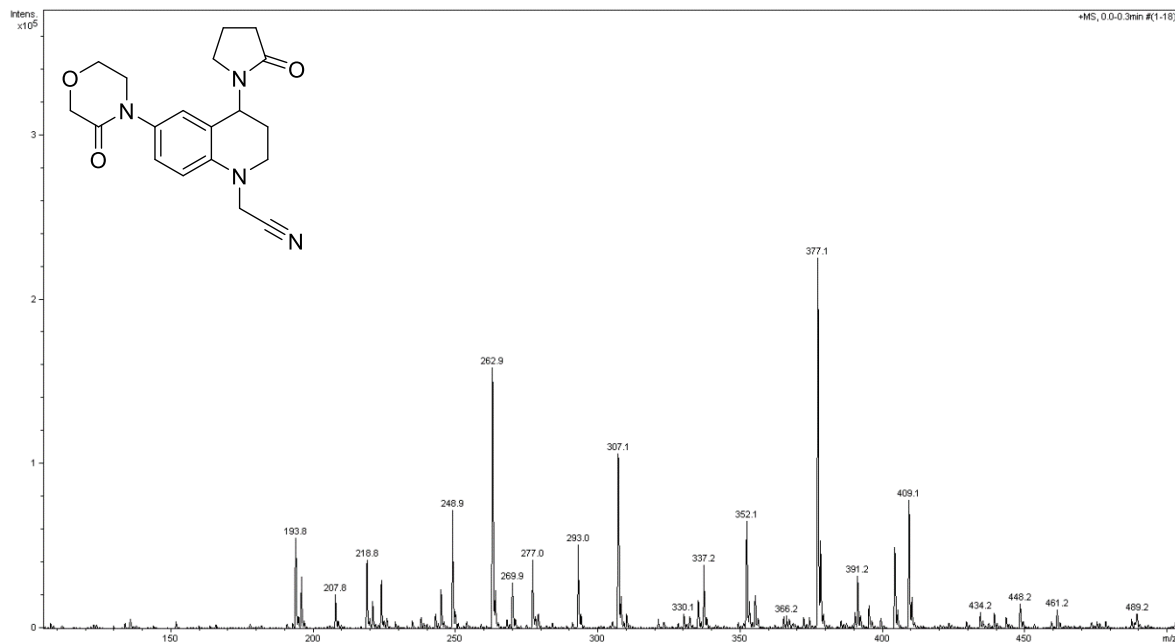
Anexo 16. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-butinil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**)..



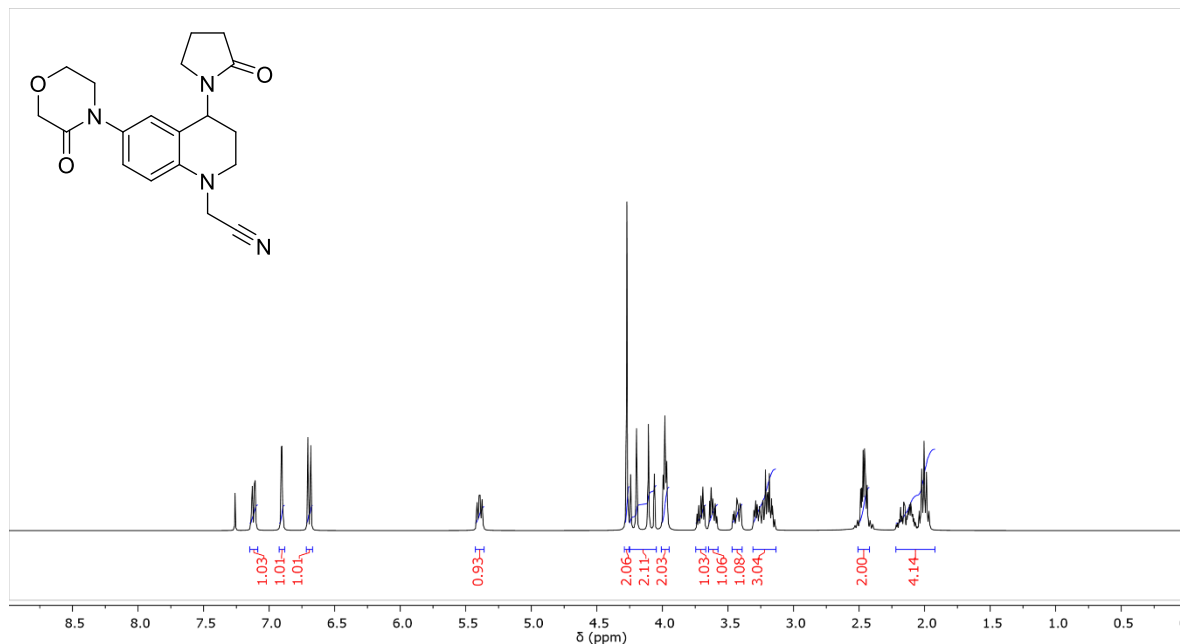
Anexo 17. Espectro de IR del compuesto *N*-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (**2e**).



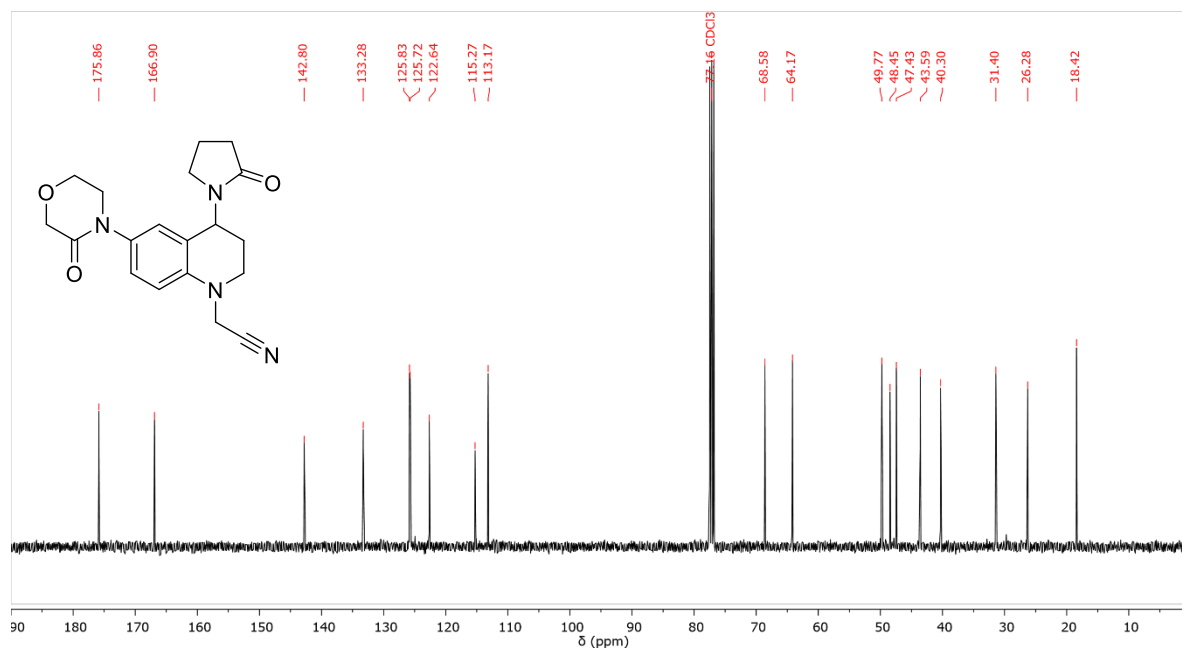
Anexo 18. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (**2e**).



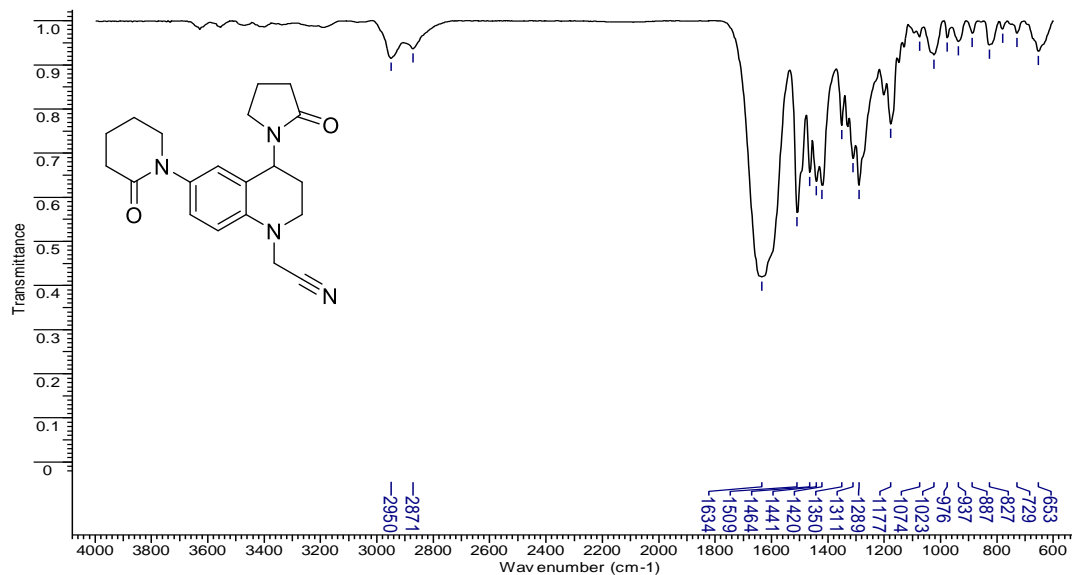
Anexo 19. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (**2e**)



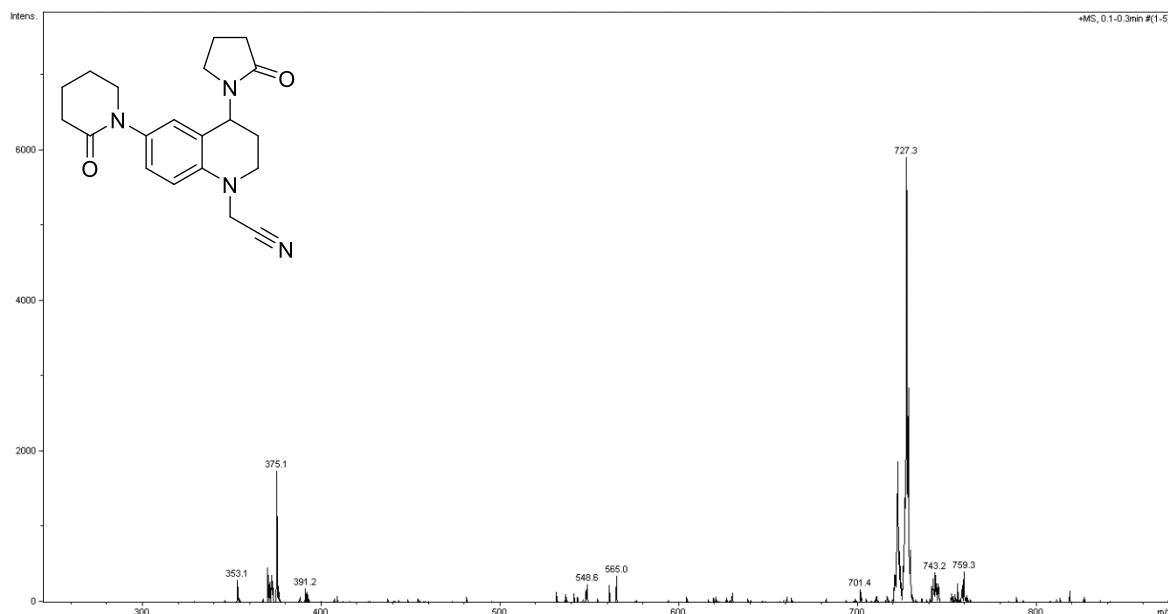
Anexo 20. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-cianometil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (**2e**).



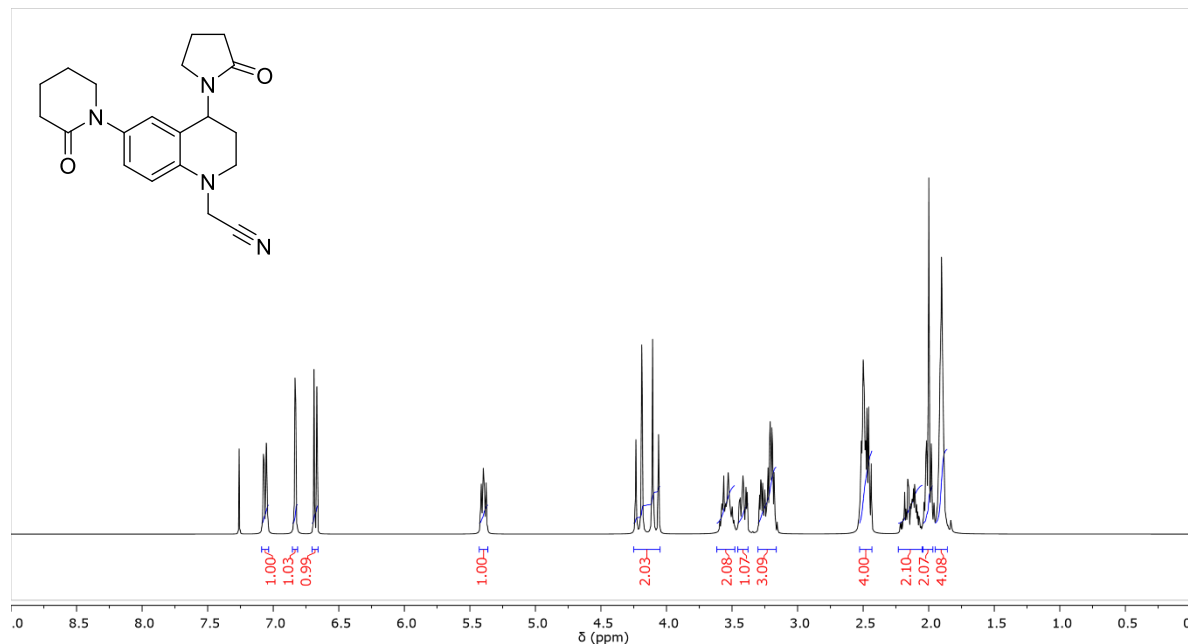
Anexo 21. Espectro de IR del compuesto *N*-cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (**2f**).



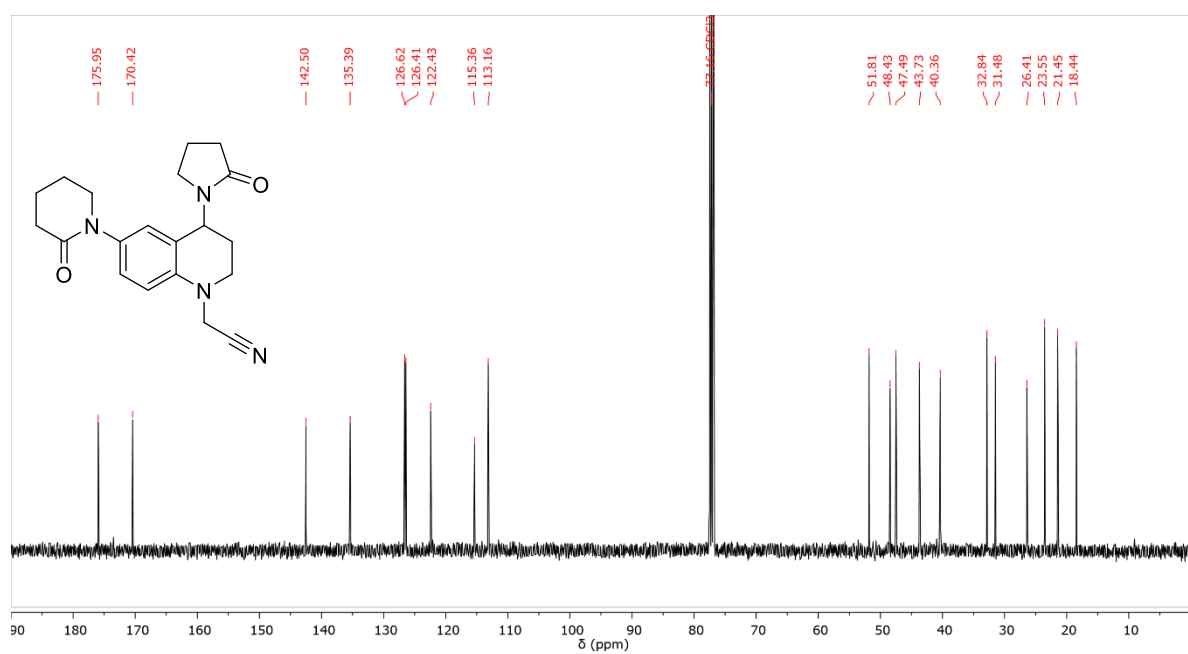
Anexo 22. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (**2f**).



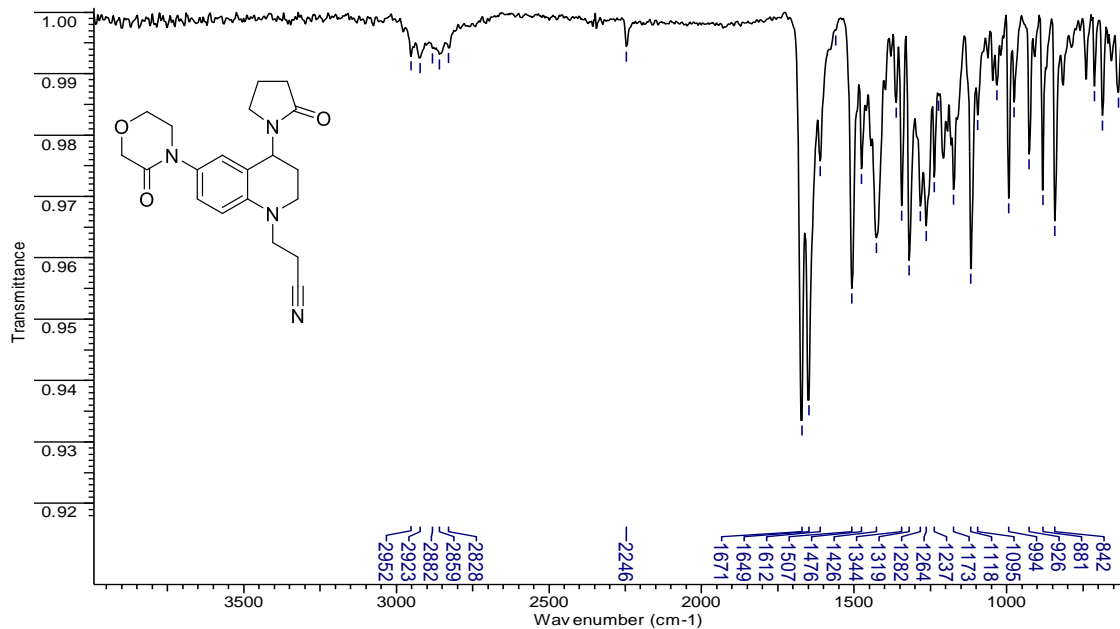
Anexo 23. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (**2f**)



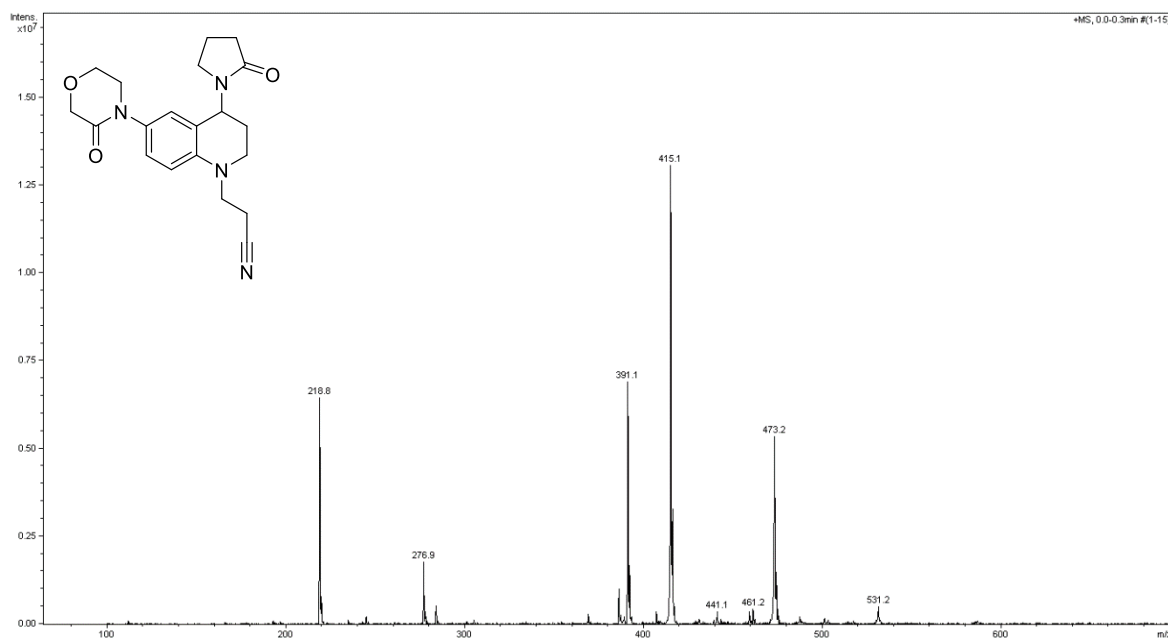
Anexo 24. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-cianometil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (**2f**).



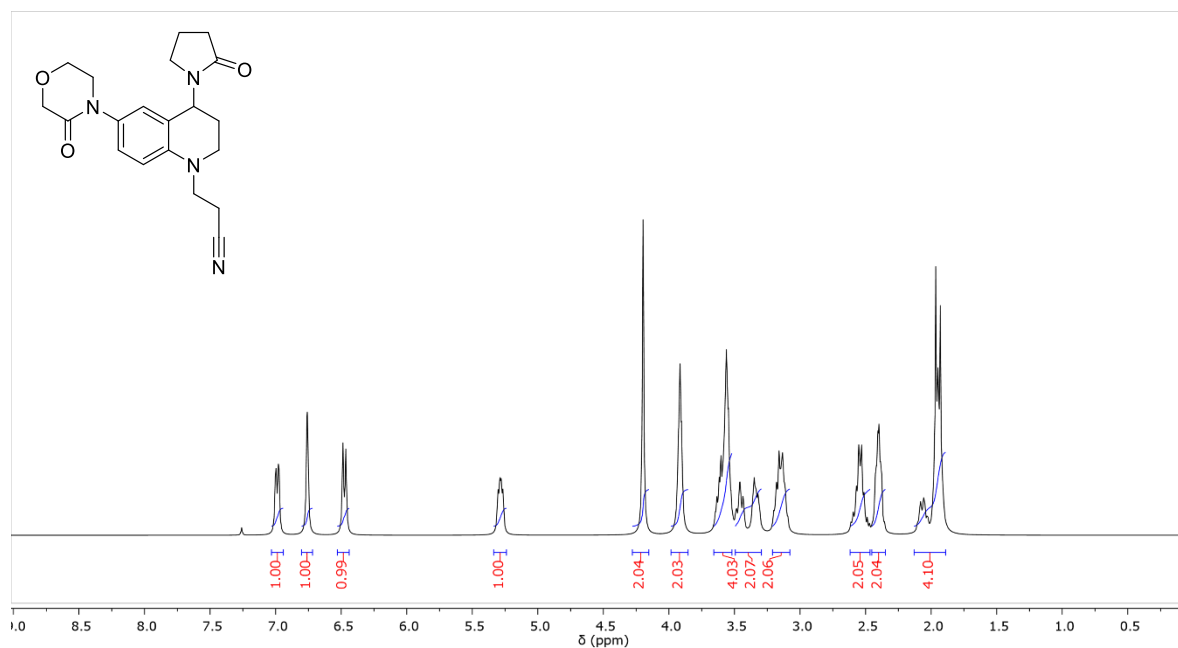
Anexo 25. Espectro de IR del compuesto *N*-cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (2g).



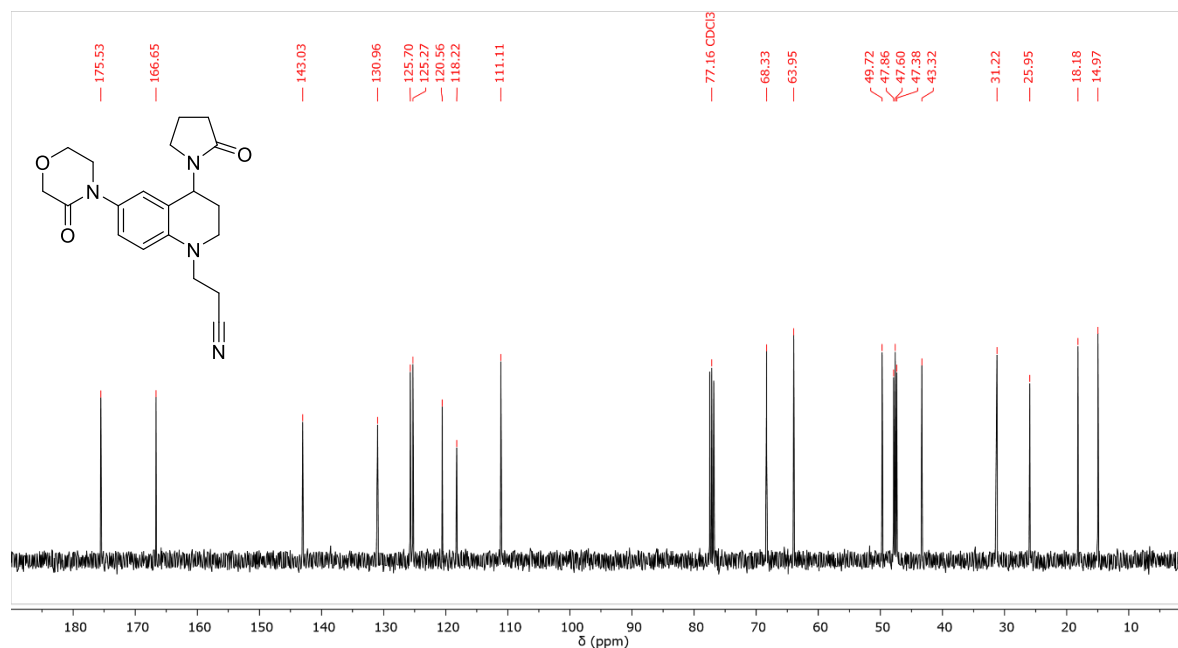
Anexo 26. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. (2g).



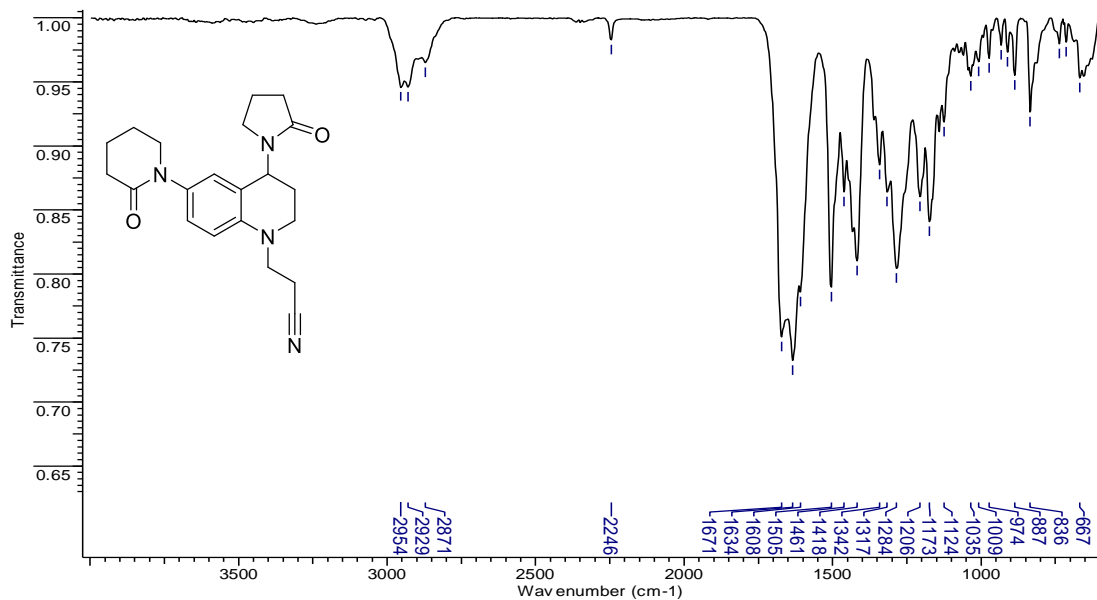
Anexo 27. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (**2g**).



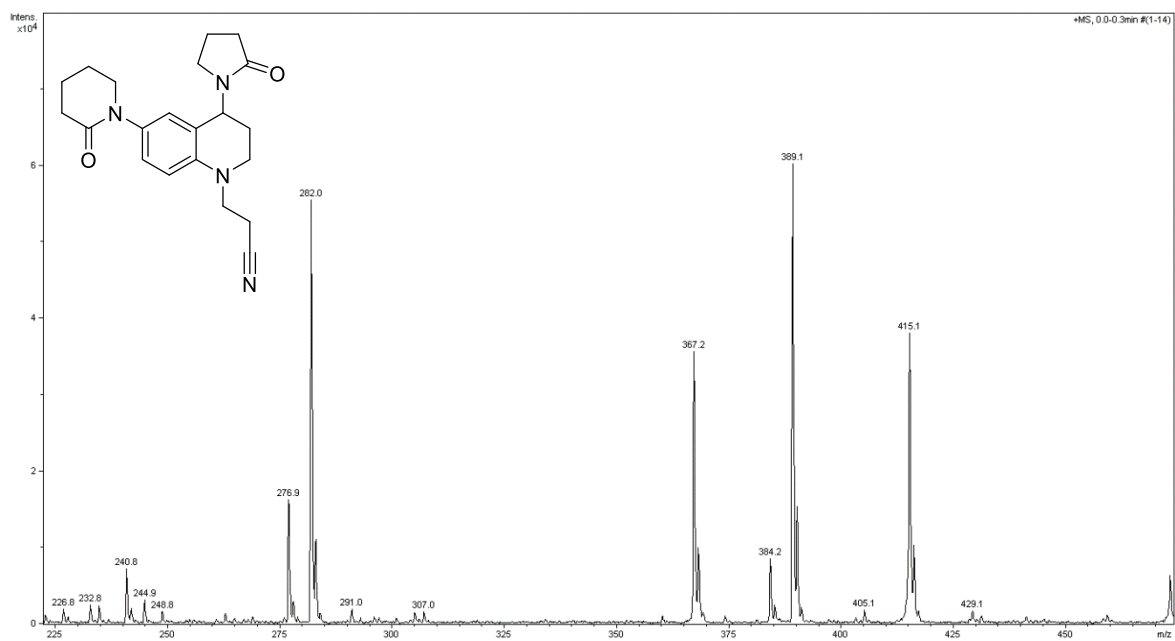
Anexo 28. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-cianoetil-6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. (**2g**).



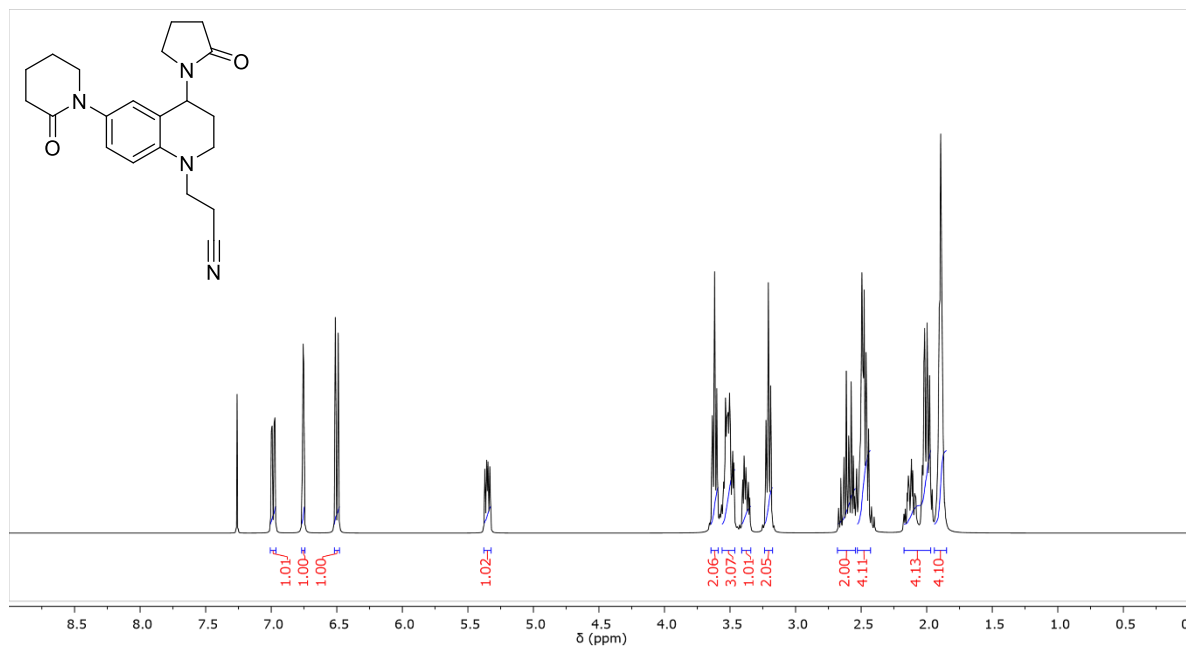
Anexo 29. Espectro de IR del compuesto *N*-cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2h**).



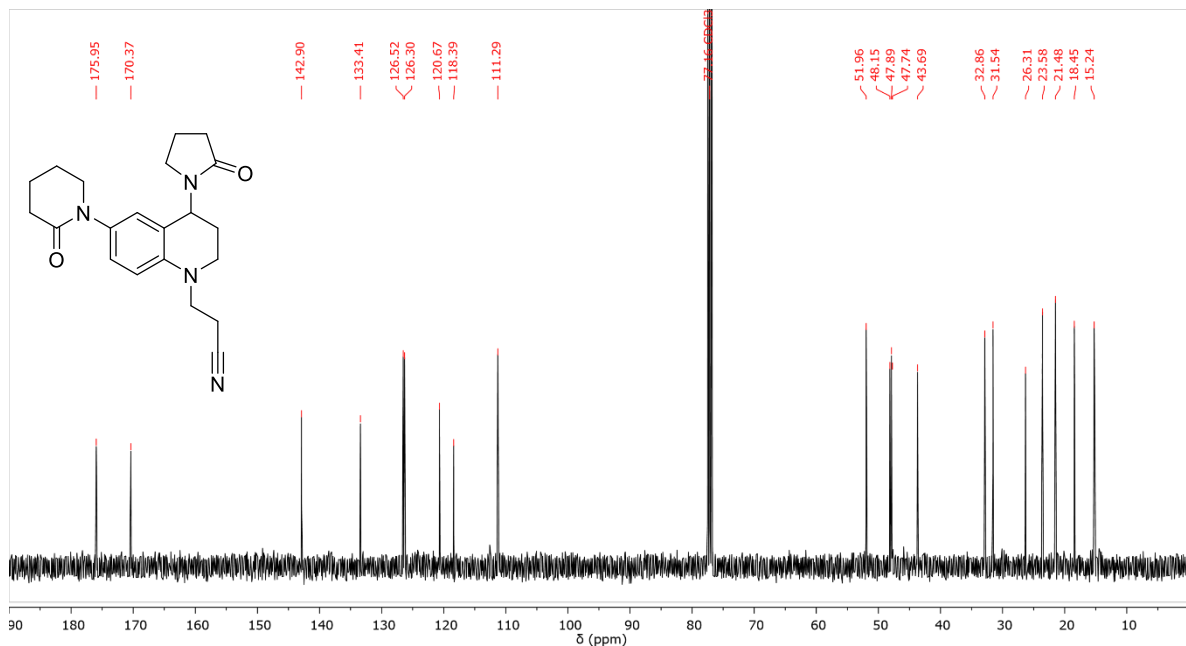
Anexo 30. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto *N*-cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2h**).



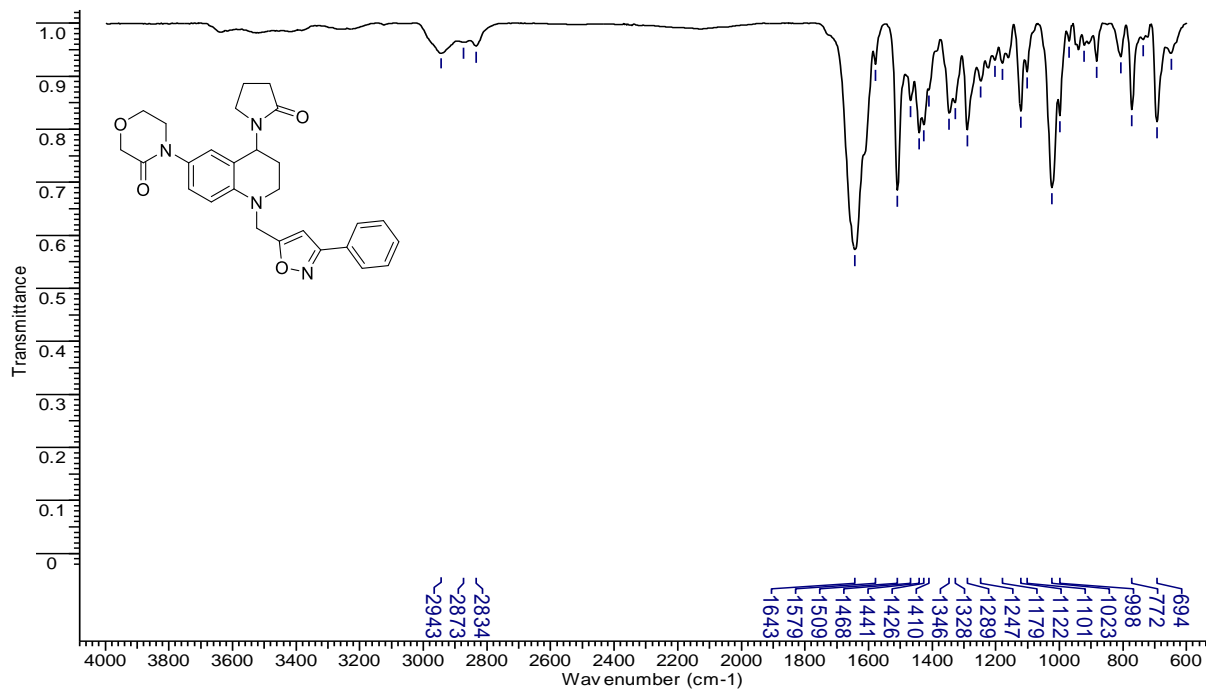
Anexo 31. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto *N*-cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2h**).



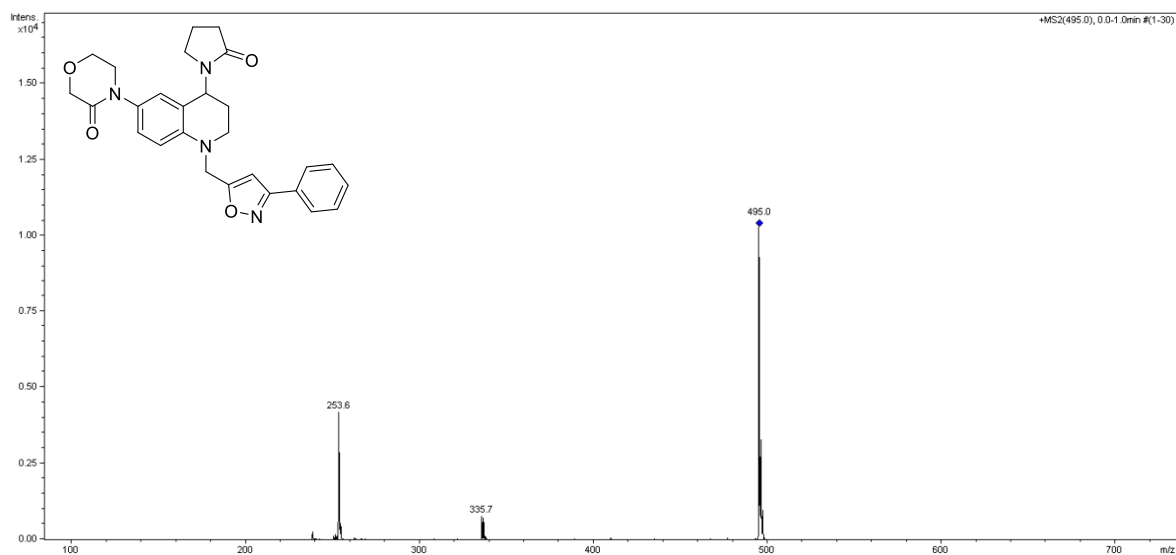
Anexo 32. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto *N*-cianoetil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2h**).



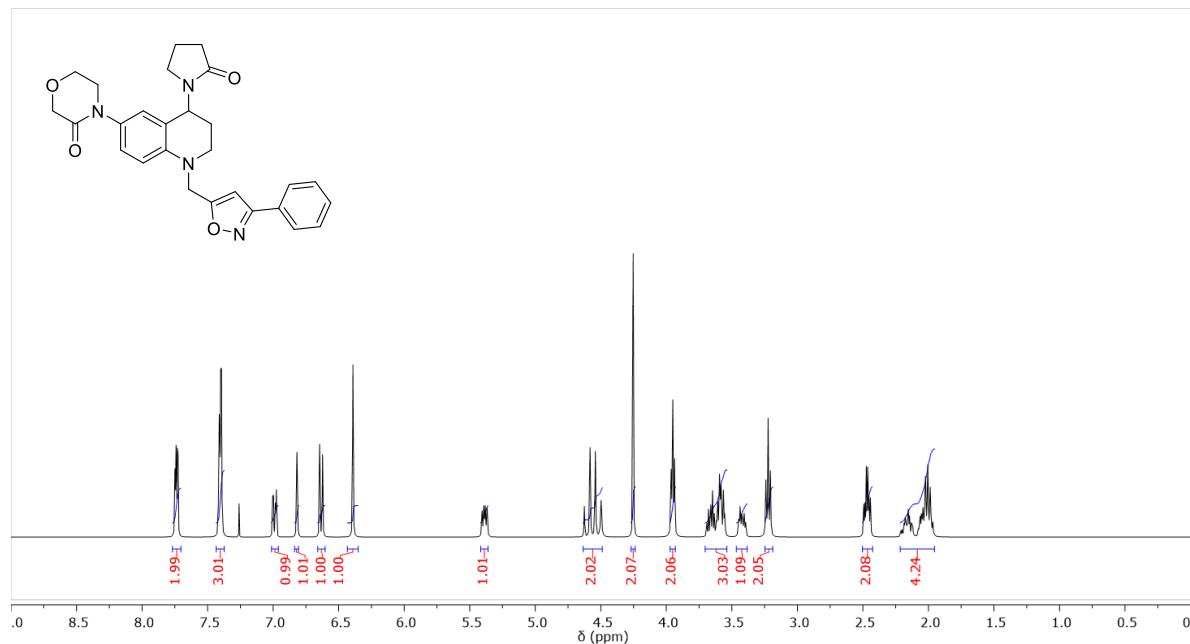
Anexo 33. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)isoxazol (3a)



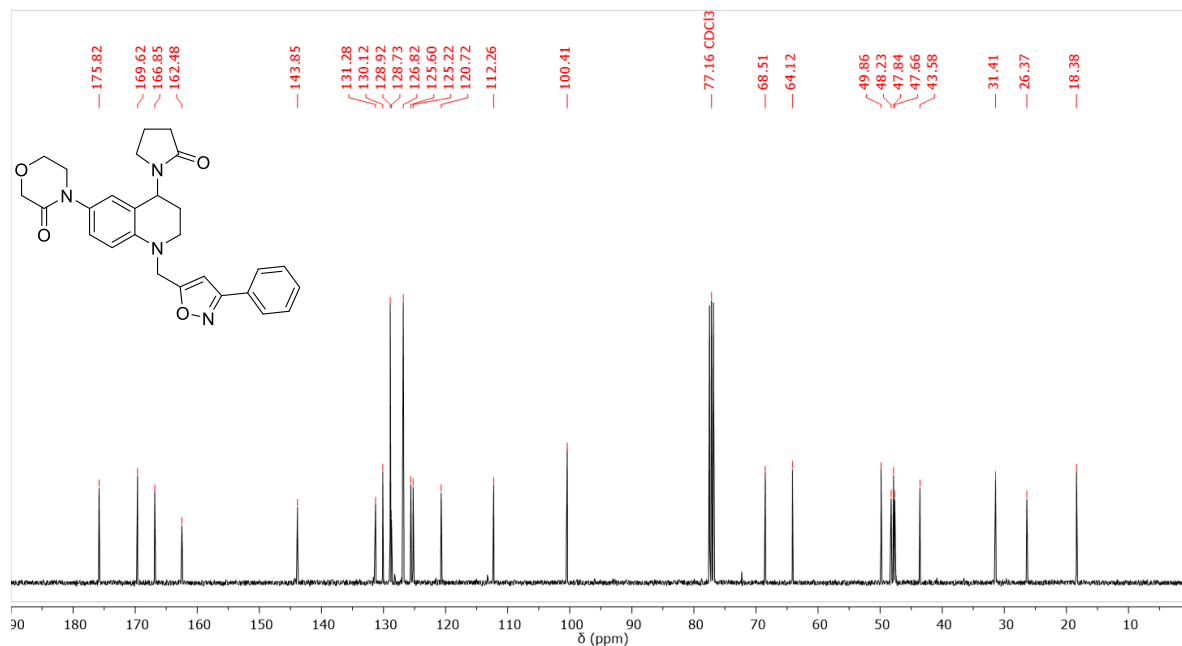
Anexo 34. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)isoxazol (3a)



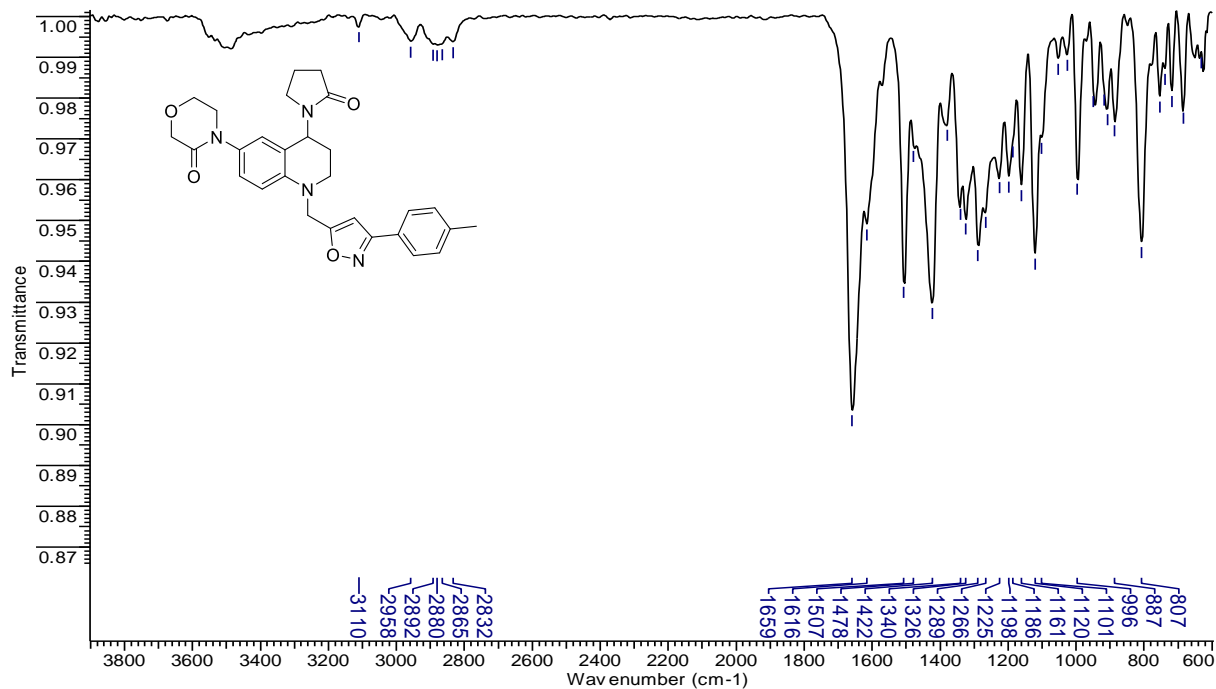
Anexo 35. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3a**)



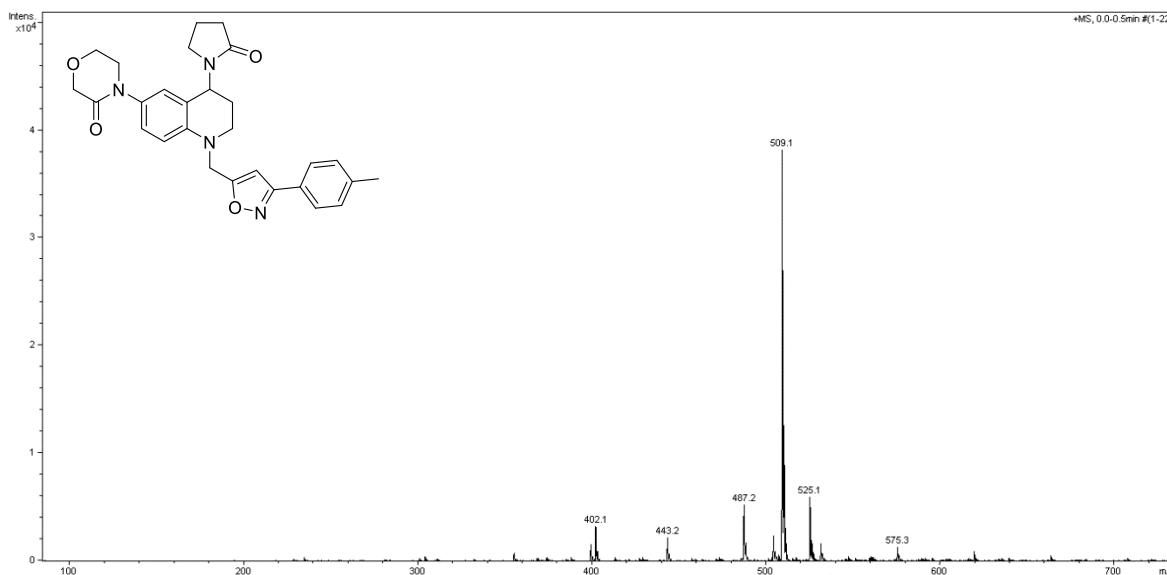
Anexo 36. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3a**)



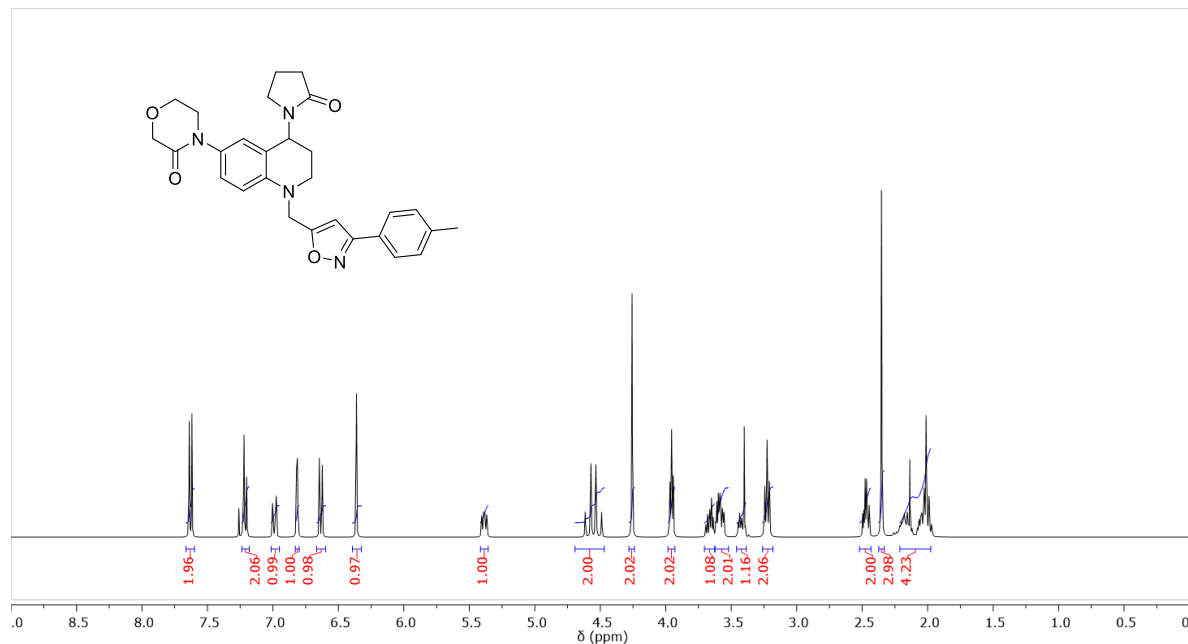
Anexo 37. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)isoxazol. (**3b**)



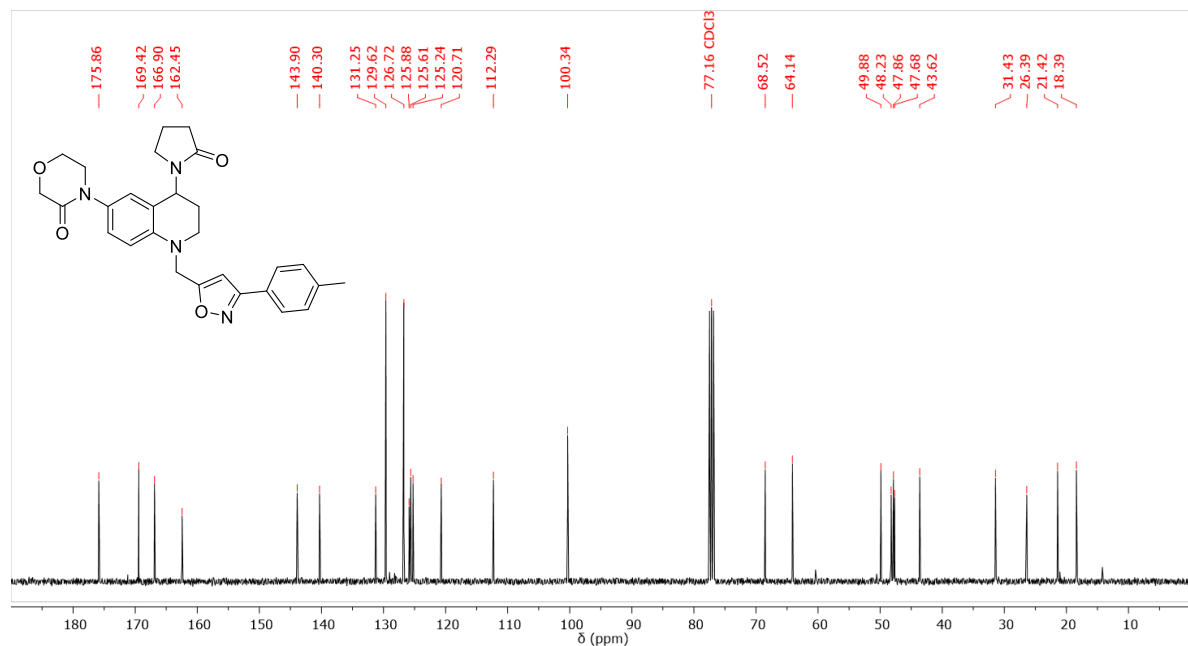
Anexo 38. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)isoxazol. (**3b**)



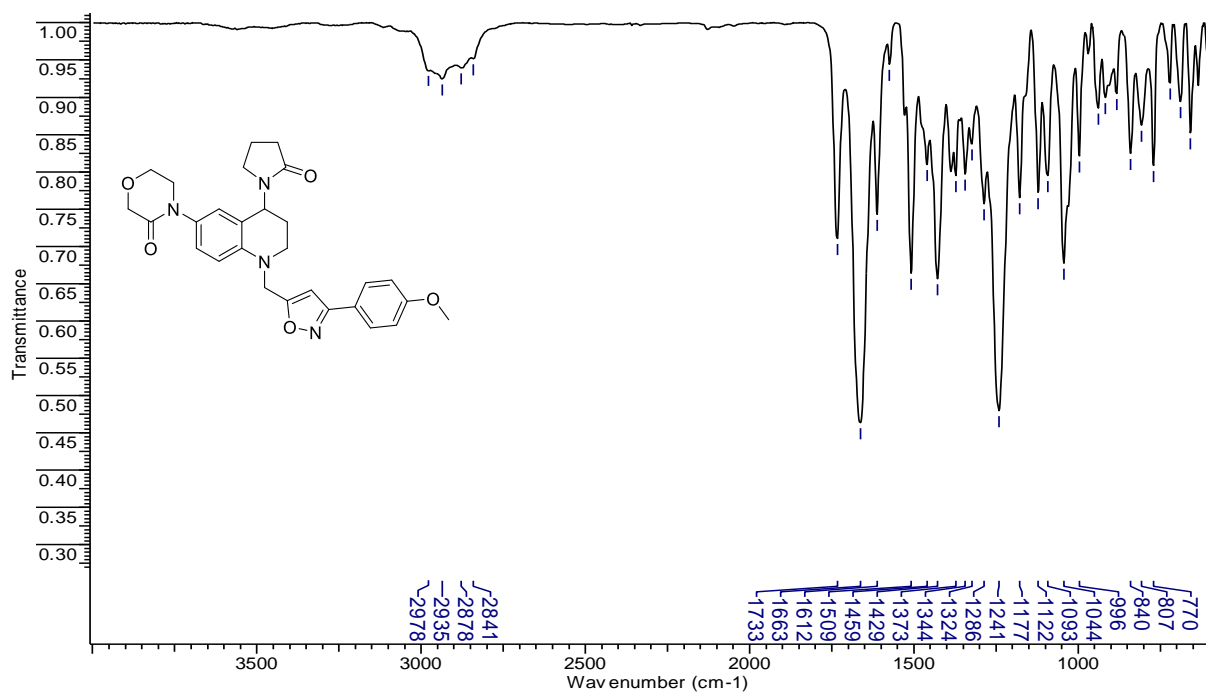
Anexo 39. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol. (**3b**)



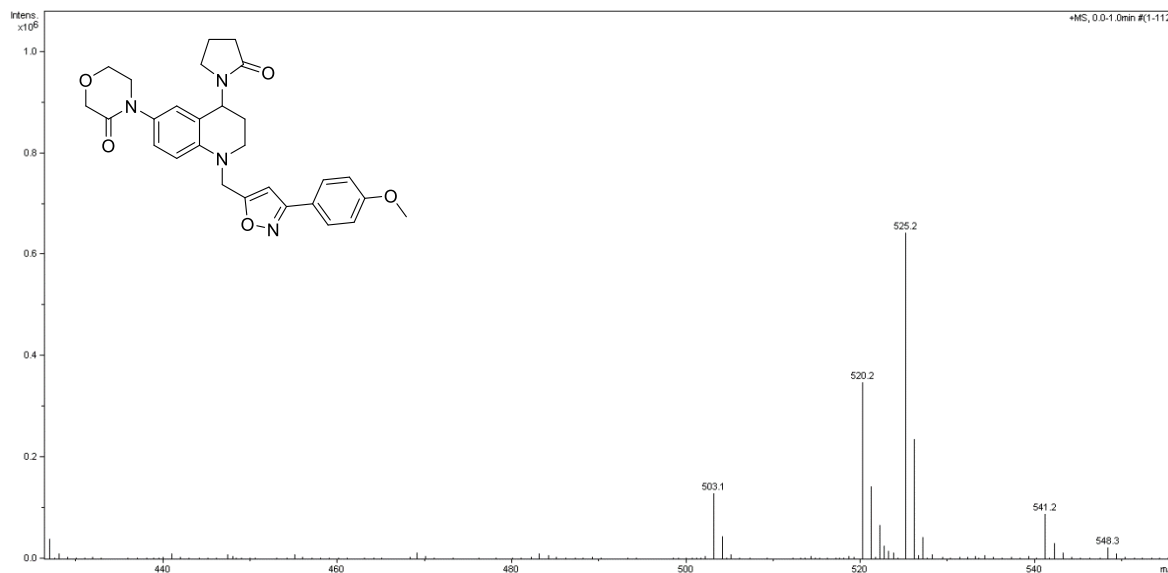
Anexo 40. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol. (**3b**)



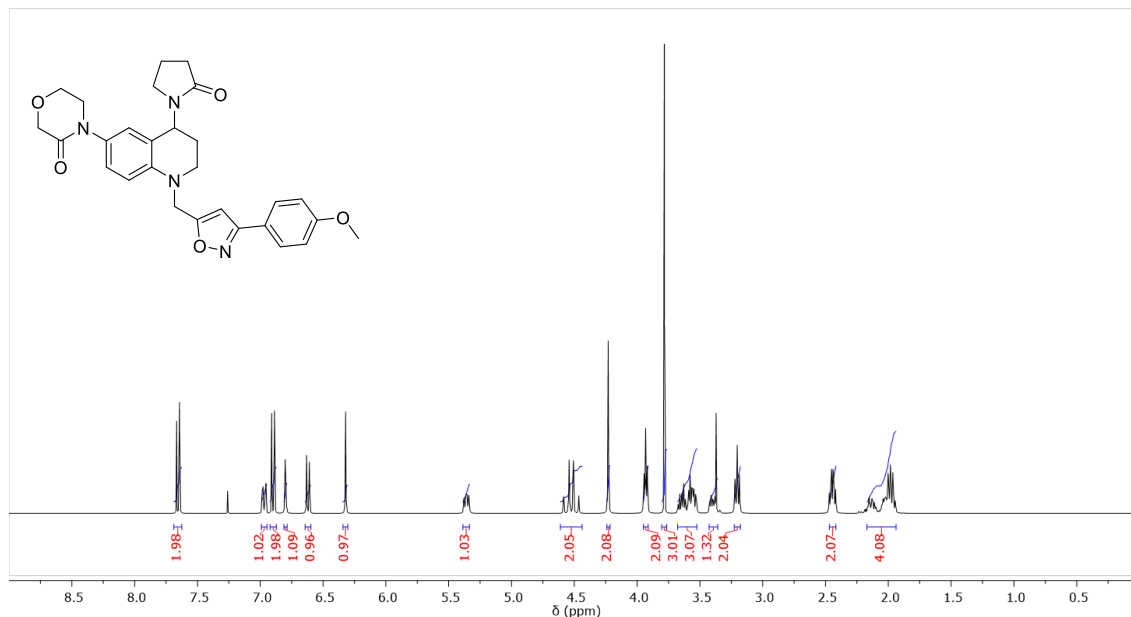
Anexo 41. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3c**).



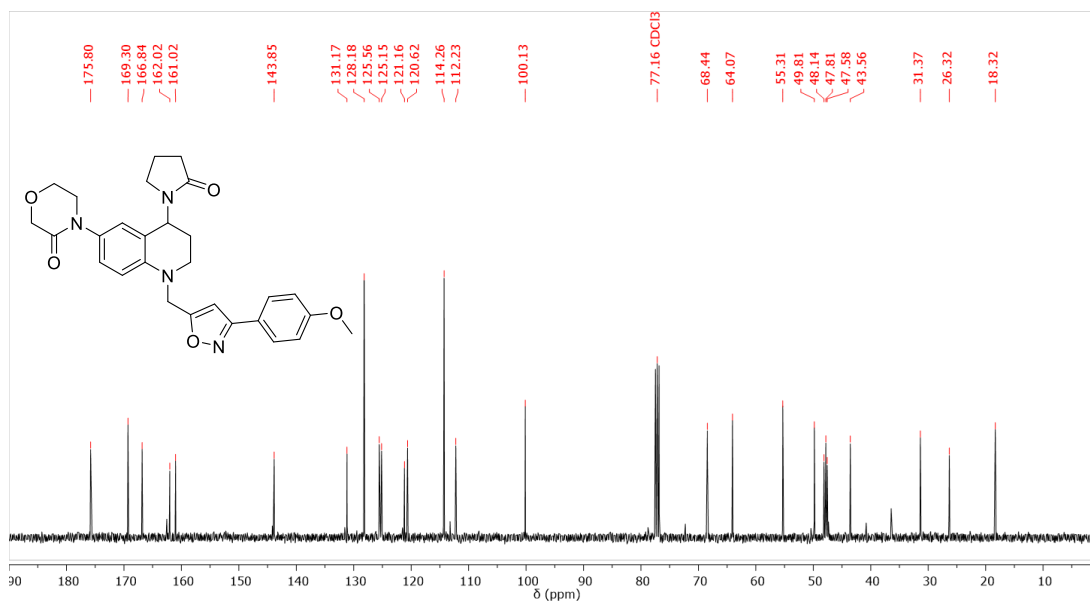
Anexo 42. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (**3c**).



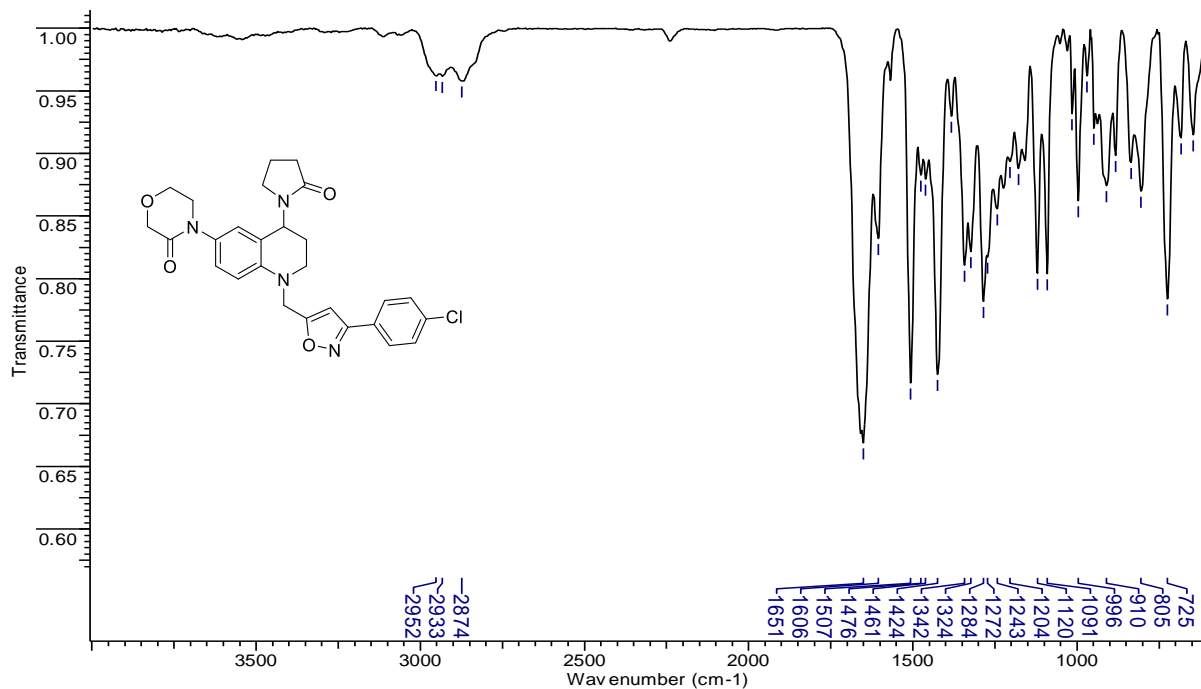
Anexo 43. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (3c).



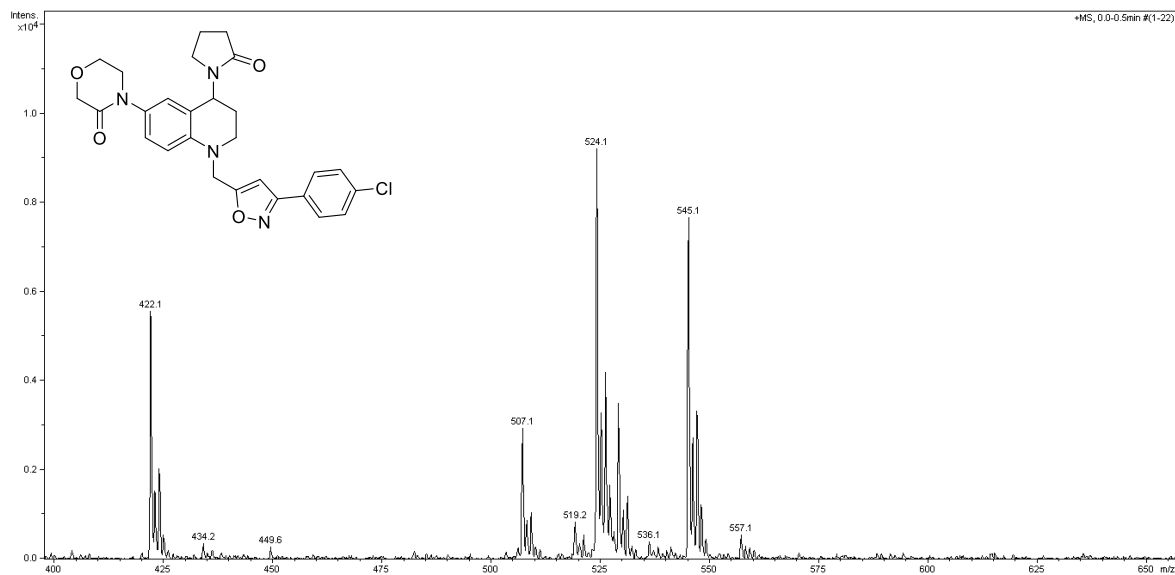
Anexo 44. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol (3c).



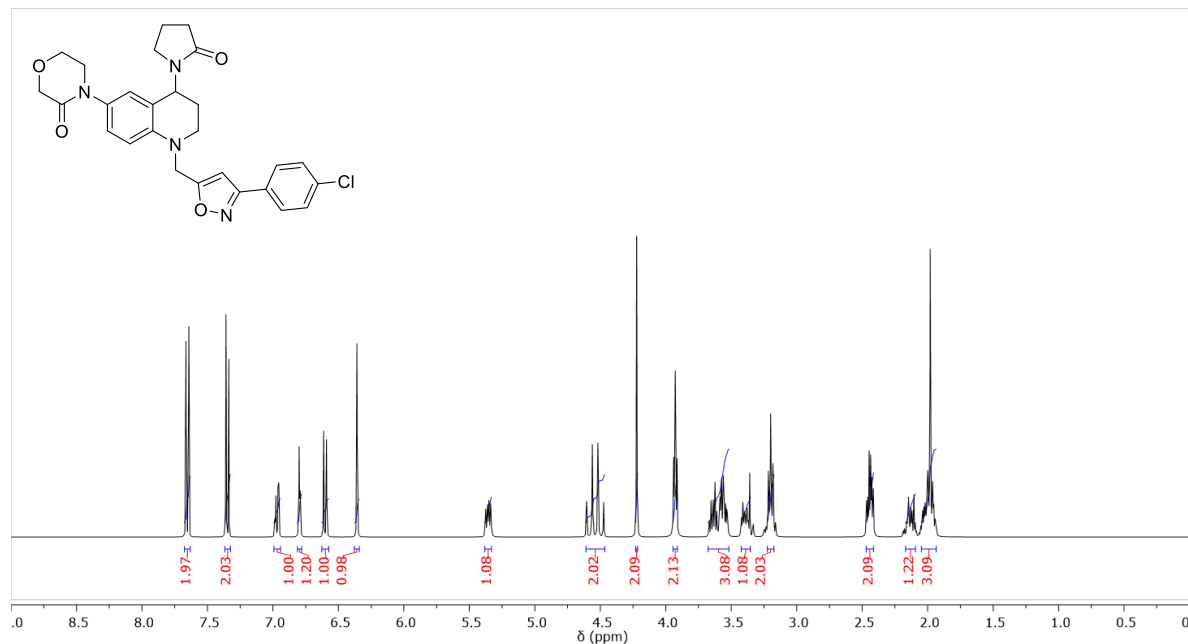
Anexo 45. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)isoxazol. (3d)



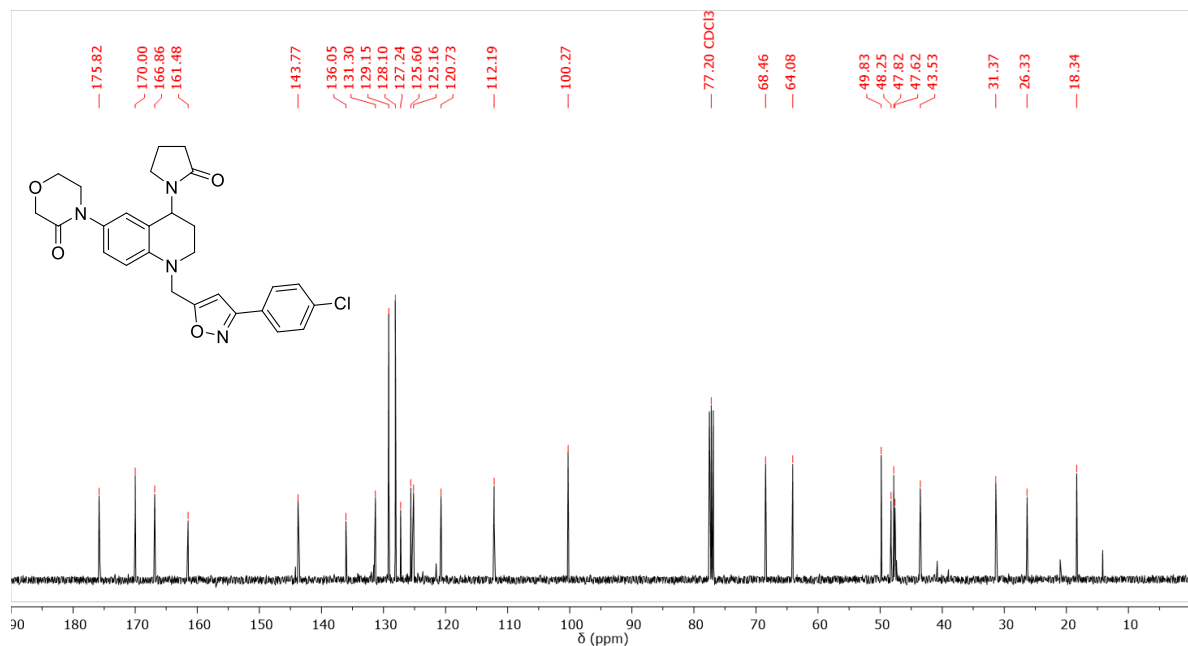
Anexo 46. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)isoxazol. (3d)



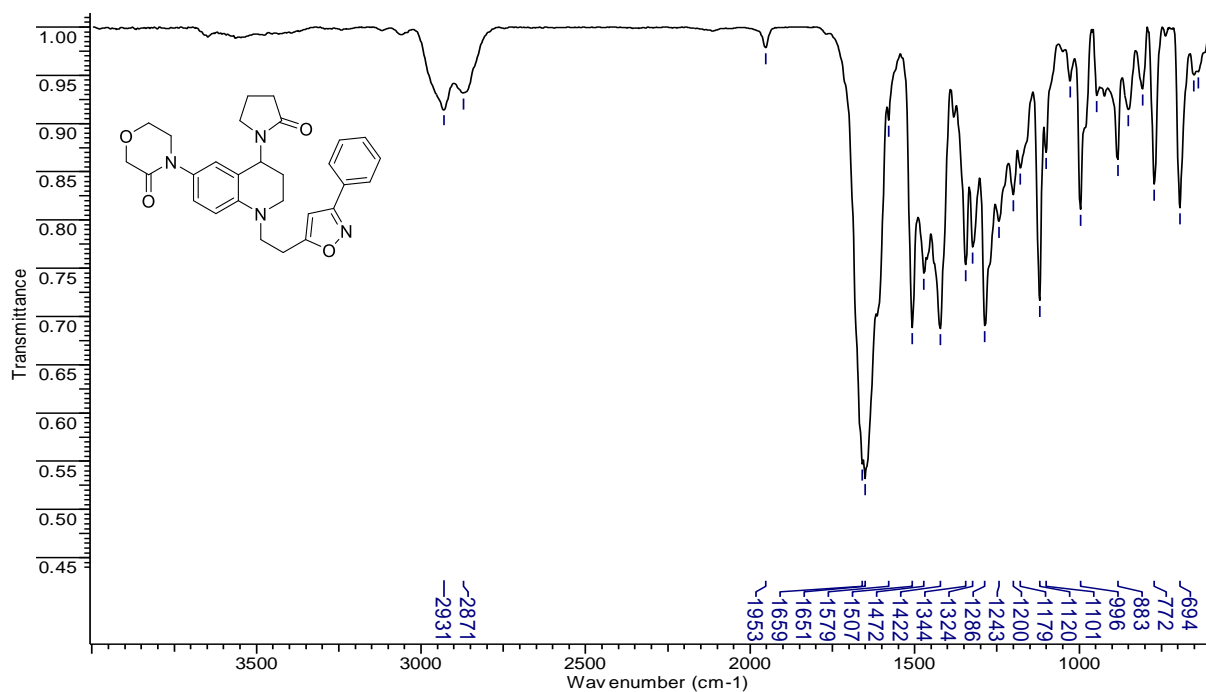
**Anexo 47. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol. (3d)**



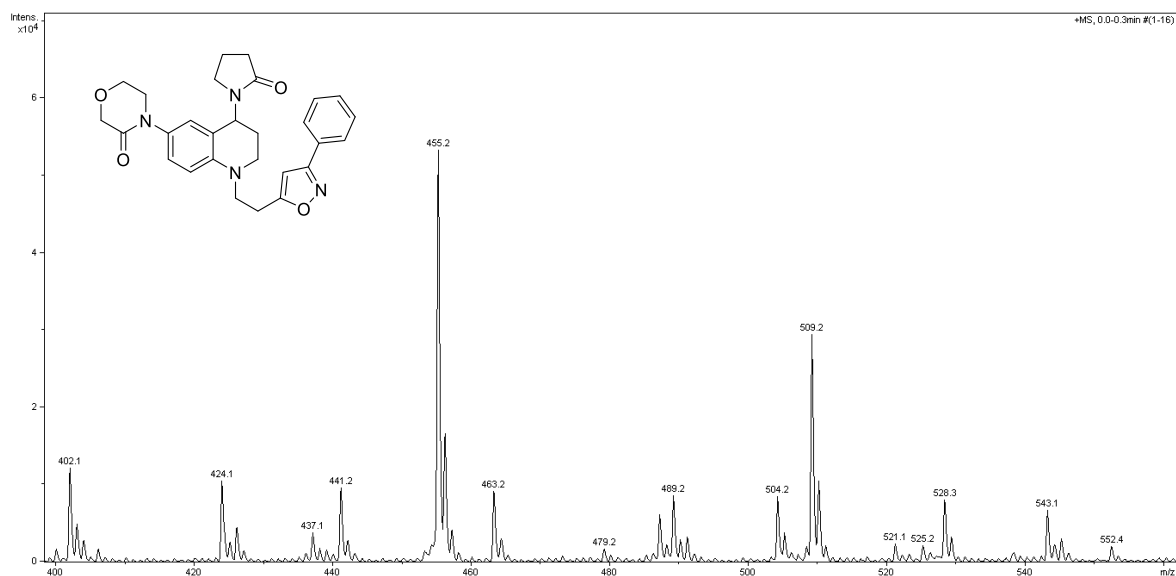
**Anexo 48. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)isoxazol. (3d)**



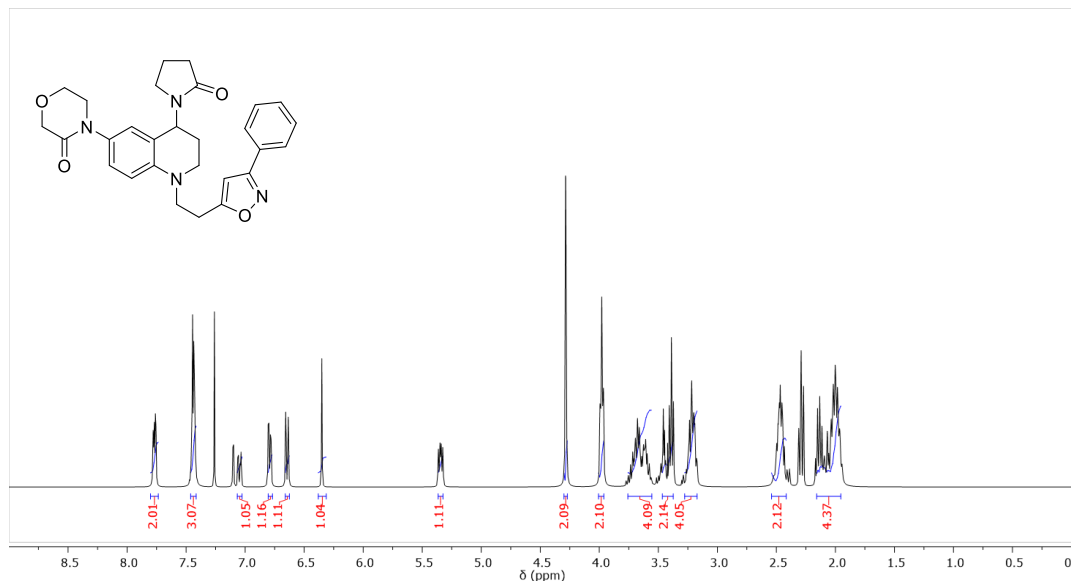
**Anexo 49. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3e)**



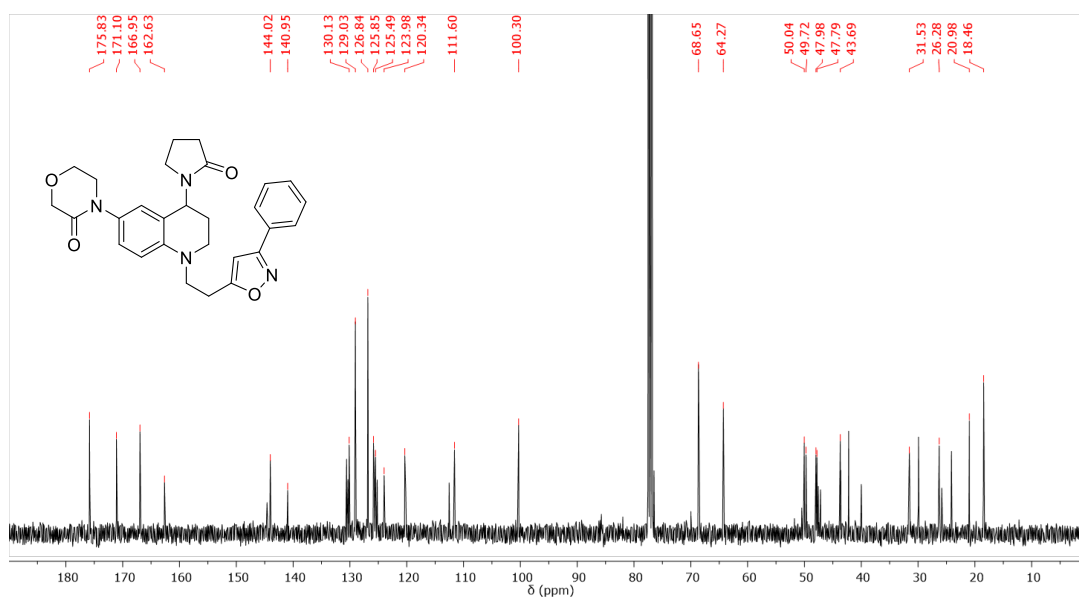
**Anexo 50. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3e)**



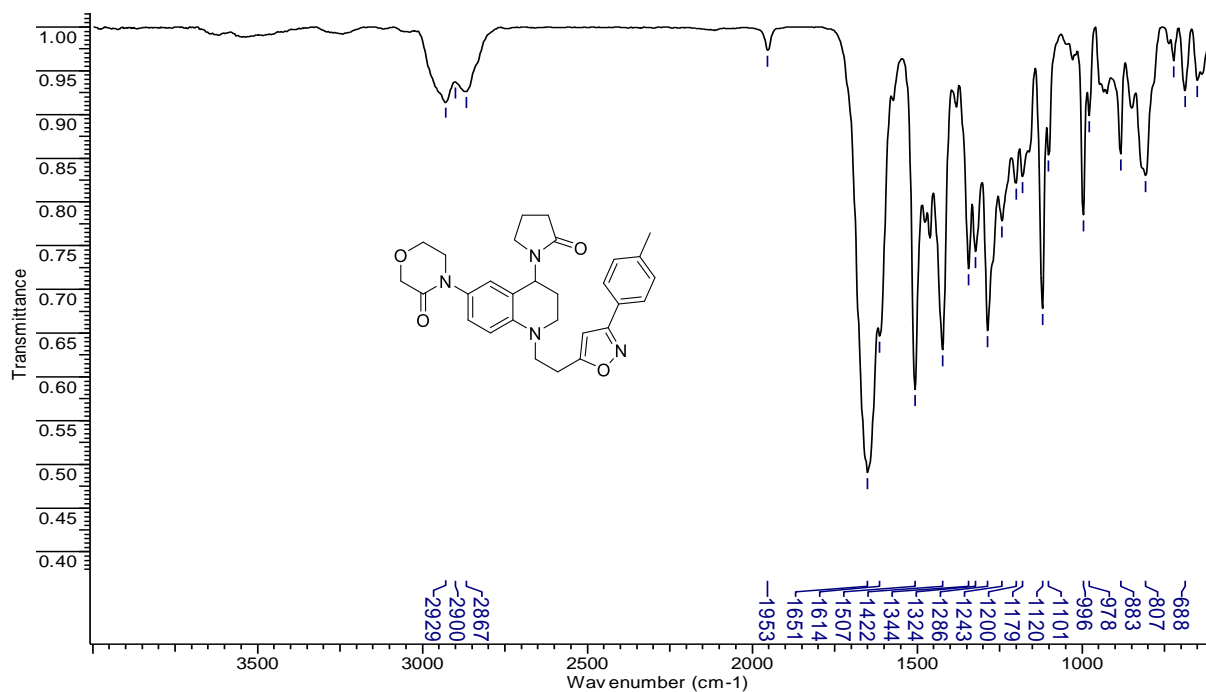
Anexo 51. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (**3e**)



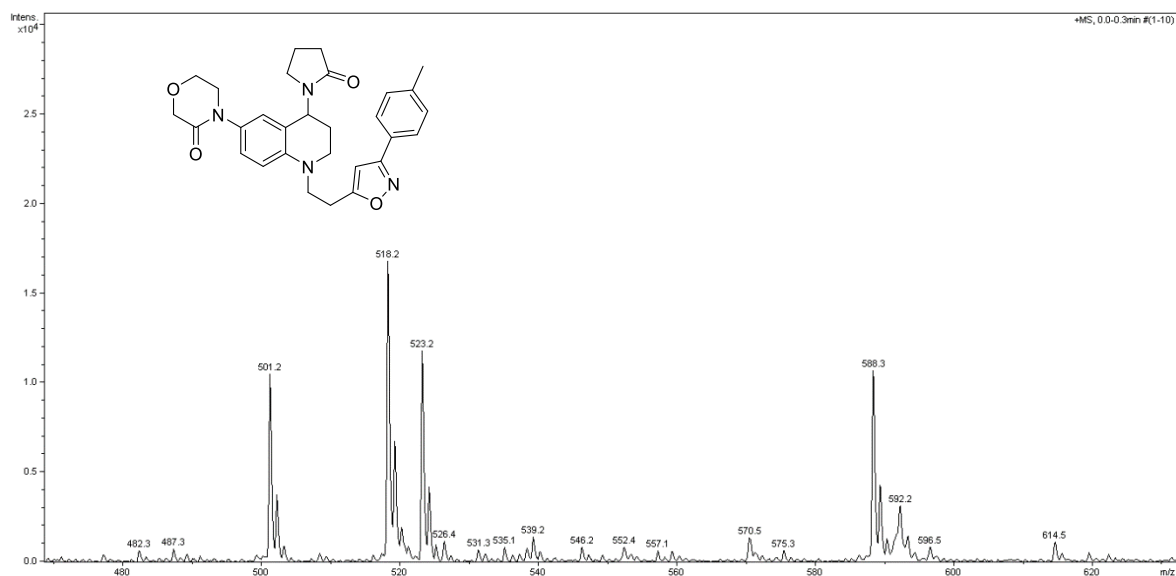
Anexo 52. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (**3e**)



Anexo 53. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (**3f**)

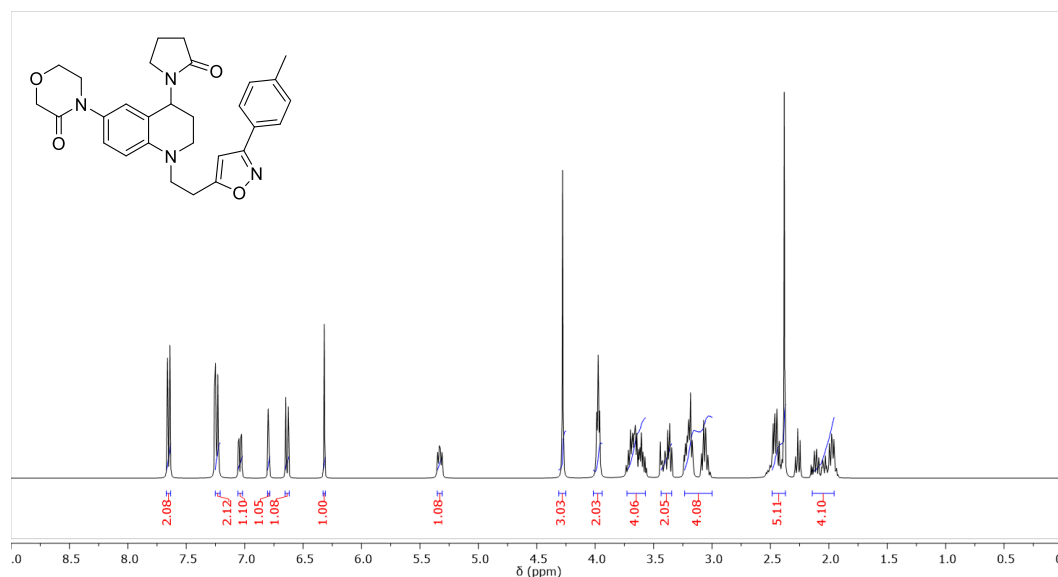


Anexo 54. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (**3f**)



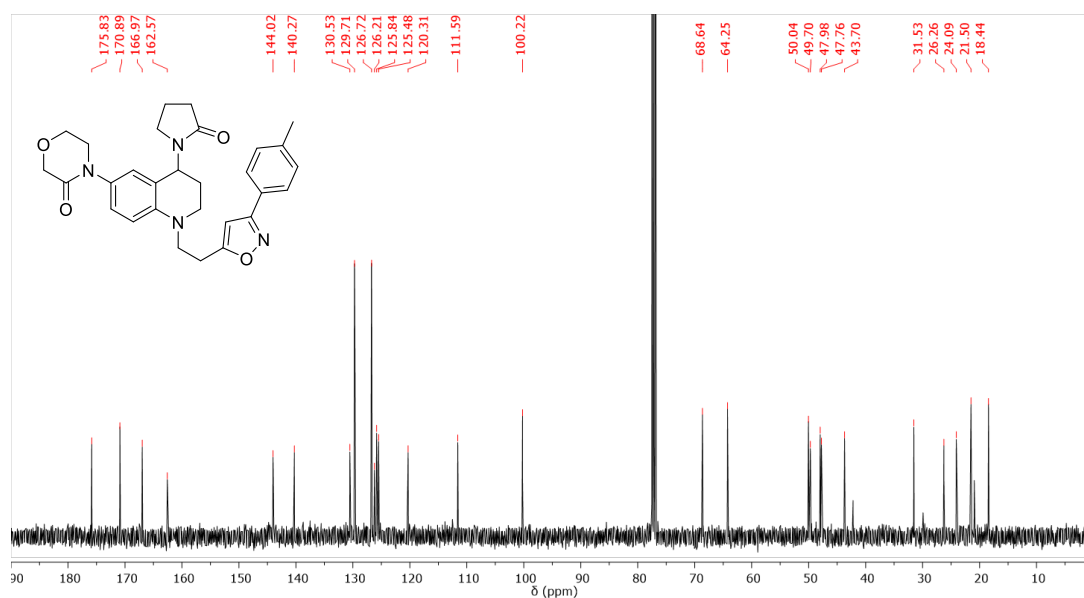
Anexo 55. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one

(3f)

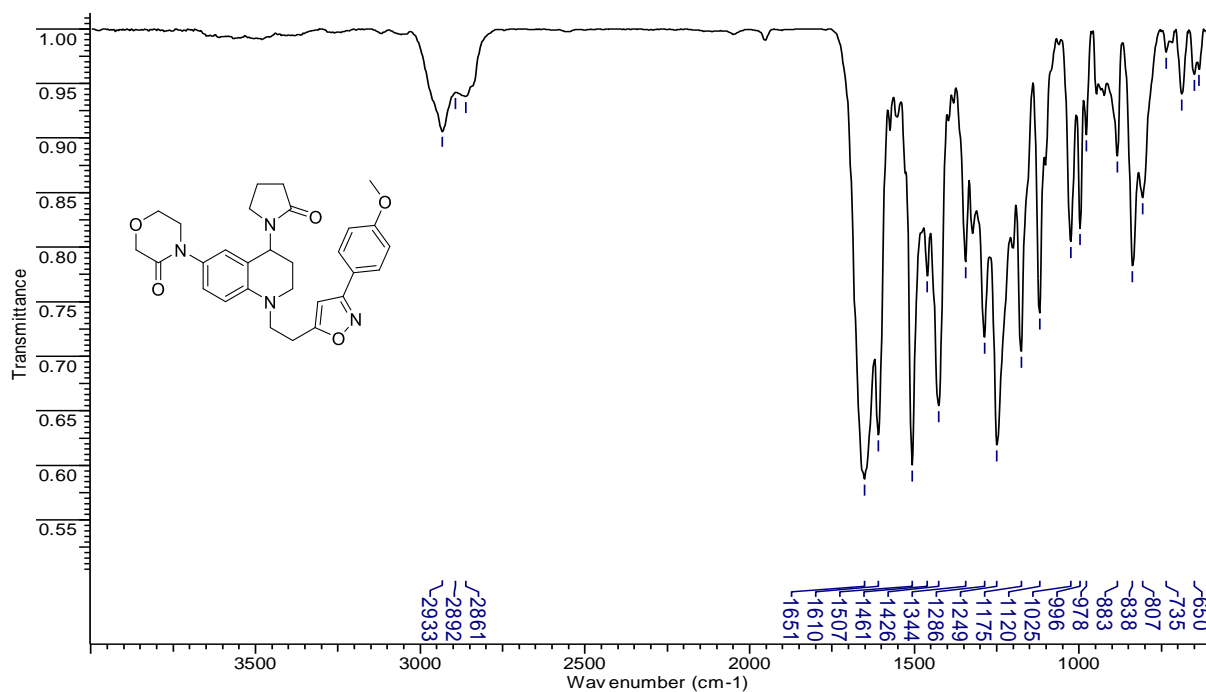


Anexo 56. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one

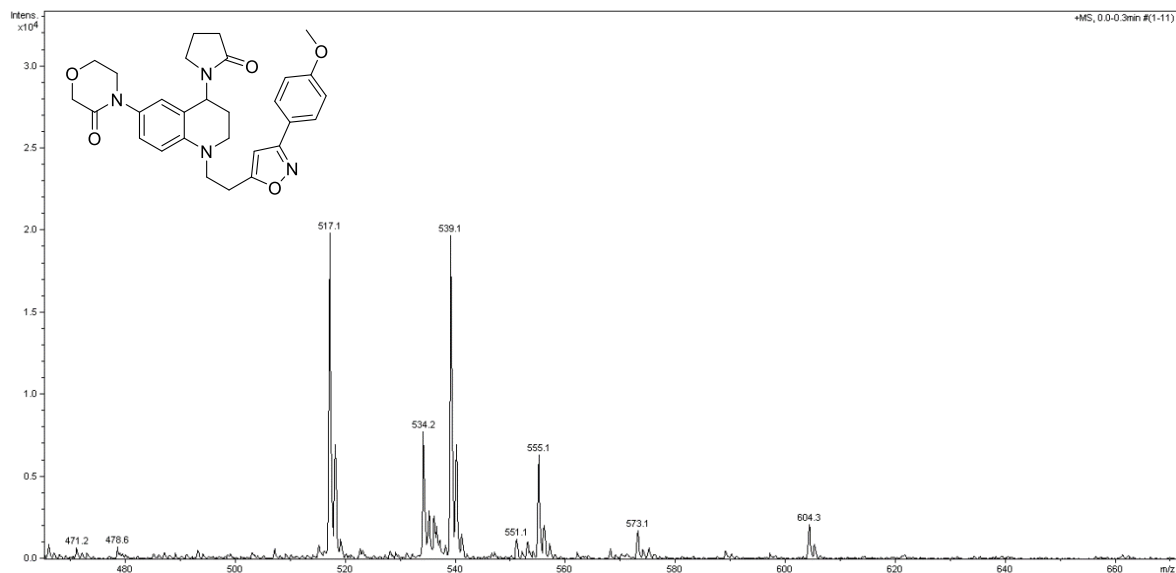
(3f)



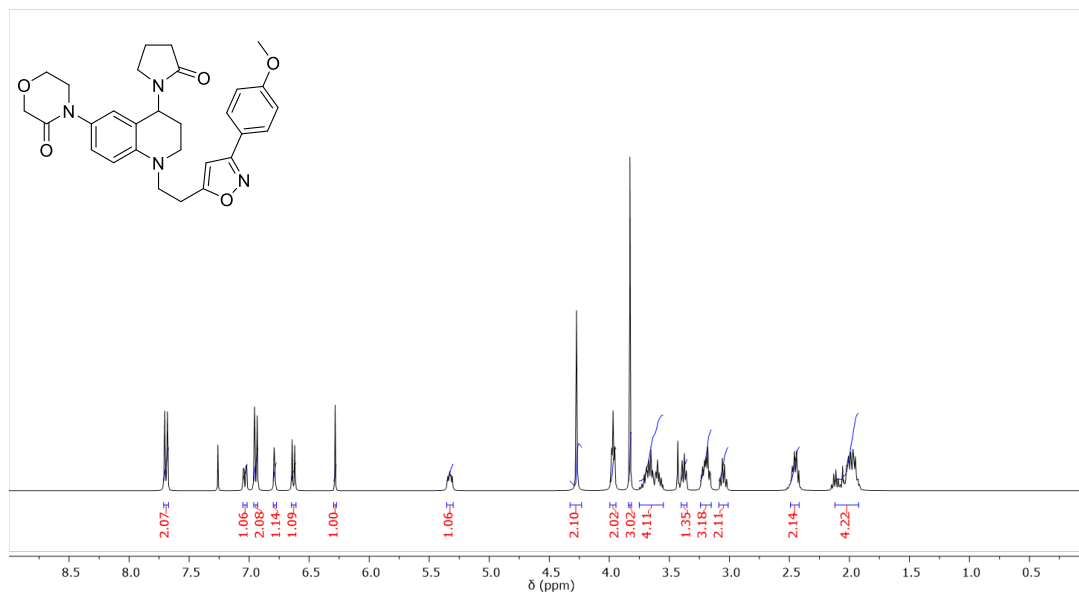
Anexo 57. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (**3g**).



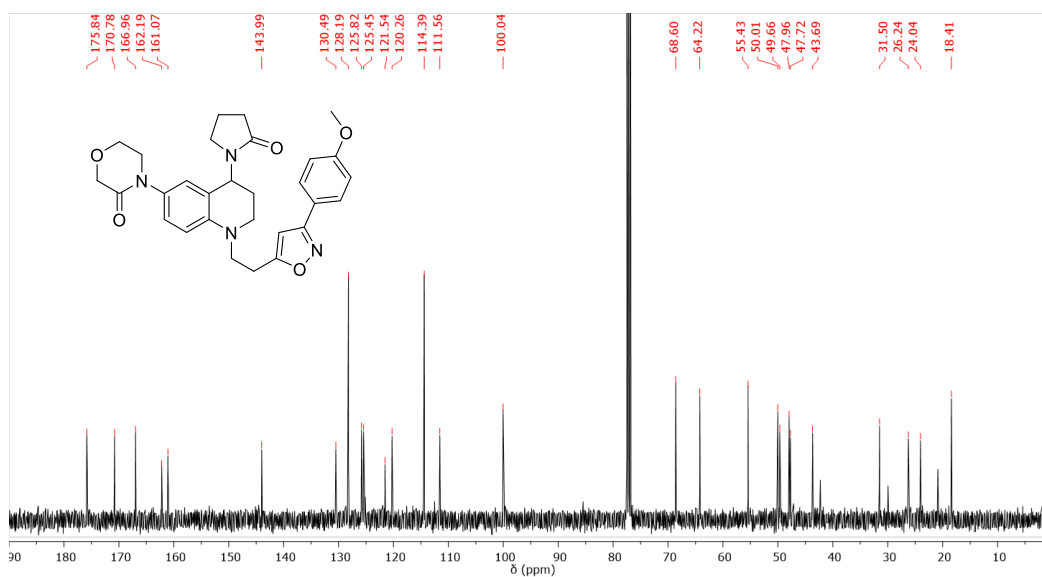
Anexo 58. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (**3g**).



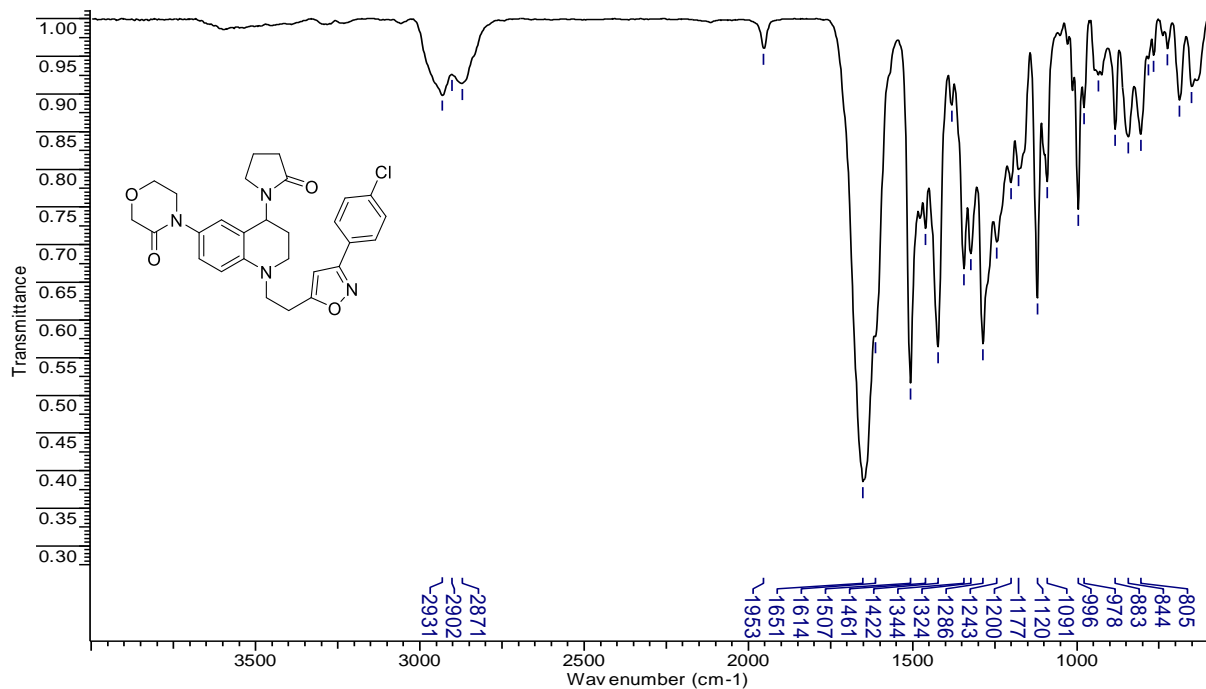
Anexo 59. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3g).



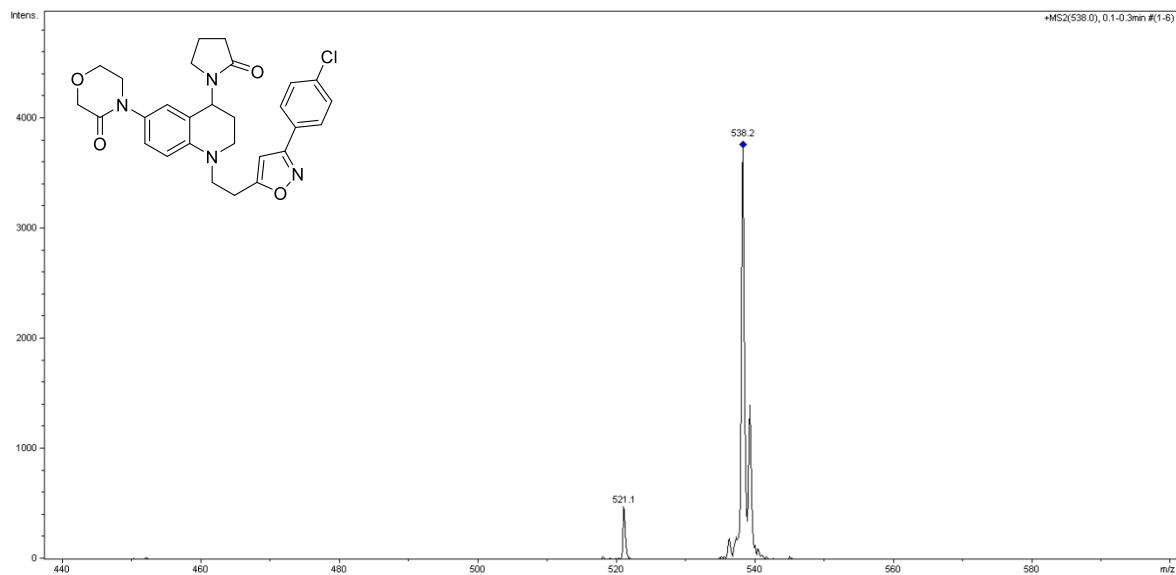
Anexo 60. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3g).



**Anexo 61. Espectro de IR del compuesto 4-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3h).**

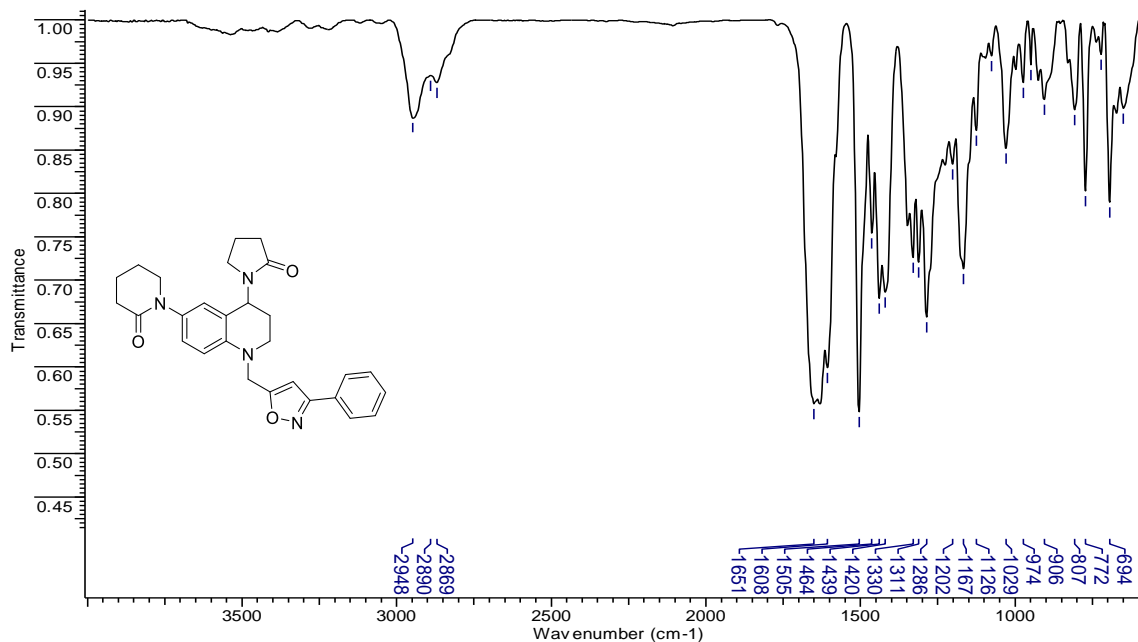


**Anexo 62. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 4-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3h).**

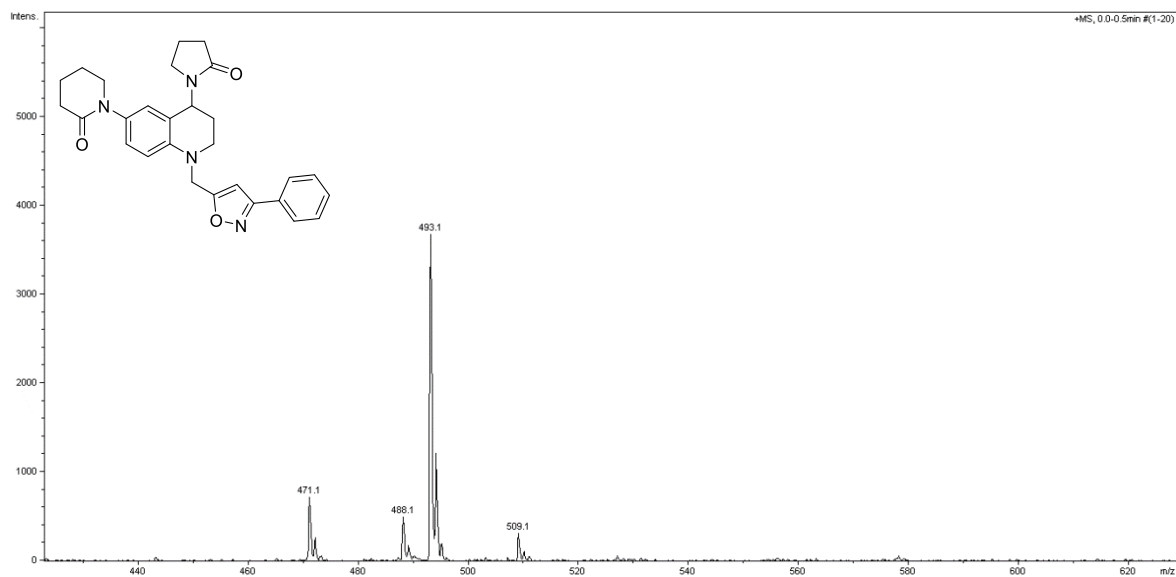




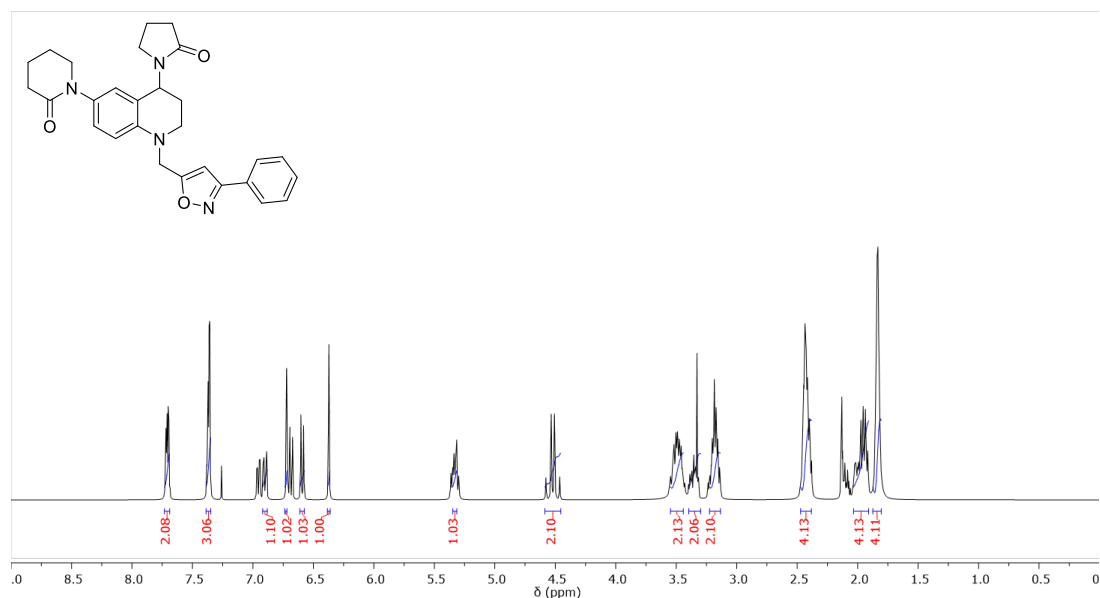
Anexo 65. Espectro de IR del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3i**).



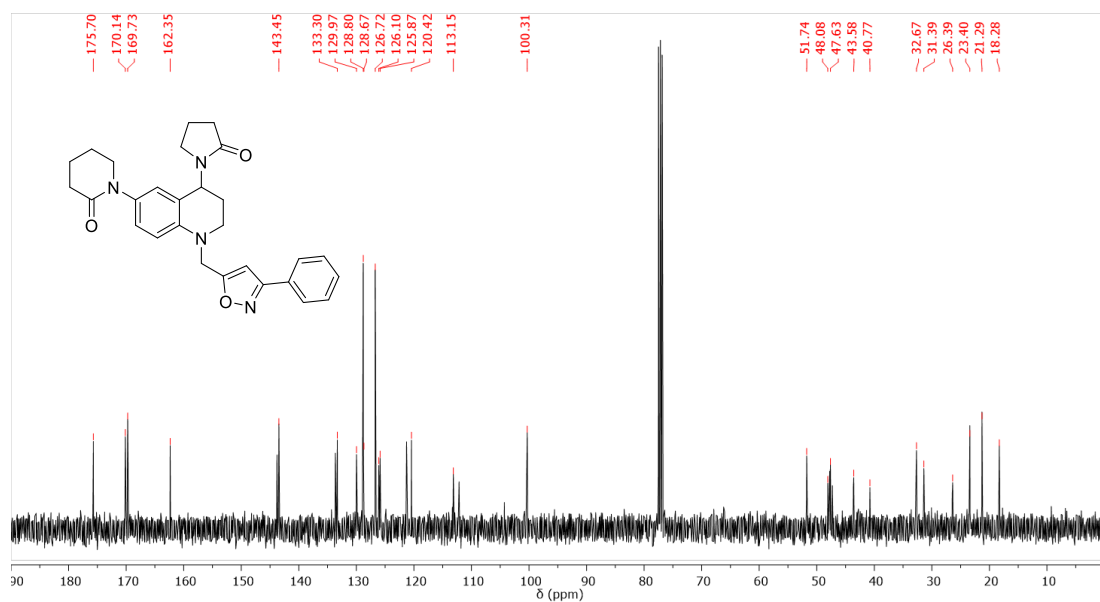
Anexo 66. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3i**).



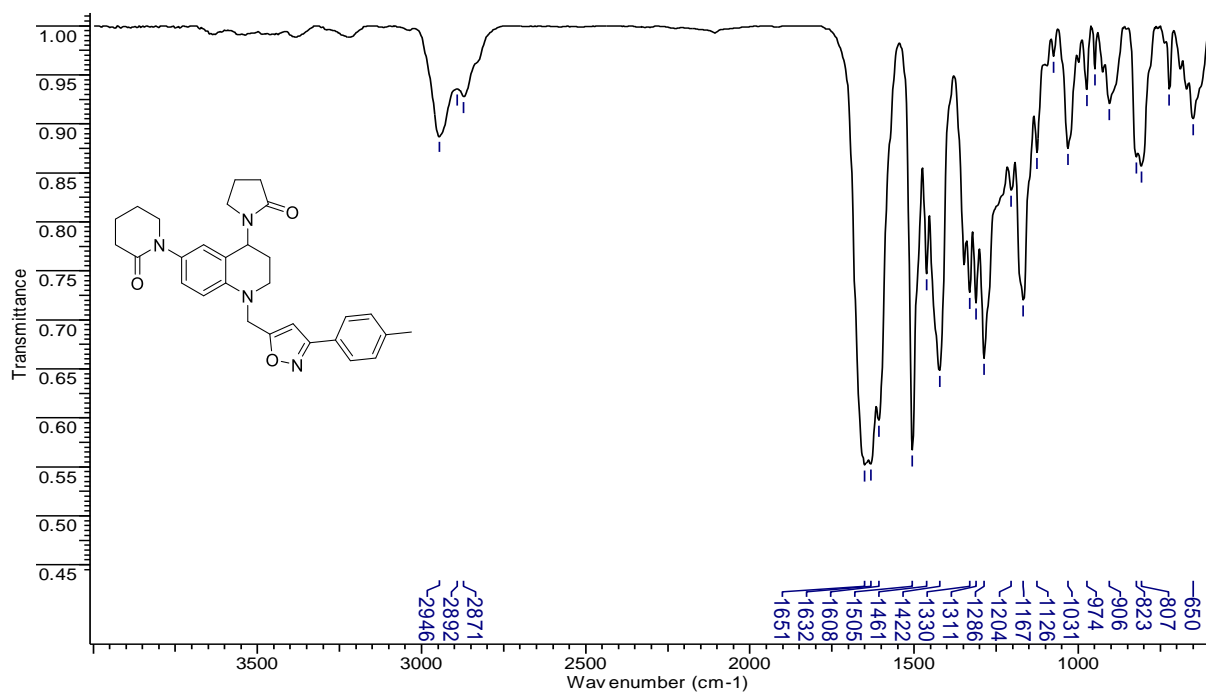
Anexo 67. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3j**).



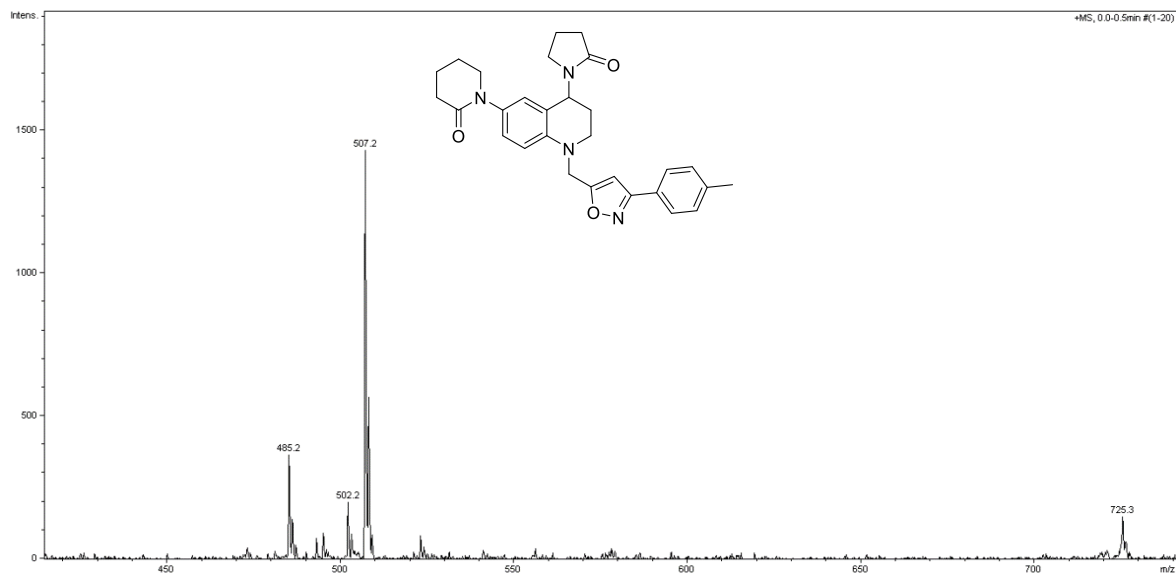
Anexo 68. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-phenylisoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3j**).



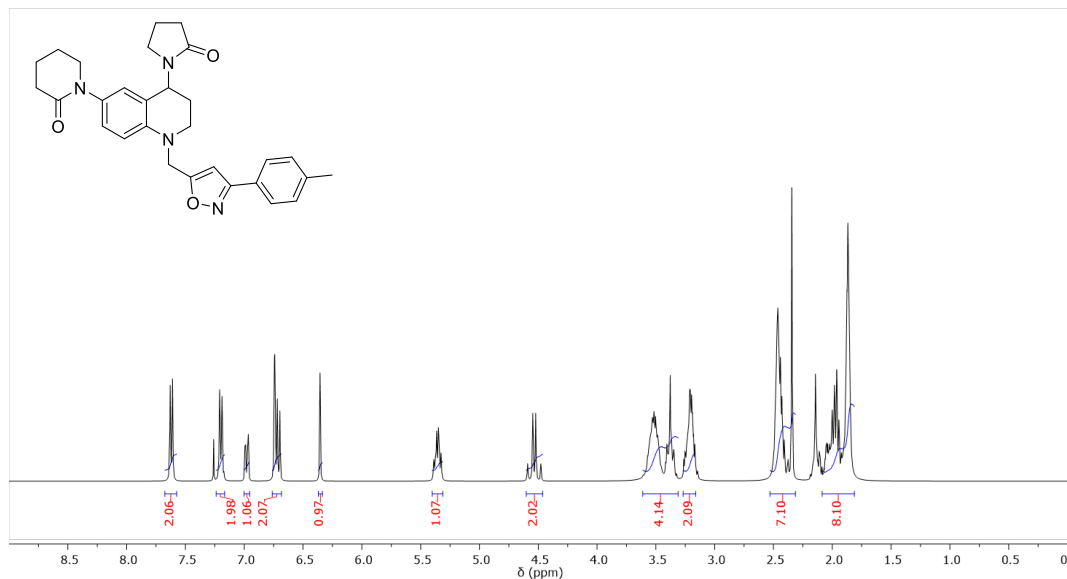
Anexo 69. Espectro de IR del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3j**)



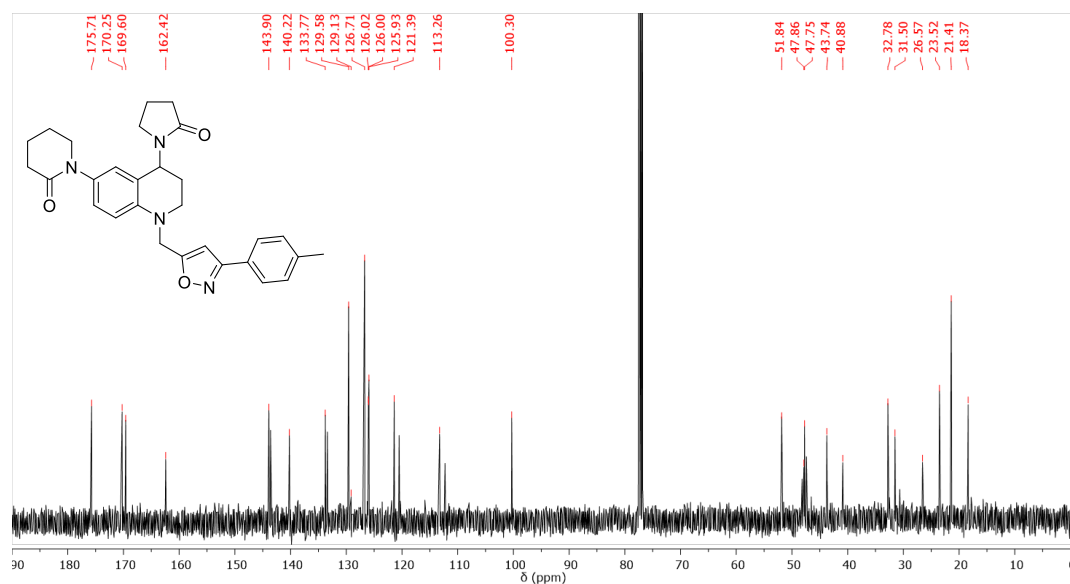
Anexo 70. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3j**)



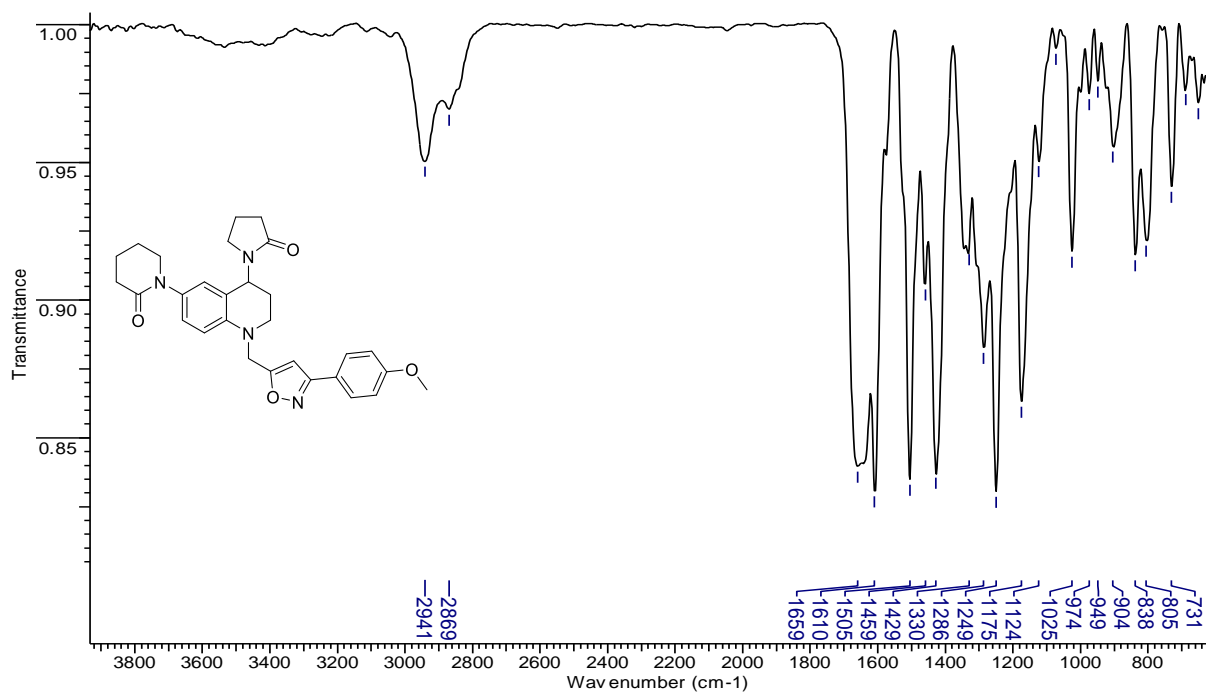
Anexo 71. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3j**)



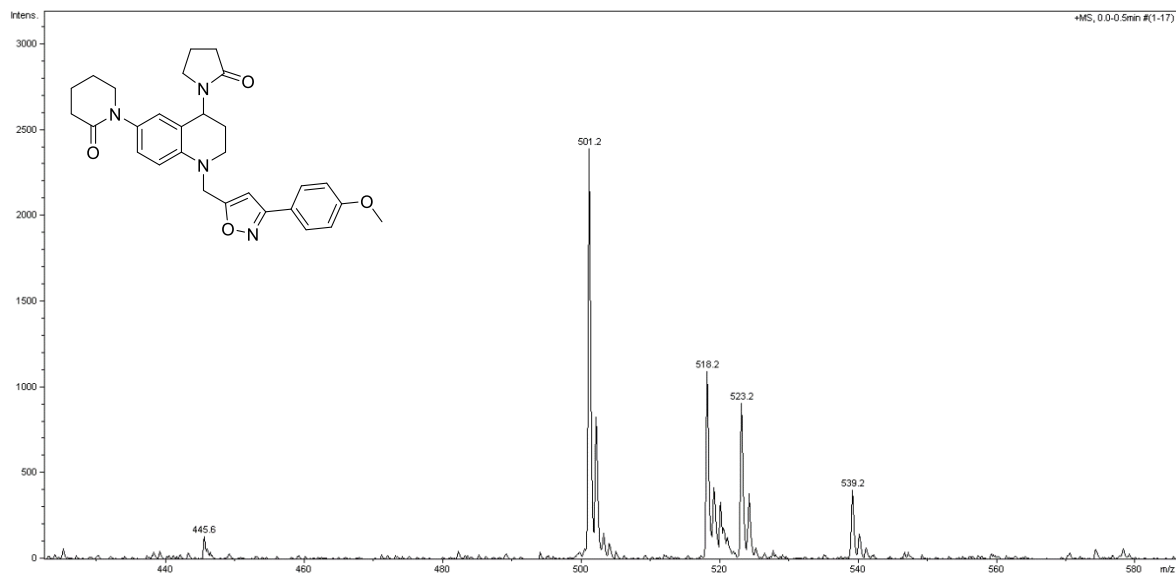
Anexo 72. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-((3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3j**)



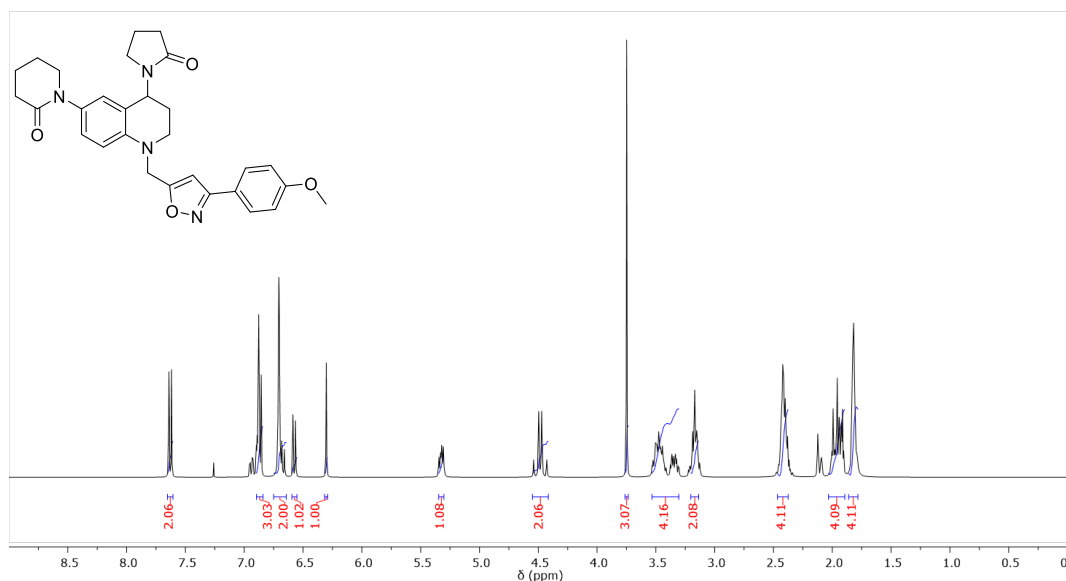
**Anexo 73. Espectro de IR del compuesto 1-(1-((3-(4-metoxifenil)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3k)**



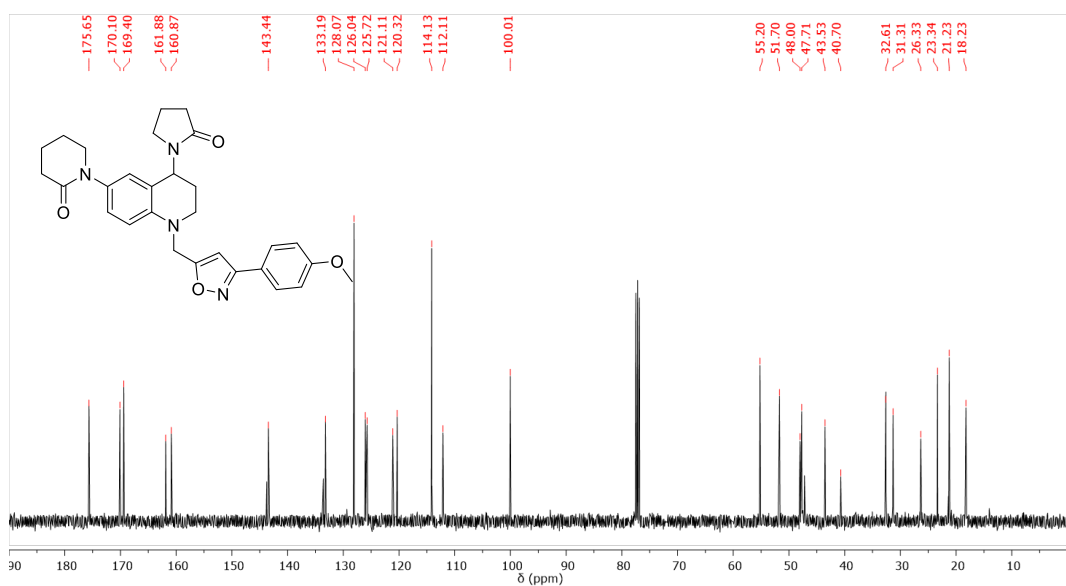
**Anexo 74. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(1-((3-(4-metoxifenil)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3k)**



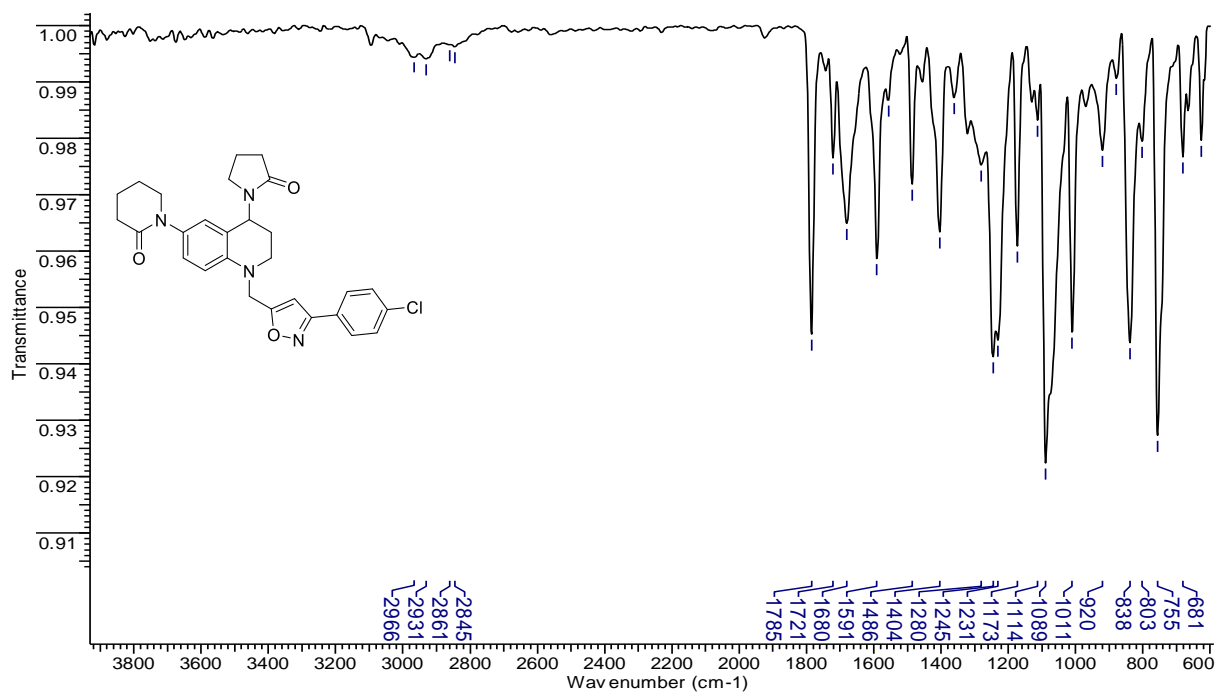
Anexo 75. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3k**)



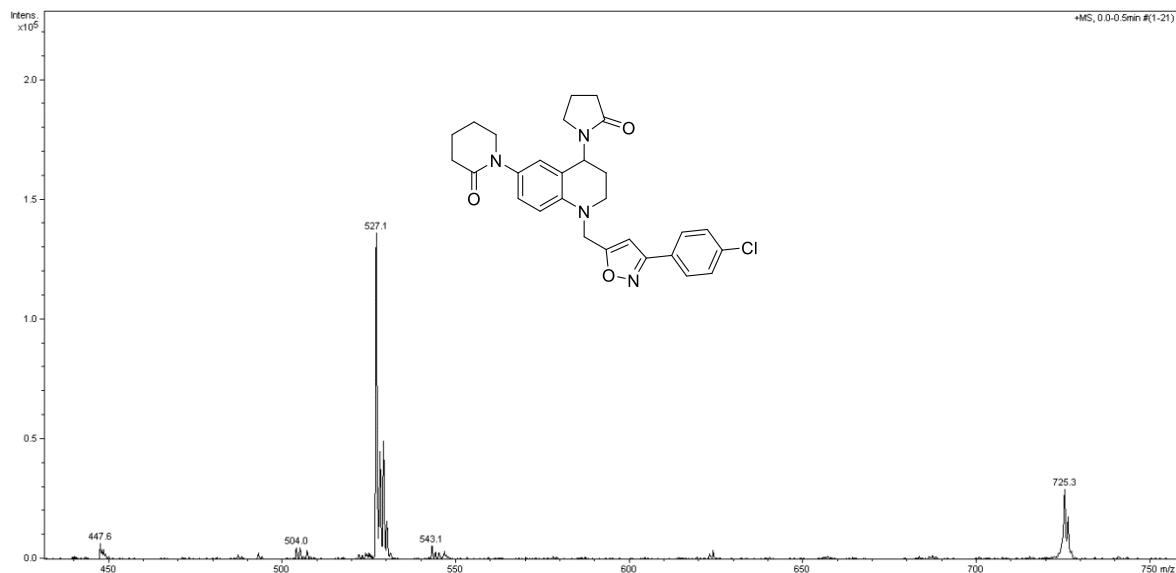
Anexo 76. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3k**)



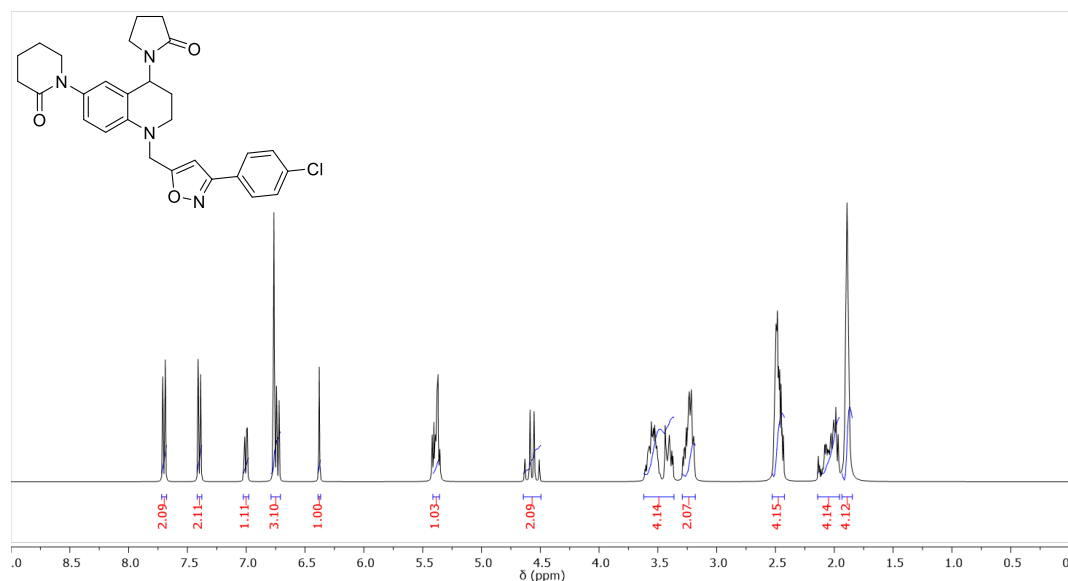
Anexo 77. Espectro de IR del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**31**).



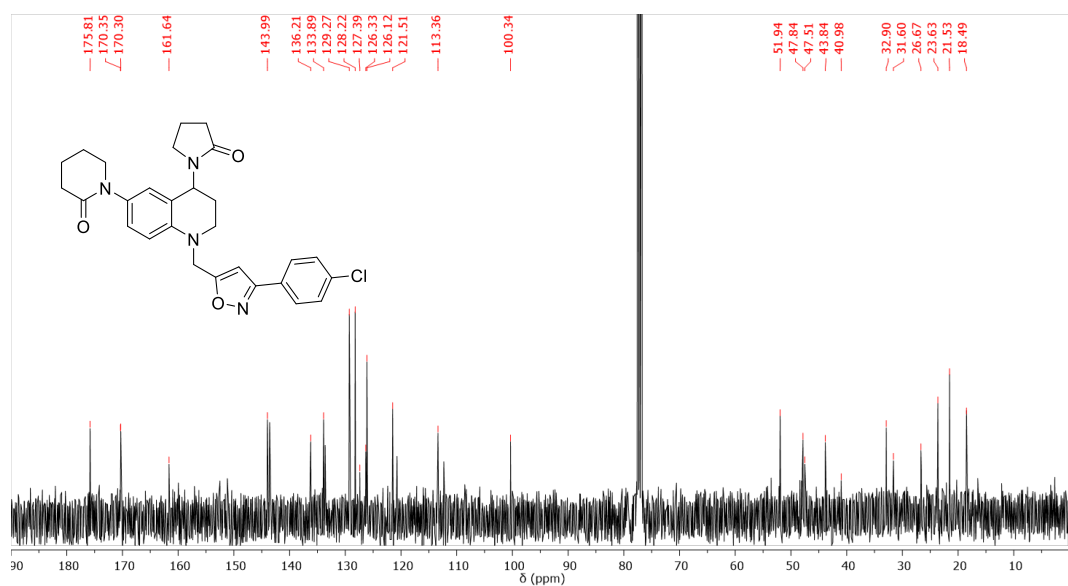
Anexo 78. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**31**).



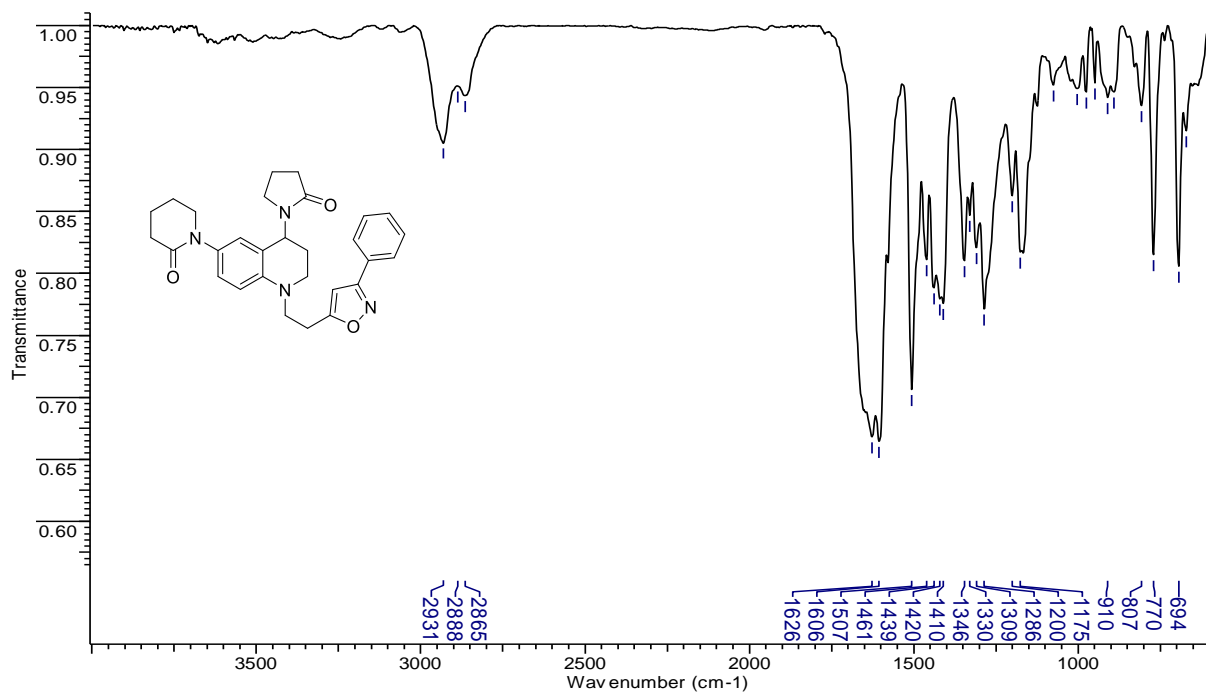
Anexo 79. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**31**).



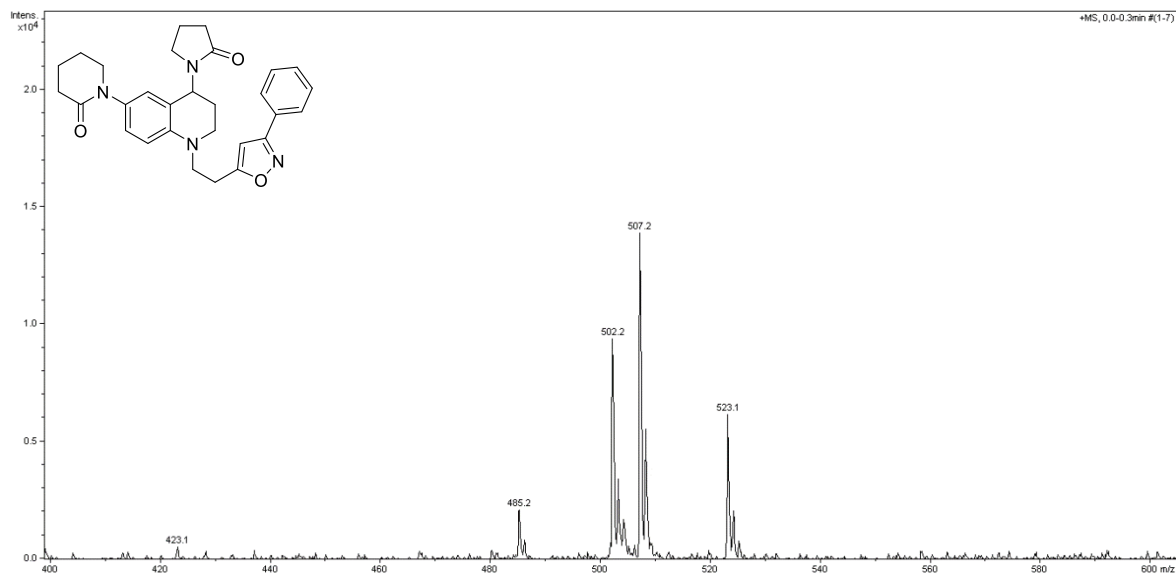
Anexo 80. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)methyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**31**).



**Anexo 81. Espectro de IR del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3m).**

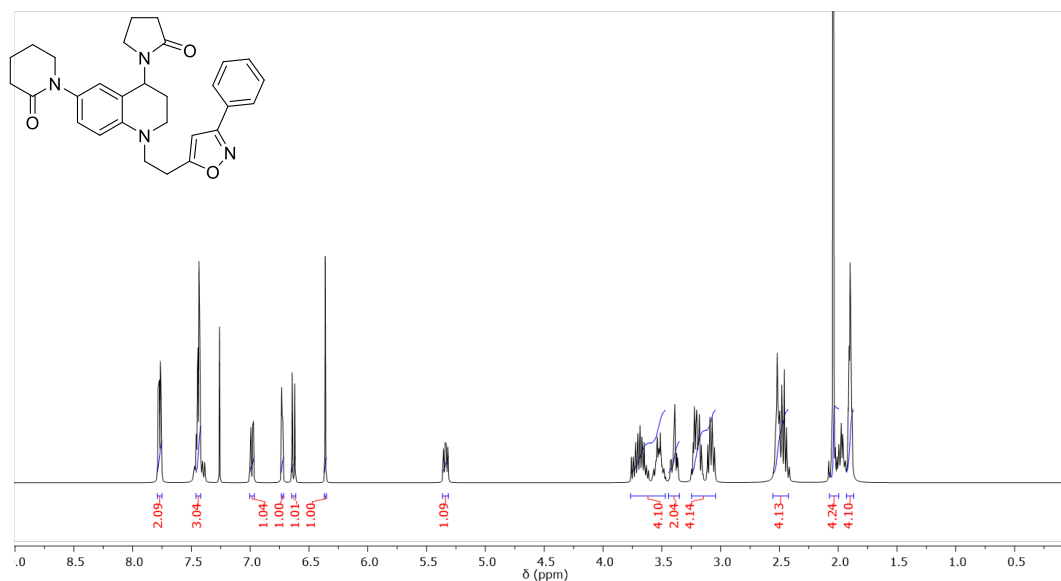


**Anexo 82. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one (3m).**



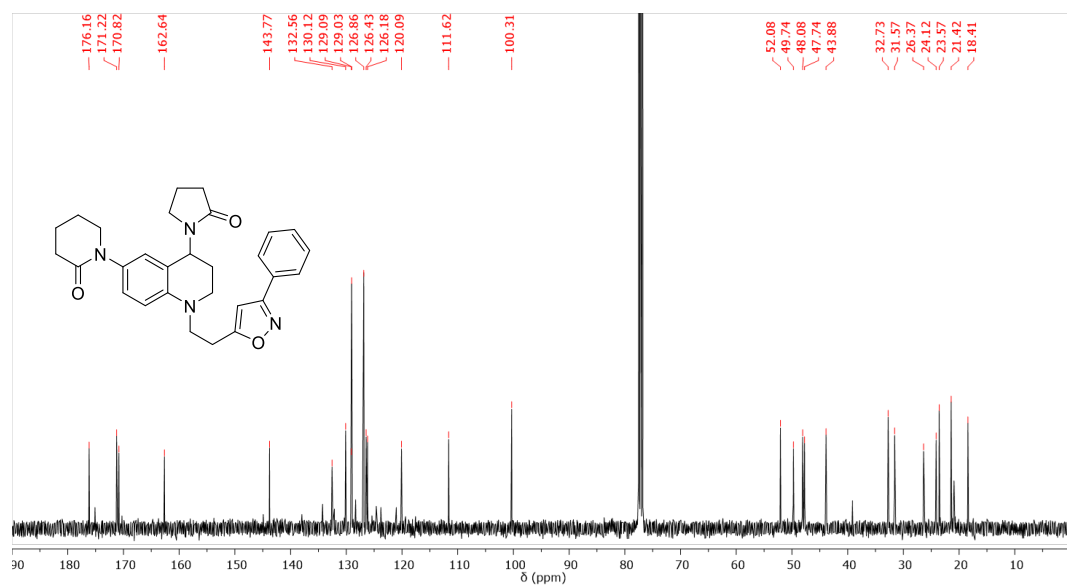
Anexo 83. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one

(3m).

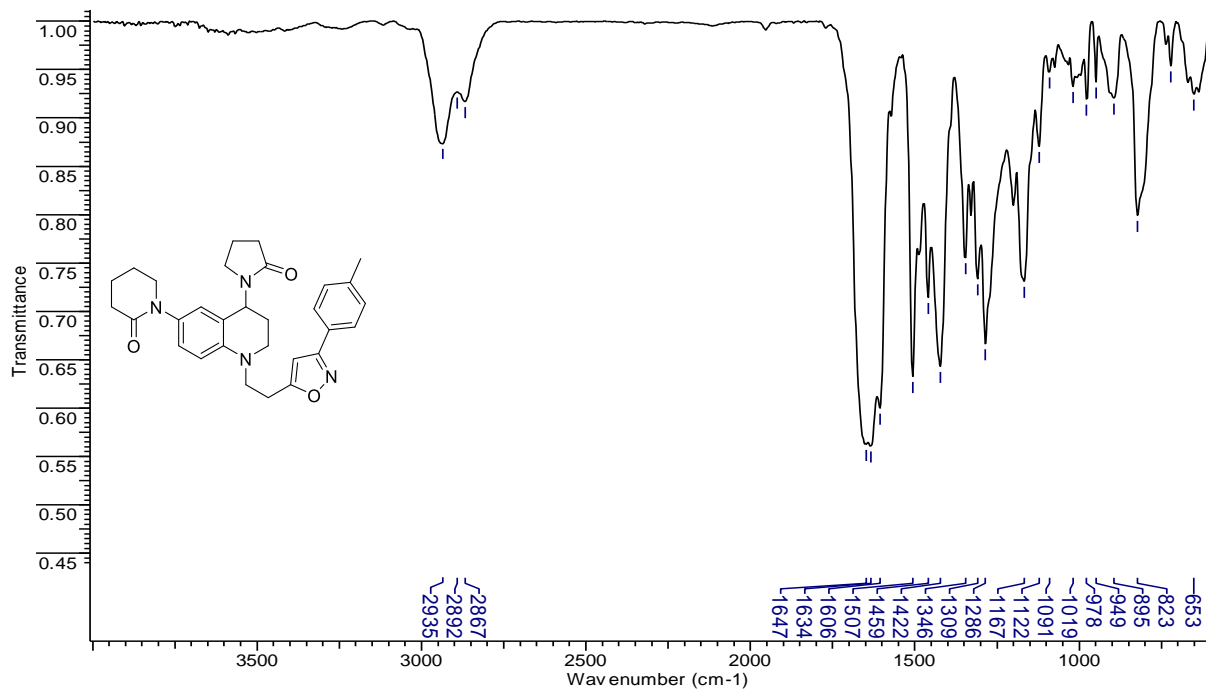


Anexo 84. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 4-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-phenylisoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)morpholin-3-one

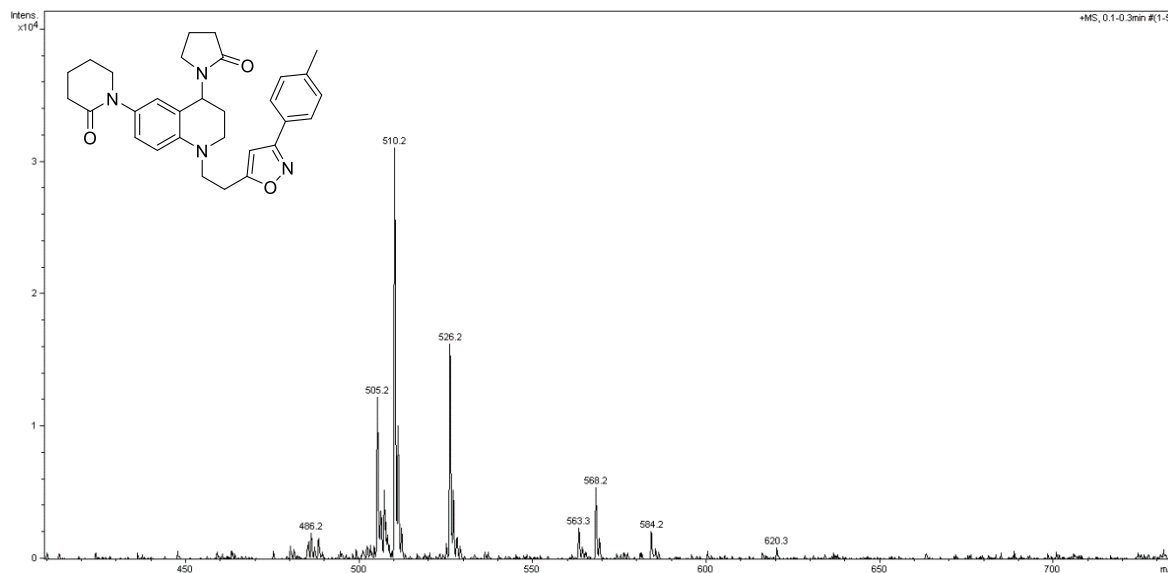
(3m).



Anexo 85. Espectro de IR del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3n**)

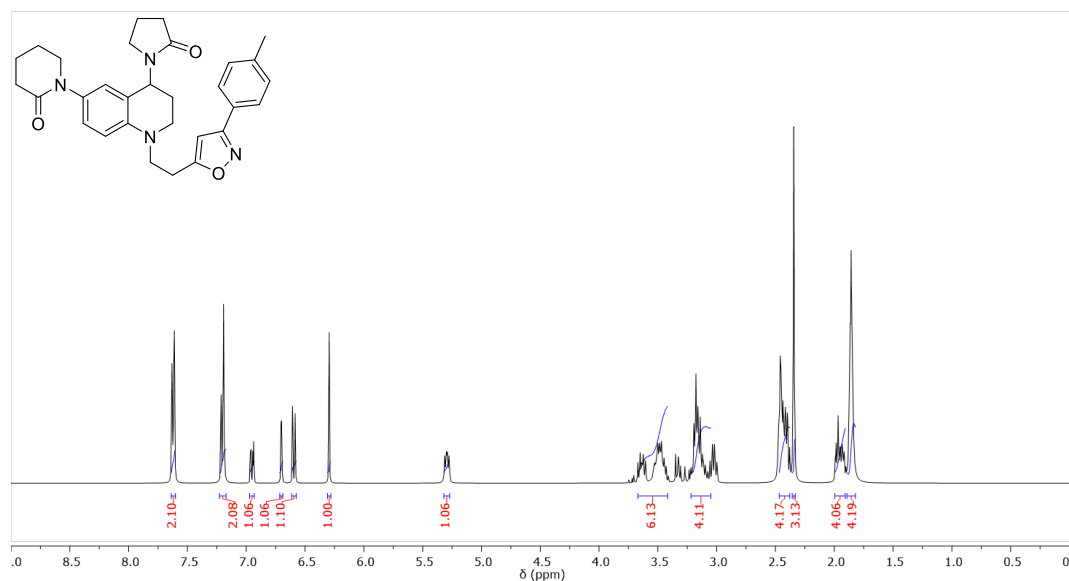


Anexo 86. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3n**)



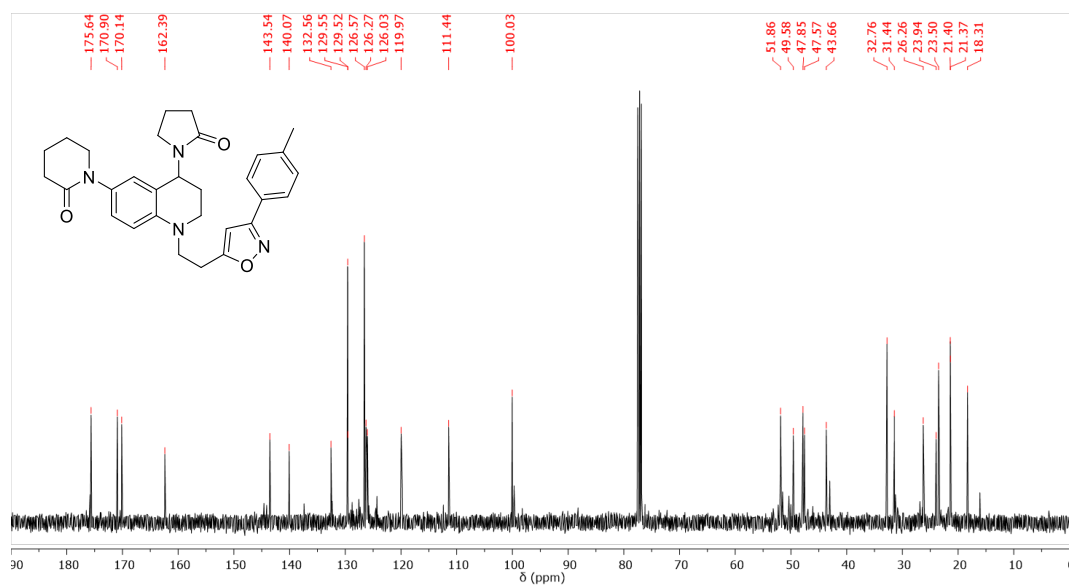
Anexo 87. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one

(3n)

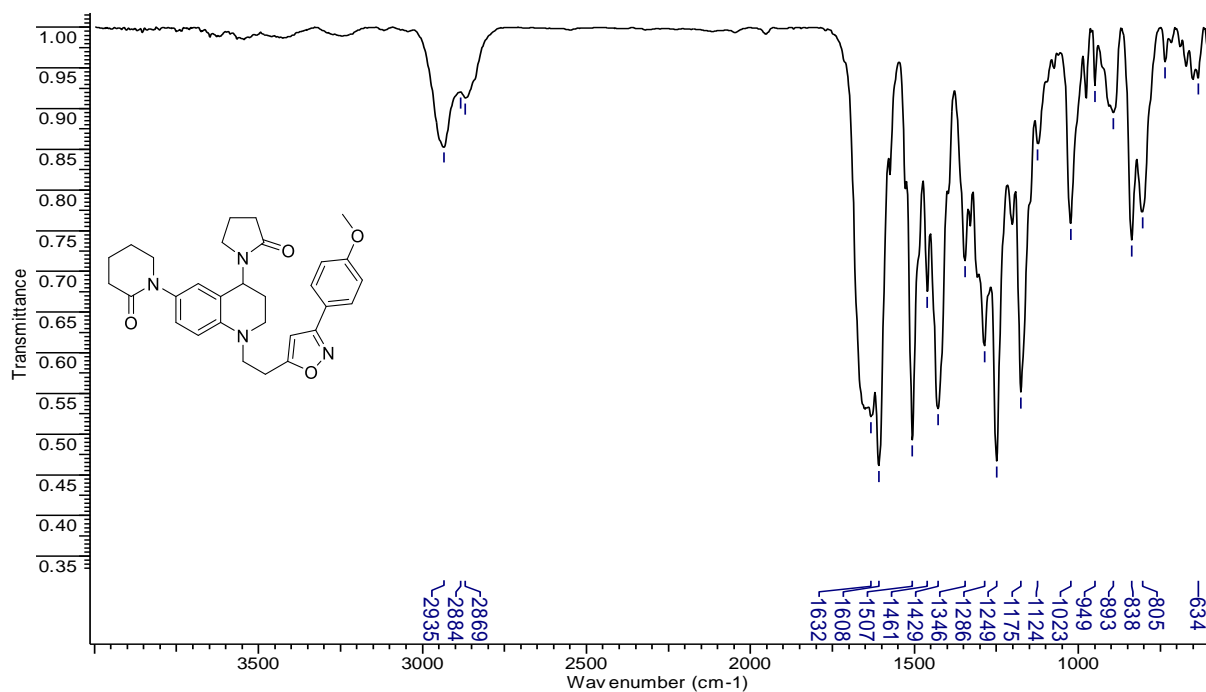


Anexo 88. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1-(2-(3-(p-tolyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one

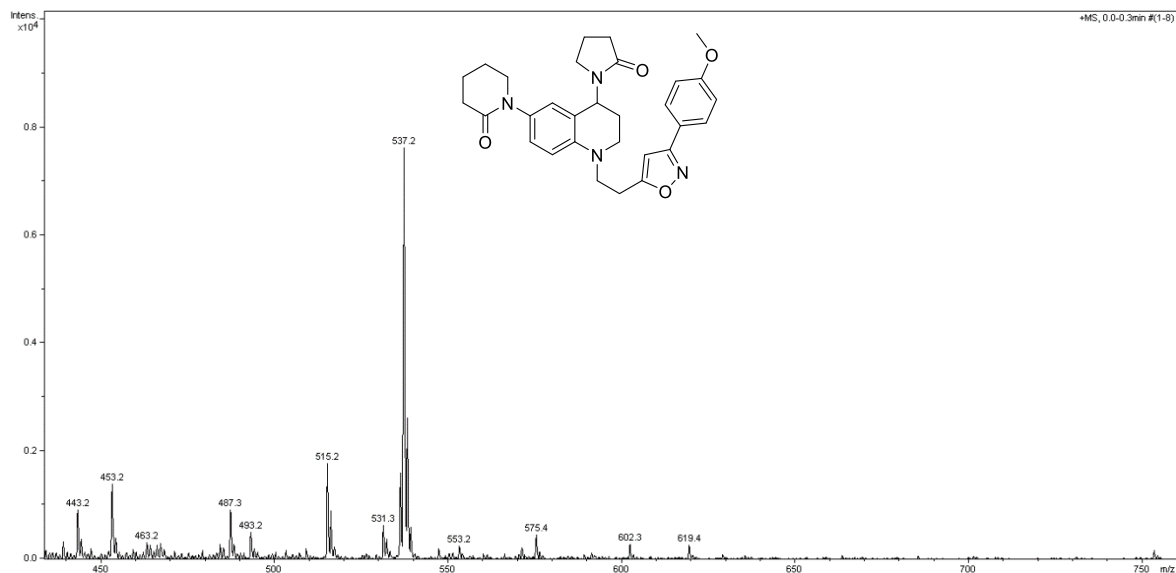
(3n)



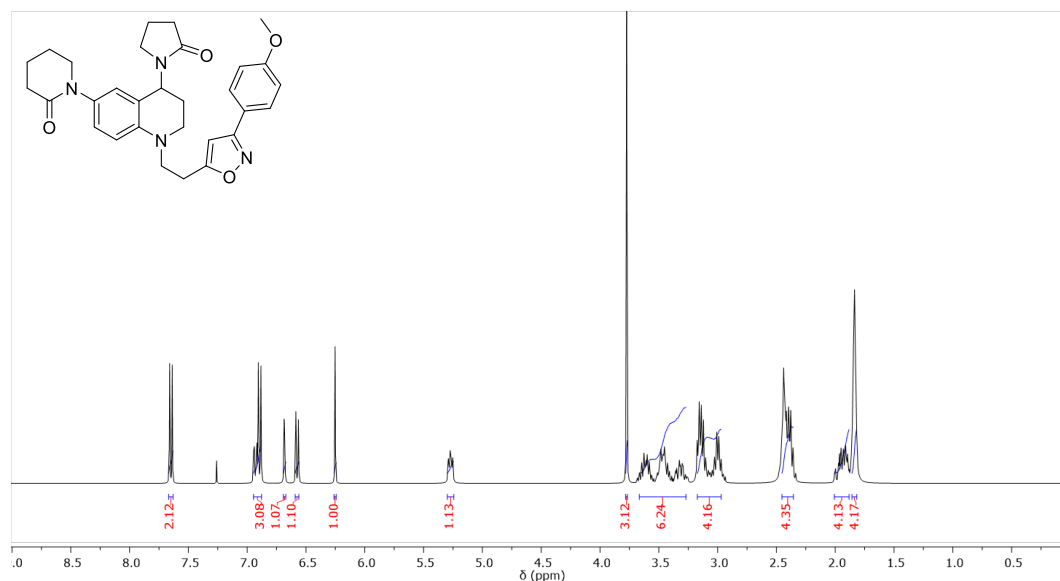
**Anexo 89. Espectro de IR del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (30).**



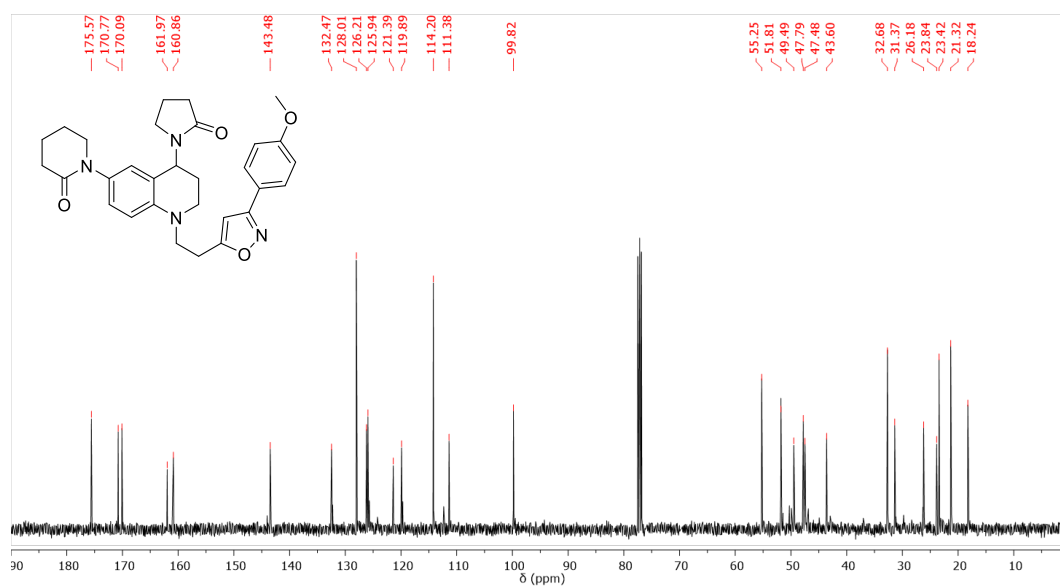
**Anexo 90. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (30).**



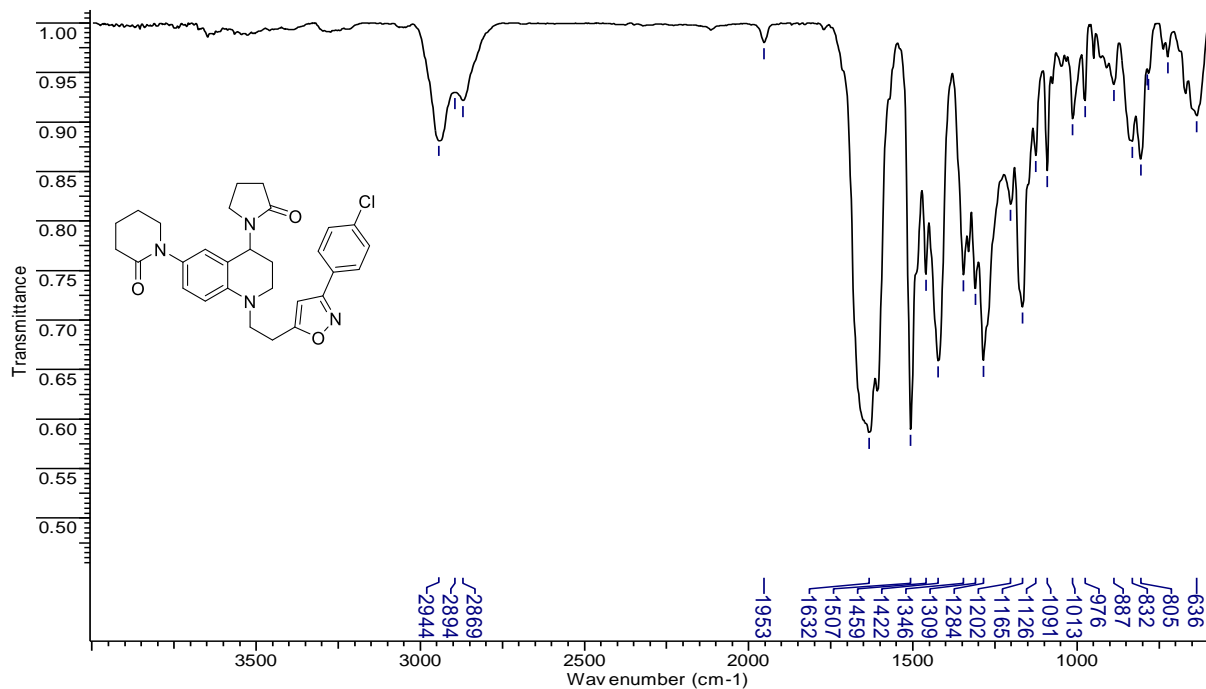
Anexo 91. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**30**).



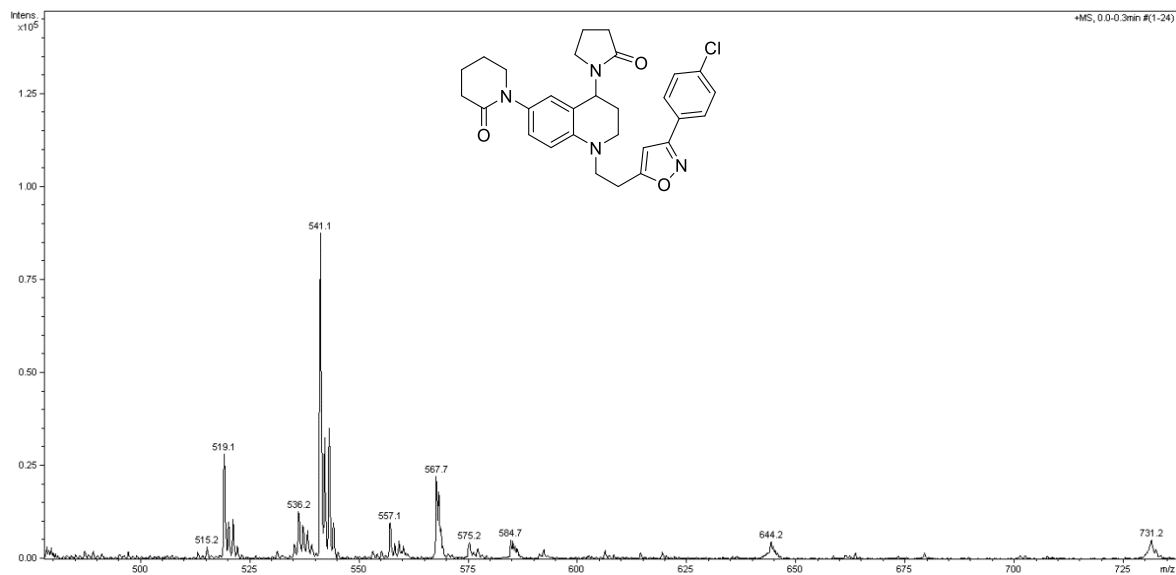
Anexo 92. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-methoxyphenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**30**).



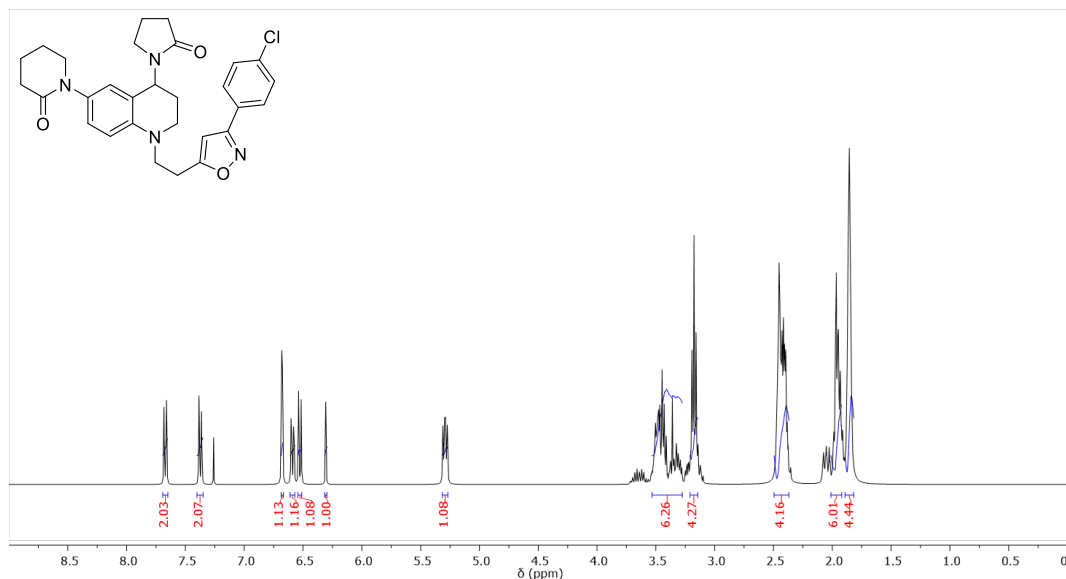
**Anexo 93. Espectro de IR del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3p).**



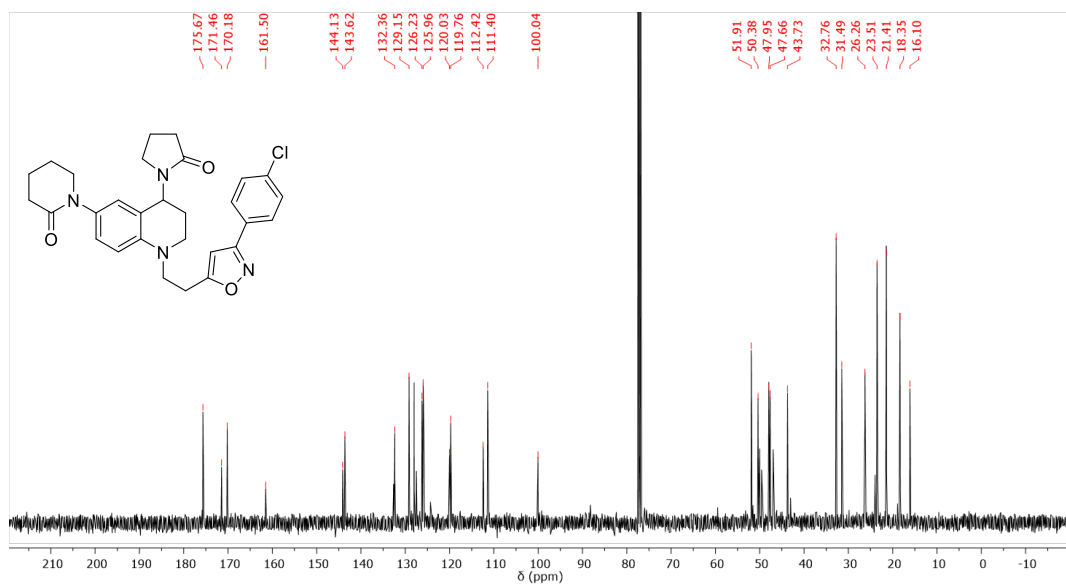
**Anexo 94. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (3p).**



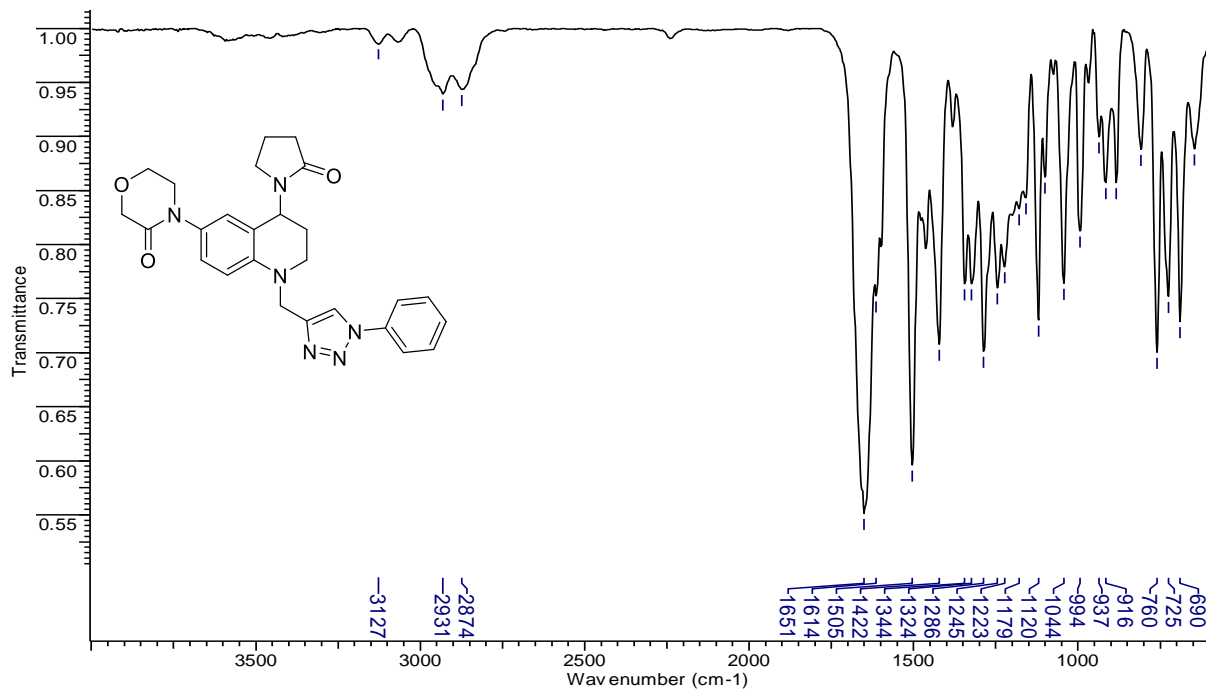
Anexo 95. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3p**).



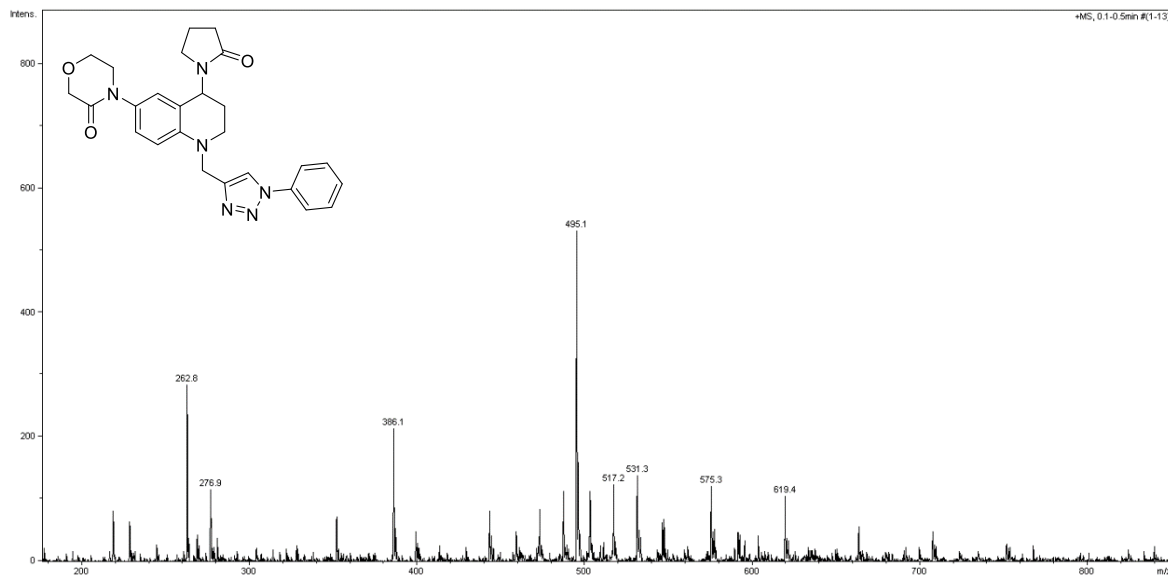
Anexo 96. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 1-(1-(2-(3-(4-chlorophenyl)isoxazole-5-yl)ethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-2-one (**3p**).



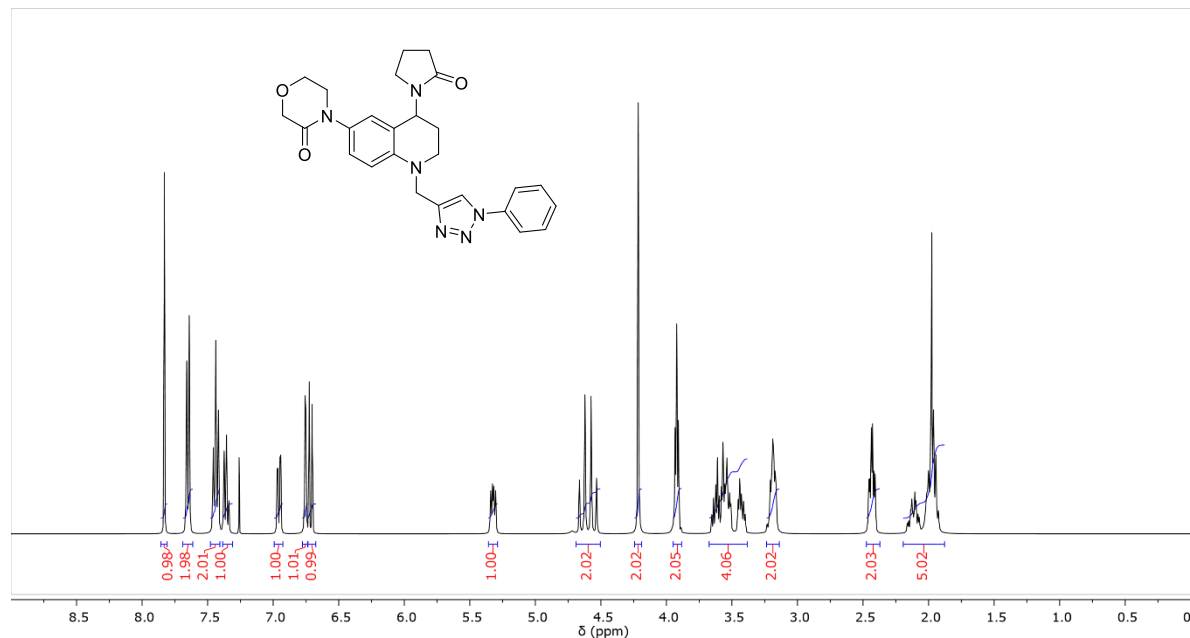
**Anexo 97. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4a)**



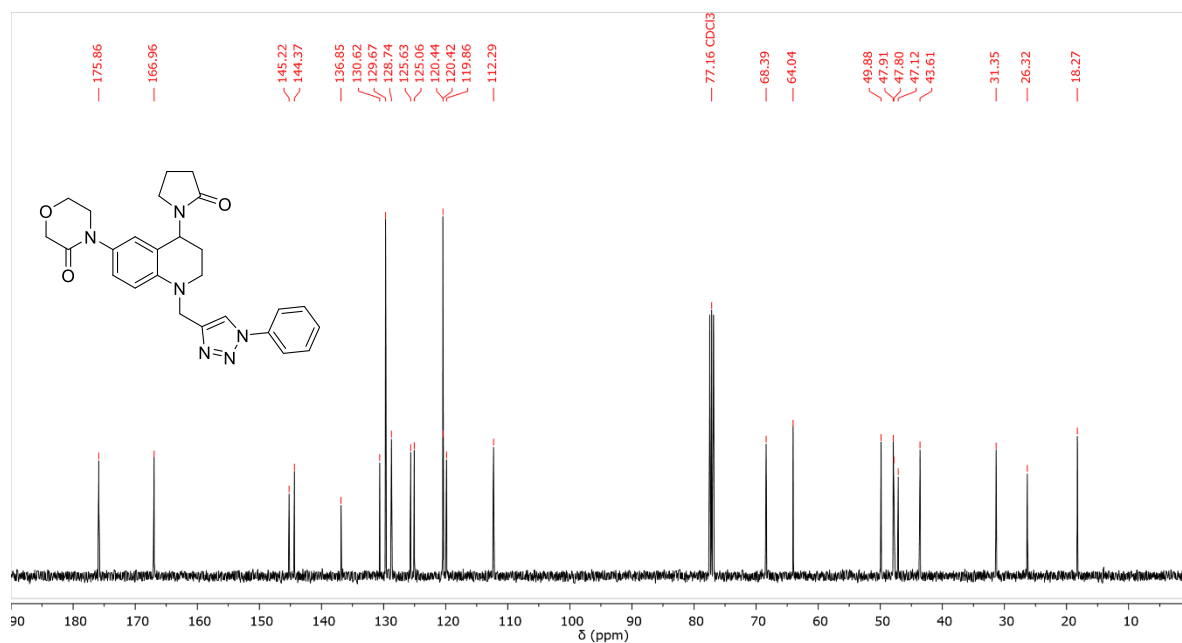
**Anexo 98. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4a)**



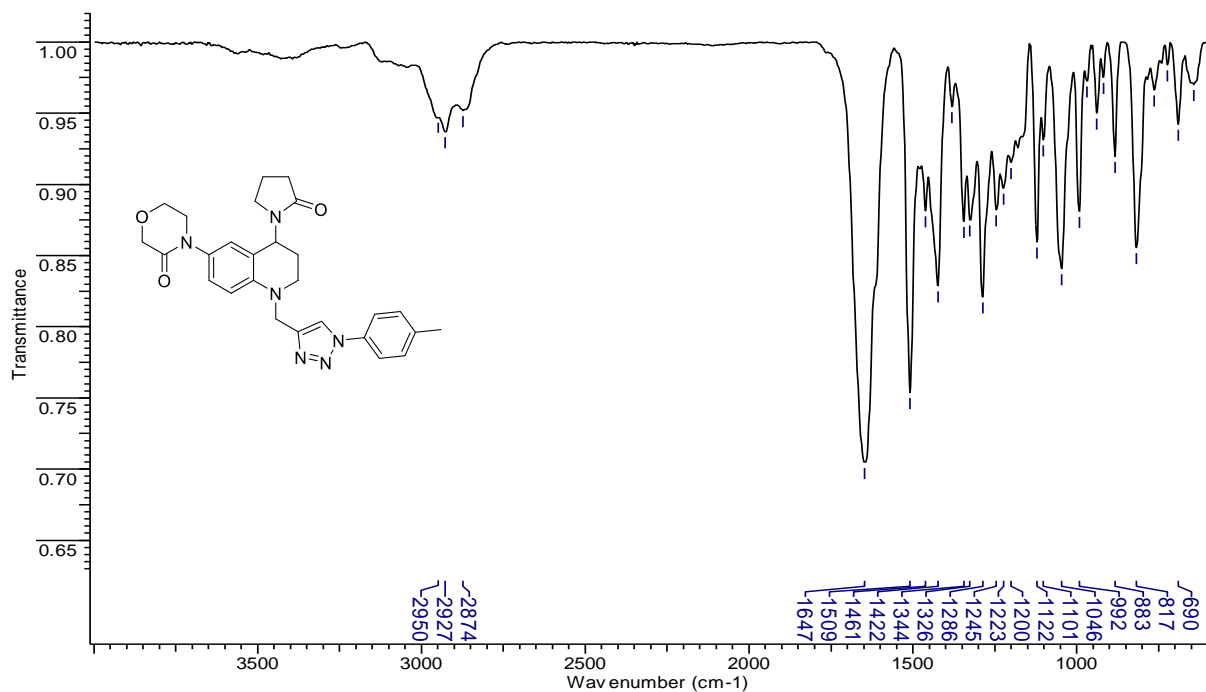
Anexo 99. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (4a)



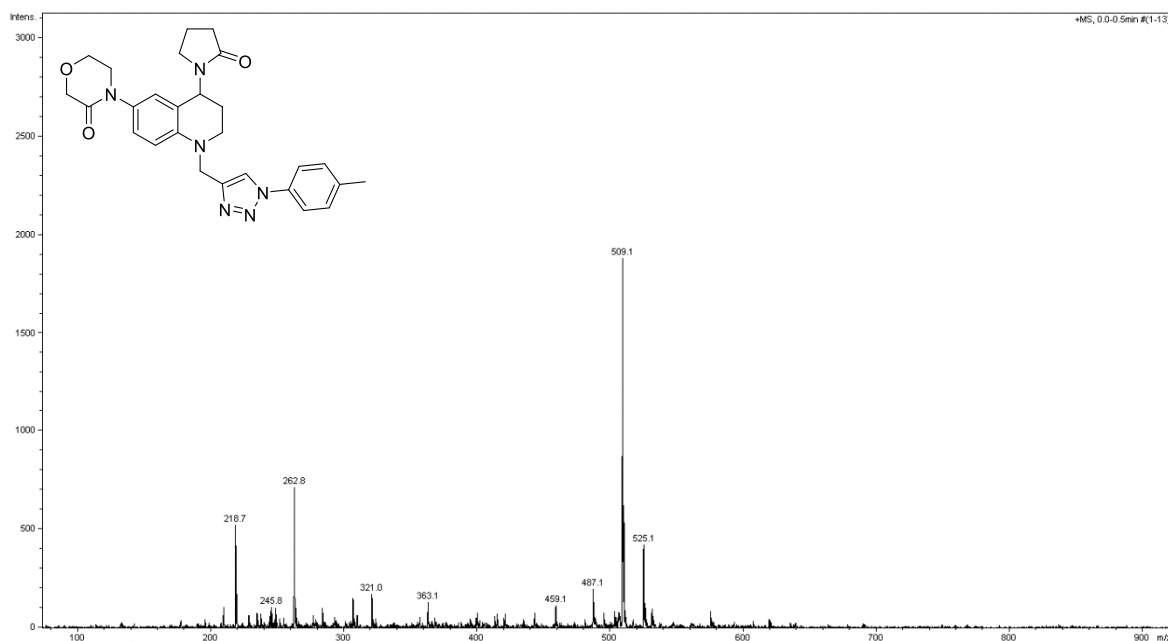
Anexo 100. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (4a)



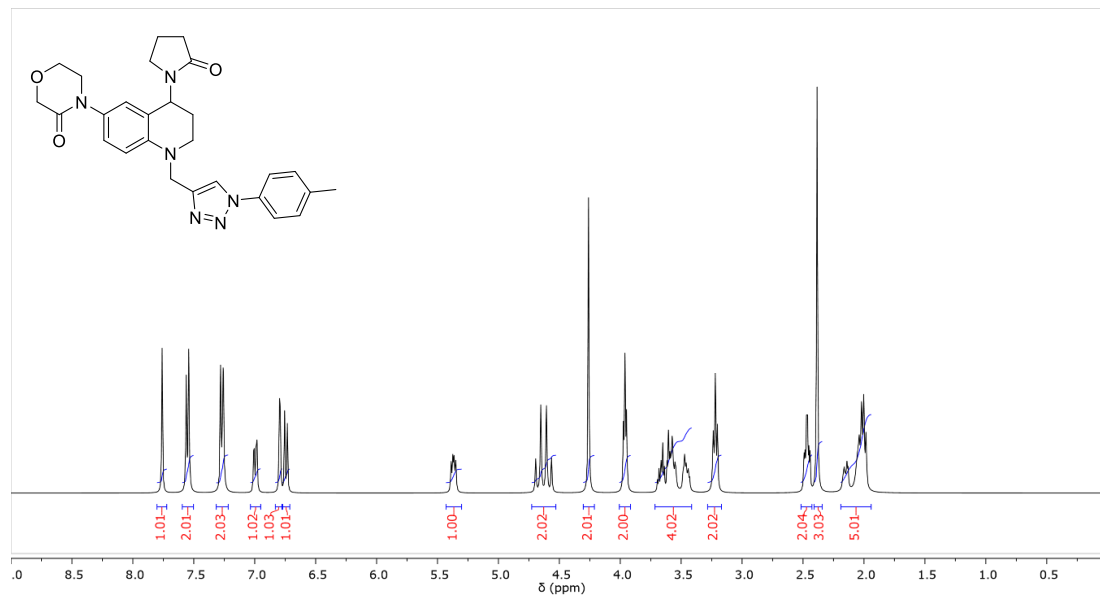
Anexo 101. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4b**)



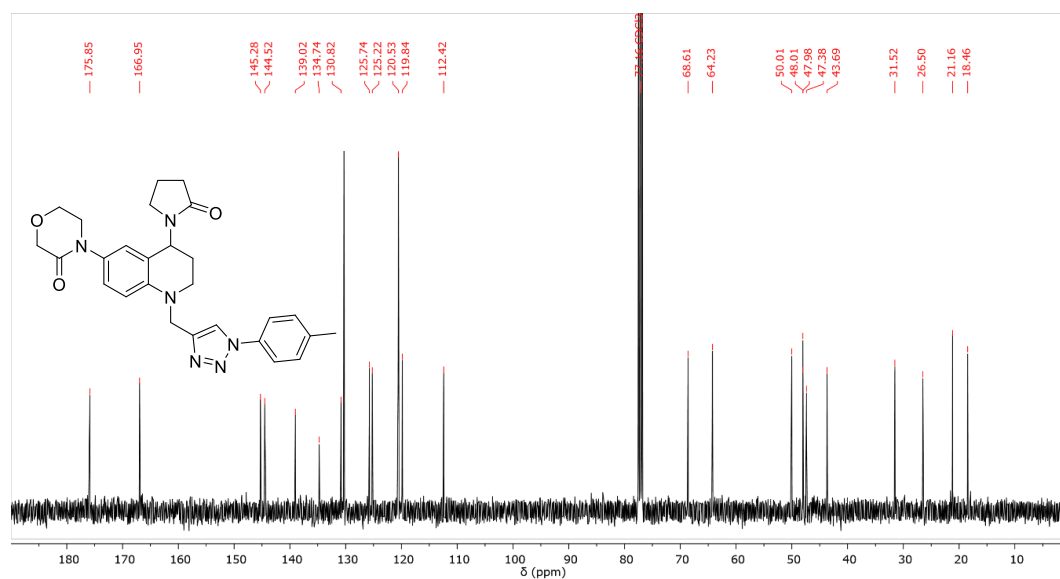
Anexo 102. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4b**)



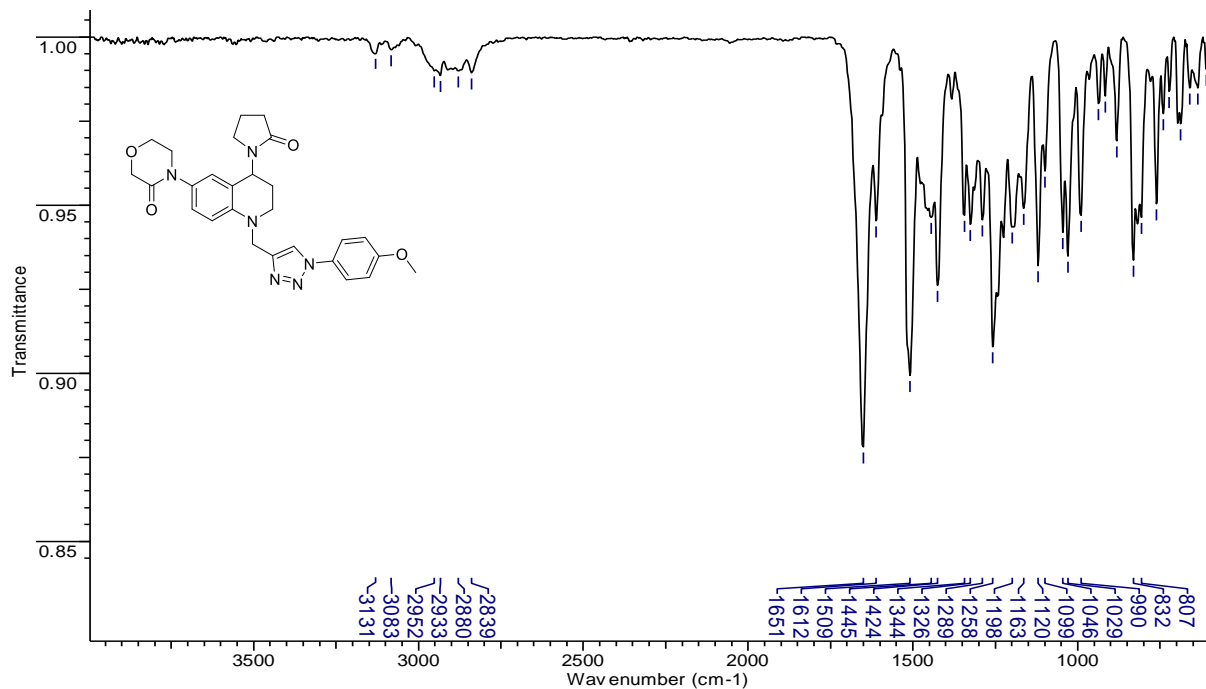
Anexo 103. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4b**)



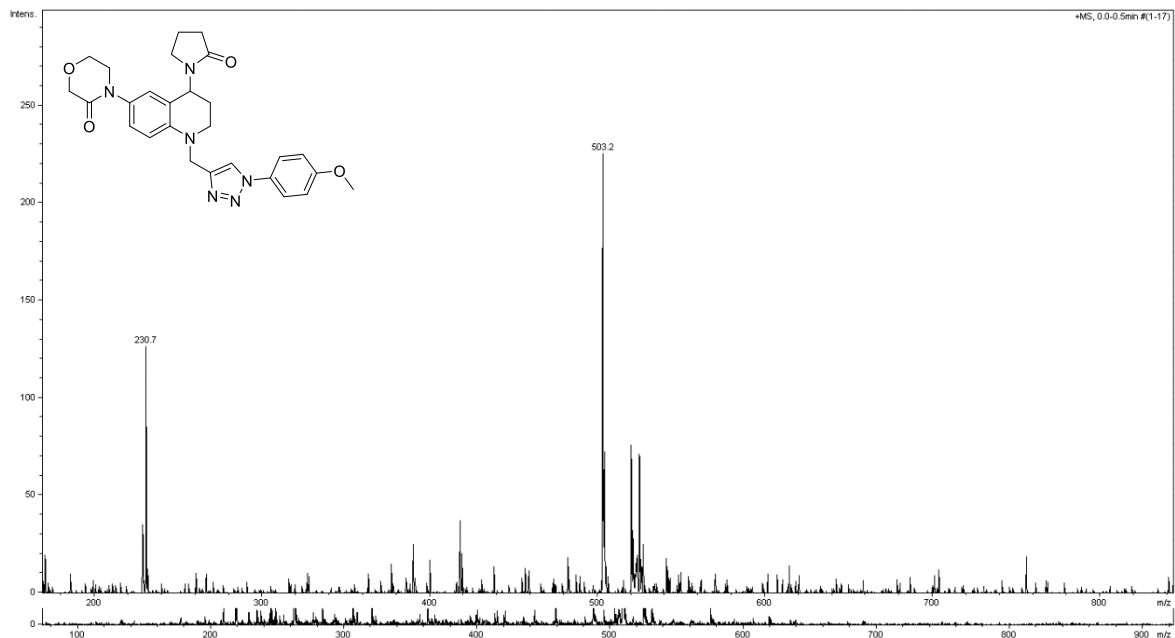
Anexo 104. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4b**)



Anexo 105. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol. (**4c**).

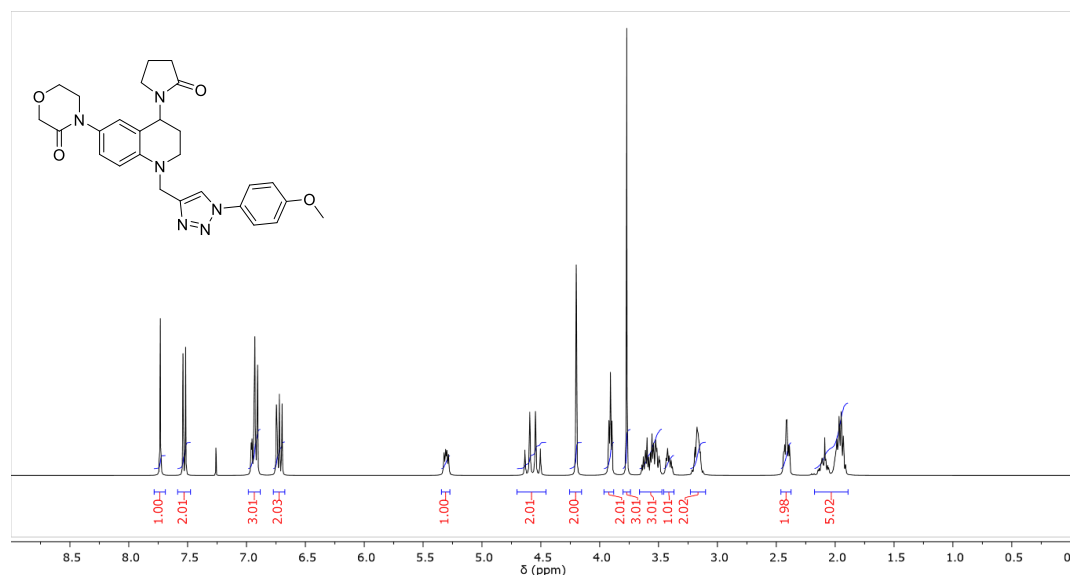


Anexo 106. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol. (**4c**).



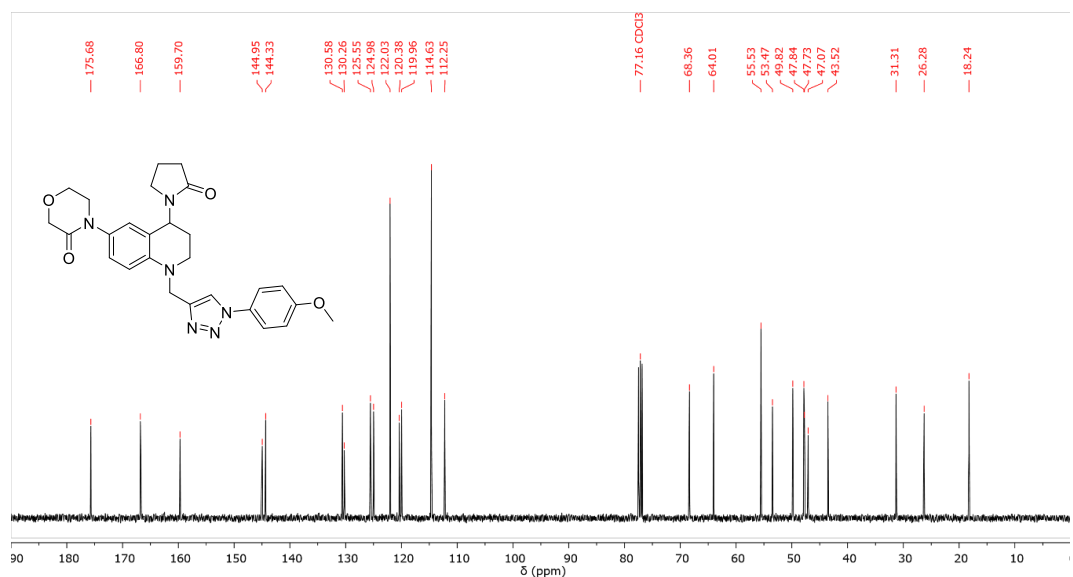
Anexo 107. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol.

(4c).

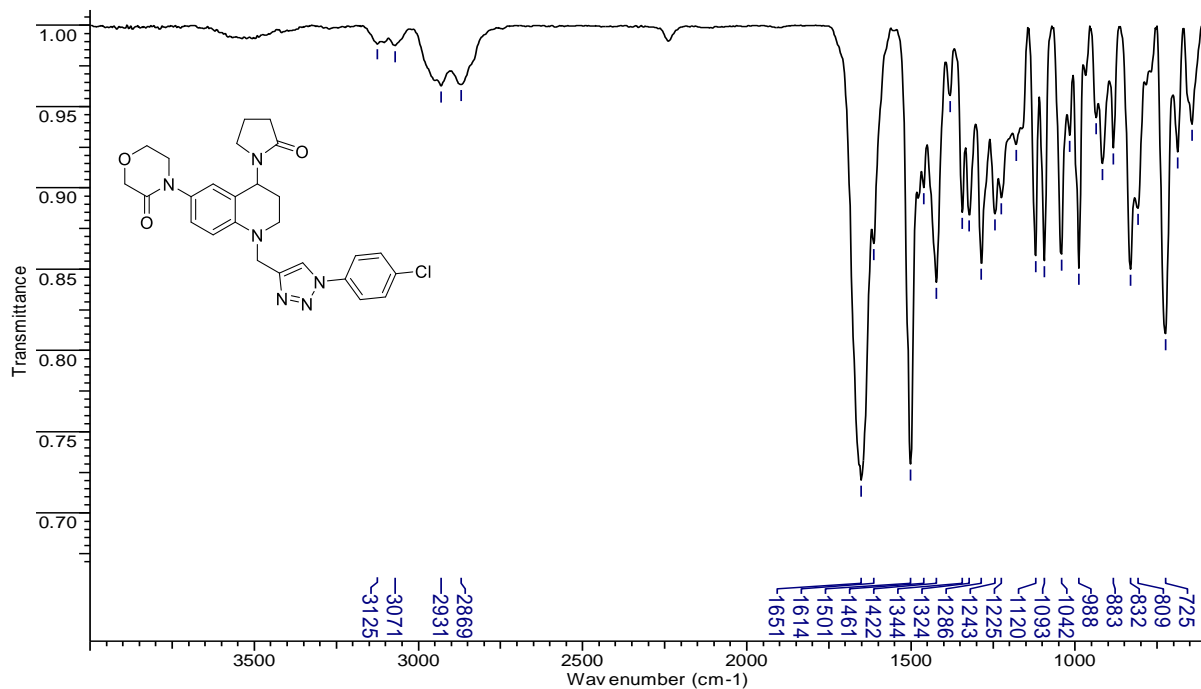


Anexo 108. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol.

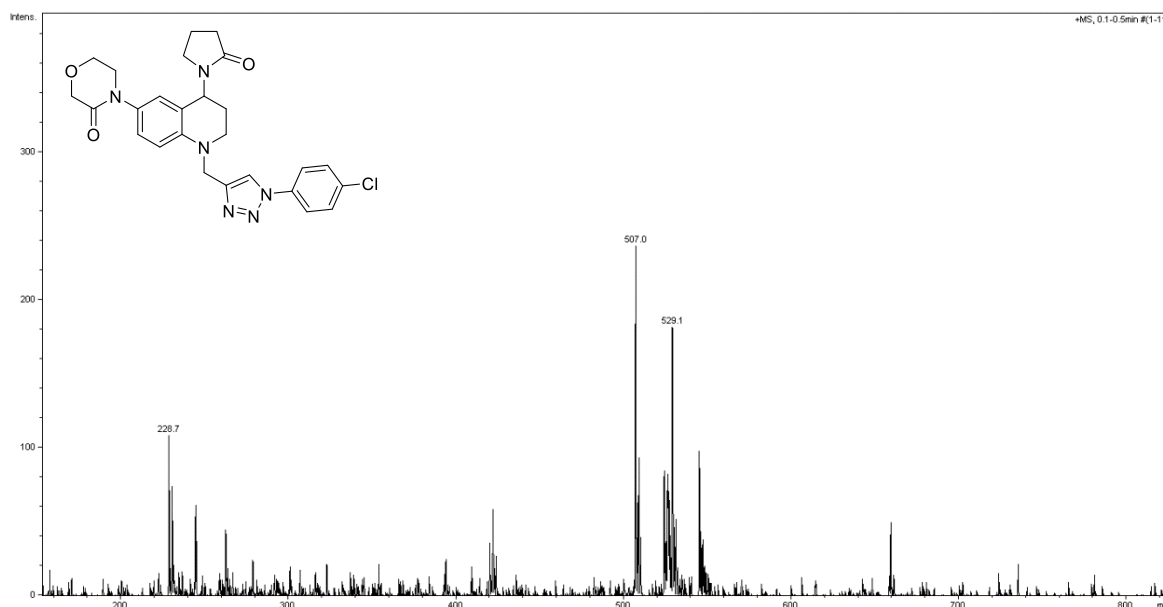
(4c).



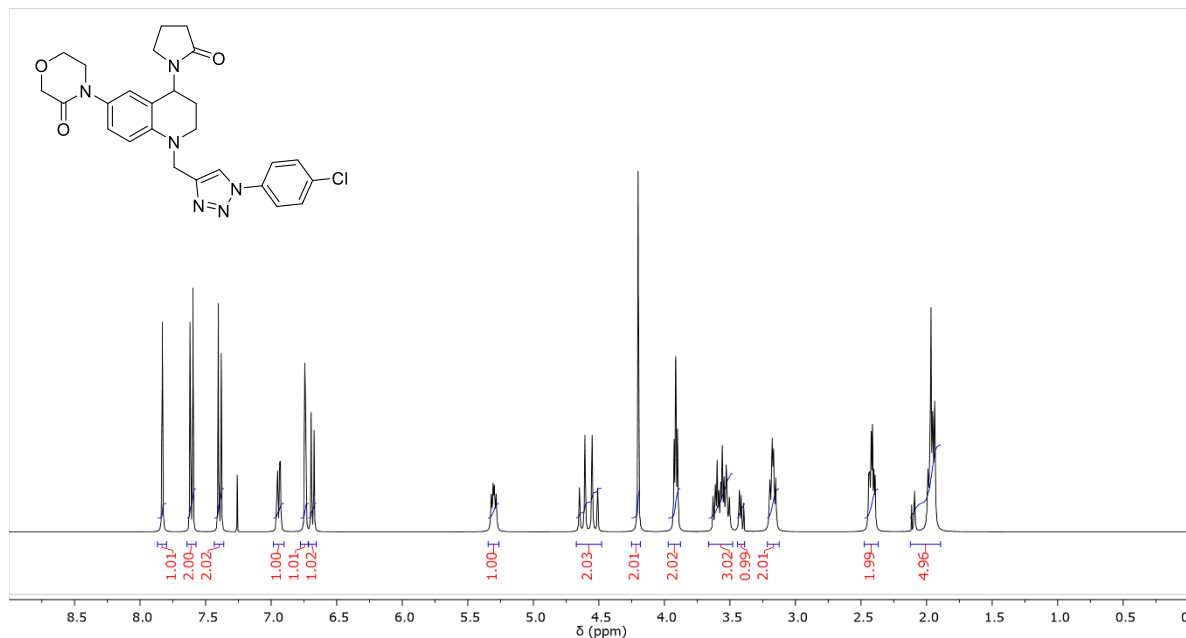
Anexo 109. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4d).



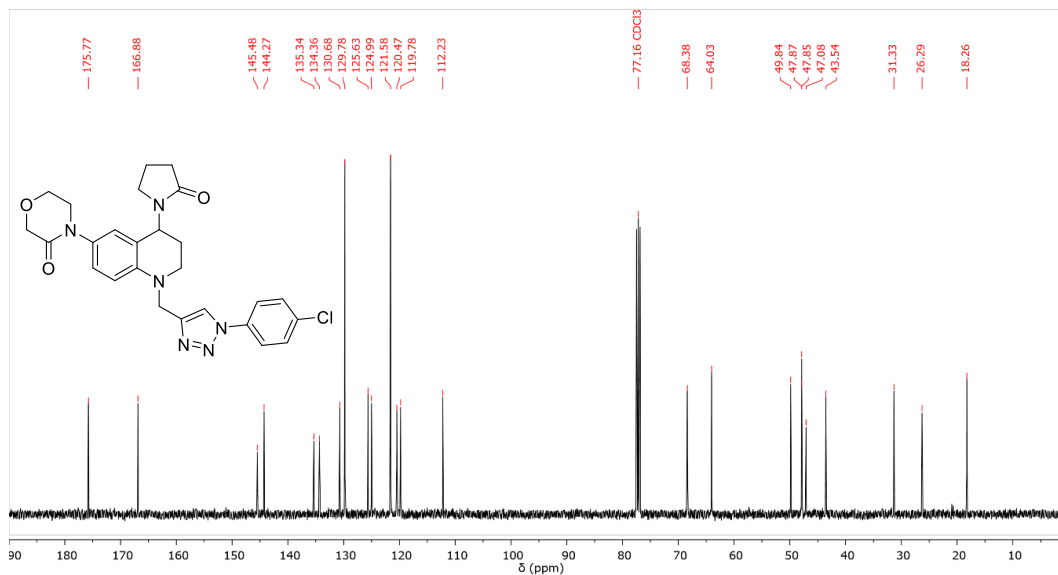
Anexo 110. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4d).



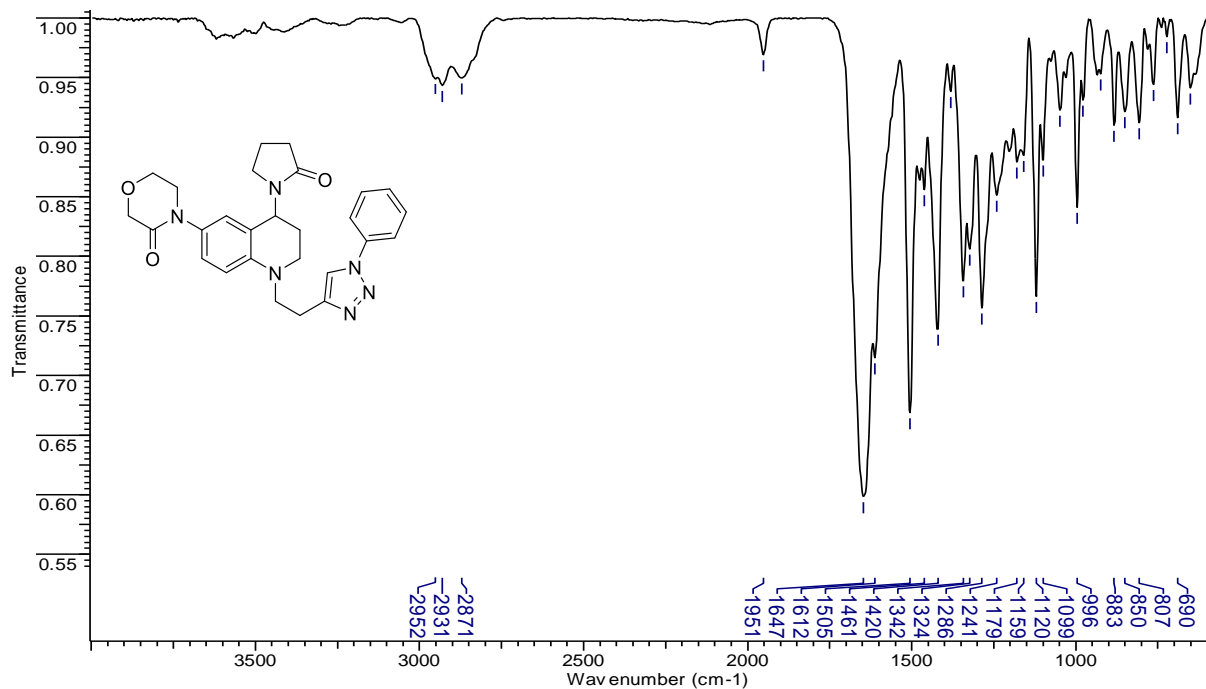
Anexo 111. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4d**).



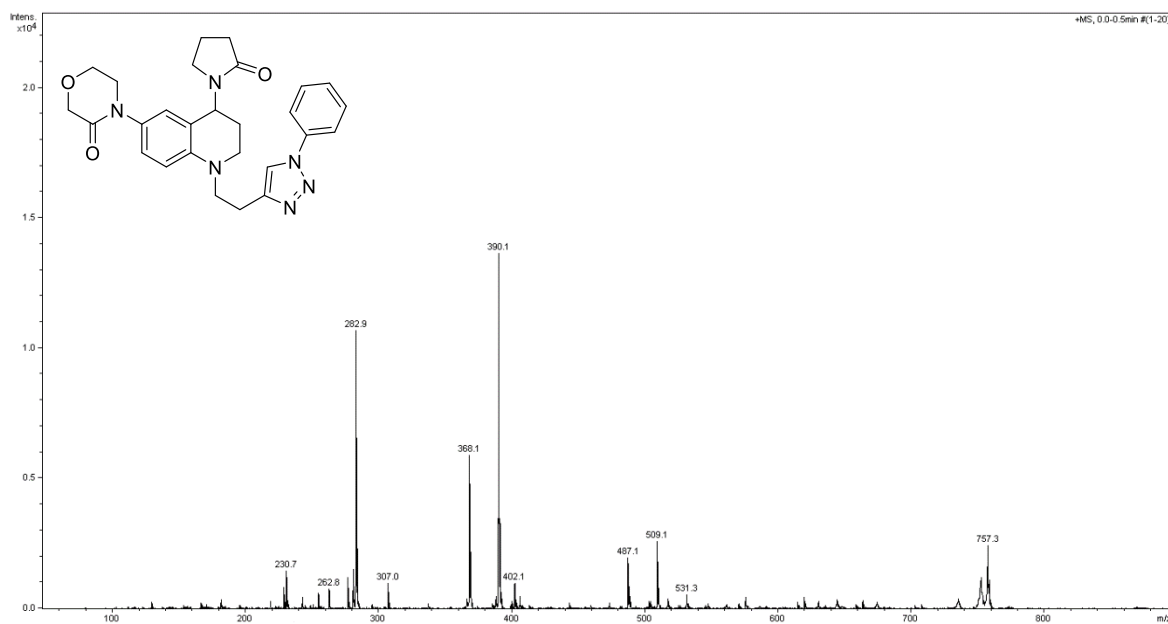
Anexo 112. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4d**).



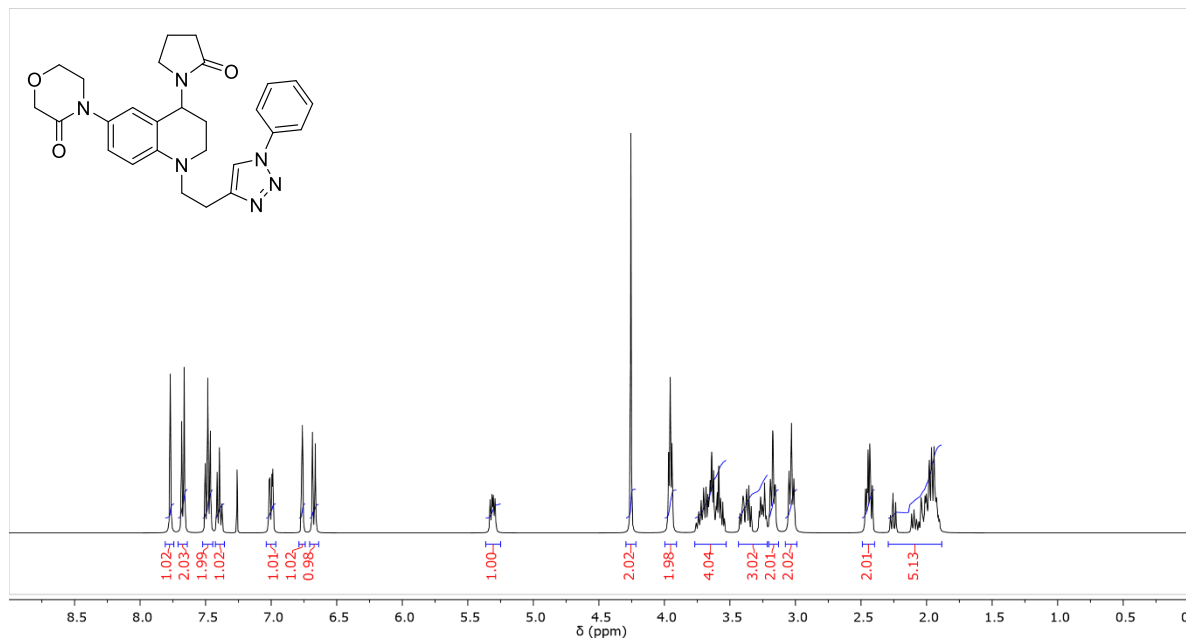
**Anexo 113. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)etil)-1,2,3-triazol (4e).**



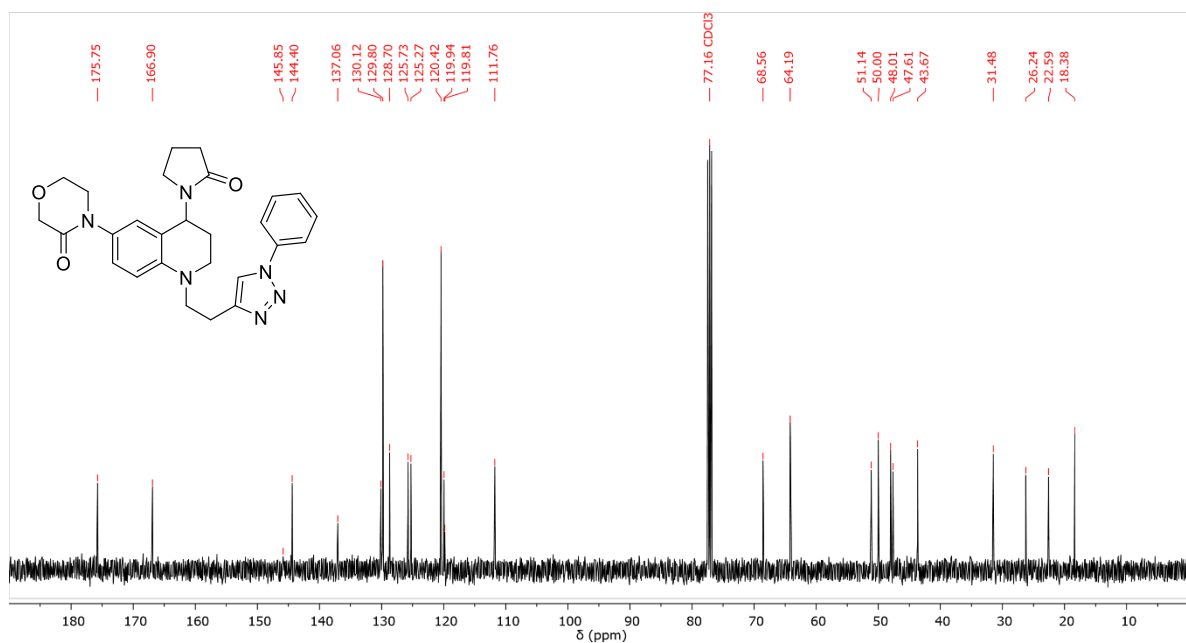
**Anexo 114. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)etil)-1,2,3-triazol (4e).**



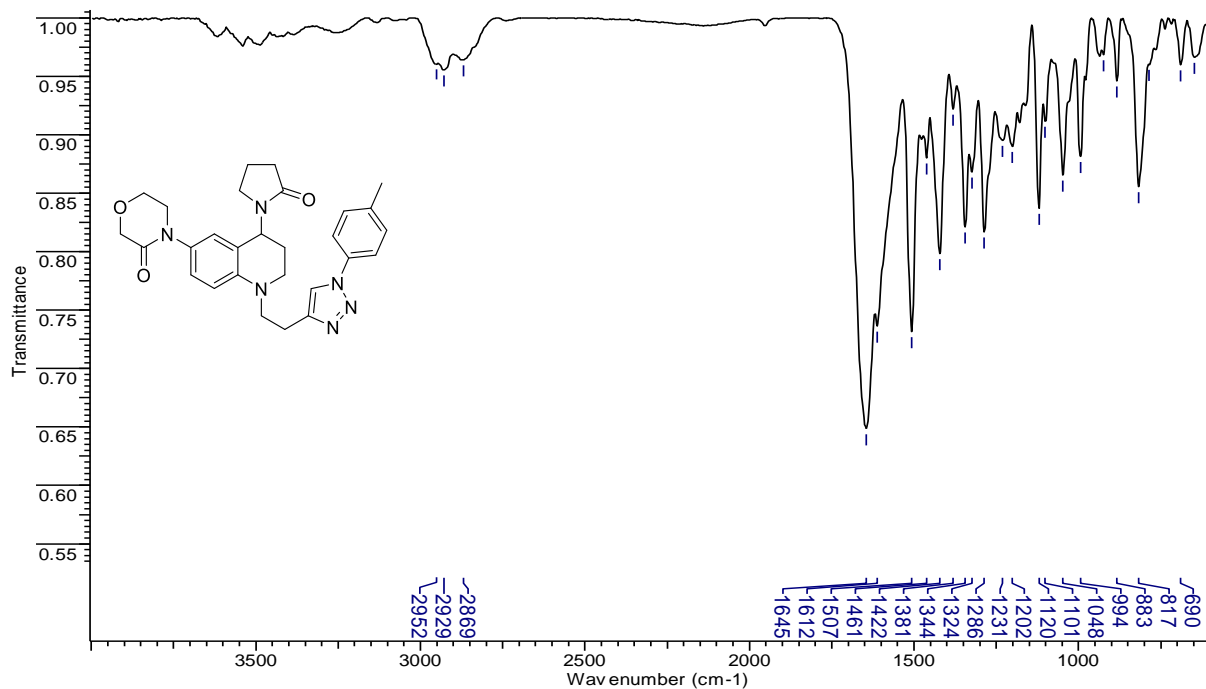
Anexo 115. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4e).



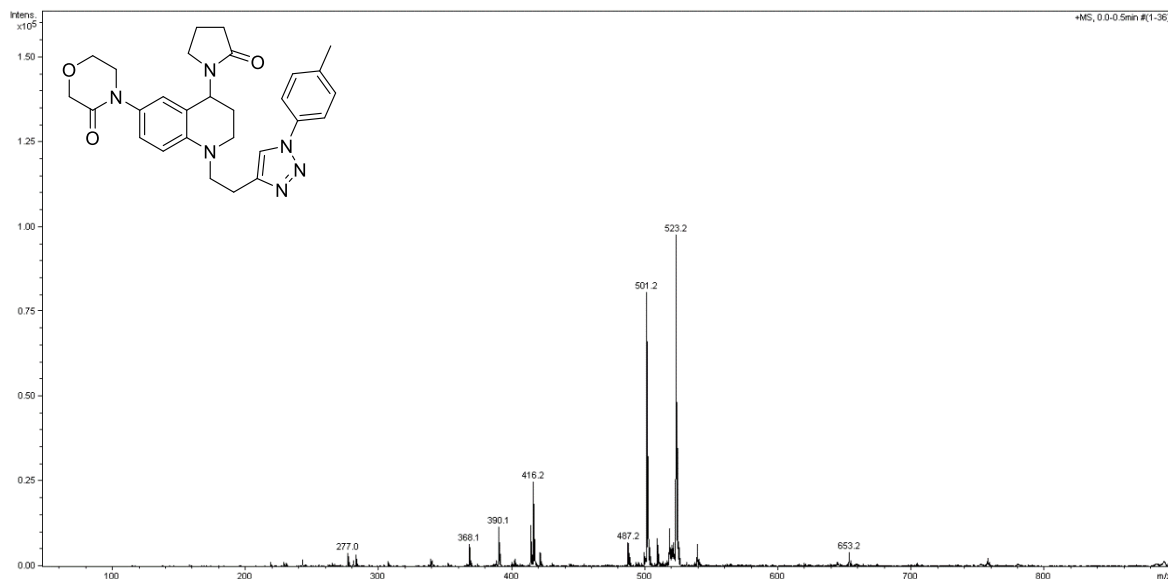
Anexo 116. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4e).



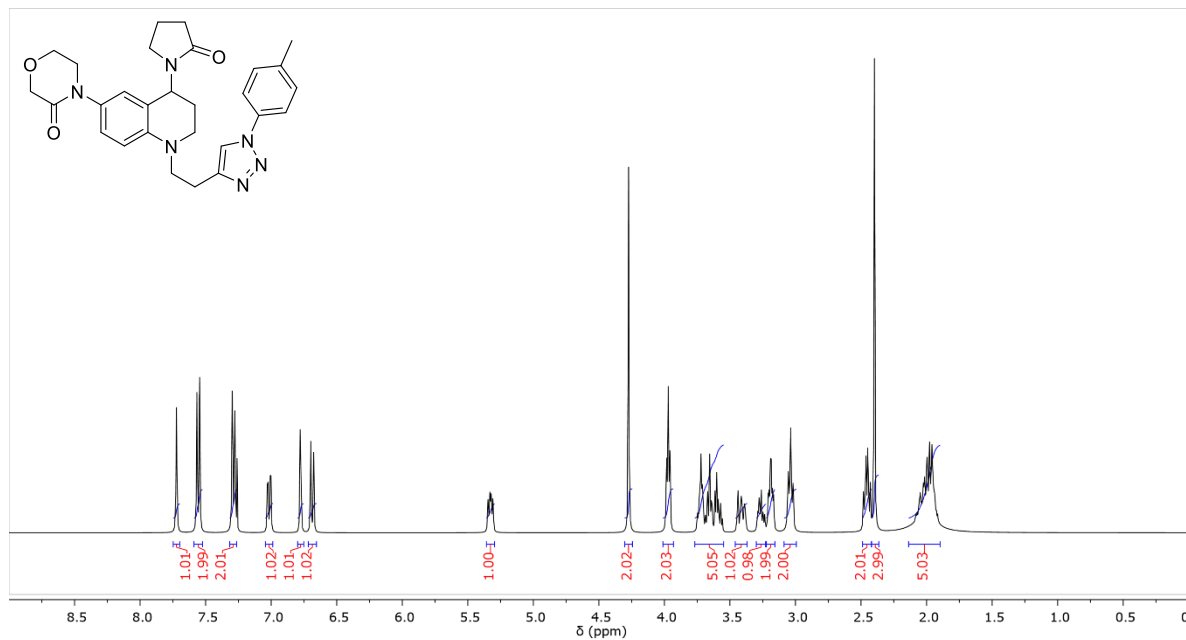
Anexo 117. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4f**)



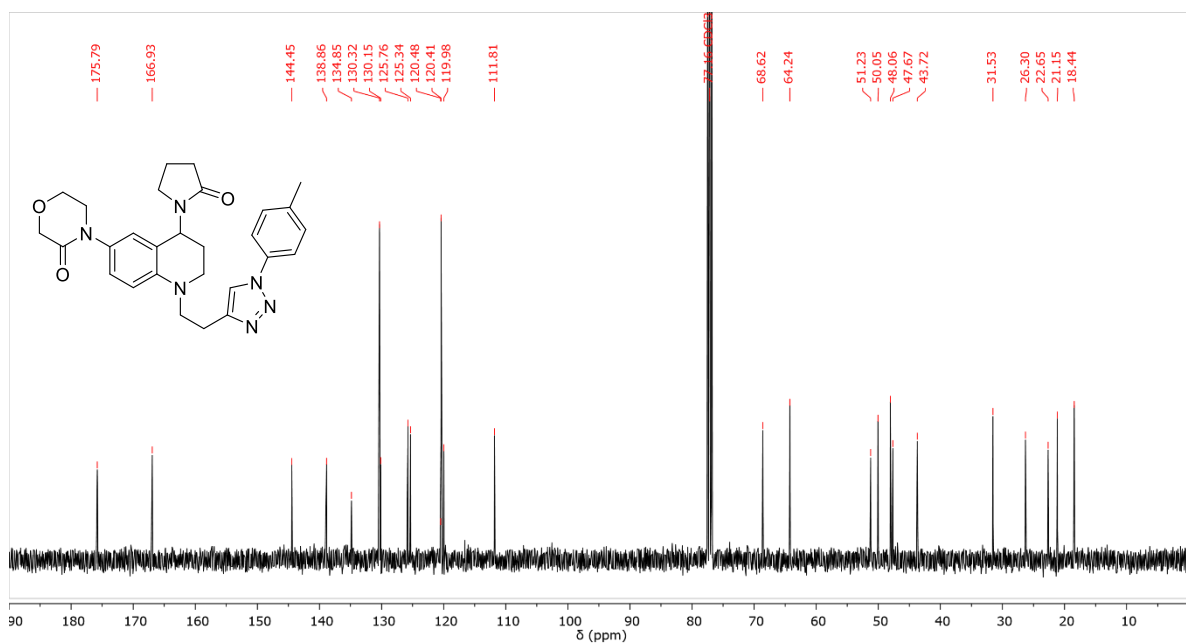
Anexo 118. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4f**)



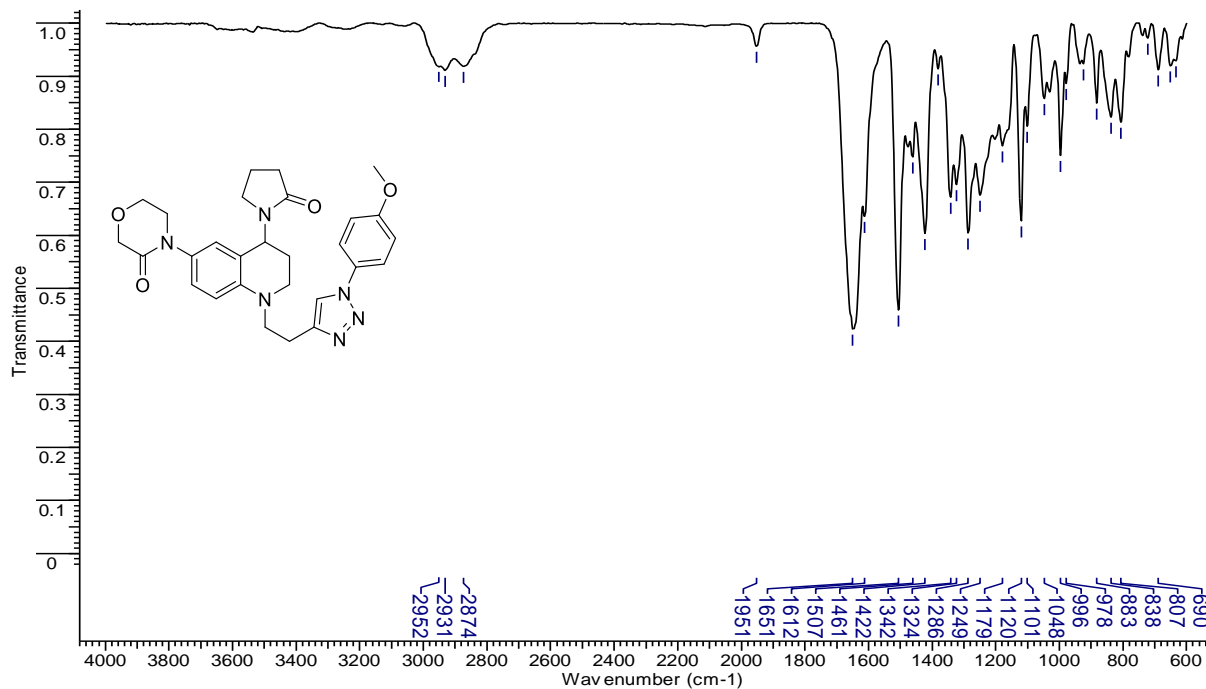
Anexo 119. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4f**)



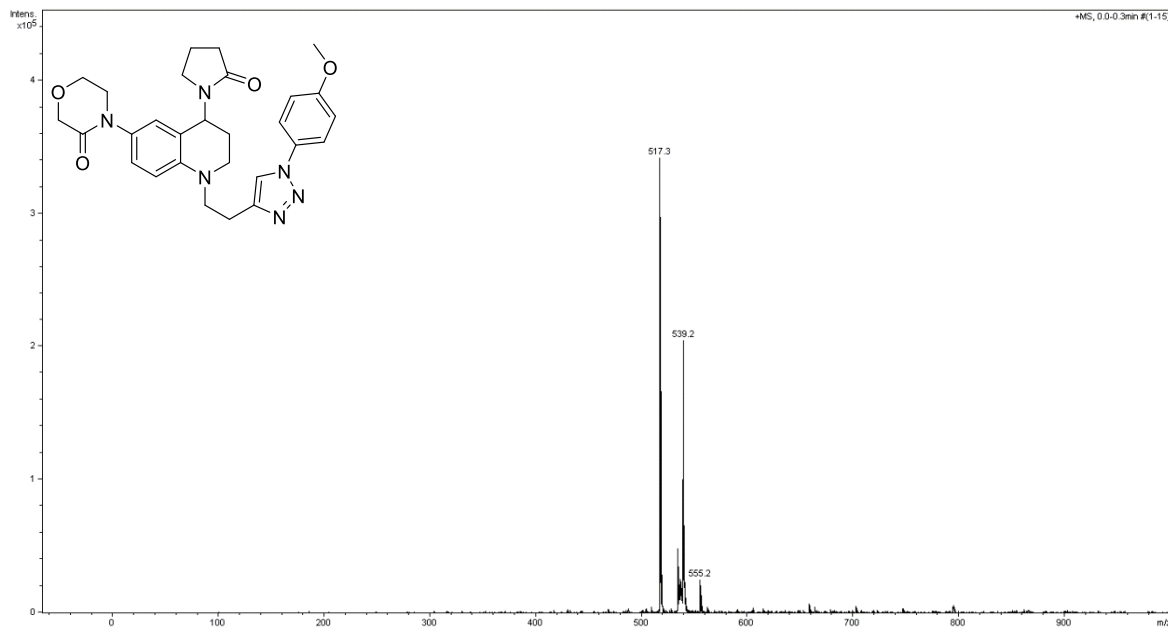
Anexo 120. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4f**)



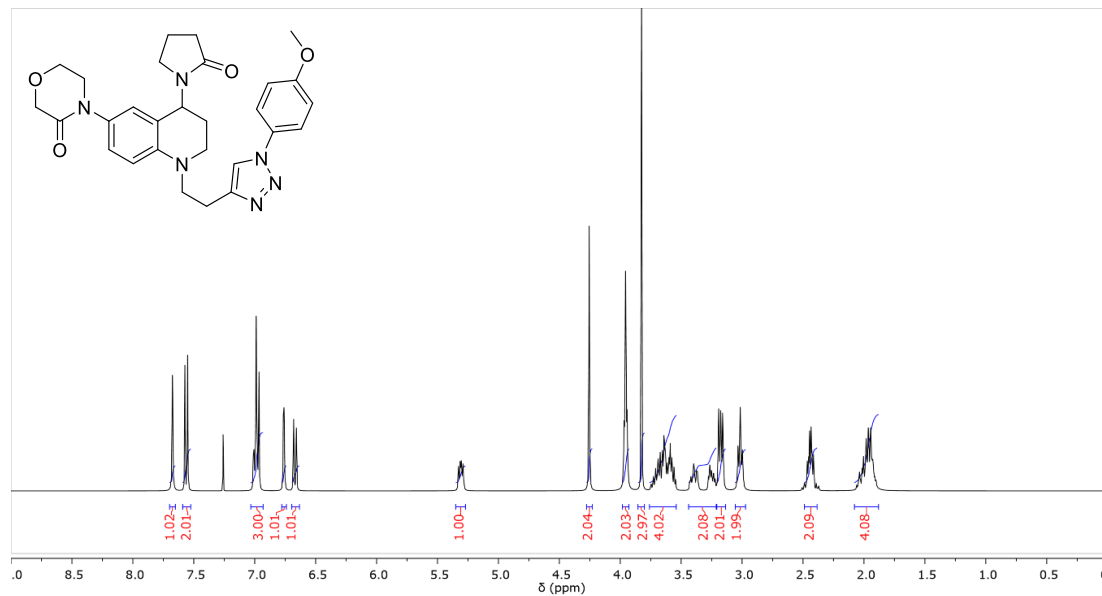
Anexo 121. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4g**)



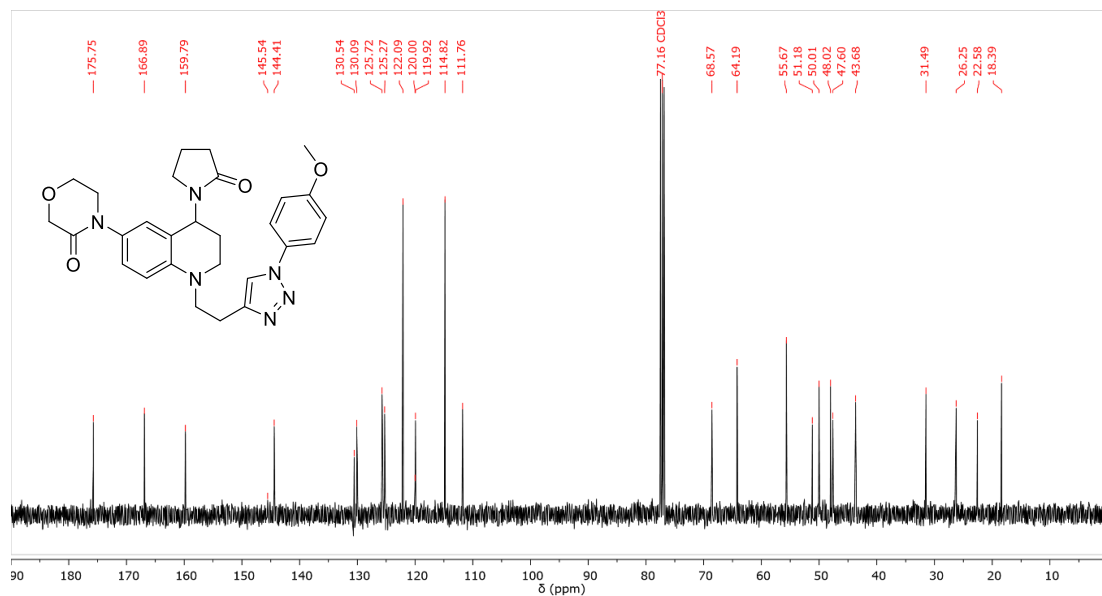
Anexo 122. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4g**)



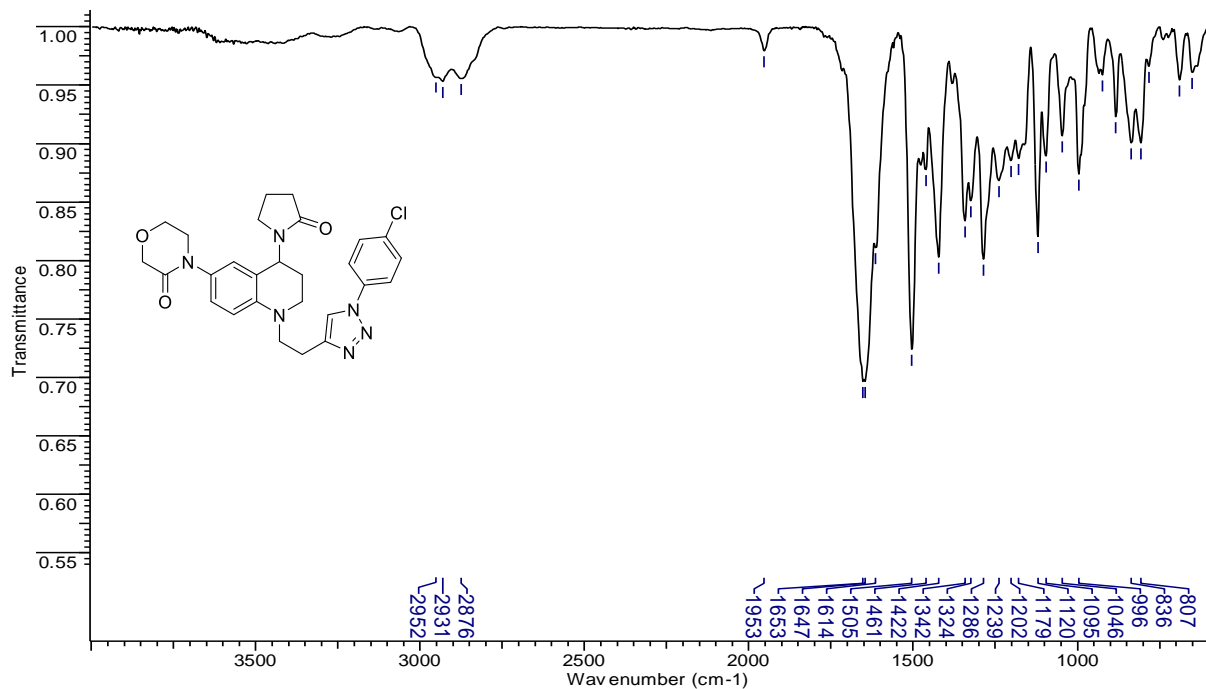
Anexo 123. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4g**)



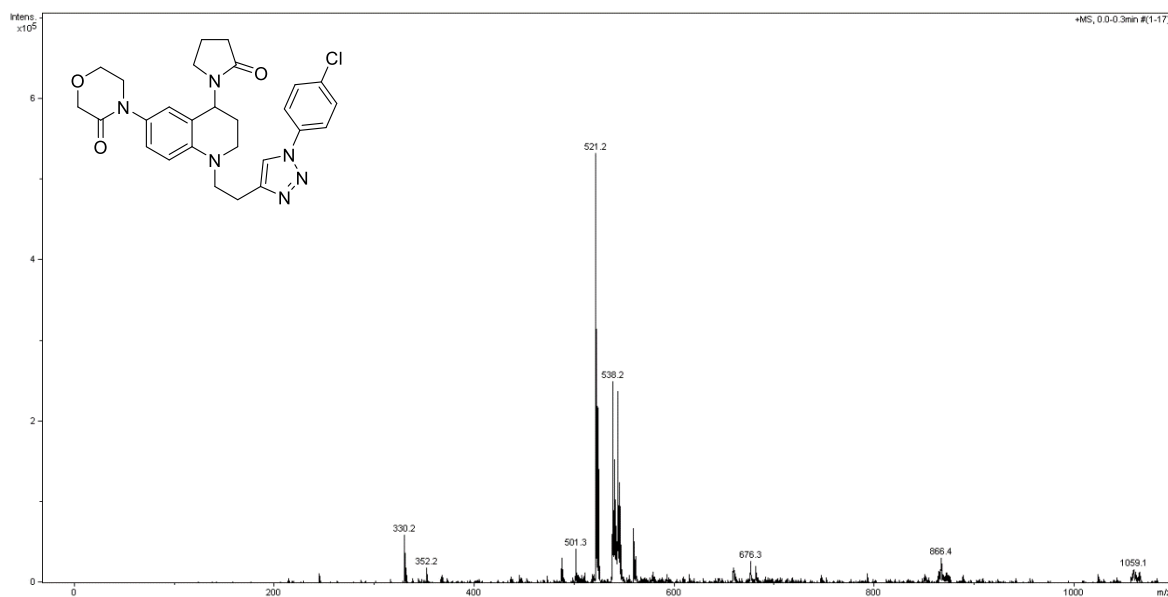
Anexo 124. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4g**)



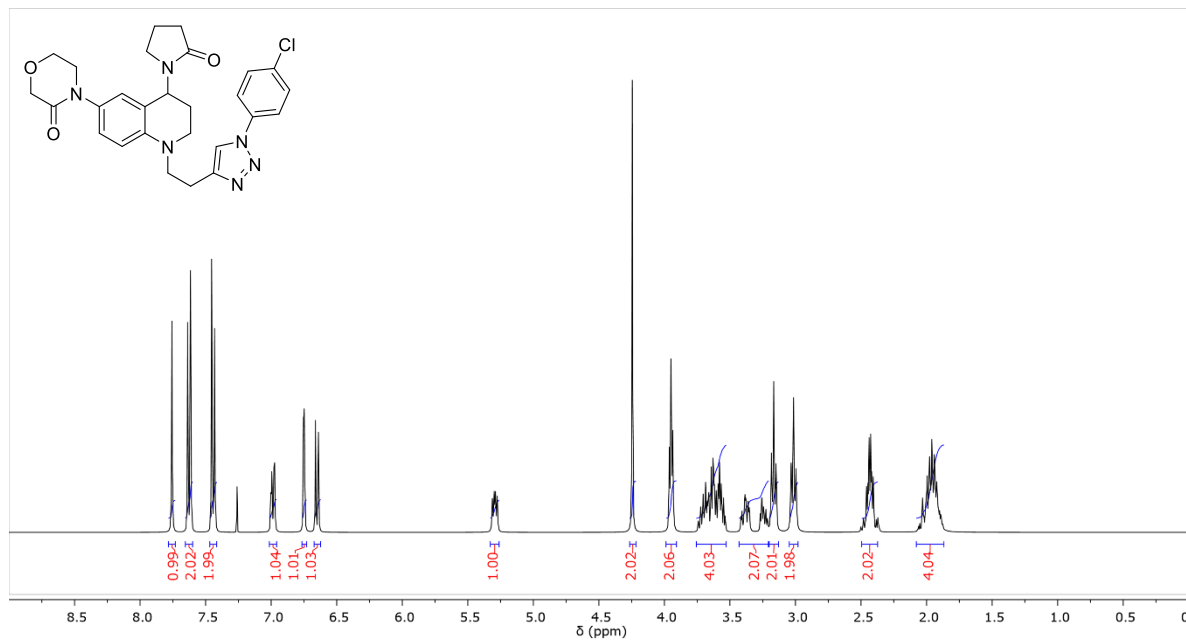
Anexo 125. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4h**)



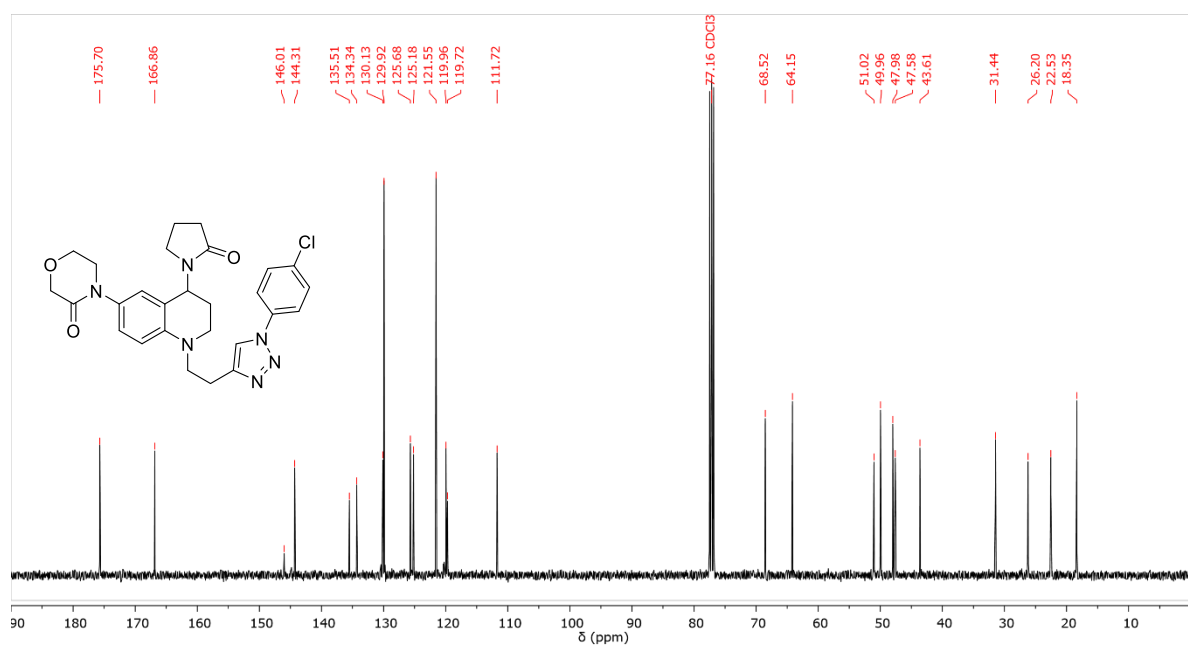
Anexo 126. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4h**)



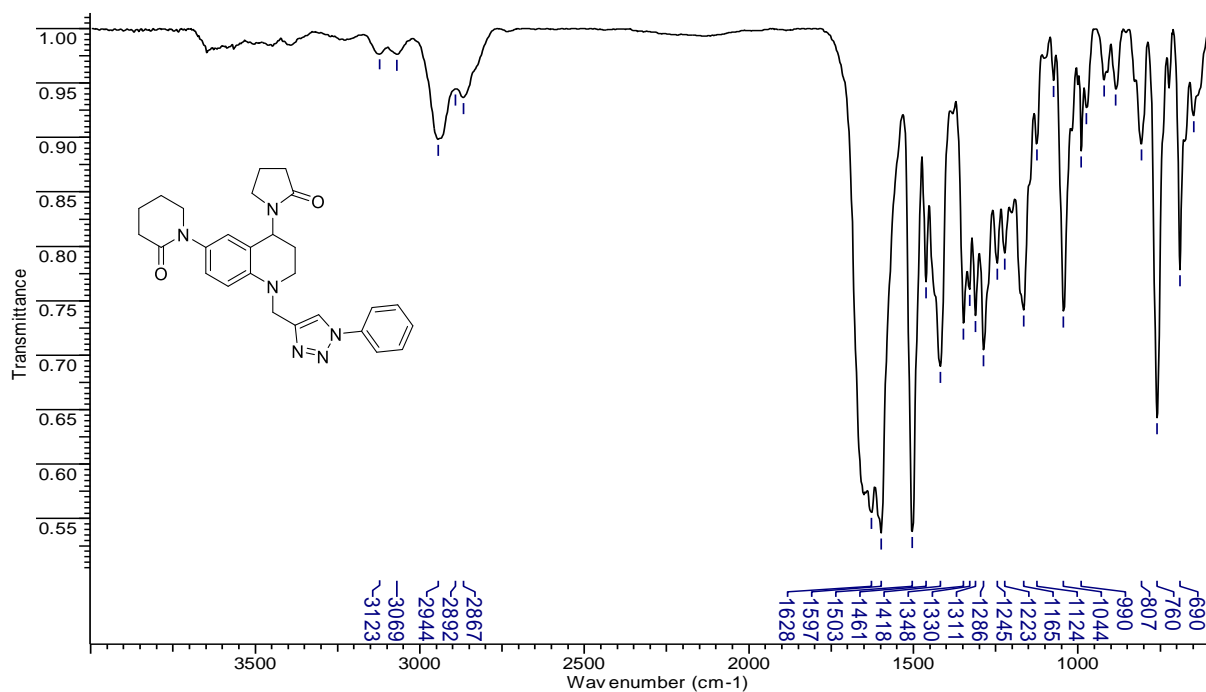
Anexo 127. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4h**)



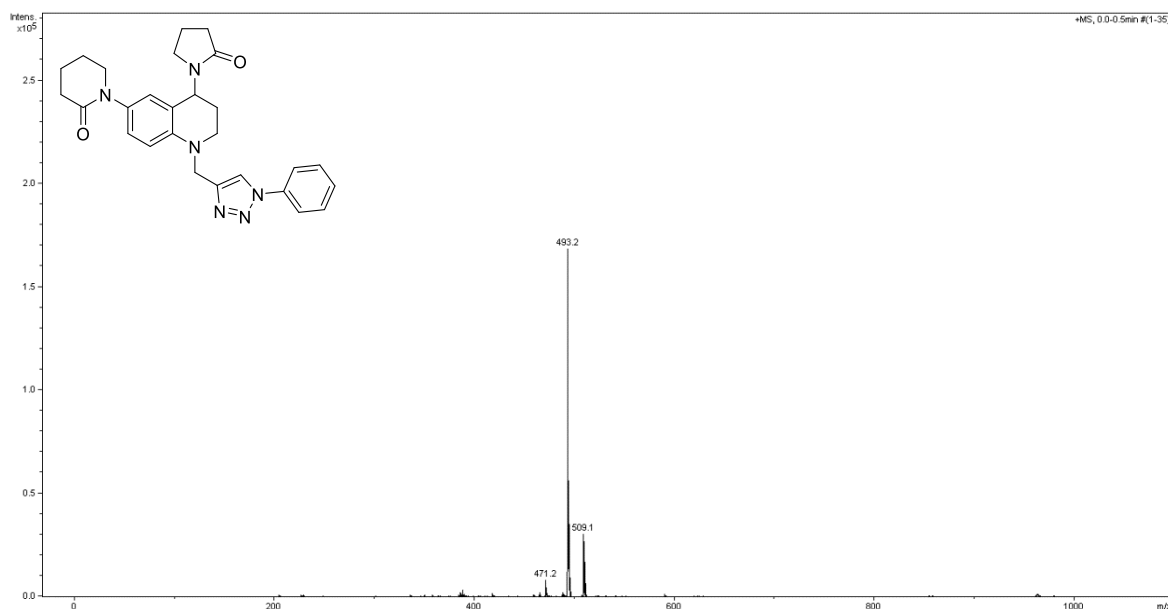
Anexo 128. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4h**)



Anexo 129. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4i)

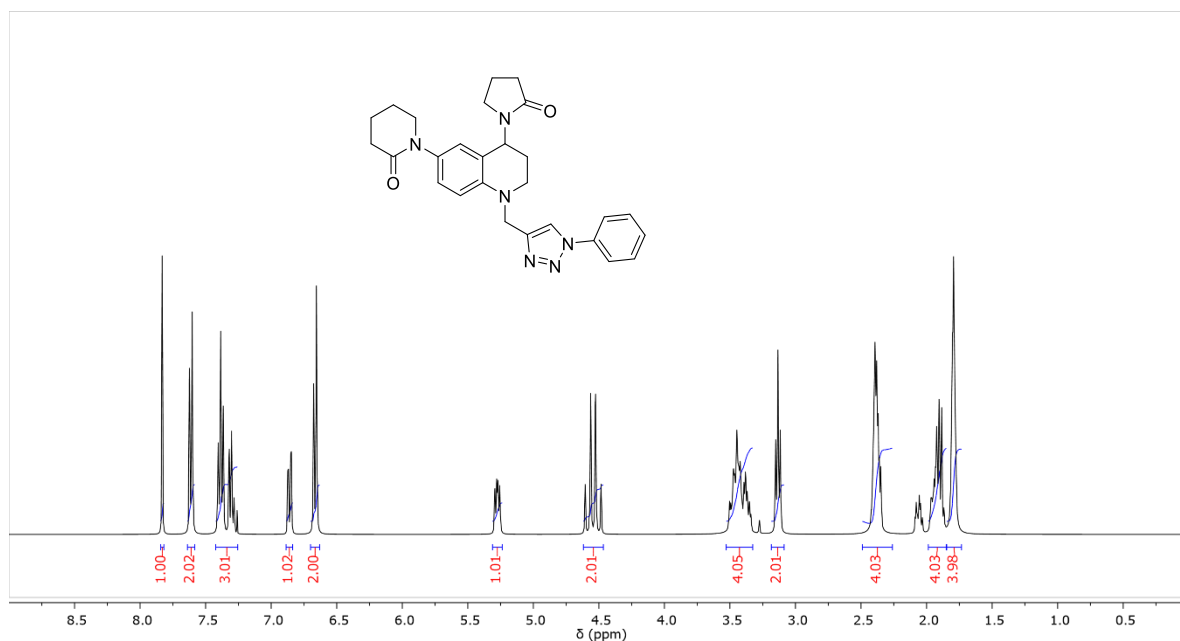


Anexo 130. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (4i)



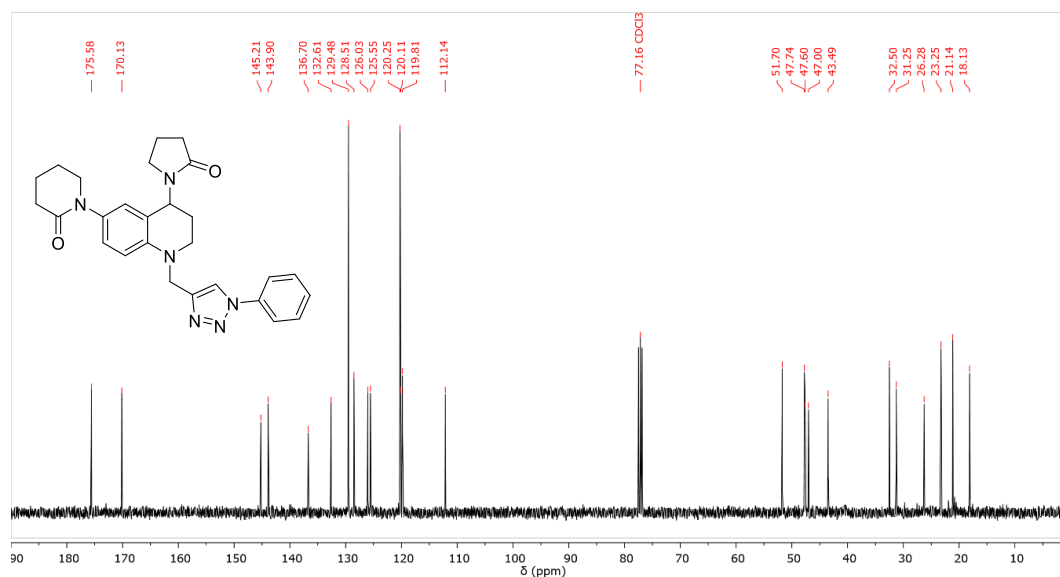
Anexo 131. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol

(4i)

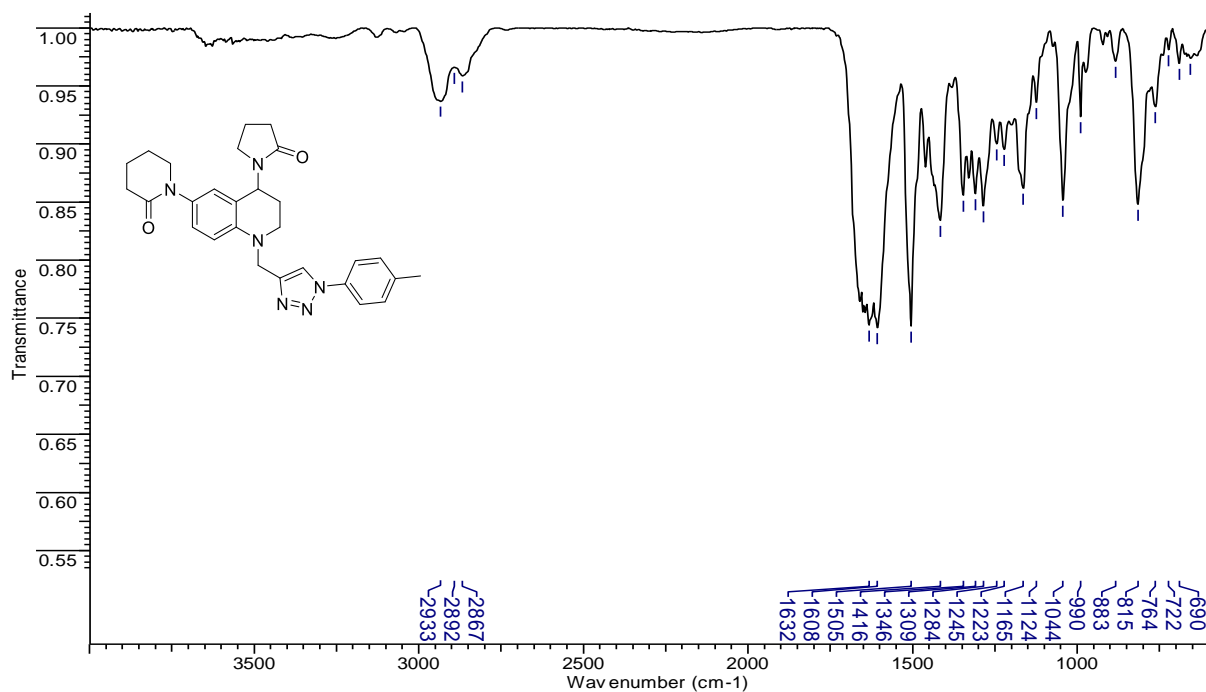


Anexo 132. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol

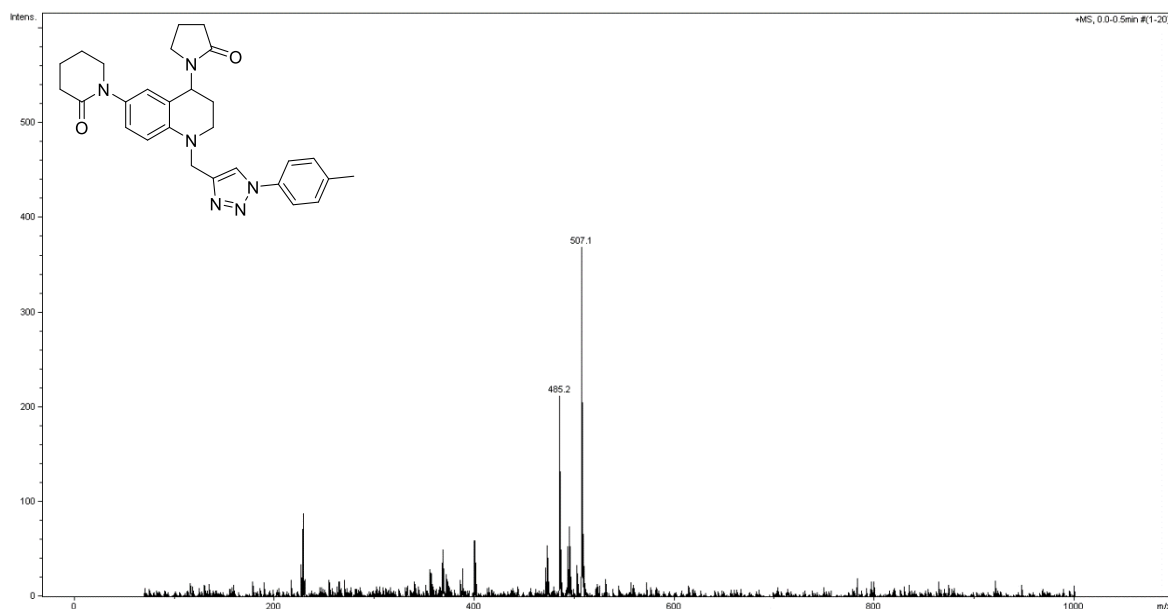
(4i)



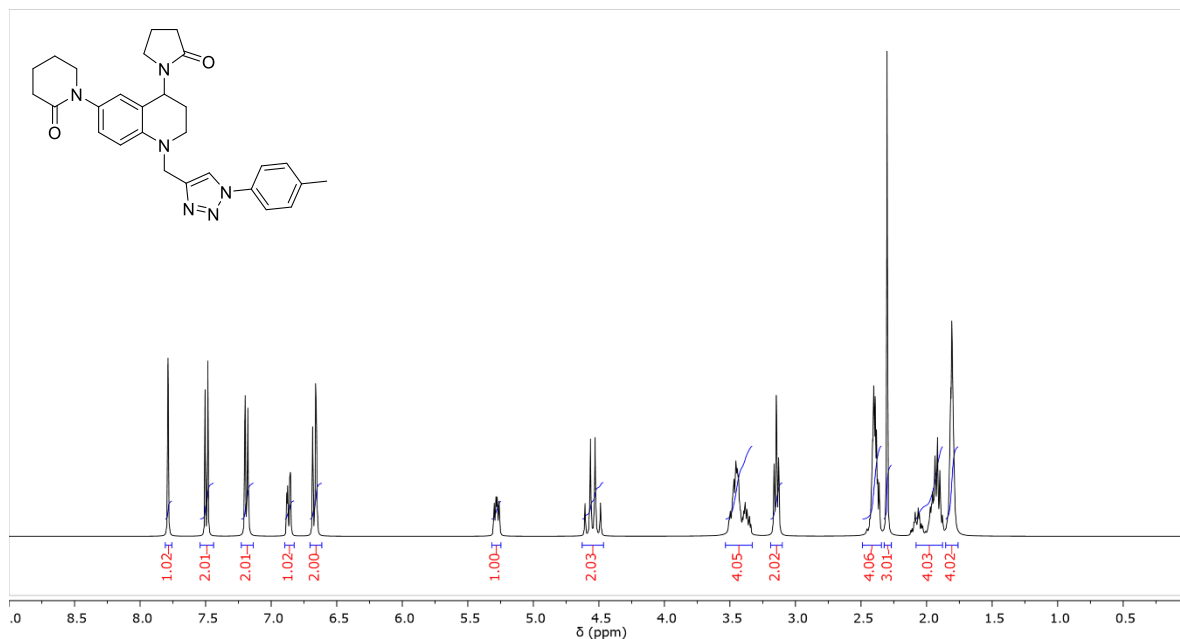
Anexo 133. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).



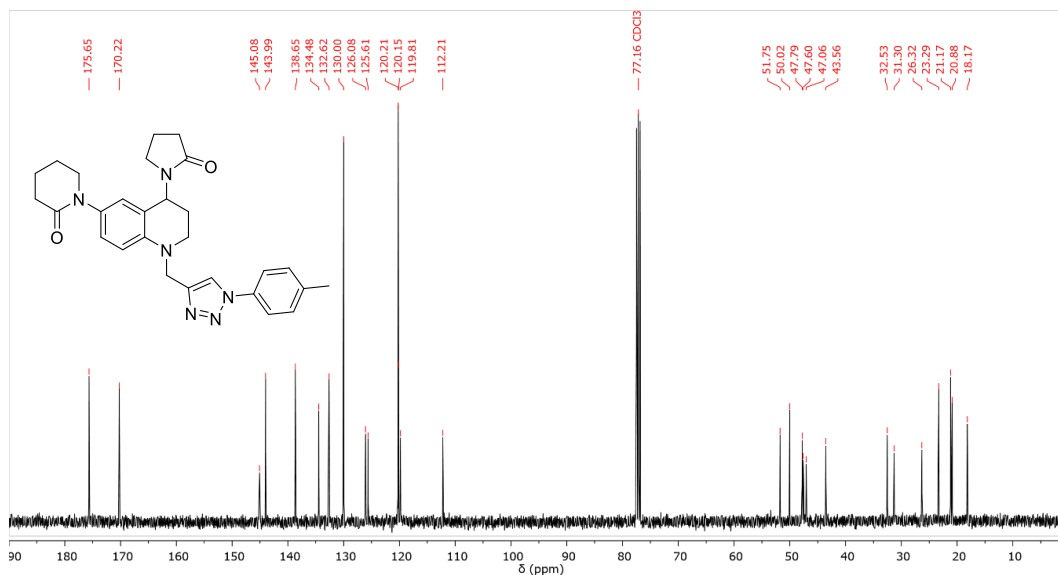
Anexo 134. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-(((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).



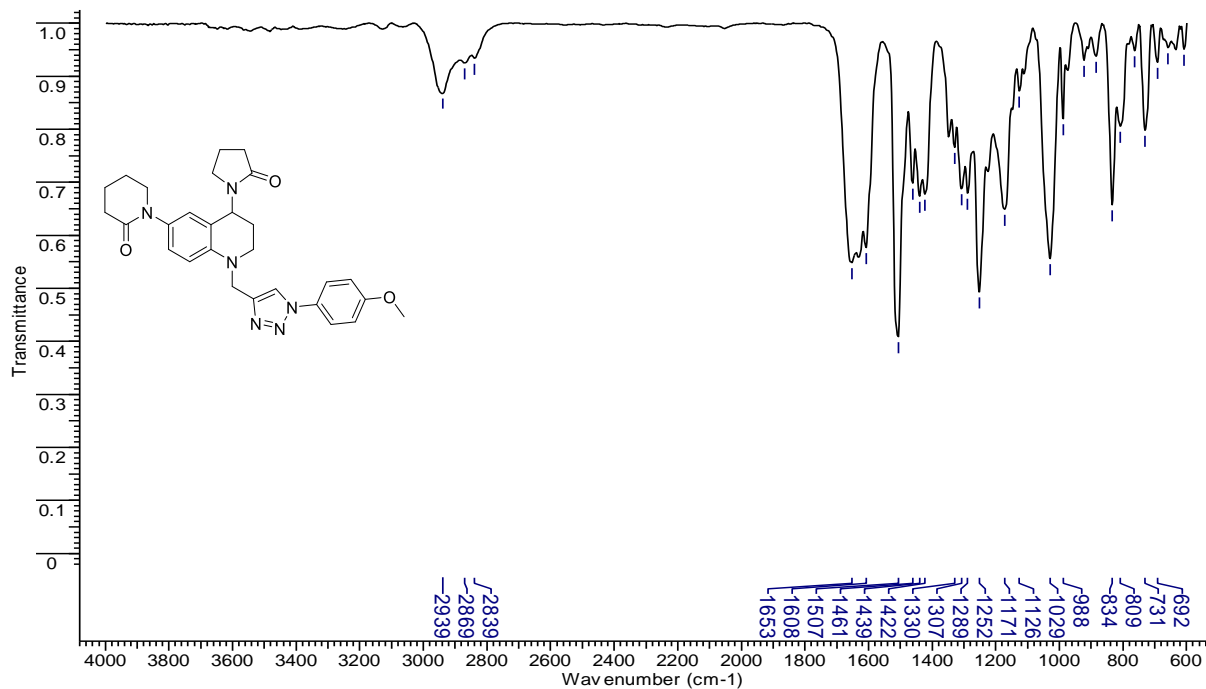
Anexo 135. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).



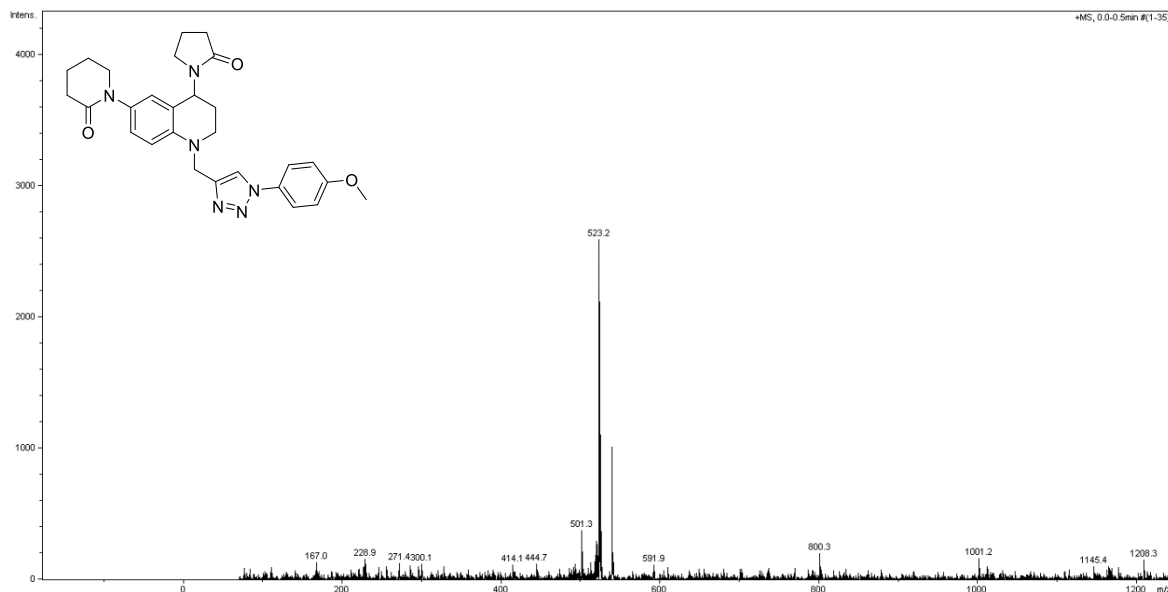
Anexo 136. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4j).



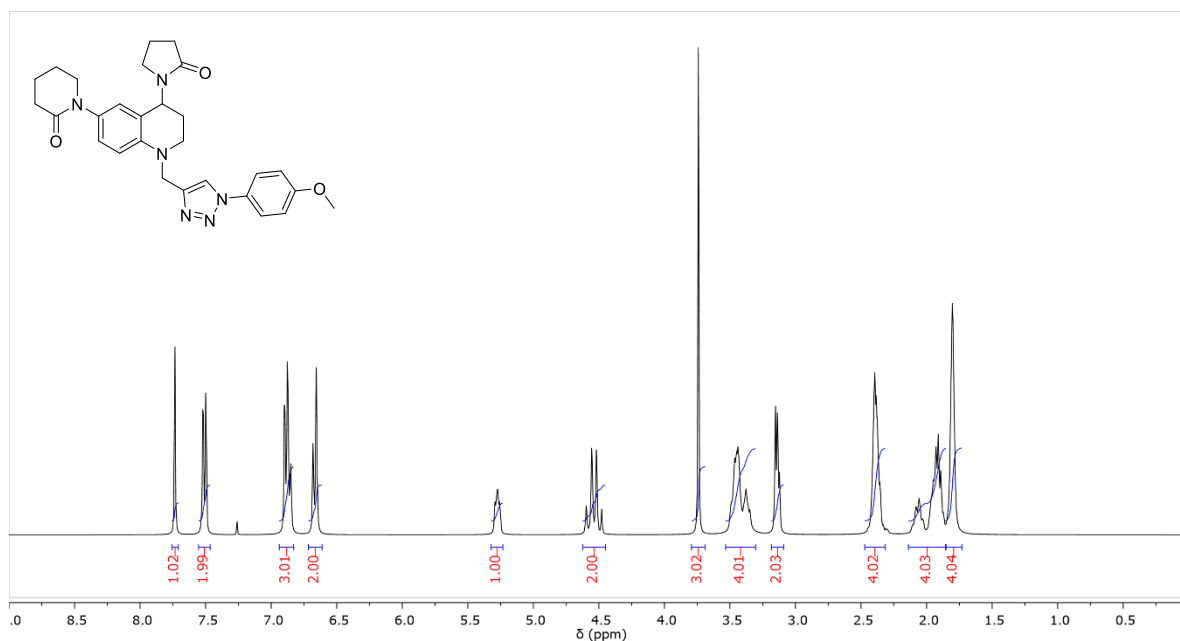
Anexo 137. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4k**)



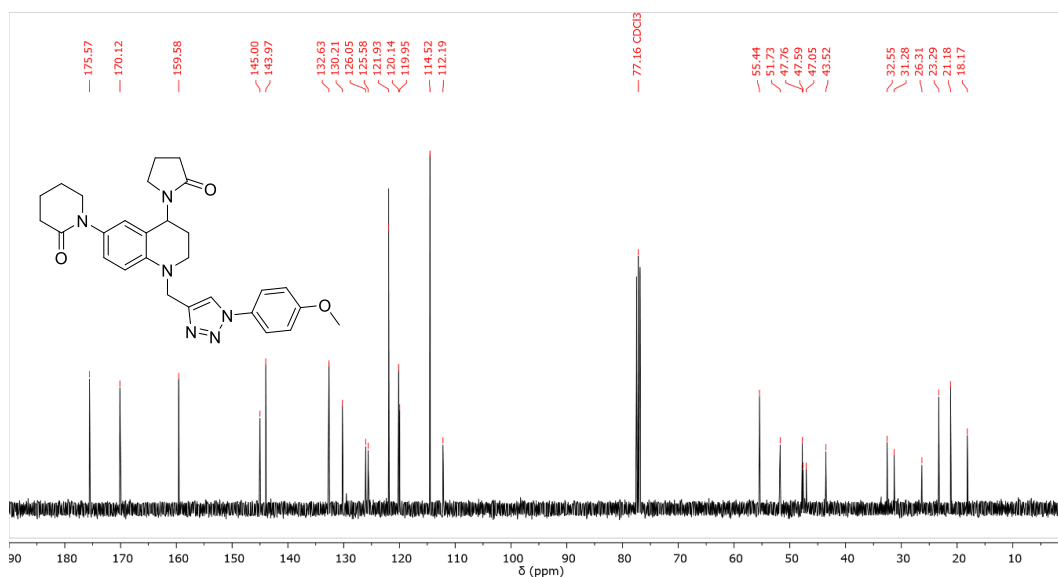
Anexo 138. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,3-triazol (**4k**)



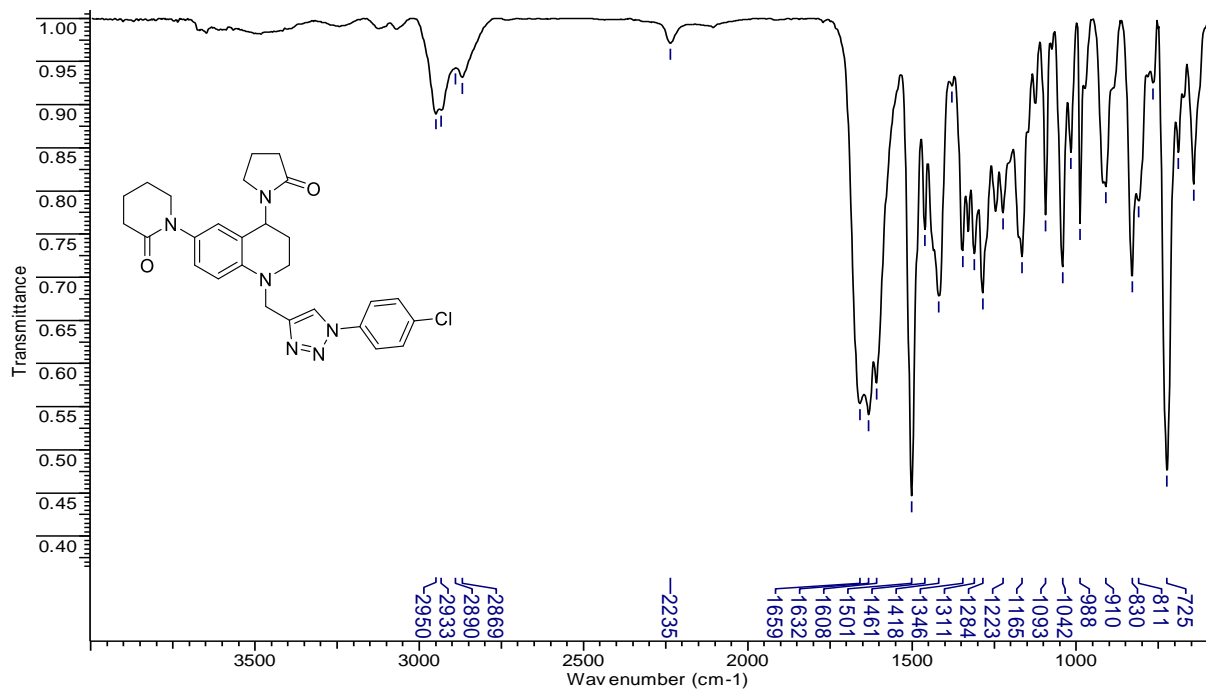
Anexo 139. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4k)



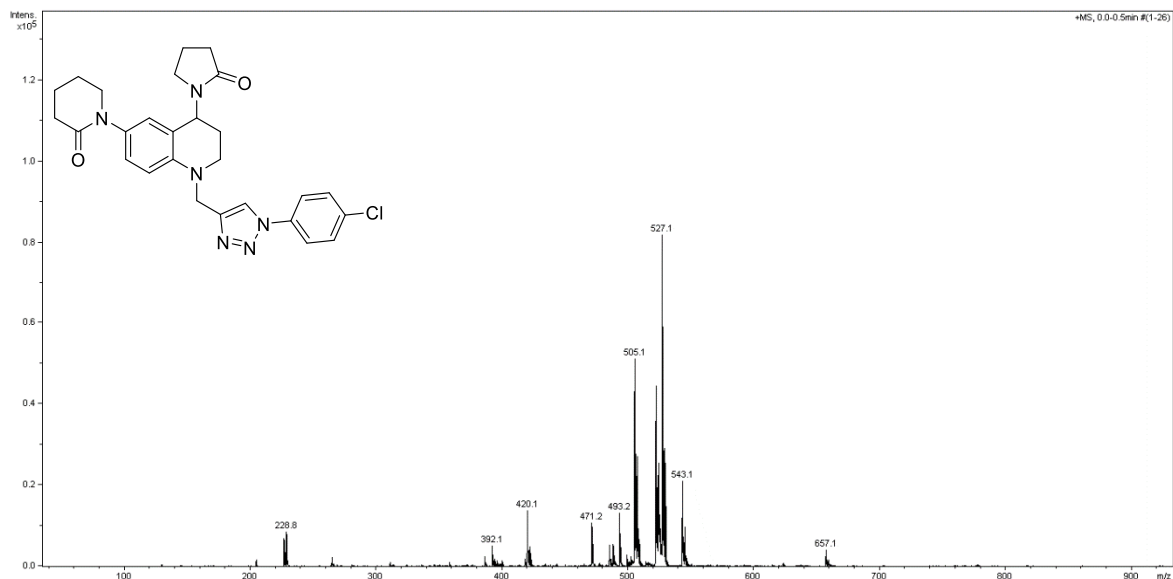
Anexo 140. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (4k)



**Anexo 141. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (41)**

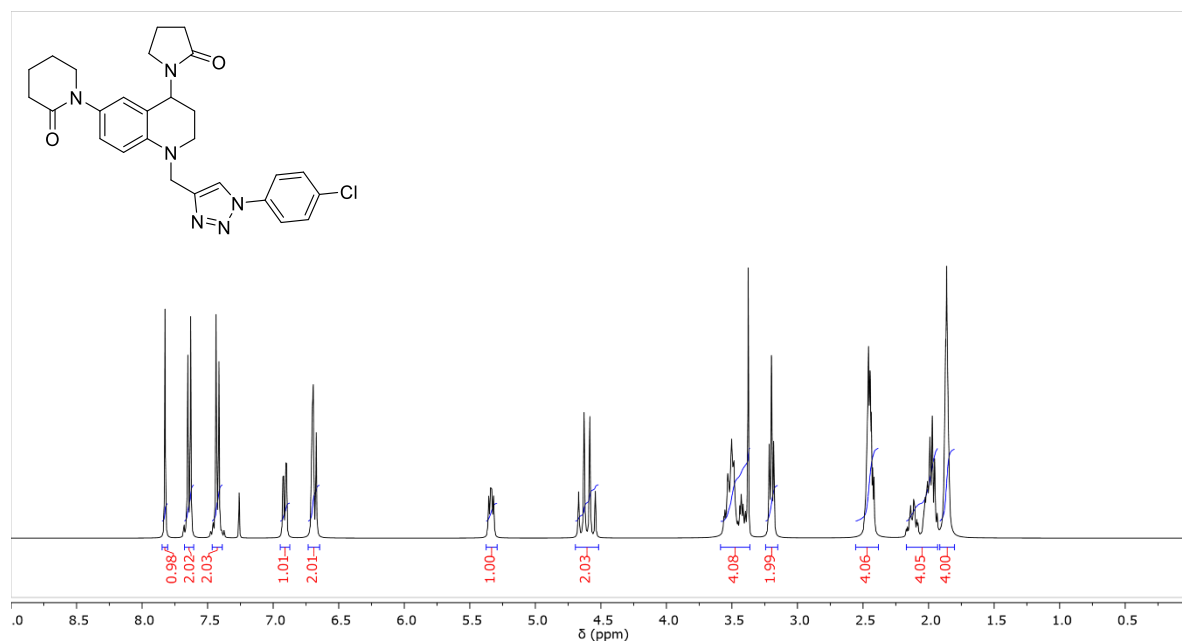


**Anexo 142. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,3-triazol (41)**



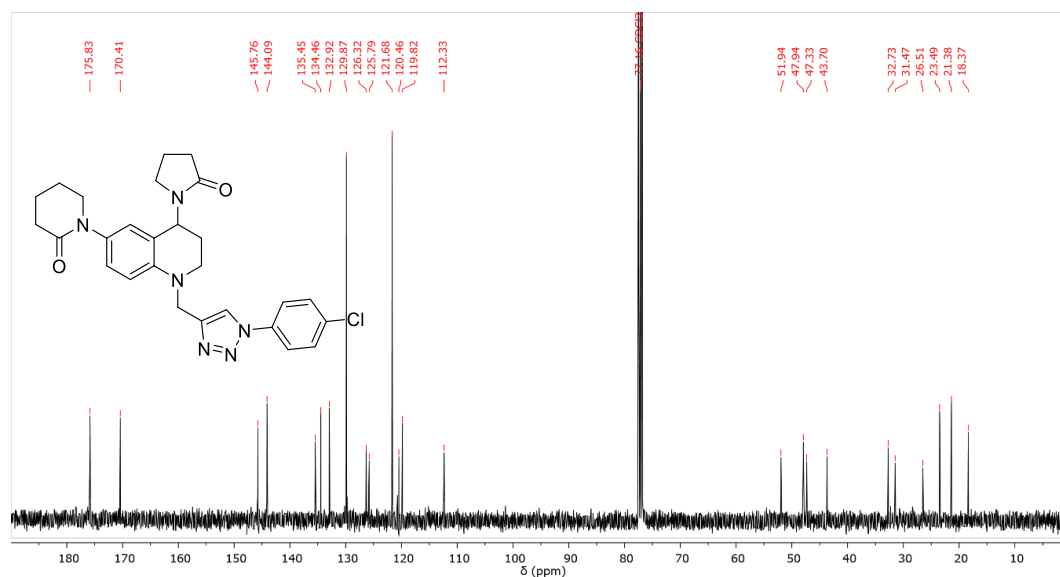
Anexo 143. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (41)

(41)

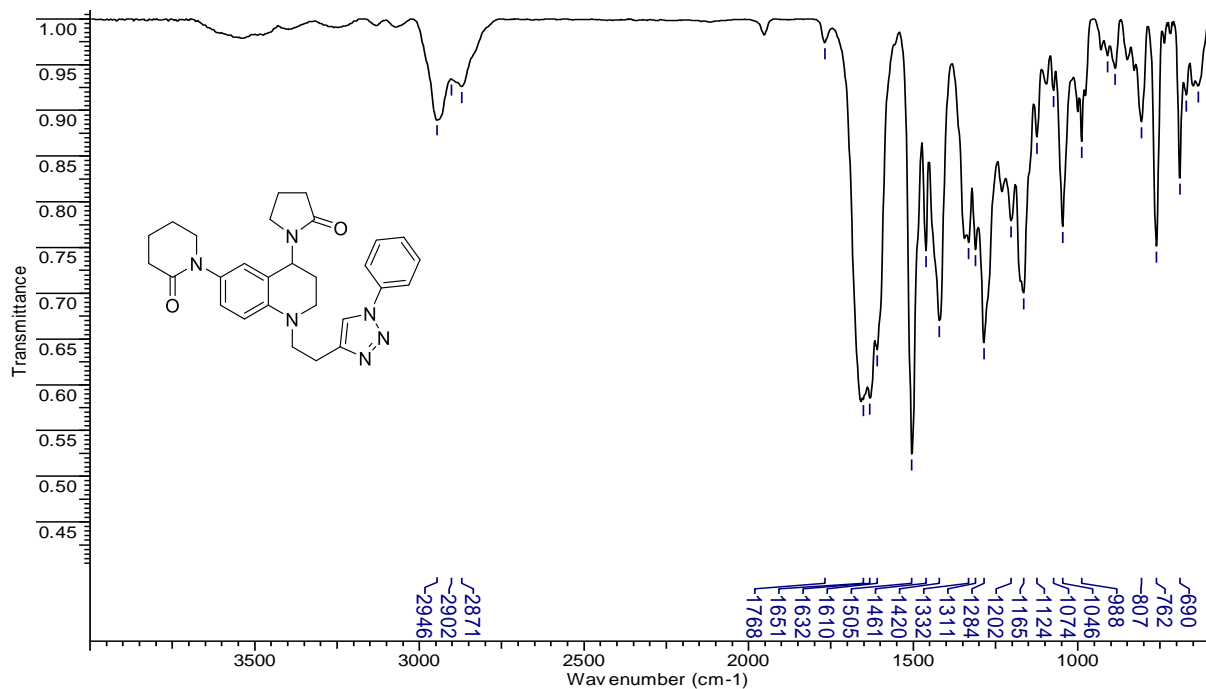


Anexo 144. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,3-triazol (41)

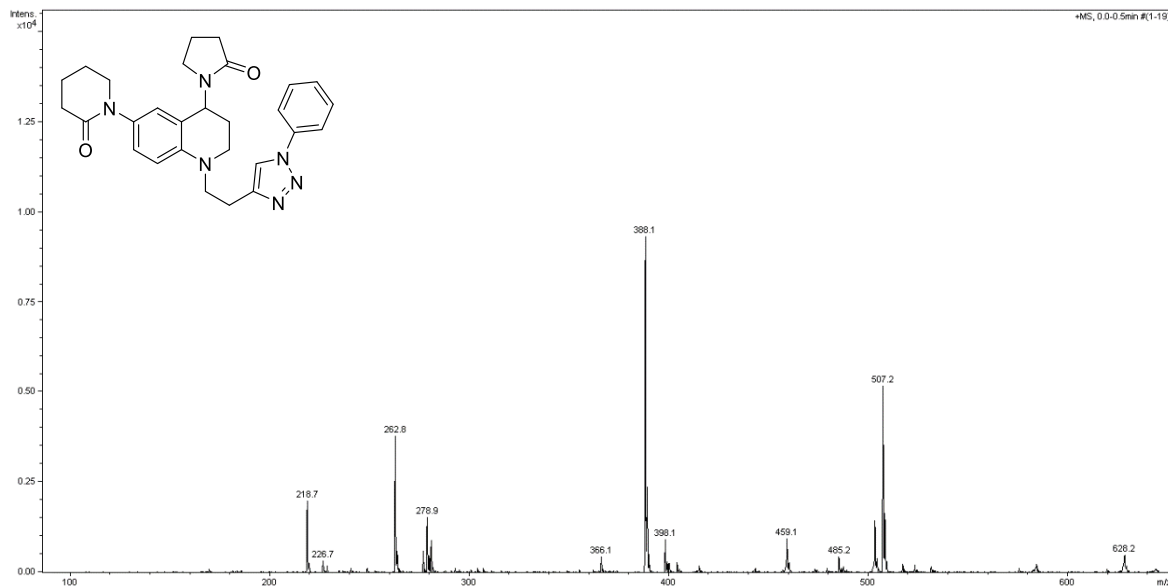
(41)



Anexo 145. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4m**)

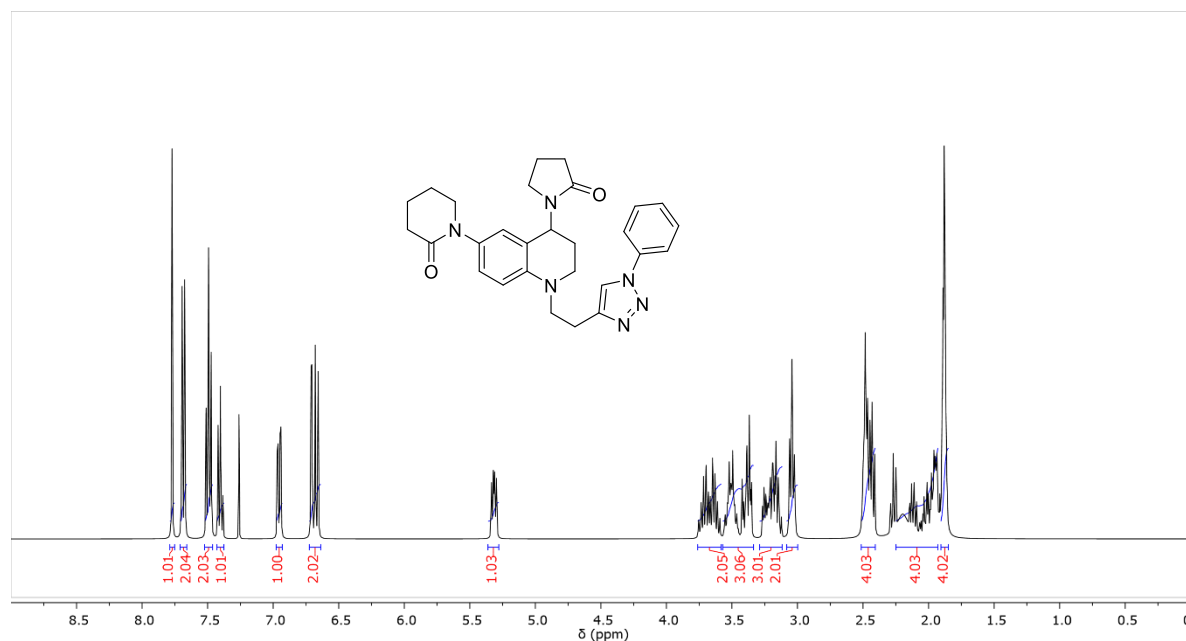


Anexo 146. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4m**)



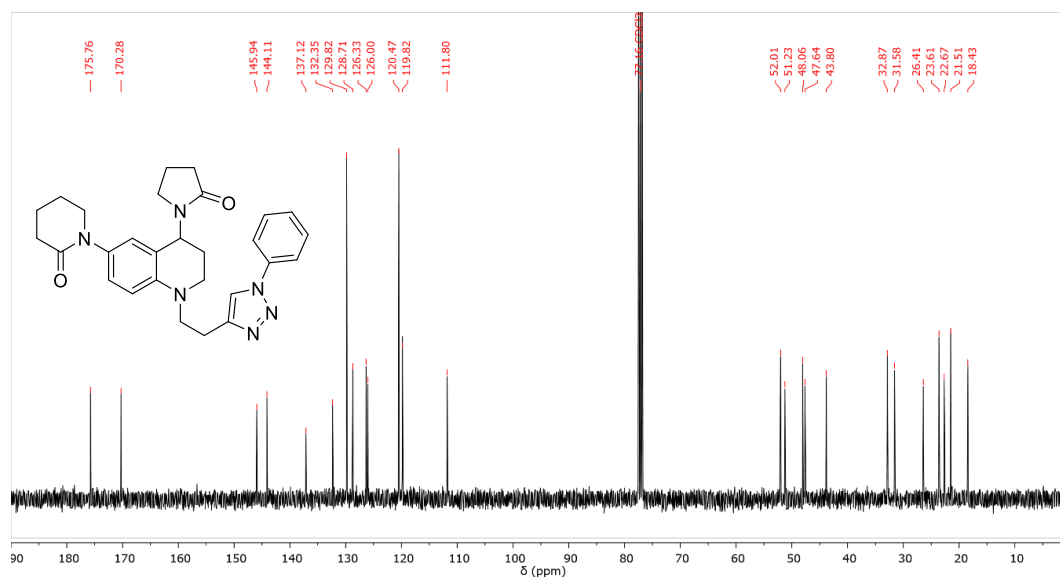
Anexo 147. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol

(4m)

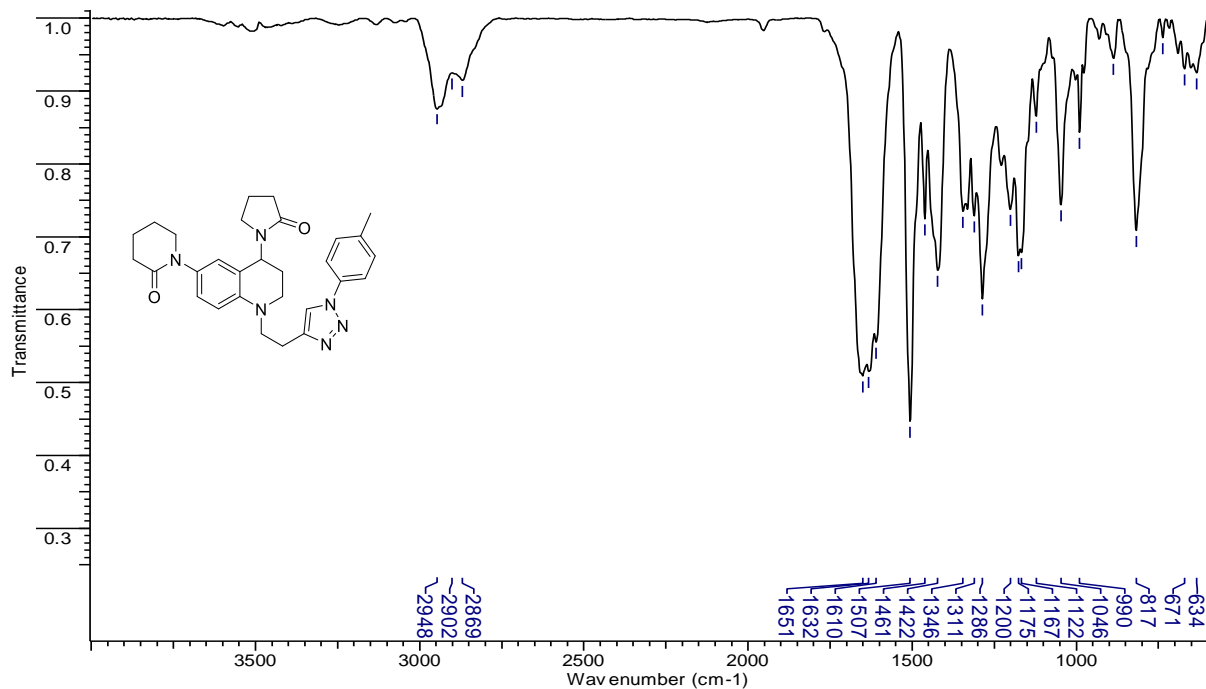


Anexo 148. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol

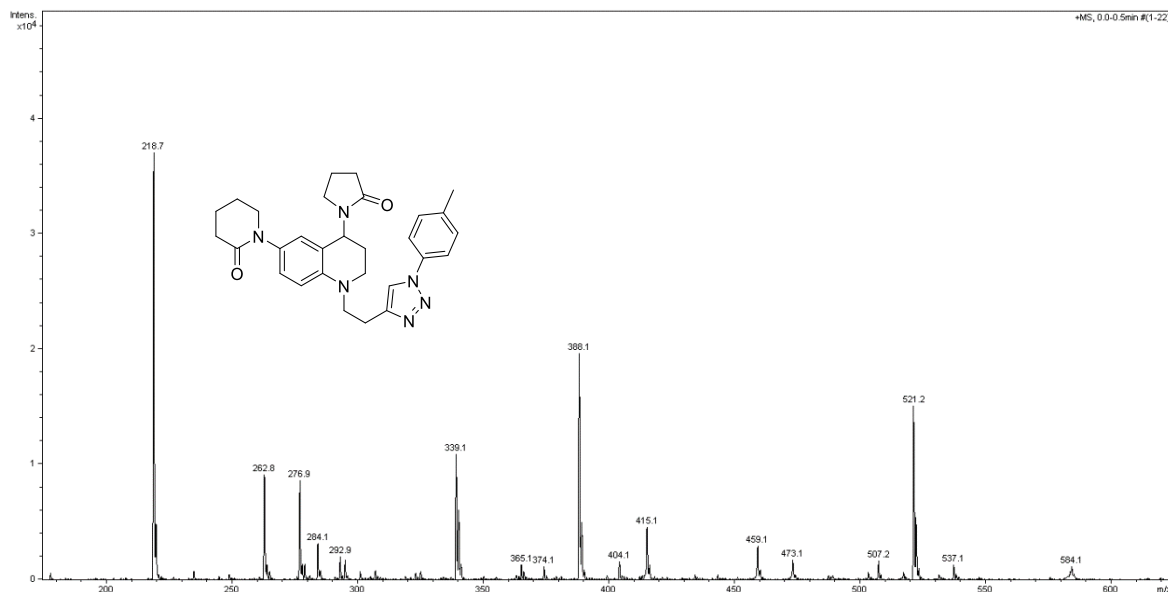
(4m)



Anexo 149. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4n**)

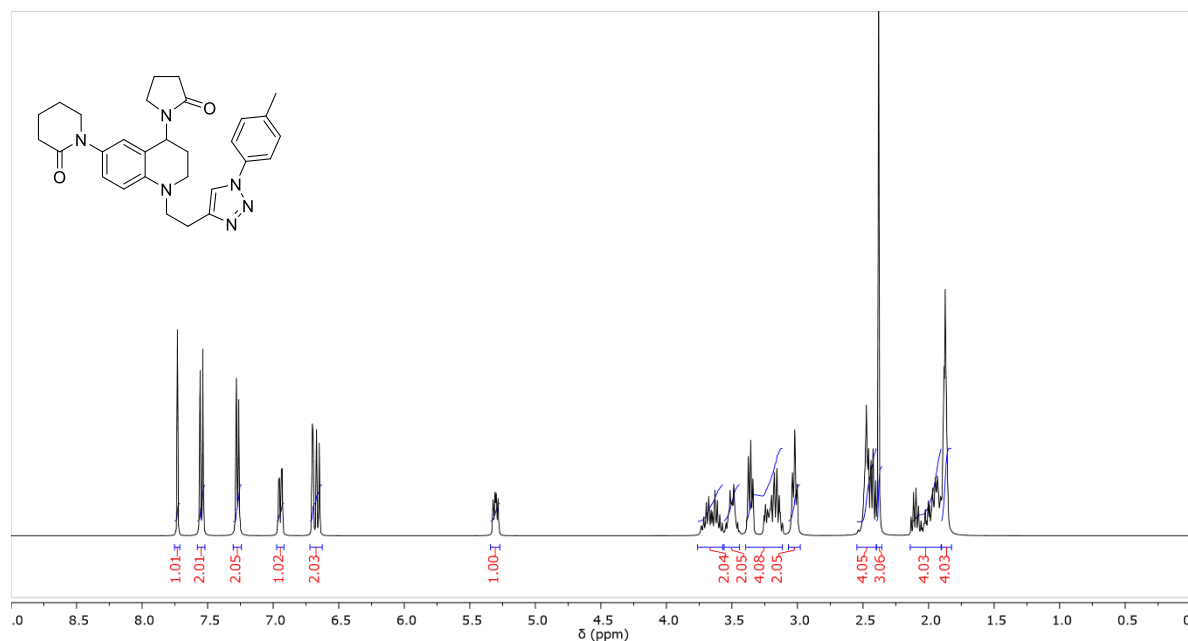


Anexo 150. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4n**)



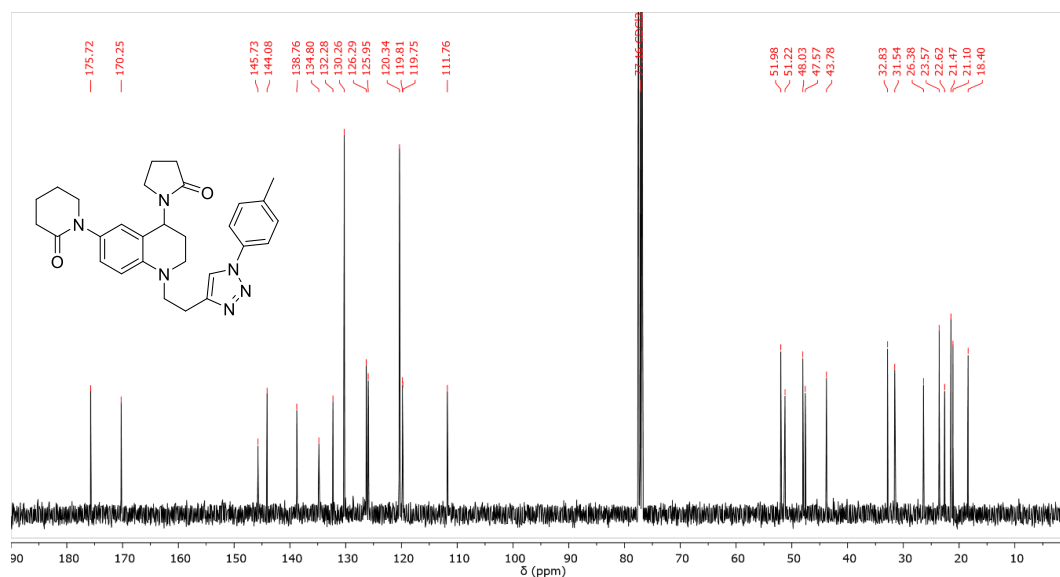
Anexo 151. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol

(4n)

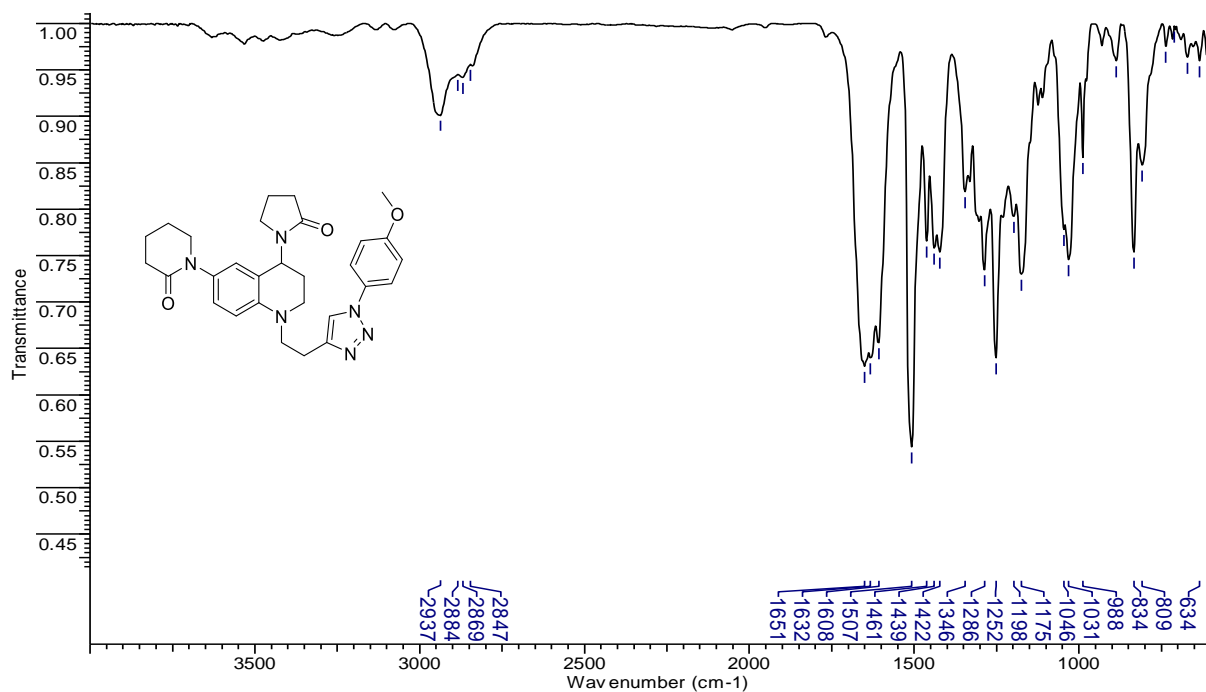


Anexo 152. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)etil)-1,2,3-triazol

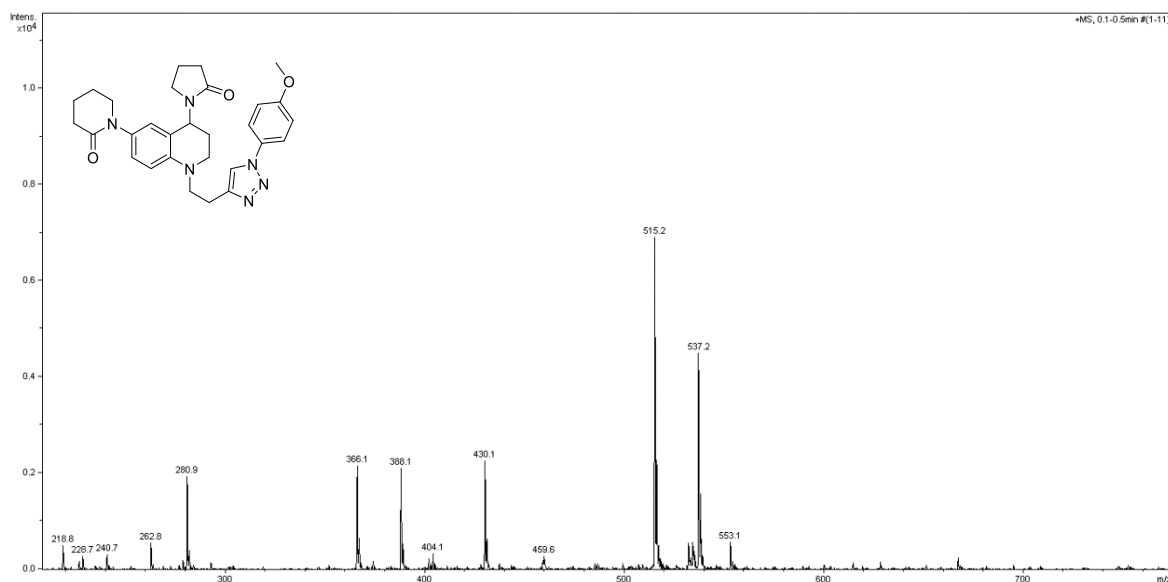
(4n)



**Anexo 153. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4o**)**

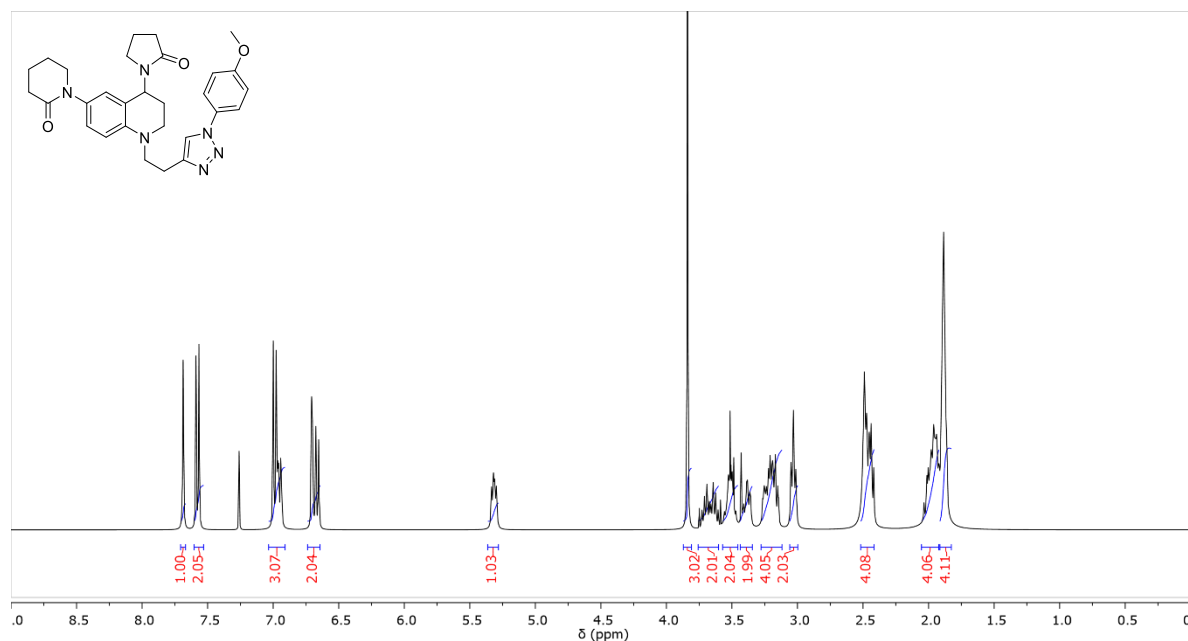


**Anexo 154. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (**4o**)**



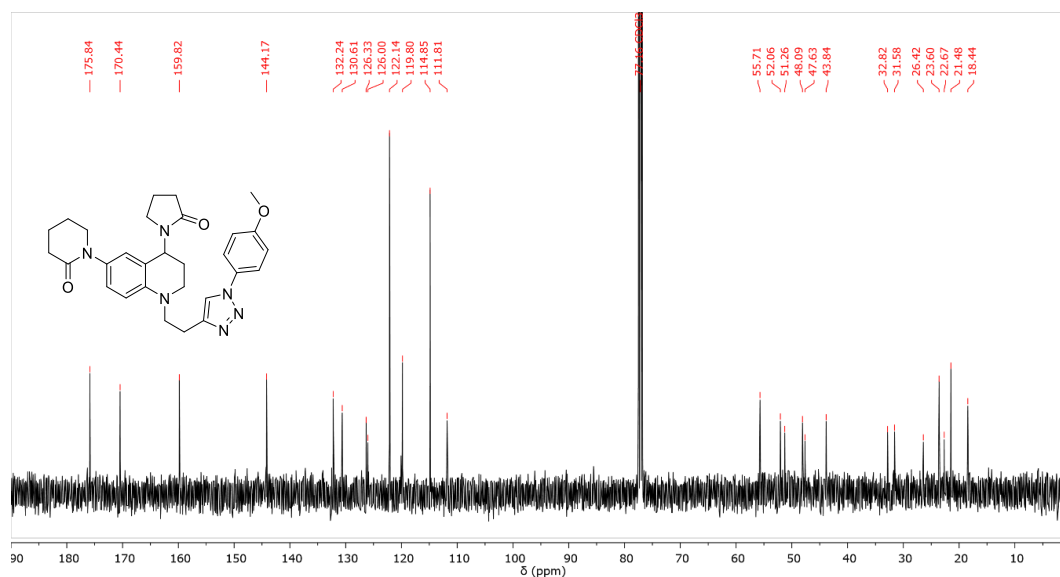
Anexo 155. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol

(4o)

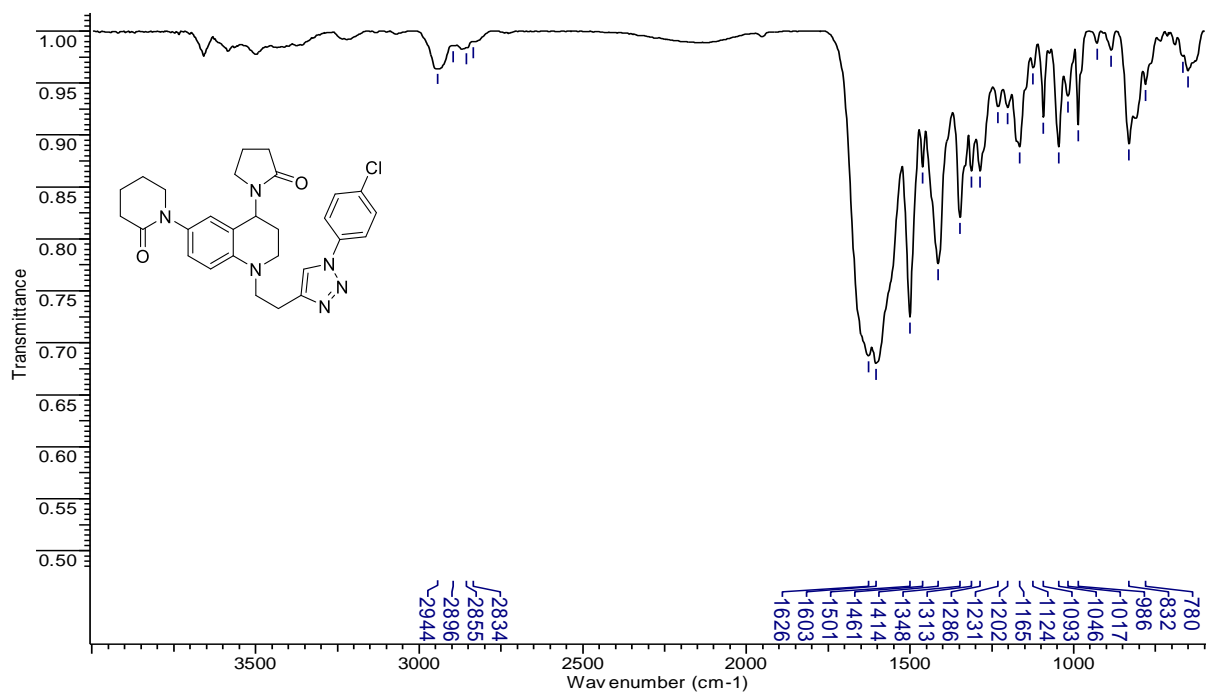


Anexo 156. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol

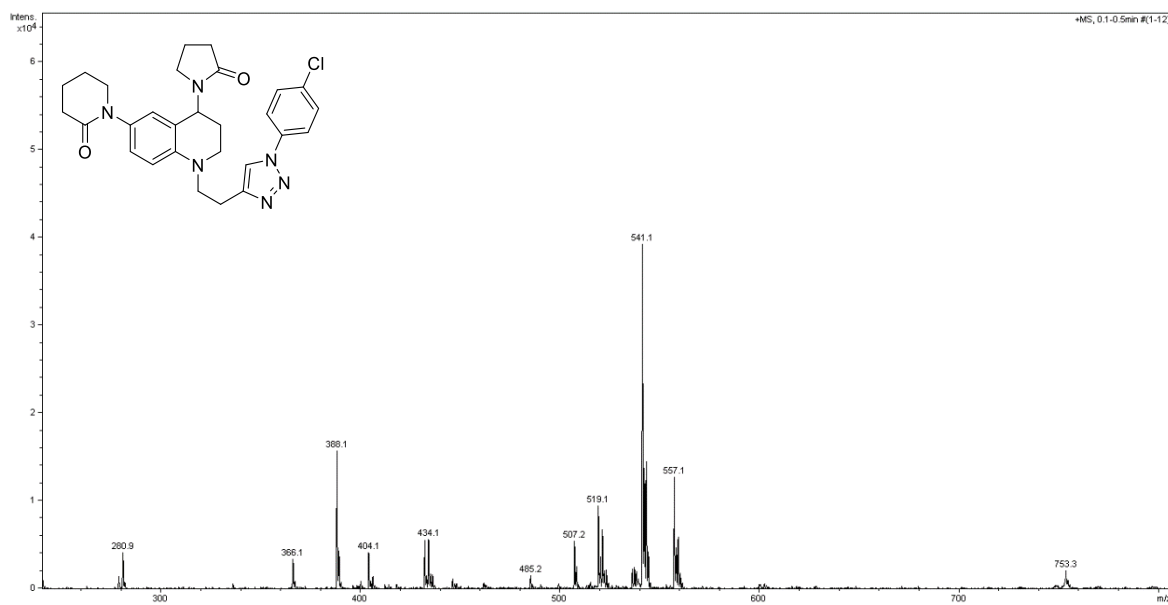
(4o)



**Anexo 157. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)**

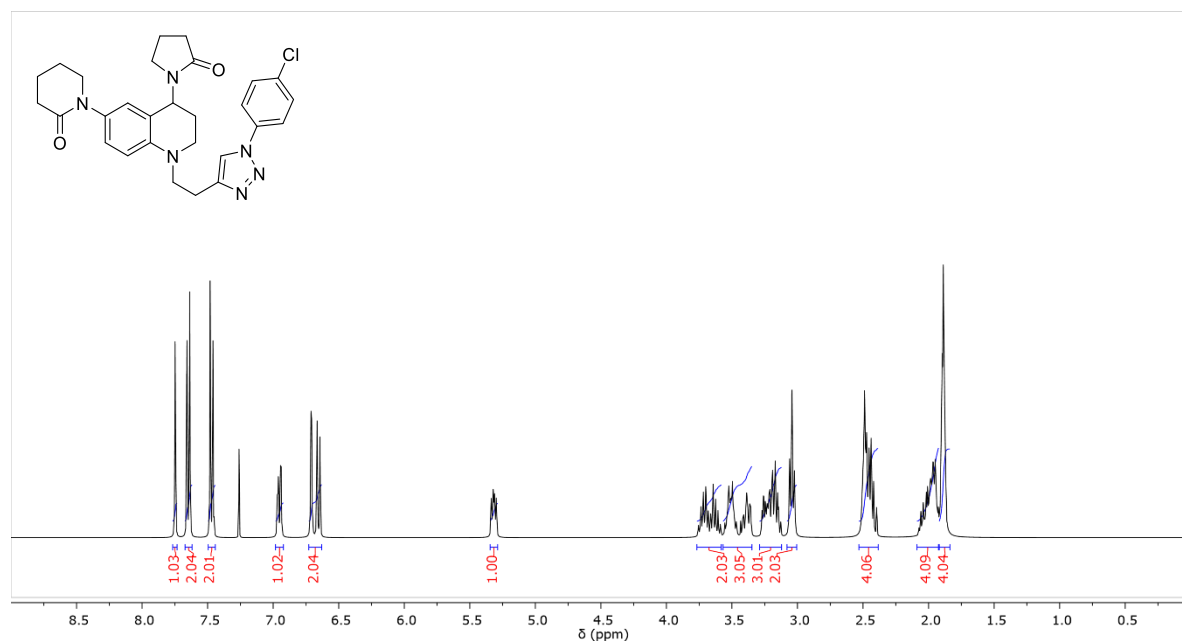


**Anexo 158. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)**



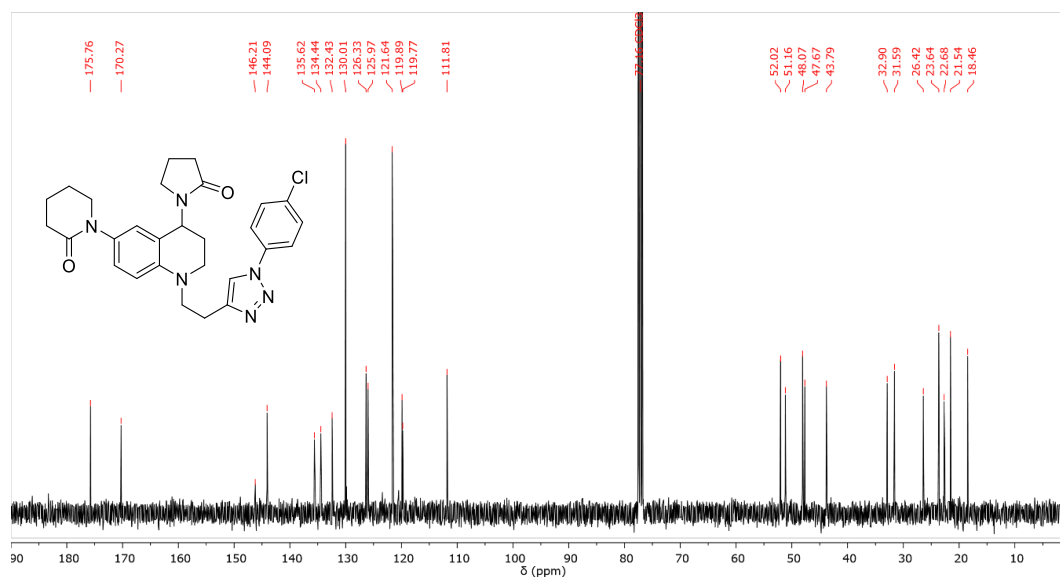
Anexo 159. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)

(4p)

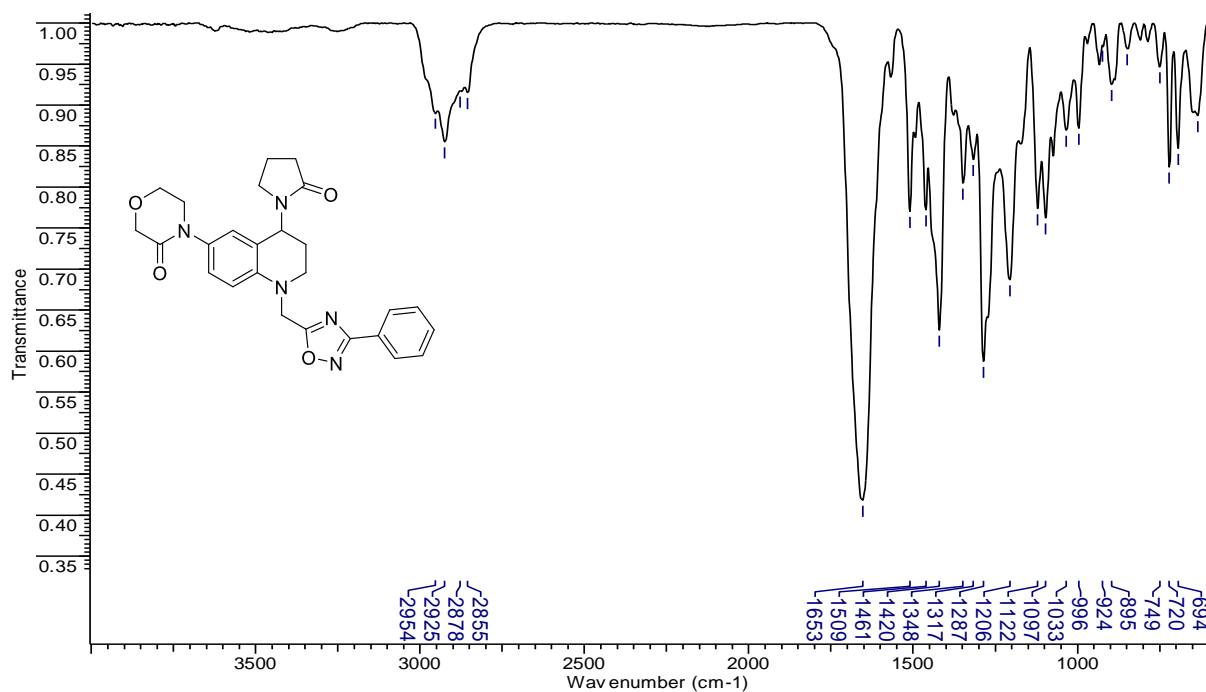


Anexo 160. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-1,2,3-triazol (4p)

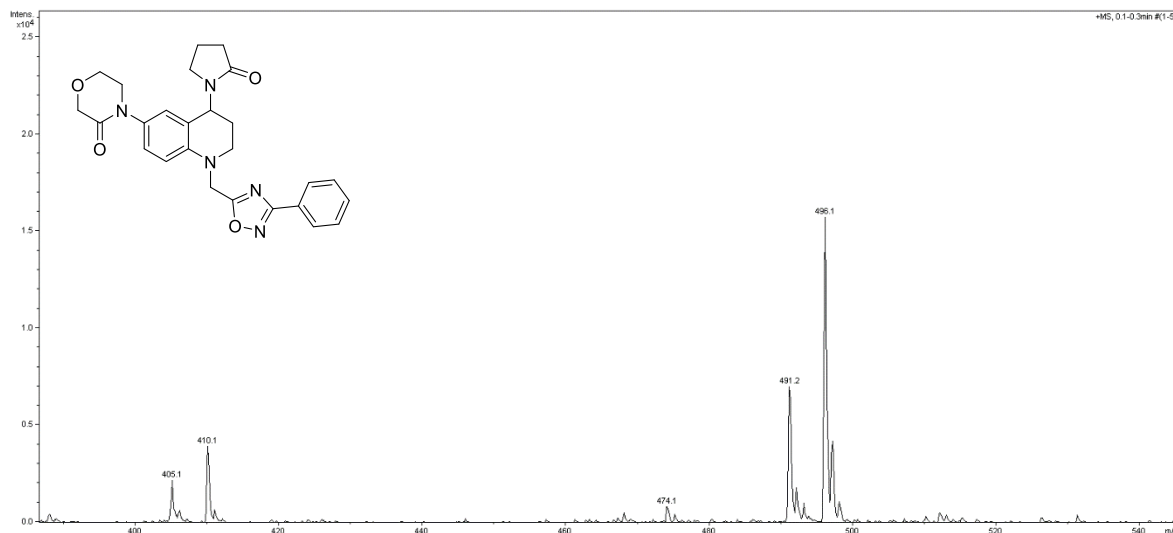
(4p)



**Anexo 161. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a)**

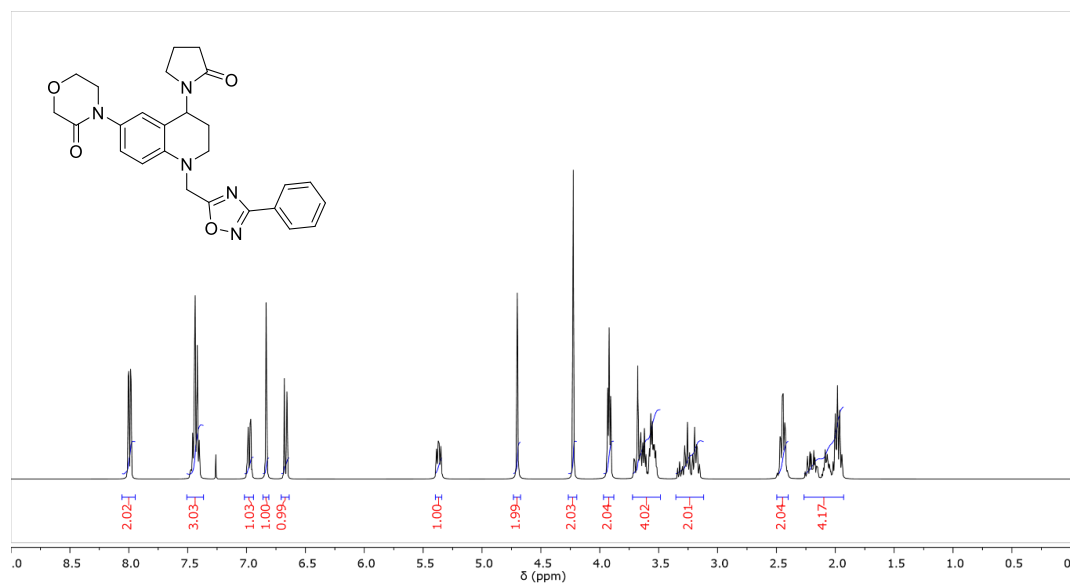


**Anexo 162. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a)**



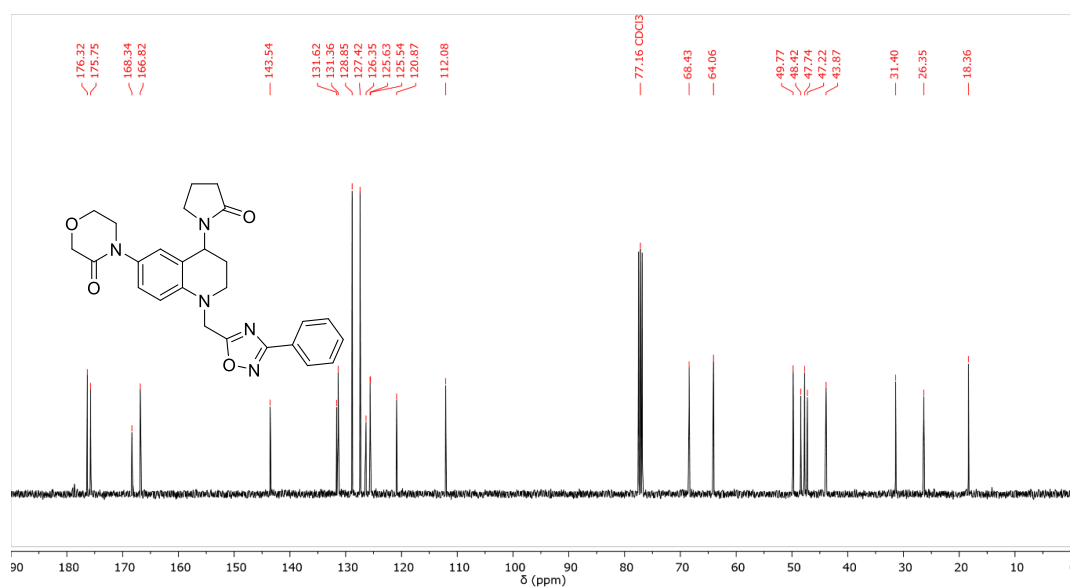
Anexo 163. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a)

(5a)

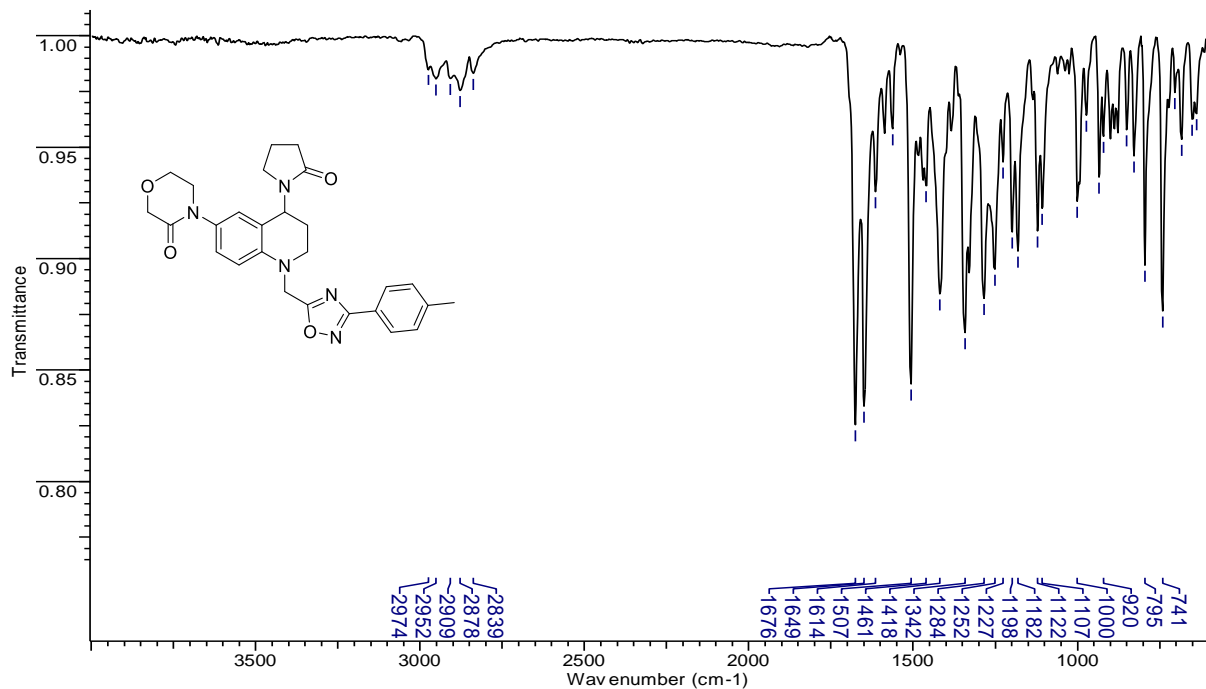


Anexo 164. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5a)

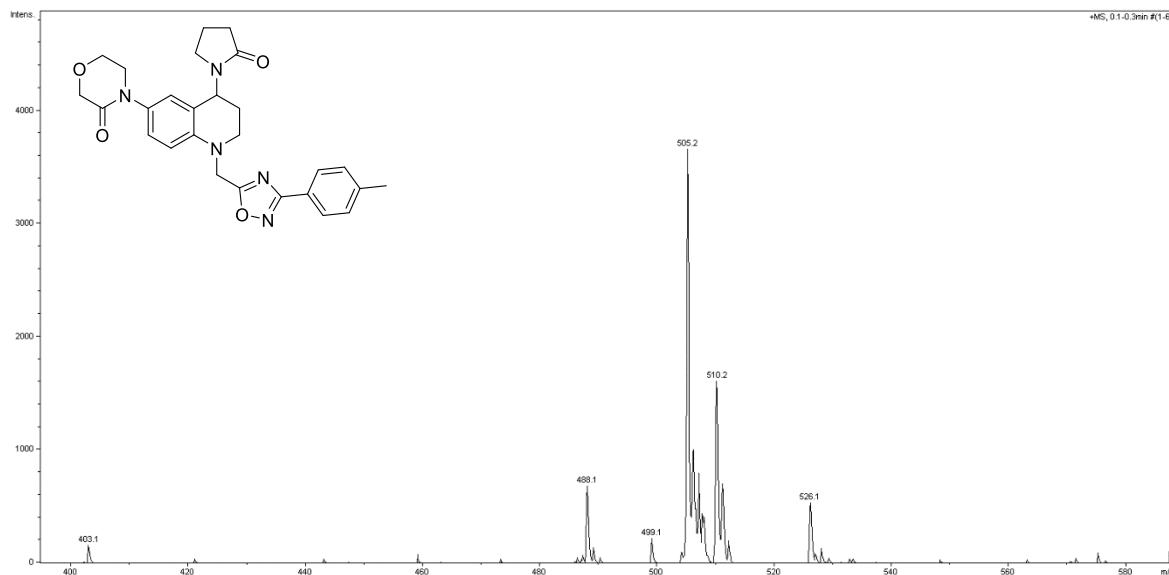
(5a)



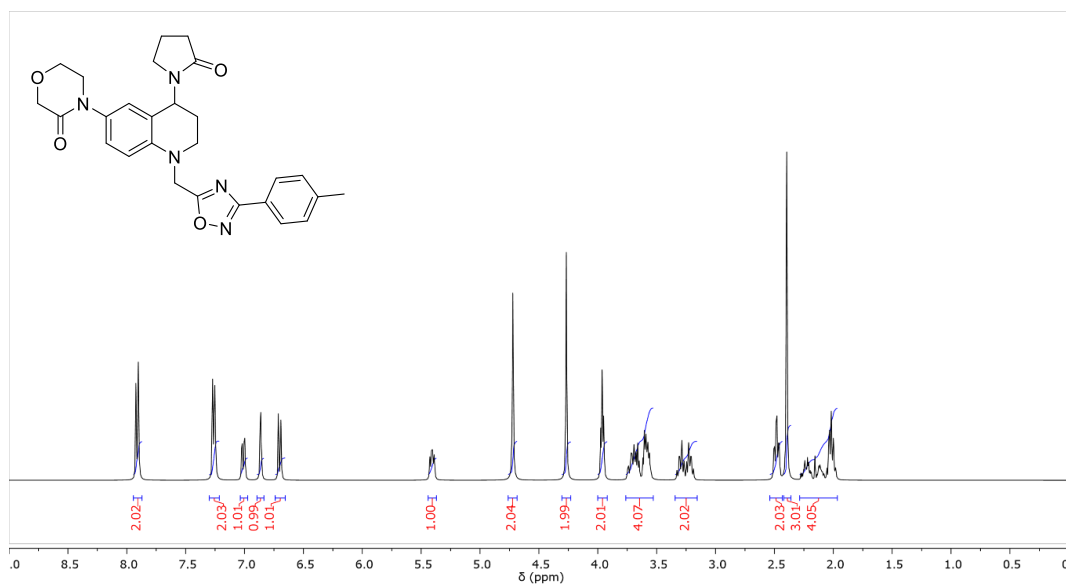
Anexo 165. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5b**).



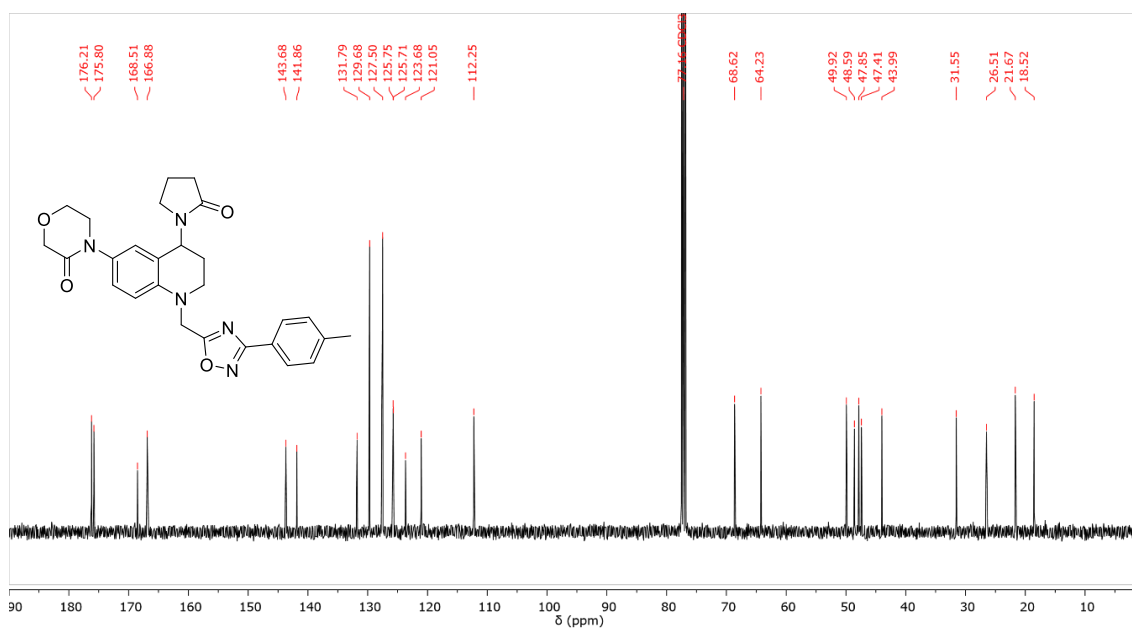
Anexo 166. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5b**).



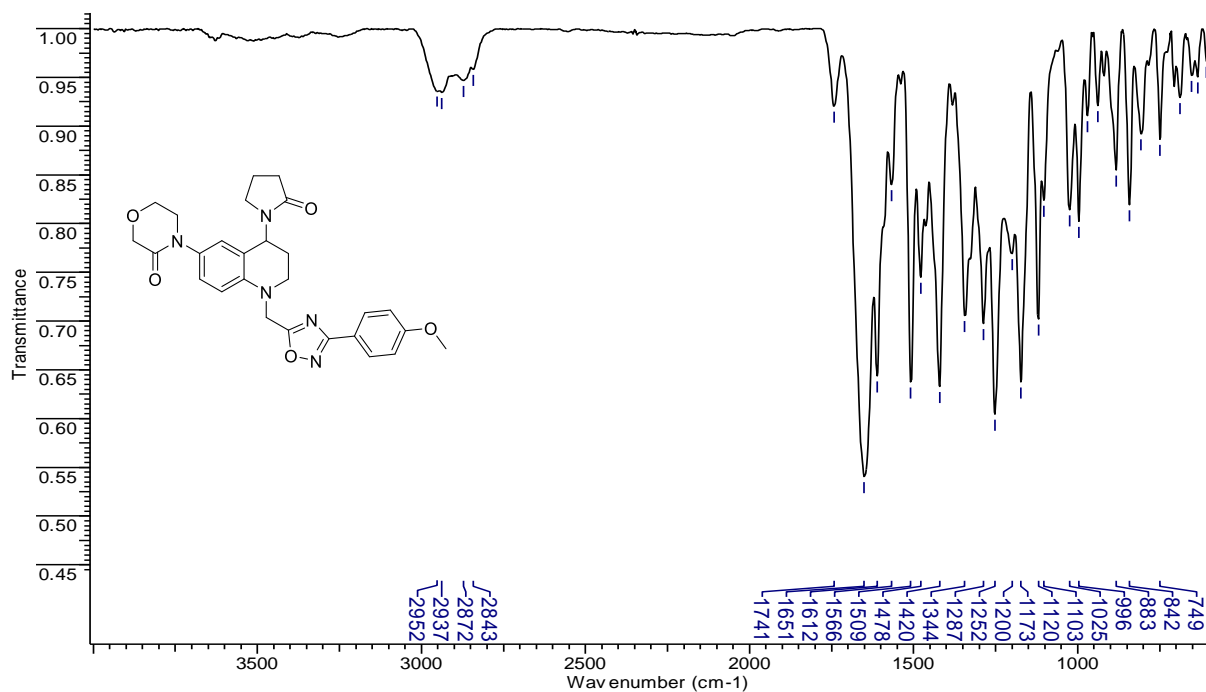
Anexo 167. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b).



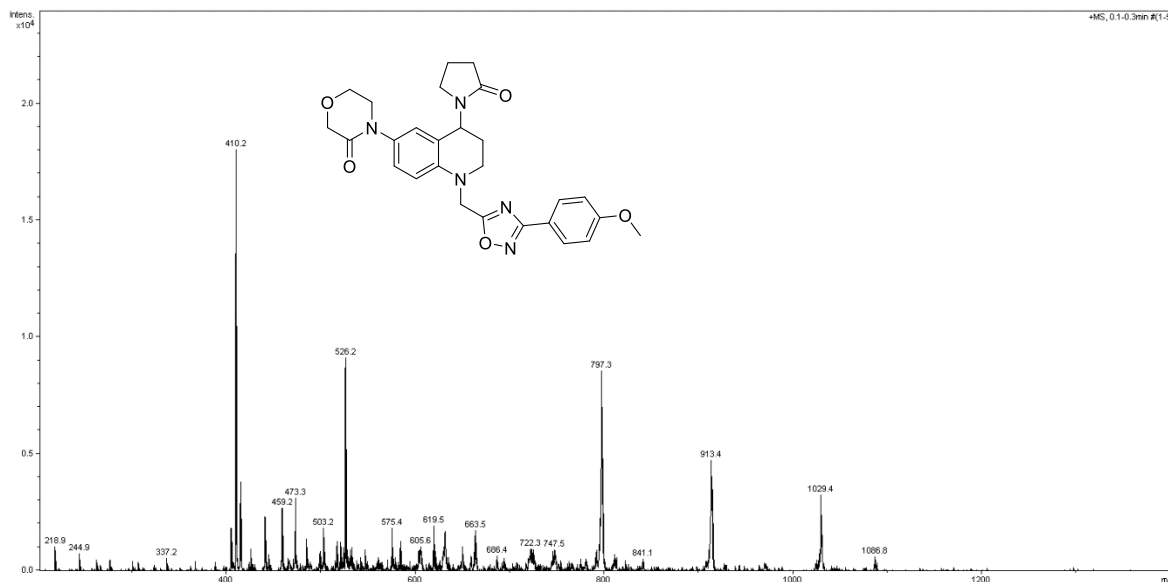
Anexo 168. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metilfenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5b).



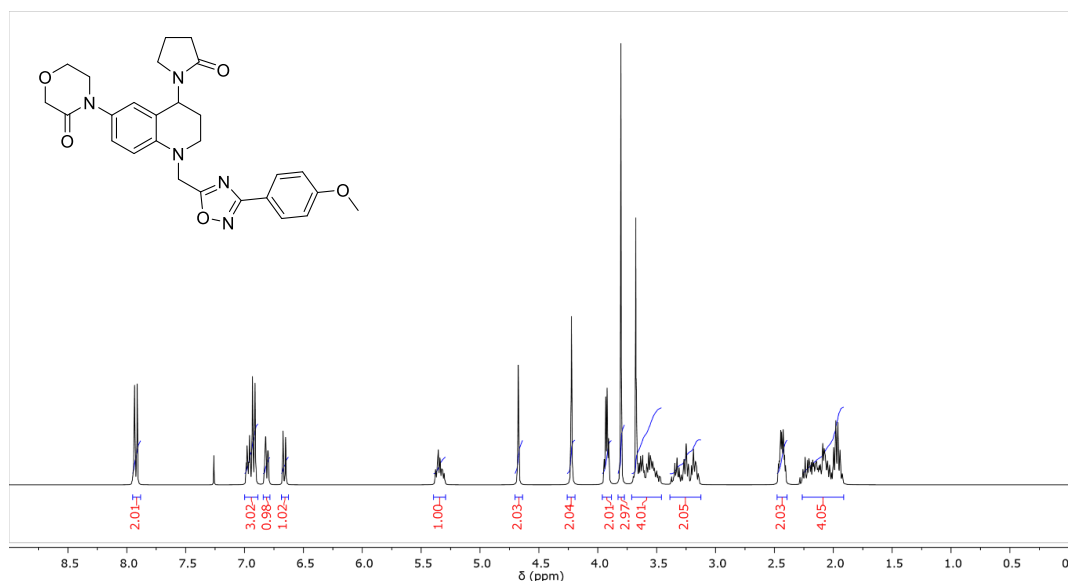
Anexo 169. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5c**)



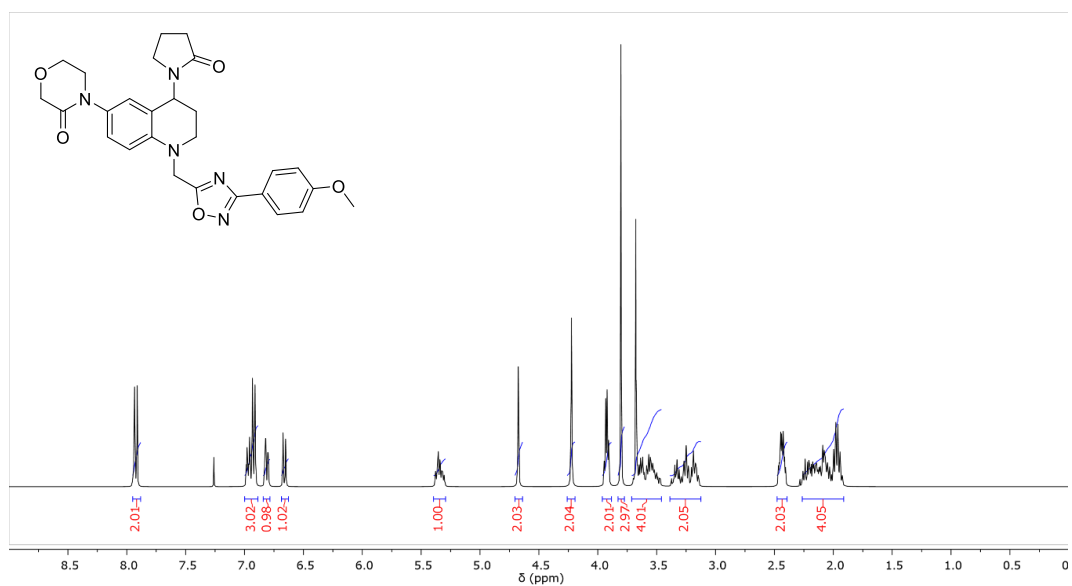
Anexo 170. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5c**)



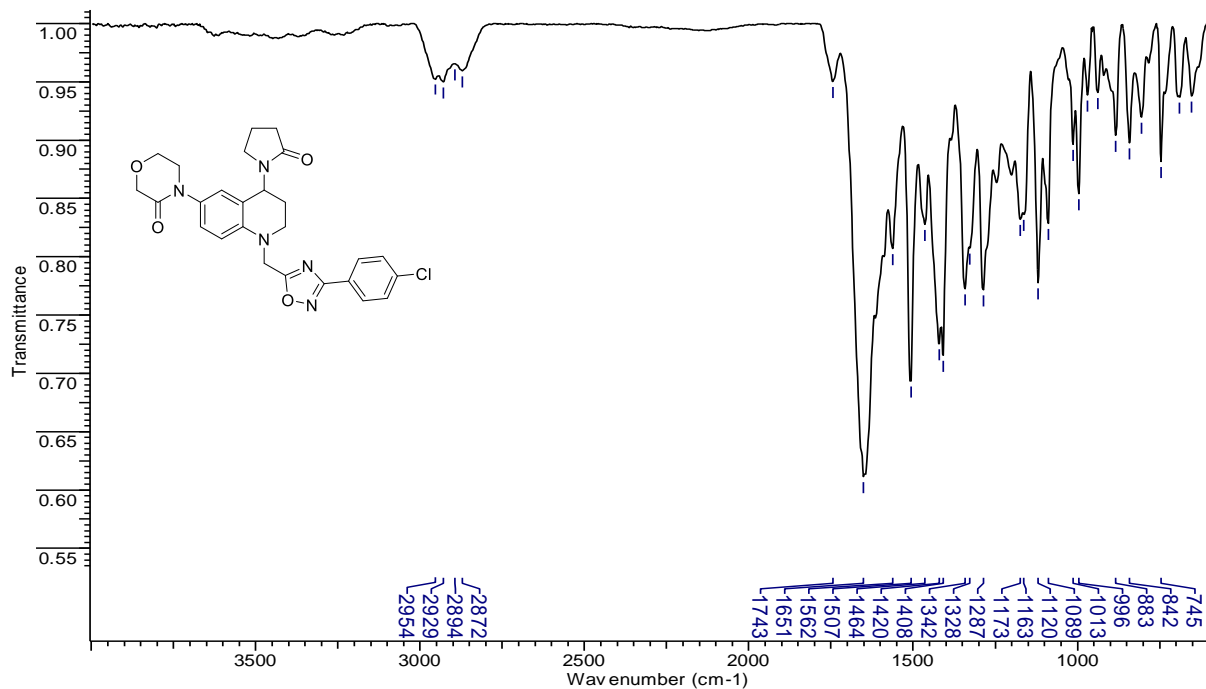
Anexo 171. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5c**)



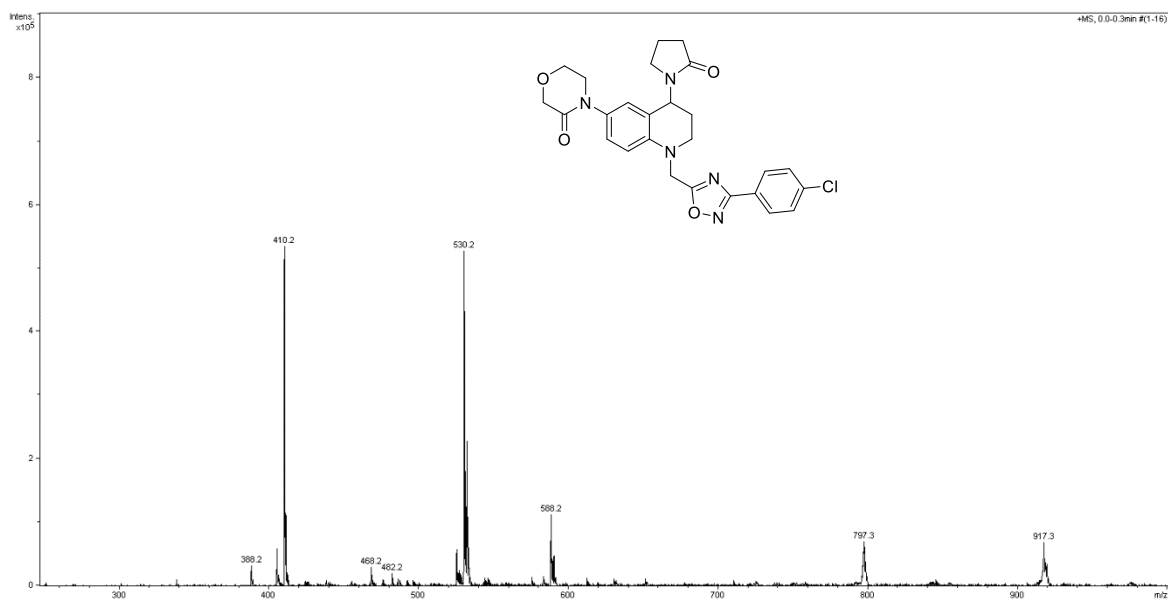
Anexo 172. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5c**)



Anexo 173. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5d**)

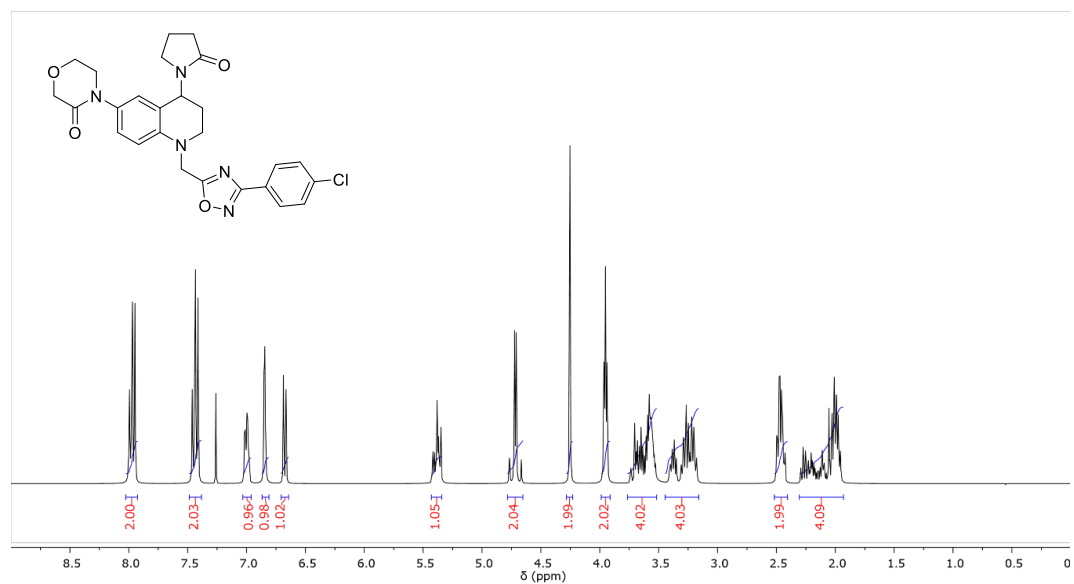


Anexo 174. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5d**)

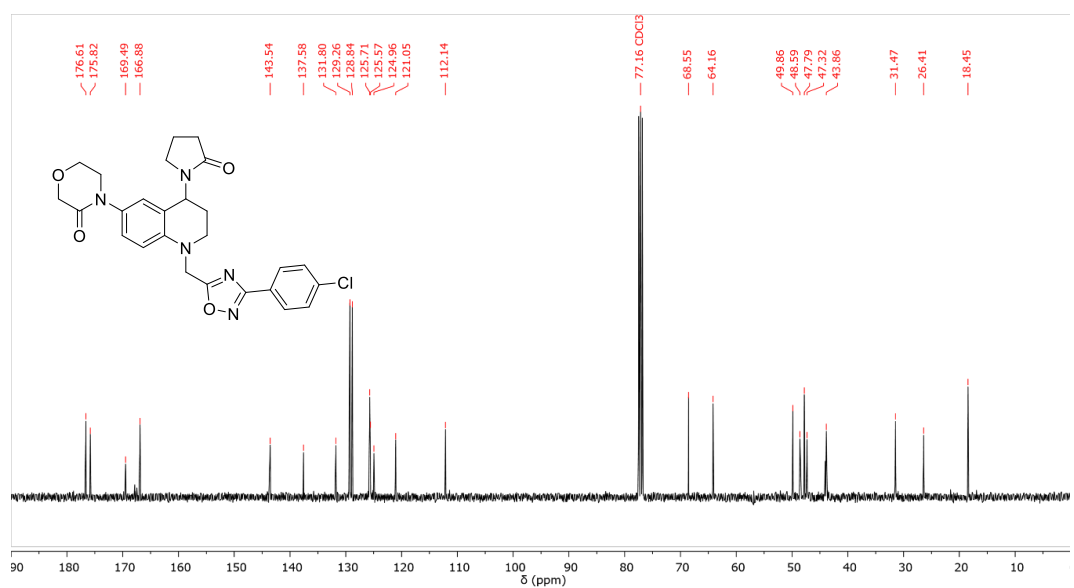


Anexo 175. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5d)

(5d)

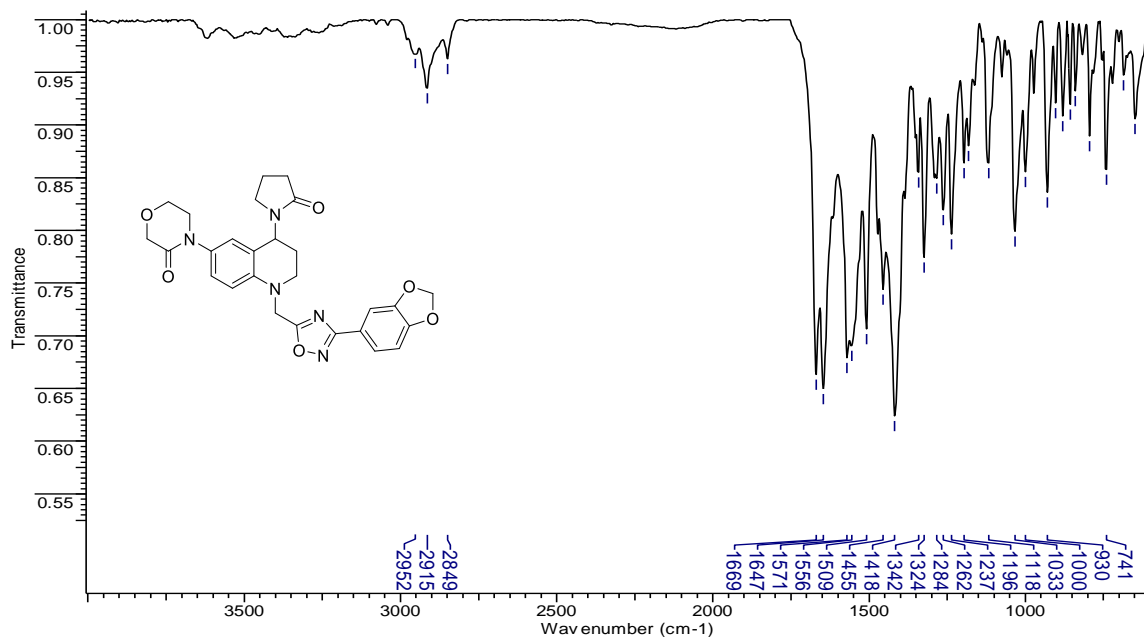


Anexo 176. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5d)



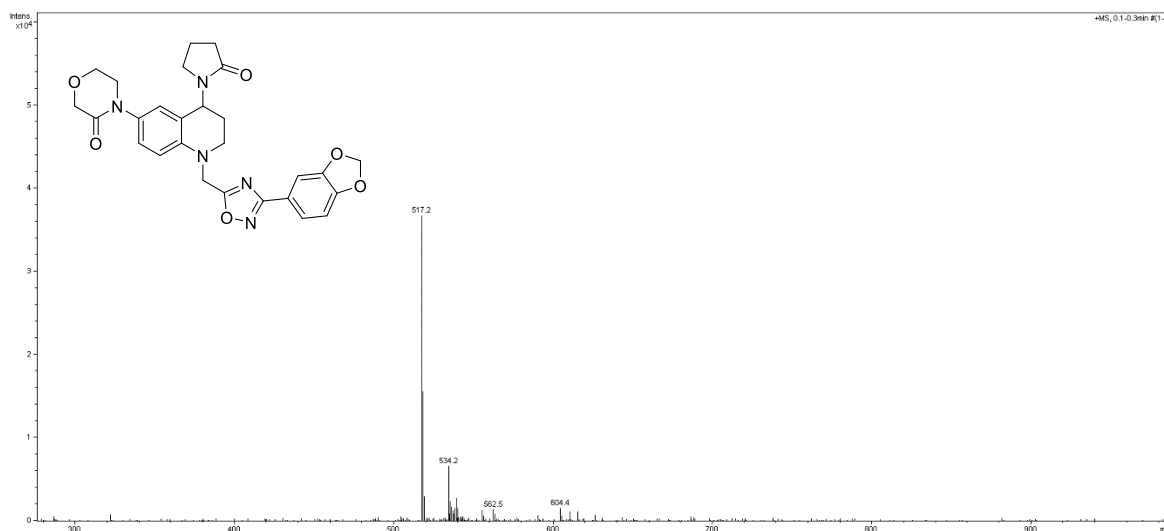
Anexo 177. Espectro de IR del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol

(5e)

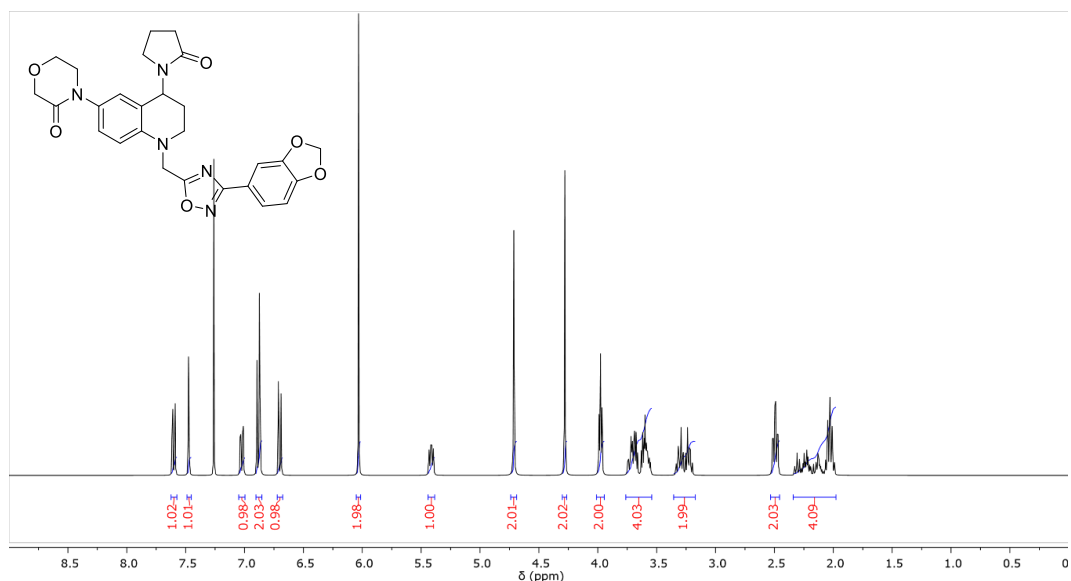


Anexo 178. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol

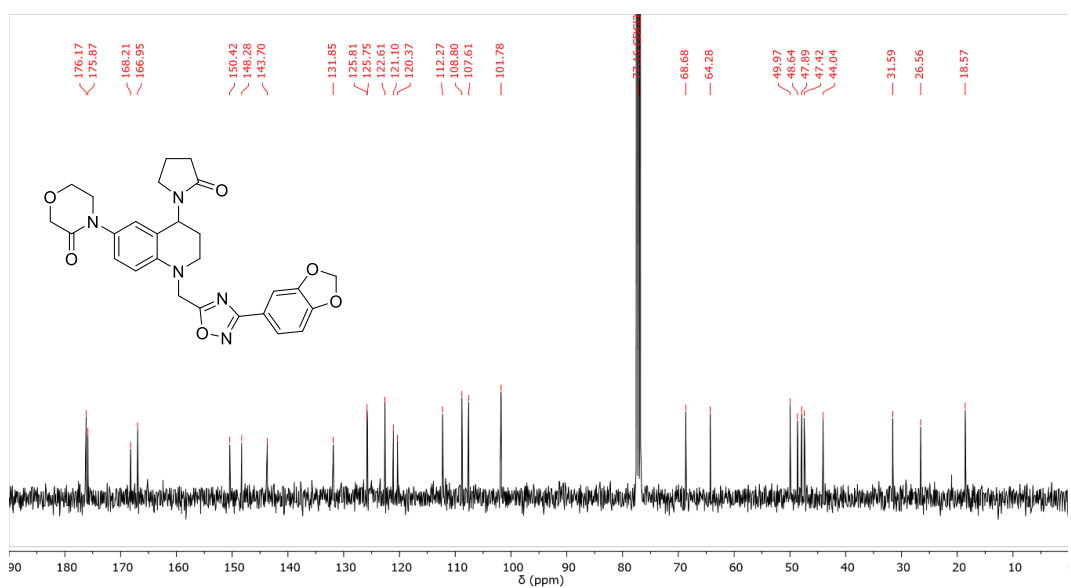
(5e)



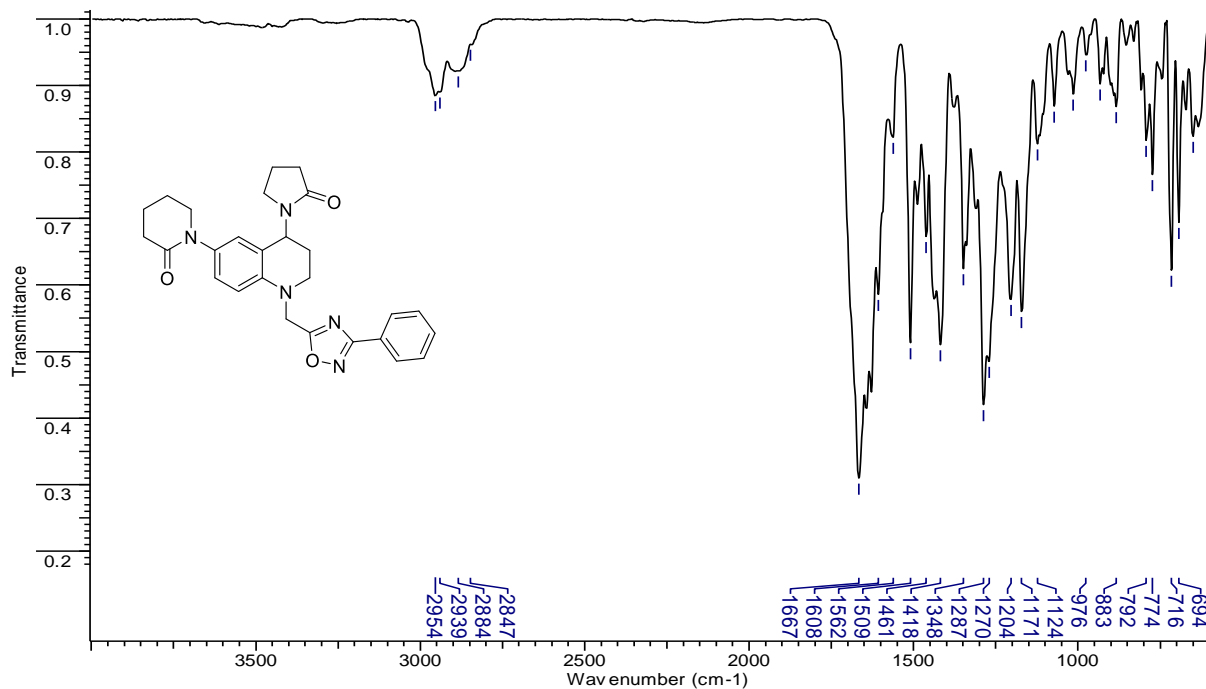
Anexo 179. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5e)



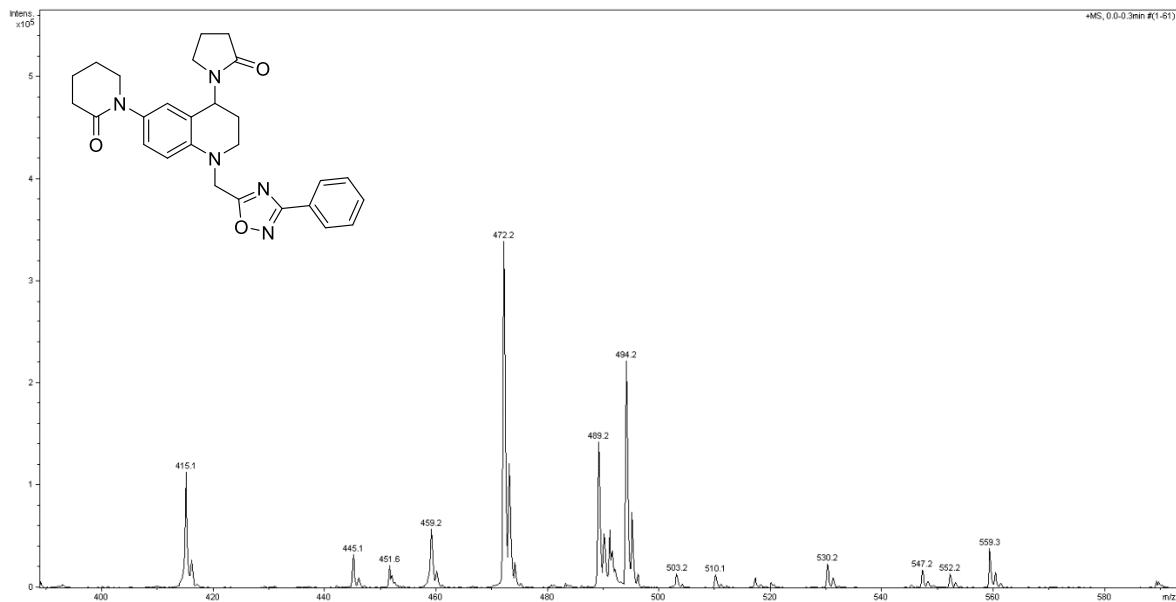
Anexo 180. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-((6-(3-oxomorfolino)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5e)



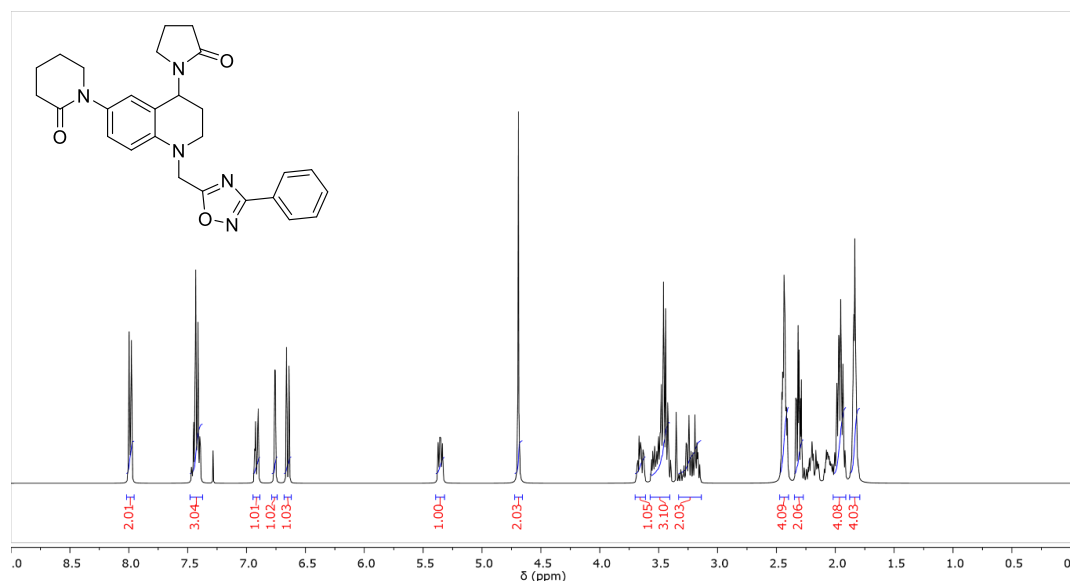
Anexo 181. Espectro de IR del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5f**)



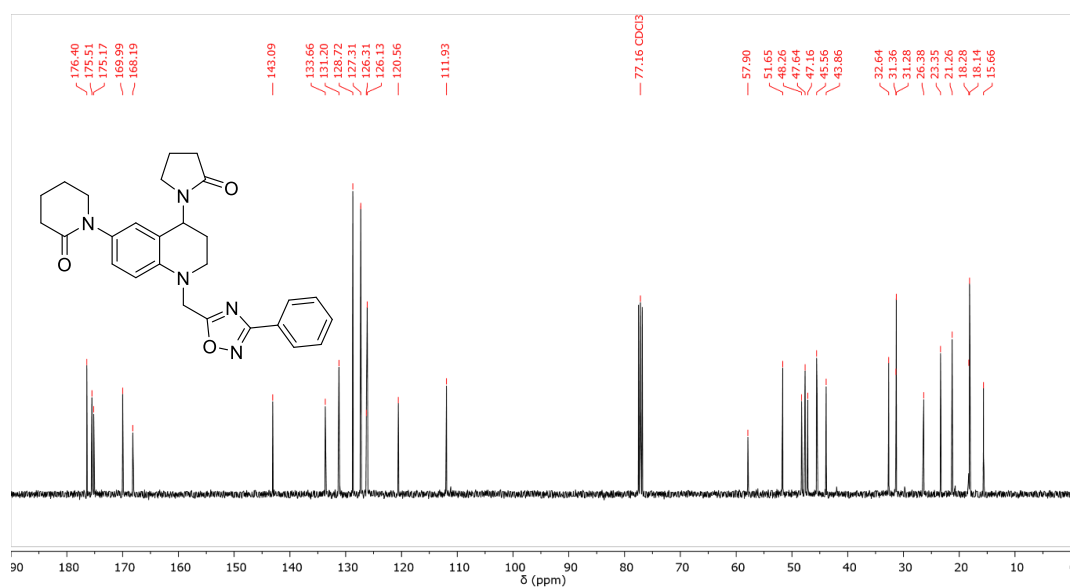
Anexo 182. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5f**)



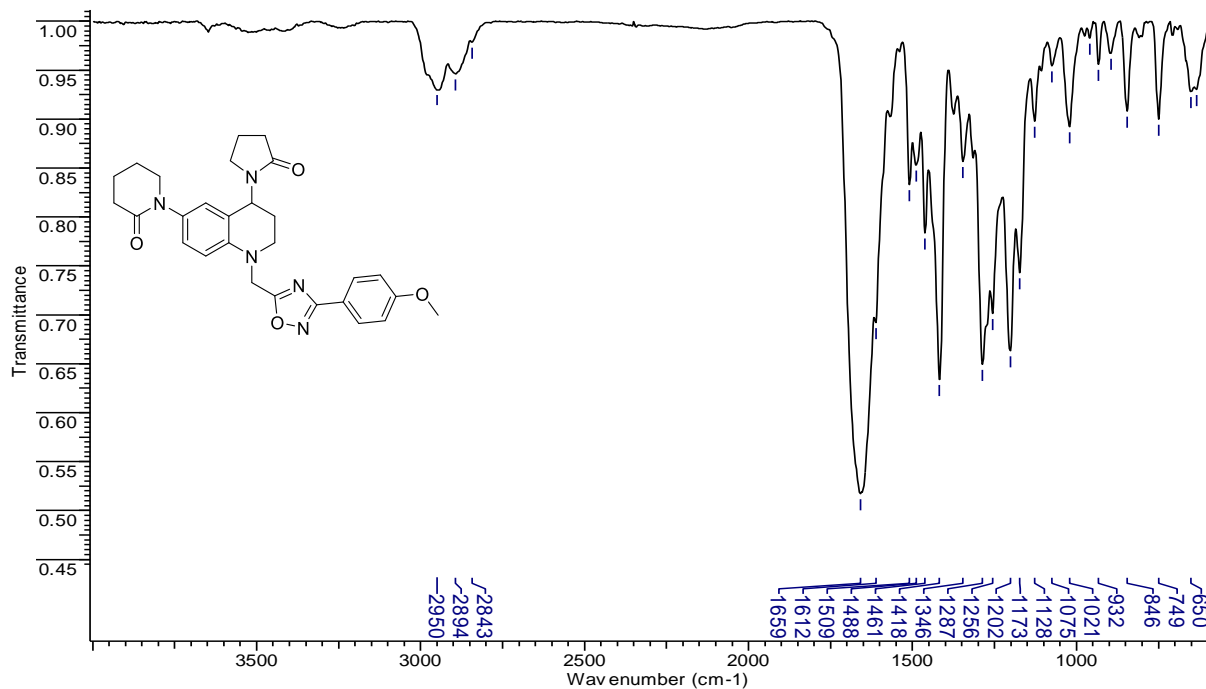
Anexo 183. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5f**)



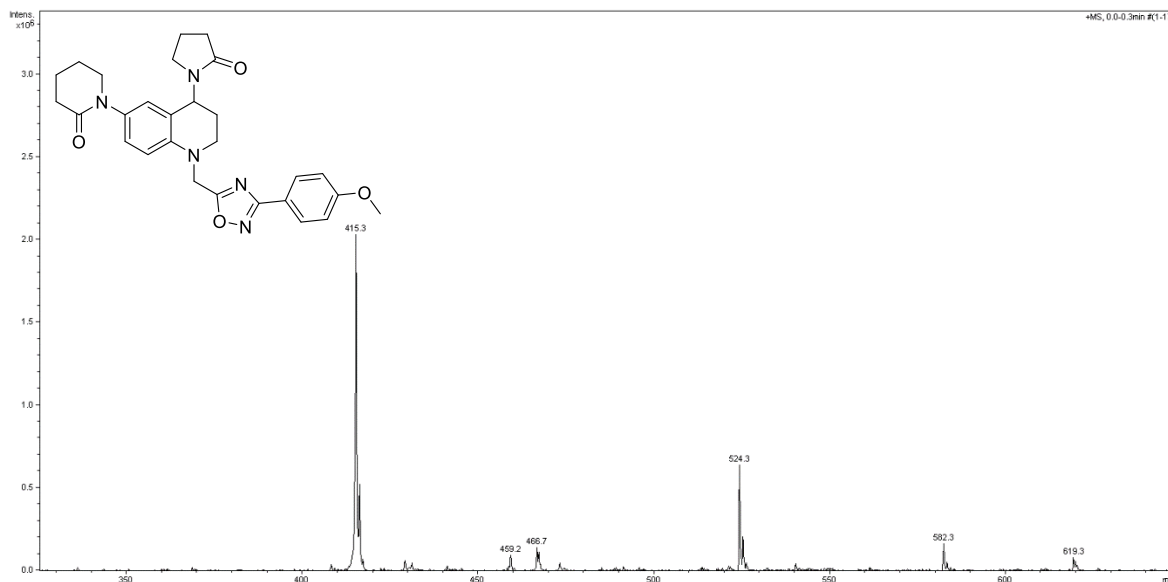
Anexo 184. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-fenil-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5f**)



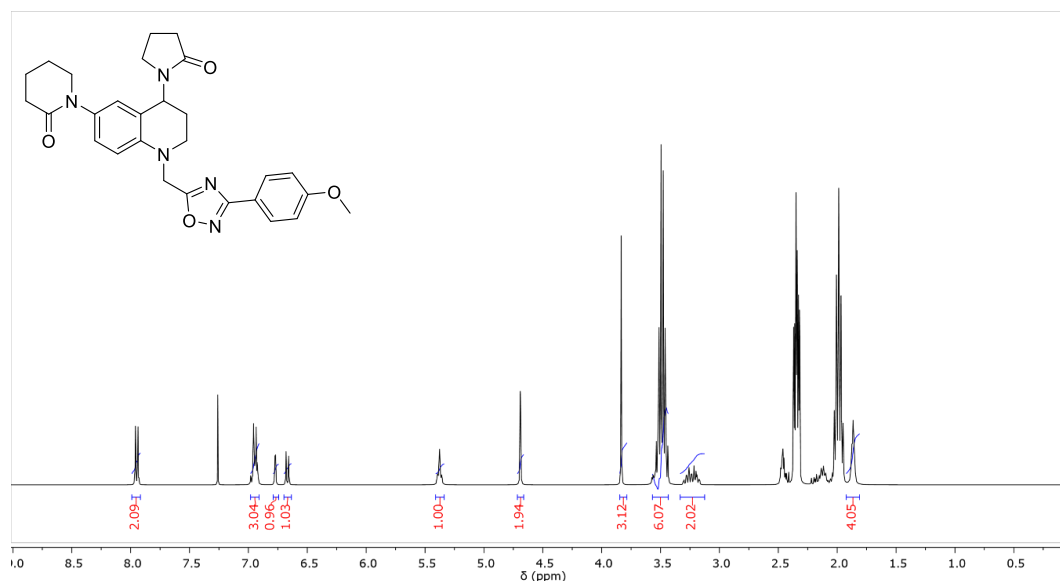
**Anexo 185. Espectro de IR del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5h)**



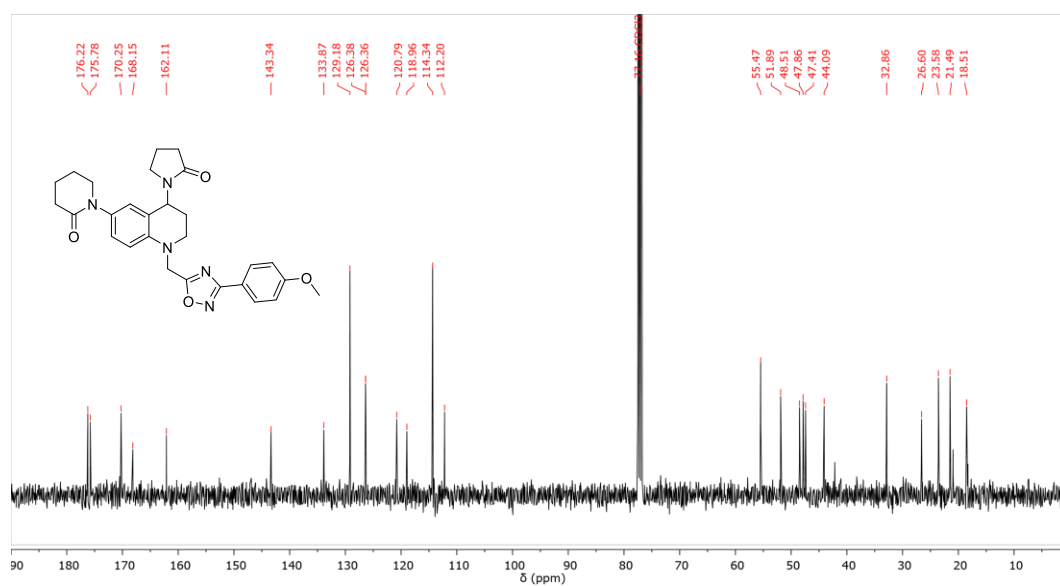
**Anexo 186. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (5h)**



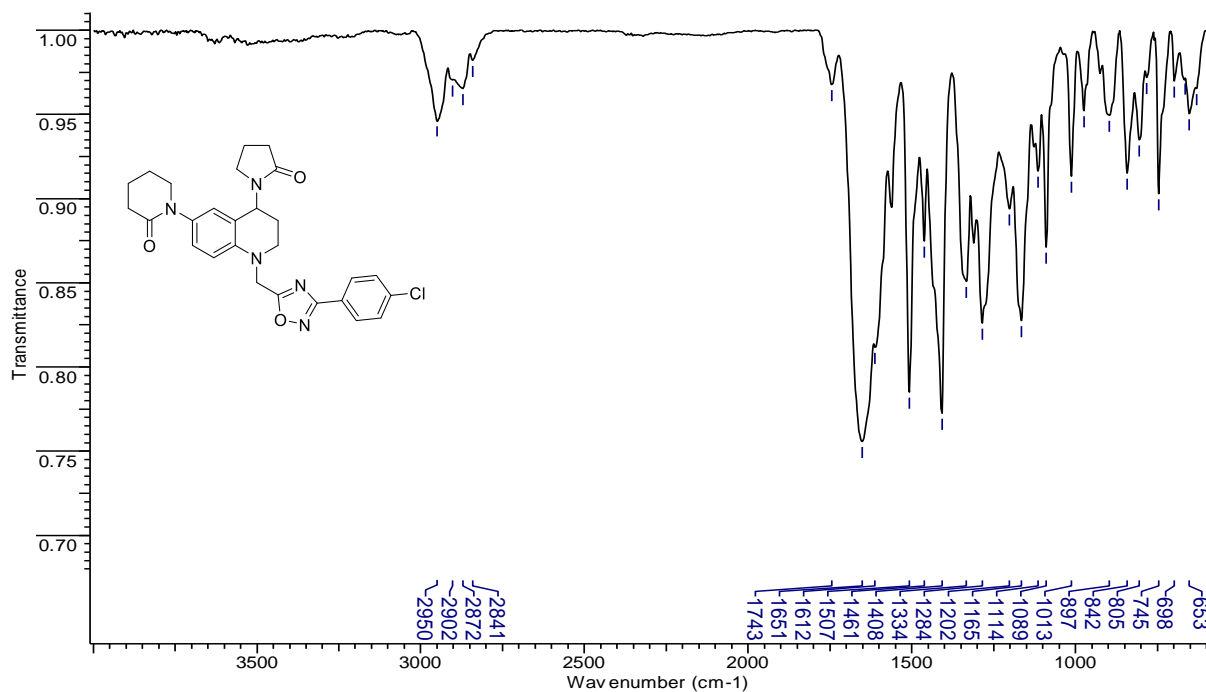
Anexo 187. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5h**)



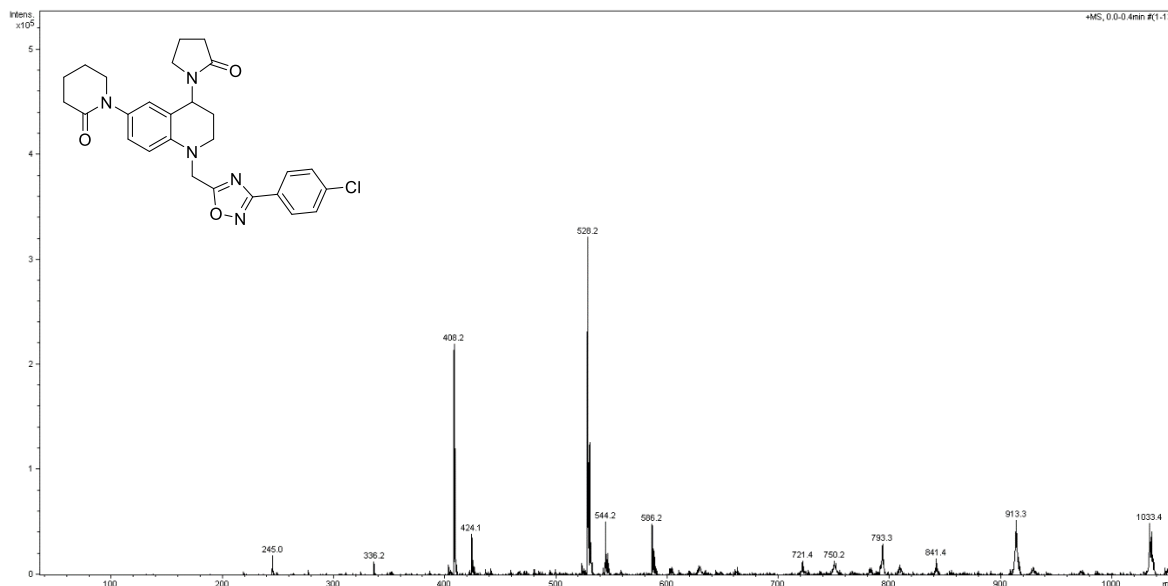
Anexo 188. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-metoxifenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol. (**5h**)



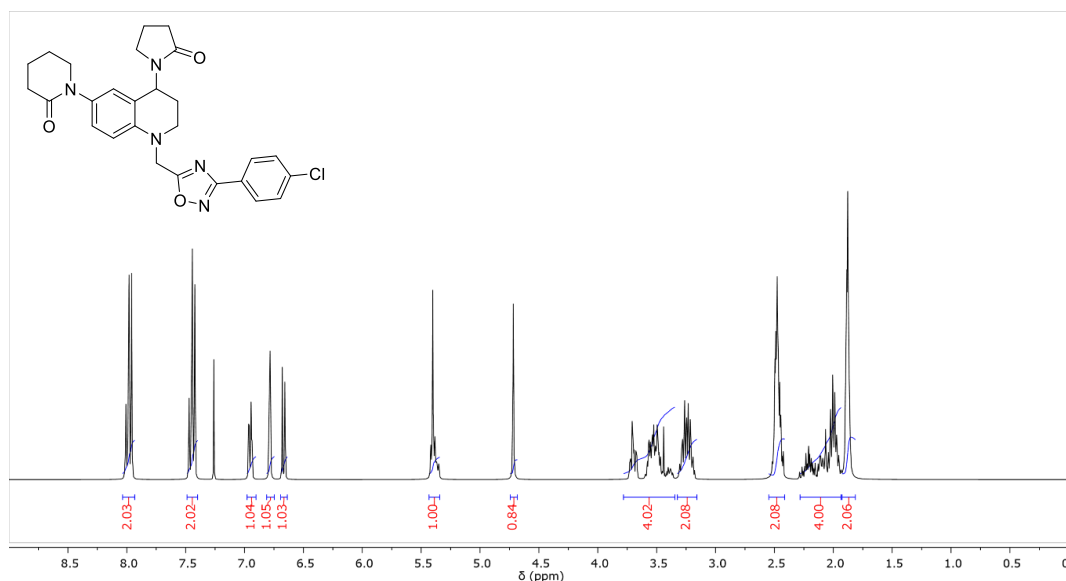
**Anexo 189. Espectro de IR del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i)**



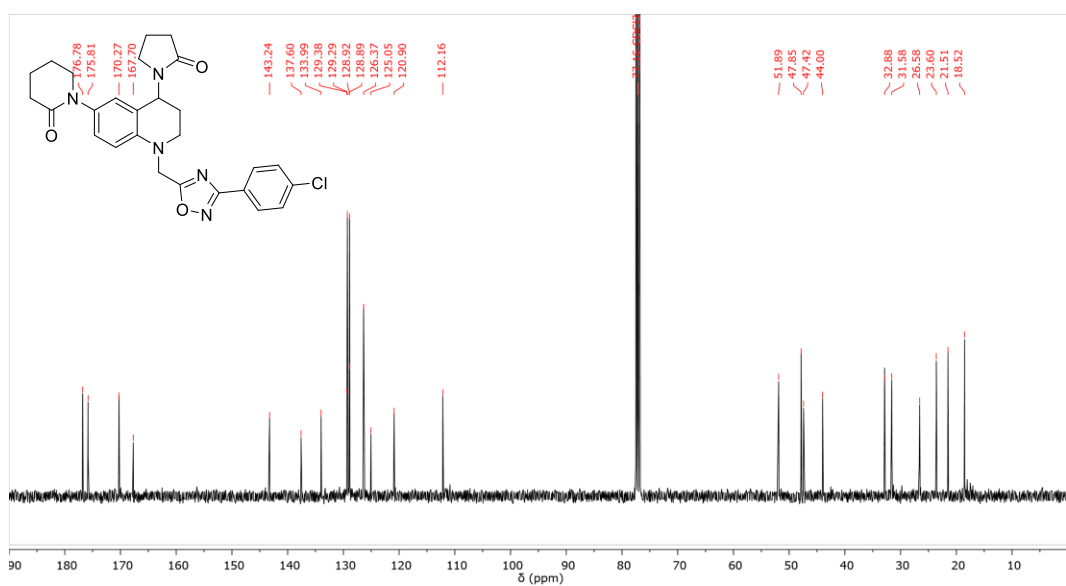
**Anexo 190. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i)**



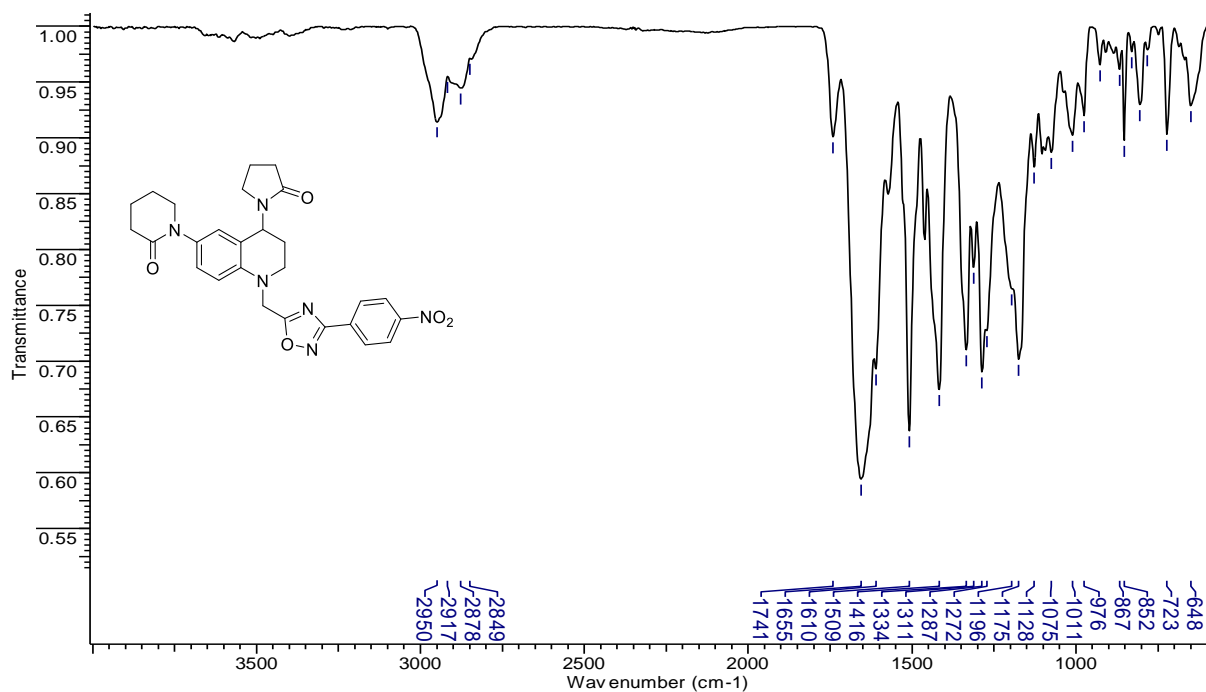
Anexo 191. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5i**)



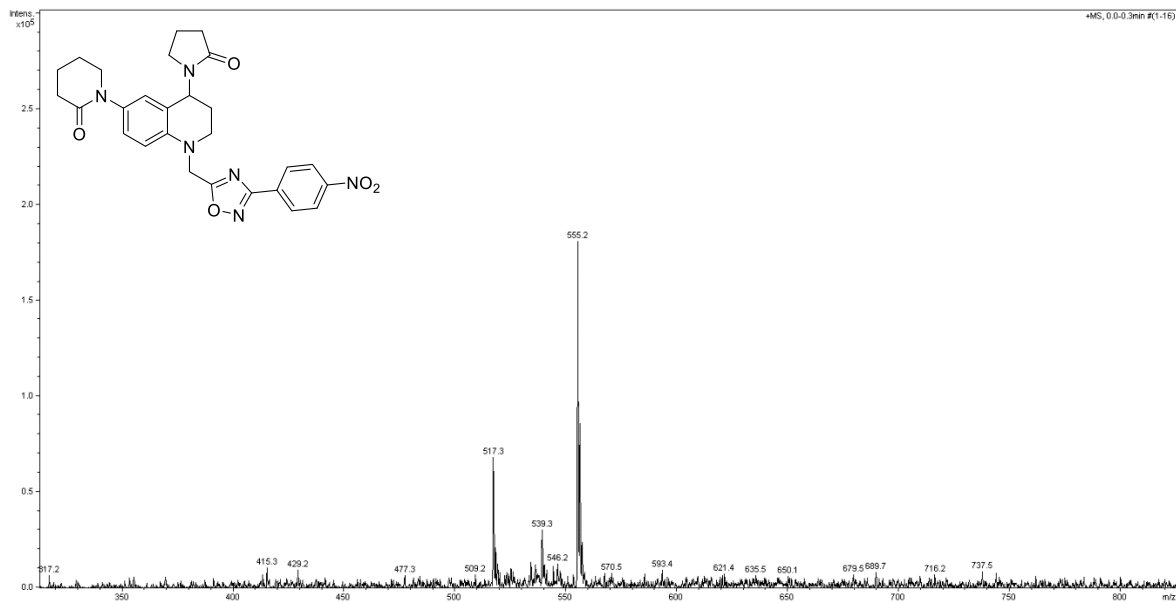
Anexo 192. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-clorofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (**5i**)



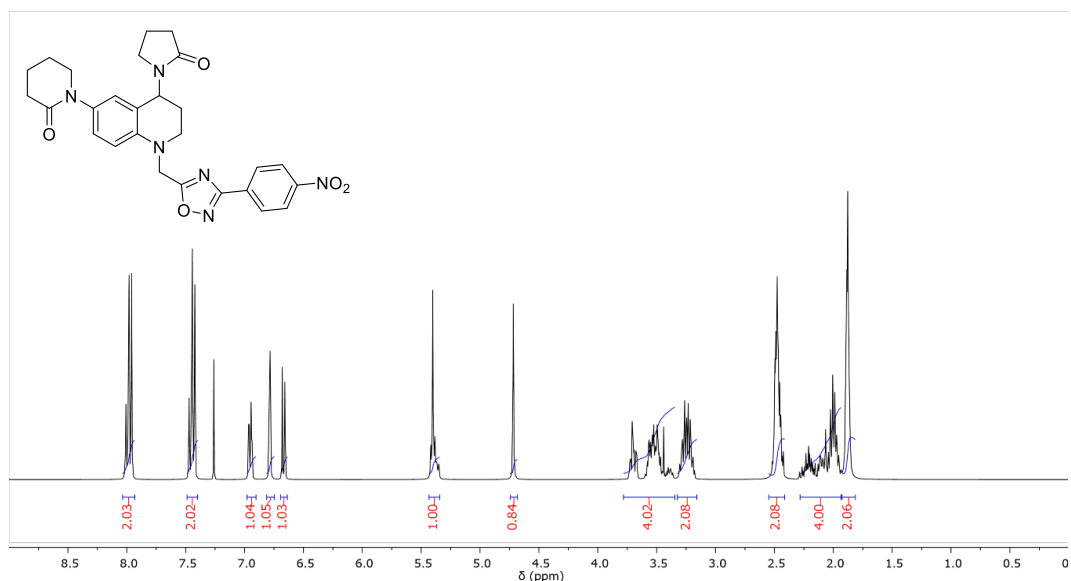
**Anexo 193. Espectro de IR del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i)**



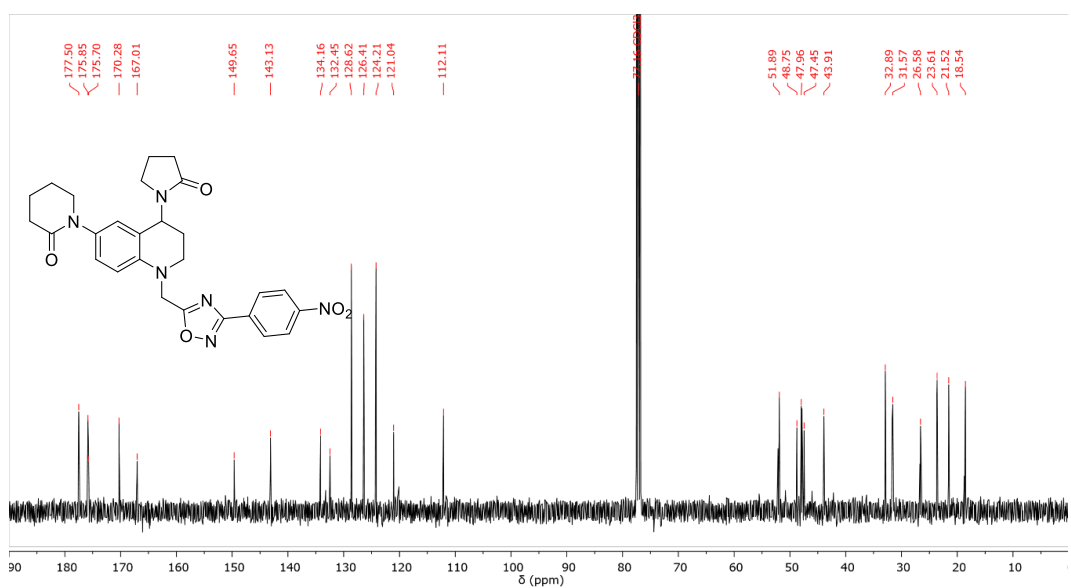
**Anexo 194. Espectro de ESI-MS<sup>+</sup> del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i)**



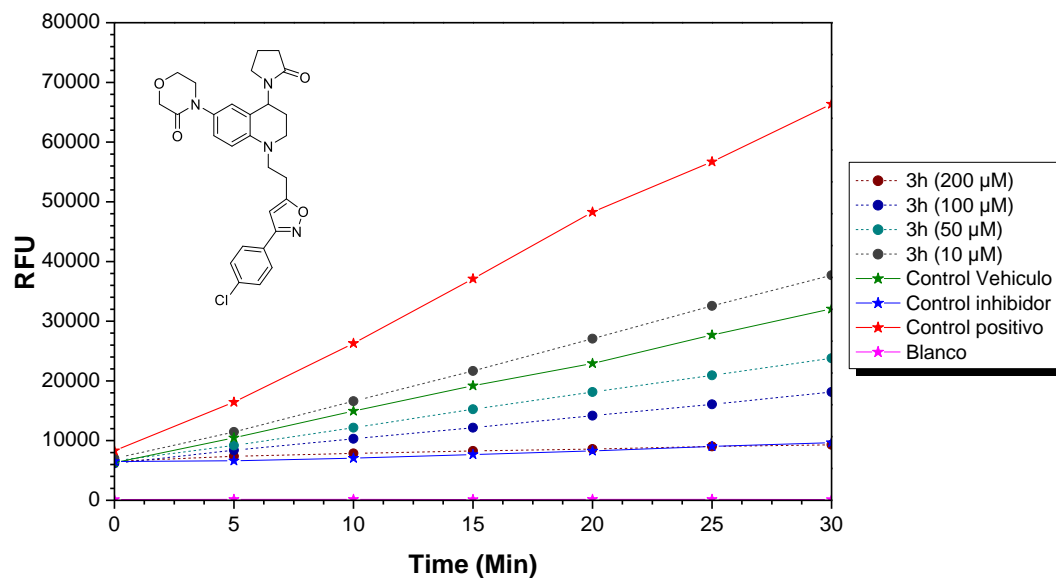
Anexo 195. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i)



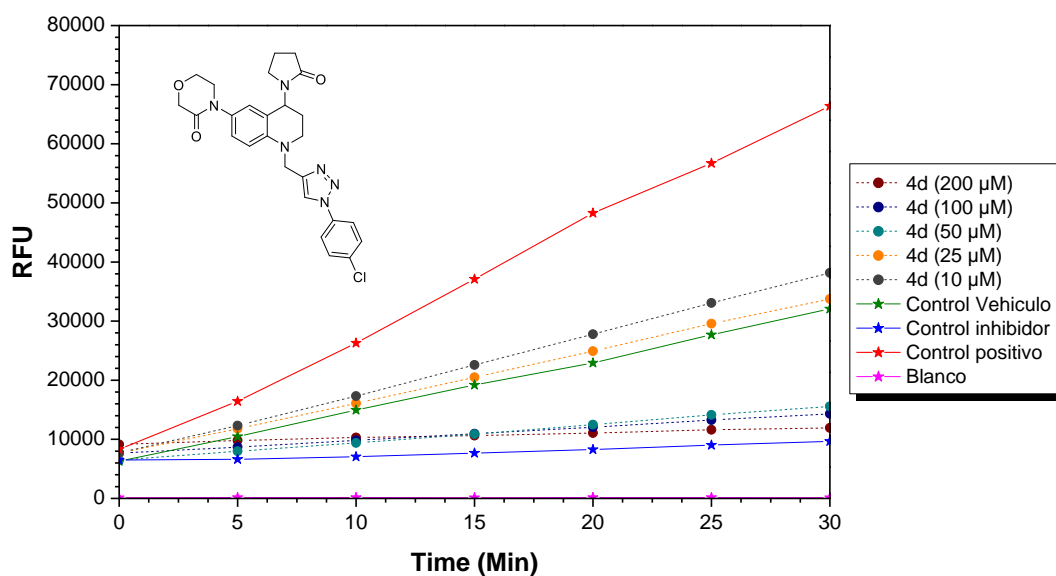
Anexo 196. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) del compuesto 3-(4-nitrofenil)-5-((6-(2-oxopiperidin-1-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1,2,4-oxadiazol (5i)



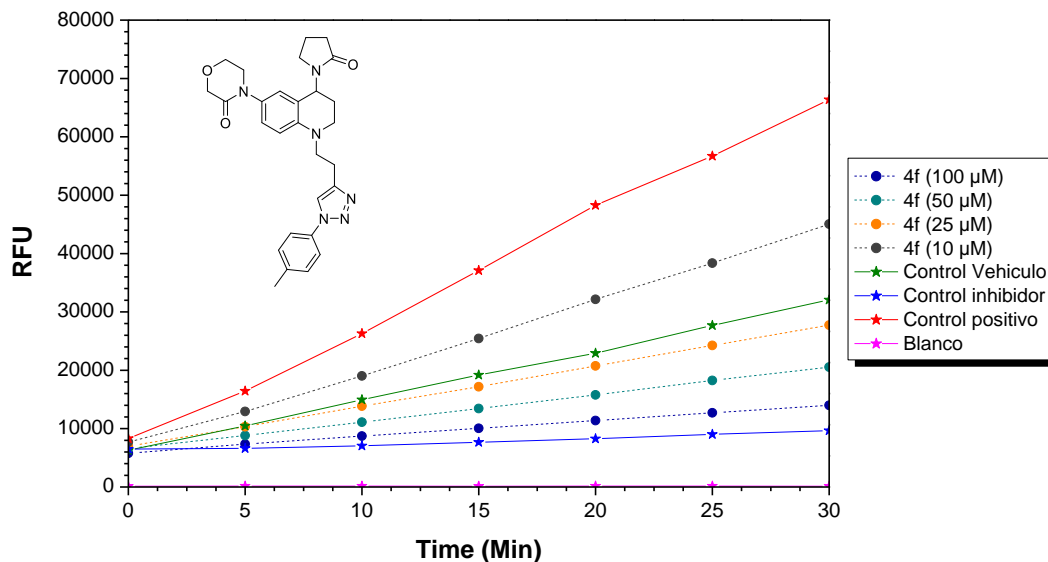
**Anexo 197. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media ( $IC_{50}$ ) para el híbrido tetrahydroquinolina/isoxazol (3h)**



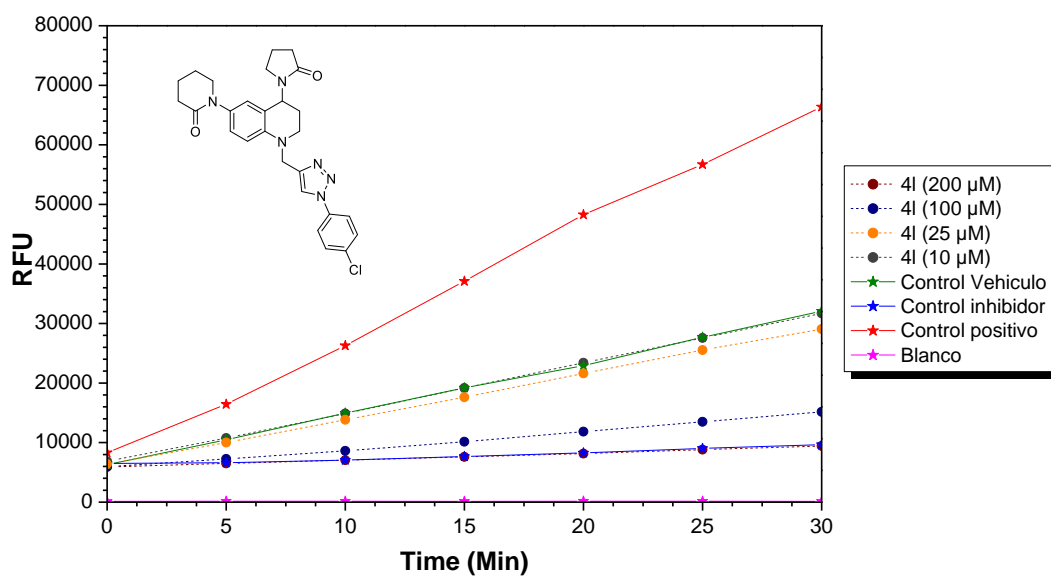
**Anexo 198. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media ( $IC_{50}$ ) para el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol (4d).**



**Anexo 199. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media ( $IC_{50}$ ) para el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol (**4f**).**



**Anexo 200. Resultados del ensayo de concentración inhibidora media ( $IC_{50}$ ) para el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol (**4l**).**



Resultados del ensayo de concentración inhibidora media ( $IC_{50}$ ) para el híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol (**4p**)

