



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“SÍNTESIS Y ACTIVIDAD CITOTÓXICA SOBRE LÍNEAS TUMORALES DE
NUEVOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-7-FLUORO-2-(METILTIO)TIAZOLO[5,4-
B]QUINOLINA Y DE 2-[(N,N-DIETILAMINO)ALQUILAMINO]-9-
ANILINOTIAZOLO[5,4-B]QUINOLINA.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

GONZÁLEZ MÉNDEZ ISRAEL



México, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



JUARADO ASIGNADO

PRESIDENTE Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff

VOCAL M. en C. Ana Adela Sánchez Mendoza

SECRETARIO Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

1er SUPLENTE Dra. Elena Guadalupe Ramírez López

2° SUPLENTE M. en C. Simón Hernández Ortega

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

LABORATORIO 121 , CO NJUNTO "E", D EPARTAMENTO D E F ARMACIA, F ACULTAD D E QUÍMICA, U. N. A. M.

ASESOR

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

(nombre y firma)

SUSTENTANTE

Israel González Méndez

(nombre y firma)





*GRACIAS A DIOS
QUE NUNCA ME HA DEJADO SOLO,
QUE ME LLENÓ DE FORTALEZA
PARA ENFRENTAR
LOS RETOS QUE ME TRAJÓ
LA VIDA...*

*Con cariño, respeto y eterno agradecimiento
A mis padres: Andrés y Micaela.*

A mis hermanos Abimael y Andrés Isaí

A mis tíos: Rosendo y Mary.





AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de estudios, mi querida Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química, por brindarme el privilegio de formar parte de ella, a todos los profesores que con gran entereza transmitieron sus conocimientos para formarme profesionalmente, gracias por forjar mi carácter humano dentro y fuera del laboratorio.

Al Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha, por la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, por brindarme su confianza, respeto, paciencia, por sus sabios consejos, por estar siempre pendiente de mi formación profesional pero sobre todo de mi formación como persona. Siempre lo admiraré.

Al M. en C. Adrián Kémish López Rodríguez, por compartir sus conocimientos, por siempre mostrar interés para resolver mis dudas y hacer comentarios oportunos para mi desarrollo intelectual, por brindarme su confianza y su amistad.

Al Q.F.B Ricardo José Anguiano Moreno por darme la bienvenida al Laboratorio 121, por mostrarme siempre su apoyo y compartir sus conocimientos prácticos, computacionales y teóricos.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química, por el apoyo en la realización de la espectroscopia, particularmente: a la Q. Georgina Duarte Lisci y a la M. en C. Margarita Guzmán Villanueva, a la Q. Marisela Gutiérrez y a la M. en C. Rosa Isela del Villar Morales por realizar los espectros de masas, infrarrojo y de resonancia magnética nuclear respectivamente.

Al M. en C. José Solano Becerra del departamento de Biología de la Facultad de Química de la UNAM, por el interés, y arduo empeño en la determinación de la actividad citotóxica.

El apoyo financiero otorgado por DGAPA a través del proyecto PAPIIT- IN218910 para la realización de esta tesis.

A todos los compañeros que compartieron conmigo grandes experiencias dentro del laboratorio 121: Víctor, José Luis, Erendira, Félix, Diana, Gabby, Nelli, Herminio, y muy especialmente al Q.F.B Rubén Martínez Vázquez por las largas horas, por su optimismo y por su valiosa amistad.





A mis queridos amigos: Chiva, Bruno, Luis, Orlando, Paty, Isabel, Gerardo, Jan, Alejandra, Naye, Ana Karen, Karla Zarate, a mi hermanita Pao, a mi prima Astrid y a mi eterna amiga Cutzi.

A Thalía, por su compañía, apoyo, cariño, paciencia, comprensión, y por todas las virtudes que la caracterizan siempre estaré agradecido. A sus padres por creer en mí y apoyarme incondicionalmente, a toda su familia que me brindo su confianza.

A los que me apoyaron para concluir este sueño: Carmen y Jonathan, Mario y Rocío, Alfonso y Rosario, Rafael y Rosario Pando, Pily y Carlos Escobar, Roberto Zepeda, Pedro y Gela Torres.

A todos los profesores integrantes del jurado, por su disposición y sus valiosos comentarios que enriquecieron en gran medida este trabajo.





PARTE DE ESTE TRABAJO FUE PRESENTADO EN EL CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA:

OBTENIENDO MENCIÓN HONORÍFICA

30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ – 2012
47° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA
31° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA

Cancún, Quintana Roo, México, del 27 al 31 de Octubre, 2012.

“SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE TIAZOLO [5,4-*B*]QUINOLINA Y 7-FLUOROTIAZOLO [5,4-*B*]QUINOLINA COMO POTENCIALES ANTITUMORALES.” **Israel González Méndez**, José Solano-Becerra, Alfonso Lira-Rocha. Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM.

Trabajos Libres Orales en Química Medicinal.



**ÍNDICE**

| | |
|---|---------------|
| ÍNDICE DE TABLAS | <i>i,ii</i> |
| ÍNDICE DE FIGURAS | <i>ii,iii</i> |
| ÍNDICE DE ESQUEMAS | <i>iv</i> |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. ANTECEDENTES | 4 |
| 2.1. CÁNCER | 4 |
| 2.2. METÁSTASIS | 6 |
| 2.2.1 SITIOS DE DISEMINACIÓN DEL CÁNCER. | 7 |
| 2.3. AGENTES CAUSALES DEL CÁNCER | 8 |
| 2.4. TIPOS DE CÁNCER | 9 |
| 2.5. TRATAMIENTO | 10 |
| 2.6. TERAPIA CITOTÓXICA DEL CÁNCER. | 12 |
| 2.7. DIANAS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER | 14 |
| 2.7.1 ANTIMETABOLITOS (Enzimas Específicas) | 15 |
| 2.7.2 INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA. (Enzimas Específicas) | 15 |
| 2.7.3 AGENTES ALQUILANTES (Ácidos nucleicos) | 16 |
| 2.7.4 INHIBIDORES MITÓTICOS | 18 |
| 2.7.5 AGENTES HORMONALES | 19 |
| 2.7.6 AGENTES INTERCALADORES AL ADN | 20 |
| 2.8. DERIVADOS DE ACRIDINA | 24 |
| 2.9. BIOISOSTERISMO | 29 |
| 2.10 DERIVADOS DE TIAZOLO[5,4-<i>b</i>]QUINOLINA | 30 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 36 |
| 4. OBJETIVOS | 40 |
| 4.1. OBJETIVO GENERAL | 40 |
| 4.2. OBJETIVOS PARTICULARES | 40 |





| | |
|--|----|
| 5. ANÁLISIS DE RESULTADOS | 42 |
| 5.1. PARTE QUÍMICA | 42 |
| 5.1.1. PARTE SINTÉTICA | 43 |
| 5.1.2. INTERMEDIARIOS | 43 |
| 5.1.3 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA Y 9-ANILINO-7-FLUORO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA. | 44 |
| 5.1.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA Y 9-ANILINO-7-FLUORO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 46 |
| 5.1.5 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS 9-ANILINO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOETILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 52 |
| 5.1.6 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOETILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 52 |
| 5.1.7 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS 9-ANILINO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA) | 56 |
| 5.1.8 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 57 |
| 5.1.9 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS 9-ANILINO-7-FLUORO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA MOLECULAR | 60 |
| 5.1.10 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-7-FLUORO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 61 |
| 5.1.11 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS 2-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-9-ANILINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 66 |
| 5.1.12 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 2-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-9-ANILINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 66 |
| 5.2. ACTIVIDAD CITOTÓXICA | 69 |
| 5.2.1 SERIE DE DERIVADOS 9-ANILINO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 70 |
| 5.2.2 SERIE DE DERIVADOS 9-ANILINO-7-FLUORO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 71 |
| 5.2.3 SERIE DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOETILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 73 |
| 5.2.4 SERIE DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-<i>N,N</i>-DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA METILTIOIAZOLO[5,4-<i>B</i>]QUINOLINA | 75 |





| | |
|--|-----------|
| 5.2.5 SERIE DERIVADOS DE 9-ANILINO-7-FLUORO-2- <i>N,N</i> DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4- <i>B</i>]QUINOLINA..... | 77 |
| 5.2.6 SERIE DERIVADOS DE 2-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)-9-ANILINOTIAZOLO[5,4- <i>B</i>]QUINOLINA | 79 |
| 5.2.7 CITOTOXICIDAD EN LÍNEAS CELULARES | 80 |
| 5.2.7.1 SW-480 (adenocarcinoma colorrectal) | 82 |
| 5.2.7.2 HeLa (cáncer cervicouterino)..... | 83 |
| 5.2.7.3 K-562 (leucemia humana mielogena) | 84 |
| 5.2.7.4 SW-620 (adenocarcinoma colorrectal..... | 85 |
| 6. PARTE EXPERIMENTAL | 86 |
| 6.1. REACTIVOS Y EQUIPO..... | 86 |
| 6.2. CROMATOGRAFÍA..... | 87 |
| 6.3. SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN | 88 |
| 6.3.1. <i>N</i> -[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I) | 89 |
| 6.3.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIa) | 90 |
| 6.3.3. 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-fluorofenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIb)..... | 90 |
| 6.3.4. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IIIa) | 91 |
| 6.3.5. 9-Cloro-7-fluoro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IIIb)..... | 92 |
| 6.3.6. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina y 9-anilino-7-fluoro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 93 |
| 6.3.6.1. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa) | 94 |
| 6.3.6.2 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVb)..... | 94 |
| 6.3.6.3. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVc)..... | 95 |
| 6.3.6.4. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVd)..... | 95 |
| 6.3.6.5. 9-[(3-Metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVe)..... | 96 |
| 6.3.6.6. 9-[(4-Metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVf)..... | 96 |
| 6.3.6.7. 7-fluoro-9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVg) | 97 |
| 6.3.6.8. 7-fluoro-9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVh) | 97 |
| 6.3.6.9. 7-fluoro-9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVi)..... | 98 |
| 6.3.6.10. 7-fluoro-9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVj)..... | 98 |





| | |
|--|-----|
| 6.3.7. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina | 99 |
| 6.3.7.1. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Va)..... | 99 |
| 6.3.7.2. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vb) | 100 |
| 6.3.7.3. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vc)..... | 100 |
| 6.3.7.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vd) | 100 |
| 6.3.7.5. 9-[(3-Metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Ve)..... | 101 |
| 6.3.7.6. 9-[(4-Metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vf) | 101 |
| 6.3.8. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-7-fluoro-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina | 102 |
| 6.3.8.1. 7-fluoro-9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vg) | 102 |
| 6.3.8.2. 7-fluoro-9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vh) | 102 |
| 6.3.9 Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(<i>N,N</i>-dietilamino)etilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina | 103 |
| 6.3.9.1. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Via) | 104 |
| 6.3.9.2. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vib) | 104 |
| 6.3.10 Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(<i>N,N</i>-dietilamino)propilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina | 105 |
| 6.3.10.1. 9-[(3-Metoxifenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vic) | 106 |
| 6.3.10.2. 9-[(4-Metoxifenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vid) | 106 |
| 6.3.10.3. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vie) ... | 107 |
| 6.3.10.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina(Vif)..... | 107 |
| 6.3.11 Método general para la obtención de derivados de 7-fluoro-2-[2-(<i>N,N</i>-dietilamino)propilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina | 108 |
| 6.3.11.1. 7-fluoro-9-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vig) | 109 |
| 6.3.11.2. 7-fluoro-9-[(4-clorofenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vih) | 109 |
| 6.3.12 Método general para la obtención de derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilinothiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina | 110 |
| 6.3.12.1. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(4-metilpiperazin-1-il)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vli)..... | 111 |
| 6.3.12.2. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(4-metilpiperazin-1-il)thiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (Vlj)..... | 111 |





| | |
|---|-----|
| 6.4. CITOTOXICIDAD EN LÍNEAS CELULARES | 112 |
| 7. CONCLUSIONES | 113 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 115 |
| 9. ANEXOS | 117 |





ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1: Principales sitios de metástasis | 8 |
| Tabla 2: Predisposición genética y cáncer | 9 |
| Tabla 2.1: Virus y tipos de cáncer. | 9 |
| Tabla 3: Principales Fármacos antineoplásicos. | 13 |
| Tabla 4: Fármacos antitumorales que afectan la actividad de DTi 2 | 16 |
| Tabla 5: Experimentos para demostrar la interacción de moléculas orgánicas con el ADN | 23 |
| Tabla 6: Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolinas | 31 |
| Tabla 7: Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolinas. Reportados por Loza Mejía y col. | 33 |
| Tabla 8: % de inhibición de crecimiento a 80 μ M mediante ensayo MTT de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolinas con heterociclos saturados en posición 2 | 38 |
| Tabla 9: Espectroscopía IR de derivados 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina y 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 47 |
| Tabla 10: Señales en RMN 1 H de los compuestos de la serie IVa-IVb 3' y 4'-Me sustituidos | 49 |
| Tabla 11: Señales en RMN 1 H de los compuestos de la serie IVg-IVj , 3' y 4'-Cl sustituidos..... | 50 |
| Tabla 12: Espectrometría de masas de derivados 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina y 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 52 |
| Tabla 13: Espectroscopía IR de derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina..... | 53 |
| Tabla 14: Señales en RMN 1 H de los compuestos de la serie VIa-b , 3' y 4'-Me sustituidos | 55 |
| Tabla 15: Espectrometría de masas de derivados 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina..... | 56 |
| Tabla 16: Espectroscopía IR de los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina..... | 57 |
| Tabla 17: Señales en RMN 1 H de los compuestos VIc y VId , 3' y 4'-OMe sustituidos | 59 |
| Tabla 18: Espectrometría de masas de los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 60 |
| Tabla 19: Condiciones de reacción ensayadas para la obtención de derivados de 9-anilino-7-fluoro-2-(metilsulfonyl)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 61 |
| Tabla 20: Espectroscopía IR derivados de 9-anilino-7-fluoro-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina..... | 62 |





| | |
|---|----|
| Tabla 21: Señales en RMN ¹ H de los compuestos Vlg-h , 3' y 4'-Cl sustituidos | 65 |
| Tabla 22: Espectrometría de masas derivados de 9-anilino-7-fluoro-2- <i>N,N</i> dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 66 |
| Tabla 23: Espectroscopía IR derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina .. | 67 |
| Tabla 24: Señales en RMN ¹ H de los compuestos Vli-j , 3' y 4'-Cl sustituidos | 68 |
| Tabla 25: Espectrometría de masas derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina | 69 |
| Tabla 26: Actividad citotóxica (CI ₅₀ , μM) de los compuestos sintetizados serie IVa-b | 70 |
| Tabla 27: Actividad citotóxica (CI ₅₀ , μM) de los compuestos sintetizados serie IVg-j | 72 |
| Tabla 28: Actividad citotóxica (CI ₅₀ , μM) de los compuestos de la serie Vla-b sintetizados | 74 |
| Tabla 29: Actividad citotóxica (CI ₅₀ , μM) de los compuestos de la serie Vlc-f sintetizados | 76 |
| Tabla 30: Actividad citotóxica (CI ₅₀ , μM) de los compuestos Vlg y Vlh sintetizados | 78 |
| Tabla 31: Actividad citotóxica (CI ₅₀ , μM) de los compuestos de la serie Vli-j sintetizados | 79 |
| Tabla 32: Sistemas de elución empleados | 87 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Semejanza estructural entre el núcleo de acridina y el de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina. | 3 |
| Figura 2: Etapas de la carcinogénesis | 5 |
| Figura 3: Antimetabolitos | 15 |
| Figura 4: Agentes alquilantes usados en el tratamiento de Leucemia. | 17 |
| Figura 5: (A) Unión al ADN a través del surco menor. (B) Unión por intercalación al ADN | 18 |
| Figura 6: Inhibidores mitóticos | 19 |
| Figura 7: Agente hormonal | 19 |
| Figura 8: Intercaladores al ADN | 21 |
| Figura 9: Surco mayor y menor en el ADN | 21 |
| Figura 10: Agentes intercaladores clásicos | 22 |
| Figura 11: Agentes intercaladores al ADN usados en la práctica clínica | 23 |
| Figura 12: Amsacrina y su isómero posicional: <i>o</i> -AMSA. | 24 |
| Figura 13: Derivados de acridina con actividad biológica | 24 |
| Figura 14: Ftalanilidas | 25 |





| | |
|--|----|
| Figura 15: Sal cuaternaria de amonio | 25 |
| Figura 16: 9-(4-aminoanilino) acridina. | 26 |
| Figura 17: A) Derivado diaminado. (B) 9-(4-metilsulfonanilida-amino)acridina (AMSA)..... | 26 |
| Figura 18: Amsacrina (<i>m</i> -AMSA) | 26 |
| Figura 19: Farmacóforo postulado para agentes intercaladores. EDG: grupo electrodonador | 27 |
| Figura 20: Derivados de 9-anilinoacridina con actividad citotóxica. | 28 |
| Figura 21: Isosterismo entre el núcleo de acridina (A) y el de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (B) | 30 |
| Figura 22: Derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina con actividad citotóxica reportados por Álvarez-Ibarra | 32 |
| Figura 23: Generación de los derivados híbridos de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina, por Lira-Rocha y col. ... | 32 |
| Figura 24: Propuesta de Interacción electrostática con los grupos fosfato del ADN. | 34 |
| Figura 25: Diagrama de Craig de los sustituyentes elegidos para el estudio. | 37 |
| Figura 26: Ruta sintética para la formación del núcleo de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 43 |
| Figura 27: Explicación de acuerdo a HSAB, de las zonas de reacción | 45 |
| Figura 28: Numeración en la asignación de señales de derivados 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina y 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 47 |
| Figura 29: Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina..... | 51 |
| Figura 30: Numeración y nomenclatura en la asignación de señales de derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 53 |
| Figura 31: Desplazamiento químico de los protones de la cadena de 2-(<i>N,N</i> -dietilamino)etilamina.54 | |
| Figura 32: Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 56 |
| Figura 33: Numeración y nomenclatura en la asignación de señales de los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina..... | 57 |
| Figura 34: Desplazamiento químico (δ , ppm) de los protones de la cadena de 2-(<i>N,N</i> -dietilamino)propilamina | 58 |
| Figura 35: Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina | 60 |
| Figura 36: Numeración y nomenclatura en la asignación de señales | 62 |
| Figura 37: Espectro NOESY del compuesto VIg | 63 |
| Figura 38: Espectro NOESY del compuesto VIh | 63 |
| Figura 39: Numeración y nomenclatura en la asignación de los derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina | 68 |





| | |
|--|----|
| Figura 40: Desplazamiento químico (δ , ppm) de los protones del heterociclo de <i>N</i> -metilpiperazina.. | 68 |
| Figura 41: Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina..... | 69 |
| Figura 42: Grafica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 2-metiltiotiazoloquinolina | 71 |
| Figura 43: Grafica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 7-fluoro-2-metiltiotiazoloquinolina | 73 |
| Figura 44 Grafica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 2-dietilaminoetilaminotiazoloquinolina | 75 |
| Figura 45: Grafica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 2-dietilaminopropilaminotiazoloquinolina | 77 |
| Figura 46: Grafica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 7-fluoro-2-dietilaminopropilaminotiazoloquinolina | 79 |
| Figura 47: Grafica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados con heterociclo de metilpiperazina en posición 2..... | 80 |
| Figura 48: Grafica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas en línea celular (SW480) | 82 |
| Figura 49: Grafica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas en línea celular (HeLa)..... | 83 |
| Figura 50: Grafica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas en línea celular (K-562)..... | 84 |
| Figura 51: Grafica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas en línea celular (SW-620) | 85 |

ÍNDICE DE ESQUEMAS.

| | |
|--|----|
| Esquema 1: Patrón de sustitución de los derivados híbridos 9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina 2, 7 y 9 sustituidos, por Lira-Rocha y col..... | 3 |
| Esquema 2: Etapas principales del proceso carcinógeno. | 5 |
| Esquema 3: Proceso de metástasis. | 6 |
| Esquema 4: Sitios específicos de algunos antineoplásicos en el ciclo celular. | 13 |
| Esquema 5: Ruta de síntesis para la obtención de los derivados de 9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina. | 42 |



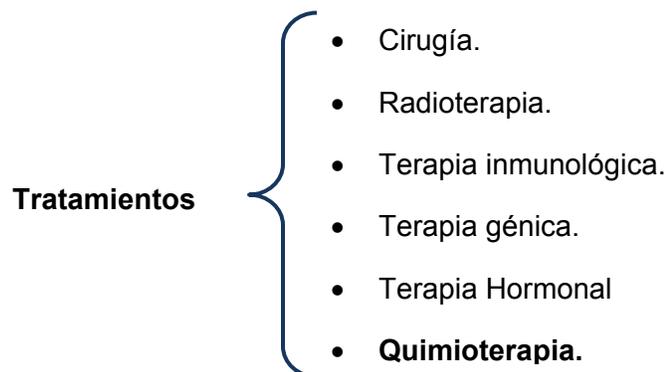


1.- INTRODUCCIÓN.

En los últimos años las causas de mortalidad están cambiando tanto a nivel mundial como en México, mientras dejamos atrás las enfermedades de tipo epidemiológicas, los padecimientos crónico-degenerativos comienzan a presentarse con mayor incidencia; padecimientos tales como la diabetes, el cáncer, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, entre otras, son más frecuentes. Particularmente, en la última década el cáncer se ha convertido en un problema de salud pública, en nuestro país se encuentra entre las primeras cinco causas de muerte según estadísticas de la Secretaría de Salud.¹

El cáncer es una carga enorme para la salud mundial, presentándose en cualquier región y nivel socioeconómico, actualmente se presenta a razón de uno de cada ocho muertes a nivel mundial, más que el VIH/SIDA, tuberculosis y malaria juntos. En 2008 se estimaba que había 12.7 millones de casos de cáncer diagnosticados y 7.6 millones de muertes en todo el mundo.² La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015.³

Entre los tratamientos empleados en la terapia contra el cáncer se encuentran:



Estos tratamientos se usan dependiendo del tipo y ubicación del cáncer, así como de la salud, la edad del paciente y otros factores y por ende el éxito de las estrategias recae en la combinación que el médico ocupe para brindar una mayor eficacia terapéutica en general.

Hoy en día, la ruta terapéutica más comúnmente utilizada es la quimioterapia, gracias a sus avances en los últimos 30 años se ha podido progresar de manera por demás sustancial en el tratamiento de los pacientes con cáncer. Desde la década de los 50's del





siglo XX, cuando se empezaron a usar, el número de agentes quimioterapéuticos ha aumentado notablemente.

La meta de la quimioterapia es eliminar a todas las células cancerosas hasta la remisión de la enfermedad y evitar su reincidencia. Sin embargo, debido a que la mayoría de los fármacos actúan sobre células en crecimiento, muchas células sanas con tasas de crecimiento elevadas como las de médula ósea, epitelio intestinal, folículo piloso, mucosa bucal, difícilmente evitan la toxicidad de estos fármacos. Además, la quimioterapia se enfrenta con el problema de la quimiorresistencia que se origina en ciertos tumores. Lo anterior se ve reflejado en una baja eficacia del tratamiento y una pobre calidad de vida con beneficios mínimos para los pacientes.

Para solucionar estos problemas, la investigación en quimioterapia se enfoca en descubrir y diseñar sustancias que incrementen el número de fármacos para combatir la enfermedad, que tengan mayor selectividad sobre las células tumorales, que reúnan características farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas, reduciendo con ello el número de efectos colaterales y mejorando las probabilidades de remisión.

Una de las formas de obtención de nuevos fármacos se basa en la modificación estructural de una molécula patrón, es decir, modificaciones racionales en la estructura molecular de dicho compuesto que ha presentado actividad contra el cáncer y su posterior evaluación biológica. Lo anterior con el fin de optimizar su actividad farmacológica. Este proceso de búsqueda suele ser más productivo debido a que existe una gran probabilidad de que una molécula, obtenida por modificación estructural de una molécula patrón, presente actividad farmacológica; además, ofrece ventajas económicas, ya que tanto los métodos de síntesis como de ensayos farmacológicos de sus análogos, serán semejantes a los utilizados en la molécula patrón; incluso si no llegan a conseguirse análogos más activos, se pueden obtener datos que permitan una correlación estructura-actividad que permita avanzar en la detección de grupos farmacofóricos esenciales para la actividad biológica.

En los últimos años el grupo de trabajo de Lira-Rocha y col.^{4,5,6} combinaron el patrón estructural de las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, isómeros en los cuales un anillo bencenoide es sustituido por un anillo de tiazol (*Figura 1*).

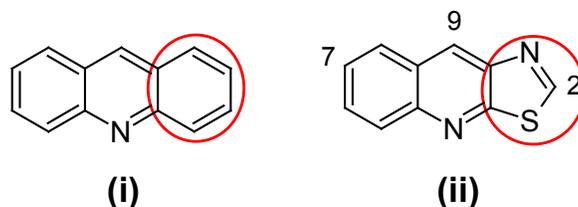
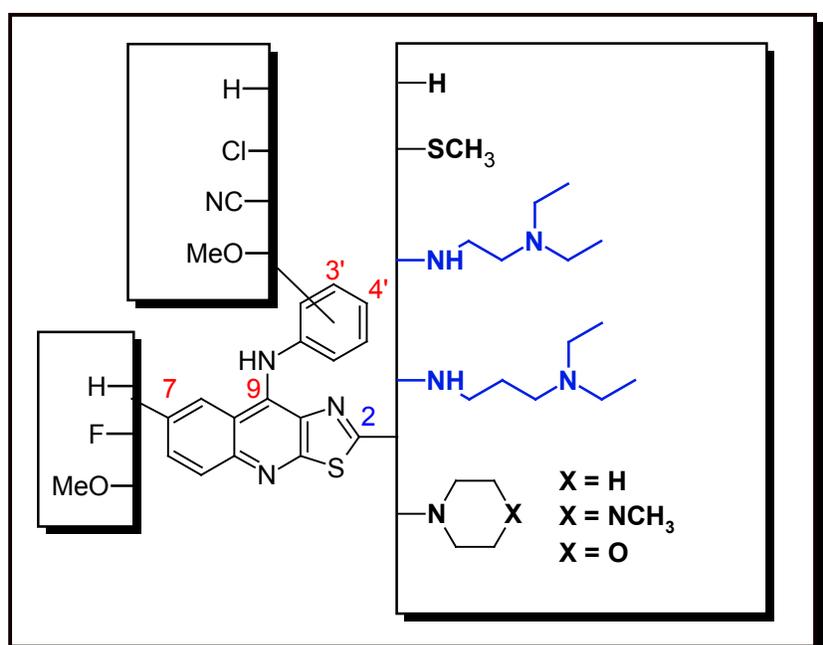


Figura 1.- Semejanza estructural entre el núcleo de acridina (i) y el de tiazolo[5,4-b]quinolina (ii).

Actualmente el grupo de trabajo de Lira Rocha y col.⁶ ha explorado ampliamente el patrón de sustitución de la posición 2, 7 y 9 del sistema tricíclico originando una nueva familia de derivados híbridos los cuales han mostrado buena actividad sobre diversas líneas celulares cancerosas (*Esquema 1*).



Esquema 1. Patrón de sustitución de los derivados híbridos 9-anilino[5,4-b]quinolina 2, 7 y 9 sustituidos, por Lira-Rocha y col.⁶

Considerando lo anterior, en el presente trabajo se reporta la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos derivados de 9-anilino[5,4-b]quinolina, manteniendo los patrones de sustitución de la posición 2 (tioéter, alquilaminas, heterociclo saturado), 7-fluoro derivados y 9-anilino sustituidos, particularmente, en ésta última posición, se evaluó la influencia de grupos electrodonadores.





2. ANTECEDENTES.

2.1 CÁNCER.

La palabra cáncer es un término genérico utilizado para designar a una familia diversa de enfermedades, aproximadamente 200. Si bien no existe una definición concreta, J. Ewing lo ha definido como “*un desarrollo de tejido hereditariamente alterado, relativamente autónomo*”,⁷ situación que se manifiesta con una reducción de control de crecimiento y función celular, además es transmitida generacionalmente a células hijas.

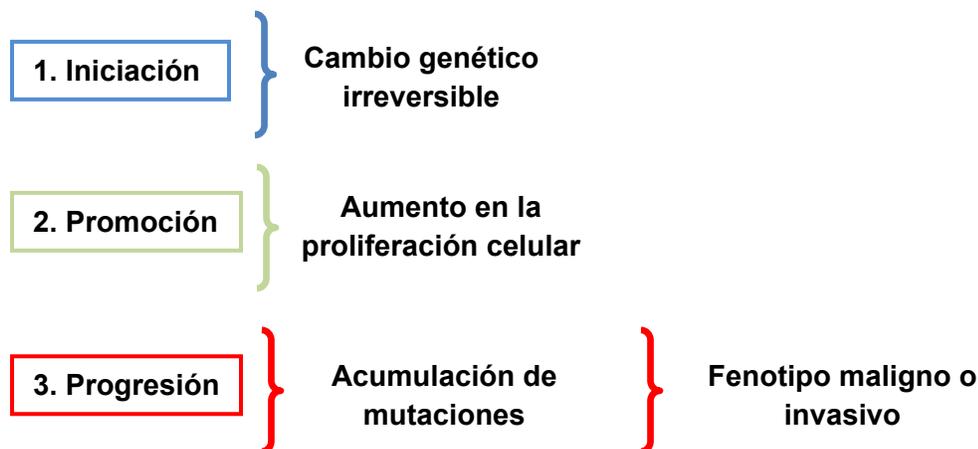
El proceso por el cual se inicia la formación de tumores o tumorigénesis no es totalmente esclarecido. Sin embargo, se sabe que la acumulación de mutaciones en genes clave puede desencadenar el proceso, y a que, desde el punto de vista evolutivo, estas mutaciones favorecen el crecimiento de las células mutantes sobre sus vecinas.⁸ Las formas aberrantes de estos genes son denominados *oncogenes* y contribuyen a los procesos de transformación, aumentando la división celular, disminuyendo la sensibilidad o propensión a la muerte. Se ha demostrado que una sola mutación no es capaz de desencadenar el proceso, sino que se requieren al menos de dos oncogenes activados para dar células con un diferente fenotipo.⁹ Esto llevó a postular que la tumorigénesis es un proceso de varios pasos intermedios antes de llegar a neoplasmas letales.

Cuatro características describen cómo se comportan las células cancerosas, en comparación con sus contrapartes normales:

- 1) Clonalidad: *en la mayoría de los casos, el cáncer se origina de una sola célula que prolifera en copias de células malignas.*
- 2) Autonomía: *el crecimiento no es regulado correctamente por las influencias bioquímicas y físicas normales en el ambiente.*
- 3) Anaplasia: *desdiferenciación celular.*
- 4) Metástasis: *las células cancerosas desarrollan la capacidad para el crecimiento y la difusión a otras partes del cuerpo (invasión a otros tejidos).*

Hoy se sabe que el cáncer es un fenómeno que se lleva a cabo en dos tiempos, la conversión y el desarrollo neoplásico, mismos que a su vez abarcan tres etapas: iniciación, promoción y progresión (*Figura 2*).^{10,11,12}





Esquema 2. Etapas principales del proceso carcinógeno.

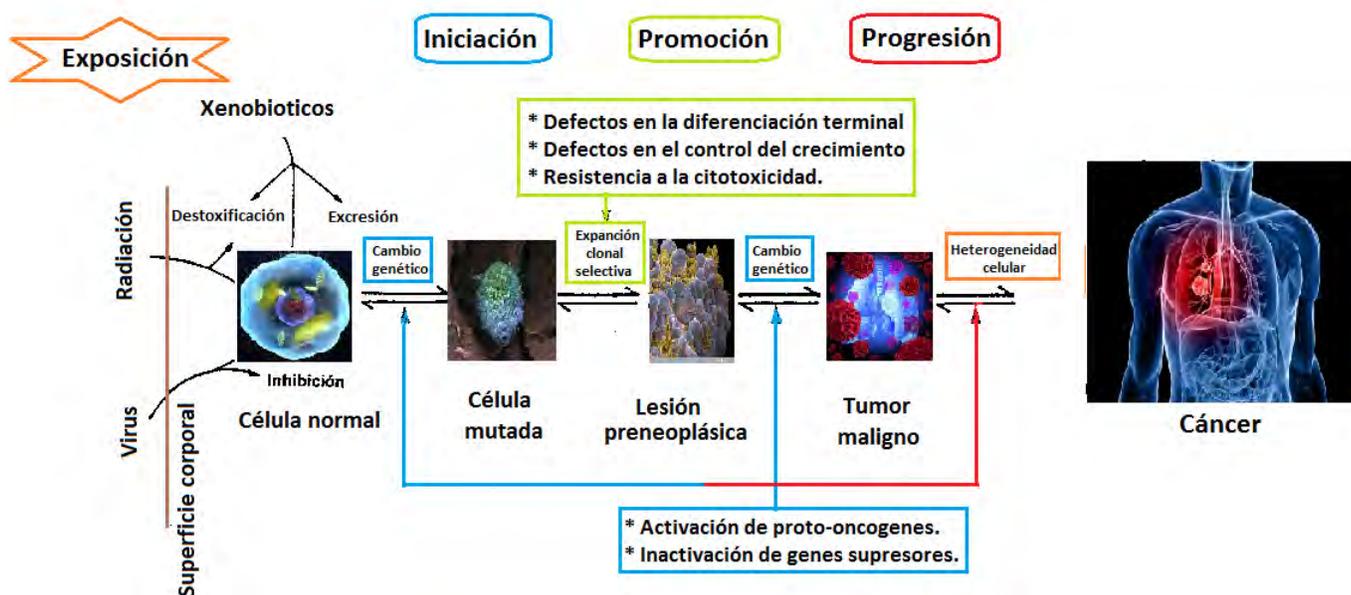


Figura 2. Etapas de la carcinogénesis

En el modelo de tumorigénesis en piel de ratón, se han logrado identificar estas etapas. En este modelo la etapa de iniciación se da cuando un compuesto o su metabolito forma un aducto con el ADN, lo que ocasiona una inserción o eliminación de bases, traslocación cromosomal o amplificaciones. Si el daño en el ADN no es reparado, puede haber alteraciones permanentes y mutaciones en el genoma que pueden conducir a la activación de oncogenes o a la inactivación de genes supresores de tumores. La etapa de promoción es un proceso reversible en la cual un agente químico estimula la proliferación de las células iniciadas o mutadas. En el caso del modelo de tumorigénesis en piel de ratón,





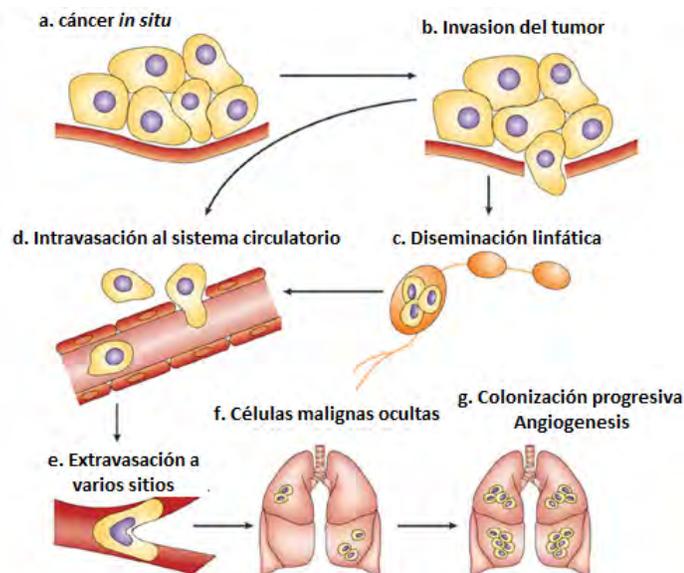
estas células no generan tumores sino hasta después de dosis repetidas de ésteres de forbol.¹³ Finalmente, en la etapa de progresión se ha observado que varios agentes iniciadores también pueden llevar a la progresión del tumor.

Aún cuando el cáncer está asociado a un incremento en el número de células y a alteraciones en los mecanismos que regulan el origen de nuevas células y su proliferación, actualmente se sabe que alteraciones en los mecanismos de apoptosis también son importantes en ciertos tipos de cáncer. El cáncer se distingue de otros procesos formadores de tumores por su capacidad de invadir otros tejidos.¹⁴

2.2 METÁSTASIS

Metástasis es un término usado para describir la habilidad que tienen los tumores malignos para invadir nuevos sitios en el cuerpo y establecer tumores secundarios, es decir un tumor puede diseminarse a través de las cavidades del cuerpo de un órgano a otro (por ejemplo, del estómago al ovario), las células cancerosas que viajan por el cuerpo pueden establecer tumores nuevos en sitios remotos de la ubicación original de la enfermedad. De hecho muchos pacientes que mueren a causa de l cáncer lo hacen a consecuencia de l crecimiento metastásico en órganos vitales más que de sus tumores primarios.

Para que experimente metástasis, una célula cancerosa tiene que desprenderse de su tumor, invadir los sistemas circulatorio o linfático (*Esquema 3*).¹⁵



Esquema 3. Proceso de metástasis





Para que una célula cancerosa se establezca en otro tejido deben pasar por los siguientes tres pasos:

- **Paro y extravasación:** Las células de cáncer se detienen o dejan de moverse en vasos sanguíneos pequeños, llamados capilares, en un sitio distante. Después, invaden las paredes de los capilares y emigran a los tejidos del rededor.
- **Proliferación:** las células de cáncer se multiplican en un lugar distante para formar tumores pequeños llamados micrometástasis.
- **Angiogénesis:** la micrometástasis estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos para conseguir un suministro de sangre, el cual es necesario para obtener el oxígeno y los nutrientes necesarios para el crecimiento continuo del tumor.

Debido a que los cánceres del sistema linfático o del sistema circulatorio ya están presentes en los vasos linfáticos, en los ganglios linfáticos o en los vasos sanguíneos, no todos estos pasos son necesarios para la metástasis.

La capacidad de una célula cancerosa para metastatizar con éxito depende de sus propiedades individuales; de las propiedades de las células no cancerosas, como las células del sistema inmunitario, presentes en el sitio original; y de las propiedades de las células que enfrenta en el sistema linfático o en el torrente sanguíneo, y en su destino final en otra parte del cuerpo. No todas las células cancerosas, por sí mismas, tienen la capacidad para producir metástasis. Además, las células no cancerosas en el sitio original quizás puedan impedir la metástasis de las células cancerosas. Más aún, el hecho de llegar con éxito a otro sitio del cuerpo no garantiza la formación de un tumor metastático. Las células del cáncer metastático pueden mantenerse *dormidas* (sin crecer, en estado de latencia) en un sitio distante por muchos años antes de que comiencen a crecer de nuevo, si es que llegan a hacerlo.¹⁶

2.2.1 SITIOS DE DISEMINACIÓN DEL CÁNCER

Los sitios más comunes de metástasis del cáncer son los pulmones, los huesos y el hígado. Aunque la mayoría de los cánceres tienen la capacidad para diseminarse a diferentes partes del cuerpo, usualmente lo hacen a un sitio con mayor frecuencia que a otros. En la *Tabla 1* se presenta, en orden descendente de izquierda a derecha, los tres sitios





más comunes de metástasis, excluyendo los ganglios linfáticos, para varios tipos de cáncer:¹⁶

Tabla 1. Principales sitios de metástasis.

| Tipo de cáncer | Sitios principales de metástasis |
|----------------|--|
| Seno | Pulmones, hígado, huesos |
| Colon | Hígado, peritoneo, pulmones |
| Riñón | Pulmones, hígado, huesos |
| Pulmones | Glándula suprarrenal, hígado, pulmones |
| Melanoma | Pulmones, piel y músculo, hígado |
| Ovarios | Peritoneo, hígado, pulmones |
| Páncreas | Hígado, pulmones, peritoneo |
| Próstata | Huesos, pulmones, hígado |
| Recto | Hígado, pulmones, glándula suprarrenal |
| Estómago | Hígado, peritoneo, pulmones |
| Tiroides | Pulmones, hígado, huesos |
| Útero | Hígado, pulmones, peritoneo |

2.3 AGENTES CAUSALES DEL CÁNCER

Como se describió anteriormente, el cáncer es una enfermedad derivada de los cambios en la secuencia de información del ADN en uno o más genes o de los cambios estructurales más profundos (por ejemplo, traslocaciones). Estas alteraciones pueden ocurrir a través de procesos internos, externos o hereditarios; al hablar de factores internos podemos mencionar a las mutaciones y a las modificaciones de la expresión génica; mientras que los factores externos abarcan situaciones ajenas al individuo como son la exposición a drogas de abuso, radioactividad, agentes químicos o en su caso por contacto con algún virus o bacteria.

Aunque existen muchas causas que originan este grupo de padecimientos, éstas se pueden agrupar en los siguientes grupos:

- Predisposición genética que puede interactuar con factores ambientales.

Por lo que respecta a los factores hereditarios, se han identificado dos genes (BRCA1 y BRCA2) que son heredados y han sido asociados con el cáncer de pecho, además existen otros genes que se han vinculado con tumores en colon e intestino.¹⁷

- Factores ambientales (ocupaciones, dieta, fármacos, contaminantes).
- Factores desconocidos.





El segundo y tercer grupo, probablemente son los responsables del 60% al 90% de todos los tipos de cáncer. Ejemplos típicos del primer grupo lo constituyen los padecimientos que se muestran en la *Tablas 2 y 2.1*.

Tabla 2. Predisposición genética y cáncer.

| Nombre de la condición | Tipo de cáncer |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Retinoblastoma heredado | Retinoblastoma |
| Xeroderma pigmentoso | Piel |
| Tumor de Wilms | Riñón |
| Síndrome de Li-Fraumeni | Sarcomas, cerebro, seno, leucemia |
| Poliposis adenomatosa familiar | Colon, recto |
| Enfermedad ósea de Paget | Hueso |
| Anemia aplásica de Faconi | Leucemia, hígado, piel |

Tabla 2.1. Virus y tipos de cáncer.

| Virus | Tipo de cáncer |
|---|----------------------------------|
| Virus de Epstein-Bar | Linfoma de Burkitt |
| Virus del papiloma humano | Cáncer cervical |
| Virus de la Hepatitis B | Hígado |
| Virus linfotrópico de célula T | Leucemia de células T en adultos |
| Herpes asociado con sarcoma de Kaposi (HVS-K) | Sarcoma de Kaposi |

2.4 TIPOS DE CÁNCER

Los diversos tipos de cáncer generalmente se nombran en relación con el tipo de tejido a partir del cual surgen. Por ejemplo, el término *sarcoma* describe un tumor proveniente del tejido mesodérmico que incluye tejido conectivo o de apoyo, huesos, cartílagos, músculo y vasos sanguíneos. *Osteosarcoma* se refiere a cáncer de hueso, *carcinoma* se refiere a tumores en el tejido epitelial como membranas mucosas y glándulas (incluyendo el cáncer de mama, ovario y pulmón). El cáncer en células de la médula ósea se denomina *mieloma*. Cuando se localiza en sangre o en tejido hematopoyético se conoce generalmente como *blastoma* (en el cual se pueden incluir células linfoideas, eritroides y





mieloides). Las *leucemias* describen aquellos tipos de cáncer originados en los leucocitos y que se pueden clasificar como mieloides, linfáticas o monocíticas.

2.5 TRATAMIENTO

A menudo el tratamiento para el cáncer abarca más de un camino, ya que la estrategia adoptada depende en gran medida de la naturaleza del cáncer y de qué tan avanzado se encuentre éste, así como también del estado físico del paciente. Todos los tratamientos existentes están abocados a matar o remover directamente a las células cancerosas, por medio de la supresión de señales necesarias para la división celular o bien para estimular sus defensas.

Partiendo de ese concepto, se sabe que los principales tratamientos siguen siendo la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, por lo regular se ejecutan de manera añadida y/o combinada brindando así un mayor beneficio terapéutico. Aunque también existen otras terapias más actuales como la terapia fotodinámica (TFD), que implica la administración de un fotosensibilizador, el cual una vez dentro de la célula, el tumor es irradiado con una fuente de luz, la cual lo excita, favoreciendo así la formación de radicales libres, que son altamente citotóxicos y dañan las células tumorales.^{2,3} También se usan anticuerpos, así como la terapia génica que actualmente se encuentra en desarrollo. Sin embargo en la mayoría de los casos la enfermedad se detecta en fases avanzadas, es decir cuando el cáncer se ha extendido a otras zonas, procesos que hacen que la cirugía y la radioterapia tratamientos de segundo plano (adyuvantes). Por eso casi en cualquier régimen terapéutico asociado al cáncer se recurre en primera instancia al uso de fármacos con naturaleza antineoplásica (quimioterapia) ya que éstos actúan con gran rapidez sobre las células cancerígenas.¹⁷

Como se ha mencionado, la principal característica de esta enfermedad, es la rápida proliferación de los tejidos afectados, esta característica juega un rol importante en el tratamiento, dado que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos basan su mecanismo de acción en la interferencia de la proliferación celular, por tanto se trata de atacar mayoritariamente a las células cancerosas, que se encuentran en una división celular incontrolada. Por otro lado, existen tejidos celulares normales, que poseen esta característica de gran proliferación. Así pues, casi todos los agentes quimioterapéuticos disponibles en la actualidad tienen serios efectos colaterales, por que afectan directamente estas células normales de crecimiento rápido. Pocas categorías de medicamentos de uso común tienen un





índice terapéutico más estrecho y una mayor probabilidad de ocasionar efectos adversos dañinos que los que muestran los fármacos antineoplásicos.¹² Los efectos colaterales incluyen pérdida del cabello, esterilidad, destrucción del epitelio intestinal e inmunosupresión.^{18,19.}

Con el propósito de disminuir los efectos secundarios, se hace un esfuerzo por obtener fármacos que sean más específicos y menos tóxicos. Una forma de hacerlo es la modificación estructural de una molécula patrón para optimizar su actividad farmacológica. Este proceso de búsqueda suele ser más productivo, debido a que existe una gran probabilidad de que una molécula, obtenida por modificación estructural a partir de una molécula patrón, presente actividad farmacológica; además, ofrece ventajas económicas, ya que tanto los métodos de síntesis como de ensayos farmacológicos de los análogos, serán semejantes a los utilizados en la molécula patrón; incluso si no llegan a conseguirse análogos más activos, se pueden obtener datos que permiten realizar una correlación estructura-actividad, que permite avanzar en la detección de grupos farmacóforos, esenciales para la actividad farmacológica.

Las células tumorales tienen ciertas diferencias respecto de las células normales. Esta es una característica importante para el establecimiento de dianas para tratar la enfermedad. Algunas de estas diferencias son:¹¹

- **Alteraciones observadas in vitro:**

Cambios citológicos: aumento del número y/o tamaño del núcleo. Formación de “clusters” de células

- ✓ Alteración en el crecimiento celular: disminución de la sensibilidad a los factores que detienen el crecimiento celular; pérdida de la adhesión; pérdida en el control del ciclo celular, resistencia a la apoptosis
- ✓ Cambios en la estructura y funcionalidad de la membrana celular
- ✓ Pérdida de las interacciones en la matriz extracelular
- ✓ Pérdida en la respuesta a agentes que inducen la diferenciación celular
- ✓ Mecanismos de transducción de señales afectados





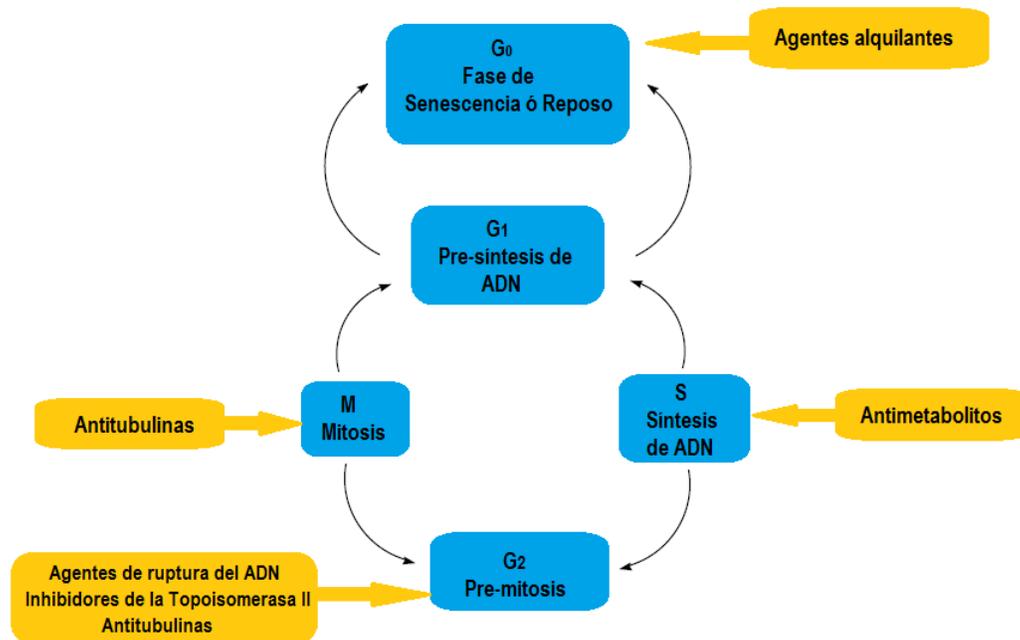
- **Alteraciones observadas in vivo**
 - ✓ Incremento de la expresión de oncogenes debido a alteraciones en los cromosomas
 - ✓ Pérdida de las proteínas producto de los genes supresores de tumores
 - ✓ Alteración en los patrones de metilación de ADN
 - ✓ Sobreproducción de los factores de crecimiento
 - ✓ Incremento en los niveles de las proteínas implicadas en la síntesis de ácidos nucleicos
 - ✓ Producción de antígenos oncofetales
 - ✓ Capacidad para evitar la respuesta inmune del hospedero

2.6 TERAPIA CITOTÓXICA DEL CÁNCER.

La quimioterapia citotóxica tiene su origen en la Segunda Guerra Mundial, cuando una explosión de gas mostaza produjo hipoplasia linfoide y tétanos en marineros expuestos al gas. Este incidente llevó a la utilización de agentes alquilantes (derivados del gas mostaza) en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkins y otros linfomas.²⁰

Se sabe que los diversos fármacos utilizados en la quimioterapia no basan su acción en mecanismos farmacológicos precisos, sino en provocar un fallo general en el ciclo de división celular (*Esquema 4*), implicando que no sólo se afecte a las células cancerosas sino de igual modo al resto de la población celular sana. De ahí que la selectividad de estos medicamentos hacia las células cancerígenas en comparación con tejidos normales se vea determinada por la velocidad de síntesis del ADN y la división celular. Por lo tanto se pueden clasificar de acuerdo a su modo de acción, así como se resume de manera práctica en la *Tabla 3*.





Esquema 4. Sitios específicos de algunos antineoplásicos en el ciclo celular.

Tabla 3. Principales Fármacos antineoplásicos.

| Mecanismo | Tipo | Ejemplo |
|--------------------|--|--------------|
| Acción directa | Agentes alquilantes | Dacarbazina |
| | Agentes de entrecruzamiento | Mustina |
| Acción indirecta | Agentes intercaladores | Doxorubicina |
| | Inhibidores de la Topoisomerasa | Topotecano |
| | Agentes de ruptura del ADN | |
| Antimetabolitos | Antifolatos | Metotrexato |
| | Antimetabolitos de la Purina y Pirimidina | 6-Tioguanina |
| | Inhibidores de la Sintasa y Ribonucleotido reductasa | Pentostatina |
| Antitubulinas | Alcaloides de la Vinca | Vinblastina |
| | Taxanos | Paclitaxel |
| Agentes biológicos | Inmunoterapia | BCG |
| | Vacunas | Asparaginasa |
| | Enzimas | |
| Otros | Hormonas | Tamoxifeno |
| | | Flutamida |





Una de las dificultades principales en el tratamiento de l cáncer, radica en la eliminación de todas y cada una de las células tumorales, ya que si esto no se logra, una sola célula que no sea eliminada puede dar origen a la reaparición del tumor. El objetivo terapéutico de la quimioterapia es obtener mayor efecto sobre las células cancerosas que sobre las células normales. Las células cancerosas disponen de menos medios para iniciar y mantener mecanismos de reparación después de la exposición a un agente citotóxico y, por ello, tienen menos posibilidad de supervivencia después del daño infligido por la quimioterapia.

Algunos tejidos normales también poseen poblaciones celulares que se dividen rápidamente, en particular las células de la luz intestinal y de la médula ósea. Estos tejidos tienden a ser más sensibles a la quimioterapia. La acción de citotóxicos sobre tejidos normales, con un ciclo celular rápido, permite explicar algunos de los efectos secundarios que con frecuencia aparecen con las pautas quimioterapéuticas, pero no todos ellos.

La ventaja de la quimioterapia citotóxica es que generalmente se puede administrar por vía sistémica para tratar cánceres avanzados y tumores que todavía están en una fase inicial. Actualmente se investigan nuevos quimioterapéuticos citotóxicos que evaden los mecanismos de resistencia habituales y actúan específicamente sobre células cancerosas, al tiempo que minimizan los efectos adversos generalmente asociados con esta clase de fármacos.

2.7. DIANAS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER.

Los agentes terapéuticos antidiaria pueden actuar sobre un proceso biológicamente activo (habitualmente, pero no necesariamente, una única molécula) preferiblemente central, de una vía importante de la tumorigénesis. La diana sobre la que ejercen su acción debe ser medible en la clínica y correlacionarse con el beneficio clínico cuando la terapia se administra. Las características fundamentales que debe tener una proteína diana incluyen la expresión única (o activación) de la misma en el tumor pero no en los tejidos sanos y que ésta confiera una ventaja selectiva de crecimiento a las células tumorales. El objetivo de la terapia dirigida es la inhibición de la función, supresión del fenotipo transformado y la interrupción de la progresión tumoral sin efectos adversos que afecten a las células normales. Por ello requiere una valoración clínica, que a su vez requiere la estrecha colaboración de científicos de laboratorio, oncólogos y patólogos.²¹





Aunque los agentes citotóxicos para el tratamiento del cáncer, tradicionalmente se han clasificado por su mecanismo de acción, también pueden ser clasificados por el sitio de acción al cual van dirigidos. De manera general se pueden agrupar en cuatro categorías:

- enzimas específicas
- ácidos nucleicos.
- microtúbulos (inhibidores de la mitosis)
- receptores de hormonas y factores de crecimiento

2.7.1 ANTIMETABOLITOS (Enzimas Específicas)

Los antimetabolitos, son compuestos que bloquean rutas metabólicas esenciales para el crecimiento celular. Existen varias dianas celulares para los antimetabolitos, por ejemplo los antifolatos interfieren en varios puntos del metabolismo del ácido fólico, el cual provee la unidad de carbono requerida para convertir el monofosfato de desoxiuridina a ácido timidílico, posteriormente utilizado para la síntesis de las pirimidinas. Estos fármacos son intermediarios clave en el bloqueo de la síntesis de purinas, el metotrexato es un ejemplo de antifolato (Figura 3). El 5-fluorouracilo y el citosin-arabinósido son análogos de la pirimidina. El 5-fluorouracilo es metabolizado en las células a un compuesto tal que inhibe el funcionamiento de la timidil-sintetasa; el citosin-arabinósido se incorpora a la cadena de ADN, inhibiendo la acción de la ADN polimerasa y de esta manera evita su síntesis.^{18b}

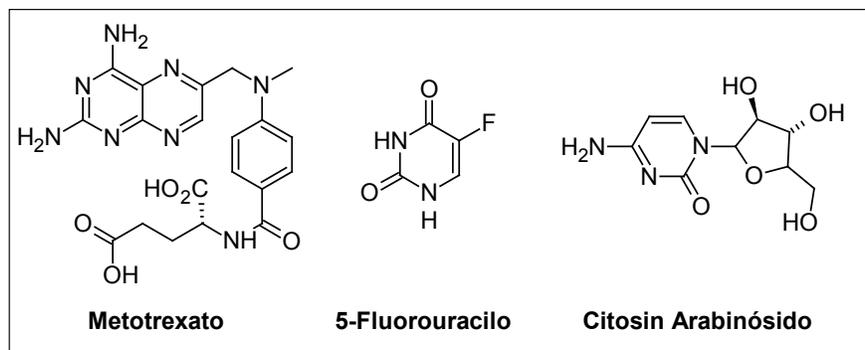


Figura 3. Antimetabolitos

2.7.2 INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA. (Enzimas Específicas)

Las ADN Topoisomerasas (DTi) son las enzimas encargadas de dar a la ADN el superenrollamiento necesario para que el empaquetamiento y cualquier proceso cromosómico tengan lugar sin tensiones. También, en forma inversa, son capaces de





retirarlo cuando es necesario desnudar el ADN y adicionalmente, promover la separación de los dúplex hijos previa a la división celular, proceso conocido como decatenación. Las topoisomerasas son proteínas ubicuas, todos los organismos vivos las presentan y muestran una notable conservación evolutiva debido al papel crítico que cumplen.

Existe un gran número de fármacos clínicamente relevantes que aprovechan la naturaleza potencialmente letal de las topoisomerasas tipo II, los cuales se encuentran divididos en inhibidores catalíticos y estabilizadores del complejo ADN-enzima; el mecanismo de acción de los primeros implica la interrupción de algún paso del ciclo catalítico de la enzima, por otra parte los fármacos estabilizadores del complejo ADN-enzima, actúan estabilizando el complejo tóxico en el cual las hebras de ADN permanecen rotas, en la *Tabla 4* se muestran algunos ejemplos.¹⁴

Tabla 4. Fármacos antitumorales que afectan la actividad de DTi 2

| Inhibidores catalíticos | Estabilizadores del complejo ADN-Enzima |
|-------------------------|---|
| Suramina | Doxorrubicina |
| Bis-dioxopiperazinas | Daunorrubicina |
| | Etopósido |
| | Mitoxantrona |
| | Elipticina |
| | Amsacrina |

2.7.3 AGENTES ALQUILANTES (Ácidos nucleicos)

Los agentes alquilantes son compuestos altamente electrofílicos que reaccionan con nucleófilos en la célula para formar enlaces covalentes, lo que representa un proceso irreversible bajo condiciones fisiológicas. Su modo de acción se basa en una sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1) que resulta en la formación de un carbocatión inestable, mismo que rápidamente se colapsará (alquilará) con un centro nucleofílico apropiado, rico en electrones. En particular, los efectos quimioterapéuticos y citotóxicos es tan directamente relacionados con la alquilación del átomo de nitrógenos 7 de la guanina, aunque otros grupos funcionales también son alquilados.

La formación de un enlace covalente con nucleófilos puede resultar en mutagénesis, pero la formación de dos enlaces a través de entrecruzamiento, puede producir citotoxicidad. Los agentes alquilantes bifuncionales (aquellos que contienen cadenas laterales reactivas)





pueden llevar a cabo una siguiente alquilación de la segunda cadena lateral y formar un nuevo enlace covalente con otro grupo nucleofílico, inhibiendo así la síntesis de ADN. Estos agentes bifuncionales también inhiben al ARN y la síntesis de proteínas, sobretodo en dosis altas.²² La *Figura 4* muestra ejemplos de estos fármacos.

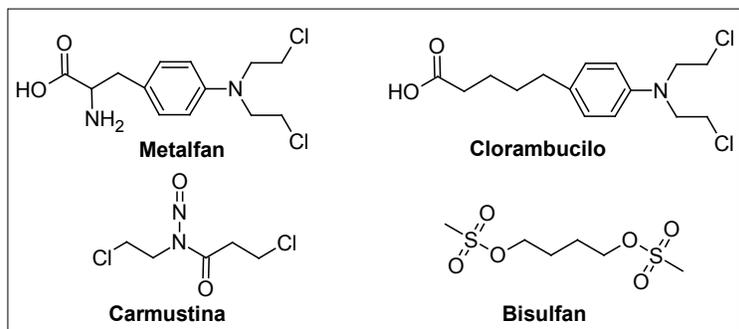


Figura 4. Agentes alquilantes usados en el tratamiento de Leucemia.

Dentro de esta categoría los agentes como se menciona anteriormente, pueden clasificarse de acuerdo a la manera en que se unen al ADN, ya sea de manera covalente (agentes alquilantes) o no covalente (ya sea al surco menor o por intercalación) y también aquellas que tienen como diana el ADN telomérico (ligandos G-4).

Unión no covalente

- **Unión al surco menor:** la unión al surco menor del ADN por parte de estos agentes es estabilizada a través de puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas y fuerzas de Van der Waals, tienen alta selectividad por secuencias específicas de ADN, aunque preferentemente se unen a secuencias ricas en adenina-timina (A-T). Varias sustancias de este tipo poseen en sus estructuras sistemas heterocíclicos de 5 ó 6 miembros unidos por enlaces amida y con grupos básicos que se encontrarían en su forma protonada a pH fisiológico.²³
- **Unión por intercalación:** la intercalación involucra la inserción de una molécula plana entre los pares de bases. Aunque la intercalación se ha asociado con sistemas policíclicos, intercalantes atípicos que carecen de sistemas fusionados empiezan a ser reconocidos (*Figura 5*). Normalmente la presencia de grupos básicos, catiónicos o electrofílicos es necesaria para que tengan actividad antitumoral y a sus estructuras se han incorporado grupos reactivos para unirse de manera covalente al ADN o cationes metálicos que inducen la ruptura hidrolítica o fotolítica de la cadena de fosfatos.²⁴



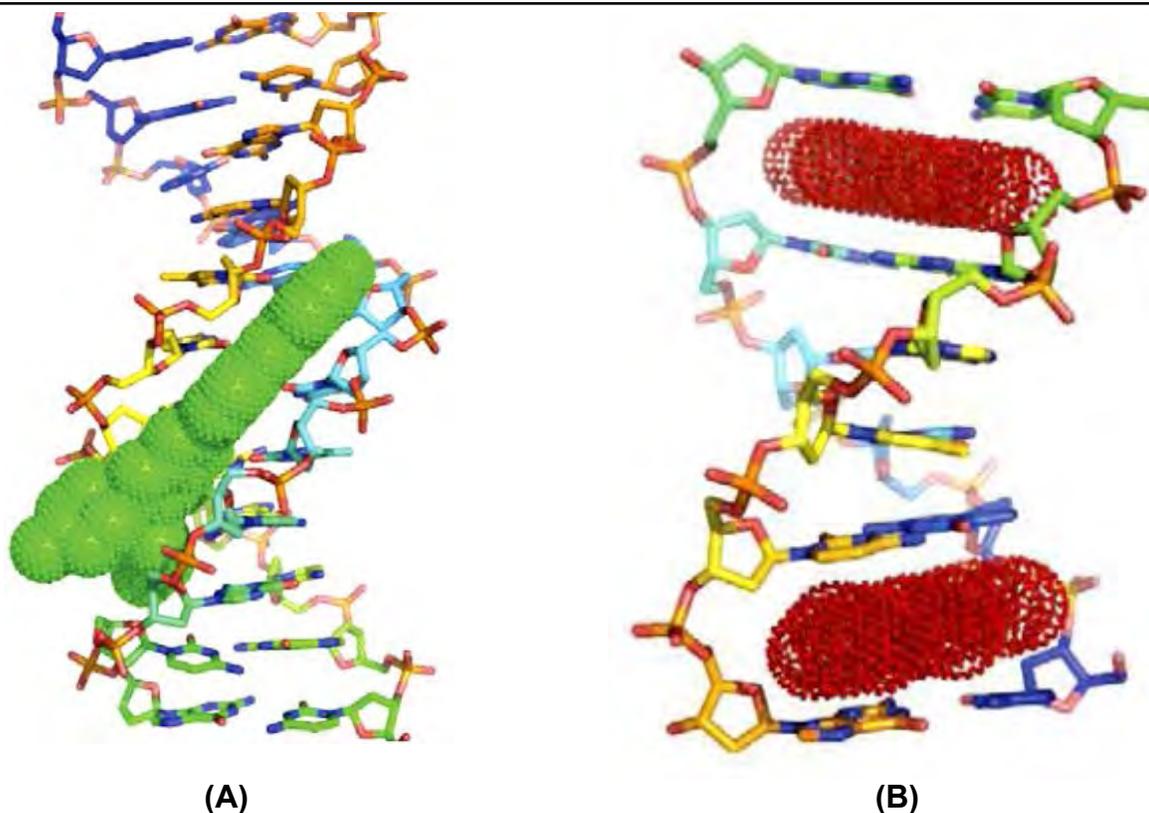


Figura 5. (A) Unión al ADN a través del surco menor. (B) Unión por intercalación al ADN

2.7.4 Inhibidores Mitóticos.

Existen compuestos que inhiben la fase mitótica del ciclo celular y por eso son de gran utilidad en el tratamiento de cáncer. Durante la mitosis, el ADN de la célula es replicado y luego dividido en dos células nuevas. El proceso de separar de los cromosomas, que acaban de ser replicados en dos células hijas, necesita de las fibras del huso. Estas fibras están constituidas de microtúbulos del huso que se unen a los cromosomas replicados y “jalan” una copia para cada lado de la célula en división. Sin fibras del huso funcionales, la célula no puede dividirse y muere. Los agentes inhibidores del huso funcionan de una manera dependiente del ciclo celular, parando la división durante la mitosis temprana.

Los microtúbulos que forman las fibras del huso, están constituidos por cadenas largas de subunidades más pequeñas de proteínas llamadas tubulinas. Ciertos inhibidores del huso se unen a los monómeros de tubulina y detienen la formación de los microtúbulos, lo que provoca que los cromosomas no puedan moverse durante la mitosis. Ejemplos de esta clase de compuestos es el taxol y el topotecan (*Figura 6*).

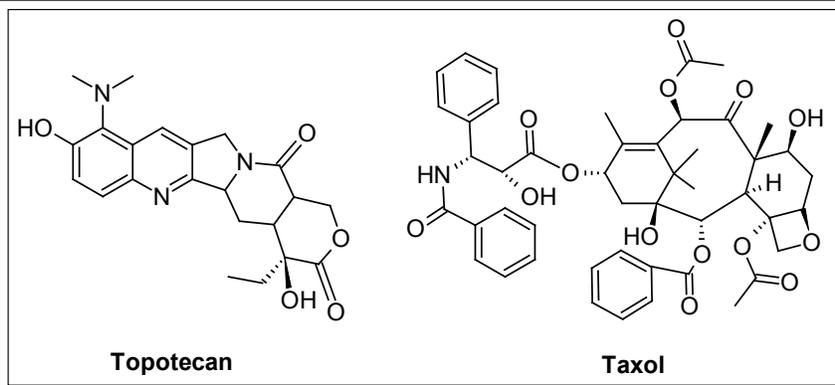


Figura 6. Inhibidores mitóticos

2.7.5 Agentes Hormonales

Todas las células responden a señales enviadas por otras células. Una de las formas principales por la cual las células se comunican es a través de las hormonas. Las hormonas pueden ser proteínas pequeñas (por ejemplo, insulina) o pueden ser derivadas de los esteroides (por ejemplo, androsterona). La célula que envía señales produce las hormonas, las cuales son absorbidas por las células objetivo, modificando el comportamiento de esta última. Las hormonas pueden hacer que una célula produzca las proteínas previstas o pueden detener la fabricación normal de las mismas. Las células cancerosas, aunque anormales, retienen la habilidad de responder a las señales hormonales. Un método muy útil de tratamiento consiste en quitarle al proceso maligno la fuente de estas hormonas; por ejemplo la inhibición de la biosíntesis de alguna hormona. Los tratamientos hormonales descritos son varias veces combinados con cirugía, radiación y/o quimioterapia. En estas situaciones, los tratamientos hormonales son referidos como un tratamiento adyuvante.²⁵ El raloxifeno es un ejemplo de un compuesto anticancerígeno hormonal (Figura 7).

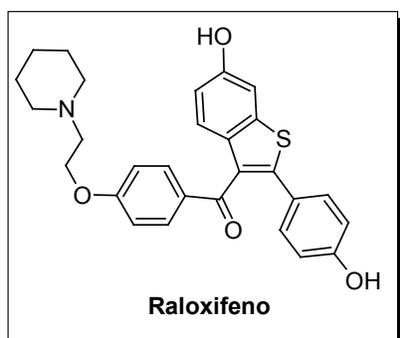


Figura 7. Agente hormonal



2.7.6 AGENTES INTERCALADORES AL ADN

A partir del descubrimiento del ácido deoxirribonucleico (ADN) las propiedades estructurales que le permitieron funcionar como centro de almacenamiento de la información genética, así como las interacciones de ciertos ligandos con los ácidos nucleicos han sido el objeto de intensas investigaciones.²⁶ La capacidad que puedan tener ciertas sustancias de interactuar con el ADN interfiriendo con la transcripción o la replicación, pasos necesarios para el crecimiento y división celular, las ubica como quimioterápicos potenciales.

Los ácidos nucleicos pueden interactuar de manera reversible con una gran variedad de especies químicas, entre las que se incluyen moléculas de agua, especies iónicas, moléculas orgánicas de bajo peso molecular y macromoléculas, pudiendo interactuar de tres formas:²⁷

- Unión a lo largo de la hélice. Estas interacciones son poco específicas y normalmente son a través de interacciones electrostáticas.
- Interacciones en el surco menor o surco mayor.
- Intercalación.

Las propiedades citotóxicas observadas para los agentes que se unen al ADN llevaron al uso extensivo de estos compuestos como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de muchos padecimientos, incluyendo el cáncer; entre los más empleados se encuentran los agentes intercaladores. Éstos son compuestos planos, aromáticos o heteroaromáticos (*Figura 8*), capaces de incorporarse entre las bases apareadas, desorganizando la forma de doble hélice, puesto que la incorporación del agente intercalador modifica la geometría de la doble hélice, lo que impide la replicación y la transcripción. Esta interacción modifica las propiedades químicas y espectrofotométricas del intercalador, fundamentalmente sus espectros de absorción electrónica, y se traduce generalmente en cambios de conformación en el ADN que interfieren en la acción de enzimas que se unen al mismo, fundamentalmente topoisomerasas y polimerasas. La interacción suele ser el primer paso de una serie de eventos que terminan por dañar al ADN por diversos mecanismos, fundamentalmente alterando las interacciones con las enzimas anteriormente mencionadas.

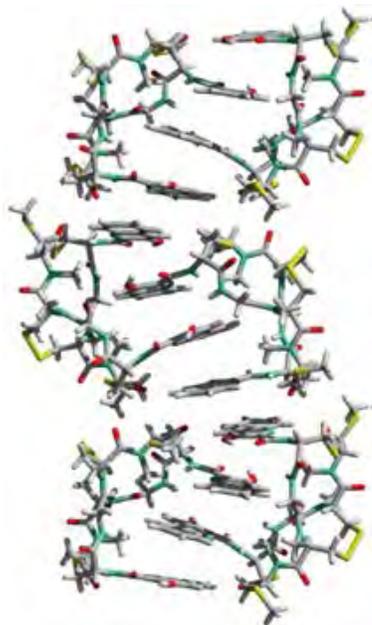


Figura 8. Intercaladores al ADN

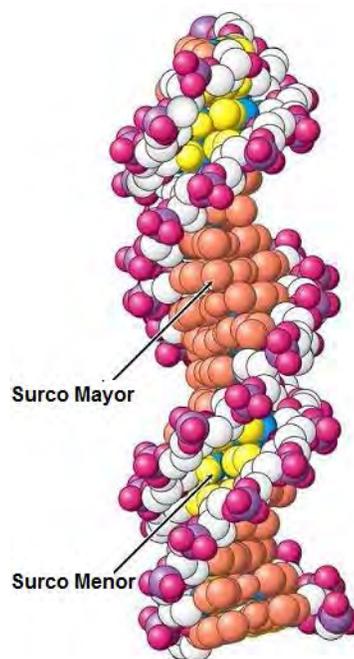


Figura 9. Surco mayor y menor en el ADN.

Agentes intercaladores clásicos como el bromuro de etidio, la proflavina, acridina o el naranja de acridina (*Figura 10*), fueron los primeros en ser estudiados. Lerman²⁴ observó que cuando se agregaba alguno de estos compuestos a una solución de ADN había un marcado cambio en la viscosidad y coeficiente de sedimentación del ADN, lo que lo llevó a establecer que un cierto cambio estructural era promovido por este tipo de sustancias a través del mecanismo de intercalación formándose un complejo entre el ligando y el ADN.

La primera caracterización de este tipo de complejo fue presentada por Waring usando espectroscopia UV, al observar que cuando se añadía bromuro de etidio a la solución de ADN se registraba un cambio en el espectro de absorción de este último. Otros compuestos con actividad biológica como la actinomicina D o la antirracina, mostraron tener un comportamiento semejante.

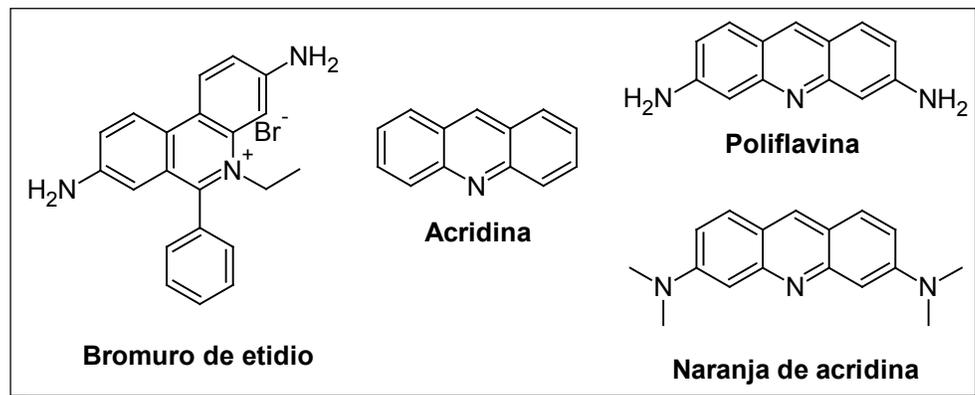


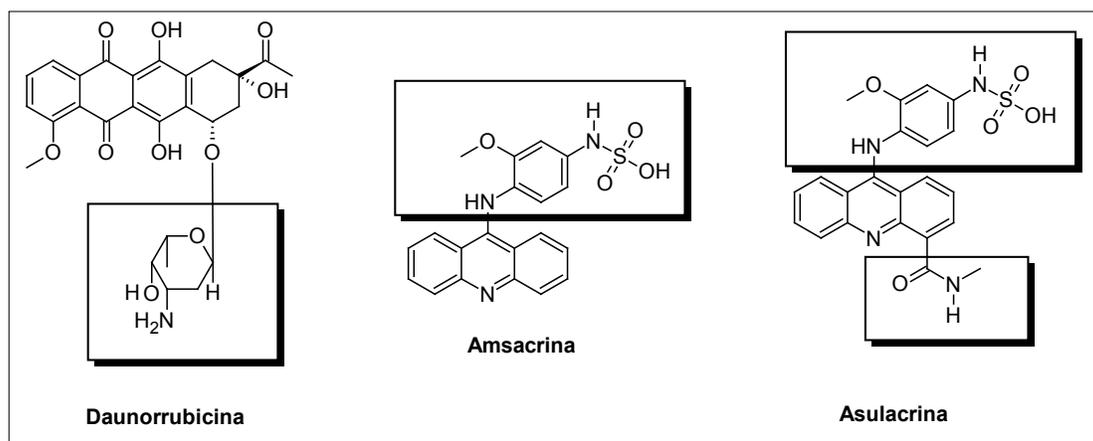
Figura 10. Agentes intercaladores clásicos.

El proceso de intercalación inicia con la transferencia del ligando de un ambiente acuoso a una zona hidrofóbica en los surcos del ADN (Figura 9), este proceso puede ser considerado como favorable debido a la naturaleza no polar del ligando. Posteriormente el ADN sufre un reacomodo pasando a un estado de transición donde las bases se separan 3.4 Å para formar la cavidad donde se insertará el ligando (aunque en la práctica esta separación suele ser menor debido a cambios en la forma de la doble hélice) lo que requiere cambios en los ángulos de torsión de la cadena de fosfato-azúcar.²⁸ Una vez que esté se ha insertado, la formación de los complejos de intercalación es reversible, siendo la fuerza impulsora para su unión una combinación de interacciones electrostáticas de *Van der Waals* y complejos de transferencia de carga (π -stacking), así como enlaces de hidrógeno y factores de tipo entrópico. Estos agentes son cromóforos planos con deficiencia electrónica (electrófilos) con cadenas laterales polares las cuales pueden interactuar con los grupos fosfato del ADN. Algunos experimentos para determinar la interacción con el ADN se muestran en la Tabla 5, los experimentos para determinar la interacción con el ADN deben ser complementados con aquellos para determinar si la interacción es a través del surco mayor o el surco menor.^{29,30}

**Tabla 5.** Experimentos para demostrar la interacción de moléculas orgánicas con el ADN.³⁰

| Interacción con el ADN | Determinación del modo de interacción |
|--|--|
| Aumento en la temperatura de desnaturalización (T_m) por estabilización de la doble hélice. | Experimentos de viscosidad. El aumento en la longitud lineal del ADN conlleva a un aumento en la viscosidad, característico en los intercalantes y es la prueba más concluyente. |
| Cambio en los máximos de absorción en espectroscopia UV. | Titulación por desplazamiento de bromuro de etidio de los sitios de interacción. |
| Experimentos de diálisis competitiva. Permite determinar de manera preliminar si existe selectividad por alguna secuencia. | Experimentos de dicroísmo eléctrico lineal. Permite determinar si la unión es por intercalación (dicroísmo negativo) o por el surco menor (dicroísmo positivo). |
| Incremento en la emisión de fluorescencia. | Cristalografía de rayos X. |
| Titulación calorimétrica isotérmica. Útil para determinar los parámetros termodinámicos. | Experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H o ^{31}P . |
| Cambios en el espectro de dicroísmo celular. | |

De manera general los compuestos intercaladores que se usan en la práctica clínica poseen estructuras más complejas que el bromuro de etidio o la acridina (Figura 11). Además de poseer un cromóforo policíclico plano, la incorporación de sustituyentes al núcleo aromático tiene influencia en la geometría del complejo resultante o en la selectividad del ligando por ciertas secuencias de bases, estos grupos pueden ser tan simples como grupos metilo, metoxilo y halógenos o más complejos como secuencias de aminoácidos o azúcares, los cuales repercuten en la actividad biológica.

**Figura 11.** Agentes intercaladores al ADN usados en la práctica clínica.

Por otra parte se ha observado que la actividad antineoplásica de los intercaladores al ADN no se encuentra mediada únicamente por su capacidad de incorporarse entre los pares





de bases del ADN.³¹ Un claro ejemplo se presenta al realizar la comparación de la actividad de la amsacrina (*m*-AMSA) respecto de su isómero posicional *o*-AMSA (Figura 12). Este último posee una afinidad 10 veces mayor que la *m*-AMSA por el ADN, sin embargo ésta tiene mayor actividad citotóxica que su isómero orto. La principal diferencia radica en que la *m*-AMSA es capaz de afectar la actividad enzimática de la ADN topoisomerasas II. Las ADN topoisomerasas catalizan la unión y ruptura transitoria de las hebras de ADN, las de tipo I se unen sólo a una hebra mientras que las de tipo II tienen la capacidad de unirse a ambas hebras. Estas enzimas controlan el superenrollamiento y son necesarias para reparar los “nudos” formados durante el proceso de enrollamiento o la topología del ADN que ha sido afectada por exposición a algún xenobiótico.

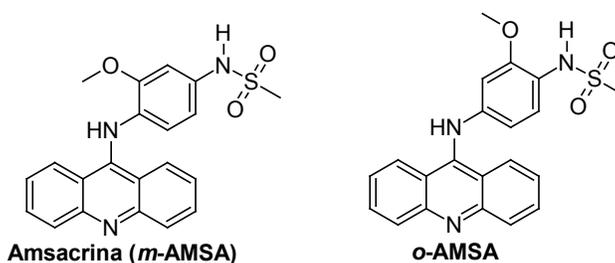


Figura 12. Amsacrina y su isómero posicional: *o*-AMSA.

2.8 DERIVADOS DE ACRIDINA.

Los derivados de acridina fueron usados inicialmente como pigmentos en el siglo XIX y hasta 1920 cuando se consideró su actividad terapéutica como antibióticos. Aún en la actualidad se les sigue empleando como antisépticos (euflavina) y han encontrado uso como antimaláricos, inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento del Alzheimer, antitumorales y potenciales antivirales. Si bien diversas acridinas poseen diferentes características químicas y biológicas, comparten en común su afinidad por el ADN lo que determinó que se consideraran como tratamiento contra el cáncer (Figura 13).

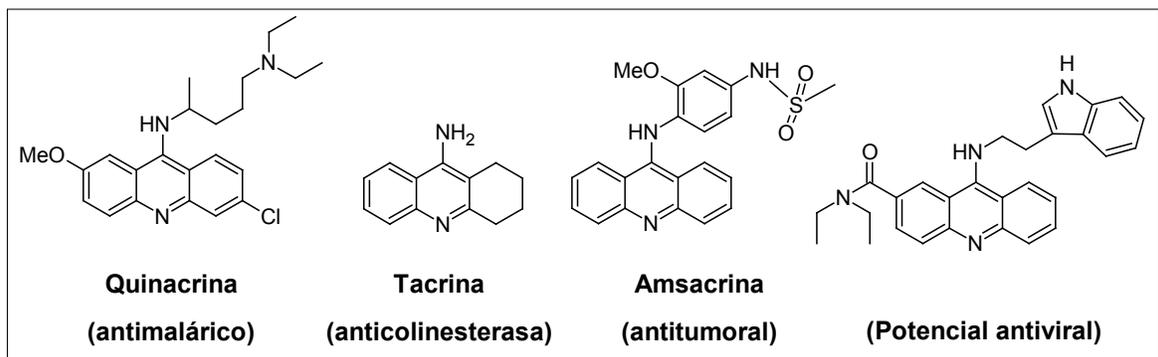


Figura 13. Derivados de acridina con actividad biológica.





El núcleo de acridina se encuentra en varios compuestos, tanto de origen natural o sintético, como núcleo trícyclico o formando parte de otras estructuras polícyclicas (particularmente de alcaloides marinos), que han mostrado alta citotoxicidad y capacidad de alterar la actividad del ADN topoisomerasa e incluso algunos compuestos están en estudios de fase clínica.

Hacia la década de 1960 Cain y col.³² estudiaron las sales *bis*-cuaternarias de algunos heterociclos que mostraron efectividad experimental en leucemia. Buscando elucidar las características estructurales responsables de la actividad y basándose en compuestos del tipo ftalanilidas (Figura 14), sintetizaron nuevas sales *bis*-cuaternarias (Figura 15) y plantearon que los requisitos incluían la presencia de 3 anillos aromáticos y una total planaridad del sistema.

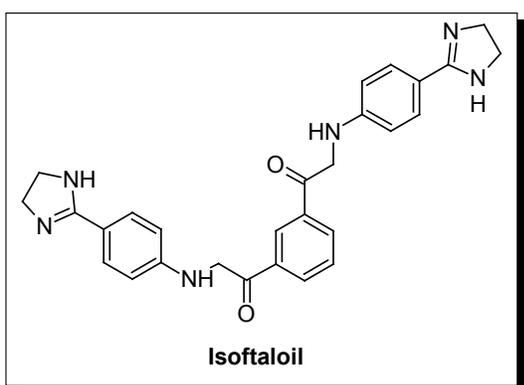


Figura 14. Ftalanilidas

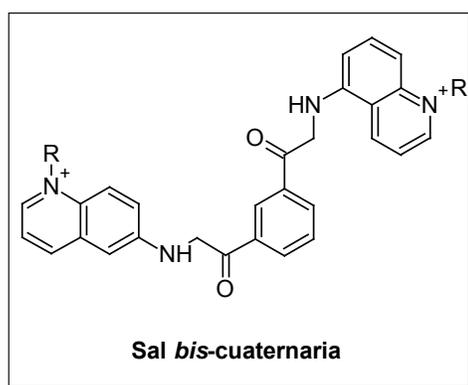


Figura 15. Sal cuaternaria de amonio

Los resultados obtenidos sugirieron que este tipo de compuestos probablemente actuaban sobre la doble hélice de ADN. Paralelamente se observó una correlación lipofilia-actividad,³³ sin embargo no fue posible establecer un patrón que orientara a la generación de nuevos compuestos. Hacia 1970 Cain³⁴ observó que un factor limitante en la penetración celular de los fármacos era la concentración de especies neutras y que las sales cuaternarias poseían una naturaleza hidrofílica, por lo que prepararon el compuesto 9-(4'-aminoanilino) acridina (Figura 16). A partir de este compuesto se realizaron estudios para demostrar los requerimientos estructurales asociados a la actividad de este tipo de compuestos y plantearon que se requería la existencia de 3 anillos aromáticos y una total planaridad. La eliminación de uno de los anillos bencénicos terminó en compuestos inactivos, con lo que se demostró la importancia del sistema tricíclico.³⁵



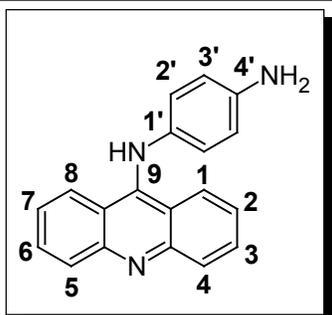


Figura 16. 9-(4-aminoanilino) acridina.

Las variaciones en los sustituyentes en el anillo de anilina de la posición 9, arrojaron resultados que permitieron concluir que la presencia de grupos electrodonadores favorecían la actividad. Con estos resultados se obtuvieron derivados diaminados (resultando químicamente inestables) y con grupos sulfonamida en posición 4' (Figura 17) los cuales resultaron ser activos en líneas celulares de leucemia.

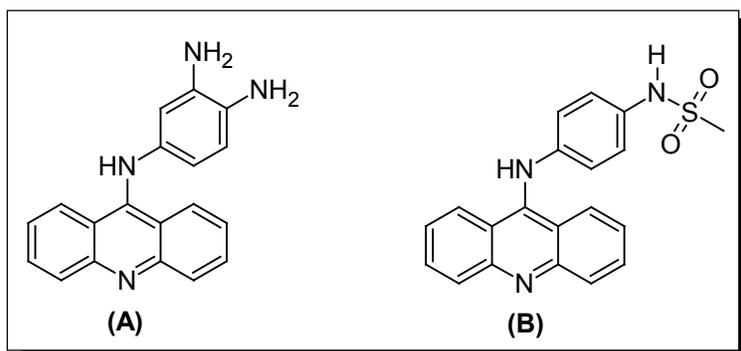


Figura 17. (A) Derivado diaminado. (B) 9-(4-metilsulfonamida-amino)acridina (AMSA).

Posteriormente, se observó que al añadir un grupo metoxilo en 2' (amsacrina, *m*-AMSA, Figura 18), se incrementaba la actividad micromolar 6.7 veces con respecto de AMSA. Dicha diferencia se explicó al demostrar que la actividad *in vivo* de AMSA decaía rápidamente debido a la reacción con los tioles del hospedero (metabolismo por glutatión), mientras que en la amsacrina el grupo metoxilo disminuye la reacción por efectos estéricos.

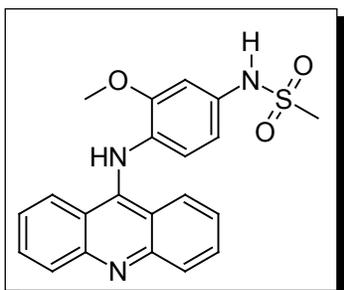


Figura 18. Amsacrina (*m*-AMSA).



Fue en 1982 que Cain, Hansch y col.³⁶ realizaron un análisis QSAR con 776 derivados de 9-anilinoacridinas utilizando parámetros lipofílicos, electrónicos y estéricos como descriptores moleculares, complementados posteriormente por Gao y col.³⁷ obteniéndose principalmente tres conclusiones importantes:

1. Presencia de grupos electrodonadores en el anillo de anilina. Esto puede asociarse a las interacciones que ocurren en el sitio de acción, y a sea mediante la unión del núcleo de acridina al ADN (modificando el pKa del nitrógeno de la acridina), o de la unión del anillo de anilina a la enzima (por patrones específicos de densidad electrónica). Por el contrario la presencia de grupos electroattractores disminuye la actividad.
2. Factor hidrofóbico. Aparentemente este parámetro carece de importancia, lo que llama la atención puesto que en la mayoría de los modelos QSAR en sistemas biológicos es importante, aunque no hay que perder de vista el hecho que un sistema poliaromático planar es necesario pues este sistema es de naturaleza hidrofóbica.
3. Un efecto estérico negativo sobre la actividad biológica. Esto puede relacionarse con el sitio de acción de este tipo de compuestos, lo que sugiere que está implicado un receptor de naturaleza proteica.

De esta manera la estructura del fármaco para la amsacrina y agentes intercaladores, vía la formación de un complejo ternario (ADN-Ligando-Enzima), presenta una región intercaladora al ADN y otra de interacción con la enzima DTi 2 y el surco menor (Figura 19).

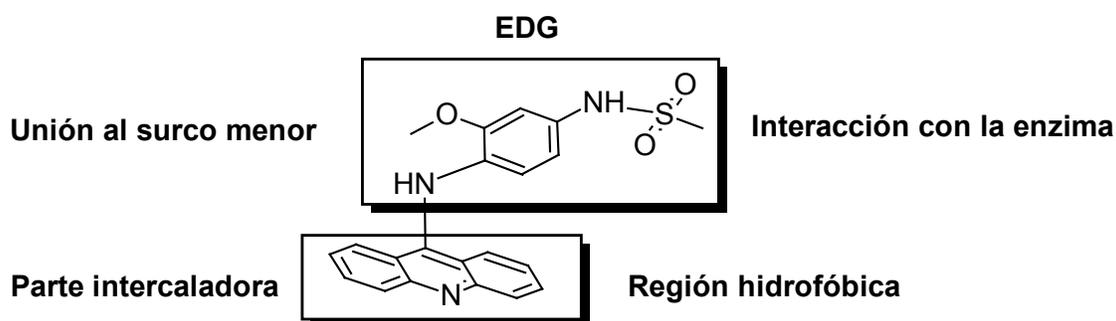


Figura 19. Farmacóforo postulado para agentes intercaladores. EDG: grupo electrodonador.

Estas investigaciones llevaron al diseño y síntesis de la amsacrina, que fue el primer compuesto que se evaluó en ensayos con topoisomerasa II purificada y que se emplea en



algunos países para el tratamiento de la leucemia. A partir de este compuesto han surgido un gran número de derivados de 9-anilinoacridina que han mostrado actividad citotóxica importante (Figura 20)

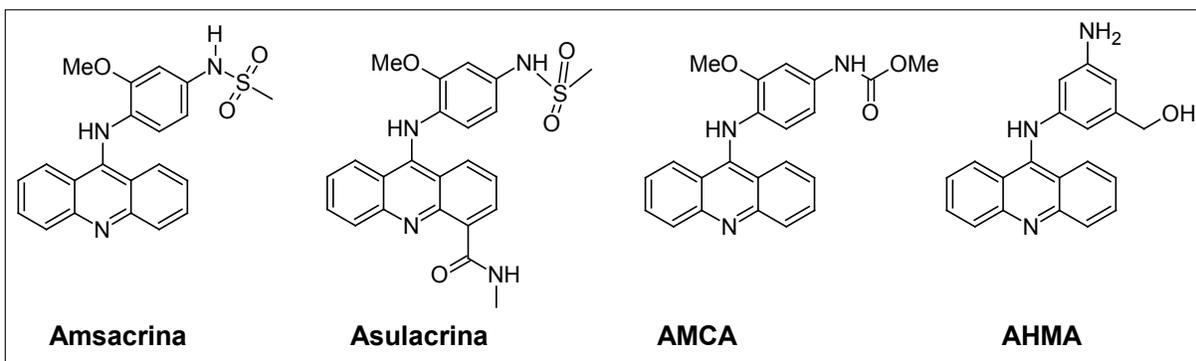


Figura 20. Derivados de 9-anilinoacridina con actividad citotóxica.

- Asulacrina.³⁸ Es el derivado 4-N-metilcarboxamida de la amsacrina y mostró buena actividad antitumoral contra cáncer de mama y pulmón. Este compuesto llegó a estudios de fase clínica II y actualmente se están desarrollando nuevas formulaciones que permitan solventar algunos de los problemas presentados en dichos estudios.
- *m*-AMCA.³⁹ Es el análogo 4'-carbamato de la amsacrina, mostró mejor actividad citotóxica y antitumoral *in vitro* e *in vivo* que la amsacrina, incluso en líneas celulares que eran resistentes a amsacrina, presentó diferente afinidad y selectividad al ADN que la amsacrina, postulándose que dicha era debido al grupo carbamato.
- AHMA y sus derivados.⁴⁰ Estos derivados surgieron para evitar el metabolismo que sufren los derivados 4-amino sustituidos a diiminoquinonas. AHMA tuvo una vida media larga en plasma humano y tuvo actividad antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo*. También se ha demostrado que AHMA y sus derivados son potentes inhibidores de la ADN topoisomerasa II. En estudios posteriores se prepararon los derivados O-acilderivados y carboximidias de AHMA. Los resultados obtenidos de este estudio mostraron un efecto estérico negativo y la importancia de la presencia de los grupos amino e hidroximetilo para la actividad citotóxica. Además se sugirió que el cambio en el perfil citotóxico por la presencia de sustituyentes en el anillo de anilino podría ser atribuido a factores estéricos, lipofílicos y electrónicos que afectan la interacción de esta parte de la molécula con el ADN o la enzima.



A pesar de su gran potencial terapéutico, estos derivados presentan algunos problemas, siendo los más significativos la falta de selectividad hacia células tumorales, la generación de resistencia y problemas en su perfil ADME. Como alternativa, recientemente han surgido nuevos análogos bioisotéricos de las 9-anilinoacridinas, en los que se reemplaza el núcleo de acridina por un nuevo sistema tricíclico y han mostrado buena actividad citotóxica. A fin de poder explicar este enfoque, se revisan brevemente algunos conceptos importantes para la obtención de nuevos fármacos mediante esta estrategia.

2.9 BIOISOSTERISMO.

Una de las estrategias más empleadas en el diseño de fármacos mediante analogía es el reemplazo isotérico, en particular cuando se desea no sólo mejorar las propiedades farmacológicas, sino también para ganar información en cuanto a la selectividad hacia determinado receptor o isoformas del mismo.

Langmuir en 1919, estudió el comportamiento químico y la reactividad de determinados compuestos que tenían átomos o grupos con el mismo número de electrones de valencia (isoelectrónicos), como el nitrógeno y el monóxido de carbono, creando el concepto de *isosterismo* para definir a átomos o moléculas orgánicas o inorgánicas que poseen el mismo número y/o arreglo de electrones y propiedades fisicoquímicas semejantes (densidad, constante dieléctrica, solubilidad, et c.).⁴¹ Erlenmeyer⁴¹ propuso expandir el concepto de isosterismo para incluir ciertos grupos aparentemente muy diferentes, pero que en la práctica poseen propiedades semejantes. La similitud de propiedades físicas entre el benceno y el tiofeno, llevó así mismo a proponer la existencia de un isosterismo entre el grupo vinilo y el átomo de azufre. Pensando en la utilización del isosterismo como criterio de preparación de análogos en el diseño de fármacos, Friedman⁴² propuso llamar *Bioisósteros* a “*aquellos compuestos que cumplan alguna de las definiciones de isosterismo y posean el mismo tipo de actividad biológica agonista o antagonista*”. Thonrber⁴³ propuso ampliar el término de *Bioisósteros*, definiéndolos como “*grupos de átomos o moléculas que tienen propiedades físicas y químicas semejantes; y que producen efectos fisiológicos aproximadamente similares*”.

El Bioisosterismo es una estrategia de la Química Farmacéutica que se emplea en el diseño racional de nuevas moléculas bioactivas, mediante la modificación dirigida de compuestos “líderes”, obteniéndose así agentes cuya acción es idéntica a los compuestos tomados como modelo, más seguros y clínicamente más eficaces.⁴³ Los compuestos líderes,





deben ser de una estructura química y mecanismo de acción muy bien conocido, si es posible a nivel de interacción molecular con el receptor, así como sus propiedades fisicoquímicas las cuales regulan su biodisponibilidad y efectos secundarios.⁴¹

El uso de la biisosterismo en el diseño de fármacos permite mejorar la actividad farmacológica, obtener selectividad para un determinado receptor, reducir efectos adversos, e incluso optimizar la farmacocinética del compuesto líder, disminuyendo los esfuerzos del trabajo sintético y evaluación biológica. Por otro lado, se requiere de un conocimiento previo de los parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales que resultarán del remplazo a fin de poder predecir los posibles efectos farmacológicos. Los aspectos más relevantes a considerar son:

- Tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos involucrados en el reemplazo y su efecto en la polarizabilidad y conformación molecular.
- La alteración de parámetros relacionados con la solubilidad como el logP y el pKa.
- La reactividad química de los grupos funcionales o las subunidades biisostéricas, principalmente para poder predecir los productos de biotransformación y su relevancia en el perfil toxicológico.
- La capacidad de formar puentes de hidrógeno inter o intramoleculares que pudieran alterar la conformación de la molécula u otros parámetros fisicoquímicos.

2.10 DERIVADOS DE TIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA.

Los compuestos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas son isómeros del núcleo de acridina (Figura 21), se trata de igual manera de sistemas tetracíclicos poliaromáticos totalmente planos, en los cuales se ha realizado el reemplazo isostérico de un anillo bencenoide por un anillo de tiazol. Este tipo de derivados ya han sido reportados con anterioridad en la literatura, aunque no con mucha frecuencia y se han reportado como potenciales antiespasmódicos, antiinflamatorios y antioxidantes.⁴⁴

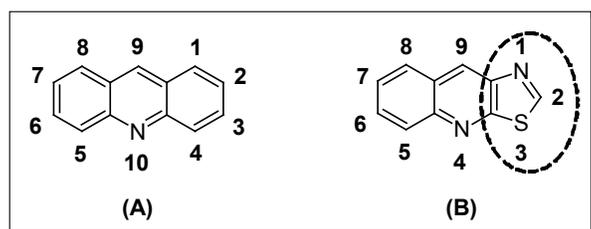


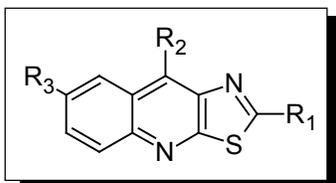
Figura 21. Isosterismo entre el núcleo de acridina (A) y el de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (B).





Considerando este principio, fue en 1997, cuando Álvarez-Ibarra y col.³⁵ sintetizaron y evaluaron la actividad citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas sustituidos en posición 2 ó 9 con grupos *N,N'*-dialquilaminoalquilamino y variando el sustituyente en posición 7, mostrando algunos de éstos una interesante actividad (Tabla 6) sobre las líneas celulares ensayadas (P-338: neoplasma linfático murino; A-549: carcinoma de pulmón humano; HT-29: tumor de colon humana).

Tabla 6. Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas.³⁵



| Compuesto | Sustituyente | | | Actividad Biológica CI ₅₀ (μM) | | |
|-----------|--------------------|----------------|----------------|---|--------|--------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Línea Celular | | |
| | | | | P-388 | A-549 | HT-29 |
| A | SO ₂ Me | OH | H | 32.4 | 32.4 | 32.4 |
| B | SO ₂ Me | OH | Me | > 60.4 | > 60.4 | > 60.4 |
| C | SO ₂ Me | OH | F | 6 | 6 | 6 |
| D | α | OH | H | 5.76 | 7.22 | 7.22 |
| E | α | OH | Me | 3.3 | 5.6 | 3.3 |
| F | α | OH | F | 1.65 | 2.9 | 5 |
| G | SMe | β | H | 6 | 6 | 6 |
| H | SMe | β | Me | 5.4 | 5.4 | 5.4 |
| I | SMe | γ | H | 12.1 | 12.1 | 12.1 |

α = -NH(CH₂)₂NEt, β = -NH(CH₂)₃NEt, γ = -MeN(CH₂)₃NMe₂, CI₅₀ = Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

En estos estudios se observó que aquellos compuestos con una cadena de *N,N'*-dietiletilendiamino mostraban buena actividad citotóxica (Figura 22).³⁵ Con estos resultados se desprende que es importante para la actividad de este tipo de compuestos una densidad de carga positiva inducida por el sustituyente del carbono en la posición 7 y una cadena flexible en la posición 2 ó 9 con dos nitrógenos alcalinos con pKa en un rango de 7.5-10.



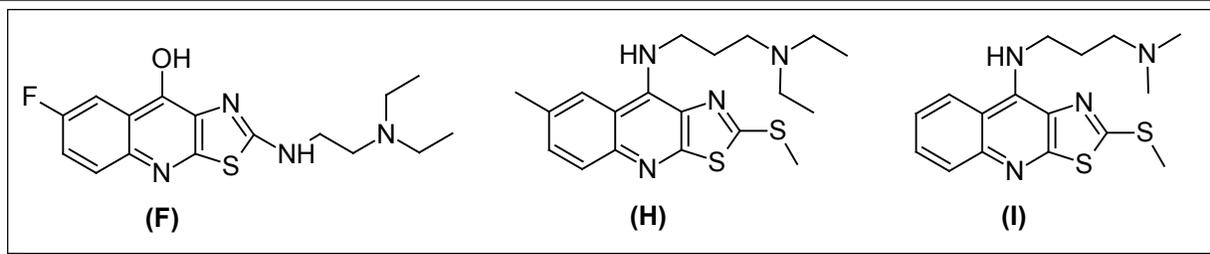


Figura 22. Derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con actividad citotóxica. Reportados por Álvarez-Ibarra.

Recientemente se han reportado derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con diferentes modificaciones estructurales con el fin de incrementar la actividad biológica. A este respecto Lira-Rocha y col.^{4,5,6} combinaron el patrón estructural de las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Figura 23), originando un novedoso grupo de sustancias, y explorando ampliamente el patrón de sustitución en posición 2 del sistema, así como la sustitución en el anillo de anilina, las cuales han mostrado buena actividad citotóxica sobre diversas líneas celulares cancerosas (Tabla 7).

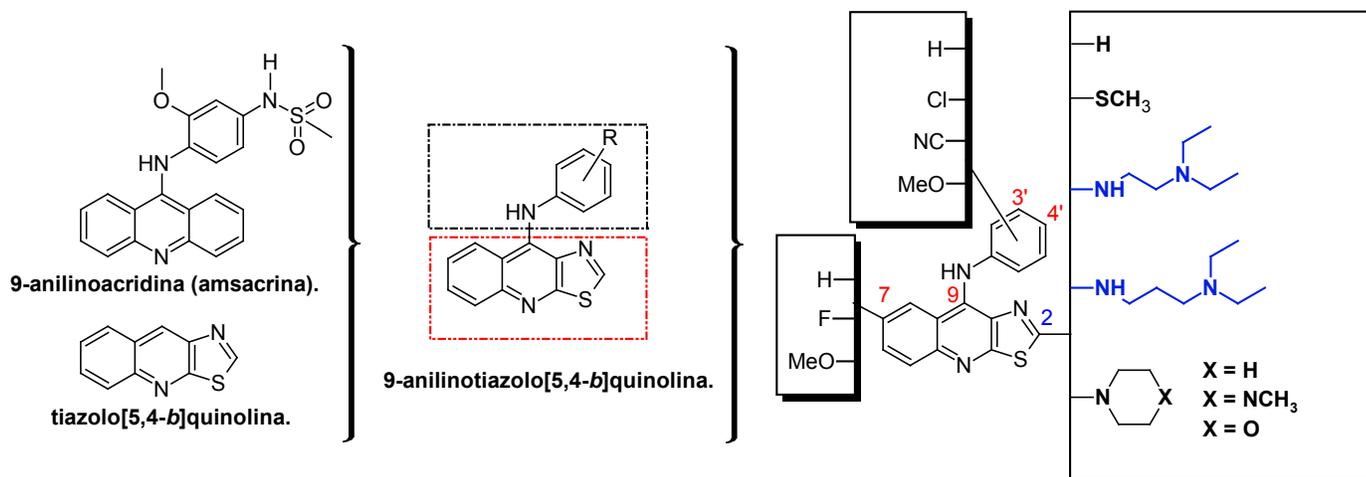
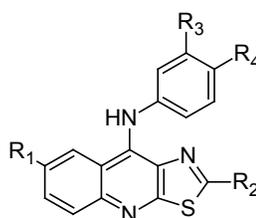


Figura 23. Generación de los derivados híbridos de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, por Lira-Rocha y col.

Tabla 7. Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas. Reportados por Loza Mejía y col.⁶





| Compuesto | Sustituyente | | | | Actividad Biológica (Cl ₅₀ μM) | | | |
|------------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|---|-------------|-------------|-------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Línea Celular | | | |
| | | | | | Hela | SW-480 | SW-620 | K-562 |
| 7a | F | SMe | H | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 7b | F | SMe | CN | H | >80 | >80 | >80 | 55,36 |
| 7c | F | SMe | OMe | H | 15,8 | 13,7 | 12,2 | n.p. |
| 7d | F | SMe | H | CN | >80 | >80 | >80 | n.p. |
| 7e | F | SMe | H | OMe | >80 | >80 | >80 | 54,91 |
| 7f | H | SMe | CO ₂ Et | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 7g | H | SMe | COMe | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 7h | H | SMe | OXM | H | 34,2 | 37,3 | 39,4 | 32,8 |
| 7i | H | SMe | H | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 7j | H | SMe | CN | H | 7,75 | 28,68 | 43,75 | 8,01 |
| 7k | H | SMe | OMe | H | 25,34 | 66,65 | 26,58 | 22,17 |
| 7l | H | SMe | Cl | H | 69,37 | >80 | >80 | 80,26 |
| 7m | H | SMe | H | CN | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 7n | H | SMe | H | OMe | >80 | >80 | >80 | 77,2 |
| 7o | H | SMe | H | Cl | >80 | >80 | >80 | 79,45 |
| 7p | H | SMe | NMe | H | 46,22 | >80 | >80 | 46,85 |
| 7q | H | SMe | (CO)Et | H | 21,69 | 13,6 | 19,72 | 12,54 |
| 7r | H | SMe | CF ₃ | H | 43,34 | 65,13 | 62,28 | 67,06 |
| 8a | H | PIP | α | α | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 8b | H | MPZ | α | α | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 8c | H | MOR | α | α | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 8d | H | PIP | H | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 8e | H | MPZ | H | H | 60,7 | 41,8 | >80 | 73,01 |
| 8f | H | MOR | H | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| 10a | H | E | CN | H | 13,33 | 13,10 | 14,62 | 12,48 |
| 10b | H | E | Cl | H | 9,12 | 14,33 | 17,78 | 12,19 |
| 10c | H | E | OMe | H | 19,2 | 11,5 | 20,0 | 23,5 |
| 10d | H | E | H | CN | 15,18 | 14,18 | 16,49 | 8,36 |
| 10e | H | E | H | Cl | 10,16 | 12,56 | 12,20 | 7,26 |
| 10f | H | E | H | OMe | 13,60 | 12,04 | 16,30 | 10,87 |
| 10g | H | E | H | H | 15,96 | 37,7 | 21,6 | 16,8 |
| 11a | H | P | H | H | 6,27 | 6,90 | 16,56 | 7,52 |
| 11b | H | P | CN | H | 19,21 | 11,53 | 19,65 | 12,88 |
| 11c | H | P | Cl | H | 7,46 | 7,91 | 10,17 | 9,84 |
| 11d | H | P | H | CN | 24,18 | 22,70 | 29,15 | 12,88 |
| 11e | H | P | H | Cl | 8,82 | 4,92 | 7,48 | 3,36 |
| Amsacrina | | | | | 9,5 | 27,7 | 16,7 | 19,9 |

α=-Cloro en posición 9, en sustitución del anillo de anilina, E=-NH(CH₂)₂NEt₂, P=-NH(CH₂)₃NEt₂, PIP=-1-piperidinil, M PZ=-4-metilpiperazinil, M OR=-1-morfolinil, O XM=-C(NOH)Me, n. p=no probado, Cl₅₀=Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.





Un análisis exhaustivo de los datos de actividad citotóxica de los compuestos reportados en la tabla anterior, permitió obtener algunas conclusiones en cuanto a los requerimientos estructurales necesarios para buena actividad de este conjunto de análogos:

1. La ausencia de sustituyente en posición 2 disminuye la actividad biológica.⁴⁶
2. La incorporación de heterociclos saturados en posición 2, no es benéfico para la actividad.
3. El valor del coeficiente de partición (logP) es crucial para la actividad (a mayor logP mayor actividad).^{6,45}
4. La incorporación de grupos electroattractores en el anillo de 9-anilino aumenta la actividad (la posición 3' se ve favorecida). Aceptor en la formación de puentes de hidrógeno (HBA).
5. Sustituyentes del tipo dietilaminoalquilamino en posición 2 aumentan la actividad biológica, siendo importante la longitud de la cadena pero no decisiva. En este caso, entre mayor sea la longitud, mayor la actividad mostrada. Lo anterior se puede explicar, por una mayor facilidad de atravesar membranas biológicas debido a las diferentes conformaciones posibles de la cadena alifática y a una mayor facilidad de interacción con la diana biológica.
6. Otro punto a considerar es la basicidad del grupo amino de la cadena lateral. En ambos casos existe un amino terciario que se presume que a pH fisiológico estará en su forma protonada y que la misma es te interactuando con el hipotético sitio de acción. Esta última interacción se ha demostrado que se produce en compuestos similares y fue sugerido por Loza-Mejía⁶ y col. con base en resultados previos (Figura 24).

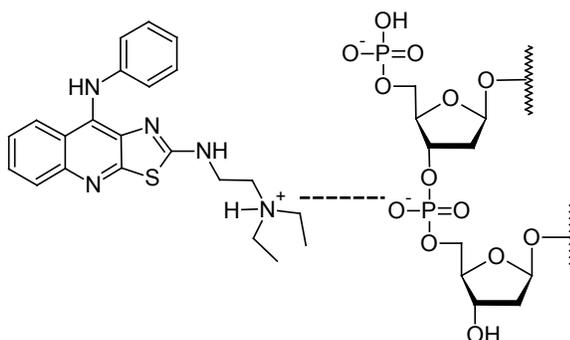


Figura 24. Propuesta de Interacción electrostática con los grupos fosfato del ADN.





7. Recientemente se han sintetizado y evaluado derivados de 7-metoxitiazoloquinolina,⁴⁸ para observar el efecto de un grupo electrodonador y realizar el comparativo con su contraparte 7-fluoro sustituido, sin embargo los compuestos evaluados poseen escasa o nula actividad, lo que pone de manifiesto que la incorporación del grupo metoxilo en posición 7 disminuye significativamente la actividad.





3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

a) *Síntesis de series análogas 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-b]quinolina basados en el diagrama de Craig.*

La necesidad de incrementar la base de datos como parte de la exploración sobre los requerimientos estructurales para mejorar la actividad citotóxica de los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina generó series homólogas de compuestos,⁶ explorando ampliamente el patrón de sustitución y encontrando que:

- La remoción del grupo metiltio disminuye de forma importante la actividad citotóxica.⁴⁶
- Los derivados metiltio presentan moderada actividad biológica, y a que presentan serios problemas de solubilidad.
- La incorporación de heterociclos saturados (morfolina, piperazina y metilpiperazina) en posición 2 resulta en pérdida de la actividad.^{6,48}
- Los derivados homólogos superiores presentan una mayor actividad puesto que el cambio de los sustituyente metiltio por *N'N'*-dietilaminoetilamino y éste por *N'N'*-dietilaminopropilamino causa un incremento en la citotoxicidad.⁶
- La actividad citotóxica puede modularse mediante el patrón de sustitución en el anillo de anilino, siendo la posición 3' la que favorece más dicha actividad cuando es tá presente un grupo con electronegatividad elevada.⁴⁹

Como se mencionó anteriormente, el patrón de sustitución en el anillo de anilina influye en la actividad biológica de los derivados de 9-anilinoiazolo[5,4-*b*]quinolina y, como parte del diseño racional de fármacos, esto condujo a elegir los diferentes sustituyentes en el anillo de anilina. Inicialmente, se eligieron los grupos ciano (electroatractor, fue el que mejor actividad mostró de los derivados 2-metiltio sustituidos), metoxilo (grupo electrodonador) y un átomo de cloro (influye en la lipofilia de la molécula) en las posiciones 3' y 4' (Figura 25).



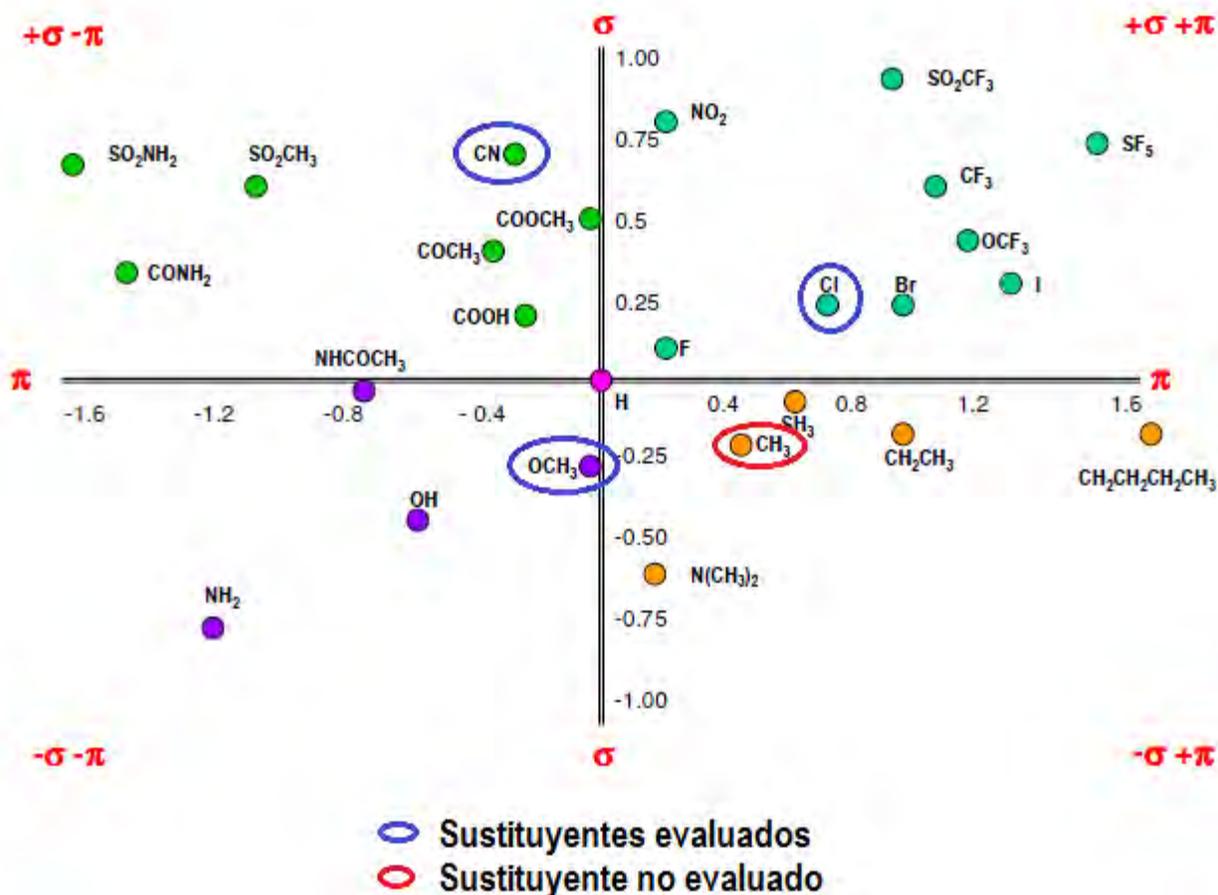


Figura 25. Diagrama de Craig de los sustituyentes elegidos para el estudio.

Se plantea el uso de 3 sustituyentes con naturaleza electrónica diferente, siendo el grupo ciano y el cloro los seleccionados como representantes con mayor carácter electroattractor, dejando como único sustituyente al metoxilo como donador de densidad electrónica. Lo que pone de manifiesto la necesidad de aumentar por lo menos en una unidad el número de sustituyentes con naturaleza donadora de densidad electrónica, para establecer de manera más confiable la influencia de la naturaleza de los sustituyentes sobre la actividad citotóxica siendo el grupo metilo el que dona menor densidad en comparación con el metoxilo, sin dejar de ser un grupo electrodonador y que complementaría la serie de derivados planteados.

Se ha observado que los derivados homólogos superiores presentan una mayor actividad puesto que el cambio de los sustituyentes *N,N'*-dietilaminoetilamino a *N,N'*-dietilamino propilamino rinde un incremento en la citotoxicidad,⁶ sin embargo no se reportan derivados 3' y 4' sustituidos en el anillo de anilino con grupo metilo, sólo se reportan los análogos 3' y 4' metoxi anilino sustituidos y en la posición 2 cadena de *N,N'*-dietilaminoetilamino, por lo que



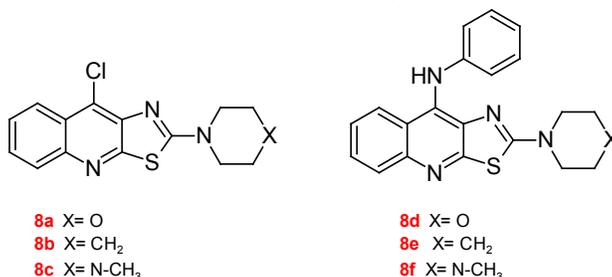


pone de manifiesto la necesidad de completar la serie superior con la adición de *N,N'*-dietilaminopropilamino para de esta manera establecer la influencia de una u otra, además de complementar la cantidad de sustituyentes electrónicamente diferentes en el anillo de anilino.

b) *Síntesis de nuevos derivados 9-anilino[5,4-b]quinolina con heterociclo saturado en posición 2.*

Se sabe que la incorporación de heterociclos saturados abate sensiblemente la actividad biológica,⁴⁸ esta aseveración se cumple para los derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina sin ningún tipo de sustituyente en el anillo de anilino. Sin embargo, dado que se sabe que el patrón de sustitución en el anilino influye en la citotoxicidad, es conveniente explorar como la presencia de algún grupo en este anillo y que a su vez en la posición 2 tenga un heterociclo saturado afecta la actividad biológica. El sustituyente a elegir se basa en aquel que mostró mejor actividad en los análogos con un grupo dietilaminoalquilamino en 2,⁶ siendo el átomo de cloro en 3' y 4' la sustitución de referencia por su elevada actividad citotóxica para la serie homóloga superior, lo que lo convierte en el sustituyente idóneo para realizar un análisis significativamente comparativo. Respecto al heterociclo saturado en posición 2, se han obtenido los siguientes resultados:

Tabla 8. % de inhibición de crecimiento a 80 μ M mediante ensayo MTT de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas con heterociclos saturados en posición 2.⁶¹



| Compuesto | Línea celular | |
|-----------|---------------|-------|
| | MCF-7 | K-562 |
| 8a | 26.29 | 33.73 |
| 8b | 15.75 | 19.31 |
| 8c | 35.55 | 30.30 |
| 8d | 35.73 | 38.83 |
| 8e | 18.74 | 25.80 |
| 8f* | 72.18 | 73.01 |

*Cl₅₀ μ M único compuesto con valor obtenido mediante una curva dosis-respuesta gradual.





Del conjunto de los compuestos **8a-8e** se observa una menor actividad biológica respecto al análogo **8f**, es importante resaltar la diferencia en la actividad biológica presentada entre el compuesto **8c** y **8f** ambos compuestos con el mismo sustituyente heterocíclico en posición 2 del sistema, sin embargo claramente el compuesto **8f** es más activo corroborando la importancia de la presencia del grupo anilino en posición 9 para la actividad biológica y observando una tendencia para este tipo de análogos, es decir, se incrementa la actividad cuando el heterociclo saturado es la metilpiperazina.⁴⁸ Lo anterior conlleva a explorar la sustitución en 2 con este tipo de heterociclo.

c) Síntesis de series análogas 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina basados en el diagrama de Craig.

Dentro del grupo de trabajo se han sintetizado compuestos para evaluar la influencia de la longitud de la cadena y su libertad conformacional, así como la presencia de un átomo de flúor en la posición 7, ya que se ha reportado que esto favorece la actividad citotóxica en los derivados de 9-hidroxitiazolo[5,4-b]quinolina.³⁵

Hasta ahora sólo se ha reportado la actividad de los derivados de 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina 3' y 4' anilino sustituidos con grupos metoxi, cloro y sin sustituyente,⁵⁰ siendo el derivado 3'-metoxi el único con actividad significativa. Para complementar la serie de estos derivados, es necesario evaluar más sustituyentes electrónicamente diferentes, siguiendo el patrón planteado (metil y cloro) lo que ayudaría a comprender el efecto de los mismos sobre la actividad biológica.

d) Síntesis de nuevos derivados 9-anilino-7-fluorotiazolo[5,4-b]quinolina con cadena de N'N'-dietilaminopropilamino.

Como parte del diseño de la serie homóloga superior, y al analizar que los compuestos sustituidos en el anillo de anilino 3' y 4' con átomo de cloro y en la posición 2 cadenas de N'N'-dietilaminopropilamino, son los que presentan mayor actividad, es sumamente interesante explorar el patrón de sustitución antes mencionado combinado con la sustitución 7-fluoro en este tipo de derivados para de esta manera correlacionar las sustituciones en 2 y 7.





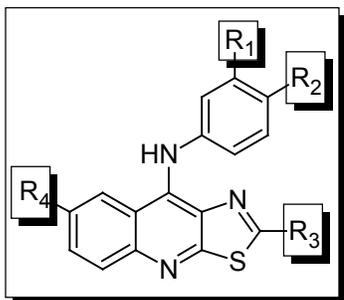
4. OBJETIVOS.

4.1 OBJETIVO GENERAL

- ✓ Sintetizar nuevos derivados de 9-anilino-7-fluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolizino[5,4-b]quinolina y sus análogos 7-fluorados. Finalmente evaluar los nuevos derivados en líneas celulares tumorales.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

- ✓ Sintetizar los siguientes compuestos:



| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
|-----------|----------------|----------------|------------------|----------------|
| IVc | Me | H | SCH ₃ | H |
| IVd | H | Me | SCH ₃ | H |
| IVg | Cl | H | SCH ₃ | F |
| IVh | H | Cl | SCH ₃ | F |
| IVi | Me | H | SCH ₃ | F |
| IVj | H | Me | SCH ₃ | F |
| 1a | Me | H | *E | H |
| 1b | H | Me | *E | H |
| 2a | Me | H | *P | H |
| 2b | H | Me | *P | H |
| 2c | OMe | H | *P | H |
| 2d | H | OMe | *P | H |
| 2e | Cl | H | *P | F |
| 2f | H | Cl | *P | F |
| 3a | Cl | H | °MPZ | H |
| 3b | H | Cl | °MPZ | H |

*E = NH(CH₂)₂NEt₂, *P = NH(CH₂)₃NEt₂, °MPZ = N-Metilpiperazina





- ✓ Caracterizar los compuestos obtenidos mediante sus constantes físicas y datos espectroscópicos (IR, RMN ^1H , EM)
- ✓ Determinar la actividad citotóxica *in vitro* en un panel de cuatro líneas celulares tumorales: HeLa (cáncer cervicouterino), K-562 (leucemia mielógena humana), SW-480 y SW-620 (cáncer de colon)

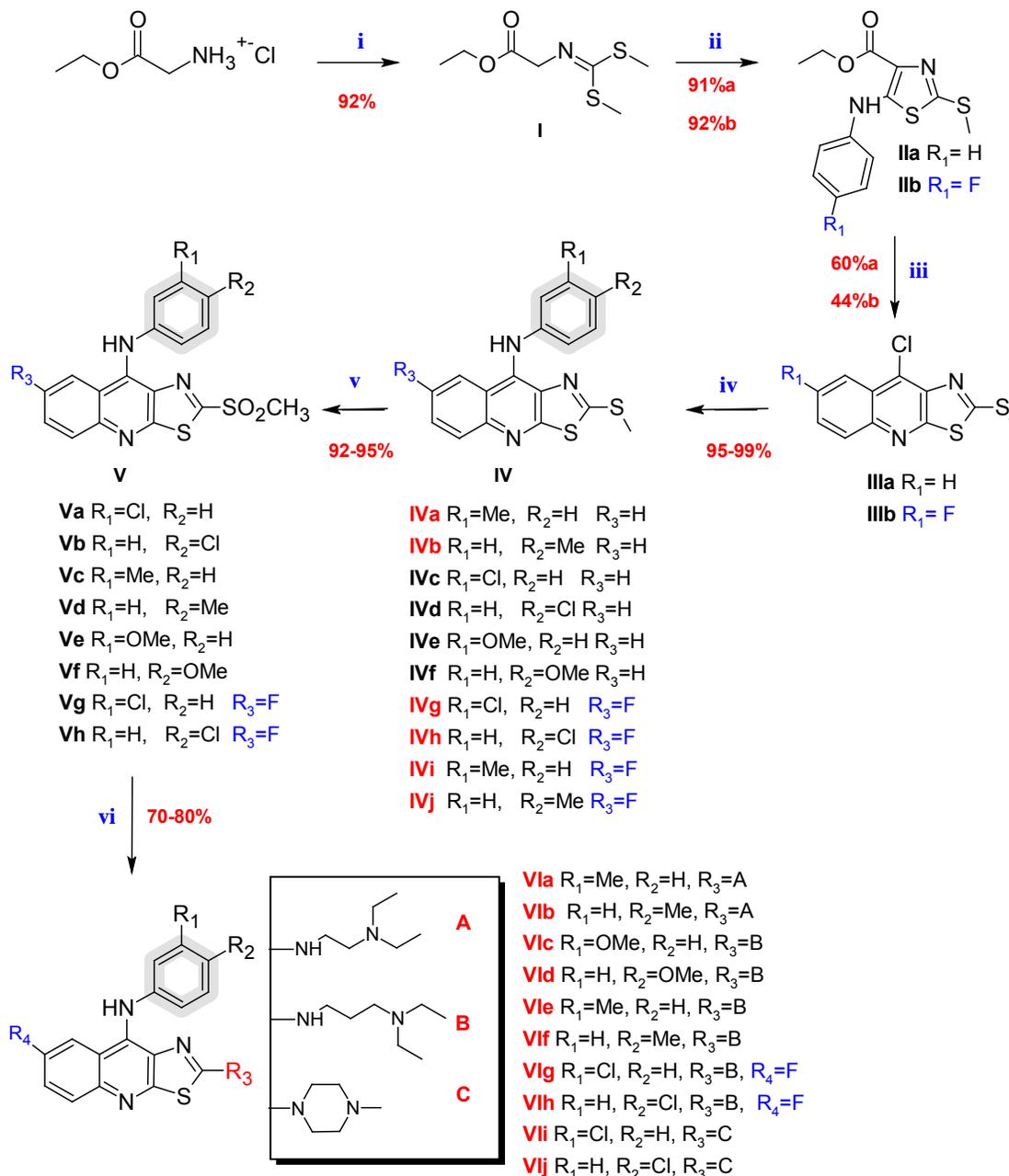




5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

5.1. PARTE QUÍMICA.

Los compuestos propuestos fueron obtenidos mediante la siguiente ruta sintética:



(i) 1. TEA, CS₂, CH₃I. 2. K₂CO₃, CH₃I. (ii) *t*-BuOK, PhNCS-R. (iii) POCl₃/PPA, 130°C, 4 h/145 °C, 9 h; (iv) H₂N-C₆H₄-R, BuOH, reflujo 4h; (v) H₂O₂/AcOH/Na₂WO₄·2H₂O T. amb 30min/ 6h.; (vi) Amina/DMF, 2h.

Nota: Los compuestos en ■ son derivados novedosos que se presentan para este trabajo. Los compuestos en ■ se han reportado previamente y se sintetizaron como intermediarios de los compuestos finales.

Esquema 5. Ruta de síntesis para la obtención de los derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.





5.1.1. PARTE SINTÉTICA.

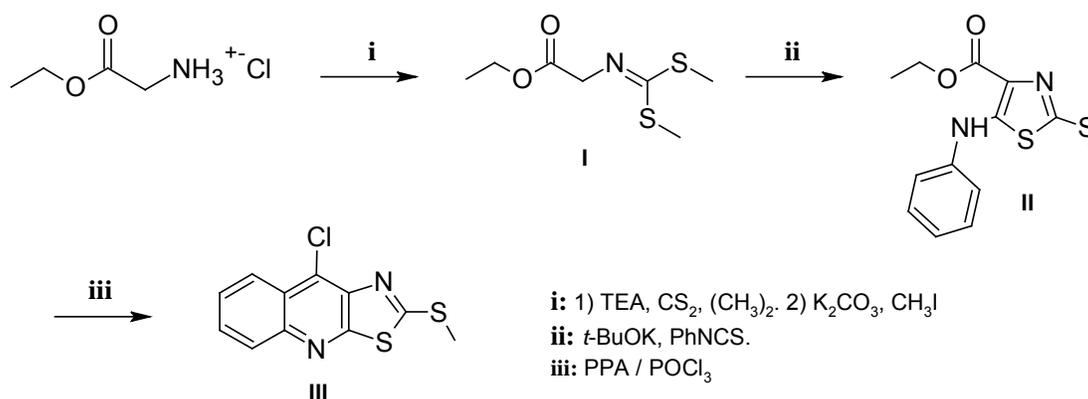


Figura 26. Ruta sintética para la formación del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Para la obtención del compuesto **I** se modificó la técnica usualmente empleada y se realizó la adaptación de la metodología empleada por Almerico y colaboradores⁵¹ logrando buenos resultados al incrementar el rendimiento de un 45% a un 85%, a partir del clorhidrato de glicinato de etilo.

5.1.2 INTERMEDIARIOS

La preparación de los compuestos **II** y **III** (*Figura 26*) se realizó según esta reportado en la literatura sin modificaciones. La caracterización se realizó mediante cromatografía en capa fina y puntos de fusión comparativos.⁵⁰

A partir del compuesto **IIIa**, que es un compuesto clave, la obtención del resto de los intermediarios así como de las moléculas finales proyectadas se realizó como se indica en el esquema general de síntesis del *Esquema 5*. Sin embargo el intermediario **IIIb**, que también juega un papel importante en la síntesis divergente de los análogos 7-fluoro sustituidos, fue obtenido mediante optimizaciones a la técnica previamente reportada,⁵¹ obteniendo un rendimiento de 44% (Lit.⁵¹ 35%). La reacción que ocurre involucra una sustitución electrofílica aromática (S_EAr) intramolecular, entre el anillo bencénico y el éster del anillo de tiazol, dando origen al sistema tricíclico. Inicialmente se forma la tiazoloquinolona, que posteriormente es transformada al derivado 9-cloro por tratamiento con oxiclورو de fósforo. Al parecer el fenilo con el átomo de flúor disminuye la reactividad del mismo, lo que explica los bajos rendimientos para esta transformación.

Con el fin de encontrar las condiciones óptimas de reacción se realizaron variaciones en la cantidad de ácido polifosfórico, la temperatura y el tiempo de reacción. Con respecto al





ácido polifosfórico se ha reportado que al usar cantidades menores a 700 mg el rendimiento decrece,⁴⁹ y se observó que al usar cantidades entre 710-900mg no hay un incremento en el rendimiento. El aumento de temperatura hasta 150° C también decrece el rendimiento y se detectan productos de descomposición, por análisis en CCF analítica, lo que dificulta la purificación del producto. También se ensayaron diferentes tiempos de reacción: 6, 9, 12 y 24 horas, concluyendo que a las 6 horas la reacción se lleva a cabo completamente. Finalmente como condiciones estándar para esta transformación se utilizaron 1.1 g de ácido polifosfórico, 3.5 mL de oxiclورو de fósforo y una temperatura de reacción de 140-145 °C.

El trabajo de reacción también fue modificado con respecto al reportado anteriormente debido a que se observó que al neutralizar la mezcla de reacción se contamina el producto, con lo cual se dificulta la purificación del mismo y por lo tanto el rendimiento disminuye. Se optó por filtrar el crudo de reacción después de la adición del etanol frío, y antes de ajustar el pH para posteriormente resuspender el sólido colectado en agua y llevar a pH neutro y filtrar nuevamente. A continuación se suspendió en metanol frío para obtener un rendimiento final de 44 % con lo que se incrementó satisfactoriamente el rendimiento de reacción. El producto se obtuvo como un sólido amorfo de color crema y sus constantes espectroscópicas coinciden con los datos de la literatura.⁵¹

5.1.3 Análisis de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina y 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina.

A partir de los intermediarios **IIIa** y **IIIb** se obtuvieron el resto de los derivados como se muestra en el *Esquema 5*. Primeramente se incorporó el anillo de anilina adecuadamente sustituido por desplazamiento del átomo de cloro en la posición 9 para obtener los compuestos de la serie **IVa-IVf** y sus análogos 7-fluoro sustituidos **IVg-IVj** con rendimientos mayores a 95%.

Llama la atención que para la incorporación de las diferentes anilinas al compuesto 9-clorotiofiazolo[5,4-b]quinolina, sólo se obtenga un único producto (reacción en posición 9), pues esta molécula posee dos sitios susceptibles de sufrir reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr), las posiciones 2 y 9. Este comportamiento se ha explicado hasta el momento en términos de la teoría de Pearson⁵³ de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) (*Figura 27*).



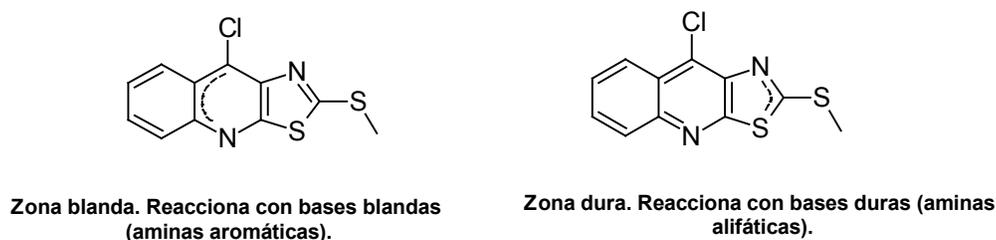


Figura 27. Explicación de acuerdo a HSAB, de las zonas de reacción.

Estudios previamente realizados⁵⁴ han mostrado que energéticamente es más favorable el ataque sobre la posición 9 del núcleo, que sobre la posición 2 (*Figura 27*), lo que está en concordancia con la teoría de HSAB y las reacciones de aminas alifáticas sobre dicho núcleo generan como producto de reacción únicamente la sustitución en la posición 2, que igualmente se explica con la teoría HSAB.

Las condiciones de reacción previamente reportadas^{49,50,51} para los derivados con hidrógeno en posición 7, son: metanol como disolvente, ácido clorhídrico concentrado en cantidad catalítica y reflujo durante 8 horas, para obtener rendimientos entre 70-85% en tiempos de 8-16 horas, dependiendo del sustituyente en la anilina.

En estudios anteriores para análogos 7-fluoro sustituidos⁵¹ se encontró que al usar metanol como disolvente la reacción no procedía incluso después de las 24 horas.⁵¹ Por lo cual se realizó el cambio de disolvente de metanol por etanol con el fin de alcanzar mayores temperaturas de reacción dada la baja reactividad del compuesto **IIIb**, la modificación antes mencionada resultó adecuada en aquel momento ya que los tiempos de reacción se redujeron a aproximadamente 16-18 horas, y los rendimientos se incrementaron, siendo éstos de entre 70-80%. Aún así los tiempos de reacción fueron mayores que para los análogos no fluorados.

Recientemente se ha informado el uso de *n*-butanol como medio de reacción para la obtención de los análogos 7-metoxi sustituidos,⁴⁸ en donde se observó que también favorece este tipo de reacciones sin subproductos de reacción, en tiempos que oscilan entre las 8-10 horas para anilinas con sustituyentes electrodonadores (metoxi y metil) y 22-26 horas para anilinas sustituidas con átomos altamente electronegativos con rendimientos mayores al 90%. Dicho disolvente tiene una polaridad más baja comparada con todos los empleados en las pruebas anteriores, se trata de un disolvente polar prótico que alcanzó una temperatura de ebullición de hasta 106° C. Al aumentar la temperatura el avance de la reacción se ve



favorecido. Probablemente este aumento ayude a alcanzar la energía de activación para que la reacción proceda.

Es imprescindible mencionar que este tipo de reacciones (S_NAr) ocurren más rápidamente en disolventes polares próticos que en los apróticos.⁴⁷

Bajo este antecedente se empleó *n*-butanol como disolvente para la obtención de las series **IVa-IVf**, ya que si bien estas condiciones favorecen a moléculas poco reactivas, al adaptar estas condiciones y al tener derivados con hidrógeno en posición 7 (más reactivas) los rendimientos se incrementarían, lo cual se observó para estos derivados ya que al utilizar *n*-butanol y ácido clorhídrico en condiciones catalíticas y reflujo se obtuvieron rendimientos mayores a 95% optimizando así la obtención previamente reportada.^{49,50,51} Cabe mencionar que los tiempos de reacción para estos derivados fue mucho menor a los reportados anteriormente, sin importar el sustituyente en el anillo de anilina la reacción se lleva a cabo por completo en 4 horas. Al analizar los resultados anteriores y al observar que para los análogos 7-fluoro sustituidos los tiempos son prolongados se procedió a utilizar *n*-butanol y ácido clorhídrico en cantidades catalíticas y reflujo, sustituyendo en esta ocasión al etanol previamente reportado,⁵¹ lo que llevó a tener rendimientos entre 95%-100% y a reducir los tiempos de reacción nuevamente a 4 horas sin importar el sustituyente en el anillo de anilina. Otra característica constante para la síntesis de estos derivados, es la catálisis ácida con HCl, ya que es fundamental para que la reacción proceda.

Durante el trabajo de reacción se detectó la presencia de impurezas que dificultan la purificación del producto. Normalmente, después del tiempo de reacción, el pH del crudo se ajusta a 8 con Na_2CO_3 al 10%. Por lo cual es imprescindible separar el crudo de reacción por filtración al vacío antes de ajustarlo a pH=8, y resuspender en agua para proceder al ajuste del pH.

5.1.4 Análisis espectroscópico de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina y 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina.

La elucidación estructural de todos los compuestos novedosos se realizó mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protón (RMN 1H) y espectrometría de masas (EM). En estos espectros se observó la presencia de patrones característicos que permitieron la identificación de los compuestos y la asignación de las señales encontradas.





La numeración correspondiente de las estructuras se muestra a continuación (Figura 28):

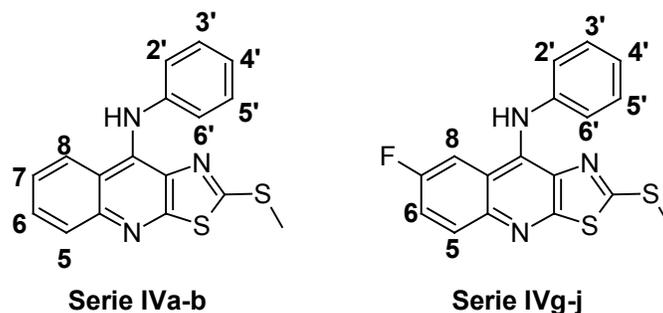


Figura 28. Numeración en la asignación de señales.

El análisis de los espectros de IR permitió la identificación de bandas características de los grupos funcionales de estos compuestos que fueron útiles para confirmar la incorporación de los sustituyentes proyectados, la adición de la anilina correspondiente, que se observa al rededor de 3100 cm^{-1} . En los espectros de los compuestos sintetizados se hallaron bandas cuya presencia fue constante, estas bandas pueden asociarse al núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, las cuales se localizan entre 1600 y 1400 cm^{-1} (aromáticos). En algunos casos también fue posible observar una banda a lrededor de $710\text{-}570\text{ cm}^{-1}$ que indicaba la presencia del tioéter.

En la *Tabla 9* se resumen las bandas más importantes de los espectros de IR (KBr) de cada uno de los compuestos.

Tabla 9. Espectroscopía IR (cm^{-1})

| | Compuesto | | | | | |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | IVa | IVb | IVg | IVh | IVi | IVj |
| NH | 3123 | 3125 | 3143 | 3434 | 3117 | 3649 |
| Aromaticidad | 1619,1593, 1568,1543, 1502 | 1601,1571, 1547,1533, 1478 | 1590,1577, 1535,1479, 1443 | 1596,1578, 1543,1510, 1476 | 1592,1576, 1544,1509, 1477 | 1600,1577, 1544,1503, 1480 |
| Grupos Funcionales | -CH ₃ 3019 | -CH ₃ 3023 | C-Cl 782 | C-Cl 816 | -CH ₃ 3028 | -CH ₃ 3027 |





La asignación de las señales de los espectros de RMN ^1H , se realizó con base en el desplazamiento químico de las señales, y la obtención de las constantes de acoplamiento por comparación con reportes previos.⁵⁵ Para el caso de los protones aromáticos, se pudo establecer el siguiente patrón de señales usando DMSO- d_6 como disolvente:

- Las señales de los protones del anillo de anilina tienen un desplazamiento variable debido a la presencia de los diferentes sustituyentes en él.
- Las señales de los protones del sistema tiazolo[5,4-*b*]quinolina, se observan en el siguiente orden:
 - ✓ H-7, señal doble de doble de doble ($J=8.4, 6.9, 1.2$ Hz) entre 7.60 y 7.70 ppm
 - ✓ H-6, señal doble de doble de doble ($J=8.4, 6.9, 1.2$ Hz) entre 7.80 y 7.90 ppm
 - ✓ H-5, señal doble de doble ($J=8.4, 1.2$ Hz), entre 7.95 y 8.05 ppm
 - ✓ H-8, señal doble de doble ($J=8.4, 1.2$ Hz), entre 8.45 y 8.65 ppm
- La señal del grupo amino que une al anillo aromático con el sistema tetríclico se observa como una señal sencilla, y su desplazamiento químico está ampliamente influenciado tanto por el sustituyente en el anilino como por el disolvente en el que se analizaron las muestras, que en este caso fue dimetilsulfóxido (DMSO- d_6), la señal aparece, por lo general de 8.5 a 9 ppm.
- Grupo metiltilio (series **IVa-b** y **IVg-j**): Señal simple entre 2.30 y 2.60 ppm.

La *Tabla 10* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de anilina. Se muestra para los compuestos 3'-Me y 4'-Me sustituido e hidrógeno en posición 7.





Tabla 10. Señales en RMN ^1H de los compuestos de la serie IVa-IVb 3' y 4'-Me sustituidos (DMSO- d_6 , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz)

| Compuesto | IVa | Compuesto | IVb |
|-------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| 3'-Me | 2.32 (s, 3H) | 4'-Me | 2.31 (s, 3H) |
| H-5 | 7.98(dd, J=7.43, 1.2Hz, 1H) | H-5 | 7.93(dd, J=8.61Hz, 1H) |
| H-6 | 7.89(ddd, J=7.43, 1.57Hz, 1H) | H-6 | 7.82(ddd, J=7.04, 7.43Hz, 1H) |
| H-7 | 7.64 (ddd, J= 8.4, 6.8, 1.2Hz, 1H) | H-7 | 7.58 (ddd, J= 8.22, 7.04Hz, 1H) |
| H-8 | 8.6(d, J=8.61Hz, 1H) | H-8 | 8.5(d, J=8.22Hz, 1H) |
| H-2' | 7.07(m, 3H) | H-2' | 7.17(d, J=8.61Hz, 2H) |
| H-3' | --- | H-3' | 7.13(d, J=8.22Hz, 2H) |
| H-4' | 7.07(m, 3H) | H-4' | --- |
| H-5' | 7.28(dd, J=12, 7.83Hz, 1H) | H-5' | 7.13(d, J=8.22Hz, 2H) |
| H-6' | 7.07(m, 3H) | H-6' | 7.17(d, J=8.61Hz, 2H) |
| NH-Ar | 10.42(s, 1H) | NH-Ar | 10.01(s, 1H) |
| S-CH ₃ | 2.33(s, 3H) | S-CH ₃ | 2.35(s, 3H) |

La asignación de los protones de los compuestos 7-fluoro-2-metilto s sustituidos se realizó de acuerdo al patrón de las señales y las correspondientes constantes de acoplamiento. Para este tipo de compuestos el orden en que se observan, de campo bajo a alto, es H-8, H-5, y H-6. La señal para H-8 se observa como un doble de dobles por acoplamiento con H-6 y el átomo de flúor, lo mismo sucede con H-5, el cual se acopla con H-6 y el átomo de flúor, mientras que H-6 se observa como una señal doble de doble de dobles debido a que tiene dos acoplamientos orto, uno con H-5 y otro con el átomo de flúor y un acoplamiento meta con H-8.





En particular para el compuesto **IVg** el protón H-5' (δ : 7.19) de l anilino se observa como una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de tipo orto, lo que se explica por la vecindad con los protones H-4' y H-6'. La señal doble de dobles a 7.19 ppm se asignó a H-2' debido a su constante de acoplamiento de tipo meta y que corresponde a un acoplamiento con H-4' y H-6'. Entre 7.11 y 7.09 se observan dos aparentes señales doble de dobles que integran para dos protones y que se asignaron a H-4' y H-6'.

En el caso del compuesto **IVh** los protones del grupo anilino se observan como dos señales múltiples, una a 7.36 ppm que integra para dos protones y que corresponde a H-3' y H-5' y la otra a 7.17 ppm que corresponde H-2' y H-6' la cual también integra para dos protones.

La *Tabla 11* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de anilina. Se muestra para los compuestos 3'-Cl y 4'-Cl sustituido y flúor en posición 7. Este comportamiento fue constante en el resto de los compuestos.

Tabla 11. Señales en RMN ^1H de los compuestos de la serie **IVg-IVj**, se ejemplifican sólo los 3' y 4'-Cl sustituidos.

(DMSO- d_6 , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz)

| Compuesto | IVg | Compuesto | IVh |
|-----------|------------------------------------|-----------|------------------------------|
| 3'-Cl | --- | 4'-Cl | --- |
| H-6 | 7.74 (ddd, J=9.4, 7.8, 2.74Hz, 1H) | H-6 | 7.74 (m, 1H) |
| H-5 | 8.02 (dd, J=9.34, 5.5Hz, 1H) | H-5 | 8.01(dd, J=9.4, 5.5Hz, 1H) |
| H-8 | 8.31(dd, J=11, 2.7Hz, 1H) | H-8 | 8.34 (dd, J=11.2, 2.2Hz, 1H) |
| H-2' | 7.10 (dd, J= 8.22, 6.26 2H) | H-2' | 7.17(d, J=8.61Hz, 2H) |
| H-3' | --- | H-3' | 7.36(d, J=8.61Hz, 2H) |
| H-4' | 7.10 (dd, J= 8.22, 6.26 2H) | H-4' | --- |
| H-5' | 7.32 (dd, J= 8.22, 7.38Hz, 1H) | H-5' | 7.36(d, J=8.61Hz, 2H) |
| H-6' | 7.19(dd, J=4.3Hz, 1H) | H-6' | 7.17(d, J=8.61Hz, 2H) |
| NH-Ar | 9.89(s, 1H) | NH-Ar | 9.91(s, 1H) |



S-CH₃

2.4(s, 3H)

S-CH₃

2.37 (s, 3H)

Espectrometría de masas: Todos los espectros fueron determinados por Bombardeo Rápido de Átomos (FAB, por sus siglas en inglés), y utilizando como matriz al alcohol 3-nitrobencílico. En la mayoría de los casos el pico base correspondió a la especie MH⁺ ó [MH+1]⁺ que para todos los casos estuvo en concordancia con el peso molecular de la estructura propuesta. Debido a la técnica por la cual fueron obtenidos (FAB), se obtuvo poca información respecto a los patrones de fragmentación. Sin embargo en la *Figura 29* se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (IE).⁶

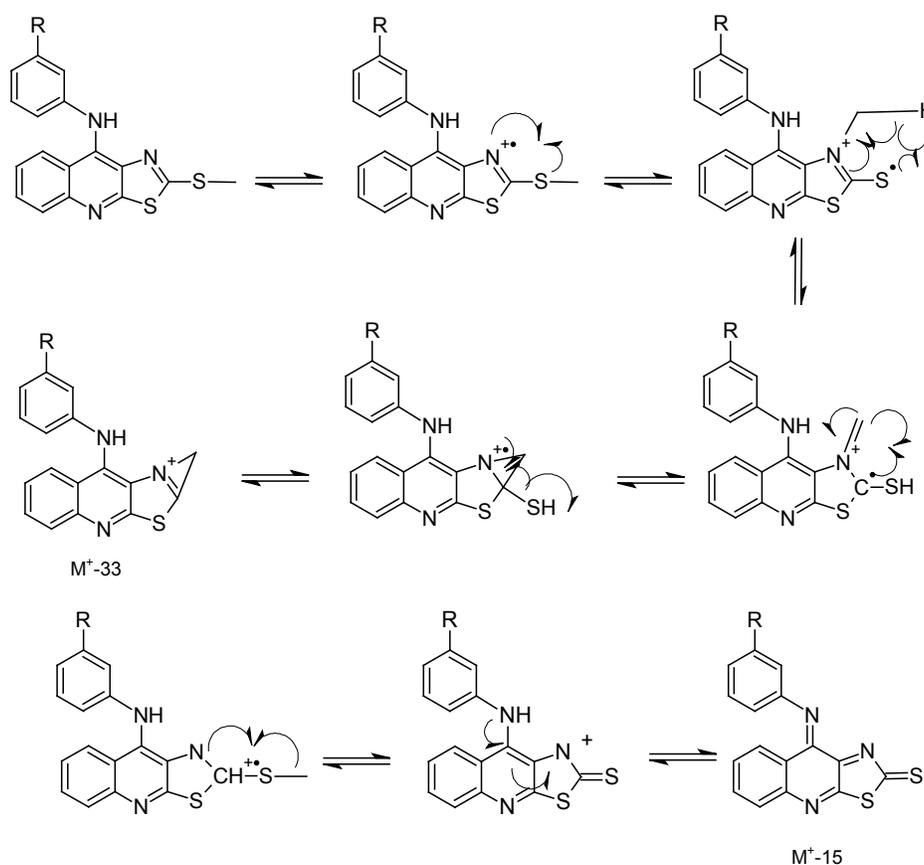


Figura 29. Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-metiltiazolo[5,4-*b*]quinolina obtenidos por IE.⁶

En la *Tabla 12* se muestran datos de la espectrometría de masas de los compuestos de la series **IVa-IVb** y **IVg-j**.





Tabla 12. Espectrometría de masas.

| Pico | Compuesto (abundancia relativa) | | | | | |
|---------------------|---------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|
| | IVa | IVb | IVg | IVh | IVi | IVj |
| [MH] ⁺ | 338 (100%) | 338 (60%) | 376 (100%) | 376 (64%) | 356 (100%) | 356 (100%) |
| [MH+1] ⁺ | 339 (50%) | 339 (16%) | --- | --- | 357 (25%) | 357 (25%) |

5.1.5 Análisis de los derivados 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina

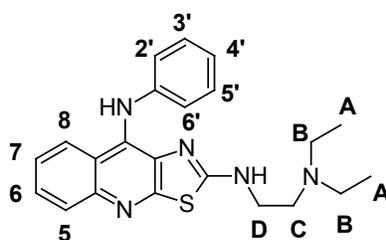
Como se describe anteriormente se incorporó el anillo de anilina adecuadamente sustituido por desplazamiento del átomo de cloro en la posición 9 para obtener los compuestos **Vla** y **Vlb**. Para la incorporación del residuo de 2-(dietilamino)etilamino en la posición 2, se oxidó previamente el grupo tioéter a la sulfona correspondiente para generar un mejor grupo saliente, mediante la implementación de una técnica previamente reportada⁵³ empleando peróxido de hidrógeno en ácido acético y tungstato de sodio como catalizador, reduciendo los tiempos de reacción de 24 horas a 30 minutos, aumentando el rendimiento (92-95% de rendimiento) y facilitando el trabajo de reacción. Posteriormente se incorporó la amina alifática adaptando una técnica previamente reportada⁵⁴ pero novedosa para este tipo de derivados, ya que en lugar de usar una solvolisis con la amina correspondiente se utilizó DMF como medio de disolución, facilitando el trabajo y disminuyendo el tiempo de reacción de 12 a 1.5 horas.

En general los rendimientos para la obtención de estos compuestos son de moderados a buenos (70-80%), no se requiere purificación por cromatografía y en general se obtienen puros por precipitación con agua y posterior tratamiento con éter diisopropílico caliente.

5.1.6 Análisis espectroscópico de los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

La numeración correspondiente de las estructuras se muestra a continuación (*Figura 30*):





Serie VIa-b

Figura 30. Numeración y nomenclatura en la asignación de señales.

La asignación de las bandas de IR se realizó siguiendo la descripción de la sección 5.1.4, observando la ausencia de las bandas de C-S y la presencia de bandas entre $2900-2700\text{ cm}^{-1}$ que indicó la incorporación del grupo 2-(*N,N*-dietilamino)etilamino. En la *Tabla 13* se muestra un resumen de estas observaciones para el caso de los compuestos sustituidos con un grupo -Me en posiciones 3' y 4'.

Tabla 13. Espectroscopía IR (cm^{-1})

| | Compuesto | |
|--------------|------------------------------------|------------------------------|
| | VIa | VIb |
| NH | 3200 | 3355 |
| Aromaticidad | 1599, 1557, 1495, 1480, 1416 | 1600, 1559, 1512, 1495 |
| Otros | CH 2967, 2932, 2872 | CH 2967, 2932, 2870 |

La asignación de las señales de los espectros de RMN ^1H , para el anillo de anilino se realizó como se describe en la sección 5.1.4. Para el caso de los sustituyentes de la posición 2 con cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamino se encontraron los siguientes patrones:

- ✓ Grupo *N,N*-dietilamino: señal triple ($J = 7.4\text{ Hz}$) entre 0.80-0.90 ppm correspondiente al grupo metilo y señal cuádruple ($J = 7.2\text{ Hz}$) entre 2.35 y 2.40 ppm correspondiente al grupo metileno.





- ✓ Cadena de etilamina: señal triple ($J = 6.9$ Hz) entre 2.41 y 2.55 ppm correspondiente al metileno unido a la amina terciaria y señal cuádruple ($J = 6.9$ Hz) entre 3.25 y 3.30 ppm correspondiente al metileno unido a la amina secundaria. La *Figura 31* muestra gráficamente las asignaciones aquí descritas.

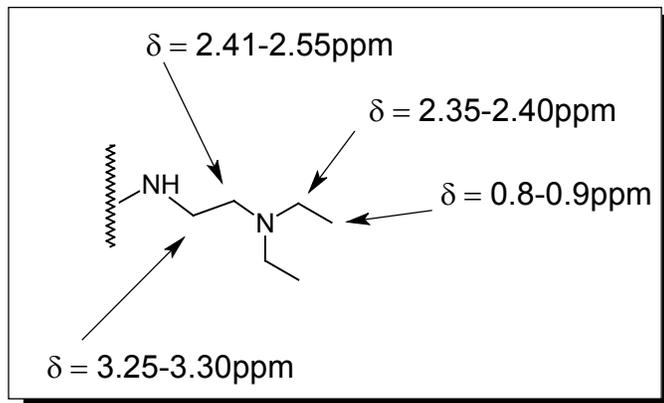


Figura 31. Desplazamiento químico de los protones de la cadena de 2-(N,N-dietilamino)etilamina.

La *Tabla 14* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de la anilina. Se muestra para los compuestos 3'-Me y 4'-Me sustituido e hidrógeno en posición 7.



Tabla 14. Señales en RMN ^1H de los compuestos de la serie **Vla-b**, 3' y 4'-Me sustituidos (DMSO- d_6 , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz)

| Compuesto | Vla | Compuesto | Vlb |
|-----------|---|-----------|--|
| 3'-Me | 2.18 (s, 3H) | 4'-Me | 2.20 (s, 3H) |
| H-5 | 7.84 (d, J= 7.83Hz, 1H) | H-5 | 7.8 (dd, J= 7.61Hz, 1H) |
| H-6 | 7.53 (ddd, J=7.04,1.17Hz, 1H) | H-6 | 7.52 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.2Hz, 1H) |
| H-7 | 7.39 (ddd, J=7.6, 1.2Hz, 1H) | H-7 | 7.39 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.2Hz, 1H) |
| H-8 | 8.04 (d, J= 7.83, 1H) | H-8 | 8.02 (d, J= 8.22, 1H) |
| H-2' | 6.59 (m,3H) | H-2' | 6.95(d, J=8.22Hz, 1H) |
| H-3' | --- | H-3' | 6.72 (d. J=8.22,,2H) |
| H-4' | 6.59 (m,3H) | H-4' | --- |
| H-5' | 7.0(t, J=7.83Hz, 1H) | H-5' | 6.72 (d,J=8.22, 2H) |
| H-6' | 6.59 (m,3H) | H-6' | 6.95(d, J=8.22Hz, 1H) |
| NH-Ar | 8.35(s, 1H) | NH-Ar | 8.31(s, 1H) |
| Otros | 0.87(t, J=7.04, 6H) 2-CH ₃ (A) 2.38(c,J=7.43,7.04Hz,4H)CH ₂ (B) 2.51(t, 2H) -CH ₂ (C) 3.28(sa, 2H) NHCH ₂ 8.23(sa, 1H) -NH- 8.35(s, 1H)-NH-Ar. | Otros | 0.88(t, J=7.04, 6H) 2-CH ₃ (A) 2.38(c,J=7.43,7.04Hz,4H)CH ₂ (B) 3.27(c, J= 6.65Hz, 2H) NHCH ₂ 8.18(sa, 1H) -NH- 8.31(s, 1H)-NH-Ar |

Espectrometría de masas: Todos los espectros fueron determinados como se describe en la sección **5.1.4** Sin embargo en la *Figura 32* se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (*IE*) para este tipo de derivados ⁶



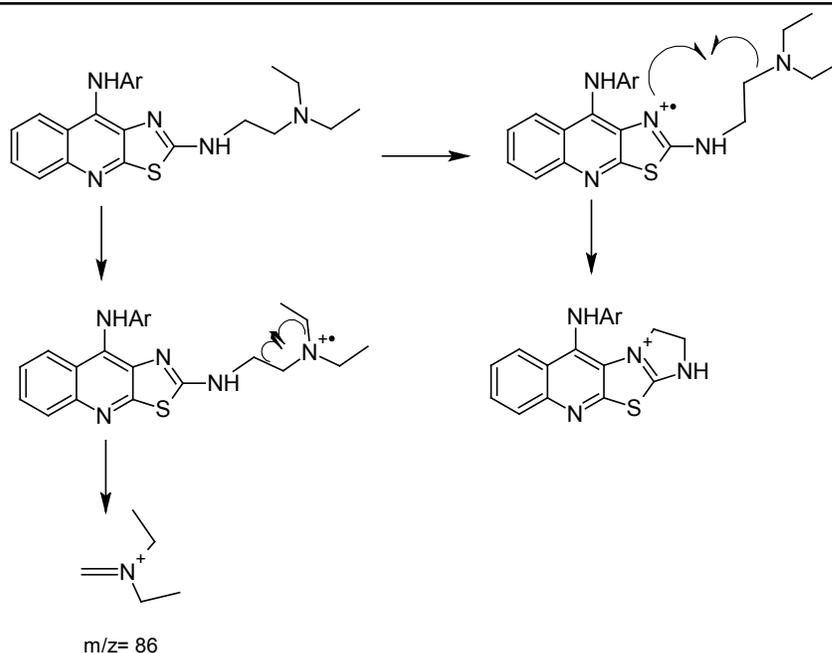


Figura 32. Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina obtenidos por *IE*.⁶

En la *Tabla 15* se muestran datos de la espectrometría de masas de los compuestos de la series **1a-1b**.

Tabla 15. Espectrometría de masas.

| Pico | Compuesto (abundancia relativa) | |
|---------------------|------------------------------------|------------|
| | V1a | V1b |
| [MH] ⁺ | 406 (100%) | 406 (100%) |
| [MH+1] ⁺ | 407 (27%) | 407 (30%) |

5.1.7 A nálisis de los der ivados 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina

Para la incorporación del residuo de 2-(dietilamino)propilamino en la posición 2 se realizó con el procedimiento descrito en la sección 5.1.5.

En general los rendimientos para la obtención de estos compuestos son de moderados a buenos (70-80%), no se requiere purificación por cromatografía y en general se obtienen puros por precipitación con agua y posterior tratamiento con éter diisopropílico caliente y/o extracción con cloroformo y lavados con solución de NH₄Cl X 3.





5.1.8 Análisis espectroscópico de los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

La numeración correspondiente de las estructuras se muestra a continuación (Figura 33):

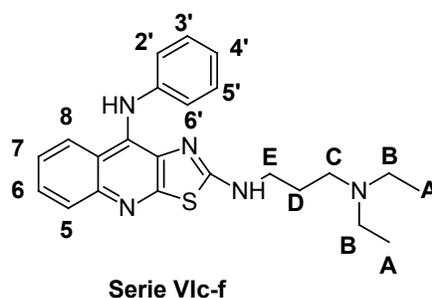


Figura 33. Numeración y nomenclatura en la asignación de señales.

La asignación de las bandas de IR se realizó siguiendo la descripción de la sección 5.1.4, observando la ausencia de las bandas de C-S y la presencia de bandas entre 2900-2700 cm^{-1} que indicó la incorporación de la 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina. En la Tabla 16 se muestra un resumen de estas observaciones para el caso de los compuestos sustituidos con un grupo -OMe en posiciones 3' y 4'.

Tabla 16. Espectroscopía IR (cm^{-1})

| | Compuesto | |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | VIc | VIId |
| NH | 3359 | 3358 |
| Aromaticidad | 1618, 1599, 1561, 1494, 1476 | 1599, 1562, 1508, 1495, 1464 |
| Otros | CH 2952, 2924, 2868 | CH 2961, 2929, 2855 |

La asignación de las señales de los espectros de RMN ^1H , para el anillo de anilino se realizó como se describe en la sección 5.1.4. Para el caso de los sustituyentes de la posición 2 con cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamino encontraron los siguientes patrones:





- ✓ Grupo *N,N*-dietilamino: Señal triple ($J = 7.43$ Hz) entre 0.89-1.10 ppm, correspondiente al grupo metilo (A) y señal múltiple entre 2.35 y 2.91 ppm correspondiente al grupo metileno (B) y (C).
- ✓ Cadena de Propilamina: Señal quintuple ($J = 7.04, 5.87$ Hz) entre 1.56 y 1.61 ppm correspondiente al metileno (D), una señal cuádruple ($J = 6.65$ Hz) entre 3.21 y 3.24 ppm correspondiente al metileno (E) unido a la amina secundaria. La *Figura 34* muestra gráficamente las asignaciones aquí descritas.

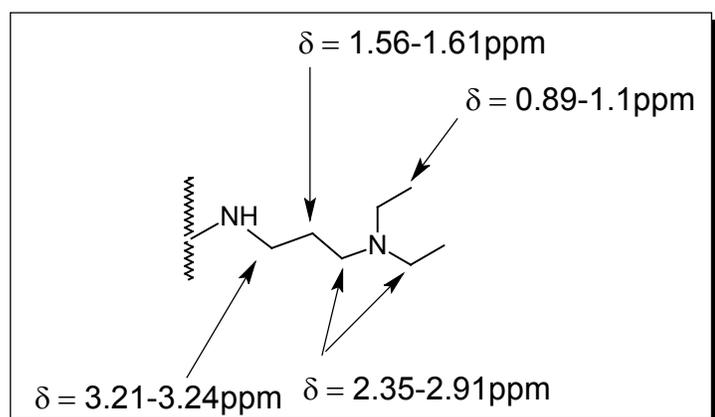


Figura 34. Desplazamiento químico (δ , ppm) de los protones de la cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina

La *Tabla 17* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de la anilina. Se muestra para los compuestos 3'-OMe y 4'-OMe sustituido e hidrógeno en posición 7.



Tabla 17. Señales en RMN ^1H de los compuestos VIc y VIId, 3' y 4'-OMe sustituidos.
(DMSO- d_6 , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz)

| Compuesto | VIc | Compuesto | VIId |
|-----------|---|-----------|--|
| 3'-OMe | 3.62(s, 3H) | 4'-OMe | 3.68(s, 3H) |
| H-5 | 7.85 (d, J= 7.83Hz, 1H) | H-5 | 7.79 (d, J= 8.61Hz, 1H) |
| H-6 | 7.53 (dd, J=6.65Hz, 1H) | H-6 | 7.5 (dd, J=7.04Hz, 1H) |
| H-7 | 7.4 (dd, J=7.04Hz, 1H) | H-7 | 7.34(ddd, J=7.83,7.43Hz, 1H) |
| H-8 | 7.99 (d, J= 8.22, 1H) | H-8 | 8.0 (d, J= 8.22, 1H) |
| H-2' | 6.36 (sa,3H) | H-2' | 6.83(d, J=9Hz, 2H) |
| H-3' | --- | H-3' | 6.75 (d, J=9, 2H) |
| H-4' | 6.36 (sa,3H) | H-4' | --- |
| H-5' | 7.0(m, 1H) | H-5' | 6.75 (d, J=9, 2H) |
| H-6' | 6.36 (sa,3H) | H-6' | 6.83(d, J=9Hz, 2H) |
| NH-Ar | 8.35(s, 1H) | NH-Ar | 8.31(s, 1H) |
| Otros | 0.89(t, J=6.65, 6H) 2-CH ₃ (A) 1.61(t, J=5.87Hz, 2H) -CH ₂ (D) 2.38(m, 6H) -CH ₂ (B)(C) 8.35(sa, 1H) -NH- 8.41(s, 1H)-NH-Ar. | Otros | 0.90(t, J=7.0, 6H) 2-CH ₃ (A) 1.56(q, J=7.04,6.65,2H)-CH ₂ (D) 2.38 (m, 6H) -CH ₂ (B)(C) 8.17(sa, 1H) -NH- 8.21(s, 1H) NH-Ar. |

Espectrometría de masas: Todos los espectros fueron determinados como se describe en la sección 5.1.4 Sin embargo en la Figura 35 se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (IE) para este tipo de derivados.⁶



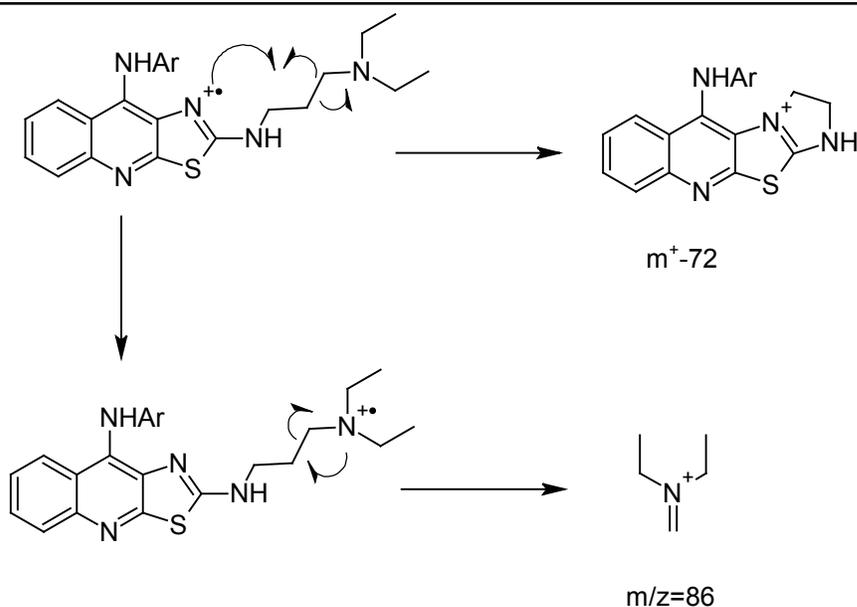


Figura 35. Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina obtenidos por *IE*.⁶

En la *Tabla 18* se muestran datos de la espectrometría de masas de los compuestos **Vlc** y **Vld**.

Tabla 18. Espectrometría de masas.

| Pico | Compuesto (abundancia relativa) | |
|---------------------|------------------------------------|-----------|
| | Vlc | Vld |
| [MH] ⁺ | 436 (100%) | 436 (47%) |
| [MH+1] ⁺ | 437 (32%) | 437 (15%) |

5.1.9 A análisis de los derivados 9-anilino-7-fluoro-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina

Para la incorporación del residuo de 2-(dietilamino)propilamino en la posición 2 de este tipo de derivados 7-fluorosustituidos, se oxidó previamente el grupo tioéter a la sulfona correspondiente para generar un mejor grupo saliente, al implementar la técnica previamente reportada⁵³ usando 5 mL de ácido acético glacial, 20 mg de tungstato dihidratado y 3 mL de peróxido de hidrógeno al 30%. Se observó que la reacción no procedía, por lo que se probaron varias condiciones de reacción y de purificación ya que el grado de pureza con la que se obtenga este tipo de intermediario es fundamental para la posterior adición de la cadena, las condiciones ensayadas se muestran en la *Tabla 19*. Posteriormente se incorporó





la amina alifática como se describe en la sección 5.1.5. Facilitando el trabajo y llevándose por completo la reacción en un tiempo de 2 horas.

En general los rendimientos para la obtención de estos compuestos son moderados (48-65%), su purificación requirió cromatografía en columna abierta, además se intentó su purificación por recristalización en éter diisopropílico, metanol, alcohol isopropílico, extracción con cloroformo y lavados con NH_4Cl sin lograr ningún resultado satisfactorio.

Tabla 19. Condiciones de reacción ensayadas para la obtención de derivados de 9-anilino-7-fluoro -2-(metilsulfonyl)tiazol[5,4-b] quinolina.

| Condiciones de reacción | Trabajo de reacción | Rendimiento |
|--|--|--|
| 5mL de Ac. Acético, 20mg de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 3mL H_2O_2 , T.amb., 5h. | Filtrar, ajustar a pH=7 y lavar con metanol. | No procede. |
| 5mL de Ac. Acético, 150mg de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 6mL H_2O_2 , 40°C, 2.5h. | Filtrar, ajustar a pH=7 y lavar con metanol. | 20% Producto con muchas impurezas en CCF. |
| 6mL de Ac. Acético, 100mg de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 4mL H_2O_2 , T.amb., 4.5h. | Filtrar, ajustar a pH=7 y lavar con metanol. | 30% Producto con muchas impurezas en CCF. |
| 5mL de MeOH, 35mg de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1 gota de HCl y 5mL H_2O_2 , 3.5h | Filtrar y ajustar a pH=7 | 80% Algunas impurezas. |
| 5mL de Ac. Acético, 60mg de $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 6mL H_2O_2 , T.amb., 6h. | Filtrar, ajustar a pH=7 y lavar con THF. | 92-95% Prácticamente puro. |

5.1.10 A nálisis espect roscópico de l os der ivados de 9 -anilino-7-fluoro-2-N,N-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-b]quinolina.

La numeración correspondiente de las estructuras se muestra a continuación (Figura 36):



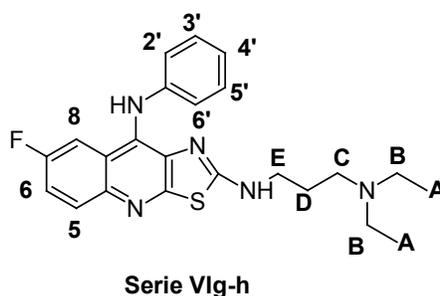


Figura 36. Numeración y nomenclatura en la asignación de señales.

La asignación de las bandas de IR se realizó siguiendo la descripción de la sección 5.1.4, observando la ausencia de las bandas de C-S y la presencia de bandas entre $2900\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$ que indicó la incorporación de la 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina. En la *Tabla 20* se muestra un resumen de estas observaciones para el caso de los compuestos sustituidos con un grupo -Cl en posiciones 3' y 4'.

Tabla 20. Espectroscopía IR (cm^{-1})

| | Compuesto | |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | VIg | VIh |
| NH | 3174 | 3181 |
| Aromaticidad | 1608, 1589, 1565, 1502, 1482 | 1607, 1586, 1562, 1502, 1487 |
| Otros | CH 2969, 2820 | CH 2958, 2922, 2850 |

Para la asignación de los protones en los compuestos **VIg** y **VIh** se realizó un experimento NOESY, para cada uno, debido a que se observó un desplazamiento aparentemente anómalo de los protones del anillo de tiazoloquinolina. Como se explicó en la sección 5.1.4., los protones para compuestos con flúor en 7 se observan en el siguiente orden, de campo bajo a campo alto, H-8, H-5 y H-6; sin embargo, la señal correspondiente a H-5 que normalmente se muestra como un doble de dobles con un acoplamiento orto y uno meta y que siempre se sitúa después de H-8, en el sentido antes señalado, ahora se presenta antes de éste. Lo anterior llamó la atención por lo que se realizó el experimento NOESY para el compuesto **VIg**. *Figura 37*. Se observa una interacción entre la señal a 8.35 ppm, que corresponde al protón del grupo amino ubicado entre los anillos aromáticos, y la señal a 7.82 ppm que sólo puede ser el protón H-8 por la vecindad que tienen estos



protones, también se observan interacciones adicionales entre NH y las señales a 6.77 y 6.71 ppm que corresponden a los protones H-2' y H-6'. Entonces, la señal doble de dobles a 7.92 ppm corresponde a H-5 debido a que sólo muestra una interacción con la señal a 7.45 ppm que corresponde a H-6. Este patrón de desplazamientos para esta zona de la molécula se observó en los compuestos **VIg** y **VIh**. *Figura 38*.

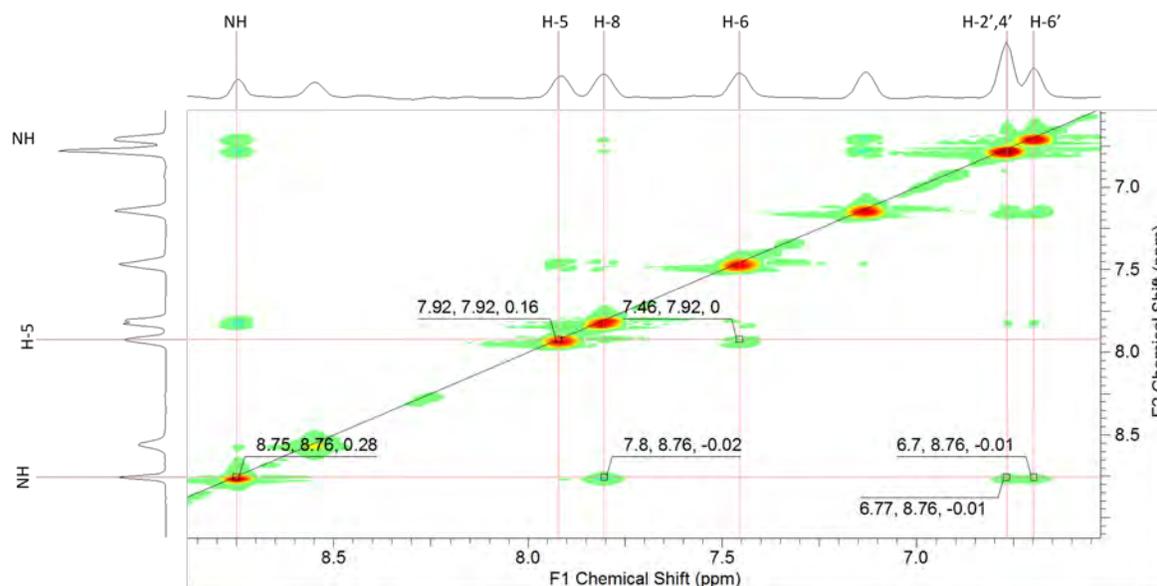


Figura 37. Espectro NOESY del compuesto **VIg**

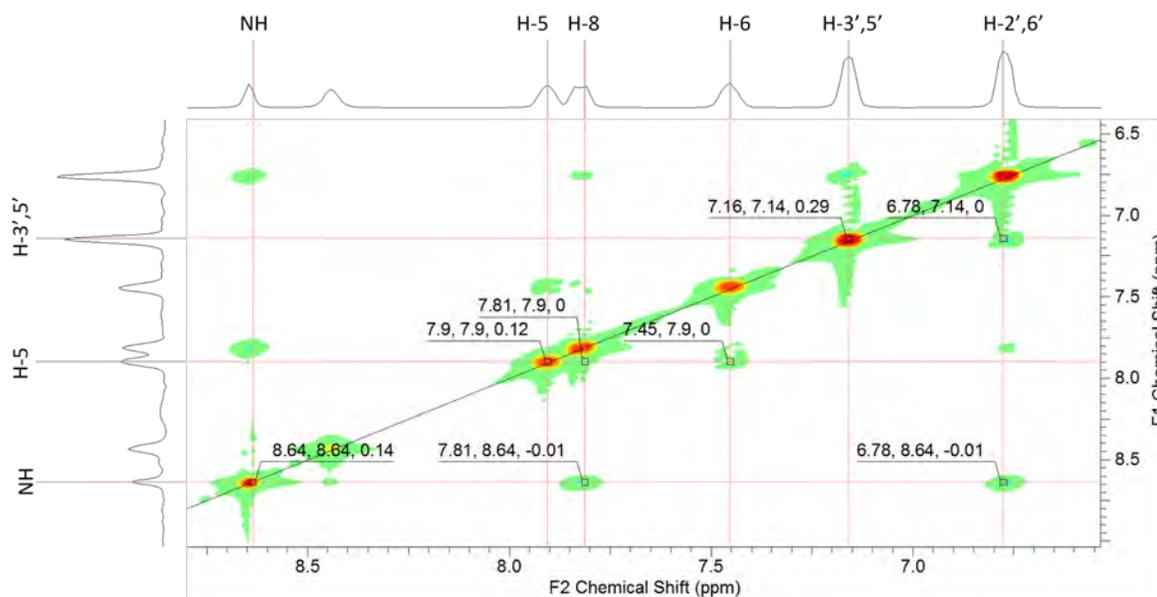


Figura 38. Espectro NOESY del compuesto **VIh**.





La asignación de las señales restantes para el compuesto **Vlg** fue: el protón H-5' se observa como doble de dobles a 7.13 ppm por acoplamiento orto con H-4' y H-6'; en el caso del compuesto **Vlh** los protones H-3' y H-5' se muestran como una señal múltiple a 7.16 y la señal a 6.77 ppm corresponde a los protones H-2' y H-6'.

Otro aspecto interesante a destacar es el desplazamiento de los protones de la zona aromática para estos compuestos, el cual se encuentra a campo más alto en comparación con los compuestos **IVg** y **IVh** que son los analógos carentes del grupo dietilaminoalquilamino en la posición 2. La posible explicación para este comportamiento es que el volumen del grupo dietilaminoalquilamino provoque una repulsión estérica del grupo fenilo, lo que obliga a que este último cambie su conformación y que en consecuencia cambie el ambiente electrónico de los protones del triciclo. Estudios teóricos han reportado la conformación del grupo anilino en compuestos con cadena lateral en la posición 2, indicando que hay una relación casi ortogonal entre el anilino y el anillo tricíclico, mientras que cuando hay un grupo metililo en dicha posición, el anilino está en posición oblicua orientado hacia el anillo de tiazol.⁵⁴ Lo anterior demuestra que los desplazamientos observados en el presente trabajo pueden estar influidos por la conformación del grupo anilino y que ésta a su vez es afectada por el grupo dietilaminoalquilamino. Se requiere de más estudios espectroscópicos para confirmar lo aquí propuesto.

- Para el caso de los sustituyentes de la posición 2 con cadena de 2-(N,N-dietilamino)propilamino encontraron los patrones descritos en la sección **5.1.8**.

La *Tabla 21* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de anilina. Se muestra para los compuestos 3'-Cl y 4'-Cl sustituido y átomo de flúor en posición 7.





Tabla 21. Señales en RMN ^1H de los compuestos **Vlg-h**, 3' y 4'-Cl sustituidos (DMSO- d_6 , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz)

| Compuesto | Vlg | Compuesto | Vlh |
|-----------|--|-----------|---|
| 3'-Cl | --- | 4'-Cl | --- |
| H-6 | 7.45 (ddd, J=8.22, 6.26, 2.74, 1H) | H-6 | 7.45(ddd, J=9.3, 8.1, 2.9, 1H) |
| H-5 | 7.91 (dd, J= 9.2, 5.7, 1H) | H-5 | 7.91(dd, J= 9.2, 5.7, 1H) |
| H-8 | 7.82 (dd, J= 11.2, 2.9, 1H) | H-8 | 7.82(dd, J= 11, 2.7Hz, 1H) |
| H-2' | 6.77(dd, J= 4.7, 2H) | H-2' | 6.78 (d, J=9, 2H) |
| H-3' | --- | H-3' | 7.17(d, J=8.91Hz, 2H) |
| H-4' | 6.77(dd, J= 4.7, 2H) | H-4' | --- |
| H-5' | 7.13(dd, J= 8.22, 1H) | H-5' | 7.17(d, J=8.91Hz, 2H) |
| H-6' | 6.71 (dd, J=7.83, 1.54Hz, 1H) | H-6' | 6.78 (d, J=9, 2H) |
| NH-Ar | 8.35(s, 1H) | NH-Ar | 8.31(s, 1H) |
| | 0.93(t, J=7.04, 6H) 2-CH ₃ (A) | | 0.91(t, J=7.43, 6H) (A) |
| | 1.64(q, J=7.04Hz, 2H) -CH ₂ (D) | | 1.58(q, J= 6.65, 2H) -CH ₂ (D) |
| Otros | 2.45(m, 6H) - CH ₂ (B)(C) | Otros | 2.40 (sa, 6H)-CH ₂ (B)(C) |
| | 8.57(sa, 1H) -NH- | | 8.48(sa, 1H) -NH- |
| | 8.76(s, 1H)-NH-Ar. | | 8.65(s, 1H) NH-Ar. |

Espectrometría de masas: Todos los espectros fueron determinados como se describe en la sección **5.1.4** y en la *Figura 35* se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (*IE*) para este tipo de derivados.⁶

En la *Tabla 22* se muestran datos de la espectrometría de masas de los compuestos **Vlg-h**.





Tabla 22. Espectrometría de masas.

| Pico | Compuesto (abundancia relativa) | |
|---------------------|------------------------------------|-----------|
| | Vlg | Vlh |
| [MH] ⁺ | 458 (80%) | 458 (20%) |
| [MH+1] ⁺ | 459 (34%) | --- |

5.1.11 A nálisis de l os der ivados 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilino**ti**azolo[5,4-*b*]quinolina.

Para la incorporación del heterociclo de *N*-metilpiperazina en la posición 2, se oxidó previamente el grupo tioéter a la sulfona correspondiente para generar un mejor grupo saliente, al implementar la técnica previamente reportada⁵⁴ se observó que la reacción procedía en tiempos mayores a 6.5 h, por lo que se realizó una modificación estequiométrica, al usar 5 mL de ácido acético glacial, 35 mg de tungstato de sodio dihidratado y 5 mL de peróxido de hidrógeno al 30%, con lo que se logró reducir el tiempo de reacción a 2.5 h con buenos rendimientos (92-95%). Cabe mencionar que las aminas alifáticas primarias son capaces de desplazar el grupo metilsulfonyl de la posición 2, esto se debe a su capacidad nucleofílica, sin embargo no se sabe que las aminas secundarias sigan el mismo comportamiento. En trabajos previamente reportados⁴⁹ se reporta como favorable dicha incorporación vía un análisis de la amina y reflujo en tiempos prolongados, bajo este antecedente se incorporó el heterociclo saturado adaptando una técnica previamente reportada⁶¹ pero novedosa para este tipo de derivados, utilizando DMF como medio de disolución, facilitando el trabajo y disminuyendo el tiempo de reacción de 24 a 2 horas.

En general, los rendimientos para la obtención de estos compuestos son moderados (70-73%), su purificación requirió cromatografía en columna abierta, además se intentó por recristalización en éter diisopropílico, metanol, alcohol isopropílico, extracción con cloroformo y lavados con NH₄Cl sin lograr ningún resultado satisfactorio.

5.1.12 A nálisis espectroscópico de los derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilino**ti**azolo[5,4-*b*]quinolina.

La numeración correspondiente de las estructuras se muestra a continuación (*Figura 39*):



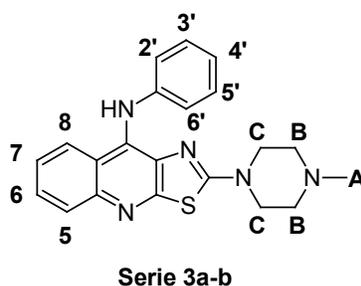


Figura 39. Numeración y nomenclatura en la asignación de señales

La asignación de las bandas de IR se realizó siguiendo la descripción de la sección 5.1.4, observando la ausencia de las bandas de C-S y la presencia de bandas entre 2900-2700 cm^{-1} que indicó la incorporación de la *N*-metilpiperazina. En la *Tabla 23* se muestra un resumen de estas observaciones para el caso de los compuestos **Vii-j** sustituidos con un grupo -Cl en posiciones 3' y 4'.

Tabla 23. Espectroscopía IR (cm^{-1})

| | Compuesto | |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Vii | Vlj |
| NH | 3357 | 3376 |
| Aromaticidad | 1593, 1552, 1498, 1476, 1446 | 1602, 1553, 1491, 1448, 1413 |
| Otros | CH | CH |
| | 2938, 2846, 2794 | 2974, 2882, 2845 |

La asignación de las señales de los espectros de RMN ^1H , para el anillo de anilino se realizó como se describe en la sección 5.1.4. Para el caso de los sustituyentes de la posición 2 *N*-metilpiperazina encontraron los siguientes patrones:

- ✓ Grupo metilo unido a $\text{N}-(\text{CH}_2)_2$: Señal simple entre 2.18-2.20 ppm correspondiente al grupo metilo (A).
- ✓ Señal triple entre 2.36 y 2.37 ppm correspondiente al grupo metileno (B).
- ✓ Señal triple entre 3.48 y 3.50 ppm correspondiente al grupo metileno unido a Ar-N-CH_2 (C).

La *Figura 40* muestra gráficamente las asignaciones aquí descritas.



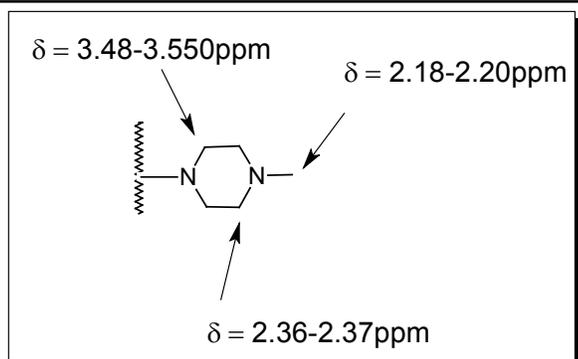


Figura 40. Desplazamiento químico (δ , ppm) de los protones del heterociclo de *N*-metilpiperazina

La *Tabla 24* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de anilina. Se muestra para los compuestos 3'-Cl y 4'-Cl sustituido e hidrógeno en posición 7.

Tabla 24. Señales en RMN ^1H de los compuestos **VII-j**, 3' y 4'-Cl sustituidos. (DMSO- d_6 , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, *J*, en Hertz)

| Compuesto | VII | Compuesto | VIIj |
|-----------|--|-----------|---|
| 3'-Cl | --- | 4'-Cl | --- |
| H-5 | 7.89(d, J=8.4 Hz, 1H) | H-5 | 7.86 (dd, J=7.43Hz, 1H) |
| H-7 | 7.46(ddd, J=8.4, 6.8, 1.2, 1H) | H-7 | 7.44(ddd, J=8.3, 6.9, 1.2Hz, 1H) |
| H-6 | 7.58(ddd, J= 8.3, 6.9, 1.6, 1H) | H-6 | 7.57(ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz, 1H) |
| H-8 | 8.06(dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H) | H-8 | 8.05 (d, J= 8.61, 1H) |
| H-2' | 6.8(m, 3H) | H-2' | 7.16 (d, J=8.61Hz, 2H) |
| H-3' | --- | H-3' | 6.8(d, J=9Hz, 2H) |
| H-4' | 6.8(m, 3H) | H-4' | --- |
| H-5' | 7.14 (t, J=7.43Hz, 1H) | H-5' | 6.8 (d, J=9Hz, 2H) |
| H-6' | 6.8 (m, 3H) | H-6' | 7.16 (d, J=8.61Hz, 2H) |
| NH-Ar | 8.35 (s, 1H) | NH-Ar | 8.31 (s, 1H) |
| Otros | 2.18(s, 3H) –NCH ₃ (A) 2.37(t, J=5.09Hz, 4H)–CH ₂ (B) 3.49(t, J=4.7Hz, 4H) Ar-NCH ₂ (C) 8.9(S, 1H)–NH-Ar | Otros | 2.19(s, 3H)–NCH ₃ (A) 2.37(t, J=5.09Hz, 4H)–CH ₂ (B) 3.48(t, J=4.7Hz, 4H) Ar-NCH ₂ (C) 8.79(s, 1H)–NH-Ar. |



Espectrometría de masas: Todos los espectros fueron determinados como se describe en la sección 5.1.4 Sin embargo en la Figura 41 se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (IE) para este tipo de derivados.⁶

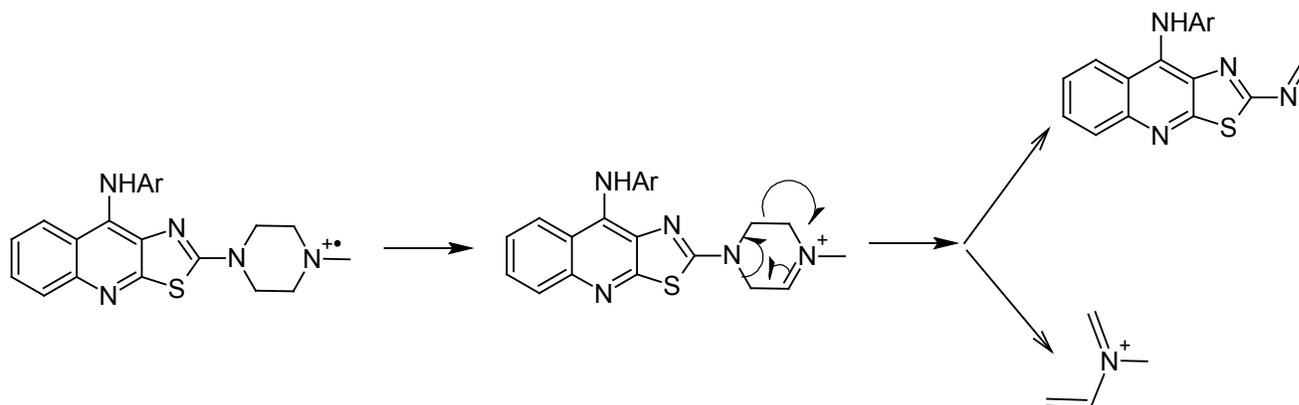


Figura 41. Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina obtenidos por IE.

En la **Tabla 25** se muestran datos de la espectrometría de masas de los compuestos **Vli** y **Vlj**.

Tabla 25. Espectrometría de masas.

| Pico | Compuesto (abundancia relativa) | |
|---------------------|------------------------------------|------------|
| | Vli | Vlj |
| [MH] ⁺ | 410 (100%) | 410 (100%) |
| [MH+1] ⁺ | 411 (30%) | 411 (30%) |

5.2. ACTIVIDAD CITOTÓXICA.

Los datos de actividad citotóxica fueron obtenidos mediante el método MTT con líneas celulares SW-620, SW-480 (adenocarcinoma colorrectal), HeLa (cáncer cervicouterino) y K-562 (leucemia humana mielógena). Los valores de Cl_{50} (μ M) se determinaron a 48 horas de exposición *in vitro*. Los resultados representan el promedio de 3 experimentos independientes \pm la desviación estándar, fueron obtenidos a las concentraciones analizadas (1, 10, 30, 60 y 100 μ M). El valor de Cl_{50} se obtuvo mediante análisis de correlación no lineal. Estas determinaciones fueron realizadas por el M. en C. José Solano Becerra (Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM).

5.2.1 Serie de derivados 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina

Los valores de actividad citotóxica de toda la serie de los derivados de 2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 26*.

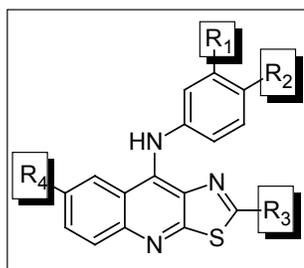


Tabla 26. Actividad citotóxica (CI_{50} , μM) de los compuestos sintetizados serie IVa-b. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | K-562 | HeLa | SW480 | SW620 |
|----------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| ⁺ 7a | H | H | SCH ₃ | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| ⁺ 7b | CN | H | SCH ₃ | H | 8.01 | 7.75 | 26.68 | 43.75 |
| ⁺ 7c | Cl | H | SCH ₃ | H | 80.26 | 69.37 | >80 | >80 |
| ⁺ 7d | OMe | H | SCH ₃ | H | 22.17 | 25.34 | 66.65 | 26.58 |
| 7e(IVa) | Me | H | SCH ₃ | H | S.A | S.A | S.A | S.A |
| ⁺ 7f | H | CN | SCH ₃ | H | >80 | >80 | >80 | >80 |
| ⁺ 7g | H | Cl | SCH ₃ | H | 79.45 | >80 | >80 | >80 |
| ⁺ 7h | H | OMe | SCH ₃ | H | 77.2 | >80 | >80 | >80 |
| 7i(IVb) | H | Me | SCH ₃ | H | S.A | S.A | S.A | S.A |
| <i>m</i>-AMSA | | | | | 14.63±4.2 | 9.84±2.62 | 19.75±3.66 | 16.73±3.75 |

CI_{50} = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. *Tomado de la referencia 6. S.A = Sin Actividad suficiente para determinar CI_{50} . ■ Compuestos novedosos. ■ Compuesto de referencia

En la *Tabla 26* se observa que los derivados novedosos **IVa** y **IVb** sustituidos con metilo en el anillo de anilino no son activos frente a las líneas celulares evaluadas, esto confirma los resultados previamente reportados,⁶ ya que para los derivados con grupo metilthio en posición 2, la actividad se ve favorecida cuando el sustituyente es de naturaleza electroattractora como lo es el nitrilo (**7b**), siendo el compuesto que mostró mejor actividad biológica dentro de esta serie de compuestos, a su vez el análogo metoxilado fue el



compuesto que mostró actividad moderada lo que lleva a confirmar lo previamente establecido:

- La presencia de grupos aceptores de protones de hidrógeno en los derivados de 2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina favorece la actividad citotóxica
- Para este tipo de derivados es evidente que la posición 3' del anillo de anilino modula la actividad biológica.

En la *Figura 42* se presenta una gráfica de $1/CI_{50}$ sobre las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga de los derivados antes mencionados.

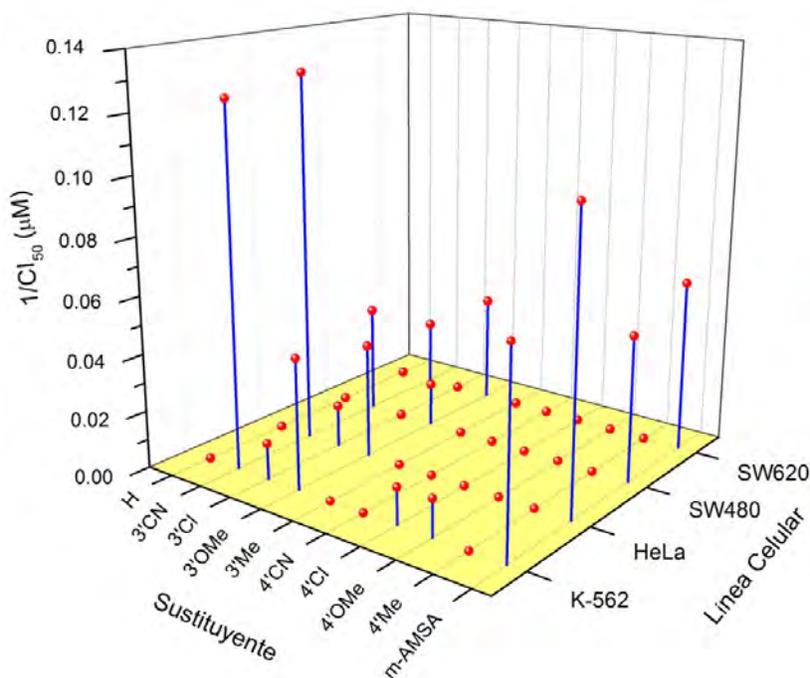


Figura 42. Gráfica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 2-metiltiozoloquinolina. Tomando a la *m*-AMSA como sustancia de referencia.

5.2.2 Serie de derivados 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina.

Los valores de actividad citotóxica para los derivados 7-fluoro-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 27*



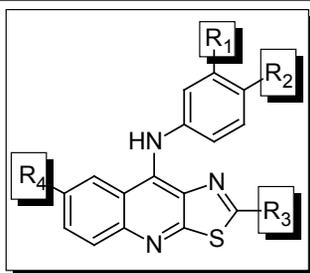


Tabla 27. Actividad citotóxica (CI_{50} , μM) de los compuestos sintetizados serie IVg-j. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | K-562 | HeLa | SW480 | SW620 |
|-----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|
| ⁺ 8a | H | H | SCH ₃ | F | >80 | >80 | >80 | >80 |
| ⁺ 8b | CN | H | SCH ₃ | F | 55.36 | >80 | >80 | >80 |
| 8c(IVg) | Cl | H | SCH ₃ | F | S.A | S.A | S.A | S.A |
| ⁺ 8d | OMe | H | SCH ₃ | F | N.E | 15.8 | 13.7 | 12.2 |
| 8e(IVi) | Me | H | SCH ₃ | F | 86.9±16.3 | 81.9±13.65 | S.A | S.A |
| ⁺ 8f | H | CN | SCH ₃ | F | N.E | >80 | >80 | >80 |
| 8g(IVh) | H | Cl | SCH ₃ | F | 53.31±10.4 | 51.56±9.45 | 99.90±9.09 | 80.74±14.92 |
| ⁺ 8h | H | OMe | SCH ₃ | F | 54.91 | >80 | >80 | >80 |
| 8i(IVj) | H | Me | SCH ₃ | F | S.A | S.A | S.A | S.A |
| <i>m</i> -AMSA | | | | | 14.63±4.2 | 9.84±2.62 | 19.75±3.66 | 16.73±3.75 |

CI_{50} = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. ⁺Tomado de la referencia 6. S.A = Sin Actividad suficiente para determinar CI_{50} , N.E.= No Evaluado. ■ Compuestos novedosos. ■ Compuesto de referencia.

En la *Tabla 27* se observa que los derivados novedosos **IVg** y **IVj** sustituidos con 3'-cloro y 4'-metil, respectivamente en el anillo de anilino, no son activos frente a las líneas celulares evaluadas, sin embargo los análogos 3'-metil **IVi** y 4'-cloro **IVh** presentan moderada actividad tan sólo en dos líneas celulares (K-562 y HeLa), las cuales presentan mayor sensibilidad a este tipo de compuestos. Cabe destacar que para esta serie de derivados 7-fluoro y 2-metiltio sustituidos, el derivado 3'-metoxi es el más representativo al presentar mayor actividad citotóxica, esto refuerza lo antes planteado:

- La posición 3' modula la actividad biológica de esta serie análoga.
- Cabe destacar que el derivado 3'-ciano sustituido no presenta actividad biológica significativa lo que llevaría a pensar que el mecanismo de acción de los derivados 7-fluoro sustituidos es diferente a sus análogos con hidrógeno en





dicha posición ya que para estos últimos fue el derivado que presentó mayor actividad citotóxica.

En la *Figura 43* se presenta una gráfica de $1/CI_{50}$ sobre las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga de 7-fluoro-2-metiltiozoloquinolina, donde se observa claramente que el derivado 3'-metoxilado es el más activo sin ser su CI_{50} mejor que la del compuesto de referencia.

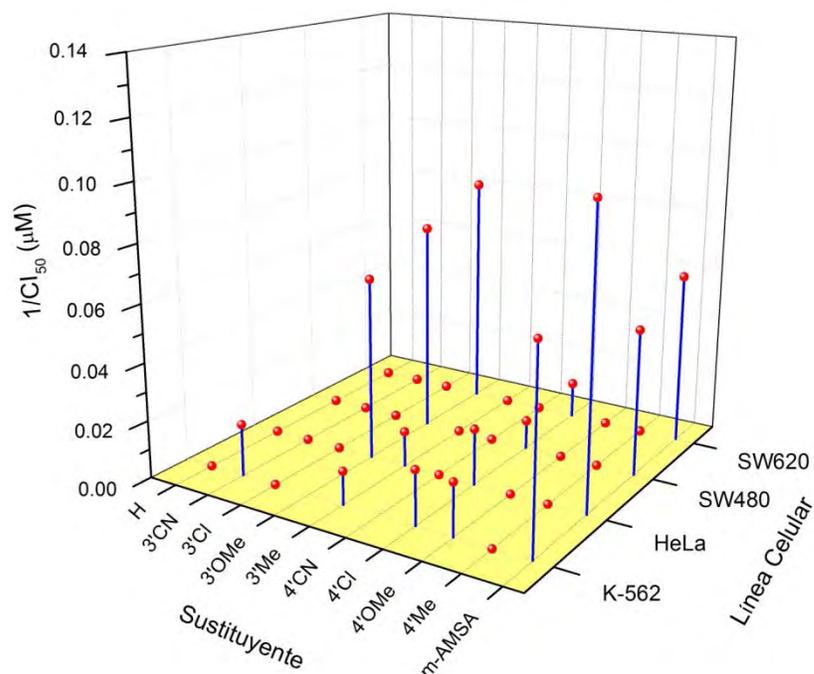


Figura 43. Gráfica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 7-fluoro-2-metiltiozoloquinolina. Tomando a la *m*-AMSA como sustancia de referencia.

5.2.3 Serie derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Los valores de actividad citotóxica para los derivados 2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 28*.

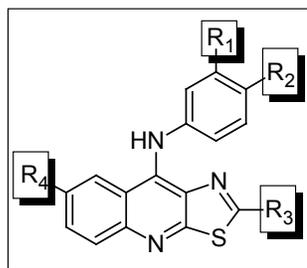




Tabla 28. Actividad citotóxica (CI_{50} , μM) de los compuestos de la serie VIa-b sintetizados. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | K-562 | HeLa | SW480 | SW620 |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| ⁺ 9a | H | H | [*] E | H | 16.8 | 15.96 | 37.7 | 21.6 |
| ⁺ 9b | CN | H | [*] E | H | 12.48 | 13.33 | 13.10 | 14.62 |
| ⁺ 9c | Cl | H | [*] E | H | 12.19 | 9.12 | 14.33 | 17.78 |
| ⁺ 9d | OMe | H | [*] E | H | 19.2 | 19.20 | 11.50 | 20.0 |
| 9e(VIa) | Me | H | [*] E | H | 13.05±3.59 | 11.93±3.61 | 11.07±4.12 | 18.93±5.6 |
| ⁺ 9f | H | CN | [*] E | H | 8.36 | 15.18 | 14.18 | 16.49 |
| ⁺ 9g | H | Cl | [*] E | H | 7.26 | 10.16 | 12.56 | 12.20 |
| ⁺ 9h | H | OMe | [*] E | H | 10.87 | 13.60 | 12.04 | 16.38 |
| 9i(VIb) | H | Me | [*] E | H | 9.05±2.93 | 10.94±3.27 | 10.33±2.55 | 13.92±3.01 |
| m-AMSA | | | | | 14.63±4.2 | 9.84±2.62 | 19.75±3.66 | 16.73±3.75 |

CI_{50} = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. ⁺Tomado de la referencia 6. ^{*}E = NH(CH₂)₂NEt₂ ■ Compuestos novedosos. ■ Compuesto de referencia

En la *Tabla 28* se puede observar que los derivados novedosos 3'- y 4'-metil de la serie **VIa-VIb** sustituidos con cadena de dietilaminoetilamino en posición 2 muestran actividad citotóxica significativa, es importante señalar que la mayoría de los derivados evaluados muestran una mejor actividad citotóxica respecto a sus homólogos metiltilo que lleva a complementar tres puntos importantes:

- La incorporación de cadenas dietilaminoetilamino favorece la actividad biológica.
- La incorporación de grupos electroattractores y con alta electronegatividad en el anillo de anilino aumenta significativamente la actividad siendo nuevamente la posición 3' la que favorece principalmente.
- Si bien es cierto que los grupos altamente polarizantes de carga favorecen la actividad, los resultados que se presentan demuestran que grupos que donan densidad electrónica también favorecen significativamente la actividad biológica (compárese **9a**, **9e** y **9i**).



En la *Figura 44* se presenta una gráfica de $1/CI_{50}$ para las 41 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga de 2-[(dietilamino)etilamino]-tiazoloquinolina, donde se observa que prácticamente toda la serie muestra actividad citotóxica significativa e incluso mejor que el compuesto de referencia.

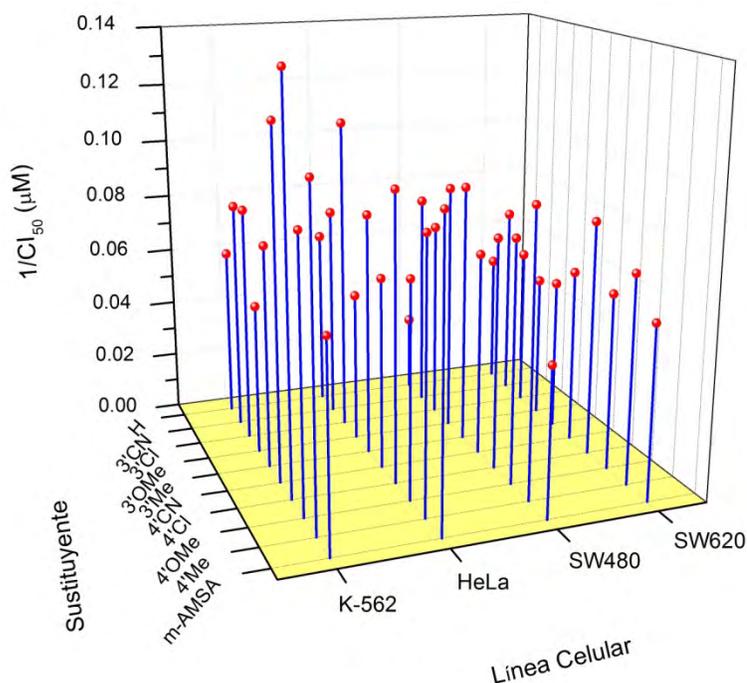


Figura 44. Gráfica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 2-dietilaminoetilaminotiazoloquinolina. Tomando a la *m*-AMSA como sustancia de referencia.

5.2.4 Serie derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Los valores de actividad citotóxica para los derivados *N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 29*.

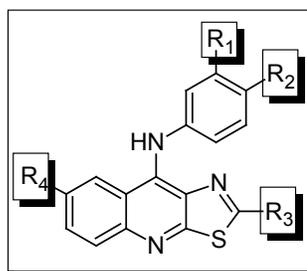




Tabla 29. Actividad citotóxica ($CI_{50}, \mu M$) de los compuestos de la serie **Vlc-f sintetizados. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.**

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | K-562 | HeLa | SW480 | SW620 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| ⁺ 10a | H | H | *P | H | 7.52 | 6.27 | 6.90 | 16.56 |
| ⁺ 10b | CN | H | *P | H | 12.88 | 19.21 | 11.53 | 19.65 |
| ⁺ 10c | Cl | H | *P | H | 9.84 | 7.46 | 7.91 | 10.17 |
| 10d(Vlc) | OMe | H | *P | H | 13.92±3.48 | 11.54±3.45 | 15.22±3.51 | 20.58±4.72 |
| 10e(Vle) | Me | H | *P | H | 9.05±6.26 | 11.5±4.3 | 10.75±4.7 | 9.04±3.56 |
| ⁺ 10f | H | CN | *P | H | 12.88 | 24.48 | 22.70 | 29.15 |
| ⁺ 10g | H | Cl | *P | H | 3.36 | 8.82 | 4.92 | 7.48 |
| 10h(Vld) | H | OMe | *P | H | 9.91±3.27 | 11.1±4.75 | 10.84±2.69 | 7.41±2.85 |
| 10i(Vif) | H | Me | *P | H | 11.73±2.96 | 10.49±3.21 | 13.25±2.23 | 19.81±3.94 |
| m-AMSA | | | | | 14.63±4.2 | 9.84±2.62 | 19.75±3.66 | 16.73±3.75 |

CI_{50} = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. ⁺Tomado de la referencia 6. *P = $NH(CH_2)_3NEt_2$ S.A = Sin Actividad suficiente para determinar CI_{50} ■ Compuestos novedosos. ■ Compuesto de referencia.

En la *Tabla 29* se puede observar que los 4 derivados novedosos de la serie **Vlc-Vlf** sustituidos con cadena de dietilaminopropilamino en posición 2 muestran actividad citotóxica significativa, es importante destacar que los derivados de esta serie muestran mayor actividad citotóxica que sus homólogos con cadena de dos átomos de carbono, y mejor que el compuesto de referencia, lo que lleva a complementar las investigaciones previamente reportadas⁶ destacando algunas características importantes:

- Sustituyentes del tipo dietilaminoalquilamino en posición 2 aumentan la actividad biológica, siendo importante la longitud de la cadena pero no decisiva, en este caso parece haber una tendencia, entre mayor sea la longitud mayor la actividad mostrada.
- Para este tipo de derivados la incorporación de grupos con electronegatividad elevada en el anillo de anilino aumenta significativamente la actividad siendo indistinta la posición a la que sea incorporada.
- Si bien es cierto que los grupos altamente polarizantes de carga favorecen la actividad, los resultados que se presentan demuestran que grupos que donan densidad electrónica también favorecen la actividad biológica, es decir, en magnitud



menor que los antes mencionados pero no mostrando una diferencia significativa con respecto a aquellos.

En la *Figura 45* se presenta una gráfica de $1/CI_{50}$ para las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga de 2-dietilaminopropilaminotiazoloquinolina, donde se observa que prácticamente toda la serie muestra actividad citotóxica significativa e incluso mucho mejor en magnitud que el compuesto de referencia.

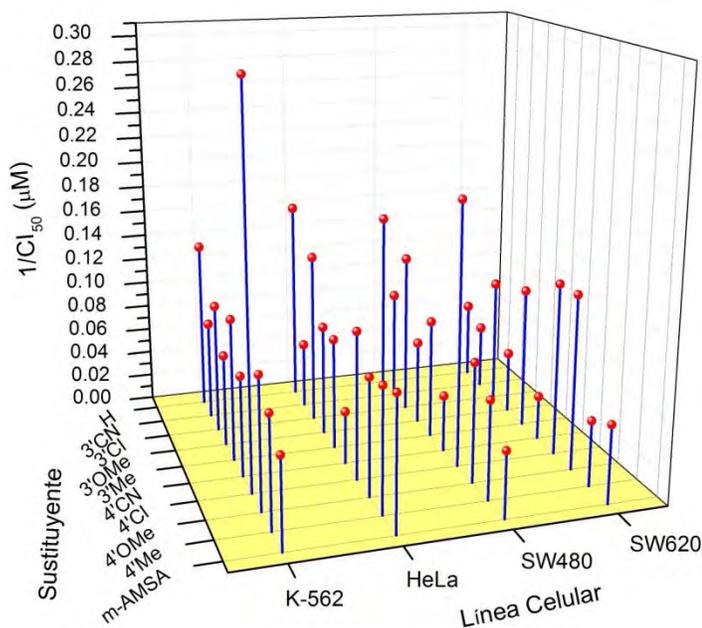


Figura 45. Gráfica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 2-dietilaminopropilaminotiazoloquinolina. Tomando a la *m*-AMSA como sustancia de referencia.

5.2.5 Serie derivados de 9-anilino-7-fluoro-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Los valores de actividad citotóxica para los derivados 7-fluoro-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 30*.



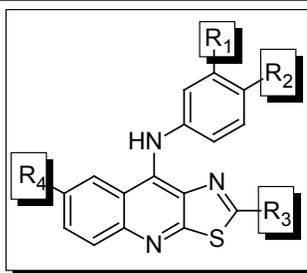


Tabla 30. Actividad citotóxica ($CI_{50}, \mu M$) de los compuestos VIg y VIh sintetizados. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | K-562 | HeLa | SW480 | SW620 |
|-----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|------------|------------|------------|-------------|
| 8c(IVg) | Cl | H | SCH ₃ | F | S.A | S.A | S.A | S.A |
| 8g(IVh) | H | Cl | SCH ₃ | F | 53.31±10.4 | 51.56±9.45 | 99.90±9.09 | 80.74±14.92 |
| 12a(VIg) | Cl | H | *P | F | 8.06±2.92 | 9.78±2.09 | 8.42±3.02 | 12.7±4.85 |
| 12b(VIh) | H | Cl | *P | F | 10.92±3.63 | 8.83±2.55 | 8.95±3.11 | 11.97±2.74 |
| m-AMSA | | | | | 14.63±4.2 | 9.84±2.62 | 19.75±3.66 | 16.73±3.75 |

CI_{50} = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. ⁺Tomado de la referencia 6. *P = NH(CH₂)₃NEt₂. S.A = Sin Actividad suficiente para determinar CI_{50} . ■ Compuestos novedosos. ■ Compuesto de referencia

Los resultados de CI_{50} para los derivados **VIg-VIh** ponen de manifiesto la importancia de la incorporación de la cadena alquímica, y a que la comparación con sus contrapartes sustituidas en posición 2 con un grupo metiltilio, compuestos **IVg-IVh**, que son inactivos o muy poco activos, indica que la carencia de actividad puede ser revertida con este tipo de sustituyente.

En la *Figura 46* se presenta una gráfica de $1/CI_{50}$ para las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie analógica de 7-fluoro-2-dietilaminopropilaminotiazoloquinolina, donde se observa la importancia de la incorporación de la cadena, obteniendo derivados más activos que el compuesto de referencia.

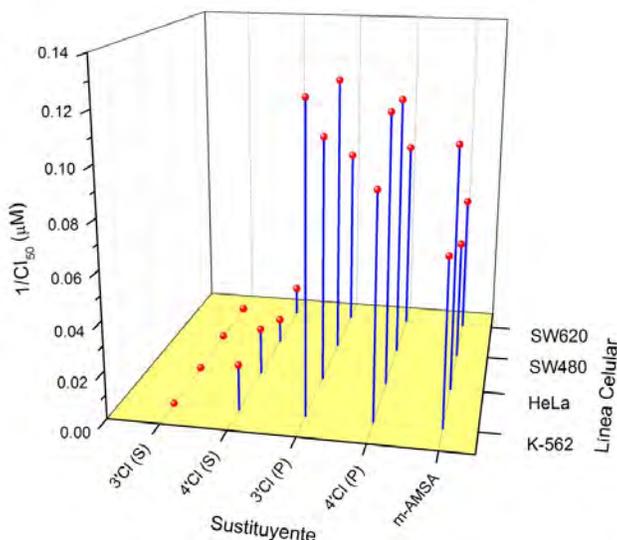


Figura 46. Grafica de $1/CI_{50}$ de la serie análoga de los derivados 7-fluoro-2-dietilaminopropilaminotiazoloquinolina. Tomando a la *m*-AMSA como sustancia de referencia.

Nota: (S)=sustitución con grupo metilto en posición 2, (P)=sustitución con cadena de dietilaminopropilamino en posición 2.

5.2.6 Serie derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilintiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Los valores de actividad citotóxica para los derivados 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilintiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la **Tabla 31**.

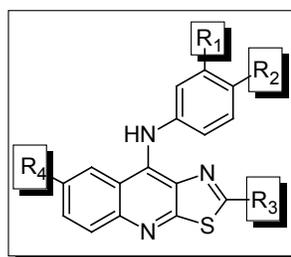


Tabla 31. Actividad citotóxica ($CI_{50}, \mu M$) de los compuestos de la serie Vli-j sintetizados. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | K-562 | HeLa | SW480 | SW620 |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| 8c | H | H | *MPZ | H | 73.01 | 60.7 | 41.8 | >80 |
| 8g(Vli) | Cl | H | *MPZ | H | 47.32±7.91 | 62.3±10.48 | 57.90±5.99 | 76.07±8.99 |
| 12a(VIj) | H | Cl | *MPZ | H | 56.9±10.42 | 62.8±12.71 | 41.12±8.94 | 70.87±17.2 |
| <i>m</i> -AMSA | | | | | 14.63±4.2 | 9.84±2.62 | 19.75±3.66 | 16.73±3.75 |

CI_{50} = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. ⁺Tomado de la referencia 6. * MPZ= N-Metilpiperazina S.A = Sin Actividad suficiente para determinar CI_{50} , ■ Compuestos novedosos. ■ Compuesto de referencia



En la *Tabla 31* se muestran los resultados de Cl_{50} para los derivados de la serie **Vii-VIj** con átomo de cloro en las posiciones 3' y 4' del anillo de anilino y heterociclo saturado de metilpiperazina en posición 2. Como puede observarse la incorporación del sustituyente en el anillo de anilina no mejora significativamente la actividad biológica lo que confirma la hipótesis previamente hecha para este tipo de derivados, es decir, la incorporación de núcleos heterocíclicos saturados, con restricción conformacional no es favorable para la actividad citotóxica, aunque llama la atención que en la línea celular K-562 los derivados con cloro fueron más activos que cuando carecían de éste.

En la *Figura 47* se presenta una gráfica de $1/Cl_{50}$ para las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga **Vii-VIj** donde puede apreciarse que ninguno de los compuestos mostró actividad citotóxica significativa y que no existe diferencia significativa si el anillo de anilino está o no sustituido.

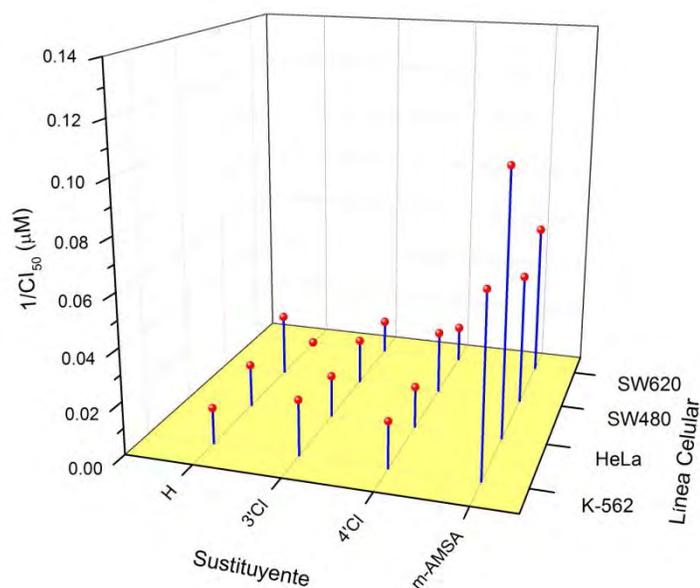


Figura 47. Gráfica de $1/Cl_{50}$ de la serie análoga de los derivados con heterociclo de metilpiperazina en posición 2. Tomando a la *m*-AMSA como sustancia de referencia.

5.2.7 CITOTOXICIDAD EN LÍNEAS CELULARES.

En la presente sección se realiza la comparación gráfica de cada compuesto sintetizado, tomando en cuenta la desviación estándar de cada ensayo, asignándole un a





serie dependiendo su estructura, para de esta manera es clareser si realmente muestra mejor actividad que el compuesto de referencia (*m*-AMSA).

La asignación de color para de cada serie se realizo como sigue:

| Serie | Sustitución | Color |
|---------------|---|---|
| 1 IVa-b | Posición 7 = H Posición 2 = SCH ₃ Anillo de anilino = 3' y 4'Me | Sin color asignado ya que estos derivados fueron inactivos. |
| 2 IVg-j | Posición 7 = F Posición 2 = SCH ₃ Anillo de anilino = 3' y 4'Cl (IVg-h), 3' y 4' Me (IVi-j) |  |
| 3 VIa-b | Posición 7 = H Posición 2 = NH(CH ₂) ₂ NEt ₂ Anillo de anilino = 3' y 4'Me |  |
| 4 VIc-f | Posición 7 = H Posición 2 = NH(CH ₂) ₃ NEt ₂ Anillo de anilino = 3' y 4' OMe (VIc-d) 3' y 4'Me (VIe-f) |  |
| 5 VIg-h | Posición 7 = F Posición 2 = NH(CH ₂) ₃ NEt ₂ Anillo de anilino = 3' y 4' Cl |  |
| 6 VIi-j | Posición 7 = H Posición 2 = MPZ(metilpiperazina) Anillo de anilino = 3' y 4' Cl |  |
| m-AMSA | ---- |  |





5.2.7.1 SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la Figura 48 se realiza el comparativo en la línea celular SW-480, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

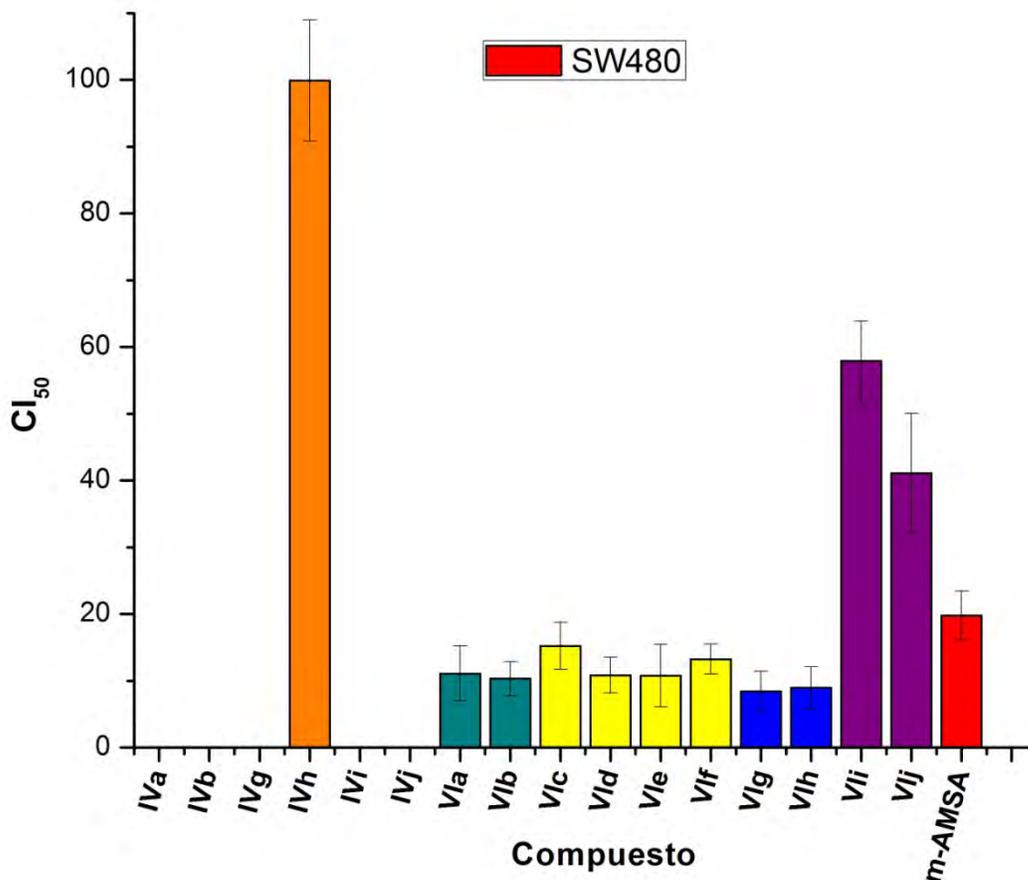


Figura 48. Gráfica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Se puede observar lo siguiente:

- Los derivados **VIa**, **VIb**, **VId-VIh** son significativamente más activos que el compuesto de referencia y **VIc** se puede considerar igual de activo.
- En los derivados de la serie **4**, el compuesto **VIc** muestra menor actividad y su análogo **VId** es el que muestra mayor actividad, nuevamente mostrando una tendencia respecto a la posición de sustitución del anillo de anilino.
- Los derivados sustituidos en posición 2 con metiltilio (series **1** y **2**) además de los compuestos de la serie **6** sustituidos en posición 2 con metilpiperazina son prácticamente inactivos en esta línea celular





5.2.7.2 HeLa (cáncer cervicouterino).

En la gráfica de la Figura 49 se realiza el comparativo en la línea celular HeLa, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

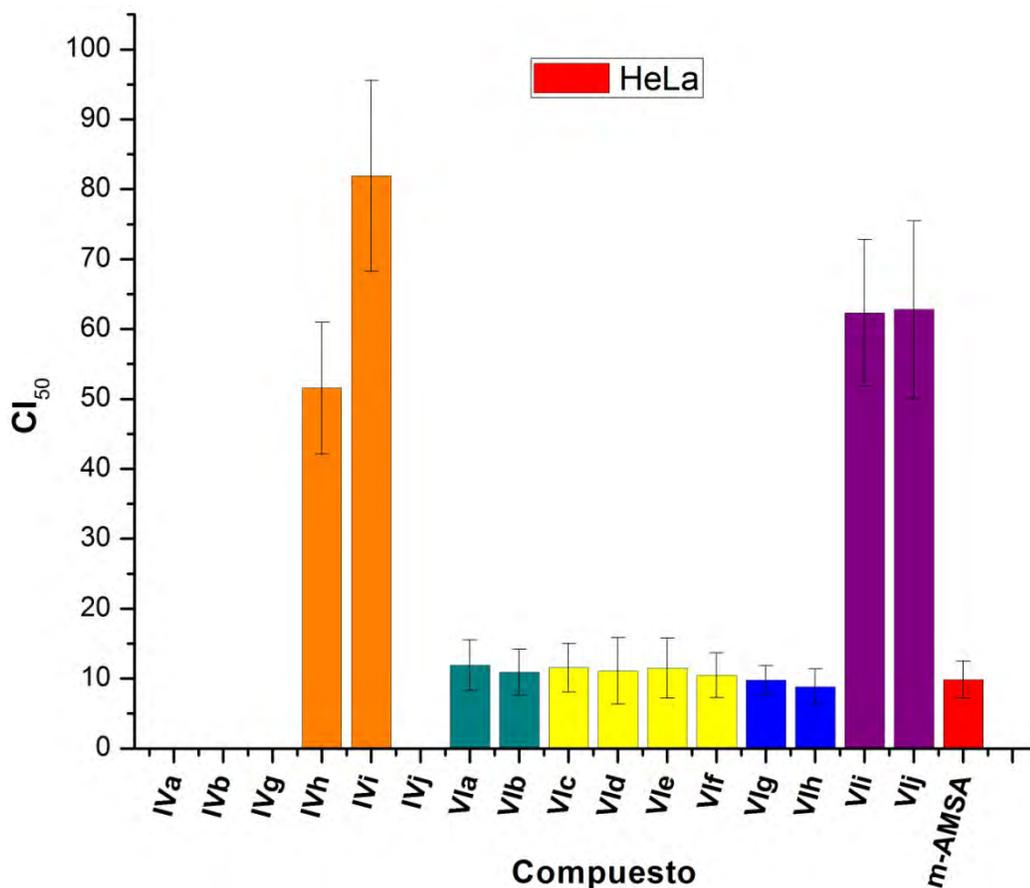


Figura 49. Gráfica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

En esta línea celular las series **3-5** siguen siendo las más activas, pero los compuestos **VIa-VIg** los podemos considerar ligeramente menos activos que el compuesto de referencia, mostrando el resto de los compuestos de estas series actividad comparable a *m*-AMSA. Para el caso de la serie 2, particularmente el derivado **IVh** es el que presenta mejor actividad biológica de todos los derivados 2-metiló sintetizados. El caso de la serie **6** es el mismo, presentan actividad citotóxica moderada sin embargo no es significativa respecto al compuesto de referencia.





5.2.7.3 K-562 (leucemia humana mielogena).

En la gráfica de la Figura 50 se realiza el comparativo en la línea celular K-562, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

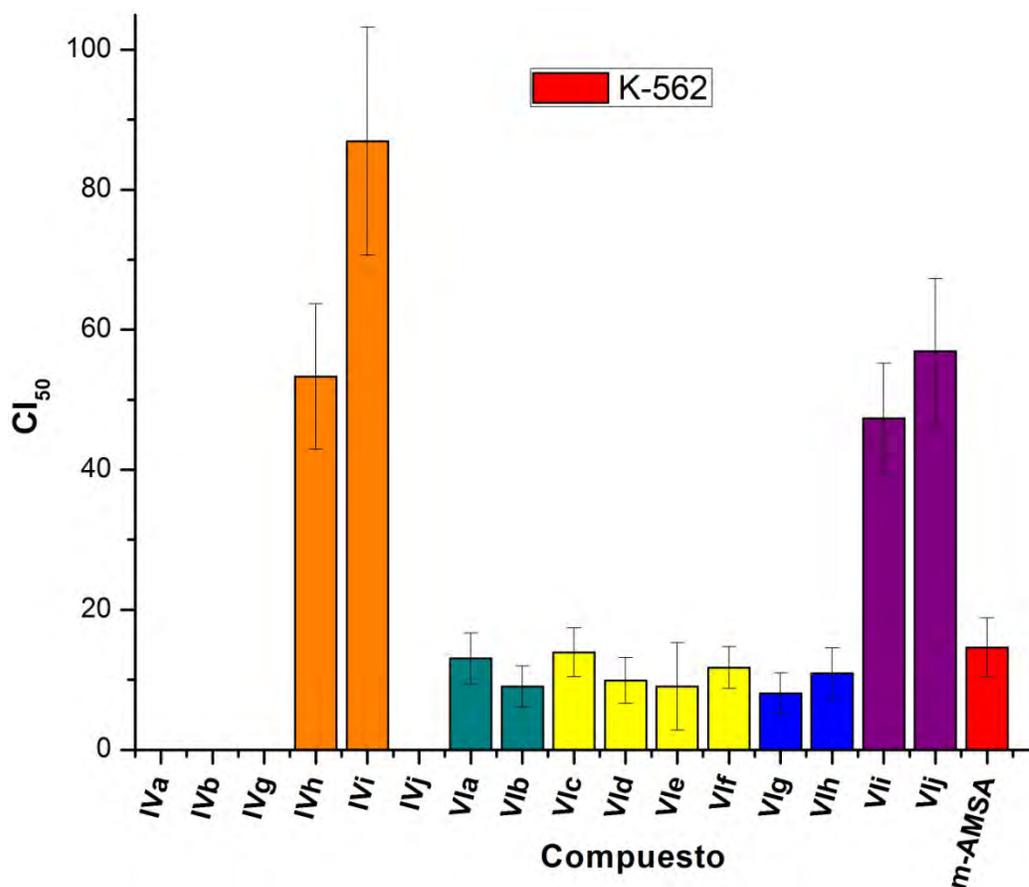


Figura 50. Gráfica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Al analizar el comportamiento de las series **3-5** es evidente que éstas muestran mayor actividad en comparación con el resto de las series, no observándose una diferencia significativa respecto al compuesto de referencia.

Para el caso de la serie **2**, nuevamente el derivado **IVh** es el que presenta mejor actividad biológica de todos los derivados sintetizados. El caso de la serie **6** es el mismo, si bien presentan actividad citotóxica moderada, ésta no es significativa respecto al compuesto de referencia.





5.2.7.4 SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la Figura 51 se realiza el comparativo en la línea celular SW-620, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

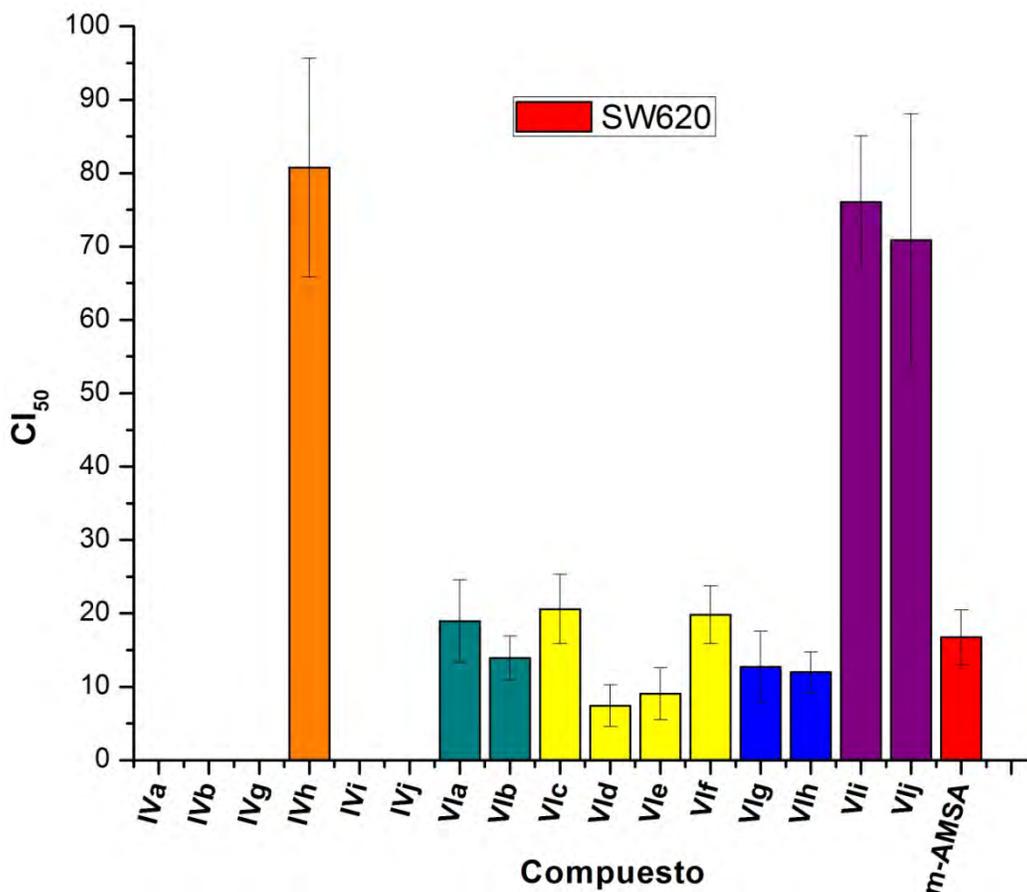


Figura 51. Gráfica de CI_{50} considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Se mantiene la tendencia a que las series 3-5 sean más activas que el resto, sin embargo se observan algunas particularidades. Los compuestos **VIa**, **VIb**, **VIc**, **VIg** y **VIh** se pueden considerar igual de activos o sin diferencia significativa respecto a *m*-AMSA; sólo los compuestos **VId** y **VIe** son más activos que la sustancia de referencia. Para el caso de la serie 2, nuevamente el derivado **IVh** es el que presenta actividad biológica de todos los derivados sintetizados. El caso de la serie 6 es el mismo, si bien presentan actividad citotóxica moderada, esta no es significativa respecto al compuesto de referencia.

De acuerdo a este análisis, aparentemente, la línea celular SW480 es la más susceptible para este conjunto de sustancias novedosas.





6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Reactivos y equipo.

Las materias primas utilizadas en la obtención de todos los intermediarios, así como compuestos finales, se adquirieron comercialmente en grado reactivo. La caracterización de los intermediarios previamente reportados se realizó por comparación de sus puntos de fusión y mediante cromatografía en capa fina comparativa con una muestra analítica mostrando concordancia con lo reportado en la literatura.⁶

Para la evaporación de los disolventes empleados, se utilizó un evaporador rotatorio marca IKA HB10 Basic. En la destilación a presión reducida se empleó una bomba para vacío marca FECISA, modelo FE-1405 con capacidad máxima de 0.1 mm Hg. Los puntos de fusión se determinaron mediante un aparato Fischer-Johns y no están corregidos.

Los espectros de RMN ¹H, así como la preparación de las muestras para el análisis de Resonancia Magnética Nuclear de Líquidos, el ajuste del equipo y la adquisición del núcleo de Hidrógeno, se realizó en un aparato Varian VxR-300S (400MHz), en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI), de la Facultad de Química, UNAM. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se expresa como: s = simple; sa = señal amplia; c = señal cuádruple; d = señal doble; dd = señal doble de doble; ddd = señal doble de doble de doble; t = señal triple; q = señal quintuple; m = señal múltiple. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆).

Los espectros de infrarrojo (IR), fueron determinados en un equipo Nicolet FT5SX en pastilla de KBr. Las unidades se reportan en cm⁻¹.

Los espectros de masa, fueron determinados por medio de Bombardeo de átomos rápidos (FAB), en un espectrómetro JEOL Sx102 empleando alcohol 3-nitrobencílico como matriz. El ión molecular se indica como M⁺. La nomenclatura se indica como m/z masa/carga, con su respectiva abundancia relativa. No se consideraron los picos correspondientes a la matriz para designar al pico base.





6.2 Cromatografía.

Para la separación por cromatografía en columna se empleó gel de sílice Merck 60 malla 70-230. Por otro lado, los análisis cromatográficos se llevaron a cabo en capa fina analítica siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice (Aldrich) con indicador de UV y espesor de 0.2 mm. Para la visualización de las placas se empleó una lámpara de luz UV y/o exposición a vapores de yodo.

Tabla 32. Sistemas de elución empleados

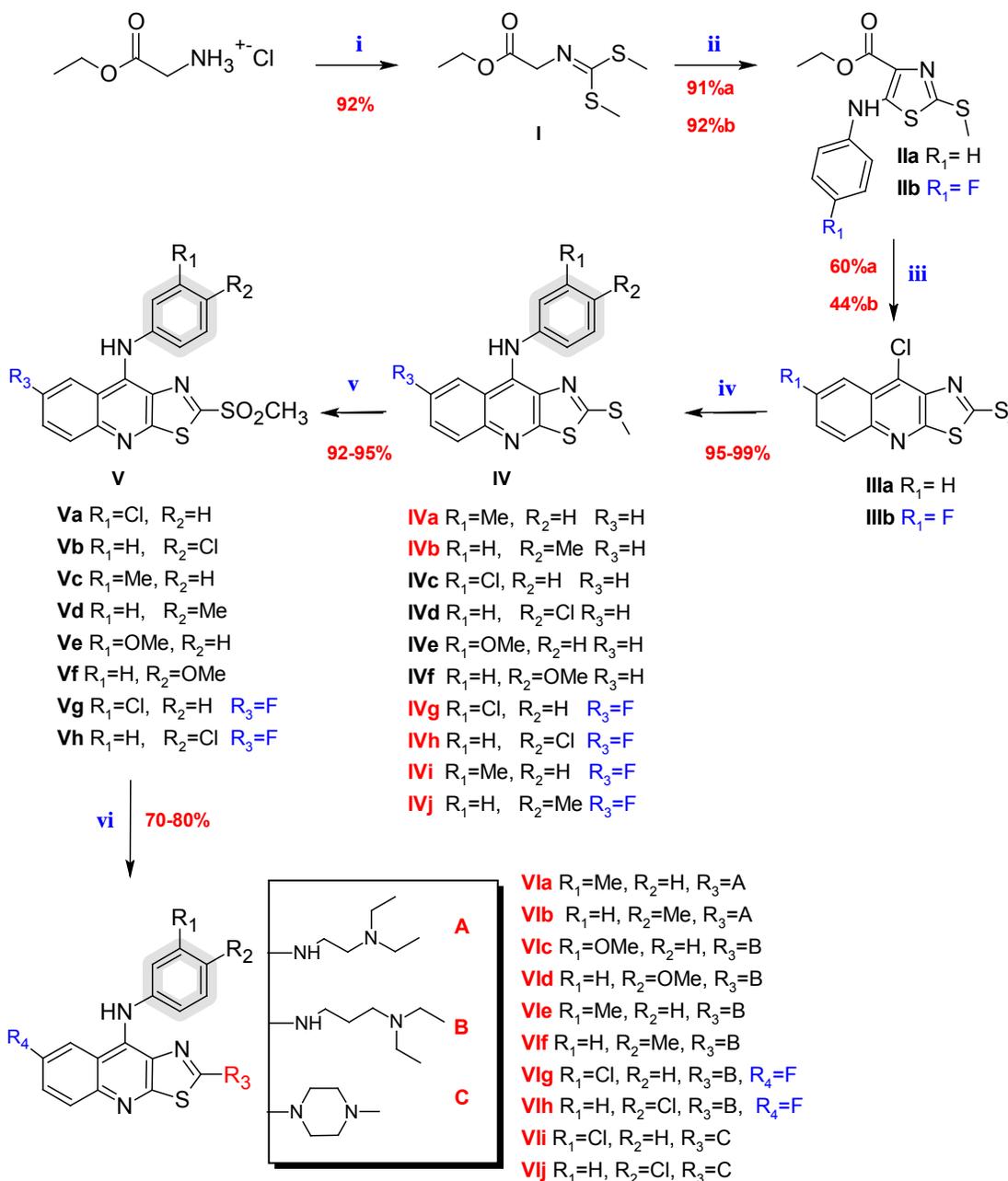
| Sistema | Mezcla de disolventes | Proporción |
|---------|---------------------------------------|------------|
| I | Hexano/Acetato de Etilo | 1:1 |
| II | Hexano/Acetato de Etilo | 7:3 |
| III | Cloroformo/Metanol/NH ₄ OH | 8:2:0.1 |
| IV | Cloroformo/Metanol/NH ₄ OH | 9:1:0.1 |
| V | Hexano/Acetato de Etilo | 8:2 |





6.3 Síntesis y descripción.

Parte química: Los compuestos propuestos fueron obtenidos mediante la siguiente ruta sintética:



(i) 1. TEA, CS₂, CH₃I. 2. K₂CO₃, CH₃I. (ii) *t*-BuOK, PhNCS-R. (iii) POCl₃/PPA, 130°C, 4 h/145°C, 9 h; (iv) H₂N-C₆H₄-R, BuOH, reflujo 4h; (v) H₂O₂/AcOH/Na₂WO₄·2H₂O T. amb 30min/ 6h.; (vi) Amina/DMF, 2h.

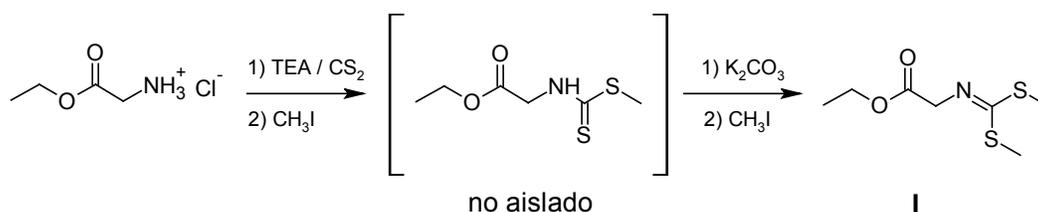
Nota: Los compuestos en ■ son derivados novedosos que se presentan para este trabajo. Los compuestos en ■ se han reportado previamente y se sintetizaron como intermediarios de los compuestos finales.

Esquema 5. Ruta de síntesis para la obtención de los derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.





6.3.1. N-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I)



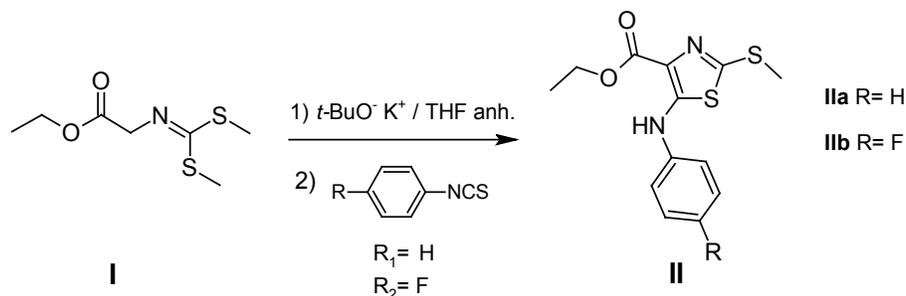
En un matraz de tres bocas, acondicionado con termómetro, refrigerante y embudo de adición, se mezclaron 200 mL de cloroformo con 50 g (0.361 mol) de clorhidrato de glicinato de etilo, la suspensión se agitó vigorosamente hasta disolución total empleando agitación mecánica. Posteriormente se adicionaron 83.5 mL (0.75 mol) de trietilamina, seguida de la adición de 21.6 mL (0.361 mol) de disulfuro de carbono, la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, al embudo de adición, se transfirió mediante una cánula, 22 mL (0.353 mol) de yoduro de metilo. Se mantuvo a reflujo durante 1 hora más y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

La solución resultante se lavó con agua destilada, posteriormente se concentró a presión reducida la fase orgánica obteniéndose un aceite amarillo el cual fue disuelto en 300 mL de acetona. A la solución amarilla resultante, se le agregaron lentamente una solución de 48 g de carbonato de potasio en 38 mL de agua, seguida de la adición de 22 mL de yoduro de metilo (0.353 mol). La reacción se calentó a 40°C , manteniendo un reflujo suave durante 3 horas, después de lo cual se retiró el calentamiento dejando enfriar la mezcla a temperatura ambiente y continuando la agitación durante 18 horas. Transcurrido este tiempo se eliminó la acetona a presión reducida, obteniéndose un aceite con coloración ámbar. Dicho aceite se purificó por destilación a presión reducida, colectándose la fracción que destiló entre $145-160^\circ\text{C}$. Se obtuvieron 68 g (0.328 mol) (90.9%) de un aceite incoloro con un R_f de 0.4 (sistema II, *Tabla 32*), que se torna amarillo con la exposición a la luz.





6.3.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIa)



En un matraz de tres bocas, Ace tipo Europeo, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, embudo de adición, condiciones anhidras y atmosfera de nitrógeno, se mezclaron 6.34 g de *tert*-butóxido de potasio (56.6mmol) en 200 mL de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión formada se enfrió a -75°C mediante un baño de hielo seco-acetona. Al embudo de adición se transfirió, mediante una cánula, una solución de 8.0g del compuesto I (38.64mmol) en 25 mL de THF anhidro, la cual se adicionó por goteo a la suspensión de *tert*-butóxido de potasio, manteniendo la temperatura a -75°C . Terminada la adición, la solución amarillo-naranja resultante, se agitó durante 90 minutos a la misma temperatura. A continuación se transfirió al embudo de adición una solución de 4.8 mL de isotiocianato de fenilo (38.64mmol) en 15 mL de THF anhidro y se adicionó por goteo, cuidando que la temperatura se mantuviera a -75°C . Se dejó agitar durante 50 minutos más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura se acercó a -10°C , se formó un precipitado amarillo. La suspensión formada se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la suspensión se vertió lentamente sobre 1600 mL de agua con agitación constante, formándose un precipitado blanco-rosado el cual se separó y secó por filtración al vacío. El crudo se recrystalizó en etanol obteniéndose un sólido cristalino blanco el cual se separó y secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 10.4 g (35.37mmol, 91.5%) del compuesto II (Lit. 90%) con un punto de fusión de 80°C y un R_f de 0.57 (sistema II, *Tabla 32*).

6.3.3. 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-fluorofenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIb)

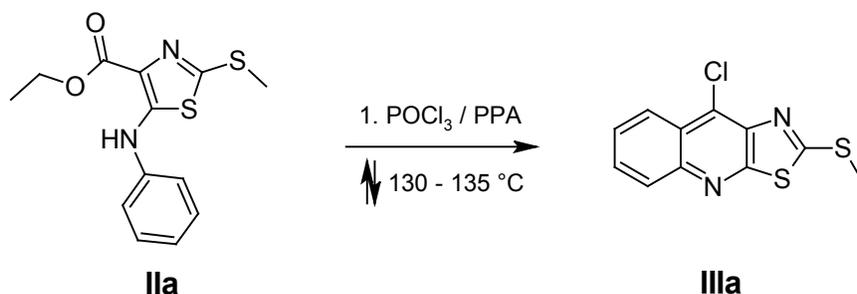
En un matraz de tres bocas, Ace tipo Europeo, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, embudo de adición, condiciones anhidras y atmosfera de nitrógeno, se mezclaron 6.34 g de *tert*-butóxido de potasio (56.6mmol) en 200 mL de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión formada se enfrió a -75°C mediante un baño de hielo seco-acetona. Al embudo de adición se transfirió, mediante una cánula, una solución de 8.0 g de I





compuesto I (38.64mmol) en 25 mL de THF anhidro, la cual se adicionó por goteo a la suspensión de *ter*-butóxido de potasio, manteniendo la temperatura a -75°C . Terminada la adición, la solución amarillo-naranja resultante, se agitó durante 90 minutos a la misma temperatura. A continuación se transfirió al embudo de adición una solución de 5.9 g de 4-fluorofenilisotiocianato (38.64 mmol) en 15 mL de THF anhidro y se adicionó por goteo, cuidando que la temperatura se mantuviera a -75°C . Se dejó agitar durante 90 minutos más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura se acercó a -10°C , se formó un precipitado amarillo. La suspensión formada se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la suspensión se vertió lentamente sobre 1600 mL de agua con agitación constante, formándose un precipitado blanco-rosado el cual se separó y secó por filtración al vacío. El crudo se recristalizó en etanol obteniéndose un sólido cristalino blanco el cual se separó y secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 11.2 g (35.9mmol, 92.8%) del compuesto IIb (Lit. 90.6%) con un punto de fusión de 75°C y un R_f de 0.57 (sistema II, *Tabla 32*).

6.3.4. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IIIa)



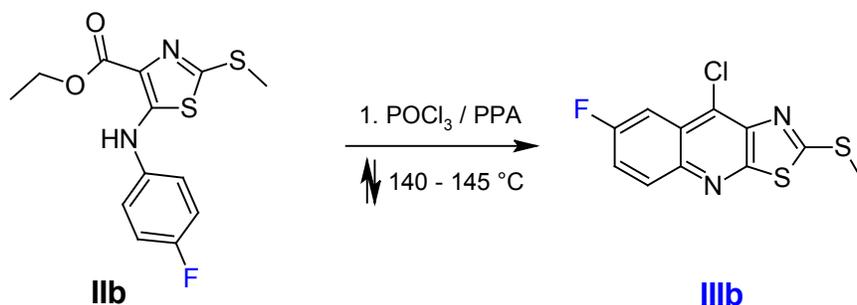
En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante y trampa de humedad, se colocaron 2.94 g (10mmol) del compuesto IIa, se adicionaron 710 mg de ácido polifosfórico y 3 mL de ox icloruro de fósforo (11.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó, con agitación constante hasta alcanzar un reflujo suave ($130\text{-}135^{\circ}\text{C}$), el cual se mantuvo por cuatro horas. Después de lo cual se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, posteriormente se agregaron 10 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite obtenido, precipitó un sólido color naranja; la suspensión se vertió sobre 100 mL de agua y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado amarillo-café se separó por filtración al vacío y se secó por succión. El crudo se suspendió en metanol, se calentó ligeramente con agitación durante 5 minutos y se filtró para obtener 1.6 g (6 mmol, 60%) del compuesto IIIa (Lit. 60.3%), con un punto de fusión de 160°C y un R_f de





0.65 (sistema II, *Tabla 32*). Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁵⁰

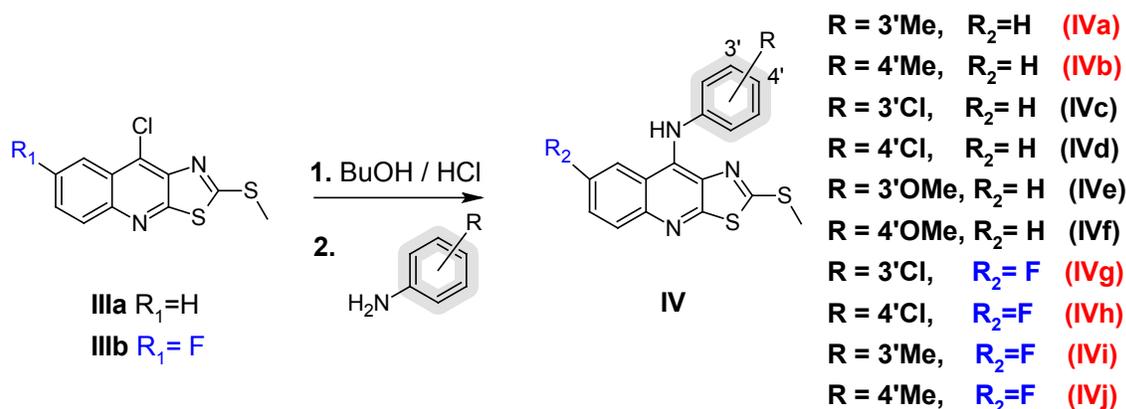
6.3.5 9-Cloro-7-fluoro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IIIb**)



En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante y trampa de humedad, se colocaron 3.12 g (10 mmol) del compuesto **IIb**, se adicionaron 1.1 g de ácido polifosfórico y 3.5 mL de oxicluro de fósforo (13.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó, con agitación constante hasta alcanzar un reflujo suave (140-145°C), el cual se mantuvo por siete horas. Después de lo cual se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, posteriormente se agregaron 15 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite obtenido, precipitó un sólido color amarillo; el cual se separó por filtración al vacío y secó por succión. Posteriormente este sólido se suspendió en 5 mL de agua desionada y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El crudo se suspendió en metanol frío con agitación durante 5 minutos y se filtró para obtener 1.25 g (4.4 mmol, 43.9%) del compuesto **IIIb** (Lit. 35%), con un punto de fusión de 184-186°C y un R_f de 0.65 (sistema II, *Tabla 32*). Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁵¹



6.3.6. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metiltio)tiазolo[5,4-*b*]quinolina y 9-anilino-7-fluoro-2-(metiltio)tiазolo[5,4-*b*]quinolina



Nota: Los compuestos en ■ son derivados novedosos que se presentan para este trabajo. Los compuestos en ■ se han reportado previamente y se sintetizaron como intermediarios de los compuestos finales.

En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante se suspendieron 533 mg (2 mmol) del compuesto **IIIa** ó 570 mg (2mmol) del compuesto **IIIb** respectivamente en 8 mL de butanol y se añadieron 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se agitó por 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se agregaron 3 mmol de la anilina con el patrón de sustitución deseado, y se calentó la mezcla de reacción a refluxo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente, se colectó el sólido por filtración al vacío, el residuo se suspendió en 15 mL de agua y se ajustó el pH a 8 con carbonato de sodio al 10%, se filtró nuevamente al vacío, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

Los productos obtenidos fueron comparados por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado.⁵⁰

6.3.6.1. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IVa**)

| Propiedades Físicas y Espectrocópicas | | | |
|---|----------------|-----------------------------|---|
| Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo | IVa | Formula Molecular | C ₁₈ H ₁₅ N ₃ S ₂ |
| | | Peso molecular (uma) | 337 |
| | | Punto de fusión | 216-218°C |
| | | Rendimiento: | 667mg (98.8%) |
| | | R_f: | 0.52 (sistema II, <i>Tabla 32</i>) |
| Constantes Espectrocópicas | | | |
| IR (KBr, cm⁻¹): 3123(NH), 3019(-CH ₃), 1619, 1593, 1568, 1543, 1502(aromáticos), 751(C-S) | | | |
| RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.32 (s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.33(s, 3H) S- CH ₃ ; 7.07(m, 3H) H-2', H-4' y H-6'; 7.28(dd, J=12, 7.83Hz, 1H) H-5'; 7.64 (ddd, J= 8.4, 6.8, 1.2Hz, 1H) H-7; 7.89(ddd, J=7.43,1.57Hz, 1H) H-6; 7.98(dd, J=7.43, 1.2Hz, 1H) H-5; 8.6(d, J=8.61Hz, 1H)H-8; 10.42(s, 1H) -NH-Ar- | | | |
| EM (FAB, m/z): 338 ([MH] ⁺ 100%), 339 ([MH+1] ⁺ , 50%) | | | |

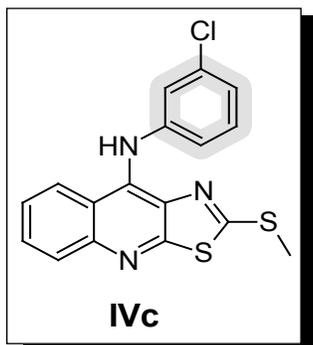
6.3.6.2. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IVb**)

| Propiedades Físicas y Espectrocópicas | | | |
|---|----------------|-----------------------------|---|
| Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo | IVb | Formula Molecular | C ₁₈ H ₁₅ N ₃ S ₂ |
| | | Peso molecular (uma) | 337 |
| | | Punto de fusión | 220-224°C |
| | | Rendimiento: | 667mg (98.8%) |
| | | R_f: | 0.52 (sistema II, <i>Tabla 32</i>) |
| Constantes Espectrocópicas | | | |
| IR (KBr, cm⁻¹): 3125(NH), 3023(-CH ₃), 1601, 1571, 1547, 1533, 1478(aromáticos), 753(C-S) | | | |
| RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.31 (s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.35(s, 3H) S-CH ₃ ; 7.13(d, J=8.22Hz,2H) H-3' y H-5'; 7.17(d, J=8.61Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.58 (ddd, J= 8.22,7.04Hz, 1H) H-7; 7.82(ddd, J=7.04,7.43Hz, 1H) H-6; 7.93(dd, J=8.61Hz, 1H) H-5; 8.5(d, J=8.22Hz, 1H)H-8; 10.01(s, 1H) -NH-Ar- | | | |
| EM (FAB, m/z): 338 ([MH] ⁺ 60%), 339 ([MH+1] ⁺ , 16%). | | | |



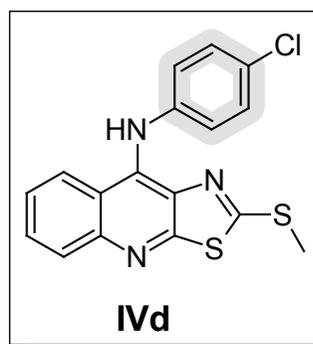


6.3.6.3. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVc)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, y utilizando como materias primas el compuesto **IIIa** (533 mg, 2mmol) y 3-cloroanilina (0.315 mL, 3mmol), se obtuvieron 700 mg (97.8%) de un sólido amarillo ocre del compuesto **IVc**, con un R_f de 0.64 (sistema II, *Tabla 32*) y un punto de fusión de 185-187°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁵⁰

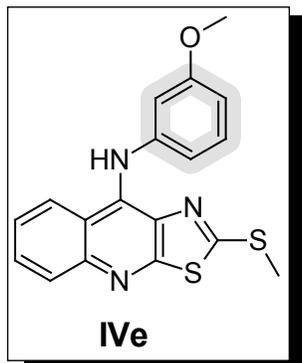
6.3.6.4. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVd)



Usando el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, y utilizando como materias primas el compuesto **IIIa** (533 mg, 2mmol) y la 4-cloroanilina (382.7 mg, 3mmol), se obtuvieron 705 mg (98.5%) de un sólido amarillo que corresponde al compuesto **IVd**, con un R_f de 0.51 (sistema II, *Tabla 32*) y un punto de fusión de 183-185°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁵⁰

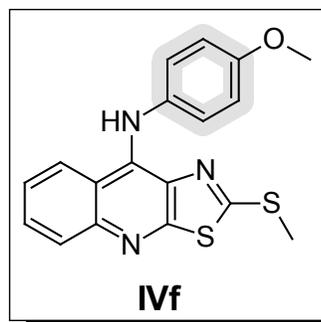


6.3.6.5. 9-[(3-Metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVe)



Mediante el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, utilizando como materias primas el compuesto **IIIa** (533 mg, 2mmol) y *m*-anisidina (0.335 mL, 3mmol), se obtuvieron 683 mg (96.6%) de un sólido amarillo canario del compuesto **IVe**, con un R_f de 0.48 (sistema II, *Tabla 32*) y un punto de fusión de 175-179°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado.⁵⁰

6.3.6.6. 9-[(4-Metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVf)



Se obtuvieron 650 mg (92%) de un sólido amarillo oscuro con un $R_f=0.51$ (sistema II, *Tabla 32*) y un punto de fusión de 205-207°C haciendo reaccionar, mediante el procedimiento descrito en el punto 6.3.6, 533 mg (2mmol) del compuesto **IIIa** y 370 mg (3 mmol) de *p*-anisidina. Un análisis por cromatografía en capa fina comparativa con una muestra de referencia, reveló que el producto obtenido corresponde al compuesto **IVf**.

6.3.6.7. 7-fluoro-9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (**IVg**)

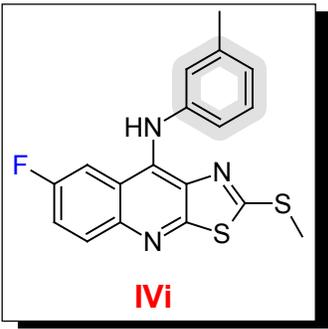
| | | | |
|---|-----------------------------|----------------------|--|
| Estructura Química: | | Formula Molecular | C ₁₇ H ₁₁ ClFN ₃ S ₂ |
| | | Peso molecular (uma) | 375 |
| Aspecto: | Sólido Amarillo Canario. | Punto de fusión | 192-195°C |
| | | Rendimiento: | 687mg (91.4%) |
| | | R _f : | 0.64 (sistema II, <i>Tabla 32</i>) |
| Constantes Espectroscópicas | | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3143(NH), 1590, 1577, 1535, 1479, 1443(aromáticos), 682(C-S), 782(C-Cl) | | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.4 (s, 3H) S-CH ₃ ; 7.10 (dd, J= 8.22, 6.26 2H) H-2' y H-4'; 7.19 (t, J=4.3Hz, 1H) H-6'; 7.32 (t, J= 8.22, 7.38Hz, 1H) H-5'; 7.74(ddd, J=9.4, 7.8, 2.74Hz, 1H) H-6; 8.02(dd, J=9.34, 5.5Hz, 1H) H-5; 8.31(dd, J=11, 2.7Hz, 1H)H-8; 9.89(s, 1H) –NH-Ar- | | | |
| EM (FAB, m/z): 376 ([MH] ⁺ 100%). | | | |

6.3.6.8. 7-fluoro-9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (**IVh**)

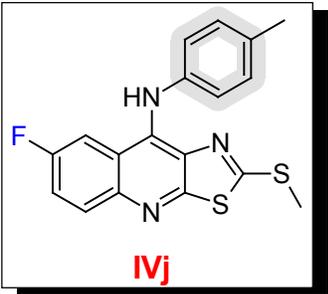
| | | | |
|---|-----------------|----------------------|--|
| Estructura Química: | | Formula Molecular | C ₁₇ H ₁₁ ClFN ₃ S ₂ |
| | | Peso molecular (uma) | 375 |
| Aspecto: | Sólido Amarillo | Punto de fusión | 208-210°C |
| | | Rendimiento: | 735mg (97.7%) |
| | | R _f : | 0.60 (sistema II, <i>Tabla 32</i>) |
| Constantes Espectroscópicas | | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3434(NH), 1596, 1578, 1543, 1510, 1476(aromáticos), 750(C-S), 816(C-Cl) | | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.37 (s, 3H) S-CH ₃ ; 7.17(d, J=8.61Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.36(d, J=8.61Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.74 (m, 1H) H-6; 8.01(dd, J=9.4, 5.5Hz, 1H) H-5; 8.34(dd, J=11.2, 2.2Hz, 1H) H-8; 9.91(s, 1H) –NH-Ar- | | | |
| EM (FAB, m/z): 376 ([MH] ⁺ 64%). | | | |



6.3.6.9. 7-fluoro-9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVi)

| | | | |
|---|---|-----------------------------|--|
| Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo |  | Formula Molecular | C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₃ S ₂ |
| | | Peso molecular (uma) | 355 |
| | | Punto de fusión | 193-195°C |
| | | Rendimiento: | 675mg (95%) |
| | | R_f: | 0.52 (sistema II, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3117(NH), 3028(-CH ₃), 1592, 1576, 1544, 1509, 1477(aromáticos), 760(C-S) | | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2.29 (sa, 6H) Ar-CH ₃ y S-CH ₃ ; 7.02(m, 2H) H-2' y H-4'; 7.07(s, 1H) H-6'; 7.24 (dd, J= 7.83Hz, 1H) H-5'; 7.79(ddd, J=9.3, 7.9, 2.7Hz, 1H) H-6; 8.02(dd, J=9.4, 5.1Hz, 1H) H-5; 8.43(dd, J=11.2, 2.5Hz, 1H)H-8; 10.22(s, 1H) –NH-Ar- | | | |
| EM (FAB, m/z): 356 ([MH] ⁺ 100%), 357 ([MH+1] ⁺ , 25%). | | | |

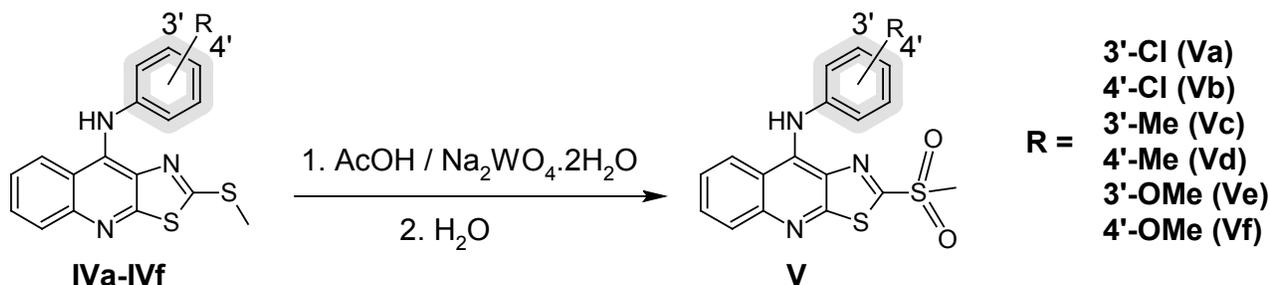
6.3.6.10. 7-fluoro-9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVj)

| | | | |
|---|---|-----------------------------|--|
| Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo |  | Formula Molecular | C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₃ S ₂ |
| | | Peso molecular (uma) | 355 |
| | | Punto de fusión | 195-197°C |
| | | Rendimiento: | 680mg (95.6%) |
| | | R_f: | 0.52 (sistema II, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3649(NH), 3027(-CH ₃), 1600, 1577, 1544, 1503, 1480(aromáticos), 650(C-S) | | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2.29 (s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.32(s, 3H) S-CH ₃ ; 7.09(d, J=8.22Hz,2H) H-3' y H-5'; 7.15(d, J=8.22Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.73 (m, 1H) H-6; 7.99(dd, J=9.4, 5.5, Hz,1H) H-5; 8.3(dd, J=11, 2.3Hz, 1H)H-8; 9.83(s, 1H) –NH-Ar- | | | |
| EM (FAB, m/z): 356 ([MH] ⁺ 100%), 357 ([MH+1] ⁺ , 25%). | | | |



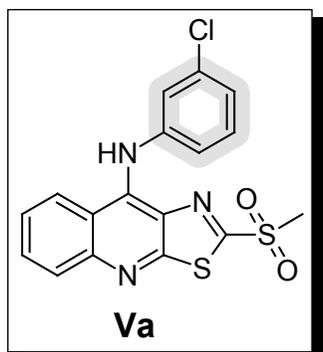


6.3.7 Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metilsulfonyl)thiazolo[5,4-b]quinolina.



En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante de aire, se suspendieron 1.2 mmol del compuesto **IV** (**IVa-IVf**) con el patrón de sustitución deseado, en 5 mL de ácido acético glacial, seguidamente se adicionaron 20 mg de tungstato de sodio dihidratado. La suspensión se agitó durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionaron, por goteo, 3 mL de peróxido de hidrógeno al 30%, la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión formada se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo con agitación constante. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

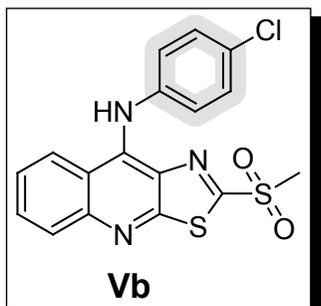
6.3.7.1 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonyl)thiazolo[5,4-b]quinolina (Va)



Empleando como materia prima 433 mg del compuesto **IVc** (1.2mmol), mediante una modificación al procedimiento descrito en la sección 6.3.7., variando a 35 mg tungstato de sodio dihidratado y 5 mL de peróxido de hidrógeno al 30%, la reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de 2.5 h. Se obtuvieron 443 mg (1.1mmol, 94.6%) de un sólido amarillo oscuro que corresponde al compuesto **Va**, con un punto de fusión de 221-224°C y un R_f de 0.56 (sistema I, *Tabla 32*). El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁵⁰

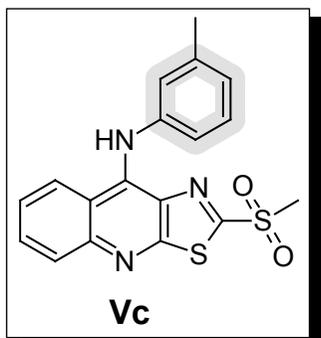


6.3.7.2. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vb)



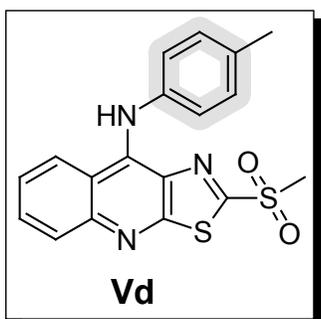
Empleando como materia prima 433 mg del compuesto **IVd** (1.2 mmol), mediante una modificación al procedimiento descrito en la sección 6.3.7., variando a 35 mg tungstato de sodio dihidratado y 5 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, la reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de 2.5h. Se obtuvieron 430 mg (1.1 mmol, 92%) de un sólido amarillo oscuro que corresponde al compuesto **Vb**, con un punto de fusión de 260-264°C y un R_f de 0.56 (sistema I, *Tabla 32*). El producto obtenido se comparó por ^{13}C NMR con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁵⁰

6.3.7.3. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vc)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.7., utilizando como materia prima 360 mg (1.1 mmol) del compuesto **IVa**, se obtuvieron 400 mg (1.1 mmol, 98.4%) de un sólido amarillo canario, correspondiente al compuesto **Vc**, el cual presenta un punto de fusión de 163-166°C y un R_f 0.52 (sistema I, *Tabla 32*).

6.3.7.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vd)

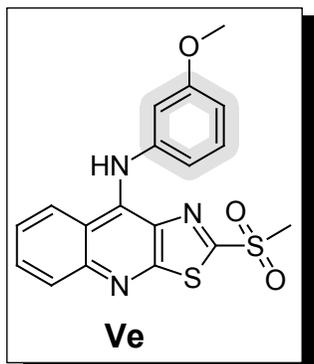


Se obtuvieron 346 mg (93.6%, 1 mmol) de un sólido amarillo canario con un R_f 0.51 (sistema I, *Tabla 32*) y un punto de fusión de 205-207°C haciendo reaccionar mediante el procedimiento descrito en el punto 7.4.5., 330 mg (1 mmol) del compuesto **IVb**.



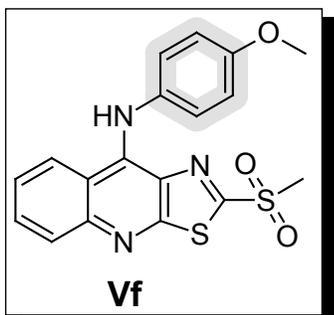


6.3.7.5. 9-[(3-Metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Ve)



Seguendo la descripción de la sección 6.3.7., usando el compuesto **IVe** (400 mg, 1.1 mmol) como materia prima, se obtuvieron 334 mg (78.7%) de un sólido amarillo oscuro que corresponde al compuesto **Ve**, con un R_f de 0.43 (sistema I, *Tabla 32*) y un punto de fusión de 215-217°C, el producto obtenido fue comparado con una muestra de referencia.

6.3.7.6. 9-[(4-Metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vf)



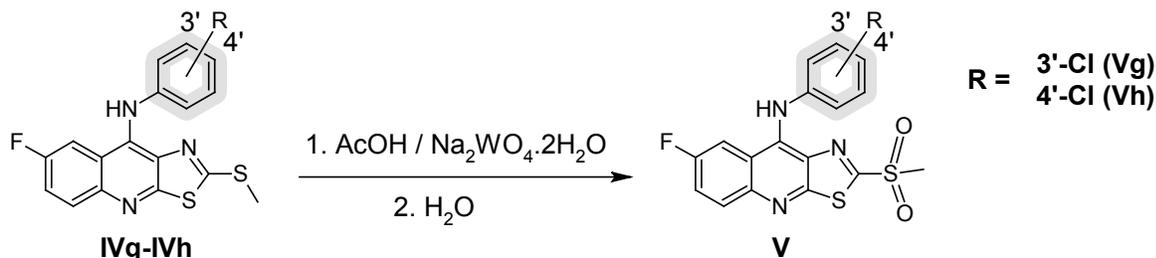
Empleando como materia prima 400 mg del compuesto **IVf** (1.1 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección 7.4.5. Se obtuvieron 346 mg (0.9 mmol, 81.6%) de un sólido amarillo oscuro correspondiente al compuesto **Vf**, con un punto de fusión de 225-227°C y un R_f de 0.46 (sistema I, *Tabla 32*). El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas se reportan en la

referencia descrita.



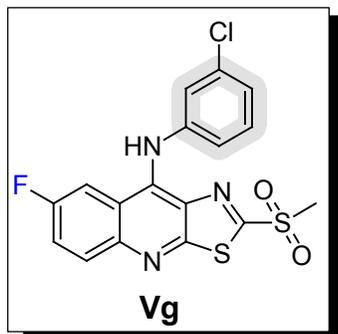


6.3.8 Método general para la obtención de derivados de 9-fluoro-7-(3'-R-4'-R)-2-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-b]quinolina.



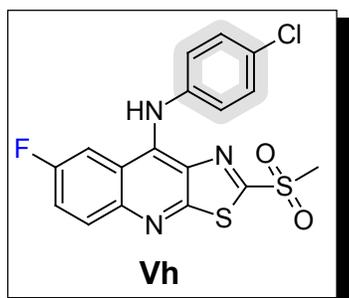
En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante de aire, se suspendieron 1.2 mmol del compuesto **IV** (**IVg-IVh**) con el patrón de sustitución deseado, en 5 mL de ácido acético glacial, en seguida se adicionaron 60 mg de tungstato de sodio dihidratado. La suspensión se dejó en agitación durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionaron, por goteo, 6 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6h. La suspensión formada se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo con agitación constante. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

6.3.8.1 7-fluoro-9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-b]quinolina (**Vg**)



Empleando como materia prima 460 mg del compuesto **IVg** (1.2 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección 6.3.8. Se obtuvieron 470 mg (1.2 mmol, 96%) de un sólido naranja que corresponde al compuesto **Vg**, con un R_f de 0.56 (sistema I, *Tabla 32*).

6.3.8.2. 7-fluoro-9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonyl)tiазolo[5,4-b]quinolina (**Vh**)

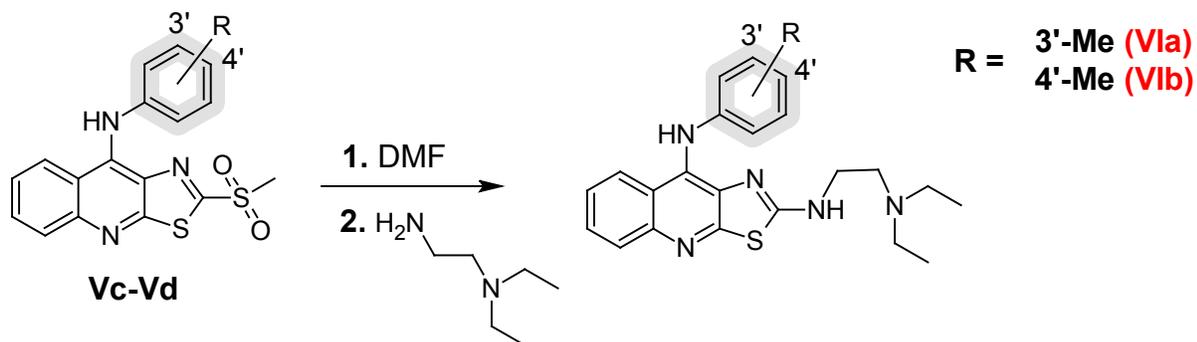


Mediante el procedimiento descrito en la sección 6.3.8., utilizando como materia prima 440 mg (1.2 mmol) del compuesto **IVh**, se obtuvieron 397 mg (1 mmol, 81.1%) de un sólido naranja, que corresponde al compuesto **Vh**, con un $R_f=0.58$ (sistema I, *Tabla 32*).





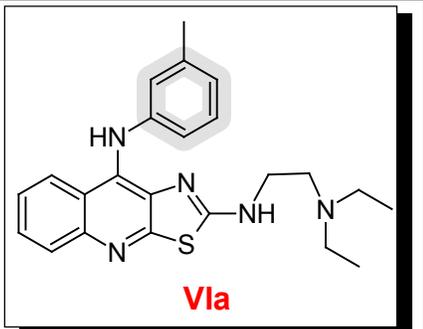
6.3.9 Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]-9-anilino[tiazolobenzotiazolo[5,4-*b*]quinolina].



En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 0.6 mmol del compuesto **V** (**Vc-Vd**), con el patrón de sustitución deseado, en 5 mL de DMF, dejando en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.6 mmol de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina, formándose una solución rojiza la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución rojiza se tornó ámbar. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo formándose un precipitado el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido ligeramente amarillo se recristalizó en éter diisopropílico, se filtró al vacío y se secó por succión.

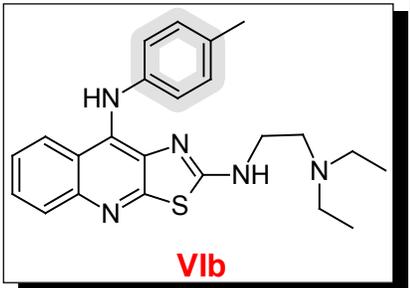
6.3.9.1. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina

(VIa)

| | | | |
|--|---|-----------------------------|--|
| Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo claro |  <p style="text-align: center;">VIa</p> | Formula Molecular | C ₂₃ H ₂₇ N ₅ S |
| | | Peso molecular (uma) | 405 |
| | | Punto de fusión | 45-47°C |
| | | Rendimiento: | 214mg (87.9%) |
| | | R_f: | 0.84 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3200(NH), 2967, 2932, 2872 (CH), 1599, 1557, 1495, 1480, 1416(aromáticos) | | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.87 (t, J=7.04, 6H) 2-CH ₃ ; 2.18 (s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.38 (c, J= 7.43, 7.04 Hz, 4 H) -CH ₂ (B); 2.51 (t, 2H) -CH ₂ (C); 3.28 (sa, 2H) NHCH ₂ ; 6.59 (m,3H) H-2', H-4' y H-6'; 7.0 (t, J=7.83 Hz, 1 H) H-5'; 7.39 (ddd, J=7.6,1.2Hz, 1 H) H-7; 7.53 (ddd, J=7.04,1.17Hz, 1 H)H-6; 7.84 (d, J= 7.83Hz, 1H) H-5; 8.04 (d, J= 7.83, 1H)H-8, 8.23 (sa, 1H) -NH-; 8.35 (s, 1H)-NH-Ar. | | | |
| EM (FAB, m/z): 406 ([MH] ⁺ 100%), 407 ([MH+1] ⁺ , 27%). | | | |

6.3.9.2 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina

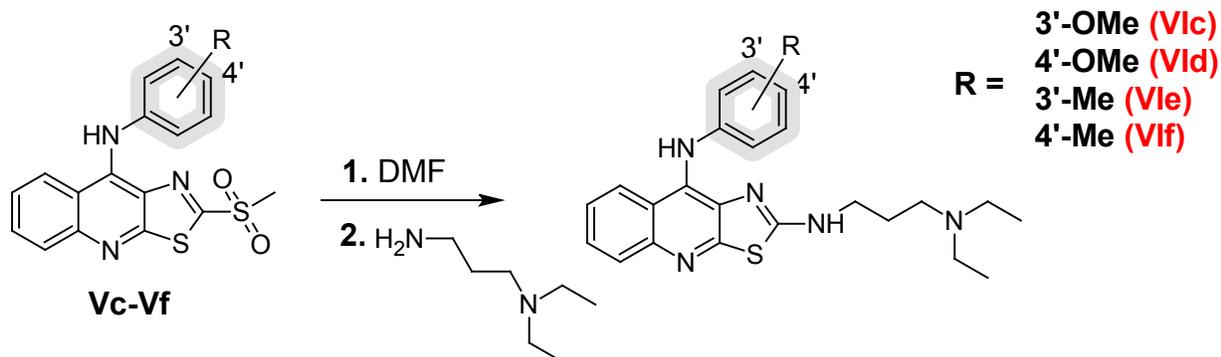
(VIb)

| | | | |
|--|---|-----------------------------|--|
| Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo claro |  <p style="text-align: center;">VIb</p> | Formula Molecular | C ₂₃ H ₂₇ N ₅ S |
| | | Peso molecular (uma) | 405 |
| | | Punto de fusión | 47-49°C |
| | | Rendimiento: | 220mg (90.4%) |
| | | R_f: | 0.83(sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3355(NH), 2967, 2932, 2870 (CH), 1600, 1559, 1512, 1495 (aromáticos) | | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.88(t, J=7.04, 6H) 2-CH ₃ ; 2.20 (s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.38(c, J= 7.43, 7.04Hz, 4H) -CH ₂ (B); 3.27(c, J= 6.65Hz, 2H) NHCH ₂ ; 6.72 (d,J=8.22Hz, 2H) H-3', H-5'; 6.95(d, J=8.22Hz, 1 H) H-2' y H-6'; 7.39(ddd, J=8.3, 6.9, 1.2Hz, 1 H) H-7; 7.52(ddd, J=8.4, 6.8, 1.2Hz, 1H)H-6; 7.8(dd, J= 7.61Hz, 1H) H-5; 8.02(d, J= 8.22, 1H)H-8, 8.18(sa, 1H) -NH-; 8.31(s, 1H)-NH-Ar. | | | |
| EM (FAB, m/z): 406 ([MH] ⁺ 100%), 407 ([MH+1] ⁺ , 30%). | | | |





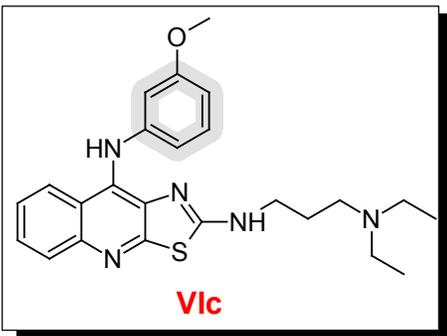
6.3.10 Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina.



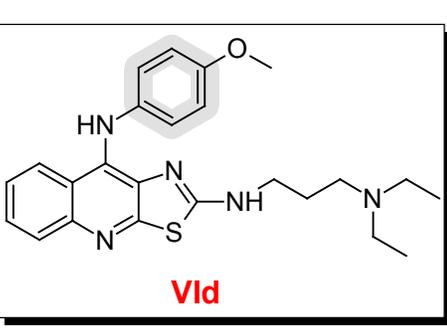
En un matraz de fondo redondo de un a boca, se suspendieron 0.6 mmol de l compuesto **V** (**Vc-Vf**), con el patrón de sustitución des eado, en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida, dejando en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.6 mmol de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina, formándose una solución rojiza la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución rojiza se tornó ámbar. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo formándose un precipitado el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido ligeramente amarillo se recrystalizó en éter diisopropílico, se filtró al vacío y se secó por succión.



6.3.10.1. 9-[(3-Metoxifenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vlc)

| | | |
|---|----------------------|---|
| Estructura Química:  | Formula Molecular | C ₂₄ H ₂₉ N ₅ OS |
| | Peso molecular (uma) | 435 |
| | Punto de fusión | 114-116°C |
| | Rendimiento: | 233mg (89.1%) |
| | R _f : | 0.62 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3359(NH), 2952, 2924, 2868 (CH), 1618, 1599, 1561, 1494, 1476 (aromáticos) | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.89(t, J=6.65, 6H) 2-CH ₃ ; 1.61(t, J=5.87Hz, 2H) -CH ₂ (D); 2.38(m, 6H) -CH ₂ (B)(C); 3.62(s, 3H) Ar-OCH ₃ ; 6.36 (sa,3H) H-2', H-4', H-6'; 7.0(m, 1H) H-5'; 7.4(dd, J=7.04Hz, 1H) H-7; 7.53(dd, J=6.65Hz, 1H)H-6; 7.85(d, J= 7.83Hz, 1H) H-5; 7.99(d, J= 8.22, 1H)H-8, 8.35(sa, 1H) -NH-; 8.41(s, 1H)-NH-Ar. | | |
| EM (FAB, m/z): 436 ([MH] ⁺ 100%), 437 ([MH+1] ⁺ , 32%). | | |

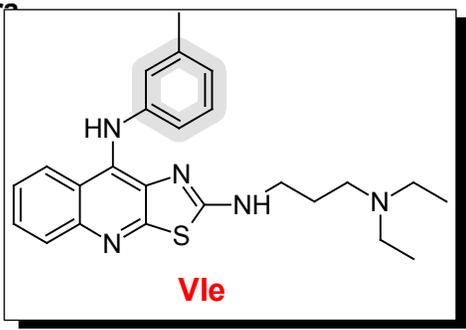
6.3.10.2. 9-[(4-Metoxifenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vld)

| | | |
|--|----------------------|---|
| Estructura Química:  | Formula Molecular | C ₂₄ H ₂₉ N ₅ OS |
| | Peso molecular (uma) | 435 |
| | Punto de fusión | 55-58°C |
| | Rendimiento: | 220mg (84.2%) |
| | R _f : | 0.64 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3358(NH), 2961, 2929, 2855 (CH), 1599, 1562, 1508, 1495, 1464 (aromáticos) | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.90(t, J=7.0, 6H) 2-CH ₃ ; 1.56(q, J= 7.04, 6.65, 2H) -CH ₂ (D); 2.38 (m, 6H) -CH ₂ (B)(C); 3.21(c, J= 6.65, 2H) -NHCH ₂ (E); 3.68(s, 3H) Ar-OCH ₃ ; 6.75 (d, J=9, 2H) H-3', H-5'; 6.83(d, J=9Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.34(ddd, J=7.83,7.43Hz, 1H) H-7; 7.5(dd, J=7.04Hz, 1H)H-6; 7.79(d, J= 8.61Hz, 1H) H-5; 8.0(d, J= 8.22, 1H)H-8, 8.17(sa, 1H) -NH-; 8.21(s, 1H) -NH-Ar | | |
| EM (FAB, m/z): 436 ([MH] ⁺ 47%), 437 ([MH+1] ⁺ , 15%). | | |

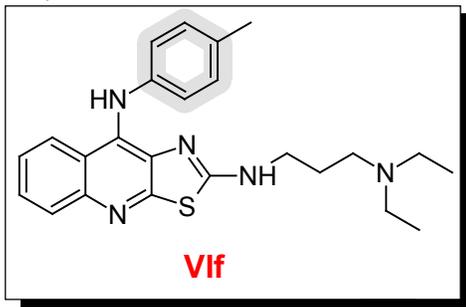




6.3.10.3. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vle)

| | | |
|---|-----------------------------|--|
| Estructura Química:  <p style="text-align: center;">Vle</p> | Formula Molecular | C ₂₄ H ₂₉ N ₅ S |
| | Peso molecular (uma) | 419 |
| | Punto de fusión | 60-63°C |
| | Rendimiento: | 213mg (84.6%) |
| | R_f: | 0.52 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm⁻¹): 3360(NH), 2961, 2929, 2820 (CH), 1603, 1590, 1561, 1493 (aromáticos) | | |
| RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.89(t, J=7.43, 6H) 2-CH ₃ ; 1.59(q, J=7.04Hz, 2H) -CH ₂ (D); 2.61(s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.38(m, 6H) -CH ₂ (B)(C); 3.26(c, 2H) NHCH ₂ ; 6.61 (m,3H) H-2', H-4', H-6'; 7.0(dd, J=7.83Hz, 1H) H-5'; 7.38(ddd, J=7.04, 1.17Hz, 1H) H-7; 7.53(ddd, J=8.3, 6.9, 1.6Hz, 1H)H-6; 7.83(d, J= 8.61Hz, 1H) H-5; 7.99(d, J= 7.43, 1H)H-8, 8.3(sa, 1H) -NH-; 8.33(s, 1H)-NH-Ar. | | |
| EM (FAB, m/z): 420 ([MH] ⁺ 100%), 421 ([MH+1] ⁺ , 32%). | | |

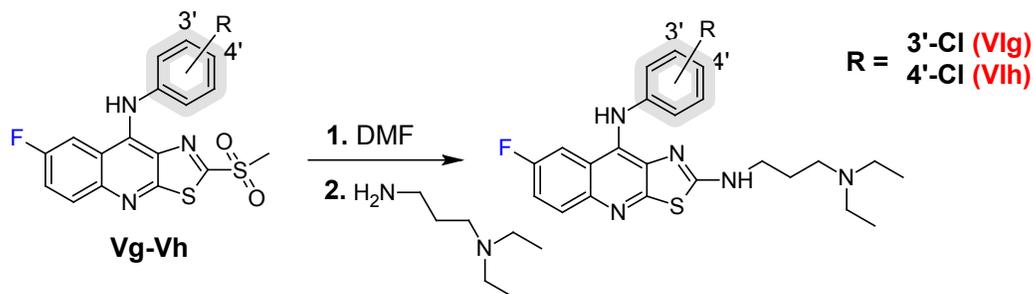
6.3.10.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vlf)

| | | |
|---|-----------------------------|--|
| Estructura Química:  <p style="text-align: center;">Vlf</p> | Formula Molecular | C ₂₄ H ₂₉ N ₅ S |
| | Peso molecular (uma) | 419 |
| | Punto de fusión | 79-82°C |
| | Rendimiento: | 220mg (87.4%) |
| | R_f: | 0.63 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm⁻¹): 3341(NH), 2965, 2927, 2869 (CH), 1600, 1559, 1511, 1494, 1470 (aromáticos) | | |
| RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10(t, J=6.26, 6H) 2-CH ₃ ; 1.6(sa, 2H) -CH ₂ (D); 2.78 (s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.91(sa, 6H) -CH ₂ (B)(C); 6.75 (d, J=8.22, 2H) H-3' y H-5'; 6.98(d, J=8.22Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.37(ddd, J=8.22,7.04Hz, 1H) H-7; 7.53(ddd, J=8.22, 7.04Hz, 1H)H-6; 7.83(d, J= 8.61Hz, 1H) H-5; 8.0(d, J= 8.22, 1H)H-8, 8.35(s, 1H) -NH-Ar; 8.42(s, 1H)-NH-. | | |
| EM (FAB, m/z): 420 ([MH] ⁺ 100%), 421 ([MH+1] ⁺ , 30%). | | |





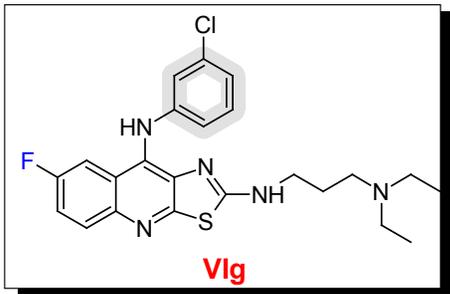
6.3.11. Método general para la obtención de derivados de 7-fluoro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina.



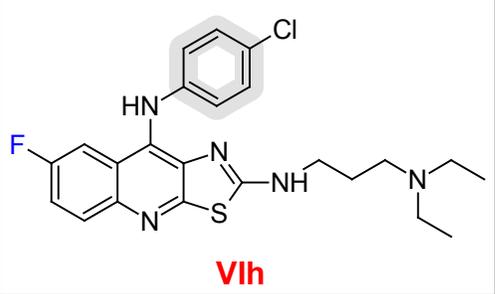
En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 0.6 mmol del compuesto **V (Vg-Vh)**, con el patrón de sustitución deseado, en 7 mL de DMF, dejando en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.6 mmol de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina, formándose una solución rojiza la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución rojiza se tornó ámbar. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo formándose un precipitado el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido aislado se purificó mediante cromatografía en columna abierta de gel de sílice (sistema de elución III, *Tabla 32*), el desarrollo de la columna se siguió mediante análisis por cromatografía en capa fina analítica (sistema de elución III, *Tabla 32*). Las fracciones de composición semejante se juntaron y se concentraron a presión reducida.



6.3.11.1. 7-fluoro-9-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIg)

| | | |
|---|-----------------------------|---|
| Estructura Química:  <p style="text-align: center;">VIg</p> | Formula Molecular | C ₂₃ H ₂₅ ClFN ₅ S |
| | Peso molecular (uma) | 457 |
| | Punto de fusión | 80-83°C |
| | Rendimiento: | 134mg (48.5%) |
| | R_f: | 0.62 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm⁻¹): 3174(NH), 2969, 2820(CH), 1608, 1589, 1565, 1502, 1482 (aromáticos) | | |
| RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.93 (t, J=7.04, 6H) 2-CH ₃ ; 1.64 (q, J=7.04Hz, 2H) -CH ₂ (D); 2.45(m, 6H) - CH ₂ (B)(C); 3.24 (c, 2H) - NHCH ₂ ; 6.71 (dd, J=7.83, 1.54Hz, 1H) H-6'; 6.77(dd, J=4.7Hz, 2H) H-2' y H-4'; 7.13 (dd, J= 8.22Hz 1H) H-5'; 7.45 (ddd, J=8.22, 6.26, 2.74Hz, 1H) H-6; 7.82 (dd, J= 11.2, 2.9Hz 1H) H-8; 7.91 (dd, J= 9.2, 5.7Hz 1H) H-5; 8.57(sa, 1H) -NH-; 8.76(s, 1H) -NH-Ar. | | |
| EM (FAB, m/z): 458 ([MH] ⁺ 80%), 459 ([MH+1] ⁺ , 34%). | | |

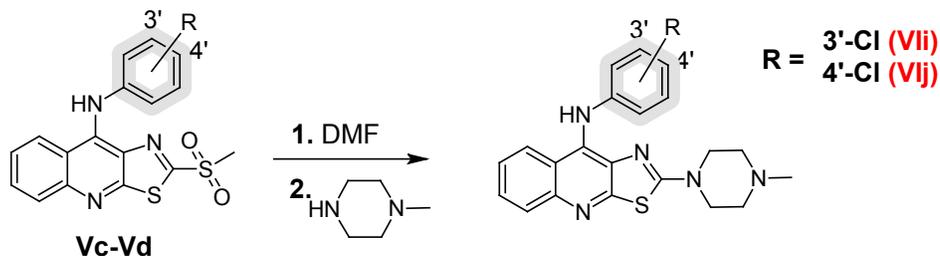
6.3.11.2. 7-fluoro-9-[(4-clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIh)

| | | |
|--|-----------------------------|---|
| Estructura Química:  <p style="text-align: center;">VIh</p> | Formula Molecular | C ₂₃ H ₂₅ ClFN ₅ S |
| | Peso molecular (uma) | 457 |
| | Punto de fusión | 133-135°C |
| | Rendimiento: | 180mg (65.5%) |
| | R_f: | 0.63 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm⁻¹): 3181(NH), 2958, 2922, 2850 (CH), 1607, 1586, 1562, 1502, 1487 (aromáticos) | | |
| RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.91(t, J=7.43, 6H) 2-CH ₃ (A); 1.58(q, J= 6.65, 2H) -CH ₂ (D); 2.40 (sa, 6H) - CH ₂ (B)(C); 3.21(c, J=6.65, 2H) - NHCH ₂ (E); 6.78 (d, J=9, 2H) H-2', H-6'; 7.17(d, J=8.91Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.45(ddd, J=9.3, 8.1, 2.9, 1H) H-6; 7.82(dd, J= 11, 2.7Hz, 1H) H-8; 7.91(dd, J= 9.2, 5.7, 1H) H-5; 8.48(sa, 1H) -NH-; 8.65(s, 1H) -NH-Ar | | |
| EM (FAB, m/z): 458 ([MH] ⁺ 20%) | | |





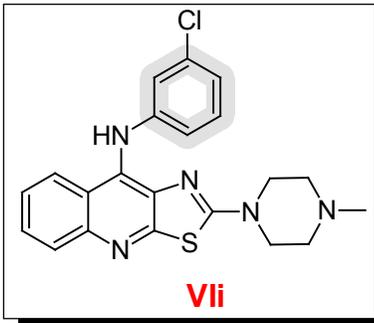
6.3.12. Método general para la obtención de derivados de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolina.



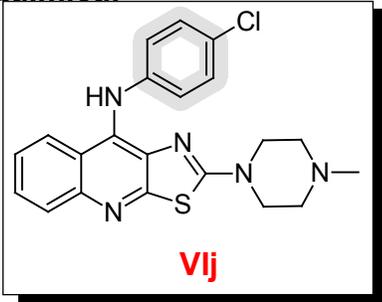
En un matraz de fondo redondo de un a boca, se suspendieron 0.6mmol de l compuesto **V (Va-Vb)**, con el patrón de sustitución deseado, en 6 mL de DMF, dejando en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.8mmol de *N*-metilpiperazina, formándose una solución rojiza la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución rojiza se tornó ámbar. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo formándose un precipitado el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido aislado se purificó mediante cromatografía en columna abierta de gel de sílice (sistema de elución IV, Tabla 32), e l desarrollo de la columna se siguió mediante análisis por cromatografía en capa fina analítica (sistema de elución IV, Tabla 32). Las fracciones de composición semejante se juntaron y se concentraron a presión reducida.



6.3.12.1. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vli)

| | | |
|--|-----------------------------|--|
| Estructura Química:  Vli | Formula Molecular | C ₂₁ H ₂₀ ClN ₅ S |
| | Peso molecular (uma) | 409 |
| | Punto de fusión | 72-75°C |
| | Rendimiento: | 180mg (73.2%) |
| | R_f: | 0.54 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3357(NH), 2938, 2846, 2794 (CH), 1593, 1552, 1498, 1476, 1446(aromáticos) | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.18(s, 3H) –NCH ₃ ; 2.37(t, J=5.09Hz, 4H) –CH ₂ -(B); 3.49(t, J=4.7Hz, 4H) –Ar-N-CH ₂ -(C); 6.8(m, 3H) H-2', H-4' y H-6'; 7.14(t, J=7.43Hz, 1H) H-5'; 7.46(ddd, J=8.4, 6.8, 1.2, 1H) H-7; 7.58(ddd, J= 8.3, 6.9, 1.6, 1H)H-6; 7.89(d, J=8.4 Hz, 1H) H-5; 8.06(dd, J=8.6,0.8Hz, 1H) H-8; 8.9(S, 1H) –NH-Ar. | | |
| EM (FAB, m/z): 410([MH] ⁺ 100%), 411 ([MH+1] ⁺ , 30%). | | |

6.3.12.2. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vlj)

| | | |
|---|-----------------------------|--|
| Estructura Química:  Vlj | Formula Molecular | C ₂₁ H ₂₀ ClN ₅ S |
| | Peso molecular (uma) | 409 |
| | Punto de fusión | 200-203°C |
| | Rendimiento: | 174mg (70.7%) |
| | R_f: | 0.52 (sistema IV, Tabla 32) |
| Constantes Espectroscópicas | | |
| IR (KBr, cm ⁻¹): 3376(NH), 2974, 2882, 2845 (CH), 1602, 1553, 1491, 1448, 1413(aromáticos) | | |
| RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.19(s, 3H) –NCH ₃ ; 2.37(t, J=5.09Hz, 4H) –CH ₂ -(B); 3.48(t, J=4.7Hz, 4H)–Ar-N-CH ₂ -(C); 6.8(d, J=9Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.16(d, J=8.61Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.44(ddd, J=8.3, 6.9, 1.2Hz, 1H) H-7; 7.57(ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz, 1H) H-6; 7.86(dd, J=7.43Hz, 1H) H-5; 8.05(d, J= 8.61, 1H)H-8; 8.79(s, 1H) -NH-Ar. | | |
| EM (FAB, m/z): 410([MH] ⁺ 100%), 411 ([MH+1] ⁺ , 30%). | | |





6.4. CITOTOXICIDAD EN LÍNEAS CELULARES.

Los ensayos de citotoxicidad de los compuestos finales, fueron realizados en el Departamento de Biología de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los efectos citotóxicos de los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas se determinaron en un panel de cuatro líneas celulares diferentes, dos de adenocarcinoma colorrectal (SW-480 y SW-620), una de cáncer cervicouterino (HeLa) y una más de leucemia humana mielógena (K-562) realizando un perfil dosis-respuesta gradual (1, 10, 30, 60 y 100 μ M) mediante el método de determinación MTT a 48 horas de exposición *in vitro*, expresándose como CI_{50} , que representa el promedio de tres experimentos independientes \pm la desviación estándar.





7. CONCLUSIONES.

Se sintetizaron y caracterizaron, mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas, 16 nuevos derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-b]quinolina y se determinó su actividad citotóxica sobre 4 líneas celulares tumorales. Las series homólogas superiores sintetizadas en su mayoría presentaron buena actividad en las cuatro líneas en relación al compuesto de referencia (*m*-AMSA).

En general, se optimizó el rendimiento de algunos de los pasos de la síntesis global, particularmente:

- ✓ El rendimiento obtenido para el compuesto **IIIb**, de 35% a 44%
- ✓ Se cambió como medio de reacción metanol por *n*-butanol, para la incorporación de anilinas en posición 9 del núcleo tricíclico, tanto 7-fluoro sustituidos como para su análogo con hidrógeno en dicha posición, disminuyendo los tiempos de reacción de 16 a 4 horas, incrementando los rendimientos de 80% a 99%
- ✓ Otras mejoras fueron la preparación de intermediarios tales como los derivados metilsulfonilo de los compuestos 7-fluorosustituidos obteniendo rendimientos de 92%-95%, por lo que las condiciones propuestas quedan establecidas para este tipo de derivados y la obtención de los productos finales.
- ✓ Mediante un método novedoso para los derivados de la serie homóloga superior, se logró la incorporación de los diversos sustituyentes en la posición 2 del sistema tricíclico, obteniéndose rendimientos de 70%-80%.

Se complementaron las series de compuestos y se sintetizaron los derivados novedosos propuestos en los objetivos particulares:

- a) *Series análogas 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-b]quinolina.*
- b) *Síntesis de nuevos derivados 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-b]quinolina con heterociclo saturado en posición 2*
- c) *Series análogas 9-anilino-7-fluoro-2-metiltiozolo[5,4-b]quinolina*
- d) *Síntesis de nuevos derivados 9-anilino-7-fluorotiozolo[5,4-b]quinolina con cadena de N'N'-dietilaminopropilamino.*





Además con la síntesis y evaluación de los derivados 7-fluoro sustituidos se obtuvo información relevante sobre el comportamiento químico de estos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, lo que lo convierte en un aporte de suma importancia para continuar con el desarrollo y el estudio de nuevos derivados de este sistema tricíclico.

Con base en los resultados de la actividad citotóxica de los nuevos compuestos podemos complementar algunas características estructurales importantes para la actividad biológica:

- Para la serie de derivados 2-metiltilio sustituidos e hidrógeno en posición 7, se confirmó que la presencia de grupos electroattractores (-CN) en el anillo de anilina, de manera general, favorece la actividad biológica respecto a los grupos electrodonadores (-OMe).
- Para la serie análoga 7-fluoro sustituida, se confirmó que los grupos donadores de electrones (-OMe) favorecen la actividad citotóxica.
- Las series homólogas confirman la relevancia de la cadena alquílica en posición 2, siendo importante la longitud de la cadena pero no decisiva para que se presente una buena actividad citotóxica, además se logró establecer que los grupos donadores de electrones en el anilino también favorecen la actividad biológica.
- Existe influencia en cuanto al patrón de sustitución en el anillo de anilino, para grupos electroattractores se ve favorecida la posición 4', por el contrario para los grupos electrodonadores la posición 3' favorece la actividad citotóxica.
- La incorporación de la cadena de dietilaminopropilamino en posición 2 del sistema tricíclico a derivados 7-fluoro sustituidos resultó en la obtención de compuestos más activos que sus contrapartes sustituidas con el grupo 2-metiltilio y que el compuesto de referencia.
- No se observó mejoría en la actividad biológica de los derivados sustituidos con metilpiperazina en posición 2, lo que confirma que se abate la actividad cuando no está presente una cadena sin restricciones conformacionales y que no únicamente la sustitución en el anillo de anilino modula la actividad.





9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [OMS] (2011). *Cáncer*. Nota descriptiva No. 297, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta: American Cancer Society; **2011**.
3. Instituto Nacional del Cáncer, Hoja informativa, de: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tipos/cancer-respuestas>
4. Rodríguez-Loaiza M. P., Quintero A., Rodríguez-Sotres R., Solano-Becerra J., Lira-Rocha A. *E. J. Med. Chem.*, 39 (**2004**) 5-10.
5. Loza-Mejía M. A., Solano-Becerra J., Rodríguez-Sotres R., Lira-Rocha A. *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (**2008**) 1142-1149.
6. Loza-Mejía M. A., Solano-Becerra J., Rodríguez-Sotres R., Lira-Rocha A. *Bioorg. Med. Chem.*, 17 (**2009**) 3266-3277.
7. La Fond, R. *Cancer: The outlaw cell*, ACS, USA, **1988**.
8. Stehelin, D., Varmus, H., Bishop, J., Vogt, P.K., *Nature*, **1976**, 260, 170.
9. Land, H., Parada, L.F., Weinberg, R.A., *Nature*, **1983**, 304, 596.
10. Burger's, *Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Chemotherapeutic Agents*, vol.5. 6ª edición
11. Isselbacher J., Kurt G., *Harrison's, Principles of Internal Medicine* 12th edition. **1998**. McGraw-Hill Inc. pp. 1576-1590.
12. Hans-Olov, A. *Textbook of Cancer Epidemiology*, **2002**. pp.29-49.
13. Hennings, H., Glick, A., Greenhalgh, D., Yuspa, S., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1993**, 202, 1-8.
14. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. *Chemotherapeutic Agents*. Vol. 5, 6ª Edición.
15. P. S. Steeg. Metastasis. *Nature Reviews Cancer* **2003**, 3, 55-63.
16. Instituto Nacional del Cáncer, Hoja informativa, de: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tipos/metastatico>
17. Thurston. D.E. *Chemistry and Pharmacology of anticancer Drug*. CRC-Press, **2007**. 1-204.
18. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 10ª edición. **2003**. McGraw-Hill Interamericana. pp.1397-1475. b) Kaye B. Br., *J. Cancer.*, **1998**, 78 Suppl 3: 1-7.
19. Cummings, M. R. *Conceptos de Genética*, 5ª edición. **1999**. Prentice-Hall. pp.626-641.
20. Koda-kimble, M.A., Young, L.Y., Kradjan, M., Guglielmo, B.J., Alldredge, B.K., Corelli, R.L. *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*. 8th ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
21. Wulff C. N., Thygesen M., Søndergaard J., Vedsted P., *BMJ Health Services*. 6 (**2008**), 227-240.
22. Hurley L.H., *Nat. Rev: Cancer.*, **2002**, 2(3), 188-200.
23. Holland, J.F., Frei, E., *Cancer Medicine*. 5ª Edición. BC. Becker. Canada. **2000**.
24. Lerman L. S., *J. Mol. Biol.* 3 (**1961**) 18-30
25. Bentram D.J., *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.*, **2002**, 14, 5-12.
26. Watson J., Crick F., *Nature* 1953, 171, 173.
27. Braña, M. F., Cacho, M., Gradillas, A., de Pascual-Teresa, B., Ramos, A., *Curr. Pharm. Des.*, **2001**, 7, 1745
28. Hunter, C.A. *J. Mol. Biol.*, **1993**, 3, 18.
29. Palchaudhuri, R., Hergenrother, P.J. *Curr. Opinion Biotech.* **2007**, 18, 497.
30. Suh, D., Chaires, J.B., *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 723.
31. Marco Esther., Gago Federico., *ChemMedChem*, 2 (**2007**) 1388-1401.
32. Roca, J., Ishida, R., Berger, J.M., Wang, J.C., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1994**, 91, 1781
33. Cain B. F., Atwell G. J., Seelye R. N., *J. Med Chem.*, 12 (**1969**) 199-206.
34. Cain B. F., Atwell G. J., Seelye R. N., *J. Med Chem.*, 15 (**1972**) 611.





35. Álvarez-Ibarra, C., Fernandez-Granada, R., Quiroga M. L., Carbonell, A. *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 668-676.
36. Cain B. F., Atwell G. J., Seelye R. N., *J. Med Chem.*, 17 (1974) 922
37. Gao H., Denny W., Gary K., Hansch C., *Chemico-Biological Interactions*, 116 (1998) 157-180.
38. B.C., Bagueley, W.A., Denny, G.J., Atwell, G.J., Finlay, G.W. Rewcastle, S.J. Twigden, W.R. Wilson, *Cancer Res*, (1984), 44, 3245.
39. Finlay G.J., Holdaway K.M., Baguley B.C. *Cancer Chemother. Pharmacol.* (1994), 34, 159.
40. Su, T.L., Chou, T.C., Kim, J.Y. *J. Med. Chem.* (1995), 38, 3226
41. Moreira Lidia, Barreiro Eliezer, *Curr. Med. Chem.*, 12 (2005) 23 -49.
42. Friedman H., *Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity*, Washington, National Academy of Science, 206, 295, (1951)
43. Thornber C.W., *Chem Soc. Rev.* 8 (1979) 563.
44. Patani George, La Voie Edmond, *Chem. Rev.*, 96 (1996) 3147-3176.
45. Loza-Mejía M. A., Castillo Rafael, Lira-Rocha A., *J. Mol. Graph. Mod.*, 27 (2009) 900-907.
46. Reyes Rangel, F.J, *Síntesis y citotoxicidad antitumoral de nuevos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina. Influencia del sustituyente 2-metilto sobre la actividad biológica.* Tesis de Maestría, UNAM, México 2009.
47. Santos, E.; Gavilán, I.; Lejarazo E.; *J. Chem. Ed.* 2010, 87, 1230-1232.
48. Esquivel Hernández J.L., *Síntesis y modelado molecular de nuevos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales antitumorales. Efecto del grupo metoxilo en posición 7 sobre la actividad citotóxica.* Tesis de Licenciatura, UNAM, México 2012.
49. Guadarrama Salgado, T., *Síntesis de tiazolo[5,4-b]quinolinas con heterociclos saturados en posición 2 como posibles compuestos antitumorales.* Tesis de Maestría, UAM, México 2008.
50. Olvera Vázquez, S., *Síntesis de 2-(N',N'-Alquil-N-Trimetilendiamina)-9-anilino tiazolo[5,4-b]quinolinas como potenciales antitumorales.* Tesis de Licenciatura UNAM, México 2005
51. Maldonado Hernández, K. *Síntesis y determinación de las propiedades intercalantes al ADN de nuevos derivados de 7-fluorotiazolo[5,4-b]quinolina.* Tesis de licenciatura, UNAM. México 2006.
52. Barraja P., Diana P., Lauria A., Passannanti A., Almerico A. M., *Bioorg. Med. Chem.*, 7 (1999) 1591-1596.
53. Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ra edición, 1985, Wiley-Interscience.
54. López Rodríguez Adrián Kémish., *Síntesis, actividad citotóxica y relación estructura actividad de derivados de 2-[(1-azacicloalquil)alquilamino]-9-anilino tiazolo[5,4-b]quinolina.* Tesis de Maestría, UNAM, México 2011.
55. Loza Mejía M. A., *Síntesis, modelado molecular y actividad citotóxica in vitro de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina y imidazo[4,5-b]quinolina.* Tesis doctoral, UNAM, México, 2009.
56. Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA



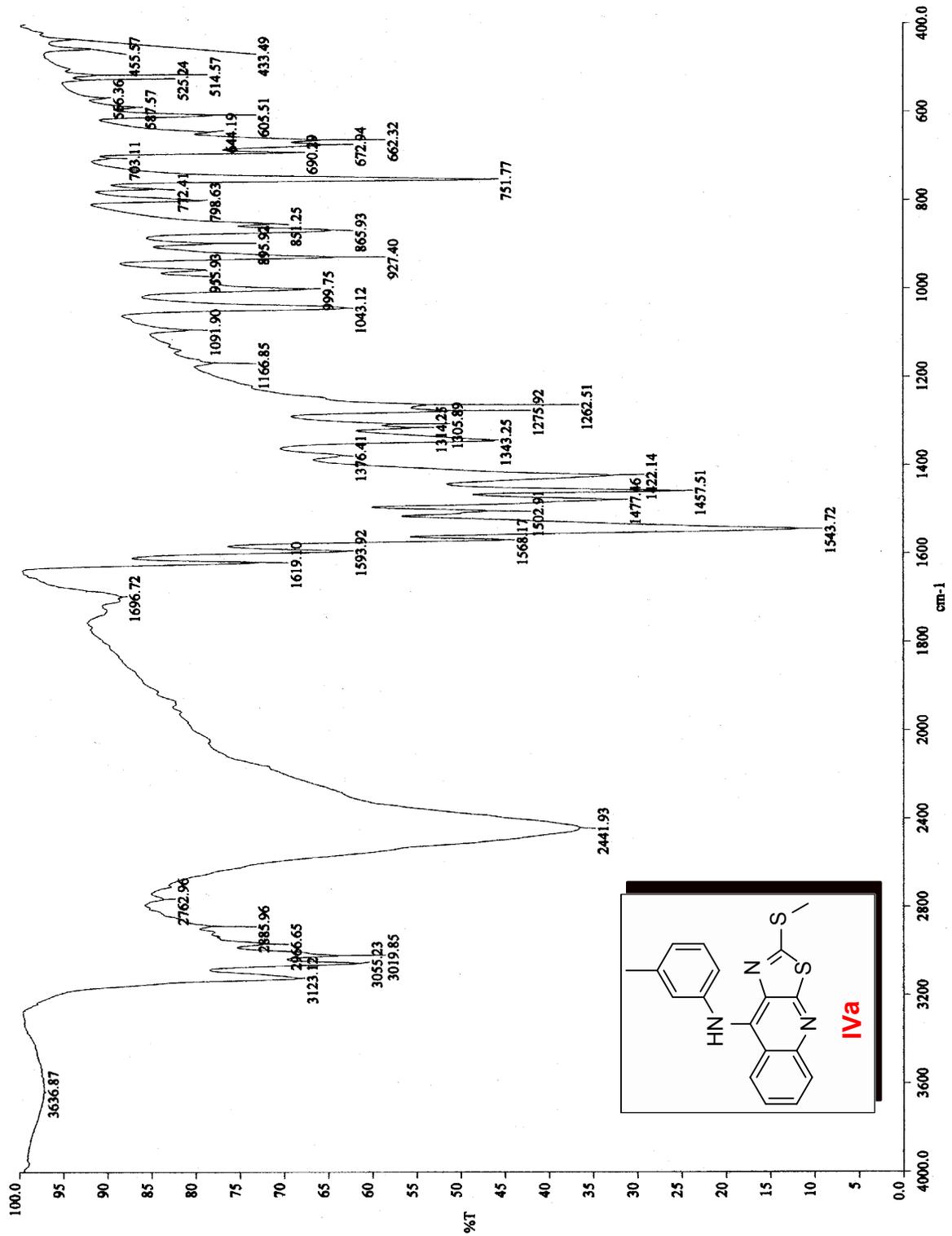


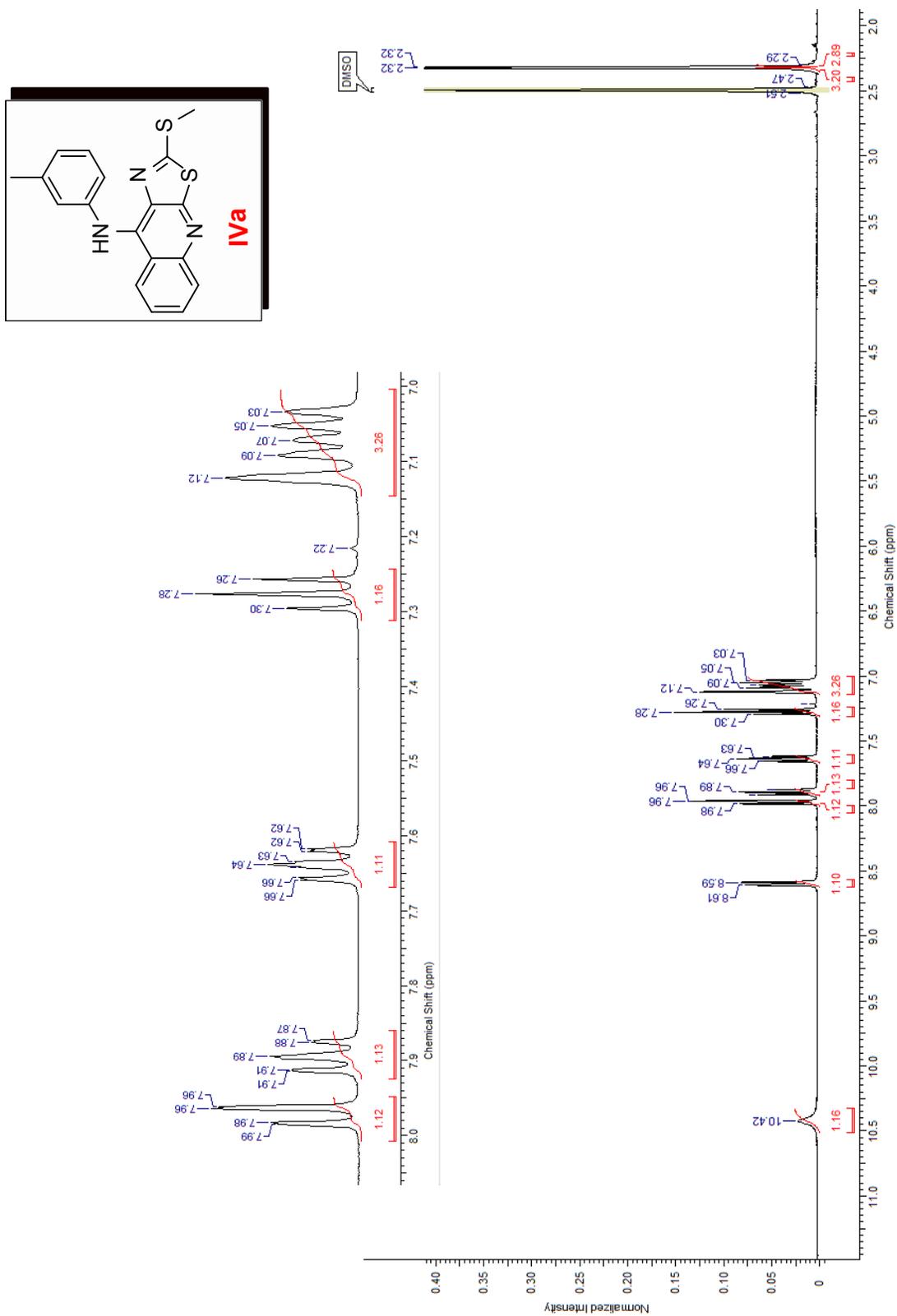
9. ANEXOS

(ESPECTROS IR, RMN ¹H, EM)



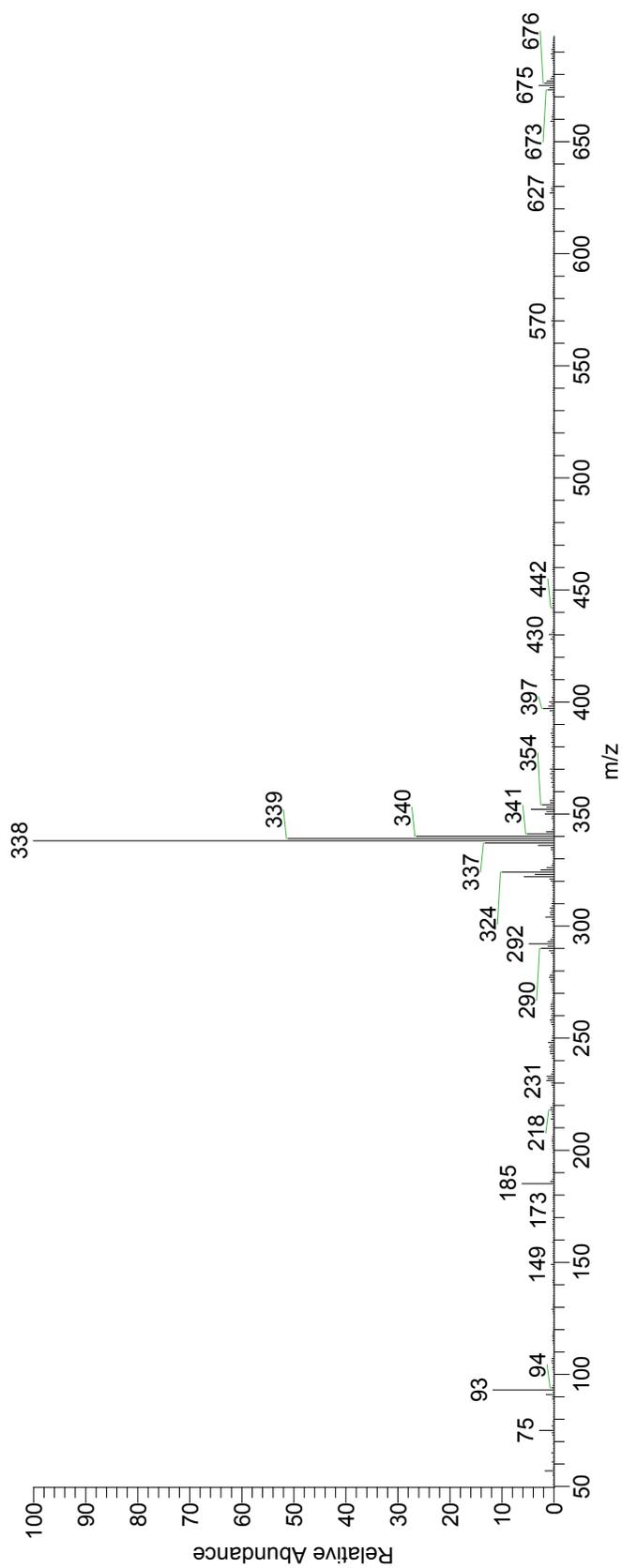
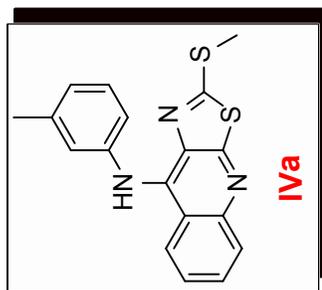
Espectro 1. IR (pastilla KBr) del compuesto IVa.



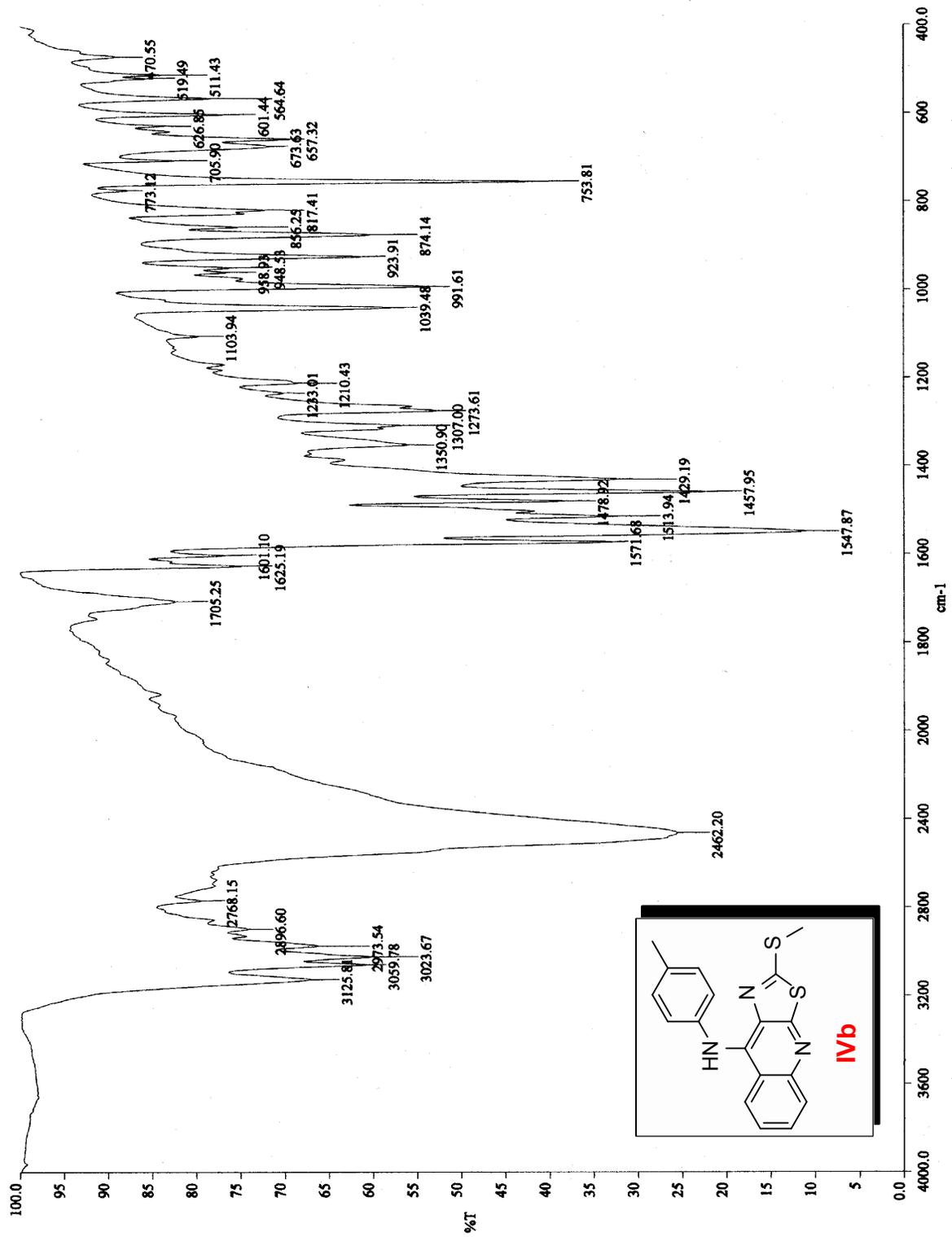
Espectro 1. RMN ^1H del compuesto IVa.



Espectro 1. EM (FAB) del compuesto IVa.

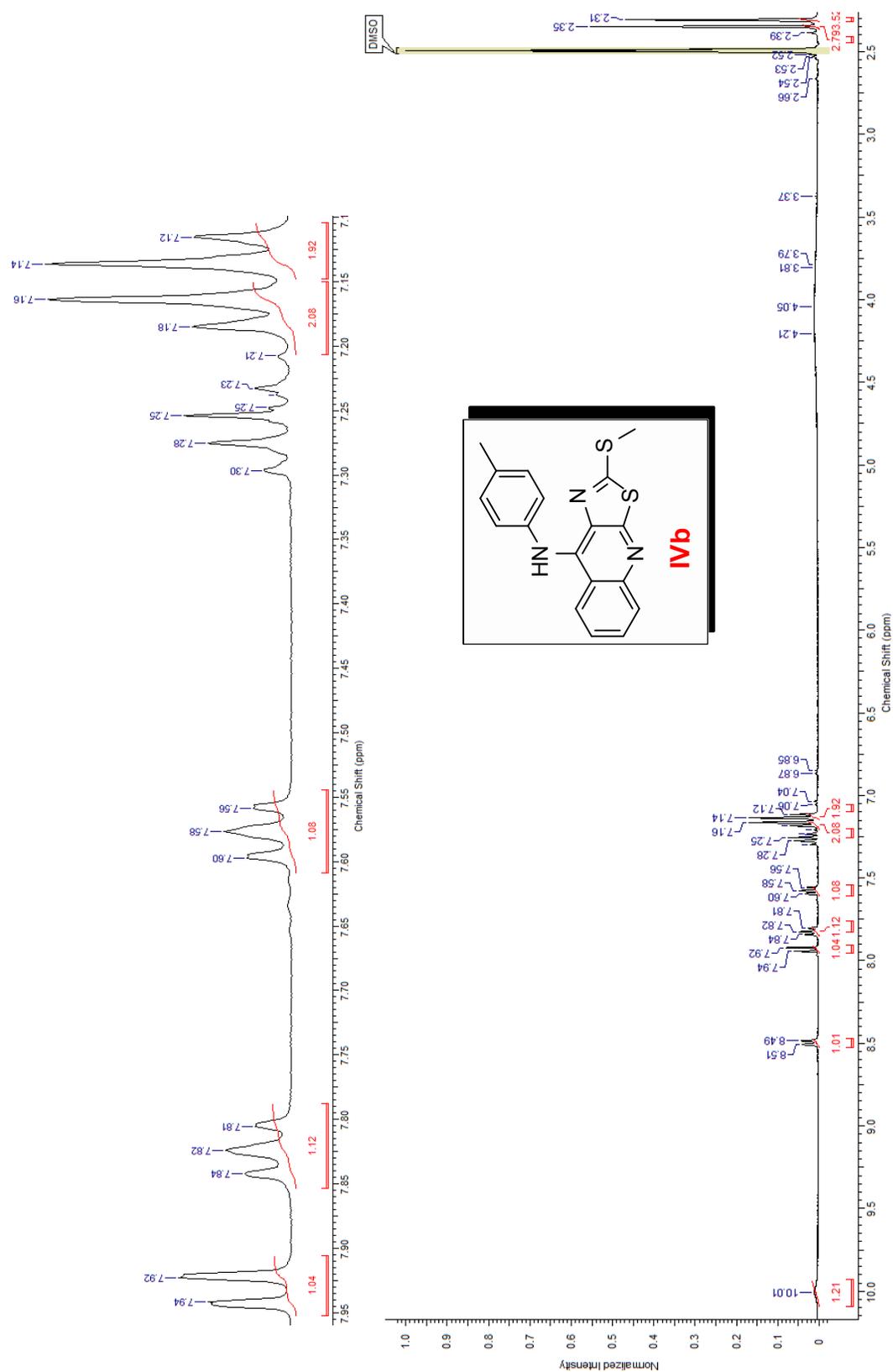


Espectro 2. IR (pastilla KBr) del compuesto IVb.



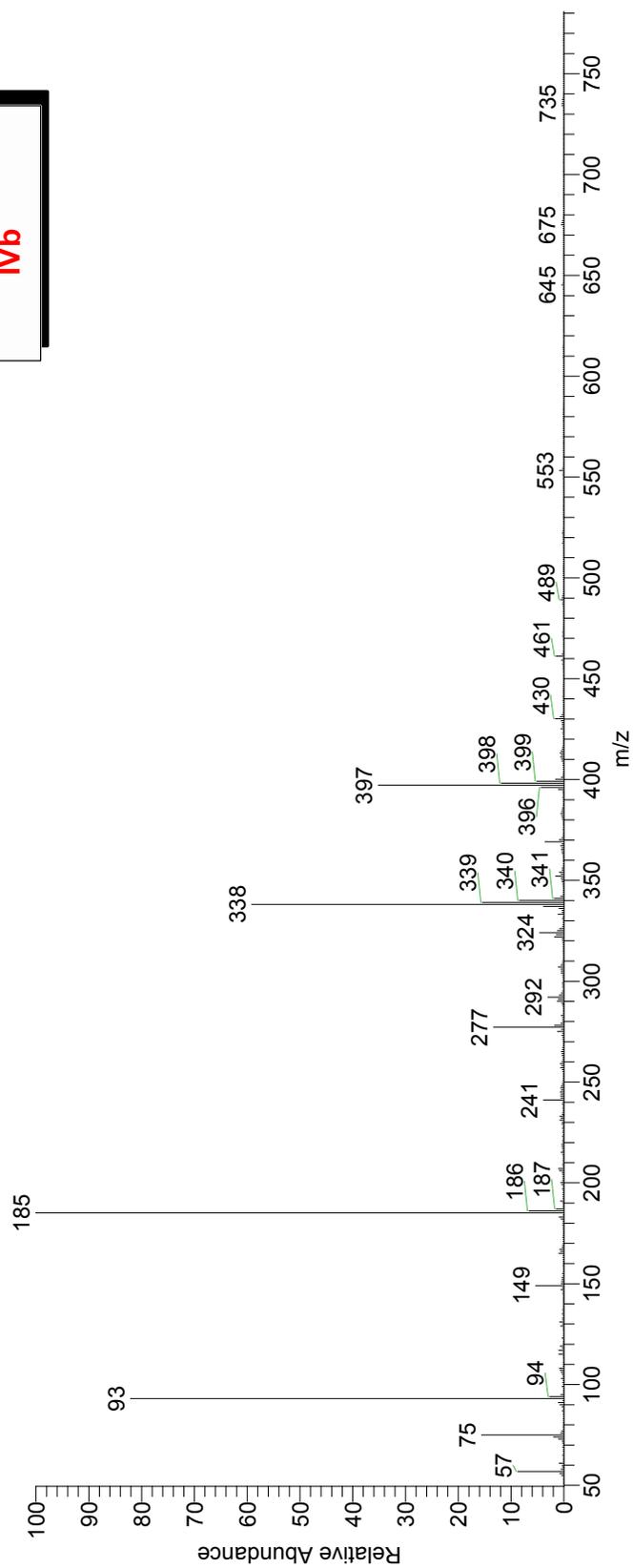
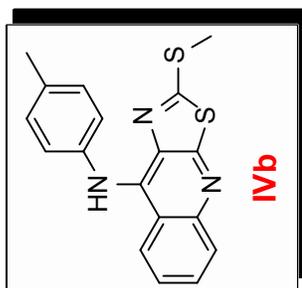


Espectro 2. RMN ¹H del compuesto IVb

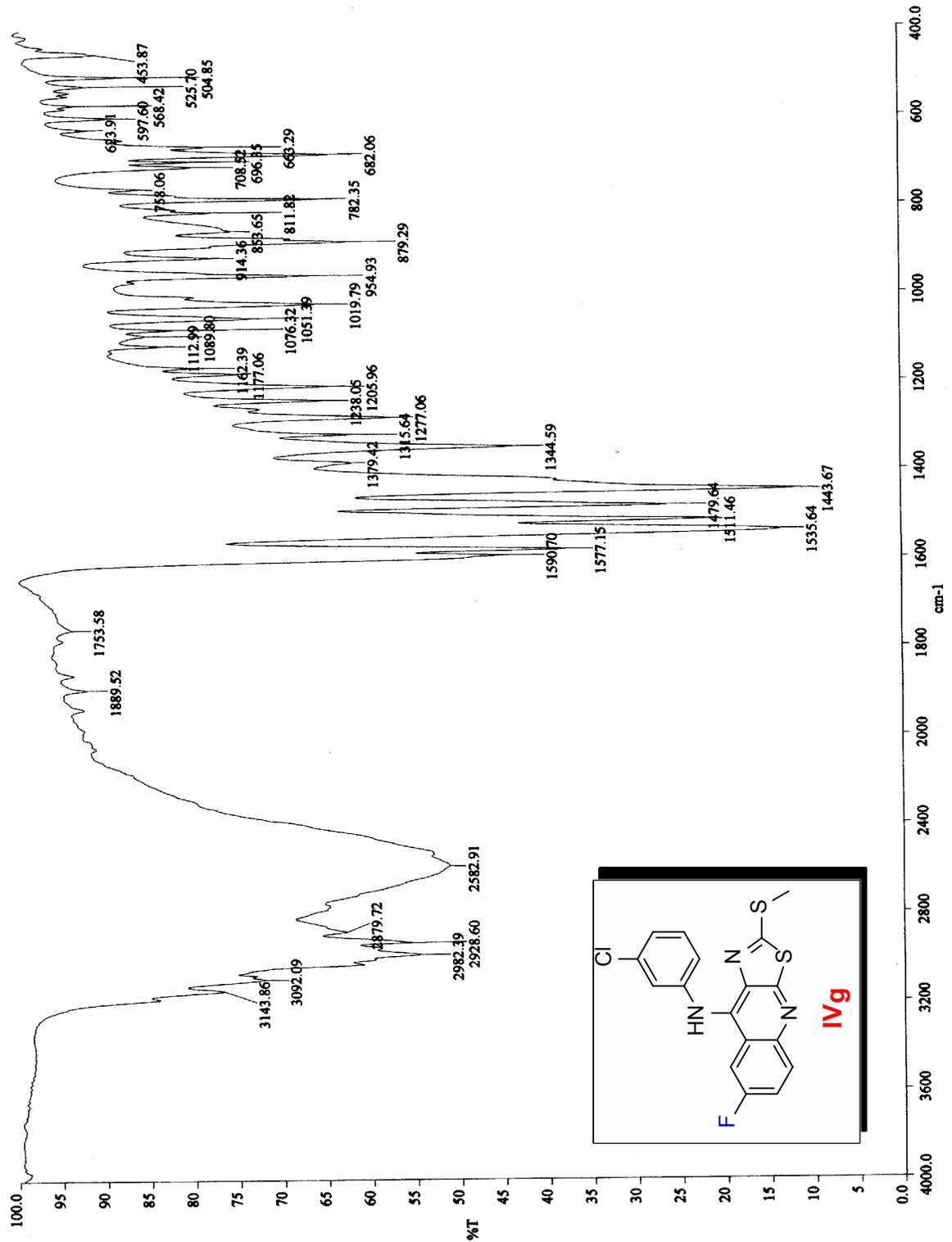




Espectro 2. EM (FAB) del compuesto IVb.

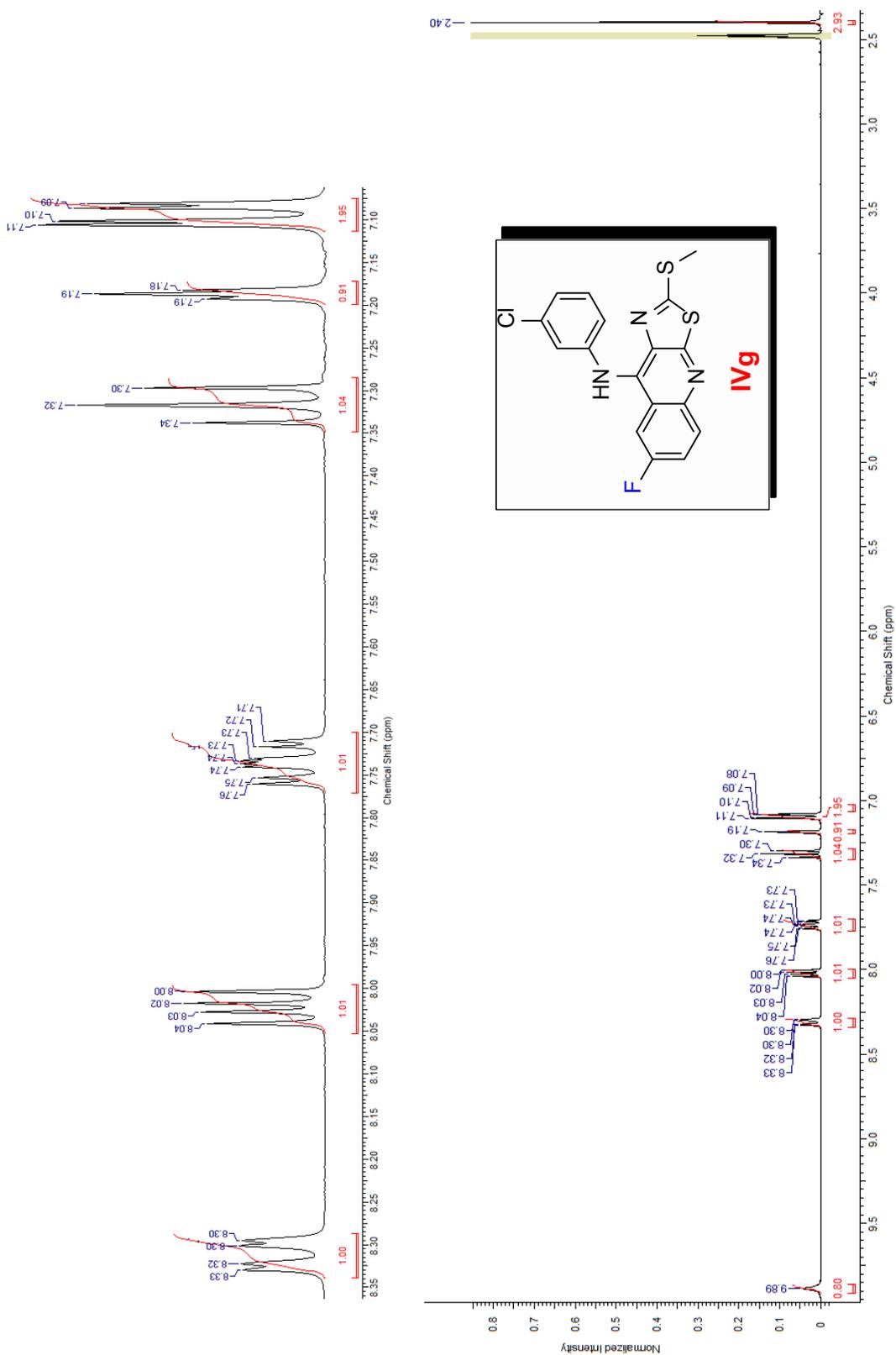


Espectro 3. IR (pastilla KBr) del compuesto IVg.



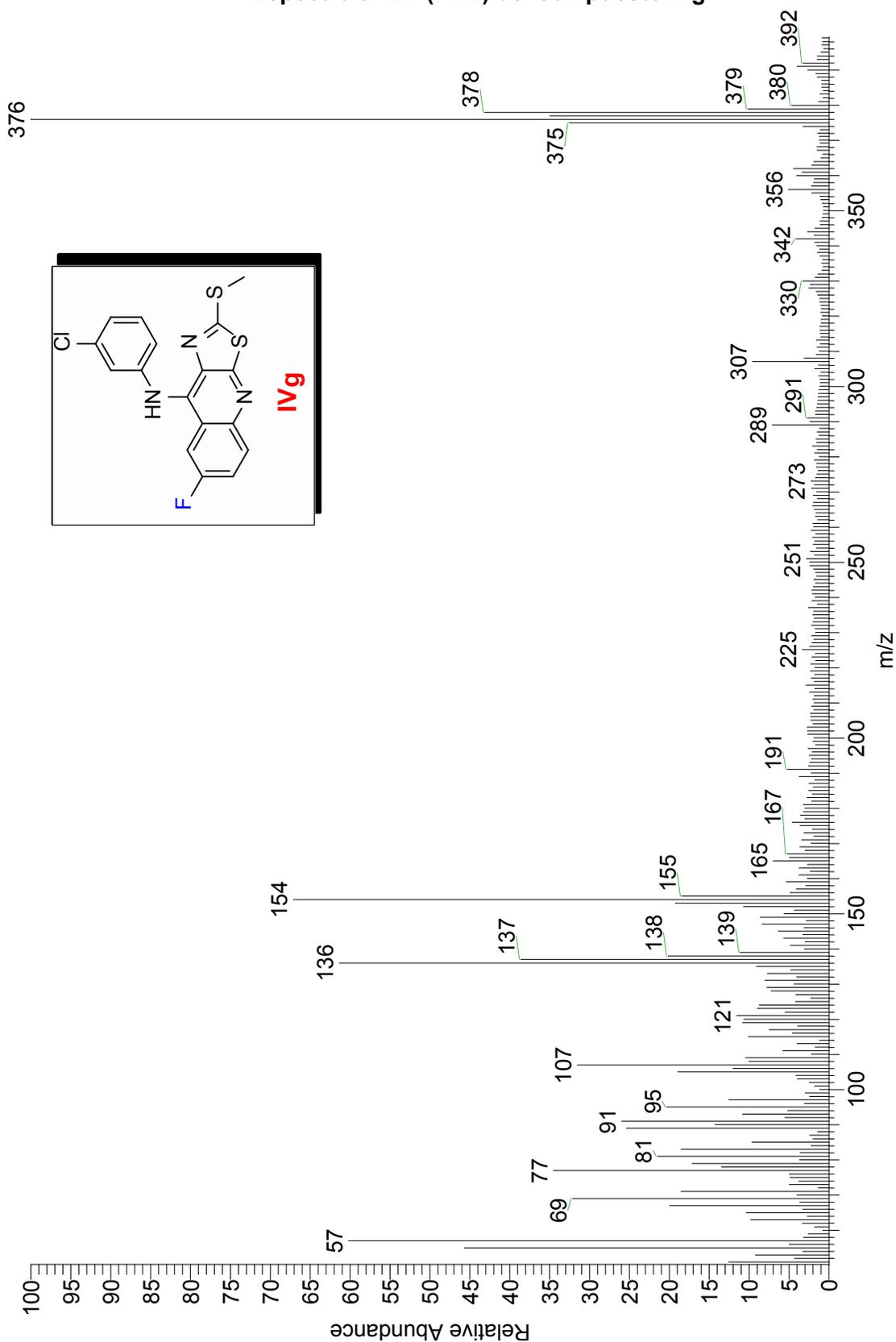


Espectro 3. RMN ¹H del compuesto IVg

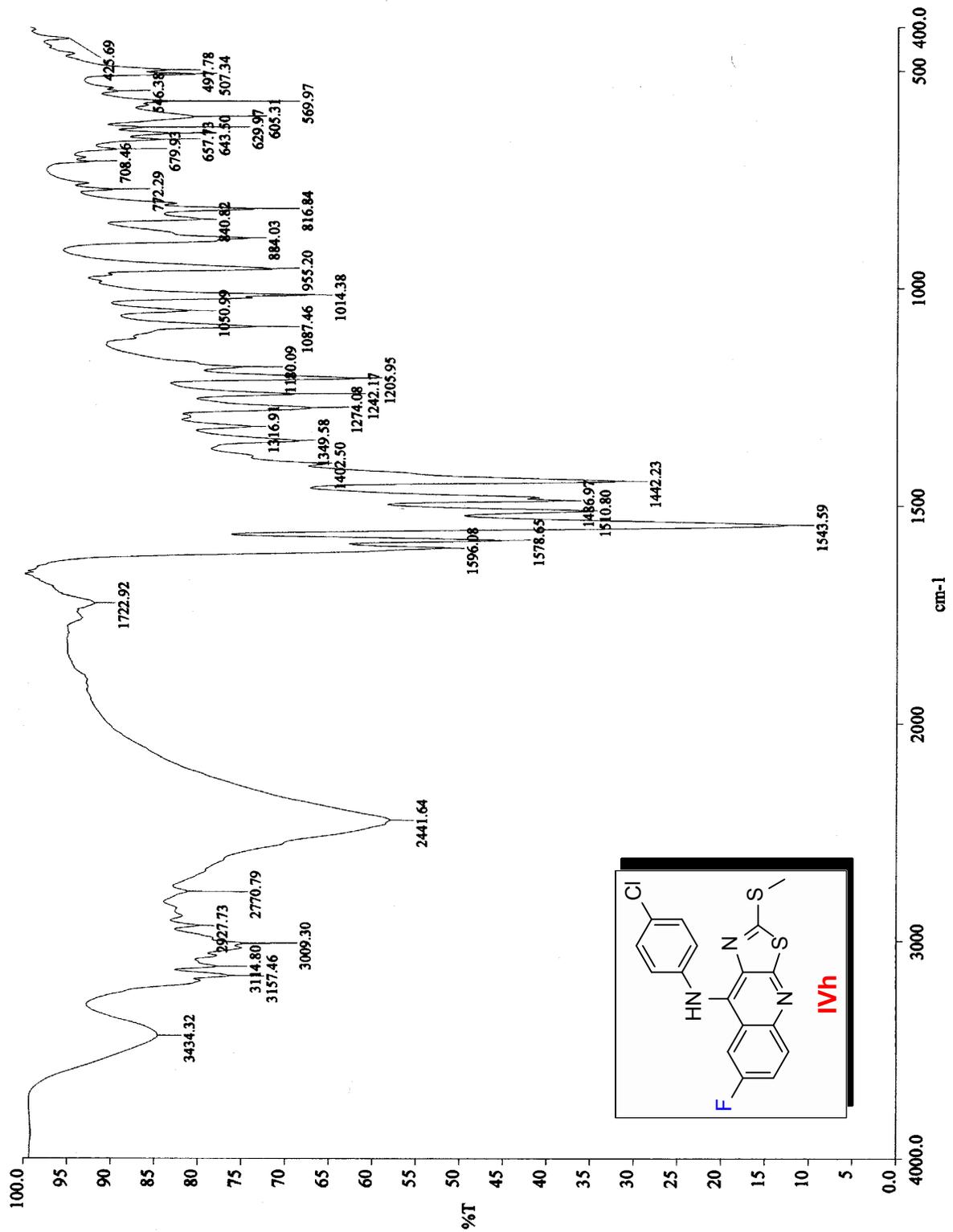




Espectro 3. EM (FAB) del compuesto IVg.

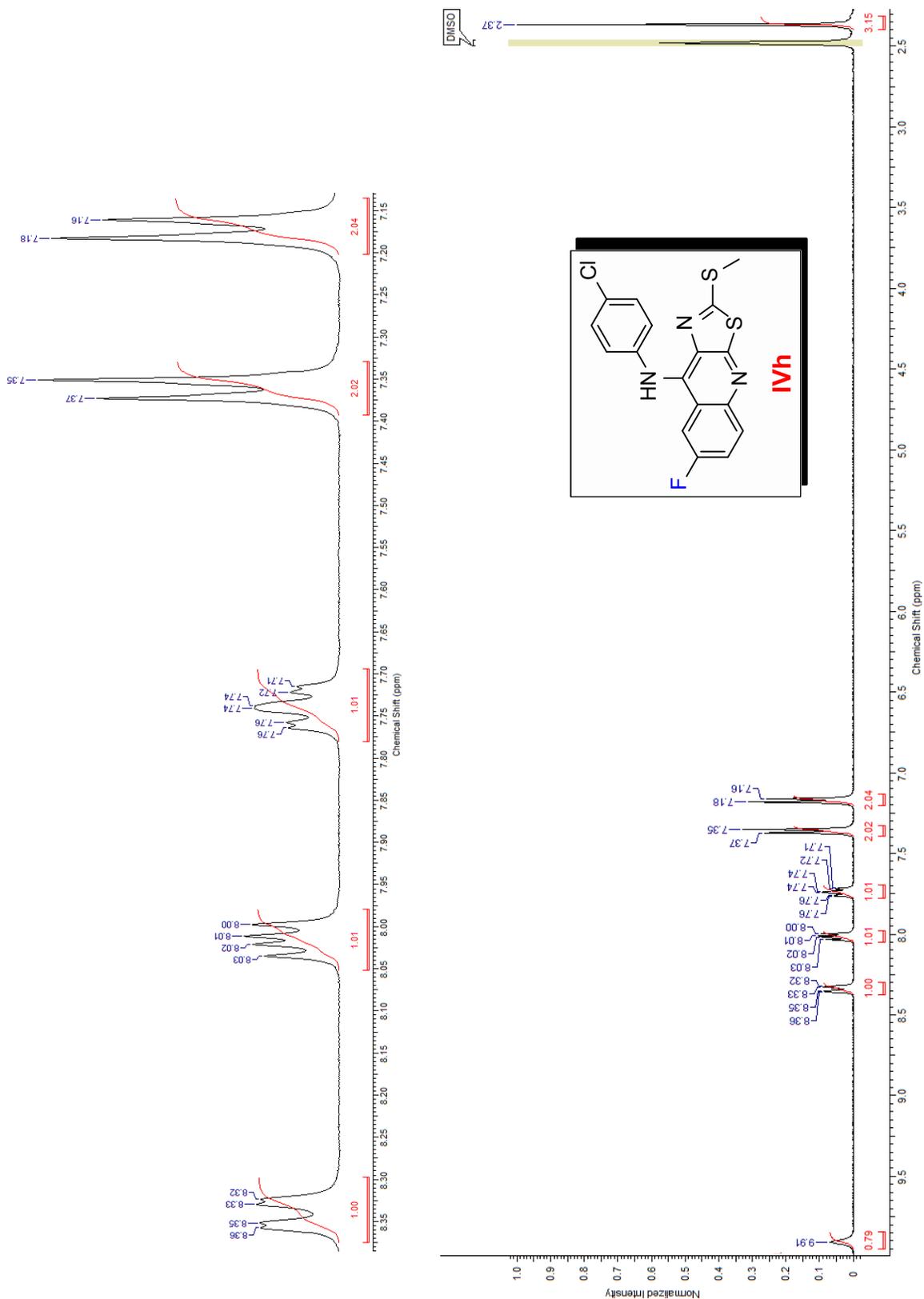


Espectro 4. IR (pastilla KBr) del compuesto IVh.



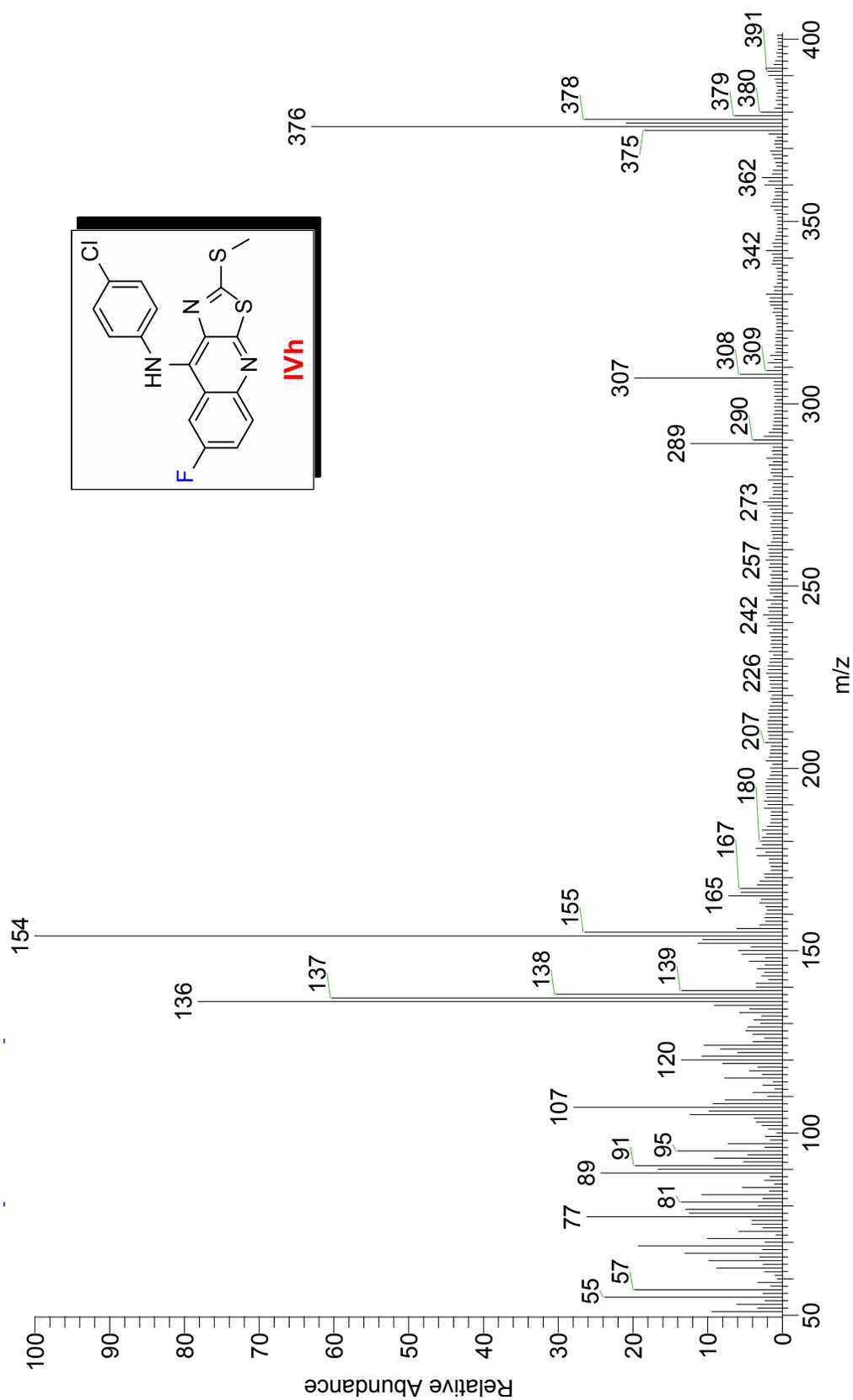


Espectro 4. RMN ¹H del compuesto IVh



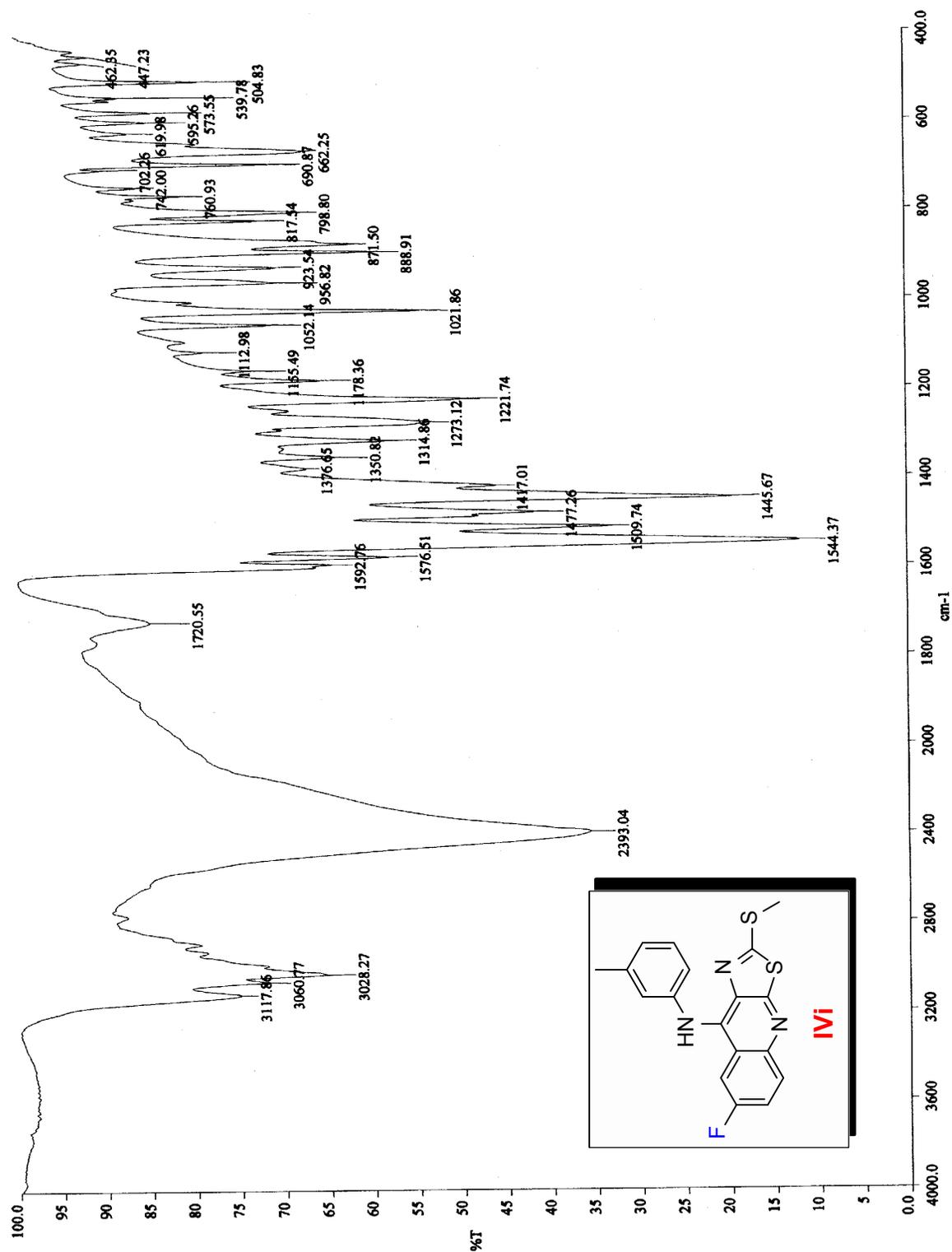


Espectro 4. EM (FAB) del compuesto IVh.



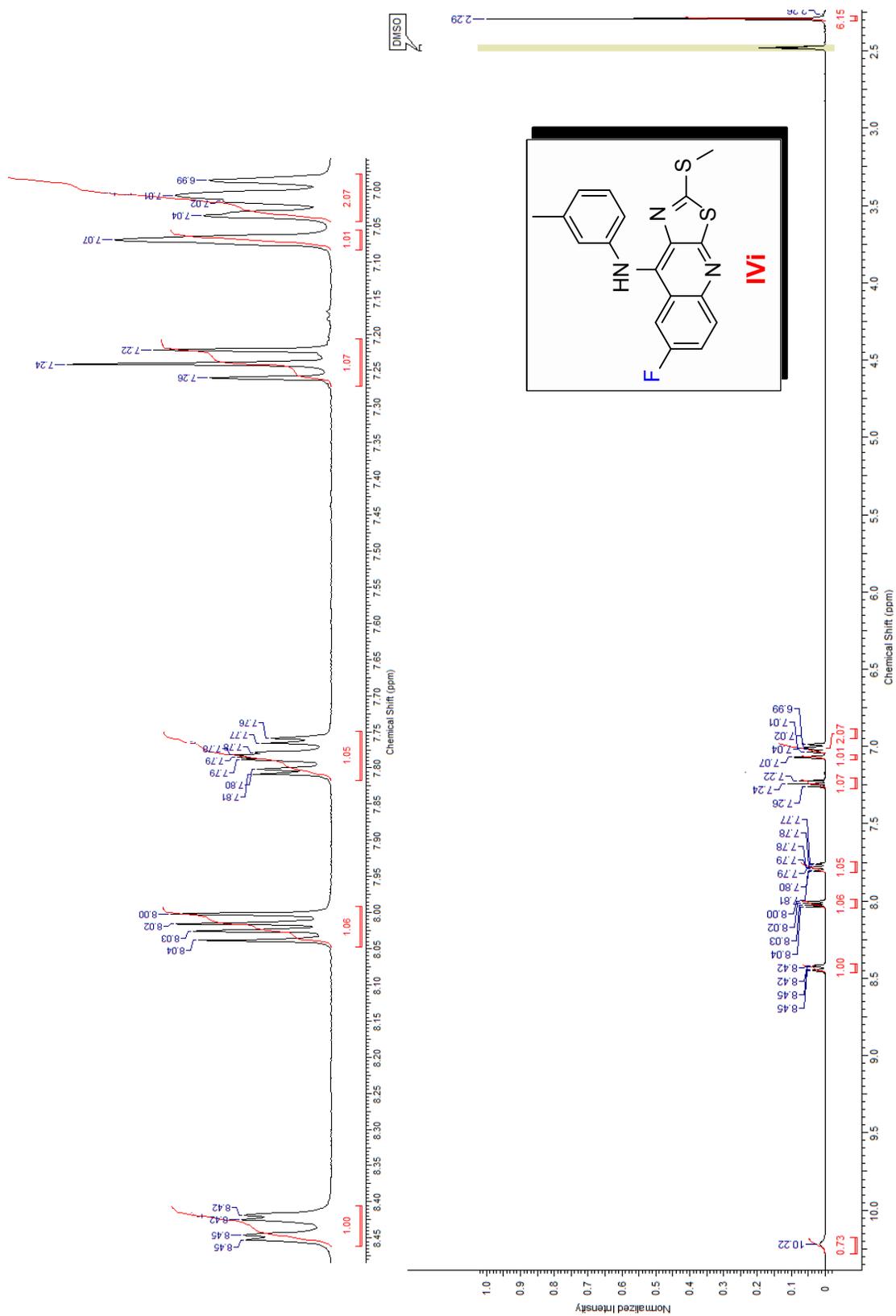


Espectro 5. IR (pastilla KBr) del compuesto IVi.



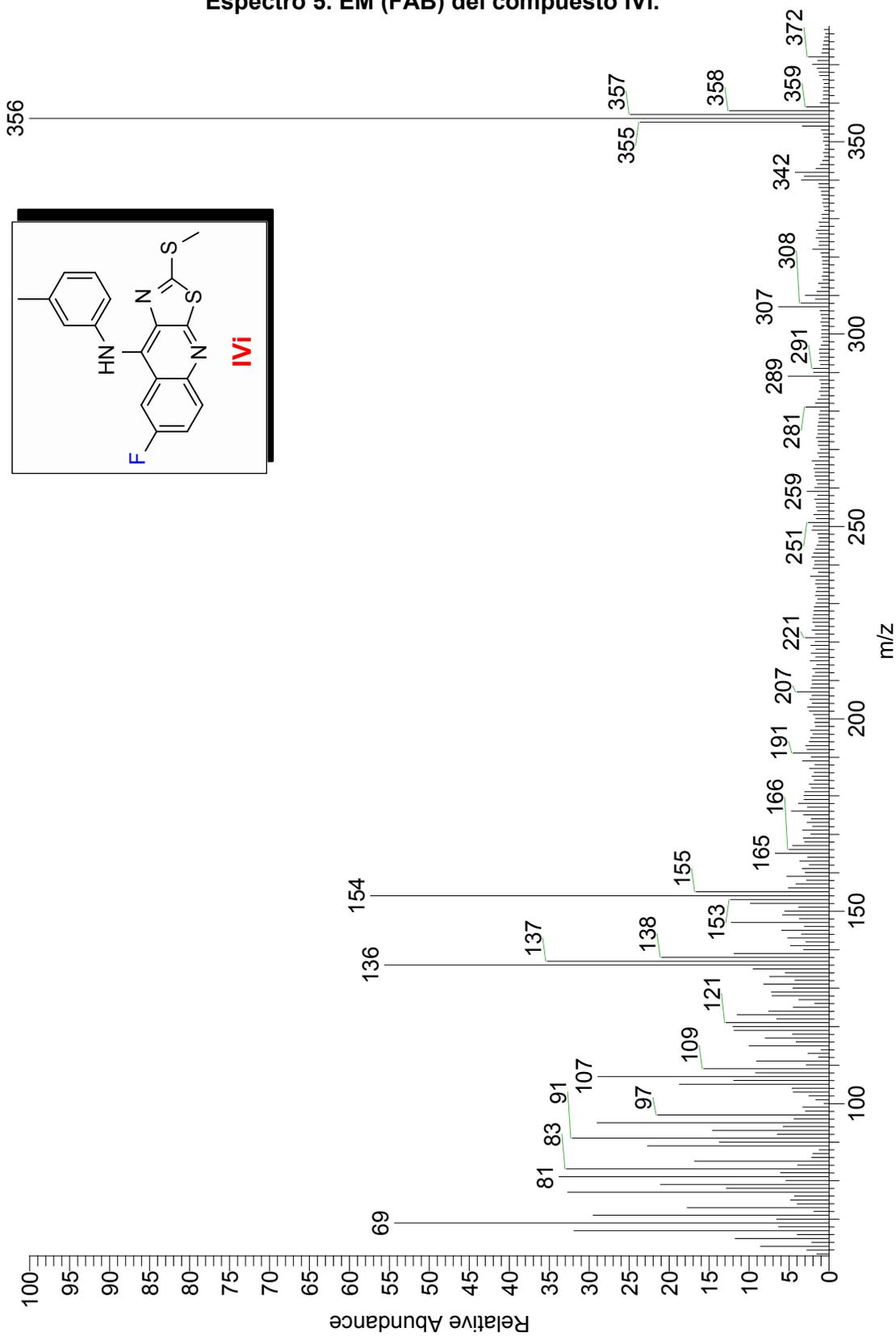


Espectro 5. RMN ¹H del compuesto IVi



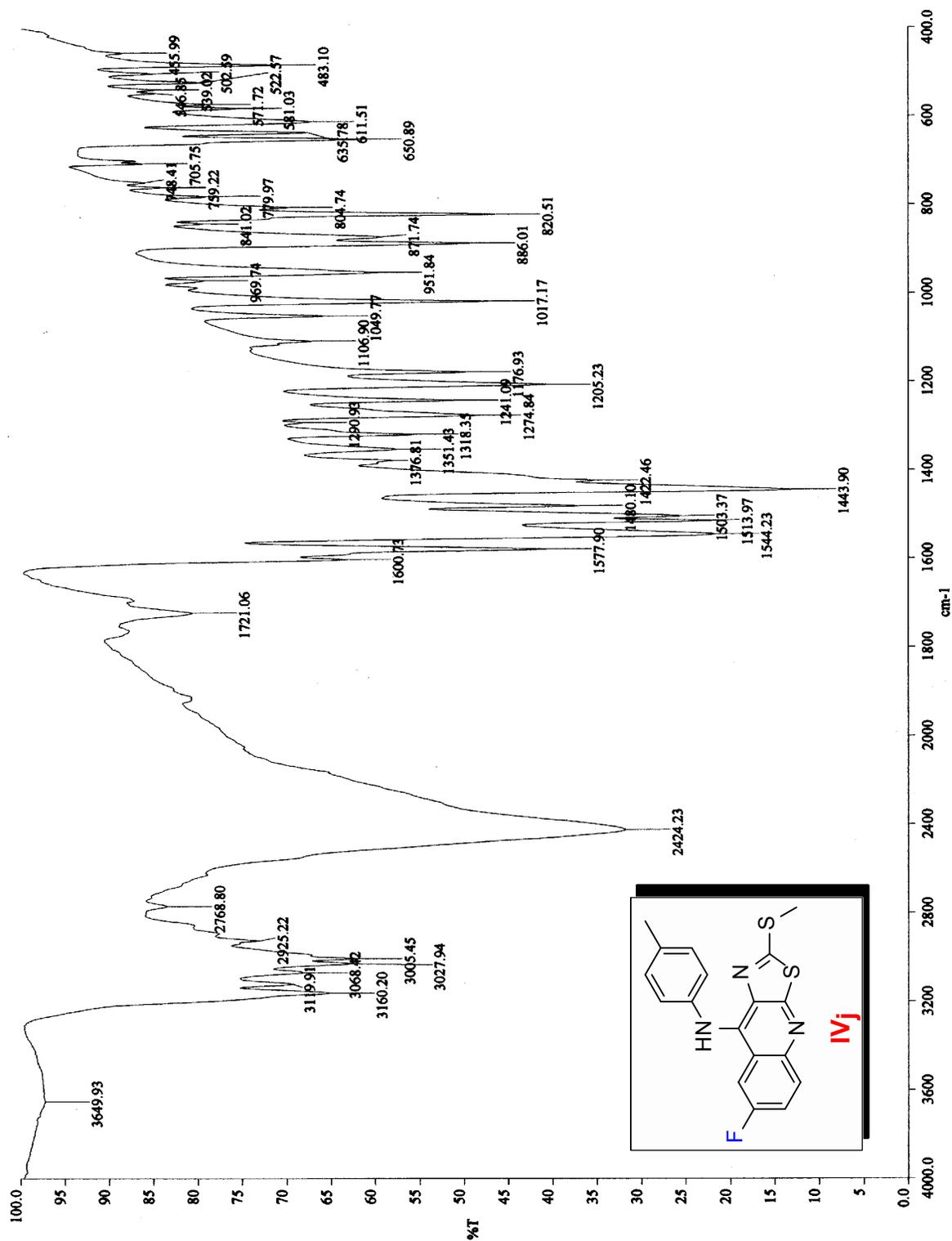


Espectro 5. EM (FAB) del compuesto IVi.



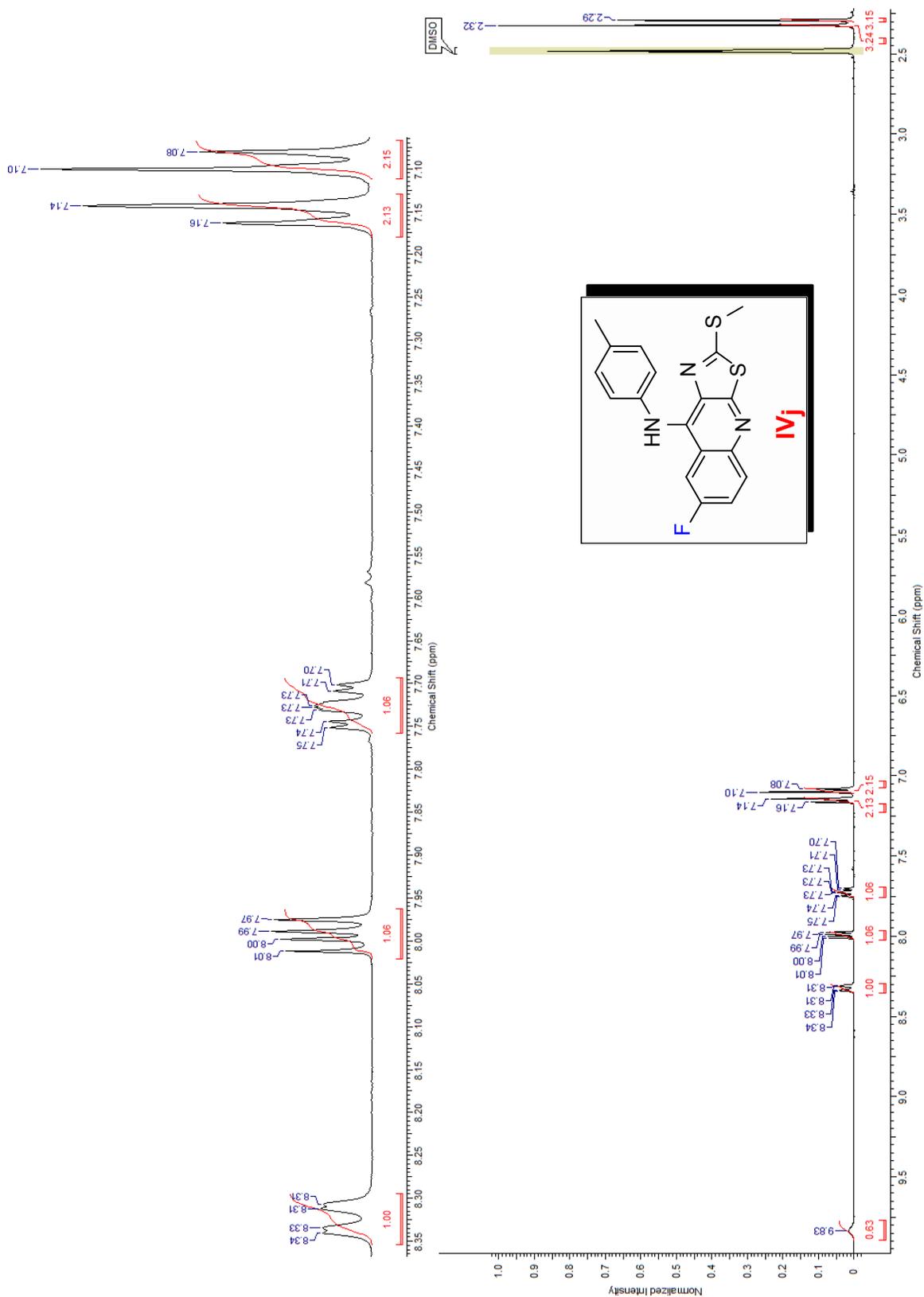


Espectro 6. IR (pastilla KBr) del compuesto IVj



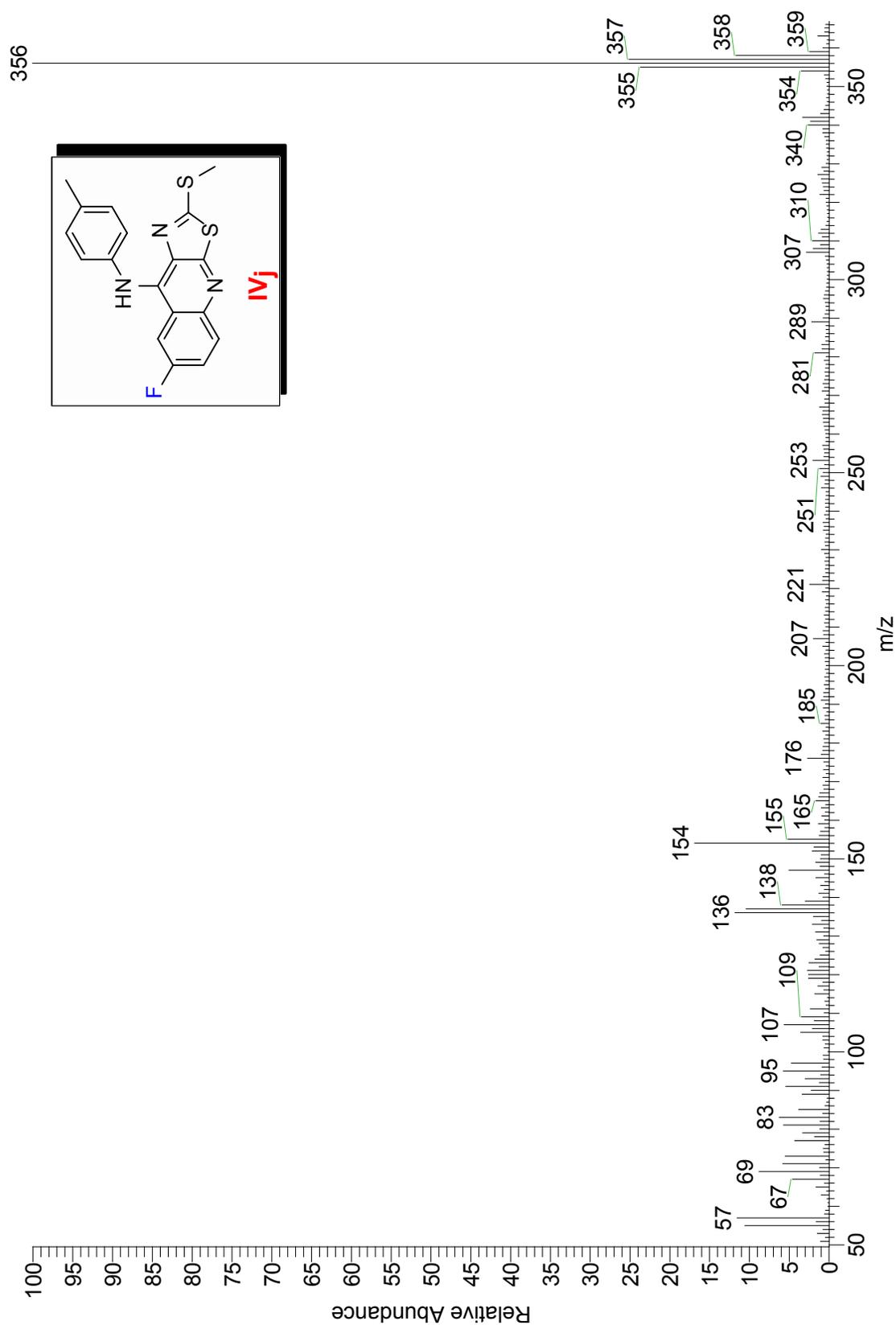


Espectro 6. RMN ¹H del compuesto IVj



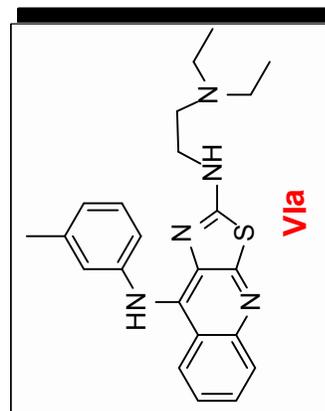
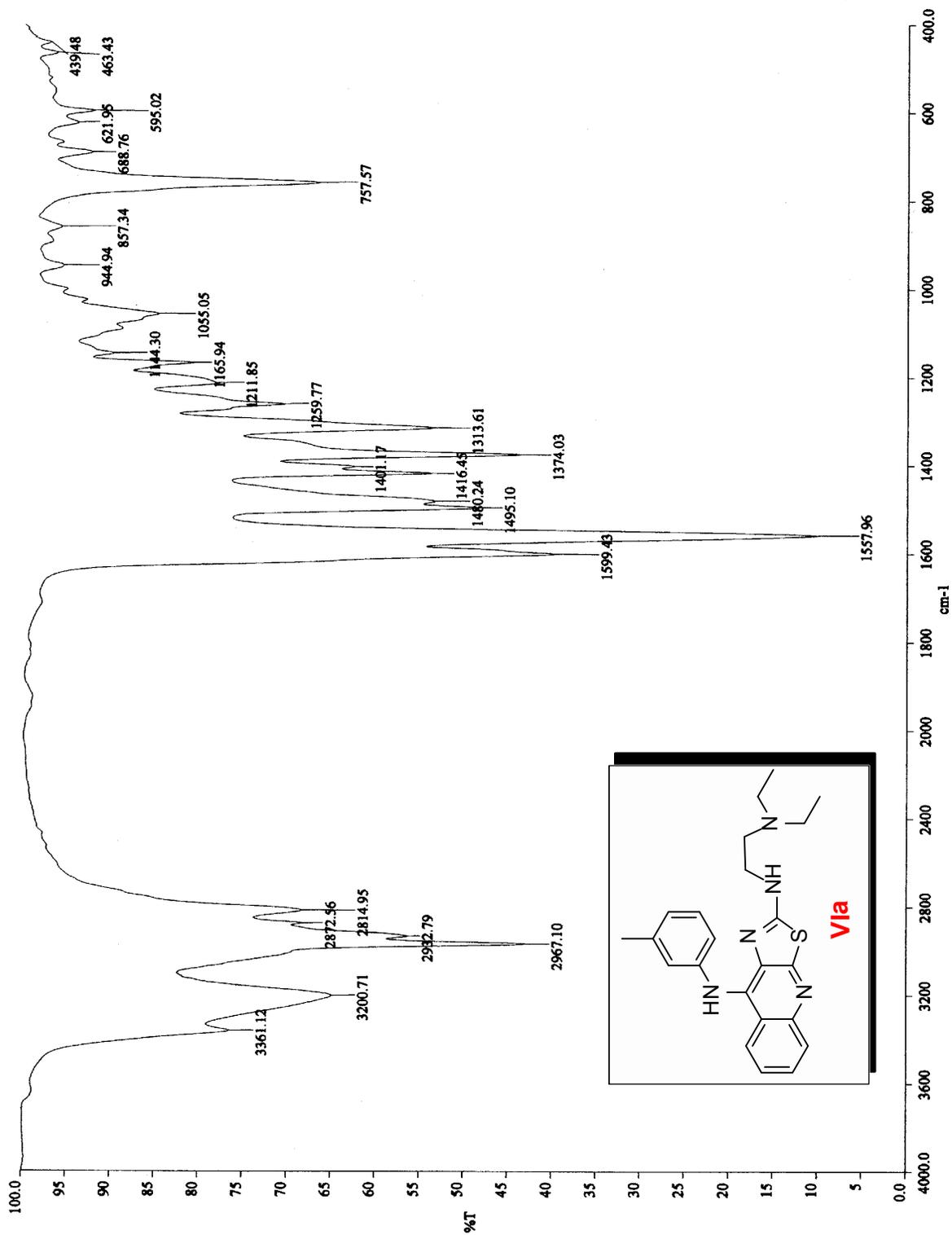


Espectro 6. EM (FAB) del compuesto IVj



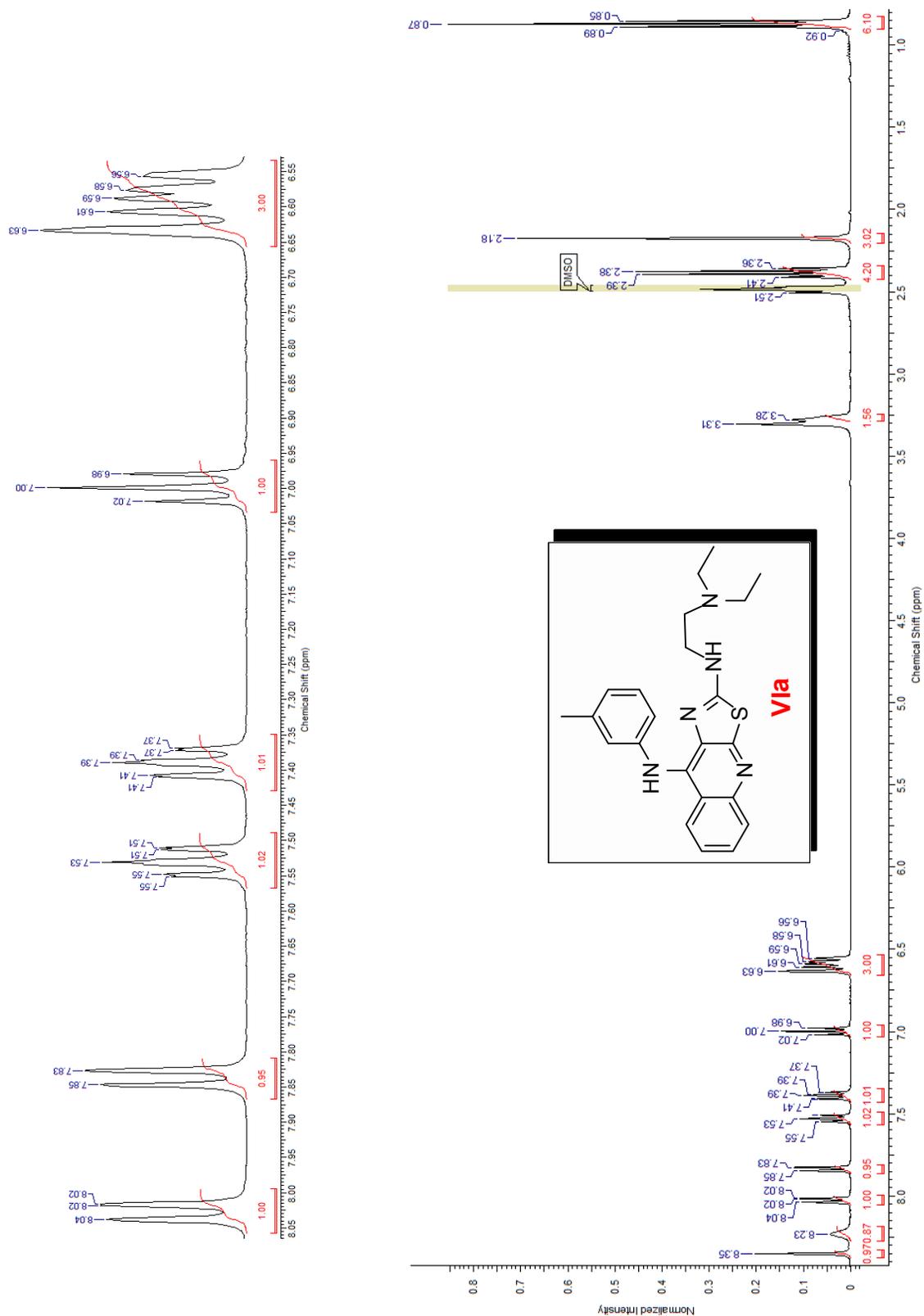


Espectro 7. IR (pastilla KBr) del compuesto **Via**



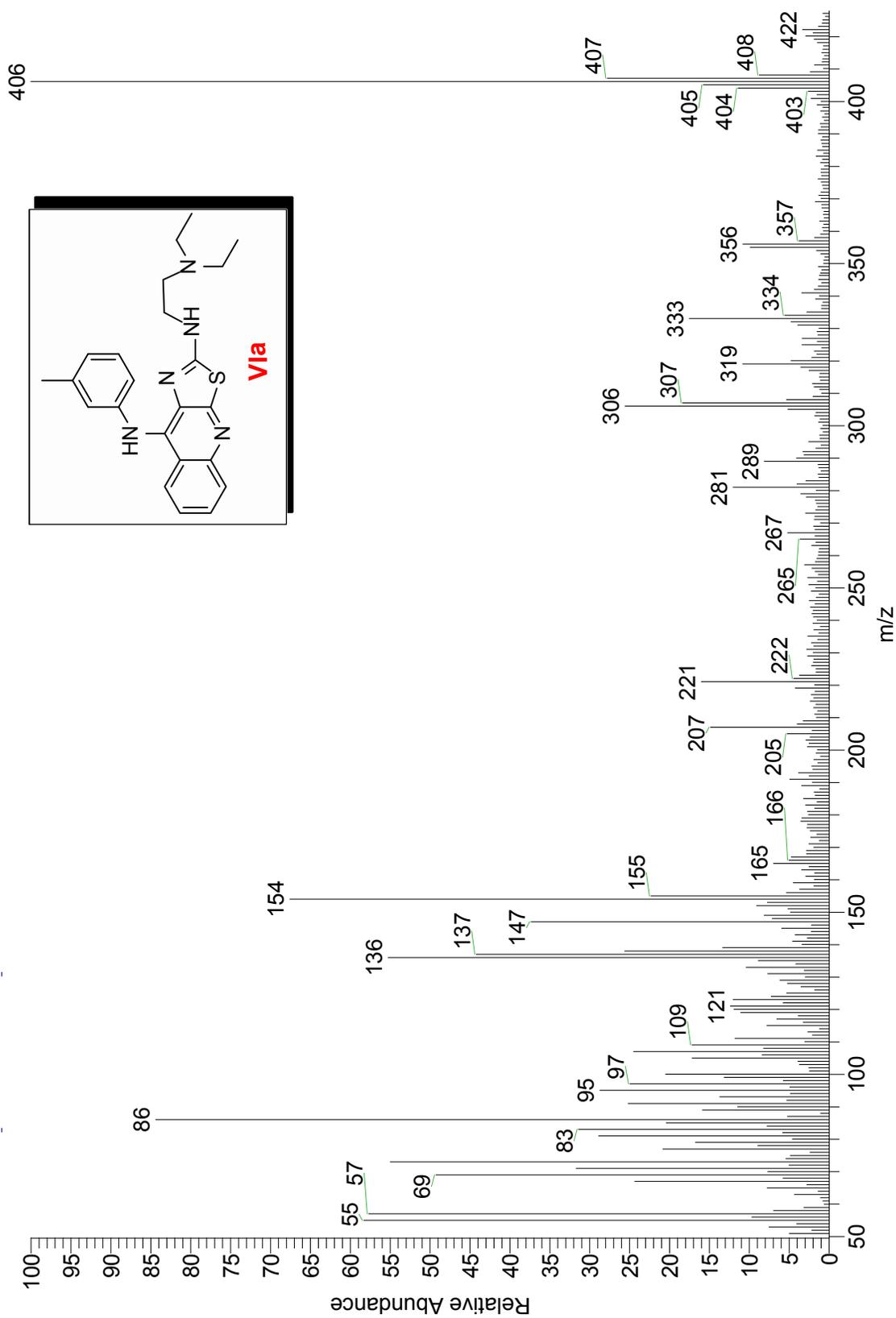


Espectro 7. RMN ¹H del compuesto VIa



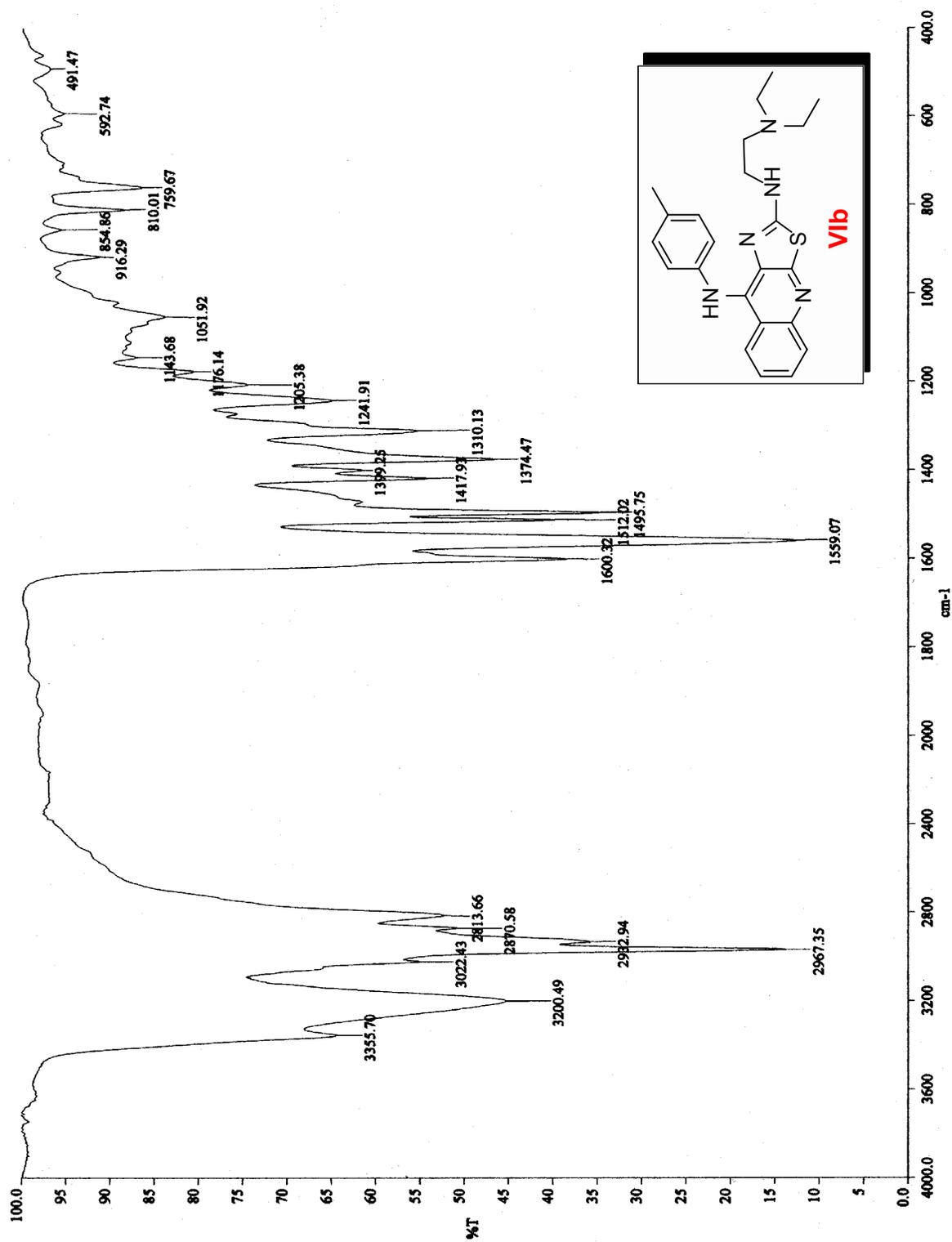


Espectro 7. EM (FAB) del compuesto VIa



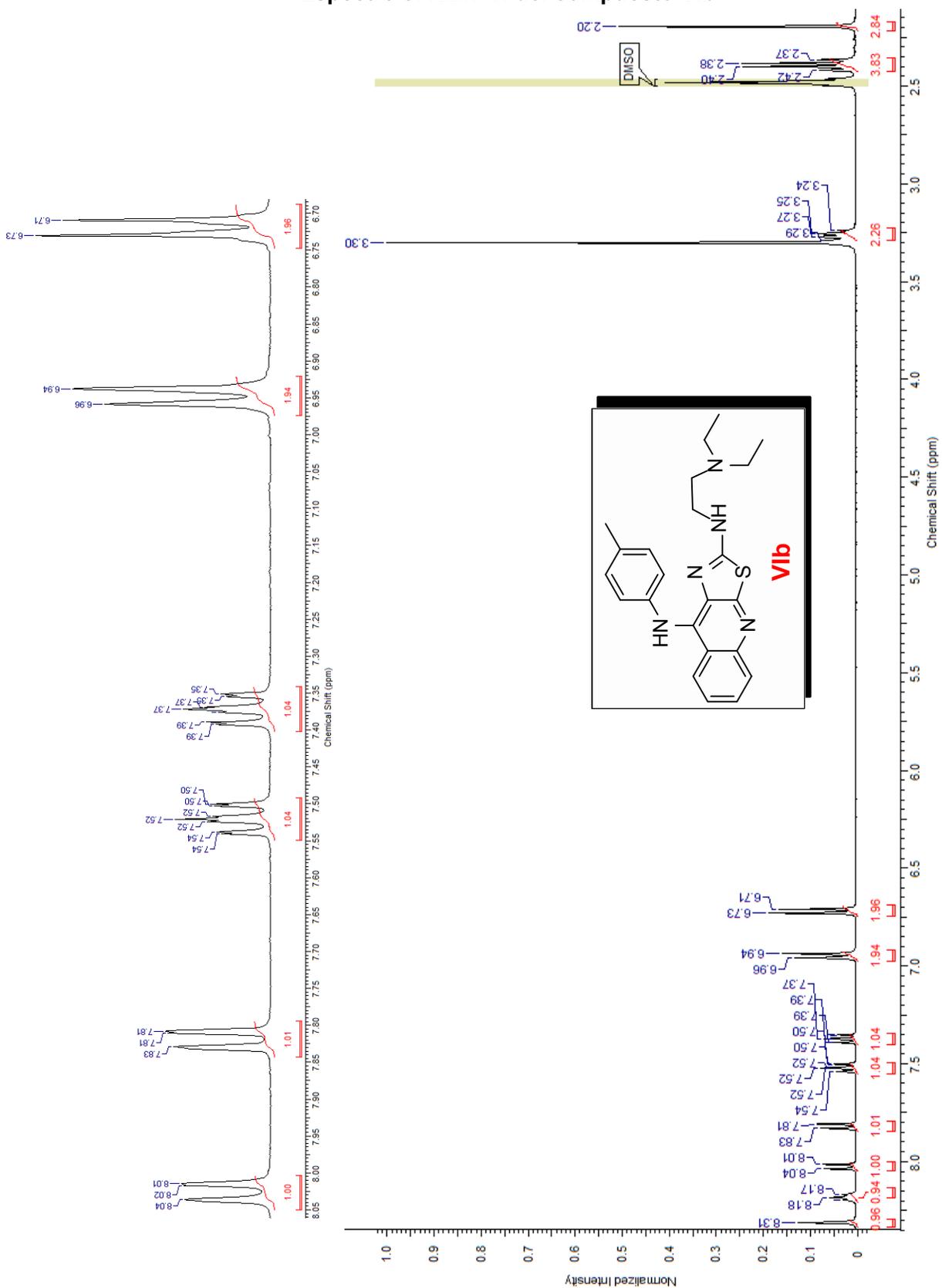


Espectro 8. IR (pastilla KBr) del compuesto VIb



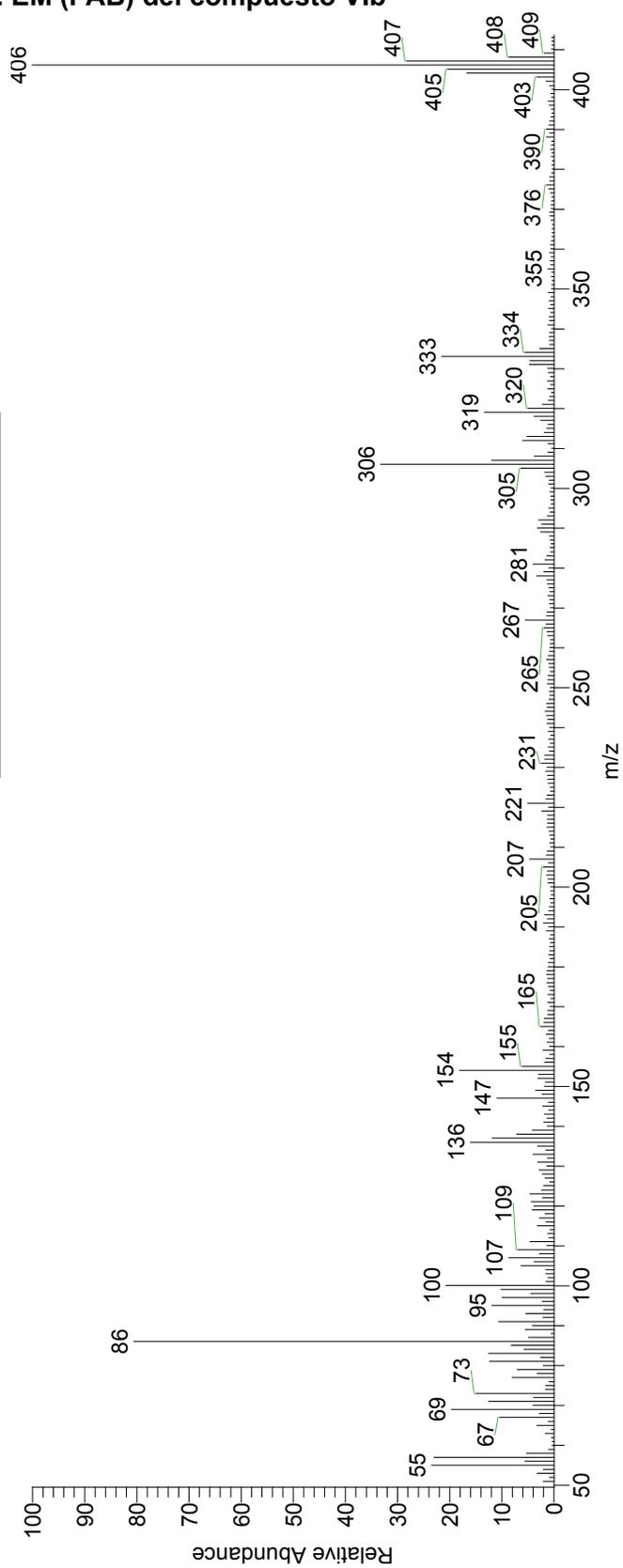
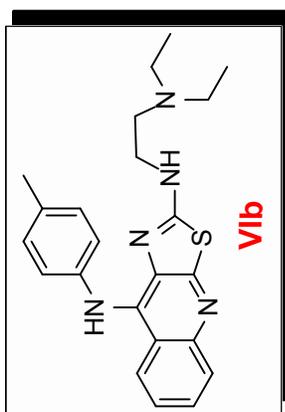


Espectro 8. RMN ¹H del compuesto VIb



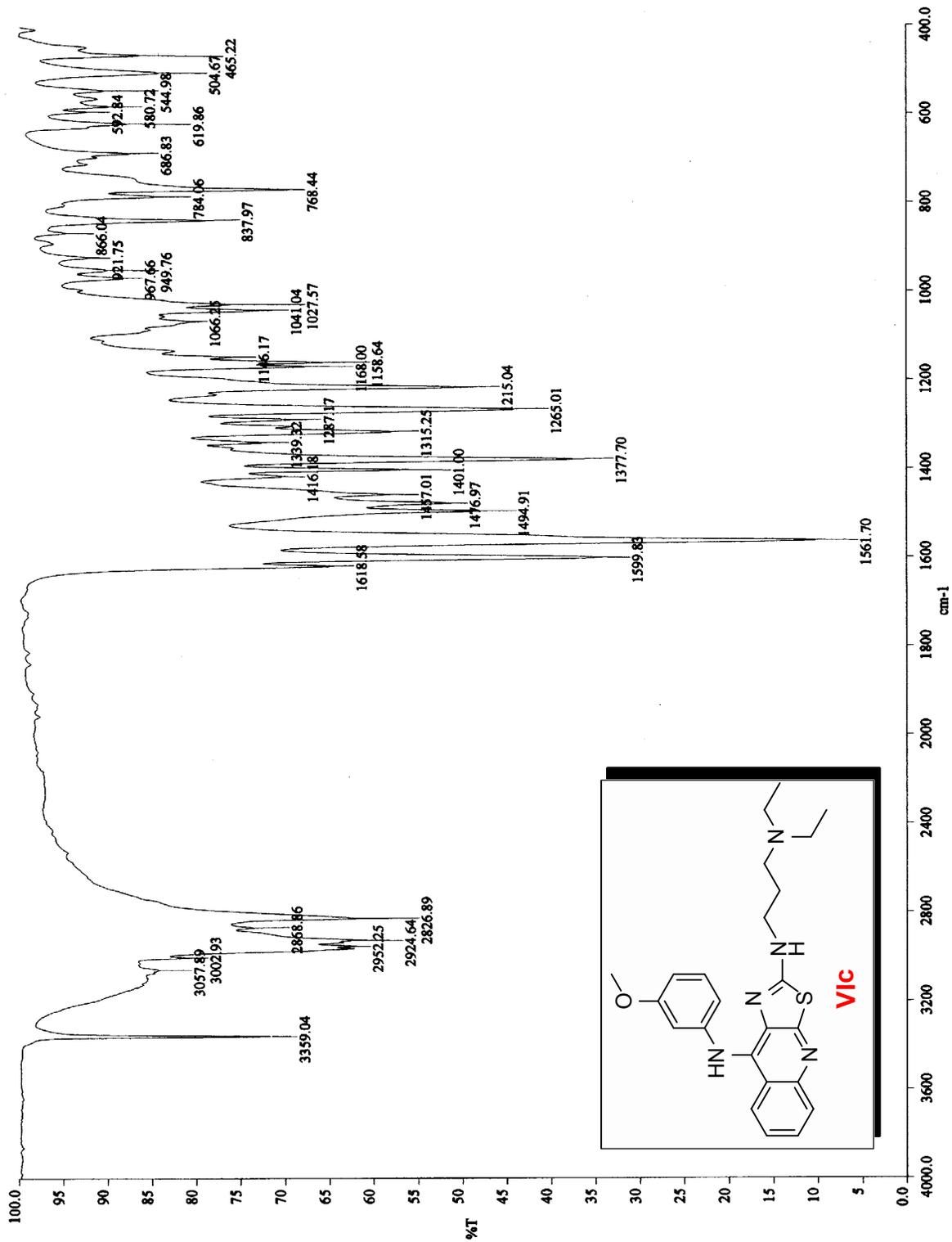


Espectro 8. EM (FAB) del compuesto VIb



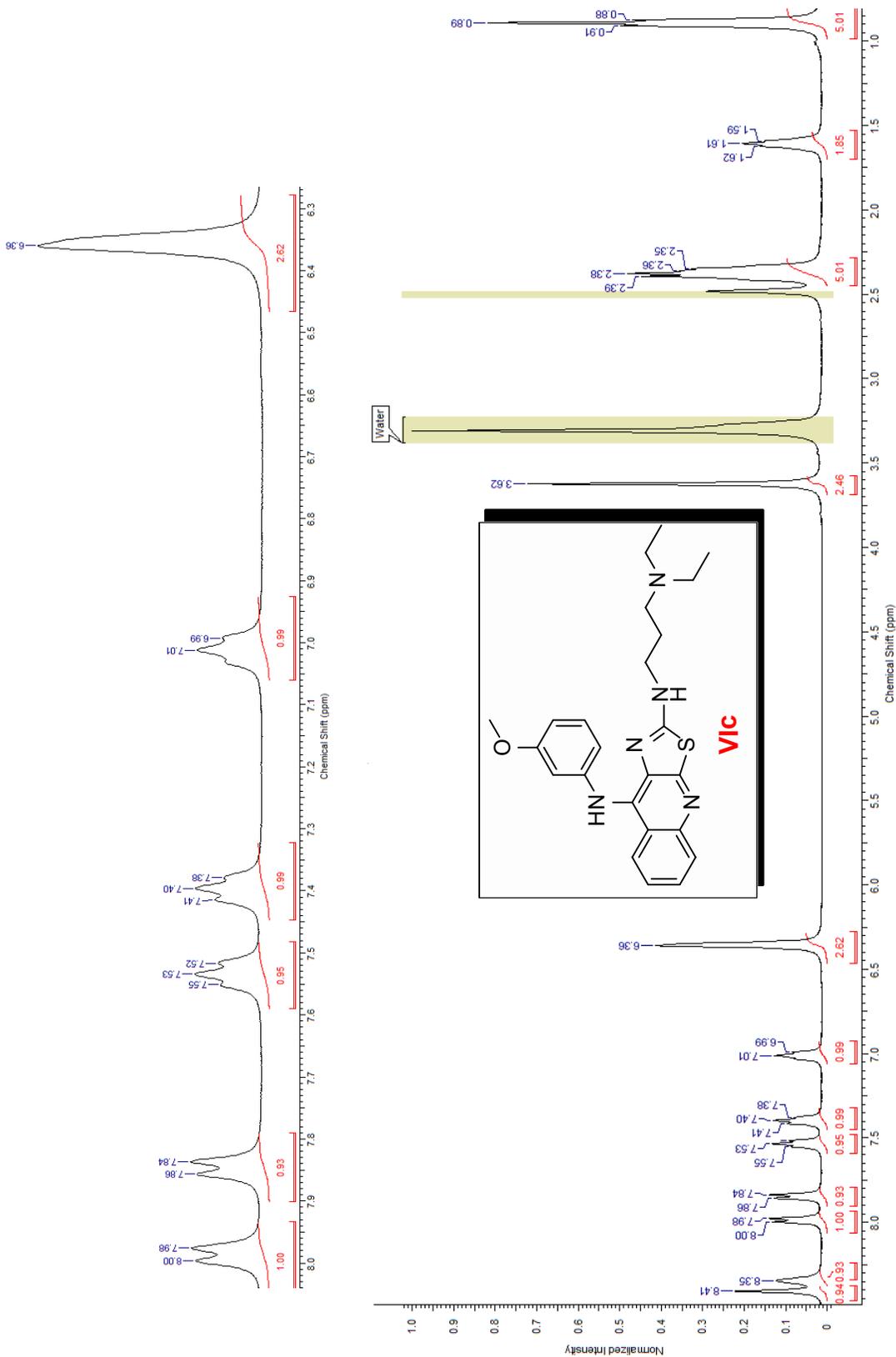


Espectro 11. IR (pastilla KBr) del compuesto VIc



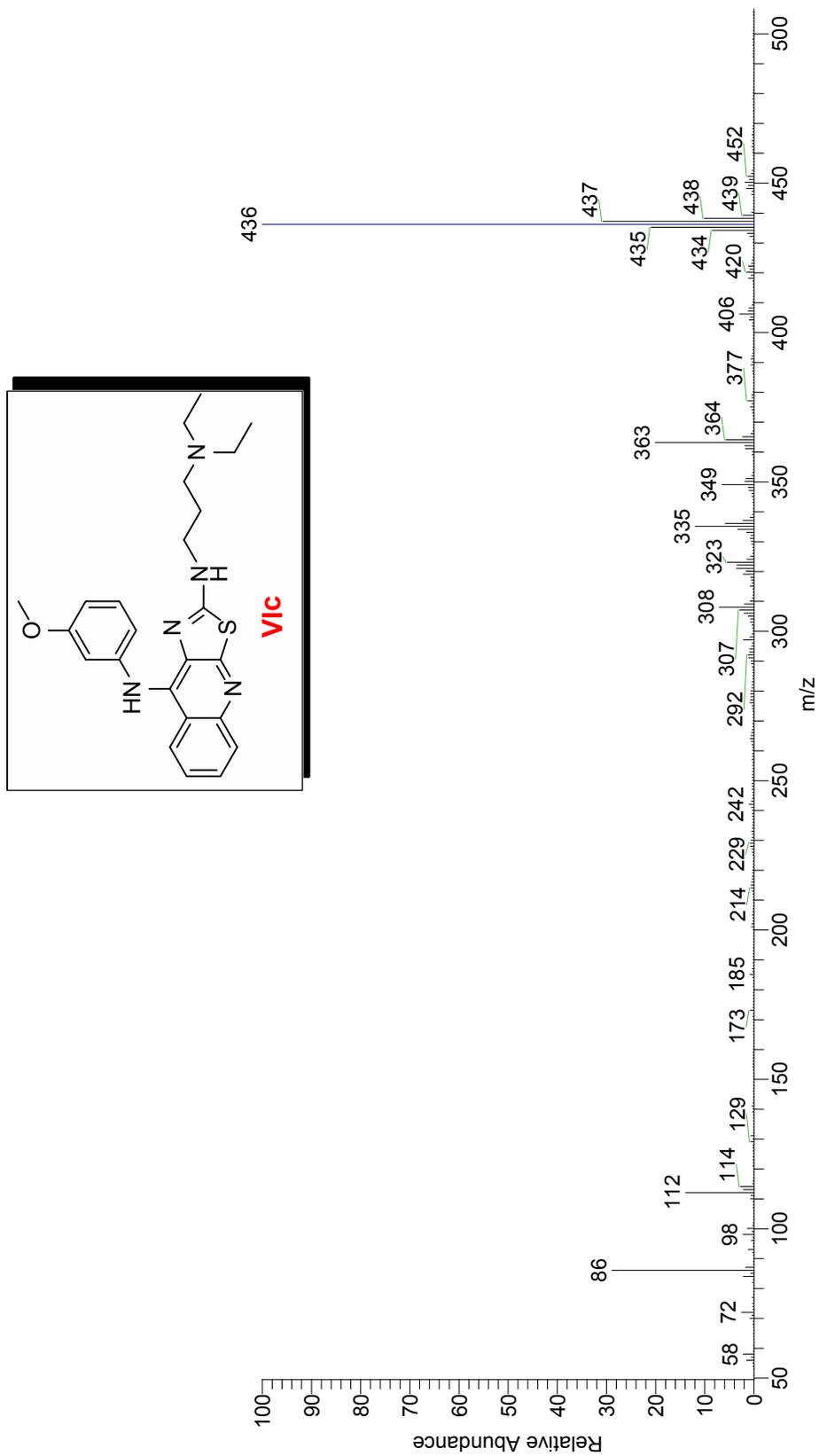


Espectro 11. RMN ¹H del compuesto Vic

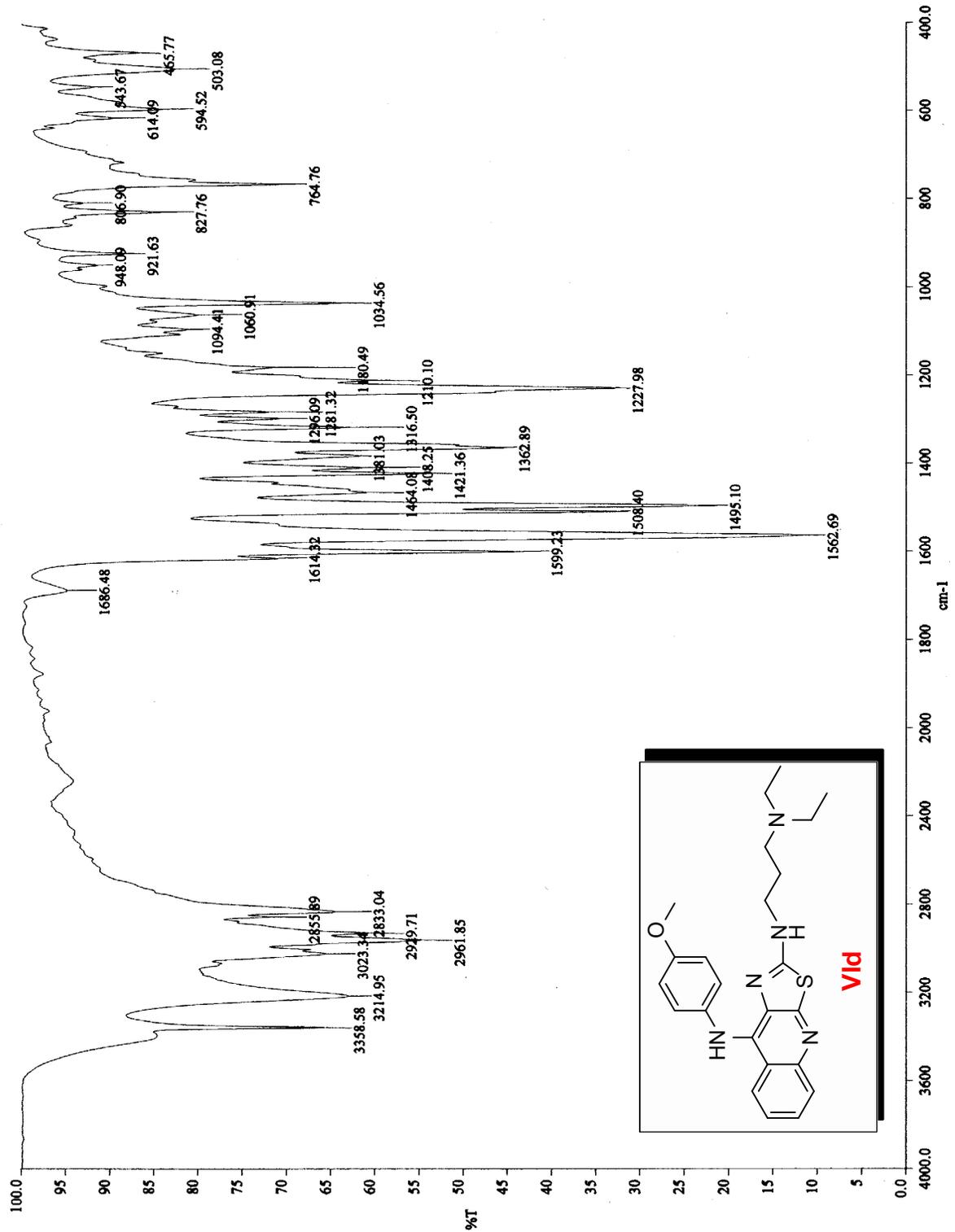


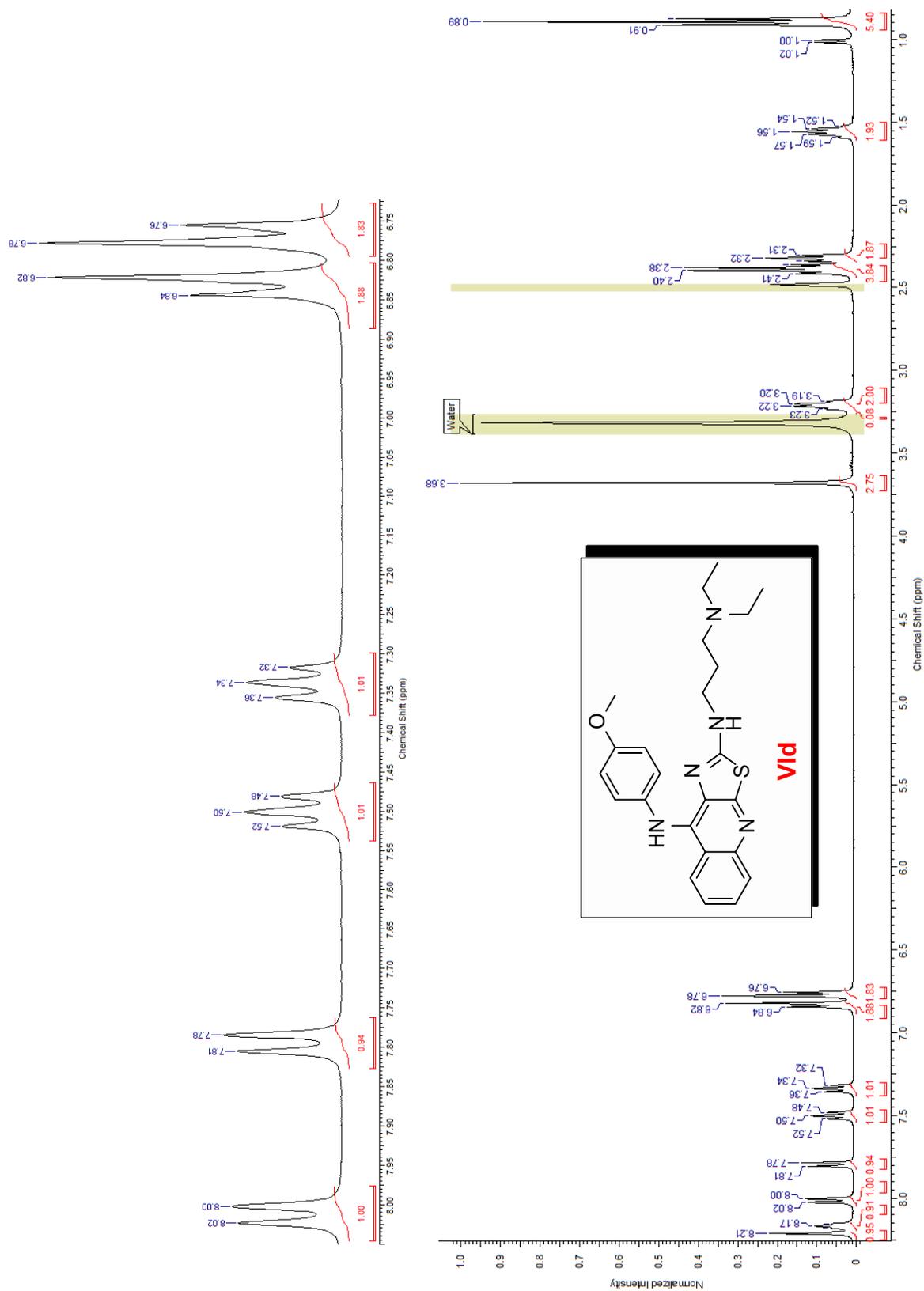


Espectro 11. EM (FAB) del compuesto Vic



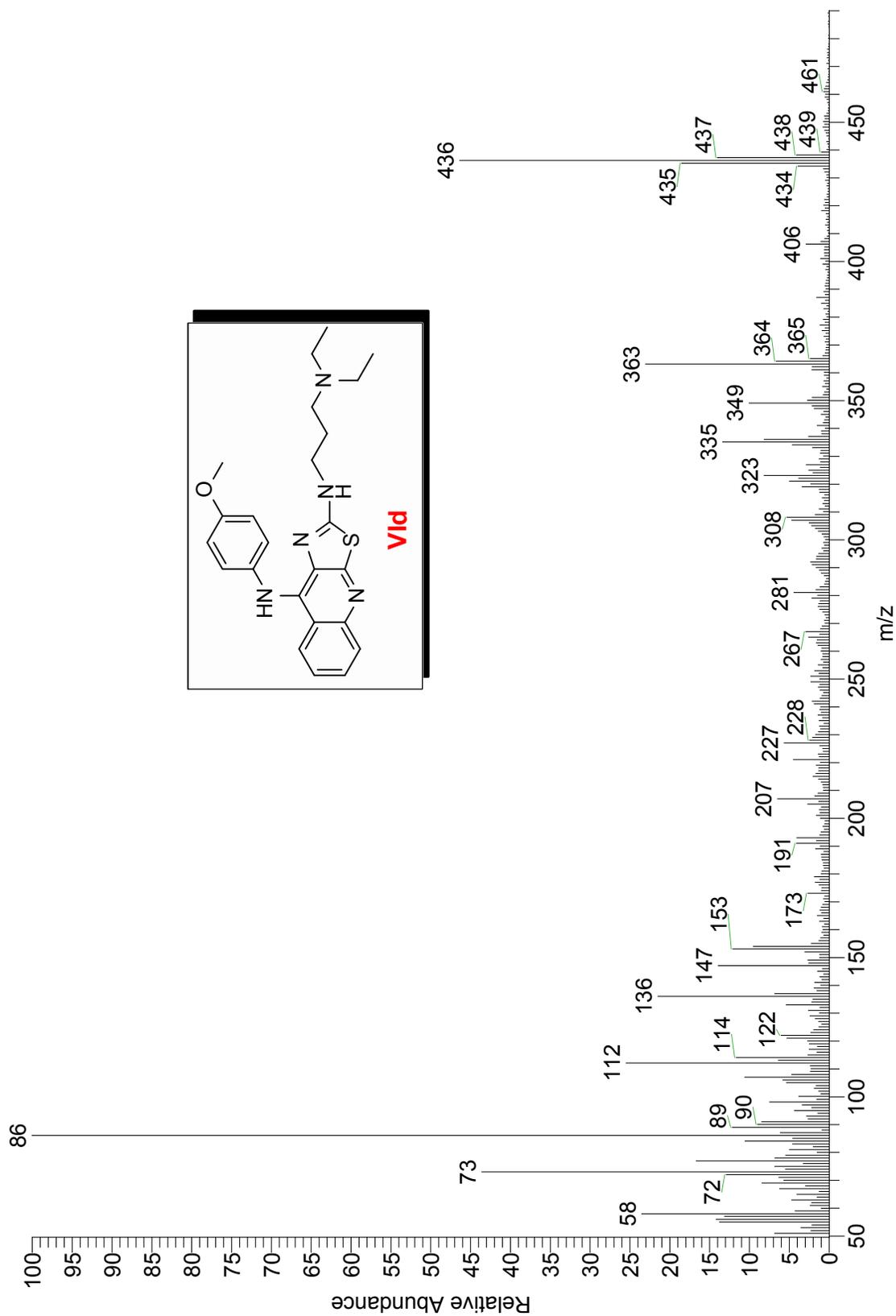
Espectro 12. IR (pastilla KBr) del compuesto VId

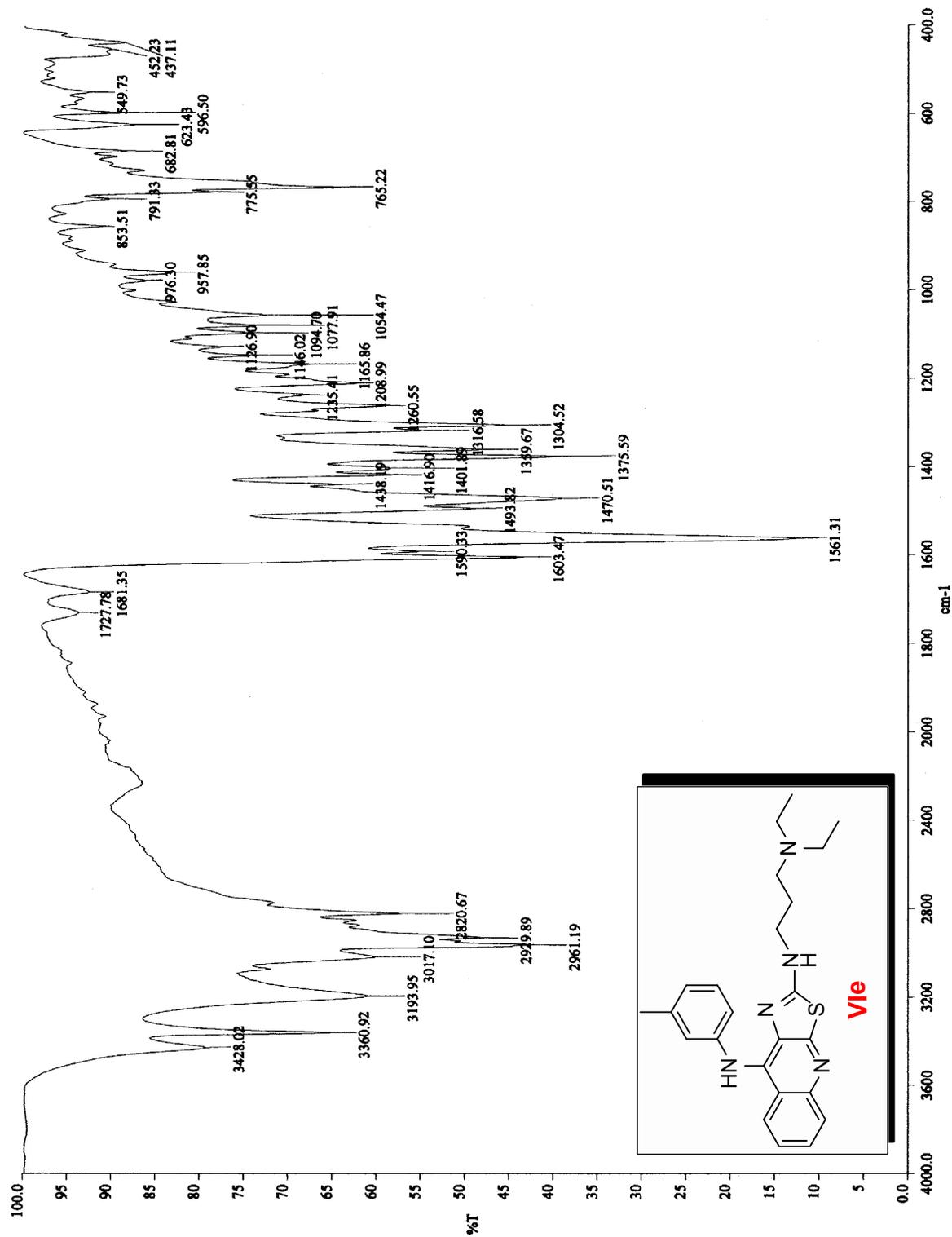


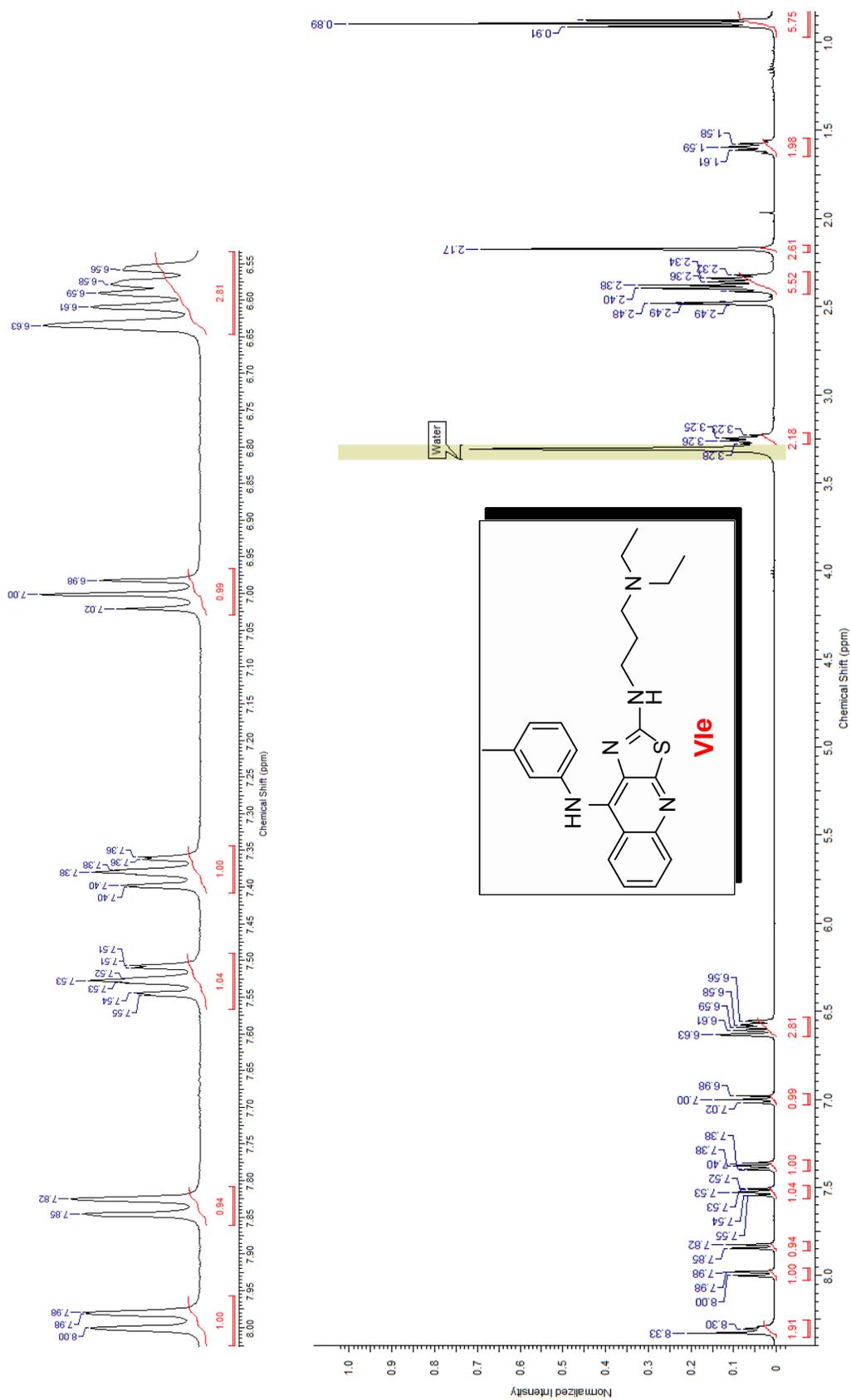
Espectro 12. RMN ^1H del compuesto VIId

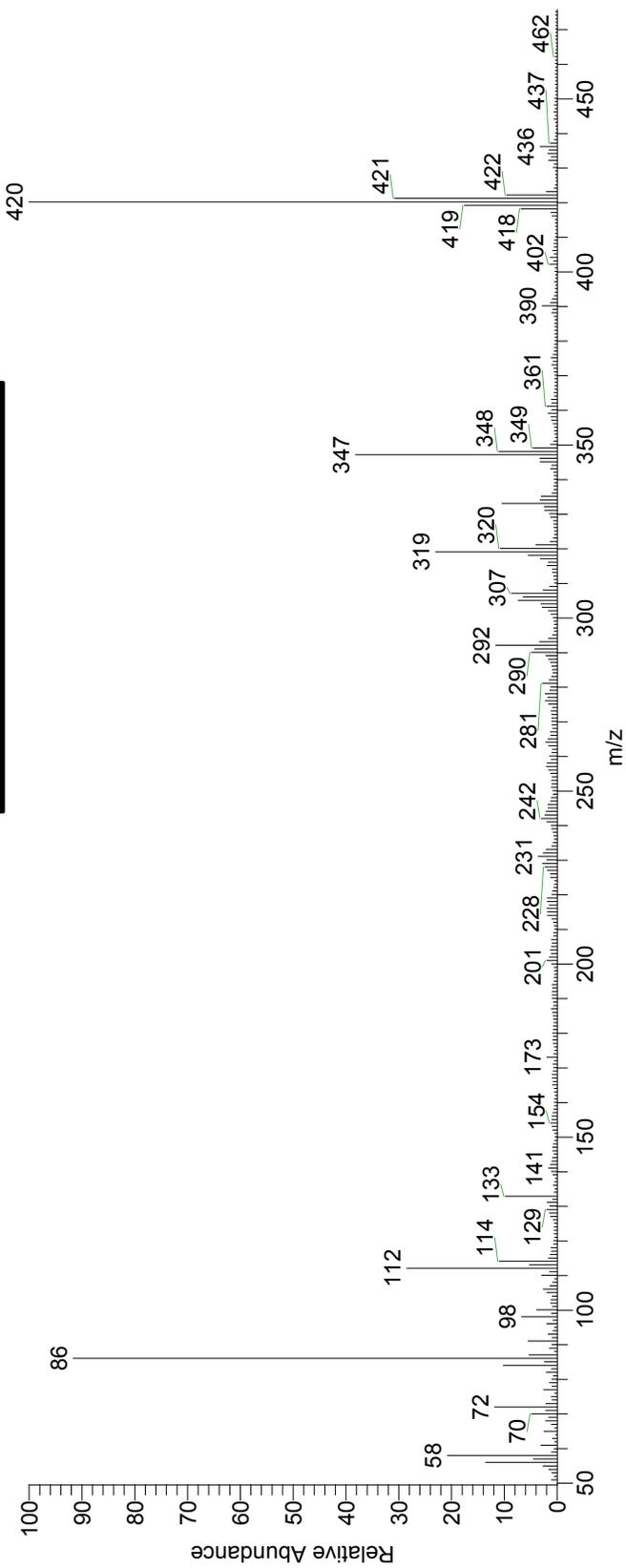
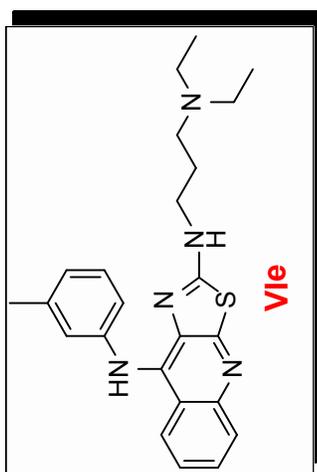


Espectro 12. EM (FAB) del compuesto Vld

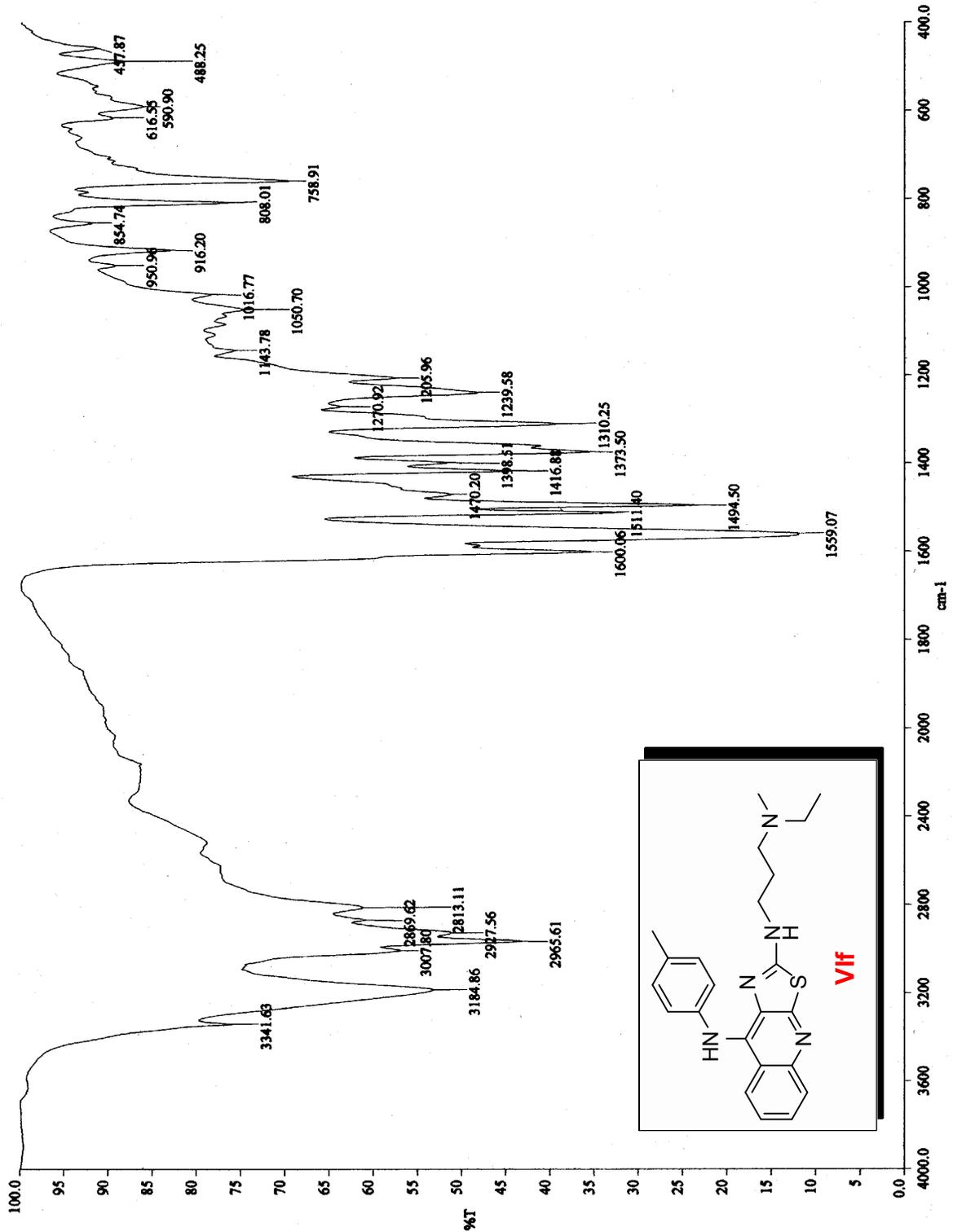


Espectro 9. IR (pastilla KBr) del compuesto **Vle**

Espectro 9. RMN ^1H del compuesto Vie

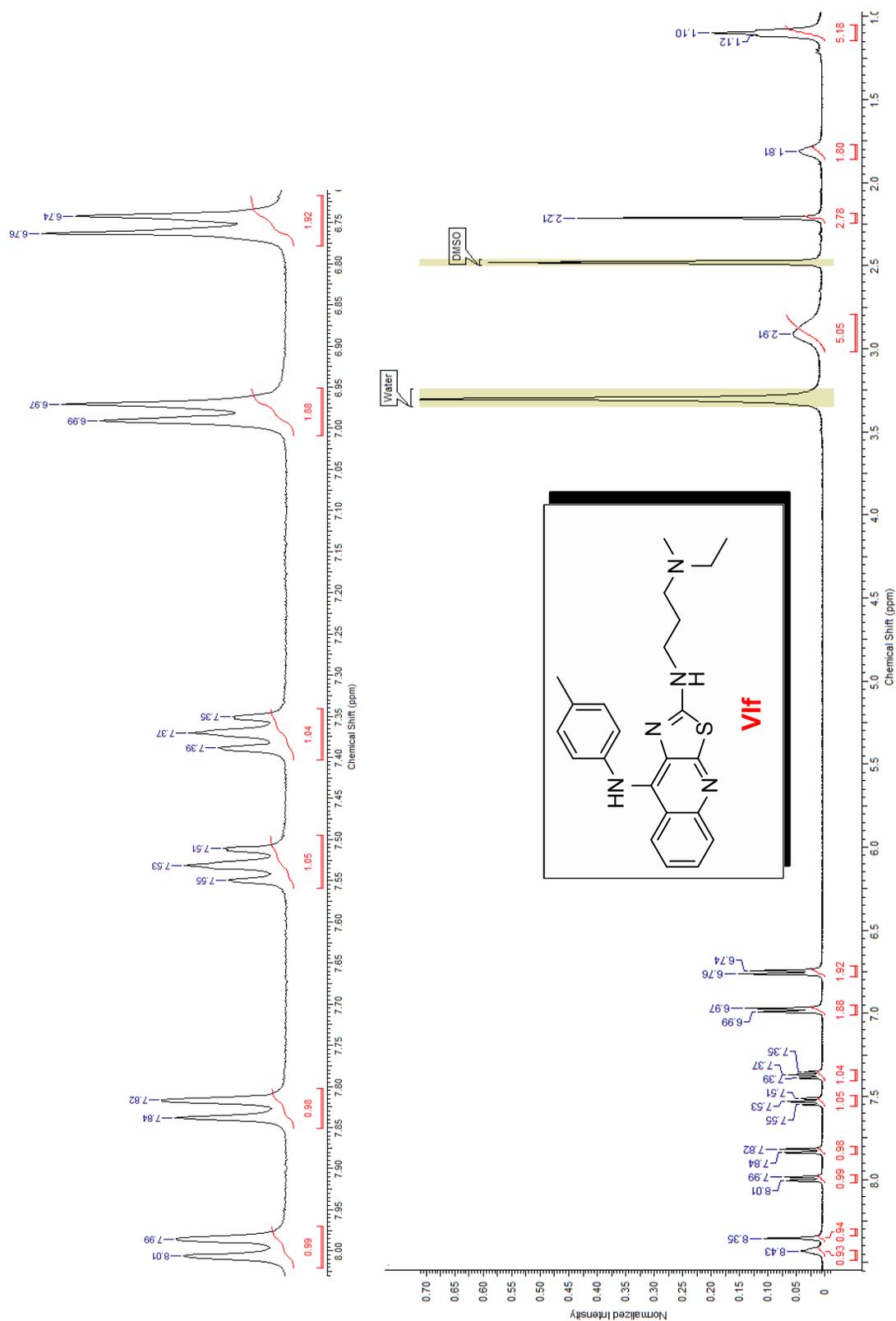
Espectro 9. EM (FAB) del compuesto **Vle**

Espectro 10. IR (pastilla KBr) del compuesto VI f



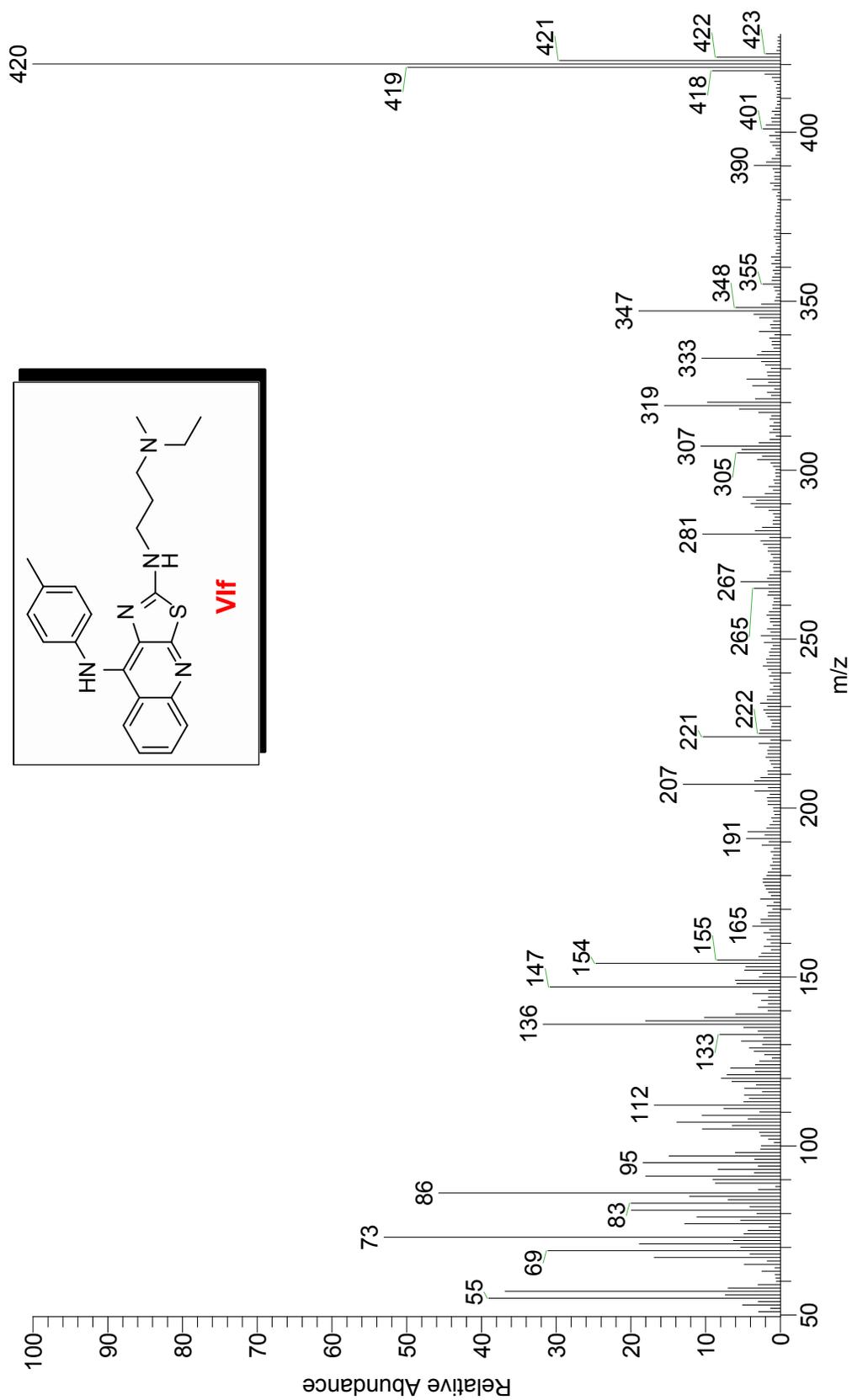


Espectro 10. RMN ¹H del compuesto VI f

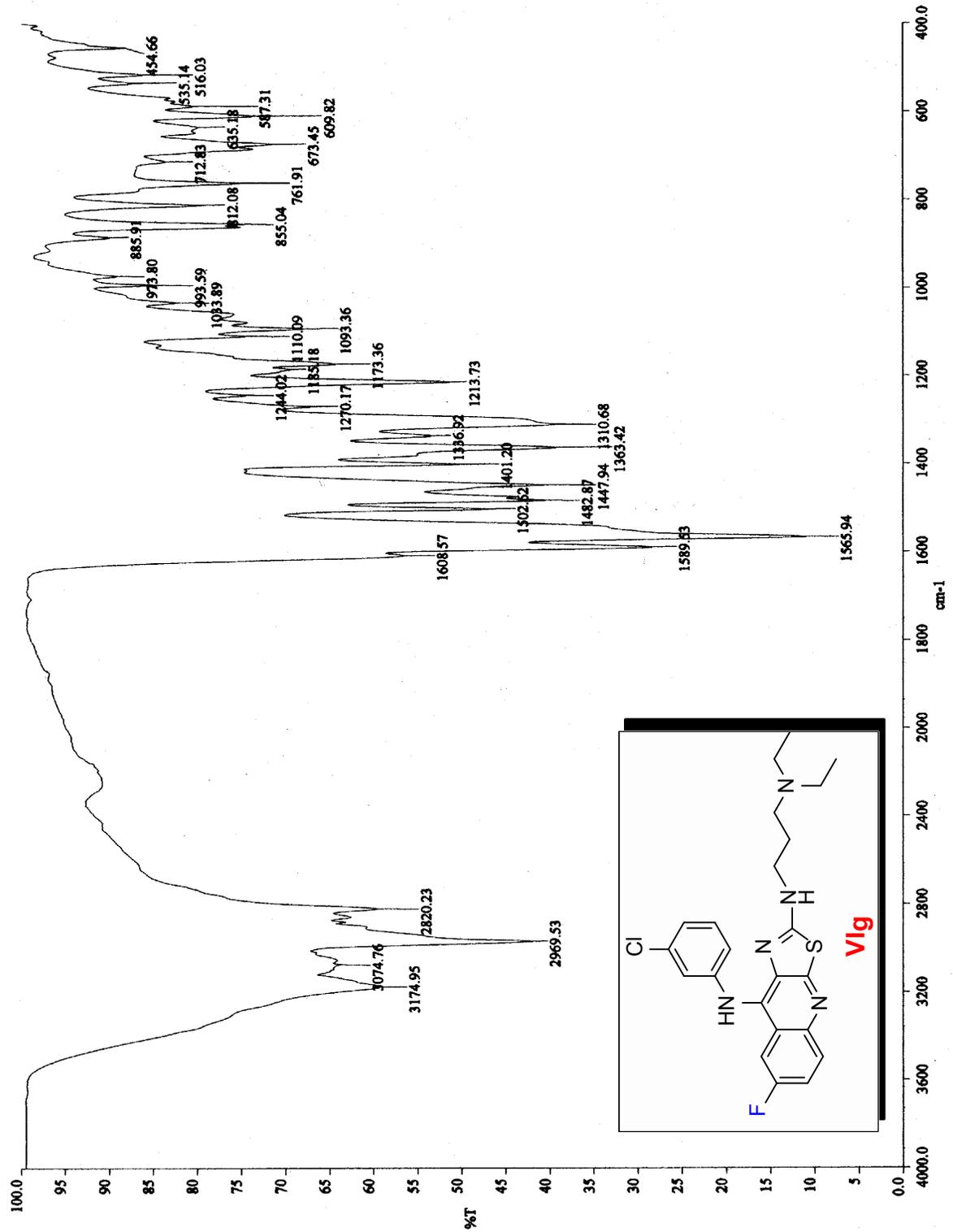


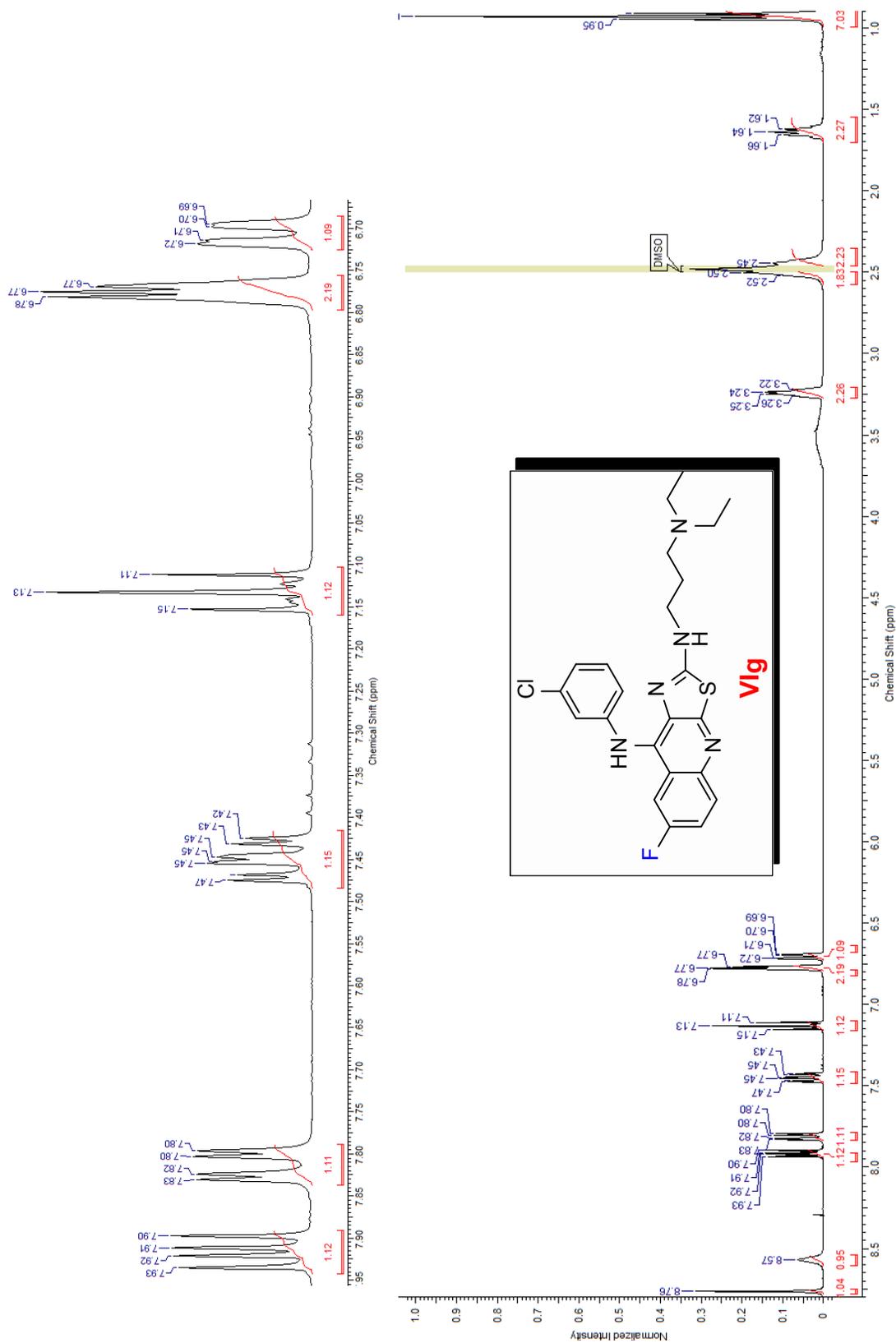


Espectro 10. EM (FAB) del compuesto Vif



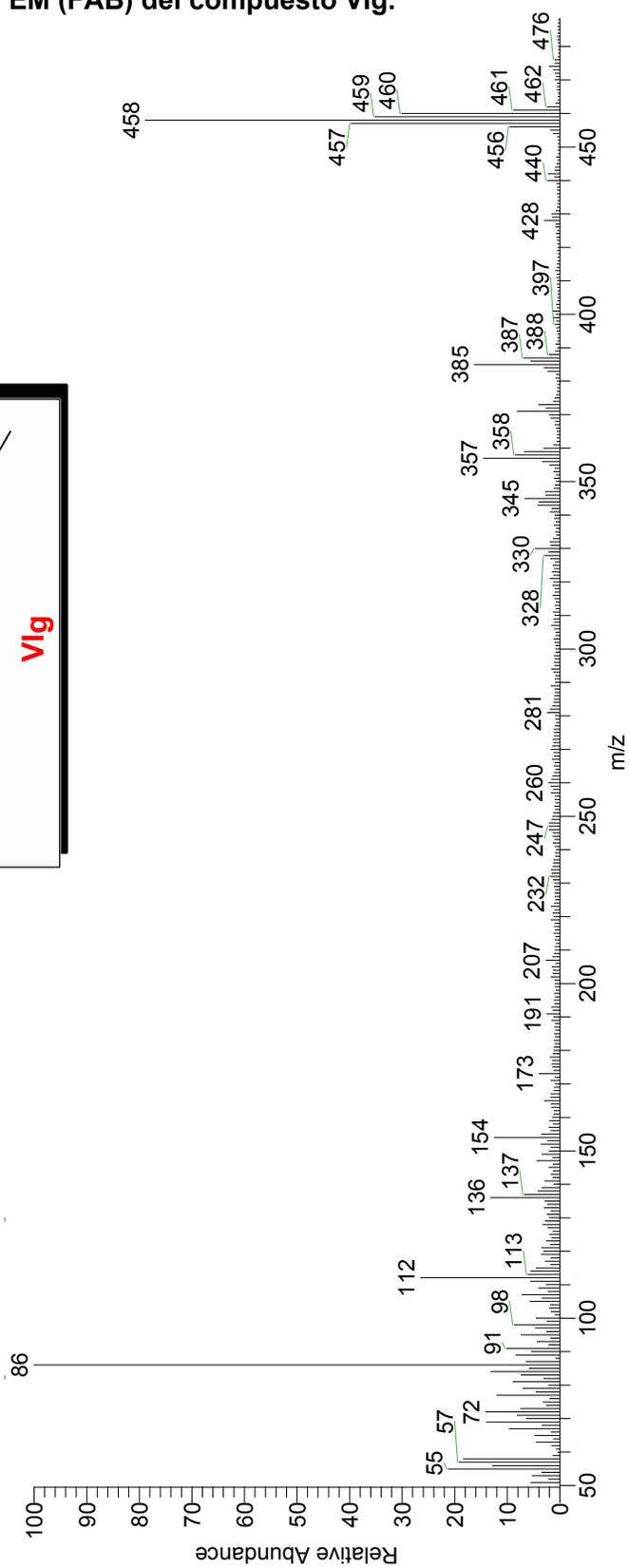
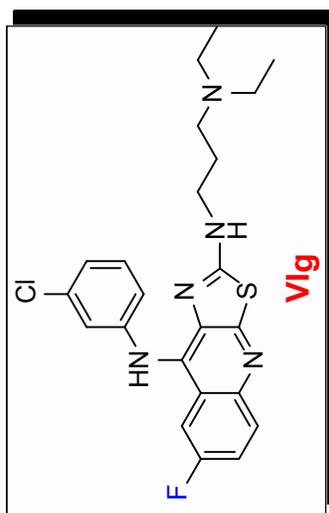
Espectro 13. IR (pastilla KBr) del compuesto Vig



Espectro 13. RMN ^1H del compuesto VIg

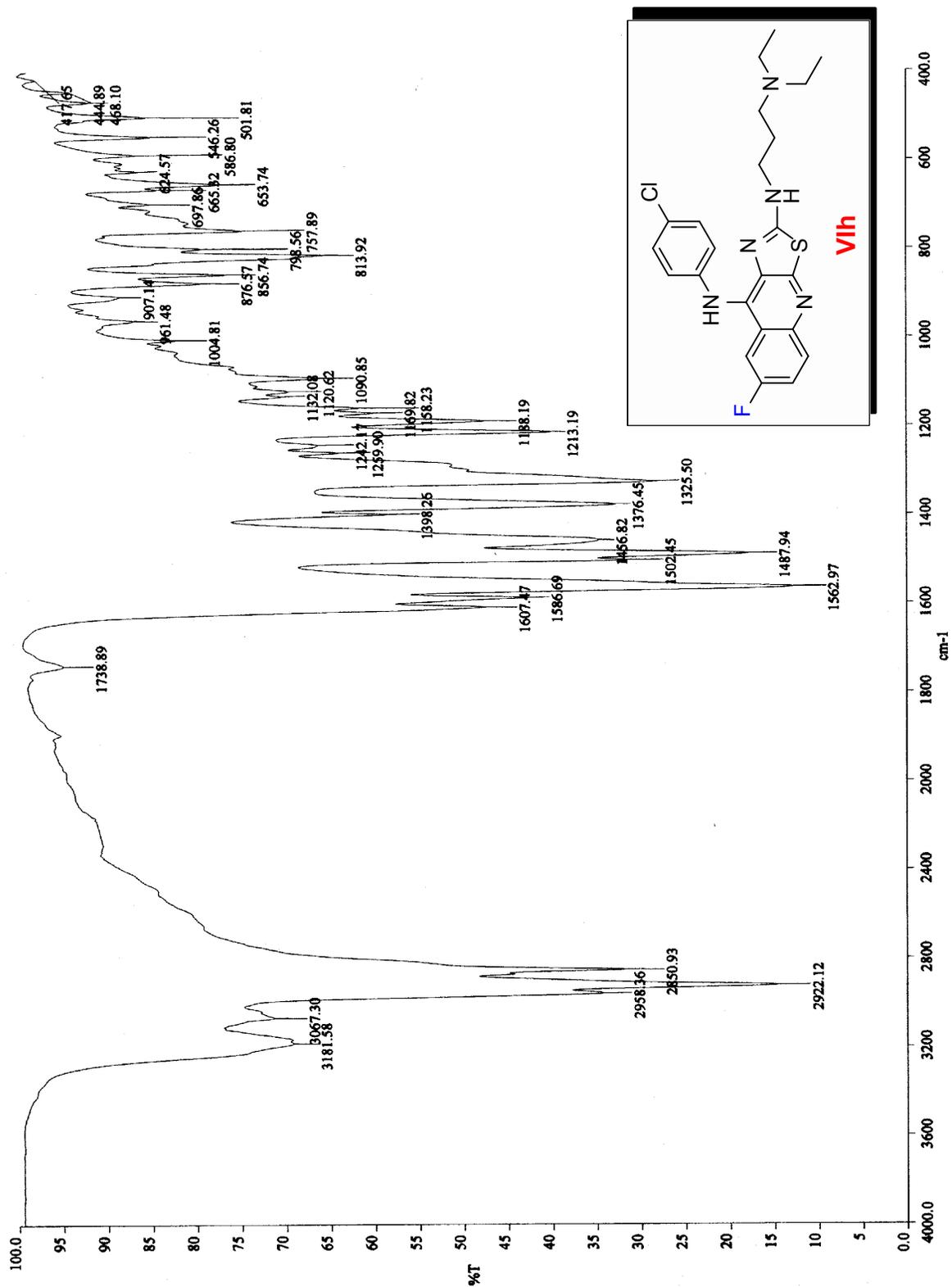


Espectro 13. EM (FAB) del compuesto VIg.



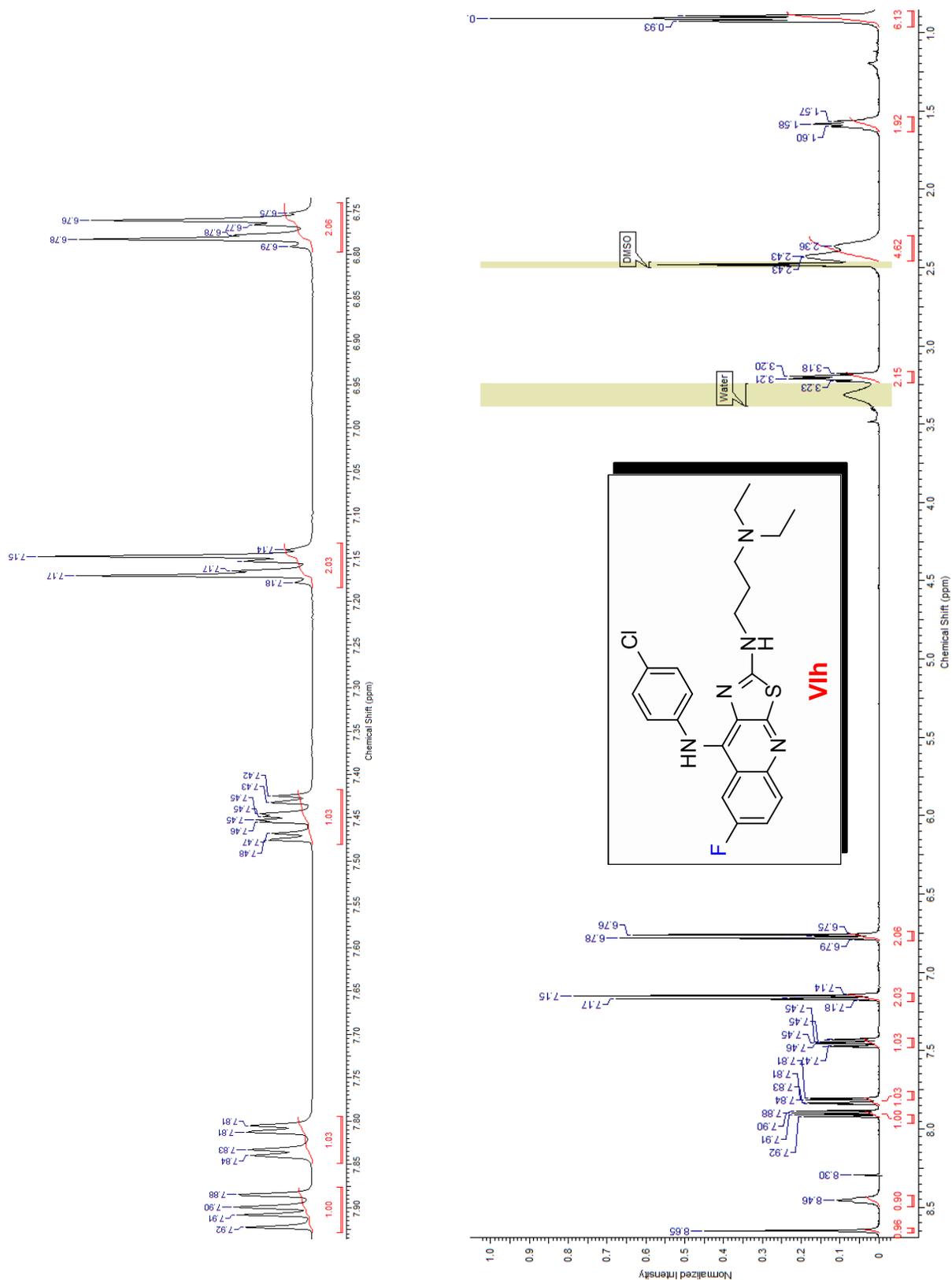


Espectro 14. IR (pastilla KBr) del compuesto VIh



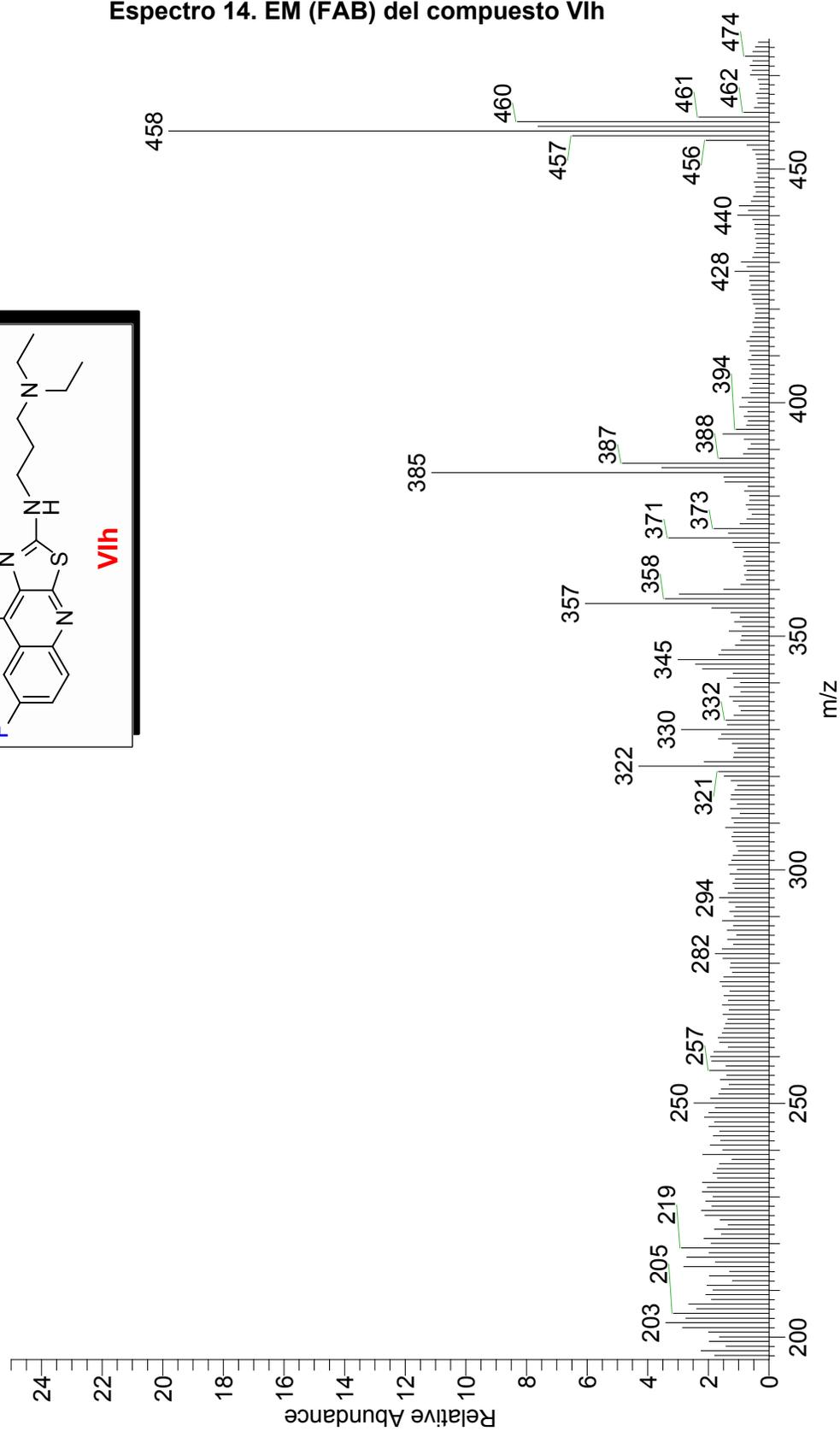
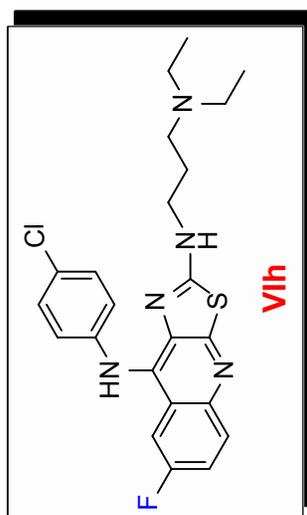


Espectro 14. RMN ¹H del compuesto VIh

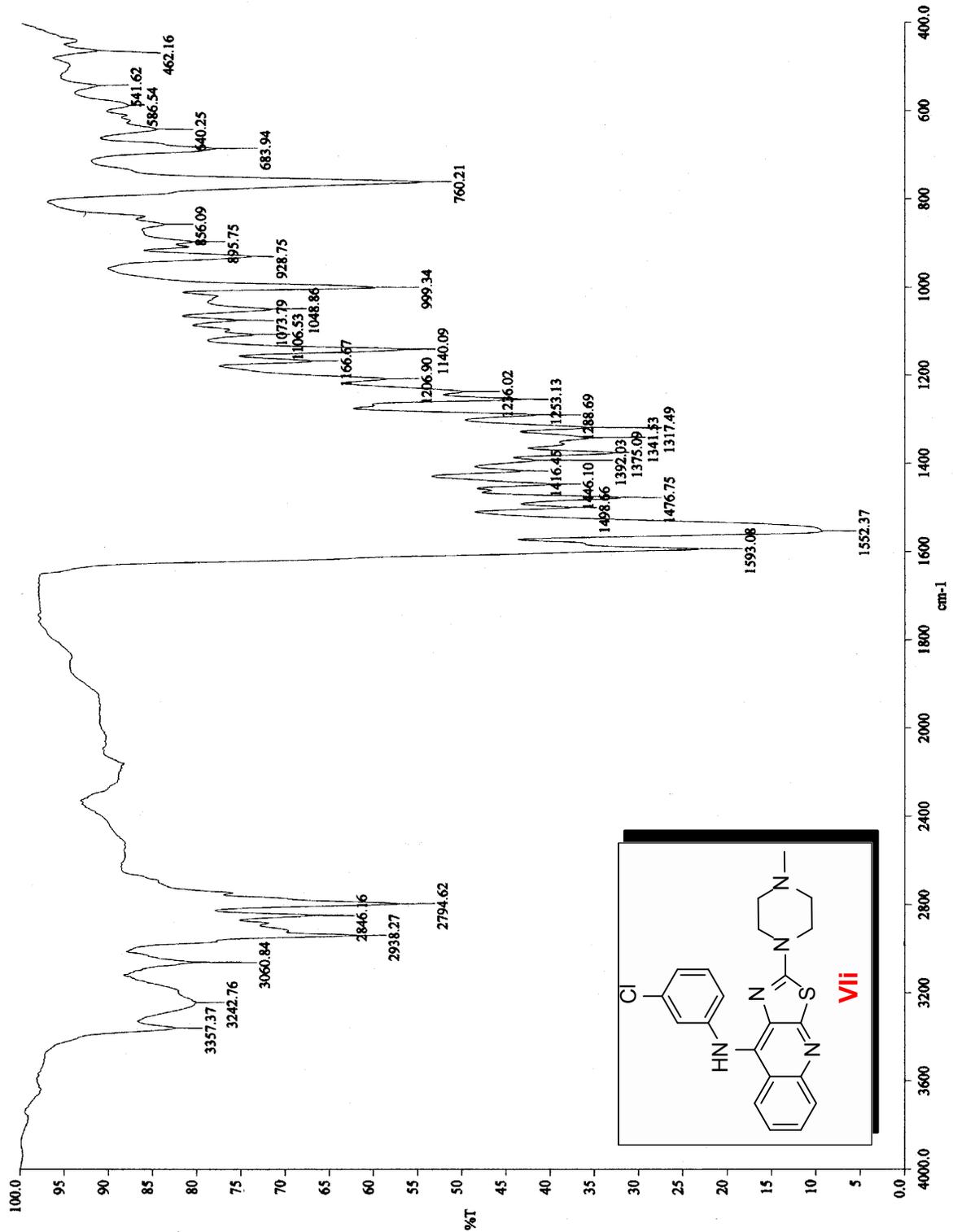




Espectro 14. EM (FAB) del compuesto VIh

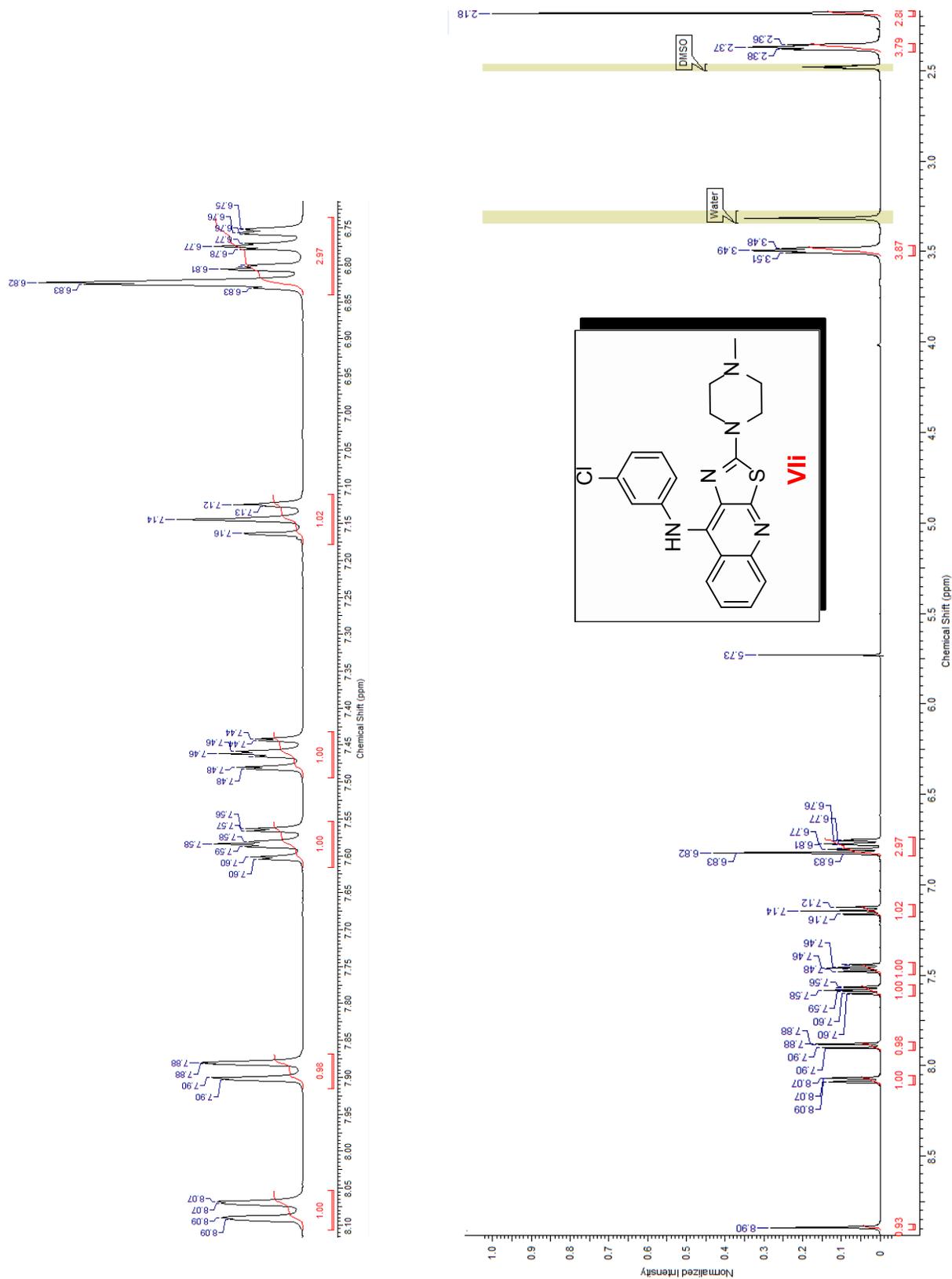


Espectro 15. IR (pastilla KBr) del compuesto VII



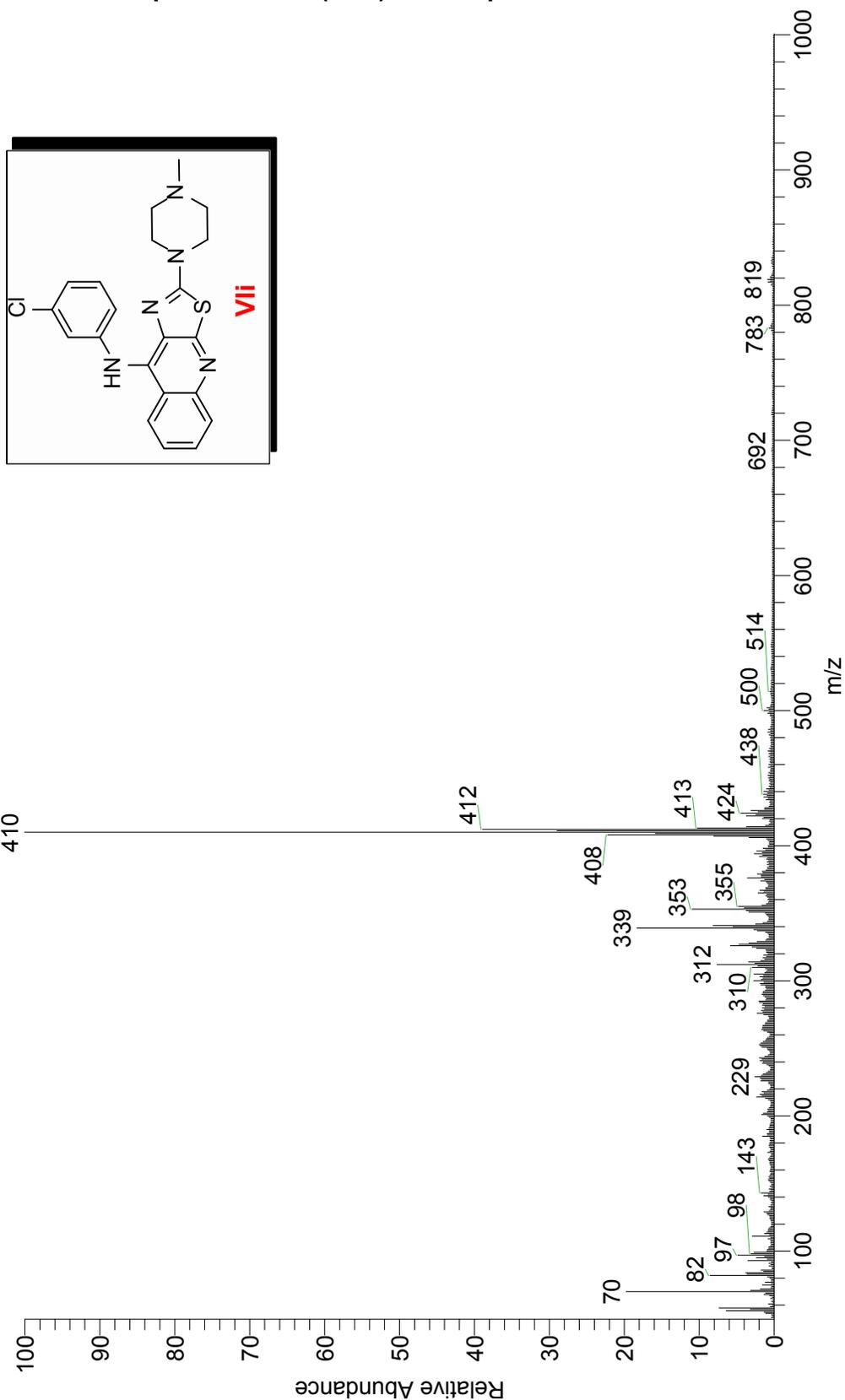


Espectro 15. RMN ¹H del compuesto VII



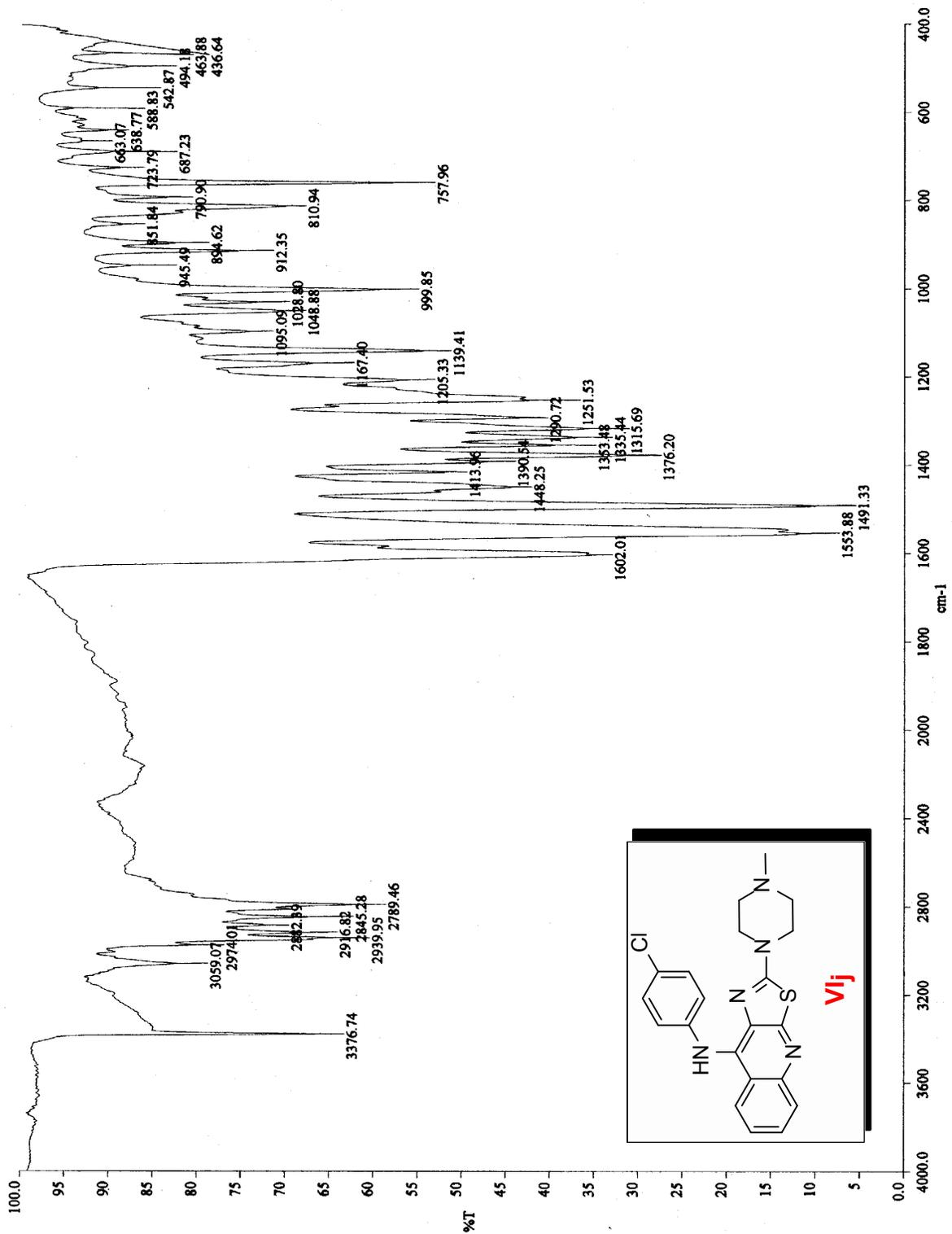


Espectro 15. EM (FAB) del compuesto VII



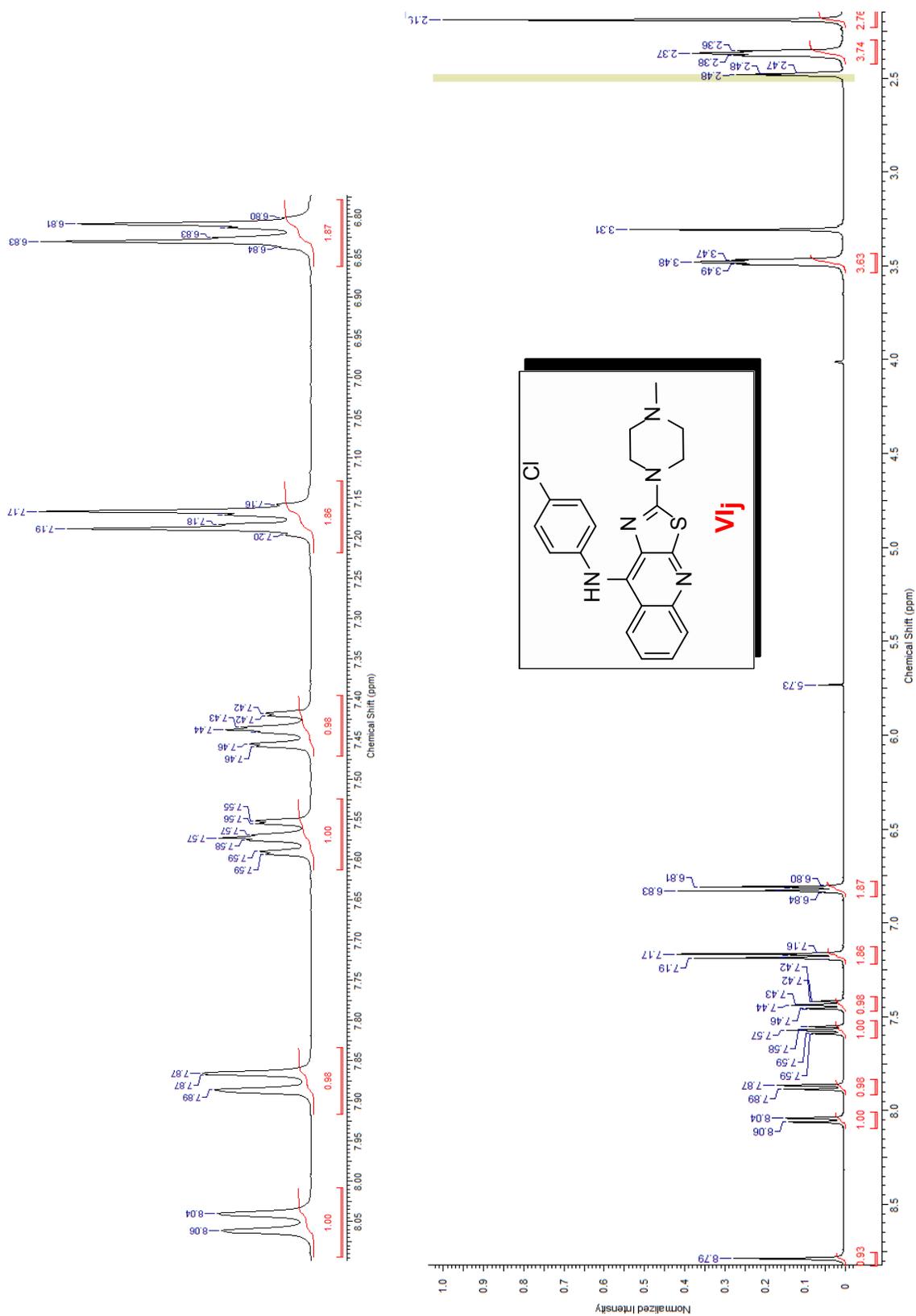


Espectro. IR (pastilla KBr) del compuesto Vlj





Espectro 16. RMN ¹H del compuesto VIj





Espectro 16. EM (FAB) del compuesto VIj

