



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

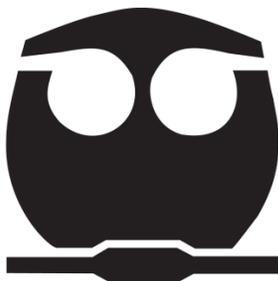
**SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE
IMIDAZO[4,5-B]QUINOLINA COMO POTENCIALES
ANTITUMORALES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

JUAN FRANCISCO CORTÉS BENÍTEZ



MÉXICO, D.F.

2010



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: Profesor: Eugene Athanas Bratoeff Titieff

VOCAL: Profesor: Eduardo Guillermo Ramón Marambio Dennet

SECRETARIO: Profesor: Alfonso Sebastián Lira Rocha

1er. SUPLENTE: Profesor: Elena Guadalupe Ramírez López

2° SUPLENTE: Profesor: Katia Solórzano Maldonado

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 121 DEL EDIFICIO E,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (UNAM)

ASESOR DEL TEMA: DR. ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA

(nombre y firma)

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay): DR. MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): JUAN FRANCISCO CORTÉS BENÍTEZ

(nombre (s) y firma (s))

PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTA TESIS FUERON PRESENTADOS EN EL 45° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA, RIVIERA MAYA, QUINTANA ROO, SEPTIEMBRE DEL 2010.

Para mis padres, Antonio y Guadalupe

A mis Hermanos, Antonio, Nelly, Alejandro y Mari

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos al Dr. Alfonso Lira Rocha por haberme dado la oportunidad de desarrollarme académicamente, por su orientación y sus valiosas críticas de este proyecto.

Agradezco al Dr. Marco A. Loza Mejía por su amistad y el amplio aporte de conocimientos durante la estancia.

Al M. en C. Francisco J. Reyes Rangel quien me dio la bienvenida al laboratorio y de quien tuve consejos inestimables en mi estancia.

Al M. en C. José Solano Becerra por la determinación de la actividad citotóxica de los compuestos obtenidos en este trabajo.

A la Q. Marisela Gutiérrez, Q. Georgina Duarte Lisci y a la M. en C. Rosa Isela del Villar Morales, por su colaboración en la realización de los espectros de IR, EM y RMN respectivamente.

Agradezco al proyecto DGAPA-PAPIIT IN-218910 por el financiamiento brindado para la realización de la presente tesis.

A la Pas. Q.F.B. Ma. Eugenia Mendoza J. por su comprensión, por ser un constante soporte moral y por su apoyo técnico durante su estancia en el laboratorio.

A la Pas. Q.F.B. Gladys Nieves por su apoyo técnico en el laboratorio, también agradezco a mis compañeras de laboratorio Q.I. Sarai, Pas. QFB Heysol, y la Pas QFB. Elizabeth.

A mis amigos de la Facultad de Química: Arnoldo, Armando, Carlos, Jorge, Gerardo, Carlos Páez, Andrés, Oscar, Edgar, Belem, Viridiana, Estefany, David, Mónica, Guillermina y Adriana que de alguna forma fueron un apoyo en la carrera.

“ La verdadera medida de la grandeza de un hombre es cómo trata a quien no puede beneficiarlo en nada ”

-Ann Landers

INDICE

Índice de Tablas.....	iii
Índice de Figuras.....	v
Índice de Esquemas.....	vii
Capítulo 1. Introducción.....	1
Capítulo 2 Antecedentes.....	3
2.1 Cáncer.....	3
2.2 Tratamiento contra el cáncer.....	5
2.2.1 Antimetabolitos.....	7
2.2.2 Agentes antitubulina.....	8
2.2.3 Fármacos que inhiben vías de señalización para el crecimiento y proliferación celular	11
2.2.4 Agentes que interactúan con el ADN.....	12
2.3 Topoisomerasas.....	17
2.3.1 Estructura de la ADN-Topoisomerasa II.....	18
2.3.2 Fármacos antitumorales que afectan la actividad de la ADN-Topoisomerasa II.....	19
2.4 Derivados de acridina.....	21
2.4.1 Como inhibidores de proteincinasas.....	22
2.4.2 Como generadores de hipoxia celular.....	23
2.4.3 Como inhibidores de la telomerasa.....	23
2.4.4 Como inhibidores de la topo I y/o II.....	24
2.5 La Modificación estructural en el diseño de nuevos fármacos.....	26
2.5.1 Concepto de Isosterismo y Bioisosterismo.....	27
2.6 Tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolinas como bioisosteros de las acridinas.....	28
2.7 Imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolinas, ¿bioisosteros de las tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolinas?.....	31
Capítulo 3. Planteamiento de la hipótesis.....	34
Capítulo 4. Hipótesis.....	37
Capítulo 5. Objetivos.....	38
Capítulo 6. Resultados y discusión.....	39
6.1 Parte química.....	39
6.1.1 Intermediarios de reacción.....	40
6.1.2 Compuestos 7a-7g	47

6.2 Parte biológica.....	64
Capítulo 7. Procedimiento experimental.....	69
7.1 Reactivos y equipo.....	69
7.1.1 Cromatografía.....	70
7.2 Citotoxicidad en líneas celulares.....	70
7.3 Descripción de la síntesis.....	71
7.3.1 Obtención del compuesto 2	72
7.3.2 Obtención de los compuestos 3a y 3b	73
7.3.3 Obtención del compuesto 4	74
7.3.4 Obtención del compuesto 5	75
7.3.5 Obtención del compuesto 6	75
7.3.6 Método general para la preparación de los compuestos finales 7a y 7b	76
7.3.7 Obtención del compuesto final 7c	78
7.3.8 Método general para la preparación de los compuestos finales 7d-7g	79
7.3.9 Obtención de los compuestos Fa-Fd	82
Capítulo 8. Conclusiones.....	89
Capítulo 9. Bibliografía.....	90
Glosario.....	94
Espectros.....	98

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales características de las tres etapas del desarrollo carcinogénico.....	4
Tabla 2. Fármacos inhibidores de la Topoisomerasa II aprobados por la FDA.....	20
Tabla 3. Regiones en el ADN en donde los agentes intercalantes promueven la ruptura de hebras.....	21
Tabla 4. Ejemplos de átomos y grupos de átomos de bioisosteros clásicos.....	27
Tabla 5. Ejemplos de átomos y grupos de átomos de bioisosteros no-clásicos.....	28
Tabla 6. Actividad citotóxica (CI ₅₀) de algunos derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina obtenidos por el grupo de Álvarez-Ibarra.....	28
Tabla 7. Actividad citotóxica (CI ₅₀) de algunos derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina obtenidos por el grupo de Lira-Rocha.....	30
Tabla 8. Actividad citotóxica (CI ₅₀) de los derivados de 9-anilino-2-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.....	33
Tabla 9. Actividad citotóxica <i>in vitro</i> de algunos derivados de tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinolina con grupos dietilaminoalquilamino.....	34
Tabla 10. Compuestos propuestos para ser sintetizados.....	38
Tabla 11. Bandas relevantes en IR de los compuestos 3a y 3b	42
Tabla 12. Comparación de los rendimientos obtenidos por el método A y el método B para los intermediarios Ea-Ed	43
Tabla 13. Bandas principales en IR de los intermediarios Ea-Ed	44
Tabla 14. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto Eb	44
Tabla 15. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto Ec	45
Tabla 16. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto Ed	45
Tabla 17. Rendimientos de los compuestos Fa-Fd	48
Tabla 18. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto 7a	50
Tabla 19. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto 7b	52

Tabla 20: Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto 7c	56
Tabla 21. Asignación para las señales de RMN- ¹³ C del compuesto 7c	59
Tabla 22. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos 7d-7g	60
Tabla 23. Bandas sobresalientes de IR para los compuestos 7d-7g	60
Tabla 24. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto 7d	64
Tabla 25. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto 7e	64
Tabla 26. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto 7f	64
Tabla 27. Datos de RMN ¹ H correspondientes al compuesto 7g	65
Tabla 28. Actividad citotóxica de los derivados de imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.....	66
Tabla 29. Comparación de la actividad citotóxica de algunos derivados de imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina y algunos derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	67
Tabla 30. Sistemas de elución empleados en CCF.....	71

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algunos antimetabolitos clásicos.....	8
Figura 2. Derivados de la <i>Vinca</i>	9
Figura 3. Compuestos que se unen al sitio de unión de la colchicina.....	9
Figura 4. Taxol, 10-deacetilbacatina III y el análogo Docetaxel.....	10
Figura 5. NCS-639829.....	10
Figura 6. Fármacos representativos que actúan sobre las proteincinasas.....	11
Figura 7. Inhibidores de la acción hormonal.....	12
Figura 8. Algunos agentes alquilantes.....	13
Figura 9. Algunas interacciones reversibles con el ADN.....	14
Figura 10: Compuestos que interactúan con el surco menor del ADN.....	15
Figura 11. Ejemplos de agentes intercalantes del ADN.....	16
Figura 12. Estructura molecular de la topoisomerasa II y modo de rompimiento de la doble hebra de ADN por parte de la topoisomerasa II.....	18
Figura 13. Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II.....	19
Figura 14. Derivados de acridina con actividad biológica.....	22
Figura 15. Derivados de acridina inhibidores de proteincinasas.....	23
Figura 16. Estructura molecular de la Nitracrina.....	23
Figura 17. BRACO 19 y su dimero como Inhibidores de la telomerasa.....	24
Figura 18. Derivados de Carboxiamidoacridina.....	24
Figura 19. Farmacóforo postulado para la Amsacrina.....	25
Figura 20. Derivados de 9-anilinoacridina con actividad citotóxica.....	26
Figura 21. Analogía estructural de las 9-anilino-2-metiltio-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina y las 9-anilino-2-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina con la 9-anilinoacridina.....	31
Figura 22. Tautómeros de las 9-anilinoimidazo[4,5- <i>b</i>]quinolinas y geometría optimizada de los confórmeros de mínima energía obtenidos por cálculos <i>ab initio</i>	32

Figura 23. Estructura química de DACA (A) y BRACO19 (B).....	35
Figura 24. Modificaciones estructurales propuestas sobre el núcleo de imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.....	36
Figura 25: Ensayos realizados para la obtención del compuesto 3a	41
Figura 26: Obtención del compuesto 3b	42
Figura 27. Obtención de los compuestos Ea-Ed	43
Figura 28. Obtención de los compuestos Fa-Fd	47
Figura 29. Obtención del compuesto 7a	48
Figura 30. Ensayos realizados para la obtención del compuesto 7a	48
Figura 31. Obtención del compuesto 7b	51
Figura 32. Obtención del compuesto 7c	53
Figura 33. Ensayos realizados para la obtención del compuesto 7c	54
Figura 34. Sobreposición de los espectros de RMN ¹ H de los compuestos 7 y 7c	57
Figura 35. Experimento NOESY del compuesto 7c	58
Figura 36. Obtención de los compuestos 7d-7g	60

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Cambios característicos en la fisiología de una célula cancerosa.....	4
Esquema 2. Dianas comunes de los agentes anticancerígenos.....	6
Esquema 3. Reactivos y condiciones para la obtención de los nuevos compuestos (con rendimientos).....	39
Esquema 4. Reactivos y condiciones para la obtención de los intermediarios Fa-Fd (con rendimientos).....	40
Esquema 5. Mecanismo de fragmentación para el intermediario Eb	46
Esquema 6. Mecanismo de fragmentación para los intermediarios Ec y Ed	47
Esquema 7. Mecanismo de fragmentación del compuesto 7a	51
Esquema 8. Mecanismo de fragmentación del compuesto 7b	53
Esquema 9: Mecanismo de fragmentación del compuesto 7c	55
Esquema 10. Mecanismo de fragmentación para los derivados 7d y 7e	62
Esquema 11. Mecanismo de fragmentación para los derivados 7f y 7g	62
Esquema 12. Reactivos y condiciones para la obtención de los nuevos compuestos...	71
Esquema 13. Reactivos y condiciones para la obtención de los intermediarios Fa-Fd ..	72



El cáncer se define como la generación de células anormales que crecen más allá de sus límites y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso conocido como metástasis. El cáncer puede aparecer en casi cualquier parte del cuerpo. Existen aproximadamente 100 tipos de cáncer y es una de las principales causas de mortalidad en el mundo con aproximadamente el 13% de las defunciones en el año 2007, en ese mismo año cerca del 72% de las muertes registradas por este padecimiento fueron en países de ingresos bajos y medianos.¹

En México, del año 1998 al 2007, hubo un incremento en las defunciones por tumores malignos, colocándose como la tercera causa de muerte sólo por debajo de las enfermedades del sistema circulatorio y las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas.²

La quimioterapia es uno de los tratamientos más recurridos para erradicar este padecimiento,³ éste involucra el uso de fármacos para prevenir que las células cancerosas se multipliquen, invadan, hagan metástasis y finalmente acaben con la vida del paciente.⁴ El estado avanzado del tumor maligno, el desarrollo de resistencia aunado al efecto negativo de los agentes quimioterapéuticos hacia células sanas dificultan el tratamiento, por consiguiente existe una urgente necesidad de diseñar y desarrollar nuevas sustancias para ampliar el catálogo de fármacos que sean más potentes y selectivos hacia células tumorales, y así reducir los efectos secundarios en el paciente mejorando su calidad de vida.

Algunos derivados de acridina son utilizados en la quimioterapia, y su actividad biológica se atribuye a la forma planar de su estructura química que se intercala entre los pares de nucleótidos del ADN, e interfiere con la maquinaria celular, además de que tienen la capacidad de poder interactuar con las enzimas telomerasas, proteincinasas y en especial las topoisomerasas I y II.⁵ Una de las primeras acridinas usadas para el tratamiento de la leucemia fue la Amsacrina (*m-Amsa*) una 9-anilinoacridina que se intercala en el ADN e inhibe a la



topoisomerasa II, esta última responsable del desenrollamiento del ADN durante la replicación celular al romper dos hebras. Este fármaco favorece la formación de un complejo ternario ADN-fármaco-enzima, disminuyendo la capacidad de la topoisomerasa II para volver a unir el ADN roto, conduciendo a la apoptosis. Sin embargo, la falta de selectividad de este fármaco ha sido un problema.

Por esta razón han surgido nuevos análogos de acridina, los cuales tienen un nuevo sistema tricíclico.^{6,7} En previos estudios en el grupo de trabajo del Dr. Lira Rocha se obtuvieron derivados de 9-anilino-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina, que son análogos de las 9-anilinoacridinas en los que se reemplazó un anillo bencénico por uno de 2-metil-imidazol, y que mostraron nula actividad citotóxica.⁸

Continuando con este estudio, en el presente trabajo se reportan la obtención y evaluación citotóxica de nuevos derivados de imidazoquinolina, los cuales se caracterizan por la incorporación de grupos dietilaminoalquilamino en la posición 9 y de 9-anilino derivados con el mismo tipo de sustituyente en posiciones 3' y 4' del grupo anilino. El razonamiento para la síntesis de estos nuevos compuestos se basó en resultados previamente obtenidos con algunos derivados del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, este último es isostéricamente similar al núcleo de imidazo[4,5-*b*]quinolina. En el núcleo de tiazoloquinolina, la presencia de sustituyentes del tipo dietilaminoalquilamino le confiere buena actividad citotóxica, inclusive mayor que la de amsacrina. Por lo tanto, se consideró importante estudiar el efecto sobre la citotoxicidad al incorporar este tipo de residuo al núcleo de imidazoquinolina.^{9,10}



2.1 Cáncer

La promoción y restricción del crecimiento normal de una célula depende de un balance de señales finamente controlado, de tal modo que la proliferación y diferenciación ocurra de una manera ordenada y sólo cuando sea necesario. En las células tumorales existen cambios y modificaciones ocasionados por factores internos y/o externos para su genoma, provocando una continua proliferación celular, pérdida de diferenciación y una disfunción en el proceso normal de la muerte celular. Los tumores pueden ser divididos en dos grupos principales, de carácter benigno o maligno. Los tumores benignos rara vez son potencialmente mortales, estos crecen dentro de una cápsula bien definida que limita su tamaño y mantienen las características de la célula de origen, y por lo tanto, generalmente, están bien diferenciados. Los tumores malignos invaden los tejidos circundantes y se extienden a diferentes áreas del cuerpo para generar nuevos crecimientos o metástasis. Además, existen diferentes clones dentro del tumor con diferentes capacidades para crear metástasis, una propiedad que está determinada genéticamente y que a menudo es el proceso que causa la muerte del hospedero.¹¹ La causa que origina el cáncer se puede deber a factores genéticos (predisposición genética), carcinógenos químicos, radiaciones ionizantes, infecciones bacterianas y virales.¹²

El inicio y el desarrollo del tumor (tumorigénesis) es un proceso de varios pasos, con cada paso se ven reflejados cambios que promueven la transformación progresiva de células sanas en tumorales. Diversos estudios han demostrado que los genes de células tumorales están frecuentemente modificados en diferentes sitios, que van desde sutiles interrupciones como mutaciones puntuales, hasta problemas más obvios como translocaciones cromosómicas. Hoy se sabe que el cáncer es un fenómeno que se lleva a cabo en dos tiempos, mismos que a su vez abarcan tres etapas: iniciación, promoción y progresión. Algunas características se ilustran en la Tabla 1:¹³

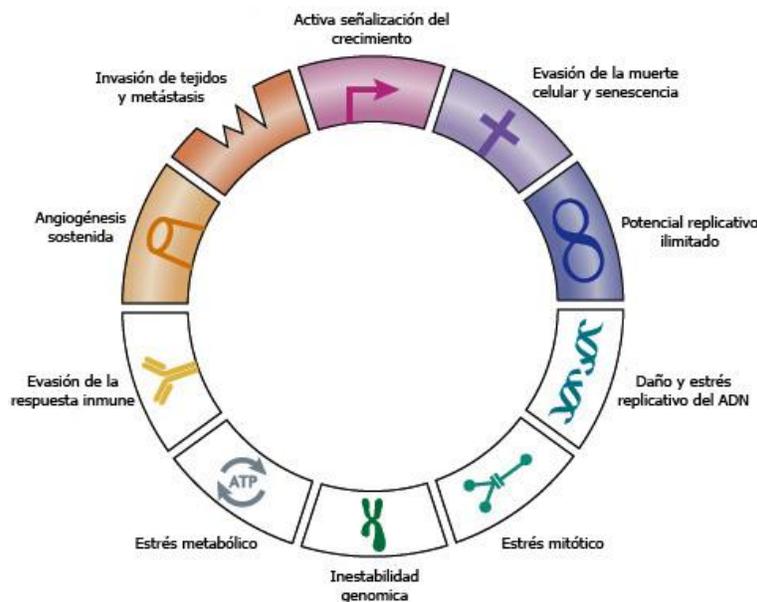
2. ANTECEDENTES



Tabla 1. Principales características de las tres etapas del desarrollo carcinogénico

	Iniciación	Promoción	Progresión
Tipo de interacción	Irreversible	Reversible	Irreversible
Factores casuales	Mutágenos	Metabolitos (dieta/ambientales, hormonas)	
Aparición	Espontanea	-	Espontanea
Participación en el proceso carcinogénico	Interferencia con el ADN.	Va a potenciar el crecimiento celular anormal.	Alteraciones en el genoma, cambios morfológicos. Aparición de la neoplasia.
Sustancias que las promueven	Genotóxicas, (ej. Sulfato de dimetilo)	Mitóticas (ej. TPA)	Clastógenas (ej. Peróxido de benzoilo)

Basados en estas observaciones, los científicos han propuesto que el desarrollo tumoral ocurre a través de un proceso similar a la evolución Darwiniana, en el cual una secuencia de modificaciones genéticas, cada una proveyendo un diferente tipo de ventaja en el crecimiento, conducen al cambio progresivo de células sanas en tumorales.¹⁴ Weinberg ha sugerido que el gran catálogo de genotipos de células tumorales pueden resultar de solo seis modificaciones esenciales en la fisiología celular que colectivamente inducen la malignidad,¹⁵⁻¹⁷ estas se ilustran en el esquema 1:



Esquema 1. Cambios característicos en la fisiología de una célula cancerosa

2. ANTECEDENTES



2.2 Tratamiento contra el cáncer

El tratamiento contra el cáncer, a menudo, engloba más de una perspectiva, y su estrategia depende en gran medida de la naturaleza del cáncer y su estado de progresión. Actualmente los principales tratamientos son la cirugía, radioterapia, y la quimioterapia.¹² Sin embargo existen otros tratamientos que se encuentran en desarrollo como la terapia fotodinámica (PDT por sus siglas en ingles), inmunoterapia, vacunas y la terapia génica.

- **Cirugía.** Consiste en la remoción quirúrgica del tumor, sin embargo para que se lleve a cabo satisfactoriamente el tumor debe estar bien definido. Éste viene acompañado de tratamiento adicional como quimioterapia y radioterapia para reducir el tamaño del tumor y facilitar su remoción o para eliminar cualquier remanente o células que ya desarrollaron metástasis.
- **Radioterapia.** Ésta se basa en la aplicación de radiaciones ionizantes que producen radicales libres que conducen a la ruptura del ADN y posterior muerte celular. Para ello se utilizan haces (radiaciones gamma) para la aplicación externa y/o la administración por una vía intravenosa, oral o colocando en alguna cavidad del cuerpo medicamentos que contienen materiales radioactivos (radiofármacos), un ejemplo de estos últimos son el Iodo 131 utilizado en el cáncer de tiroides.
- **Quimioterapia contra el cáncer.** La quimioterapia para el tratamiento contra el cáncer tiene como objetivo prevenir que las células cancerosas se multipliquen, invadan, metastaticen y finalmente maten al hospedero (paciente). Ésta fue introducida dentro de la clínica hace más de 50 años con el uso de mostazas nitrogenadas las cuales tenían un uso militar durante la Segunda Guerra Mundial. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos clásicos ejercen su efecto principalmente sobre la proliferación celular, que es una característica de células cancerosas pero desafortunadamente también lo es para algunas células normales de rápido crecimiento como las de médula ósea y membrana mucosa. Por este motivo, los agentes quimioterapéuticos

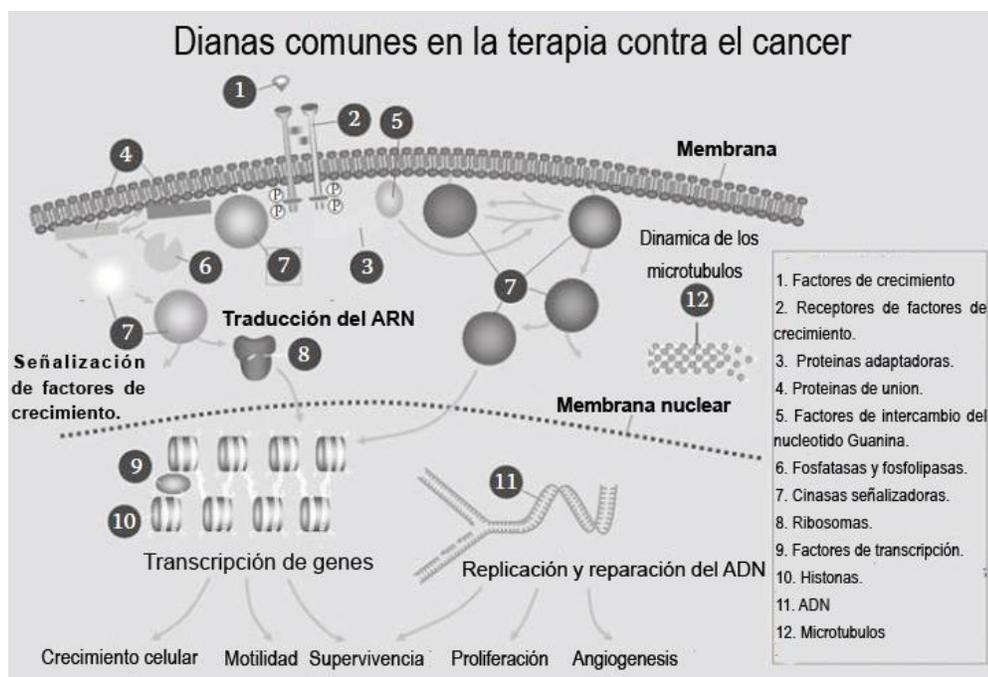
2. ANTECEDENTES



tienen como desafío dirigirse únicamente a células neoplásicas y ejercer su efecto citotóxico con el mínimo efecto colateral para células normales.

Los agentes quimioterapéuticos tienen diversas dianas farmacológicas (Esquema 2) por lo que interfieren con el crecimiento, la motilidad, la supervivencia y/o con la angiogénesis de las células tumorales, esto trae las siguientes transformaciones en la célula:

- Obstaculización de la síntesis y función de macromoléculas.
- Alteración de la organización y función de señales en el citoplasma.
- Alteración de la síntesis, expresión y función de los receptores de superficie en la membrana celular.
- Modificación del microambiente.



Esquema 2. Dianas comunes de los agentes antitumorales

2. ANTECEDENTES



Por su modo de acción los agentes quimioterapéuticos se pueden clasificar de la siguiente manera:¹⁸

1. Antimetabolitos.
2. Agentes antitubulina.
3. Agentes que inhiben vías de señalización para el crecimiento y proliferación celular.
4. Agentes que interactúan con el ADN.

2.2.1 Antimetabolitos.

La estructura química de los antimetabolitos es parecida a la de ciertos componentes necesarios para la síntesis de los ácidos nucleicos, ésta similitud promueve la interferencia en la formación de las biomoléculas por diferentes mecanismos, entre los que se incluyen:¹⁹

- a) Competición por los sitios de unión de las enzimas que participan en procesos biosintéticos esenciales.
- b) Incorporación en los ácidos nucleicos, lo cual inhibe su función normal y pone en marcha el proceso de apoptosis.

Los antimetabolitos se clasifican en:

- Inhibidores del ácido uridílico.
- Inhibidores de la biosíntesis del ácido timidílico (Ac.T.).
- Inhibidores de la biosíntesis de 2'-desoxirribonucleótidos por la ribonucleótido reductasa (RNR).
- Inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR, figura 2).
- Inhibidores de la biosíntesis de purinas.
- Inhibidores de la Adenosindeaminasa.
- Inhibidores de estados tardíos de la síntesis del ADN.

2. ANTECEDENTES



El 5-fluorouracilo (Figura 1) destaca entre estos compuestos, siendo ampliamente usado en el mundo para tratar carcinomas de colon, mama, estomago, y cabeza.²⁰

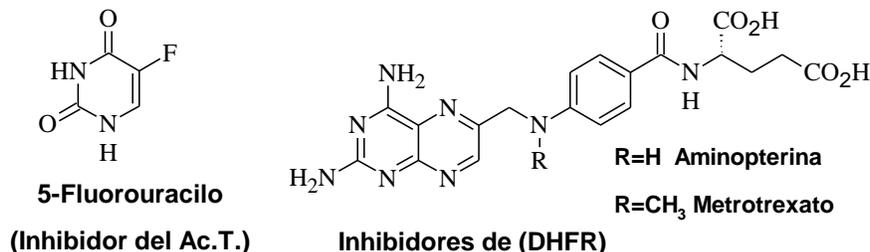


Figura 1. Algunos antimetabolitos clásicos.

2.2.2 Agentes antitubulina.

Los microtúbulos son estructuras filamentosas responsables de muchos aspectos en cuanto a la morfología celular, ya que, forman el citoesqueleto de las células eucariotas y también son responsables de los movimientos celulares porque se encuentran en cilios y flagelos. Los microtúbulos están compuestos de una proteína llamada tubulina, que tiene un papel importante durante la mitosis al generar el huso mitótico utilizado en las células eucariotas para separar correctamente los cromosomas. Hay tres sitios diferentes de unión de los fármacos a la tubulina:

2.2.2.1 Derivados de los alcaloides de la *Vinca* y sus análogos sintéticos

Estos se unen a los microtúbulos, específicamente a las subunidades β de los dímeros de tubulina, la unión es rápida y reversible, pero induce un cambio conformacional en la tubulina, aumentando la afinidad por si misma, formando agregados, disminuyendo la tubulina libre para el ensamblaje de los microtúbulos, dando como resultado su despolimerización y destrucción del huso mitótico interrumpiendo la mitosis celular por arresto en la metafase, compuestos como la Vincristina, la Vinblastina y el análogo semisintético Vindesina (Figura 2) son

2. ANTECEDENTES



usados en el tratamiento del cáncer de mama, linfomas malignos, sarcomas, melanomas y carcinomas de pulmón.²¹

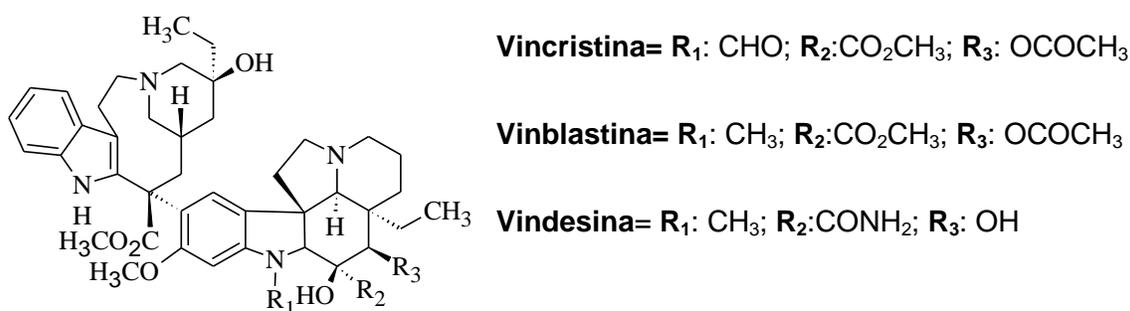


Figura 2. Derivados de la Vinca

2.2.2.2 Compuestos que se unen al sitio de unión de la colchicina.

El mecanismo de acción de la colchicina es similar a la de los alcaloides de la *Vinca*, sin embargo no se le ha encontrado un uso significativo en el tratamiento contra el cáncer, quizá por su alta toxicidad. Existen algunos compuestos que se unen al mismo sitio de unión que la colchicina entre los que destacan el 2-metoxiestradiol y el ABT-751 (Figura 3), que se encuentran bajo investigación clínica.

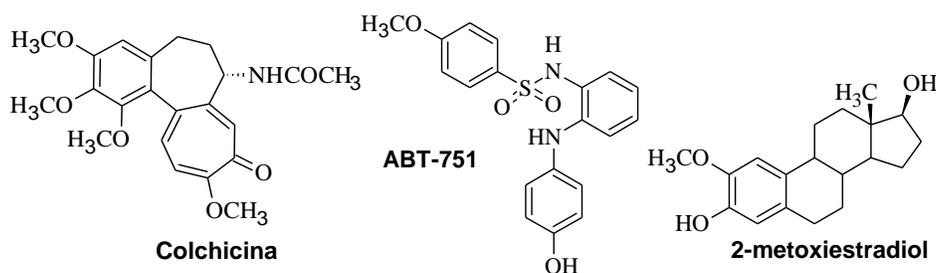


Figura 3. Compuestos que se unen al sitio de unión de la colchicina.

2. ANTECEDENTES



2.2.2.3 Agentes estabilizadores de microtúbulos: compuestos que se unen al sitio de unión de los taxanos.

El ligando primario de este sitio en la tubulina es el terpeno natural Taxol (Paclitaxel, Figura 4) que es tal vez el producto natural más importante en la quimioterapia y uno de los fármacos más exitosos en el tratamiento de carcinomas de mama, ovario y pulmón, éste actúa por arresto del ciclo celular en la fase G_2/M por estabilización e incremento de la masa del huso mitótico deteniendo la mitosis, el taxol se une a las secuencias 1-31 y 217-233 de la subunidad β de la tubulina en particular las tubulinas que se encuentran dentro de los microtúbulos. Este fármaco fue descubierto en 1964 y se extraía del árbol *Taxus brevifolia*, actualmente se obtiene por semisíntesis junto a su análogo más soluble y potente Docetaxel a partir del 10-deacetilbacatina III extraído de la especie *Taxus baccata*.

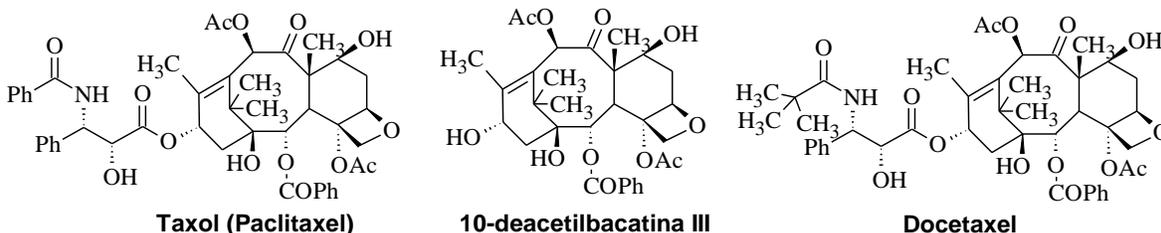


Figura 4. Taxol, 10-deacetilbacatina III y el análogo Docetaxel.

2.2.2.4 Diferentes agentes antitumorales que actúan en nuevos sitios de la tubulina.

El NCS-639829 (Figura 5) es una benzofenilurea representativa que inhibe la polimerización de la tubulina por unión a un sitio novedoso, además este fármaco es un potente inhibidor de la ADN-polimerasa, este fármaco es utilizado en estados avanzados del cáncer.²²

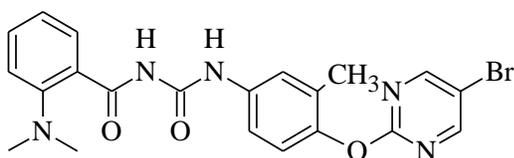


Figura 5. NCS-639829

2. ANTECEDENTES



2.2.3 Agentes que inhiben vías de señalización para el crecimiento y proliferación celular:

2.2.3.1 Inhibidores de las proteincinasas (PK): los compuestos que actúan sobre estas enzimas²³ (Figura 6) son de gran importancia, ya que, las proteincinasas regulan la actividad de las proteínas, por la fosforilación de aminoácidos específicos con ATP induciendo un cambio conformacional de una forma inactiva a una forma activa. Poseen un papel importante durante el desarrollo de la malignidad celular, proliferación descontrolada, progresión del tumor y desarrollo de metástasis. Se cree que las células cancerosas dependen en gran medida de las proteincinasas por su continua proliferación.²⁴ Éstas se clasifican en tres grupos:

Serin-treonincinasas: Catalizan la fosforilación sobre residuos de serina o treonina, u ambos residuos. Dentro de este grupo se encuentran las cinasas dependientes de ciclina (CDK) involucradas en el control del ciclo celular, estas son activados por complejación con un grupo de proteínas asociadas llamadas ciclinas. También están las cinasas PDK1, AKT y mTOR que son importantes en el proceso de formación y progresión del cáncer, incluyendo la apoptosis, transcripción, metabolismo, angiogénesis y progresión del ciclo celular.²⁵

Tirosincinasas. Catalizan la fosforilación de residuos de tirosina, en este grupo se encuentran el VEGFR, BCR-ABL, PDGF, HER1.

Histidincinasas. Recientemente descubiertas, catalizan la fosforilación del nitrógeno del residuo de histidina.

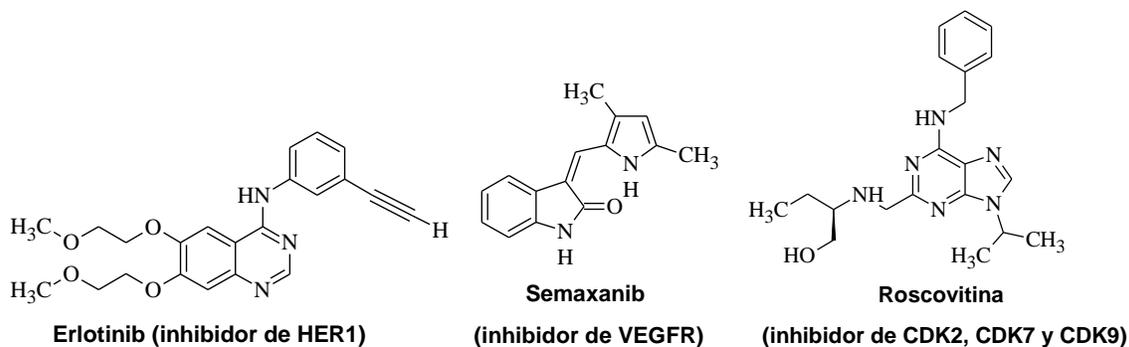


Figura 6. Fármacos representativos que actúan sobre las proteincinasas.

2.2.3.2 Fármacos que inhiben la acción hormonal.

Las hormonas y en particular las esteroidales están involucradas en la inducción y el crecimiento tumoral, por esta razón el tratamiento anti-hormonal ha sido una de las estrategias más exitosas en el tratamiento contra el cáncer. Estos compuestos (Figura 7) actúan sobre los receptores de estrógenos (RE, involucrados en el cáncer de mama) y andrógenos (involucrado en el cáncer de próstata), o interfieren en la biosíntesis de estas hormonas, como ocurre en los inhibidores de la aromatasa, que es la enzima responsable de la biosíntesis del estradiol y la estrona de los andrógenos.^{26, 27}

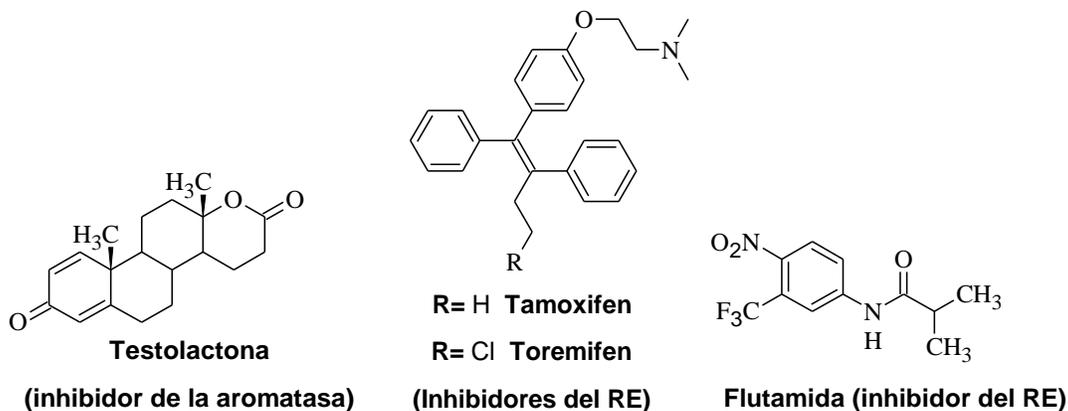


Figura 7. Inhibidores de la acción hormonal



2.2.4 Agentes que interactúan con el ADN.

Los fármacos antitumorales que interactúan con el ADN han sido utilizados por más de 60 años,²⁸ su mecanismo general de acción consiste en destruir las células tumorales al interrumpir su replicación por un daño sobre el ADN. Se clasifican en agentes que interactúan irreversiblemente con el ADN y agentes que interactúan reversiblemente con el ADN.

2.2.4.1 Agentes que interactúan irreversiblemente sobre el ADN.

Se clasifican en:

- Mostazas nitrogenadas (Figura 8).
- Aziridinas (etileniminas).
- Epóxidos.
- Metilhidrazinas
- Metanosulfatos.
- Nitrosoureas.
- Trizenos.
- 1,3,5-Triazinas (Figura 8).
- Complejos de platino.

Estos compuestos interactúan con células en reposo y en proliferación, en cualquier fase del ciclo celular aunque son más activas en las fases G₁ y S porque es donde se dificulta la reparación del ADN dañado. Estas moléculas generan radicales de carácter electrófilo que reaccionan con los nucleótidos de carácter nucleofílico en el siguiente orden: N⁷ de guanina > N¹ de la adenina > N³ de la citosina > N³ de la timina, la excepción son las nitrosoureas como la Nimustina (Figura 8) que generan sales de diazonio que reaccionan con el O⁶ de la guanina y átomos de oxígeno de los residuos de fosfato. Los agentes alquilantes promueven la formación de enlaces entre dos hebras complementarias de ADN evitando así su replicación y transcripción, llevando a su fragmentación, ya sea hidrolítica o por las enzimas de reparación al intentar reemplazar los nucleótidos dañados.²⁹

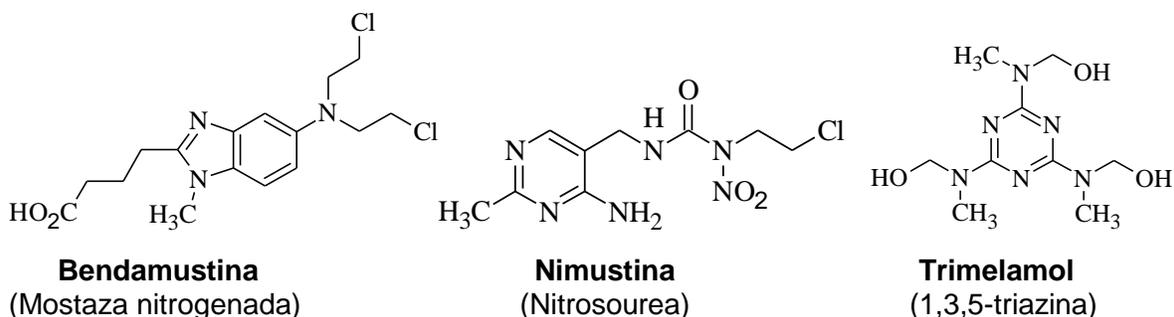


Figura 8. Algunos agentes alquilantes.

2.2.4.2 Agentes que Interactúan reversiblemente con el ADN.

A diferencia de los agentes alquilantes, existe una amplia variedad de compuestos que se unen al ADN de forma reversible (Figura 9), las dos formas en que puede interactuar una molécula son:

- Unión en el surco menor, la cual no requiere de cambios conformacionales en el ADN y muchas veces presentan una secuencia específica.
- Intercalación de moléculas con sistemas aromáticos planares o cuasiplanares entre los pares de nucleótidos, lo que exige una separación entre estos últimos y casi no presentan una secuencia específica.

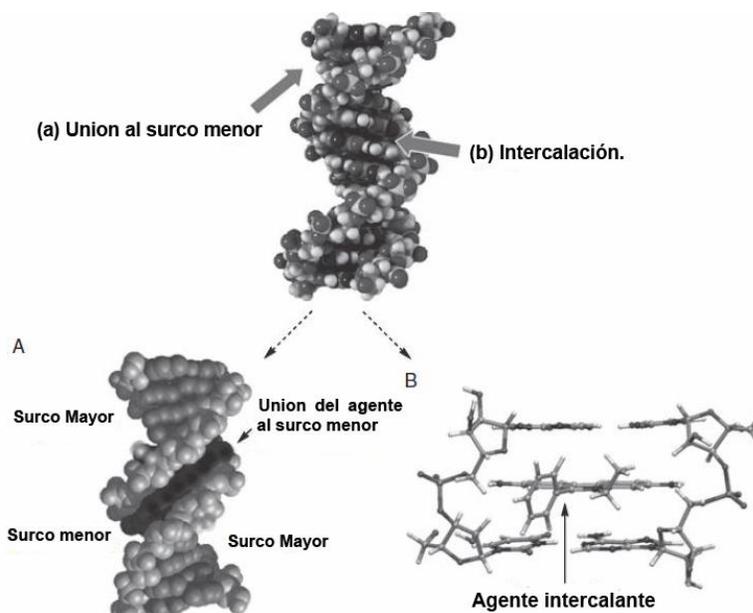


Figura 9. Algunas interacciones reversibles con el ADN

2. ANTECEDENTES



2.2.4.2.1 Agentes que interactúan con el surco menor del ADN.

Mientras en el surco mayor normalmente se unen moléculas grandes como proteínas y oligonucleótidos, el surco menor por su curvatura y reducido espacio tiene preferencia por moléculas pequeñas, por esta razón los compuestos que interactúan en este sitio contienen varios anillos aromáticos enlazados a grupos con un alto grado rotacional como la Distamicina A y el Pibenzimol (Figura 10).³⁰ La unión al surco menor no requiere de cambios conformacionales en el ADN, esta unión se estabiliza a través de puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas y fuerzas de Van der Waals y son selectivos a secuencias ricas en adenina-timina.

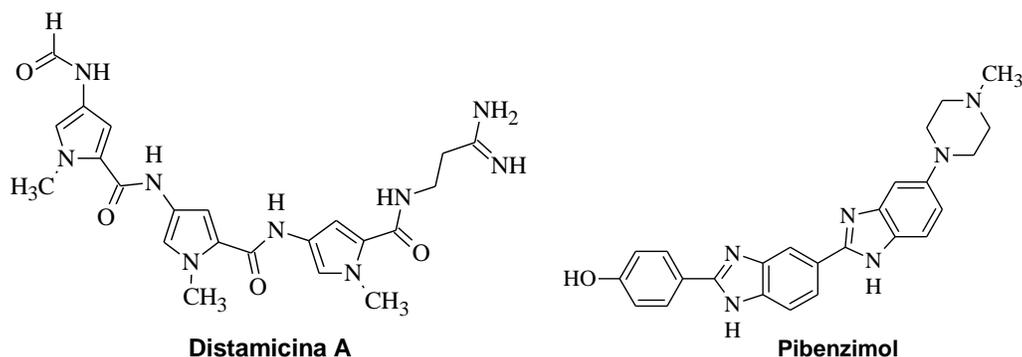


Figura 10: Compuestos que interactúan con el surco menor del ADN

2.2.4.2.2 Agentes Intercalantes del ADN.

La intercalación puede ser definida como el proceso por el cual los compuestos que tienen sistemas planares aromáticos se insertan entre los pares de nucleótidos adyacentes perpendicularmente al eje de la hélice. Muchos agentes intercalantes típicos contienen tres o cuatro anillos fusionados que absorben en la región UV-visible del espectro electromagnético (por ejemplo Elipticina, Mitonafida y Doxorubicina, Figura 11), estos son usualmente conocidos como cromóforos. Los sustituyentes que se encuentren en estos cromóforos del agente intercalante pueden influir en gran medida en su mecanismo de unión, en la geometría del ligando-ADN y en la selectividad de la secuencia, si es que existe.

2. ANTECEDENTES



El mecanismo de intercalación se da de la siguiente manera: ³¹

1. En un proceso favorecido termodinámicamente, la intercalación comienza con la transferencia de la molécula intercalante de un ambiente acuoso a un espacio hidrofóbico entre dos pares de nucleótidos de ADN. Este proceso se favorece cuando el ligando tiene sustituyentes de carácter catiónico o grupos básicos que pueden ser protonados bajo condiciones fisiológicas, ya que estos interactúan con los grupos azúcar-fosfato que tienen una carga negativa.
2. Con el acomodo del ligando, el ADN sufre un cambio conformacional que involucra una separación vertical de los pares de nucleótidos, creando así un espacio en el que “entra” el agente intercalante.
3. Este proceso crea un desenrollamiento parcial del ADN, lo que trae distorsiones en las cadenas de azúcar fosfato, y cambios en el ángulo de torsión de los pares de nucleótidos subsecuentes.
4. Una vez que el ligando se ha insertado entre los pares de nucleótidos del ADN el complejo se estabiliza por interacciones no covalentes, que incluyen fuerzas de Van der Waals e interacciones π , puentes de hidrogeno, entre otras.

El proceso de intercalación de un fármaco en el ADN desencadena una serie de efectos biológicos, en donde los cambios estructurales de la doble hélice, inducidos por la intercalación, interfieren con el reconocimiento y función de las proteínas asociadas al ADN, tales como las ADN polimerasas, factores de transcripción, sistemas de reparación del ADN, y especialmente, las topoisomerasas. ³²

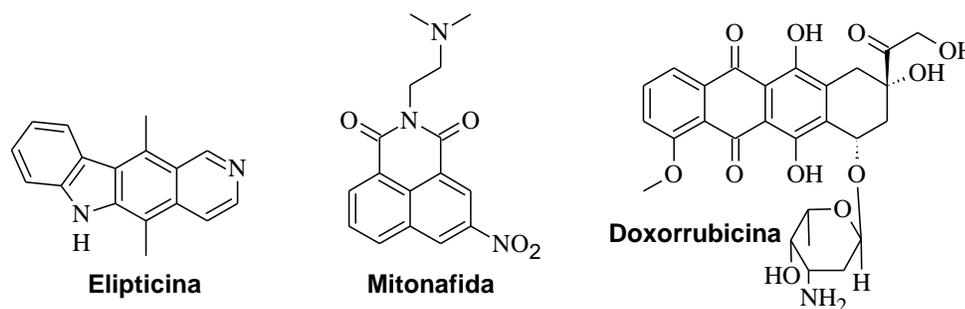


Figura 11. Ejemplos de agentes intercalantes del ADN.

2. ANTECEDENTES



2.3 Topoisomerasas

Las ADN topoisomerasas fueron inicialmente descubiertas por Martin Gellert y James Wang³³, estas enzimas juegan un importante papel durante la replicación, transcripción, recombinación del ADN, descondensación y condensación de los cromosomas, facilitando así su segregación previo a la mitosis celular. Son enzimas que liberan el estrés torsional al introducir rompimientos transitorios de una o dos hebras de ADN por un ataque nucleofílico del residuo de tirosina en su sitio activo sobre un azúcar fosfato del ADN (Figura 12 B). Existen dos clases de topoisomerasas.^{34,35}

1) **Topoisomerasa I** que a su vez se divide en tres subfamilias:

- Topoisomerasa IA: Rompe una hebra de ADN al formar una unión covalente de 5'-fosfotirosina, su acción depende de los iones Mg^{2+} y Zn^{2+} .
- Topoisomerasas IB e IC: Rompen una hebra de ADN al formar una unión covalente de 3'-fosfotirosina, y son independientes de iones metálicos.

2) **Topoisomerasa II**: rompe dos hebras de ADN formando uniones covalentes de 5'-fosfotirosina, y a través del espacio formado por el rompimiento transitorio pasa un segundo dúplex de ADN, su acción depende de ATP y iones Mg^{2+} (Figura 12 A).

En el humano se conocen seis topoisomerasas: dos de la subfamilia IA (ADN topoisomerasas III α y III β), dos de la subfamilia IB (topoisomerasa I y topoisomerasa I mitocondrial) y dos isoformas de la topoisomerasa II (ADN topoisomerasas α y β).³⁵

Las isoformas α y β de la topoisomerasa II tienen una similitud en la secuencia de aminoácidos de alrededor del 70%, sin embargo difieren en su masa molecular (170 kDa para α y 180kDa para β). La isoforma α se encuentra en células en proliferación sobre todo en las fases S y G2/M del ciclo celular, esta involucrada en la replicación del ADN, condensación/descondensación de los cromosomas y la segregación de cromátidas hermanas. En tanto que la isoforma

2. ANTECEDENTES



β cataliza rompimientos específicos en algunos promotores de genes, lo cual trae cambios locales en la arquitectura de la cromatina y activación de la transcripción.³⁶

2.3.1 Estructura de la ADN topoisomerasa II

La topoisomerasa II (Figura 12) es un homodimero formado por tres subunidades mayores o “puertas”:

- 1) El sitio terminal N ó “puerta N” (*N gate* en ingles) esta formada por dos elementos: un sitio plegable de unión e hidrolisis de ATP y un sitio transductor.
- 2) La puerta del ADN (*DNA gate* en ingles) es la región en donde se une y rompe el ADN, esta formada por un catión metálico divalente y un dominio que contiene el sitio activo de tirosina (aminoácido 805 para la isoforma α y 821 para la isoforma β), que cataliza el rompimiento del ADN, generando cortes de 4 pares de nucleotidos en dirección 5´.
- 3) Un pequeño dominio globular llamado “puerta C” (*C gate* en ingles) por el cual pasa la segundo dúplex intacto de ADN.

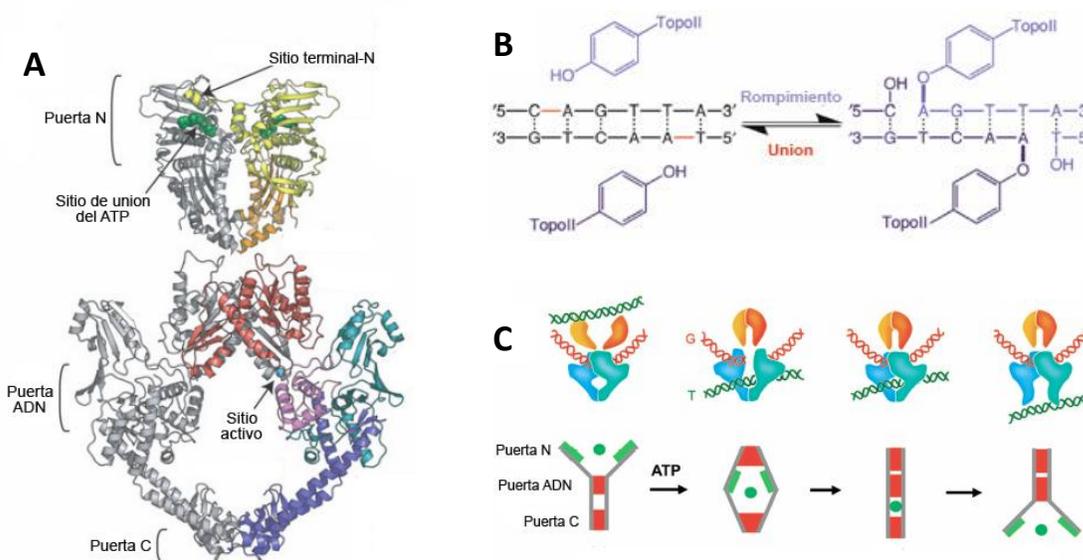


Figura 12. (A) Estructura molecular de la topoisomerasa II; (B) modo de rompimiento de la doble hebra de ADN por parte de la topoisomerasa II; (C) ciclo catalítico de la topo II.

2. ANTECEDENTES



2.3.2 Fármacos antitumorales que afectan la actividad de la ADN-topoisomerasa II.

Los inhibidores de esta enzima son fármacos muy utilizados, ya que tienen un papel importante durante la rápida replicación de las células tumorales. Actualmente hay siete fármacos de este tipo aprobados por la FDA (Tabla 2).³⁷ Existen dos clases de inhibidores de la Topoisomerasa II:³⁶⁻⁴⁰

- 1) **Venenos de la topo II:** que a su vez pueden ser subdivididos en venenos intercalantes (por ejemplo la amsacrina, Figura 13) y no intercalantes (por ejemplo el etopósido, Figura 13), éstos interactúan con el ADN y funcionan como trampas, ya que contribuyen a la formación de un complejo covalente de la enzima con el ADN, estabilizando una fase del ciclo catalítico que se conoce como complejo divisible en el que existe una ruptura transitoria del dúplex de ADN, este proceso evita la religación de la doble hebra.
- 2) **Inhibidores catalíticos de la topo II:** Estos compuestos (Figura 13) inhiben a la enzima en otras fases del ciclo catalítico. Como las bis-dioxipiperazinas (por ejemplo ICRF-187) que inhiben la actividad de la ATPasa de la topo II y la Merbarona que inhibe el rompimiento del ADN por la enzima.

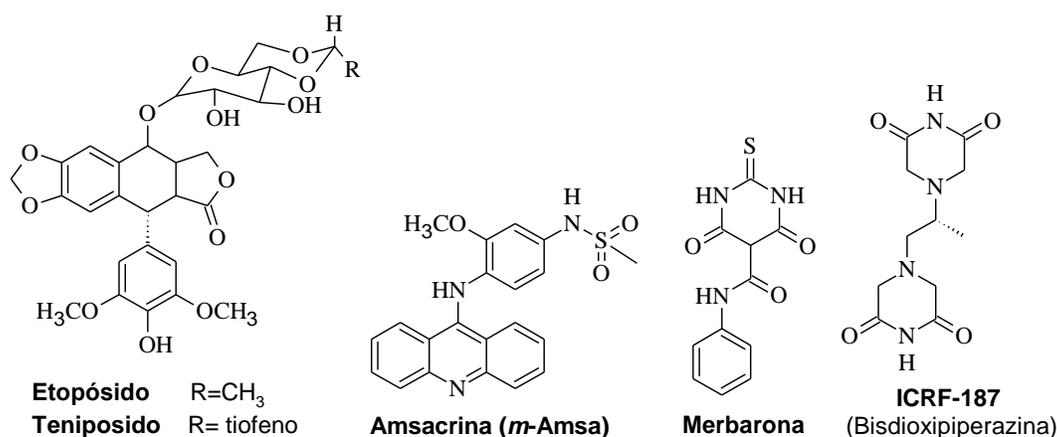


Figura 13. Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II.

2. ANTECEDENTES



Tabla 2. Fármacos inhibidores de la Topoisomerasa II aprobados por la FDA.

Fármaco	Tipo	Año de aprobación	Indicación terapéutica
Doxorrubicina	Antraciclina	1974	Linfomas* Cáncer de mama* Sarcomas* Sarcoma de Kaposi Leucemia
Daunorrubicina	Antraciclina	1979	Leucemia Linfocítica aguda*
Idarrubicina	Antraciclina	1990	Leucemia mielogena aguda
Mitoxantrona	Antraquinona	1987	Leucemia aguda Cáncer de mama Linfomas
Etopósido	Podofilotoxina	1984	Cáncer testicular* Cáncer de pulmón* Linfomas Sarcoma de Ewing Sarcoma de Kaposi Cáncer de ovario
Tenipósido	Podofilotoxina	1992	Leucemia linfoblástica aguda*
Valrubicina ⁴¹	Antraciclina	1998	Cáncer de vejiga

*Tratamiento de primera elección.

La inhibición de la topoisomerasa II, en especial la inhibición por los compuestos que estabilizan los complejos divisibles o complejos ternarios ADN-fármaco-enzima, convierten a la topo II en una enzima genotóxica, ya que la colisión de la horquilla de replicación o la maquinaria de transcripción sobre las dos hebras de ADN rotas inducen su rompimiento permanente; cuando estas rupturas permanentes están presentes en cantidades suficientes, las células pueden activar vías apoptóticas.^{42,43}

Al encontrarse las hebras de ADN rotas la respuesta celular incluye los siguientes fenómenos:

- **Rutas de reparación:** remoción por una digestión nucleolítica del ADN que esta unido a la enzima lo cual se puede dar en genes vitales para el desarrollo celular. También puede acontecer la degradación de la topoisomerasa II.^{36,44}
- **Activación de otras vías de señalización:** el daño inducido puede activar un aumento en la concentración de ceramidas, conduciendo a la apoptosis.

2. ANTECEDENTES



Algunos agentes intercalantes muestran selectividad por determinadas secuencias de nucleótidos que se encuentran en la región de ruptura de las dos hebras catalizada por la ADN topoisomerasa II (Tabla 3). Por esta razón existe una clasificación de los agentes intercalantes con base en la región en donde estimulan la ruptura de las hebras. Por ejemplo, para la amsacrina la posición específica (+1) es una base después de la adenina en donde se estimulará la estabilización de la ruptura en dirección (3'→5').⁴⁵

Tabla 3. Regiones en el ADN en donde los agentes intercalantes promueven la ruptura de hebras.

Posición específica	Fármaco	Requerimiento primario.	Secuencia preferida				
			-3	-2	-1	+1	+2
-1	Doxorubicina y Daunorrubicina	A	A	T	A	A	-
	Mitoxantrona y Piroxantrona	C	-	-	C/T	-	G
	Elipticina.	T	-	-	T	-	-
	Amonafida	C	A/T	A/G	C	A	
-1/+1	Genisteina	T					
+1	Amsacrina	A	-	-	T	A	-
	Bisantreno	A	-	-	T	A	-
+2	Estreptonigrina	T	-	-	-	-	T

2.4 Derivados de Acridina

La historia de las acridinas se remonta al año 1871 cuando Carl Gräbe y Henrich Caro extrajeron del alquitrán de hulla la acridina, en 1895 este compuesto se utilizó como un pigmento y fue hasta 1912 que Paul Ehrlich y Benda propusieron el uso de acridinas como antimicrobianos al desarrollar la acriflavina, que actualmente se sigue utilizando pero como un antiséptico tópico. Algunos años después, en 1931, se sintetizó la quinacrina que fue un antimalárico exitoso antes de ser sustituido por la cloroquina. Actualmente se le han encontrado al núcleo de acridina otros usos terapéuticos (ej. Agentes antitumorales, antiparasitarios, antivirales, antiprion, y anticolinesterasa para el tratamiento del Alzheimer, Figura 14).⁴⁶⁻⁴⁹

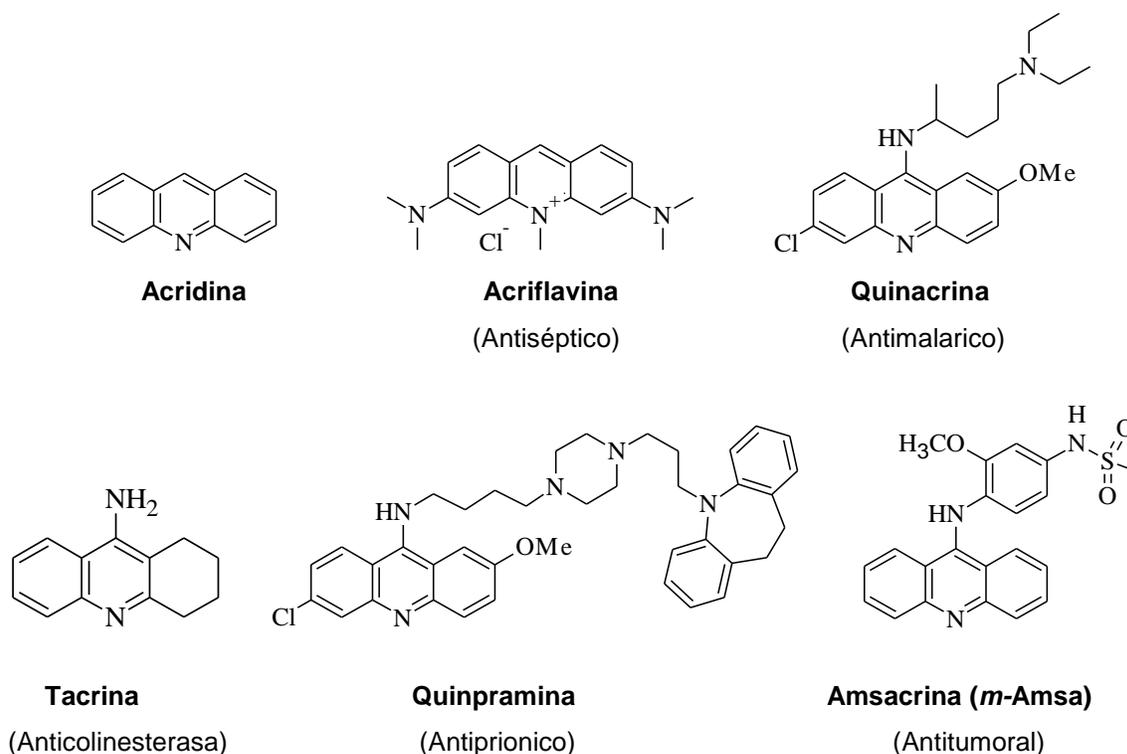


Figura 14. Derivados de acridina con actividad biológica.

Aunque es cierto que el núcleo de acridina se encuentra en varios compuestos, éste es muy utilizado desde los años 1970's para la búsqueda de agentes antitumorales⁵⁰ ya que su actividad antitumoral se le atribuye a la planaridad de su sistema aromático que puede intercalarse en el ADN e interferir con la maquinaria celular.⁵¹ Sin embargo, los derivados de acridina con actividad antitumoral tienen diferentes mecanismos por el que ejercen su efecto citotóxico:⁵²

2.4.1 Como inhibidores de proteincinasas: el amarillo de acridina G (Figura 15) es un compuesto que puede inhibir a la proteincinasa C; otros compuestos pueden inhibir a una serintreonincinasa llamada Haspin (Figura 15), una enzima esencial durante la mitosis y que esta sobreexpresada en neoplasmas.⁵³

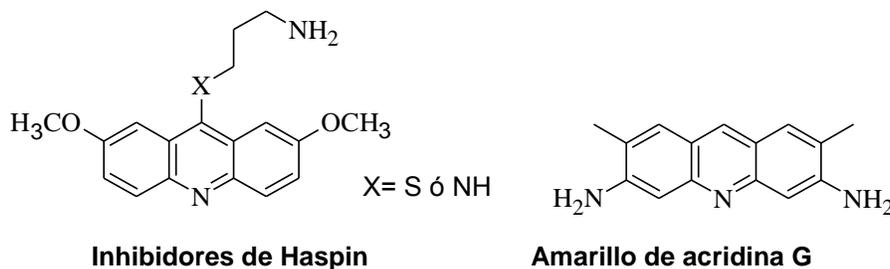


Figura 15. Derivados de acridina inhibidores de proteincinasas.

2.4.2 Como generadores de hipoxia celular: las nitroacridinas son agentes que limitan la neovascularización de las células tumorales disminuyendo su crecimiento; la nitracrina (Figura 16) pertenece a este grupo y es un agente utilizado en la clínica, este compuesto después de su bioactivación forma aductos en el ADN creando entrecruzamientos (cross-linking) en las dobles hebras.⁵⁴

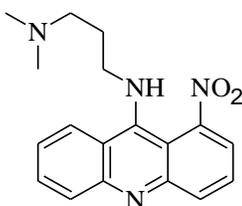


Figura 16. Estructura molecular de la Nitracrina

2.4.3 Como Inhibidores de la telomerasa: los telómeros son secuencias repetidas en tándem de 5'-TTAGGG-3' que protegen los extremos de los cromosomas; la enzima telomerasa protege de la degradación a los telómeros al adicionar repeticiones de ADN ricas en guanina, su actividad se puede observar en la mayoría de las células tumorales pero no en células somáticas.⁵⁵ El compuesto BRACO19 (Figura 17) es una acridina trisustituida que induce la formación de cuádruples de guanina, los cuales alteran la actividad catalítica de la telomerasa dando como resultado el acortamiento de los telómeros que a su vez producen senescencia y apoptosis celular.⁵⁶ Los dímeros de este compuesto (Figura 18) son ligeramente menos afines a la telomerasa pero tiene la capacidad de inhibir a la enzima hPOT1 que también participa en la regulación de la longitud de los telómeros.⁵⁷

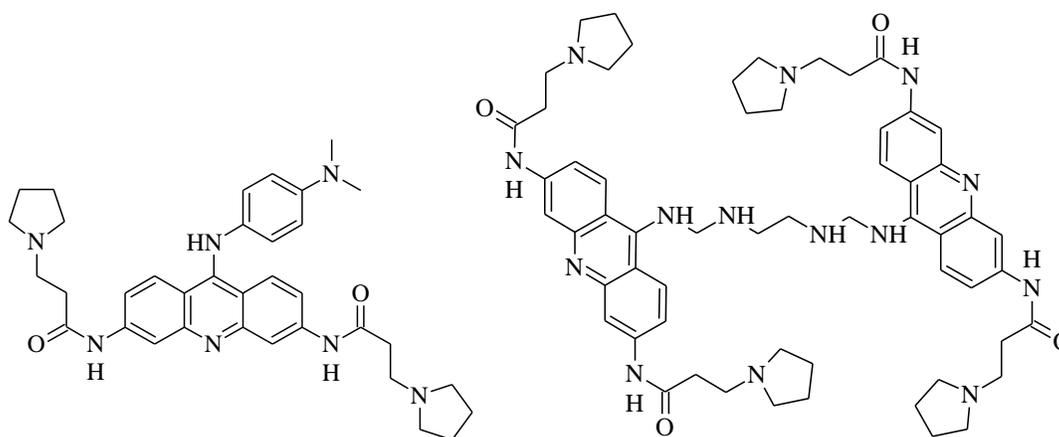


Figura 17. BRACO 19 y su dimero como Inhibidores de la telomerasa.

2.4.4 Como inhibidores de la topo I y/o II:

2.4.4.1 DACA y derivados: Son carboxamidoacridinas que inhiben a la topo II aunque un análogo clorado en la posición 7 también puede inhibir a la topoisomerasa I (Figura 18). Su mecanismo de acción es el intercalarse en el ADN, estimular la formación de complejos divisibles en la topo II y el ADN, induciendo el rompimiento permanente de este último.⁵⁰ Para los derivados 6-bromados, 9-amino y un derivado inactivo 9-amino-morfolino-DACA se llevaron estudios de cristalografía de rayos X encontrando que el sistema tricíclico se intercala entre los pares de bases d(CG)₂, y una interacción entre el NMe₂H⁺ (ó MorfolinoNH⁺) y el N7 de la guanina en el surco mayor.⁵² Desafortunadamente, DACA no ha tenido éxito en pruebas clínicas de fase II al ser evaluado contra cáncer de pulmón y cáncer de ovario.^{58, 59}

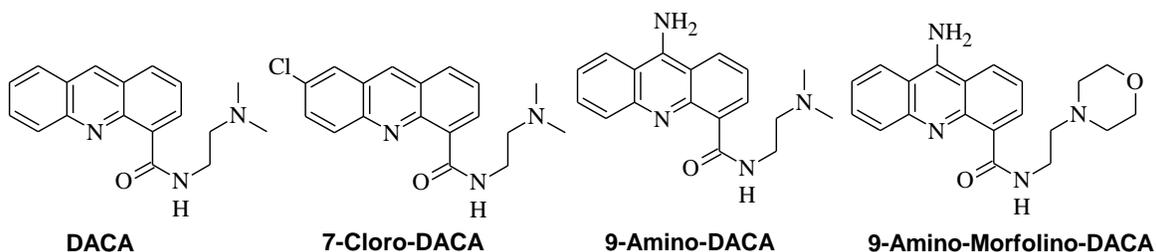


Figura 18. Derivados de Carboxiamidoacridina.

2. ANTECEDENTES



2.4.4.2 9-anilinoacridinas.

La amsacrina (*m*-Amsa) es tal vez el compuesto más representativo de este grupo, diseñado por el grupo de William A. Denny fue introducido en la clínica en 1979 como un agente antileucémico.³⁸ El sistema tricíclico de este compuesto se intercala con el ADN, mientras que la anilina lateral interactúa con la topoisomerasa II formando un complejo ternario de ADN-fármaco-enzima (Figura 19)^{8,60} evitando así la capacidad de la enzima de volver a ligar el ADN roto, esto trae un aumento en la concentración y el tiempo de las hebras rotas, provocando que la maquinaria de replicación y transcripción induzcan el rompimiento permanente de ADN estimulando procesos apoptóticos.

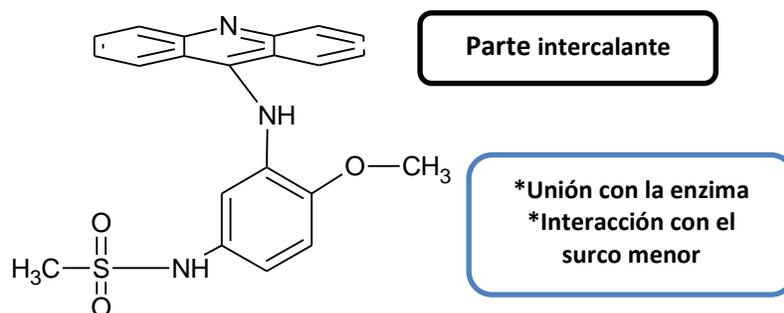


Figura 19. Farmacóforo postulado para la Amsacrina.

Estudios de modelado molecular de algunos complejos de derivados de amsacrina con hexanucleótidos de ADN-B mostraron que el patrón de sustitución sobre el anillo de anilina es crítico para la interacción con la enzima. Este tipo de sustancias deben tener grupos electrodonadores en el anillo de anilino. Se observó que la presencia de grupos electroattractores disminuía la actividad citotóxica. Al llevar a cabo estudios la evaluación de la actividad citotóxica *in vitro* e *in vivo* y en la determinación de su afinidad al ADN se observó consistencia con los factores antes mencionados.

A partir de la amsacrina surgió una amplia variedad de derivados de 9-anilinoacridinas con una importante actividad citotóxica (Figura 20).⁶¹⁻⁶³

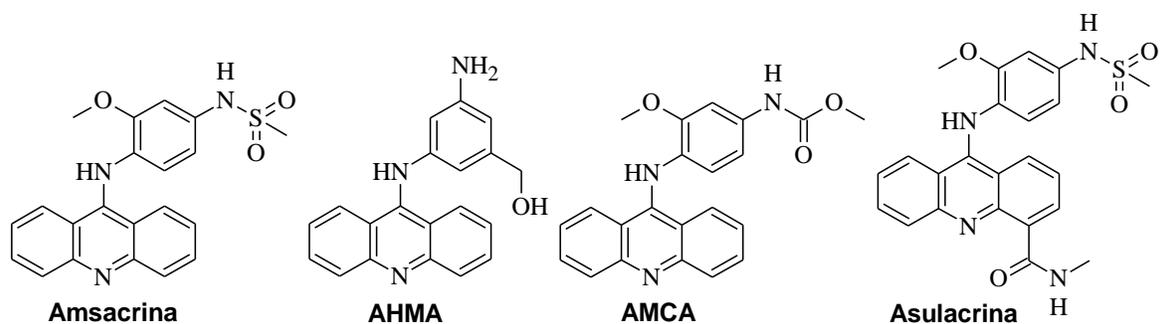


Figura 20. Derivados de 9-anilinoacridina con actividad citotóxica.

A pesar de que los derivados anteriores mostraron una importante actividad antitumoral, estos presentaron una falta de selectividad, indujeron generación de resistencia y tuvieron problemas en su perfil ADME. Por esta razón, en años recientes, han surgido nuevos análogos estructurales de las 9-anilinoacridinas, en los que se lleva a cabo el reemplazo anular de un anillo bencénico por un heterociclo, obteniendo nuevos sistemas tricíclicos y que han mostrado buena actividad citotóxica.

2.5 La modificación estructural en el diseño de nuevos fármacos.

Una vez que se dispone de un compuesto prototipo, uno de los aspectos, en la Química Farmacéutica, que adquiere relevancia es el diseño de fármacos que permitan la exploración sistémica de dicho compuesto cabeza de serie. Dicho conjunto de pautas, son la base de la llamada “modificación estructural” que, aun siendo un método en gran parte empírico, presenta una serie de ventajas que lo han hecho popular. La primera de ellas es la probabilidad de mejorar las propiedades farmacológicas del prototipo. Por otra parte, es posible obtener compuestos más simples que mantengan o mejoren la actividad del prototipo y para los que puedan emplearse rutas sintéticas comunes, o aproximaciones combinatorias de las mismas con el consiguiente ahorro de tiempo y de dinero. Por otra parte, el empleo de la misma, la evaluación farmacológica o bioquímica para toda la serie de compuestos presenta también un gran interés, tanto económico como científico, ya que, permite una mejor comparación de las

2. ANTECEDENTES



actividades y posibilita el establecimiento de las relaciones estructura-actividad más fiables.⁶⁴

2.5.1 Concepto de isosterismo y bioisosterismo.

El concepto de isosterismo fue introducido en 1919 por I. Langmuir que estaba interesado por las relaciones fisicoquímicas de las moléculas isosteras, entendiéndose por tales, aquellas moléculas que resultan de la sustitución de un átomo o grupos de átomos en una molécula, por otro átomo o grupos de átomos que presentan una distribución electrónica y una disposición estérica comparables a la de la molécula original.^{65,66}

En 1951 Friedman introdujo el término bioisosterismo para describir el fenómeno observado entre las sustancias estructuralmente relacionadas y lo definió como los compuestos que se ajustan a las definiciones de isosterismo y que además ejercen una actividad biológica similar.

Más tarde Thornber propuso una ampliación a este término, definiéndolo como subunidades o grupos o moléculas que poseen propiedades fisicoquímicas y efectos biológicos similares.

En 1970 Alfred Burger clasificó y subdividió los bioisosteros en dos grandes categorías: clásicos y no-clásicos (Tablas 4 y 5).

En los bioisosteros clásicos son los átomos, sustituyentes o grupos funcionales de la misma valencia, y las equivalencias entre anillos; mientras que los bioisosteros no-clásicos no se ajustan a las definiciones de la primera clase.⁶⁷

Tabla 4. Ejemplos de átomos y grupos de átomos bioisosteros clásicos.

Monovalentes	Divalentes	Trivalentes	Tetravalentes
-OH, -NH ₂ , -CH ₃ , -OR	-CH ₂ -	=CH-	=C=
-F -Cl, -Br, -I, -SH, -PH ₂	-O-	=N-	=Si=
-S ₃ , -SR	-S-	=P-	=N+=

2. ANTECEDENTES



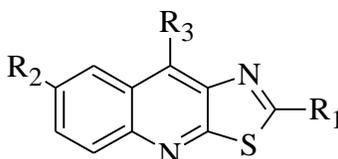
Tabla 5. Ejemplos de átomos y grupos de átomos de bioisosteros no-clásicos.

-CO-	-COOH	-SO ₂ NH ₂	-H	-CONH-	-COOR-	-CONH ₂	C ₄ H ₄ S
-CO ₂ -	-SO ₃ H	PO(OH)NH ₂	-F	-NHCO-	-ROCO	CSNH ₂	-C ₅ H ₄ N
-SO ₂ -	-SO ₂ NHR SO ₂ NH ₂						-C ₆ H ₅
-SO ₂ NR-							C ₄ H ₄ NH

2.6 Tiazolo[5,4-*b*]quinolinas como bioisosteros de las acridinas.

Las tiazoloquinolinas son bioisosteros de las acridinas, que resultan de la sustitución anular de un anillo bencénico por un anillo de tiazol, la actividad citotóxica de estos compuestos fue demostrada primero por Álvarez-Ibarra y colaboradores. Los derivados reportados por este grupo de trabajo estaban sustituidos con grupos alquildiamino en las posiciones 2 y 9.⁶⁸

Tabla 6. Actividad citotóxica de algunos derivados obtenidos por el grupo de Álvarez-Ibarra.⁶⁸



R1	R2	R3	CI ₅₀ (μM)		
			P-388	A-549	HT-29
SCH ₃	H	OH	>70.2	>70.2	>70.2
SCH ₃	CH ₃	OH	>66.9	>66.9	>66.9
SCH ₃	F	OH	>66.1	>66.1	>66.1
EDA	H	OH	5.7	7.2	7.2
EDA	CH ₃	OH	3.3	5.6	3.3
EDA	F	OH	1.6	2.9	5.0
SCH ₃	H	PDA	6.0	6.0	6.0
SCH ₃	CH ₃	PDA	5.4	5.4	5.4
SCH ₃	H	PDA2	12.1	12.1	12.1

EDA= NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂; PDA= NH(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂; PDA2= NH(CH₂)₃N(CH₃)₂

Posteriormente en el grupo de trabajo de Lira Rocha se sintetizaron y se determinó la actividad citotóxica *in-vitro* y las propiedades de intercalación de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. Éstos también poseen grupos

2. ANTECEDENTES



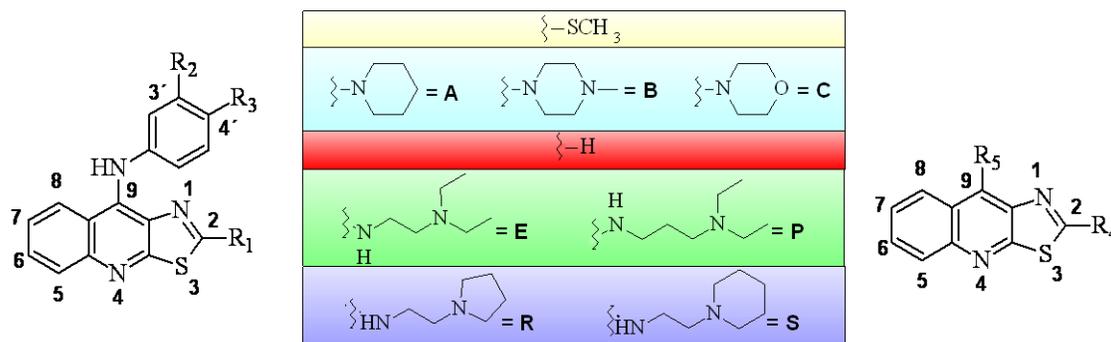
alquildiamino en la posición 2 y 9, así como grupos anilino en la posición 9 con sustituyentes en 3' y 4' (Tabla 5).^{9, 10, 69, 70} En estos compuestos se observó que:

- La presencia en la posición 2 de cadenas de *N,N'*-dietilaminoalquilamino y el aumento en la longitud de la cadena alifática de este grupo favorece positivamente la actividad citotóxica. Este incremento a su vez provoca un aumento en el valor de Log P y quizá esto provoque una mayor difusión hacia el interior de la célula. Esta suposición cuenta con el apoyo de la actividad citotóxica de derivados de 9-anilino-2-aminoalquilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina que poseen un átomo de cloro en la posición 3' ó 4' del anillo de anilina, ya que su actividad citotóxica mejora en comparación con compuestos que carecen de este tipo de átomo.
- La incorporación en la posición 9 de la cadena *N,N'*-dietilaminoetilamino mejoró la afinidad hacia al ADN.
- Los derivados que poseen en la posición 2 grupos heterocíclicos saturados con restricciones conformacionales tienen poca o nula actividad citotóxica. El patrón de sustitución en el anillo de anilina en los derivados sin cadenas alquildiaminicas es crítico para la actividad citotóxica, ésta aumenta de manera general con la presencia de grupos electroattractores respecto a los grupos electrodonadores, y preferencialmente en la posición 3'. La presencia de grupos aceptores de puentes de hidrogeno en la misma posición también favorece la actividad citotóxica.

2. ANTECEDENTES



Tabla 7. Actividad citotóxica de algunos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina obtenidos por el grupo de trabajo de Lira-Rocha



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	CI ₅₀ (μM)			
				HeLa	SW480	SW620	K-562
1	SCH ₃	H	H	>80	>80	>80	>80
2	SCH ₃	Cl	H	69.37	>80	>80	80.26
3	SCH ₃	H	Cl	>80	>80	>80	79.45
4	SCH ₃	CN	H	7.75	28.68	43.75	8.01
5	SCH ₃	H	CN	>80	>80	>80	>80
6	SCH ₃	OCH ₃	H	25.34	66.65	26.58	22.17
7	SCH ₃	H	OCH ₃	>80	>80	>80	77.2
8	SCH ₃	(CO)E	H	21.69	13.6	19.72	12.54
9	SCH ₃	NMe	H	46.22	>80	>80	46.85
10	SCH ₃	CF ₃	H	43.34	65.13	62.28	67.06
11	H	OCH ₃	H	27.2	n.d.	76.6	23.6
12	H	CH ₃	H	85.8	n.d.	83.2	41.5
13	H	H	OCH ₃	30.8	n.d.	>80	41.8
14	H	CH ₃	H	>80	>80	>80	33.7
15	A	H	H	>80	>80	>80	>80
16	B	H	H	60.70	41.80	>80	73.01
17	C	H	H	>80	>80	>80	>80
18	E	H	H	15.96	37.7	21.6	16.8
19	E	Cl	H	9.12	14.33	17.78	12.19
20	E	H	Cl	10.16	12.56	12.20	7.26
21	E	CN	H	13.33	13.10	14.62	12.48
22	E	H	CN	15.18	14.18	16.49	8.36
23	E	OCH ₃	H	19.2	11.5	20.0	23.5
24	E	H	OCH ₃	13.60	12.04	16.38	10.87
25	P	H	H	6.27	6.90	16.56	7.52
26	P	Cl	H	7.46	7.91	10.17	9.84
27	P	H	Cl	8.82	4.92	7.48	3.36
28	P	CN	H	19.21	11.53	19.65	12.88
29	P	H	CN	24.81	22.70	29.15	12.88
30	R	H	H	27.81	29.1	31.58	24.11
31	R	Cl	H	14.64	15.42	14.37	5.69
32	R	H	Cl	17.46	26.51	13.47	19.48
33	S	H	H	32.28	26.7	20.13	21.25
34	S	Cl	H	12.06	12.75	18.12	10.62
35	S	H	Cl	14.42	18.42	11.6	7.38
	R ₄	R ₅		HeLa	SW480	SW620	K-562
36	E	Cl		12.86	19.48	15.22	9.28
37	SCH ₃	E		12.97	27.97	16.87	7.85
	Amsacrina			9.50	27.70	16.70	19.90



2.7 Imidazo[4,5-*b*]quinolinas, ¿bioisosteros de las tiazolo[5,4-*b*]quinolinas?

Recientemente, en el mismo grupo de Lira Rocha y colaboradores se llevó a cabo el reemplazo anular del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina del anillo de tiazol por un anillo de 2-metil-imidazol, generando nuevos derivados de 9-anilino-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina (Figura 21).⁸ Se llevó a cabo la síntesis de este nuevo sistema tricíclico con los objetivos de:

1. Mejorar la solubilidad acuosa respecto a los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.
2. Disminuir el momento dipolar al cambiar el grupo metiltio por un grupo metilo, ya que se había observado que en derivados de elipticina el aumento en el valor del momento dipolar disminuía la actividad citotóxica.⁷¹
3. El núcleo de imidazoquinolina tiene la ventaja de que es posible incorporar sustituyentes en los átomos de nitrógeno del anillo de imidazol.

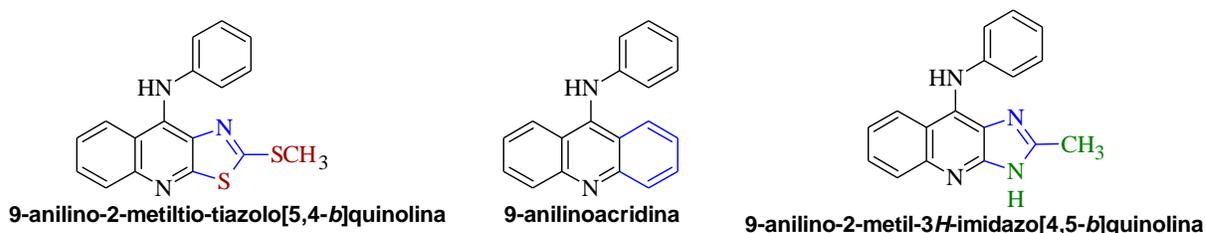


Figura 21. Analogía estructural de las 9-anilino-2-metiltio-tiazolo[5,4-*b*]quinolina y las 9-anilino-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina con la 9-anilinoacridina.

En estudios computacionales previos se eligió el tautómero 3*H* sobre el tautómero 1*H*, la explicación se basa en que en el tautómero 1*H* puede existir repulsión estérica entre el anillo de anilina y el protón en la posición 1 (Figura 22).⁸

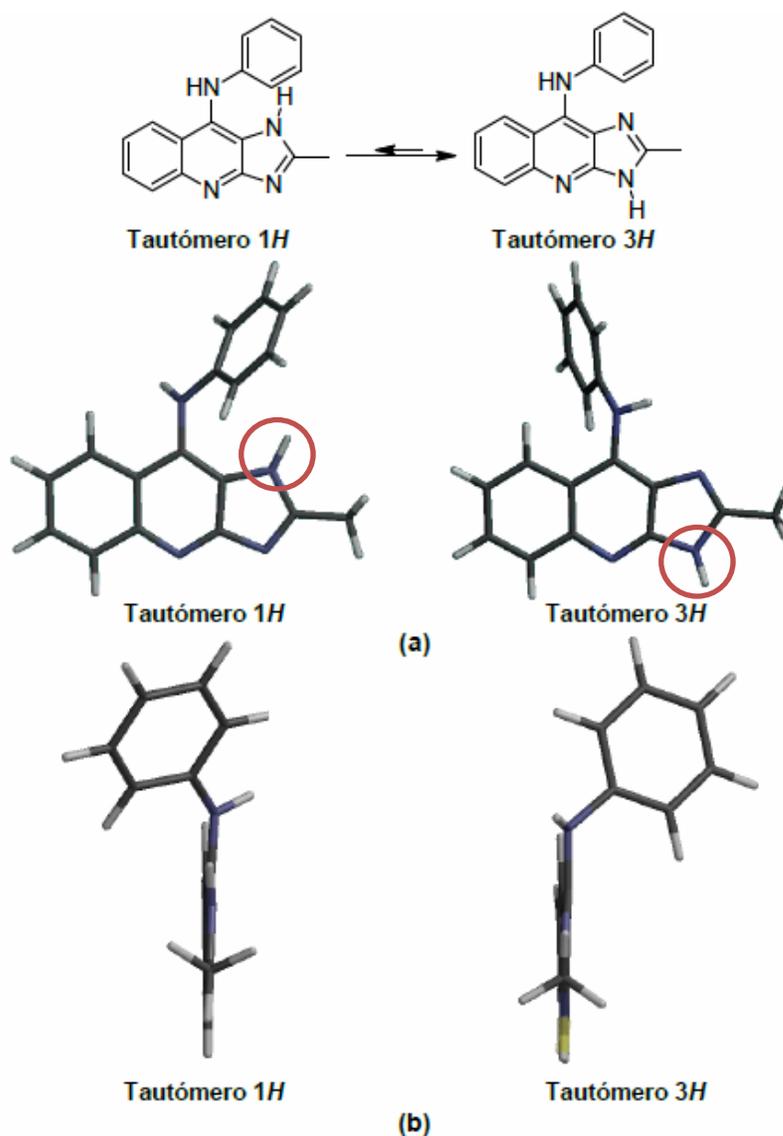
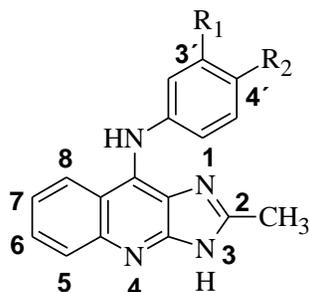


Figura 22. Tautómeros de las 9-anilinoimidazo[4,5-*b*]quinolinas y geometría optimizada de los conformeros de mínima energía obtenidos por cálculos *ab initio* (a) vistos desde la cara *Re* y (b) vistos desde la posición 2 del núcleo tricíclico. (Tomado de la referencia 8).

Se evaluó la actividad citotóxica de los nuevos derivados de dicho núcleo frente a las líneas celulares HeLa, K562, SW460 y SW620 siendo inactivos en todos los casos (Tabla 7). Estos resultados demuestran que la planaridad del sistema tricíclico no es el único parámetro estructural responsable de la actividad citotóxica.



Tabla 8. Actividad citotóxica (CI_{50}) de los derivados de 9-anilino-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina.



Compuesto	R ₁	R ₂	CI ₅₀ (μM)			
			HeLa	K562	SW480	SW620
A	H	H	>80	>80	>80	>80
B	3'-CN	H	>80	>80	>80	>80
C	3'-Cl	H	>80	>80	>80	>80
D	3'-OMe	H	>80	>80	>80	>80
E	4'-CN	H	>80	>80	>80	>80
F	4'-Cl	H	>80	>80	>80	>80
G	4'-OMe	H	>80	>80	>80	>80

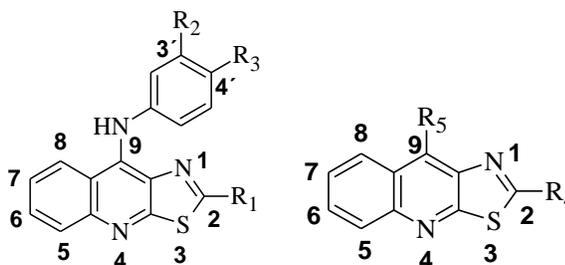
En este mismo estudio se propuso que las propiedades electrónicas HOMO y LUMO así como el momento dipolar para ambos núcleos juegan un papel importante para determinar sus propiedades de intercalación; en este estudio,⁸ excluyendo a los compuestos que contenían grupos dietilaminoalquilamino, se observó que valores de momento dipolar menor a 3 debye y LUMO menor a 2 eV presentaban actividad citotóxica. Los derivados de 9-anilino-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina no tienen estos valores, lo cual es una posible explicación a la falta de actividad citotóxica.⁸

3. PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS



La falta de actividad citotóxica de los derivados de 9-anilino-2-metil-3H-quinolina lleva a proponer una estrategia para resolver este problema. La estrategia a seguir en este trabajo se basa en estudios previos llevados a cabo con los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina sustituidos con un grupo dietilaminoalquilamino. La incorporación de este tipo de cadenas, independientemente de la posición en que se ubiquen en el núcleo tricíclico, favorece la citotoxicidad en comparación con aquellos compuestos que carecen de éstas. Inclusive se ha observado que este tipo de compuestos son más activos que la amsacrina, compuesto utilizado como referencia. También se ha observado que el aumento en la longitud de la cadena alifática, de dos a tres átomos de carbono favorece la actividad biológica. En la Tabla 9 se lista la actividad citotóxica de algunos derivados.

Tabla 9. Actividad citotóxica *in vitro* de algunos derivados de tiazolo[4,5-*b*]quinolina con grupos dietilaminoalquilamino.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	CI ₅₀ (μM)			
				HeLa	SW480	SW620	K562
1	SCH ₃	H	H	>80	>80	>80	>80
2	SCH ₃	(CO)E	H	21.69	13.6	19.72	12.54
3	E	H	H	15.96	37.7	21.6	16.8
4	E	Cl	H	9.12	14.33	17.78	12.19
5	E	H	Cl	10.16	12.56	12.20	7.26
6	P	H	H	6.27	6.90	16.56	7.52
7	P	Cl	H	7.46	7.91	10.17	9.84
8	P	H	Cl	8.82	4.92	7.48	3.36
		R ₄	R ₅	HeLa	SW480	SW620	K562
9		E	Cl	12.86	19.48	15.22	9.28
10		SCH ₃	E	12.97	27.97	16.87	7.85
Amsacrina		-	-	9.5	27.7	16.7	19.9
	E= -NH(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂			P= -NH(CH ₂) ₃ N(CH ₂ CH ₃) ₂			

3. PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS



La influencia sobre la actividad citotóxica de estas cadenas flexibles con grupos protonables no sólo se ha observado en el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina sino también en el núcleo de acridina, como en los derivados de carboxamidoacridina, DACA y BRACO19 (Figura 23) en los que se ha postulado una interacción de grupos similares al *N,N'*-dietilaminoalquilamino con el ADN. En DACA la cadena de carboxamida debe estar en la posición 4, con dos grupos metileno entre el nitrógeno de la amida y el dimetilamino terminal, este último se protona a pH fisiológico y la unión al ADN ocurre a través de una formación de un puente de hidrógeno con un átomo de nitrógeno de un residuo de guanina.⁵² Mientras que en BRACO19 los requerimientos estructurales óptimos para formar los cuádruples de guanina y con ello inhibir la actividad de la telomerasa, es la presencia de un grupo protonable en el anillo de anilino de la posición 9, tener cadenas de carboxamida en las posiciones 3 y 6 del sistema tricíclico, con 3 carbonos de distancia desde el nitrógeno de la amida hasta el nitrógeno del anillo de pirrolidina.⁵⁶

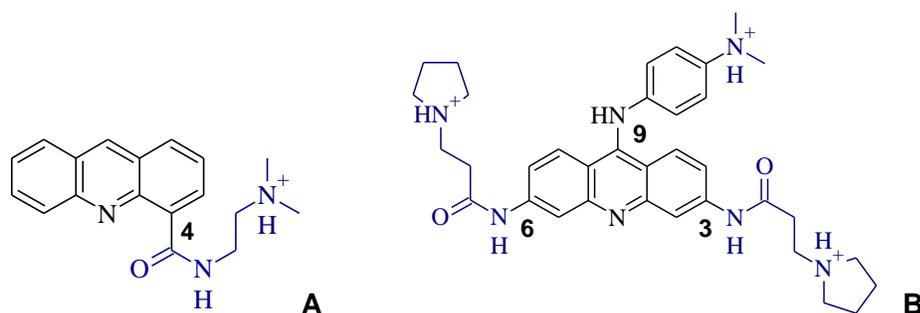


Figura 23. Estructura química de DACA (A) y BRACO19 (B).

Tomando en cuenta que el núcleo de imidazo[4,5-*b*]quinolina es isostéricamente similar al núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y éste a su vez al núcleo de acridina, en el presente trabajo se proponen las siguientes modificaciones estructurales sobre el núcleo en cuestión (Figura 24):

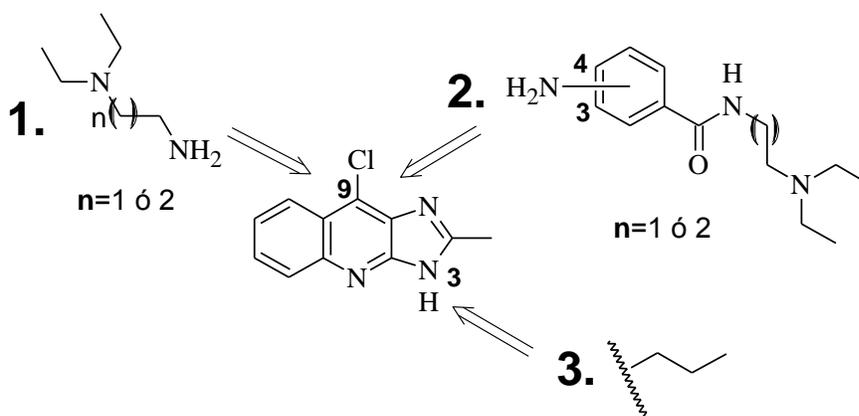


Figura 24. Modificaciones estructurales propuestas sobre el núcleo de imidazo[4,5-*b*]quinolina

- 1) la incorporación de la cadena de (*N'*,*N'*-dietilamino)etilamino en la posición 9, ya que en previos estudios en el análogo de tiazol (compuesto 10 de la Tabla 8) se observó que la citotoxicidad se ve favorecida cuando este grupo se encuentra en la posición en cuestión; también se incorporará la cadena (*N'*,*N'*-dietilamino)propilamino con el fin de determinar si el aumento en la longitud de la cadena alifática mejora la actividad citotóxica.
- 2) incorporar los grupos 3 y 4-amino-[(*N'*,*N'*-dietilamino)]alquilbenzamida, en la posición 9 del núcleo tricíclico, con ésta modificación se observará si la actividad biológica se ve alterada por la posición y el tamaño de las cadenas en el anillo de anilino. Ésta modificación se basa tanto en los resultados obtenidos por el compuesto 2 (Tabla 9) como en general por los derivados de 2-dietilaminoalquilamino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (compuestos 3 a 8 de la Tabla 9) al aumentar la cadena de este sustituyente.
- 3) incorporar un grupo propilo en el nitrógeno posición 3 de la 9-anilino-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina ya que en esta zona es donde se han incorporado cadenas tanto en los derivados de 2-dietilaminoalquilamino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina como en los derivados carboxamidoacridina. Además con esta modificación estructural se observará si es estrictamente necesaria la incorporación de grupos protonables y también para comprobar si es químicamente viable añadir sustituyentes en esta posición.

4. HIPÓTESIS



La incorporación de cadenas de dietilaminoalquilamino en diferentes posiciones del núcleo de imidazo[4,5-*b*]quinolina le conferirá actividad citotóxica a este sistema tricíclico.

5. OBJETIVOS



5.1 Objetivo general.

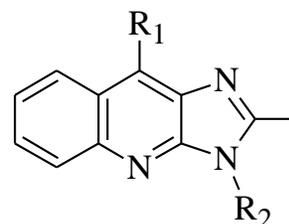
Sintetizar y determinar la actividad citotóxica de nuevos derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina como potenciales antitumorales que contengan cadenas de dietilaminoalquilamino en diferentes posiciones y una cadena de propilo en la posición 3 del sistema tricíclico.

5.2 Objetivos particulares.

- I. Sintetizar los siguientes compuestos

Tabla 9. Compuestos propuestos para ser sintetizados

Compuesto	R ₁	R ₂
7a	-E	H
7b	-P	H
7c	-NH-C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ CH ₃
7d	-NH-C ₆ H ₄ -3'-COE	H
7e	-NH-C ₆ H ₄ -4'-COE	H
7f	-NH-C ₆ H ₄ -3'-COP	H
7g	-NH-C ₆ H ₄ -4'-COP	H



E= NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂ P= NH(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂

Tabla 10. Nomenclatura de los compuestos propuestos.

Compuesto	Nombre
7a	9-[(N',N'-dietilamino)etilamino]-2-metil-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.
7b	9-[(N',N'-dietilamino)propilamino]-2-metil-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.
7c	9-anilino-2-metil-3-propil-imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.
7d	9-[[[3-[2-(N',N'-dietilamino)etil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.
7e	9-[[[4-[2-(N',N'-dietilamino)etil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.
7f	9-[[[3-[3-(N',N'-dietilamino)propil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.
7g	9-[[[4-[3-(N',N'-dietilamino)propil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3H-imidazo[4,5- <i>b</i>]quinolina.

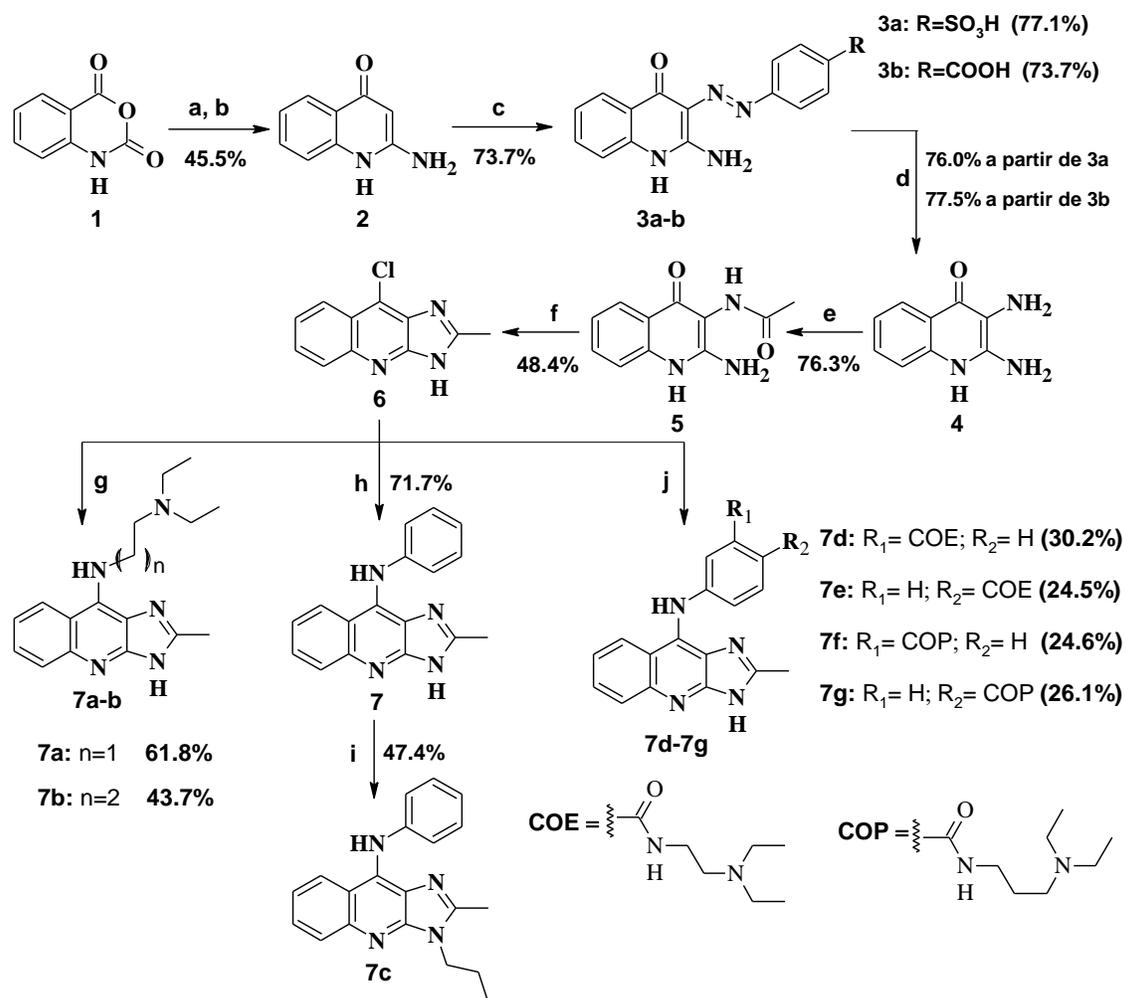
- II. Caracterizar los compuestos obtenidos por sus constantes físicas (punto de fusión y R_f), espectroscópicas y espectrométricas (Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas).
- III. Someter a evaluación biológica los compuestos obtenidos frente a las líneas celulares HeLa, K562, SW480 y SW620.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



6.1 Parte química

Los compuestos propuestos fueron obtenidos mediante el Esquema 3.

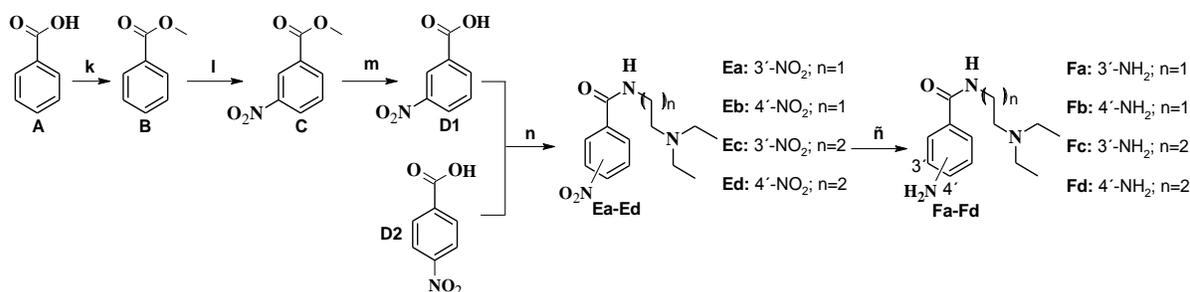


Esquema 3. Reactivos y condiciones para la obtención de los nuevos compuestos:

a) Trietilamina/DMF reflujo 5 hrs; **b)** KOH 5.2 N, reflujo 24 hrs; **c)** 1. Ac. Sulfanílico o ac. *p*-aminobenzoico, NaNO₂/HCl 50% v/v, 0°C; 2. AcO⁻K⁺ 20%/ 0°C **d)** NaOH 20% p/v, Na₂S₂O₄/60°C; **e)** AcOH glacial/reflujo, 3 hrs; **f)** POCl₃/reflujo, 6 hrs; **g)** NH₂(CH₂)_nNEt₂/120°C 8hrs **h)** NH₂C₆H₅/H₂O, HCl cat. Reflujo 8hrs **i)** Br(CH₂)₂CH₃, K₂CO₃/DMF 70°C; **j)** Compuestos **Fa-Fd**/H₂O, HCl cat. 90°C, 10 hrs.

La obtención de algunos intermediarios se realizó de acuerdo a lo indicado en el esquema 4.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 4. Reactivos y condiciones para la obtención de los intermediarios Fa-Fd: **k)** MeOH/H₂SO₄ 60°C; **l)** H₂SO₄/HNO₃, 0°C; **m)** KOH 6N/reflujo 30min; **n)** (Método A) 1. SOCl₂/C₆H₆ 60°C. 2. NH₂(CH₂)_nNEt₂/C₆H₆ reflujo 30 min; (Método B) 1. N',N'-carbonildiimidazol/reflujo CH₂Cl₂ 2. NH₂(CH₂)_nNEt₂ **ñ)** SnCl₂/EtOH, AcOH cat. 70°C, 3hrs.

6.1.1 intermediarios de reacción.

La síntesis de los nuevos derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina se ilustra en el esquema 3 (compuestos **7a-7g**) y está basada en una metodología previamente reportada hasta la obtención del intermediario **7**,⁸ todos los intermediarios se caracterizaron mediante análisis por cromatografía en capa fina comparativo y por su punto de fusión, también comparativo.

Los compuestos **3a** y **3b** se obtuvieron mediante una técnica novedosa utilizando una solución de acetato de potasio al 20% p/v como medio de reacción, en lugar de piridina, además de que se redujo la cantidad de residuos tóxicos.

Los intermediarios **Fa-Fd** no son comercialmente disponibles, se obtuvieron mediante lo indicado en el esquema 4. El ácido 3-nitrobenzoico (**D1**) se obtuvo a partir del ácido benzoico (**A**) conforme a lo reportado;⁷² el ácido 4-nitrobenzoico (**D2**) estaba disponible en el laboratorio.

Los compuestos **Ea-Ed** se obtuvieron por dos técnicas, una de las cuales ya había sido reportada (método A),⁷² la segunda fue implementada en este trabajo (método B), esta última tiene como ventaja el utilizar cloroformo como medio de reacción y se sustituye el benceno utilizado en el método A, el cual también es conocido por sus efectos adversos a la salud, aunque cabe mencionar que los rendimientos son más bajos que en el método A, sin embargo el trabajo de reacción es más simple y los productos se obtienen con menos impurezas.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



La técnica para la reducción del derivado nitrado **Ea**, para obtener el intermediario **Fa**, ya había sido previamente reportada,⁷² este compuesto se preparaba mediante una hidrogenación catalítica utilizando Pd/C al 5%.⁷² En el presente trabajo se propuso un método más accesible en el que se utiliza cloruro de estaño como agente reductor para obtener los compuestos **Fa-Fd**.

Algunos puntos importantes en las modificaciones de las condiciones de reacción para la obtención de los compuestos **3a**, **3b**, **Ea-Ed** y **Fa-Fd** se muestran a continuación:

6.1.1.2 Obtención del Ácido 4-[2-(amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)diazenil]bencensulfónico (compuesto **3a**) por una técnica novedosa.

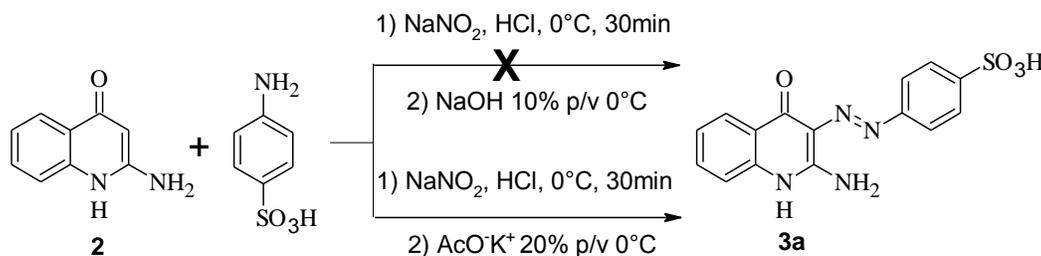


Figura 25: Ensayos realizados para la obtención del compuesto **3a**

Con el fin de evitar el uso de piridina en la copulación diazoica entre el compuesto **2** y la sal de diazonio del ácido sulfanílico se probó como medio de reacción una solución de NaOH al 10 %⁷⁴ como se indica en la Figura 25. Después del acoplamiento y el trabajo de reacción correspondiente, se obtuvo un sólido beige que al ser analizado por CCF analítica indicó que no había un avance significativo en la reacción.

Debido a este resultado se puede presumir que no existe un avance en la reacción debido a que el NaOH contribuye a la hidrólisis de la sal de diazonio, evitando así la copulación diazónica con el compuesto **2**, por ello se descarto utilizar este reactivo.

Posteriormente, se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección 7.3.2 en el que se usó una solución al 20% de acetato de potasio como medio de

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



reacción obteniéndose un sólido amarillo canario con un rendimiento 76.7% (91% obtenido por la técnica en la que se utiliza piridina como medio de reacción⁸), éste coincidía con las propiedades físicas y espectroscópicas del compuesto de referencia.

En otro ensayo se reemplazó el ácido sulfanílico por ácido *p*-aminobenzóico utilizando la misma técnica, obteniendo un sólido amarillo con un p.f.>300°C (compuesto **3b**, Figura 26).

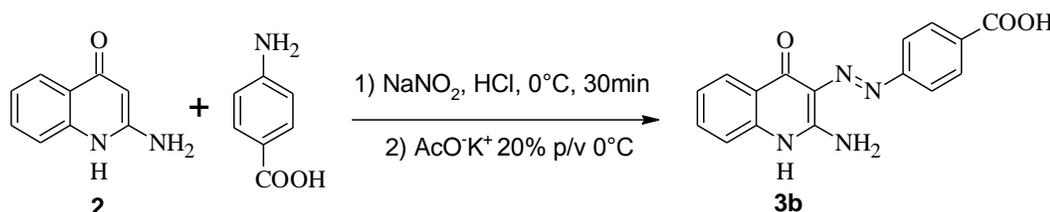


Figura 26: Obtención del compuesto **3b**

En los espectros de IR de estos dos compuestos, **3a** y **3b**, (espectros 1 y 2) se observan bandas importantes correspondientes a estiramientos de N=N característico de los azocompuestos, también se encuentran bandas correspondientes a vibraciones de tipo N-H y C-N lo cual indica la presencia de aminas, también se encuentra una banda que indica la presencia de un grupo carbonilo (C=O), así como bandas que corresponden a estiramientos carbono-hidrogeno insaturados (H-C=C-H), y carbono-carbono insaturados (C=C) que se le pueden atribuir a los grupos aromáticos. En la Tabla 11 se muestran otras bandas relevantes.

Tabla 11. Bandas relevantes en IR de los compuestos **3a** y **3b** (frecuencia en cm⁻¹).

Compuesto	Frecuencia (cm ⁻¹)						
	N-H	C=O	C-N	-N=N-	H-C=C-H	C=C	Otros
3a	3227	1682	1216	1675	3078, 834, 741	1650, 1510	1028, 1002 (S=O)
3b	3267	1673	1214	1674	3113, 860, 742	1648, 1505	2667, 2555 (O-H)

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



6.1.1.3 Obtención por una técnica novedosa de los intermediarios 3 ó 4-nitro-(*N,N'*-dietilamino)alquilbenzamida (Ea-Ed).

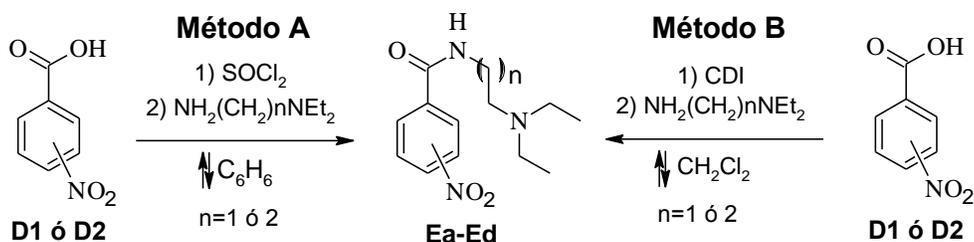


Figura 27. Obtención de los compuestos **Ea-Ed**

La preparación de estos intermediarios se llevo a cabo por dos metodologías (Figura 27), una de ellas a la que llamaremos “Método A” ya había sido reportada para el compuesto **Ea**⁷², en ésta se utiliza SOCl₂. En la segunda forma (Método B) se utiliza *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) que es un reactivo utilizado, al igual que el SOCl₂ para activar ácidos carboxílicos y así facilitar la adición de nucleófilos.

La ventaja del método B reside en que la técnica requiere de cloroformo como disolvente, el cual es menos nocivo que el benceno utilizado en el método B, sin embargo los rendimientos obtenidos por este último son mayores como se puede observar en la Tabla 12.

Tabla 12. Comparación de los rendimientos obtenidos por el método A y el método B para los intermediarios **Ea-Ed**

Compuesto	Rendimiento	
	Método A	Método B
Ea	49.1%	32.4%
Eb	57.9%	47.9%
Ec	32.4%	26.5%
Ed	42.9%	44.7%

Mediante la técnica de IR se caracterizaron los principales grupos funcionales de estos intermediarios (espectros 16, 19 y 22), y en la Tabla 11 se listan las bandas principales. Entre estas se observan bandas características de

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



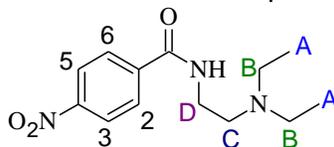
estiramientos N-H, C=O y C-N, que se asignan al grupo amida y a la amina terciaria de la cadena de dietilaminoalquilamino; el estiramiento característico N=O se asigna al grupo -NO₂ de estos compuestos. También se pueden encontrar bandas de vibraciones tipo C-H saturados (-C-H) que se asignaron a los grupos metilo y metileno de la cadena de dietilaminoalquilamino; además existen estiramientos C-H insaturados (H-C=C-H) y estiramientos tipo carbono-carbono insaturados (C=C) correspondientes al anillo aromático.

Tabla 13: Bandas principales en IR de los intermediarios **Ea-Ed** (frecuencia en cm⁻¹)

Compuesto	Frecuencia (cm ⁻¹)						
	N-H	C=O	-C-H	H-C=C-H	C=C	N=O	C-N
Eb	3229	1637	2970-2821, 1434	3058, 840	1599, 1542, 1492	1522	1328, 1298
Ec	3255	1638	2972-2888, 1474	3094, 713	1615, 1556, 1484	1521	1347, 1306
Ed	3227	1660	2996-2948, 1458	3067, 896	1601, 1487	1525, 1344	1344, 1284

En las Tabla 14, 15 y 16 se ilustran los datos de las señales correspondientes a la espectroscopia de RMN ¹H de los compuestos **Eb-Ed** (espectros 18, 21 y 24).

Tabla 14. Datos de RMN ¹H correspondientes al compuesto **Eb**

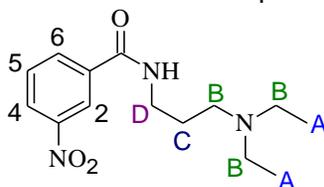


Protón	Tipo de señal	Numero de protones	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	0.99	7.2
B	c	4	2.53	7.2
C	t	2	2.63	6.0
D	c	2	3.46	6.2
CONH	t	1	7.41	5.1
H-2 y H-6	dt	2	7.93	9.0, 2.3
H-3 y H-5	dt	2	8.20	9.0, 2.2

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

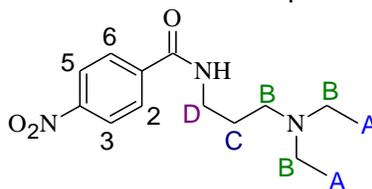


Tabla 15. Datos de RMN ^1H correspondientes al compuesto **Ec**



Protón	Tipo de señal	Numero de protones	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	1.39	7.2
B	m	6	3.16	-
C	quin	2	2.24	6.5
D	c	2	3.46	6.2
CONH	t	1	8.97	5.2
H-2	d	1	8.91	2.0
H-4	dd	1	8.46	7.9, 2.3
H-5	d	1	7.64	7.6
H-6	ddd	1	8.32	8.1, 2.3, 0.8

Tabla 16. Datos de RMN ^1H correspondientes al compuesto **Ed**



Protón	Tipo de señal	Numero de protones	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	1.35	7.2
B	m	6	3.07	-
C	q	2	2.17	6.5
D	c	2	3.65	6.3
CONH	t	1	9.10	5.4
H-2 y H-6	dt	2	8.23	8.9, 2.2
H3 y H-5	dt	2	8.27	9.0, 2.1

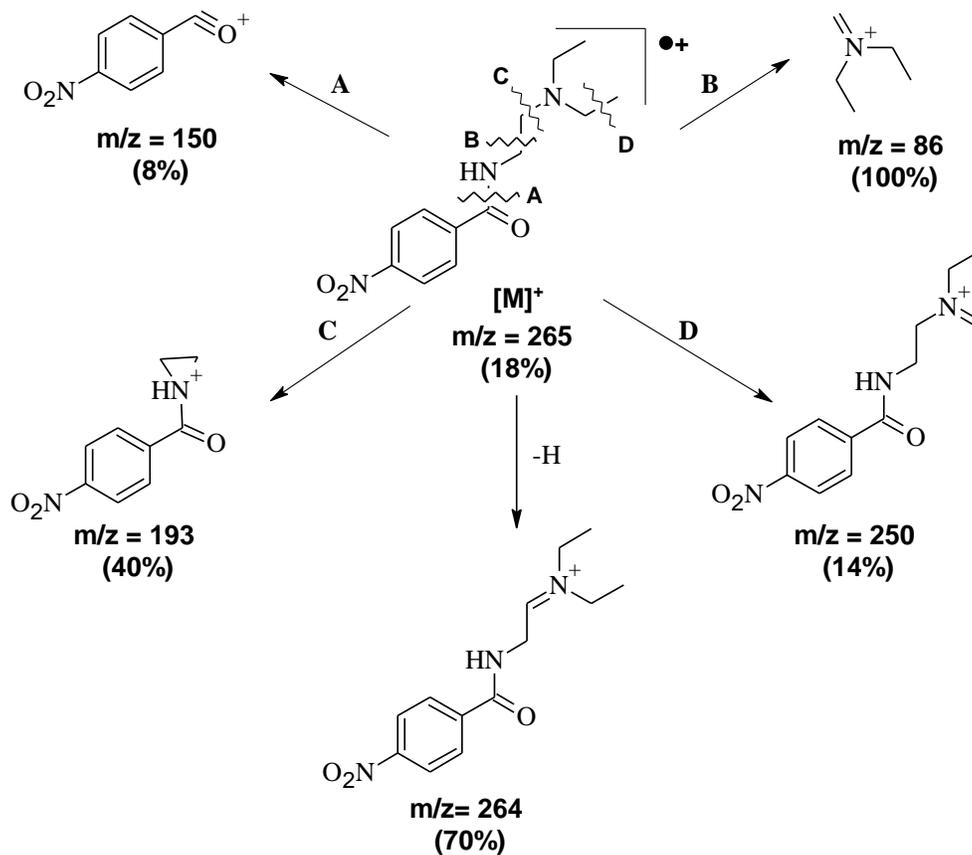
El peso molecular de estos compuestos fue confirmado por espectrometría de masas y algunos de los fragmentos representativos se indican en los esquemas 5 y 6 (espectros 17, 20 y 23).

En el caso del compuesto **Eb** se observa un fragmento con un $m/z = 265$ y con una abundancia relativa del 18% que coincide con el peso molecular de este

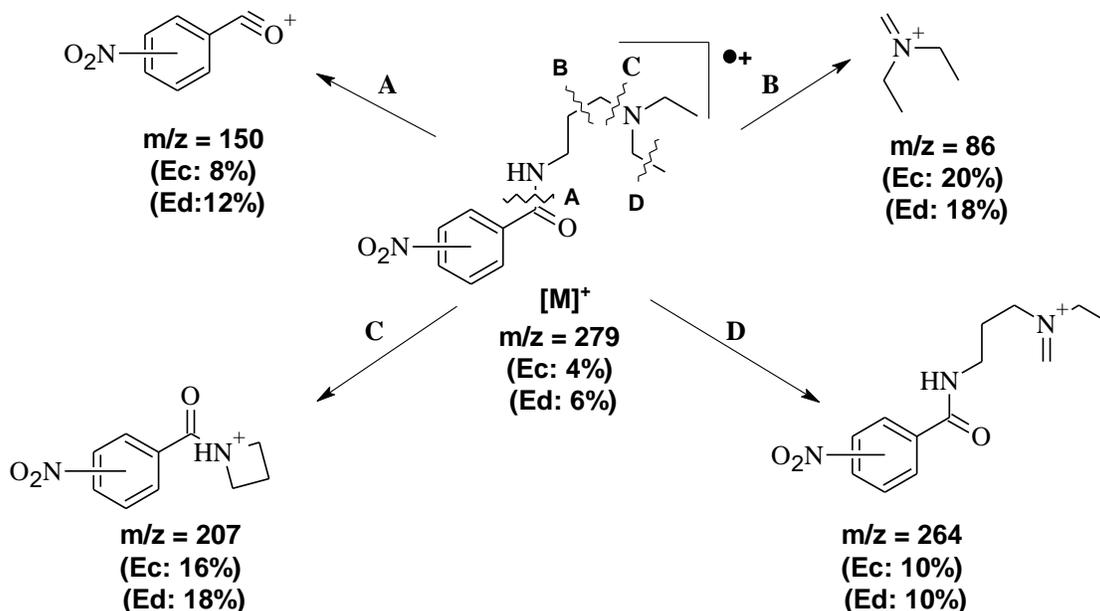
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



compuesto, el fragmento de 100 % de abundancia relativa corresponde al pico de $m/z = 86$ que es de la especie $[(\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]^+$, otro pico relevante es el que tiene un $m/z = 264$ y una abundancia relativa de 70% que corresponde al $[\text{M}^+ - 1]$.



Esquema 5. Mecanismo de fragmentación para el intermediario **Eb**.



Esquema 6. Mecanismo de fragmentación para los intermediarios **Ec** y **Ed**

6.1.1.4 Obtención de los intermediarios 3 ó 4-amino-(*N',N'*-dietilamino)alquilbenzamida (**Fa-Fd**).

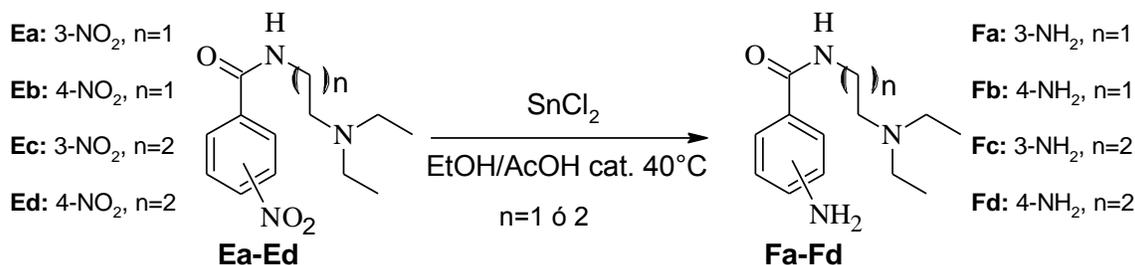


Figura 28. Obtención de los compuestos **Fa-Fd**

En este trabajo se utilizó cloruro de estaño como agente reductor⁷¹. En general, los rendimientos fueron de moderados a buenos (Tabla 17). En todos los casos se obtuvo un aceite amarillo que se oscurece por exposición a la luz. Estos compuestos se utilizaron sin mayor purificación para el siguiente paso de la síntesis. El rendimiento obtenido por esta técnica es ligeramente mayor a la previamente reportada (Hidrogenación catalítica, 78% de rendimiento para el compuesto **Fa**⁷²).



Tabla 17. Rendimientos de los compuestos Fa-Fd

Compuesto	%Rendimiento
Fa	82.2
Fb	83.9
Fc	70.1
Fd	72.1

6.1.2 Compuestos 7a-7g

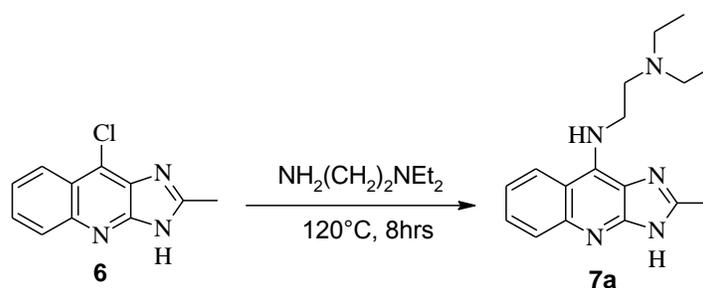
6.1.2.1 9-(*N,N*-dietilaminoetilamino)-2-metil-imidazo[4,5-*b*]quinolina (compuesto 7a).

Figura 29. Obtención del compuesto 7a

La preparación de este compuesto (Figura 29) se llevó a cabo en diferentes condiciones de reacción, y se observó que no existe avance de la reacción al someter a reflujo el compuesto **6** y la amina correspondiente con DMF, etanol, acetonitrilo o agua con cantidades catalíticas de ácido clorhídrico, que son disolventes comúnmente utilizados en reacciones de este tipo^{8, 9, 76} (Figura 30).

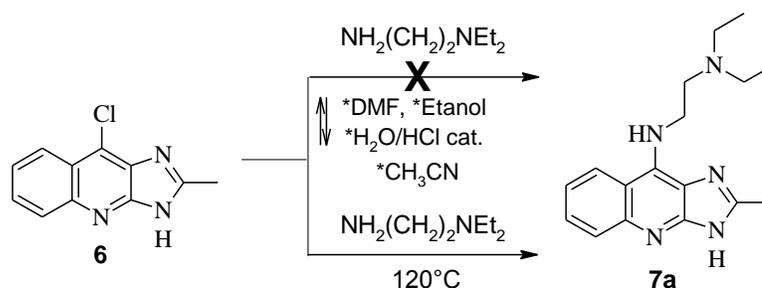


Figura 30. Ensayos realizados para la obtención del compuesto 7a

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Otra metodología que también se ha empleado para incorporar sustituyentes en la posición 9 de diversos triciclos es el desplazamiento de un buen grupo saliente utilizando el agente nucleofílico como reactivo y como medio de reacción.⁷⁷⁻⁷⁹ Por esta razón se llevó a cabo esta transformación utilizando la *N,N'*-dietilaminoetilamina como reactivo y disolvente con agitación magnética a una temperatura de 120°C por 8 horas, después de este tiempo el análisis por CCF (sistema de elución III) reveló el consumo total del compuesto **6**. La eliminación a presión reducida de la amina y trituración con *n*-heptano caliente del residuo oleoso obtenido, produjo un polvo fino color beige con un punto de fusión de 229-232°C y un $R_f=0.41$ (sistema III).

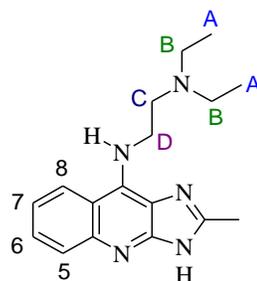
En su espectro de Infrarrojo (espectro 3) se observan bandas a 2959, 1469, y 1441 cm^{-1} que corresponden vibraciones de tipo C-H estas indican la presencia de grupos metilo y metileno. Una banda a 3306 cm^{-1} que corresponde a un estiramiento de tipo N-H y junto con una banda a 1245 cm^{-1} que se le atribuye a un estiramiento tipo C-N alifático, indican la presencia de una amina secundaria. También se observan bandas características de estiramientos de tipo C=C características de compuestos aromáticos a 1635, 1591 y 1542 cm^{-1} .

En la Tabla 18 se listan las señales del espectro de RMN¹H (espectro 5) para este compuesto.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



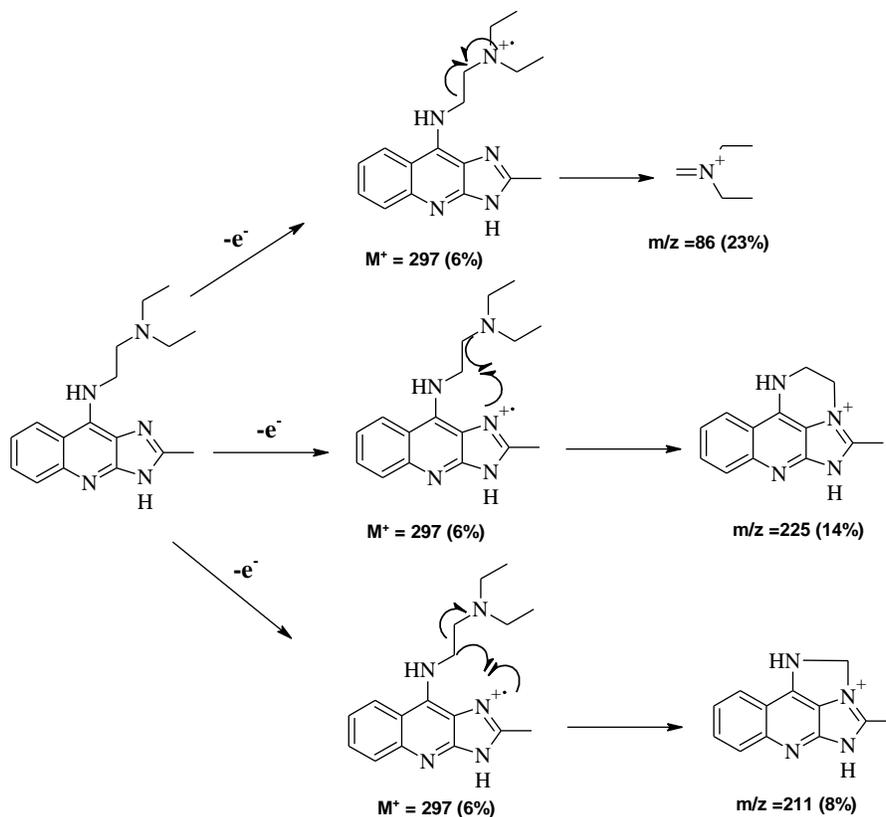
Tabla 18. Datos de RMN¹H correspondientes al compuesto 7a



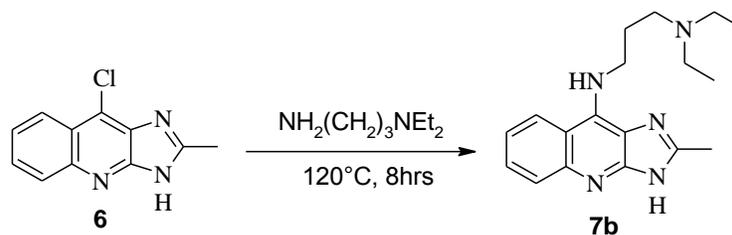
Compuesto 7a

Protón	Tipo de señal	Numero de protones	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J Hz)
A	t	6	1.21	7.1
B	c	4	3.07	6.5
C	t	2	3.24	6.7
D	c	2	4.38	5.8
Imidazol-CH ₃	s	3	2.47	-
-NH-alifático	m	1	7.54	-
5	dd	1	7.67	8.2, 1.2
6	ddd	1	7.48	7.8, 6.2, 1.6
7	ddd	1	7.22	7.9, 6.3, 1.4
8	dd	1	8.24	8.6, 1.2
Imidazol-NH	sa	1	12.17	-

En el espectro de masas de este compuesto (espectro 4) se observa la presencia de un pico base correspondiente a la especie $[MH]^+$ ($m/z=298$), después se observa la pérdida del protón dando así la especie $[M]^+$ ($m/z=297$) con un abundancia relativa del 6% que concuerda con el peso molecular de este compuesto, también se puede observar el fragmento correspondiente a la especie $[(CH_2=N(CH_2CH_3)_2]^+$ con un $m/z=86$, lo que confirma la incorporación de la cadena de dietilaminoalquilamino; en este mismo espectro no se observa ninguna contribución isotópica del ^{37}Cl , la ausencia de este pico indica el desplazamiento del átomo de cloro que originalmente se encontraba en la posición 9. En el esquema 7 se propone el mecanismo de fragmentación para este compuesto.

Esquema 7. Mecanismo de fragmentación del compuesto **7a**

6.1.2.2 9-(*N,N*-dietilaminopropilamino)-2-metilimidazo[4,5-*b*]quinolina (compuesto **7b**).

Figura 31. Obtención del compuesto **7b**

La preparación de este compuesto se llevó a cabo utilizando la misma metodología que para el compuesto **7a** (Figura 31). Se obtuvo un sólido color beige con un punto de fusión de 118-121°C, con un $R_f = 0.26$ (sistema III).

En su espectro de Infrarrojo (espectro 6) se observan bandas a 2975, 1469, 1450 cm^{-1} correspondientes a vibraciones de tipo C-H alifático que indican la

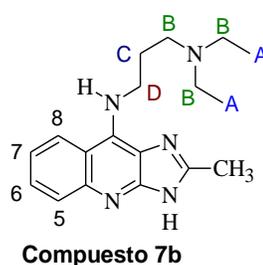
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



presencia de grupos metilo y metileno; una banda a 3325 cm^{-1} correspondiente a un estiramiento N-H y a 1244 cm^{-1} un estiramiento C-N indican la presencia de una amina secundaria alifática, y bandas características de estiramientos C=C a 1629 , 1585 y 1544 cm^{-1} se pueden asignar a los grupos aromáticos de este compuesto.

En la Tabla 19 se listan los desplazamientos químicos en RMN ^1H , así como el tipo de señal y las constantes de acoplamiento de este compuesto (espectro 8).

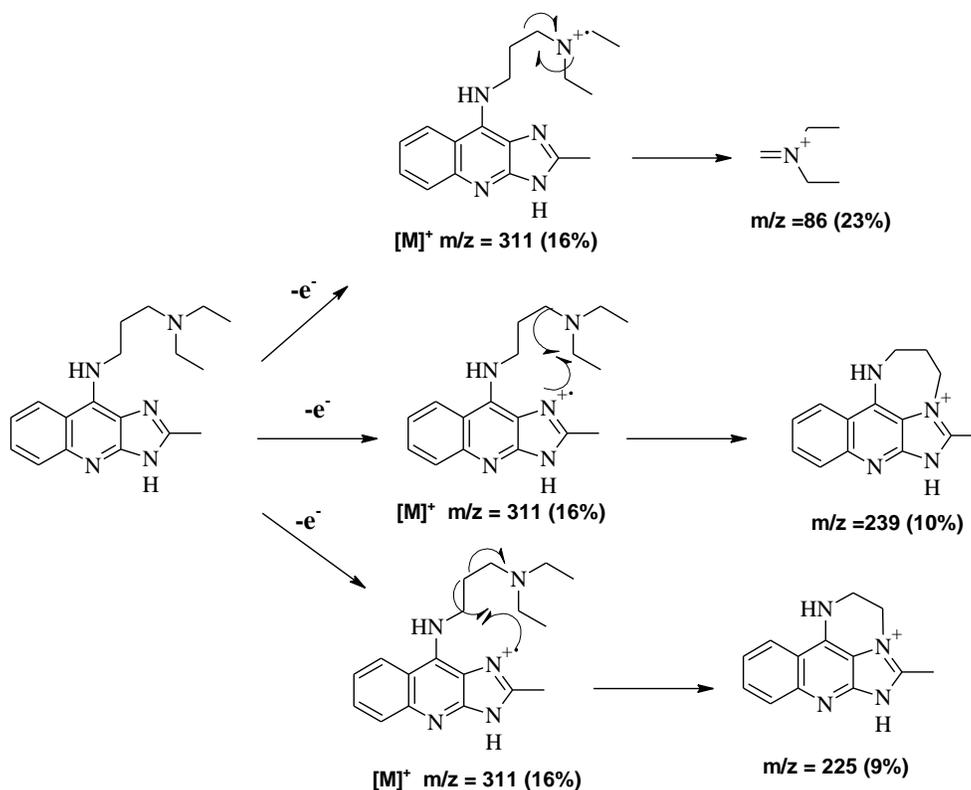
Tabla 19. Datos de RMN ^1H correspondientes al compuesto **7b**



Compuesto 7b

Protón	Tipo de señal.	Numero de protones.	Desplazamiento químico (δ en ppm).	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	0.93	7.0
B	m	6	2.43	-
C	q	2	1.79	6.9
D	c	2	4.10	6.6
imidazol-CH₃	s	3	2.49	-
-NH-alifático	t	1	7.36	6.0
5	dd	1	7.63	8.5, 1.4
6	ddd	1	7.44	8.5, 6.8, 1.5
7	ddd	1	7.17	8.3, 6.9, 1.4
8	dd	1	8.11	8.6, 1.5
Imidazol-NH	sa	1	12.10	-

En su espectro de masas (espectro 7) además de tener un pico base con un $m/z= 312$ correspondiente a la especie $[\text{MH}]^+$ y un pico con un $m/z= 311$ $[\text{M}]^+$, que concuerda con el peso molecular de este compuesto, se observa una pico con $m/z = 86$, que corresponde al fragmento $[\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]^+$. Al igual que en el compuesto **7a**, no se observa contribución isotópica del ^{37}Cl . En el esquema 8 se ilustra una propuesta para el mecanismo de fragmentación de este compuesto.



Esquema 8. Mecanismo de fragmentación del compuesto **7b**.

6.1.2.3 9-anilino-2-metil-3-propil-imidazo[4,5-*b*]quinolina (compuesto **7c**).

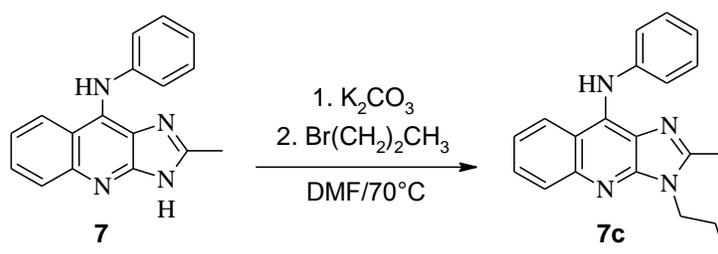


Figura 32. Obtención del compuesto **7c**

La obtención de este compuesto se llevó a cabo a partir del compuesto **7** ya que se consideró que el impedimento estérico del anillo de anilina en la posición 9 del sistema tricíclico ayudaría a que la *N*-alquilación se llevara a cabo preferencialmente en la posición 3 (Figura 32). Se ensayaron diferentes condiciones de reacción, que incluían el uso de diferentes disolventes entre los

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



que se encontraban: DMF,⁷⁹ THF,⁸⁰ y una mezcla de agua-acetona.⁸¹ También se requirió del uso de una base para la generación del anión preferencialmente sobre el nitrógeno de la posición 3 y posterior incorporación de un grupo propilo por una sustitución nucleofílica bimolecular. Las bases inorgánicas utilizadas para tal fin fueron KOH, NaH y K₂CO₃ (Figura 33).

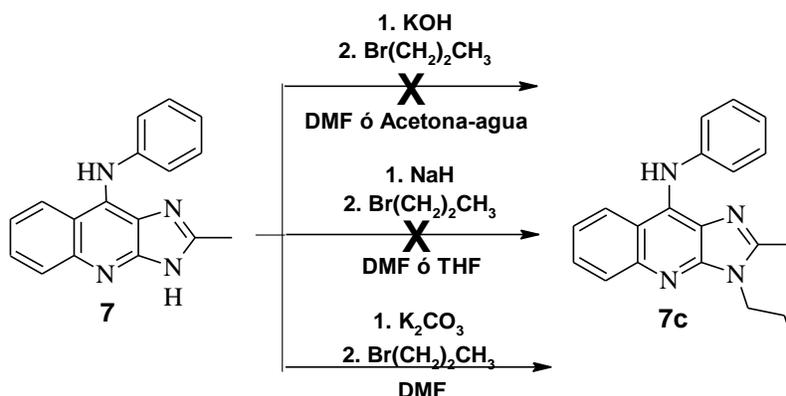


Figura 33. Ensayos realizados para la obtención del compuesto **7c**

En estos ensayos se observó que:

- El disolvente adecuado para llevar a cabo esta reacción es la DMF.
- El uso de KOH y NaH en DMF o el uso de KOH en una mezcla de agua-acetona, genera una mezcla de productos.
- No existía avance en la reacción al utilizar NaH en THF.

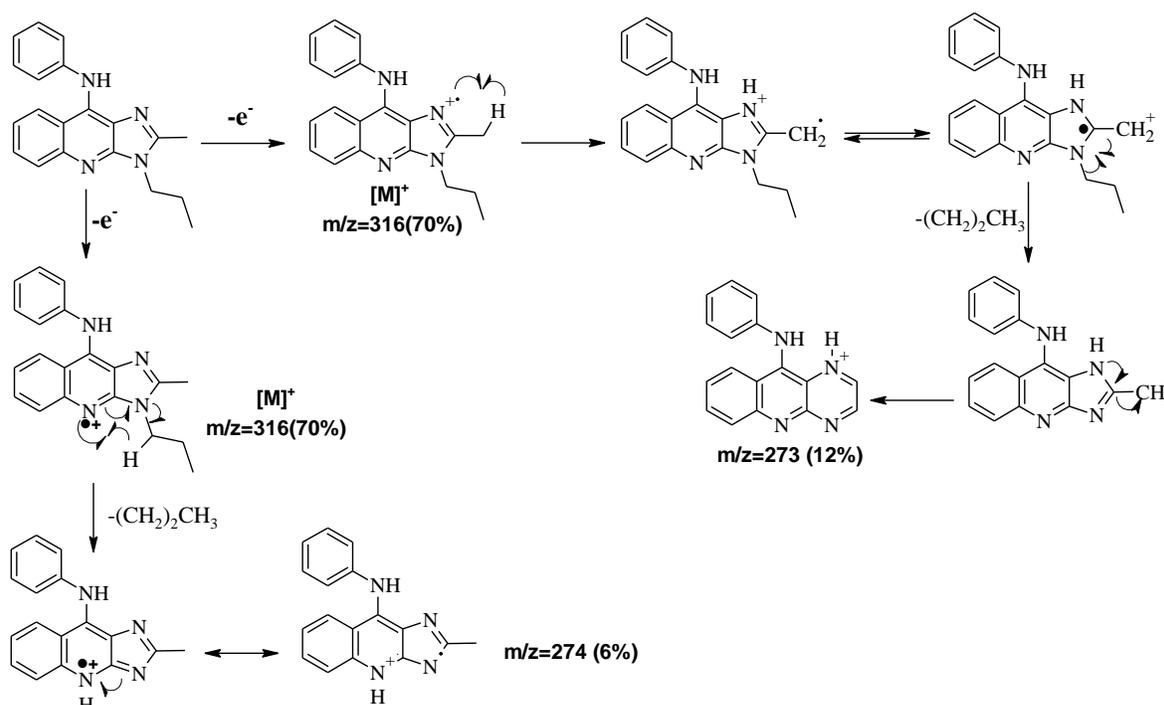
Es posible que la reacción no se lleva cabo en THF debido a que no es un disolvente lo suficientemente polar para la generación del anión; mientras que la obtención de la mezcla de productos por el uso de KOH y el NaH en la mezcla agua-acetona o DMF, puede abstraer el protón unido al nitrógeno del anillo de imidazol, y al protón unido a nitrógeno del grupo anilino, generando la incorporación del grupo propilo en ambas posiciones, esto se observó en derivados de pirazoloquinolina.⁸² Por esta razón se utilizó K₂CO₃, ya que es una base débil y además está ampliamente reportado en reacciones de este tipo.^{79,83} Siguiendo la metodología descrita en la sección 7.3.7.2 se obtuvo un producto mayoritario el cual se aisló por precipitación directa del medio de reacción, obteniéndose un sólido color crema con un punto de fusión de 194-196°C y un R_f= 0.83 (sistema I).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



En el espectro de Infrarrojo de este compuesto (espectro 10) se observan bandas de 2966 a 2874 cm^{-1} correspondientes a estiramientos C-H saturados (-C-H) que indican la presencia de grupos metilo y metileno. También se encuentra una banda a 3053 cm^{-1} que corresponde a un estiramiento C-H insaturado (H-C=C-H) además de bandas 1621, 1595, 1495 cm^{-1} correspondientes a estiramientos C=C, estas bandas son características de grupos aromáticos. Además se encuentran a 3436 y 3204 cm^{-1} bandas que corresponden a vibraciones de tipo N-H aromático y también existe un estiramiento C-N a 1335 cm^{-1} de tipo aromático, esto sugiere la presencia una amina secundaria aromática.

En su espectro de masas (espectro 11) se observa un pico a $m/z = 317$ correspondiente a la especie $[\text{MH}]^+$ con un 100% de abundancia relativa, y el fragmento $[\text{M}]^+$ con una $m/z= 316$ y 70% de abundancia relativa que concuerda con el peso molecular del compuesto propuesto. También se presenta un pico a $m/z= 273$ (12 %) que corresponde a la pérdida del grupo propilo (M^+-43) En el esquema 9 se ilustra el mecanismo de fragmentación propuesto para este compuesto.



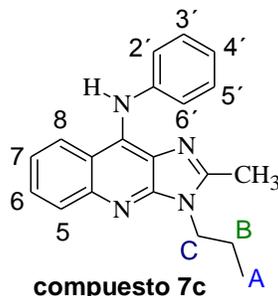
Esquema 9: Mecanismo de fragmentación del compuesto 7c

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



En la Tabla 20 se muestra la asignación correspondiente a las señales observadas en el espectro de RMN¹H de este compuesto (espectro 12).

Tabla 20: Datos de RMN¹H correspondientes al compuesto **7c**



Protón	Tipo de señal.	Numero de protones.	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	0.90	7.0
B	sx	2	1.81	7.5
C	t	2	4.18	7.0
imidazol-CH₃	s	3	2.52	-
-NH-aromático	sa	1	8.92	-
5	dd	1	7.91	8.4, 1.1
6	ddd	1	7.58	8.4, 6.5, 1.1
7	ddd	1	7.34	7.9, 7.1, 1.1
8	dd	1	8.17	8.6, 1.1
2' y 6'	dd	2	6.98	7.9, 1.4
3' y 5'	dd	2	7.16	8.1, 7.6
4'	t	1	6.85	7.3

Al comparar los espectros de RMN ¹H de los compuestos **7** y **7c** (espectros 9 y 12) se observa la desaparición en el compuesto **7c** de la señal correspondiente al protón unido al nitrógeno del anillo de imidazol, como se muestra en la Figura 34 al sobreponer los dos espectros, esto es una prueba de que la alquilación se llevó a cabo en esta posición.

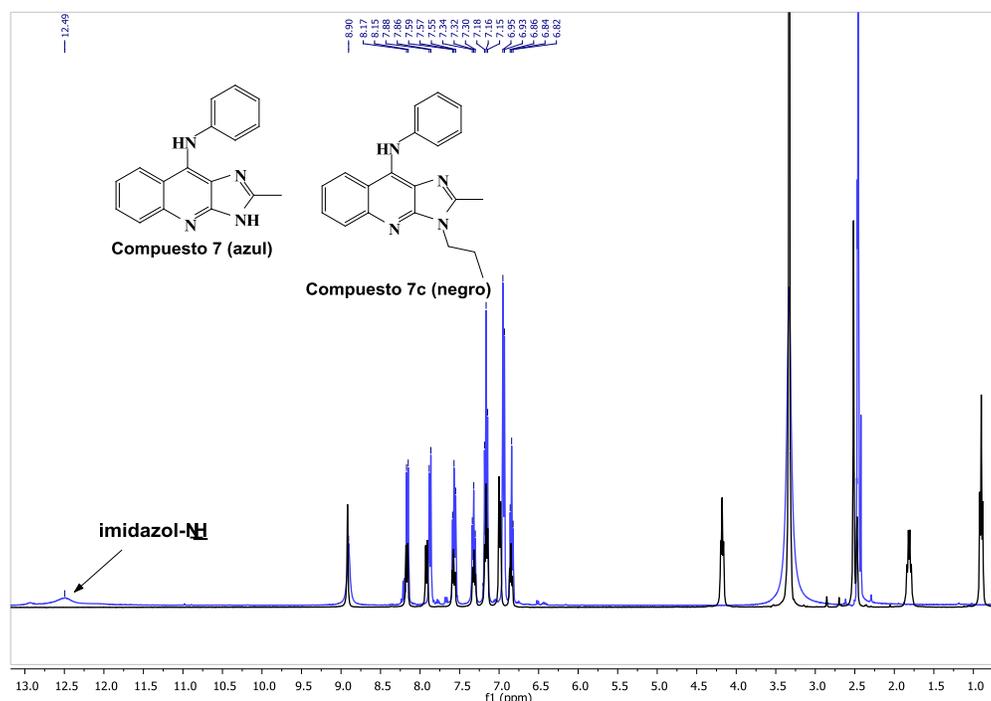


Figura 34. Sobreposición de los espectros de RMN- ^1H de los compuestos **7** y **7c**.

Con el fin de determinar en que nitrógeno del anillo de imidazol se había llevado a cabo la alquilación, ya que era viable la obtención del isómero alquilado en la posición 1 ó 3, se realizó un experimento NOESY (espectro 14).

Se puede observar (Figura 35) que existe una interacción a larga distancia entre los protones asignados al grupo metileno unido al nitrógeno de la posición 3 del anillo de imidazol con el grupo metilo en la posición 2 de este mismo anillo (Figura 35 B). No se observa interacción alguna entre los protones asignados a la cadena alifática y los del anillo de la anilina, lo que indica la falta de proximidad de la cadena con la anilina, y permite afirmar que el grupo propilo se encuentra en la posición 3 del anillo de imidazol.

Una ampliación del espectro en la zona aromática (Figura 35 C) muestra que existe una interacción a larga distancia del protón unido al nitrógeno del grupo anilino con el protón asignado a la posición 8 y los protones asignados a la posición 2' y 6', lo que indica un arreglo vecinal entre los tres protones.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

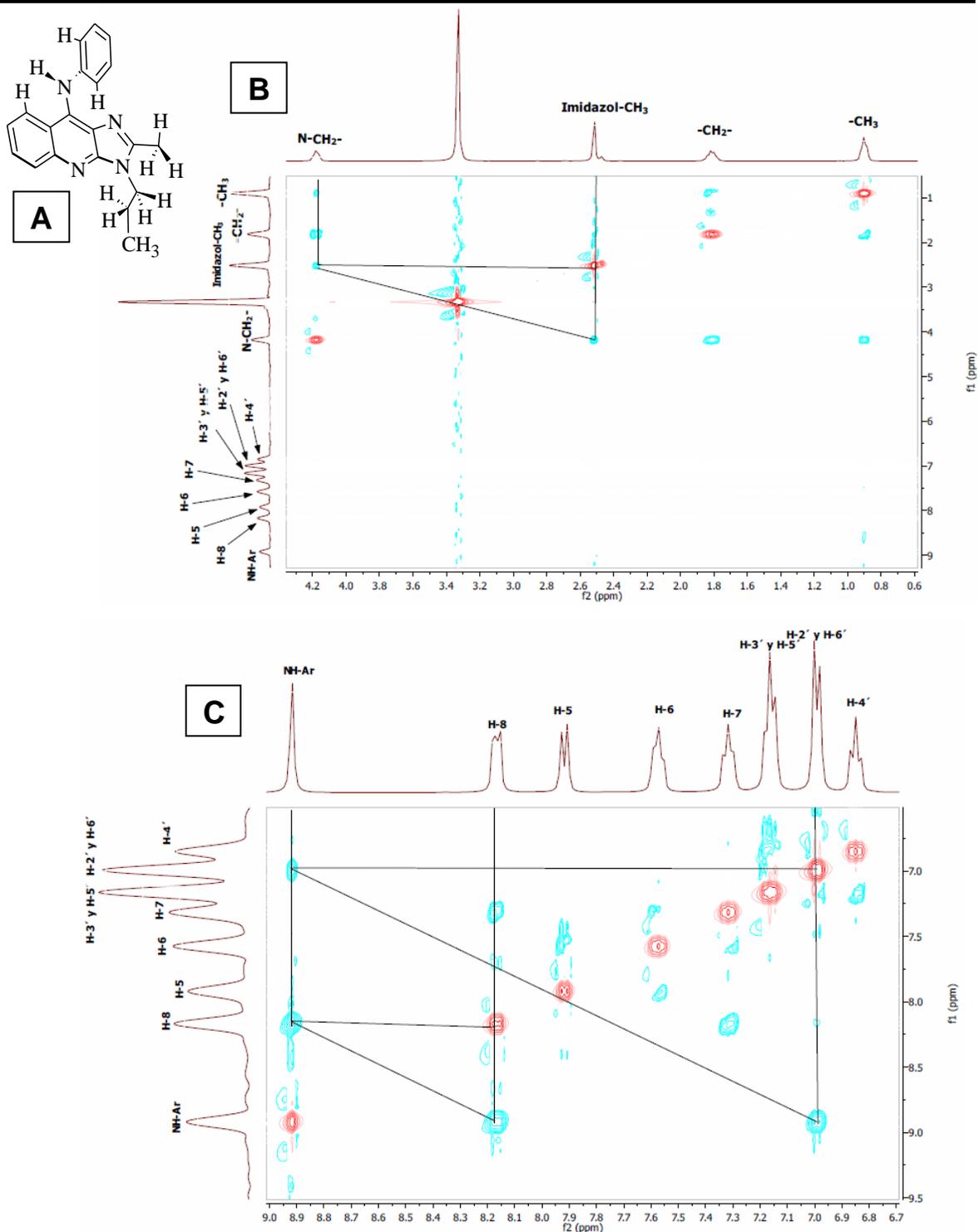


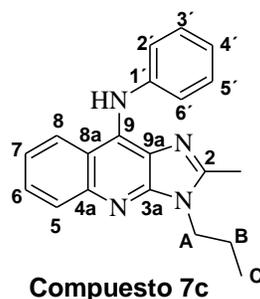
Figura 35. (A) Posible conformación estructural del compuesto **7c**; **(B)** Ampliación a campo alto del espectro NOESY del compuesto **7c**; **(C)** ampliación a campo bajo del espectro NOESY del compuesto **7c**.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Se requirió de la técnica de RMN¹³C (espectro 13), del experimento DEPT (espectro 15), y de datos previos para poder asignar las señales correspondientes a cada átomo de carbono del compuesto **7c** (Tabla 21). El experimento DEPT fue también de utilidad para comprobar la existencia de grupos metílenos.

Tabla 21. Asignación para las señales de RMN¹³C del compuesto **7c**



Numero de Carbono	Desplazamiento químico (δ) en ppm
C-2	151.21
C-3a	154.04
C-4a	135.49
C-5	128.42
C-6	128.03
C-7	122.05
C-8	124.30
C-8a	119.61
C-9	146.07
C-9a	124.56
C-1'	144.03
C-2'	118.83
C-3'	128.62
C-4'	120.88
C-5'	128.62
C-6'	118.83
Imidz-CH ₃	14.85
A	43.70
B	22.66
C	11.58

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



6.1.2.4 Derivados de 9-[[*N,N'*-dietilamino]alquil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina (Compuestos 7d-7g).

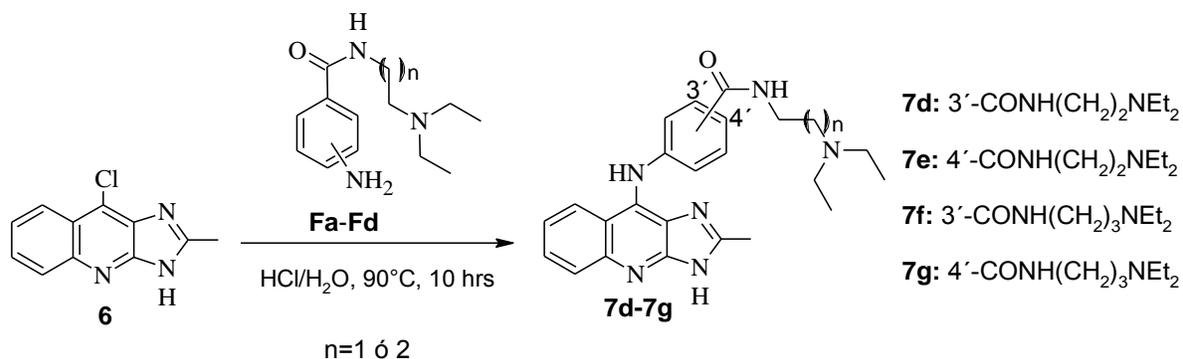


Figura 36. Obtención de los compuestos 7d-7g

Estos derivados se prepararon con la misma metodología utilizada para la obtención del compuesto 7 (Figura 36), en la que se utiliza agua como disolvente y cantidades catalíticas de ácido clorhídrico concentrado para favorecer la sustitución nucleofílica aromática sobre la posición 9 del compuesto 6.

Sin embargo, los rendimientos correspondientes a estos derivados fueron bajos (Tabla 22), esto se puede deber a que las condiciones ácidas (pH aproximado a 3) contribuyen a la hidrólisis de la amida, otra explicación es que los intermediarios **Fa-Fd** se descomponen rápidamente por exposición a la luz.

Tabla 22. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos 7d-7g

Compuesto	% Rendimiento	Punto de fusión (°C)	R _f (sistema IV)
7d	30.2	139-142	0.50
7e	24.5	247-250	0.47
7f	24.6	217-220	0.30
7g	26.1	244-246	0.28

La Tabla 23 muestra la asignación de las bandas de IR (espectros 25, 28 y 31) más relevantes para estos compuestos.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

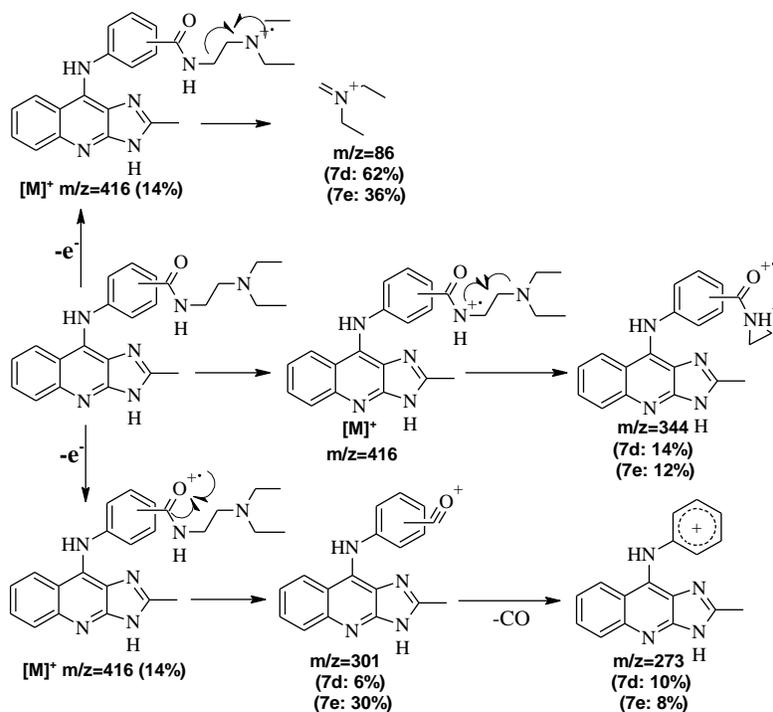


Tabla 23. Bandas sobresalientes de IR para los compuestos **7d-7g** (Frecuencia cm^{-1})

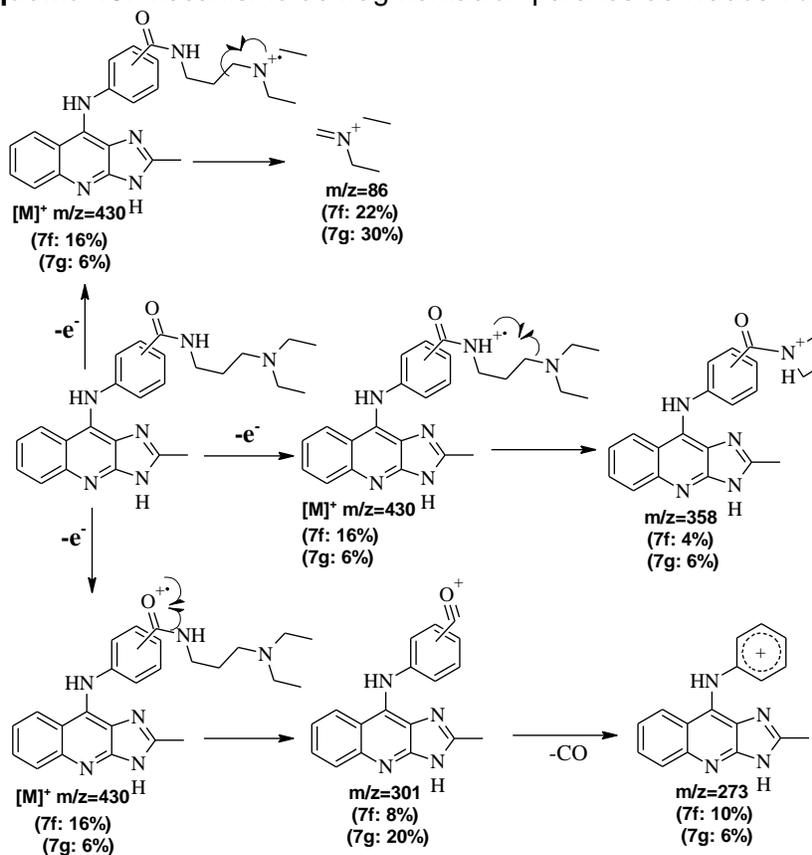
Compuesto	Frecuencia (cm^{-1})					
	N-H	C-N	C-H	H-C=C-H	C=C	C=O
7d	-	1336(Ar), 1272(alif)	2969-2821, 1441	3125, 3059	1582, 1532, 1510	1632
7e	-	1336(Ar), 1272(alif)	2968-2821, 1441	3124	1581, 1533, 1509	1632
7f	3301	1338(Ar) 1286(alif)	2967-2802, 1433	3059	1578, 1540, 1517	1633
7g	3302	1363(Ar), 1296(alif)	2967-2808, 1427	3036	1592, 1540, 1504	1627

El análisis de los espectros de masas de estos compuestos, se observan los picos correspondientes a la especie $[\text{MH}]^+$ ($m/z=417$ con un 100% de abundancia relativa para los compuestos **7d** y **7e**; $m/z=431$ con una abundancia relativa del 100% para el compuesto **7f** y del 30% para el compuesto **7g**). También se pueden encontrar en estos derivados fragmentos a $m/z=86$ que corresponden a la especie $[\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]^+$, además se encuentran pérdidas de 72 unidades de masa (M^+-72) las cuales se pueden deber a rearrreglos entre el nitrógeno de la amida y el carbono β ó γ .

En los esquemas 9 y 10 se ilustra el mecanismo de fragmentación propuesto para estos compuestos de los picos más relevantes observados en los espectros 26, 29, 32 y 35.



Esquema 10. Mecanismo de fragmentación para los derivados 7d y 7e



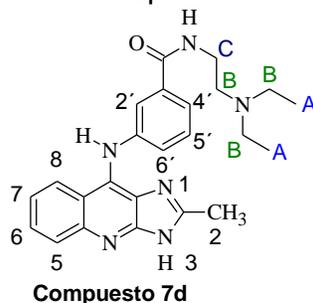
Esquema 11. Mecanismo de fragmentación para los derivados 7f y 7g

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



En las Tablas 24 a 27 se ilustran los datos de las señales correspondientes a la espectroscopia de RMN ^1H de los compuestos **7d-7g** (espectros 27, 30, 33, 36).

Tabla 24. Datos de RMN ^1H correspondientes al compuesto **7d**

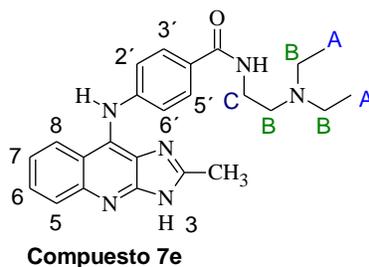


Protón	Tipo de señal.	Numero de protones.	Desplazamiento químico (δ en ppm).	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	0.91	7.0
B	m	6	2.42-2.48	-
C	c	2	3.24	5.7
imidazol-CH₃	s	3	2.49	-
-CONH-	t	1	8.10	5.7
-NH-aromático	sa	1	9.01	-
5	d	1	7.88	8.8
6	dd	1	7.58	8.4, 6.8
7	dd	1	7.34	8.5, 7.0
8	dd	1	8.19	8.6, 0.9
2'	s	1	7.43	-
4' y 5'	m	2	7.21-7.29	-
6'	d	1	7.08	7.8
Imidazol-NH	sa	1	12.52	-

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

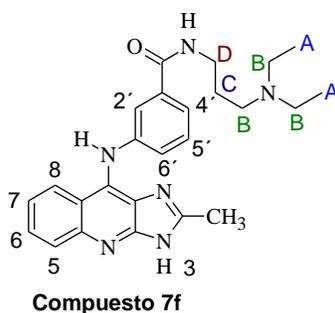


Tabla 25. Datos de RMN¹H correspondientes al compuesto 7e



Protón	Tipo de señal	Numero de protones	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	0.93	7.1
B	m	6	2.45	-
C	c	2	3.25	5.8
imidazol-CH ₃	s	3	2.50	-
-CONH-	t	1	8.07	5.8
-NH-aromático	sa	1	9.17	-
5	d	1	7.89	8.6
6	dd	1	7.59	8.4, 6.7
7	dd	1	7.35	8.4, 6.9
8	d	1	8.13	8.6
2' y 6'	d	2	6.92	8.7
3' y 5'	d	2	7.64	8.6
imidazol-NH	sa	1	12.58	-

Tabla 26. Datos de RMN¹H correspondientes al compuesto 7f



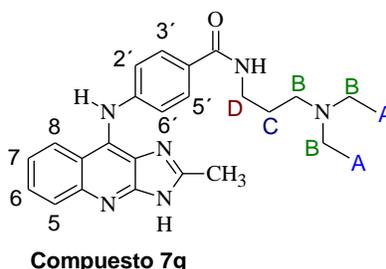
Protón	Tipo de señal	Numero de protones	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	6	0.85	7.0
B	m	6	2.35-2.36	-
C	quin	2	1.55	6.6
D	c	2	3.20	5.7
imidazol-CH ₃	s	3	2.42	-
-CONH-	m	1	8.31	-
-NH-aromático	sa	1	8.99	-
5	d	1	7.88	8.5

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



6	dd	1	7.57	8.1, 6.8
7	dd	1	7.32	8.4, 7.0
8	d	1	8.17	8.7
2'	s	1	7.41	-
4' y 5'	m	2	7.22-7.27	-
6'	d	1	7.08	7.9
imidazol-NH	sa	1	12.50	-

Tabla 27. Datos de RMN¹H correspondientes al compuesto 7g



Protón	Tipo de señal	Numero de protones	Desplazamiento químico (δ en ppm)	Constante de acoplamiento (J en Hertz)
A	t	3	0.90	7.1
B	m	6	2.37-2.43	-
C	quin	2	1.59	7.0
D	c	2	3.24	5.6
imidazol-CH ₃	s	3	2.49	-
-CONH-	t	1	8.23	5.6
-NH-aromático	sa	1	9.17	-
5	d	1	7.90	8.7
6	dd	1	7.59	8.4, 6.7
7	dd	1	7.35	8.4, 6.5
8	d	1	8.14	8.5
2' y 6'	d	2	6.93	8.8
3' y 5'	d	2	7.64	8.6
imidazol-NH	sa	1	12.58	-

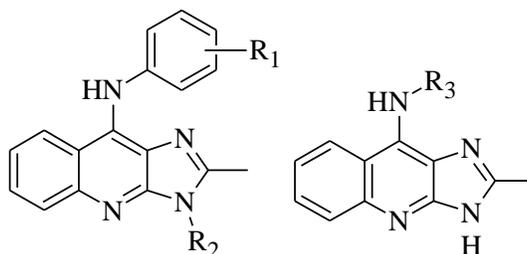
6.2 Parte biológica

La evaluación de la actividad citotóxica de los siete compuestos obtenidos se llevo a cabo en el Departamento de Biología de la Facultad de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México, utilizando el ensayo de MTT⁸⁴ sobre las líneas celulares HeLa, K562, SW480 y SW620. Los resultados muestran el promedio de tres experimentos \pm la desviación estándar y se expresan como CI₅₀ en la Tabla 28

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Tabla 28. Actividad citotóxica y Log P de los derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Log P	CI ₅₀ (μM)			
					HeLa	K562	SW480	SW620
A	H	H	-	4.69	>80	>80	>80	>80
B	3'-CN	H	-	4.72	>80	>80	>80	>80
C	3'-Cl	H	-	5.25	>80	>80	>80	>80
D	3'-OMe	H	-	4.56	>80	>80	>80	>80
E	4'-CN	H	-	4.72	>80	>80	>80	>80
F	4'-Cl	H	-	5.25	>80	>80	>80	>80
G	4'-OMe	H	-	4.56	>80	>80	>80	>80
7a	-	H	E	3.91	57.4±4	54.4±7	55.1	75.89±4
7b	-	H	P	4.19	44.4±2	40.2±5	46.8±6	52.78
7c	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-	5.75	>100	>100	>100	>100
7d	3'-COE	H	-	4.51	>100	>100	>100	>100
7e	4'-COE	H	-	4.51	>100	>100	>100	>100
7f	3'-COP	H	-	4.79	>100	>100	>100	>100
7g	4'-COP	H	-	4.79	>100	>100	>100	>100



La Tabla 28 contiene los resultados de la actividad citotóxica de los derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina obtenidos en previos estudios (compuestos **A-G**) y la de los compuestos novedosos del presente trabajo (compuestos **7a-7g**), los valores de Log P de estos últimos se calcularon utilizando el programa Spartan 06.⁸⁵ De estos resultados se desprenden las siguientes observaciones:

- 1) Se sabía que los compuestos que contienen un grupo anilino con o sin sustituyentes en la posición 9 del sistema tricíclico son inactivos (compuestos **A-G**).
- 2) La incorporación de una cadena de dietilaminoalquilamino en el anillo de anilina tampoco favorece la actividad citotóxica.
- 3) El grupo dietilaminoalquilamino unido directamente al núcleo de imidazoquinolina a través de la posición 9 le confiere actividad citotóxica moderada al anillo tricíclico.

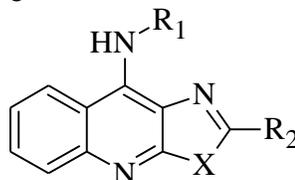
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Analizando la actividad citotóxica de los compuestos activos, se puede observar que el derivado **7b** es más activo que el compuesto **7a**, la única diferencia entre estos dos compuestos reside en el aumento de la longitud de la cadena alifática de dietilaminoalquilamino de dos a tres átomos de carbono, un comportamiento que ya se había observado en algunos derivados de 2-dietilaminoalquilamino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina.⁹ Es posible que en estos derivados la elongación de la cadena mejora la interacción con algún sitio de acción. Entonces al parecer debe existir una distancia optima entre el núcleo tricíclico y la amina terciaria para que la sustancia sea citotóxica.

Al parecer el valor de lipofilicidad también juega un papel importante, ya que al menos en los derivados de este sistema tricíclico obtenidos hasta el momento, los que presentan valores de Log P por arriba de 4.51 carecen de citotoxicidad. Esto puede deberse a que estos compuestos no pueden difundir al interior de la célula y ejercer citotoxicidad si es que la tienen.

Tabla 29. Comparación de la actividad citotóxica de algunos derivados de imidazo[4,5-*b*]quinolina y algunos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina



Compuesto	X	R ₁	R ₂	Log P	CI ₅₀ (μM)			
					HeLa	K562	SW480	SW620
7a	NH	E	CH ₃	3.91	57.4±4	54.4±7	55.1	75.89±4
7b	NH	P	CH ₃	4.19	44.4±2	40.2±5	46.8±6	52.78
7c	NH	C ₆ H ₄ -3'-COE	CH ₃	4.51	>100	>100	>100	>100
H	S	C ₆ H ₄ -3'-COE	SCH ₃	4.79	21.69	12.54	13.6	19.72
I	S	E	SCH ₃	4.83	12.97	7.85	27.97	16.87
J	S	P	SCH ₃	5.11	6.0	6.0	6.0	

E= -NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂ P= -NH(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂

Al comparar los valores de citotoxicidad de los compuestos **7a**, **7b** y **7c** contra los análogos de tiazol (compuestos **H**, **I** e **J**, Tabla 29) es notable que estos últimos tienen una actividad citotóxica mayor, se puede especular que el anillo de imidazol a pesar de encontrarse en un sistema tricíclico es un factor negativo para

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



estos análogos, al parecer no solo la presencia del sistema tricíclico le confiere actividad a la molécula. Es posible que factores como el valor energético del LUMO, el momento dipolar entre otras propiedades moleculares puedan estar participando en la actividad citotóxica de este tipo de compuestos.

Se requiere aumentar la base de datos en este núcleo para poder obtener resultados concluyentes.



7.1 Reactivos y equipo.

Todas las materias primas utilizadas se obtuvieron comercialmente en grado reactivo y se utilizaron sin mayor purificación. Donde fue necesario se realizó la caracterización por comparación de los puntos de fusión y R_f en cromatografía en capa fina analítica con los datos reportados en la literatura o con muestras auténticas.

Para la evaporación de los disolventes se empleó un rotaevaporador marca BUCHI modelo RE 111. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johnes y no están corregidos.

Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C se realizaron en un aparato Varian VxR-300S (400 MHz) y Varian 300S (75 MHz), respectivamente. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) y cloroformo deuterado (CDCl_3); los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de señales se expresa como s=simple, d= señal doble, dd=señal doble de doble, ddd= señal doble de doble de doble, dt= doble triple t=señal triple, c=señal cuádruple, q= señal quintuple, sx= señal séxtuple, sa=señal simple ancha, m=señal múltiple.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un aparato Nicolet FT5SX en pastilla de KBr. Las unidades se reportan en cm^{-1} .

Los espectros de masas se determinaron por la técnica de ionización de bombardeo de átomos rápidos (FAB) en un espectrómetro JEOL Sx102 utilizando alcohol 3-nitrobencílico como matriz interna; la introducción de la muestra fue mediante sonda directa. El ion molecular se indica como M^+ . La nomenclatura se indica como m/z = masa/carga con su respectiva abundancia relativa (AR).



7.1.2 Cromatografía.

Los análisis cromatograficos se realizaron siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas de gel de sílice marca Aldrich con 0.2 mm de espesor. Para la visualización de las placas se empleó una lámpara de luz UV y/o cámara de vapores de yodo.

Los sistemas de elución se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Sistemas de elución empleados en CCF

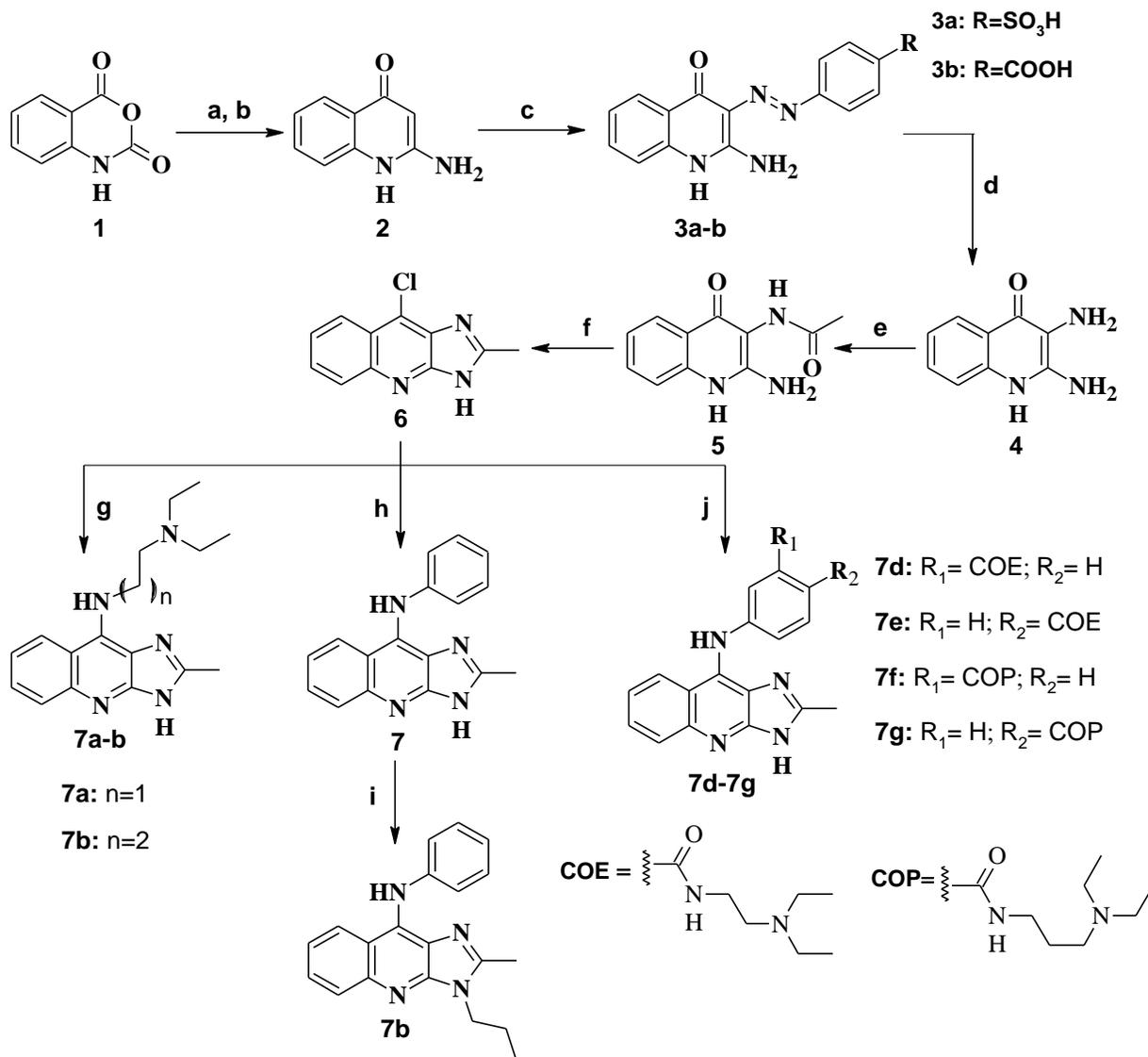
Sistema	Mezcla de disolventes	Proporción
I	Cloroformo/metanol	8:2
II	Cloroformo/metanol	9:1
III	Cloroformo/metanol/Hidróxido de amonio	8:2:0.1
IV	Cloroformo/metanol/Hidróxido de amonio	5:1:0.1
V	Propanol/NH ₄ OH	9:1
VI	Hexano/Acetato de etilo	8:2
VII	Hexano/Acetato de etilo	7:3

7.2 Citotoxicidad en líneas celulares.

Los ensayos de citotoxicidad de los siete compuestos sintetizados se llevaron a cabo en el Departamento de Biología de la Facultad de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México. El ensayo de citotoxicidad se llevó a cabo utilizando el método MTT⁸⁴ en las líneas celulares HeLa, K562, SW480 y SW620, se muestra concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) de tres ensayos independientes \pm desviación estándar a las concentraciones analizadas (1, 10, 30, 60 y 100 μ M). El valor de CI₅₀ se obtuvo mediante análisis de correlación no lineal utilizando el programa Graph Pad Prism 4.

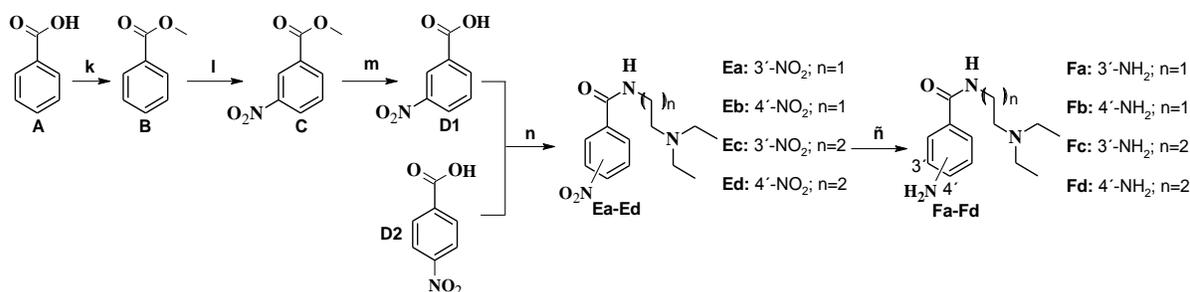


7.3 Descripción de la síntesis.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: **a)** Trietilamina/DMF reflujo 5 hrs; **b)** KOH 5.2N, reflujo 24hrs; **c)** 1. Ac. Sulfanilico ó ac. *p*-aminobenzoico, NaNO₂/HCl 50% v/v, 0°C, 2. AcO⁻K⁺ 20%/ 0°C **d)** NaOH 20% p/v, Na₂S₂O₄/60°C; **e)** AcOH glacial/reflujo, 3hrs; **f)** POCl₃/reflujo, 6hrs; **g)** NH₂(CH₂)_nNEt₂/reflujo 8hrs **h)** NH₂CH₆H₅/H₂O, HCl cat. Reflujo 8hrs **i)** Br(CH₂)₂CH₃, K₂CO₃/DMF 70°C; **j)** Compuestos **Fa-Fd**/H₂O, HCl cat. 90°C, 24hrs.

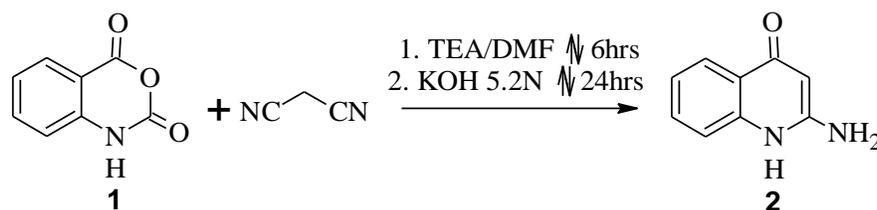
7. PARTE EXPERIMENTAL



Esquema 2. Reactivos y condiciones para la obtención de los intermediarios Fa-d:

k) MeOH/H₂SO₄60°C; **l)** H₂SO₄/HNO₃, 0°C; **m)** KOH 6N/reflujo 30min; **n)** (Método A) 1. SOCl₂/C₆H₆60°C. 2. NH₂(CH₂)_nNEt₂/C₆H₆ reflujo 30min. (Método B) 1. carbonildiimidazol/reflujo CH₂Cl₂ 2. NH₂(CH₂)_nNEt₂ **ñ)** SnCl₂/EtOH, AcOH cat. 70°C, 3hrs.

7.3.1 .Obtención de 2-amino-4-quinolona (2).



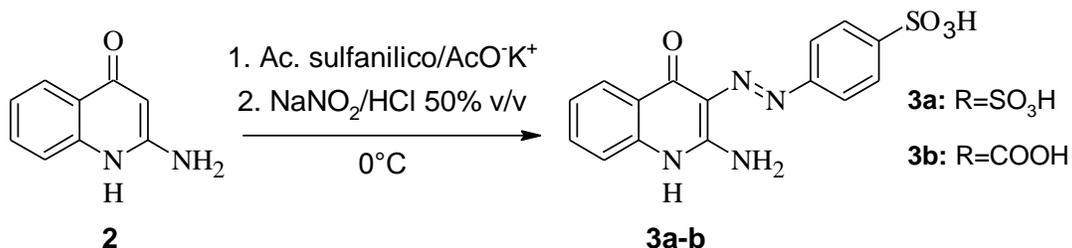
En un matraz de 3 bocas con capacidad de un litro adaptado a un sistema de reflujo y con agitación magnética se adicionaron 150 mL de DMF y 46 mL (0.34 mol) de trietilamina, cinco minutos después se agregaron 21 mL (0.38 mol) de malononitrilo. Se ajustó la temperatura a 60°C por 20 minutos en los que hubo un cambio de la solución a un color naranja, a esta misma se le agregaron lentamente mediante un embudo de adición de sólidos 50.6g (0.31 mmol) de anhídrido isatóico (1), observándose la evolución de dióxido de carbono. Terminada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 6 horas después de las cuales se removieron por destilación simple 50 mL de DMF. El contenido del matraz se adicionó a 1.5 L de agua helada observándose la formación de un precipitado que se filtró al vacío obteniéndose 49.8 g de un sólido cafe claro.

El sólido obtenido se depositó en un matraz bola de fondo redondo de 1 L adaptado a un sistema de reflujo, al mismo tiempo que se añadieron 400 mL de una solución 5.2 N de hidróxido de potasio; la mezcla de reacción se calentó a



reflujo por 24 horas después de las cuales se observó una solución color marrón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se ajustó el pH a neutralidad o con ácido acético, observándose inmediatamente la precipitación de un sólido amarillo claro, el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua y alcohol isopropílico, el sólido se secó en una estufa por 24 horas, obteniéndose 22.6 g (45.5% a partir del anhídrido isatoico) del compuesto **2** con un punto de fusión $>300^{\circ}\text{C}$ y un R_f de 0.31 (sistema I).

7.3.2. Preparación del ácido 4-[2-(amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)diazenil]bencensul-fónico (**3a**) y ácido 4-[2-(amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)diazenil]ben-zoico(**3b**).

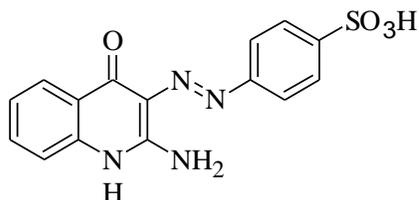


En un vaso de precipitados se suspendieron, con agitación magnética, 7.9 g (49 mmol) de 2-amino-4-quinolona (**2**) en 100 mL de una solución al 20% de acetato de potasio, la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo-sal. Por otra parte, en un matraz Erlenmeyer de 100 mL, también con agitación magnética, se colocaron 55 mmol de ácido sulfanílico o ácido *p*-aminobenzoico en 30 mL de una solución al 50% v/v de ácido clorhídrico, esta mezcla se enfrió a una temperatura de 0°C mediante un baño de hielo-sal, y se agregó lentamente por goteo una solución de 4.83 g (70 mmol) de nitrito de sodio disueltos en 15 mL de agua fría, sin permitir que la temperatura superara los 5°C . Al término de la adición, la sal de diazonio obtenida, una suspensión blanca, se agregó lentamente al vaso de precipitados que contenía al compuesto (**2**), una suspensión color beige, manteniendo la temperatura a 5°C ; conforme se agregó la sal de diazonio se observó la aparición de un precipitado color amarillo, al cual se le agregaron 100 mL de agua fría y se dejó reposar toda la mezcla por una hora, posteriormente se colectó el precipitado por filtración al vacío.

7. PARTE EXPERIMENTAL

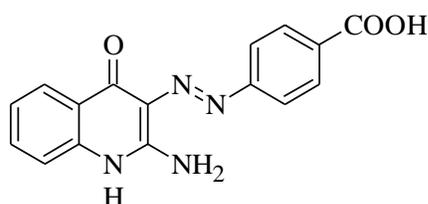


7.3.2.1. Ácido 4-[2-(amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)diazenil]bencensulfónico (3a).



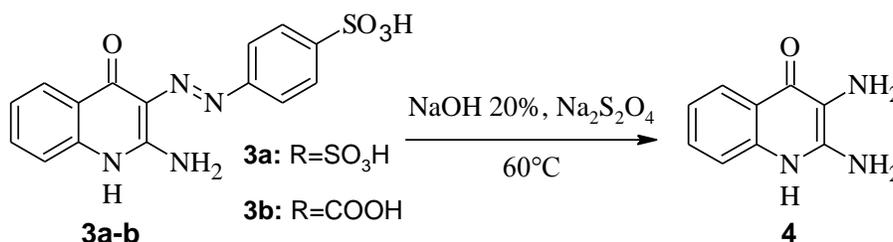
Aspecto: Sólido compacto color amarillo canario.
Rendimiento: 12.8g (77.1%).
Punto de fusión: >300°C
R_f: 0.75 (sistema V).
IR (espectro 1. KBr, cm⁻¹): 3227 (N-H); 1682 (C=O); 1475 (-N=N-); 1216 (C-N); 3078, 834, 741 (H-C=C-H); 1650, 1510 (C=C); 1028, 1002 (S=O).

7.3.2.2. Ácido 4-[2-(amino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)diazenil]benzoico (3b).



Aspecto: Sólido compacto color amarillo canario.
Rendimiento: 11.3g (73.7%).
Punto de fusión: >300°C
R_f: 0.85 (sistema V).
IR (espectro 2. KBr, cm⁻¹): 3267(N-H); 1673, 1648 (C=O); 1474 (-N=N-); 1214 (C-N), 3133, 860, 742 (H-C=C-H); 1648, 1505 (C=C); 2667, 2555 (O-H).

7.3.3. 2,3-diamino-4-quinolona (4).



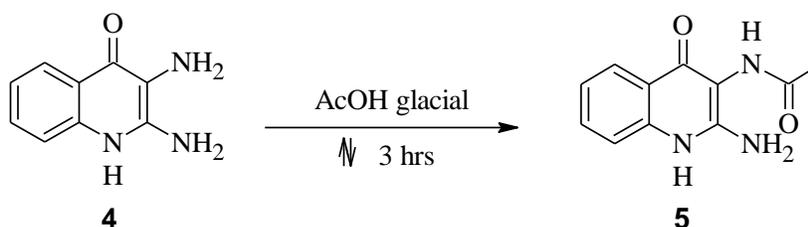
En 150 mL de una solución al 20% de NaOH colocada en un vaso de precipitados, a una temperatura de 60 °C, se agregaron lentamente con agitación magnética 12.8 g del compuesto **3a** ó 11.2g (36.7mmol) del compuesto **3b**; posteriormente, a la solución rojo carmín formada se agregaron, en pequeñas porciones 22.5 g (111mmol) de hidrosulfito de sodio grado técnico (pureza 85%), terminada la adición se mantuvo la agitación durante una hora. En el transcurso de la reacción se observó un cambio de coloración de la solución a un color amarillo y posteriormente a un color verde claro, en este punto se filtró por gravedad para

7. PARTE EXPERIMENTAL



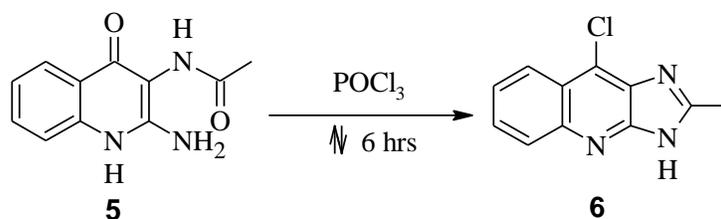
eliminar los residuos insolubles formados y se continuó con la agitación a 60°C por 30 minutos más, pasado este tiempo, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 9 con ácido clorhídrico al 20% v/v (cuidado, se desprenden vapores de olor desagradable), generándose durante el ajuste un precipitado beige, el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con acetona obteniéndose 4.96g del compuesto **4** (76.0% a partir del compuesto **3a**) y 4.93g (77.5% a partir del compuesto **3b**), respectivamente, con un punto de fusión >300°C y un R_f de 0.13 (sistema I).

7.3.4. 3-acetamido-2-amino-4-quinolona (**5**)



En un matraz bola de fondo redondo se colocaron 4.2 g de 2,3-diamino-4-quinolona (**4**) (24 mmol) con 30 mL de ácido acético glacial; esta mezcla se calentó a reflujo durante 3h, al término de las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente; la suspensión color café formada se vertió en 10 mL de agua fría y se neutralizó con NaOH al 15%, precipitando un sólido color crema que se separó por filtración al vacío y se lavó con agua y acetona fría obteniéndose 3.82g (76.3%) del compuesto **5** con un punto de fusión >300°C y un $R_f=0.52$ (sistema I).

7.3.5. 9-cloro-2-metil-imidazo[4,5-*b*]quinolina (**6**).



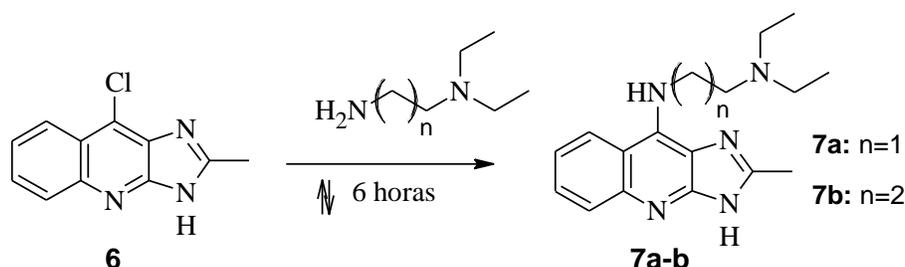
Se colocaron 3.2 g del compuesto **5** (14.7 mmol) en un matraz bola de fondo redondo del 50 mL adaptado a un sistema de reflujo y con trampa de cloruro

7. PARTE EXPERIMENTAL

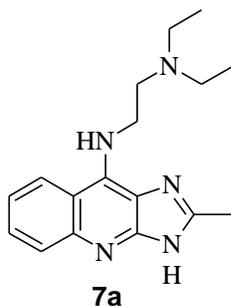


de calcio, posteriormente se agregaron 10 mL de oxiclورو de fósforo, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 135 °C durante 6 horas, en el transcurso de la reacción se disolvió el compuesto **5** formándose una solución color marrón. El exceso de oxiclورو de fósforo se destiló a presión reducida, quedando un residuo oleoso color negro, a éste se le agregaron 5 mL de etanol frío (la reacción es exotérmica) y con agitación manual se disgregó residuo negro, se adicionaron 20 mL de agua y se filtro al vacío para eliminar las partículas insolubles; las aguas madres se ajustaron a pH=8 con una solución al 10% de carbonato de sodio precipitando un sólido beige que se aisló por filtración al vacío obteniéndose 1.55 g (48.4%) del compuesto **6** con un punto de fusión de 272-275°C y R_f de 0.40 (sistema II).

7.3.6. Método general para la obtención de los derivados 9-(*N,N*-dietilaminoetilamino)-2-metilimidazo[4,5-*b*]quinolina (**7a**) y 9-(*N,N*-dietilaminopropilamino)-2-metilimidazo[4,5-*b*]quinolina (**7b**).



En un matraz bola de fondo redondo de 10 mL adaptado a un sistema de reflujo se pesaron 100 mg del compuesto **6** al cual se le agregaron 2 mL de la *N,N*-dietilaminoalquilamina correspondiente, esta mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 120°C por 6 horas, después de las cuales se eliminó por destilación a presión reducida el exceso de *N,N*-dietilaminoalquilamina, quedando un residuo líquido espeso negro, éste se recristalizó con *n*-heptano obteniendo un sólido café este último se lavó con diclorometano frío, obteniéndose en ambos casos un sólido color beige.

7.3.6.1. 9-(*N,N*-dietilaminoetilamino)-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7a).

Aspecto: Sólido amorfo color beige

Rendimiento: 76mg (61.8%)

Punto de fusión: 229-232°C

R_f: 0.41 (sistema III).

IR (espectro 3, KBr, cm⁻¹): 3306 (N-H); 2959, 1469, 1441 (C-H); 1245 (C-N); 3099, 744 (H-C=C-H); 1635, 1591 y 1542 (C=C).

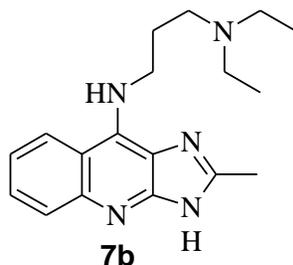
RMN-¹H (Espectro 5, DMSO-d₆, δ): 1.21 (t, J= 7.1 Hz, 6H) 2CH₃, 2.47 (s, 3H) imdz-CH₃, 3.07 (m, J= 6.5 Hz 2H) 2CH₂, 3.24 (t, J= 6.7, 2H) CH₂; 4.38 (c, J= 5.8 Hz, 2H) NHCH₂; 7.22 (ddd, J=7.9, 6.3, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.48 (ddd, 7.8, 6.2, 1.6 Hz, 1H) H-6,

7.54 (m, intercambia con D₂O, 1H) NH-alifático, 7.67 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.24 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H) H-8.

EM (Espectro 4, FAB, m/z): 298 ([MH]⁺, 100% AR).

7.3.6.2. 9-(*N,N*-dietilaminopropilamino)-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina

(7b).



Aspecto: Sólido amorfo color beige.

Rendimiento: 68mg (43.7%).

Punto de fusión: 160-162°C

R_f: 0.26 (sistema III).

IR (espectro 6, KBr, cm⁻¹): 3325 (NH); 1244 (C-N); 2975, 1469, 1450 (C-H); 3163, 750 (H-C=C-H), 1629, 1585, 1544 (C=C).

RMN-¹H (espectro 8, DMSO-d₆) δ: 0.93 (t, J= 7.0 Hz, 6H) 2CH₃, 1.79 (quin, J=6.9 Hz, 2H) CH₂, 2.43 (m, 6H) 3CH₂, 4.10 (c, J =6.6 Hz, 2H) CH₂, 2.49 (s, 3H) Imdz-CH₃; 7.36 (t, 6.0 Hz, 1H) NH-alif.; 7.63 (dd, 8.5, 1.4 Hz, 1H) H-5, 7.44 (ddd, 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H) H-6; 7.17 (ddd, 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H) H-7; 8.11 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H) H-8.

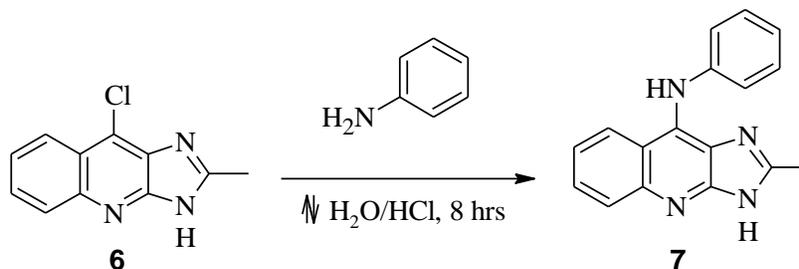
EM (espectro 7, FAB, m/z): 312 ([MH]⁺, 100% AR).

7. PARTE EXPERIMENTAL



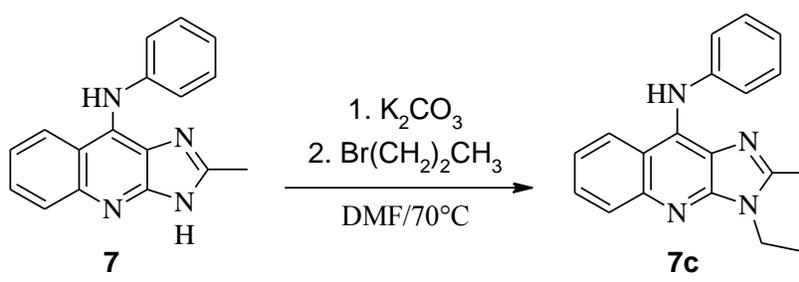
7.3.7. Obtención de 9-anilino-2-metil-3-propil-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7c).

7.3.7.1. Preparación de la 9-anilino-2-metil-3-(*H*)-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7).



En un matraz bola de fondo redondo, adaptado a un sistema de reflujo, se colocaron 415 mg (1.9mmol) del compuesto **6** que se suspendieron en 8 mL de agua; bajo agitación magnética, se agregaron 12 gotas de HCl concentrado, después de 10 minutos, a la solución color marrón, se le agregaron 0.3 mL de anilina, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas, después de las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 8 con hidróxido de amonio, precipitando un sólido color café claro, el cual se aisló por filtración al vacío, éste se lavó con agua destilada y 5 mL de metanol frío obteniéndose 410mg (78.7%) de un sólido color café claro con un $R_f = 0.46$ (sistema II) y un punto de fusión de 262-269°C.

7.3.7.2.9-anilino-2-metil-3-propil-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7c).



En un matraz bola de fondo redondo de 25 mL, bajo condiciones anhidras y atmosfera de nitrógeno, se añadieron 206 mg (0.8 mmol) del compuesto **7** y 170mg (1.2 mmol) de carbonato de potasio anhidro, al cual se le agregaron mediante una cánula 4 mL de DMF. La mezcla de reacción se dejó con agitación magnética por una hora y media en este punto a la obscura se le incorporaron

7. PARTE EXPERIMENTAL



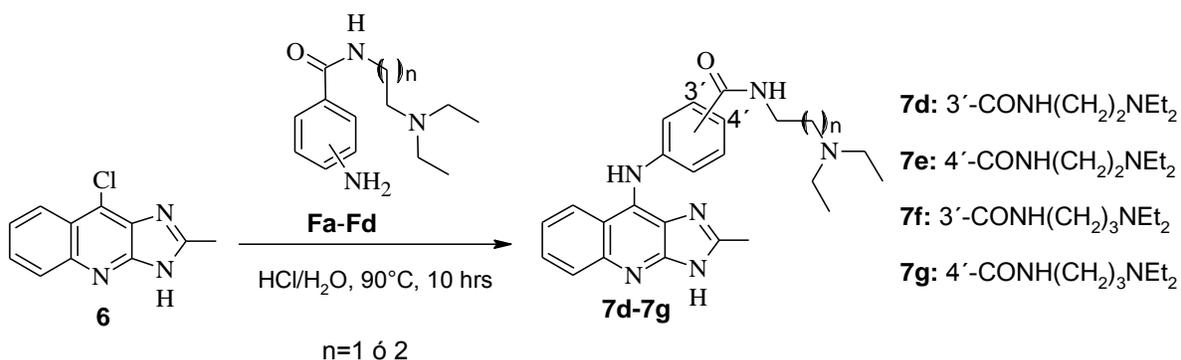
poco a poco 0.2 mL (2.4 mmol) de bromuro de *n*-propilo disuelto en 1 mL de DMF. Esta mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 70°C, después de 14 horas el matraz se colocó en un baño de hielo-sal y lentamente se añadió agua helada hasta que se observó un precipitado naranja que se filtró al vacío y se lavó con 20 mL de metanol frío, obteniéndose 120 mg de un sólido color crema con un R_f de 0.83 (sistema I) y punto de fusión de 194-196°C.

IR (Espectro 10.KBr, cm^{-1}): 3204 (N-H); 1335 (C-N); 2966-2874,(C-H); 3053, 747 (H-C=C-H); 1621, 1595, 1495 (C=C).

RMN- ^1H (espectro 12. DMSO- d_6) δ : 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) CH_3 ; 1.81 (sx, $J=7.5$ Hz, 2H) CH_2 ; 4.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H) CH_2 ; 2.52 (s, 3H) imdz- CH_3 ; 7.91 (dd, $J=8.4, 1.1$ Hz, 1H) H-5, 7.58 (ddd, $J=8.4, 6.5, 1.1$ Hz, 1H) H-6; 7.34 (ddd, $J=7.9, 7.1, 1.1$ Hz, 1H) H-7; 8.17 (dd, $J=8.6, 1.1$ Hz, 1H) H-8; 6.98 (dd, $J=7.9, 1.4$ Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.16 (dd, $J=8.1, 7.6, 7.5$ Hz, 2H) H-3' y H-5'; 6.85 (t, $J=7.3$.) H-4', 8.92 (sa, 1H) NH-Ar.

EM (espectro 11. FAB, m/z): 317 ($[\text{MH}]^+$, 100% AR).

7.3.8. Método general para la preparación de los derivados (7d-7g).

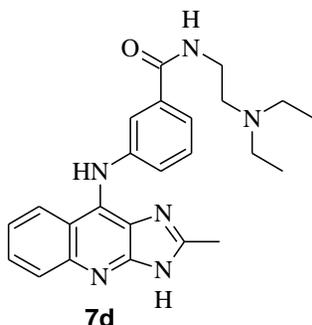


En un matraz bola de fondo redondo de 10 mL adaptado a un sistema de reflujo y con agitación magnética, se agregaron 5 mL de agua y 100 mg (0.5 mmol) del compuesto **7**, después de 10 minutos de agitación se agregaron 8 gotas de ácido clorhídrico concentrado, observándose una solución marrón, se dejó agitando por otros 10 minutos y se agregaron 0.6 mmol de la amino-[(*N,N'*-diethylamino)]alquilbenzamida correspondiente (**Fa-Fd**, obtenidos de acuerdo a lo indicado en la sección 7.3.9). Esta mezcla de reacción se ajustó una temperatura de 90°C por 10 horas después de las cuales se dejó enfriar a temperatura



ambiente y se ajustó el pH a 9 con hidróxido de amonio, precipitando un sólido, se continuó la agitación por 5 minutos más, se separó el precipitado por filtración al vacío. El sólido obtenido se recristalizó de etanol-agua, obteniéndose en todos los casos un polvo fino color crema.

7.3.8.1. 9-[[3-[[2-(*N,N*-dietilamino)etil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7d).



Aspecto: Polvo fino color crema

Rendimiento: 63 mg (30.2%)

Punto de fusión: 139-142°C

R_f: 0.50 (sistema IV).

IR (espectro 25. KBr, cm⁻¹): 3059 (H-C=C-H); 2968-, 2821, 1441(-C-H); 1272 (C-N alifático), 1336 (C-N aromático); 1632 (C=O); 1582, 1532, 1510 (C=C).

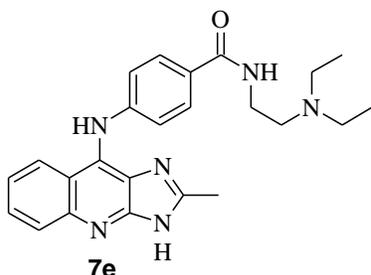
RMN-¹H (Espectro 27. DMSO-d₆) δ: 0.91 (t, J=7.0 Hz, 6H) 2CH₃, 2.42-2.48 (m, 6H) 3CH₂; 2.49 (s, 3H) imdz-CH₃; 3.24 (c, J=5.7 Hz, 2H) CONHCH₂; 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1H)

H-6'; 7.21-7.29 (m, 2H) H-4' y H-5'; 7.34 (dd, J= 8.5, 7.0 Hz, 1H) H-7; 7.58 (dd, J= 8.4, 6.8, Hz, 1H) H-6, 7.88 (d, J=8.8, 1.1 Hz, 1H) H-5; 8.10 (t, J=5.7 Hz, 1H)

CONH, 9.01 (sa, 1H) Ar-NH, 12.52 (sa, 1H) imdz-NH.

EM (Espectro 26. FAB, m/z): 417 ([MH]⁺, 100% AR).

7.3.8.2. 9-[[4-[[2-(*N,N*-dietilamino)etil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7e).



Aspecto: Polvo fino color crema

Rendimiento: 51 mg (24.5%)

Punto de fusión: 247-250°C

R_f: 0.47 (sistema IV).

IR (espectro 28. KBr, cm⁻¹): 3036(H-C=C-H), 1272 (C-N alifático), 1336 (C-N aromático); 2968-2821, 1441(-C-H); 1632 (C=O); 1581, 1533, 1509(C=C).

RMN-¹H (Espectro 30.DMSO-d₆) δ: 0.93 (t, J=7.1 Hz, 6H) 2CH₃, 2.45 (m, 6H) 3CH₂, 2.50 (s, 3H) CH₃, 3.25

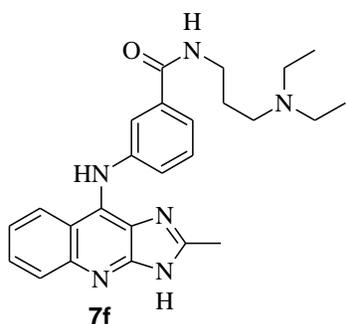
(c, J=5.8 2H) CONHCH₂, 6.92 (d, J=8.7 Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.35 (dd, 8.4, 6.9 Hz, 1H) H-7, 7.59 (dd, J=8.4, 6.7 Hz, 1H) H-6, 7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H) H-5; 8.07 (t, J=5.8 Hz, 1H) CONH, 8.13 (d, J=8.6 Hz, 1H) H-8; 9.17 (sa, 1H) Ar-NH-, 12.58 (sa, 1H) imdz-NH.

EM (Espectro 29. FAB, m/z): 417 ([MH]⁺, 100% AR).

7. PARTE EXPERIMENTAL



7.3.8.3. 9-[[3-[[3-(*N,N*-dietilamino)propil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7f).



Aspecto: Polvo fino color crema

Rendimiento: 53 mg (24.6%)

Punto de fusión: 217-220°C

R_f: 0.30 (sistema IV).

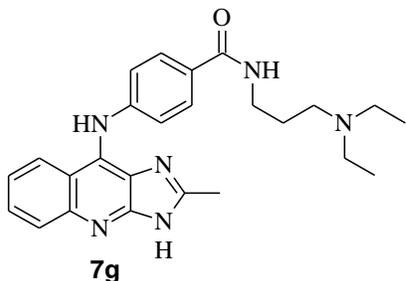
IR (espectro 31. KBr, cm⁻¹): 3301 (N-H), 1286 (C-N alifático), 1338 (C-N aromático); 2967-2802, 1433 (C-H); 1633 (C=O); 3059 (H-C=C-H), 1578, 1540, 1517 (C=C).

RMN-¹H (Espectro 33. DMSO-d₆, δ): 0.85 (t, 7.0 Hz, 6H) 2CH₃; 1.55 (quin, J=6.6 Hz, 2H) CH₂; 2.35-2.36 (m, 6H) 3CH₂; 2.42 (s, 3H) imdz-CH₃; 3.20 (c, 5.7, 2H)

CONHCH₂; 7.08 (d, J=7.9, 1H) H-6'; 7.22-7.27 (m, 2H) H-4' y H-5'; 7.32 (dd, J=8.4, 7.0 Hz, 1H) H-7; 7.41 (s, 1H) H-2'; 7.57 (dd, J=8.1, 6.8 Hz, 1H) H-6; 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H) H-5; 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H) H-8; 8.31 (sa, 1H) CONH; 8.99 (sa, 1H) Ar-NH; 12.50 (sa 1H), imdz-NH.

EM (Espectro 32. FAB, m/z): 431 ([MH]⁺, 100% AR).

7.3.8.4. 9-[[4-[[3-(*N,N*-dietilamino)propil]carbamoil]fenil]amino]-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolina (7g).



Aspecto: Polvo fino color crema

Rendimiento: 56 mg (26.1%)

Punto de fusión: 244-246°C

R_f: 0.28 (sistema IV).

IR (espectro 34. KBr, cm⁻¹): 3301 (N-H), 1296 (C-N alifático), 1363 (C-N aromático); 2967-2808, 1427 (C-H); 1627 (C=O); 1592, 1540, 1504 (C=C).

RMN-¹H (Espectro 36. DMSO-d₆, δ): 0.90 (t, J=7.1 Hz, 6H) 2CH₃; 1.59 (quin, J=7.0 Hz, 2H) CH₂; 2.37-

2.43 (m, 6H) 3CH₂; 3.24 (c, J= 5.6 Hz, 2H) CONHCH₂; 2.49 (s, 3H) imdz-CH₃; 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.35 (dd, J= 8.4, 6.5 Hz, 1H) H-7; 7.59 (dd, J=8.6, 6.7 Hz, 1H) H-6; 7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1H) H-5; 8.14 (d, J=8.5 Hz, 1H) H-8, 8.23 (t, intercambia con D₂O J=5.6 Hz, 1H) CONH; 9.17 (sa, intercambia con D₂O, 1H) Ar-NH; 12.58 (sa, intercambia con D₂O, 1H) Imdz-NH.

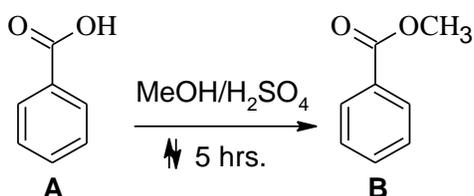
EM (Espectro 35. FAB, m/z): 431 ([MH]⁺, 30% AR), 86 (M-344, 24% AR).



7.3.9. Obtención de los intermediarios 3 y 4-amino-[(N',N'-dietilamino)]alquilbenzamida (Fa-Fd)

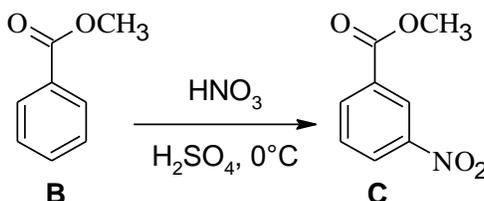
7.3.9.1. Obtención del ácido-3-nitro-benzoico (D1).

7.3.9.1.2.1. Obtención del Benzoato de Metilo (B)



En un matraz bola de fondo redondo acondicionado con un refrigerante, trampa de humedad y agitación magnética se pesaron 7.5 g (61.5mmol) de ácido benzoico, y se agregaron 2.7 mL (66.6mmol) de metanol absoluto y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado, observándose la formación de una solución, la cual se dejó a reflujo por 5 horas. Transcurrido este tiempo, la solución oleosa obtenida se vertió en 70 mL de agua y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, posteriormente se realizó una extracción de la fase oleosa con diclorometano (25 mL x 3). La fase orgánica se trató con Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose 7.8 g (93.3%) de un aceite ligeramente amarillo de olor característico con un R_f de 0.71 (sistema VI).

7.3.9.1.3. Obtención del 3-nitrobenzoato de metilo (C).



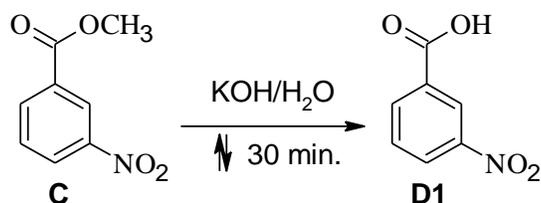
En un vaso de precipitados de 150 mL puesto en un baño de hielo-sal y con agitación magnética se colocaron 10 mL (183mmol) de ácido sulfúrico y 7 mL (166mmol) de ácido nítrico. A esta mezcla se agregaron lentamente y con

7. PARTE EXPERIMENTAL



agitación vigorosa 4.3 g (31.6mmol) de benzoato de metilo y se dejó agitando por 20 minutos más. Transcurrido el tiempo de agitación, la solución obtenida se agregó lentamente a 50 mL de agua-hielo formándose un sólido granuloso. Se agitó por 10 minutos más, se filtró al vacío y se dejó secar. Una vez seco, el sólido se resuspendió en 30 mL de metanol frío y se filtró nuevamente al vacío obteniendo 3.76 g de un sólido color blanco (65.7%) con un punto de fusión de 66-70°C y un R_f de 0.38 (sistema VI).

7.3.9.1.4. Obtención del ácido 3-nitrobenzoico(D).



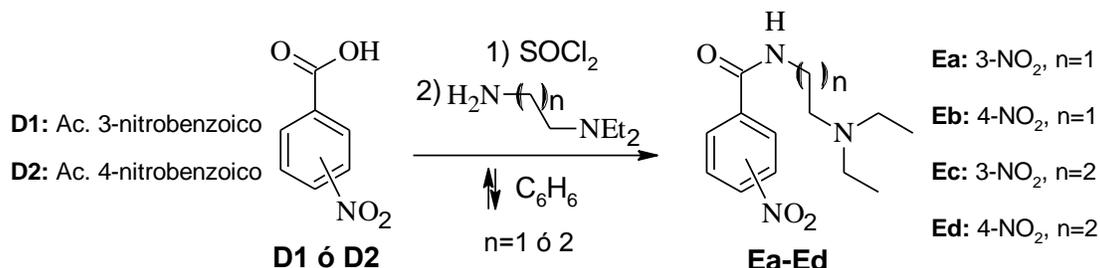
En un matraz bola de fondo redondo acondicionado con refrigerante, se colocaron 1.85 g de hidróxido de potasio y 5 mL de agua. A esta solución se le agregaron 3 g de 3-nitrobenzoato de metilo y se agitó por 30 minutos a reflujo observándose la formación de una solución amarilla. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le agregaron 10 mL de ácido sulfúrico al 25 % v/v precipitando un sólido amarillo claro; éste se filtró al vacío, y se lavó con agua destilada hasta que las aguas madres tuvieran un pH cercano a 7, se obtuvieron 2.43 g (87.6%) de un sólido ligeramente amarillo con un punto de fusión de 136-138°C y un R_f de 0.38 (sistema II).

7. PARTE EXPERIMENTAL



7.3.9.2. Método general para la preparación de los intermediarios 3 y 4-nitro[(*N,N'*-dietilamino)]alquilbenzamida (**Ea-d**).

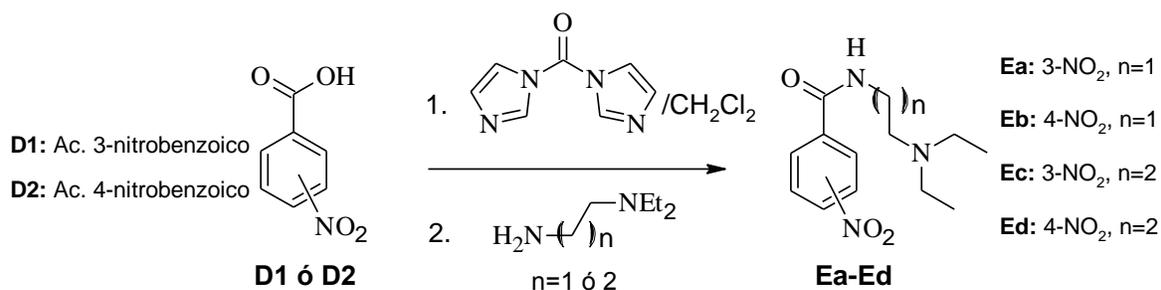
Método A.



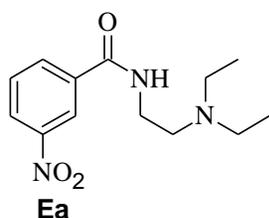
En un matraz bola de fondo redondo de 50mL adaptado a un sistema de reflujo se colocó 1g (6.0 mmol) del ácido nitrobenzoico adecuadamente sustituido (**D1 ó D2**), al cual se le agregaron 7 mL de benceno y 0.8 mL (9.6mmol) de cloruro de tionilo, esta mezcla de reacción se llevó a reflujo por 1.5 horas formándose una solución ligeramente amarilla. El exceso de benceno y de cloruro de tionilo se eliminó por destilación a presión reducida, quedando un líquido viscoso color amarillo al que se le agregaron 10 mL de benceno. Posteriormente se agregaron lentamente 7mmol de la *N,N*-dietiletilendiamina correspondiente disueltos en 3 mL de benceno; la reacción fue exotérmica y se observó la precipitación de un sólido crema. La reacción se mantuvo a reflujo por 20 minutos más, pasado este tiempo se eliminó a presión reducida el exceso de benceno, se agregaron 20 mL de diclorometano, éste se lavó con una solución al 10% de bicarbonato de sodio (10mL X 3), agua (10mL X 3) y una solución saturada de cloruro de amonio (3X10mL X 3), la fase orgánica se trató con Na_2SO_4 y se concentró al vacío, los productos **Ea** y **Eb** se recrystalizaron con hexano, y los productos **Ec** y **Ed** con éter dietílico.



Método B.



En un matraz bola de fondo redondo de 10 mL adaptado a un sistema de reflujo con trampa para gases y en un baño de hielo se pesaron 1.7 g (10.2 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol, a éste se agregaron 5 mL de diclorometano previamente destilado y seco. La mezcla se agitó por 15 minutos obteniendo una suspensión blanca a la que se agregó lentamente 1.0 g (6 mmol) del ácido nitrobenzoico correspondiente, se retiró el baño de hielo y se cambió por un baño de agua llevando la mezcla de reacción a reflujo por 30 minutos, observando en el transcurso de este tiempo desprendimiento de un gas. A la solución ligeramente amarilla se le agregaron 6.6 mmol de la *N,N'*-dietilaminoalquilamina correspondiente, y se mantuvo a reflujo por tres horas más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le agregaron 20 mL de diclorometano, éste se lavó con una solución al 10% de bicarbonato de sodio (10 mL X 3), agua (10 mL X 3) y una solución saturada de cloruro de amonio (3 X 10 mL), la fase orgánica se trató con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, los productos **Ea** y **Eb** se recrystalizaron con hexano, y los productos **Ec** y **Ed** con éter etílico.

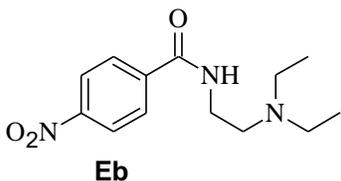
7.3.9.2.1. 3-nitro-[2-(*N,N'*-dietilamino)]etilbenzamida (**Ea**).

Aspecto: Sólido amorfo color café claro.

Rendimiento: 782mg (49.1% Método A), 516mg (32.4% Método B).

Punto de fusión: 37-34°C

R_f: 0.88 (sistema III).

7.3.9.2.2. 4-nitro-[2-(*N',N'*-dietilamino)]etilbenzamida (Eb).

Aspecto: Sólido amorfo color blanco

Rendimiento: 920mg (57.9% Método A), 762mg (47.9% Método B).

Punto de fusión: 46-48°C

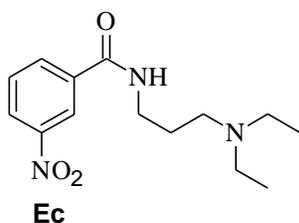
R_f: 0.86 (sistema III).

IR (espectro 16. KBr, cm⁻¹): 3229 (N-H), 1637 (C=O);

2970-2821, 1434 (-C-H); 1522 (N=O); 1338, 1298(C-N); 3058, 840 (H-C=C-H) 1599, 1542, 1492, (C=C).

RMN-¹H (Espectro 18,CDCl₃, δ): 0.99 (t, J=7.2 Hz, 6H) 2CH₃, 2.53 (c, J=7.2 Hz, 4H) 2CH₂, 2.63 (t, J= 6.0 Hz, 2H) CH₂, 3.46 (t, J= 6.2, 2H) CONHCH₂, 7.41 (t, J=5.1Hz, H) CONH; 7.93 (dt, J=9.00, 2.2, 2H) H-2 y H-6; 8.19-8.22 (dt, J=9.0, 2.3,2H) H-3 y H-5.

EM (Espectro 17,FAB, m/z): 266 ([MH]⁺, 54% AR), 86 (M-179, 100% AR).

7.3.9.2.3. 3-nitro-[3-(*N',N'*-dietilamino)]propilbenzamida (Ec).

Aspecto: Sólido amorfo color blanco

Rendimiento: 543mg (32.4% Método A), 444mg (26.5% Método B).

Punto de fusión: 115-116°C

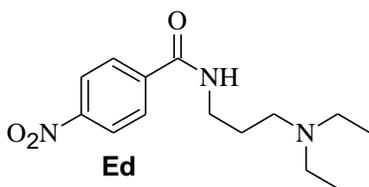
R_f: 0.84 (sistema III).

IR (espectro 19. KBr, cm⁻¹): 3255 (N-H); 1638(C=O); 2972-2888, 1474 (-C-H); 1521 (N=O), 1347, 1306 (C-N); 3094,

713 (H-C=C-H), 1615, 1556, 1484, (C=C).

RMN-¹H (Espectro 21,CDCl₃) δ: 1.39 (t, J=7.2 Hz, 6H) 2CH₃, 2.24 (quin, J= 6.5 Hz, 2H) CH₂, 3.16 (m, 6H) 3CH₂, 3.46 (c, J=6.2 Hz, 2H) CONHCH₂, 7.64 (d, J= 7.6 Hz, 1H) H-5, 8.32 (ddd, J=8.1, 2.3, 0.8 Hz, 1H) H-6, 8.46 (ddd, 7.9, 2.3 Hz, 1H) H-4, 8.97 (t, J= 5.2 Hz, 1H) CONH.

EM (Espectro 20,FAB, m/z): 280 ([MH]⁺,100% AR).

7.3.9.2.4. 4-nitro-[3-(*N',N'*-dietilamino)]propilbenzamida (Ed).

Aspecto:Sólido amorfo color blanco

Rendimiento: 720mg (42.9% Método A), 751mg (44.7% Método B).

Punto de fusión:157-159°C

R_f: 0.78 (sistema III).

IR (espectro 22. KBr, cm⁻¹): 3227 (N-H), 1660 (C=O); 2996-2948, 1458(-C-H); 1525 (N=O), 1344, 1284 (C-

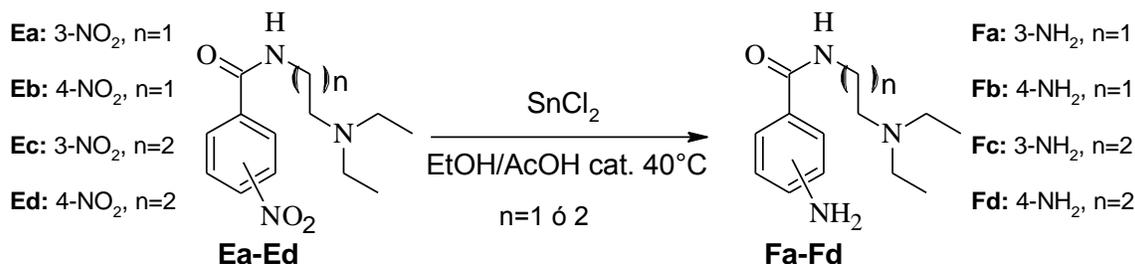
N); 3067, 869 (H-C=C-H); 1601,1487(C=C).

RMN-¹H (Espectro 24,CDCl₃) δ: 1.35 (t, J= 7.2 Hz, 6H) 2CH₃; 2.17 (quin, J= 6.5, 2H) CH₂; 3.07 (m, 6H) 3CH₂; 3.65 (c, J= 6.3 Hz, 2H) CONHCH₂; 8.23 (dt, J=8.9, 2.2, 2H) H-2 y H-6; 8.27 (dt, J=9.0, 2.1, 2H) H-3 y H-5; 9.02 (t, J=5.2 Hz, 1H) CONH.



EM (Espectro 23, FAB, m/z): 280 ($[MH]^+$, 100% AR).

7.3.9.3. Método general para la obtención de los intermediarios 3 y 4-amino- $[(N',N'$ -dietilamino)]alquilbenzamida (**Fa-d**).

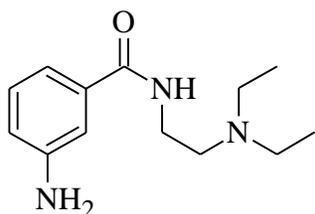


En un matraz bola de fondo redondo de 50mL adaptado a una trampa, con agitación magnética y un baño de hielo se agregaron 5 mL de etanol absoluto, 0.2 mL de ácido acético glacial y 3 mmol de cloruro estañoso. Ésta mezcla se mantuvo en agitación por 15 minutos durante los cuales se formó una suspensión blanca, en este punto se agregó lentamente la nitro- N -[2-(N',N' -dietilamino)]alquilbenzamida correspondiente (compuestos **Ea-Ed**), se retiró el baño de hielo y se sustituyó por un baño de agua ajustando la temperatura a 45°C. El curso de la reacción se siguió por CCF por aproximadamente 5 horas hasta que se consumió la materia prima. La suspensión ligeramente amarilla se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de etanol, posteriormente a esta mezcla adaptada en un baño de hielo se le agregaron 20 mL de una solución al 20% de hidróxido de sodio dejando con agitación por 20 minutos; observándose la formación de una suspensión blanca con un sobrenadante amarillo, este sobrenadante se extrajo con cloroformo (10mL X 3), se juntaron las fracciones orgánicas y se lavaron con agua destilada (10mL X 4) se secaron y concentraron a presión reducida obteniendo un aceite viscoso color amarillo que se oscurece por exposición a la luz.

7. PARTE EXPERIMENTAL



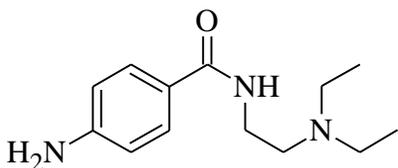
7.3.9.3.1. 3-amino-[2-(*N,N'*-dietilamino)]etilbenzamida (**Fa**).



Fa

Aspecto: líquido viscoso amarillo
Rendimiento: 561 mg a partir de 782 mg del compuesto **Ea** (82.2%)
R_f: 0.58 (sistema III).

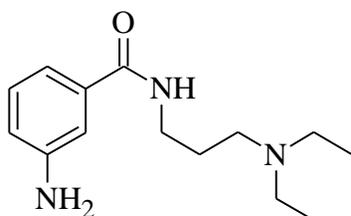
7.3.9.3.2. 4-amino-[2-(*N,N'*-dietilamino)]etilbenzamida (**Fb**).



Fb

Aspecto: líquido viscoso amarillo
Rendimiento: 691 mg a partir de 920 mg del compuesto **Eb** (83.9%)
R_f: 0.65 (sistema III).

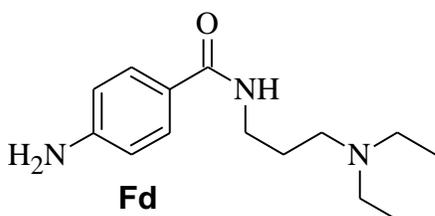
7.3.9.3.3. 3-amino-[3-(*N,N'*-dietilamino)]propilbenzamida (**Fc**).



Fc

Aspecto: líquido viscoso amarillo
Rendimiento: 279.5 mg a partir de 444 mg del compuesto **Ec** (70.1%).
R_f: 0.39 (sistema III).

7.3.9.3.4. 4-amino-[3-(*N,N'*-dietilamino)]propilbenzamida (**Fd**).



Fd

Aspecto: líquido viscoso amarillo
Rendimiento: 486 mg a partir de 750 mg del compuesto **Ed** (72.1%)
R_f: 0.42 (sistema III).



- Se incorporaron mediante una sustitución nucleofílica aromática los grupos (*N,N'*-dietilamino)alquilamino, 3 y 4-amino-[(*N,N'*-dietilamino)]-alquilbenzamida en la posición 9 del núcleo de imidazo[4,5-*b*]quinolina.
- También fue posible la incorporación de un grupo propilo en la posición 3 de ese mismo sistema tricíclico.
- Se caracterizaron los compuestos finales mediante sus constantes físicas (punto de fusión y R_f), espectroscópicas y espectrométricas (Infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas).
- Fue posible evaluar la actividad citotóxica de los compuestos finales, observando que sólo la incorporación directa del grupo dietilaminoalquilamino en la posición 9 del núcleo de imidazo[4,5-*b*]quinolina le confiere actividad citotóxica moderada a este núcleo, la elongación de la cadena alifática de dos a tres carbonos favorece la dicha actividad; mientras que los derivados con los sustituyentes amino-[(*N,N'*-dietilamino)]alquilbenzamida en esa misma posición del sistema tricíclico fueron inactivos. El derivado con el grupo propilo en la posición 3 también fue inactivo. Es evidente que la incorporación de anillos de anilina con o sin sustituyentes en la posición 9 del núcleo de imidazo[4,5-*b*]quinolina no favorece la actividad citotóxica.

9. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS), pagina web consultada el 25 de Marzo del 2010 en: <http://www.who.int/>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), pagina web consultad el 25 de Marzo del 2010 en: <http://www.inegi.org.mx/>
3. Saurabh Aggarwal, *Nature Reviews Drug Discovery*, (Junio **2010**), 9, 427-428.
4. Roland T. Skeel, *Handbook of Cancer Chemotherapy*, editorial Lippincott Williams & Wikins, 7a edición, U.S.A (**2007**). Pag 1.
5. Philippe Belmont, Johann Bosson, Thomas Godet & Martin Tiano. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2007**, 7, 139-169.
6. Lynnette R. Ferguson, Pamela M. Turner, Daniel W. Hart, Kenneth R. Tindall. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, (**1998**), 32:47-55
7. Marco A. Loza-Mejía, Rafael Castillo, Alfonso Lira-Rocha, *Journal of Molecular Graphics and Modelling* (**2009**), 27, 900-907.
8. Loza Mejía, Marco 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**).
9. Marco A. Loza-Mejía, Susana Olvera-Vázquez, Karina Maldonado-Hernández, Jose D. Solano, Rogelio Rodríguez Sotres, Alfonso Lira-Rocha. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; (**2009**), 17(9) 3266-3277.
10. Marco A. Loza-Mejía, Karina Maldonado-Hernández, Fernando Rodríguez-Hernández, Rogelio Rodríguez-Sotres, Ignacio González-Sánchez, Angelina Quintero, José D. Solano, Alfonso Lira-Rocha, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (**2008**), 16, 1142–1149.
11. F. Mc Donald, C. H. J. Ford & A.G. Casson; *Molecular Biology of Cancer*, editorial Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2da edición, Inglaterra (**2005**).Paginas 1 y 2.
12. David E. Thurston, *Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs*, ed. CRC Press, U.S.A. (**2007**).
13. Henry C. Pitot, M.D., Ph. D. *Cancer* (**1993**); 7; 2962-70.
14. Ji Luo, Nicole L. Solimini, Stephen J. Elledge, *Cell* (**2009**), 136, 823-827.
15. Simona Negrini, Vassilis G. Gorgoulis, Thanos D. Halazonetis, *Nature reviews/Molecular cell Biology*, (**2010**), 11, 220-228.
16. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. *Cell*, (**2000**), 100, 57–70.
17. Natalia Prevarskaya, Roman Skryma, Yaroslav Shuba, *Trends in Molecular Medicine* (**2010**) 16, 3, 107-117.
18. Carmen Avendaño y J. Carlos Menéndez, *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Ed. Elsevier, primera edición, Inglaterra (**2008**).
19. Didier Lanore, Christel Delprat, *Quimioterapia anticancerosa*, editorial Masson, España (**2004**), paginas 6 y 7.
20. Longley, D. B., Harkin, D. P., and Johnston, P. G. *Nat. Rev. Cancer* 3, 330 (**2003**).
21. Fahy, J. *Curr. Pharm. Des.* (**2001**), 7, 1181.
22. Hallur, G., Jimeno, A., Dalrymple, S., Zhu, T., Jung, M. K., Hidalgo, M., Isaacs, J. T., Sukumar, S., Hamel, E., and Khan, S. R. *J. Med. Chem.* (**2006**), 49, 2357.
23. N. Dhanasekaran, E. Ramos Premkumar, *Oncogen* (**1998**), 17, 1447-1455.
24. Lin R., Chiu G. Yu Y., Connolly, P.J., Li S. Lu Y., Adams M. Fuentes-Pesquera, A.R., Emanuel S. Greenberger, L.M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (**2007**), 17, 4557-4561.
25. Ashhar S. Ali, Shadan Ali, Bassel F. El-Rayes, Philip A. Philip, Fazlul H. Sarkar, *Cancer Treatment Reviews*, (**2009**), 35, 1– 8.
26. Grupo colaborativo, *N. England J. Med.* (**2009**), 361: 766.
27. Singh S. M., Gauthier S., Labrie F. *Curr. Med. Chem.*, (**2000**), 7, 211-47.
28. Hurley, L. H. *Nat. Rev. Cancer* (**2002**), 2, 188-200

9. Bibliografía

29. Cancerquest, pagina web consultada el 22 de junio del 2010 en: <http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=486&lang=spanish>
30. Ren, J., Chaires, J. B. *Biochemistry* (1999), 38 (49), 16067-16075.
31. Graves, D. E., Velea, L. M. *Curr. Org. Chem.* (2000), 4, 915-929.
32. Branña, M. F., Cacho, M., Gradillas, A., de Pascual-Teresa, B., Ramos, A. *Curr. Pharm. Des.* (2001), 7, 1745-1780.
33. William S. Klug, Michael R. Cummings, Charlotte A. Spencer, *Conceptos de Genética*, Editorial Pearson, Mexico (2006), pag. 333.
34. Allyn J. Schoeffler, James M. Berger, *Quarterly Reviews of Biophysics*, (2008), 41, 1, pp. 41-101.
35. James C. Wang, *Nature reviews: Molecular cell biology*, (2002), 3, 430-441.
36. Joseph E. Dewese, Neil Osheroff, *Nucleic Acids Research*, (2009), 37, No. 3, 738-748.
37. Kenneth R. Hande, *Biochimica et Biophysica Acta*, (1998), 1400 173-184.
38. John L. Nitiss, *Nature Rev Cancer*, (2009), 9 (5):327-337.
39. John L. Nitiss, *Nature Rev Cancer*, (2009), 9 (5):338-350.
40. William A. Denny, Bruce C. Baguley, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, (2003), 3: 339-353.
41. Medical news, pagina web consultada el 12 de junio del 2010 en: <http://www.news-medical.net/news/20090903/Endo-Pharmaceuticals-launches-VALSTAR-for-treating-recurrent-carcinoma-in-situ-bladder-tumors.aspx>
42. Ling Wang, David A. Eastmond, *Environmental and Molecular Mutagenesis* (2002), 39:348-356.
43. Daniel J. Smart, *Toxicology* (2008), 254 192-198.
44. Jia-Rong Fan, An-Lin Peng, Hsiang-Chin Chen, Shu-Chi Lo, Ting-Hsiang Huang, Tsai-Kun Li, *DNA repair*, (2008), 7: 452-463.
45. Monica Binaschi, Franco Zunino, Giovanni Capranico, *Stem Cells* (1995);13:369-379
46. William A. Denny, *Current Medicinal Chemistry*, (2002), 9: 1655-1665.
47. Michael Jones, Amy E. Mercer, Paul A. Stocks, Louise J. I. La Pensée, Rick Cosstick, B. Kevin Park, Miriam E. Kennedy, Ivo Piantanida, Stephen A. Ward, Jill Davies, Patrick G. Bray, Sarah L. Rawe, Jonathan Baird f, Tafadzwa Charidza f, Omar Janneh, Paul M. O'Neill, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2009), 19: 2033-2037.
48. Dollinger S, Löber S, Klingenstein R, Korth C, Gmeiner P., *J Med Chem.*; (2006), 49(22):6591-5.
49. Acridine alkaloids, pagina web consultada el 28 de junio del 2010 en: <http://www.scripps.edu/chem/baran/images>
50. Denny, W. A. *Med. Chem. Rev.*, (2004), 1: 257-266.
51. Belmont, P.; Constant, J.-F.; Demeunynck, *M. Chem. Soc. Rev.* (2001), 30: 70-81.
52. Philippe Belmont, Johann Bosson, Thomas Godet, Martin Tiano, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, (2007), 7: 139-169.
53. Cuny GD, Robin M, Ulyanova NP, Patnaik D, Pique V, Casano G, Liu JF, Lin X, Xian J, Glicksman MA, Stein RL, Higgins JM. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2010), 20 (12):3491-4.
54. William A. Denny, Graham J. Atwell, Peter B. Roberts, Robert F. Anderson, Maruta Boyd, Colin J. L. Lock, William R. Wilson, *J. Med. Chem.*, (1992), 35 (26), pp 4832-4841.
55. Shay, J. W.; Bacchetti, S. *Eur. J. Cancer* (1997), 33, 787-91.
56. Moore M. J., Schultes C. M., Cuesta J., Cuenca F., Gunaratman M., Tanous F. A. Wilson W.D. Deidle S. *J. Med. Chem* (2006), 49: 582-599.
57. Fu YT, Keppler BR, Soares J, Jarstfer MB., *Bioorg Med Chem.* (2009), 1; 17(5):2030-7.
58. Dittrich, C.; Coudert, B.; Paz-Ares, L.; Caponigro, F.; Salzberg, M.; Gamucci, T.; Paoletti, X.; Hermans, C.; Lacombe, D.; Fumoleau, P. *Eur. J. Cancer* (2003), 39: 330-334.

9. Bibliografía

59. Dittrich, C.; Dieras, V.; Kerbrat, P.; Punt, C.; Sorio, R.; Caponigro, F.; Paoletti, X.; de Balincourt, C.; Lacombe, D.; Fumoleau, P. *Invest. New Drug*, **(2003)**, 21: 347-352.
60. Giovani Caprinco, Manilo Palumbo, Stella Tinelli, Massimo Mabilia, Alfonso Pozzan, Franco Zunino, *J. Mol. Biol.* **(1994)**, 235: 1218-1230.
61. B.C. Baguley, W.A. Denny, G.J. Atwell, G.J. Finlay, G.W. Rewcastle, S.J. Twigden, W.R. Wilson, *Cancer Res.* **(1984)**, 44: 3245-3251.
62. Graham J. Atwell, Gordon W. Rewcastle, Bruce C. Baguley, William A. Denny, *J. Med. Chem.* **(1987)**, 30: (4), pp 664–669.
63. Tsann-Long Su, Ting-Chao Chou, Joong Young Kim, Jai-Tung Huang, GrazynaCiszewska, Wu-Yun Ren, Grenys M. Otter, Francis M. Sirotnak, Kyoichi A. Watanabe, *J. Med. Chem.*, **(1995)**, 38 (17), pp 3226–3235.
64. A. Delgado Cirilio. *Introducción a la Química Terapéutica*, ed. Diaz de Santos, 2da edición, España, (2004). Pag. 119.
65. Galbis Perez J. A. *Panorama actual de la Química Farmacéutica*, 2da edición, España **(2000)**. Pagina 265
66. Richard B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug action*, ed. Elsevier, 2da edición, Inglaterra **(2004)**.Pagina 29.
67. Lidia M- Lima and Eliezer J. Barreiro, *Current Medicinal Chemistry*, **(2005)**, 12: 23-49.
68. Carlos Alvarez-Ibarra, Rocío Fernández-Granda, María L. Quiroga, Angélica Carbonell, Francisco Cárdenas, Ernest Giralt., *J. Med. Chem.* **(1997)**, 40, 668-676.
69. López Rodríguez, Adrián Kémish. Síntesis de derivados de 2-[2-(1-azacicloalquil)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales antitumorales. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) **(2009)**.
70. Reyes Rangel, Francisco Jose. Síntesis y citotoxicidad antitumoral de nuevos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina. Influencia del sustituyente 2-metil-tio sobre la actividad biológica. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) **(2009)**.
71. Braga S. de Melo, L. Barone P. *J. Mol. Structure (Teochem)*, 51: 710, **(2004)**.
72. Loza-Mejia, Marco A. Síntesis y análisis de relación estructura actividad de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), **(2004)**.
73. Olvera Vazquez, Susana, Síntesis de 2-(N,N'-alquil-N-trimetilamina)-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales antitumorales. Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), **(2005)**.
74. B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ta edición, Ed. Longman Scientific and Technical, **(1989)**, Inglaterra. Pag. 949-950.
75. Yeh-Long Chen, I-Li Chen, Chih-Ming Lu, Cherng-Chyi Tzeng, Lo-Ti Tsao and Jih-Pyang Wang, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **(2004)**, 12 387–392.
76. Lucie Guetzoyan, Xiao-Min Yu, Florence Ramiandrasoa, Stéphanie Pethe, Christophe Rogier, Bruno Pradines, Thierry Cresteil, Martine Perrée-Fauvet, Jean-Pierre Mahy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **(2009)**, 17 8032–8039.
77. Jhonathan L. Vennerstrom, William Y. Ellis, Alba L. Ager Jr., Steven L. Anderson, Lucia Gerena and Wilbur k. Milhous; *J. of Med Chem*, **(1992)**, Vol. 35, No. 11
78. Steven J. Burgess, Audrey Selzer, Jane Xu Kelly, Martin J. Smilkstein, Michael Riscoe and David H. Peyton, *J. Med. Chem.*, **(2006)**, 49, 5623-5625.
79. Wael Zeinyeh, Julien Pilmé, Sylvie Radix, Nadia Walchshofer, *Tetrahedron Letters*, **(2009)**, 50 1828–1833.
80. S. Osmund de Silva and Victor Sniekus, *Can. J. Chem*, **(1978)**, Vol. 56, 1621-1627.

9. Bibliografía

81. Sanchez Diaz, Ma. De los Remedios; Síntesis de derivados del 1-metilbencimidazol con actividad antihelmitica potencial, Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), **(1999)**.
82. Han-Zhong Z.; Gisela Claassen, C. Crogran-Grundy, Ben Tseng, John Drewe and Xiong Cai. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **(2008)**, 16, 222-231.
83. Qiaogong Su and Jeffery L. Wood, *Synthetic Communications*, **(2000)**, 30(18), 3383-3389.
84. Quintero A., Pelcastre A., Dolores J., Guzmán A., Diaz E., *J. Pharm. Pharmececitic Sci.* **(1999)**, 2, 108-112.
85. Wavefunction, Inc. Irving. California, USA.



A-549: línea celular de cáncer de pulmón

AcOH: ácido Acético

AcO⁻K⁺: acetato de potasio

Adenocarcinoma: cáncer de epitelio originado en tejido glandular.

ADN-B: estructura secundaria del ADN, es la forma predominante en células.

ADN-polimerasa: enzima que participa en la síntesis de una nueva cadena de ADN, a partir de nucleótidos y una cadena molde de ADN.

ADME: Administración, Distribución, Metabolismo y Excreción

AKT: serin/treonincinasa RAC-alfa

Angiogénesis: proceso fisiológico que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes.

Anticolinesterasa: compuesto que inhibe la acción de la enzima acetilcolinesterasa

Apoptosis: muerte celular genéticamente controlada

AR: Abundancia Relativa

BCR-ABL: enzima que resulta de la fusión del gen BCR (Region Clúster del punto de Ruptura) y el gen ABL (Abelson).

Bioisómero: compuesto que se ajusta a las definiciones de isosterismo y que además ejerce una actividad biológica similar.

CCF: Cromatografía en Capa Fina

CDI: *N,N'*-Carbonildiimidazol

CDCl₃: cloroformo deuterado

Ceramidas: familia de ácidos grasos unidos mediante una amida a una esfingosina

Cilios: organelos presentes en eucariotas, son apéndices con aspecto de pelo.

CI₅₀: concentración inhibitoria 50, concentración necesaria para inhibir el 50% de las células en estudio.



Clastógeno: agente químico o físico capaz de inducir aberraciones cromosómicas.

δ : desplazamiento químico en partes por millón

DACA: Carboxamidoacridina.

DEPT: Incremento (de sensibilidad) sin distorsión mediante transferencia de polarización.

Diferenciación celular: proceso en el que las células sufren modificaciones citológicas durante el desarrollo embrionario confiriéndoles así una forma y función.

DMF: *N,N'*-Dimetilformamida

DMSO-d₆: Dimetilsulfoxido deuterado

EM: Espectrometría de Masas

eV: electrón volts

FAB: bombardeo rápido de átomos

Farmacóforo: sección en la estructura de un ligando que se une al receptor.

Fase G₁: primera fase del ciclo celular que se caracteriza por el crecimiento celular, síntesis de proteínas y de ARN.

Fase S: segunda fase del ciclo celular que se caracteriza por la síntesis o replicación de ADN.

Fase G₂: tercera fase del ciclo celular en la que existen cambios morfológicos que indican el principio de la división celular.

Fase M: fase en la que la célula se divide

FDA: Administración de Fármacos y Alimentos

HeLa: línea celular de Cáncer cervicouterino

HER1: Receptor del Factor de crecimiento epidérmico.

HOMO: Orbital Molecular Ocupado más Alto

hPOT1: Proteína humana de Protección de Telomeros 1



HT-29: línea celular de Cáncer de epitelio intestinal grado II

ID: Introducción Directa

IR: Infrarrojo

Isóstero: 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 Hertz

K562: línea celular de leucemia mielogenica

Linfoma: cáncer que se desarrolla en el sistema inmune o sistema linfático.

Log P: logaritmo del coeficiente de partición octanol/agua, también se le conoce como la expresión logarítmica de la lipofiliidad de una sustancia.

LUMO: Orbital Molecular sin Ocupar mas Bajo

[M]⁺: Ion molecular

[MH]⁺: Ion Pseudomolecular

m/z: relación masa/carga

Melanoma: cáncer en las células responsables del pigmento en la piel (melanocitos).

Metástasis: migración de un foco canceroso a un órgano distinto del que se originó.

mTOR: diana de la rapamicina en mamíferos.

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

Neoplasia: proceso de proliferación anormal de las células en un tejido u órgano

NOESY: Espectroscopia de Efecto Nuclear Overhauser

P388: línea celular de Leucemia

PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas

ppm: partes por millón

PDK1: Cinasa de la Piruvato deshidrogenasa, isoenzima 1



R_f: factor de retención

RMN ¹H: Resonancia Magnética de Hidrogeno

RMN ¹³C: Resonancia Magnética de Carbono 13

Sarcoma: cáncer que se desarrolla en tejido que da soporte y conexión al cuerpo. Puede aparecer en la grasa, los músculos, los tendones, los nervios, las articulaciones, los vasos sanguíneos o vasos linfáticos.

Senescencia celular: consiste en la pérdida irreversible de la capacidad de la célula para dividirse.

SW480: línea celular de Adenocarcinoma de colon

SW620: línea celular de Adenocarcinoma metastásico de colon

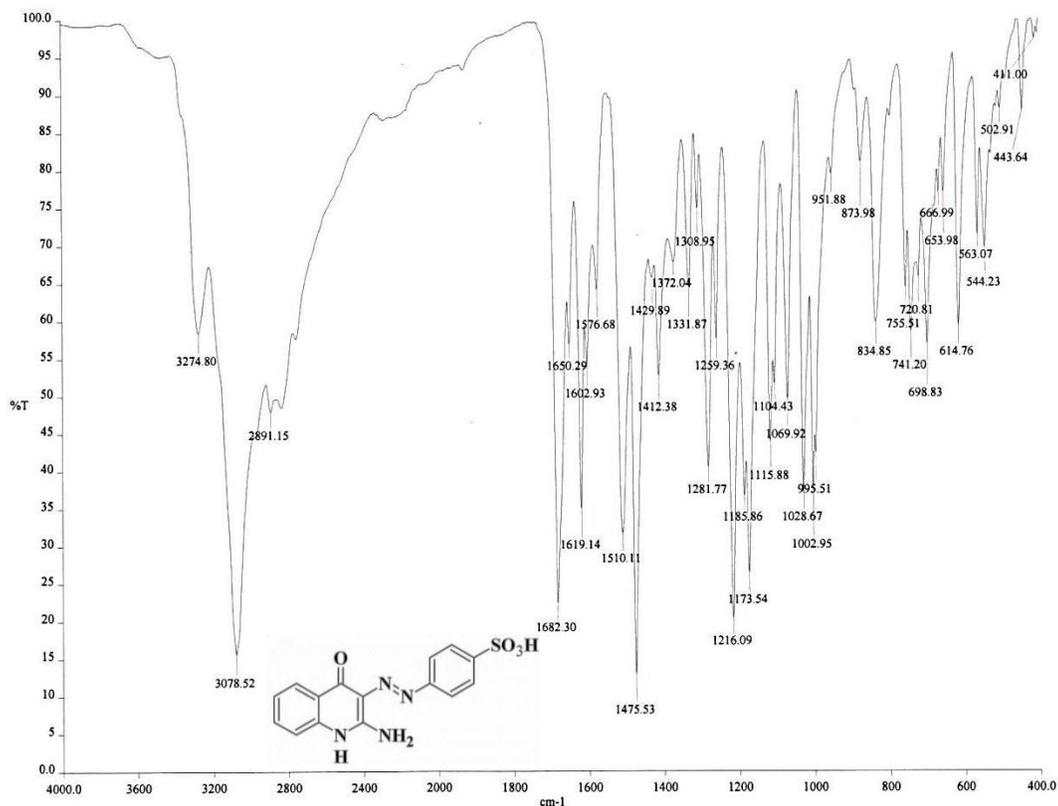
THF: Tetrahidrofurano

TPA: 13-Acetato de 12-O-tetradecanoilforbol.

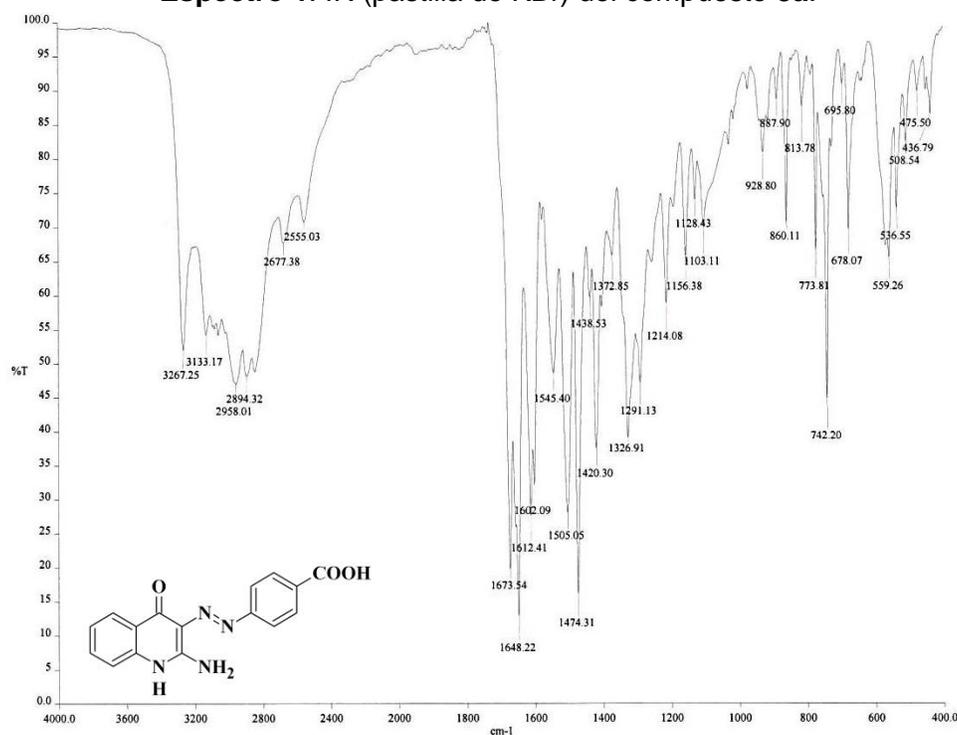
Tubulina: familia de proteínas globulares que participan en la organización del citoesqueleto.

Translocación cromosómica: desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma.

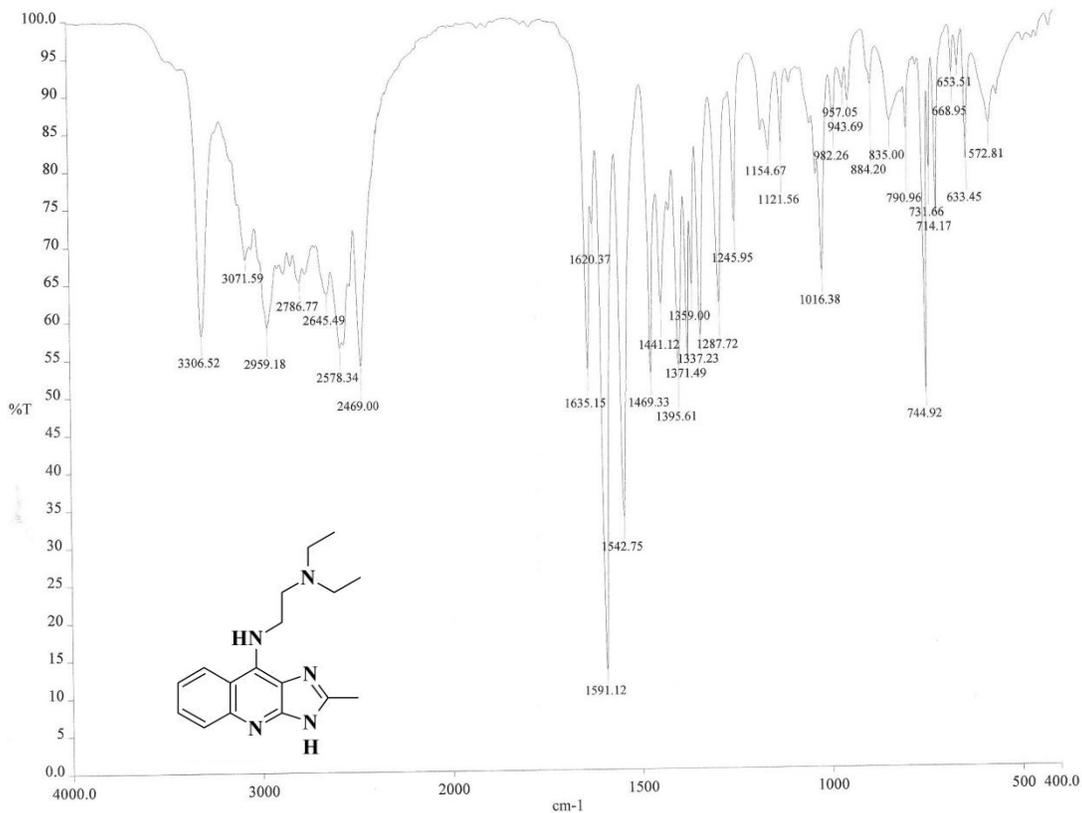
VEGFR: Receptor del Factor del Crecimiento Vascular Endotelial.



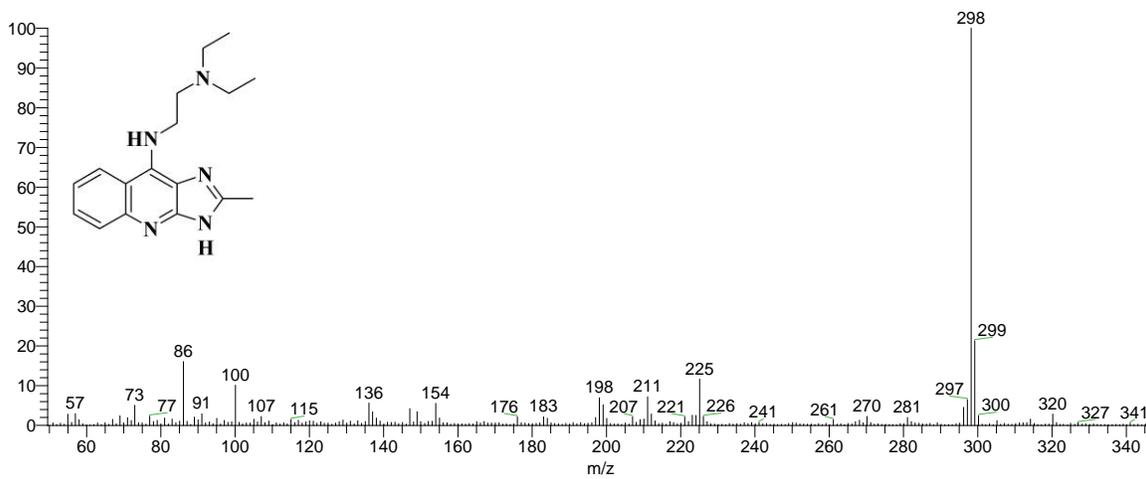
Espectro 1: IR (pastilla de KBr) del compuesto 3a.



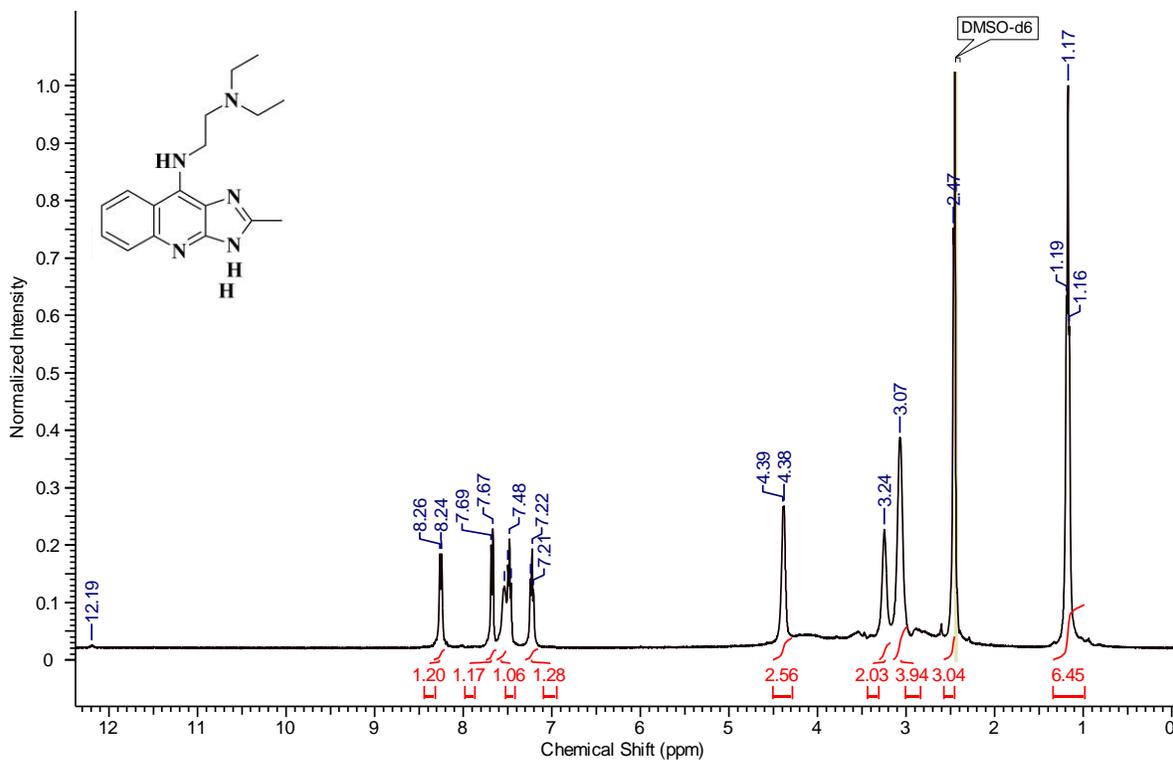
Espectro 2: IR (pastilla de KBr) del compuesto 3b



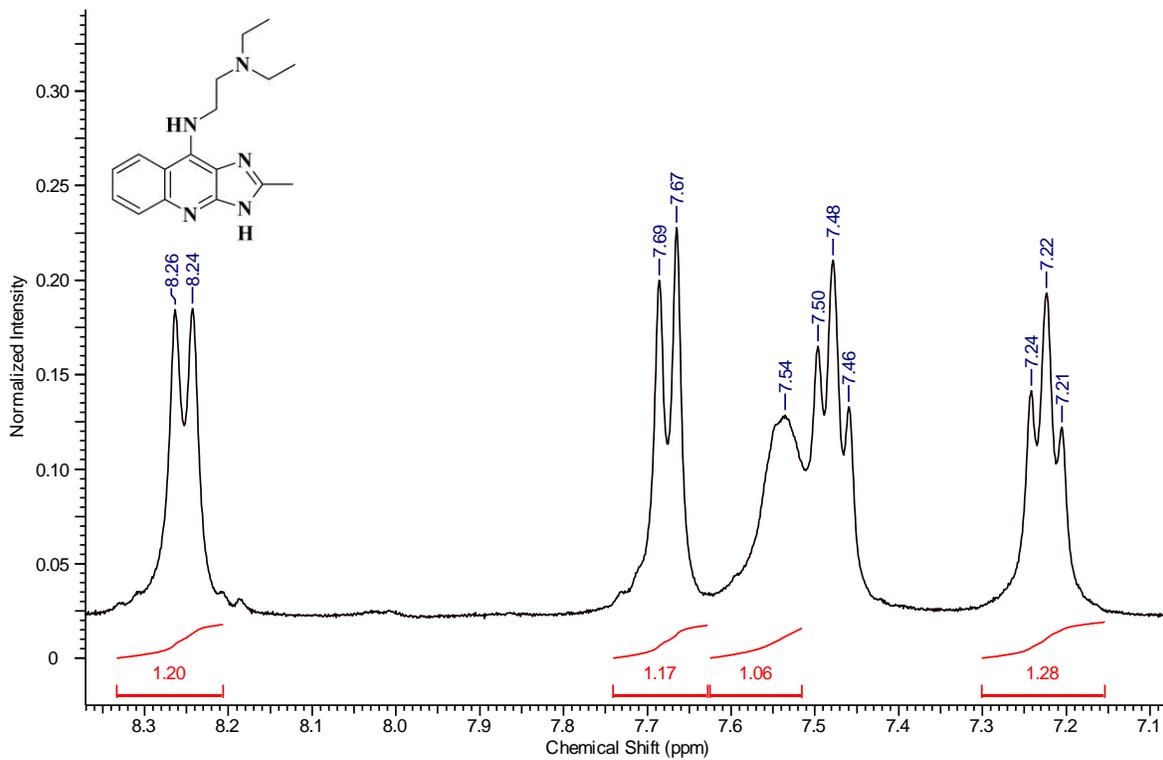
Espectro 3: IR (pastilla de KBr) del compuesto **7a**.



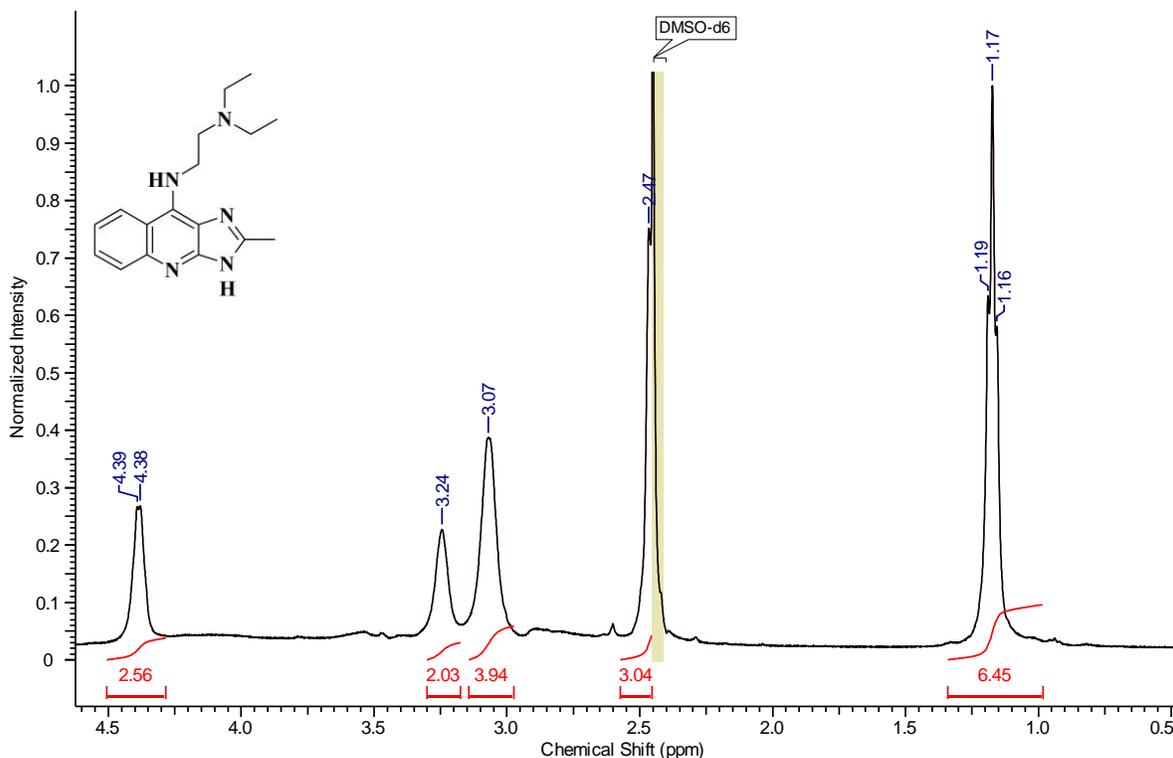
Espectro 4: Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto **7a**.



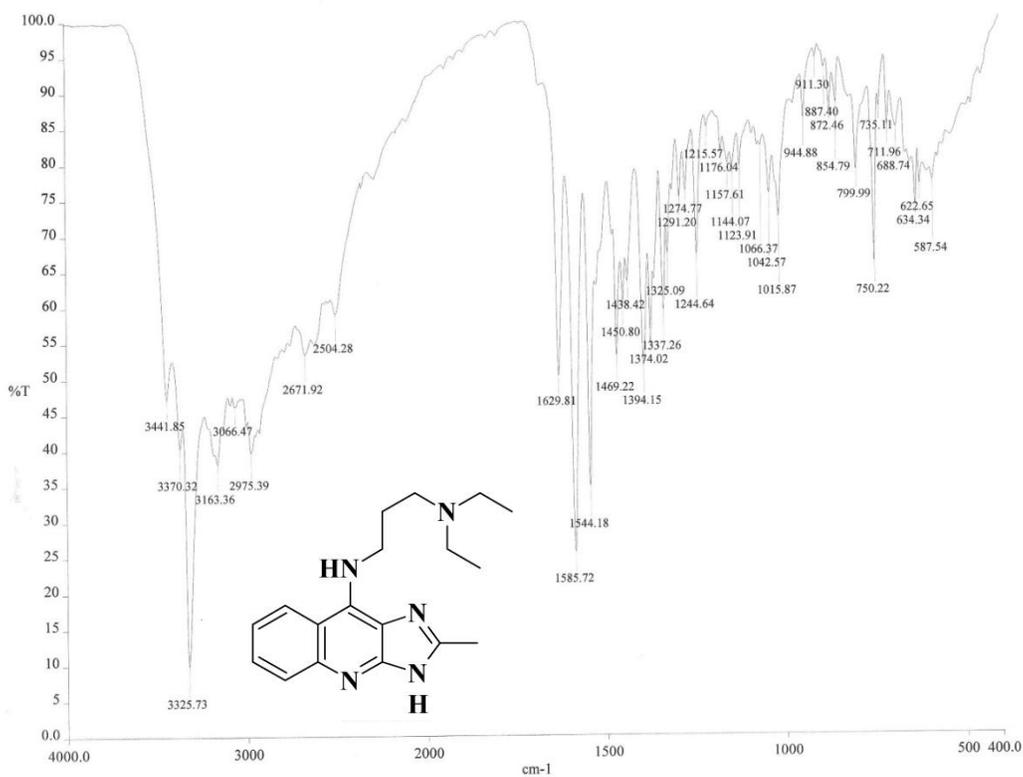
Espectro 5: RMN ¹H (DMSO-d₆) del compuesto 7a.



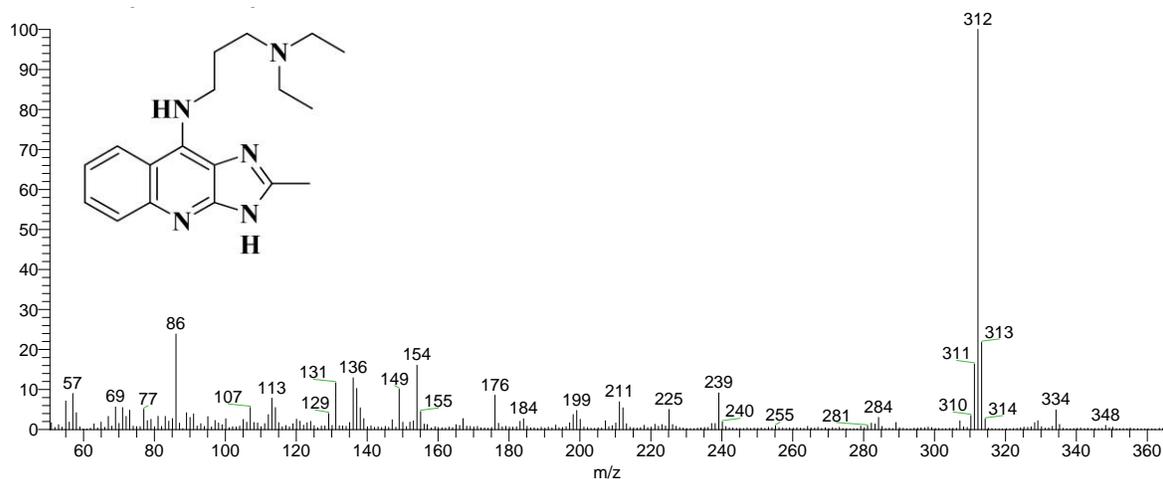
Espectro 5a: RMN ¹H (DMSO-d₆) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto 7a.



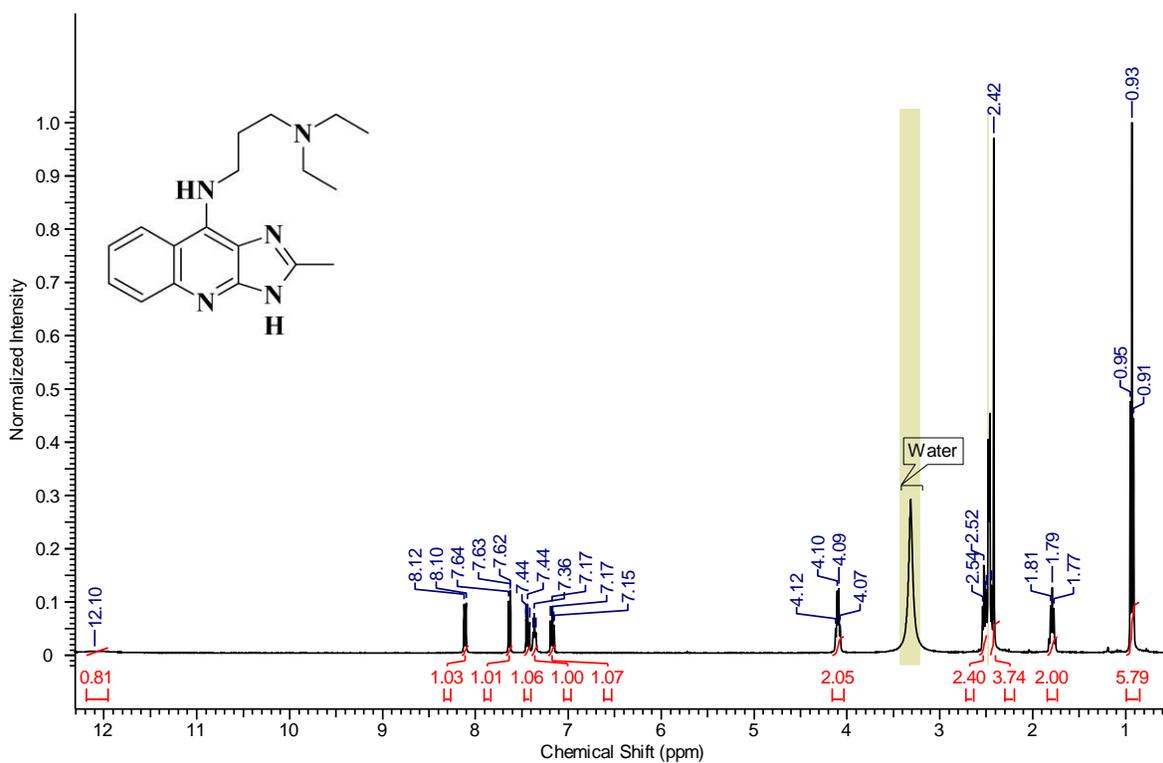
Espectro 5b: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo alto del compuesto 7a.



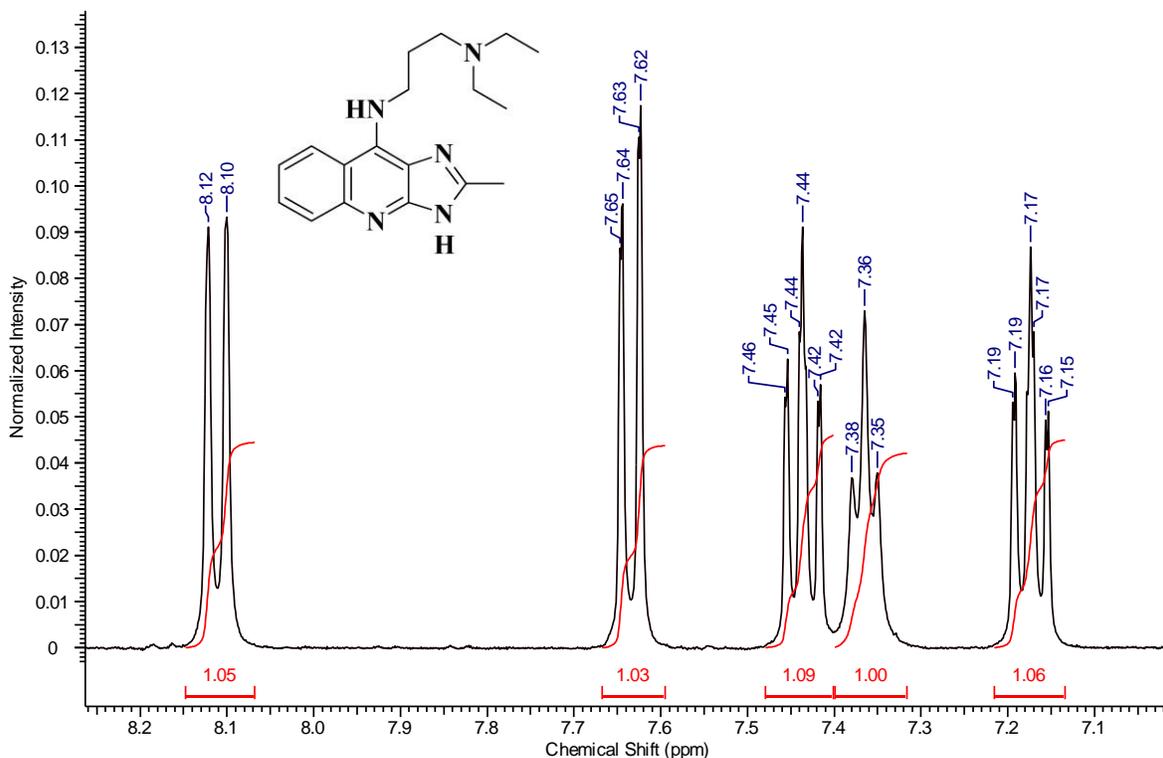
Espectro 6: IR (pastilla de KBr) del compuesto 7b.



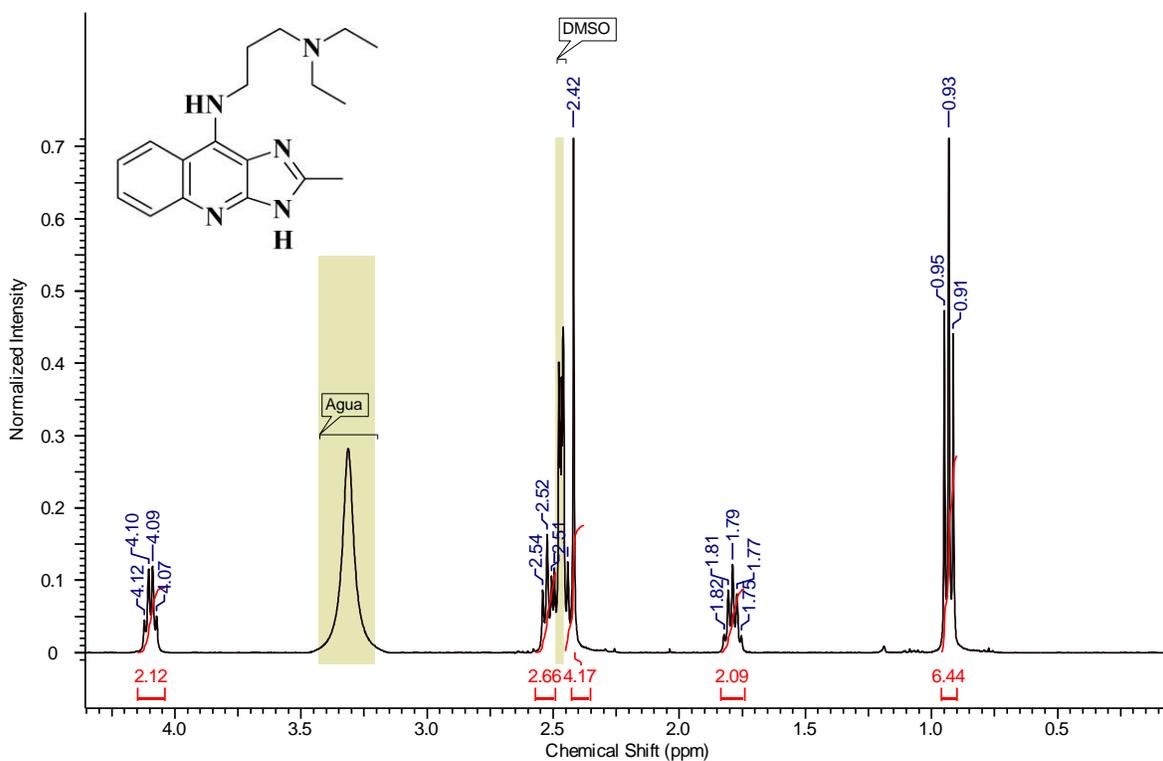
Espectro 7: Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto 7b.



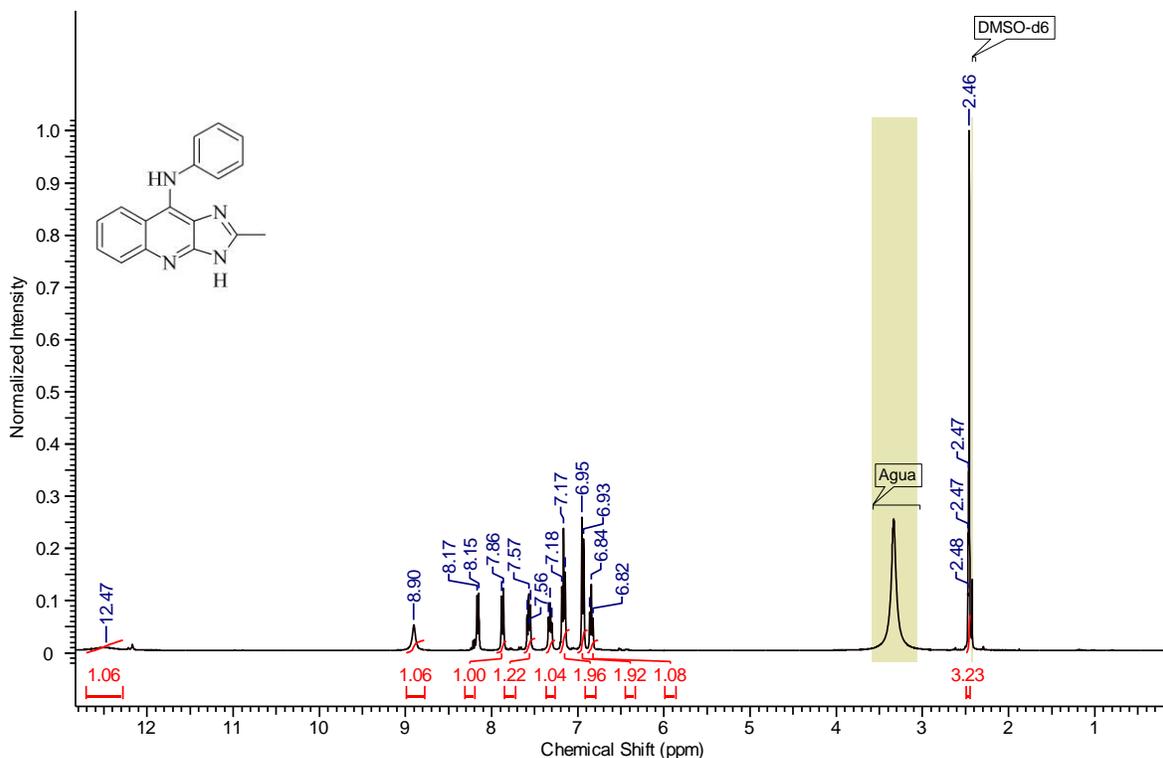
Espectro 8: RMN ¹H (DMSO-d₆) del compuesto 7b.



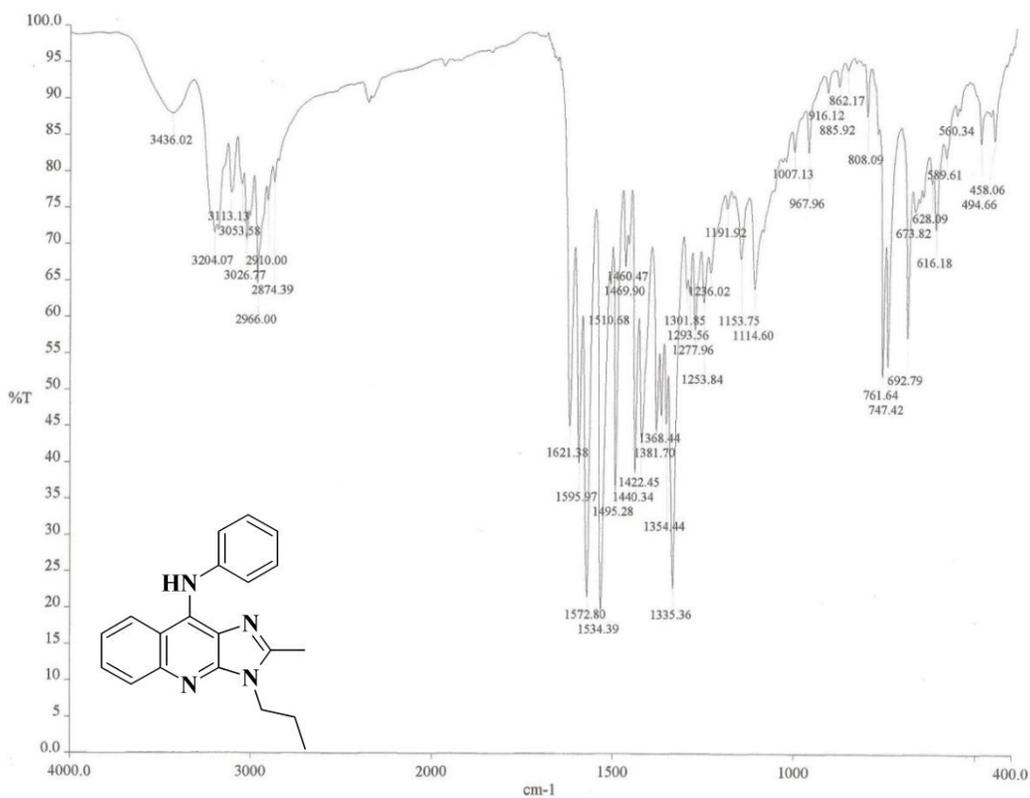
Espectro 8a: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto 7b.



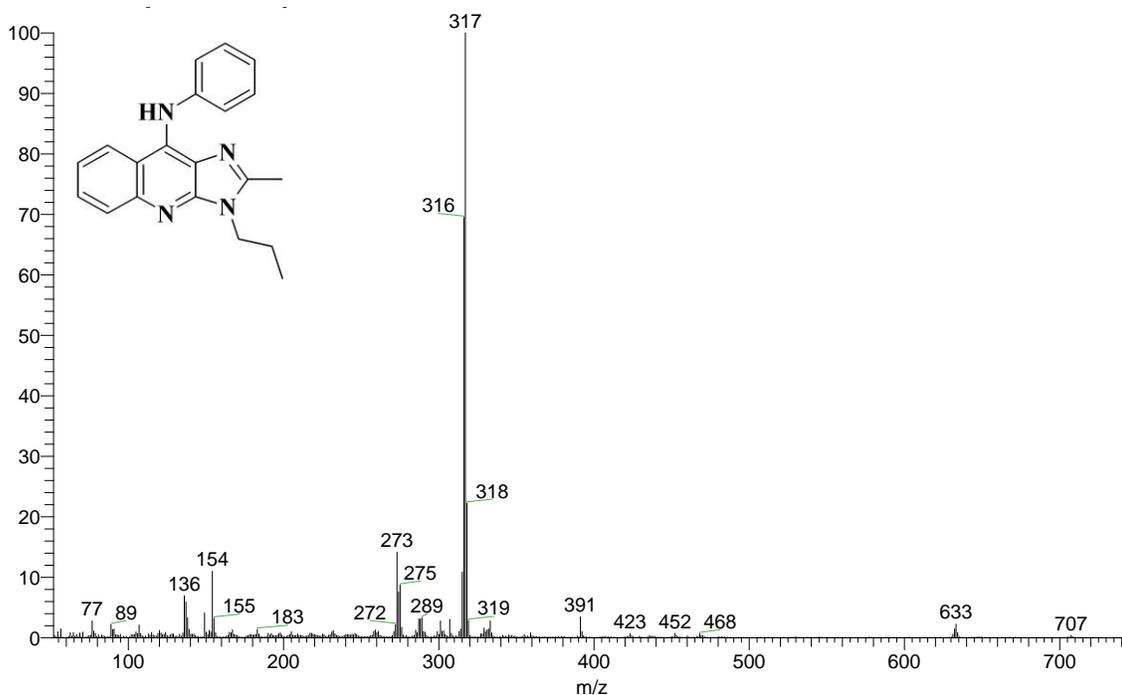
Espectro 8b: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona campo alto del compuesto 7b.



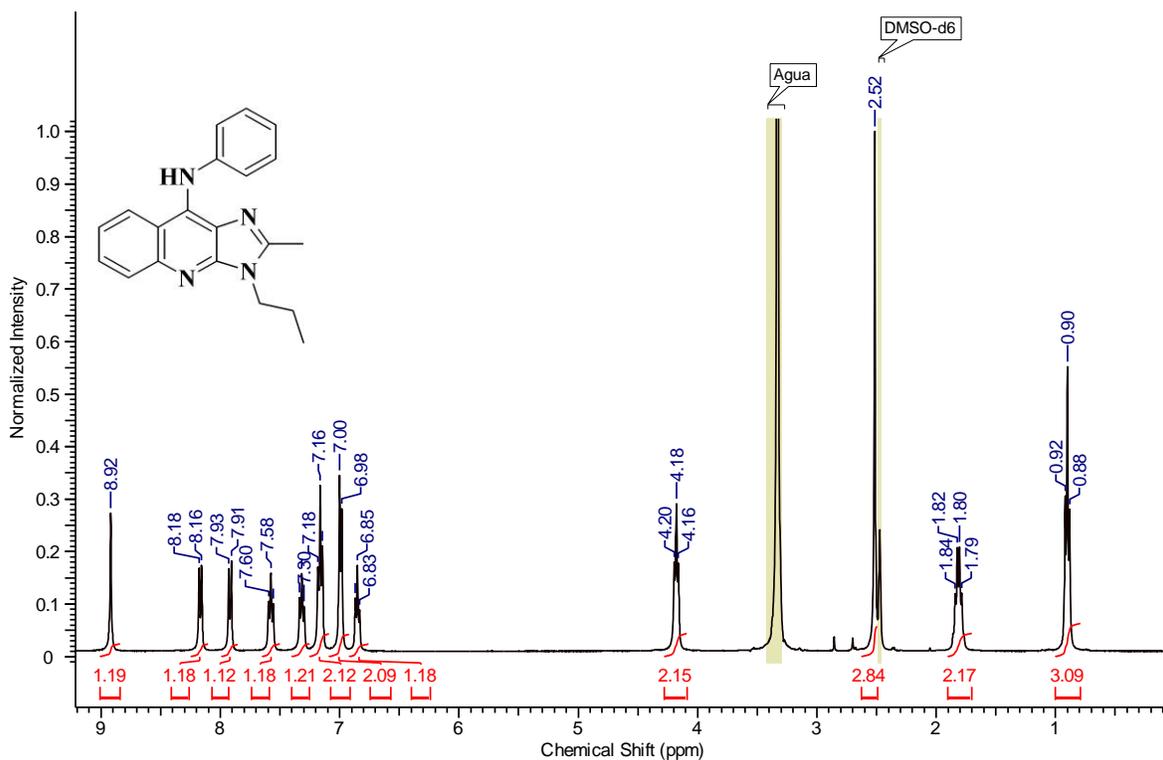
Espectro 9: RMN ¹H (DMSO-d₆) del compuesto 7.



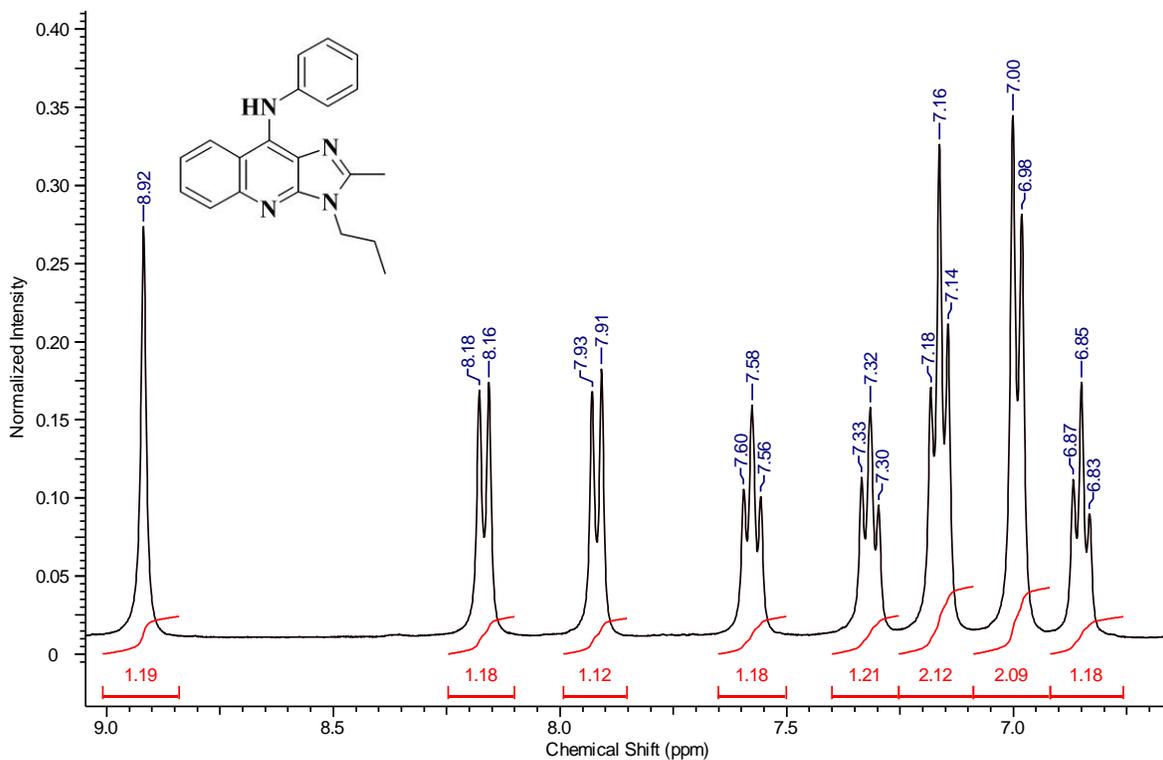
Espectro 10: IR (pastilla de KBr) del compuesto 7c



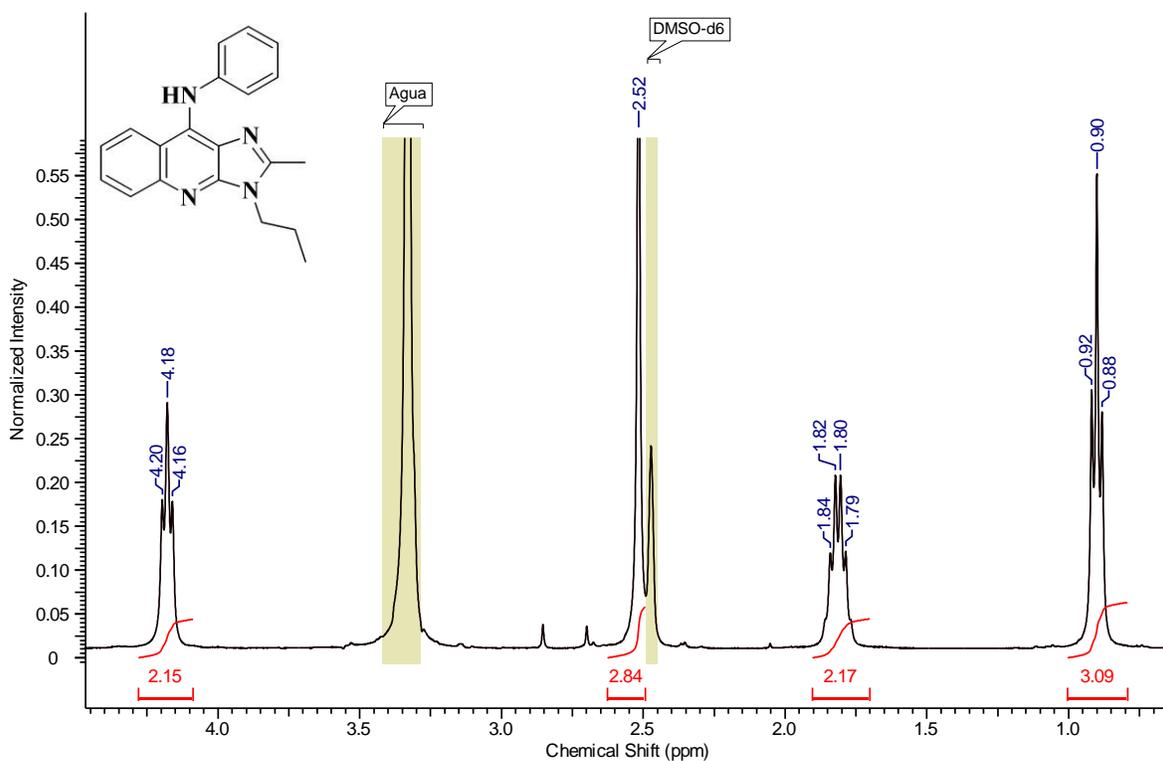
Espectro 11. Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto **7c**.



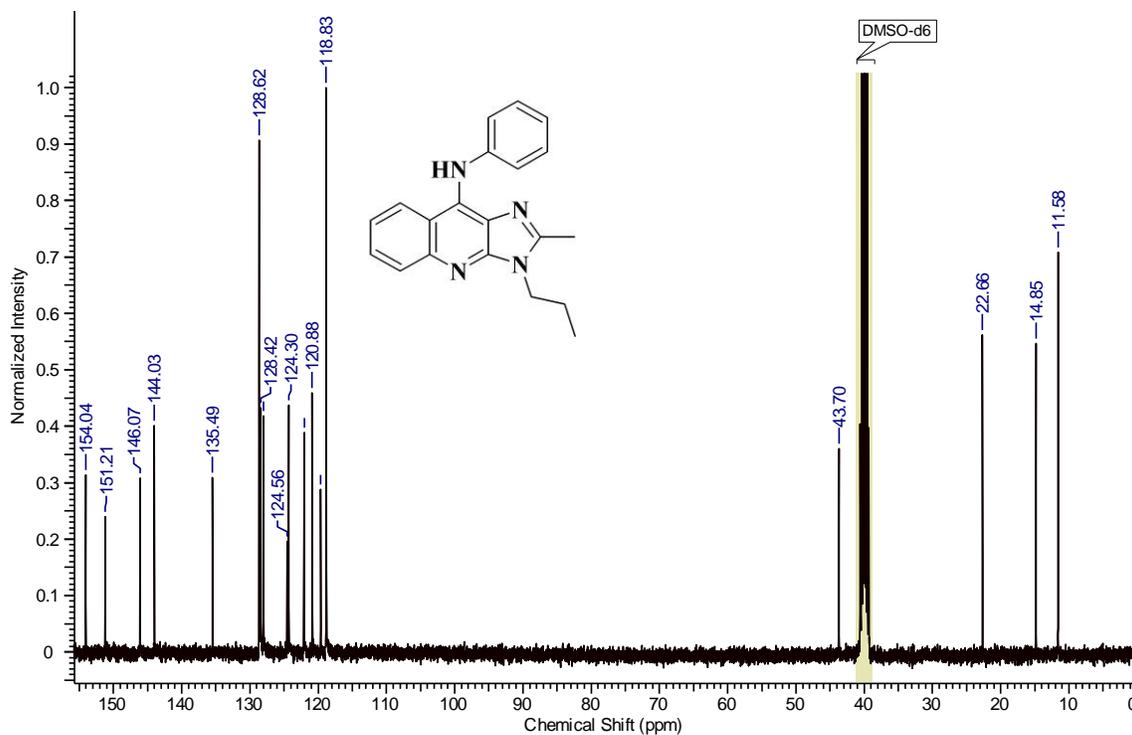
Espectro 12: RMN ¹H (DMSO-d₆) del compuesto **7c**.



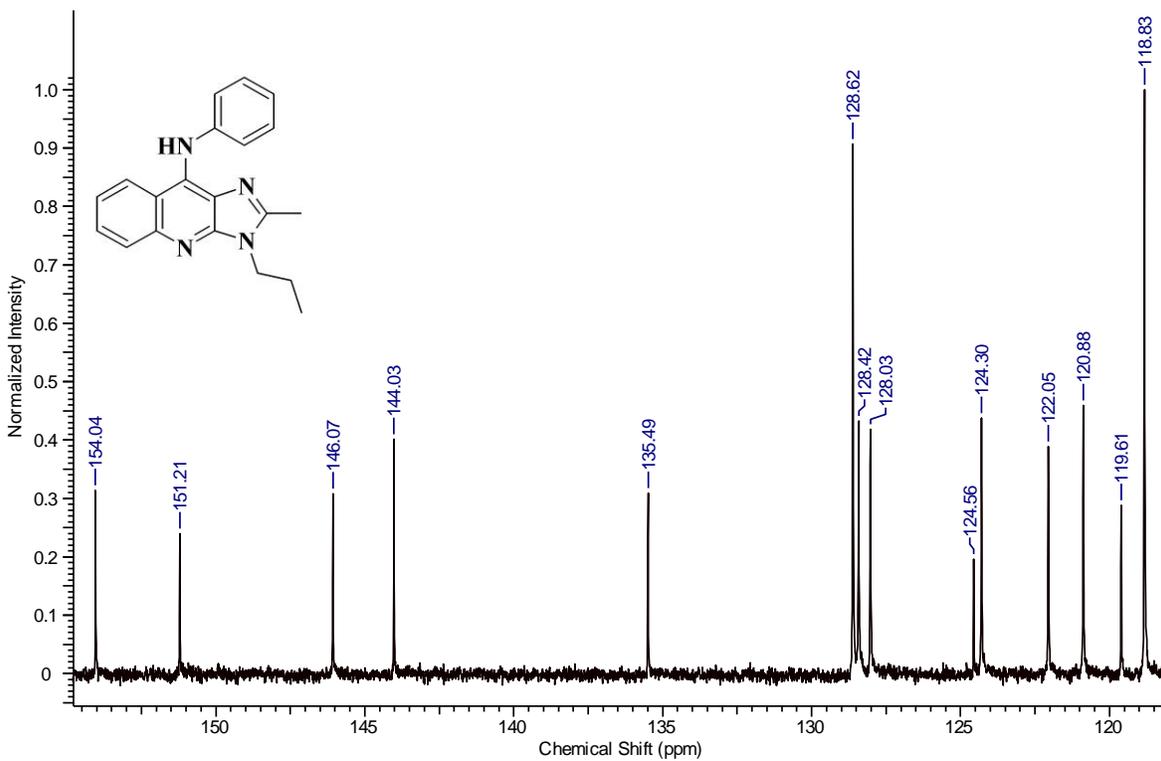
Espectro 12a: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación zona a campo bajo del compuesto 7c.



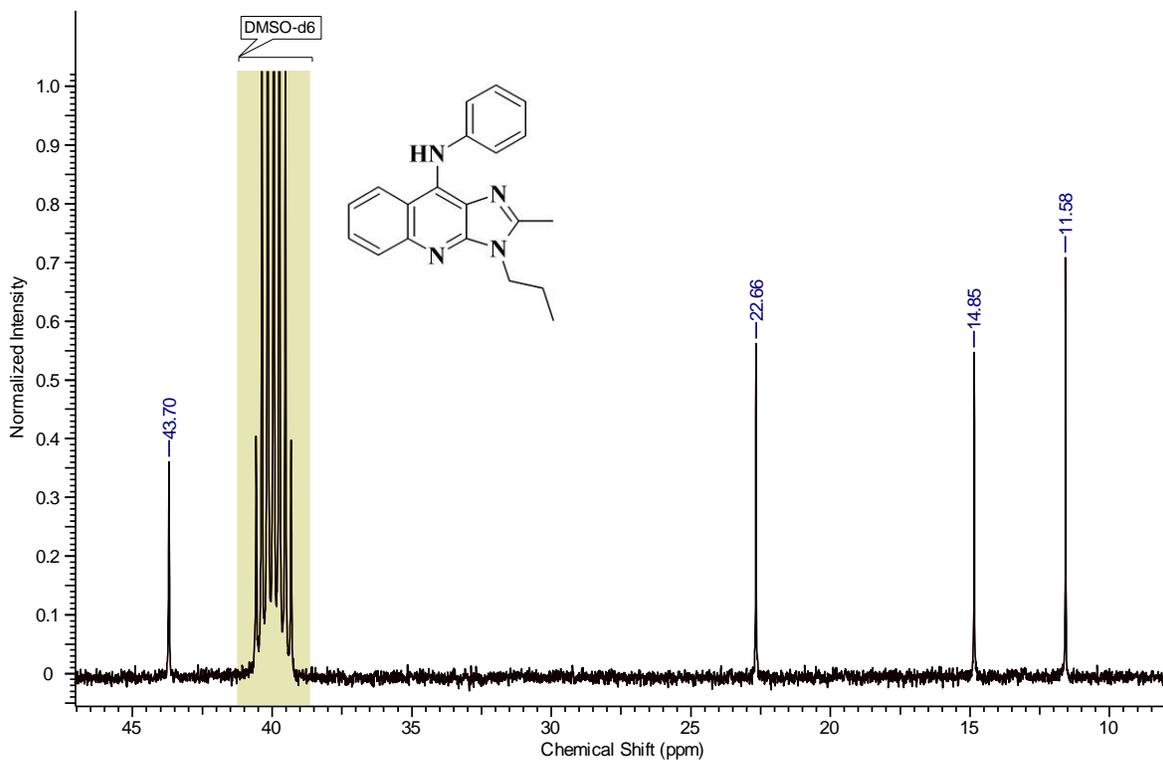
Espectro 12b: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo alto del compuesto 7c.



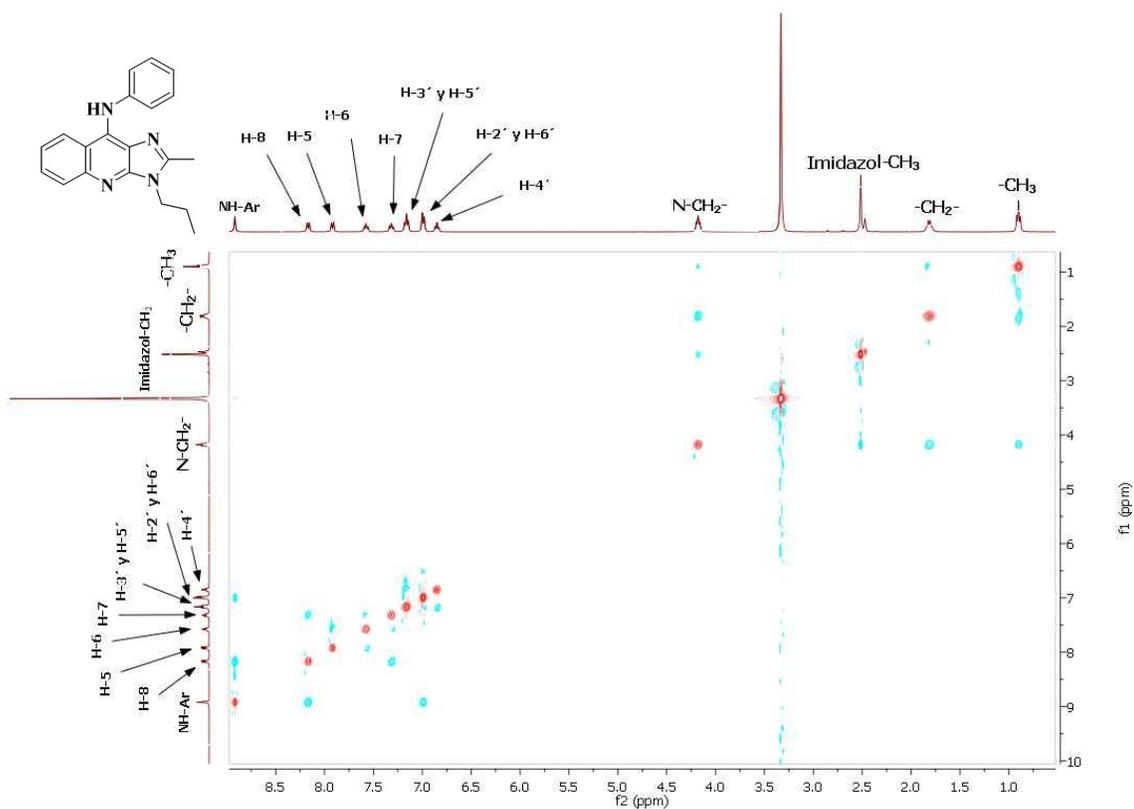
Espectro 13: RMN ¹³C (DMSO-d₆) del compuesto **7c**.



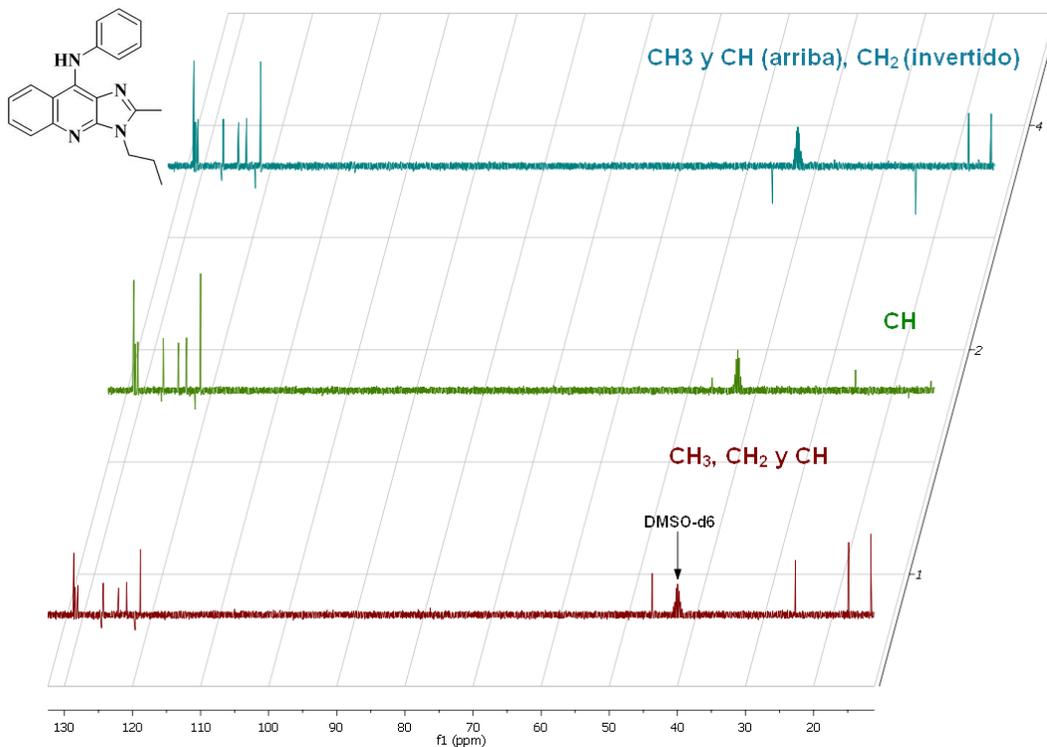
Espectro 13a: RMN-¹³C (DMSO-d₆) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto **7c**.



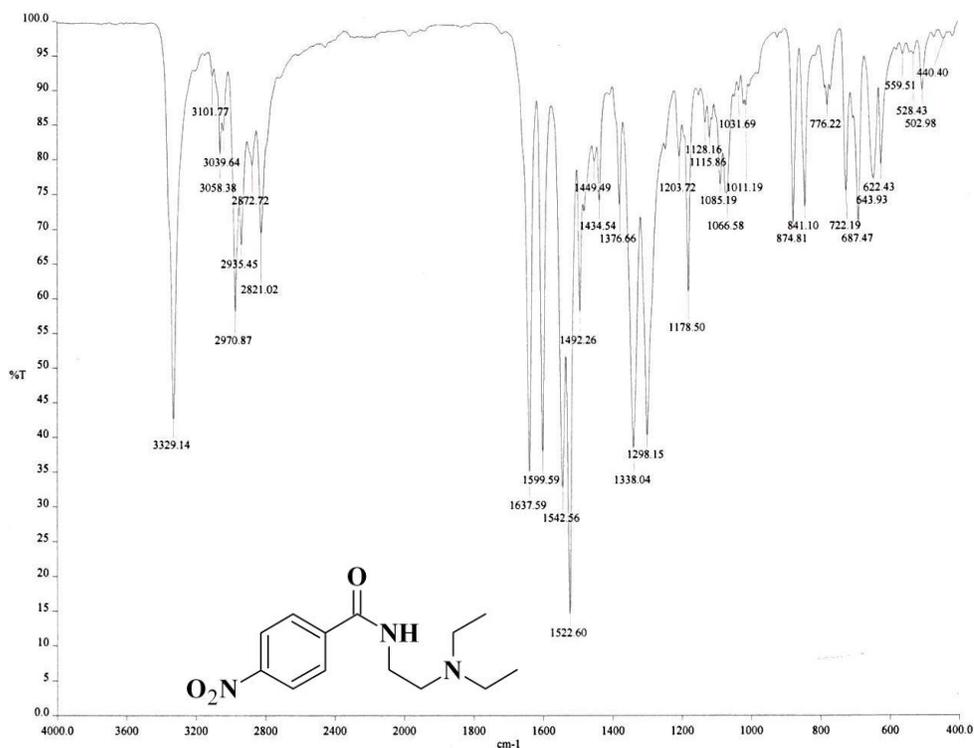
Espectro 13b: RMN ^{13}C (DMSO- d_6) ampliación campo alto del compuesto 7c.



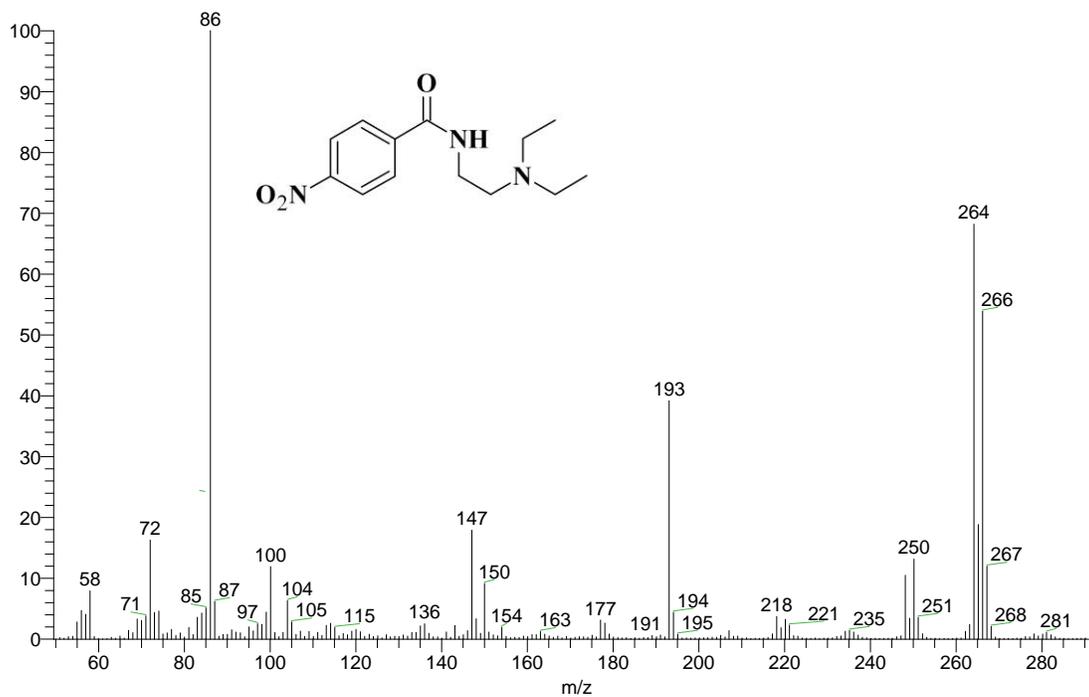
Espectro 14: Experimento NOESY (DMSO- d_6) del compuesto 7c.



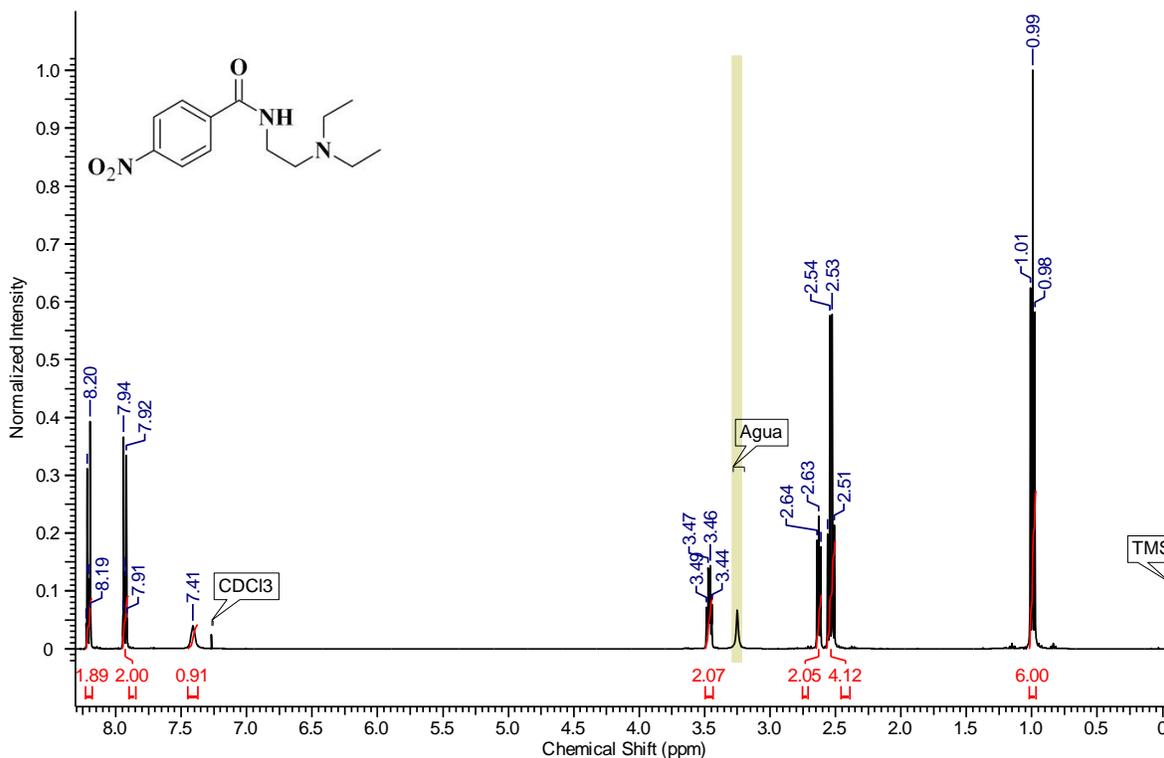
Espectro 15: Experimento DEPT (DMSO-d₆) del compuesto 7c.



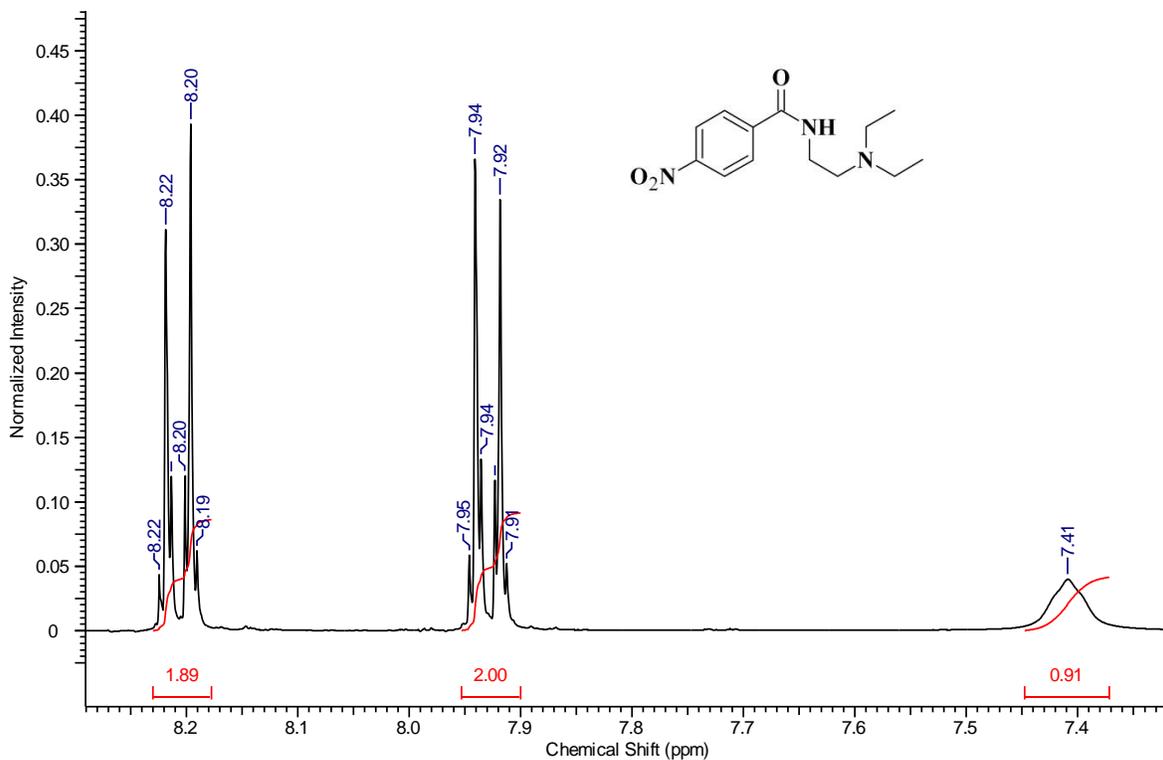
Espectro 16: IR (pastilla de KBr) del compuesto Eb.



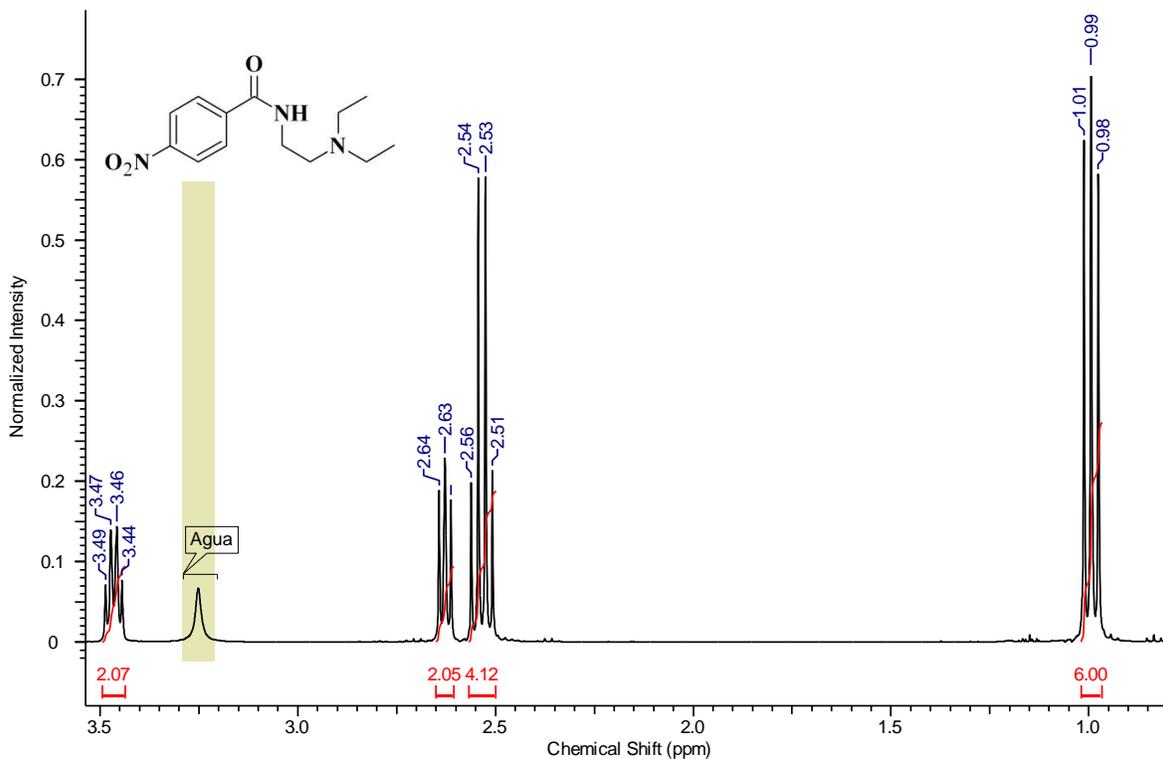
Espectro 17. Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto Eb.



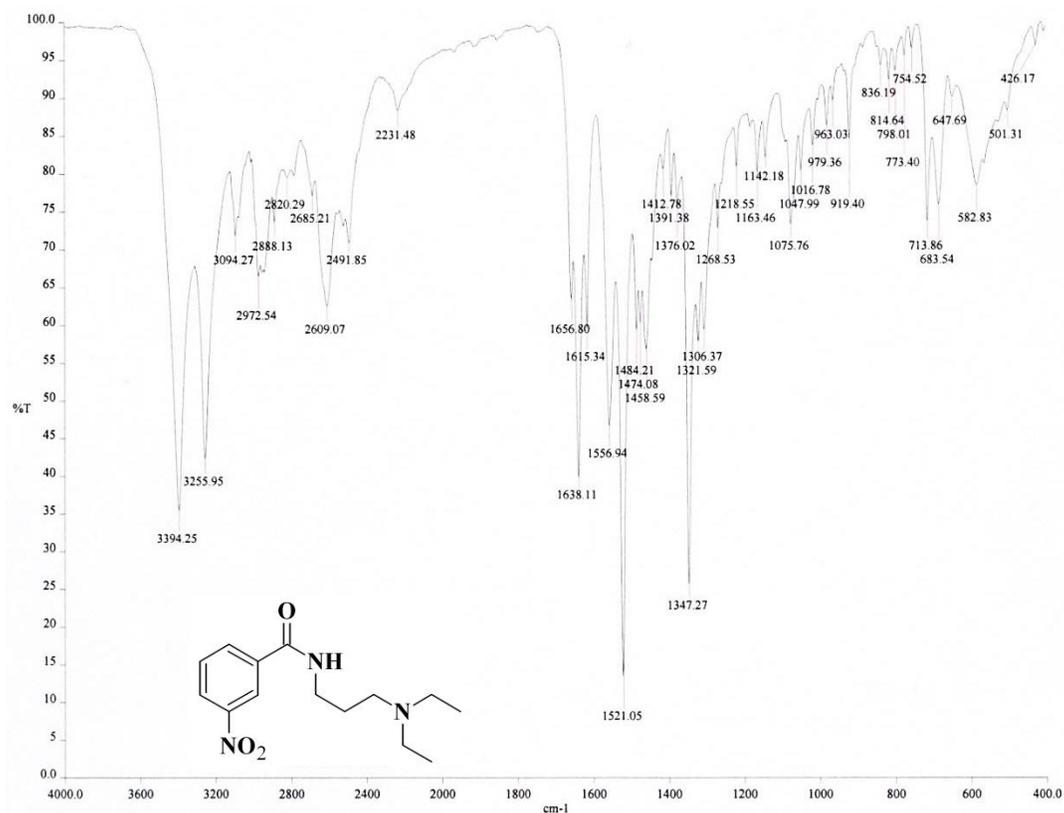
Espectro 18: RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto Eb.



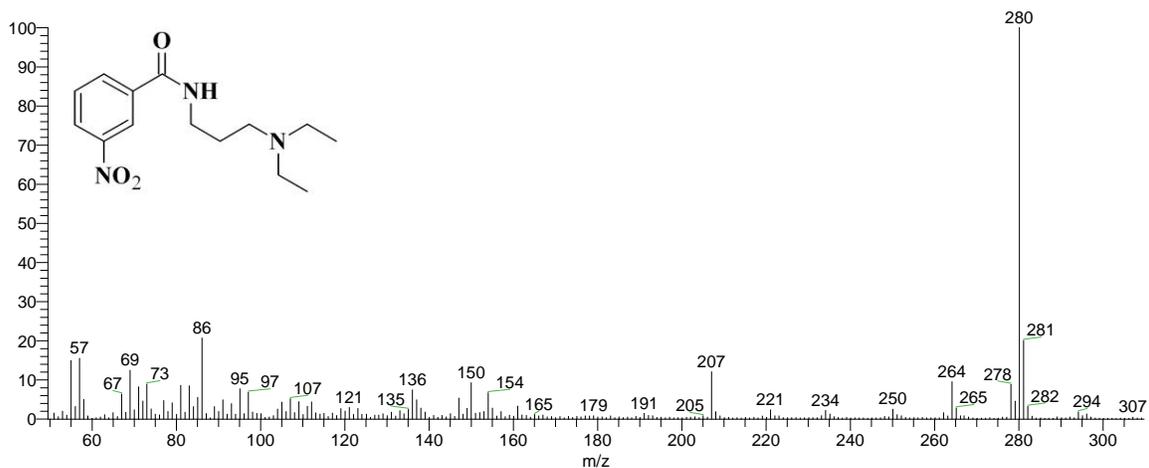
Espectro 18a: RMN-¹H (CDCl₃) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto **Eb**.



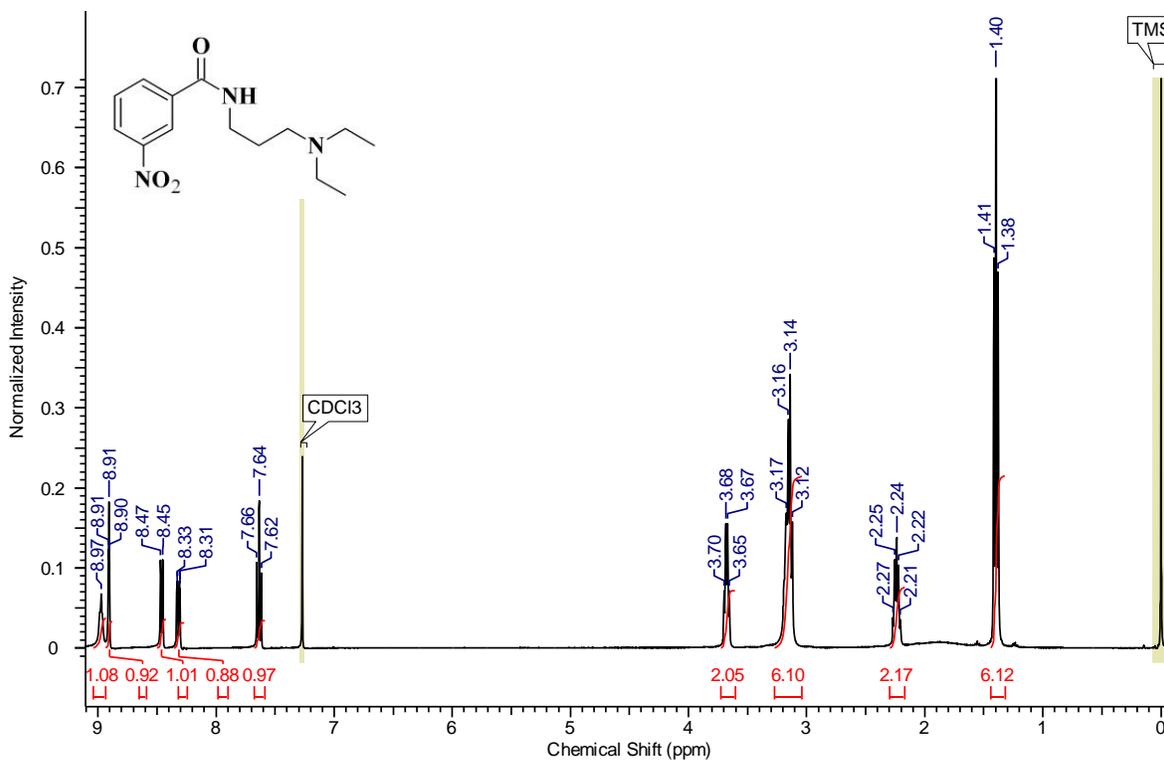
Espectro 18b: RMN-¹H (CDCl₃) ampliación de la zona a campo alto del compuesto **Eb**.



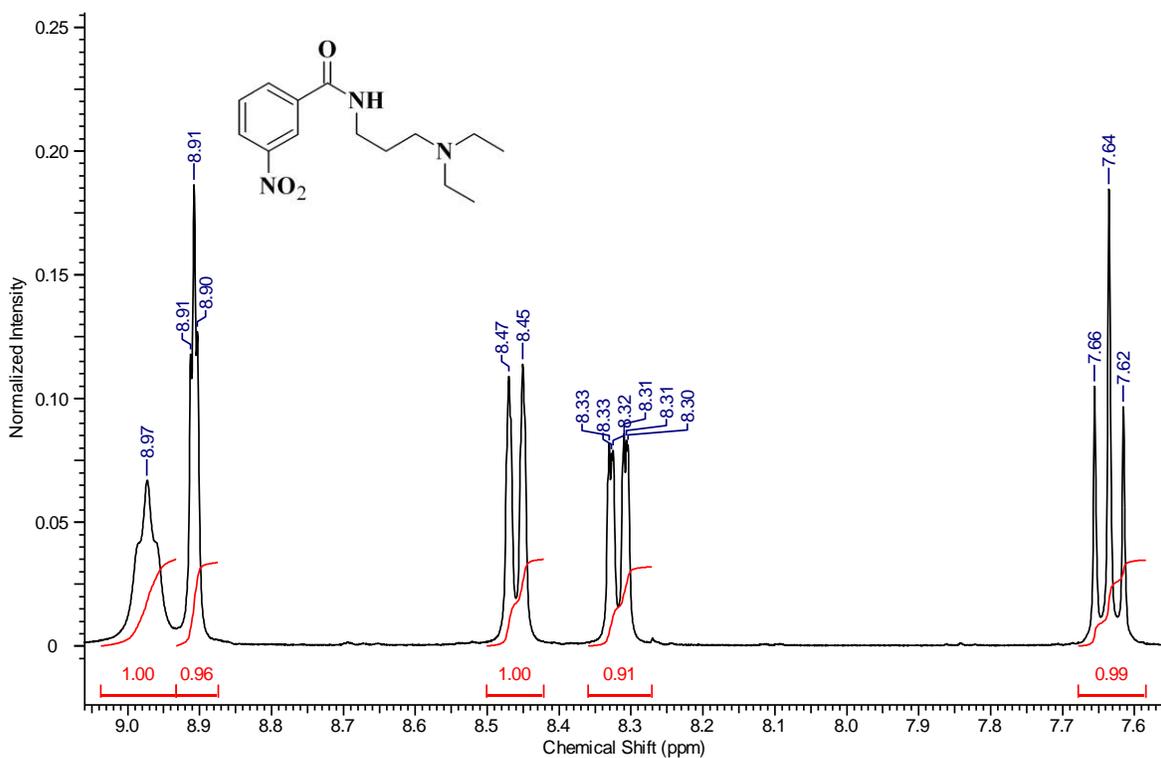
Espectro 19: IR (pastilla de KBr) del compuesto **Ec**.



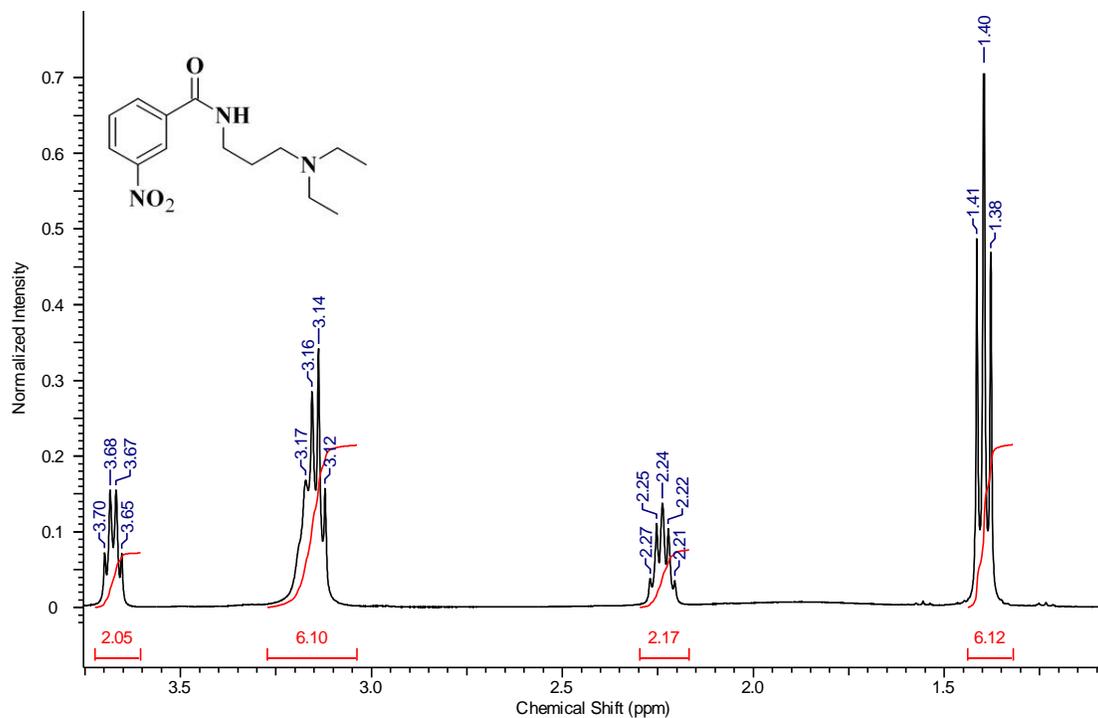
Espectro 20: Espectrometría masas (FAB, ID) del compuesto **Ec**.



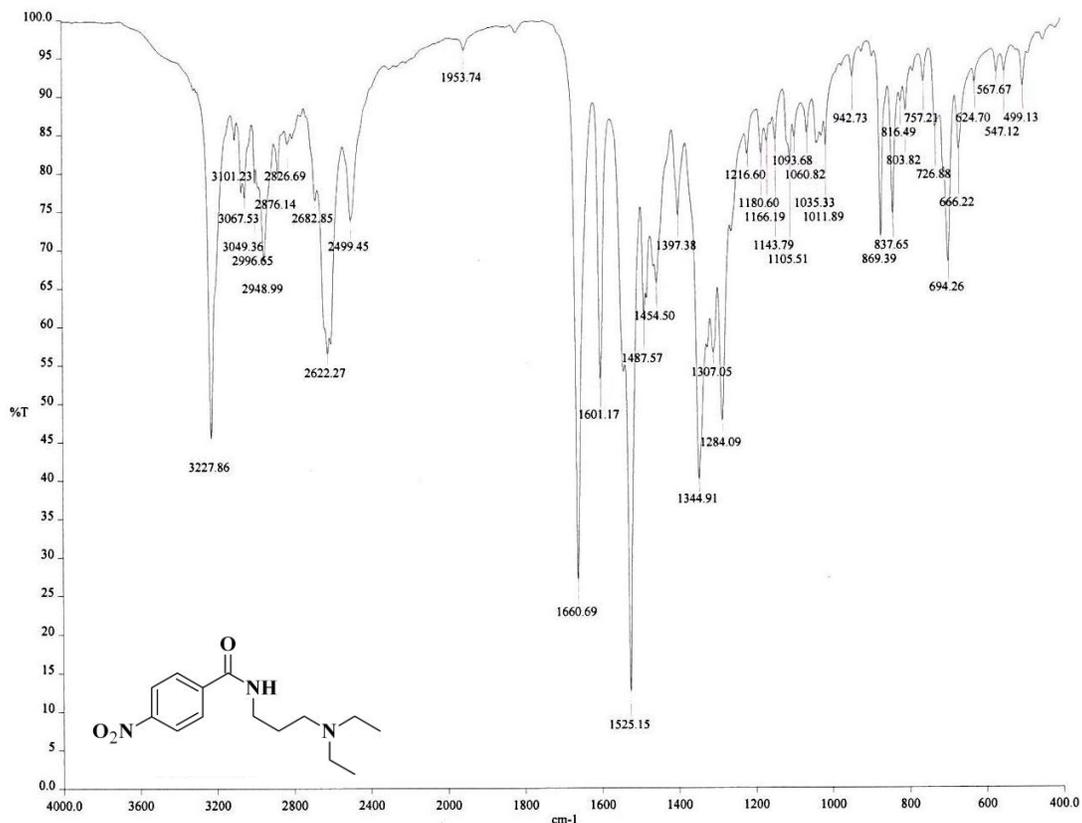
Espectro 21: RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **Ec**.



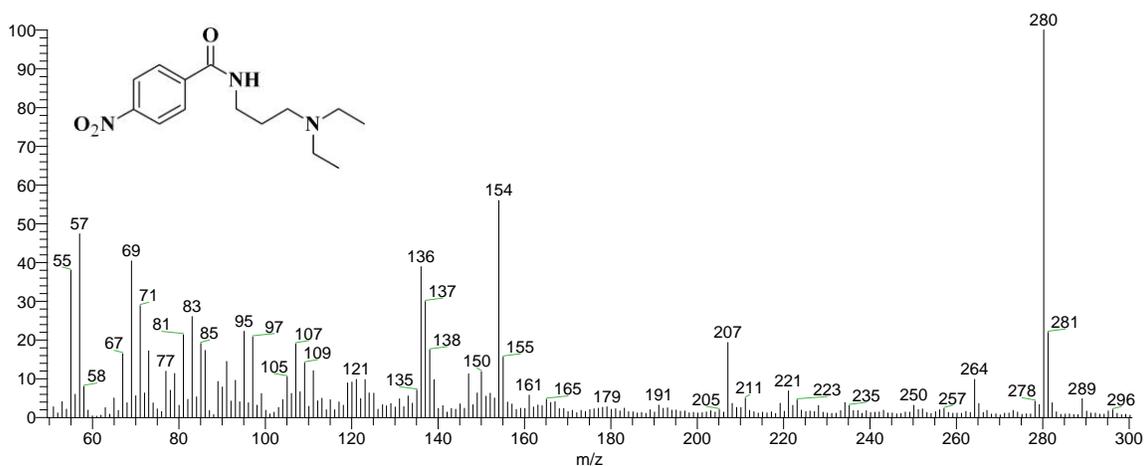
Espectro 21a: RMN- ^1H (CDCl_3) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto **Ec**.



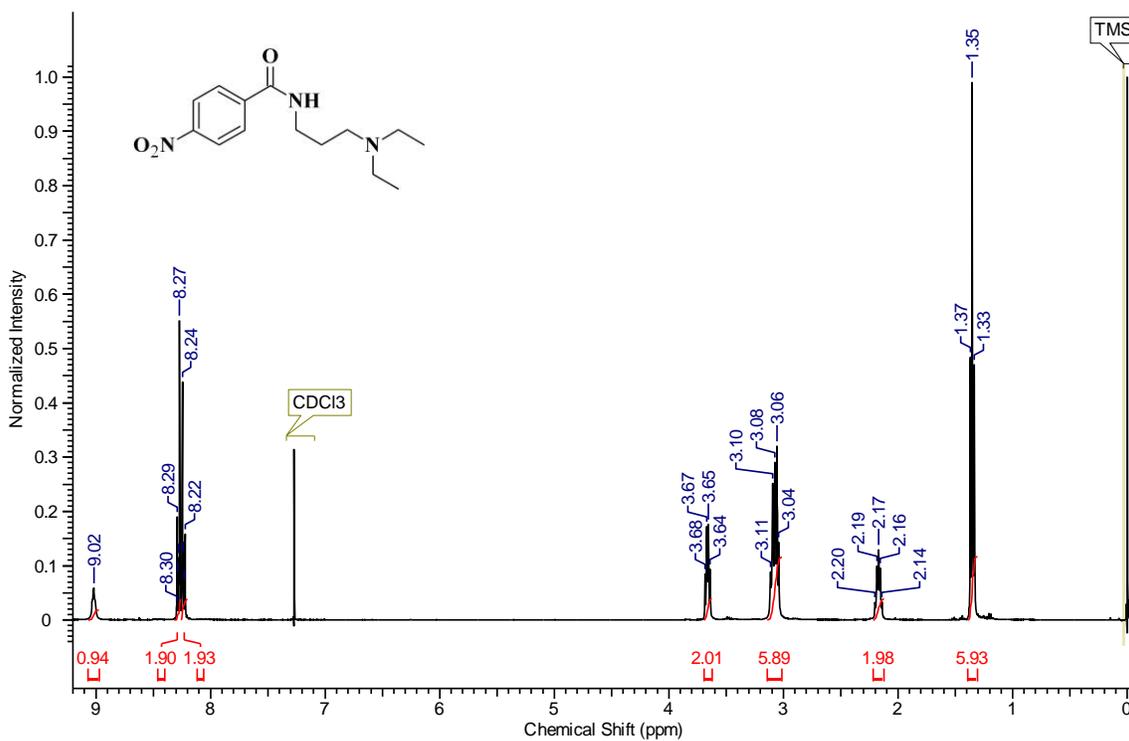
Espectro 21b: RMN-¹H (CDCl₃) ampliación de la zona a campo alto del compuesto Ec.



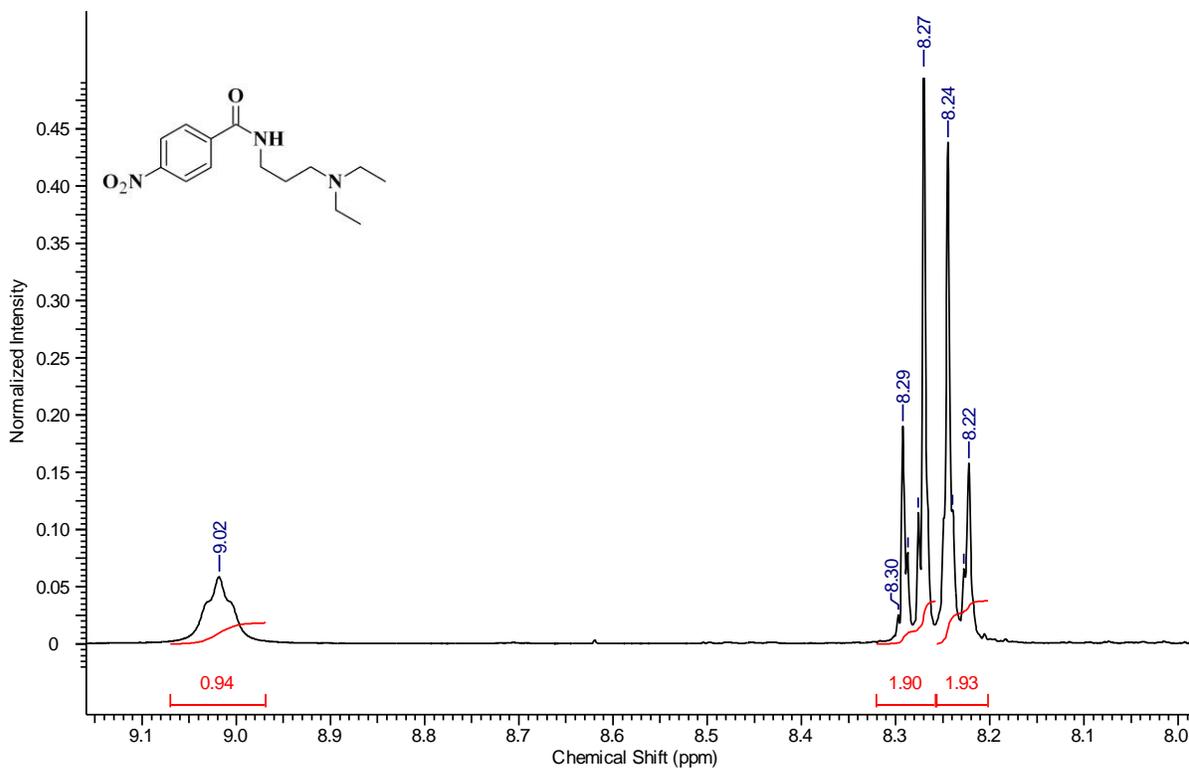
Espectro 22: IR (pastilla KBr) del compuesto Ed.



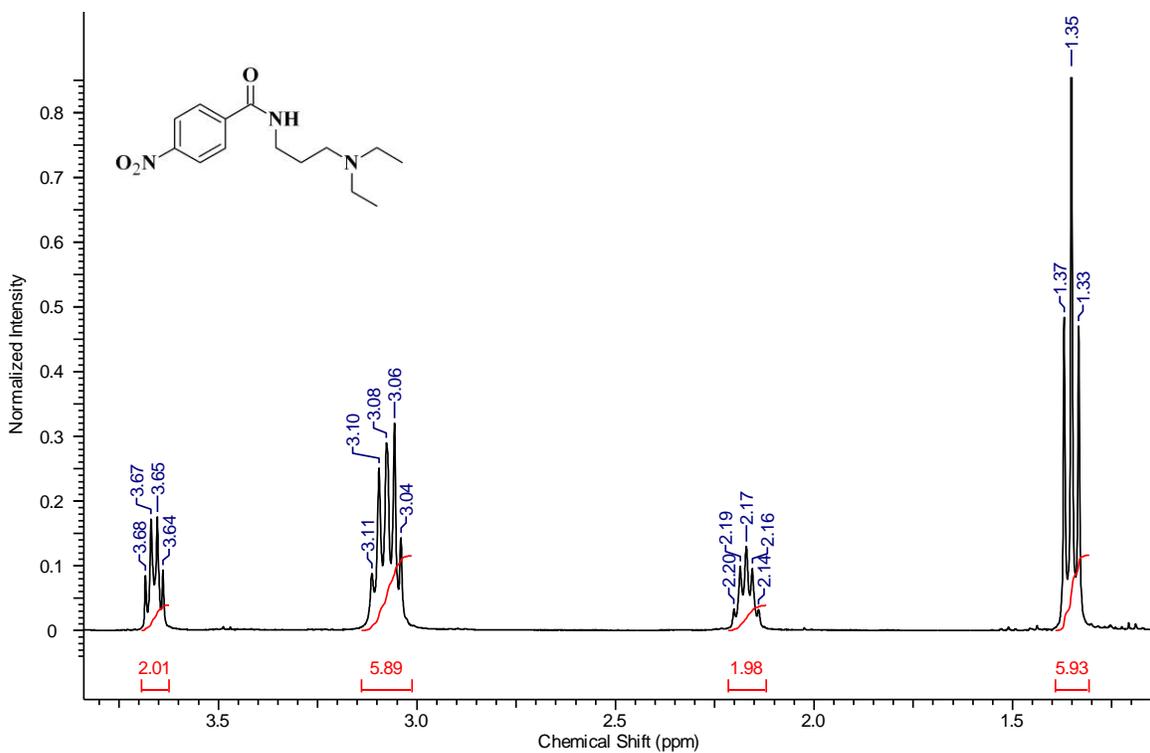
Espectro 23: Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto Ed.



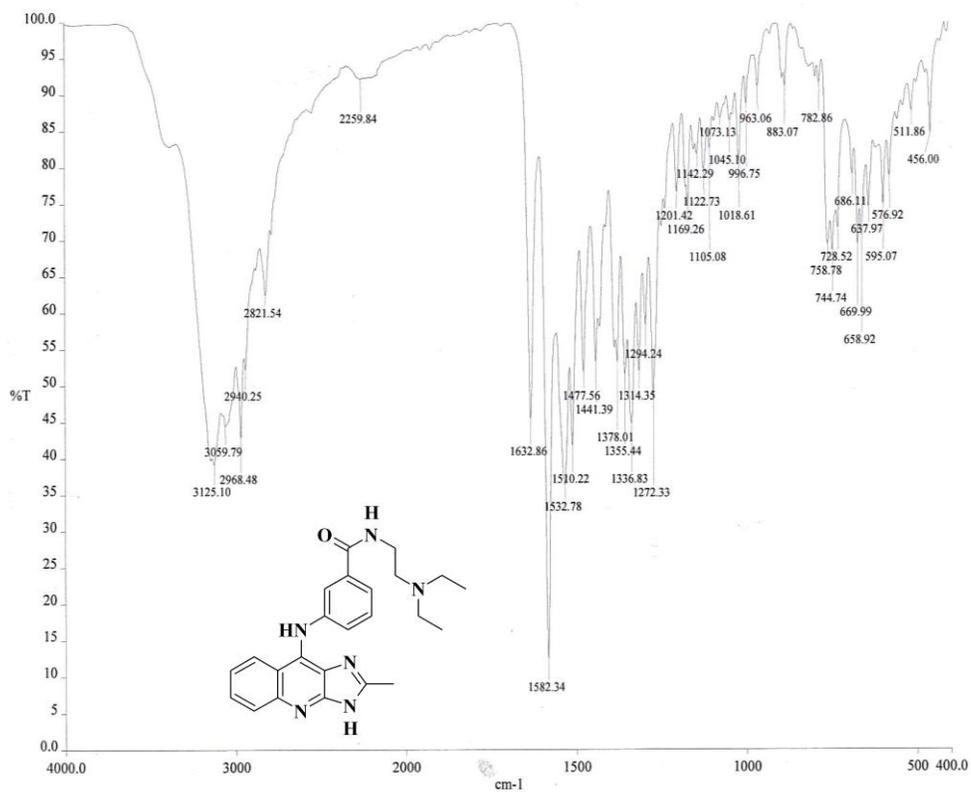
Espectro 24: RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto Ed.



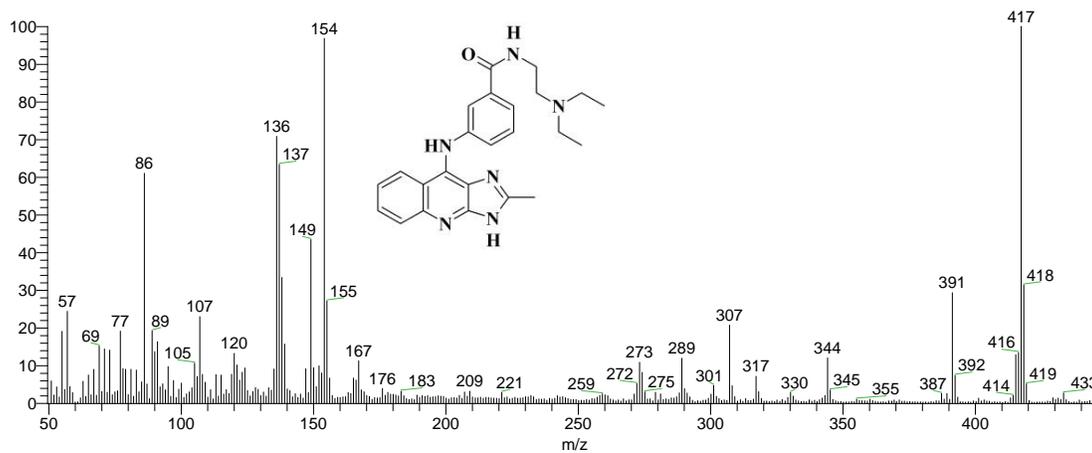
Espectro 24a: RMN-¹H (CDCl₃) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto **Ed**.



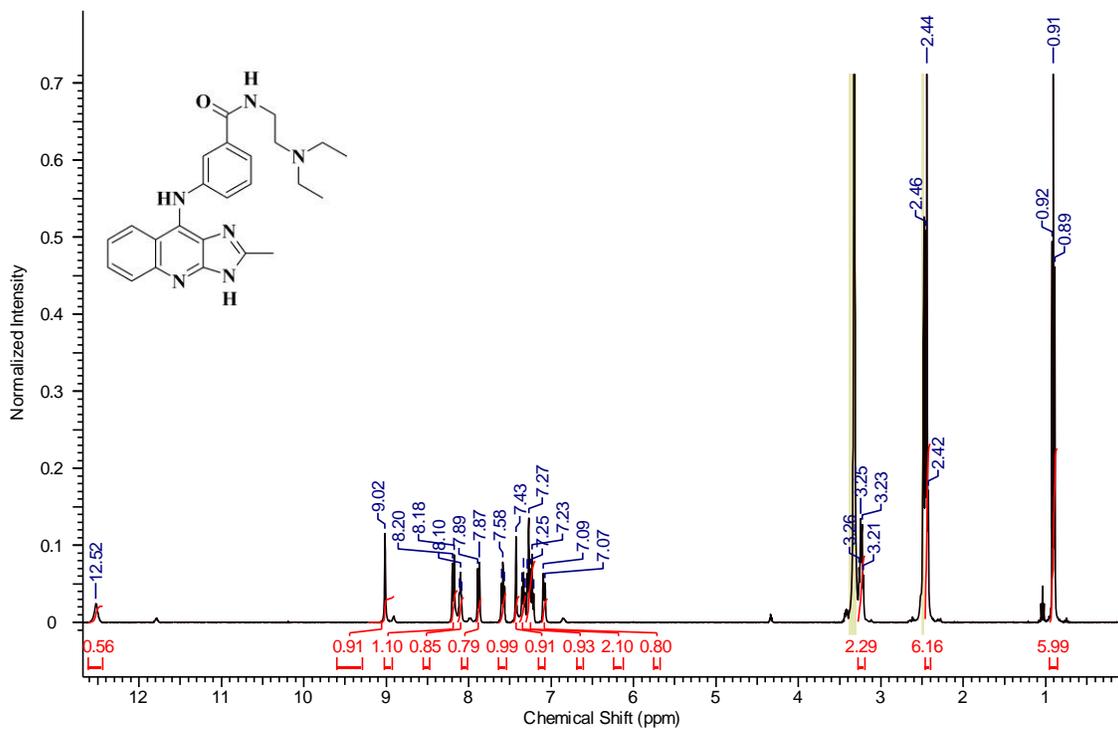
Espectro 24b: RMN-¹H (CDCl₃) ampliación de la zona a campo alto del compuesto **Ed**.



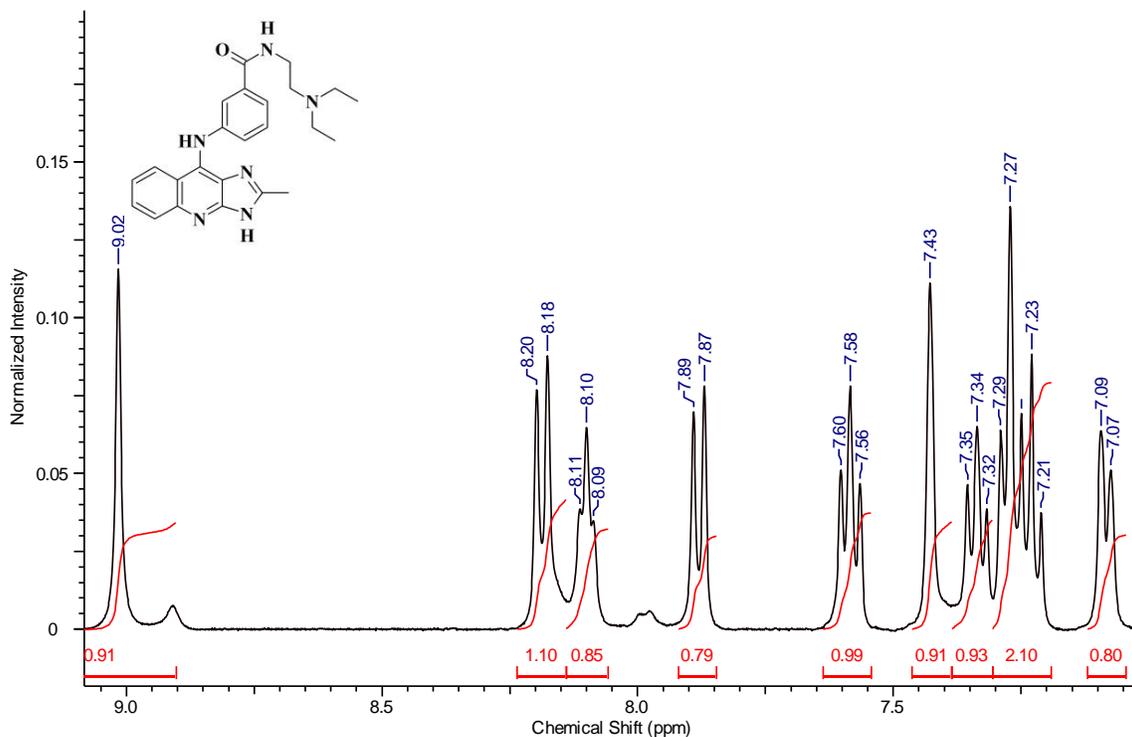
Espectro 25: IR (pastilla de KBr) del compuesto **7d**.



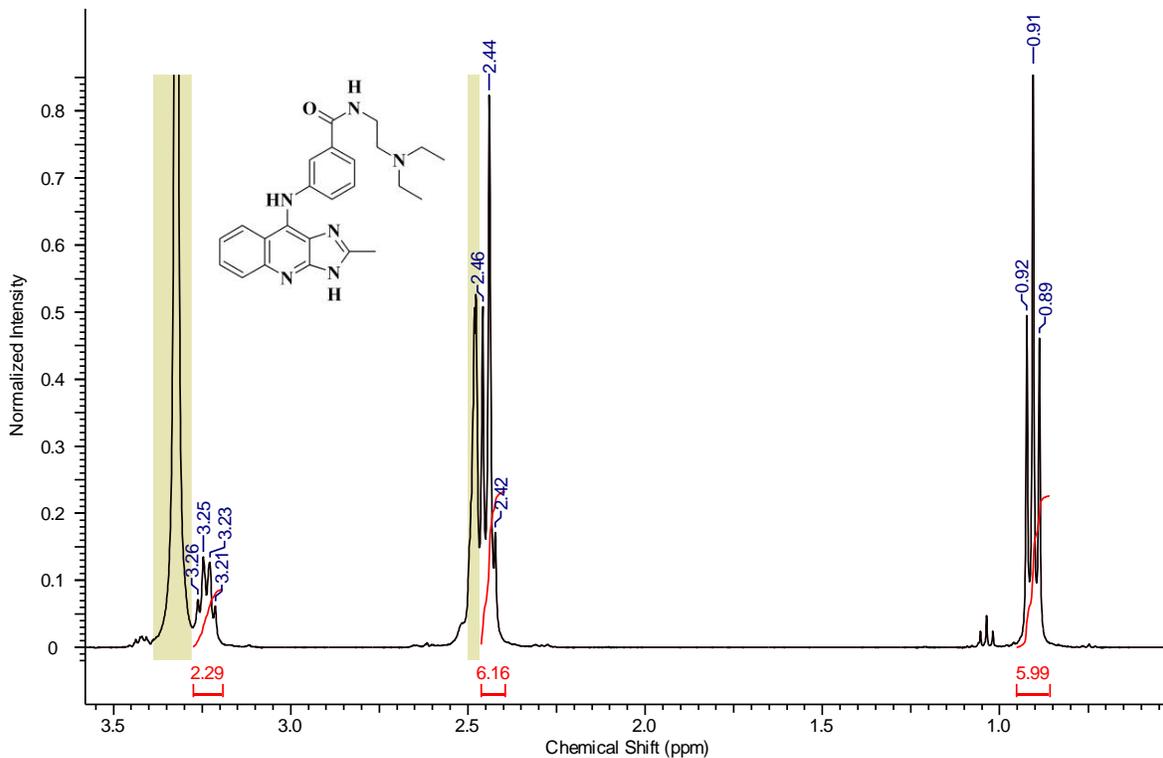
Espectro 26: Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto **7d**.



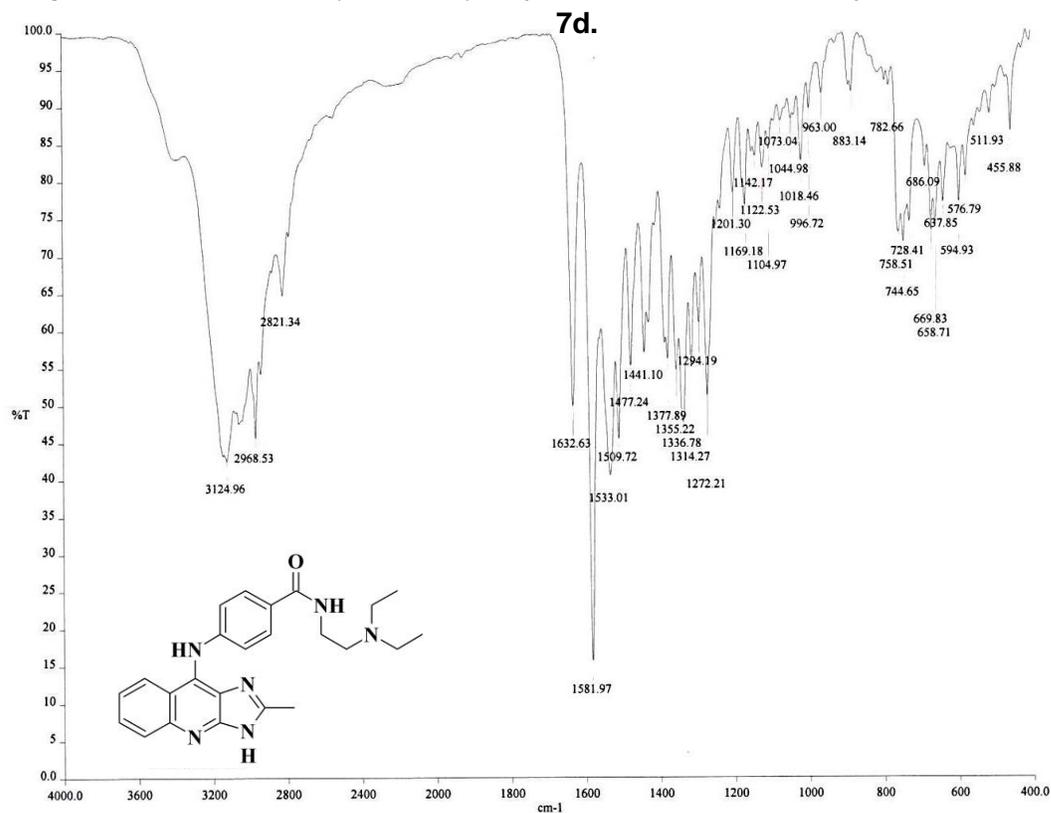
Espectro 27: RMN ¹H (DMSO-d₆) del compuesto 7d.



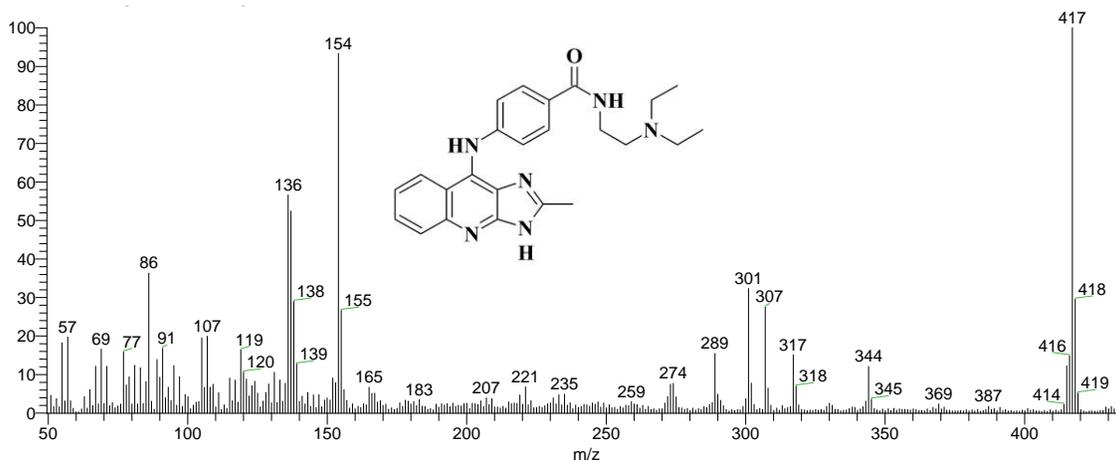
Espectro 27a: RMN-¹H (DMSO-d₆) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto 7d.



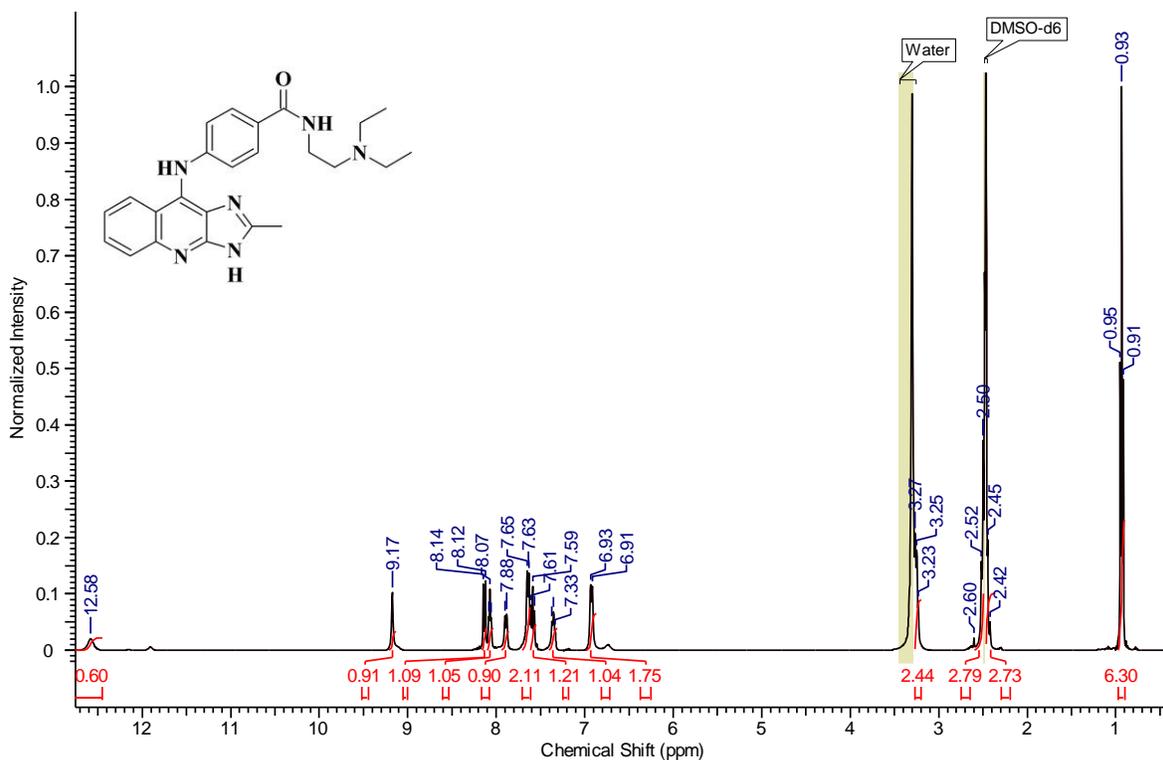
Espectro 27b: RMN-¹H (DMSO-d₆) ampliación de la zona a campo alto del compuesto



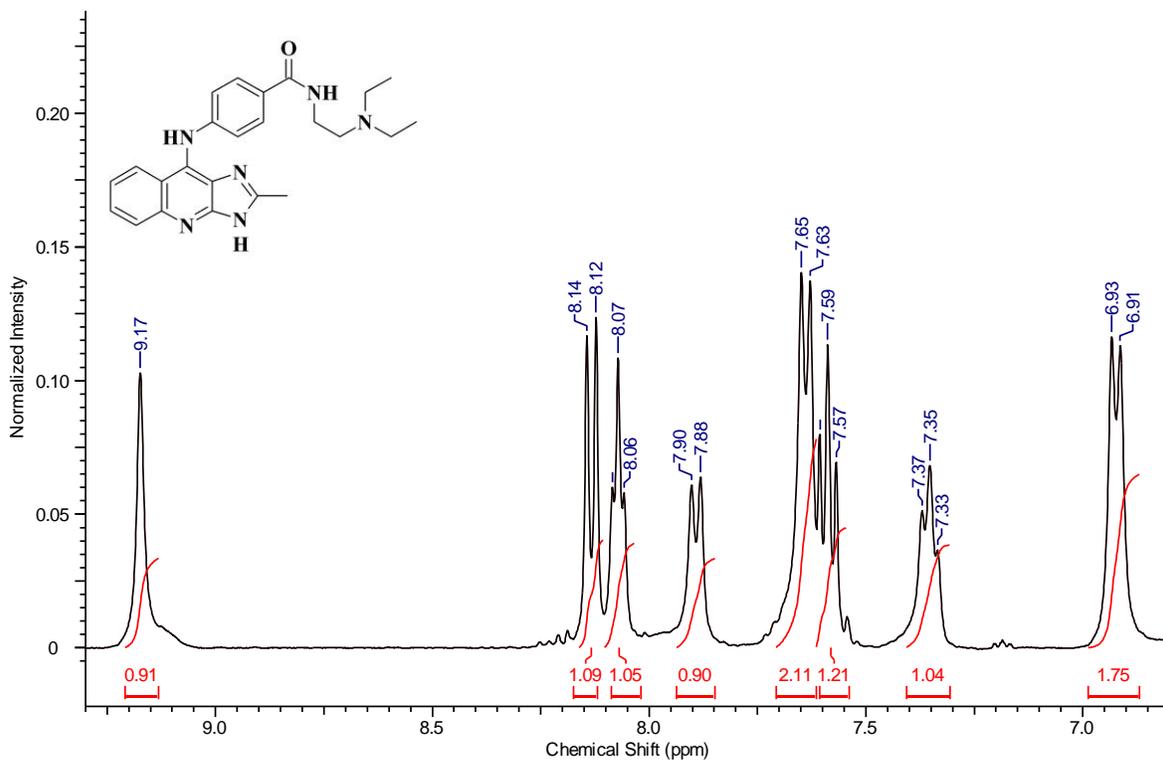
Espectro 28: IR (pastilla de KBr) del compuesto 7e.



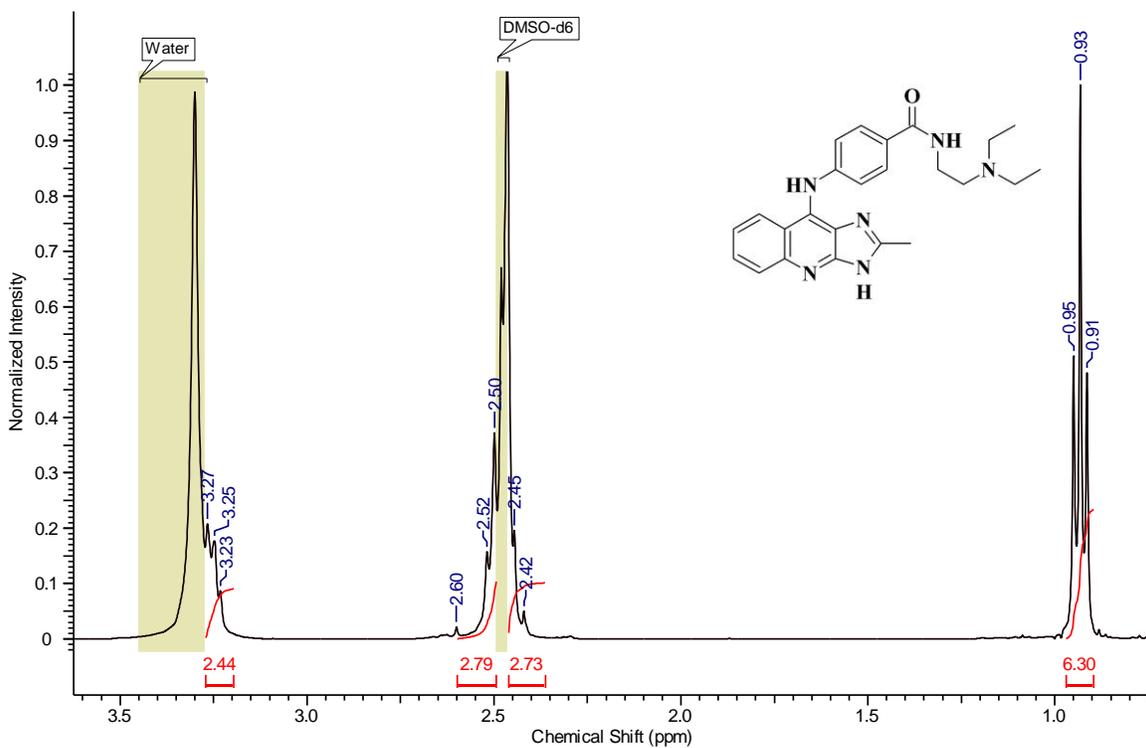
Espectro 29: Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto **7e**.



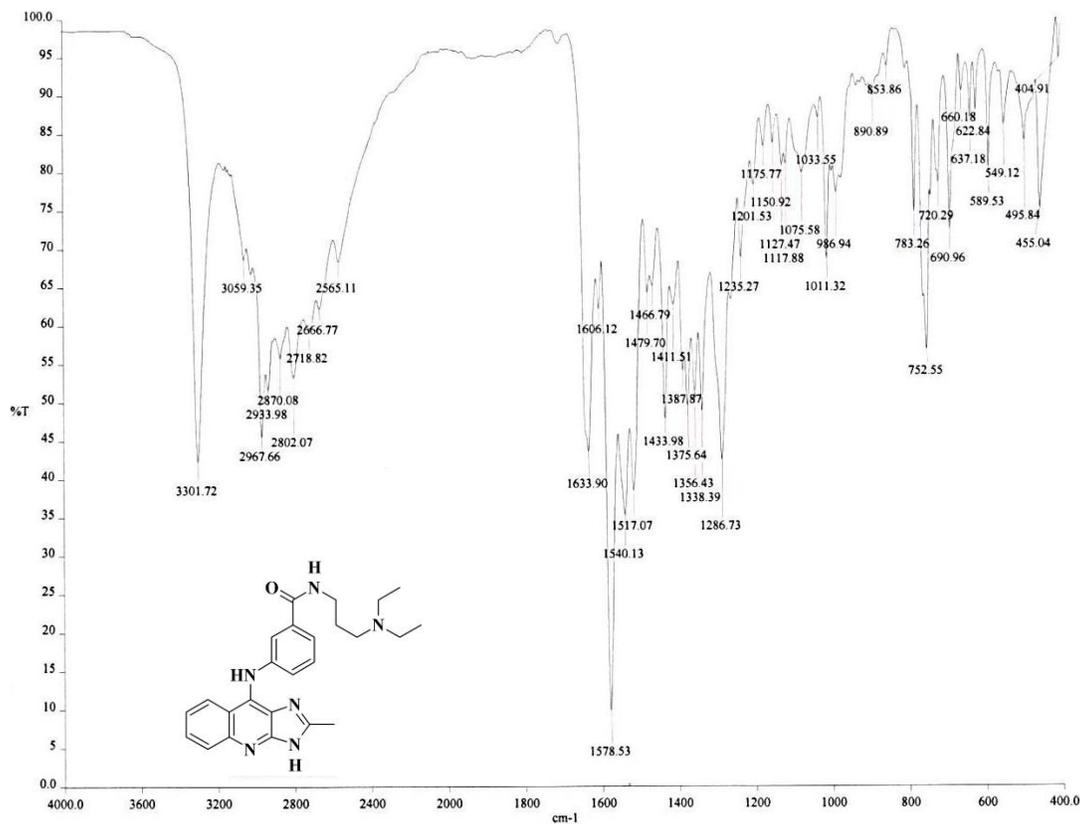
Espectro 30: RMN ¹H (DMSO-d₆) del compuesto **7e**.



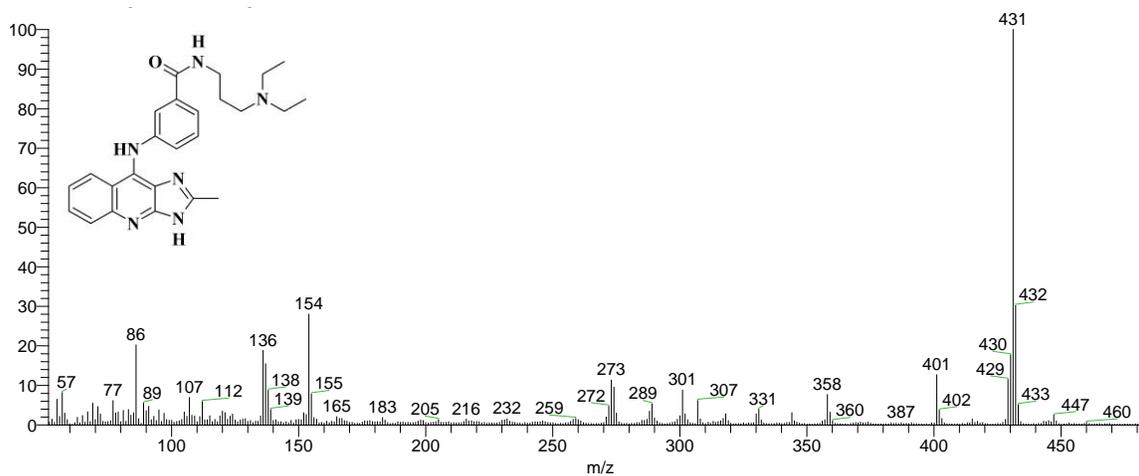
Espectro 30a: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto **7e**.



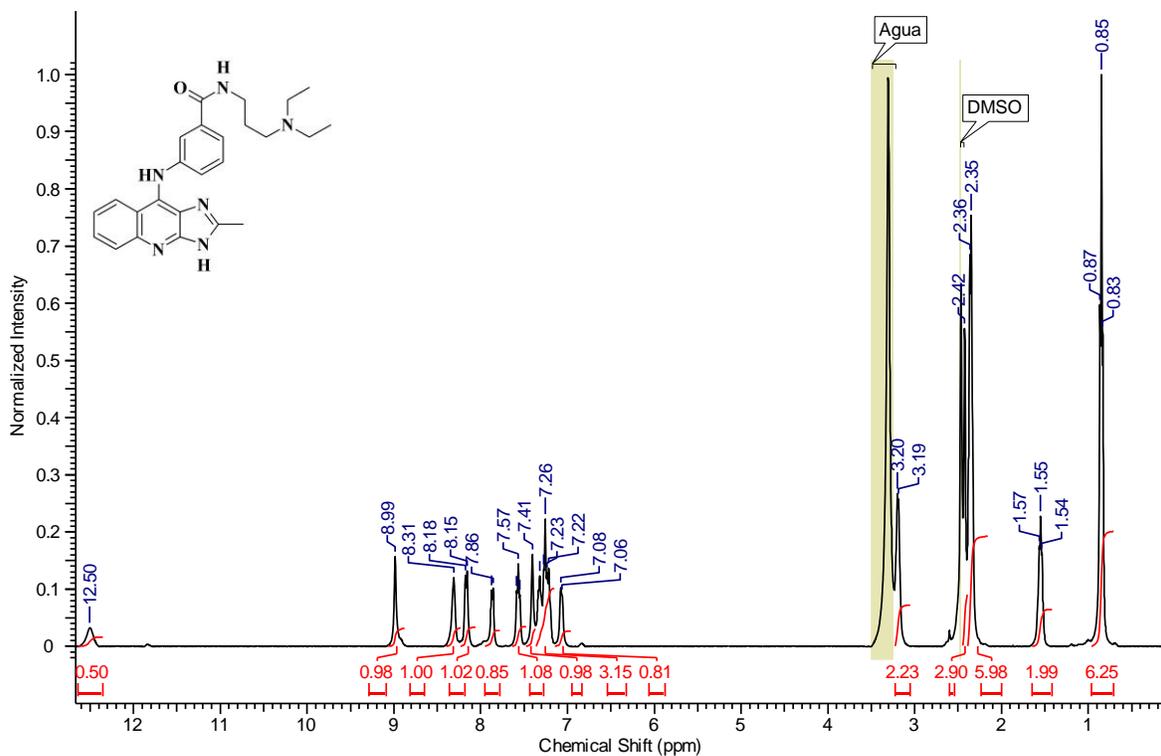
Espectro 30b: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo alto del compuesto **7e**.



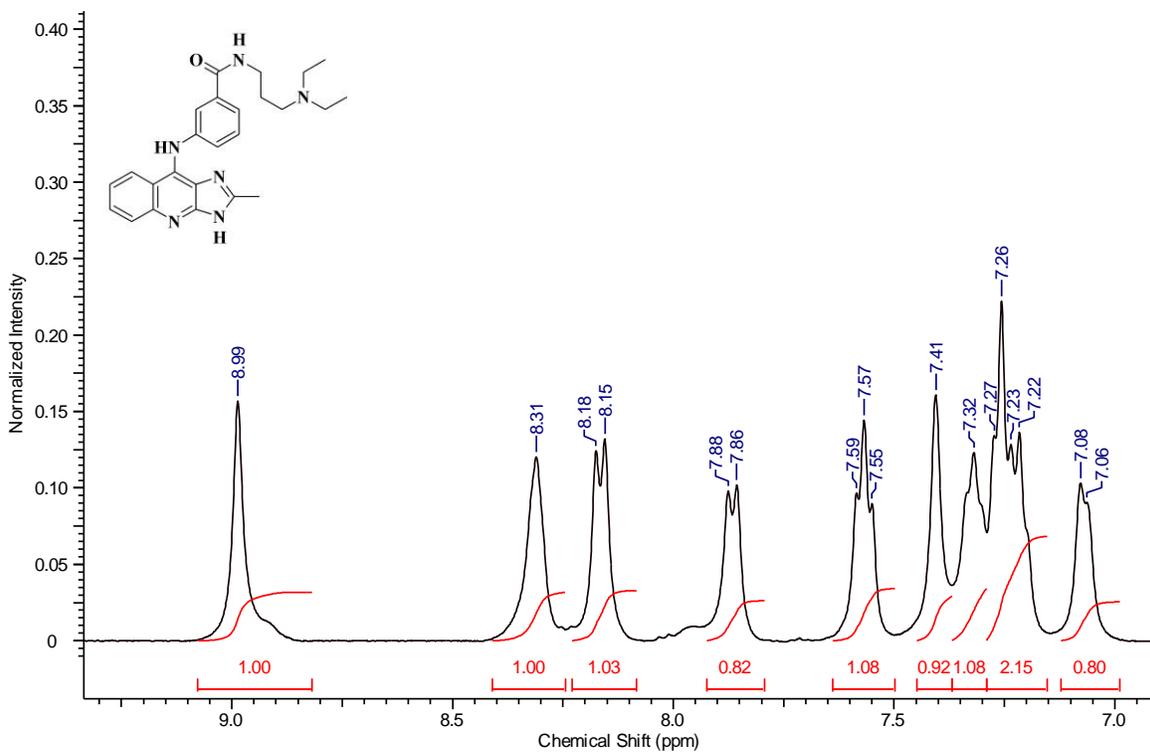
Espectro 31: IR (pastilla de KBr) del compuesto **7f**.



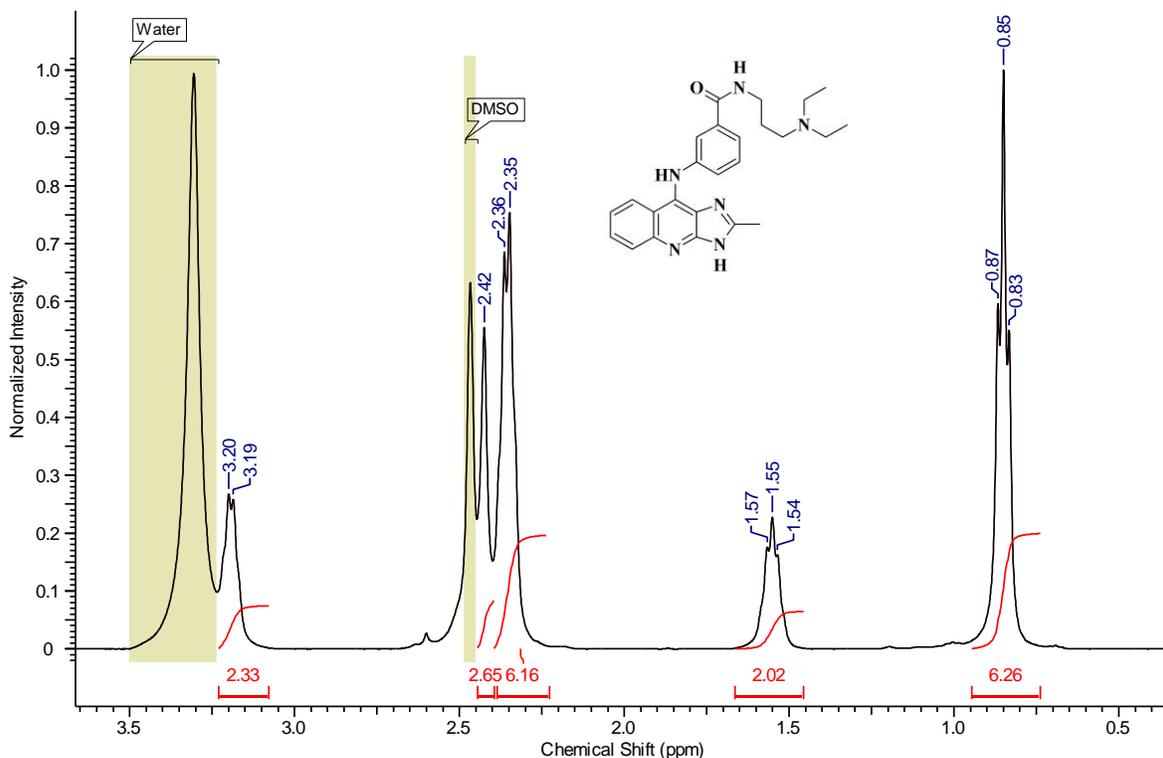
Espectro 32: Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto **7f**.



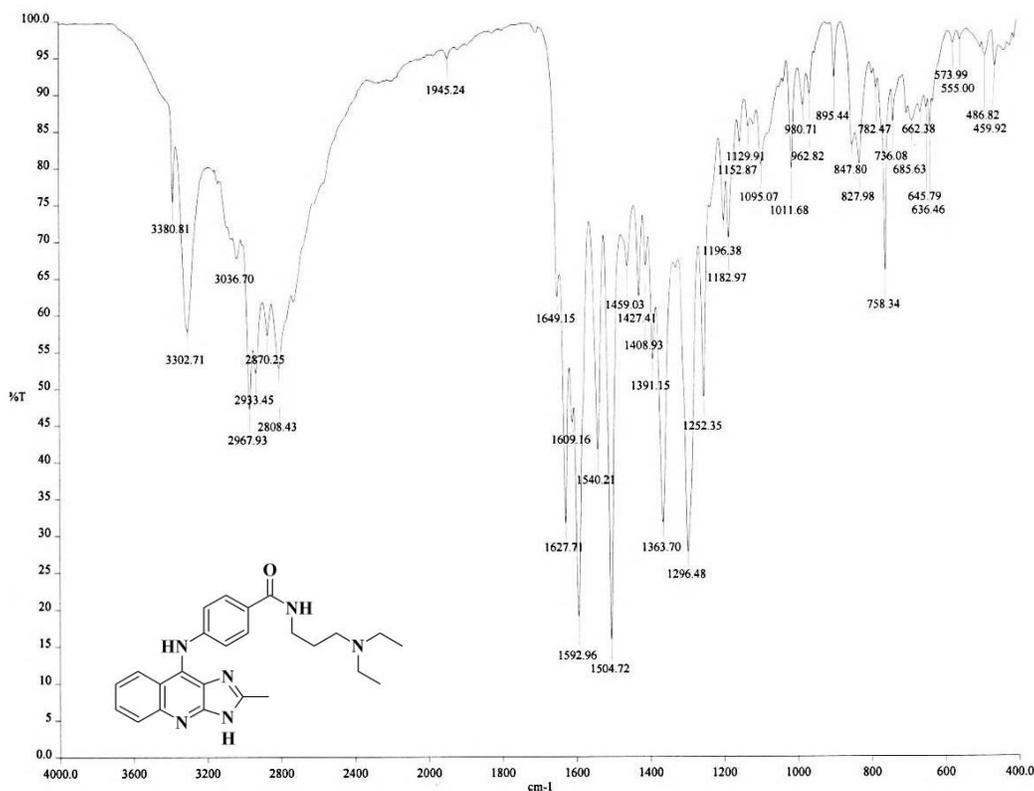
Espectro 33: RMN ^1H (DMSO- d_6) del compuesto **7f**.



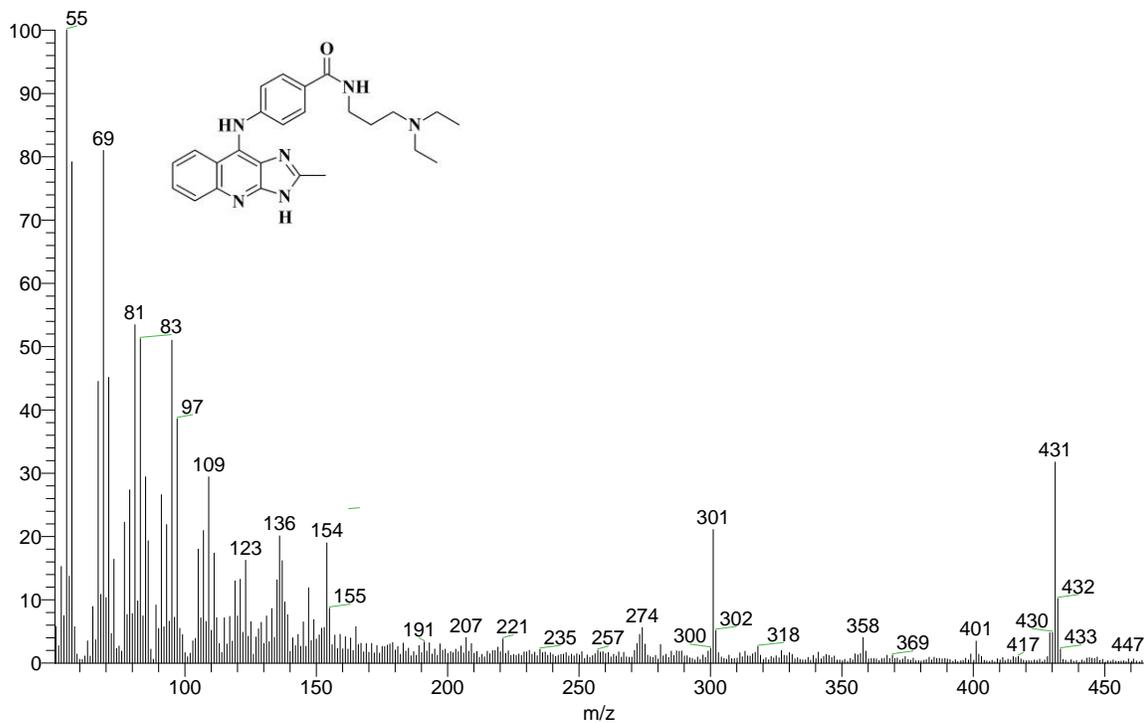
Espectro 33a: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto **7f**.



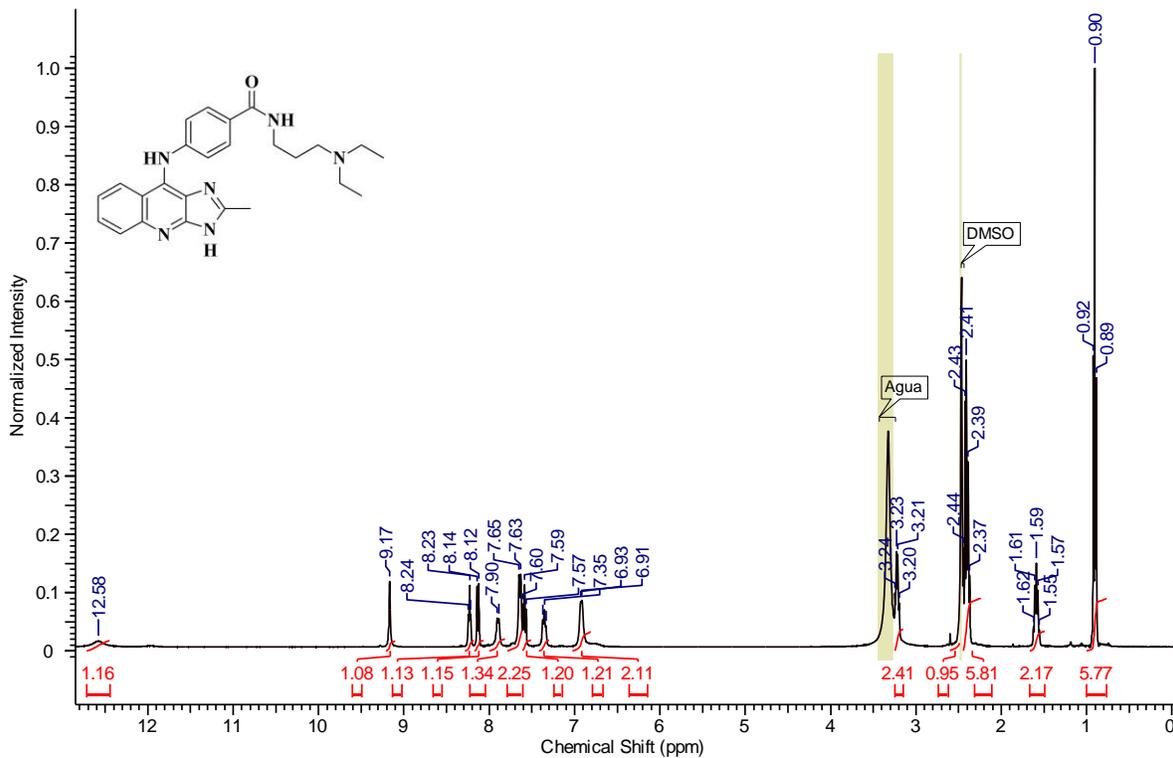
Espectro 33b: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto 7f.



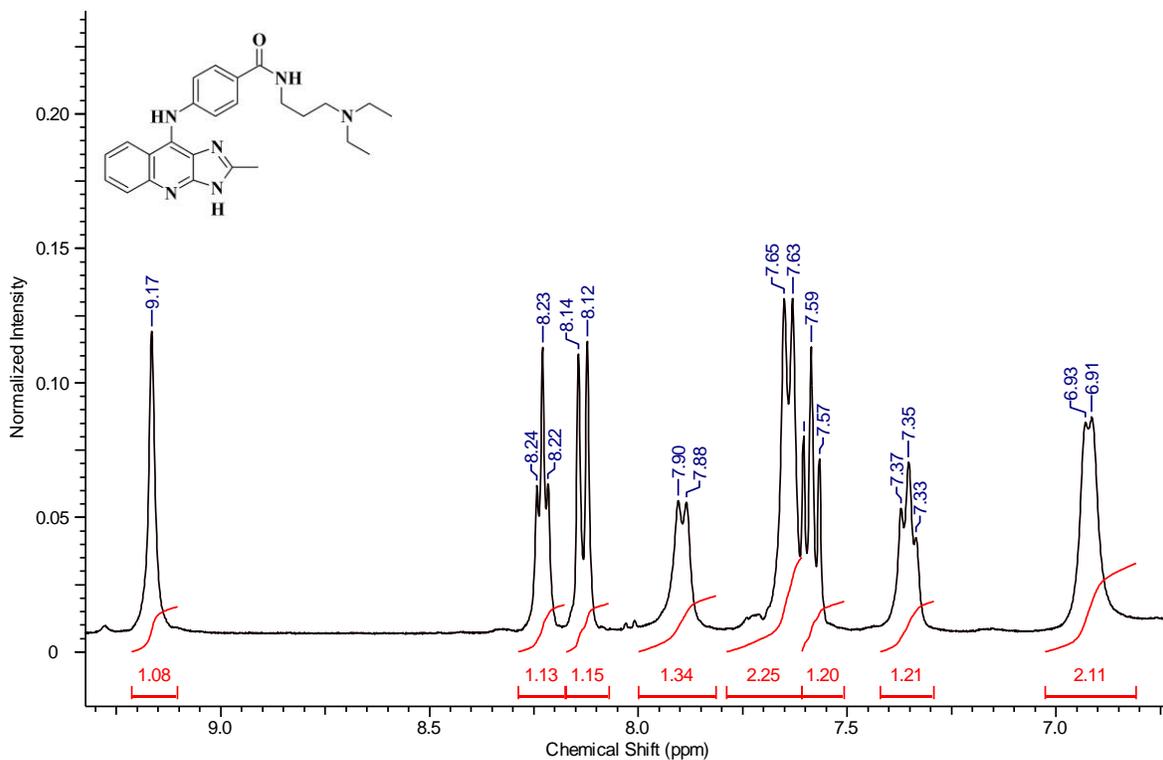
Espectro 34: IR (pastilla de KBr) del compuesto 7g.



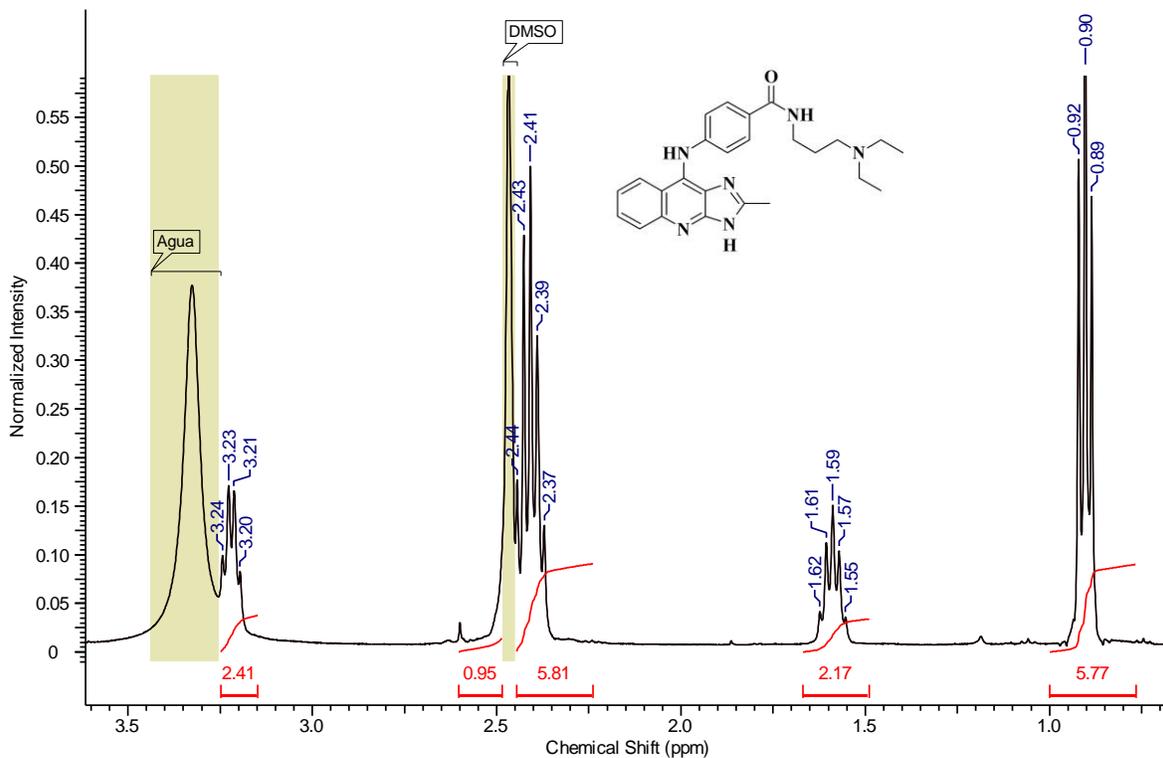
Espectro 35: Espectrometría de masas (FAB, ID) del compuesto **7g**.



Espectro 36: RMN ¹H (DMSO-d₆) del compuesto **7g**.



Espectro 36a: RMN ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto 7g



Espectro 36b: RMN- ^1H (DMSO- d_6) ampliación de la zona a campo bajo del compuesto 7g