



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

---

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 9-ANILINOTIAZOLO[5,4-  
b]QUINOLINA SUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN 2 CON  
GLICINATO DE ETILO CON POTENCIAL ACTIVIDAD  
ANTITUMORAL**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**VANEGAS AVILA HEYSOLDDING**



**MÉXICO, D.F.**

**2011**



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: Q.F.B. María Luisa Carmen García Y Padilla

**VOCAL:** Profesor: Dra. Yolanda Caballero Arroyo

**SECRETARIO:** Profesor: Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Dra. Elena Guadalupe Ramírez López

**2° SUPLENTE:** Profesor: M. en C. Margarita Romero Ávila

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** LABORATORIO 121, CONJUNTO E, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUIMICA UNAM.

**ASESOR DEL TEMA:** \_\_\_\_\_

DR. Alfonso Sebastián Lira Rocha

**SUPERVISOR TÉCNICO:** \_\_\_\_\_

DR. Marco Antonio Loza Mejía

**SUSTENTANTE:** \_\_\_\_\_

Heysoldding Vanegas Avila



---

---

*A mis padres, Silvia y Víctor*

*A mis hermanas Mireya, Victoria y Dulce Carolina*

*A mi abuelita Anita*

*A mi pequeño Víctor Emiliano.*

---

---



---

---

## AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos especiales al Dr. Alfonso Lira Rocha por la oportunidad de desarrollarme académicamente dentro de su equipo de trabajo así como el apoyo brindado en la realización de esta tesis.

Al Dr. Marco Antonio Loza Mejía, por su amistad, consejos y valiosas aportaciones durante mi estancia.

Agradezco el apoyo económico para la realización de la presente tesis al proyecto DEGAPA-PAPIIT IN218910.

A 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.

Al M. en C. Francisco José Reyes Rangel, por su amistad y consejos tanto académicos como personales, los cuales siempre fueron útiles y oportunos.

A todos los compañeros del laboratorio 121 por su grata compañía Paco, Gladis, Maru, Saraí, José Luis y Ricardo.

A todos y cada uno de mis amigos de las piedras por los momentos inolvidables, especialmente a Maru, Mary, Rodrigo y George por la alegría de las batallas que libramos juntos y a Elizabeth por ser un apoyo constante e incondicional.

A mis amigas del conjunto E, Gaby mil gracias por tu apoyo, sin tu ayuda y tu laptop no hubiera sido lo mismo, Marisol y Lupita por su amistad y apoyo invaluable.

A Pablo y Martín, por que aunque físicamente no me acompañan, sus enseñanzas y ejemplo han sido una motivación que me acompañara a lo largo de mi vida.

A mis amigas de toda la vida Tlanex, Gaby, Vero y Violeta por las experiencias compartidas y apoyo incondicional.

---

---



---

---

*“...Shall I tell you why we have brought you here? To make you better. Your crimes do not interest us. Your actions do not interest us. We are interested in your thoughts. We do not destroy our enemies, we change them...”*

George Orwell

---

---



---

---

**INDICE**

<b>1. Introducción</b>	1
<b>2. Antecedentes</b>	4
2.1 Cáncer	4
2.2 Terapia anticancerígena	6
2.3 Mecanismo de acción de los agentes quimioterapéuticos	7
2.4 Resistencia	10
2.5 Terapia citotóxica	11
2.6 Agentes intercalantes	14
2.7 Topoisomerasa	16
2.7.1 Mecanismo de acción de las topoisomerasas tipo II	18
2.7.2 Topoisomerasa II como enzima genotóxica	20
2.8 Derivados de acridina	23
2.9 Bioisosterismo	23
2.10 Derivados de Tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina	24
2.11 Incorporación de aminoácidos en otras moléculas	29
<b>3. Planteamiento del problema</b>	32
<b>4. Objetivos</b>	33
4.1 Objetivo general	33
4.2 Objetivo particular	33
<b>5. Resultados y Discusión</b>	35
5.1 Intermediarios	36
5.2 Compuesto VIa	37
5.3 Compuesto VIb	39
5.4 Compuesto VIc	41
5.5 Compuesto VId	44
5.6 Compuesto VIe	46
5.7 Compuesto VI f	48
5.8 Compuesto VIg	50
<b>6. Parte Experimental</b>	57
6.1 Reactivos y Equipos	57

---

---



---

---

6.2 Cromatografía.....	58
6.3 Síntesis y Descripción.....	59
6.3.1 <i>N</i> -[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo.....	60
6.3.2 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol.....	61
6.3.3 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	62
6.3.4 Procedimiento general para la obtención de 2-(metiltio)-9-anilino- tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	62
6.3.4.1 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVa).....	63
6.3.4.2 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVb).....	63
6.3.4.3 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVc).....	64
6.3.4.4 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVd).....	64
6.3.4.5 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVe).....	65
6.3.4.6 9-[(3-cianofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVf).....	65
6.3.4.7 9-[(4-cianofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVg).....	66
6.3.5 Procedimiento General para la obtención de 2-(metilsulfonil)-9- anilino- tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	66
6.3.5.1 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Va).....	67
6.3.5.2 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vb)....	67
6.3.5.3 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vc)....	68
6.3.5.4 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vd).....	68
6.3.5.5 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Ve).....	69
6.3.5.6 9-[(3-cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vf).....	69
6.3.5.7 9-[(4-cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vg).....	70
6.3.6 Procedimiento General para la incorporación de glicinato de etilo a la posición 2 del núcleo de tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	70
6.3.6.1 ((9-anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il)amino acetato de etilo (VIa).....	71

---

---



---

---

6.3.6.2 ({9-[(3-metoxifenil)amino][1,3]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI b).....	72
6.3.6.3 ({9-[(4-metoxifenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VIc).....	73
6.3.6.4 ({9-[(3-clorofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI d).....	74
6.3.6.5 ({9-[(4-clorofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI e).....	75
6.3.6.6 ({9-[(3-cianofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI f).....	76
6.3.6.7 ({9-[(4-cianofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI g).....	77
<b>7. Conclusiones</b> .....	<b>79</b>
<b>8. Bibliografía</b> .....	<b>80</b>
<b>9. Espectros</b> .....	<b>84</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

El Cáncer es la principal causa de mortalidad a nivel mundial, se le atribuyen 7.9 millones de muertes ocurridas en 2007. La Organización Mundial de la Salud, OMS (WHO, World Health Organization), estima que 84 millones de personas morirán entre 2005 y 2015 por esta enfermedad. En México la situación también es alarmante, pues en 2007 se registraron 35 303 defunciones de mujeres, con lo cual el Cáncer representó la tercera causa de muerte, mientras que en los hombres fue la cuarta con 33 509 muertes. Se denomina cáncer a un grupo de enfermedades crónico degenerativas, constituido por aproximadamente 200 tipos, que se caracteriza por un crecimiento anormal de las células.<sup>1,2</sup>

La terapia anticancerígena tiene como objetivo la eliminación parcial o total de toda célula cancerosa, ya sea mediante métodos quirúrgicos, radioterapia y/o uso de fármacos. En este último caso se tiene el uso de los quimioterapéuticos, los cuales surgieron en la década de los cuarentas con los primeros usos del gas mostaza y antimetabolitos del ácido fólico, desde entonces han evolucionado de forma considerable, sin embargo los efectos secundarios que se presentan por su uso han llevado a la búsqueda de nuevas sustancias con actividad antitumoral.

Los derivados del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina han presentado potencial actividad antitumoral ya que son considerados isómeros de los derivados de acridina.<sup>3</sup> La actividad antitumoral de los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina fue descrita, inicialmente, por Alvarez-Ibarra y colaboradores, quienes establecieron que para la actividad de estos derivados es importante, tener una cadena lateral flexible en la posición 2 ó 9, siendo ligeramente más activos los sustituidos en la posición 2, además de una densidad de carga positiva en la posición 7 de la molécula.

Posteriormente, en el grupo de investigación de Lira Rocha se han desarrollado derivados de 9-anilino-2-metil-tiazolo[5,4-*b*]quinolina los cuales



mostraron buena actividad citotóxica. De sus estudios se desprendieron los siguientes aspectos:

- La actividad citotóxica se favorece por la presencia de una cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina, independientemente de su posición en la molécula.
- La presencia de grupos electroattractores en el anillo de anilina, de manera general, favorece la actividad biológica respecto a los grupos electrodonadores.
- Es importante para la actividad la presencia de un grupo aceptor en la formación de puentes de hidrógeno en el anillo de anilina.
- El patrón de sustitución en el anillo de anilina es crítico para la actividad citotóxica, siendo la posición 3' la que más favorece dicha actividad.
- El patrón de sustitución en la posición 2 del sistema tricíclico influye de forma significativa en la actividad citotóxica.

Además, entre las modificaciones que se han realizado en la posición 2 del núcleo tricíclico se encuentran: la remoción del grupo metililo, incorporación de grupos dietilaminoalquilamino (*N,N*-dietilaminoetilamino y *N,N*-dietilaminopropilamino), incorporación de heterociclos saturados e incorporación de cadenas alifáticas ancladas a anillos de 5 y 6 miembros. La actividad biológica que han presentado estos derivados pone de manifiesto la importancia de la sustitución en esta posición.

Tomando en cuenta estas observaciones y el hecho de que los aminoácidos no sólo representan las unidades estructurales de las proteínas, sino que además poseen una gama de cadenas estructuralmente diferentes, resulta atractiva la incorporación de residuos de aminoácidos a la posición dos del núcleo de tiazoloquinolina, siendo uno de los objetivos del presente trabajo la preparación de derivados con este tipo de residuo.

Cabe mencionar que algunos aminoácidos son capaces de tener un contacto específico con las bases del ADN<sup>4</sup> y que al sintetizar conjugados de aminoácidos se ha observado para el caso de moléculas como antraquinonas,<sup>5,6</sup> naftalimidias,<sup>7</sup> indolocarbazoles,<sup>8</sup> mitoxantrona,<sup>9</sup> doxorubicina,<sup>10,11</sup> 9-hidroxielipticina<sup>12</sup> y camptotecinas<sup>13</sup> una mejora en su



## INTRODUCCION



solubilidad y citotoxicidad, además de una disminución en la resistencia y toxicidad.



---

---

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Cáncer

El cáncer es un conjunto de aproximadamente 200 enfermedades, que se caracterizan por una ilimitada capacidad de proliferación celular, situación que se transmite a células hijas y que se manifiesta por una reducción del control, crecimiento y la función celular.<sup>14</sup>

Un tumor es una masa de tejido anormal, resultado de una neoplasia, un estado en el cual los mecanismos de control que gobiernan el crecimiento celular llegan a ser deficientes, guiando a la proliferación celular.

El proceso mediante el cual se inicia la formación de tumores, llamado tumorigénesis, implica múltiples pasos mediante los cuales, a través de mutaciones, se promueve una transformación progresiva de las células sanas a células tumorales. Diversos estudios han demostrado que los genes de las células tumorales frecuentemente se encuentran modificados de diferentes formas, ya sea desde una mutación puntual hasta translocaciones cromosomales.<sup>17,18,19.</sup>

De esta forma, el cáncer es resultado de cambios en la secuencia del ADN en uno o más genes e inclusive cambios más profundos como pueden ser traslocaciones. Las causas que originan estos cambios son variadas, y en forma general, se pueden clasificar en procesos internos, externos o hereditarios.

En el primer caso, la formación del tumor puede ser el resultado de cambios en la secuencia o estructura del ADN, ejemplos de esto pueden ser mutaciones, adición o pérdida del material genético o cambios epigenéticos.

Entre los factores externos capaces de desencadenar el proceso de tumorigénesis se encuentran:

- Virus, son capaces de desencadenar el proceso de tumorigénesis de diferentes formas, como pueden ser: la inserción de oncogenes en el genoma, daño a genes supresores de tumores e inclusive la inserción de un gen completamente nuevo. Algunos de los virus se listan a continuación (Tabla 1).



Tabla 1. Algunos virus asociados con cáncer humano.

Virus	Tipo de cáncer
Virus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt
Virus del papiloma humano	Cáncer cervical
Virus de la hepatitis B	Cáncer de hígado

- Bacterias, pues ciertas infecciones bacterianas pueden desencadenar el proceso de tumorigénesis, tal es el caso de *Helicobacter pylori*, cuyas infecciones han sido vinculadas con un alto riesgo de padecer cáncer de estómago.
- Factores Ambientales, los cuales además de el agua, suelo y aire, también involucran alimentos, bebidas, estilos de vida, exposición ocupacional, fármacos, entre otros.<sup>18</sup>

Por lo que respecta a los factores hereditarios, se han identificado dos genes (BRCA1 y BRCA2) que son heredados y han sido asociados con el cáncer de pecho, además existen otros genes que se han vinculado con tumores en colon e intestino.<sup>18</sup>

Es importante mencionar que no todo cáncer amenaza la vida, los tumores benignos son crecimientos que se encuentran localizados en una parte específica del cuerpo y pueden incrementar su tamaño sin resultados fatales. Sin embargo, los tumores malignos amenazan la vida debido a que tienen la habilidad de invadir vasos sanguíneos o vasos linfáticos, y así viajar a través de la circulación para establecer tumores secundarios, a este proceso se le denomina metástasis. Cabe mencionar que muchos de los pacientes que sufren de cáncer mueren como consecuencia de la metástasis a órganos vitales.<sup>19</sup>

Entre las células tumorales y normales existen ciertas diferencias, entre estas se encuentran<sup>18</sup>:

- Inmortalidad
- Alteraciones en la adhesión intercelular
- Independencia de los factores de crecimiento para la proliferación celular
- Cambio en los mecanismos de control del ciclo celular



- Inestabilidad genética
- Habilidad para desarrollar nuevos vasos sanguíneos (Angiogénesis)
- Menor sensibilidad a la apoptosis

Estas diferencias son aprovechadas para establecer nuevos blancos o dianas biológicas en el tratamiento de la enfermedad.

## 2.2 Terapia anticancerígena

La terapia contra el cáncer frecuentemente implica más de un tipo de tratamiento, siendo los más comunes la cirugía, radioterapia y quimioterapia, la elección de estos depende en gran medida del tipo de cáncer y su progresión.

La cirugía es empleada para remover tumores pequeños o que se encuentran razonablemente definidos. Sin embargo se puede emplear de forma adicional la quimioterapia o radioterapia, con el propósito de eliminar células cancerosas remanentes. El uso de la quimioterapia y radioterapia también se puede emplear en primera instancia para reducir el tumor y facilitar la extirpación.

La radioterapia es el uso de un tipo de energía (llamada radiación ionizante) para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. Existen distintos tipos de radiación y modos de administrarla. La radiación puede provenir de una maquina colocada fuera del cuerpo (radiación externa), puede colocarse dentro del cuerpo (radiación interna) mediante implantes o pueden usarse materiales radiactivos ( yodo 131 y estroncio 89) no sellados que viajan por el cuerpo (radioterapia sistémica). El tipo de radiación que se administra depende del tipo de cáncer, de su ubicación y de la profundidad en el cuerpo.

La quimioterapia consiste en suministrar medicamentos que destruyen o limitan el crecimiento de células tumorales, pero también puede afectar a las células sanas que crecen y se dividen rápidamente, el daño a las células sanas puede causar efectos secundarios, lo cual representa un gran inconveniente además de la presencia de resistencia, ya sea de forma intrínseca o adquirida,



---

---

motivo por el cual, es importante el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos.

Además de estos tratamientos existen otros como la terapia hormonal, la cual se usa para tratar ciertos tipos de cáncer que dependen de hormonas para su crecimiento. La terapia hormonal impide que las células cancerosas utilicen las hormonas que necesitan para crecer. Este tratamiento puede incluir el uso de fármacos que detienen la producción de ciertas hormonas o que cambian la forma como funcionan las hormonas.

La terapia biológica utiliza directa o indirectamente el sistema inmune del cuerpo para combatir la enfermedad y puede aminorar algunos de los efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer. Los anticuerpos monoclonales, el interferón, la interleucina-2 y los factores estimulantes de colonias son algunos tipos de terapia biológica.

La terapia fotodinámica, implica la administración de un fotosensibilizador. Una vez que el agente fotosensibilizador se encuentra dentro de la célula, el tumor es irradiado con una fuente de luz, la cual lo excita, favoreciendo así la formación de radicales libres, que son altamente citotóxicos y dañan las células tumorales.<sup>14, 20,21, 22</sup>

### **2.3 Mecanismos de acción de los agentes quimioterapéuticos**

Los agentes quimioterapéuticos actúan mediante diversos mecanismos con el propósito de interferir con el crecimiento celular, la sobrevivencia, movilidad celular o la angiogénesis, algunos de los blancos que utilizan en quimioterapia son:

- **Microtúbulos:** son estructuras tubulares constituidas por unidades de tubulina, las cuales desempeñan un papel fundamental en la división celular y mitosis, haciéndolos un blanco atractivo para el tratamiento del cáncer. Los agentes que actúan sobre esta diana, se unen específicamente a la tubulina, induciendo la despolimerización o polimerización, inhibiendo así la proliferación celular.<sup>23</sup>



- Receptores de hormonas y factores de crecimiento:
  - Receptores de factores de crecimiento

La división y proliferación celular están controladas por vías de señalización que se inician con la unión de los factores de crecimiento con los receptores correspondientes. En la transformación cancerosa, los receptores de los factores de crecimiento de tipo epidérmico juegan un papel de gran relevancia y corresponden a 4 grupos:

Tabla 2. Receptores de factores de crecimiento y sus ligandos.

Receptor	Ligando
EGFR	EGF, TGF- $\alpha$ , HB-EGF, AR, epiregulina, y VGF
ErbB-2	-----
ErB-3	Herregulinas
ErbB-4	NRG2, NRG3 y B-celulina

Todos los receptores constan de dominios extracitoplasmáticos ricos en cisteína que tras la unión con los ligandos son dimerizados, e incluso heterodimerizados, y que dan lugar a la fosforilación posterior del dominio catalítico intracitoplasmático, rico en tirosínquinasa, iniciándose de esta manera todo el proceso de señalización intracelular.

La señalización intracelular mediada por los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) implica la participación en cascada de numerosos genes, bien vía RAS y por tanto las MAK cinasas, o a través de PI3-K y AKT. De esa manera se transmite la señal al núcleo donde se produce la transcripción de genes y la progresión en el ciclo celular. En las células cancerosas los EGFR pueden estar mutados y por tanto activados constitutivamente. De esa manera la señal es permanente y se induce



---

---

proliferación, resistencia a quimioterapia y radioterapia, fenómenos anti-apoptóticos, angiogénesis y los fenómenos de invasión y metástasis.<sup>21, 24, 25.</sup>

○ Receptores de hormonas: ciertos órganos que con frecuencia son el lugar de desarrollo primario de una neoplasia, muy especialmente próstata y glándula mamaria, dependen de las hormonas para su crecimiento, función e integridad morfológica. Los carcinomas que se desarrollan en estos órganos retienen con frecuencia, durante periodos variables, algunos de los requerimientos hormonales de los órganos normales, al cambiar el entorno hormonal de estos tumores es posible alterar el curso del proceso neoplásico.<sup>26</sup>

• Enzimas específicas: existen varios tipos de enzimas que al participar en la regulación del ciclo celular, expresión de algunos genes y en la síntesis y reparación del ADN, se encuentran sobreexpresadas en las células tumorales, convirtiéndolas en blancos importantes para el desarrollo de agentes antitumorales, entre estas se encuentran:

○ Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP de sus siglas en inglés). Esta familia de enzimas son endopeptidasas dependientes de zinc, capaces de degradar varios componentes de la matriz extracelular (MEC) y están involucradas en varios procesos fisiológicos. Es importante resaltar que la degradación proteolítica de la MEC y alteraciones de las interacciones célula-MEC-célula y migración de la célula tumoral están involucrados en la invasividad y metástasis.<sup>27, 28.</sup>

○ Telomerasa. Los telómeros son secuencias repetidas de 5'-GGTTAG-3' que protegen a los términos de los cromosomas de eventos de fusión, su longitud disminuye con cada división celular. Para revertir la degradación de los telómeros, la enzima telomerasa añade múltiples copias de la secuencia 5'-GGTTAG-3' al final del telómero lo que incrementa la capacidad replicativa de las células. Los inhibidores de esta enzima normalmente se unen a la secuencia terminal del telómero, impidiendo la acción de la telomerasa.<sup>29, 30.</sup>



- Cinasas dependientes de ciclinas (CDK de sus siglas en ingles). Estas enzimas son serina-treonina cinasas, cuya actividad depende de la unión y activación de ciclinas, estos complejos heterodiméricos de cinasa-ciclina fosforilan varios sustratos involucrados en el control de la transcripción y del ciclo celular en respuesta a varios estímulos.<sup>31</sup>
- Enzimas desacetilasas de las histonas. Estas enzimas catalizan la remoción de grupos acetilo de los residuos de las proteínas, incluidas las histonas, afectando la expresión genética.<sup>32, 33.</sup>
- Ácidos nucleicos: uno de los blancos o dianas más utilizados en quimioterapéutica, con el que se pueden establecer interacciones ya sea de tipo covalente o no covalente.

## 2.4 Resistencia

El desarrollo de resistencia es uno de los problemas más significativos en la quimioterapia anticancerígena. La resistencia puede ser intrínseca o adquirida; en la resistencia intrínseca, el tumor presenta una pequeña respuesta contra el agente anticancerígeno desde el comienzo. En cambio cuando una célula inicialmente es susceptible al fármaco, pero llega a ser resistente, se dice que ha adquirido resistencia.

Existen varios mecanismos mediante los cuales se puede adquirir resistencia como resultado de una mutación. Por ejemplo, la resistencia puede deberse a un decremento en la absorción del fármaco o a un incremento en la síntesis del blanco con el que se está interactuando. En el caso de los antimetabolitos, se ha observado el uso de rutas metabólicas alternas para evitar su efecto. Por otra parte, se ha reportado que ciertos fármacos pueden ser activamente expulsados de la célula, en este proceso la glicoproteína P juega un papel importante ya que al estar sobreexpresada, el fármaco es expulsado tan pronto como entra a la célula.<sup>18,34.</sup>

## 2.5 Terapia citotóxica

La quimioterapia implica el uso de fármacos, que de forma selectiva destruyen o limitan el crecimiento de un tumor. La terapia citotóxica del cáncer comprende una gran variedad de agentes entre los que destacan:

**Antimetabolitos.**- Son sustancias que bloquean rutas metabólicas esenciales para el crecimiento celular. La acción de los antimetabolitos lleva a la inhibición de las funciones del ADN o la síntesis de ADN anormal lo cual puede desencadenar el proceso de apoptosis. Dentro de éstos se incluyen análogos de ácido fólico, purinas, pirimidinas, algunos ejemplos se muestran en la figura 1.<sup>18, 21, 35.</sup>

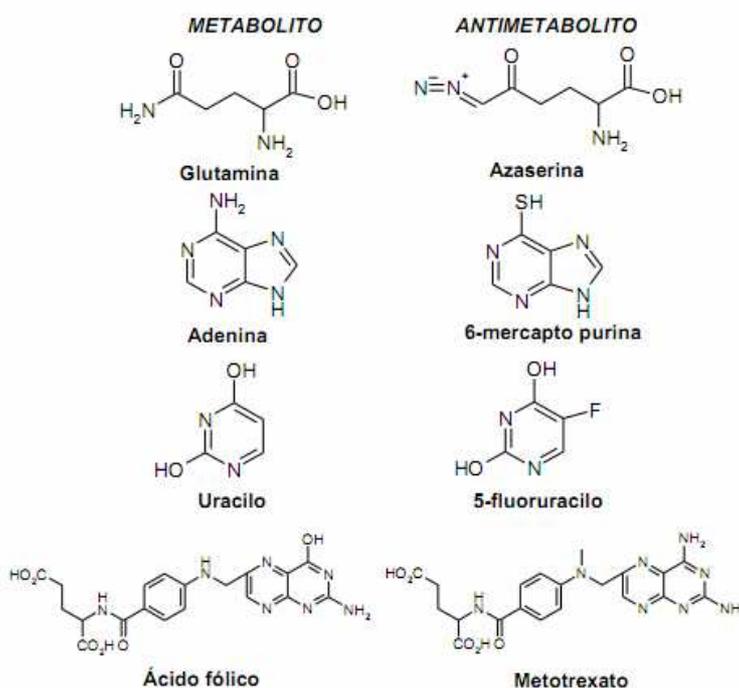


Figura 1. Antimetabolitos

**Inhibidores mitóticos.**-Interfieren con la polimerización o despolimerización de la tubulina, ya sea mediante su unión a la tubulina o la estabilización de los microtúbulos (Figura 3). Algunos ejemplos de estas sustancias son los alcaloides de la vinca y los taxanos (Figura 2).<sup>18, 21, 35.</sup>

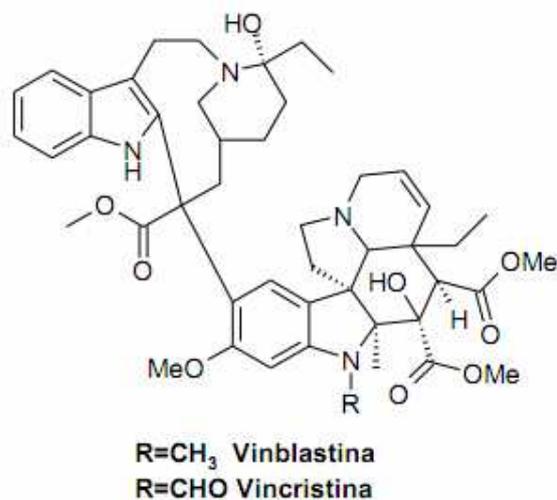
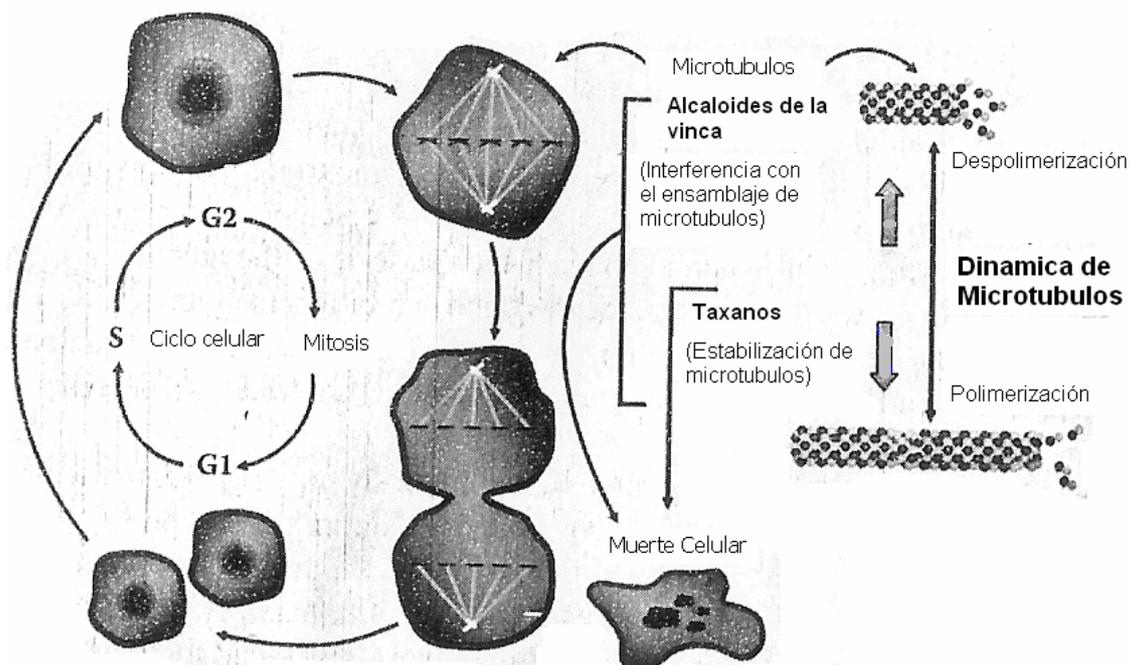


Figura 2. Alcaloides de la vinca

Figura 3. Dinámica de los microtúbulos como blanco en quimioterapia.<sup>18</sup>

**Agentes alquilantes.**-Son compuestos electrofílicos que reaccionan con los grupos nucleofílicos del ADN, para formar enlaces covalentes. Existen varios grupos nucleofílicos en el ADN como el N-1 y N-3 de la adenina, N-3 de la

citosa y en particular N-7 de la guanina, algunos ejemplos se muestran en la figura 4.<sup>18, 21, 35.</sup>

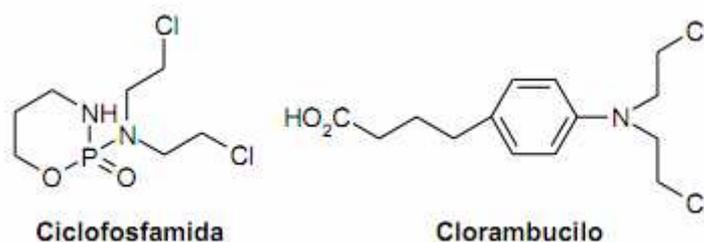


Figura 4. Agentes alquilantes.

**Agentes intercalantes.-** En general, se caracterizan por tener un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos fusionados que se insertan entre los pares de bases del ADN, sin embargo existen algunos intercalantes atípicos que carecen de sistemas fusionados. La presencia de grupos básicos, catiónicos o electrofílicos es necesaria para que tengan actividad antitumoral. En la figura 5 se puede observar la unión por intercalación. El modo de intercalación de estos compuestos se expone a continuación con mayor detalle.<sup>18, 21, 35, 36.</sup>

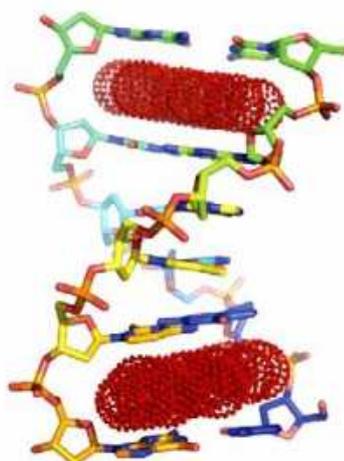


Figura 5. Unión al ADN por intercalación.<sup>36</sup>

## 2.6 Agentes intercalantes

La doble hélice del ADN es diana de muchos fármacos antitumorales, pues el papel que desempeña en el control celular lo ha marcado como una excelente diana para el tratamiento de enfermedades de origen genético como lo es el cáncer. Los primeros compuestos que se descubrieron que actuaban sobre el ADN fueron las mostazas sulfuradas, pero su alta toxicidad llevó a la búsqueda de nuevos compuestos menos tóxicos y más eficientes. Entre los primeros agentes intercalantes estudiados se encuentra el bromuro de etidio, la proflavina, la acridina y el naranja de acridina (Figura 6).<sup>18, 21, 35.</sup>

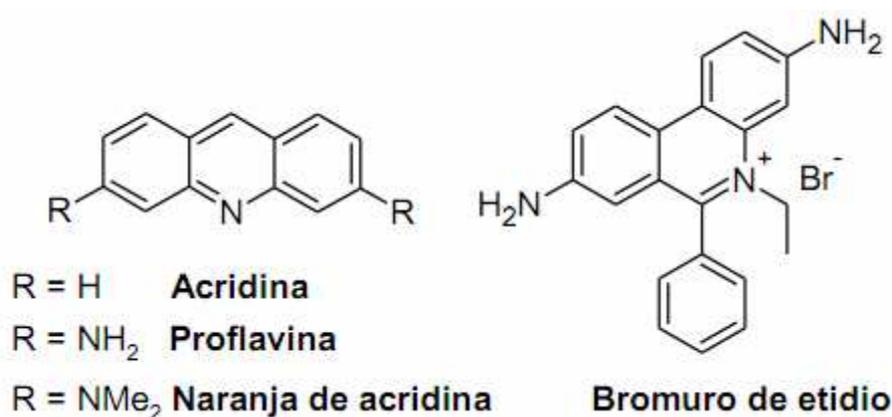


Figura 6. Agentes intercalantes clásicos.

El mecanismo de acción de estos agentes consiste en su inserción entre los pares de bases del ADN, provocando cambios de conformación en el ADN que interfieren con la acción de las enzimas que se unen al mismo, fundamentalmente topoisomerasas y polimerasas (figura 7). Muchos agentes intercalantes han mostrado tener preferencia por secuencias ricas en GC (Guanina-Citocina). La formación de los complejos por intercalación suele ser reversible y darse por interacciones que incluyen puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas.<sup>22, 18.</sup>

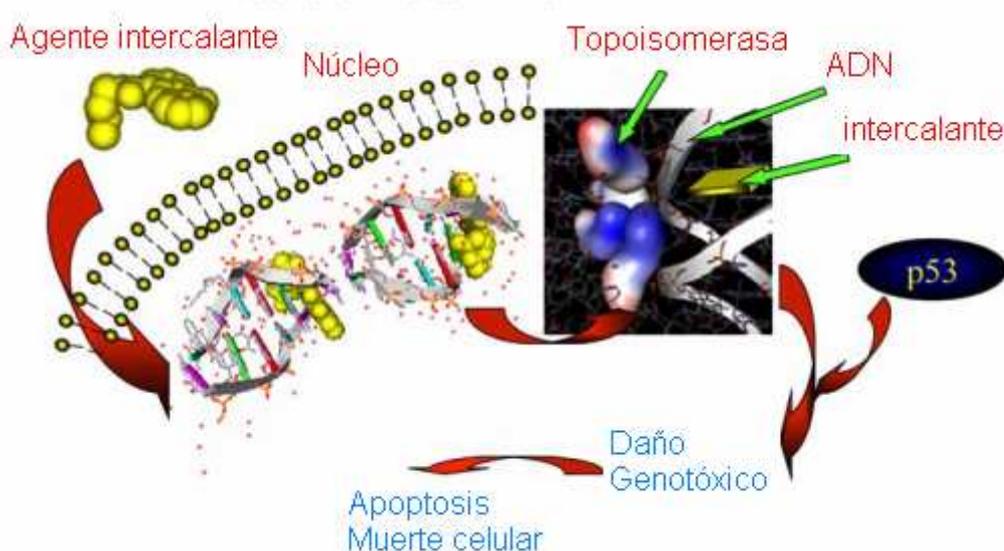


Figura 7. Representación esquemática del mecanismo de acción de agentes intercalantes.<sup>37</sup>

El fenómeno de intercalación puede ser detectado por la estabilización del ADN, la cual puede medirse mediante el aumento en la temperatura de desnaturalización ( $T_m$ ), sin embargo este método no es selectivo en la determinación de intercalación; métodos más selectivos son el incremento en la viscosidad y el desplazamiento de bromuro de etidio. La interacción molecular entre estos agentes y el ADN también puede ser estudiada mediante técnicas como difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear (RMN) y dicroísmo circular.<sup>36, 37</sup>

Entre los antitumorales intercalantes destacan, por su número, potencia y actividad quimioterapéutica, las antraciclinas, cuya estructura está conformada por cuatro anillos aromáticos y un amino azúcar; en esta familia de intercalantes se encuentran la Daunorrubicina y la Doxorrubicina (figura 8). Otro grupo importante de agentes intercalantes son los antracenos los cuales poseen un sistema aromático de tres anillos, entre estos destaca la mitoxantrona (figura 8) que es empleada en el tratamiento de cáncer de mama y es conocida por su unión selectiva a secuencias ricas en GC.



Los derivados de acridina se introdujeron en la terapéutica en el siglo XIX como antipalúdicos. Posteriormente, empezaron a usarse la proflavina y aminoacridina, como antibacterianos y posteriormente algunos derivados de la 9-anilinoacridina, como la amsacrina, se utilizaron como antitumorales. Las anilinoacridinas se intercalan con el ADN, situándose el anillo de anilina casi perpendicular al plano del cromóforo acridina. La intercalación es necesaria, pero no suficiente, para la acción antitumoral, ya que ésta se produce por la posterior interacción de este complejo con la enzima topoisomerasa II, la cual queda inhibida. En consecuencia se produce la ruptura de las hebras de ADN. La amsacrina es el más conocido de los cientos de 9-anilinoacridina que se han investigado como antitumorales, siendo un fármaco establecido en el tratamiento de leucemias agudas y linfomas malignos.<sup>39</sup>

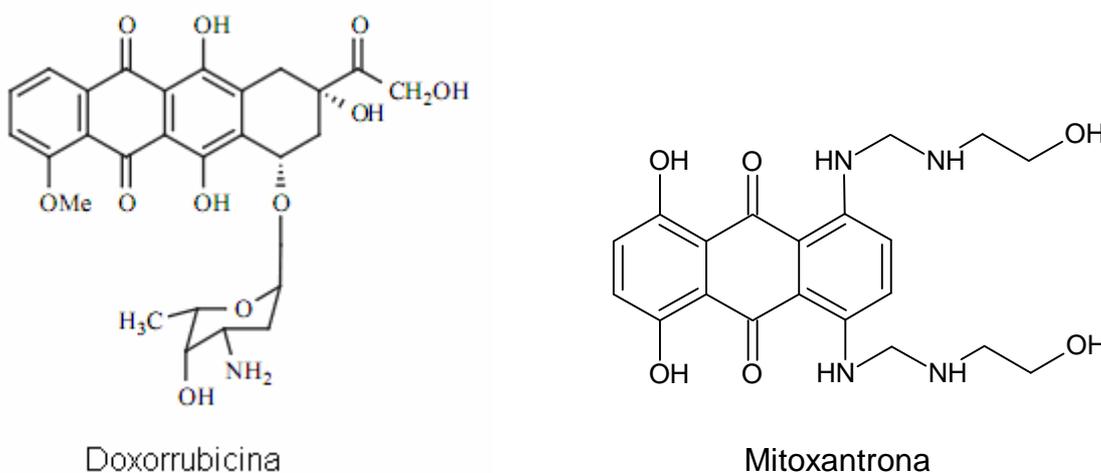


Figura 8. Agentes intercalantes comúnmente usados como antitumorales.

## 2.7 TOPOISOMERASA

Las topoisomerasas son una familia de enzimas responsables del estado topológico del ADN y juegan un papel crítico en el metabolismo del ADN, su función es esencial, especialmente durante procesos como la replicación del ADN y la segregación de cromosomas. Existen dos clases de topoisomerasas, tipo I y tipo II.

La topoisomerasa tipo I (topo I) provoca el rompimiento transitorio de una hebra de ADN, posteriormente pasa la otra hebra a través de la hebra rota y finalmente une los extremos rotos.

La topoisomerasa tipo II (topo II) provoca el rompimiento transitorio de las dos hebras de ADN permitiendo el paso de la otra doble hebra a través del rompimiento.

La topoisomerasa tipo II, es una enzima homodimérica con dos isoformas, TopoII $\alpha$  que es esencial para la proliferación celular y TopoII $\beta$  cuya concentración a lo largo del ciclo celular es constante.

La estructura primaria de las topoisomerasas II $\alpha$  y II $\beta$  es muy similar y puede ser dividida en tres dominios (Figura 9): el dominio N-terminal que contiene el sitio de unión e hidrólisis de ATP; dominio central que contiene el sitio activo de tirosina y el dominio C-terminal, el cual es altamente variable incluso entre las dos isoformas humanas, sin embargo es indispensable para la actividad catalítica *in vitro*, pues contiene sitios de fosforilación. Además en estudios recientes se ha propuesto que esta porción juega un papel importante en el reconocimiento de la geometría del ADN.

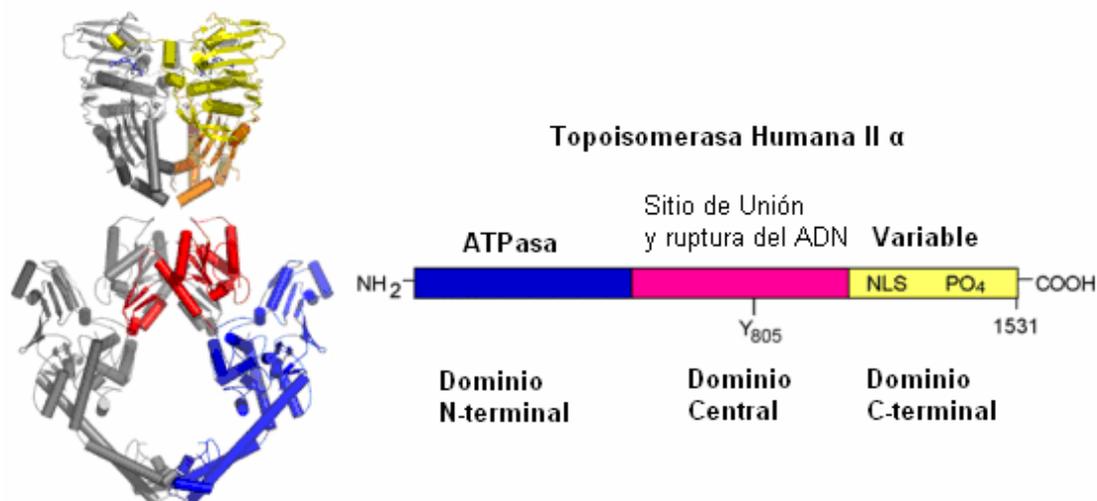


Figura 9. Dominios de la ADN topoisomerasa II.<sup>40</sup>

La topoisomerasa II requiere para su actividad catalítica de dos cofactores: Magnesio (II) que es necesario para cortar ambas hebras del ADN y adenosin trifosfato (ATP) cuya hidrólisis es indispensable para el rehúso de la enzima.<sup>40, 41.</sup>



### 2.7.1 Mecanismo de acción de las topoisomerasas tipo II

La actividad enzimática de las topoisomerasas tipo II se describe en seis pasos<sup>42</sup> (Figura 10):

1. Unión al ADN. Esta unión no requiere la presencia de cofactores y la especificidad de la enzima por el ADN esta dada por dos factores:

- La estructura del sustrato, existiendo cierta preferencia por regiones con secuencias alternadas de bases púricas y pirimídicas.
- El estado topológico del ADN, pues es capaz de distinguir entre regiones enrolladas y no enrolladas, interactuando preferentemente con regiones enrolladas.

2. Ruptura de las hebras de ADN y formación del complejo previo a la traslocación. En este paso se requiere de la presencia de un ion divalente ( $Mg^{2+}$ ) para cortar ambas hebras del ADN estableciendo enlaces covalentes entre los residuos activos de tirosina y los nuevos grupos fosfato terminales 5'. Es importante señalar que en este punto se establece un equilibrio ruptura-unión de las hebras.

3. Traslocación. La topoisomerasa experimenta un cambio conformacional que conduce el paso de una doble hebra de ADN, a través del corte transitorio formado anteriormente. Se ha reportado que en dicho cambio la enzima en algún momento adopta la forma de una pinza (modelo de “dos puertas”) (Figura 11). En este modelo la enzima se une a dos dúplex de ADN denominados G y T [gap (G) y transport (T)]. Cuando se une el ATP se induce un cambio conformacional en la enzima pasando de una forma de “pinza abierta” a una de “pinza cerrada” dándose al mismo tiempo la unión covalente de la enzima con el segmento G a través del residuo activo de tirosina con un grupo fosfato 5', ocurriendo así, el paso del segmento T a través del espacio formado entre los segmentos G rotos, saliendo de la “pinza” y volviendo a unirse el segmento G.<sup>43, 44.</sup>

4. Complejo post-translocación.- en este paso se establece un equilibrio ruptura-uni3n de las hebras similar al del paso 2.
5. Hidr3lisis de ATP, esta hidr3lisis promueve la separaci3n del complejo ADN-enzima.
6. Reciclaje de la enzima.

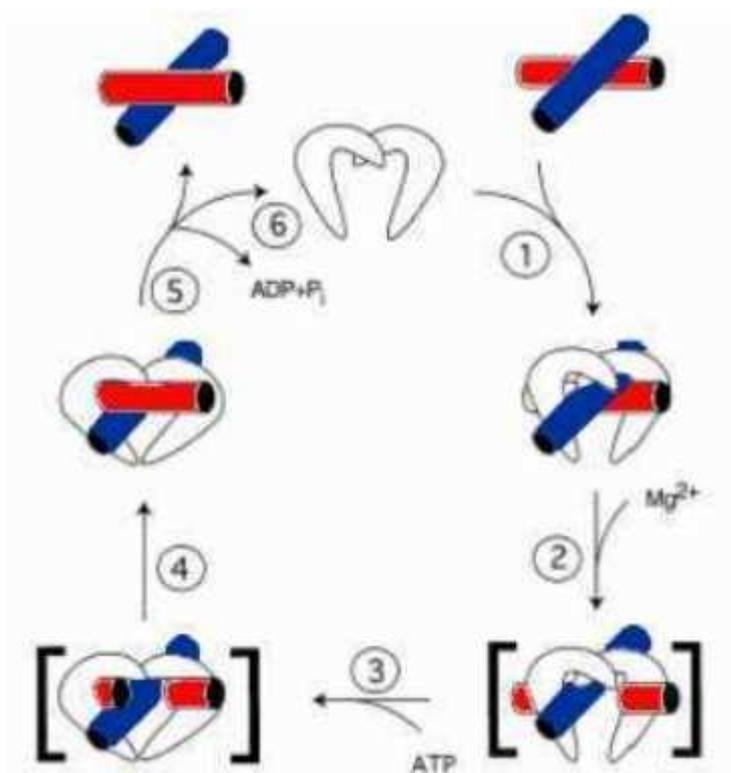


Figura 10. Ciclo catalítico de la ADN topoisomerasa.<sup>42</sup>

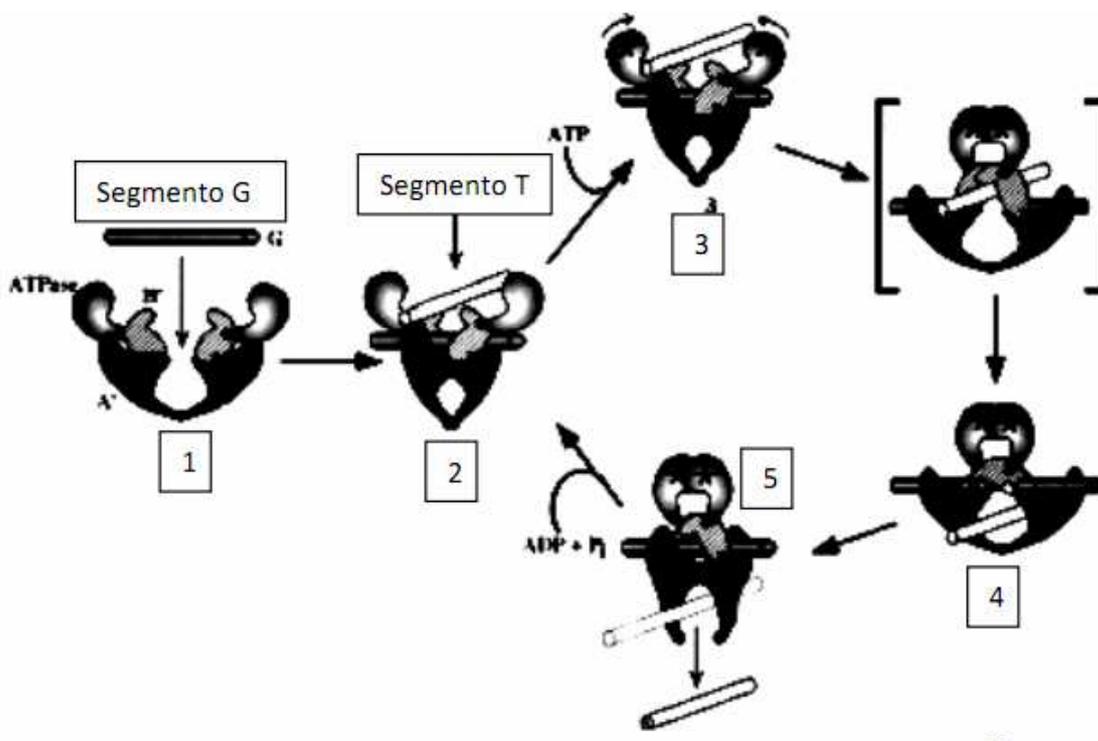


Figura 11. Modelo de “dos puertas” para la traslocación. <sup>43</sup>

### 2.7.2 Topoisomerasa II como enzima genotóxica

Durante la actividad enzimática de las topoisomerasas tipo II se da la formación del complejo ADN-Enzima, este complejo es transitorio en la naturaleza y su concentración esta altamente regulada, de tal forma que si la concentración del complejo disminuye de forma considerable, la célula es incapaz de realizar la segregación de cromosomas y la célula muere por falla mitótica (Figura 12).

Aunque la formación del complejo es indispensable en el ciclo catalítico de la topo II, también es potencialmente nocivo para la célula, especialmente el momento en el que se produce el rompimiento de las dos hebras del ADN, ya que cuando las enzimas involucradas en la replicación o transcripción, intentan pasar a través del ADN, se puede producir el rompimiento definitivo de la doble hélice, dicha ruptura, además de la inhibición de los procesos en los que interviene el ADN, desencadena procesos de recombinación/reparación. Si el

daño no es reparado y se acumulan más regiones de ADN roto, pueden presentarse aberraciones cromosomales que inducen los mecanismos de apoptosis.<sup>40</sup>

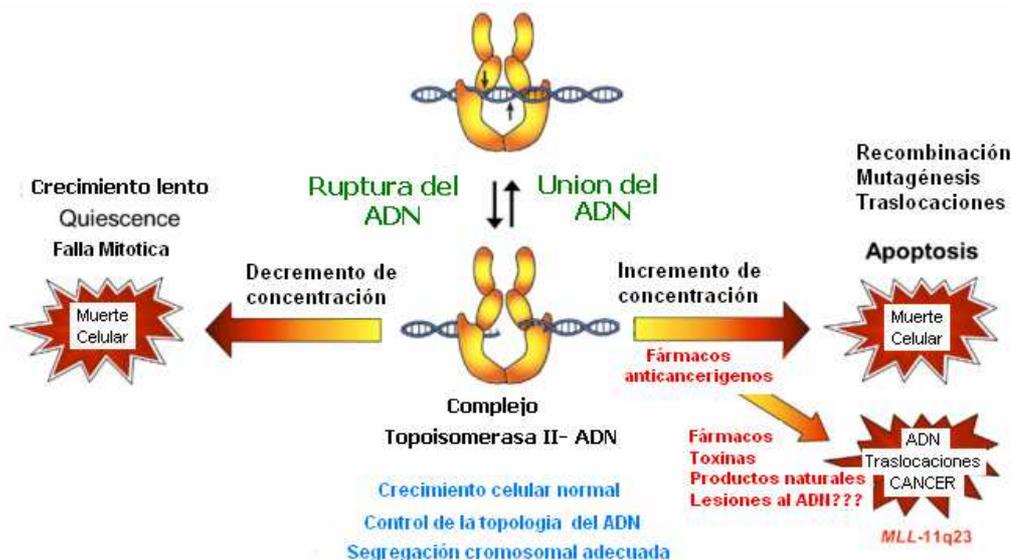


Figura 12. Topoisomerasa II como enzima genotóxica.<sup>40</sup>

Existen un gran número de fármacos clínicamente relevantes que aprovechan la naturaleza potencialmente letal de las topoisomerasas tipo II, los cuales se encuentran divididos en inhibidores catalíticos y estabilizadores del complejo ADN-enzima; el mecanismo de acción de los primeros implica la interrupción de algún paso del ciclo catalítico de la enzima, por otra parte los fármacos estabilizadores del complejo ADN-enzima, actúan estabilizando el complejo tóxico en el cual las hebras de ADN permanecen rotas, en la tabla 3 se muestran algunos ejemplos.<sup>45</sup>

Tabla 3. Fármacos antitumorales que afectan la actividad de la ADN topoisomerasa II

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



---

---

La estabilización producida por los fármacos estabilizadores del complejo ADN-Enzima desencadena una respuesta celular que incluye.<sup>45, 46, 47.</sup>

- Activación de las rutas de reparación. En el proceso de reparación del ADN pueden ocurrir inserciones o deleciones de bases, las cuales pueden darse en genes vitales para el desarrollo celular.
- Alteraciones en el ciclo celular. En células que contienen copias funcionales de p53, el producto del gen supresor de tumores *p53*, se ha observado interrupción del ciclo celular en las fases G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> después del tratamiento con estabilizadores del complejo ADN-topoisomerasa II. Sin embargo, se ha demostrado que el etopósido y la doxorubicina son capaces de inducir apoptosis independientemente del estado de p53, por lo que no está claro que tipo de mecanismos intervienen en la interrupción del ciclo celular.
- Activación de otras vías de señalización. El daño inducido puede desencadenar otra serie de fenómenos como el incremento en la concentración de ceramidas lo cual puede conducir a apoptosis.

Los fármacos que estabilizan el complejo ADN-topoisomerasa, pueden incrementar la concentración de dicho complejo así como su tiempo de vida mediante dos mecanismos: la inhibición de la capacidad de la topoisomerasa de volver a unir las hebras rotas de ADN o mediante un incremento en la velocidad de ruptura de las hebras.<sup>48</sup> Además pueden establecer interacciones de tipo covalente y no covalente con el ADN o con la enzima, en el caso particular de los agentes intercalantes se da una interacción no covalente. Sin embargo existen otros agentes capaces de interactuar de manera no covalente, cuya interacción con el ADN no es mediante intercalación (podofilotoxinas), para los cuales se ha postulado un mecanismo de acción en el que se forma un complejo ternario enzima-ADN-fármaco, posterior al cual la acción de polimerasas y helicasas provoca la ruptura de las hebras de ADN lo que puede desencadenar la apoptosis.



## 2.8 Derivados de acridina

Los derivados de acridina fueron utilizados en primera instancia como antipalúdicos, posteriormente se comenzaron a utilizar como antibacterianos la proflavina y la aminacrina y más adelante algunos derivados de la 9-anilinoacridina como la amsacrina se utilizaron como antitumorales.

La amsacrina contiene un sistema tricíclico de acridina, su mecanismo de acción aun no es completamente entendido, pero se sabe que se intercala con el ADN inhibiendo a la topoisomerasa II y causando una ruptura en la doble hélice del ADN. Su citotoxicidad se ve incrementada cuando los niveles de topoisomerasa se encuentran al máximo durante la fase S del ciclo celular. Clínicamente es utilizada en el tratamiento de cáncer de ovario (etapas avanzadas), leucemias agudas y linfomas.

La nitracrina es otro antitumoral intercalante derivado de la 9-aminoacridina. En ausencia de agentes reductores, se intercala de forma reversible con el ADN, pero en presencia de ciertos agentes como los tioles, se reduce el grupo nitro, es importante mencionar que la especie que lesiona al ADN, no es el producto de reducción final, el hidroxilaminoderivado, sino alguno de sus precursores.<sup>39</sup>

## 2.9 Bioisosterismo

El isosterismo, inicialmente, fue un concepto puramente químico, en un intento de aplicar a las moléculas el hecho de que, en el caso de los átomos, una distribución electrónica similar conduce a propiedades físicas similares. Así Langmuir observó la semejanza de propiedades fisicoquímicas (densidad, constante dieléctrica, solubilidad, etc.) que presentan ciertas moléculas como el nitrógeno y el monóxido de carbono. Él atribuyó dicha semejanza a que estos compuestos poseen el mismo número de átomos y de electrones de valencia y los definió como isósteros.

Erlenmeyer propuso ampliar el concepto de tal forma que deben considerarse isósteros aquellos átomos o iones que son idénticos en su capa electrónica externa, también propuso incluir ciertos grupos aparentemente

diferentes pero que en la práctica poseen propiedades físicas y químicas semejantes.

Pensando en la utilización del isosterismo como criterio de preparación de análogos en el diseño de fármacos, Friedman propuso llamar bioisósteros a aquellos compuestos que cumplan alguna de las definiciones de isosterismo y posean el mismo tipo de actividad biológica. Thornber propuso de forma más concreta definir bioisósteros como los compuestos que presenten propiedades físicas y químicas semejantes, y que producen efectos fisiológicos aproximadamente similares.<sup>22, 39.</sup>

## 2.10 Derivados de tiazolo[5,4-*b*] quinolina

Dentro del desarrollo de nuevos agentes antitumorales, el reemplazo bioisostérico ha sido una técnica muy recurrida, de esta forma los derivados de tiazolo[5,4-*b*] quinolina son isósteros de los derivados de acridina en los cuales un anillo de benceno es sustituido por un anillo de tiazol (Figura 13).

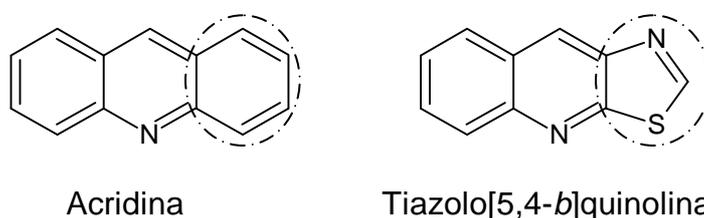


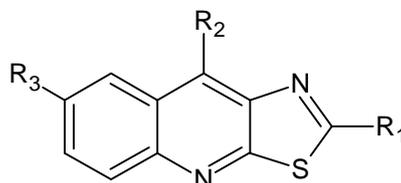
Figura 13. Acridina y su isómero Tiazolo[5,4-*b*]quinolina

Los derivados de tiazolo[5,4-*b*] quinolina ya han sido reportados previamente, aunque de forma poco frecuente, como potenciales antiespasmódicos, antiinflamatorios y antioxidantes.

Alvarez-Ibarra en 1997 reportó estos compuestos como potenciales antitumorales. En este trabajo se realizó una incorporación de un sustituyente alquildiamino en las posiciones 2 ó 9 y se determinó la actividad citotóxica de estos compuestos en tres líneas celulares: P-388 (neoplasma linfático murino.), A-549 (carcinoma de pulmón) y HT-29 (tumor de colon humano), los resultados se ilustran a continuación (Tabla 4):<sup>3</sup>



Tabla 4. Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, reportados por Alvarez-Ibarra.<sup>3</sup>



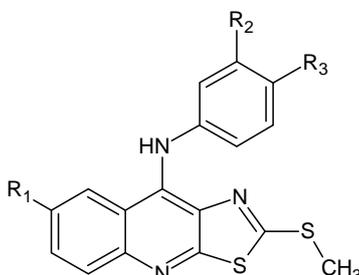
Compuesto	Sustituyente			Actividad	Biológica		Cl <sub>50</sub> (μM)	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		Línea celular			
					P-388	A-549		HT-29
A	SO <sub>2</sub> ME	OH	H	32.4	32.4	32.4		
B	SO <sub>2</sub> ME	OH	Me	>60.4	>60.4	>60.4		
C	SO <sub>2</sub> ME	OH	F	6	6	6		
D	α	OH	H	5.76	7.22	7.22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

α = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt, β = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt, γ = MeN(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>, Cl<sub>50</sub> = Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

Posteriormente, Lira Rocha y colaboradores desarrollaron una nueva familia de derivados de 9-anilino[5,4-*b*]tiazoloquinolina, en estos derivados se incorporó en la posición 9 del núcleo tricíclico el grupo anilino adecuadamente sustituido, y en la posición dos, sustituyentes del tipo metiltilio, alquildiamino, heterociclos saturados de seis miembros, incorporación de cadenas alifáticas ancladas a anillos de 5 y 6 miembros. Se realizó la evaluación de la actividad citotóxica en cuatro líneas celulares, una de neoplasia cervical (Hela), dos de cáncer colorrectal (SW-480 y SW-620) y una de leucemia mielógena (K-562). Los datos de citotoxicidad de dichos compuestos se listan a continuación (Tabla 5 y 6).



Tabla 5. Datos de actividad biológica de derivados de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina.  
Reportados por Lira-Rocha y colaboradores.<sup>49</sup>

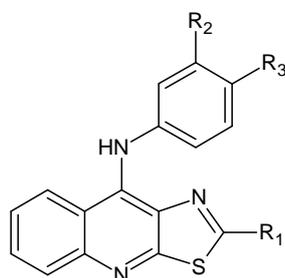


Compuesto	Sustituyente			Actividad Biológica $Cl_{50}$ ( $\mu$ M)			
				Línea		Celular	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Hela	SW-480	SW-620	K-562
1	F	H	H	> 80	> 80	> 80	> 80
2	F	CN	H	> 80	> 80	> 80	55.36
3	F	OMe	H	15.8	13.7	12.2	n.d.
4	F	H	CN	> 80	> 80	> 80	n.d.
5	F	H	OMe	> 80	> 80	> 80	54.91
6	H	CO <sub>2</sub> Et	H	> 80	> 80	> 80	> 80
7	H	COMe	H	> 80	> 80	> 80	> 80
8	H	OXM	H	34.2	37.3	39.4	32.8
9	H	H	H	> 80	> 80	> 80	> 80
10	H	CN	H	7.75	28.68	43.75	8.01
11	H	OMe	H	25.34	66.65	26.58	22.17
12	H	Cl	H	69.37	> 80	> 80	80.26
13	H	H	CN	> 80	> 80	> 80	> 80
14	H	H	OMe	> 80	> 80	> 80	77.2
15	H	H	Cl	> 80	> 80	> 80	79.45
16	H	NMe	H	46.22	> 80	> 80	46.85
17	H	(CO)E	H	21.69	13.6	19.72	12.54
18	H	CF <sub>3</sub>	H	43.34	65.13	62.28	67.06
19	H	OH	H	> 80	> 80	> 80	> 80
20	H	NH <sub>2</sub>	H	> 80	> 80	> 80	> 80
21	H	NH <sub>2</sub>	$\alpha$	> 80	> 80	> 80	> 80
22	H	NHAc	H	> 80	> 80	> 80	> 80
Amsacrina				9.5	27.7	16.7	19.9

$\alpha$  = -5'-CH<sub>2</sub>OH, OXM = -C(NOH) Me, n.d. no determinado, \*compuesto de referencia,  
 $Cl_{50}$  = concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.



Tabla 6. Datos de actividad biológica de derivados de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina.  
Reportados por Lira-Rocha y colaboradores.



Compuesto	Sustituyente			Actividad Biológica CI <sub>50</sub> (µM)			
				Línea		Celular	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Hela	SW-480	SW-620	K-562
23	PIP	α	α	> 80	> 80	> 80	> 80
24	MPZ	α	α	> 80	> 80	> 80	> 80
25	MOR	α	α	> 80	> 80	> 80	> 80
26	PIP	H	H	> 80	> 80	> 80	> 80
27	MPZ	H	H	60.7	41.8	> 80	73.01
28	MOR	H	H	> 80	> 80	> 80	> 80
29	E	CN	H	13.33	13.1	14.62	12.48
30	E	Cl	H	9.12	14.33	17.78	12.19
31	E	OMe	H	19.12	11.5	20	23.5
32	E	H	CN	15.18	14.18	16.49	8.36
33	E	H	Cl	10.16	12.56	12.2	7.26
34	E	H	OMe	13.6	12.04	16.3	10.87
35	E	H	H	15.96	37.7	21.6	16.8
36	P	H	H	6.27	6.9	16.56	7.52
37	P	CN	H	19.21	11.53	19.65	12.88
38	P	Cl	H	7.46	7.91	10.17	9.84
39	P	H	CN	24.18	22.7	29.15	12.88
40	P	H	Cl	8.82	4.92	7.48	3.36
41	H	CN	H	sa	n.d.	sa	sa
42	H	Cl	H	sa	n.d.	sa	sa
43	H	OMe	H	27.2	n.d.	76.6	23.6
Amsacrina*				9.5	27.7	16.7	19.9

α = Cloro en posición 9, E = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>, P = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>, PIP = -1-piperidinil, MPZ = -4-metilpiperazinil, MOR = -1-morfolinil, n.d. no determinado, sa sin actividad a las concentraciones 0.1, 1, 15, 45, y 90µM, Q = aminoetilpirrolidinil, S = aminoetilpiperidinil, \* compuesto de referencia, CI<sub>50</sub> = concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.<sup>50-56</sup>

Tabla 6 (continuación). Datos de actividad biológica de derivados de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina. Reportados por Lira-Rocha y colaboradores

Compuesto	Sustituyente			Actividad Hela	Biológica		Cl <sub>50</sub> (μM)	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		Línea	Celular	SW-480	SW-620
44	H	Me	H	85.8	n.d.	83.2	41.5	
45	H	H	CN	sa	n.d.	sa	sa	
46	H	H	Cl	sa	n.d.	sa	sa	
47	H	H	OMe	30.8	n.d.	sa	41.8	
48	H	H	Me	sa	n.d.	sa	33.7	
49	Q	H	H	27.81	29.1	31.58	24.11	
50	Q	Cl	H	14.64	15.42	14.37	5.69	
51	Q	H	Cl	17.46	26.51	13.47	19.48	
52	S	H	H	32.28	26.7	20.13	21.25	
53	S	Cl	H	12.06	12.75	18.12	10.62	
54	S	H	Cl	14.42	18.42	11.6	7.38	
Amsacrina*				9.5	27.7	16.7	19.9	

Q = aminoetilpirrolidinil, S = aminoetilpiperidinil, n.d. no determinado, sa sin actividad a las concentraciones 0.1, 1, 15, 45, y 90 μM, \* compuesto de referencia, Cl<sub>50</sub> = concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.<sup>50-56</sup>

El análisis de estos datos permitió obtener información relevante en cuanto a los requerimientos estructurales necesarios para mostrar una buena actividad citotóxica en los derivados de tiazoloquinolina, dichos requerimientos se listan a continuación:

1. Los compuestos con sustituyentes en la posición 3' del anillo de anilina son más activos que los que contienen sustituyentes en la posición 4'.
2. La actividad citotóxica se favorece por la presencia de una cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina, independientemente de su posición en la molécula, siendo más favorable la posición 9.
3. La presencia de grupos electroattractores en el anillo de anilina, de manera general, favorece la actividad biológica respecto a los grupos electrodonadores.
4. Es importante para la actividad la presencia de un grupo aceptor en la formación de puentes de hidrógeno en el anillo de anilina.
5. El patrón de sustitución en la posición 2 del sistema tricíclico influye de forma importante en la actividad citotóxica. De lo que se desprende que cualquier modificación en dicha posición tendrá repercusiones sobre dicha actividad.

## 2.11 Incorporación de Aminoácidos en otras moléculas

En años recientes, se han reportado varios conjugados de tipo Fármaco-aminoácido, para el caso de moléculas como: antraquinonas,<sup>5,6</sup> naftalimidias,<sup>7</sup> indolocarbazoles,<sup>8</sup> mitoxantrona,<sup>9</sup> doxorubicina,<sup>10,11</sup> 9-hidroxielipticina<sup>12</sup> y camptotecinas<sup>13</sup> (Figura 14).

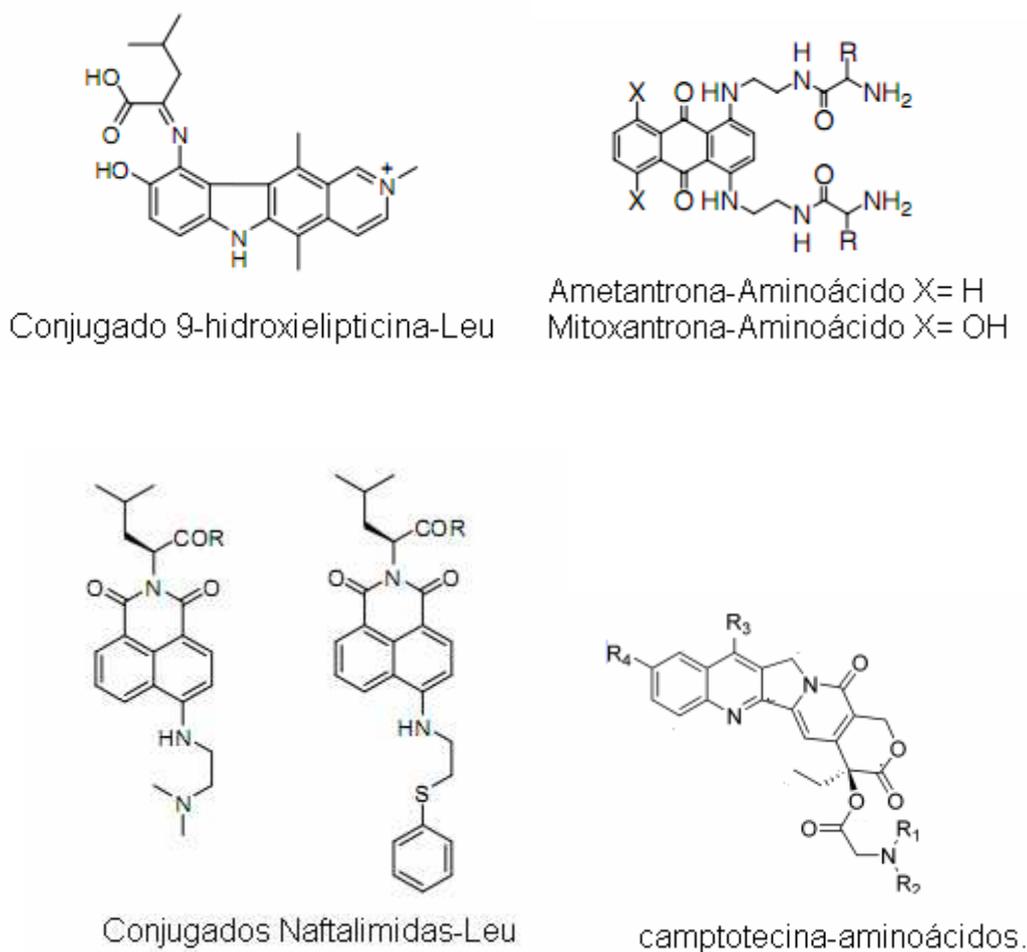


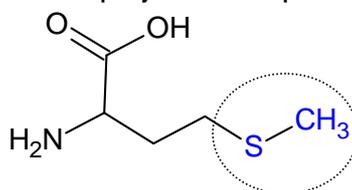
Figura 14. Conjugados de tipo Fármaco-aminoácido.

En algunos casos se han obtenido resultados prometedores, mostrando un incremento en la solubilidad y citotoxicidad, reduciendo la resistencia y la toxicidad.

Los aminoácidos poseen una gran variedad de cadenas laterales, las cuales pueden ser usadas para crear interacciones específicas, por ejemplo:

- Los iones metálicos como magnesio y zinc, están involucrados en la síntesis de ADN y procesos de reparación. Incorporar un aminoácido con una

cadena lateral con propiedades quelantes (por ejemplo el grupo metilto de la metionina (Figura 15)), puede ser útil para interrumpir la síntesis de ADN, mediante la estabilización del complejo ADN-topoisomerasa II.



Metionina

Figura 15. Estructura de la metionina.

- El grupo hidroxilo del residuo de tirosina en la topoisomerasa II juega un papel esencial en la formación del complejo ADN-TopoII,<sup>57-58</sup> por lo que la incorporación de un aminoácido que contenga un grupo hidroxilo como puede ser serina y tirosina (Figura 16), podría dar resultados interesantes.

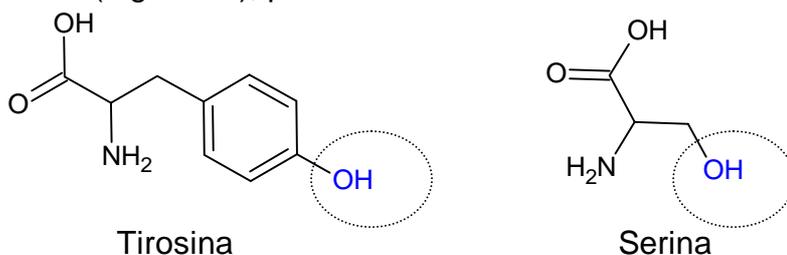
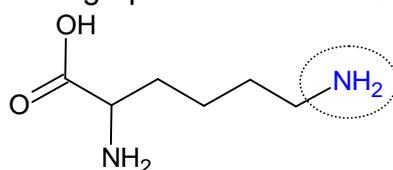


Figura 16. Estructura de los aminoácidos Tirosina y Serina.

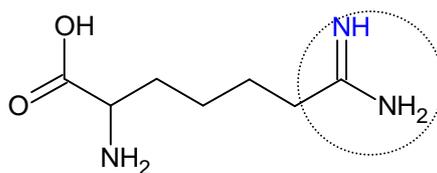
- El grupo  $\epsilon$ -amino de la lisina (Figura 17), se protona bajo condiciones fisiológicas, por lo que se puede esperar una fuerte interacción electrostática con las cargas negativas de los grupos fosfato del ADN.<sup>59,60.</sup>



Lisina

Figura 17. Estructura de la lisina.

- El grupo guanidino de la arginina (Figura 18) puede interactuar con los anillos aromáticos de las bases del ADN mediante sus electrones  $\pi$ .<sup>61-64</sup>



Arginina

Figura 18. Estructura de la Arginina, se destaca el grupo guanidino.

La síntesis de conjugados de aminoácidos también puede ser benéfica para incrementar la absorción intestinal, además para mejorar las propiedades de unión con sus posibles blancos.

Por otra parte, hasta ahora es poco conocido el fenómeno de intercalación entre intercalantes quirales y el ADN,<sup>65-68</sup> es importante resaltar que los aminoácidos contienen centros quirales, lo cual permite que desempeñen un papel importante en los sistemas biológicos, asimismo el ADN es una molécula quiral.



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó anteriormente (tablas 5 y 6) entre las modificaciones que se han realizado a la posición dos del núcleo de tiazoloquinolina se encuentran: remoción del grupo metiltio, lo cual disminuye de forma importante la actividad citotóxica; metiltio derivados, los cuales presentan actividad biológica, al igual que los que contienen heterociclos saturados, sin embargo es menor a la observada en los derivados que tienen las cadenas de *N,N*-dietilaminoetilamina, *N,N*-dietilaminopropilamina, 2-(pirrolidin-1-il)etilamina y 2-(piperidinil-1-il)etilamina, inclusive en algunos de estos derivados se observó una mejor actividad citotóxica en comparación con el compuesto de referencia.

Además, de acuerdo con los datos presentados por Lira-Rocha y colaboradores, la actividad citotóxica puede modularse mediante el patrón de sustitución en el anillo de anilina, siendo la posición 3' la que más favorece dicha actividad.

Estas observaciones ponen de manifiesto la importancia de la posición 2 para la actividad biológica de los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, adicionalmente la incorporación de residuos de aminoácidos a la posición dos del núcleo tricíclico resulta atractiva, pues los aminoácidos poseen una gama de cadenas estructuralmente diferentes, que podrían establecer una interacción más específica con el ADN además de incrementar su solubilidad, citotoxicidad y captación celular.

Por lo anterior, en el presente trabajo se propuso la incorporación de glicinato de etilo en la posición dos del núcleo de tiazoloquinolina, además de la variación del patrón de sustitución en el anillo de anilino, que como ya se mencionó, influye en las propiedades citotóxicas de este tipo de compuestos.



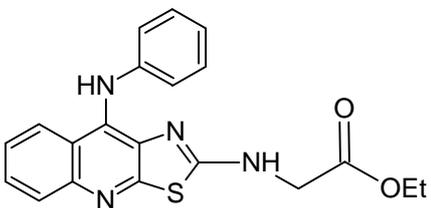
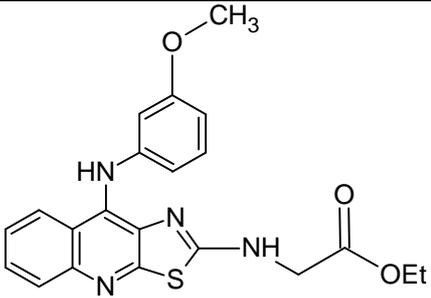
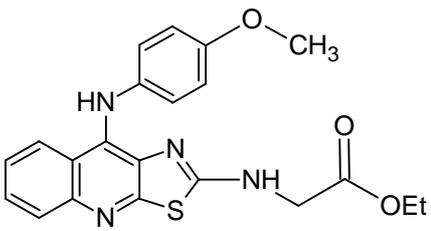
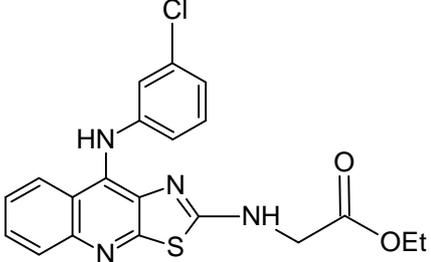
## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo General:

- Sintetizar y caracterizar derivados de 9-anilino[tiazolotiazolo[5,4-*b*]quinolina-2-il]amino acetato de etilo, como potenciales agentes antitumorales.

### 4.2 Objetivos Particulares;

- Sintetizar los siguientes compuestos:

Compuesto	Nombre
	{9-anilino[tiazolotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il]amino acetato de etilo (VIa)
	{9-[(3-metoxifenil)amino]tiazolotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il]amino acetato de etilo (VIb)
	{9-[(4-metoxifenil)amino]tiazolotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il]amino acetato de etilo. (VIc)
	{9-[(3-clorofenil)amino]tiazolotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il]amino acetato de etilo. (VI d)



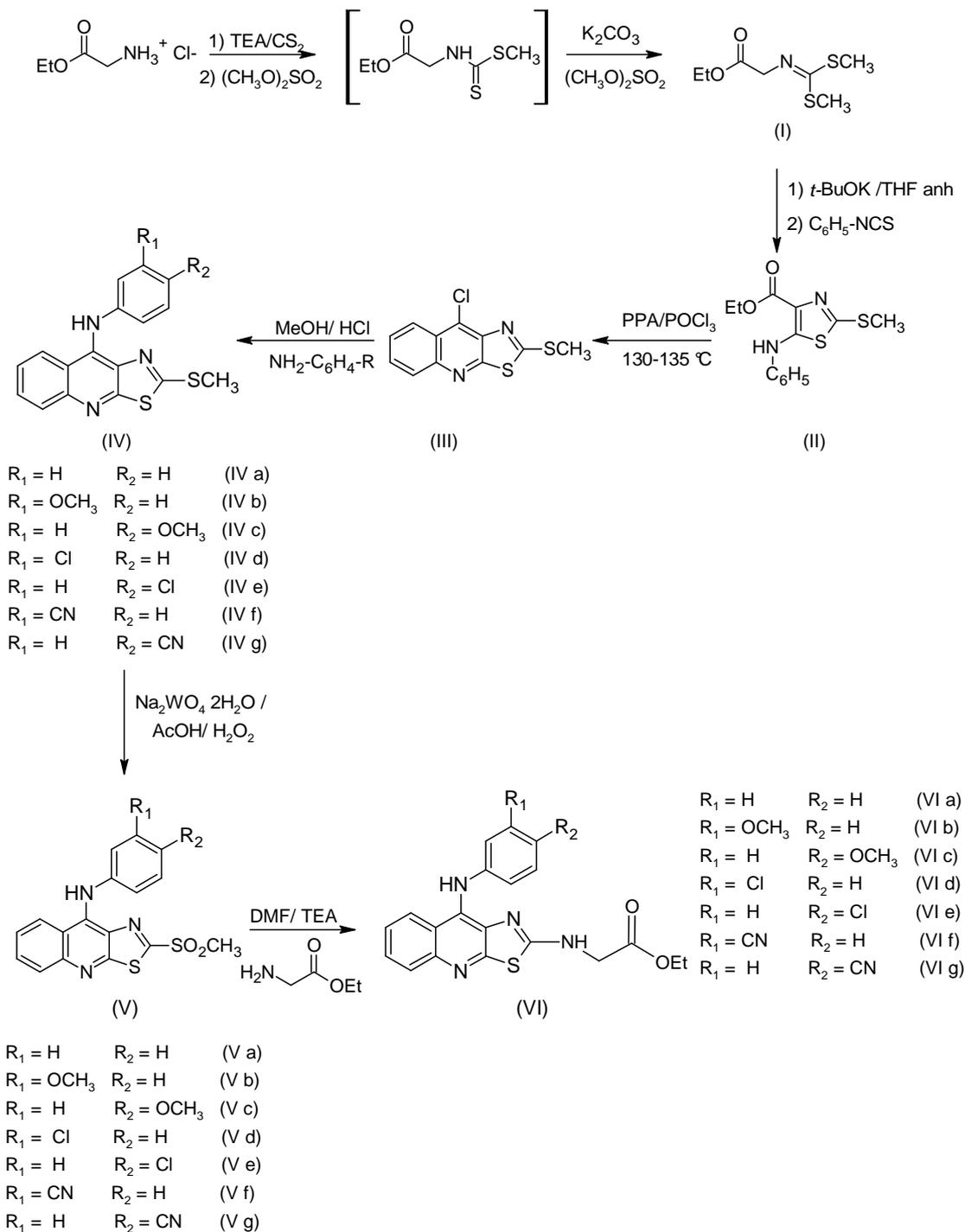
Compuesto	Nombre
	{9-[(4-clorofenil)amino]tiazolo [5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il)}amino acetato de etilo. (VIe)
	{9-[(3-cianofenil)amino]tiazolo [5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il)}amino acetato de etilo. (VI f)
	{9-[(4-cianofenil)amino]tiazolo [5,4- <i>b</i> ]quinolina-2-il)}amino acetato de etilo. (VI g)

- Caracterizar los compuestos obtenidos, mediante sus constantes físicas y espectroscópicas (IR, RMN, EM).



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los compuestos propuestos fueron obtenidos de acuerdo con la metodología indicada en el esquema 1.



Esquema 1. Ruta General de síntesis.



### 5.1 Intermediarios

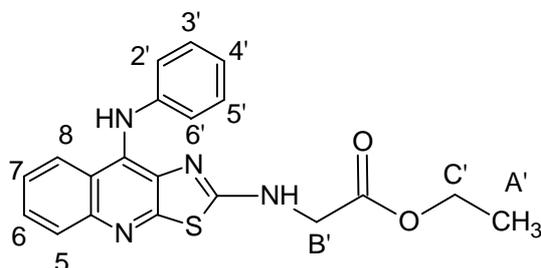
El intermediario I se obtuvo mediante una modificación a la técnica anteriormente reportada,<sup>52,55,56</sup> utilizando sulfato de dimetilo en lugar de yoduro como agente metilante, esta modificación ofrece algunas ventajas como lo es la disminución en el costo de la obtención de este intermediario, al emplear un reactivo relativamente más económico que el yoduro de metilo, sin embargo el rendimiento disminuye a 70.8% (90% lit.<sup>52,54,55</sup>)

Los intermediarios II, III y IV fueron obtenidos por medio de métodos previamente reportados,<sup>52,54,55</sup> y se caracterizaron mediante cromatografía en capa fina comparativa y punto de fusión. La obtención de los compuestos de la serie V se realizó mediante la oxidación del grupo metiltio a la correspondiente sulfona, para lo cual se utilizó  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$  empleando como medio de reacción ácido acético glacial, esta oxidación ha sido reportada como selectiva de los derivados metiltio a sus correspondientes sulfonas.<sup>55,69,70</sup> Esta oxidación es crucial ya que el desplazamiento del grupo metiltio se realiza de manera más eficiente al transformarlo a la sulfona, para posteriormente y mediante una sustitución nucleofílica aromática incorporar una amina alifática.<sup>55</sup>

Los compuestos de la serie VI se obtuvieron mediante el uso de DMF como medio de reacción y se evaluó la incorporación del éster de glicina a temperatura ambiente y a 50°C, en ambos casos se llevó a cabo la incorporación, con rendimientos similares, sin embargo el tiempo de reacción disminuye de 48 a 12 horas, es importante mencionar que si la temperatura se incrementa demasiado se generan varios subproductos disminuyendo el rendimiento de forma considerable.

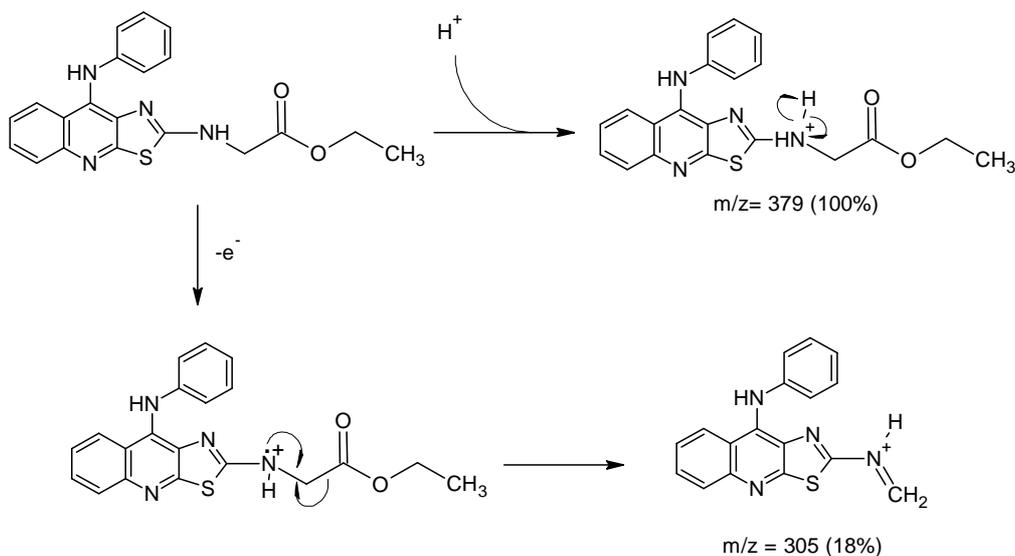


## 5.2 ({9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolin-2-il})amino acetato de etilo (VIa)



El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna abierta, se obtuvieron 60 mg (33.3%) de un sólido amorfo, color amarillo y punto de fusión de 176-178°C,  $R_f = 0.53$  (sistema de elución VIII). En su espectro de IR se observa a  $3318\text{ cm}^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observa la desaparición de las bandas características de la sulfona en  $1317$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ , también se observa la banda característica del grupo carbonilo a  $1723\text{ cm}^{-1}$  y dos bandas características de la vibración C-O a  $1214$  y  $1192\text{ cm}^{-1}$ .

En su espectro de masas se observa el pico base a  $m/z = 379$  (100%), el cual corresponde al  $M^+ + 1$  y el ion molecular a  $m/z = 378$ , que está en concordancia con el peso molecular del compuesto, con una abundancia relativa de 64%, el patrón de fragmentación propuesto se presenta a continuación:





En la Tabla 7 se listan las señales de su espectro de RMN  $^1\text{H}$ :

Tabla 7. Señales de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto VIa

Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constante de acoplamiento (Hz)
A'	1.12	t	7.05
B' y C'	4.03	m	-----
3', 4' y 5'	6.8	m	-----
2' y 6'	7.12	m	-----
H-7	7.39	ddd	8.5, 6.95, 1.5
H-6	7.54	ddd	8.4, 6.8, 1.6
H-5	7.84	dd	8.6, 0.8
H-8	8.04	dd	8.65, 0.79
Ar-N-H	8.52	s	-----
Alif-N-H	8.62	t	5.9

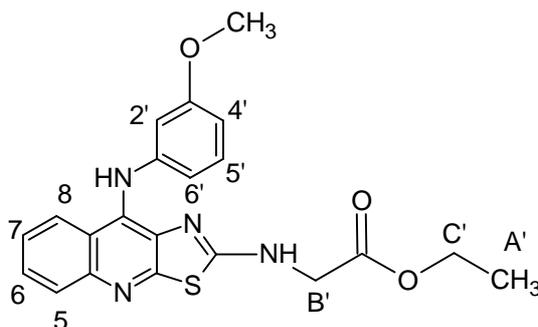
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , en la región alifática, se observa a 1.12 ppm una señal triple que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo de la cadena ( $J= 7.05$  Hz) ubicada en la posición dos del sistema tricíclico (protones A'); a 4.03 ppm una señal aparentemente múltiple que integra para cuatro protones, sin embargo es resultado del traslape de una señal doble y una cuádruple que corresponde a los protones de los grupos metileno B' y C', respectivamente. En la zona aromática, a 6.8 ppm se observa una señal múltiple que integra para tres protones y se asigna a los protones 3', 4' y 5' y la señal múltiple a 7.12 ppm que integra para dos protones corresponde a los protones 2' y 6'. Todos estos protones forman parte del grupo anilino.

Con base en lo reportado en trabajos previos, las señales de los protones del sistema de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se asignaron de la siguiente manera: a 7.39 ppm una señal doble de doble de dobles ( $J= 8.5, 6.95, 1.5$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-7; a 7.54 ppm una señal doble de doble de dobles ( $J= 8.4, 6.8, 1.6$  Hz) asignada a H-6; a 7.84 ppm una señal doble de dobles ( $J= 8.61, 0.78$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-5; a 8.04 ppm una señal doble de dobles ( $J= 8.61, 0.78$ ) que integra para un protón y se asigna a H-8; a 8.52 ppm una señal simple que integra para un protón y corresponde al protón del amino de la anilina; a 8.62 una señal triple ( $J= 5.9$  Hz) que integra para un protón que corresponde al protón de la amina



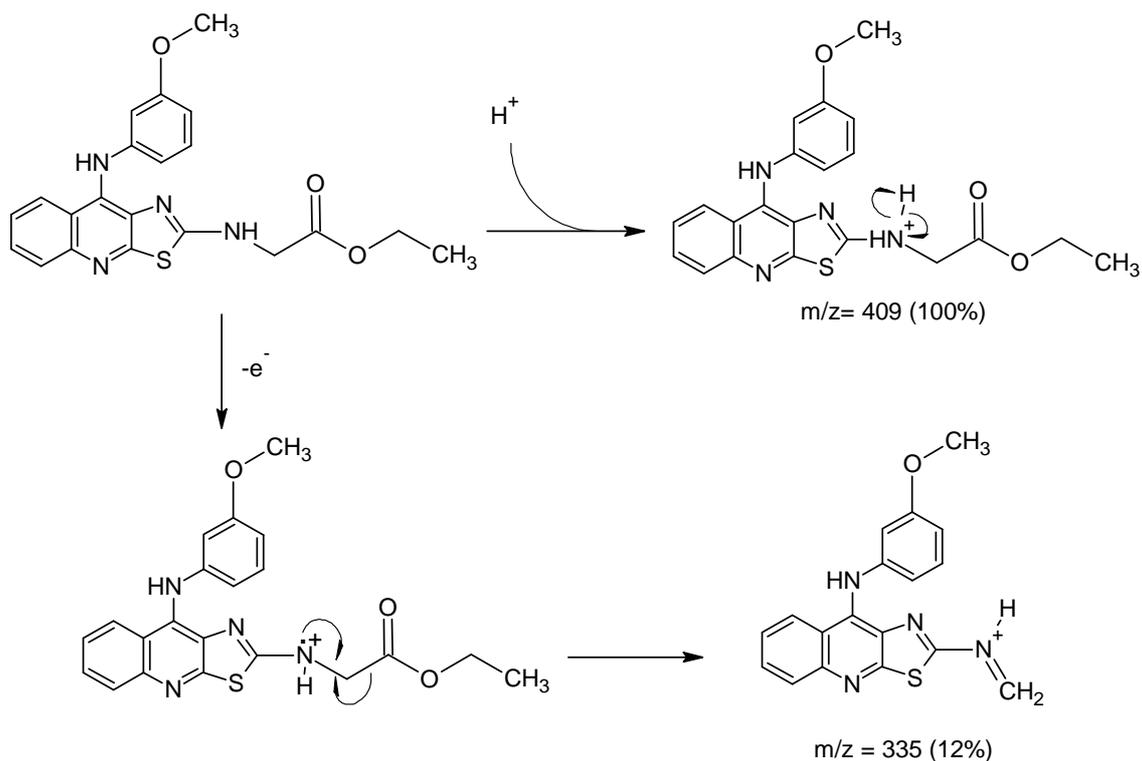
secundaria de la posición 2 del núcleo tricíclico, estas dos últimas señales se observa su desaparición al agregar  $D_2O$ .

### 5.3 ({9-[(3-metoxifenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI b)



El compuesto se purificó mediante cromatografía de columna abierta obteniendo 100 mg (35%) de un sólido amorfo de coloración amarilla y punto de fusión de 179-180°C,  $R_f = 0.71$  (sistema VIII). En su espectro de IR se observa a  $3354\text{ cm}^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, las bandas  $2901\text{ cm}^{-1}$ ,  $2925\text{ cm}^{-1}$ ,  $2983\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a las vibraciones C-H y a  $2828\text{ cm}^{-1}$  una banda correspondiente a C-H unido a O, además se observa la desaparición de las bandas características de la sulfona en  $1317$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ , también se observa la banda característica del grupo carbonilo a  $1732\text{ cm}^{-1}$  y dos bandas características de la vibración C-O a  $1216$  y  $1199\text{ cm}^{-1}$ .

En su espectro de masas se observa a  $m/z = 409$  el pico base (100%), el cual corresponde al  $M^+ + 1$  y a  $m/z = 408$  el ion molecular con una abundancia relativa de 74 %, el cual corresponde al peso molecular de la estructura propuesta, el patrón de fragmentación propuesto para este compuesto es el siguiente:



En la Tabla 8 se listan las señales de su espectro de RMN  $^1H$ :

Tabla 8. Señales de RMN  $^1H$  para el compuesto VIb

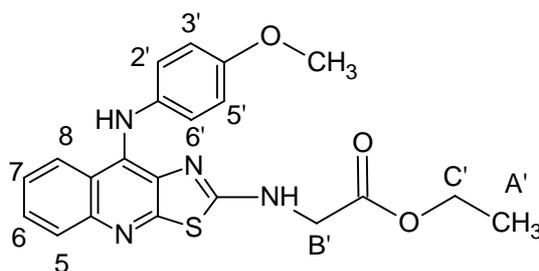
Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constantes de acoplamiento (Hz)
A'	1.12	t	7.04
Ar-OMe	3.61	s	-----
C'	4.03	c	7.04
B'	4.08	d	5.9
2', 4' y 6'	6.36	m	-----
5'	7.0	m	-----
H-7	7.39	ddd	8.42, 6.85, 1.37
H-6	7.54	ddd	8.3, 6.7, 1.6
H-5	7.84	dd	8.65, 0.75
H-8	8.0	dd	8.6, 0.8
Ar-N-H	8.48	s	-----
Alif-N-H	8.67	t	5.85

En el espectro de RMN  $^1H$  en la región alifática se observa a 1.12 ppm una señal triple ( $J = 7.04$  Hz) que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo de la cadena ubicada en la posición dos del sistema tricíclico (protones A'); a 3.61 ppm una señal simple que integra para tres protones que corresponde a las protones del grupo  $OCH_3$ ; a 4.03 ppm una señal cuádruple



( $J = 7.04$  Hz) que integra para dos protones y corresponde al grupo metileno (protones C'); a 4.08 ppm una señal doble ( $J = 5.9$  Hz) que integra para dos protones que se asigna al grupo metileno (protones B'), esta señal se observa como una señal simple al realizar el intercambio con  $D_2O$ ; a 6.36 ppm una señal múltiple que integra para tres protones que corresponde a los protones H-2', H-4' y H-6'; a 7 ppm una señal aparentemente múltiple que integra para un protón que corresponde a H-5'; a 7.39 ppm una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.42, 6.85, 1.37$  Hz) que integra para un protón que se asigna a H-7; a 7.54 una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.3, 6.7, 1.6$  Hz) que integra para un protón y que corresponde a H-6; a 7.84 una señal doble de dobles ( $J = 8.65, 0.75$  Hz) que integra para un protón y que se asigna a H-5; a 8 ppm una señal doble de dobles ( $J = 8.6, 0.8$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-8. A 8.48 ppm una señal simple que integra para un protón y corresponde al hidrógeno de la anilina; a 8.67 una señal triple ( $J = 5.85$  Hz) que integra para un protón que corresponde al hidrógeno de la amina secundaria de la posición dos del núcleo tricíclico, la desaparición de estas dos últimas señales se observa al agregar  $D_2O$ .

#### 5.4 ((9-[(4-metoxifenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina-2-il)amino acetato de etilo. (VIc)

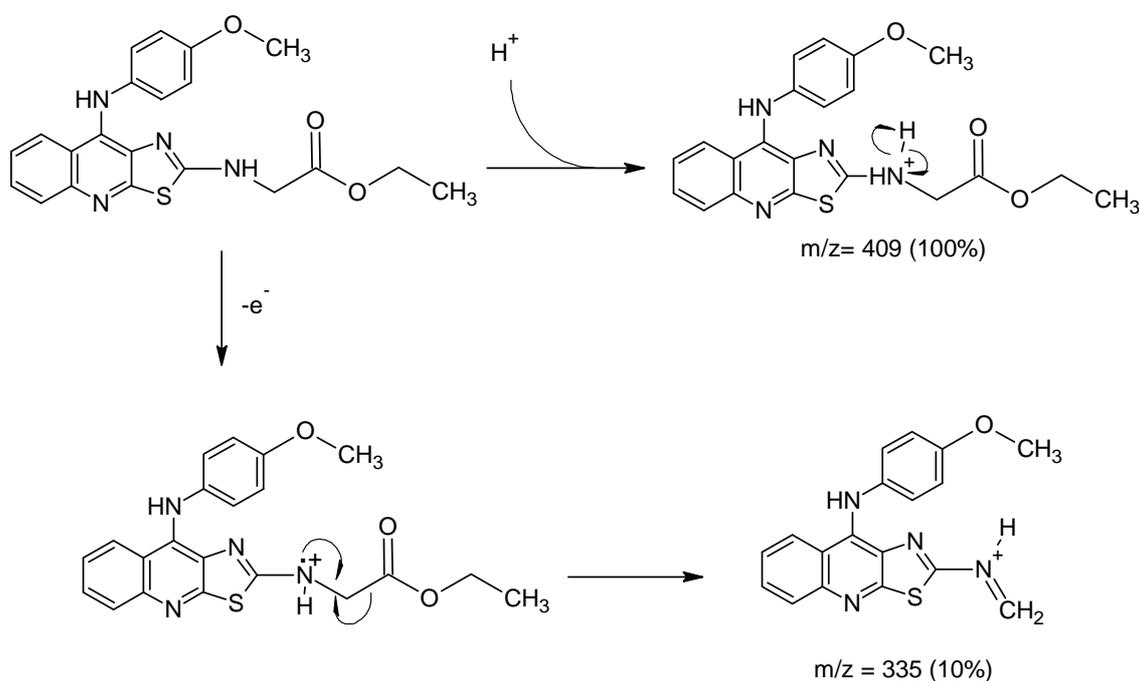


El compuesto se purificó mediante cromatografía de columna obteniendo 110 mg (38.6%) de un sólido amorfo de coloración amarilla y punto de fusión de 180-181°C,  $R_f = 0.73$  (sistema VIII). En su espectro de IR se observa a 3356  $cm^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, a 2905  $cm^{-1}$ , 2924  $cm^{-1}$ , 2980  $cm^{-1}$  las bandas correspondientes a la vibración C-H y a 2836  $cm^{-1}$  una banda correspondiente a C-H unido a O, además se observa la



desaparición de las bandas características de la sulfona en  $1317$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ , también se observa la banda característica del grupo carbonilo a  $1738\text{ cm}^{-1}$  y dos bandas características de la vibración C-O a  $1219$  y  $1189\text{ cm}^{-1}$ .

En su espectro de masas se observa a  $m/z = 409$  (100%) el pico base que corresponde al  $M^+ + 1$  y a  $m/z = 408$  el ion molecular con una abundancia relativa de 84% el cual corresponde a la masa molecular del compuesto propuesto, el patrón de fragmentación propuesto se presenta a continuación:



En la Tabla 9 se listan las señales de su espectro de RMN  $^1H$ :

Tabla 9. Señales de RMN  $^1H$  para el compuesto VIc

Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constante de acoplamiento (Hz)
A'	1.14	t	7.2
Ar-OMe	3.69	s	-----
C'	4.0	c	7.03
B'	4.04	s	-----
2' y 6'	6.76	m	-----
3' y 5'	6.84	m	-----
H-7	7.33	ddd	8.41, 7.03, 1.35
H-6	7.51	ddd	8.32, 6.9, 1.47
H-5	7.79	dd	8.6, 0.8
H-8	8.04	dd	8.65, 1.15
Ar-N-H	8.32	s	-----
Alif-N-H	8.48	sa	-----



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en la región alifática se observa a 1.14 ppm una señal triple ( $J = 7.2$  Hz) que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo de la cadena ubicada en la posición dos del sistema tricíclico (protones A'); a 3.69 ppm una señal simple que integra para tres protones que corresponde a las protones del grupo  $-\text{OCH}_3$ ; a 4.0 ppm una señal simple, la cual integra para dos protones que se asigna al grupo metileno (protones B'); a 4.04 ppm una señal cuadruple ( $J = 7.03$  Hz) que integra para dos protones y corresponde al grupo metileno (protones C').

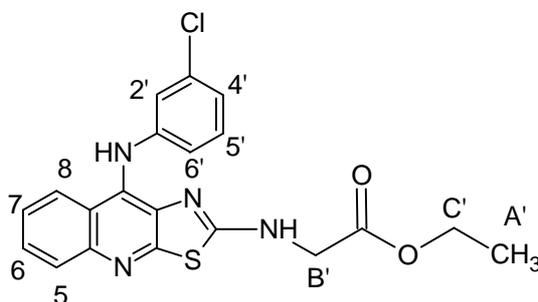
En la zona aromática se observa a 6.76 ppm una señal múltiple que integra para dos protones que corresponde a los protones 2' y 6'; a 6.84 ppm una señal múltiple que integra para dos protones que corresponde a 3' y 5'.

Con respecto a las señales del sistema de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se tiene a 7.33 ppm una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.41, 7.03, 1.35$  Hz) que integra para un protón que se asigna a H-7; a 7.51 una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.32, 6.9, 1.47$  Hz) que integra para un protón y que corresponde a H-6; a 7.79 ppm una señal doble de dobles ( $J = 8.6, 0.8$  Hz) que integra para un protón y que se asigna a H-5; a 8.04 ppm una señal doble de dobles ( $J = 8.65, 1.15$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-8.

También se observa una señal simple a 8.32 ppm que integra para un protón y corresponde a un protón unido a un nitrógeno que pertenece al residuo de *p*-anisidina; a 8.48 ppm una señal ancha, la cual integra para un protón y que corresponde al hidrógeno de la amina secundaria de la posición dos del núcleo tricíclico, la desaparición de estas dos señales se observa al adicionar  $\text{D}_2\text{O}$ .

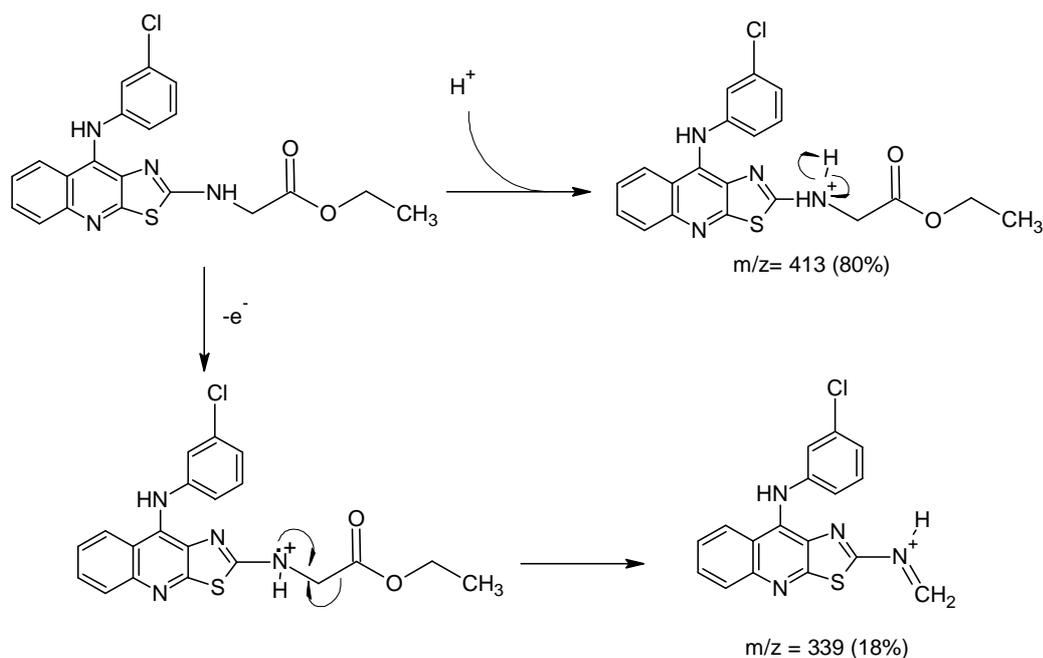


### 5.5 ({9-[(3-clorofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VIId)



El compuesto se purificó mediante recristalización con acetato de etilo obteniendo 95 mg (38%) de un sólido amorfo de coloración amarilla y punto de fusión de 83-85°C,  $R_f = 0.51$  (sistema VIII). En su espectro de IR se observa a  $3345\text{ cm}^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observa la desaparición de las bandas características de la sulfona en  $1317$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ , también se observa la banda característica del grupo carbonilo a  $1735\text{ cm}^{-1}$  y la banda correspondiente a la vibración C-Cl a  $754\text{ cm}^{-1}$ .

En su espectro de masas se observó a  $m/z = 413$  el pico base (82%) que corresponde al  $M^+ + 1$  y el ion molecular a 412 con una abundancia relativa del 66%, el patrón de fragmentación propuesto se muestra a continuación:





En la Tabla 10 se listan las señales de su espectro de RMN  $^1\text{H}$ :

Tabla 10. Señales de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto VI d

Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constantes de acoplamiento (Hz)
A'	1.11	t	7.04
B' y C'	4.01	m	-----
6'	6.66	dd	8.22, 1.17
2' y 4'	6.78	m	-----
5'	7.11	t	8.22
H-7	7.45	ddd	8.38, 6.92, 1.37
H-6	7.57	ddd	8.19, 6.85, 1.38
H-5	7.86	dd	8.61, 0.76
H-8	8.07	dd	8.58, 0.79
Alif-N-H	8.74	t	5.85
Ar-N-H	8.8	s	-----

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en la región alifática se observa a 1.11 ppm una señal triple ( $J = 7.04$  Hz) que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo de la cadena ubicada en la posición dos del sistema tricíclico (protones A'); a 4.01 ppm una señal múltiple, debido al traslape de una señal cuádruple y una señal doble, la cual integra para cuatro protones y corresponde a grupos metilenos (protones B' y C'); a 6.66 ppm una señal doble de doble ( $J = 8.22, 1.17$  Hz) que integra para un protón que corresponde al H-6'; a 6.78 ppm una señal múltiple que integra para dos protones que corresponde a H-2' y H-4'; una señal triple a 7.11 ppm ( $J = 8.22$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-5'.

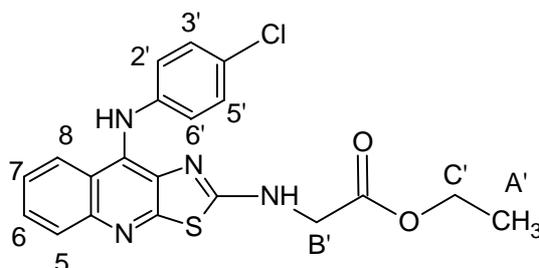
Las señales del núcleo tricíclico se asignaron de la siguiente forma: la señal doble de doble de dobles a 7.45 ppm ( $J = 8.38, 6.92, 1.37$  Hz) que integra para un protón se asigna a H-7; a 7.57 una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.19, 6.85, 1.38$  Hz) que integra para un protón y que corresponde a H-6; a 7.86 una señal doble de dobles ( $J = 8.61, 0.76$  Hz), la cual integra para un protón y que se asigna a H-5; a 8.07 ppm una señal doble de dobles ( $J = 8.58, 0.79$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-8.

Adicionalmente a 8.74 ppm una señal triple ( $J = 5.85$  Hz) que integra para un protón y corresponde al átomo de hidrógeno de la amina secundaria de la posición dos del núcleo tricíclico; a 8.8 ppm una señal simple que integra



para un protón y que se atribuye al protón del grupo amino del residuo de la 3-cloroanilina la desaparición de estas dos señales se observa al agregar  $D_2O$ .

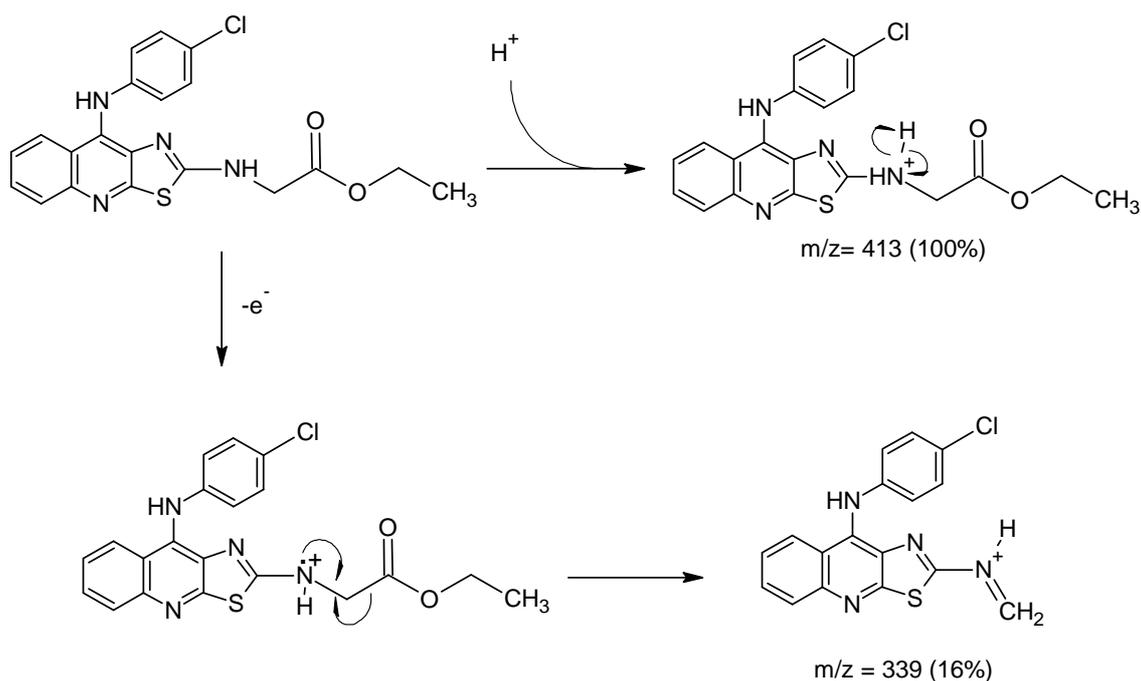
### 5.6 ({9-[(4-clorofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VIe)



El compuesto se purificó mediante recristalización con acetato de etilo obteniendo 130 mg (52%) de un sólido amorfo de coloración amarilla y punto de fusión de 94-95°C,  $R_f = 0.50$  (sistema VIII).

En su espectro de IR se observa a  $3357\text{ cm}^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observa la desaparición de las bandas características de la sulfona en  $1317$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ , también se observa la banda característica del grupo carbonilo a  $1718\text{ cm}^{-1}$  y dos bandas características de la vibración C-O a  $1233$  y  $1207\text{ cm}^{-1}$  y la banda correspondiente a la vibración C-Cl a  $756.11\text{ cm}^{-1}$ .

En su espectro de masas se observó el pico base a 413 (100%) que corresponde al  $M^+ + 1$  y el ion molecular a 412 con una abundancia relativa del 88%. El patrón de fragmentación para este compuesto se muestra a continuación:



En la Tabla 11 se listan las señales de su espectro de RMN  $^1\text{H}$ :

Tabla 11. Señales de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto VIe

Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constantes de acoplamiento (Hz)
A'	1.13	t	7.2
B' y C'	4.02	m	-----
2' y 6'	6.77	d	9
3' y 5'	7.13	d	9
H-7	7.43	ddd	8.02, 7.24, 1.36
H-6	7.56	ddd	8.42, 6.87, 1.37
H-5	7.84	dd	8.19, 0.76
H-8	8.09	dd	8.58, 0.78
Alif-N-H	8.68	t	5.9
Ar-N-H	8.74	s	-----

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en la región alifática se observa a 1.13 ppm una señal triple ( $J = 7.2$  Hz) que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo de la cadena ubicada en la posición dos del sistema tricíclico (protones A'); a 4.02 ppm una señal aparentemente múltiple, consecuencia del traslape de una señal cuádruple y una señal doble, la cual integra para cuatro protones y corresponde a dos grupos metileno (protones B' y C'); a 6.77 ppm una señal doble ( $J = 9$  Hz) que integra para dos protones y que corresponde a

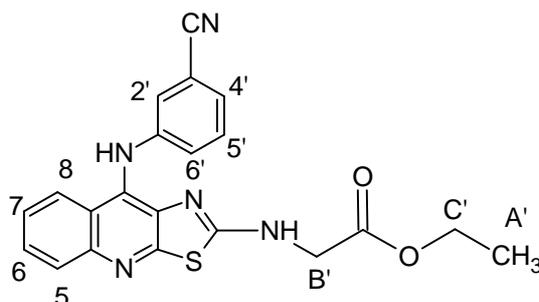


H-2' y H-6'; a 7.13 ppm una señal doble ( $J = 9$  Hz) que integra para dos protones que corresponde a H-3' y H-5'.

Con respecto a las señales del núcleo tricíclico se asignaron de la siguiente forma: a 7.43 ppm una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.02, 7.24, 1.36$  Hz) que integra para un protón y se asigna a H-7; a 7.56 una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.42, 6.87, 1.37$  Hz) que integra para un protón y que corresponde a H-6; a 7.84 ppm una señal doble de dobles ( $J = 8.19, 0.76$  Hz), la cual integra para un protón y que se asigna a H-5; a 8.09 ppm una señal doble de dobles ( $J = 8.58, 0.78$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-8.

Además, a 8.68 ppm una señal triple ( $J = 5.9$  Hz) que integra para un protón y corresponde al hidrógeno de la amina secundaria de la posición dos del núcleo tricíclico; a 8.74 ppm una señal simple que integra para un protón y que se atribuye al protón del grupo amino del residuo de la 4-cloroanilina, la desaparición de estas dos señales se observa al adicionar  $D_2O$ .

### 5.7 ({9-[(3-cianofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI f)

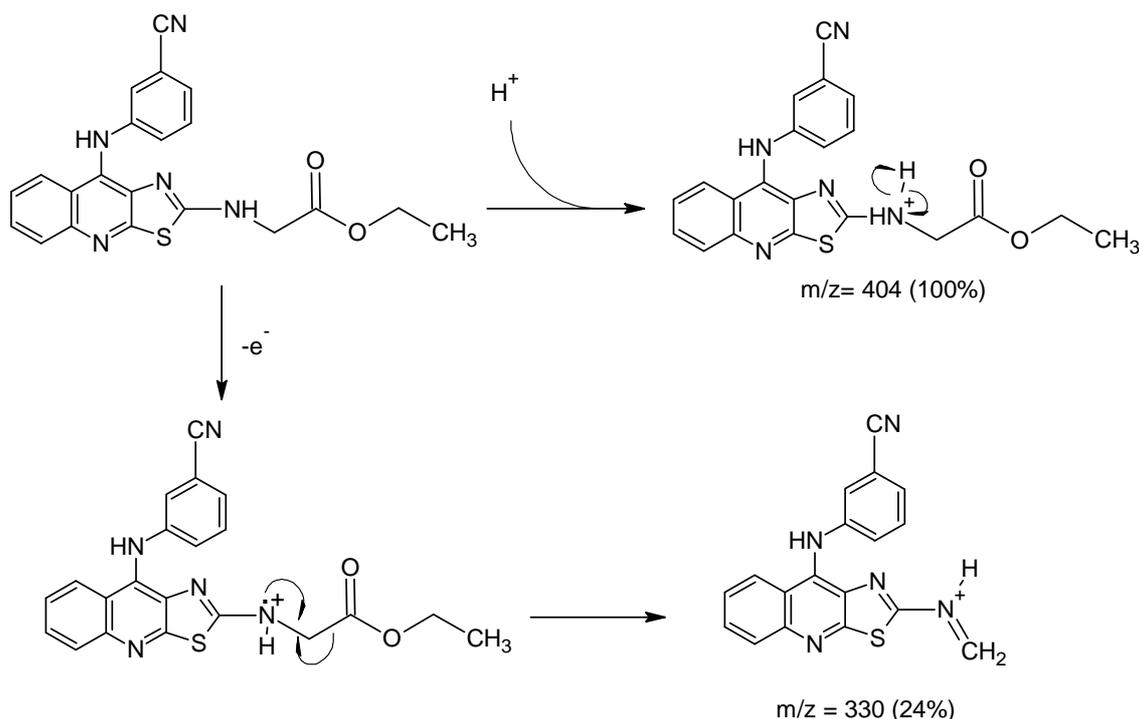


El compuesto se purificó mediante recristalización de acetato de etilo, obteniendo 100 mg (35 %) de un sólido amorfo de coloración amarilla y punto de fusión de 190-191°C,  $R_f = 0.47$  (sistema VIII). En su espectro de IR se observa a  $3340\text{ cm}^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observa la desaparición de las bandas características de la sulfona en  $1317$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ , también se observa la banda característica



del grupo carbonilo a  $1714\text{ cm}^{-1}$  y la banda a  $2231\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo nitrilo.

En su espectro de masas se observó el pico base a  $m/z = 404$  (100%) que corresponde al  $M^+ + 1$  y el ion molecular a  $m/z = 403$  con un 72% de abundancia relativa. El patrón de fragmentación para este compuesto se muestra a continuación:



En la Tabla 12 se listan las señales de su espectro de RMN  $^1H$ :

Tabla 12. Señales de RMN  $^1H$  para el compuesto VI f

Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constantes de acoplamiento (Hz)
A'	1.10	t	7.04
B' y C'	3.98	m	-----
6'	7.04	dd	8.21, 1.17
2'	7.08	dd	2.21, 1.96
4'	7.18	d	7.83
5'	7.3	t	8
H-7	7.48	ddd	8.27, 6.92, 1.17
H-6	7.59	ddd	8.4, 6.8, 1.17
H-5	7.87	dd	8.3, 0.77
H-8	8.13	dd	8.41, 1.11
Alif-N-H	8.87	t	5.87
Ar-N-H	9.02	s	-----

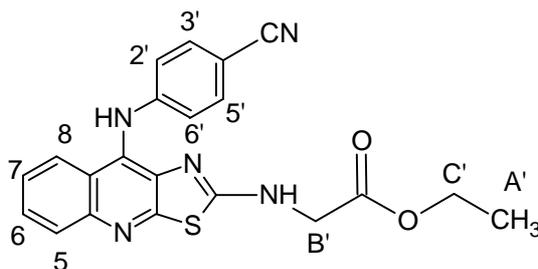


En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en la región alifática se observa a 1.10 ppm una señal triple ( $J=7.04$  Hz) que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo de la cadena ubicada en la posición dos del sistema tricíclico (protones A'); a 3.98 ppm una señal aparentemente múltiple debido al traslape de una señal cuádruple y una señal doble, la cual integra para cuatro protones y corresponde a dos grupos metileno (protones B' y C'); a 7.04 ppm una señal doble de doble ( $J= 8.21, 1.17$  Hz) que integra para un protón que corresponde al H-6'; a 7.08 ppm una señal doble de doble ( $J= 2.21, 1.96$  Hz) que integra para un protón que corresponde a H-2'; a 7.18 ppm una señal doble, que integra para un protón y corresponde a H-4', a 7.3 ppm una señal triple ( $J= 8$  Hz) que integra para un protón que corresponde a H-5' .

Las señales del núcleo tricíclico se asignaron de la siguiente forma: la señal doble de doble de dobles a 7.48 ppm ( $J= 8.27, 6.92, 1.17$  Hz) que integra para un protón se asigna a H-7; a 7.59 ppm una señal doble de doble de dobles ( $J= 8.4, 6.8, 1.17$  Hz) que integra para un protón y que corresponde a H-6; a 7.87 ppm una señal doble de dobles ( $J= 8.3, 0.77$  Hz), la cual integra para un protón y que se asigna a H-5; a 8.13 ppm una señal doble de dobles ( $J= 8.41, 1.11$  Hz) que integra para un protón y corresponde a H-8.

Además a 8.87 ppm una señal triple ( $J= 5.87$  Hz) que integra para un protón y corresponde al hidrógeno de la amina secundaria de la posición dos del núcleo tricíclico; a 9.02 ppm una señal simple que integra para un protón y que se atribuye al protón del grupo amino del residuo de la anilina, estas señales desaparecen al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ .

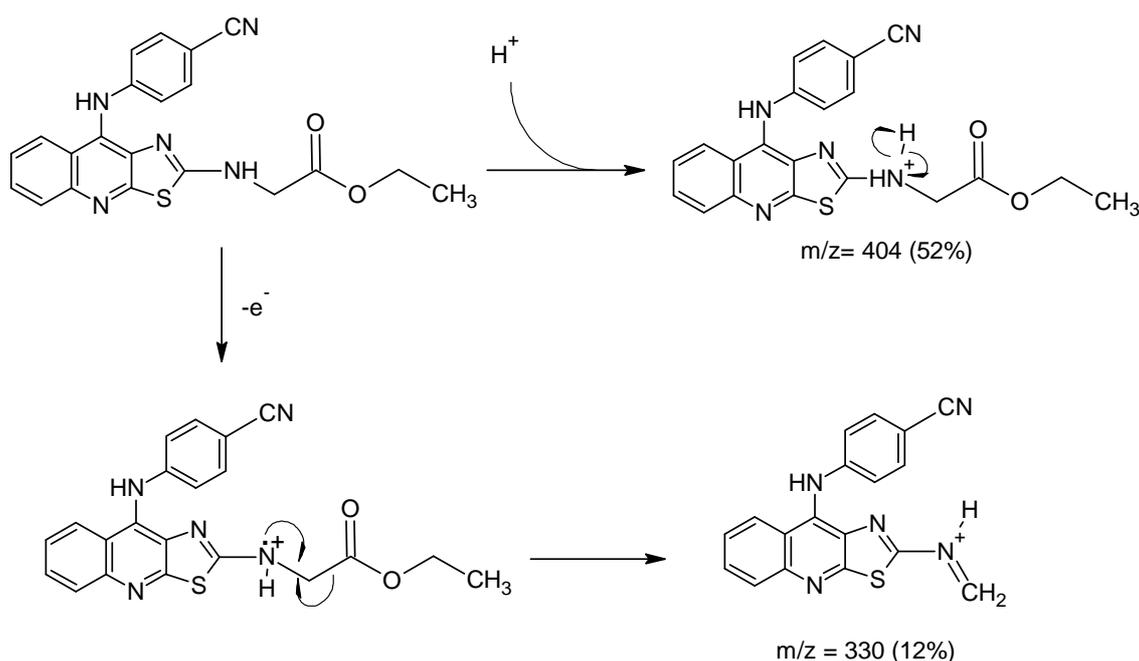
### 5.8 ({9-[(4-cianofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VIg)





El compuesto se purificó mediante recristalización de acetato de etilo obteniendo 85 mg (30%) de un sólido amorfo de coloración amarilla y punto de fusión de 188-190°C, Rf= 0.47 (sistema VIII). En su espectro de IR se observa a 3256  $\text{cm}^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observa la desaparición de las bandas características de la sulfona en 1317 y 1146  $\text{cm}^{-1}$ , también se observa la banda característica del grupo carbonilo a 1746  $\text{cm}^{-1}$  y la banda a 2215  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al grupo nitrilo.

En su espectro de masas se observó el pico base a  $m/z = 404$  (52%) que corresponde al  $M^+ + 1$  y el ion molecular a  $m/z = 403$  con un 40% de abundancia relativa. El patrón de fragmentación para este compuesto se muestra a continuación:





En la Tabla 13 se listan las señales de su espectro de RMN  $^1\text{H}$ :

Tabla 13. Señales de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto VIg

Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constantes de acoplamiento (Hz)
A'	1.11	t	6.85
B' y C'	4.01	sa	-----
2' y 6'	6.77	d	8.22
3' , 5' y H-7	7.49	d	7.83
H-6	7.60	t	8.0
H-5	7.89	d	8.22
H-8	8.08	d	7.83
Alif-N-H	8.86	sa	-----
Ar-N-H	9.31	s	-----

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en la región alifática se observa a 1.11 ppm una señal triple ( $J = 6.85$  Hz) que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo de la cadena ubicada en la posición dos del sistema tricíclico (protones A'); a 4.01 ppm una señal ancha, consecuencia del traslape de una señal cuádruple y una señal doble, la cual integra para cuatro protones y corresponde a dos grupos metileno (protones B' y C'); a 6.77 ppm una señal doble ( $J = 8.22$  Hz) que integra para dos protones y que corresponde a H-2' y H-6'; a 7.49 ppm una señal doble ( $J = 7.83$  Hz) que integra para tres protones que corresponde a H-3', H-5' y H-7.

Con respecto a las señales del núcleo tricíclico se asignaron de la siguiente forma: a 7.60 ppm una señal triple ( $J = 8$  Hz), la cual integra para un protón y se asigna a H-6; a 7.89 ppm una señal doble ( $J = 8.22$  Hz) que integra para un protón y que corresponde a H-5; a 8.08 ppm una señal doble ( $J = 8.83$  Hz), la cual integra para un protón y que se asigna a H-8.

Asimismo a 8.86 ppm una señal ancha que integra para un protón y corresponde al hidrógeno de la amina secundaria de la posición dos del núcleo tricíclico; a 9.31 ppm una señal simple que integra para un protón y que se atribuye al protón del grupo amino del residuo de la anilina, la desaparición de estas dos señales se observa al realizar la adición de  $\text{D}_2\text{O}$ .



Un análisis global de los desplazamientos de los protones del núcleo de tiazoloquinolina, indica que el patrón de sustitución en el anillo de anilina no afecta dichos desplazamientos, dada la similitud que se observa de estos valores (Tabla 14). Sin embargo es pertinente mencionar que los desplazamientos de estos protones en el compuesto 9-clorotiazoloquinolina (compuesto III) se encuentran a campo más bajo en comparación con los de los nuevos compuestos, de lo que se deduce que el átomo de cloro ejerce un efecto de desprotección sobre dichos protones.

Sin embargo este efecto también pudiera deberse a la presencia del sustituyente en 2, el glicinato de etilo, por lo que se decidió comparar los desplazamientos de los protones del núcleo de tiazoloquinolina con los de su análogo X, los cuales mostraron desplazamientos muy parecidos al de los nuevos compuestos, por lo que se podría pensar que este sustituyente no influye en los desplazamientos de los protones del núcleo tricíclico, no obstante al comparar estos datos con los reportados para análogos sin sustituyente (compuesto XI) en dicha posición, se observó que los desplazamientos de los protones 5,6, 7 y 8 en los compuestos novedosos se desplazan ligeramente a campo alto sugiriendo un efecto de protección por parte del NH alif., es importante mencionar, que para corroborar esta suposición se deben hacer estudios más específicos.

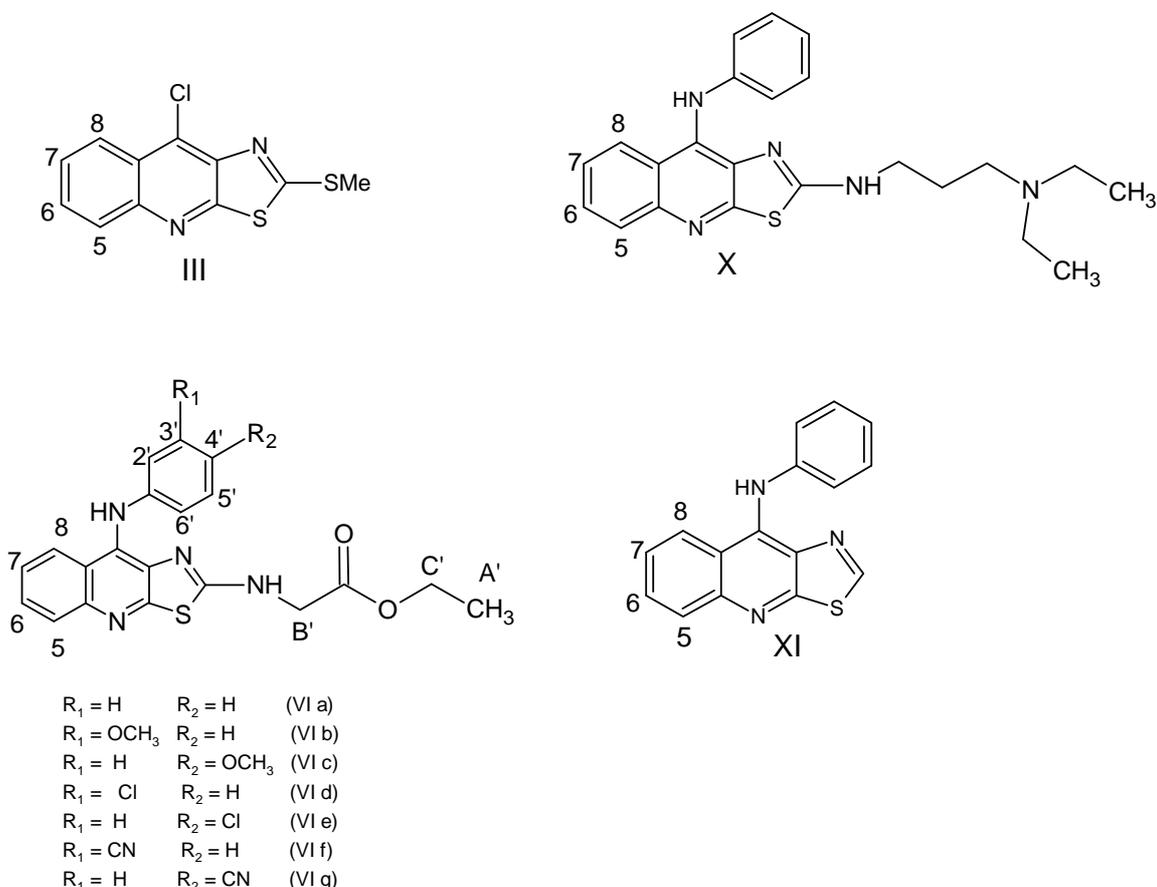
Por otra parte, los desplazamientos químicos de los protones A', B' y C' de la cadena en la posición 2 son muy similares entre si por lo que se puede considerar que no se ven afectados por el sustituyente de la anilina incorporada en 9, no obstante esta tendencia no se aplica al protón NH-alif, cuyos desplazamientos, para el caso en el que el anillo de anilina se encuentra sustituido en 4', se ven desplazados ligeramente hacia campo alto, lo que sugiere un efecto de protección por parte del anillo aromático, el cual adopta probablemente una conformación la cual depende del sustituyente, esta suposición es factible debido a que en estudios de modelado molecular de compuestos análogos a los del presente estudio, se observó una alta correlación entre la conformación del anillo de anilina con el patrón de sustitución y a su vez con la constante de Hammett, lo cual puede deberse a



que el anillo de anilina no se encuentra ortogonal al sistema tricíclico sino más bien oblicuo, como se ha observado para los derivados con un grupo metiltilio.<sup>50</sup>

Otra observación digna de mención es la aparente relación entre el patrón de sustitución en el anillo de anilina y el desplazamiento del protón Ar-NH-Ar, ya que en los compuestos con un grupo -OMe este protón está desplazado a campo alto, considerando al protón del grupo anilino sin sustituyente como patrón, mientras que en los compuestos con un átomo de cloro o un grupo ciano se encuentran a campo más bajo. Este comportamiento se puede atribuir a un efecto electrónico por parte de los sustituyentes en el anillo de anilina, y conduce a suponer que el efecto de conjugación de la amina está orientado hacia la anilina y no hacia el triciclo.

Tabla 14. Señales de RMN <sup>1</sup>H del compuesto III, X, XI y compuestos VIa-VIb. (DMSO-d<sub>6</sub>, desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J en Hertz)





## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



	III <sup>7</sup> <sub>3</sub>	X <sup>72</sup>	XI <sup>74</sup>	Vla	Vlb	Vlc	Vld	Vle	Vlf	Vlg
H-5	8.0 5 d J=8.7	7.9 dd J=8.7, 8.9	8.0 dd J=7.8, 0.8	7.84 dd J=8.6, 0.8	7.84 dd J=8.65, 0.75	7.79 dd J=8.6, 0.8	7.86 dd J=8.61, 0.76	7.84 dd J=8.19, 0.76	7.87 dd J=8.3, 0.77	7.89 d J=8.22
H-6	7.7 dd J=8.7, 6.9	7.5 ddd J=8.4, 6.9, 1.5	7.8 ddd J=8.1, 7.2, 0.9	7.54 ddd J=8.4, 6.8, 1.6	7.54 ddd J=8.3, 6.7, 1.6	7.51 ddd J=8.32, 6.9, 1.47	7.57 ddd J=8.19, 6.85, 1.38	7.56 ddd J=8.42, 6.87, 1.37	7.59 ddd J=8.4, 6.8, 1.17	7.60 t J=8.0
H-7	7.6 5 dd J=8.7, 6.9	7.4 ddd J=8.4, 6.9, 1.5	7.6 ddd J=8.1, 7.2, 0.9	7.39 ddd J=8.5, 6.95, 1.5	7.39 ddd J=8.42, 6.85, 1.37	7.33 ddd J=8.41, 7.03, 1.35	7.45 ddd J=8.38, 6.92, 1.37	7.43 ddd J=8.02, 7.24, 1.36	7.48 ddd J=8.27, 6.92, 1.17	7.49 d J=7.83
H-8	8.3 5 d J=8.7	8.0 dd J=8.7, 0.9	8.4 d J=8.4	8.04 dd J=8.65, 0.79	8.0 dd J=8.6, 0.8	8.04 dd J=8.65, 1.15	8.07 dd J=8.58, 0.79	8.09 dd J=8.58, 0.78	8.13 dd J=8.41, 1.1	8.08 d J=7.83
A'	-----	-----	-----	1.12 t J=7.05	1.12 t J=7.04	1.14 t J=7.2	1.11 t J=7.04	1.13 t J=7.2	1.10 t J=7.04	1.11 t J=6.85
B'	-----	-----	-----	4.03 m	4.08 d J=5.9	4.04 s	4.01 m	4.02 m	3.98 m	4.01 sa
C'	-----	-----	-----	4.03 m	4.03 c J=7.04	4.0 c J=7.03	4.01 m	4.02 m	3.98 m	4.01 sa
NH Ar	-----	8.5 s	9.7 s	8.52 s	8.48 s	8.32 s	8.8 s	8.74 s	9.02 s	9.31 s
NH Alif	-----	8.3 t J=5.9	-----	8.62 t J=5.9	8.67 t J=5.85	8.48 sa	8.74 t J=5.85	8.68 t J=5.9	8.87 t J=5.87	8.86 sa



Por otra parte, en relación a los bajos rendimientos obtenidos durante la incorporación del ester de aminoácido (Tabla 15) es pertinente mencionar que para esta transformación se ensayaron diversos medios (THF, CH<sub>3</sub>CN, DMSO) de reacción con el fin de incrementar el rendimiento del producto deseado, sin embargo en todos los casos los resultados fueron infructuosos, ya que siempre se obtenían varios subproductos que dificultaban el proceso de purificación siendo la DMF el disolvente que presentó menos inconvenientes. Por ejemplo, uno de los subproductos tenía un R<sub>f</sub> en CCF similar al del producto esperado, reflejándose en una polaridad semejante que no permitía una purificación por recristalización que diera buenos rendimientos, esto también se vio reflejado en la purificación por cromatografía en columna abierta.

Tabla 15. Rendimientos obtenidos en la incorporación de Glicinato de etilo.

Compuesto	Rendimiento
VIa	33%
VIb	35%
VIc	38.6%
VI d	38%
VIe	52%
VI f	35%
VI g	30%



---

---

## 1. PARTE EXPERIMENTAL

### 1.1 Reactivos y equipo

Todas las materias primas utilizadas se adquirieron comercialmente en grado reactivo.

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

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , así como la preparación de las muestras para el análisis de Resonancia Magnética Nuclear de Líquidos, se realizó en un aparato Varian VxR 300S (400 MHz), en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM. Los desplazamientos químicos están dados en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de señales se expresa como s = señal simple, sa = señal ancha, c = señal cuádruple, d = señal doble, dd = señal doble de doble, ddd = señal doble de doble de doble, t = señal triple, q = señal quíntuple, m = señal múltiple. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolvente dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron determinados en un equipo Nicolet FT5SX en pastilla de KBr y las unidades se reportan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de masas se determinaron mediante Bombardeo con Átomos Rápidos (FAB), en un espectrómetro de masas JOEL Sx102, empleando como matriz alcohol 3-nitrobencílico. El ion molecular se indica como  $\text{M}^+$ . La nomenclatura se indica como  $m/z$  = masa/carga, con su respectiva abundancia relativa.



## 1.2 Cromatografía

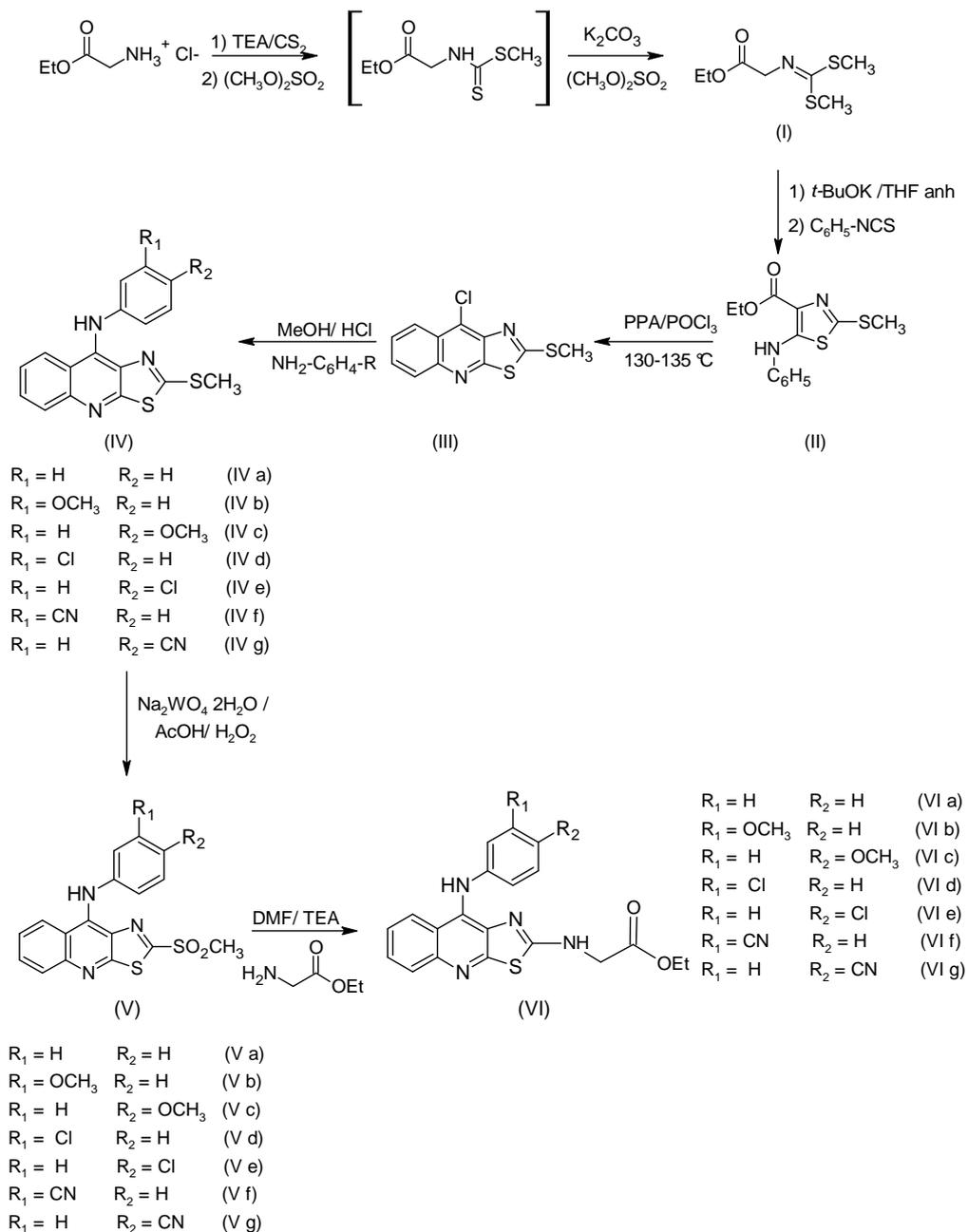
Para la cromatografía de capa delgada se utilizaron placas de vidrio recubiertas de gel de sílice (Aldrich) con un espesor de 0.2 mm y con indicador de UV, para su visualización se empleó una lámpara de luz UV. En el caso de la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Merck 60 malla 70-230.

Tabla 16. Sistemas de elución empleados.

Sistema	Mezcla de disolventes	Proporción
I	Diclorometano/Metanol	9:1
II	Hexano/acetato de etilo	1:1
III	Hexano/acetato de etilo	8:2
IV	Hexano/acetato de etilo	7:3
V	Hexano/acetato de etilo	9:1
VI	Diclorometano/metanol	99:1
VII	Diclorometano/metanol	99.5:0.5
VIII	Cloroformo/metanol	9:1



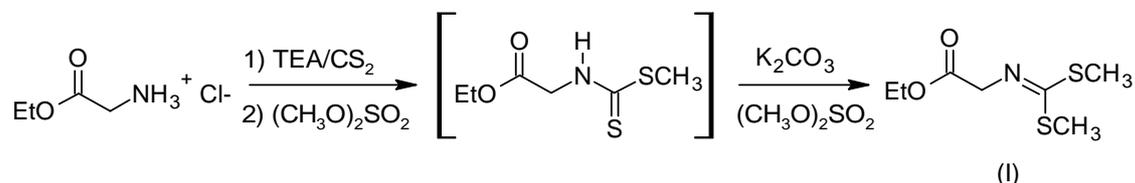
## 1.3 Síntesis y Descripción



Esquema 1. Ruta general de síntesis

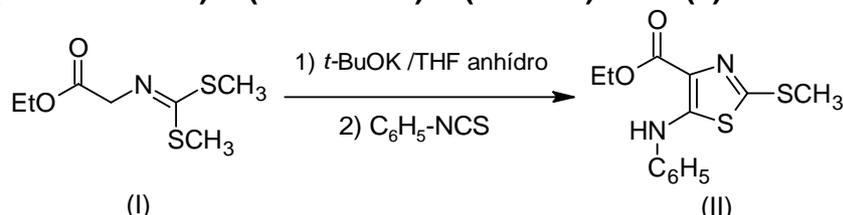


### 1.3.1 *N*-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I)



En un matraz de tres bocas acondicionado con termómetro, refrigerante y embudo de adición, se mezclaron 200 mL de cloroformo con 40 g (0.288 mol) de clorhidrato de glicinato de etilo, la suspensión se agitó vigorosamente empleando agitación mecánica. Posteriormente, se adicionaron 64.5 mL (0.6 mol) de trietilamina, seguida de la adición de 17 mL (0.288 mol) de disulfuro de carbono; la mezcla de reacción se calentó a 40 °C por 1 hora. Transcurrido este tiempo se adicionaron 27.5 mL (0.288 mol) de sulfato de dimetilo. Se mantuvo el reflujo durante una hora más y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

La solución resultante se lavó con agua destilada, posteriormente el disolvente de la fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida obteniéndose como residuo un aceite blanquecino, el cual fue disuelto en 300 mL de acetona. A esta solución, se le agregó lentamente una solución de 48 g de carbonato de potasio en 38 mL de agua, seguida de la adición de 27.5 mL (0.288 mol) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C, manteniendo un reflujo suave durante 6 horas, después de este tiempo se retiró el calentamiento, dejando enfriar la mezcla a temperatura ambiente y continuando la agitación durante 18 horas. Transcurrido este tiempo se eliminó la acetona a presión reducida de la mezcla de reacción, obteniéndose un aceite color ámbar, el cual se purificó por destilación a presión reducida, colectándose la fracción que destiló entre 145-160 °C. Se obtuvieron 42 g (70.8%) de un aceite incoloro con un  $R_f$  de 0.4 (sistema IV).

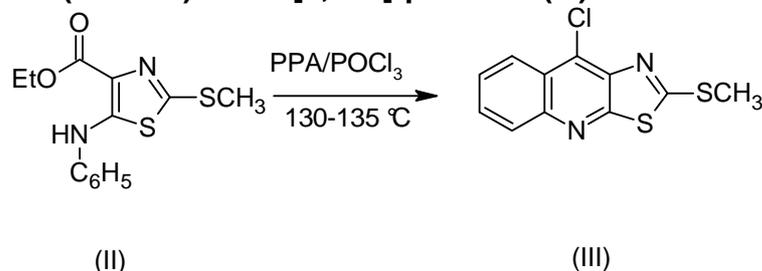
**6.3.2 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II)**

En un matraz de tres bocas, Ace tipo europeo, acondicionado con un termómetro para bajas temperaturas, bajo condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno se mezclaron 6.34 g de ter-butóxido de potasio (56.6 mmol) en 200 mL de THF anhidro. La suspensión formada se enfrió a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Al embudo de adición se transfirió, mediante una cánula, una solución de 8.0 g del compuesto I (38.64 mmol) en 25 mL de THF anhidro, la cual se adicionó por goteo a la suspensión de ter-butóxido, manteniendo la temperatura a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Terminada la adición, la solución amarillo-naranja resultante se agitó durante 90 min a la misma temperatura, a continuación se adicionó, mediante una cánula, una solución de 4.8 mL de isotiocianato de fenilo (38.64 mmol) en 15 mL de THF anhidro, cuidando que la temperatura se mantuviera a  $-75^{\circ}\text{C}$ , se continuó la agitación durante 50 min más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura del sistema fue de alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  se formó un precipitado amarillo.

La suspensión formada se dejó en agitación durante 16 h a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo la suspensión se vertió lentamente en 1600 mL de agua con agitación constante formándose un precipitado blanquecino, el cual se separó y secó por filtración al vacío. El crudo se recrystalizó de etanol obteniéndose un sólido cristalino blanco, el cual se separó y secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 10 g (88%) del compuesto II con un punto de fusión de  $80^{\circ}\text{C}$  y un  $R_f$  de 0.57 (Sistema II)



### 6.3.3 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (III)



En un matraz bola de fondo redondo, se colocaron 2.94 g del compuesto II, se adicionaron 710 mg de ácido polifosfórico y 3 mL de oxiclورو de fósforo. La mezcla de reacción se calentó con agitación constante a 130-135 °C por 4h. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregaron lentamente 5 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite, precipitó un sólido naranja, dicha suspensión se vertió sobre 20 mL de agua y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado amarillo-café se separó por filtración al vacío y se secó por succión. El producto crudo se suspendió en metanol, se calentó ligeramente con agitación durante 5 min y se filtró, obteniendo 1.65 g (63%) del compuesto III con un punto de fusión de 160°C y un R<sub>f</sub> de 0.65 (sistema II)

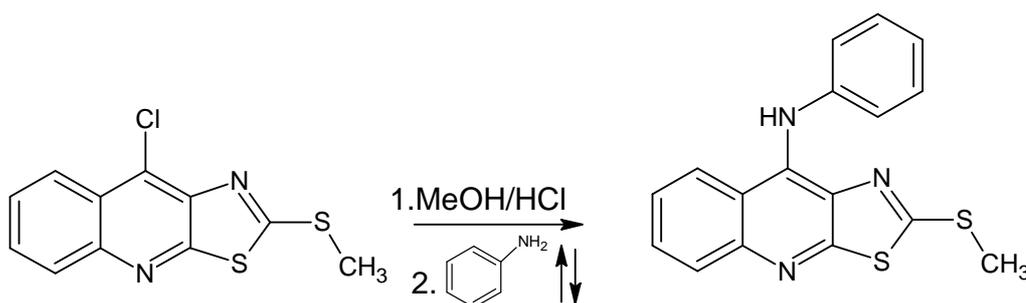
### 6.3.4 Procedimiento general para la obtención de 2-(metiltio)-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina

En un matraz bola de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante en posición a reflujo y agitación magnética se colocaron 266 mg (1 mmol) del compuesto III, con 5 mL de metanol y 3 gotas de HCl concentrado; la mezcla se agitó por 10 minutos y se adicionaron 1.2 mmol de la anilina correspondiente. La mezcla de reacción permaneció a reflujo intenso por 8 horas. Transcurrido este tiempo, se suspendió el calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente mediante presión reducida.



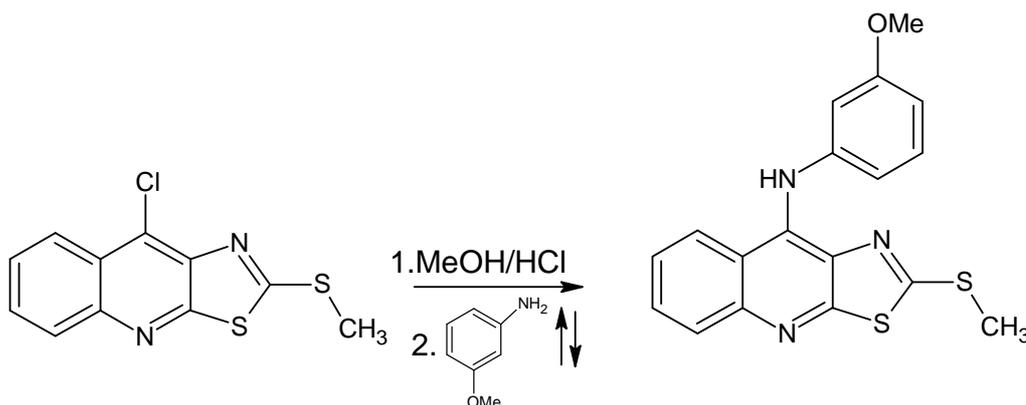
El residuo sólido se suspendió en 10 mL de agua destilada y se ajustó el pH a 8 con carbonato de sodio al 10%, precipitando un sólido color amarillo, el cual se filtró al vacío, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

#### 6.3.4.1 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa)



El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.4, Rendimiento: 308 mg (95.2%), R<sub>f</sub>= 0.3 (sistema III), punto de fusión 226-228°C. El producto obtenido fue comparado por CCF con una muestra de referencia. Sus constantes espectroscópicas se describen en la referencia 52 y 56.

#### 6.3.4.2 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVb)

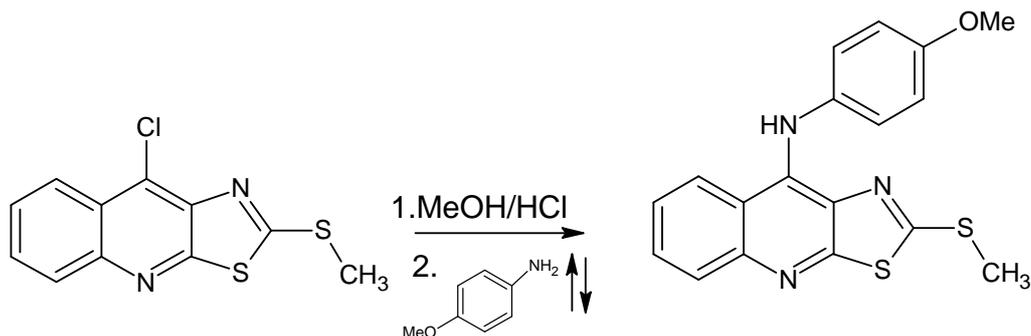


El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.4, Rendimiento: 321 mg (91%), R<sub>f</sub>= 0.51 (sistema IV), punto de fusión 175-177°C. El producto obtenido fue comparado por CCF con una



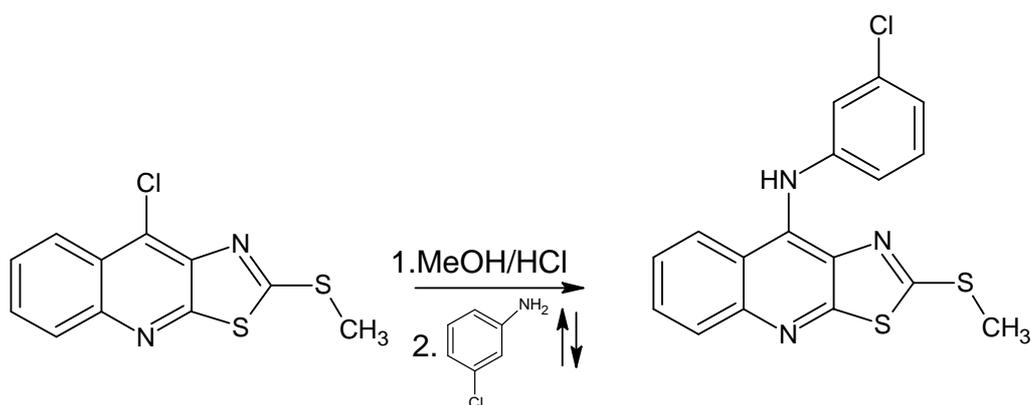
muestra de referencia. Sus constantes espectroscópicas se describen en la referencia 71.

#### 6.3.4.3 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVc)



El compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.4. Rendimiento: 313 mg (88.5%),  $R_f = 0.55$  (sistema IV), punto de fusión 205-207°C. El producto obtenido fue comparado por CCF con una muestra de referencia. Sus constantes espectroscópicas se describen en la referencia 71.

#### 6.3.4.4 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVd)

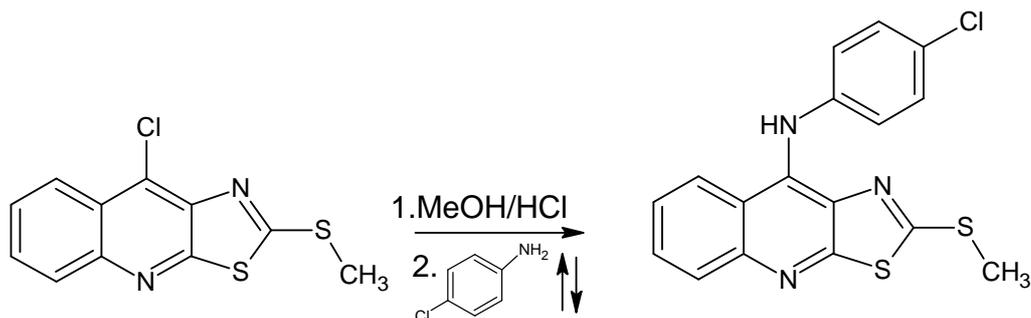


Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.4 se obtuvieron 345 mg (96.4%).  $R_f = 0.64$  (sistema III), punto de fusión 185-187°C, el producto



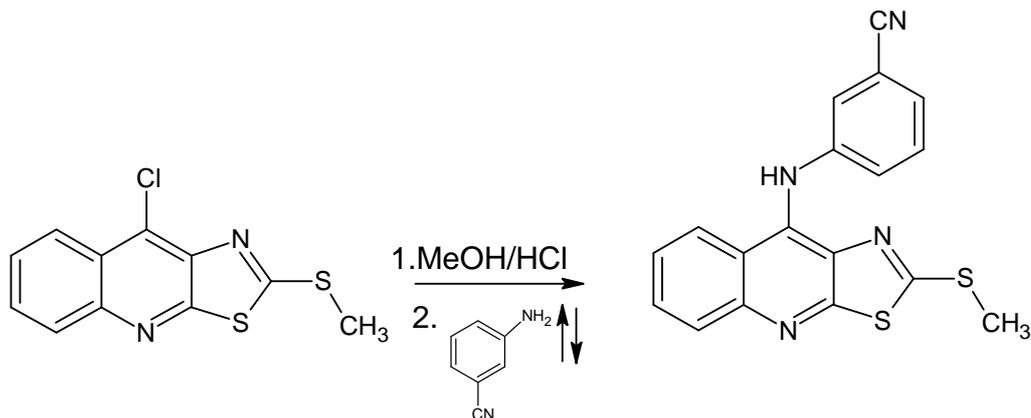
obtenido se comparo por CCF con una muestra de referencia de acuerdo con el método reportado.<sup>52,56</sup>

#### 6.3.4.5 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVe)



Seguindo el procedimiento descrito en la sección 6.3.4 se obtuvieron 325 mg (90.8%). R<sub>f</sub>= 0.51 (sistema III), punto de fusión 183-187°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo con el método reportado.<sup>52,56</sup>

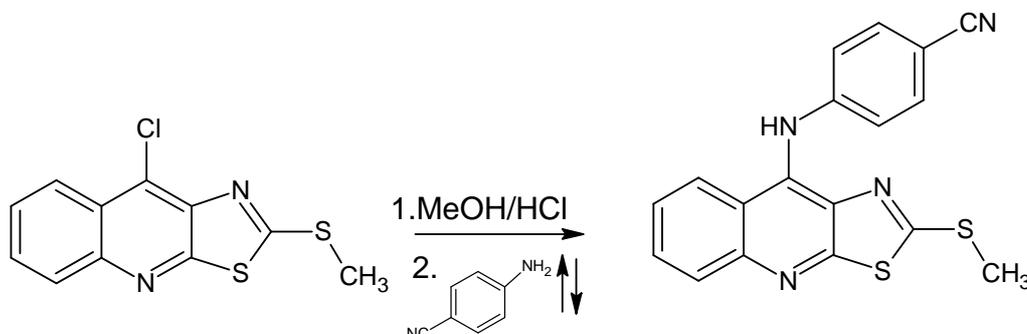
#### 6.3.4.6 9-[(3-cianofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVf)



Seguindo el procedimiento descrito en la sección 6.3.4 se obtuvieron 328 mg (94.1%). R<sub>f</sub>= 0.3 (sistema IV), punto de fusión 210-212 °C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, de acuerdo con el método reportado y sus constantes espectroscópicas se encuentran reportadas en la referencia 52.

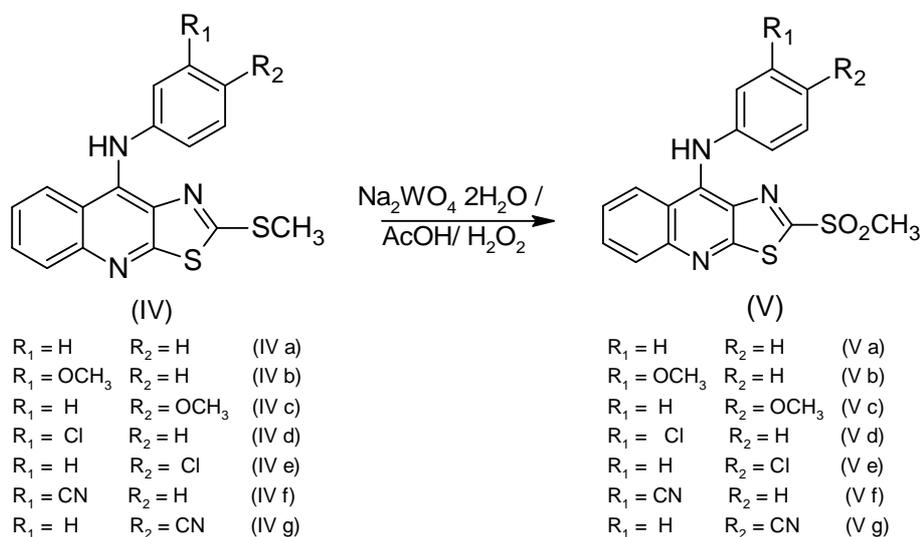


### 6.3.4.7 9-[(4-cianofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVg)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.4 se obtuvieron 318 mg (91.2%). R<sub>f</sub> = 0.37 (sistema IV), punto de fusión 186-189 °C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo con el método reportado y sus constantes espectroscópicas se encuentran reportadas en la referencia 52.

### 6.3.5 Procedimiento General para la obtención de 2-(metilsulfonil)-9-anilinothiazolo[5,4 *b*]quinolina

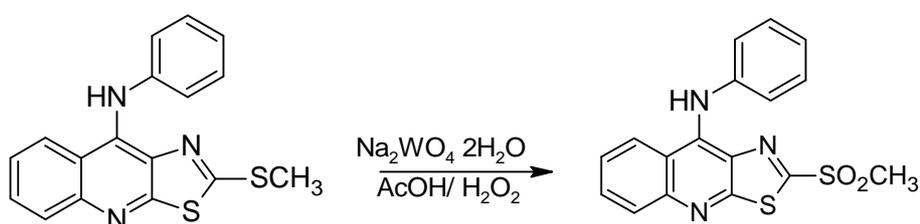


En un matraz bola de fondo redondo, acondicionado con un refrigerante de aire y agitación constante, a temperatura ambiente, se suspendieron 200 mg del derivado metiltio debidamente sustituido y 20 mg de tungstato de sodio



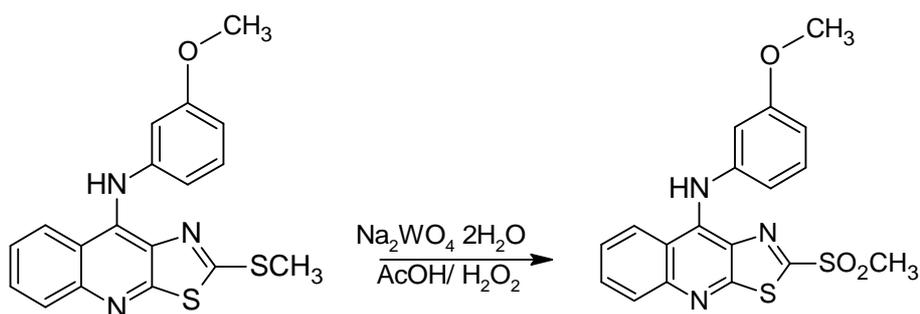
en 5 mL de ácido acético glacial. La suspensión se dejó en agitación por 10 min, transcurrido ese tiempo se adicionaron gota a gota 1.5 mL de peróxido de hidrógeno al 30% y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido el tiempo de agitación, la suspensión naranja, fue vertida en 40 mL de agua destilada, el sólido naranja obtenido fue filtrado al vacío y se secó por succión.

#### 6.3.5.1 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Va)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.5 se obtuvieron 204 mg (95.6%). Rf= 0.53 (sistema II), punto de fusión 220-223°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia.

#### 6.3.5.2 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vb)

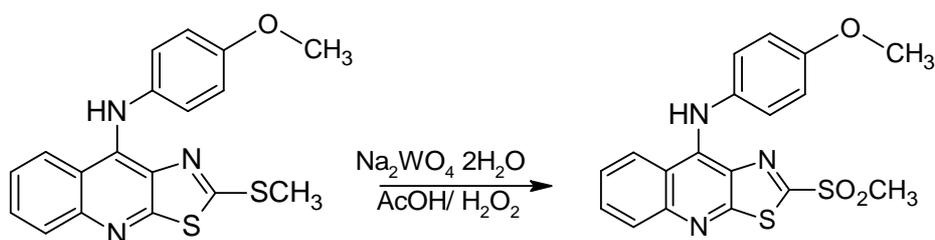


Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.5 se obtuvieron 201 mg (86.9%). Rf= 0.43 (sistema II), punto de fusión 215-217°C, el producto



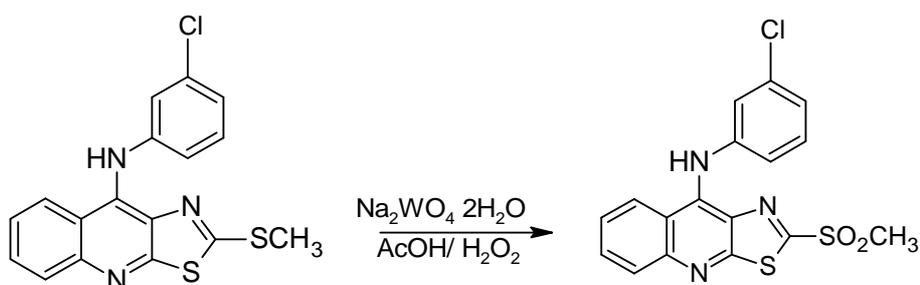
obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia. Las constantes espectroscópicas del compuesto se encuentran en la referencia 71.

### 6.3.5.3 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vc)



Si siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.5 se obtuvieron 217 mg (93.8%). R<sub>f</sub> = 0.46 (sistema II), punto de fusión 225-227°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia. Las constantes espectroscópicas del compuesto se encuentran en la referencia 71.

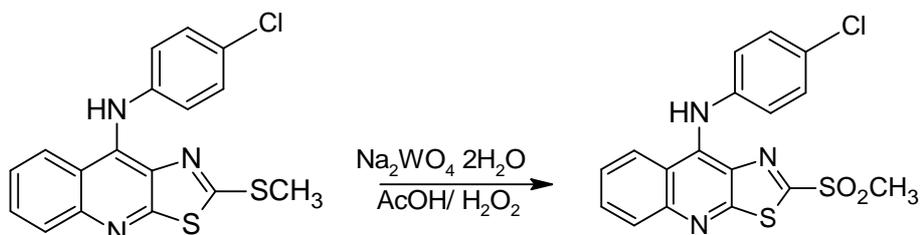
### 6.3.5.4 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vd)



Si siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.5 se obtuvieron 215 mg (91.9%). R<sub>f</sub> = 0.56 (sistema II), punto de fusión 221-224°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia. Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia 71.

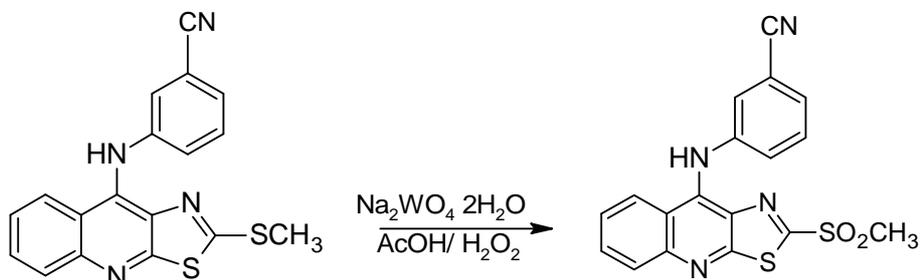


### 6.3.5.5 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Ve)



Seguendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.5 se obtuvieron 225 mg (96.1%). Rf= 0.58 (sistema II), punto de fusión 260-265°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia. Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia 71.

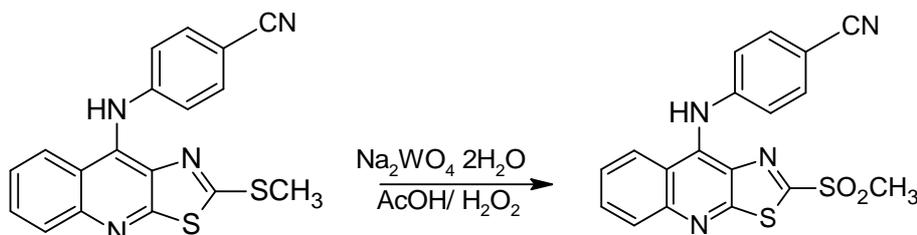
### 6.3.5.6 9-[(3-cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vf)



Seguendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.5 se obtuvieron 213 mg (93.3%). Rf= 0.4 (sistema II), punto de fusión 255-257°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia. Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia 71.



### 6.3.5.7 9-[(4-cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vg)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.5 se obtuvieron 213 mg (93.3%). Rf= 0.46 (sistema II), punto de fusión 274-276°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia. Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia 71.

### 6.3.6 Procedimiento para la incorporación de glicinato de etilo a la posición 2 del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

#### METODO A

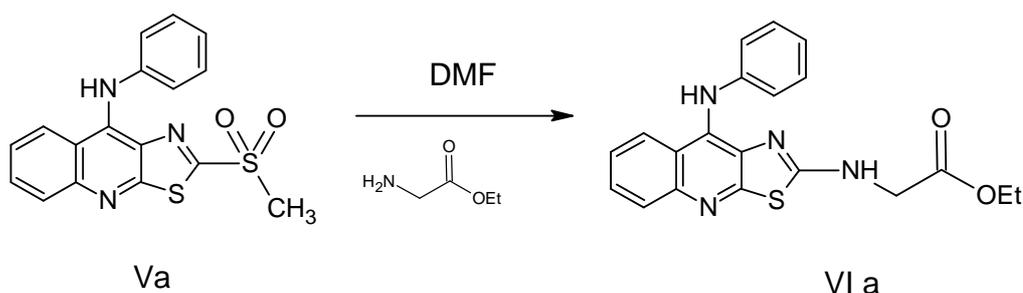
En un matraz bola de fondo redondo se colocaron 1.2 mmol de clorhidrato de glicinato de etilo, en 3 mL de DMF, disolviéndose la mayor parte del sólido, esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min, posteriormente se agregaron 0.2 mL de Trietilamina (1.4 mmol), precipitando algunos sólidos blancos y se continuó la agitación por 10 min más, transcurrido este tiempo, se adicionó gota a gota, una solución de 0.6 mmol del derivado 2-metilsulfonilo sustituido en 2 mL de DMF; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 h. Durante el transcurso de la reacción, la suspensión naranja se tornó amarilla. Transcurrido el tiempo de agitación, la suspensión amarilla se filtró y el filtrado se vertió gota a gota sobre una solución saturada de NaCl a 0°C y con agitación magnética vigorosa, precipitando un sólido amarillo, el cual fue colectado por filtración al vacío y lavado con agua destilada, dicho sólido se dejó secar por succión.



## MÉTODO B

En un matraz bola de fondo redondo se colocaron 1.2 mmol de clorhidrato de glicinato de etilo, en 3 mL de DMF, disolviéndose la mayor parte del sólido, esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min, posteriormente se agregaron 0.2 mL de Trietilamina (1.4 mmol), precipitando algunos sólidos blancos y se continuó la agitación por 10 min más, transcurrido este tiempo, se adicionó gota a gota, una solución de 0.6 mmol del derivado 2-metilsulfonilo sustituido en 2 mL de DMF; la mezcla de reacción se agitó a temperatura a 50°C por 12 h. De manera similar al método A, durante el transcurso de la reacción, la suspensión naranja se tornó amarilla. Transcurrido el tiempo de agitación, la suspensión amarilla se filtró y el filtrado se vertió gota a gota sobre una solución saturada de NaCl a 0°C y con agitación magnética vigorosa, precipitando un sólido amarillo, el cual fue colectado por filtración al vacío y lavado con agua destilada, dicho sólido se dejó secar por succión.

### 6.3.6.1 ({9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolin-2-il})amino acetato de etilo (VIa)



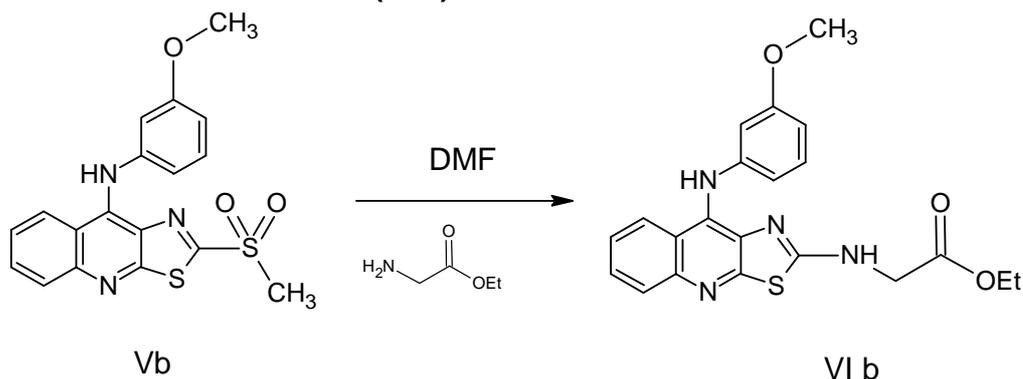
Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, método B, se obtuvieron 60 mg (33.3%) de un sólido amorfo, color amarillo correspondiente al compuesto VIa con punto de fusión de 176-178°C, R<sub>f</sub>= 0.53 (sistema de elución VIII). Sus constantes espectroscópicas se listan a continuación (Tabla 14):



Tabla 17. Constantes espectroscópicas del compuesto VIa.

Análisis Espectroscópico	Constantes Espectroscópicas
IR (KBr, Espectro 1)	3318 $\text{cm}^{-1}$ (-NHR), 1723 $\text{cm}^{-1}$ C=O; 1214 y 1192 $\text{cm}^{-1}$ . C-O
EM m/z (abundancia relativa %) (FAB, Espectro 2)	379 ( $\text{MH}^+$ , 100%); 378 ( $\text{M}^+$ , 64%)
RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ ) (Espectro 3a, 3b y 3c)	1.12 (t, 1H, J= 7.05 Hz) -CH <sub>3</sub> , 4.03 (m, 4H) 2 -CH <sub>2</sub> ; 6.8 (m, 3H) H-3', H-4', H-5'; 7.12 (m, 2H) H-2', H-6'; 7.39 (ddd, 1H, J= 8.5, 6.95, 1.5 Hz) H-7; 7.54 (ddd, 1H, J=8.4, 6.8, 1.6 Hz) H-6; 7.84 (dd, 1H, J= 8.6, 0.8 Hz) H-5; 8.04 (dd, 1H, J= 8.65, 0.79) H-8; 8.52 (s, 1H) Ar N-H; 8.62 (t, 1H, J= 5.9 Hz) Alif N-H.

### 6.3.6.2 ((9-[(3-metoxifenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il)amino acetato de etilo. (VI b)



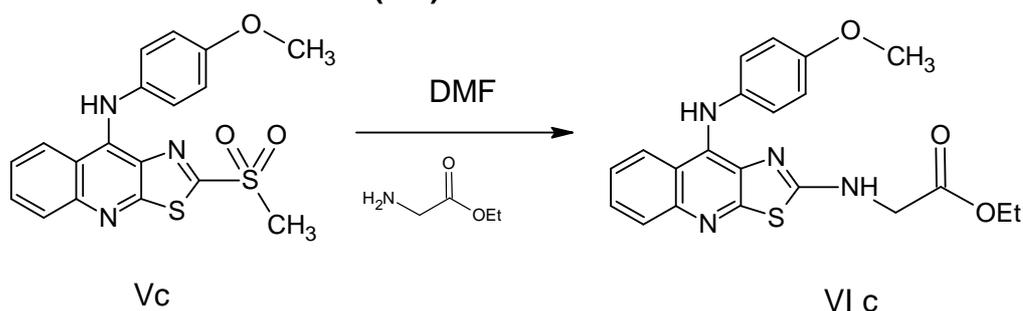
Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, método B, se obtuvieron 100 mg (35%) de un sólido amorfo, color amarillo correspondiente al compuesto VIb con punto de fusión de 179-180°C, R<sub>f</sub>= 0.71 (sistema de elución VIII). Sus constantes espectroscópicas se listan a continuación:



Tabla 18. Constantes espectroscópicas compuesto VIb

Análisis Espectroscópico	Constantes Espectroscópicas
IR (KBr, Espectro 4)	3354 $\text{cm}^{-1}$ (-NHR); 2828 $\text{cm}^{-1}$ , 2901 $\text{cm}^{-1}$ , 2925 $\text{cm}^{-1}$ , 2983 $\text{cm}^{-1}$ , (CH); 1732 $\text{cm}^{-1}$ (C=O); 1216 y 1199 $\text{cm}^{-1}$ . (C-O)
EM m/z (abundancia relativa %) (FAB, Espectro 5)	409 ( $\text{MH}^+$ , 100%); 408 ( $\text{M}^+$ , 74%)
RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ ) (Espectro 6a, 6b y 6c)	1.12 (t, 1H, J= 7.04 Hz) -CH <sub>3</sub> , 3.61(s, 3H) -OMe; 4.03 (c, 2H, J= 7.04 Hz) -CH <sub>2</sub> ; 4.08(d, 2H, J= 5.9 Hz) -CH <sub>2</sub> ; 6.36 (m, 3H) H-2', H-4', H-6'; 7.0 (m, 1H) H-5'; 7.39 (ddd, 1H, J= 8.42, 6.85, 1.37 Hz) H-7; 7.54 (ddd, 1H, J= 8.3, 6.7, 1.6 Hz) H-6; 7.84 (dd, 1H, J= 8.65, 0.75 Hz) H-5; 8.0 (dd, 1H, J= 8.6, 0.8 Hz) H-8; 8.48 (s, 1H) Ar N-H; 8.67 (t, 1H, J= 5.85 Hz) Alif N-H.

### 6.3.6.3 ({9-[(4-metoxifenil)amino]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VIc)



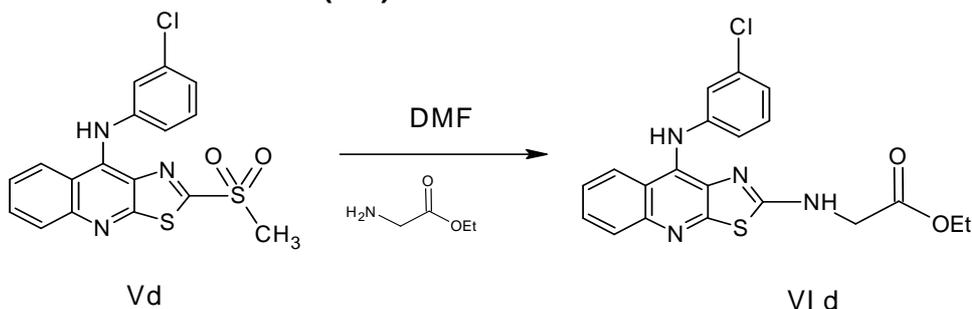
Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, método B, se obtuvieron 110 mg (38.6%) de un sólido amorfo de coloración amarilla correspondiente al compuesto VIc con punto de fusión de 180-181°C, R<sub>f</sub>= 0.73 (sistema VIII). Sus constantes espectroscópicas se listan a continuación:



Tabla 19. Constantes espectroscópicas compuesto VIc

Análisis Espectroscópico	Constantes Espectroscópicas
IR (KBr, Espectro 7)	3356 $\text{cm}^{-1}$ (-NHR); 2836 $\text{cm}^{-1}$ , 2905 $\text{cm}^{-1}$ , 2924 $\text{cm}^{-1}$ , 2980 $\text{cm}^{-1}$ (C-H); 1738 $\text{cm}^{-1}$ (C=O); 1219 y 1189 $\text{cm}^{-1}$ . (C-O)
EM m/z (abundancia relativa %) (FAB, Espectro 8)	409 ( $\text{MH}^+$ , 100%); 408 ( $\text{M}^+$ , 84%)
RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ ) (Espectro 9a, 9b y 9c)	1.14 (t, 1H, J= 7.2 Hz) - $\text{CH}_3$ , 3.69 (s, 3H) - $\text{OMe}$ ; 4.0 (c, 2H, J= 7.03) - $\text{CH}_2$ ; 4.04 (s, 2H) - $\text{CH}_2$ ; 6.76 (m, 2H) H-2', H-6'; 6.84 (m, 2H) H-3', H-5'; 7.33 (ddd, 1H, J= 8.41, 7.03, 1.35 Hz) H-7; 7.51 (ddd, 1H, J= 8.32, 6.9, 1.47 Hz) H-6; 7.79 (dd, 1H, J= 8.6, 0.8 Hz) H-5; 8.04 (dd, 1H, J= 8.65, 1.15 Hz) H-8; 8.32 (s, 1H) Ar N-H; 8.48 (sa, 1H) Alif N-H.

#### 6.3.6.4 ({9-[(3-clorofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI d)



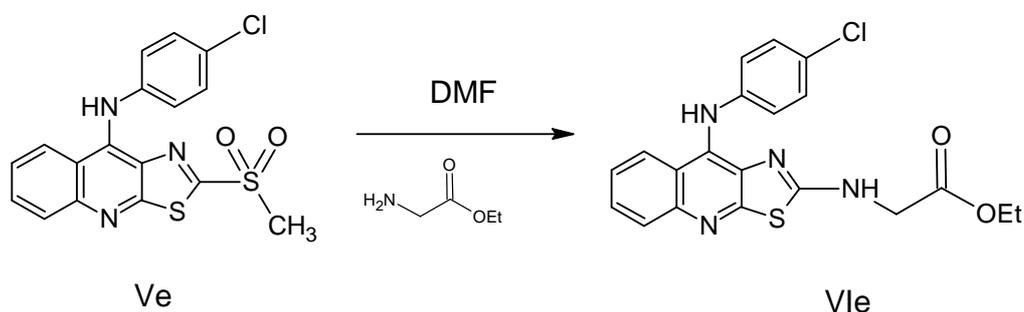
Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, método B, se obtuvieron 95 mg (38%) de un sólido amorfo de coloración amarilla correspondiente al compuesto VI d con punto de fusión de 83-85°C, R<sub>f</sub>= 0.51 (sistema VIII). Sus constantes espectroscópicas se listan a continuación:



Tabla 20. Constantes espectroscópicas compuesto VIId.

Análisis Espectroscópico	Constantes Espectroscópicas
IR (KBr, Espectro 10)	3345 $\text{cm}^{-1}$ (-NHR); 1738 $\text{cm}^{-1}$ (C=O); 1219, 1189 $\text{cm}^{-1}$ (C-O) 754 $\text{cm}^{-1}$ (C-Cl).
EM m/z (abundancia relativa %) (FAB, Espectro 11)	413 ( $\text{MH}^+$ , 82%); 412 ( $\text{M}^+$ , 66%)
RMN- $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , $\delta$ ) (Espectro 12a, 12b y 12c)	1.11 (t, 1H, J= 7.04 Hz) - $\text{CH}_3$ , 4.01 (m, 4H) - $\text{CH}_2$ ; 6.66 (dd, 1H, J= 8.22, 1.17 Hz) H-6'; 6.78 (m, 2H) H-2', H-4'; 7.11 (t, 1H, J= 8.22 Hz) 5'; 7.45 (ddd, 1H, J= 8.38, 6.92, 1.37 Hz) H-7; 7.57 (ddd, 1H, J= 8.19, 6.85, 1.38 Hz) H-6; 7.86 (dd, 1H, J= 8.61, 0.76 Hz) H-5; 8.07 (dd, 1H, J= 8.58, 0.79 Hz) H-8; 8.74 (t, 1H, J= 5.85 Hz) Alif N-H.; 8.8 (s, 1H) Ar N-H.

### 6.3.6.5 ((9-[(4-clorofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-*b*]quinolina-2-il)amino)acetato de etilo. (VIe)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, método B, se obtuvieron 130 mg (52%) de un sólido amorfo de coloración amarilla

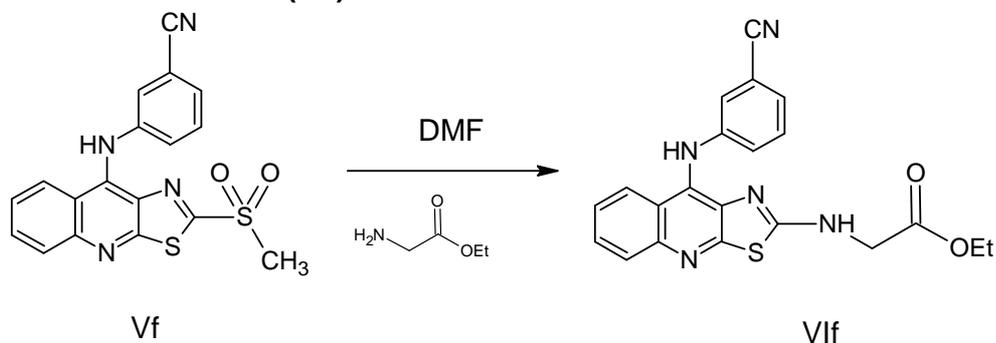


correspondiente al compuesto VIe con punto de fusión de 94-95°C, R<sub>f</sub>= 0.50 (sistema VIII). Sus constantes espectroscópicas se listan a continuación:

Tabla 21. Constantes espectroscópicas compuesto VIe.

Análisis Espectroscópico	Constantes Espectroscópicas
IR (KBr, Espectro 13)	3357 cm <sup>-1</sup> (-NHR); 1718 cm <sup>-1</sup> (C=O); 1233, 1207 cm <sup>-1</sup> (C-O) 756 cm <sup>-1</sup> (C-Cl).
EM m/z (abundancia relativa %) (FAB, Espectro 14)	413 (MH <sup>+</sup> , 100%); 412 (M <sup>+</sup> , 88%)
RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ) (Espectro 15a, 15b y 15c)	1.13 (t, 1H, J= 7.2 Hz) -CH <sub>3</sub> , 4.02 (m, 4H) -CH <sub>2</sub> ; 6.77 (d, 2H, J= 9 Hz) H-2', H-6'; 7.13 (d, 2H, J= 9 Hz) H-3', H-5'; 7.43 (ddd, 1H, J= 8.02, 7.24, 1.36 Hz) H-7; 7.56 (ddd, 1H, J= 8.42, 6.87, 1.37 Hz) H-6; 7.84 (dd, 1H, J= 8.19, 0.76 Hz) H-5; 8.09 (dd, 1H, J= 8.58, 0.78 Hz) H-8; 8.68 (s, 1H) Alif N-H; 8.74 (s, 1H) Ar N-H.

#### 6.3.6.6 ({9-[(3-cianofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il})amino acetato de etilo. (VI f)



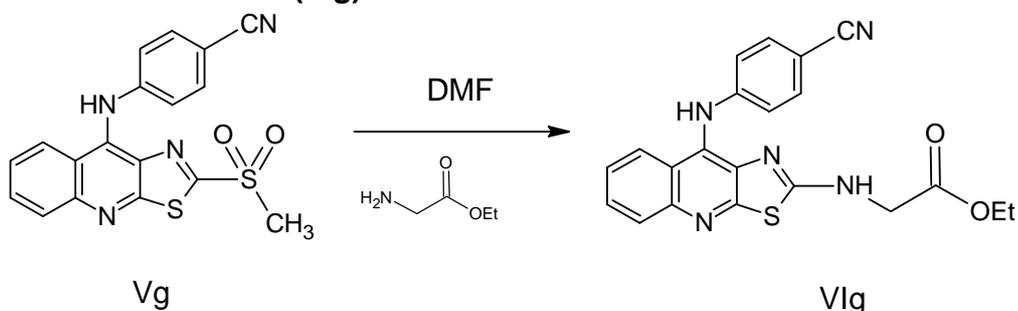


Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, método B, se obtuvieron 100 mg (35 %) de un sólido amorfo de coloración amarilla y punto de fusión de 190-191°C, R<sub>f</sub>= 0.47 (sistema VIII) que corresponde al compuesto VI<sub>f</sub>. Sus constantes espectroscópicas se listan a continuación:

Tabla 22. Constantes espectroscópicas compuesto VI<sub>f</sub>.

Análisis Espectroscópico	Constantes Espectroscópicas
IR (KBr, Espectro 16)	3340 cm <sup>-1</sup> (-NHR); 1714 cm <sup>-1</sup> (C=O); 2231 cm <sup>-1</sup> (-CN)
EM m/z (abundancia relativa %) (FAB, Espectro 17)	404 (MH <sup>+</sup> , 100%); 403 (M <sup>+</sup> , 72%)
RMN- <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , δ) (Espectro 18a, 18b y 18c)	1.10 (t, 1H, J= 7.04 Hz) -CH <sub>3</sub> , 3.98 (m, 4H) -CH <sub>2</sub> ; 7.04 (dd, 1H, J= 8.21, 1.17 Hz) H-6'; 7.08 (dd, 1H, J= 2.21, 1.96 Hz) H-2'; 7.18 (d, 1H, J= 7.83 Hz) H-4'; 7.3 (t, 1H, J= 8 Hz) H-5'; 7.48 (ddd, 1H, J= 8.27, 6.92, 1.17 Hz) H-7; 7.59 (ddd, 1H, J= 8.4, 6.8, 1.17 Hz) H-6; 7.87 (dd, 1H, J= 8.3, 0.77 Hz) H-5, 8.13 (dd, 1H, J= 8.41, 1.11 Hz) H-8, 8.87 (t, 1H, J= 5.87 Hz) Alif-N-H, 9.02 (s, 1H) Ar-N-H.

### 6.3.6.7 ((9-[(4-cianofenil)amino][1,3]tiazolo[5,4-b]quinolina-2-il)amino acetato de etilo. (VI<sub>g</sub>)





Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.3.6, método B, se obtuvieron 85 mg (30%) de un sólido amorfo de coloración amarilla que corresponde al compuesto VIg con punto de fusión de 188-190°C, Rf= 0.47 (sistema VIII). Sus constantes espectroscópicas se listan a continuación:

Tabla 23. Constantes espectroscópicas compuesto VIg.

Análisis Espectroscópico	Constantes Espectroscópicas
IR (KBr, Espectro 19)	3256 cm <sup>-1</sup> (-NHR); 1746 cm <sup>-1</sup> (C=O); 2215 cm <sup>-1</sup> (-CN)
EM m/z (abundancia relativa %) (FAB, Espectro 20)	404 (MH <sup>+</sup> , 52%); 403 (M <sup>+</sup> , 40%)
RMN- <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , δ) (Espectro 21a , 22b y 22c)	1.11 (t, 1H, J= 6.85 Hz) -CH <sub>3</sub> , 4.01 (sa, 4H) -CH <sub>2</sub> ; 6.77 (d, 2H, J= 8.22 Hz) H-2', H-6'; 7.49 (d, 3H, J= 7.83 Hz) H-3', H-5', H-7; 7.60 (t, 1H, J= 8.0 Hz) H-6; 7.89 (d, 1H, J= 8.22 Hz) H-5; 8.08 (d, 1H, J= 7.83 Hz) H-8; 8.86 (sa, 1H) Alif N-H; 9.31 (s, 1H) Ar N-H.



---

---

## 7. CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar los siete derivados novedosos de Tiazolo[5,4-*b*]quinolina propuestos en los objetivos particulares, Los compuestos fueron caracterizados mediante sus constantes físicas (Punto de fusión y  $R_f$ ) y datos espectroscópicos (IR, EM, RMN- $^1\text{H}$ ). También se modificó la técnica de obtención del intermediario I, al reemplazar en la primera metilación el yoduro de metilo por sulfato de dimetilo, sin embargo el rendimiento obtenido fue menor al antes reportado pero aceptable.

Los rendimientos obtenidos fueron moderados, quedando pendiente su optimización para posteriores trabajos así como los estudios de actividad citotóxica y unión a ADN.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (2009). *Cáncer*. Julio de 2008. Revisado el 6 de enero de 2009 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
2. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer.2009
3. Álvarez-Ibarra, C., Fernández G. R., Quiroga M.L., Carbonell A. Cárdenas, F. Giralt E. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 668-676.
4. Carl O. Pabo, Robert T. Saber, *Annu. Rev. Biochem.* 1992. 61, 1053-95
5. Dias, N.; Goossens, J.-F.; Baldeyrou, B.; Lansiaux, A.; Colson, P.; Di Salvo, A.
6. Hsin L., Wang H; Kao, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008. 16. 1006–1014
7. a) Aibin Wu, Yufang Xu, Xuhong Qian. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009. 17. 592-599. b) Qing Yang, Peng Yang, Xuhong Qian, Lianpeng Tong, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18, 6210–6213.
8. Zhiyu Li, Fuming Zhai, Li Zhao. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009, 406–409.
9. Che-Jen Hsiao, Tsia-Kun Li, Ya-Ling Chan , *Biochemical Pharmacology*, 2008, 75, 847-856.
10. Paul, A.; Vicent, M. J.; Duncan, R. *Biomacromolecules* 2007, 8, 1573.
11. Kline, T.; Torgov, M. Y.; Mendelsohn, B. A.; Cerveny, C. G.; Senter, P. D. *Mol. Pharm.* 2004, 1,9.
12. Auclair, C.; Voisin, E.; Banoun, H.; Paoletti, C.; Bernadou, J.; Meunier, B. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1161.
13. Lin Song, Robert Bevins, Bradley D. Anderson. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 4344-4355.
14. National Cancer Institute (2007). *Explicación básica de lo que es el cáncer*. Revisado el 6 de agosto de 2010 en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/explicacion-basica>
15. La fond, R,: *Cancer; The outlaw cell*; American Chemical Society, Washintong, EU, 1988.
16. Stehelin. D., Varmus, H., Bishop, J.,Vogt, P.K., *Nature*, 1976,260, 170
17. Land, H., Parada, L.F., Weinberg, R. A., *Nature* 1983, 304, 596
18. Thurston E. D. *Chemistry and Pharmacology of Anticancer drugs*. 2007.
19. Nogrady Thomas, Donald F. Weaver. *Medicinal Chemistry a Molecular and Biochemical Approach*.3ª edición. 2005. Oxford University Press. 459-462.



20. American Cancer Society (2010). Revisado el 24 de enero de 2011 en: <http://www.cancer.org/Espanol/servicios/Tratamientosyefectossecundarios/Radioterapia/>
21. Fundación Anna Vázquez (2010). Revisado el 10 de Septiembre del 2010 en: <http://fundacionannavazquez.wordpress.com/>
22. Patrick Graham L: An Introduction to Medicinal Chemistry, 3ª edición. Oxford University, 2005.
23. Jiménez García L.F., Mechant Larios H. Biología Celular y Molecular. 2003, Pearson Educación.
24. Arora, A., Scholar, E.M. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315, 971
25. Miller, B.S., Yee, D. Cancer Res. 2005, 65, 10123
26. a) Goodman Louis Sanford, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11 edición, 2006, McGraw-Hill. b) Singh, S.M. Gauthier, S.; Labrie, F. Curr. Med. Chem. 2000, 7, 211. c) Grese, T.A., Dodge, J.A. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 71.
27. Konstantinopoulos, P.A. Karamouzis, M.V., Papatsoris, A.G., Papavassilou, A.G., Int J Biochem Cell Biol. 2008, 40, 1156-1168.
28. Moroy, G., Denhez, C., El mourabit, H., Toribio, A., Dassonville, A., Decarme, M., Renault, J. H. Mirand, C., Bellon, G., Sapi, j. Alix, A.J.P. Hornebeck, W., Bourguet, E., Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 4753.
29. De Cian, A., Lacroix, L., Douarre, C., Temime-Smaali, N., Trentesaux, C., Riou, J., Mergny, J., Biochimie, 2008, 90, 131.
30. Martins, C., Gunaratham, M., Stuart, J., Makwana, V., Greciano, O., Reszka, A.P. Kelland, L.R., Neidle, S., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 2293.
31. Gellert, M., Smith, C.E., Neville. D., Felsenfeld G., J. Mol. Biol. 11, 1995, 445-457.
32. Finnin, M.S., Donigian, J.R., Cohen, A., Richon, V.M., Rifkind, R.A., Marks, P.A., Breslow, R., Pavletich, N.P., Nature, 1999, 401, 188.
33. Rodriguez, M., Aquino, M., Bruno, I., De Martino, G., Taddei, M., Gomez-Paloma, L., Curr. Med. Chem., 2006, 13, 1119.
34. Houchhauser, D., and Harris, A.L Drug Resistance. Brit. Med. Bull. 1991, 47, 178-196.
35. Stehelin, D.; Varmus. H.; Bishop, J.; Vogt, P.K., Nature, 1976, 260, 170-173.
36. Palchaudhuri, R, Hergenrother. P.J., Curr. Opinion Biotech. 2007, 18, 497.
37. Martínez, R., Chacón-García L. Current Medicinal Chemistry. 2005, 12, 127-151.
38. Ferguson, L.R. Denny, W.A., Mutation Res. 2007, 623, 14.



39. Avendaño, C. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª edición. 2001. McGraw-Hill. pp. 63-76, 532-573.
40. McClendon, A. K., Osheroff N.; Mutation Research. 2007, 623, 83-97
41. Potter, A. J., Rabinovitcha P. S, Mutation Research .2005, 572, 27- 44.
42. Osheroff, N., Burden A. D., Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1400, 139-154.
43. Capranico, G., Binaschi, M. , Biochim. Biophys Acta. 1998, 1400, 185.
44. Andch, T., Ishida, R., Biochim . Biophys Acta, 1997, 1400, 155.
45. Roca, J. Ishida, R. Berger, J.M., Wang, J:C:, Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, 91, 1781.
46. Kaufmann, S.H. Biochim. Biophys. Acta, 1998, 1400, 195
47. Kingma, P.S., Osheroff, N. Biochim Biophys. Acta, 1998, 1400, 223.
48. Baldwin, E.L., Osheroff, N., Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 2005, 5, 363.
49. Loza Mejía, M.A., Solano J., Rodríguez S.R., Lira R. A., Bioorg. Med. Chem., 16: 2008, 1142-1149.
50. Loza-Mejía, M; Maldonado-Hernández, K.; Rodríguez Hernández F; Rodríguez Sostres R; Gonzáles Sánchez I; Quinter A; Solano J; Lira Rocha A; Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 1142-1149.
51. Guadarrama Salgado Teresita. Síntesis de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas con heterociclos saturados en posición 2 como posibles compuestos antitumorales. Tesis de Maestría. UNAM, México, 2008.
52. Loza Mejía M.A. Síntesis y análisis de la relación estructura y actividad citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. Tesis de Maestría. UNAM, México, 2004.
53. Rodríguez-Loaiza, M.P.: Quintero A.; Rodríguez S.R.; Solano J.; Lira R. A. European Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 39, 5-10.
54. Reyes Rangel, J.F., Síntesis y citotoxicidad antitumoral de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. influencia del sustituyente 2-metilto sobre la actividad biológica. Tesis de Maestría. UNAM. México 2009.
55. López Rodríguez, K. A. Síntesis de derivados de 2-[2-(1-azacicloalquil)etilamino]-9-anilino tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales antitumorales. Tesis de Licenciatura, UNAM, México, 2009.
56. Olvera Vázquez, S. Síntesis de 2-(N',N'-alquil-N-trimetilenamina)-9-anilino tiazolo[5,4-*b*]quinolinas como potenciales antitumorales. Tesis de licenciatura. UNAM, México, 2005.
57. Silverman, R. B. DNA and DNA-Interactive Agents. In The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, 1992; pp 229-232.



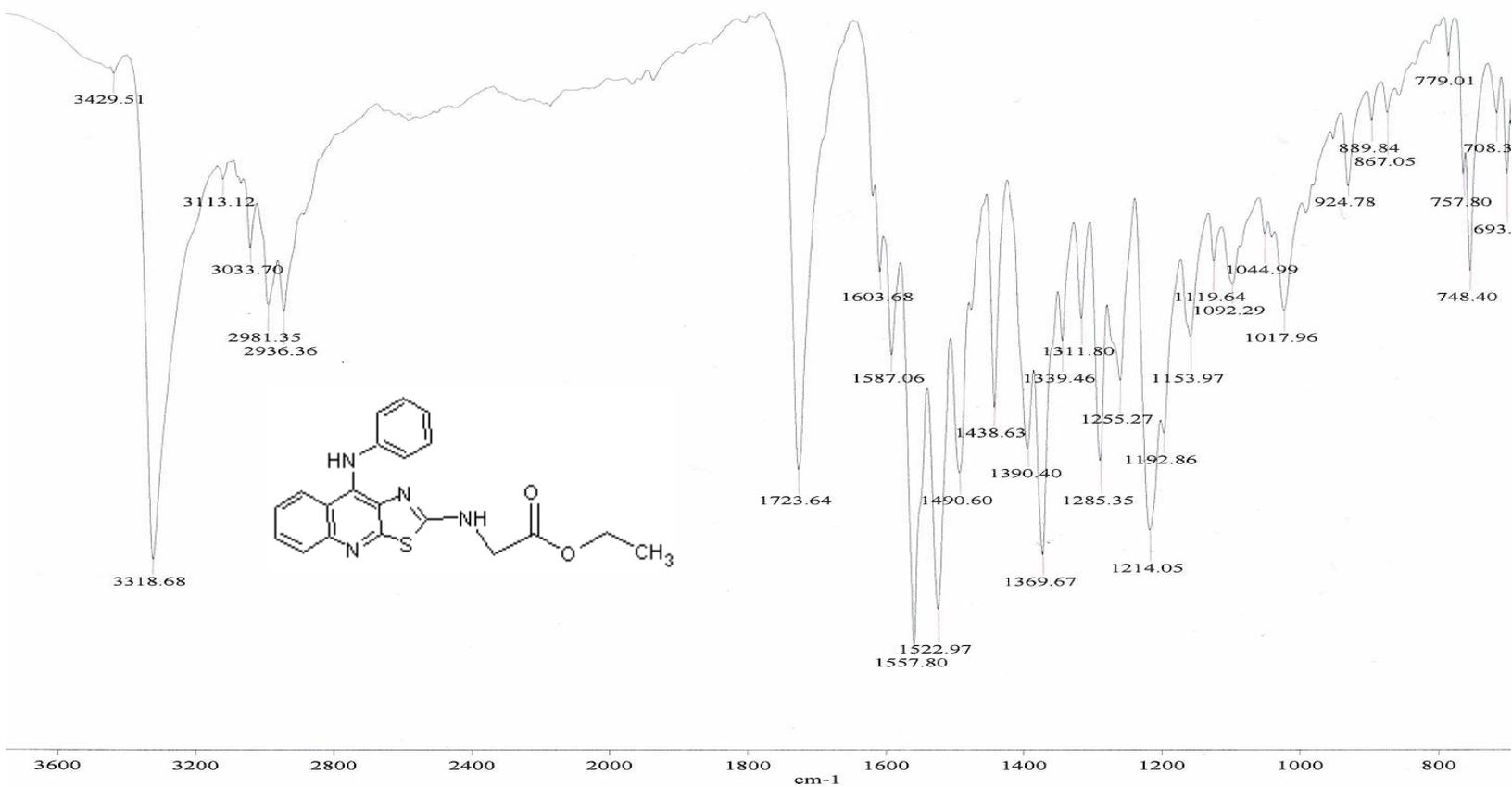
58. Palumbo, M.; Gatto, B.; Moro, S.; Sissi, C.; Zagotto, G. *Biochim. Biophys. Acta* 2002, 1587, 145.
59. Zagotto, G.; Sissi, C.; Gatto, B.; Palumbo, M. *ARKIVOC*. 2004, 5, 204.
60. Zagotto, G.; Mitaritonna, G; Sissi, C; Palumbo, M. *Nucleosides Nucleotides*, 1998, 17, 2135.
61. Hastings, C. A.; Barton, J. K. . *Biochemistry* 1999, 38,10042–10051;
62. Pabo, C. O.; Sauer, R. T. *Annu. Rev. Biochem.* 1992, 61, 1053–1095
63. Marion, T. N.; Tillman, D. M.; Jou, N. T.; Hill, R. J. *Immunol. Rev.* 1992, 128, 123–149.
64. Eilat, D.; Anderson, W. F. *Mol. Immunol.* 1994, 27, 203-210.
65. Becker H.C.; Norden, B.J. *Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 8344.
66. Onfelt, B.; Lincoln, P.; Norden, B. J. *Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3630
67. Yakovleva, L.; Handy, C. J.; Sayer, J. M.; Pirrung, M.; Jerina, D. M.; Shuman, S. J. *Biol. Chem.* 2004, 279, 23335.
68. Qing Yang, Peng Yang, Xuhong Qian, Lianpeng Tong, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18, 6210–6213.
69. Thakur V. Vinay; Sudalai A.; *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, 14, 407-410.
70. Sato K., Hyodo M; Auki M.; Xiao-Qi Z; Noyori R.; *Tetrahedron*, 2001, 57, 2469-2476.
71. Loza Mejía, M.A. Síntesis, modelado molecular y actividad citotóxica in vitro de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina e imidazo[4,5-*b*]quinolina. Tesis de Doctorado. UNAM, México, 2009.
72. Rodríguez, P., Quintero, A., Rodríguez, R., Solano, J.D., Lira, A. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 5.
73. Reyes Rangel, F. J., Síntesis y citotoxicidad antitumoral de nuevos derivados de tiazolo [5,4-*b*]quinolina. Influencia del sustituyente 2-metilto sobre la actividad biológica.



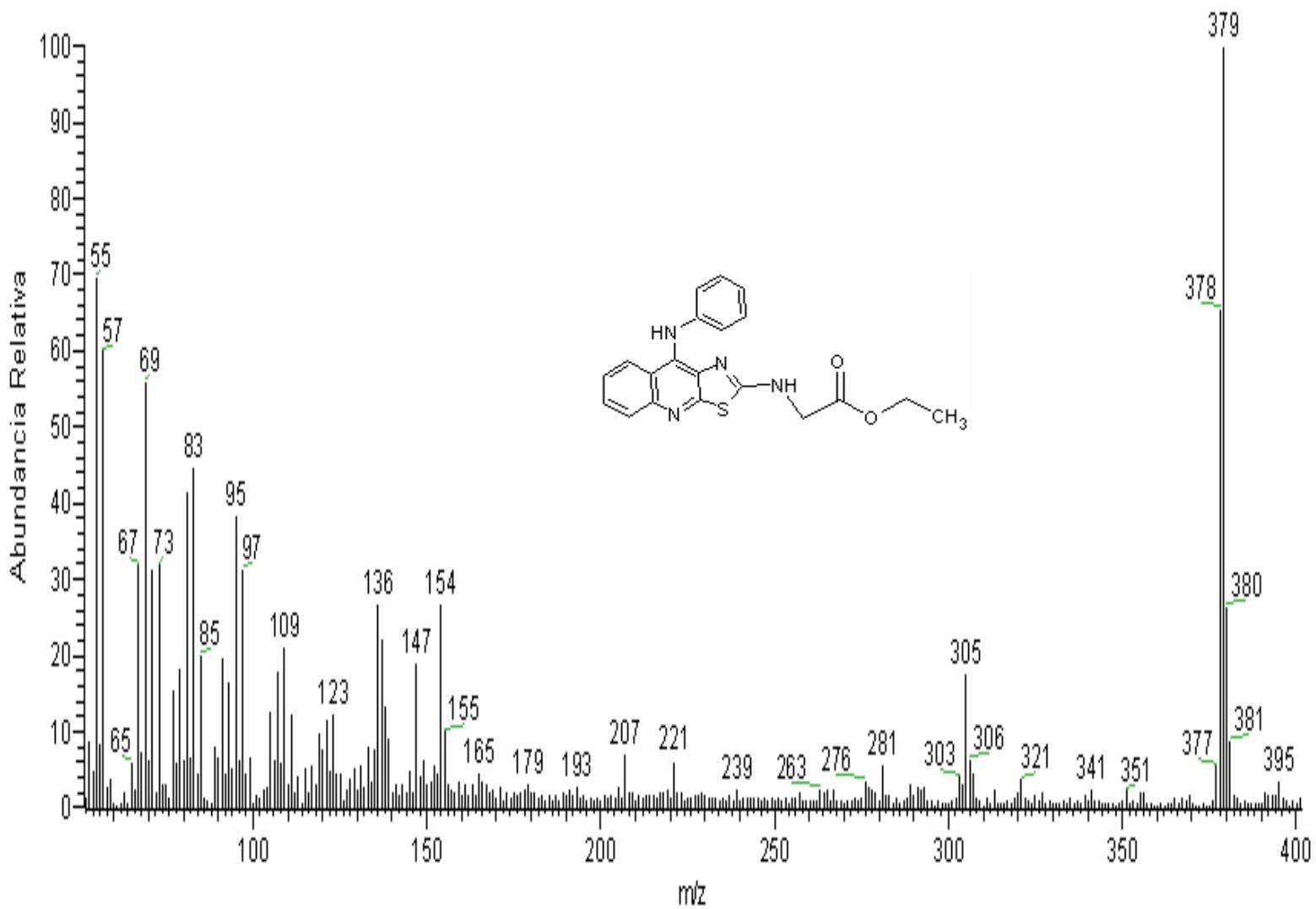
## 9. ESPECTROS

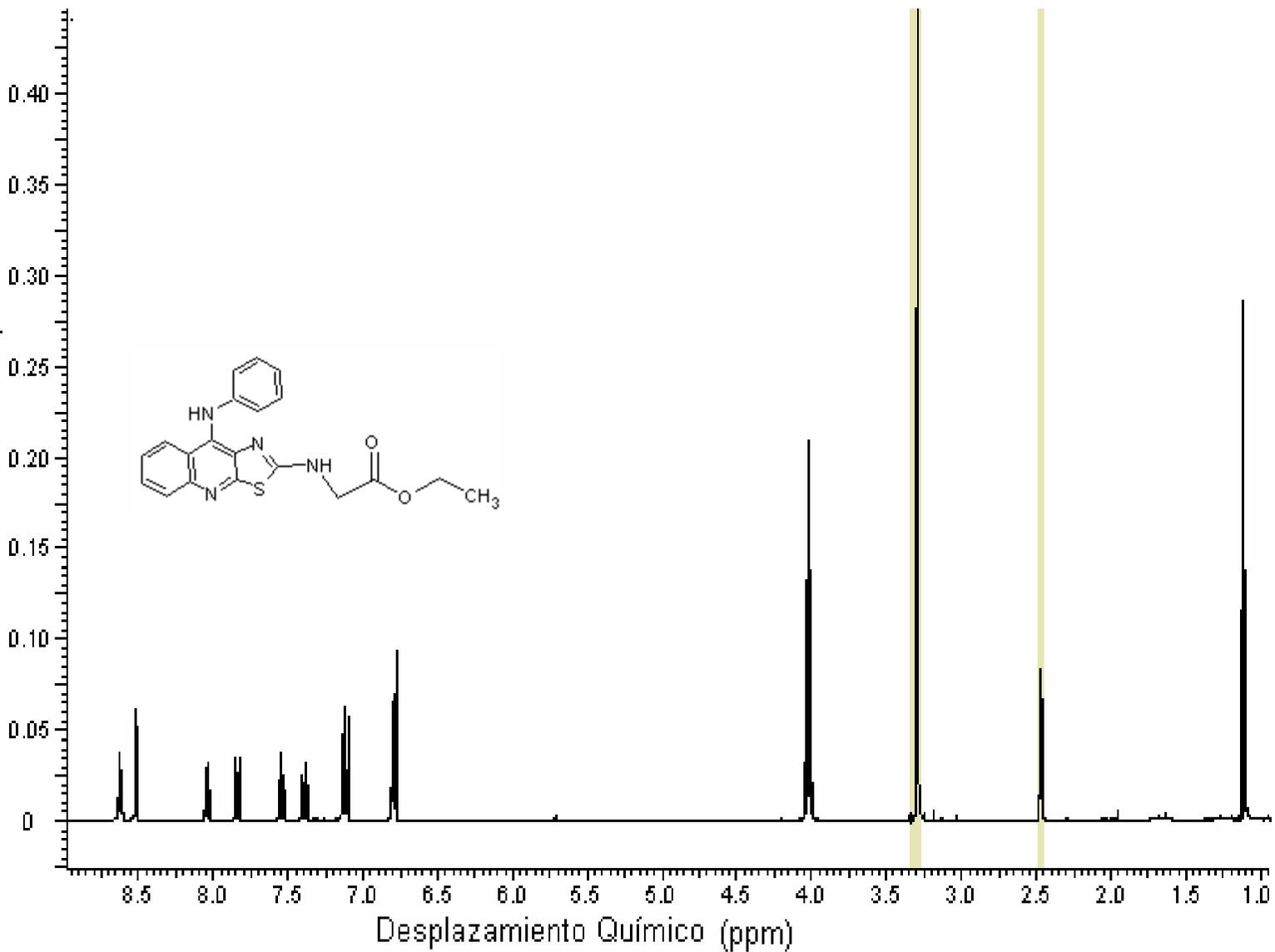


ESPECTROS

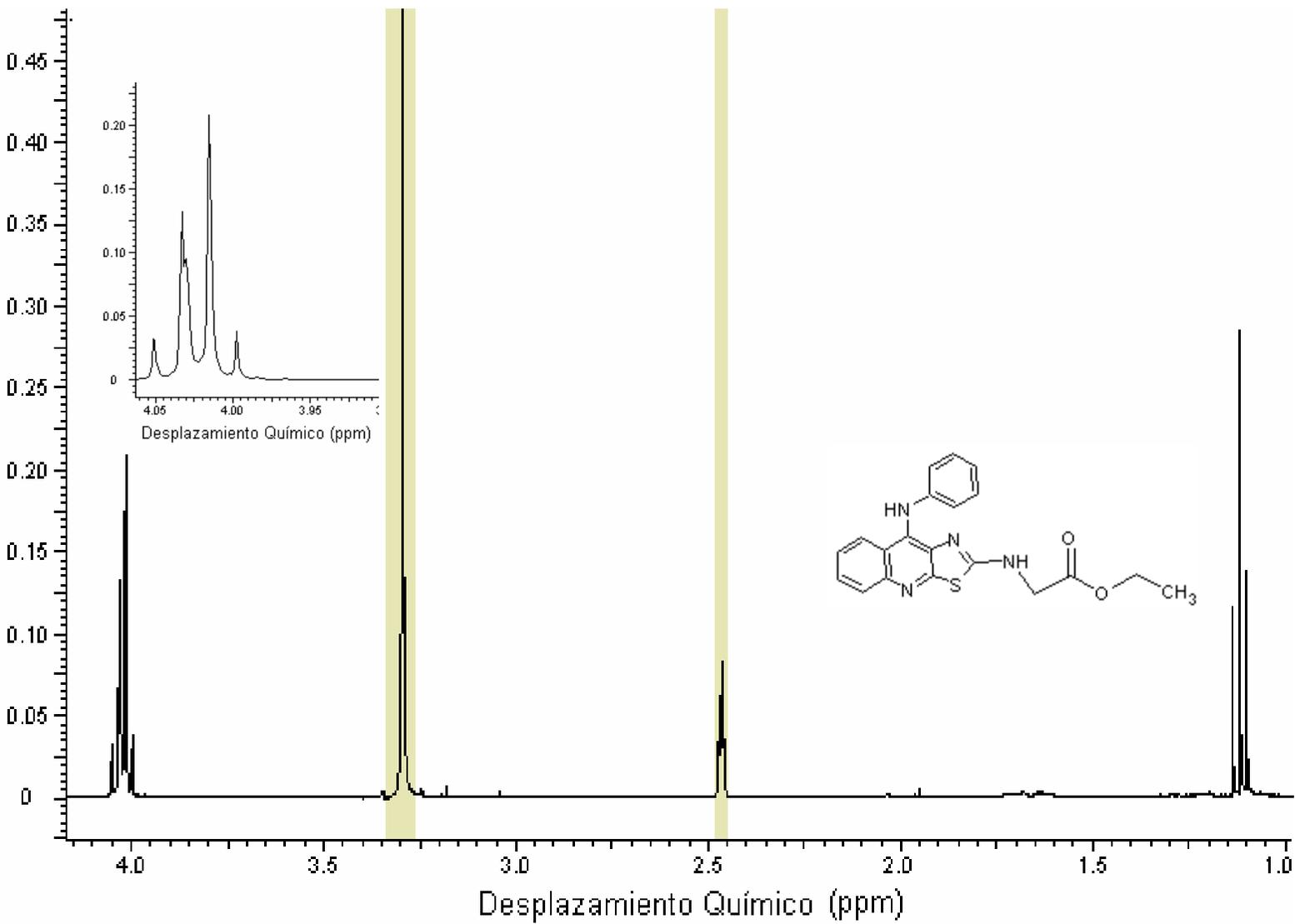


## Espectro No. 2; EM (FAB). Compuesto VIA

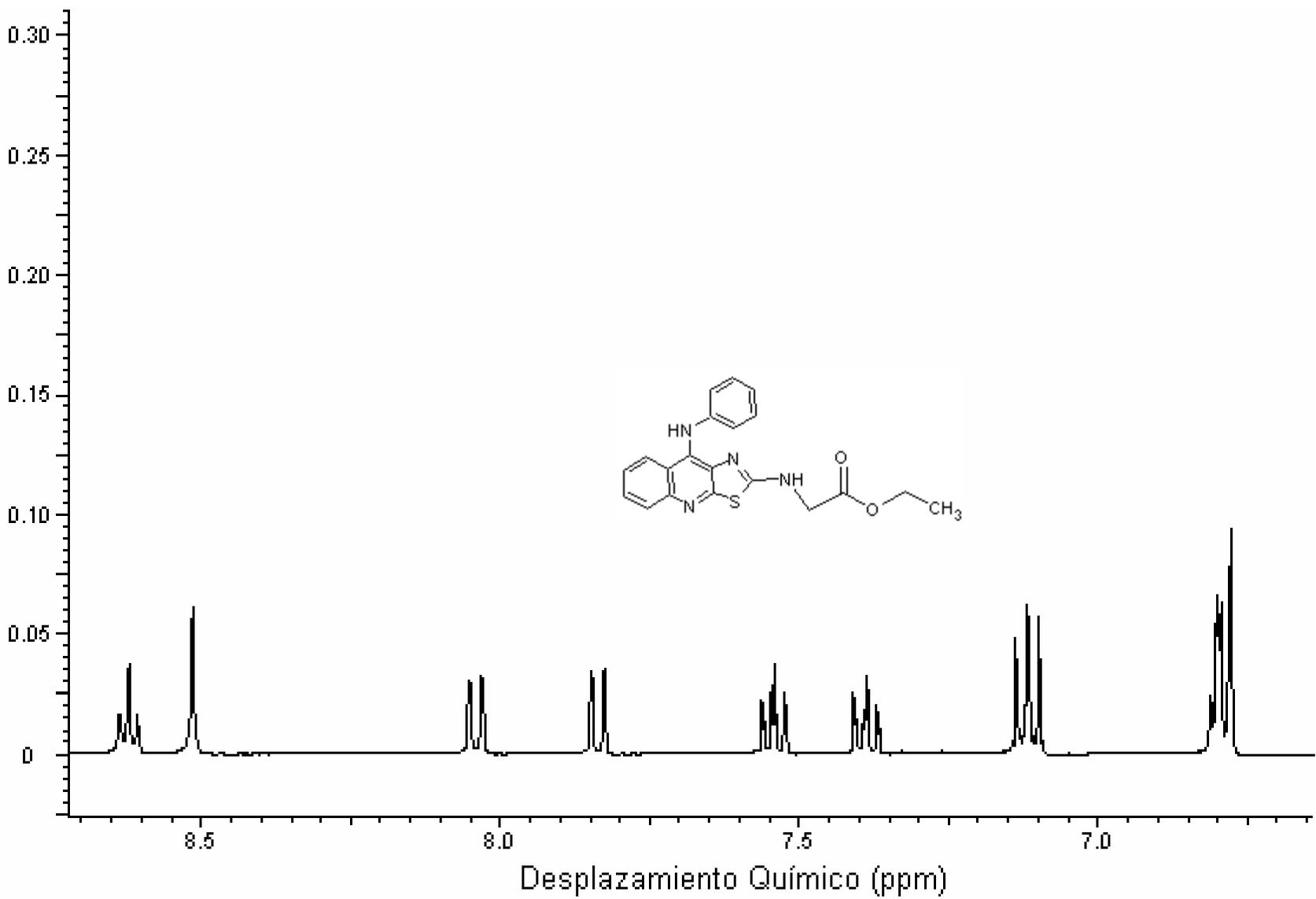




Espectro No. 3a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIa

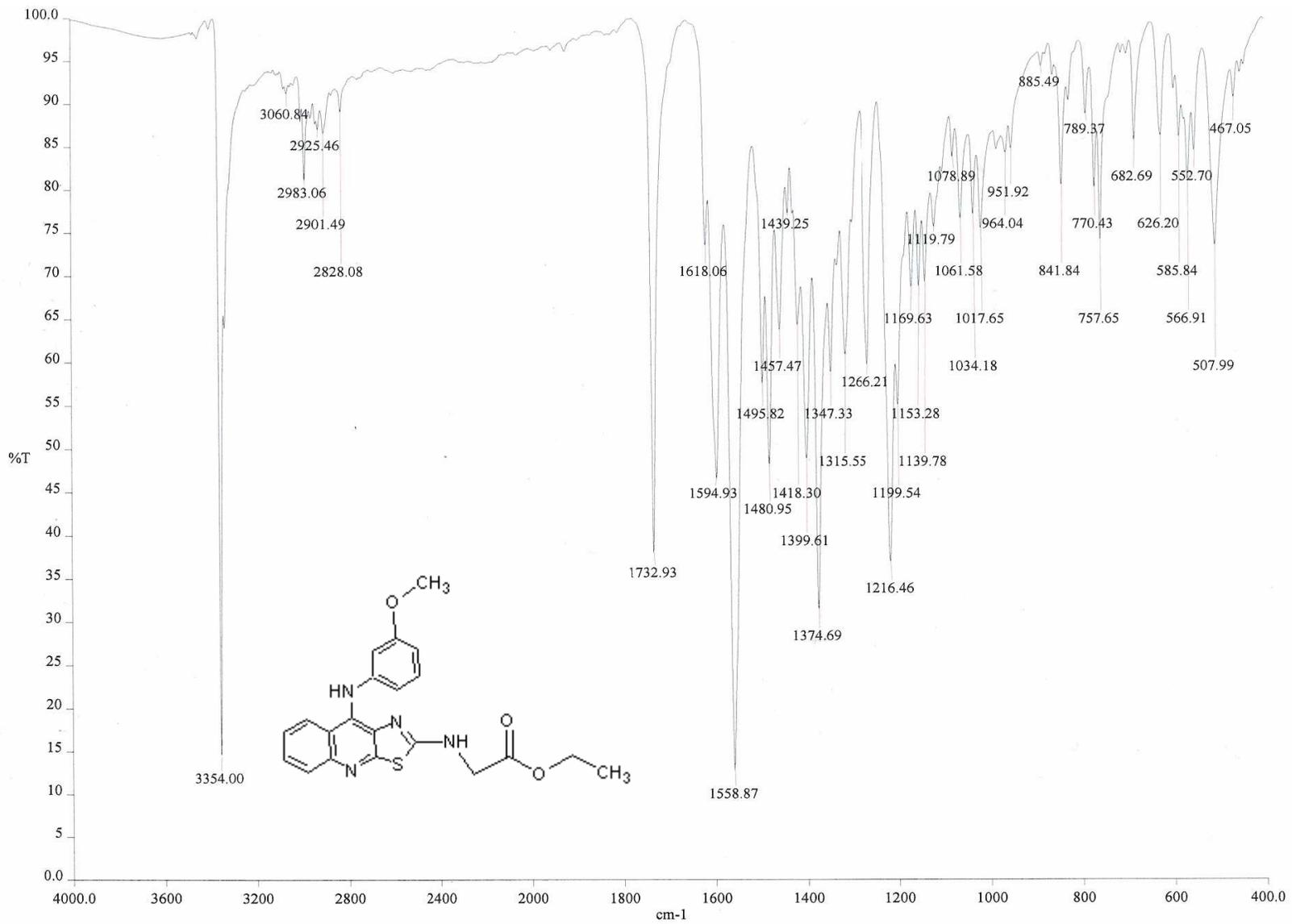


Espectro No. 3b: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIa (ampliación)

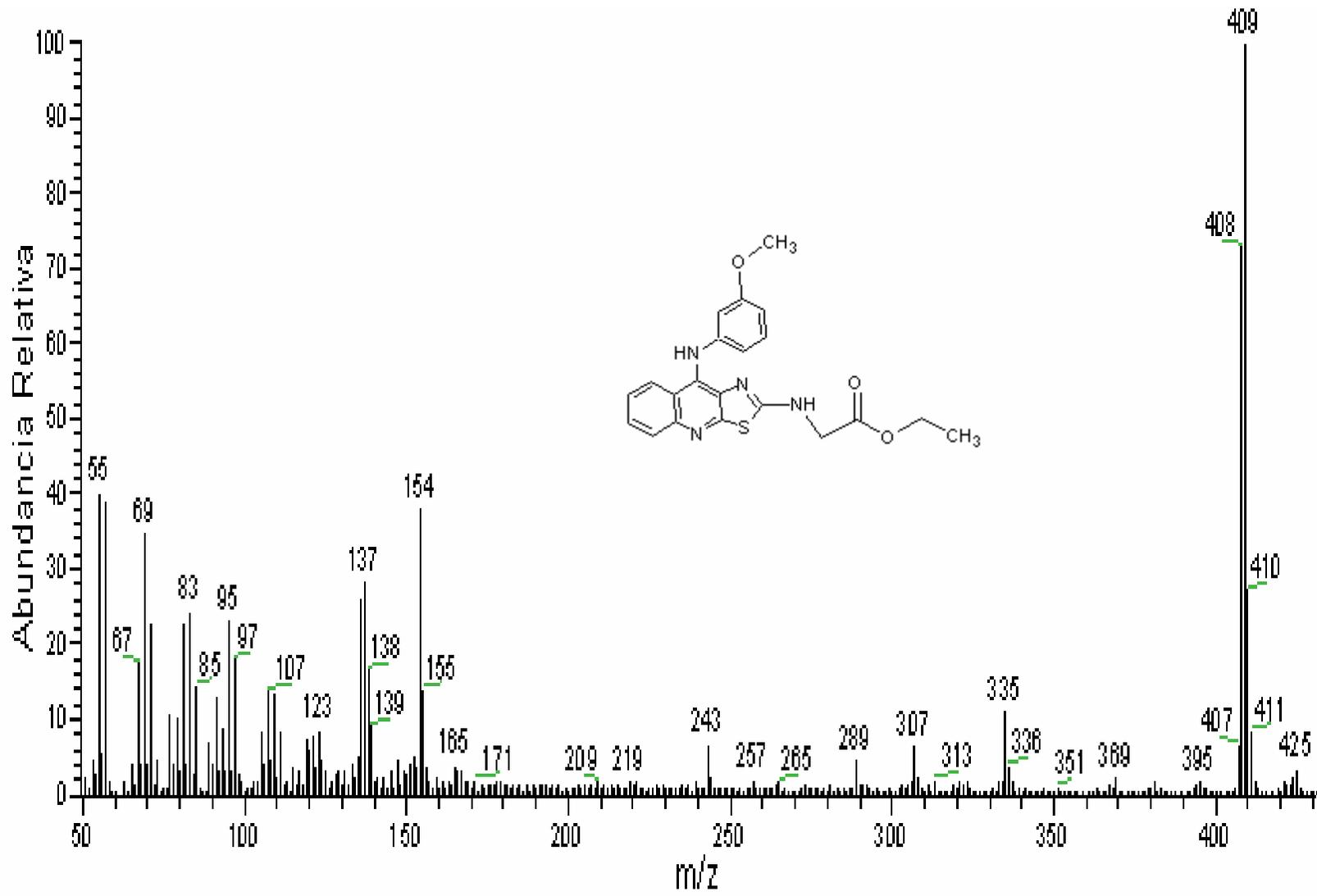


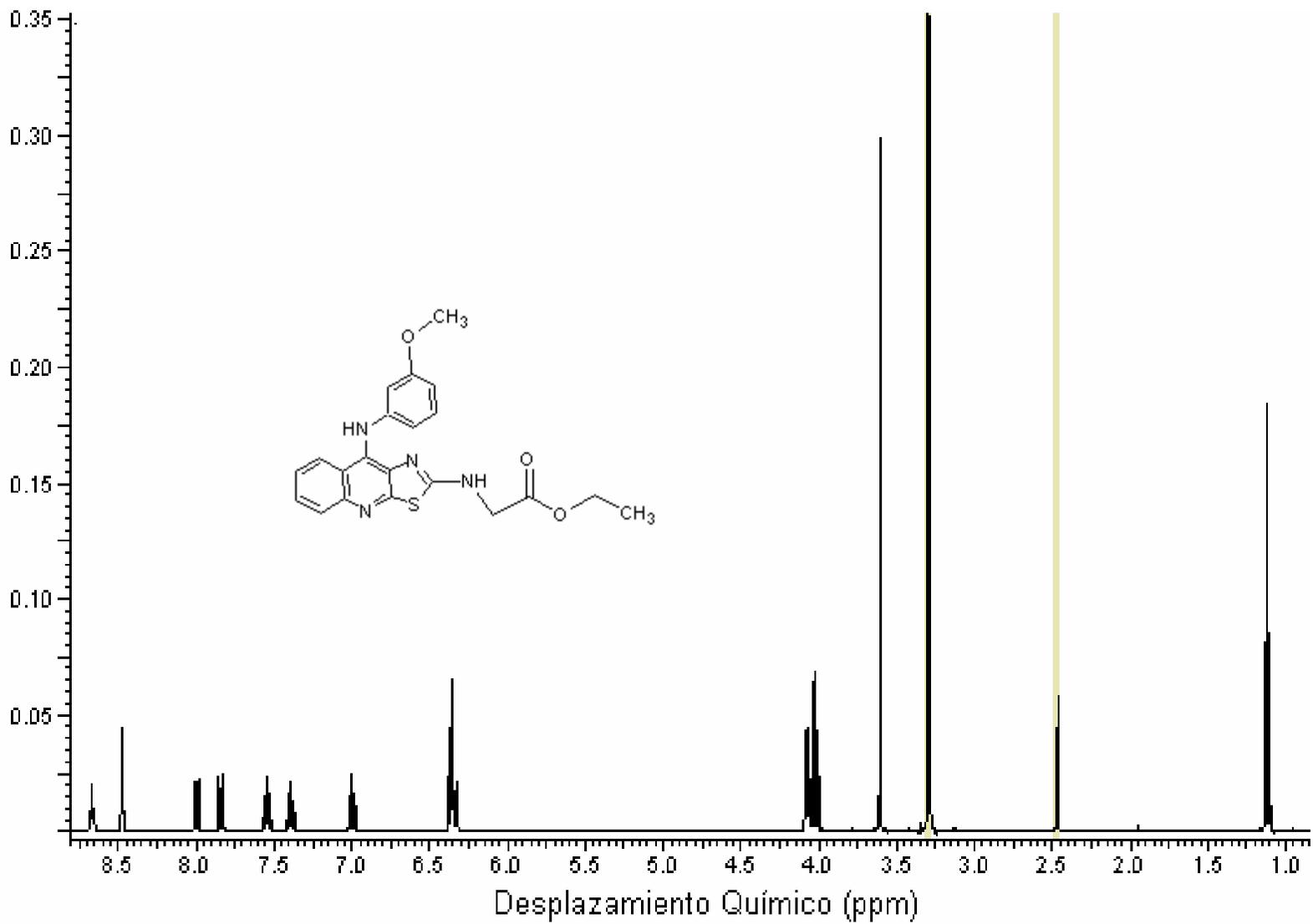
Espectro No. 3c: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIa (ampliación)

## Espectro No. 4: IR (Pastilla KBr) compuesto VIIb

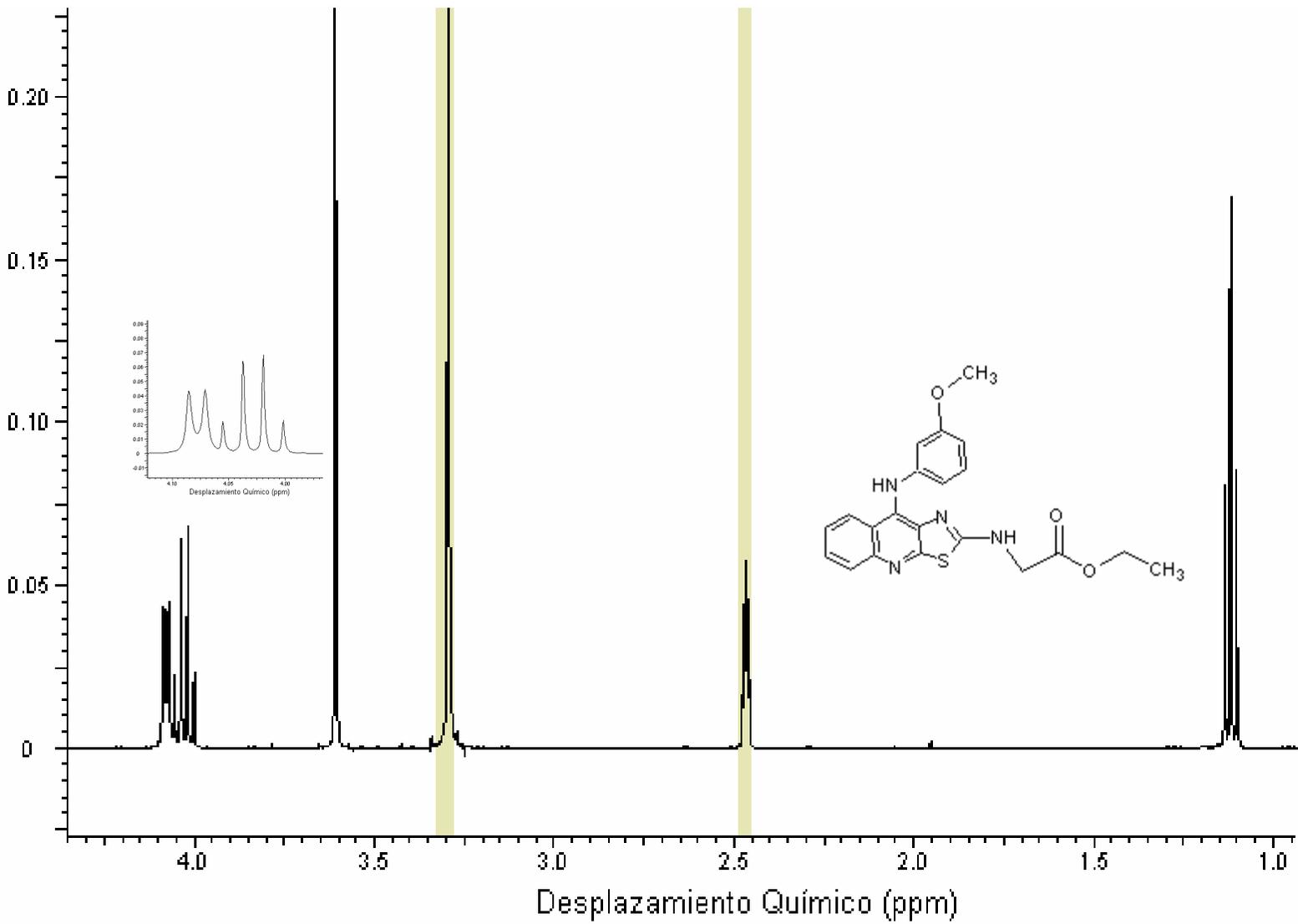


Espectro No. 5: EM (FAB). Compuesto VIIb

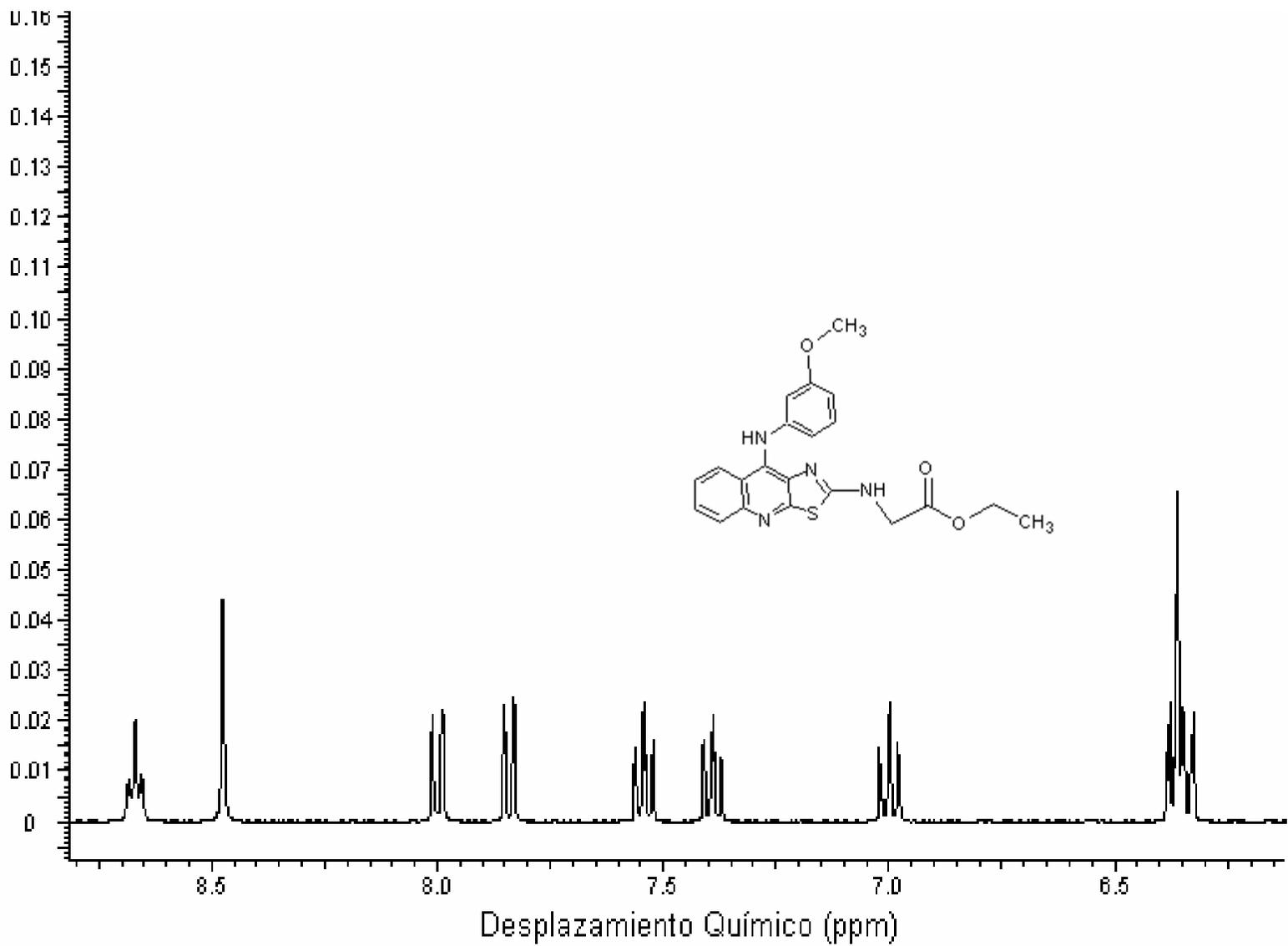




Espectro No. 6a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIb



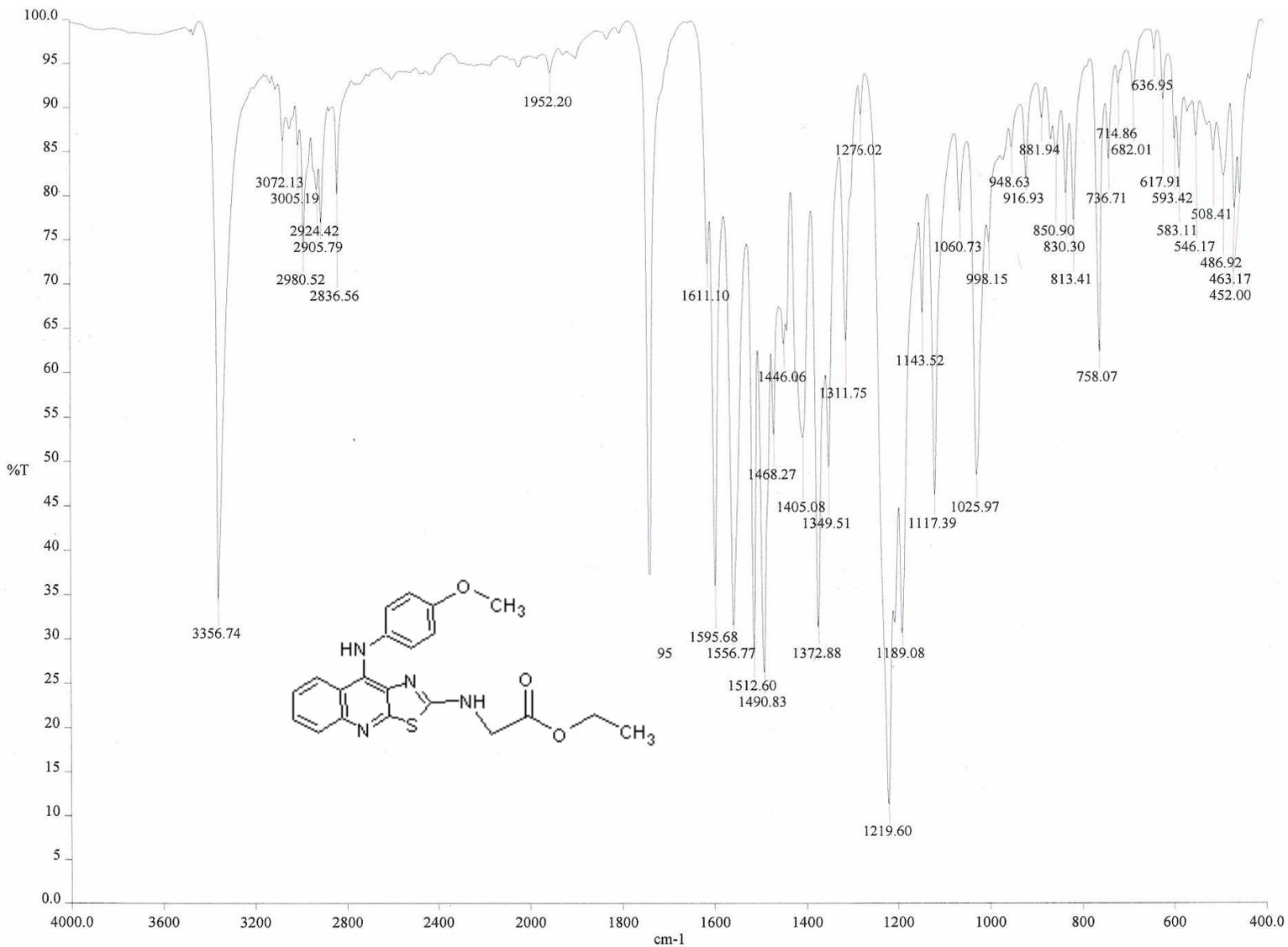
Espectro No. 6b: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIb (ampliación)



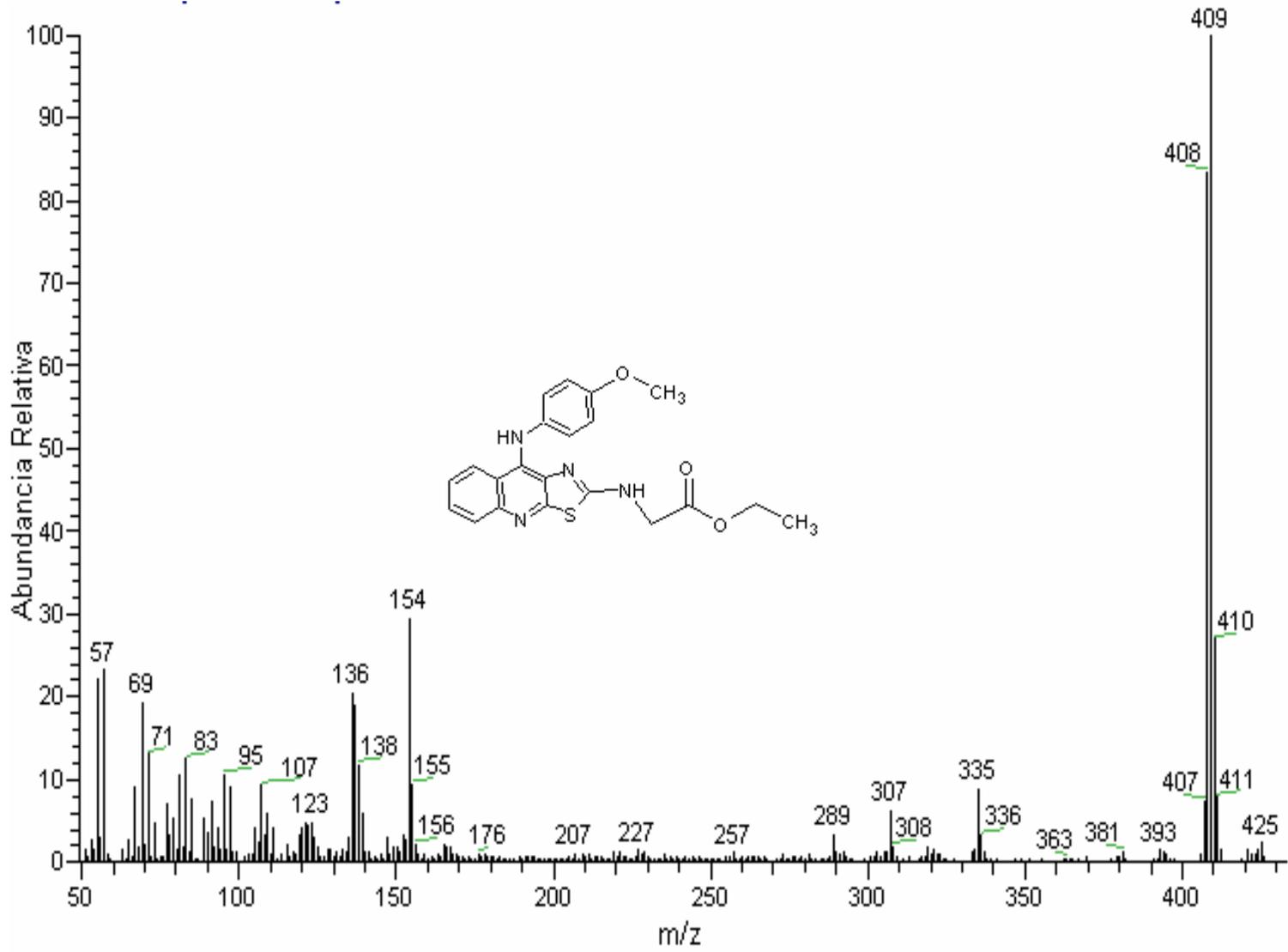
Espectro No. 6c: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIb (ampliación)

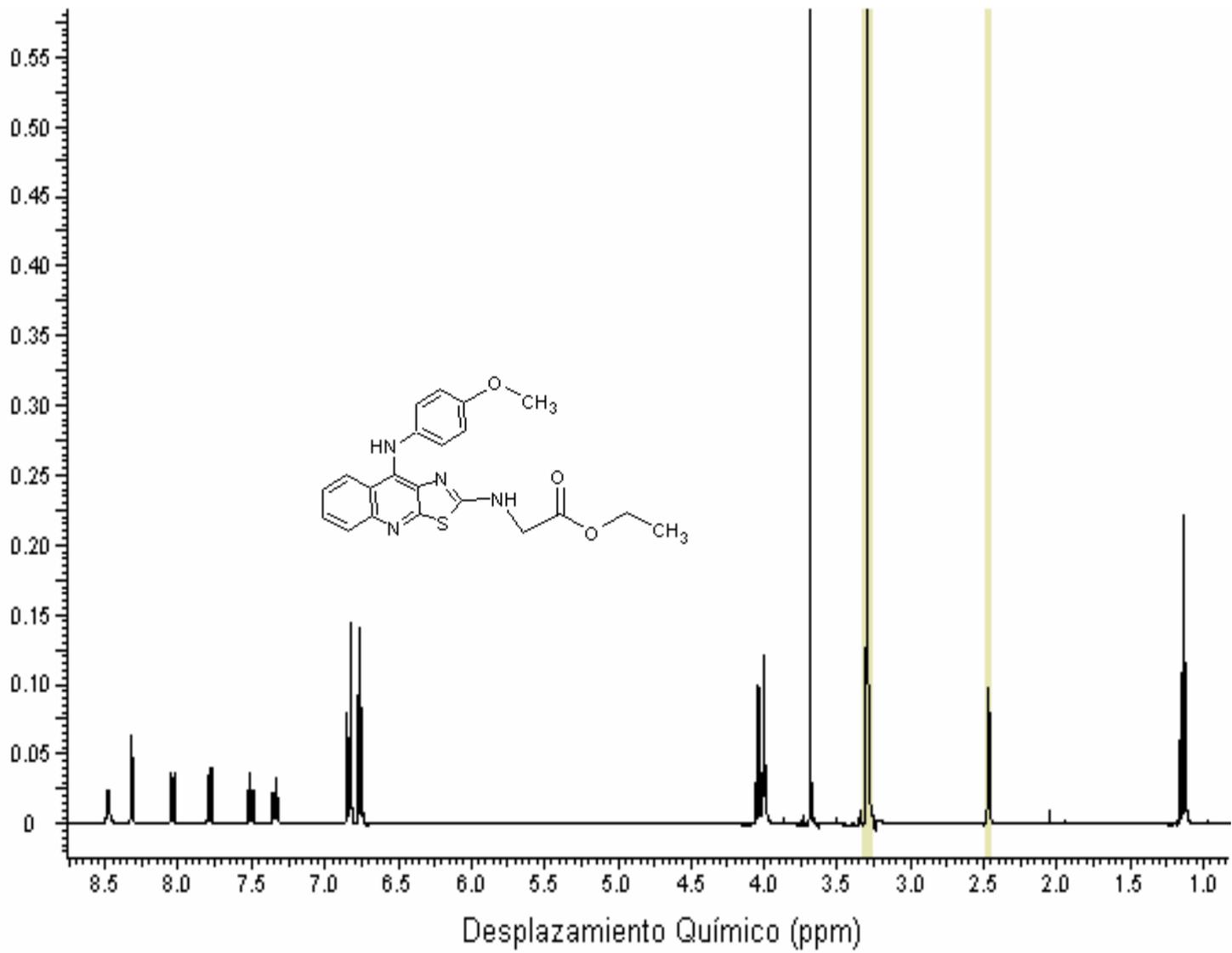


ESPECTROS

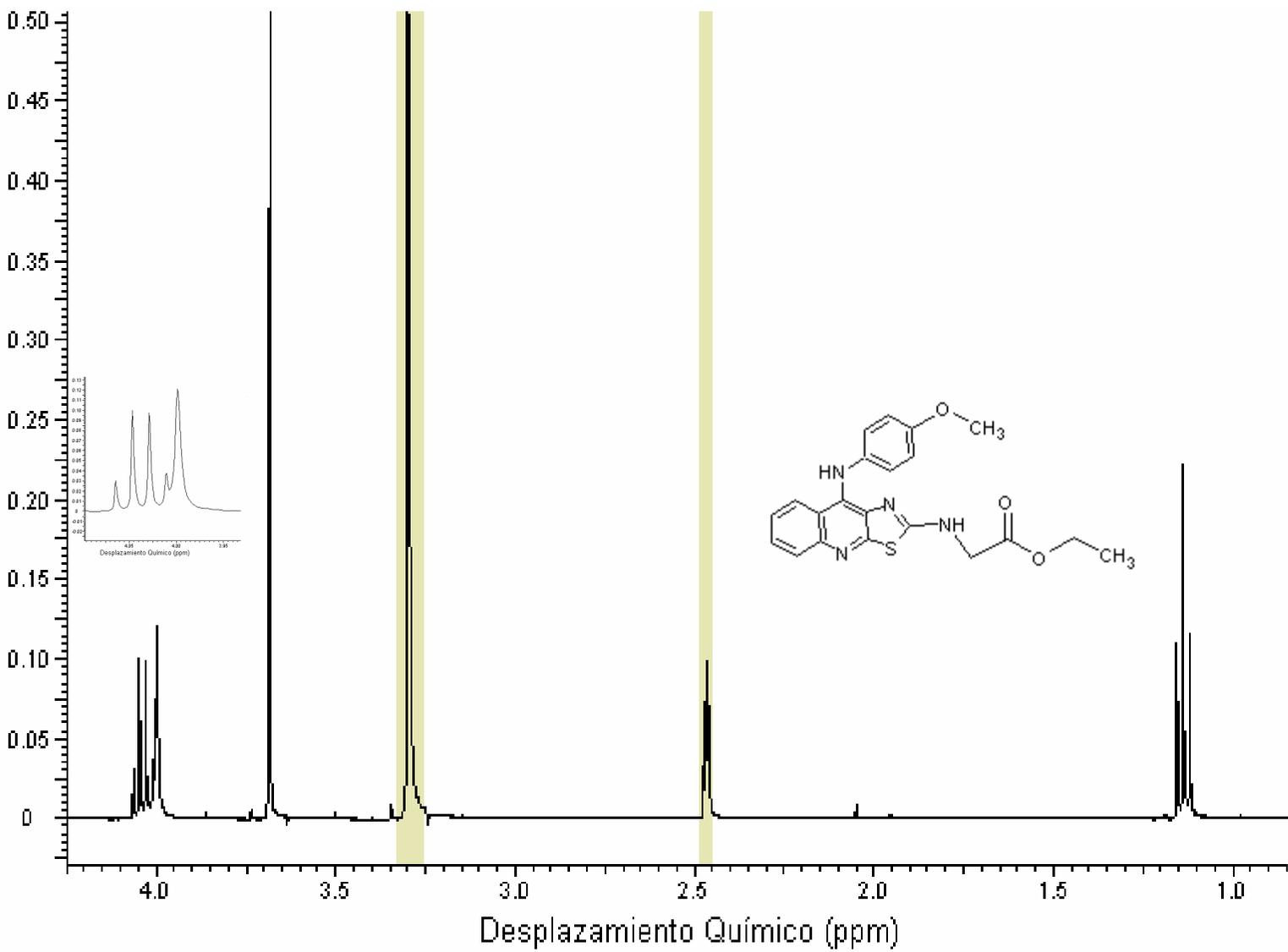


## Espectro No. 8: EM (FAB). Compuesto VIC

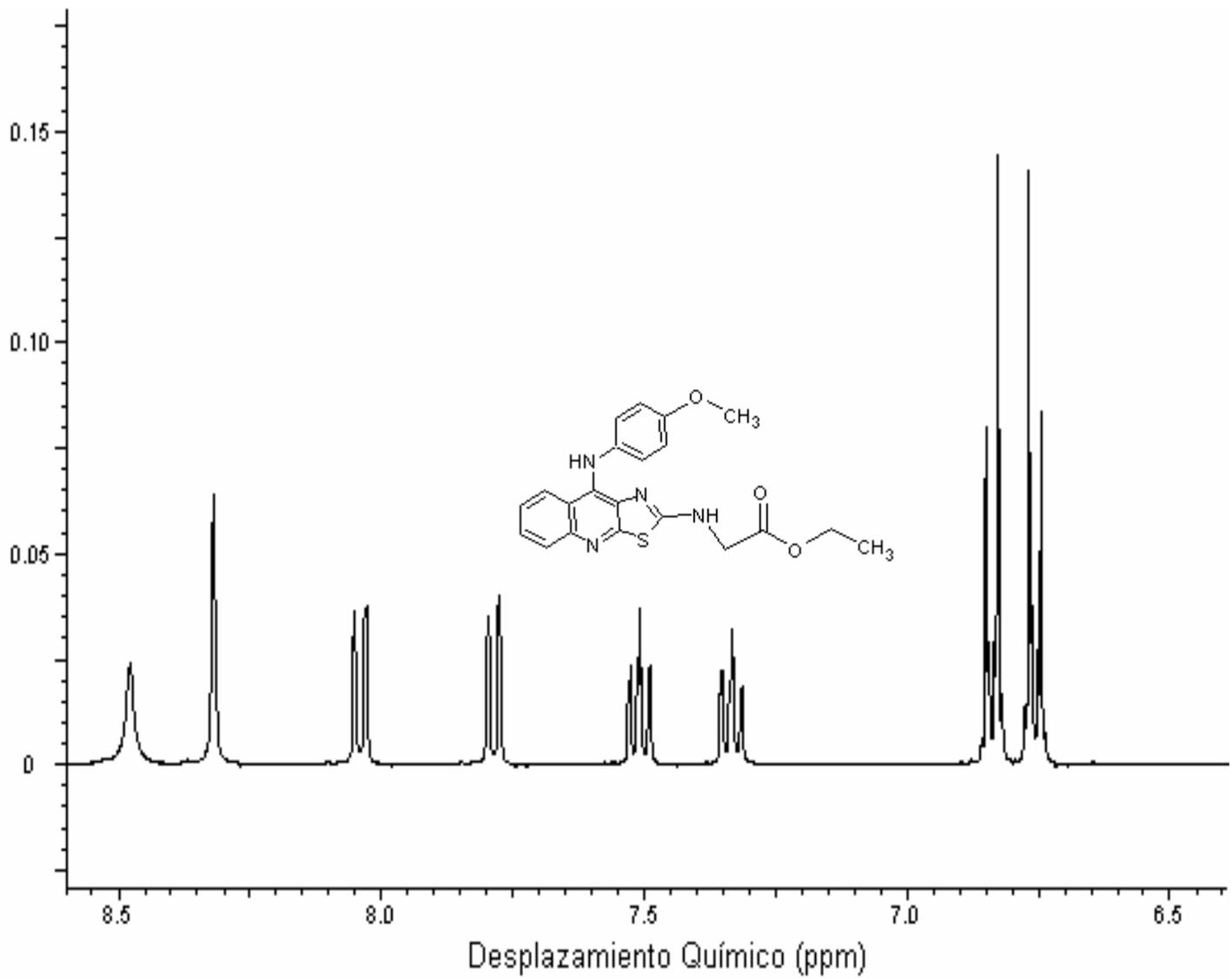




Espectro No. 9a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto 9a



Espectro No. 9b: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIc (ampliación)



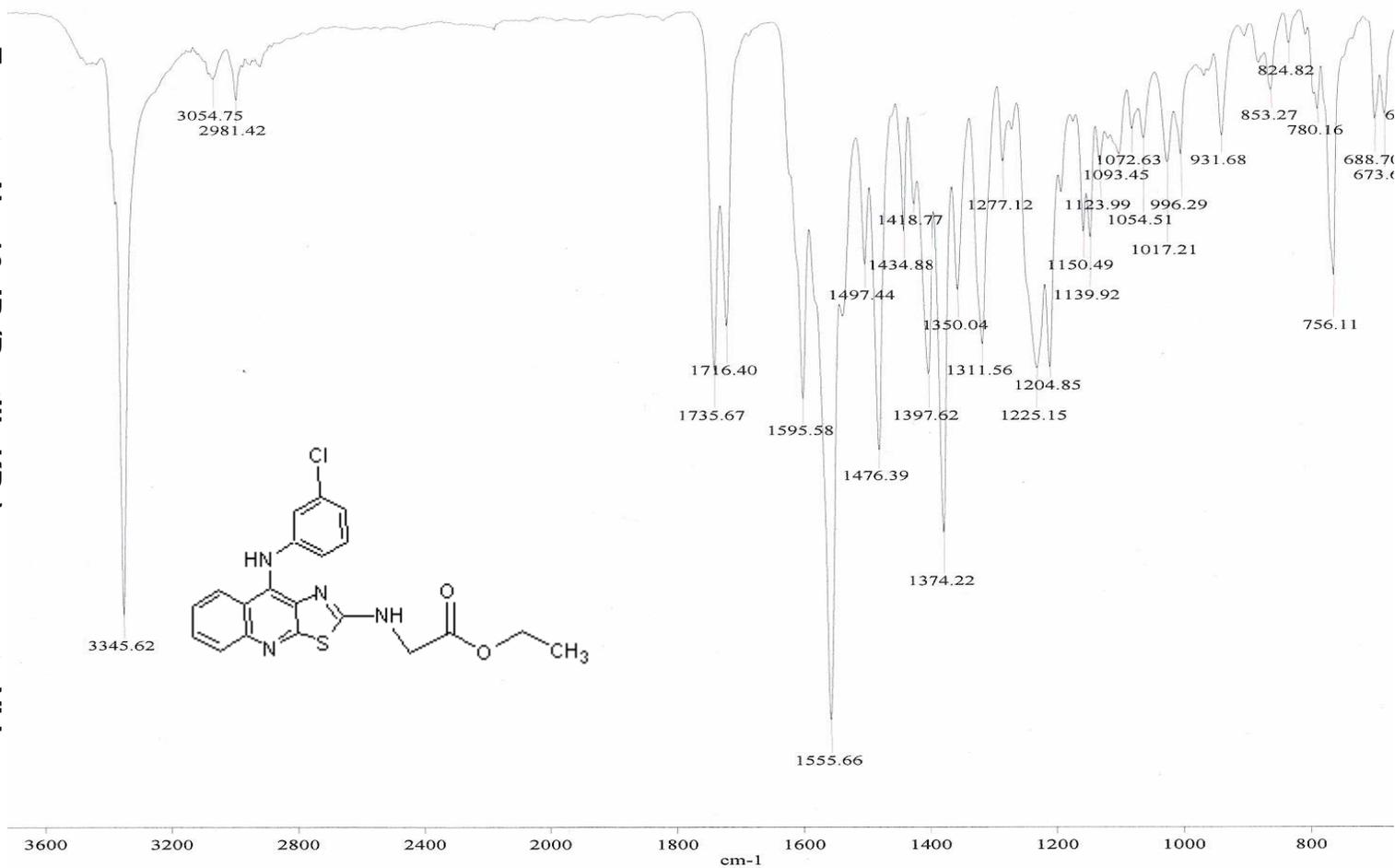
Espectro No. 9c: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIc (ampliación)



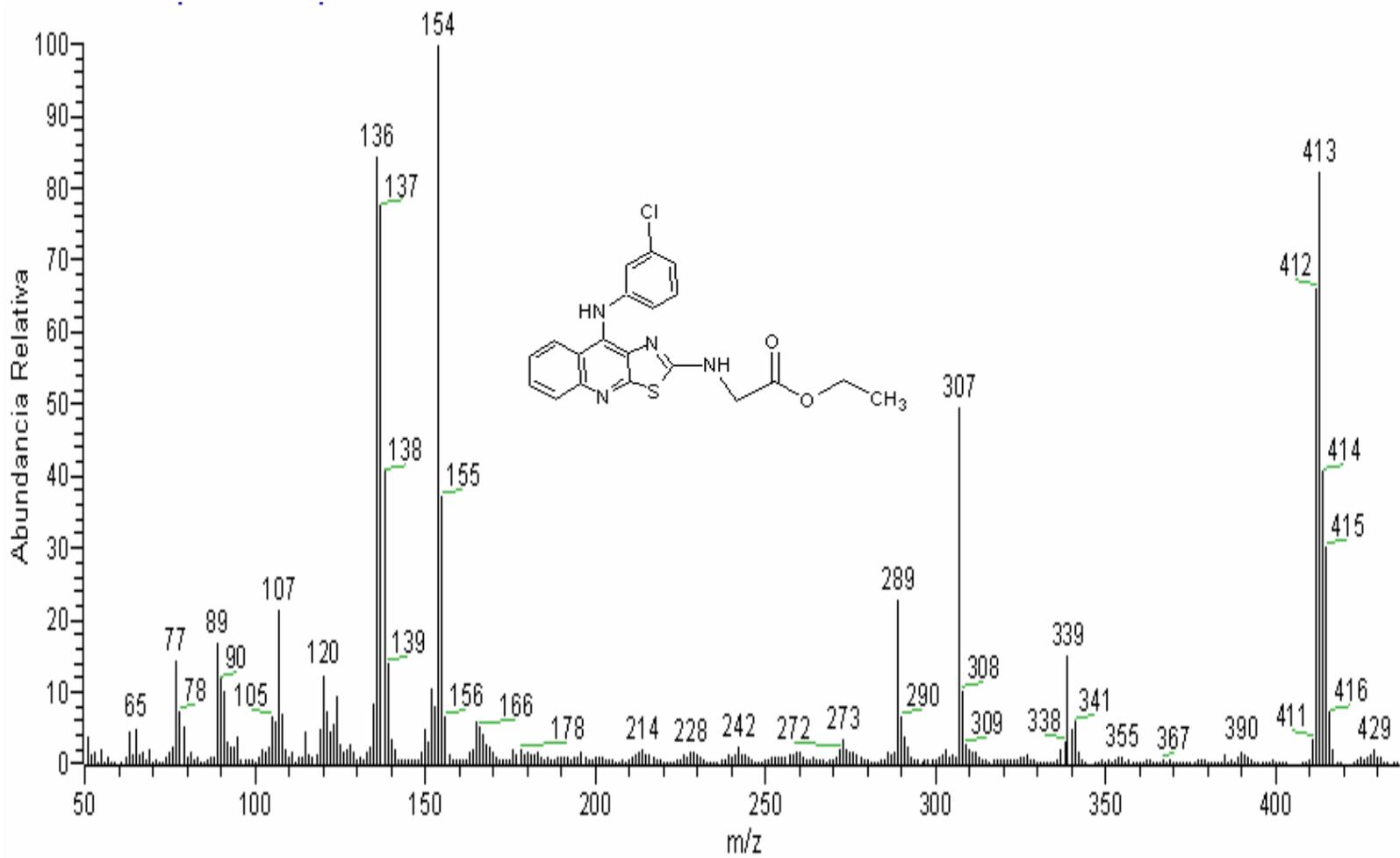
ESPECTROS

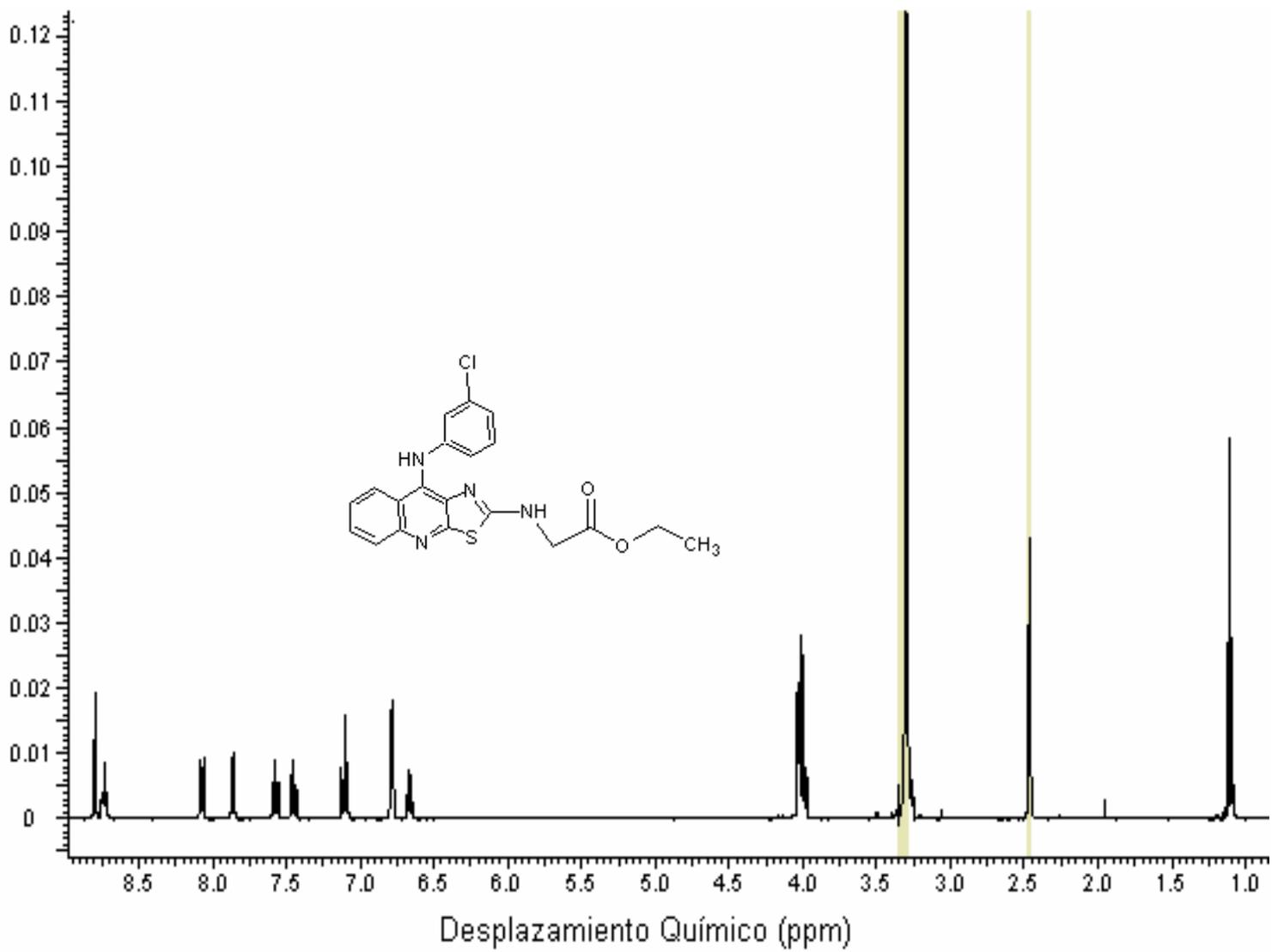


Espectro No. 10: IR (Pastilla KBr) compuesto Vid

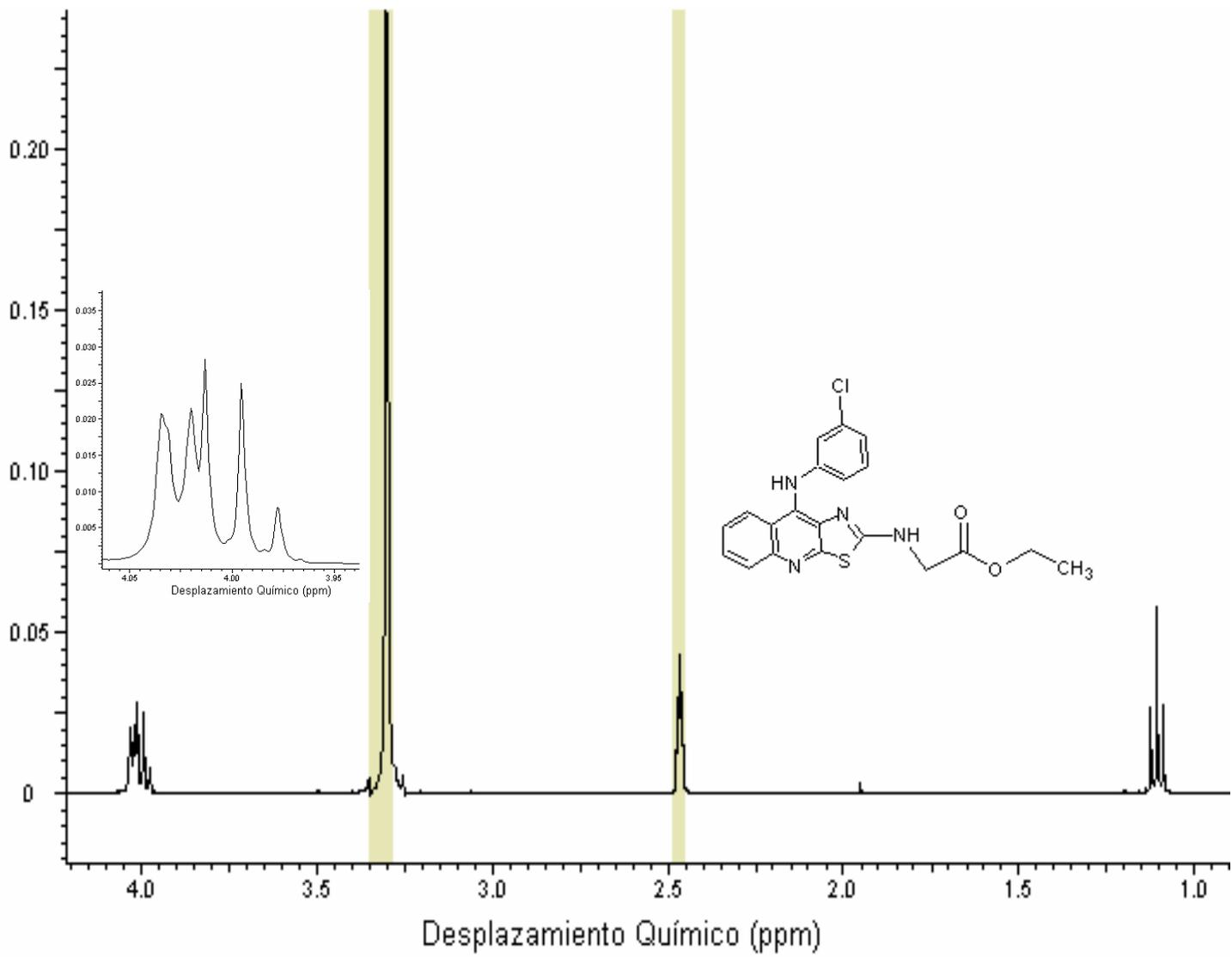


## Espectro No. 11: EM (FAB). Compuesto VIId

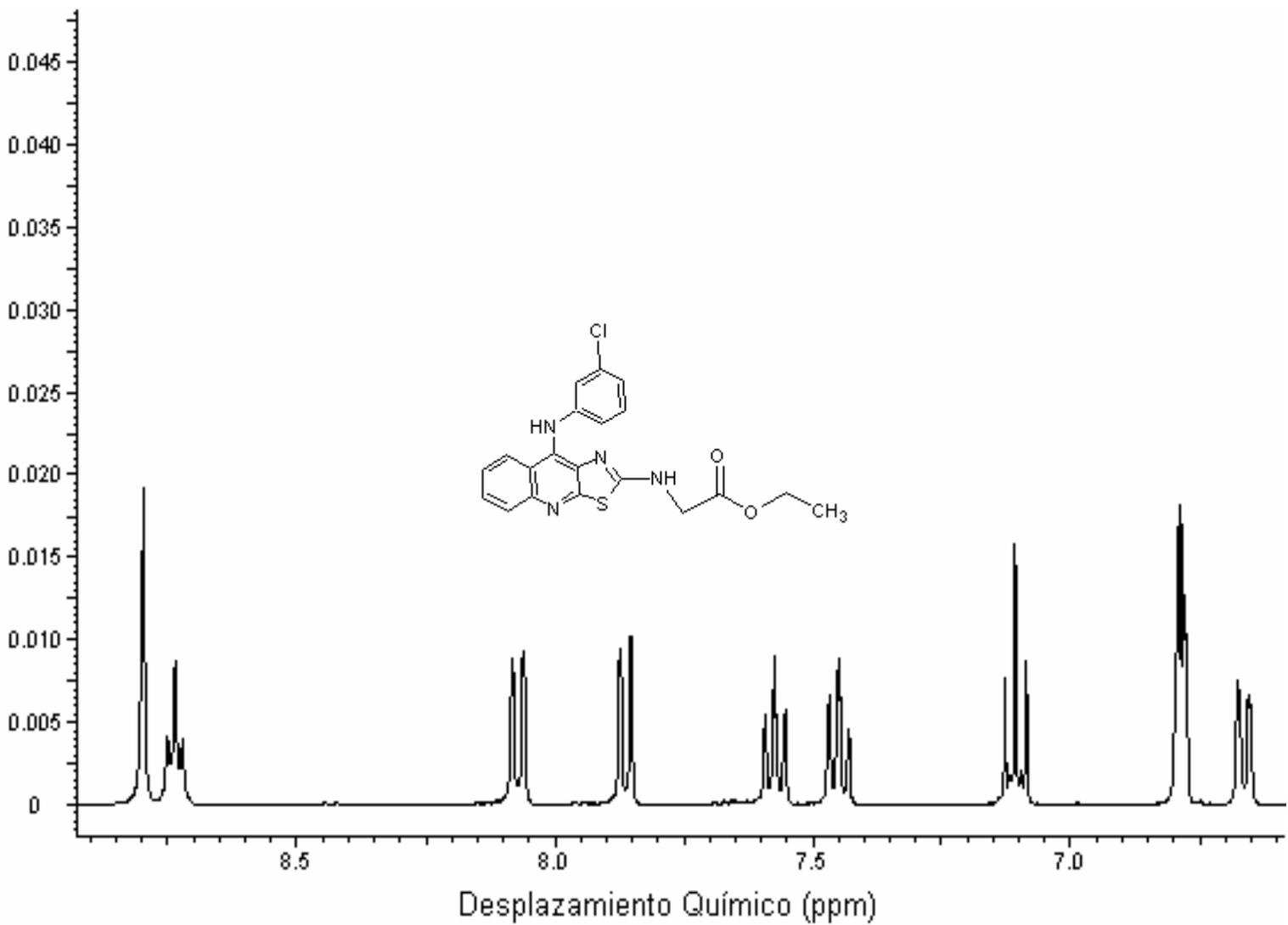




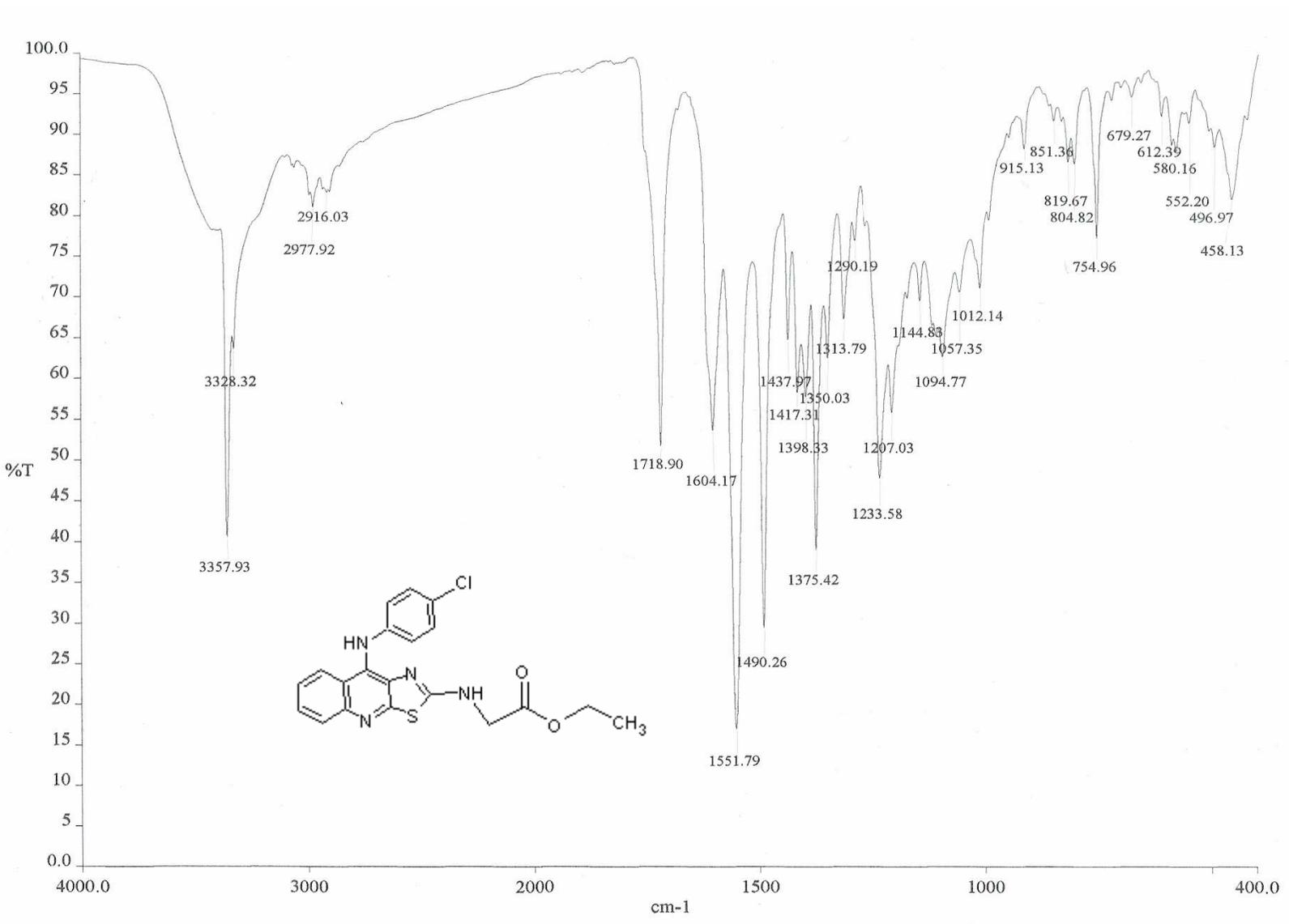
Espectro No. 12a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto Vid

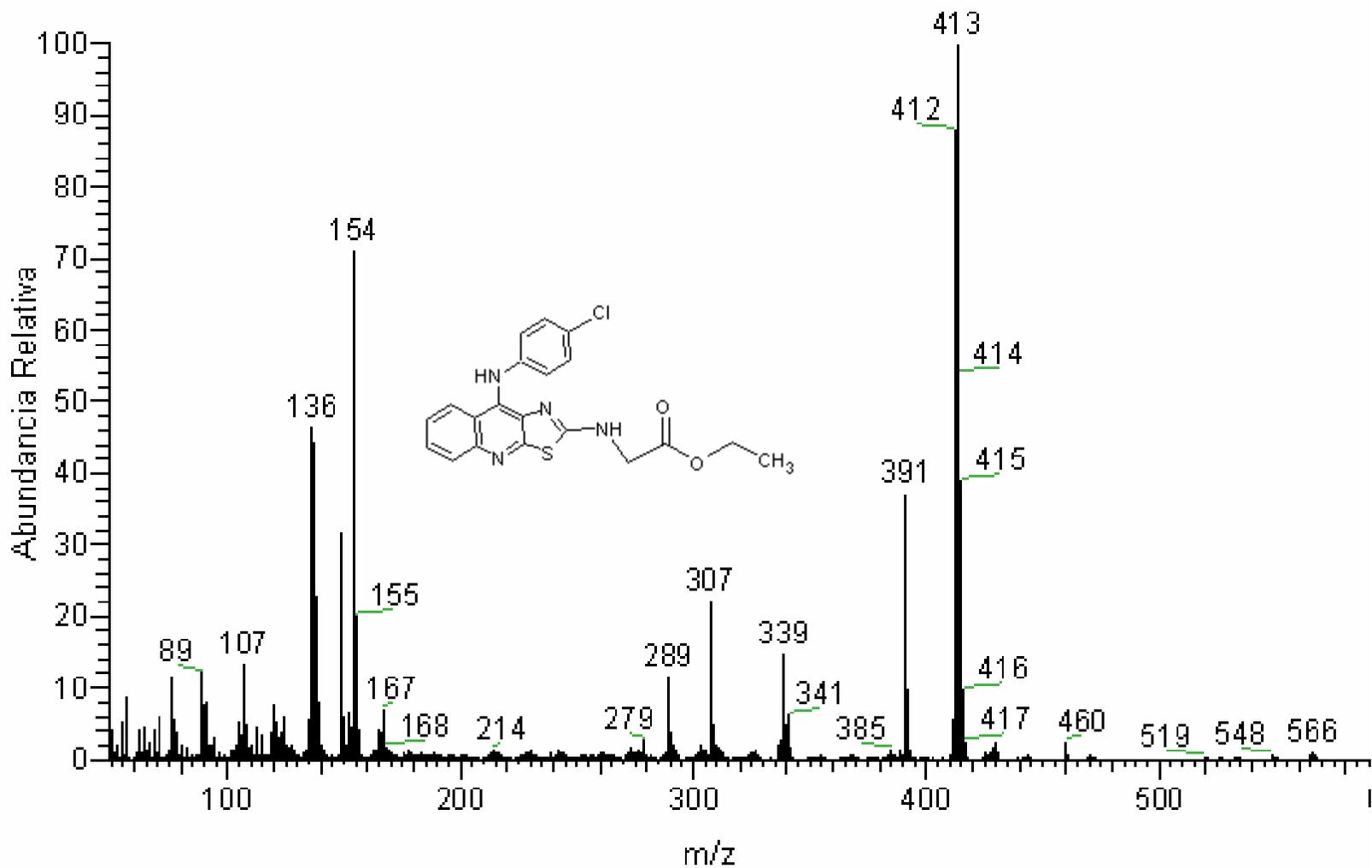


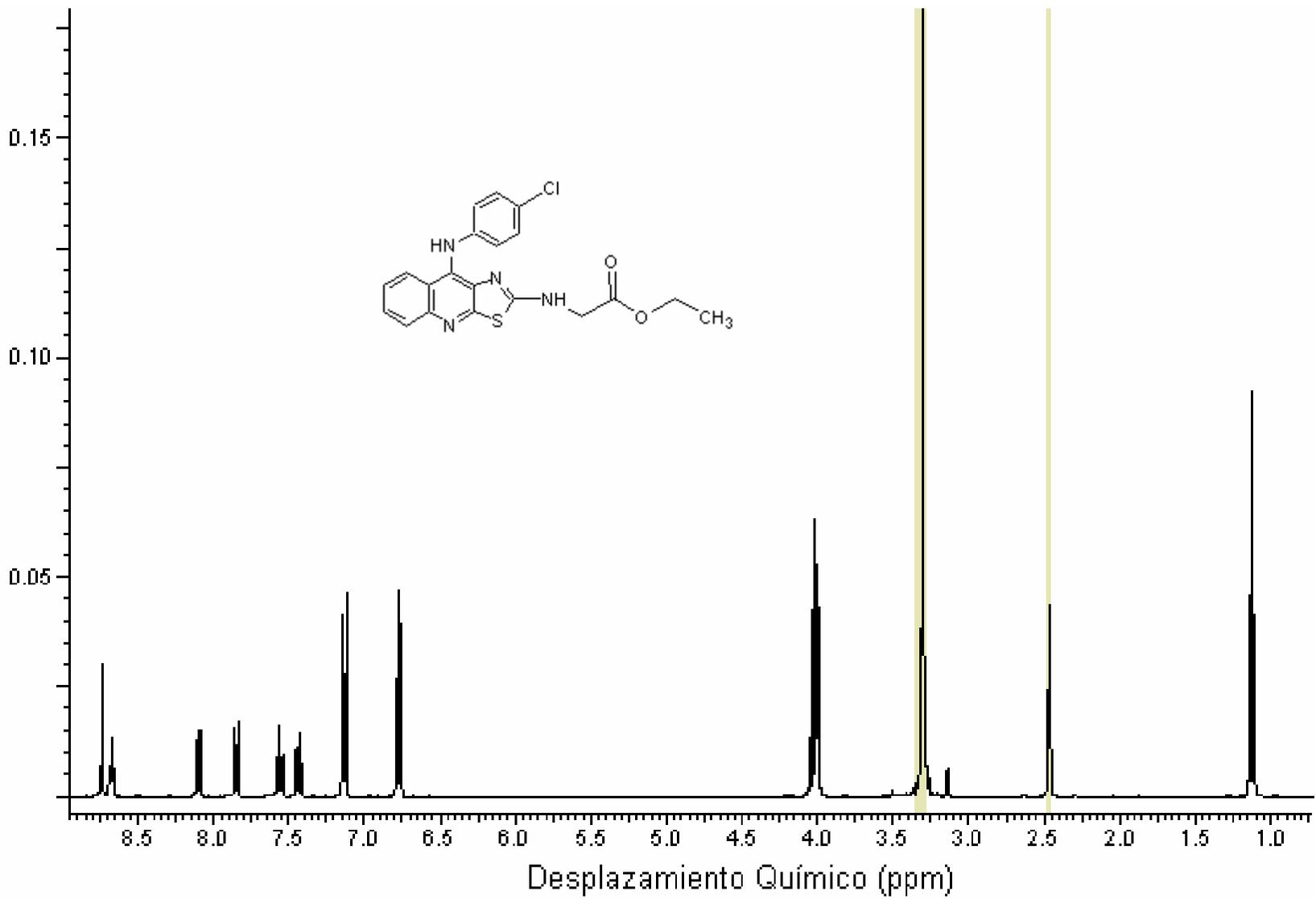
Espectro No. 12b: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto Vid (ampliación)



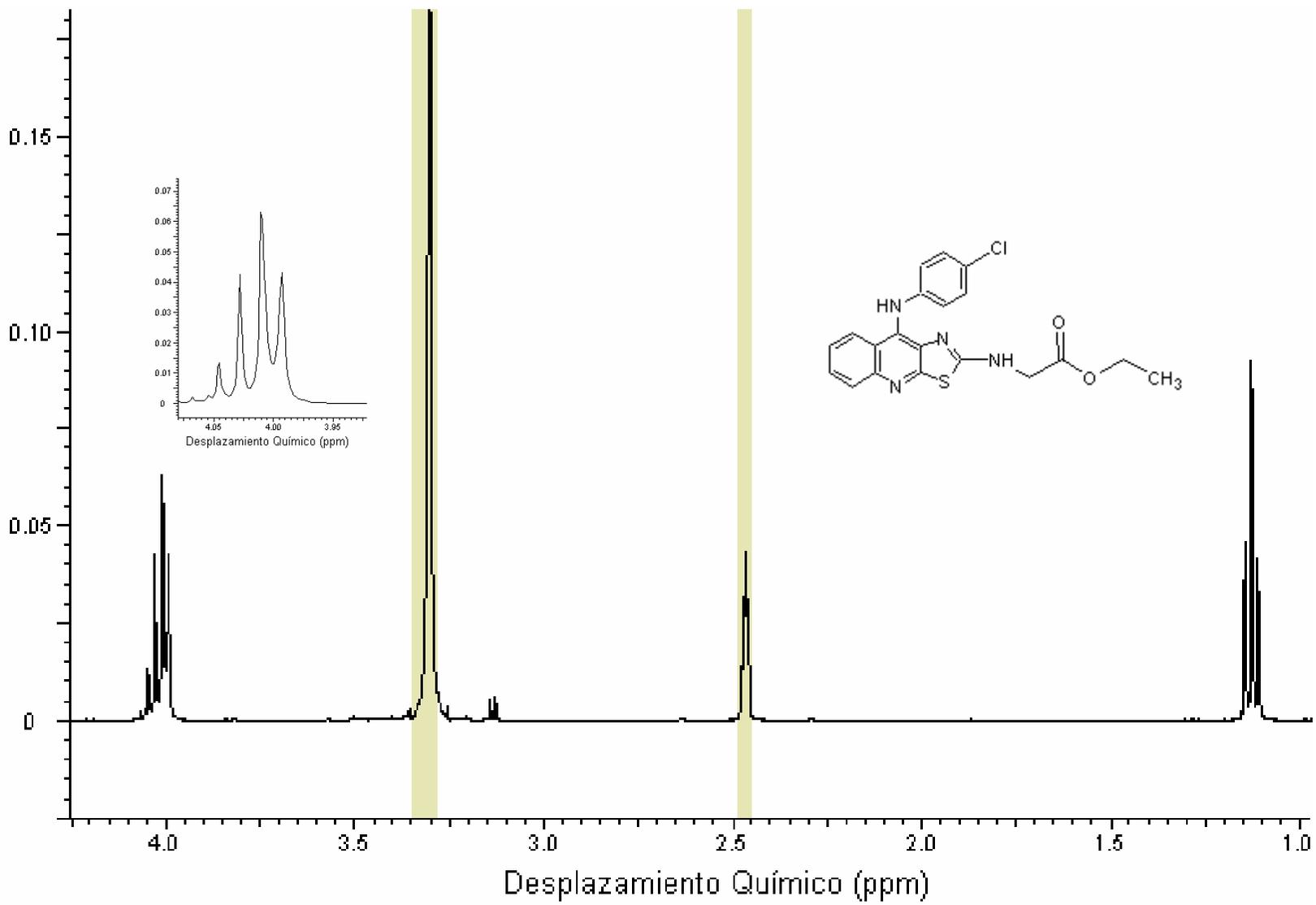
Espectro No. 12c: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto Vid (ampliación)



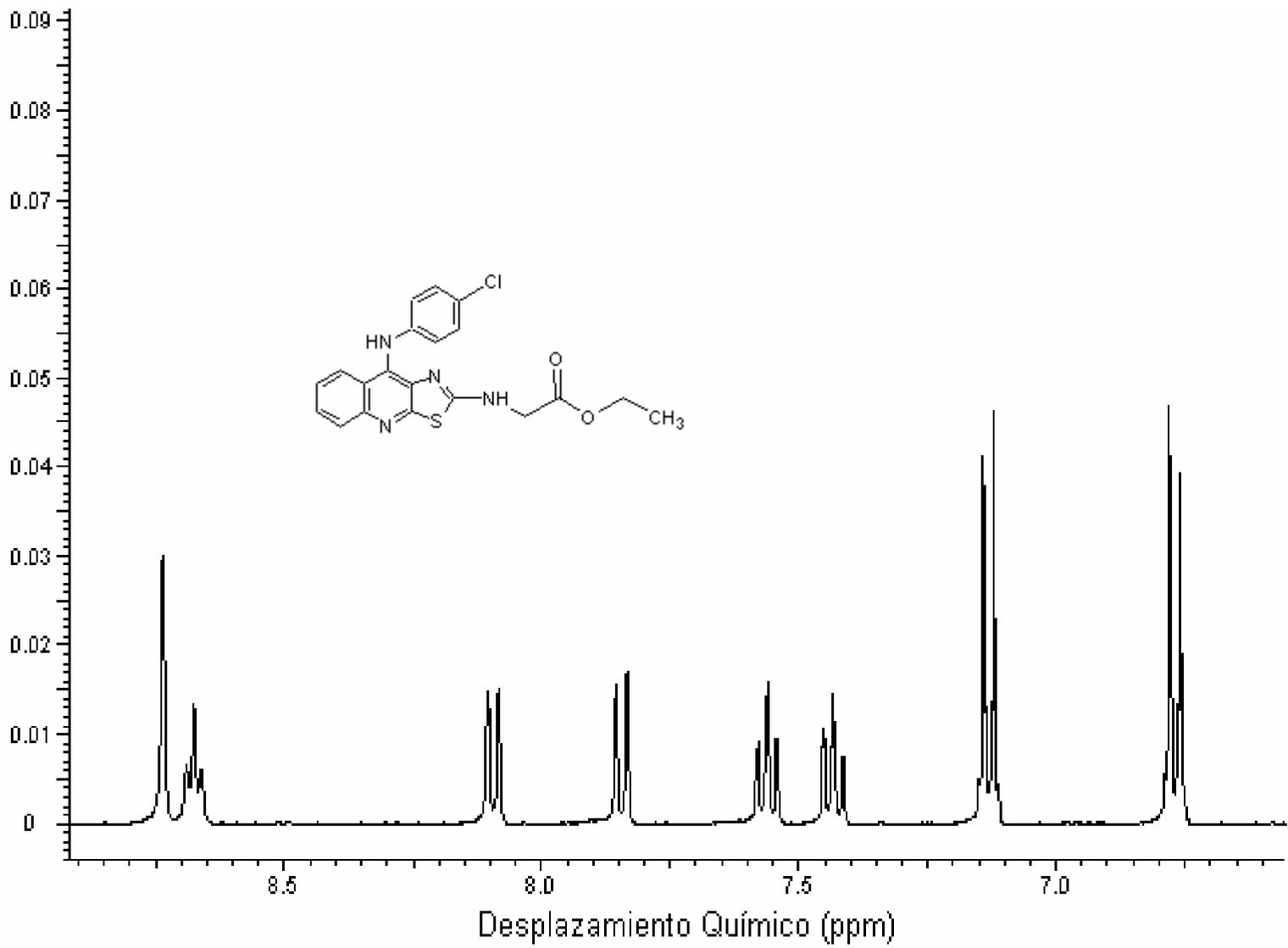




Espectro No. 15a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto Vie

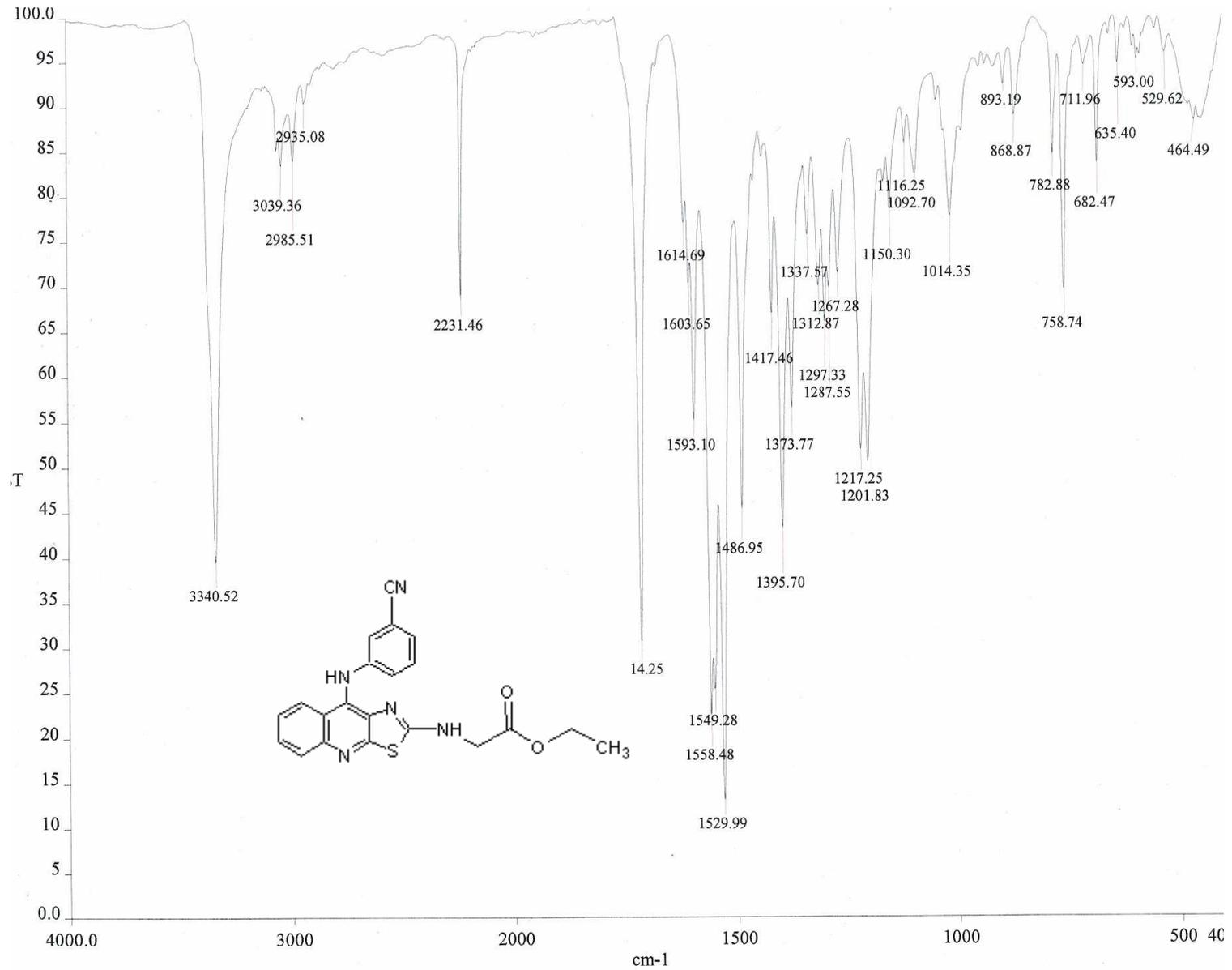


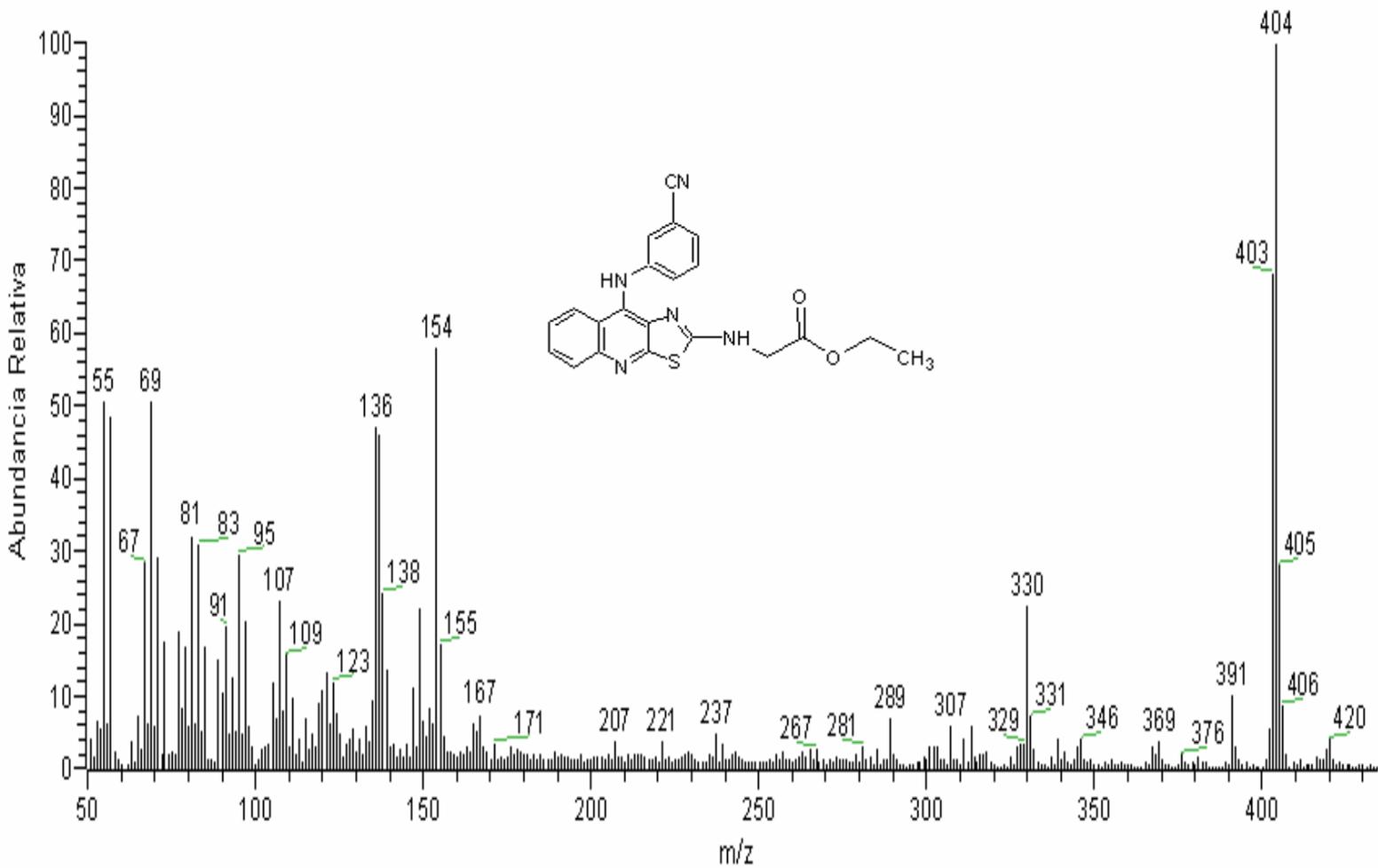
Espectro No. 15b: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIe (ampliación)



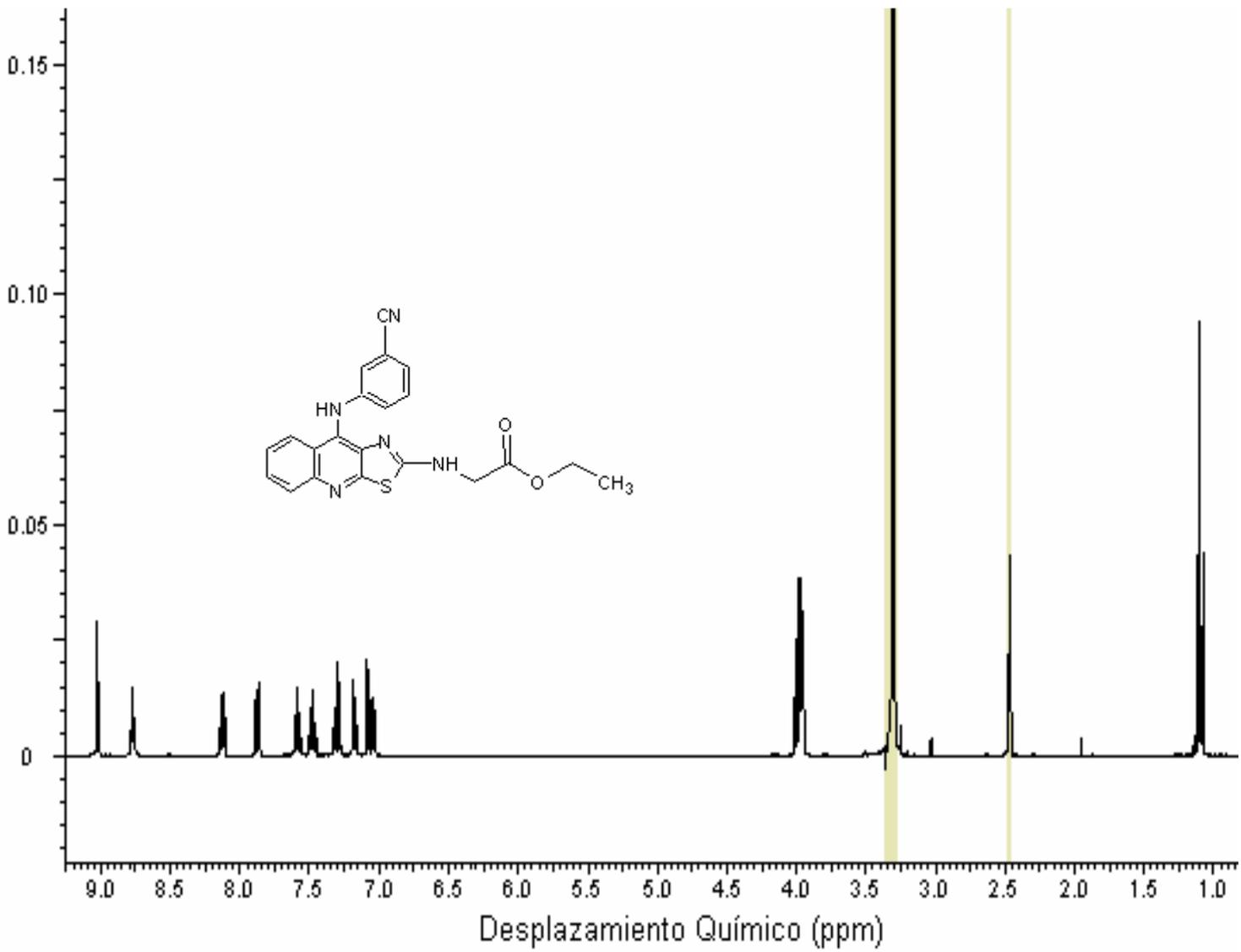
Espectro No. 15c: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIe (ampliación)

## Espectro No. 16: IR (Pastilla KBr) compuesto VI/

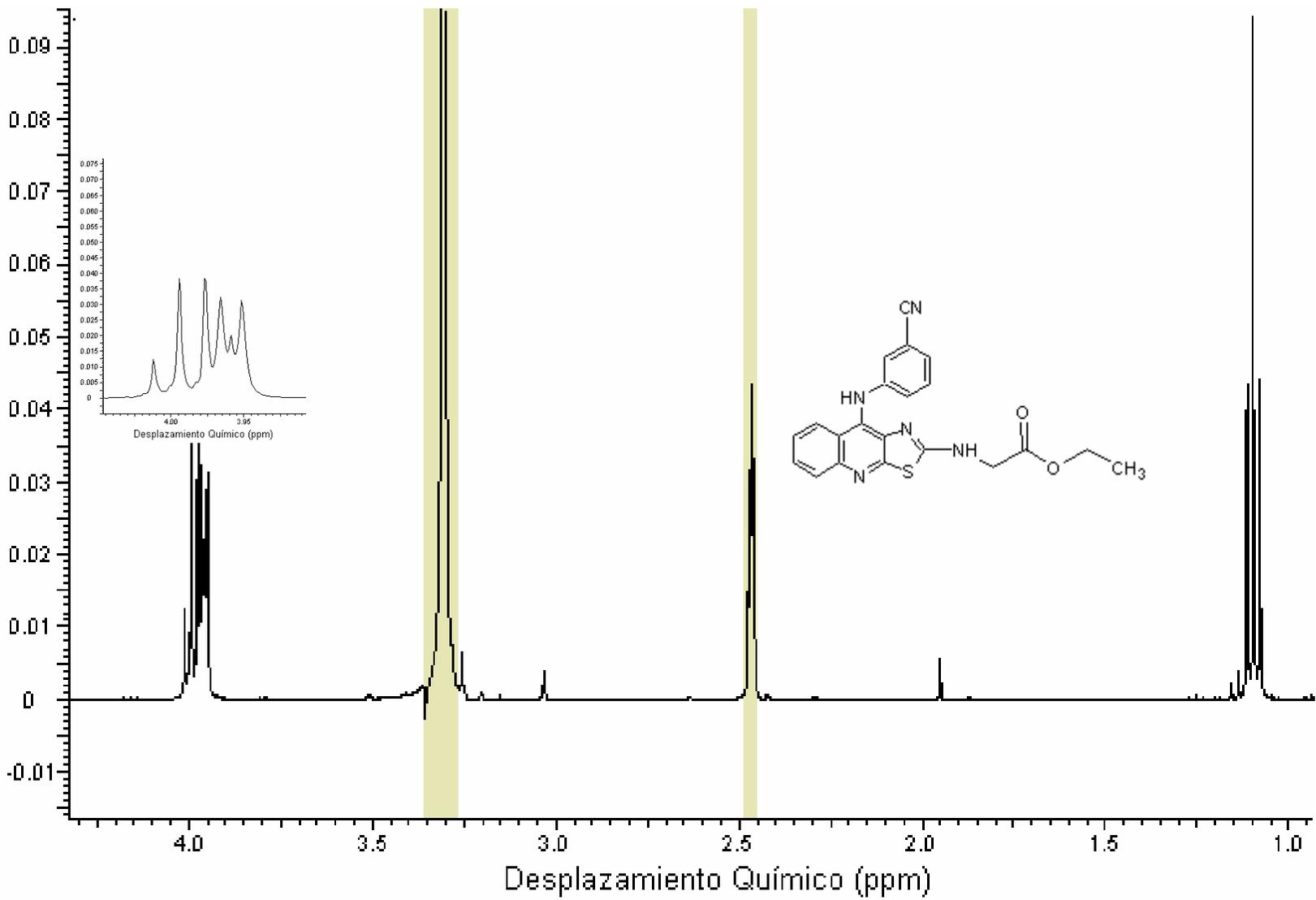




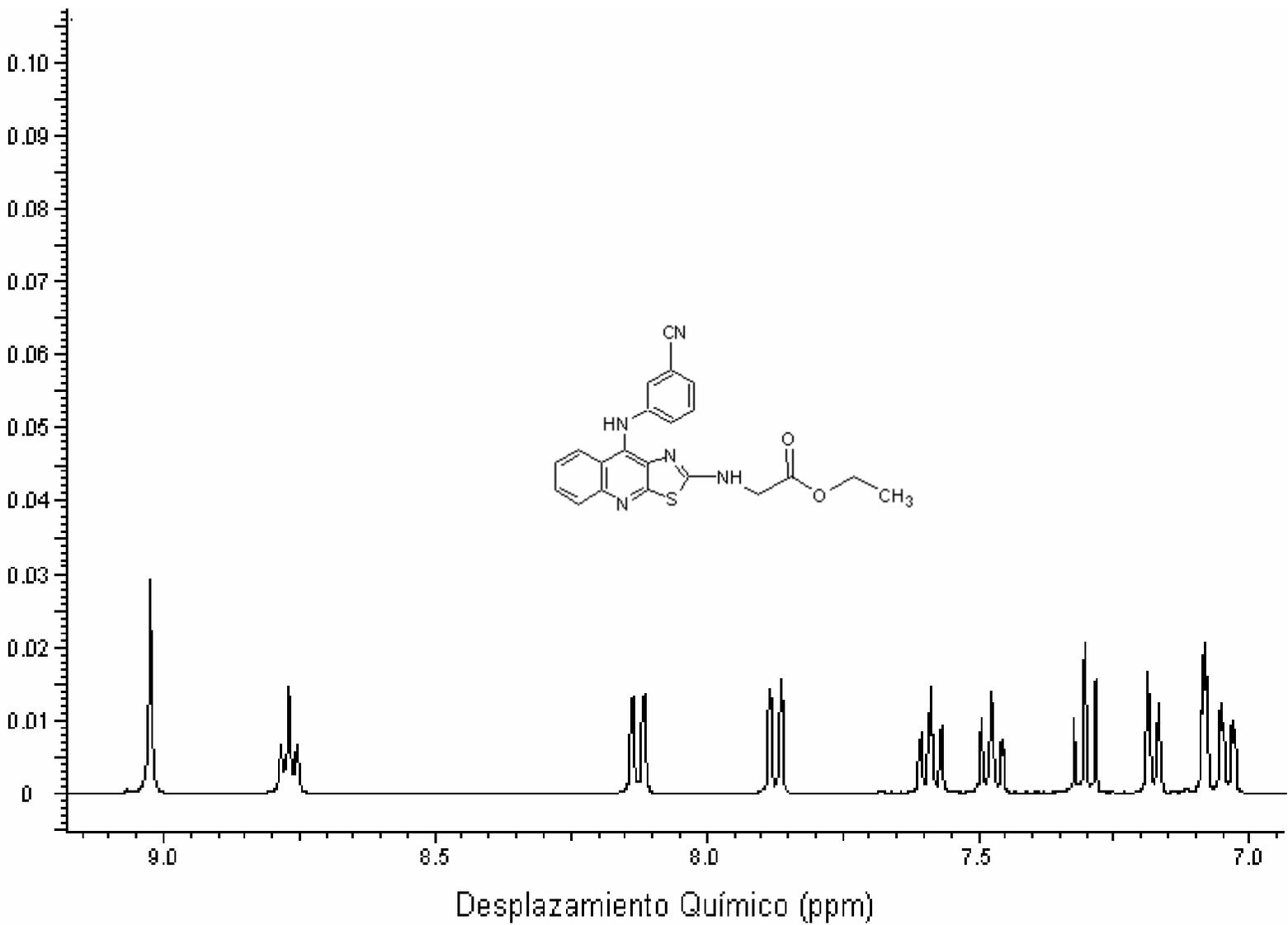
Espectro No. 17: EM (FAB). Compuesto VII



Espectro No. 18a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIa

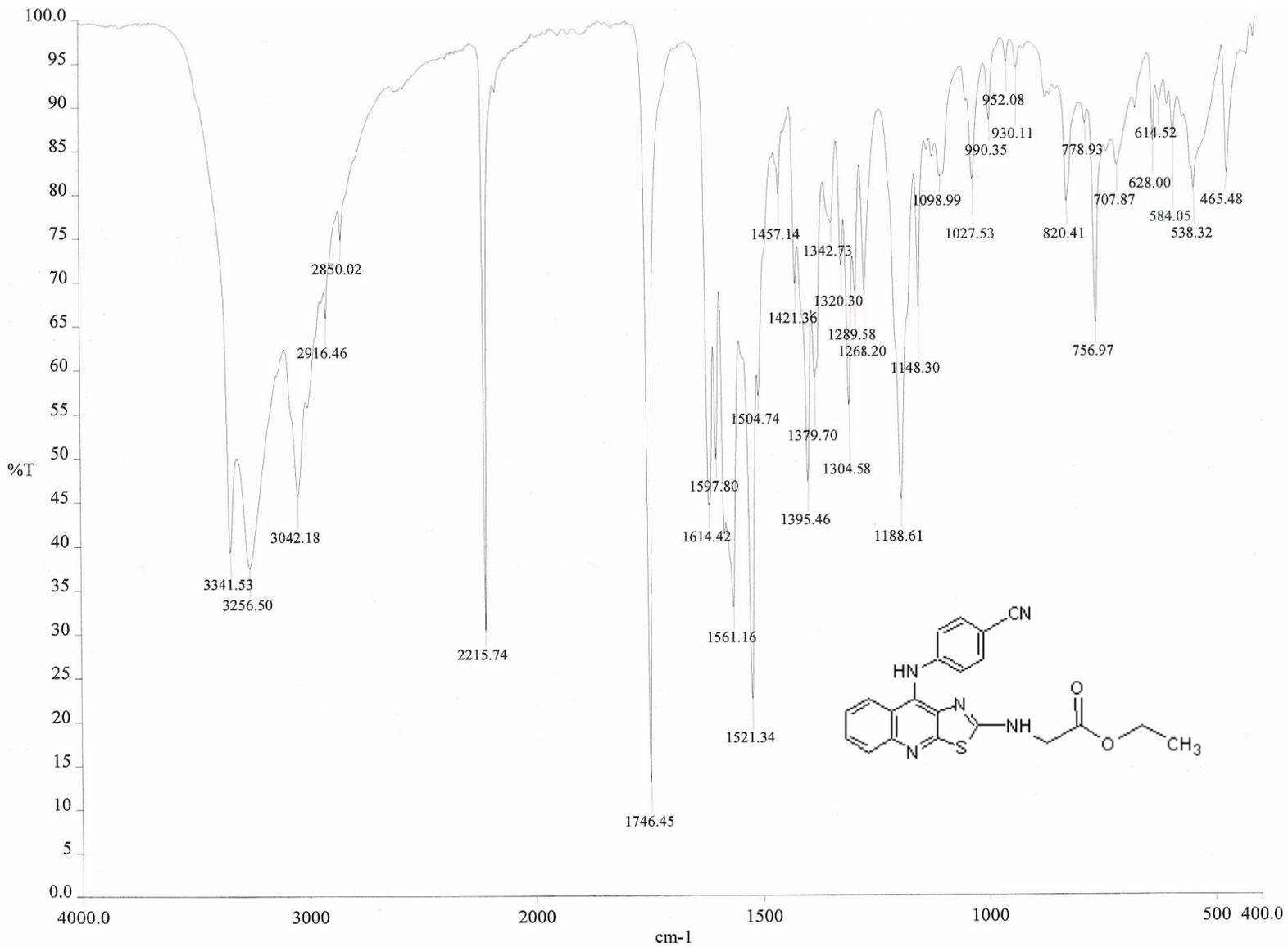


Espectro No. 18b: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIc (ampliación)

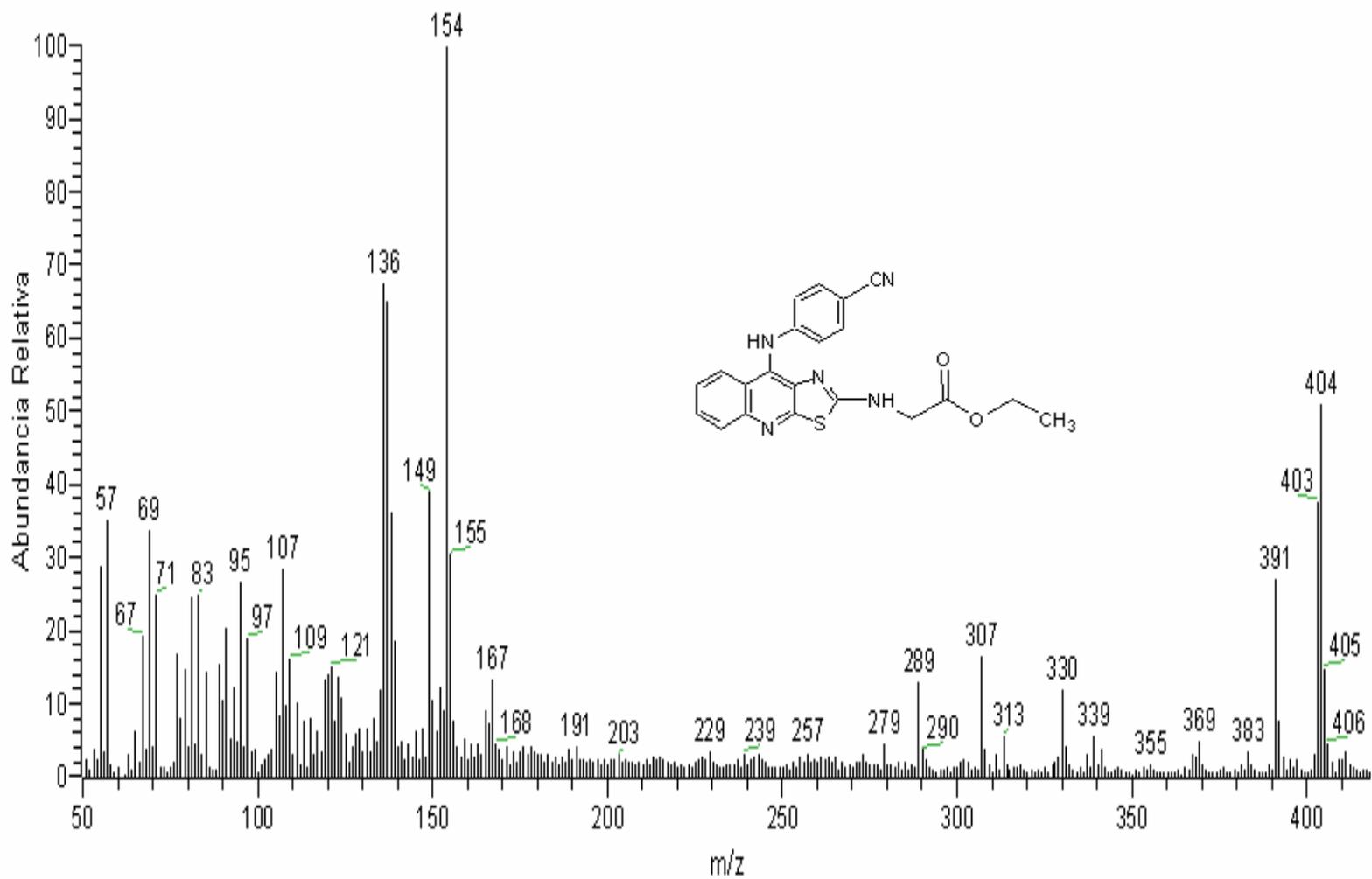


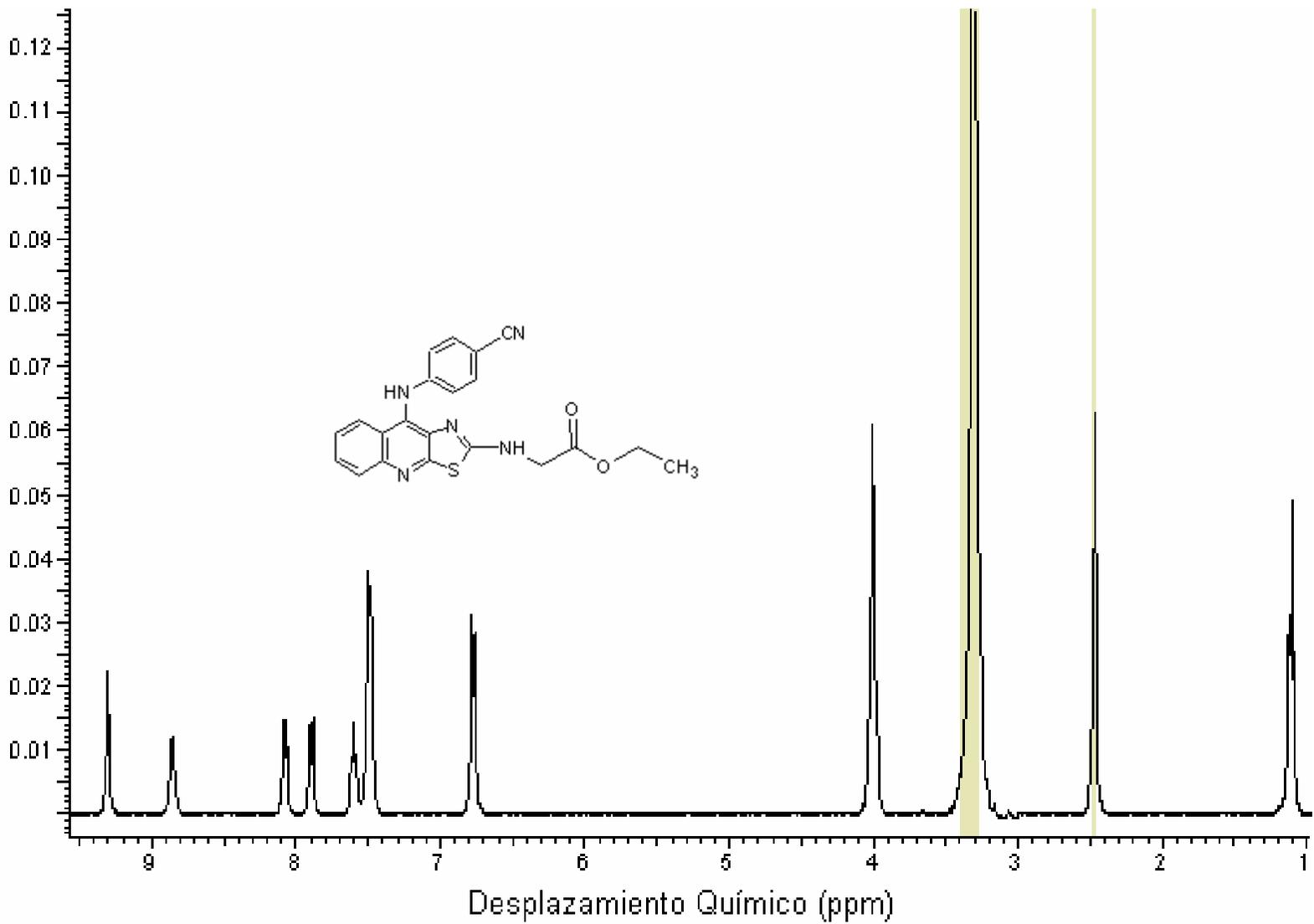
Espectro No. 18c: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VII (ampliación)

**Espectro No. 19: IR (Pastilla KBr) compuesto Vig**

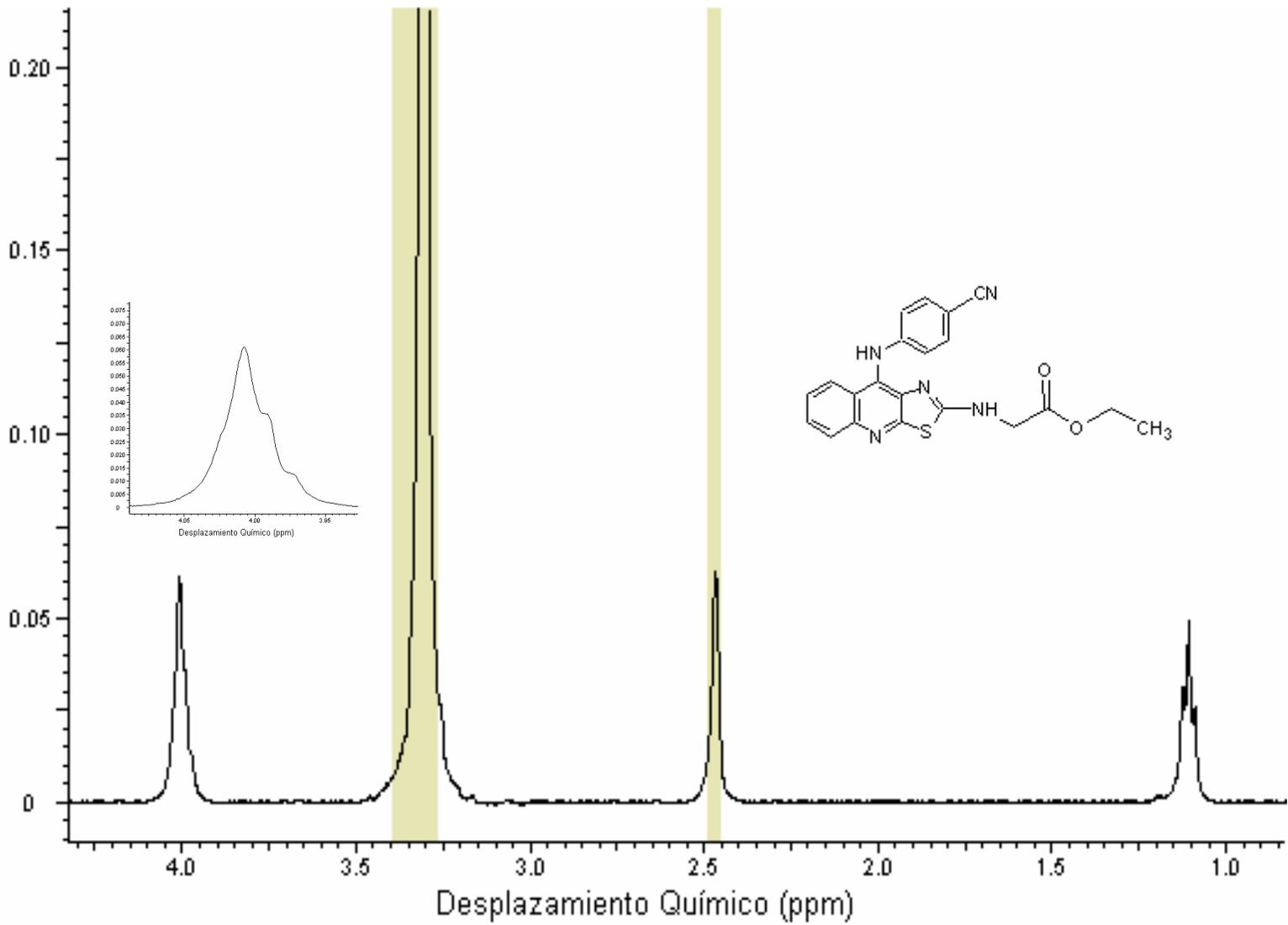


## Espectro No. 20: EM (FAB). Compuesto VIg

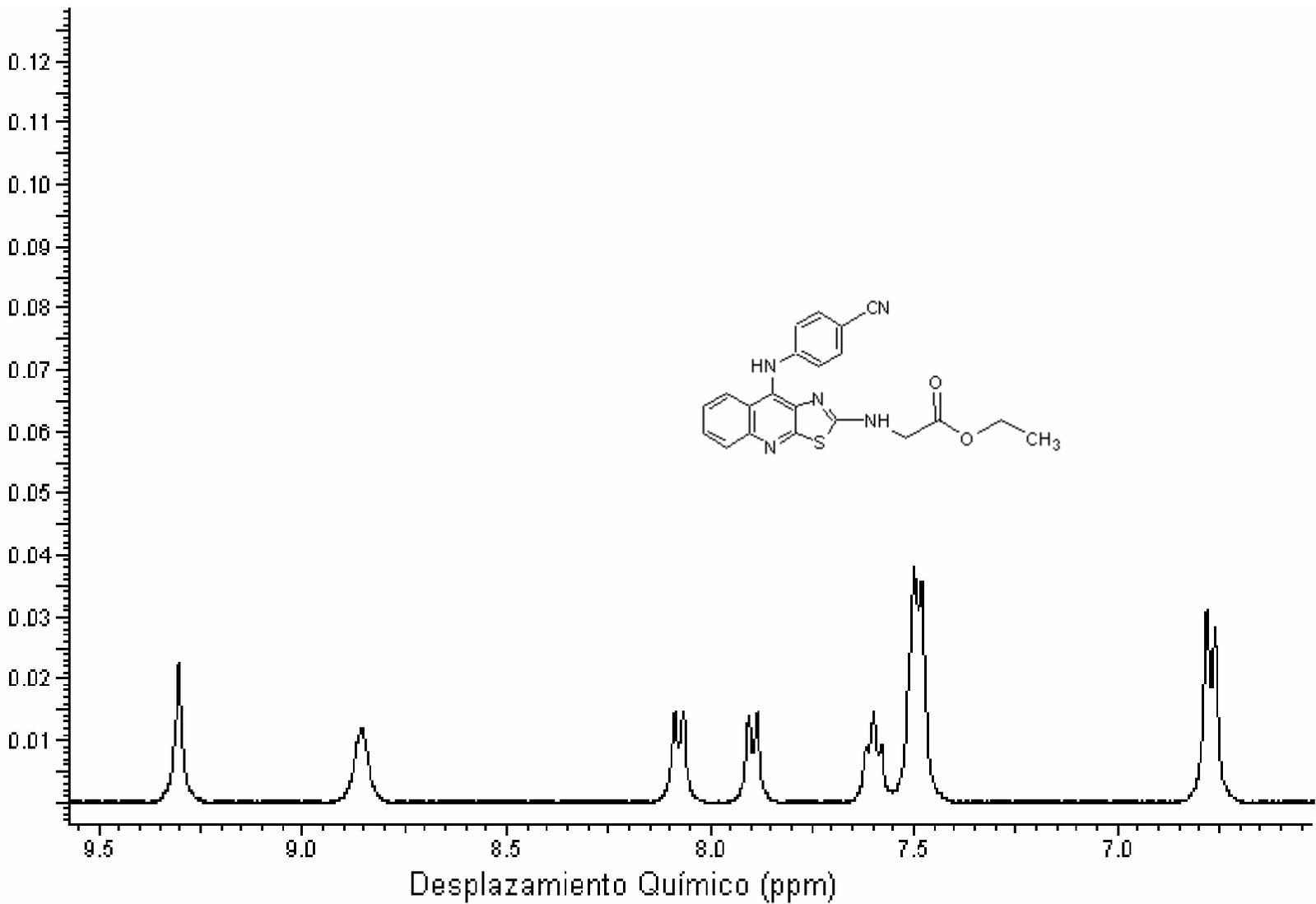




Espectro No. 21a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIg



Espectro No. 21b: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIg (ampliación)



Espectro No. 21c: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto VIg (ampliación)