

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO



Instituto Tecnológico de Tijuana

Centro de Graduados e Investigación en Química

TRABAJO DE TESIS

**“Síntesis de análogos de *N*-
alquilcarboxiisopropilciclopentanpiridinona con
actividad potencial contra la transcriptasa inversa del
VIH-1”**

Presentado por:
Isaac López Robles

Para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS EN QUÍMICA

Director de tesis
Daniel Chávez Velasco

Co-Director de Tesis
Felipe Antonio Servín Nájera

TIJUANA, B.C

AGOSTO DE 2023



Tijuana, Baja California, 06/Diciembre/2023

Oficio No. 646/CG/2023

Asunto: Se autoriza impresión de trabajo de tesis

GUADALUPE HERNÁNDEZ ESCOBEDO

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

PRESENTE

Los que suscriben tienen a bien informar que el manuscrito de tesis titulado "Síntesis de análogos de N-alkylcarboxiisopropilcyclopentanpiridinona con actividad potencial contra la transcriptasa inversa del VIH-1", presentado por el C. Isaac López Robles, (con número de control M21210023), cumple con los requisitos de calidad y formato para tesis de Maestría en Ciencias en Química. Por consiguiente, se aprueba y autoriza al interesado para que proceda a la impresión del mismo.

A T E N T A M E N T E

DR. DANIEL CHAVEZ VELASCO
Presidente

DR. VALENTIN MIRANDA SOTO
Secretario del Jurado

DR. ADRIAN OCHOA TERAN
Vocal del Jurado

C.p. Oficina de Titulación
C.p. Expediente
C.p. Interesado
DCV/VMS/AOT



Calzada del Tecnológico S/N esquina Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin,
Fracc. Tomás Aquino C.P.22414 Tijuana, Baja California. Tel. 01 (664)



2023
AÑO DE
Francisco VILLA
100 años del nacimiento del general

Tijuana, Baja California, 25/enero/2024

Oficio No. 015/DEPI/2024

Asunto: Autorización de Impresión de Tesis

MARÍA MAGDALENA SERRANO ORTEGA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

En lo referente al trabajo de tesis, "Síntesis de análogos de N-alquilcarboxiisopropilciclopentanpiridinona con actividad potencial contra la transcriptasa inversa del VIH-1". Presentado por C. **Isaac López Robles**, alumno de la Maestría en Ciencias en Química con número de control **M21210023**; informo a usted que a solicitud del comité de tutorial, tengo a bien **Autorizar la Impresión de Tesis**, atendiendo las disposiciones de los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

Sin más por el momento le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

*Excelencia en Educación Tecnológica
Por una Juventud Integrada al Desarrollo de México*



EDUCACIÓN | 
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

GUADALUPE HERNÁNDEZ ESCOBEDO
JEFE DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ccp. Archivo
GHE/lap



Calzada del Tecnológico 12950 esquina Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin,
Fracc. Tomás Aquino C.P. 22414 Tijuana, Baja California. Tel. 01 (664) 6078400
dir_tijuana@tecnm.mx | tecnm.mx | tijuana.tecnm.mx



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de Tijuana, B.C. del 4 de agosto del 2023, el Ing. Isaac Lopez Robles, alumno del Programa de Maestría en Ciencias en Química con numero de control M21210023 manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de tesis bajo la dirección del Dr. Daniel Chávez Velasco y codirección del Dr. Felipe Antonio Servín Nájera y ceden los derechos del trabajo titulado “Síntesis de análogos de *N*-alquilcarboxiisopropilciclopentanpiridinona con actividad potencial contra la transcriptasa inversa del VIH-1” al Tecnológico Nacional de México/IT Tijuana para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, figuras, graficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y del director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico: dchavez@tectijuana.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Isaac Lopez Robles



Calzada del Tecnológico S/N Esq. Av. Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin.
Fracc. Tomas Aquino C.P. 22414, Tijuana, Baja California, Conmut. (664) 6078400 Ext, 101
e-mail: dir_tijuana@tecnm.mx,
www.tectijuana.edu.mx

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mi familia, a mi madre María del Refugio Robles Estrada, mi hermano Ricardo López Robles, a mi padre Ricardo López Ventura y al amor de mi vida Michelle Castro Medina, por el apoyo constante e incondicional en mi vida.

CONTENIDO

Carta de liberación de tesis	<i>ii</i>
Carta de autorización de impresión emitida por la DEPI	<i>iii</i>
Carta de cesión de derechos	<i>iv</i>
Dedicatoria	<i>v</i>
Contenido	<i>vi</i>
Lista de Figuras	<i>xii</i>
Lista de Tablas	<i>xvi</i>
Abreviaturas, acrónimos y siglas	<i>xvii</i>
Lista de compuestos	<i>xx</i>
Agradecimientos	<i>xxiii</i>
Reconocimientos institucionales	<i>xxiv</i>
Resumen	<i>xxv</i>
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	4
2.1. Justificación	4
2.2. Objetivo general	4
2.3. Objetivos específicos	4
III. ANTECEDENTES	5
3.1. Piridinonas en la química medicinal	5
3.2. Piridinonas como inhibidores no nucleótidos de las transcriptasa inversa	6
3.3. Modelado molecular de piridinonas	8
3.4. Síntesis del núcleo de piridinona	10
3.5. Actividad biológica de las piridinonas	12
3.6. Hipótesis	15
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
4.1. Obtención del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (8)	16

4.2. Obtención del núcleo de ciclopentanpiridinona con grupo éster isopropílico en C-3, 9	19
4.3. Obtención del núcleo de carboxiisopropil ciclopentanpiridinona con cloro en C-4, 10	21
4.4. Obtención de derivados de carboxiisopropil ciclopentanpiridinona con sustituyentes amina en C-4, (11-23)	24
4.4.1. Caracterización del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7 tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (11)	29
4.4.2. Caracterización del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7 tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (12)	30
4.4.3. Caracterización del 4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (13)	32
4.4.4. Caracterización del 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (14)	34
4.4.5. Caracterización del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (15)	36
4.4.6. Caracterización del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (16)	38
4.4.7. Caracterización del 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (17)	40

4.4.8. Caracterización del 4-(2-ciclopropil-etilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (18)	42
4.4.9. Caracterización del 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (19)	44
4.4.10. Caracterización del 4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (20)	46
4.4.11. Caracterización del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21)	48
4.4.12. Caracterización del 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (22)	51
4.4.13. Caracterización del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (23)	53
4.5. Obtención de derivados de carboxiisopropil ciclopentanpiridinona con sustituyentes aminoalquilamina en C-4, 26-29	55
4.5.1. Obtención de aminas monoprotegidas.	56
4.5.2. Obtención de derivados aminoalquilamina .	57
4.5.3. Caracterización del 4-(2-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (24)	60
4.5.4. Caracterización del 4-(3-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (25)	62

4.5.5. Caracterización del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (26)	64
4.5.6. Caracterización del 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (27)	66
V. EXPERIMENTAL	69
5.1. Materiales y reactivos	69
5.1.1. Reactivos	69
5.1.2. Disolventes	69
5.2. Equipos	69
5.3. Obtención del 2-aminociclopenten-1-carboxilato de etilo (8)	70
5.4. Síntesis del núcleo carboxiisopropilciclopentanpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona, 9	70
5.5. Obtención del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (10)	71
5.6. Obtención del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (11)	72
5.7. Obtención del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (12)	72
5.8. Obtención del 4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (13)	73
5.9. Obtención del 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (14)	73
5.10. Obtención del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (15)	74
5.11. Obtención del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (16)	75
5.12. Obtención del 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (17)	75

5.13. Obtención del 4-(2-ciclopropiletilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (18)	76
5.14. Obtención del 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (19)	77
5.15. Obtención del 4-(2-pentenamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (20)	77
5.16. Obtención del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21)	78
5.17. Obtención del 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (22)	78
5.18. Obtención del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (23)	79
5.19. Obtención de la (2-aminoetil)carbamato de <i>ter</i> -butilo (24) .	80
5.20. Obtención de la (3-aminopropil)carbamato de <i>ter</i> -butilo (25) .	80
5.21. Obtención del 4-((2-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (26)	81
5.22. Obtención del 4-((3-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (27)	81
5.23. Obtención del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (28)	82

5.24. Obtención del 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (29)	83
VI. CONCLUSIONES	84
VII. BIBLIOGRAFÍA	87
VIII. ANEXOS	82

Lista de Figuras

Figura 1.	Fármacos en el mercado que contienen el núcleo de piridinona	5
Figura 2.	INNTIs como fármacos.	6
Figura 3.	Representación esquemática de la estructura tridimensional de transcriptasa inversa (TI) del VIH-1.	7
Figura 4.	Estructuras químicas de derivados de piridinona utilizadas en el estudio de modelado molecular.	9
Figura 5.	Representación de interacciones del núcleo de quinolona con la enzima TI.	10
Figura 6.	Porcentaje de inhibición de la transcriptasa inversa a diferentes concentraciones de A) Efavirenz y B) Nevirapina.	12
Figura 7.	Derivados de piridinona destacados en pruebas biológicas.	13
Figura 8.	Efecto inhibitorio de la piridinonas DH-1 , DA-4 y DG-9 , en la actividad transcriptasa inversa.	13
Figura 9.	Efecto inhibitorio de la piridinonas DH-1 , DA-4 y DG-9 , sobre la replicación del virus.	14
Figura 10.	Efecto citotóxico de la piridinonas DH-1 , DA-4 y DG-9 .	15
Figura 11.	Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (8).	18
Figura 12.	Patrón de fragmentación del aminocrotonato, 8 .	19
Figura 13.	Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en $\text{DMSO}-d_6$ de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona, 9 .	20
Figura 14.	Patrón de fragmentación de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona, 9 .	21
Figura 15.	Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (10).	23
Figura 16.	Patrón de fragmentación del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (10).	24

Figura 17.	Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(metilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (11).	29
Figura 18.	Patrón de fragmentación del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (11).	30
Figura 19.	Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (12).	31
Figura 20.	Patrón de fragmentación del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (12).	32
Figura 21.	Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (13).	33
Figura 22.	Patrón de fragmentación del 4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (13).	34
Figura 23.	Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(pentilamino) 2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (14).	35
Figura 24.	Patrón de fragmentación del 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (14).	36
Figura 25.	Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (15).	37
Figura 26.	Patrón de fragmentación del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (15).	38
Figura 27.	Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (16).	39
Figura 28.	Patrón de fragmentación del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (16).	40

Figura 29.	Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (17).	41
Figura 30.	Patrón de fragmentación del 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (17).	42
Figura 31.	Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(2-ciclopropiletilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (18).	43
Figura 32.	Patrón de fragmentación del 4-(2-ciclopropil-etilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (18).	44
Figura 33.	Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (19).	45
Figura 34.	Patrón de fragmentación del 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (19).	46
Figura 35.	Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en $\text{MeOD-}d_4$ 4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (20).	47
Figura 36.	Patrón de fragmentación del 4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (20).	48
Figura 37.	Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21).	49
Figura 38.	Patrón de fragmentación del 4-(isopenteamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21).	50
Figura 39.	Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (22).	52

Figura 40.	Patrón de fragmentación del 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (22).	53
Figura 41.	Espectro de RMN ¹ H obtenido en CDCl ₃ del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (23).	54
Figura 42.	Patrón de fragmentación del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (23).	55
Figura 43.	Espectro de masas de la (2-aminoetil)carbamato de <i>ter</i> -butilo (24).	56
Figura 44.	Espectro de masas de la (3-aminopropil)carbamato de <i>ter</i> -butilo (25).	57
Figura 45.	Espectro de RMN COSY ¹ H- ¹ H obtenido en CDCl ₃ del 4-((2-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (26).	61
Figura 46.	Patrón de fragmentación del 4-((2-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (26).	62
Figura 47.	Espectro de RMN COSY ¹ H- ¹ H obtenido en CDCl ₃ del 4-((3-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (27).	63
Figura 48.	Patrón de fragmentación del 4-((3-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (27).	64
Figura 49.	Espectro de RMN HSQC ¹ H- ¹³ C obtenido en CDCl ₃ del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (28).	65
Figura 50.	Patrón de fragmentación del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (28).	66
Figura 51.	Espectro de RMN ¹ H obtenido en CDCl ₃ del 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (29).	62

Figura 52. Patrón de fragmentación del 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**29**).

63

Lista de Tablas

- Tabla 1.** Desplazamientos de las señales de RMN ^1H correspondientes a los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alquilamina **11-23**.
- Tabla 2.** Desplazamientos de las señales de RMN ^{13}C correspondientes a los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alquilamina **11-23**.
- Tabla 3.** Desplazamientos de las señales de RMN ^1H correspondientes a los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alquildiamina **26-29**.
- Tabla 4.** Desplazamientos de las señales de RMN ^{13}C correspondientes a los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alquidilamina **26-29**.

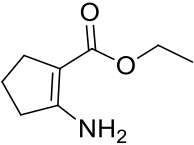
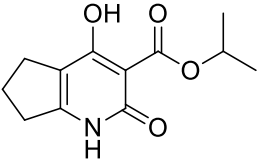
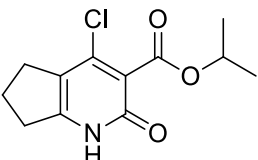
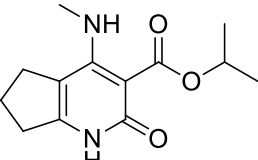
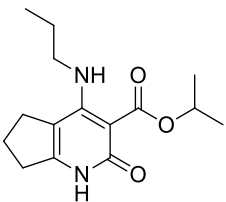
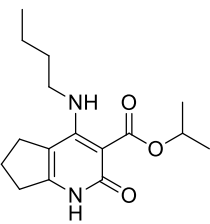
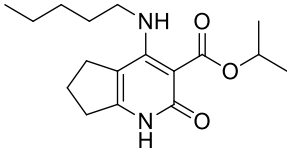
Abreviaturas, acrónimos y siglas

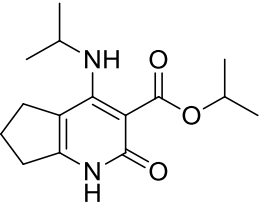
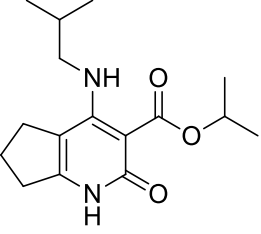
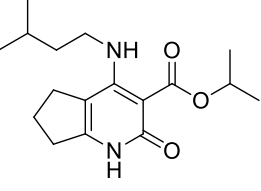
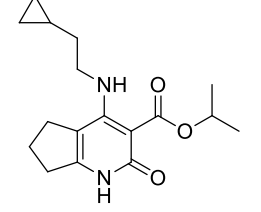
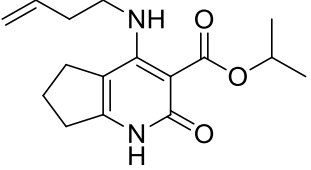
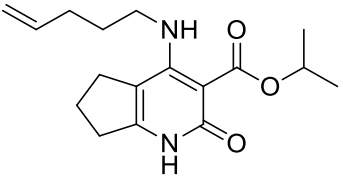
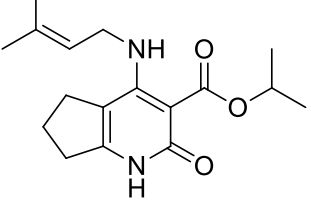
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VIH-1	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
TI	Transcriptasa inversa.
INTI	Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
INNTI	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
HEPT	1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)timina
QSAR	Por sus siglas en inglés: cuantificación de la relación estructural actividad
K101	Lisina 101
K103	Lisina 103
W229	Triptófano 229
Y188	Tirosina 188
Cl ₅₀	Concentración inhibitoria media máxima
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
EMIE	Espectrometría de Masas con Ionización por Impacto Electrónico
COSY	Espectroscopia de Correlación (del inglés: Correlation Spectroscopy)
HSQC	Coherencia heteronuclear Cuántica Simple (del inglés: Heteronuclear Single Quantum Coherence)
MTT	Modelo de Tramitación Telemática

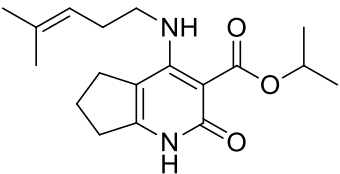
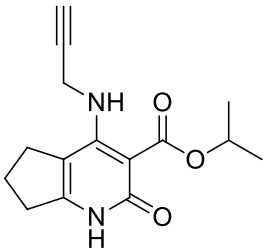
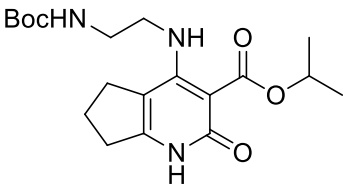
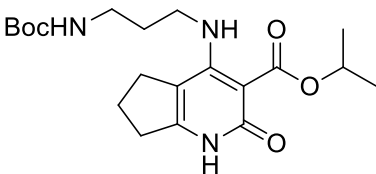
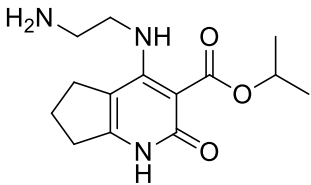
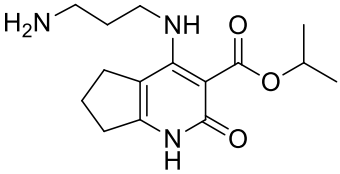
Abreviaturas, acrónimos y siglas

s	Singulete
sa	Singulete ancho
d	Doblete
ddd	Doble de doble de dobles
t	Triplete
ta	Triplete ancho
dt	Doble de tripletes
ddt	Doble de doble de tripletes
c	Cuarteto
ca	Cuarteto ancho
q	Quintuplete
sept	Septuplete
n	Nonaplete
m	Multiplete

Lista de compuestos

Compuesto	Nombre	Discusión	Experimental
	2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (8)	16-19	70
	ciclopentanpiridinona con grupo éster isopropílico en C-3, 9	19-21	70
	4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (10)	21-24	71
	2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (11)	29-30	72
	2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (12)	30-32	72
	4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (13)	32-34	73
	2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (14)	34-36	73

Compuesto	Nombre	Discusión	Experimental
	4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (15)	36-38	74
	4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (16)	38-40	75
	4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (17)	40-42	75
	4-(2-ciclopropil-etilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (18)	42-44	76
	4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (19)	44-46	77
	4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (20)	46-48	77
	4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21)	48-50	78

Compuesto	Nombre	Discusión	Experimental
	4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (22)	51-53	78
	4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (23)	53-55	79
	4-((2-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (26)	60-62	81
	4-((3-((<i>ter</i> -butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (27)	62-64	81
	4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (28)	64-66	82
	4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]piridin-3-carboxilato de isopropilo (29)	66-68	83

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por todas sus enseñanzas y apoyo incondicional a lo largo de mi vida, así como a mi hermano por siempre estar presente para mí.

Al Dr. Daniel Chávez Velasco por todos los años de confianza, tantas enseñanzas y tanta paciencia, así como su amistad dentro y fuera del laboratorio.

A mis asesores y codirector, los Dres. Adrián Ochoa Terán, Valentín Miranda Soto y Felipe Antonio Servín Nájera, por sus contribuciones para este proyecto y su tiempo invertido en la revisión del mismo.

A mis compañeros de laboratorio Jonathan Arellano Montes de Oca, Nancy Vanessa Castro Perea, Carlos Lenin Rodríguez y Juan Pablo Camarena por su apoyo en este proyecto.

Al amor de mi vida Michelle Castro Medina por tanto apoyo y paciencia no solo en este proyecto si no en mi día a día.

RECONOCIMIENTOS INSTITUCIONALES

El presente trabajo de síntesis se desarrolló en los laboratorios del Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana, bajo la dirección del Dr. Daniel Chávez Velasco y co-dirección del Dr. Felipe Servín Nájera.

Esta investigación fue financiada por el CONACyT a través del proyecto No.14765.22-P y el otorgamiento de una beca para la realización de estudios de posgrado (becario No. 1152853).

Asimismo, agradezco al Instituto Tecnológico de Tijuana por el apoyo brindado para la realización de estos estudios.

RESUMEN

“Síntesis de análogos de *N*-alquilcarboxiisopropilciclopentanpiridinona con actividad potencial contra la transcriptasa inversa del VIH-1”

Por

Ing. Isaac Lopez Robles

Maestría en Ciencias en Química

Instituto Tecnológico de Tijuana, 2023

Dr. Daniel Chávez Velasco

Director de Tesis

Dr. Felipe Antonio Servín Nájera

Codirector de Tesis

En la actualidad se busca obtener compuestos nuevos que presenten potencial biológico y que puedan resolver la problemática del SIDA. Los inhibidores de tipo no nucleótido de la transcriptasa inversa (INNTI) presentan una selectividad alta, toxicidad baja y actividad a concentraciones bajas. Los derivados de piridinona han sido objeto de estudio debido a que se unen al sitio alostérico de la transcriptasa inversa mostrando no solo actividad contra las cepas nativas, sino también contra las mutantes.

En este proyecto se sintetizaron 17 derivados de piridinona con un sustituyente carboxiisopropilo en C-3 y grupos amino diferentes en C-4, cuatro derivados alquilamina lineales que se obtuvieron con rendimientos del 75-97%, tres alquilaminas ramificadas con rendimientos del 27-87%, un amina con un cicloalquilo con un rendimiento del 12%, dos alquenilaminas lineales con rendimientos del 23 y 31%, dos alquenilaminas ramificadas con rendimientos del 15 y 70%, un alquinilamina con un rendimiento del 27%, así como dos diaminas Boc-protegidas con rendimientos del 7 y 60% y sus respectivos productos desprotegidos, dos aminoalquilaminas con rendimientos del 60 y 71%.

I. INTRODUCCIÓN

El SIDA continúa siendo una crisis sanitaria mundial. A nivel mundial, en el 2022 el 86% (33.5 millones) de las personas que viven con VIH conocían su estatus de VIH positivos, el 76% (29.8 millones) tenían acceso al tratamiento y el 93% (27.7 millones) presentó supresión viral debido al tratamiento.¹ En el 2022 se registraron 39.4 millones de personas que viven con VIH, incluyendo 3.7 millones de personas que no estaban en tratamiento, se tuvieron 1.3 millones de infecciones nuevas por VIH y 650 000 muertes relacionadas con el sida.

Los medicamentos disponibles, para el tratamiento del VIH-1 pueden ser clasificados en siete clases: antagonista de CCR5, inhibidor de la fusión, inhibidor de la proteasa (IP), inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTI), inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (ITCI) y los inhibidores posfijación. Estos fármacos se administran mediante una terapia antiretroviral altamente activa en varias combinaciones y dosis programadas. Los tratamientos actuales requieren la combinación de al menos dos o tres medicamentos activos de al menos dos clases diferentes. Sin embargo, los tratamientos eventualmente fallan debido al surgimiento de resistencia. Esta resistencia es principalmente asociada con el desarrollo de mutaciones en la transcriptasa inversa, integrasa y proteasa del VIH-1.²

Los INNTI son altamente selectivos a la transcriptasa inversa del VIH-1 y tienen, en general, selectividad alta y toxicidad baja comparada con otros fármacos anti-VIH. Sin embargo, poseen propiedades farmacéuticas no óptimas y la resistencia por parte de las mutaciones, resalta la necesidad de continuar identificando y desarrollando INNTI nuevos.² La estructura tridimensional de la transcriptasa inversa puede compararse con una mano derecha dividiéndose en tres regiones siendo estas los dedos, la palma y el pulgar. La región de la palma incluye el sitio de unión de los INNTI y se localiza a 10 Å del sitio catalítico. Este sitio de unión no existe en la

TI, pero es creado al unirse con un INNTI. Tras la unión, las cadenas de Tyr181 y Tyr188 giran hacia el sitio catalítico. Estas modificaciones conformacionales son la base del efecto inhibidor contra la enzima.²

Los derivados de piridin-2(1*H*)-ona como INNTI fueron reportados por primera vez en 1991. Estos compuestos fueron identificados por un programa en Merck. Uno de los primeros inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 potentes y selectivos de esta clase, tenía un anillo de ftalimida pero la molécula era hidrolíticamente inestable. Un programa de optimización extensivo llevó al desarrollo de compuestos que llegaron a pruebas clínicas. Los compuestos representativos eran las piridinonas de Merck L-697,661, L-697,639, y L-696-229. Sin embargo, el surgimiento de resistencia obstaculizó su desarrollo. En particular, el surgimiento rápido de resistencia de las cepas de VIH que contenían las mutaciones Y181C, Y188L y K103N en la transcriptasa inversa, que finalmente llevaron al abandono de desarrollo clínico de las piridinonas de Merck. Sin embargo, el anillo de piridin-2(1*H*)-ona sigue siendo un núcleo básico para su optimización.²

Las moléculas híbridas de piridinona con 1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(fenil)timina (HEPT) y análogos tales como TNK651 fueron publicados como unas de las primeras modificaciones de las piridinonas de Merck para mejorar su actividad contra las cepas resistentes. Tras varios estudios de actividad estructural de los derivados de las piridinonas de Merck, se encontró que, los análogos adoptan una forma de mariposa en el sitio de enlace, una característica común de varios INNTI. El modelo de unión sugiere que la interacción clave que ayuda a la estabilización del anillo de piridinona en el sitio de acción, es principalmente un enlace de hidrógeno que se forma entre el nitrógeno del anillo de piridinona con el oxígeno de la cadena principal de K101. Estos estudios concluyen que el contacto hidrofóbico entre el anillo aromático de Y181 y el anillo de benzoxazol de las piridinonas de Merck pueden estabilizar el complejo y son las responsables de reducir la actividad tras mutar este residuo.³

Planteamiento del proyecto

Existe un número alto de personas infectadas en el mundo con VIH-1 y los tratamientos actuales contra el sida no son efectivos contra las cepas resistentes. Cada año hay miles de defunciones causadas por esta enfermedad, si bien el número baja de manera significativa, aún hay mucho espacio para mejorar los tratamientos y los medicamentos para combatir el virus.

Por lo que en este proyecto busca sintetizar compuestos que puedan tener un potencial biológico contra el VIH-1 y sus cepas resistentes.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Se requieren inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa nuevos que sean económicos, menos tóxicos, y efectivos aun con aquellas cepas resistentes. En este sentido el núcleo de ciclopentanpiridinona podría ser el tipo de compuesto que presente el potencial biológico buscado.

2.2. Objetivo General

El objetivo general de este proyecto es sintetizar derivados de *N*-alquilcarboxiisopropilciclopentanpiridinona con actividad inhibitoria potencial de la enzima TI del VIH-1.

2.3. Objetivos específicos

- a) Sintetizar el núcleo de ciclopentanpiridinona con sustituyente éster isopropílico en la posición C-3.
- b) Sintetizar el núcleo de carboxiisopropilciclopentanpiridinona con sustituyente cloro en la posición C-4.
- c) Sintetizar 15 análogos de carboxiisopropilciclopentanpiridinona con sustituyentes *N*-alquil y *N*-alquenil en la posición C-4.
- d) Caracterizar los intermedios y productos finales mediante técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y espectrométricas (EMIE).

III. ANTECEDENTES

3.1. Piridinonas en la química medicinal

Actualmente se encuentran varios fármacos con el núcleo activo de piridinona aprobados por la FDA en el mercado. La milrinona es un estimulante cardíaco potente. La pirfenidona es un agente para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), el gimeracilo y el tazemetostato son fármacos antineoplásicos, el ciclopirox es un agente antifúngico, la deferiprona es un conocido quelante del hierro y la doravirina es un fármaco contra el VIH (Figura 1). El patrón de sustituyentes en el anillo de la piridinona ejerce una influencia considerable sobre las propiedades farmacológicas y sus aplicaciones terapéuticas.³

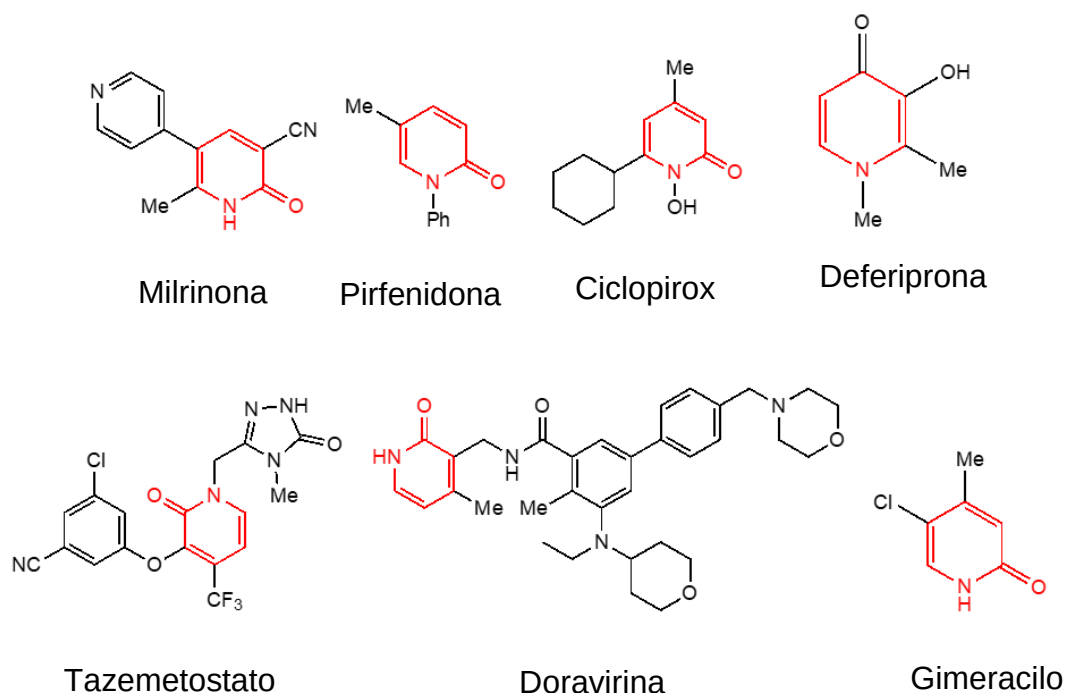


Figura 1. Fármacos en el mercado que contienen el núcleo de piridinona

La transcriptasa inversa es una enzima crucial en la etapa de replicación del VIH, ha sido reconocida como un punto importante en el tratamiento contra el sida.⁴

Los INNTI han sido desarrollados con actividades potentes contra el VIH-1 y propiedades farmacocinéticas favorables, por lo que se han ganado la aprobación para el uso clínico, tales como la nevirapina, delavirina, efavirenz, etravirina y rilpivirina (Figura 2).⁵

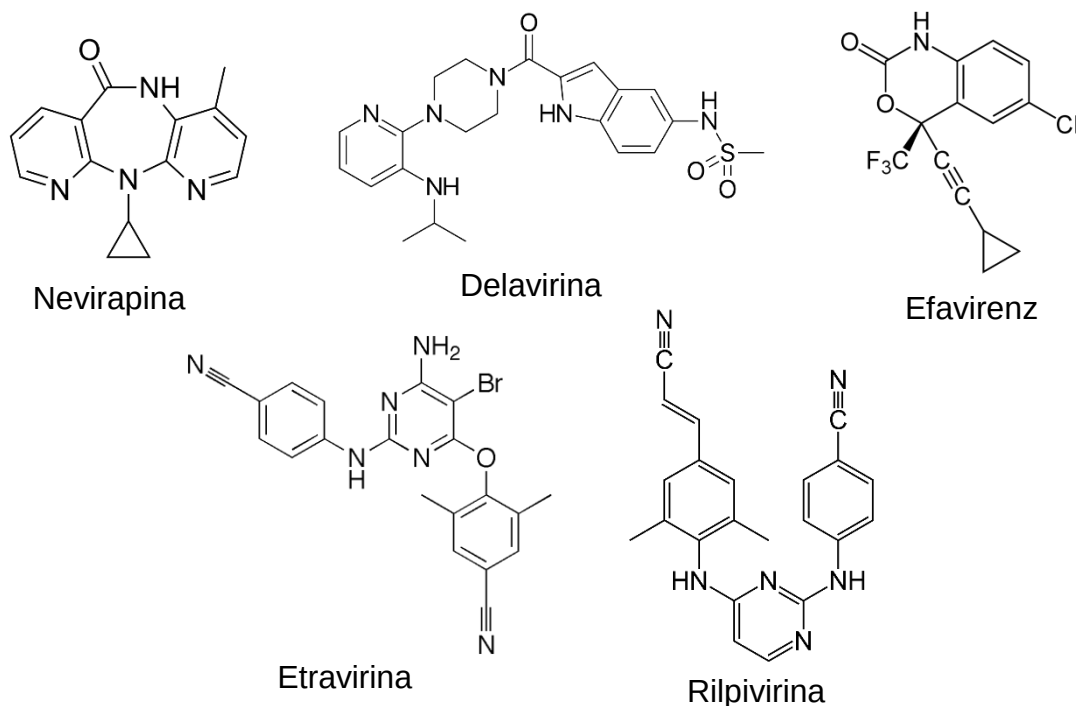


Figura 2. INNTIs como fármacos.

3.2. Piridinonas como inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa

En investigaciones previas se destaca la importancia de los sustituyentes del núcleo de piridinona y su posición para tener potencial inhibitorio contra la enzima TI.⁶ En la Figura 3 se muestra una estructura tridimensional (3D) de TI. La estructura 3D de la unidad p66 se ha comparado con una mano derecha teniendo un dominio de "dedos", "palma" y "pulgar". El dominio de la palma incluye el sitio activo de la polimerasa marcada en rojo en la Figura 3. El dominio de la palma también incluye el sitio de unión (residuos alostéricos) de los INNTI que se encuentra a unos 10 Å del sitio catalítico. Este sitio alostérico es de naturaleza hidrofóbica. Este sitio de unión no existe en la TI no unida, pero se crea tras la unión de un INNTI. Tras la unión de

un INNTI las cadenas laterales de Tyr181 y Tyr188 giran hacia el sitio catalítico. A su vez, esta rotación cambia la posición de los tres residuos de ácido aspártico catalítico en 2 Å. Se cree que estas modificaciones conformacionales son la base del efecto inhibitorio contra la enzima.

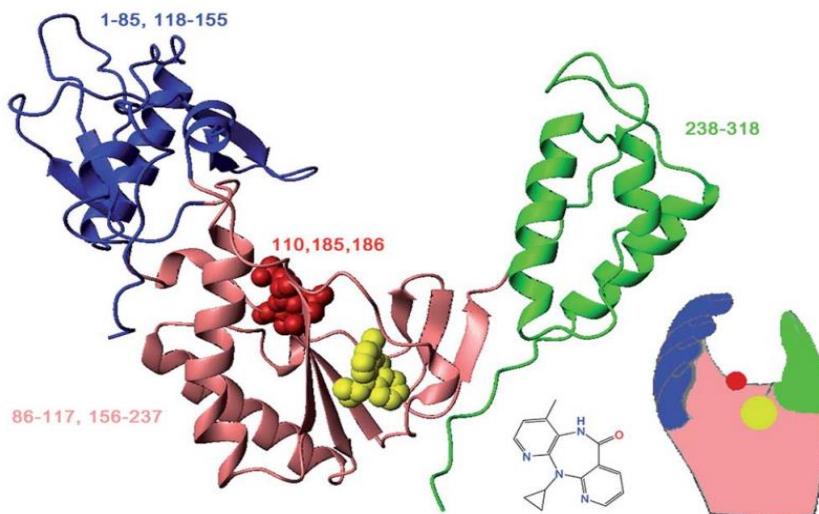


Figura 3. Representación esquemática de la estructura tridimensional de TI del VIH-1.

Los modelos cuantitativos de relación estructura-actividad (QSAR), pueden revelar correlaciones significativas entre la actividad biológica y los parámetros fisicoquímicos. Además, pueden usarse para mejorar e interpretar la estructura en términos de interacción biológica.⁷

A pesar de la disponibilidad amplia de información estructural de la TI, la detección virtual basada en acoplamiento solo ha dado lugar a unos pocos compuestos novedosos con una potencia mejorada en comparación con los compuestos conocidos. Este hecho se ha asociado, al menos en parte, con el mecanismo que utilizan los INNTI para unirse a la TI. Sin embargo, los estudios cinéticos y el análisis de las mutaciones indican que estos derivados se unen en el mismo sitio activo de la TI que otros INNTI. Los enfoques basados en QSAR son una alternativa plausible en el diseño de la estructura de los INNTIs.⁸

Durante el desarrollo inicial de los derivados de piridinona como INNTI, se realizaron simulaciones computacionales para ayudar en la racionalización de la actividad estructural. Cabe destacar que no había estructuras cristalográficas disponibles de TI unidas a esta clase de inhibidores. El acoplamiento flexible de las piridinonas de Merck con una serie de estructuras cristalográficas de TI cocrystalizadas con otros INNTI indicó que las piridinonas adoptan la conformación clásica de mariposa. Los modelos de acoplamiento también indicaron que el grupo NH de la lactama que tienen varios INNTI forma el enlace de hidrógeno característico con Lys101. Los resultados también sugirieron que el anillo de benzoxazol de compuestos como L-697,661 y L-696,229 tiene interacciones aromáticas con Tyr181. Por lo tanto, los modelos de acoplamiento proporcionaron una justificación basada en la estructura para reemplazar el anillo de benzoxazol con otro resto estructural.⁷

3.3. Modelado molecular de piridinonas

Se realizaron pruebas estructurales con híbridos de piridinona diferentes utilizando sustituyentes en C-3 y C-4 variados, y se realizaron pruebas “in silico” utilizando grupos alquenilamina en C-4 e isopropilo en C-3.⁹ Basado en la estructura del híbrido piridinona-UC781 propuesto anteriormente, la estructura química de 556 compuestos se propuso inicialmente en base a la accesibilidad sintética (Figura 4). El fundamento general del diseño fue introducir un grupo polar en C-3 y una cadena alifática insaturada en C-4.⁹

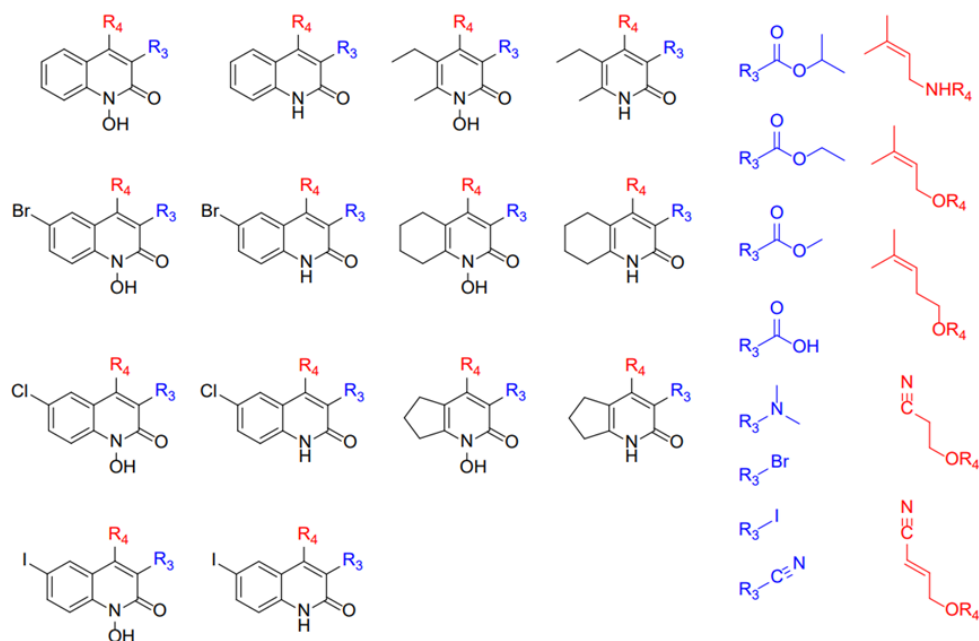


Figura 4. Estructuras químicas de derivados de piridinona utilizadas en el estudio de modelado molecular.

Todos estos compuestos se estudiaron por modelado molecular utilizando estructuras cristalográficas de la TI. Todos los compuestos mostraron interacciones de enlace de hidrógeno entre el hidrógeno de la lactama y el átomo de oxígeno del carbonilo del grupo K101 (Figura 5). En este estudio 76 compuestos destacaron por su acoplamiento con la enzima TI. Cabe señalar que estos compuestos contienen un grupo éster o ácido en C-3.

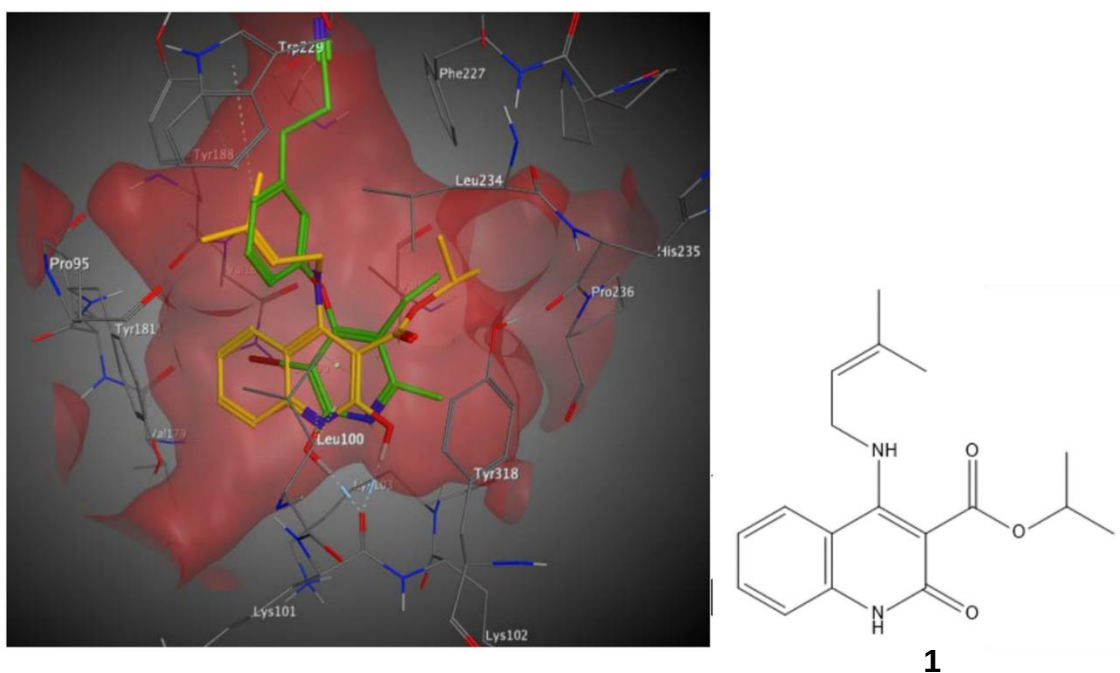
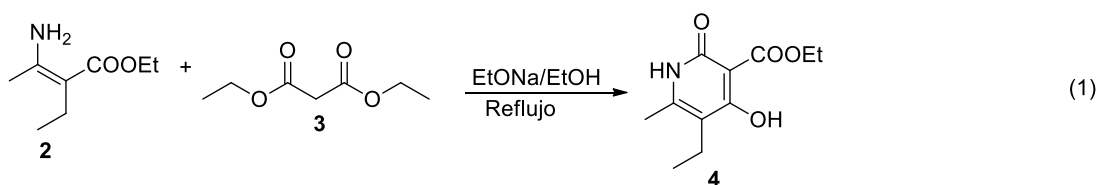


Figura 5. Representación de interacciones del núcleo de quinolona con la enzima TI.

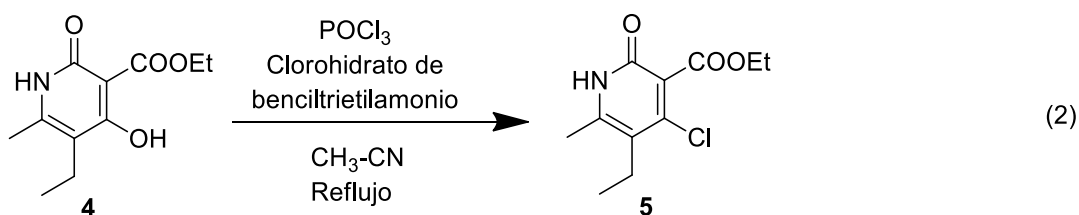
3.4. Síntesis del núcleo de piridinona

Varios derivados de piridinona se han sintetizado utilizando una metodología muy sencilla partiendo de un aminocrotonato para la formación del núcleo de piridinona.¹⁰ Los resultados fueron interesantes y revelaron que los compuestos más activos tenían una función nitro o amino y un grupo 3,5-dimetilfeniltiol en las posiciones C-3 y C-4, respectivamente. Estos requisitos estructurales característicos se extendieron luego a los análogos de 5-etil- y 5-etil-6-metilpiridinona, a partir de la conocida 5-etil-4-hidroxipiridinona o de 5-etil-4-hidroxi-6-metilpiridinona (**4**) que se preparó en una secuencia de dos pasos a partir de 2-etilaminocrotonato de etilo y malonato de dietilo (Ecuación 1).

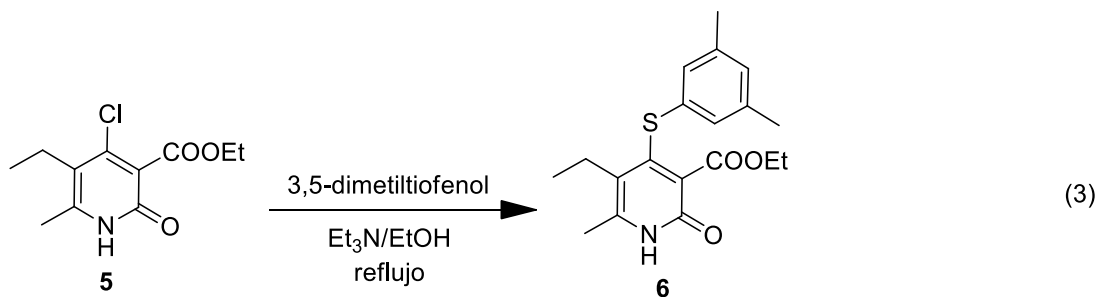
Una solución de malonato de dietilo se preparó con etóxido de sodio y etanol, se dejó en reflujo y calentamiento para posteriormente añadir el 2-etilaminocrotonato como se ejemplifica en la Ecuación 1.



Una vez obtenido la piridinona se procedió a añadir cloruro de benciltrietilamonio y oxiclورو de fosforilo disuelto en acetonitrilo, y se dejó en calentamiento y reflujo una vez más para clorar la posición C-4 (Ecuación 2).¹⁰



Tras obtener la piridinona clorada **5** se realizó una sustitución nucleofílica aromática con 3,5-dimetiltiofenol en etanol y trietilamina y se obtuvo el derivado final **6** (Ecuación 3).



Este compuesto presentó una actividad biológica muy buena, teniendo una concentración inhibitoria mínima contra el VIH-1 de 3 nM, contra cepas resistentes a la nevirapina de 2200 nM, lo que indica resistencia, y de 600 nM, específicamente contra la transcriptasa inversa.

3.5 Actividad biológica de las piridinonas

En un estudio donde se analizaron 26 compuestos utilizando el kit EnzChek® Reverse Transcriptase Assay (Invitrogen, EUA) en un ensayo de transcriptasa inversa para identificar las moléculas que interaccionan con la enzima y que además tienen un efecto inhibitorio.¹¹ Una curva de inhibición se realizó con seis concentraciones en un intervalo de entre 0.1 μM y 100 μM para determinar la concentración inhibitoria 50 (IC_{50}), la cual permite conocer la concentración a la cual se inhibe a la mitad la actividad de la enzima. En esta prueba se utilizó como control positivo de inhibición a los fármacos comerciales Nevirapina y Efavirenz, el efecto de estos fármacos sobre la actividad de la TI se muestra en la Figura 6; el efecto de ambos fue evaluado debido a que son INNTI de primera línea en el tratamiento antirretroviral de pacientes nuevos.

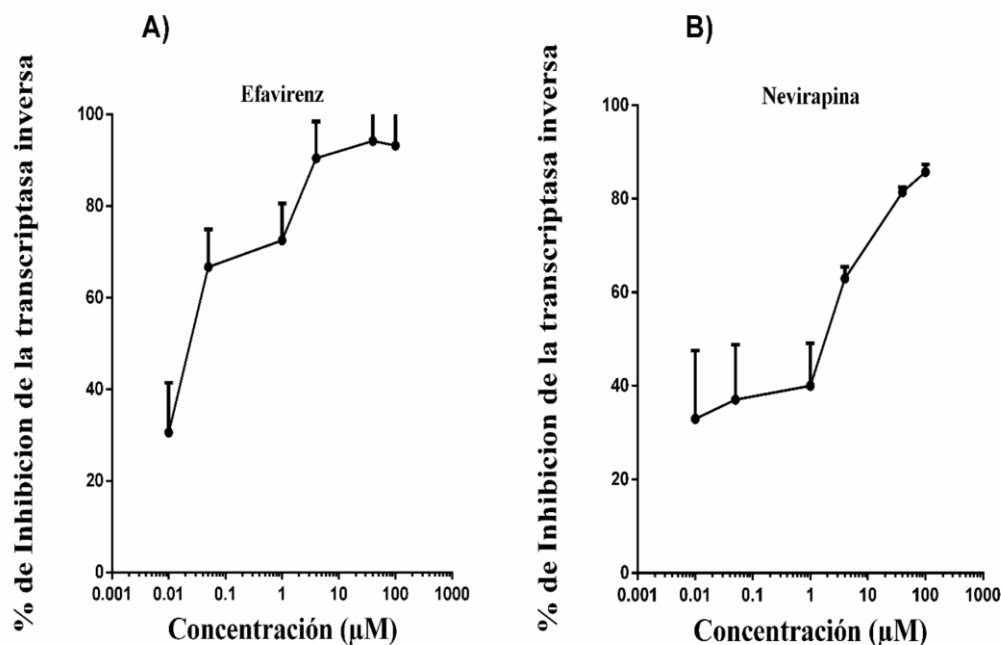


Figura 6. Porcentaje de inhibición de la transcriptasa inversa a concentraciones diferentes de A) Efavirenz y B) Nevirapina.

Los compuestos mejores de cada grupo en este estudio fueron el **DH-1**, **DA-4**, **DG-9** (Figura 7). El efecto de los compuestos de las familias diferentes de piridinonas se muestra en la Figura 8.

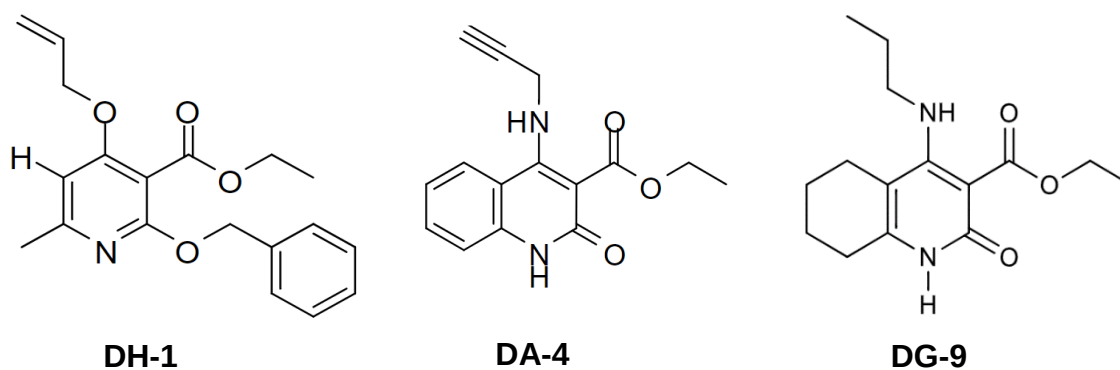


Figura 7. Derivados de piridinona destacados en pruebas biológicas.

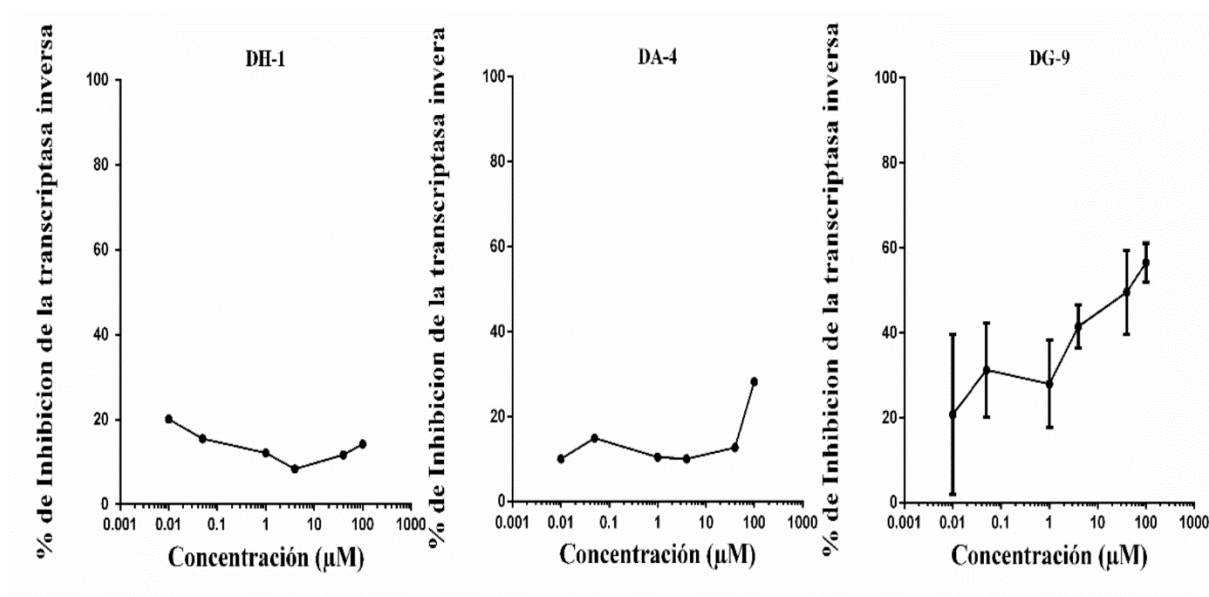


Figura 8. Efecto inhibitorio de la piridinonas **DH-1**, **DA-4** y **DG-9**, en la actividad transcriptasa inversa.

La mayoría de los compuestos mostraron efecto inhibitorio de la replicación del virus en medida diferente, los compuestos con valores de IC_{50} más bajos fueron **DG-9** (27.31 μ M) y **DG-4** (71.42 μ M) y **DH-1**(31.16 μ M) (Figura 9), la mayoría de las moléculas pertenecientes al grupo DG muestran una capacidad inhibitoria mayor en comparación con las otras familias de moléculas evaluadas.

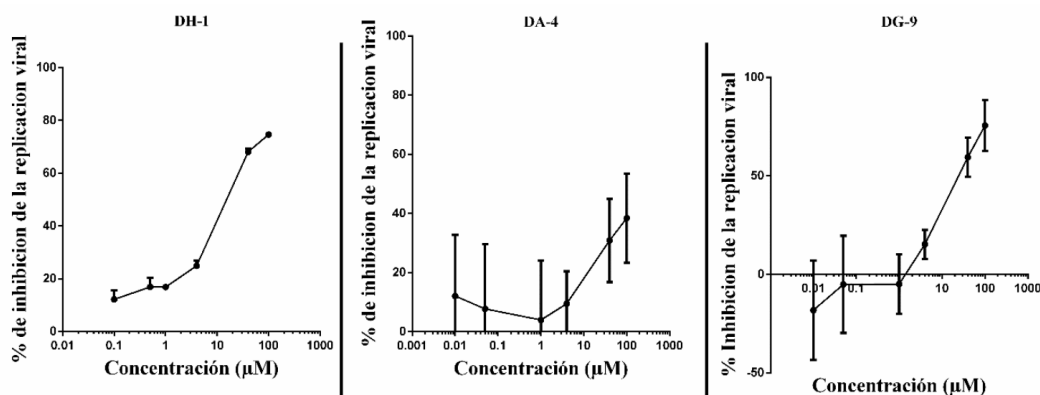


Figura 9. Efecto inhibitorio de la piridinonas **DH-1**, **DA-4** y **DG-9**, sobre la replicación del virus.

El método de MTT se utilizó para determinar la concentración citotóxica 50 (CC_{50}) (Figura 10), que permite conocer la concentración en la que una molécula reduce la viabilidad celular en un 50% comparado con el control. La mayoría de los compuestos evaluados muestran un cierto grado de toxicidad, principalmente en concentraciones micromolares; con excepción de algunos compuestos como el **DG-9**, que demostró no ser tóxico en las concentraciones evaluadas.

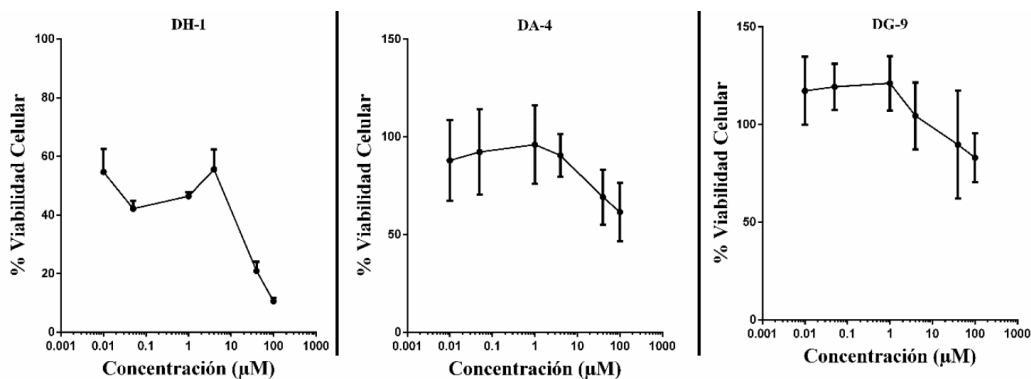


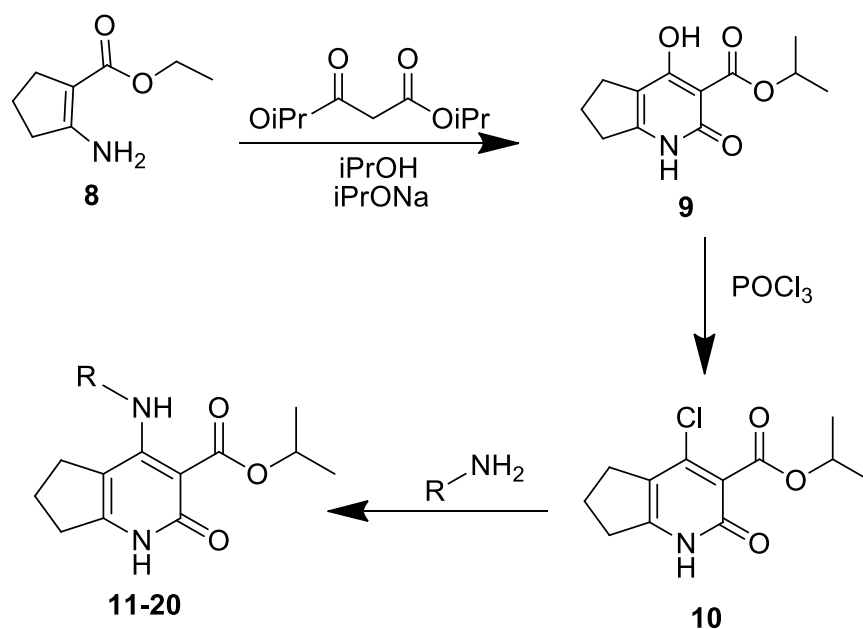
Figura 10. Efecto citotóxico de la piridinonas **DH-1**, **DA-4** y **DG-9**.

3.6. Hipótesis

La metodología propuesta para la obtención de derivados de *N*-aquil y *N*-alquenilciclopentanpiridinona permitirá la obtención de al menos 15 compuestos con actividad potencial contra la transcriptasa inversa del VIH-1.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

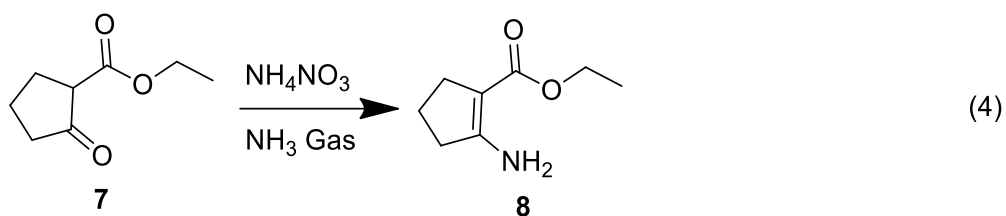
Con el propósito de obtener el núcleo de piridinona y sus derivados alquilamina y alquenilamina se utilizó la metodología de Bisagni y colaboradores¹⁰, donde a partir de un aminocrotonato se puede obtener el núcleo de piridinona para clorar posteriormente la posición C-4 y facilitar la sustitución electrofílica aromática en la posición C-4 con alquilaminas diferentes (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de derivados de carboxiisopropilciclopentanpiridinona.

4.1. Obtención del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**)

La reacción para obtener el aminocrotonato **8** (Ecuación 4) se monitorizó por cromatografía de gases hasta observar el consumo del compuesto **7**. El sólido obtenido se recrystalizó en éter de petróleo obteniendo un rendimiento del producto aislado del 85%.



En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **8** (Figura 11) se observa un singlete ancho en 5.60 ppm que corresponde a los dos hidrógenos del amina primaria. La señal del metileno del éster etílico se encuentra en 4.16 ppm como un cuarteto con constante de acoplamiento (J) de 6.8 Hz y se acopla con el metilo en 1.27 ppm, que aparece como un triplete y presenta la misma magnitud en la constante de acoplamiento. Los dos triplete correspondientes a los metilenos C-5 y C-3 se observan en 2.53 ppm y 2.49 ppm respectivamente, ambos con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz. Por último, la señal del metileno C-4 se observa como un quintuplete en 1.82 ppm con una $J = 7.2$ Hz.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **8** (ver pág. 90) se observa la señal del carbonilo en 168.1 ppm y la del C-2 en 161.6 ppm. La señal del C-1 se encuentra en 95.5 ppm y la del metileno unido al éster en 58.7 ppm. Por último, las señales de los metilenos C-3 y C-5 se encuentran en 35.1 ppm y 29.5 ppm, respectivamente. La señal del metileno C-4 está en 20.8 ppm y la del metilo del éster en 14.7 ppm.

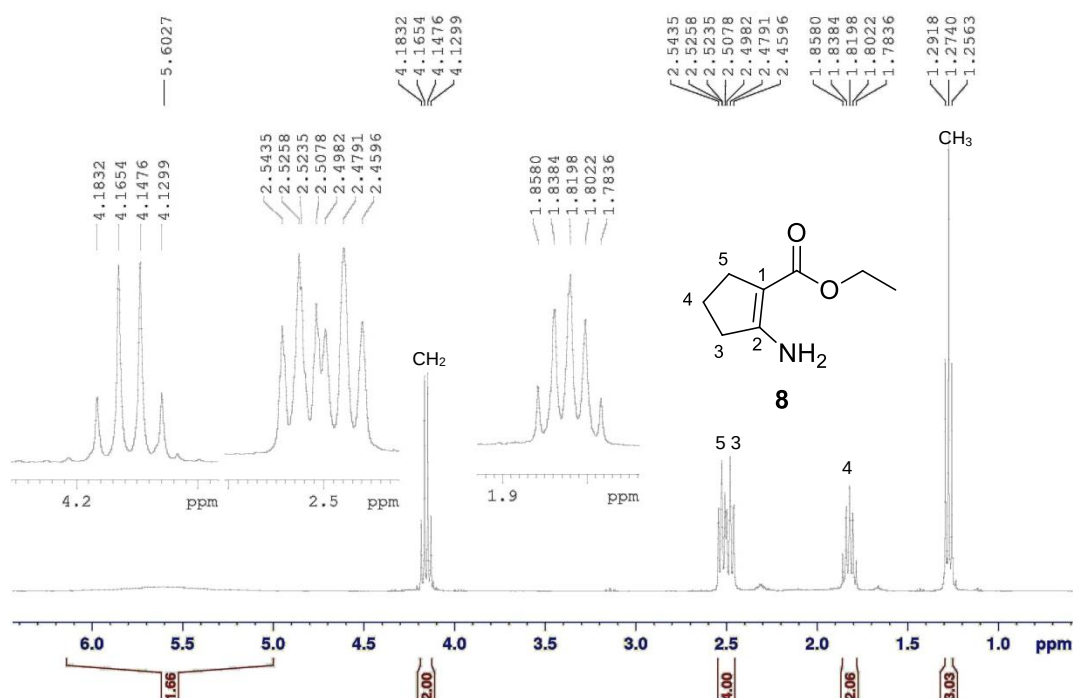


Figura 11. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**).

El espectro de masas muestra el ion molecular a 155 uma, que corresponde al peso molecular del compuesto **8** de 155 g/mol (ver pág. 89). La pérdida del grupo etilo corresponde al pico m/e 126. El pico base en m/e 110 corresponde a la pérdida del etoxilo y por último, el fragmento m/e 82 corresponde a la pérdida de monóxido de carbono a partir del pico base (Figura 12).

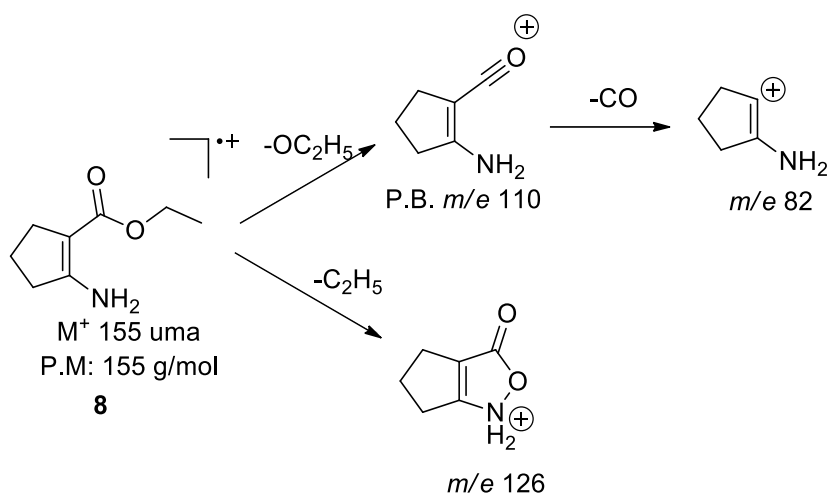
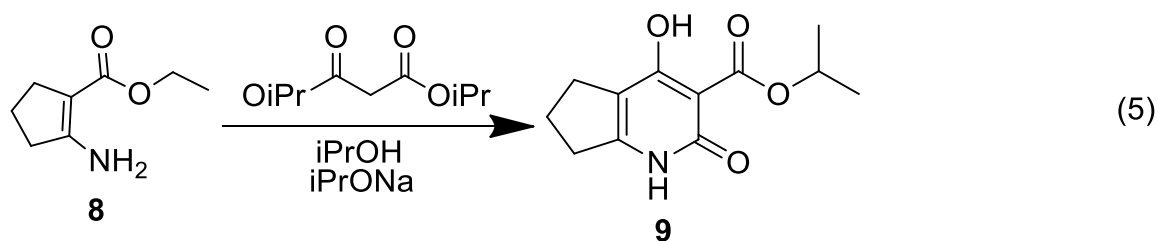


Figura 12. Patrón de fragmentación del aminocrotonato **8**.

4.2. Obtención del núcleo de ciclopentanpiridinona **9** con grupo éster isopropílico en C-3.

Utilizando la metodología reportada por Bisagani y colaboradores¹⁰, se obtuvo la carboxiisopropilciclopentanpiridinona **9**, con un rendimiento del 60% (Ecuación 5). Cabe señalar, que se realizó una modificación al método utilizando isopropanol como disolvente para evitar la posible solvólisis del etanol y que se obtuviera la mezcla de los ésteres.



En el espectro de RMN ^1H del compuesto **9** obtenido en $\text{DMSO}-d_6$ (ver pág. 93) se encuentra la señal del hidrógeno de la lactama en 11.61 ppm. La señal en 5.13 ppm que aparece como un septuplete con $J = 6.4$ Hz, corresponde al metino que se acopla con los metilos del isopropilo que se encuentran como un doblete en 1.28 ppm y con $J = 6.4$ Hz. La señal de los metilenos C-7 y C-5 se observan como

tripletes en 2.75 ppm y 2.59 ppm, respectivamente, con $J = 7.6$ Hz, y la del metileno C-6 en 2.00 ppm como un quintuplete con $J = 7.6$ Hz.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **9** (ver pág. 93) se encuentra la señal del carbonilo del éster en 171.8 ppm, la del carbonilo C-2 en 161.3 ppm, la del carbono C-4 se encuentra en 171.4 ppm y la del carbono C-3 en 96.7 ppm. Las señales de los carbonos cuaternarios 7a y 4a se encuentran en 157.4 ppm y 108.9 ppm, respectivamente. La señal del metino del grupo isopropilo se encuentra en 68.8 ppm. Por último, las señales de los metilenos C-7, C-5, C-6 se encuentran en 31.9 ppm, 26.8 ppm y 22.1 ppm, respectivamente, y la de los metilos del grupo isopropilo en 21.9 ppm. En el espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC se observa que la señal del H-6 en 2.00 ppm correlaciona con la señal del carbono en 21.94 ppm y la señal en 1.28 ppm correlaciona con la señal de los metilos del grupo isopropilo 22.14 ppm (Figura 13).

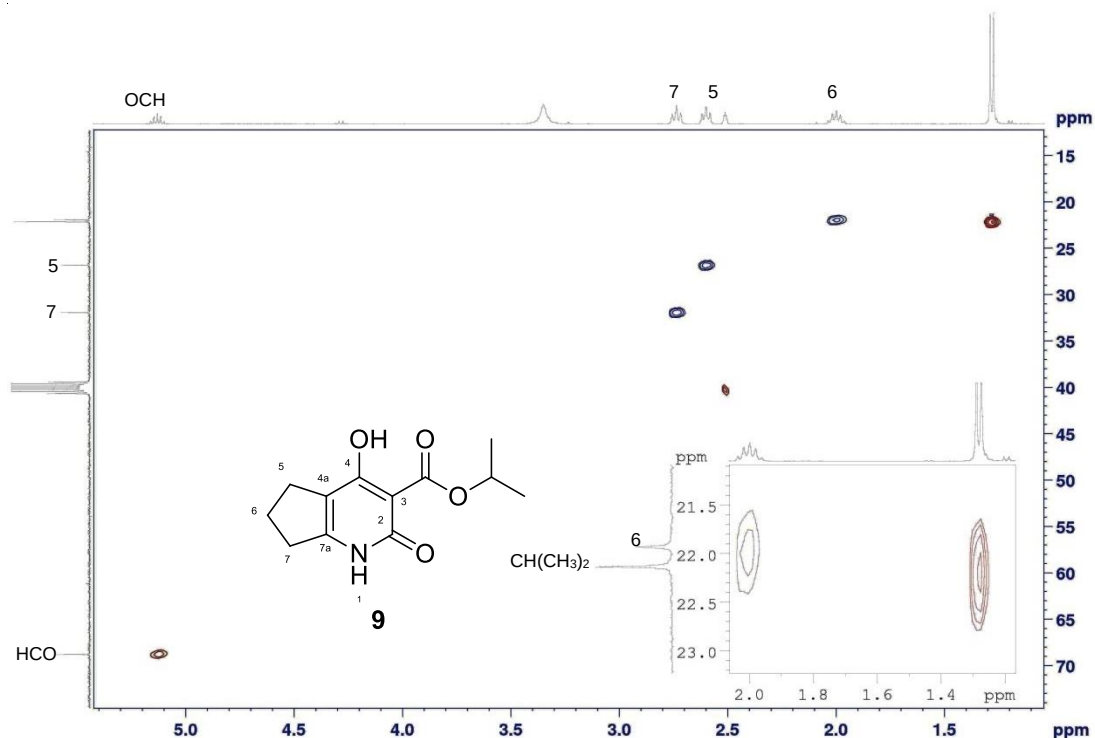


Figura 13. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC obtenido en $\text{DMSO-}d_6$ de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona, **9**.

En el espectro de masas el ion molecular se encuentra en 237 uma que corresponde al peso molecular de 237 g/mol del compuesto **9** (ver pág. 92). El fragmento de m/e 177 se forma por un rearrreglo de tipo efecto *orto*, donde se pierde isopropanol. El pico base en m/e 151 corresponde a la pérdida del fragmento $C_4H_6O_2$. El pico en m/e 121 corresponde a un fragmento tras la pérdida consecutiva de dos moléculas de monóxido de carbono a partir del fragmento de m/e 177 (Figura 14).

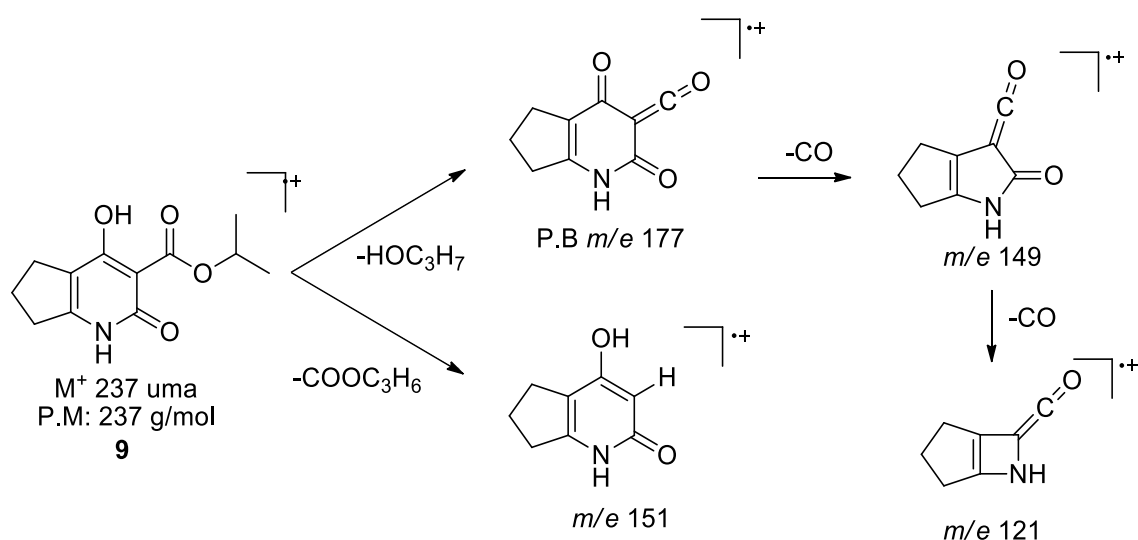
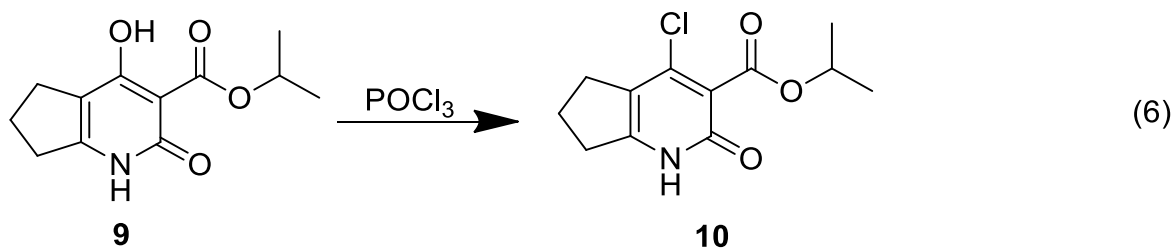


Figura 14. Patrón de fragmentación de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona, **9**.

4.3. Obtención de la 4-clorocarboxiisopropilciclopentanpiridinona, **10**.

La reacción para obtener el núcleo de carboxiisopropilciclopentanpiridinona monoclorado en C-4 **10** (Ecuación 6)¹² se monitorizó mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, para detectar la formación del producto diclorado y observar el consumo del reactivo **9**. Se separó el producto monoclorado del diclorado con diclorometano y se recrystalizó el monoclorado hasta alcanzar un 98% de pureza, obteniendo un rendimiento del producto aislado del 68%.



En el espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 (Figura 15) se observa la señal del hidrógeno de la lactama en 12.39 ppm como un singulete ancho. La señal del metino del isopropilo se observa como un septuplete en 5.06 ppm y con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz. La señal de los metilos vecinos a esta, se observa en 1.26 ppm, con una constante de acoplamiento igual. Las señales de los metilenos C-5 y C-7 se observan como tripletes en 2.83 ppm y 2.69 ppm, respectivamente, y con una constante de acoplamiento de 7.6 Hz. La señal del metileno C-6 se observa como un quintuplete en 2.03 ppm con una constante de acoplamiento de 7.6 Hz.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **10** (ver pág. 96) se encuentran las señales del carbonilo del éster en 164.2 ppm, la del C-2 en 160.1 ppm. La señal del carbono C-4 se observa en 141.4 ppm, la del carbono C-3 en 120.6 ppm y las de los carbonos 7a y 4a en 152.1 ppm y 116.4 ppm, respectivamente. La señal del metino del grupo éster se observa en 69.3 ppm, las señales de los metilenos C-7, C-5 y C-6 se encuentran en 32.3 ppm, 29.2 ppm y 21.9 ppm, respectivamente. Por último, la señal de los metilos del grupo isopropilo se encuentra en 21.8 ppm.

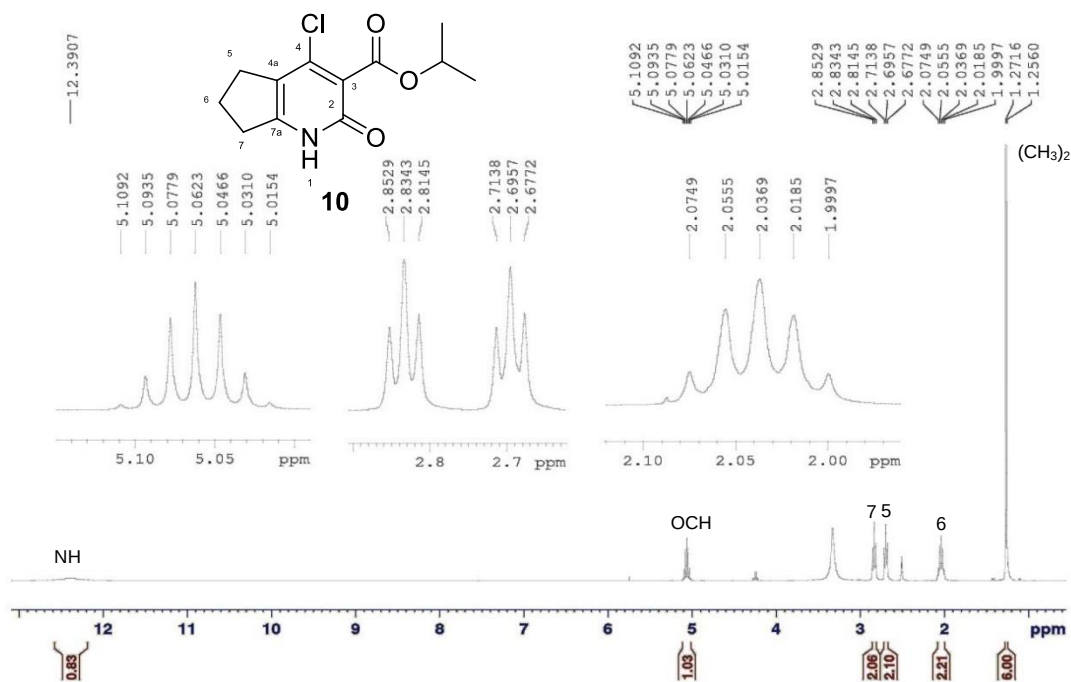


Figura 15. Espectro de RMN ¹H obtenido en CDCl₃ del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).

El espectro de masas del compuesto **10** (ver pág. 95) muestra el ion molecular en 255 uma que corresponde al peso molecular de 255 g/mol, así como la contribución isotópica del cloro en 257 uma. El pico base se observa en *m/e* 195 que corresponde a la pérdida de isopropanol, el fragmento *m/e* 167 se forma por la pérdida de monóxido de carbono a partir del pico base. Posteriormente, el fragmento *m/e* 167 pierde el cloro dando el pico *m/e* 132 (Figura 16).

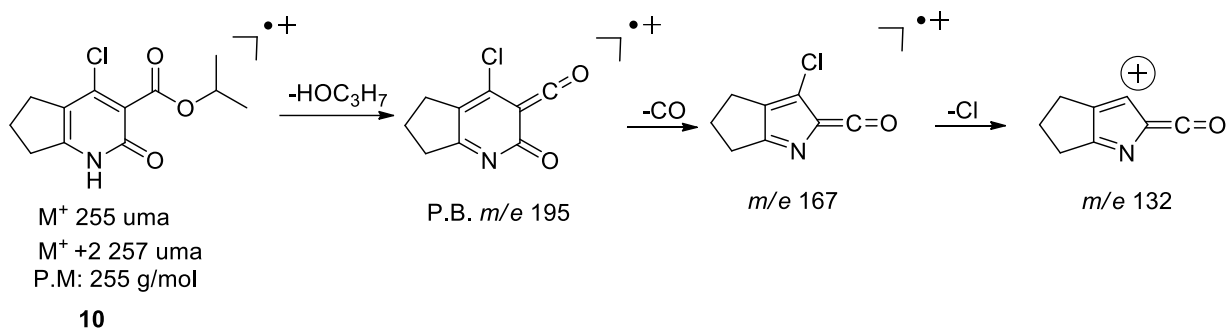
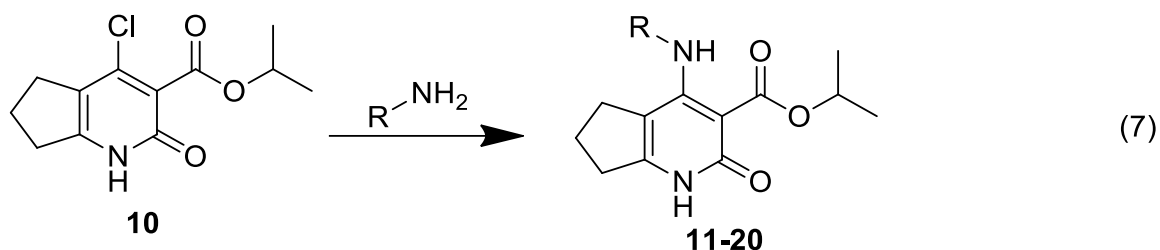


Figura 16. Patrón de fragmentación del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).

4.4. Obtención de derivados de carboxiisopropilciclopentanpiridinona (**11-23**) con sustituyentes amina en C-4.

En la obtención de los derivados *N*-alquilcarboxiisopropilciclopentanpiridinona **11-23**, al núcleo clorado **10** se le adicionó el amina correspondiente y como disolvente se utilizó isopropanol (Ecuación 7). Cada reacción tuvo un tiempo diferente para consumir el reactivo, desde las 48 h hasta 1 mes y se monitorizó el transcurso de la reacción por CGEM.



Todos los derivados alquilamina presentan las señales características del núcleo carboxiisopropilciclopentanpiridinona y solamente difieren en las señales de la porción del alquilamina. En los espectros de RMN ^1H de los derivados alquilamina, las señales para el núcleo carboxiisopropilciclopentanpiridinona se resumen de la siguiente forma, las señales de los hidrógenos de la lactama se encuentran entre 12.00 y 12.26 ppm. Las señales entre 5.13 y 5.17 ppm, que aparecen como

septupletes con $J = 6.4-6.7$ Hz corresponden a los metinos del éster que se acoplan con los metilos del isopropilo. Estos se encuentran como dobletes en 1.36-1.37 ppm y con $J = 6.4-7.2$ Hz. Las señales de los metilenos C-7 y C-5 se observan como tripletes en 3.00-2.92 ppm y 2.79-2.72 ppm, respectivamente, con $J = 7.2-7.6$ Hz, y las señales de los metilenos C-6 en 2.02-2.04 ppm como quintupletes con $J = 7.2-7.6$ Hz (Tabla 1).

En los espectros de RMN ^{13}C se encuentran las señales de los carbonilos del éster en 169.2-170.6 ppm, las de los carbonilos C-2 en 161.3-165.4 ppm, las señales de los carbonos C-4 se encuentran en 156.3-160.4 ppm. Las señales de los carbonos C-3 en 93.1-95.2 ppm. Las señales de los carbonos cuaternarios 7a y 4a se encuentran en 153.2-154.7 ppm y 105.3-109.2 ppm, respectivamente. Las señales de los metinos de los grupos isopropilo aparecen en 66.8-69.3 ppm. Por último las señales de los metilenos C-7, C-5, C-6 se encuentran en 30.7-32.6, 29.9-32.0 y 22.5-23.3 ppm, respectivamente, y las señales de los metilos del grupo isopropilo en 21.8-22.3 ppm (Tabla 2). Es importante destacar que en los espectros de RMN HMBC ^1H - ^{13}C se observa la correlación entre H-1' y el carbono 4a.

En los derivados lineales (**11-14**) se fue aumentando la longitud de cadena para incrementar las posibilidades de tener una interacción con triptófano 229, un aminoácido que no se ha encontrado que se presente mutación, ahora bien, los derivados ramificados (**15-17**) se sintetizaron para inducir una flexibilidad mayor en la cadena. Se sintetiza un derivado con un ciclo en la cadena (**18**) similar al del fármaco Efavirenz para buscar ese mismo potencial biológico. De la misma manera y bajo el mismo criterio se sintetizaron derivados insaturados lineales (**19-20**) y ramificados (**21-22**) en busca de interacciones de tipo π - π con las cadena proteicas, y finalmente, un derivado alquino (**23**).

Tabla 1. Desplazamientos de las señales de RMN ^1H de los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-
alquilamina **11-23**.

Señal	RMN ^1H , en ppm, (mult. J en Hz)						
	11	12	13	14	15	16	17
1	12.18 (s, 1H)	12.04 (s, 1H)	12.40 (s, 1H)	12.26 (s, 1H)	12.00 (s, 1H)	12.00 (s, 1H)	12.33 (s, 1H)
5	2.77 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.77 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.72 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.77 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.79 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.79 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.78 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)
6	2.04 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.02 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.03 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.03 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.04 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.04 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.03 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz)
7	3.08 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)	2.99 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	3.08 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)	2.99 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.92 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.92 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	3.01 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)
OCH	5.15 (sep, 1H, $J = 6.0$ Hz)	5.12 (sep, 1H, $J = 6.4$ Hz)	5.12 (sep, 1H, $J = 6.4$ Hz)	5.16 (sep, 1H, $J = 6.4$ Hz)	5.17 (sep, 1H, $J = 6.4$ Hz)	5.17 (sep, 1H, $J = 6.4$ Hz)	5.15 (sep, 1H, $J = 6.4$ Hz)
(CH ₃) ₂	1.37 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.36 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.37 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.37 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.36 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.36 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.37 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz)
NH	9.25 (ca, 1H)	9.23 (ta, 1H)	9.27 (ta, 1H)	9.21 (ta, 1H)	9.20 (ta, 1H)	9.33 (ta, 1H)	9.22 (ta, 1H)
1'	3.15 (d, 3H, $J = 5.3$ Hz)	3.45 (c, 2H, $J = 6.0$ Hz)	3.49 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz)	3.47 (c, 2H, $J = 5.6$ Hz)	4.08 (m, 1H, $J = 6.4$ Hz)	3.29 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)	3.50 (dt, 2H, $J = 5.6$ Hz)
2'		1.63 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz)	1.59 (dt, 2H, $J = 7.2$ Hz)	1.60 (m, 2H, $J = 4.8$ Hz)	1.23 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.81 (m, 1H, $J = 6.8$ Hz)	1.51 (c, 2H, $J = 7.6$ Hz)
3'		0.99 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)	1.41 (m, 2H, $J = 7.6$ Hz)	1.37 (m, 2H)		0.98 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz)	1.68 (n, 1H, $J = 6.8$ Hz)
4'			0.84 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)	1.37 (m, 2H)			0.93 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz)
5'				0.91 (t, 3H, $J = 6.0$ Hz)			

Tabla 1. Desplazamientos de las señales de RMN ^1H de los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alquilamina **11-23** (cont).

Señal	RMN ^1H , en ppm, (mult. J en Hz)					
	18	19	20	21	22	23
1	12.09 (s, 1H)	12.30 (s, 1H)	-	11.99 (s, 1H)	12.14 (s, 1H)	11.01 (s, 1H)
5	2.74 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.70 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz)	2.71 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.70 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz)	2.69 (t, 2H, $J = 7.6$)	2.61 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz)
6	2.01 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	1.96 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.07 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz)	1.96 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	1.95 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	1.94 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)
7	2.99 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)	2.91 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)	3.00 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz)	2.95 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz)	2.91 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz)	2.93 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)
OCH	5.13 (sep, 1H, $J = 6.0$ Hz)	5.09 (sep, 1H)	5.14 (sep, 1H, $J = 6.4$ Hz)	5.09 (sep, 1H, $J = 6.3$ Hz)	5.08 (m, 1H)	5.00 (sep, 1H $J = 6.0$ Hz)
(CH ₃) ₂	1.36 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.29 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.32 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)	1.29 (d, 6H, $J = 6.2$ Hz)	1.29 (d, 6H, $J = 6.2$ Hz)	1.22 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz)
NH	9.25 (ta, 1H)	9.04 (ta, 1H)	-	8.93 (s, 1H)	9.05 (ta, 1H)	8.47 (ta, 1H)
1'	3.54 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz)	3.49 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz)	3.51 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz)	3.99 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)	3.40 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz)	4.19 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz)
2'	1.47 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz)	2.28 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz)	1.69 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz)	5.21 (cct, 1H)	2.20 (c, 2H, $J = 7.6$ Hz)	
3'	0.69 (m, 1H)	5.73 (ddt, 1H, $J = 6.8$ Hz)	2.16 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz)	-	5.03 (m, 1H)	3.35 (s, 1H)
4'	0.45 (c, 2H, $J = 5.6$ Hz)	5.09 (m, 2H)	5.83 (ddt, 1H, $J = 6.8$ Hz)	trans 1.68 (s, 3H) cis 1.60 (s, 3H)	-	
5'	0.06 (c, 2H, $J = 4.4$ Hz)		trans 5.05 (dd, 1H, $J = 17.0$ Hz) cis 4.99 (dd, 1H, $J = 10.2$ Hz)		trans 1.64 (s, 3H) cis 1.56 (s, 3H)	

Tabla 2. Desplazamientos de las señales de RMN ^{13}C de los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alquilamina **11-23**.

Señal	RMN ^{13}C , δ en ppm												
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
2	164.5	164.6	164.8	164.8	164.5	164.6	164.7	164.7	164.7	165.4	164.7	164.7	161.3
3	93.3	93.3	93.1	93.3	93.5	93.4	93.1	93.4	93.7	95.2	93.5	93.5	94.8
4	160.4	159.4	159.4	159.4	158.5	159.5	159.4	159.4	159.2	160.0	159.2	159.2	156.3
4a	106.5	106.6	106.5	106.5	106.5	106.6	106.5	106.5	106.5	109.2	106.6	106.6	105.3
5	30.9	31.1	30.9	31.1	31.1	31.0	30.9	31.1	31.0	32.0	31.2	31.1	29.9
6	22.6	22.6	22.6	22.5	22.5	22.6	22.6	22.6	22.6	23.3	22.6	22.6	22.7
7	32.1	32.2	32.2	32.2	32.2	32.3	32.2	32.3	32.2	32.6	32.2	32.2	30.7
7a	154.5	154.6	154.6	154.6	154.7	154.7	154.6	154.5	154.7	154.8	154.6	154.5	153.2
C=O	170.7	170.6	170.6	170.6	170.4	170.6	170.6	170.6	170.4	171.4	170.4	170.5	169.2
OCH	67.8	67.7	67.7	67.7	67.7	67.7	67.7	67.7	67.7	69.3	67.7	67.7	66.8
(CH ₃) ₂	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	22.3	21.8
1'	31.8	46.4	44.4	44.7	45.1	52.3	42.9	44.9	43.9	44.8	42.7	44.6	33.0
2'		24.2	32.9	30.7	24.8	29.9	39.8	36.1	35.1	31.9	121.2	29.8	81.6
3'		11.5	20.1	29.1		20.2	25.9	8.6	134.6	31.0	136.6	120.2	74.8
4'			13.9	22.6			22.6	4.5	117.8	138.8	25.8	135.2	
5'				14.1						116.1	18.3	25.9	
6'												18.1	

A continuación se discutirá la caracterización de cada derivado sintetizado en este proyecto.

4.4.1. Caracterización del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).

La síntesis de derivados amino se inició con la alquilamina más pequeña, la metilamina. El derivado metilamina se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 75%.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **11** (Figura 17) se observa la señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino como un cuarteto ancho en 9.25 ppm y el metilo en 3.5 ppm como un doblete con una constante de acoplamiento de 5.3 Hz. En el espectro de ^{13}C se observa la señal del metilo C-1' en 31.8 ppm.

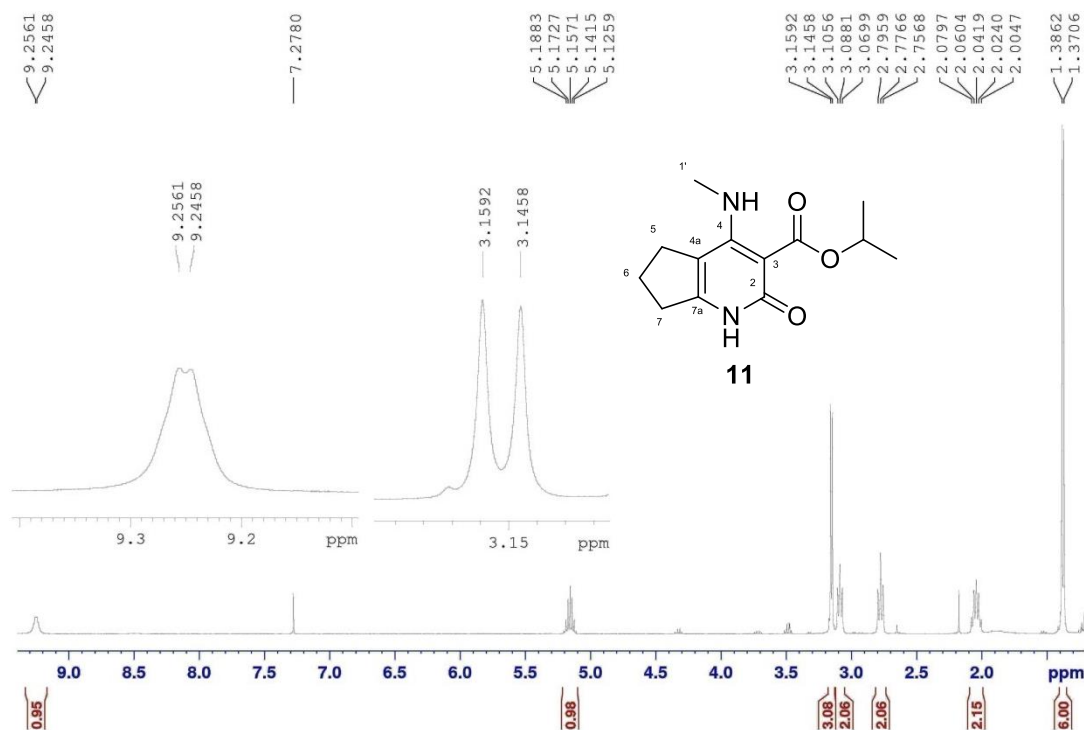


Figura 17. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 4-(metilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).

En el espectro de masas del compuesto **11** (ver pág. 98) el ion molecular aparece en 250 uma, que corresponde al peso molecular de 250 g/mol. El pico en m/e 208 corresponde a la pérdida de propeno. El pico base aparece en m/e 190 y se forma por un rearrreglo de tipo efecto *orto* donde se pierde isopropanol, que se forma por la ruptura del isopropiloxilo y el hidrógeno del amina. Además, se observa un pico en m/e 162 que se forma a partir del pico base de la amina y corresponde a la pérdida de C_2O con contracción de anillo (Figura 18).

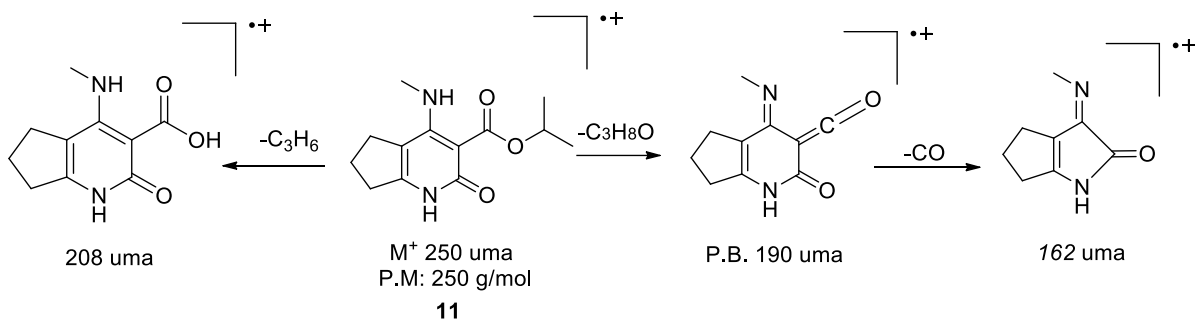


Figura 18. Patrón de fragmentación del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).

4.4.2. Caracterización del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**12**).

Este derivado se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del producto aislado del 97%. En el espectro de RMN 1H se observan las señales características de la porción amina del compuesto **12**, un triplete ancho en 9.23 ppm correspondiente al hidrógeno del amina que correlaciona en el espectro COSY 1H - 1H (Figura 19) con el metileno H-1', esta señal se observa como un pseudocuarteto en 3.45 ppm con una constante de acoplamiento 6.0 Hz, debido a que también se acopla con la señal del metileno H-2', este con apariencia de un quintuplete en 1.63

ppm, con $J = 7.2$ Hz, que a su vez correlaciona con la señal del metilo H-3' en 0.99 ppm que es un triplete y presenta una $J = 7.4$ Hz.

En el espectro de ^{13}C se observa la señal del carbono C-1' en 46.2 ppm, la del carbono C-2' en 24.0 ppm y la señal del metilo C-3' en 11.3 ppm.

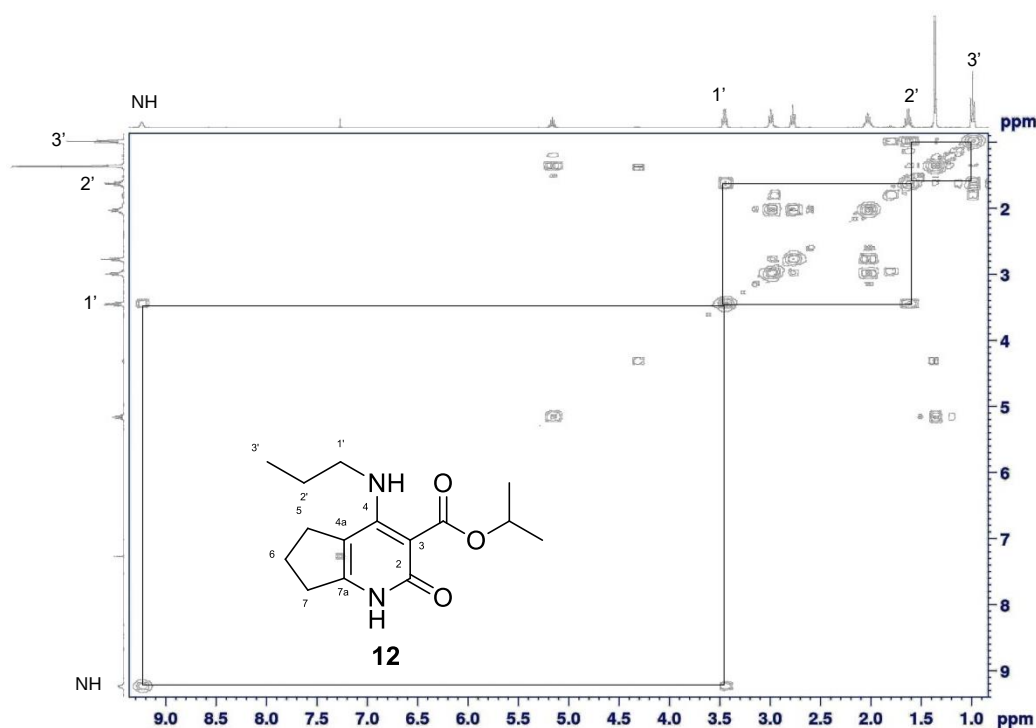


Figura 19. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**12**).

En el espectro de masas del compuesto **12** el ion molecular aparece en 278 uma, que corresponde al peso molecular de 278 g/mol. La ruptura beta al grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de isopropanol por rearrreglo de tipo efecto *orto*. Además, se observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 20).

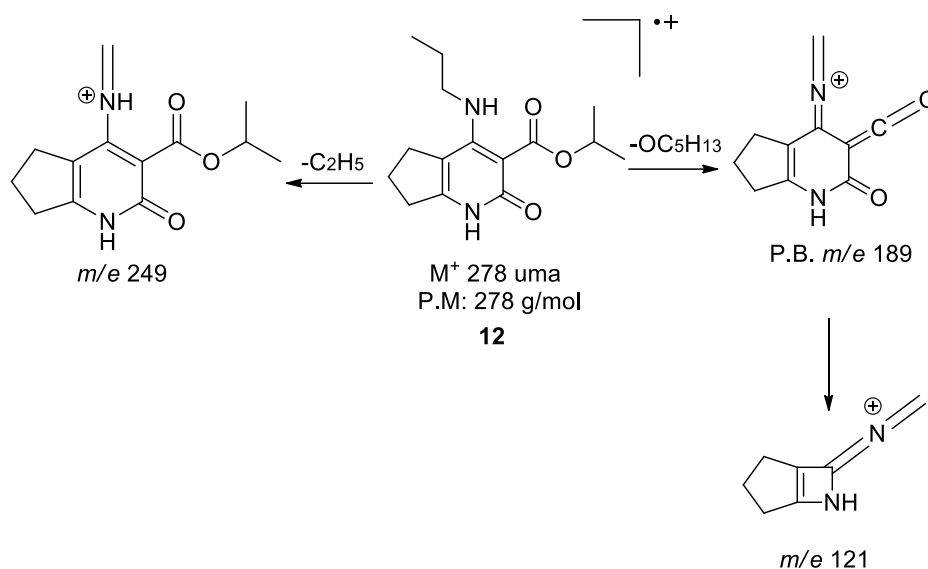


Figura 20. Patrón de fragmentación del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**12**).

4.4.3. Caracterización del 4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**13**).

Continuando con la prolongación de la cadena se sintetizó el derivado del butilamino con un rendimiento del producto aislado del 78% como un sólido blanco.

En el espectro de RMN COSY 1H - 1H del compuesto **13** (Figura 21) se observa la señal del hidrógeno de la amina como un triplete ancho en 9.27 ppm y su correlación la señal del metileno H-1' en 3.49 ppm que se observa como un pseudocuarteto con una $J = 7.2$ Hz. La señal del metileno H-2' en 1.59 ppm se observa como un triple de triples con una $J = 7.2$ Hz. La señal del metileno H-3' en 1.41 ppm se observa como un triple de cuartetos con una $J = 7.6$ Hz. Por último la señal del metilo H-4' en 0.84 ppm se observa como un triplete con una $J = 7.2$ Hz.

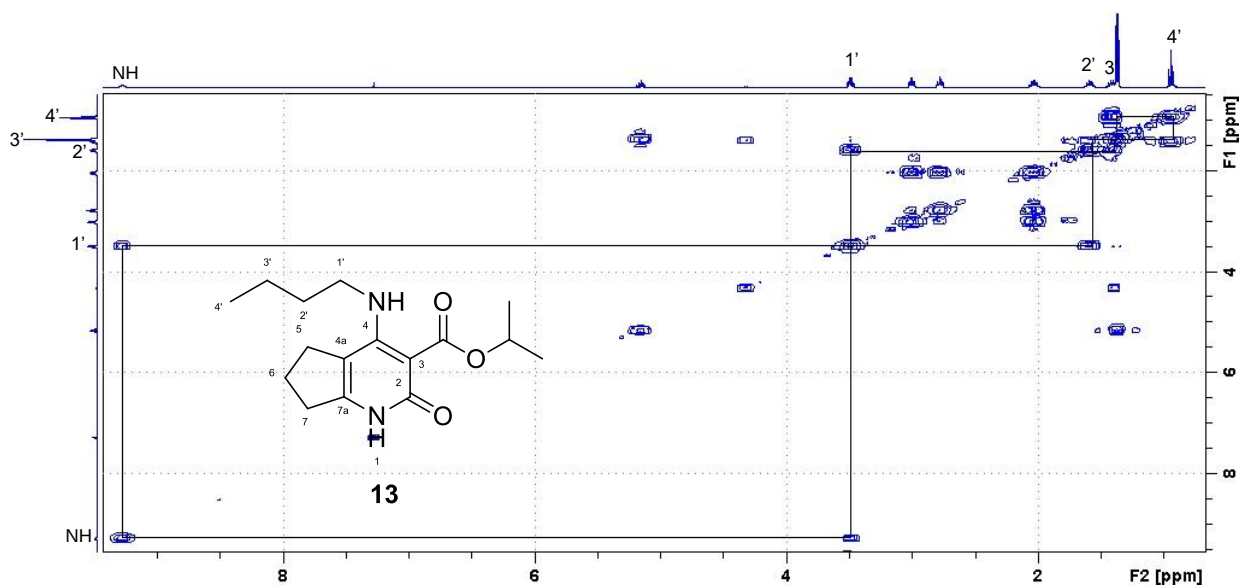


Figura 21. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**13**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **13** observamos la señal del carbono C-1' en 44.4 ppm, la del metileno C-2' en 32.9 ppm, la señal del metileno C-3' en 20.1 ppm y la del metilo C-4' en 13.9 ppm.

En el espectro de masas del compuesto **13** el ion molecular aparece en 292 uma, que corresponde al peso molecular de 292 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol; además, se observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 22).

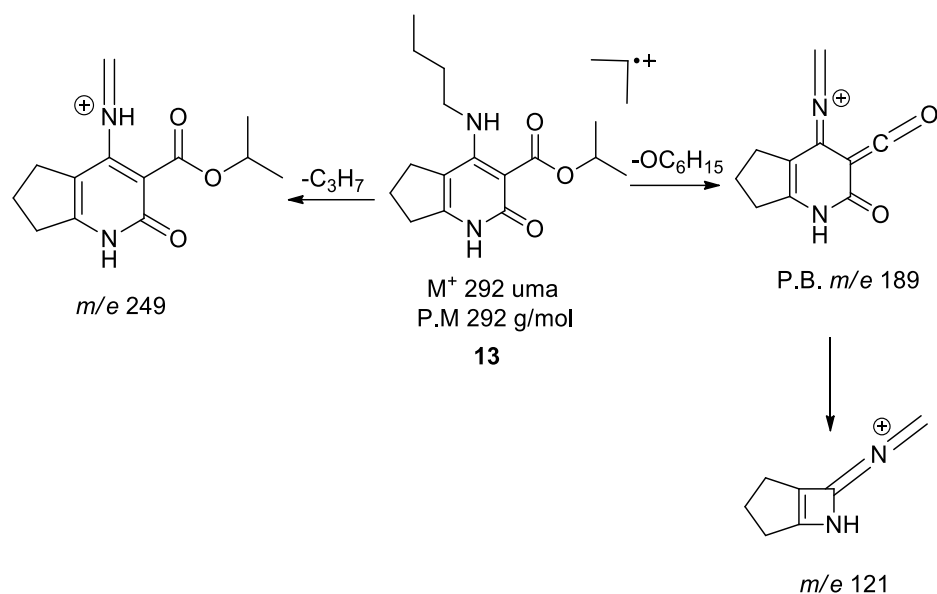


Figura 22. Patrón de fragmentación del 4-(butilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**13**).

4.4.4. Caracterización del 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**14**).

Para finalizar la síntesis de derivados alquilamina lineales se obtuvo con un rendimiento del producto aislado del 80% el derivado del pentilamino como un sólido blanco.

En el espectro RMN COSY 1H - 1H (Figura 23) se puede observar la correlación de un triplete ancho en 9.21 ppm correspondiente a la amina con la señal del metileno H-1' que aparece como un cuarteto en 3.47 ppm y presenta una constante de acoplamiento de 5.6 Hz, que a su vez correlaciona con la señal del metileno H-2' que aparece en 1.60 ppm como un quintuplete con una $J = 4.8$ Hz. Hay un cuadro de correlación entre el metileno H-2' y la señal ancha donde aparecen los metilos del isopropilo en 1.37 ppm. Esto indica el solapamiento de las señales de los metilenos H-3' y H-4' con el doblete de los metilos del isopropilo y se confirma debido a que el área bajo la curva de la señal integra para 10 hidrógenos. Por último, se observa una

cuadro de correlación entre la señal del metilo H-5', que aparece como un triplete en 0.91 ppm con $J = 6.0$ Hz y la señal ancha correspondiente a los metilos del isopropilo, confirmando la presencia de la señal para el metileno H-4'.

En el espectro de RMN ^{13}C las señales de los metilenos C-1', C-2', C-3' y C-4' aparecen en 44.5, 30.5, 28.9, y 22.4 ppm, respectivamente, la señal del metilo C-5' se encuentra en 13.9 ppm.

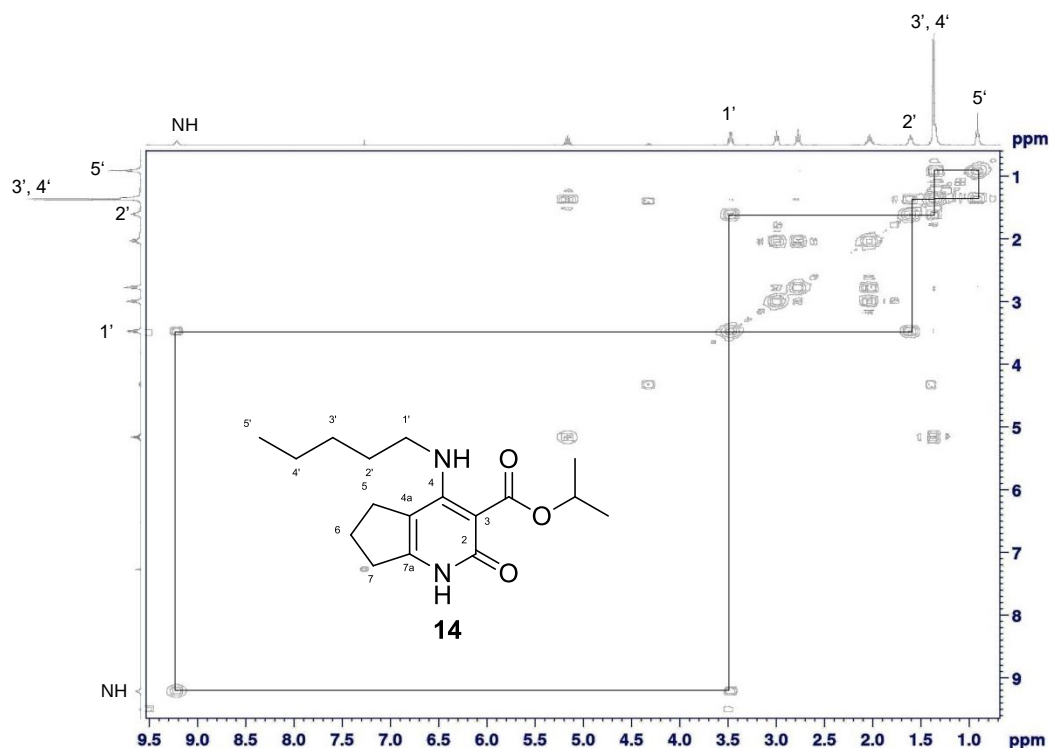


Figura 23. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**14**).

En el espectro de masas del compuesto **14** el ion molecular aparece en 306 uma, que corresponde al peso molecular de 306 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se

observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 24).

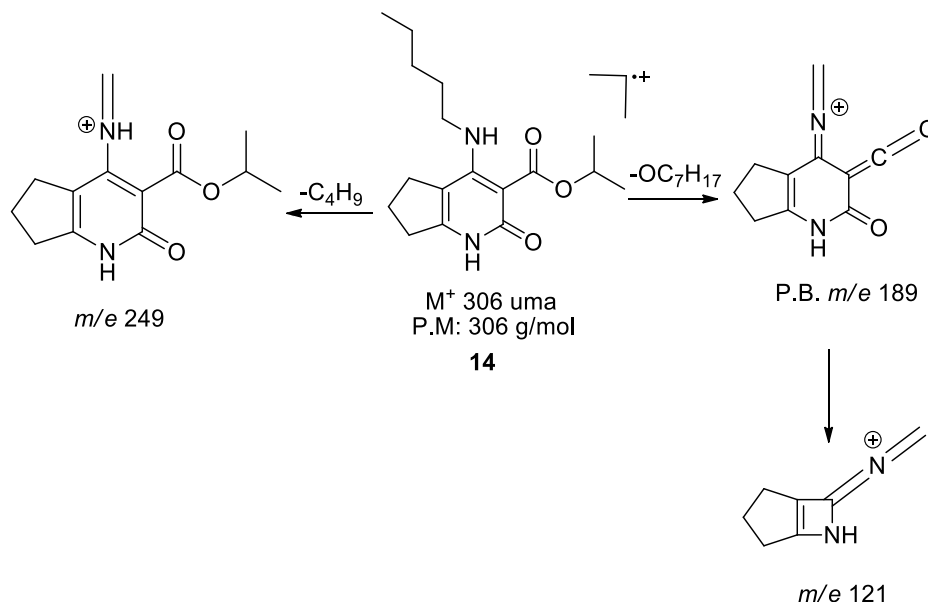


Figura 24. Patrón de fragmentación del 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**14**).

4.4.5. Caracterización del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).

La síntesis de derivados alquilamina ramificados si inicio introduciendo el grupo isopropilamino, el cual se obtuvo con un rendimiento del producto aislado del 27% como un sólido blanco.

En el espectro de RMN 1H del compuesto **15** (Figura 25) se observa un triplete ancho en 9.20 ppm correspondiente a la amina. Un septuplete de dobles se observa en 4.08 ppm con $J = 8.7$ y 6.4 Hz correspondiente al metino H-1', debido a que se acopla con la señal del hidrógeno del amina y la de los metilos H-2' que aparecen como un doblete en 1.23 ppm con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz y una

integración para seis hidrógenos. En el espectro de RMN ^{13}C aparece la señal del metino C-1' en 44.9 ppm y la de los metilos C-2' en 24.7 ppm.

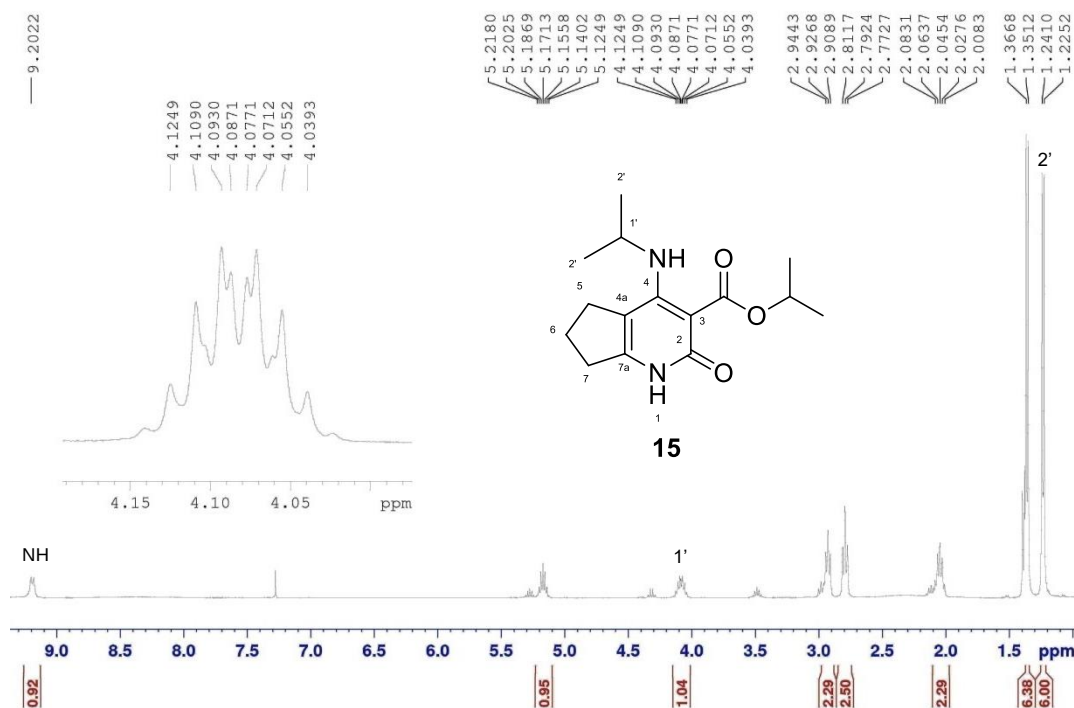


Figura 25. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).

En el espectro de masas del compuesto **15** (ver pág. 101) el ion molecular aparece en 278 uma, que corresponde al peso molecular de 278 g/mol. El pico base aparece en m/e 203 debido a la pérdida de isopropanol y un metilo del grupo amina como ruptura beta. Además, se observa un pico en m/e 189 que corresponde a la pérdida del segundo metilo del grupo amina (Figura 26).

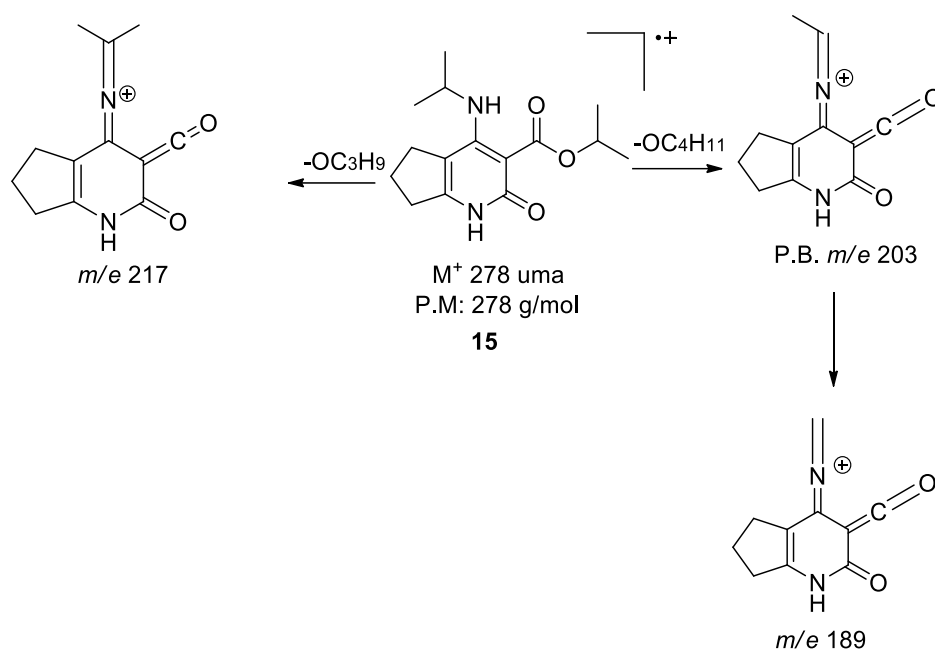


Figura 26. Patrón de fragmentación del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).

4.4.6. Caracterización del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**16**).

El derivado con grupo isobutilamino se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 87%. En el espectro de RMN ^1H del compuesto **16** (Figura 27) se observa un triplete ancho en 9.33 ppm correspondiente al hidrógeno del amina. La señal del metileno H-1' se observa como un doble de dobles en 3.29 ppm con constantes de acoplamiento de 6.4 y 5.8 Hz. El nonaplete en 1.82 ppm corresponde al metino H-2' que se acopla tanto con el metileno H-1', como con los metilos H-3'. Por último, la señal de los metilos H-3' aparecen en 0.99 ppm como un doblete con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz y una integración para seis hidrógenos. En el espectro de RMN ^{13}C se observan la señal del metileno C-1' en 52.1 ppm, la del metino C-2' en 29.7 ppm y la señal de los metilos C-3' en 20.1 ppm.

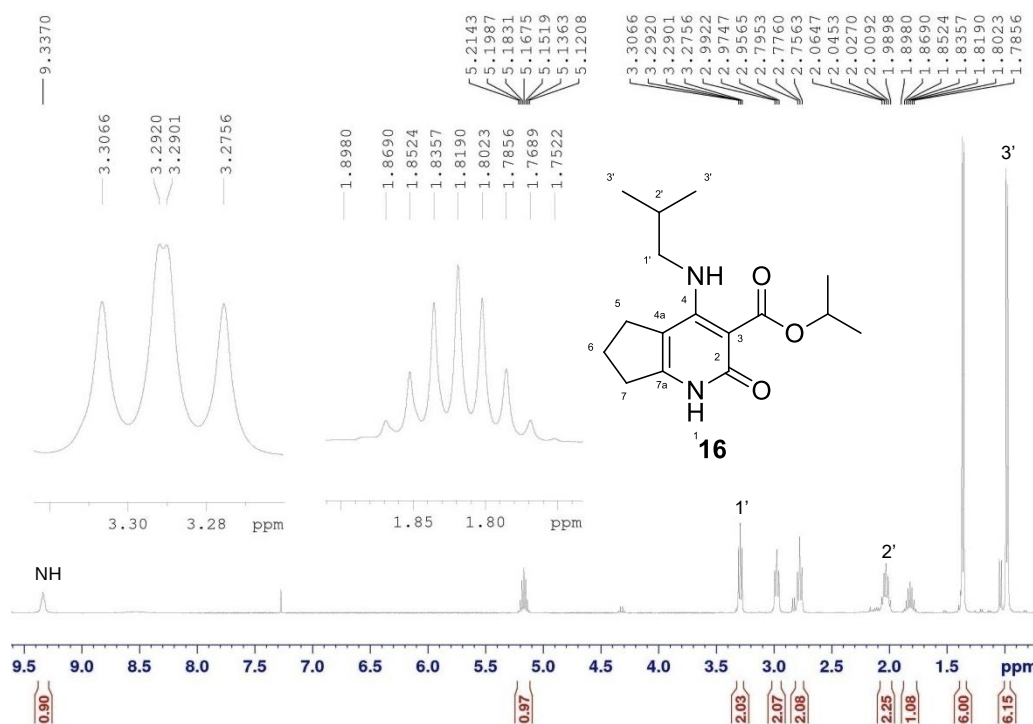


Figura 27. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**16**).

En el espectro de masas del compuesto **16**, el ion molecular aparece en 292 uma, que corresponde al peso molecular de 292 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 28).

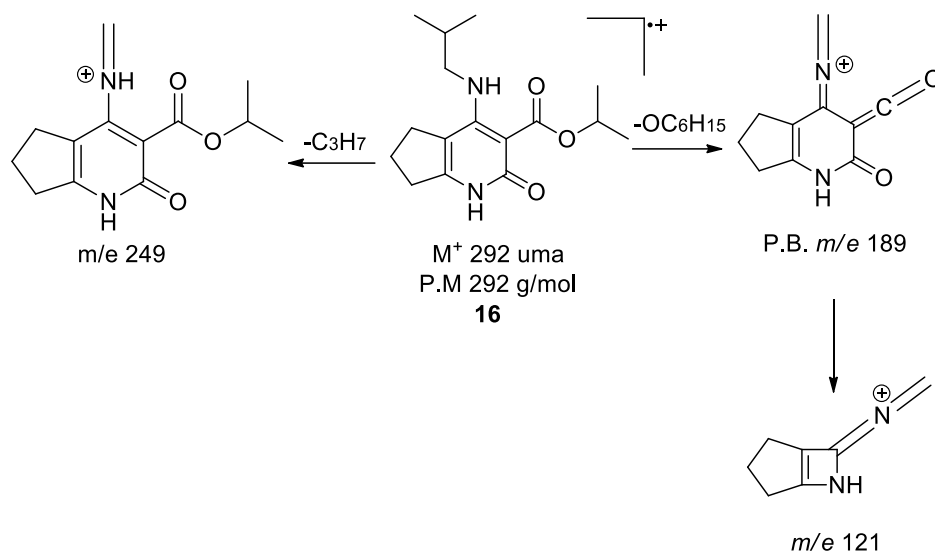


Figura 28. Patrón de fragmentación del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**16**).

4.4.7. Caracterización del 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**17**).

Aumentando aún más la longitud de la cadena se obtuvo el derivado isopentilamino como un sólido blanco con un rendimiento del producto aislado del 83%.

En el espectro de RMN 1H del compuesto **17** (Figura 29) se observa la señal correspondiente al hidrógeno de la amina en 9.22 ppm como un triplete ancho. La señal del metileno H-1' se observa como un cuarteto en 3.50 ppm con $J = 5.6$ Hz, la señal del metileno H-2' aparece como un cuarteto en 1.51 ppm con una $J = 7.6$ Hz, el metino H-3' corresponde a la señal en 1.68 ppm que se observa como un nonaplete con $J = 6.8$ Hz. Por último, la señal de los metilos H-4' se observa como un doblete en 0.93 ppm con una $J = 6.8$ Hz.

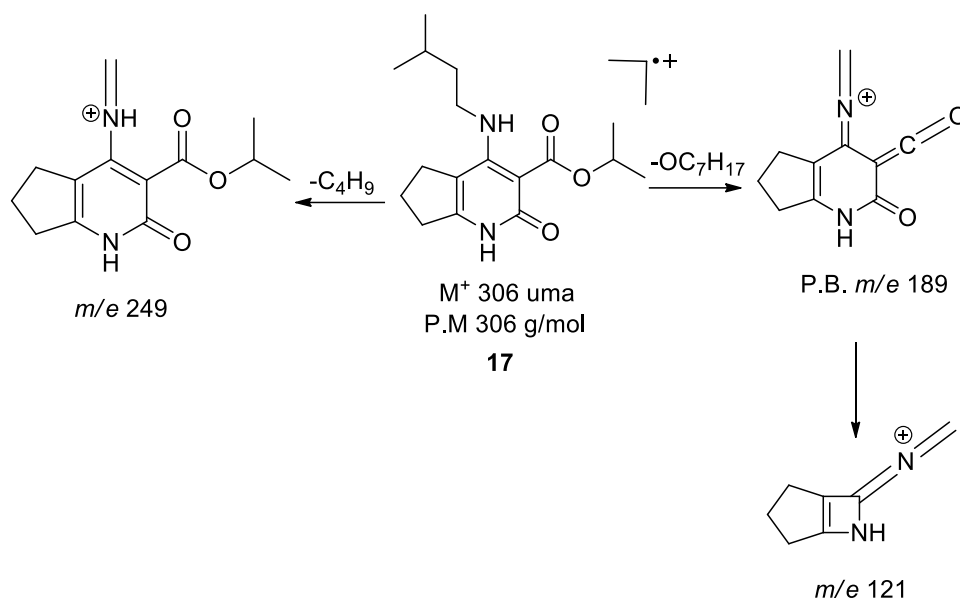


Figura 30. Patrón de fragmentación del 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**17**).

4.4.8. Caracterización del 4-(2-ciclopropil-etilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).

El compuesto **18** se sintetizó debido a la similitud estructural con el fármaco Efavirenz con un ciclo de tres metilenos en la cadena, se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del producto aislado del 12%.

En el espectro de RMN 1H del compuesto **18** la señal que se observa como un triplete ancho en 9.25 ppm corresponde a la amina del sustituyente. La señal del metileno H-1' se encuentra en 3.54 ppm y se observa como un cuarteto y presenta una $J = 6.8$ Hz y correlaciona con la señal del metileno H-2' que se encuentra en 1.47 ppm como un cuarteto y $J = 6.8$ Hz y también correlaciona con la señal del metino H-3' que se observa como un multiplete en 0.69 ppm. La señal de los hidrógenos *trans* al sustituyente del ciclopropilo en los metilenos H-4' se encuentran en 0.45 ppm y se observan como un cuarteto con una $J = 5.6$ Hz, y la señal de los hidrógenos *cis* se encuentra en 0.06 ppm como un cuarteto con una $J = 4.4$ Hz. El espectro de RMN

HSQC ^1H - ^{13}C (Figura 31) se observa cómo las dos señales en el espectro de hidrógeno, correlacionan solamente con un carbono en 4.5 ppm.

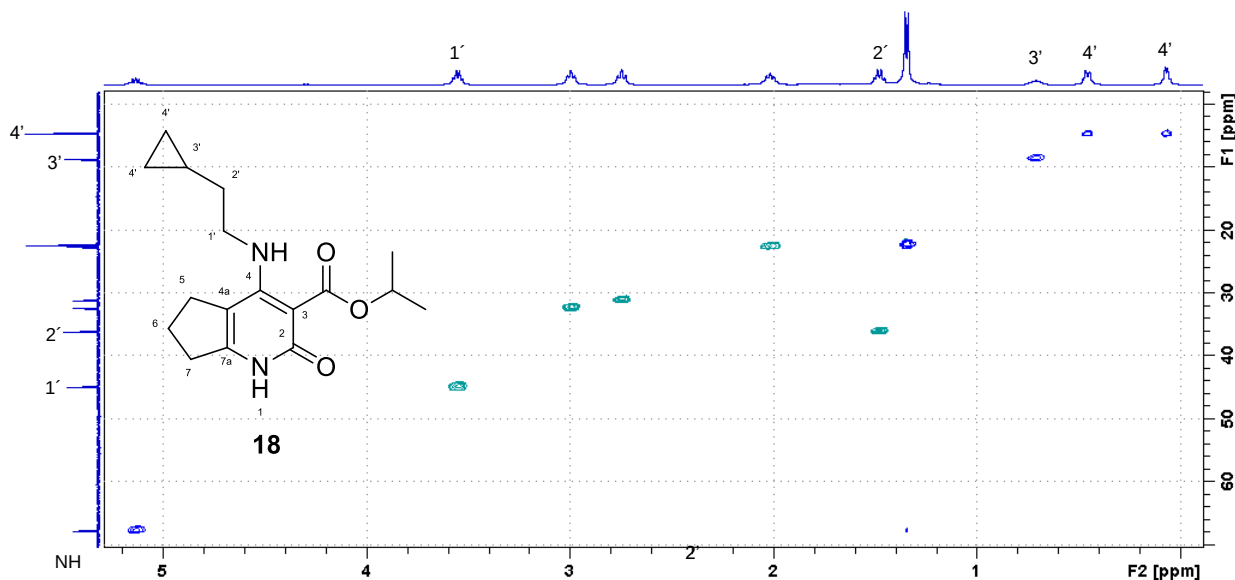


Figura 31. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 4-(2-ciclopropiletilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **18** (ver pág. 104) se observa la señal del carbono C-1' en 44.9 ppm, la del metileno C-2' en 36.1 ppm, la señal del metino C-3' en 8.6 ppm y la de los metilenos C-4' en 4.5 ppm.

En el espectro de masas del compuesto **18** (ver pág. 103) el ion molecular aparece en 304 uma, que corresponde al peso molecular de 304 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 32).

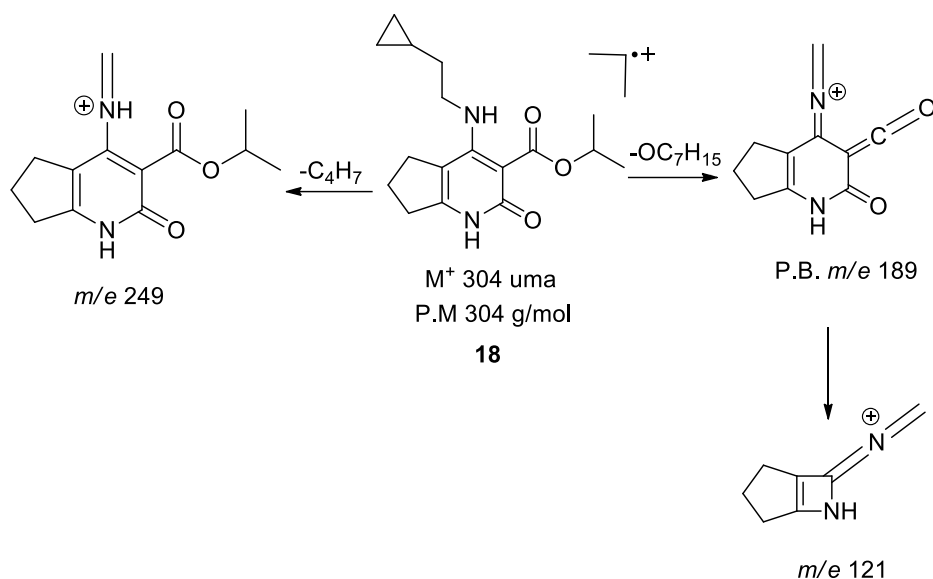


Figura 32. Patrón de fragmentación del 4-(2-ciclopropil-etilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).

4.4.9. Caracterización del 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).

En busca de tipos de interacciones nuevas se sintetizaron derivados insaturados, el derivado 2-butenamino se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del producto aislado del 23%.

En el espectro de RMN COSY 1H - 1H del compuesto **19** (Figura 33) se observa como un triplete ancho la señal de la amina en 9.04 ppm, ésta tiene un cuadro de correlación con la señal del metileno H-1' en 3.49 ppm que se observa como un cuarteto y presenta una $J = 6.8$ Hz; ésta a su vez correlaciona con el metileno H-2' que se encuentra en 2.28 ppm como un cuarteto con una $J = 7.2$ Hz, y a su vez correlaciona con el metino H-3' vinílico que se observa como un doble de doble de tripletes en 5.73 ppm con $J = 10.3, 6.8$ y 3.3 Hz, y se observa una correlación con el multiplete en 5.09 ppm que corresponde a H-4' que se encuentra solapada con la señal del metino del grupo isopropilo, esta señal integra para tres hidrógenos.

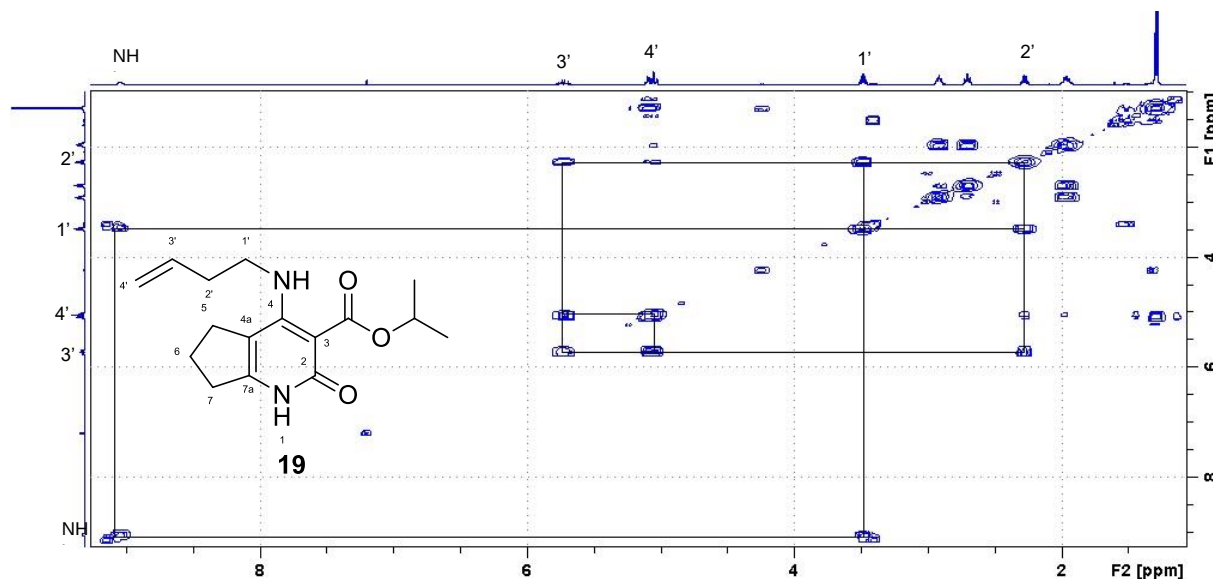


Figura 33. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **19** (ver pág. 107) se observa la señal del carbono C-1' en 43.9 ppm, la del metileno C-2' en 35.1 ppm, la señal del metino vinílico C-3' en 134.6 ppm y la del metileno vinílico terminal C-4' en 117.8 ppm.

En el espectro de masas del compuesto **19** (ver pág. 106) el ion molecular aparece en 290 uma, que corresponde al peso molecular de 290 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 34).

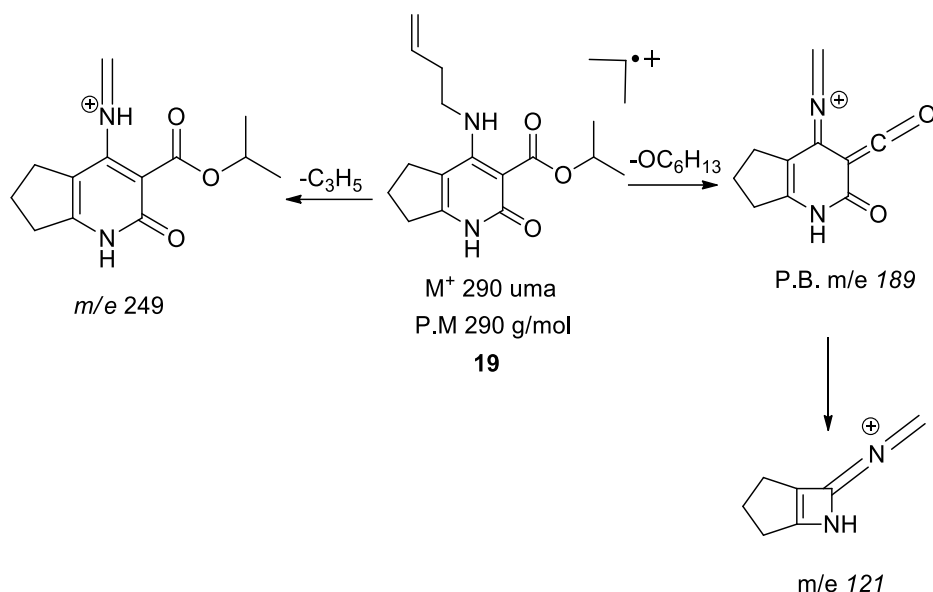


Figura 34. Patrón de fragmentación del 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).

4.4.10. Caracterización del 4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**20**).

Siguiendo con el elongamiento de la cadena alquenílica se obtuvo el derivado 2-pentenamino como un sólido blanco con un rendimiento del producto aislado del 31%.

En el espectro de RMN 1H del compuesto **20** se observa la señal del metileno H-1' en 3.51 ppm como un cuarteto con una $J = 6.8$ Hz. La señal del metileno H-2' se encuentra en 1.69 ppm como un quintuplete y presenta una $J = 6.8$ Hz. La señal del metileno H-3' se observa como un cuarteto en 2.16 ppm con una $J = 7.2$ Hz. La señal del metino H-4' se encuentra en 5.83 ppm, se observa como un doble de doble de tripletes y presenta constantes de $J = 6.8$, 10.1 y 16.9 Hz. Por último, el metileno H-5' presenta dos señales, un doble de dobles para su hidrógeno en posición *trans* en 5.05 ppm con una $J = 17.0$ Hz y una $J = 1.5$ Hz para el hidrógeno vinílico geminal, y un doble de dobles para su hidrógeno *cis* en 4.99 ppm con una $J = 10.2$ Hz y una $J =$

1.2 Hz para el hidrógeno vinílico geminal. En el espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C (Figura 35) se observa que las señales del metileno H-5' correlacionan solamente con la señal en ^{13}C de 116.1 ppm, confirmando la asignación anterior sobre los acoplamientos del metileno terminal.

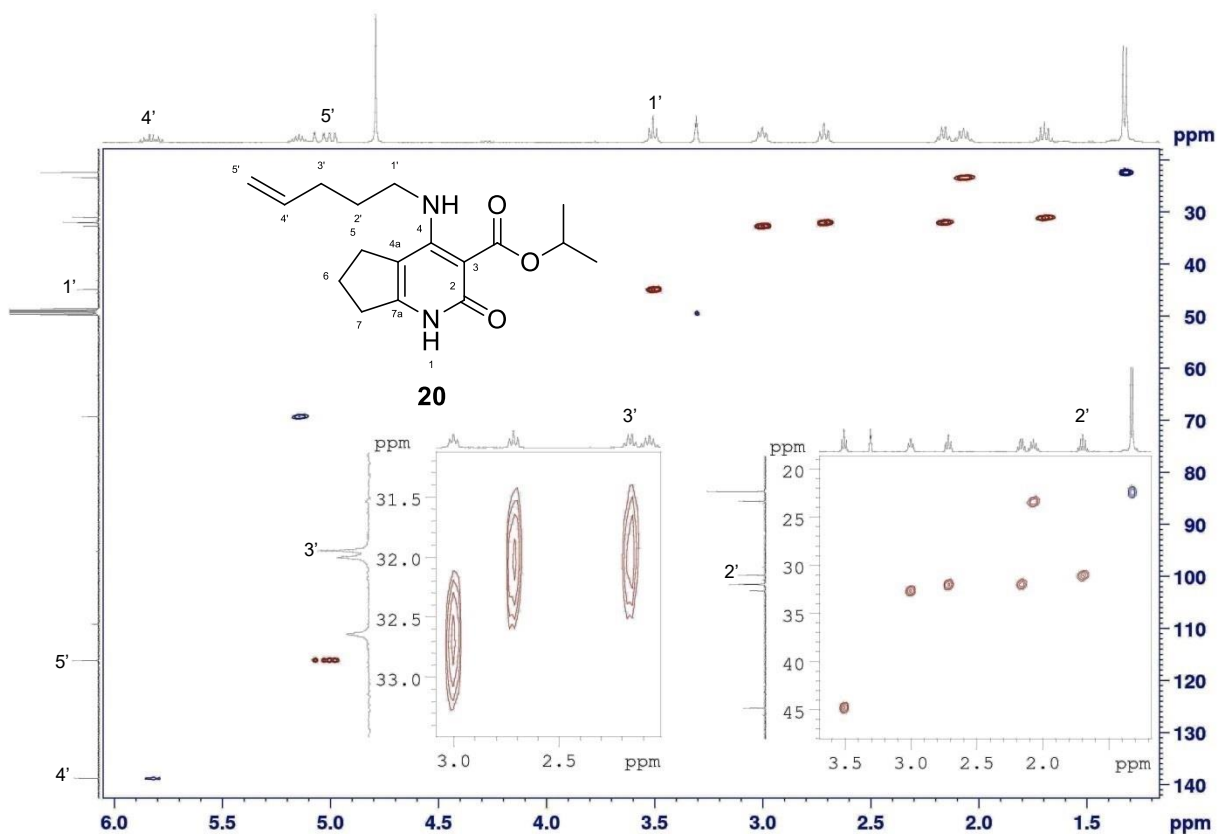


Figura 35. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en MeOD-d_4 4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**20**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **20** se observa la señal del carbono C-1' en 44.8 ppm, la del metileno C-2' en 31.9 ppm y la señal del metileno C-3' en 31.0 ppm. Por último, la señal del metino vinílico C-4' en 138.8 ppm y la del metileno vinílico C-5' en 116.1 ppm.

En el espectro de masas del compuesto **20** el ion molecular aparece en 304 uma, que corresponde al peso molecular de 304 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 36).

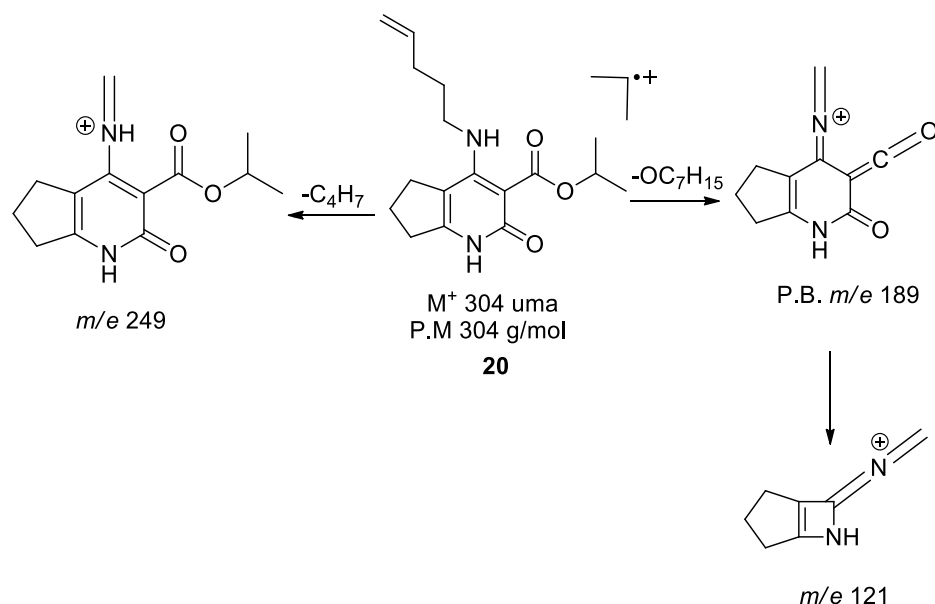


Figura 36. Patrón de fragmentación del 4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**20**).

4.4.11. Caracterización del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**21**).

Buscando aumentar la flexibilidad de la cadena se sintetizaron derivados con grupos insaturados ramificados, el derivado isopentenamino se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del producto aislado del 15%.

En el espectro de RMN COSY 1H - 1H del compuesto **21** (Figura 37) se observa como un triplete ancho la señal de la amina en 9.04 ppm, esta tiene un cuadro de

correlación con la señal del metileno H-1' en 3.99 ppm que se observa como un triplete y presenta una $J = 6.8$ Hz. Esta señal a su vez correlaciona con el metino vinílico H-2' que se observa como un pseudoquinteto en 5.21 ppm. También se puede apreciar que las señales de los metilos H-4' y H5', que se encuentran en 1.68 ppm el transoide (H-5') y en 1.60 el cisoides (H-4') como singuletes anchos, presentan cuadros de correlación de tipo alílico con H-2' y homoalílico con el metileno H-1'.

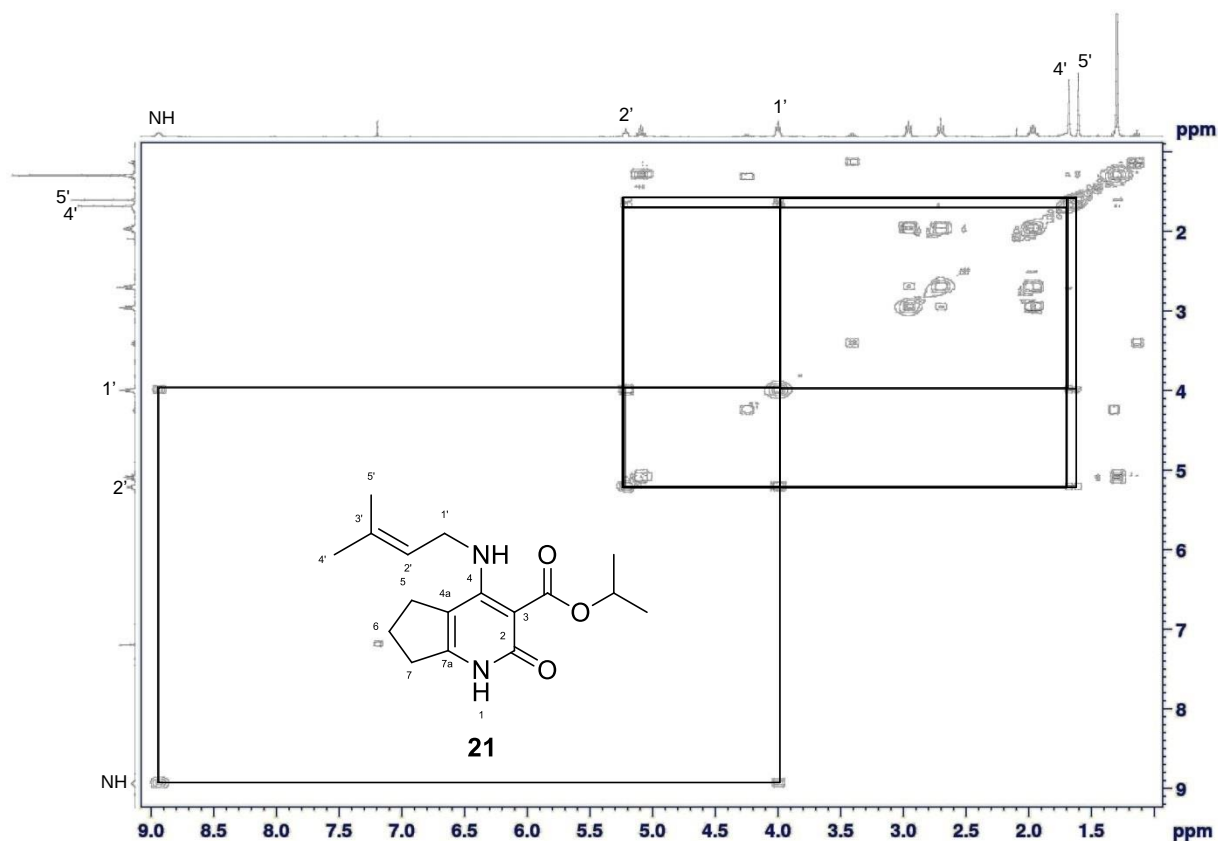


Figura 37. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**21**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **21** (ver pág. 110) se observan las señales del carbono C-1' en 42.7 ppm, la del metino C-2' en 121.2 ppm, la señal del carbono cuaternario C-3' en 136.6 ppm y las de los metilos C-5' en 26.8 y C4' en 18.3 ppm.

En el espectro de masas del compuesto **21** (ver pág. 109) el ion molecular aparece en 304 uma, que corresponde al peso molecular de 304 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 261. El pico base aparece en m/e 243 debido a un rearrreglo seguido por la pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se observa un pico en m/e 201 que corresponde a la ruptura beta del grupo amino partir del pico base en m/e 243 (Figura 38).

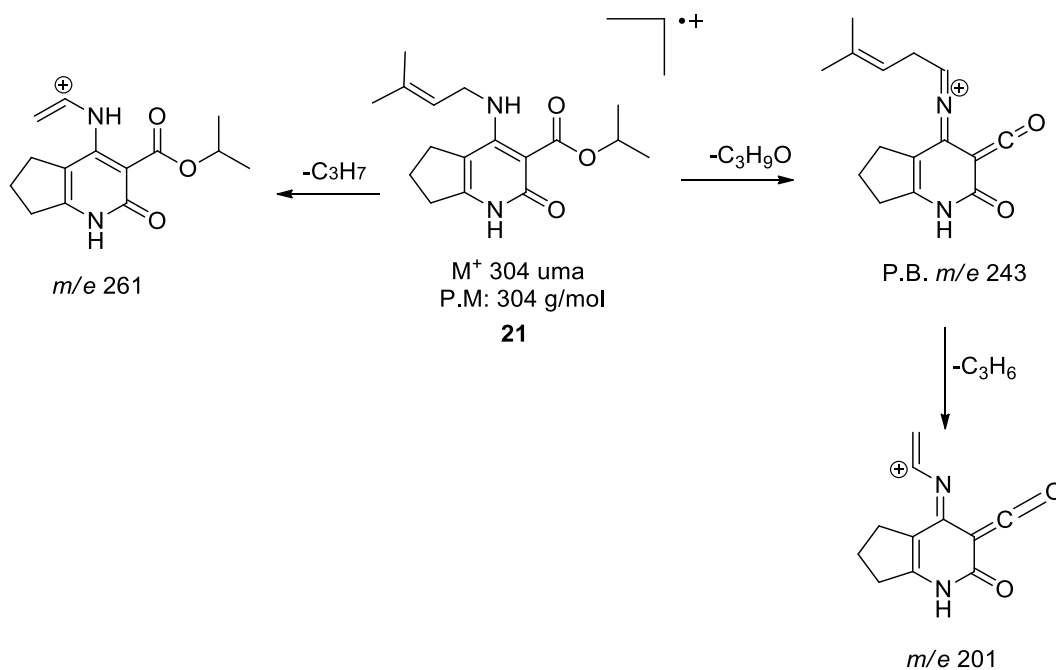


Figura 38. Patrón de fragmentación del 4-(isopenteamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**21**).

4.4.12. Caracterización del 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b] piridin-3-carboxilato de isopropilo (**22**).

Aumentando la longitud de la cadena se sintetizó el derivado isohexenamino y se obtuvo con un rendimiento del producto aislado del 70% como un sólido blanco.

En el espectro de RMN COSY ^1H - ^1H del compuesto **22** (Figura 39) se observa como un triplete ancho la señal de la amina en 9.05 ppm. Esta tiene un cuadro de correlación con la señal del metileno H-1' en 3.40 ppm que se observa como un cuarteto y presenta una $J = 6.8$ Hz. Esta señal a su vez correlaciona con el metileno H-2' que se observa como un cuarteto en 2.20 ppm. Se aprecia una correlación con la señal solapada del metino H-3' en 5.03 ppm y la señal del metino del isopropilo. H-3' correlaciona mediante un acoplamiento alílico, con las señales de los metilos H-5' y H-6' que se encuentran en 1.56 (cisoide) y 1.64 (transoide) ppm, respectivamente, ambas presentan un cuadro de correlación de tipo homoalílico con el metileno H-2'.

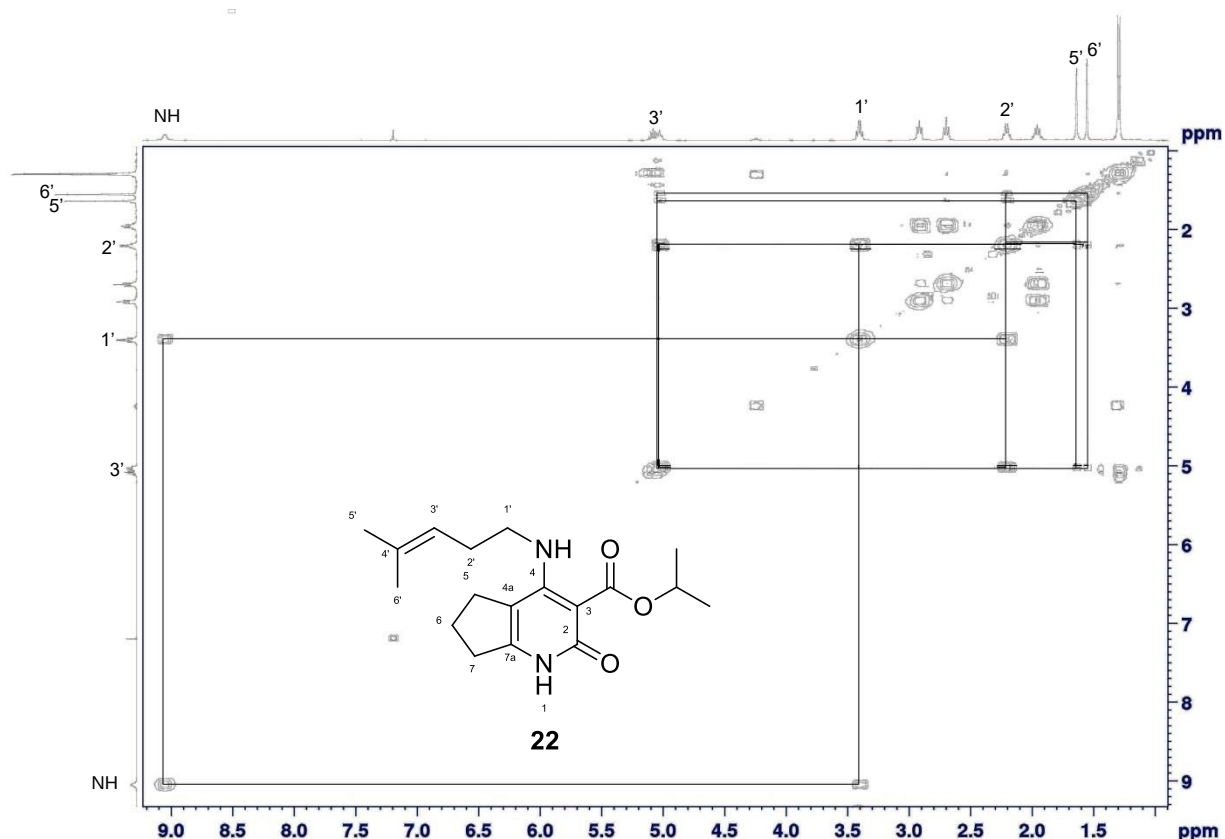


Figura 39. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**22**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **22** se observan la señal del carbono C-1' en 44.6 ppm, y el metileno C-2' en 29.8 ppm. La señal del metino C-3' en 120.2 ppm, la señal del carbono cuaternario C-4' en 135.2 ppm y las de los metilos C-5' y C6' en 18.1 (cisoide) y 25.9 (transoide) ppm, respectivamente.

En el espectro de masas del compuesto **22** el ion molecular aparece en 318 uma, que corresponde al peso molecular de 318 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se

observa un m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 40).

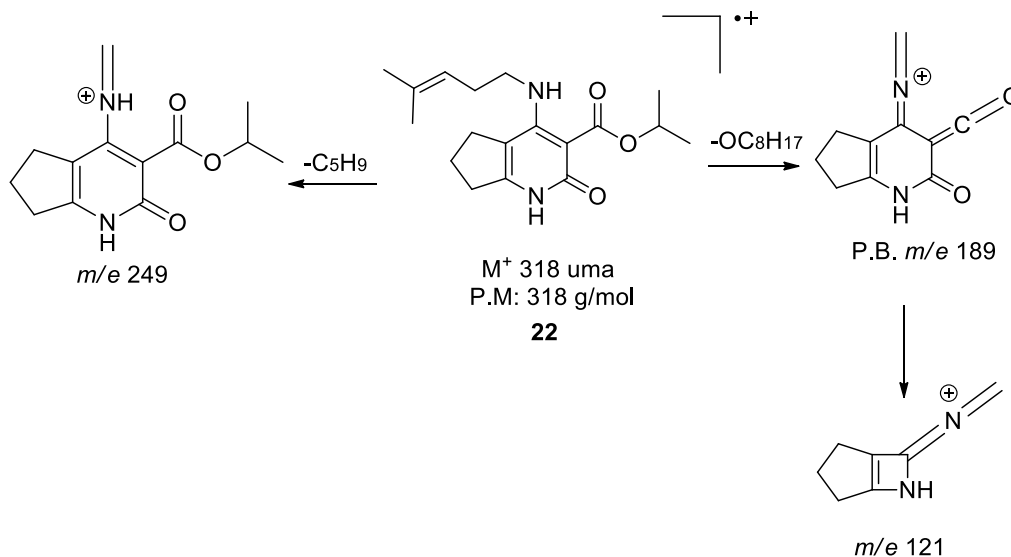


Figura 40. Patrón de fragmentación del 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**22**).

4.4.13. Caracterización del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).

También se sintetizó el derivado de propargilamino y se obtuvo con rendimiento del 20% como un sólido blanco.

En el espectro de RMN 1H del compuesto **23** (Figura 41) se observa la señal del hidrógeno del amina en 8.47 ppm como un triplete ancho. La señal del metileno H-1' se observa como un doblete en 4.19 ppm con constantes de acoplamiento de 8.2 Hz y 4.0 Hz. Por último, la señal del metino alquínico H-3' se observa en 3.35 ppm como un triplete con una $J = 2.3$ Hz.

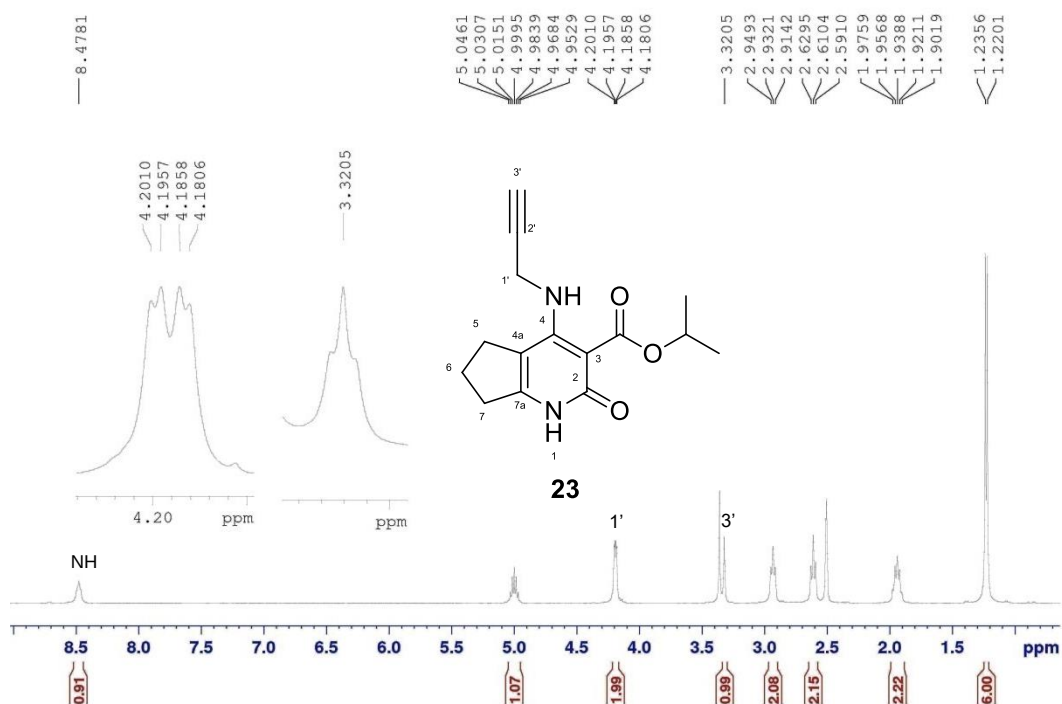


Figura 41. Espectro de RMN ¹H obtenido en DMSO-d₆ 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).

En el espectro de RMN de ¹³C del compuesto **23** (ver pág. 113) se observa la señal del carbono C-1' en 33.0 ppm, la del carbono cuaternario C-2' en 81.6 ppm y la señal del metino C-3' en 74.8 ppm.

En el espectro de masas del compuesto **23** (ver pág. 112) el ion molecular aparece en 274 uma, que corresponde al peso molecular de 274 g/mol. El pico base aparece en *m/e* 213 donde se pierde isopropanol y un átomo de hidrógeno por ruptura beta. El pico en *m/e* 215 corresponde al rompimiento alfa del grupo éster. El pico en *m/e* 187 corresponde a la pérdida de monóxido de carbono a partir del pico en *m/e* 215 (Figura 42).

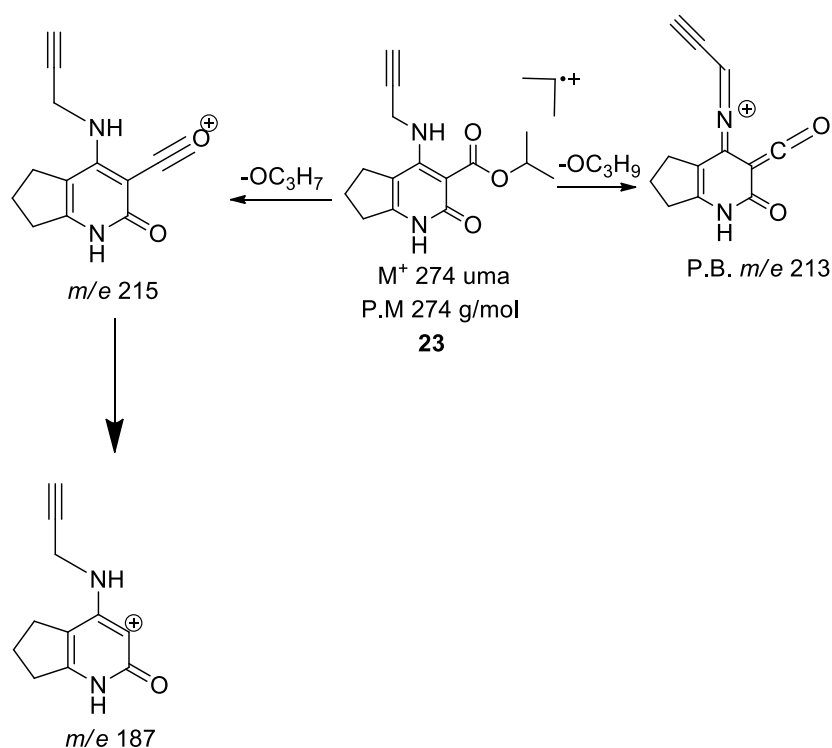


Figura 42. Patrón de fragmentación del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).

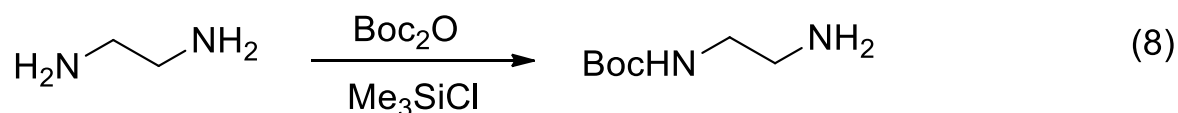
4.5. Obtención de derivados de carboxiisopropilciclopentanpiridinona con sustituyentes aminoalquilamina en C-4, 26-29

Se sintetizaron derivados con grupos diamino con la finalidad de obtener interacciones nuevas con las cadenas proteicas de la enzima utilizando el par de electrones libres de los grupos amino.

Para esto fue necesario primero proteger uno de los grupos amino de los alquildiaminos para posteriormente facilitar la reacción de sustitución nucleofílica aromática en el núcleo de ciclopentanpiridinona.

4.5.1. Obtención de alquildiaminas monoprotegidas.

Para la obtención de estos derivados se protegieron la etilendiamina y la 1,3-diaminopropano utilizando como grupo protector dicarbonato de di-*ter*-butilo siguiendo la metodología de Chávez y colaboradores (Ecuacion 8).¹³ Ésta consiste en disolver la amina en alcohol anhidro y añadir cloruro de trimetil sililo para posteriormente añadir el grupo protector.



Estos intermedios fueron caracterizados por espectrometría de masas. El (2-aminoetil)carbamato de *ter*-butilo (**24**) se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 31% y el (3-aminopropil)carbamato de *ter*-butilo (**25**) se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 24%.

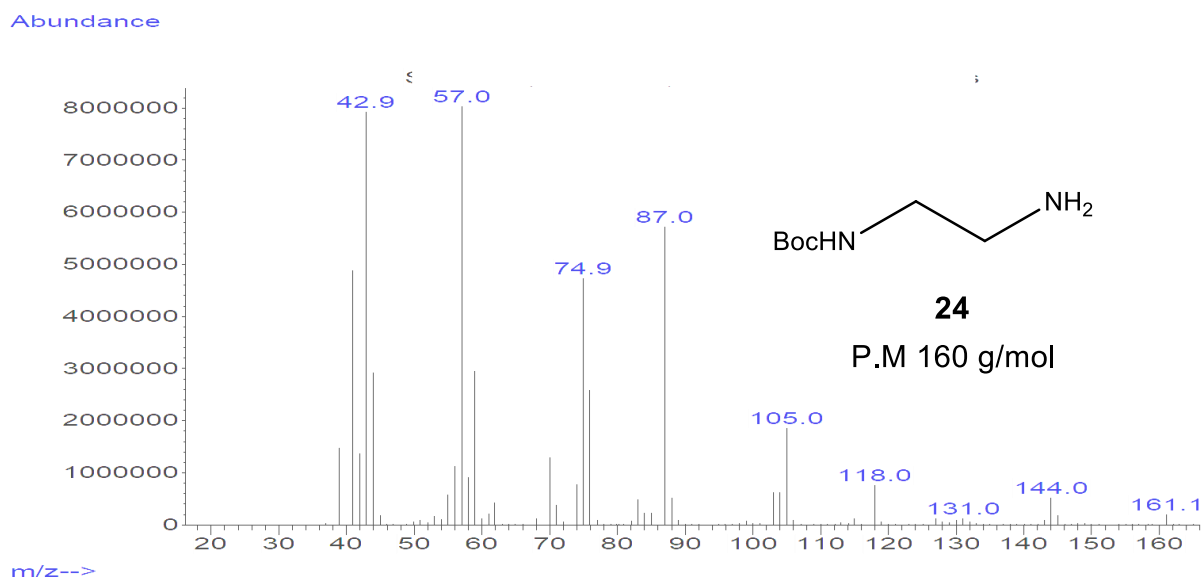


Figura 43. Espectro de masas de la (2-aminoetil)carbamato de *ter*-butilo (**24**).

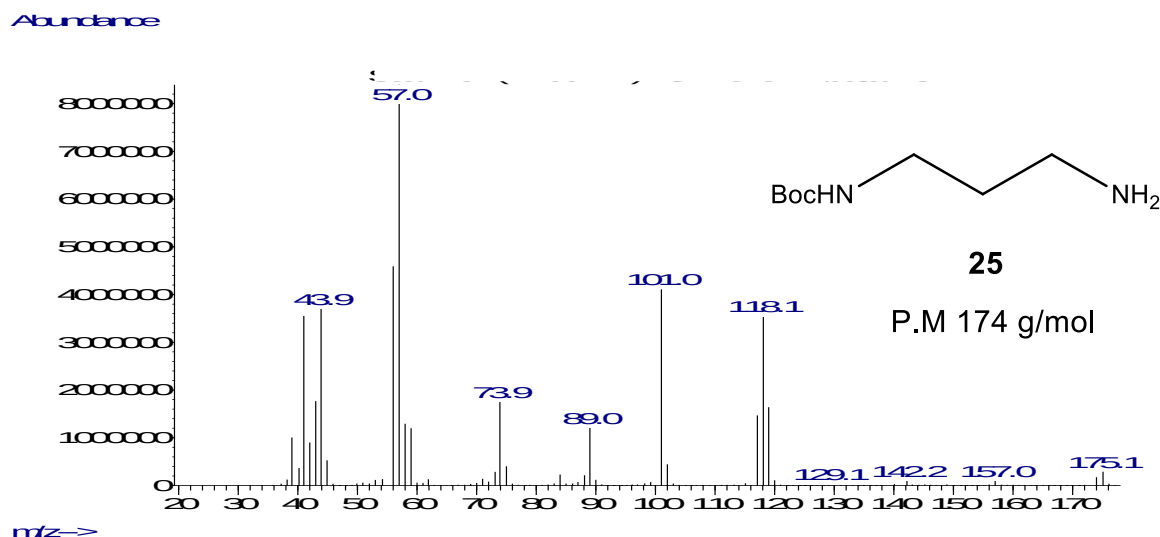
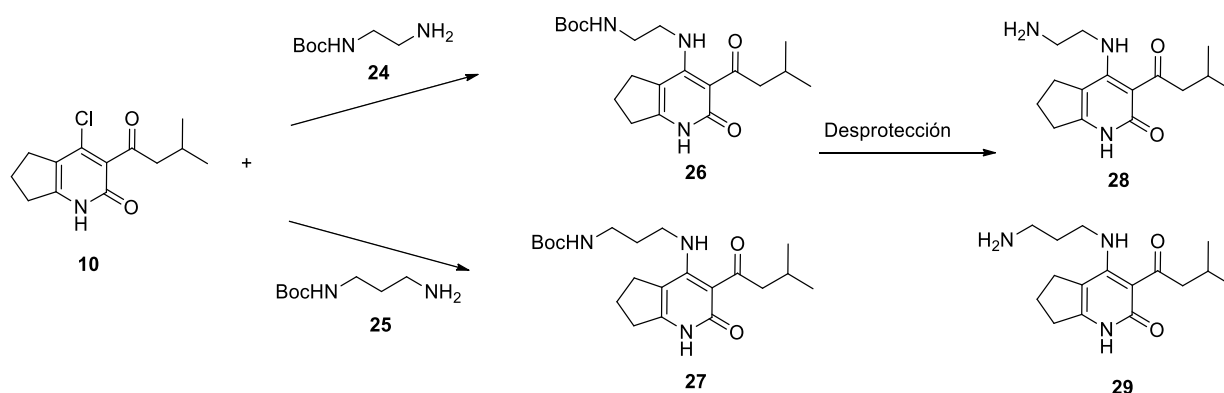


Figura 44. Espectro de masas de la (3-aminopropil)carbamato de *ter*-butilo (**25**).

4.5.2. Obtención de derivados aminoalquilamina.

Primero se obtuvieron los derivados protegidos disolviendo el núcleo clorado junto con la diamina monoprottegida correspondiente en isopropanol y dejándose en agitación por una semana en reflujo. Posteriormente utilizando la metodología de Strazzolini y colaboradores¹⁴, se realizó una reacción de desprotección para obtener los compuesto diaminos desprotegidos. Esta metodología consiste en disolver el compuesto protegido en diclorometano y llevarlo a pH 1 con una solución de HNO₃ y dejarlo en agitación por una hora. Posteriormente la solución se basifico con NaOH acuoso y el compuesto que precipitó se separó mediante extracciones con diclorometano.



Esquema 2. Obtención de derivados aminoalquilamina.

Las señales del núcleo de los compuestos **26-29** son similares a las del núcleo de carboxiisopropilciclopentanpiridinona y solamente cambian, las señales correspondientes a los sustituyentes diamina. En los espectros de RMN ^1H la señal del hidrógeno de la lactama se encuentran entre 11.02-12.22 ppm como un singulete ancho. El metino del grupo isopropilo se encuentra entre 5.08-5.11 ppm y se observa como un septuplete que presenta una $J = 6.3$ Hz; los metilenos 5 y 7 se observan como tripletes y se encuentran entre 2.67-2.69 y 2.87-2.94 ppm con $J = 7.7$ y 7.0 Hz, respectivamente.

Las señales del grupo protector se observan como un singulete en 1.37 ppm y los metilos del grupo isopropilo se observan como un doblete en 1.30 ppm y presentan una $J = 6.3$ Hz (Tabla 3).

En los espectros de RMN ^{13}C se encuentran las señales de los carbonilos del éster en 170.5-169.3 ppm, las de los carbonilos C-2 en 164.2-163.4 ppm, las señales de los carbonos C-4 se encuentran en 159.2-158.1 ppm. Las señales de los carbonos C-3 en 92.5-93.3 ppm. Las señales de los carbonos cuaternarios 7a y 4a se encuentran en 154.4-153.3 ppm y 106.4-105.5 ppm, respectivamente. Las señales de los metinos de los grupos isopropilo aparecen en 66.7-68.8 ppm. Por último, las señales de los metilenos C-7, C-5, C-6 se encuentran en 30.7-32.3, 29.9-31.0 y 21.3-22.3 ppm, respectivamente, y las señales de los metilos del grupo isopropilo en 21.1-22.1 ppm (Tabla 4). Es importante destacar que en los espectros de RMN HMBC ^1H - ^{13}C se observa la correlación entre H-1' y el carbono 4a.

Las señales del grupo protector se encuentran en 155.0 y 156.0 ppm la del carbonilo, 78.7 y 79.4 las del carbono cuaternario y en 27.4 y 28.4 las de los metilos.

Tabla 3. Desplazamientos de las señales de RMN ^1H de los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona alquildiamina **26-29**.

Señal	RMN ^1H , en ppm, (mult. J en Hz)			
	26	27	28	29
1	12.22 (s, 1H)	11.75 (s, 1H)	11.49 (s, 1H)	11.02 (s, 1H)
5	2.69 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz)	2.69 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz)	2.69 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)	2.67 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)
6	1.96 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz)	1.96 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz)	1.97 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)	1.97 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz)
7	2.87 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz)	2.92 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz)	2.92 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz)	2.94 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz)
OCH	5.08 (sep, 1H, $J = 6.3$ Hz)	5.08 (sep, 1H, $J = 6.3$ Hz)	5.11 (sep, 1H, $J = 6.3$ Hz)	5.09 (sep, 1H, $J = 6.3$ Hz)
(CH ₃) ₂	1.30 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz)	1.30 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz)	1.30 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz)	1.30 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz)
NH	9.00 (ta, 1H)	9.18 (ta, 1H)	9.31 (ta, 1H)	9.22 (ta, 1H)
1'	3.52 (c, 2H, $J = 3.0$ Hz)	3.46 (c, 2H, $J = 3.0$ Hz)	3.48 (c, 2H, $J = 6.0$ Hz)	3.50 (c, 2H, $J = 6.7$ Hz)
2'	3.25 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz)	1.73 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz)	2.86 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz)	1.69 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz)
3'		3.15 (c, 2H, $J = 6.6$ Hz)		2.77 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz)
NH'	4.87 (ta, 1H)	4.59 (ta, 1H)		
(CH ₃) ₃	1.37 (s, 9H)	1.37 (s, 9H)		

Tabla 4. Desplazamientos de las señales de RMN ^{13}C de los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alkilamina **26-29**.

Señal	RMN ^{13}C , δ en ppm			
	26	27	28	29
2	163.4	164.2	163.2	164.2
3	93.0	93.3	92.5	92.8
4	158.1	159.2	158.3	159.2
4a	105.6	106.4	105.5	106.3
5	29.9	30.9	30.0	31.0
6	21.4	22.3	21.3	22.3
7	30.7	31.9	31.1	32.3
7 ^a	153.4	154.4	153.3	154.3
C=O	169.3	170.5	169.4	170.4
OCH	68.8	67.7	66.7	67.7
(CH ₃) ₂	21.1	22.1	21.1	22.1
1'	43.4	41.9	46.2	42.2
2'	40.3	31.4	41.4	31.1
3'		38.0		39.4
COO	155.0	156.0		
C	78.7	79.4		
(CH ₃) ₃	27.4	28.4		

4.5.3. Caracterización del 4-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**).

El compuesto **26** se obtuvo con un rendimiento del 60% como un sólido blanco. En el espectro de RMN COSY ^1H - ^1H del compuesto **26** (Figura 45) la señal de la amina se observa como un triplete ancho en 9.00 ppm, esta tiene un cuadro de correlación con la señal del metileno H-1' en 3.52 ppm que se observa como un cuarteto y presenta una $J = 6.0$ Hz. Esta señal a su vez correlaciona con el metileno H-2' que se observa como un cuarteto en 3.25 ppm con una $J = 6.0$ Hz. La señal del metileno H-2' presenta un cuadro de correlación con un triplete ancho en 4.87 ppm que corresponde al hidrógeno de la amina unida al grupo protector. Las señales del grupo protector se observan como un singlete en 1.37 ppm y los metilos del grupo isopropilo se observan como un doblete en 1.30 ppm y presentan una $J = 6.3$ Hz.

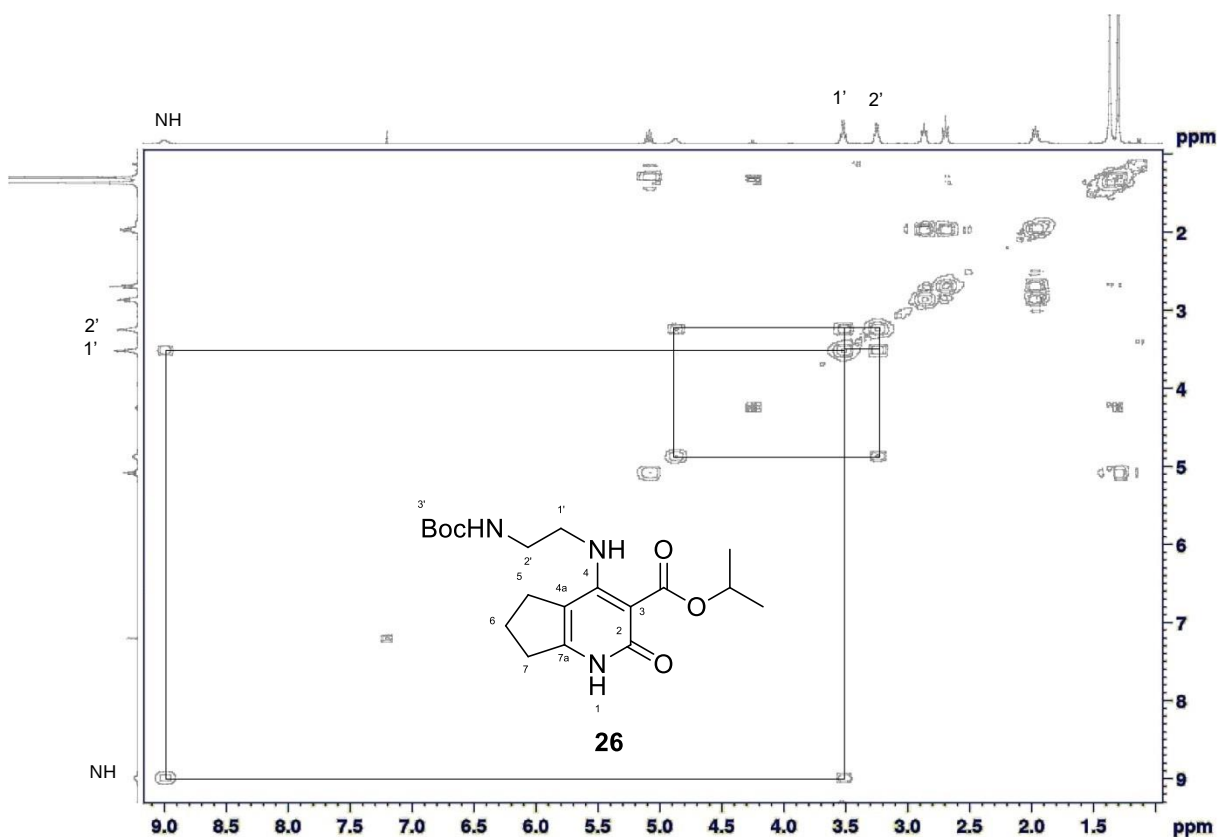


Figura 45. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 4-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **26** (ver pág. 116) se observan la señal del carbono C-1' en 43.4 ppm y el metileno C-2' en 40.3 ppm. Las señales del grupo protector se encuentran en 155.0 ppm la del carbonilo, en 78.7 ppm las del carbono cuaternario y en 27.4 ppm las de los metilos.

En el espectro de masas del compuesto **26** (ver pág. 115) el ion molecular aparece en 379 uma, que corresponde al peso molecular de 379 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol.

Además, se observa una señal en m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 46).

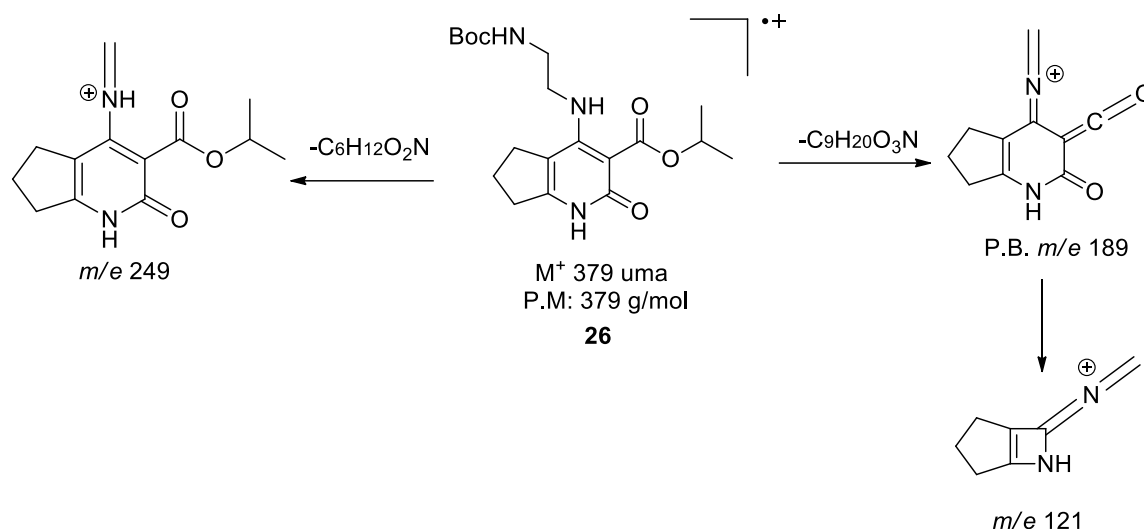


Figura 46. Patrón de fragmentación del 4-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**).

4.5.4. Caracterización del 4-(3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**).

De igual manera aumentando la longitud de la cadena alquímica se obtuvo el derivado **27** como un sólido blanco con un rendimiento aislado del 6.6%.

En el espectro de RMN COSY 1H - 1H del compuesto **27** (Figura 47) se observa como un triplete ancho la señal de la amina en 9.18 ppm, esta tiene un cuadro de correlación con la señal del metileno H-1' en 3.46 ppm que se observa como un cuarteto y presenta una $J = 6.2$ Hz. Esta señal a su vez correlaciona con el metileno H-2' que se observa como un quintuplete en 1.73 ppm con una $J = 6.8$ Hz. La señal del metileno H-2' presenta un cuadro de correlación con un triplete en 3.15 ppm que presenta una $J = 6.2$ Hz. Esta señal tiene un cuadro de correlación con un triplete ancho en 4.59 ppm que corresponde al hidrógeno de la amina unida al grupo

protector. Las señales del grupo protector se observan como un singulete en 1.37 ppm y los metilos del grupo isopropilo se observan como un doblete en 1.30 ppm y presentan una $J = 6.3$ Hz

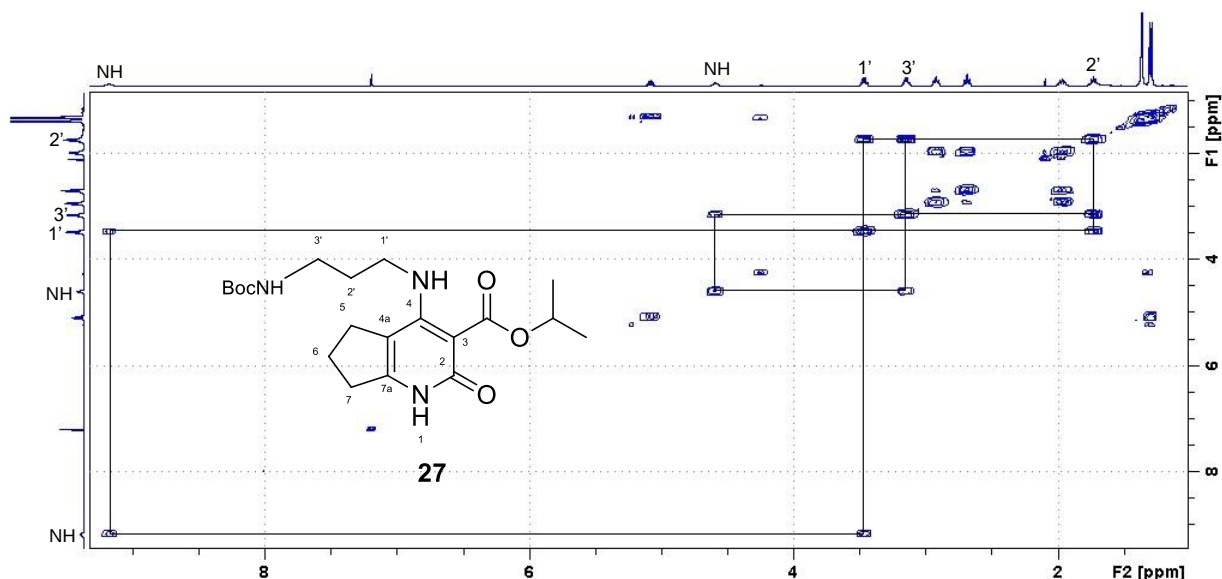


Figura 47. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 4-(3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **27** se observan la señal del carbono C-1' en 41.9 ppm, la del metileno C-2' en 31.4.3 ppm y la del metileno C-3' en 38.0 ppm. Las señales del grupo protector se encuentran en 156.0 ppm la del carbonilo, 79.4 las del carbono cuaternario y en 28.4 ppm la de los metilos.

En el espectro de masas del compuesto **27** el ion molecular aparece en 393 uma, que corresponde al peso molecular de 393 g/mol. El pico base aparece en m/e 203 debido a la ruptura beta del nitrógeno del grupo carbamato y pérdida de molécula neutra de isopropanol; además, se observa un pico en m/e 189 que corresponde a la ruptura beta del amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol y pérdida de un metileno (Figura 48).

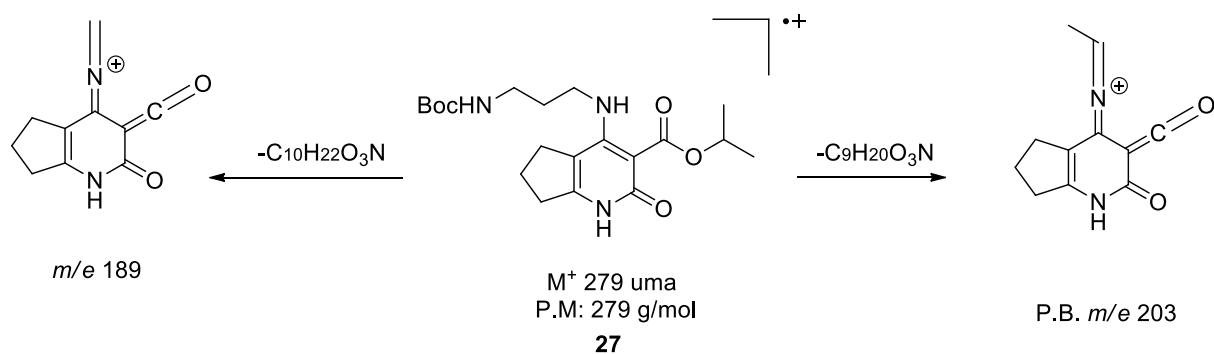


Figura 48. Patrón de fragmentación del 4-(3-((ter-butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**).

4.5.5. Caracterización del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**28**).

Tras la desprotección del compuesto **26** se obtuvo el derivado 2-aminoetilamino como un sólido blanco con un rendimiento aislado del 71%.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **28** (ver pág. 119) se observa la señal del amina en 9.31 ppm como un triplete ancho. La señal del metileno H-1' se observa como un doble de dobles en 3.48 ppm con una constante de acoplamiento de 6.0 Hz. Por último, la señal del metileno H-2' se observa en 2.86 ppm como un triplete. En el espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C (Figura 49) se observan correlaciones de H-1' y H-2' con las señales de los metilenos en 46.2 (C-1') y 41.4 (C-2') ppm, respectivamente, lo que confirma la presencia del segundo grupo amino por el desplazamiento químico del metileno C2'. En el experimento de ^1H se observa una señal muy ancha entre 1.7 y 1.3 ppm, que podría asignarse a los hidrógenos del segundo grupo amino.

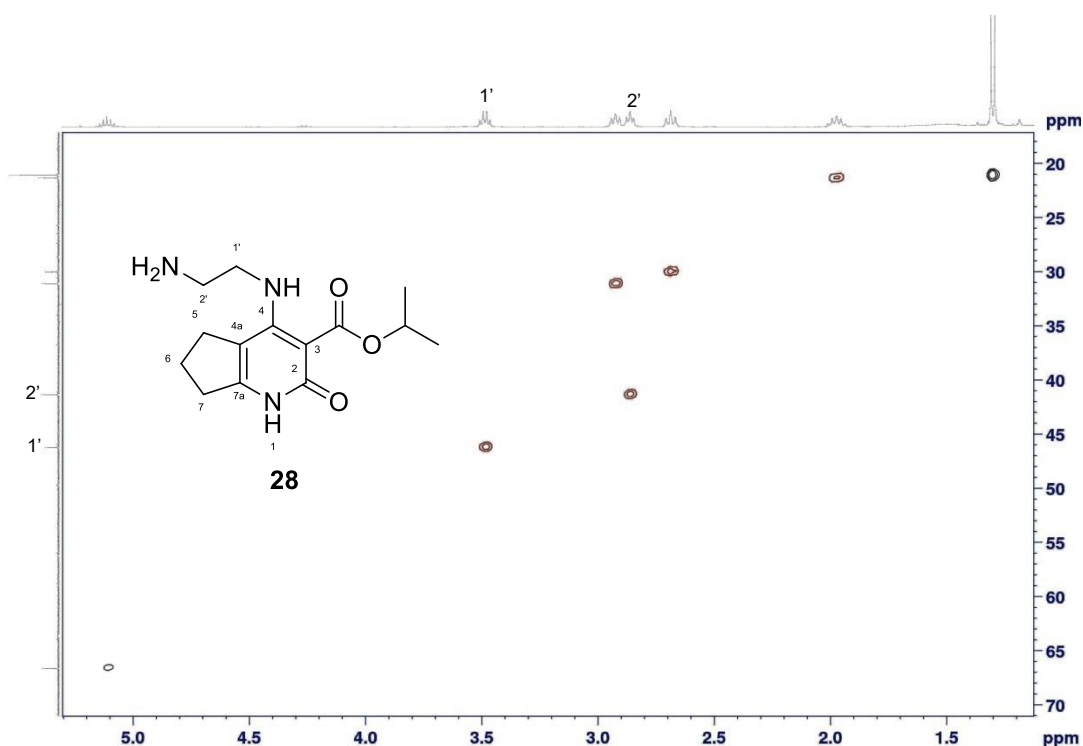


Figura 49. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**28**).

En el espectro de masas del compuesto **28** (ver pág. 118) el ion molecular aparece en 279 uma, que corresponde al peso molecular de 279 g/mol. El pico en m/e 250 corresponde a un rearrreglo en el que se pierde metilimina (CH_2NH), como molécula neutra. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se observa una señal en m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 50).

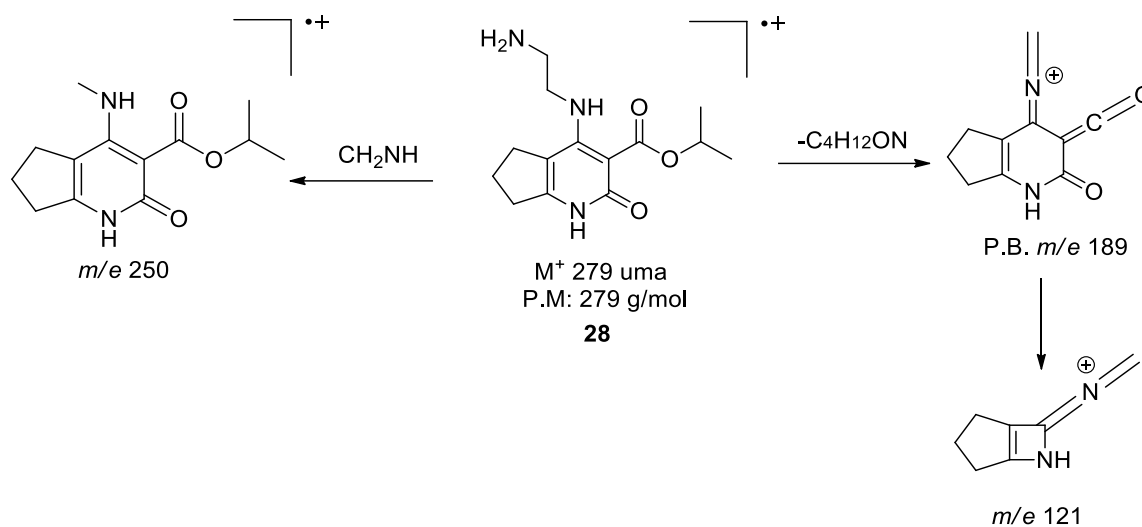


Figura 50. Patrón de fragmentación del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**28**).

4.5.6. Caracterización del 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**29**).

Este derivado es el producto de la desprotección del compuesto **27**, se obtuvo con un rendimiento aislado del 60% como un sólido blanco.

En el espectro de RMN 1H del compuesto **29** (Figura 51) se observa la señal del amina en 9.22 ppm como un triplete ancho. La señal del metileno H-1' se observa como un doble de dobles en 3.50 ppm con una constante de acoplamiento de 6.7 Hz. La señal del metileno H-2' se observa como un quintuplete en 1.69 ppm y tiene una $J = 6.8$ Hz. Por último, la señal del metileno H-3' se observa en 2.77 ppm como un triplete y tiene una $J = 6.8$ Hz.

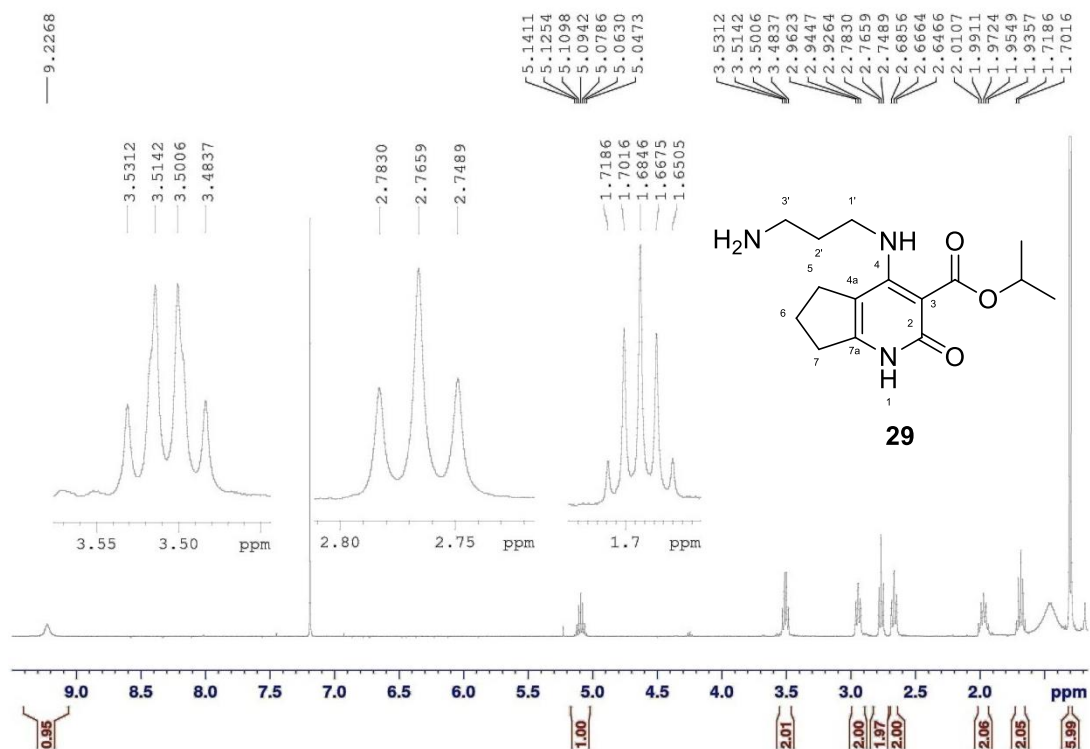


Figura 51. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**29**).

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **29** se observa la señal del carbono C-1' en 42.2.7 ppm, la del metileno C-2' en 31.1 ppm y la señal del metileno C-3' en 39.4 ppm.

En el espectro de masas del compuesto **29** el ion molecular aparece en 293 uma, que corresponde al peso molecular de 293 g/mol. La ruptura beta del grupo amino resulta en el pico m/e 249. El pico base aparece en m/e 189 debido a la ruptura beta al amino y pérdida de molécula neutra de isopropanol. Además, se observa una señal en m/e 121 que corresponde a la contracción de anillo de piridinona por pérdida de C_3O_2 a partir del pico base (Figura 52).

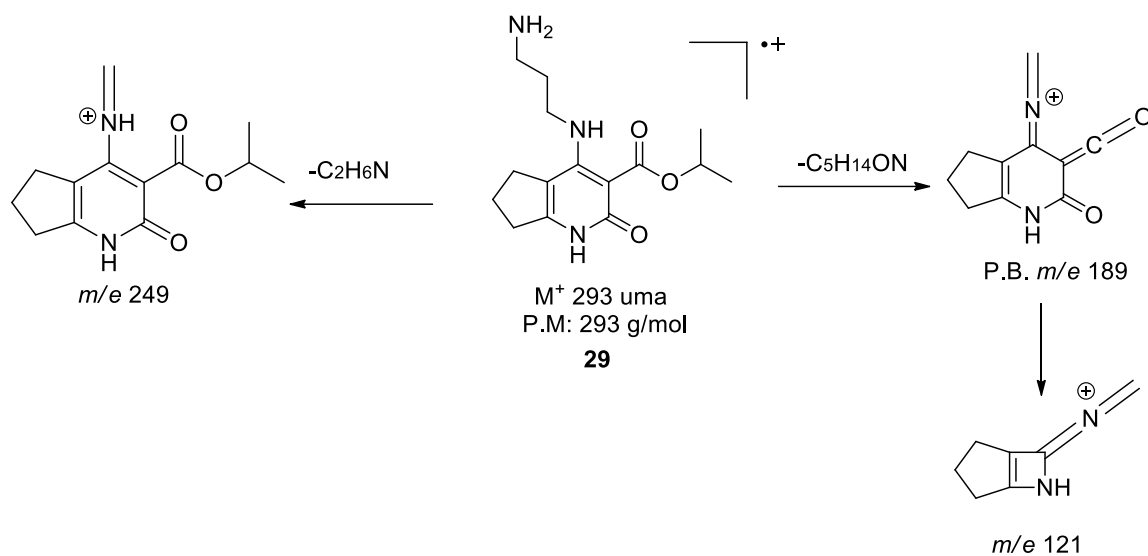


Figura 52. Patrón de fragmentación del 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**29**).

V. EXPERIMENTAL

5.1. Materiales y reactivos

5.1.1. Reactivos

2-ciclopentanona carboxilato de etilo (95%, Sigma Aldrich), nitrato de amonio (NH_4NO_3 , $\geq 98\%$, Sigma Aldrich), sodio metálico (Na, 99.9%, Sigma Aldrich), malonato de diisopropilo ($\geq 98\%$, Sigma Aldrich), ácido clorhídrico (HCl, 37%, Sigma Aldrich), cloruro de benciltriethylamonio (99%, Sigma Aldrich), cloruro de fosforilo ($\geq 99\%$, Sigma Aldrich), propilamina (98%, Sigma Aldrich), butilamina (98%, Sigma Aldrich), pentilamina ($\geq 99.5\%$, Sigma Aldrich), isopropilamina (99.5%, Sigma Aldrich), isobutilamina (99%, Sigma Aldrich), isopentilamina (99.5%, Sigma Aldrich), 2-ciclopropiletilamina (98%, Sigma Aldrich), ftalamida de potasio (98%, Sigma Aldrich), 4-bromobuteno (85%, Sigma Aldrich) y 5-bromopenteno (85%, Sigma Aldrich).

5.1.2. Disolventes

Tetrahidrofurano anhidro (THF, $\geq 99.9\%$, Sigma Aldrich), alcohol isopropílico ($\geq 99.5\%$, FAGA LAB), éter dietílico (98%, J.T Baker), éter de petróleo (98%, J.T Baker), metanol (99.8%, Meyer), agua destilada (Sparkletts), cloroformo deuterado (CDCl_3 , 99.8% deuterio, Sigma Aldrich), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6 , 99.5% deuterio, Sigma Aldrich).

5.2. Equipos

La síntesis del núcleo y de los derivados de carboxiisopropilciclopentanpiridinona se llevó a cabo bajo condiciones regulares del laboratorio de Química Orgánica. Los espectros de RMN se obtuvieron en un instrumento Bruker Avance III HD, magneto AscendTM 400. Los valores de desplazamiento químico (δ) fueron expresados en partes por millón (ppm) y se utilizó como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Los valores de las constantes de

acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz) en todos los casos. Los espectros de masas con ionización por impacto electrónico (EMIE) se adquirieron en un Agilent Technologies 5975C. El análisis de grupos funcionales por espectroscopia de infrarrojo (IR) se realizó en un espectrofotómetro de Infrarrojo con transformada de Fourier Spectrum 400 FT-IR, Pekin Elmer. Solamente fueron descritas las absorciones más características en cm^{-1} .

5.3. Obtención del 2-aminociclopenten-1-carboxilato de etilo (**8**).

En un matraz bola de dos bocas se colocaron 2-oxociclopentano carboxilato de etilo (**7**) (100 g, 641 mmol) y nitrato de amonio (56.45 g, 161.67 mmol) en 600 mL de THF seco y se dejó en agitación por cinco días burbujeando amoníaco durante 30 min, ocho veces al día. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente a temperatura ambiente a presión reducida. El residuo café se filtró y se recrystalizó en éter de petróleo para obtener el 2-aminociclopenten-1-carboxilato de etilo (**8**) como un sólido café (85.0 g, 548.38 mmol, 85%) con un punto de fusión de 60 °C. IR-TF: 3432, 3323, 2964, 2852, 1646, 1621, 1539, 1277 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.60 (sa, NH_2), 4.16 (c, $J = 6.8$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H3), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-5), 2.487 (t, $J = 7.2$ Hz, H, H-4), 1.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 6H $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 168.4, 161.8, 95.7, 58.9, 29.8, 35.3, 21.0, 14.9. EMIE m/e (Ab. Rel): $[\text{M}^+]$ 155 (56), 126 (50), 110 (95), 82 (100) uma.

5.4. Síntesis del núcleo carboxiisopropilciclopentanpiridin-2(1H)-ona, **9**

En un matraz bola de dos bocas se colocó sodio metálico (17.1 g, 744.36 mmol) y fue disuelto lentamente en 230 mL de isopropanol en presencia de nitrógeno. La mezcla fue calentada a reflujo y el malonato de diisopropilo (113 mL, 744.36 mmol) fue adicionado por goteo durante 45 min manteniendo el reflujo. El 2-aminociclopenten-1-carboxilato de etilo (**8**) (57.6 g, 372.18 mmol) disuelto en 115 mL de isopropanol se añadió al matraz por goteo lento durante 45 min. La mezcla fue

agitada a reflujo por 72 h hasta obtener una solución café pálido, la cual fue enfriada a temperatura ambiente y el precipitado formado fue filtrado. El sólido fue disuelto en agua con hielo y acidificado a pH 1 con una solución acuosa de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y recrystalizado con acetona hasta obtener el 4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**9**) como un sólido blanco (36.0 g, 151.89 mmol, 60%) con un punto de fusión mayor a 370 °C. IR-TF: 3380, 2924, 2825, 2710, 1621, 1435, 1195 cm⁻¹. RMN ¹H (DMSO- *d*₆, 400 MHz): δ 11.61 (sa, NH, OH) 5.13 (sept, *J* = 6.4 Hz, COOCH(CH₃)₂), 2.75 (t, *J* = 7.6 2H, H-7), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-5), 2.00 (quin, *J* = 7.6 Hz 2H, H-6), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz 6H COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (DMSO- *d*₆, 100 MHz): δ 171.8, 171.2, 161.0, 157.2 108.7, 96.0, 31.4, 60.7, 26.3, 21.5, 14.2. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [*M*⁺] 237 (32), 177 (100), 151 (73), 121 (38) uma

5.5. Obtención del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).

En un matraz bola de dos bocas se colocaron los compuestos carboxiisopropilciclopentanpiridinona (**9**) (5 g, 21.41 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (20.40 g, 89.68 mmol) y fueron disueltos en 30 mL de acetonitrilo en agitación por 30 min. El cloruro de fosforilo (2.08 mL, 64.23 mmol) fue adicionado por goteo durante 45 min en agitación a la mezcla. La mezcla fue agitada a reflujo por 72 h hasta obtener una solución café, la cual fue enfriada a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó agua y se filtró el precipitado, posteriormente se recrystalizó sucesivamente con metanol hasta obtener el 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**) como un sólido blanco (3.25 g, 12.74 mmol, 65%) con punto de fusión de 220 °C. IR-TF: 2979, 2705, 1717, 1628, 1603, 1099 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.39 (sa, NH), 5.06 (sept, *J* = 6.4 Hz, COOCH(CH₃)₂), 2.69 (t, *J* = 7.6, 2H, H-7), 2.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-5), 2.03 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-6), 1.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 164.6, 162.7, 152.2, 144.5, 120. 3, 119. 9, 61.8, 32.3, 29.4,

21.9, 14.2. EMIE m/e (Ab. Rel): $[M^+]+2$ 257 (6), $[M^+]$ 255 (19), 195 (100), 169 (66), 132 (25) uma.

5.6. Obtención del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (11).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.42 mmol) en isopropanol. La metilamina (0.17 mL, 2.07 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida, la mezcla se disolvió en DCM, se concentró la muestra y se recristalizó con acetona para obtener el compuesto 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**) como un sólido blanco (0.075 g, 0.30 mmol, 75%) con un punto de fusión de 212 °C. IR-TF: 3268, 3077, 2982, 2934, 2867, 1615, 1516, 1185 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,18 (s, 1H), 9.25 (ta, 1H), 5.15 (sept, $J = 6.0$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.15 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 3.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.6$, 2H), 2.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.7, 164.5, 160.4, 154.5, 106.5, 93.3, 67.8, 32.1, 31.8, 30.9, 22.6, 22.3. EMIE m/e (Ab. Rel): $[M^+]$ 250 (92), 208 (24), 190 (100), 162 (81) uma.

5.7. Obtención del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (12).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.42 mmol) en isopropanol. La propilamina (0.17 mL, 2.07 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida, la mezcla se disolvió en DCM, se concentró la muestra y se recristalizó con acetona para obtener el compuesto 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**12**) como un sólido blanco (0.097 g, 0.34 mmol, 97%) con un punto de fusión de 218

°C. IR-TF: 3272, 3122, 2962, 2931, 2875, 1618, 1511, 1252 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,04 (s, 1H), 9.23 (ta, 1H), 5.12 (sept, $J = 6.4$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.45 (c, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.02 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.63 (m, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.4, 164.4, 159.2, 154.4, 106.4, 93.2, 67.5, 46.2, 32.0, 39.9, 24., 22.4, 22.1, 11.3. EMIE m/e (Ab. Rel): $[\text{M}^+]$ 278 (24), 217 (62), 189 (100), 121 (20) uma.

5.8. Obtención del 4-(butilamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (13).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La butilamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recristalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(butilamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**13**) como un sólido blanco (0.07 g, 0.26 mmol, 78%) con un punto de fusión de 204 °C. IR-TF: 3270, 3118, 2989, 2967, 2872, 1618, 1516, 1187 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12.40 (s, 1H), 9.27 (ta, 1H), 5.12 (sept, $J = 6.0$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.49 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.03 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.59 (dt, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (m, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.6, 164.8, 159.4, 154.6, 106.5, 93.1, 67.7, 44.4, 32.9, 32.2, 30.9, 22.6, 22.3, 20.1, 13.9. EMIE m/e (Ab. Rel): $[\text{M}^+]$ 292 (34), 249 (19), 231 (61), 189 (100), 121 (13) uma.

5.9. Obtención del 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (14).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.42 mmol) en isopropanol. La pentilamina (0.24 mL, 2.07 mmol) disuelta en isopropanol se

agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida, la mezcla se disolvió en DCM, se concentró la muestra y se recristalizó con acetona para obtener el compuesto 2-oxo-4-(pentilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**14**) como un sólido blanco (0.08 g, 0.26 mmol, 80.0%) con un punto de fusión de 210 °C. IR-TF: 3274, 3114, 2926, 2872, 2855, 1616, 1516, 1254 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.26 (s, 1H), 9.21 (ta, 1H), 5.16 (sep, *J* = 6.4 Hz, COOCH(CH₃)₂), 3.47 (c, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.6, 2H), 2.03 (q *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (m, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂), 1.37 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.4, 164.6, 159.2, 154.4, 106.3, 93.1, 67.5, 44.5, 32.0, 30.8, 30.5, 28.9, 22.4, 22.3, 22.1, 13.9. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 306 (33), 245 (79), 189 (100), 121 (21) uma.

5.10. Obtención del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La isopropilamina (0.16 mL, 2.07 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida, la mezcla se disolvió en DCM y se recristalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**) como un sólido blanco (0.027 g, 0.097mmol, 27.0 %) con un punto de fusión de 208 °C. IR-TF: 3285, 3145, 2974, 2870, 2796, 1618, 1557, 1193 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.00 (s, 1H), 9.20 (ta, 1H), 5.17 (sept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (oct, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.2, 164.3, 158.3, 154.5, 106.3, 93.4, 67.5, 44.9, 31.9, 30.9,

24.7, 22.3, 22.1. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 278 (28), 217 (91), 203 (100), 189 (12) uma.

5.11. Obtención del 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**16**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La isobutilamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(isobutilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**16**) como un sólido blanco (0.08 g, 0.27 mmol, 87%) con un punto de fusión de 212 °C. IR-TF: 3277, 3170, 2956, 2867, 1618, 1514, 1186 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.00 (s, 1H), 9.33 (ta, 1H), 5.17 (sept, *J* = 6.4 Hz, COOCH(CH₃)₂), 3.29 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.6, 2H), 2.04 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.81 (n, *J* = 6.8 Hz, H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.4, 164.4, 159.3, 154.4, 106.4, 93.2, 67.5, 52.1, 32.1, 30.8, 29.7, 22.4, 22.1, 20.1. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 292 (19), 249 (10), 189 (100), 121 (20) uma.

5.12. Obtención del 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**17**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La isopentilamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(isopentilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**17**) como un sólido blanco (0.08 g, 0.27 mmol, 83%) con un punto de fusión de 190 °C. IR-TF: 3125, 3021, 2976, 2930,

2867, 1620, 1520, 1192 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12.33 (s, 1H), 9.22 (ta, 1H), 5.15 (sept, $J = 6.4$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.50 (dt, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.68 (n, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.51 (c, $J = 7.6$ Hz, 2H), $(\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2)$, 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.6, 164.7, 159.4, 154.6, 106.5, 93.1, 67.7, 42.9, 32.2, 30.9, 25.9, 22.6, 22.3. EMIE m/e (Ab. Rel): $[\text{M}^+]$ 306 (31), 245 (65), 189 (100), 121 (17) uma.

5.13. Obtención del 4-(2-ciclopropil-etilamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La 2-ciclopropil-etilamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. Se evaporó el disolvente a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(2-ciclopropil-etilamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**) como un sólido blanco (0.01 g, 0.05 mmol, 12%) con un punto de fusión de 210 °C. IR-TF: 3270, 3118, 2967, 2934, 2872, 1618, 1516, 1187 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12.09 (s, 1H), 9.25 (ta, 1H), 5.13 (sep, $J = 6.0$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.54 (c, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.47 (c, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.69 (m, 1H), 0.45 (c, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.06 (c, $J = 4.4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.6, 164.7, 159.4, 154.5, 106.5, 93.4, 67.7, 44.9, 36.1, 32.3, 31.1, 22.6, 22.3, 8.6, 4.5. EMIE m/e (Ab. Rel): $[\text{M}^+]$ uma.

5.14. Obtención del 4-(2-butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La 2-butenamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(2-butenamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**) como un sólido blanco (0.02 g, 0.08 mmol, 23%) con un punto de fusión de 218 °C. IR-TF: 3273, 3090, 2978, 2937, 2870, 1618, 1508, 1258, 1187 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.30 (s, 1H), 9.04 (ta, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 6.8, 1H) 5.09 (m, 3H), 3.49 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.8, 2H), 2.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.28 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.4, 164.7, 159.2, 154.7, 134.6, 117.8, 106.5, 93.7, 67.7, 43.9, 35.1, 32.2, 31.0, 22.6. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 290 (16), 249 (29), 189 (100), 121 (27) uma.

5.15. Obtención del 4-(2-pentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**20**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La 2-pentenamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(2-pentenamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**20**) como un sólido blanco (0.03 g, 0.10 mmol, 31%) con un punto de fusión de 182 °C. IR-TF: 3269, 3086, 2982, 2935, 2870, 1618, 1517, 1266, 1180 cm⁻¹. RMN ¹H (MeOH-*d*₆, 400 MHz): δ 5.83 (ddt, *J* = 6.8, 10.1, 16.9 Hz, 1H), 5.14 (sept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.51 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.2, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H),

2.16 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.69 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (MeOH-d₆, 100 MHz): δ 171.4, 165.4, 160.0, 154.8, 138.8, 116.1, 109.2, 95.2, 69.3, 44.8, 32.6, 32.0, 31.9, 31.0, 23.3, 22.3. EMIE m/e (Ab. Rel): [M⁺] 304 (13), 243 (45), 217 (89), 189 (100) uma.

5.16. Obtención del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La isopentenamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recristalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**21**) como un sólido blanco (0.015 g, 0.05 mmol, 15%) con un punto de fusión de 220°C. IR-TF: 3272, 3077, 2982, 2937, 2867, 1618, 1514, 1265, 1187 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11.99 (s, 1H), 8.93 (sa, 1H), 5.21 (m, $J = 6.8, 10.1$ y 16.9 Hz, 1H), 5.09 (m, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.99 (c, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.0$, 2H), 2.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.96 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.4, 164.7, 159.2, 154.6, 136.6, 121.2, 106.6, 93.5, 67.7, 42.7, 32.2, 31.2, 25.8, 22.6, 22.3, 18.1. EMIE m/e (Ab. Rel): [M⁺] 304 (17), 261 (47), 243 (100), 201 (55) uma.

5.17. Obtención del 4-(isohexenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (22).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La isohexenamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recristalizó con acetona para

obtener el compuesto 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**22**) como un sólido blanco (0.07 g, 0.22 mmol, 70%) con un punto de fusión de 220°C. IR-TF: 3272, 3077, 2982, 2937, 2867, 1618, 1514, 1265, 1187 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.14 (s, 1H), 9.05 (sa, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.40 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.9, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.5, 164.7, 159.2, 154.5, 135.2, 120.2, 106.6, 93.5, 67.7, 44.6, 32.2, 31.1, 29.8, 25.9, 22.6, 22.3, 18.1. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 318 (6), 249 (39), 231 (36), 207(72), 189 (100), 121 (20) uma.

5.18. Obtención del 4-(propargilamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.41 mmol) en isopropanol. La propargilamina (0.03 mL, 2.37 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida y se recristalizó con acetona para obtener el compuesto 4-(propargilamina)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**) como un sólido blanco (0.02 g, 0.07 mmol, 20%) con un punto de fusión de 222 °C. IR-TF: 3291, 3139, 2976, 2932, 2865, 2160, 1613, 1514, 1254, 1185 cm⁻¹. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.01 (s, 1H), 8.47 (ta, 1H), 5.00 (sept, *J* = 6.0 Hz, COOCH(CH₃)₂), 4.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.8, 2H), 2.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), (COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 169.2, 161.3, 156.3, 153.2, 105.3, 94.8, 81.6, 74.8, 66.8, 33.0, 30.7, 29.9, 22.7, 21.8. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 274 (31), 213 (100), 187 (89), 157 (30) uma.

5.19. Obtención de la (2-aminoetil)carbamato de *ter*-butilo (24).

En un vaso de precipitado se disolvió etilendiamina (1 g, 0.016 mol) en etanol anhidro y se añadió por goteo Me₃SiCl (1.72 g, 0.016 mol). Posteriormente se añadió a la mezcla 1 mL de agua seguido de Boc₂O (3.48 g, 0.016 mol) disuelto en etanol anhidro (3 mL). La mezcla se dejó agitando por 1 hr, posteriormente se diluyó con agua (50 mL) y la fase acuosa se lavó con éter etílico. A la fase acuosa se añadió una solución 2N de NaOH hasta alcanzar un pH de 12 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a temperatura ambiente bajo presión reducida y se obtuvo el compuesto (2-aminoetil)carbamato de *ter*-butilo (**24**) como un sólido blanco (0.79 g, 4.9 mmol, 31%). EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 161 (23), 118 (90), 105 (22), 57 (100) uma.

5.20. Obtención de la (3-aminopropil)carbamato de *ter*-butilo (25).

En un vaso de precipitado se disolvió 1,3-diaminopropano (1 g, 0.016 mol) en etanol anhidro y se añadió por goteo Me₃SiCl (1.72 g, 0.016 mol). Posteriormente se añadió a la mezcla 1 mL de agua seguido de Boc₂O (3.48 g, 0.016 mol) disuelto en etanol anhidro (3 mL). La mezcla se dejó agitando por 1 hr, posteriormente se diluyó con agua (50 mL) y la fase acuosa se lavó con éter etílico. A la fase acuosa se añadió una solución 2N de NaOH hasta alcanzar un pH de 12 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a temperatura ambiente bajo presión reducida y se obtuvo el compuesto (3-aminopropil)carbamato de *ter*-butilo (**25**) como un sólido blanco (0.79 g, 4.9 mmol, 31%). EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 175 (3), 118 (42), 101 (49), 57 (100) uma.

5.21. Obtención del 4-((2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **10** (0.1 g, 0.42 mmol) en isopropanol. La etilendiamina monoprottegida con Boc (0.17 mL, 2.07 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida, la mezcla se disolvió en DCM, se concentró la muestra y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-((2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**) como un sólido blanco (0.090 g, 0.23 mmol, 60%) con un punto de fusión de 222 °C. IR-TF: 3272, 3090, 2978, 2937, 2905, 1618, 1508, 1258, 1185 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.22 (s, 1H), 9.00 (ta, 1H), 5.08 (sept, 1H, *J* = 6.3 Hz, COOCH(CH₃)₂), 4.87 (ta, 1H), 3.52 (c, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.25 (c, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.7, 2H), 1.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.3, 163.3, 158.1, 155.0, 153.4, 105.6, 93.0, 78.7, 68.8, 43.4, 40.3, 30.7, 29.9, 27.4, 21.4, 21.1. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 379 (29), 249 (24), 207 (88), 189 (100) uma.

5.22. Obtención del 4-((3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**).

En un matraz de fondo redondo se disolvió el núcleo clorado (0.1 g, 0.42 mmol) en isopropanol. El 1,3-diaminapropano monoprottegida con Boc (0.17 mL, 2.07 mmol) disuelta en isopropanol se agregó por goteo y la mezcla se agitó a reflujo durante 84 h. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo presión reducida, la mezcla se disolvió en DCM, se concentró la muestra y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-((3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**) como un sólido blanco (0.01 g, 0.02 mmol, 6.6%) con un punto de fusión de 222 °C. IR-TF:

3272, 3090, 2978, 2937, 2905, 1618, 1508, 1258, 1185 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11.75 (s, 1H), 9.18 (ta, 1H), 5.08 (sept, 1H, $J = 6.3$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.59 (ta, 1H), 3.46 (c, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.15 (c, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.7$, 2H), 1.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.73 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H) 1.37 (s, 9H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.5, 164.2, 159.2, 156.0, 154.4, 106.4, 93.3, 79.4, 67.7, 41.9, 38.0, 31.9, 31.4, 30.9, 28.4, 22.3, 22.1. EMIE m/e (Ab. Rel): $[\text{M}^+]$ 393 (31), 258 (47), 203 (100), 189 (67) uma.

5.23. Obtención del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**28**).

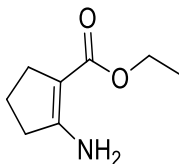
En un vaso de precipitado se disolvió el compuesto **26** (0.01 g, 0.026 mmol) en diclorometano. Se agregó por goteo ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 1 y se deja en agitación la muestra por 2 h. La muestra se llevó a pH 13 utilizando una solución 6 M de NaOH. Posteriormente se realizaron tres lavados con diclorometano. El producto disuelto en diclorometano se concentró y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**28**) como un sólido blanco (5 mg, 0.02 mmol, 71%) con un punto de fusión de 222 °C. IR-TF: 3273, 3090, 2978, 2937, 2870, 1618, 1508, 1258, 1185 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11.49 (s, 1H), 9.31 (ta, 1H), 5.11 (sep, 1H, $J = 6.3$ Hz, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.48 (c, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.6$, 2H), 1.97 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 169.4, 163.2, 158.3, 153.4, 105.5, 92.5, 66.7, 46.2, 41.4, 31.1, 30.0, 21.3, 21.1. EMIE m/e (Ab. Rel): $[\text{M}^+]$ 279 (11), 250 (23), 207 (35), 189 (100) uma.

5.24. Obtención del 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**29**).

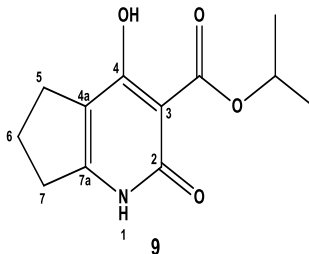
En un vaso de precipitado se disolvió el compuesto **27** (0.01 g, 0.026 mmol) en diclorometano. Se agregó por goteo ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 1 y se dejó en agitación la muestra por 2 h. La muestra se llevó a pH 13 utilizando una solución 6 M de NaOH. Posteriormente se realizaron tres lavados con diclorometano. El producto disuelto en diclorometano se concentró y se recrystalizó con acetona para obtener el compuesto 4-((3-aminopropil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**29**) como un sólido blanco (6 mg, 0.02 mmol, 71%) con un punto de fusión de 222 °C. IR-TF: 3272, 3090, 2978, 2937, 2905, 1618, 1508, 1258, 1185 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 11.02 (s, 1H), 9.22 (ta, 1H), 5.09 (sept, 1H, *J* = 6.3 Hz, COOCH(CH₃)₂), 3.50 (c, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.6, 2H), 1.97 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H) 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.4, 164.2, 159.2, 154.3, 106.3, 92.8, 67.7, 42.2, 39.4.4, 31.1, 31.0, 22.3, 22.1. EMIE *m/e* (Ab. Rel): [M⁺] 293 (11), 249 (23), 207 (35), 189 (100) uma.

VI. CONCLUSIONES

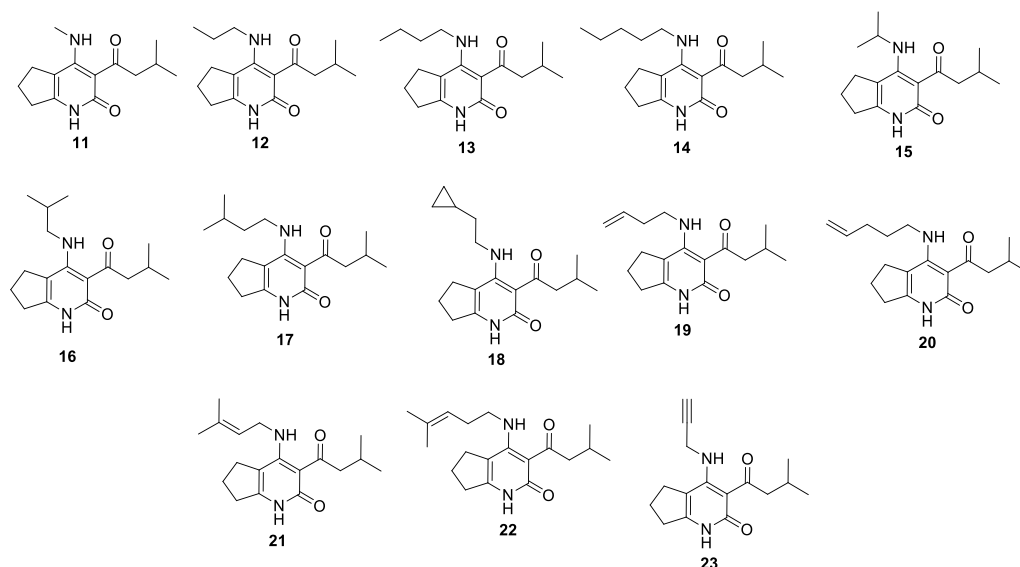
- Siguiendo la metodología de Bisagni se logró sintetizar el 2-aminociclopenten-1-carboxilato de etilo **8** con un rendimiento del 85%, intermedio sintético anterior al núcleo de carboxiisopropilciclopentanpiridinona **9**, a partir del 2-ciclopentanona carboxilato de etilo **7**, reactivo comercial disponible.

**8**

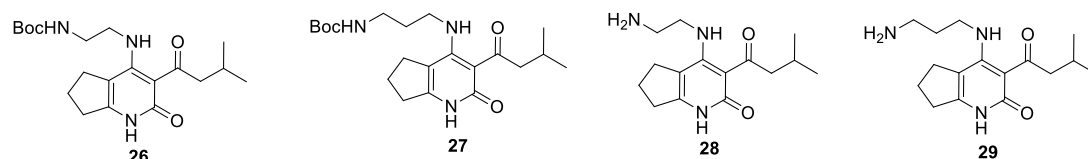
- La metodología propuesta permitió la obtención del núcleo carboxiisopropilciclopentanpiridinona **9**, con un rendimiento del 60%. Este compuesto es el núcleo base que se utilizó para la síntesis de todos los derivados carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alkilamina.

**9**

- La reacción de cloración del núcleo de carboxiisopropilciclopentanpiridinona **9** tuvo un rendimiento del 63%, y permitió la obtención de los derivados carboxiisopropilciclopentanpiridinona-alkilamina **11-23** en la posición C-4 con rendimientos del 12 al 97%.



- La obtención de los derivados carboxiisopropilciclopentanpiridinona-diamina Boc-protectados **26** y **27** se obtuvieron con rendimientos del 10 y 90%, respectivamente. La reacción de desprotección en medio ácido permitió la obtención de los derivados se carboxiisopropilciclopentanpiridinona-diamina **28** y **29** con rendimientos del 60 y 71%, respectivamente.



- La metodología seleccionada para el proyecto funciona, ya que se logró la obtención de 17 derivados del núcleo de carboxiisopropilciclopentanpiridinona.
- Estos compuestos tienen potencial biológico debido a que los derivados lineales tienen posibilidades de tener una interacción con triptófano 229, un aminoácido que no se ha encontrado que presente mutación, los derivados ramificados presentan flexibilidad mayor en la cadena para interacciones posibles, incluso con transcriptasas inversas con mutaciones y el derivado con el ciclopropilo en la cadena es análogo al sustituyente presente en el fármaco Efavirenz. Por otra parte, los derivados insaturados lineales y

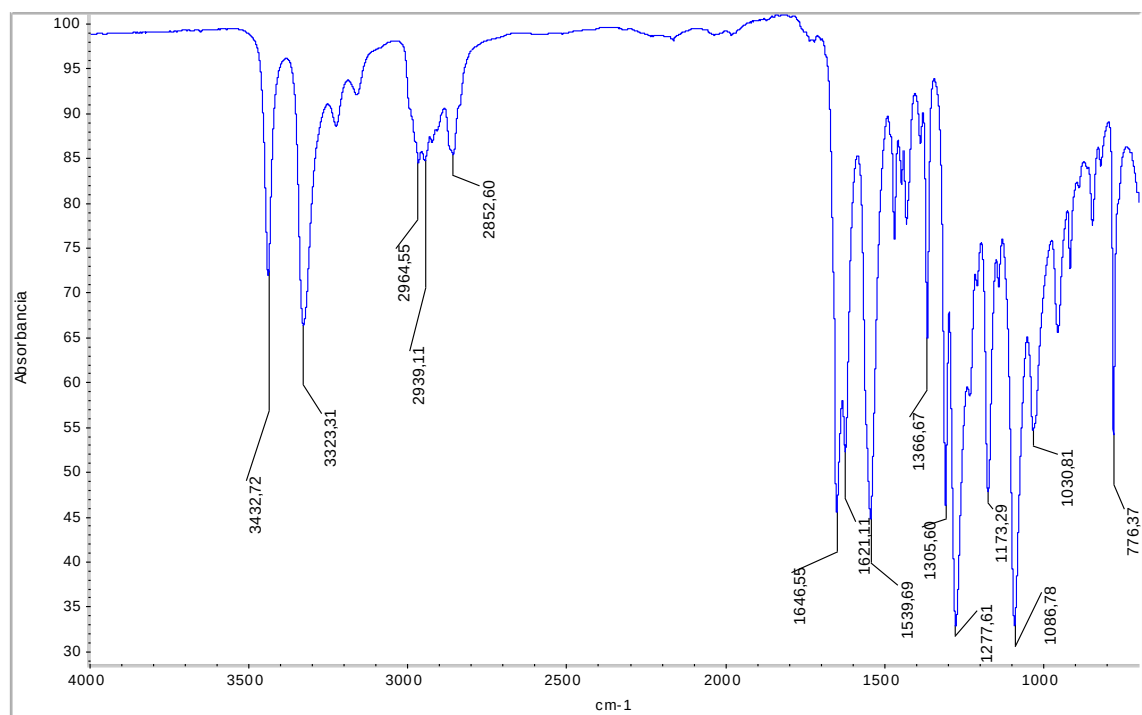
ramificados podrían presentar interacciones de tipo π - π con los aminoácidos aromáticos presentes en el sitio alostérico. Por último, los derivados aminoalquilamina dan paso a nuevas interacciones con los pares de electrones libres del amino. Estos compuestos requieren ser evaluados en el efecto sobre el VIH-1 mediante un estudio de acoplamiento molecular automatizado, para confirmar si la actividad de los compuestos se dirige específicamente a la enzima transcriptasa inversa.

VII. BIBLIOGRAFÍA

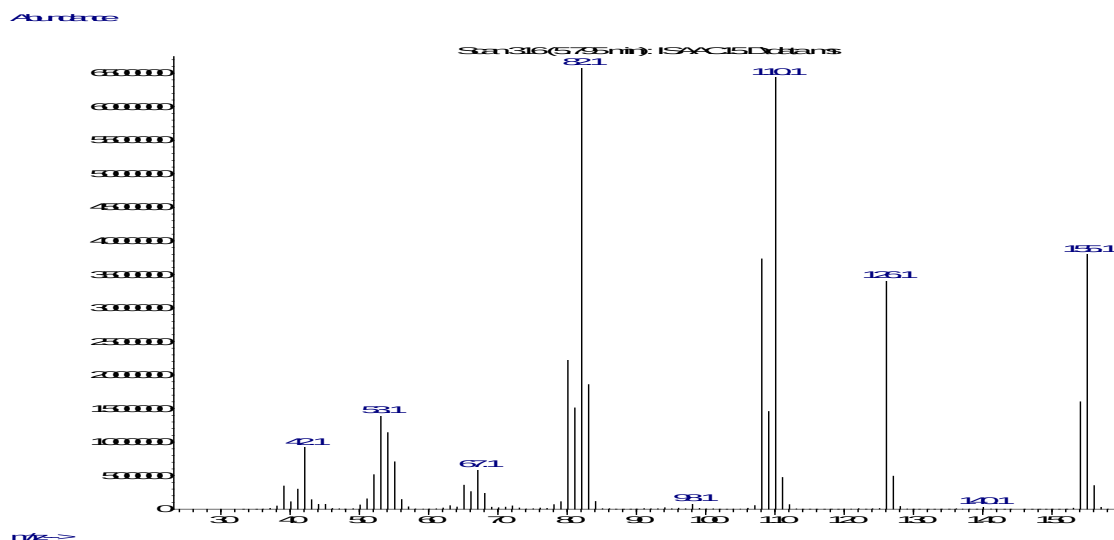
1. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet> Publicado el 27 de julio del 2022. Consultado el 13 de enero de 2023.
2. Vite, H.; Méndez, L.; Reyes, O.; Cabrera, A.; Chávez, D.; Medina, J. L. Advances in the development of pyridinone derivatives as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *RSC Adv.* **2016**, 6, 2119-2130.
3. Lin, S.; Liu, C.; Zhao, X.; Han, X.; Li, X.; Ye, Y.; Li, Z. Recent advances of pyridinone in medical chemistry. *Front. Chem.* **2022**, 10, 869-860.
4. Kashuba, A. D., Patterson, K. B., Dumond, J. B., Cohen, M. S., Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention: How to Predict success. *The Lancet* **2012**, 379, 2409–2411.
5. Daar, E. S., Emerging Resistance Profiles of Newly Approved Antiretroviral Drugs. *Top. HIV Med.* **2008**, 16, 110–116.
6. Medina, J.; Martínez, K.; Juárez, C.; Castillo, R.; Pyridin-2(1*H*)-ones: a promising class of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *ChemMedChem* **2007**, 2, 1141-1147.
7. Medina-Franco, J. L.; Golbraikh, A.; Oloff, S.; Castillo, R.; Tropsha, A. J. Quantitative Structure–activity Relationship Analysis of Pyridinone HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors using the k Nearest Neighbor Method and QSAR-based Database Mining. *Comput. Aided Mol. Des.* **2005**, 19, 229-242.
8. Cabrera, A.; Hernández, L. H.; Chávez, D.; Medina, J. L. Molecular Modeling of Quinoline-Based Compounds as Potential Dual Inhibitors of Reverse Transcriptase and Integrase of HIV. *Comput. Mol. Bio.* **2018**, 8, 122-148.
9. Cabrera, A. ; Hernández, L.H. ; Chávez, D. ; Medina-Franco, J. L. Molecular Modeling Potential Dual Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase and Integrase. *Comput. Mol. Biosci.* **2018**, 8, 1-41.
10. Dolle, V. ; Fan, E. ; Nguyen, C., Aubertin,A. ; Kirn, A. ; Andreola, M. ; Jamieson, G. ; Tarrago-Litvak, L. ; Bisagni, E. A New Series of Pyridinone Derivatives as Potent Non-Nucleoside Human Immunodeficiency Virus Type 1 Specific Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4679-4686.
11. Abarca Magaña, J.C. Evaluación de nuevos compuestos de tipo piridinona dirigidos a la transcriptasa inversa del VIH-1: análisis estructura-función. Tesis

- de Maestría en Ciencias en Química, Facultad de Química, UNAM. Ciudad de México, CDMX, 2022, pp 27-34.
12. Castro-Perea, N.V. Síntesis de Análogos de Ciclopentanpiridinona con Actividad Potencial en la Inhibición de VIH-1. Tesis de Maestría en Ciencias en Química, Instituto Tecnológico de Tijuana, Centro de Graduados e Investigación en Química, Tijuana, B. C., 2020, pp 35-38.
 13. Servin, F.A ; Romero, J.A ;Aguirre G. ; Grotjahn D. ; Somanathan R. ; Chavez D. General method for selective mono-Boc protection of diamines and thereof. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, 61, 23-27.
 14. Strazzolini, P. ; Melloni, T. ; Giumanini, A.G. Selective nitrolytic deprotection of *N*-BOC-amines and *N*-BOC-amino acids derivatives. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9033-9043.

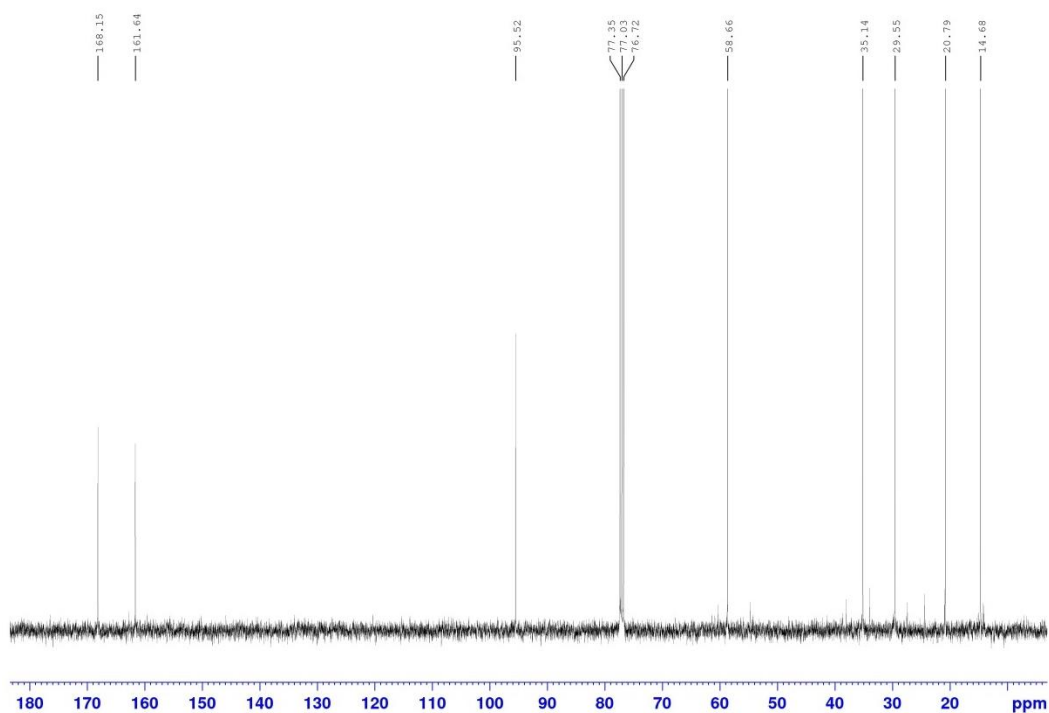
VIII. ANEXOS



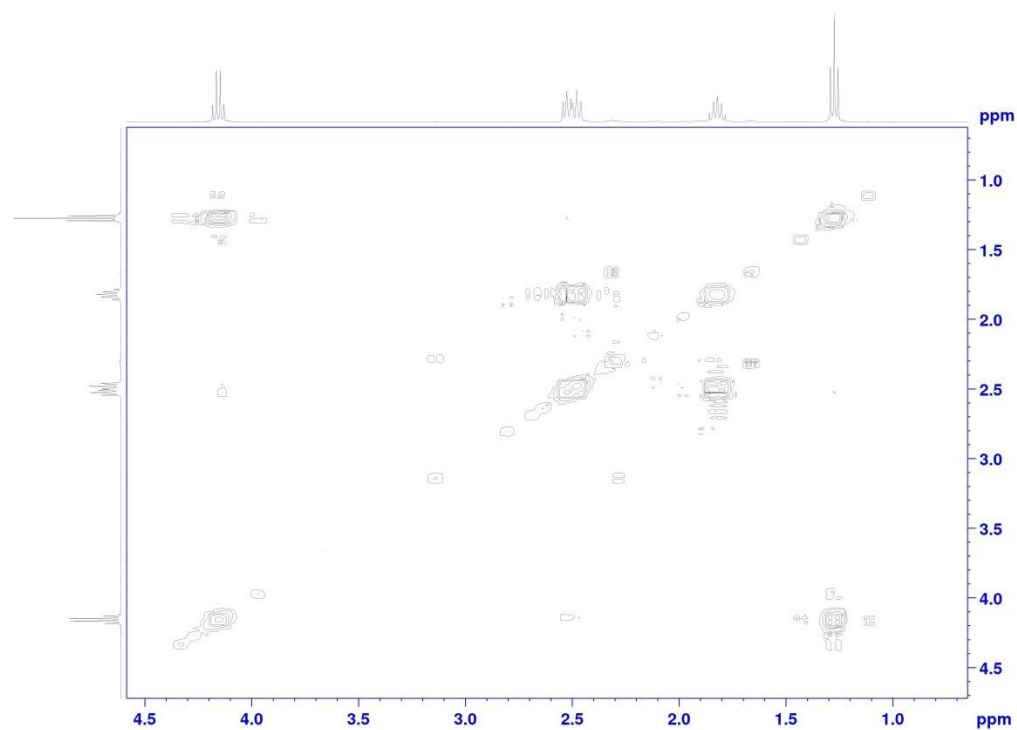
Anexo 1. Espectro infrarrojo del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**).



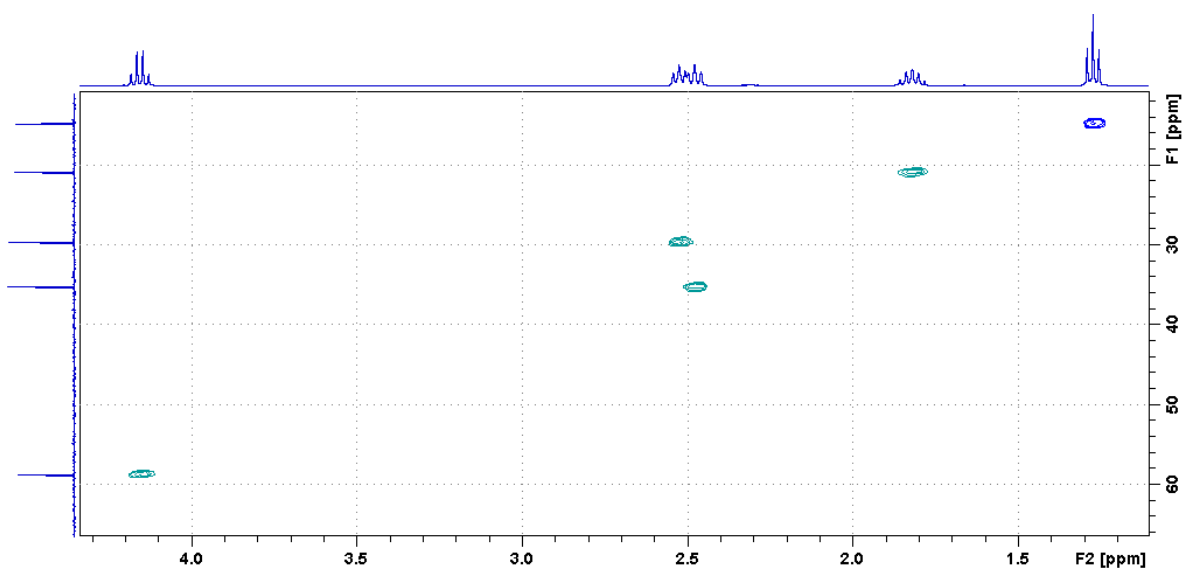
Anexo 2. Espectro de masas del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**).



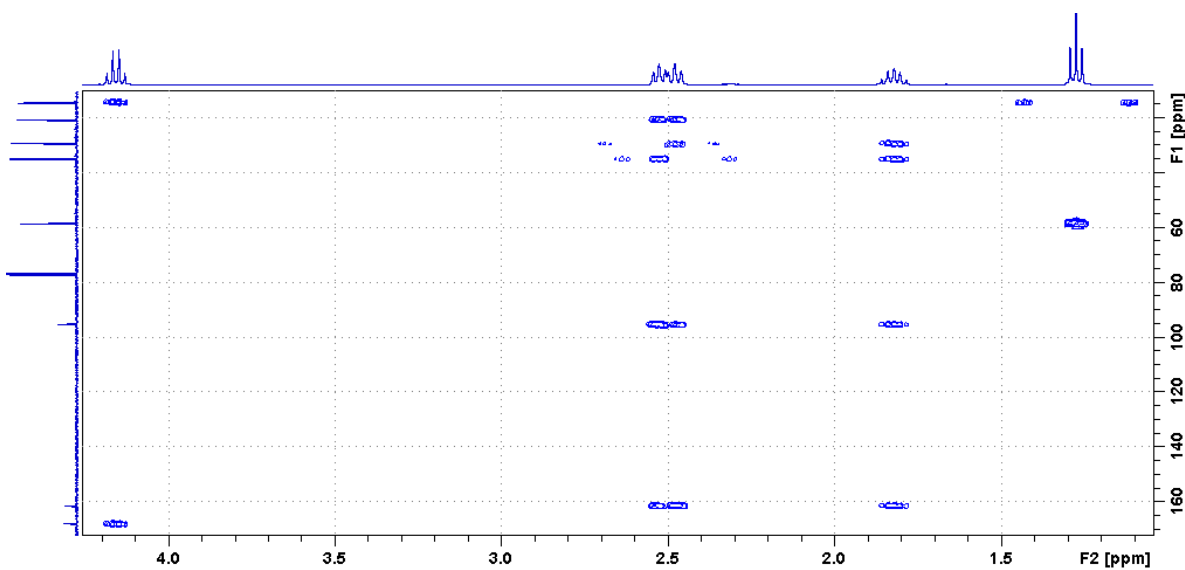
Anexo 3. Espectro de RMN ¹³C obtenido en CDCl₃ del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**).



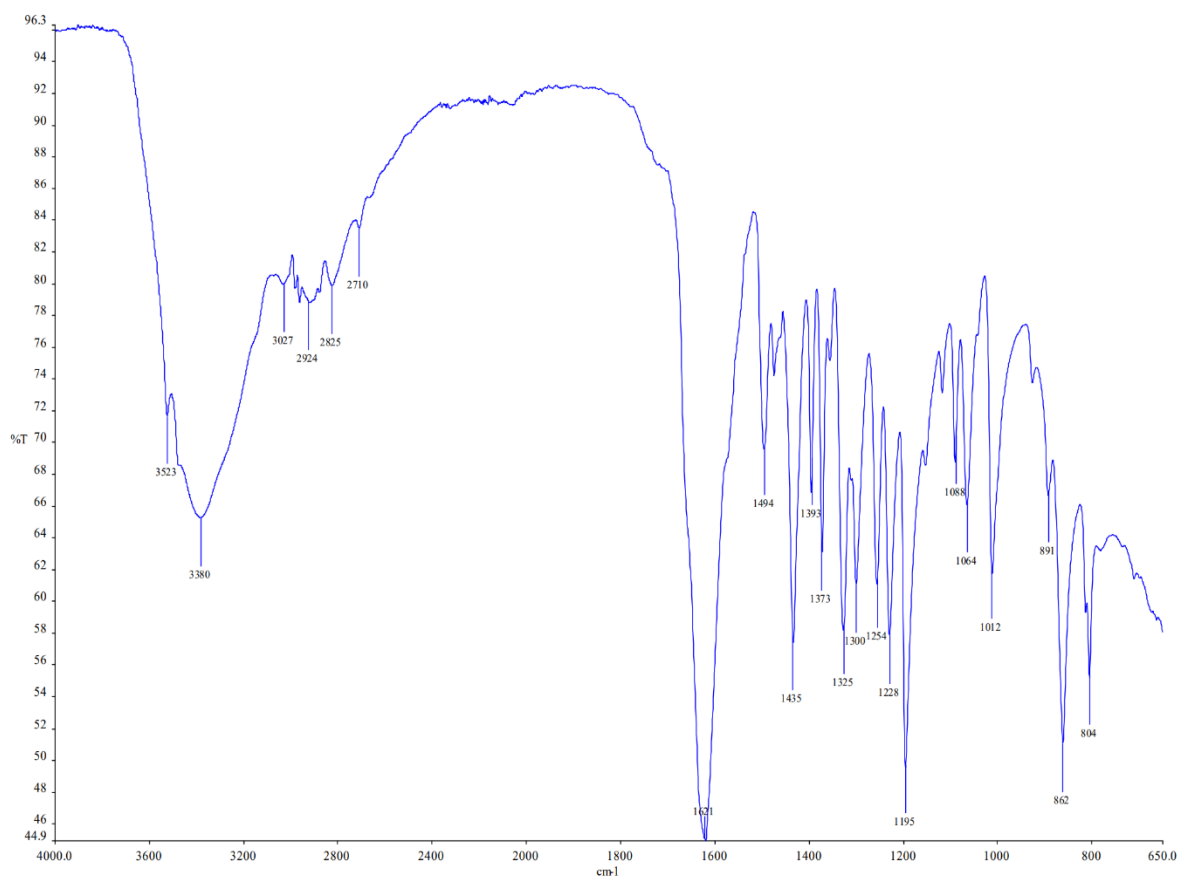
Anexo 4. Espectro de RMN COSY ¹H-¹H obtenido en CDCl₃ del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**).



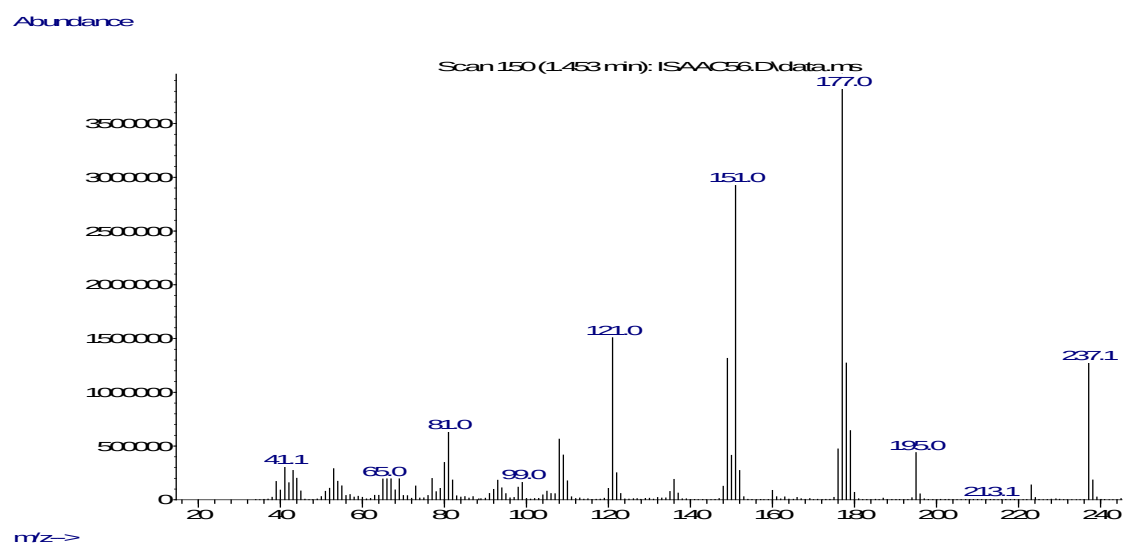
Anexo 5. Espectro de RMN HSQC ¹H-¹³C obtenido en CDCl₃ del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**).



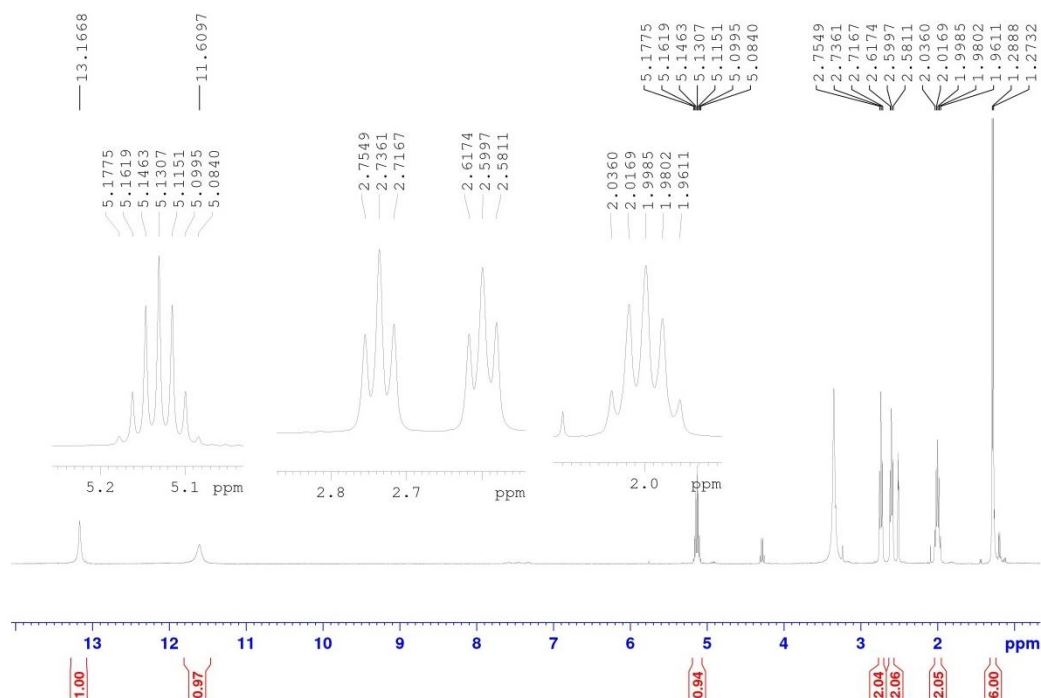
Anexo 6. Espectro de RMN HMBC ¹H-¹³C obtenido en CDCl₃ del 2-aminociclopent-1-encarboxilato de etilo (**8**).



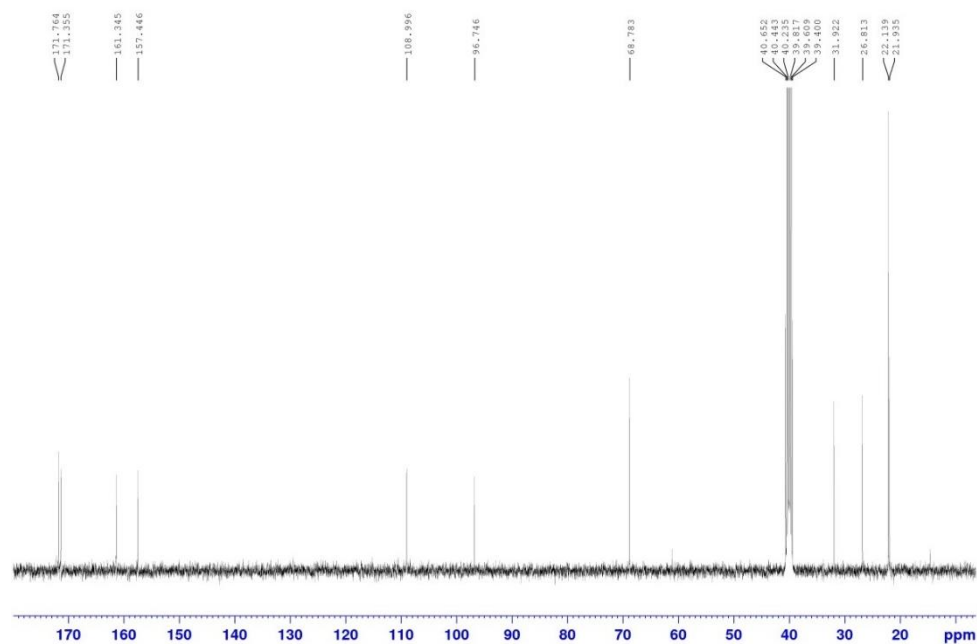
Anexo 7. Espectro infrarrojo de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona, **9**.



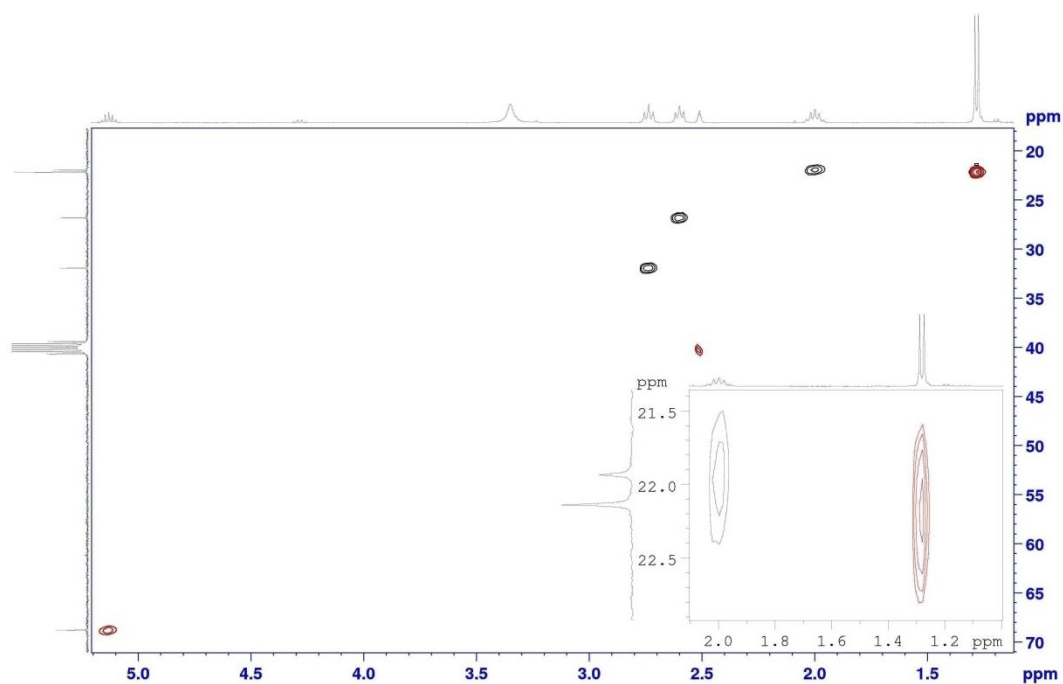
Anexo 8. Espectro de masas de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona, **9**.



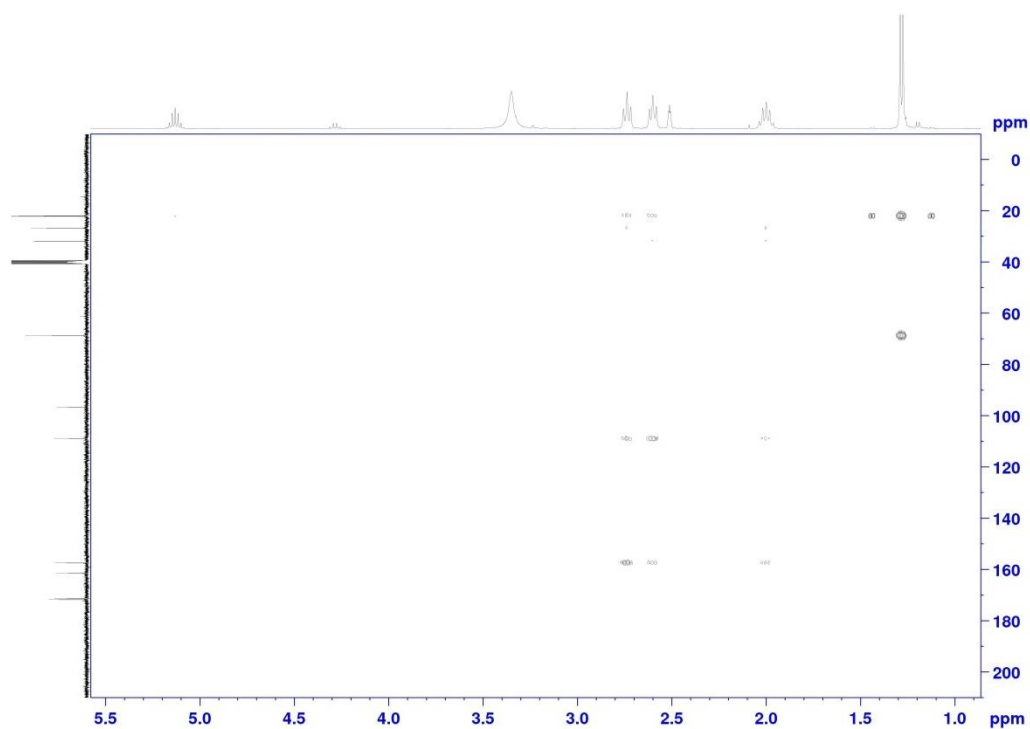
Anexo 9. Espectro de RMN ¹H obtenido en DMSO-*d*₆ de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona, **9**.



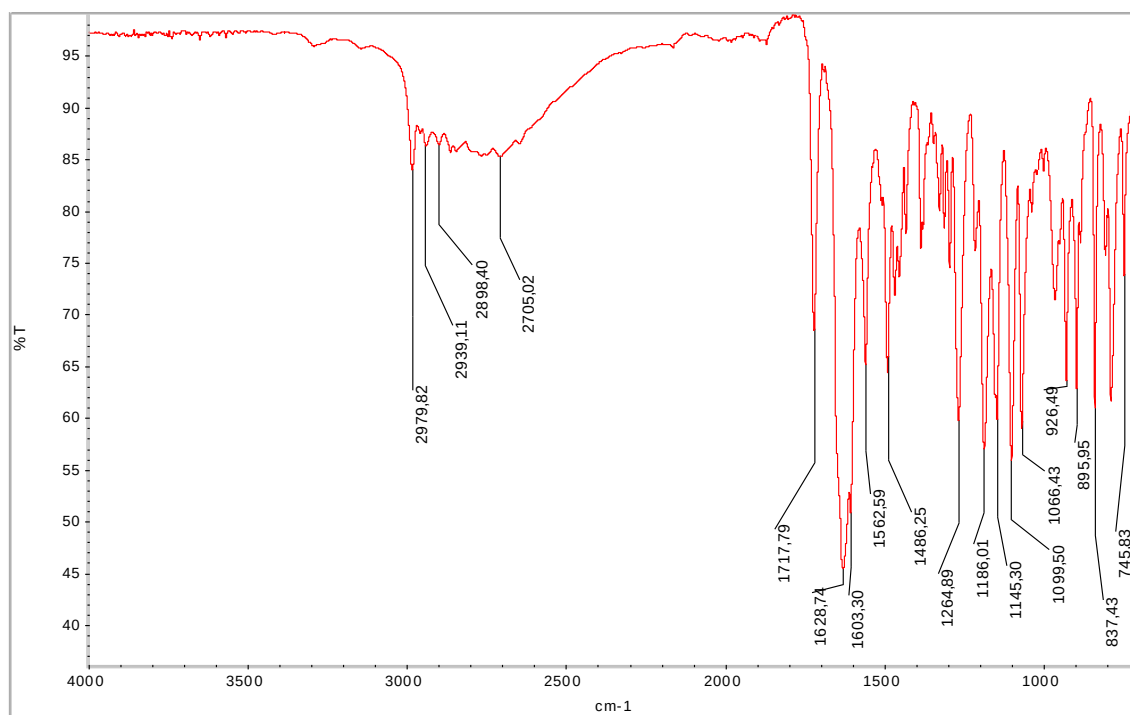
Anexo 10. Espectro de RMN ¹³C obtenido en DMSO-*d*₆ de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona **9**.



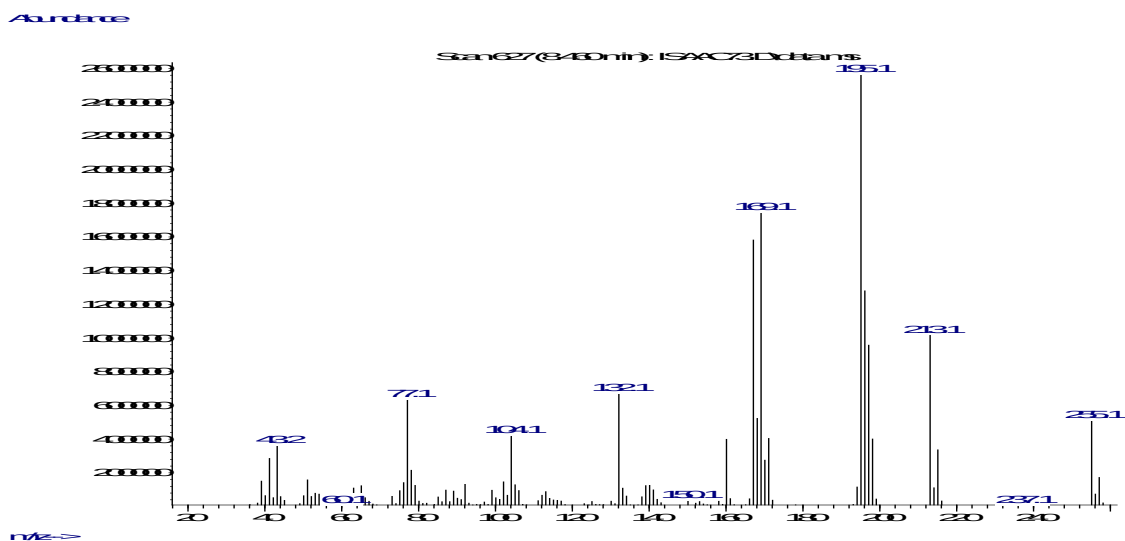
Anexo 11. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en DMSO- d_6 de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona **9**.



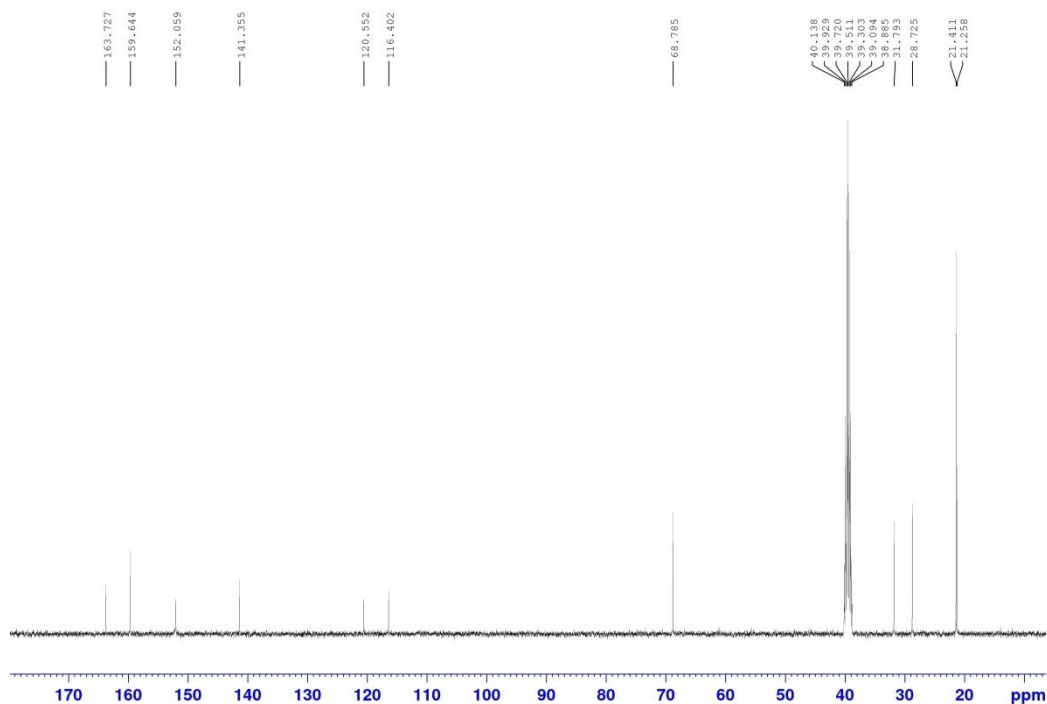
Anexo 12. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en DMSO- d_6 de la carboxiisopropilciclopentanpiridinona **9**.



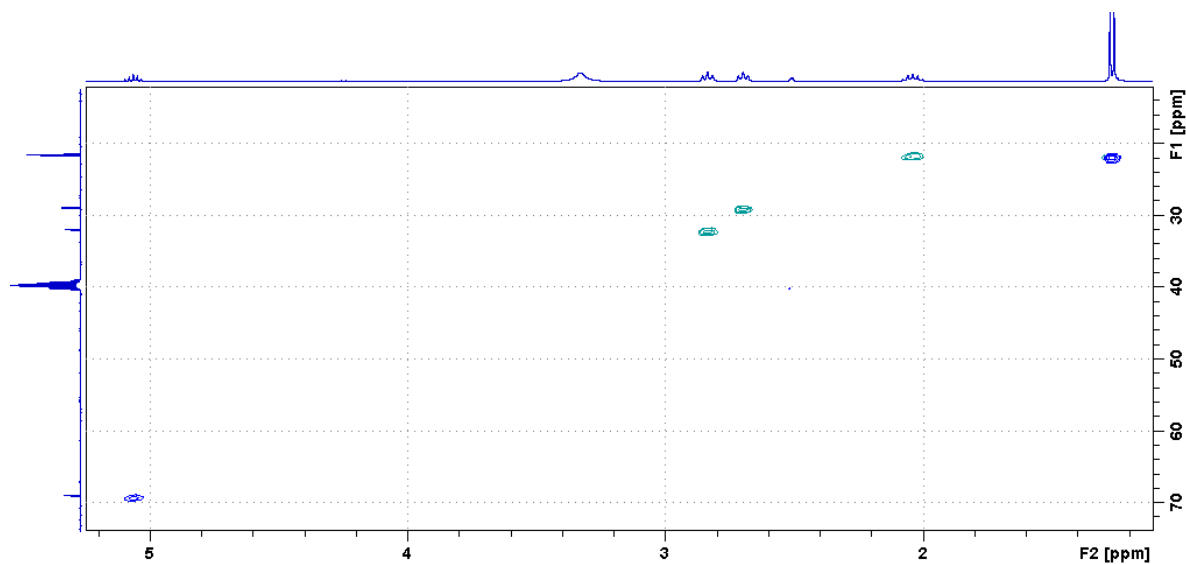
Anexo 13. Espectro infrarrojo del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).



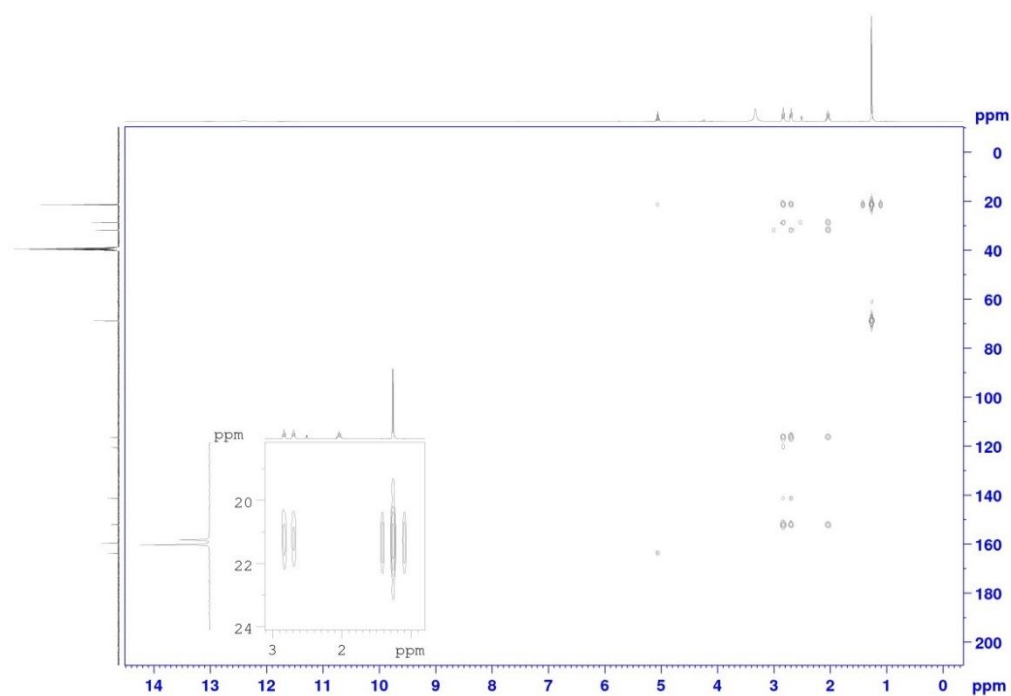
Anexo 14. Espectro de masas del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).



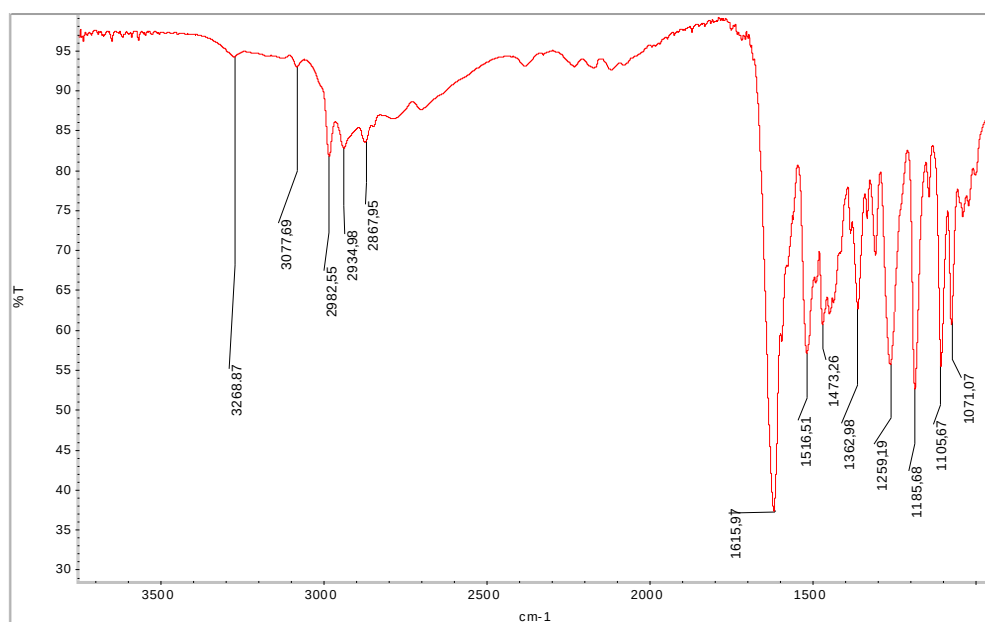
Anexo 15. Espectro RMN ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).



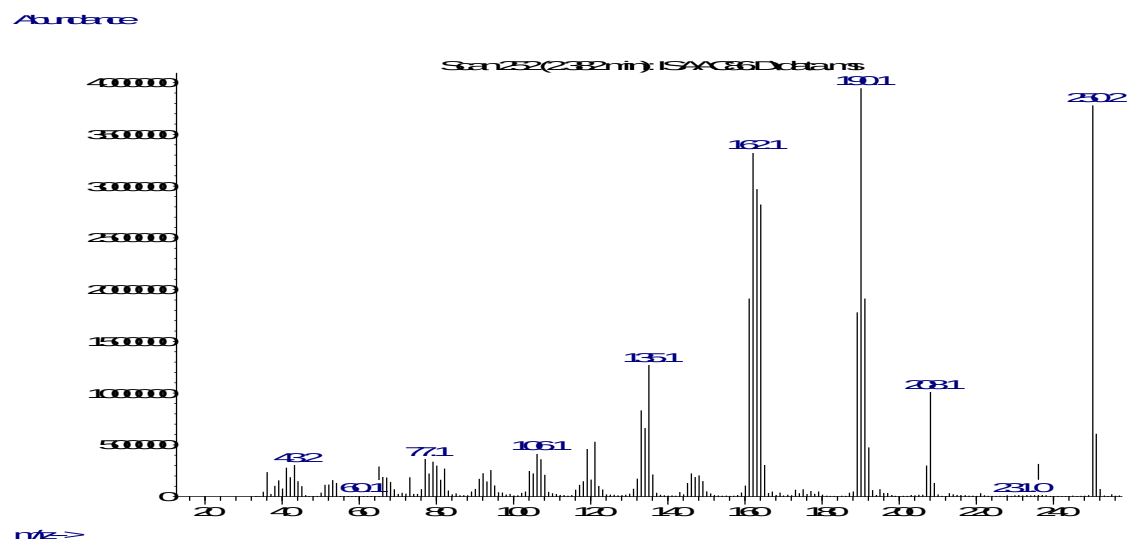
Anexo 16. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).



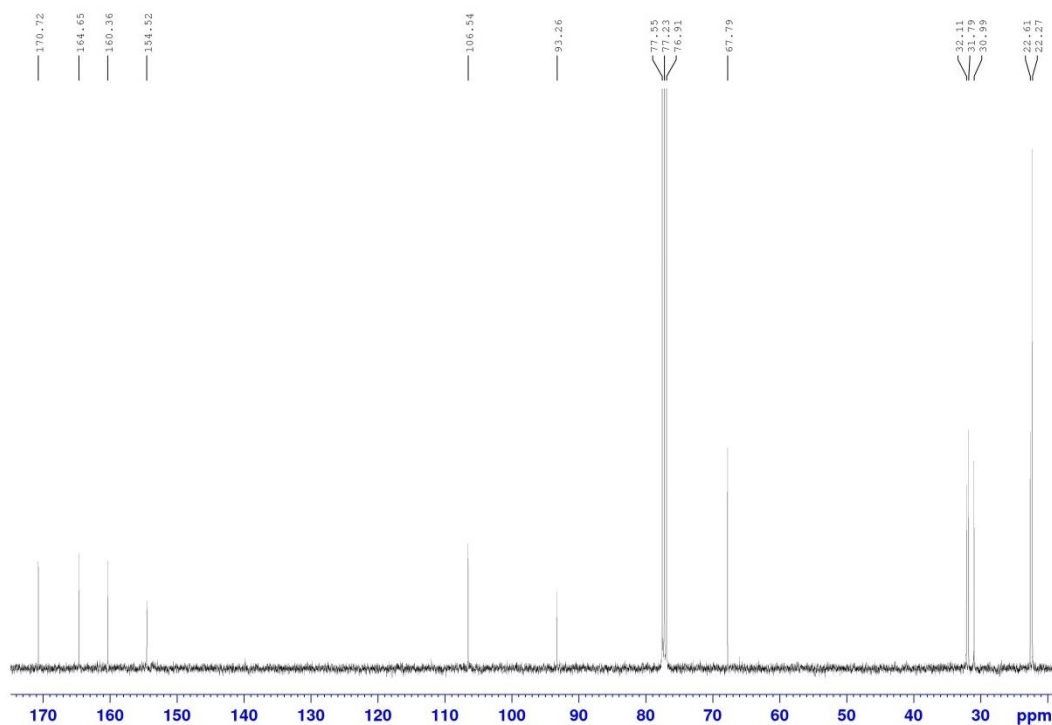
Anexo 17. Espectro RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-cloro-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**10**).



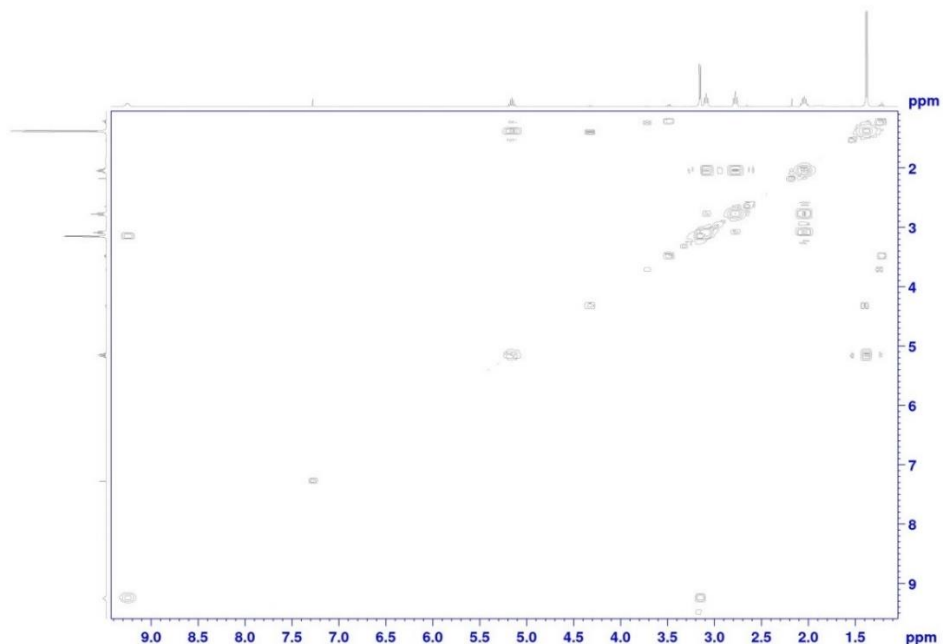
Anexo 18. Espectro infrarrojo del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).



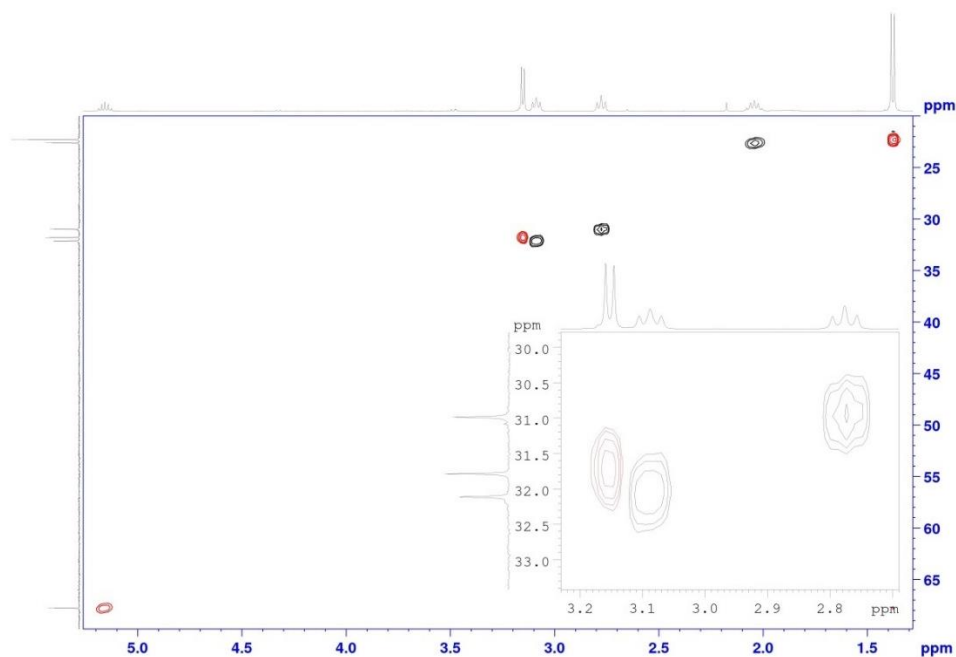
Anexo 19. Espectro de masas del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).



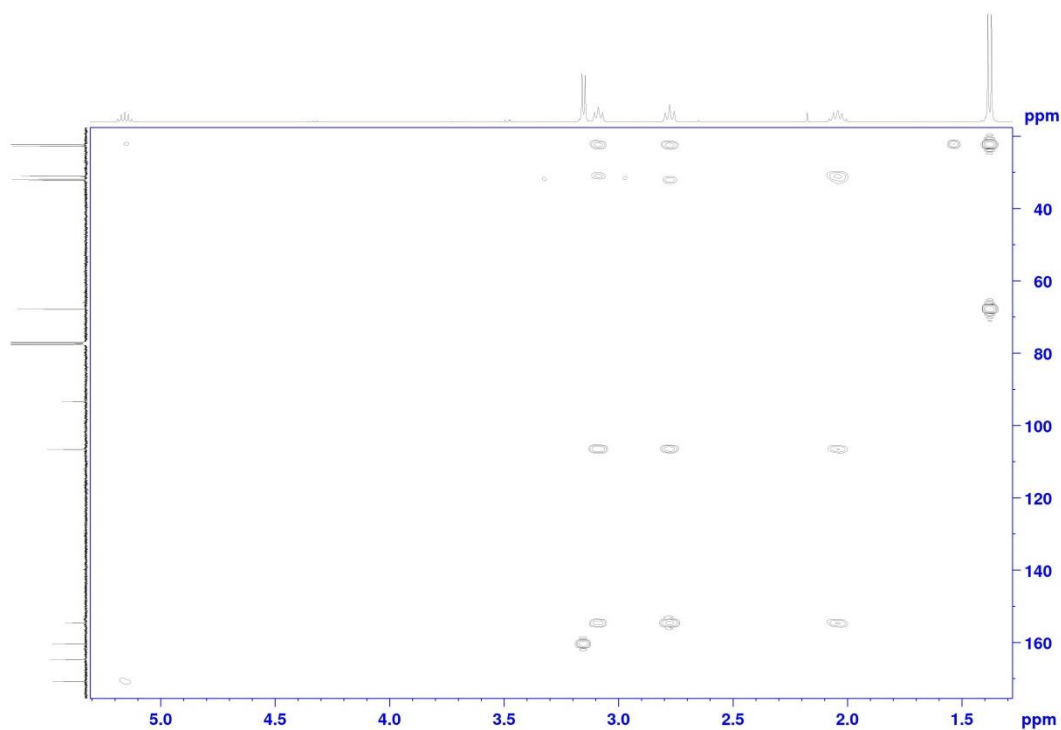
Anexo 20. Espectro de RMN ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(metilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).



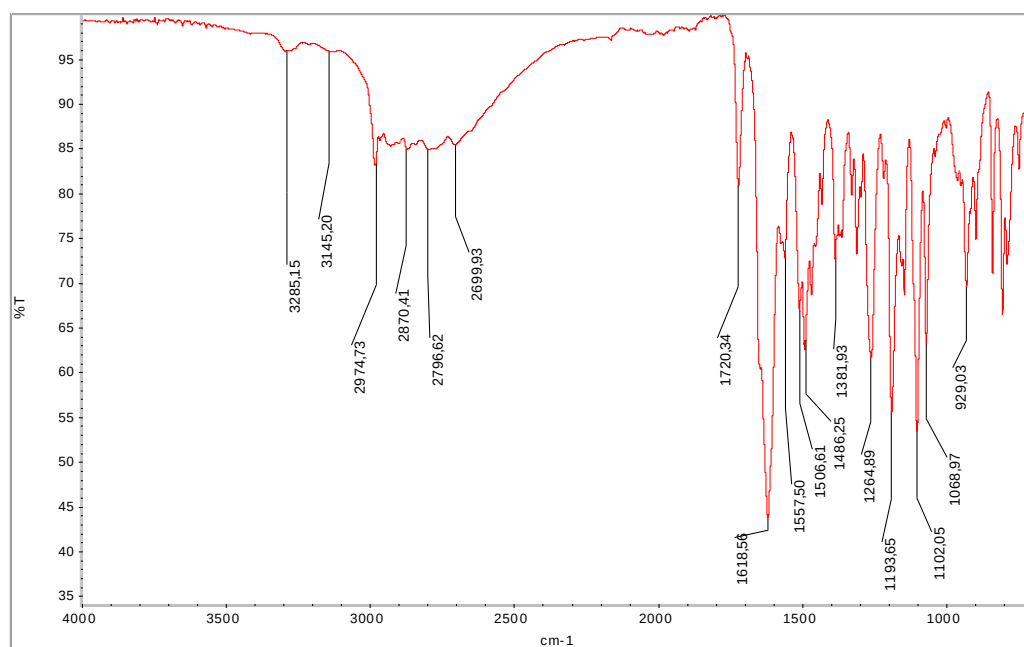
Anexo 21. Espectro de RMN COSY ¹H-¹H obtenido en CDCl₃ 4-(metilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).



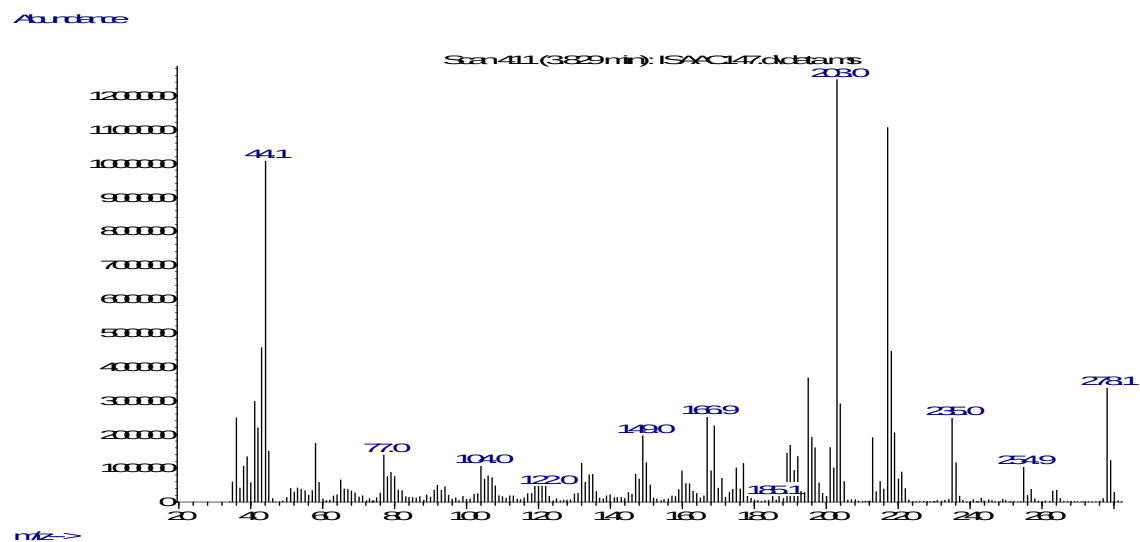
Anexo 22. Espectro de RMN HSQC ¹H-¹³C obtenido en CDCl₃ del 4-(metilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).



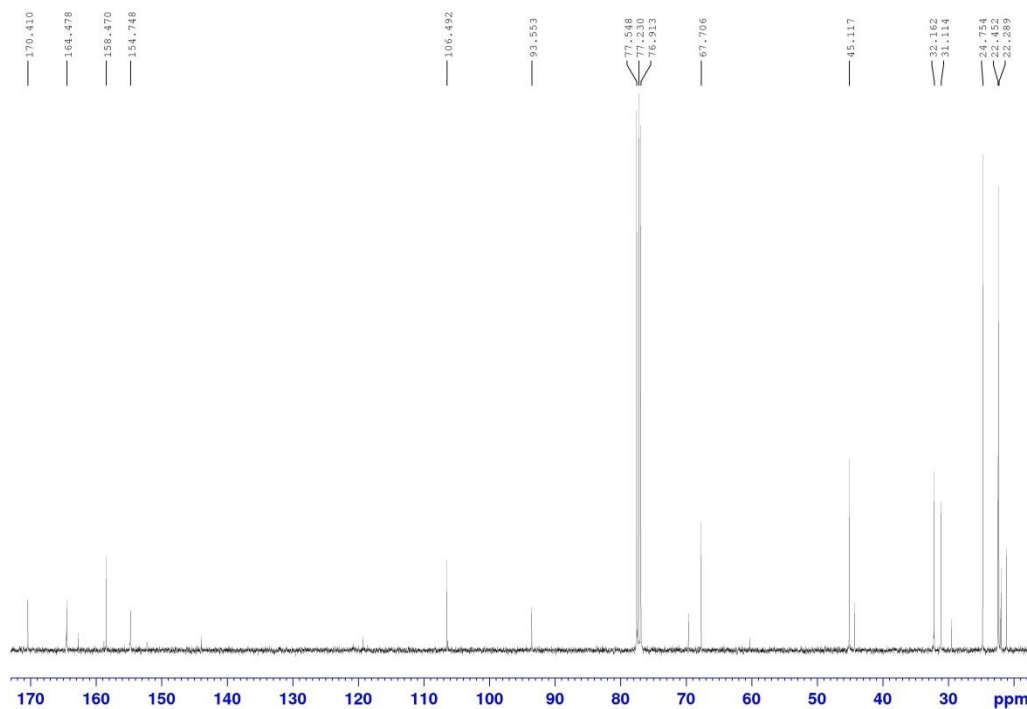
Anexo 23. Espectro RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(metilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**11**).



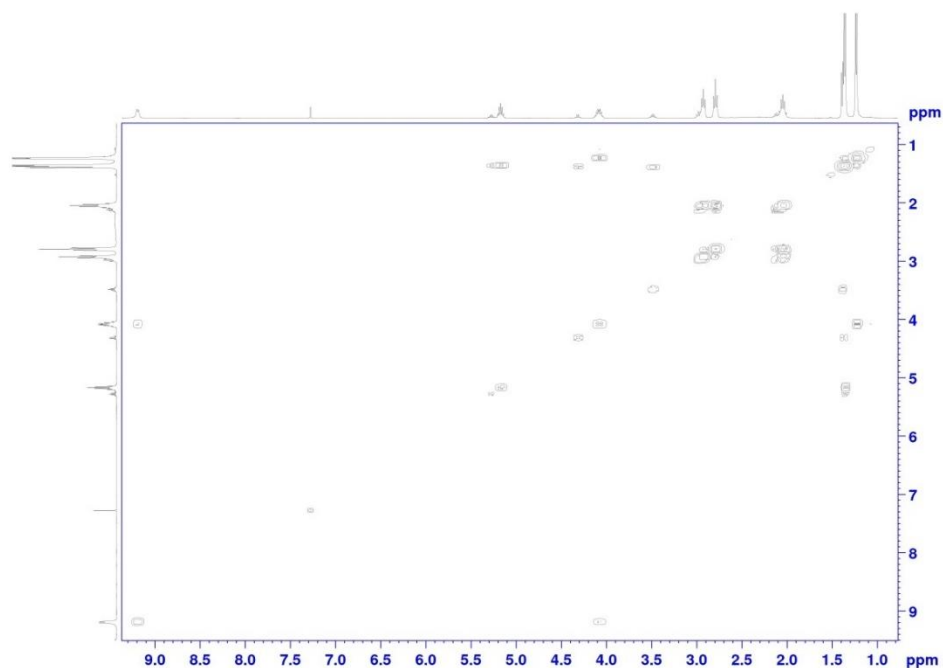
Anexo 24. Espectro infrarrojo del 2-oxo-4-(isopropilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).



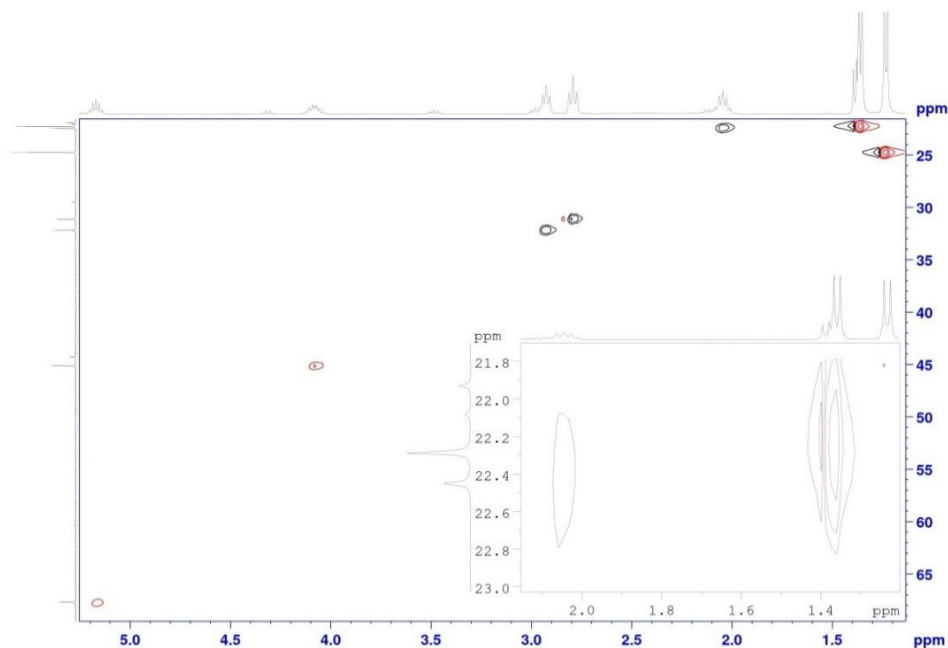
Anexo 25. Espectro de masas del 2-oxo-4-(isopropilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).



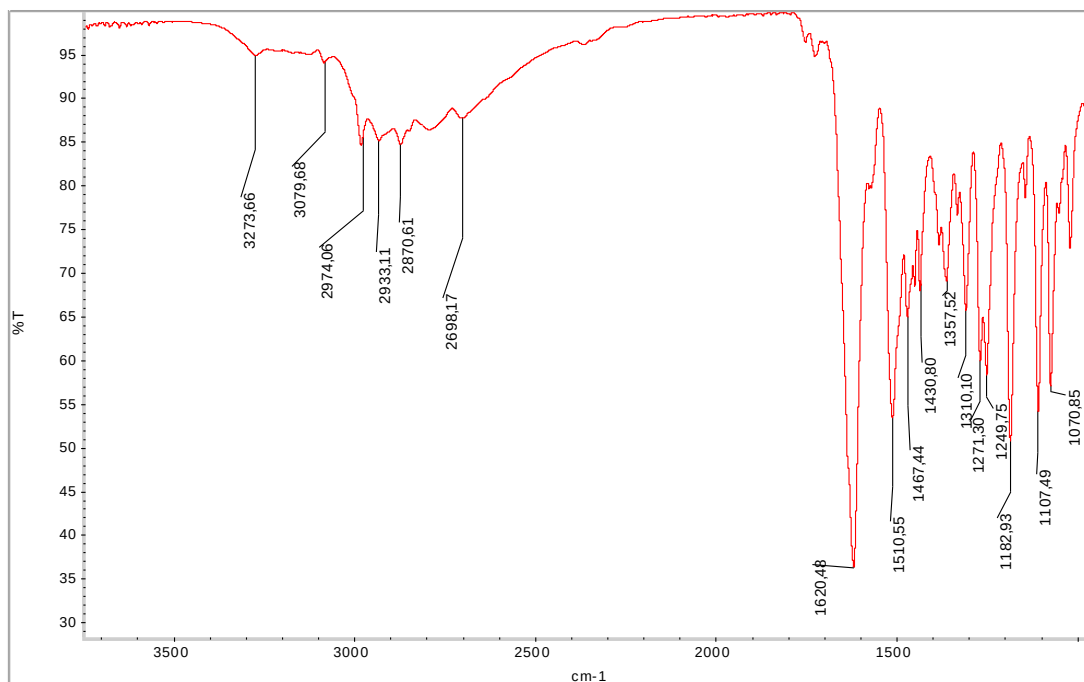
Anexo 26. Espectro de ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(isopropilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).



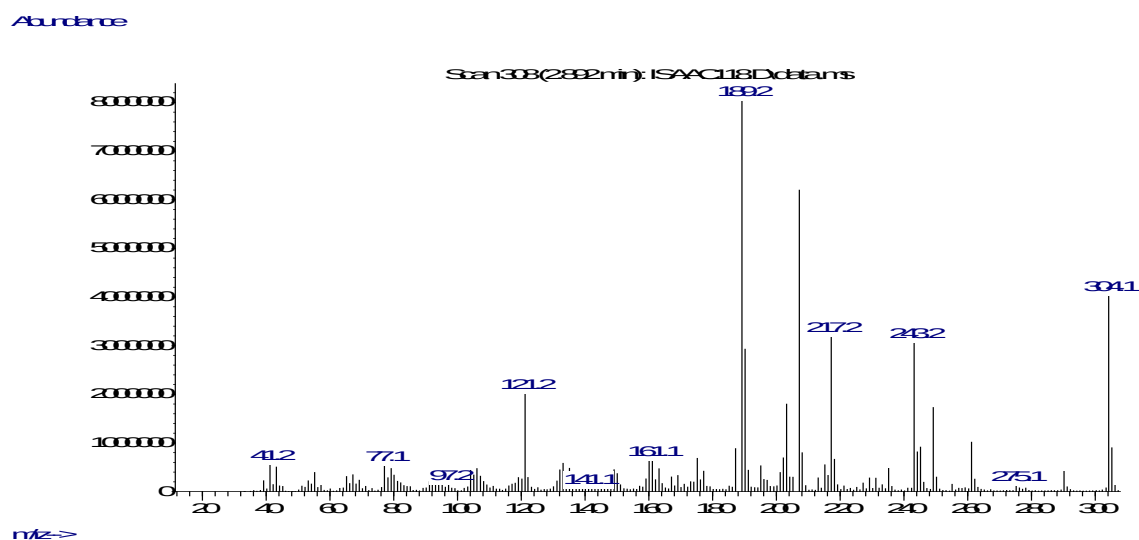
Anexo 27. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(isopropilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).



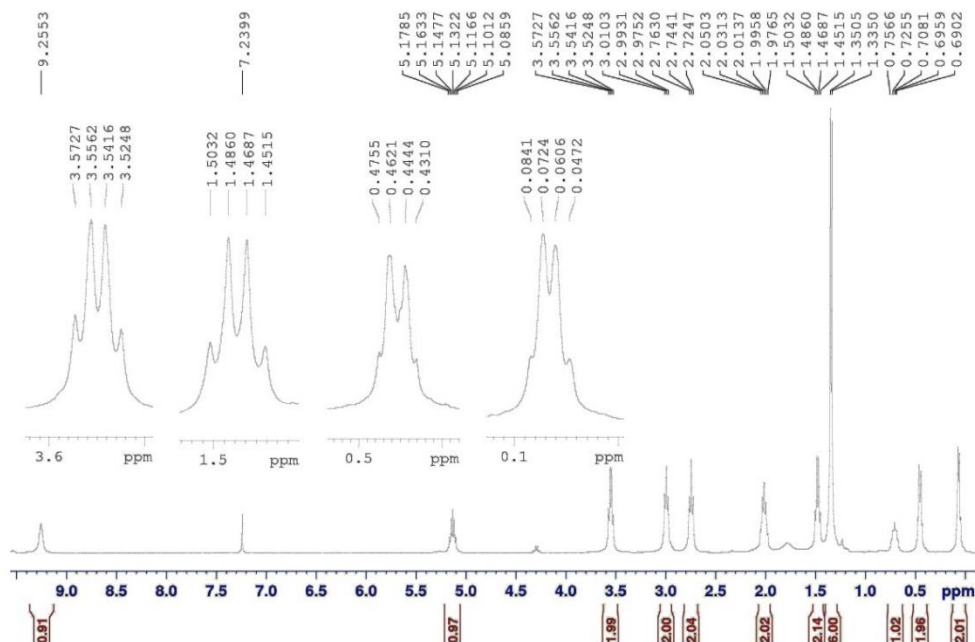
Anexo 28. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(isopropilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**15**).



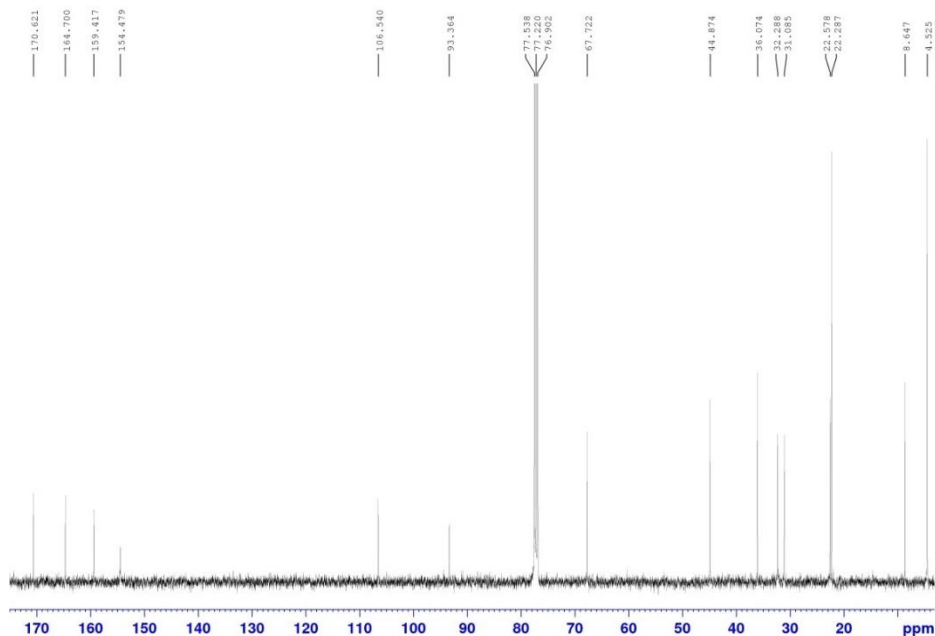
Anexo 29. Espectro infrarrojo del 2-oxo-4-(2-ciclopropil-etilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).



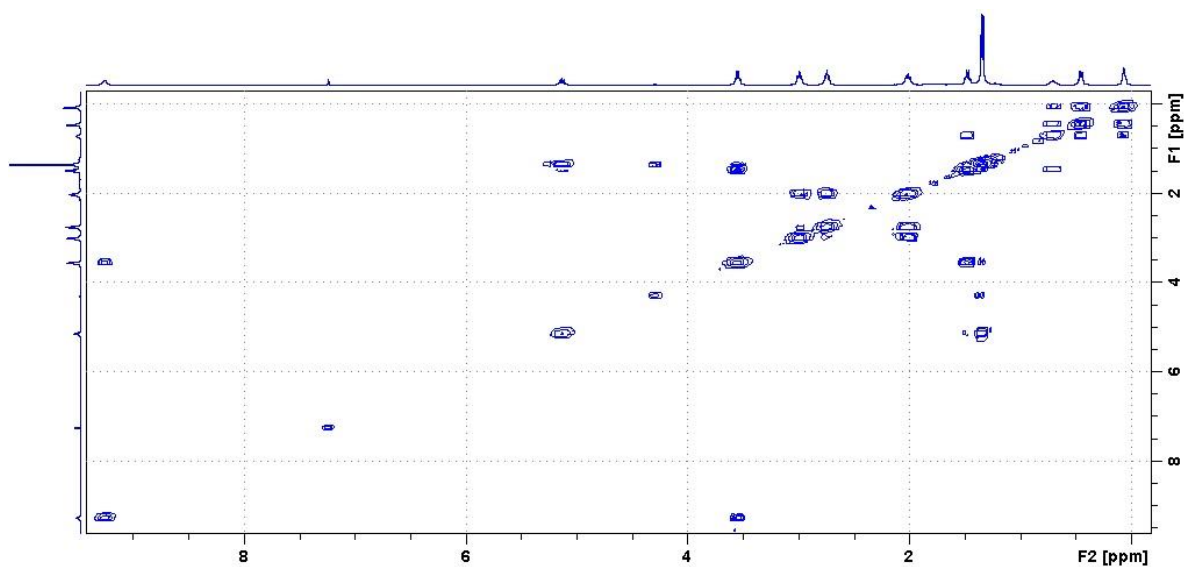
Anexo 30. Espectro de masas del 2-oxo-4-(2-ciclopropil-etilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).



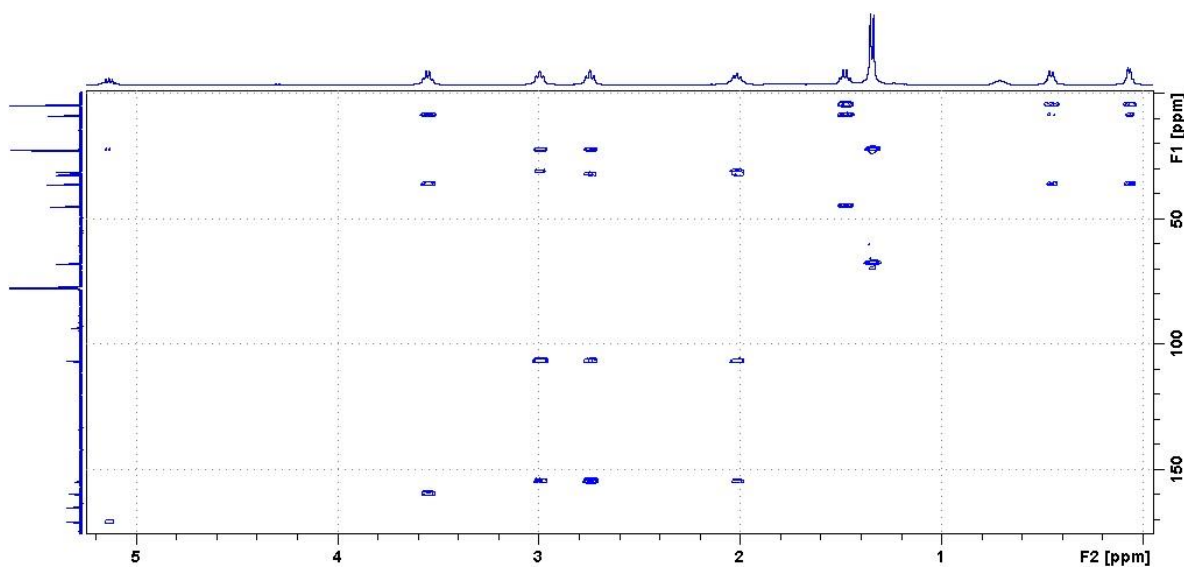
Anexo 31. Espectro de RMN ¹H obtenido en CDCl₃ del 2-oxo-4-(2-ciclopropil-etilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).



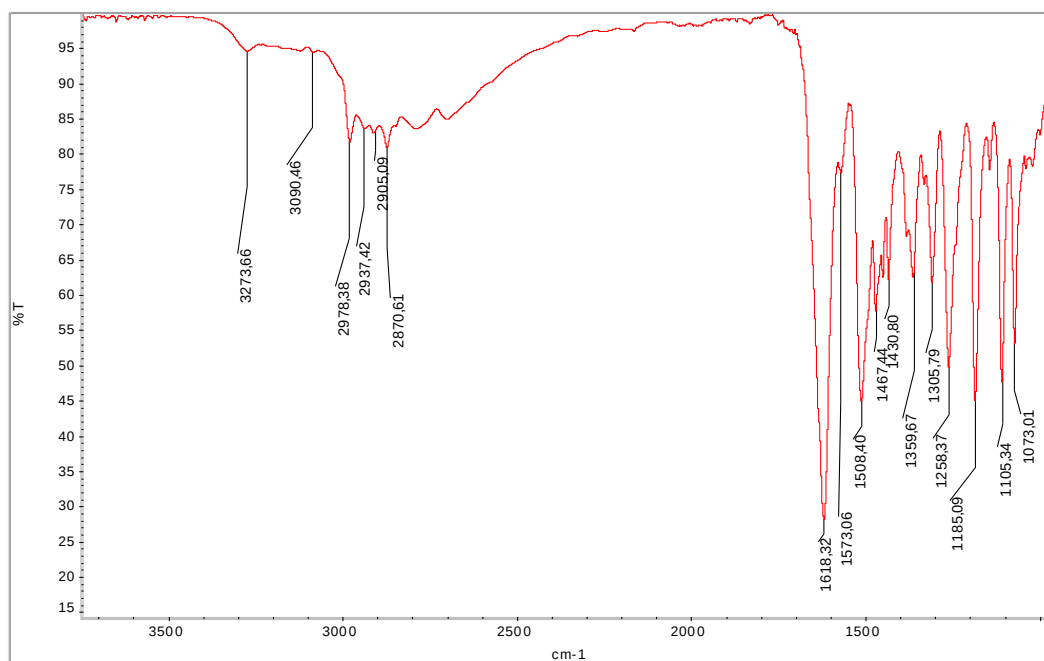
Anexo 32. Espectro de ¹³C obtenido en CDCl₃ del 2-oxo-4-(2-ciclopropil-etilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).



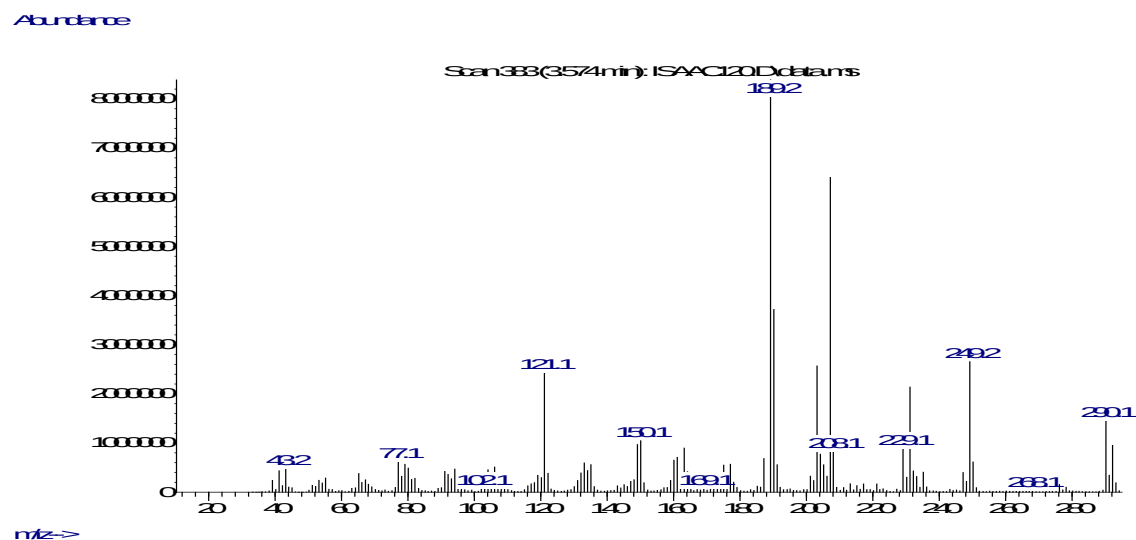
Anexo 33. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(2-ciclopropil-etilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).



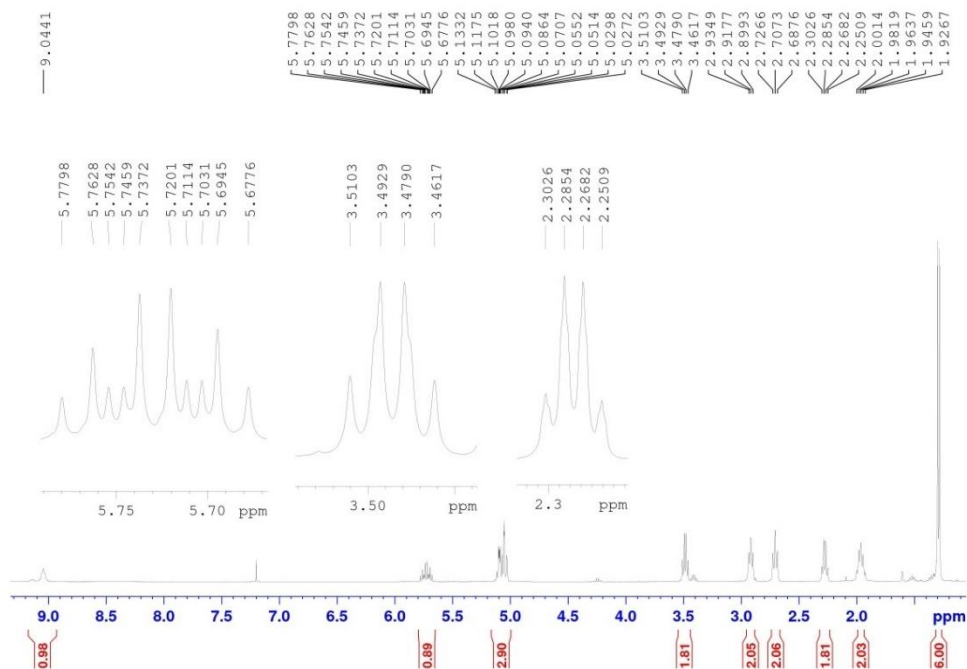
Anexo 34. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(2-ciclopropil-etilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**18**).



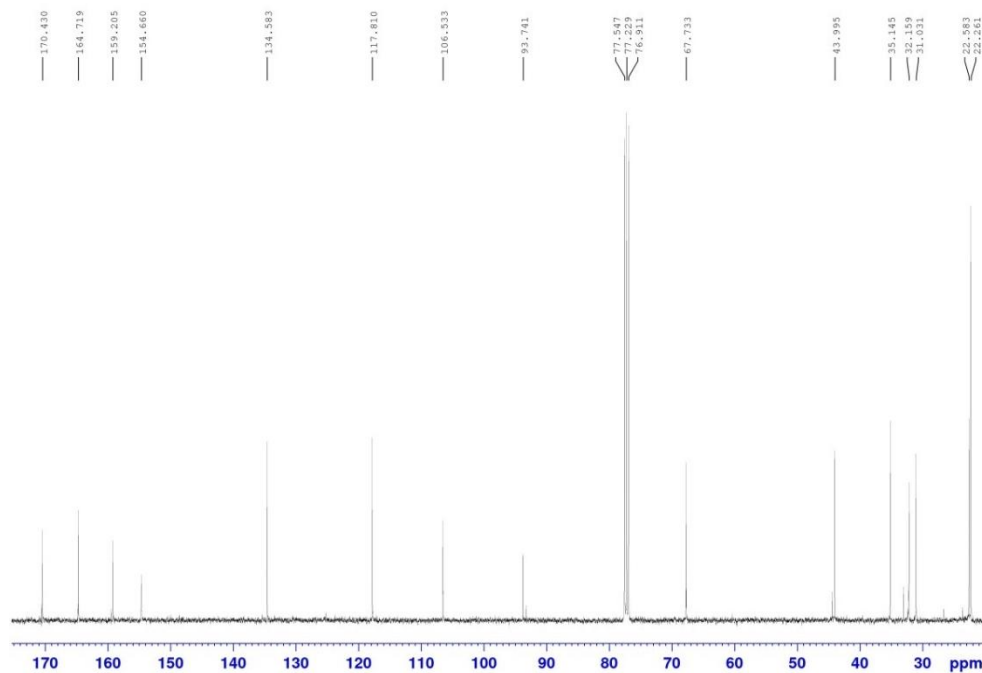
Anexo 35. Espectro infrarrojo del 2-oxo-4-(butenamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).



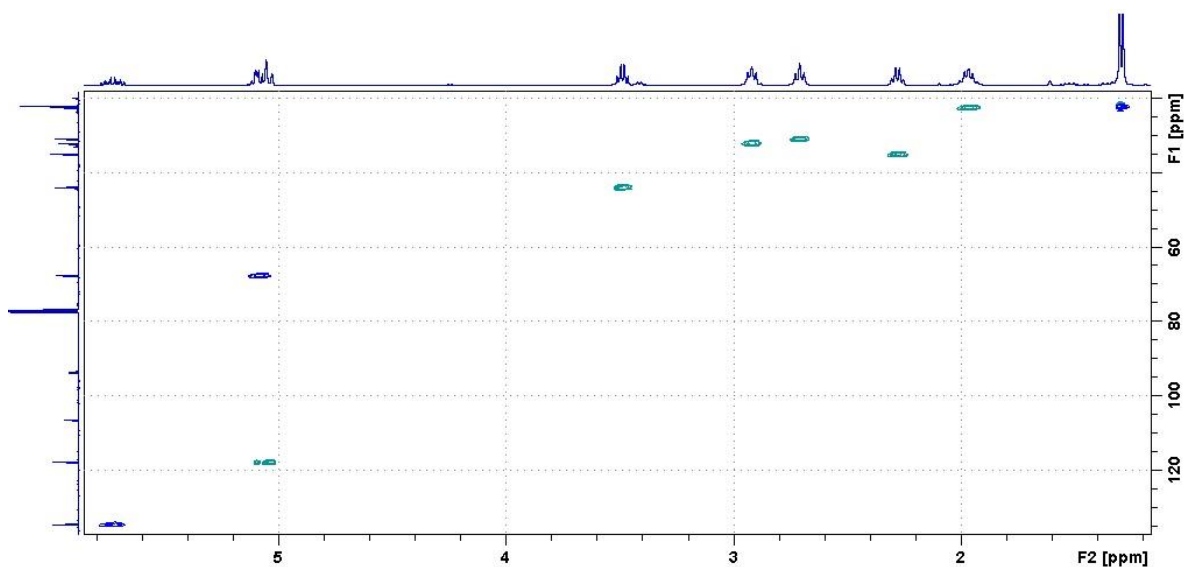
Anexo 36. Espectro de masas del 2-oxo-4-(butenamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).



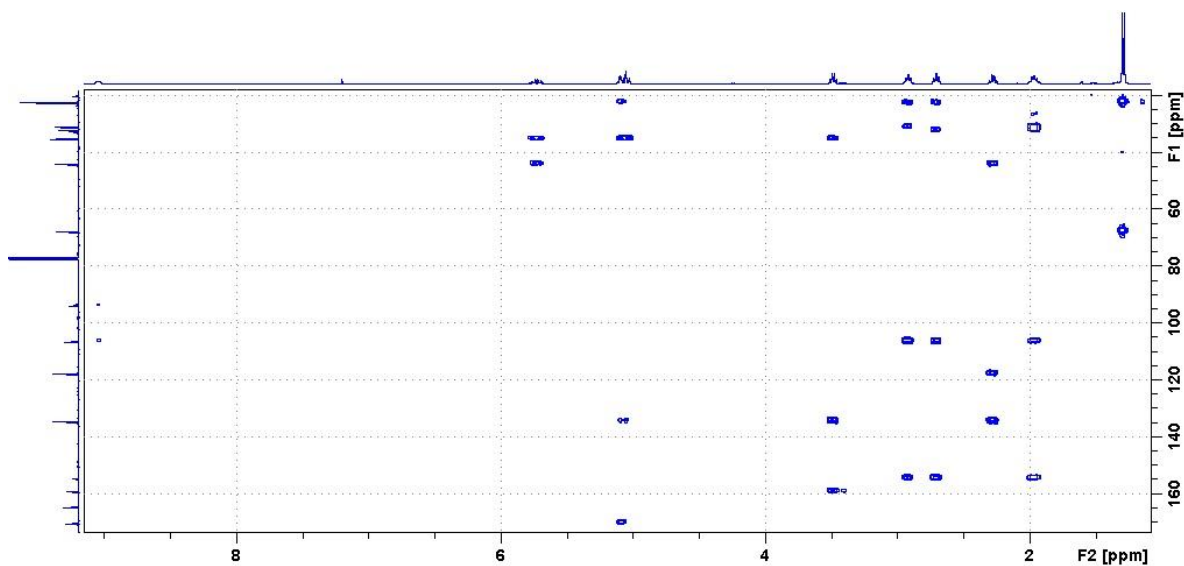
Anexo 37. Espectro de RMN ¹H obtenido en CDCl₃ del 4-(butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (19).



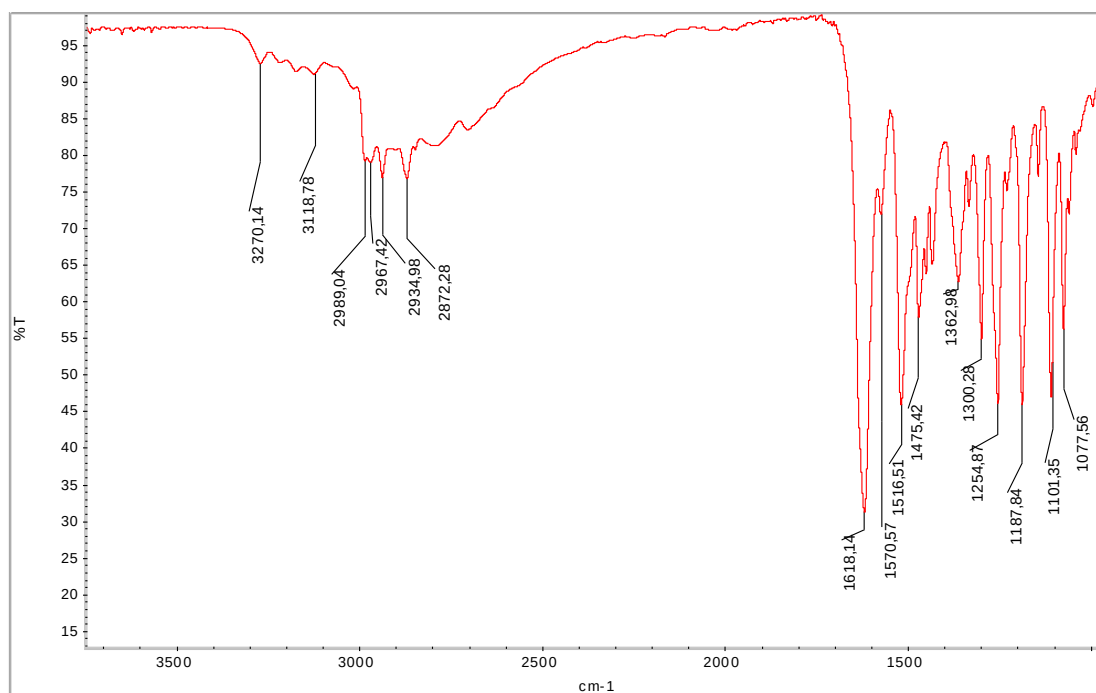
Anexo 38. Espectro de RMN ¹³C obtenido en CDCl₃ 4-(butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (19).



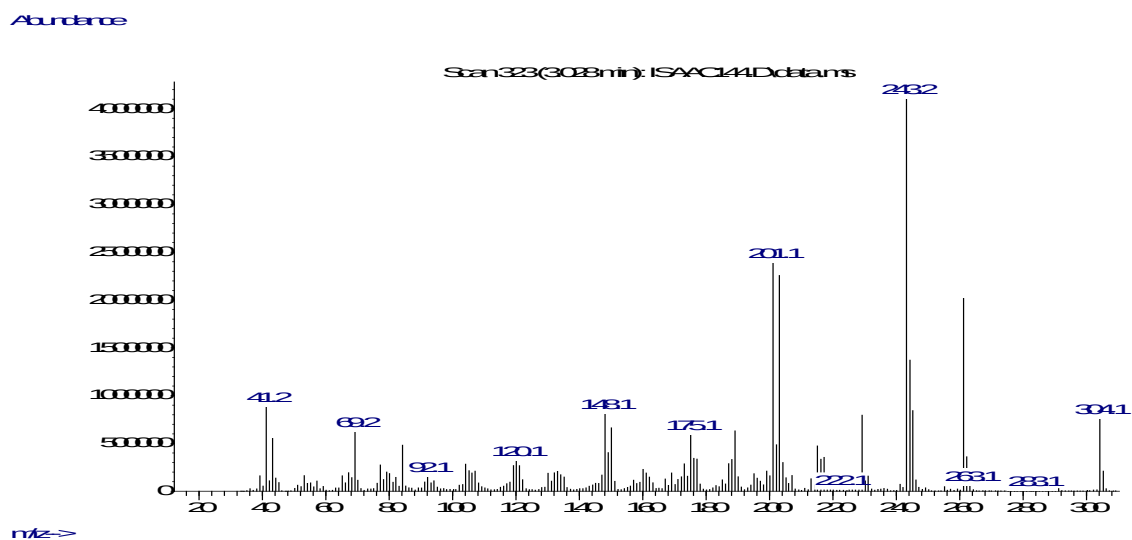
Anexo 39. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).



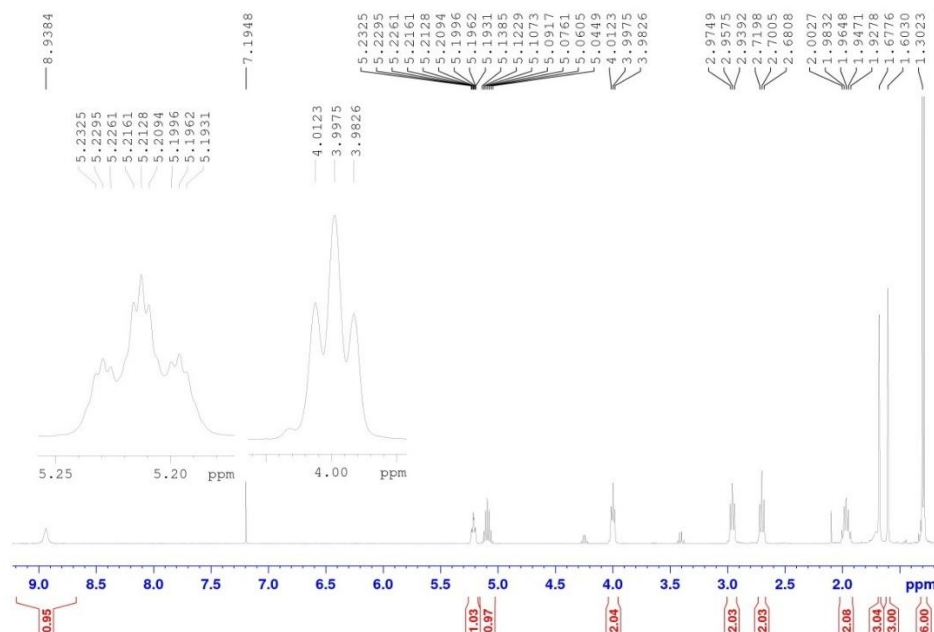
Anexo 40. Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(butenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**19**).



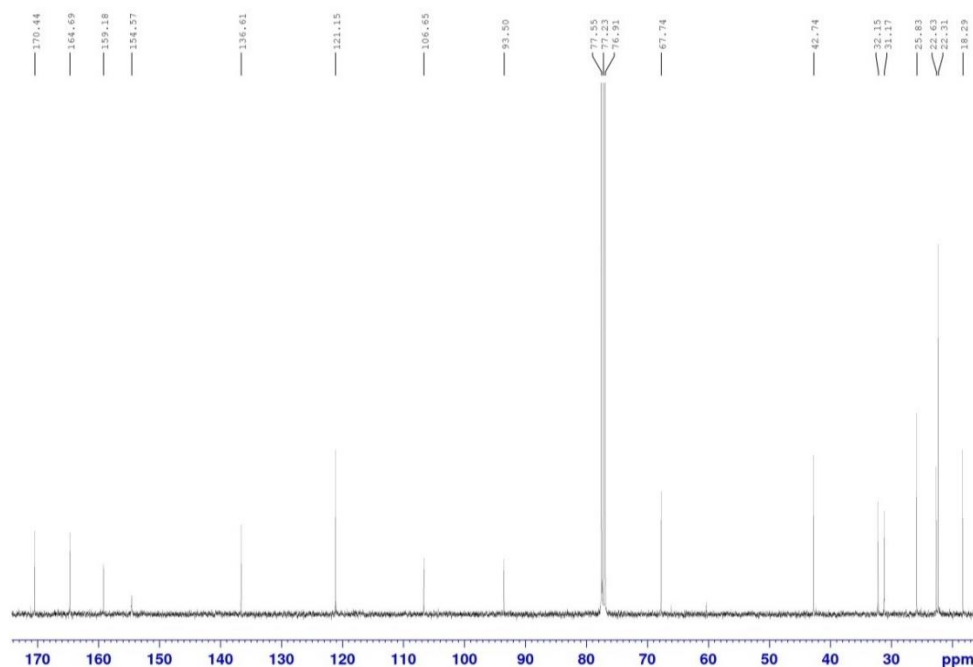
Anexo 41. Espectro infrarrojo del 2-oxo-4-(isopentenamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21).



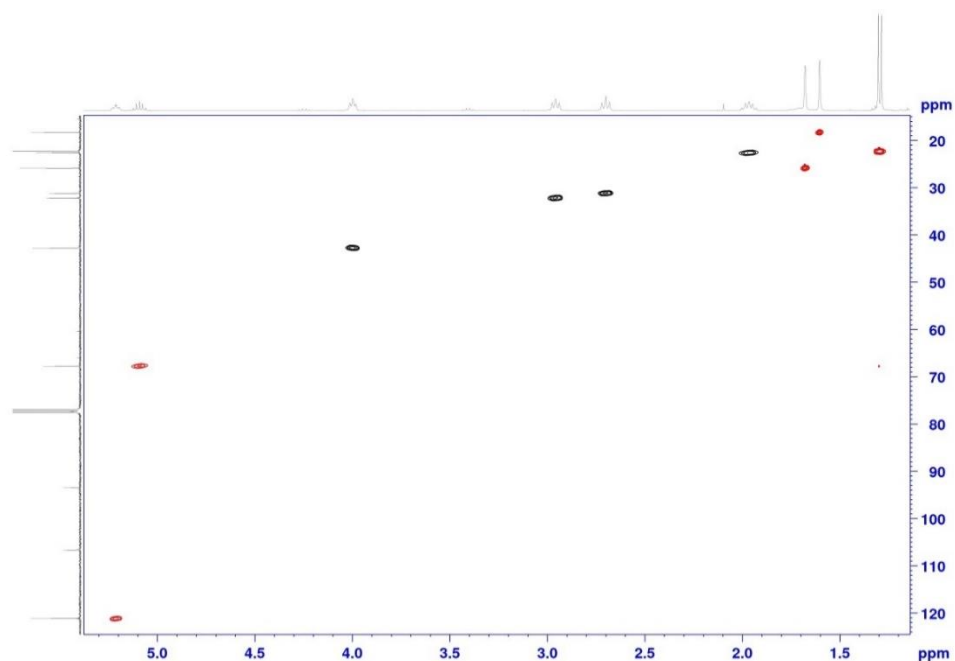
Anexo 42. Espectro de masas del 2-oxo-4-(isopentenamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21).



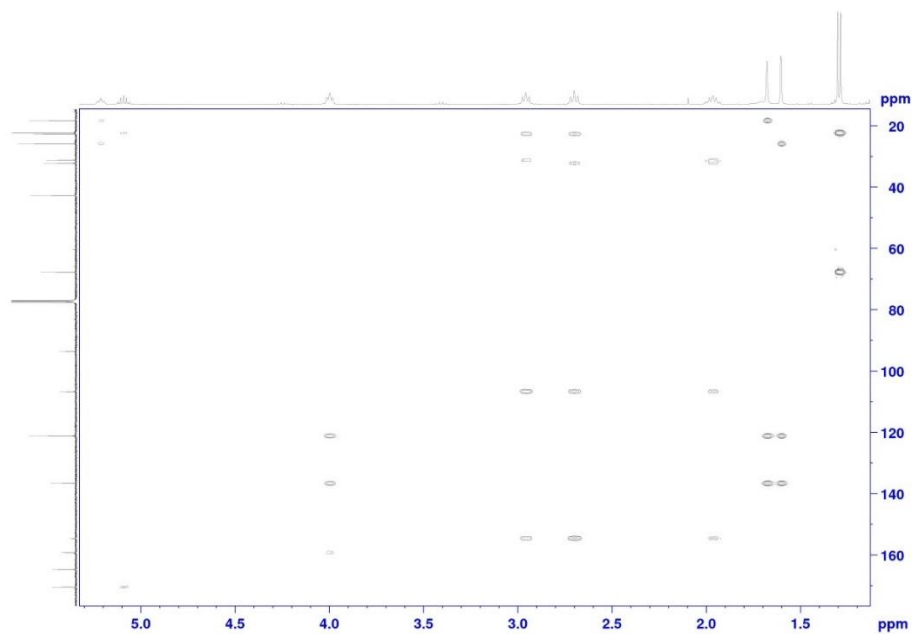
Anexo 43. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21).



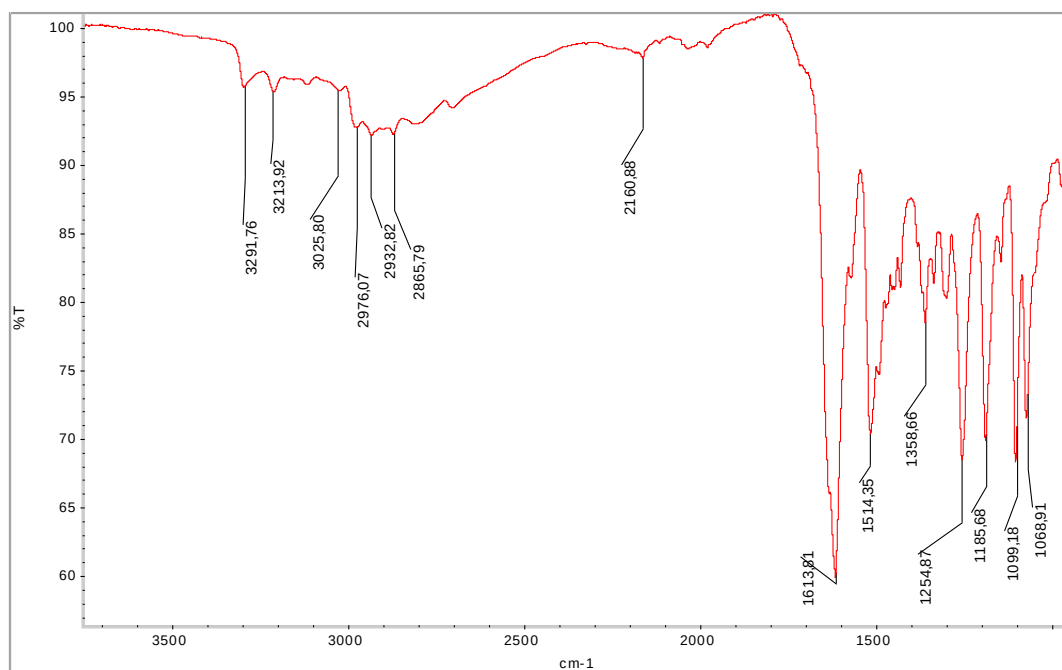
Anexo 44. Espectro de RMN ^{13}C obtenido en CDCl_3 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (21).



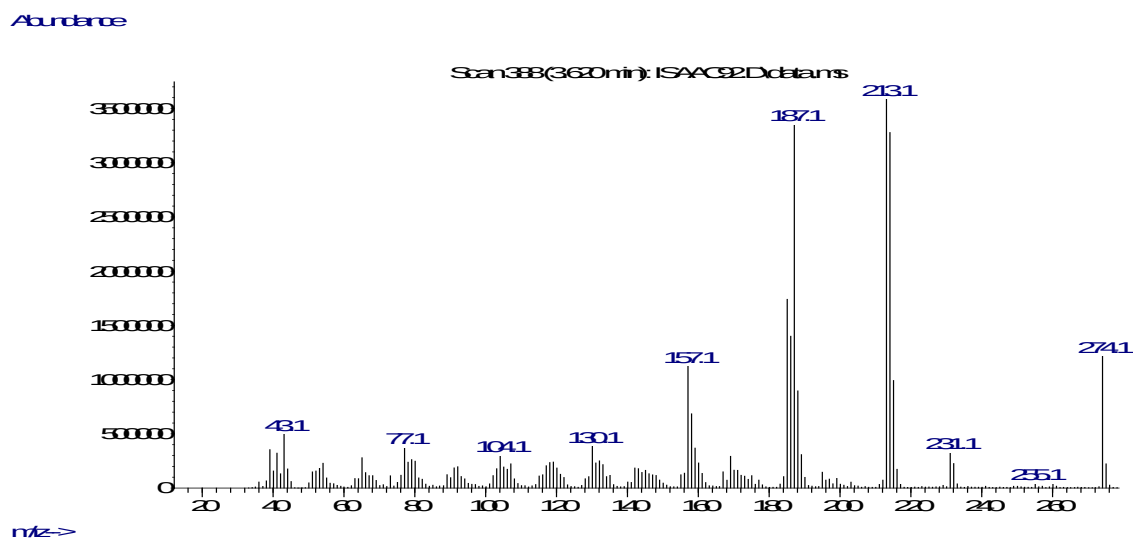
Anexo 45. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**21**).



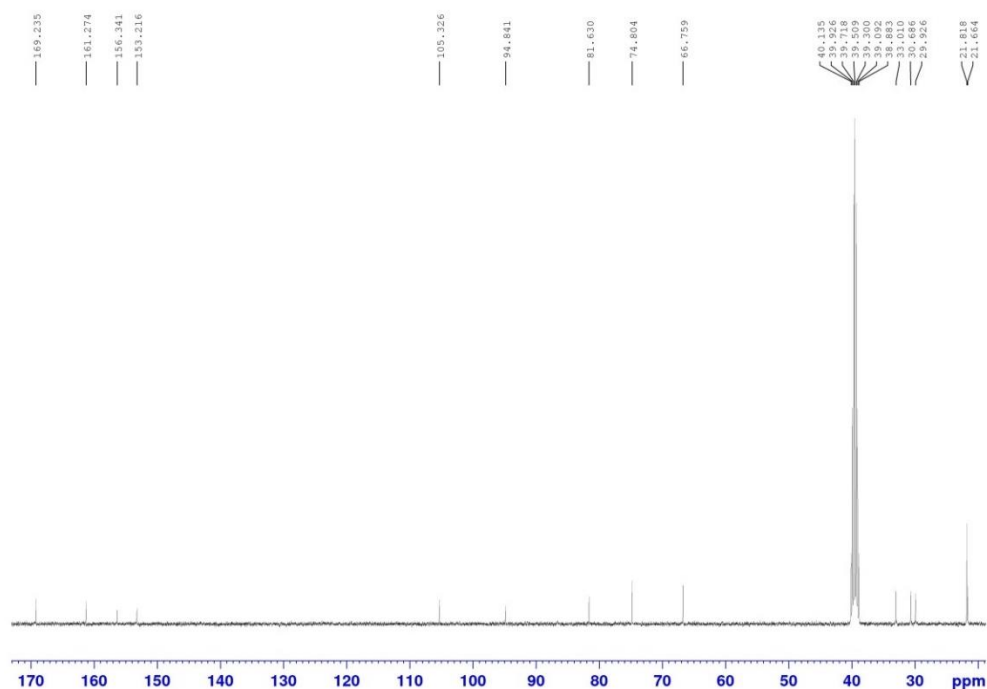
Anexo 46. Espectro RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(isopentenamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**21**).



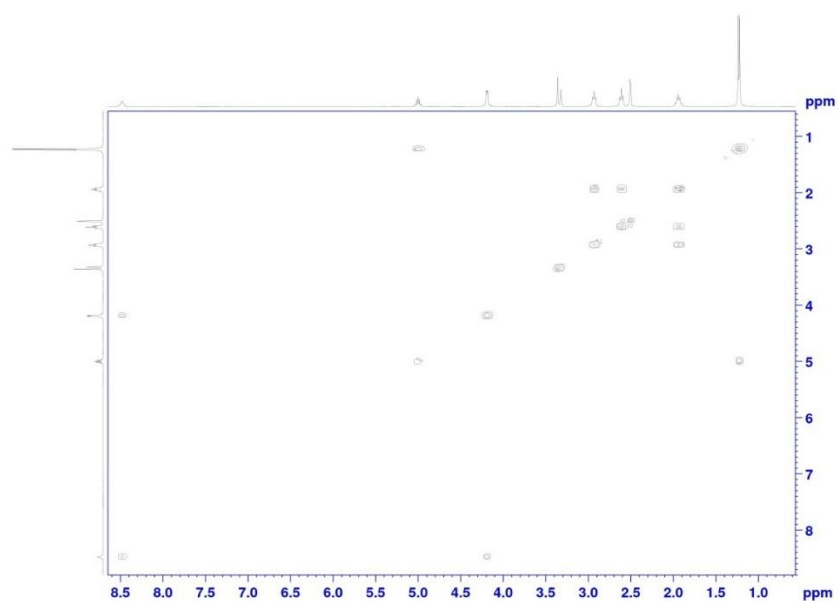
Anexo 47. Espectro infrarrojo del 2-oxo-4-(propargilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (23).



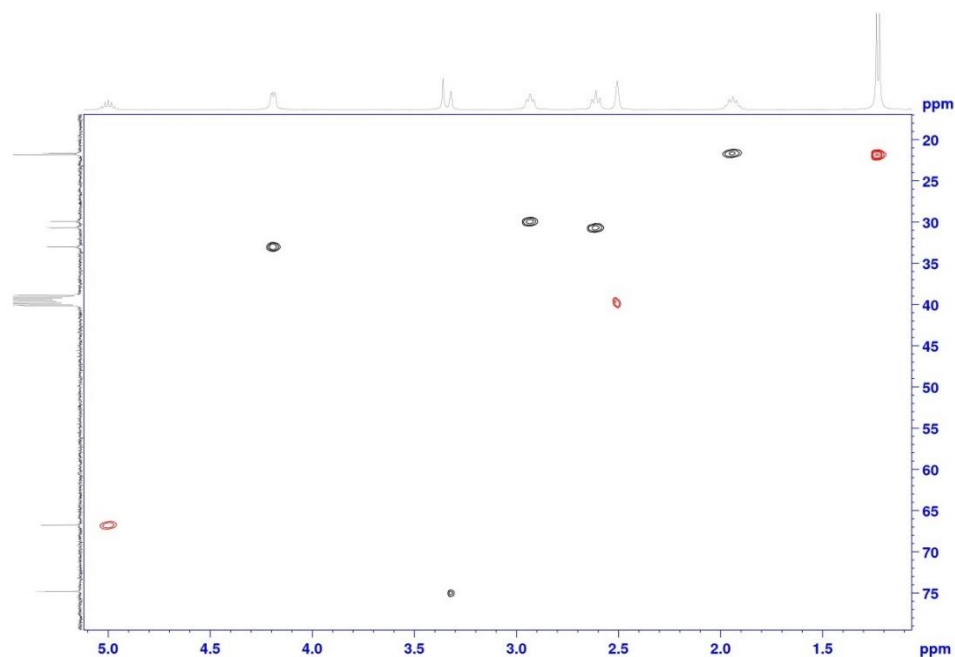
Anexo 48. Espectro de masas del 2-oxo-4-(propargilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (23).



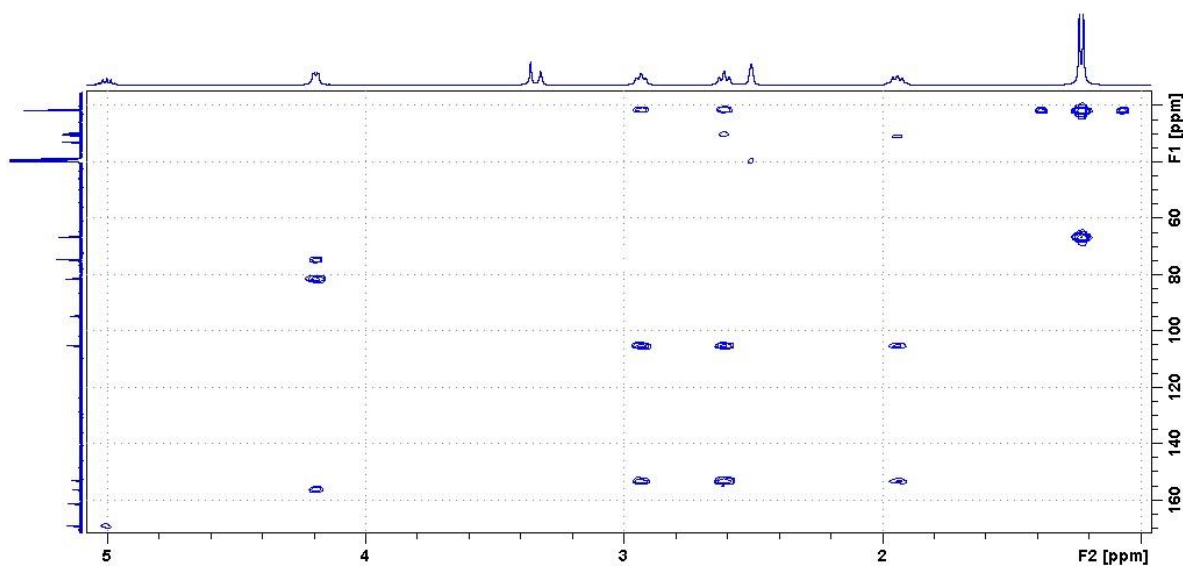
Anexo 49. Espectro de RMN ^{13}C obtenido en CDCl_3 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).



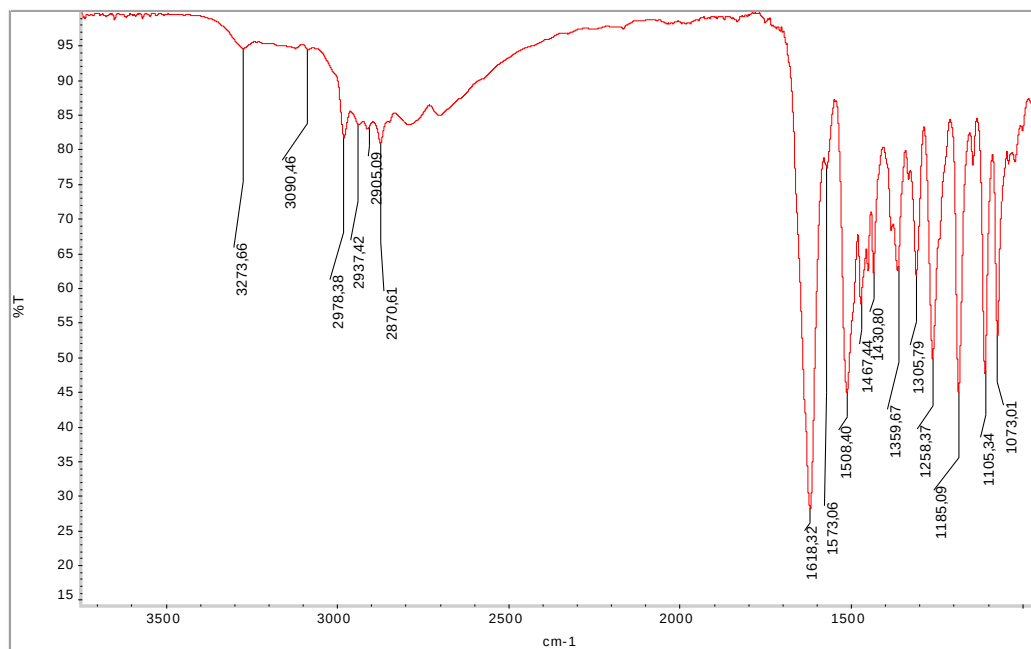
Anexo 50. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 2-oxo-4-(propargilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).



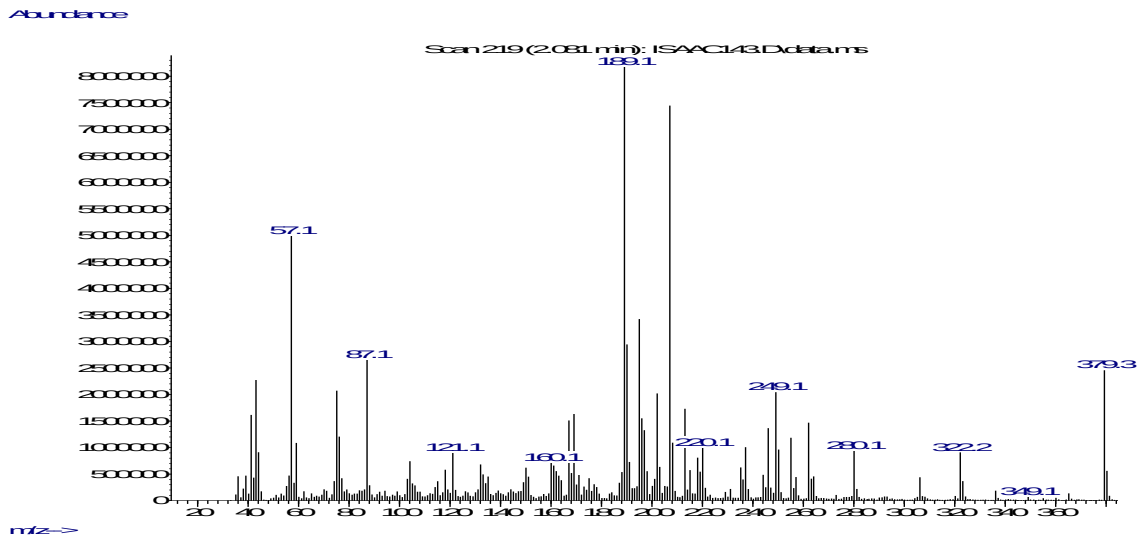
Anexo 51. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).



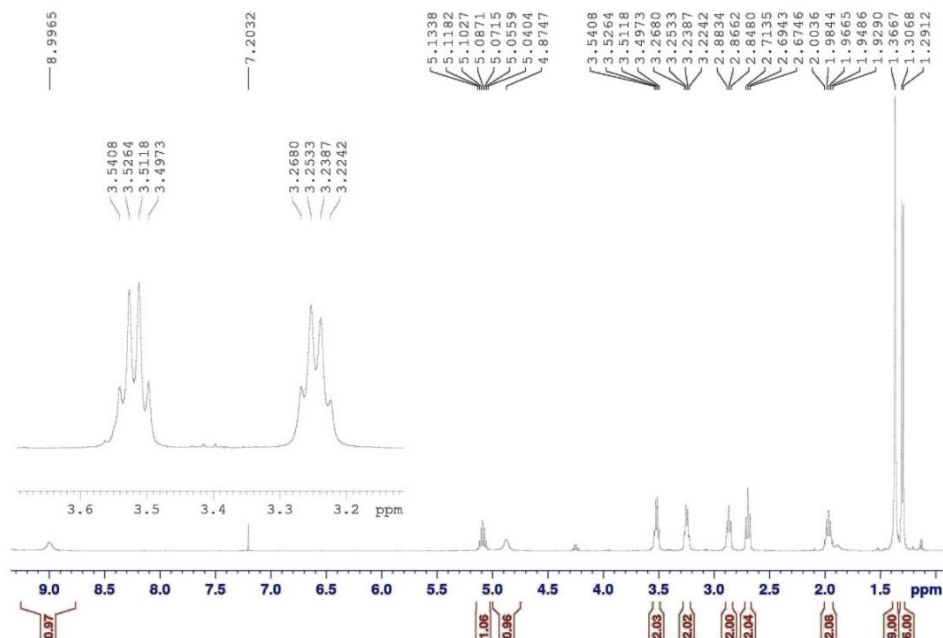
Anexo 52. Espectro RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-(propargilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**23**).



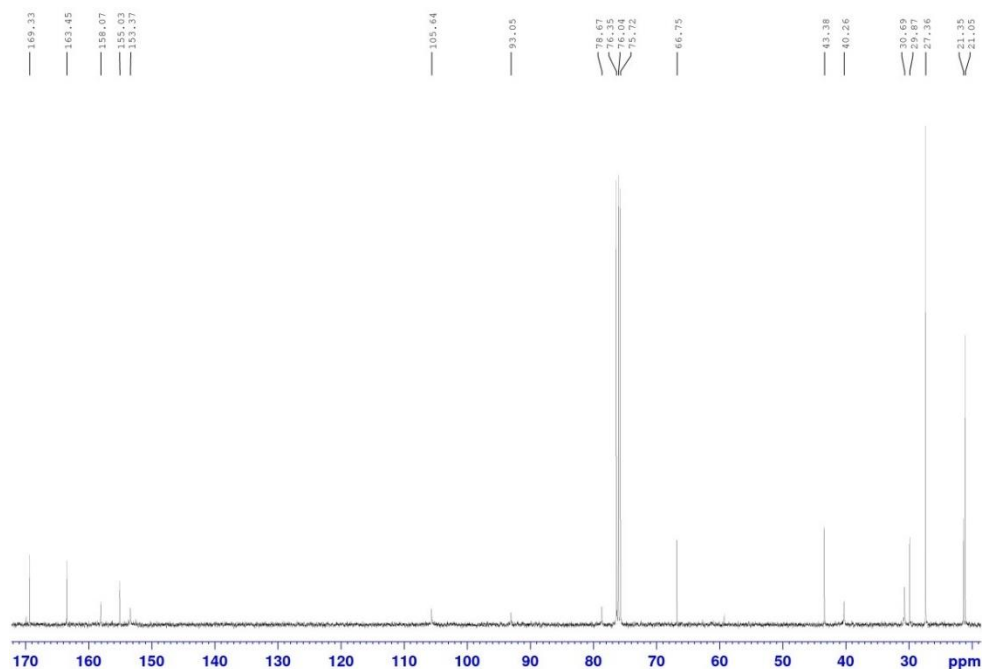
Anexo 53. Espectro infrarrojo del 4-((2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**)



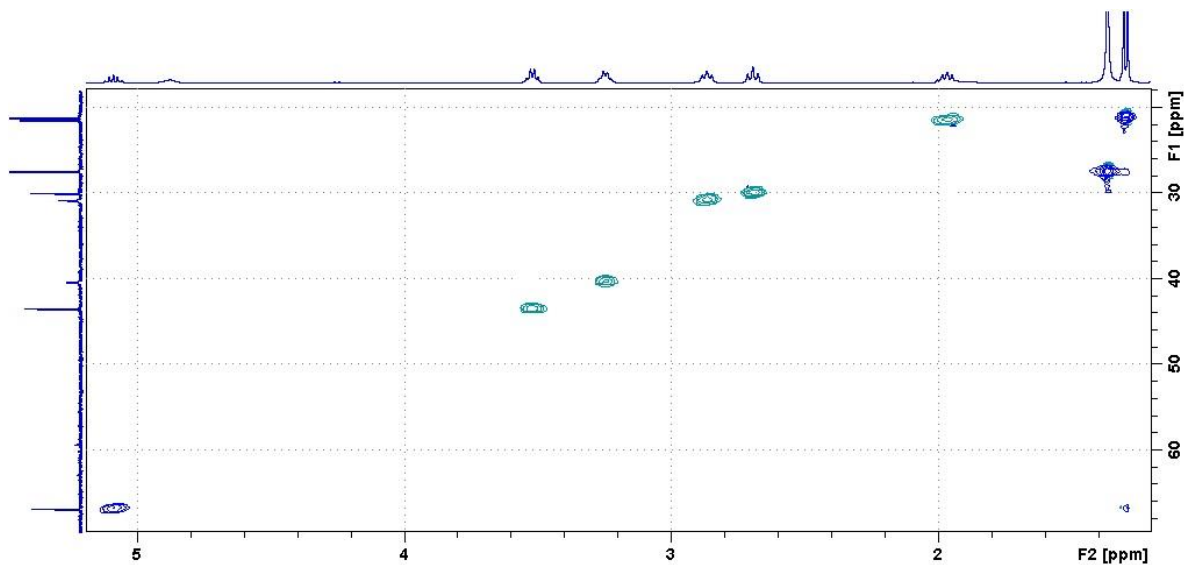
Anexo 54. Espectro de masas del 4-((2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**)



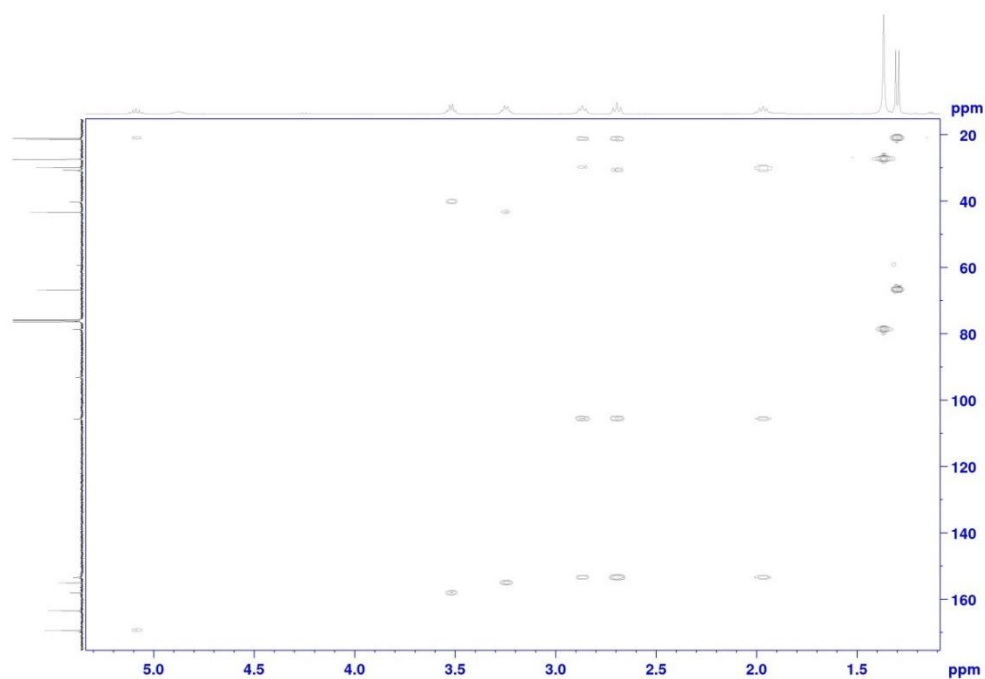
Anexo 55. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-((2-((ter-butoxicarbonil)amino) etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**)



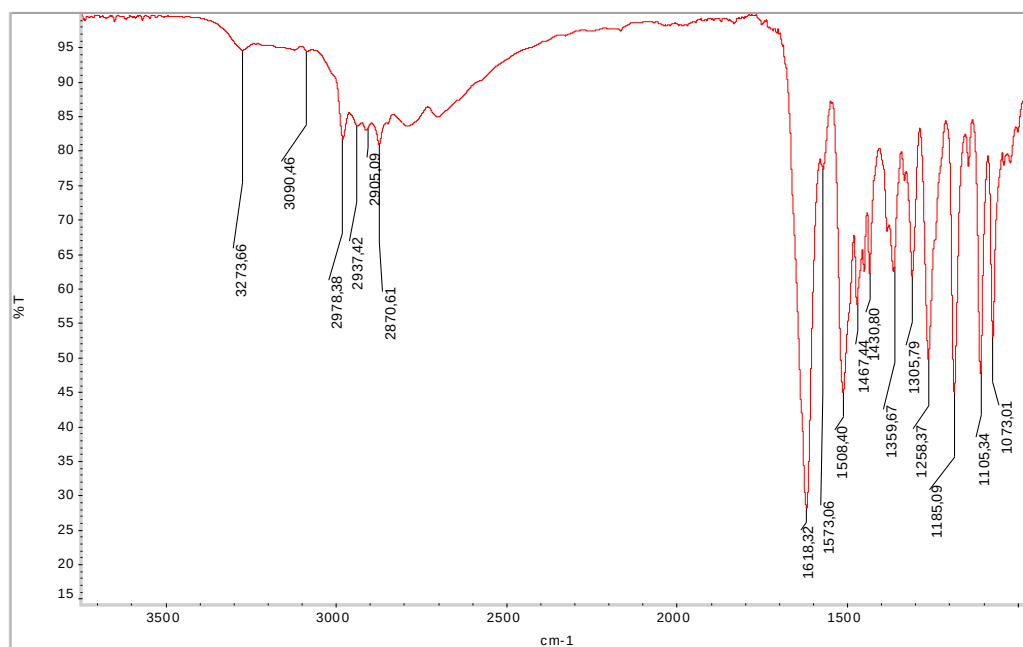
Anexo 56. Espectro de RMN ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-((2-((ter-butoxicarbonil)amino) etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**)



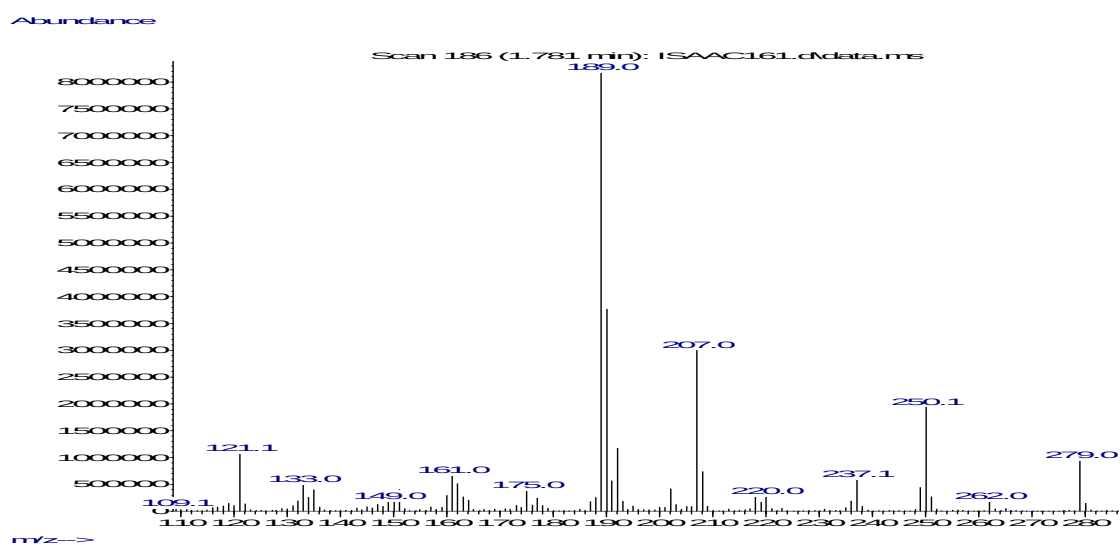
Anexo 57. Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-((2-((ter-butoxicarbonil)amino) etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**)



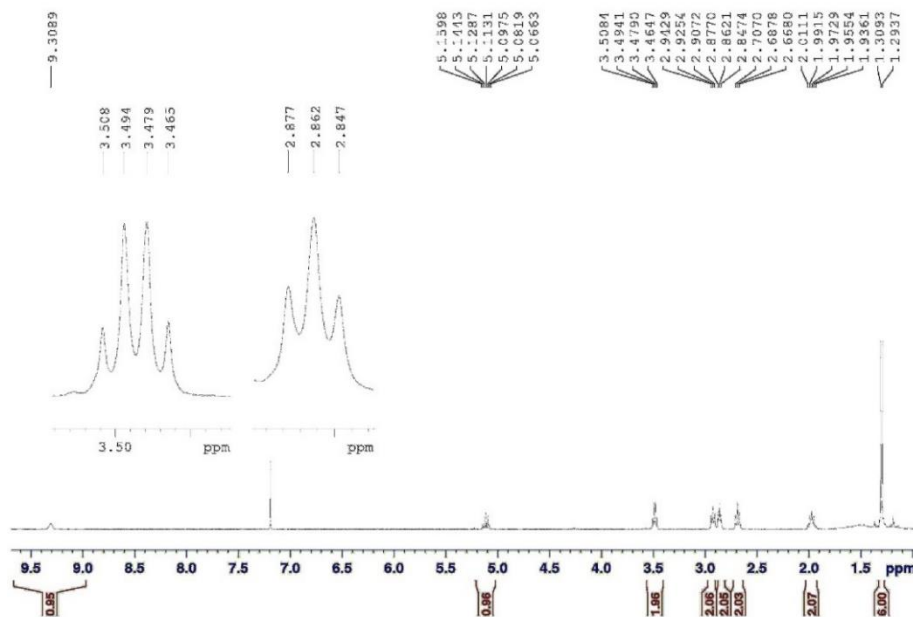
Anexo 58. Espectro RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-((2-((ter-butoxicarbonil)amino) etil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**26**)



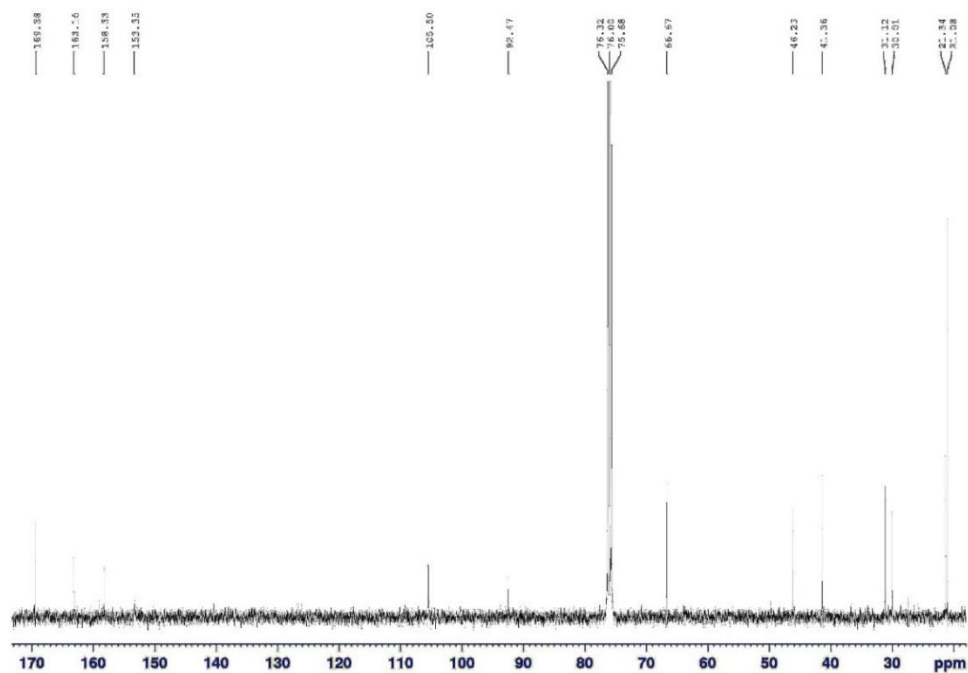
Anexo 59. Espectro infrarrojo del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (27)



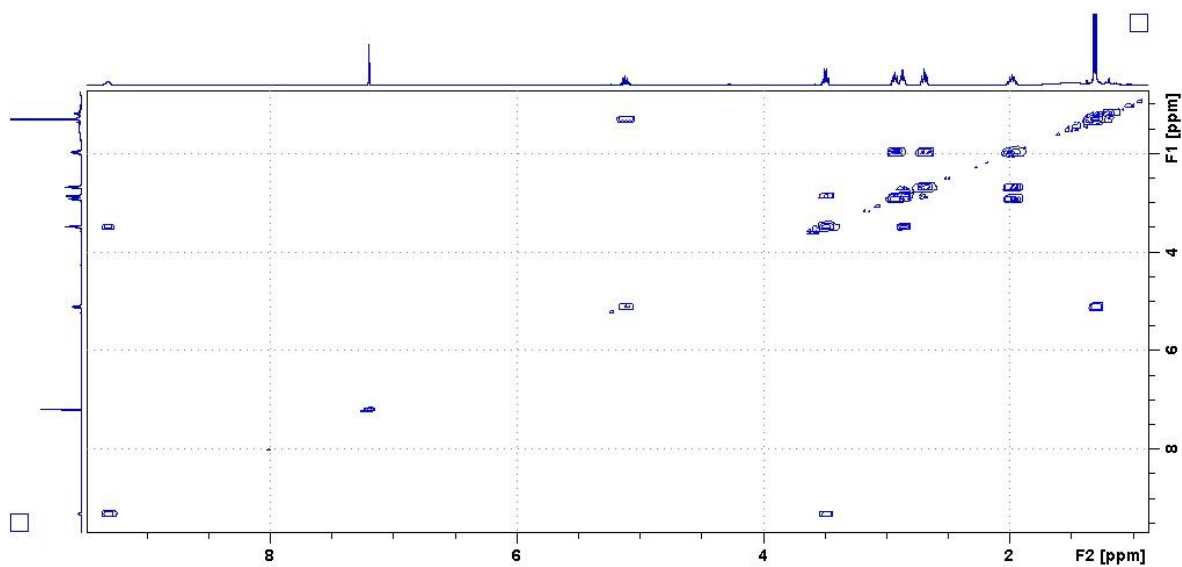
Anexo 60. Espectro de masas del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (27)



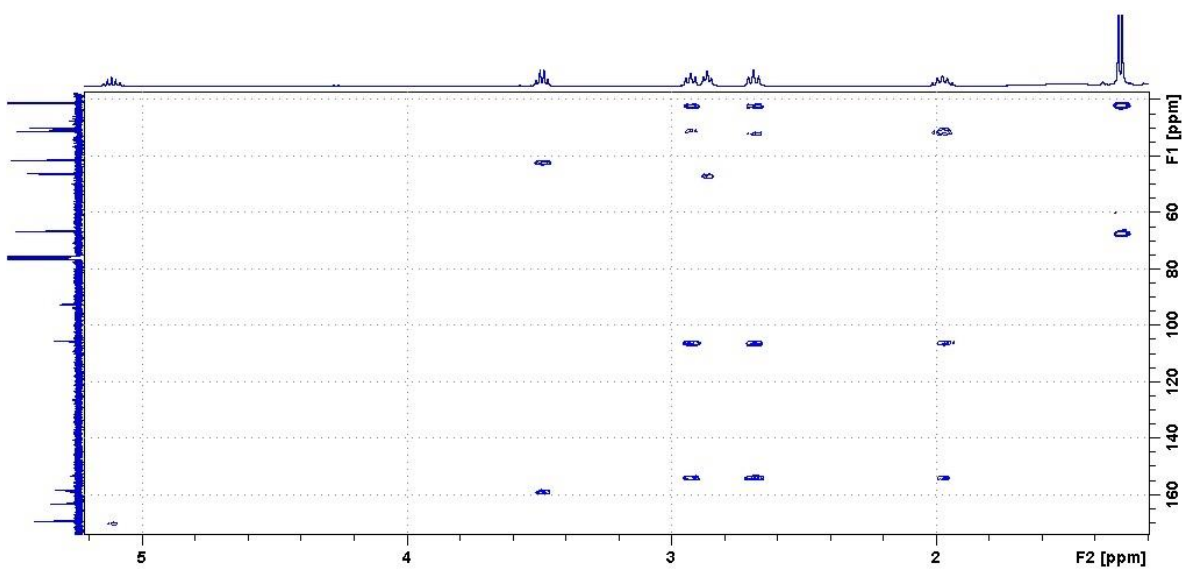
Anexo 61. Espectro de RMN ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**)



Anexo 62. Espectro de RMN ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**)



Anexo 63. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H obtenido en CDCl_3 del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**)



Anexo 64. Espectro RMN HMBC ^1H - ^{13}C obtenido en CDCl_3 del 4-((2-aminoetil)amino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-3-carboxilato de isopropilo (**27**)