



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y MODELADO MOLECULAR DE NUEVOS
DERIVADOS DE TIAZOLO[5,4-b]QUINOLINA COMO
POTENCIALES AGENTES ANTITUMORALES. EFECTO
DEL GRUPO METOXILO EN POSICIÓN 7 SOBRE LA
ACTIVIDAD CITOTÓXICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

JOSÉ LUIS ESQUIVEL HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Martha Eugenia Albores Velasco

VOCAL: Dra. Rocío Pozas Horcasitas

SECRETARIO: Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

1° SUPLENTE: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

2° SUPLENTE: M. en C. Blas Flores Pérez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 121, Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química, U.N.A.M., Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Distrito Federal; México.

ASESOR DEL TEMA:

DR. ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA

SUSTENTANTE:

JOSÉ LUIS ESQUIVEL HERNÁNDEZ

Esta tesis va dedicada con mucho cariño a:

Mi padre José Luis.

Mi madre Cecilia.

Mi hermana Pearl.

Por su amor, comprensión, cuidados, apoyo y confiar en mí hasta en los momentos más difíciles. Gracias por todo, no hay forma en que yo pueda retribuirles lo que me han dado.

¡Los Amo demasiado, son lo mejor de mi vida!

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por aceptarme como miembro de esta gran comunidad y ofrecerme una educación pública de gran calidad desde que ingresé a la Preparatoria 5 y después en la Facultad de Química. Sé que a partir de ahora tengo un compromiso con la sociedad y lucharé por la transformación que tanto necesita nuestro país.

Al **Dr. Alfonso Lira** por permitirme ser partícipe en su grupo de investigación, por ser un excelente profesor en las aulas y fuera de ellas. Gracias por su confianza, paciencia, la amistad y por ayudarme a culminar con éxito en esta etapa.

Al proyecto **DGAPA PAPIIT IN 218910** por el financiamiento brindado para la realización de la presente investigación.

A la Unidad de Servicios y Apoyo a la Investigación de la Facultad de Química por la obtención de los espectros: **Q. Marisela Gutiérrez (IR)**, **Q. Georgina Duarte y QFB. Margarita Guzmán (EM)**, **M. en C. Rosa Isela del Villar (RMN ¹H)**.

Al **M. en C. José Solano** del Departamento de Biología de la Facultad de Química, por llevar a cabo la evaluación de la actividad citotóxica.

Al **Programa Nacional de Becas para la Educación Superior** de la SEP y la UNAM, por las tres becas otorgadas a lo largo de mis estudios profesionales: alto rendimiento, servicio social y titulación.

A la **Dra. Martha Albores** por ser una excelente tutora durante mi beca del PRONABES y brindarme un gran apoyo en mi trayectoria académica y personal dentro de la Facultad. Finalmente por formar parte de mi jurado en el examen profesional.

A las profesoras de la Escuela Nacional Preparatoria Plantel 5 “José Vasconcelos”: **Mtra. Olivia Rodríguez, QFB. Alba Gutiérrez y Q. Arcelia Ramírez**, por haber logrado que me encantara la química y darme la gran motivación para estudiarla profesionalmente. ¡Muchas Gracias!

A mis compañeros del Laboratorio 121: **Heysoldding, Elizabeth, Sarai, Dulce, Rubén, Eréndira, Ricardo, Kemish, Israel, Victor, Gerardo y Abigail**. Por las largas horas compartidas y por aprender algo de cada uno y una de ustedes.

A mis mejores amigos de la prepa: **Candy, Julia y Darío** y de la facultad: **Magali, Miguel, Edna y Beto**. Mis únicas y verdaderas amistades a lo largo de todo este tiempo. Muchas gracias por su cariño, tristezas, risas, fiestas y enseñanzas. ¡Los quiero demasiado!

"La meta principal de la educación es crear hombres que sean capaces de hacer cosas nuevas, no simplemente de repetir lo que otras generaciones han hecho; hombres que sean creativos, inventores y descubridores. La segunda meta de la educación es la de formar mentes que sean críticas, que puedan verificar y no aceptar todo lo que se les ofrece" . . . *Jean Piaget*



ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Cáncer	3
2.2 Quimioterapia	3
2.3 Agentes antitumorales	3
2.3.1 Antimetabolitos	4
2.3.2 Agentes hormonales	4
2.3.3 Inhibidores mitóticos	5
2.3.4 Agentes alquilantes	6
2.3.5 Agentes intercaladores	7
2.4 Acridina y sus derivados	8
2.5 Diseño de tiazolo[5,4-b]quinolinas como agentes antitumorales	10
2.5.1 Diseño de fármacos	11
2.5.2 Optimización de moléculas líder	12
2.5.3 Modelado molecular	14
2.6 Sistema heterocíclico de Tiazoloquinolina	18
2.6.1 Métodos de síntesis de tiazolo[5,4-b]quinolina	19
2.6.2 Métodos de síntesis para la incorporación de grupos anilino sustituidos en la posición 9 del triciclo de tiazolo[5,4-b]quinolina	23
3. PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS	26
4. OBJETIVOS	29



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
5.1 Síntesis química	30
5.1.1 Síntesis de N-((Etoxicarbonil)metil)iminoditiocarbamato de dimetilo	31
5.1.2 Síntesis de 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-metoxifenilamino)-2-(metiltio)tiazol	31
5.1.3 Síntesis de 9-cloro-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	35
5.1.4 Síntesis de los compuestos derivados de 9-anilino-2-metiltio-7-(metoxi)-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	38
5.1.5 Análisis espectroscópico y espectrométrico de los compuestos derivados de 9-anilino-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	45
5.1.5.1 Espectroscopía de IR	45
5.1.5.2 Espectroscopía de RMN ¹ H	47
5.1.5.2 Espectrometría de Masas (EM)	52
5.2 Modelado molecular	54
5.2.1 Valores de los ángulos diedro (τ_a y τ_b)	55
5.2.2 Valores de energía de los orbitales HOMO y LUMO	59
5.2.3 Momento dipolar	62
5.2.4 Log P y Área Polar Superficial (PSA)	65
5.3 Actividad citotóxica	66
6. PARTE EXPERIMENTAL	70
6.1 Reactivos y equipos	70
6.2 Descripción de la síntesis	71
6.2.1 N-((Etoxicarbonil)metil)iminoditiocarbamato de dimetilo	71



6.2.2 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-metoxifenilamino)-2-(metiltio)tiazol	72
6.2.3 9-cloro-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	73
6.2.4 Procedimiento general para los derivados de 9-anilino-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	75
9-anilino-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa)	76
9-[(3-clorofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVb)	77
9-[(4-clorofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVc)	78
9-[(3-metoxifenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVd)	79
9-[(4-metoxifenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVe)	80
9-[(3-metilfenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVf)	81
9-[(4-metilfenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVg)	82
9-[(3-cianofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVh)	83
9-[(3-cianofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVb)	84
6.3 Modelado molecular	85
6.4 Evaluación de la actividad citotóxica	85
7. CONCLUSIONES	86
8. BIBLIOGRAFÍA	87
9. ANEXO (Espectros de IR, RMN ¹H, EM)	91



1. INTRODUCCIÓN

La Química Farmacéutica es una rama científica que se encarga del diseño y la síntesis de moléculas con actividad biológica y ha sido considerada fundamental en el desarrollo de nuevas alternativas para dar solución a problemas tan relevantes que afectan la salud.

En el descubrimiento de nuevas estructuras químicas con actividad biológica es de gran importancia la presencia del químico en el desarrollo y síntesis de las sustancias, auxiliado de técnicas espectroscópicas, así como de sistemas de predicción teórica con ayuda de las propiedades fisicoquímicas de dichos compuestos y con esto, lograr obtener principios activos alternativos con mayor potencia, más selectivos y menos tóxicos.¹⁻³

En el tratamiento de enfermedades uno de los blancos (diana biológica) que ha atraído la atención por su participación en las mismas, es el ácido desoxirribonucleico (ADN), ya que, como se conoce, es donde se encuentra la información genética de todos los seres vivos y donde se llevan a cabo los programas de reproducción celular, síntesis de proteínas y apoptosis (muerte celular programada).⁴ Así, el ADN puede interactuar con otras moléculas para activar o impedir muchas funciones celulares.

Se ha descrito una extensa variedad de compuestos que interactúan con el material genético ya sea reversible o irreversiblemente, los primeros son de considerable importancia e incluye péptidos, agua y algunos iones que participan en las funciones normales del ADN. Una de las líneas de investigación más importantes en el desarrollo de la quimioterapia contra algunos tipos de cáncer y que involucran fármacos con las características de este grupo, son los compuestos intercaladores.⁵

Los “intercaladores al ADN” son compuestos planos, aromáticos o heteroaromáticos que desorganizan el ADN al incorporarse entre las bases nitrogenadas apareadas, formando los denominados complejos por intercalación, ocasionando cambios conformacionales que interfieren con la acción de las enzimas que son necesarias para la replicación y la transcripción, por lo que se

inhibe la división celular y el crecimiento descontrolado de células que caracteriza a este gran problema de salud.

Entre los antitumorales intercalantes, están las antraciclinas y derivados de acridina, como la amsacrina.

El núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina es un bioisómero de la acridina, lo que hace que ambos produzcan efectos fisiológicos similares. Estos núcleos se diferencian estructuralmente porque un anillo bencénico es sustituido por un anillo de tiazol (Figura 1).⁶

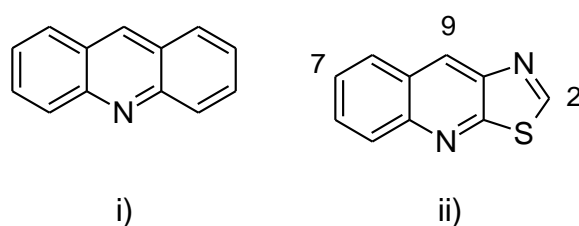


Figura 1. Semejanza estructural entre el núcleo de acridina (i) y el de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (ii).

El grupo de Álvarez Ibarra⁶ encontró que la incorporación de flúor en la posición 7 de la 9-(hidroxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina generó compuestos con buena actividad citotóxica. Sin embargo, el grupo de Lira²⁴ preparó sustancias similares pero con grupos anilino sustituidos en la posición 9, siendo estos novedosos derivados de muy baja citotoxicidad. Bajo esta perspectiva se considera interesante estudiar el comportamiento de derivados de tiazoloquinolina pero ahora con un grupo electrodonador en posición 7, concretamente un grupo metoxilo.

En este trabajo se presentan los estudios de síntesis, caracterización, modelado molecular y evaluación citotóxica para una serie de compuestos derivados de 9-anilino-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina con los sustituyentes en posiciones meta y para en el grupo anilino: -Cl, -OCH₃, -CH₃ y -CN.



2. ANTECEDENTES

2.1 Cáncer

El cuerpo humano está compuesto de diferentes tipos de células, las cuales, en un ciclo normal, crecen, se dividen, envejecen y mueren. Este proceso natural de vida celular se puede ver alterado, reflejando principalmente un incremento en la proliferación celular, lo cual conduce a la formación de algún tipo de tumor, el cual puede ser benigno o maligno. Las células de los tumores malignos, a diferencia de los benignos, poseen la capacidad de invadir el tejido a su alrededor y diseminarse a otros órganos (metástasis).^{7,8} La palabra cáncer es sinónimo de tumor maligno y agrupa los más de 100 tipos de éstos. Los tratamientos de cáncer convencionales son la cirugía, radioterapia, quimioterapia y la inmunoterapia, mediante el uso de estos métodos o en combinación de ellos, en la actualidad se cura el 45% de los pacientes diagnosticados con cáncer.⁹

2.2 Quimioterapia

La quimioterapia consiste en la aplicación sistemática de compuestos químicos citotóxicos (fármacos antineoplásicos o agentes antitumorales) que tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas, interfiriendo en el ciclo celular.¹⁰

Los agentes antineoplásicos tienen la desventaja de atacar tejidos en donde la proliferación celular, de manera normal, es mayor y más rápida tales como la médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal, ocasionando severos efectos secundarios, tales como náuseas, anemia, debilidad del sistema inmune, diarrea, vómito y pérdida del cabello. Además de tener también como barreras, la variabilidad celular y la resistencia generada por las mismas células.¹⁰

2.3 Agentes antitumorales

La mayoría de los fármacos contra el cáncer actúan sobre el ADN ya sea inhibiendo su síntesis o su función, también se conocen aquellos fármacos que

afectan a los microtúbulos y/o bien a proteínas o enzimas específicas. Por lo tanto se pueden clasificar de acuerdo a su modo de acción de la siguiente manera:¹¹

2.3.1 Antimetabolitos

Por su estructura, estas moléculas son análogos antagónicos de sustancias (cofactores) necesarias para la síntesis de metabolitos, utilizados durante diversos procesos celulares, principalmente en la replicación del ADN,^{11,12} entre los cuales se encuentran el metotrexato **(a)** (antagonista del ácido fólico), 5-fluorodeoxiuridina (FUDR) **(b)** (antagonista de pirimidinas) y la 6-mercaptopurina **(c)** (antagonista de purinas) (Figura 2).¹³

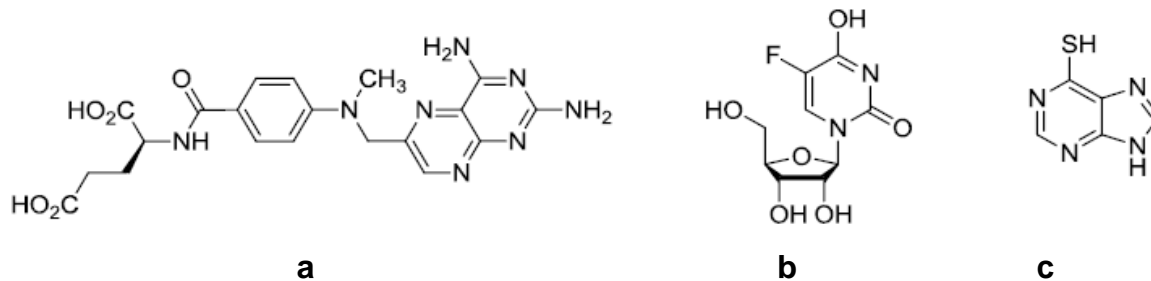


Figura 2. Ejemplos de antimetabolitos.

2.3.2 Agentes hormonales

Las hormonas son sustancias que interfieren con otros agentes terapéuticos regulando el sistema endócrino; éstas se han aplicado específicamente contra cáncer de mama, próstata y endometrio. A continuación se mencionan algunos de los más importantes y sus estructuras químicas se muestran en la Figura 3.^{11,13}

- Progesterona, un agente útil como una segunda alternativa en la terapia hormonal para el cáncer de mama, el cual había sido tratado anteriormente con cirugía y radioterapia.
- Cortisol, suprime la mitosis linfocítica y es usado para tratar la leucemia.
- Estradiol, cumple la función de suprimir células cancerosas endometriales y la metástasis del cáncer de riñón.

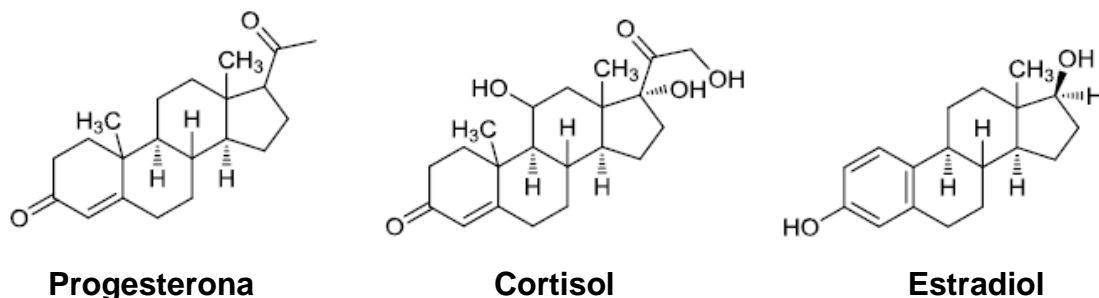
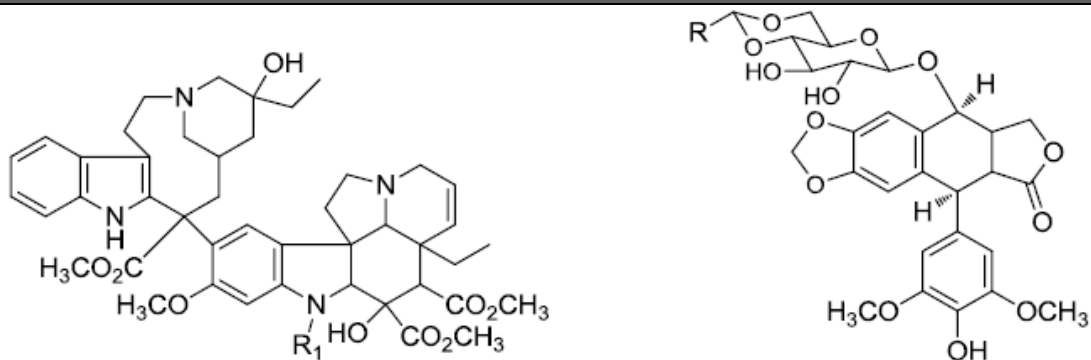


Figura 3. Ejemplos de agentes hormonales.

2.3.3 Inhibidores mitóticos

Son compuestos que bloquean el crecimiento celular al impedir la mitosis (división celular). Los alcaloides “de la vinca” son compuestos químicos naturales aislados de la planta *Vinca rosea*. La vincristina y vinblastina son los más comúnmente usados en el tratamiento de linfomas, cáncer mamario y testicular, y efectivos en algunos tumores sólidos; estas sustancias se unen a la proteína tubulina inhibiendo la formación del huso mitótico, como resultado detienen la metafase del ciclo celular. El etopósido y tenipósido son derivados glucosídicos semisintéticos de la podofilotoxina, que es un agente antitumoral derivado de la planta mandrágora (*Podophyllum peltatum*) Estos agentes inhiben la actividad religante de la enzima ADN topoisomerasa II, causando ruptura de las dobles hélices de ADN y muerte celular. El plácitaxel (Taxol) es un alcaloide diterpenoide que contiene un anillo complejo de taxano como núcleo y fue aislado de la corteza del árbol tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*). La modificación de la cadena lateral ha permitido identificar un análogo más potente, el docetaxel.^{11,13,14} El mecanismo de acción implica unirse a la tubulina y evitar su despolimerización. Las estructuras químicas de los compuestos anteriores se muestran en la Figura 4.

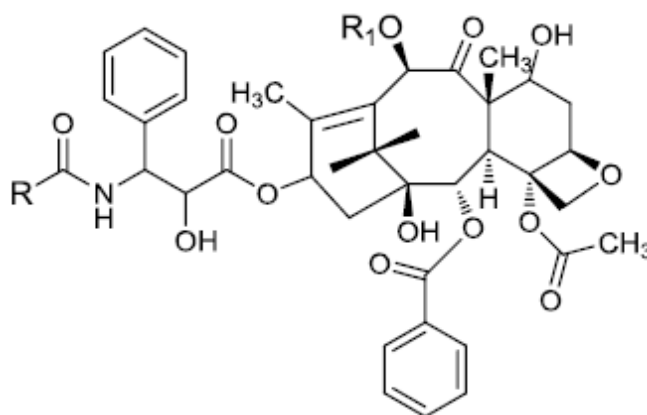


$R_1 = -\text{CHO}$ (Vincristina)

$R = -\text{CH}_3$ (Etopósido)

$R_1 = -\text{CH}_3$ (Vinblastina)

$R = \text{tiofen-3-il}$ (Tenipósido)



$R = \text{Ph}$, $R_1 = \text{acetil}$ (Placitaxel)

$R = \text{tert-BuO-}$, $R_1 = -\text{H}$ (Docetaxel)

Figura 4. Ejemplos de inhibidores mitóticos.

2.3.4 Agentes alquilantes

El término agente alquilante es ampliamente utilizado para señalar aquel compuesto que pueda reemplazar, bajo condiciones fisiológicas, un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo o cualquier otro grupo funcional, incluyendo complejos metálicos que logren formar enlaces coordinados.^{11,13,15}

Estos compuestos son altamente electrofílicos que reaccionan con nucleófilos de las células para formar enlaces covalentes, lo que representa un proceso de tipo irreversible. En particular, los efectos quimioterapéuticos y citotóxicos están

directamente relacionados con la alquilación del átomo de nitrógeno de la posición 7 de la guanina, aunque otros grupos funcionales también son alquilados.¹⁵

Los agentes alquilantes más importantes que poseen uso clínico son los compuestos nitrogenados, sulfonatos de alquilo, derivados de aziridino-ciclopentantraquinonas, complejos de platino, nitroso ureas, entre otros. Algunos ejemplos de estos se muestran en la Figura 5.¹⁵

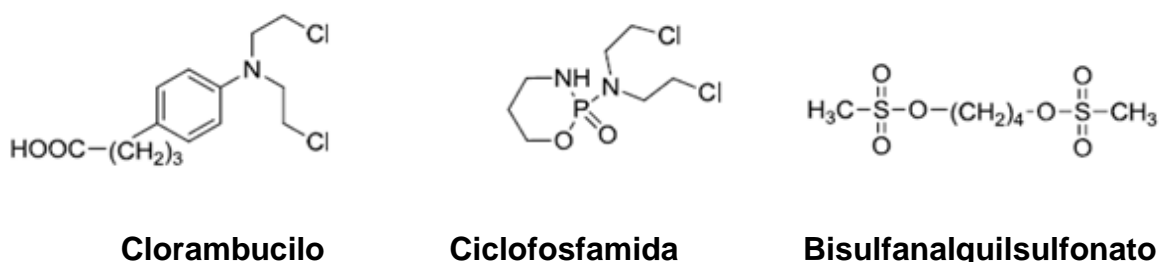
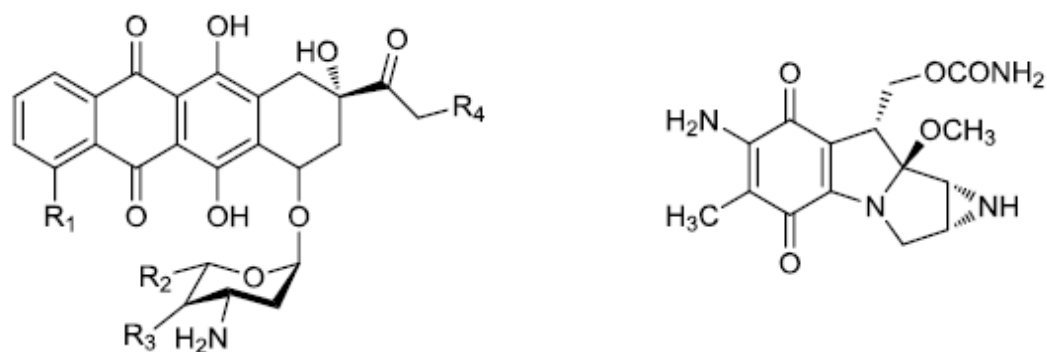


Figura 5. Ejemplos de agentes alquilantes.

2.3.5 Agentes Intercaladores

Estos son compuestos que se insertan de manera perpendicular en el ADN, formando un complejo estable ADN-agente intercalante, el cual se encuentra unido por fuerzas de Van Der Waals, enlaces de hidrógeno, fuerzas hidrofóbicas y/o transferencia de carga. La intercalación de compuestos con el ADN, provoca cambios de conformación en el ácido nucleico los cuales interfieren con la acción de enzimas que se unen al mismo, fundamentalmente topoisomerasas y polimerasas.^{11,13} La epirrubicina (un tipo de antraciclina) con un sistema aromático plano se intercala entre las bases nitrogenadas del ADN y también estimulan a la topoisomerasa II dependiente de los pliegues de la doble hélice del ADN. La mitomicina es otro ejemplo de intercalador (Figura 6).¹⁶



Epirubicina

mitomicina

Figura 6. Ejemplos de agentes intercaladores.

2.4 Acridina y sus derivados

La acridina fue descubierta por Graebe y Caro en 1870, como uno de los compuestos presentes en una fracción de destilación proveniente del alquitrán de hulla. Su estructura química consta de tres anillos aromáticos, fusionados, con seis miembros cada uno y con un átomo de nitrógeno en el anillo central (Figura 7).

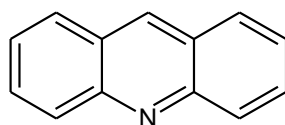
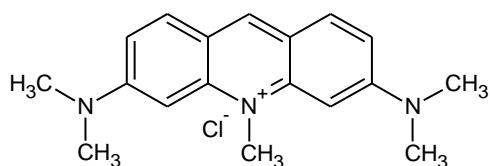
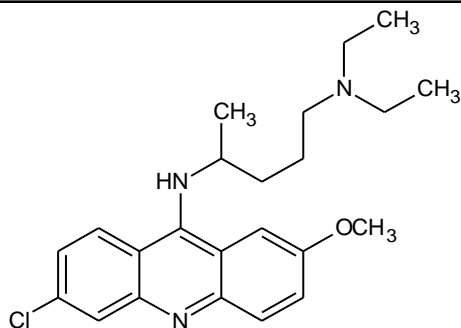


Figura 7. Estructura química de la acridina¹⁷.

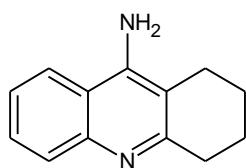
La acridina y sus compuestos derivados, en especial las aminoacridinas han sido ampliamente estudiadas a partir de que se descubrió que interaccionan con los ácidos nucleicos de las células mediante el proceso de intercalación, ocasionando efectos biológicos interesantes.¹⁷ Dentro del uso de los derivados de aminoacridinas se tienen, entre otros, a la acriflavina como antibiótico, la quinacrina como antimalárico, tacrina como anticolinesterasa (tratamiento de Alzheimer) y la amsacrina como antitumoral (Figura 8).¹⁸⁻²¹



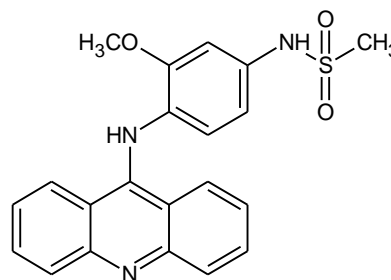
Acriflavina



Quinacrina



Tacrina



Amsacrina

Figura 8. Algunos de los derivados de acridina que presentan actividad biológica.

La amsacrina (m-Amsa), es el más conocido de los cientos de derivados de 9-anilinoacridinas que se han investigado como agentes antitumorales, siendo un fármaco utilizado en la quimioterapia para el tratamiento de leucemias y linfomas malignos.

Diversos estudios han revelado que la intercalación de este fármaco es necesaria (parte del triciclo en la molécula), pero no suficiente para la acción como antitumoral, ya que ésta se produce por la posterior interacción del complejo de intercalación con la enzima topoisomerasa II (a través de la anilina lateral en la molécula), la cual queda inhibida (Figura 9). En consecuencia se produce la ruptura de las hebras de ADN y con ello se desencadena la muerte celular.^{22,23}

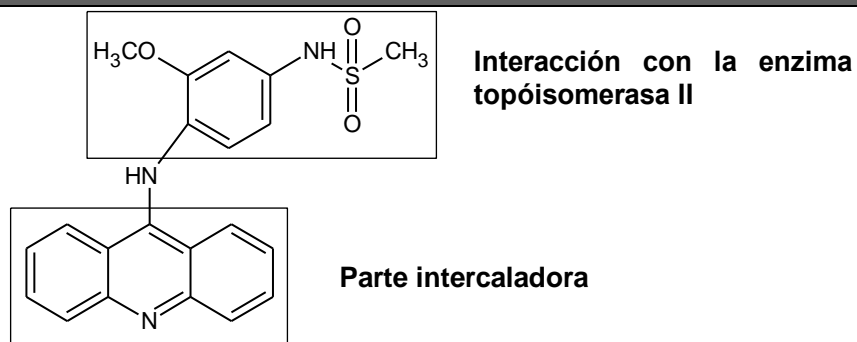


Figura 9. Regiones de la molécula de *m*-Amsa importantes para presentar actividad antitumoral.

2.5 Diseño de tiazolo[5,4-b]quinolinas como agentes antitumorales

Tomando como base la estructura de los derivados de acridina como agentes antitumorales del tipo intercaladores y estabilizadores del complejo ADN-topoisomerasa II, Álvarez-Ibarra y col.⁶ propusieron la síntesis y el estudio de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina con grupos alquildiamino en la posiciones 2 y 9, además de la presencia de flúor en la posición 7, también como posibles antitumorales, obteniendo resultados de actividad citotóxica interesantes. El grupo de Lira Rocha y colaboradores retomó estos reportes para diseñar, sintetizar y evaluar diversos compuestos híbridos, en donde se retomó la estructura de la amsacrina (una 9-anilinoacridina), con lo que surgió la familia de 9-(anilino)tiazolo[5,4-b]quinolinas como potenciales agentes antitumorales.²⁴ (Tabla 1).

Tabla 1. Algunos de los compuestos estudiados por Álvarez-Ibarra y por Lira-Rocha como potenciales antitumorales.

Compuestos estudiados por Álvarez ⁶		Compuestos estudiados por Lira ²⁴ , familia de 9-(anilino)tiazolo[5,4-b]quinolinas	
	$R_1 = \text{H, F}$		$R_1 = \text{H, F}$
	$R_2 = -\text{OH,}$ $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2,$ $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$		$R_2 = \text{SCH}_3,$ $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2,$ $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2,$ otros.
	$R_3 = \text{SCH}_3,$ $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$		$R_3 = \text{H, Cl, OCH}_3, \text{CN,}$ otros.



Este diseño se ha venido sustentando con las bases de la Química Farmacéutica que a continuación se presentan.

2.5.1 Diseño de fármacos

Si se conoce la base biológica de una enfermedad o de un desarreglo metabólico, es posible diseñar un fármaco utilizando un mecanismo de aproximación al proceso patológico. Cuando se conoce este proceso en su base molecular y se pueden definir las moléculas implicadas en el mismo, es posible diseñar fármacos que interactúen con la molécula responsable, de tal forma que modifique la patología. Para conocer a profundidad el proceso fisiológico, es conveniente conocer la estructura tridimensional de la(s) molécula(s) objetivo. Esto es posible pocas veces, sobre todo por la dificultad de obtener los receptores en estado cristalino. Los métodos más utilizados para este objetivo son la Resonancia Magnética Nuclear, la cristalografía de rayos X y los cálculos teóricos de las fuerzas que mantienen la configuración de un sistema.²⁵

El descubrimiento de un fármaco comienza al encontrar un compuesto "líder". Existen varias estrategias que permiten encontrar nuevos compuestos líderes:²⁵

- El empleo de productos activos presentes en drogas utilizadas en la medicina tradicional.
- Estudio de nuevos compuestos provenientes de la síntesis química o de la biotecnología.

Ambos métodos requieren de la existencia previa de los ensayos biológicos cuidadosamente diseñados, que permitan determinar la rapidez y de manera inequívoca la actividad biológica de los nuevos compuestos.

Como ya se mencionó, se encuentra informado el uso de derivados de acridinas como agentes antitumorales, por lo que se puede tomar como molécula líder a alguno de estos derivados, en el caso de los compuestos de la familia de 9-(anilino)tiazolo[5,4-b]quinolinas, el compuesto líder es la amsacrina, este



compuesto se ha modificado estructuralmente hasta obtener importante información acerca de cómo influyen estos cambios sobre la actividad citotóxica.

2.5.2 Optimización de moléculas líder

La modificación estructural es una técnica de optimización de prototipos o moléculas líder, la cual permite obtener fármacos con mejor actividad terapéutica, más selectivos y menos tóxicos. Una de las ventajas de esta técnica es la gran probabilidad de que una molécula obtenida por modificación de un prototipo activo presente propiedades útiles puesto que ya se posee una base de datos. Pero si no se obtienen análogos con mejor actividad, las correlaciones cualitativas y cuantitativas que pueden establecerse entre las modificaciones estructurales realizadas y los datos de la actividad biológica son de gran utilidad para avanzar en el conocimiento del grupo farmacóforo. Dentro de las estrategias empleadas en la modificación estructural, se tienen las siguientes:

- *Sustitución bioisostérica*^{25,26}

Es razonable el hecho de que compuestos con una misma actividad biológica, deban poseer también una misma estructura química, o al menos, puntos comunes en las partes de las moléculas responsables de la actividad, por lo que la sustitución de grupos con igual distribución electrónica en la última capa de valencia e igual deslocalización electrónica en sus orbitales, puede conducir a la obtención de nuevos compuestos de interés farmacológico.

En general, el término bioisosterismo se aplica para el conjunto de moléculas análogas que se pueden establecer entre dos agrupaciones atómicas, incluyendo tanto elementos estéricos como electrónicos, esta particular distribución estructural y electrónica, produce tanto propiedades fisicoquímicas como efectos biológicos similares.

En el caso de los derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina, estos se obtuvieron en un inicio, pensando en el reemplazamiento bioisostérico aplicado sobre la acridina, un anillo bencénico fue sustituido por un anillo de tiazol (Figura 10), la aromaticidad y

planaridad del sistema tricíclico se mantienen al realizar este cambio, al no alterarse estas características estructurales y electrónicas, se presume que los efectos biológicos sean iguales o muy parecidos, que fue lo que se observó al evaluar *in vitro* los nuevos compuestos sobre diversas líneas celulares tumorales.⁶

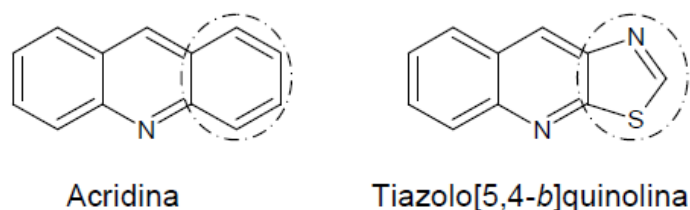


Figura 10. Sustitución bioisostérica entre acridina y tiazolo(5,4-*b*)quinolina.

- *Modificación molecular*^{25,26}

Esta técnica consiste en realizar modificaciones estructurales al compuesto líder que comprenden la isomerización, alquilación, ramificación, desalquilación, saturación, insaturación, cambio en la posición de la insaturación, desplazamiento de un grupo funcional, introducción, sustitución o eliminación de heteroátomos, introducción de sistemas cíclicos, contracción o extensión de ciclos, etc.

La aplicación de esta estrategia sobre los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina dio origen a diversas series de compuestos, algunos presentaron buenos resultados en cuanto a la actividad citotóxica. Con todos estos datos se llegó a la conclusión de que la citotoxicidad depende del patrón de sustitución empleado.

Entre las modificaciones realizadas se incorporaron sustituyentes del tipo metiltilio, alquildiamino, heterociclos saturados de seis miembros y cadenas alifáticas ancladas a anillos de 5 y 6 miembros (en la posición 2 del triciclo), grupos anilino *meta* o *para* sustituidos (en posición 9) y un átomo de flúor (en posición 7), estas estructuras se muestran en la Figura 11.^{24,27-34}

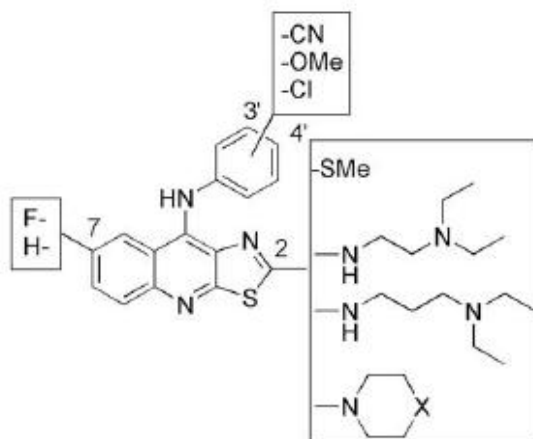


Figura 11. Algunos de los derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina estudiados como potenciales antitumorales en el grupo de investigación de Lira Rocha.

2.5.3 Modelado molecular

Otra herramienta importante en el diseño de nuevos fármacos es el modelado molecular el cual es una parte fundamental de la Química Computacional y se define como la generación, visualización, manipulación y predicción de la estructura molecular y sus propiedades fisicoquímicas asociadas, teniendo como meta caracterizar y predecir la estructura y estabilidad de sistemas químicos, estimar diferencias de energías entre diferentes estados, explicar las rutas de reacción y el mecanismo a nivel atómico.³⁵ También, estima ideas sobre la relación de la estructura molecular y la actividad biológica, aportando valiosa información que puede asistir en el diseño de nuevos fármacos.³⁶

Los programas de modelado molecular están casi siempre basados en información empírica; para usarlo, se necesita comprender cómo se implementa y la naturaleza de la base de cálculo usada para parametrizar el método. En general, en cualquier programa de modelado molecular pueden encontrarse 5 módulos básicos.³⁷⁻³⁹

- *El constructor de moléculas o entrada de datos (Input Skecht Builder)*

Permite la entrada de datos del problema y construye un modelo aproximado (skecht) en tres dimensiones de la molécula. La entrada de las coordenadas x,y,z



mediante el teclado es la manera más simple. Muchos programas tienen una interface para interpretar coordenadas de bancos de datos cristalográficos (Protein Data Bank, por ejemplo) o de un archivo estándar que contiene las coordenadas atómicas y una tabla de conexión.

- *Constructor del modelo en 3 dimensiones*

Es necesario refinar el modelo, especialmente para sistemas tensionados. Éste empieza de las coordenadas crudas calculadas por el módulo de construcción de entrada, utilizando ya sea Mecánica Molecular (MM) o Mecánica Cuántica (MC) para obtener un modelo refinado. Cuando se usa MM, el programa deberá proveer la elección entre muchos campos de fuerza y dejar al usuario elegir entre diferentes formas de minimizar a la molécula.

- *Modelo electrónico*

Los pasos previos dan la geometría conformacional óptima de la molécula. La información acerca de la distribución de los electrones, así como de la carga eléctrica pueden calcularse solamente por MC. Muchos sistemas tienen interfaces para programas estándares de MC. En muchos casos puede ser una interface de entrada de datos, permitiendo al usuario el empezar un cálculo de MC de una geometría generada con MM.

- *Visualización y manipulación*

Este módulo permite al usuario visualizar y manipular el modelo molecular tan convenientemente como sea posible. Esto incluye las siguientes facilidades: modelo de bolas y resortes, modelos CPK (esferas que representan los radios atómicos), proyecciones de Newman, rotación completa, posicionamiento de modelo, sobreposición de los modelos moleculares por un método simple o una optimización de la distancia intermolecular, representaciones de cintas y cilindros en proteínas, átomos y definiciones de arreglos de enlace junto con su visualización, representación de orbitales moleculares y despliegue de potenciales electrostáticos.

- *Cálculo de propiedades*

Este módulo es el último desarrollado en muchos sistemas del mercado, es el de más interés para el químico. Requiere de un modelo matemático específico para cada propiedad y el desarrollo en sistemas químicos de simulación, los cuales usan modelos heurísticos y empíricos.

El modelado molecular ha sido una herramienta importante en el diseño de los derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales antitumorales dentro del grupo de trabajo de Lira y col., con lo que se han encontrado diversos aspectos conformacionales y electrónicos, que inciden sobre la actividad citotóxica in vitro que presentan los compuestos.^{27,40} El método de cálculo empleado para estos estudios fue el semiempírico AM1, así como sus respectivos cálculos previos de optimización de geometría con Mecánica Molecular. Con el método AM1, fue posible calcular y analizar propiedades electrónicas tales como E_{HOMO} , E_{LUMO} , momento dipolar, Log P y PSA, así como aspectos conformacionales de las moléculas (ángulos dihedros)

Un primer punto es que se analizaron los ángulos dihedros para los compuestos estudiados ya mencionados (τ_a y τ_b , mostrados en la Figura 12).

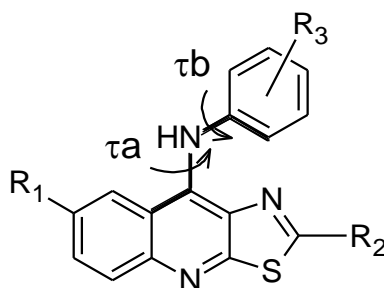


Figura 12. *Ángulos dihedros de los compuestos derivados de tiazolo [5,4-b]quinolina, estudiados en el grupo Lira Rocha.*

Se encontró que el anillo de anilina se encuentra oblicuo en relación al núcleo tricíclico de tiazolo[5,4-b]quinolina, esto concuerda con lo observado en el experimento NOESY para algunos de los compuestos estudiados. También es importante notar que se encontró correlación entre el parámetro electrónico de

Hammett (σ) y el valor del ángulo diedro, por lo que este último se encuentra influenciado por parámetros electrónicos dependiendo del tipo de sustituyente en el anillo de anilina.⁴²

En la literatura se postula⁴¹ que en el complejo DNA-Intercalador se puede encontrar estabilizado mediante las interacciones entre los orbitales moleculares de frontera, es por esto que el cálculo de las energías tanto para el orbital molecular ocupado de mayor energía (*HOMO*, *Highest Occupied Molecular Orbital*) y del orbital molecular no ocupado de menor energía (*LUMO*, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) son importantes. Los compuestos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina parecen comportarse como aceptores de electrones, sus energías del LUMO son negativas, mientras que los pares de bases del ADN son donadores de electrones.

Otra propiedad interesante estudiada en estos compuestos es el momento dipolar, el cual describe la distribución de carga en las moléculas y muestra los efectos electrónicos totales de los átomos en una molécula. Se ha informado que el momento dipolar puede jugar un papel importante en la afinidad al ADN o en la unión de algunos agentes intercaladores hacia el ADN. Para los compuestos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina, se encontró una correlación interesante entre el momento dipolar y la citotoxicidad de los compuestos ya estudiados, con lo que se logró agruparlos de acuerdo a la orientación del vector de momento dipolar que presentaron en cuatro diferentes grupos (Figura 13).²⁷

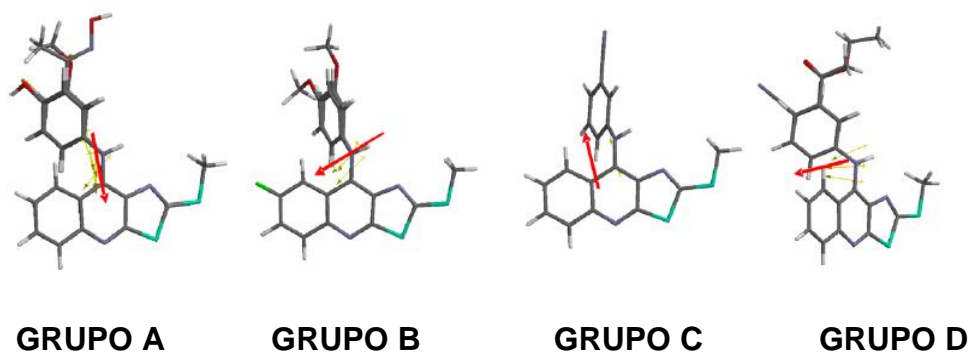


Figura 13. Grupos de compuestos informados, que dependiendo del dipolo, se establece la predicción de su actividad citotóxica.

Los grupos A y C son los que presentan la orientación de momento dipolar adecuada para presentar actividad citotóxica. También es importante la magnitud del vector de momento dipolar, en estos estudios se encontró que en el caso de compuestos con la orientación de grupo A, la magnitud debe de ser menor a 3 debye (compuestos con valores del momento dipolar cercanos a 3 debye, son los más activos), por el contrario, en el grupo C los compuestos con un menor momento dipolar fueron los que tuvieron mayor actividad citotóxica.

Los estudios de modelado molecular²⁷, han servido para poder encontrar posibles explicaciones en cuanto a la actividad citotóxica que han presentado los compuestos sintetizados en el grupo de Lira y col.

2.6 Sistema heterocíclico de Tiazoloquinolina

Las tiazoloquinolinas son compuestos heterocíclicos constituidos por la fusión de dos anillos aromáticos, uno de quinolina y otro de tiazol. Los posibles isómeros que se generan por efecto de la fusión de la quinolina con el 1,3-tiazol se muestran a continuación en la Figura 14.

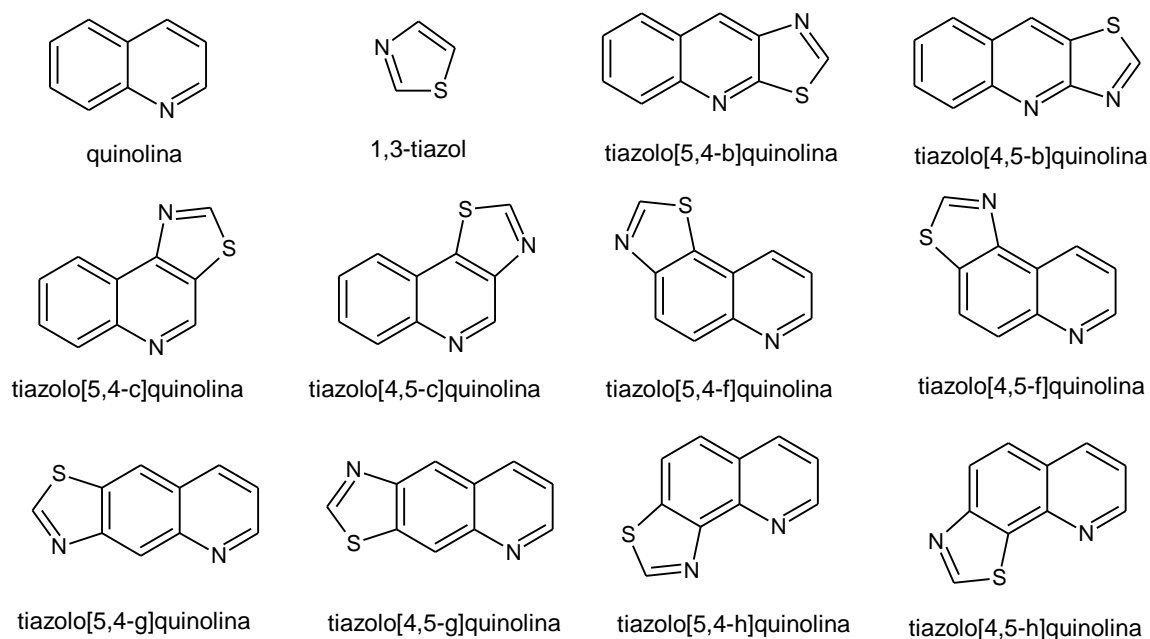


Figura 14. Estructuras de la quinolina, el 1,3-tiazol, así como de los isómeros posibles del sistema heterocíclico de tiazoloquinolina.

2.6.1 Métodos de síntesis de tiazolo[5,4-b]quinolina

Las formas de sintetizar el núcleo de tiazolo[5,4-b]quinolina, descritas en la literatura, son muy pocas. Al analizar la retrosíntesis para la formación del sistema tricíclico, se pueden presentar 4 formas distintas para lograrlo, éstas se ilustran en la Figura 15.⁶

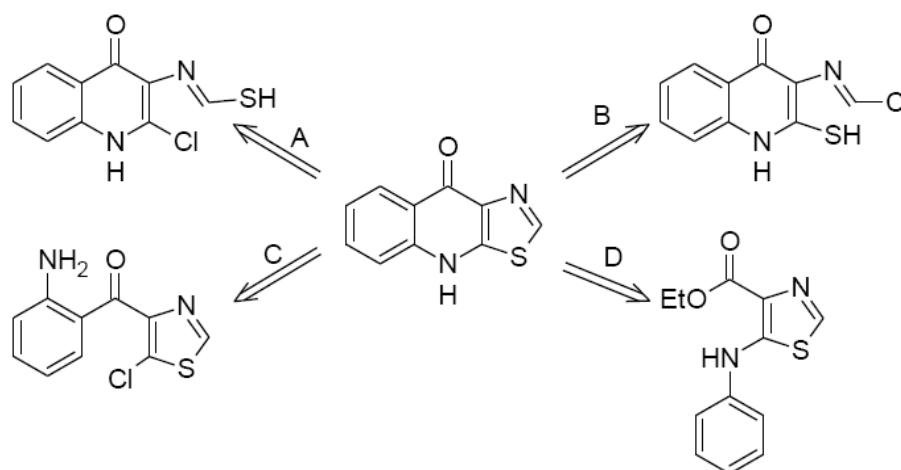


Figura 15. Análisis retrosintético en la formación del núcleo de tiazolo[5,4-b]quinolina.⁶

Tanasescu⁴³ informó la síntesis de 2-(arilamino)- y de 2-(alquilamino)tiazolo[5,4-b]quinolinas por condensación de aminas primarias y secundarias con la 2-cloro-3-(isotiocianato)quinolina con rendimientos entre 50-60%, con esta metodología se obtiene el compuesto precursor descrito en la ruta A de retrosíntesis de la Figura 14. También se encuentra descrito la obtención del intermediario en la ruta B⁴³ a partir de 2-mercapto-3-(amino)quinolonas con rendimientos del 35-60%. Posteriormente, Das⁴⁴ aplicó la ruta C para obtener 2-(arilamino) y 2-(alquilamino)-tiazolo[5,4-b]quinolinas a partir de 2-aril- ó de 2-(alquilamino)-4-tiazolidonas.

La ruta D, en la cual se usa como precursor el 4-(etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol, fue propuesta por Álvarez⁶ et al. Esta estrategia sintética, en cuanto a la técnica empleada, ha sufrido algunas modificaciones por parte de Lira con lo que se han mejorado los rendimientos y los manejos de las reacciones implicadas.

La síntesis del 4-(etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol, comienza por la transformación a partir del clorhidrato de glicinato de etilo (**I**) (Figura 16). Originalmente Álvarez⁴⁵ propuso el tratamiento del reactivo anterior disuelto en DMSO con disulfuro de carbono en condiciones básicas con disolución 20 M de NaOH, seguido de la adición de yoduro de metilo como agente metilante, para obtener el compuesto N-((Etoxicarbonil)metil)ditiocarbamato de metilo (**II**) con un 40% de rendimiento. Posteriormente, el compuesto II nuevamente se disuelve en DMSO, se le agrega carbonato de potasio en disolución acuosa, seguido de una segunda adición de yoduro de metilo, con esto se obtiene el N-((Etoxicarbonil)metil)iminoditiocarbamato de dimetilo (**III**) con un rendimiento del 98%.

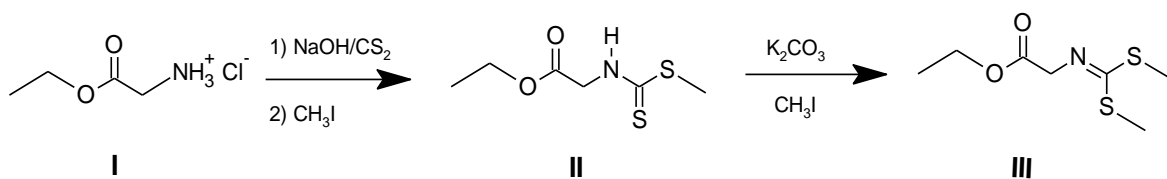


Figura 16. Inicio de la ruta sintética original a partir del clorhidrato de glicinato de etilo descrita por Álvarez.

A partir de la metodología anterior, en el grupo de Lira y col. se realizaron diversas modificaciones, entre las que están el cambio de disolvente de DMSO por THF anhidro, el cambio de la base de NaOH por trietilamina y finalmente el cambio de yoduro de metilo por sulfato de dimetilo como agente metilante en los dos pasos de la reacción.⁴⁶ Debido a estos cambios el rendimiento que se obtiene es del 71%, la única ventaja en cuanto a la metodología modificada es que existe una disminución en el costo de la obtención de este compuesto, pues el sulfato de dimetilo es relativamente más económico que el yoduro de metilo y el rendimiento a pesar de que disminuye aun es bastante bueno.

En una posterior publicación hecha nuevamente por Álvarez⁴⁷, el compuesto III se somete a una reacción utilizando THF bajo condiciones anhidras y básicas (con *tert*-butóxido de potasio) seguido de la adición del fenilisotiocianato, manteniendo la temperatura a -75°C. Con esto se obtiene finalmente el precursor

4-(etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (**IV**) con un rendimiento del 90% (Figura 17).

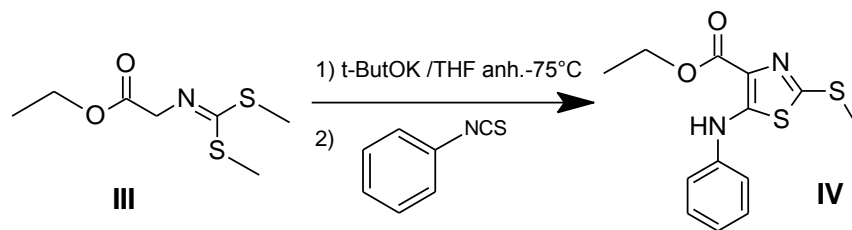


Figura 17. Formación del compuesto precursor (**IV**) del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

En este artículo también se informa la síntesis del derivado 4-(etoxicarbonil)-5-(4-fluorofenilamino)-2-(metiltio)tiazol (rend. 91%) el cual se utilizó posteriormente como precursor del núcleo de 7-(fluoro)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Figura 18).

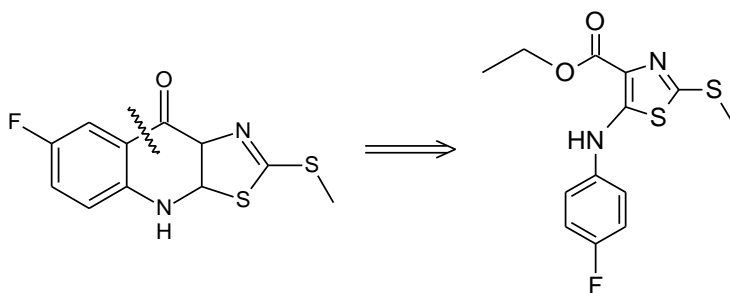


Figura 18. Retrosíntesis en la formación del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con flúor en la posición 7.

Para la síntesis de los núcleos de tiazolo[5,4-*b*]quinolina a partir de los derivados de 4-(etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol, en un nuevo artículo de Álvarez⁶ se describe que las condiciones adecuadas eran oxiclورو de fósforo y ácido polifosfórico, manteniendo una temperatura de 130°C, con lo que se formaban los derivados de 9-hidroxi-2-(metiltio)tiazolo(5,4-*b*)quinolina (**V**) (rend. 90% con R= H y 73% con R= F) .

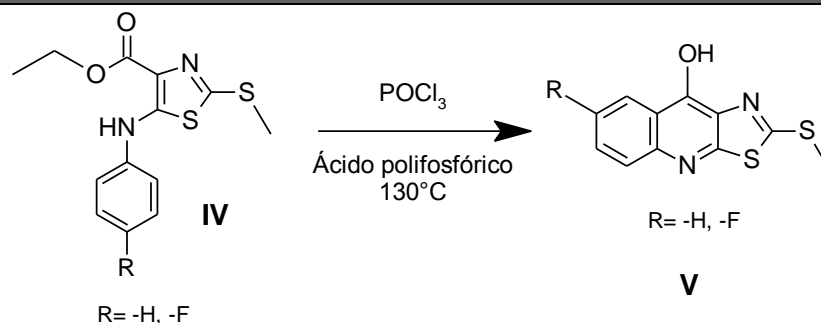


Figura 19. Formación de los núcleos de tiazolo[5,4-b]quinolina a partir de sus precursores de 4-(etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol encontrado por Álvarez⁶.

Sin embargo en el grupo de Lira, al llevar a cabo estas reacciones, se obtuvo como producto principal los compuestos con cloro en posición 9 (**VI**) (Figura 20), ya que los grupos alcohol se sustituyen por cloro en presencia de oxiclورو de fósforo.^{24, 31, 34}

Los rendimientos obtenidos fueron 60% para R= H y 35 % para R= F.

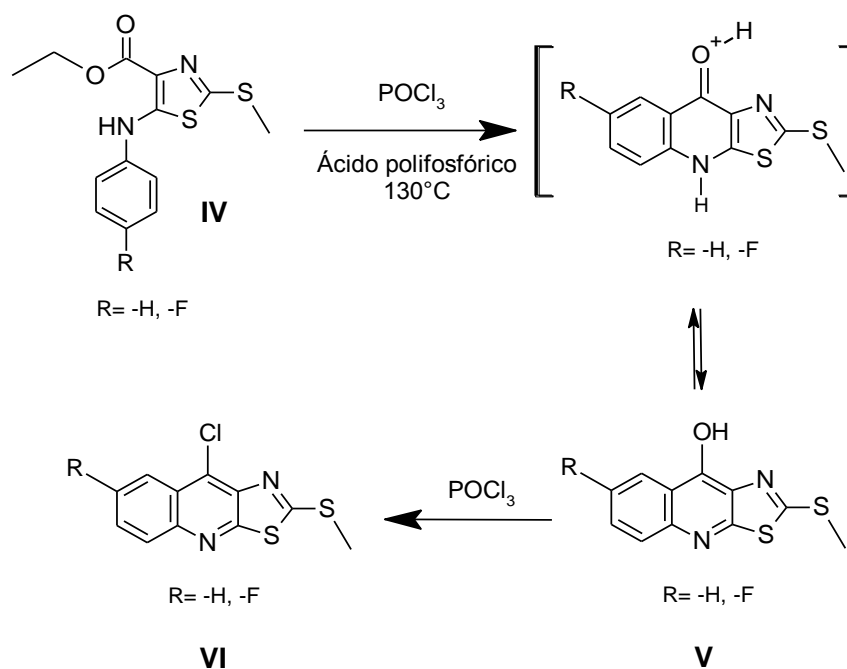


Figura 20. Formación de los núcleos de tiazolo[5,4-b]quinolina con cloro en la posición 9, a partir de sus precursores de 4-(etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol.

2.6.2 Métodos de síntesis para la incorporación de grupos anilino sustituidos en la posición 9 del triciclo de tiazolo[5,4-b]quinolina

Como ya se mencionó, siguiendo como base la estructura química de la acridina, en el grupo de investigación de Lira se sintetizaron y se reportaron en la literatura compuestos híbridos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina con grupos anilino sustituidos en la posición 9.

Para lograr esto, una de las estrategias sintéticas fue realizar el desplazamiento del cloro en la posición 9 por medio de una reacción de sustitución por parte de la anilina sustituida correspondiente (Figura 21).^{24, 31}

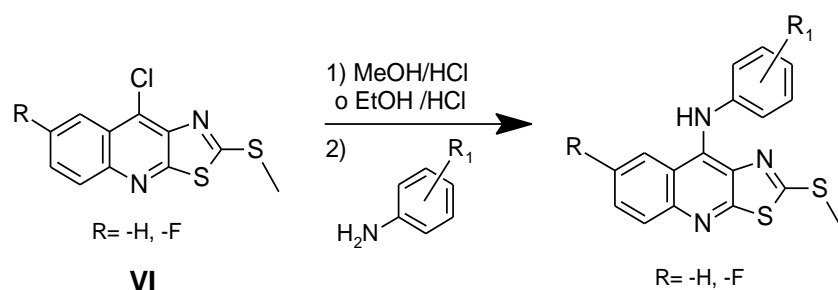


Figura 21. Incorporación de anilinas sustituidas en la posición 9 de los núcleos de tiazolo[5,4-b]quinolina.

En el caso de los derivados con R= H en el núcleo tricíclico, se empleó metanol como medio de reacción a reflujo leve, así como HCl en cantidad catalítica. Los rendimientos en estas reacciones son bastantes buenos (80-90%). Para los derivados con R= F en el núcleo tricíclico, el disolvente que mejor funcionó fue el etanol a reflujo leve y nuevamente HCl como catalizador. Los rendimientos en estas reacciones fueron entre 70-80%.

Una forma de síntesis alterna, para la obtención de este tipo de compuestos, también fue desarrollada dentro de este grupo de trabajo. Se parte del compuesto anterior a la obtención del sistema tricíclico, es decir el 4-(etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol.^{34,48}

El primer paso consiste en la hidrólisis básica del éster etílico en el compuesto anterior empleando KOH y etanol, con lo que se obtiene el ácido carboxílico correspondiente (rendimientos de 90% para R= H⁴⁸ y 78% para R= F³⁴) (Figura 22).

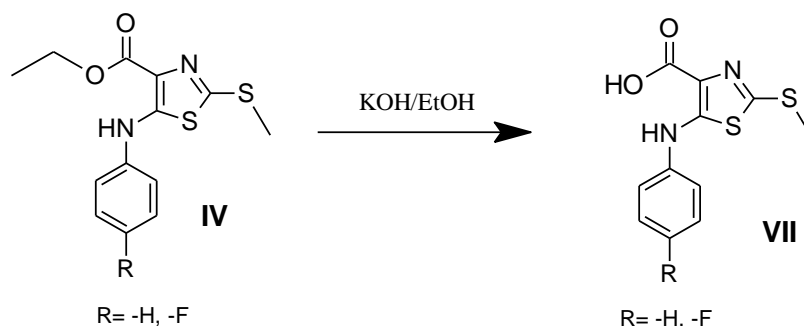


Figura 22. Hidrólisis del éster etílico en el compuesto **IV**

En la siguiente reacción se emplea ya sea cloruro de tionilo en benceno y piridina o bien el 1,1-carbonildiimidazol en diclorometano, cualquiera de las adiciones anteriores seguido de la adición de la anilina para formar un grupo funcional amida en la molécula (**VIII**) (Figura 23).

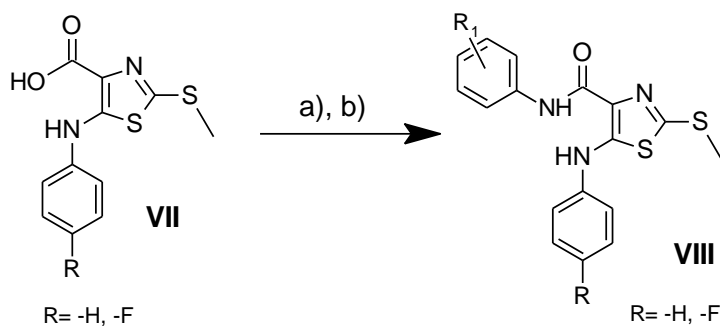


Figura 23. Reacciones para incorporar la anilina sustituida al compuesto **VII**. Para R= H⁴⁸, a) SOCl₂/benceno/piridina b) anilina/benceno. Para R= F³⁴, a) 1,1-carbonildiimidazol/CH₂Cl₂ b) anilina/ CH₂Cl₂.

Posteriormente ocurre la reacción para formar el tricyclo utilizando oxiclورو de fósforo y ácido polifosfórico a 130°C y con ello la obtención final del derivado de 9-(anilino)tiazolo[5,4-b]quinolina (Figura 24). Los rendimientos globales mediante esta ruta sintética resultan ser bajos.

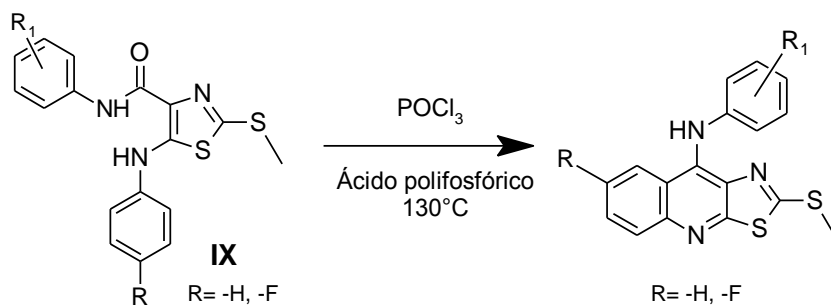
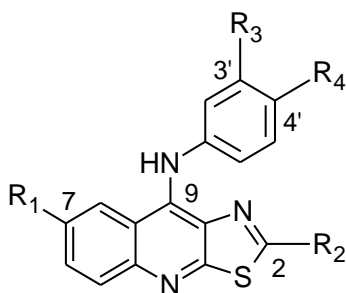


Figura 24. Reacción de ciclación, para la obtención final de los derivados de 9-(anilino)tiazolo[5,4-b]quinolina.

3. PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS

En el grupo de investigación de Lira Rocha y colaboradores se han estudiado teóricamente y sintetizado una gran variedad de compuestos derivados del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, entre estos se encuentran los sustituidos con grupos anilino *meta* o *para* sustituidos (en posición 9), con hidrógeno (en posición 7) y grupo metiltioéter (en posición 2) así como algunos de los análogos que difieren al tener flúor en la posición 7. La evaluación de la actividad citotóxica en líneas de células tumorales de estos diversos compuestos (Tabla 2), ha llevado a concluir que la misma depende del patrón de sustitución empleado.

Tabla 2. Datos de Actividad Citotóxica de algunos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina obtenidos en el grupo de trabajo de Lira Rocha.²⁷



Comp	Sustituyentes				Actividad Citotóxica (CI ₅₀ , μM)	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	HeLa	K-562
1	H	SCH ₃	H	H	>80	>80
2	H	SCH ₃	CN	H	7.75	8.01
3	H	SCH ₃	OCH ₃	H	25.34	22.17
4	H	SCH ₃	Cl	H	69.37	80.26
5	H	SCH ₃	H	CN	>80	>80
6	H	SCH ₃	H	OCH ₃	>80	77.20
7	H	SCH ₃	H	Cl	>80	79.45
8	F	SCH ₃	H	H	>80	>80
9	F	SCH ₃	CN	H	>80	55.36
10	F	SCH ₃	OCH ₃	H	15.8	n.d.
11	F	SCH ₃	H	CN	>80	n.d.
12	F	SCH ₃	H	OCH ₃	>80	54.91
13	Amsacrina*				9.5	19.9

* = Compuesto de referencia, n.d. = no determinado



De los datos anteriores y algunos más, se obtuvieron las siguientes conclusiones acerca de los factores estructurales de los compuestos que influyen sobre la actividad citotóxica.⁴²

1. Los compuestos con sustituyentes en la posición 3' del anillo de anilina son más activos que los que contienen sustituyentes en posición 4'.
2. La presencia de grupos electroattractores en el anillo de anilina, de manera general, favorece la actividad biológica respecto a los grupos electrodonadores.
3. La presencia de un átomo de flúor en posición 7 del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina en compuestos 9-anilino sustituidos hace que presenten muy baja citotoxicidad.

Si se considera la alta capacidad de polarización de densidad electrónica que tiene el átomo de flúor (átomo electronegativo), y que esto repercute en la densidad electrónica del anillo tricíclico, quizá esto explicaría la baja actividad biológica de estos compuestos debido a que la interacción del ADN con los compuestos intercalantes está mediada por las propiedades electrónicas del agente intercalante y de las bases nitrogenadas del ADN. Además el flúor, por su alta electronegatividad, hace que el momento dipolar de la molécula se encuentra orientado hacia la posición de este átomo, esta orientación provoca que la intercalación de los compuestos 9-anilino derivados con flúor en posición 7 no se inicie apropiadamente y el efecto en la citotoxicidad no sea claro.

Con base en las observaciones anteriores, se planteó estudiar derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con un grupo electrodonador en la posición 7, eligiendo el grupo metoxilo como el sustituyente empleado y con esto observar como varía la actividad biológica de los compuestos al introducir densidad electrónica hacia el sistema químico tricíclico desde esta posición.



- HIPÓTESIS:

Los compuestos químicos derivados de 9-(anilino)tiazolo[5,4-*b*]quinolina con un grupo metoxilo en posición 7, podrán favorecer la actividad citotóxica con respecto a sus análogos con flúor e hidrógeno en esta posición. El grupo metoxilo donará densidad electrónica al triciclo, con esto se presentarán propiedades electrónicas más adecuadas para lograr la intercalación con el ADN y como consecuencia mejorará la citotoxicidad de éstos.

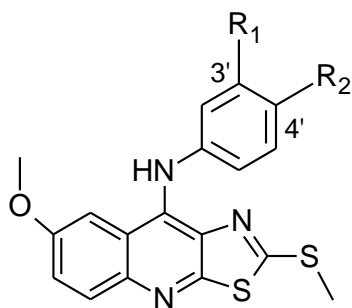
4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Sintetizar, caracterizar y estudiar por modelado molecular derivados de 9-anilino-7-(metoxi)tiazol[5,4-*b*]quinolina con distintos sustituyentes en las posiciones 3' y 4' en el anillo de anilina. Finalmente evaluar algunos de los compuestos en líneas celulares cancerosas.

4.2 Objetivos específicos

- Sintetizar los siguientes compuestos:



Compuesto	R ₁	R ₂
IVa	H	H
IVb	Cl	H
IVc	H	Cl
IVd	OCH ₃	H
IVe	H	OCH ₃
IVf	CH ₃	H
IVg	H	CH ₃
IVh	CN	H
IVi	H	CN

- Caracterizar los compuestos intermediarios y productos finales a través de sus propiedades físicas (Punto de fusión y R_f), métodos espectroscópicos de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-¹H) y Espectrometría de Masas (EM).
- Realizar estudios de modelado molecular de los compuestos propuestos para obtener algunos parámetros importantes que influyen en la actividad citotóxica, empleando el método computacional semiempírico AM1.
- Determinar la actividad citotóxica *in vitro* de algunos de los compuestos propuestos, en las líneas celulares tumorales HeLa (cáncer cérvico uterino) y K-562 (leucemia mielógena).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis química

Se planteó una serie de reacciones en donde primero se obtuvieron los intermediarios **I**, **II** y **III**, a partir del último de éstos, se llevó a cabo una síntesis divergente para la obtención de los compuestos finales derivados **IVa-IVi**. El esquema de síntesis se muestra en la Figura 25.

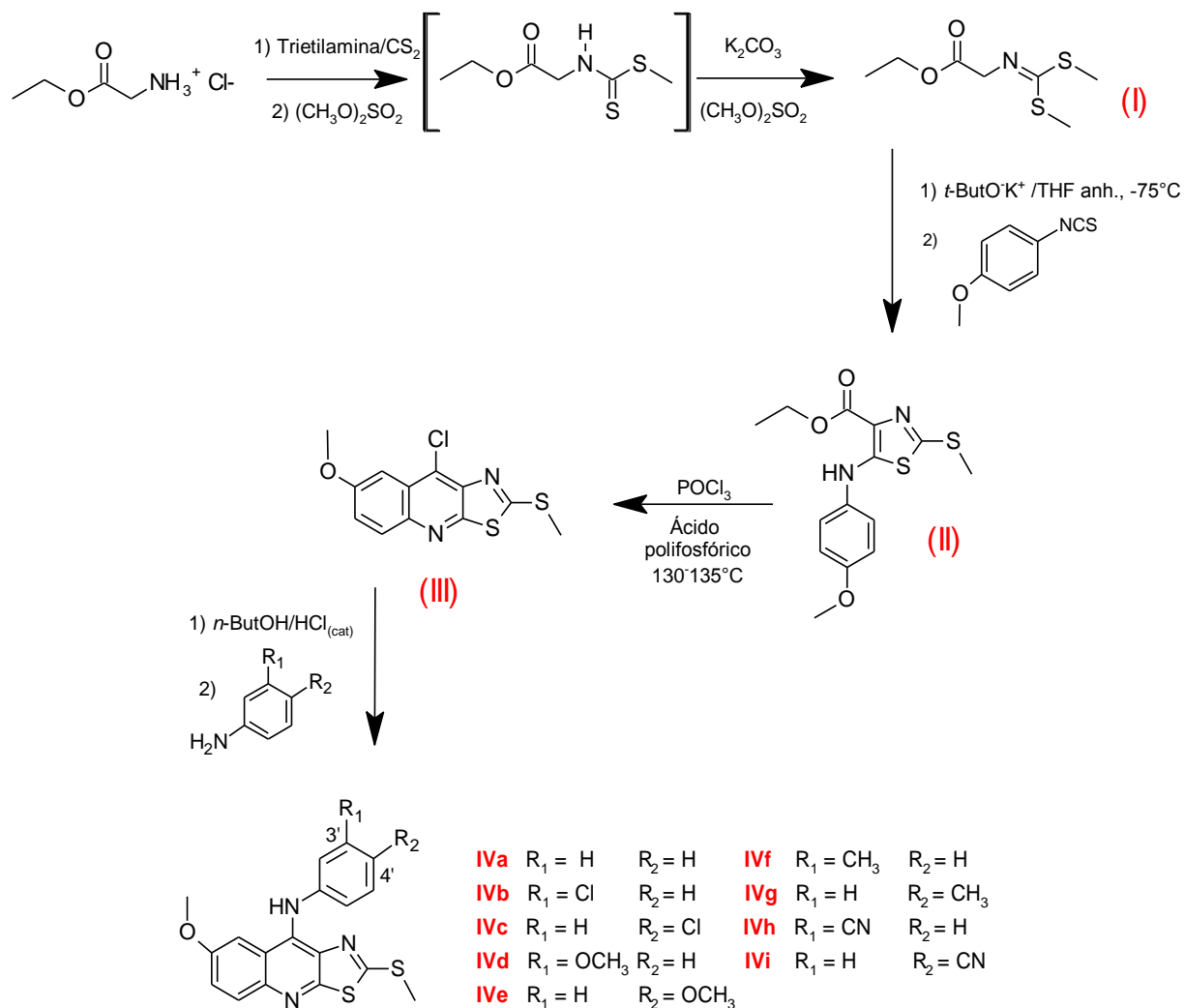


Figura 25. Ruta sintética general.



5.1.1 Síntesis de N-((Etoxicarbonil)metil)iminoditiocarbamato de dimetilo (I)

El intermediario I se obtuvo mediante una técnica reportada en la literatura.⁴⁶ Se parte del clorhidrato de glicinato de etilo, el cual se hizo reaccionar en condiciones básicas para favorecer una adición nucleofílica por parte del grupo amino sobre el sulfuro de carbono y posteriormente una sustitución nucleofílica alifática entre un azufre y el sulfato de dimetilo presente, con esto se formó un ditiocarbamato monometilado. Este compuesto se trató con carbonato de potasio para abstraer el protón unido al nitrógeno y así se generó una especie nucleofílica que reaccionó nuevamente con sulfato de dimetilo, para obtener finalmente el compuesto dimetilado.

La obtención de este compuesto se corroboró por sus propiedades físicas reportadas y por cromatografía en capa fina comparativa. Es un líquido incoloro con R_f de 0.4 en el sistema Hexano/AcOEt 7:3. El rendimiento obtenido de la reacción fue del 73% (71% lit.⁴⁶).

5.1.2 Síntesis de 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-metoxifenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II)

El intermediario II se obtuvo mediante la modificación de una técnica descrita para la síntesis de dos análogos a este compuesto, en lugar de grupo metoxilo, uno de sustitución con hidrógeno y otro con flúor en la posición 4 del grupo fenilamino.⁴⁷

La reacción se lleva a cabo en todo momento a -75°C ; se logra mantener constante esta temperatura con un baño de CO_2 (sólido) con acetona. En el primer paso, se lleva a cabo una desprotonación del intermediario I sobre el carbono alfa al grupo iminoditiocarbamato, lo que genera una especie química con carga negativa estabilizada por resonancia. En seguida se agrega a la mezcla de reacción el fenilisotiocianato sustituido correspondiente, con lo que ocurre una adición nucleofílica regioselectiva por parte del carbono desprotonado del intermediario I, hacia el carbono electrodeficiente del grupo isotiocianato, enseguida ocurre la ciclación, nuevamente de forma regioselectiva, que da lugar a la formación del anillo de tiazol.



La metodología se adecuó como sigue a continuación:

- Se empleó como reactivo el fenilisotiocianato con un grupo metoxilo en la posición 4.
- Se amplió el tiempo de reacción, lo cual influyó considerablemente en el rendimiento.

Para la obtención de los análogos se ha informado que después de adicionar al seno de reacción el fenilisotiocianato correspondiente, se deja agitando un tiempo de 50 minutos, posteriormente se retira el sistema de enfriamiento y se continúa con el tratamiento de la reacción para obtener el producto. En el caso de la reacción efectuada en el presente trabajo, si se dejaban los 50 minutos que indica la técnica original, el rendimiento que se obtenía era de 56% (mucho menor comparado con el que se obtiene de sus análogos, 90 % sin sustitución⁴⁷ y 91% con flúor como sustituyente⁴⁷). Una probable razón que explica esto es que en el reactivo empleado, el 1-isotiocianato-4-metoxibenceno, el grupo metoxilo ejerce un efecto electrodonador hacia el anillo aromático, lo que también repercute hacia el grupo isotiocianato cuyo carbono es menos electrofílico, y en consecuencia menos susceptible al ataque de un nucleófilo, por lo que la reacción disminuye su velocidad y es necesario mantener más tiempo a baja temperatura durante esta parte de la reacción para favorecer el ataque por parte del intermediario I y así consumir la mayor parte de 1-isotiocianato-4-metoxibenceno. Finalmente, se observó que esperar dos horas en esta parte de la síntesis, fue suficiente para obtener un rendimiento del 75%.

El producto que se obtiene al terminar la reacción fue puro, de acuerdo al análisis por cromatografía en capa fina (CCF) analítica; es un sólido amorfo color blanco, con un punto de fusión 89-90°C y Rf de 0.57 en el sistema Hexano/AcOEt 7:3.

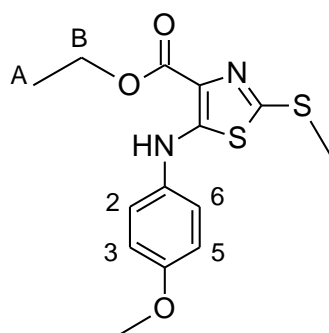
Las constantes espectroscópicas y espectrométricas corroboran que se tiene la estructura química esperada en el producto y se describen a continuación:



En su espectro de IR (espectro 1) se observa una banda en 3303 cm^{-1} que corresponde a la vibración N-H de amina secundaria, en 2970 y 2930 cm^{-1} las bandas pertenecen a vibraciones C-H de carbonos sp^3 , en 1656 cm^{-1} aparece una banda intensa que corresponde al grupo carbonilo del éster aromático; en 1507 , 1540 y 1607 cm^{-1} las señales pertenecen a vibraciones de C=C (aromáticos), también en 1241 cm^{-1} una vibración de tipo C-O-C y finalmente en 1187 cm^{-1} una señal que caracteriza a la vibración C-S.

En su espectro de RMN- ^1H (espectros 2, 2a y 2b), se tienen las señales y su correspondiente asignación de acuerdo a la estructura molecular del compuesto, mostradas en la Tabla 3:

Tabla 3. Datos de RMN ^1H correspondientes al compuesto II.



Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Integral de hidrógenos	Constante de acoplamiento J (Hz)
A	1.27	t	3	7.04
B	4.26	c	2	7.04
S-CH ₃	2.54	s	3	-----
O-CH ₃	3.72	s	3	-----
H-2 y H-6	6.93	dt	2	9.2, 2.4
H-3 y H-5	7.27	dt	2	9.2, 2.4
N-H	9.27	sa	1	-----

En la zona alifática, a campo alto, se observa una señal triple en 1.27 ppm que integra para tres protones la cual corresponde a los protones A del grupo metilo en el éster. Esta señal se encuentra acoplada de acuerdo a su multiplicidad y su



constante J (7.04 Hz) a la señal cuádruple en 4.36 ppm que integra para dos protones, por lo que a ésta se le asignan los protones B del grupo metileno, que por estar enlazado alfa a un oxígeno de éster se encuentra desprotegido y la señal se desplaza hacia campo bajo. También en esta zona del espectro se observan dos señales simples que integran para 3 protones cada una, la señal a 2.54 ppm corresponde a los protones del grupo metileno, mientras que la señal a 3.72 ppm corresponde a los protones del grupo metoxilo, esta última señal se encuentra desplazada hacia campo más bajo debido a que el oxígeno es un átomo más electronegativo que el azufre, lo que hace que el efecto desprotector del oxígeno sea mayor sobre los respectivos núcleos de hidrógeno vecinos.

En la zona aromática se observan dos señales dobles de triples que integran para dos protones cada una, lo que lleva a deducir que se presenta un sistema A_2B_2 de protones en sistemas aromáticos, lo que concuerda con la estructura. La señal a 6.93 ppm corresponde a los protones señalados como H-2 y H-6, mientras que la señal en 7.27 ppm corresponde a los protones señalados como H-3 y H-5, las constantes J indican un acoplamiento de tipo *orto* (9.2 Hz, entre H-2 y H-3 al igual que entre H-6 y H-5) y de tipo *meta* (2.4 Hz, entre H-2 y H-6, al igual que entre H-3 y H-5).

Finalmente, se observa una señal simple ancha que integra para 1 protón en 9.27 ppm, la cual corresponde al hidrógeno enlazado al nitrógeno en la molécula, la desaparición de esta señal se observa al realizar intercambio con D_2O .

En su espectro de masas (espectro 3) se observa a 324 m/z (100%) el pico base que corresponde a la especie del ión molecular (M^+) puesto que es la masa molecular del compuesto propuesto. Por otra parte, se observa el ión $M^+ + 1$ o MH^+ a 325 m/z con una abundancia del 62%, esta especie se debe a la protonación del compuesto, ya que éste presenta varios heteroátomos en su estructura que pueden aceptar un protón y así formar una especie iónica positiva detectable en la técnica. La especie MH^+ se forma frecuentemente mediante la técnica espectrométrica empleada (FAB), la generación de esta especie se puede explicar por una interacción entre la matriz y la muestra o bien con el agente ionizante.⁴⁹

El patrón de fragmentación propuesto se presenta a continuación:

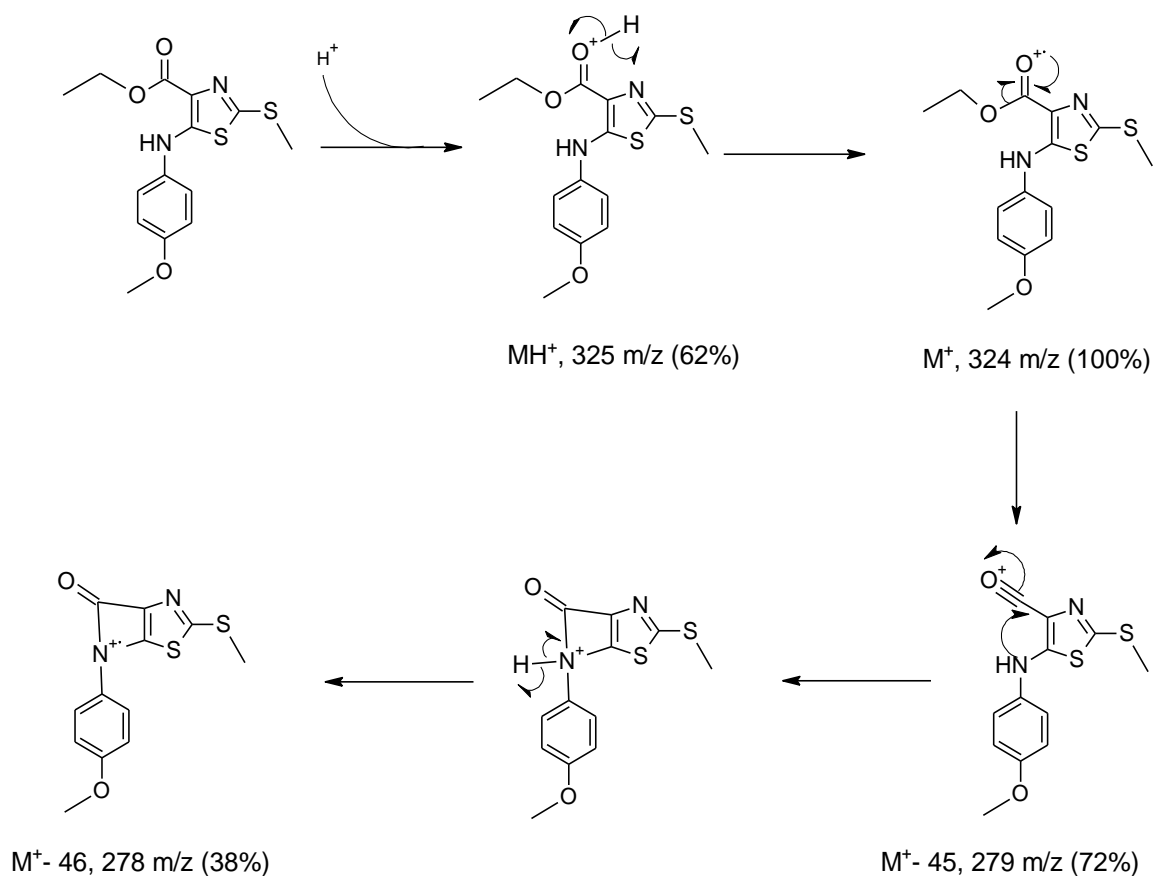


Figura 26. Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto II.

5.1.3 Síntesis de 9-cloro-2-metiltio-7-(metoxi)tiазolo[5,4-*b*]quinolina (III)

Este compuesto es novedoso y se obtuvo también siguiendo una metodología reportada para los análogos correspondientes^{31,34} (sustitución con $-H$ y $-F$, en lugar de $-OCH_3$ en la posición 7). La reacción que ocurre involucra una sustitución electrofílica aromática (SEAr) intramolecular, por parte del anillo bencénico y el grupo carbonilo del éster, con lo que se logra la formación del sistema tricíclico, primero se obtiene un intermediario con un grupo ceto en posición 9, el cual se sustituye por $-Cl$, mediante la reacción con oxicloriguro de fósforo.

No fue necesario realizar cambios de estequiometría o temperatura de reacción con respecto a la técnica empleada para sus análogos, sin embargo se observó mediante análisis por CCF que la materia prima se transformó totalmente en el



producto al cabo de 3 horas después de iniciado el reflujo, siendo que para el caso de la síntesis de los análogos, el tiempo que se tarda es de 4 horas. Esta disminución en el tiempo de reacción se debe, probablemente, a que el anillo bencénico sustituido con el grupo metoxilo, se encuentra activado para la SEAr, por la donación de densidad electrónica por parte del oxígeno enlazado al sistema aromático, lo que favorece la cinética de la reacción al ser un nucleófilo que reacciona más rápidamente con el electrófilo presente (grupo carbonilo del éster en la misma molécula).

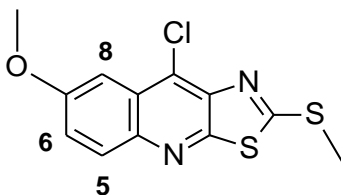
Además, también se observa un aumento en el rendimiento, ya que se obtiene del 92%, mientras que en la síntesis del análogo con $-H$ es del 60%³¹ y para el de $-F$ es del 35%³⁴. Estas diferencias en los rendimientos también se pueden explicar debido a la influencia de grupo metoxilo como activador en la SEAr involucrada en la reacción.

El intermediario III es un compuesto sólido amorfo de color blanco, con un punto de fusión 204-205°C y Rf de 0.65 en el sistema Hexano/AcOEt 7:3.

En su espectro de IR (espectro 4) se observa una banda en 3010 cm^{-1} que corresponde a la vibración C-H de carbonos sp^2 , en 2939 y 2982 cm^{-1} que pertenecen a vibraciones C-H de carbonos sp^3 , en 1451, 1489 y 1621 cm^{-1} bandas de C=C aromáticos, en 1300 cm^{-1} una banda de vibración C-S, en 1227 cm^{-1} una vibración de tipo C-O-C; y finalmente en 1014 cm^{-1} que pertenece a un estiramiento entre Ar-Cl. Es importante también notar la desaparición de las bandas de vibración N-H (3303 cm^{-1}) y la del carbonilo de éster (1656 cm^{-1}) que aparecen en el espectro 1 que corresponde a la materia prima, por lo que se corrobora que la reacción procedió de acuerdo a lo esperado.

En su espectro de RMN ^1H (espectro 5 y 5a), se observan las señales y su correspondiente asignación de acuerdo a la estructura molecular del compuesto, mostradas en la Tabla 4:

Tabla 4. Datos de RMN ^1H correspondientes al compuesto III.



Protón	Desplazamiento químico (ppm)	Tipo de señal	Constante de acoplamiento J (Hz)
S-CH ₃	2.89	s	-----
O-CH ₃	4.02	s	-----
H-6	7.41	dd	9.2, 2.8
H-8	7.56	d	2.8
H-5	7.96	d	9.2

En la zona alifática se observa una señal simple en 2.89 ppm que integra para tres protones la cual corresponde a los hidrógenos del grupo metiltio y en 4.02 ppm también una señal simple que integra para tres protones y corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo. En campo bajo se observan tres señales distintas, cada una integra para un protón. En 7.41 ppm se tiene una señal doble de dobles que corresponde a H-6, ya que presenta dos constantes J, una de tipo *orto* (9.2 Hz) y otra de tipo *meta* (2.8 Hz). La señal doble en 7.56 ppm presenta una constante J también de 2.8 Hz, por lo que corresponde a H-8 que efectivamente se encuentra *meta* a H-6. Finalmente, la señal en 7.96 ppm es una doble con constante J de 9.2 Hz, por lo que corresponde a H-5 que se encuentra *orto* a H-6.

En su espectro de masas (espectro 6) se observa a 297 m/z (18%) el M^+ que corresponde al valor de la masa molecular del compuesto. Por otra parte se observa el ión M^++1 a 298 m/z (5%) debido a la protonación del compuesto ya que nuevamente se empleó la técnica FAB, así como la contribución del ión M^++2 a 299 m/z con una abundancia del 7%, debido a la contribución isotópica de ^{37}Cl .

5.1.4 Síntesis de los compuestos derivados de 9-anilino-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (serie IVa-IVi).

Para la obtención de la serie de compuestos finales, inicialmente se procedió con una metodología reportada en la literatura,^{24,31} se trató de incorporar la anilina sobre el compuesto III, desplazando al cloro en la posición 9, mediante una reacción del tipo sustitución nucleofílica aromática.

Las condiciones de reacción previamente informadas para el análogo de sustitución con hidrógeno en posición 7, son: metanol como disolvente, ácido clorhídrico concentrado en cantidad catalítica y reflujo durante ocho horas, para obtener un rendimiento del 96%²⁴(Figura 27).

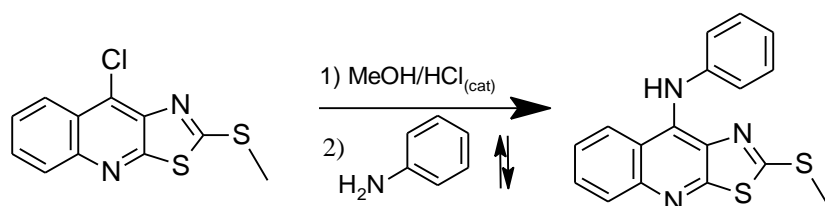


Figura 27. Condiciones de reacción reportadas en la literatura para el derivado análogo.

Sin embargo, al llevar a cabo bajo estas condiciones la sustitución de anilina sobre el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina empleado en este trabajo, el avance de la reacción no fue muy significativo al monitorear mediante análisis con CCF, la materia prima (compuesto III) no se consumía en la mezcla de reacción, a pesar de emplear hasta 35 horas de reflujo. Lo que llevó a realizar un estudio que consistió en encontrar aquellas condiciones de reacción favorables para lograr dicho propósito y con rendimientos aceptables.

De acuerdo con la literatura,^{50,51} las reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) se ven afectadas por la estructura del sustrato, del nucleófilo, el tipo de grupo saliente y la temperatura. Además, la naturaleza del disolvente que se emplea es otro factor importante en este tipo de reacciones.

En el caso del sustrato empleado en esta reacción, el carbono 9 del heterociclo empleado presenta electrodeficiencia debido a que el cloro por ser un átomo más

electronegativo polariza el enlace Cl-C, un nucleófilo (anilina) se puede adicionar sobre este átomo de carbono, con la posterior salida de un ión cloruro. La catálisis ácida es necesaria para favorecer aún más la carga positiva sobre el átomo de carbono 9 y con ello la adición del nucleófilo sea más rápida, esto se logra ya que al agregar HCl concentrado, el nitrógeno de la posición 4 en el triciclo se protona con lo que los electrones del sistema aromático se deslocalizan para compensar a carga positiva sobre el nitrógeno protonado (Figura 28)

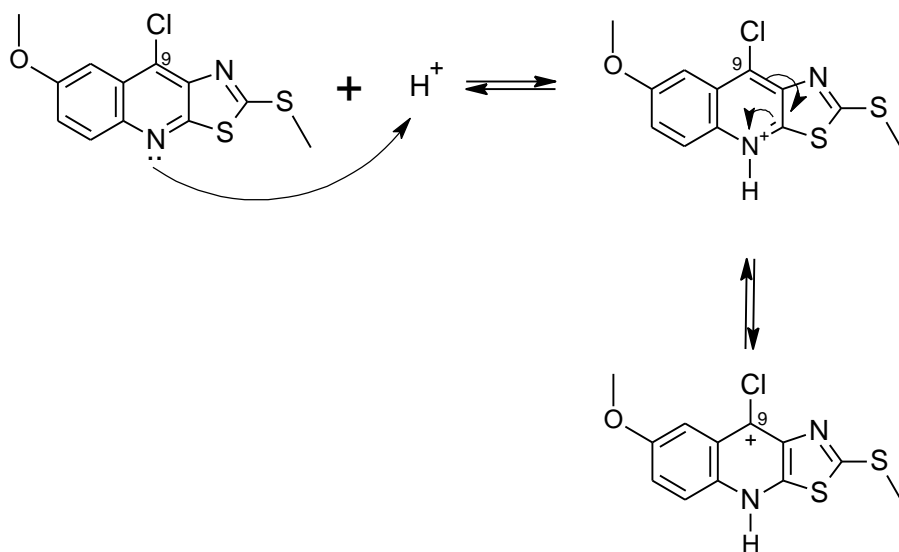


Figura 28. Deslocalización electrónica en el sistema tricíclico al emplear catálisis ácida.

Las reacciones de tipo S_NAr ocurren más rápidamente en disolventes polares apróticos que en los próticos, esto se debe a que tanto la especie catiónica formada (electrófilo), como la anilina (nucleófilo) presentan cierto grado de solvatación por parte del disolvente empleado⁵⁰. En el caso de la reacción para el análogo (Figura 27), donde se emplea metanol como disolvente, al parecer la solvatación sobre la anilina no es un factor que limite la reacción a pesar de ser prótico.

Posteriormente, al observar las condiciones adecuadas en la sustitución sobre el análogo con flúor en posición 7, se empleó en la reacción en estudio, etanol como disolvente bajo condiciones ácidas, sin embargo nuevamente el avance de reacción al monitorear mediante CCF fue muy bajo (aprox. 10%, Tabla 5) en un



tiempo de 35 horas a reflujo. La diferencia al utilizar este disolvente radica en que el etanol es un poco menos polar y alcanza una mayor temperatura de ebullición en comparación con el metanol, sin embargo dichas condiciones no resolvieron el problema planteado.

Tabla 5. Resultados obtenidos al variar las condiciones de reacción en la incorporación de la anilina en el compuesto III.

Disolvente	Constante dieléctrica	Naturaleza del disolvente	Catálisis ácida (HCl _{conc.})	Temperatura	Tiempo (horas)	Avance de reacción (%)
Metanol	33	Polar	Sí	58°C, reflujo	35	10
Etanol	24	Polar	Sí	72°C, reflujo	35	10
DMF	38	Polar aprótico	No	80°C	24	0
			No	140°C, reflujo	24	0
			Sí	80°C	35	5
			Sí	140°C, reflujo	35	50*
DMSO	47	Polar aprótico	Sí	80°C	35	10
			Sí	150°C	35	10
NMP	32	Polar aprótico	Sí	80°C	35	50
			Sí	150°C, reflujo	35	80*
n-Butanol	18	Polar prótico	Sí	80°C	35	80
			Sí	106°C, reflujo	8	100

DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, NMP = N-metilpirrolidona. * = Varios subproductos.

Posteriormente se cambió el disolvente por *N,N*-dimetilformamida (DMF), éste resulta ser aún más polar en comparación con el metanol y etanol, además de ser aprótico y alcanzar mayores temperaturas (140°C). Se efectuaron varias pruebas y se identificó que la catálisis ácida es necesaria para que la reacción proceda, pues en ausencia de ésta, la reacción no se efectuaba en un tiempo de hasta 24 horas. Empleando catálisis ácida se probaron dos diferentes temperaturas, a 80°C en donde hubo un ligero avance de la reacción (aprox. 5%) y a 140°C con reflujo vigoroso, en este último el avance ya fue significativo (50 %) sin embargo se



observó la aparición de muchos productos, lo cual representó otra desventaja importante.

El cambio de disolvente por dimetilsulfóxido (DMSO) no mostró un avance más significativo para la formación del producto, este es un disolvente con constante dieléctrica bastante elevada, por lo que es de polaridad muy alta. En este caso las pruebas efectuadas (80°C y 150°C) con catálisis ácida mostraron un avance de reacción de apenas del 10%. El gran efecto de solvatación hacia el compuesto III y a la anilina impide que la reacción se lleve a cabo de forma más rápida.

Teniendo en cuenta que esta reacción no se lleva a cabo tan fácilmente en medios muy polares, se empleó el disolvente *N*-metilpirrolidin-2-ona (NMP) el cual es aprótico y presenta una constante dieléctrica más baja comparada con DMSO y DMF, además es similar en polaridad con respecto al metanol y etanol. Este disolvente alcanzó temperaturas de hasta 150°C y se empleó catálisis ácida. Al efectuar las pruebas tanto a 80°C y a 150°C el avance de reacción mejoró notablemente (aprox. 80% a 150°C) sin embargo nuevamente se observó la aparición de varios subproductos lo cual complica el proceso de purificación sensiblemente.

El último cambio de disolvente fue utilizar *n*-butanol, que tiene una polaridad más baja comparada con todos los empleados en las pruebas anteriores. Se trata de un disolvente polar prótico que alcanzó una temperatura de ebullición de hasta 106°C. La prueba a 80°C con catálisis ácida mostró un buen avance (80%) en 35 horas. Al aumentar la temperatura a 106°C la conversión del compuesto III al compuesto con sustitución de la anilina resultó completa (100%) y sin la aparición de tantos subproductos en comparación con las pruebas en los otros disolventes donde el avance era significativo, además la reacción tardó 8 horas para que la materia prima terminara de reaccionar completamente, lo que también resultó conveniente.



Así, nuevamente se comprobó que este tipo de reacciones, se ven favorecidas en disolvente polares próticos, para derivados con hidrógeno en posición 7 en metanol, con flúor en etanol y con grupo metoxilo en n-butanol.

Otra característica importante a notar, es que la catálisis ácida con HCl es fundamental para que la reacción avance en un tiempo razonable.

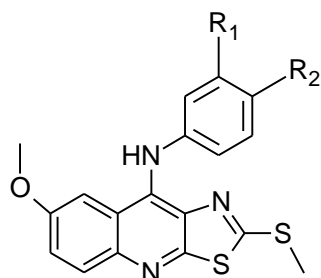
Además la temperatura es otro factor importante en este tipo de reacciones, a mayor temperatura hay un avance de reacción más rápido, sin embargo a temperaturas cercanas a 150°C es probable que ocurra una descomposición del producto principal, pues aparecen muchos subproductos. La temperatura de ebullición del n-butanol (106°C), así como su polaridad fueron las condiciones adecuadas para efectuar la sustitución de la anilina sobre el compuesto 9-cloro-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina para desplazar al cloro y obtener el derivado con un grupo anilino en la posición 9.

Aplicando los resultados anteriores, se llevó cabo la sustitución de diferentes anilinas sustituidas sobre el compuesto III, con lo que se obtuvo la serie completa de los compuestos finales propuestos en este trabajo.

De la serie mencionada anteriormente, los compuestos **IVa-IVg** se obtuvieron como sólidos amorfos de color amarillo, mientras que los compuestos **IVh-IVi** también fueron sólidos amorfos, pero con una ligera coloración café.

En la Tabla 6 se resumen los resultados obtenidos en cuanto a las propiedades físicas, tiempo y rendimientos de reacción de los compuestos derivados.

Tabla 6. Características físicas y rendimientos de los derivados de 9-anilino-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina.



IVa	R ₁ = H	R ₂ = H	IVf	R ₁ = CH ₃	R ₂ = H
IVb	R ₁ = Cl	R ₂ = H	IVg	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃
IVc	R ₁ = H	R ₂ = Cl	IVh	R ₁ = CN	R ₂ = H
IVd	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H	IVi	R ₁ = H	R ₂ = CN
IVe	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃			

Compuesto	Punto de fusión (°C)	R _f [*]	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento (crudo) (%)	Rendimiento (puro) ^{***} (%)
IVa	209-210	0.66	8	64	13
IVb	190-191	0.62	10	71	85
IVc	108-110	0.62	10	71	12
IVd	150-151	0.56	8	-----	61 ^{**}
IVe	84-85	0.52	8	-----	44 ^{**}
IVf	185-187	0.59	8	81	31
IVg	160-162	0.58	8	89	74
IVh	231-232	0.38	24	69	81
IVi	190-192	0.23	26	69	26

* = Sistema Hex/AcOEt 7:3. ** = Los compuestos IVd y IVe no requirieron de posterior purificación, pues se obtuvieron puros al terminar la reacción correspondiente. *** =La purificación se realizó de diferentes formas de acuerdo al compuesto

Es importante destacar que los puntos de fusión, comparando los isómeros correspondientes, son muy variables a pesar de que algunos tienen el mismo sustituyente y estructuralmente únicamente cambian la posición en la que se encuentran sobre el anillo de anilina.

Los tiempos de reacción resultaron también muy variables, dependiendo del sustituyente de la anilina empleada, ya que los átomos o grupos de átomos sustituidos, son capaces de activar o desactivar la sustitución nucleofílica aromática implicada en esta reacción. En el caso de la sustitución empleando las anilinas con cloro (compuestos **IVb** y **IVc**) se observa un aumento en el tiempo de reacción ya que este átomo es muy electronegativo, lo que disminuye la densidad electrónica en el anillo aromático y esta a su vez afecta el par electrónico libre



sobre el nitrógeno del grupo amino, disminuyendo su nucleofilia y en consecuencia, el ataque nucleofílico hacia el compuesto III resulta desfavorecido cinéticamente, por lo que se emplearon 10 horas para lograr la sustitución en la totalidad de materia prima empleada. Comparada con las reacciones en donde se emplearon la anilina (compuesto **IVa**) así como anilinas sustituidas con grupos electrodonadores del tipo metoxilos y metilos (compuestos **IVd y IVg**), el tiempo total fue de 8 horas para completar la reacción ya que con estos compuestos no se presenta la desventaja anterior. Al emplear los aminobenzonitrilos, las reacciones tardan hasta 26 horas en completarse, esto resulta por que el grupo nitrilo es un grupo funcional fuertemente electroattractor, más que el cloro, por lo que la velocidad de reacción es más lenta y es por esto que se requieren largos periodos de tiempo de reflujo.

En relación a los rendimientos obtenidos, estos resultan muy variables. En general para la obtención de los compuestos en crudo estos van de regulares a buenos (44-89%) por lo que este tipo de reacciones y metodología empleadas resultan ser una estrategia sintética útil con buenos resultados. Inclusive dos de los compuestos (**IVd y IVe**) se obtuvieron puros al terminar las reacciones, el resto de los compuestos se tuvieron que purificar de diferentes formas, en algunos bastó con lavados empleando acetato de etilo (compuestos **IVg y IVh**), por otro lado se realizó cromatografía en columna abierta para purificar a los compuestos **IVa, IVb, IVc, IVf y IVi**. Se observa que los compuestos que se purificaron con lavados, el rendimiento en puro no se ve tan afectado en comparación con el obtenido en el crudo, sin embargo en los compuestos que se purificaron por cromatografía en columna existe una diferencia bastante significativa pues la mayoría disminuyen hasta valores muy bajos (12-31%) por lo que es necesario realizar con mayor detalle estos procesos de purificación, el principal problema fue que las columnas no presentaron buena resolución, por lo que se tienen que repetir para mejorar estos rendimientos de los compuestos.



5.1.5 Análisis espectroscópico y espectrométrico de los compuestos obtenidos, derivados de 9-anilino-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (serie IVa-IVi).

A continuación se presenta el análisis espectroscópico y espectrométrico para los diferentes derivados obtenidos. Los espectros correspondientes se localizan en la sección de Anexos.

5.1.5.1 Espectroscopía de IR

Tabla 7. Bandas de los espectros de IR en los compuestos finales sintetizados.

Comp.	R	Número de onda (cm ⁻¹)						
		N-H	=C-H	-C-H	C=C	C-S	C-O-C	Otros
IVa	H	3216	3085	2990, 2926	1450,1467, 1494,1534 1600	1301	1231	
IVb	3'Cl	3219	3070, 3079	2994, 2964, 2924	1416,1447, 1575,1597	1298	1232	
IVc	4'Cl	3219	3080, 3170	2994, 2955, 2926	1421,1465, 1489,1531	1304	1231	
IVd	3'OCH ₃	3250	3058, 3111	2933	1468,1499, 1541,1585	1298	1233	
IVe	4'OCH ₃	3237	3087, 3179	3832, 2927, 2995	1464,1504, 1536, 1556	1299	1229	
IVf	3'CH ₃	3225	3032, 3098, 3178	2828, 2929, 2953	1469,1501, 1540,1558	1302	1232	
IVg	4'CH ₃	3414	3106, 3161	2937, 2978	1451,1512, 1536,1572	1303	1221	
IVh	3'CN	3382	3042	2922, 2992	1459,1489, 1526,1560	1308	1239	2229 (C≡N)
IVi	4'CN	3349	3050, 3070	2922, 2994	1449,1520, 1578,1606	1335	1229	2216 (C≡N)



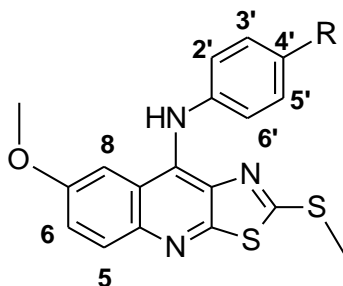
La mayoría de las bandas de vibración, se observan bastante similares en todos los compuestos sintetizados mostrados en la Tabla 7. Esto es coherente pues se mantienen prácticamente el mismo tipo de enlaces, a excepción de los compuestos **IVb** y **IVc** que presentan enlaces de tipo C-Cl y en los compuestos **IVh** y **IVi** que presentan enlaces de $C\equiv N$.

De manera general, en la caracterización de los compuestos mediante esta técnica espectroscópica se tienen las siguientes observaciones:

- Se encuentran bandas entre $3200-3400\text{ cm}^{-1}$ que corresponden a la vibración del grupo N-H de amina secundaria, lo que verifica la sustitución de la anilina correspondiente para la obtención de los derivados con grupos 9 anilino sustituidos en todos los casos.
- En todos los compuestos se observan bandas por arriba de 3000 cm^{-1} que pertenecen a enlaces de tipo C-H de carbonos sp^2 y por debajo de 3000 cm^{-1} que pertenecen a vibraciones C-H de carbonos sp^3 , además entre 1450 y 1600 cm^{-1} se observan bandas de vibración en enlaces $C=C$ aromáticos. Lo que corrobora la existencia del sistema tricíclico, así como de los grupos metilo.
- En todos los casos se observa una banda que pertenece a la vibración C-S alrededor de 1300 cm^{-1} , mientras que alrededor de 1230 cm^{-1} una vibración de tipo C-O-C, los cuales muestran la presencia de los grupos metiltio y metoxilo, respectivamente.
- Únicamente para el caso de los compuestos **IVh** y **IVi** se observa en 2229 y 2216 cm^{-1} las respectivas bandas características a la vibración del grupo nitrilo ($C\equiv N$).

5.1.5.2 Espectroscopía de RMN ^1H

Tabla 8. Desplazamientos químicos*, multiplicidad y constantes de acoplamiento** en los espectros de RMN ^1H de los compuestos finales 4' anilino sustituidos.



Compuesto R	IVa H	IVc 4'Cl	IVe 4'OCH ₃	IVg 4'CH ₃	IVi 4'CN
S-CH₃	2.41 (s)	2.44 (s)	2.37 (s)	2.30 (s)	2.51 (s)
O-CH₃	3.83 (s)	3.87 (s)	3.83 (s)	3.87 (s)	3.88 (s)
H-2'- H-6'	7.04 (d) J= 8.0	7.03 (dt) J= 8.8, 2.0	6.90 (d) J= 8.4	7.12 (d) J= 8.0	7.01 (dt) J= 8.8, 2.4
H-3'- H-5'	7.27 (t) J= 8.0	7.30 (dt) J= 8.8, 2.0	7.08 (d) J= 8.4	7.18 (d) J= 8.0	7.63 (dt) J= 8.8, 2.4
H-6	7.36 (dd) J= 9.4, 2.7	7.38 (dd) J= 9.2, 2.7	7.32 (dd) J= 8.8, 1.2	7.49 (dd) J= 9.2, 2.6	7.43 (dd) J= 9.2, 2.7
H-8	7.63 (d) J= 2.7	7.64 (d) J= 2.7	7.67 (d) J= 2.8	7.67 (m)	7.57 (d) J= 2.7
H-5	7.82 (d) J= 9.4	7.84 (d) J= 9.2	7.77 (d) J= 9.2		7.92 (d) J= 9.2
N-H	9.09 (sa)	9.17 (sa)	8.96 (sa)	9.95 (sa)	9.61 (sa)
Otros	H-4' 6.98 (t) J= 8.0		O-CH₃ 3.73 (s)	Ar-CH₃ 2.30 (s)	

* Las unidades se expresan en ppm, ** Se indican como J y las unidades se expresan en Hertz.

De manera general, de nuevo los compuestos de la tabla 8, presentan señales parecidas y a continuación se discuten los resultados encontrados en los respectivos espectros de RMN ^1H :



Zona alifática de los espectros de RMN ^1H (Tabla 8)

- Dos señales simples, una alrededor de 2.41 ppm que integra para tres protones la cual corresponde a los hidrógenos del grupo metiltilio y la otra alrededor de 3.85 ppm que también integra para tres protones y corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo ubicado en la posición 7 del triciclo.
- Para el caso de **IVe** y **IVg**, que presentan un grupo metilo de más en su estructura propuesta, también se observan las respectivas señales simples que integran para tres protones. En el caso de **IVe** esta señal se encuentra en 3.73 ppm, mientras que para **IVg** en 2.30 ppm, esta última se traslapa con la señal para su grupo metiltilio, lo cual originó una sola señal simple que integra para seis protones.

Zona aromática de los espectros de RMN ^1H (Tabla 8)

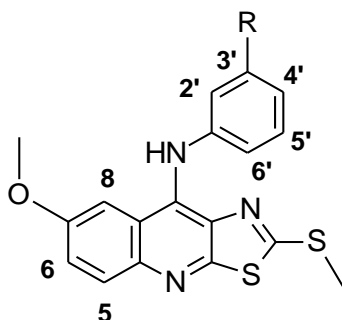
- Compuestos 4' sustituidos (**IVc**, **IVe**, **IVg**, **IVi**): Para los compuestos **IVe** y **IVg**, se observan dos señales dobles alrededor de 7.00-7.30 ppm con constantes de acoplamiento del tipo orto ($J= 8.0$ Hz) que integran para dos protones cada una, sin embargo para **IVc** y **IVi** se mantienen desplazamientos químicos similares, pero la multiplicidad observada es doble de triples con constantes de acoplamiento tanto de tipo orto, como meta ($J= 2.0$ Hz). En ambos casos la asignación de estas señales de acuerdo a la estructura general propuesta, corresponde a los protones del anillo de anilina. Para los compuestos 4' sustituidos se tienen dos protones equivalentes denominados 2' y 6', por otro lado los protones denominados 3' y 5' también resultan ser equivalentes de acuerdo a la simetría en esta parte de la molécula. El desdoblamiento doble con acoplamiento orto es coherente pues H-3' se encuentran en posición orto respecto a H-2' y H-5' con respecto a H-6'. En el caso del desdoblamiento doble de triples, se debe a que en los compuestos que lo presentan, además del acoplamiento orto presente ya mencionado, la interacción entre los núcleos H-3' y H-5', también entre H-2' y H-6', los cuales guardan una relación meta.



-
- Compuesto **IVa**, que es el único que carece de sustituyente en el anillo de anilina: presenta una señal triple en 6.98 ppm que integra para un protón, ésta corresponde al hidrógeno señalado como H-4' en el anillo de anilina, su constante J cuya magnitud es de 8 Hz indica un acoplamiento de tipo orto el cual es razonable debido a que tiene 2 protones vecinos (H-3' y H-5') y esto también repercute en la multiplicidad observada para esta señal. En 7.04 ppm existe una señal doble que integra para dos protones, la cual corresponde a los hidrógenos H-2' y H-6', ya que de acuerdo a la estructura resultan ser equivalentes, su constante de acoplamiento es de 8 Hz y concuerda pues los hidrógenos H-3' y H-5' se encuentran en relación orto, mientras la multiplicidad también es razonable pues estos núcleos al tener el mismo ambiente electrónico y producir una misma señal, el acoplamiento con H-3' y H-5' (que también son equivalentes) produce tal desdoblamiento. En 7.27 ppm se presenta una señal triple que integra para dos protones, corresponde a los núcleos de H-3' y H-5, la constante J de 8 Hz como ya se mencionó indica el acoplamiento de tipo orto tanto con H-4', H-2' y H-6', lo que también influye en la multiplicidad observada.
 - Para los protones en la parte del triciclo en las moléculas, todos los compuestos muestran las señales características descritas en el análisis del espectro de RMN ^1H del compuesto **III** (Espectro 5a): una señal doble de dobles alrededor de 7.40 ppm que corresponde a H-6, con dos constantes de acoplamiento, una de tipo orto (9.4 Hz) y otra de tipo meta (2.7 Hz). Una señal doble alrededor de 7.60 ppm que presenta una constante J de 2.7 Hz y corresponde a H-8 y una señal doble alrededor de 7.85 ppm con J=9.4 Hz, que corresponde a H-5. Esto resulta coherente, pues no se realizó ningún cambio estructural en esta parte de las moléculas al llevar a cabo la última reacción para la obtención de los productos finales.
 - Finalmente, para todos los compuestos se observa en sus espectros una señal simple ancha que integra para un protón entre 9.00 y 9.90 ppm, la que corresponde al hidrógeno enlazado al nitrógeno del grupo amino, la desaparición de estas señales se observa al realizar intercambio con D_2O .



Tabla 9. Desplazamientos químicos*, multiplicidad y constantes de acoplamiento** en los espectros de RMN ^1H de los compuestos finales 3' anilino sustituidos.



Compuesto	IVb	IVd	IVf	IVh	
	R	3'Cl	3'OCH ₃	3'CH ₃	3'CN
S-CH₃		2.39 (s)	3.43 (s)	2.43 (s)	
O-CH₃		3.87 (s)	3.87 (s)	3.82 (s)	3.89 (s)
H-6'	6.96 (m)	6.70 (m)	6.81 (m)	7.31 (ddd) J= 8.2, 2.4, 1.2	
H-4'				7.35 (dt) J= 7.7, 1.3	
H-2'	7.04 (t) J= 2.1		6.89 (t) J= 2.0	7.42 (m)	
H-5'	7.26 (t) J= 8.0	7.22 (t) J= 7.6			
H-6	7.40 (dd) J= 9.2, 2.7	7.45 (dd) J= 9.2, 2.6	7.36 (dd) J= 9.2,		
H-8	7.63 (d) J= 2.7	7.80 (d) J= 2.7	7.61 (d) J= 2.7	7.65 (d) J= 2.7	
H-5	7.86 (d) J= 9.2	7.86 (d) J= 9.2	7.82 (d) J= 9.2	7.88 (d) J= 9.2	
N-H	9.23 (sa)	9.77 (sa)	9.02 (sa)	9.36 (sa)	
Otros		O-CH₃ 3.70 (s)	Ar-CH₃ 2.25 (s)		

* Las unidades se expresan en ppm, ** Se indican como J y las unidades se expresan en Hertz.



Zona alifática de los espectros de RMN ^1H (Tabla 9)

- Dos señales simples, una alrededor de 2.41 ppm que integra para tres protones que corresponde a los hidrógenos del grupo metilto y la otra alrededor de 3.85 ppm que también integra para tres protones y que corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo localizado en la posición 7 del triciclo.
- Para el caso de **IVd** y **IVf**, que ambos compuestos presentan un grupo metilo adicional en su estructura, también se observan las respectivas señales simples que integran para tres protones. En el caso de **IVd** esta señal se encuentra en 3.73 ppm, mientras que para **IVf** en 2.25 ppm.

Zona aromática de los espectros de RMN ^1H (Tabla 9)

- Para el caso de los protones en el anillo de anilina, también se presentan desplazamientos químicos y multiplicidades muy parecidas. Entre 6.90-7.50 ppm, se observan señales múltiples en los espectros. En los compuestos **IVb**, **IVd** y **IVf**, las señales que pertenecen a los protones H-6' y H-4' se traslapan (señales doble de dobles y doble de doble de dobles), inclusive en **IVd** también se traslapa la señal de H-2'. En el caso de **IVb** y **IVf** se aprecia claramente una señal triple entre 6.90 y 7.00 ppm que corresponde a sus protones H-2' que tienen constantes de acoplamiento de tipo meta ($J = 2.0 \text{ Hz}$), esto resulta coherente, pues de acuerdo a la estructura propuesta, H-2' se encuentra meta a los núcleos de H-4' y H-6'. Otra señal bastante clara y común es una triple alrededor de 7.20 ppm con constante de acoplamiento de tipo orto ($J = 7.6 \text{ Hz}$) la cual integra para un protón, esta señal corresponde a H-5' pues se encuentra en posición orto con respecto a dos hidrógenos, H-6' y H-4'.
- Con respecto al compuesto **IVh**, las señales de H-6' y H-4' se observan definidas, en 7.31 ppm una señal doble de doble de dobles, que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de tipo orto y dos de tipo meta, por lo que esta señal corresponde a H-6' que se encuentra orto a H-5', meta a H-4' y H-2'. Por otra parte un doble de triples en 7.35 ppm, que



integra para un protón, con un acoplamiento de tipo orto y uno de tipo meta, esta señal corresponde a H-4' pues efectivamente se encuentra orto a H-5' y meta tanto a H-6' como a H-2'. Enseguida para este mismo espectro, ocurre un traslapamiento entre dos señales triples correspondientes a los protones H-2' y H-5', y una doble de dobles que corresponde a H-6 en el triciclo, con lo que se observa una señal múltiple en 7.42 ppm que integra para tres protones.

- Para los hidrógenos en la parte del triciclo en las moléculas, todos los compuestos muestran las señales características, descritas en el análisis del espectro de RMN¹H del compuesto **III** (Espectro 5a): una señal doble de dobles alrededor de 7.40 ppm que corresponde a H-6, con dos constantes de acoplamiento, una de tipo orto (9.2 Hz) y otra de tipo meta (2.7 Hz). Una señal doble alrededor de 7.60 ppm que presenta una constante J de 2.7 Hz y corresponde a H-8 y una señal doble alrededor de 7.85 ppm con J=9.4 Hz, que corresponde a H-5.
- Finalmente, para todos los compuestos se observa en sus espectros una señal simple ancha que integra para un protón entre 9.23 y 9.77 ppm, la que corresponde al hidrógeno enlazado al nitrógeno del grupo amino, la desaparición de estas señales se observa al realizar intercambio con D₂O

5.1.5.2 Espectrometría de Masas (EM)

Los espectros de masas para los compuestos finales, se obtuvieron mediante la técnica FAB, en todos los casos es posible apreciar al menos dos de los tres picos más característicos de cada compuesto. Los resultados en cuanto a los picos de los iones mencionados, con su respectiva abundancia relativa, se muestran en la Tabla 10.



Tabla 10. Resultados de la relación m/z y abundancia relativa de los picos encontrados para los iones moleculares característicos en los espectros de masas de los compuestos finales.

Compuesto	R	M ⁺	M ⁺ +1	M ⁺ +2
IVa	H	353 (22%)	354 (100%)	
IVb	3'Cl	388 (40%)	389 (14%)	390 (18%) ³⁷ Cl
IVc	4'Cl	388 (86%)	389 (24%)	390 (36%) ³⁷ Cl
IVd	3'OCH ₃	383 (12%)	384 (100%)	
IVe	4'OCH ₃	383 (2%)	384 (12%)	
IVf	3'CH ₃	367 (12%)	368 (64%)	
IVg	4'CH ₃	367 (15%)	368 (100%)	
IVh	3'CN	378 (21%)	379 (86%)	
IVi	4'CN	378 (23%)	379 (44%)	

Los valores de relación m/z de los iones M⁺ corresponden con el peso molecular esperado para todos los compuestos. Nuevamente se observa la especie M⁺+1 la cual se forma por la protonación de los compuestos, y finalmente para los derivados que presentan cloro en su estructura (**IVb** y **IVc**) también es posible apreciar la contribución isotópica de ³⁷Cl lo que genera el ión M⁺+2 en sus respectivos espectros.

5.2 Modelado Molecular

Las moléculas de los compuestos estudiados se construyeron a partir de fragmentos implementados en el programa Spartan'06 y se minimizó su energía mediante el método de mecánica molecular MMFF94.

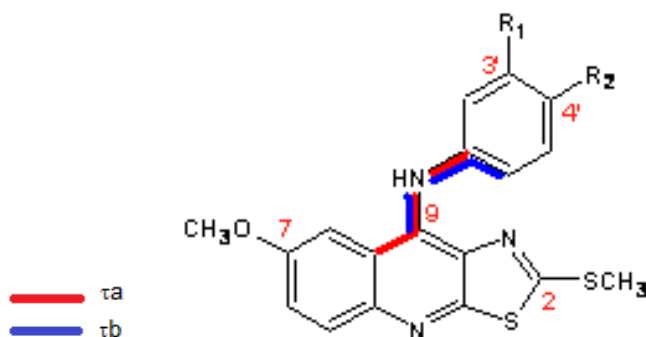
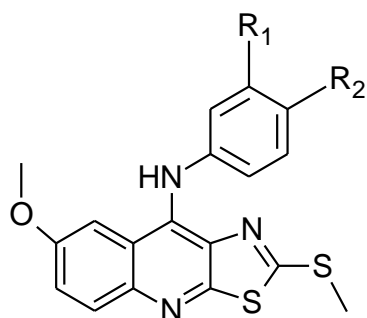


Figura 29. Descripción de los ángulos diedros para el análisis conformacional.

A continuación se realizó el análisis conformacional correspondiente, variando los ángulos diedros τ_a (formado por los átomos C8a-C9-N-C1') y τ_b (formado por C9-N-C1'-C2') (Figura 29).

El confórmero de menor energía para cada compuesto se seleccionó, se optimizó la geometría nuevamente y se calcularon las propiedades electrónicas: E_{HOMO} , E_{LUMO} , momento dipolar, Log P y PSA (Tabla 11) empleando el método de cálculo semiempírico AM1.

Tabla 11. Valores de ángulos diedrales y parámetros calculados con el método semiempírico AM1 de los derivados novedosos



IVa	R ₁ = H	R ₂ = H	IVf	R ₁ = CH ₃	R ₂ = H
IVb	R ₁ = Cl	R ₂ = H	IVg	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃
IVc	R ₁ = H	R ₂ = Cl	IVh	R ₁ = CN	R ₂ = H
IVd	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H	IVi	R ₁ = H	R ₂ = CN
IVe	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃			

Comp	τ_a (°)	τ_b (°)	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	PSA (Å ²)	Log P	Dipolo (Debye)
IVa	-66.30	4.11	-8.2071	-1.1319	32.6887	5.49	3.2949
IVb	-69.34	8.61	-8.3132	-1.2377	32.7187	6.04	3.6270
IVc	-68.41	7.28	-8.4830	-1.3687	48.1210	5.52	2.5283
IVd	-66.75	3.97	-8.1525	-1.1125	32.6901	5.97	2.1588
IVe	-63.35	2.81	-8.1020	-1.1012	39.9102	5.36	2.8890
IVf	-66.00	3.12	-8.3417	-1.2335	32.7075	6.04	3.2718
IVg	-65.51	2.67	-8.4399	-1.2962	48.1468	5.52	3.5416
IVh	-71.78	11.41	-8.1849	-1.1157	32.6906	5.97	5.0744
IVi	-70.61	11.16	-8.2406	-1.1844	39.8280	5.36	3.3243

*Dependiendo de la orientación del momento dipolar.

5.2.1 Valores de los ángulos diedro (τ_a y τ_b)

Los valores de ángulo diedro τ_a se encuentran en el intervalo de -63 a -72°, los compuestos con grupos electrodonadores presentan valores más altos de τ_a (-63 a -66), mientras que los compuestos con grupos electroattractores presentan valores más bajos de estos ángulos (-68 a -72).

Los valores del ángulo τ_b están alrededor de 2.8 a 11°; los compuestos con grupos electrodonadores presentan valores más bajos de τ_b (2.8 a 3.9°), mientras que los compuestos con grupos electroattractores presentan valores más altos de estos ángulos (1.2 a 11.4°). Tomando como referencia el sistema de coordenadas ilustrado en la Figura 30, en la mayoría de los casos, el anillo de anilina se ubica en el cuadrante -x,-y, -z, considerando al triciclo alineado a lo largo del eje X.

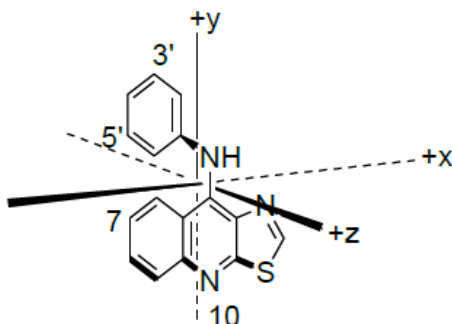


Figura 30. Sistema de referencia de la orientación espacial en los compuestos derivados anilino sustituidos de tiazolo[5,4-b]quinolina.

En publicaciones anteriores de compuestos análogos, con el fin de explicar la orientación ortogonal del anillo de anilina respecto al núcleo tricíclico, se encontró correlación entre el valor de este ángulo y el parámetro electrónico de Hammett (σ), por lo que se concluyó que el valor de ángulo diedro τ_a está influenciado por efectos electrónicos.⁴²

Tomando en consideración lo anterior, se realizó una regresión para determinar una posible correlación entre el valor de τ_a y la correspondiente constante de Hammett, de acuerdo a la naturaleza del sustituyente en el grupo anilino, con lo que se obtuvieron los siguientes resultados (Figura 31):

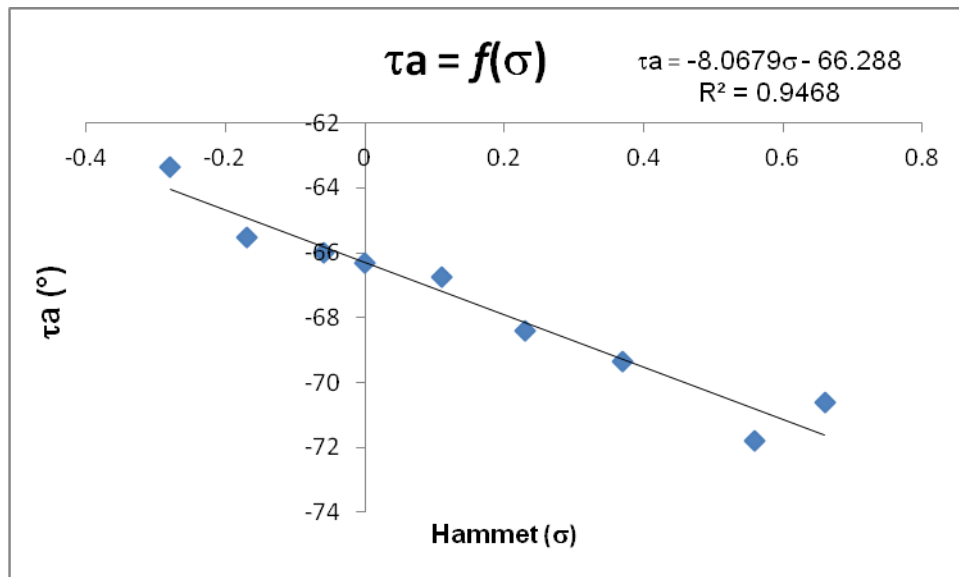


Figura 31. Correlación entre el ángulo τ_a y el parámetro electrónico de Hammett.

De la gráfica anterior, se deduce que existe una buena correlación entre los valores de ángulos diedro τ_a y el parámetro electrónico de Hammett ($r^2= 0.9468$) para los derivados de 9-anilino-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina, por lo tanto este ángulo también se encuentra influenciado por parámetros electrónicos, lo que repercute en la disposición espacial del anillo de anilina sustituido con respecto al núcleo tricíclico.

A continuación se presentan los valores de τ_a informados para los derivados análogos en comparación con los valores de estos ángulos calculados para los compuestos nuevos estudiados.

Tabla 12. Valores de los ángulos τ_a en los compuestos estudiados y sus análogos con H y F en posición 7 del triciclo.

Sustituyente en la anilina	Sustituyente en posición 7	τ_a (°)
<i>H</i>	OCH₃	-66.3
	F	-60.9
	H	-61.8
3'Cl	OCH₃	-69.3
	H	-64.6
4'Cl	OCH₃	-68.4
	H	-64.6
3'OCH₃	OCH₃	-66.8
	F	-62.4
	H	-63.2
4'OCH₃	OCH₃	-63.4
	F	-58.4
	H	-60.0
3'CN	OCH₃	-71.8
	F	-66.0
	H	-66.3
4'CN	OCH₃	-70.6
	F	-67.2
	H	-67.1
3'CH₃	OCH₃	-66.0
4'CH₃	OCH₃	-65.5

En los valores de τ_a mostrados en la Tabla 12, se nota al comparar los análogos correspondientes, que son menores para el caso de los derivados con flúor, seguidos de los que presentan hidrógeno y los mayores son aquellos de sustitución con grupo metoxilo en la posición 7. Estas diferencias no son muy grandes (de 2 a 4°). La orientación espacial de grupo anilino depende en mayor medida del tipo de sustituyente en este anillo y en menor medida del sustituyente en posición 7 del triciclo.

5.2.2 Valores de energía de los orbitales HOMO y LUMO

El valor de energía del HOMO y LUMO es una propiedad electrónica interesante, pues la interacción de los orbitales de frontera juega un papel importante en la estabilización de complejos ADN-intercalador.⁴² En la Tabla 13 se muestran los valores calculados para estos orbitales de frontera en los compuestos estudiados, así como en sus análogos con hidrógeno y flúor en posición 7.

Tabla 13. Valores energéticos del HOMO y LUMO en los compuestos estudiados y sus análogos con H y F en posición 7 del triciclo.

Sustituyente en la anilina	Sustituyente en posición 7	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)
<i>H</i>	OCH_3	-8.2071	-1.1319
	F	-8.2812	-1.2490
	H	-8.1929	-1.0978
<i>3'Cl</i>	OCH_3	-8.3132	-1.2377
	H	-8.3269	-1.2085
<i>4'Cl</i>	OCH_3	-8.4830	-1.3687
	H	-8.3010	-1.2130
<i>3'OCH₃</i>	OCH_3	-8.1525	-1.1125
	F	-8.2981	-1.2551
	H	-8.2095	-1.1038
<i>4'OCH₃</i>	OCH_3	-8.1020	-1.1012
	F	-8.1733	-1.2143
	H	-8.1371	-1.0973
<i>3'CN</i>	OCH_3	-8.1849	-1.1157
	F	-8.5381	-1.4596
	H	-8.4384	-1.3072
<i>4'CN</i>	OCH_3	-8.2406	-1.1844
	F	-8.5720	-1.5062
	H	-8.4712	-1.3560
<i>3'CH₃</i>	OCH_3	-8.3417	-1.2335
<i>4'CH₃</i>	OCH_3	-8.4399	-1.2962

El valor de energía del HOMO se mantiene alrededor de -8 eV (oscila entre -8.5 a -8.1 eV) para todos los compuestos estudiados. Comparando los compuestos que se diferencian en el sustituyente de la posición 7 en el triciclo y mantienen el mismo sustituyente en el grupo anilino, para los compuestos con H, Cl, y OCH_3 se observa que la incorporación de un grupo metoxilo en la posición 7 no afecta



considerablemente este valor energético, se mantiene prácticamente igual. Sin embargo en los compuestos con grupos CN en el anilino, al incorporar un grupo metoxilo en posición 7 existe un ligero aumento en la energía (0.3 eV) comparado con sus análogos fluorados y 0.2 eV respecto a sus análogos con hidrógeno. En el caso de los compuestos con grupo CH₃ en el anilino, no existen análogos estudiados con los cuales compararlos, sin embargo los valores energéticos se mantienen en el mismo intervalo a los mencionados anteriormente.

Por otra parte, los valores energéticos del LUMO se mantienen alrededor de -1 eV (oscilan entre -1.3 a -1.1 eV); realizando una comparación similar, los compuestos con grupo metoxilo en posición 7 y con H, Cl, OCH₃ en el anilino, presentan un ligero aumento en el valor del LUMO comparados con sus análogos fluorados, sin embargo, siguen siendo menores al de sus análogos con hidrógeno. Para el caso de los compuestos con CN en el anilino, también presentan valores más altos de energía (0.4 eV más comparados con sus análogos fluorados) y también más altos respecto a sus análogos con hidrógeno (0.2 eV). Los compuestos con grupos CH₃ en el anilino presentan valores energéticos de similar magnitud a los primeros mencionados.

Las energías del HOMO y LUMO son una medida aproximada tanto de la donación como de la aceptación de densidad electrónica en una molécula^{52,53}. Los valores calculados de la energía para los orbitales LUMO en los derivados estudiados presentan un signo negativo, esto significa que es muy probable que a través de este orbital, los compuestos puedan interactuar con el HOMO del ADN o alguna otra macromolécula involucrada en la actividad citotóxica de los compuestos. Con esto se presume que todos los compuestos quizás formen complejos por intercalación estables con el ADN, al ser el LUMO el orbital responsable de interactuar con el HOMO del ADN, pero estos complejos serán más inestables comparados con el de sus análogos con flúor, pues entre menor es esta energía, puede unirse mejor un intercalante al ADN y esto no se observó al introducir un grupo metoxilo en posición 7, al contrario el valor energético del LUMO fue más alto en todos los casos.

Los valores de energía del HOMO y LUMO están relacionados con la naturaleza del sustituyente en anillo de anilina, los compuestos con grupos CN son los que presentan evidentes cambios en cuanto a la magnitud de estos valores.

En general, al analizar las distribuciones de los respectivos orbitales moleculares, se observa que la zona del triciclo en todos los compuestos es la que da mayor contribución. Para el caso de los derivados 4'Cl, 4'CH₃ y 4'CN se observa una ligera contribución por parte de los grupos sustituidos en el anillo anilino (Figura 32).

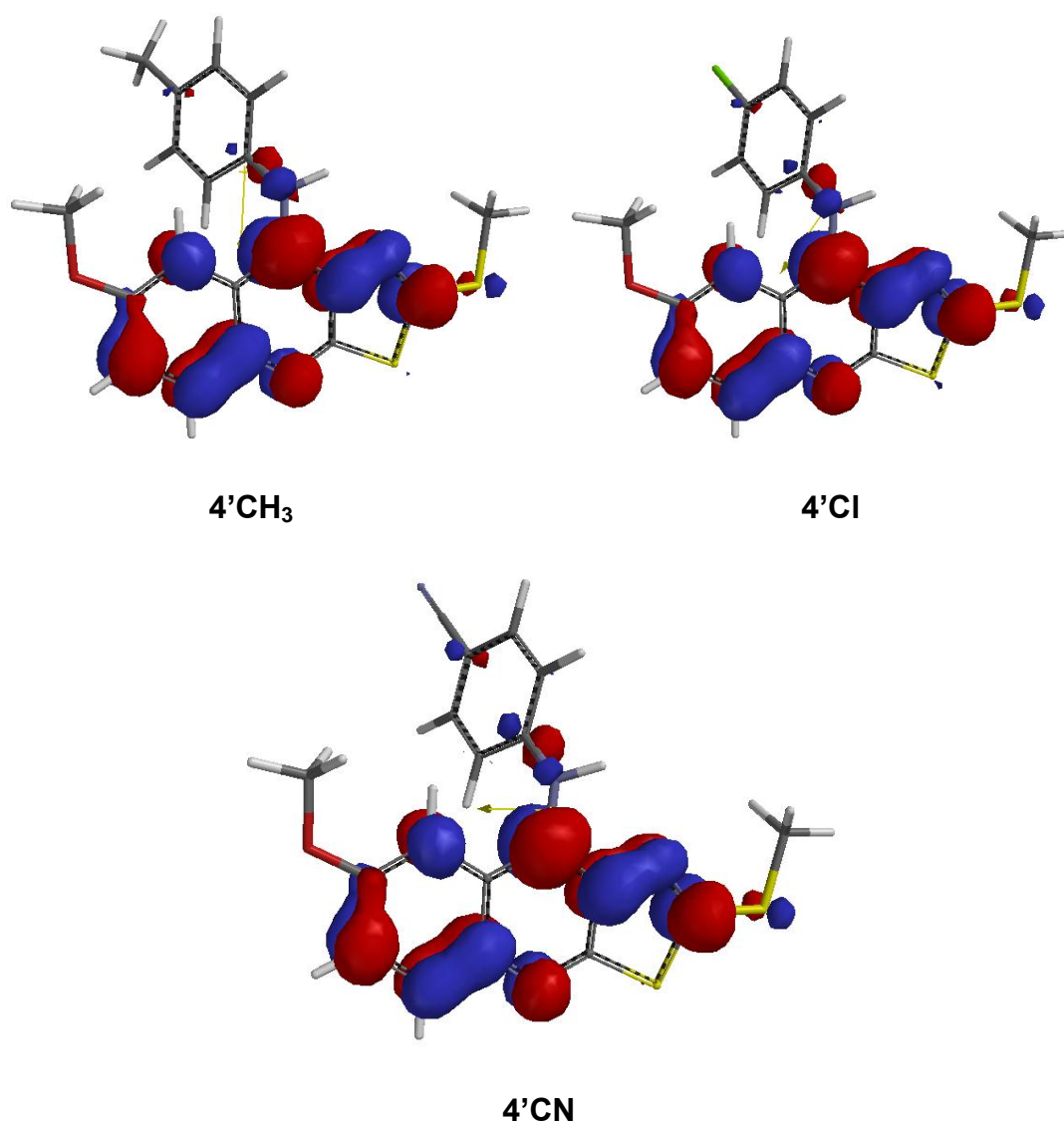


Figura 32. Distribución de los orbitales LUMO en los compuestos 4'CH₃, 4'Cl y 4'CN.

Esto resulta interesante, pues quizá esto tenga repercusión sobre la actividad citotóxica, debido a esta característica, que los hace diferentes comparados con el resto de los compuestos de la serie.

5.2.3 Momento dipolar

El momento dipolar fue una propiedad que ya se había estudiado para los derivados análogos y otras series de compuestos y se encontró que los valores del momento dipolar deben ser menores a 3 debye y la orientación hacia la posición 10 o 3' sobre el eje y, según la Figura 33, lo que correlaciona con los compuestos que presenten actividad citotóxica.⁴²

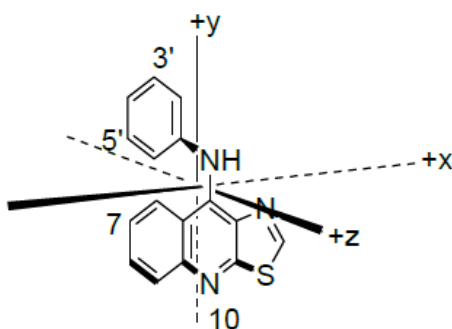


Figura 33. Sistema de referencia de la orientación del momento dipolo.

Con lo anterior, se obtuvo una clasificación de compuestos de acuerdo a su dirección del momento dipolo, grupos A, B, C, D, ubicándose en los grupos A y C los que presentan actividad citotóxica (Figura 34).

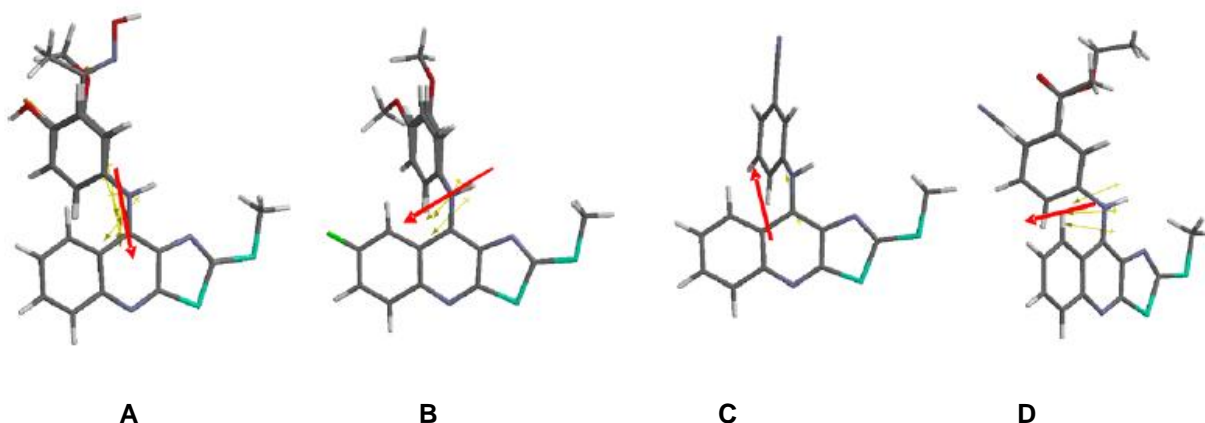


Figura 34. Grupos de compuestos informados, que dependiendo del dipolo, se establece la predicción de su actividad citotóxica.



En la Tabla 14 se enlistan los valores de momento dipolar calculados para los compuestos estudiados, así como los valores informados para sus análogos con flúor e hidrógeno en posición 7

Tabla 14. Valores calculados de momento dipolar en los compuestos estudiados y sus análogos con H y F en posición 7 del triciclo.

Sustituyente en la anilina	Sustituyente en posición 7	Momento dipolar (Debye)	Clasificación (Grupo)
<i>H</i>	OCH₃	3.2949	B
	F	2.7750	B
	H	2.6069	A
<i>3'Cl</i>	OCH₃	3.6270	B
	H	1.0670	A
<i>4'Cl</i>	OCH₃	2.5283	B
	H	1.7710	A
<i>3'OCH₃</i>	OCH₃	2.1588	B
	F	2.9116	B
	H	3.0656	A
<i>4'OCH₃</i>	OCH₃	2.8890	B
	F	2.5061	B
	H	1.8501	A
<i>3'CN</i>	OCH₃	5.0744	B
	F	2.9112	D
	H	1.4718	C
<i>4'CN</i>	OCH₃	3.3243	C
	F	4.3856	D
	H	3.0940	D
<i>3'CH₃</i>	OCH₃	3.2718	B
<i>4'CH₃</i>	OCH₃	3.5416	A

Observando los resultados de la Tabla 14, para los nuevos derivados con un grupo metoxilo en posición 7, en cuanto al momento dipolo, que es una de las fuerzas determinantes para que inicie el proceso de intercalación con el ADN, los compuestos estudiados se agrupan en tres categorías (Figura 35), en la primera de estas **(1)** la presentan la mayoría de los compuestos (sustituyentes en el anilino con H, 3'Cl, 4'Cl, 3'OCH₃, 4'OCH₃, 3'CN y 3'CH₃) y corresponde a la clasificación B según lo previamente informado, en donde se observa el dipolo orientado hacia el anillo bencenoide (plano -x, -y en el sistema de referencia). En la categoría **(2)**

se encuentra el compuesto que contiene el grupo 4'CN, el cual presenta una orientación de momento dipolar hacia la dirección -z (precisamente donde se ubica el grupo nitrilo) y pertenece al grupo C ya referido, mientras que en la categoría **(3)** se encuentra el compuesto con el grupo 4'CH₃, la dirección del dipolo es hacia -y por lo que se clasifica dentro del grupo A también ya referido.

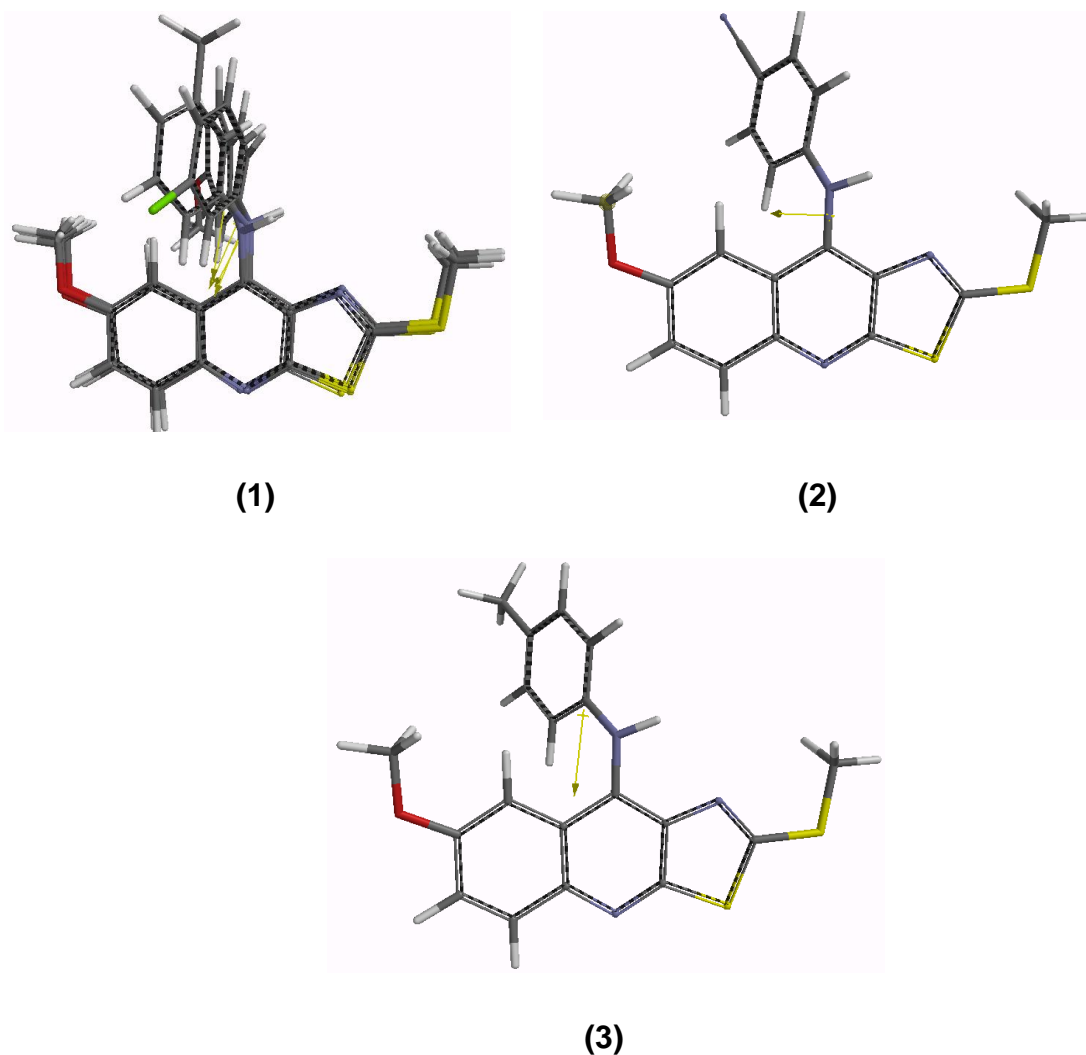


Figura 35. Representaciones de los compuestos estudiados en donde se muestra la orientación del dipolo.

Con base en lo anterior, teóricamente, los únicos compuestos que cumplen con la orientación de momento dipolar adecuada para que *a priori* presenten actividad citotóxica son el 4'CN y 4'CH₃, sin embargo la magnitud de estos vectores es



mayores a 3 debye, por lo que esto los haría no tan citotóxicos, comparados con los compuestos previamente informados.

La incorporación de un grupo metoxilo en posición 7 en el triciclo modifica el valor de magnitud del momento dipolar comparando con los respectivos análogos con flúor e hidrógeno. En el caso de los compuestos con sustituyentes en el anilino H, 3'OCH₃ y 4'OCH₃, los compuestos con grupo metoxilo en comparación con los de flúor en posición 7, sufren ligeras modificaciones en cuanto a la magnitud del dipolo, pero la dirección no se ve modificada (grupo B en la clasificación), al contrario, comparándolos con sus análogos con hidrógeno en 7 existe un cambio en la dirección del dipolo evidente pues todos se ubican en la categoría A, por lo que la posición 7 en el triciclo de tiazolo[5,4-b]quinolina resulta un lugar clave en la molécula para que la densidad electrónica se distribuya generando la dirección del dipolo correspondiente.

Otra observación interesante es que la presencia de átomos electronegativos en la posición 7 (Flúor y Oxígeno) del triciclo, genera un momento dipolar con dirección hacia esos átomos en compuestos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina, esto último también resulta evidente para los compuestos derivados con 3'Cl y 4'Cl que se pueden comparar con sus análogos con hidrógeno en posición 7.

En los compuestos 3'CN y 3'CH₃ sustituidos se observa, de nuevo, el mismo comportamiento mencionado anteriormente con respecto a la dirección del dipolo (pertenecen al grupo B), sin embargo los 4'CN y 4'CH₃ sustituidos pertenecen a otros grupos de acuerdo a la clasificación. Por lo que los grupos metilo y nitrilo en la posición 4 del anilino juegan un papel importante en la distribución de la densidad electrónica en sus moléculas y el efecto que producen es más importante que aquel del sustituyente metoxilo en posición 7.

5.2.4 Log P y Área Polar Superficial (PSA)

Los valores de área polar superficial (PSA) y Log P son parámetros que han sido utilizados para obtener modelos QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) que correlacionen la actividad citotóxica con estos parámetros

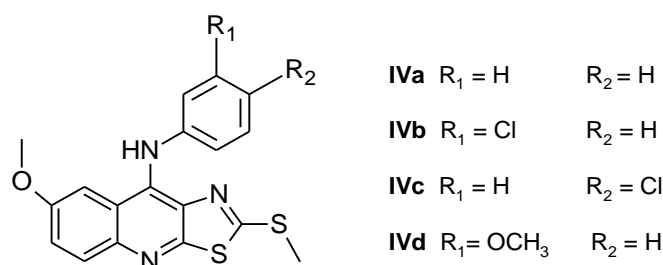
electrónicos, además se encontró que esto se relaciona con la capacidad de los compuestos de atravesar las membranas biológicas lo que a su vez favorece la citotoxicidad.⁴²

Los resultados obtenidos para estos parámetros en los compuestos estudiados, parecen favorables, pues se requieren valores bajos de PSA (menores a 50 \AA^2) y altos de Log P (mayores a 5.0) para tener una actividad citotóxica efectiva, lo cual lo cumplen estos nuevos compuestos.

5.3 Actividad citotóxica

En este trabajo, cuatro de los compuestos estudiados (**IVa**, **IVb**, **IVc** y **IVd**) fueron evaluados sobre las líneas celulares HeLa (cáncer cérvico uterino) y K-562, (leucemia mielógena), esto se llevó a cabo en el Departamento de Biología de la Facultad de Química de la UNAM, utilizando el ensayo MTT. Con esto se determinó su actividad citotóxica calculando el parámetro Concentración Inhibitoria 50 (CI_{50}), el cual se define como la concentración necesaria para inhibir el 50 % del crecimiento en las células tumorales. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados de actividad citotóxica CI_{50} (μM) de algunos de los compuestos estudiados.



Compuesto	HeLa	K-562
IVa	Sin actividad	Sin actividad
IVb	95.3 ± 7.1	86.5 ± 10.31
IVc	Sin actividad	73.29 ± 13.22
IVd	91.5 ± 5.2	Sin actividad
m-AMSA	9.5	19.9



De los resultados mostrados, es evidente que ninguno de estos compuestos sintetizados muestra una actividad citotóxica destacable, e inclusive algunos no presentaron la citotoxicidad, como el caso del compuesto **IVa** que no tiene sustituyente en el grupo anilino. Estos resultados al compararlos con los valores de Cl_{50} del compuesto de referencia m-Amsa (compuesto utilizado en la quimioterapia) se observa que la citotoxicidad no supera al compuesto utilizado ya como tratamiento contra estos tipos de cáncer.

A continuación se presenta la comparación de la actividad biológica de los compuestos mencionados en esta parte del trabajo con respecto a sus análogos con flúor e hidrógeno en posición 7 del triciclo (Tabla 16):

Tabla 16. Comparación de la actividad citotóxica de los compuestos estudiados y sus análogos con H- y F- en posición 7 del triciclo.

Sustituyente en la anilina	Sustituyente en posición 7	HeLa Cl_{50} (μ M)	K-562 Cl_{50} (μ M)
<i>H</i>	OCH_3	Sin actividad	Sin actividad
	H	>80	>80
	F	>80	>80
<i>3'Cl</i>	OCH_3	>80	86.5
	H	69.4	80.3
<i>4'Cl</i>	OCH_3	Sin actividad	73.29
	H	>80	79.5
<i>3'OCH₃</i>	OCH_3	>80	Sin actividad
	H	25.3	22.17
	F	15.8	22.5
m-Amsa		9.5	19.9

Los compuestos con un grupo anilino son los que tienen la peor actividad biológica, al presentar los Cl_{50} más altos (>80 μ M), la incorporación de un grupo metoxilo en posición 7 del triciclo, desfavorece en gran medida, pues se pierde totalmente la citotoxicidad.

Para los derivados con cloro y metoxilo en el grupo anilino, es también evidente que la incorporación del grupo electrodonador en la posición 7 del triciclo desfavorece la actividad citotóxica de los compuestos evaluados.



Un hecho significativo resulta de la comparación de actividad entre los derivados con un grupo 3'-metoxilo. El compuesto que carece de sustituyente en la posición 7 muestra regular actividad citotóxica, pero la incorporación del átomo de flúor la mejora o la mantiene, dependiendo de la línea celular, sin embargo cuando el sustituyente es el grupo metoxilo se disminuye la actividad sensiblemente o es inactivo.

Una posible explicación a lo anterior, es a través de los resultados obtenidos en el estudio de modelado molecular de los compuestos.

Como ya se mencionó, la comparación de los valores del ángulo dihedral τ_a entre compuestos análogos con los del presente estudio, no presenta grandes diferencias, por lo que éste no sería un parámetro importante que justifique los cambios observados en la actividad biológica.

Los valores energéticos de los orbitales de frontera HOMO y LUMO se ven ligeramente afectados, dependiendo del sustituyente en el triciclo, especialmente el valor del LUMO.

Para derivados con grupo metoxilo en la posición 7, existe un ligero incremento en el valor energético de este orbital molecular comparado con sus análogos fluorados, esto significa que los complejos por intercalación con el ADN serán menos estables en comparación con los primeros, y en consecuencia se puede especular que serán menos citotóxicos, y es así como se comporta **IVd** (3'OCH₃).

Los derivados con hidrógeno en posición 7 muestran valores iguales o ligeramente más altos en comparación con los derivados 7-metoxi, por lo que la citotoxicidad de estos últimos debería ser mayor o similar a los análogos con hidrógeno, esto se cumple para el caso de **IVc** (4'Cl) pues la citotoxicidad es muy parecida entre análogos. Para el caso de **IVb** (3'Cl) en la línea celular HeLa se nota una disminución importante en la citotoxicidad, mientras que en la línea celular K-562 no existen cambios significativos. Aparentemente este parámetro sería uno de los que modularían la citotoxicidad, pero se requieren más estudios y análogos para determinar la influencia del mismo.



Por otra parte, al analizar el momento dipolar como una propiedad que también influye en la citotoxicidad de los compuestos, como ya se mencionó, los nuevos compuestos se agruparon de acuerdo a la clasificación previamente reportada para otros análogos, perteneciendo todos al grupo B, con lo que la predicción fue que los compuestos novedosos no presentarían citotoxicidad o bien ésta sería muy baja, pues la orientación de momento dipolar no es la adecuada, esto aparentemente fue cierto, pues los compuestos no presentaron actividad o fue muy baja.

Otra observación importante es que los derivados que no tienen sustituyentes en el anillo de anilina, no presentan actividad citotóxica, independientemente del grupo que esté presente en la posición 7 del triciclo (H, F ó OCH₃). Por lo que esto refuerza la idea que es necesario algún grupo que interactúe con alguna zona en particular del supuesto sitio de acción.

Cabe señalar que es importante evaluar todos los compuestos de la serie de derivados de 9-anilino-2-metil-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IVa-IVi**), y con esto esclarecer de manera más precisa la posible influencia del grupo metoxilo en posición 7 del triciclo, pues hasta ahora únicamente se tiene una idea somera, al sólo haberse evaluado cuatro compuestos. La evaluación de la serie completa también permitiría saber si los compuestos **IVg** (4'CH₃) y **IVi** (4'CN) efectivamente son los únicos que presentarían actividad citotóxica favorable ya que se presume que su momento dipolar muestra la orientación adecuada. Todo esto permite enriquecer el modelo teórico para este tipo de compuestos y así corroborar cuales son los parámetros electrónicos que en efecto intervienen sobre la actividad citotóxica.



6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Reactivos y equipo

Las materias primas utilizadas se adquirieron comercialmente en grado reactivo.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina analítica y se utilizaron placas de vidrio recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Aldrich), para su visualización se empleó luz UV. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (70-230 mesh, Merck). Los sistemas de elución empleados se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Sistemas de elución empleados.

SISTEMA	DISOLVENTES	PROPORCIÓN
I	Hexano/AcOEt	7:3
II	Hexano/ AcOEt	8:2
III	CHCl ₃ /MeOH	8:2
IV	CHCl ₃ /MeOH	9:1

Los puntos de fusión se determinaron con aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de Infrarrojo (FTIR) se obtuvieron en pastilla (KBr) con un espectrofotómetro Nicolet FT-5SX, las unidades que se reportan para el número de onda son cm⁻¹.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ¹H) se obtuvieron con el aparato Varian VxR-300S (400 MHz), se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolventes dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) o cloroformo deuterado (CDCl₃). Los desplazamientos químicos se reportan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz

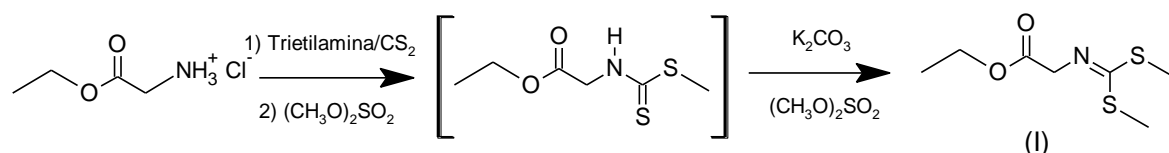


(Hz), la multiplicidad de las señales se expresa como: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), doble de doble (dd), doble de doble de doble (ddd), doble de triple (dt), múltiple (m), simple ancha (sa).

Los espectros de masas (EM) se obtuvieron con el equipo JOEL Sx102 mediante la técnica FAB y se utilizó como matriz alcohol 3-nitrobencílico y en otros casos glicerol. El ión molecular se indica como M^+ . La nomenclatura se indica como $m/z = \text{masa/carga}$, asociada con su respectiva abundancia relativa.

6.2 Descripción de la síntesis

6.2.1 Síntesis de N-((Etoxicarbonil)metil)iminoditiocarbamato de dimetilo (I)

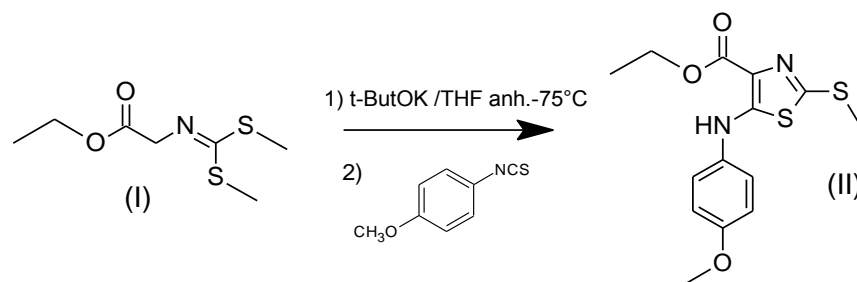


En un matraz de tres bocas acondicionado con termómetro, refrigerante y embudo de adición, se mezclaron 200 mL de cloroformo con 40.0 g (0.288 mol) de clorhidrato de glicinato de etilo, la suspensión se agitó vigorosamente empleando agitación mecánica. Posteriormente, se adicionaron 64.5 mL (0.6 mol) 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 una 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 disolución resultante se lavó con agua destilada, posteriormente el cloroformo se eliminó por destilación a presión reducida obteniéndose como residuo un aceite blanquecino, el cual se disolvió en 300 mL de acetona. A esto último, se le agregó lentamente una disolución 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 seis horas, después de este tiempo se retiró el calentamiento, dejando enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y continuando la agitación durante 18 horas.

Transcurrido este tiempo se eliminó la acetona a presión reducida, con lo que se obtuvo un aceite color ámbar, el cual se purificó por destilación a presión reducida, colectándose la fracción que destiló entre 145-160°C (0.1 mm Hg). Se obtuvieron 44.0 g (0.212 mol, 73%) de un líquido incoloro y viscoso con un R_f de 0.4 (Sistema I, Tabla 20), sus constantes espectroscópicas y espectrométricas ya han sido previamente reportadas.⁴⁶

6.2.2 Síntesis de 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-metoxifenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II)



En un matraz de tres bocas, bajo condiciones anhidras y con atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6.34 g (56 mmol) de *ter*-butóxido de potasio en 200 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro. La suspensión formada se enfrió a -75°C en un baño de hielo seco y acetona, se transfirió mediante cánula una disolución de 8.0 g (38 mmol) del compuesto I en 25 mL de THF anhidro, se adicionó por goteo lentamente, terminado esto; la disolución se dejó agitar por 90 minutos, manteniendo la misma temperatura.

Después, se adicionó por goteo una disolución de 5.0 g (30 mmol) de 1-isotiocianato-4-metoxibenceno en 15 mL de THF anhidro, cuidando que la temperatura se mantuviera en -75°C, terminado esto se dejó agitar por 2 horas más y después se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura se acercó a -10°C, se formó un precipitado color blanco.

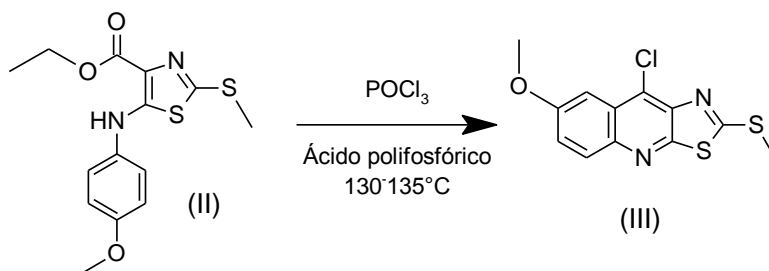
La suspensión formada se dejó en agitación a temperatura ambiente por 16 horas. Posteriormente la suspensión se vertió sobre 1600 mL de agua destilada con agitación constante, con lo que se formó un precipitado el cual se separó y se secó por succión. No fue necesaria la posterior purificación, ya que la pureza del

crudo de reacción fue satisfactoria para continuar con el siguiente paso. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **II** se presenta a continuación en la Tabla 18.

Tabla 18. Características del compuesto **II**.

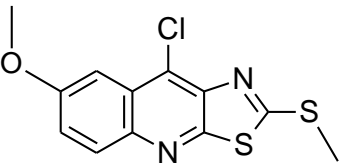
ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color blanco.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 7.2 g (74 %).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 89-90°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.57 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 1)</p>	<p>3303 (N-H), 2970, 2930 (C-H), 1656 (C=O), 1507, 1540, 1607 (aromáticos), 1241 (C-O-C), 1187 (C-S).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 2, 2a y 2b)</p>	<p>1.27 (t, J= 7.04 Hz, 3H) CH₃; 2.54 (s, 3H) SCH₃; 3.72 (s, 3H) OCH₃; 4.26 (c, J= 7.04 Hz, 2H) CH₂; 6.93 (dt, J= 9.2, 2.4 Hz, 2H) H-2, H-6; 7.27 (dt, J= 9.2, 2.4 Hz, 2H) H-3, H-5; 9.27 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 3)</p>	<p>324 (M⁺, 100%), 325 (MH⁺, 62%).</p>

6.2.3 Síntesis de 9-cloro-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (III)

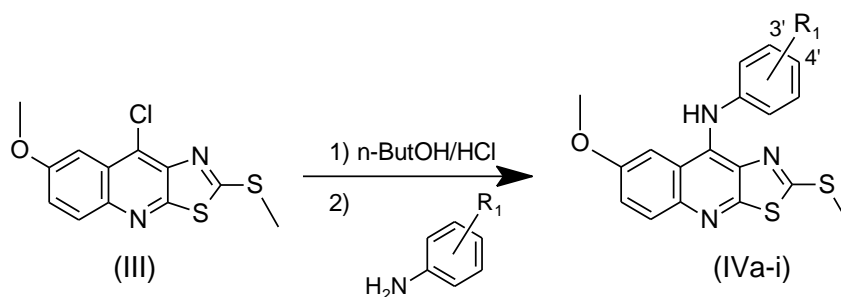


En un matraz bola de 25 mL se colocaron 3.24 g (10 mmol) del compuesto II, 710 mg (6 mmol) de ácido polifosfórico y 3 mL (12 mmol) de oxiclورو de fósforo. La mezcla de reacción se calentó, con agitación constante hasta alcanzar un reflujo suave manteniendo la temperatura entre 130-135°C durante tres horas. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregaron 10 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite oscuro obtenido, precipitó un sólido color café, la suspensión se vertió sobre 20 mL de agua y se ajustó el pH a 7, con disolución saturada de NaHCO₃. El precipitado café se separó por filtración al vacío y se secó por succión. El crudo se purificó por recristalización de etanol con carbón activado. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto III se presenta a continuación en la Tabla 19.

Tabla 19. Características del compuesto III.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color blanco.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 2.7 g (92 %).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 204-205°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.65 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 4)</p>	<p>3010 (=C-H), 2939, 2982 (C-H), 1451, 1489, 1621 (aromáticos), 1300 (C-S), 1227 (C-O-C), 1014 (Ar-Cl).</p>
<p><u>RMN ¹H (CDCl₃, δ)</u> (Espectro 5 y 5a)</p>	<p>2.89 (s, 3H) SCH₃; 4.02 (s, 3H) OCH₃; 7.41 (dd, J= 9.2, 2.8 Hz, 1H) H-6; 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H) H-8; 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H) H-5.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 6)</p>	<p>297 (M⁺, 18%), 299 (M⁺+2, 7%).</p>

6.2.4 Procedimiento general de síntesis de los derivados de 9-anilino-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa-i).



En un matraz de fondo redondo de una boca de 25 mL se colocaron 300 mg (1 mmol) del compuesto **III** y se suspendieron en 8 mL de *n*-butanol, se agregaron dos gotas de HCl concentrado y se dejó agitar por 10 minutos. Al término de este tiempo se agregaron 2 mmol de la anilina sustituida correspondiente y se calentó a reflujo vigoroso (106°C) entre ocho y diez horas para los compuestos **IVa-g** y entre veinticuatro y veintiséis horas para los compuestos **IVh-IVi**. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se realizó uno de los dos procedimientos descritos a continuación:

i) Si el tamaño de partícula de la suspensión era adecuado para lograr filtrar al vacío, se efectuó dicha acción y se dejó secar por succión. El crudo se resuspendió en 15 mL de agua destilada y se ajustó el pH a 8 con disolución de Na₂CO₃ al 10%, nuevamente se filtró al vacío y se dejó secar.

ii) Si el tamaño de partícula de la suspensión era demasiado pequeño y atravesaba el papel filtro, se procedió a verter la mezcla de reacción sobre 50 mL de agua y se dejó agitando varias horas hasta lograr la disgregación del producto en crudo, después se ajustó el pH a 1 con disolución de HCl al 10% con lo que se obtuvo un tamaño de partícula adecuado para no atravesar el papel filtro. Se filtró al vacío y se dejó secar por succión. El crudo se resuspendió en 15 mL de agua destilada y se ajustó el pH a 8 con disolución de Na₂CO₃ al 10%, nuevamente se filtró al vacío y se dejó secar.

9-anilino-2-metiltio-7-(metoxi)tiазolo[5,4-*b*]quinolina (IVa).

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(i) utilizando como reactivos el compuesto III y anilina. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de ocho horas y el producto en crudo se purificó por cromatografía en columna abierta. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto IVa se presenta a continuación en la Tabla 20.

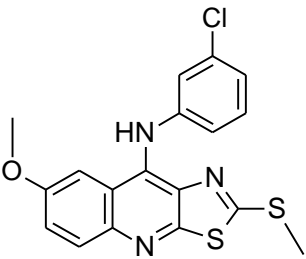
Tabla 20. Características del compuesto IVa.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color amarillo.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 26 mg (13 %).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 209-211°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.66 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 7)</p>	<p>3216 (N-H), 3085 (=C-H), 2990, 2926 (C-H), 1450, 1467, 1494, 1534, 1600 (aromáticos), 1301 (C-S), 1231 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 8 y 8a)</p>	<p>2.41 (s, 3H) SCH₃; 3.83 (s, 3H) OCH₃; 6.98 (t, J= 8.0 Hz, 1H) H-4'; 7.04 (d, J= 8.0 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.27 (t, J= 8.0 Hz, 2H) H-3', H-5'; 7.36 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H) H-6; 7.63 (d, J= 2.7 Hz, 1H) H-8; 7.82 (d, J = 9.4 HZ, 1H) H-5; 9.09 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 9)</p>	<p>353 (M⁺, 22%), 354 (MH⁺, 100%).</p>

9-[(3-clorofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVb)

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(i) utilizando como reactivos el compuesto **III** y 3-(cloro)anilina. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de diez horas y el producto en crudo se purificó por cromatografía en columna abierta. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **IVb** se presenta a continuación en la Tabla 21.

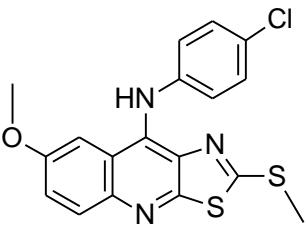
Tabla 21. Características del compuesto IVb.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color amarillo.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 170 mg (85 %).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 190-191°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.62 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 10)</p>	<p>3219 (N-H), 3070, 3039 (=C-H), 2994, 2964, 2924 (C-H), 1416, 1447, 1575, 1597 (aromáticos), 1298 (C-S), 1232 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 11 y 11a)</p>	<p>2.47 (s, 3H) SCH₃; 3.87 (s, 3H) OCH₃; 6.96 (m, 2H) H-6', H-4'; 7.04 (t, J= 2.1 Hz, 1H) H-2'; 7.26 (t, J= 8.0 Hz, 1H) H-5'; 7.40 (dd, J= 9.2, 2.7 Hz, 1H) H-6; 7.63 (d, J= 2.7 Hz, 1H) H-8; 7.86 (d, J= 9.2 Hz, 1H) H-5; 9.23 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 12)</p>	<p>388 (M⁺, 40%), 390 (M⁺+2, 18%).</p>

9-[(4-clorofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVc)

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(i) utilizando como reactivos el compuesto **III** y 4-(cloro)anilina. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de diez horas y el producto en crudo se purificó por cromatografía en columna abierta. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **IVc** se presenta a continuación en la Tabla 22.

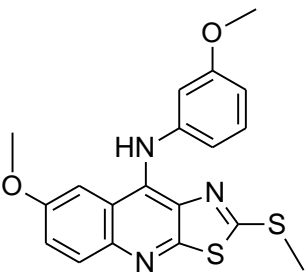
Tabla 22. Características del compuesto IVc.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color amarillo.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 25 mg (12 %).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 108-110°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.62 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 13)</p>	<p>3219 (N-H), 3080, 3170 (=C-H), 2994, 2955, 2926 (C-H), 1421, 1465, 1489, 1531 (aromáticos), 1304 (C-S), 1231 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 14 y 14a)</p>	<p>2.44 (s, 3H) SCH₃; 3.87 (s, 3H) OCH₃; 7.03 (dt, J= 8.8, 2.0 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.30 (dt, J= 8.8, 2.0 Hz, 2H) H-3', H-5'; 7.38 (dd, J= 9.2, 2.7 Hz, 1H) H-6; 7.64 (d, J= 2.7 Hz, 1H) H-8; 7.84 (d, J= 9.2 Hz, 1H) H-5; 9.17 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 15)</p>	<p>388 (M⁺, 86%), 390 (M⁺+2, 36%).</p>

9-[(3-metoxifenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVd).

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(i) utilizando como reactivos el compuesto **III** y 3-(metoxi)anilina. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de ocho horas. No fue necesaria la posterior purificación, pues el producto se obtuvo puro al terminar la reacción. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **IVd** se presenta a continuación en la Tabla 23.

Tabla 23. Características del compuesto IVd.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color amarillo.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 232 mg (61%).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 150-151°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.56 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 16)</p>	<p>3250 (N-H), 3058, 3111 (=C-H), 2933, (C-H), 1468, 1499, 1541, 1585 (aromáticos), 1298 (C-S), 1233 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 17 y 17a)</p>	<p>2.39 (s, 3H) SCH₃; 3.70 (s, 3H) OCH₃; 3.87 (s, 3H) OCH₃; 6.70 (m, 3H) H-2', H-4', H-6'; 7.22 (t, J= 7.6 Hz, 1H) H-5'; 7.45 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H) H-6; 7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H) H-8; 7.86 (d, J= 9.2 Hz, 1H) H-5; 9.77 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 18)</p>	<p>383 (M⁺, 12%), 384 (MH⁺, 100%).</p>

9-[(4-metoxifenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVe).

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(ii) utilizando como reactivos el compuesto **III** y 4-(metoxi)anilina. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de ocho horas. No fue necesaria la posterior purificación, pues el producto se obtuvo puro al terminar la reacción. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **IVe** se presenta a continuación en la Tabla 24.

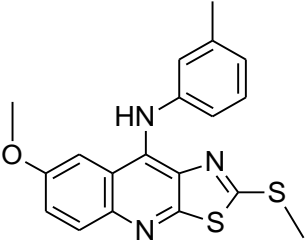
Tabla 24. Características del compuesto IVe.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color amarillo.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 169 mg (44 %).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 84-85°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.52 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 19)</p>	<p>3237 (N-H), 3087, 3179 (=C-H), 2832, 2927, 2995 (C-H), 1464, 1504, 1536 (aromáticos), en 1299 (C-S), 1229 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 20 y 20a)</p>	<p>2.37 (s, 3H) SCH₃; 3.73 (s, 3H) OCH₃; 3.83 (s, 3H) OCH₃; 6.90 (d, J= 8.4 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.08 (d, J= 8.4 Hz, 2H) H-3', H-5'; 7.32 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H) H-6; 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H) H-8; 7.77 (d, J= 9.2 Hz, 1H) H-5; 8.96 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 21)</p>	<p>383 (M+, 2%), 384 (MH+, 12%).</p>

9-[(3-metilfenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVf).

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(i) utilizando como reactivos el compuesto **III** y 3-(metil)anilina. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de ocho horas y el producto en crudo se purificó por cromatografía en columna abierta. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **IVf** se presenta a continuación en la Tabla 25.

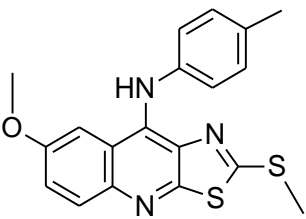
Tabla 25. Características del compuesto IVf.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color amarillo.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 47 mg (31%).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 185-187°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.59 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 22)</p>	<p>3225 (N-H), 3032, 3098, 3178 (=C-H), en 2828, 2929, 2953 (C-H), 1469, 1501, 1540, 1558 (aromáticos), 1302 (C-S), 1232 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 23 y 23a)</p>	<p>2.25 (s, 3H) Ar-CH₃; 3.43 (s, 3H) SCH₃; 3.82 (s, 3H) OCH₃; 6.81 (m, 2H) H-6', H-4'; 6.89 (s, 1H) H-2'; 7.15 (t, J= 7.6 Hz, 1H) H-5'; 7.36 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H) H-6; 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H) H-8; 7.82 (d, J= 9.2 Hz, 1H) H-5; 9.02 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 24)</p>	<p>367 (M⁺, 12%), 368 (MH⁺, 64%).</p>

9-[(4-metilfenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVg).

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(ii) utilizando como reactivos el compuesto **III** y 4-(metil)anilina. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de ocho horas y el producto en crudo se resuspendió en acetato de etilo, con lo que se logró purificarlo. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **IVg** se presenta a continuación en la Tabla 26.

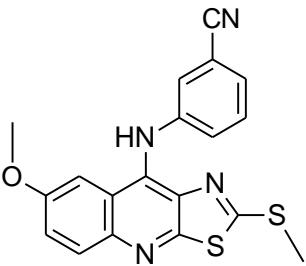
Tabla 26. Características del compuesto IVg.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color amarillo.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 111 mg (74%).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 160-162°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.58 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 25)</p>	<p>3414 (N-H), 3106, 3161 (=C-H), 2937, 2978 (C-H), 1451, 1512, 1536, 1572 (aromáticos), 1303 (C-S), 1221 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 26 y 26a)</p>	<p>2.30 (s, 6H) SCH₃, Ar-CH₃; 3.87 (s, 3H) OCH₃; 7.12 (d, J= 8.0 Hz, 2H) H-3', H-5'; 7.18 (d, J= 8.0 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.49 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H) H-6; 7.67 (m, 2H) H-8, H-5; 9.95 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 27)</p>	<p>367 (M⁺, 15%), 368 (MH⁺, 100%).</p>

9-[(3-cianofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-b]quinolina (IVh).

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(ii) utilizando como reactivos el compuesto **III** y 3-(amino)benzonitrilo. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de veinticuatro horas y el producto en crudo se resuspendió en acetato de etilo, con lo que se logró purificarlo. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto **IVh** se presenta a continuación en la Tabla 27.

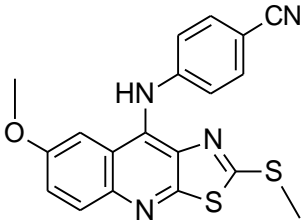
Tabla 27. Características del compuesto IVh.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color café tenue.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 145 mg (81%).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 231-232°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.38 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 28)</p>	<p>3382 (N-H), 3042 (=C-H), 2922, 2992 (C-H), 2229 (-CN), 1459, 1489, 1526, 1560 (aromáticos), 1308 (C-S), 1239 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 29 y 29a)</p>	<p>2.43 (s, 3H) SCH₃; 3.89 (s, 3H) OCH₃; 7.31 (ddd, J= 8.2, 2.4, 1.2 Hz, 1H) H-6'; 7.35 (dt, J= 7.7, 1.3 Hz, 1H) H-4'; 7.42 (m, 3H) H-5', H-2', H-6; 7.65 (d, J= 2.7 Hz, 1H) H-8; 7.88 (d, J= 9.2 Hz, 1H) H-5; 9.36 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 30)</p>	<p>378 (M⁺, 21%), 379 (MH⁺, 86%).</p>

9-[(4-cianofenil)amino]-2-metiltio-7-(metoxi)tiazolo[5,4-b]quinolina (IVi).

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 6.2.4(ii) utilizando como reactivos el compuesto III y 4-(amino)benzonitrilo. La reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de veintiséis horas y el producto en crudo se purificó por cromatografía en columna abierta. El resumen con los datos de la caracterización del compuesto IVi se presenta a continuación en la Tabla 28.

Tabla 28. Características del compuesto IVi.

ESTRUCTURA QUÍMICA	APARIENCIA Y PROPIEDADES FÍSICAS
	<p><u>Aspecto:</u> sólido amorfo color café tenue.</p> <p><u>Rendimiento:</u> 50 mg (26%).</p> <p><u>Punto de fusión:</u> 190-192°C.</p> <p><u>Rf:</u> 0.23 (sistema I).</p>
CONSTANTES ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROMÉTRICAS	
<p><u>IR (KBr, cm⁻¹)</u> (Espectro 31)</p>	<p>3349 (N-H), 3050, 3070 (=C-H), 2922, 2994 (C-H), 2216 (-CN), 1449, 1520, 1578, 1606 (aromáticos), 1335 (C-S), 1229 (C-O-C).</p>
<p><u>RMN ¹H (DMSO-d₆, δ)</u> (Espectro 32 y 32a)</p>	<p>2.51 (s, 3H) SCH₃; 3.88 (s, 3H) OCH₃; 7.01 (dt, J= 8.8, 2.4 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.43 (dd, J= 9.2, 2.7 Hz, 1H) H-6; 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H) H-8; 7.63 (dt, J= 8.8, 2.4 Hz, 2H) H-3', H-5'; 7.92 (d, J= 9.2 Hz, 1H) H-5; 9.61 (sa, 1H, intercambia con D₂O) N-H.</p>
<p><u>EM (FAB, m/z)</u> (Espectro 33)</p>	<p>378 (M⁺, 23%), 379 (MH⁺, 44%).</p>



6.3 Modelado molecular

Estos estudios se realizaron en una computadora PC utilizando el programa Spartan'06. Las moléculas se construyeron a partir de fragmentos implementados en el programa y se preoptimizó su geometría. Las moléculas se consideraron en su forma neutra. Se efectuó el análisis conformacional de cada compuesto de la serie **(IVa-IVi)**. El conformero de menor energía para cada compuesto se seleccionó, se optimizó la geometría nuevamente y se calcularon las propiedades electrónicas: E_{HOMO} , E_{LUMO} , momento dipolar, Log P y PSA, empleando el método de cálculo semiempírico AM1.

6.4 Evaluación de la actividad citotóxica

Las pruebas de citotoxicidad fueron realizadas en el Departamento de Biología de la Facultad de Química de la UNAM, por el M. en C. José D. Solano. Los ensayos fueron realizados de acuerdo al ensayo MTT en las líneas celulares HeLa (cáncer cérvico uterino) y K-562 (leucemia mielógena). Se obtuvo la concentración inhibitoria cincuenta (CI_{50}) calculando el promedio de tres experimentos independientes \pm desviación estándar a las concentraciones analizadas (1, 10, 30, 60 y 100 μM). El valor de CI_{50} se obtuvo mediante análisis de correlación no lineal utilizando el software GraphPad Prism 5.



7. CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de nueve compuestos novedosos derivados de 9-anilino-7-(metoxi)tiazolo[5,4-*b*]quinolina con distintos sustituyentes (-H, -Cl, -CH₃, -OCH₃ y -CN) en las posiciones 3' y 4' en el anillo de anilina. Los compuestos se caracterizaron mediante sus constantes físicas (punto de fusión y R_f), espectroscópicas (IR y RMN ¹H), así como espectrométricas.
- Se establecieron las condiciones de reacción óptimas para la obtención de los derivados finales: emplear como disolvente *n*-butanol, temperatura de 106°C y catálisis ácida con HCl.
- La presencia de un grupo metoxilo en la posición 7 del sistema tricíclico en derivados del tipo 9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina desfavorece la actividad citotóxica al compararlos con sus análogos correspondientes sustituidos con hidrógeno y flúor. Por lo que la hipótesis resulta no ser válida. Esto ocurre muy probablemente, porque los compuestos 7-metoxi sustituidos presentan ligeros incrementos en cuanto al valor energético del LUMO y también porque no cumplen con una orientación de momento dipolar adecuada (muy semejantes a los derivados 7-fluoro sustituidos).



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Boyd, M.R.; Paull, K.D. *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 91-109.
2. Reddy, M.; Parril, A.L. *American Chemical Society Symposium Series*, 1-5.
3. Drews, J. *Science*, 2000, 287, 1960-1964.
4. Hartwell, L.H.; Kastan, M.B. *Science*, 1994, 266, 1821-1828.
5. Lerman, L.S. *J. Mol. Biol.* 1961,3,18-25.
6. Álvarez, C; Fernández G.R.; Quiroga M.L.; Carbonell A.; Cárdenas, F; *J. Med. Chem.* 1997, 40, 668-676.
7. Instituto Nacional del cáncer. [html:file:///F:/cancer/cáncer%20-%20National%20Cancer%20Institute.mht](http://file:///F:/cancer/cáncer%20-%20National%20Cancer%20Institute.mht). Revisado el 15 de agosto 2011.
8. Stewart, B.W.; Kleihues, P. *World Cancer Report*. World Health Organizations Publications, 2003, p.1, 12, 13, 84, 119, 280-290.
9. National Cancer Institute, explicación básica de lo que es el cáncer. <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/> Revisado el 15 de agosto de 2011.
10. Fundación Anna Vázquez <http://fundacionannavazquez.wordpress.com> Revisado el 15 de agosto de 2011.
11. Patrick, G.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, University Press, Oxford, 1995.
12. Wadkins, R.; Graves, D. *Biochemistry*, 1991, 30, 4277.
13. Thurston E.D. *Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs*, 2007.
14. Waller, G. D.; Renwick, G.A.; Hiller, K. *Medical Pharmacology and Therapeutics*, Saunders, Edinburgh, 2005.
15. Khon, K.; Hartley, W.; Matetes, W. *Nucleic Acids Res.* 1987, 15, 10531.
16. Stehelin, D.; Varmus, H.; Bishop J.; Vogt, P.K. *Nature*, 1976, 260, 170-173.
17. Acheson, R.M. *The Chemistry of heterocyclic Compounds: Acridines*. Interscience publishers, 1973.
18. William, D. *Current Medicinal Chemistry*, 2002, 9, 1655-1665.



-
19. Dollinger, S.; Löber, S.; Klingenstein, R.; Korth, C.; Gmeiner, P. *J. Med. Chem.* 2006, 49 (22), 6591-6595.
 20. Acridine Alkaloids <http://www.scripps.edu/chem/baran/images> Revisado el 6 de septiembre de 2011.
 21. Jones, M.; Mercer, A.; Stocks, P.; La Pensée L.; Cosstick, R.; Park, B.; Kennedy, M.; Piantanida, I.; Ward, S.; Davies, J.; Bray, P.; Rawe, S.; Baird, J. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 19, 2033-2037.
 22. Baguley, B.C.; Denny, W.; Atwell, G.J.; Finlay, G.; Rewcastle, G. *Cancer Res.* 1984, 44, 3245-3251.
 23. Caprinco, G.; Palumbo, M.; Tinelli, S.; Mabilia, M.; Pozzan, A. *J. Mol. Biol.* 1994, 235, 1218-1230.
 24. Loza Mejía, M.A.; Solano J.; Rodríguez S.R.; Lira A. *Bioorg Med. Chem.* 2008, 16, 1142-1149.
 25. Escalona J.C.; Carrasco R.; Padrón, J.A. *Introducción al Diseño Racional de Fármacos*. Editorial Universitaria, 2008.
 26. Avedaño, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*, 2° edición, McGraw Hill, 2001.
 27. Loza M.; Olvera S.; Maldonado K.; Guadarrama T.; González I.; Rodríguez F.; Solano J.; Rodríguez R.; Lira A. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 3266-3277.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Guadarrama Salgado, T. *Síntesis de tiazolo[5,4-b]quinolinas con heterociclos saturados en posición 2 como posibles compuestos antitumorales*. Tesis de Maestría, UNAM. México, 2008.
 31. Rodríguez, M.P.; Quintero, A.; Rodríguez, S.R.; Solano, J.D.; Lira, A. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 5-10.



-
32. Reyes Rangel, J.F. *Síntesis y citotoxicidad antitumoral de nuevos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina. Influencia del sustituyente 2-metiltio sobre la actividad biológica.* Tesis de Maestría, UNAM. México, 2009.
 33. 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.
 34. Maldonado Hernández, K. *Síntesis y determinación de las propiedades intercalantes al ADN de nuevos derivados de 7-fluorotiazolo[5,4-b]quinolina.* Tesis de Licenciatura, UNAM. México, 2006.
 35. McCracken, R.O.; Lipkowitz, K.B. Molecular Modeling: a Tool for Predicting Anthelmintic Activity. *Parasitol. Res.* 1993, 79, 475-479.
 36. Dearing, A. Computer Aided Molecular Modelling: Research Study or Research Tool. *J. Comp. Aid. Mol.Des.* 1988, 2, 179-180.
 37. Boyd, B. D. *Successes of Computer-Assisted Molecular Design. In Reviews in Computational Chemistry.* Vol.1, Wiley-VCH.1990, p.p. 355-358.
 38. Chopin, F. *Computers and the Medicinal Chemist.* 1° ed, Pergamon Press. 1990, Vol. IV, p.p. 102-106.
 39. Vinter, J.G.; Gardner, M. *Molecular Modelling and Drug Design.* 1° edición, CRC Press, 1994.
 40. Loza, M.; Castillo, R.; Lira, A. *J. Mol. Graph. Mod.* 2009, 27, 900-907.
 41. Martínez, R.; Chacón, L. *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 127.
 42. 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.
 43. Tanasescu, Y.; Denes, Y.; Rusus, G. *Chem. Ber.* **1957**, 90, 1295-1299.
 44. Das, B.; Rout, M. K. *J. Sci. Ind. Res.* **1957**, 16C, 125-126.
 45. Álvarez, C.; Cereceda, J. A.; Ortiz, P.; Vicente, A.; Quiroga, M.L. *Tetrahedron Letters*, 1985, 26, 243.
 46. Vanegas Ávila H. *Síntesis de derivados de 9-anilino]tiazolo[5,4-b]quinolina sustituidos en la posición 2 con glicinato de etilo con potencial actividad antitumoral.* Tesis de Licenciatura, UNAM. México, 2011.



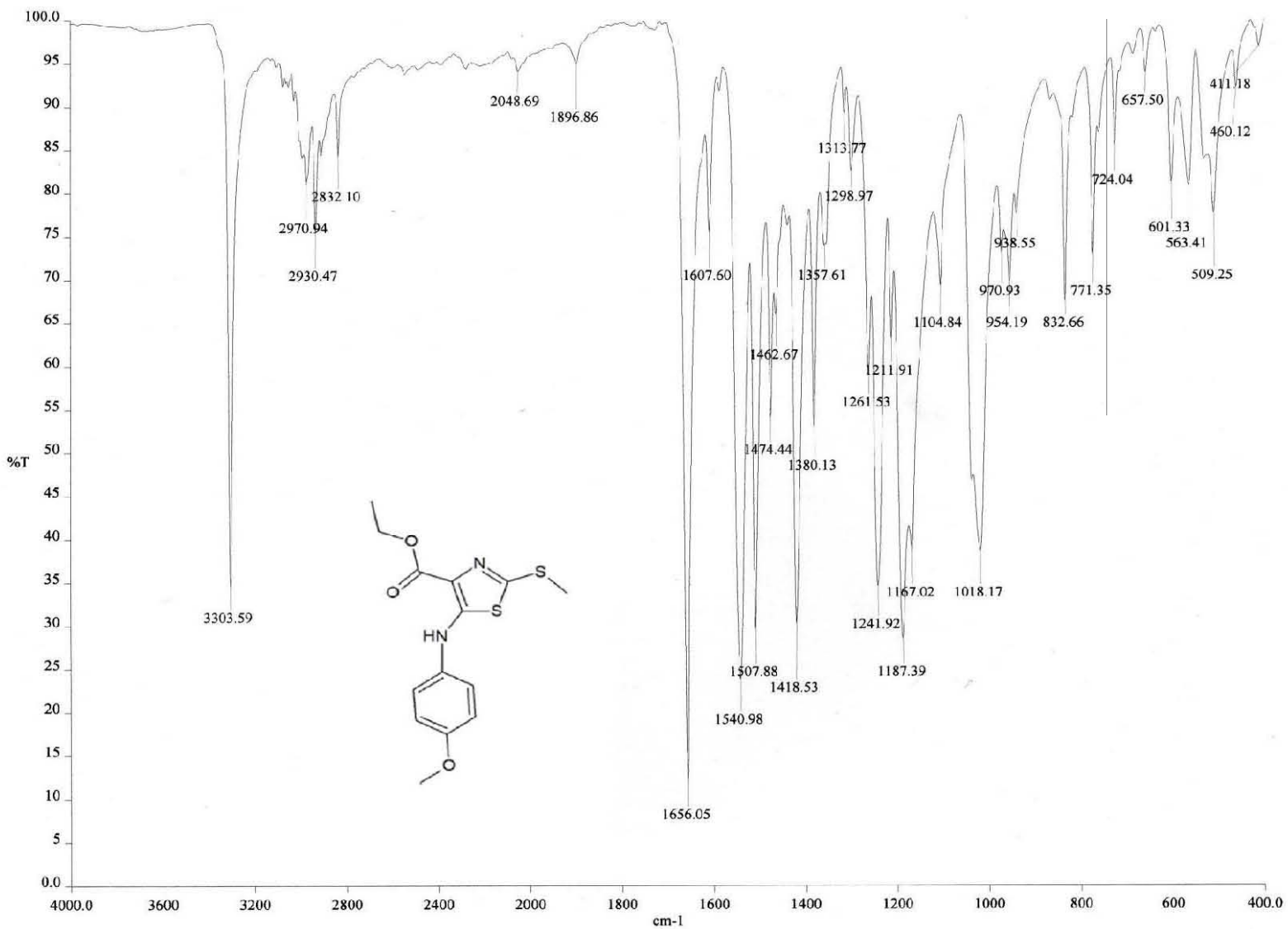
-
47. Álvarez, C.; Gil, M.; Ortpiz, P.; Quiroga, M.L. *Heterocycles*, 1988, 27, 2175.
 48. Rodríguez Loaiza, M.P. *Síntesis de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales intercaladores del DNA*. Tesis de Maestría, UNAM. México, 2000.
 49. Smith, R. *Understanding Mass Spectra. A basic Approach*. John Wiley & Sons, New York, 1999.
 50. Carey, Francis. *Advanced Organic Chemistry*. Kluwer Academic Plenum, New York, 2000.
 51. Santos, E.; Gavilán, I.; Lejarazo E. *J. Chem. Ed.* 2010, 87, 1230-1232.
 52. Bolognese, A.; Correale, G.; Manfra, M.; Lavecchia, A.; Mazzoni, O.; Ettore, N.; Barone, V.; La Colla, P.; Loddo, R. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 5217-5223.

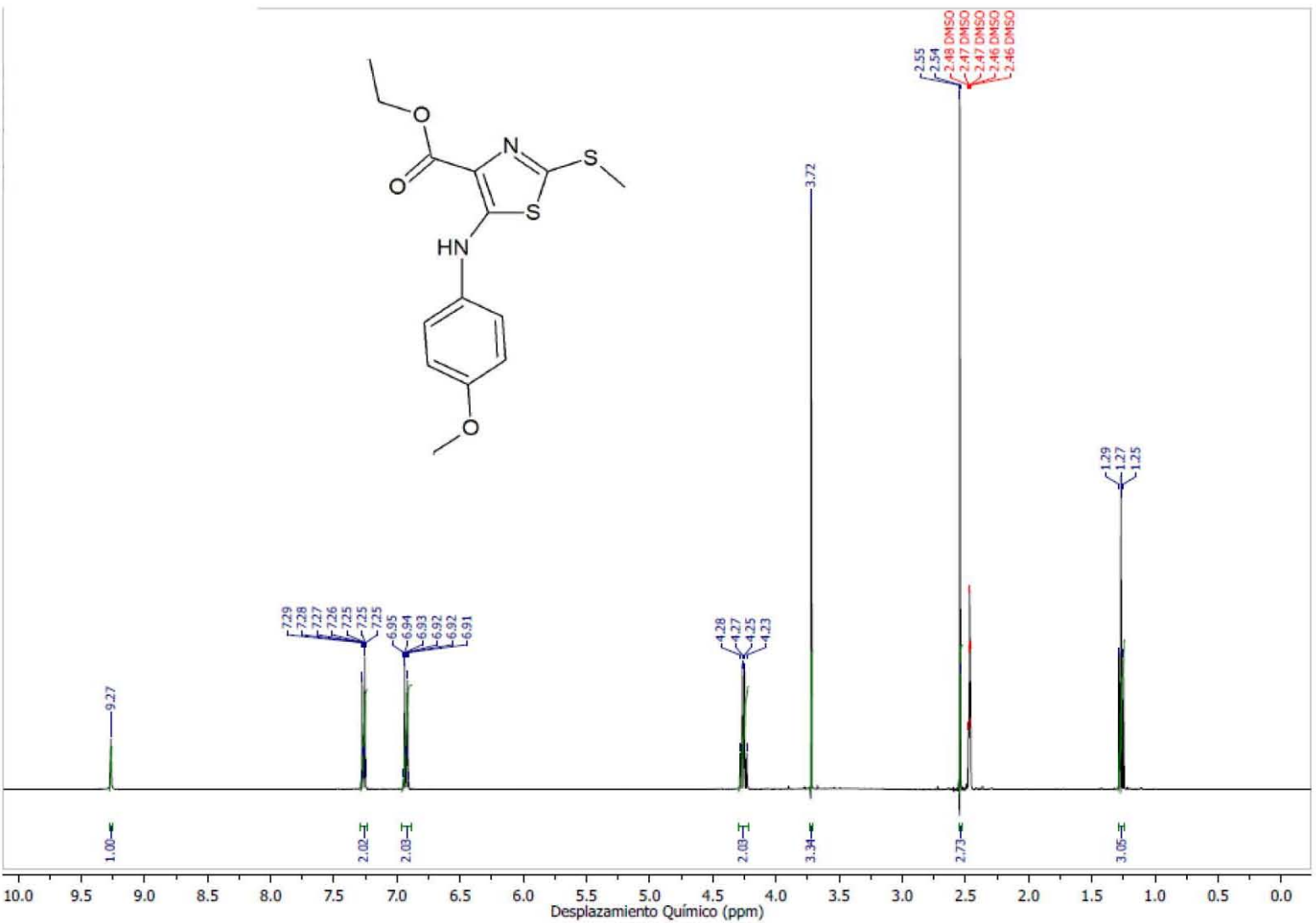


9. ANEXO

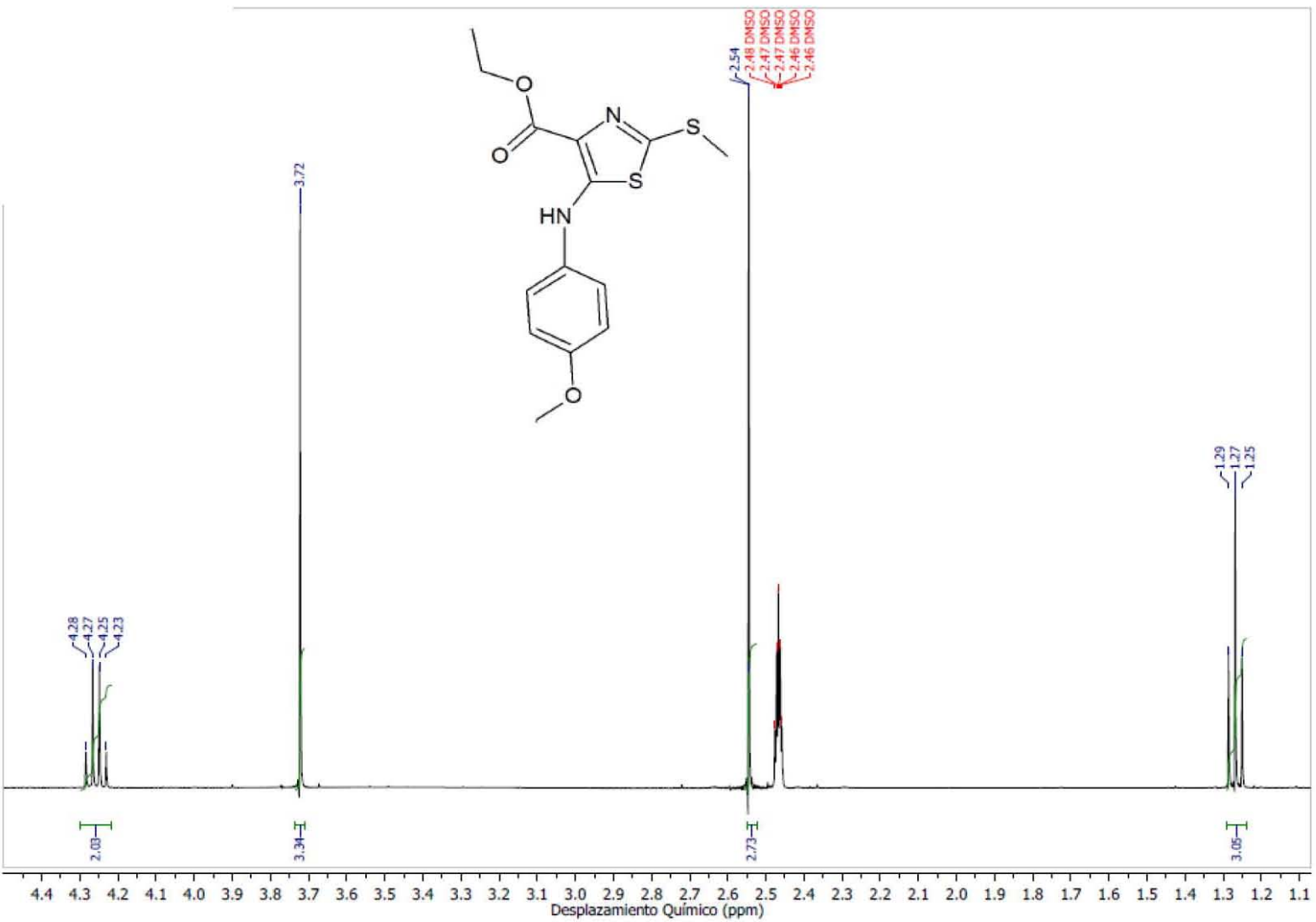
(ESPECTROS IR, RMN ¹H, EM)

Espectro 1 : IR (pastilla KBr) del compuesto II

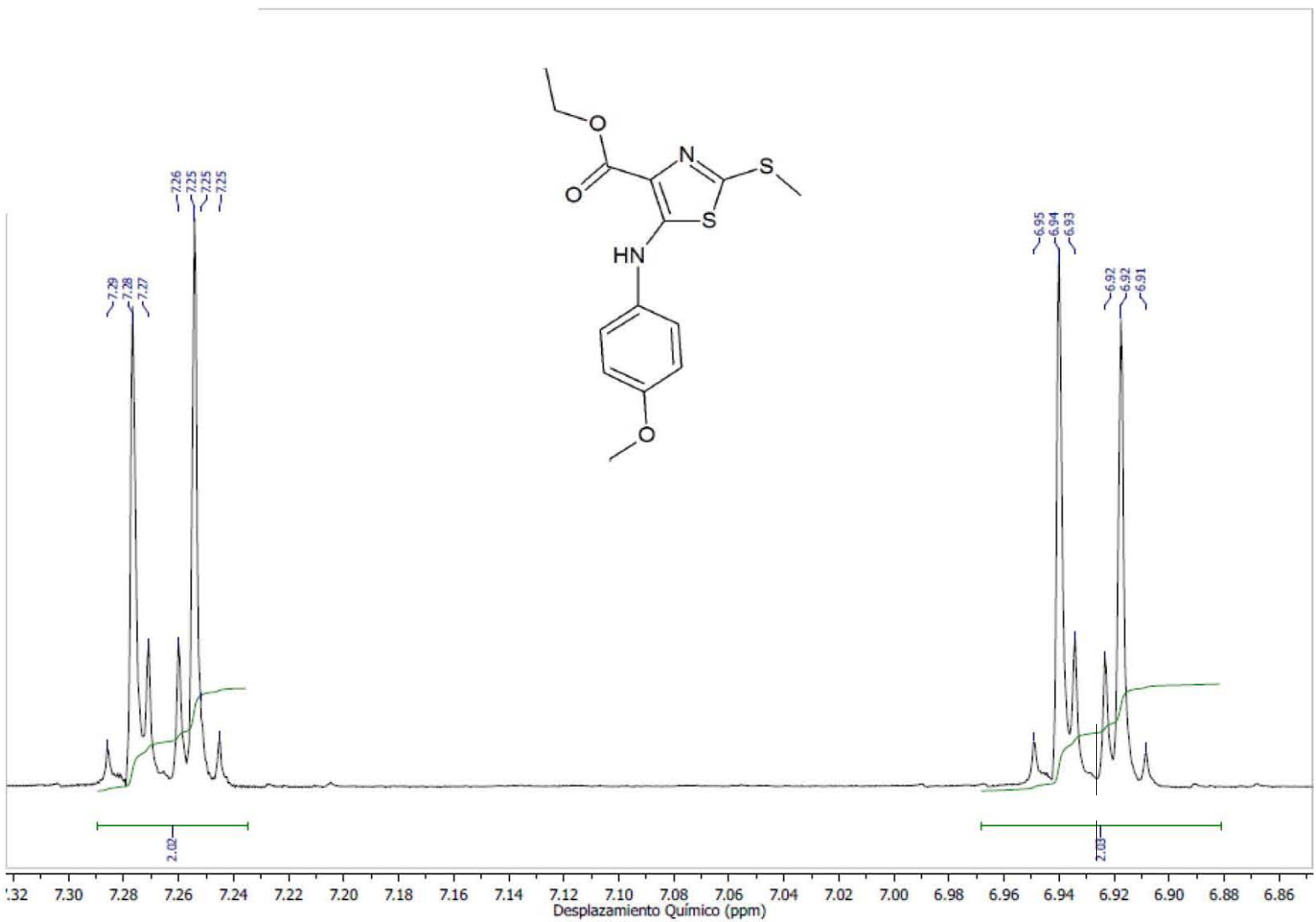




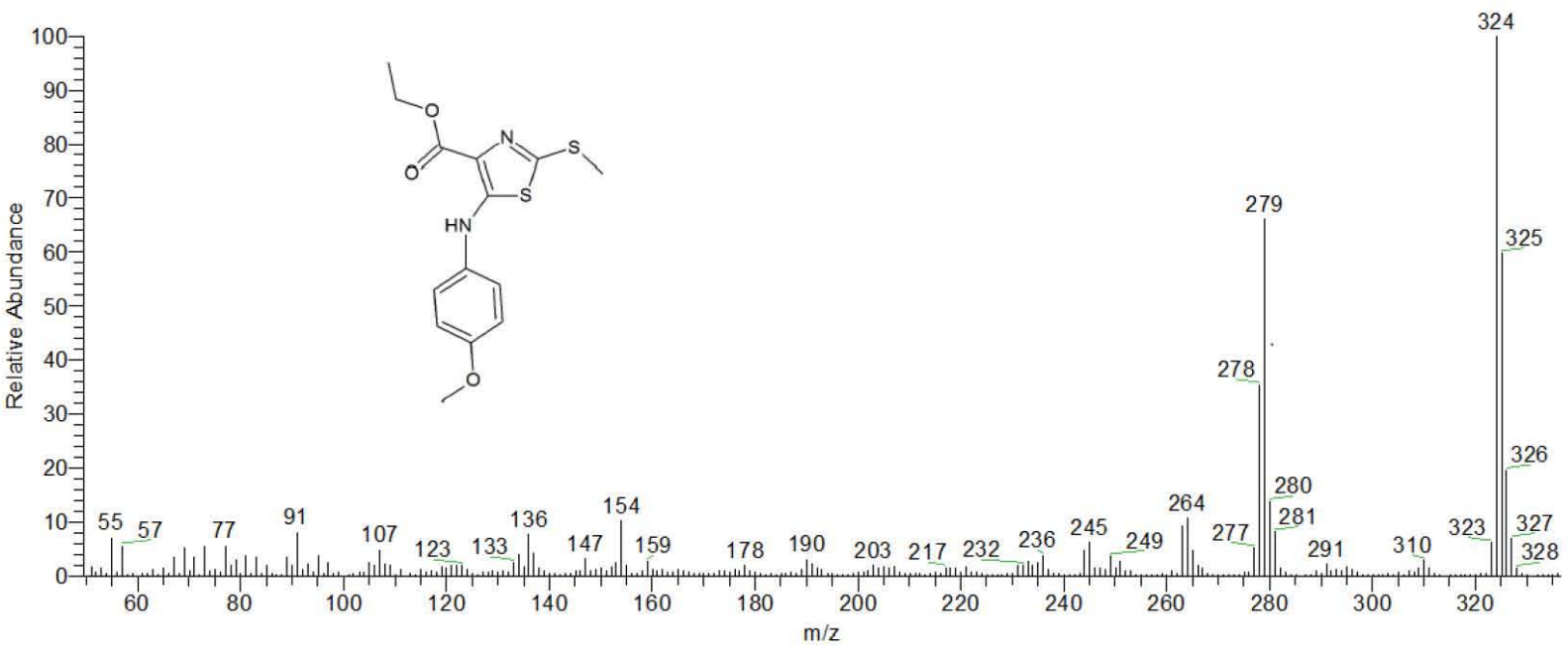
Espectro 2: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto II



Espectro 2a: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto II (Ampliación campo alto)

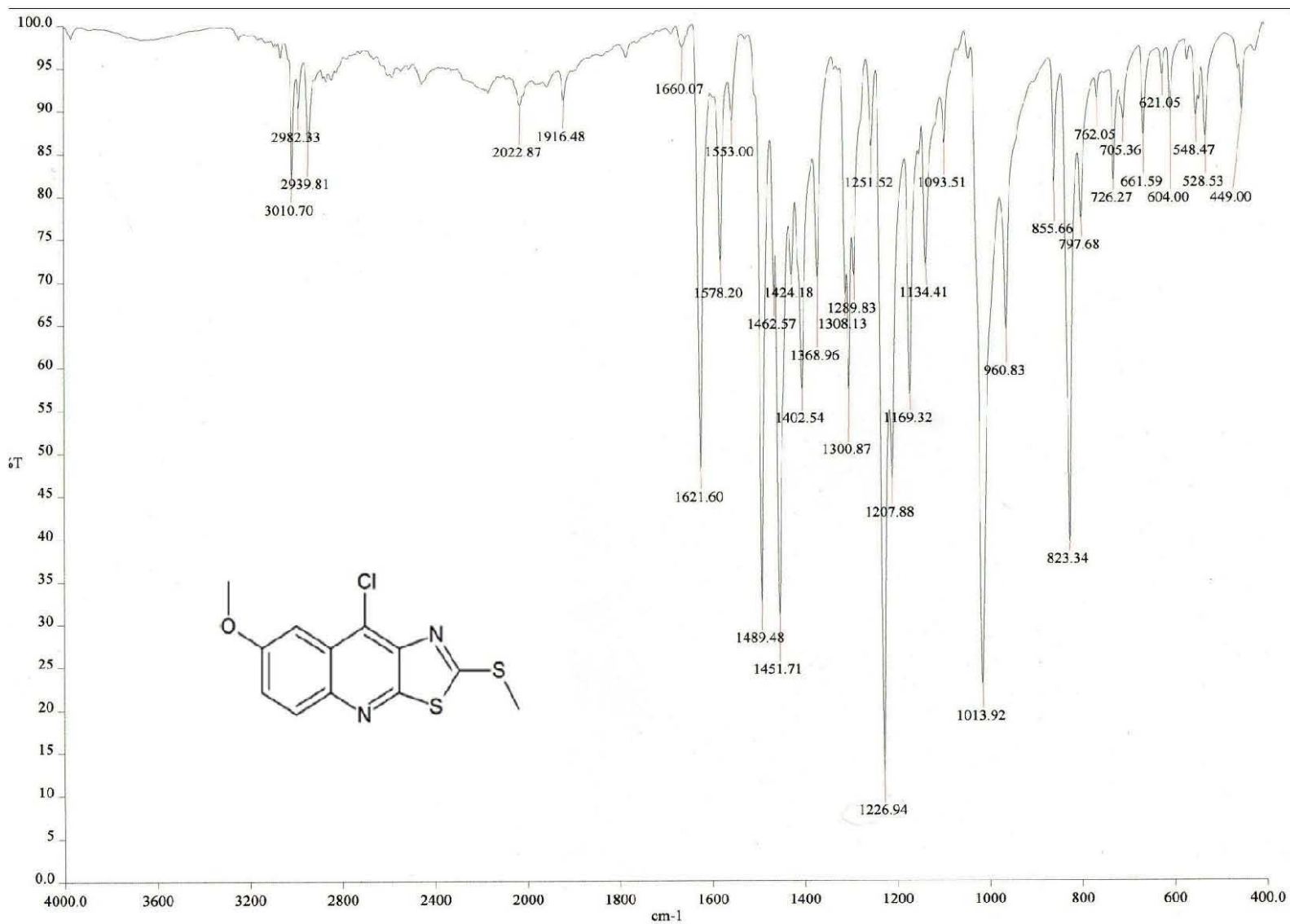


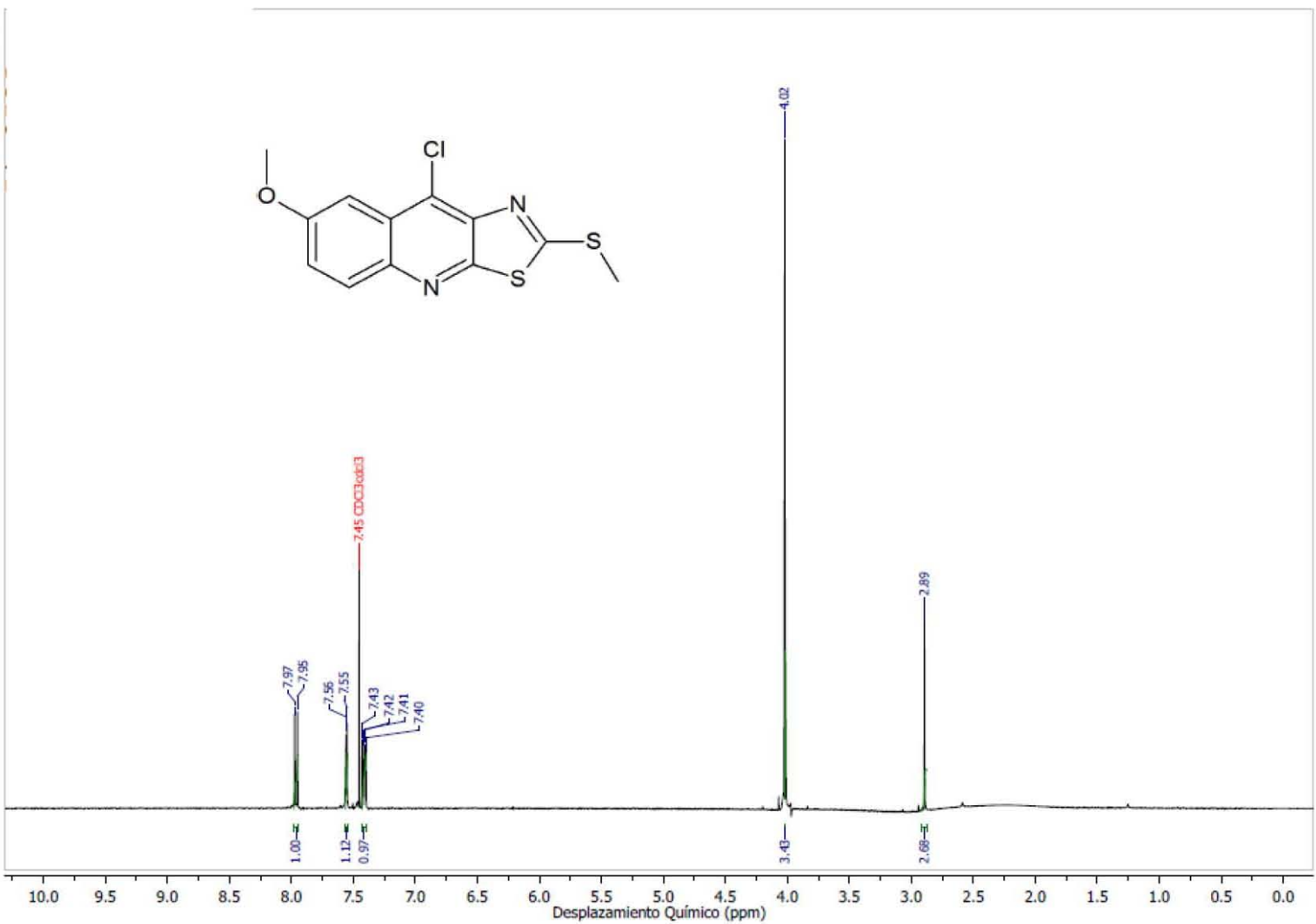
Espectro 2b: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto **II** (Ampliación campo bajo)



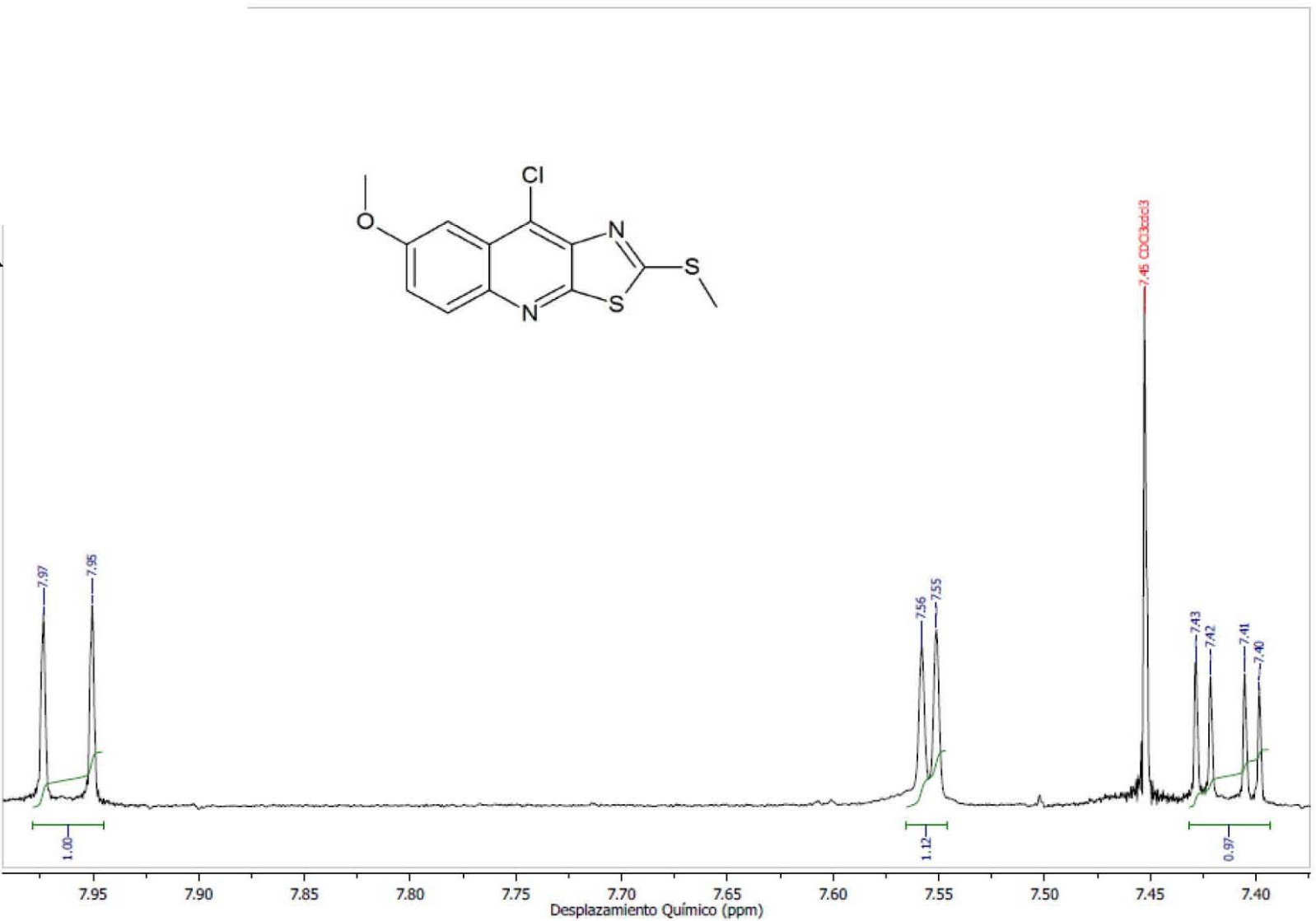
Espectro 3: EM (FAB) del compuesto II

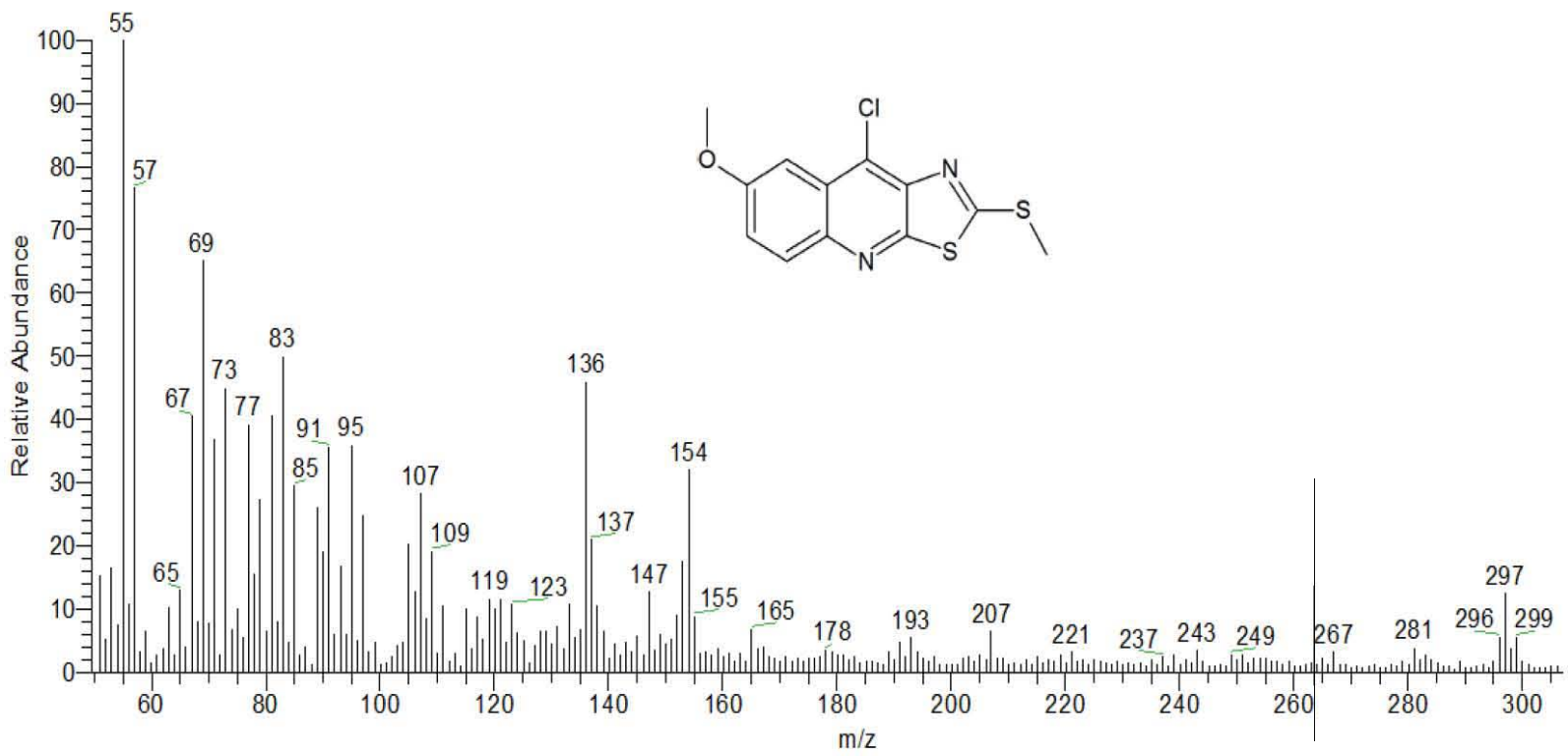
Espectro 4: IR (pastilla KBr) del compuesto III



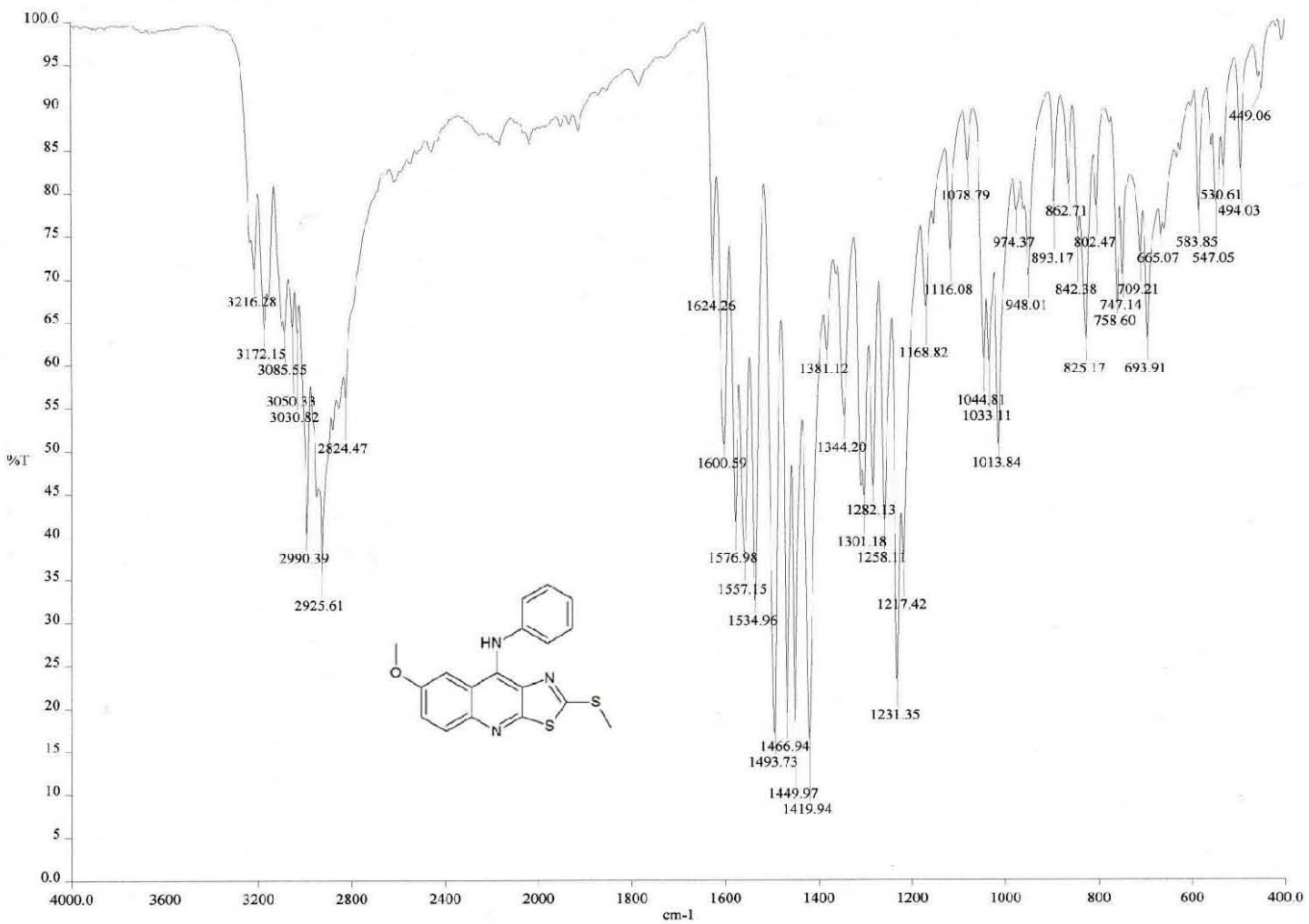


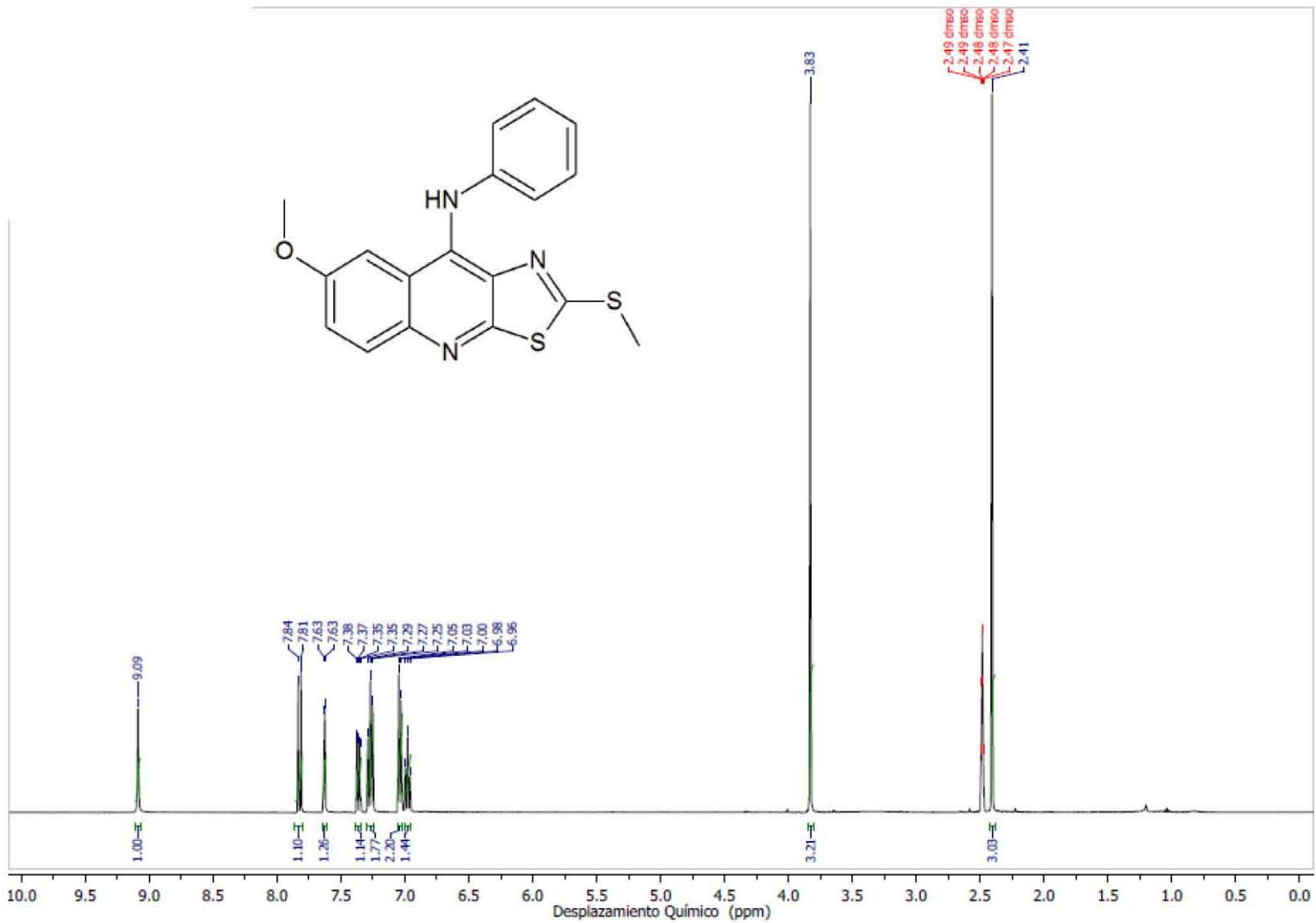
Espectro 5: RMN-¹H (CDCl₃) del compuesto III

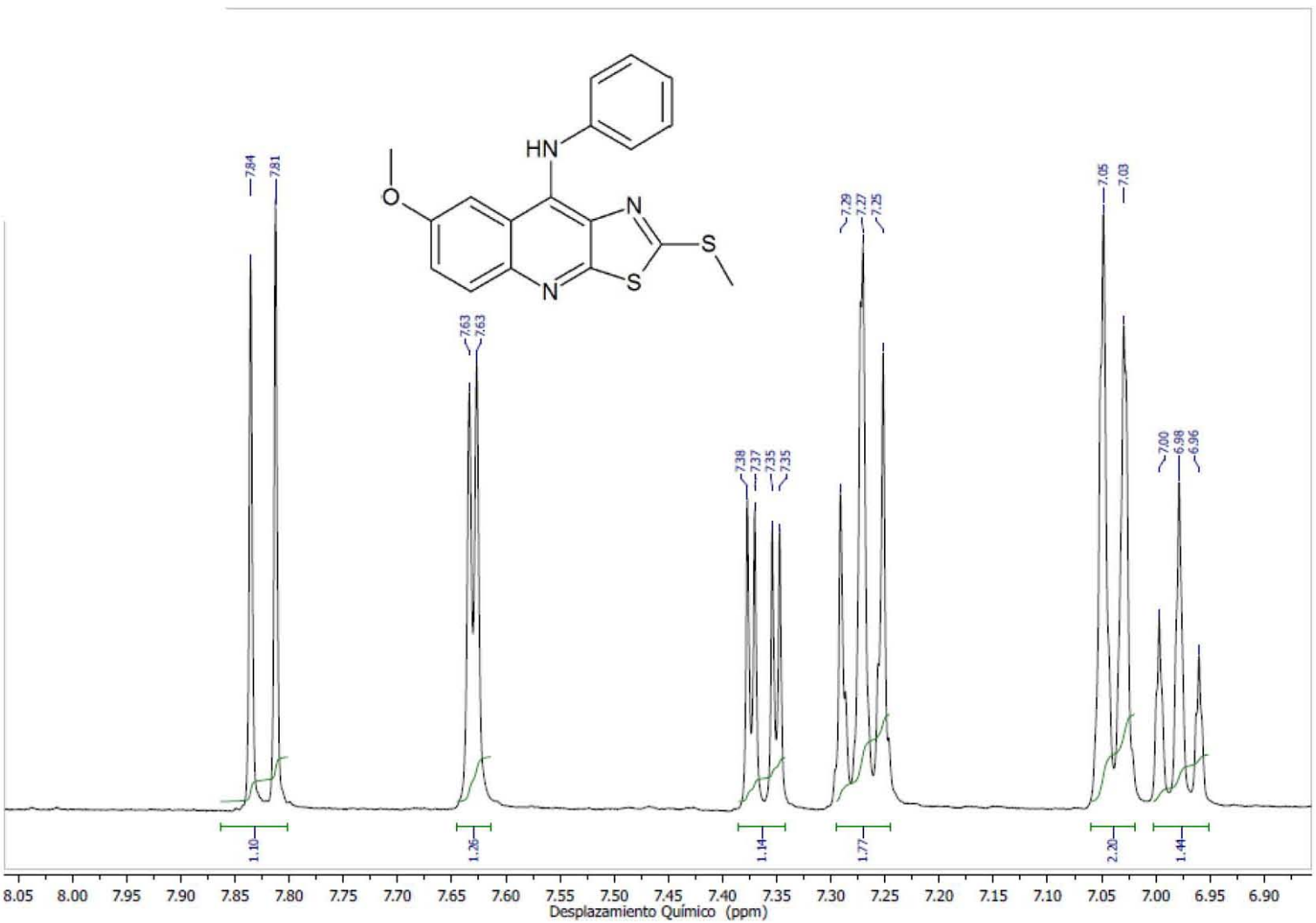


Espectro 6: EM (FAB) del compuesto III

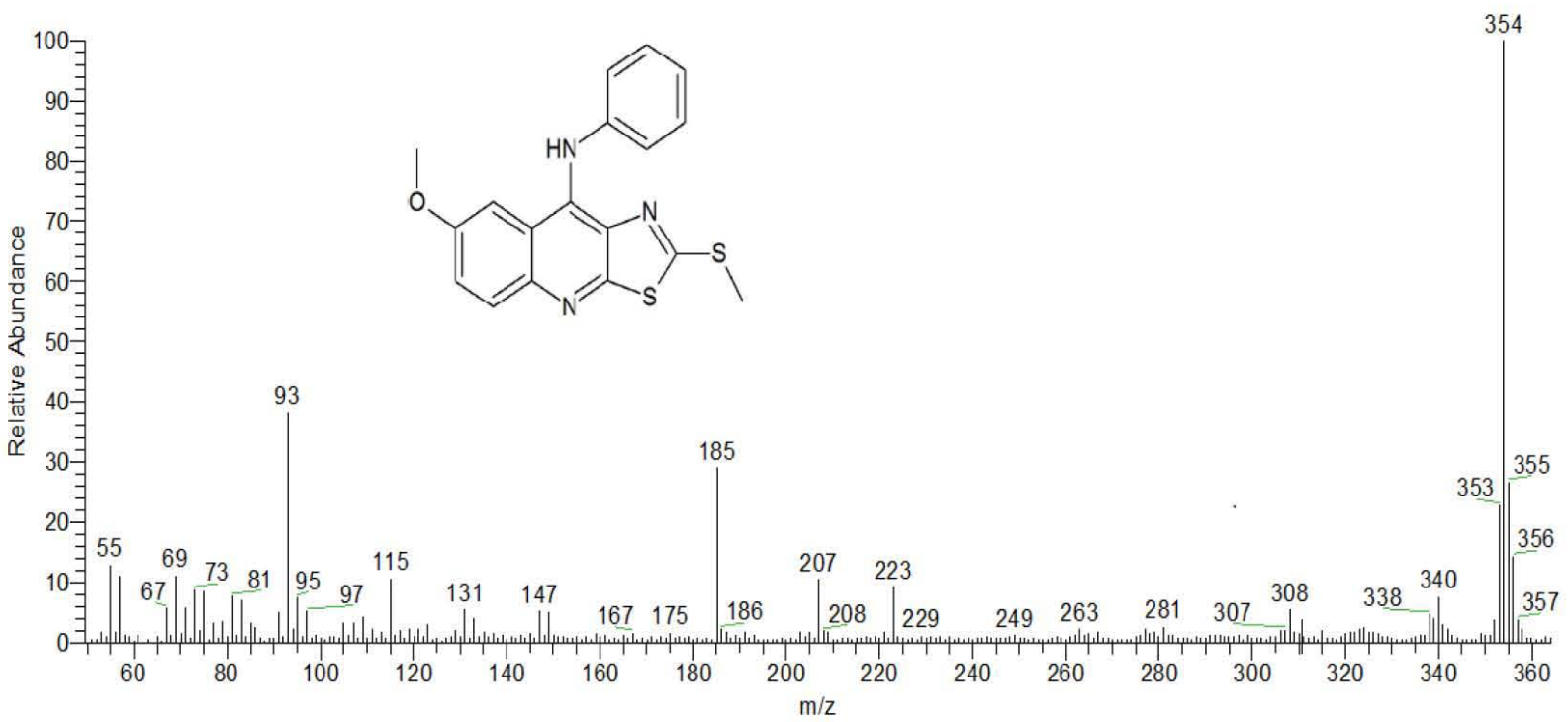
Espectro 7: IR (pastilla KBr) del compuesto IVa



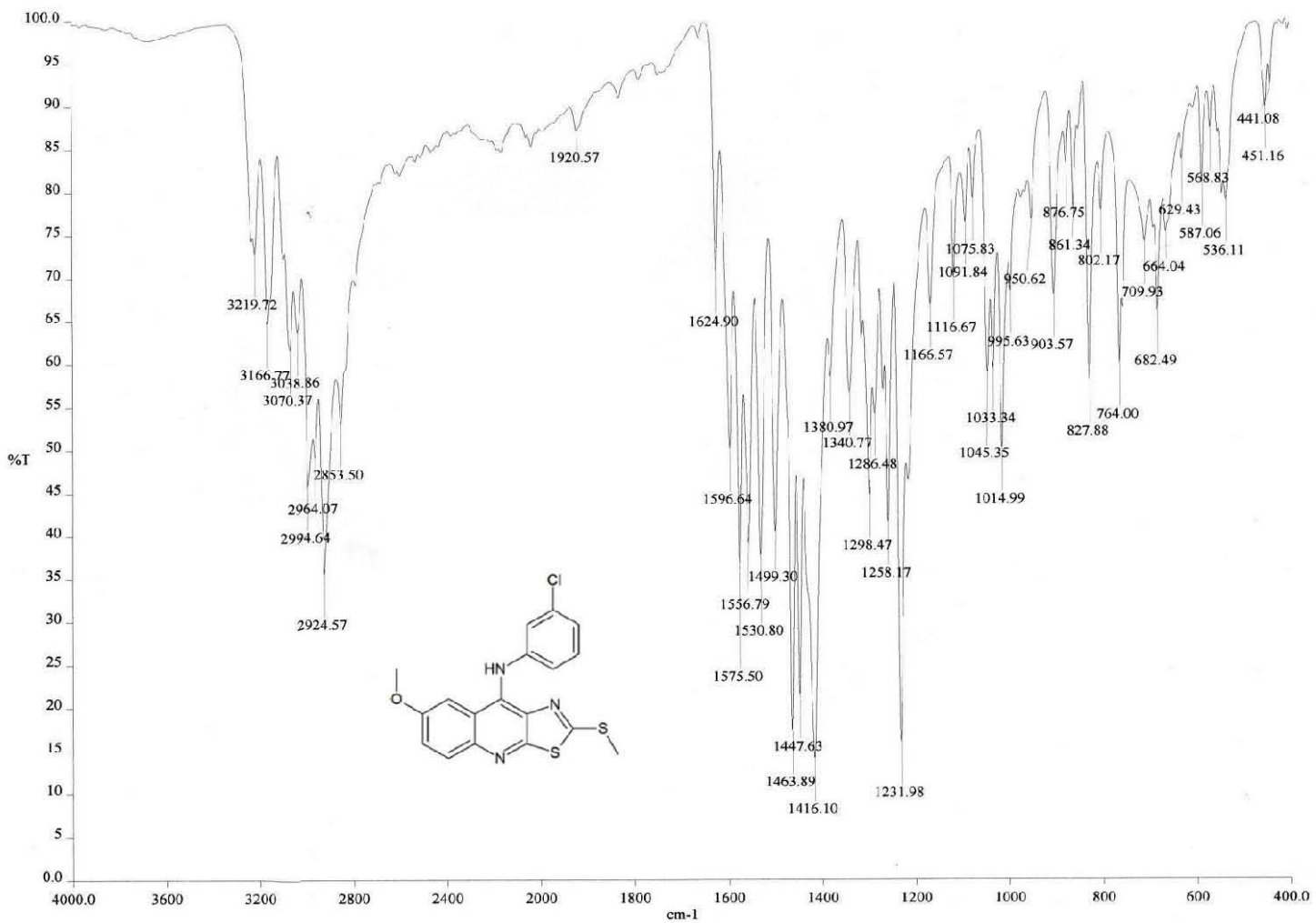


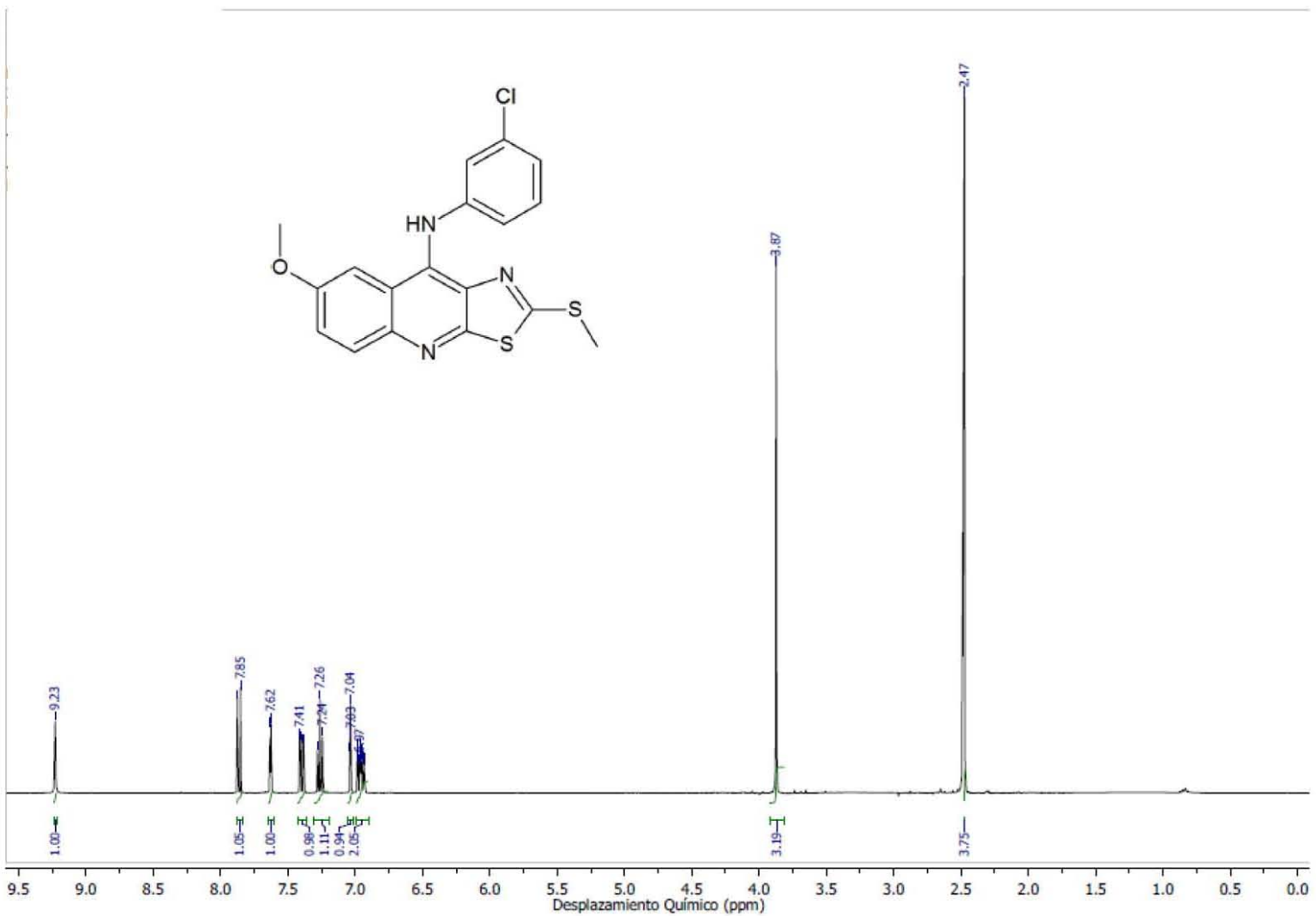


Espectro 8a: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto **IVa** (Ampliación campo bajo)

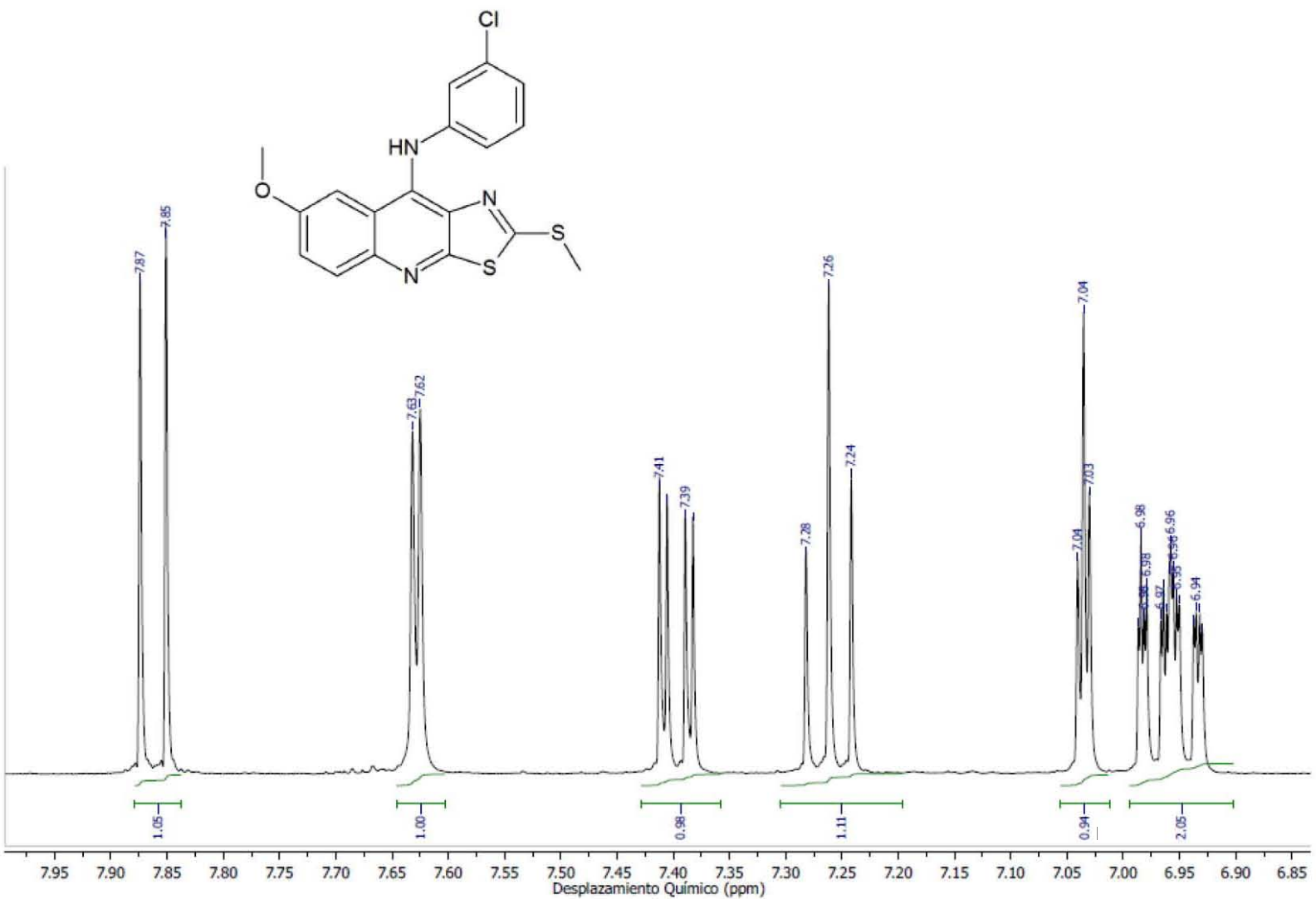
Espectro 9: EM (FAB) del compuesto IVa

Espectro 10: IR (pastilla KBr) del compuesto IVb

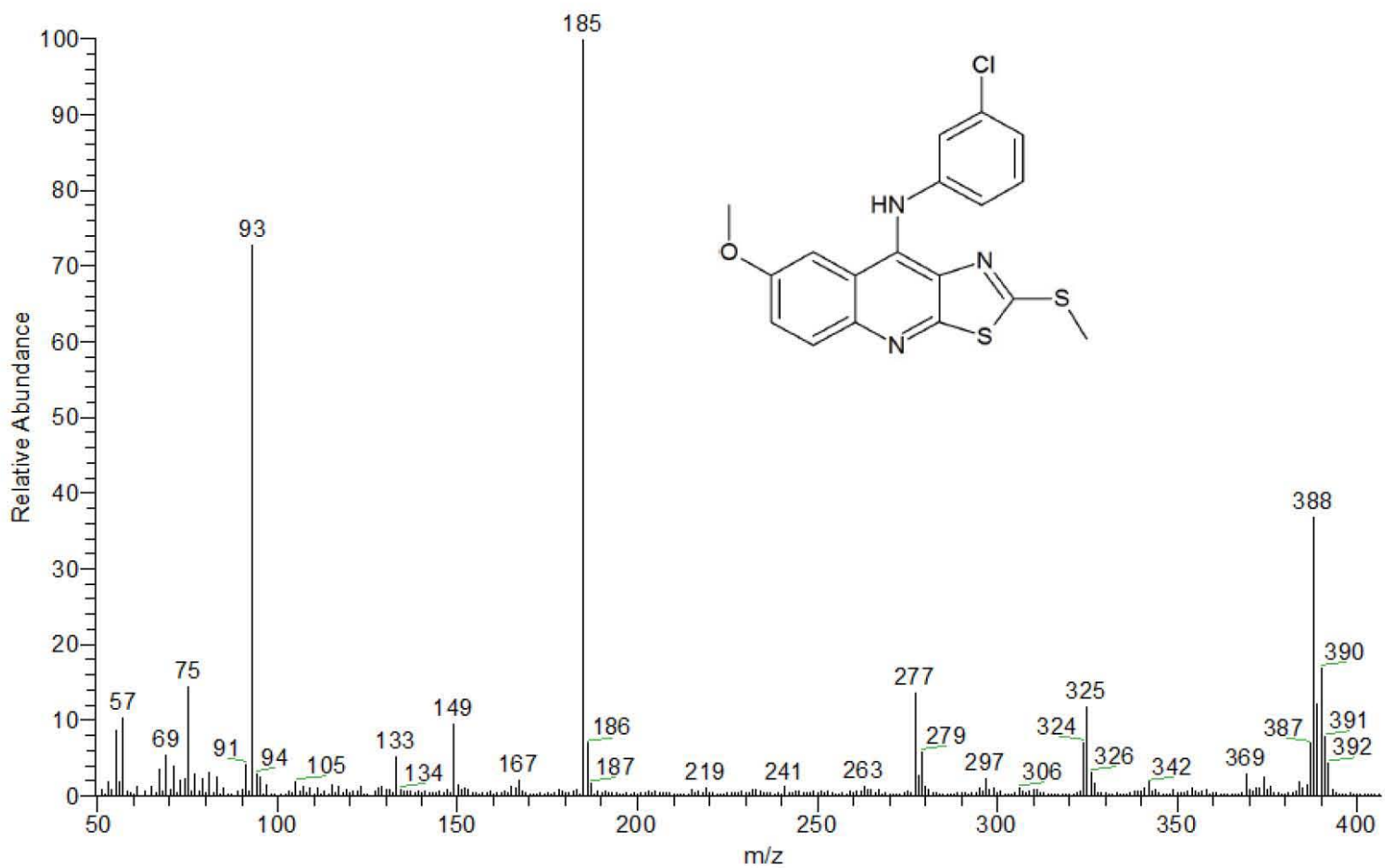




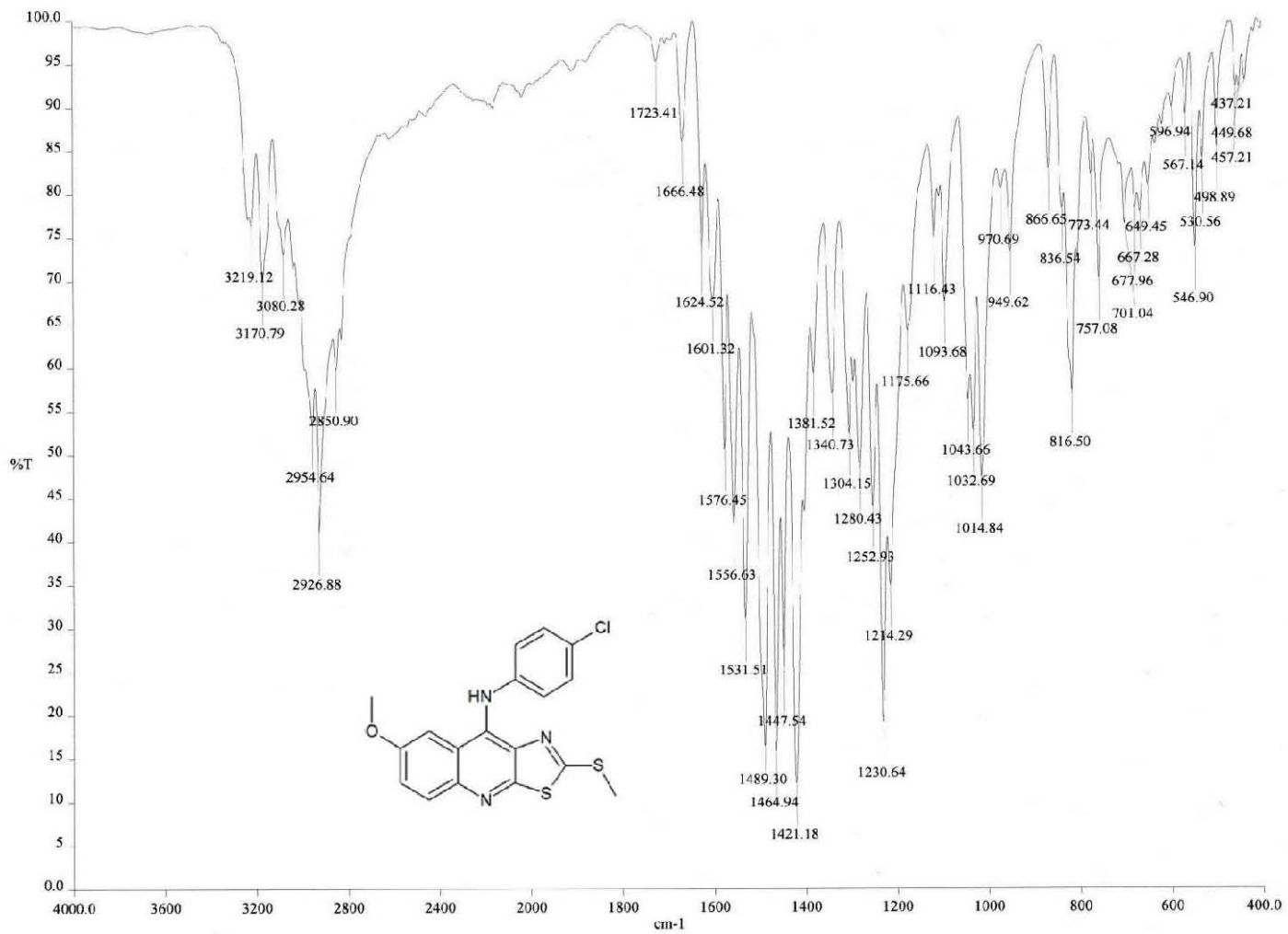
Espectro 11: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto IVb

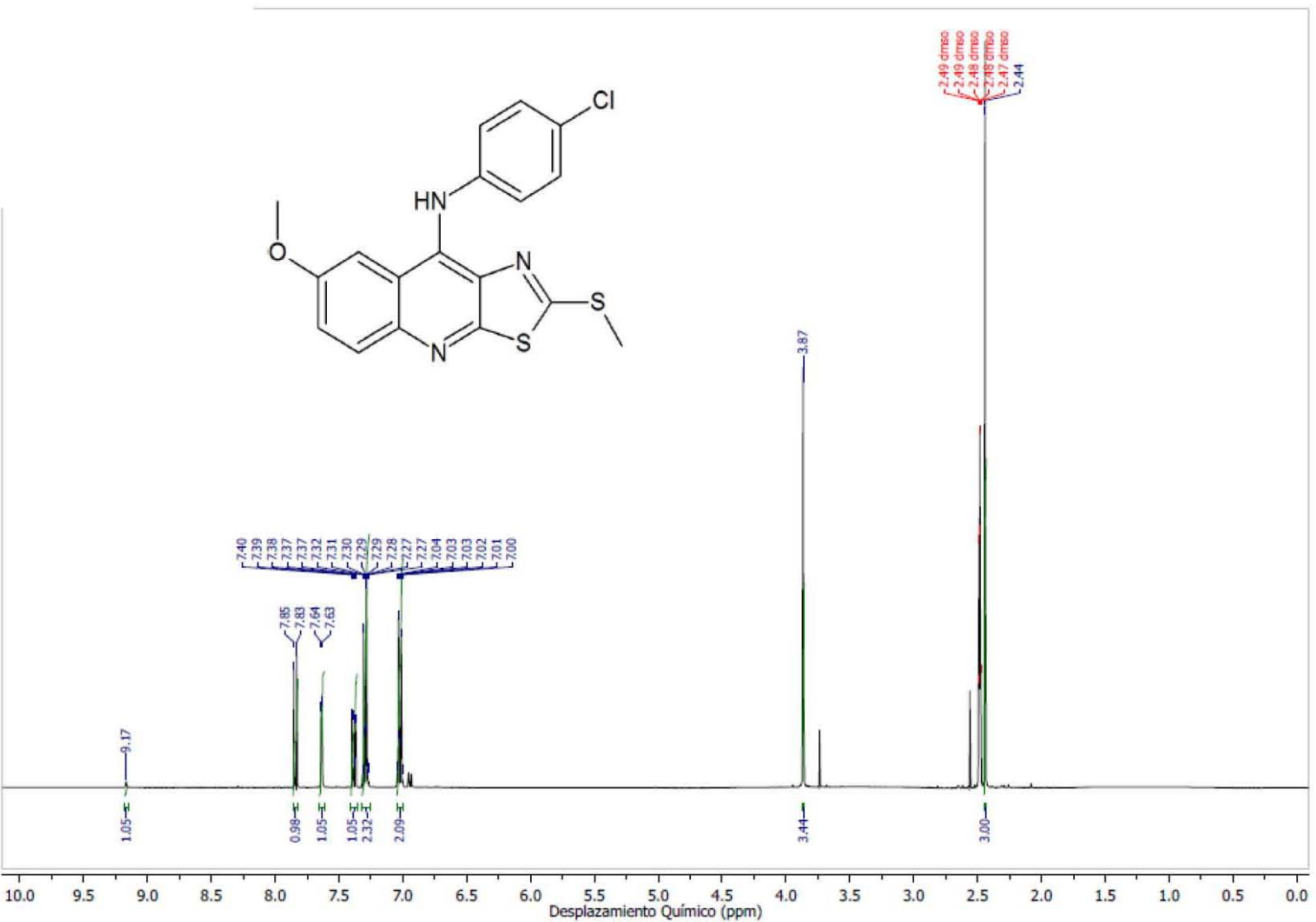


Espectro 11a: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto **IVb** (Ampliación campo bajo)

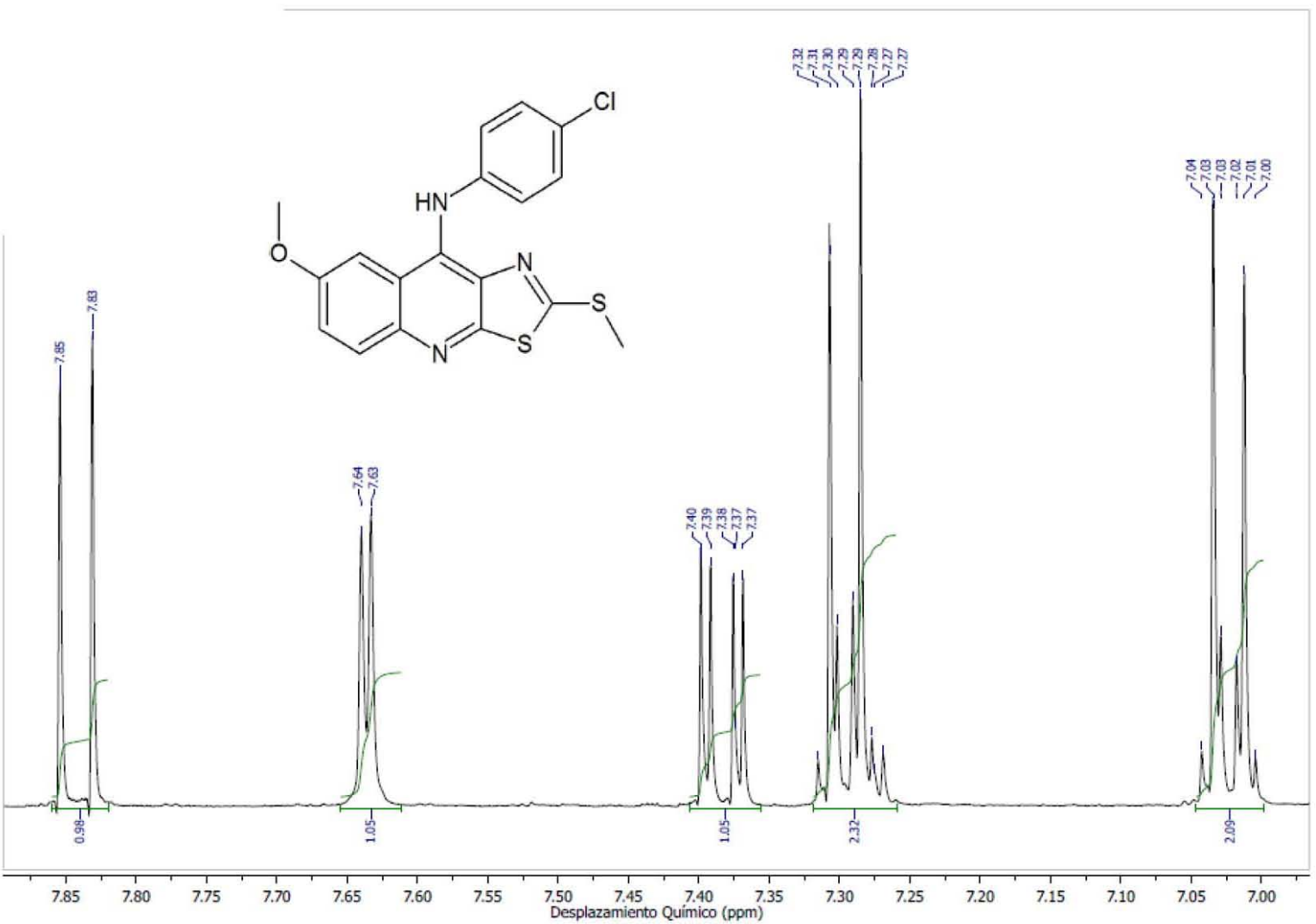
Espectro 12: EM (FAB) del compuesto IVb

Espectro 13: IR (pastilla KBr) del compuesto IVc

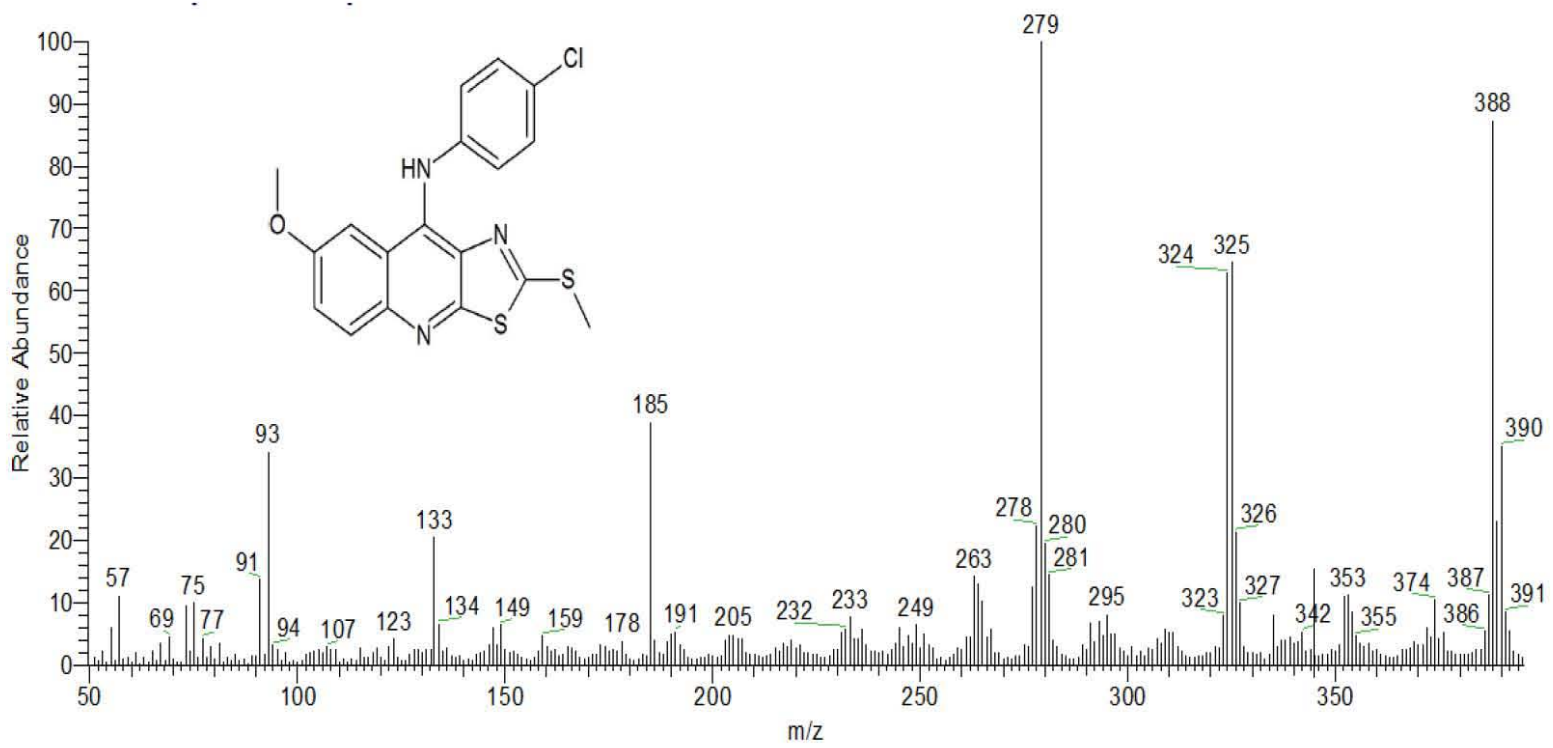




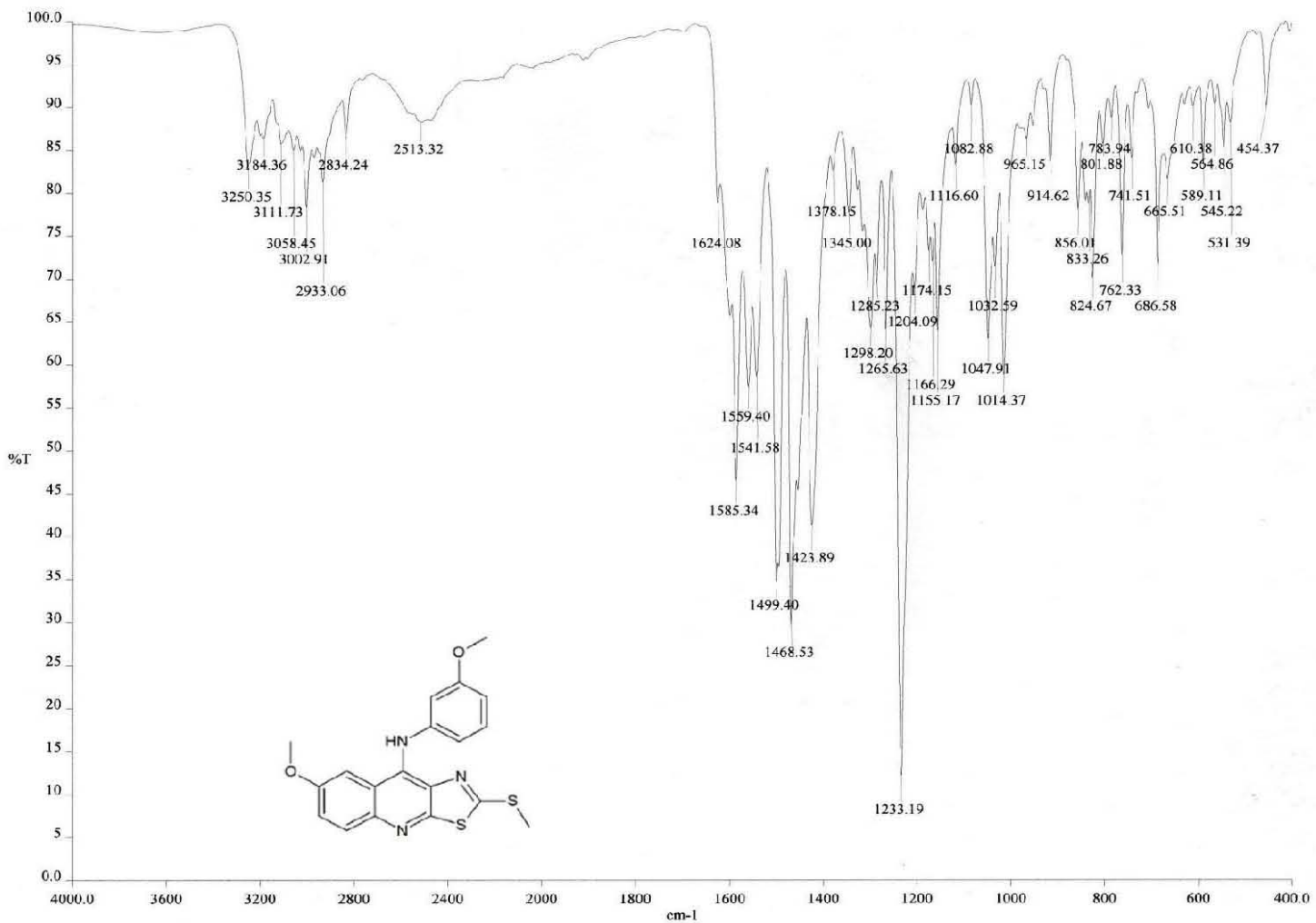
Espectro 14: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto IVc

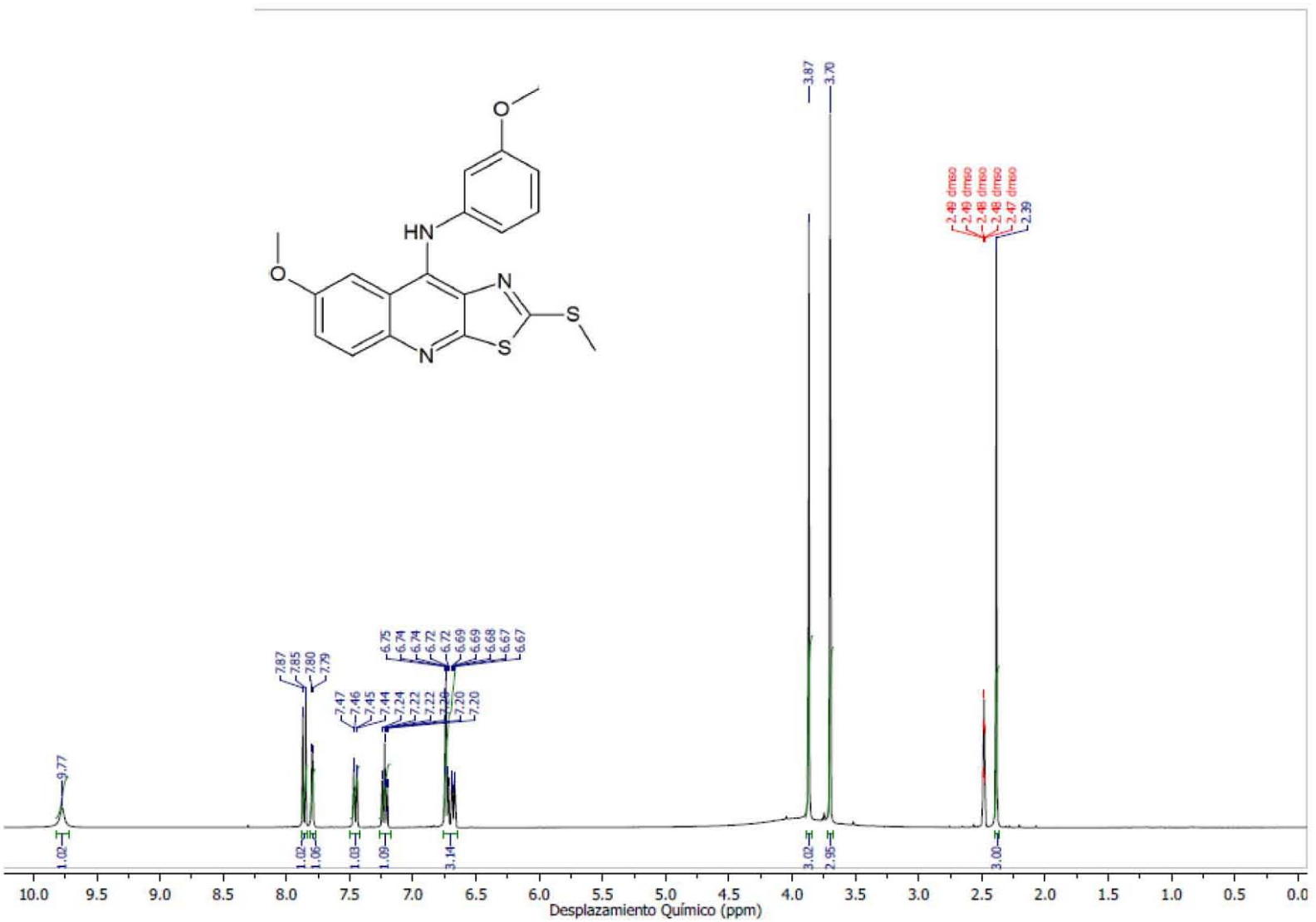


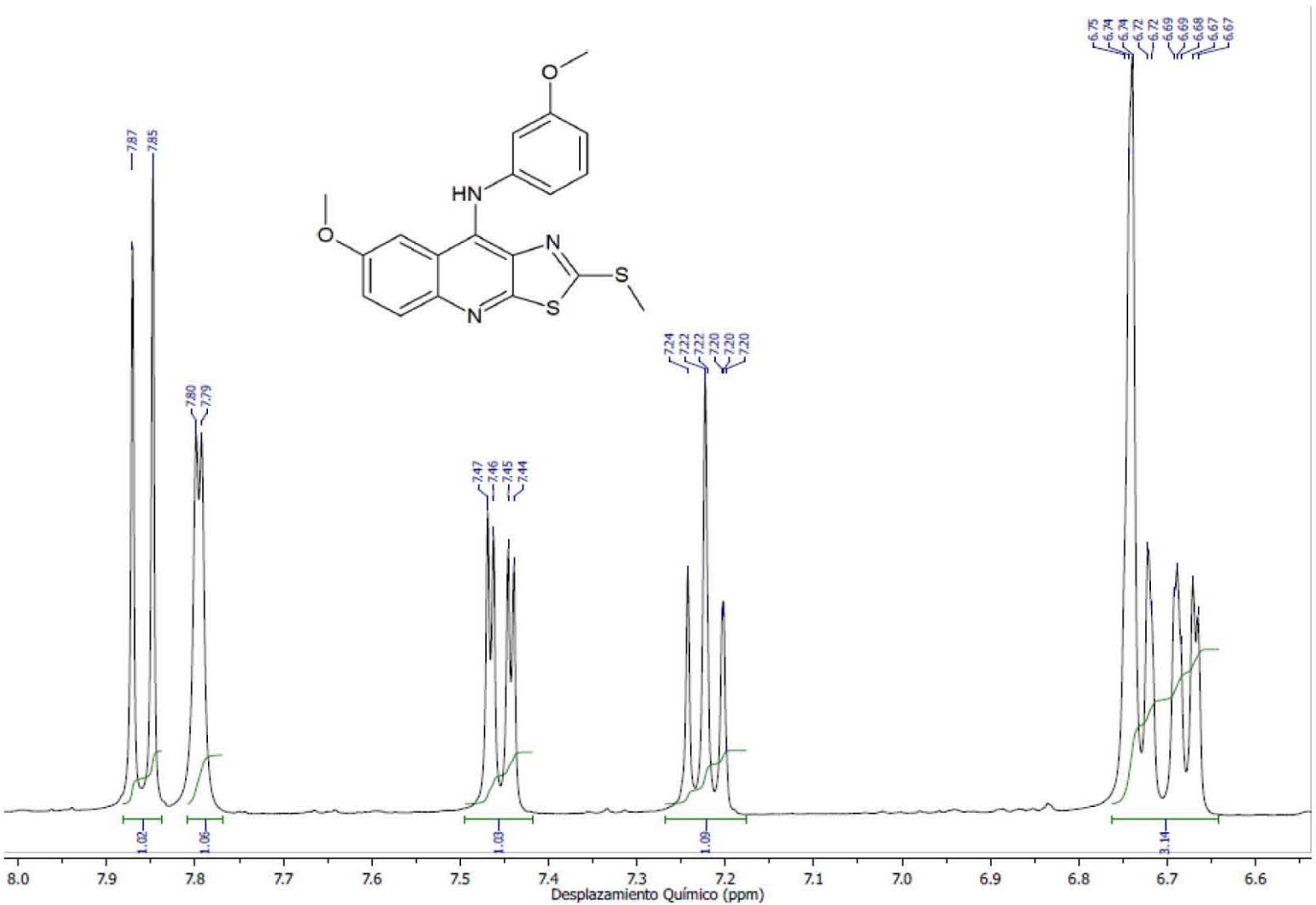
Espectro 14a: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto **IVc** (Ampliación campo bajo)

Espectro 15: EM (FAB) del compuesto IVc

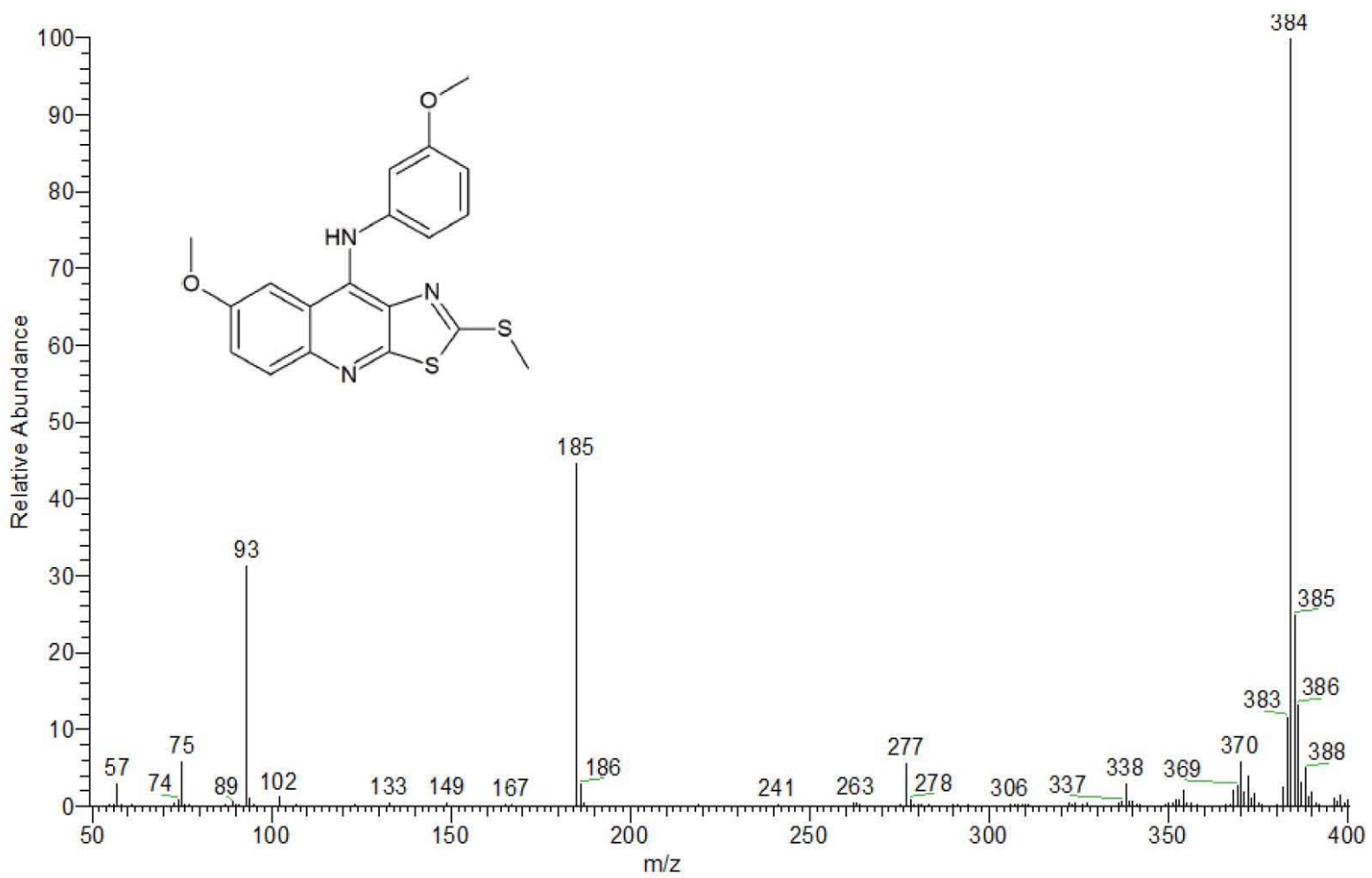
Espectro 16: IR (pastilla KBr) del compuesto IVd



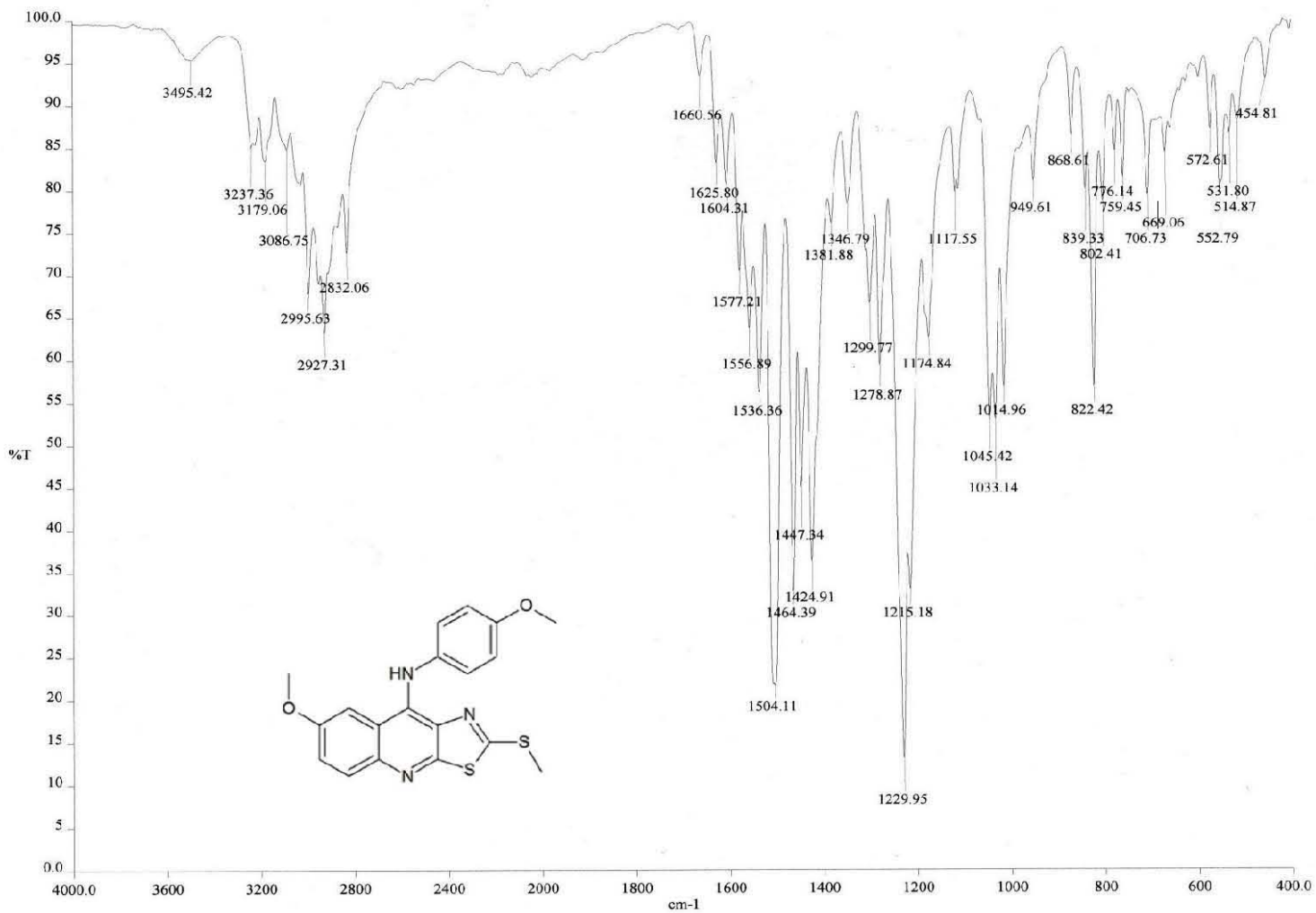


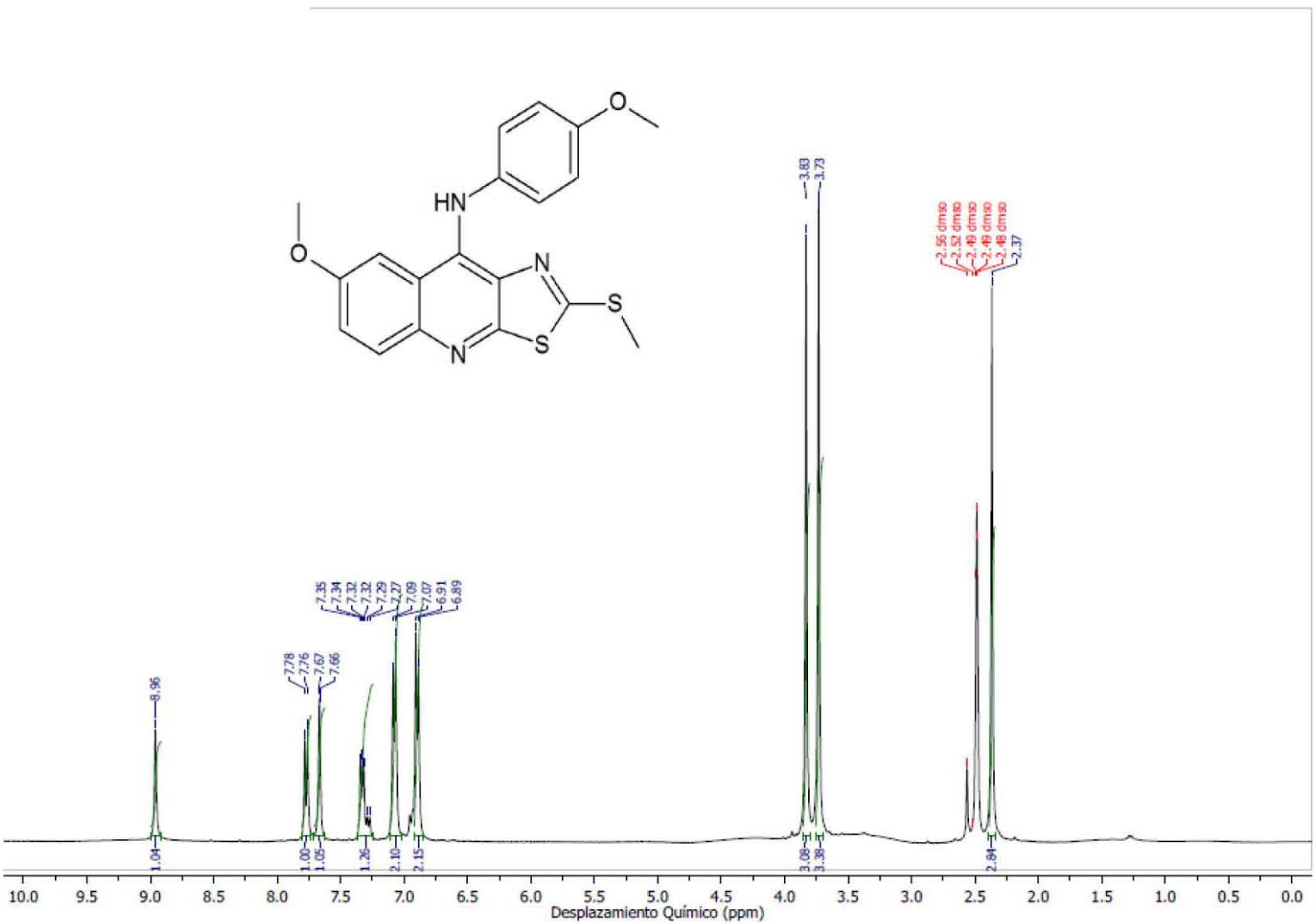


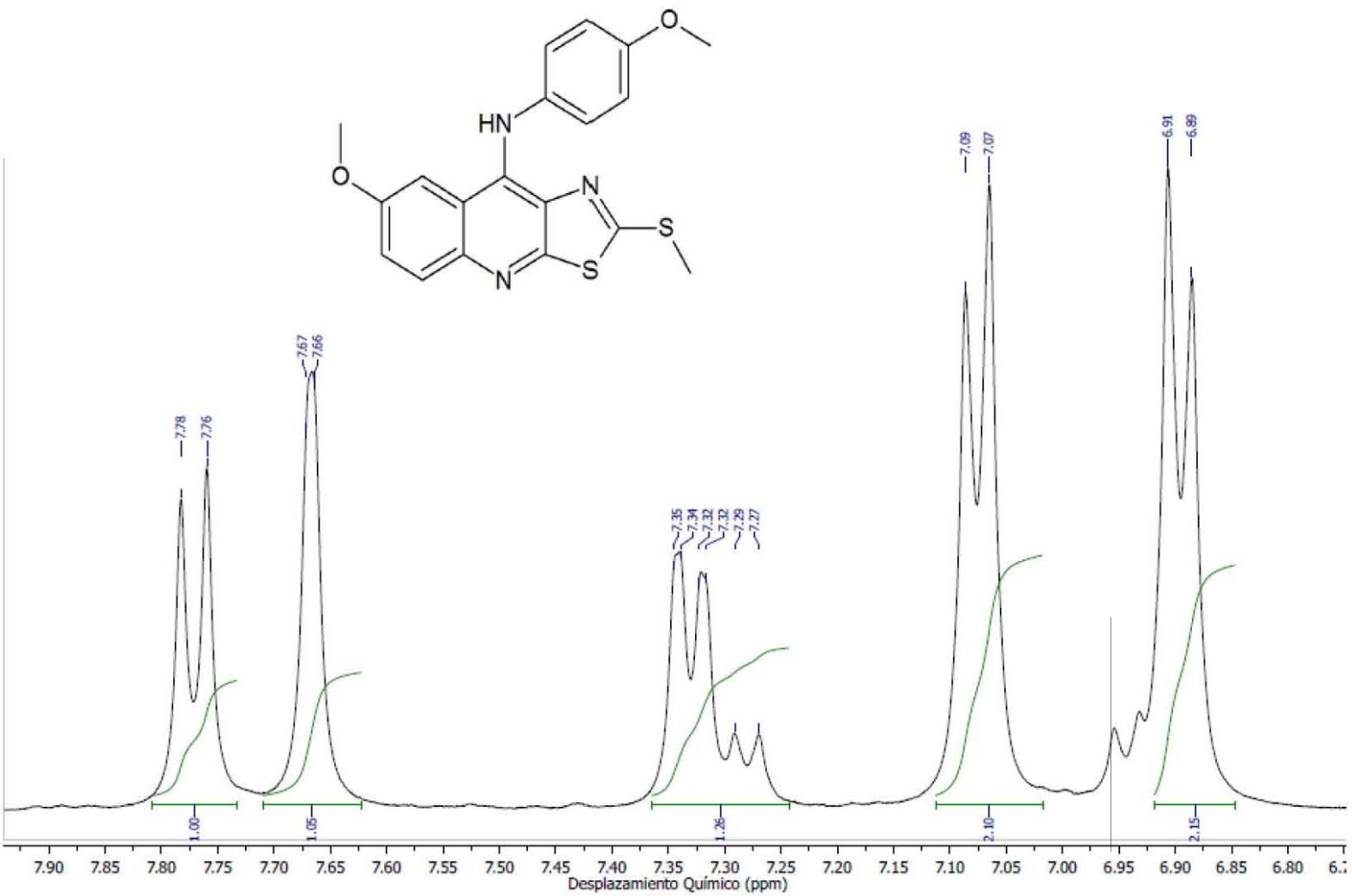
Espectro 17a: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto **IVd** (Ampliación campo bajo)

Espectro 18: EM (FAB) del compuesto IVd

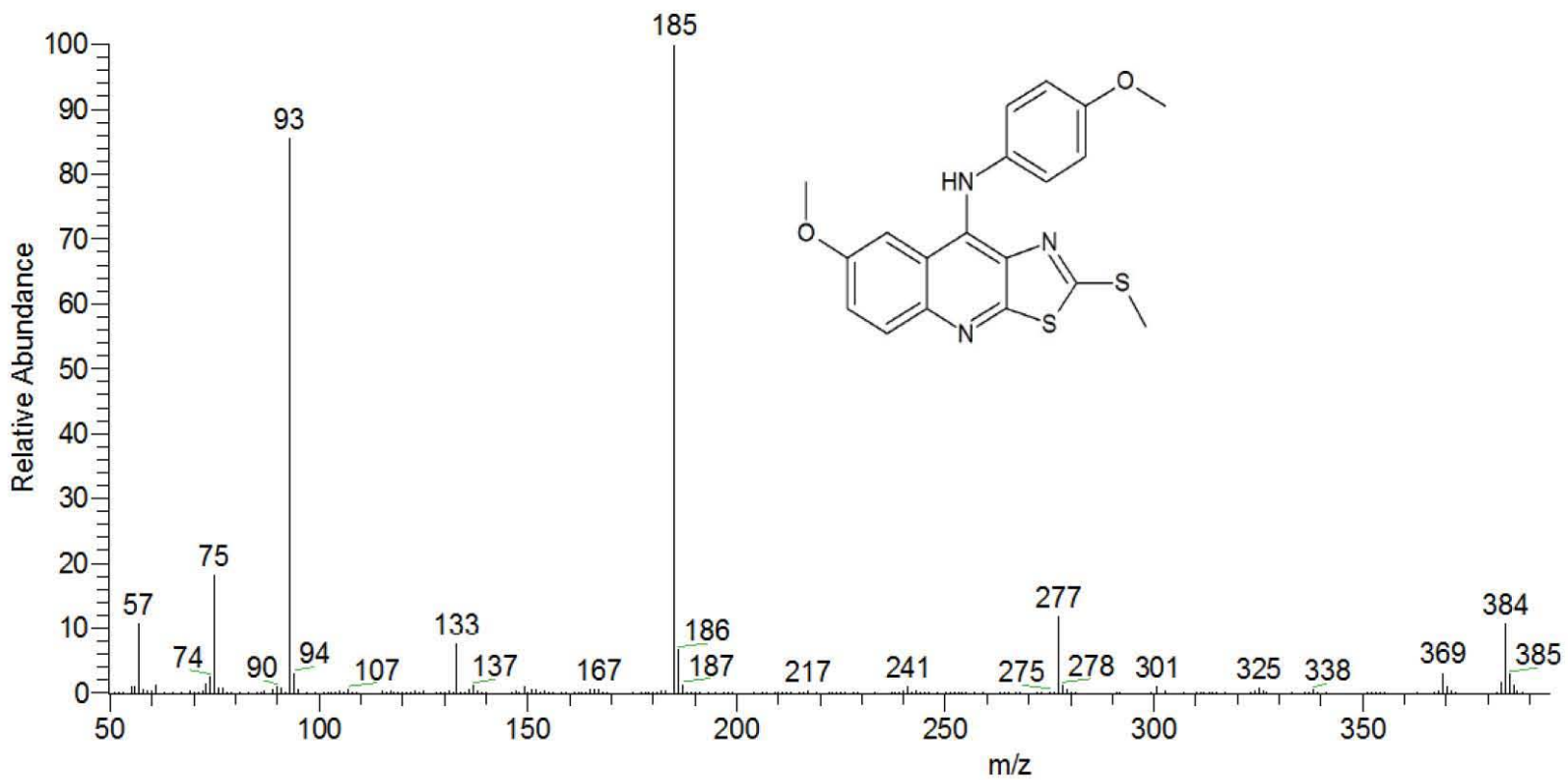
Espectro 19: IR (pastilla KBr) del compuesto IVe



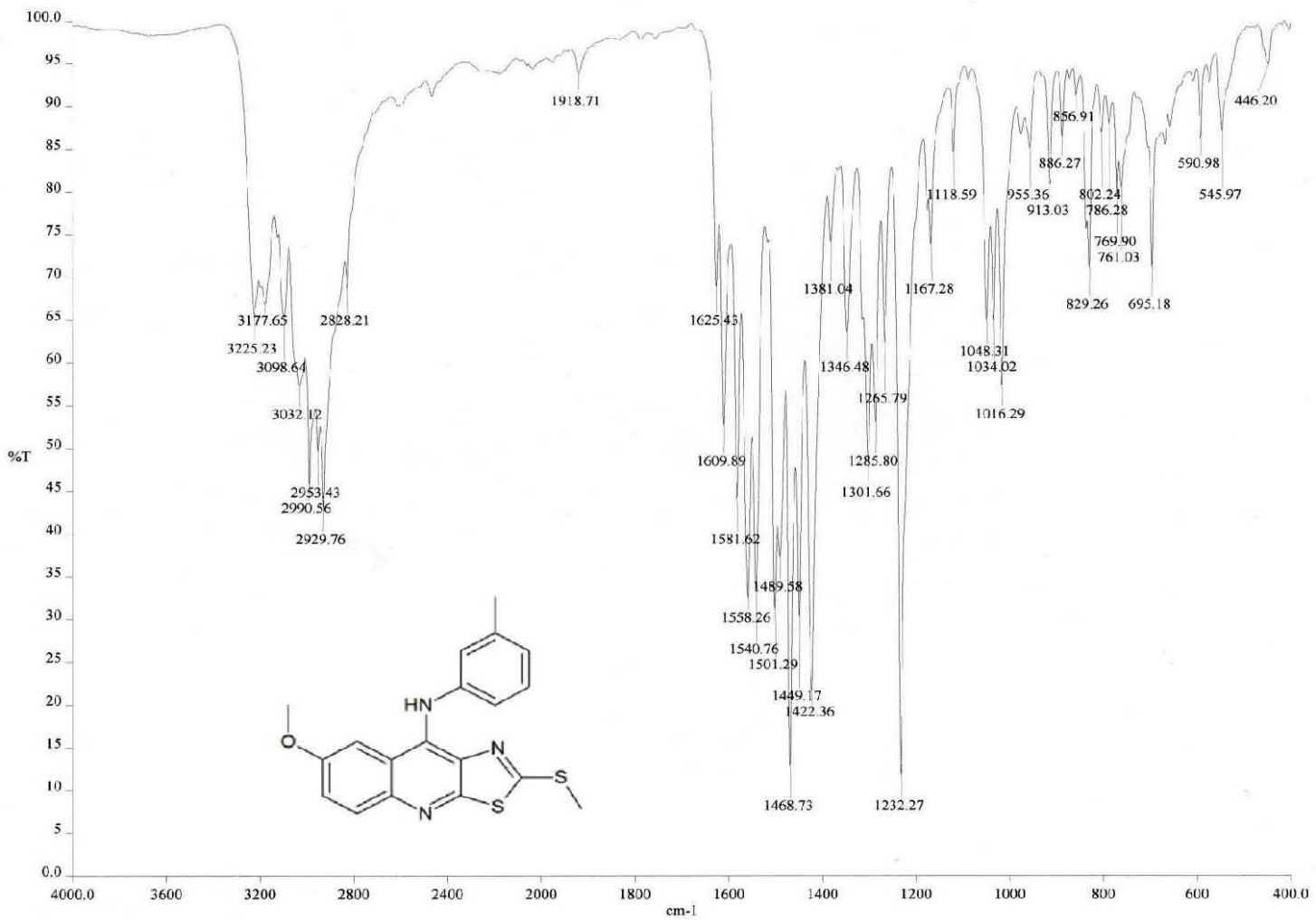


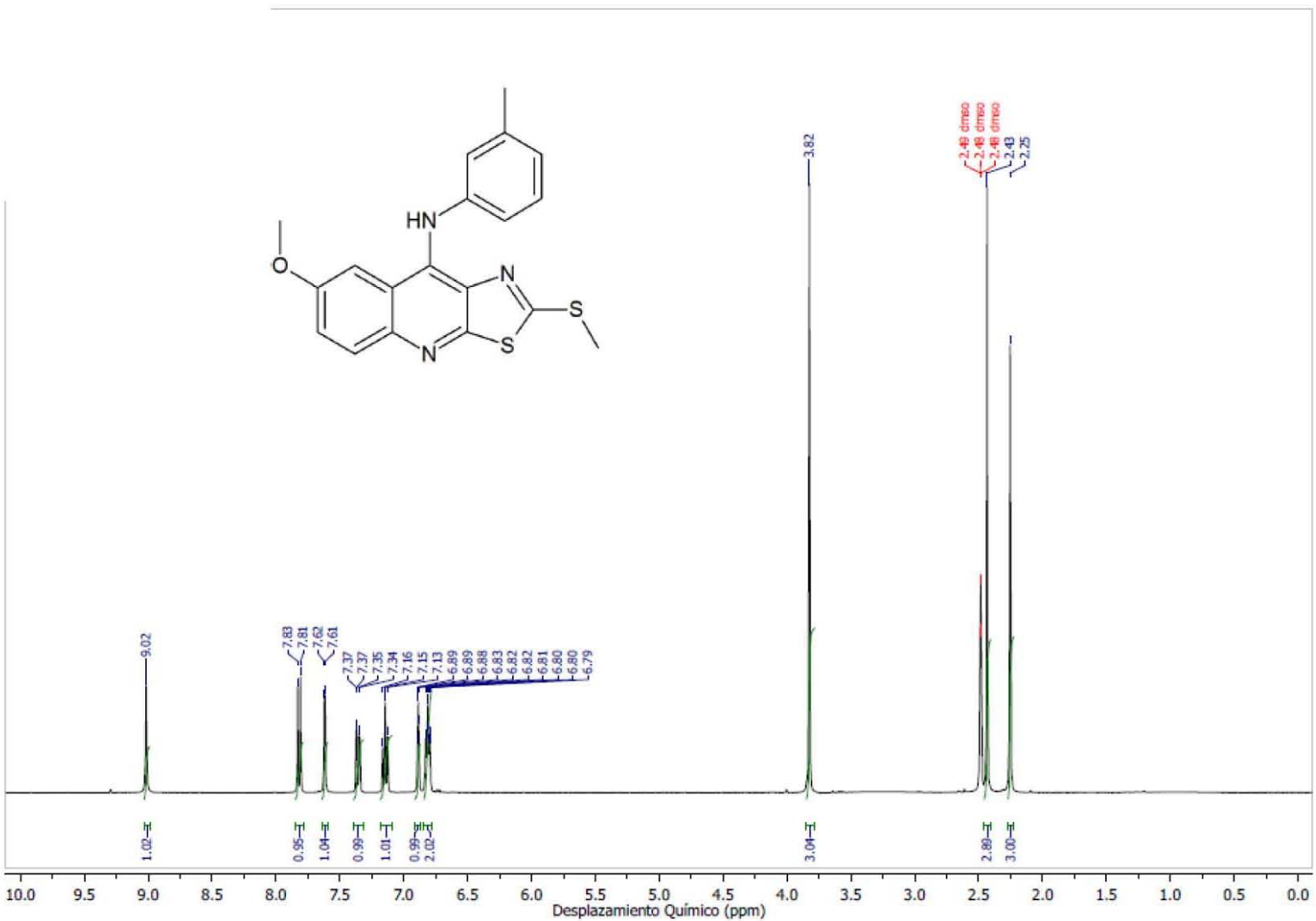


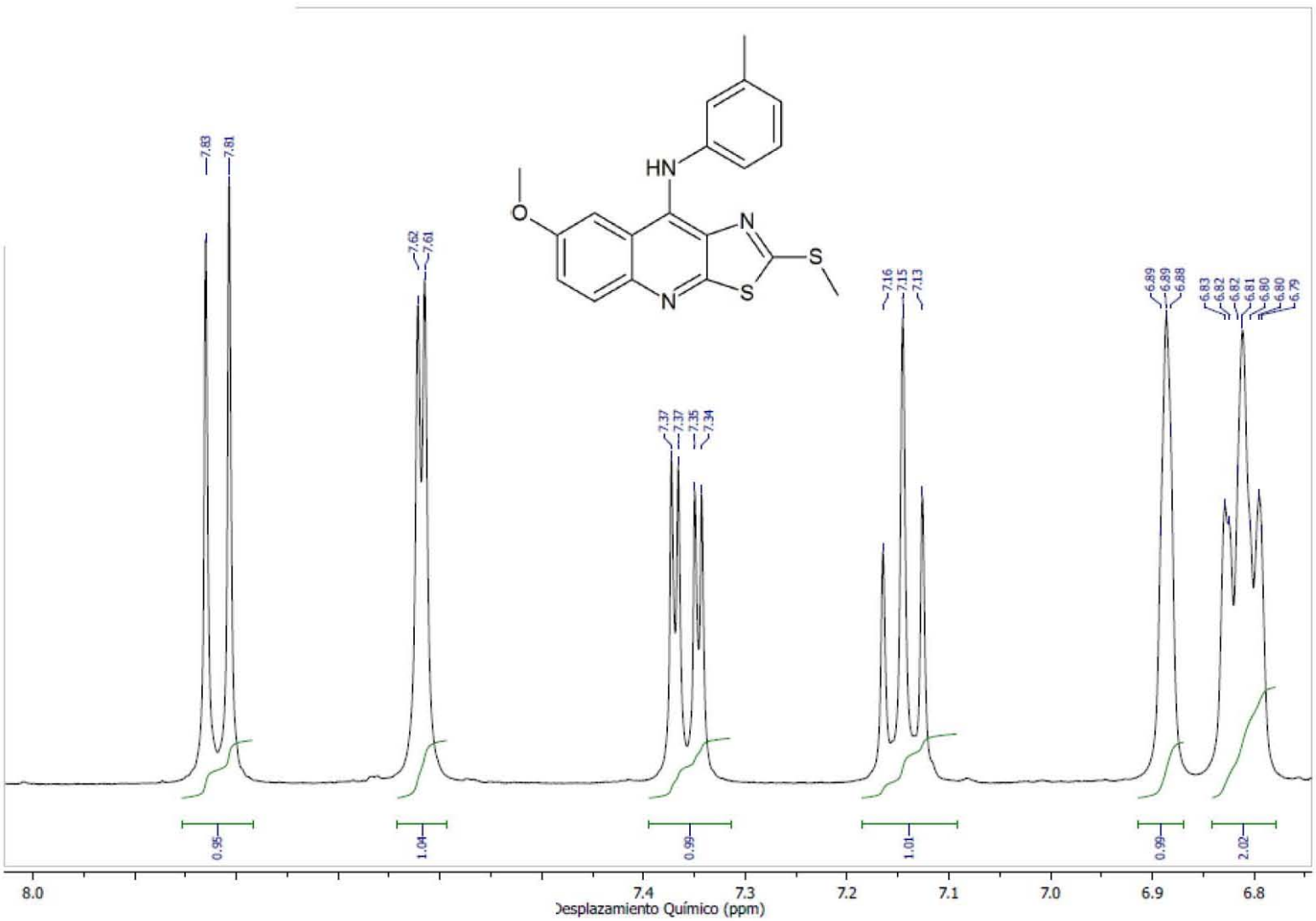
Espectro 20a: RMN- ^1H (DMSO- d_6) del compuesto **IVe** (Ampliación campo bajo)

Espectro 21: EM (FAB) del compuesto IVe

Espectro 22: IR (pastilla KBr) del compuesto IVf

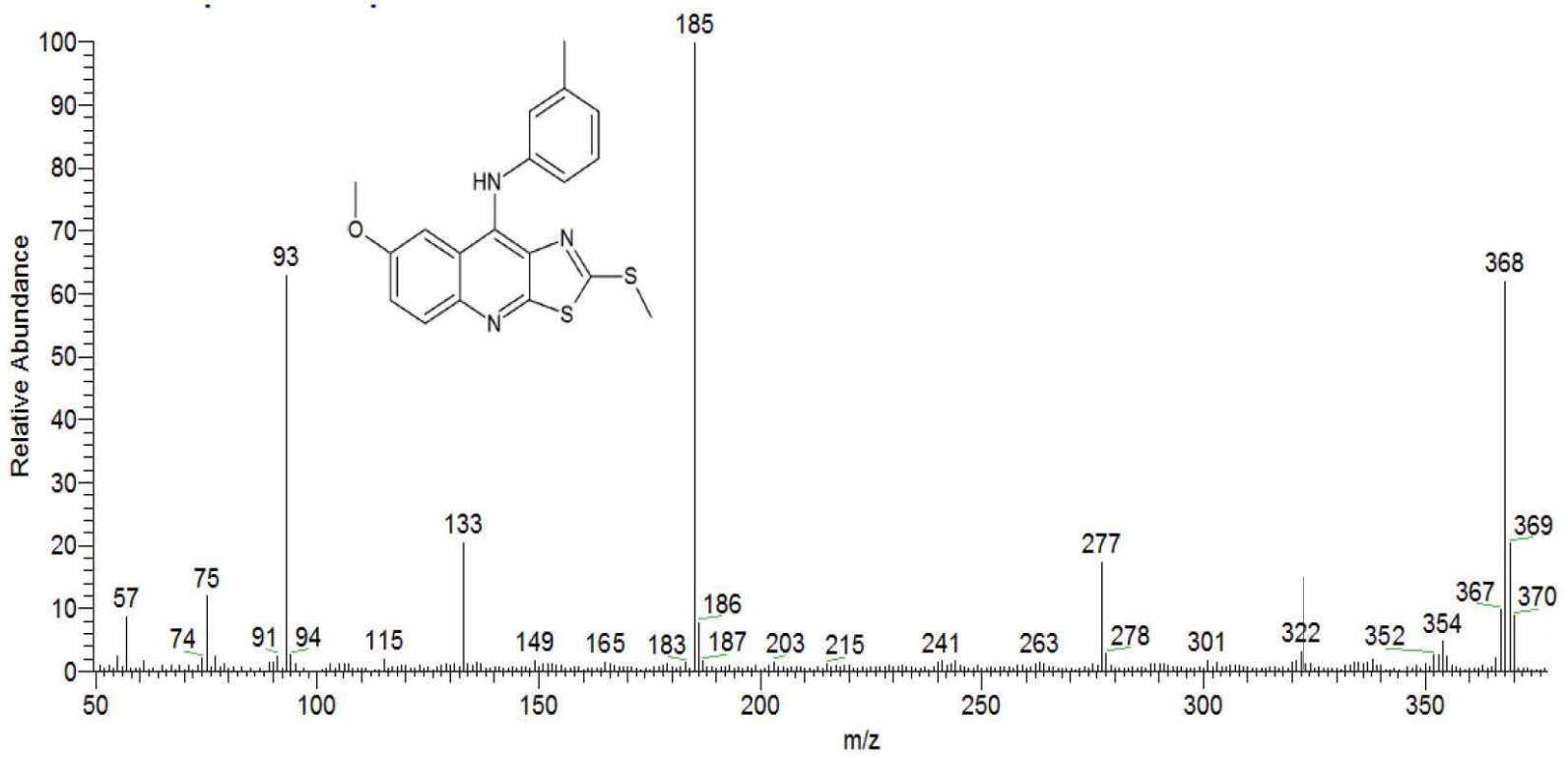




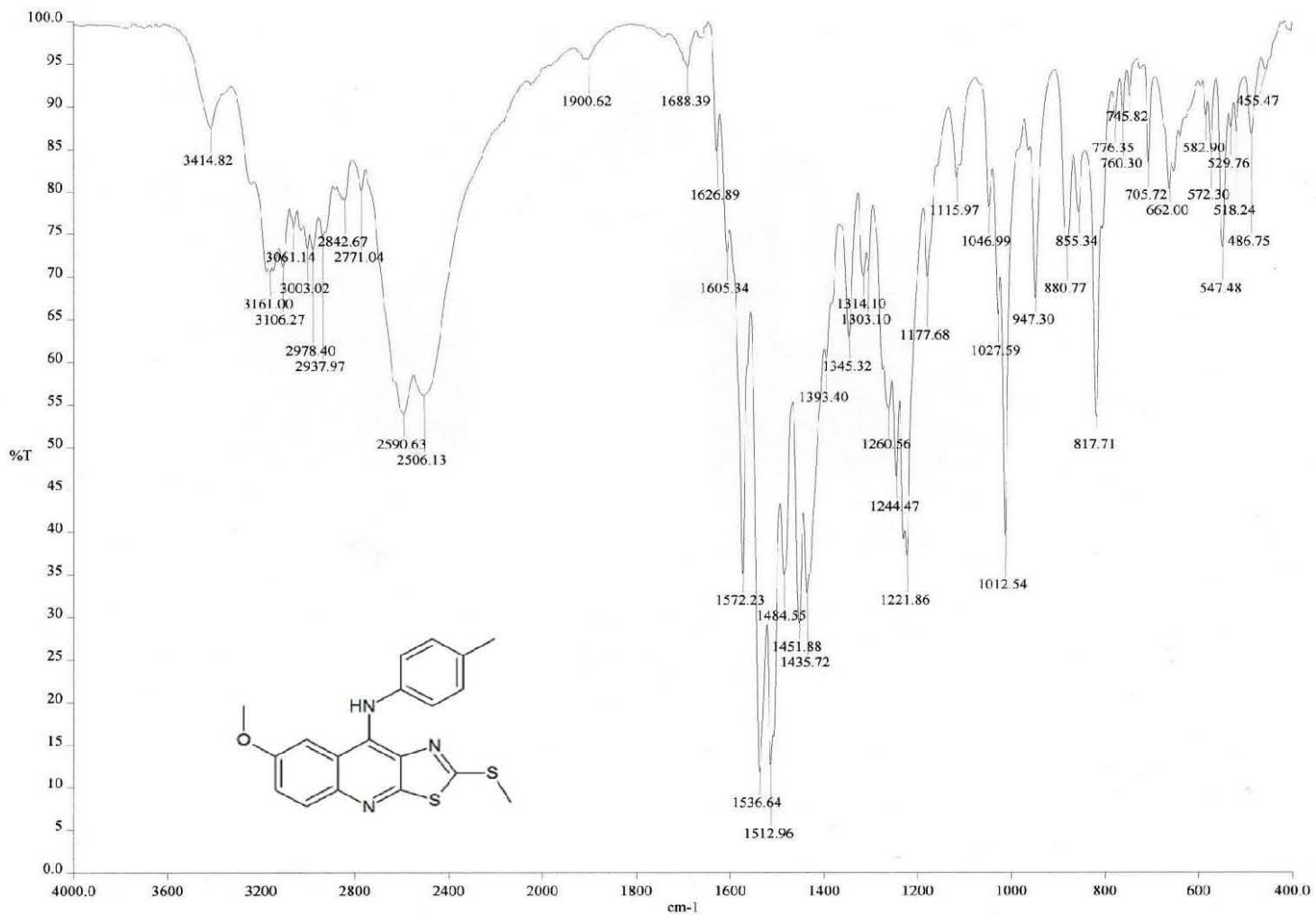


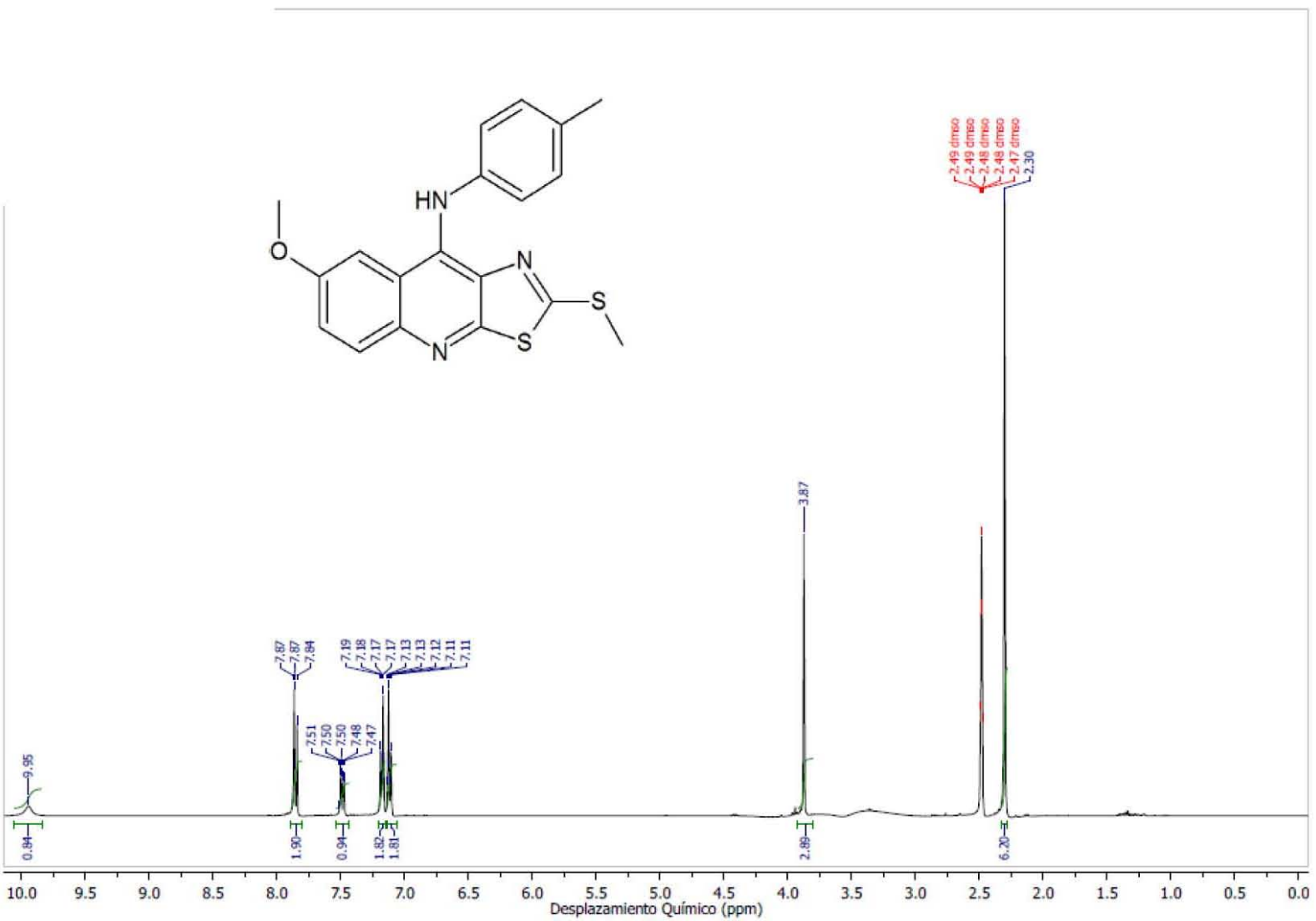
Espectro 23a: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto **IVf** (Ampliación campo bajo)

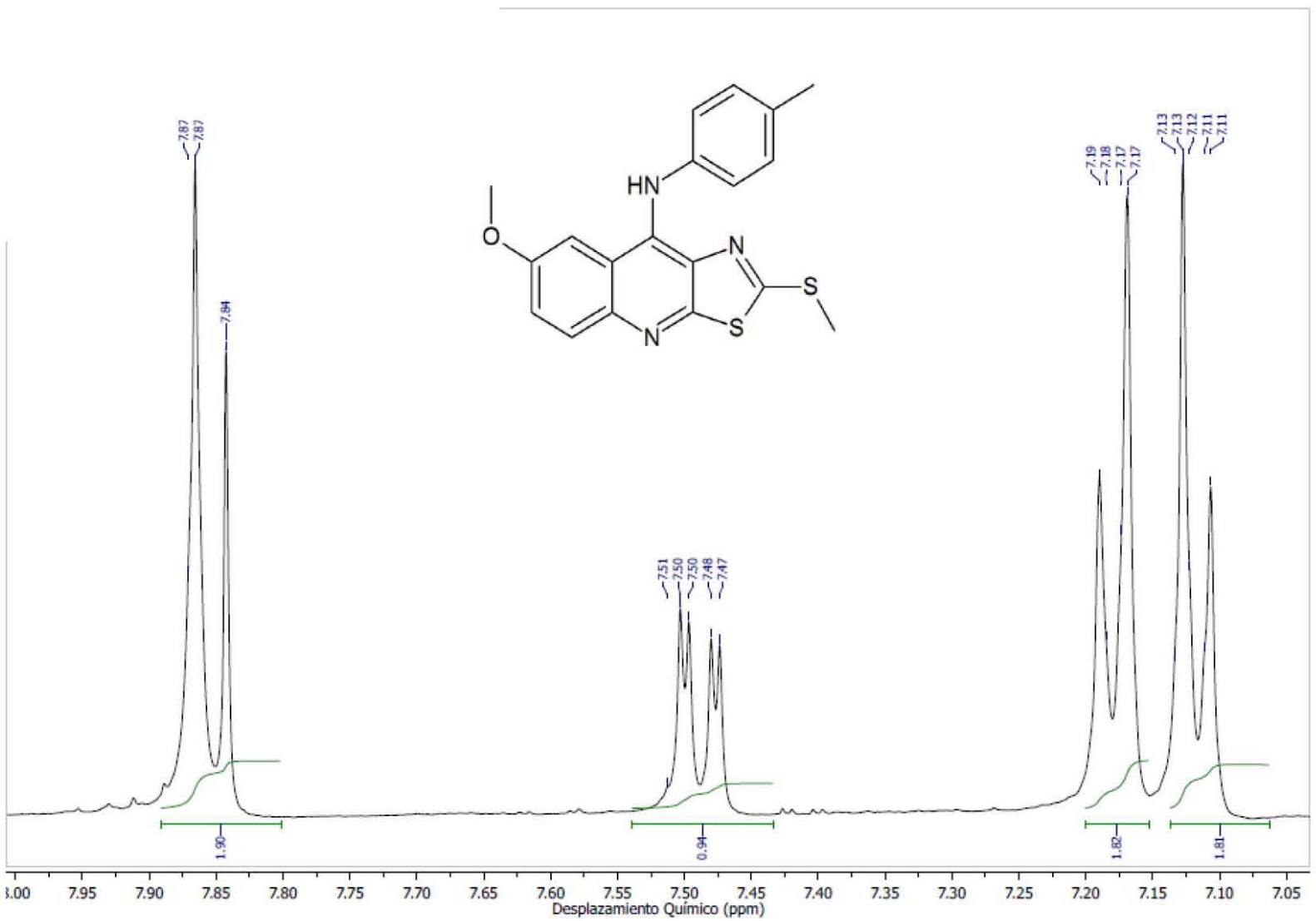
Espectro 24: EM (FAB) del compuesto IVf



Espectro 25: IR (pastilla KBr) del compuesto IVg

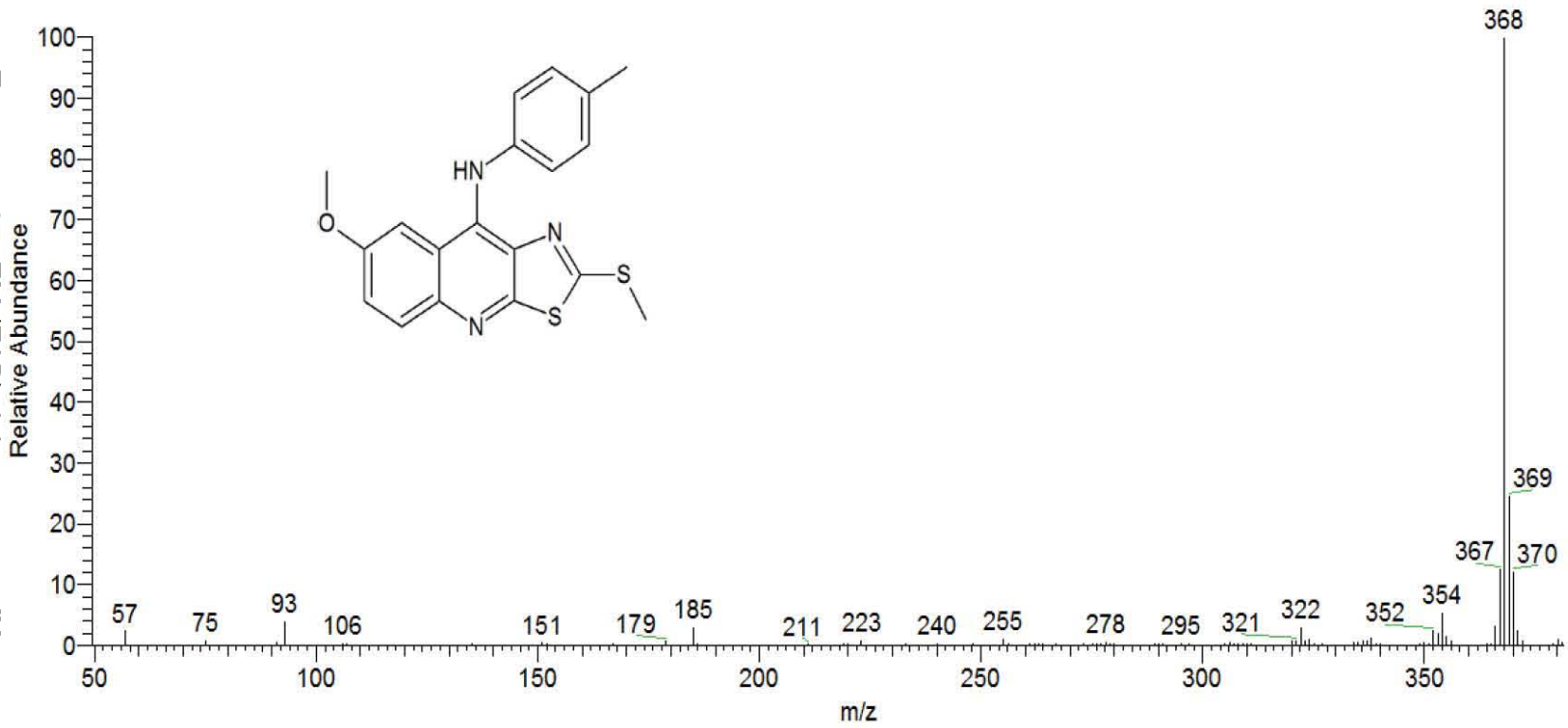




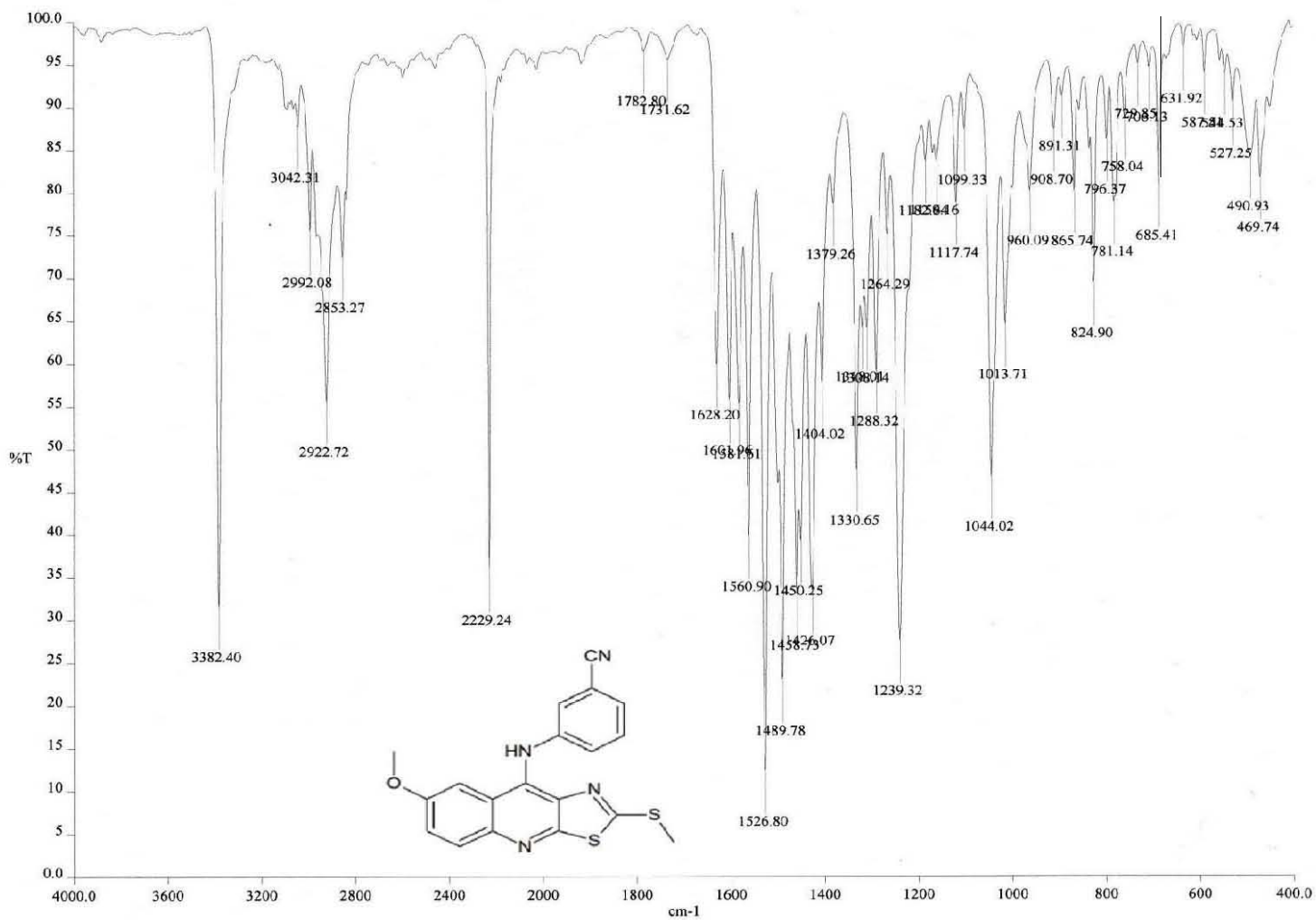


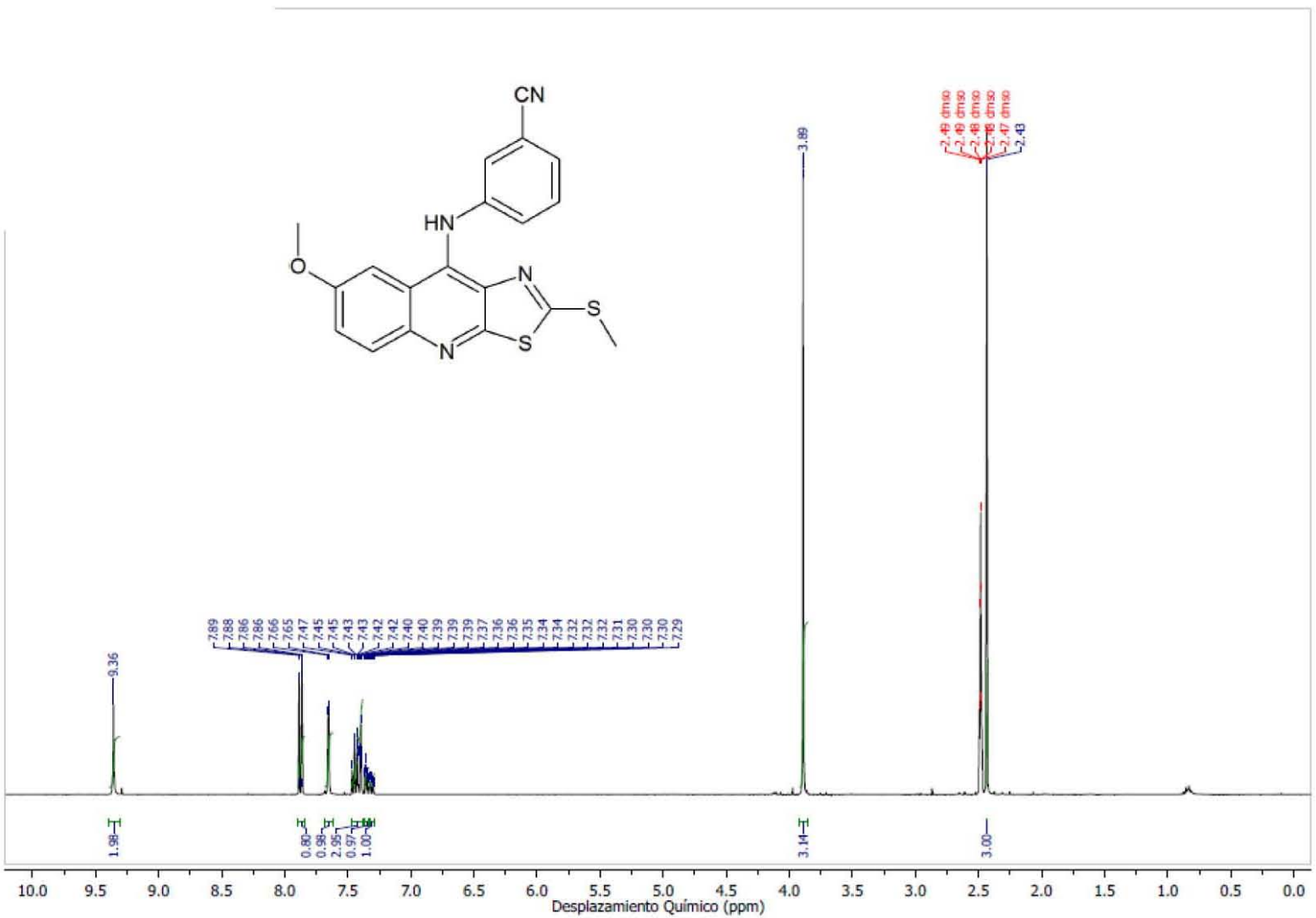
Espectro 26a: RMN- ^1H (DMSO- d_6) del compuesto **IVg** (Ampliación campo bajo)

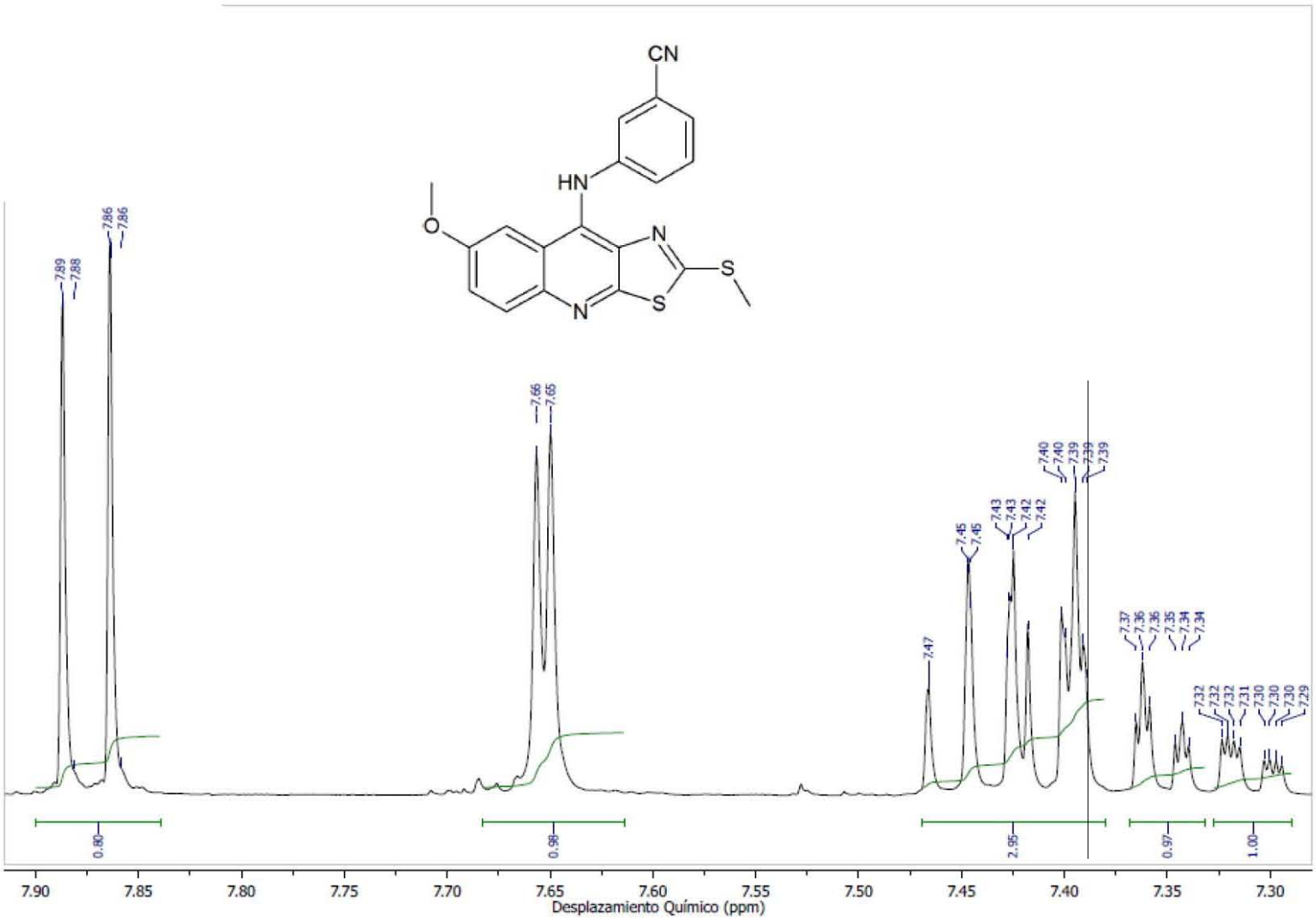
Espectro 27: EM (FAB) del compuesto IVg

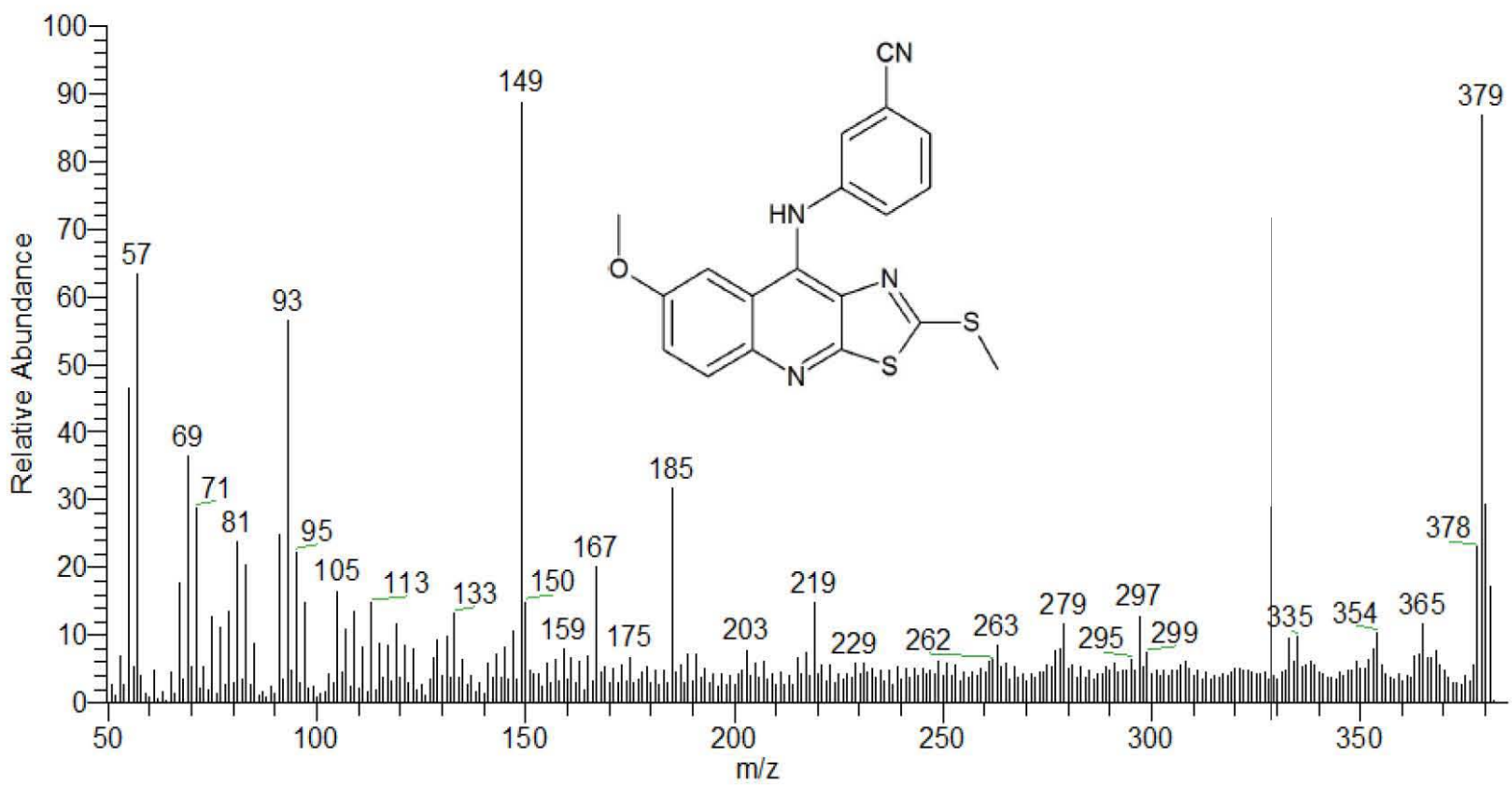


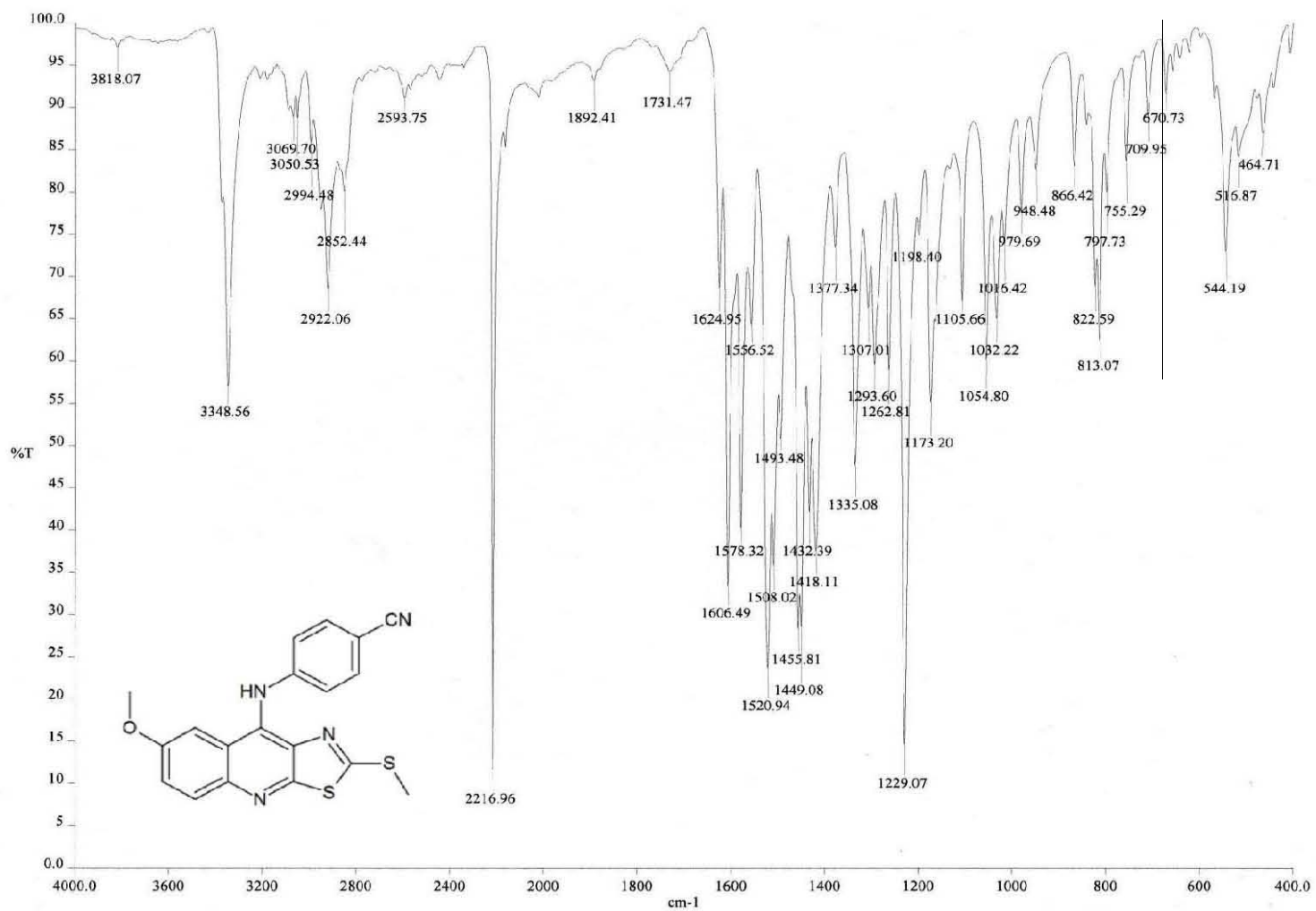
Espectro 28: IR (pastilla KBr) del compuesto IVh

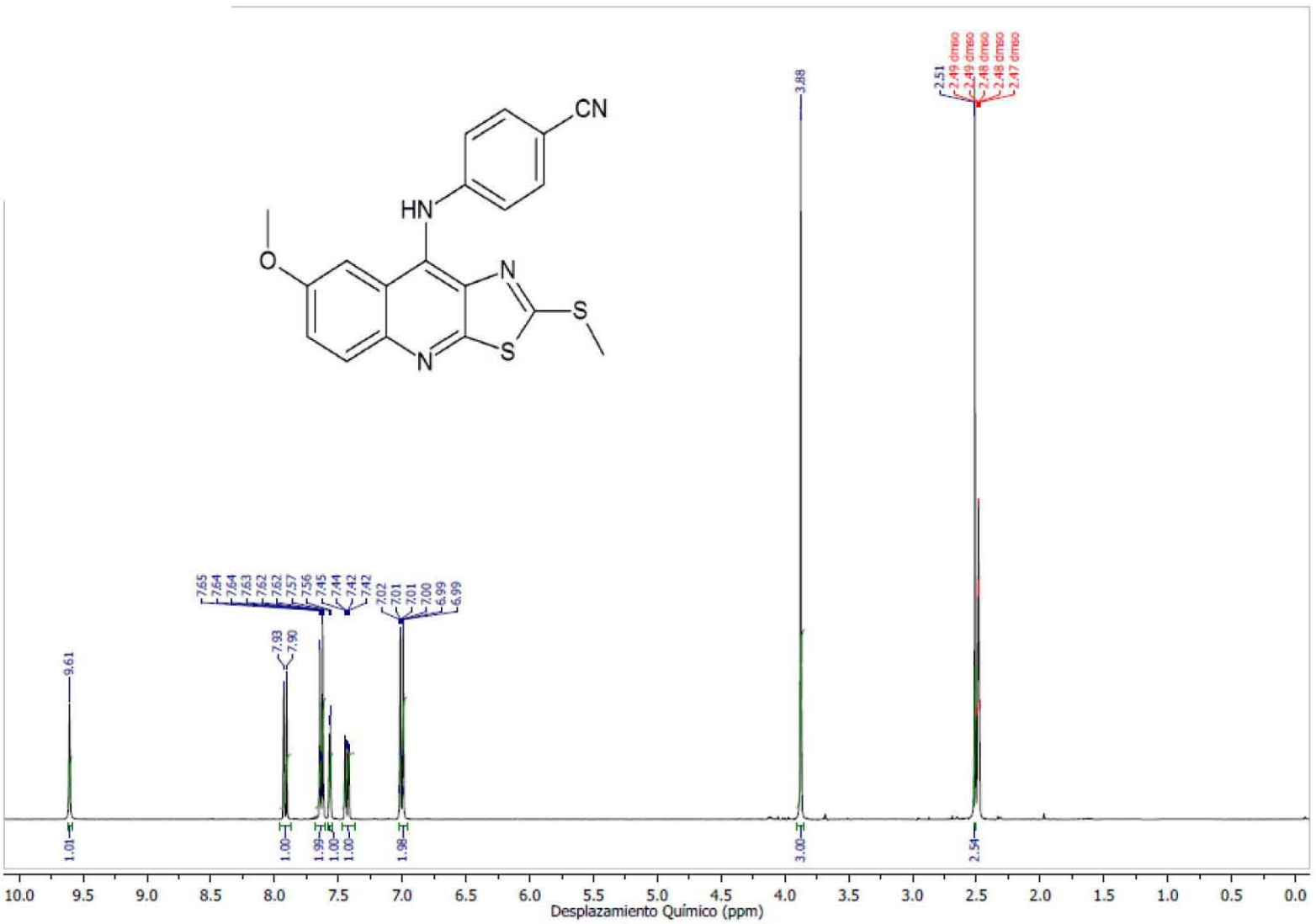


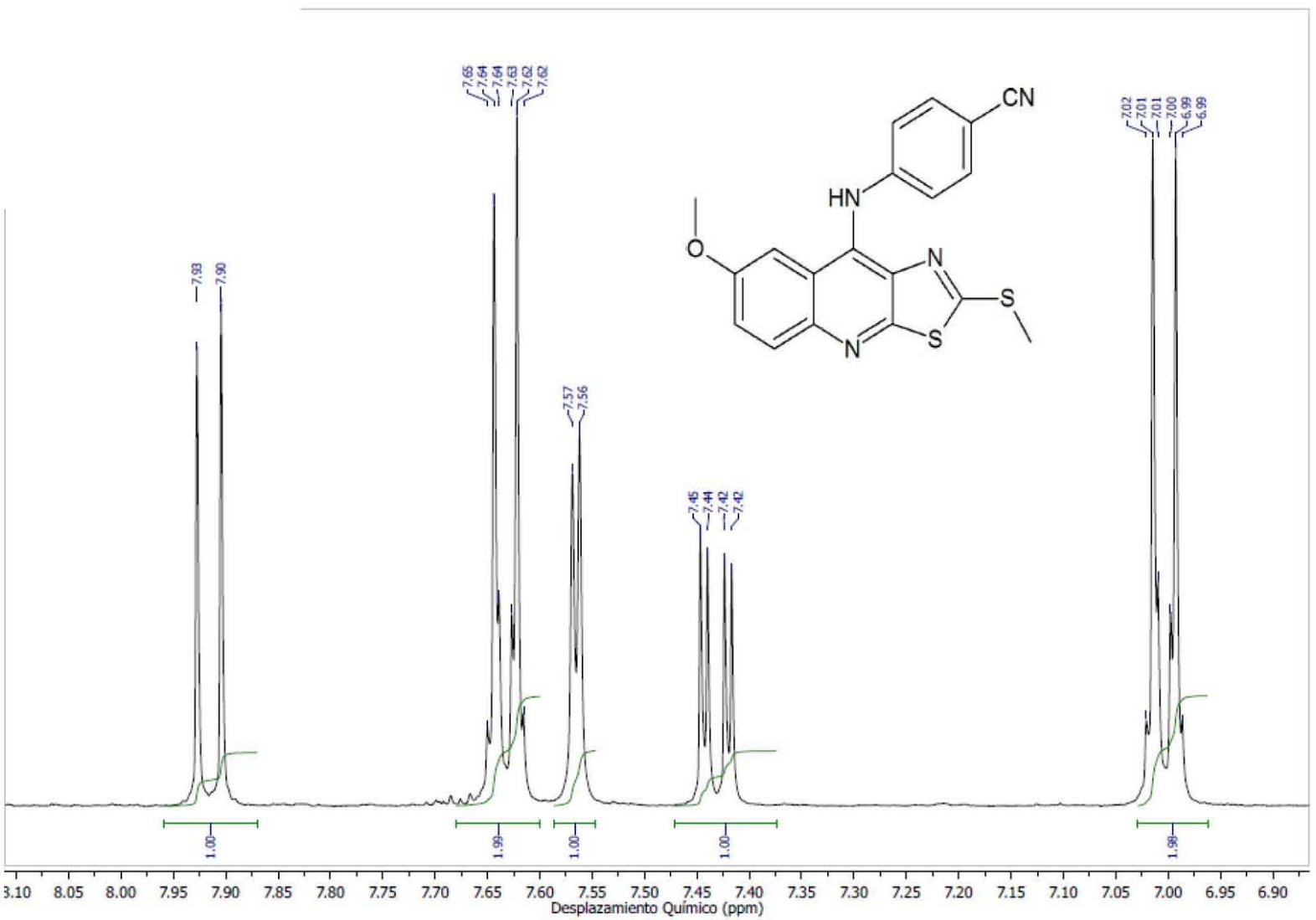




Espectro 30: EM (FAB) del compuesto IVh

Espectro 31: IR (pastilla KBr) del compuesto IVI





Espectro 32a: RMN-¹H (DMSO-d₆) del compuesto **IVi** (Ampliación campo bajo)

Espectro 33: EM (FAB) del compuesto VI