



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS, ACTIVIDAD CITOTÓXICA Y MODELADO  
MOLECULAR DE NUEVOS DERIVADOS DE  
9-ANILINO-7-CLORO-2-(METILTIO)TIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA**

**Y**

**SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE  
2-(FENIL)IMIDAZO[4,5-*b*]QUINOLIN-9-ONA COMO  
POTENCIALES AGENTES ANTITUMORALES**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**RICARDO JOSÉ ANGUIANO MORENO**



**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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Dr. Rafael Castillo Bocanegra  
**VOCAL:** Dr. Eugene Athanas Bratoeff  
**SECRETARIO:** Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha  
**1° SUPLENTE:** Dr. José Guadalupe López Cortés  
**2° SUPLENTE:** M. en C. Nayeli López Balbiaux

**SITIO DÓNDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 121,  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA, CONJUNTO "E",  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**DR. ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA**  
(Nombre y firma)

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

**M. EN C. ADRIÁN KÉMISH LÓPEZ RODRÍGUEZ**  
(Nombre y firma)

**SUSTENTANTE:**

**RICARDO JOSÉ ANGUIANO MORENO**  
(Nombre y firma)

Esta Tesis se realizó bajo el auspicio del Subprograma 127 “Formación Básica en Investigación” a cargo del Departamento de Superación Académica (DSA) de la Facultad de Química de la U.N.A.M.

**PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTA TESIS FUERON PRESENTADOS EN:**

**46° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA**

**30° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA**

Querétaro, Querétaro, del 10 al 14 de Septiembre de 2011.

“Síntesis y determinación de la actividad citotóxica de nuevos derivados de 9-anilino-7-clorotiazolo[5,4-*b*]quinolina” **Ricardo José Anguiano-Moreno**, José Solano Becerra, Alfonso Lira-Rocha. Departamento de Farmacia, Facultad de Química, U.N.A.M.

Cartel Estudiantil en el Área de Química Medicinal.

**244TH AMERICAN CHEMICAL SOCIETY NATIONAL MEETING & EXPOSITION**

Philadelphia, Pennsylvania, USA, del 19 al 23 de Agosto de 2012.

“Synthesis, cytotoxic activity, and SAR analysis of novel derivatives of 9-anilino-7-substituted-2-(methylthio)thiazolo[5,4-*b*]quinoline” **Ricardo Anguiano-Moreno**, José Solano-Becerra, José Esquivel-Hernández and Alfonso Lira-Rocha. Departamento de Farmacia, Facultad de Química, U.N.A.M.

General Poster Session, Division of Medicinal Chemistry.

***A mi familia,***

***mis padres, José Anguiano y María Luisa Moreno***

***mis hermanas, Tania y Alda***

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha por la confianza puesta en mí para formar parte de su grupo de investigación. Por el constante apoyo, consejos, críticas y regaños para sacar adelante este proyecto, especialmente en los momentos más difíciles. Por impulsarme día a día en mi preparación tanto académica como personal, pero principalmente por su amistad.

Al M. en C. Adrián Kémish López Rodríguez por su amistad a lo largo de este tiempo y por ayudarme a crecer académicamente con sus consejos y sugerencias a nivel teórico y práctico.

Al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por los consejos y experiencias compartidas, pero sobre todo, por sus valiosos comentarios y sugerencias para mejorar mi trabajo de tesis.

A los miembros de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química:

Q. Georgina Duarte Lisci y en especial a la M. en C. Margarita Guzmán Villanueva por el apoyo y valiosos comentarios al realizar los espectros de masas.

M. en C. Rosa Isela del Villar por el apoyo al realizar los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

Q. Marisela Gutiérrez por la realización de los espectros de Infrarrojo.

Al M. en C. José Solano Becerra por su gran trabajo y atención en la determinación de la actividad citotóxica de los compuestos.

A mis compañeros del grupo de trabajo, QFB Israel González y QFB Rubén Martínez, por hacer del Laboratorio 121 más que un lugar de trabajo, un segundo hogar.

A mi motor y compañía, mi mejor amiga en la carrera y en la vida, por estar ahí en los momentos más oscuros para mostrarme la luz. Gracias RMLRV, T.A.K.

A todos mis profesores, que de alguna manera, me formaron e inspiraron durante este largo camino.

A la DGAPA a través del proyecto PAPIIT-IN218910 por el financiamiento otorgado para la adquisición de los reactivos y materiales utilizados en el presente trabajo.

Finalmente a mi gloriosa casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México, particularmente a la Facultad de Química, porque dentro y fuera de sus aulas me permitió desarrollarme profesional y personalmente.



## ÍNDICE

	Pág.
Índice de Tablas.....	iv
Índice de Figuras.....	vi
Índice de Esquemas.....	vii
Glosario.....	viii
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Cáncer.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Terapias del cáncer.....</b>	<b>4</b>
2.2.1. Cirugía.....	4
2.2.2. Radioterapia.....	4
2.2.3. Inmunoterapia.....	5
2.2.4. Quimioterapia.....	5
2.2.4.1. Fármacos utilizados en la terapia contra el cáncer.....	7
(a) Agentes alquilantes.....	7
(b) Antimetabolitos.....	7
(c) Inhibidores de la mitosis.....	8
(d) Agentes intercaladores.....	8
(e) Inhibidores de la Topoisomerasa.....	9
<b>2.3. Derivados de la Acridina.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4. Búsqueda de nuevos fármacos contra el cáncer.....</b>	<b>10</b>
2.4.1. Derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	11
2.4.2. Derivados de Imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolina.....	16
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>19</b>
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>23</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>6.1. Derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (6a-6i, Serie 6).....</b>	<b>26</b>
6.1.1. Parte química.....	26
6.1.1.1. Síntesis de 5-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (4).....	27
6.1.1.2. Síntesis de 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (5).....	30





6.1.1.3. Síntesis de los derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (6a-6i, Serie 6).....	31
6.1.2. Análisis espectroscópico y espectrométrico de los derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (6a-6i, Serie 6).....	33
6.1.2.1. Espectroscopia de IR.....	33
6.1.2.2. Espectroscopia de RMN <sup>1</sup> H.....	34
6.1.2.3. Espectrometría de masas.....	37
6.1.3. Análisis de la actividad citotóxica <i>in vitro</i> de los nuevos derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Serie 6) y 9-Anilino-2-(metiltio)-7-metoxitiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Serie 7).....	38
6.1.4. Análisis preliminar de la relación estructura-actividad de los nuevos derivados de 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Series 6 y 7).....	42
6.1.4.1. Análisis de la magnitud y vector del momento dipolar.....	43
6.1.4.2. Análisis del orbital frontera LUMO.....	46
6.1.4.3. Análisis del Área Polar Superficial (PSA).....	47
6.1.4.4. Análisis del Log <i>P</i> .....	48
<b>6.2. Derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-<i>b</i>]quinolin-9-ona (16a-16i, Serie 16).....</b>	<b>49</b>
6.2.1. Parte química.....	49
6.2.1.1. Espectroscopia de IR de los compuestos intermedarios (12 a 15).....	50
6.2.1.2. Síntesis de los derivados de 2-Fenilimidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona (16a-16i, Serie 16).....	51
6.2.2. Análisis espectroscópico y espectrométrico de los derivados de 2-Fenilimidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona (16a-16i, Serie 16).....	53
6.2.2.1. Espectroscopia de IR.....	53
6.2.2.2. Espectroscopia de RMN <sup>1</sup> H.....	54
6.2.2.3. Espectrometría de masas.....	56
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>57</b>
7.1. Instrumental y Reactivos.....	57
7.2. Cromatografía.....	57
7.3. Derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (6a-6i, Serie 6).....	58
7.3.1. Síntesis.....	58
7.3.1.1. Acetato de {[metiltio]carbotoil]amino}etilo (2) y acetato de {[bis(metiltio)metiliden]amino}etilo (3).....	58
7.3.1.2. 5-(4-Clorofenilamino)-4-(etoxicarbonil)-2-(metiltio)tiazol (4).....	59
7.3.1.3. 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (5).....	60





7.3.1.4. Método general para la obtención de derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6a-6i</b> , Serie 6).....	61
7.3.1.4.1. 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6a</b> ).....	61
7.3.1.4.2. 9-[[3-(Cloro)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6b</b> ).....	62
7.3.1.4.3. 9-[[4-(Cloro)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6c</b> ).....	62
7.3.1.4.4. 9-[[3-(Ciano)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6d</b> ).....	63
7.3.1.4.5. 9-[[4-(Ciano)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6e</b> ).....	63
7.3.1.4.6. 9-[[3-(Metil)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6f</b> ).....	64
7.3.1.4.7. 9-[[4-(Metil)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6g</b> ).....	64
7.3.1.4.8. 9-[[3-(Metoxi)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6h</b> ).....	65
7.3.1.4.9. 9-[[4-(Metoxi)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6i</b> ).....	65
7.3.2. Evaluación de la actividad citotóxica.....	66
7.3.3. Modelado molecular.....	66
<b>7.4. Derivados de 2-fenilimidazo[4,5-<i>b</i>]quinolona (<b>16a-16i</b>, Serie 16).....</b>	<b>67</b>
7.4.1. Formación de 2-Amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo ( <b>12</b> ) y 2-Amino-4-quinolona ( <b>13</b> ).....	67
7.4.2. Ácido 4-[( <i>E</i> )-(2-amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)diazenil]bencensulfónico ( <b>14</b> ).....	68
7.4.3. 2,3-Diamino-4-quinolona ( <b>15</b> ).....	69
7.4.4. Método general para la obtención de los nuevos derivados de 2-Fenilimidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16a-16i</b> , Serie 16).....	70
7.4.4.1. 2-Fenil-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16a</b> ).....	70
7.4.4.2. 2-(3-Clorofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16b</b> ).....	71
7.4.4.3. 2-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16c</b> ).....	71
7.4.4.4. 2-(3-Cianofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16d</b> ).....	72
7.4.4.5. 2-(4-Cianofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16e</b> ).....	72
7.4.4.6. 2-(3-Metilfenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16f</b> ).....	73
7.4.4.7. 2-(4-Metilfenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16g</b> ).....	73
7.4.4.8. 2-(3-Metoxifenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16h</b> ).....	74
7.4.4.9. 2-(4-Metoxifenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16i</b> ).....	74
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>75</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>77</b>
<b>10. ANEXO (Espectros de IR, RMN, EM).....</b>	<b>80</b>





## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de Tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina reportados por Álvarez-Ibarra y col.....	11
<b>Tabla 2.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de 9-Anilino[5,4- <i>b</i> ]quinolina previamente reportados por Loza-Mejía y col.....	12
<b>Tabla 3.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de 9-Anilino[5,4- <i>b</i> ]quinolina sin sustituyente en la posición 2, reportados por Reyes-Rangel...	14
<b>Tabla 4.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de 9-Anilino-7-metoxitiazolo [5,4- <i>b</i> ]quinolina sintetizados por Esquivel-Hernández.....	15
<b>Tabla 5.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de 9-Anilino-2-metilimidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolina reportados por Loza-Mejía.....	17
<b>Tabla 6.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de Imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolina reportados por Cortés-Benítez.....	18
<b>Tabla 7.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de derivados de 2-(Metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	19
<b>Tabla 8.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolina reportados por el grupo de trabajo de Lira-Rocha.....	21
<b>Tabla 9.</b> Datos de RMN de $^1H$ del compuesto <b>4</b> .....	28
<b>Tabla 10.</b> Datos de RMN de $^{13}C$ del compuesto <b>4</b> .....	28
<b>Tabla 11.</b> Datos de RMN de $^1H$ del compuesto <b>5</b> .....	30
<b>Tabla 12.</b> Resultados obtenidos con diferentes disolventes en la incorporación de anilinas al núcleo de 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	32
<b>Tabla 13.</b> Propiedades físicas, tiempos de reacción y rendimientos obtenidos de los nuevos derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>6a-6i</b> ).....	33
<b>Tabla 14.</b> Bandas de IR para los diferentes grupos funcionales característicos de los compuestos <b>6a-6i</b> .....	34
<b>Tabla 15.</b> Desplazamientos químicos $\delta$ (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento $J$ (Hz) presentes en RMN $^1H$ de los compuestos sustituidos en la posición 3' del grupo anilino.....	35
<b>Tabla 16.</b> Desplazamientos químicos $\delta$ (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento $J$ (Hz) presentes en RMN $^1H$ de los compuestos sustituidos en la posición 4' del grupo anilino.....	36
<b>Tabla 17.</b> Relación masa/carga ( $m/z$ ) y abundancia relativa de los picos encontrados en el análisis por EM de los compuestos <b>6a-6i</b> .....	37





<b>Tabla 18.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Serie 6) y 9-Anilino-7-metoxi-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Serie 7).....	38
<b>Tabla 19.</b> Actividad citotóxica <i>in vitro</i> ( $CI_{50}$ , $\mu M$ ) de los derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina previamente reportados por Loza-Mejía y col.....	40
<b>Tabla 20.</b> Parámetros seleccionados calculados para los derivados 7-sustituidos de 2-(Metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	42
<b>Tabla 21.</b> Compuestos analizados agrupados de acuerdo a la dirección del vector de momento dipolar. Se incluyen el promedio de $CI_{50}$ ( $\mu M$ ) por cada grupo (HeLa).....	44
<b>Tabla 22.</b> Bandas de IR para los diferentes grupos funcionales característicos de los compuestos intermedarios <b>12 a 15</b> .....	50
<b>Tabla 23.</b> Propiedades físicas, tiempos de reacción y rendimientos obtenidos de los nuevos derivados de 2-(fenil)imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona ( <b>16a-16i</b> ).....	52
<b>Tabla 24.</b> Bandas de IR para los diferentes grupos funcionales característicos de los compuestos <b>16a-16i</b> .....	53
<b>Tabla 25.</b> Desplazamientos químicos $\delta$ (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento $J$ (Hz) presentes en RMN $^1H$ de los compuestos sustituidos en la posición 3' del grupo fenilo.....	54
<b>Tabla 26.</b> Desplazamientos químicos $\delta$ (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento $J$ (Hz) presentes en RMN $^1H$ de los compuestos sustituidos en la posición 4' del grupo fenilo.....	55
<b>Tabla 27.</b> Relación masa/carga ( $m/z$ ) y abundancia relativa de los picos encontrados en el análisis por EM de los compuestos <b>16a-16i</b> .....	56
<b>Tabla 28.</b> Sistemas de elución empleados.....	58





## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Proceso de la carcinogénesis.....	4
<b>Figura 2.</b> Mecanismos de acción de los agentes antineoplásicos comúnmente usados.....	6
<b>Figura 3.</b> Ejemplos de agentes alquilantes.....	7
<b>Figura 4.</b> Ejemplos de antimetabolitos.....	8
<b>Figura 5.</b> Ejemplos de inhibidores de la mitosis.....	8
<b>Figura 6.</b> Ejemplos de agentes intercaladores.....	9
<b>Figura 7.</b> Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa.....	9
<b>Figura 8.</b> Núcleo de Acridina y su 9-anilino derivado, 9-(4-Aminoanilino)acridina.....	10
<b>Figura 9.</b> Isosterismo entre el núcleo de Acridina y el núcleo de Tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	11
<b>Figura 10.</b> Compuestos analizados por Loza-Mejía y col. agrupados de acuerdo a la dirección del vector de momento dipolar.....	20
<b>Figura 11.</b> Estructura y numeración del compuesto <b>4</b> .....	27
<b>Figura 12.</b> Estructura y numeración del compuesto <b>5</b> .....	30
<b>Figura 13.</b> Comparación de la actividad citotóxica <i>in vitro</i> de los nuevos derivados 7-sustituídos (Cl y OMe) con los compuestos previamente reportados (H y F) en diferentes líneas celulares de cáncer.....	41
<b>Figura 14.</b> Compuestos analizados agrupados de acuerdo a la dirección del vector de momento dipolar.....	44
<b>Figura 15.</b> Gráfico de la correlación entre la magnitud del momento dipolar y la actividad citotóxica por grupos de acuerdo a la orientación del vector del dipolo en la línea celular HeLa...	45
<b>Figura 16.</b> Gráfico de la correlación entre el valor energético de LUMO y la actividad citotóxica por grupos de acuerdo a la orientación del vector del dipolo.....	46
<b>Figura 17.</b> Gráfico de la correlación entre el área polar superficial y la actividad citotóxica.....	47
<b>Figura 18.</b> Gráfico de la correlación entre el Log <i>P</i> y la actividad citotóxica.....	48
<b>Figura 19.</b> Descripción de los ángulos diedros para el análisis conformacional.....	66





## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Pasos para la obtención del núcleo de imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolina a partir de 2,3-diamino-4-quinolona.....	22
<b>Esquema 2.</b> Ruta sintética seguida para la obtención de los nuevos derivados <b>6a-6i</b> .....	26
<b>Esquema 3.</b> Probable patrón de fragmentación del compuesto.....	29
<b>Esquema 4.</b> Condiciones de reacción para la obtención de análogos fluorados.....	31
<b>Esquema 5.</b> Ruta sintética seguida para la obtención de los nuevos derivados de 2-Fenilimidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona.....	49
<b>Esquema 6.</b> Diferentes estrategias para la obtención de 2-Fenilbencimidazoles.....	51





## Glosario

**1/CI<sub>50</sub>**: Inverso de la concentración inhibitoria 50.

**A-549**: Línea celular de carcinoma de pulmón humano.

**Carcinogénesis**: Proceso por el cual las células normales se transforman en células cancerosas.

**CCF**: Cromatografía de Capa Fina.

**CF<sub>3</sub>COOD**: Ácido trifluoroacético deuterado.

**CI<sub>50</sub>**: Concentración Inhibitoria 50, concentración necesaria para inhibir el 50% del crecimiento celular.

**δ**: Desplazamiento Químico (en ppm).

**DMF**: *N,N'*-dimetil formamida.

**DMSO-d<sub>6</sub>**: Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado.

**EM**: Espectrometría de Masas.

**FAB**: Bombardeo Rápido de Átomos (en inglés).

**HeLa**: Línea celular de cáncer cérvico-uterino.

**HOMO**: Orbital molecular más alto ocupado (en inglés).

**HT-29**: Línea celular de tumor de colon humano.

**IE**: Impacto Electrónico.

**Interferón**: Modificador de la respuesta biológica. El interferón impide la multiplicación de las células cancerosas y puede retardar el crecimiento de un tumor.

**Interleucina**: Conjunto de citocinas sintetizadas principalmente por los leucocitos y otras células del cuerpo. La interleucina regula las respuestas inmunitarias.

**IR**: Infrarrojo.

**Isómero**: Molécula que resulta de la sustitución de un átomo o grupos de átomos, por otro átomo o grupos de átomos que presentan una distribución electrónica y una disposición estérica comparables a la de la molécula original.

**J**: Constante de Acoplamiento (en Hz).

**K-562**: Línea celular de leucemia mielógena humana.





**Linfoma:** Tipo de cáncer que empieza en las células del sistema inmunitario.

**LogP:** Logaritmo del coeficiente de partición octanol/agua. También se le conoce como la expresión logarítmica de la lipofilicidad de una sustancia.

**LUMO:** Orbital molecular más bajo no ocupado (en inglés).

**M<sup>+</sup>:** Ión Molecular.

**m-AMSA:** Amsacrina.

**m/z:** Relación masa-carga.

**Melanoma:** Forma de cáncer que inicialmente se desarrolla en los melanocitos (las células que elaboran el pigmento melanina).

**Metástasis:** Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra.

**MTT:** Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol.

**Neoplasia:** Masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran. También se llama tumor.

**PPA:** Ácido Polifosfórico.

**ppm:** Partes por millón.

**PSA:** Área polar superficial (en inglés).

**P-338:** Línea celular de neoplasma linfático murino.

**R<sub>f</sub>:** Factor de retención.

**RMN <sup>1</sup>H:** Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.

**RMN <sup>13</sup>C:** Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.

**SW-480:** Línea celular de cáncer de colon.

**SW-620:** Línea celular de cáncer de colon.

**TEA:** Trietilamina.

**THF:** Tetrahidrofurano.

**TMS:** Tetrametilsilano.

**Tubulina:** Proteínas fundamentales de los microtúbulos, que participan en la multiplicación y el movimiento de las células.





## 1. INTRODUCCIÓN

Cáncer es el nombre dado a un grupo de enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y tienen la capacidad de invadir los tejidos cercanos. Su diseminación a otras partes del cuerpo ocurre a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático.<sup>1</sup>

El cáncer es la principal causa de mortalidad a escala mundial; 7.6 millones de defunciones (aproximadamente el 13%) ocurridas en todo el mundo en 2008 son atribuidas a este mal. Más del 70% de las defunciones por cáncer se registraron en los países denominados del “Tercer mundo”. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que el número de defunciones anuales mundiales por cáncer seguirá aumentando y pasará de 11 millones en 2030,<sup>2</sup> por lo que es de suma importancia el combatirlo de manera eficaz.

Una de las diferencias importantes entre las células cancerosas y las normales es el rápido crecimiento de las primeras. Dado que todos los tipos de cáncer requieren de una etapa de crecimiento rápido y anormal, es posible tomar selectivamente como objetivo las células cancerosas y tratarlas con agentes químicos que trastornen o inhiban células en crecimiento, para lo cual gran número de compuestos basados en núcleos tricíclicos han sido estudiados en la búsqueda de mejores agentes anticancerígenos. Entre éstos se encuentran la 9-anilinoacridinas, dentro de las cuales destaca la *m*-amsacrina que ha sido usada en la clínica para el tratamiento de leucemia y linfoma.<sup>3</sup>

Una de las estrategias empleadas para el desarrollo de nuevos agentes antitumorales es la modificación estructural de una molécula patrón. Considerando este principio, Álvarez-Ibarra y col.<sup>4</sup> sintetizaron y evaluaron la actividad citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina los cuales se obtuvieron por reemplazo isostérico de un anillo de benceno por uno de tiazol a partir del núcleo de acridina, algunos de estos compuestos mostraron buena actividad citotóxica. Posteriormente, Lira-Rocha y col.<sup>5-7</sup> combinaron el patrón estructural de los derivados de las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina originando un novedoso grupo de sustancias, las cuales han mostrado buena actividad citotóxica sobre diversas líneas celulares cancerosas. En un intento por mejorar la actividad citotóxica de estos nuevos compuestos, este mismo grupo de investigación se dio a la tarea de incluir un átomo de flúor en la posición 7 del núcleo de tiazoloquinolina,<sup>8</sup> ya que se había reportado que esto incrementa los efectos citotóxicos.<sup>4</sup>





Debido a la baja solubilidad acuosa de las tiazolo[5,4-*b*]quinolinas, el mismo grupo de trabajo de Lira-Rocha se dio a la tarea de obtener un nuevo núcleo tricíclico, generando así un novedoso grupo de compuestos isómeros de la acridina donde se reemplazó el residuo de tiazol por uno de imidazol, dando origen a las imidazo[4,5-*b*]quinolinas que han mostrado baja actividad citotóxica.<sup>9,10</sup>

Tomando en cuenta todo lo anterior, en esta tesis nos propusimos sintetizar y evaluar la actividad citotóxica de derivados de 9-anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina para determinar la influencia del cloro en la posición 7 del núcleo tricíclico, además se realizó un análisis preliminar mediante modelado molecular de los compuestos con el objeto de establecer una posible relación estructura-actividad.

Adicionalmente, en este trabajo de investigación también se realizó la síntesis de nuevos derivados de 2-fenilimidazo[4,5-*b*]quinolona, con el fin de observar la influencia de incorporar sustituyentes en la posición 2 del núcleo tricíclico, ya que, como se ha observado en estudios previos con las tiazolo[5,4-*b*]quinolinas, la variación de sustituyentes en esta posición modifica de manera significativa la actividad. También buscamos mantener un sistema totalmente plano, análogo a las acridonas, lo que en principio favorecería la intercalación de este compuesto con el ADN, así como evitar la incorporación de sustituyentes en la posición 9 ya que la mayoría de los derivados sintetizados hasta ahora con sustituyentes en esta posición no han sido activos.





## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Cáncer

Una de las diferencias manifiestas entre la célula tumoral y la normal, es que la célula tumoral no regula su multiplicación como las normales, aunque emplea una maquinaria bioquímica de replicación muy similar. Cabe destacar que distintas células tumorales regulan inapropiadamente su multiplicación, pero el cambio subyacente en cada una de ellas puede ser muy distinto. Es importante tener presente que no todas las células tumorales son iguales, por lo que la quimioterapia debe ser para cada tipo de cáncer. De esta manera puede entenderse fácilmente que un medicamento sea muy activo contra un tipo de cáncer y totalmente inefectivo contra otro.

El crecimiento de las células neoplásicas no es incontrolado ni carente de regulación, sino que su regulación es diferente a la de las células normales. El crecimiento de un grupo celular, un tejido, un órgano y un organismo entero, es un balance entre ganancia y pérdida celular. Un tejido (v. gr. el tumoral) puede crecer más rápidamente que otro por mayor actividad mitótica, menor pérdida celular o ambas simultáneamente.

Los mecanismos por los cuales ocurren los tipos de cáncer no han sido del todo dilucidados. Se cree que un cáncer o neoplasma se desarrolla en una célula en la que los mecanismos normales de control de crecimiento y proliferación están alterados. La evidencia actual apoya el concepto de la carcinogénesis como un proceso gradual que está regulado genéticamente.<sup>11</sup>

El primer paso en este proceso es la *iniciación*, que requiere de una exposición de las células normales a sustancias carcinogénicas, las cuales producen daño genético que si no es reparado resulta en mutaciones celulares irreversibles. El segundo paso es la *promoción*, donde se observa un aumento de población de células mutadas respecto a células normales. Al paso final se le llama *progresión*, lo cual implica más cambios genéticos incrementando la proliferación celular; los elementos de esta fase incluyen la invasión del tumor en tejidos locales y el desarrollo de metástasis (Figura 1).



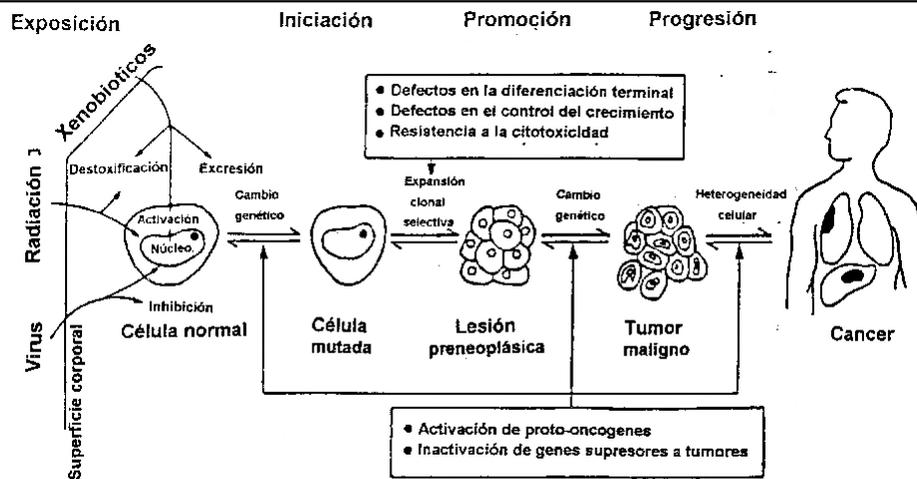


Figura 1. Proceso de la carcinogénesis.

## 2.2. Terapias del cáncer

### 2.2.1. Cirugía

Si un tumor es pequeño o bien definido puede ser removido quirúrgicamente. Sin embargo, un tratamiento adicional, como la quimioterapia y/o la radioterapia, son necesarias para eliminar cualquier célula cancerosa que haya quedado atrás o que haya hecho metástasis. Por otra parte, la radioterapia o la quimioterapia se pueden administrar antes de la cirugía con el fin de reducir el tumor, lo que facilita su eliminación. Siempre que sea posible, una gran zona de tejido sano circundante (incluyendo los ganglios linfáticos vecinos a través de los cuales las células cancerosas pueden difundirse) se elimina también para garantizar la erradicación completa de las células cancerosas en el sitio.<sup>14</sup>

### 2.2.2. Radioterapia

La radiación se administra a las células, ya sea en forma de fotones (rayos-X y rayos- $\gamma$ ) o de partículas (protones, neutrones y electrones). Los efectos directos de la radiación tienen como resultado que la absorción de energía por parte de los cromosomas lleve a la ionización, que es el principal mecanismo del daño al ADN inducido por protones y neutrones y se denomina transferencia lineal de alta energía. En contraste, la interacción de los fotones con otras moléculas, como el agua, resulta en la producción de radicales libres, algunos de los cuales poseen una vida útil lo suficientemente larga como para ser capaces de difundir al núcleo e interactuar con el ADN en los cromosomas. Éste es el principal mecanismo del daño al ADN inducido por los rayos-X, y que se ha denominado de transferencia lineal de baja energía.<sup>15</sup>



### 2.2.3. Inmunoterapia

La inmunoterapia, la primera forma importante de la terapia biológica, por lo general consiste en estimular el sistema inmunológico del huésped para combatir el cáncer. Los agentes utilizados en la inmunoterapia son generalmente citocinas de origen natural, que han sido producidos con tecnología de ADN recombinante. Ejemplos de agentes utilizados en la inmunoterapia incluyen los interferones (IFN) y las interleucinas (IL). Las terapias dirigidas utilizan anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosin-cinasa, inhibidores del proteosoma entre otros.<sup>11</sup>

### 2.2.4. Quimioterapia

La quimioterapia se refiere al uso de agentes citotóxicos para destruir la células cancerosas. Ésta data de los años 1500's, cuando algunos metales pesados eran usados sistémicamente para tratar cánceres y toxicidad severa, reportándose capacidad curativa limitada.<sup>12</sup>

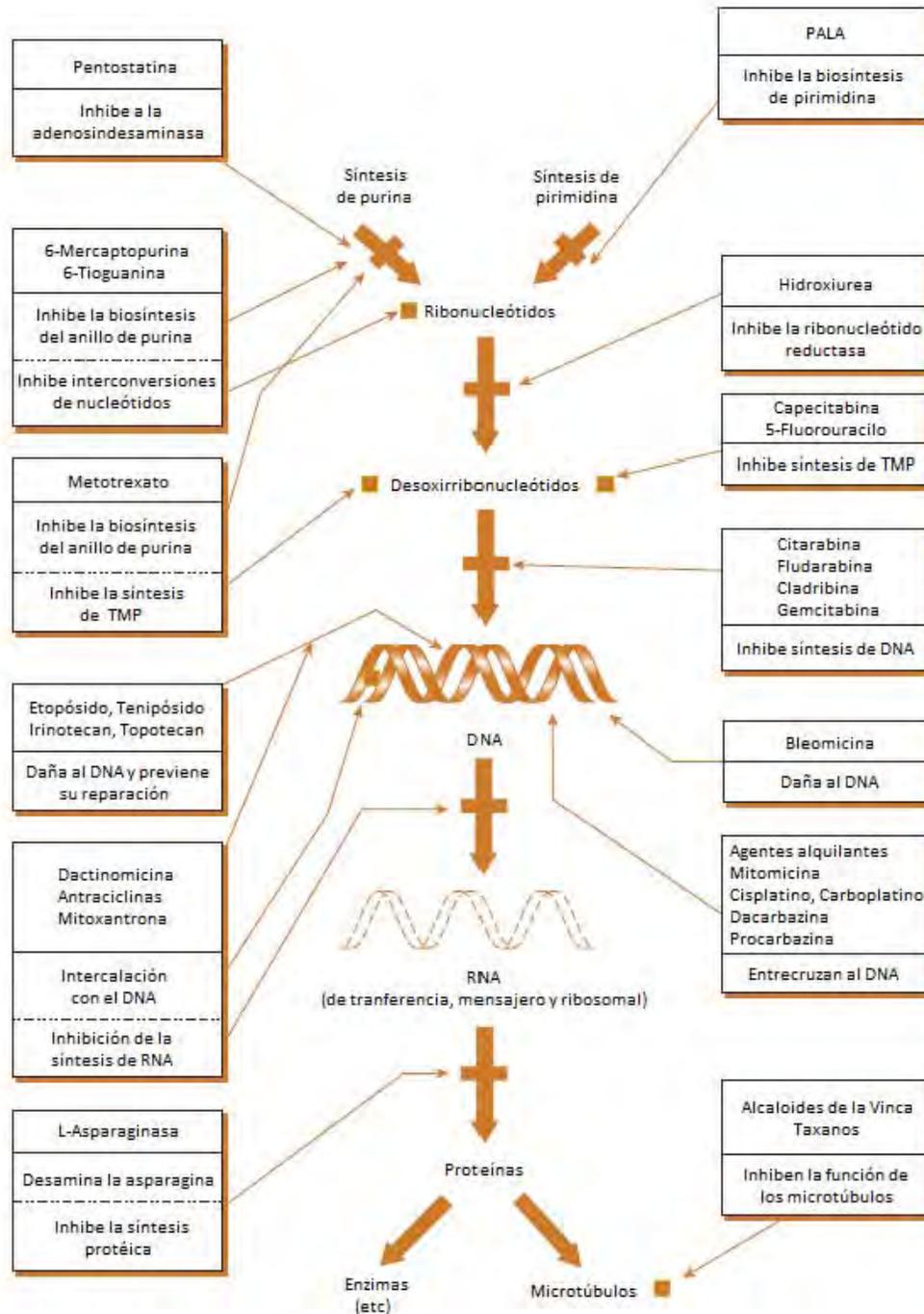
La era moderna de la quimioterapia contra el cáncer nació en 1941, cuando Goodman & Gilman y colaboradores administraron mostazas nitrogenadas a pacientes con linfoma.<sup>13</sup> Desde entonces se han desarrollado numerosos agentes antineoplásicos, así como una gran variedad de regímenes se han investigado para cada tipo de cáncer. La quimioterapia debe estar indicada como primaria, paliativa o adyuvante. La administración de fármacos citotóxicos es de primera elección para algunos tipos de cáncer, incluyendo leucemia, linfoma, coriocarcinoma y cáncer testicular. La quimioterapia es el tratamiento principal para algunas neoplasias malignas y un complemento de otras modalidades de tratamiento (cirugía, radiación e inmunoterapia), y ésta, a diferencia de la cirugía y la radiación, se distingue por tener efectos sistémicos.

Una de las dificultades principales en el tratamiento del 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. Los fármacos citotóxicos ejercen selectivamente sus efectos sobre células que están en proceso activo de división y proliferación. El objetivo terapéutico de la quimioterapia es obtener el mayor efecto sobre las células cancerosas que sobre las células normales.





La mayor parte de los agentes quimioterapéuticos citotóxicos inhiben uno o más procesos celulares implicados en la división y proliferación celular (Figura 2). 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.



(PALA: N-fosfonoacetil-L-aspartato; TMP: timidinmonofosfato)

Figura 2. Mecanismos de acción de los agentes antineoplásicos comúnmente usados.<sup>11</sup>

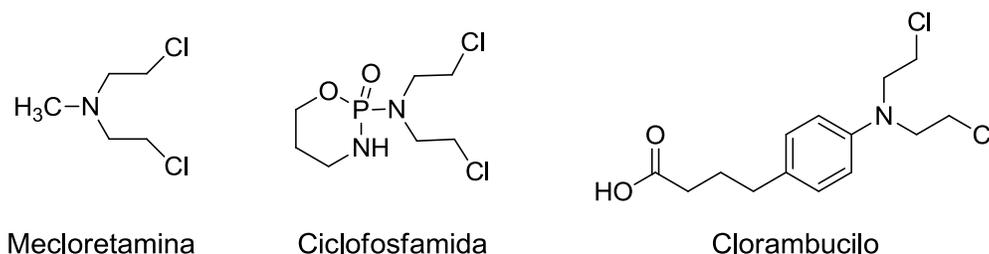


### 2.2.4.1. Fármacos utilizados en la terapia contra el cáncer

La quimioterapia del cáncer ha progresado desde su introducción en los años 1940's, fundamentalmente en los tumores de origen hematopoyético (leucemias y linfomas). Esta situación se debe a que durante años se utilizaron como modelos para ensayo de la actividad citotóxica líneas celulares de leucemias linfocíticas. En consecuencia, los agentes que se mostraron activos en estos modelos lo fueron finalmente en neoplasias similares.

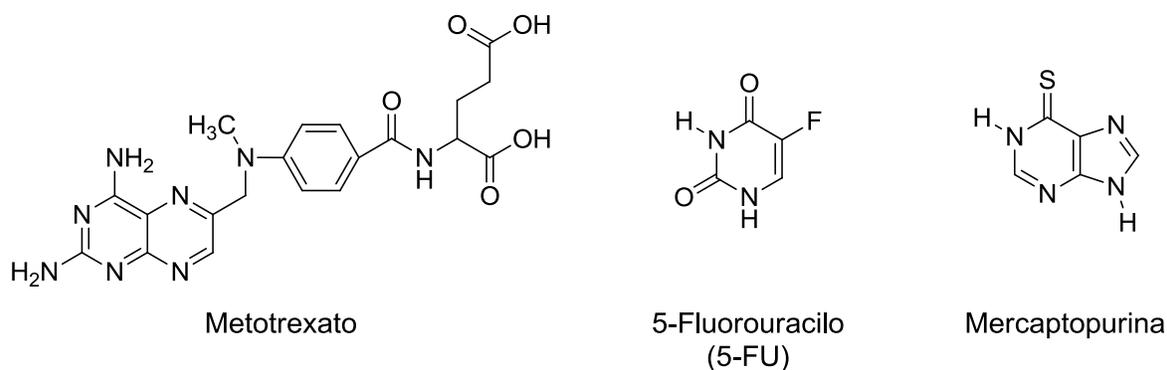
La terapia citotóxica del cáncer comprende una gran diversidad de agentes entre los cuales se pueden destacar lo siguientes:

- (a) Agentes alquilantes: debido a su capacidad de tornarse en potentes electrófilos, estos agentes tienden a formar enlaces covalentes por alquilación de diversas fracciones nucleofílicas del ADN (Figura 3). En particular, el nitrógeno 7 de la guanina es susceptible a la formación de enlaces covalentes con estos agentes, de esta forma se lesiona gravemente al ADN.<sup>13</sup>



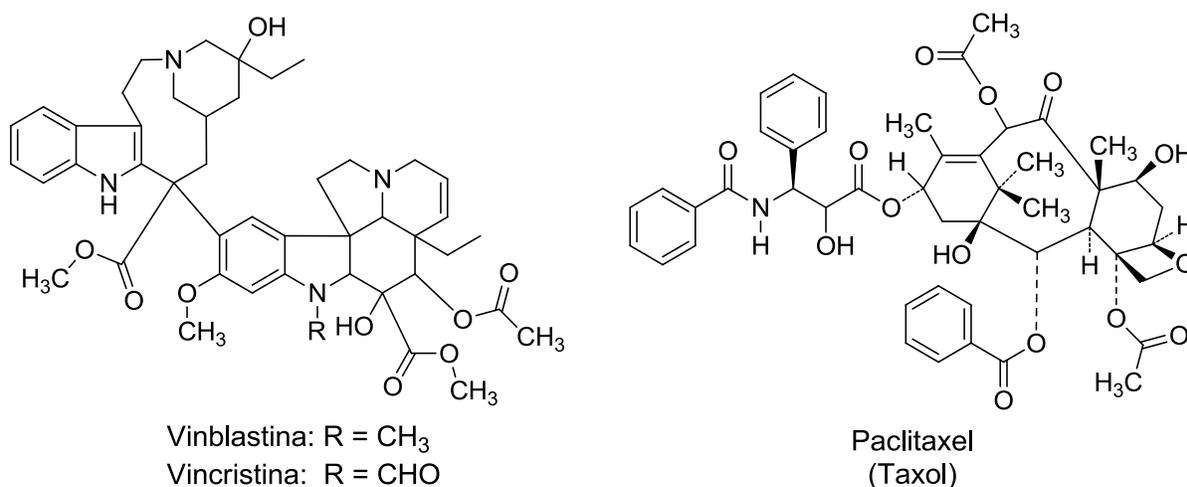
**Figura 3.** Ejemplos de agentes alquilantes.

- (b) Antimetabolitos: son sustancias que compiten con metabolitos normales por determinados sistemas enzimáticos o bien contribuyen a formar metabolitos anormales que luego interrumpen el ciclo metabólico normal. Dentro de éstos se incluyen análogos de la glutamina, de las purinas, pirimidinas y análogos del ácido fólico (Figura 4).



**Figura 4.** Ejemplos de antimetabolitos.

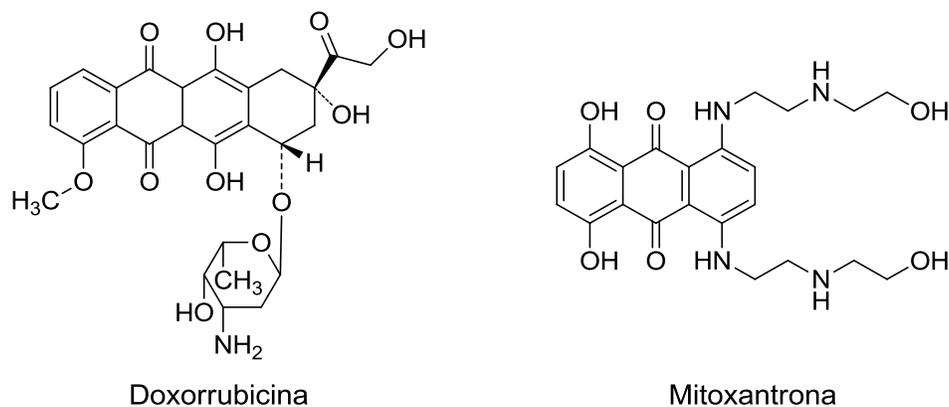
(c) Inhibidores de la mitosis: éstos actúan bloqueando las células que se encuentran en mitosis. Su actividad se debe a la capacidad que tienen estas sustancias para ligarse específicamente a la tubulina y bloquear la habilidad de la proteína para polimerizarse en microtúbulos.<sup>13</sup> A estos fármacos también se les conoce como inhibidores de la tubulina (Figura 5).



**Figura 5.** Ejemplos de inhibidores de la mitosis.

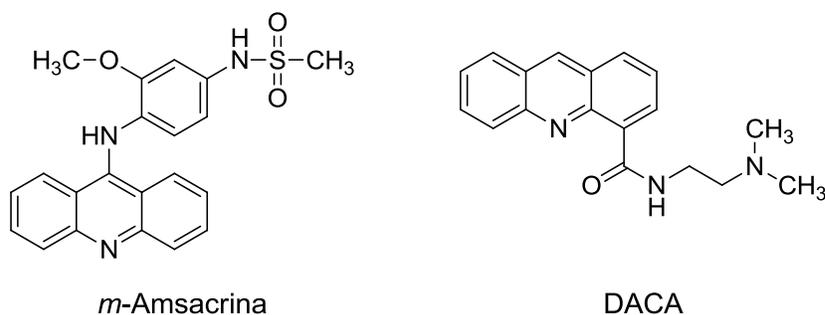
(d) Agentes intercaladores: se caracterizan por ser sistemas de tres o cuatro anillos aromáticos fusionados que poseen una geometría plana (Figura 6). Su mecanismo de acción involucra su inserción entre los pares de bases del ADN de manera perpendicular al eje de la hélice. Una vez que están en el ADN se mantienen en posición por diferentes tipos de interacciones que incluyen puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals.<sup>14</sup>





**Figura 6.** Ejemplos de agentes intercaladores.

(e) Inhibidores de la Topoisomerasa: estos fármacos pueden actuar por dos mecanismos. El primero por inhibición de la capacidad de la enzima de relajar al ADN evitando la escisión. En el segundo se previene la religación del complejo ADN escindido-enzima, incrementando la ruptura de las hebras del ADN. El segundo mecanismo es el proceso más citotóxico y es por medio del cual actúan la mayoría de estos compuestos (Figura 7).<sup>16</sup>



**Figura 7.** Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa.

### 2.3. Derivados de Acridina

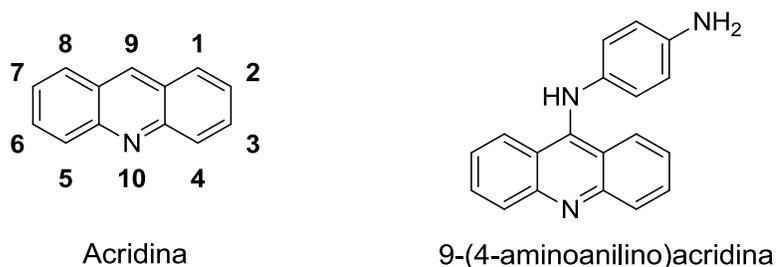
Los derivados de acridina se introdujeron en la terapéutica en el siglo XIX como agentes antipalúdicos. Posteriormente se comenzó el uso de la proflavina y la aminacrina como antibacterianos y tiempo después algunos derivados de las 9-aminoacridinas, v. gr. la *m*-amsacrina, como compuestos antitumorales.<sup>4</sup>

Hacia 1970, Cain y colaboradores observaron 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 8). A partir de este compuesto se realizaron estudios para demostrar los requerimientos estructurales asociados a la actividad de este tipo de sustancias y se propuso que se requería la existencia de 3 anillos aromáticos y una total planaridad de la molécula. La eliminación de uno de los anillos bencénicos resultó en compuestos inactivos, con lo que se demostró la importancia del sistema tricíclico.<sup>4</sup> 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 favorecía la actividad.

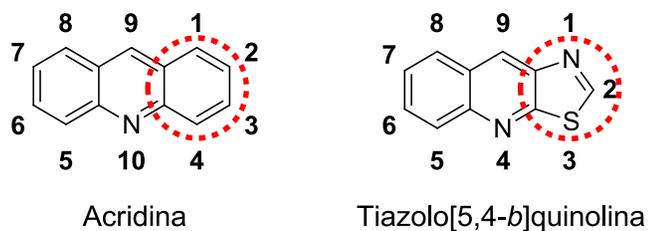


**Figura 8.** Núcleo de Acridina y su derivado 9-(4-Aminoanilino)acridina.

## 2.4. Búsqueda de nuevos fármacos contra el cáncer

En el desarrollo de nuevos agentes antitumorales se ha empleado mucho la estrategia de reemplazo bioisostérico; en particular, el reemplazo anular.<sup>17-19</sup> En el caso de los agentes intercaladores se ha observado que la incorporación de anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros a compuestos tricíclicos con actividad citotóxica, incrementa la actividad del compuesto original, aún en líneas de células tumorales resistentes al fármaco original.<sup>20,21</sup> A pesar de estos hechos, este enfoque no se había utilizado en derivados de 9-anilinoacridina. Sin embargo, recientemente se han sintetizado nuevos análogos tricíclicos con sustituyentes de anilina, los cuales mostraron actividad citotóxica.

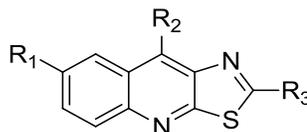
Los compuestos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas son isómeros del núcleo de acridina (Figura 9). Análogamente, estos compuestos son sistemas tricíclicos aromáticos totalmente planos, en los cuales se ha reemplazado un anillo de benceno por un anillo de tiazol. Este tipo de derivados ya se han reportado con anterioridad en la literatura, como potenciales antiespasmódicos, antiinflamatorios y antioxidantes.<sup>4</sup>



**Figura 9.** Isosterismo entre el núcleo de Acridina y el núcleo de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

En nuestro grupo de trabajo se han sintetizado y evaluado varios derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. La actividad citotóxica de estos compuestos se demostró inicialmente por Álvarez-Ibarra y col.<sup>4</sup>, quienes prepararon algunos derivados sustituidos con grupos dialquilamino en las posiciones 2 ó 9. Algunos de estos derivados mostraron tener actividad citotóxica en algunas líneas celulares: P-388 (neoplasma linfático murino), A-549 (carcinoma de pulmón humano) y HT-29 (tumor de colon humano), como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Actividad citotóxica *in vitro* (CI<sub>50</sub>, μM) de los derivados de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina reportados por Álvarez-Ibarra y col.



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	P-388	A-549	HT-29
I	H	OH	SO <sub>2</sub> Me	32.4	32.4	32.4
II	H	OH	E	5.76	7.22	7.22
III	H	P	SMe	6	6	6
IV	H	EM	SMe	12.1	12.1	12.1
V	Me	OH	SO <sub>2</sub> Me	>60.4	>60.4	>60.4
VI	Me	OH	E	3.3	5.6	3.3
VII	Me	P	SMe	5.4	5.4	5.4
VIII	F	OH	SO <sub>2</sub> Me	6	6	6
IX	F	OH	E	1.65	2.9	5

E= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, P= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, EM= (CH<sub>3</sub>)N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)  
 CI<sub>50</sub> = Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

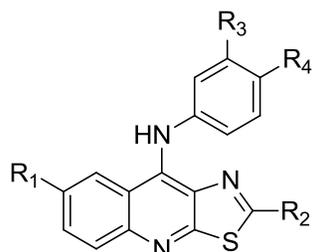
#### 2.4.1. Derivados de 9-Anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina

Posteriormente, el grupo de trabajo de Lira-Rocha y col. sintetizaron y determinaron la actividad citotóxica *in vitro*, y las propiedades intercaladoras de derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.<sup>5</sup> Estos compuestos, con un grupo metiltilio o alquilamino en la



posición 2 y sustituyentes electrodonadores en la posición 3', presentaron baja actividad comparada con sus análogos de acridina, lo que hizo suponer que otro tipo de factores pudieran estar involucrados. Basados en estos resultados se evaluó el efecto de otros sustituyentes en las posiciones 3' y 4' del anillo de anilina y el efecto del cambio de posición en la molécula de la cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina.<sup>6,7</sup> Posteriormente se realizó la incorporación de un átomo de flúor en la posición 7 del núcleo de tiazoloquinolina<sup>8</sup> (Tabla 2, compuestos **1-5**), ya que se había reportado que esta modificación estructural incrementa los efectos citotóxicos.<sup>4</sup> Los resultados de actividad citotóxica de los derivados sintetizados por dicho grupo de trabajo se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Actividad citotóxica *in vitro* (CI<sub>50</sub>, μM) de los derivados de 9-Anilino[tiazolo[5,4-*b*]quinolina previamente reportados por Loza-Mejía y col.



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
<b>1<sup>d</sup></b>	F	SMe	H	H	>80	>80	>80	>80
<b>2<sup>d</sup></b>	F	SMe	CN	H	>80	>80	>80	55.36
<b>3<sup>d</sup></b>	F	SMe	OMe	H	15.8	13.7	12.2	N.E.
<b>4<sup>d</sup></b>	F	SMe	H	CN	>80	>80	>80	N.E.
<b>5<sup>d</sup></b>	F	SMe	H	OMe	>80	>80	>80	54.91
<b>6<sup>d</sup></b>	H	SMe	CO <sub>2</sub> Et	H	>80	>80	>80	>80
<b>7<sup>d</sup></b>	H	SMe	COMe	H	>80	>80	>80	>80
<b>8<sup>d</sup></b>	H	SMe	OXM	H	34.2	37.3	39.4	32.8
<b>9<sup>b</sup></b>	H	SMe	H	H	>80	>80	>80	>80
<b>10<sup>c</sup></b>	H	SMe	CN	H	7.75	28.68	43.75	8.01
<b>11<sup>c</sup></b>	H	SMe	OMe	H	25.34	66.65	26.58	22.17
<b>12<sup>c</sup></b>	H	SMe	Cl	H	69.37	>80	>80	80.26
<b>13<sup>c</sup></b>	H	SMe	H	CN	>80	>80	>80	>80
<b>14<sup>c</sup></b>	H	SMe	H	OMe	>80	>80	>80	77.2
<b>15<sup>c</sup></b>	H	SMe	H	Cl	>80	>80	>80	79.45
<b>16<sup>c</sup></b>	H	SMe	NMe	H	46.22	>80	>80	46.85
<b>17<sup>c</sup></b>	H	SMe	(CO)E	H	21.69	13.6	19.72	12.54
<b>18<sup>c</sup></b>	H	SMe	CF <sub>3</sub>	H	43.34	65.13	62.28	67.06





Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
19 <sup>c</sup>	H	SMe	OH	H	>80	>80	>80	>80
20 <sup>b</sup>	H	SMe	NH <sub>2</sub>	H	>80	>80	>80	>80
21 <sup>b</sup>	H	SMe	NH <sub>2</sub>	<sup>a</sup>	>80	>80	>80	>80
22 <sup>b</sup>	H	SMe	NHAc	H	>80	>80	>80	>80
23	H	PIP	α	α	>80	>80	>80	>80
24	H	MPZ	α	α	>80	>80	>80	>80
25	H	MOR	α	α	>80	>80	>80	>80
26	H	PIP	H	H	>80	>80	>80	>80
27	H	MPZ	H	H	60.7	41.8	>80	73.01
28	H	MOR	H	H	>80	>80	>80	>80
29	H	E	CN	H	13.33	13.10	14.62	12.48
30	H	E	Cl	H	9.12	14.33	17.78	12.19
31	H	E	OMe	H	19.2	11.5	20.0	23.5
32	H	E	H	CN	15.18	14.18	16.49	8.36
33	H	E	H	Cl	10.16	12.56	12.20	7.26
34	H	E	H	OMe	13.60	12.04	16.30	10.87
35	H	E	H	H	15.96	37.7	21.6	16.8
36 <sup>b</sup>	H	P	H	H	6.27	6.90	16.56	7.52
37	H	P	CN	H	19.21	11.53	19.65	12.88
38	H	P	Cl	H	7.46	7.91	10.17	9.84
39	H	P	H	CN	24.18	22.70	29.15	12.88
40	H	P	H	Cl	8.82	4.92	7.48	3.36
<b><i>m</i>-Amsacrina<sup>b,+</sup></b>					9.5	27.7	16.7	19.9

OXM= -C(NO<sub>2</sub>)Me, PIP= 1-Piperidinil, MPZ= 4-Metilpiperazinil, MOR= 1-Morfolinil, E= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, P= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. N.E.= No Evaluado. α = -Cl en posición 9 en lugar del anillo de anilina. <sup>a</sup>Sustituido con 5'-CH<sub>2</sub>OH. <sup>b</sup>Tomado de la referencia 5. <sup>c</sup>Tomado de la referencia 7. <sup>o</sup>Tomado de la referencia 6. <sup>+</sup>Compuesto de referencia.

Un análisis exhaustivo de los datos de la Tabla 2 permitió obtener varias conclusiones en cuanto a los requerimientos estructurales necesarios para mostrar una buena actividad de este conjunto derivados:<sup>6</sup>

1. La incorporación de heterociclos saturados de 6 miembros en posición 2 disminuye la actividad significativamente.
2. El valor de Log*P* del compuesto es crucial para la actividad (a mayor Log*P*, mayor actividad).
3. La incorporación de grupos electroattractores en el anillo de 9-anilino aumenta la actividad.

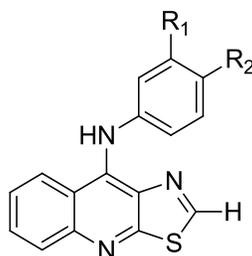




4. Sustituyentes del tipo dietilaminoalquilamino en posición 2 aumentan la actividad biológica, siendo importante la longitud de la cadena pero no decisiva, en este caso entre más larga, mayor actividad. Lo anterior se puede explicar por una mayor facilidad de atravesar la membrana debido a las diferentes conformaciones posibles de la cadena alifática.<sup>23</sup>

A partir de estos estudios se demostró la importancia que tiene el patrón de sustitución en la posición 2 del núcleo tricíclico en la modulación de la actividad biológica, En otros estudios se prepararon y evaluaron los derivados sin sustituyente en la posición 2, para saber más sobre la importancia de los sustituyentes en esta posición. Los resultados obtenidos por Reyes-Rangel<sup>24</sup> se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Actividad citotóxica *in vitro* (CI<sub>50</sub>, μM) de los derivados de 9-Anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina sin sustituyente en la posición 2, reportados por Reyes-Rangel



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	HeLa	SW-620	K-562
41	H	H	S.A.	S.A.	S.A.
42	Cl	H	S.A.	S.A.	S.A.
43	CN	H	S.A.	S.A.	S.A.
44	OMe	H	27.2	73.6	23.6
45	Me	H	85.8	83.2	41.5
46	H	Cl	S.A.	S.A.	S.A.
47	H	CN	S.A.	S.A.	S.A.
48	H	OMe	30.8	S.A.	41.8
49	H	Me	S.A.	S.A.	33.7

S.A. = Sin actividad.

El análisis comparativo de estos resultados con los obtenidos de los compuestos previamente reportados (Tabla 2, compuestos **6-40**) llevó a las siguientes conclusiones:

1. La presencia de cadenas laterales flexibles, con mayor número de grados de libertad en la posición 2 del sistema, mejoran sensiblemente la actividad de estos compuestos.

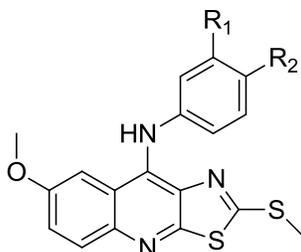




2. La ausencia de sustituyentes voluminosos en posición 2 disminuye de manera importante la actividad.
3. La actividad no sólo está modulada por el sustituyente de la posición 2, sino que también influye el patrón de sustitución en el anillo de anilina, observándose que la posición que favorece la actividad es la 3'.

Por otra parte, de manera concomitante al presente trabajo, Esquivel-Hernández sintetizó nuevos derivados de 9-anilino-7-metoxitiazoloquinolina,<sup>25</sup> con el fin de observar la influencia del grupo metoxilo en posición 7 del núcleo tricíclico sobre la actividad citotóxica, ya que los análogos sustituidos con flúor en dicha posición (Tabla 2, compuestos **1-5**) no presentaron actividad. La intención fue observar el efecto de un grupo electrodonador (metoxilo), y, a su vez, compararlo con el causado por un átomo electronegativo (flúor), y también evaluar la ausencia del sustituyente. Los resultados de actividad citotóxica de estos nuevos derivados se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Actividad citotóxica *in vitro* (CI<sub>50</sub>, µM) de los derivados de 9-Anilino-7-metoxitiazolo[5,4-*b*]quinolina sintetizados por Esquivel-Hernández



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
<b>50</b>	H	H	S.A. <sup>f</sup>	S.A.*	S.A.*	S.A. <sup>f</sup>
<b>51</b>	Cl	H	95.3 <sup>f</sup>	S.A.*	S.A.*	86.5 <sup>f</sup>
<b>52</b>	H	Cl	S.A. <sup>f</sup>	S.A.*	69.5*	73.29 <sup>f</sup>
<b>53</b>	CN	H	S.A.*	S.A.*	S.A.*	S.A.*
<b>54</b>	H	CN	95.76*	S.A.*	S.A.*	82.09*
<b>55</b>	Me	H	74.03*	72.7*	68.8*	75.68*
<b>56</b>	H	Me	26.9*	34.7*	35.42*	24.7*
<b>57</b>	OMe	H	91.5 <sup>f</sup>	S.A.*	S.A.*	S.A. <sup>f</sup>
<b>58</b>	H	OMe	30.2*	46.17*	48.6*	35.5*

S.A. = Sin actividad. <sup>f</sup>Tomado de la referencia 25.

\*Datos no reportados, se analizarán en la sección de resultados y discusión.





Los compuestos evaluados poseen escasa o nula actividad, por lo que se evidenció que la incorporación del grupo metoxilo en posición 7 disminuye significativamente la actividad. En el caso de los derivados que tienen sustituyentes 3'-metoxilo en el anillo de anilina se observó que la presencia de flúor en posición 7 del triciclo incrementa la actividad en comparación con el compuesto que no tiene sustituyente en dicha posición; sin embargo, cuando se tiene el grupo metoxilo en esa posición la actividad disminuye sensiblemente o es nula.

La posible explicación a este fenómeno surgió a través de un estudio de modelado molecular que se le realizó a los compuestos, postulándose lo siguiente:

- Los valores energéticos de los orbitales frontera HOMO y LUMO se ven levemente afectados dependiendo del sustituyente en el triciclo, especialmente el valor del LUMO. Para los derivados con un grupo metoxilo en la posición 7 existe un ligero incremento en el valor energético de este orbital comparado con sus análogos fluorados, lo que significa, probablemente, que los complejos de intercalación con el ADN serían menos estables en comparación con los primeros, y en consecuencia serían menos citotóxicos (considerando la intercalación con el ADN como el mecanismo de acción de estos compuestos).<sup>25</sup>

#### 2.4.2. Derivados de Imidazo[4,5-*b*]quinolina

Los derivados de 2-metiltio-9-anilino[5,4-*b*]quinolina anteriormente estudiados presentan algunos inconvenientes: baja solubilidad en sistemas acuosos y su susceptibilidad a ser metabolizados a las correspondientes sulfonas, siendo éstas menos activas,<sup>4</sup> por lo que se propuso el estudio de un nuevo núcleo tricíclico. Para la elección del nuevo triciclo se consideraron como parámetros de referencia el  $\text{Log}P$  y el momento dipolar. Este último se observó que era un parámetro importante para la actividad citotóxica en estudios preliminares de relación estructura-actividad de las tiazolo[5,4-*b*]quinolina.<sup>7</sup>

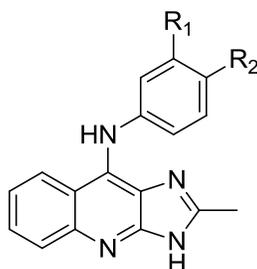
Se observó que al reemplazar el átomo de azufre de la posición 3 del sistema tricíclico por un átomo de nitrógeno hubo una disminución del  $\text{Log}P$ , lo que hizo suponer que los derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina tendrían mayor solubilidad que los de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. El valor numérico del momento dipolar disminuyó al cambiar el grupo metiltio por





un grupo metilo. En algunos agentes intercaladores derivados de la elipticina se ha observado que un aumento en el valor del momento dipolar resulta en una disminución de la citotoxicidad,<sup>22</sup> por lo que el cambio de un grupo metiltilio por un grupo metilo resultaría favorable. Finalmente, el núcleo de imidazoquinolina ofrece la capacidad de incorporar sustituyentes en los átomos de nitrógeno del anillo de imidazol, por lo que Loza-Mejía et al sintetizaron los nuevos derivados de 9-anilino-2-metilimidazo[4,5-*b*]quinolina<sup>9</sup> (Tabla 5), con el fin de observar si el cumplimiento de los requerimientos estructurales del anillo de anilina en derivados tricíclicos anilino sustituidos se ve afectado por el cambio del núcleo tricíclico. La actividad citotóxica de dichos compuestos fue evaluada, resultando todos éstos sin actividad en las líneas celulares probadas.

**Tabla 5.** Actividad citotóxica *in vitro* (CI<sub>50</sub>, µM) de los derivados de 9-Anilino-2-metilimidazo[4,5-*b*]quinolina reportados por Loza-Mejía



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
A	H	H	>80	>80	>80	>80
B	CN	H	>80	>80	>80	>80
C	Cl	H	>80	>80	>80	>80
D	OMe	H	>80	>80	>80	>80
E	H	CN	>80	>80	>80	>80
F	H	Cl	>80	>80	>80	>80
G	H	OMe	>80	>80	>80	>80

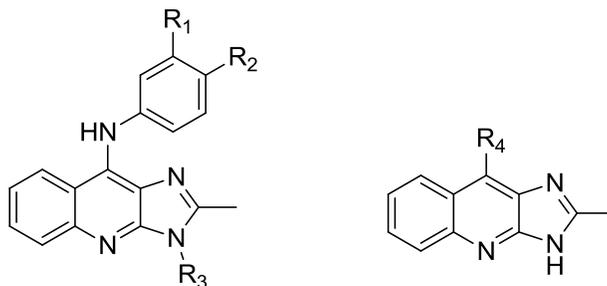
Posteriormente, en otro trabajo del mismo grupo de investigación,<sup>10</sup> se propuso incorporar cadenas de dietilaminoalquilamino (Tabla 6), puesto que en estudios previos de los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina sustituidos con este tipo de cadenas, independientemente de su posición en el núcleo tricíclico, se favorece la citotoxicidad en comparación con aquellos compuestos que carecen de éstas. En dichos estudios reportados por Cortés-Benítez<sup>10</sup> también se observó que el incremento en la longitud de la cadena





alifática, de dos a tres átomos de carbono favorece la actividad biológica. Lo anterior se puede explicar por una mayor facilidad de atravesar la membrana debido a las diferentes conformaciones posibles de la cadena alifática.

**Tabla 6.** Actividad citotóxica *in vitro* ( $CI_{50}$ ,  $\mu M$ ) de los derivados de Imidazo[4,5-*b*]quinolina reportados por Cortés-Benítez



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	LogP	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
H	-	-	-	E	3.91	57.4	54.4	55.1	75.89
I	-	-	-	P	4.19	44.4	40.2	46.8	52.78
J	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	5.75	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
K	(CO)E	H	-	-	4.51	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
L	H	(CO)E	-	-	4.51	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
M	(CO)P	H	-	-	4.79	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
N	H	(CO)P	-	-	4.79	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.

E= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, P= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

De esta nueva serie de compuestos solo **H** e **I** tuvieron actividad moderada. Se observó que el compuesto **I** tiene mejor actividad que **H**, lo que pone de manifiesto nuevamente que la elongación de la cadena de dos a tres átomos de carbono incrementa la actividad. En este mismo trabajo también se propone acerca de la importancia de la lipofilia, ya que los compuestos que presentaron un valor de LogP igual o mayor a 4.51 no mostraron actividad, atribuyéndose este resultado a que esos compuestos no son capaces de difundir al interior de la célula y así ejercer su posible citotoxicidad.



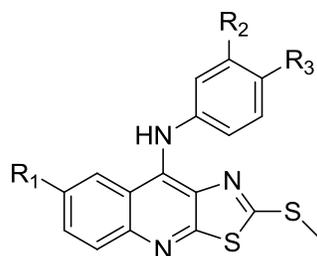


### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

(a) Incorporación de un átomo de cloro en la posición 7 del núcleo de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina

Dado que la incorporación de un átomo de flúor en la posición 7 del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Serie F, Tabla 7) disminuye sensiblemente la actividad, en comparación con aquellos que carecen de sustituyente en dicha posición (Serie H), y que la inclusión del grupo metoxilo (Serie M) también disminuye e incluso anula la actividad, resulta interesante estudiar la influencia sobre la actividad biológica que tendrían nuevos derivados con un átomo de cloro en dicha posición, considerando que se trata de un átomo menos electronegativo que el flúor y menos electrodonador que un grupo metoxilo para así observar un efecto electrónico “intermedio” entre estos dos tipos de sustituyentes.

**Tabla 7.** Actividad citotóxica *in vitro* (CI<sub>50</sub>, μM) de derivados de 2-(Metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina



Serie	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
H1	H	H	H	>80	>80	>80	>80
H2	H	CN	H	7.75	28.68	43.75	8.01
H3	H	OMe	H	25.34	66.65	26.58	22.17
H4	H	Cl	H	69.37	>80	>80	80.26
H5	H	H	CN	>80	>80	>80	>80
H6	H	H	OMe	>80	>80	>80	77.2
H7	H	H	Cl	>80	>80	>80	79.45
F1	F	H	H	>80	>80	>80	>80
F2	F	CN	H	>80	>80	>80	55.36
F3	F	OMe	H	15.8	13.7	12.2	N.E.
F4	F	H	CN	>80	>80	>80	N.E.
F5	F	H	OMe	>80	>80	>80	54.91
M1	OMe	H	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
M2	OMe	Cl	H	95.3	S.A.	S.A.	86.5
M3	OMe	H	Cl	S.A.	S.A.	69.5	73.29

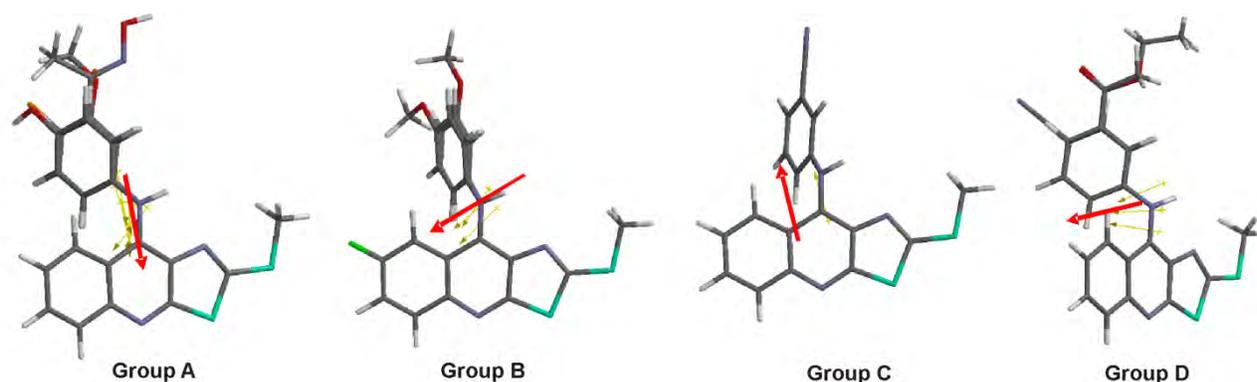


Serie	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
M4	OMe	CN	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
M5	OMe	H	CN	95.76	S.A.	S.A.	82.09
M6	OMe	Me	H	74.03	72.7	68.8	75.68
M7	OMe	H	Me	26.9	34.7	35.42	24.7
M8	OMe	OMe	H	91.5	S.A.	S.A.	S.A.
M9	OMe	H	OMe	30.2	46.17	48.6	35.5

N.E. = No Evaluado. S.A. = Sin actividad.

(b) Modelado molecular de compuestos 2-(Metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina 7-sustituidos

Loza-Mejía y col.<sup>6</sup> realizaron un estudio cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés) en el que se analizó la influencia de algunos descriptores estructurales en la predicción de la actividad citotóxica, de los cuales destacan: la orientación del vector del momento dipolar, el valor de la magnitud del momento dipolar, el valor energético del LUMO y el área polar superficial (PSA, por sus siglas en inglés). Se encontró una correlación interesante entre la orientación del vector del momento dipolar y la actividad citotóxica de los compuestos analizados lo que permitió clasificarlos en 4 grupos (Figura 10):



**Figura 10.** Compuestos analizados por Loza-Mejía y col. agrupados de acuerdo a la dirección del vector de momento dipolar. La flecha roja indica la orientación del dipolo.<sup>6</sup>

De estos estudios se concluyó lo siguiente: la influencia del momento dipolar sobre la citotoxicidad es evidente debido a que los compuestos sustituidos en 2 con un grupo metiltio del grupo D, no tienen actividad citotóxica, mientras que el mismo tipo de compuestos de los grupos A y C sí la tienen. No obstante, otros factores deben ser considerados ya que en los



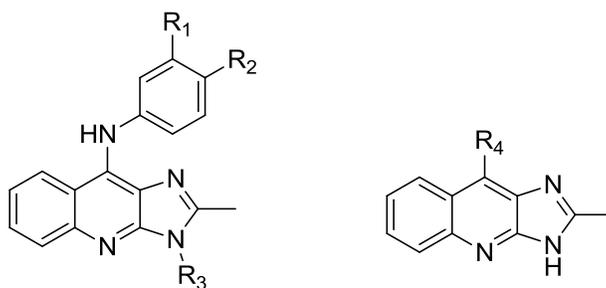
compuestos con sustituyentes en la posición 3' del anillo de anilina del grupo A, una magnitud de momento dipolar mayor está asociada con una mayor citotoxicidad, pero la tendencia opuesta se encontró para los compuestos del grupo C.

Bajo este enfoque resulta interesante el estudio de modelado molecular de los nuevos compuestos y el cálculo de los descriptores electrónicos para observar si los compuestos que incluyen un átomo de cloro en la posición 7 se ajustan al modelo de predicción de la actividad biológica reportado por Loza-Mejía y col. o se generará un nuevo modelo donde se incluyan únicamente los compuestos 7-sustituidos de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

### (c) Síntesis de nuevos derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolona

Debido a la escasa actividad mostrada por los derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina, previamente reportados por el grupo de trabajo de Lira-Rocha<sup>9,10</sup> (Tabla 8), es importante continuar con la generación de nuevos compuestos con este tipo de núcleo, con el fin de sondear las posiciones y el tipo de sustituyentes que modulan la actividad citotóxica, todo esto en el marco de la sustitución biosostérica que se ha manejado para los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y que ahora se está aplicando a las imidazo[4,5-*b*]quinolina.

**Tabla 8.** Actividad citotóxica *in vitro* ( $CI_{50}$ ,  $\mu M$ ) de los derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina reportados por el grupo de trabajo de Lira-Rocha



Serie	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
A1	H	H	H	-	>80	>80	>80	>80
A2	CN	H	H	-	>80	>80	>80	>80
A3	Cl	H	H	-	>80	>80	>80	>80
A4	OMe	H	H	-	>80	>80	>80	>80
A5	H	CN	H	-	>80	>80	>80	>80
A6	H	Cl	H	-	>80	>80	>80	>80



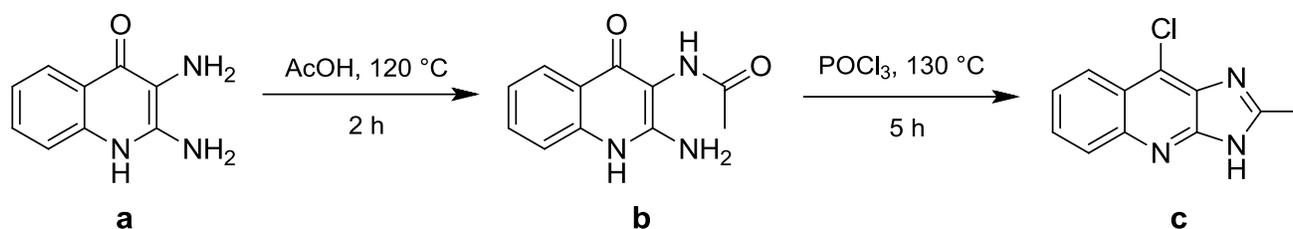


Serie	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
A7	H	OMe	H	-	>80	>80	>80	>80
PROP	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
E1	-	-	-	E	57.4	54.4	55.1	75.89
E2	(CO)E	H	H	-	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
E3	H	(CO)E	H	-	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
P1	-	-	-	P	44.4	40.2	46.8	52.78
P2	(CO)P	H	H	-	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
P3	H	(CO)P	H	-	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.

E= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, P= NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. S.A. = Sin actividad.

De acuerdo a estudios previos realizados con las tiazolo[5,4-*b*]quinolinas, la variación de sustituyentes en la posición 2 del núcleo tricíclico modifica de manera significativa la actividad, por lo que el estudio de la incorporación de sustituyentes en dicha posición resulta interesante, manteniendo un sistema totalmente plano, análogo a las acridonas, lo que, en principio, favorecería la intercalación de este tipo de compuestos con el ADN, así como no incorporar sustituyentes en la posición 9, ya que la mayoría de los derivados sintetizados hasta ahora con sustituyentes en esta posición no han sido activos.

Dado que la formación del núcleo tricíclico de imidazo[4,5-*b*]quinolina requiere de dos reacciones,<sup>6</sup> tal como se muestra en el Esquema 1, resulta interesante encontrar una técnica en la que se pueda obtener el triciclo a partir del 2,3-diamino-4-quinolona y a su vez obtener el sustituyente deseado en la posición 2 mediante una sola reacción.



**Esquema 1.** Pasos para la obtención del núcleo de Imidazo[4,5-*b*]quinolina a partir de 2,3-Diamino-4-quinolona.



---

## 4. HIPÓTESIS

- (a) La incorporación de un átomo de cloro en la posición 7 al núcleo de 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina conferirá actividad citotóxica diferente comparada con la de sus análogos fluorados o con un grupo metoxilo en la misma posición.
- (b) Se puede obtener el núcleo tricíclico de imidazo[4,5-*b*]quinolona e incorporar a su vez sustituyentes en la posición 2 mediante una reacción tipo “*one-pot*”.





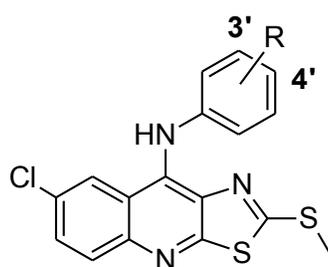
## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo general

Obtener quinolinas fusionadas con [1,3]-azoles para evaluarse posteriormente como antitumorales.

### 5.2. Objetivos particulares

1. Sintetizar los siguientes nuevos derivados de 9-anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo [5,4-*b*]quinolina:



- 6a:** R = H  
**6b:** R = 3'-Cl  
**6c:** R = 4'-Cl  
**6d:** R = 3'-CN  
**6e:** R = 4'-CN  
**6f:** R = 3'-Me  
**6g:** R = 4'-Me  
**6h:** R = 3'-OMe  
**6i:** R = 4'-OMe

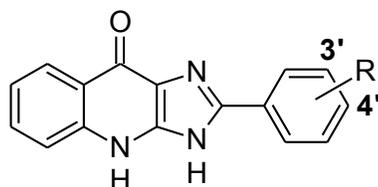
Compuesto	Nombre
<b>6a</b>	9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6b</b>	9-[[3-(Cloro)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6c</b>	9-[[4-(Cloro)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6d</b>	9-[[3-(Ciano)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6e</b>	9-[[4-(Ciano)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6f</b>	9-[[3-(Metil)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6g</b>	9-[[4-(Metil)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6h</b>	9-[[3-(Metoxi)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina
<b>6i</b>	9-[[4-(Metoxi)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina

2. Caracterizar los nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina mediante sus datos espectroscópicos (IR, RMN  $^1\text{H}$ ) y espectrométricos (EM); así como determinar sus constantes físicas de  $R_f$  y punto de fusión.
3. Evaluar la actividad citotóxica de los nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina en líneas tumorales.
4. Realizar el modelado molecular de estos nuevos compuestos para determinar la influencia de la posición 7 en la actividad citotóxica.





5. Sintetizar los siguientes nuevos derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona:



- 16a:** R = H  
**16b:** R = 3'-Cl  
**16c:** R = 4'-Cl  
**16d:** R = 3'-CN  
**16e:** R = 4'-CN  
**16f:** R = 3'-Me  
**16g:** R = 4'-Me  
**16h:** R = 3'-OMe  
**16i:** R = 4'-OMe

Compuesto	Nombre
<b>16a</b>	2-Fenil-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16b</b>	2-(3-Clorofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16c</b>	2-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16d</b>	2-(3-Cianofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16e</b>	2-(4-Cianofenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16f</b>	2-(3-Metilfenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16g</b>	2-(4-Metilfenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16h</b>	2-(3-Metoxifenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona
<b>16i</b>	2-(4-Metoxifenil)-3,4-dihidro-9 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]quinolin-9-ona

6. Caracterizar los nuevos derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolona mediante sus datos espectroscópicos (IR, RMN  $^1\text{H}$ ) y espectrométricos (EM); así como determinar sus constantes físicas de  $R_f$  y punto de fusión.



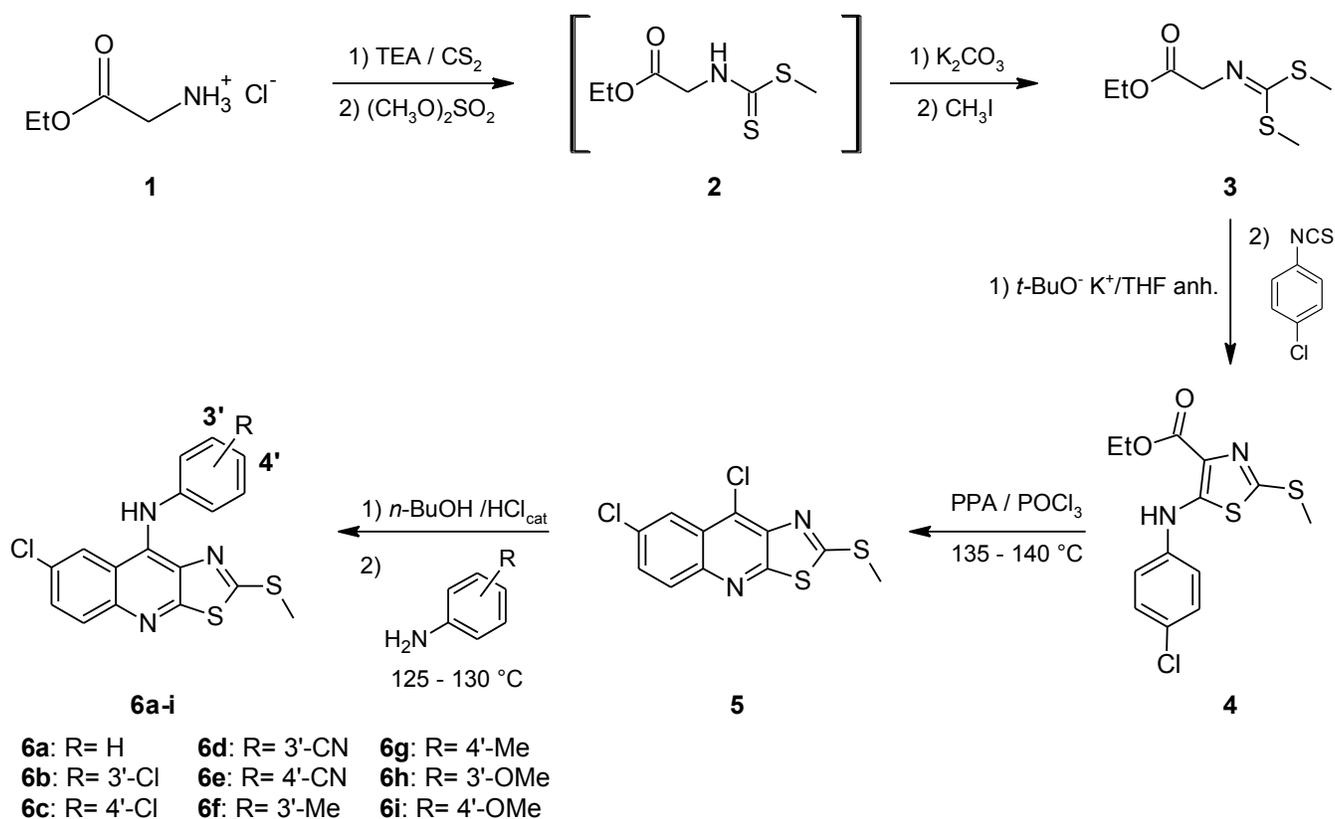


## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6a-6i, Serie 6)

#### 6.1.1. Parte química

Para la preparación de los compuestos **6a-6i** (Serie 6) se siguió la metodología sintética que se muestra en el Esquema 2.



**Esquema 2.** Ruta sintética seguida para la obtención de los nuevos derivados **6a-6i**.

La secuencia sintética inició por tratamiento del clorhidrato de glicinato de etilo comercial (**1**) con disulfuro de carbono en presencia de trietilamina, seguido de sulfato de dimetilo para dar el acetato de {[metiltio]carbonotioil}amino}etilo (**2**), que posteriormente se S-metiló con  $\text{CH}_3\text{I}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  obteniéndose el acetato de {[bis(metiltio)metil]amino}etilo (**3**). Los intermediarios **2** y **3** se prepararon siguiendo métodos ya reportados. La identidad de estos intermediarios se comprobó mediante análisis por cromatografía en capa fina (CCF) comparativa con compuestos de referencia. En tanto que la preparación de los intermediarios **4** y **5**, así como los compuestos finales (**6a-6i**) se reportan por primera vez.

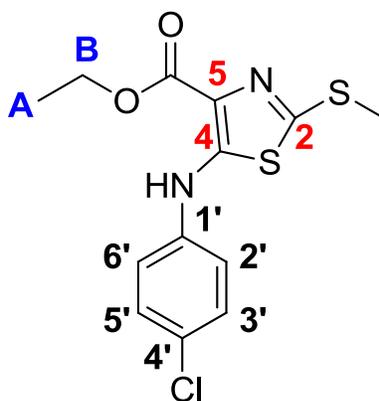


### 6.1.1.1. Síntesis de 5-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (**4**)

Este intermediario novedoso se preparó mediante la técnica previamente reportada por el grupo de investigación de Lira-Rocha.<sup>25</sup> En esta técnica se reporta que después de adicionar la solución de isotiocianato de fenilo en THF al seno de reacción a  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  se dejan transcurrir 50 minutos, después de los cuales se retira el sistema de enfriamiento y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas más. Bajo este procedimiento se obtuvo un rendimiento de 65%, que es bajo comparado con el de sus análogos sin sustituyente y con flúor, que se obtuvieron con 91% de rendimiento. Basados en estos resultados, en el presente trabajo de tesis se decidió incrementar de 50 a 90 minutos el tiempo de reacción después de la adición de la solución del isotiocianato de 4-clorofenilo de esta forma se incrementó el rendimiento a 80.2%.

Al finalizar la reacción se obtuvo un sólido amorfo de color crema, una sola mancha por CCF ( $R_f$  0.64, Sistema I, Tabla 28, Sección 7.2). Una muestra analítica se logró obtener por recristalización de etanol. Se obtuvieron cristales de apariencia transparente a blanco, con un punto de fusión de  $89\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $R_f$  de 0.64 (Sistema I, Tabla 28).

Las constantes espectroscópicas y espectrométricas corroboran que se tiene la estructura química de **4**, esperada para este nuevo compuesto (Figura 11), y se describen a continuación:



**Figura 11.** Estructura y numeración del compuesto **4**.

En el espectro de IR (Espectro 1) se observan bandas de absorción características en 3223, que corresponde a la vibración N-H de amina secundaria; en 1654, indica la presencia del grupo carbonilo del éster aromático; de 1465 a 1584, corresponden a las señales dadas



por las vibraciones C=C características de compuestos aromáticos; en 818, perteneciente a la unión C-Cl y en 774, que corresponde a la unión C-S.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 2) se observan las señales que se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Datos de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 4

Protón	Tipo de señal	Desplazamiento químico $\delta$ (ppm)	Integral	Constante de acoplamiento $J$ (Hz)
A	t	1.28	3	-
B	c	4.28	2	-
S-CH <sub>3</sub>	s	2.60	3	-
N-H	sa	9.52	1	-
2' y 6'	d	7.40	2	9.0
3' y 5'	d	7.34	2	9.0

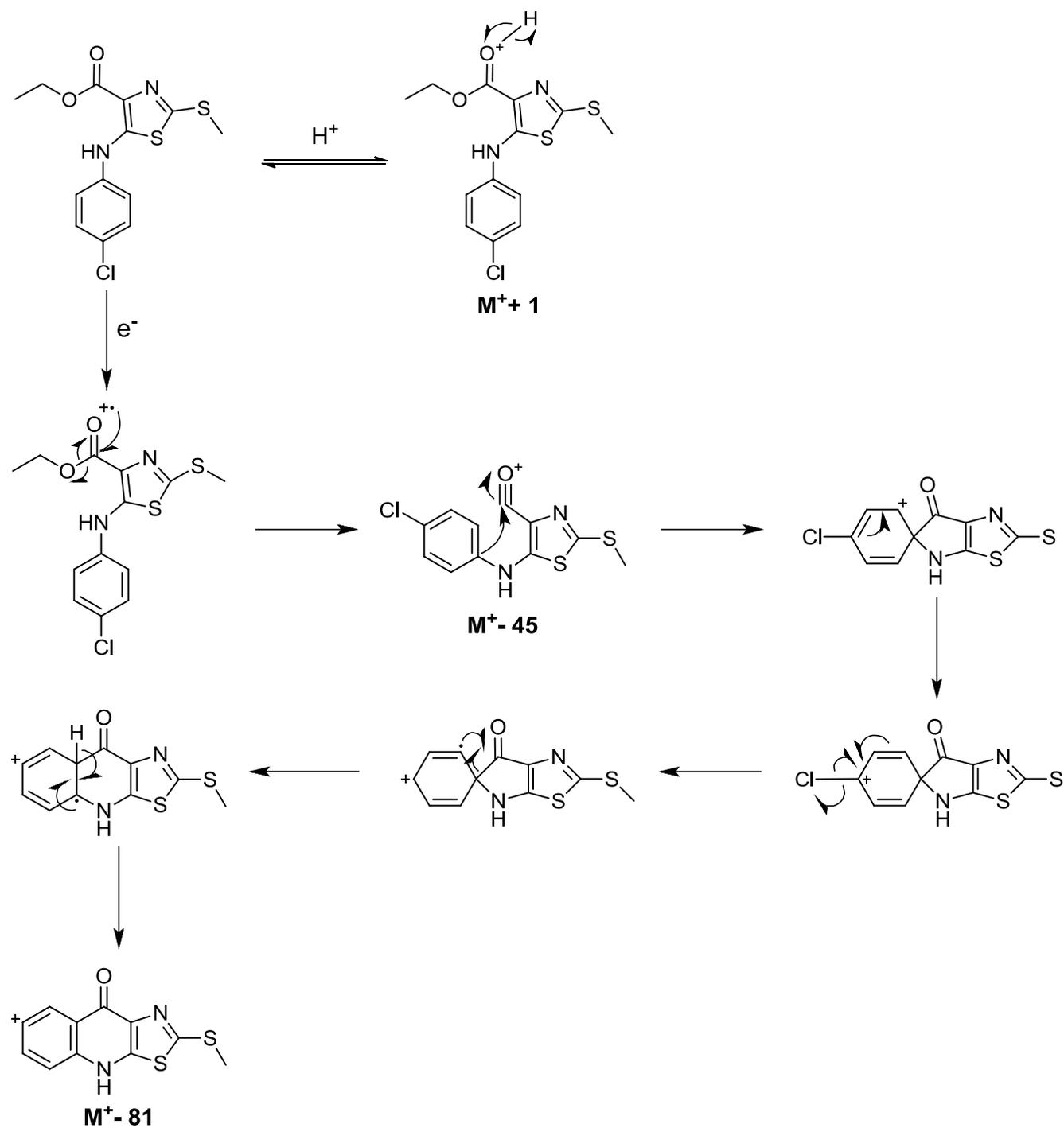
En su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro 3) se observan las señales que se muestran en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 4

Carbono	$\delta$ (ppm)	Carbono	$\delta$ (ppm)
2	155.02	-S-CH <sub>3</sub>	16.95
4	124.53	1'	147.48
5	140.94	2' y 6'	120.94
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	14.80	3' y 5'	129.85
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	60.62	4'	127.80
-C=O	163.34		

En el espectro de masas (Espectro 4) se observa el pico base que corresponde al ion molecular,  $M^+$  ( $m/z$  328), que está de acuerdo con el peso molecular del compuesto. También se observa un pico con una abundancia relativa del 66% corresponde a la especie protonada del compuesto  $M^+ + 1$  ( $m/z$  329). Otros picos cuya abundancia relativa es considerable son  $M^+ - 45$  ( $m/z$  283) y  $M^+ - 81$  ( $m/z$  247) con 38 y 17% de abundancia relativa, respectivamente. En el Esquema 3 se ilustra la fragmentación del compuesto en cuestión.





Esquema 3. Probable patrón de fragmentación del compuesto 4.

6.1.1.2. Síntesis de 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**5**)

Este intermediario novedoso se obtuvo mediante la técnica previamente reportada por el grupo de investigación de Lira-Rocha para la síntesis del análogo 9-cloro-7-flúor-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina.<sup>8</sup> En breve, una mezcla de **4**, PPA y POCl<sub>3</sub> se calentó a reflujo durante 6 h, después de comprobar el consumo total de **4** la mezcla se enfrió y el aceite formado se trató con etanol para dar el producto **5** crudo, que después de neutralizarlo y lavarlo con metanol caliente dio un 35 % de rendimiento.

Las constantes espectroscópicas y espectrométricas corroboran que se tiene la estructura química de **5**, esperada para este nuevo compuesto (Figura 13), y se describen a continuación:

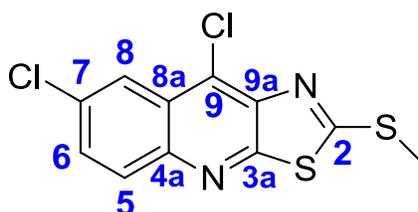


Figura 12. Estructura y numeración del compuesto **5**.

En el espectro de IR (Espectro 5) se observan bandas características en 1607, 1587, 1543, 1479 y 1456, que corresponden a las señales dadas por las vibraciones C=C características de compuestos aromáticos; en 824, perteneciente a la unión C-Cl y en 668, que corresponde a la unión C-S.

En su espectro de RMN <sup>1</sup>H (Espectro 6) se observan las señales que se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Datos de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **5**

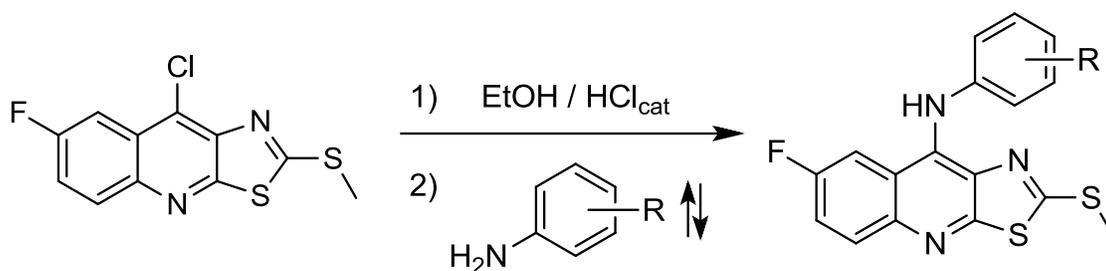
Protón	Tipo de señal	Desplazamiento químico $\delta$ (ppm)	Integral	Constante de acoplamiento <i>J</i> (Hz)
<b>5</b>	d	8.01	1	9.0
<b>6</b>	dd	7.68	1	9.0
<b>8</b>	d	8.34	1	2.3
<b>S-CH<sub>3</sub></b>	s	2.90	3	-



En el espectro de masas (Espectro 7) se observa un pico cuya abundancia relativa es de 100% y corresponde al ion molecular,  $M^+$  ( $m/z$  300), que está de acuerdo con la masa exacta del compuesto. También se observa un pico con una abundancia relativa del 66% corresponde a la especie  $M^+ + 2$  ( $m/z$  302), esto se debe a la contribución isotópica del  $^{37}\text{Cl}$  y este pico se encuentra con una relación al 66% respecto al pico del ion molecular en vez de la típica de 33% debido a que este compuesto cuenta con dos átomos de cloro en su estructura por lo que esta relación se incrementa.

#### 6.1.1.3. Síntesis de los derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6a-6i**, Serie 6)

Con el propósito de establecer un método general para la preparación de los compuestos **6a-6i** (Serie 6), inicialmente se estudió la técnica reportada por Maldonado-Hernández para los análogos con flúor en la posición 7 del núcleo tricíclico (Esquema 4).<sup>8</sup> En esta técnica se emplea etanol como disolvente y catálisis ácida, manteniendo la reacción a temperatura de reflujo durante 7-20 horas dependiendo del sustituyente en el anillo de anilina.



**Esquema 4.** Condiciones de reacción para la obtención de análogos fluorados.<sup>8</sup>

Sin embargo, al monitorear el avance de reacción mediante CCF analítica, se observó a las 7 horas que el avance de la reacción era de aproximadamente 50% (Tabla 12), por lo que se mantuvo el reflujo hasta alcanzar las 24 horas. Sin embargo se observó por CCF que no había mayor progreso en la reacción (Tabla 12).

Debido a lo anterior se decidió hacer la reacción nuevamente utilizando *n*-propanol como disolvente y manteniendo la temperatura de reflujo durante 24 horas, pero se obtuvo el



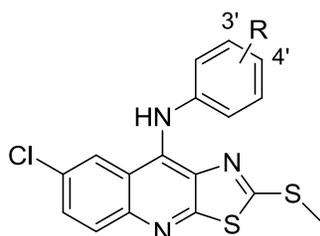
mismo resultado que al utilizar etanol, es decir, únicamente se logró una transformación máxima de la materia prima al 50%. En un tercer intento se llevó a cabo la reacción en DMSO, obteniéndose el mismo resultado que en las dos primeras reacciones (Tabla 12).

Cuando se utilizó *n*-butanol como disolvente y calentamiento de 106 °C durante 4 horas se observó por CCF un consumo de aproximadamente 70% de la materia prima **5**. En otro intento se prolongó el tiempo de calentamiento, monitoreándose nuevamente la reacción 2 horas más tarde. Los resultados obtenidos indicaron que la materia prima se había consumido en su totalidad al haber transcurrido un total de 6 horas. Finalmente, basados en los resultados anteriores, en un segundo intento se encontró que la materia prima **5** se consumía en su totalidad a 125 °C durante 4 horas de reacción. Una vez que se establecieron estas condiciones de reacción se procedió a la síntesis de los compuestos de la Serie 6. En la Tabla 13 se resumen los resultados obtenidos de rendimientos y las propiedades físicas de **6a-6i**, así como el tiempo que requirió cada reacción en *n*-butanol.

**Tabla 12.** Resultados obtenidos con diferentes disolventes en la incorporación de anilinas al núcleo de 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina

Disolvente	Constante dieléctrica	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Avance de reacción (%)
Etanol	24	78, reflujo	7	30
		78, reflujo	24	50
<i>n</i> -Propanol	20	97, reflujo	24	50
DMSO	47	150, reflujo	24	50
		106, reflujo	4	70
<i>n</i> -Butanol	18	106, reflujo	6	100
		125, reflujo intenso	4	100



**Tabla 13.** Propiedades físicas, tiempos de reacción y rendimientos obtenidos de los nuevos derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6a-6i**)

**6a:** R= H  
**6b:** R= 3'-Cl  
**6c:** R= 4'-Cl  
**6d:** R= 3'-CN  
**6e:** R= 4'-CN  
**6f:** R= 3'-CH<sub>3</sub>  
**6g:** R= 4'-CH<sub>3</sub>  
**6h:** R= 3'-OCH<sub>3</sub>  
**6i:** R= 4'-OCH<sub>3</sub>

Compuesto	Tiempo de reacción (horas)	Descripción	Rendimiento (%)	P.f. (°C)	R <sub>f</sub> *
<b>6a</b>	4	Sólido amorfo de color amarillo brillante	85.2 <sup>a</sup>	202-204	0.453
<b>6b</b>	4	Sólido amorfo de color amarillo brillante	88.2 <sup>a</sup>	190-192	0.486
<b>6c</b>	4	Sólido amorfo de color amarillo brillante	94.3 <sup>a</sup>	165-168	0.476
<b>6d</b>	24	Sólido amorfo de color amarillo brillante	62.7 <sup>b</sup>	235-238	0.330
<b>6e</b>	20	Sólido amorfo de color amarillo brillante	77.7 <sup>b</sup>	232-235	0.277
<b>6f</b>	4	Sólido amorfo de color amarillo brillante	80.7 <sup>a</sup>	196-198	0.547
<b>6g</b>	4	Sólido amorfo de color amarillo brillante	81.5 <sup>a</sup>	195-196	0.547
<b>6h</b>	4	Sólido amorfo de color amarillo brillante	92 <sup>a</sup>	132-135	0.377
<b>6i</b>	4	Sólido amorfo de color amarillo brillante	82.5 <sup>a</sup>	198-200	0.368

\*Sistema II, Tabla 28. <sup>a</sup>No requirió de purificación. <sup>b</sup>Se purificó mediante lavados con AcOEt caliente.

6.1.2. Análisis espectroscópico y espectrométrico de los derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6a-6i**, Serie 6).

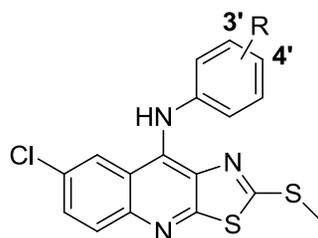
6.1.2.1. Espectroscopia de IR.

En los espectros de IR se observaron varias bandas (Tabla 14) que fueron útiles para confirmar que las reacciones se habían llevado a cabo. La incorporación de las diferentes anilinas en la posición 9 se verificó por la aparición de una banda alrededor de 3100, la cual se asignó al enlace N-H del residuo de anilina. En el caso de los derivados **6d** y **6e** se observó la aparición de una banda alrededor de 2230, la cual indica la presencia de un grupo



-CN en la estructura. Para los derivados **6h** y **6i** se destacó una banda alrededor de 1230, que corresponde a la presencia del grupo metoxilo.

**Tabla 14.** Bandas de IR para los diferentes grupos funcionales característicos de los compuestos **6a-6i**



Compuesto	R	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )				
		-N-H	-C=C-	-C-Cl	-C-S	Otros
<b>6a</b>	H	3143	1621, 1594, 1564	847	751	-
<b>6b</b>	3'-Cl	3136	1616, 1587, 1565	863	680	-
<b>6c</b>	4'-Cl	3357	1591, 1565, 1547	824	674	-
<b>6d</b>	3'-CN	3112	1589, 1566, 1542	849	684	2231 (-C≡N)
<b>6e</b>	4'-CN	3133	1597, 1585, 1566	830	672	2223 (-C≡N)
<b>6f</b>	3'-CH <sub>3</sub>	3177	1589, 1566, 1545	855	688	-
<b>6g</b>	4'-CH <sub>3</sub>	3368	1588, 1568, 1541	815	678	-
<b>6h</b>	3'-OCH <sub>3</sub>	3330	1587, 1546, 1487	817	778	1264 (-C-O-C)
<b>6i</b>	4'-OCH <sub>3</sub>	3112	1594, 1566, 1537	822	755	1238 (-C-O-C)

#### 6.1.2.2. Espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H

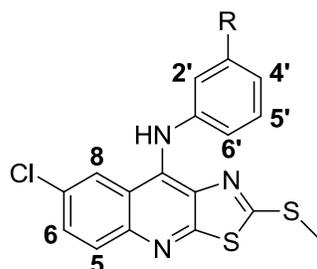
La asignación de las señales de los protones en los espectros de RMN <sup>1</sup>H para los diversos compuestos de la Serie 6 se realizó con base en el desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento (Tablas 15 y 16). Con esto se estableció el siguiente patrón:

- H-5, señal doble ( $J = 9.0$  Hz) entre 7.90 y 7.95 ppm.
- H-6, señal doble de doble ( $J = 9.0, 2.2$  Hz) entre 7.70 y 7.84 ppm.
- H-8, señal doble ( $J = 2.2$  Hz) entre 8.43 y 8.70 ppm.
- N-H, señal simple ancha entre 9.32 y 10.22 ppm.
- S-CH<sub>3</sub>, señal simple entre 2.27 y 2.42 ppm.
- Ar-CH<sub>3</sub>, señal simple a 2.28 ppm, únicamente para los compuestos **6f** y **6g**.
- Ar-O-CH<sub>3</sub>, señal simple a 3.67 y 3.75 ppm, únicamente para los compuestos **6h** y **6i**.





**Tabla 15.** Desplazamientos químicos  $\delta$  (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento  $J$  (Hz) presentes en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos sustituidos en la posición 3' del grupo anilino.

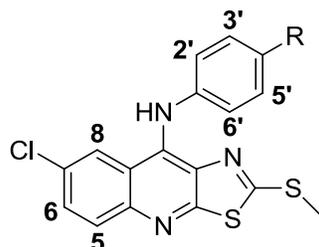


Compuesto	6b	6d	6f	6h
R	-Cl	-CN	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
H-5	7.95 (d) $J = 9.0$	7.96 (d) $J = 9.0$	7.92 (d) $J = 9.1$	7.90 (d) $J = 9.0$
H-6	7.78 (dd) $J = 9.0, 2.2$	7.80 (dd) $J = 9.0, 2.2$	7.77 (dd) $J = 9.1, 2.3$	7.70 (dd) $J = 9.0, 2.3$
H-8	8.58 (d) $J = 2.3$	8.61 (d) $J = 2.3$	8.57 (d) $J = 2.3$	8.43 (d) $J = 2.3$
H-2'	7.16 (dd) $J = 4.0, 4.0$	7.54 (sa)	6.99 (sa)	6.67 – 6.61 (m)
H-4'	7.08 - 7.06 (m)		6.96 – 6.88 (m)	6.58 (ddd) $J = 8.2, 2.4, 0.9$
H-5'	7.30 (dd) $J = 8.0, 4.0$	7.51 - 7.42 (m)	7.20 (dd) $J = 7.7$	7.16 (dd) $J = 8.4, 8.4$
H-6'	7.08 - 7.06 (m)		6.96 – 6.88 (m)	6.67 – 6.61 (m)
S-CH <sub>3</sub>	2.40 (s)	2.37 (s)	2.35 (s)	2.42 (s)
N-H	9.84 (sa)	9.98 (sa)	9.71 (sa)	9.32 (sa)
Otros	-	-	Ar-CH <sub>3</sub> 2.28 (s)	Ar-O-CH <sub>3</sub> 3.67 (s)

En cuanto a los protones que se encuentran en el anillo de anilina varía su desplazamiento dependiendo de la naturaleza del sustituyente que se encuentre. Para los compuestos 3'-sustituidos (Tabla 15) resulta difícil establecer un patrón para estos protones ya que algunas señales se traslapan.



**Tabla 16.** Desplazamientos químicos  $\delta$  (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento  $J$  (Hz) presentes en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos sustituidos en la posición 4' del grupo anilino.



Compuesto	6a	6c	6e	6g	6i
R	-H	-Cl	-CN	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
H-5	7.96 (d) $J = 9.0$	7.91 (d) $J = 9.0$	8.00 (d) $J = 9.0$	7.90 (d) $J = 9.1$	7.91 (d) $J = 9.0$
H-6	7.84 (dd) $J = 9.0, 2.2$	7.74 (dd) $J = 9.0, 2.3$	7.78 (dd) $J = 9.0, 2.3$	7.76 (dd) $J = 9.0, 2.3$	7.80 (dd) $J = 9.0, 2.2$
H-8	8.70 (d) $J = 2.2$	8.51 (d) $J = 2.3$	8.47 (d) $J = 2.4$	8.57 (d) $J = 2.2$	8.65 (d) $J = 2.3$
H-2' y H-6'	7.22 (d) $J = 7.5$	7.13 – 7.05 (m)	7.10 (d) $J = 8.6$	7.18 – 7.14 (m)	7.23 – 7.14 (m)
H-3' y H-5'	7.36 (dd) $J = 7.8$	7.35 – 7.28 (m)	7.66 (d) $J = 8.6$	7.06 (d) $J = 8.4$	6.99 – 6.90 (m)
S-CH <sub>3</sub>	2.27 (s)	2.39 (s)	2.46 (s)	2.31 (s)	2.30 (s)
N-H	10.22 (sa)	9.54 (sa)	9.95 (sa)	9.72 (sa)	9.94 (sa)
Otros	H-4' 7.16 (dd) $J = 7.3$	-	-	Ar-CH <sub>3</sub> 2.28 (s)	Ar-O-CH <sub>3</sub> 3.75 (s)

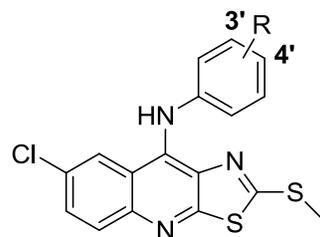
La asignación de señales para los compuestos 4'-sustituidos (Tabla 16) resultó más sencilla debido a la simetría que muestra el grupo anilino y por lo tanto podemos encontrar protones equivalentes, como lo son H-2' con H-6' y a su vez H-3' con H-5', en estos casos las señales para ambos grupos de protones equivalentes integran para 2 protones, pero su multiplicidad varía debido a la naturaleza del sustituyente que se encuentra en la posición 4'.



## 6.1.2.3. Espectrometría de masas

Los espectros de masas se obtuvieron mediante la técnica de bombardeo rápido de átomos (FAB, por sus siglas en inglés). Es posible apreciar tres especies características (Tabla 17),  $M^+$  (ion molecular) que corresponde al peso molecular de los compuestos,  $M^+ + 1$  que corresponde a la especie protonada de los compuestos y  $M^+ + 2$  o  $M^+ + 3$  que corresponden a la contribución del isótopo  $^{37}\text{Cl}$ . En el caso particular de los derivados **6b** y **6c** se aprecia que la relación que guardan las especies  $M^+$  y  $M^+ + 2$  se ve incrementada de manera similar al compuesto **5**, ya que estos derivados cuentan con dos átomos de cloro en su estructura.

**Tabla 17.** Relación masa/carga ( $m/z$ ) y abundancia relativa de los picos encontrados en el análisis por EM de los compuestos **6a-6i**



Compuesto	R	$M^+$	$M^+ + 1$	$M^+ + 2$	$M^+ + 3$
<b>6a</b>	H	357 (17%)	358 (100%)	-	360 (45%)
<b>6b</b>	3'-Cl	392 (100%)	393 (28%)	394 (74%)	-
<b>6c</b>	4'-Cl	392 (100%)	393 (58%)	394 (75%)	-
<b>6d</b>	3'-CN	382 (7%)	383 (25%)	-	385 (12%)
<b>6e</b>	4'-CN	382 (13%)	383 (42%)	-	385 (18%)
<b>6f</b>	3'-CH <sub>3</sub>	371 (6%)	372 (64%)	-	374 (29%)
<b>6g</b>	4'-CH <sub>3</sub>	371 (11%)	372 (100%)	-	374 (42%)
<b>6h</b>	3'-OCH <sub>3</sub>	387 (3%)	388 (27%)	-	390 (11%)
<b>6i</b>	4'-OCH <sub>3</sub>	387 (6%)	388 (42%)	-	390 (20%)

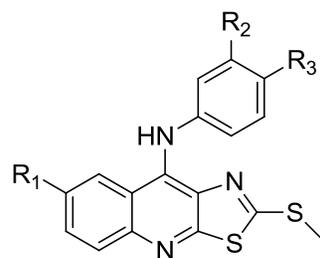


### 6.1.3. Análisis de la actividad citotóxica *in vitro* de los nuevos derivados de 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Serie 6) y 9-Anilino-2-(metiltio)-7-metoxitiazolo[5,4-*b*]quinolina (Serie 7)

En la Tabla 18 se muestran los resultados de actividad citotóxica de los nuevos derivados del presente trabajo, así como de otros compuestos 7-sustituídos de tiazolo[5,4-*b*]quinolina en cuatro líneas celulares, una de cáncer cérvico-uterino (HeLa), dos de cáncer de colon (SW-480 y SW-620) y una de leucemia humana mielógena (K-562). Estas determinaciones fueron realizadas por el M. en C. José Solano Becerra (Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM) siguiendo el método MTT.<sup>26</sup>

En el presente trabajo no se realizó la síntesis de la serie 7, pero sí se reportan por primera vez los resultados completos de la evaluación biológica de estos derivados, que cuentan con un grupo metoxilo en la posición 7 del núcleo tricíclico, con el fin de realizar un análisis comparativo para determinar la influencia que tiene la incorporación de diferentes sustituyentes en la actividad biológica.

**Tabla 18.** Actividad citotóxica *in vitro* (Cl<sub>50</sub>, μM) de los derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Serie 6) y 9-Anilino-7-metoxi-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Serie 7)



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
<b>6a</b>	Cl	H	H	64.91±5.72	85.3±14.03	S.A	55.73±29
<b>6b</b>	Cl	Cl	H	76.6±6.14	S.A.	S.A.	S.A.
<b>6c</b>	Cl	H	Cl	29.46±8.65	44.2±6.13	42.01±7.12	21.8±5.47
<b>6d</b>	Cl	CN	H	83.4±11.3	S.A	S.A	87±3.3
<b>6e</b>	Cl	H	CN	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
<b>6f</b>	Cl	Me	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
<b>6g</b>	Cl	H	Me	56.03±5.06	79.83±11.03	S.A	52.9±4.61
<b>6h</b>	Cl	OMe	H	7.29±2.38	25.09±3.7	19.28±6.91	11.21±4.87
<b>6i</b>	Cl	H	OMe	21.4±5.63	45.97±8.63	39.07±7.92	29.27±11.5





Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
<b>7a</b>	OMe	H	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
<b>7b</b>	OMe	Cl	H	95.3±7.1	S.A.	S.A.	86.5±10.31
<b>7c</b>	OMe	H	Cl	S.A.	69.5±9.17	S.A.	73.29±13.22
<b>7d</b>	OMe	CN	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
<b>7e</b>	OMe	H	CN	95.76±10.41	S.A.	S.A.	82.09±11.43
<b>7f</b>	OMe	Me	H	74.03±8.01	72.7±9.06	68.8±4.69	75.68±8.34
<b>7g</b>	OMe	H	Me	26.9±4.33	34.7±6.98	35.42±5.91	24.7±4.62
<b>7h</b>	OMe	OMe	H	91.5±5.2	S.A.	S.A.	S.A.
<b>7i</b>	OMe	H	OMe	30.2±7.23	46.17±5.88	48.6±9.18	35.5±6.7
<b><i>m</i>-Amsacrina<sup>a,+</sup></b>				9.5±0.6	27.7±2	16.7±2.8	19.9±0.8

Actividad citotóxica ± desviación estándar. S.A.= Sin actividad. N.E.= No evaluado.

<sup>a</sup>Tomado de la referencia 5. <sup>+</sup>Compuesto de referencia.

En la Tabla 18 se observa que sólo uno de los compuestos novedosos (**6h**) mostró buena actividad comparado con la *m*-Amsacrina, ya que se tienen valores de  $Cl_{50}$  similares a ésta e incluso **6h** tiene mejor actividad en tres líneas celulares (HeLa, SW-480 y K-562). Los compuestos **6c**, **6i**, **7g** y **7i** mostraron actividad moderada ( $20 \geq Cl_{50} \leq 49.9 \mu M$ ), y los compuestos **6a**, **6g**, **7c** y **7f** mostraron baja actividad ( $50 \geq Cl_{50} \leq 79.9 \mu M$ ); el resto de los compuestos son considerados como inactivos ( $Cl_{50} \geq 80 \mu M$ ). De estos resultados se pueden destacar 3 puntos importantes:

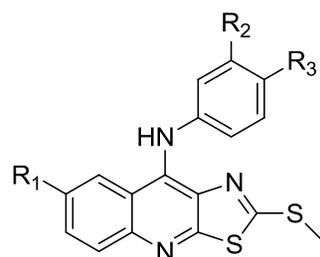
1. La mayoría de los compuestos que mostraron actividad son aquellos que cuentan con grupos electrodonadores en el anillo de anilina.
2. La incorporación de sustituyentes en la posición 4' favorece la actividad citotóxica (excepto **6h**) en este tipo de compuestos.
3. Las líneas celulares HeLa y K-562 son las más sensibles a estos compuestos, ya que la mayoría de los compuestos presentaron mejor actividad contra estas líneas.

Con fines comparativos se incluyen los valores de citotoxicidad (Tabla 19) de compuestos previamente reportados por Loza-Mejía y col.,<sup>6</sup> de nuestro grupo de trabajo, sin sustituyente (Serie H) y con flúor en la posición 7 (Serie F). Por otra parte, en la Figura 13 se muestran gráficas de cada línea celular, con el inverso de la  $Cl_{50}$  para facilitar su observación, en las que se comparan las 4 series de compuestos de acuerdo al tipo de sustituyente en el anillo de anilina para determinar si existe alguna relación con el sustituyente de la posición 7 del núcleo de tiazoloquinolina.





**Tabla 19.** Actividad citotóxica *in vitro* ( $CI_{50}$ ,  $\mu M$ ) de los derivados de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina reportados por Loza-Mejía y col.



Serie	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
H1	H	H	H	>80	>80	>80	>80
H2	H	Cl	H	69.37	>80	>80	80.26
H3	H	H	Cl	>80	>80	>80	79.45
H4	H	CN	H	7.75	28.68	43.75	8.01
H5	H	H	CN	>80	>80	>80	>80
H6	H	OMe	H	25.34	66.65	26.58	22.17
H7	H	H	OMe	>80	>80	>80	77.2
F1	F	H	H	>80	>80	>80	>80
F2	F	CN	H	>80	>80	>80	55.36
F3	F	H	CN	>80	>80	>80	N.E.
F4	F	OMe	H	15.8	13.7	12.2	N.E.
F5	F	H	OMe	>80	>80	>80	54.91

De los compuestos que carecen de sustituyente en el anilino, **6a**, **7a**, **F1**, y **H1**, sólo aquel que tiene un átomo de cloro en la posición 7 fue activo (**6a**), aunque de manera moderada.

Los compuestos con 3'-Cl, **6b** y **7b**, presentan actividad muy baja similar a su análogo sin sustituyente en 7, **H2**; mientras que en los compuestos con 4'-Cl, se destaca que el Cl en la posición 7 confiere actividad dado que el compuesto **6c** es más activo que **7c** y **H3**.

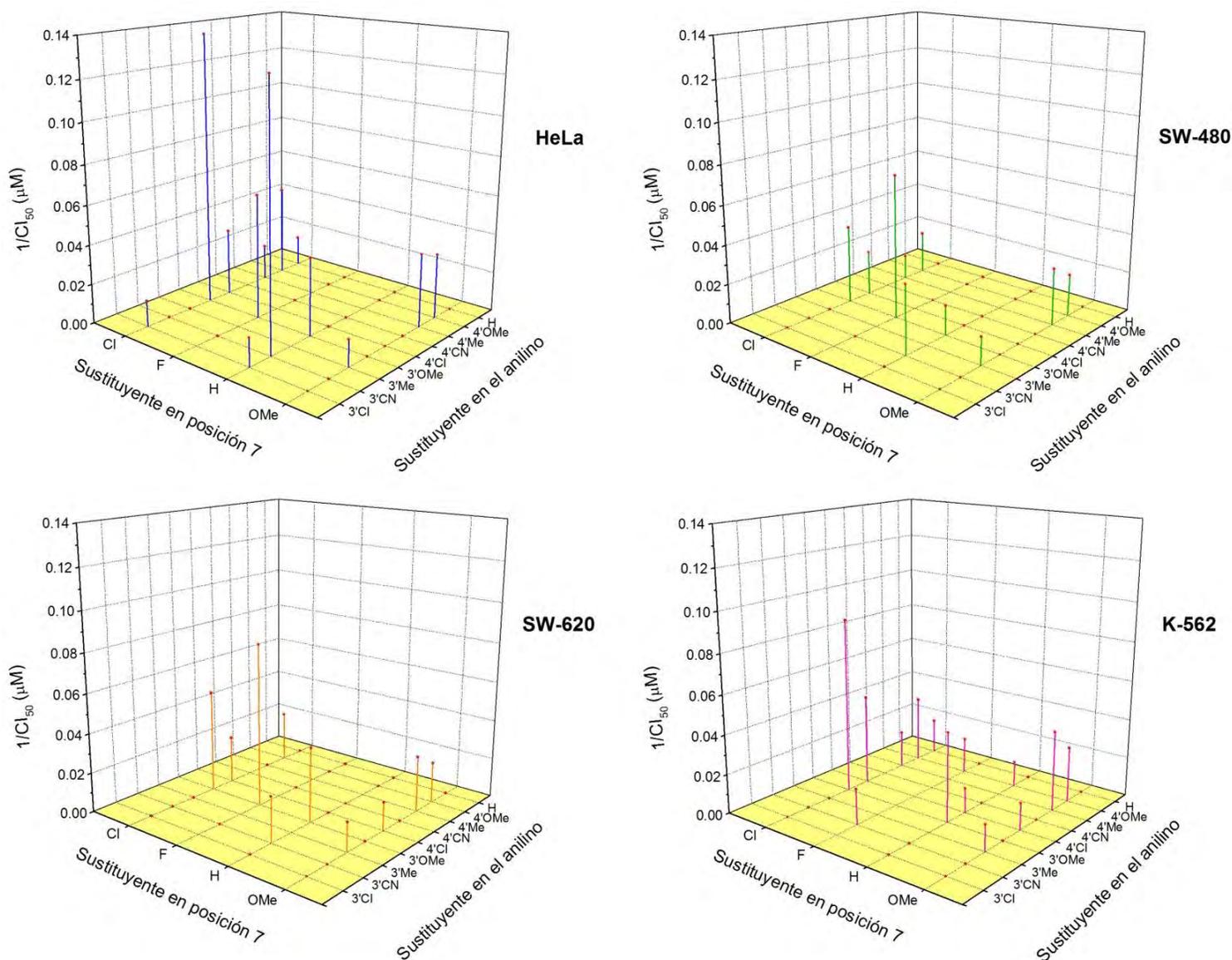
Ninguno de los compuestos con 3'-CN, **6d**, **7d** y **F2**, fue más activo que el análogo sin sustituyente **H4**, lo que hace evidente que la incorporación en 7 no es favorable; para aquellos que tienen 4'-CN, ninguno de los compuestos presentó actividad.

Los compuestos con un grupo metilo en el anillo de anilina no es posible compararlos, ya que en las series previamente reportadas no fueron sintetizados estos análogos. En el caso de las series novedosas, se puede afirmar que cuando se cuenta con el grupo metoxilo en la posición 7 y un grupo metilo en el anilino, ya sea en la posición 3' ó 4', se tiene mejor actividad que con Cl en la posición 7.





La comparación entre los compuestos con un grupo metoxilo en la posición 3' indica que el compuesto 7-metoxi (**7h**) es menos activo que el 7-fluoro (**F4**) (HeLa, SW-480 y SW-620) y a su vez éste es menos activo que el derivado 7-cloro (**6h**), el cual es muy activo sobre HeLa y K-562, por lo que podemos concluir que para estos compuestos la actividad se ve favorecida con la incorporación de grupos con capacidad de polarizar la densidad de carga hacia la posición 7. Por último, al tener 4'-OMe en el anilino es evidente que la presencia de Cl o OMe en posición 7 favorece la actividad, ya que los compuestos **6i** y **7i** son los que presentan la mejor actividad en las cuatro líneas celulares, siendo la actividad de **6i** levemente mejor.



**Figura 13.** Comparación de la actividad citotóxica *in vitro* de los nuevos derivados 7-sustituidos (Cl y OMe) con los compuestos previamente reportados (H y F) en diferentes líneas celulares de cáncer.





#### 6.1.4. Análisis preliminar de la relación estructura-actividad de los nuevos derivados de 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Series 6 y 7)

Nos propusimos realizar un análisis preliminar de la relación estructura-actividad de los nuevos compuestos, por lo que se llevó a cabo el modelado molecular de los compuestos tal y como se describe en la sección 7.3.3. Se consideraron los siguientes parámetros: la orientación del vector del momento dipolar, el valor de la magnitud del momento dipolar, el valor energético del LUMO, el área polar superficial (PSA, por sus siglas en inglés) y el Log*P*.

**Tabla 20.** Parámetros calculados para los derivados 7-sustituídos de 2-(Metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina

Serie	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	E LUMO (eV)	Dipolo (Debye)	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log <i>P</i>
6a	Cl	H	H	-1.2285	2.7867	25.4667	5.73
6b	Cl	Cl	H	-1.3355	1.9441	25.5039	6.29
6c	Cl	H	Cl	-1.3398	2.5862	25.5154	6.29
6d	Cl	CN	H	-1.4345	2.5186	40.9309	5.77
6e	Cl	H	CN	-1.484	4.0732	40.9381	5.77
6f	Cl	Me	H	-1.2021	3.1000	25.4694	6.22
6g	Cl	H	Me	-1.2062	2.9339	25.4626	6.22
6h	Cl	OMe	H	-1.2358	2.9714	32.6164	5.61
6i	Cl	H	OMe	-1.1779	2.6369	32.6880	5.61
7a	OMe	H	H	-1.1307	3.3040	32.6863	5.05
7b	OMe	Cl	H	-1.2334	1.7446	32.7239	5.61
7c	OMe	H	Cl	-1.2376	2.5286	32.717	5.61
7d	OMe	CN	H	-1.3279	0.7972	48.1541	5.08
7e	OMe	H	CN	-1.3687	3.3243	48.1211	5.08
7f	OMe	Me	H	-1.1121	3.6498	32.6858	5.54
7g	OMe	H	Me	-1.1128	3.5230	32.6806	5.54
7h	OMe	OMe	H	-1.1344	3.6167	39.8445	4.92
7i	OMe	H	OMe	-1.1046	2.8638	39.9012	4.92
H1	H	H	H	-1.0979	2.6087	25.4915	5.18
H2	H	Cl	H	-1.2076	1.0738	25.5361	5.73
H3	H	H	Cl	-1.2128	1.7718	25.5322	5.73
H4	H	CN	H	-1.3067	1.4714	40.9642	5.21
H5	H	H	CN	-1.3580	3.1060	40.9588	5.21
H6	H	OMe	H	-1.1027	3.0746	32.6410	5.05
H7	H	H	OMe	-1.0654	2.4051	32.7022	5.05





Serie	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	E LUMO (eV)	Dipolo (Debye)	PSA (Å <sup>2</sup> )	LogP
F1	F	H	H	-1.2484	2.7770	25.4795	5.33
F2	F	CN	H	-1.4598	2.9211	40.9469	5.37
F3	F	H	CN	-1.5052	4.3831	40.9343	5.37
F4	F	OMe	H	-1.2541	2.9076	32.6195	5.21
F5	F	H	OMe	-1.2133	2.5031	32.6772	5.21

#### 6.1.4.1. Análisis de la magnitud y vector del momento dipolar

El momento dipolar describe la distribución de carga en una molécula y de alguna manera resume los efectos electrónicos implicados en el reconocimiento molecular. Con los intercaladores al ADN se ha propuesto una correlación directa entre los valores de momento dipolar y la citotoxicidad.<sup>28,29</sup>

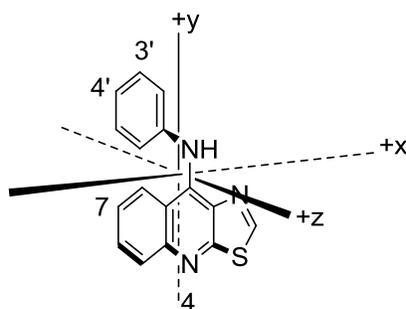
En estudios previos se encontró una correlación directa entre estos parámetros y la actividad citotóxica para un gran conjunto de compuestos de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina.<sup>6</sup> Para el presente trabajo se retomaron 12 derivados (compuestos **1-5** y **9-15**, Tabla 2, sección 2.4.1), para generar un estudio en el que únicamente se incluyan derivados con sustituyentes en la posición 7, y sus respectivos análogos no sustituidos (Tabla 20).

El análisis reveló que, en general, la presencia de sustituyentes en la posición 7 del núcleo tricíclico incrementa la magnitud del momento dipolar respecto a los análogos no sustituidos. La incorporación de un grupo ciano o un átomo de cloro en el anilino aumenta la magnitud del momento dipolar, siendo mayor para los 4'-sustituidos que los 3'-sustituidos y una tendencia opuesta se observa para los grupos metoxilo y metilo.

Sin embargo, las variaciones en la dirección del vector del momento dipolar pueden ser de mayor importancia, y con base en ésta se agruparon los compuestos como se indica en la Tabla 21 y la Figura 14.

De esta información se desprende que la presencia de grupos electroattractores (-CN) en el anilino y la incorporación de un átomo de flúor o de cloro en la posición 7 causa cambios en la dirección de momento dipolar.

**Tabla 21.** Compuestos analizados agrupados de acuerdo a la dirección del vector de momento dipolar. Se incluyen el promedio de  $Cl_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) por cada grupo (HeLa)



Grupo A (posición 4)	Prom. $Cl_{50}$	Grupo B (posición 7)	Prom. $Cl_{50}$	Grupo C (posición 3')	Prom. $Cl_{50}$	Grupo D (posición 4')	Prom. $Cl_{50}$
7a, 7b, 7c, 7f, 7g, 7h, 7i H1, H2, H3, H6, H7	> 80 <sup>a</sup> 45.17 <sup>b</sup>	6a, 6b, 6c, 6f, 6g, 6h, 6i F1, F4, F5	37.78 <sup>c</sup>	6d 7d H <sub>4</sub> F <sub>2</sub>	>80 <sup>d</sup>	6e 7e H5 F3	>80 <sup>e</sup>

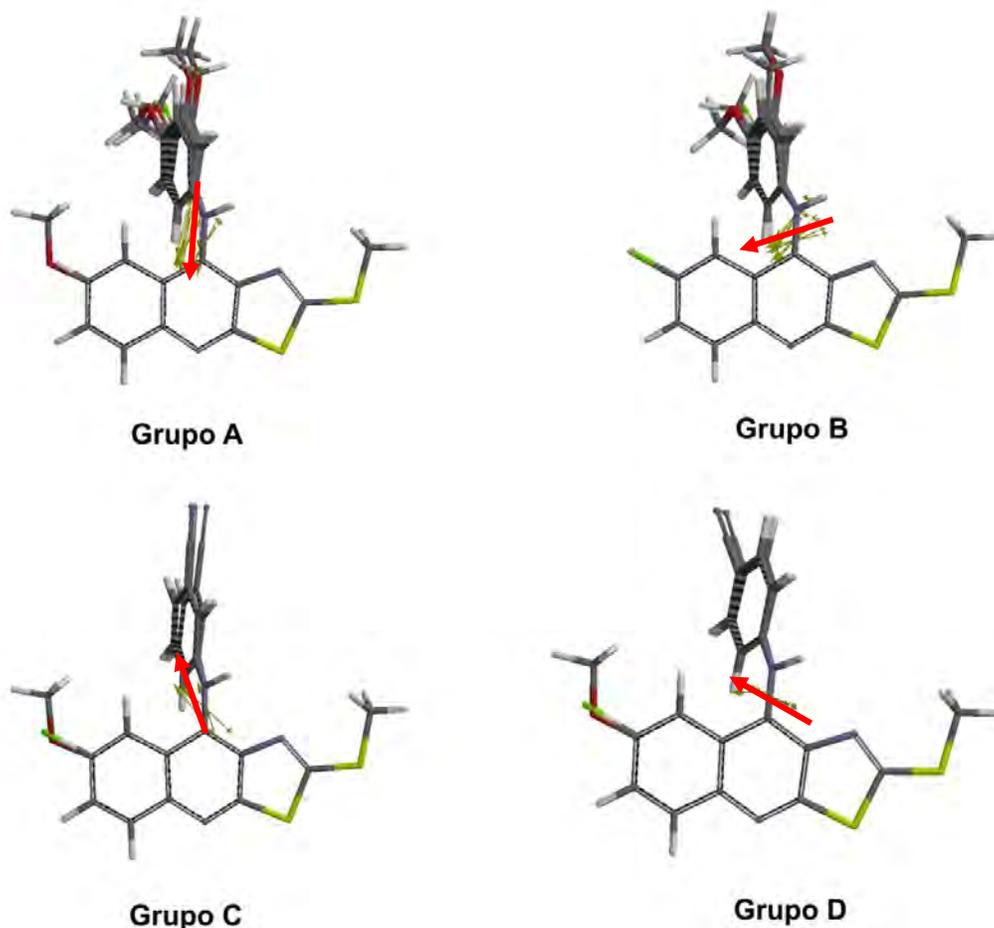
<sup>a</sup>Compuestos 7a, 7b, 7c, 7h, H1, H3, y H7

<sup>d</sup>Excepto H4,  $Cl_{50} = 7.75$

<sup>b</sup>Compuestos 7f, 7g, 7i, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>

<sup>e</sup>Excepto 6e = no evaluado

<sup>c</sup>Excepto 6f, F1 y F5,  $Cl_{50} > 80$



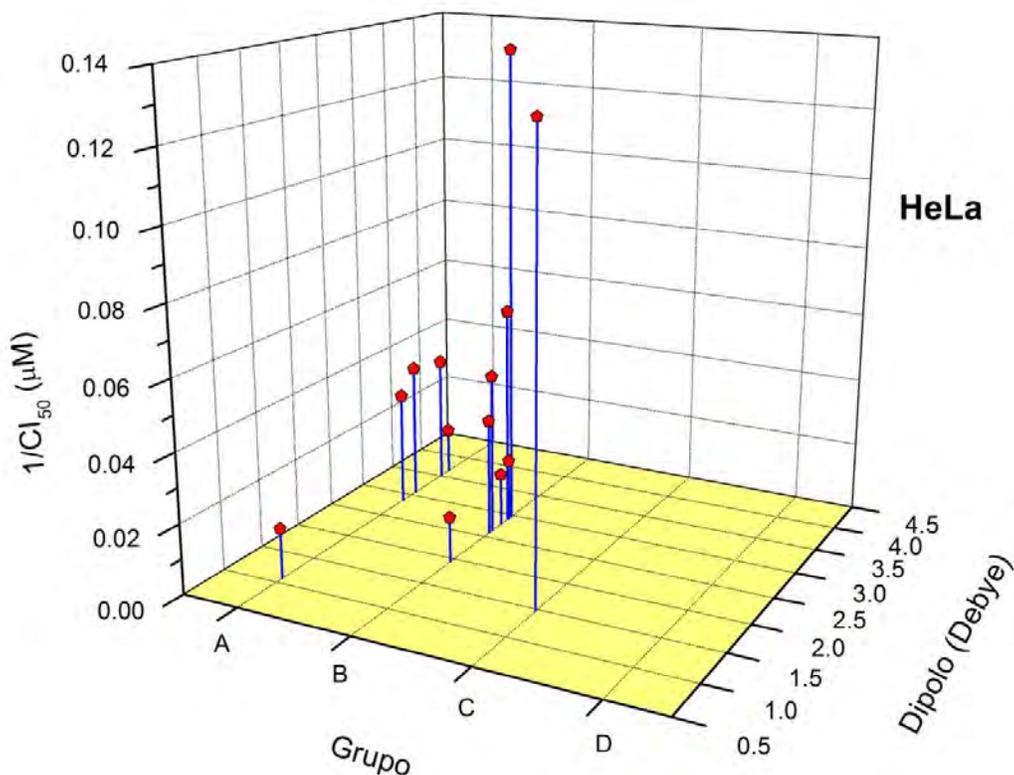
**Figura 14.** Compuestos analizados agrupados de acuerdo a la dirección del vector de momento dipolar como se indica en la Tabla 21. La flecha roja indica la orientación del dipolo.



En el grupo A se encuentran los compuestos sin sustituyente en la posición 7 (Serie H) y los derivados con 7-OMe (Serie 7). En el grupo B se encuentran los compuestos que cuentan con cloro y flúor en posición 7 (Series 6 y F), esta orientación se debe a su alta electronegatividad que polariza la densidad de carga hacia estos átomos. En los grupos C y D el dipolo se orientó hacia el anillo de anilina, por la presencia de un grupo ciano, en posición 3' y 4', respectivamente, y la orientación del dipolo está dirigida hacia este sustituyente en cada caso.

Esto se puede racionalizar como una “competencia” o “cooperatividad” entre los sustituyentes del anillo de anilina y el átomo de nitrógeno central del núcleo tricíclico; ya que, mientras los grupos electrodonadores aumentan la densidad electrónica hacia el anillo de anilina y esto aumenta la densidad en la zona cercana al núcleo tricíclico, los grupos electroattractores la atraen hacia ellos, disminuyendo la densidad electrónica en la zona cercana al núcleo tricíclico.

Una vez agrupados los compuestos resultó más sencillo correlacionar la magnitud del dipolo y la actividad biológica, la cual se representa en la Figura 15.



**Figura 15.** Gráfico de la correlación entre la magnitud del momento dipolar y la actividad citotóxica por grupos de acuerdo a la orientación del vector del dipolo en la línea celular HeLa.

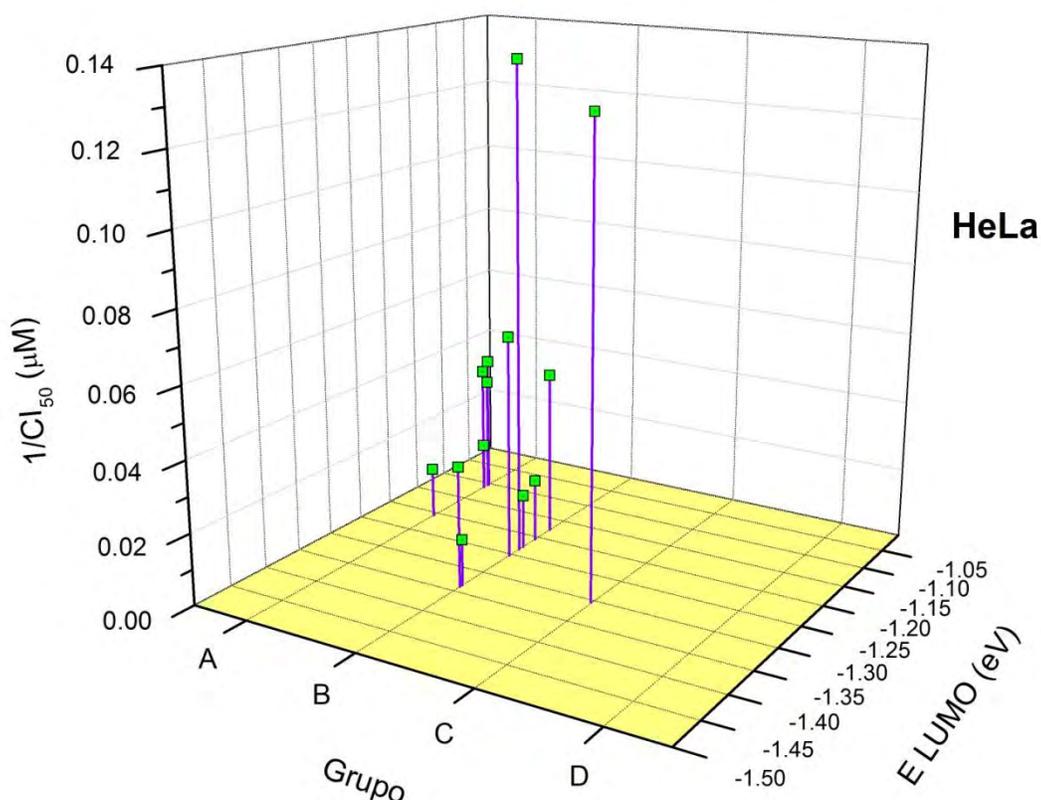




En esta figura se graficaron el valor de magnitud del dipolo y la actividad citotóxica en la línea celular HeLa, ya que ésta resultó ser la más sensible a los compuestos evaluados. De estos resultados podemos afirmar que la actividad se ve favorecida en el grupo A cuando la magnitud del momento dipolar se encuentra entre 2.8 y 3.6 Debye, y para el grupo B los valores de la magnitud deben encontrarse entre 2.5 y 3.0 Debye.

#### 6.1.4.2. Análisis del orbital frontera LUMO

Se ha postulado la existencia de varias fuerzas estabilizadoras (fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, fuerzas electrostáticas, complejos de transferencia de carga e interacciones de orbitales frontera)<sup>30</sup> de los complejos ADN-intercalador. Se ha sugerido una interacción entre el orbital HOMO de los pares de bases del ADN con el orbital LUMO del intercalador,<sup>27</sup> dado que actúan como donadores y aceptores de electrones, respectivamente. Los valores de energía de LUMO para los compuestos en estudio resultaron negativos (Tabla 20 y Figura 16) dando refuerzo a lo anteriormente mencionado.



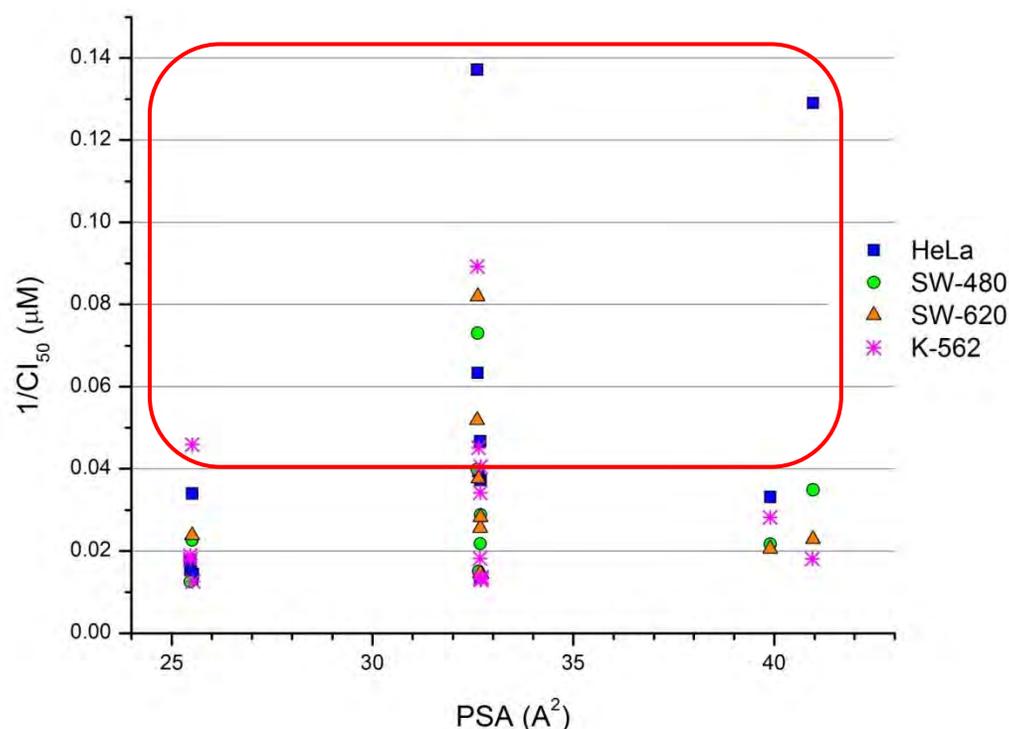
**Figura 16.** Gráfico de la correlación entre el valor energético de LUMO y la actividad citotóxica por grupos de acuerdo a la orientación del vector del dipolo.



Considerando nuevamente los grupos planteados en la sección anterior, encontramos una correlación entre los grupos con los compuestos más activos (A y B) y el valor energético de LUMO. Observando la Figura 16 podemos afirmar que la actividad se ve favorecida en el grupo A cuando la energía se encuentra entre -1.12 y -1.10 eV y para el grupo B los valores de energía están entre -1.25 y -1.17 eV.

#### 6.1.4.3. Análisis del Área Polar Superficial (PSA)

Un factor importante para la actividad de estos compuestos radica en su capacidad para atravesar membranas biológicas y dado que el PSA está fuertemente ligada con la permeabilidad a las membranas biológicas, este valor adquiere gran importancia como parámetro de correlación. Debido a esto se decidió graficar el valor de PSA obtenido en el modelado molecular y la actividad para todo el conjunto de compuestos que presentaron actividad citotóxica en las cuatro líneas celulares probadas (Figura 17).



**Figura 17.** Gráfico de la correlación entre el área polar superficial y la actividad citotóxica. En rojo se enmarcan los compuestos que presentan actividad  $\leq 25 \mu\text{M}$ .

Del gráfico anterior se destaca que la mayoría de los compuestos que presentan buena actividad tienen un valor de PSA alrededor de  $32.7 \text{ \AA}^2$ , pero este valor no aporta una correlación significativa con la actividad, ya que también una gran cantidad de compuestos

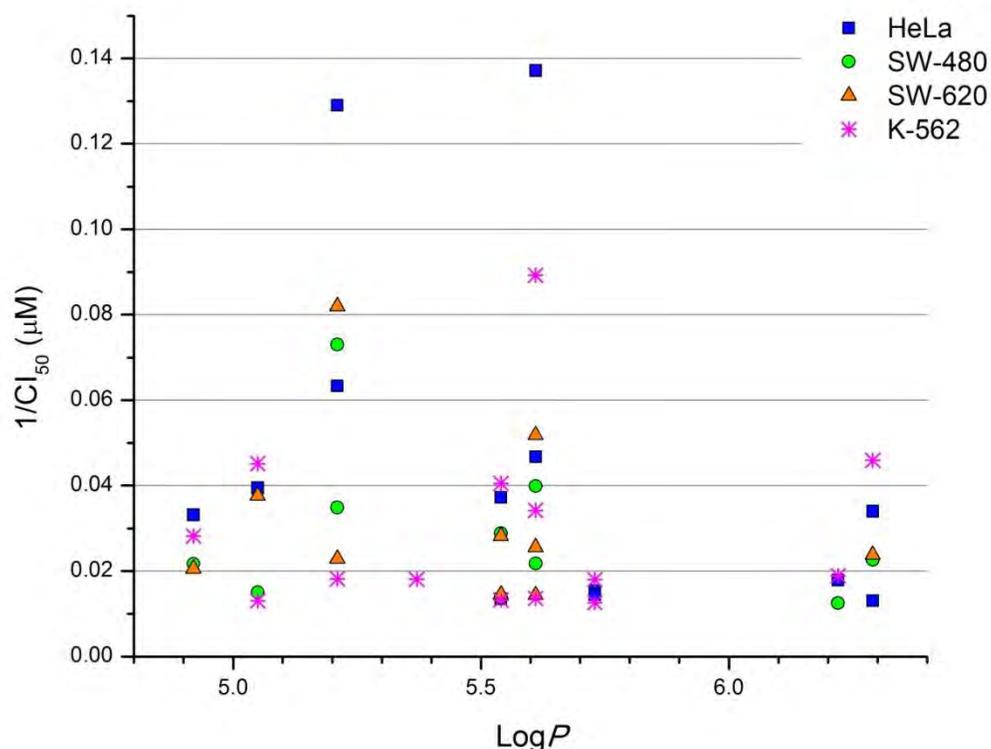




que presentan baja actividad tienen ese mismo valor de PSA. A pesar de no encontrar correlación de este parámetro, se puede decir de manera general que es probable que todos los compuestos, independientemente de tener buena o escasa actividad podrán ser capaces de permear a través de las membranas biológicas para llegar a su sitio de acción, ya que cumplen con la variante de la "Regla de los 5" de Lipinski<sup>37</sup> para este parámetro, donde se establece que el valor de PSA debe ser menor a  $140 \text{ \AA}^2$ , de hecho los valores calculados son mucho menores a este límite.

#### 6.1.4.4. Análisis del $\text{Log}P$ .

En este trabajo también se consideró el  $\text{Log}P$  como parámetro de correlación, pero tal y como se observa en la Figura 18, los datos se encuentran muy dispersos en el gráfico, y a pesar de que los compuestos que presentan mayor actividad se encuentran en el intervalo de 5.2 a 5.6 unidades de  $\text{Log}P$ , se presenta el mismo caso que con el PSA, que también dentro de este intervalo hay muchos compuestos que presentan baja actividad, por lo que este parámetro no correlaciona de manera significativa con la actividad citotóxica para este tipo de compuestos.



**Figura 18.** Gráfico de la correlación entre el  $\text{Log}P$  y la actividad citotóxica.

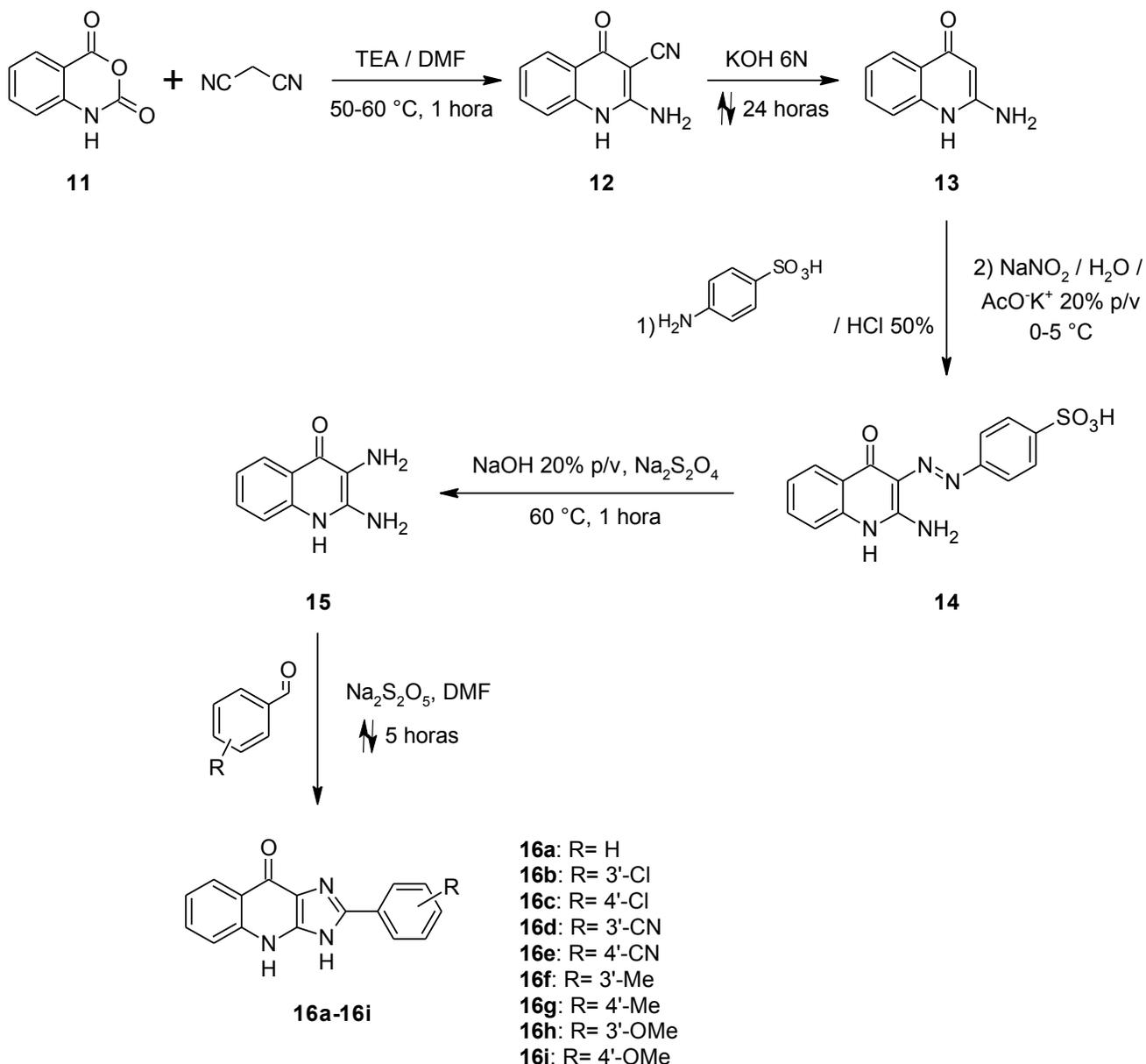




## 6.2. Derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (16a-16i, Serie 16)

### 6.2.1. Parte química

Los compuestos de la Serie 16 se obtuvieron realizando las reacciones que se muestran en el Esquema 5.



**Esquema 5.** Ruta sintética seguida para la obtención de los nuevos derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona.

Los intermediarios **12** y **13** se prepararon siguiendo la metodología reportada por Kadin y Lamphere,<sup>31</sup> la cual se llevó a cabo bajo condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno.



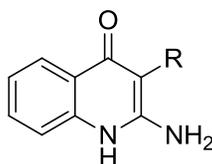


Los intermediarios **14** y **15** se obtuvieron por medio de métodos ya reportados.<sup>9</sup> La identidad de los intermediarios se estableció mediante análisis por cromatografía en capa fina (CCF) comparativa con muestras de referencia, así como con el apoyo de espectroscopía de IR y en algunos casos de espectrometría de masas, estos datos coinciden con los reportados en la literatura. Los compuestos finales (Serie 16) se reportan por primera vez.

#### 6.2.1.1. Espectroscopia de IR de los compuestos intermediarios (**12** a **15**)

Esta técnica resultó particularmente útil para la identificación preliminar y para verificar si las transformaciones se habían llevado a cabo. La ausencia de la banda que se asocia al grupo -CN (alrededor de 2200 cm<sup>-1</sup>) sugirió que la hidrólisis y descarboxilación para dar el compuesto **13** se había realizado. De manera similar, la desaparición de la banda correspondiente al grupo azo (1427 cm<sup>-1</sup>) indicó que se había llevado a cabo la ruptura reductiva de este grupo para así obtener el compuesto **15**.

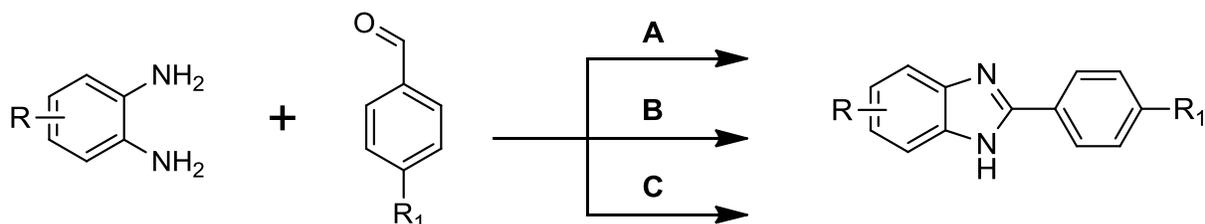
**Tabla 22.** Bandas de IR para los diferentes grupos funcionales característicos de los compuestos intermediarios **12** a **15**



Compuesto	R	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )			
		-N-H	-C=O	-C=C-	Otros
<b>12</b>	<b>CN</b>	3453, 3237, 3113	1646	1611, 1562, 1536, 1504	2283 (-C≡N)
<b>13</b>	<b>H</b>	3317, 3101	1651	1610, 1594, 1512, 1498	-
<b>14</b>	<b>N=N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>H</b>	3052	1681	1622, 1602, 1586, 1540	1427 (-N=N) 1320 (-SO <sub>2</sub> -OH)
<b>15</b>	<b>NH<sub>2</sub></b>	3300, 3128	1647	1604, 1563, 1491	-

6.2.1.2. Síntesis de los derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16a-16i**, Serie 16)

Para la síntesis de esta serie se abordaron tres diferentes estrategias (Esquema 6), en las cuales se utilizaron aldehídos aromáticos para formar bencimidazoles a partir de compuestos arildiamino.<sup>32-35</sup>



**Esquema 6.** Diferentes estrategias para la obtención de 2-Fenilbencimidazoles. **A)** EtOH o MeCN, aire, reflujo. **B)** MeCN, HCl 37%/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, temp. ambiente. **C)** DMF, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, reflujo.

**Estrategia A:** Inicialmente se llevaron a cabo dos ensayos reportados por Lin y Yang<sup>32</sup> en los que se colocaron cantidades equivalentes de 2,3-diamino-4-quinolona (**15**) y del aldehído deseado, se utilizaron como disolventes para la mezcla de reacción etanol y acetonitrilo en cada caso. En ambos ensayos se calentó la reacción a la temperatura de reflujo durante 24 horas y se dejó que el aire funcionara como agente oxidante. Se siguió el curso de la reacciones cada cierto tiempo, pero al cabo de las 24 horas se observó que no había avance en ninguna reacción.

**Estrategia B:**<sup>33</sup> En este enfoque se preparó una solución de 2,3-diamino-4-quinolona **5** (1.0 mmol) y *p*-clorobenzaldehído (1.0 mmol) en 15 mL de acetonitrilo. Posteriormente a la mezcla de reacción se le agregó HCl al 37% (3.5 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (7.0 mmol) como agente oxidante. La mezcla anterior se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se siguió el desarrollo de la reacción mediante CCF (Sistema III, Tabla 28, sección 7.2). Cuando la materia prima se consumió completamente la mezcla de reacción se vertió en agua destilada (40 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3); los extractos combinados se trataron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un residuo sólido naranja, el cual resultó ser una mezcla de al menos 5 compuestos, esta mezcla compleja no se pudo separar en sus componentes.

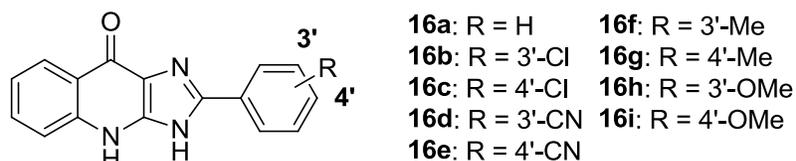
**Estrategia C:** Dado que los resultados anteriores no fueron favorables, se procedió a realizar un nuevo ensayo.<sup>34,35</sup> En éste se utilizó la diaminoquinolona **5**, el aldehído adecuado, metabisulfito de sodio como agente oxidante y DMF como disolvente. La reacción se realizó





a temperatura de reflujo y al cabo de 5 horas se consumió la materia prima en su totalidad. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió sobre agua-hielo, posteriormente, el sólido formado se colectó por filtración al vacío. La CCF del producto crudo mostró un compuesto mayoritario y algunas pequeñas manchas en menor proporción. La purificación del producto crudo se logró por lavados con acetona caliente. En la Tabla 23 se presentan los resultados de tiempos de reacción, rendimientos y propiedades físicas de los compuestos de Serie 16.

**Tabla 23.** Propiedades físicas, tiempos de reacción y rendimientos obtenidos de los nuevos derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16a-16i**)



Compuesto	Tiempo de reacción (horas)	Descripción	Rendimiento (%)	P.f. (°C)	R <sub>f</sub> *
<b>16a</b>	5	Sólido amorfo de color salmón	48.6 <sup>a</sup>	> 300	0.487
<b>16b</b>	5	Sólido amorfo de color crema	58.8 <sup>a</sup>	> 300	0.500
<b>16c</b>	5	Sólido amorfo de color crema	66.5 <sup>a</sup>	> 300	0.475
<b>16d</b>	16	Sólido amorfo de color amarillo pálido	44.8 <sup>b</sup>	> 300	0.228
<b>16e</b>	12	Sólido amorfo de color blanco	32.4 <sup>b</sup>	> 300	0.246
<b>16f</b>	5	Sólido amorfo de color salmón	51.2 <sup>a</sup>	> 300	0.393
<b>16g</b>	5	Sólido amorfo de color salmón	47.1 <sup>a</sup>	> 300	0.385
<b>16h</b>	5	Sólido amorfo de color blanco	51.3 <sup>a</sup>	> 300	0.533
<b>16i</b>	5	Sólido amorfo de color blanco	52.9 <sup>a</sup>	> 300	0.517

\*Sistema V, Tabla 28. <sup>a</sup>No requirió de purificación. <sup>b</sup>Se purificó mediante lavados con DMSO caliente.

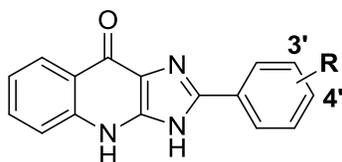


## 6.2.2. Análisis espectroscópico y espectrométrico de los derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16a-16i**, Serie 16).

### 6.2.2.1. Espectroscopia de IR

En los espectros de IR de **16a-16i** se observaron varias bandas que fueron útiles para confirmar la incorporación de los diferentes benzaldehídos en la posición 2 (Tabla 24). Esto se verificó por la aparición de bandas características de los grupos funcionales con los cuales están sustituidos los diferentes benzaldehídos. En los derivados **16b** y **16c** es evidente la presencia del átomo de cloro en su estructura, ya que se observó la aparición de una banda alrededor de  $830\text{ cm}^{-1}$ , que es típica para la unión  $-\text{C}-\text{Cl}$ . En el caso de los derivados **16d** y **16e** se observó la aparición de una banda alrededor de  $2230\text{ cm}^{-1}$ , lo cual indica la presencia de un grupo  $-\text{CN}$  en su estructura. Para los derivados **16h** y **16i** se destacó una banda alrededor de  $1240\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la presencia del grupo metoxilo.

**Tabla 24.** Bandas de IR para los diferentes grupos funcionales característicos de los compuestos **16a-16i**



Compuesto	R	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )				
		-N-H	-C=O	-C=C-	-C=N	Otros
<b>16a</b>	H	3058	1632	1551, 1524, 1486, 1461	1598	-
<b>16b</b>	3'-Cl	3088	1631	1573, 1556, 1539, 1523	1599	835 (-C-Cl)
<b>16c</b>	4'-Cl	3439, 3062	1633	1550, 1524, 1486, 1469	1598	828 (-C-Cl)
<b>16d</b>	3'-CN	3260, 3163	1635	1582, 1556, 1539, 1469	1603	2228 (-C≡N)
<b>16e</b>	4'-CN	3404, 3133	1631	1567, 1526, 1490, 1472	1594	2227 (-C≡N)
<b>16f</b>	3'-CH <sub>3</sub>	3015	1633	1554, 1522, 1472, 1460	1601	-
<b>16g</b>	4'-CH <sub>3</sub>	3259, 3193	1631	1553, 1531, 1494, 1472	1598	-
<b>16h</b>	3'-OCH <sub>3</sub>	3054	1634	1582, 1554, 1529, 1465	1599	1237 (-C-O-C)
<b>16i</b>	4'-OCH <sub>3</sub>	3059	1635	1555, 1526, 1492, 1472	1596	1253 (-C-O-C)



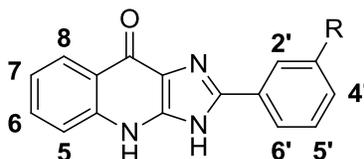
6.2.2.2. Espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ 

La asignación de las señales de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para los diversos compuestos de la Serie 16 se realizó con base en el desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento (Tablas 25 y 26). Con esto se estableció el siguiente patrón de señales:

- H-5, señal doble ( $J = 8.5$  Hz) entre 8.18 y 8.34 ppm.
- H-6, señal doble de doble de doble ( $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz) entre 8.27 y 8.40 ppm.
- H-7, señal doble de doble de doble ( $J = 8.3, 6.9$  y  $1.1$  Hz) entre 7.95 y 8.11 ppm.
- H-8, señal doble de doble ( $J = 8.5$  y  $1.2$  Hz) entre 8.83 y 8.97 ppm.
- Ar-CH $_3$ , señal simple a 2.67 y 2.81 ppm, únicamente para los compuestos **16f** y **16g**.
- Ar-O-CH $_3$ , señal simple a 4.20 y 4.27 ppm, sólo para los compuestos **16h** y **16i**.

Esto puede explicarse debido a que el anillo B en los compuestos tipo quinolona se encuentra preferentemente en forma ceto y no en su forma de enol. Esto está respaldado por un reciente estudio donde se realizó la determinación experimental y computacional de RMN  $^1\text{H}$  de compuestos del tipo 4-quinolonas, en éste se describe que el patrón de las señales que se presentan en el anillo bencenoide tiene la secuencia, de campo bajo a campo alto, H-8, H-6, H-5 y H-7.<sup>36</sup>

**Tabla 25.** Desplazamientos químicos  $\delta$  (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento  $J$  (Hz) presentes en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos sustituidos en la posición 3' del grupo fenilo



Compuesto	16b	16d	16f	16h
R	-Cl	-CN	-CH $_3$	-OCH $_3$
H-5	8.22 (d) $J = 8.4$	8.18 (dd) $J = 8.6, 1.0$	8.34 (d) $J = 8.6$	8.26 (d) $J = 8.5$
H-6	8.29 (ddd) $J = 8.3, 6.9, 1.3$	8.29 (ddd) $J = 8.1, 1.4$	8.40 (dd) $J = 8.6, 6.9$	8.34 (ddd) $J = 8.2, 6.9, 1.2$
H-7	8.04 – 7.95 (m)	8.08 (dd) $J = 8.0$	8.11 (dd) $J = 8.4, 6.9$	8.09–7.99 (m)
H-8	8.87 (dd) $J = 8.5, 1.2$	8.84 (dd) $J = 8.6, 1.2$	8.97 (d) $J = 8.5$	8.92 (d) $J = 8.5$

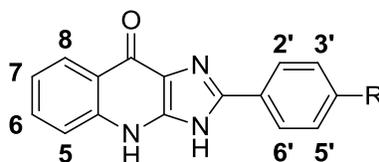




Compuesto	16b	16d	16f	16h
R	-Cl	-CN	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
H-2'	8.35 (dd) <i>J</i> = 1.9	8.73 (dd) <i>J</i> = 1.6	8.29 – 8.20 (m)	8.09–7.99 (m)
H-4'	8.27 – 8.23 (m)	8.64 (ddd) <i>J</i> = 8.0, 2.1, 1.1	7.99 (d) <i>J</i> = 7.8	7.73 – 7.65 (m)
H-5'	7.86 (dd) <i>J</i> = 8.0	7.96 (ddd) <i>J</i> = 8.2, 7.0, 1.1	7.91 (dd) <i>J</i> = 7.7	7.90 (dd) <i>J</i> = 8.0
H-6'	8.04 – 7.95 (m)	8.27 – 8.22 (m)	8.29 – 8.20 (m)	8.09–7.99 (m)
Otros	-	-	Ar-CH <sub>3</sub> 2.81 (s)	Ar-O-CH <sub>3</sub> 4.27 (s)

En cuanto a los protones que se encuentran en el grupo fenilo varía su desplazamiento dependiendo de la naturaleza del sustituyente que se encuentre en éste. Para los compuestos 3'-sustituídos (Tabla 25) resulta difícil establecer un patrón para estos protones ya que algunas señales se traslapan.

**Tabla 26.** Desplazamientos químicos  $\delta$  (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento *J* (Hz) presentes en RMN <sup>1</sup>H de los compuestos sustituidos en la posición 4' del grupo fenilo



Compuesto	16a	16c	16e	16g	16i
R	-H	-Cl	-CN	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
H-5	8.23 (d) <i>J</i> = 8.8	8.26 (d) <i>J</i> = 8.4	8.18 (d) <i>J</i> = 8.6	8.23 – 8.18 (m)	8.24 (d) <i>J</i> = 8.2
H-6	8.29 (ddd) <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1.3	8.34 – 8.30 (m)	8.31 – 8.22 (m)	8.27 (ddd) <i>J</i> = 8.1, 6.9, 1.1	8.30 (ddd) <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.3
H-7	8.00 (ddd) <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1.1	8.04 (ddd) <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1.1	7.97 (ddd) <i>J</i> = 8.3, 7.0, 1.1	8.02–7.93 (m)	8.02 (ddd) <i>J</i> = 8.2, 6.9, 1.1
H-8	8.87 (dd) <i>J</i> = 8.5, 1.3	8.91 (dd) <i>J</i> = 8.6, 1.2	8.85 (d) <i>J</i> = 8.5	8.83 (d) <i>J</i> = 8.2	8.87 (dd) <i>J</i> = 8.5
H-2' y H-6'	8.40 – 8.33 (m)	7.98 – 7.93 (m)	8.31 – 8.22 (m)	8.23 – 8.18 (m)	8.41 – 8.33 (m)
H-3' y H-5'	7.96–7.88 (m)	8.39 – 8.34 (m)	8.56 – 8.49 (m)	7.73 (d) <i>J</i> = 8.2	7.51–7.43 (m)
Otros	H-4' 8.05 (dd) <i>J</i> = 8.4, 1.2	-	-	Ar-CH <sub>3</sub> 2.67 (s)	Ar-O-CH <sub>3</sub> 4.20 (s)

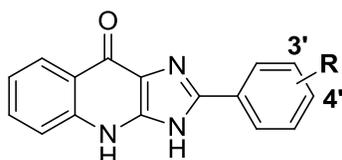


La asignación de señales para los compuestos 4'-sustituídos (Tabla 26) resultó más sencilla debido a la simetría que muestra el grupo fenilo y por lo tanto podemos encontrar protones equivalentes, como lo son H-2' con H-6' y a su vez H-3' con H-5', en estos casos las señales para ambos grupos de protones equivalentes integran para 2 protones, excepto el caso del compuesto **16e** donde H-6 se traslapa con la señal de los protones 2' y 6', y el compuesto **16g** donde H-5 se traslapa con la señal de los protones 2' y 6', para estos casos la integral corresponde a la de 3 protones. La multiplicidad de las señales en el grupo fenilo varía debido a la naturaleza del sustituyente que se encuentra en la posición 4'.

### 6.2.2.3. Espectrometría de masas

Los espectros de masas se obtuvieron mediante la técnica de bombardeo rápido de átomos (FAB, por sus siglas en inglés). Es posible apreciar dos especies características (Tabla 27),  $M^+$  (ion molecular) que corresponde al peso molecular de los compuestos,  $M^+ + 1$  que corresponde a la especie protonada de los compuestos, y en el caso particular de los derivados **16b** y **16c** se observa  $M^+ + 3$  que corresponde a la contribución del isótopo  $^{37}\text{Cl}$ .

**Tabla 27.** Relación masa/carga ( $m/z$ ) y abundancia relativa de los picos encontrados en el análisis por EM de los compuestos **16a-16i**



Compuesto	R	$M^+$	$M^+ + 1$	$M^+ + 3$
<b>16a</b>	H	261 (4%)	262 (72%)	-
<b>16b</b>	3'-Cl	295 (4%)	296 (72%)	298 (28%)
<b>16c</b>	4'-Cl	295 (2%)	296 (37%)	298 (14%)
<b>16d</b>	3'-CN	286 (5%)	287 (100%)	-
<b>16e</b>	4'-CN	286 (6%)	287 (100%)	-
<b>16f</b>	3'-CH <sub>3</sub>	275 (9%)	276 (23%)	-
<b>16g</b>	4'-CH <sub>3</sub>	275 (7%)	276 (17%)	-
<b>16h</b>	3'-OCH <sub>3</sub>	291 (8%)	292 (22%)	-
<b>16i</b>	4'-OCH <sub>3</sub>	291 (6%)	292 (16%)	-



## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1. Instrumental y Reactivos

Para la evaporación de disolventes se empleó un rotaevaporador marca IKA modelo RV 10 y otro marca Büchi modelo RE 111. Para la destilación a presión reducida se ocupó una bomba para vacío marca FELISA modelo FE-1405 con capacidad máxima de 0.1 mm Hg. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un equipo FTIR Spectrum RXI en pastilla de KBr y las unidades se reportan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se determinaron en un equipo Varian 400-MR (400 MHz). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se expresa como: s = señal simple, sa = señal simple ancha, d = señal doble, t = señal triple, c = señal cuádruple, dd = señal doble de doble, ddd = señal doble de doble de doble, dt = señal doble triple, m = señal múltiple. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolventes sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (DMSO- $d_6$ ), cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y ácido trifluoroacético deuterado ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ).

Los espectros de masas (EM) se determinaron mediante la técnica de Bombardeo Rápido de Átomos (FAB) en un espectrómetro Trace GC Ultra, empleando alcohol 3-nitrobencílico o glicerol como matriz. El ion molecular se expresa como  $M^+$ . La nomenclatura se indica como m/z masa/carga, con su respectiva abundancia relativa.

Todas las materias primas usadas en la síntesis se adquirieron comercialmente en grado reactivo. La caracterización de los intermediarios reportados se realizó por comparación de sus puntos de fusión y por cromatografía comparativa en capa fina correspondiendo con los descritos en la literatura.

### 7.2. Cromatografía

Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se efectuaron en placas de vidrio recubiertas de gel de sílice de la casa Aldrich con indicador de UV y con un 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.





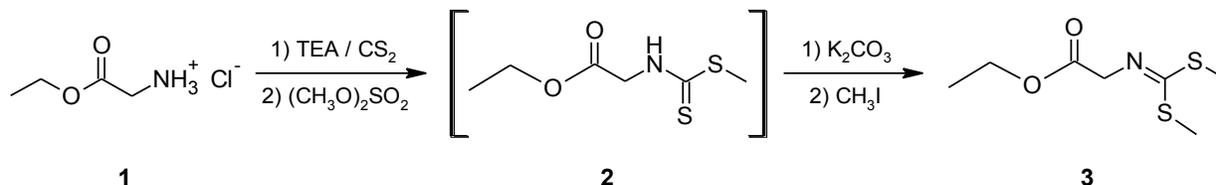
Tabla 28. Sistemas de elución empleados

Sistema	Disolventes	Proporción
I	Hexano-Acetato de etilo	7:3
II	Hexano-Acetato de etilo	8:2
III	Cloroformo-Metanol	8:2
IV	Cloroformo-Metanol	9:1
V	Cloroformo-Metanol-NH <sub>4</sub> OH	9:1:0.1

### 7.3. Derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (6a-i, Serie 6)

#### 7.3.1. Síntesis.

7.3.1.1. Acetato de {[metiltio]carbotoiil]amino}etilo (2) y acetato de {[bis(metiltio)metiliden]amino}etilo (3)



En un matraz de fondo redondo de tres bocas, acondicionado con termómetro, refrigerante y embudo de adición, se suspendieron 50 g de clorhidrato de glicinato de etilo (0.3582 mol) en 200 mL de cloroformo y la mezcla se agitó vigorosamente con agitación mecánica. Se adicionaron entonces 83.5 mL de trietilamina (0.6 mol), seguido de 21.5 mL de disulfuro de carbono (0.3566 mol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se adicionaron 40.7 mL de sulfato de dimetilo (0.4292 mol). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 90 minutos más y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

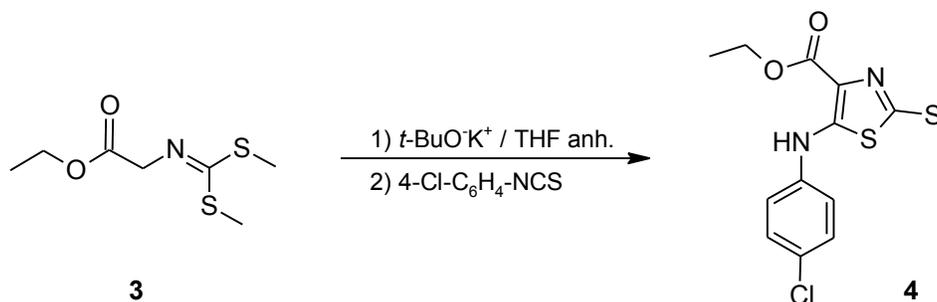
La solución resultante se lavó con agua destilada, la fase orgánica se concentró a presión reducida y el aceite amarillo obtenido se disolvió en 300 mL de acetona. A la solución resultante se le adicionaron lentamente, mediante embudo de adición, una solución de 48 g (0.3473 mol) de carbonato de potasio en 38 mL de agua, seguido de la adición de 22.3 mL de yoduro de metilo (0.3582 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave (40 °C) durante 3 horas; se retiró el calentamiento y se agitó durante 18 horas. Transcurrido este





tiempo se eliminó la acetona a presión reducida y se obtuvo un aceite de color marrón oscuro. Dicho aceite se destiló a presión reducida y se colectó la fracción que destiló entre 135-145 °C. Se obtuvieron 52 g (69.66%) de un aceite incoloro con un  $R_f$  de 0.40 (Sistema I), que se torna amarillo por exposición a la luz.

### 7.3.1.2. 5-(4-Clorofenilamino)-4-(etoxicarbonil)-2-(metiltio)tiazol (4)



En un matraz Ace tipo Europeo de tres bocas, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, bajo condiciones anhidras, y atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 6.34 g (56.5 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 200 mL de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se enfrió a -75 °C mediante un baño de hielo seco-acetona. Posteriormente, y a la misma temperatura, se adicionó, mediante cánula y por goteo, una solución de 8.0 g (38.64 mmol) del compuesto **3** disueltos en 25 mL de THF anhidro. Terminada la adición, la solución amarillo-naranja resultante se mantuvo en agitación durante 90 minutos y a continuación se adicionó, mediante cánula y por goteo, una solución de 4.97 g (29.3 mmol) de isotiocianato de 4-clorofenilo en 15 mL de THF anhidro, cuidando que la temperatura se mantuviera a -75 °C. Se agitó durante 90 minutos más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura llegó a -15 °C se formó un precipitado amarillo, el cual se dejó en agitación durante 16 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la suspensión se vertió lentamente, y con agitación constante, sobre en 1500 mL de agua. El precipitado con ligero color salmón se separó por filtración al vacío y se dejó secar al aire. El producto crudo se recristalizó de etanol dando 7.72 g (80.12%) de cristales incoloros, una sola mancha por CCF con  $R_f$  de 0.64 (Sistema I) y punto de fusión de 89 °C.

IR (Espectro 1): 3223 (-NH); 1654 (-C=O); 1584, 1554, 1494, 1465 (aromáticos); 818 (-C-Cl); 774 (-C-S).

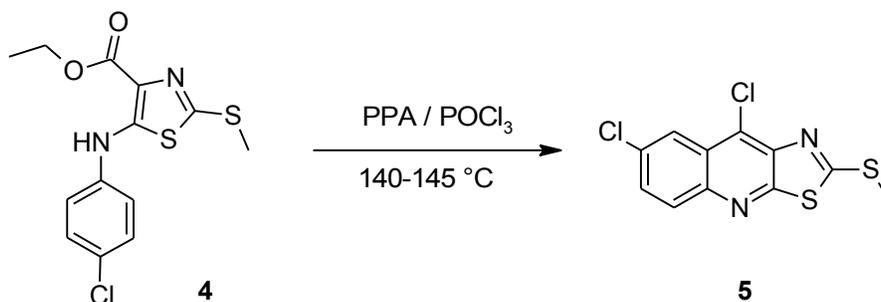




RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , Espectro 2)  $\delta$ : 9.52 (sa, 1H) N-H, 7.40 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H) H-3' y H-5', 7.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H) H-2' y H-6', 4.28 (c,  $J = 7.1$  Hz, 2H) O-CH $_2$ , 2.60 (s, 3H) S-CH $_3$ , 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) CH $_3$ .

EM (FAB, Espectro 4)  $m/z$ : 328 ( $M^+$ , 100%), 329 ( $M^++1$ , 66%), 330 ( $M^++2$ , 50%).

### 7.3.1.3. 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (5)



En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante y trampa de humedad, se colocaron 3.28 g (10 mmol) del compuesto **4**, se adicionaron 900 mg (7.6 mmol) de ácido polifosfórico y 3 mL (11.7 mmol) de oxocloruro de fósforo. La mezcla de reacción se calentó con agitación constante hasta alcanzar el reflujo y se mantuvo así por 6 horas. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se formó un aceite muy viscoso de color café, el cual se colocó en baño de hielo y al cual lentamente se le agregaron 10 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite, precipitó un sólido de color amarillo. La suspensión formada se vertió sobre 100 mL de agua con agitación constante y el precipitado resultante se colectó por filtración al vacío. A continuación, el precipitado se suspendió en 10 mL de agua destilada y se ajustó el pH a 8 mediante la adición de bicarbonato de sodio. El precipitado amarillo pálido se separó y se secó por filtración al vacío. El producto crudo se suspendió en metanol, la mezcla se calentó a ebullición con agitación durante 5 minutos y se filtró. Se obtuvieron 1.05 g (35%) de un polvo amorfo de color amarillo pálido, una sola mancha por CCF con  $R_f$  de 0.53 (Sistema II) y punto de fusión de 189 °C.

IR (Espectro 5): 1607, 1587, 1543, 1479, 1456 (aromáticos); 824 (-C-Cl); 688 (-C-S).

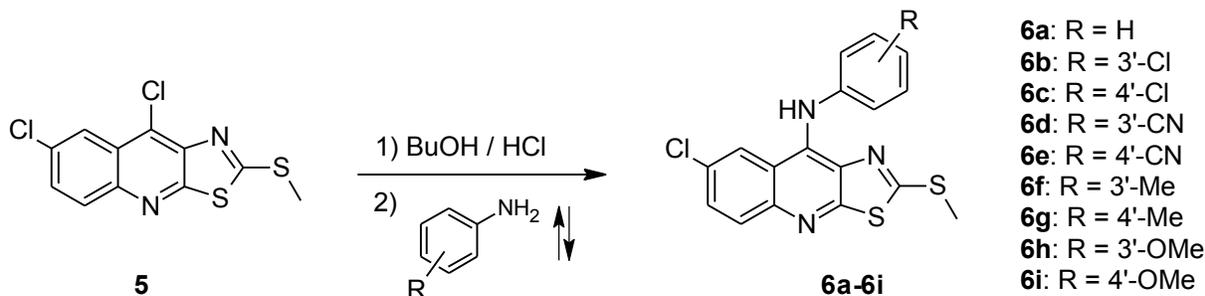
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ , Espectro 6)  $\delta$ : 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H) H-8, 8.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H) H-5, 7.68 (dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz, 1H) H-6, 2.90 (s, 3H) S-CH $_3$ .

EM (IE, Espectro 7)  $m/z$ : 300 ( $M^+$ , 100%), 302 ( $M^++2$ , 66%).





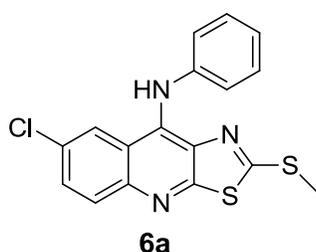
### 7.3.1.4. Método general para la obtención de derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6a-6i**, Serie 6)



En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante en posición de reflujo, se suspendieron 301 mg (1 mmol) del compuesto **5** en 5 mL de *n*-butanol y se añadieron 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado dejándose en agitación durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se agregaron 1.5 mmol de la anilina con el patrón de sustitución adecuado y la mezcla de reacción se calentó a reflujo intenso (125-130 °C) durante 4 horas. En el caso particular de la incorporación de las anilinas con sustituyentes 3'-OMe y 3'-Me hubo disolución de la mezcla de reacción a las 2 horas del tiempo de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó al vacío. El producto obtenido se suspendió en 10 mL de agua y se ajustó el pH a 9 con carbonato de sodio, se filtró al vacío, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

#### 7.3.1.4.1. 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6a**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 357.88. Rendimiento: 308.6 mg (85.2%).

Punto de fusión: 202-204 °C.  $R_f$ : 0.45 (Sistema II).

IR (Espectro 8): 3143 (-NH); 1621, 1594, 1564 (aromáticos); 847 (-C-Cl); 751 (-C-S).

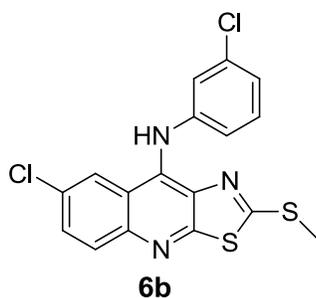
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , Espectro 9)  $\delta$ : 10.22 (sa, 1H) N-H, 8.70 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H) H-8, 7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H) H-5, 7.84 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H) H-6, 7.36 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 2H) H-3' y H-5', 7.22 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H) H-2' y H-6', 7.16 (dd,  $J = 7.3$  Hz, 1H) H-4', 2.27 (s, 3H) S-CH $_3$ .

EM (FAB, Espectro 10)  $m/z$ : 357 ( $M^+$ , 17%), 358 ( $M^++1$ , 100%), 360 ( $M^++3$ , 45%).



7.3.1.4.2. 9-[[[(3-Cloro)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6b**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 392.33. Rendimiento: 346 mg (88.2%).

Punto de fusión: 190-192 °C. R<sub>f</sub>: 0.49 (Sistema II)

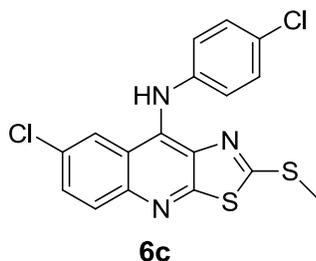
IR (Espectro 11): 3136 (-NH); 1618, 1589, 1565 (aromáticos); 863 (-C-Cl); 680 (-C-S).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 12) δ: 9.84 (sa, 1H) N-H, 8.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) H-8, 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) H-5, 7.78 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H) H-6, 7.30 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H) H-5', 7.16 (dd, *J* = 4.0, 4.0 Hz, 1H) H-2', 7.08 - 7.06 (m, 2H) H-4' y H-6', 2.40 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 13) *m/z*: 392 (M<sup>+</sup>, 100%), 393 (M<sup>+</sup>+1, 28%), 394 (M<sup>+</sup>+2, 74%).

7.3.1.4.3. 9-[[[(4-Cloro)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6c**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 392.33. Rendimiento: 370 mg (94.3%).

Punto de fusión: 165-168 °C. R<sub>f</sub>: 0.48 (Sistema II).

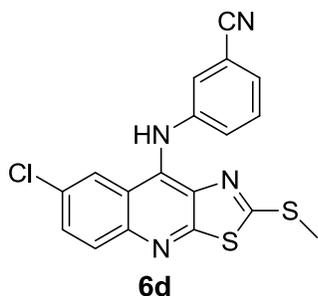
IR (Espectro 14): 3357 (-NH); 1591, 1565, 1547 (aromáticos); 824 (-C-Cl); 674 (-C-S).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 15) δ: 9.54 (sa, 1H) N-H, 8.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) H-8, 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) H-5, 7.74 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H) H-6, 7.35 - 7.28 (m, 2H) H-3' y H-5', 7.13-7.05 (m, 2H) H-2' y H-6', 2.39 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 16): 392 (M<sup>+</sup>, 100%), 393 (M<sup>+</sup>+1, 58%), 394 (M<sup>+</sup>+2, 75%).

7.3.1.4.4. 9-[[[3-Ciano)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6d**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4, con reflujo de 24 h y purificación mediante lavados con acetato de etilo caliente.



Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 382.89. Rendimiento: 247 mg (62.7%)

Punto de fusión: 235-238 °C. R<sub>f</sub>: 0.33 (Sistema II).

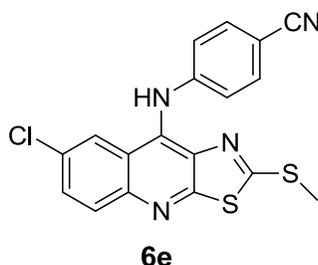
IR (Espectro 17): 3112 (-NH); 2231 (-C≡N); 1589, 1566, 1542 (aromáticos); 849 (-C-Cl); 684 (-C-S).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 18) δ: 9.98 (sa, 1H) N-H, 8.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) H-8, 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) H-5, 7.80 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H) H-6, 7.54 (sa, 1H) H-2', 7.51 - 7.42 (m, 3H) H-4', H-5' y H-6', 2.37 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 19) m/z: 382 (M<sup>+</sup>, 7%), 383 (M<sup>+</sup>+1, 25%), 385 (M<sup>+</sup>+3, 12%).

7.3.1.4.5. 9-[[[4-Ciano)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6e**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4, con reflujo de 20 h y purificación mediante lavados con acetato de etilo caliente.



Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 382.89. Rendimiento: 296.3 mg (77.7%).

Punto de fusión: 232-235 °C. R<sub>f</sub>: 0.28 (Sistema II).

IR (Espectro 20): 3133 (-NH); 2223 (-C≡N); 1597, 1585, 1566 (aromáticos); 830 (-C-Cl); 672 (-C-S).

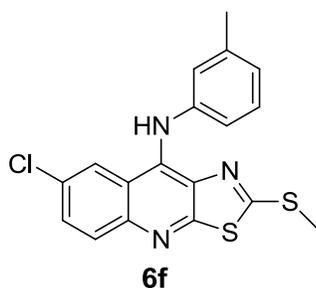
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 21) δ: 9.95 (sa, 1H) N-H, 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H) H-8, 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) H-5, 7.78 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H) H-6, 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H) H-3' y H-5', 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H) H-2' y H-6', 2.46 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 22) m/z: 382 (M<sup>+</sup>, 13%), 383 (M<sup>+</sup>+1, 42%), 385 (M<sup>+</sup>+3, 18%).



7.3.1.4.6. 9-[[[3-Metil]fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6f**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 371.91. Rendimiento: 300 mg (80.7%).

Punto de fusión: 196-198 °C. R<sub>f</sub>: 0.55 (Sistema II).

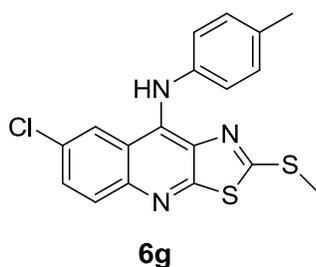
IR (Espectro 23): 3177 (-NH); 1589, 1566, 1545 (aromáticos); 855 (-C-Cl); 688 (-C-S).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 24) δ: 9.71 (sa, 1H) N-H, 8.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) H-8, 7.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H) H-5, 7.77 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H) H-6, 7.20 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H) H-5', 6.99 (sa, 1H) H-2', 6.96–6.88 (m, 2H) H-4' y H-6', 2.35 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>, 2.28 (s, 3H) Ar-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 25) m/z: 371 (M<sup>+</sup>, 6%), 372 (M<sup>+</sup>+1, 64%), 374 (M<sup>+</sup>+3, 29%).

7.3.1.4.7. 9-[[[4-Metil]fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6g**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 371.91. Rendimiento: 303 mg (81.5%).

Punto de fusión: 195-196 °C. R<sub>f</sub>: 0.55 (Sistema II).

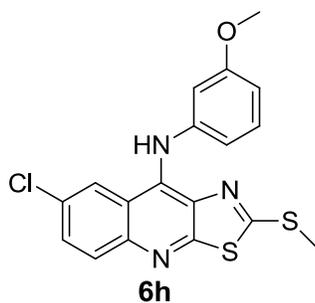
IR (Espectro 26): 3368 (-NH); 1588, 1568, 1541 (aromáticos); 815 (-C-Cl); 678 (-C-S).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 27) δ: 9.72 (sa, 1H) N-H, 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H) H-8, 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H) H-5, 7.76 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H) H-6, 7.18-7.14 (m, 2H) H-2' y H-6', 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) H-3' y H-5', 2.31 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>, 2.28 (s, 3H) Ar-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 28) m/z: 371 (M<sup>+</sup>, 11%), 372 (M<sup>+</sup>+1, 100%), 374 (M<sup>+</sup>+3, 42%).

7.3.1.4.8. 9-[[[(3-Metoxi)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6h**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4.

**6h**

Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 387.91. Rendimiento: 357 mg (92%).

Punto de fusión: 132-135 °C. R<sub>f</sub>: 0.38 (Sistema II).

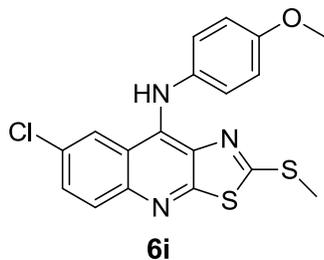
IR (Espectro 29): 3330 (-NH); 1587, 1546 (aromáticos); 1264 (-C-O-C); 817 (-C-Cl); 778 (-C-S).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 30) δ: 9.32 (sa, 1H) N-H, 8.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) H-8, 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) H-5, 7.70 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H) H-6, 7.16 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H) H-5', 6.67–6.61 (m, 2H) H-2' y H-6', 6.58 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 0.9 Hz, 1H) H-4', 3.67 (s, 3H) Ar-O-CH<sub>3</sub>, 2.42 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 31) *m/z*: 387 (M<sup>+</sup>, 3%), 388 (M<sup>+</sup>+1, 27%), 390 (M<sup>+</sup>+3, 11%).

7.3.1.4.9. 9-[[[(4-Metoxi)fenil]amino]-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6i**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.1.4.

**6i**

Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo brillante.

PM: 387.91. Rendimiento: 320 mg (82.5%).

Punto de fusión: 198-200 °C. R<sub>f</sub>: 0.37 (Sistema II).

IR (Espectro 32): 3112 (-NH); 1594, 1566, 1537 (aromáticos); 1238 (-C-O-C); 822 (-C-Cl); 755 (-C-S).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 33) δ: 9.94 (sa, 1H) N-H, 8.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) H-8, 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) H-5, 7.80 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H) H-6, 7.23–7.14 (m, 2H) H-2' y H-6', 6.99–6.90 (m, 2H) H-3' y H-5', 3.75 (s, 3H) Ar-O-CH<sub>3</sub>, 2.30 (s, 3H) S-CH<sub>3</sub>.

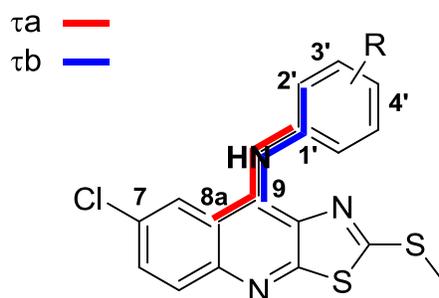
EM (FAB, Espectro 34) *m/z*: 387 (M<sup>+</sup>, 6%), 388 (M<sup>+</sup>+1, 42%), 390 (M<sup>+</sup>+3, 20%).

### 7.3.2. Evaluación de la actividad citotóxica

La evaluación de la actividad citotóxica la realizó el M. en C. José Solano Becerra del Departamento de Biología de la Facultad de Química, UNAM. Los valores de Concentración Inhibitoria Media ( $CI_{50}$ ,  $\mu\text{M}$ ) *in vitro* de los compuestos de la Serie 6 se obtuvieron en las líneas celulares K-562, SW-620, SW-480 y HeLa a 48 horas de exposición. Los resultados representan el promedio de tres experimentos independientes  $\pm$  desviación estándar mediante ensayos de MTT<sup>26</sup> modificado a concentraciones de 1, 10, 30, 60 y 100  $\mu\text{M}$ . El valor de  $CI_{50}$  se obtuvo mediante análisis de correlación no lineal utilizando el software GraphPad Prism 5.

### 7.3.3. Modelado molecular

El modelado molecular de los compuestos de la Serie 6 se realizó en una computadora PC utilizando el software SPARTAN'08®.<sup>38</sup> Las moléculas se construyeron a partir de fragmentos convencionales y se preoptimizó su geometría. Las moléculas se consideraron en su forma neutra. El análisis conformacional se realizó mediante el protocolo de búsqueda sistemática, rotando los ángulos diedros  $\tau_a$  (formado por los átomos C8a-C9-N-C1') y  $\tau_b$  (formado por los átomos C9-N-C1'-C2') cada  $30^\circ$  (Figura 19), utilizando MMFF 94 como campo de fuerza.



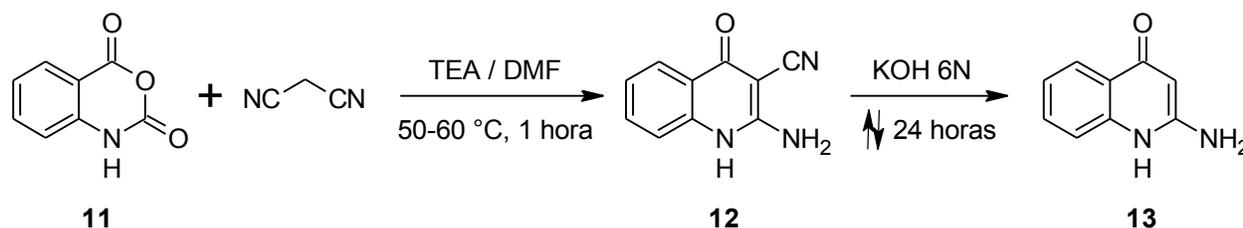
**Figura 19.** Descripción de los ángulos diedros para el análisis conformacional.

Se seleccionó la geometría del conformero más estable (conformero de menor energía y mayor abundancia) para cada compuesto y se optimizó su geometría mediante el método semi-empírico AM1, calculándose las propiedades electrónicas: Momento dipolar,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $\text{Log}P$  y  $\text{PSA}$ .



## 7.4. Derivados de 2-fenilimidazo[4,5-*b*]quinolona (16a-16i, Serie 16)

7.4.1. Formación de 2-Amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbonitrilo (**12**) y 2-Amino-4-quinolona (**13**)



En un matraz de fondo redondo de una boca, atmósfera de nitrógeno y tapón de hule (septum) se disolvieron 10.9 g (165 mmol) de malononitrilo en 23 mL (165 mmol) de trietilamina y 50 mL de DMF anhidra. La solución anterior se calentó a 50-60 °C mientras se adicionó, mediante cánula, una solución de 24.47 g (150 mmol) de anhídrido isatoico en 150 mL de dimetilformamida anhidra en el lapso de 30 min. Durante la adición se observó desprendimiento de un gas. Terminada la adición del anhídrido la mezcla de reacción se mantuvo a 50-60 °C durante 1 hora más. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de color oscuro se vertió con agitación sobre 1200 mL de una solución 0.2 N de ácido clorhídrico enfriada en hielo. Se formó un precipitado, el cual se aisló por filtración al vacío y se secó por succión. Se obtuvieron 23 g (82.8%) de un sólido color beige, que corresponde al compuesto **12** según los datos del Espectro 35 de IR: 3453, 3237, 3113 (-NH); 2283 (-C≡N); 1646 (-C=O); 1611, 1562, 1536, 1504 (aromáticos). Este compuesto crudo se empleó en la siguiente reacción para la obtención de **13**, según el procedimiento que se describe a continuación:

En un matraz de fondo redondo de 1 L, acondicionado con refrigerante en posición de reflujo, se suspendió el crudo de la reacción anterior (**12**) en 500 mL de una solución de hidróxido de potasio 6N y la mezcla, que se tornó de color rojo, se calentó a reflujo durante 24 horas, al término de las cuales se observó que el color cambió a ámbar. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se colocó en un baño de hielo, posteriormente, se le agregó ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH de 6-8 y se formó un precipitado blanco, el cual se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua fría y se dejó secar al aire. Se obtuvieron

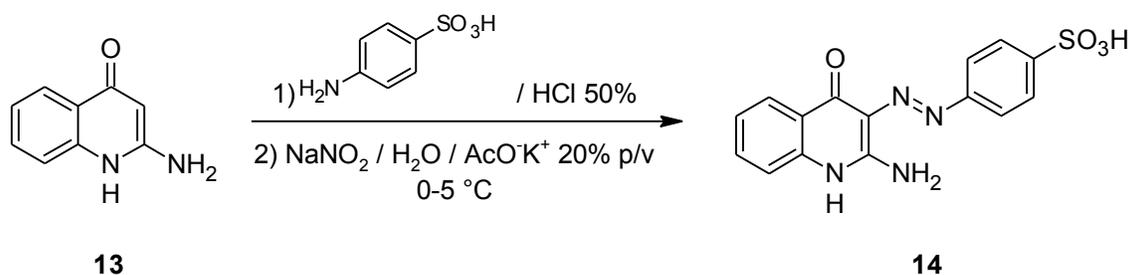


19.6 g (81.6% a partir de anhídrido isatoico) del sólido blanco, una sola mancha por CCF con  $R_f$  0.46 (Sistema III) y punto de fusión  $>300$  °C.

IR (Espectro 36): 3317, 3101 (-NH); 1651 (-C=O); 1610, 1594, 1512, 1498 (aromáticos).

EM (FAB, Espectro 37) m/z: 160 ( $M^+$ , 14%), 161 ( $M^++1$ , 72%).

#### 7.4.2. Ácido 4-[(E)-(2-amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)diazenil]bencensulfónico (**14**)



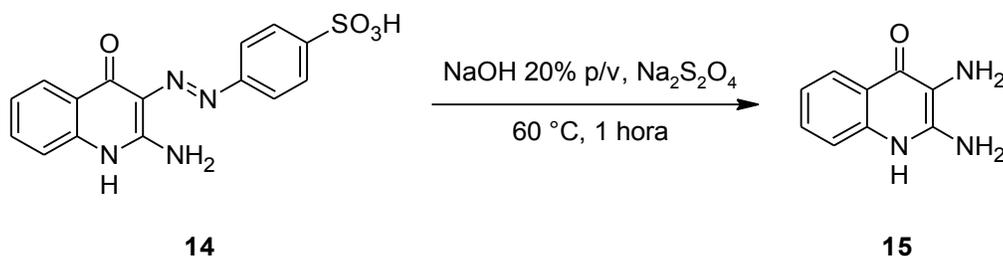
- (a) Formación de la sal de diazonio del ácido sulfanílico: en un vaso de precipitados, acondicionado con agitación magnética y baño de hielo-agua sal, se disolvieron 11.4 g (66 mmol) de ácido sulfanílico en 15 mL de una solución acuosa de HCl al 50% y bajo agitación constante se goteó, con ayuda de una pipeta, una solución de 4.6 g (66.7 mmol) de  $\text{NaNO}_2$  en 5 mL de agua fría, procurando que la temperatura no pasara de 5 °C; terminada la adición la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C.
- (b) Formación de la suspensión de **13**: en un vaso de precipitados, acondicionado con agitación magnética y baño de hielo-agua sal, se suspendieron 9.3 g (58 mmol) del compuesto **13** en 120 mL de una solución de acetato de potasio al 20% y la mezcla se agitó constantemente hasta llegar a 0-5 °C.
- (c) Reacción de copulación: después de agitar la mezcla con la sal de diazonio obtenida en (a), ésta se agregó mediante una pipeta a la suspensión del compuesto **13** obtenida en (b), sin permitir que la temperatura superara los 5 °C. Terminada la adición, la suspensión naranja brillante resultante se mantuvo en agitación durante 30 minutos, después se retiró el baño de enfriamiento, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos más y finalmente se le adicionaron 100 mL de agua fría, y se dejó en reposo durante 1 hora. El precipitado naranja que se formó se separó por filtración al vacío, se lavó con agua destilada y



se dejó secar al aire. Se obtuvieron 18 g (90.4%) de un sólido con punto de fusión >300 °C.

IR (Espectro 38): 3052 (-NH); 1681 (-C=O); 1622, 1602, 1586, 1540 (aromáticos); 1427 (-N=N); 1320 (-SO<sub>2</sub>-OH).

#### 7.4.3. 2,3-Diamino-4-quinolona (**15**)



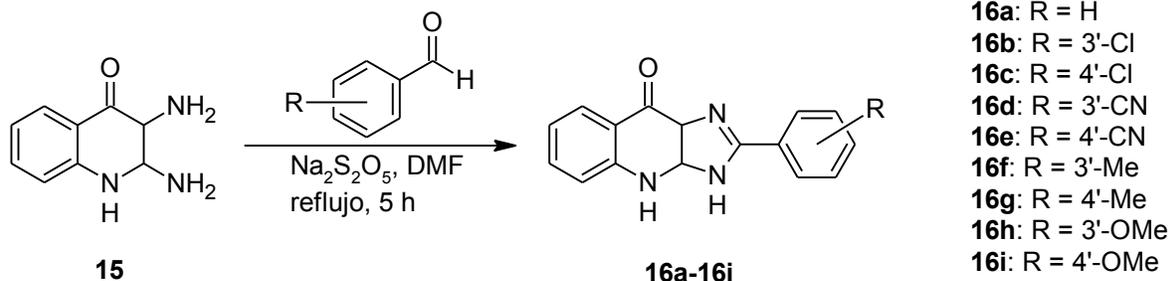
En un vaso de precipitados, situado sobre una parrilla con agitación magnética y calentamiento, se colocaron 100 mL de una solución de NaOH al 20%, la cual, bajo agitación constante, se calentó a 60 °C, luego se añadieron lentamente 7.6 g (22 mmol) del compuesto **14** y se obtuvo una solución rojo carmín, a la cual se le agregaron 14.8 g (78 mmol) de ditionito sódico grado técnico (pureza 85%) y se dejó en agitación a dicha temperatura por 1 hora. Durante este tiempo se observó una decoloración de la solución a amarillo y posteriormente a verde claro, punto en el cual se observó la formación de partículas negras, por lo que se filtró por gravedad para eliminar estas partículas y se agitó durante 30 minutos más a 60 °C. Se empezó a formar un precipitado blanco, el cual se incrementó cuando se ajustó el pH a 8-9 con HCl diluido. La suspensión, aun caliente, se filtró al vacío, el residuo se lavó con acetona y se dejó secar al aire. Se obtuvieron 3.16 g (81.6%) de un sólido blanco que corresponde al compuesto **15**, una sola mancha por CCF con R<sub>f</sub> 0.21 (Sistema III) y punto de fusión >300 °C.

IR (Espectro 39): 3300, 3128 (-NH); 1647 (-C=O); 1604, 1563, 1491 (aromáticos).

EM (FAB, Espectro 40) m/z: 175 (M<sup>+</sup>, 37%), 176 (M<sup>+</sup>+1, 80%).



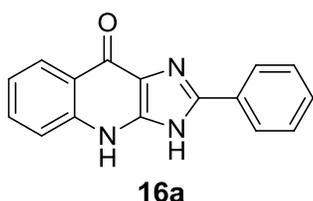
#### 7.4.4. Método general para la obtención de los nuevos derivados de 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16a-16i**, Serie 16)



En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética, se suspendieron 298 mg (1.7 mmol) del compuesto **15**, 342 mg (1.8 mmol) de metabisulfito de sodio y 1.8 mmol del benzaldehído con el patrón de sustitución adecuado, todo en 5 mL de dimetilformamida. La suspensión se agitó y calentó a reflujo intenso (150-155 °C) durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se retiró el calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión resultante se vertió en 40 mL de agua-hielo y se dejó en agitación durante 15 minutos. El precipitado formado se filtró y se secó al vacío, después se suspendió en 10 mL de acetona, se calentó a ebullición durante 5 minutos, se volvió a filtrar y se secó por succión.

##### 7.4.4.1. 2-Fenil-3,4-dihidro-9*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16a**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color salmón.

PM: 261.28. Rendimiento: 216 mg (48.6%).

Punto de fusión: >300 °C.  $R_f$ : 0.45 (Sistema V).

IR (Espectro 41): 3058 (-NH); 1632 (-C=O); 1598 (-C=N); 1551, 1524, 1486, 1461 (aromáticos).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ , Espectro 42)  $\delta$ : 8.87 (dd,  $J = 8.5, 1.3$  Hz, 1H) H-8, 8.40 – 8.33 (m, 2H) H-2' y H-6', 8.29 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H) H-6, 8.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H) H-5, 8.05 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H) H-4', 8.00 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.1$  Hz, 1H) H-7, 7.96–7.88 (m, 2H) H-3' y H-5'.

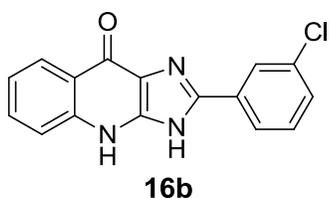
EM (FAB, Espectro 43)  $m/z$ : 261 ( $\text{M}^+$ , 4%), 262 ( $\text{M}^++1$ , 73%).





#### 7.4.4.2. 2-(3-Clorofenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-b]quinolin-9-ona (**16b**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color crema.

PM: 295.75. Rendimiento: 293 mg (58.8%)

Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.50 (Sistema V).

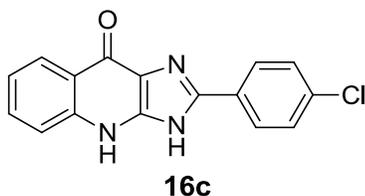
IR (Espectro 44): 3088 (-NH); 1631 (-C=O); 1599 (-C=N); 1573, 1556, 1539, 1523 (aromáticos); 835 (-C-Cl).

RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 45) δ: 8.87 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H) H-8, 8.35 (dd, *J* = 1.9 Hz, 1H) H-2', 8.29 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H) H-6, 8.27 – 8.23 (m, 1H) H-4', 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) H-5, 8.04 – 7.95 (m, 2H) H-7 y H-6', 7.86 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H) H-5'.

EM (FAB, Espectro 46) *m/z*: 295 (M<sup>+</sup>, 4%), 296 (M<sup>+</sup>+1, 72%), 298 (M<sup>+</sup>+3, 27%).

#### 7.4.4.3. 2-(4-Clorofenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-b]quinolin-9-ona (**16c**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color crema.

PM: 295.75. Rendimiento: 352 mg (1.2 mmol, 66.5%).

Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.48 (sistema V).

IR (Espectro 47): 3439, 3062 (-NH); 1633 (-C=O); 1598 (-C=N); 1550, 1524, 1486, 1469 (aromáticos); 828 (-C-Cl).

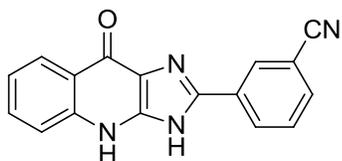
RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 48) δ: 8.91 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-8, 8.39 – 8.34 (m, 2H) H-H-3' y H-5', 8.34 – 8.30 (m, 1H) H-6, 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) H-5, 8.04 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.1 Hz, 1H) H-7, 7.98 – 7.93 (m, 2H) H-2' y H-6'.

EM (FAB, Espectro 49) *m/z*: 295 (M<sup>+</sup>, 10%), 296 (M<sup>+</sup>+1, 37%), 297 (M<sup>+</sup>+2, 15%).



#### 7.4.4.4. 2-(3-Cianofenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16d**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4, con reflujo de 16 h y purificación mediante un lavado con DMSO caliente.

**16d**

Aspecto: Sólido amorfo de color blanco.

PM: 286.29. Rendimiento: 218 mg (44.8%).

Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.23 (Sistema V).

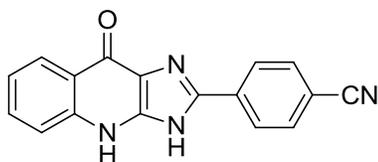
IR (Espectro 50): 3260, 3163 (-NH); 1635 (-C=O); 2228 (-C≡N); 1603 (-C=N); 1582, 1556, 1539, 1469 (aromáticos).

RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 51) δ: 8.84 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-8, 8.73 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1H) H-2', 8.64 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 1.1 Hz, 1H) H-4', 8.29 (ddd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H) H-6, 8.27 – 8.22 (m, 1H) H-6', 8.18 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H) H-5, 8.08 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H) H-7, 7.96 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H) H-5'.

EM (FAB, Espectro 52) *m/z*: 286 (M<sup>+</sup>, 5%), 287 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

#### 7.4.4.5. 2-(4-cianofenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16e**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4, con reflujo de 12 h y purificación mediante un lavado con DMSO caliente.

**16e**

Aspecto: Sólido amorfo de color amarillo pálido.

PM: 286.29. Rendimiento: 165 mg (0.58 mmol, 32.4%).

Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.25 (Sistema V).

IR (Espectro 53): 3404, 3133 (-NH); 1631 (-C=O); 2227 (-C≡N); 1594 (-C=N); 1567, 1526, 1490, 1472 (aromáticos).

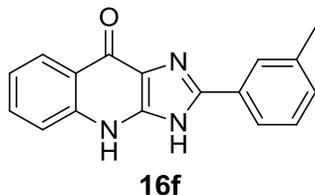
RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 54) δ: 8.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H-8, 8.56 – 8.49 (m, 2H) H-3' y H-5', 8.31 – 8.22 (m, 3H) H-6, H-2' y H-6', 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) H-5, 7.97 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H) H-7.

EM (FAB, Espectro 55) *m/z*: 286 (M<sup>+</sup>, 6%), 287 (M<sup>+</sup>+1, 100%).



#### 7.4.4.6. 2-(3-Metilfenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-b]quinolin-9-ona (**16f**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color salmón.

PM: 275.30. Rendimiento: 254 mg (51.2%)

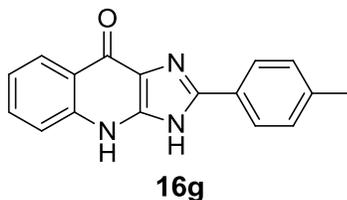
Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.39 (Sistema V).

IR (Espectro 56): 3015 (-NH); 1633 (-C=O); 1601 (-C=N); 1554, 1522, 1472, 1460 (aromáticos).

RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 57) δ: 8.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H-8, 8.40 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H) H-6, 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) H-5, 8.29 – 8.20 (m, 2H) H-2' y H-6', 8.11 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 1H) H-7, 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) H-4', 7.91 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1H) H-5', 2.81 (s, 3H) Ar-CH<sub>3</sub>.  
EM (FAB, Espectro 58) m/z: 275 (M<sup>+</sup>, 9%), 276 (M<sup>+</sup>+1, 23%).

#### 7.4.4.7. 2-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-b]quinolin-9-ona (**16g**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color salmón.

PM: 275.30. Rendimiento: 209 mg (47.1%).

Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.39 (Sistema V).

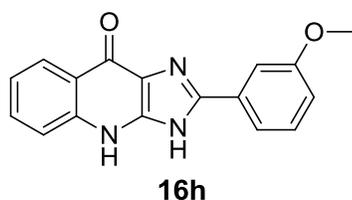
IR (Espectro 59): 3259, 3193 (-NH); 1631 (-C=O); 1598 (-C=N); 1553, 1531, 1494, 1472 (aromáticos).

RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 60) δ: 8.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) H-8, 8.27 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H) H-6, 8.23 – 8.18 (m, 3H) H-5, H-2' y H-6', 8.02–7.93 (m, 1H) H-7, 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) H-3' y H-5', 2.67 (s, 3H) Ar-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 61) m/z: 275 (M<sup>+</sup>, 7%), 276 (M<sup>+</sup>+1, 17%).

7.4.4.8. 2-(3-Metoxifenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16h**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color blanco.

PM: 291.30. Rendimiento: 284 mg (51.3%).

Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.53 (Sistema V).

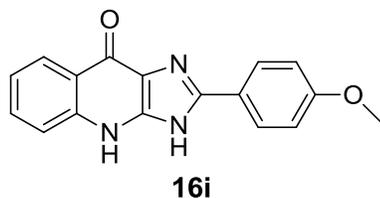
IR (Espectro 62): 3054 (-NH); 1634 (-C=O); 1599 (-C=N); 1582, 1554, 1529, 1465 (aromáticos); 1237 (-C-O-C).

RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 63) δ: 8.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H-8, 8.34 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H) H-6, 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) H-5, 8.09–7.99 (m, 3H) H-7, H-2' y H-6', 7.90 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H) H-5', 7.73 – 7.65 (m, 1H) H-4', 4.27 (s, 3H) Ar-O-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 64) *m/z*: 291 (M<sup>+</sup>, 8%), 292 (M<sup>+</sup>+1, 22%).

7.4.4.9. 2-(4-Metoxifenil)-3,4-dihidro-9H-imidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (**16i**)

El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.4.4.



Aspecto: Sólido amorfo de color blanco.

PM: 291.30. Rendimiento: 255 mg (52.9%).

Punto de fusión: >300 °C. R<sub>f</sub>: 0.52 (Sistema V).

IR (Espectro 65): 3059 (-NH); 1635 (-C=O); 1596 (-C=N); 1555, 1526, 1492, 1472 (aromáticos); 1253 (-C-O-C).

RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOD, Espectro 66) δ: 8.87 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H) H-8, 8.41 – 8.33 (m, 2H) H-2' y H-6', 8.30 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H) H-6, 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) H-5, 8.02 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H) H-7, 7.51–7.43 (m, 2H) H-3' y H-5', 4.20 (s, 3H) Ar-O-CH<sub>3</sub>.

EM (FAB, Espectro 67) *m/z*: 291 (M<sup>+</sup>, 6%), 292 (M<sup>+</sup>+1, 16%).



## 8. CONCLUSIONES

### Derivados de 9-Anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6a-6i)

Se sintetizaron nueve derivados de 9-anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina mediante una metodología novedosa que implica el uso de *n*-Butanol como disolvente, obteniéndose buenos rendimientos en tiempos de reacción relativamente cortos. Los nuevos derivados se caracterizaron por sus datos espectroscópicos y espectrométricos.

El análisis de la actividad citotóxica de estos compuestos en conjunto con algunos previamente reportados, determinada en 4 líneas celulares de cáncer en relación al compuesto de referencia *m*-AMSA, permite concluir de manera general lo siguiente, respecto a la incorporación de sustituyentes en la posición 7:

- La mayoría de los compuestos que mostraron actividad son aquellos que tienen grupos electrodonadores (-Cl, -Me, -OMe) en el anillo de la anilina.
- La incorporación de sustituyentes electrodonadores en la posición 4' favorece la actividad citotóxica en este tipo de compuestos.
- La actividad de los compuestos que tienen grupos electroattractores en el anillo de la anilina se ve abatida con sustituyentes en 7.
- Las líneas celulares HeLa y K-562 son las más sensibles a estos compuestos. Lo que permite considerar a los compuestos más activos como líderes para estudios QSAR posteriores.

El modelado molecular de los compuestos permitió establecer los siguientes puntos en cuanto a la relación estructura-actividad citotóxica:

- La orientación del vector de momento dipolar parece ser el parámetro de correlación más importante dado que al agrupar los compuestos respecto a éste, se observó una mejor correlación con los demás parámetros calculados.
- Existe correlación importante entre la magnitud del momento dipolar y la actividad, ya que los compuestos que resultaron más activos se encuentran en intervalos definidos del valor de magnitud para cada grupo de compuestos.
- El valor energético del orbital frontera LUMO también correlaciona de manera significativa, ya que al igual que con la magnitud del dipolo, la actividad se ve





favorecida cuando este valor se encuentra en intervalos bien establecidos para cada grupo de compuestos.

- El valor de PSA y LogP no se consideran relevantes como parámetros de correlación, puesto que se observa una gran dispersión en los valores de éstos.

### **Derivados 2-Fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona (16a-16i)**

Se logró la síntesis de nueve derivados de 2-fenilimidazo[4,5-*b*]quinolin-9-ona mediante una reacción de tipo "one-pot", llevándose a cabo la ciclación para formar el núcleo tricíclico y la incorporación de un sustituyente en posición 2 en una sola reacción. Los nuevos derivados se caracterizaron por sus datos espectroscópicos y espectrométricos.

La técnica empleada permitió obtener los compuestos de manera relativamente rápida y sencilla. Así mismo, esta metodología permite incorporar gran variedad de sustituyentes no sólo de tipo fenilo, por lo que representa una alternativa a la técnica previamente establecida en nuestro grupo de trabajo, para generar más derivados de imidazoquinolina.





## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos de América. Recurso en línea: <http://www.cancer.gov/dictionary>. Fecha de consulta: 5 de octubre de 2011.
2. Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Recurso en línea: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>. Fecha de consulta: 5 de octubre de 2011.
3. Arlin, Z. A. *Cancer Investigation*. **1989**, 7, 607.
4. Álvarez-Ibarra, C., Fernández, G. R., Quiroga, M. L., Carbonell, A., Cárdenas, F., Giralt, E. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1997**, 40, 668-676.
5. Rodríguez-Loaiza, P., Quintero, A., Rodríguez-Sotres, R., Solano, J. D., Lira-Rocha, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2004**, 39, 5.
6. Loza-Mejía, M. A., Olvera-Vázquez, S., Maldonado-Hernández, K., Guadarrama-Salgado, T., González-Sánchez, I., Rodríguez-Hernández, F., Solano, J. D., Rodríguez-Sotres, R., Lira-Rocha, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2009**, 17, 3266.
7. Loza-Mejía, M. A., Maldonado-Hernández, K., Rodríguez-Hernández, F., Rodríguez-Sotres, R., González-Sánchez, I., Solano, J. D., Lira-Rocha, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2008**, 16, 1142.
8. 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. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2006.
9. Loza Mejía, M. A. Síntesis, modelado molecular y actividad citotóxica in vitro de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina e imidazo[4,5-*b*]quinolina. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2009.
10. Cortés Benítez, J. F. Síntesis de nuevos derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina como potenciales antitumorales. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2010.
11. Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L. M. *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach*, 7<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Medical, USA, 2008.
12. Baquiran, D. C., Gallagher J. *Lippincott's Cancer Chemotherapy Handbook*, 2<sup>nd</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2001.





13. Brunton, L. L., Lazo, J.S., Parker, K. L. Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, 2006.
14. Thurston, D. E. Chemistry & Pharmacology of Anticancer Drugs, Taylor & Francis Group, USA, 2007.
15. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008.
16. Abraham, D. J. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6<sup>th</sup> ed. Vol. 5: Chemotherapeutic Agents. Wiley-Interscience, UK, 2003.
17. Makhey, D., Yu, C., Liu, A., La Voie, E. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2000**, *8*, 1117.
18. Elomri, A., Mitaku, S., Michel, S., Skalsounis, A., Tillequin, F., Koch, M., Pierre, M. A., Guilbaud, N., Léonce, S., Kraus-Berthier, L., Rolland, Y., Atassi, G. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1996**, *39*, 4762.
19. Costes, N., Le Diet, H., Michel, S., Tillequin, F., Koch, M., Pfeiffer, B., Renard, P., Léonce, S., Guilbaud, N., Kraus-Berthier, Pierre, M. A., Atassi, G. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2000**, *43*, 2395
20. Bontemps-Gracz, M. M., Kupiec, A., Antonini, I., Borowski, E. *Acta Biochimica Polonica*. **2002**, *49*, 87.
21. Stefanska, B., Bontemps-Gracz, M. M., Antonini, I., Martelli, S. Arciemiuck, M. Piwkowska, A., Rogacka, D. Borowski, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2005**, *13*, 1969.
22. Braga, S., de Melo, L., Barone, P. *Journal of Molecular Structure (Techoem)*. **2004**. *710*, 51.
23. López Rodríguez, A. K. Síntesis de 2-[2-[1-azacicloalquil)etilamino]-9-anilino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales antitumorales. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2009.
24. Reyes Rangel, J. F., Síntesis y citotoxicidad antitumoral de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. Influencia del sustituyente 2-metiltilio sobre la actividad biológica. Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2009.
25. Esquivel Hernández J. L. Síntesis y modelado molecular de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales agentes antitumorales. Efecto del grupo





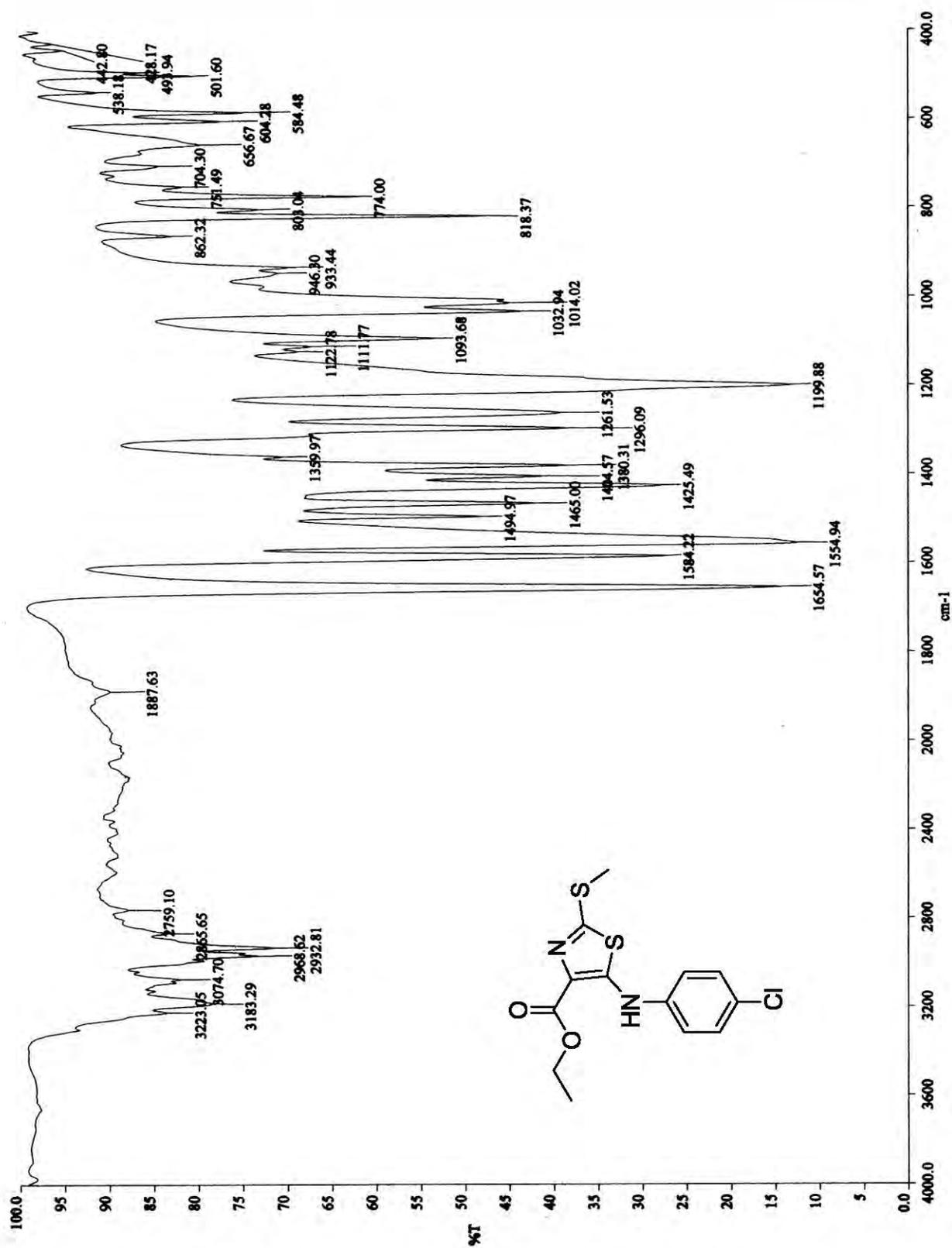
- metoxilo en la posición 7 sobre la actividad citotóxica. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 2012.
26. Quintero, A., Pelcastre, A., Solano, J. D., Guzmán, A., Díaz, E. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. **1999**, 2 (3), 108.
27. Reha, D., Kabelac, M., Ryjacek, F., Sponer, J., Sponer, J. E., Elstner, M., Suhai, S., Hobza, P. *Journal of the American Chemical Society*. **2002**, 124, 3366.
28. Barone, P. M. V. B., Dantas, S. O., Galvão, D. S. *Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)*. **1999**, 465, 219.
29. Braga, S. F., de Melo, L. C., Barone, P. M. V. B. *Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)*. **2004**, 710, 51.
30. Martínez, R., Chacón-García, L., *Current Medicinal Chemistry*. **2005**, 12, 127.
31. Kadin, S., Lamphere, C. *Synthesis*. **1977**, 500.
32. Lin, S., Yang, L. *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, 4315.
33. Bahrami, K., Khodaei, M.M., Kavianinia, I. *Synthesis*, **2007**, 4, 547.
34. Algul, O., Kaessler, A., Apsin, Y., Yilmaz, A., Jose, J. *Molecules*. **2008**, 13, 736.
35. Navarrete-Vázquez, G., Moreno-Díaz, H., Estrada-Soto, S., Torres-Piedra, M., León-Rivera, I., Tlahuext, H., Muñoz-Muñiz, O., Torres-Gómez H. *Synthetic Communications*, **2010**, 37: 17, 2815.
36. S. G. R. Seixá, R., M. S. Silva, A., Alkorta, I., Elguero, J. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*. **2011**, 142, 731.
37. Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed., Elsevier, USA, 2008.
38. SPARTAN'08®, Wavefunction Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612, USA.



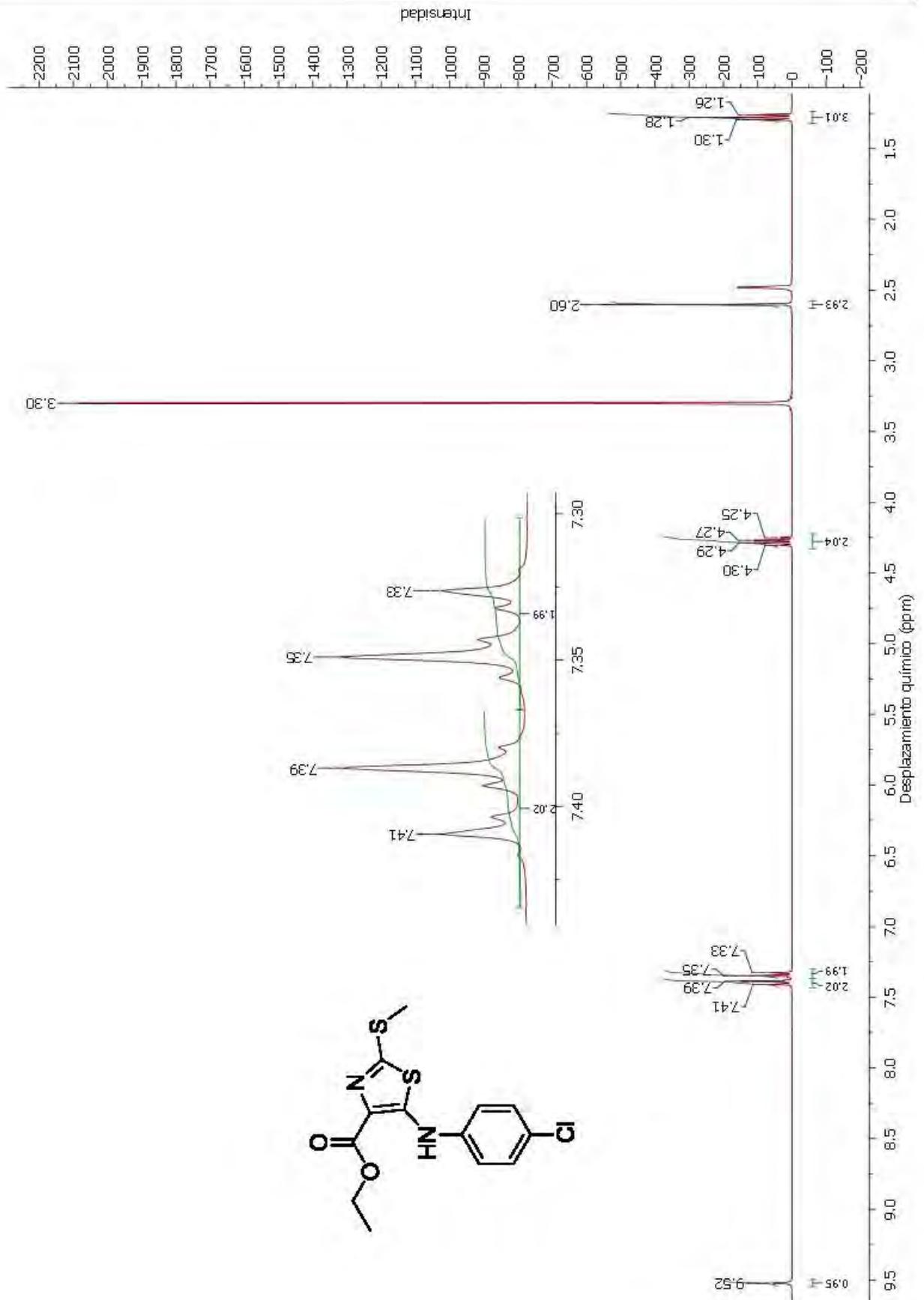


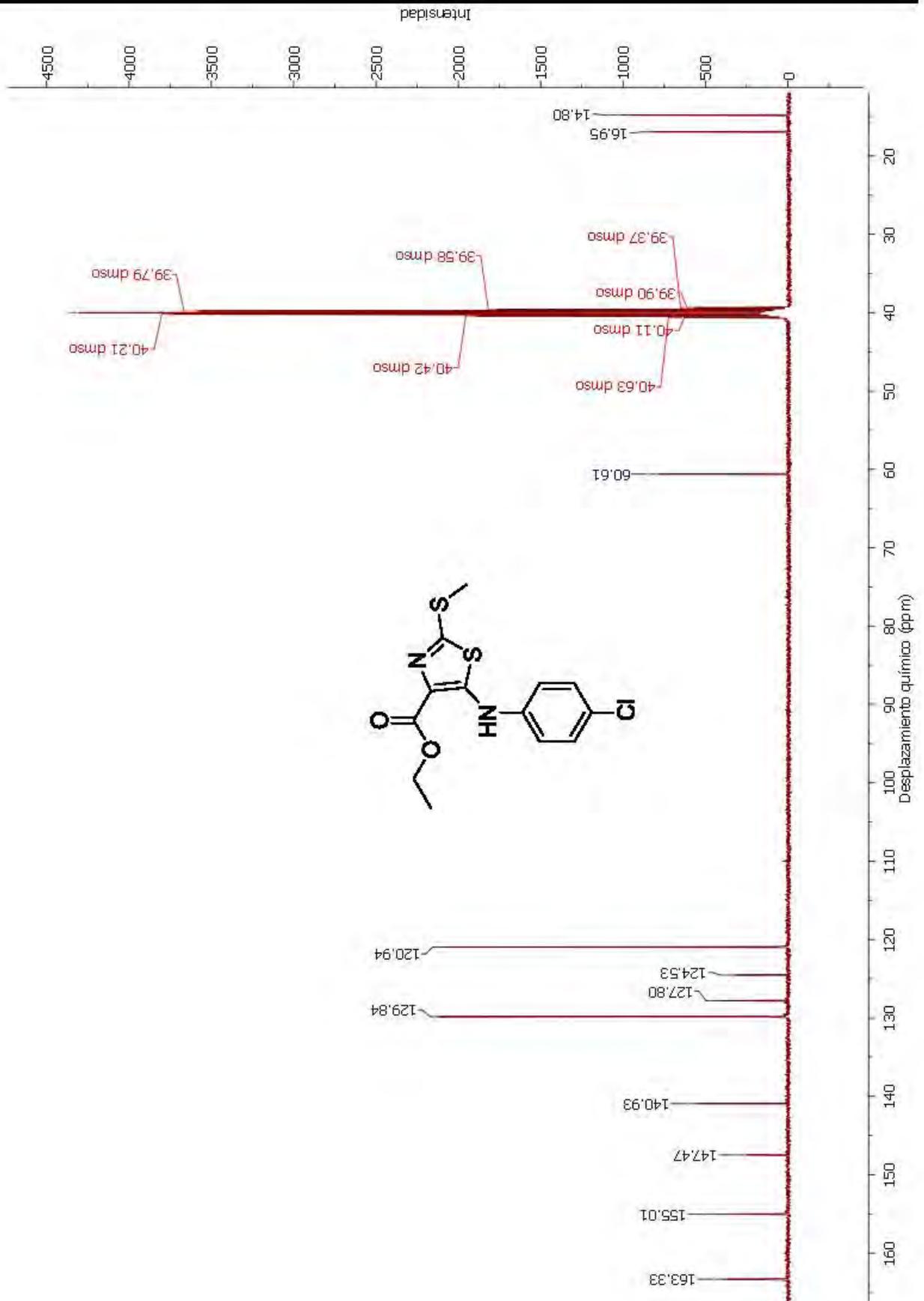
**10. ANEXO:  
ESPECTROS (IR, RMN y EM)**





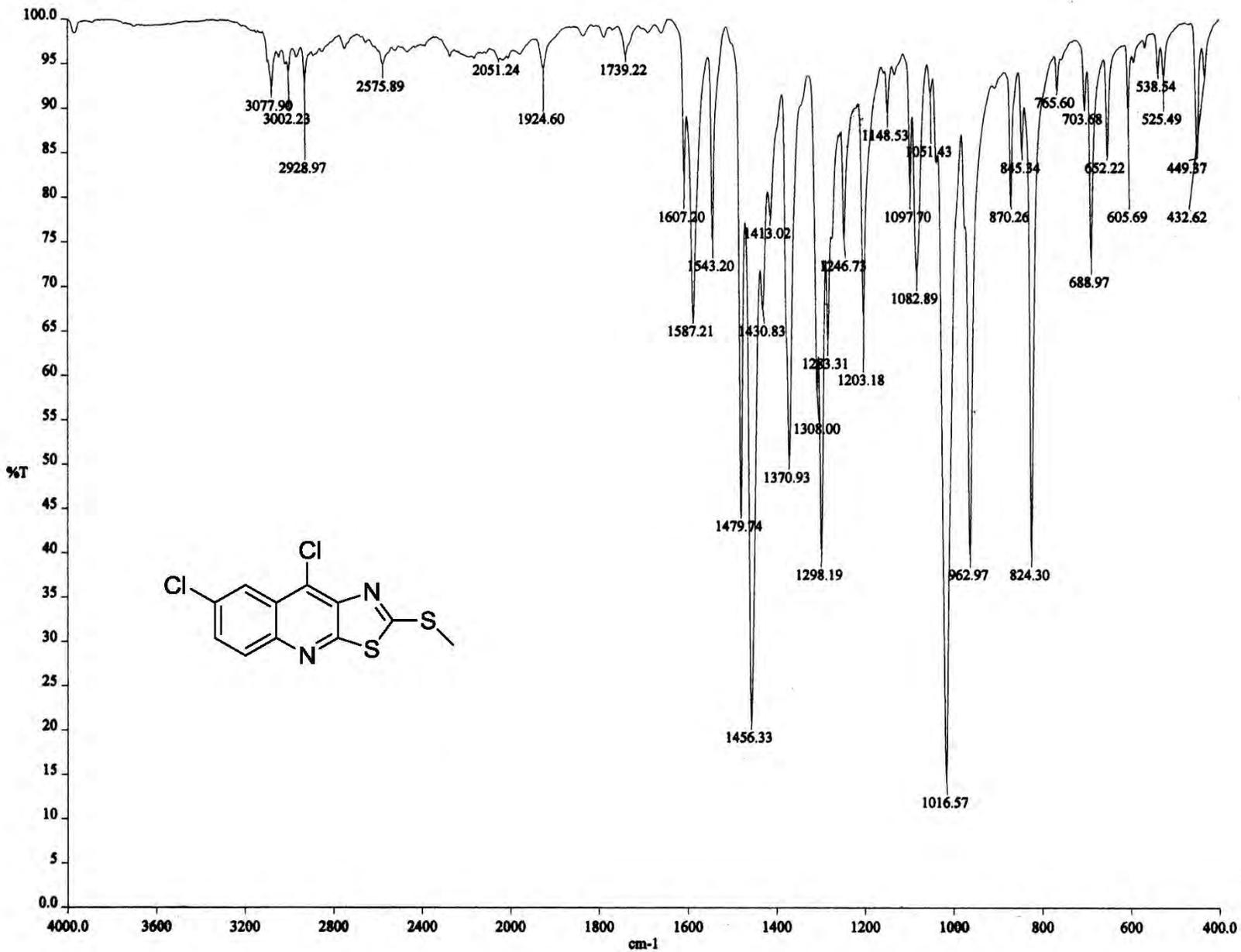
Espectro 1. Espectro de IR del compuesto 4.

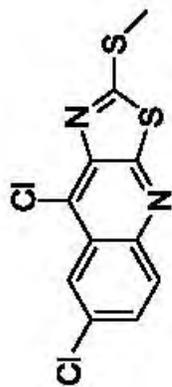
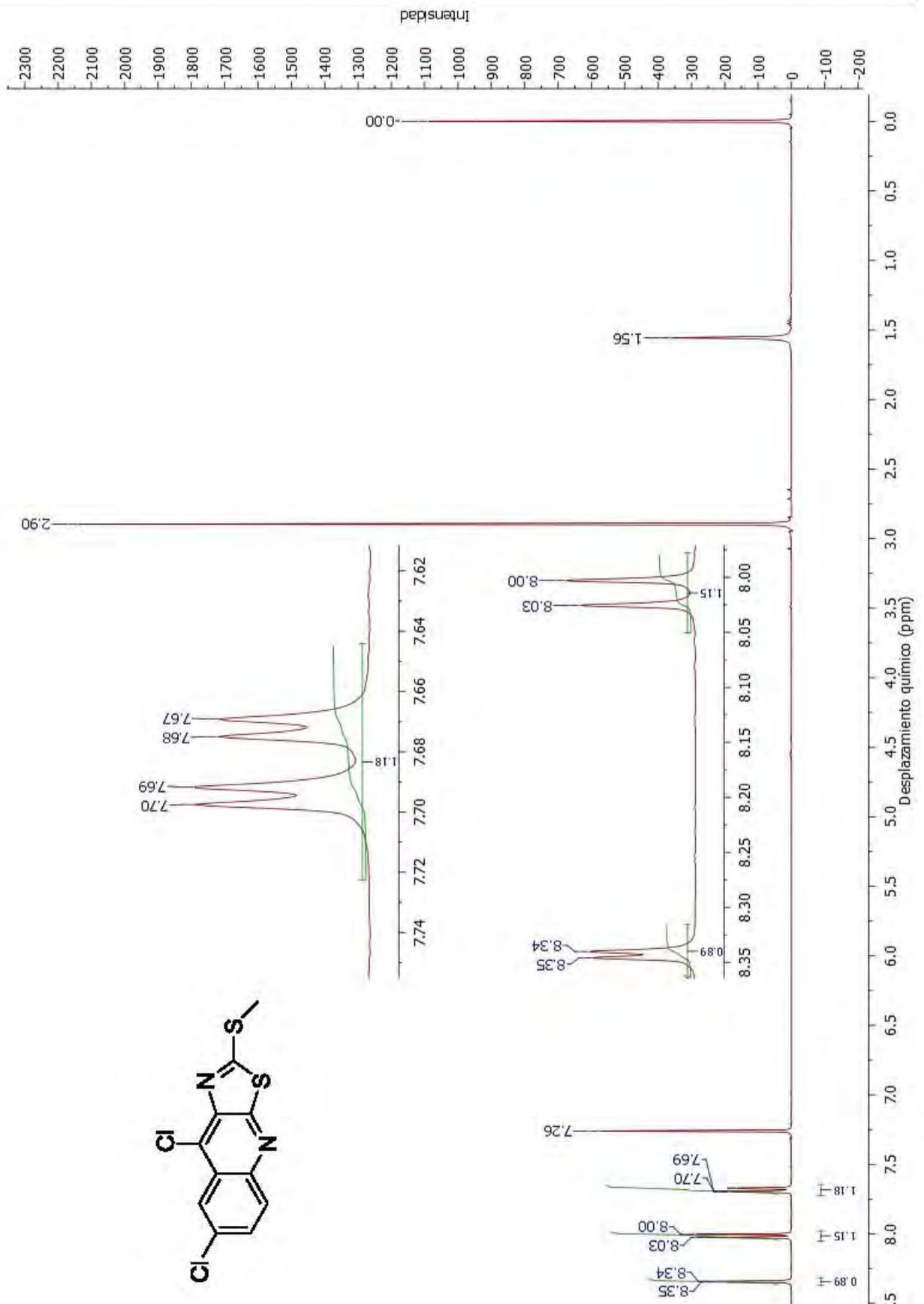
Espectro 2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 4.

Espectro 3. Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 4.



Espectro 5. Espectro de IR del compuesto 5.



Espectro 6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 5.

C9-CL

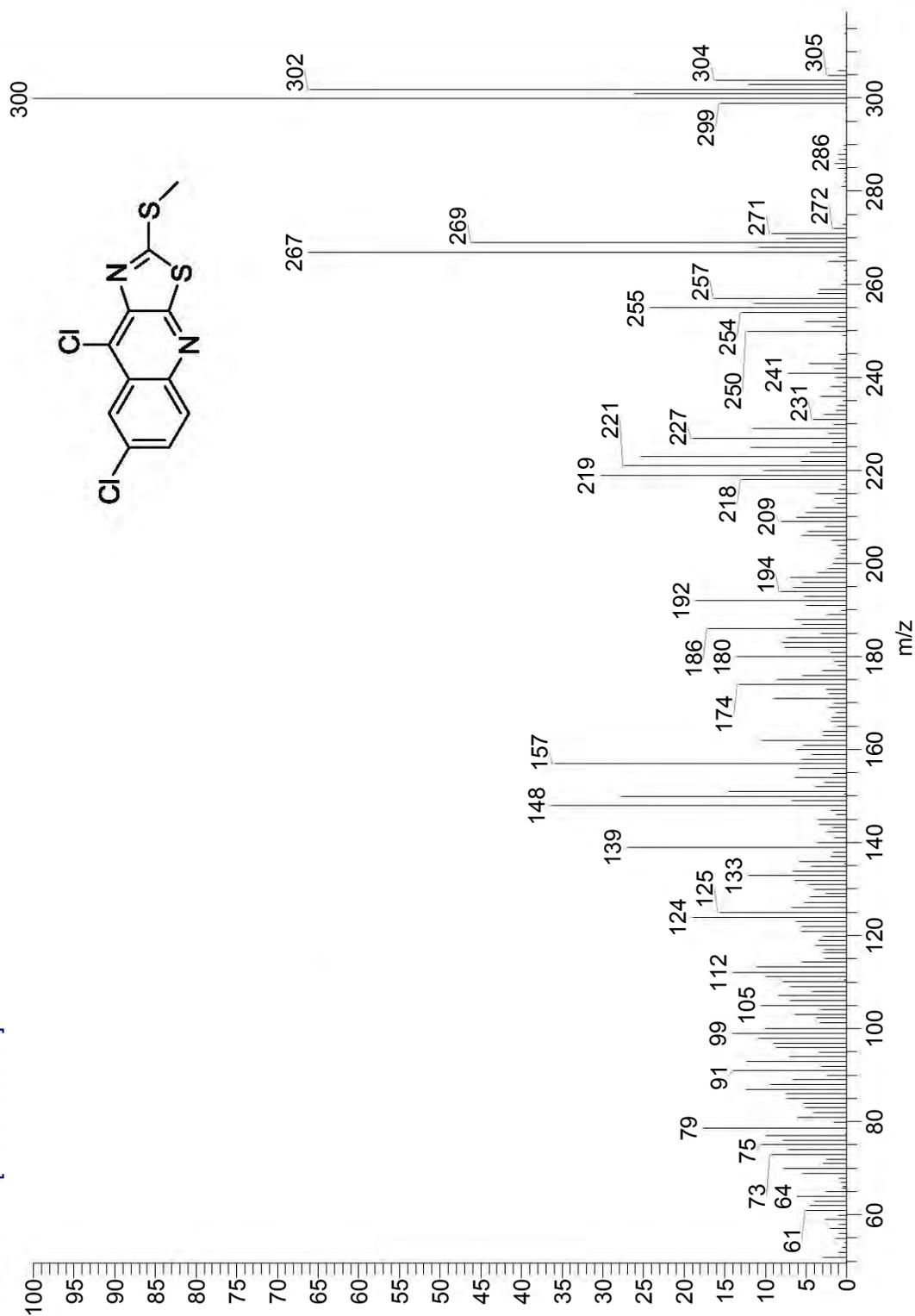
6/20/2012 5:40:15 PM

D:\Xcalibur\data\USA\ID\OT8116\_1

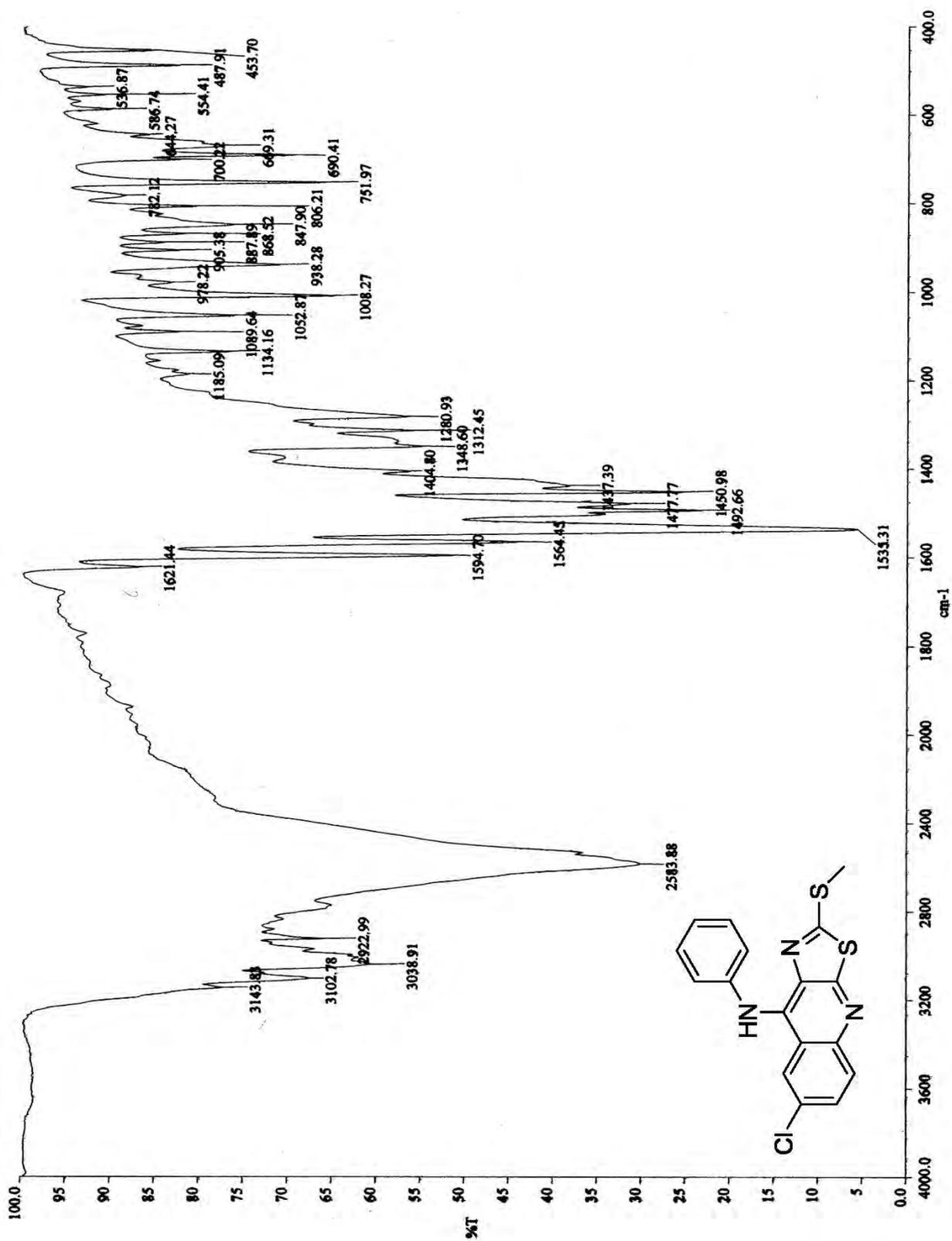
szComment

OT8116\_1 #9-10 RT: 1.64-1.85 AV: 2 NL: 2.20E7

T: + c EI Full ms [ 49.50-800.50]

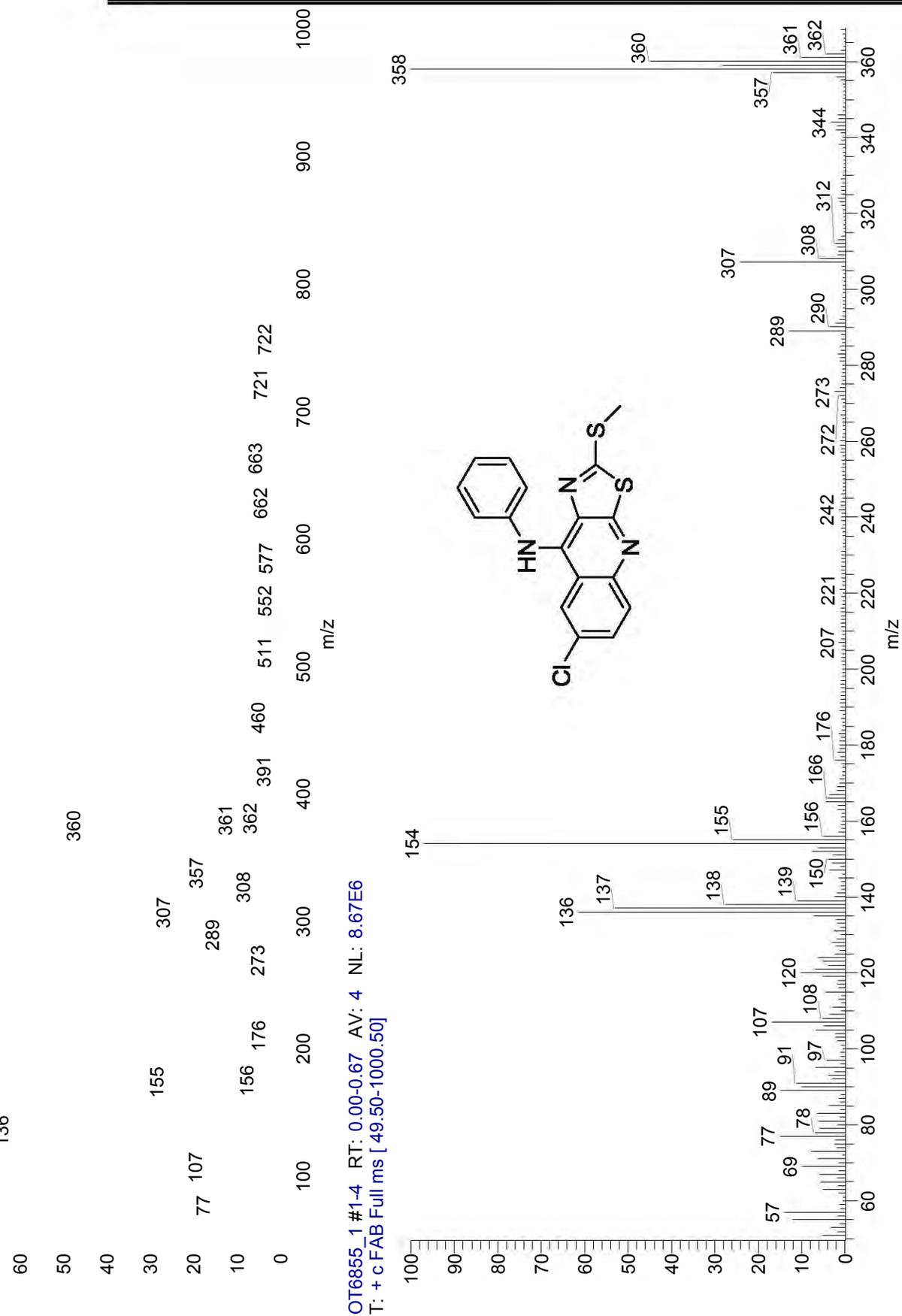


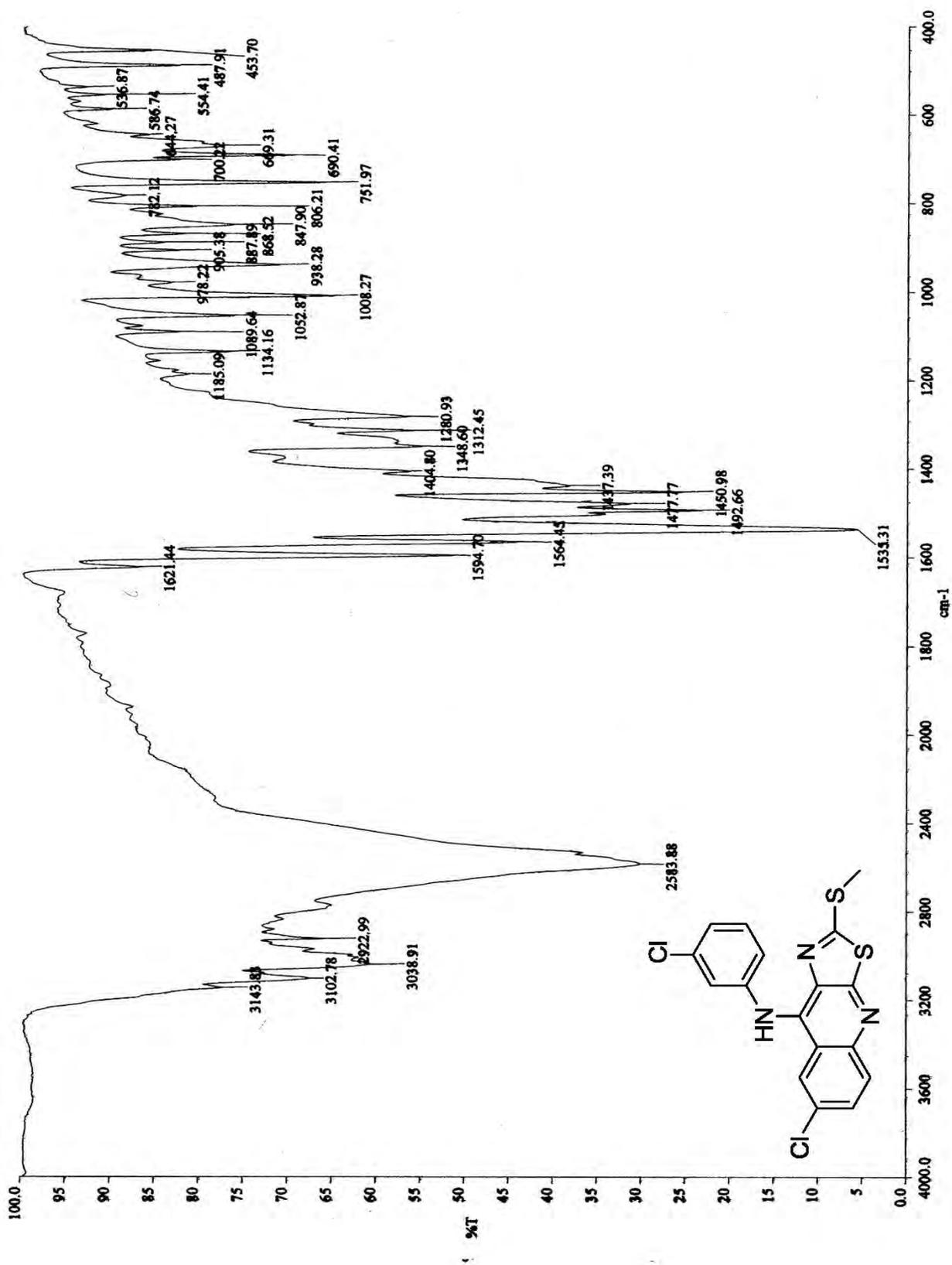
Espectro 7. Espectro de Masas del compuesto 5.



Espectro 8. Espectro de IR del compuesto 6a.



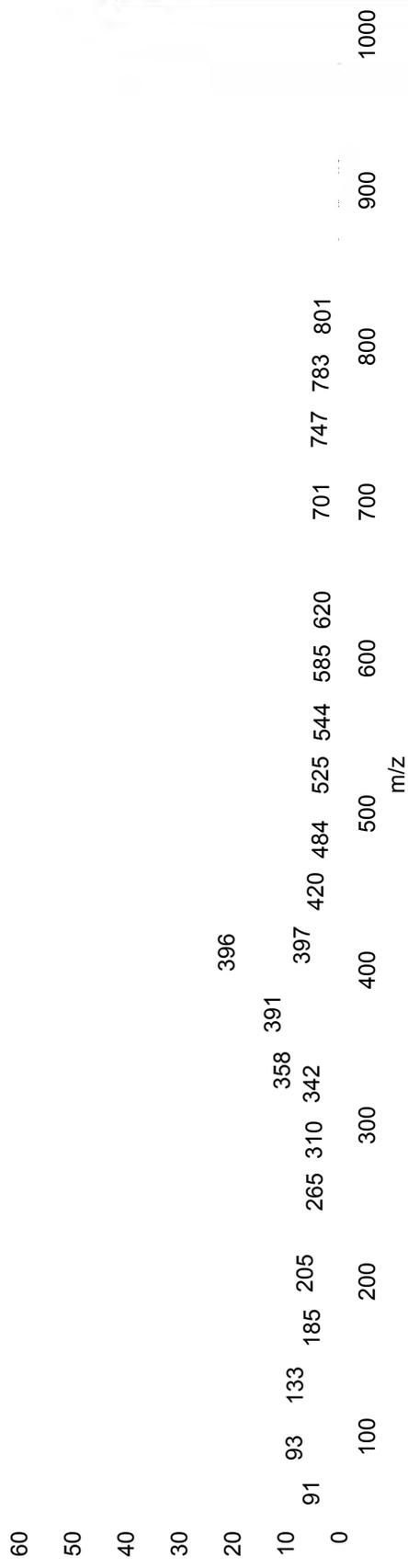




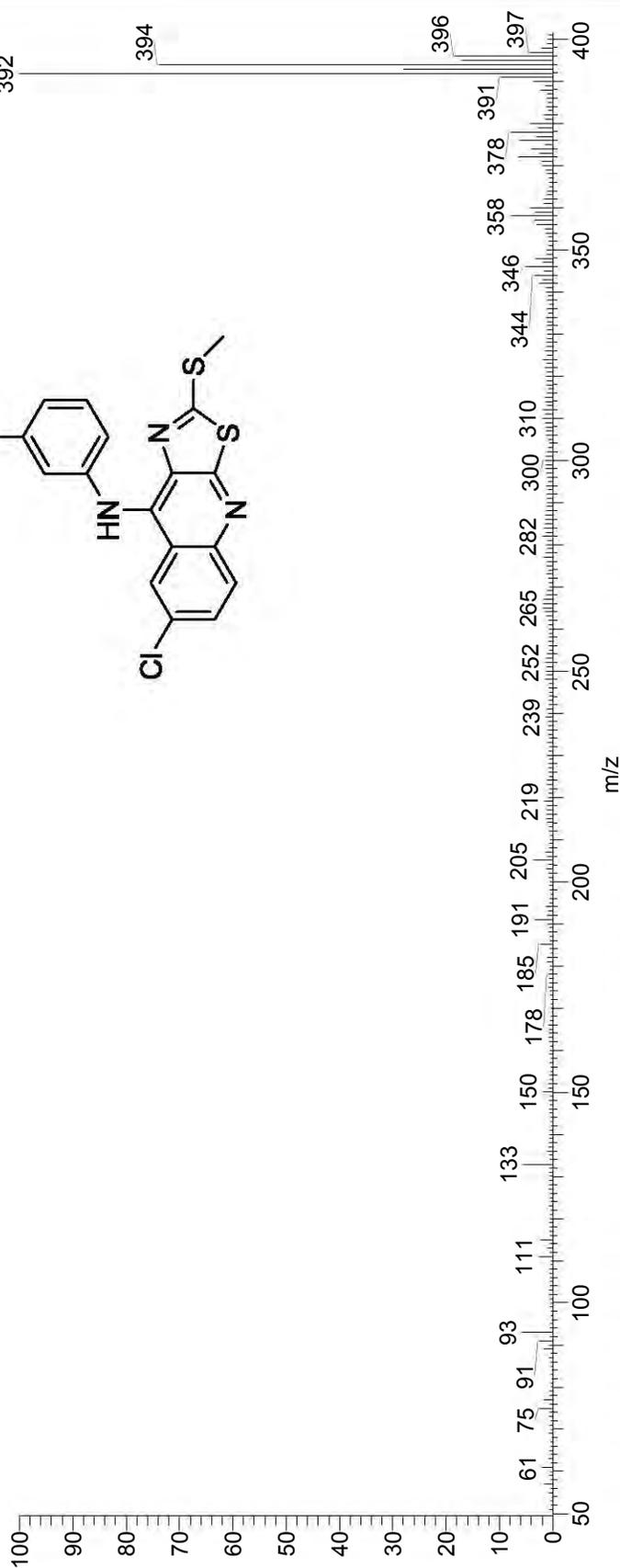
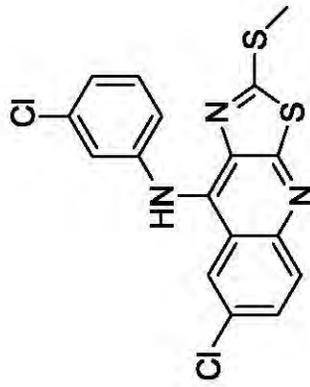
Espectro 11. Espectro de IR del compuesto 6b.





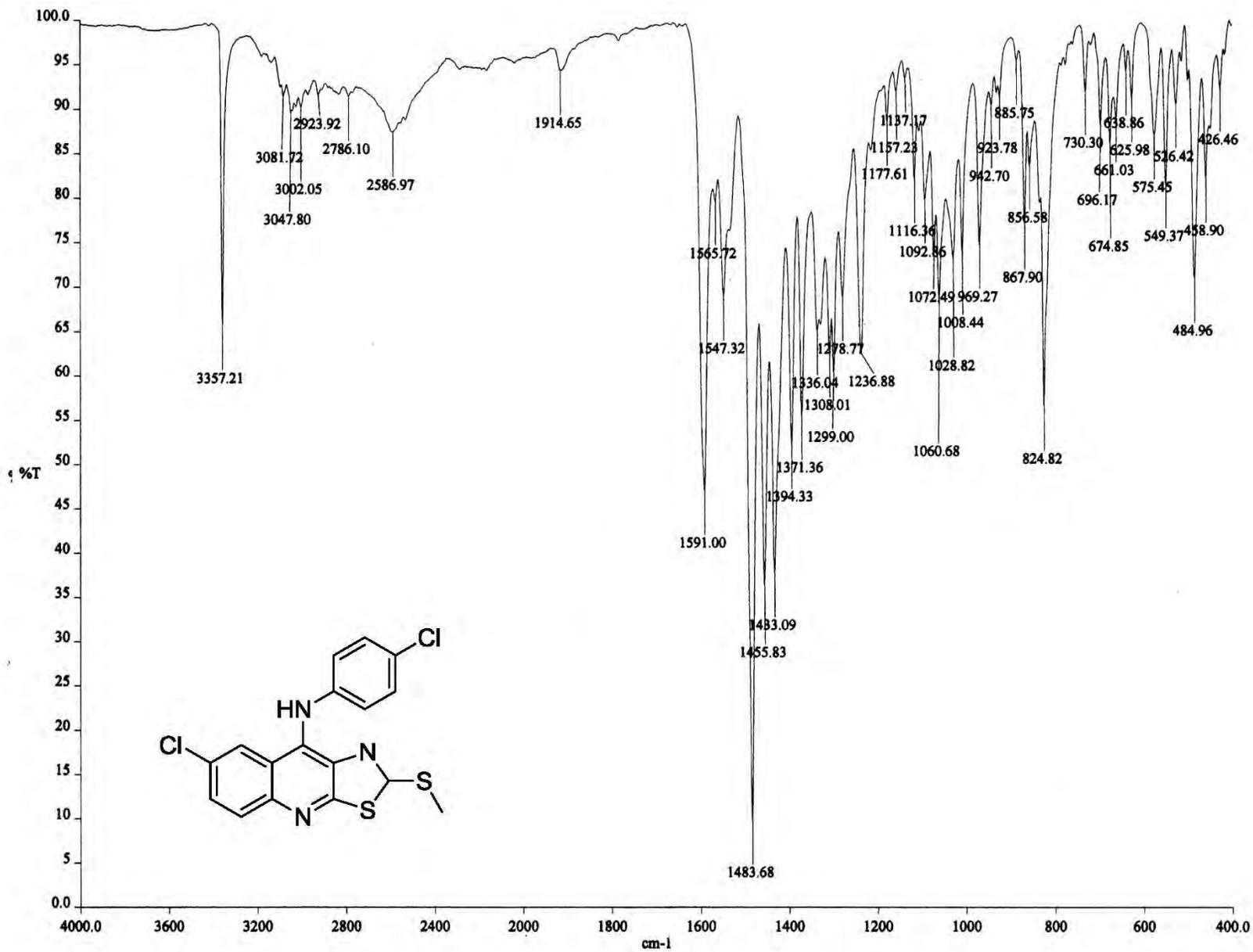


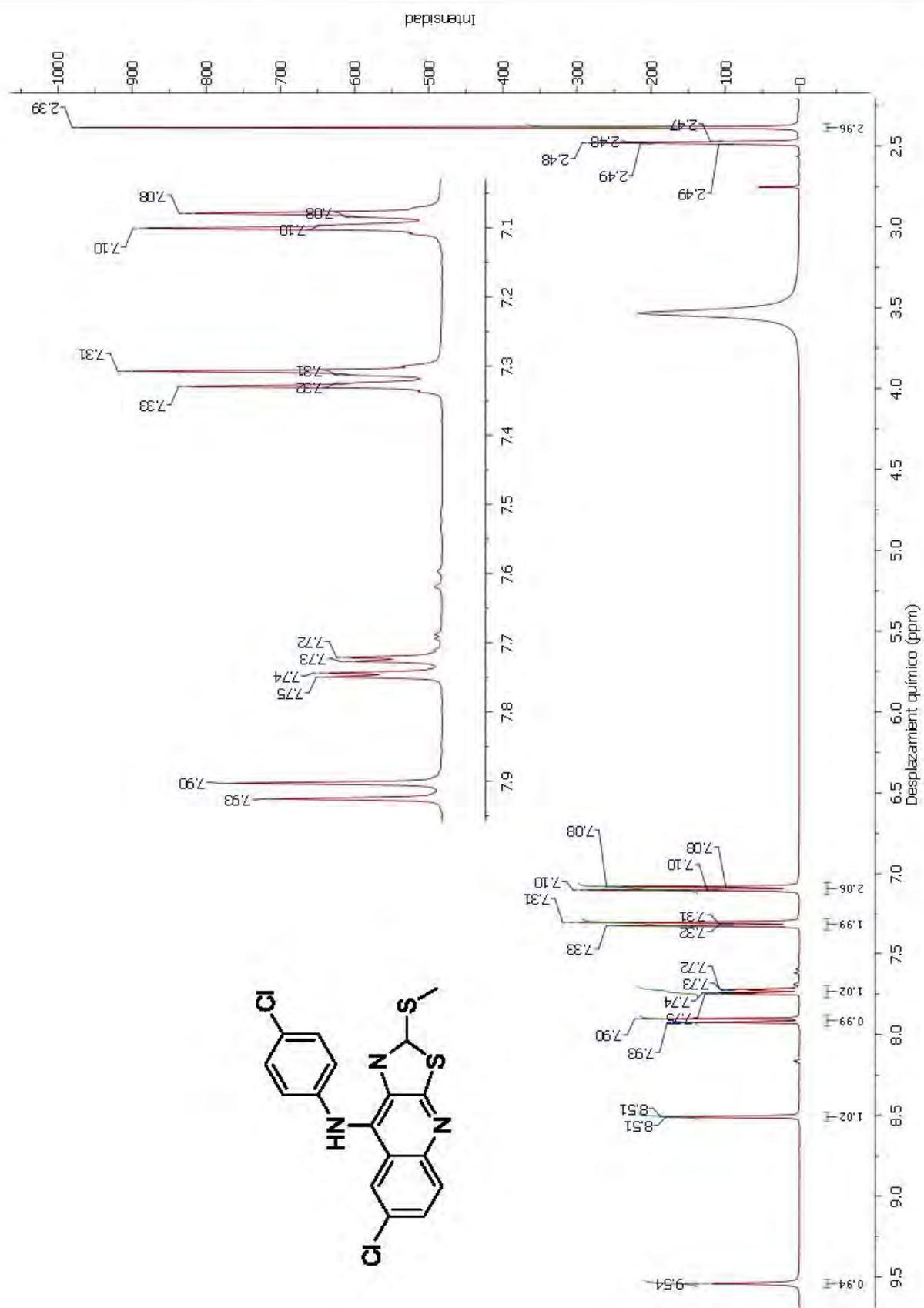
Espectro 13. Espectro de Masas del compuesto 6b.

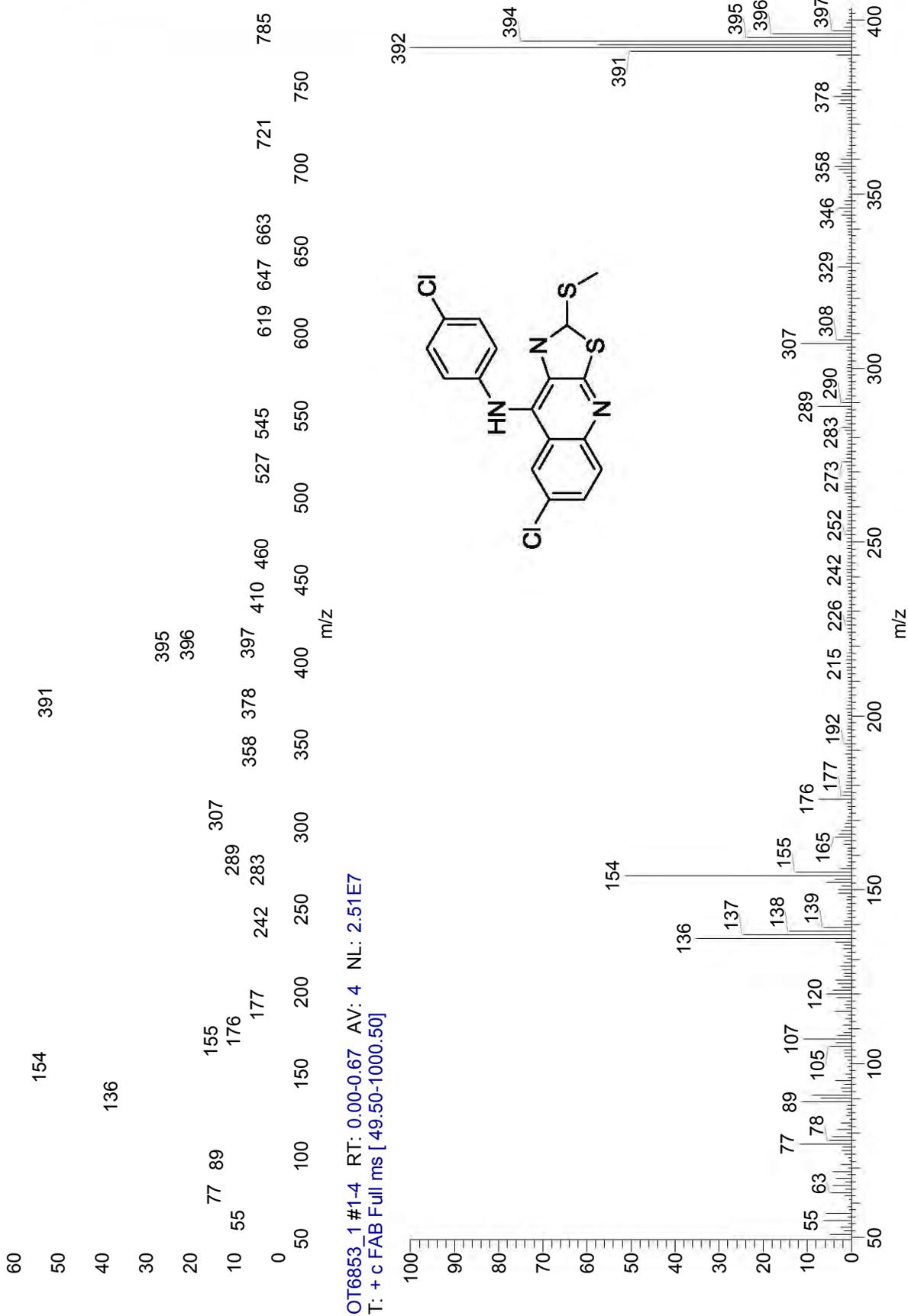


6.0  
5.5  
5.0  
4.5  
4.0 406  
3.5 408  
3.0

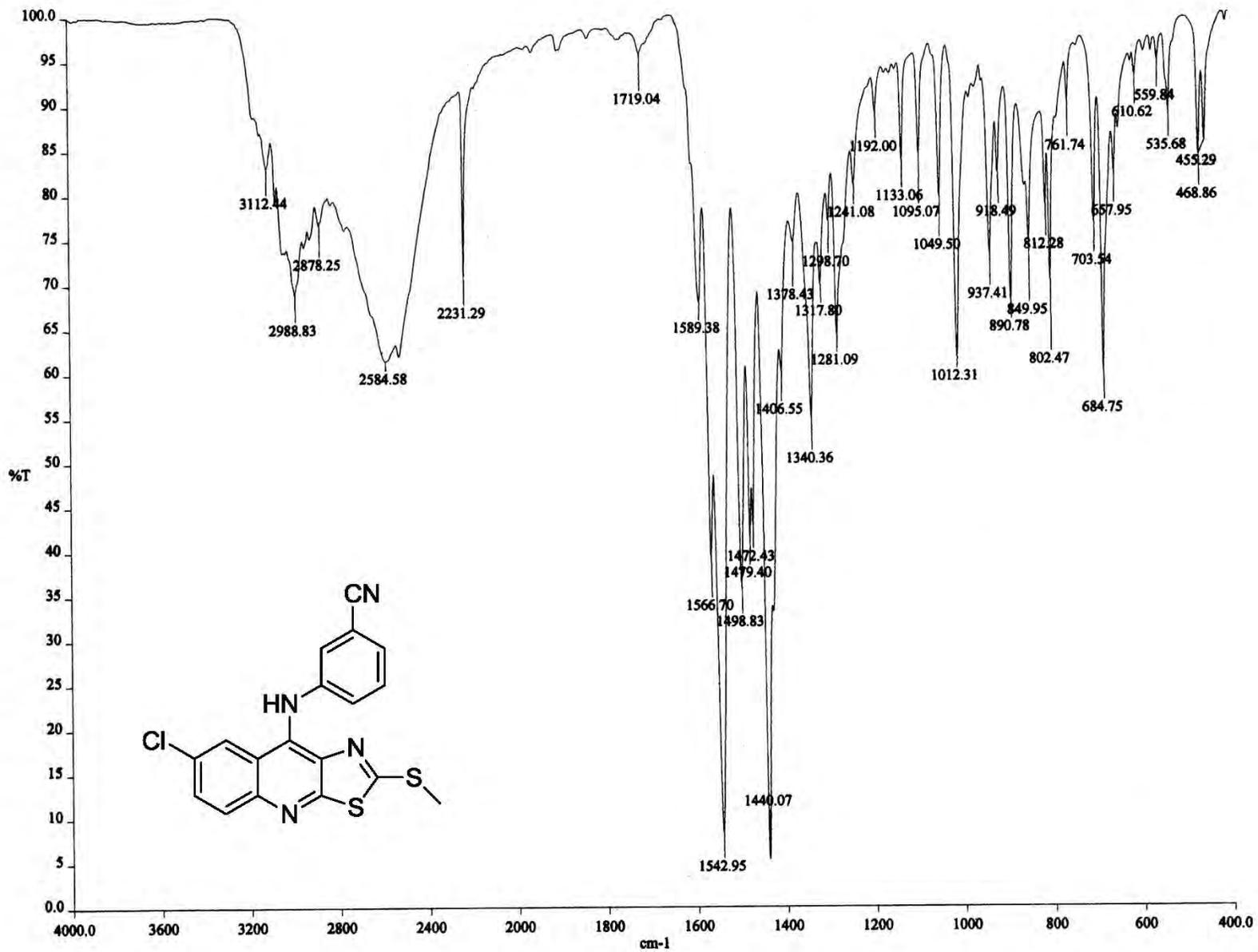
Espectro 14. Espectro de IR del compuesto 6c.



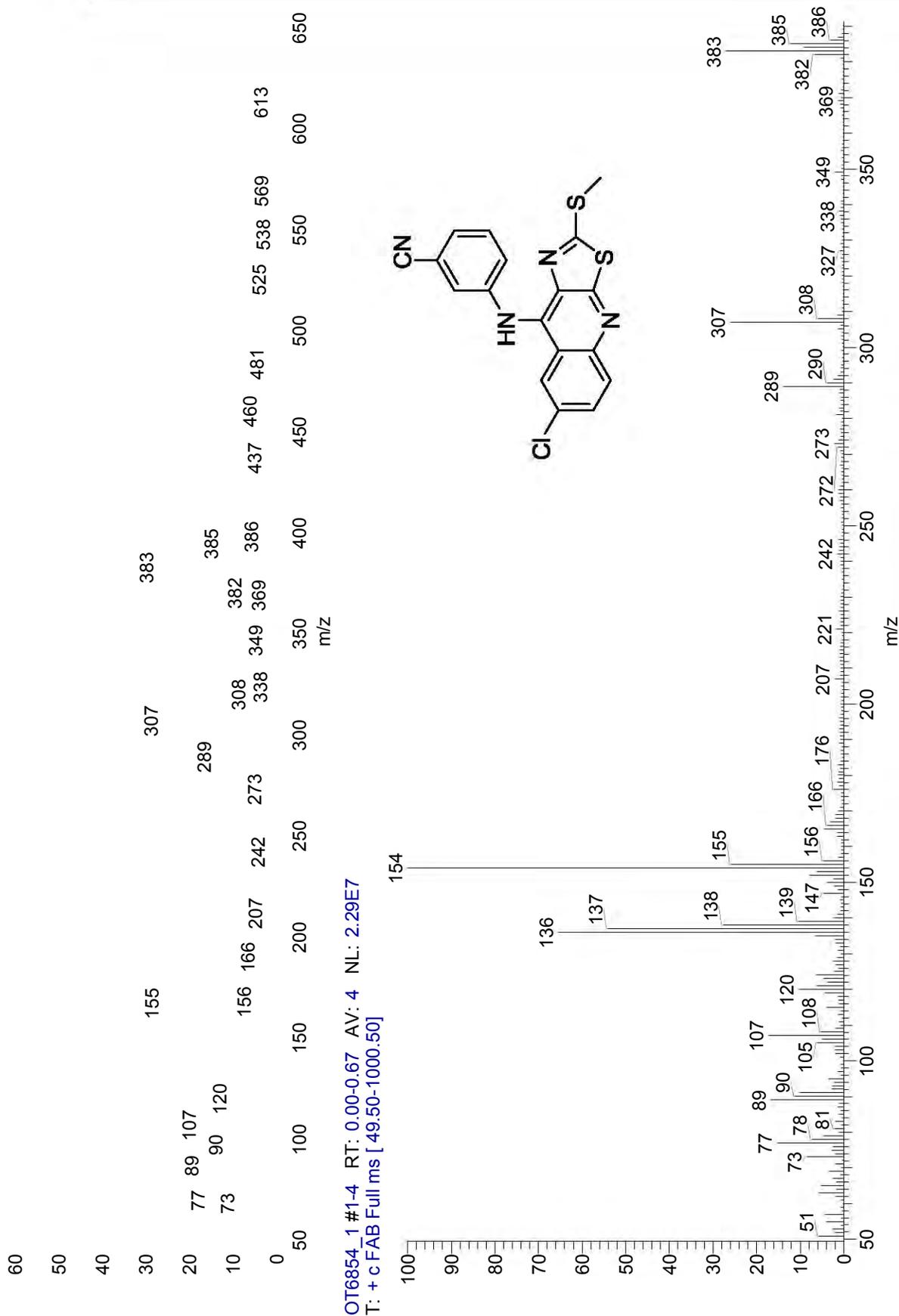
Espectro 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 6c.



Espectro 17. Espectro de IR del compuesto 6d.

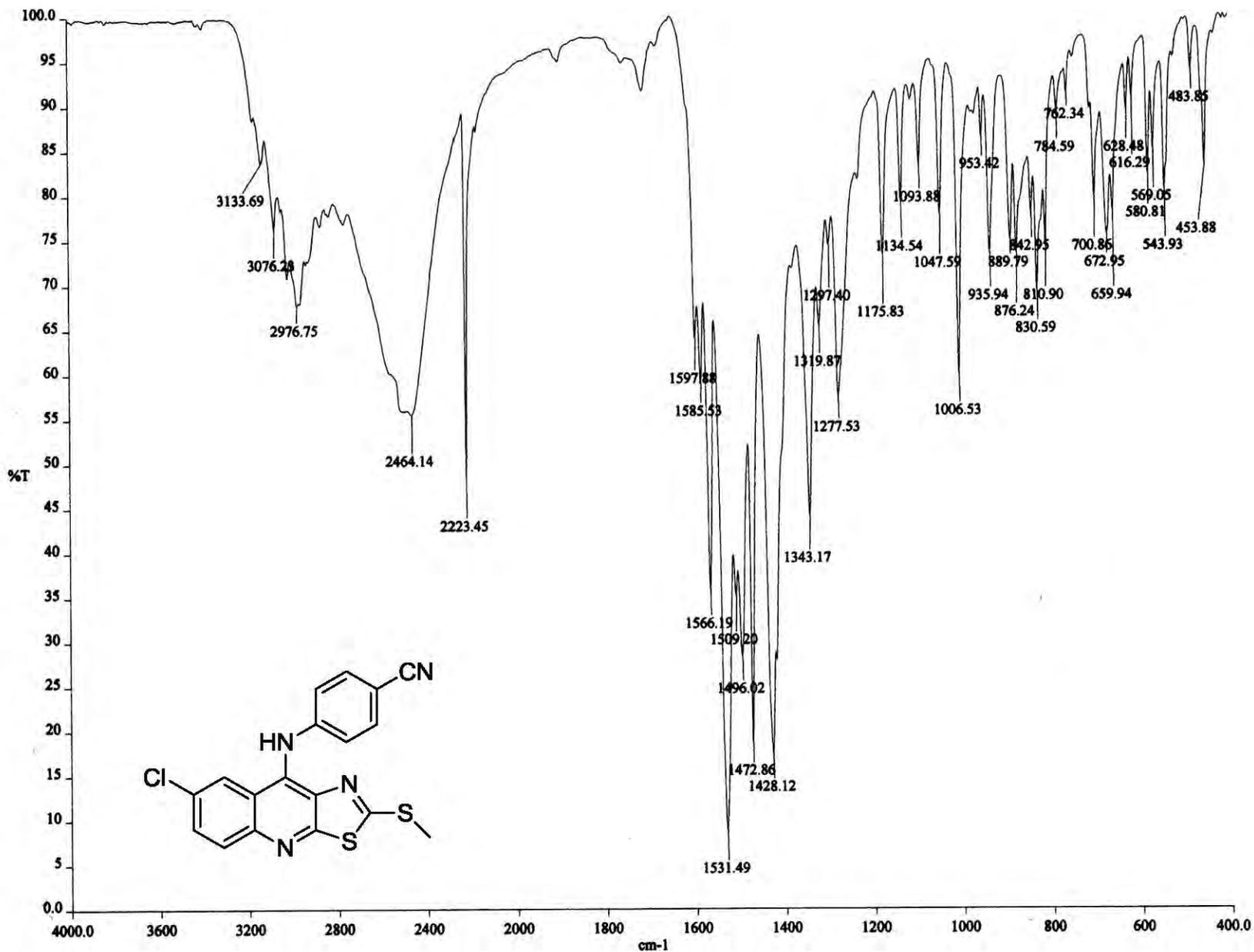


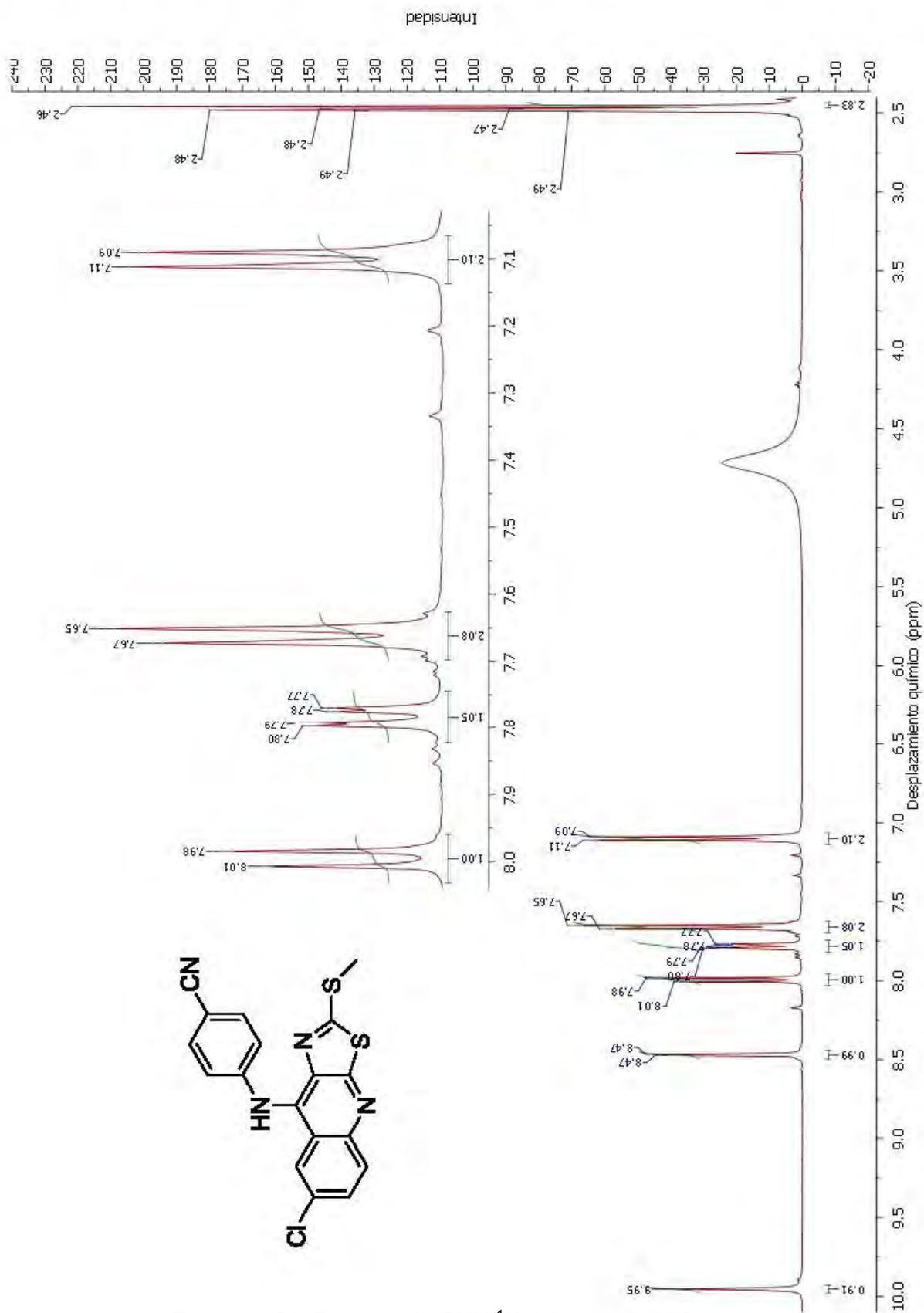






Espectro 20. Espectro de IR del compuesto 6e.

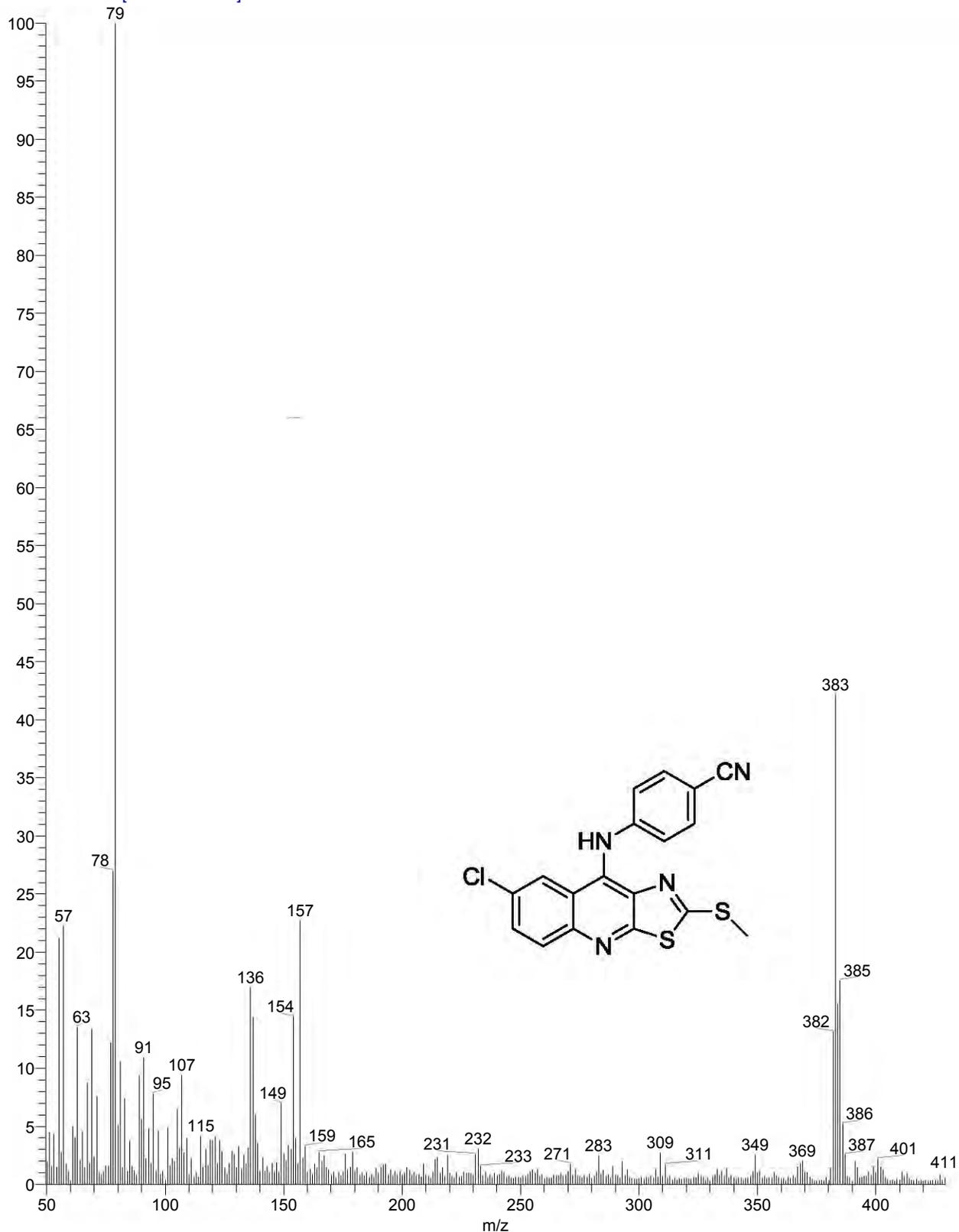


Espectro 21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **6e**.



OT7896\_1 #2-3 RT: 0.22-0.45 AV: 2 NL: 8.35E6

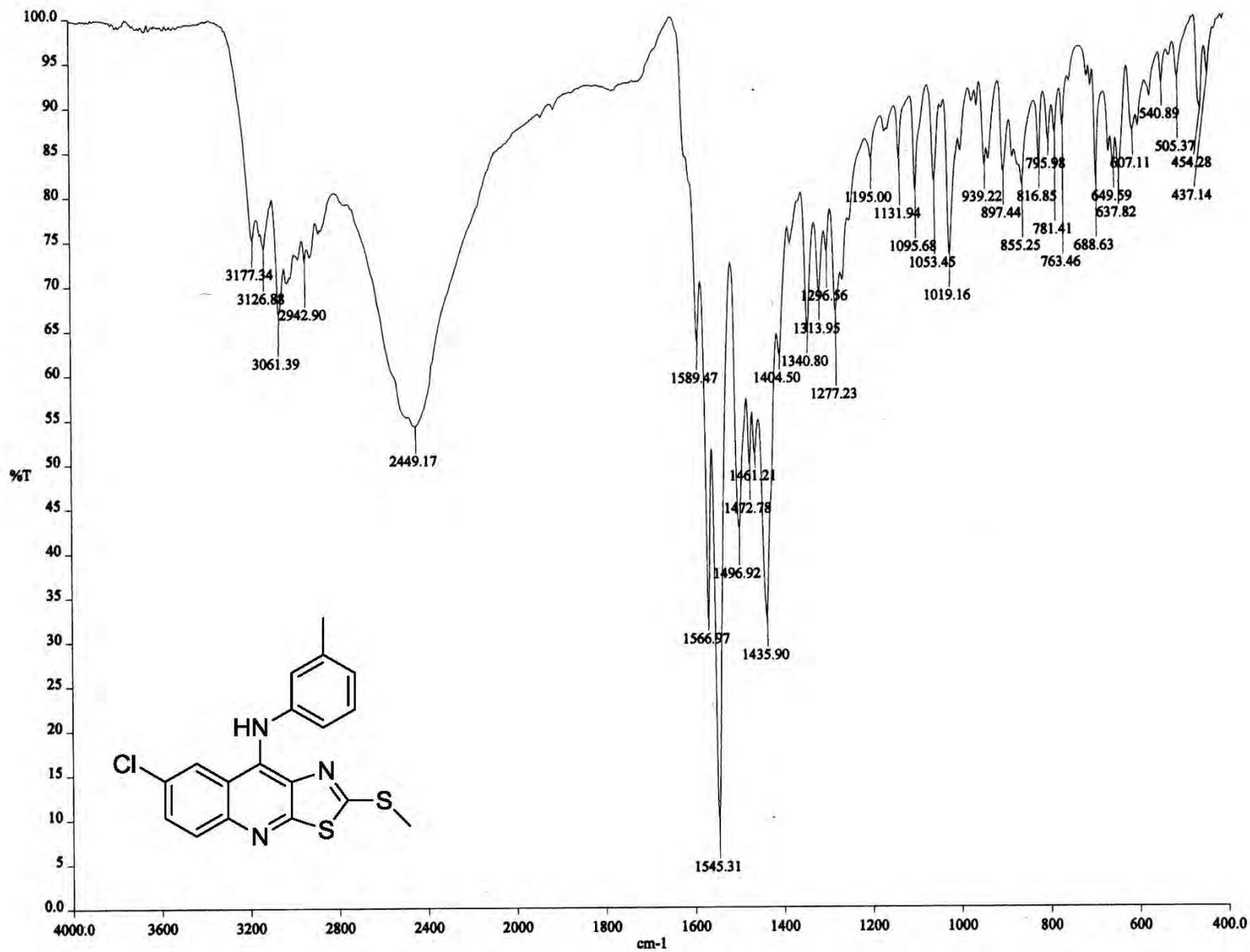
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]



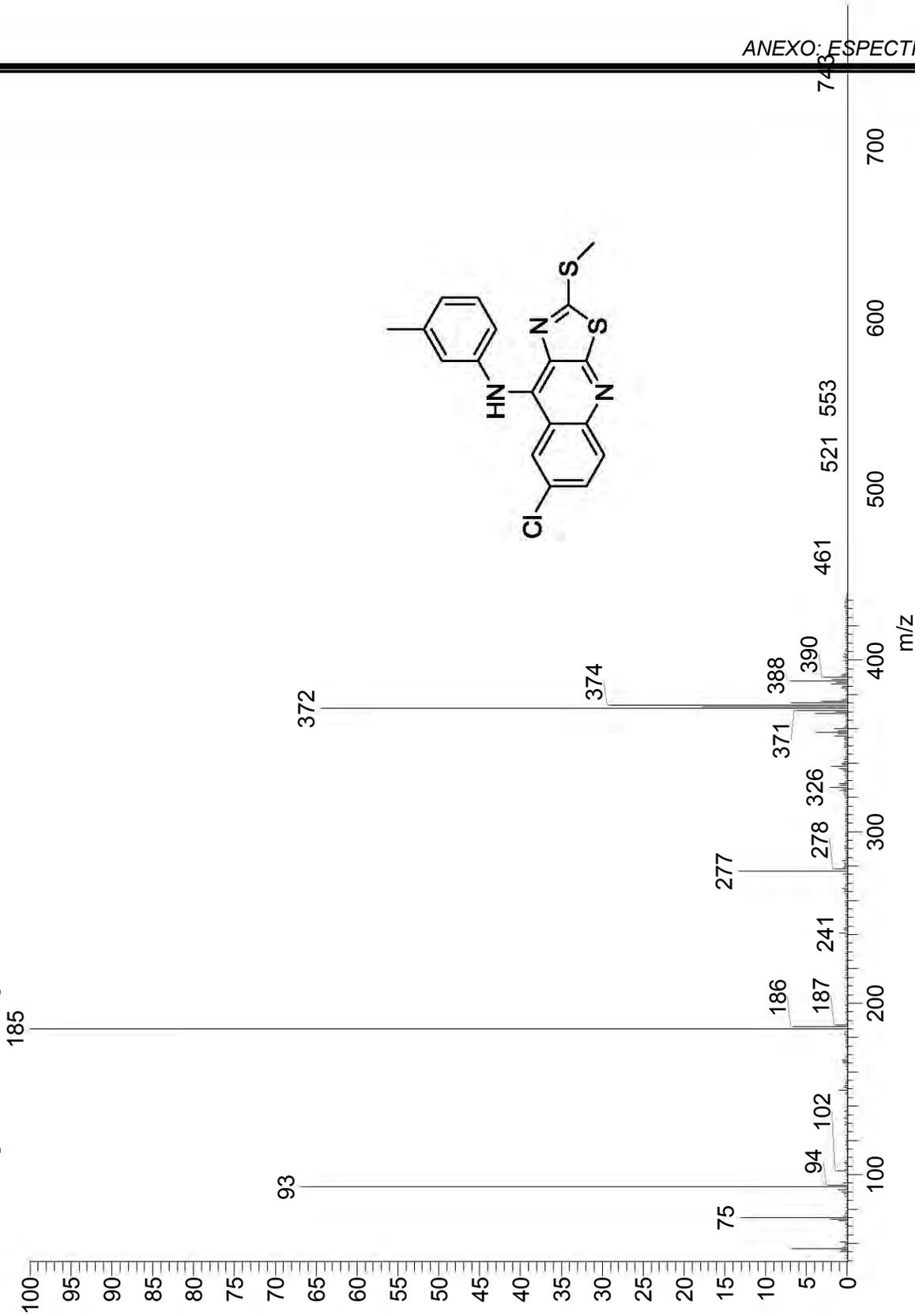
Espectro 22. Espectro de masas del compuesto 6e.



Espectro 23. Espectro de IR del compuesto 6f.

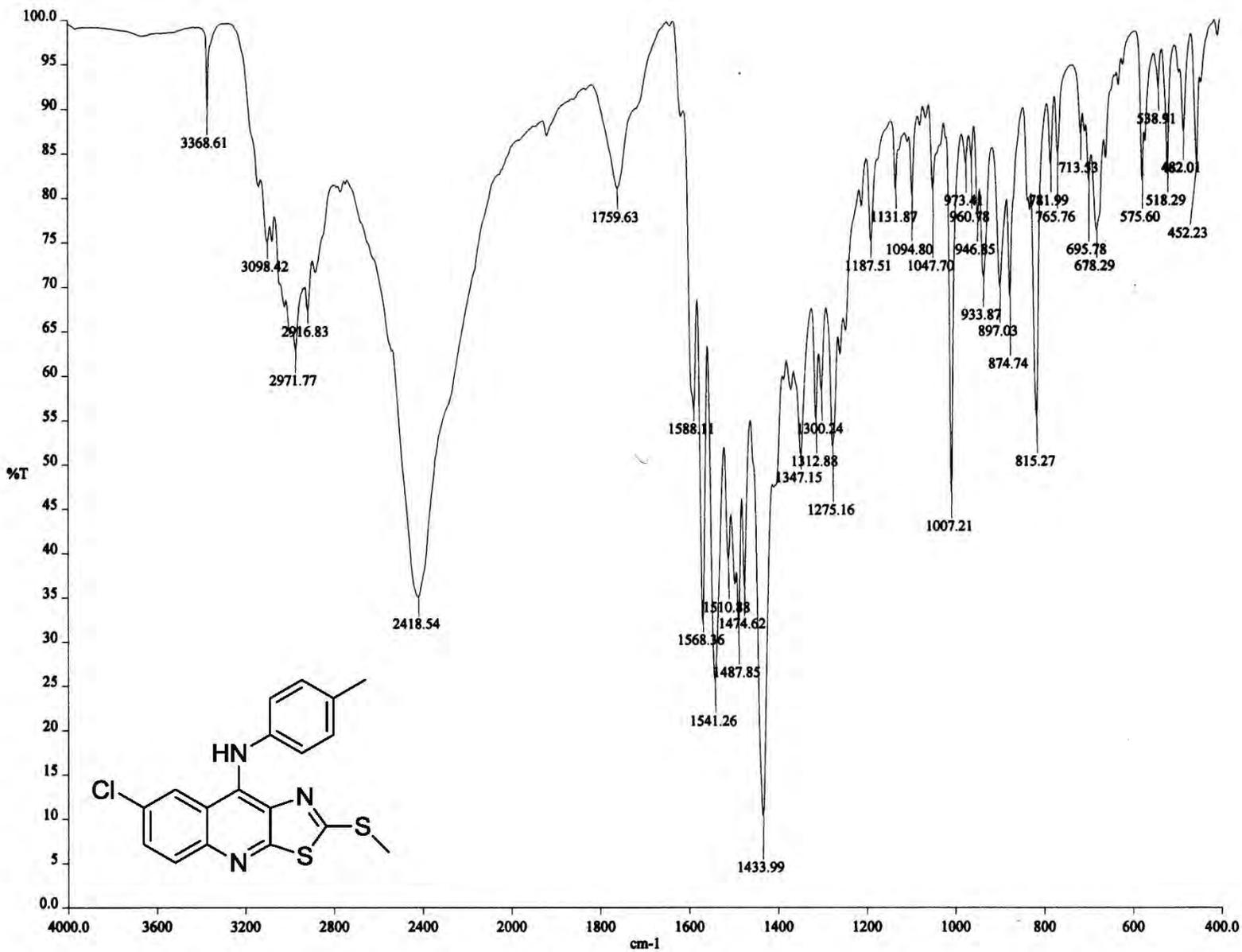


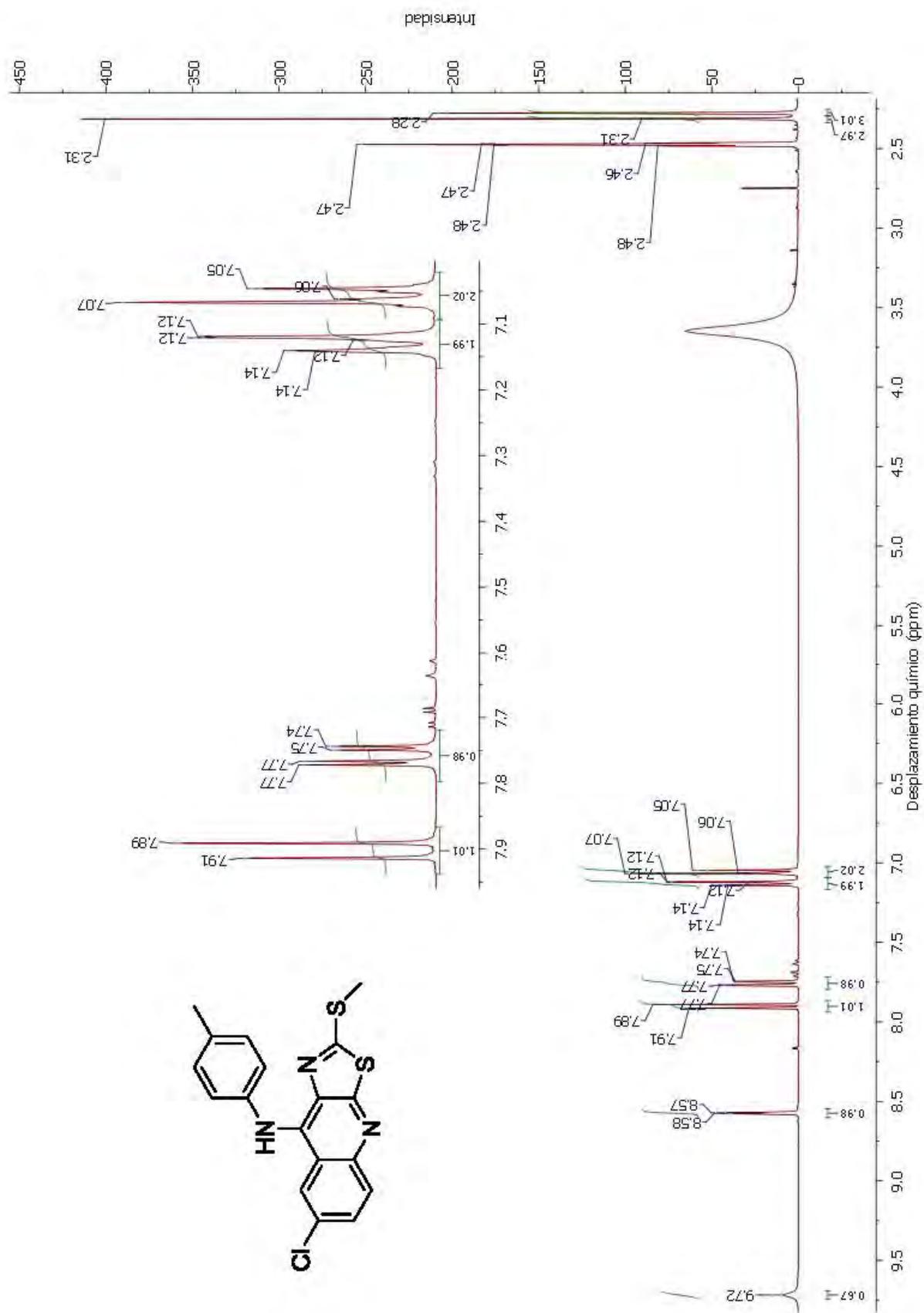


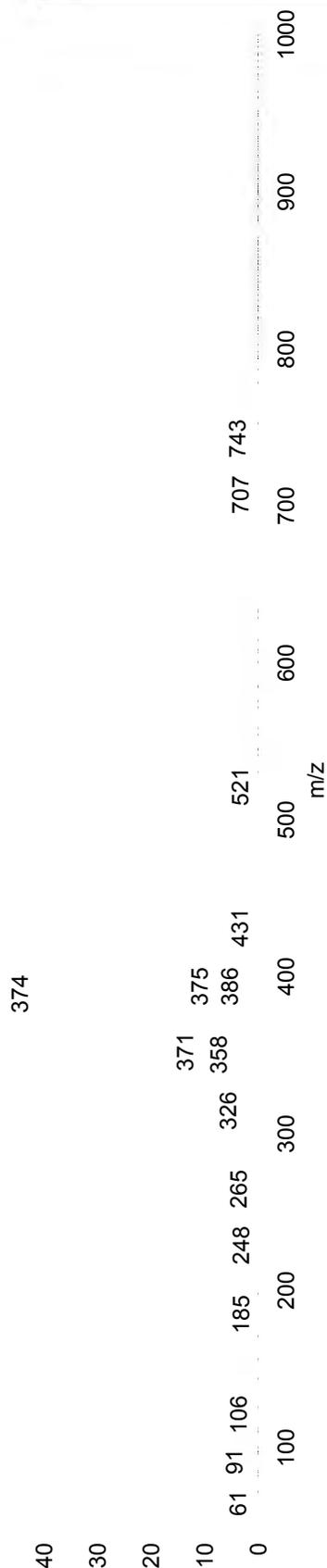


Espectro 25. Espectro de masas del compuesto 6f.

Espectro 26. Espectro de IR del compuesto 6g.

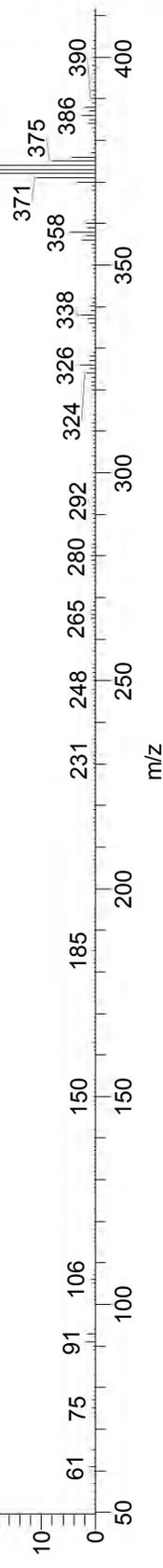
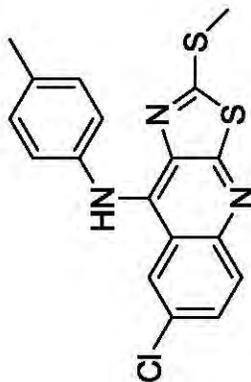


Espectro 27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 6g.



OT6066\_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.06E7  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]

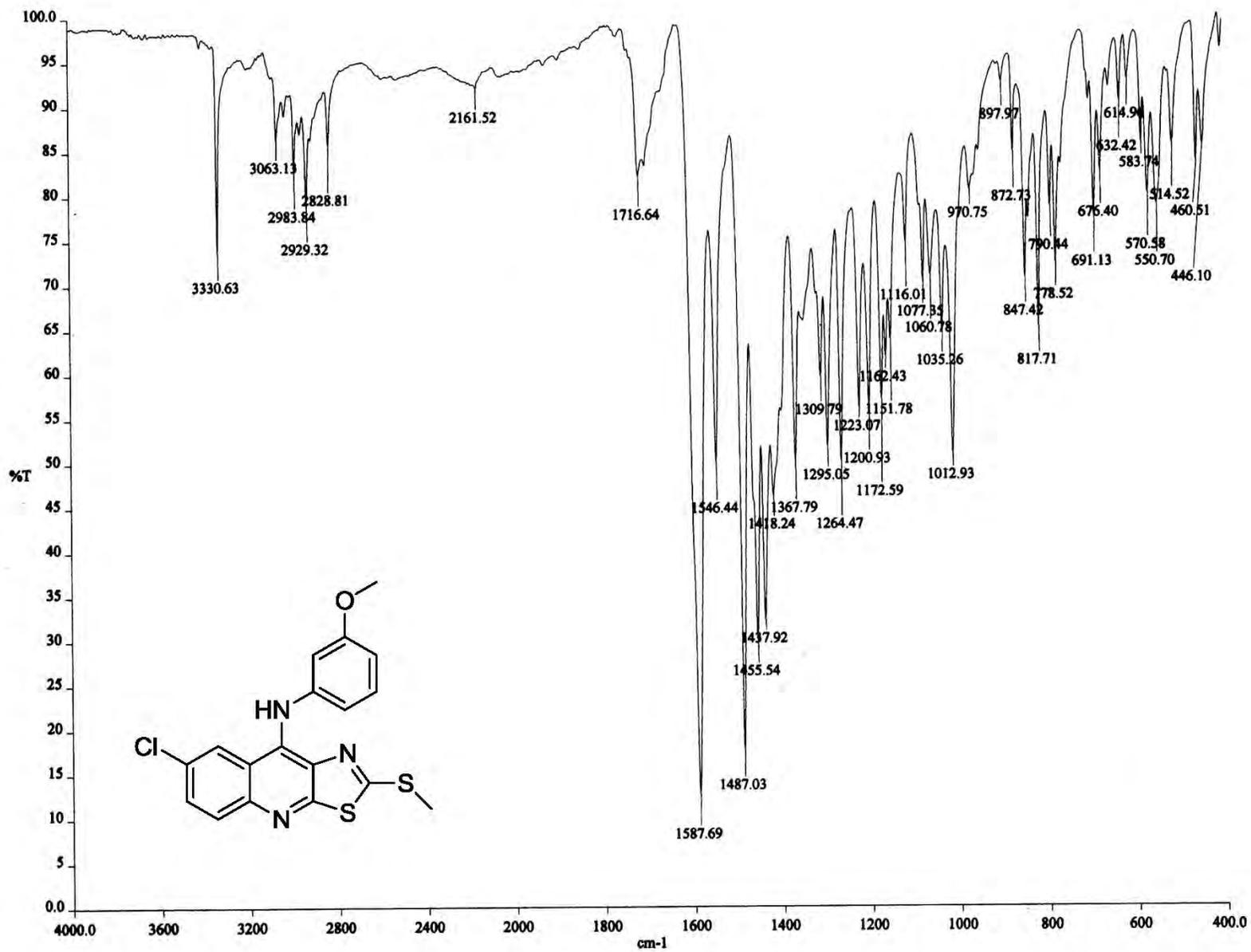
**Espectro 28.** Espectro de masas del compuesto **6g**.



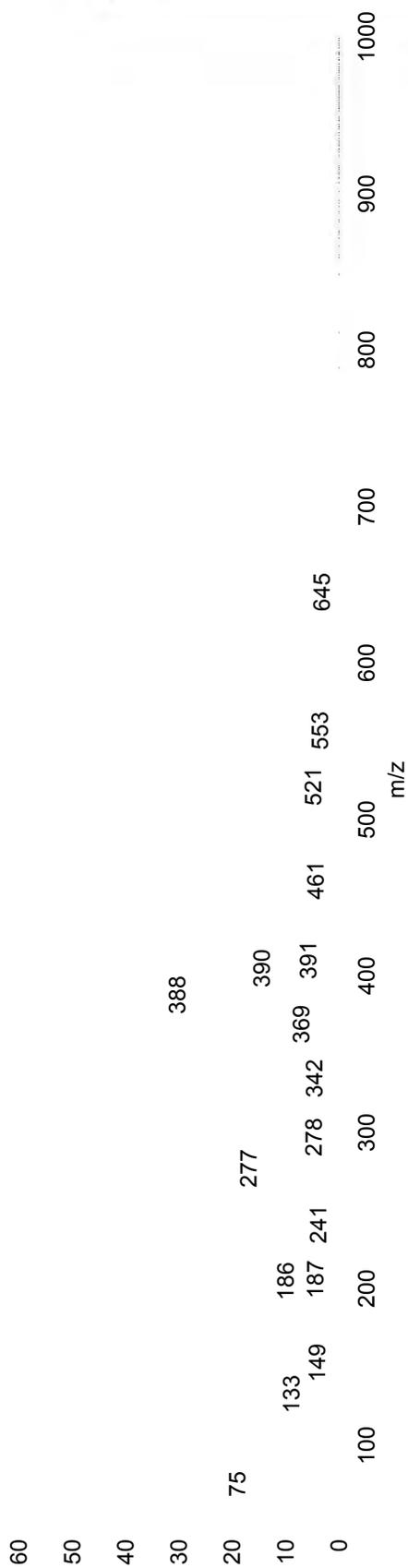
OT6066\_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.06E7  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]

4.5  
4.0  
3.5  
3.0  
2.5

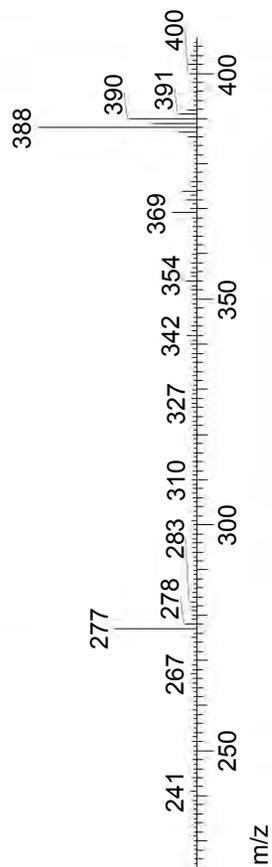
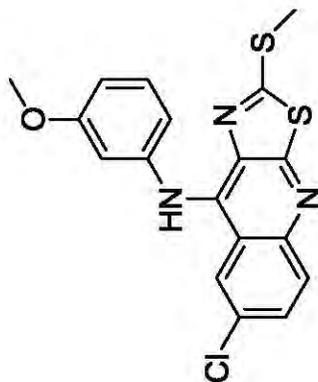
Espectro 29. Espectro de IR del compuesto 6h.





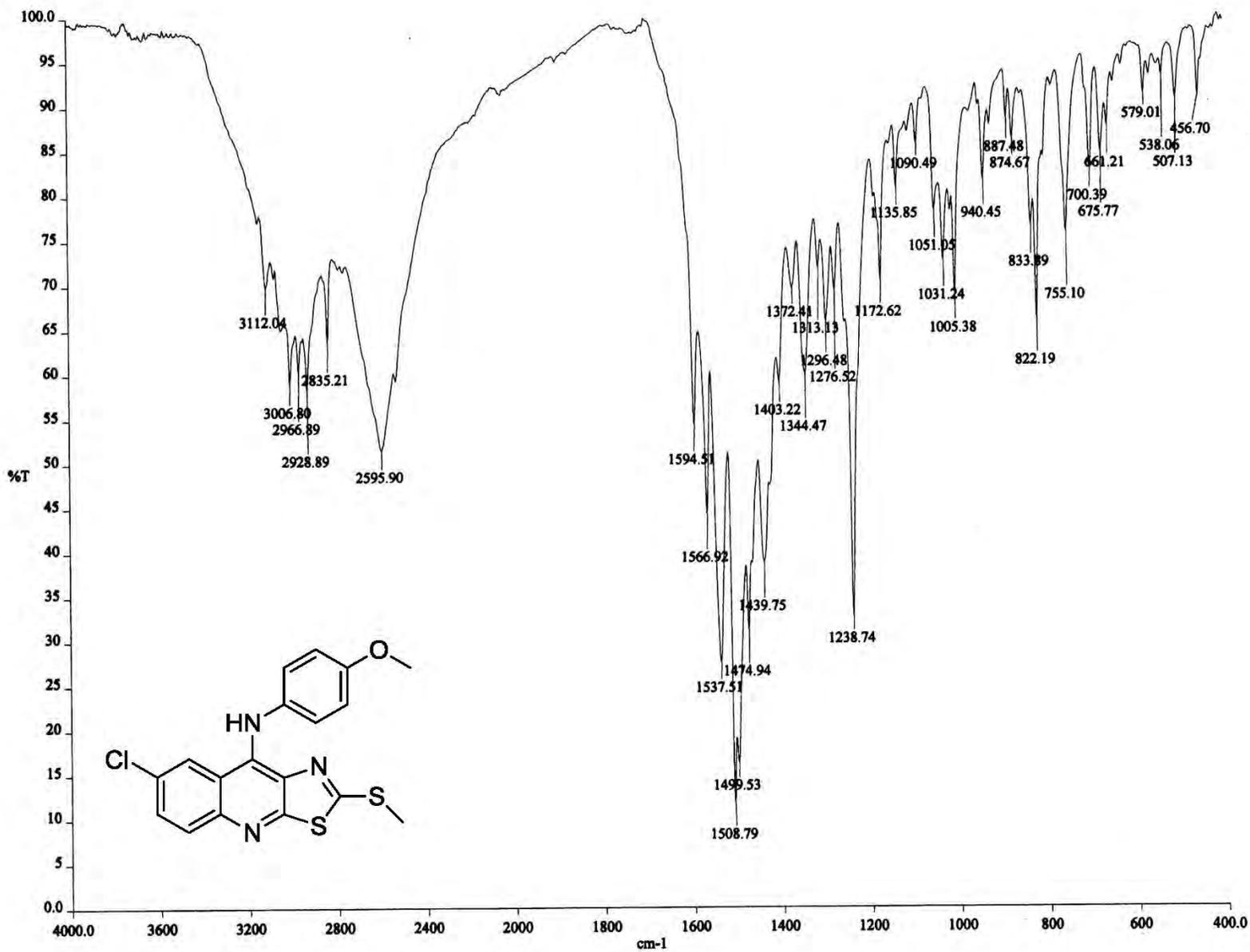


OT5896\_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.46E7  
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

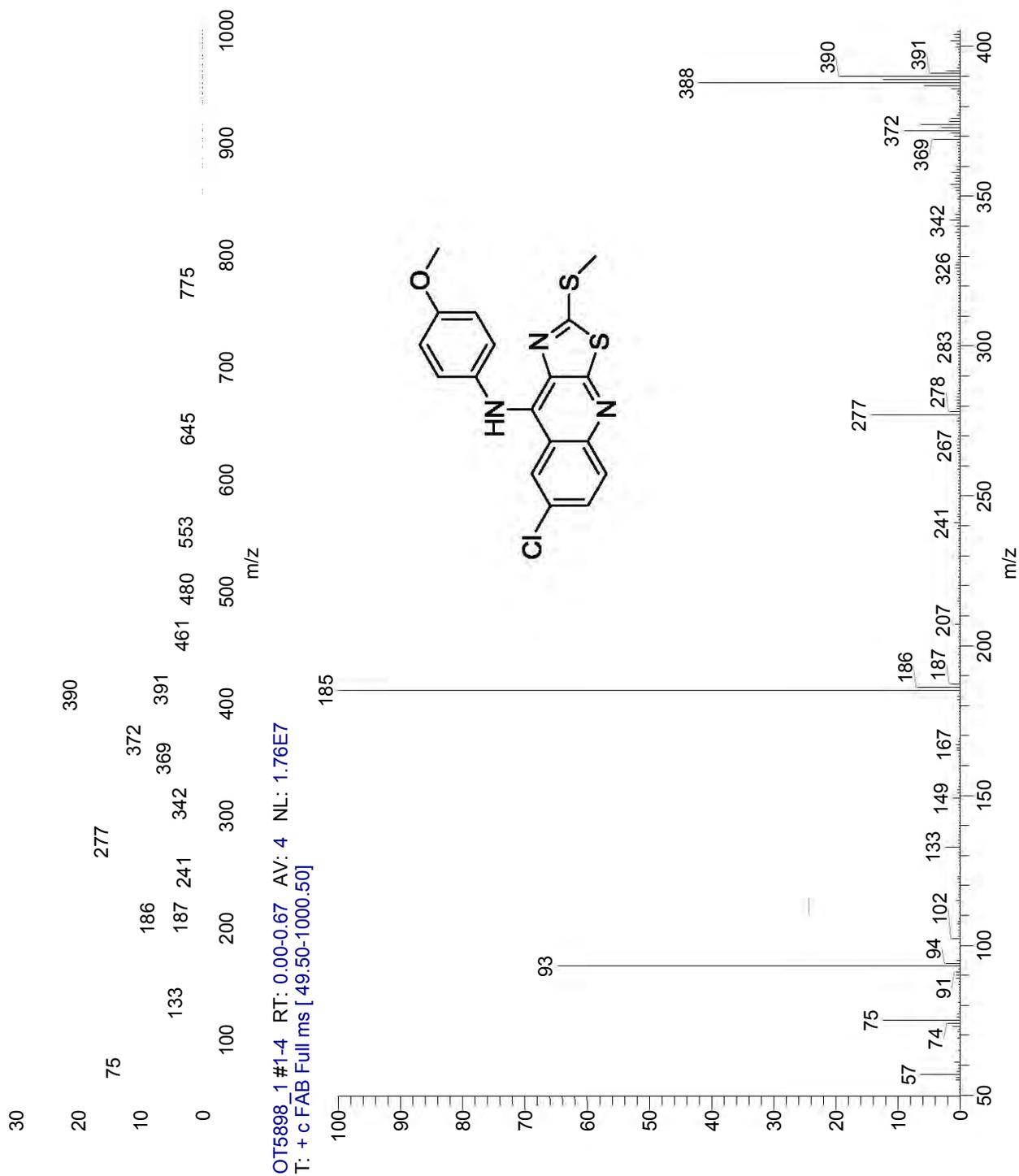


OT5896\_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.46E7  
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

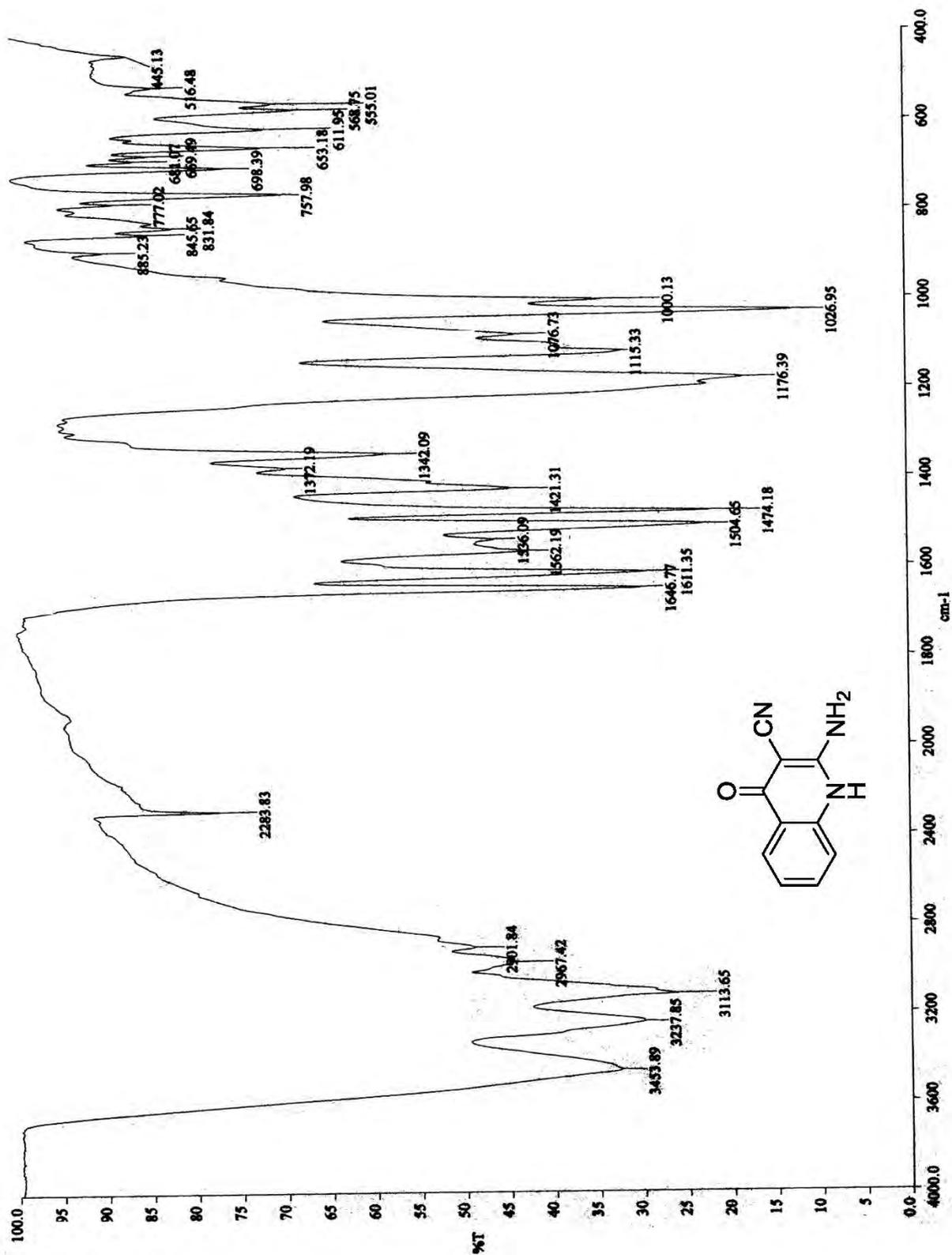
Espectro 31. Espectro de masas del compuesto 6h.





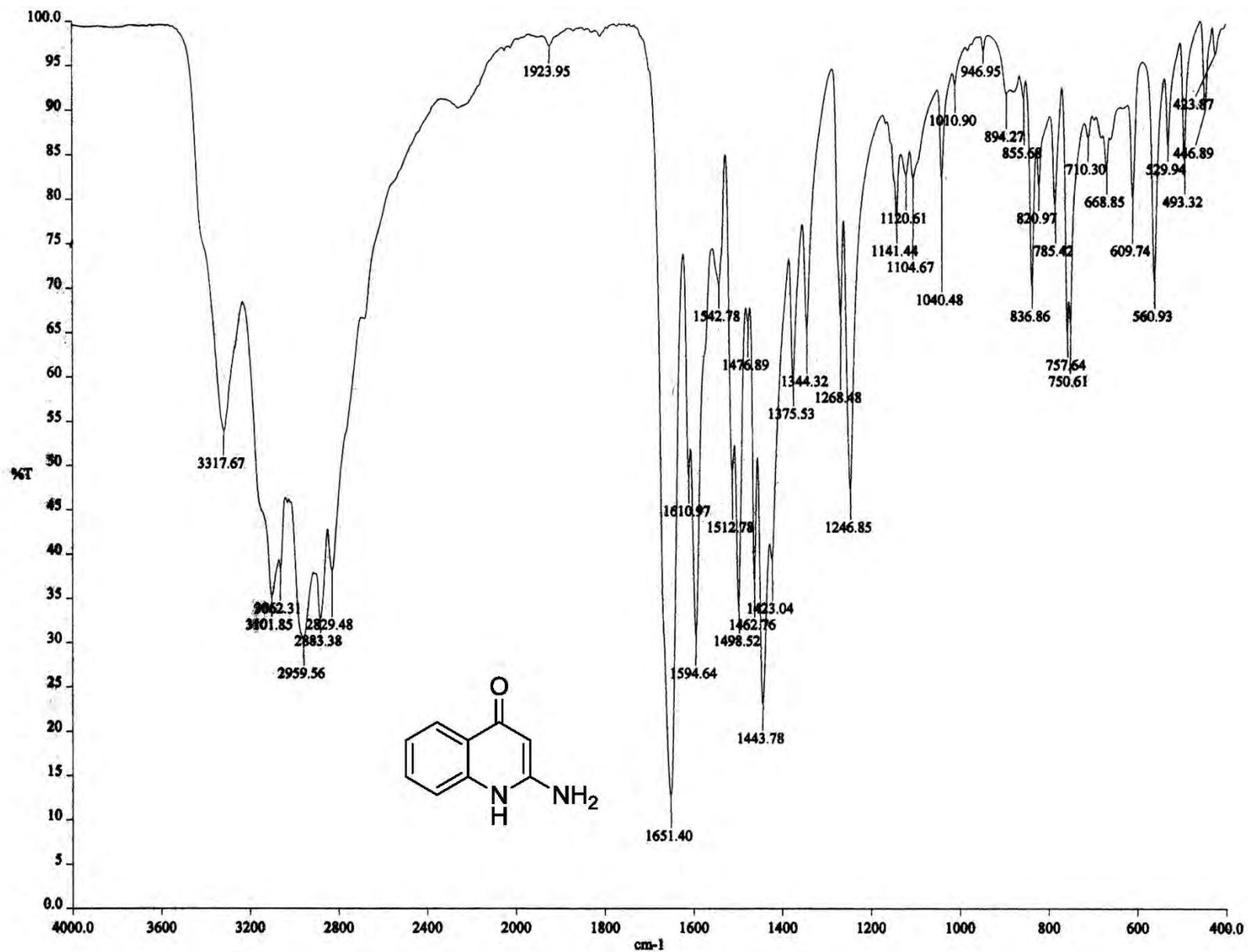


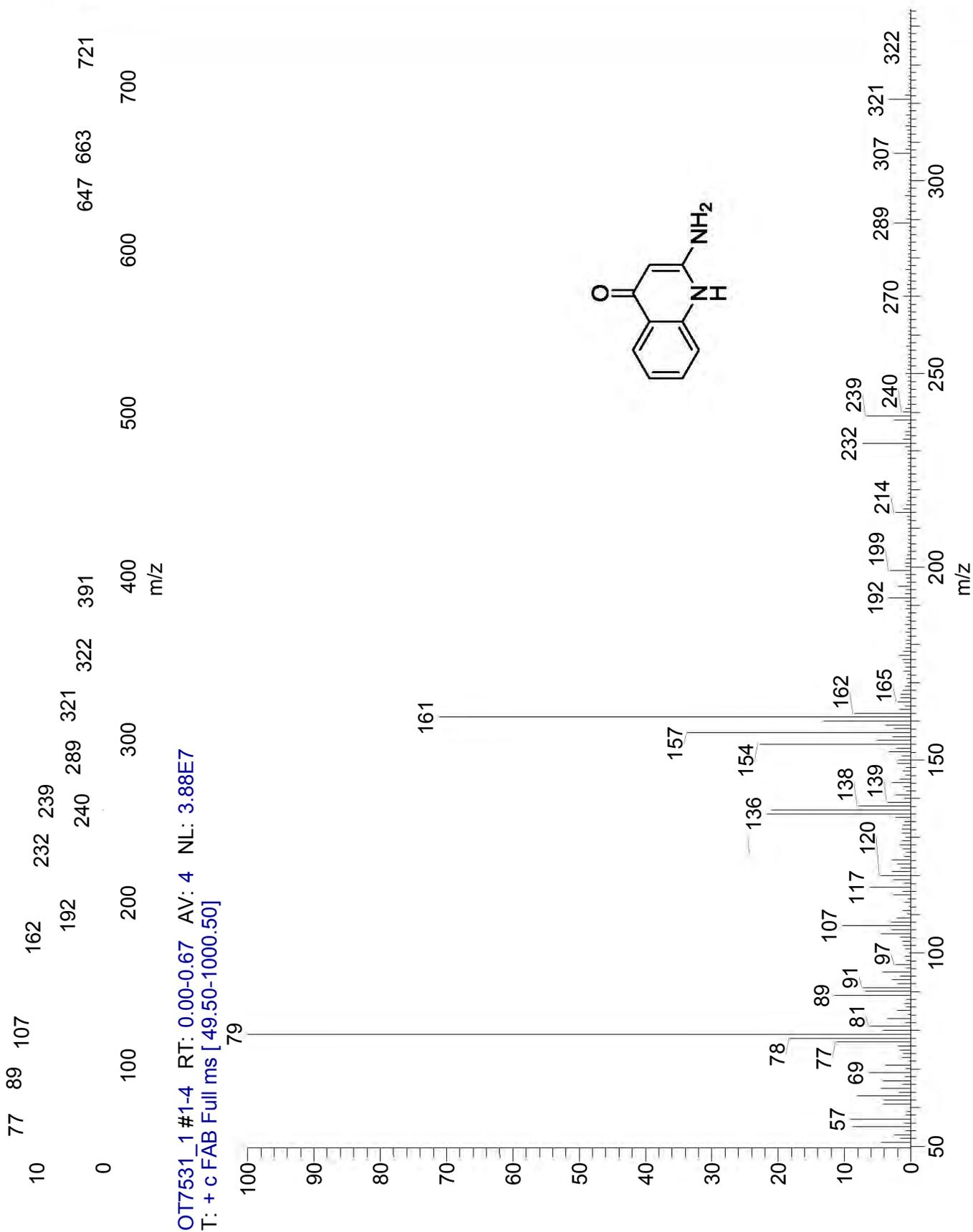
Espectro 34. Espectro de masas del compuesto 6i.



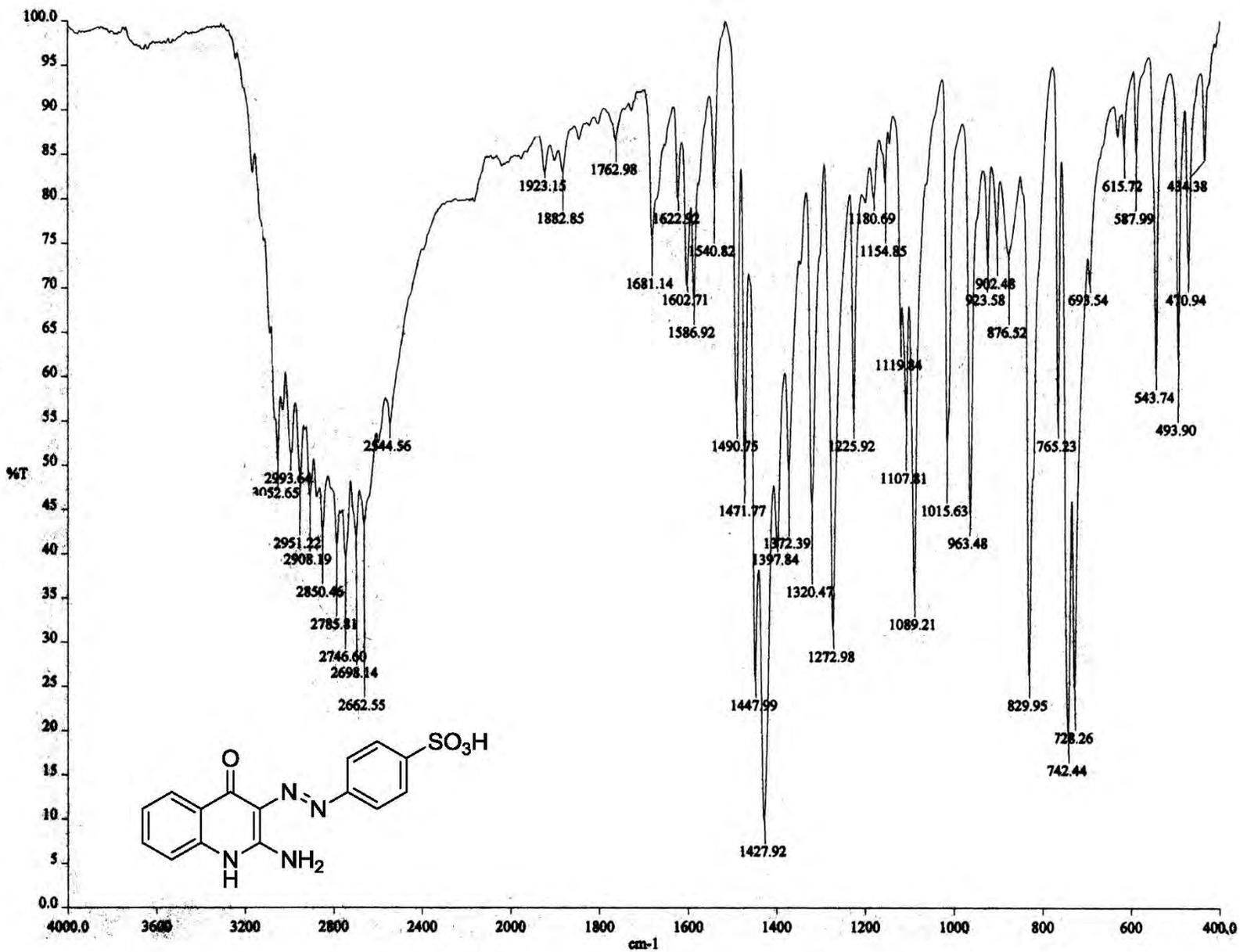
Espectro 35. Espectro de IR del compuesto 12.

Espectro 36. Espectro de IR del compuesto 13.



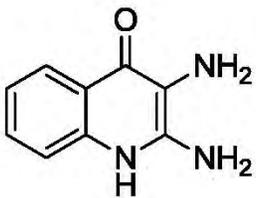
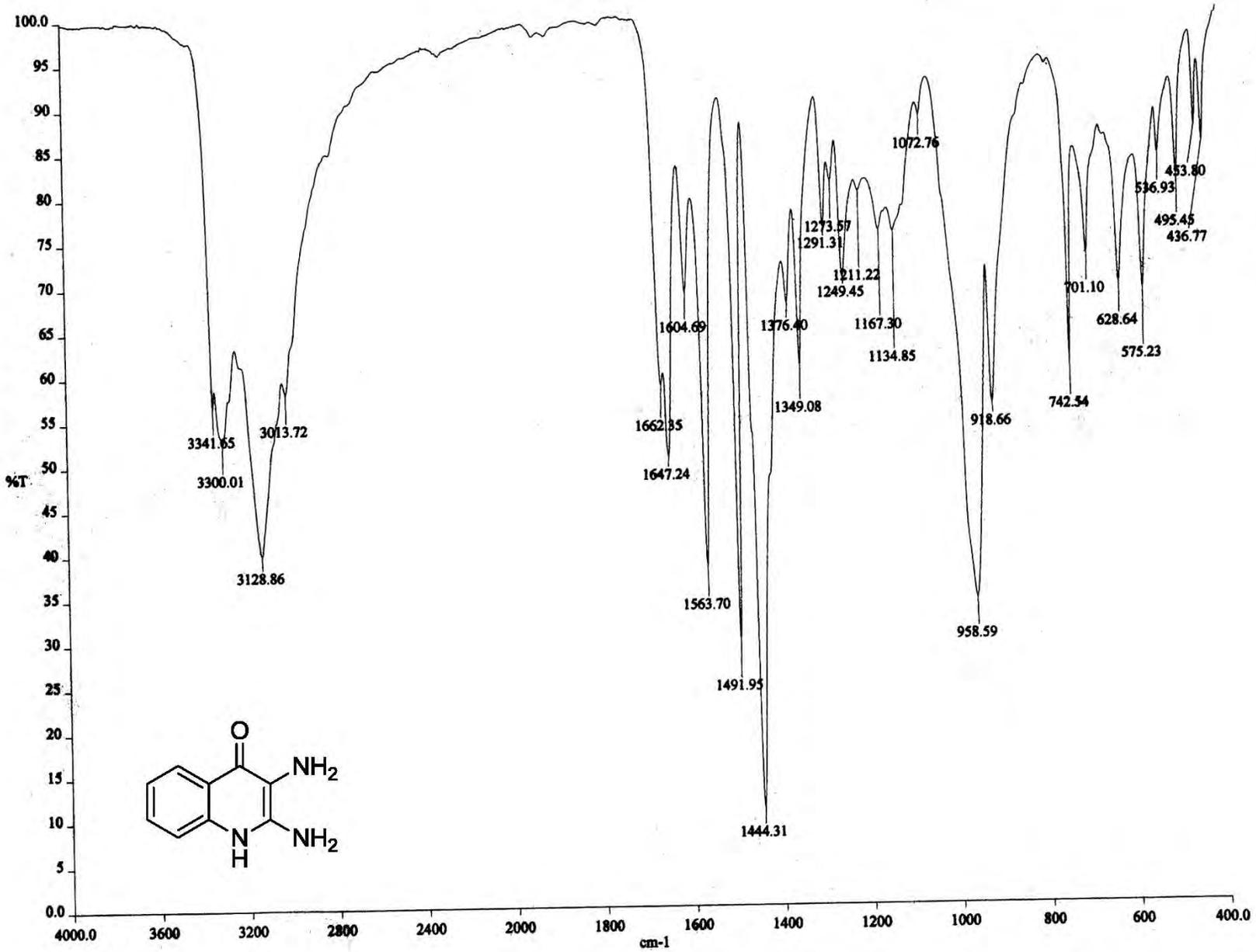


Espectro 37. Espectro de masas del compuesto 13.



Espectro 38. Espectro de IR del compuesto 14.





Espectro 39. Espectro de IR del compuesto 15.





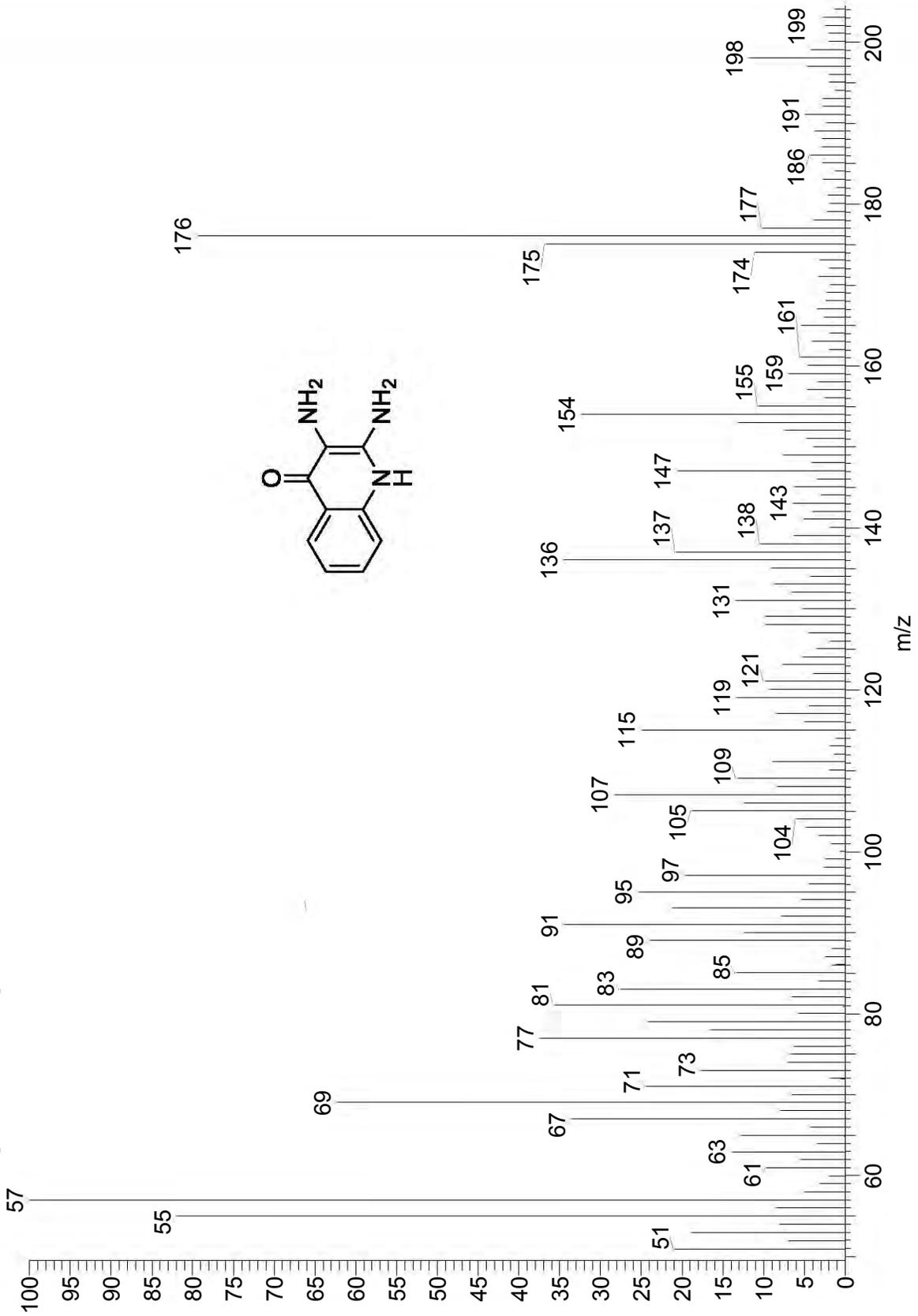
DIAM

3/6/2012 8:17:08 PM

D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT7566\_1

OT7566\_1 #4 RT: 0.67 AV: 1 NL: 4.59E6

T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

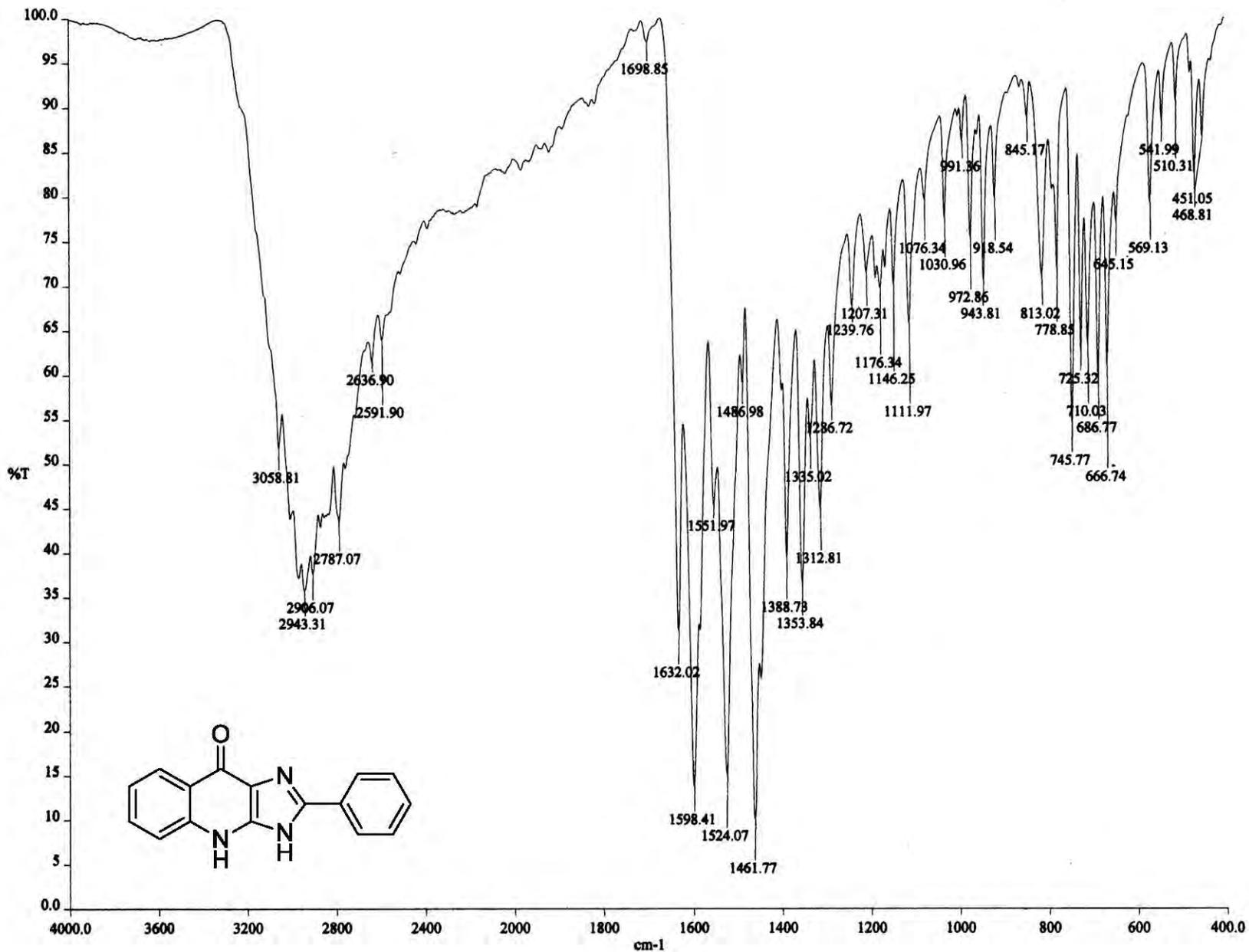


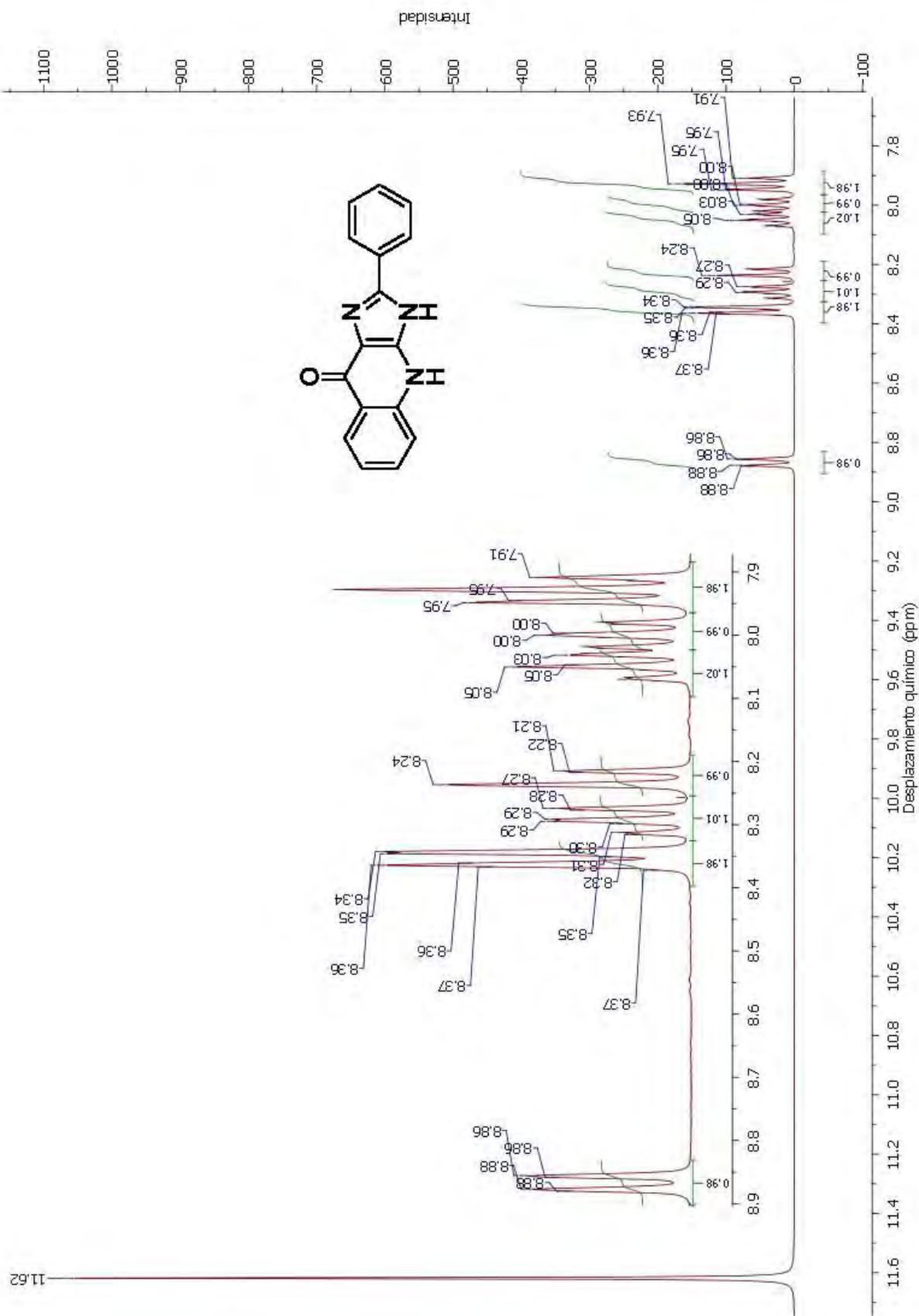
Espectro 40. Espectro de masas del compuesto 15.

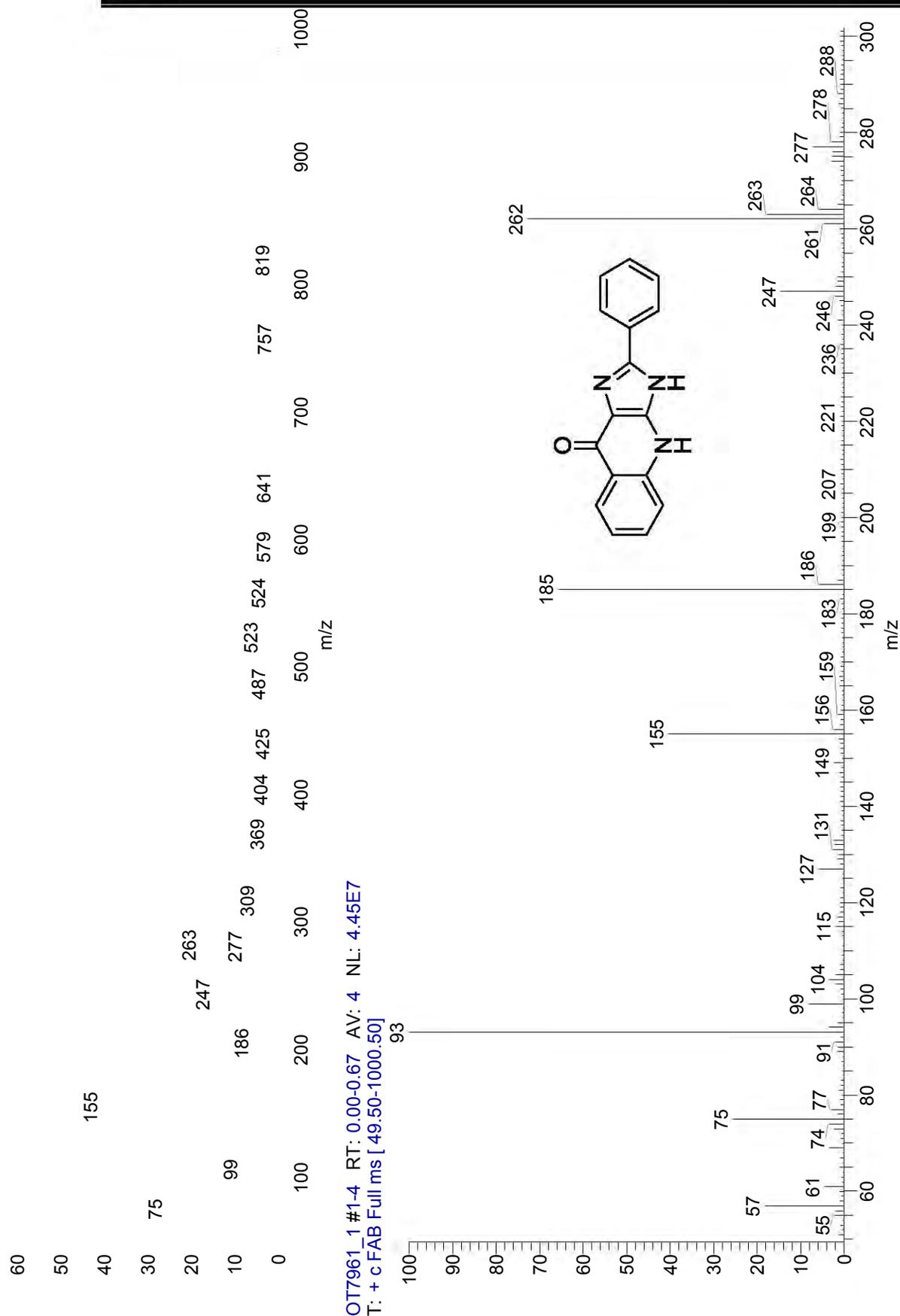




Espectro 41. Espectro de IR del compuesto 16a.



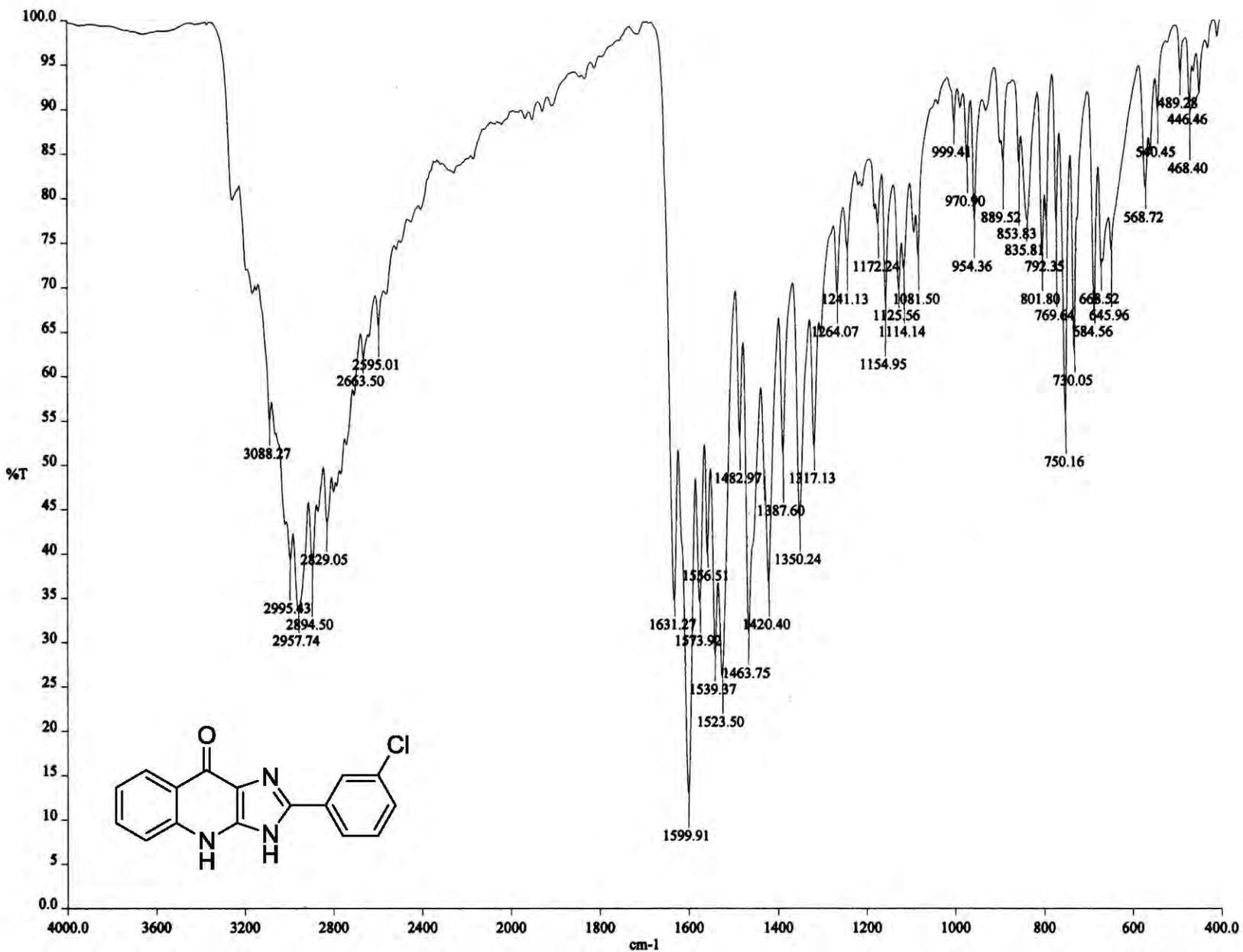
Espectro 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 16a.



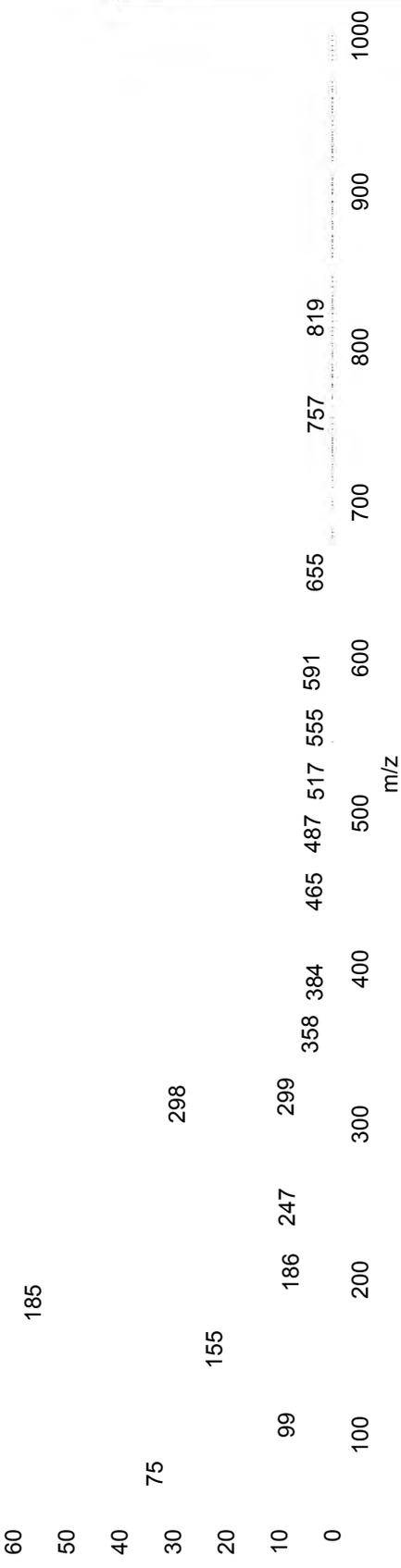
Espectro 43. Espectro de masas del compuesto 16a.

OT7961\_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 4.45E7  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]

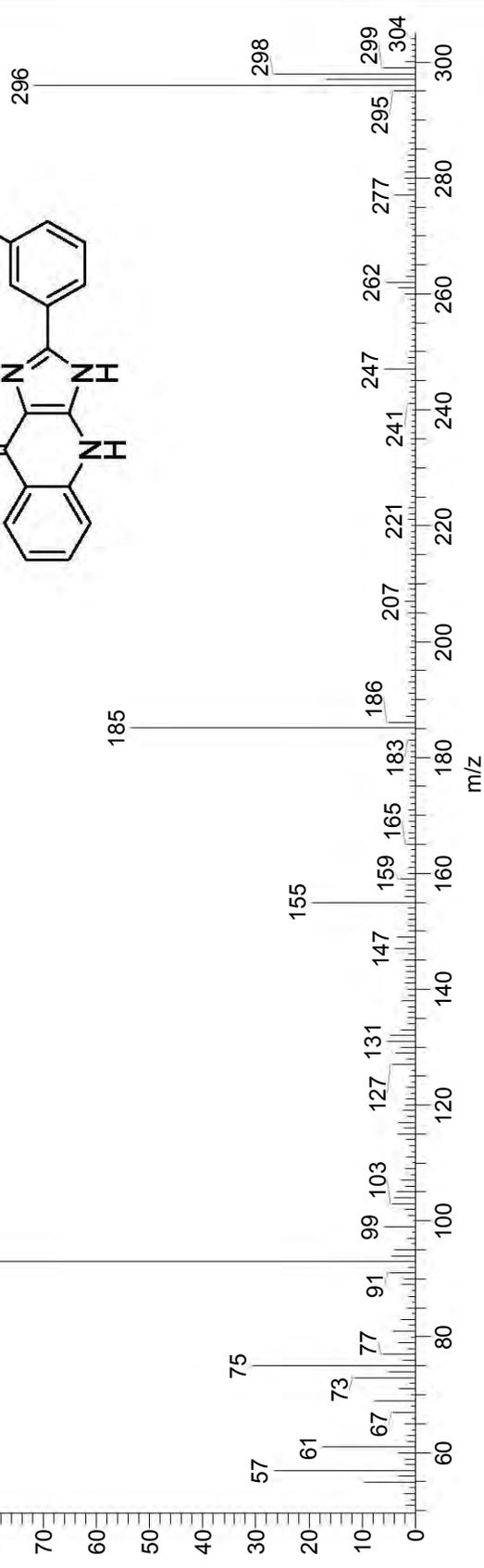
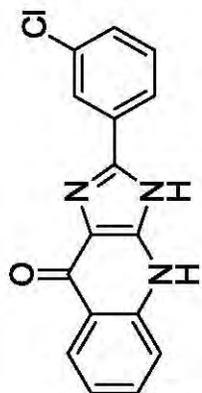
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6







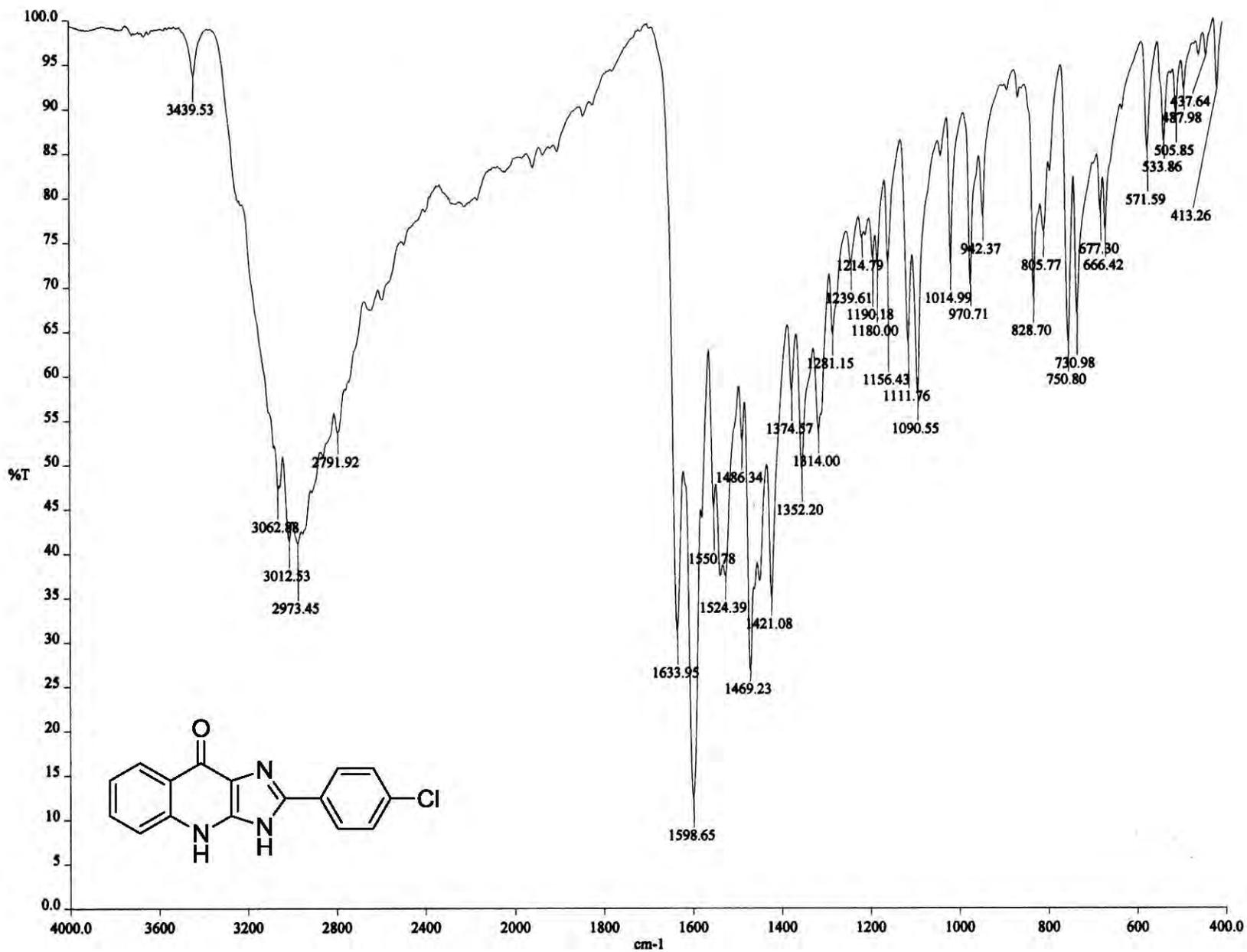
OT7962\_2 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 4.68E6  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]

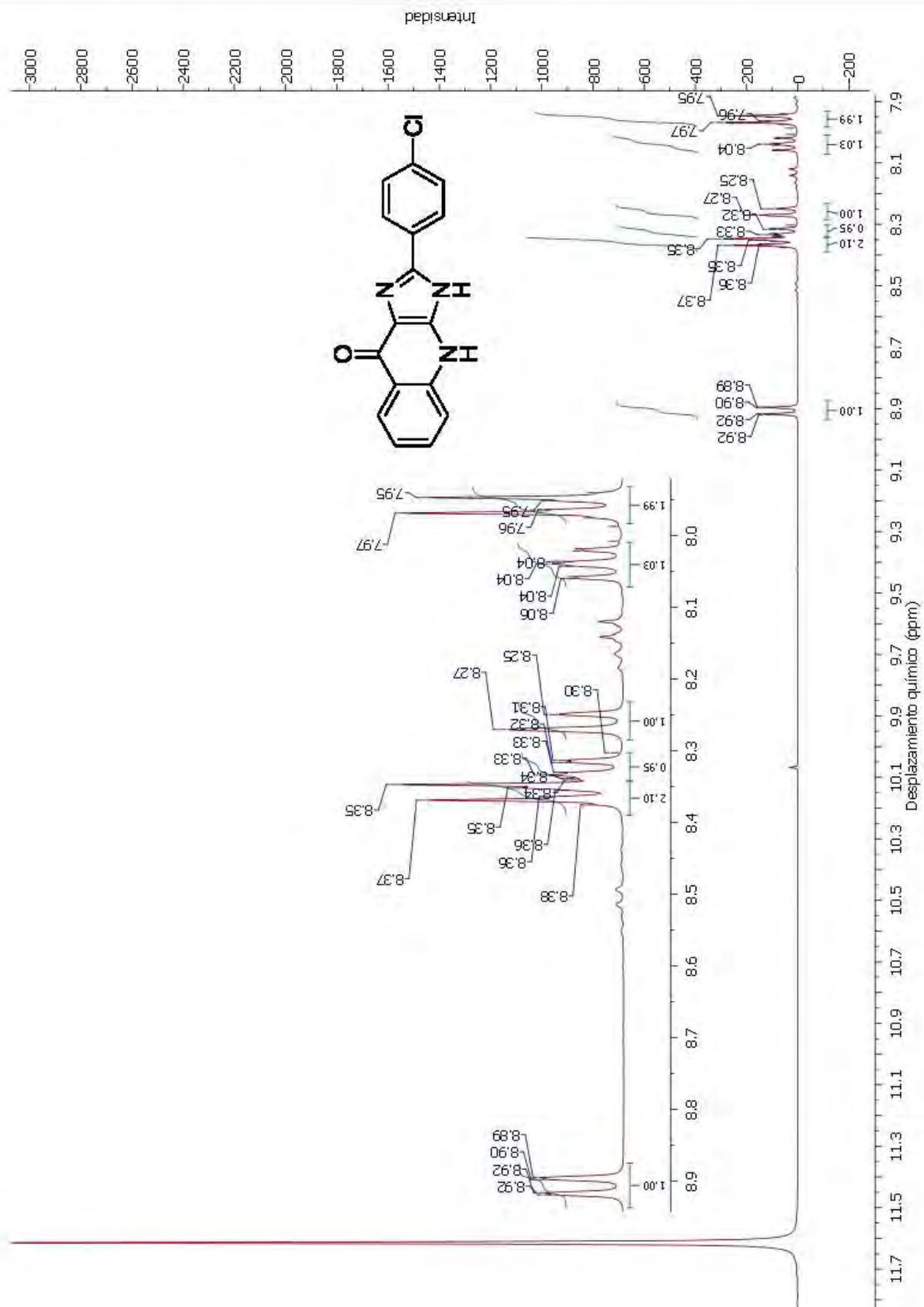


OT7962\_2 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 4.68E6  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]

**Espectro 46.** Espectro de masas del compuesto **16b**.

**Espectro 47.** Espectro de IR del compuesto **16c**.



Espectro 48. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 16c.

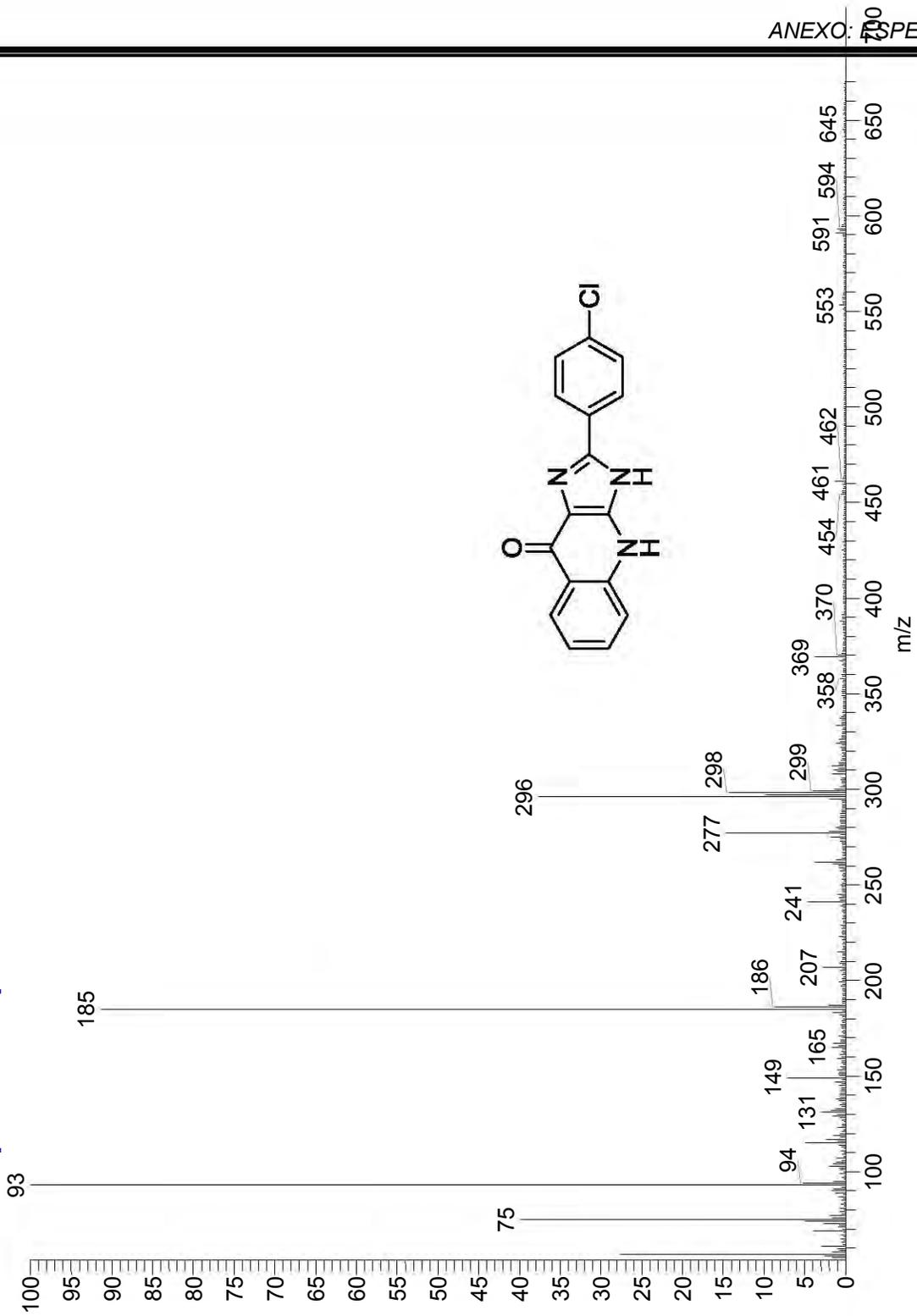
I2-4CL

6/14/2012 7:26:17 PM

D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT8115\_1

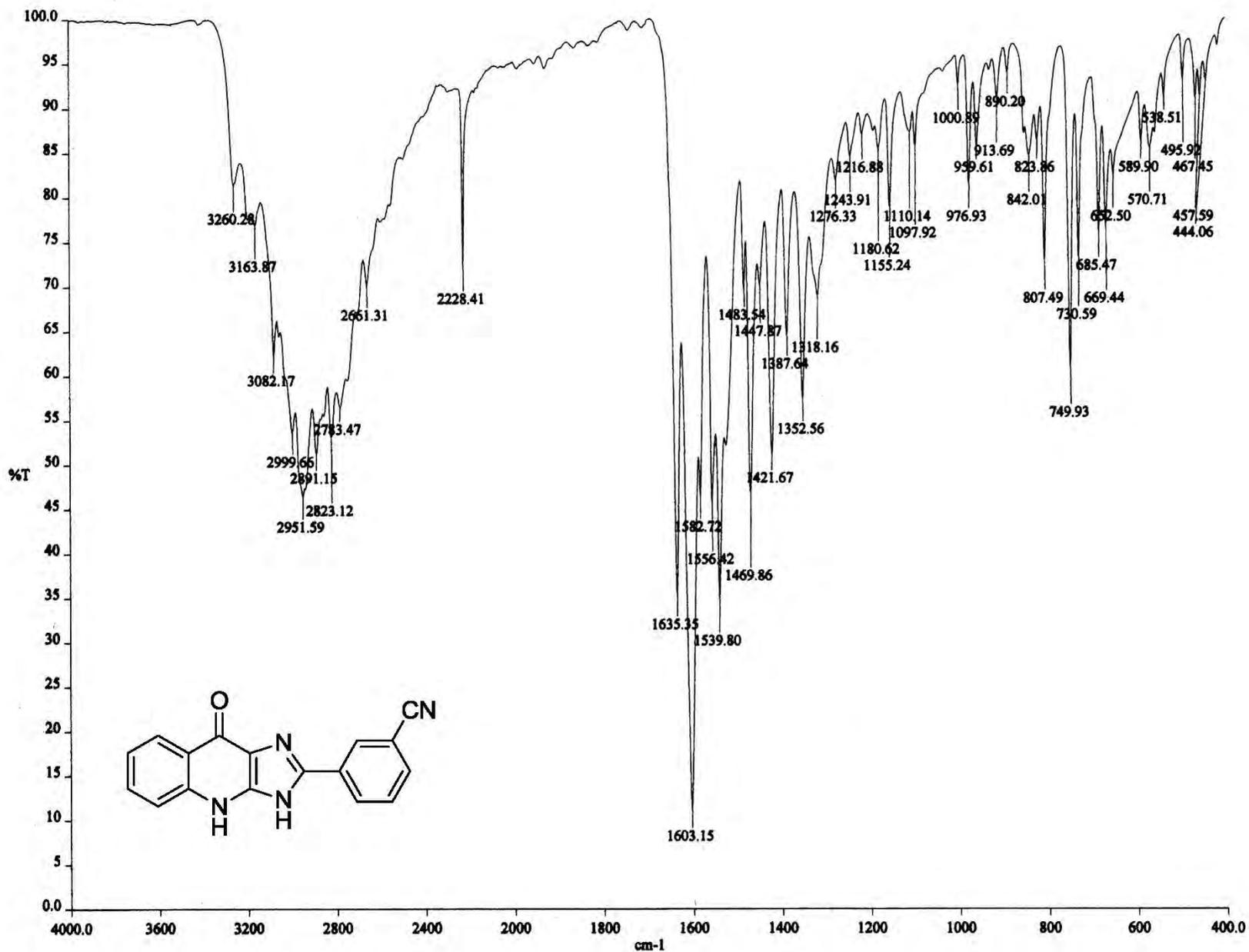
OT8115\_1 #3-4 RT: 0.45-0.67 AV: 2 NL: 1.13E8

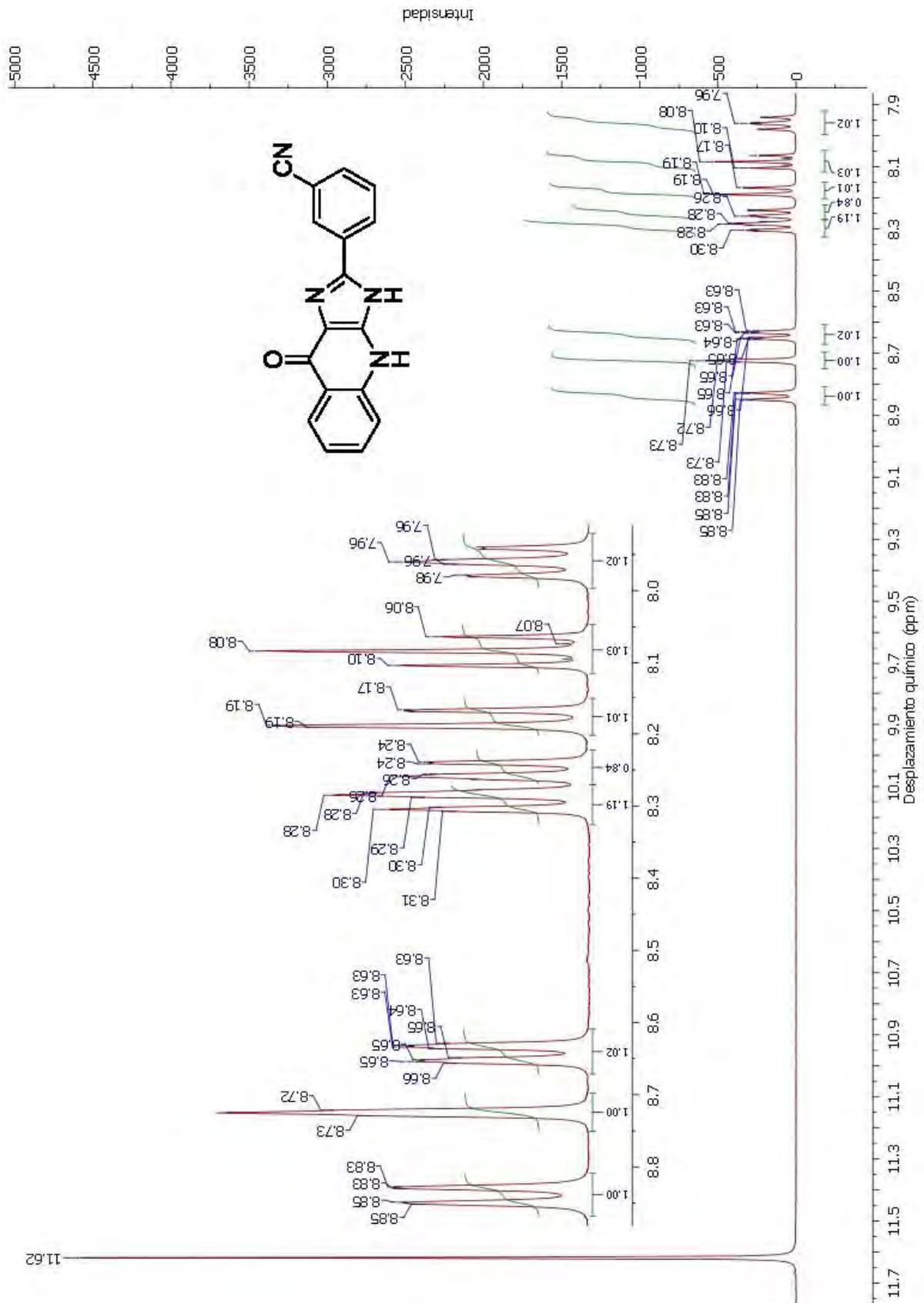
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]

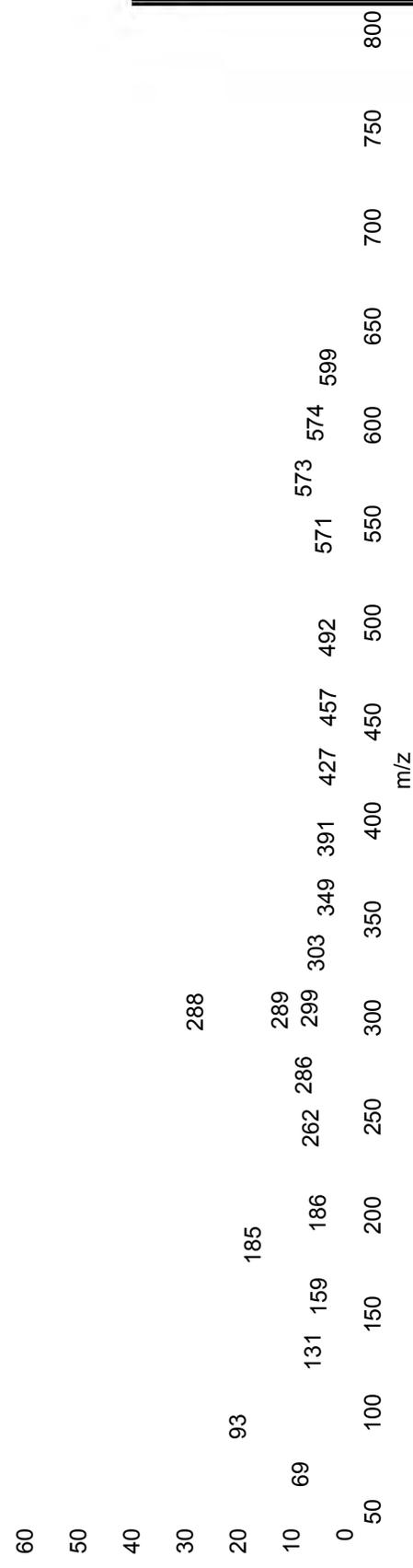


Espectro 49. Espectro de masas del compuesto 16c.

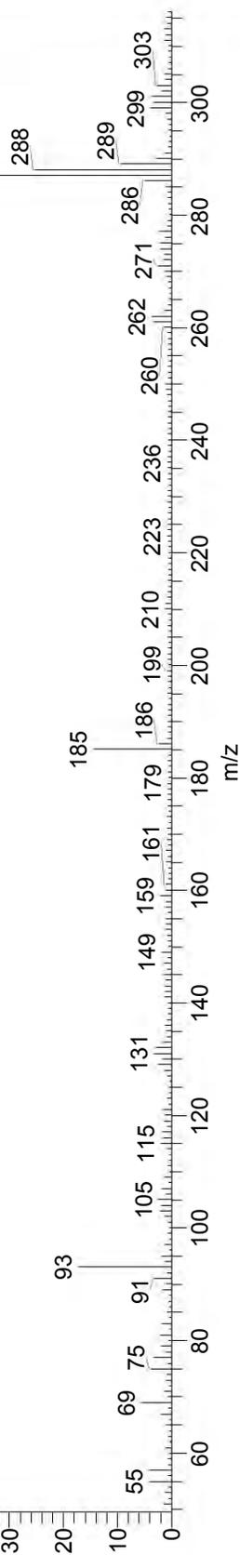
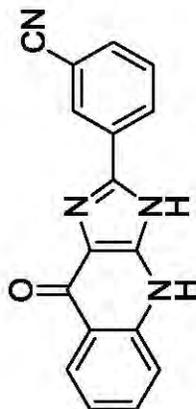
Espectro 50. Espectro de IR del compuesto 16d.



Espectro 51. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 16d.



OT7002\_2 #1-4 RT: 0.00-0.62 AV: 4 NL: 2.15E7  
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]



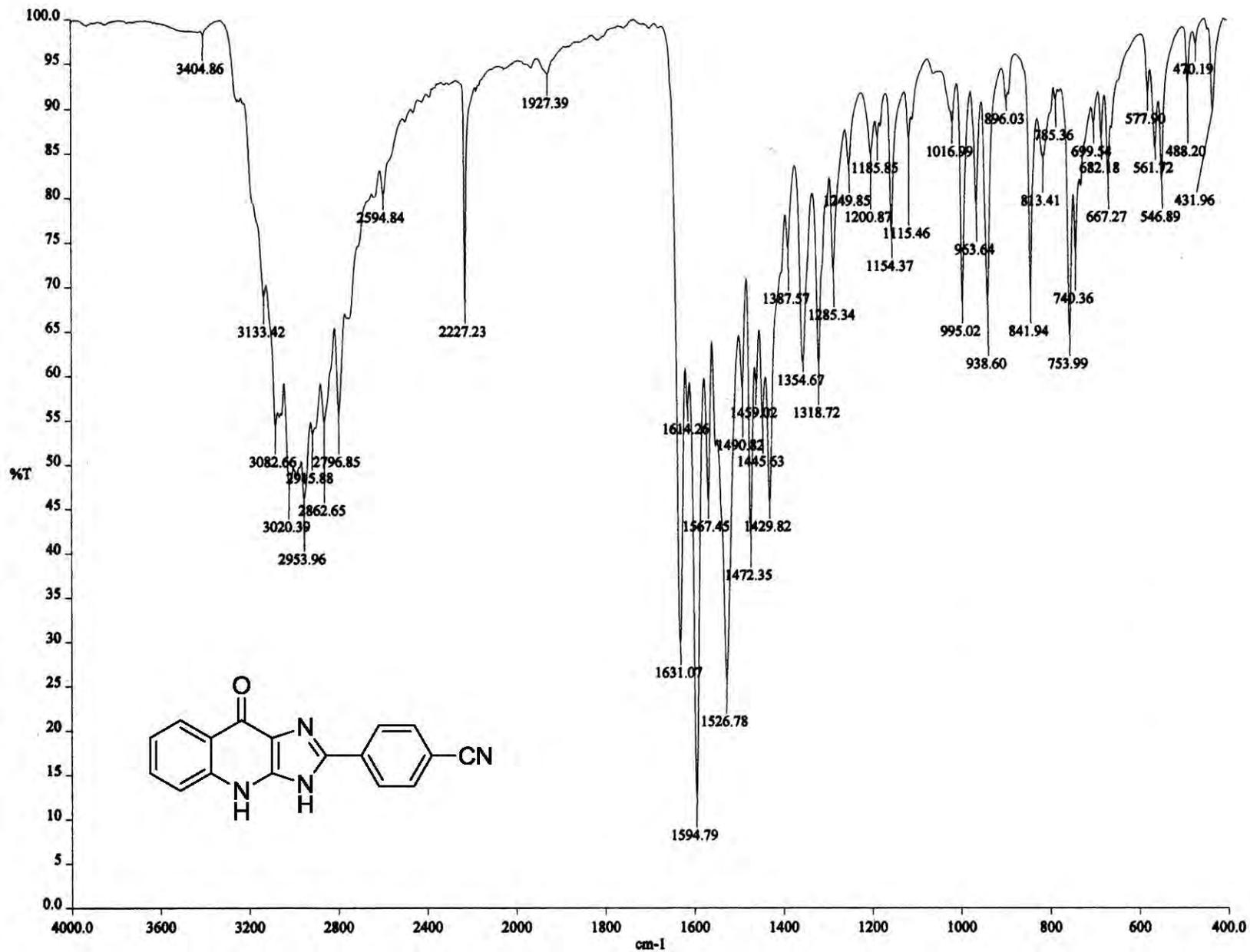
OT7002\_2 #1-4 RT: 0.00-0.62 AV: 4 NL: 2.15E7  
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]

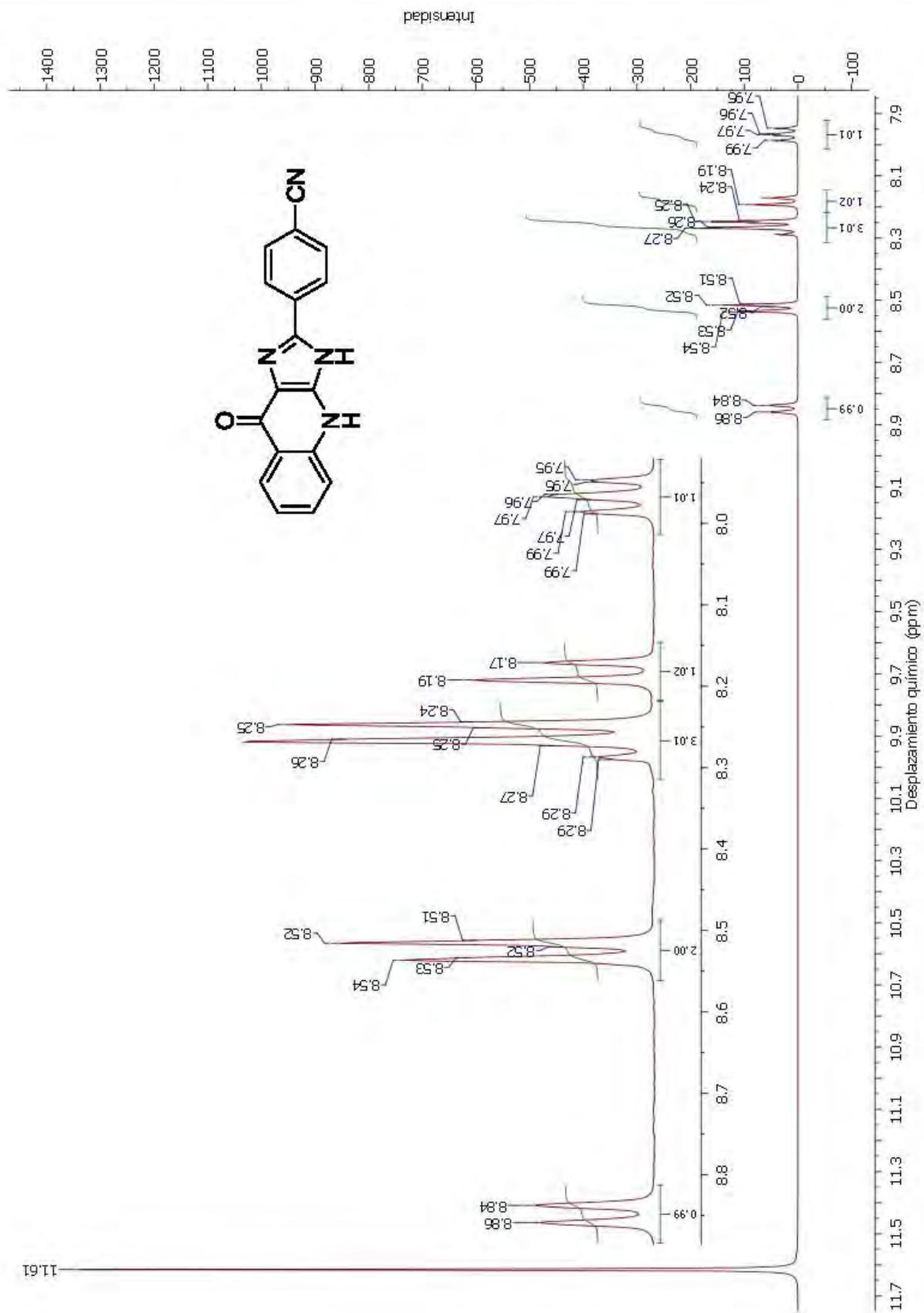
**Espectro 52.** Espectro de masas del compuesto **16d**.

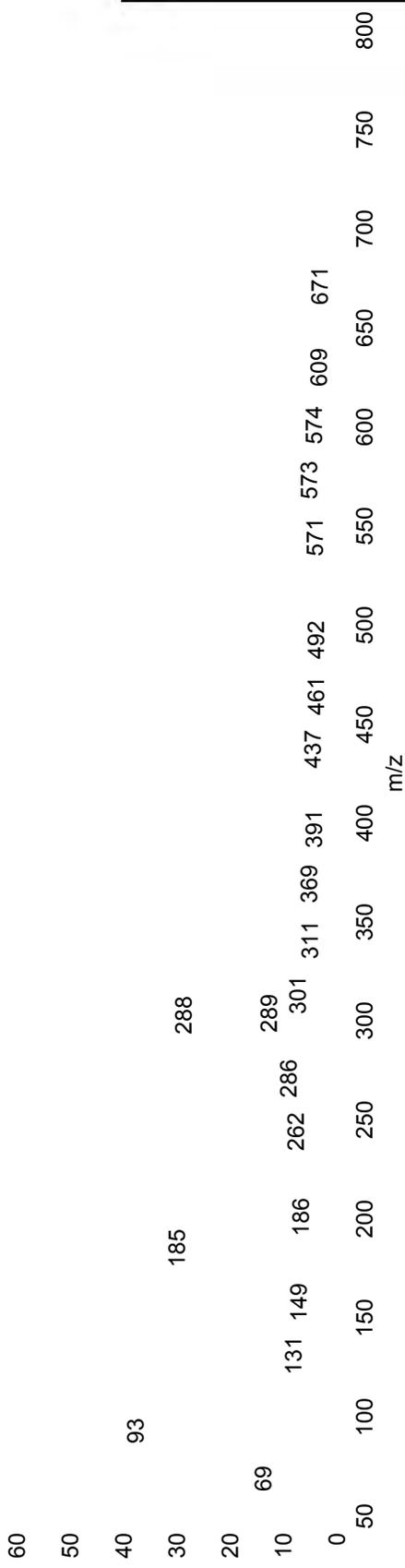
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6



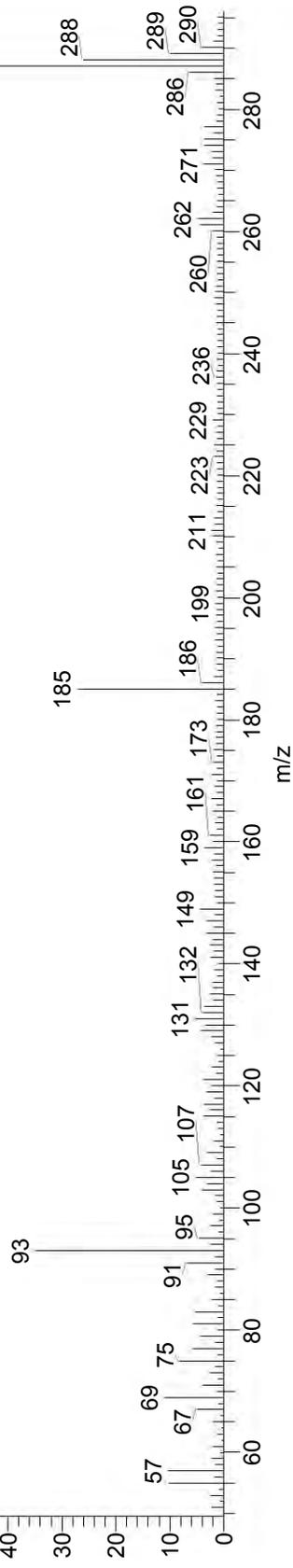
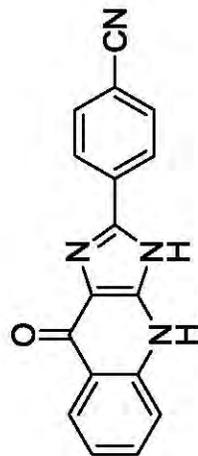
Espectro 53. Espectro de IR del compuesto 16e.



Espectro 54. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 16e.



OT7003\_1 #1-4 RT: 0.00-0.62 AV: 4 NL: 1.92E7  
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]

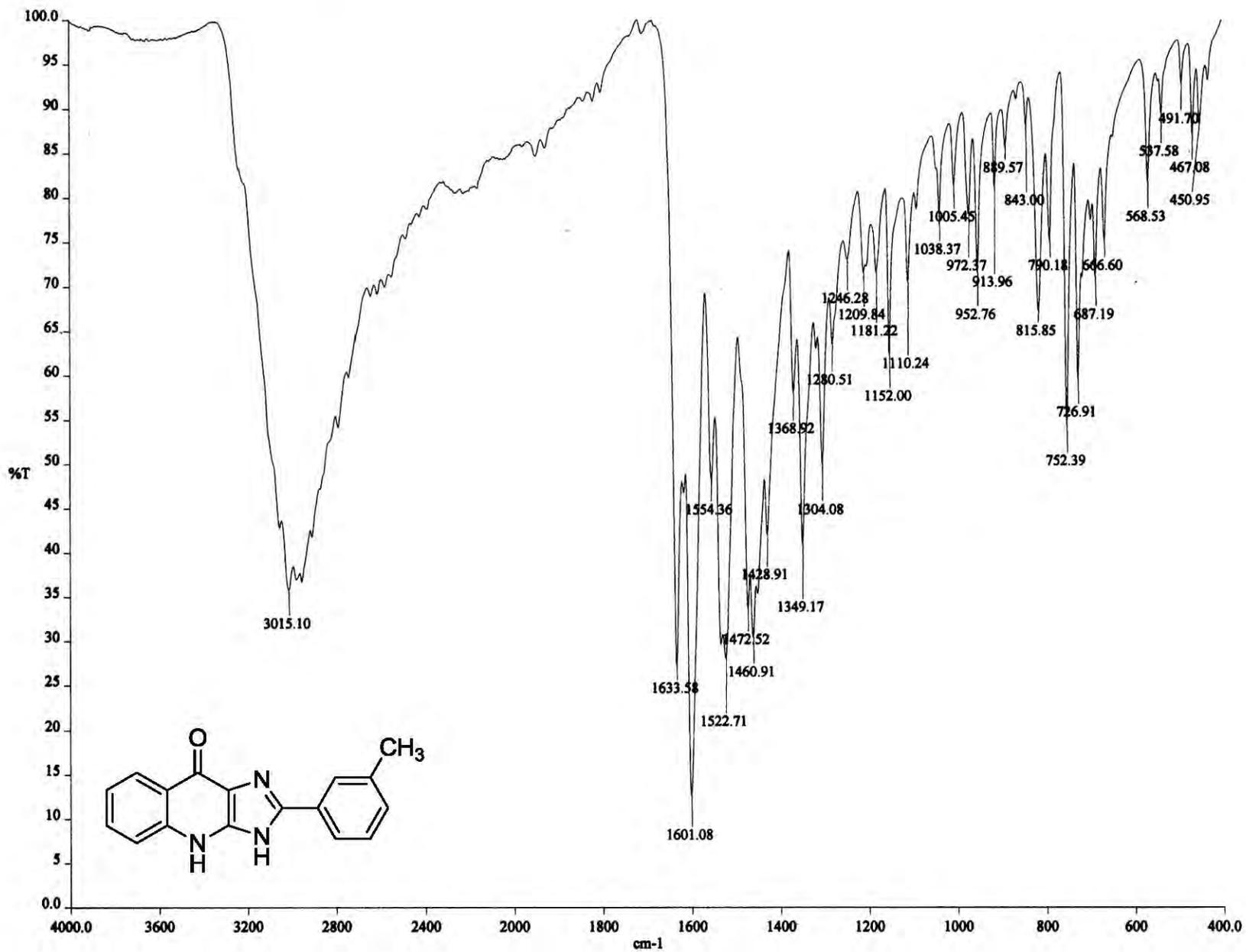


OT7003\_1 #1-4 RT: 0.00-0.62 AV: 4 NL: 1.92E7  
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]

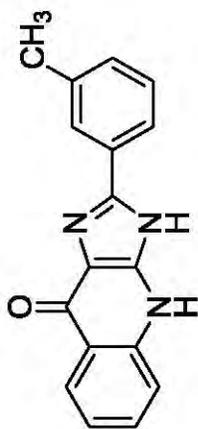
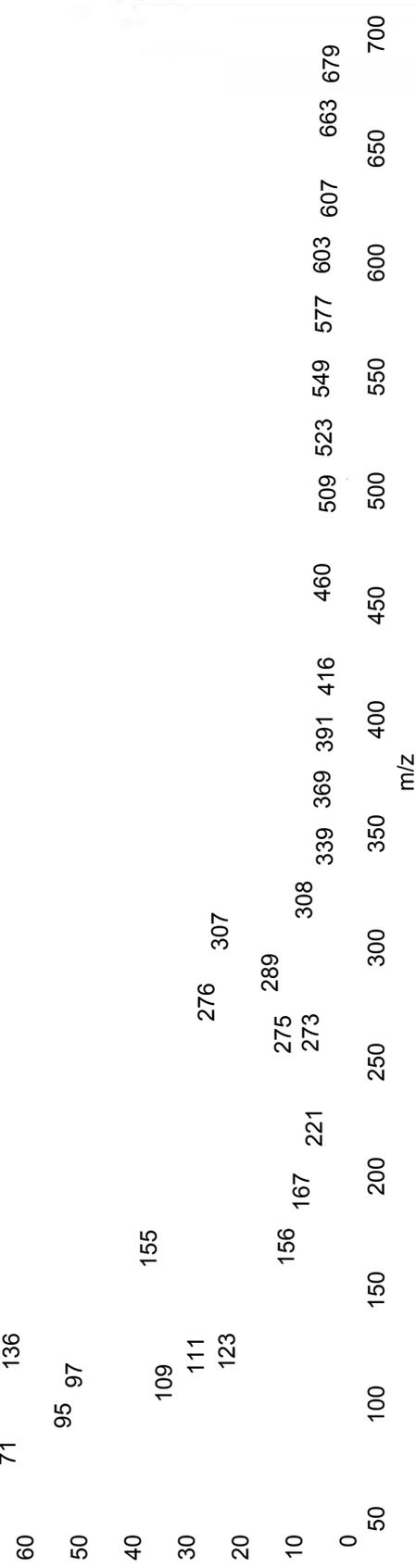
6.0 299  
5.5  
5.0 301  
4.5  
4.0  
3.5 303  
3.0

Espectro 55. Espectro de masas del compuesto 16e.

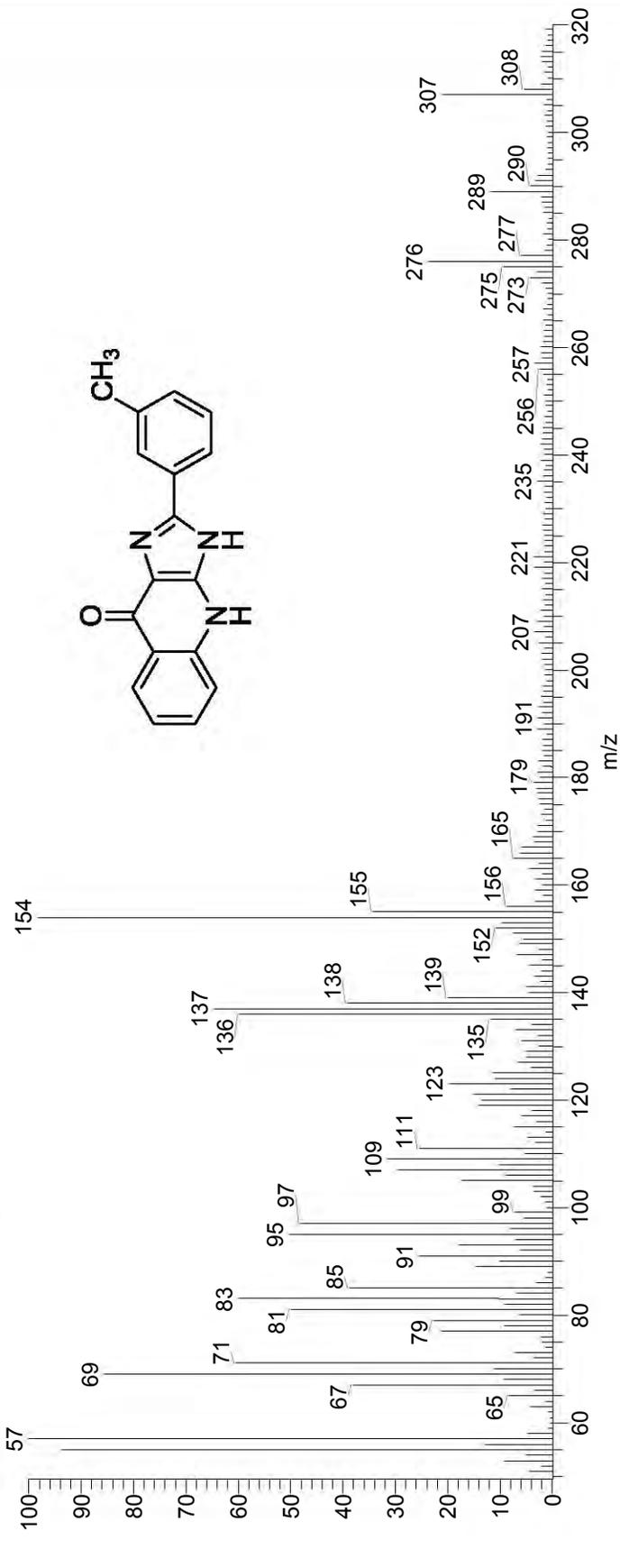
Espectro 56. Espectro de IR del compuesto 16f.





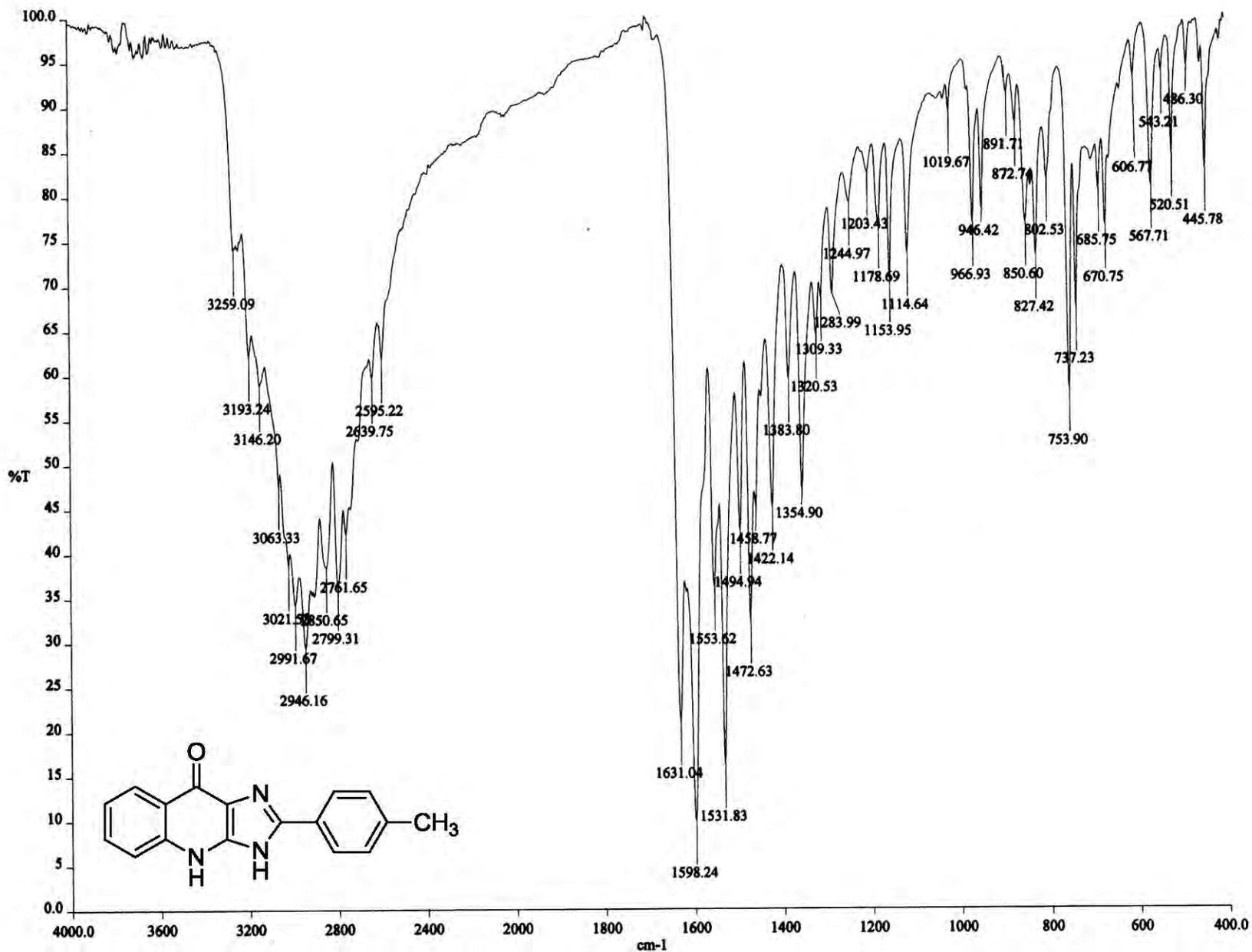


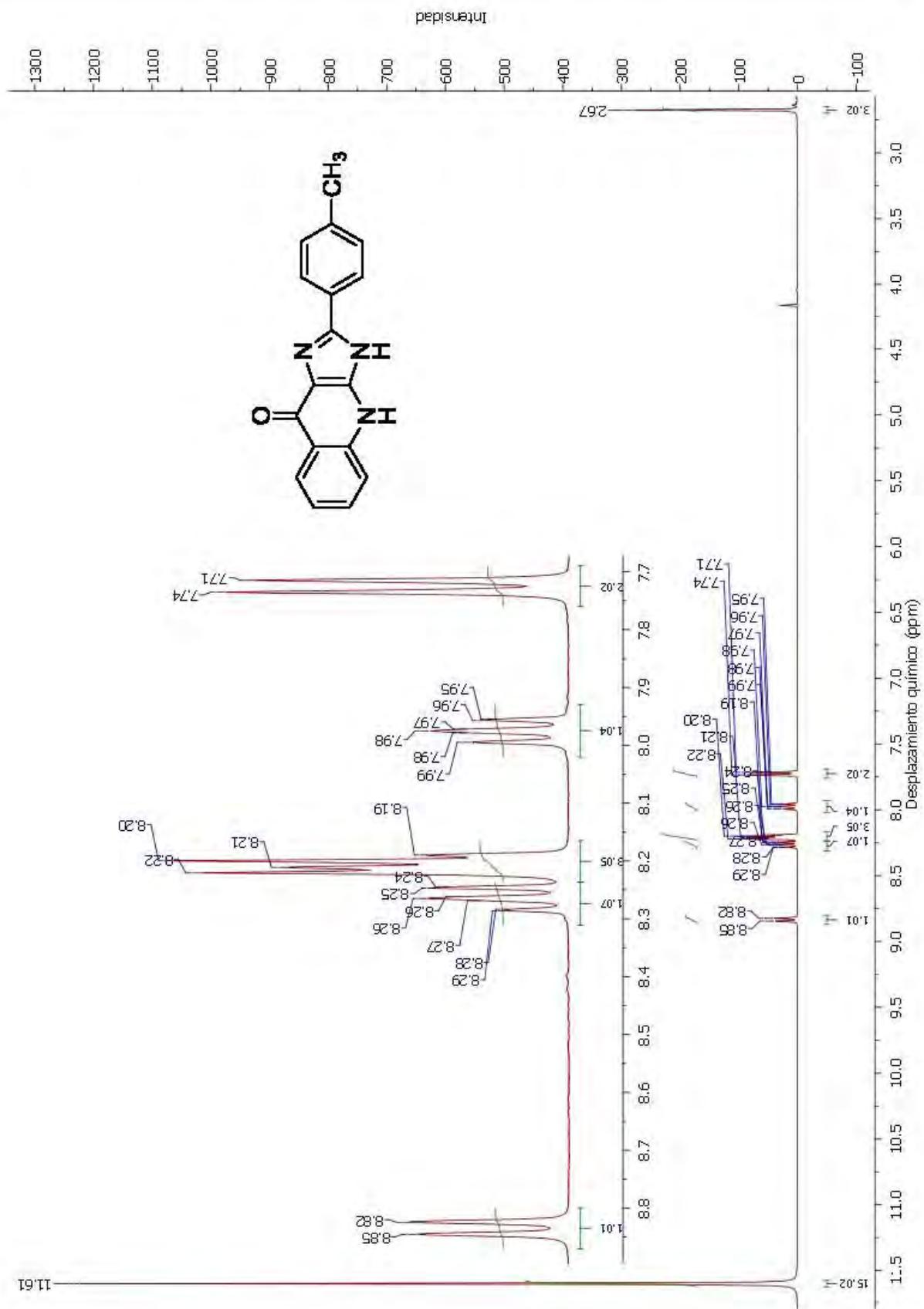
Espectro 58. Espectro de masas del compuesto 16f.

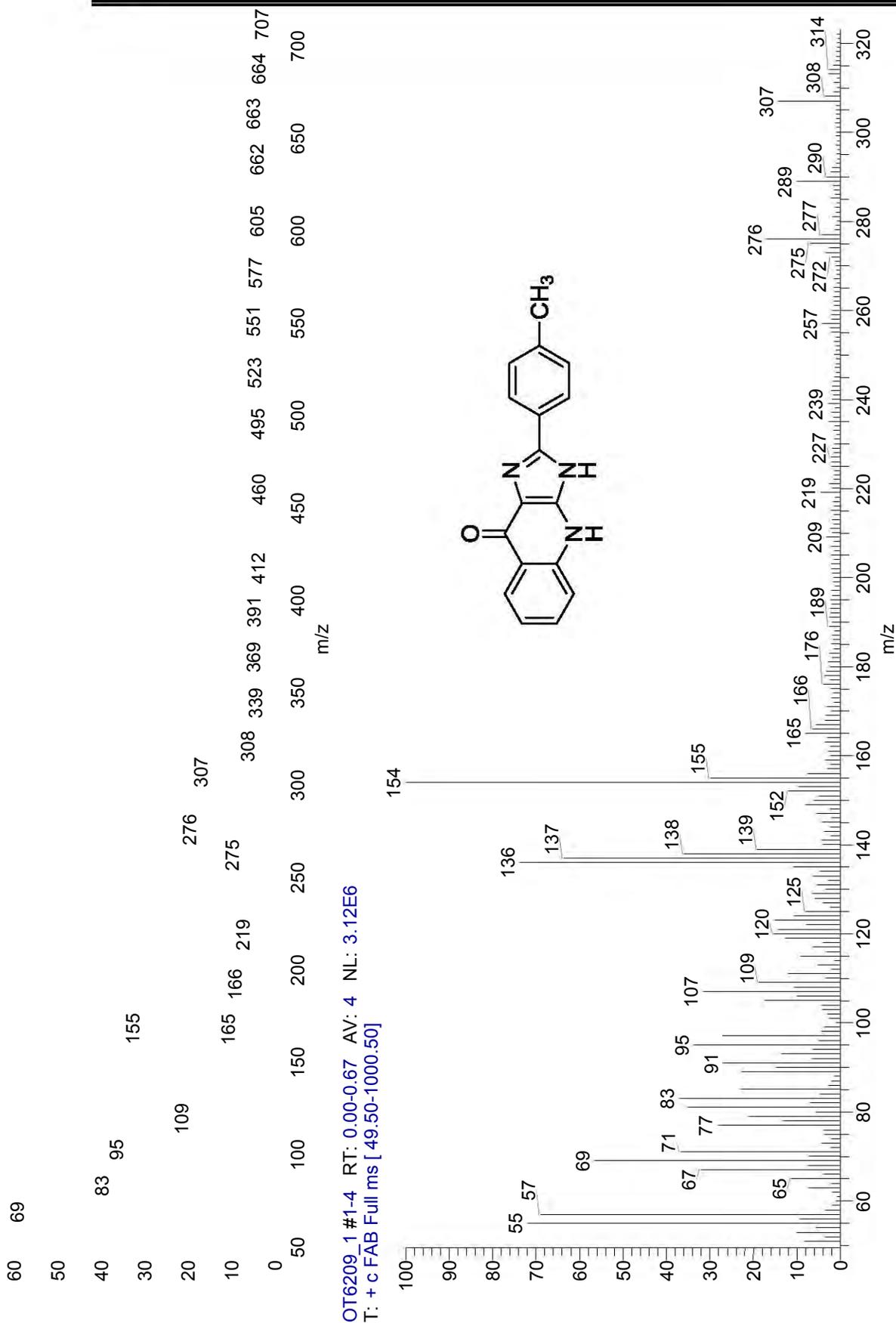


24	276
22	307
20	
18	
16	
14	
12	289

Espectro 59. Espectro de IR del compuesto 16g.



Espectro 60. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 16g.

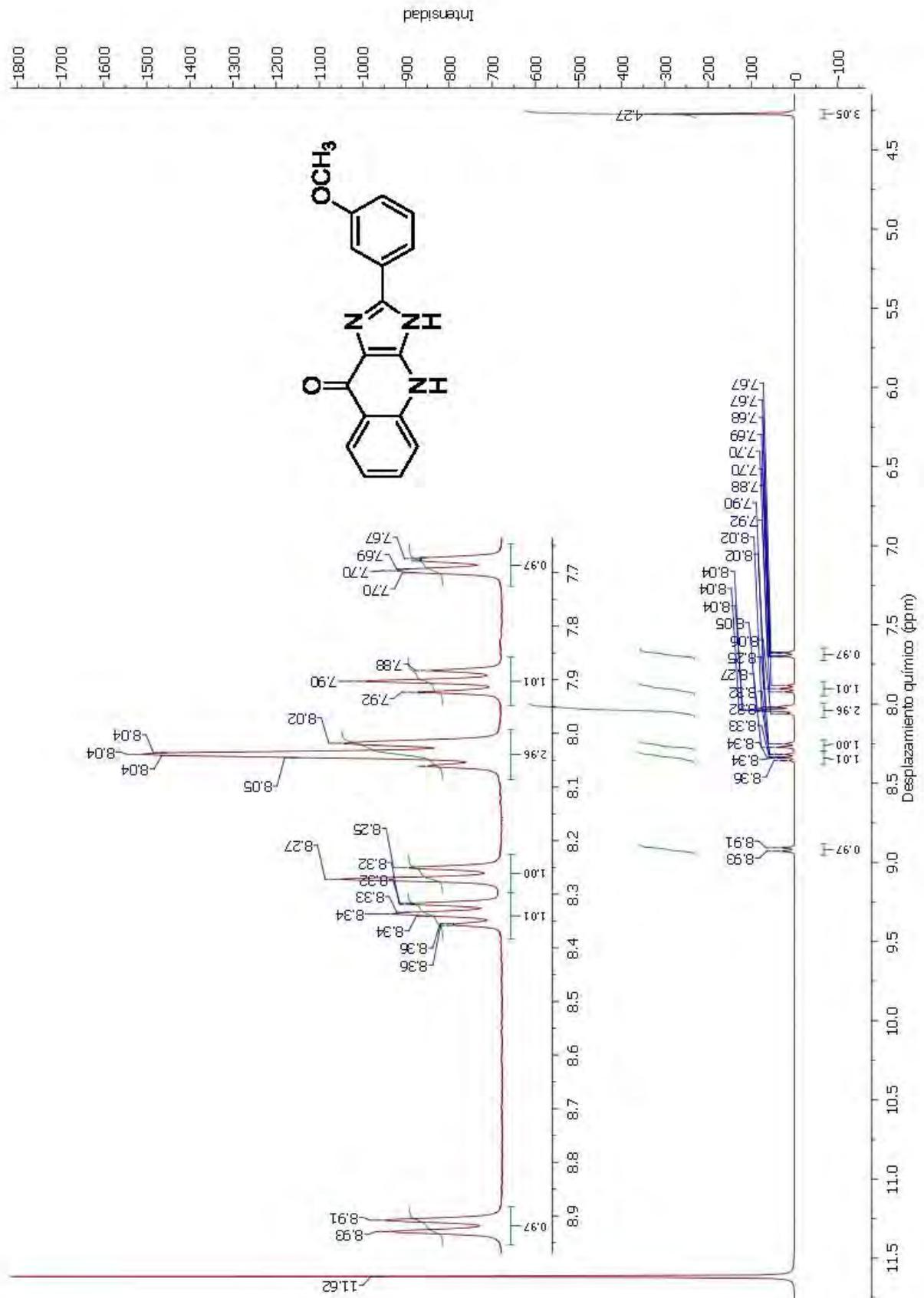


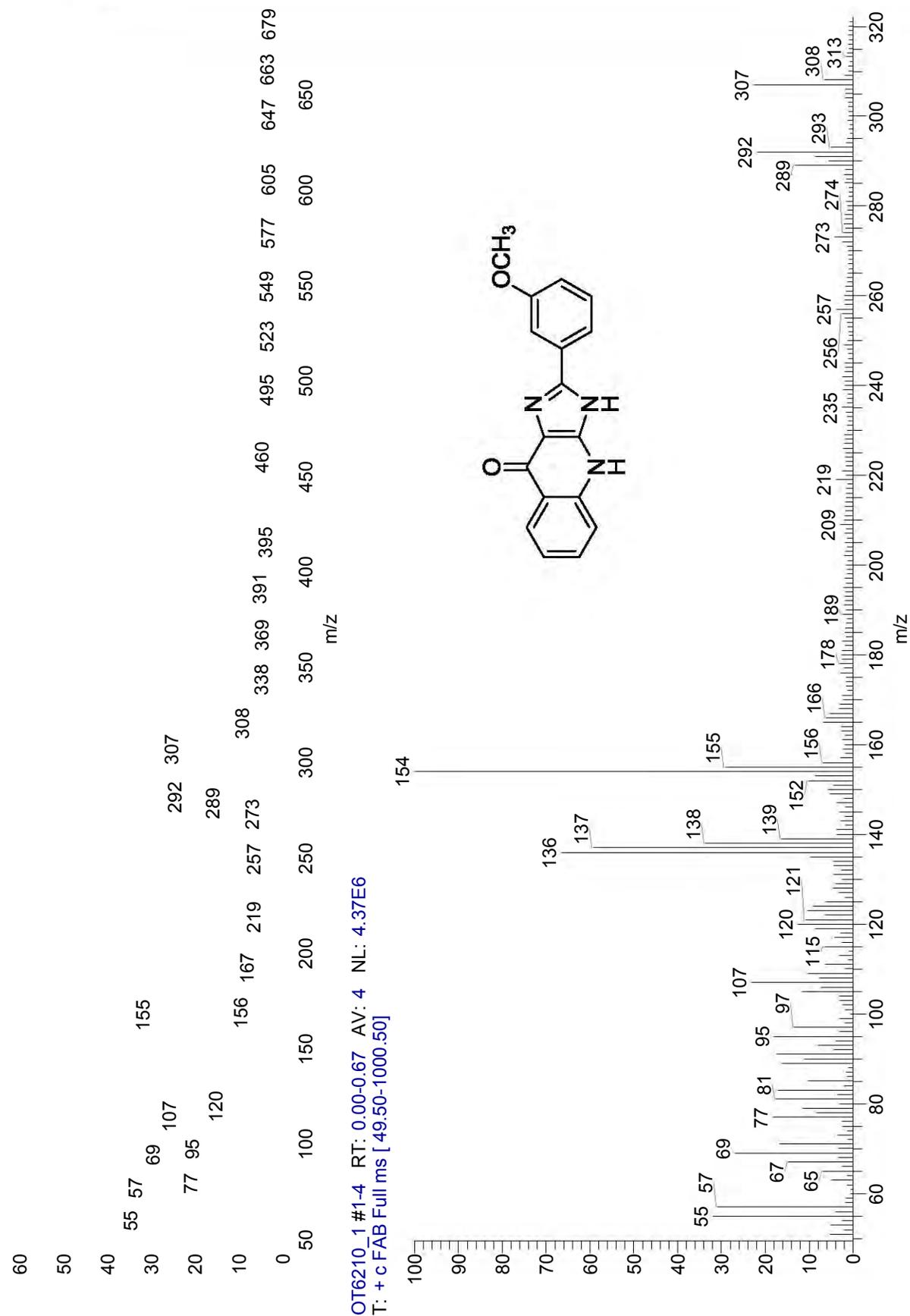
Espectro 61. Espectro de masas del compuesto 16g.

24  
22  
20  
18  
16  
14  
12

276  
307



Espectro 63. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 16h.



**Espectro 64.** Espectro de masas del compuesto **16h**.

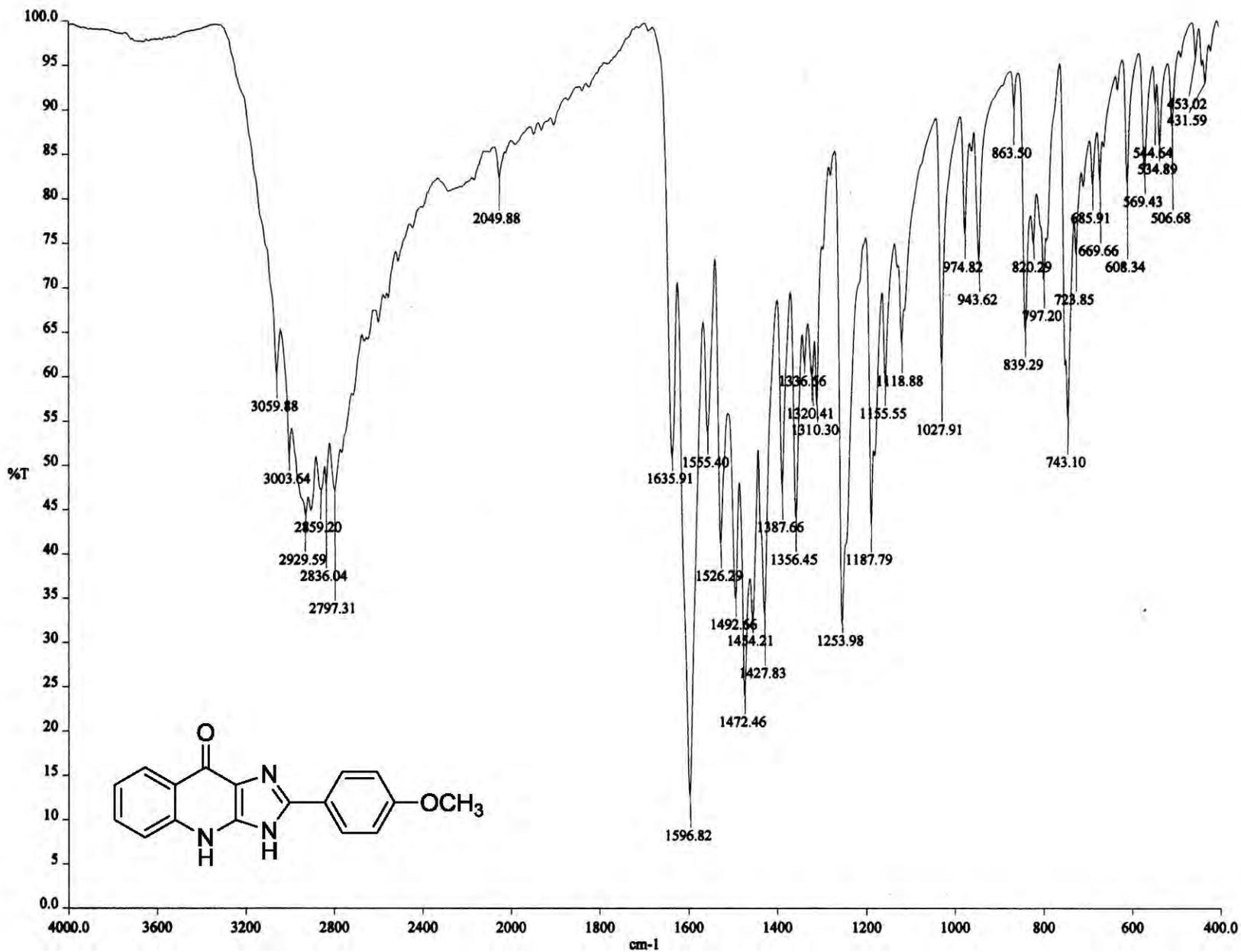
24  
22  
20  
18  
16  
14  
12

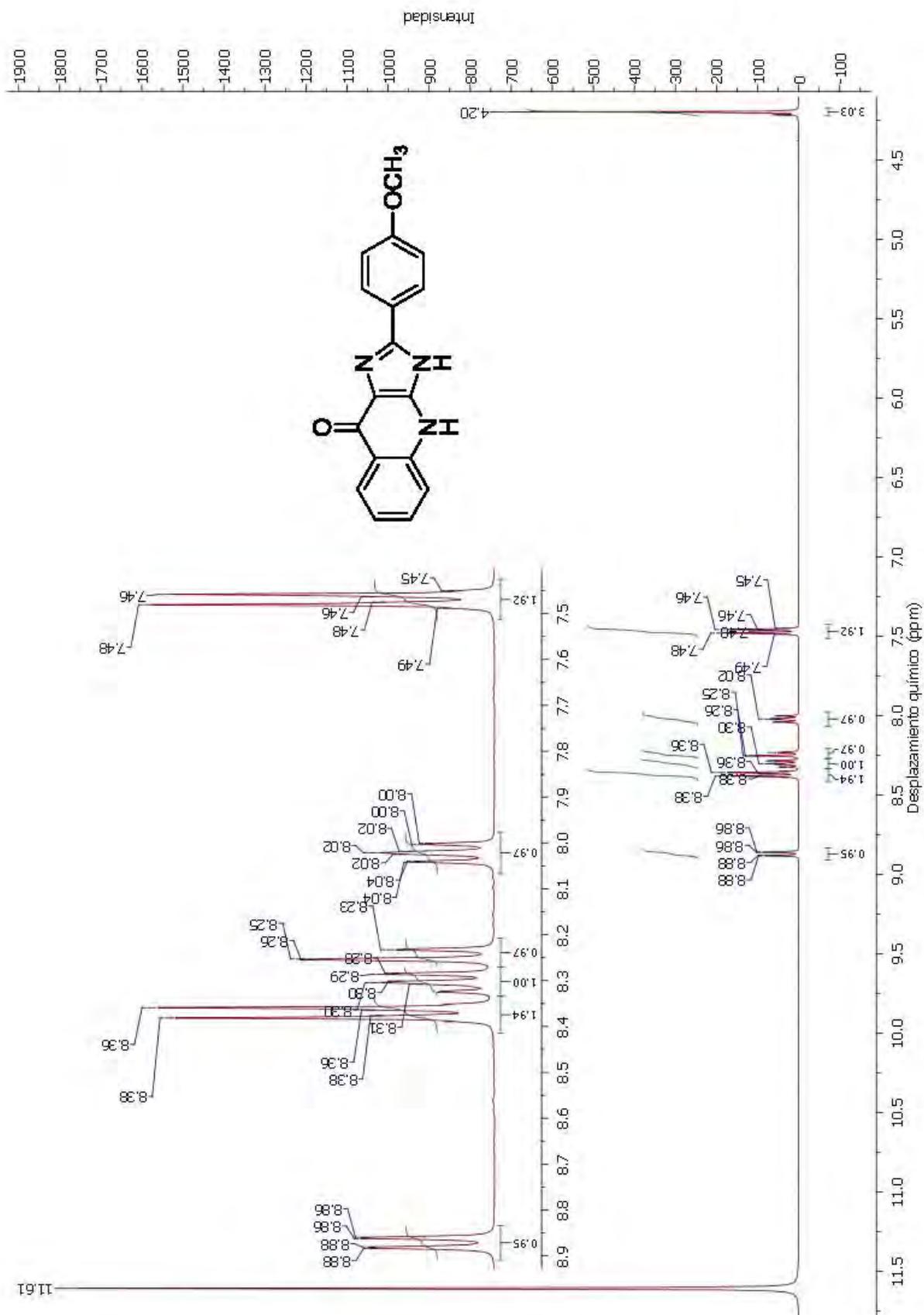
292 307

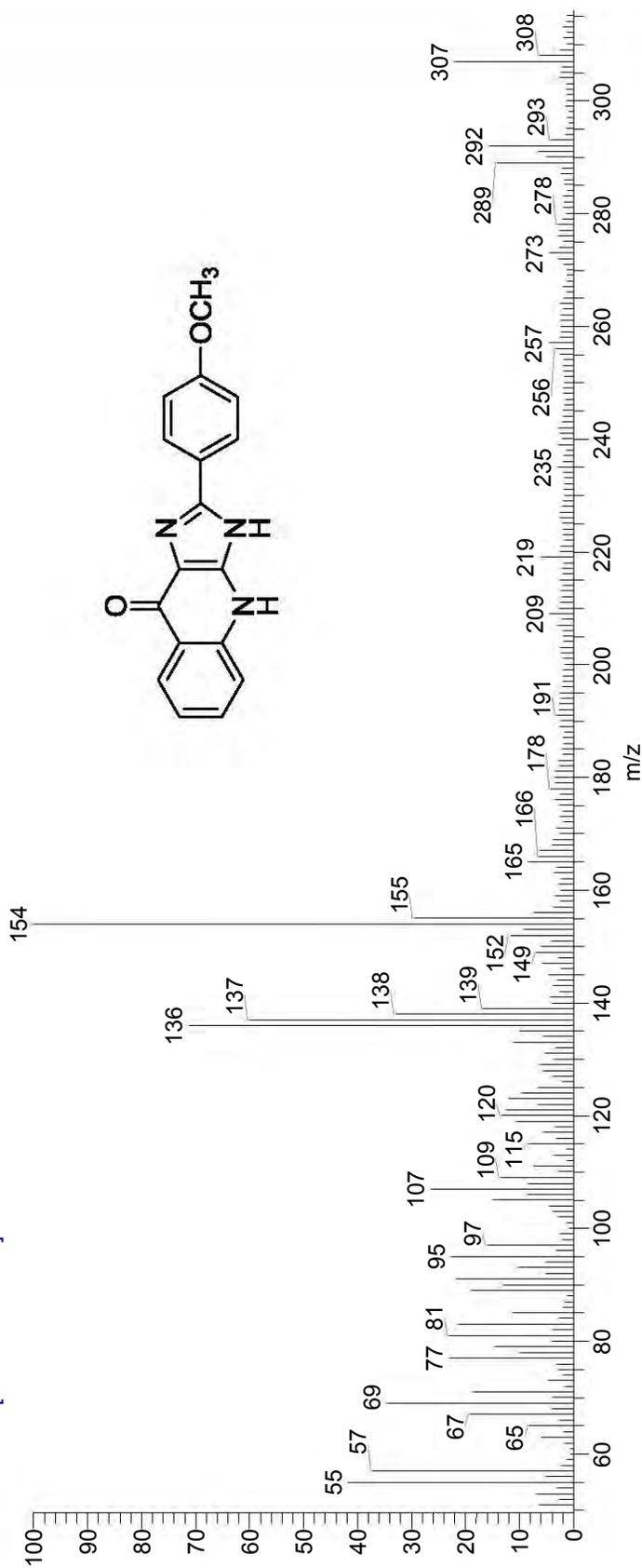
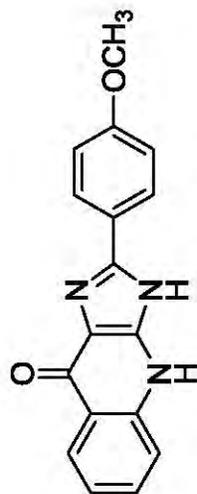
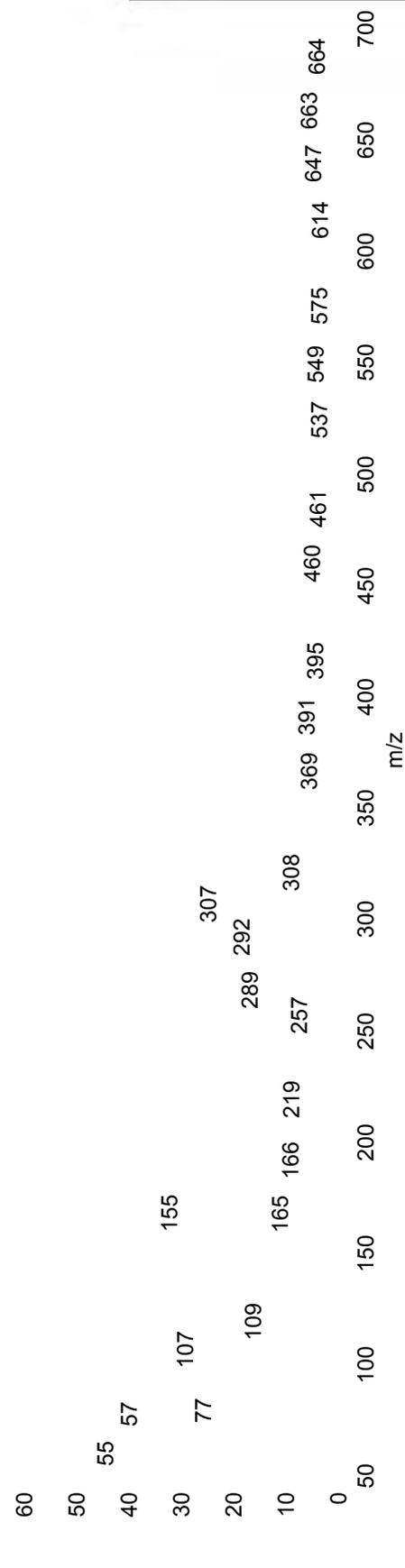
289



Espectro 65. Espectro de IR del compuesto 16i.



Espectro 66. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 16i.



Espectro 67. Espectro de masas del compuesto 16i.

24 307  
22  
20  
18  
16 292  
14 289  
12