



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**"SÍNTESIS, MODELADO MOLECULAR Y ACTIVIDAD CITOTÓXICA *IN VITRO* DE NUEVOS  
DERIVADOS DE TIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA"**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.F.B. ISRAEL GONZÁLEZ MÉNDEZ



**TUTOR:** DR. ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA

**FACULTAD DE QUÍMICA**

MÉXICO, D.F., FEBRERO 2015.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



---

PARTE DEL PRESENTE TRABAJO FUE PRESENTADO EN EL CONGRESO NACIONAL DE QUÍMICA:

- ✓ 49° Congreso Mexicano de Química, 33° Congreso Nacional de Educación Química y la Expo química 2014. Celebrado del 17 al 21 de septiembre de 2014, en la Ciudad de Mérida, Yucatán, México. Trabajo: "Síntesis y actividad citotóxica *in vitro* de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinilona como potenciales antitumorales." **Israel González-Méndez**, José Solano-Becerra, Alfonso Lira-Rocha. *Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM.*

Presentación oral de trabajos a nivel Profesional en el área de *Química Medicinal*.

- ✓ Participación en concurso de carteles estudiantiles con el trabajo "Síntesis y relación estructura actividad citotóxica de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales antitumorales" en el marco de la Semana de la Investigación en la Facultad de Química, *UNAM. Ciudad universitaria 12 de septiembre 2014.*





---

## JURADO ASIGNADO

**Presidente** Dr. Vladimir Basiuk Evdokimenko  
**Vocal** Dr. Martín Andrés Iglesias Arteaga  
**Vocal** Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano  
**Vocal** Dr. Francisco Hernández Luis  
**Secretario** Dra. Karina Martínez Mayorga

## SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio 121, Departamento de Farmacia, conjunto "E", división de estudios de posgrado,  
Facultad de Química, UNAM.

## ASESOR

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

## SUSTENTANTE

Q.F.B. Israel González Méndez





---

## AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de estudios, Universidad Nacional Autónoma de México, particularmente a la Facultad de Química, por brindarme el privilegio de formar parte de ella, a todos los profesores del Posgrado en Ciencias Químicas que con gran entereza transmitieron sus conocimientos y enriquecieron mi formación académica y personal.

Al Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha, por la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación en todos estos años, por manifestar su confianza en mi trabajo y por tomarse el tiempo necesario para aclarar mis dudas y hacer comentarios oportunos para mi desarrollo intelectual y personal.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química, por el apoyo en la realización de la espectroscopia.

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

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

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por la beca otorgada para realizar mis estudios de Posgrado (Número de becario CONACyT: 288832).

El apoyo financiero ofrecido por DGAPA a través del proyecto PAPIIT-IN 218910/221113 para la adquisición de los reactivos y materiales utilizados en este trabajo.

A todos los que compartieron grandes experiencias dentro del laboratorio 121: Blanca Vega A., Omar Rosas B., Roxana Chacón, Jesica Montiel, Verónica Tinajero, Miguel Márquez y especialmente con quienes formé una gran amistad dentro y fuera del área de trabajo: Rubén Martínez V., Francisco Reyes R., Rocío García L. y Kendra Sorroza M., a todos ustedes por su incondicional apoyo, tiempo, interés y por siempre preocuparse por mi bienestar personal pero sobre todo por ser personas tan increíbles.

A mis queridas Paola Tinajar G. y Astrid Espinoza L. por sus consejos, apoyo, ánimo y tiempo que dedicaron a escucharme.

A Janet Tapia H. por ser una persona maravillosa, por su compañía, apoyo, cariño, entusiasmo, por los grandes momentos vividos que quedarán eternamente atesorados en mi corazón, gracias por todas las sonrisas compartidas en este sueño.

A Amacalli Trejo H. por confiar en mí, apoyarme siempre y por hacer de mi vida algo menos complicado, por ser ese último impulso para seguir adelante.

A Carmen Guía y Jonathan Valle por siempre tener palabras de aliento para mí, por demostrarme su cariño y apoyo incondicional, siempre serán una bendición en mi vida.

A Rafael Pando por siempre compartir su experiencia y sobre todo por sus oportunos consejos.





*" A mi mamá Mica, A mis hermanos Andrés y Abimael y A mis  
tíos Rosendo y Mary"*



## ÍNDICE.

ÍNDICE DE TABLAS.....	<i>i,ii</i>
ÍNDICE DE FIGURAS.....	<i>ii,ii, iii, iv, v, vi</i>
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	<i>vii</i>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
2.1. CÁNCER.....	3
2.2. INFLAMACIÓN .....	5
2.3. METÁSTASIS .....	6
2.3.1 La inflamación y la metástasis .....	8
2.3.2 Sitios de diseminación del cáncer.....	9
2.4. METABOLISMO.....	9
2.5. TRATAMIENTO.....	11
2.5.1 Quimioterapia.....	12
2.5.2 Fármacos utilizados en la terapia del cáncer.....	14
2.6 DERIVADOS DE ACRIDINA.....	18
2.7 BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS CONTRA EL CÁNCER.....	21
2.8 BIOISOSTERISMO.....	21
2.9 DERIVADOS DE tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	22
2.10 DERIVADOS DE 9-anilino[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	23
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>28</b>
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>31</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>32</b>
5.1 Objetivo general.....	34
5.2 Objetivos particulares .....	34
<b>6. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
6.1. PARTE QUÍMICA .....	35
6.1.1. Parte sintética .....	36



6.1.2. Intermediarios .....	36
6.1.3 Análisis de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	37
6.2 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2 METILTIOIAZOLO[5,4- <i>B</i> ]QUINOLINA.....	39
6.3 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO <b>NOESY</b> DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2 METILTIOIAZOLO[5,4- <i>B</i> ]QUINOLINA .....	42
6.3.1 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>IVb</b> ) .....	43
6.3.2 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>IVd</b> ). .....	45
6.3.3 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>IVf</b> ).....	46
6.3.4 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>IVh</b> ).....	48
6.4 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS DE 2-METILSULFONILTIAZOLO[5,4- <i>B</i> ]QUINOLINA .....	53
6.5 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2- <i>N,N</i> -DIETILAMINOETILAMINOTIAZOLO[5,4- <i>B</i> ]QUINOLINA .....	54
6.6 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS 9-ANILINO-2- <i>N,N</i> DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4- <i>B</i> ]QUINOLINA .....	59
6.7 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2- <i>N,N</i> -DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4- <i>B</i> ]QUINOLINA .....	59
6.8 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO <b>NOESY</b> DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-[2-( <i>N,N</i> -DIETILAMINO)PROPILAMINO]TIAZOLO[5,4- <i>B</i> ]QUINOLINA .....	63
6.8.1 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>VIIn</b> ) .....	64
6.8.2 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina( <b>VIIp</b> ) .....	67
6.8.3 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>VIr</b> ).....	70
6.8.4 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina( <b>VIIt</b> ).....	72
6.9 ACTIVIDAD CITOTÓXICA .....	75
6.9.1 Serie de derivados 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	76
6.9.2 Serie de derivados 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	77
6.9.3 Serie de derivados 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	78





6.9.4	Serie de derivados con átomo de cloro en posición 9 en lugar de anillo de anilino .....	81
6.10	CITOTOXICIDAD EN LÍNEAS CELULARES .....	82
6.10.1	Serie de derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	83
6.10.1.1	K-562 (leucemia humana mielógena) .....	84
6.10.1.2	HeLa (cáncer cervicouterino).....	85
6.10.1.3	SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).....	86
6.10.1.4	SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).....	87
6.10.2	Serie de derivados 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	88
6.10.2.1	K-562 (leucemia humana mielogena) .....	89
6.10.2.2	HeLa (cáncer cervicouterino).....	90
6.10.2.3	SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).....	91
6.10.2.4	SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).....	92
6.10.3	Serie de derivados 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	93
6.10.3.1	K-562 (leucemia humana mielogena) .....	94
6.10.3.2	HeLa (cáncer cervicouterino).....	95
6.10.3.3	SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).....	96
6.10.3.4	SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).....	97
6.10.4	Serie de derivados con átomo de cloro en posición 9 en lugar de anillo de anilino.....	98
6.10.4.1	K-562 (leucemia humana mielogena) .....	98
6.10.4.2	HeLa (cáncer cervicouterino).....	99
6.10.4.3	SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).....	100
6.10.4.4	SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).....	101



6.10.5 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4- b]quinolina.....	102
6.10.6 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie 9-anilino-2- <i>N,N</i> - dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	103
6.10.7 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie 9-anilino-2- <i>N,N</i> - dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	104
6.10.8 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie con átomo de cloro en posición 9 en lugar de anillo de anilino.....	105
6.11 MODELADO MOLECULAR.....	107
6.11.1 Análisis conformacional.....	107
6.12 ANÁLISIS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA.....	111
6.12.1 Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4- b]quinolina.....	112
6.12.2 Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> - dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	122
6.12.3 Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> - dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	127
6.12.4 Análisis de estructura electrónica de los derivados con átomo de cloro en posición 9.....	133
6.13 DESCRIPTORES ELECTRÓNICOS IMPORNTANTES EN LA RELACIÓN ESTRUCUTRA - ACTIVIDAD.....	145
6.14 RELACIÓN CUANTITATIVA ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (QSAR).....	146
6.14.1 HeLa (cáncer cervicouterino).....	147
6.14.1.1 Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1.....	243
6.14.1.2 Análisis QSAR incluyendo la constantes electrónica $\sigma$ de Hammett.....	244
6.14.1.3 Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch.....	245



6.14.1.4	Análisis QSAR incluyendo la constante estérica Es de Taft.....	246
6.14.1.5	Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y Es de Taft).....	247
6.14.2	SW-620 (Adenocarcinoma colorrectal).....	250
6.14.2.1	Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1 .....	250
6.14.2.2	Análisis QSAR incluyendo la constantes electrónica $\sigma$ de Hammett .....	251
6.14.2.3	Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch .....	252
6.14.2.4	Análisis QSAR incluyendo la constante estérica Es de Taft.....	253
6.14.2.5	Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y Es de Taft).....	254
6.14.3	SW-480 (Adenocarcinoma colorrectal).....	256
6.14.3.1	Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1 .....	256
6.14.3.2	Análisis QSAR incluyendo la constantes electrónica $\sigma$ de Hammett .....	257
6.14.3.3	Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch .....	258
6.14.3.4	Análisis QSAR incluyendo la constante estérica Es de Taft.....	259
6.14.3.5	Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y Es de Taft).....	260
6.14.4.	K-520 (Leucemia mielógena humana).....	261
6.14.4.1	Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1.....	261
6.14.4.2	Análisis QSAR incluyendo la constantes electrónica $\sigma$ de Hammett .....	263
6.14.4.3	Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch .....	264
6.14.4.4	Análisis QSAR incluyendo la constante estérica Es de Taft.....	265
6.14.4.5	Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y Es de Taft).....	266



<b>7. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>153</b>
<b>7.1 REACTIVOS Y EQUIPO.....</b>	<b>153</b>
<b>7.2 CROMATOGRAFÍA .....</b>	<b>154</b>
<b>7.3 SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN.....</b>	<b>154</b>
<b>7.3.1 N-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I) .....</b>	<b>156</b>
<b>7.3.2 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIa) .....</b>	<b>157</b>
<b>7.3.3 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-fluorofenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIb) .....</b>	<b>158</b>
<b>7.3.4 5-(4-clorofenilamino)-4-(Etoxicarbonil)-2-(metiltio)tiazol (IIc) .....</b>	<b>158</b>
<b>7.3.5 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IIIa).....</b>	<b>158</b>
<b>7.3.6 9-Cloro-7-fluoro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IIIb) .....</b>	<b>159</b>
<b>7.3.7 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IIIc).....</b>	<b>159</b>
<b>7.3.8 Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]</b> <b>quinolina.....</b>	<b>160</b>
<b>7.3.8.1 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVa).....</b>	<b>160</b>
<b>7.3.8.2 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVb).....</b>	<b>161</b>
<b>7.3.8.3 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVc).....</b>	<b>161</b>
<b>7.3.8.4 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVd).....</b>	<b>162</b>
<b>7.3.8.5 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVe) .....</b>	<b>162</b>
<b>7.3.8.6 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVf) .....</b>	<b>163</b>
<b>7.3.8.7 9-[(4-Fluorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVg) .....</b>	<b>163</b>
<b>7.3.8.8 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVh) .....</b>	<b>164</b>
<b>7.3.8.9 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVi).....</b>	<b>164</b>
<b>7.3.9 Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-</b> <b>(metilsulfonil)tiazolo[5,4-<i>b</i>] quinolina.....</b>	<b>165</b>



7.3.9.1	9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Va) .....	165
7.3.9.2	9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vb) .....	166
7.3.9.3	9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vc).....	166
7.3.9.4	9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vd).....	166
7.3.9.5	9-[(4-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Ve).....	167
7.3.9.6	9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vf) .....	167
7.3.9.7	9-[(4-Fluorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vg) .....	167
7.3.9.8	9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vh) .....	168
7.3.9.9	9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vi) .....	168
7.3.10	Método general para la obtención de derivados de 9-cloro-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ] quinolina.....	168
7.3.10.1	9-cloro-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vj) .....	169
7.3.10.2	9-cloro-7-fluoro-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vk) .....	169
7.3.10.3	7, 9-Dicloro-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vl).....	169
7.3.11	Método general para la obtención de derivados de 2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	170
7.3.11.1	9-Anilino-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vla).....	170
7.3.11.2	9-[(3-Clorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vlb).....	171
7.3.11.3	9-[(4-Clorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vlc).....	171
7.3.11.4	9-[(3-Bromoofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vld).....	172
7.3.11.5	9-[(4-Bromofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vle).....	172



7.3.11.6 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>f</sub> ).....	173
7.3.11.7 9-[(4-Fluorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>g</sub> ).....	173
7.3.11.8 9-[(3-Trifluorometilofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>h</sub> ).....	174
7.3.11.9 9-[(4-Trifluorometilofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>h</sub> ).....	174
7.3.12 Método general para la obtención de derivados de 9-cloro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	175
7.3.12.1 9-cloro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>j</sub> ) .....	175
7.3.12.2 9-cloro-7-fluoro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>k</sub> ) .....	176
7.3.12.3 7,9-Dicloro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VII).....	176
7.3.13 Método general para la obtención de derivados de 2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]-9-anilino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	177
7.3.13.1 9-Anilino-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>m</sub> ).....	177
7.3.13.2 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>n</sub> ).....	178
7.3.13.3 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>o</sub> ).....	178
7.3.13.4 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>p</sub> ).....	179
7.3.13.5 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>q</sub> ).....	179
7.3.13.6 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>r</sub> ) .....	180
7.3.13.7 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VI <sub>s</sub> ).....	180



7.3.13.8 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>VIt</b> ).....	181
7.3.13.9 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>VIu</b> ).....	181
7.3.14 Método general para la obtención de derivados de 9-cloro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	182
7.3.14.1 9-Cloro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>VIv</b> ).....	182
7.3.14.2 9-Cloro-7-fluoro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina( <b>VIw</b> ) .....	183
7.3.14.3 7,9-Dicloro-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina ( <b>VIx</b> ) .....	183
7.4 ACTIVIDAD CITOTÓXICA.....	184
7.5 ANÁLISIS CONFORMACIONAL Y CÁLCULO DE LAS PROPIEDADES ELECTRONICAS .....	184
8. CONCLUSIONES.....	185
9. BIBLIOGRAFÍA .....	188
10. ANEXOS .....	192



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Principales sitios de metástasis .....	9
<b>Tabla 2:</b> Principales Fármacos antineoplásicos .....	13
<b>Tabla 3:</b> Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolinas. Reportados por Loza Mejía y col.....	24
<b>Tabla 4:</b> Espectroscopía IR (cm <sup>-1</sup> ).....	40
<b>Tabla 5:</b> Señales en RMN <sup>1</sup> H de los compuestos de la serie <b>IVd-IVe</b> 3' y 4'-Br sustituidos respectivamente (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, <i>J</i> , en Hertz).....	42
<b>Tabla 6:</b> Orden de aparición de las señales en RMN <sup>1</sup> H de los compuestos de la serie <b>IVb,d,f,h</b> .....	50
<b>Tabla 7:</b> Espectrometría de masas tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolinas.....	53
<b>Tabla 8:</b> Espectroscopía IR (cm <sup>-1</sup> ).....	55
<b>Tabla 9:</b> Señales en RMN <sup>1</sup> H de los compuestos de la serie <b>VId-e</b> , 3' y 4'-Br sustituidos (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, <i>J</i> , en Hertz) .....	57
<b>Tabla 10:</b> Espectrometría de masas .....	58
<b>Tabla 11:</b> Espectroscopía IR (cm <sup>-1</sup> ).....	60
<b>Tabla 12:</b> Señales en RMN <sup>1</sup> H de los compuestos <b>VId</b> y <b>Vle</b> , 3' y 4'-Br sustituidos (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, <i>J</i> , en Hertz) .....	62
<b>Tabla 13:</b> Espectrometría de masas .....	63
<b>Tabla 14:</b> Orden de aparición de las señales en RMN <sup>1</sup> H de los compuestos de la serie <b>VI n,p,r,t</b> ...	74
<b>Tabla 15:</b> Actividad citotóxica Cl <sub>50</sub> (μM) de los compuestos sintetizados serie <b>IVa-i</b> .....	76
<b>Tabla 16:</b> Actividad citotóxica Cl <sub>50</sub> (μM) de los compuestos sintetizados serie <b>Vla-i</b> .....	77
<b>Tabla 17:</b> Actividad citotóxica Cl <sub>50</sub> (μM) de los compuestos sintetizados serie <b>VIm-u</b> .....	79
<b>Tabla 18:</b> Actividad citotóxica Cl <sub>50</sub> (μM) de los compuestos sintetizados de la serie <b>IIIa-c</b> y <b>VIj-x</b> .....	81
<b>Tabla 19:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.....	112
<b>Tabla 20:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.....	122
<b>Tabla 21:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.....	128
<b>Tabla 22:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.....	133





<b>Tabla 23:</b> Descriptores importantes según el sustituyente.....	145
<b>Tabla 24:</b> Matriz de correlación entre los descriptores.....	242
<b>Tabla 25:</b> Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de HeLa.....	249
<b>Tabla 26:</b> Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de SW-620.....	255
<b>Tabla 27:</b> Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de SW-480.....	261
<b>Tabla 28:</b> Ecuaciones QSA Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de K-562.....	267
<b>Tabla 29:</b> Sistemas de elución empleados.....	154
<b>Tabla 30:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.....	269
<b>Tabla 31:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.....	270
<b>Tabla 32:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.....	271
<b>Tabla 33:</b> Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.....	272

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Semejanza estructural entre el núcleo de acridina y el de tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina. ....	2
<b>Figura 2:</b> Etapas de la carcinogénesis.....	4
<b>Figura 3:</b> Rol de la inflamación en la iniciación y promoción del tumor. ....	6
<b>Figura 4:</b> Efecto de la concentración de ROS en las células.....	6
<b>Figura 5:</b> Efecto Warburg y producción de mol de ATP.....	11
<b>Figura 6:</b> Antimetabolitos .....	15
<b>Figura 7:</b> Agentes alquilantes usados en el tratamiento de Leucemia .....	16
<b>Figura 8:</b> Inhibidores mitóticos.....	17
<b>Figura 9:</b> Agente hormonal .....	17
<b>Figura 10:</b> Inhibidores de la topoisomerasa.....	18
<b>Figura 11:</b> Derivados de acridina con actividad biológica.....	18
<b>Figura 12:</b> Ftalanilidas.....	19
<b>Figura 13:</b> Sal cuaternaria de amonio.....	19
<b>Figura 14:</b> 9-(4-aminoanilino)acridina .....	20



<b>Figura 15: (A)</b> Derivado diaminado. <b>(B)</b> 9-(4-metilsulfonanilida-amino)acridina (AMSA) .....	20
<b>Figura 16:</b> Amsacrina ( <i>m</i> -AMSA).. .....	20
<b>Figura 17:</b> Isosterismo entre el núcleo de acridina <b>(A)</b> y el de tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina <b>(B)</b> .....	23
<b>Figura 18:</b> Generación de los derivados híbridos de tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina, por Lira-Rocha y col ....	23
<b>Figura 19:</b> Propuesta de Interacción electrostática con los grupos fosfato del ADN .....	27
<b>Figura 20:</b> Diagrama de Craig de los sustituyentes elegidos para el estudio .....	31
<b>Figura 21.</b> Incremento de la actividad citotóxica al derivar la serie homóloga superior en aquellos compuestos con sustituyente dietilaminoalquilamino en posición 2. estudio .....	32
<b>Figura 22:</b> Ruta sintética para la formación del núcleo de tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	36
<b>Figura 23:</b> Explicación de acuerdo a HSAB, de las zonas de reacción. ....	37
<b>Figura 24:</b> Numeración en la asignación de señales. ....	39
<b>Figura 25:</b> Espectro NOESY del compuesto <b>IVb</b> (Ampliación zona aromática).....	44
<b>Figura 26:</b> Espectro NOESY del compuesto <b>IVd</b> (Ampliación zona aromática).....	46
<b>Figura 27:</b> Espectro NOESY del compuesto <b>IVf</b> (Ampliación zona aromática).....	48
<b>Figura 28:</b> Espectro NOESY del compuesto <b>IVh</b> (Ampliación zona aromática).....	50
<b>Figura 29:</b> Posibles confirmaciones de acuerdo a las interacciones NOE .....	51
<b>Figura 30:</b> Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina obtenidos por IE .....	52
<b>Figura 31:</b> Numeración y nomenclatura en la asignación de señales .....	54
<b>Figura 32:</b> Desplazamiento químico de los protones de la cadena de 2-( <i>N,N</i> -dietilamino)etilamina.56	
<b>Figura 33:</b> Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminoetilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	58
<b>Figura 34:</b> Numeración y nomenclatura en la de señales.....	59
<b>Figura 35:</b> Desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) de los protones de la cadena de 2-( <i>N,N</i> -dietilamino)propilamina .....	61
<b>Figura 36:</b> Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2- <i>N,N</i> -dietilaminopropilaminotiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	63
<b>Figura 37:</b> Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto <b>IVn</b> .....	66
<b>Figura 38:</b> Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto <b>IVp</b> .....	69
<b>Figura 39:</b> Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto <b>IVr</b> .....	72
<b>Figura 40:</b> Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto <b>IVt</b> .....	74
<b>Figura 41:</b> Gráfica de $Cl_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	84



<b>Figura 42:</b> . Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	85
<b>Figura 43:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	86
<b>Figura 44:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	87
<b>Figura 45:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	89
<b>Figura 46:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA. ....	90
<b>Figura 47:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	91
<b>Figura 48:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	92
<b>Figura 49:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	94
<b>Figura 50:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	95
<b>Figura 51:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	96
<b>Figura 52:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	97
<b>Figura 53:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	98
<b>Figura 54:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	99
<b>Figura 55:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	100
<b>Figura 56:</b> Gráfica de $CI_{50}$ considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	101
<b>Figura 57:</b> Índice de citotoxicidad para toda la serie <b>IVa-i</b> , tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	102
<b>Figura 58:</b> . Índice de citotoxicidad para toda la serie <b>Vla-i</b> , tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	103
<b>Figura 59:</b> Índice de citotoxicidad para toda la serie <b>VIm-u</b> , tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	104
<b>Figura 60:</b> Índice de citotoxicidad para toda la serie <b>IIIa-c, VIj-l y VIv-x</b> , tomando como sustancia de referencia la <i>m</i> -AMSA.....	106



<b>Figura 61:</b> Ángulos dihedros elegidos para el análisis conformacional.....	108
<b>Figura 62:</b> Estructuras de partida para el análisis conformacional.....	108
<b>Figura 63:</b> Conformación del anillo de anilina.....	109
<b>Figura 64:</b> Confórmeros de mayor abundancia del derivado <b>IVb</b> .....	109
<b>Figura 65:</b> Confórmeros de mayor abundancia del derivado <b>IVd</b> .....	110
<b>Figura 66:</b> Conformación de la cadena lateral.....	111
<b>Figura 67:</b> Gráficos del HOMO de los compuestos <b>IVd, IVh y IVg</b> .....	113
<b>Figura 68:</b> Gráficos del LUMO de los compuestos <b>IVd, IVh y IVf'</b> .....	115
<b>Figura 69.</b> Representación gráfica del PME de los compuestos <b>IVd, IVh y IVf'</b> .....	116
<b>Figura 70.</b> Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos <b>IVd, IVh y IVf'</b> .....	117
<b>Figura 71.</b> Compuestos analizados por Loza Mejía y col. <sup>5</sup> agrupados de acuerdo a la dirección del momento dipolar. Se incluye el promedio de $Cl_{50}$ ( $\mu M$ ) para cada grupo en la línea celular HeLa.....	119
<b>Figura 72.</b> Orientación del vector de momento dipolar para los derivados <b>IVb', IVd, IVh y IVf'</b> .....	120
<b>Figura 73.</b> Orientación del vector de momento dipolar para los derivados <b>IVc, IVe, IVg y IVi</b> .....	121
<b>Figura 74.</b> Gráficos del HOMO de los compuestos <b>VId, VIh y VIi</b> .....	123
<b>Figura 75.</b> Gráficos del LUMO de los compuestos <b>VId, VIh y VIi</b> .....	124
<b>Figura 76.</b> Representación gráfica del PME de los compuestos <b>VId, VIh y VIi</b> .....	125
<b>Figura 77.</b> Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos <b>VId, VIh y VIi</b> .....	126
<b>Figura 78.</b> Orientación del vector de momento dipolar para los derivados <b>VIa, VIb, VId, VIe y VIh</b> ..	127
<b>Figura 79.</b> Orientación del vector de momento dipolar para los derivados <b>VIc, VIe, VIg y VIi</b> .....	127
<b>Figura 80.</b> Gráficos del HOMO de los compuestos <b>VIp, VIe y VIu</b> .....	129
<b>Figura 81.</b> Gráficos del LUMO de los compuestos <b>VIp, VIe y VIu</b> .....	129
<b>Figura 82.</b> Representación gráfica del PME de los compuestos <b>VIp, VIe y VIu</b> .....	130
<b>Figura 83.</b> Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos <b>VIp, VIe y VIu</b> .....	131
<b>Figura 84.</b> Orientación del vector de momento dipolar para los derivados <b>VIh, VIi, VIp, VIr y VIe</b> ..	132
<b>Figura 85.</b> Orientación del vector de momento dipolar para los derivados <b>VIo, VIq, VIs y VIu</b> .....	132
<b>Figura 86.</b> Gráficos del HOMO de los compuestos <b>IIIa, IIIb y IIIc</b> .....	134
<b>Figura 87.</b> Gráficos del LUMO de los compuestos <b>IIIa, IIIb y IIIc</b> .....	135



<b>Figura 88.</b> Representación gráfica del <i>PME</i> de los compuestos <b>IIIa, IIIb y IIIc</b> .....	136
<b>Figura 89.</b> Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos <b>IIIa, IIIb y IIIc</b> .....	136
<b>Figura 90.</b> Orientación del vector de momento dipolar para el derivado <b>IIIa</b> .....	137
<b>Figura 91.</b> Orientación del vector de momento dipolar para los derivados <b>IIIb y IIIc</b> .....	137
<b>Figura 92.</b> Gráficos del HOMO de los compuestos <b>VIj, VIk y VII</b> .....	138
<b>Figura 93.</b> Gráficos del LUMO de los compuestos <b>VIj, VIk y VII</b> .....	138
<b>Figura 94.</b> Representación gráfica del <i>PME</i> de los compuestos <b>IIIa, IIIb y IIIc</b> .....	139
<b>Figura 95.</b> Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos <b>VIj, VIk y VII</b> .....	140
<b>Figura 96.</b> Orientación del vector de momento dipolar para la serie de derivados <b>VIj-I</b> .....	140
<b>Figura 97.</b> Gráficos del HOMO de los compuestos <b>VIv, VIw y VIx</b> .....	141
<b>Figura 98.</b> Gráficos del LUMO de los compuestos <b>VIv, VIw y VIx</b> .....	142
<b>Figura 99.</b> Representación gráfica del <i>PME</i> de los compuestos <b>VIv, VIw y VIx</b> .....	143
<b>Figura 100.</b> Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos <b>VIv, VIw y VIx</b> .....	143
<b>Figura 101.</b> Orientación del vector de momento dipolar para la serie de derivados <b>VIv-x</b> .....	144
<b>Figura 102.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la <b>Ecuación 1</b> .....	147
<b>Figura 103.</b> Gráfica de actividad observada expresada en $pCI_{50}$ versus Dipolo (Debye).....	244
<b>Figura 104.</b> Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la <b>Ecuación 2</b> .....	245
<b>Figura 105.</b> Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la <b>Ecuación 3</b> .....	246
<b>Figura 106.</b> Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la <b>Ecuación 4</b> .....	247
<b>Figura 107.</b> Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la <b>Ecuación 5</b> .....	248
<b>Figura 108.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la <b>Ecuación 6</b> .....	250
<b>Figura 109.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la <b>Ecuación 7</b> .....	251



<b>Figura 110.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la <b>Ecuación 8</b> .....	252
<b>Figura 111.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la <b>Ecuación 9</b> .....	253
<b>Figura 112.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la <b>Ecuación 10</b> .....	254
<b>Figura 113.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la <b>Ecuación 11</b> .....	256
<b>Figura 114.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la <b>Ecuación 12</b> .....	257
<b>Figura 115.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la <b>Ecuación 13</b> .....	258
<b>Figura 116.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la <b>Ecuación 14</b> .....	259
<b>Figura 117.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la <b>Ecuación 15</b> .....	260
<b>Figura 118.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la <b>Ecuación 16</b> .....	262
<b>Figura 119.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la <b>Ecuación 17</b> .....	263
<b>Figura 120.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la <b>Ecuación 18</b> .....	264
<b>Figura 121.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la <b>Ecuación 19</b> .....	265
<b>Figura 122.</b> Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la <b>Ecuación 20</b> .....	266



## ÍNDICE DE ESQUEMAS.

<b>Esquema 1:</b> Patrón de sustitución de los derivados híbridos 9-anilino[5,4-b]quinolina 2, 7 y 9 sustituidos, por Lira-Rocha y col. ....	2
<b>Esquema 2:</b> Etapas principales del proceso carcinógeno. ....	4
<b>Esquema 3:</b> Proceso de metástasis. ....	7
<b>Esquema 4:</b> Sitios específicos de algunos antineoplásicos en el ciclo celular. ....	14
<b>Esquema 5:</b> Ruta de síntesis para la obtención de los derivados de 9-anilino[5,4-b]quinolina. ....	35



## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un grupo de enfermedades crónico-degenerativas de las que existen más de 100 tipos. Esta enfermedad es resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos y químicos), que producen la degeneración de las células, originando lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos, que inicialmente se localizan en algún órgano o tejido (*in situ*) y al no ser tratados oportunamente pueden diseminarse a otros órganos (metástasis).

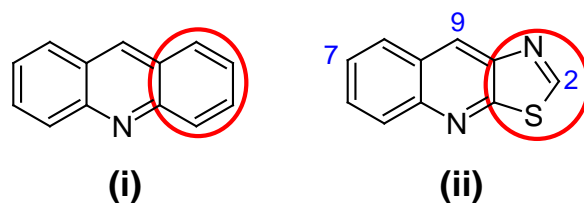
A nivel mundial, el cáncer es responsable de un número importante de muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que en 2008, fallecieron 7.6 millones de personas, aproximadamente 13% del total de fallecimientos, y estima que para 2030, aumentará a 13.1 millones.<sup>1</sup> En México, según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), el cáncer es la tercera causa de muerte y estima que cada año se detectan 128 mil casos nuevos.<sup>2</sup>

Actualmente un diagnóstico de cáncer no significa una sentencia de muerte, ya que este puede tratarse con cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o con terapia biológica. Estos tratamientos se usan dependiendo del tipo y ubicación del cáncer, así como de la salud, la edad del paciente y otros factores y por ende, el éxito de las estrategias curativas recae en la combinación que el médico prescriba para brindar una mayor eficacia terapéutica en general. Hoy en día, la ruta terapéutica más comúnmente utilizada es la *quimioterapia* que implica el uso de fármacos para destruir células cancerosas en todo el cuerpo. Pero debido a que el tratamiento para el cáncer no soporta ni especificidad ni selectividad adecuadas, éste se vuelve agresivo dando como resultado el daño a nivel celular que se traduce a deterioros en tejidos sanos.

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

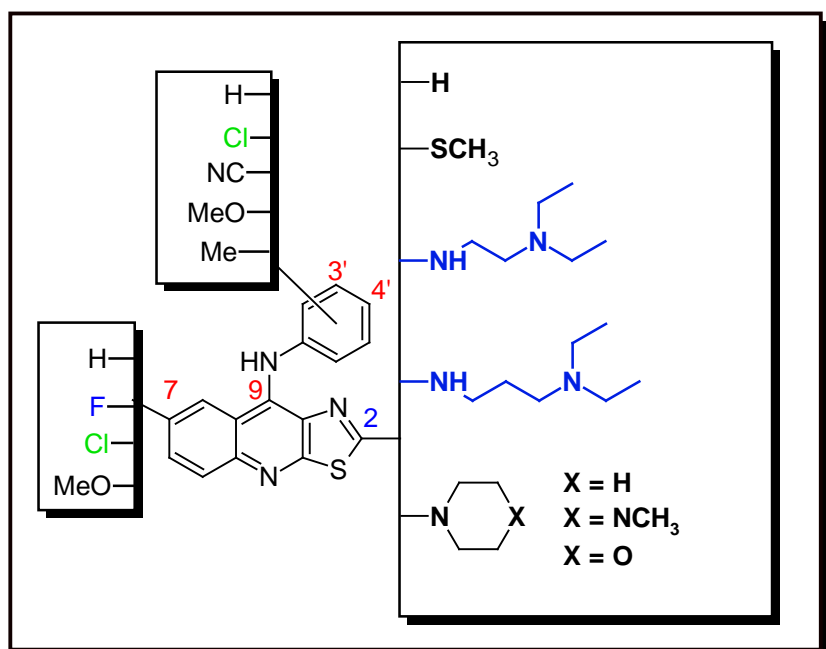


En los últimos años el grupo de trabajo de Lira-Rocha y col.<sup>3,4,5</sup> combinó el patrón estructural de las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, isósteros en los cuales un anillo bencenoide es sustituido por un anillo de tiazol (*Figura 1*).



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

Actualmente el grupo de trabajo de Lira Rocha y col.<sup>5</sup> ha explorado ampliamente el patrón de sustitución de las posiciones 2, 7 y 9 del sistema tricíclico, originando una nueva familia de derivados híbridos los cuales han mostrado buena actividad sobre diversas líneas celulares cancerosas (*Esquema 1*).



**Esquema 1.** Patrón de sustitución de los derivados híbridos 9-anilino[5,4-*b*]tiazoloquinolina 2, 7 y 9 sustituidos, por Lira-Rocha y col.<sup>5</sup>

Considerando lo anterior, en el presente trabajo se describe la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica *in vitro* de nuevos derivados de 9-anilino[5,4-*b*]tiazoloquinolina, los cuales se caracterizan por estar sustituidos en la posición 2 con un grupo tioéter o una cadena de alquilamina, un átomo de cloro o flúor en la posición 7 y en la posición 9 un grupo anilino, el cual a su vez puede estar sustituido con un átomo de bromo, flúor, cloro o un grupo trifluorometilo.

## 2. ANTECEDENTES.

### 2.1 CÁNCER.

Bajo la denominación de *cáncer* se engloban, en realidad, distintas enfermedades (aproximadamente 200) que varían en sus manifestaciones clínicas y en su respuesta a las medidas terapéuticas, pero que comparten mecanismos desencadenantes comunes.

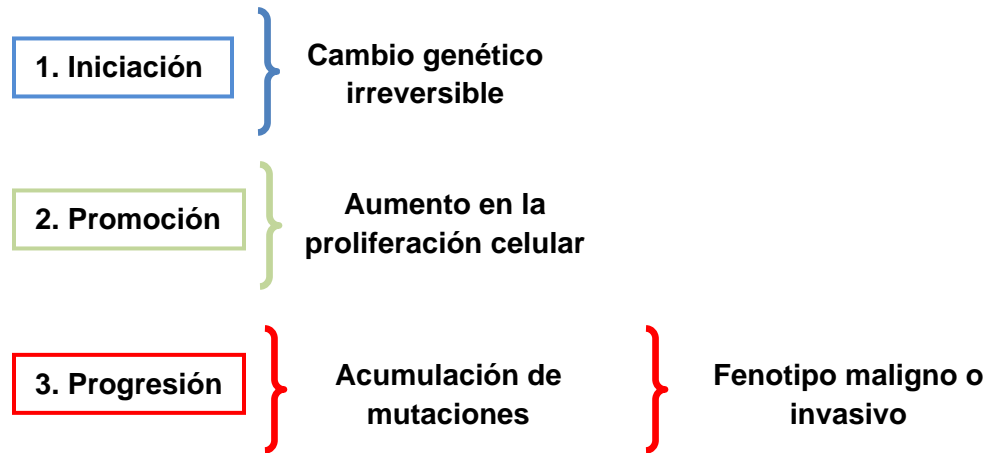
El proceso por el cual se inicia la formación de tumores o tumorigénesis no está totalmente esclarecido, sin embargo se sabe que la iniciación del tumor es un proceso en el que células normales adquieren una primer mutación que las envía al inicio del fenómeno tumorigénico proporcionando crecimiento y supervivencia ya que, desde el punto de vista evolutivo, esta mutación favorece el crecimiento de las células mutantes sobre sus vecinas.<sup>6</sup> En la mayoría de los casos de cáncer, una única mutación es insuficiente para desencadenar el proceso tumorigénico y en muchos tipos de cáncer se requieren por lo menos cuatro o cinco mutaciones.<sup>7</sup>

Es también imperativo que cada mutación se transmita a la progenie, y el cáncer surge en células epiteliales (cánceres intestinales y de la piel), éste tipo de células se caracterizan por su rápida reproducción, las mutaciones oncogénicas afectan tanto a las células de larga vida y a las células transitorias, como las células diferenciadas, que se eliminan rápidamente antes que la próxima mutación pueda atacar. Alternativamente, las mutaciones oncogénicas pueden ocurrir dentro de las células epiteliales diferenciadas, tales como hepatocitos, que son capaces de proliferar y éstas tienen suficiente duración para permitir mutaciones posteriores imparables.

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

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

Hoy se sabe que el cáncer es un fenómeno que se produce en dos tiempos, la conversión y el desarrollo neoplásico, mismos que a su vez abarcan tres etapas: iniciación, promoción y progresión (Figura 2).<sup>8,9</sup>



Esquema 2. Etapas principales del proceso carcinógeno.

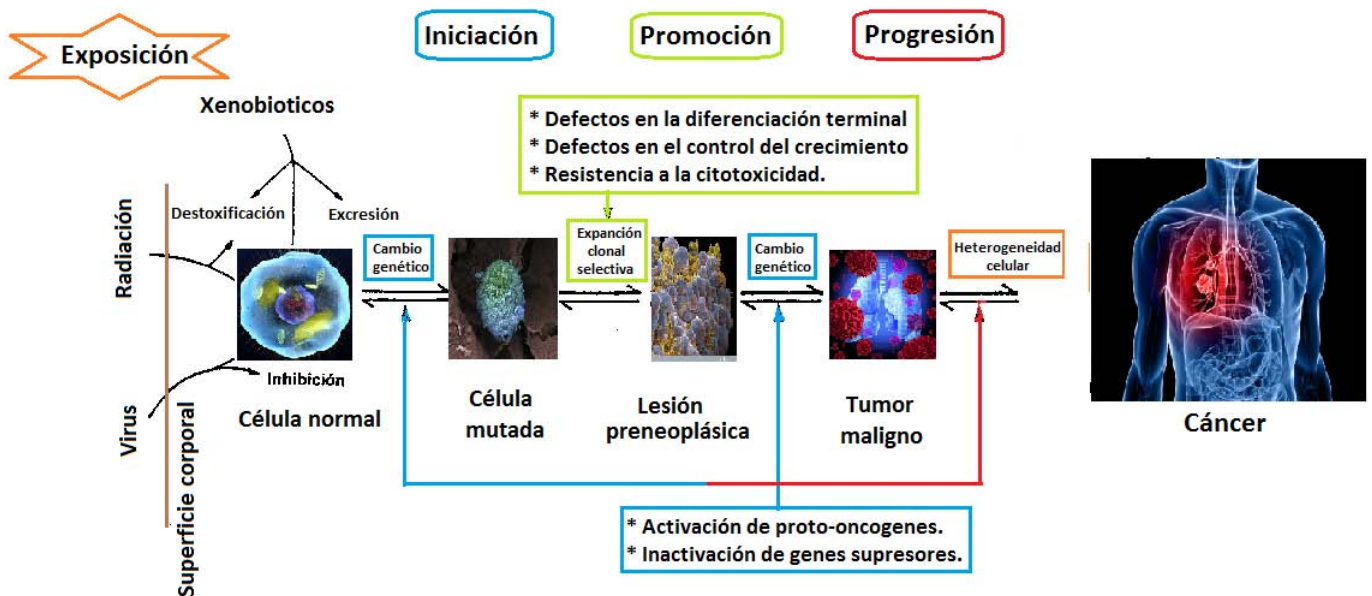


Figura 2. Etapas de la carcinogénesis

Las respuestas inflamatorias juegan un papel decisivo en diferentes etapas de desarrollo del tumor, incluyendo la iniciación, promoción, conversión maligna, invasión y metástasis. La inflamación también afecta la vigilancia inmunitaria y las respuestas a la terapia. Las células inmunes que infiltran tumores se involucran en una comunicación

extensa y dinámica con las células cancerosas, y algunos de los eventos moleculares que median este diálogo ya se han esclarecido.

## 2.2 INFLAMACIÓN.

El papel de la inflamación en la tumorigénesis es ahora aceptado, y se ha hecho evidente que un microambiente inflamatorio es un componente esencial de todos los tumores. Sólo una minoría de todos los tipos de cáncer es causado por mutaciones en la línea germinal, mientras que la mayoría (90%) está vinculado a mutaciones somáticas y factores ambientales. Muchas de las causas ambientales y factores de riesgo están asociados con alguna forma crónica de inflamación. Hasta el 20% de los tipos de cáncer está relacionado con infecciones crónicas, 30% se puede atribuir al consumo de tabaco e inhalación de contaminantes (como el sílice y el asbesto), y el 35% se puede atribuir a factores de la dieta (20% de la carga del cáncer está ligado a la obesidad).<sup>10</sup>

Aunque está bien establecido que la inducción de la inflamación por infecciones bacterianas y virales aumenta el riesgo de cáncer,<sup>11</sup> trabajos recientes han demostrado que además de ser un iniciador de tumor en virtud de su alto contenido carcinógeno, el humo del tabaco es también un promotor de tumores, y es capaz de desencadenar la inflamación crónica.<sup>12</sup> Del mismo modo, la obesidad, cuya prevalencia está creciendo a un ritmo alarmante, promueve la tumorigénesis en el hígado y páncreas.<sup>13</sup>

Se ha sugerido que un microambiente inflamatorio puede aumentar las tasas de mutación, además de mejorar la proliferación de células mutadas. Las células inflamadas activadas sirven como fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS) e intermediarios reactivos de nitrógeno (RNI) que son capaces de inducir daño en el ADN e inestabilidad genómica (*Figura 3*). Sin embargo, no está claro si las ROS y RNI producidas y liberadas por los neutrófilos o macrófagos (principalmente durante la inflamación aguda) tienen suficiente tiempo de vida para difundir a través de la matriz extracelular, introducirse en células epiteliales, cruzar su citoplasma, entrar en el núcleo, y reaccionar con el ADN empaquetado en la cromatina. Alternativamente, las células puede utilizar citocinas tales como TNF- $\alpha$  para estimular la inflamación.

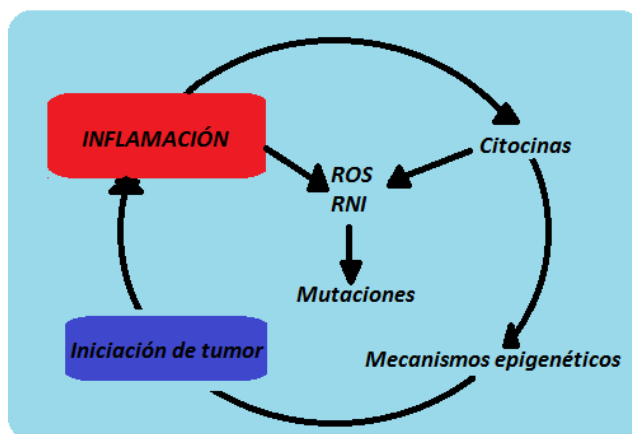


Figura 3. Rol de la inflamación en la iniciación y promoción del tumor.

No obstante, las mutaciones de p53, presumiblemente causadas por daño oxidativo, se encuentran tanto en las células cancerosas como en procesos de inflamación, lo que sugiere que la inflamación crónica causa cambios genómicos.<sup>14</sup>

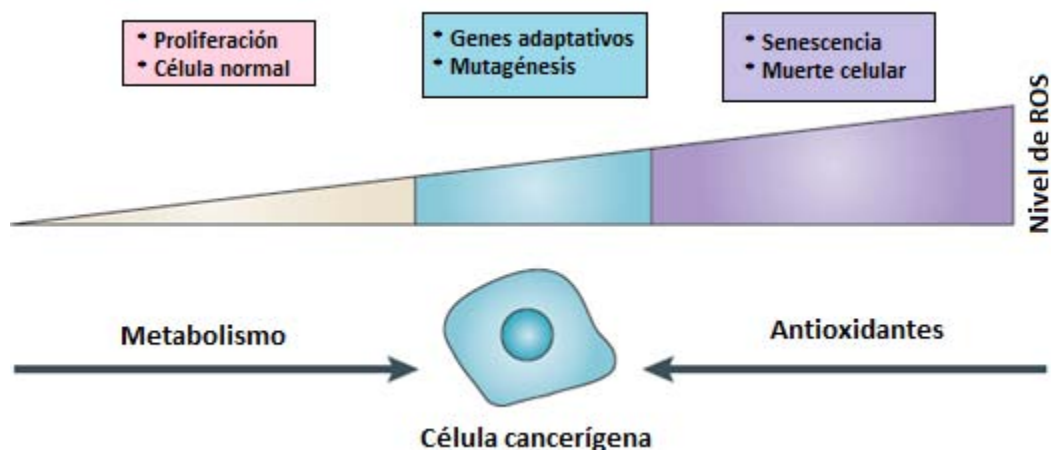


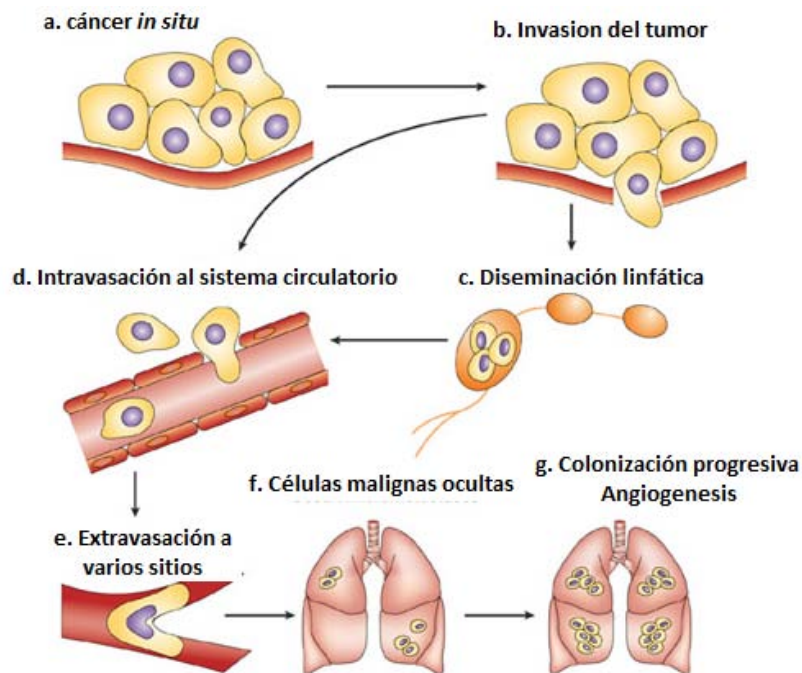
Figura 4. Efecto de la concentración de ROS en las células.

## 2.3 METÁSTASIS

Metástasis es un término usado para describir la habilidad que tienen los tumores malignos para invadir nuevos sitios en el cuerpo y establecer tumores secundarios, es decir un tumor puede diseminarse a través de las cavidades del cuerpo de un órgano a otro (por ejemplo, del estómago al ovario), las células cancerosas que viajan por el cuerpo pueden establecer tumores nuevos en sitios remotos a la ubicación original de la enfermedad. De

hecho, muchos pacientes que mueren a causa del cáncer lo hacen a consecuencia del crecimiento metastásico en órganos vitales más que de sus tumores primarios.

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



**Esquema 3.** Proceso de metástasis

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

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

Debido a que el cáncer del sistema linfático o del sistema circulatorio ya está presente en los vasos linfáticos, en los ganglios linfáticos o en los vasos sanguíneos, no todos estos pasos son necesarios para la metástasis.

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

### 2.3.1 La inflamación y la metástasis.

Desde una perspectiva clínica, la metástasis es el aspecto más crítico de la tumorigénesis, porque más del 90% de la mortalidad por cáncer es causado por este fenómeno. Estudios recientes demuestran, sin ambigüedad, que la metástasis requiere una estrecha colaboración entre las células cancerosas, las células inmunes e inflamatorias, y los elementos del estroma.

El proceso de la metástasis puede ser resumido en cuatro grandes pasos. El primer paso está representado por la transición epitelial-mesenquimal, en el que las células cancerosas adquieren características fibroblastoides que incrementan su movilidad y les permiten invadir membranas basales y llegar a los vasos sanguíneos eferentes o linfáticos.<sup>16</sup> La pérdida de expresión de Cadherina-E se concibe como un acontecimiento clave en la transición epitelial-mesenquimal. En el segundo paso, las células cancerosas actúan por intravasación en los vasos sanguíneos y linfáticos. La inflamación puede promover esta producción a través de mediadores que aumentan la permeabilidad vascular. Esto es seguido por la tercera etapa, en la que las células sobreviven y viajan a través de la circulación.

Se ha estimado que sólo alrededor del 0,01% de las células cancerosas que se introducen a la circulación eventualmente sobreviven y dan lugar a las micrometástasis.<sup>17</sup> La siguiente y última etapa está mediada por la detención de integrina que permite la extravasación de las células cancerosas circulantes. Finalmente, los progenitores

metastásicos individuales interactúan con células del sistema inmune, células inflamatorias, y células del estroma y comienzan a proliferar.<sup>18</sup>

### 2.3.2 Sitios de diseminación del cáncer.

Los sitios más comunes de metástasis del cáncer son los pulmones, los huesos y el hígado. Aunque la mayoría de los tipos de cáncer tienen la capacidad para diseminarse a diferentes partes del cuerpo, usualmente lo hacen a un sitio con mayor frecuencia que a otros. En la *Tabla 1* se presenta, en orden descendente de izquierda a derecha, los tres sitios más comunes de metástasis, excluyendo los ganglios linfáticos, para varios tipos de cáncer:<sup>19</sup>

**Tabla 1.** Principales sitios de metástasis.

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

## 2.4 METABOLISMO

Se sabe que las células en un proceso cancerígeno sufren grandes cambios, tanto a nivel morfológico como a nivel bioquímico, particularmente se han reportado diferencias metabólicas, mismas que les sirven para adaptar a las células a las condiciones de hipoxia dentro de los tumores sólidos, y resultan principalmente de las mismas mutaciones en los oncogenes y genes supresores tumorales que causan las otras características anormales de las células cancerosas.



En 1924 Heinrich Warburg postuló una hipótesis que hace referencia al hecho de que la mayor parte de las células cancerosas producen energía principalmente en el citosol, por un proceso de glicólisis anaeróbica, es decir, gracias a las altas tasas de glicólisis seguidas por un proceso de fermentación láctica, en vez de producir energía por la vía de oxidación aeróbica del piruvato en las mitocondrias como es lo habitual en la mayor parte de las células normales. Este último proceso hace uso del oxígeno como aceptor final de electrones en la cadena respiratoria.<sup>20</sup> Las células malignas tienen, típicamente, tasas de consumo de glucosa alrededor de 200 veces mayores que las de las células normales que les dieron origen; y esto ocurre aún con un aporte pleno de oxígeno. Warburg postuló que este cambio en el metabolismo es la causa fundamental del cáncer, hipótesis que actualmente lleva su nombre.<sup>21</sup>

Así, el efecto Warburg describe la observación de que las células cancerosas, y muchas células cultivadas *in-vitro*, hacen uso de la glicólisis seguida de fermentación láctica como fuente de energía, incluso si hay oxígeno en cantidad apropiada para la respiración. En otras palabras, en vez de desarrollar un proceso de respiración completo en presencia de cantidades adecuadas de oxígeno, las células cancerosas *fermentan*.

El efecto Warburg podría ser simplemente la consecuencia de un daño en las mitocondrias debido al cáncer, o una adaptación al ambiente bajo en oxígeno que existe dentro del tumor, o el resultado de que los genes cancerosos apagan las mitocondrias debido al rol que desempeñan estas en el programa de apoptosis y que de otra forma terminaría por matar a las células cancerosas. Podría tratarse también de un efecto asociado a la proliferación celular. Partiendo del punto de que la glicólisis provee la mayor parte de los bloques de construcción requeridos para la proliferación celular, se ha propuesto que tanto las células cancerosas (como las células normales), necesitan activar la vía de glicólisis láctica, aún en presencia de oxígeno, para proliferar.<sup>22</sup>

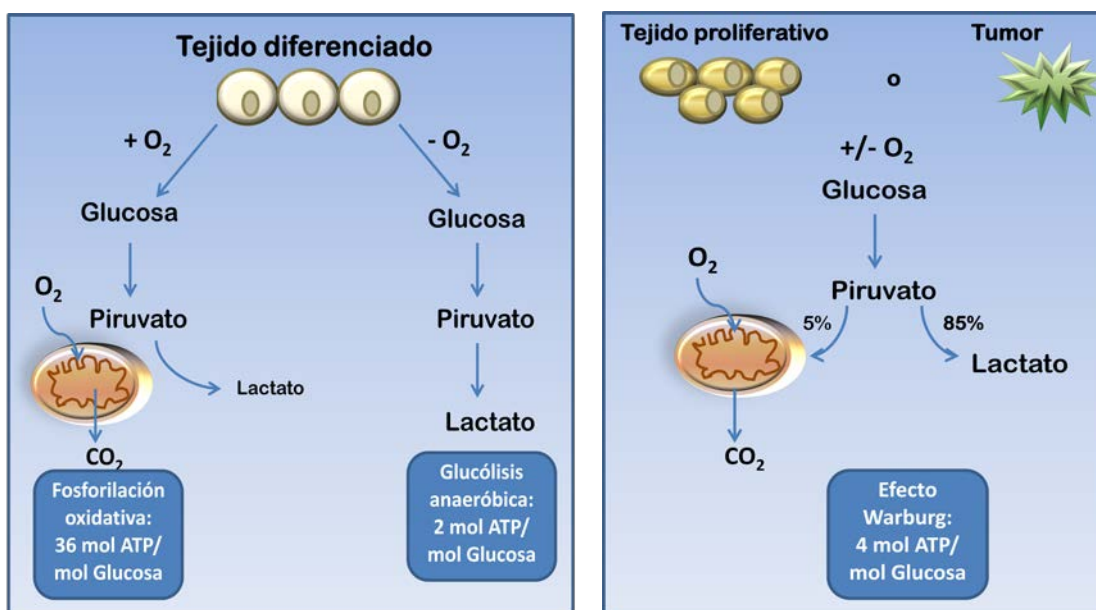


Figura 5. Efecto Warburg y producción de mol de ATP.

Actualmente se sabe que la enzima responsable del efecto Warburg es la M2-PK tumoral, una isoforma de la enzima piruvato cinasa, esta se produce en todas las células que se encuentran en rápida división, y es la responsable de capacitar a las células cancerosas para consumir glucosa a un ritmo acelerado; y que inhibiendo la producción de la M2-PK tumoral, y forzando a la célula a utilizar formas alternativas de la piruvato cinasa, se frena su crecimiento. Esta isoenzima normalmente no se encuentra en los tejidos sanos, aunque aparentemente es muy necesaria cuando las células necesitan multiplicarse con mucha rapidez, por ejemplo para sanar heridas o en el caso de la hematopoyesis.<sup>22</sup>

## 2.5 TRATAMIENTO

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

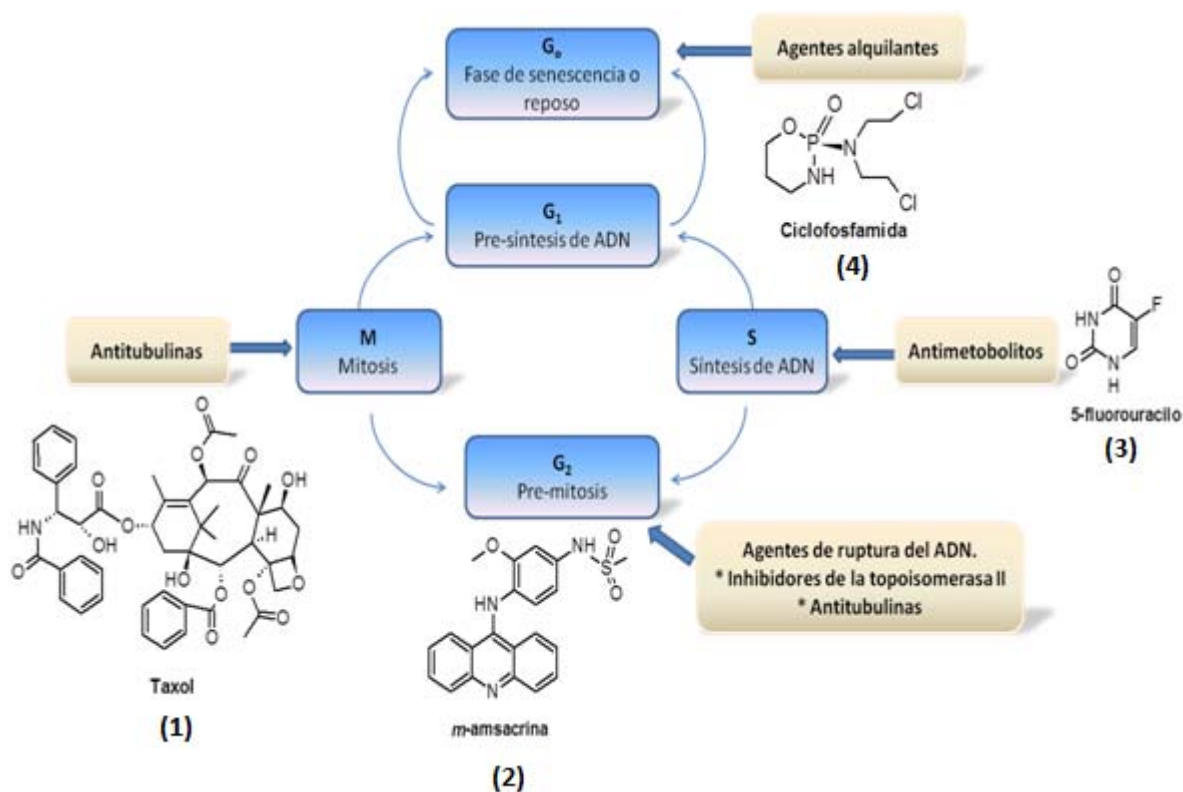
Partiendo de ese concepto, se sabe que los principales tratamientos siguen siendo la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia; por lo regular se ejecutan de manera añadida y/o combinada brindando así un mayor beneficio terapéutico.

### 2.5.1 Quimioterapia

La quimioterapia se refiere al uso de agentes citotóxicos para destruir las células cancerosas. La quimioterapia citotóxica tiene su origen en la Segunda Guerra Mundial, cuando una explosión de gas mostaza produjo hipoplasia linfoide y tétanos en marineros expuestos al gas. Este incidente llevó a la utilización de agentes alquilantes (derivados del gas mostaza) en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkins y otros linfomas.<sup>24</sup>

Como se ha mencionado, la principal característica de esta enfermedad, es la rápida proliferación de los tejidos afectados, esta característica juega un rol importante en el tratamiento, dado que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos basan su mecanismo de acción en la interferencia de la proliferación celular, por tanto se trata de atacar mayoritariamente a las células cancerosas, que se encuentran en una división celular incontrolada. Por otro lado, existen tejidos celulares normales, que poseen esta característica de gran proliferación. Así pues, casi todos los agentes quimioterapéuticos disponibles en la actualidad tienen serios efectos colaterales, porque afectan directamente estas células normales de crecimiento rápido. Pocas categorías de medicamentos de uso común tienen un índice terapéutico más estrecho y una mayor probabilidad de ocasionar efectos adversos dañinos que los que muestran los fármacos antineoplásicos.<sup>25</sup> Los efectos colaterales incluyen pérdida del cabello, esterilidad, destrucción del epitelio intestinal y deterioro del sistema inmune.<sup>26,27.</sup>

Se sabe que los diversos fármacos utilizados en la quimioterapia no basan su acción en mecanismos farmacológicos precisos, sino en provocar un fallo general en el ciclo de división celular (*Esquema 4*), implicando que no sólo se afecte a las células cancerosas sino de igual modo al resto de la población celular sana. De ahí que la selectividad de estos medicamentos hacia las células cancerígenas en comparación con tejidos normales se vea determinada por la velocidad de síntesis del ADN y la división celular. Por lo tanto estos fármacos se pueden clasificar de acuerdo a su modo de acción, así como se resume de manera práctica en la *Tabla 2*.



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

Tabla 2. Principales Fármacos antineoplásicos.

Mecanismo	Tipo	Ejemplo	
<b>Acción directa</b>	Agentes alquilantes	Dacarbazina (5)	
	Agentes de entrecruzamiento	Mustina (6)	
<b>Acción indirecta</b>	Agentes intercaladores	Doxorubicina (7)	
	Inhibidores de la Topoisomerasa	Topotecano (8)	
	Agentes de ruptura del ADN		
<b>Antimetabolitos</b>	Antifolatos	Metotrexato (9)	
	Antimetabolitos de la Purina y Pirimidina	6-Tioguanina (10)	
	Inhibidores de la Sintasa y Ribonucleotido reductasa		Pentostatina (11)
<b>Antitubulinas</b>	Alcaloides de la Vinca	Vinblastina (12)	
	Taxanos	Paclitaxel (1)	
<b>Agentes biológicos</b>	Inmunoterapia	BCG (13)	
	Vacunas	(Bacillus de Calmette y Guérin)	
	Enzimas	Asparaginasa (14)	
<b>Otros</b>	Hormonas	Tamoxifeno (15)	
		Flutamida (16)	

El objetivo terapéutico de la quimioterapia es obtener mayor efecto sobre las células cancerosas que sobre las células normales. Las células cancerosas disponen de menos medios para iniciar y mantener mecanismos de reparación después de la exposición a un agente citotóxico y, por ello, tienen menos posibilidad de supervivencia después del daño infligido por la quimioterapia.

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

### **2.5.2 Fármacos utilizados en la terapia del cáncer**

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

- a) Enzimas específicas
- b) Ácidos nucleicos
- c) Microtúbulos (inhibidores de la mitosis)
- d) Receptores de hormonas y factores de crecimiento

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

#### **(a) Antimetabolitos (Enzimas Específicas)**

Los antimetabolitos, son compuestos que bloquean rutas metabólicas esenciales para el crecimiento celular. Existen varias dianas celulares para los antimetabolitos; por ejemplo, los antifolatos interfieren en varios puntos del metabolismo del ácido fólico, el cual provee la unidad de carbono requerida para convertir el monofosfato de desoxiuridina a ácido timidílico, posteriormente utilizado para la síntesis de las pirimidinas. Estos fármacos son intermediarios clave en el bloqueo de la síntesis de purinas, el metotrexato (9) es un ejemplo de un

antifolato. Otros antimetabolitos son el 5-fluorouracilo (**3**) y el citosin-arabinósido (**17**), que son análogos de la pirimidina. En el caso del 5-fluorouracilo (**3**) las células lo metabolizan a un compuesto tal, que inhibe el funcionamiento de la timidil-sintetasa; por otra parte, el citosin-arabinósido (**17**) se incorpora a la cadena de ADN, inhibiendo la acción de la ADN polimerasa y de esta manera evita su síntesis.<sup>26b</sup>

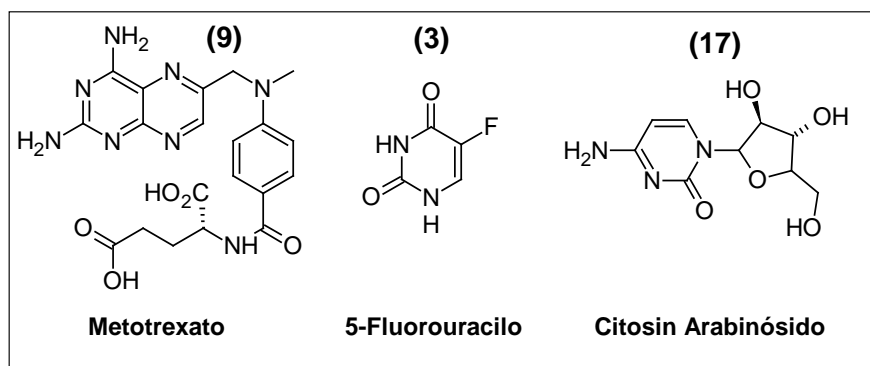


Figura 6. Antimetabolitos

### (b) Agentes alquilantes (Ácidos nucleicos)

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

La formación de un enlace covalente con nucleófilos puede resultar en mutagénesis, pero la formación de dos enlaces a través de entrecruzamiento, puede producir citotoxicidad. Los agentes alquilantes bifuncionales (aquellos que contienen cadenas laterales reactivas) pueden llevar a cabo una siguiente alquilación de la segunda cadena lateral y formar un nuevo enlace covalente con otro grupo nucleofílico, inhibiendo así la síntesis de ADN. Estos agentes bifuncionales también inhiben al ARN y la síntesis de proteínas, sobretodo en dosis altas.<sup>28</sup> La *Figura 7* muestra ejemplos de estos fármacos.

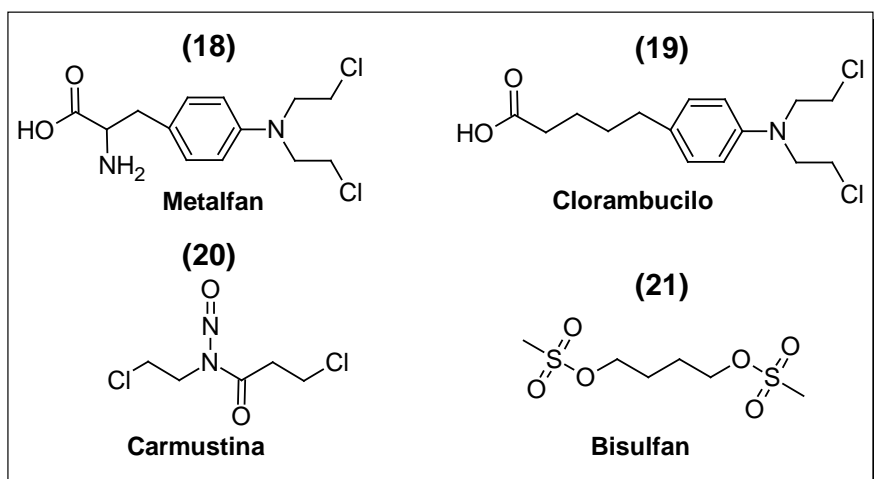


Figura 7. Agentes alquilantes usados en el tratamiento de Leucemia.

### (c) Inhibidores mitóticos.

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

Los microtúbulos que forman las fibras del huso, están constituidos por cadenas largas de subunidades más pequeñas de proteínas llamadas tubulinas. Ciertos inhibidores del huso se unen a los monómeros de tubulina y detienen la formación de los microtúbulos, lo que provoca que los cromosomas no puedan moverse durante la mitosis. Ejemplos de esta clase de compuestos son el taxol (1) y el topotecan (8) (Figura 8).

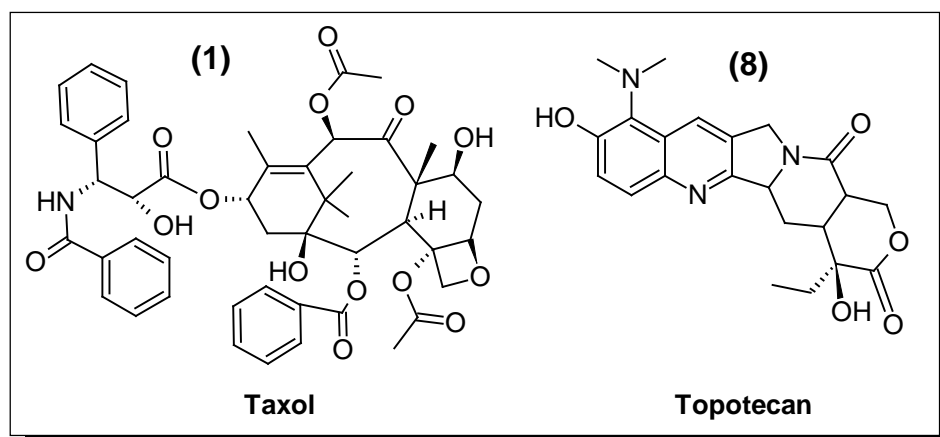


Figura 8. Inhibidores mitóticos

#### (d) Agentes hormonales

Todas las células responden a señales enviadas por otras células. Una de las formas principales por la cual las células se comunican es a través de las hormonas. Las hormonas pueden ser proteínas pequeñas (por ejemplo, insulina) o pueden ser derivados de los esteroides (por ejemplo, androsterona). La célula que envía señales produce las hormonas, que son absorbidas por las células objetivo, modificando su comportamiento. Las hormonas pueden hacer que una célula produzca las proteínas previstas o pueden detener la fabricación normal de las mismas. Las células cancerosas, aunque anormales, retienen la habilidad de responder a las señales hormonales. Un método muy útil de tratamiento consiste en quitarle al proceso maligno la fuente de estas hormonas; por ejemplo la inhibición de la biosíntesis de alguna hormona. Los tratamientos hormonales descritos son varias veces combinados con cirugía, radiación y/o quimioterapia. En estas situaciones, los tratamientos hormonales son referidos como un tratamiento adyuvante.<sup>29</sup> El raloxifeno (**22**) es un ejemplo de un compuesto anticancerígeno hormonal (Figura 9).

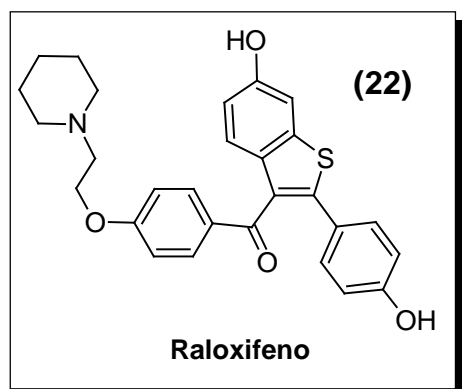


Figura 9. Agente hormonal



### (e) Inhibidores de la topoisomerasa

Este tipo de fármacos puede actuar por dos mecanismos; el primero por la inhibición de la capacidad de la enzima de relajar el ADN evitando la escisión. En el segundo se previene la relajación del complejo ADN escindido-enzima, incrementando la ruptura de la hebras del ADN. Este último mecanismo es el proceso más citotóxico y es por medio del cual actúan la mayoría de estos compuestos. Ejemplos de esta clase de inhibidores son la *m*-amsacrina (**2**) y acridina carboxamida (**23**) (DACA). (Figura 10).

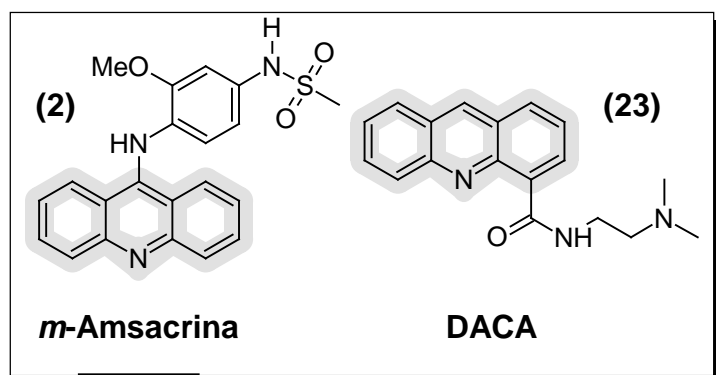


Figura 10. Inhibidores de la topoisomerasa.

### 2.6 DERIVADOS DE ACRIDINA

Los derivados de acridina fueron usados inicialmente como pigmentos en el siglo XIX y hasta 1920 fue cuando se consideró su actividad terapéutica como antibióticos. Aún en la actualidad se les sigue empleando como antisépticos (euflavina) y han encontrado uso como antimaláricos, inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento del Alzheimer, antitumorales y potenciales antivirales.<sup>30</sup> Si bien diversas acridinas poseen diferentes características químicas y biológicas, comparten en común su afinidad por el ADN, lo que determinó que se consideraran como tratamiento contra el cáncer (Figura 11).

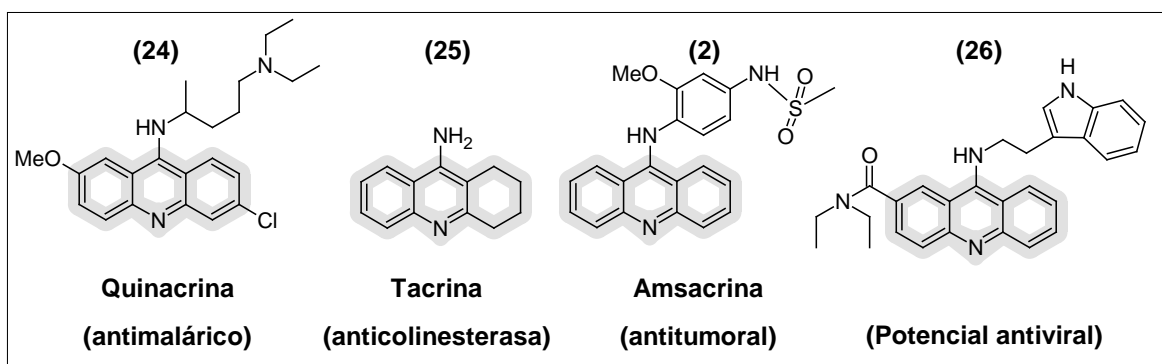


Figura 11. Derivados de acridina con actividad biológica.

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

Hacia la década de 1960 Cain y col.<sup>31</sup> estudiaron las sales *bis*-cuaternarias de algunos heterociclos que mostraron efectividad experimental en leucemia. Buscando elucidar las características estructurales responsables de la actividad y basándose en compuestos del tipo ftalanilidas (*Figura 12*), sintetizaron nuevas sales *bis*-cuaternarias (**28**) (*Figura 13*) y plantearon que los requisitos incluían la presencia de 3 anillos aromáticos y una total planaridad del sistema.<sup>31</sup>

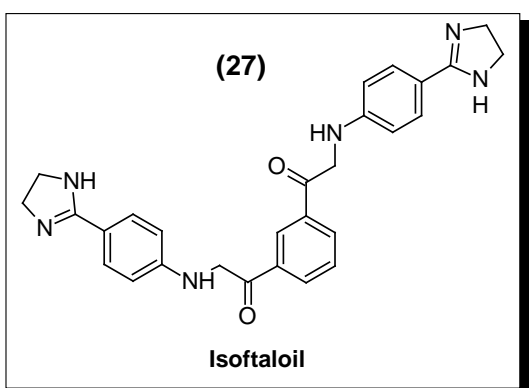


Figura 12. Ftalanilidas

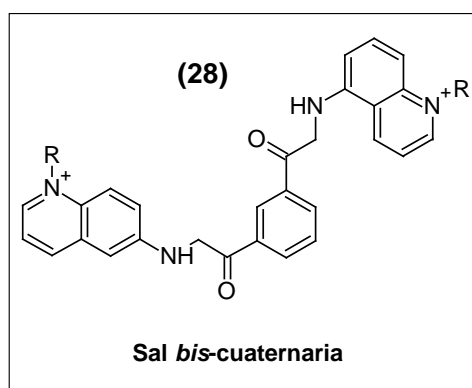


Figura 13. Sal cuaternaria de amonio

Los resultados obtenidos sugirieron que este tipo de compuestos probablemente actúan sobre la doble hélice de ADN. Paralelamente se observó una correlación lipofilia-actividad.<sup>31</sup> Sin embargo no fue posible establecer un patrón que orientara a la generación de nuevos compuestos. En el año de 1970 Cain<sup>32</sup> observó que un factor limitante en la penetración celular de los fármacos, era la concentración de especies neutras y que las sales cuaternarias poseían una naturaleza hidrofílica, por lo que preparó el compuesto 9-(4'-aminoanilino) acridina (**29**) (*Figura 14*). La eliminación de uno de los anillos bencénicos produjo compuestos inactivos, con lo que se demostró la importancia del sistema tricíclico.<sup>32</sup>

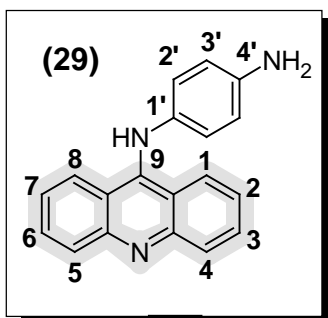


Figura 14. 9-(4-aminoanilino) acridina.

Las variaciones en los sustituyentes en el anillo de anilina de la posición 9, arrojaron resultados que permitieron concluir que la presencia de grupos electrodonadores favorecía la actividad. Con estos resultados se obtuvieron derivados diaminados (30) (resultando químicamente inestables) y con grupos sulfonamida en posición 4' (31) (Figura 15) los cuales resultaron ser activos en líneas celulares de leucemia.

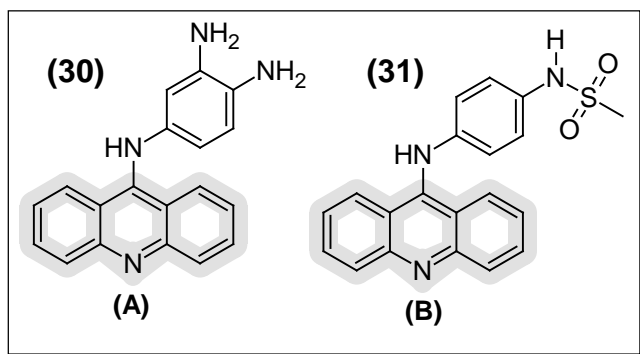


Figura 15. (A) Derivado diaminado. (B) 9-(4-metilsulfonamida-amino)acridina (AMSA).

Posteriormente, se observó que al añadir un grupo metoxilo en 2' (amsacrina, *m*-AMSA, Figura 16) (2), se incrementaba la actividad micromolar 6.7 veces con respecto a AMSA. Dicha diferencia se explicó al demostrar que la actividad *in vivo* de AMSA decaía rápidamente debido a la reacción con los tioles del hospedero (metabolismo por glutatión), mientras que en la amsacrina el grupo metoxilo disminuye la reacción por efectos estéricos.

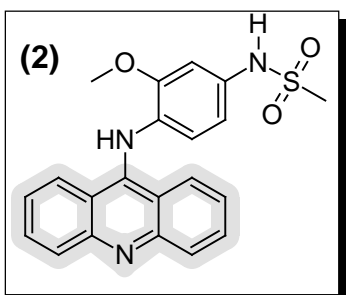


Figura 16. Amsacrina (*m*-AMSA).

## 2.7 BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS CONTRA EL CÁNCER.

Con el propósito de disminuir los efectos secundarios, se hace un esfuerzo por obtener fármacos que sean más específicos y menos tóxicos. Fundamentalmente se ha empleado la técnica del reemplazo bioisotérico; particularmente el reemplazo anular.<sup>33-35</sup> Especialmente en el caso de los agentes intercaladores se ha observado que la incorporación de anillos heterocíclicos de 5 y 6 miembros a núcleos tricíclicos, incrementa la actividad citotóxica del compuesto original, inclusive en líneas celulares tumorales resistentes al compuesto original,<sup>36, 37</sup> lo anterior con el fin de optimizar la actividad farmacológica. Este proceso de búsqueda suele ser más productivo debido a que existe una gran probabilidad de que una molécula, obtenida por modificación estructural de una molécula patrón, presente actividad farmacológica; además, ofrece ventajas económicas, ya que tanto los métodos de síntesis como de ensayos farmacológicos de sus análogos, serán semejantes a los utilizados en la molécula patrón; incluso si no llegan a conseguirse análogos más activos, se pueden obtener datos que permitan una correlación estructura-actividad que permita avanzar en la detección de grupos farmacofóricos esenciales para la actividad biológica.

## 2.8 BIOISOSTERISMO.

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

Langmuir en 1919, estudió el comportamiento químico y la reactividad de determinados compuestos que tenían átomos o grupos con el mismo número de electrones de valencia (isoelectrónicos), como el nitrógeno y el monóxido de carbono, creando el concepto de *isosterismo* para definir a átomos o moléculas orgánicas o inorgánicas que poseen el mismo número y/o arreglo de electrones y propiedades fisicoquímicas semejantes (densidad, constante dieléctrica, solubilidad, etc.).<sup>38</sup> Erlenmeyer<sup>38</sup> propuso expandir el concepto de isosterismo para incluir ciertos grupos aparentemente muy diferentes, pero que en la práctica poseen propiedades semejantes. La similitud de propiedades físicas entre el benceno y el tiofeno, llevo así mismo a proponer la existencia de un isosterismo entre el grupo vinilo y el átomo de azufre. Pensando en la utilización del isosterismo como criterio de preparación de análogos en el diseño de fármacos, Friedman<sup>39</sup> propuso llamar *Bioisósteros* a "aquellos compuestos que cumplan alguna de las definiciones de isosterismo y posean el

*mismo tipo de actividad biológica agonista o antagonista*". Thonrber<sup>40</sup> propuso ampliar el término de *Bioisósteros*, definiéndolos como “*grupos de átomos o moléculas que tienen propiedades físicas y químicas semejantes; y que producen efectos fisiológicos aproximadamente similares*”.

El Bioisosterismo es una estrategia de la Química Farmacéutica que se emplea en el diseño racional de nuevas moléculas bioactivas, mediante la modificación dirigida de compuestos “líderes”, obteniéndose así agentes cuya acción es idéntica o similar a la de los compuestos tomados como modelo, más seguros y clínicamente más eficaces.<sup>40</sup> Los compuestos líderes, deben ser de una estructura química y mecanismo de acción muy bien conocido, si es posible a nivel de interacción molecular con el receptor, así como sus propiedades fisicoquímicas las cuales regulan su biodisponibilidad y efectos secundarios.<sup>38</sup>

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

- Tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos involucrados en el reemplazo y su efecto en la polarizabilidad y conformación molecular.
- La alteración de parámetros relacionados con la solubilidad como el logP y el pKa.
- La reactividad química de los grupos funcionales o las subunidades bioisostéricas, principalmente para poder predecir los productos de biotransformación y su relevancia en el perfil toxicológico.

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

Los compuestos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas son isósteros del núcleo de acridina (*Figura 17*), se trata de igual manera de sistemas tricíclicos poliaromáticos totalmente planos, en los cuales se ha realizado el reemplazo isostérico de un anillo bencenoide por un anillo de tiazol. Este tipo de derivados ya han sido reportados con anterioridad en la literatura, aunque no con mucha frecuencia y se han reportado como potenciales antiespasmódicos, antiinflamatorios y antioxidantes.<sup>41</sup>

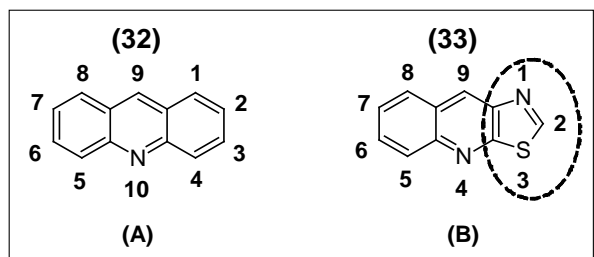


Figura 17. Isosterismo entre el núcleo de acridina (A) y el de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (B).

## 2.10 Derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Recientemente se han reportado derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con diferentes modificaciones estructurales con el fin de incrementar la actividad biológica. A este respecto Lira-Rocha y col.<sup>3,4,5</sup> combinaron el patrón estructural de las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Figura 18), originando un novedoso grupo de sustancias, y explorando ampliamente el patrón de sustitución en posición 2 de dicho sistema, así como la sustitución en el anillo de anilina, las cuales han mostrado buena actividad citotóxica sobre diversas líneas celulares cancerosas.

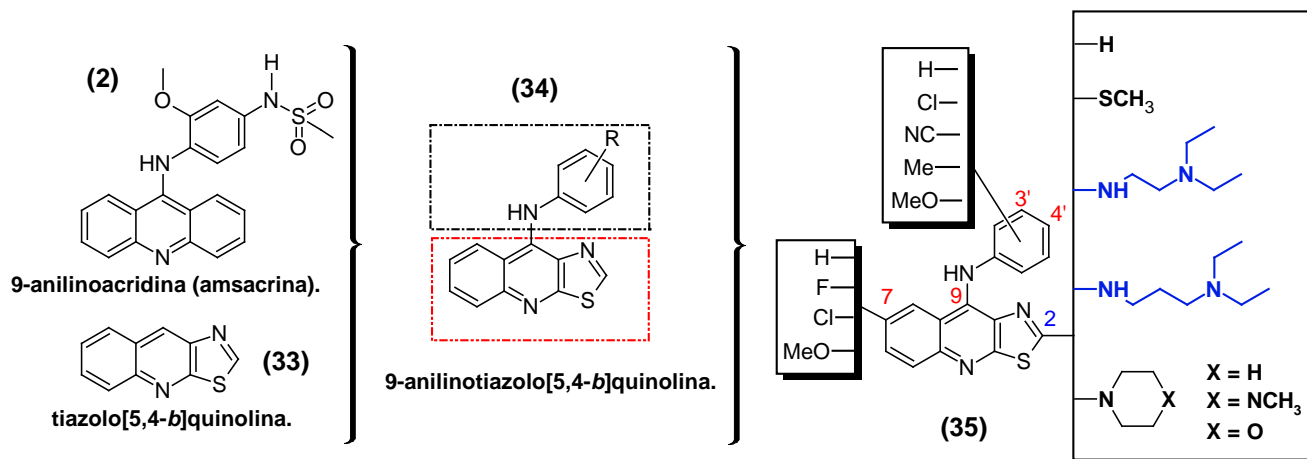
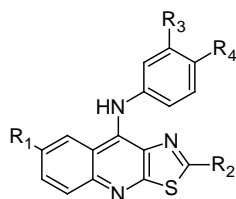


Figura 18. Generación de los derivados híbridos de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, por Lira-Rocha y col.

Como se menciona anteriormente, Lira Rocha y col. han sintetizado y determinado la actividad citotóxica *in vitro* de estos derivados

**Tabla 3.** Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas, reportados por Loza Mejía y col. <sup>5</sup>



Compuesto	Sustituyente				Actividad Biológica (CI <sub>50</sub> μM)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Línea Celular			
					Hela	SW-480	SW-620	K-562
7a	F	SMe	H	H	>80	>80	>80	>80
7b	F	SMe	CN	H	>80	>80	>80	55,36
7c	F	SMe	Cl	H	>80	>80	>80	>80
7d	F	SMe	OMe	H	<b>15,8</b>	<b>13,7</b>	<b>12,2</b>	N.E.
7e	F	SMe	Me	H	>80	>80	>80	>80
7f	F	SMe	H	CN	>80	>80	>80	N.E.
7g	F	SMe	H	Cl	51.5	>80	>80	53.3
7h	F	SMe	H	OMe	>80	>80	>80	54,91
7i	F	SMe	H	Me	>80	>80	>80	>80
7j	F	P	Cl	H	<b>9.78</b>	<b>8.42</b>	<b>12.7</b>	<b>8.06</b>
7k	F	P	H	Cl	<b>8.83</b>	<b>8.95</b>	<b>11.97</b>	<b>10.92</b>
7l	OMe	SMe	H	H	>80	>80	>80	>80
7m	OMe	SMe	CN	H	>80	>80	>80	>80
7n	OMe	SMe	Cl	H	>80	>80	>80	>80
7o	OMe	SMe	OMe	H	>80	>80	>80	>80
7p	OMe	SMe	Me	H	74.03	72.7	68.8	75.68
7q	OMe	SMe	H	CN	>80	>80	>80	>80
7r	OMe	SMe	H	Cl	>80	69.5	>80	73.29
7s	OMe	SMe	H	OMe	30.2	46.17	48.6	35.5
7t	OMe	SMe	H	Me	26.9	34.7	35.42	24.7
7u	Cl	SMe	H	H	64.91	>80	>80	55.73
7v	Cl	SMe	CN	H	>80	>80	>80	>80
7w	Cl	SMe	Cl	H	76.6	>80	>80	>80



Compuesto	Sustituyente				Actividad Biológica (CI <sub>50</sub> μM)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Línea Celular			
7x	Cl	SMe	OMe	H	7.29	25.09	19.28	11.21
7y	Cl	SMe	Me	H	>80	>80	>80	>80
7z	Cl	SMe	H	CN	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
8a	Cl	SMe	H	Cl	29.46	44.2	42.01	21.8
8b	Cl	SMe	H	OMe	21.4	45.97	39.07	29.27
8c	Cl	SMe	H	Me	56.03	79.83	>80	52.9
8d	H	SMe	CO <sub>2</sub> Et	H	>80	>80	>80	>80
8e	H	SMe	COMe	H	>80	>80	>80	>80
8f	H	SMe	OXM	H	34,2	37,3	39,4	32,8
8g	H	SMe	H	H	>80	>80	>80	>80
8h	H	SMe	CN	H	7,75	28,68	43,75	8,01
8i	H	SMe	Cl	H	69,37	>80	>80	80,26
8j	H	SMe	OMe	H	25,34	66,65	26,58	22,17
8k	H	SMe	Me	H	>80	>80	>80	>80
8l	H	SMe	H	CN	>80	>80	>80	>80
8m	H	SMe	H	Cl	>80	>80	>80	79,45
8o	H	SMe	H	OMe	>80	>80	>80	77,2
8p	H	SMe	H	Me	>80	>80	>80	>80
8q	H	SMe	NMe	H	46,22	>80	>80	46,85
8r	H	SMe	(CO)Et	H	21,69	13,6	19,72	12,54
8s	H	SMe	CF <sub>3</sub>	H	43,34	65,13	62,28	67,06
9a	H	MPZ	Cl	H	62,3	57,9	76,07	47,32
9b	H	MPZ	H	Cl	62,8	41,12	70,87	56,9
9c	H	PIP	α	α	>80	>80	>80	>80
9d	H	MPZ	α	α	>80	>80	>80	>80
9e	H	MOR	α	α	>80	>80	>80	>80
9f	H	PIP	H	H	>80	>80	>80	>80
9g	H	MPZ	H	H	60,7	41,8	>80	73,01
9h	H	MOR	H	H	>80	>80	>80	>80
10a	H	E	H	H	15,96	37,7	21,6	16,8
10b	H	E	CN	H	13,33	13,10	14,62	12,48
10c	H	E	Cl	H	9,12	14,33	17,78	12,19





Compuesto	Sustituyente				Actividad Biológica (CI <sub>50</sub> μM)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Línea Celular			
10d	H	E	OMe	H	19,2	11,5	20,0	23,5
10c	H	E	Me	H	11.9	11.07	18.9	13.05
10e	H	E	H	CN	15,18	14,18	16,49	8,36
10f	H	E	H	Cl	<b>10,16</b>	<b>12,56</b>	<b>12,20</b>	<b>7,26</b>
10g	H	E	H	OMe	13,60	12,04	16,30	10,87
10h	H	E	H	Me	10.9	10.3	13.9	9.05
11a	H	P	H	H	6,27	6,90	16,56	7,52
11b	H	P	CN	H	19,21	11,53	19,65	12,88
11c	H	P	Cl	H	<b>7,46</b>	<b>7,91</b>	<b>10,17</b>	<b>9,84</b>
11d	H	P	OMe	H	11.54	15.22	20.58	13.92
11e	H	P	Me	H	11.5	10.75	9.04	9.05
11f	H	P	H	CN	24,18	22,70	29,15	12,88
11g	H	P	H	Cl	<b>8,82</b>	<b>4,92</b>	<b>7,48</b>	<b>3,36</b>
11h	H	P	H	OMe	11.1	10.84	7.41	9.91
11i	H	P	H	Me	10.49	13.25	19.81	11.73
Amsacrina					<b>9,5</b>	<b>27,7</b>	<b>16,7</b>	<b>19,9</b>

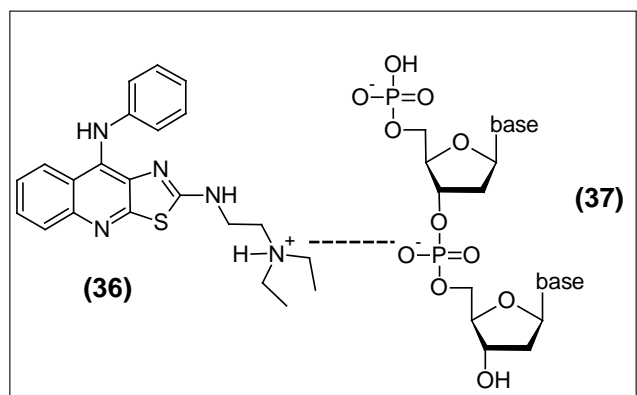
\* α=Cloro en posición 9, en sustitución del anillo de anilina, E=-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, P=-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>, PIP=1-piperidinil, MPZ=4-metilpiperazinil, MOR=1-morfolinil, OXM=C(NOH)Me, N.E. = No Evaluado, CI<sub>50</sub>=Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

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

1. La ausencia de sustituyente en posición 2 disminuye la actividad biológica.<sup>42</sup>
2. La incorporación de heterociclos saturados en posición 2, no es beneficiosa para la actividad.
3. El valor del coeficiente de partición (logP) es crucial para la actividad (a mayor logP mayor actividad).<sup>4,43</sup>
4. La incorporación de grupos electroattractores en el anillo de 9-anilino aumenta la actividad, particularmente la posición 3' se ve favorecida.
5. Sustituyentes del tipo dietilaminoalquilamino en posición 2 aumentan la actividad biológica, siendo importante la longitud de la cadena, pero no decisiva. En este caso, entre mayor sea la longitud, mayor la actividad mostrada. Lo anterior se puede explicar, por una mayor facilidad de atravesar membranas biológicas debido a las

diferentes conformaciones posibles de la cadena alifática y a una mayor facilidad de interacción con la diana biológica.

- Otro punto a considerar es la basicidad del grupo amino de la cadena lateral. En ambos casos existe un amino terciario que se presume que a pH fisiológico estará en su forma protonada y que la misma este interactuando con el hipotético sitio de acción. Esta última interacción se ha demostrado que se produce en compuestos similares y fue sugerido por Loza-Mejía<sup>5</sup> y col. con base en resultados previos y fue demostrada por López Rodríguez<sup>51</sup> (Figura 19).



**Figura 19.** Propuesta de Interacción electrostática con los grupos fosfato del ADN.

- Se han sintetizado y evaluado derivados de 7-metoxitiazoloquinolina,<sup>44</sup> para observar el efecto de un grupo electrodonador y realizar el comparativo con su contraparte 7-fluoro sustituido, sin embargo los compuestos evaluados poseen escasa o nula actividad, lo que pone de manifiesto que la incorporación del grupo metoxilo en posición 7 disminuye significativamente la actividad.
- Se sintetizaron los derivados 7-fluorosustituidos con átomo de cloro en 3' y 4' del anillo de anilino,<sup>44</sup> además sustituidos en posición 2 con cadena de dietilaminopropilamino los cuales mostraron buena actividad citotóxica, mientras que los análogos 2-metiltilio sustituidos carecen de actividad citotóxica, lo que hace evidente la importancia de la sustitución con cadenas alquílicas en las posición 2 del núcleo tricíclico.
- Recientemente se ha reportado la síntesis y evaluación biológica de derivados 7-clorotiazoloquinolina,<sup>46</sup> estos compuestos muestran moderada actividad en comparación con sus análogos 7-fluoro y 7-metoxi sustituidos.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

a) *Síntesis de series análogas 9-anilino-2-metiltio[5,4-b]quinolina con átomos con electronegatividad elevada como los halógenos.*

Como parte de la exploración sobre los requerimientos estructurales para mejorar la actividad citotóxica de los derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina, se han generado varias series de compuestos<sup>5</sup> con diverso patrón de sustitución, tanto en el anillo de anilina, como en el núcleo tricíclico. De estos estudios se han derivado las siguientes conclusiones:

- La remoción del grupo metiltio disminuye de forma importante la actividad citotóxica.<sup>50</sup>
- Los derivados metiltio tienen moderada actividad biológica, ya que tienen serios problemas de solubilidad.
- La incorporación de heterociclos saturados (morfolina, piperazina y metilpiperazina) en posición 2 resulta en la pérdida de la actividad.<sup>5,45</sup>
- El cambio del sustituyente metiltio por *N',N'*-dietilaminoetilamino y éste por *N',N'*-dietilaminopropilamino incrementa la citotoxicidad.<sup>5</sup>
- La actividad citotóxica puede modularse mediante el patrón de sustitución en el anillo de anilino, siendo la posición **3'** la que favorece dicha actividad, en particular, cuando está presente un sustituyente con electronegatividad elevada.<sup>5</sup>

Como ya se mencionó la presencia de un grupo electroatractor o un átomo electronegativo en el anillo de anilina favorece la actividad citotóxica. Para los derivados 2-metiltio el compuesto con un grupo ciano es el más activo, ocurriendo lo mismo para los derivados con una cadena de dietilaminoalquilamino con un átomo de cloro en la posición 3' o 4'.

Con el objeto de estudiar si la influencia de esta propiedad electrónica se mantiene, en el presente trabajo se plantea la incorporación de sustituyentes con electronegatividad elevada como lo son los halógenos F, Br, y el grupo CF<sub>3</sub> al anillo de anilina. La elección de estos sustituyentes, en particular, se basa en que tanto el grupo ciano, como el átomo de cloro se encuentran en la zona sigma positiva del diagrama de Craig (*Figura 20*) y además están en

la zona  $\pi$  positiva, esto es, su naturaleza es de tipo lipofílica lo que, en principio, favorecería su capacidad para atravesar alguna membrana biológica, punto muy importante para lograr una buena actividad biológica.

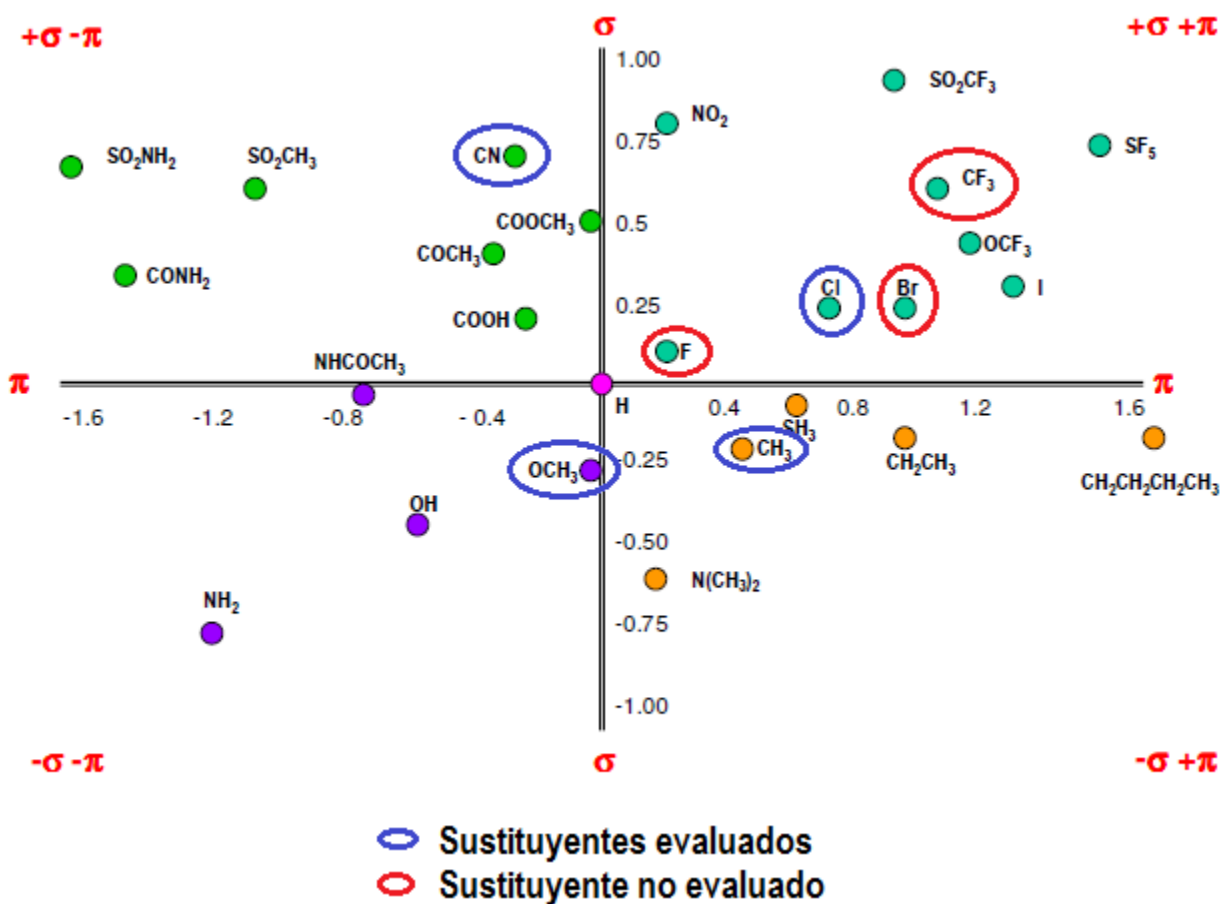
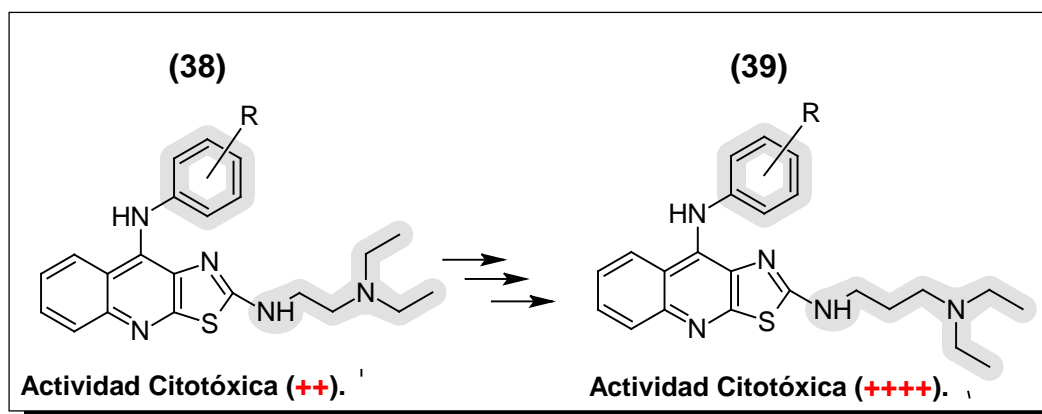


Figura 20. Diagrama de Craig de los sustituyentes elegidos para el estudio.

Por otra parte, dado que el remplazo del grupo metilíto por una cadena de dietilaminoalquilamino promueve un aumento sensible en la citotoxicidad,<sup>5</sup> también se analizará el comportamiento de los compuestos que presenten este tipo de sustituyente con el patrón de sustitución propuesto en el anillo de anilina. Por lo tanto, con todo lo anterior se pretende incrementar la base de datos de este tipo de compuestos.



**Figura 21.** Incremento de la actividad citotóxica al derivar la serie homóloga superior en aquellos compuestos con sustituyente dietilaminoalquilamino en posición 2.

b) *Síntesis de series de derivados con átomo de cloro en posición 9: 9-cloro-2-metiltio, 9-cloro-7-fluoro-2-metiltio y 7,9 dicloro-2-metiltiotiazolo[5,4-b]quinolina y sus correspondientes análogos 2-N,N-dietilaminoetilamino y 2-N,N-dietilaminopropilamino.*

Dentro del grupo de trabajo de Lira Rocha y col.<sup>5</sup> se han sintetizado compuestos para evaluar la influencia de sustituyentes de naturaleza electroattractora y electrodonadora en la posición 7, particularmente, átomo de flúor, cloro y grupo metoxilo para derivados 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4-b]quinolina.<sup>44,45,46</sup> Estos compuestos han mostrado actividad citotóxica moderada. Sin embargo, no se ha evaluado si la ausencia de la anilina podría también afectar la actividad de una manera significativa. En un estudio previo, se observó que la presencia de una cadena de dietilaminoetilamino en la posición 9, en lugar de un anillo de anilina, es favorable para la citotoxicidad. Por lo cual resulta interesante estudiar el efecto que tendrá sobre la actividad biológica la presencia de un átomo de cloro en lugar de este anillo pero con diferentes sustituyentes en la posición 7. También se estudiará el efecto de colocar una cadena de dietilaminoalquilamino con este patrón de sustitución.

## 4. HIPÓTESIS.

- a) Al incorporar átomos altamente electronegativos en el anillo de anilino a los derivados 2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina la actividad citotóxica se incrementará, si es cierto que a mayor electronegatividad mayor actividad biológica entonces el derivado **3'** y **4'** trifluoro metilo sustituidos será quien presenta mejor actividad.
- b) Si además de la electronegatividad el factor estérico juega un papel relevante en la interacción con el hipotético sitio receptor, entonces a mayor volumen, combinado con una electronegatividad elevada proyectará derivados con mayor actividad citotóxica.
- c) Los derivados di-halogenados en las posiciones 7 y 9 mostrarán actividad citotóxica diferente comparada con los derivados que contienen el anillo de anilino en posición 9, lo que ayudará a comprender los requerimientos estructurales para una mejor actividad biológica.

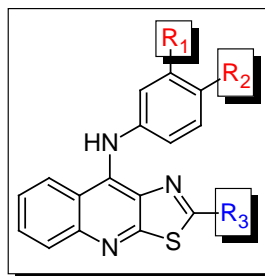
## 5. OBJETIVOS.

### 5.1 Objetivo general.

Determinar la influencia de la electronegatividad y del volúmen de los sustituyentes en la actividad citotóxica de los derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina.

### 5.2 Objetivos particulares.

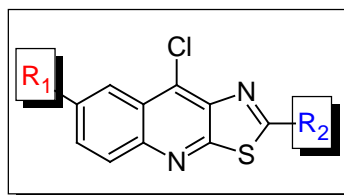
Sintetizar derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina con diversos sustituyentes en el anillo de anilino y en posición 2 y 7 del triciclo.



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
IVa	H	H	SCH <sub>3</sub>	VIa	H	H	*E	VIIm	H	H	*P
IVb	Cl	H	SCH <sub>3</sub>	VIb	Cl	H	*E	VIIn	Cl	H	*P
IVc	H	Cl	SCH <sub>3</sub>	VIc	H	Cl	*E	VIlo	H	Cl	*P
IVd	Br	H	SCH <sub>3</sub>	VIId	Br	H	*E	VIIp	Br	H	*P
IVe	H	Br	SCH <sub>3</sub>	VIe	H	Br	*E	VIIq	H	Br	*P
IVf	F	H	SCH <sub>3</sub>	VIIf	F	H	*E	VIIr	F	H	*P
IVg	H	F	SCH <sub>3</sub>	VIg	H	F	*E	VIIs	H	F	*P
IVh	CF <sub>3</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	VIh	CF <sub>3</sub>	H	*E	VIIt	CF <sub>3</sub>	H	*P
IVi	H	CF <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	VIi	H	CF <sub>3</sub>	*E	VIlu	H	CF <sub>3</sub>	*P

\*E = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, \*P = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>

Derivados di-halogenados:



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
IIIa	H	SCH <sub>3</sub>
IIIb	F	SCH <sub>3</sub>
IIIc	Cl	SCH <sub>3</sub>
VIj	H	*E
VIk	F	*E
VII	Cl	*E
VIv	H	*P
VIw	F	*P
VIx	Cl	*P

\*E = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, \*P = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>

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



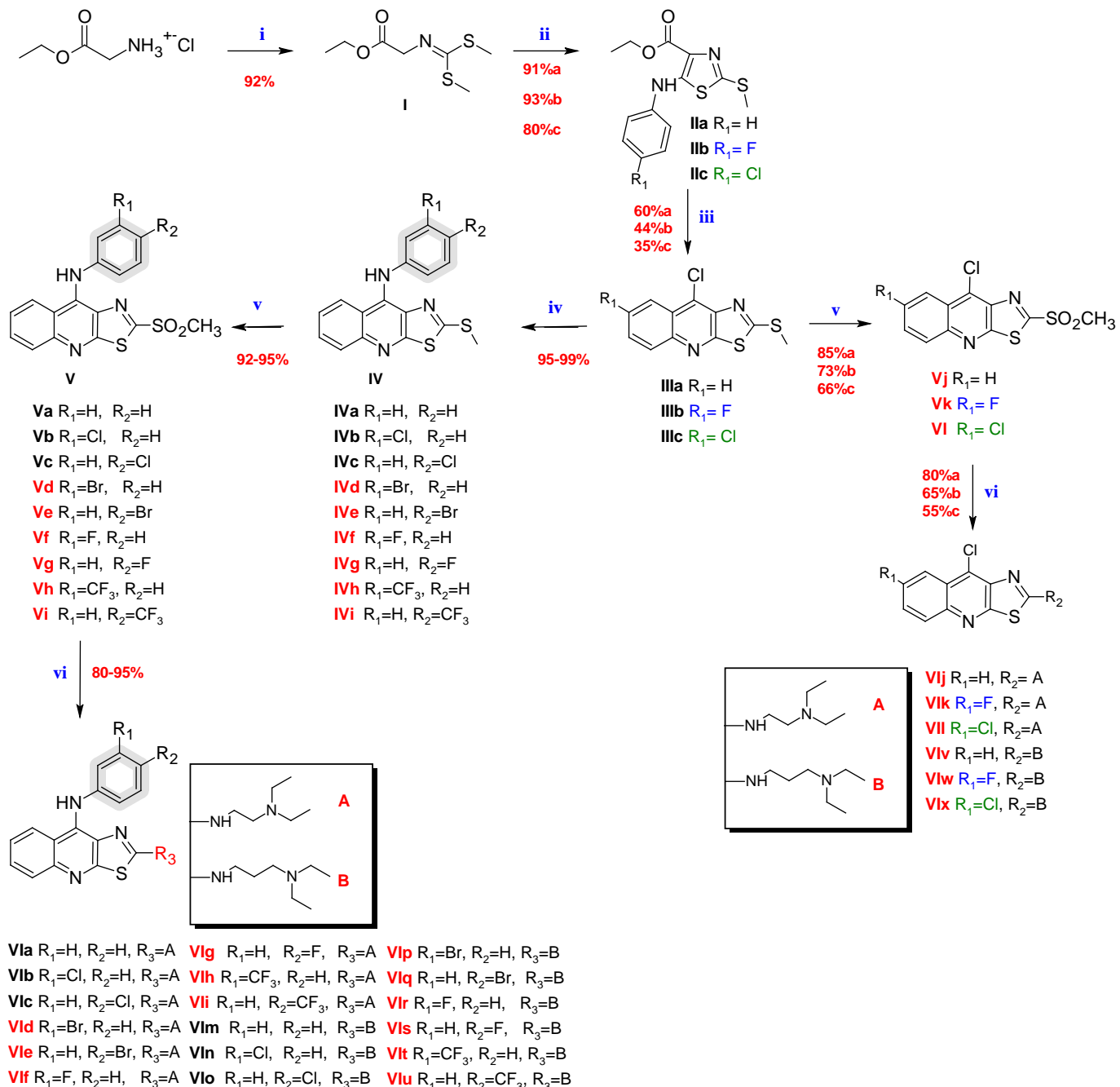


- ✓ Realizar estudios de modelado molecular de los derivados proyectados, los cuales incluyen: obtención del conformero más estable, optimización de la geometría de equilibrio, así como el cálculo de los descriptores QSAR.
- ✓ Una vez obtenidos los datos de actividad citotóxica de los compuestos sintetizados, establecer las relaciones estructura-actividad cualitativa y cuantitativa para este tipo de compuestos.

## 6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

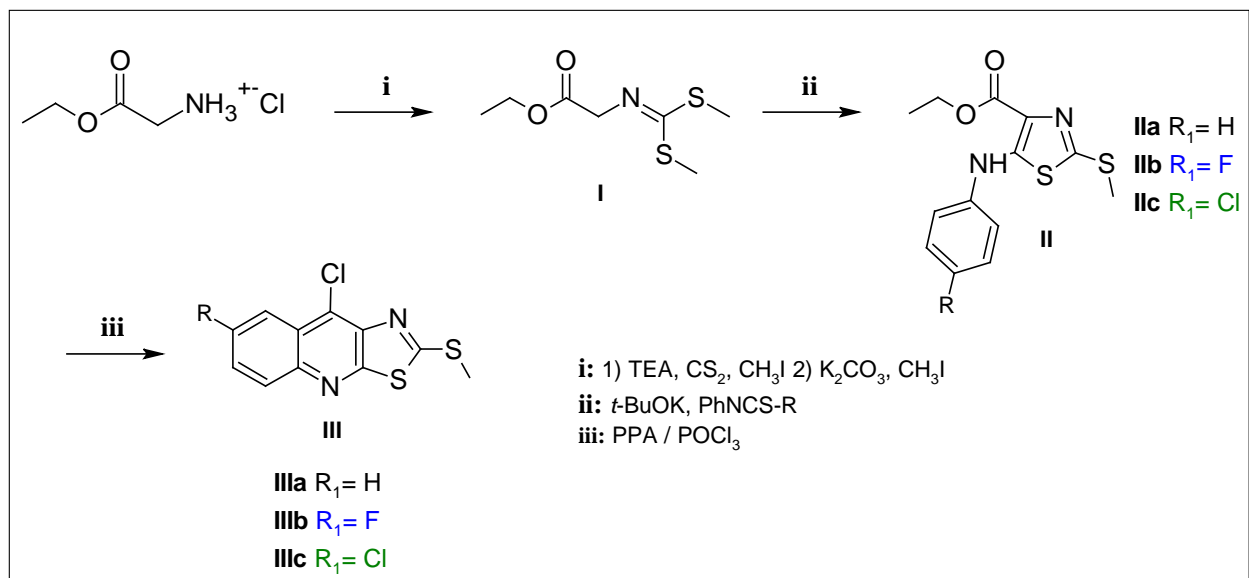
### 6.1 PARTE QUÍMICA

Los compuestos propuestos fueron obtenidos mediante la siguiente ruta sintética:



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

### 6.1.1. Parte sintética.



**Figura 22.** Ruta sintética para la formación del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Para la obtención del compuesto **I** se modificó la técnica usualmente empleada y se realizó la adaptación de la metodología empleada por Almerico y colaboradores<sup>47</sup> logrando buenos resultados al incrementar el rendimiento de un 45% a un 85%, a partir del clorhidrato de glicinato de etilo.

### 6.1.2 Intermediarios.

La preparación de los compuestos **IIa-c** (*Figura 22*) se realizó según está reportado en la literatura sin modificaciones. La caracterización se realizó mediante cromatografía en capa fina y puntos de fusión comparativos.<sup>44,45.</sup>

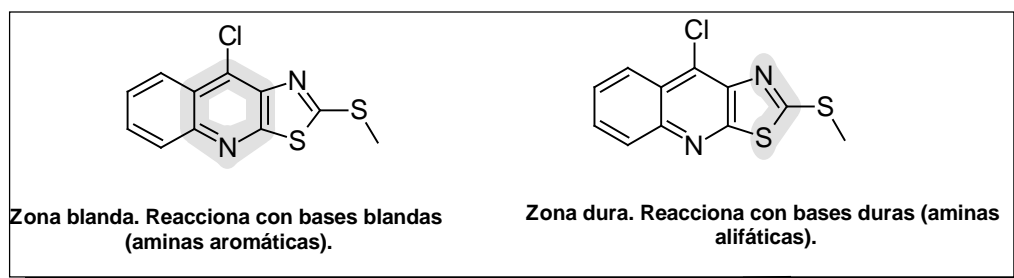
A partir del compuesto **IIIa**, que es un compuesto clave, la obtención del resto de los intermediarios así como de las moléculas finales proyectadas se realizó como se indica en el esquema general de síntesis (*Esquema 5*). Los intermediarios **IIIb** y **IIIc**, que también juegan un papel importante en la síntesis divergente de los análogos 7-fluoro y 7-cloro sustituidos, fueron obtenidos mediante condiciones previamente reportadas,<sup>45,46.</sup> obteniéndose rendimientos de 44% y 35%, respectivamente. La reacción que ocurre involucra una sustitución electrofílica aromática (S<sub>E</sub>Ar) intramolecular, entre el anillo bencénico y el éster del anillo de tiazol, dando origen al sistema tricíclico. Inicialmente se forma la tiazoloquinolona, que posteriormente es transformada al derivado 9-cloro por tratamiento con

oxicloruro de fósforo. Al parecer el fenilo con el átomo de flúor o cloro disminuye la reactividad del mismo, lo que explica los bajos rendimientos para esta transformación.<sup>44</sup>

### 6.1.3 Análisis de los derivados de 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina.

A partir del intermediario **IIIa** se obtuvo el resto de los derivados, como se muestra en el *Esquema 5*. Primeramente se incorporó el anillo de anilina adecuadamente sustituido por desplazamiento del átomo de cloro en la posición 9 para obtener los compuestos de la serie **IVa-IVi** con rendimientos mayores a 95%.

Es de destacar que para la incorporación de las diferentes anilinas al compuesto 9-clorotiazolo[5,4-*b*]quinolina, sólo se obtenga un único producto (reacción en posición 9), pues esta molécula posee dos sitios susceptibles de sufrir reacciones de sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ), las posiciones 2 y 9. Este comportamiento se ha explicado hasta el momento en términos de la teoría de Pearson<sup>47</sup> de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) (*Figura 23*).



**Figura 23.** Zonas de reacción de acuerdo a la teoría de HSAB.

Las condiciones de reacción previamente reportadas<sup>5,41</sup> para los derivados con hidrógeno en posición 7, son: metanol como disolvente, ácido clorhídrico concentrado en cantidad catalítica y reflujo durante 8 horas, para obtener rendimientos entre 70-85% en tiempos de 8-16 horas, dependiendo del sustituyente en la anilina.

Recientemente se ha informado el uso de *n*-butanol como medio de reacción para la obtención de los análogos 7-metoxi, 7-cloro y 7-fluoro sustituidos,<sup>43-45</sup> en donde se observó que también favorece este tipo de reacciones sin subproductos de reacción, en tiempos de reacción que oscilan entre las 8-10 horas para anilinas con sustituyentes electrodonadores (metoxi y metil) y 22-26 horas para anilinas sustituidas con átomos altamente electronegativos con rendimientos mayores al 90%. Dicho disolvente tiene una polaridad más



baja comparada con todos los empleados en las pruebas anteriores (metanol y etanol), se trata de un disolvente polar prótico que tiene una temperatura de ebullición de hasta 106°C. Al aumentar la temperatura el avance de la reacción se ve favorecido. Probablemente este aumento ayude a alcanzar la energía de activación necesaria para que la reacción proceda.<sup>44</sup>

Es preciso mencionar que este tipo de reacciones ( $S_NAr$ ) ocurre más rápidamente en disolventes polares próticos que en los apróticos.<sup>48</sup>

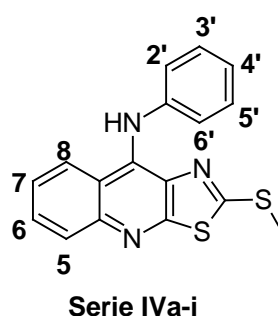
Bajo este antecedente se empleó *n*-butanol como disolvente para la obtención de las series **IVa-IVi**, ya que si bien estas condiciones favorecen a sustancias poco reactivas, al adaptar estas condiciones y al tener derivados con hidrógeno en posición 7 (más reactivas) los rendimientos se incrementarían, además tomando en cuenta la poca nucleofilia que presentan las correspondientes anilinas ya que al contener átomos altamente electronegativos como los halógenos, la polarización electrónica por efecto inductivo se encuentra dirigida hacia dichos sustituyentes, decreciendo así la nucleofilia de la amina aromática, sin embargo este fenómeno no se observó para estos derivados, ya que al utilizar *n*-butanol y ácido clorhídrico en condiciones catalíticas y reflujo se obtuvieron rendimientos mayores a 95%, optimizando así la obtención previamente reportada.<sup>5</sup> Cabe mencionar que los tiempos de reacción para estos derivados fueron mucho menores a los reportados anteriormente (8 h- 16h), ya que la reacción se lleva a cabo por completo en un tiempo de 4 horas, sin importar el sustituyente y/o el patrón de sustitución en el anillo de anilina. Otra característica constante para la síntesis de estos derivados, es la catálisis ácida con HCl, ya que es fundamental para que la reacción proceda.

Para la obtención del compuesto puro, normalmente, después del tiempo de reacción, el pH del crudo se ajusta a 8 con una solución de  $Na_2CO_3$  al 10%, sin embargo esto genera arrastre de subproductos, por lo cual es más conveniente separar el crudo de reacción por filtración al vacío, y resuspender en agua para proceder al ajuste del pH.

## 6.2 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-*B*]QUINOLINA

La elucidación estructural de todos los compuestos novedosos se realizó mediante el análisis de sus espectros de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN  $^1\text{H}$ ) y Espectrometría de Masas (EM). La presencia de patrones característicos permitió la caracterización estructural de los compuestos.

La numeración correspondiente de la estructura se muestra a continuación (*Figura 24*):



**Figura 24.** Numeración en la asignación de señales.

El análisis de los espectros de IR permitió la identificación de bandas características de los grupos funcionales de estos compuestos que fueron útiles para confirmar la incorporación de los sustituyentes proyectados. Una banda alrededor de  $3100\text{ cm}^{-1}$  que se asignó a las vibraciones de estiramiento del enlace Ar-**N-H**-Ar del residuo de anilina que fue similar para todas la anilinas incorporadas. Otras bandas cuya presencia fue constante y que se asociaron al núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, se localizan entre  $3030\text{-}2285\text{ cm}^{-1}$  pertenecientes a las vibraciones de estiramiento simétrico y/o asimétrico de los enlaces C-H de la molécula; señales entre  $1600\text{ y }1400\text{ cm}^{-1}$  que se asociaron a las vibraciones presentes en el sistema aromático. En algunos casos también fue posible observar una banda alrededor de  $710\text{-}570\text{ cm}^{-1}$  que indicaba la presencia del grupo tioéter (C-S), y alrededor de  $1690\text{-}1520\text{ cm}^{-1}$  la vibración del enlace -C=N aromático del núcleo de tiazol.

En la *Tabla 4* se resumen las bandas más importantes de los espectros de IR (KBr) de cada uno de los compuestos.

Tabla 4. Espectroscopía IR ( $\text{cm}^{-1}$ )

Compuesto	R	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )				
		Ar-NH-Ar	C-H	Aromaticidad	C=N Ar.	C-S
IVa	H	3243	3054, 2922, 2711.	1594, 1571, 1491.	1593	756
IVb	3'-Cl	3108	3050, 3108.	1620, 1572, 1477.	1548	752
IVc	4'-Cl	3432	3196, 3104, 2912.	1627, 1595, 1540, 1486.	1573	760
IVd	3'-Br	3411	3372, 3055, 2920	1595, 1549, 1512, 1487.	1579	750
IVe	4'-Br	3365	3148, 2998, 2923.	1595, 1573, 1549, 1485.	1573	758
IVf	3'-F	3373	3352, 3177, 3043, 2929.	1613, 1552, 1494.	1586	761
IVg	4'-F	3363	3107, 3038, 2921.	1656, 1551, 1506, 1494.	1597	759
IVh	3'-CF <sub>3</sub>	3374	3043, 2981, 2931.	1613, 1550, 1498.	1593	753
IVi	4'-CF <sub>3</sub>	3395	3226, 3176, 3063.	1613, 1555, 1503.	1585	753

La asignación de las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , se realizó con base en su desplazamiento químico, y la obtención de las constantes de acoplamiento así como por comparación con datos de reportes previos.<sup>5</sup> Para el caso de los protones aromáticos, se pudo establecer el siguiente patrón de señales usando DMSO- $d_6$  como disolvente:



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

La *Tabla 5* muestra las señales de los derivados con átomo de bromo en 3' y 4' en el anillo de anilina y con grupo metilto en posición 2 del núcleo tricíclico:





**Tabla 5.** Señales en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos de la serie **IVd-IVe** 3' y 4'-Br sustituidos respectivamente (DMSO- $d_6$ , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento,  $J$ , en Hertz)

Compuesto	IVd	Compuesto	IVe
H-5	7.97 (dd, $J = 8.22\text{Hz}$ , 1-H)	H-5	7.95 (dd, $J = 8.61\text{Hz}$ , 1-H)
H-6	7.84 (ddd, $J = 7.83, 7.04\text{Hz}$ , 1H)	H-6	7.83 (ddd, $J = 7.04\text{Hz}$ , 1H)
H-7	7.63 (ddd, $J = 7.83, 7.43\text{Hz}$ , 1H)	H-7	7.61 (ddd, $J = 7.43, 7.04\text{Hz}$ , 1H)
H-8	8.51 (d, $J = 8.61\text{Hz}$ , 1H)	H-8	8.49 (d, $J = 8.61\text{Hz}$ , 1H)
H-2'	7.18 (dd, $J = 6.65\text{Hz}$ , 1H)	H-2'	7.14 (d, $J = 8.61\text{Hz}$ , 2H)
H-3'	---	H-3'	7.50 (d, $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H)
H-4'	7.29 (m, 2H)	H-4'	---
H-5'	7.26 (m, 1H)	H-5'	7.50 (d, $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H)
H-6'	7.38 (s, 1H)	H-6'	7.14 (d, $J = 8.61\text{Hz}$ , 2H)
Ar-NH-Ar	10.09 (s, 1H)	Ar-NH-Ar	10.01 (s, 1H)
S-CH <sub>3</sub>	2.42 (s, 3H)	S-CH <sub>3</sub>	2.39(s, 3H)

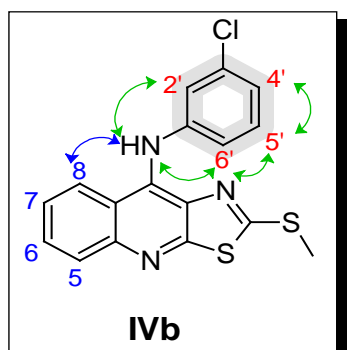
### 6.3 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO EN 2D (NOESY) NOESY DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-METILTIOIAZOLO[5,4-*B*]QUINOLINA.

Para la asignación inequívoca de los protones en los compuestos 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina 3' sustituidos **IVb**, **IVd**, **IVf**, y **IVh** se realizó para cada derivado el correspondiente experimento NOESY, debido a que se observó un desplazamiento aparentemente anómalo de los protones del anillo de anilina, fenómeno que se presentó dependiendo del sustituyente en el anillo antes mencionado.

Como se explicó en la sección **6.2**, los protones del anillo tricíclico de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se observan en el siguiente orden, de campo alto a campo bajo, H-7, H-6, H-5 y H-8, patrón que se conserva en todos los derivados analizados.

A continuación se describe la asignación de los protones del anillo de anilino 3' sustituido de acuerdo a las correspondientes correlaciones a través del espacio  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY para cada derivado sintetizado (**IVb**, **IVd**, **IVf**, y **IVh**).

### (6.3.1) 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IVb**)



Para el derivado **IVb** el experimento NOESY muestra una señal amplia a 10.21 ppm característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, que correlaciona con una señal a 8.53 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se observa una interacción del protón Ar-NH-Ar a 10.21 ppm, con una señal a

7.27 ppm la que a su vez no muestra ninguna interacción adicional, por lo que se infiere que corresponde al protón H-2'; por otra parte se observa una interacción entre las señales a 7.35 ppm y 7.16 ppm, la primera integra para un protón y el tipo de señal es un doble de doble con constante de acoplamiento de 8.0 Hz, característica de un acoplamiento orto el cual sólo se puede atribuir a H-5' por la vecindad con los protones H-6' y H-4'. La asignación para estos últimos protones se puede hacer basado en la teoría de desplazamiento químico, H-6' sería la señal múltiple centrada a 7.154 ppm mientras que la señal múltiple a 7.173 corresponde a H-4'. De tal manera que para el derivado **IVb** (3'-Cl sustituido), el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es **H-6'**, **H-4'**, **H-2'** y **H-5'**.

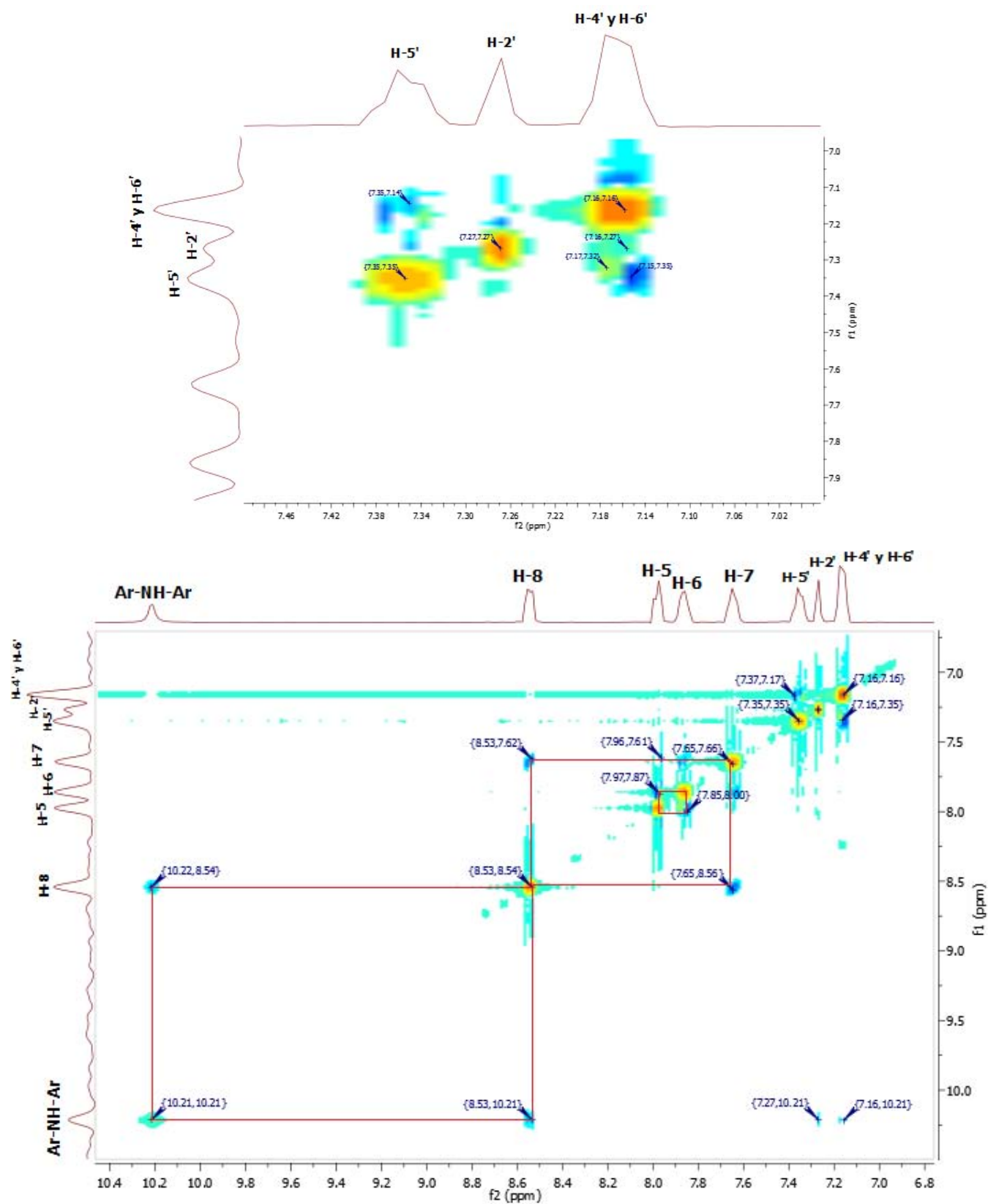
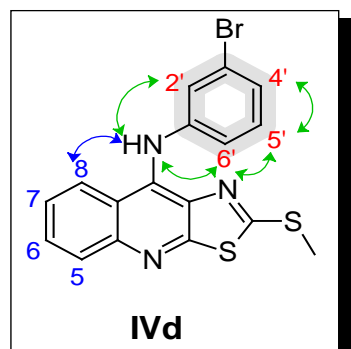
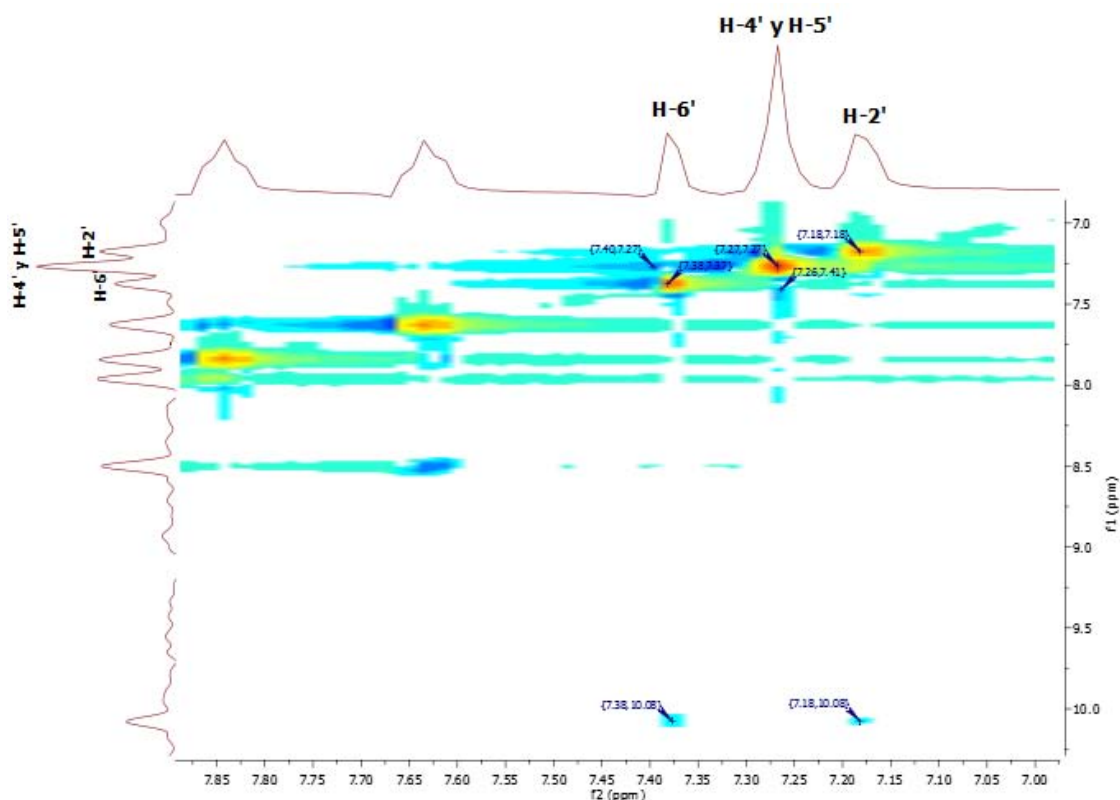


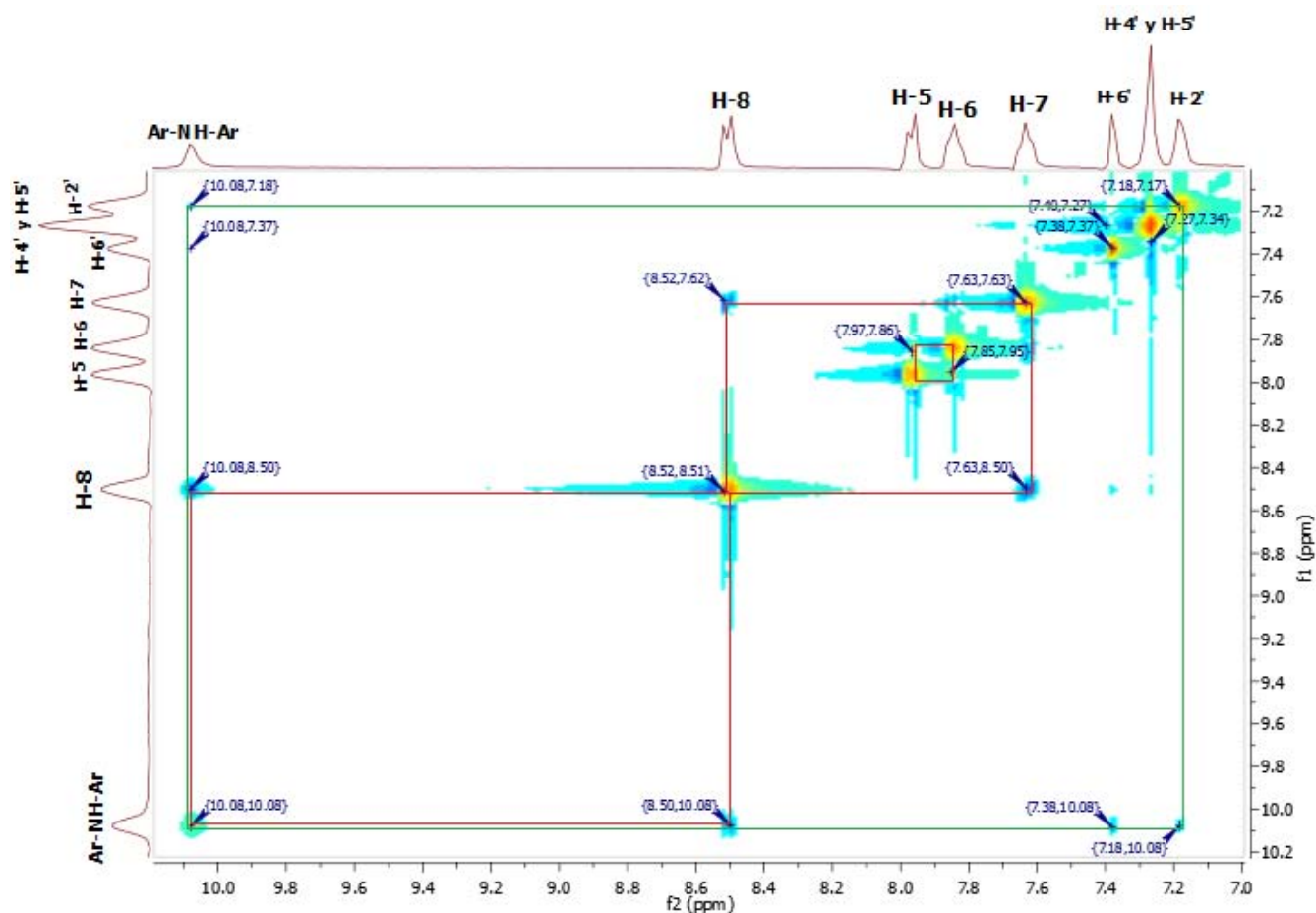
Figura 25. Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto **IVb** (Ampliación zona aromática).

### (6.3.2) 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVd)



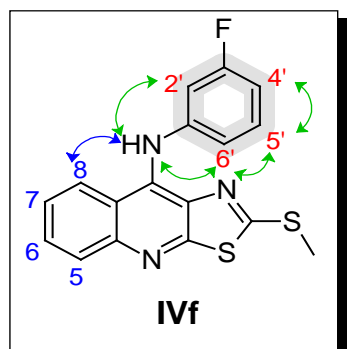
Para el derivado **IVd** el experimento NOESY muestra una señal amplia a 10.08 ppm característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, misma que correlaciona con una señal a 8.52 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se observa una interacción del protón Ar-NH-Ar a 10.08 ppm, con una señal a 7.18 ppm la que a su vez no muestra ninguna interacción adicional, por lo que se infiere que corresponde al protón H-2'; por otra parte se observa otra correlación de la señal Ar-NH-Ar a 10.08 ppm con una señal a 7.37 ppm que sólo puede corresponder al protón H-6', considerando que H-6' está vecino a H-5' entonces la interacción que se observa a 7.27 ppm corresponde a H-5' traslapado con otro protón como una señal amplia que integra para dos protones de lo que se infiere que la segunda señal superpuesta corresponde a H-4', es decir la señal más desplazada a campo alto corresponde a H-5'. De tal manera que para el derivado **IVd** (3'-Br sustituido), el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es **H-2', H-5', H-4'** y **H-6'**.





**Figura 26.** Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto **IVd** (Ampliación zona aromática).

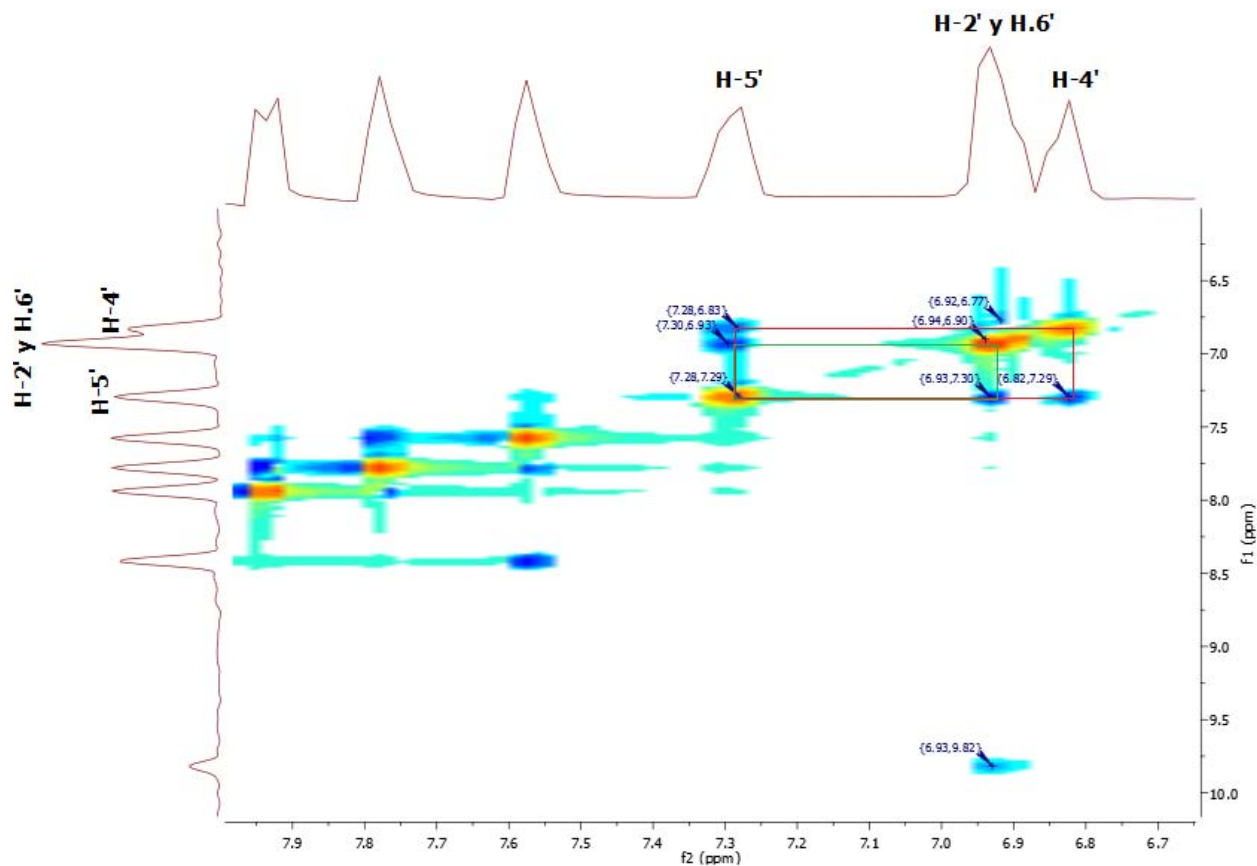
### (6.3.3) 9-[(3-fluorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IVf**)

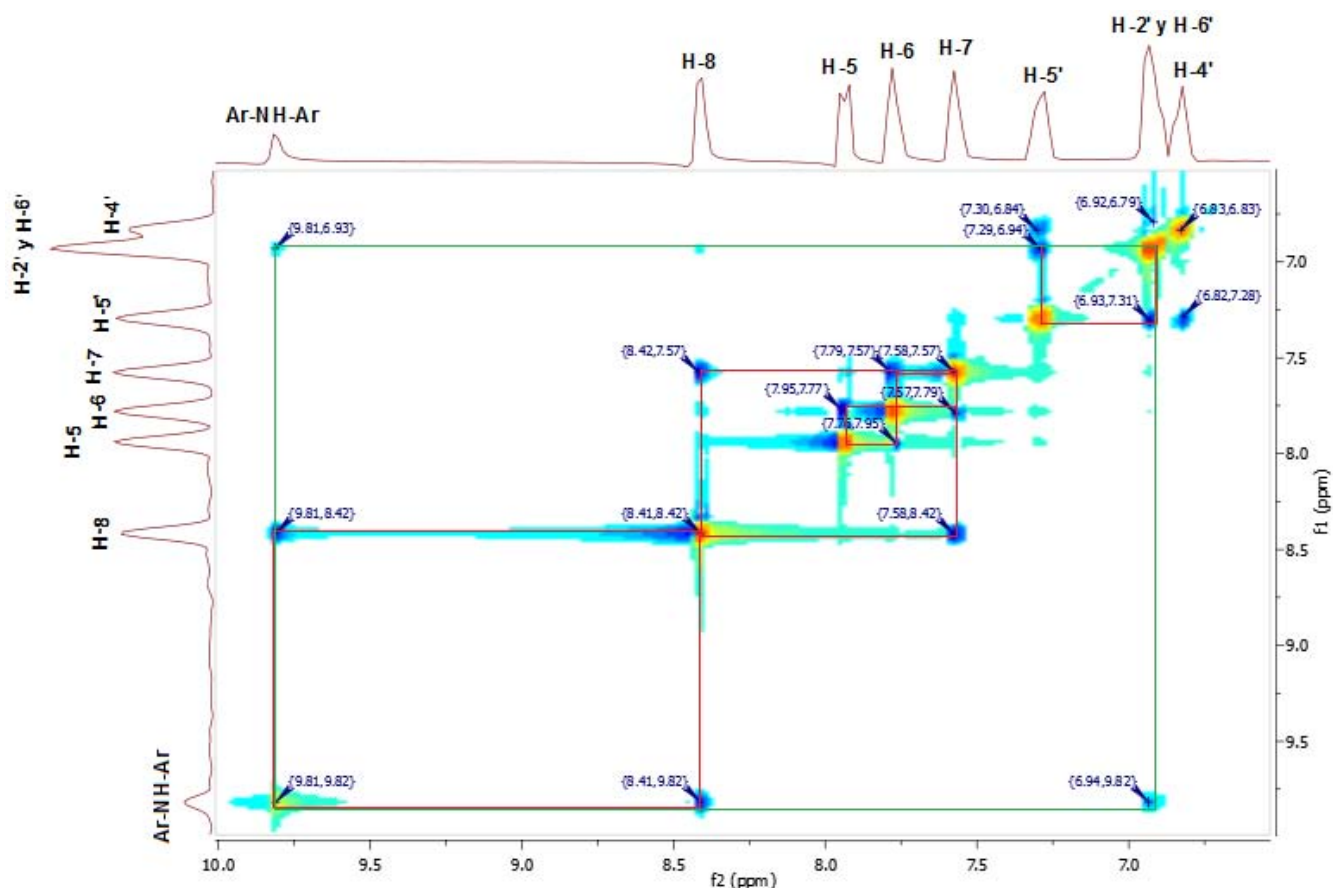


Para el derivado **IVf** el experimento NOESY muestra una señal amplia a 9.82 ppm característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, que correlaciona con una señal a 8.41 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se observa una correlación del protón Ar-NH-Ar a 9.82 ppm, con una señal a

amplia a 6.93 ppm que integra para dos protones, los cuales sólo pueden corresponder a H-2' y H-6', considerando que H-6' está vecino a H-5' entonces la interacción que se observa a 7.31 ppm corresponde a H-5' y éste a su vez muestra una correlación a 6.83 ppm de lo que

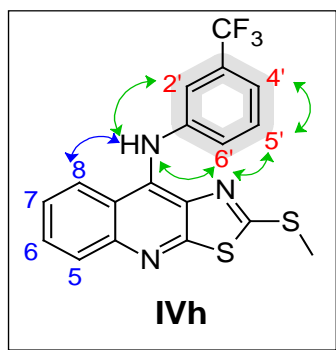
se infiere que ésta señal corresponde a H-4', la cual es la señal más desplazada a campo alto. De tal manera que para el derivado **IVf** (**3'-F** sustituido), el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es **H-4'**, **H-6'**, **H-2'** y **H-5'**.





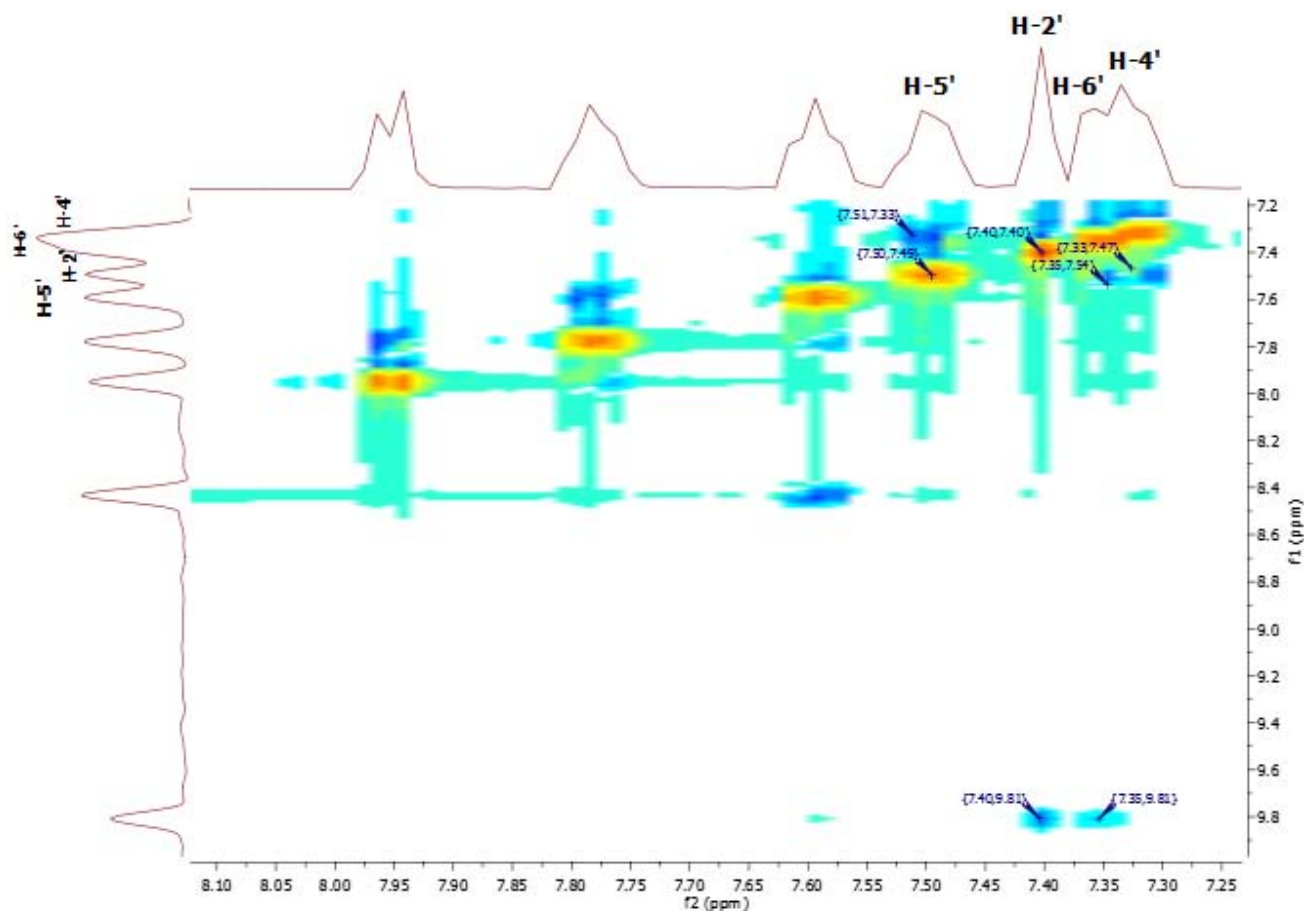
**Figura 27.** Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto **IVf** (Ampliación zona aromática).

### (6.3.4) 9-[(3-trifluorometilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IVh**)

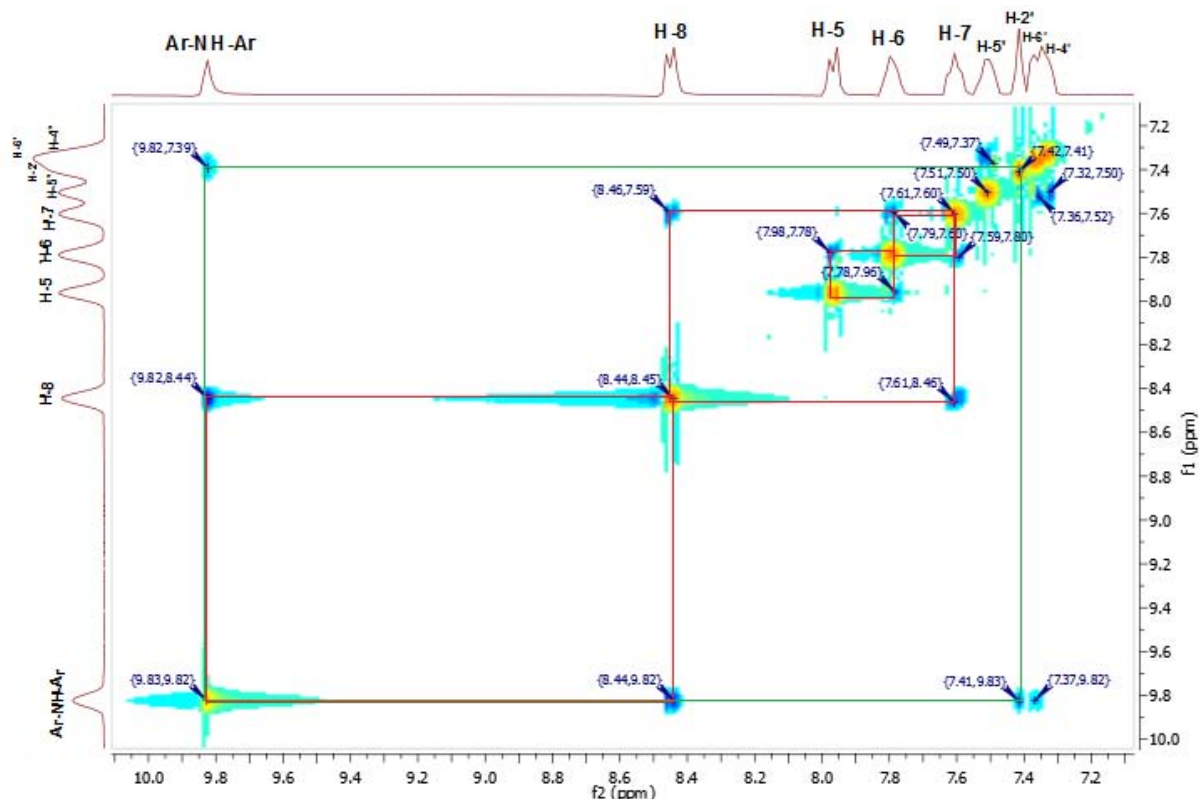


Para el derivado **IVh** el experimento NOESY muestra una señal amplia a 9.81 ppm característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, que correlaciona con una señal a 8.44 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se observa una interacción del protón Ar-NH-Ar a 9.82 ppm, con una señal a 7.41 ppm la que a su vez no muestra ninguna interacción adicional, por lo que se infiere que corresponde al protón H-2'; además se observa otra correlación de la señal Ar-NH-Ar a 9.82 ppm con una señal a 7.37 ppm que sólo puede corresponder al protón H-6', considerando que H-6' está vecino a H-5' entonces la interacción que se observa con la señal a 7.50 ppm corresponde a H-5' que a su

vez tiene una interacción con una señal a 7.32 ppm que únicamente puede corresponder al protón H-4', es decir la señal más desplazada a campo alto. De tal manera que para el derivado **IVh** (3'-CF<sub>3</sub> sustituido), el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es **H-4'**, **H-6'**, **H-2'** y **H-5'**.







**Figura 28.** Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto **IVh** (Ampliación zona aromática).

En la *Tabla 6* se muestra un breve resumen del orden de aparición de las señales en RMN  $^1\text{H}$  de campo bajo a campo alto de los derivados de 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina sintetizados:

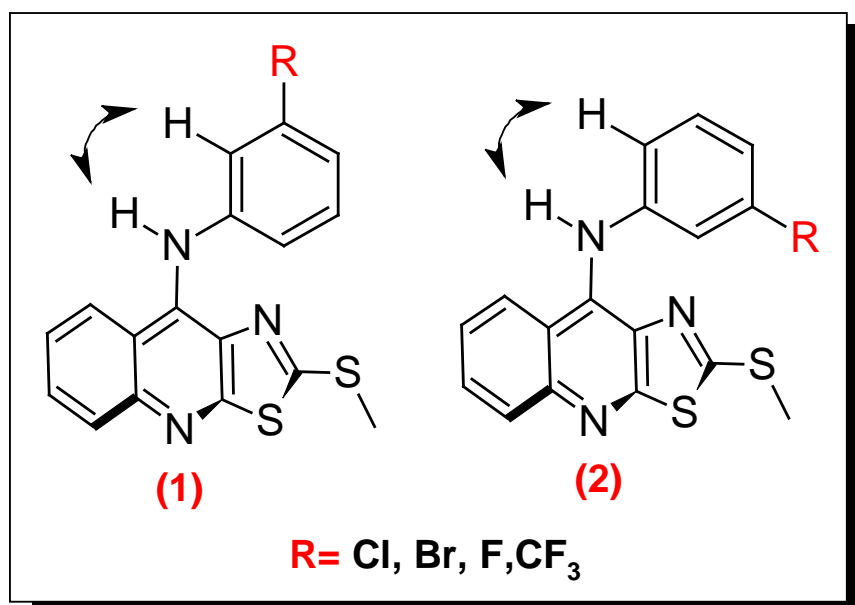
**Tabla 6.** Orden de aparición de las señales en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos de la serie **IVb,d,f,h**

Compuesto	Orden de las señales en RMN $^1\text{H}$ de campo bajo a campo alto (zona aromática)
<b>IVb</b>	Ar-NH-Ar, H-8, H-5, H-6, H-7, H-5', H-2', <b>H-4'</b> y <b>H-6'</b>
<b>IVd</b>	Ar-NH-Ar, H-8, H-5, H-6, H-7, H-6', <b>H-4'</b> y <b>H-5'</b> , H-2'
<b>IVf</b>	Ar-NH-Ar, H-8, H-5, H-6, H-7, H-5', <b>H-2'</b> y <b>H-6'</b> , H-4'
<b>IVh</b>	Ar-NH-Ar, H-8, H-5, H-6, H-7, H-5', H-2', H-6', H-4'

Se puede observar que el orden de las señales para los derivados **IVf** y **IVh** se conserva de acuerdo a los datos analizados anteriormente, sin embargo los derivados **IVb** y **IVd** presentan variaciones en el patrón de aparición de los protones, así para el derivado **IVb** se presenta un "intercambio" en el orden de los protones H-5' y H-6' entre sí, de tal manera

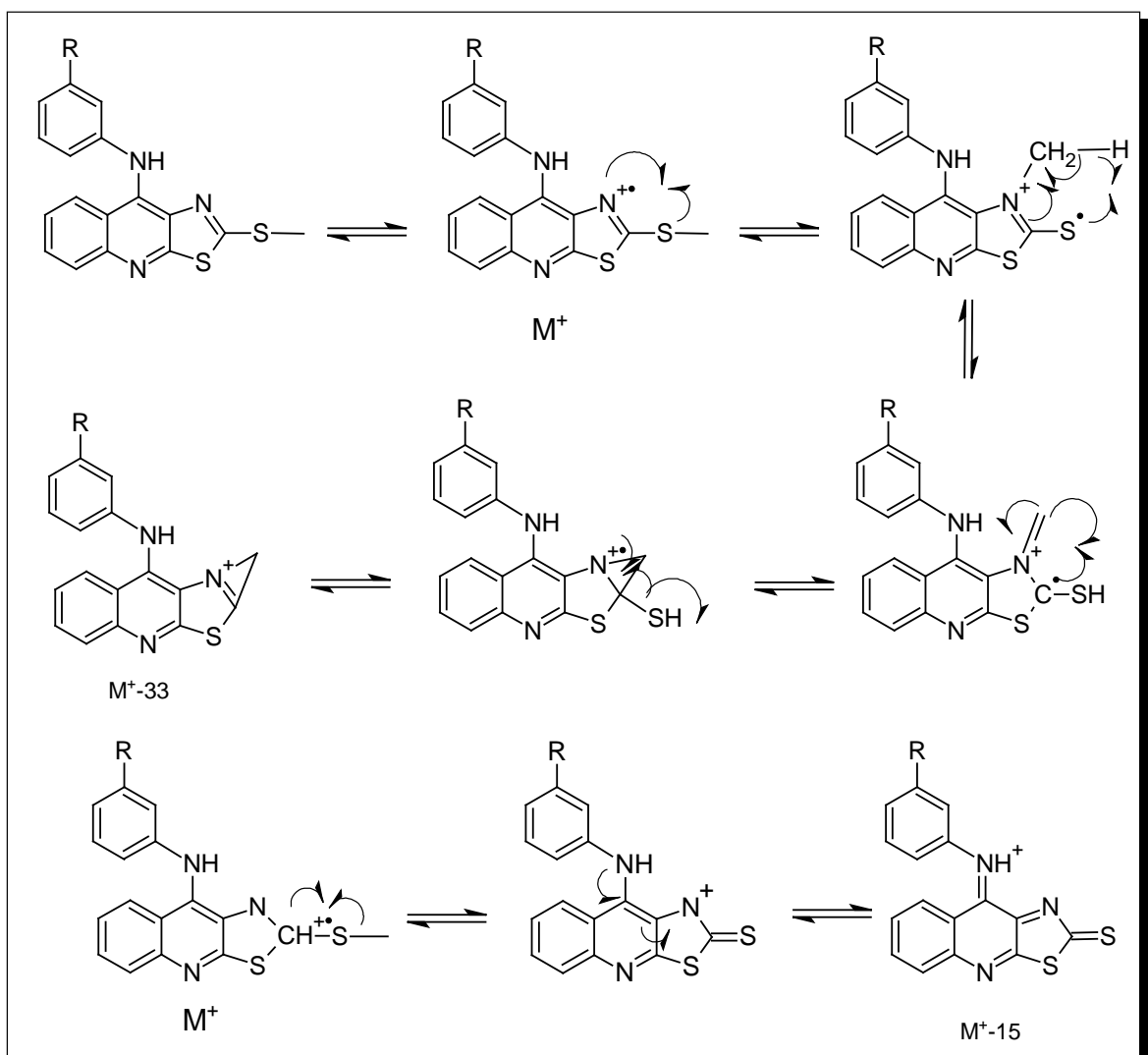
que el protón H-6' está desplazado a campo alto y el protón H-5' a campo bajo, por otra parte, el derivado **IVd** es el derivado que presenta mayor variación en el patrón de aparición de los protones ya que el protón H-2' resulta ser el más desplazado a campo alto, y se encuentran intercambiados los protones H-6' y H-5', siendo este último el más desplazado a campo bajo.

El patrón de las señales antes descrito puede ser originado por el ambiente electrónico que comparten estos derivados. Los efectos estereo electrónicos pueden estar rigiendo la conformación que adquiere la molécula en cuestión, tomando así una conformación preferencial que influye en el desplazamiento químico de las señales de RMN  $^1\text{H}$ . Al analizar las correlaciones NOE de cada derivado, junto con el desplazamiento químico de los protones del anillo de anilino se pueden plantear dos conformaciones preferenciales: **(1)** en donde los compuestos orientan el sustituyente hacia "arriba", **(2)** los derivados que por el contrario orientan el sustituyente hacia "abajo" o en dirección al núcleo tricíclico, como se ilustra en la *Figura 29*:



**Figura 29.** Posibles conformaciones de acuerdo a las interacciones NOE.

*Espectrometría de masas:* Todos los espectros fueron determinados por Bombardeo de Átomos Rápidos (FAB, por sus siglas en inglés), y utilizando como matriz alcohol 3-nitrobencílico. En la mayoría de los casos, el pico base correspondió a la especie  $M^+$  ó  $[M^++1]$  que para todos los casos estuvo en concordancia con el peso molecular de la estructura propuesta. Debido a la técnica por la cual fueron obtenidos (FAB), se obtuvo poca información respecto a los patrones de fragmentación. Sin embargo en la *Figura 30* se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (IE).<sup>5</sup>



**Figura 30.** Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-metilthiazolo[5,4-b]quinolina obtenidos por IE.<sup>5</sup>

En la *Tabla 7* se muestran datos de la espectrometría de masas de los compuestos de la series **IVd-IVi**.

**Tabla 7.** Espectrometría de masas.

Compuesto (abundancia relativa)						
Pico	IVd	IVe	IVf	IVg	IVh	IVi
[M <sup>+</sup> ]	402 (25%)	402 (25%)	341 (12%)	341 (100%)	391 (6%)	391 (36%)
[M <sup>+</sup> +1]	403 (100%)	403 (100%)	342 (100%)	---	392 (100%)	392 (100%)

#### 6.4 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS DE 2-METILSULFONILTIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA.

Para la obtención los derivados 9-anilinosustituidos, como se describió anteriormente, se incorporó la anilina adecuadamente sustituida por desplazamiento del átomo de cloro en la posición 9 (compuestos **VIa-i**).

Para la incorporación del residuo de 2-(dietilamino)etilamino en la posición 2, se oxidó previamente el grupo tioéter a la sulfona correspondiente, con el fin de generar un mejor grupo saliente, mediante la implementación de una técnica previamente reportada<sup>51</sup> empleando peróxido de hidrógeno en ácido acético y tungstato de sodio como catalizador. Esta técnica redujo los tiempos de reacción de 24 horas a 30 minutos, si el anillo carecía de sustituyente, sin embargo cuando estuvo sustituido se incrementaron los tiempos de reacción y fue necesaria una mayor cantidad de catalizador. Por ejemplo, el compuesto clorado se obtuvo en un tiempo de 90 minutos, mientras que el compuesto con trifluorometilo se obtuvo en 4.5 horas, siendo bueno el rendimiento en ambos casos (75% a 90%) , además de que el trabajo de reacción fue sencillo. Este fenómeno de disminución en la reactividad del grupo tioéter a la oxidación, fue más marcado en los derivados dihalogenados en posiciones 7 y 9 del núcleo tricíclico, ya que ésta se llevó a cabo en su totalidad en 2 horas para el derivado **Vk** y 20 h para el derivado 7-cloro sustituido **VI**, respectivamente; este fenómeno se puede atribuir a que la presencia de grupos electroattractores, unidos directamente al triciclo, ejercen un efecto inductivo negativo sobre el tioeter, provocando una disminución en el carácter nucleofílico del átomo de azufre y, en consecuencia, incrementando los tiempos de reacción.

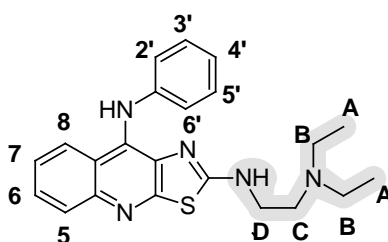
Posteriormente se incorporó la amina alifática adaptando una técnica previamente reportada<sup>50</sup> pero novedosa para este tipo de derivados, ya que en lugar de usar una solvólisis

con la amina correspondiente, se utilizó DMF como medio de disolución, facilitando el trabajo y disminuyendo el tiempo de reacción de 12 a 1.5 horas.

En general los rendimientos para la obtención de estos compuestos son de moderados a buenos (80%-95%), no se requiere purificación por cromatografía y en general se obtienen puros por precipitación con agua y posterior tratamiento con éter diisopropílico caliente.

## 6.5 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-*N,N*-DIETILAMINOETILAMINOTIAZOLO[5,4-*B*]QUINOLINA.

La numeración correspondiente de las estructuras se muestra a continuación (*Figura 31*):



Serie VIa-i

**Figura 31.** Numeración y nomenclatura en la asignación de señales.

La asignación de las bandas de IR se realizó siguiendo la descripción de la sección **6.2**, observando la ausencia de las bandas de C-S y la presencia de bandas entre 2900-2700  $\text{cm}^{-1}$  que indicó la incorporación del grupo 2-(*N,N*-dietilamino)etilamino. Una banda alrededor de 3100  $\text{cm}^{-1}$  que se asignó a las vibraciones de estiramiento del enlace Ar-**N-H**-Ar del residuo de anilina que fue similar para todas la anilinas incorporadas. Otras bandas cuya presencia fue constante y que se asociaron al núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, se localizan entre 3030-2285  $\text{cm}^{-1}$  pertenecientes a las vibraciones de estiramiento simétrico y/o asimétrico de los enlaces C-H de la molécula; señales entre 1600 y 1400  $\text{cm}^{-1}$  que se asociaron a las vibraciones presentes en el sistema aromático. En algunos casos también fue posible observar una banda alrededor 1690-1520  $\text{cm}^{-1}$  la vibración del enlace -C=N aromático del núcleo de tiazol.

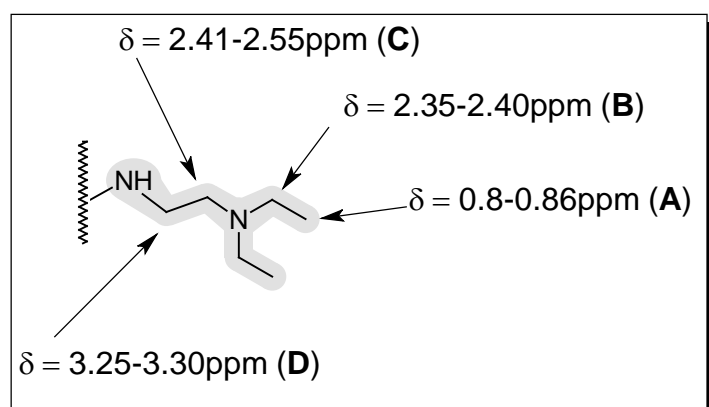
En la *Tabla 8* se resumen las bandas más importantes de los espectros de IR (KBr) de cada uno de los compuestos.

**Tabla 8.** Espectroscopía IR ( $\text{cm}^{-1}$ )

Compuesto	R	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )			
		Ar-NH-Ar	C-H	Aromaticidad	C=N Ar.
<b>VIa</b>	H	3211	3003, 2941, 2596, 2498.	1588, 1519, 1499.	1555
<b>VIb</b>	3'-Cl	3411	2966, 2929, 2849.	1561, 1479, 1475.	1549
<b>VIc</b>	4'-Cl	3245	3049, 2998, 2587.	1600, 1586, 1566 .	1555
<b>VI d</b>	3'-Br	3186	3074, 2966, 2872, 2813.	1555, 1487, 1474.	1590
<b>VIe</b>	4'-Br	3226	3062, 3029, 2937, 2971.	1614, 1604, 1562, 1488.	1562
<b>VI f</b>	3'-F	3187	3104, 3076, 2968.	1578, 1556, 1484.	1596
<b>VIg</b>	4'-F	3196	3060, 2965, 2932, 2872.	1596, 1575, 1506, 1494.	1558
<b>VIh</b>	3'-CF <sub>3</sub>	3187	3075, 2968, 2953, 2808.	1596, 1581, 1509, 1483.	1555
<b>VIi</b>	4'-CF <sub>3</sub>	3199	2968, 2936, 2820.	1559, 1521, 1497, 1471.	1604

La asignación de las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , para el anillo tricíclico se realizó como se describe en la sección **6.2**. Para el caso de los sustituyentes de la posición 2 con cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamino se encontraron los siguientes patrones:

- ✓ Grupo *N,N*-dietilamino: señal triple ( $J = 7.1\text{-}7.4$  Hz) entre 0.80-0.86 ppm correspondiente al grupo metilo (**A**) y señal cuádruple ( $J = 7.2\text{-}7.4$  Hz) entre 2.35 y 2.40 ppm correspondiente al grupo metileno(**B**).
- ✓ Cadena de etilamina: señal triple ( $J = 6.9$  Hz) entre 2.41 y 2.55 ppm correspondiente al metileno unido a la amina terciaria(**C**) y señal triple de dobles ( $J = 6.9$  Hz) entre 3.25 y 3.30 ppm correspondiente al metileno unido a la amina secundaria(**D**) esto es, acoplamiento con el protón del grupo amino y acoplamiento con los protones del metileno **C**. La *Figura 32* muestra gráficamente las asignaciones aquí descritas.



**Figura 32.** Desplazamiento químico de los protones de la cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina.

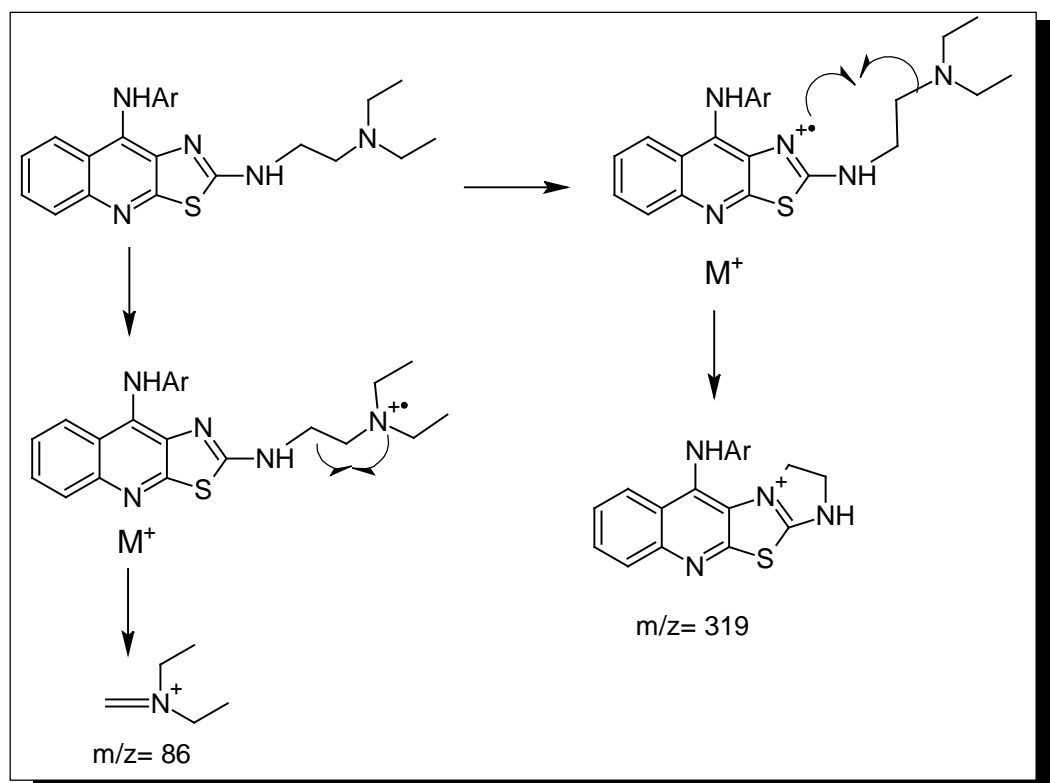
La *Tabla 9* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de la anilina. Se muestra para los compuestos 3' y 4'-Br sustituidos.

**Tabla 9.** Señales en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos de la serie **VId-e**, 3' y 4'-Br sustituidos (DMSO- $d_6$ , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento,  $J$ , en Hertz)

Compuesto	VId	Compuesto	Vle
H-5	7.85 (dd, $J= 8.61\text{Hz}$ , 1H)	H-5	7.85 (dd, $J= 8.61\text{Hz}$ , 1H)
H-6	7.56 (ddd, $J= 7.04$ , 6.65Hz, 1H)	H-6	7.55 (ddd, $J= 7.04\text{Hz}$ , 1H)
H-7	7.47 (ddd, $J= 7.04$ , 6.65Hz, 1H)	H-7	7.44 (ddd, $J= 7.43$ , 7.04, 5.87Hz, 1H)
H-8	8.08 (d, $J= 7.43\text{Hz}$ , 1H)	H-8	8.09 (d, $J= 8.22\text{Hz}$ , 1H)
H-2'	6.90 (m, 2H)	H-2'	6.72 (d, $J= 8.61\text{Hz}$ , 2H)
H-3'	---	H-3'	7.26 (d, $J= 8.61\text{Hz}$ , 2H)
H-4'	6.90 (m, 2H)	H-4'	---
H-5'	7.06 (dd, $J= 8.6$ , 7.83Hz, 1H)	H-5'	7.26 (d, $J= 8.61\text{Hz}$ , 2H)
H-6'	6.74 (dd, $J= 7.83\text{Hz}$ , 1H)	H-6'	6.72 (d, $J= 8.61\text{Hz}$ , 2H)
-NH-	8.35 (m, 1H)	-NH-	8.30 (m, 1H)
Ar-NH-Ar	8.77 (s, 1H)	Ar-NH-Ar	8.70 (s, 1H)
Otros	0.86 (t, $J= 7.14\text{Hz}$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 2.37 (c, $J= 7.43\text{Hz}$ , 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.5 (m, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.26 (m, 2H) NHCH <sub>2</sub> (D)	Otros	0.87 (t, $J= 7.43\text{Hz}$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 2.38 (c, $J= 7.04\text{ Hz}$ , 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.5 (m, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.25(c, $J=$ 6.26Hz, 2H) NHCH <sub>2</sub> (D)

*Espectrometría de masas:* Todos los espectros fueron determinados como se describe en la sección 6.1.4 Sin embargo en la *Figura 33* se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (*IE*) para este tipo de derivados.<sup>6</sup>





**Figura 33.** Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolinas obtenidos por *IE*.<sup>5</sup>

En la *Tabla 10* se muestran datos de la espectrometría de masas de los compuestos de la series **VId-VIi**.

**Tabla 10.** Espectrometría de masas.

Pico	Compuesto (abundancia relativa)					
	VId	VIe	VI f	VIg	VIh	VIi
$[M^+]$	470 (53%)	470 (53%)	409 (20%)	409 (9%)	459 (14%)	459 (6%)
$[M^++1]$	472 (51%)	472 (21%)	410 (100%)	410 (52%)	460 (100%)	460 (54%)

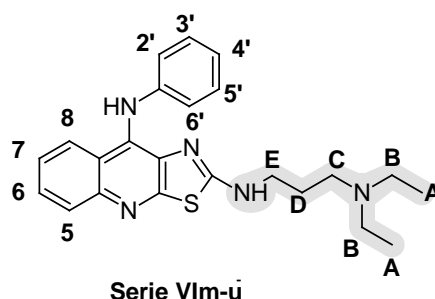
## 6.6 ANÁLISIS DE LOS DERIVADOS 9-ANILINO-2-*N,N*-DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4-*B*]QUINOLINA.

La incorporación del residuo de 2-(dietilamino)propilamino en la posición 2 se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en la sección 6.3.1.

En general, los rendimientos para la obtención de estos compuestos son de moderados a buenos (80-95%), no se requiere purificación por cromatografía y en general se obtienen puros por precipitación con agua y posterior tratamiento con éter diisopropílico caliente y/o extracción con cloroformo y lavados con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

## 6.7 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-*N,N*-DIETILAMINOPROPILAMINOTIAZOLO[5,4-*B*]QUINOLINA.

La numeración correspondiente de las estructuras se muestra a continuación (*Figura 34*):



**Figura 34.** Numeración y nomenclatura en la asignación de señales.

La asignación de las bandas de IR se realizó siguiendo la descripción de la sección 6.2, observando la ausencia de las bandas de C-S y la presencia de bandas entre  $2900\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$  que indicó la incorporación de la 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina. Una banda alrededor de  $3100\text{ cm}^{-1}$  que se asignó a las vibraciones de estiramiento del enlace Ar-**N-H**-Ar del residuo de anilina que fue similar para todas la anilinas incorporadas. Otras bandas cuya presencia fue constante y que se asociaron al núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, se localizan entre  $3030\text{-}2285\text{ cm}^{-1}$  pertenecientes a las vibraciones de estiramiento simétrico y/o asimétrico de los enlaces C-H de la molécula; señales entre  $1600\text{ y }1400\text{ cm}^{-1}$  que se

asociaron a las vibraciones presentes en el sistema aromático. En algunos casos también fue posible observar una banda alrededor  $1690\text{-}1520\text{ cm}^{-1}$  la vibración del enlace  $\text{-C=N}$  aromático del núcleo de tiazol.

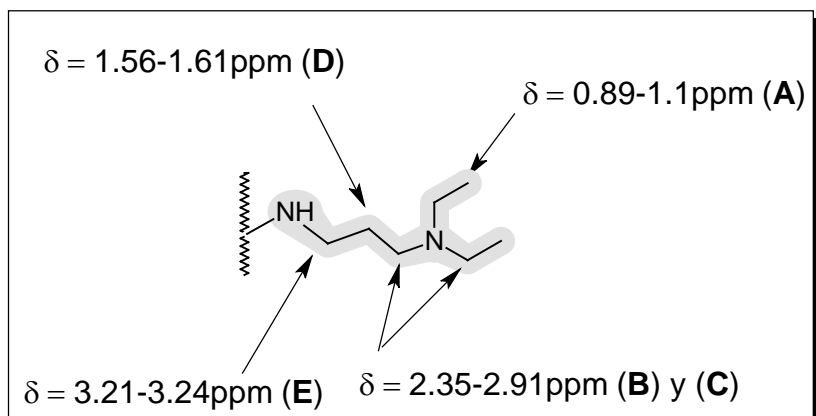
En la *Tabla 11* se resumen las bandas más importantes de los espectros de IR (KBr) de cada uno de los compuestos.

**Tabla 11.** Espectroscopía IR ( $\text{cm}^{-1}$ )

Compuesto	R	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )			
		Ar-NH-Ar	C-H	Aromaticidad	C=N Ar.
VIm	H	3233	2924, 2814.	1596, 1498.	1561
VIn	3'-Cl	3196	2929, 2815.	1594, 1497.	1561
VIo	4'-Cl	3190	2969, 2809.	1600, 1560.	1564
VIp	3'-Br	3482	3355, 3183, 3060, 2967.	1591, 1531, 1497.	1557
Vlq	4'-Br	3193	2965, 2982, 2870.	1601, 1583, 1485.	1558
Vlr	3'-F	3192	3061, 2967, 2952.	1592, 1487, 1443.	1558
Vls	4'-F	3167	3059, 2967, 2953, 2812.	1600, 1491, 1464.	1567
Vlt	3'-CF <sub>3</sub>	3185	3071, 2969, 2874, 2815.	1599, 1514, 1496.	1566
Vlu	4'-CF <sub>3</sub>	3186	3061, 2968, 2935.	1603, 1520, 1497.	1560

La asignación de las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , para el anillo de anilino se realizó como se describe en la sección 6.2. Para el caso de los sustituyentes de la posición 2 con cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamino encontraron los siguientes patrones de desplazamiento:

- ✓ Grupo *N,N*-dietilamino: Señal triple ( $J = 7.43 \text{ Hz}$ ) entre 0.89-1.10 ppm, correspondiente al grupo metilo (**A**) y señal múltiple entre 2.35 y 2.91 ppm correspondiente al grupo metileno (**B**) y (**C**).
- ✓ Cadena de propilamina: Señal quintuple ( $J = 7.04, 5.87 \text{ Hz}$ ) entre 1.56 y 1.61 ppm correspondiente al metileno (**D**), una señal triple de dobles ( $J = 6.65 \text{ Hz}$ ) entre 3.21 y 3.24 ppm correspondiente al metileno (**E**) unido a la amina secundaria, esto es, primero se acopla con el protón del grupo amino y existe otro acoplamiento con el metileno **D**. La *Figura 35* muestra gráficamente las asignaciones aquí descritas.



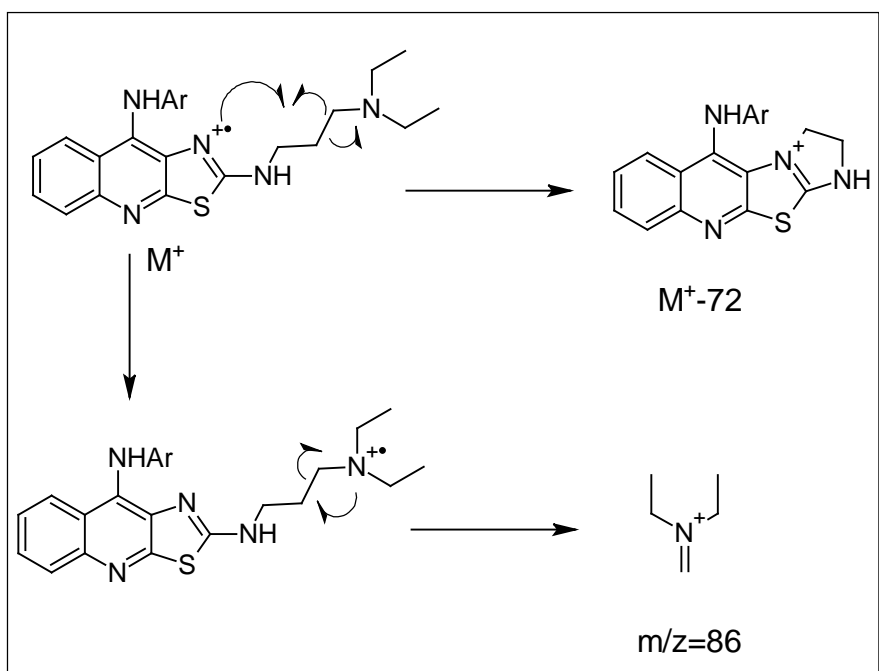
**Figura 35.** Desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) de los protones de la cadena de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina

La *Tabla 12* muestra la variación de las señales de acuerdo al sustituyente en las posiciones en el anillo de la anilina. Se muestra para los compuestos 3' y 4'-Br sustituidos.

**Tabla 12.** Señales en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos **VId** y **Vle**, 3' y 4'-Br sustituidos.  
(DMSO- $d_6$ , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento,  $J$ , en Hertz)

Compuesto	VId	Compuesto	Vle
H-5	7.86 (dd, $J= 8.22\text{Hz}$ , 1H)	H-5	7.85 (dd, $J= 8.22\text{Hz}$ , 1H)
H-6	7.56 (ddd, $J= 7.83, 6.65\text{Hz}$ , 1H)	H-6	7.55 (ddd, $J= 7.43, 7.04\text{Hz}$ , 1H)
H-7	7.45 (ddd, $J= 7.83, 6.65\text{Hz}$ , 1H)	H-7	7.43 (ddd, $J= 8.22, 7.04\text{Hz}$ , 1H)
H-8	8.06 (d, $J= 8.22\text{Hz}$ , 1H)	H-8	8.07 (d, $J= 8.61\text{Hz}$ , 1H)
H-2'	6.91 (m, 2H)	H-2'	6.72 (dd, $J= 9.0\text{Hz}$ , 2H)
H-3'	---	H-3'	7.26 (dd, $J=8.61\text{Hz}$ , 2H)
H-4'	6.91 (m, 2H)	H-4'	---
H-5'	7.06 (dd, $J= 8.22, 7.83\text{Hz}$ , 1H)	H-5'	7.26 (dd, $J=8.61\text{Hz}$ , 2H)
H-6'	6.73 (d, $J= 9.0\text{Hz}$ , 1H)	H-6'	6.72 (dd, $J= 9.0\text{Hz}$ , 2H)
-NH-	8.40 (sa, 1H)	-NH-	8.36 (sa, 1H)
Ar-NH-Ar	8.74 (s, 1H)	Ar-NH-Ar	8.68 (s, 1H)
Otros	0.88 (t, $J= 7.43\text{Hz}$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.59(q, $J= 7.04, 6.65\text{Hz}$ , 2H) -CH <sub>2</sub> - (D); 2.36 (m, 6H) -CH <sub>2</sub> -(B)(C); 3.24 (c, $J= 6.65\text{Hz}$ , 2H) NHCH <sub>2</sub> (E)	Otros	0.89 (t, $J= 7.04\text{Hz}$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.58(q, $J= 7.04, 6.65\text{Hz}$ , 2H) -CH <sub>2</sub> - (D); 2.37 (m, 6H) -CH <sub>2</sub> - (B)(C); 3.22 (c, $J= 4.3\text{Hz}$ , 2H) NHCH <sub>2</sub> (E)

*Espectrometría de masas:* Todos los espectros fueron determinados como se describe en la sección 6.2. Sin embargo en la *Figura 36* se presentan algunos patrones de fragmentación obtenidos por Impacto Electrónico (*IE*) para este tipo de derivados.<sup>6</sup>



**Figura 36.** Posibles patrones de fragmentación para los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina obtenidos por IE.<sup>6</sup>

En la *Tabla 13* se muestran datos de la espectrometría de masas para la serie de compuestos **Vlp** - **Vlu**.

**Tabla 13.** Espectrometría de masas.

Pico	Compuesto (abundancia relativa)					
	Vlp	Vlq	Vlr	Vls	Vlt	Vlu
[M <sup>+</sup> ]	484 (31%)	484 (65%)	423 (11%)	423 (100%)	473 (26%)	473 (63%)
[M <sup>+</sup> +1]	486 (33%)	486 (68%)	424 (100%)	424 (27%)	474 (80%)	474 (100%)
	[M <sup>+</sup> +2]	[M <sup>+</sup> +2]				

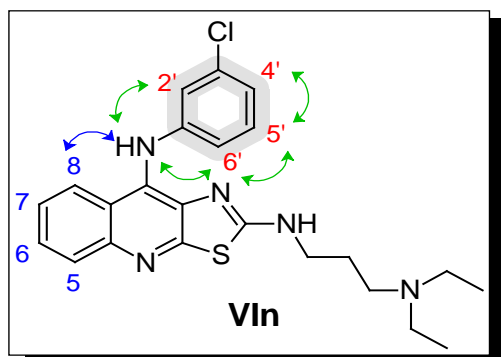
## 6.8 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO EN 2D (NOESY) DE LOS DERIVADOS DE 9-ANILINO-2-[2-(*N,N*-DIETILAMINO)PROPILAMINO]TIAZOLO[5,4-*B*]QUINOLINA.

Para la asignación inequívoca de los protones en los compuestos 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4-*b*]quinolina 3' sustituidos **Vln**, **Vlp**, **Vlr**, y **Vlt** se realizó para cada derivado el correspondiente experimento NOESY, debido a que se observó un desplazamiento aparentemente anómalo de los protones del anillo de anilina, fenómeno que se presentó dependiendo del sustituyente en el anillo antes mencionado.

Como se explicó en la sección 6.2, los protones del anillo tricíclico de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se observan en el siguiente orden, de campo alto a campo bajo, H-7, H-6, H-5 y H-8, patrón que se conserva en todos los derivados analizados.

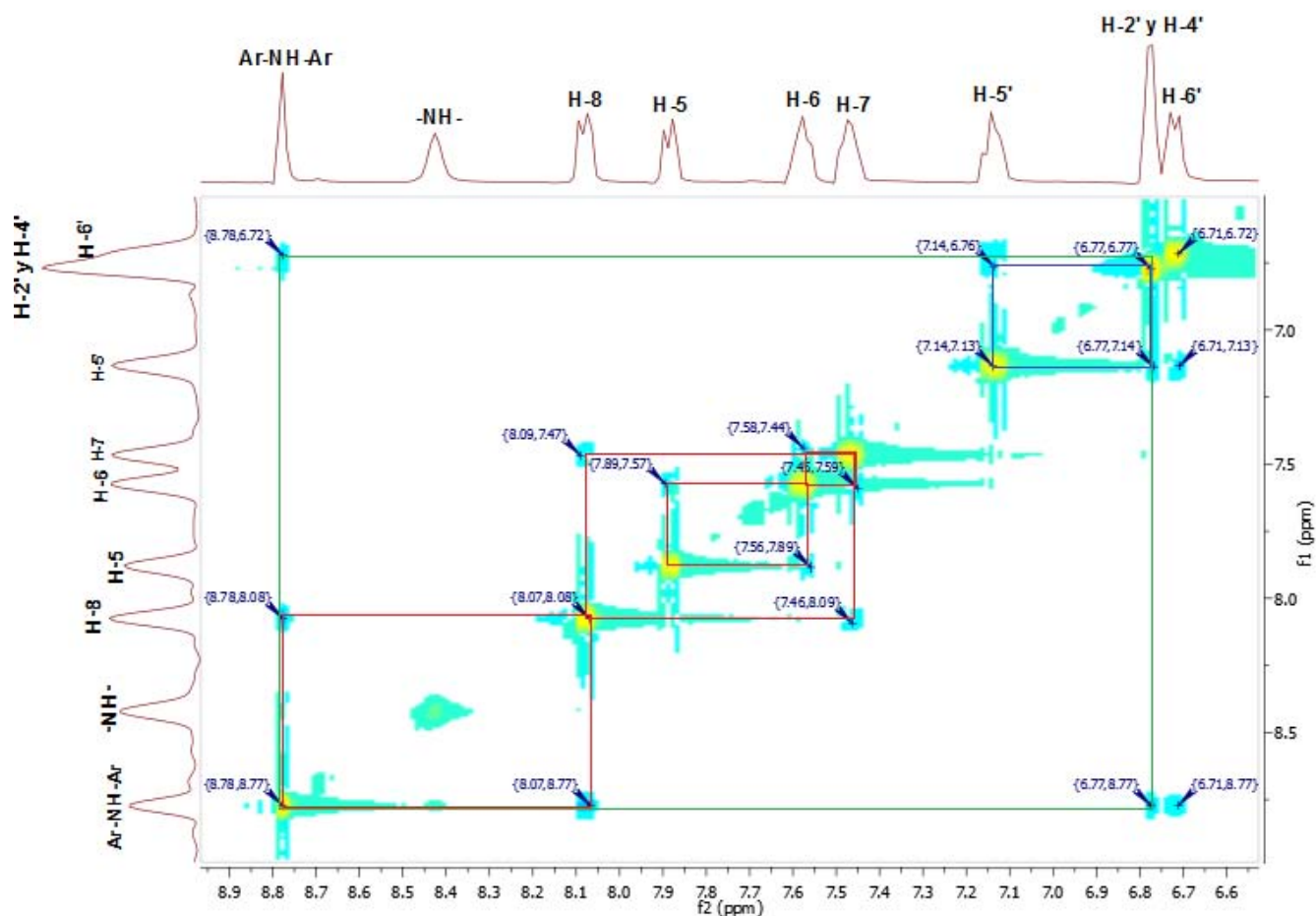
A continuación se describe la asignación de los protones del anillo de anilino 3' sustituido de acuerdo a las correspondientes correlaciones a través del espacio  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY para cada derivado sintetizado (**VIn**, **VIp**, **VIr**, y **VIt**).

### (6.8.1) 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**VIn**)



Para el derivado **VIn** el experimento NOESY muestra una señal amplia a 8.77 ppm característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, que correlaciona con una señal a 8.07 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se

observa una correlación del protón Ar-NH-Ar a 8.77 ppm, con una señal amplia que integra para dos protones a 6.77 ppm que primeramente corresponde a H-2' ya que no se observa ninguna otra correlación con alguna señal, la señal traslapada a este mismo desplazamiento interacciona con una señal a 7.14 ppm que sólo puede corresponder a H-5', así dicha señal superpuesta a 6.77 ppm corresponde a H-4'. Además se observa otra correlación de la señal Ar-NH-Ar a 8.77 ppm con una señal centrada a 6.71 ppm que corresponde al protón H-6' ya que si se considera que H-6' está vecino a H-5' entonces la interacción que se observa a 7.13 ppm corresponde a H-5' lo que confirma el orden antes mencionado. Así la señal más desplazada a campo alto corresponde a H-6' (6.71 ppm). De tal manera que para el derivado **VIn** (3'-Cl sustituido) en el anillo de anilino y sustituido en posición 2 del núcleo tricíclico con cadena de *N,N*-dietilamino propilamino, el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es **H-6'**, **H-4'** y **H-2'**, **H-5'**.



Respecto a la zona alifática se observa lo siguiente; una correlación de los protones de los metilos (**A**) a 0.89 ppm con una señal múltiple que integra para dos protones a 2.38 ppm que corresponde a los metilenos (**B**). Vecina a la señal antes mencionada se encuentra otra señal múltiple que integra para dos protones a 2.32 ppm que fue asignada al metileno (**C**) esta tiene una correlación con una señal quíntuple que integra para dos protones a 1.60 ppm que corresponde al metileno (**D**). Por otra parte se observa una correlación del metileno (**D**) con una señal triple de dobles que integra para dos protones a 3.24 ppm que por multiplicidad corresponde al metileno (**E**). Destaca la interacción que se observa del metileno (**C**) a 2.32 ppm con el metileno (**E**) a 3.24 ppm ya que esta última señal también correlaciona con la señal múltiple a 8.42 ppm que corresponde al protón de la amina secundaria, lo que apoya la conformación propuesta por López Rodríguez<sup>51</sup> en que la cadena lateral adopta una conformación de "escorpión", ya que de esta manera se explican las interacciones NOE a través del espacio.



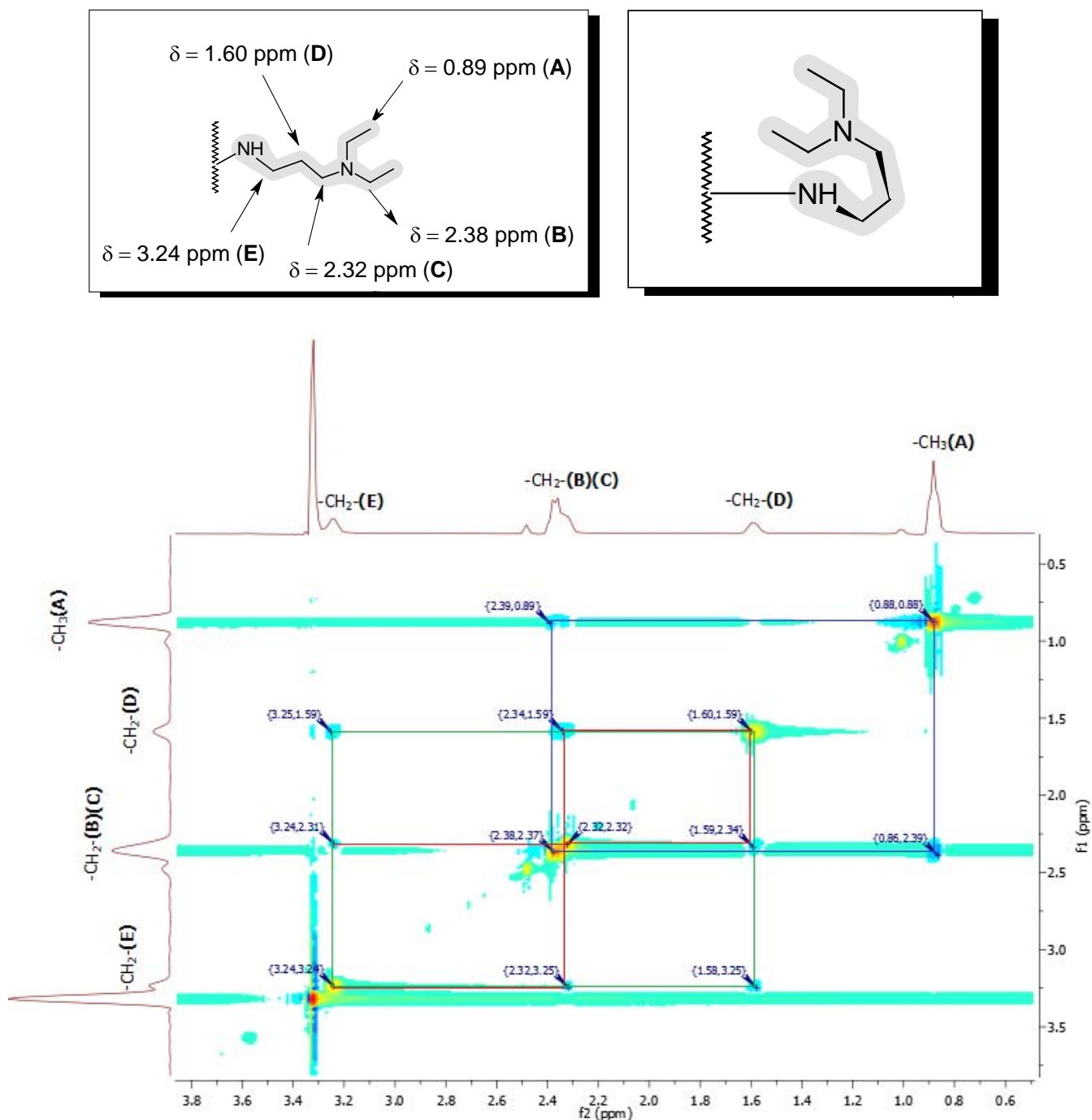
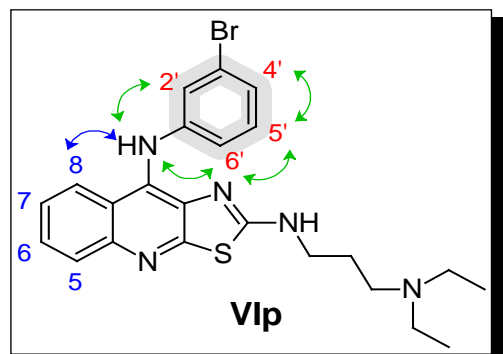
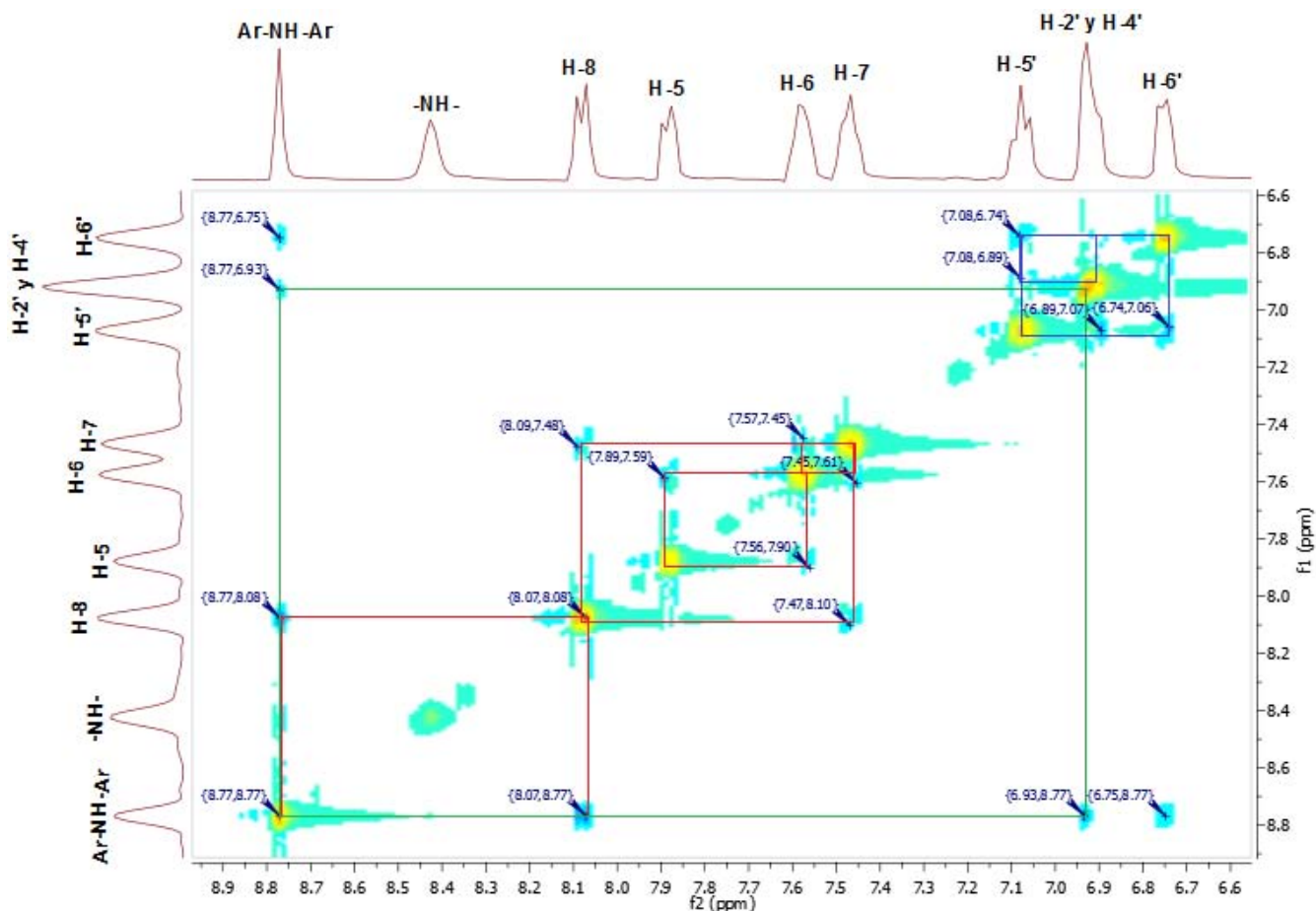


Figura 37. Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto VIa.

**(6.8.2) 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vlp)**

Para el derivado **Vlp** el experimento NOESY muestra una señal amplia a 8.77 ppm, característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, misma que correlaciona con una señal a 8.07 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se observa una interacción del protón Ar-NH-Ar a 8.77 ppm, con una señal amplia que integra para dos protones a 6.93 ppm que primeramente corresponde a H-2' ya que no se observa ninguna otra correlación con alguna señal. La señal traslapada a este mismo desplazamiento correlaciona con una señal a 7.07 ppm que sólo puede corresponder a H-5'; así dicha señal superpuesta a 6.93 ppm corresponde a H-4'. Además se observa otra correlación de la señal Ar-NH-Ar a 8.77 ppm con una señal centrada a 6.74 ppm que corresponde al protón H-6' ya que si se considera que H-6' está vecino a H-5' entonces la interacción que se observa a 7.06 ppm corresponde a H-5', lo que confirma el orden antes mencionado. Así, la señal más desplazada a campo alto corresponde a H-6' (6.74 ppm). De tal manera que para el derivado **Vlp** (3'-Br sustituido) en el anillo de anilino y sustituido en posición 2 del núcleo tricíclico con cadena de *N,N*-dietilamino propilamino, el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es **H-6'**, **H-4'** y **H-2'**, **H-5'**.



En la zona alifática se observa lo siguiente; interacción de los protones de los metilos (A) a 0.89 ppm con una señal múltiple que integra para dos protones a 2.38 ppm que corresponde a los metilenos (B), vecina a la señal antes mencionada se encuentra otra señal múltiple que integra para dos protones a 2.33 ppm que fue asignada al metileno (C). Esta señal correlaciona con un quintuplete que integra para dos protones a 1.60 ppm que corresponde al metileno (D); por otra parte se observa una correlación del metileno (D) con una señal triple de dobles que integra para dos protones a 3.24 ppm que por multiplicidad corresponde al metileno (E). Resalta la interacción que se observa del metileno (C) a 2.32 ppm con el metileno (E) a 3.26 ppm, ya que esta última señal también correlaciona con la señal múltiple a 8.41 ppm que corresponde al protón de la amina secundaria, es decir también conserva la conformación de "escorpión" mencionada en la sección 6.8.1 como se ilustra en la *Figura 38*.

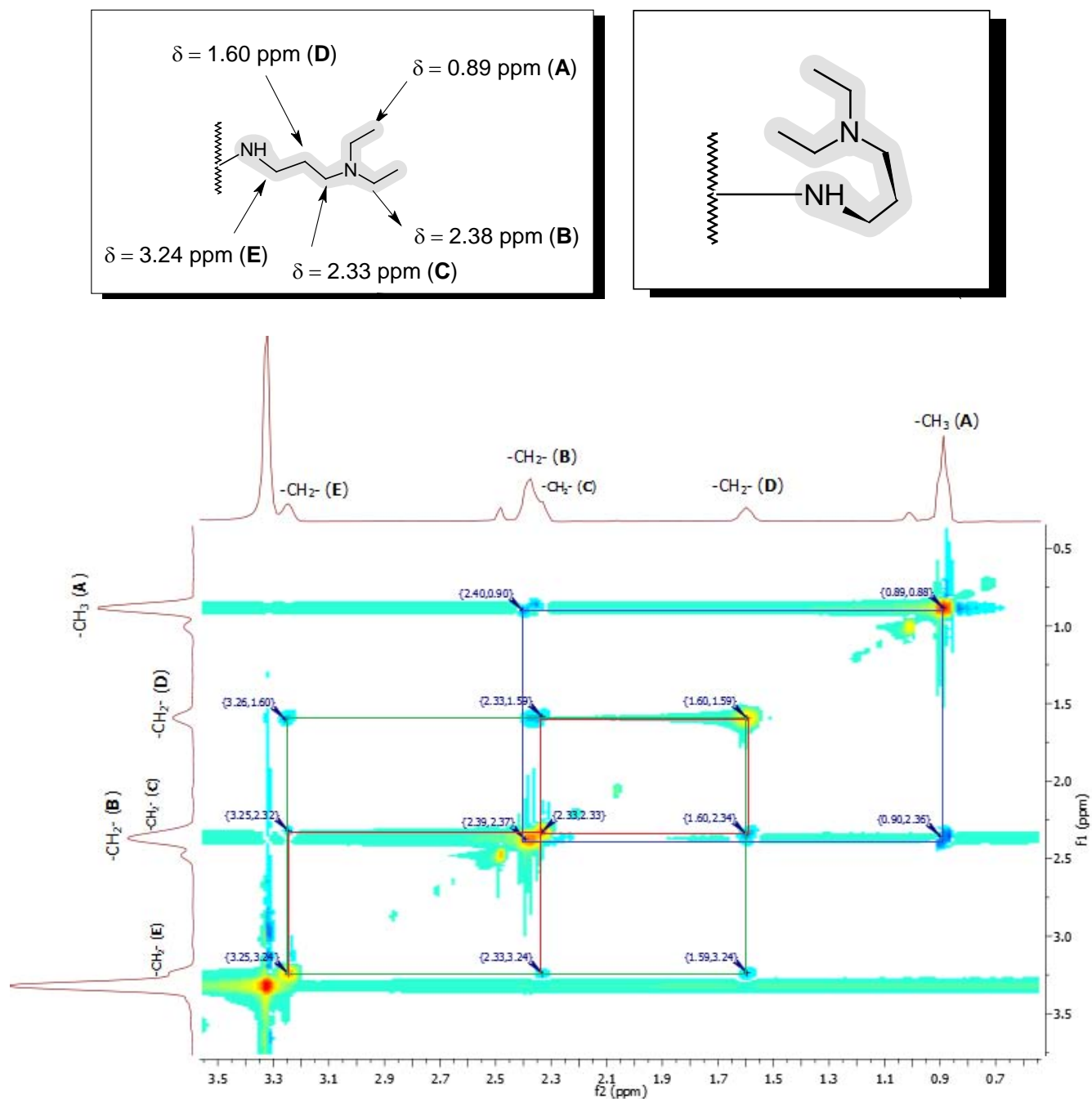
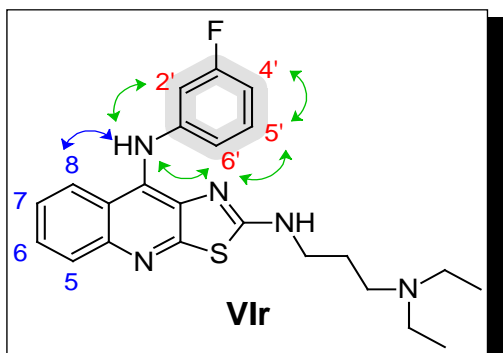
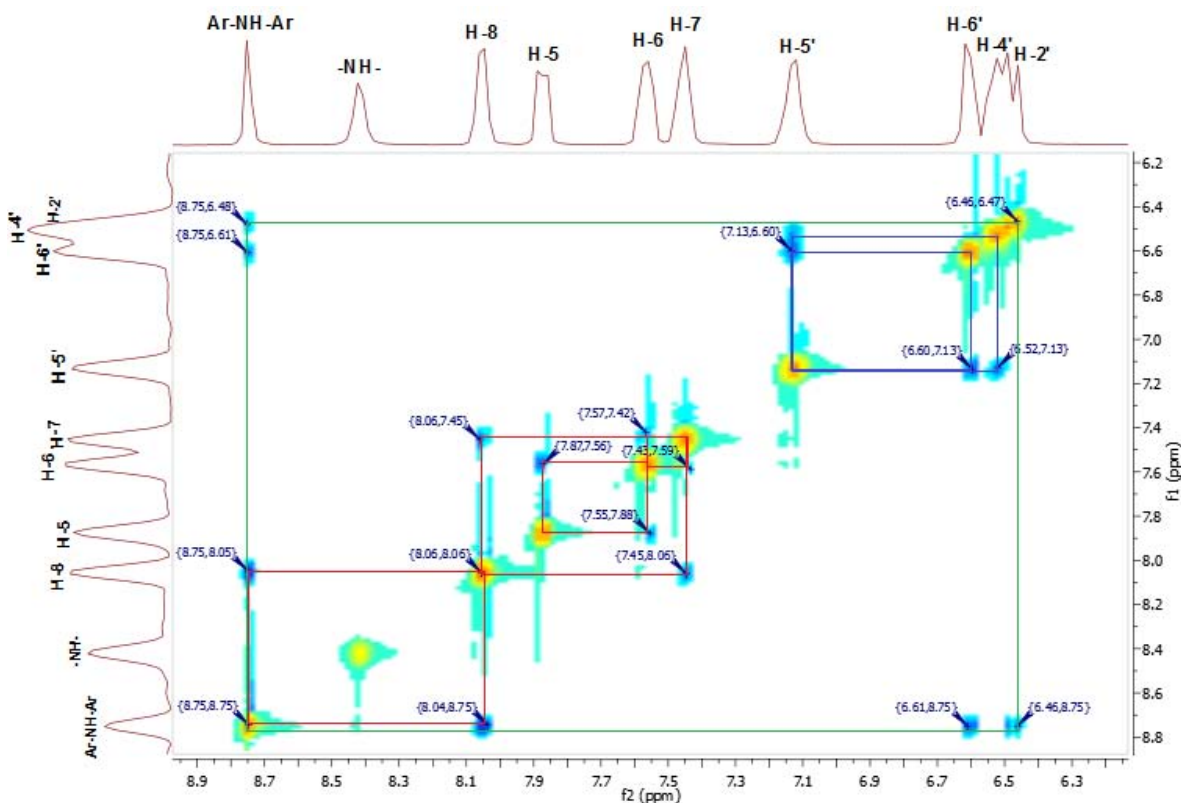


Figura 38. Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto Vip.

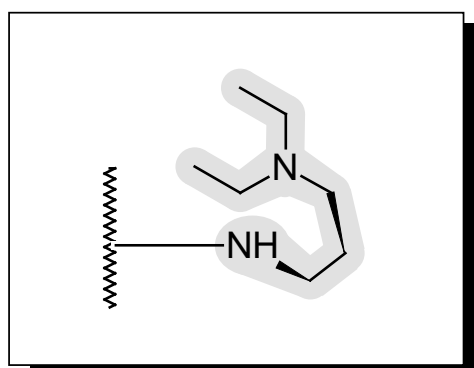
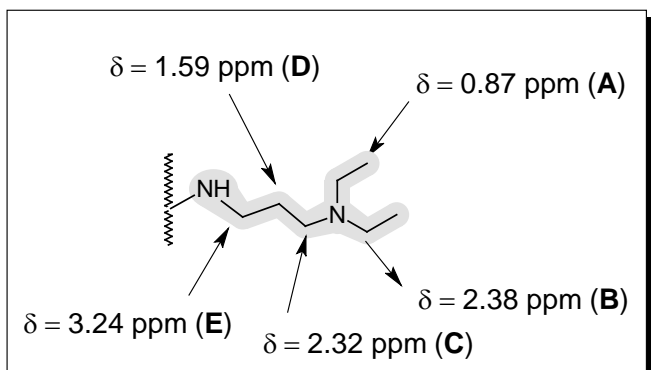
**(6.8.3) 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIr)**

Para el derivado **VIr** el experimento NOESY muestra una señal amplia a 8.75 ppm característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, que correlaciona con una señal a 8.04 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se observa una correlación

del protón Ar-NH-Ar a 8.75 ppm, con una señal a 6.46 ppm que no correlaciona con ninguna otra, que sólo puede corresponder al protón H-2'. Además, se observa otra correlación de la señal Ar-NH-Ar a 8.75 ppm con una señal a 6.61 ppm que sólo puede corresponder al protón H-6'. Considerando que H-6' está vecino a H-5' entonces la interacción que se observa con la señal a 7.13 ppm corresponde a H-5' que a su vez tiene una interacción con una señal a 6.52 ppm que únicamente puede corresponder al protón H-4'. De tal manera que para el derivado **IVr** (3'-F sustituido), el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es H-2', H-4', H-6' y H-5'.



En la zona alifática se observa lo siguiente; interacción de los protones de los metilos (A) a 0.87 ppm con una señal múltiple que integra para dos protones a 2.38 ppm que corresponde a los metilenos (B). Vecina a la señal antes mencionada se encuentra otra señal múltiple que integra para dos protones a 2.32 ppm que fue asignada al metileno (C), Esta señal correlaciona con un quintuplete que integra para dos protones a 1.59 ppm que corresponde al metileno (D); por otra parte se observa una interacción del metileno (D) con una señal triple de dobles que integra para dos protones a 3.24 ppm que por multiplicidad corresponde al metileno (E). Resalta la interacción que se observa del metileno (C) a 2.32 ppm con el metileno (E) a 3.24 ppm ya que esta última señal también correlaciona con la señal múltiple a 8.41 ppm que corresponde al protón de la amina secundaria. Así la conformación de la cadena alifática conserva la conformación descrita en la sección 6.8.1 como se ilustra en la *Figura 39*.



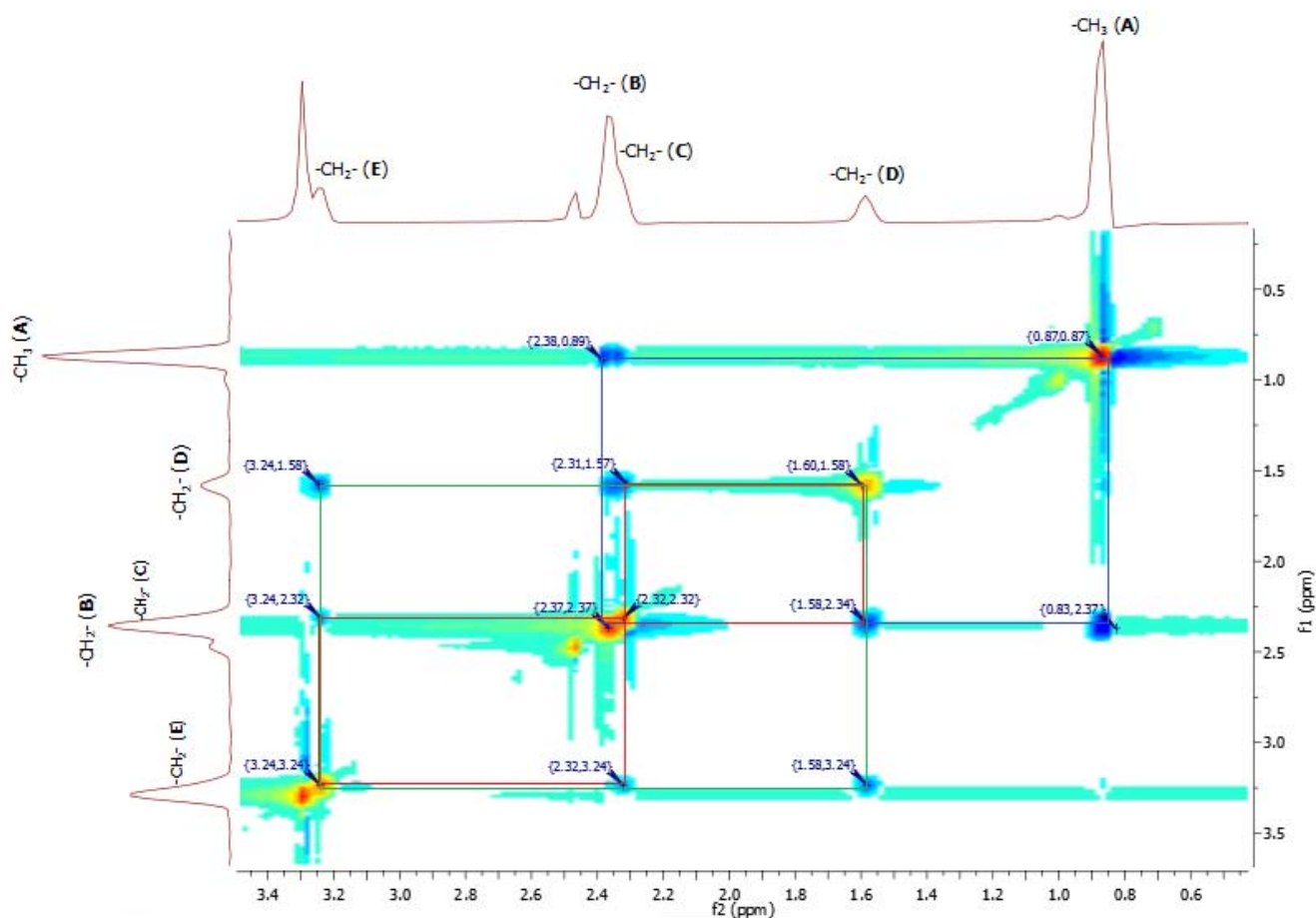
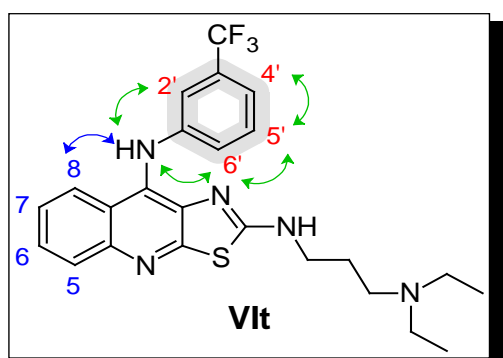


Figura 39. Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto IVr.

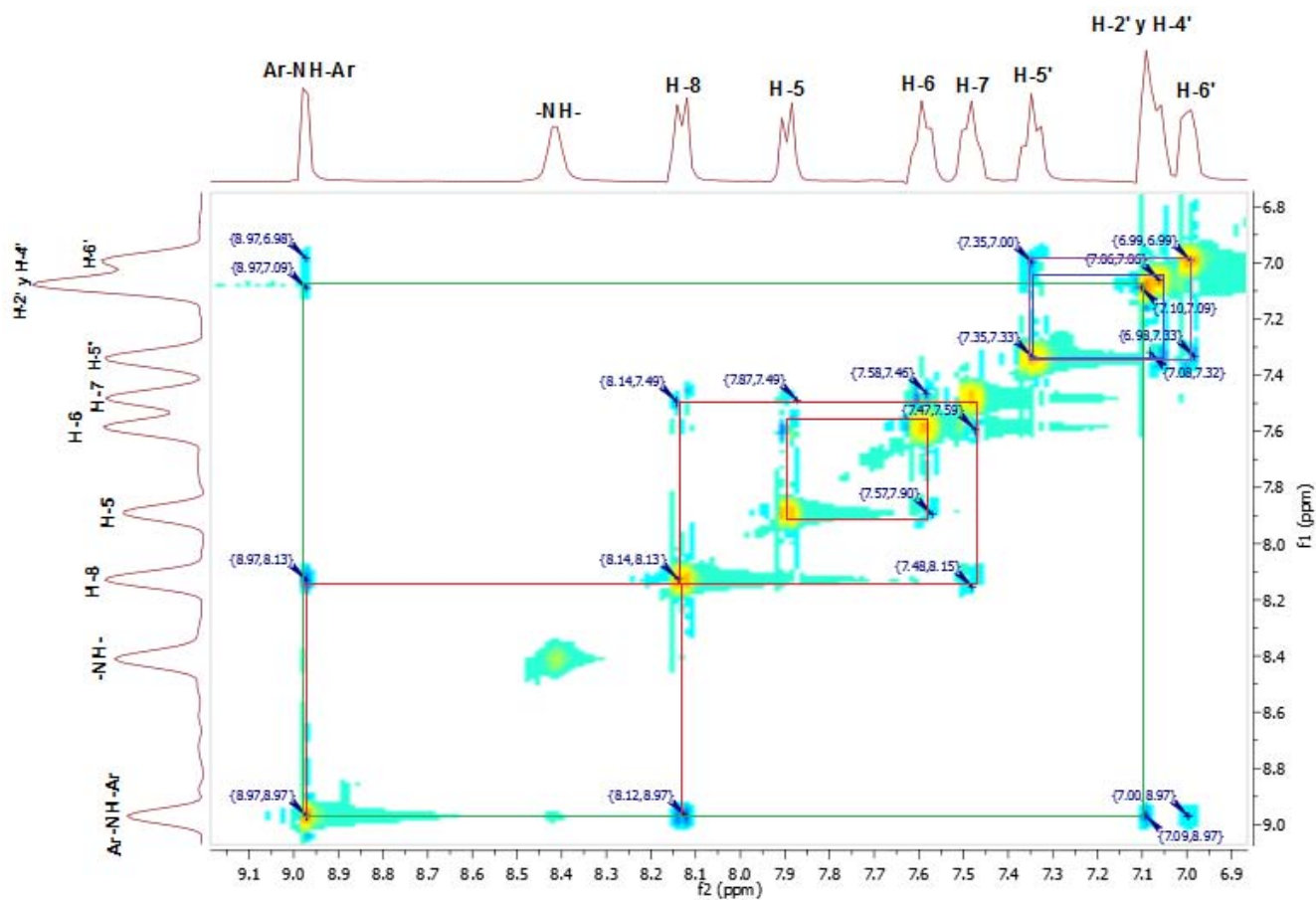
#### (6.8.4) 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIr)



Para el derivado VIr el experimento NOESY muestra una señal amplia a 8.97 ppm característica de un protón unido a heteroátomo que fue asignada a Ar-NH-Ar, que correlaciona con una señal a 8.14 ppm que corresponde al protón H-8 del núcleo tricíclico, lo que está en concordancia con lo observado en los espectros de los demás derivados. También se observa una correlación

del protón Ar-NH-Ar a 8.97 ppm, con una señal amplia que integra para dos protones a 7.09 ppm que primeramente corresponde a H-2' ya que no se observa ninguna otra correlación con alguna señal. Ahora bien, la señal traslapada a este mismo desplazamiento correlaciona con una señal a 7.35 ppm que sólo puede corresponder a H-5', así dicha señal superpuesta a 7.09 ppm corresponde a H-4'. Además, se observa otra correlación de la señal

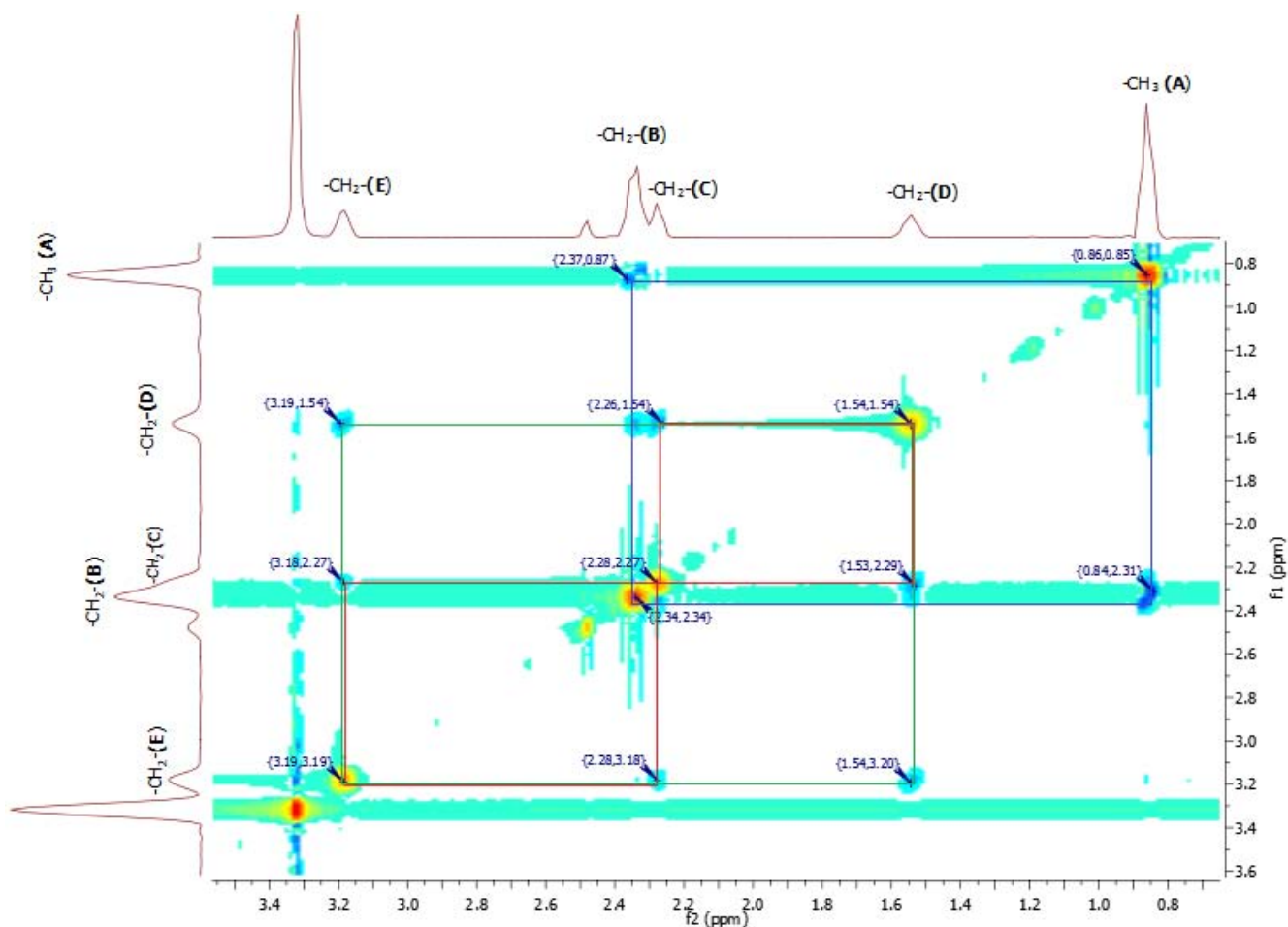
Ar-NH-Ar a 8.97 ppm con una señal centrada a 6.98 ppm que corresponde al protón H-6' ya que si se considera que H-6', está vecino a H-5' entonces la interacción que se observa a 7.35 ppm corresponde a H-5' lo que confirma el orden antes mencionado. Así, la señal más desplazada a campo alto corresponde a H-6' (6.98 ppm). De tal manera que para el derivado **Vlt** 3'CF<sub>3</sub> sustituido en el anillo de anilino y sustituido en posición 2 del núcleo tricíclico con cadena de *N,N*-dietilamino propilamino, el orden en el que aparecen las señales de campo alto a campo bajo es **H-6'**, **H-4'** y **H-2'**, **H-5'**.



En la zona alifática se observa lo siguiente; correlación de los protones de los metilos (**A**) a 0.86 ppm con una señal múltiple que integra para dos protones a 2.34 ppm, que corresponde a los metilenos (**B**). Vecina a la señal antes mencionada se encuentra otra señal múltiple que integra para dos protones a 2.28 ppm que fue asignada al metileno (**C**). Esta señal correlaciona con un quintuplete que integra para dos protones a 1.54 ppm que corresponde al metileno (**D**). Por otra parte se observa una correlación del metileno (**D**) con una señal triple de dobles que integra para dos protones a 3.19 ppm que por multiplicidad corresponde al metileno (**E**), también destaca la correlación que se observa del metileno (**C**) a 2.28 ppm con el metileno (**E**) a 3.19 ppm ya que esta última señal también correlaciona con



la señal múltiple a 8.40 ppm, que corresponde al protón de la amina secundaria, así la conformación de la cadena alifática conserva la conformación descrita en la sección 6.8.1.



**Figura 40.** Identificación de las correlaciones a través del espacio del compuesto IVt.

En la *Tabla 14* se muestra un breve resumen del orden de aparición de las señales en RMN  $^1\text{H}$  de campo bajo a campo alto de los derivados de 9-anilino-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina sintetizados:

**Tabla 14.** Orden de aparición de las señales en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos de la serie VI n,p,r,t.

Compuesto	Orden de las señales en RMN $^1\text{H}$ de campo bajo a campo alto (zona aromática)
VIn	NH, H-8, H-5, H-6, H-7, H-5', H-2' y H-4', H-6'
VIp	NH, H-8, H-5, H-6, H-7, H-5', H-2' y H-4', H-6'
VIr	NH, H-8, H-5, H-6, H-7, H-5', H-6', H-4', H-2'
VIt	NH, H-8, H-5, H-6, H-7, H-5', H-4' y H-2', H-6'



Se puede observar que los derivados **VIn** y **VIp** comparten el mismo orden de aparición de las señales aromáticas, sin embargo para el derivado **VIt** el orden de las señales para H-2' y H-4' están invertidos, esto es, H-4' aparece a campo bajo y lo contrario sucede con H-2'. En el caso del derivado **VIr** la inversión en el orden sucede entre las señales de los protones H-6' y H-2', esto es, la primera está a campo bajo, esto se puede deber a un fuerte efecto de campo o inductivo ejercido por los tres átomos de flúor, mientras que en los otros casos se combina este efecto y el efecto electrónico.

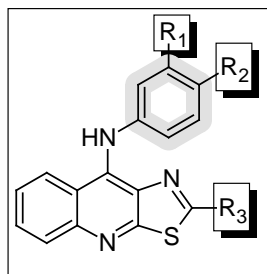
## 6.9 ACTIVIDAD CITOTÓXICA.

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

Es importante mencionar que para el presente estudio, se sintetizaron y caracterizaron mediante sus constantes físicas y datos espectroscópicos derivados previamente reportados<sup>5</sup> con el fin de determinar, en el mismo ensayo, la actividad citotóxica de todos los derivados y con esto tener un análisis comparativo significativo.

### 6.9.1 Serie de derivados 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina

Los valores de actividad citotóxica de toda la serie de los derivados de 2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 15*.



**Tabla 15.** Actividad citotóxica  $CI_{50}$  ( $\mu M$ ) de los compuestos sintetizados serie IVa-i. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	K-562	HeLa	SW480	SW620
IVa	H	H	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
IVb	Cl	H	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
IVd	Br	H	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
IVf	F	H	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
IVh	CF <sub>3</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	>80	78±4.9	56.9±10.4	>80
IVc	H	Cl	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
IVe	H	Br	SCH <sub>3</sub>	31.5±9.6	>80	>80	>80
IVg	H	F	SCH <sub>3</sub>	23.1±5.6	42.8±3.8	42.6±6.5	18.8±5.9
IVi	H	CF <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	17.2±2.4	23.9±8.4	19.2±4.6	27.6±5.8
<i>m</i> -AMSA				14.63±4.2	12.47±3.04	17.2±2.83	14.73±3.87

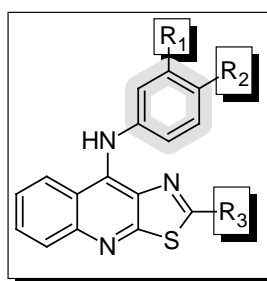
\*  $CI_{50}$  = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. ■ = Compuestos previamente reportados.<sup>5</sup> ■ = Compuesto de referencia.

En la *Tabla 15* se observa que sólo los derivados novedosos **IVg** y **IVi** muestran moderada actividad comparada con la *m*-amsacrina. Esto confirma los resultados previamente reportados,<sup>5</sup> ya que para los derivados con grupo metiltio en posición 2, la actividad se ve favorecida cuando el sustituyente es de naturaleza electroattractora, lo que lleva a confirmar lo previamente establecido:

- La presencia de grupos aceptores de puentes de hidrógeno en los derivados de 2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina favorece la actividad citotóxica
- Para este tipo de derivados es evidente que el patrón de sustitución del anillo de anilino modula la actividad biológica siendo la posición 4' la que favorece en mayor magnitud dicha actividad.

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

Los valores de actividad citotóxica de toda la serie de los derivados 2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 16*.



**Tabla 16.** Actividad citotóxica  $Cl_{50}$  ( $\mu M$ ) de los compuestos sintetizados serie *Vla-i*. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	K-562	HeLa	SW480	SW620
<i>Vla</i>	H	H	*E	13.62±2.74	21.9±0.35	27.03±6.93	14.6±2.8
<i>Vlb</i>	Cl	H	*E	10.25±1.52	9.5±0.88	10.1±1.09	9.9±1.8
<i>Vld</i>	Br	H	*E	<b>6.63±1.03</b>	<b>8.02±0.06</b>	<b>7.58±0.73</b>	<b>8.08±1.03</b>
<i>Vlf</i>	F	H	*E	10.01±2.1	13.6±1.7	16.1±3.03	10.5±1.9
<i>Vlh</i>	CF <sub>3</sub>	H	*E	<b>9.34±1.82</b>	<b>8.68±0.56</b>	<b>8.58±1.53</b>	<b>7.79±0.72</b>
<i>Vlc</i>	H	Cl	*E	6.72±1.94	9.42±1.7	11.02±2.95	8.53±1.26
<i>Vle</i>	H	Br	*E	<b>9.1±1.93</b>	<b>8.13±0.85</b>	<b>12.02±1.99</b>	<b>8.93±1.84</b>
<i>Vlg</i>	H	F	*E	11.08±1.87	16.48±1.02	19.5±3.78	12.4±2.45
<i>Vli</i>	H	CF <sub>3</sub>	*E	<b>5.85±1.16</b>	<b>8.1±0.9</b>	<b>7.05±1.93</b>	<b>7.31±1.1</b>
<i>m</i> -AMSA				<b>10.34±1.93</b>	<b>12.47±3.04</b>	<b>17.2±2.83</b>	<b>14.73±3.87</b>

\*  $Cl_{50}$  = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. \*E = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> ■ =  $Cl_{50}$  de Compuestos previamente reportados.<sup>5</sup> ■ = Compuesto de referencia.

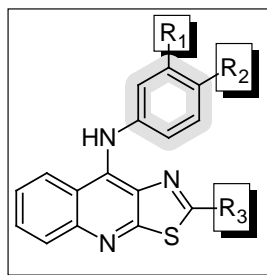


En la *Tabla 16* se puede observar que los derivados novedosos 3' y 4' sustituidos con átomo de bromo y grupo trifluorometilo (**VId**, **Vle**, **Vlh** y **Vli** respectivamente) con cadena de dietilaminoetilamino en posición 2 muestran actividad citotóxica significativa, mayor que los derivados sin sustituyente en el anilino e igual que aquellos que contienen un átomo de cloro quienes han sido previamente reportados<sup>5</sup> y en todos los casos mayor que el compuesto de referencia. Es importante señalar que la totalidad de los derivados evaluados muestran una mejor actividad citotóxica respecto a sus homólogos metilto; inclusive pasan de ser inactivos a presentar buena actividad citotóxica, lo que lleva a plantear tres puntos importantes:

- La incorporación de cadenas dietilaminoetilamino favorece la actividad biológica.
- La incorporación de grupos con alta electronegatividad en el anillo de anilino aumenta significativamente la actividad siendo la posición 3' la que favorece principalmente.
- No solo la electronegatividad favorece la actividad, aparentemente el volumen del sustituyente en 3' y 4' es importante para presentar mayor citotoxicidad.

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

Los valores de actividad citotóxica de toda la serie de los derivados 2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina se muestran en la *Tabla 17*:



**Tabla 17.** Actividad citotóxica  $CI_{50}$  ( $\mu M$ ) de los compuestos sintetizados serie *Vlm-u*. Se incluyen compuestos previamente reportados con fines comparativos.

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	K-562	HeLa	SW480	SW620
<i>Vlm</i>	H	H	*P	4.02±0.63	13.5±1.08	5.16±1.2	3.41±0.52
<i>Vln</i>	Cl	H	*P	3.91±0.39	5.3±1.14	4.25±1.62	3.65±0.64
<i>Vlp</i>	Br	H	*P	<b>6.53±1.25</b>	<b>4.42±0.49</b>	<b>7.92±1.03</b>	<b>4.38±1.77</b>
<i>Vlr</i>	F	H	*P	4.3±1.1	10.6±0.95	6.86±1.08	5.36±1.63
<i>Vlt</i>	CF <sub>3</sub>	H	*P	<b>5.5±1.28</b>	<b>3.68±1.14</b>	<b>4.18±1.07</b>	<b>3.17±0.96</b>
<i>Vlo</i>	H	Cl	*P	3.58±0.92	4.62±0.76	5.03±1.2	3.65±0.71
<i>Vlq</i>	H	Br	*P	<b>4.75±1.2</b>	<b>4.7±0.31</b>	<b>5.06±1.3</b>	<b>7.06±2.01</b>
<i>Vls</i>	H	F	*P	10.5±2.9	12.1±0.65	14.5±3.75	10.04±1.75
<i>Vlu</i>	H	CF <sub>3</sub>	*P	<b>4.99±1.63</b>	<b>5.15±2.24</b>	<b>7.98±1.44</b>	<b>5.6±1.91</b>
<i>m</i> -AMSA				<b>10.34±1.93</b>	<b>12.47±3.04</b>	<b>17.2±2.83</b>	<b>14.73±3.87</b>

\*  $CI_{50}$  = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. \*P = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub> ■ =  $CI_{50}$  de Compuestos previamente reportados.<sup>5</sup> ■ = Compuesto de referencia.

En la *Tabla 17* se puede observar que todos los derivados novedosos de la serie **Vlm-Vlu** sustituidos con cadena de dietilaminopropilamino en posición 2 muestran actividad citotóxica significativa, es importante destacar que los derivados de esta serie muestran mayor actividad citotóxica que sus homólogos con cadena de dos átomos de carbono, y mejor que el compuesto de referencia. Para esta serie de compuestos se observa que los

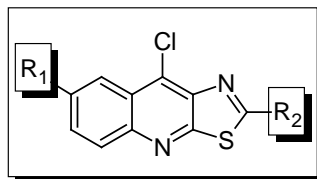


sustituidos en 3' y 4' con átomo de bromo y grupo trifluorometilo (**Vlp**, **Vlq**, **Vlt** y **Vlu** respectivamente) son los que presentan mayor actividad citotóxica lo que lleva a aportar nuevas características junto con las investigaciones previamente reportadas<sup>5</sup> destacando algunas características importantes:

- Sustituyentes del tipo dietilaminoalquilamino en posición 2 aumentan la actividad biológica, siendo importante la longitud de la cadena pero no decisiva. En este caso parece haber una tendencia, entre mayor sea la longitud, mayor la actividad mostrada.
- Para este tipo de derivados la incorporación de grupos con electronegatividad elevada en el anillo de anilino aumenta significativamente la actividad siendo las posiciones 3' y 4' del anillo mencionado los que favorecen la actividad biológica.
- Los grupos altamente polarizantes de carga favorecen la actividad, el volumen aparentemente influye significativamente en la citotoxicidad.

#### 6.9.4 Serie de derivados con átomo de cloro en posición 9; 9-cloro-2-metiltio, 9-cloro-7-fluoro-2-metiltio y 7,9 dicloro-2-metiltiotiazolo[5,4-*b*]quinolina y sus correspondientes análogos 2-*N,N*-dietilaminoetilamino y 2-*N,N*-dietilaminopropilamino.

Los valores de actividad citotóxica de toda la serie de los derivados 9-clorotiazolo[5,4-*b*]quinolina y sustituidos en 7 con átomo de flúor y cloro se muestran en la *Tabla 18*.



**Tabla 18.** Actividad citotóxica  $CI_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) de los compuestos sintetizados de la serie *IIIa-c* y *VIj-x*

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	K-562	HeLa	SW480	SW620
<b>IIIa</b>	H	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
<b>IIIb</b>	F	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
<b>IIIc</b>	Cl	SCH <sub>3</sub>	>80	>80	>80	>80
<b>VIj</b>	H	<i>*E</i>	12.03±2.93	30.5±9.92	14.8±3.42	20.6±5.87
<b>VIk</b>	F	<i>*E</i>	16.1±1.9	13.8±1.26	17.6±2.9	18.8±3.28
<b>VII</b>	Cl	<i>*E</i>	12.03±1.78	11.86±2.11	13.51±1.6	13.5±2.74
<b>VIv</b>	H	<i>*P</i>	11.1±2.05	19.3±3.68	18.9±5.1	14.4±3.56
<b>VIw</b>	F	<i>*P</i>	13.1±2.03	<b>12.33±0.76</b>	14.43±3.1	11.2±2.73
<b>VIx</b>	Cl	<i>*P</i>	11.21±1.29	13.39±0.58	<b>8.95±0.63</b>	<b>10.17±2.23</b>
<b><i>m</i>-AMSA</b>			<b>10.34±1.93</b>	<b>12.47±3.04</b>	<b>17.2±2.83</b>	<b>14.73±3.87</b>

\*  $CI_{50}$  = Concentración necesaria para inhibir el 50% de crecimiento celular. *\*E* = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>,

*\*P* = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub> ■ = Compuesto de referencia.

En la *Tabla 18* se puede observar que todos los derivados de la serie **IIIa-c** sustituidos con grupo metiltio en posición 2 no muestran actividad citotóxica. Mientras que los compuestos con cadena de dietilaminoetilamino en posición 2 (**VIj-VII**) fueron tan activos como el compuesto de referencia, lo que refleja que la presencia de este sustituyente favorece la actividad citotóxica. Respecto a los derivados 2-dietilaminopropilamino(**VIv-VIw**), estos muestran moderada actividad citotóxica, ligeramente mayor que los homólogos con





dos átomos de carbono, siendo el compuesto **Vix** el único que presentó actividad significativa en las líneas celulares SW480 y SW620 (adenocarcinoma colorrectal) respecto al compuesto de referencia, lo anterior mencionado lleva a proponer las siguientes características.

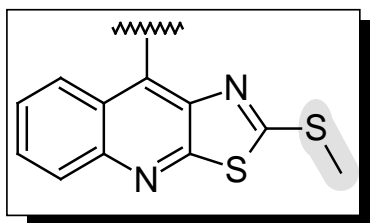
- Para derivados 2-metiltilio la ausencia del anillo de anilino en posición 9 genera derivados inactivos.
- La incorporación de cadenas dietilaminoalquilamino favorece significativamente la actividad citotóxica; sin embargo estas series (**VIj-VII** y **VIv-VIx**) con átomo de cloro en posición 9, ponen de manifiesto la reelevancia de la incorporación del anillo de anilino, ya que los antes mencionados, si bien presentan moderada actividad en ningún caso superan al compuesto de referencia.
- La sustitución en posición 7 con halógenos como flúor o cloro además de cloro en posición 9 no mejora significativamente la actividad biológica, aunque genera compuestos activos. Esta sustitución no favorece la obtención de derivados con mayor actividad biológica que el compuesto de referencia.

#### 6.10 CITOTOXICIDAD EN LÍNEAS CELULARES.

En la presente sección se realiza la comparación gráfica de cada compuesto sintetizado, tomando en cuenta la desviación estándar de cada ensayo, para cada una de las series sintetizadas, es decir, dependiendo de su estructura (patrón de sustitución en el anillo de anilino y sustituyente en posición 2) para de esta manera esclarecer si realmente muestra mejor actividad que el compuesto de referencia (*m*-AMSA).



### 6.10.1 Serie de derivados 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-b]quinolina

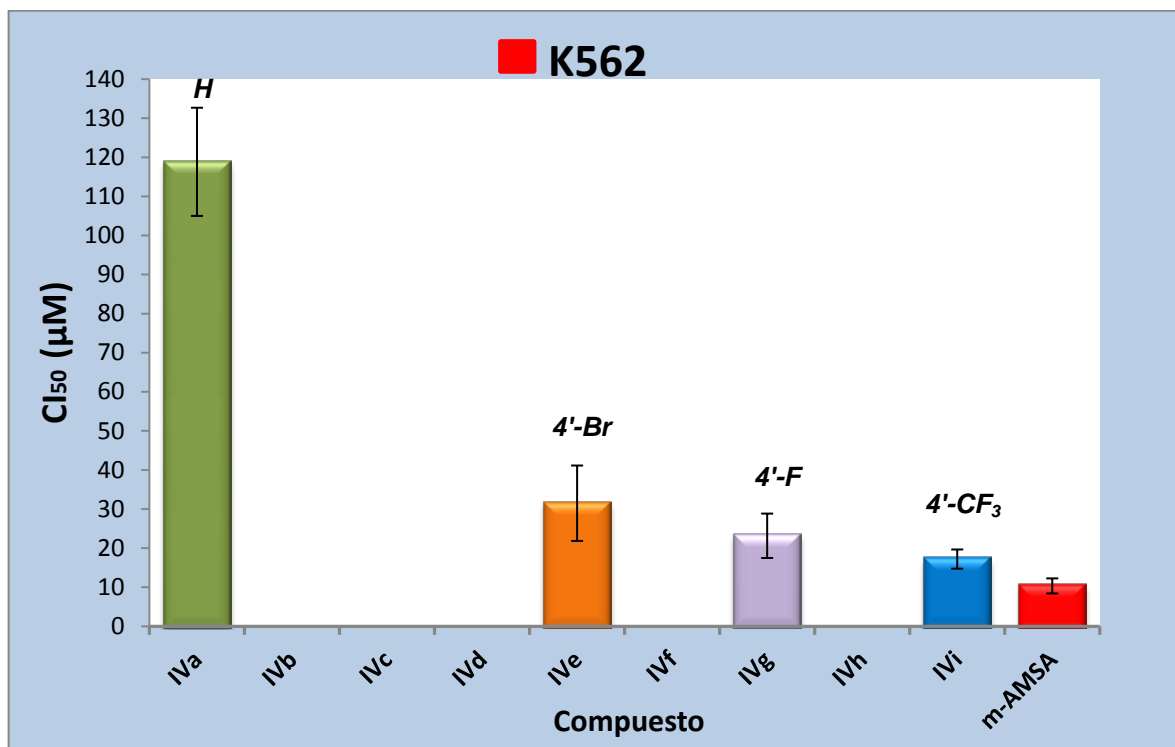


La asignación de color para de cada serie se realizó como sigue:

Serie	Compuesto	Sustitución	Compuesto	Sustitución	Color
1	IVa		--	--	
2	IVb		IVc		
3	IVd		IVe		
4	IVf		IVg		
5	IVh		IVi		
<i>m</i> -AMSA	--	--	--	--	

### 6.10.1.1 K-562 (leucemia humana mielogena).

En la gráfica de la *Figura 41* se ilustra la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular **K-562**, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

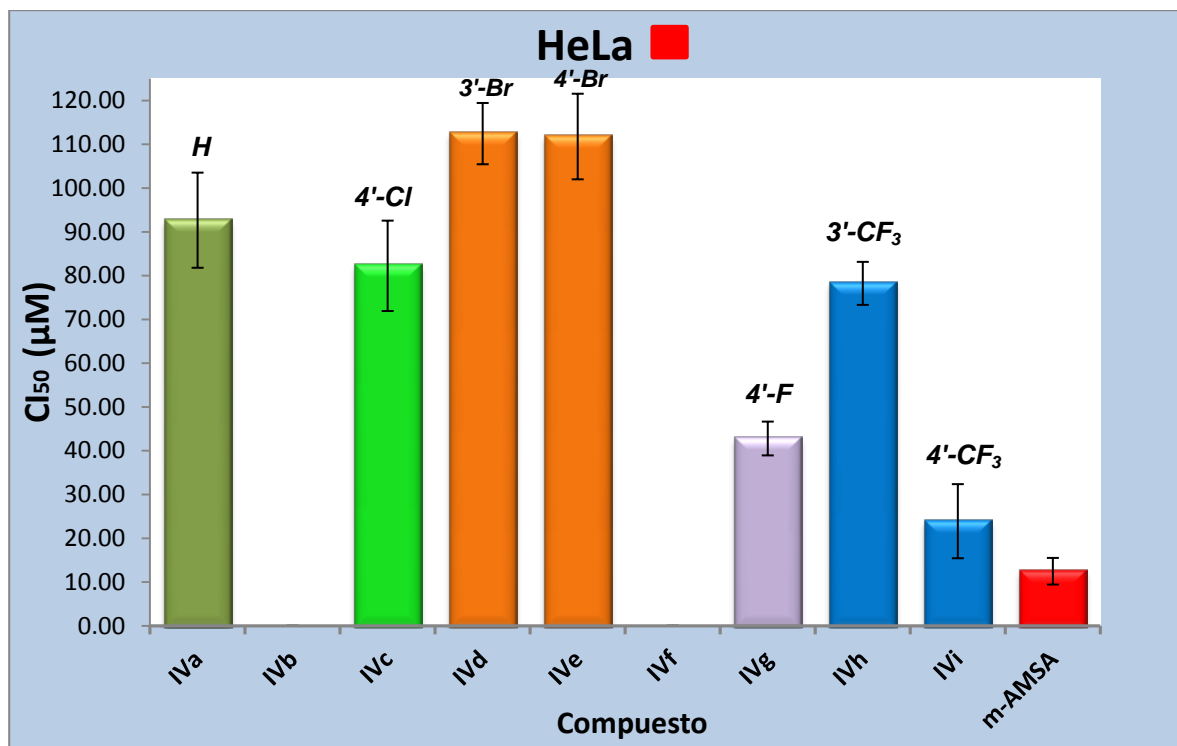


**Figura 41.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Como puede observarse, los derivados **IVa-d**, **IVf** y **IVh** son inactivos frente a esta línea celular, sin embargo resalta el comportamiento de los compuestos **IVe**, **IVg** y **IVi** que son 4' sustituidos. Es evidente que éstos muestran mayor actividad en comparación con sus análogos 3' sustituidos, los cuales no son activos, sin embargo a pesar de presentar moderada actividad, no se observa una diferencia significativa respecto al compuesto de referencia. Sólo el compuesto **IVi** aparentemente presenta una  $CI_{50}$  comparable. Lo anterior pone en evidencia que el patrón de sustitución 4' en el anillo de anilino modula la actividad citotóxica.

### 6.10.1.2 HeLa (cáncer cervicouterino).

En la gráfica de la *Figura 42* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular HeLa, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

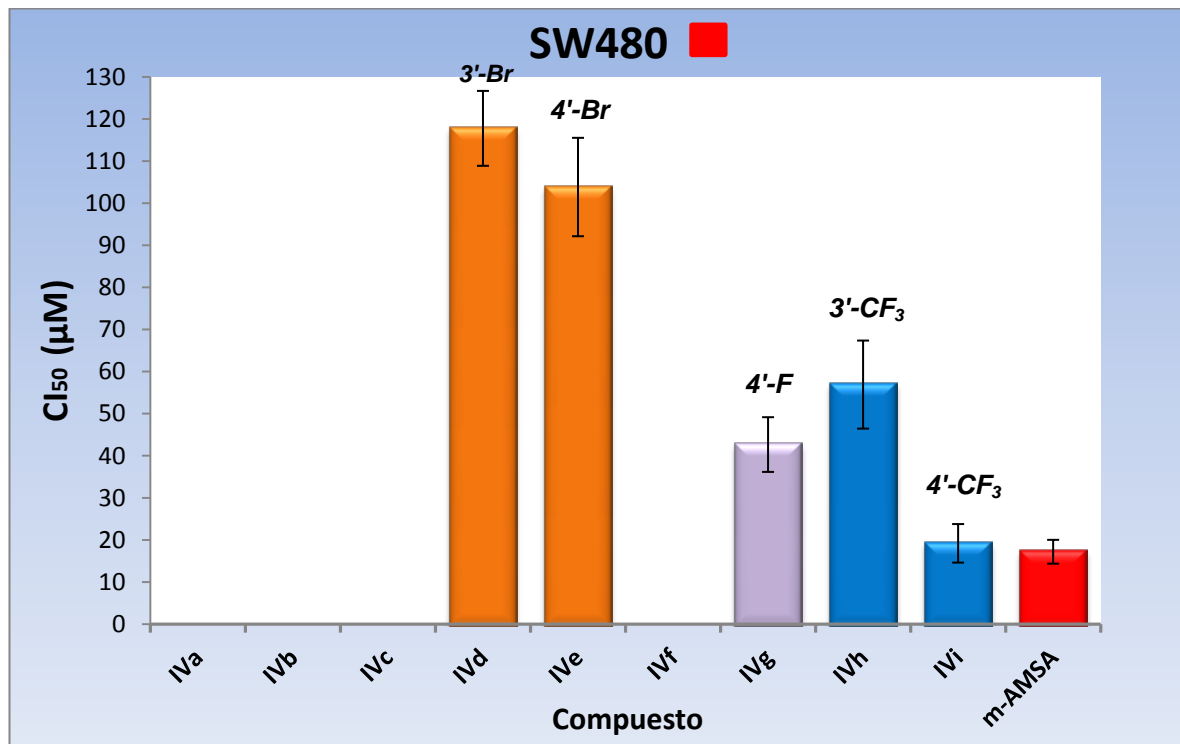


**Figura 42.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

En esta línea celular se puede observar que los compuestos **IVa-h** no presentan actividad significativa, al tener una  $CI_{50}$  muy por arriba de la que presenta el compuesto de referencia. Si bien algunos presentan actividad en el rango micromolar, no muestran potencia para ser comparados significativamente con la *m*-AMSA. Así el derivado **IVi** es el único que aparentemente presenta una moderada actividad citotóxica, siendo comparable con la sustancia de referencia.

### 6.10.1.3 SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la *Figura 43* se realiza la comparación de  $Cl_{50}$  en la línea celular SW-480, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.



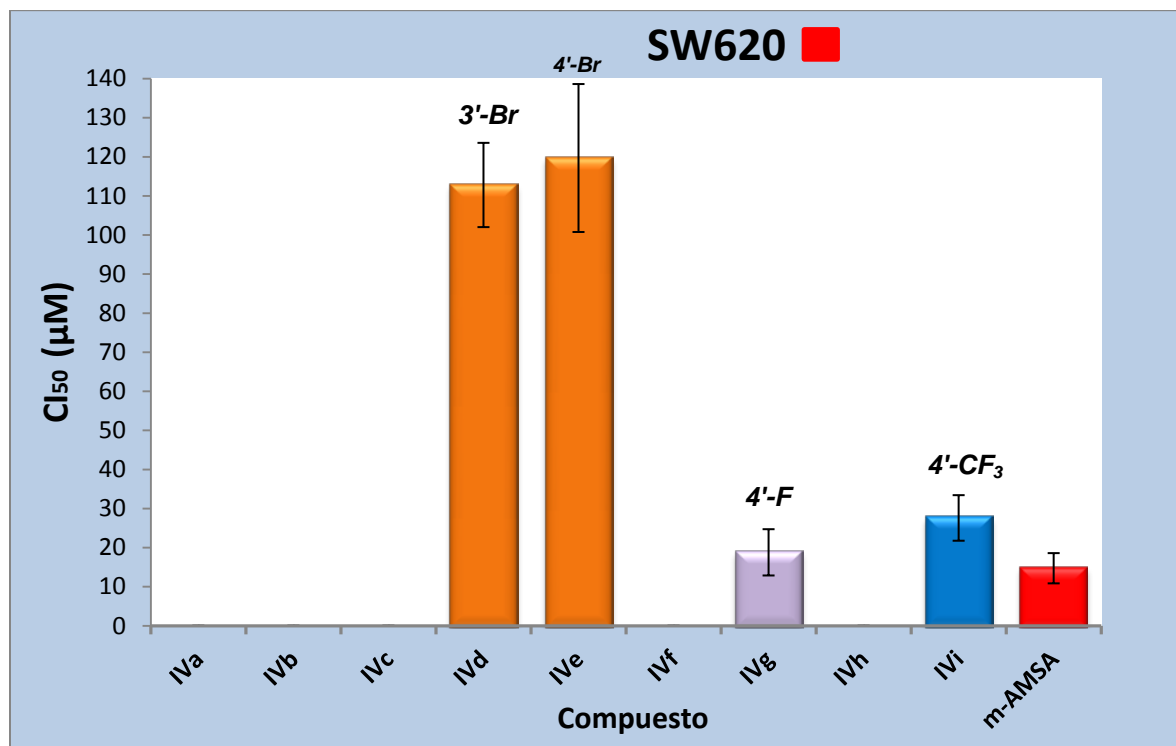
**Figura 43.** Gráfica de  $Cl_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Se puede observar lo siguiente:

- Los derivados **IVa-c** y **IVf** no muestran actividad en el rango micromolar, por lo que se consideran inactivos frente a esta línea celular.
- Los compuestos **IVd-e**, **IVg-h** muestran menor actividad que el compuesto de referencia, siendo el 4' bromado (**IVg**) el que mostró ligera actividad, y su análogo **IVi** es el que muestra mayor actividad, inclusive comparable con el compuesto de referencia, nuevamente mostrando una tendencia respecto a la posición de sustitución del anillo de anilino.

#### 6.10.1.4 SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).

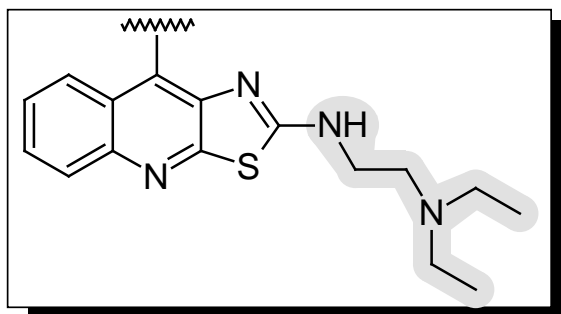
En la gráfica de la *Figura 44* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular SW-620, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.



**Figura 44.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

De acuerdo a una comparación con los resultados de las líneas celulares anteriores, se mantiene la tendencia de que las series 4' sustituidas presentan mayor actividad que sus contrapartes 3' sustituidas. Para esta línea celular, los compuestos **IVg** y **IVi** son los que muestran una  $CI_{50}$  comparable o sin diferencia significativa respecto a *m*-AMSA. El resto de los derivados **IVa-c**, **IVf** y **IVh** no presenta actividad citotóxica.

De acuerdo a este análisis, aparentemente, el compuesto **IVi**(4'-CF<sub>3</sub> sustituido) presenta buena actividad frente a todas las líneas celulares ensayadas, seguido por su análogo 4' bromado (**IVg**) que aunque no es más activo que el compuesto de referencia, no presenta diferencia significativa en su  $CI_{50}$  con respecto a ésta.

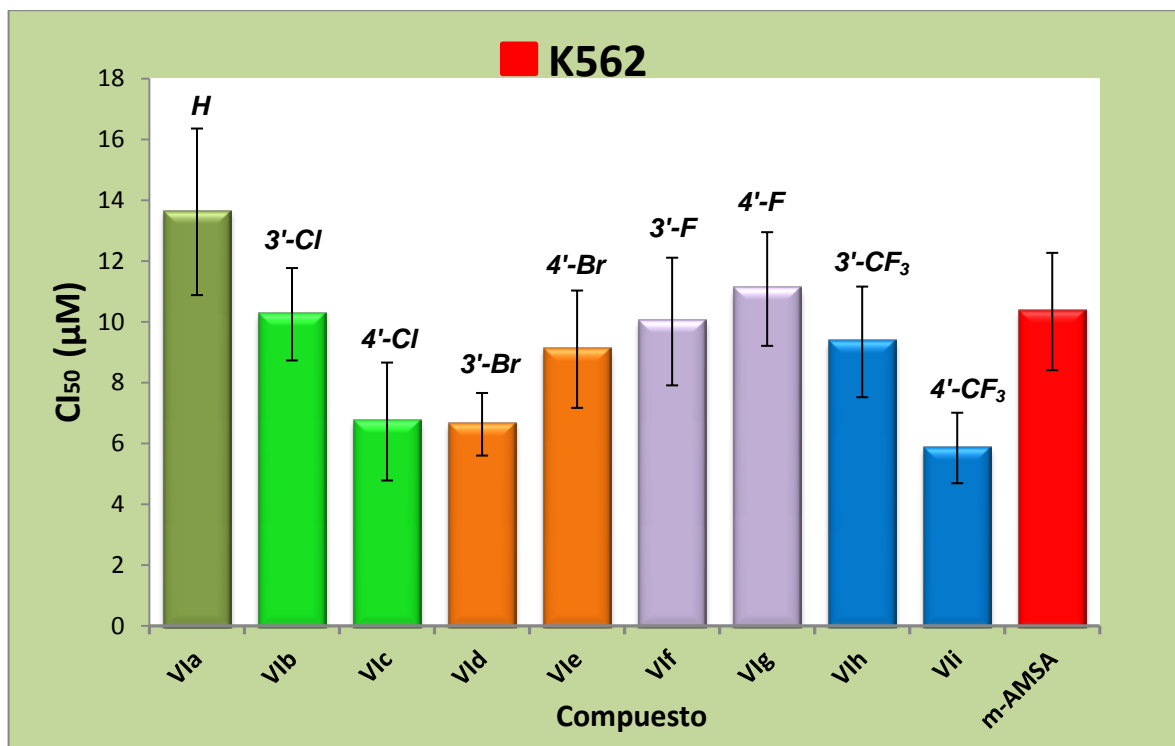
**6.10.2 Serie de derivados 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.**


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

Serie	Compuesto	Sustitución	Compuesto	Sustitución	Color
1	Vla		---	---	
2	Vlb		Vlc		
3	Vld		Vle		
4	Vlf		Vlg		
5	Vlh		Vli		
<i>m</i> -AMSA	---	---	---	---	

### 6.10.2.1 K-562 (leucemia humana mielogena).

En la gráfica de la *Figura 45* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular K-562, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.



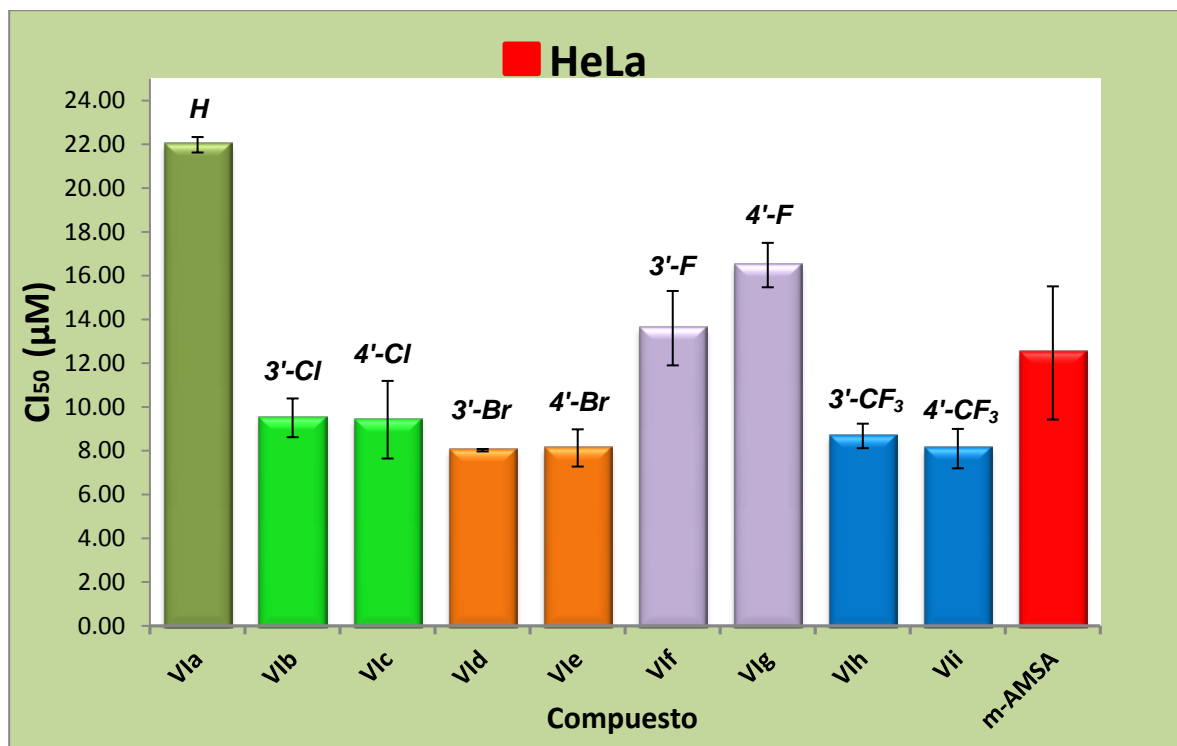
**Figura 45.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

En la *Figura 45* puede apreciarse lo siguiente: los compuestos **VIa**, **VIb**, **VIg** presentan una  $CI_{50}$  ligeramente mayor que la *m*-AMSA, es decir, ya sea que tienen una menor potencia o bien es comparable, al menos en magnitud, con la referencia. Los compuestos **VIe-h** muestran una actividad citotóxica sin diferencia significativa con la *m*-AMSA al caer en el mismo intervalo de acción. Por otra parte, resalta el comportamiento de los compuestos **VIc**, **VIId** y **VII**, ya que fueron los que expresaron buena actividad biológica. Es interesante dicho comportamiento ya que el patrón de sustitución 4' al igual que en sus análogos 2-metiltilio sustituidos favorece la cictotoxicidad, sólo el caso particular del derivado 3'-Br (**VIId**) que exhibió una buena actividad biológica. Es importante señalar la relevancia de la incorporación de la cadena de dietilaminoetilamino en la posición 2, ya que incrementa sensiblemente la citotoxicidad en todos los derivados.



### 6.10.2.2 HeLa (cáncer cervicouterino).

En la gráfica de la *Figura 46* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular HeLa, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

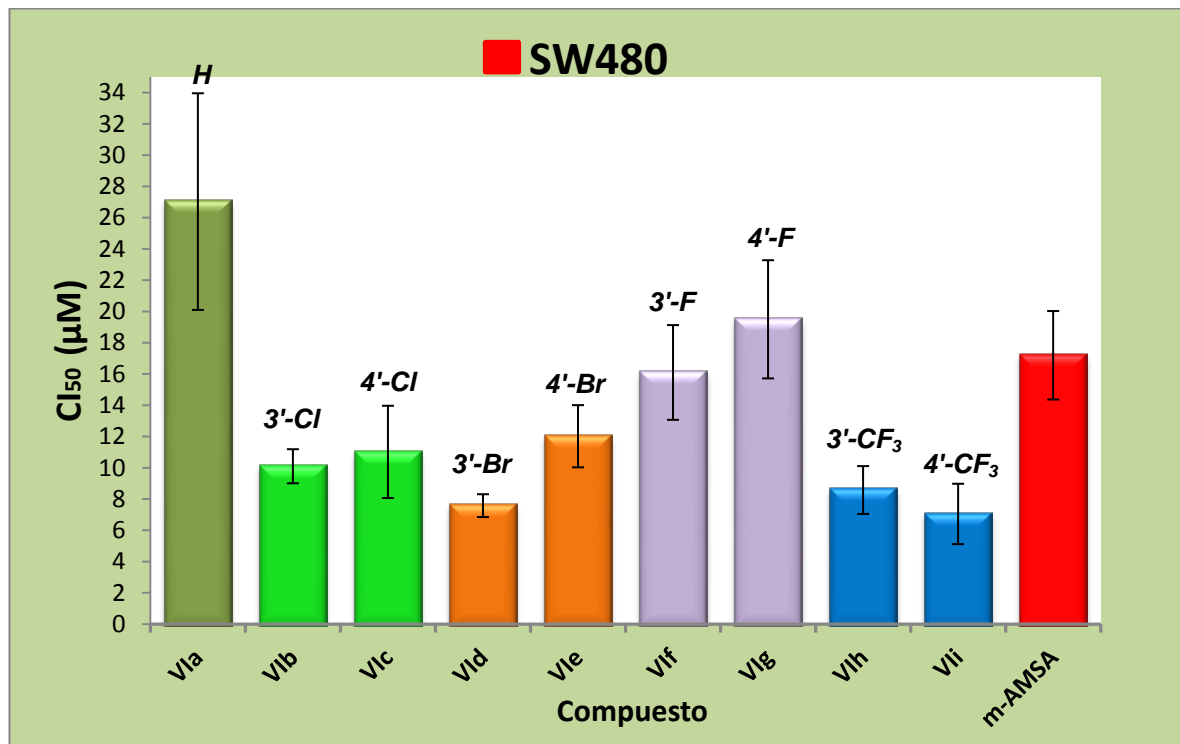


**Figura 46.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

De la gráfica anterior se puede deducir que los compuestos **VIa-c** y **VI-f-g** no muestran diferencia significativa en  $CI_{50}$  respecto al compuesto de referencia. Todos los anteriores caen en su intervalo de acción y únicamente el derivado **VIa** es menos activo. Así, los derivados novedosos **VI-d-e** y **VI-h-i** con átomo Br y grupo trifluorometilo respectivamente muestran mayor actividad citotóxica que la *m*-AMSA. Cabe mencionar que sus análogos 2-metilto no son tan activos como los presentes derivados, lo que nuevamente pone en evidencia que la sustitución del tioéter por una cadena de dietilaminoalquilamino favorece sensiblemente la actividad citotóxica de todos los derivados, siendo los portadores de sustituyentes más voluminosos los que expresan mejor actividad.

### 6.10.2.3 SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la *Figura 47* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular SW-480, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

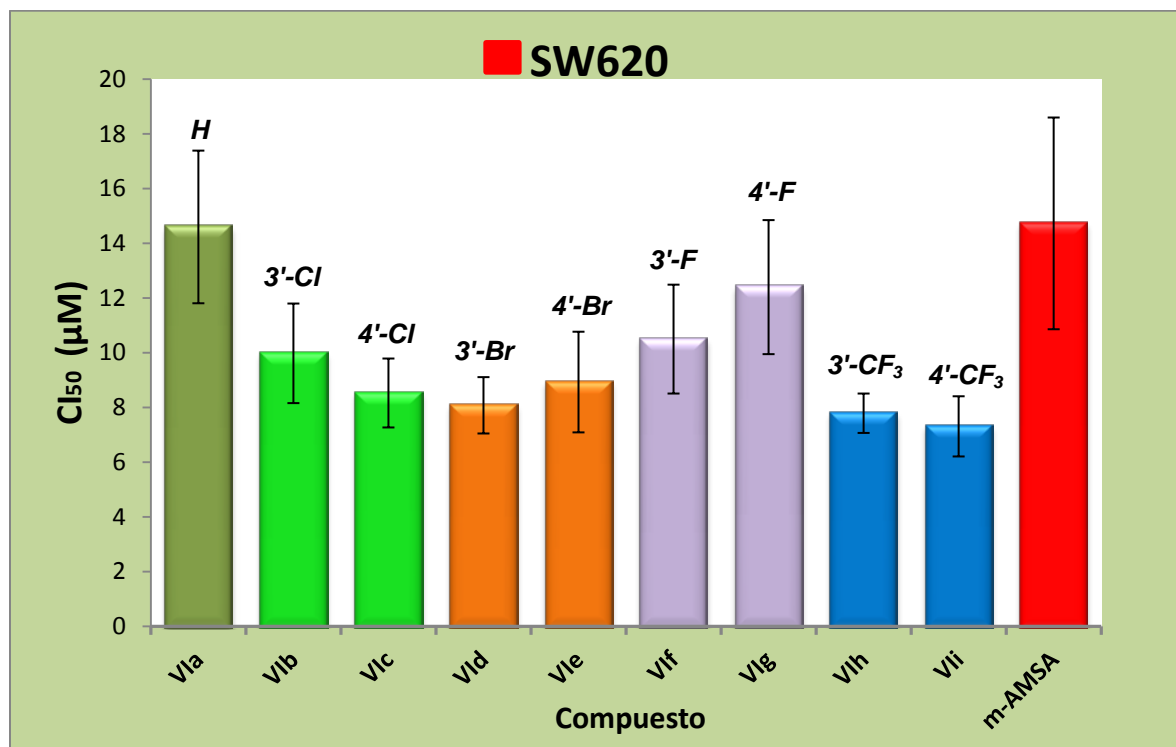


**Figura 47.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Al analizar la gráfica anterior se puede definir lo siguiente: los compuestos **VIa** y **VIg** presentan una  $CI_{50}$  comparable con la *m*-AMSA. En esta línea celular los compuestos que presentan mayor actividad citotóxica son los clorados, bromados y los trifluorometilados sustituidos en el anillo de anilino. Resalta este comportamiento, ya que es evidente que se conserva en todas las líneas celulares. Al observar detenidamente se puede distinguir que la sustitución 4' favorece en mayor magnitud la actividad biológica, a excepción del compuesto 3' bromado, ya que éste es el único donde la sustitución 3' es la que favorece la actividad.

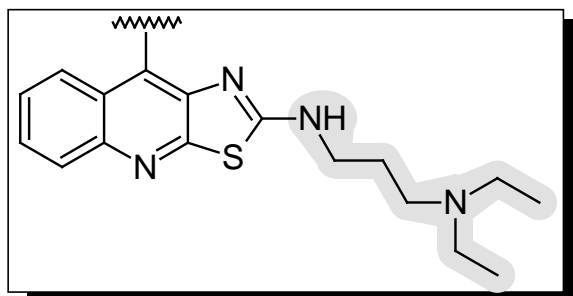
#### 6.10.2.4 SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la *Figura 48* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular SW-620, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.



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

Al comparar los resultados obtenidos de los presentes derivados con las demás líneas celulares se puede observar una tendencia de que las series 4' sustituidas presentan mayor actividad que sus contrapartes 3' sustituidas. Para ésta línea celular, los compuestos **VIc-e** y **VIh-i** son los que muestran una actividad citotóxica mayor que la *m*-AMSA. Para esta serie, se repite el comportamiento que el compuesto 3'-Br sustituido (**VIId**) es el que presenta mejor actividad biológica con dicho patrón de sustitución. El resto de los derivados **VIa-b** y **VIIf-g** no muestra diferencia significativa en su  $CI_{50}$  al compararlos con el compuesto de referencia.

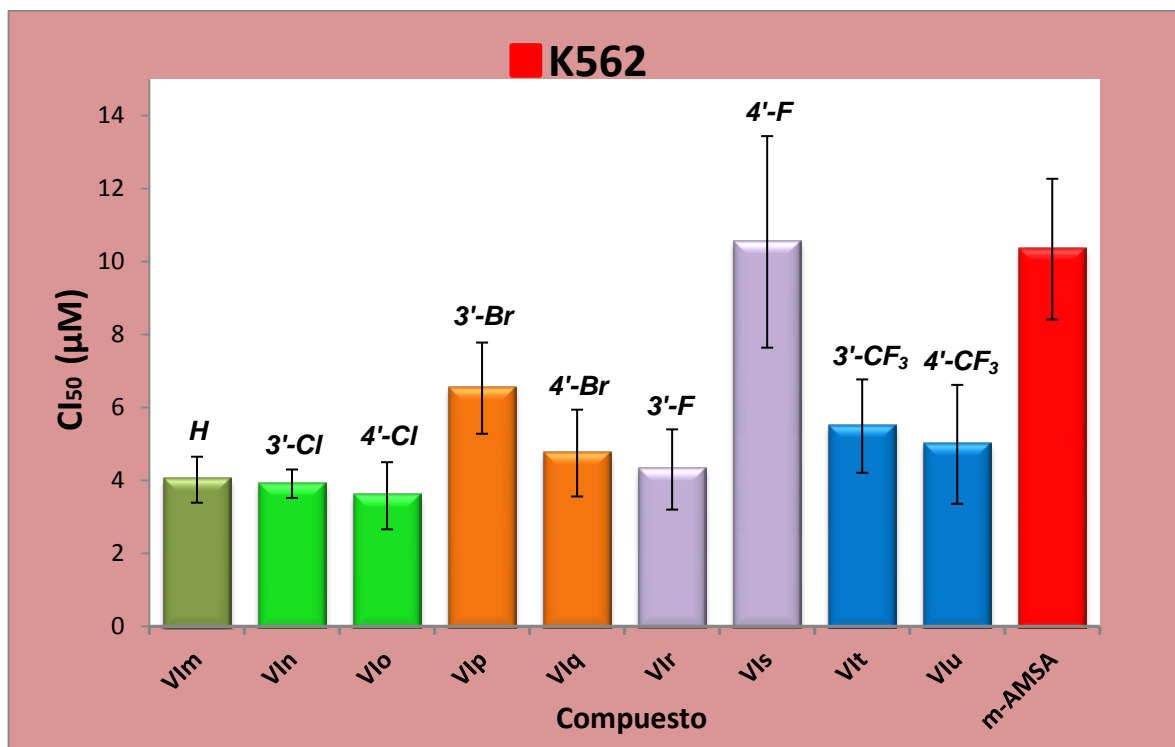
**6.10.3 Serie de derivados 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.**


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

Serie	Compuesto	Sustitución	Compuesto	Sustitución	Color
1	VIm		---	---	
2	VIn		VIo		
3	VIp		Vlq		
4	Vlr		Vls		
5	Vlt		Vlu		
<i>m</i> -AMSA	---	---	---	---	

### 6.10.3.1 K-562 (leucemia humana mielogena).

En la gráfica de la *Figura 49* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular K-562, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

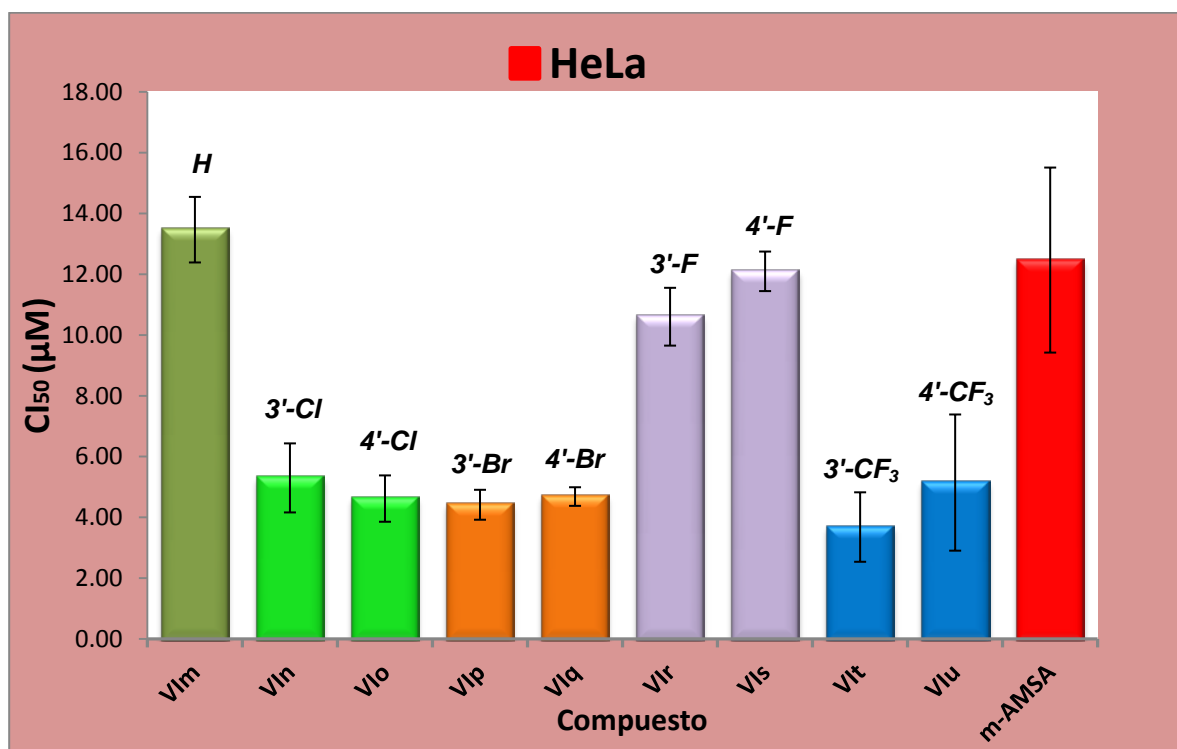


**Figura 49.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Se aprecia que la mayoría de los derivados sintetizados muestra mejor actividad citotóxica que el compuesto de referencia con excepción del compuesto **VIs**. Particularmente los derivados clorados **VIn** y **VIo** son los que muestran una  $CI_{50}$  mucho menor (más activos) que el resto de serie, seguidos de sus análogos 4'-Br (**VIq**) y 3'-F (**Vir**) los cuales a su vez presentan buena actividad citotóxica. Cabe mencionar que si bien los derivados **VIt** y **VIu** no son los más representativos en  $CI_{50}$ , estos siguen conservando actividad citotóxica en todas las líneas celulares, siendo el 4' sustituido el que muestra mejor actividad biológica. Es importante recalcar la relevancia de la incorporación de la cadena de dietilaminopropilamino en posición 2, ya que favorece aún más la actividad que su homóloga de dos átomos de carbono.

### 6.10.3.2 HeLa (cáncer cervicouterino).

En la gráfica de la *Figura 50* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular HeLa, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

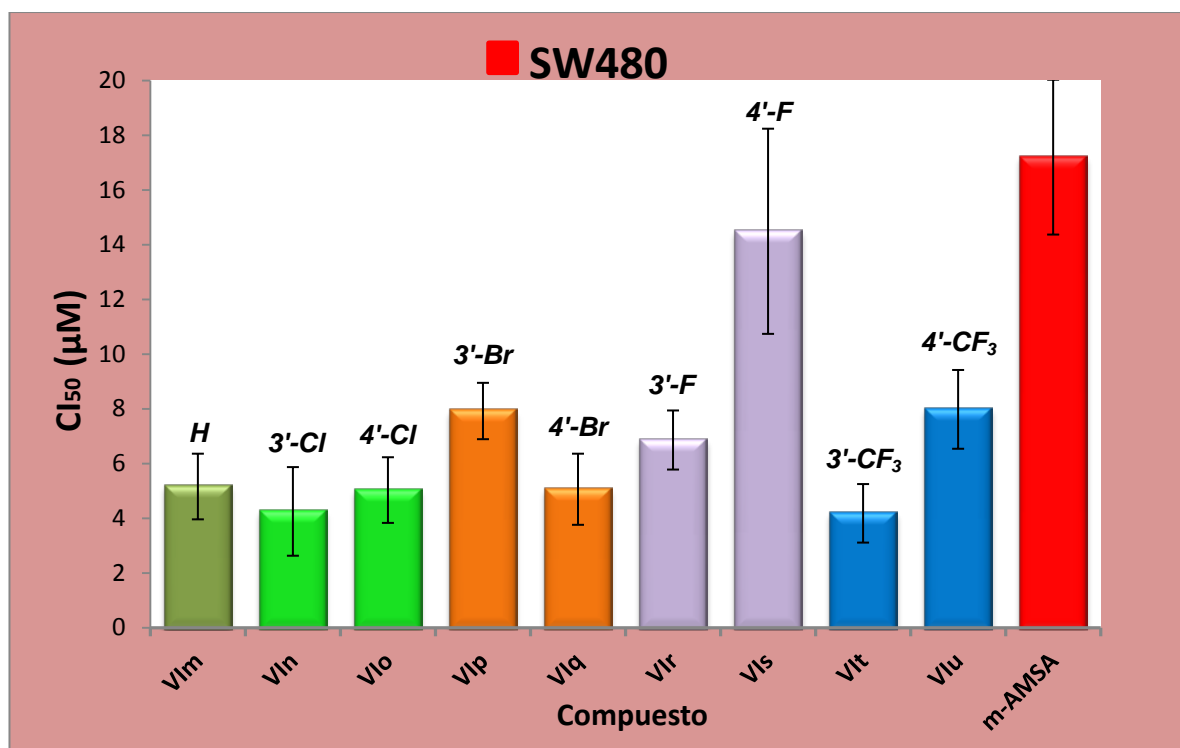


**Figura 50.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Al observar el gráfico anterior se puede deducir que los compuestos **VIm** y **VIr-s** no muestran diferencia significativa en  $CI_{50}$  respecto al compuesto de referencia, ya que caen en el intervalo de acción del mismo. Así, los derivados novedosos **VIp-q** y **VIt-u** los cuales están 3'-Br, 4'-Br y 3'-CF<sub>3</sub>, 4'-CF<sub>3</sub> sustituidos en el anillo de anilino respectivamente, muestran mayor actividad citotóxica que la *m*-AMSA, al igual que los análogos clorados **VIn** y **VIo**. En los resultados mostrados no se observa alguna tendencia sobre el patrón de sustitución del anillo de anilino. Aparentemente, en esta línea celular este factor no parece tener alguna influencia; sin embargo la incorporación de la cadena de dietilaminopropilamino si incrementa sensiblemente dicha actividad.

### 6.10.3.3 SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la *Figura 51* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular SW-480, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

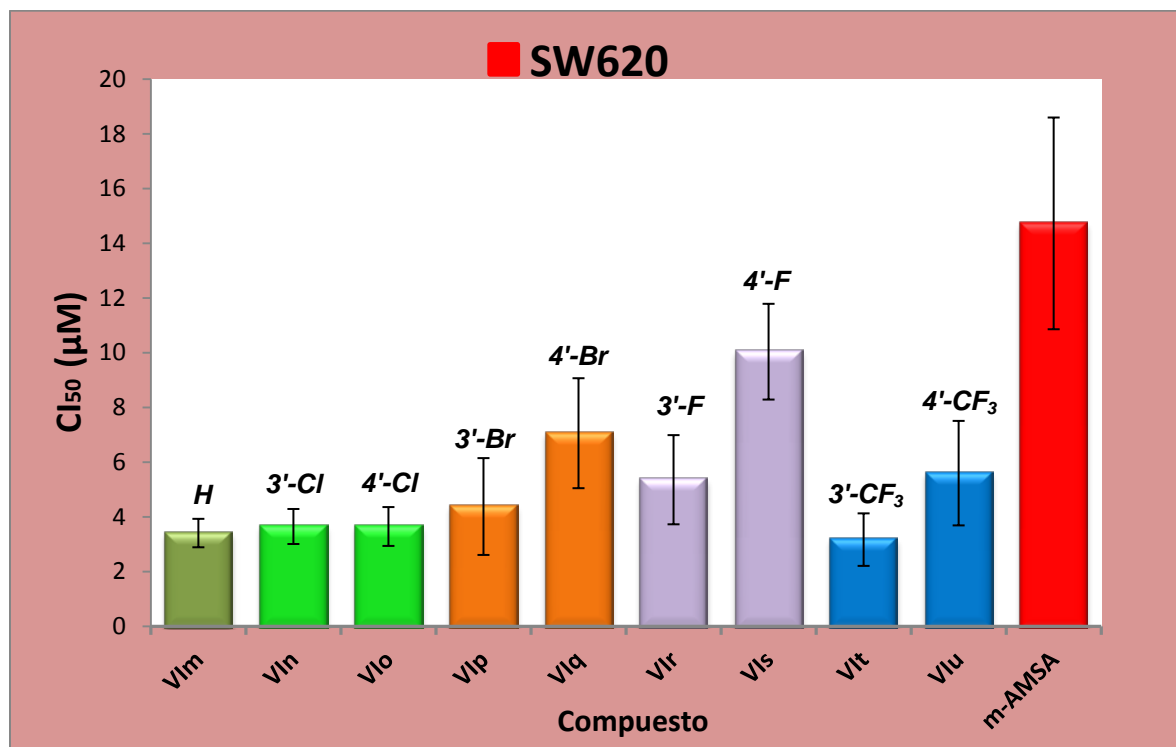


**Figura 51.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m-AMSA*.

Los resultados mostrados en la gráfica anterior revelan que la mayoría de los compuestos son más activos que la *m-AMSA*, siendo los más representativos los compuestos **VIn** y **VIu**, 3'-Cl y 3'-CF<sub>3</sub> sustituidos respectivamente; sin embargo, sus contrapartes 4' sustituidos también muestran buena actividad biológica, al igual que los compuestos bromados **VIp-q** e inclusive **VIr** 3' fluorado. Por otro lado, si bien el derivado novedoso **VIs** presenta actividad citotóxica en el rango micromolar, no muestra diferencia significativa con la sustancia de referencia.

#### 6.10.3.4 SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la *Figura 52* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular SW-620, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

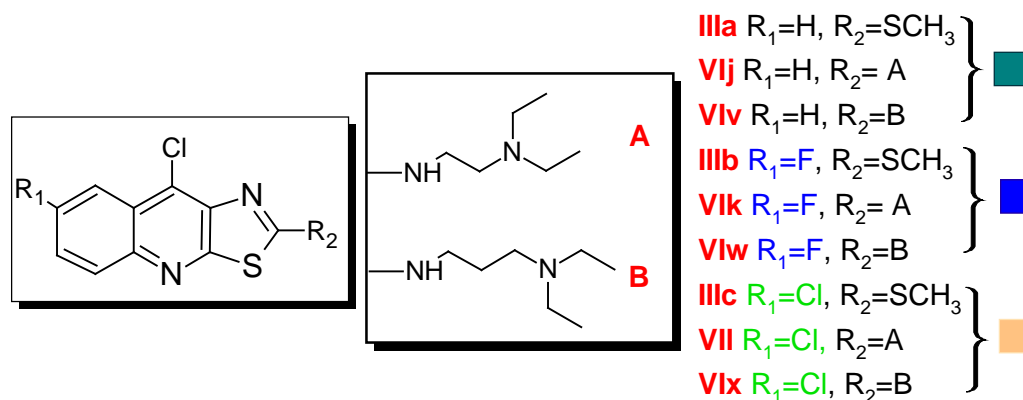


**Figura 52.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Los resultados que se muestran en la presente gráfica muestran que la mayoría de los compuestos novedosos son más activos que la *m*-AMSA, siendo los más representativos los sustituidos con cloro y con un grupo trifluorometilo, **VIn**, **VIo** y **VIt**, **VIu** respectivamente, además del derivado **VIm** que no presenta sustitución en el anillo de anilino. Los compuestos bromados y fluorados **VIp**, **VIq** y **VIr**, **VIs** muestran buena actividad citotóxica, es decir, los derivados 3' sustituidos muestran mayor actividad biológica en la línea celular en cuestión.

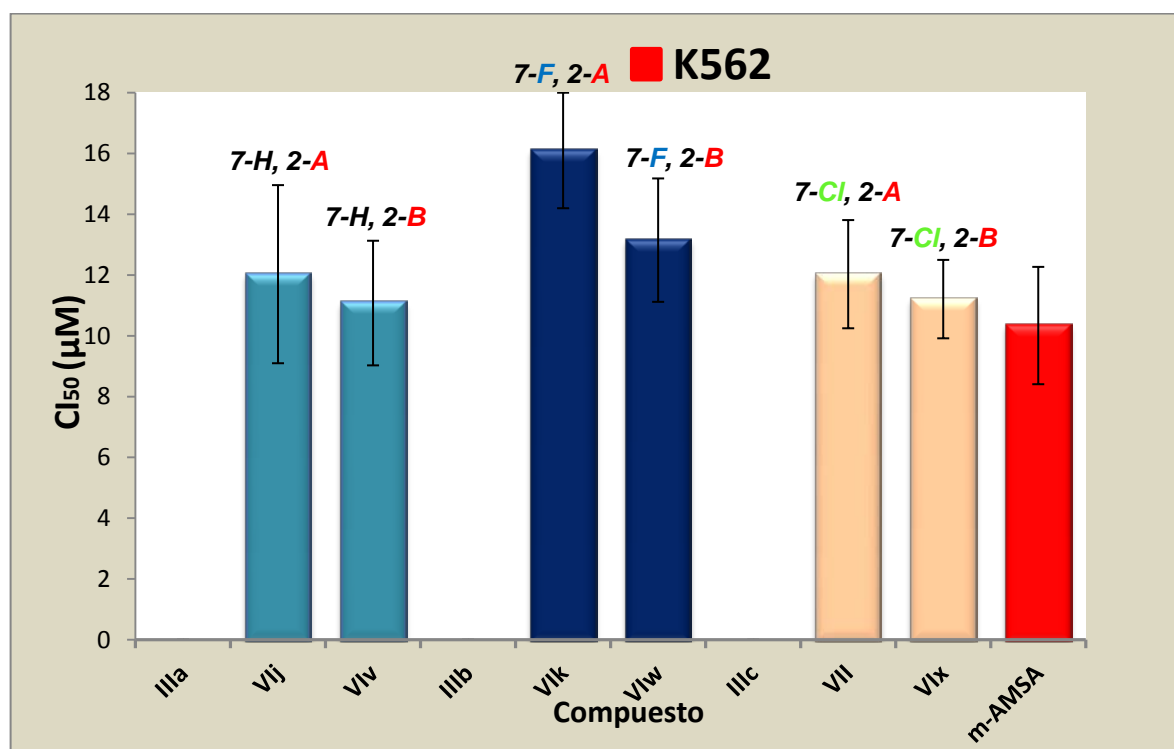


6.10.4 Serie de derivados con átomo de cloro en posición 9; 9-cloro-2-metilto, 9-cloro-7-fluoro-2-metilto y 7,9 dicloro-2-metiltoiazolo[5,4-*b*]quinolina y sus correspondientes análogos 2-*N,N*-dietilaminoetilamino y 2-*N,N*-dietilaminopropilamino.



#### 6.10.4.1 K-562 (leucemia humana mielogena).

En la gráfica de la *Figura 53* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular K-562, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

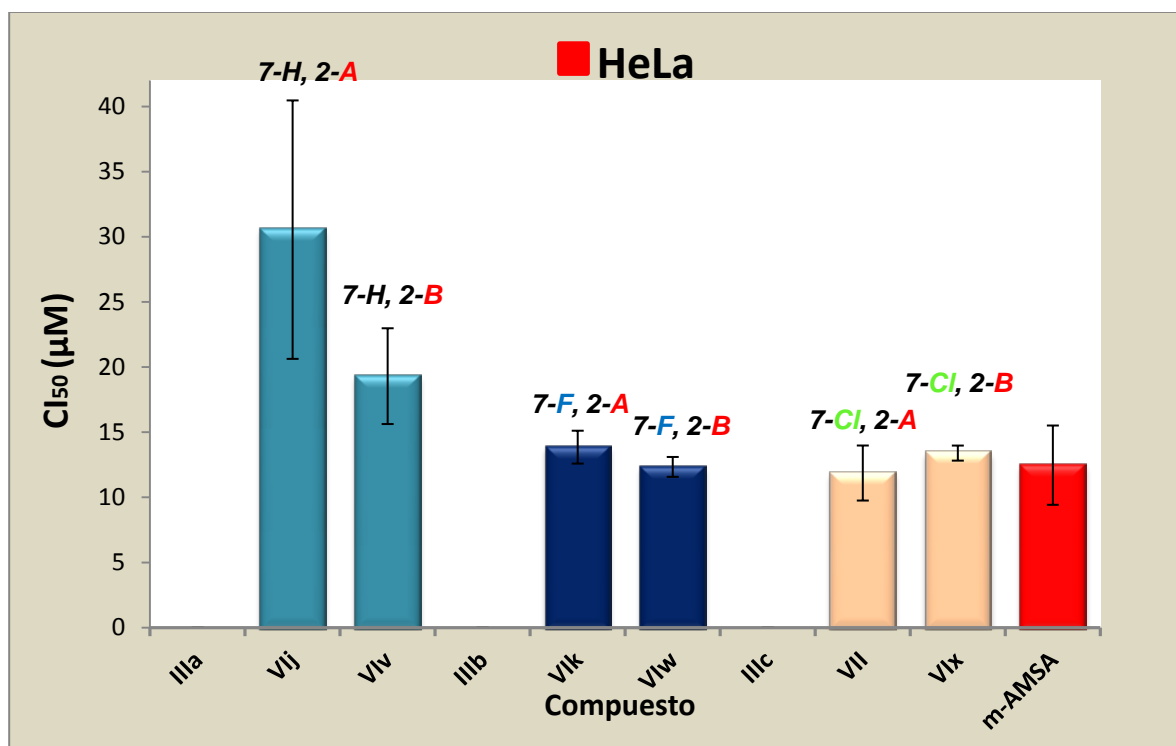


**Figura 53.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

De la gráfica anterior se puede observar que los derivados **IIIa-c** no muestran actividad en el rango micromolar frente a la línea celular ensayada, para estos derivados que presentan grupo metililo en la posición dos y sustituidos con átomo de flúor y cloro en la posición 7 (**IIIb**, **IIIc** respectivamente) dicha sustitución parece no tener influencia sobre la actividad citotóxica, ahora bien para las series superiores 2-dietilaminoetilamino y 2-dietilaminopropilamino la actividad es comparable con la *m*-AMSA, siendo los derivados 7-cloro (**VIx**) y sin sustituyente en 7 (**VIv**) los que en magnitud parecen no tener diferencia significativa con el compuesto de referencia.

#### 6.10.4.2 HeLa (cáncer cervicouterino).

En la gráfica de la *Figura 54* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular HeLa, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.



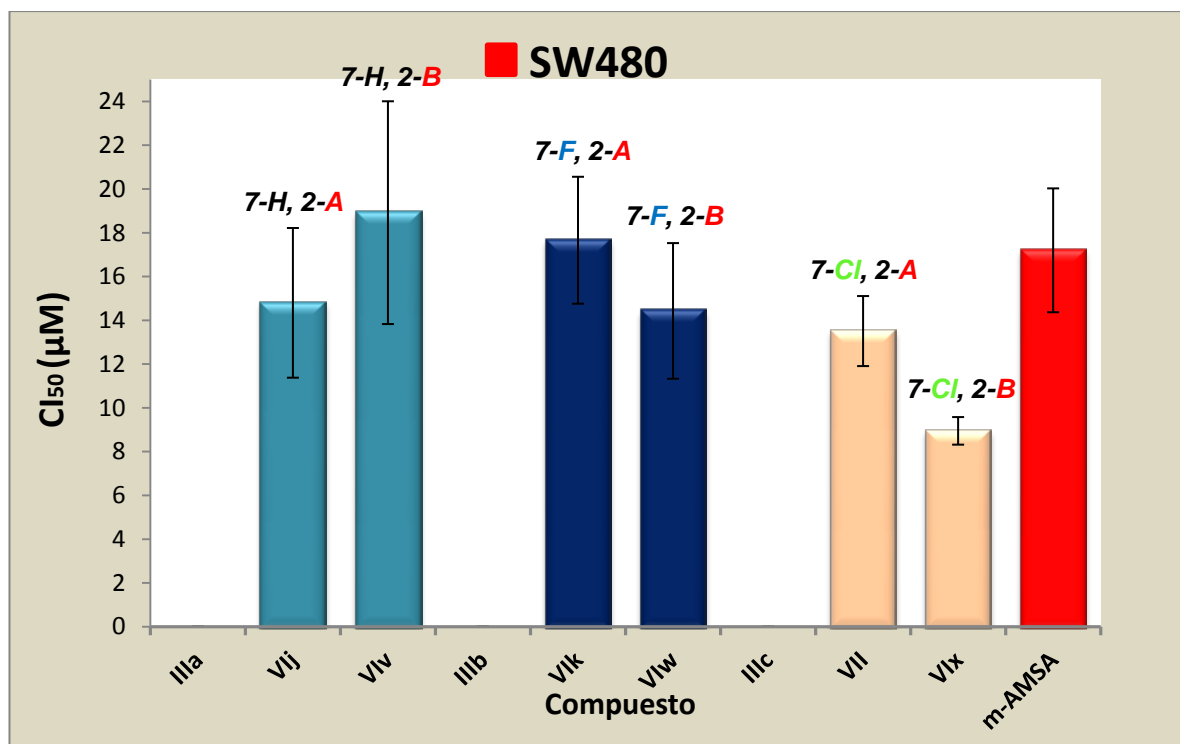
**Figura 54.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

Al analizar detenidamente la gráfica anterior se puede observar que los derivados 7-sustituidos y que además presentan cadenas alquílicas, exhiben actividad citotóxica comparable con la del compuesto de referencia, siendo los más representativos los compuestos **VIw** y **VII**. Nuevamente se conserva el comportamiento de que al incorporar las

correspondientes cadenas de dietilaminoetilamino y dietilaminopropilamino, la actividad se incrementa sensiblemente, ya que en ausencia de la misma, los compuestos son inactivos.

#### 6.10.4.3 SW-480 (adenocarcinoma colorrectal).

En la gráfica de la *Figura 55* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular SW-480, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.

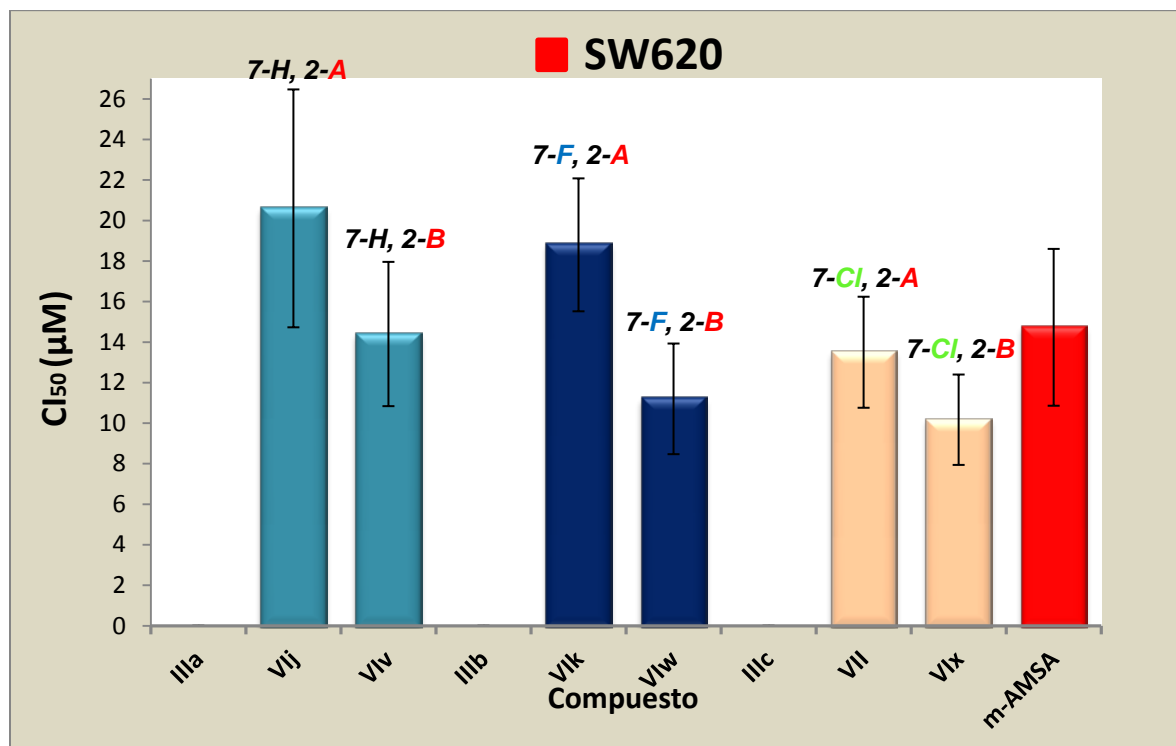


**Figura 55.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m-AMSA*.

En la *Figura 55* se puede observar que la mayoría de los derivados novedosos de la serie homóloga superior se encuentran en el mismo rango de  $CI_{50}$  del compuesto de referencia, es decir, no presentan diferencias significativas en los valores de su  $CI_{50}$ , sin embargo es claro que sólo el derivado **VIx** (7-cloro sustituido) es el más activo frente a esta línea celular, ya que muestra buena actividad citotóxica (menor valor de  $CI_{50}$  que *m-AMSA*). Este comportamiento parece conservarse también en las líneas celulares anteriores. Aparentemente la sustitución con átomo de cloro en posición 7 combinado con la cadena de dietilaminopropilamino favorece la citotoxicidad de este conjunto de moléculas.

#### 6.10.4.4 SW-620 (adenocarcinoma colorrectal).

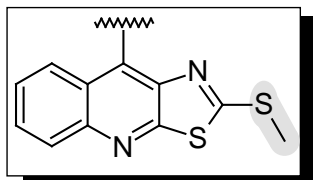
En la gráfica de la *Figura 56* se realiza la comparación de  $CI_{50}$  en la línea celular SW-620, de los compuestos sintetizados y la sustancia de referencia.



**Figura 56.** Gráfica de  $CI_{50}$  considerando la desviación estándar, para todas las series sintetizadas, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

En la gráfico anterior se observa que todos los derivados 2-dietilaminoetilamino y 2-dietilaminopropilamino se ubican en el valor de  $CI_{50}$  de acción del compuesto de referencia, conservándose el comportamiento de que los compuestos 7-cloro y 7-fluoro sustituidos son los que presentan mejor actividad que sus contrapartes sin sustituyente. Aunque la  $CI_{50}$  no supera al compuesto de referencia, es evidente que la incorporación de las cadenas antes mencionadas mejora sensiblemente la actividad; sin embargo, también se pone de manifiesto que la incorporación del anillo de anilino es crucial para presentar mayor actividad biológica.

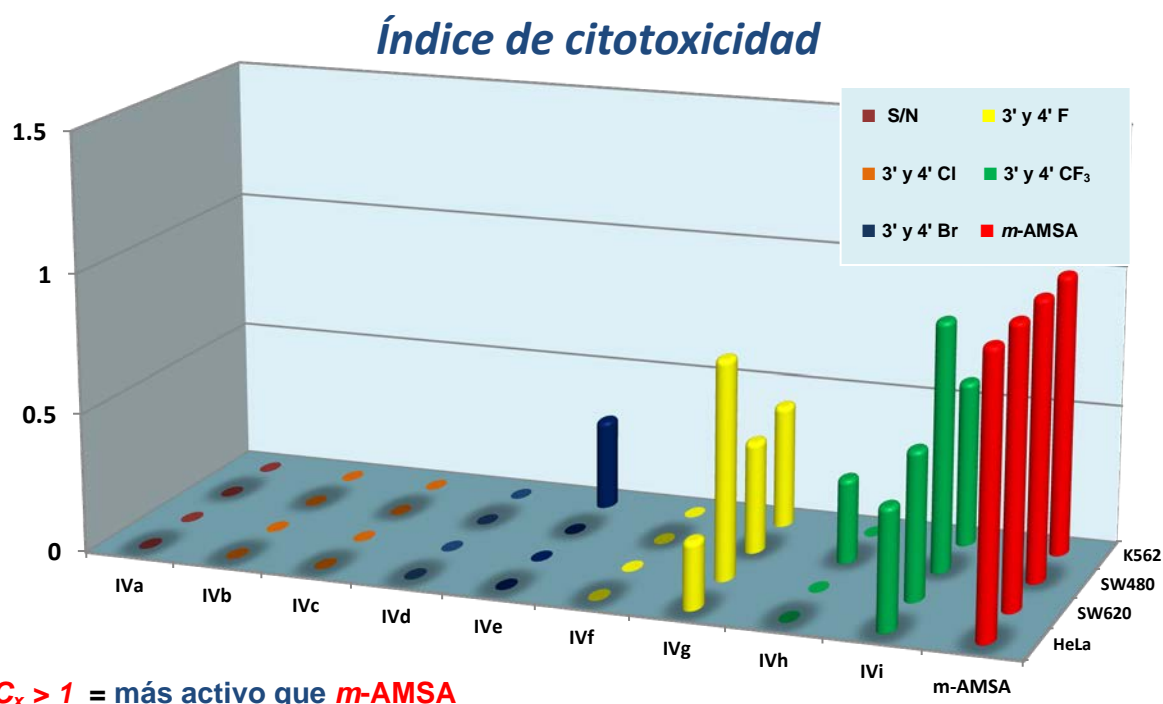
### 6.10.5 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina



Con el fin de comparar las actividades de las diferentes series en las diferentes líneas celulares evaluadas, se propuso el cálculo de un índice de citotoxicidad relativo, que es la relación de los valores de  $CI_{50}$  del compuesto de referencia y del compuesto en cuestión. Un valor mayor de 1 indica que el compuesto es más activo que la *m*-amsacrina.

$$IC_x = \frac{CI_{50}(\mu M)(referencia)}{CI_{50}(\mu M)(compuesto)}$$

En la *Figura 57* se presenta una grafica de  $IC_x$  sobre las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga de los derivados de la serie **IV** (**IVa-i**).

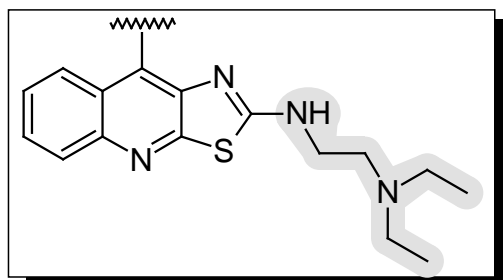


**Figura 57.** Índice de citotoxicidad para la serie **IV**, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

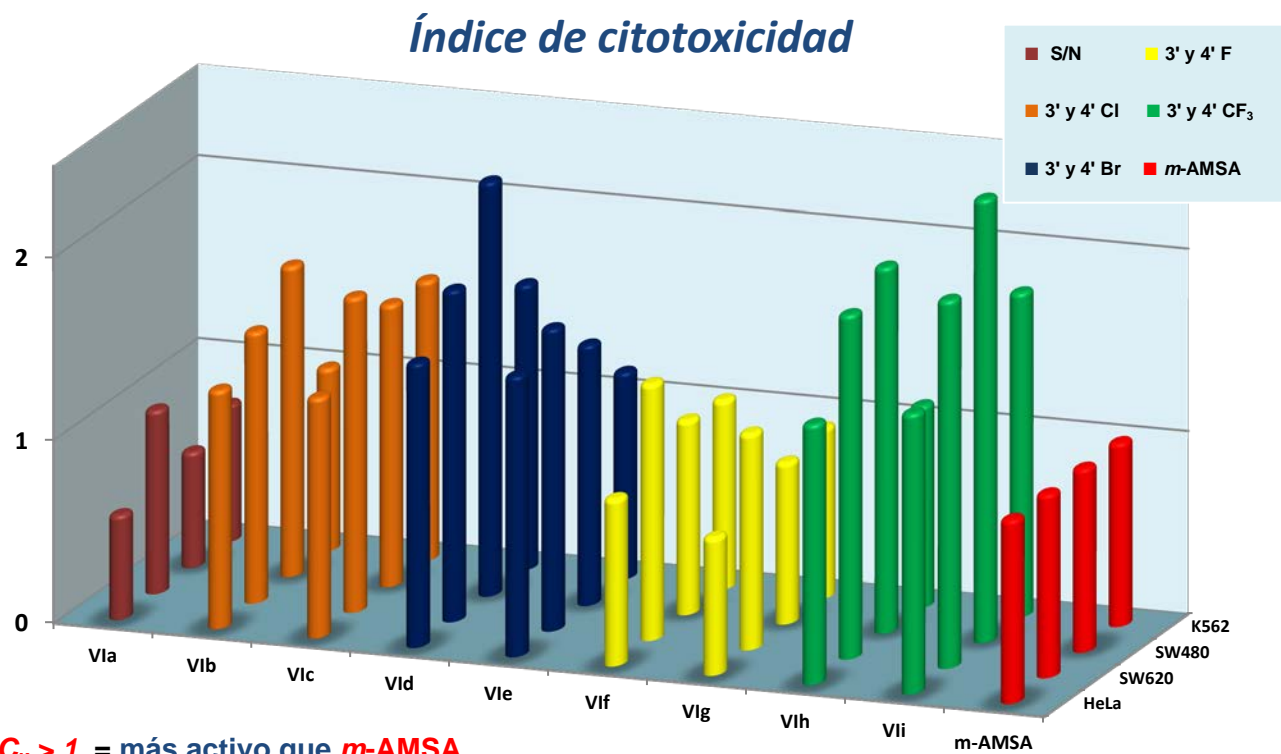
Como puede observarse, ningún derivado de la serie **IVa-i** muestra mayor potencia que la *m*-amsacrina en todas las líneas celulares ensayadas, sin embargo, los derivados **IVg** y **IVi**

3' flúor y 3'-CF<sub>3</sub> sustituidos respectivamente, sin bien no muestran mayor actividad que el compuesto de referencia, si demuestran la misma potencia en algunos casos o moderada actividad.

### 6.10.6 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.



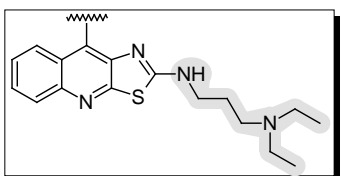
En la *Figura 58* se presenta una grafica de  $IC_x$  sobre las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga de los derivados sustituidos en posición 2 del núcleo tricíclico con cadena de *N,N*-dietilaminoetilamino:



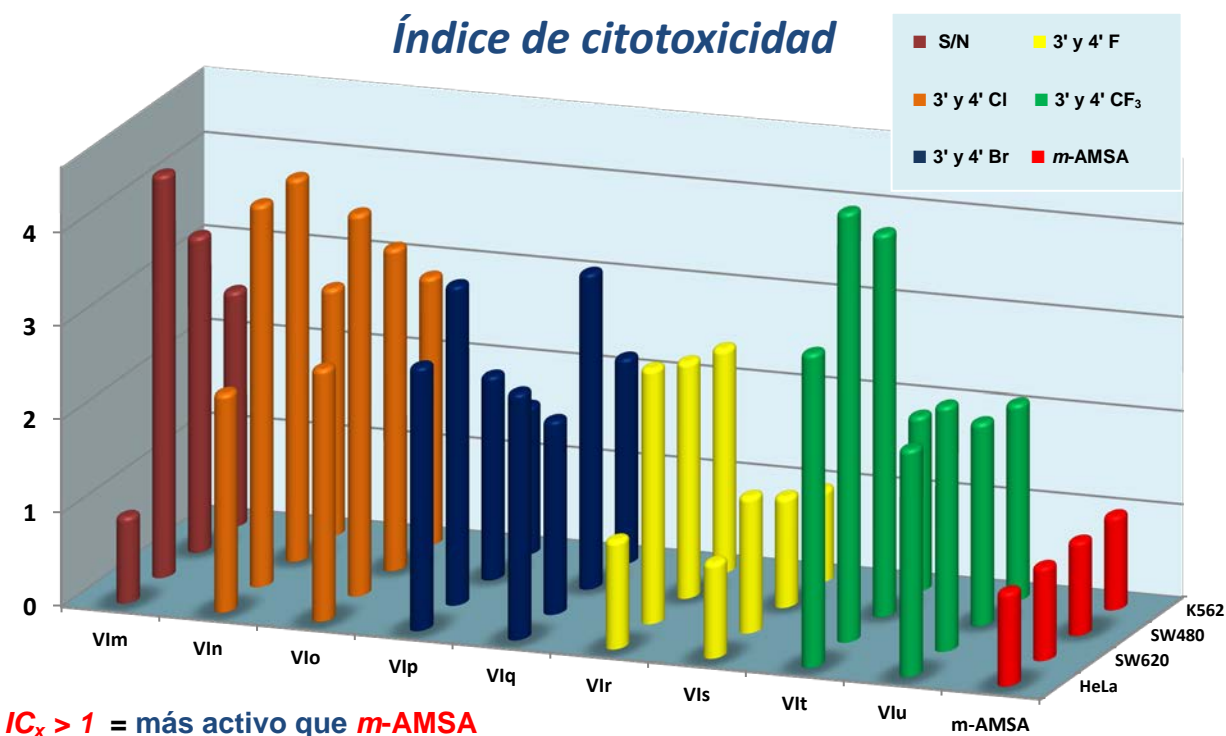
**Figura 58.** Índice de citotoxicidad para la serie **Vla-i**, tomando como sustancia de referencia la *m-AMSA*.

Como puede observarse, al incorporar la cadena alquílica la actividad citotóxica se ve favorecida, ya que todos los derivados muestran de 1.2 a inclusive 2.2 veces mayor potencia que la *m*-amsacrina en todas las líneas celulares ensayadas. Particularmente los derivados **Vld-e** y **Vlh-i** (sustituídos con átomo de Bromo y grupo -CF<sub>3</sub> respectivamente) son lo que muestran mejor índice de citotoxicidad.

### 6.10.7 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.



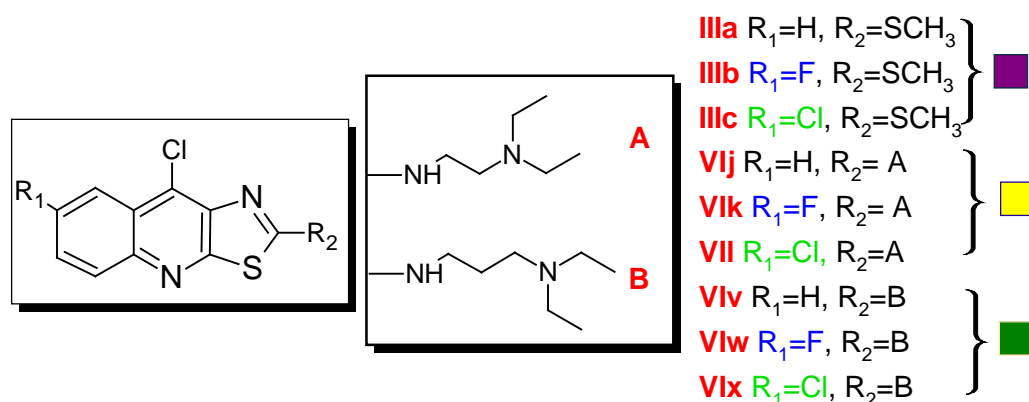
En la *Figura 59* se presenta una gráfica de  $IC_x$  para los derivados de la serie **VIm-u** sobre las 4 líneas celulares ensayadas con fines comparativos para la serie análoga de los derivados sustituidos en posición 2 del núcleo tricíclico con cadena de *N,N*-dietilaminopropilamino:



**Figura 59.** Índice de citotoxicidad para la serie **VIm-u**, tomando como sustancia de referencia la *m*-AMSA.

En la gráfica anterior se observa el mismo comportamiento para los sustituyentes en el anillo de anilino que se presentó con los análogos dietilaminoetilamino. Sin embargo al incrementar el tamaño de la cadena, es notoria la mejoría en la actividad citotóxica ya que todos los derivados muestran de 1.5 a inclusive 4 veces mayor potencia que la *m*-amsacrina en todas las líneas celulares. Particularmente los derivados **VIn** y **VIt** (3'-Cl y 3'-CF<sub>3</sub> sustituidos respectivamente) son lo que muestran mejor índice de citotoxicidad, seguidos por los que contienen átomo de bromo (**VIp-q**), lo que muestra resultados prometedores para estudios de mecanismos de acción de estas moléculas.

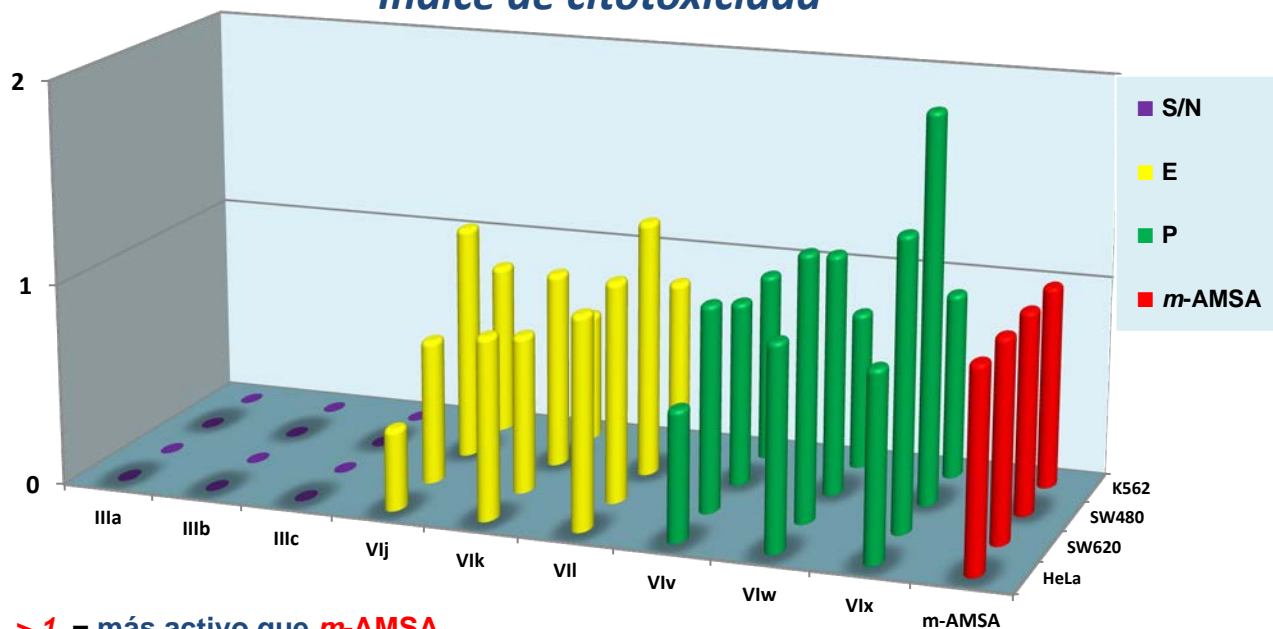
**6.10.8 Índice de citotoxicidad para los derivados de la serie con átomo de cloro en posición 9: 9-cloro-2-metiltio, 9-cloro-7-fluoro-2-metiltio y 7,9 dicloro-2-metilthiotiazolo[5,4-*b*]quinolina y sus correspondientes análogos 2-*N,N*-dietilaminoetilamino y 2-*N,N*-dietilaminopropilamino.**



En la *Figura 60* se presenta una gráfica de **IC<sub>x</sub>** para los derivados de la serie antes mencionada donde se realiza un comparativo de las distintas sustituciones en posición 2 del núcleo tricíclico: grupo metiltio, cadena de dietilaminoetilamino y cadena de dietilaminopropilamino sobre las 4 líneas celulares ensayadas:



## Índice de citotoxicidad



$IC_x > 1$  = más activo que *m-AMSA*

**Figura 60.** Índice de citotoxicidad para la serie IIIa-c, VIj-l y VIv-x, tomando como sustancia de referencia la *m-AMSA*.

En la presente gráfica se observan datos muy relevantes:

- 1) Los derivados 2-metilto sustituidos, conjuntamente con la ausencia del anillo de anilino en posición 9, no muestran actividad citotóxica en las líneas celulares ensayadas.
- 2) Al incorporar la cadena de dietilaminoetilamino en la posición 2, resultan en derivados activos y con la misma potencia que la *m-amsacrina*.
- 3) La incorporación de la cadena de dietilaminopropilamino conserva el comportamiento mostrado para su análogos de dos átomos de carbono. Si bien no es una mejora significativa, sí se obtienen derivados con actividad similar al compuesto de referencia. Un caso particular es el que muestra el derivado **VIx** (7-cloro sustituido) ya que es 2 veces más potente que *m-amsacrina* en la línea celular SW480 de adenocarcinoma colorrectal.

Todo lo anterior aporta nuevos requerimientos estructurales para que éste tipo de derivados presenten buena actividad citotóxica.

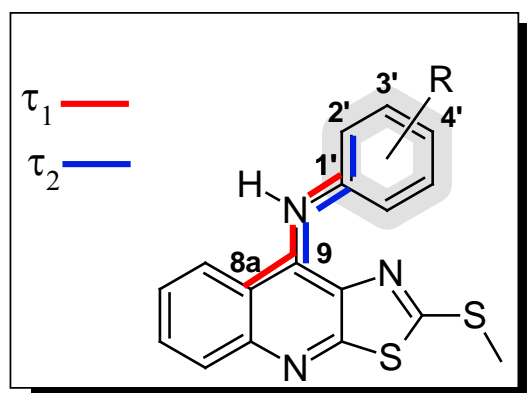
## 6.11 MODELADO MOLECULAR.

Se llevó a cabo el análisis conformacional de las moléculas propuestas y algunas previamente reportadas, mediante un protocolo de búsqueda sistemática utilizando el campo de fuerza de Merck (MMFF94), rotando todos los enlaces  $sp^3$  cada  $30^\circ$ . La determinación del conformero más estable se llevó a cabo con base en la energía y la distribución de Boltzmann. Seguidamente, se optimizó la geometría del conformero más estable mediante un método semiempírico AM1, además de uno *ab initio* (HF/6-31 G\*) y se calcularon los descriptores QSAR (HOMO, LUMO, dipolo, volúmen, PSA y Log P) para todas las moléculas. La distribución electrónica calculada fue usada para generar las correspondientes superficies de energía potencial electrostática. Es importante mencionar que los valores obtenidos por el método *ab initio* (HF/6-31 G\*) se reportan en el **Anexo II** del presente trabajo, sin embargo cabe señalar que no se observó una diferencia significativa en los valores de las energías relativas respecto al método semiempírico AM1.

### 6.11.1 Análisis conformacional.

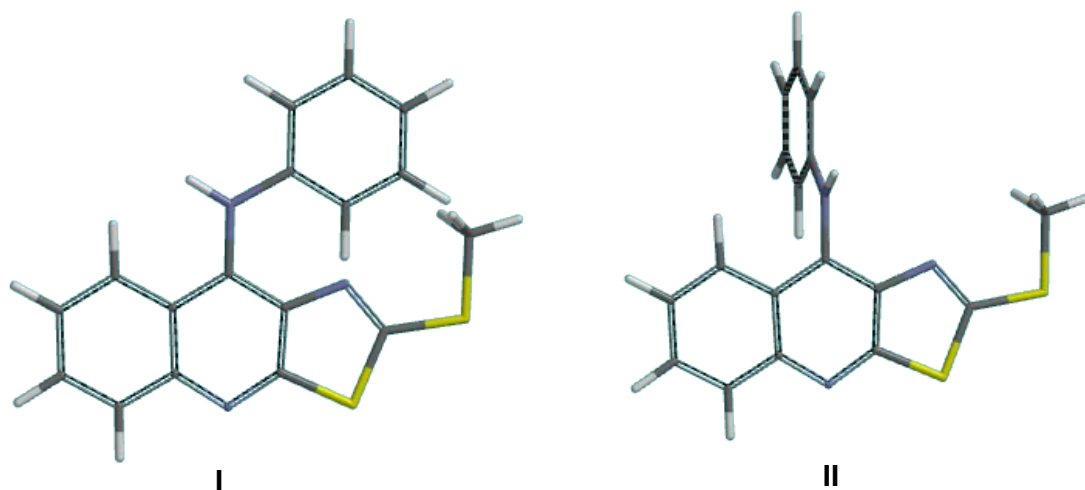
Para la construcción de las moléculas se tenía la incertidumbre en la elección de la geometría del enlace que une al átomo de nitrógeno con el anillo de anilina con el sistema tricíclico. Existen reportes cristalográficos sobre la amsacrina<sup>51,52</sup> en donde se indica que la geometría de éste átomo es más cercana a la trigonal, por ello se eligió la geometría trigonal para la construcción de los esqueletos de los compuestos.

A continuación se realizó el análisis conformacional de todos los derivados por el protocolo de búsqueda sistemática utilizando el campo de fuerza de Merck. De reportes previos<sup>5</sup> se sabe que el grupo metiltio se mantiene coplanar al anillo de tiazol en las conformaciones de menor energía, por lo que se decidió mantenerlo fijo en ésta posición y rotar los enlaces que se ilustran en la *Figura 61*. El ángulo  $\tau_1$  describe el dihedro C8a-C9-N-C1', mientras que el  $\tau_2$  describe al dihedro C9-N-C1'-C2'. Cada uno de éstos se rotó  $30^\circ$ , por lo que la búsqueda siempre incluyó un mínimo de 144 conformeros.



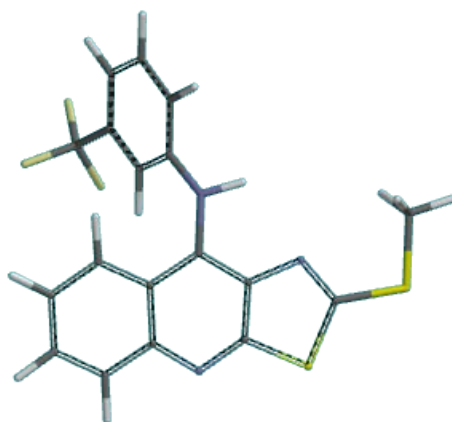
**Figura 61.** Ángulos dihedros elegidos para el análisis conformacional.

Al realizar el análisis estructural se partió de dos conformaciones principales del anillo de anilino: (I) el anillo coplanar con el anillo tricíclico y (II) el anillo de anilino perpendicular,  $90^\circ$  respecto al núcleo tricíclico como se ilustra en la *Figura 62*. Sin embargo al realizar análisis conformacional partiendo de la estructura I ó II no existe diferencia significativa en el resultado, ya que partiendo de ambas se llega al mismo conformero de menor energía y mayor población (distribución de Boltzmann).



**Figura 62.** Estructuras de partida para el análisis conformacional.

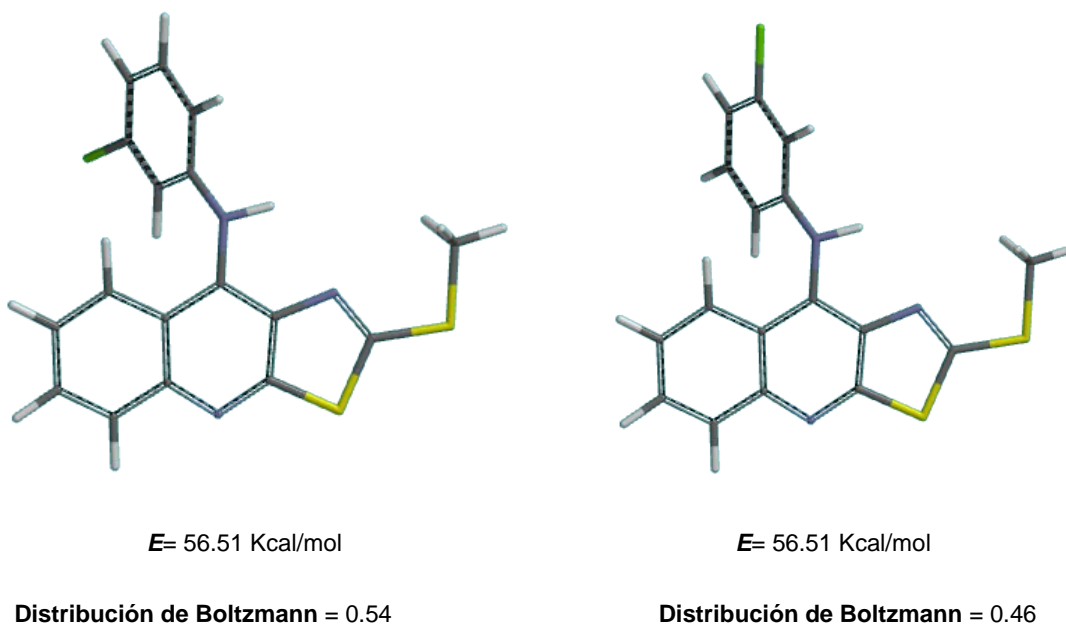
En cuanto a la conformación obtenida, en todos los casos el anillo de anilina ocupa una posición prácticamente ortogonal con respecto del núcleo tricíclico, con una ligera orientación hacia el anillo bencenoide del sistema, de manera similar a lo reportado con anterioridad en la literatura.<sup>5</sup> (*Figura 63*)



**Figura 63.** Conformación del anillo de anilina.

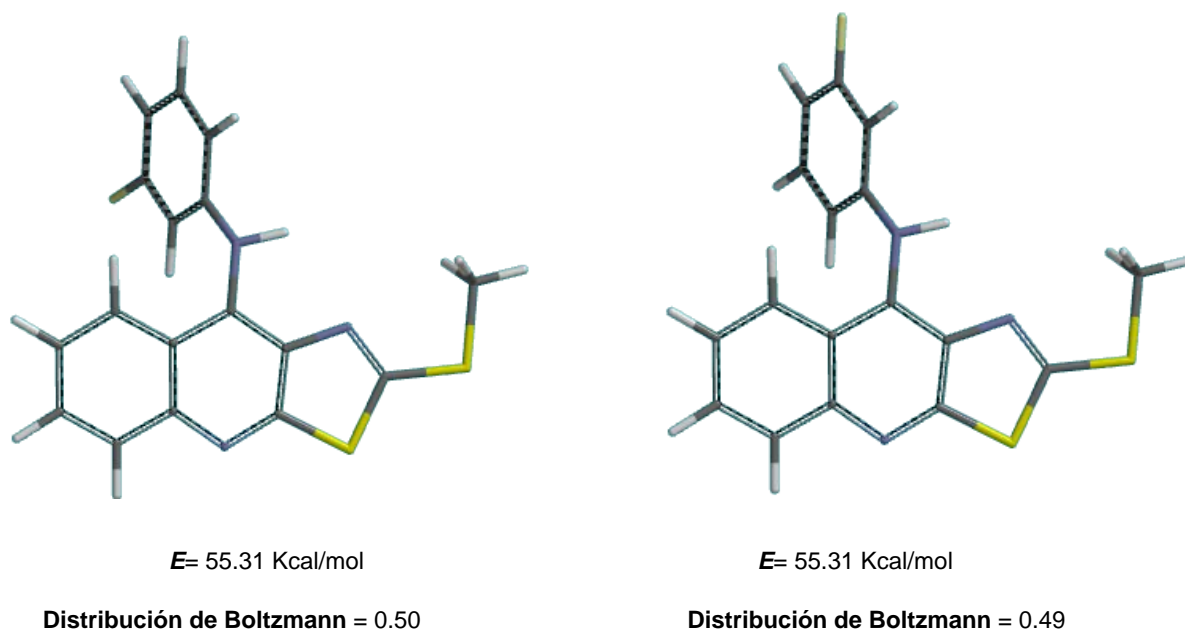
Esto concuerda con lo observado en los experimentos NOESY de los derivados de la serie **IV** donde se puede observar que existe una ligera desviación del anillo de anilina que resulta no ser significativa y que prácticamente se confirma que se encuentra ortogonal al sistema tricíclico de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Al realizar el análisis de los conformeros se detectó que para los derivados 3' sustituidos existen dos orientaciones preferidas del sustituyente. Dicho fenómeno se observó en los derivados **IVb** y **IVd** (3'-Cl y 3'-F respectivamente), ya que la energía para cada conformero es la misma y la distribución de Boltzmann prácticamente conserva el mismo valor, así para el derivado **IVb** se presentan las siguientes conformaciones:



**Figura 64.** Confórmeros de mayor abundancia del derivado **IVb**.

Para el derivado **IVd** se observa el mismo comportamiento antes descrito al obtener los siguientes datos:



**Figura 65.** Confórmeros de mayor abundancia del derivado **IVd**.

Lo anterior llevó a realizar el cálculo de los parámetros electrónicos a ambos confórmeros, para de ésta manera determinar que disposición espacial correlaciona mejor con la actividad citotóxica.

En lo que respecta a la conformación de la cadena lateral, tanto de las cadenas de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina y de las 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina presentan una conformación que hemos denominado de “escorpión” o “gancho”. Lo anterior resulta interesante ya que se ha encontrado una relación de la actividad citotóxica con esta conformación, siendo los compuestos más activos aquellos que adquieren la conformación de “escorpión”. Este hecho hace resaltar la importancia que posee la conformación adquirida por la molécula con relación a su capacidad para atravesar la membrana biológica y con esto llegar a interactuar con su diana biológica.<sup>50</sup>

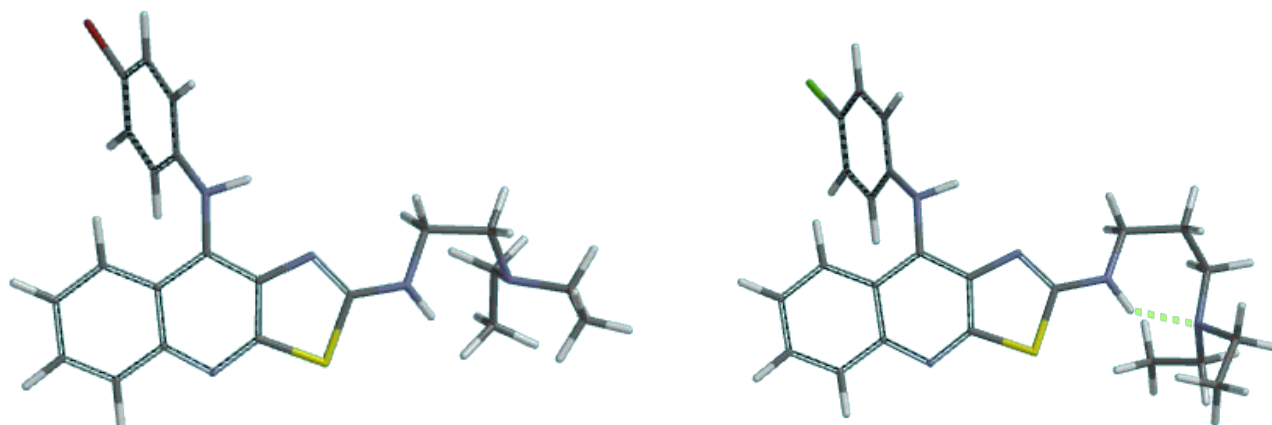


Figura 66. Conformación de la cadena lateral.

## 6.12 ANÁLISIS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA.

En algunas ocasiones y de manera simplificada, la actividad biológica de una sustancia se puede explicar en función de su interacción con su sitio de acción. Esta interacción es mediada por varios factores electrónicos, en particular aquellos de tipo no covalente, dichos factores (descriptores) se pueden correlacionar con la actividad biológica. Gracias a los avances en química computacional, se pueden calcular propiedades cuánticas y de otros tipos en un tiempo computacional relativamente corto, proporcionando nuevos descriptores moleculares que, en principio, expresan propiedades electrónicas y geométricas de la molécula y sus interacciones con la diana biológica. Dentro de los descriptores de este tipo usados en QSAR se encuentran las cargas atómicas, las energías del HOMO y el LUMO, el momento dipolar y la polarizabilidad, entre otros.<sup>53</sup>

Bajo este enfoque se realizaron estudios de modelado molecular con el fin de obtener algunos de los parámetros antes mencionados, y tomando en cuenta que ya se había descrito la existencia de una correlación entre estos parámetros y la actividad citotóxica para un gran conjunto de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.<sup>5</sup> Para el presente trabajo se retomaron 9 derivados (compuestos **IVa-c**, **VIa-c** y **VIm-o**), con el fin de generar un análisis en el que únicamente se incluyeran derivados con sustituyentes electronegativos en el anillo de anilino, además de conservar el patrón de sustitución de la posición 2 del núcleo tricíclico (2-metiltilio y 2-dietilaminoalquilamino).

Se obtuvieron los siguientes parámetros:

1. Energía de formación.
2. Energías de orbitales frontera (HOMO y LUMO).
3. Momento dipolar.
4. Volumen.
5. Área Polar Superficial (PSA).
6. Log P (Ghose-Crippen).
7. Gráficos de isopotencial del potencial molecular electrostático (PME).

### 6.12.1 Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina.

En la *Tabla 19*, se muestran los parámetros **1-7** enlistados en el punto anterior, para cada uno de los compuestos de la serie **IV** obtenidos por el método de cálculo semiempírico AM1.

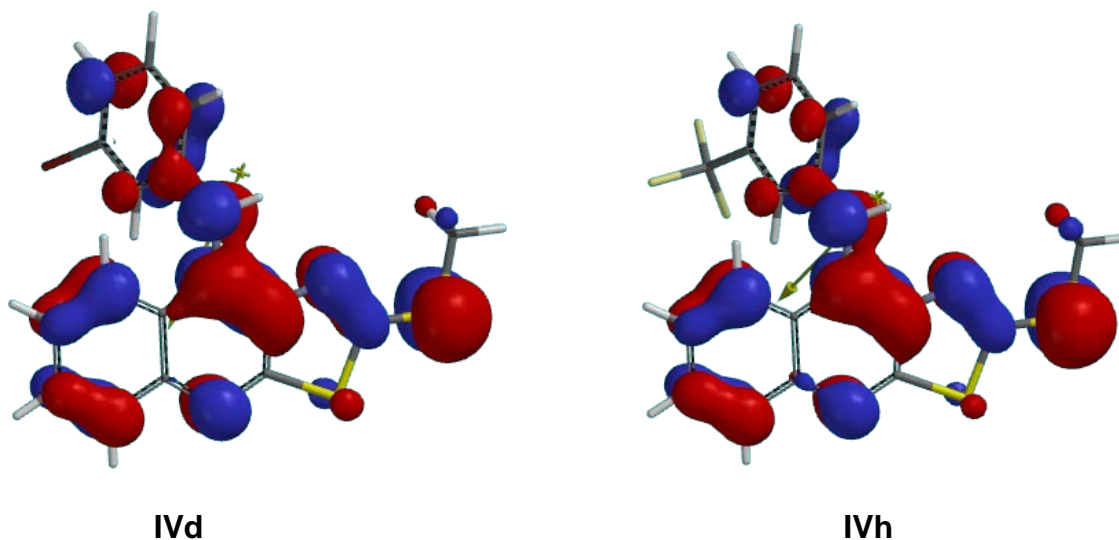
**Tabla 19.** Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.

Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose-Crippen)
IVa	114.95	-8.19	-1.10	2.60	308.94	25.49	5.18
IVb	108.19	-8.31	-1.19	2.86	322.29	25.52	5.73
IVb'	108.12	-8.33	-1.21	1.07	322.30	25.53	5.73
IVc	107.86	-8.30	-1.21	1.77	322.28	25.52	5.73
IVd	120.26	-8.31	-1.19	2.93	326.89	25.53	6.01
IVe	119.55	-8.34	-1.24	1.75	326.89	25.54	6.01
IVf	70.05	-8.34	-1.21	3.01	313.91	25.53	5.33
IVf'	69.97	-8.35	-1.23	0.75	313.91	25.52	5.33
IVg	70.07	-8.29	-1.21	1.80	313.88	25.54	5.33
IVh	-40.58	-8.44	-1.29	4.31	341.93	25.58	6.10
IVi	-41.86	-8.53	-1.38	3.14	341.97	25.57	6.10

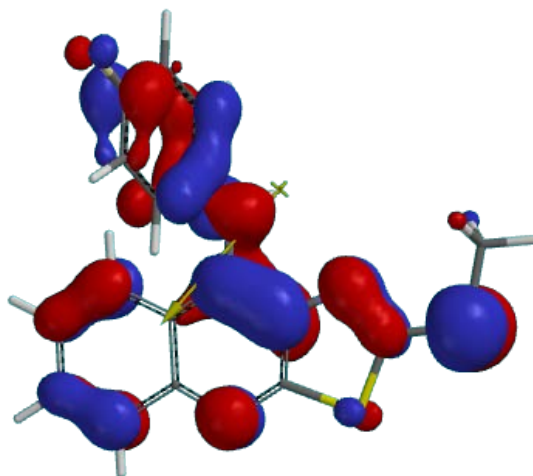
### a) Análisis de los Orbitales frontera HOMO y LUMO.

Se ha postulado la existencia de varias fuerzas estabilizadoras (van der Waals, puentes de hidrógeno, fuerzas electrostáticas, complejos de transferencia de carga e interacciones de orbitales frontera)<sup>55</sup> de los complejos formados por moléculas antineoplásicas con el ADN. En particular, se ha sugerido una interacción entre el orbital HOMO de los pares de bases del ADN con el orbital LUMO del ligante. Es por esto que se decidió estudiar lo anterior a partir de los valores energéticos y la distribución de los orbitales frontera de los compuestos sintetizados.

Los datos de la *Tabla 19* muestran que los valores de los orbitales frontera HOMO y LUMO se conservan a lo largo de toda la serie de compuestos. Al analizar los gráficos de los orbitales HOMO, se observó la localización de los mismos a lo largo del sistema tricíclico y sobre el anillo de anilina, donde el átomo de azufre de la posición 2 muestra alguna contribución (*Figura 67*). No se observan cambios significativos en la contribución de los diferentes tipos de compuestos, más bien son cambios mínimos, y los mismos están regidos por el tipo de sustituyente presente en el anillo de anilina.



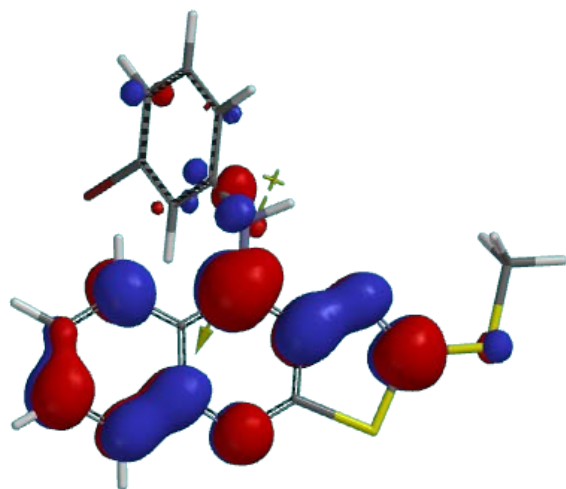




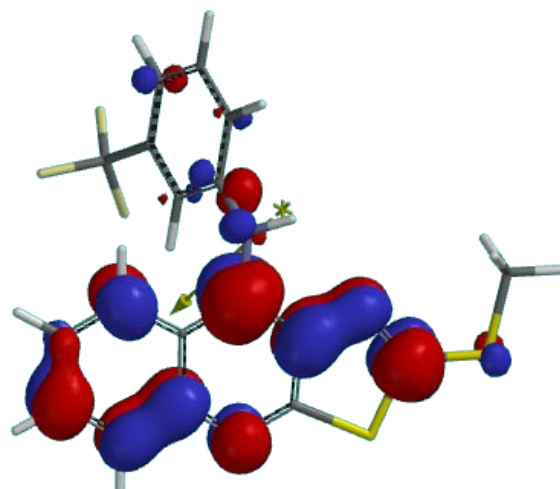
IVg

**Figura 67.** Gráficos del HOMO de los compuestos IVd, IVh y IVg.

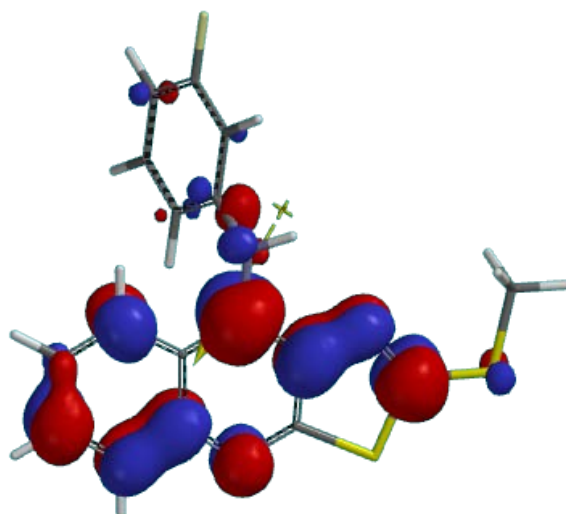
Los valores energéticos de los orbitales HOMO y LUMO están relacionados con la naturaleza del sustituyente incorporado en el anillo de anilino, puesto que se han encontrado valores menores para aquellos compuestos con grupos electroattractores<sup>51</sup> en las posiciones 3' y 4', como se muestra en la *Tabla 19*. Los orbitales LUMO, se localizan en el anillo tricíclico (*Figura 68*), a diferencia de su contraparte HOMO, no existe una contribución significativa por parte del anillo de anilino.



IVd



IVh



IVf'

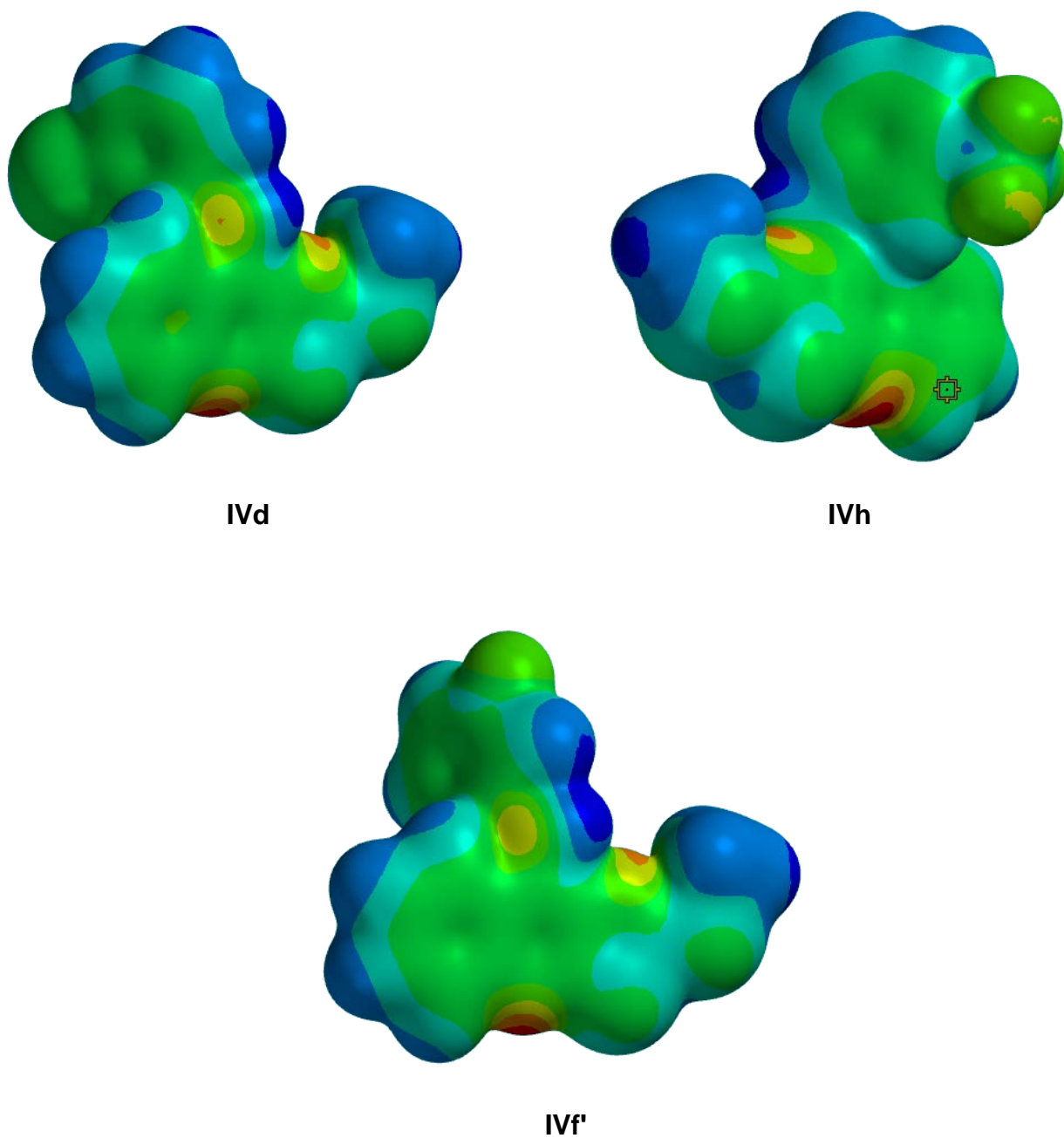
**Figura 68.** Gráficos del LUMO de los compuestos IVd, IVh y IVf'.

La localización del orbital LUMO en el núcleo tricíclico resulta importante de considerar, puesto que podría existir cierta relación entre este parámetro y la afinidad de los compuestos por el ADN. Puesto que las energías para estos orbitales (HOMO y LUMO) son negativas y se centran en el sistema tricíclico, este tipo de compuestos puede considerarse como electrófilos y, ya que los pares de bases nitrogenadas que conforman al ADN se comportan como nucleófilos, es factible que se establezcan complejos de transferencia de carga por traslape de orbitales HOMO del ADN y los orbitales LUMO de estos compuestos.<sup>51</sup> Sin embargo, a pesar de que no existe una diferencia significativa en los valores energéticos del LUMO para los derivados de la serie **IV**, si se observa un comportamiento acorde a lo antes mencionado, ya que a menor valor de LUMO, la actividad citotóxica es "mejor". Sin embargo, es imprescindible considerar otros factores para establecer una relación con la afinidad por el ADN o con su actividad citotóxica, ya que la poca diferencia en los valores no puede considerarse como único factor que explique dicha actividad.

### **b) Potencial Molecular Electrostático (PME).**

Al analizar el *PME* se detectaron zonas donde éste se restringe (zonas calientes), principalmente sobre aquellos átomos electronegativos, como lo son los nitrógenos, tanto de la quinolina como del tiazol y en menor grado los de la anilina (*Figura 69*). Estas zonas presentan variaciones acorde al tipo de sustituyente enlazado en el anillo de anilina, esto

resulta importante, puesto que estas zonas pueden dar información de los puntos en la molécula que tendrían interacción con el receptor a través de fuerzas electrostáticas.<sup>51</sup> De manera similar, se puede observar que a lo largo del sistema tricíclico no existe acumulación de carga. Una vez más este sistema puede funcionar como aceptor de electrones en interacciones de transferencia de carga.

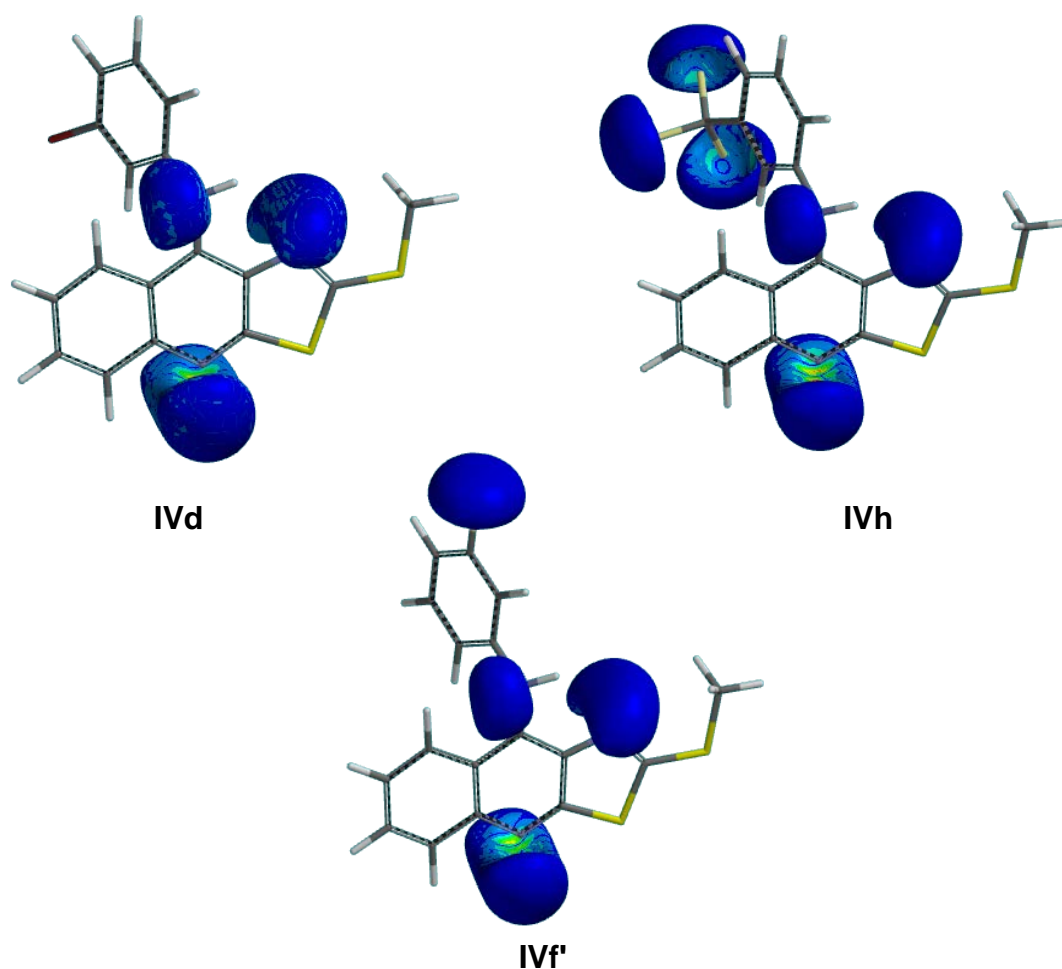


**Figura 69.** Representación gráfica del *PME* de los compuestos **IVd**, **IVh** y **IVf'**.

Los gráficos de isopotencial muestran (*Figura 70*) las zonas electronegativas presentes en las moléculas, y se puede observar que existen principalmente cuatro zonas conservadas en todos los compuestos:

- 1) Nitrógeno de la quinolina
- 2) Nitrógeno del anillo de tiazol
- 3) Nitrógeno de la posición 9
- 4) Átomo en el anillo de anilino (3' ó 4')

La importancia de estos gráficos radica en que se pueden establecer regiones de la molécula que pueden participar en posibles interacciones “de no enlace” a larga distancia con ciertas regiones complementarias del supuesto sitio receptor.

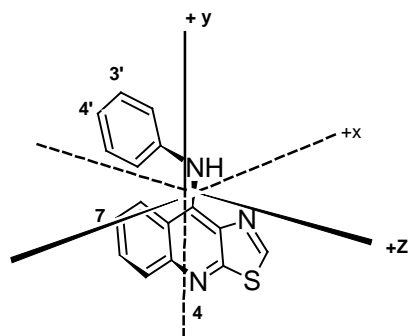


**Figura 70.** Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos **IVd**, **IVh** y **IVf'**.

### c) Magnitud y vector del momento dipolar.

El momento dipolar describe la distribución de carga en una molécula y de alguna manera muestra un resumen de los efectos electrónicos que participan en el reconocimiento molecular, sobre todo con intercaladores de ADN. Una correlación directa entre los valores del momento dipolar y la citotoxicidad fue reportada en 2009 por Loza-Mejía y col.<sup>5</sup> para derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina.

El análisis realizado por Loza-Mejía<sup>5</sup> reveló que, en general, la presencia de sustituyentes en la posición 7 del núcleo tricíclico incrementa la magnitud del momento dipolar respecto a los análogos no sustituidos. La incorporación de un grupo ciano o un átomo de cloro en el anillo de anilino aumenta la magnitud del momento dipolar, siendo mayor para los 4'-sustituidos que en los 3'-sustituidos y una tendencia opuesta se observa para los grupos metoxilo y metilo. De acuerdo a Loza-Mejía<sup>5</sup>, la dirección del vector del momento dipolar puede ser de mayor importancia, y con base en ésta dirección se agruparon los compuestos como se indica en la *Figura 71*.



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

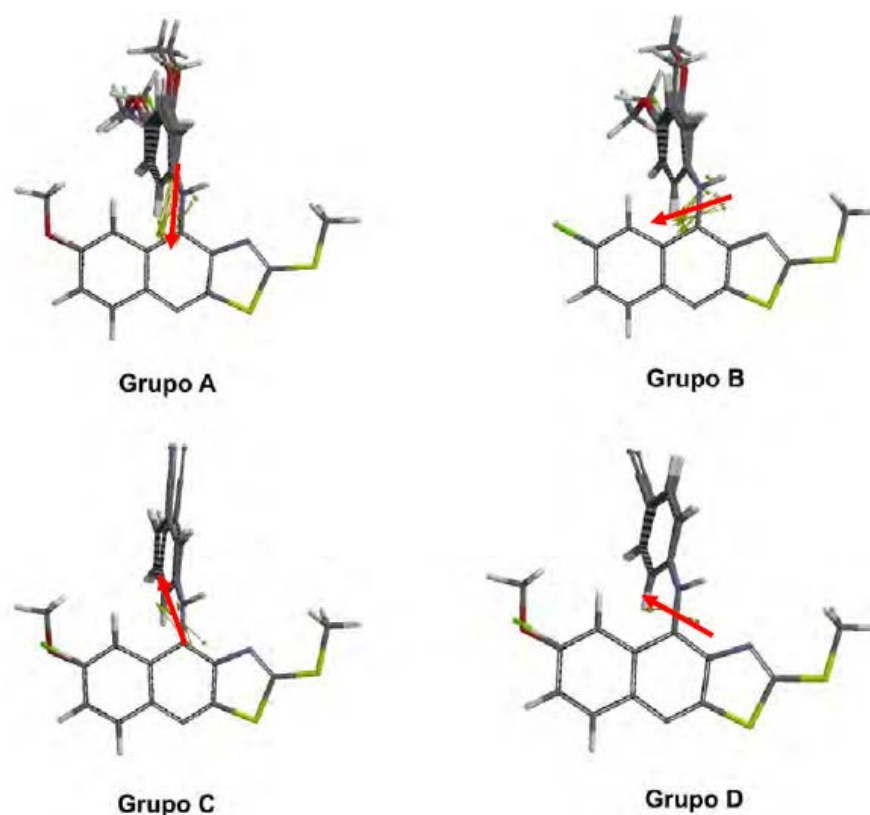
<sup>a</sup>Compuesto 7a, 7b, 7c, 7h, H1, H3 y H7

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

<sup>c</sup>Excepto 6f, F1 y F5, Cl<sub>50</sub>>80

<sup>b</sup>Excepto H4, Cl<sub>50</sub>=7.75

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



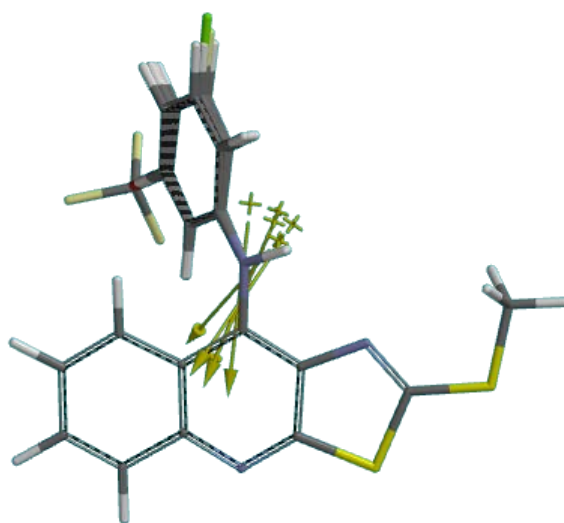
**Figura 71.** Compuestos analizados por Loza Mejía y col.<sup>5</sup> agrupados de acuerdo a la dirección del momento dipolar. Se incluye el promedio de  $Cl_{50}$  ( $\mu M$ ) para cada grupo en la línea celular HeLa.

De la información generada por Loza-Mejía<sup>5</sup> se desprende que la sustitución con grupos electroattractores en el anilino y la incorporación de un átomo de flúor o de cloro en la posición 7 causa cambios en la dirección de momento dipolar.

En el grupo A se encontraron los compuestos sin sustituyente en la posición 7 (serie H) y los derivados con 7-OMe (Serie 7). En el grupo B se encuentran los compuestos con átomo de cloro y flúor en posición 7 (Series 6 y F), en donde el vector está orientado a la posición 7, esta orientación se debe a su alta electronegatividad que polariza la densidad de carga hacia estos átomos. En los grupos C y D, el dipolo se orientó hacia el anillo de anilina, por la presencia de un grupo ciano, en posición 3' y 4', respectivamente, y la orientación del dipolo está dirigida hacia este sustituyente en cada caso. Esto se puede racionalizar como una "competencia" o "cooperatividad" entre los sustituyentes del anillo de anilina y el átomo de nitrógeno central del núcleo tricíclico; ya que, mientras los grupos electrodonadores aumentan la densidad electrónica hacia el anillo de anilina y esto aumenta la densidad en la

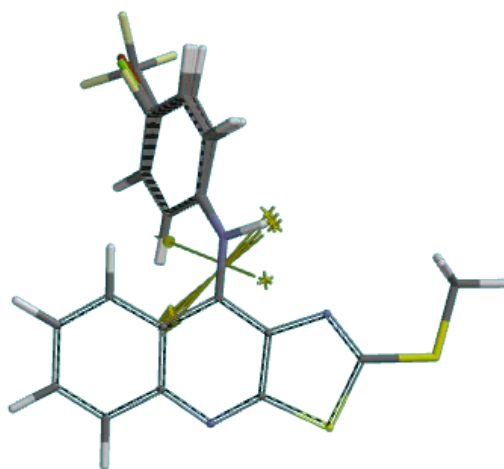
zona cercana al núcleo tricíclico, los grupos electroattractores la atraen hacia ellos, disminuyendo la densidad electrónica en la zona cercana al núcleo tricíclico.

El análisis del momento dipolar para los compuestos sintetizados reveló que el sustituyente en posición 3' es el principal factor que repercute sobre la magnitud del mismo, ya que al contener grupos electroattractores, éstos provocan un aumento del dipolo por polarización de la densidad electrónica, como se muestra en la *Figura 72* para los derivados 3' sustituidos, el vector está orientado hacia el átomo de nitrógeno de la quinolina con una ligera desviación hacia el anillo bencenoide.



**Figura 72.** Orientación del vector de momento dipolar para los derivados **IVb'**, **IVd**, **IVh** y **IVf'**.

En la *Figura 73*, el vector de los derivados 4' sustituidos muestra una desviación cargada hacia el anillo bencenoide, en vez de dirigirlo hacia el nitrógeno de la quinolina como en sus análogos 3' sustituidos. Cabe mencionar que el derivado **IVi** (4'-CF<sub>3</sub>) orienta el vector hacia el anilino y es importante señalar que es el derivado con mejor CI<sub>50</sub> para los compuestos 2-metilto sustituidos.



**Figura 73.** Orientación del vector de momento dipolar para los derivados **IVc** **IVe**, **IVg** y **IVi**.



### 6.12.2 Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

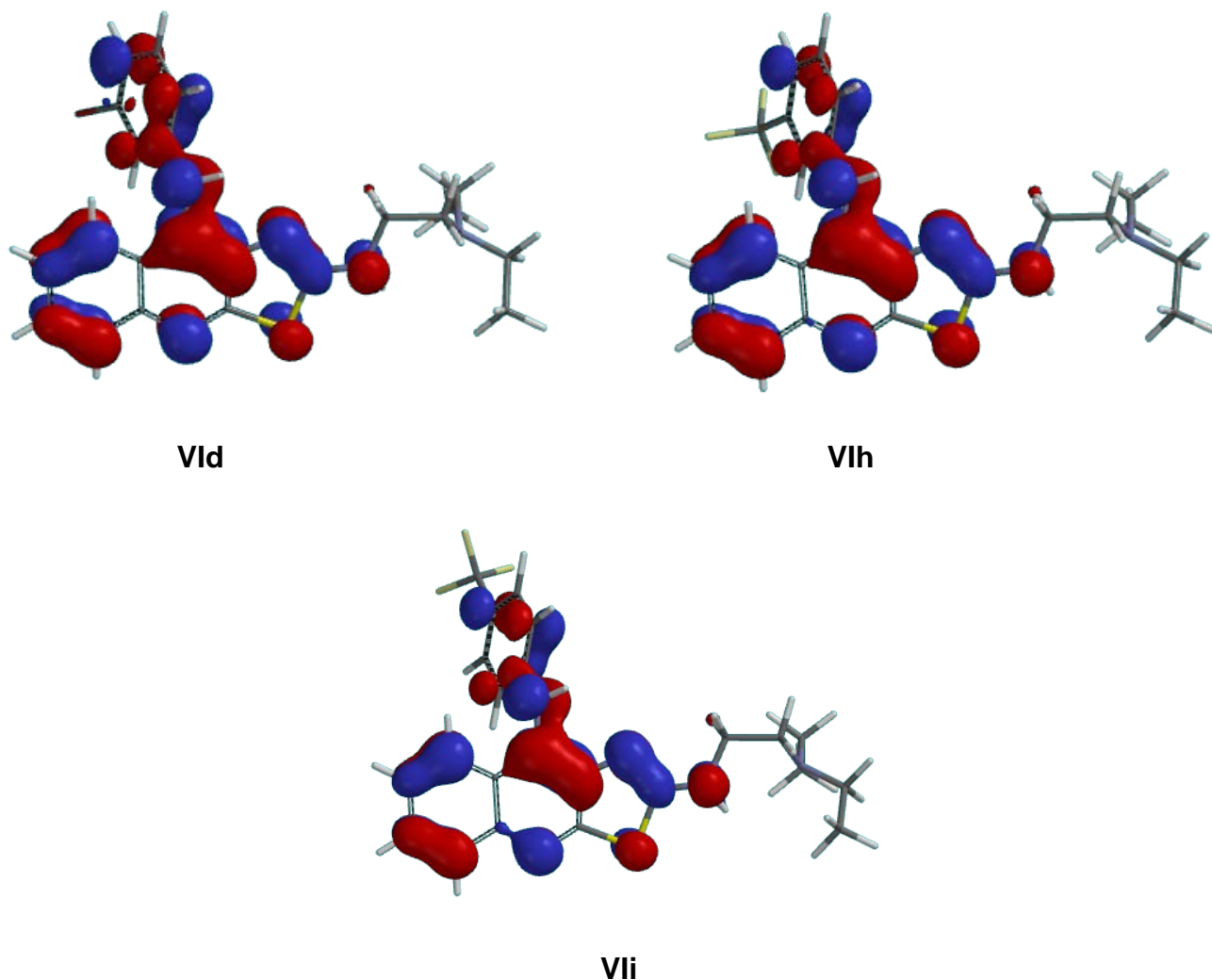
En la *Tabla 20*, se muestran los parámetros 1-7 descritos en la sección 6.12, para cada uno de los compuestos de la serie **VI** obtenidos por el método de cálculo semiempírico AM1.

**Tabla 20.** Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.

Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose-Crippen)
<b>Vla</b>	114.88	-8.11	-0.80	3.65	409.80	39.04	4.91
<b>Vlb</b>	107.96	-8.24	-0.88	4.69	423.21	39.05	5.47
<b>Vlc</b>	107.54	-8.30	-0.92	3.86	423.27	39.08	5.47
<b>Vld</b>	119.47	-8.26	-0.89	4.39	427.88	39.08	5.74
<b>Vle</b>	119.24	-8.26	-0.94	4.40	427.83	39.07	5.74
<b>Vlf</b>	69.71	-8.28	-0.90	4.50	414.89	39.07	5.07
<b>Vlg</b>	69.83	-8.21	-0.92	4.36	414.80	39.08	5.07
<b>Vlh</b>	-40.95	-8.39	-0.98	5.75	442.93	39.09	5.83
<b>Vli</b>	-42.48	-8.46	-1.06	5.14	442.92	39.08	5.83

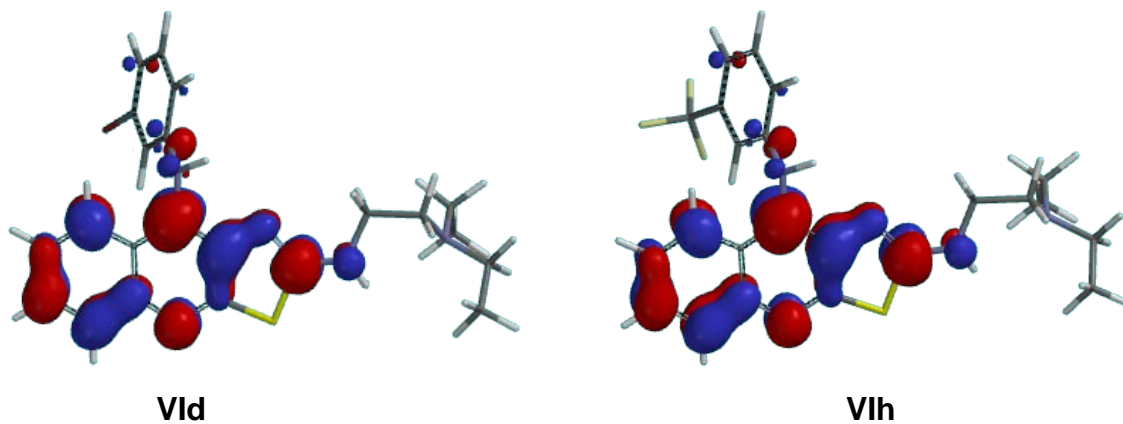
#### a) Análisis de los Orbitales frontera HOMO y LUMO.

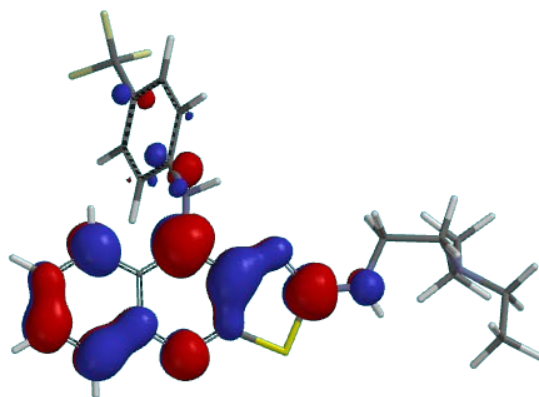
Los datos recopilados en la *Tabla 20* muestran que no existen variaciones significativas en los valores energéticos de los orbitales frontera HOMO y LUMO, sin embargo, si se puede apreciar una ligera tendencia a conservar los valores negativos, ya que los valores del orbital LUMO disminuyen a medida que el sustituyente aumenta su carácter electronegativo y este comportamiento se presenta en los derivados que muestran mejor actividad citotóxica.



**Figura 74.** Gráficos del HOMO de los compuestos **VI d**, **VI h** y **VI i**.

Para los orbitales LUMO, el comportamiento es similar que en sus homólogos 2-metilto sustituidos (serie **IV**) ya que también los orbitales se localizan en el anillo tricíclico, y no existe una marcada contribución por parte del anillo de anilino (*Figura 75*).





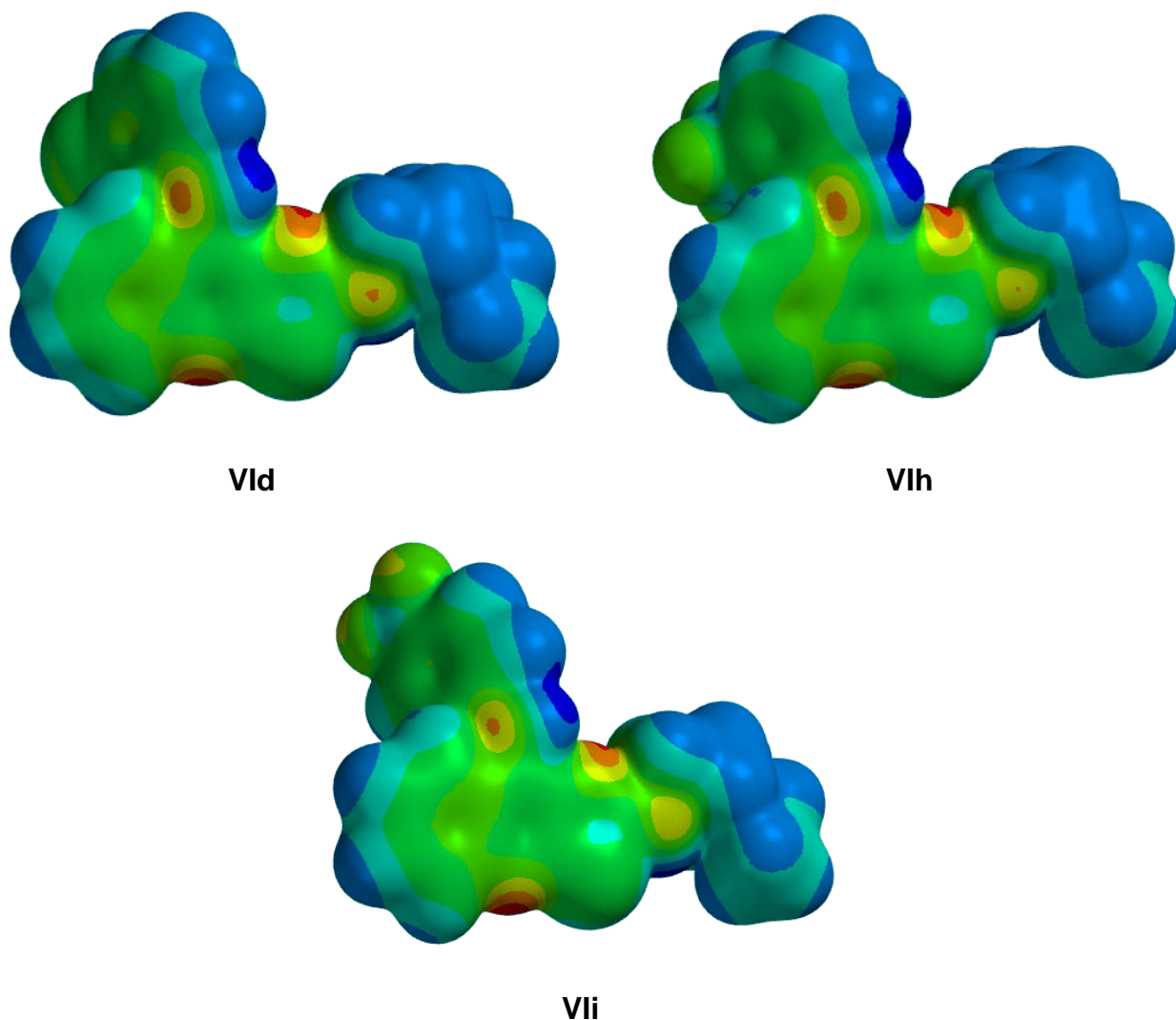
VII

**Figura 75.** Gráficos del LUMO de los compuestos **VId**, **VIh** y **VII**.

La ubicación del orbital LUMO sobre el sistema tricíclico brinda información sobre el probable mecanismo de acción de estas sustancias, dado que se ha reportado que dicho orbital interactúa con el ADN y esto explica el mecanismo de acción de muchas sustancias citotóxicas. Aunque, es importante mencionar que la sola presencia del orbital no es condición necesaria para que una sustancia sea citotóxica sino que debe ser un sistema policíclico, al menos tres anillos aromáticos fusionados, que permita la formación de complejos de transferencia de carga o traslape de orbitales, además de otros requerimientos estructurales.

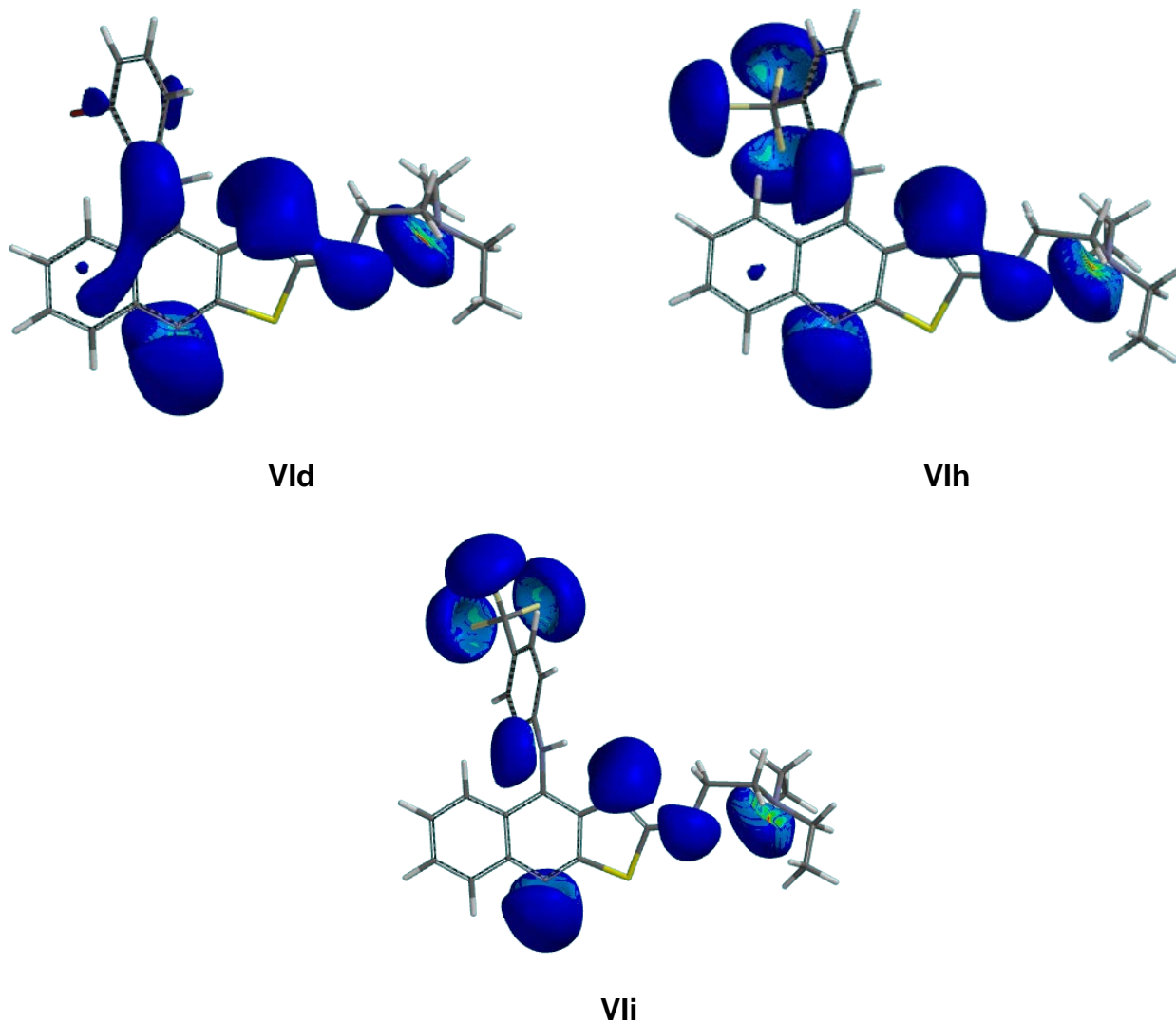
#### ***b) Potencial Molecular Electrostático (PME).***

Los mapas de *PME* muestran, como se ha venido indicando, las zonas “calientes” de la molécula localizadas sobre átomos electronegativos, y es de resaltar el ligero aumento de la concentración electrónica en la zona bencenoide para estos derivados (*Figura 76*), lo que puede ser consecuencia de la distribución electrónica que ocurre por la incorporación de átomos altamente electronegativos en el anillo de anilino.



**Figura 76.** Representación gráfica del *PME* de los compuestos **VId**, **VIh** y **VIi**.

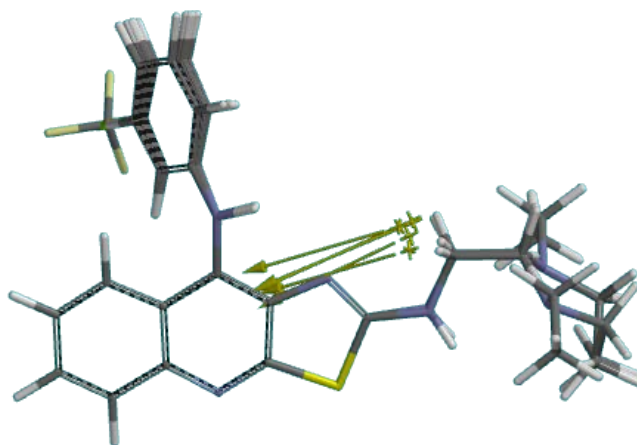
El isotopotencial mantiene una íntima relación con las posibles zonas importantes para la interacciones electrostáticas entre ligando-receptor. Para las moléculas analizadas su distribución se ve afectada aparentemente por el volumen del sustituyente en el anillo de anilino, (*Figura 77*), manteniendo las tendencias previamente descritas en la literatura<sup>51</sup> ya que se sabe que los grupos electroattractores polarizan la densidad de carga.<sup>51</sup>



**Figura 77.** Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos **VIId**, **VIh** y **VIi**.

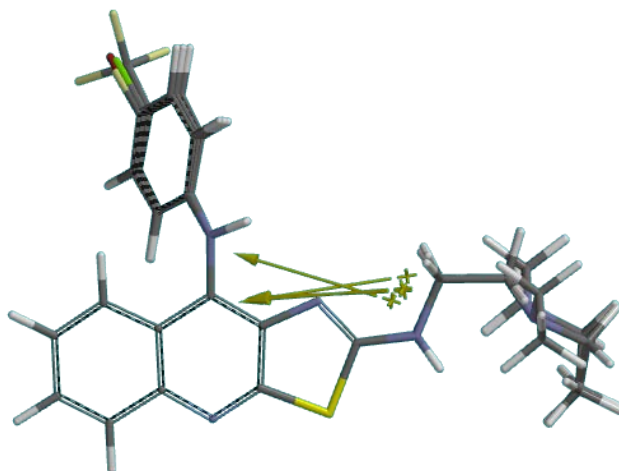
**c) Magnitud y vector del momento dipolar.**

Al parecer, de entre todos los parámetros obtenidos mediante el modelado molecular, la orientación del vector de momento dipolar parece ser el que mejor correlaciona con la actividad citotóxica, puesto que para los derivados 3' sustituidos a mayor magnitud mayor actividad. Además, a diferencia de sus análogos 2-metilthio sustituidos, el momento dipolar se encuentra orientado hacia el anillo bencenoide en todos los casos (*Figura 78*).



**Figura 78.** Orientación del vector de momento dipolar para los derivados **Vla**, **Vlb**, **Vld**, **Vlf** y **Vlh**.

Como se muestra en la *Figura 79*, para los derivados 4' sustituidos el vector muestra una ligera desviación hacia el anillo bencenoide, esta misma desviación se observa para los derivados 3' sustituidos, sin embargo, resalta la orientación del momento dipolar que muestra el derivado **Vli** (4'-CF<sub>3</sub>) (*Figura 79*) que orienta el vector hacia el anillo de anilino y es importante señalar que es el derivado con mejor Cl<sub>50</sub> para los compuestos 2-dietilaminoetilamino sustituidos.



**Figura 79.** Orientación del vector de momento dipolar para los derivados **Vlc**, **Vle**, **Vlg** y **Vli**.

### 6.12.3 Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

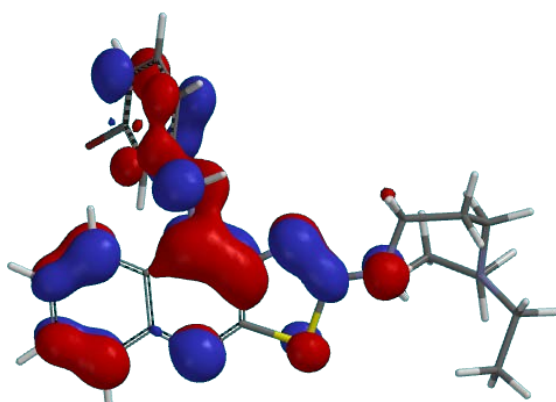
En la *Tabla 21*, se muestran los parámetros **1-7** descritos en la sección **6.12**, para cada uno de los compuestos de la serie **VI** obtenidos por el método de cálculo semiempírico AM1.

**Tabla 21.** Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.

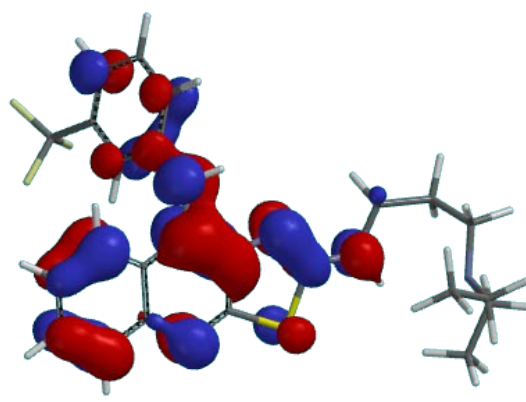
Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose-Crippen)
VIm	108.89	-8.08	-0.76	4.18	428.07	36.75	5.19
VIn	101.90	-8.21	-0.84	4.65	441.46	36.78	5.75
VIo	101.92	-8.13	-0.84	4.44	441.19	36.49	5.75
VIp	114.04	-8.21	-0.83	5.28	446.08	36.68	6.02
Vlq	113.18	-8.23	-0.89	4.48	446.07	36.75	6.02
Vlr	63.80	-8.21	-0.84	5.45	433.06	36.72	5.35
Vls	63.79	-8.18	-0.86	4.46	433.05	36.75	5.35
Vlt	-47.12	-8.33	-0.92	5.92	461.16	36.78	6.11
Vlu	-48.52	-8.41	-1.01	5.69	461.10	36.72	6.11

**a) Análisis de los Orbitales frontera HOMO y LUMO.**

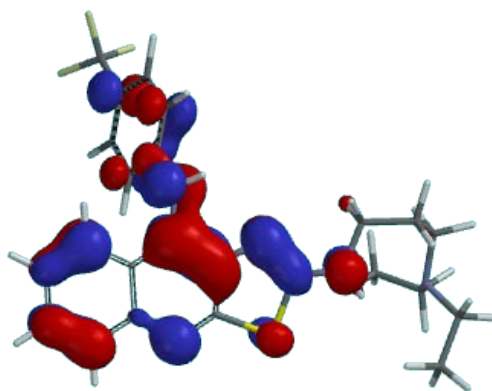
Para los derivados de la serie **VIm-u**, las energías negativas para el orbital LUMO de las moléculas se mantienen, y siguen el mismo comportamiento que las series anteriores (**IV** y **Vla-i**) de esta manera pueden ser consideradas como electrófilos.



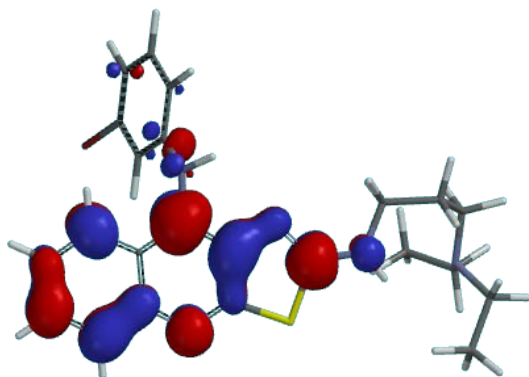
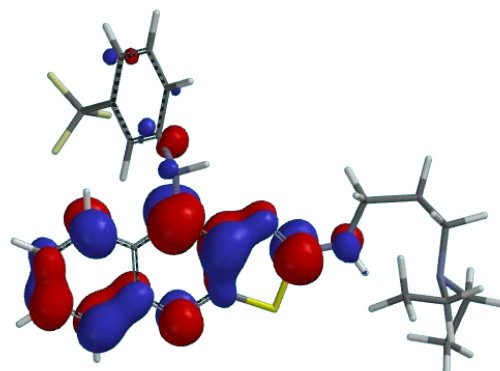
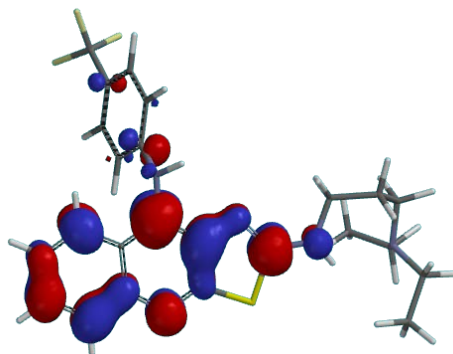
VIp



Vlt

**Vlu****Figura 80.** Gráficos del HOMO de los compuestos **Vlp**, **Vlt** y **Vlu**.

Respecto al orbital HOMO (*Figura 80*), de igual manera se observa una distribución asimétrica a lo largo del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y en este caso la distribución también se encuentra localizada sobre el anillo de anilina de la posición 9.

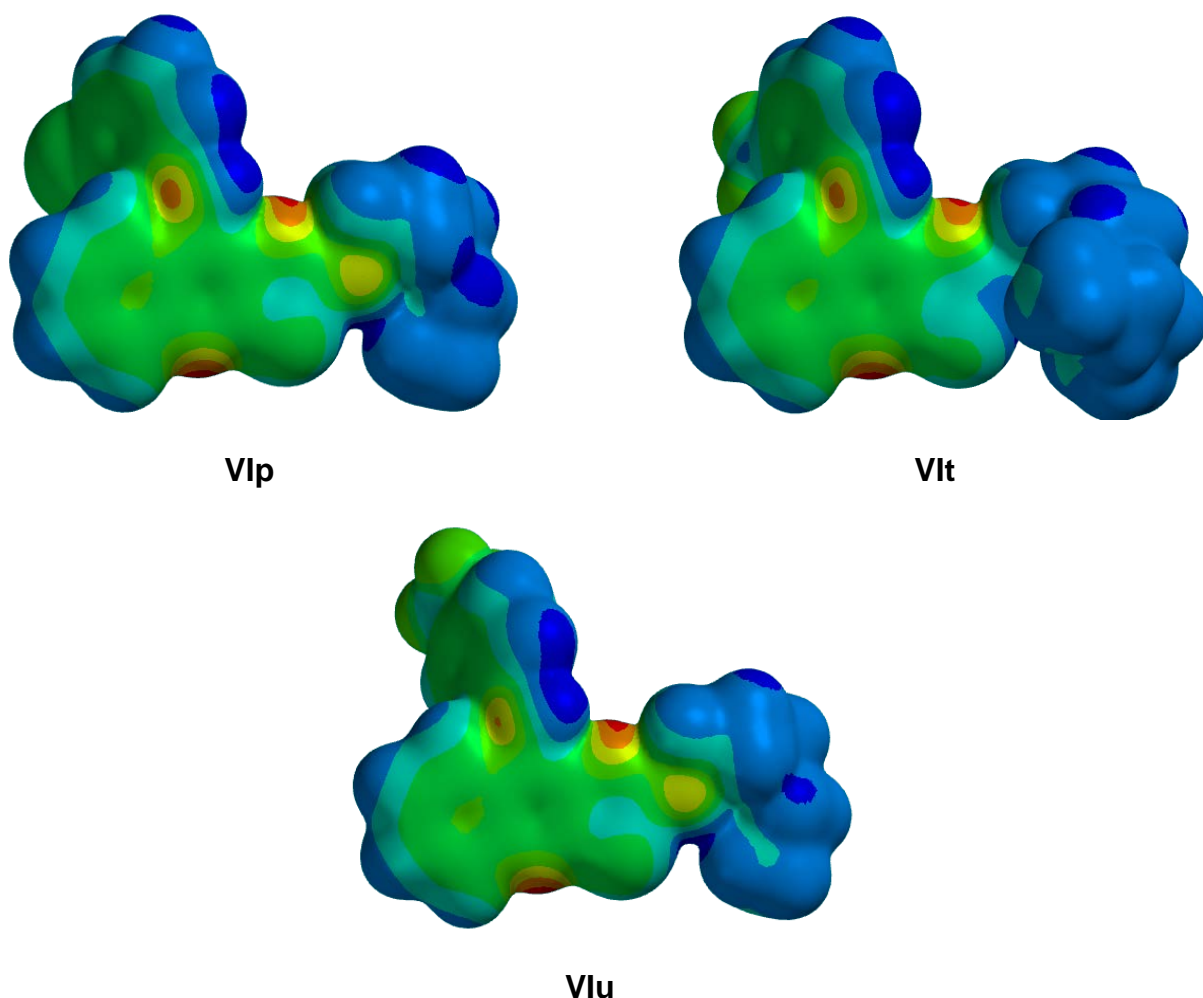
**Vlp****Vlt****Vlu****Figura 81.** Gráficos del LUMO de los compuestos **Vlp**, **Vlt** y **Vlu**.



La distribución de los orbitales del LUMO (*Figura 81*), se encuentra centrada a lo largo del triciclo principalmente y puede observarse que resulta simétrica.

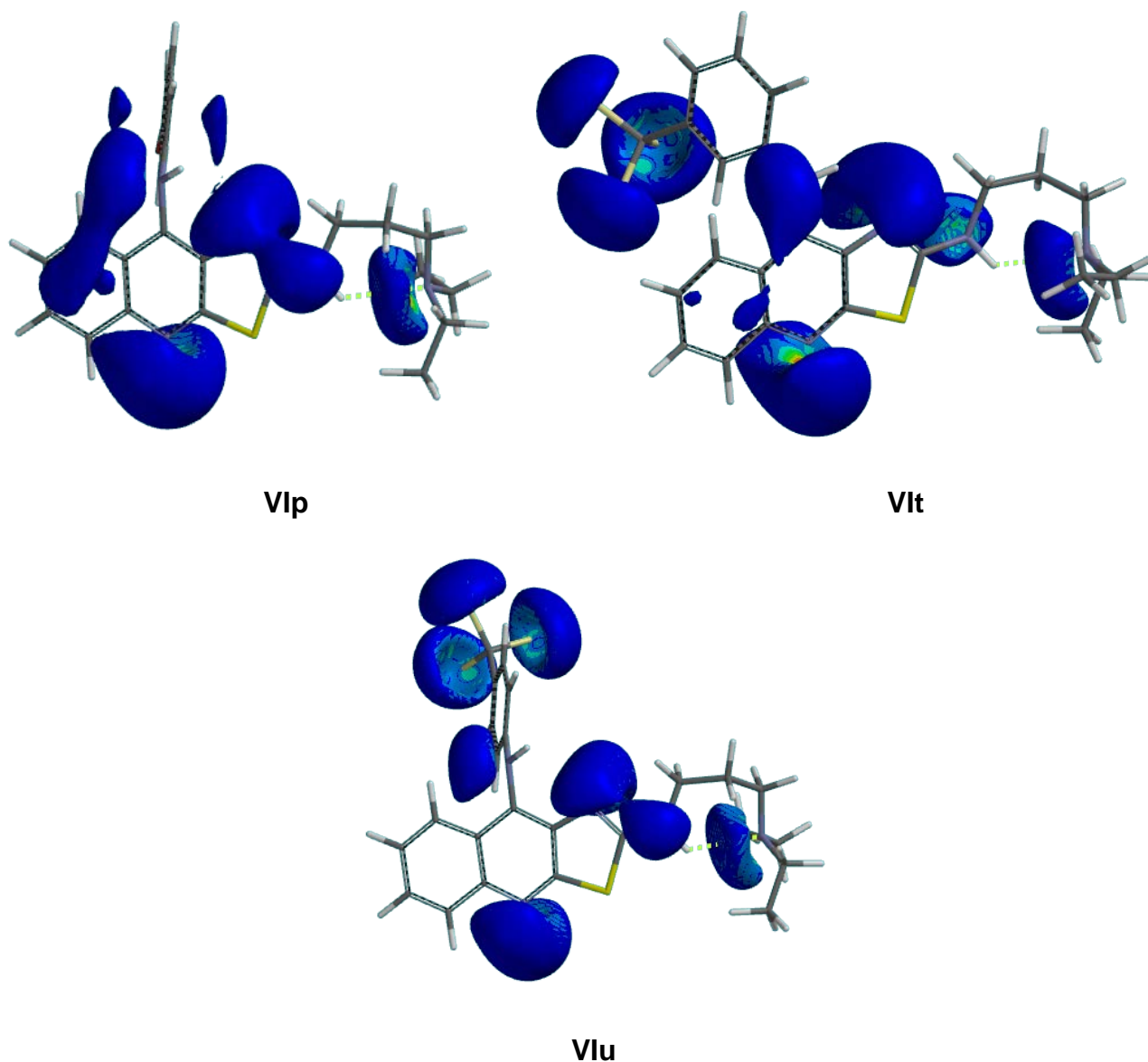
**b) Potencial Molecular Electrostático (PME).**

Los estudios realizados por Medhi y col.<sup>50</sup> sugieren que aunque la cadena lateral es importante para determinar la selectividad de los compuestos por ciertas secuencias del ADN, variaciones en el *PME* pueden afectar la afinidad. En general, se ha observado que las zonas de bajo potencial favorecen la interacción con el ADN. Una vez más los complejos de transferencia de carga juegan un papel importante en dichas interacciones. Los compuestos analizados poseen sus zonas de bajo potencial concentradas a lo largo del sistema tricíclico, en la zona plana de la molécula, con ligeras concentraciones sobre los elementos más electronegativos resultando esenciales dichas zonas para formar interacciones que establezcan la unión ligando-ADN (*Figura 82*).



**Figura 82.** Representación gráfica del *PME* de los compuestos **Vlp**, **Vlt** y **Vlu**.

La distribución de la densidad de carga en los mapas de isopotencial molecular muestra la presencia de cuatro lóbulos principales a lo largo del triciclo, concentrados en el átomo de nitrógeno central; el nitrógeno del anillo de tiazol, el nitrógeno del anillo de anilino y los nitrógenos de las cadenas laterales. Respecto al resto de las zonas de potencial, éstas se encuentran localizadas en los demás átomos electronegativos, de acuerdo al sustituyente (*Figura 83*).

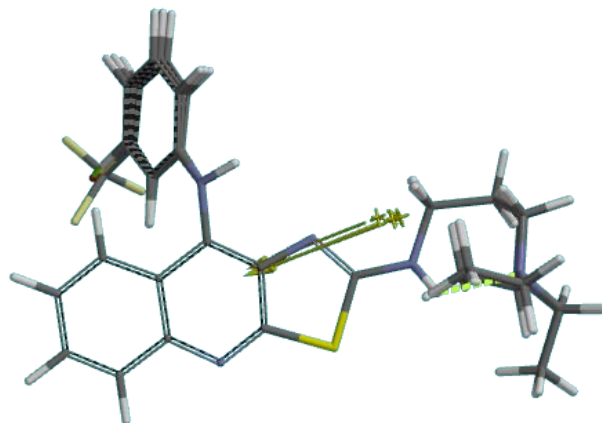


**Figura 83.** Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos **Vlp**, **Vlt** y **Vlu**.

Un aspecto notable y que se ha reportado en trabajos previos<sup>50</sup>, es la formación de un puente intramolecular en la cadena de tres átomos de carbono, y esta conformación aparentemente favorece la actividad citotóxica.

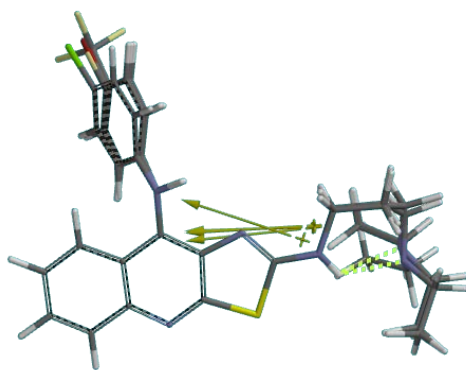
### c) Magnitud y vector del momento dipolar.

Para los derivados de la serie **VI** que presentan el patrón de sustitución 3' en el anillo de anilino, la magnitud del momento dipolar aumenta a medida que se incrementa la electronegatividad del sustituyente, y la orientación del vector en todos los casos apunta hacia la parte bencenoide del núcleo tricíclico (*Figura 84*). Cabe mencionar que este comportamiento correlaciona con la actividad citotóxica, de tal manera que esta serie de derivados resulta ser la más activa en las líneas celulares ensayadas.



**Figura 84.** Orientación del vector de momento dipolar para los derivados **VIm, VIn, VIp, VIr** y **VIt**.

En la *Figura 85* se observa que para los derivados 4' sustituidos el vector muestra una ligera desviación hacia el anillo bencenoide, esta desviación también se observa para los derivados 3' sustituidos mencionados anteriormente, sin embargo, sobresale la desviación del momento dipolar que muestra el derivado **Vlu**, ya que el vector resultante se orienta hacia el anillo de anilino (*Figura 85*) y es importante señalar que este fenómeno correlaciona con una mejor  $Cl_{50}$  para éste tipo de derivados.



**Figura 85.** Orientación del vector de momento dipolar para los derivados **Vlo, Vliq, Vls** y **Vlu**.

**6.12.4 Análisis de estructura electrónica de los derivados con átomo de cloro en posición 9;  $\alpha$ ) 9-cloro-2-metiltio, 9-cloro-7-fluoro-2-metiltio y 7,9-dicloro-2-metiltiotiazolo[5,4-*b*]quinolina y sus correspondientes análogos  $\beta$ ) 2-*N,N*-dietilaminoetilamino y  $\gamma$ ) 2-*N,N*-dietilaminopropilamino.**

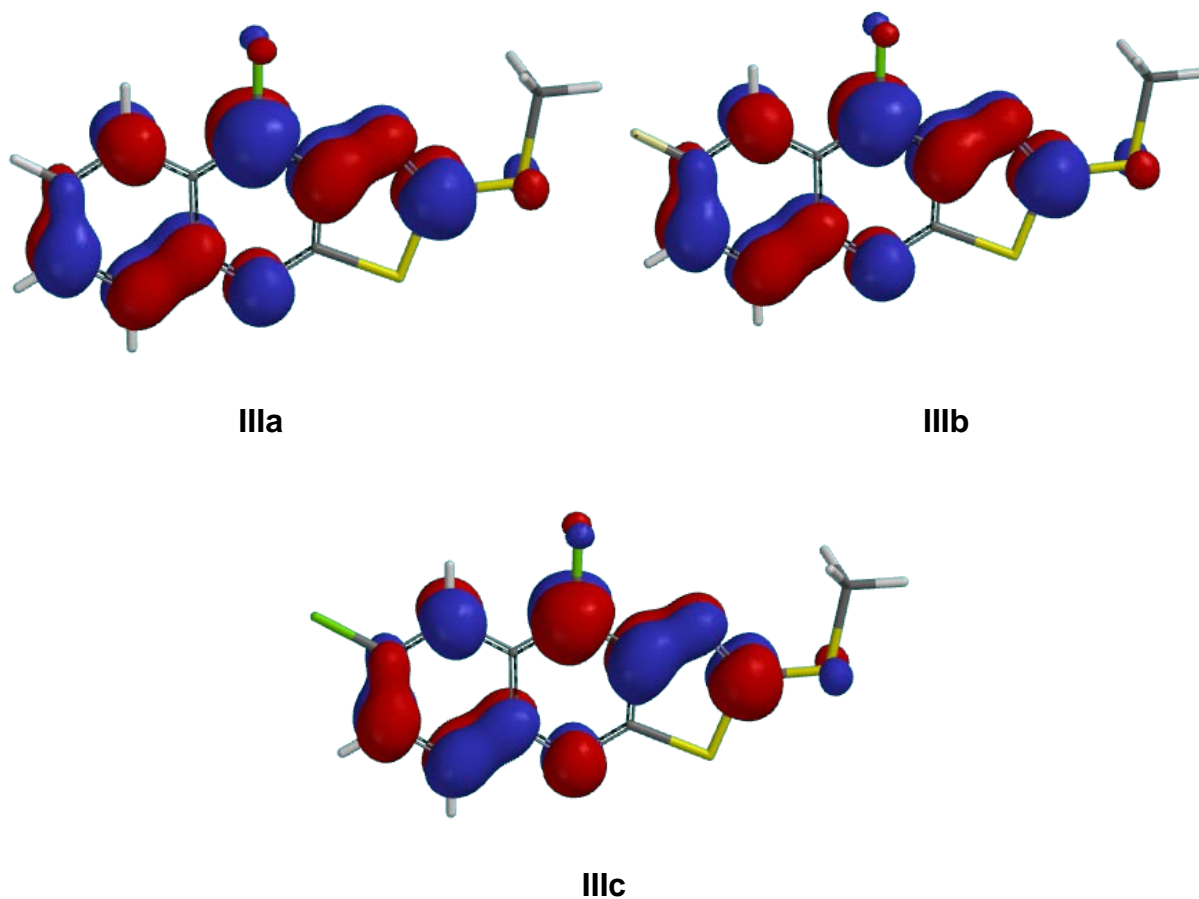
En la *Tabla 22*, se muestran los parámetros 1-7 descritos en la sección 6.12, para cada uno de los compuestos de la serie **IIIa-c**, **VIj-l** y **VIv-x** obtenidos por el método de cálculo semiempírico AM1.

**Tabla 22.** Descriptores moleculares calculados mediante el método semiempírico AM1 para los compuestos analizados.

Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose-Crippen)
<b>IIIa</b>	75.79	-8.58	-1.27	1.05	227.02	14.87	4.78
<b>IIIb</b>	31.35	-8.71	-1.44	1.66	231.87	14.86	4.94
<b>IIIc</b>	69.32	-8.69	-1.42	1.45	240.25	14.87	5.34
<b>VIj</b>	75.41	-8.51	-0.92	2.88	327.72	28.35	4.51
<b>VIk</b>	30.76	-8.65	-1.10	4.54	332.60	28.30	4.67
<b>VII</b>	68.78	-8.64	-1.08	4.26	341.00	28.30	5.07
<b>VIv</b>	69.45	-8.44	-0.87	3.48	345.90	25.96	4.79
<b>VIw</b>	24.74	-8.59	-1.04	5.24	350.80	25.90	4.95
<b>VIx</b>	62.77	-8.57	-1.03	4.95	359.24	25.92	5.35

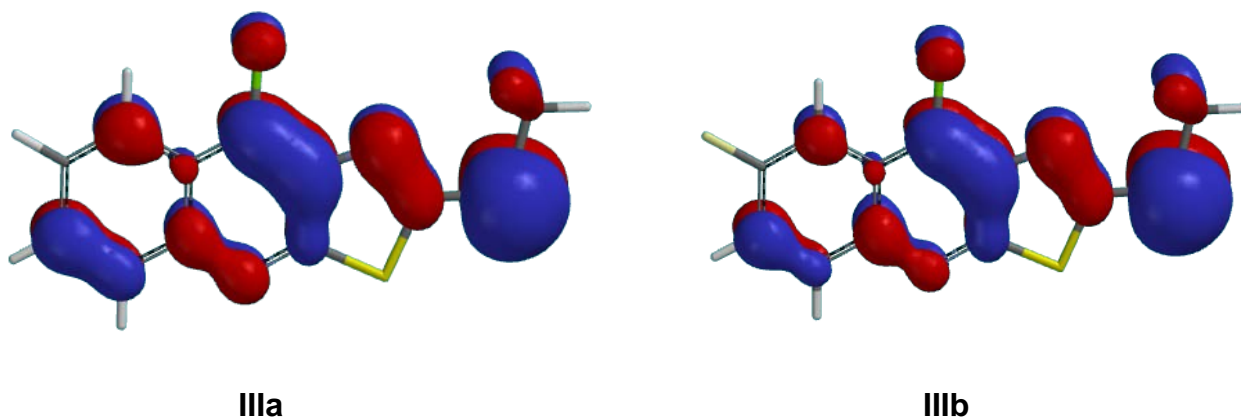
**a) Análisis de los Orbitales frontera HOMO y LUMO.**

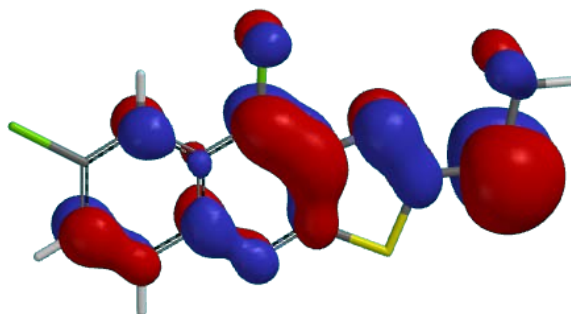
Para los derivados de la serie **IIIa-c** que son intermediarios clave para las síntesis de todas las series antes descritas, se mantienen las energías negativas para el orbital LUMO, lo que corrobora al no tener anilino en posición nueve, que conservan su naturaleza electrónica y pueden ser considerados como electrófilos.



**Figura 86.** Gráficos del HOMO de los compuestos **IIIa**, **IIIb** y **IIIc**.

Respecto al orbital HOMO (*Figura 86*), como se observa para todos los derivados, existe una distribución simétrica a lo largo del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y es evidente que la ausencia del anillo de anilino no modifica la distribución del orbital HOMO sobre el núcleo tricíclico.

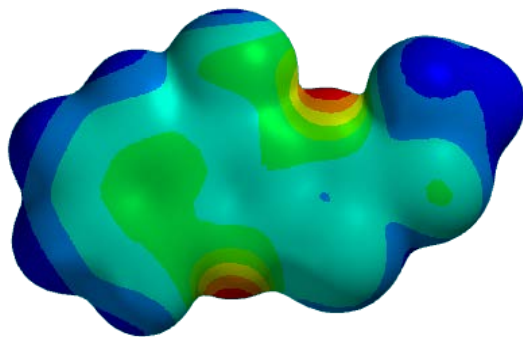
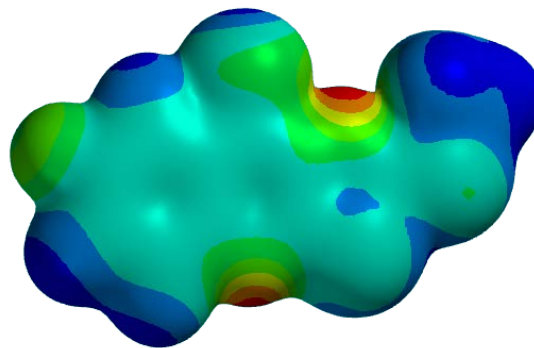


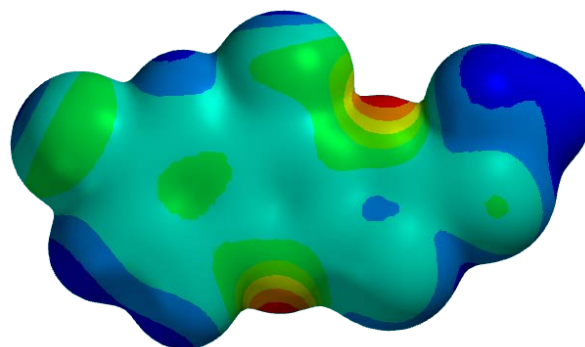
**IIIc****Figura 87.** Gráficos del LUMO de los compuestos **IIIa**, **IIIb** y **IIIc**.

La distribución de los orbitales del LUMO (*Figura 87*), se encuentra centrada a lo largo del triciclo principalmente y puede verse que resulta simétrica.

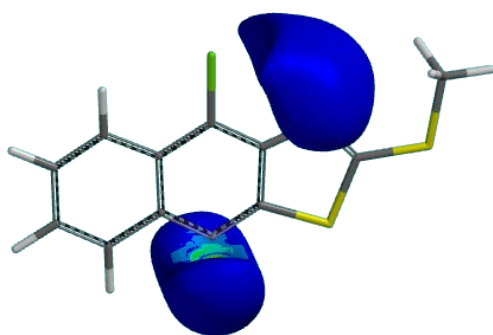
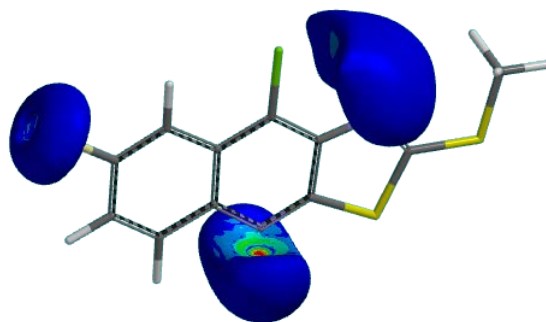
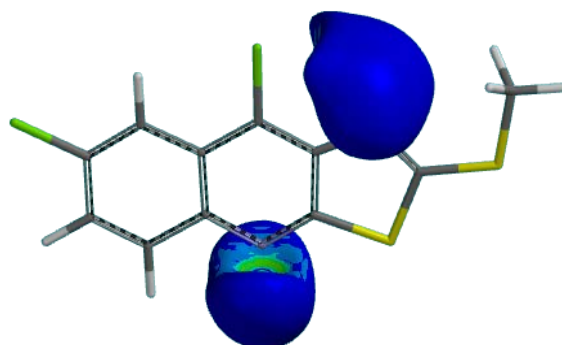
**b) Potencial Molecular Electrostático(PME).**

Como se describió anteriormente, los compuestos analizados poseen zonas de bajo potencial concentradas a lo largo del sistema tricíclico, en la zona plana de la molécula, con ligeras concentraciones sobre los elementos más electronegativos. Como puede observarse en la *Figura 88* cuando se incorpora un átomo en la posición 7 del núcleo tricíclico los derivados de la serie **IIIa-c** presentan un potencial aún más bajo. Es evidente que al tener átomo de cloro en posición 9 en lugar de anilino este comportamiento se favorece. Es importante señalar que los derivados **IIIa-c** no presentaron actividad citotóxica, lo que refuerza la hipótesis de que la cadena lateral es la que favorece las interacciones con el ligando.

**IIIa****IIIb**

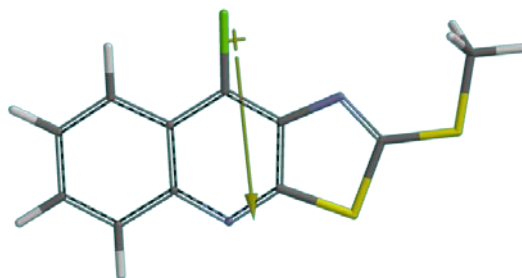
**IIIc****Figura 88.** Representación gráfica del *PME* de los compuestos **IIIa**, **IIIb** y **IIIc**.

La distribución de la densidad de carga en los mapas de isopotencial molecular muestra dos lóbulos principales a lo largo del triciclo, concentrados en el átomo de nitrógeno central; el nitrógeno del anillo de tiazol y resalta el comportamiento del derivado **IIIb** con átomo de flúor, ya que también presenta un lóbulo en dicho átomo.

**IIIa****IIIb****IIIc****Figura 89.** Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos **IIIa**, **IIIb** y **IIIc**.

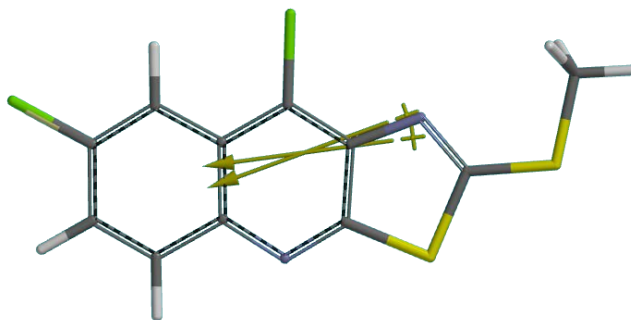
### c) Magnitud y vector del momento dipolar.

Para éste tipo de derivados la magnitud y la orientación del momento dipolar aparentemente correlaciona con la actividad citotóxica, y destaca que ésta serie es inactiva en el panel de líneas celulares ensayadas, y como se muestra en la *Figura 90* el compuesto **IIIa** orienta su vector hacia el nitrógeno de la quinolina.



**Figura 90.** Orientación del vector de momento dipolar para el derivado **IIIa**.

En la *Tabla 22* se observa que para los derivados **IIIa-c** no existe diferencia significativa en la magnitud del momento dipolar. Sin embargo, para los derivados **IIIb-c** la orientación del vector muestra una ligera desviación hacia el anillo bencenoide y ambos derivados no presentaron actividad biológica, lo que pone de manifiesto que la correlación es sólo con la magnitud y aparentemente no con la orientación.



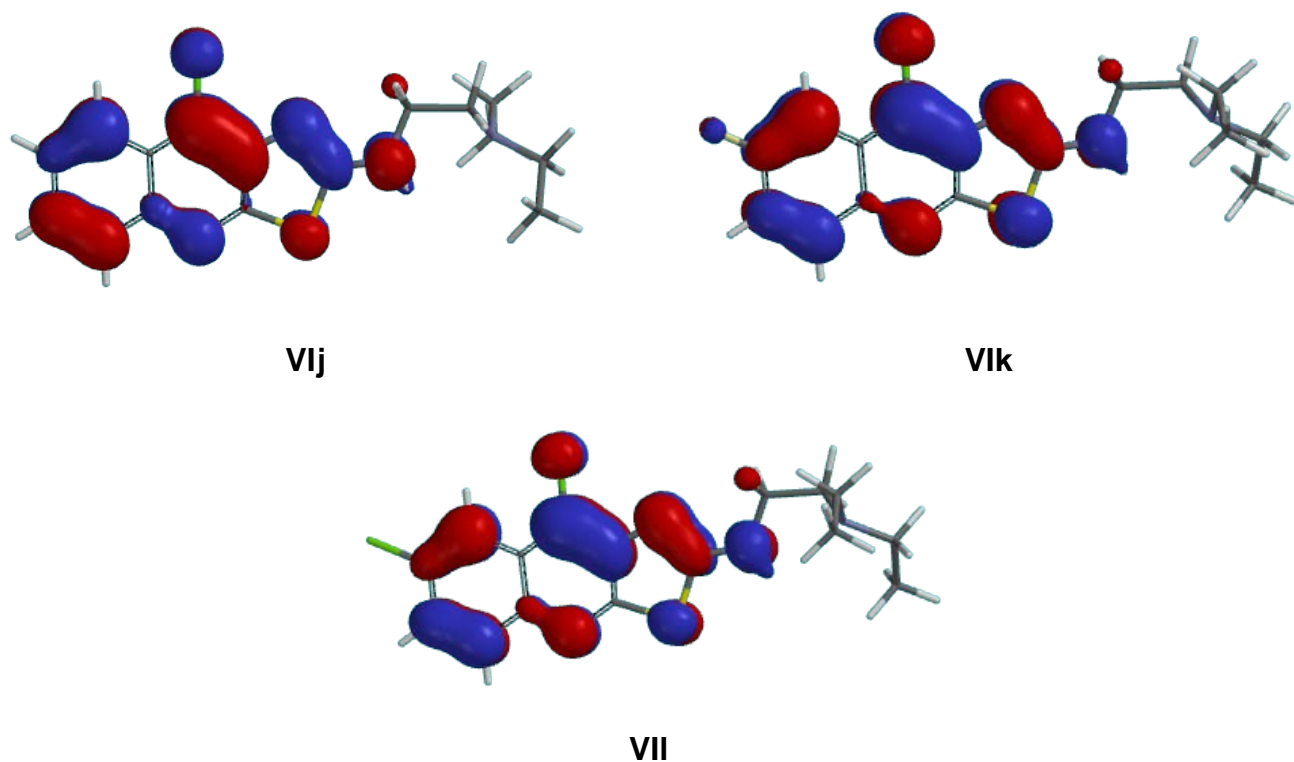
**Figura 91.** Orientación del vector de momento dipolar para los derivados **IIIb** y **IIIc**.

### β) 2-*N,N*-dietilaminoetilamino

#### a) Análisis de los Orbitales frontera HOMO y LUMO.

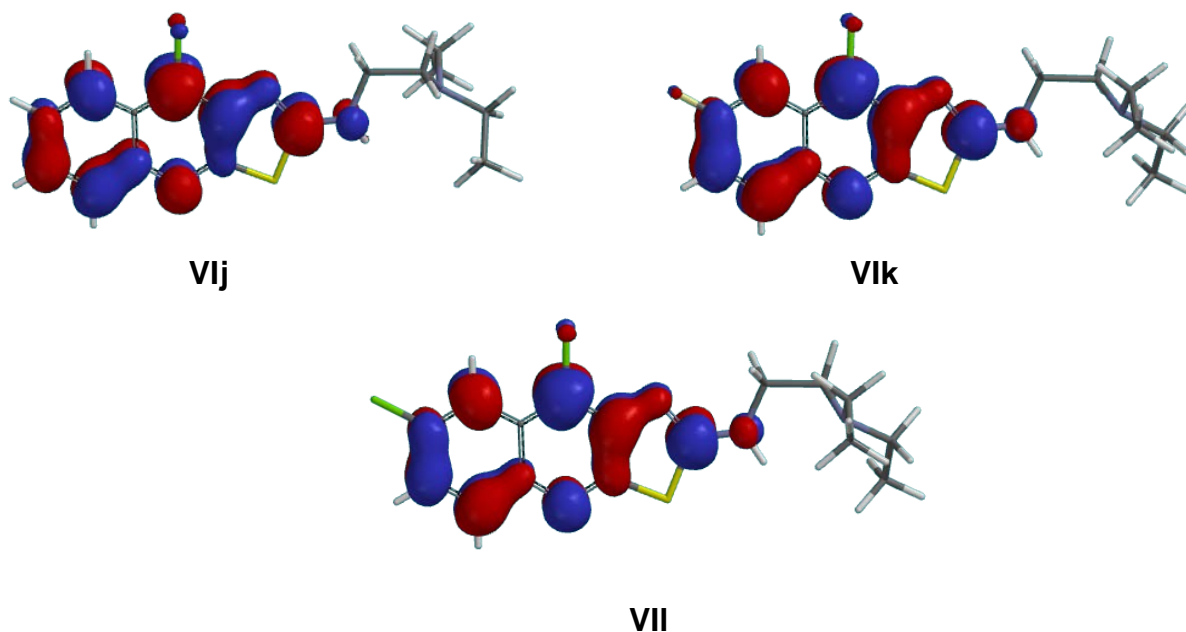
Para los derivados de la serie **VIj-I** se observa que conservan las energías negativas para el orbital LUMO, en menor magnitud que sus análogos 2-metiltio sustituidos, sin embargo dichos valores hacen que ésta serie pueda ser considerada como electrófila.





**Figura 92.** Gráficos del HOMO de los compuestos **VIj**, **VIk** y **VII**.

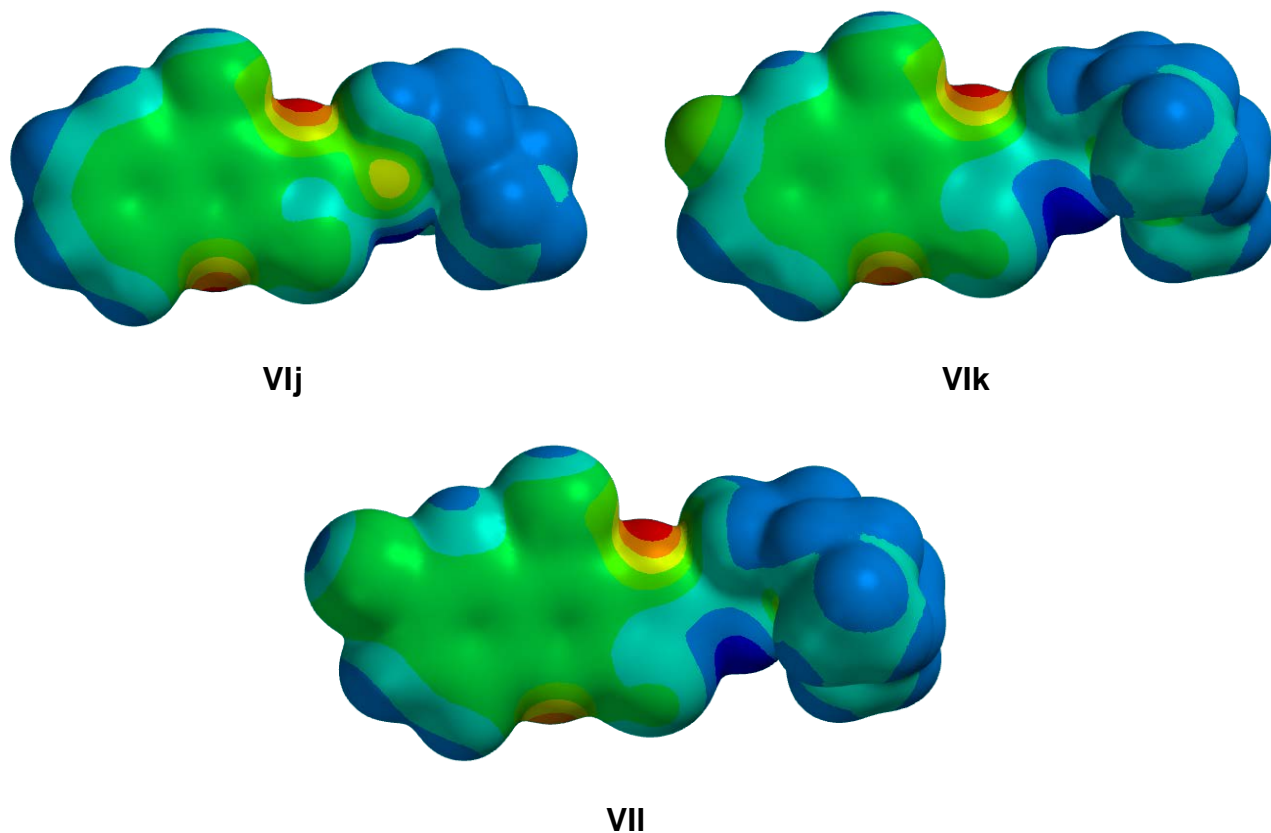
Respecto al orbital HOMO (*Figura 92*), como se ha venido observando para todos los derivados, existe una distribución asimétrica a lo largo del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, lo que indica que la presencia del átomo de cloro en posición 9 no modifica la distribución del HOMO sobre el núcleo tricíclico.



**Figura 93.** Gráficos del LUMO de los compuestos **VIj**, **VIk** y **VII**.

**b) Potencial Molecular Electrostático (PME).**

Como puede observarse en la *Figura 94*, para esta serie de compuestos existen zonas de potencial bajo sobre el anillo tricíclico, y éste fenómeno se agudiza en la cadena lateral y como se dijo anteriormente, aparentemente favorece las interacciones con el ligando, ya que la serie de derivados **VIj-I** muestra mayor actividad citotóxica que sus contrapartes 2-metilto sustituidos.



**Figura 94.** Representación gráfica del *PME* de los compuestos **IIIa**, **IIIb** y **IIIc**.

La distribución de la densidad de carga en los mapas de isopotencial molecular muestra cuatro lóbulos principales a lo largo del triciclo, concentrados en el átomo de nitrógeno central; el nitrógeno del anillo de tiazol que sufre una deformación; y dos más en los nitrógenos de la cadena lateral y resalta que para el derivado **VIk** con átomo de flúor también presenta un lóbulo en dicho átomo, patrón que se conserva con ésta sustitución.

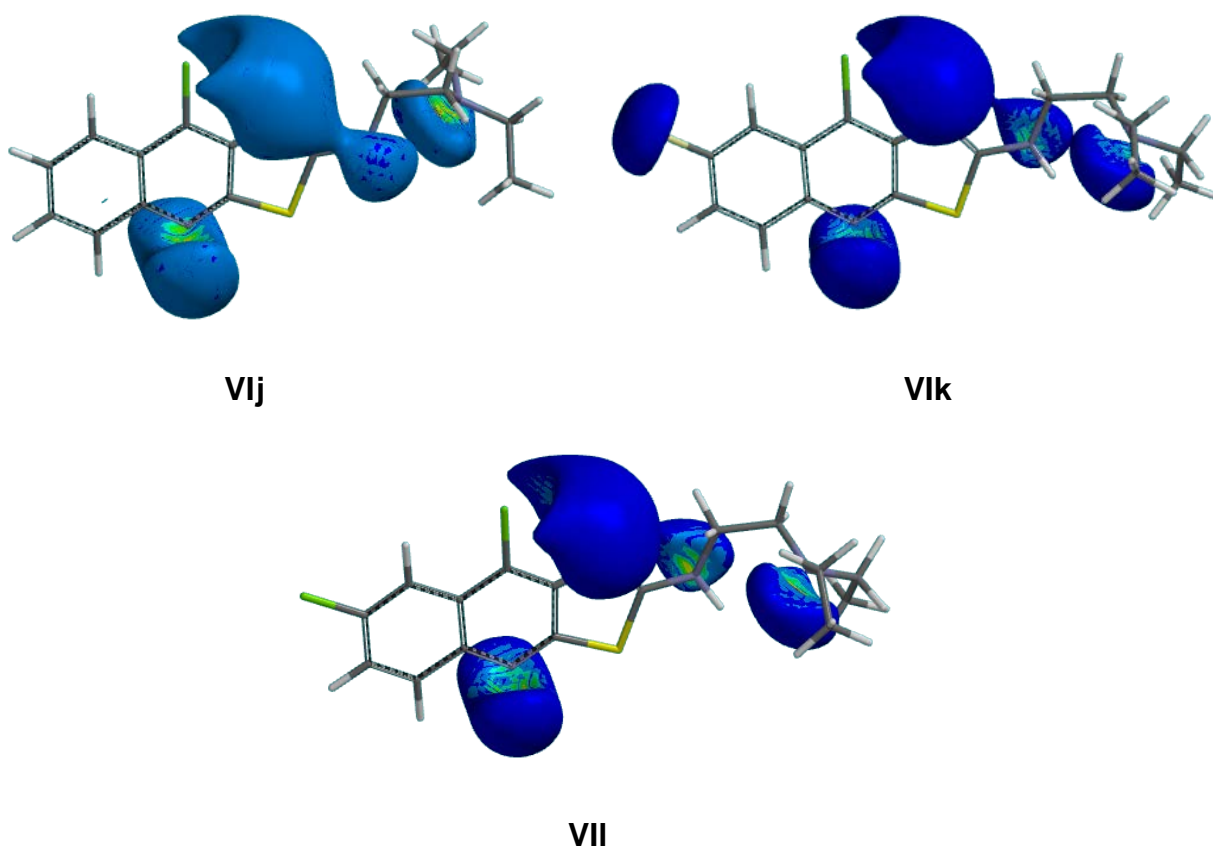


Figura 95. Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos VIj, VIk y VII.

**c) Magnitud y vector del momento dipolar.**

Para los derivados de la serie VIj-I que contienen el residuo de 2-dietilaminoetilamino el momento dipolar en comparación con sus análogos dos metilto sustituidos se ve incrementado en magnitud y como ya se dijo, dicho descriptor correlaciona con la actividad citotóxica. Como se muestra en la Figura 96, en todos los derivados el vector apunta hacia el anillo bencenoide y esta serie mostró actividad citotóxica equivalente al compuesto de referencia.

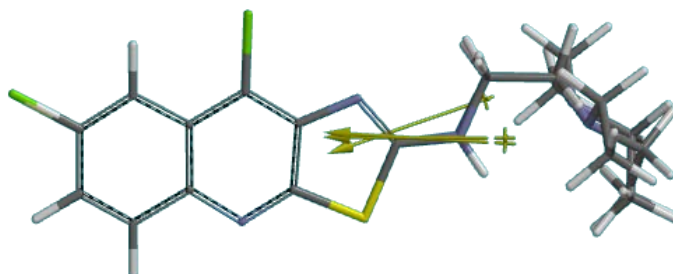
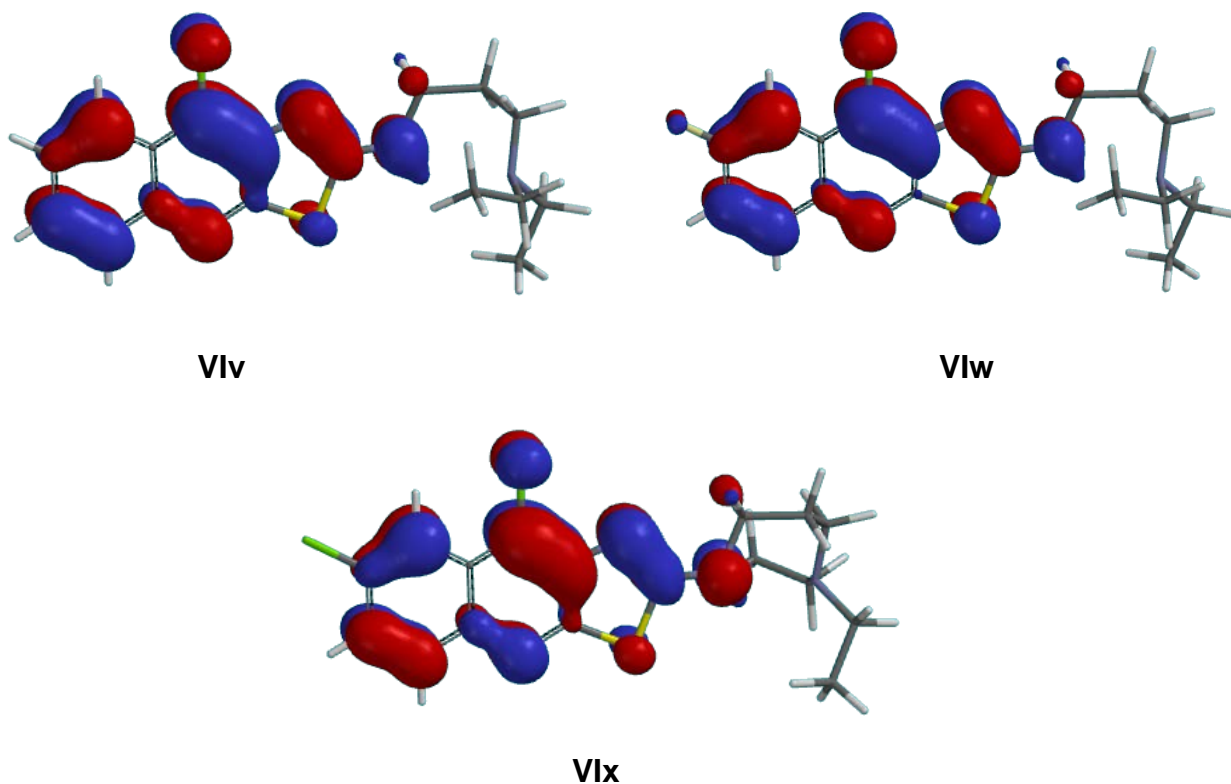


Figura 96. Orientación del vector de momento dipolar para la serie de derivados VIj-I.

## γ) 2-*N,N*-dietilaminopropilamino

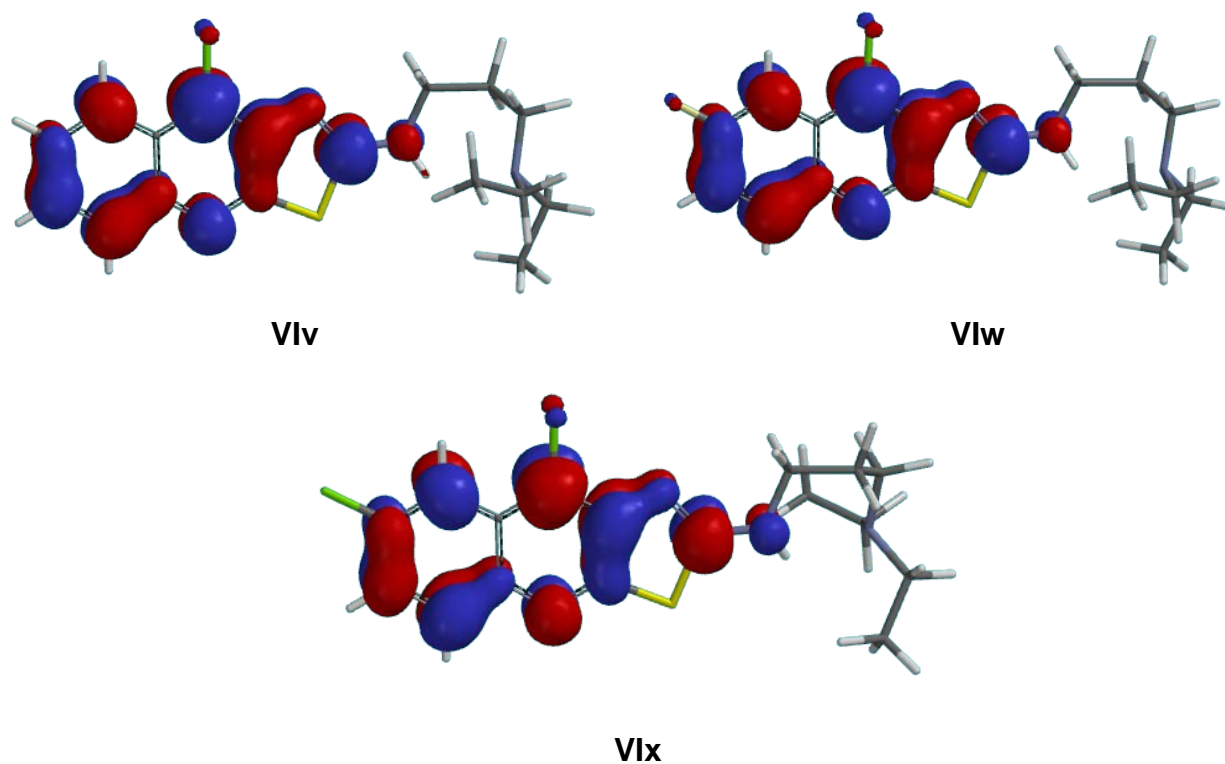
### a) Análisis de los Orbitales frontera HOMO y LUMO.

Para los derivados de la serie **Vlv-x** se observa que conservan las energías negativas para el orbital LUMO, en menor magnitud que sus análogos 2-dietilaminoetilamino sustituidos. El estudio de ésta serie resulta interesante, ya que al estar ausente el anillo de anilino se observa que el carácter electrófilo se conserva.



**Figura 97.** Gráficos del HOMO de los compuestos **Vlv**, **Vlw** y **Vlx**.

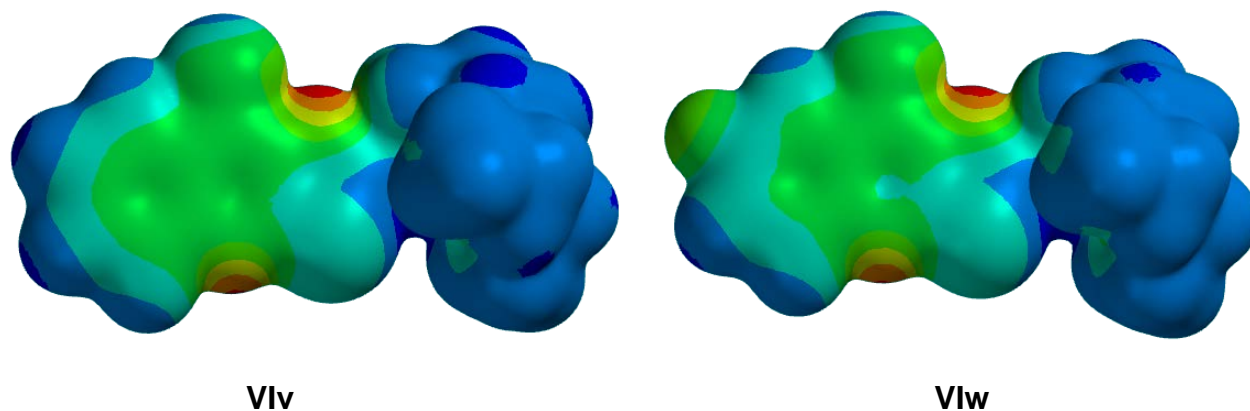
En la *Figura 98* se observa el orbital LUMO para toda la serie de derivados **Vlv-x**. Se corrobora que al incorporar la cadena alquílica en posición dos, la distribución es asimétrica a lo largo del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y una vez más se evidencia que la contribución del anillo de anilino no es significativa.

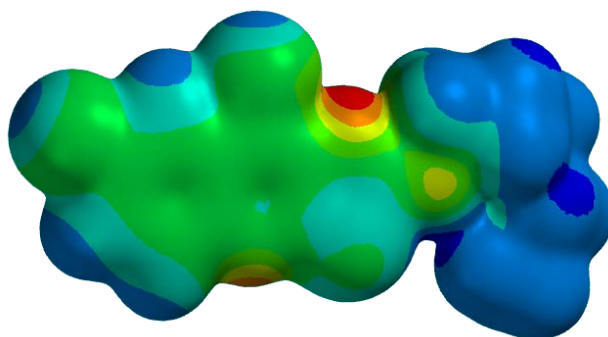


**Figura 98.** Gráficos del LUMO de los compuestos **VIv**, **VIw** y **VIx**.

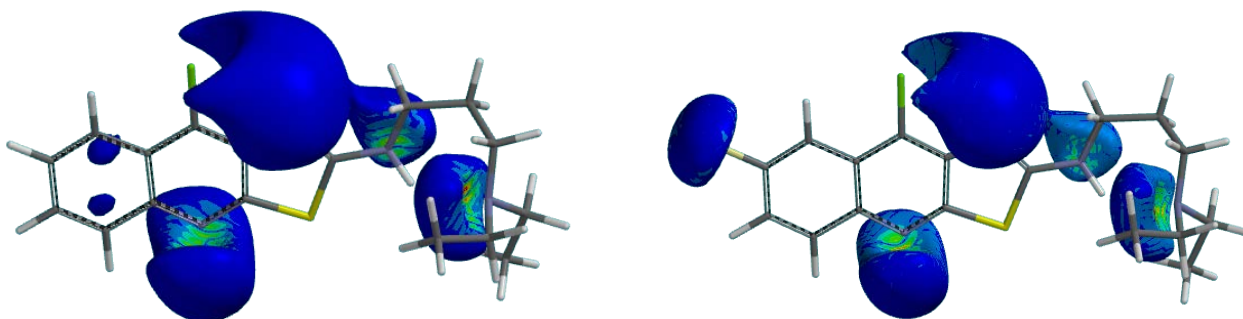
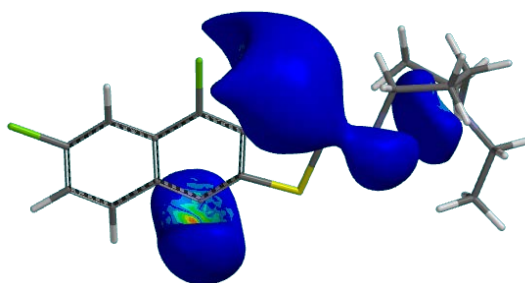
**b) Potencial Molecular Electrostático(PME).**

En la *Figura 99* puede apreciarse que para esta serie de compuestos existen zonas de potencial bajo sobre el anillo tricíclico además de la cadena lateral, y éste fenómeno se agudiza al igual que sus contrapartes 2-dietilaminoetilamino, en el residuo de la cadena de tres átomos de carbono, y como se dijo anteriormente, aparentemente favorece las interacciones con el ligando, ya que la serie de derivados **VIv-x** muestra mayor actividad citotóxica que sus contrapartes antes mencionadas.



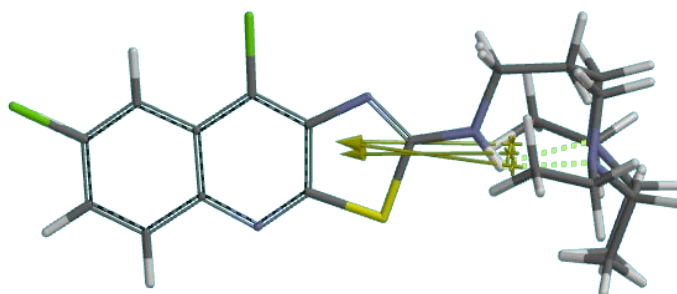
**VIx****Figura 99.** Representación gráfica del *PME* de los compuestos **VIv**, **VIw** y **VIx**.

La distribución de la densidad de carga en los mapas de isotopotencial molecular muestra como se ha venido describiendo, presenta cuatro lóbulos principales a lo largo del triciclo, concentrados en el átomo de nitrógeno central; el nitrógeno del anillo de tiazol que sufre una deformación; y dos más en los nitrógenos de la cadena lateral y destaca que para el derivado **VIv** existe una contribución del anillo bencenoide y para el derivado **VIw** con átomo de flúor también presenta un lóbulo en dicho átomo, patrón que se conserva con esta sustitución para todos los análogos sintetizados.

**VIv****VIw****VIx****Figura 100.** Gráficos de Isopotencial (-83.68 KJ/mol) de los compuestos **VIv**, **VIw** y **VIx**.

### c) Magnitud y vector del momento dipolar.

Para los derivados de la serie **Vlv-x** que contienen el residuo de 2-dietilaminopropilamino el momento dipolar comparado con sus homólogos 2-dietilaminoetilamino sustituidos, se ve ligeramente disminuidos en magnitud y como ya se dijo, dicho descriptor correlaciona con la actividad citotóxica. Como se muestra en la *Figura 101*, en todos los derivados el vector apunta hacia el anillo bencenoide y todos los derivados de la serie **Vlv-x** conserva el puente intramolecular de la cadena lateral. Es preciso mencionar que también esta serie mostró actividad citotóxica equivalente al compuesto de referencia.



**Figura 101.** Orientación del vector de momento dipolar para la serie de derivados **Vlv-x**.

### 6.13 DESCRIPTORES ELECTRÓNICOS IMPORTANTES EN LA RELACIÓN ESTRUCTURA - ACTIVIDAD.

Con la finalidad de mejorar las relaciones estructura-actividad citotóxica, se realizó la búsqueda de las constantes electrónicas para cada sustituyente en el anillo de anilino<sup>57</sup>, y sus valores se presentan en la *Tabla 23*:

**Tabla 23.** Descriptores importantes según el sustituyente.

Sustituyente	Constante de Hansch $\pi$	Constante de Hammett		Constante de Taft $E_s$
		$\sigma_m$ (3')	$\sigma_p$ (4')	
F	0.14	0.27	0.06	-0.46
Cl	0.71	0.30	0.06	-1.14
Br	0.86	0.37	0.12	-1.34
CF <sub>3</sub>	1.07	0.39	0.41	-2.40

La constante  $\pi$  de Hansch mide la relación de hidrofobicidad de un sustituyente con relación al hidrógeno, de tal manera que un valor positivo de  $\pi$  indica que el sustituyente es más hidrofóbico que el hidrógeno. Al relacionar los valores de éste descriptor con los resultados de  $Cl_{50}$  para todos los derivados se observa que correlaciona de manera directa, ya que los compuestos con mayor valor de  $\pi$  son los que mostraron mejor actividad citotóxica.

La constante  $\sigma$  de Hammett es uno de los principales parámetros relacionados con el carácter donador o aceptor electrónico de un sustituyente presente en la molécula, y se define a partir de los valores de pKa, del ácido benzoico y sus derivados. Para este descriptor no se encontró ninguna correlación directa con la actividad biológica de ninguno de los derivados sintetizados en el presente estudio.

Los efectos conformacionales pueden afectar la lipofilicidad, por esto es importante incluir un descriptor que asocie el parámetro estérico, es decir la constante  $E_s$  de Taft, ésta cuanto más voluminoso es el sustituyente más negativo es el valor de  $E_s$ . Así se observa nuevamente una correlación lineal con dicho descriptor, ya que cuando  $E_s$ , es más negativo



la actividad citotóxica se incrementa, lo que resulta concluyente, ya que para éste tipo de derivados, es indudable que la actividad biológica no sólo depende de la alta electronegatividad del sustituyente en el anillo de anilino, sino que a su vez de su volúmen.

#### 6.14 RELACIÓN CUANTITATIVA ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (QSAR).

Con la intención de establecer relaciones cuantitativas estructura-actividad citotóxica, se analizaron los descriptores moleculares obtenidos en los estudios de modelado molecular (*Tablas 19, 20, 21 y 22*). Además se incluyeron los descriptores electrónicos  $\sigma$  de Hammett,  $\pi$  Hansch y el factor estérico **Es** de Taft (*Tabla 23*). El análisis se realizó utilizando el programa *Build QSAR*®<sup>55</sup> para cada línea celular evaluada.

Se analizaron todos los parámetros obtenidos en función de la actividad citotóxica expresada como **pCl<sub>50</sub>** ( $\log 1/Cl_{50}$ ). Se plantearon las posibles ecuaciones mediante el protocolo de búsqueda sistemática, realizando primeramente el cálculo de la matriz de correlación de los descriptores para determinar cuáles de ellos eran colineales y realizar simplificaciones al modelo. Posteriormente, se acotaron las condiciones mediante el número de parámetros utilizados para formular las ecuaciones, se estableció una correlación entre variable menor a 0.5 y un coeficiente de correlación (**r**) mayor a 0.70. En el presente estudio no se incluyeron los compuestos de la serie **IV**, ya que en su mayoría no presentaron actividad citotóxica, sólo se tomaron en cuenta los derivados de la serie **Vla-i** y **VIm-u**.

Las ecuaciones de correlación encontradas para cada línea celular se muestran en el *Anexo II*, junto con sus respectivos parámetros estadísticos de regresión lineal múltiple que representan:

**n**= número de observaciones.

**r**= coeficiente de correlación múltiple.

**s**= estimación del error estándar.

**F**= prueba de Fisher con 95 % de confianza.

**Q<sup>2</sup>**= coeficiente cuadrado de predicción de correlación.

**SPRESS**= predicción del error estándar de la suma de cuadrados residual.

En las ecuaciones de regresión, el número entre paréntesis es el error estándar del estimado del coeficiente.

En la presente sección sólo se muestran las ecuaciones más representativas obtenidas para cada línea celular, como se dijo anteriormente, el análisis completo se encuentra en el **Anexo II**.

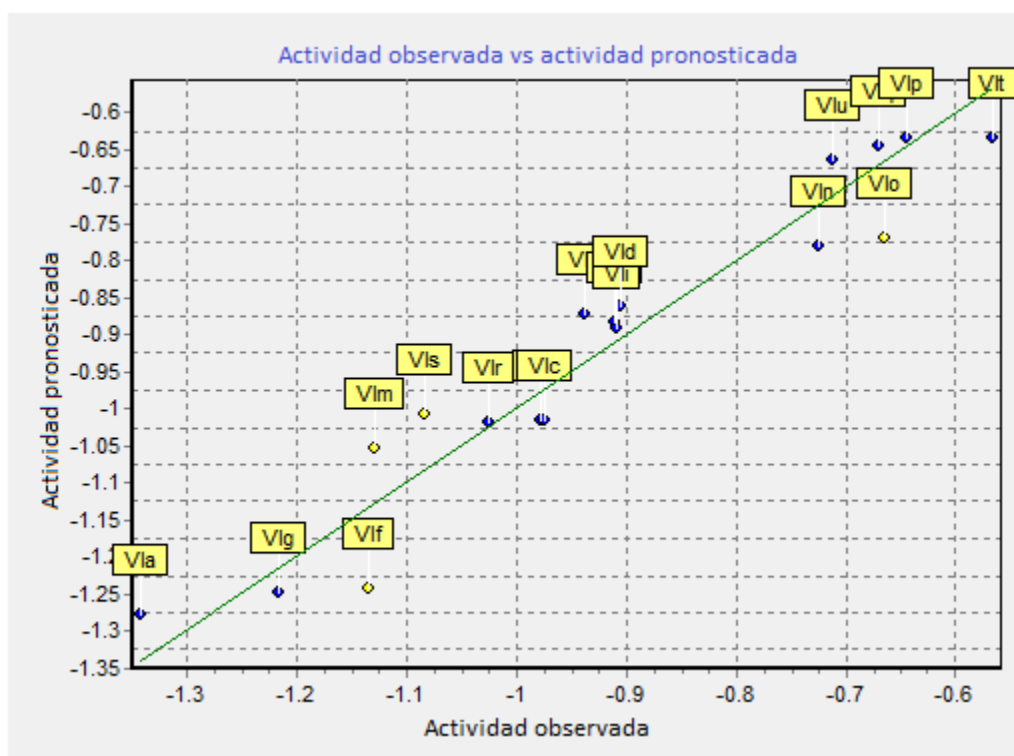
### 6.14.1 HeLa (cáncer cervicouterino).

Con los parámetros calculados mediante el método semiempírico AM1, se obtuvo una ecuación que satisface los requisitos impuestos (ver Anexo II):

$$pCI_{50} = + 0.394(\pm 0.825) \text{ LUMO} - 0.018 (\pm 0.080) \text{ DIPOLO} - 0.0266 (\pm 0.047) \text{ PSA} + \quad \text{Ec. 1} \\ 0.560 (\pm 0.147) \text{ LOG P} - 2.612(\pm 1.916)$$

(n=18; r=0.962; s=0.068; F=40.237; Q<sup>2</sup>=0.863; SPRESS=0.092)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 102**.



**Figura 102.** Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la **Ecuación 1**.

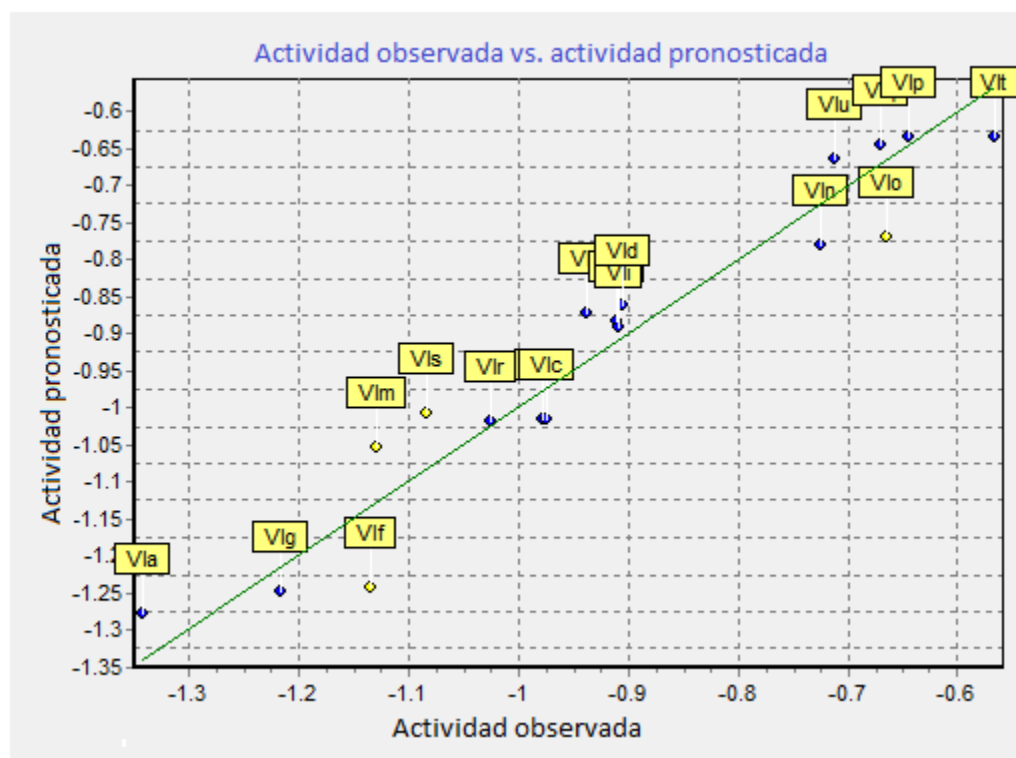
Resulta evidentemente que los parámetros de regresión muestran que el modelo QSAR resulta ser el mejor modelo para esta línea celular.

### 6.14.2 SW-620 (Adenocarcinoma colorrectal)

Como se describe en el *Anexo II*, se generó la ecuación correspondiente utilizando los parámetros calculados mediante el método semiempírico AM1. Así, se obtuvo la **Ecuación 6**:

$$\text{pCl}_{50} = +0.393 (\pm 0.824) \text{ LUMO} - 0.018 (\pm 0.080) \text{ DIPOLO} - 0.026 (\pm 0.047) \text{ PSA} \quad \text{Ec. 6} \\ + 0.560 (\pm 0.146) \text{ LOG P} - 2.612 (\pm 1.916) \\ (n=18; r=0.962; s=0.068; F=40.237; Q^2=0.863; \text{SPRESS}=0.092)$$

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 108**.



**Figura 108.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la **Ecuación 6**.

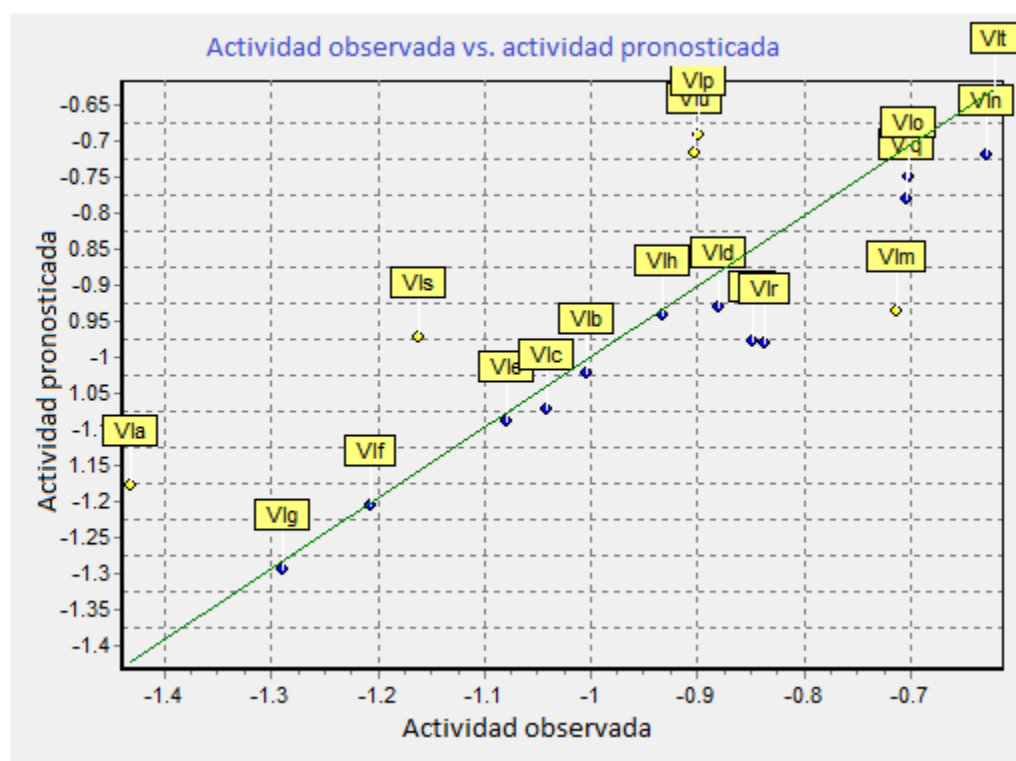
Como puede observarse, los parámetros de regresión lineal muestran que el modelo QSAR resulta ser excelente cuando sólo se incluyen estos descriptores, teniendo un coeficiente de correlación mayor a 0.9.

### 6.14.3 SW-480 (Adenocarcinoma colorrectal)

Como se describe en el *Anexo II*, cuando se incluyen todos los descriptores al modelo se obtiene en la matriz de colinealidad que el descriptor  $\pi$  correlaciona significativamente con **Es**, por lo cual fue excluido del análisis, así se generó la **Ecuación 15**:

$$\begin{aligned} \text{pCI}_{50} = & +1.390 (\pm 2.325) \text{ LUMO} - 0.113 (\pm 0.278) \text{ DIPOLO} - 0.107 (\pm 0.106) \text{ PSA} & \text{Ec. 15} \\ & + 0.355 (\pm 1.075) \sigma - 0.245 (\pm 0.233) \text{ Es} + 4.528 (\pm 3.946) \\ & (n=18; r=0.828; s=0.154; F=5.250; Q^2=0.284; \text{SPRESS}=0.233) \end{aligned}$$

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en el **Figura 117**.



**Figura 117.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la **Ecuación 15**.

Se observa que al incluir todos los descriptores se obtiene el mejor coeficiente de correlación para cada ecuación descrita.

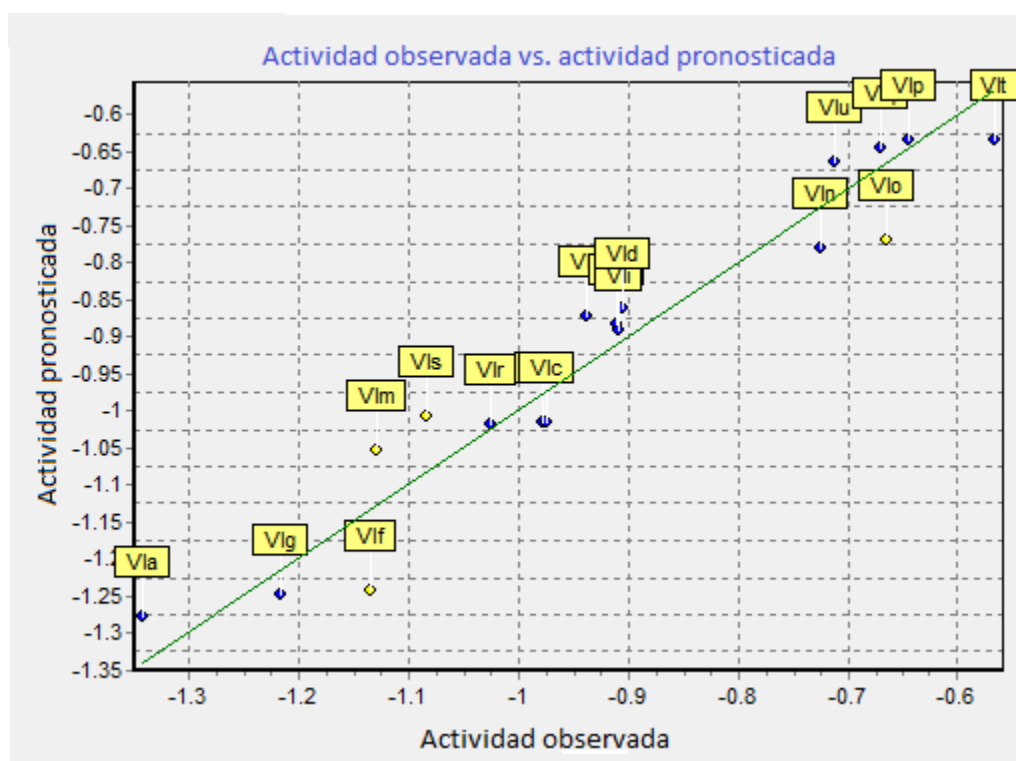
#### 6.14.4 K-562 (Leucemia mielógena humana)

Como se describe en el *Anexo II*, se generó la ecuación correspondiente utilizando únicamente los parámetros calculados mediante el método semiempírico AM1. Así, se obtuvo la **Ecuación 16**:

$$\begin{aligned} \text{pCl}_{50} = & +0.393 (\pm 0.824) \text{ LUMO} - 0.018 (\pm 0.080) \text{ DIPOLO} - 0.026 (\pm 0.047) \text{ PSA} \\ & + 0.560 (\pm 0.146) \text{ LOG P} - 2.612 (\pm 1.916) \end{aligned} \quad \text{Ec. 16}$$

(n=18; r=0.962; s=0.068; F=40.237; Q<sup>2</sup>=0.863; SPRESS=0.092)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 118**.



**Figura 118.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la **Ecuación 16**.

Los parámetros de regresión lineal obtenidos mediante el análisis QSAR de los derivados con cadenas alquílicas resultaron ser mayores a 0.9 para el coeficiente de correlación, lo que describe para ésta línea celular un excelente modelo.

El análisis global de las correlaciones encontradas en este estudio conduce a las siguientes observaciones:

- ✓ La presencia de los parámetros LUMO y magnitud del momento dipolar (DIPOLO), que están asociados a las propiedades electrónicas de la molécula, indica que la actividad de estos compuestos se encuentra íntimamente ligada con su capacidad, no sólo de difundir a través de la membrana biológica para entrar a la célula, sino también con las propiedades electrónicas para interactuar con su diana biológica. Así, el valor de la energía del LUMO es un factor de correlación ligado con la capacidad de interacción con los pares de bases del ADN.
- ✓ Respecto al descriptor PSA (Polar Surface Area), se sabe que se encuentra íntimamente ligado con la permeabilidad ya que está asociado a la energía de desolvatación de los grupos polares que se requiere para permear a través de la membrana. Por lo que las moléculas con valores elevados de este descriptor poseen poca permeabilidad celular.<sup>56</sup> Para derivados con átomos altamente electronegativos, aparentemente a mayor valor de PSA, se incrementa la citotoxicidad. Bajo el supuesto que la diana biológica de estos compuestos es el ADN y que éste se ubica en el núcleo de la célula, la capacidad que tengan estas sustancias para atravesar ésta u otras barreras membranales es importante.
- ✓ En el caso del Log P se observa una correlación positiva y lo que expresa es que a mayor Log P, mayor actividad. No obstante, este hecho debe tomarse con precaución para el diseño de compuestos que se pretenda sean más activos, ya que esto puede ocasionar problemas de solubilidad, sobretodo en medio acuoso, además de que a medida que aumente la lipofilia aumenta la probabilidad de que el compuesto, al tratar de difundir a través de la membrana celular, quede embebido en dicha membrana y no alcance su sitio de acción.
- ✓ Para la línea celular SW-480 se observa en el modelo QSAR que al incluir las constantes  $\sigma$  de Hammett y  $E_s$  de Taft, los parámetros de correlación mejoran al tener un coeficiente mayor a 0.8, lo que indica que aparentemente para esta línea celular, la actividad citotóxica está mediada no sólo por factores electrónicos sino también por factores estéricos.



- ✓ Dipolo. Gran parte de las ecuaciones donde está presente correlaciona de manera positiva, sin embargo como se comentó anteriormente, aparentemente no sólo es importante la magnitud del momento dipolar sino también la orientación del mismo, lo que concuerda con lo previamente establecido por Loza Mejía y col.<sup>5</sup>

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 REACTIVOS Y EQUIPO.

Las materias primas utilizadas en la obtención de todos los intermediarios, así como de los compuestos finales, se adquirieron comercialmente en grado reactivo. La caracterización de los intermediarios previamente reportados se realizó por comparación de sus puntos de fusión y mediante cromatografía en capa fina comparativa con una muestra analítica mostrando concordancia con lo reportado en la literatura.<sup>5</sup>

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

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

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

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



## 7.2 CROMATOGRAFÍA.

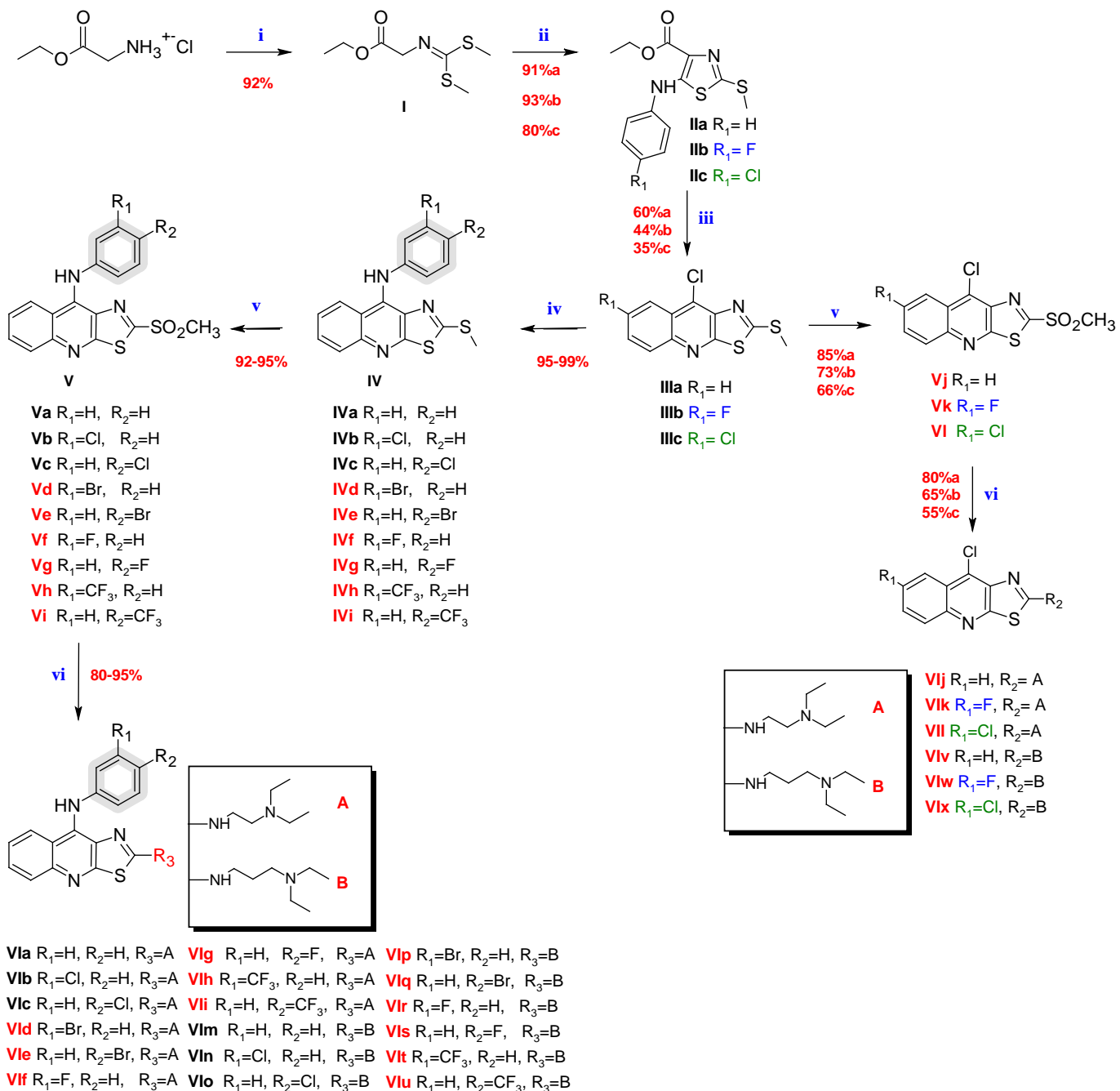
Los análisis cromatográficos se llevaron a cabo en capa fina analítica siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice (Aldrich) con indicador de UV y espesor de 0.2 mm. Para la visualización de las placas se empleó una lámpara de luz UV y/o exposición a vapores de yodo.

**Tabla 29.** Sistemas de elución empleados

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

## 7.3 SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN.

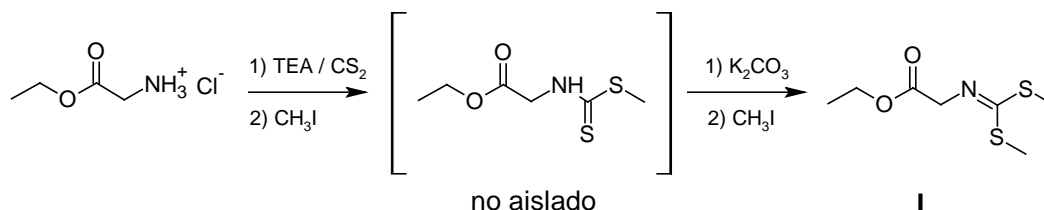
**Parte química:** Los compuestos propuestos fueron obtenidos mediante la siguiente ruta sintética:



(i) 1. TEA, CS<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>I. 2. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>I. (ii) *t*-BuOK, PhNCS-**R**. (iii) POCl<sub>3</sub>/PPA, 130°C, 4 h/145 °C, 9 h; (iv) H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-**R**, *n*-BuOH, reflujo 4 h; (v) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH/Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O T. amb 30 min/ 6 h.; (vi) Amina/DMF, 2 h. **Nota:** Los compuestos en ■ son derivados novedosos que se presentan para este trabajo. Los compuestos en ■ se han reportado previamente y se sintetizaron como intermediarios de los compuestos finales.

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

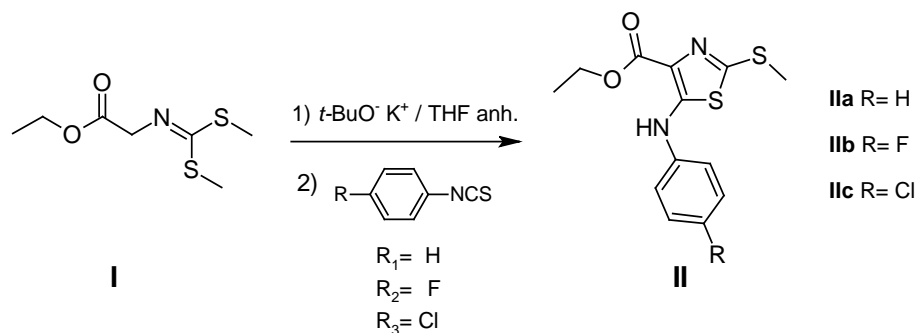
### 7.3.1 N-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I)



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

La solución resultante se lavó con agua destilada, posteriormente se concentró a presión reducida la fase orgánica obteniéndose un aceite amarillo el cual fue disuelto en 300 mL de acetona. A la solución amarilla resultante, se le agregó lentamente una solución de 48 g de carbonato de potasio en 38 mL de agua, seguida de la adición de 22 mL de yoduro de metilo (0.353 mol). La mezcla se calentó a 40°C, manteniendo un reflujo suave durante 3 horas, después de lo cual se retiró el calentamiento dejando enfriar la mezcla a temperatura ambiente y continuando la agitación durante 18 horas. Transcurrido este tiempo se eliminó la acetona a presión reducida, obteniéndose un aceite con coloración ámbar. Dicho aceite se purificó por destilación a presión reducida, colectándose la fracción que destiló entre 145-160°C. Se obtuvieron 68 g (0.328 mol) (90.9%) de un aceite incoloro con un  $R_f$  de 0.4 (sistema II, *Tabla 29*), que se torna amarillo con la exposición a la luz.

### 7.3.2 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIa)



En un matraz de tres bocas, Ace tipo Europeo, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, embudo de adición, condiciones anhidras y atmosfera de nitrógeno, se adicionaron 6.34 g de *tert*-butóxido de potasio (56.6mmol) en 200 mL de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión formada se enfrió a  $-75^\circ\text{C}$  mediante un baño de hielo seco-acetona. Al embudo de adición se transfirió, mediante una cánula, una solución de 8.0 g del compuesto **I** (38.64mmol) en 25 mL de THF anhidro, la cual se adicionó por goteo a la suspensión de *tert*-butóxido de potasio, manteniendo la temperatura a  $-75^\circ\text{C}$ . Terminada la adición, la solución amarillo-naranja resultante, se agitó durante 90 minutos a la misma temperatura. A continuación se transfirió al embudo de adición una solución de 4.8 mL de isotiocianato de fenilo (38.64mmol) en 15 mL de THF anhidro y se adicionó por goteo, cuidando que la temperatura se mantuviera a  $-75^\circ\text{C}$ . Se agitó durante 50 minutos más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura se acercó a  $-10^\circ\text{C}$ , se formó un precipitado amarillo. La suspensión formada agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la suspensión se vertió lentamente sobre 1600 mL de agua con agitación constante, formándose un precipitado blanco-rosado el cual se separó y secó por filtración al vacío. El crudo se recrystalizó en etanol obteniéndose un sólido cristalino blanco que se separó y secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 10.4 g (35.37mmol, 91.5%) del compuesto **IIa** (Lit. 90%) con un punto de fusión de  $80^\circ\text{C}$  y un  $R_f$  de 0.57 (sistema II, *Tabla 29*).

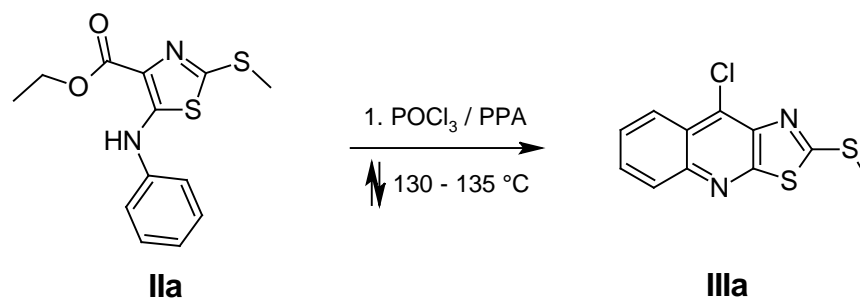
### 7.3.3 4-(Etoxicarbonil)-5-(4-fluorofenilamino)-2-(metiltio)tiazol (IIb)

Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.2 y utilizando como materias primas 8.0 g del compuesto **I** (38.64mmol) y una solución de 5.9 g de 4-fluorofenilisotiocianato (38.64 mmol) se obtuvieron 11.2 g (35.9 mmol, 92.8%) del compuesto **IIb** (Lit. 90.6%) con un punto de fusión de 75°C y un  $R_f$  de 0.57 (sistema II, *Tabla 29*).

### 7.3.4 5-(4-clorofenilamino)-4-(Etoxicarbonil)-2-(metiltio)tiazol (IIc)

Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.2 y utilizando como materias primas 8.0 g del compuesto **I** (38.64 mmol) y una solución de 4.97 g de 4-clorofenilisotiocianato (29.3 mmol) se obtuvieron 7.72 g (23.5 mmol, 80.12%) del compuesto **IIc** con un punto de fusión de 89°C y un  $R_f$  de 0.64 (sistema II, *Tabla 29*)

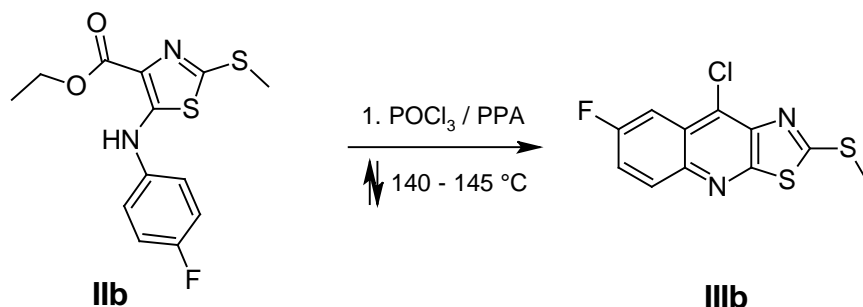
### 7.3.5 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IIIa)



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

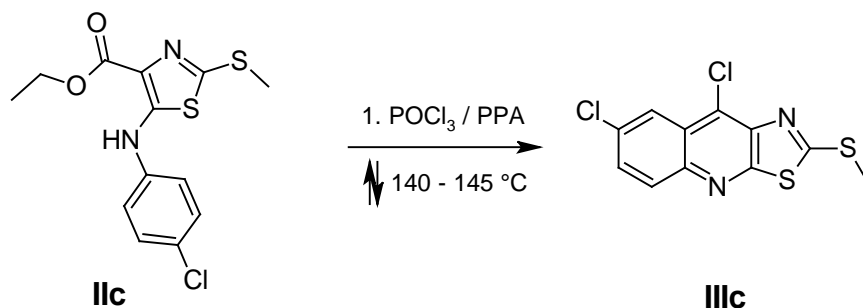
(6 mmol, 60%) del compuesto **IIa** (Lit. 60.3%), con un punto de fusión de 160°C y un  $R_f$  de 0.65 (sistema II, *Tabla 29*). Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.6 9-Cloro-7-fluoro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IIIb**)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección **7.3.5** y utilizando como materias primas 3.12 g (10 mmol) del compuesto **IIb**, 1.1 g de ácido polifosfórico y 3.5 mL de oxiclورو de fósforo (13.6 mmol) aumentando la temperatura de la mezcla de reacción a un intervalo de 140-145°C durante siete horas, se obtuvieron 1.25 g (4.4 mmol, 43.9%) del compuesto **IIIb** (Lit. 35%), con un punto de fusión de 184-186°C y un  $R_f$  de 0.65 (sistema II, *Tabla 29*). Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

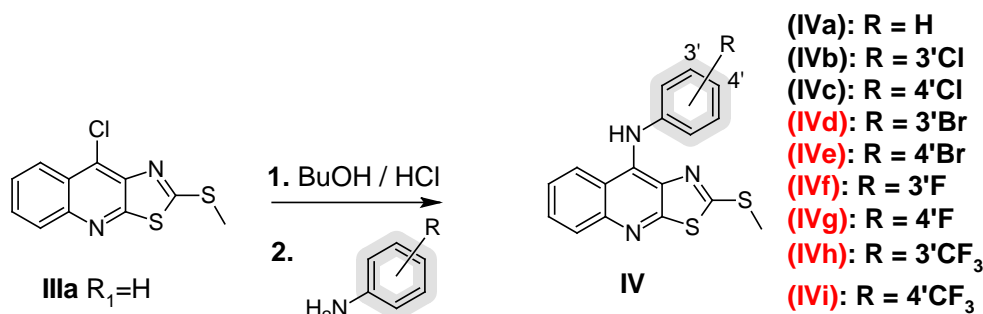
### 7.3.7 7,9-Dicloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**IIIc**)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección **7.3.5** y utilizando como materias primas 3.28 g (10 mmol) del compuesto **IIc**, 900 mg de ácido polifosfórico y 3.5 mL de oxiclورو de fósforo (13.6 mmol) aumentando la temperatura de la mezcla de reacción en un intervalo de 140-145°C durante seis horas, se obtuvieron 1.05 g (3.48 mmol, 35%) del

compuesto **IIIc**, con un punto de fusión de 189 °C y un  $R_f$  de 0.53 (sistema II, *Tabla 29*). Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.8 Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*] quinolina.

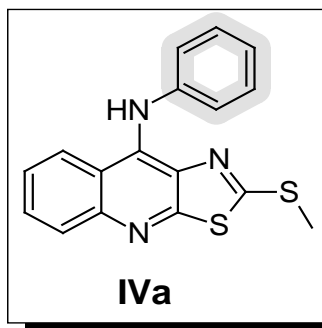


**Nota:** Los compuestos en ■ son derivados novedosos que se presentan para este trabajo. Los compuestos en ■ se han reportado previamente y se sintetizaron como intermediarios de los compuestos finales.

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

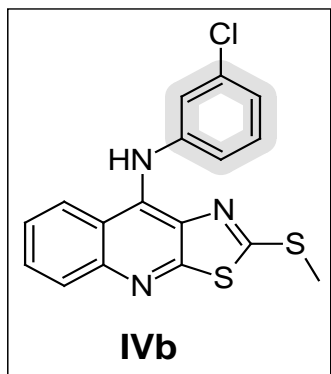
Los productos previamente reportados fueron comparados por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado.<sup>43</sup>

#### 7.3.8.1 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa)



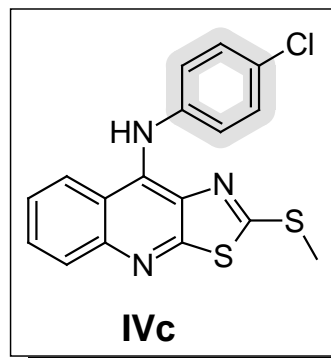
Siguiendo el procedimiento descrito en la sección **7.3.8**, y utilizando como materias primas el compuesto **IIIa** (533 mg, 2 mmol) y anilina (0.273 mL, 3 mmol), se obtuvieron 630 mg (97.3%) de un sólido color beige que corresponde al compuesto **IVa**, con un  $R_f$  de 0.6 (sistema II, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 226-228°C. El producto preparado se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.8.2 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVb)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.8, y utilizando como materias primas el compuesto **IIIa** (533 mg, 2 mmol) y 3-cloroanilina (0.315 mL, 3 mmol), se obtuvieron 700 mg (97.8%) de un sólido amarillo ocre del compuesto **IVb**, con un  $R_f$  de 0.64 (sistema II, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 185-187°C. El producto preparado se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.8.3 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVc)



Usando el procedimiento descrito en la sección 7.3.8, y utilizando como materias primas el compuesto **IIIa** (533 mg, 2 mmol) y la 4-cloroanilina (382.7 mg, 3 mmol), se obtuvieron 705 mg (98.5%) de un sólido amarillo que corresponde al compuesto **IVc**, con un  $R_f$  de 0.51 (sistema II, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 183-185°C, el producto preparado se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>



7.3.8.4 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVd)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo	<p style="text-align: center;"><b>IVd</b></p>	Formula Molecular	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
		Peso molecular (uma)	402.33
		Punto de fusión	186-187 °C
		Rendimiento:	768 mg ( <b>95.4%</b> )
		<i>R<sub>f</sub></i> :	0.55 (sistema II, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 3411(NH), 3372, 3055, 2920 (C-H insat. y sat.), 1595, 1549, 1512, 1487(aromáticos), 1579 (C=N aromático), 750.5 (C-S).			
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2.42 (s, 3H) S-CH <sub>3</sub> ; 7.18 (dd, <i>J</i> = 6.65Hz, 1H) H-2'; 7.26 (m, 1H) H-5', 7.29 (m, 1H) H-4'; 7.38 (s, 1H) H-6'; 7.63 (ddd, <i>J</i> = 7.83, 7.43Hz, 1H) H-7; 7.84 (ddd, <i>J</i> = 7.83, 7.04Hz, 1H) H-6, 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.22Hz, 1-H) H-5, 8.51 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-8; 10.09 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
EM (FAB, <i>m/z</i> ): 402 ([M <sup>+</sup> ], 25%), 403 ([M <sup>+</sup> +1], 100%),			

 7.3.8.5 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVe)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo	<p style="text-align: center;"><b>IVe</b></p>	Formula Molecular	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
		Peso molecular (uma)	402.33
		Punto de fusión	185-186 °C
		Rendimiento:	740 mg ( <b>92 %</b> )
		<i>R<sub>f</sub></i> :	0.58 (sistema II, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 3365 (NH), 3148, 2998, 2923 (C-H insat. y sat.), 1595, 1573, 1549, 1485(aromáticos), 1573 (C=N aromático), 758 (C-S).			
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2.39 (s, 3H) S-CH <sub>3</sub> ; 7.14 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H-2'y H-6'; 7.50 (d, <i>J</i> = 9.0Hz, 2H) H-3'y H-5'; 7.61 (ddd, <i>J</i> = 7.43, 7.04Hz, 1H) H-7; 7.83 (ddd, <i>J</i> = 7.04Hz, 1H) H-6, 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1-H) H-5, 8.49 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-8; 10.01 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
EM (FAB, <i>m/z</i> ): 402 ([M <sup>+</sup> ], 25%), 403 ([M <sup>+</sup> +1], 100%),			

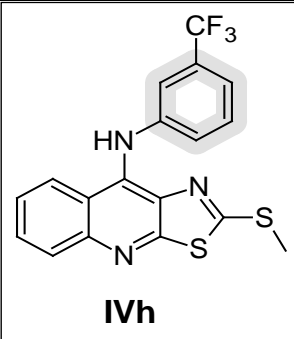
7.3.8.6 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVf)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo	<p style="text-align: center;"><b>IVf</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	$C_{17}H_{12}FN_3S_2$
		<b>Peso molecular (uma)</b>	341.42
		<b>Punto de fusión</b>	205-207 °C
		<b>Rendimiento:</b>	650 mg ( <b>95.2%</b> )
		<b><i>R<sub>f</sub></i>:</b>	0.56 (sistema II, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectroscópicas			
IR (KBr, $cm^{-1}$ ): 3373(NH), 3352, 3177, 3043, 2929 (C-H insat. y sat.), 1613, 1552, 1494 aromáticos, 1586 (C=N aromático), 761(C-S), 678(C-X).			
RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.43 (s, 3H) S-CH <sub>3</sub> ; 6.83 (ddd, $J = 8.61, 8.22, 6.26$ Hz, 1H) H-4'; 6.90 (dd, $J = 7.04$ Hz, 1H) H-6'; 6.95 (dd, $J = 8.22, 6.26$ Hz, 1H) H-2'; 7.31 (m, 1H) H-5'; 7.58 (ddd, $J = 8.22, 7.04, 5.48$ Hz, 1H) H-7; 7.78 (ddd, $J = 8.22, 7.43, 7.04$ Hz, 1H) H-6; 7.94 (dd, $J = 7.83$ Hz, 1H) H-5; 8.42 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) H-8; 9.82 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
EM (FAB, $m/z$ ): 341 ( $[M^+]$ , 12%), 342 ( $[M^++1]$ , 100%).			

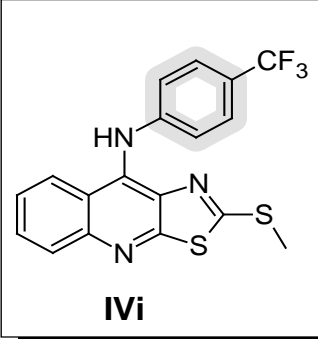
 7.3.8.7 9-[(4-Fluorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVg)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo	<p style="text-align: center;"><b>IVg</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	$C_{17}H_{12}FN_3S_2$
		<b>Peso molecular (uma)</b>	341.42
		<b>Punto de fusión</b>	195-197 °C
		<b>Rendimiento:</b>	630 mg ( <b>92.26%</b> )
		<b><i>R<sub>f</sub></i>:</b>	0.55 (sistema II, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectroscópicas			
IR (KBr, $cm^{-1}$ ): 3363(NH), 3107, 3038, 2921 (C-H insat. y sat.), 1656, 1551, 1506, 1494 (aromáticos), 1597 (C=N aromático), 759(C-S), 823(C-X).			
RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.32 (s, 3H) S-CH <sub>3</sub> ; 7.22 (dd, $J = 9.0, 8.61$ Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.32 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.64 (ddd, $J = 8.22, 7.04, 6.65$ Hz, 1H) H-7; 7.88 (ddd, $J = 7.43, 7.04$ Hz, 1H) H-6; 7.96 (dd, $J = 7.83$ Hz, 1H) H-5; 8.61 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H) H-8; 10.37 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
EM (FAB, $m/z$ ): 341 ( $[M^+]$ ), 100%			

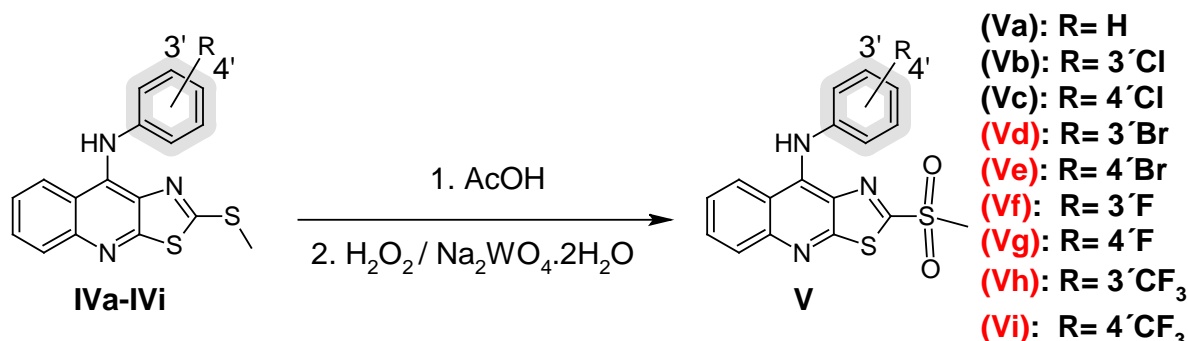
**7.3.8.8 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVh)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b>  <b>Aspecto:</b>  <b>Sólido Amarillo</b>	 <p style="text-align: center;"><b>IVh</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
		<b>Peso molecular (uma)</b>	391.43
		<b>Punto de fusión</b>	195-198 °C
		<b>Rendimiento:</b>	725 mg ( <b>92.6 %</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.56 (sistema II, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectroscópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3374(NH), 3043, 2981, 2931 (C-H insat. y sat.), 1613, 1550, 1498 (aromáticos), 1593 (C=N aromático), 753(C-S), 700(C-X).			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 2.28 (s, 3H) S-CH <sub>3</sub> ; 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.48, 1H) H-4'; 7.54 (d, <i>J</i> = 7.56Hz, 1H) H-6'; 7.59 (m, 1H)H-2', 7.61 (sa, 1H) H-5', 7.68 (ddd, <i>J</i> = 8.22, 7.04, 6.65Hz, 1H) H-7; 7.91 (ddd, <i>J</i> = 7.43, 7.04Hz, 1H) H-6, 8.01 (dd, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-5, 8.68 (d, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-8; 10.64 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 391 ([M <sup>+</sup> ], 6%), 392 ([M <sup>+</sup> +1], 100%).			

**7.3.8.9 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVi)**

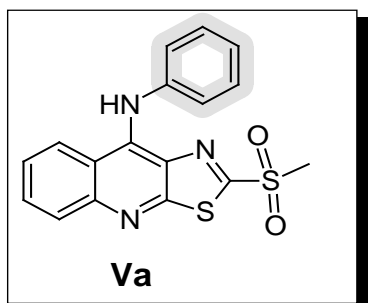
Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b>  <b>Aspecto:</b>  <b>Sólido Amarillo</b>	 <p style="text-align: center;"><b>IVi</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
		<b>Peso molecular (uma)</b>	391.43
		<b>Punto de fusión</b>	160 °C
		<b>Rendimiento:</b>	745.5 mg ( <b>95.16%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.56 (sistema II, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectroscópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3395(NH), 3226, 3176, 3063 (C-H insat. y sat.), 1613, 1555, 1503 (aromáticos), 1585 (C=N aromático), 753(C-S) 835(C-X).			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 2.44 (s, 3H) S-CH <sub>3</sub> ; 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H-2'y H-6'; 7.55 (m, 2H) H-3'y H-5'; 7.58 (ddd, <i>J</i> = 8.22, 7.43Hz, 1H) H-7; 7.75 (ddd, <i>J</i> = 7.83, 7.04Hz, 1H) H-6, 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-5, 8.32 (d, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-8; 9.66 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 391 ([M <sup>+</sup> ], 36%), 392 ([M <sup>+</sup> +1], 100%).			

### 7.3.9 Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metilsulfonil)tiазolo[5,4-*b*]quinolina.



En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante de aire, se suspendieron 1.2 mmol del compuesto **IV** (**IVa-IVi**) con el patrón de sustitución deseado, en 7 mL de ácido acético glacial, la suspensión se agitó durante 10 minutos. Por otro lado, se preparó una solución de 70 mg de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O en 7 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%, transcurrido el tiempo de agitación se adicionó por goteo, esta solución a la suspensión del compuesto **IV** (**IVa-IVi**). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4h. Transcurrido el tiempo de reacción la suspensión formada se vertió sobre una mezcla de agua-hielo con agitación constante. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

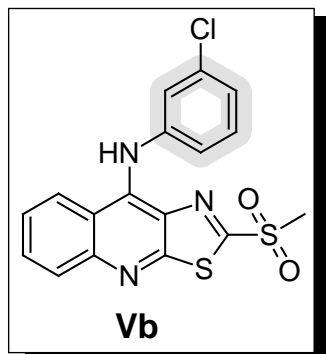
#### 7.3.9.1 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiазolo[5,4-*b*]quinolina (**Va**)



Empleando como materia prima 400 mg del compuesto **IVa** (1.2 mmol), mediante una modificación al procedimiento descrito en la sección 6.3.7., variando a 35 mg de tungstato de sodio dihidratado y 6 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 30 min. Se obtuvieron 415 mg (1.2 mmol, **97.3%**) de un sólido amarillo

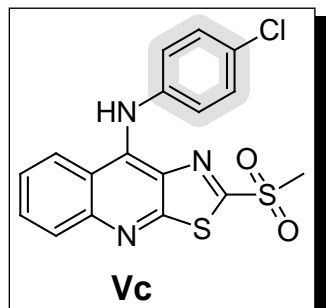
canario que corresponde al compuesto **Va**, con un punto de fusión de 221-224°C y un  $R_f$  de 0.53 (sistema I, *Tabla 29*). El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.9.2 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vb)



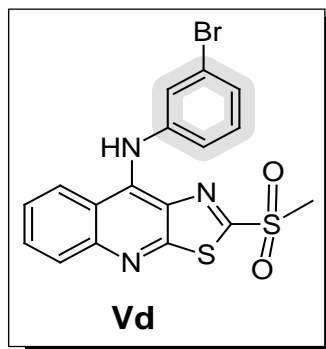
Empleando como materia prima 433 mg del compuesto **IVb** (1.2 mmol), mediante una modificación al procedimiento descrito en la sección 6.3.7., variando a 60 mg tungstato de sodio dihidratado y 7 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 2.5 h. Se obtuvieron 443 mg (1.1 mmol, **94.6%**) de un sólido color naranja que corresponde al compuesto **Vb**, con un punto de fusión de 221-224°C y un  $R_f$  de 0.56 (sistema I, *Tabla 29*). El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.9.3 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vc)



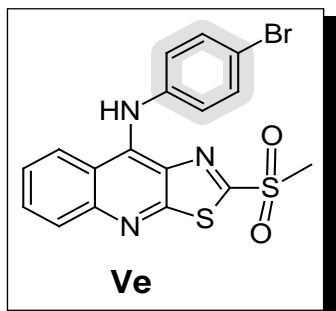
Empleando como materia prima 433 mg del compuesto **IVc** (1.2 mmol), mediante una modificación al procedimiento descrito en la sección 6.3.7., variando a 60 mg tungstato de sodio dihidratado y 7 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 3 h. Se obtuvieron 430 mg (1.1 mmol, **92%**) de un sólido amarillo oscuro que corresponde al compuesto **Vc**, con un punto de fusión de 260-264°C y un  $R_f$  de 0.57 (sistema I, *Tabla 29*). El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.9.4 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vd)



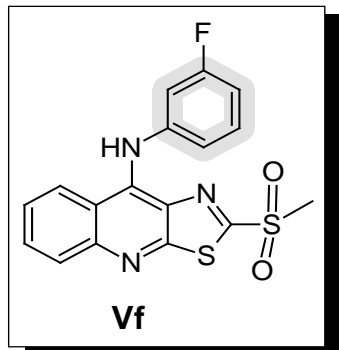
Empleando como materia prima 482 mg del compuesto **IVd** (1.2 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección 7.3.9., la reacción se efectuó en su totalidad en un tiempo de 5 h. Se obtuvieron 455 mg (1.1 mmol, **87.3%**) de un sólido color naranja que corresponde al compuesto **Vd**, con un punto de fusión de 235-236°C y un  $R_f$  de 0.72 (sistema I, *Tabla 29*).

### 7.3.9.5 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVe)



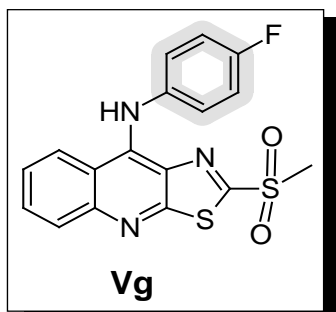
Empleando como materia prima 491 mg del compuesto **IVe** (1.2 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección **7.3.9**, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 5.5 h. Se obtuvieron 498 mg (1.1 mmol, **95.5%**) de un sólido color naranja que corresponde al compuesto **Ve**, con un punto de fusión de 243-245°C y un  $R_f$  de 0.7 (sistema I, *Tabla 29*).

### 7.3.9.6 9-[(3-fluorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVf)



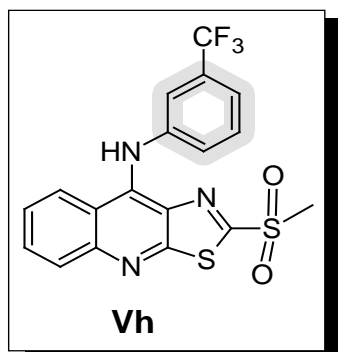
Empleando como materia prima 410 mg del compuesto **IVf** (1.2 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección **7.3.9**, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 4 h. Se obtuvieron 430 mg (1.19 mmol, **95.9%**) de un sólido amarillo canario que corresponde al compuesto **Vf**, con un punto de fusión de 210-212°C y un  $R_f$  de 0.52 (sistema I, *Tabla 29*).

### 7.3.9.7 9-[(4-fluorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVg)



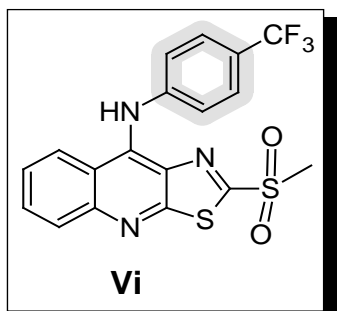
Empleando como materia prima 491 mg del compuesto **IVg** (1.2 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección **7.3.9**, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 4.5 h. Se obtuvieron 400 mg (1.1 mmol, **89.2%**) de un sólido color amarillo canario que corresponde al compuesto **Vg**, con un punto de fusión de 220-223°C y un  $R_f$  de 0.51 (sistema I, *Tabla 29*).

### 7.3.9.8 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonyl)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vh)



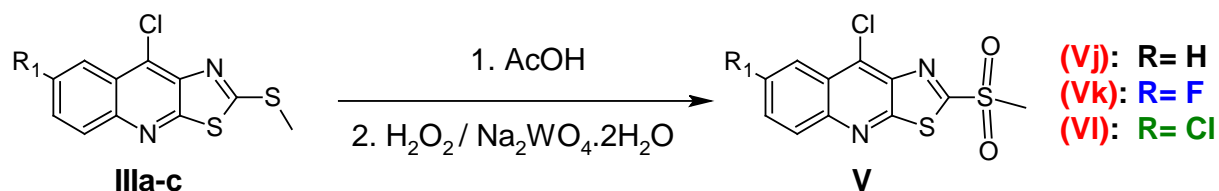
Empleando como materia prima 593 mg del compuesto **IVh** (1.5 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección **7.3.9**, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 4 h. Se obtuvieron 626 mg (1.5 mmol, **98.5%**) de un sólido color amarillo que corresponde al compuesto **Vh**, con un punto de fusión de 220-223°C y un  $R_f$  de 0.66 (sistema I, *Tabla 29*).

### 7.3.9.9 9-[(4-trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonyl)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (VI)



Empleando como materia prima 593 mg del compuesto **IVi** (1.5 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección **7.3.9**, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 4.5 h. Se obtuvieron 612 mg (1.4 mmol, **96.3%**) de un sólido color naranja que corresponde al compuesto **VI**, con un punto de fusión de 241-243°C y un  $R_f$  de 0.66 (sistema I, *Tabla 29*).

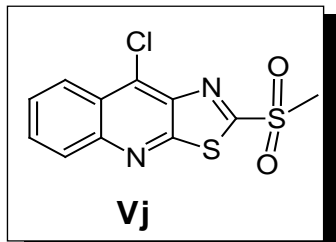
### 7.3.10 Método general para la obtención de derivados de 9-cloro-2-(metilsulfonyl)thiazolo[5,4-*b*]quinolina.



En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante de aire, se suspendieron 2.4 mmol del compuesto **III** (**IIIa-IIIc**) en 8 mL de ácido acético glacial, la suspensión se agitó durante 10 minutos. Por otro lado, se preparó una solución de 50 mg de  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 7 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%, transcurrido el tiempo de agitación se adicionó por goteo, a la suspensión del compuesto **III** (**IIIa-IIIc**). La mezcla se dejó agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 4h. Transcurrido el tiempo de reacción la suspensión formada

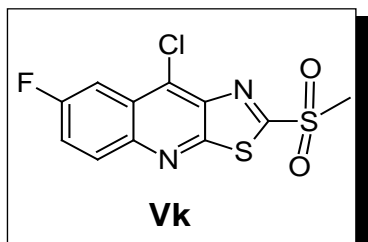
se vertió sobre una mezcla de agua-hielo con agitación constante. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

#### 7.3.10.1 9-cloro-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vj)



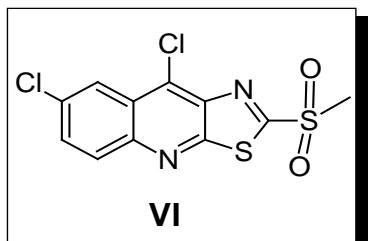
Empleando como materia prima 640 mg del compuesto **IIIa** (2.4 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección **7.3.10**. Se obtuvieron 610 mg (2.0 mmol, **85%**) de un sólido color verde limón que corresponde al compuesto **Vj**, con un punto de fusión de 185-188°C y un  $R_f$  de 0.62 (sistema I, *Tabla 29*).

#### 7.3.10.2 9-cloro-7-fluoro-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vk)



Empleando como materia prima 683 mg del compuesto **IIIb** (2.4 mmol), mediante una modificación al procedimiento descrito en la sección **7.3.10**, variando a 100 mg tungstato de sodio dihidratado y 10 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 16 h. Se obtuvieron 560 mg (1.8 mmol, **73.6%**) de un sólido color beige que corresponde al compuesto **Vk**, con un punto de fusión de 189-191°C y un  $R_f$  de 0.61 (sistema I, *Tabla 29*).

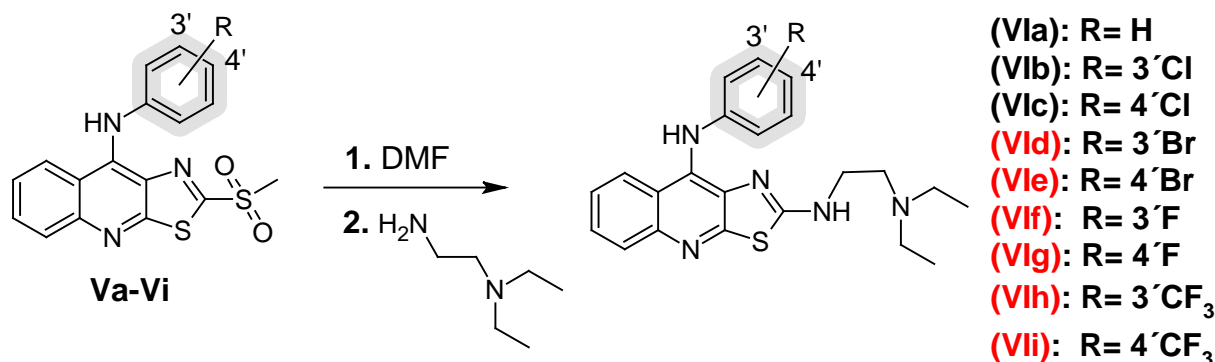
#### 7.3.10.3 7,9-Dicloro-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (VI)



Empleando como materia prima 722 mg del compuesto **IIIc** (2.4 mmol), mediante una modificación al procedimiento descrito en la sección **7.3.10**, variando a 100 mg tungstato de sodio dihidratado y 10 mL de peróxido de hidrogeno al 30%, la materia prima se consumió en su totalidad en un tiempo de 20 h. Se obtuvieron 530 mg (1.6 mmol, **66.2%**) de un sólido color beige que corresponde al compuesto **VI**, con un punto de fusión de 200-203°C y un  $R_f$  de 0.7 (sistema I, *Tabla 29*).

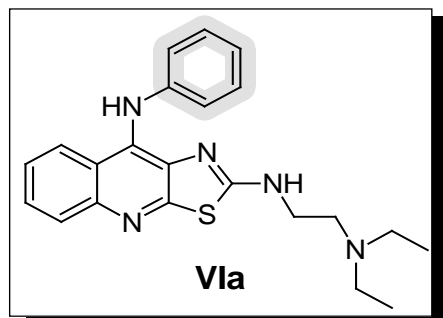


### 7.3.11 Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina.



En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 0.6 mmol del compuesto **V** (**Va-Vi**), con el patrón de sustitución deseado, en 7 mL de *N,N*-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.6 mmol de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina, formándose una solución rojiza la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución rojiza se tornó ámbar. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 70 mL de una mezcla agua-hielo formándose un precipitado el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido ligeramente amarillo se recrystalizó en éter diisopropílico, se filtró al vacío y se secó por succión.

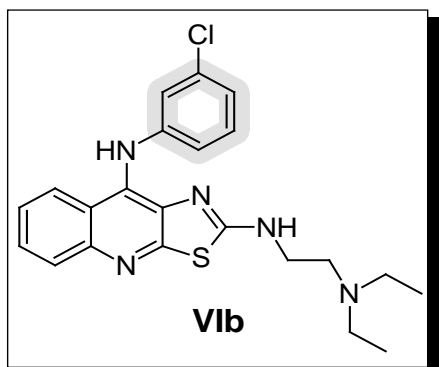
#### 7.3.11.1 9-Anilino-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**VIa**)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.11, y utilizando como materias primas el compuesto **Va** (213 mg, 0.6 mmol) y 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina (1.6 mmol, 0.225 mL), se obtuvieron 200 mg (0.5 mmol, **85.1%**) de un sólido color beige que corresponde al compuesto **VIa**, con un  $R_f$  de 0.49 (sistema III, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 75-

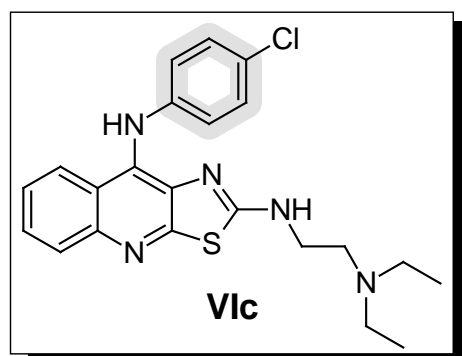
77°C. El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.11.2 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**Vlb**)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.11, y utilizando como materias primas el compuesto **Vb** (233 mg, 0.6mmol) y 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina (1.6 mmol, 0.225 mL), se obtuvieron 220 mg (0.5 mmol, **86%**) de un sólido amarillo del compuesto **Vlb**, con un  $R_f$  de 0.61 (sistema III, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 55-58°C. El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. <sup>5</sup>

### 7.3.11.3 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**Vlc**)



Usando el procedimiento descrito en la sección 7.3.11, y utilizando como materias primas el compuesto **Vc** (233 mg, 0.6 mmol) y 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina (1.6 mmol, 0.225 mL), se obtuvieron 230 mg (0.5mmol, **89.9%**) de un sólido amarillo claro que corresponde al compuesto **Vlc**, con un  $R_f$  de 0.47 (sistema III, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 120-123°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado. <sup>5</sup>

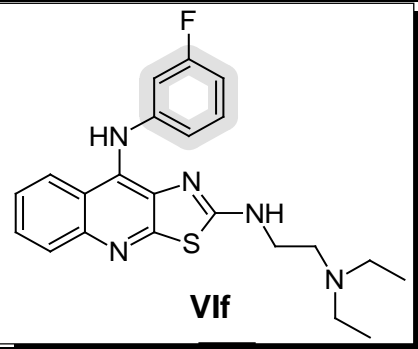
7.3.11.4 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VI<sub>d</sub>)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido Amarillo</b>	<p style="text-align: center;"><b>VI<sub>d</sub></b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	470.42
		<b>Punto de fusión</b>	87-90 °C
		<b>Rendimiento:</b>	230 mg ( <b>81.4%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.55 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3186 (NH), 3074, 2872, 2813 (C-H insat. y sat), 1555, 1487, 1474(aromáticos), 1590 (C=N aromático)			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.86 (t, <i>J</i> = 7.14Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> ; 2.37 (c, <i>J</i> = 7.43Hz, 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.5 (m, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.26 (m, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-6'; 6.90 (m, 2H) H-2'y H4'; 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.22, 7.83Hz, 1H) H-5'; 7.47 (ddd, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 1H) H-7; 7.56 (ddd, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 1H) H-6, 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5, 8.08 (d, <i>J</i> = 7.43Hz, 1H) H-8; 8.35 (m, 1H) -NH-; 8.77 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 470 ([M <sup>+</sup> ], 53%), 472 ([M <sup>+</sup> +2], 51%).			

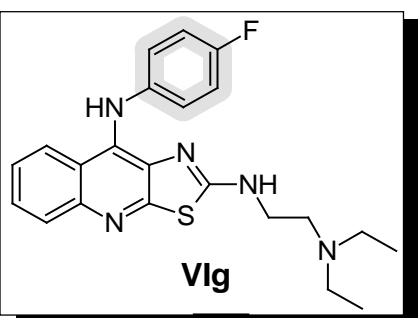
 7.3.11.5 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VI<sub>e</sub>)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido Amarillo</b>	<p style="text-align: center;"><b>VI<sub>e</sub></b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	470.42
		<b>Punto de fusión</b>	82-84°C
		<b>Rendimiento:</b>	240 mg ( <b>85 %</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.55 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3226 (NH), 3062, 3029, 2937, 2971 (C-H insat. y sat.), 1614, 1604, 1562, 1488(aromáticos), 1562 (C=N aromático)			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.87 (t, <i>J</i> = 7.43Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> ; 2.38 (c, <i>J</i> = 7.04 Hz, 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.5 (m, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.25(td, <i>J</i> = 6.26Hz, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 6.72 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H-2'y H-6'; 7.26 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H-3'y H5'; 7.44 (ddd, <i>J</i> = 7.43, 7.04, 5.87Hz, 1H) H-7; 7.55 (ddd, <i>J</i> = 7.04Hz, 1H) H-6, 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5, 8.09 (d, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-8; 8.30 (m, 1H) -NH-; 8.70 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 470 ([M <sup>+</sup> ], 20%), 472 ([M <sup>+</sup> +2], 21%).			

**7.3.11.6 9-[(3-Fluorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VI<sub>f</sub>)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b>  <b>Aspecto:</b>  <b>Sólido Amarillo</b>	 <p style="text-align: center;"><b>VI<sub>f</sub></b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	409.52
		<b>Punto de fusión</b>	57-58 °C
		<b>Rendimiento:</b>	220 mg ( <b>89.5%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.5 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3187 (NH), 3104, 3076, 2968 (C-H insat. y sat.), 1578, 1556, 1484 (aromáticos), 1596 (C=N aromático).			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.86 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> ; 2.37 (c, <i>J</i> = 7.43Hz, 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.5 (m, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.26 (m, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 6.46 (dd, <i>J</i> = 9.78Hz, 1H) H-2'; 6.53 (ddd, <i>J</i> = 8.22, 5.48Hz, 2H) H-4'; 6.60 (dd, <i>J</i> = 8.22, 7.43Hz, 1H) H-6'; 7.12(q, <i>J</i> = 7.04Hz, 1H)H-5', 7.45 (ddd, <i>J</i> = 8.22, 7.04, 5.48Hz, 1H) H-7; 7.56 (ddd, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 1H) H-6, 7.86 (dd, <i>J</i> = 7.43Hz, 1H) H-5, 8.08 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-8; 8.35 (m, 1H) -NH-; 8.77 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 409 ([M <sup>+</sup> ], 20%), 410 ([M <sup>+</sup> +1], 100%).			

**7.3.11.7 9-[(4-Fluorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VI<sub>g</sub>)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b>  <b>Aspecto:</b>  <b>Sólido Amarillo</b>	 <p style="text-align: center;"><b>VI<sub>g</sub></b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	409.52
		<b>Punto de fusión</b>	63-64°C
		<b>Rendimiento:</b>	230 mg ( <b>93%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.53 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3196 (NH), 3060, 2965, 2932, 2872 (C-H insat. y sat.) 1596, 1575, 1506, 1494(aromáticos), 1558 (C=N aromático).			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.86 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 2.37 (c, <i>J</i> = 7.43Hz, 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.45 (m, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.22(td, <i>J</i> = 6.26Hz, 2H)NHCH <sub>2</sub> ; 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H-2' y H-6'; 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.40 (ddd, <i>J</i> = 8.22, 7.04Hz, 1H) H-7; 7.53 (ddd, <i>J</i> = 8.22, 7.43, 7.04Hz, 1H) H-6, 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-5, 8.11 (d, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-8; 8.19 (m, 1H) -NH-; 8.53 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 409 ([M <sup>+</sup> ], 9%), 410 ([M <sup>+</sup> +1], 52%).			

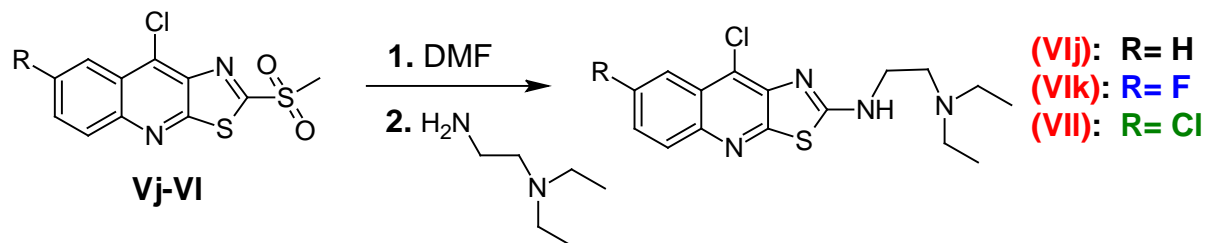
7.3.11.8 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIh)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas		
Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo	<p style="text-align: center;"><b>VIh</b></p>	Fórmula Molecular $C_{23}H_{24}F_3N_5S$
		Peso molecular (uma) 459.53
		Punto de fusión 54-56 °C
		Rendimiento: 220 mg ( <b>79.7%</b> )
		$R_f$ : 0.56 (sistema III, Tabla 29)
Constantes Espectrocópicas		
IR (KBr, $cm^{-1}$ ): 3187 (NH), 3075, 2968, 2953, 2808 (C-H insat. y sat.), 1596, 1581, 1555, 1509, 1483 (aromáticos), 1555 (C=N aromático).		
RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.83 (t, $J = 7.43Hz$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> ; 2.32 (c, $J = 7.04Hz$ , 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.44 (t, $J = 7.04Hz$ , 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.22 (m, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 6.98 (dd, $J = 6.97Hz$ , 1H) H-6'; 7.05 (m, 2H) H-2' y H4'; 7.33 (t, $J = 7.83Hz$ , 1H) H-5'; 7.48 (ddd, $J = 8.22, 7.04, 5.87Hz$ , 1H) H-7; 7.58 (ddd, $J = 8.22, 7.04, 5.48Hz$ , 1H) H-6, 7.86 (dd, $J = 7.43Hz$ , 1H) H-5, 8.14 (d, $J = 8.22Hz$ , 1H) H-8; 8.35 (sa, 1H) -NH-; 8.97 (s, 1H) Ar-NH-Ar.		
EM (FAB, m/z): 459 ( $[M^+]$ , 14%), 460 ( $[M^++1]$ , 100%).		

 7.3.11.9 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIi)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas		
Estructura Química: Aspecto: Sólido Amarillo	<p style="text-align: center;"><b>VIi</b></p>	Fórmula Molecular $C_{23}H_{24}F_3N_5S$
		Peso molecular (uma) 459.53
		Punto de fusión 63-65°C
		Rendimiento: 215 mg ( <b>78%</b> )
		$R_f$ : 0.62 (sistema III, Tabla 29)
Constantes Espectrocópicas		
IR (KBr, $cm^{-1}$ ): 3199 (NH), 2968, 2936, 2820 (C-H insat. y sat.), 1559, 1521, 1497, 1471 (aromáticos), 1604 (C=N aromático).		
RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0.86 (t, $J = 7.04Hz$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 2.34 (c, $J = 7.04 Hz$ , 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.46 (m, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.24(m, 2H)NHCH <sub>2</sub> ; 6.84 (dd, $J = 8.61Hz$ , 2H) H-2' y H-6'; 7.43 (dd, $J = 8.61Hz$ , 2H) H-3' y H5'; 7.48 (ddd, $J = 7.04, 5.48Hz$ , 1H) H-7; 7.57 (ddd, $J = 7.04, 6.65Hz$ , 1H) H-6, 7.88 (dd, $J = 8.22Hz$ , 1H) H-5, 8.10 (d, $J = 8.22Hz$ , 1H) H-8; 8.42 (m, 1H) -NH-; 9.06 (s, 1H) Ar-NH-Ar.		
EM (FAB, m/z): 459 ( $[M^+]$ , 6%), 460 ( $[M^++1]$ , 54%).		

### 7.3.12 Método general para la obtención de derivados de 9-cloro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina.



En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 0.6 mmol del compuesto **V** (**Vj-VI**), con el patrón de sustitución deseado, en 6 mL de *N,N*-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.6 mmol de 2-(*N,N*-dietilamino)etilamina, formándose una solución naranja la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución naranja se tornó amarilla. Transcurrido el tiempo se eliminó la DMF a presión reducida, obteniéndose un sólido amorfo el cual se recristalizó en éter diisopropílico, se filtró al vacío y se secó por succión.

#### 7.3.12.1 9-cloro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**VIj**)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido blanco</b>	<p style="text-align: center;"><b>VIj</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	334.86
		<b>Punto de fusión</b>	90-92 °C
		<b>Rendimiento:</b>	163 mg ( <b>81.1%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.55 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectroscópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3225 (NH), 2964, 1468, 1340 (-CH <sub>3</sub> ), 2808 (-CH <sub>2</sub> -), 1550 (-NH). 1487, 1468 (aromáticos), 752 (C-S)			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.97 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> ; 2.52 (c, <i>J</i> = 7.04Hz, 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.65 (t, <i>J</i> = 6.65Hz, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.30 (sa, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 7.62 (ddd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-7; 7.65 (ddd, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H-6; 7.94 (dd, <i>J</i> = 9.78Hz, 1H) H-5, 8.12 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-8; 8.82 (sa, 1H) -NH-			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 334 ([M <sup>+</sup> ], 4%), 335 ([M <sup>+</sup> +1], 87%).			

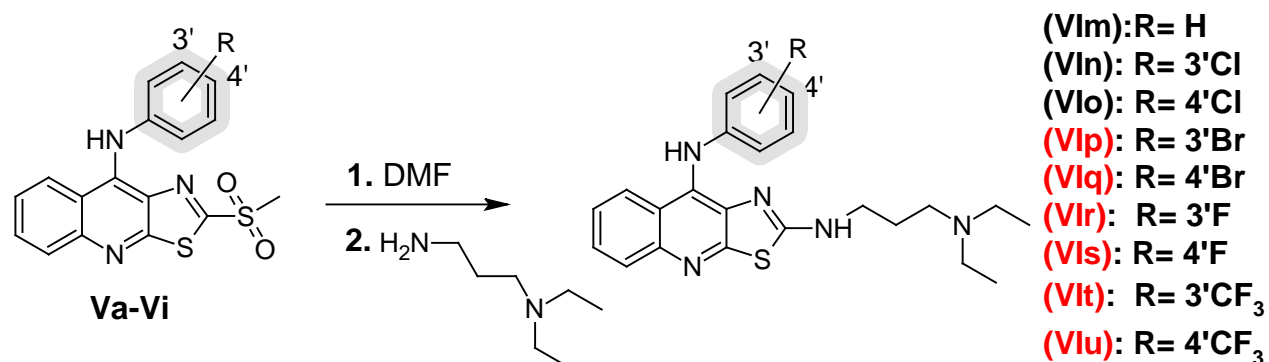
7.3.12.2 9-cloro-7-fluoro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIk)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
Estructura Química: Aspecto: Sólido Blanco		Formula Molecular	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>4</sub> S
		Peso molecular (uma)	352.85
		Punto de fusión	128-130°C
		Rendimiento:	140 mg (66%)
		<i>R<sub>f</sub></i> :	0.59 (sistema III, Tabla 29)
Constantes Espectrocópicas			
IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 3224 (NH), 2966, 1470, 1392, 1310 (-CH <sub>3</sub> ), 2801 (-CH <sub>2</sub> -), 1562 (-NH). 1495, 1470 (aromáticos), 700 (C-S)			
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 0.99 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> ; 2.58 (c, <i>J</i> = 7.04Hz, 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.71 (t, <i>J</i> = 6.26Hz, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.57 (sa, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 7.53 (ddd, <i>J</i> = 9.0Hz, 1H) H-6; 7.76 (dd, <i>J</i> = 9.78Hz, 1H) H-8, 7.98 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5; 8.99 (sa, 1H) -NH-			
EM (FAB, m/z): 352 ([M <sup>+</sup> ], 5%), 353 ([M <sup>+</sup> +1], 100%).			

 7.3.12.3 7,9-Dicloro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VII)

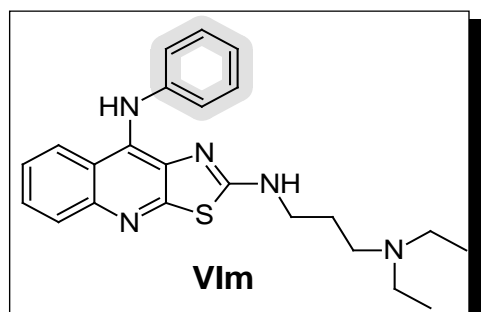
Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
Estructura Química: Aspecto: Sólido Blanco		Formula Molecular	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S
		Peso molecular (uma)	369.31
		Punto de fusión	130-133°C
		Rendimiento:	115 mg (51.8%)
		<i>R<sub>f</sub></i> :	0.62 (sistema III, Tabla 29)
Constantes Espectrocópicas			
IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ): 3164 (NH), 2940, 1470, 1432 (-CH <sub>3</sub> ), 2809 (-CH <sub>2</sub> -), 1569 (-NH). 1469 (aromáticos)			
RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.03 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> ; 2.68 (m, 4H) -2CH <sub>2</sub> (B); 2.81 (sa, 2H)-CH <sub>2</sub> (C); 3.65 (m, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 7.64 (ddd, <i>J</i> = 9.0Hz, 2H) H-6; 7.95 (dd, <i>J</i> = 9.78Hz, 1H) H-8, 8.05 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5; 9.17 (sa, 1H) -NH-			
EM (FAB, m/z): 369 ([M <sup>+</sup> ], 100%), 371 ([M <sup>+</sup> +2], 70%).			

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



En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 0.6 mmol del compuesto **V** (**Va-Vi**), con el patrón de sustitución deseado, en 7 mL de *N,N*-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.6 mmol de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina, formándose una solución rojiza la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución rojiza se tornó ámbar. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 70 mL de una mezcla agua-hielo formándose un precipitado el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido ligeramente amarillo se recristalizó en éter diisopropílico, se filtró al vacío y se secó por succión.

#### 7.3.13.1 9-Anilino-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIm)

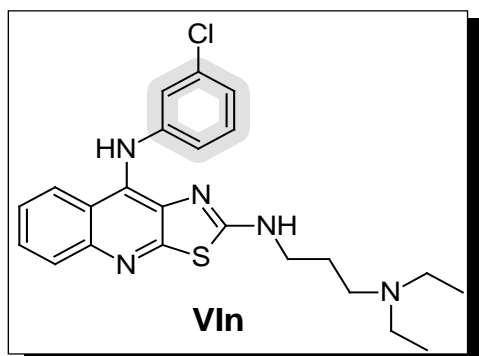


Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 7.3.13, y utilizando como materias primas el compuesto **Va** (213 mg, 0.6 mmol) y 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina (1.6 mmol, 0.253 mL), se obtuvieron 225 mg (0.6 mmol, **92.4%**) de un sólido color beige que corresponde al compuesto **VIm**, con un  $R_f$  de 0.5 (sistema III, *Tabla 29*) y

un punto de fusión de 72-75°C. El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

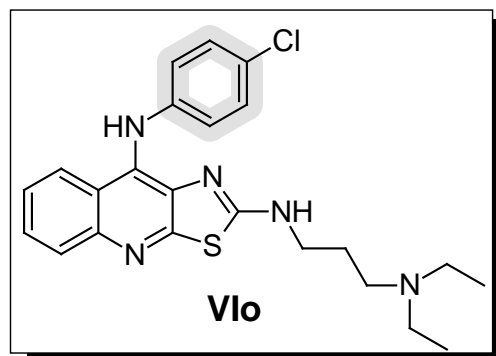


### 7.3.13.2 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIn)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección **7.3.13**, y utilizando como materias primas el compuesto **Vb** (233 mg, 0.6 mmol) y 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina (1.6 mmol, 0.253 mL), se obtuvieron 245 mg (0.6 mmol, **92.8%**) de un sólido verde limón del compuesto **VIn**, con un  $R_f$  de 0.61 (sistema III, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 55-58°C. El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. Sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

### 7.3.13.3 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vlo)



Usando el procedimiento descrito en la sección **7.3.13**, y utilizando como materias primas el compuesto **Vc** (233 mg, 0.6 mmol) y 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina (1.6 mmol, 0.253 mL), se obtuvieron 250 mg (0.6 mmol, **94.6%**) de un sólido amarillo claro que corresponde al compuesto **Vlc**, con un  $R_f$  de 0.47 (sistema III, *Tabla 29*) y un punto de fusión de 121-124°C. El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas están de acuerdo con lo previamente reportado.<sup>5</sup>

7.3.13.4 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIp)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>	<p style="text-align: center;"><b>VIp</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	$C_{23}H_{26}BrN_5S$
		<b>Peso molecular (uma)</b>	484.45
		<b>Punto de fusión</b>	67-70 °C
		<b>Rendimiento:</b>	265 mg ( <b>91.2%</b> )
		<b><i>R<sub>f</sub></i>:</b>	0.57 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, <math>cm^{-1}</math>):</b> 3482 (NH), 3355, 3183, 3060, 2967 (C-H insat. y sat.), 1591, 1531, 1497(aromáticos), 1557 (C=N aromático), 761 (C-S).			
<b>RMN <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>:</b> 0.89 (t, $J = 7.43Hz$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.60 (q, $J = 7.04, 6.65Hz$ , 2H) -CH <sub>2</sub> -(D), 2.34 (m, 2H) -CH <sub>2</sub> -(C), 2.39 (m, 4H) -CH <sub>2</sub> -(B); 3.26 (td, $J = 6.65Hz$ , 2H) NHCH <sub>2</sub> (E); 6.73 (d, $J = 9.0Hz$ , 1H) H-6'; 6.89 (d, $J = 6.89Hz$ , 1H) H-4'; 6.92 (m, 1H) H-2'; 7.06 (dd, $J = 8.22, 7.83Hz$ , 1H) H-5'; 7.46 (ddd, $J = 7.83, 6.65Hz$ , 1H) H-7; 7.56 (ddd, $J = 7.83, 6.65Hz$ , 1H) H-6, 7.86 (dd, $J = 8.22Hz$ , 1H) H-5, 8.06 (d, $J = 8.22Hz$ , 1H) H-8; 8.41 (sa, 1H) -NH-; 8.76 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 484 ( $[M^+]$ , 31%), 486 ( $[M^++2]$ , 33%).			

 7.3.13.5 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIq)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>	<p style="text-align: center;"><b>VIq</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	$C_{23}H_{26}BrN_5S$
		<b>Peso molecular (uma)</b>	484.45
		<b>Punto de fusión</b>	65-67°C
		<b>Rendimiento:</b>	270 mg ( <b>92.8 %</b> )
		<b><i>R<sub>f</sub></i>:</b>	0.53 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, <math>cm^{-1}</math>):</b> 3193 (NH), 2965, 2982, 2870 (C-H insat. y sat.) 1601, 1583, 1485 (aromáticos), 1558 (C=N aromático), 761 (C-S).			
<b>RMN <math>^1H</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>:</b> 0.89 (t, $J = 7.04Hz$ , 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.58(q, $J = 7.04, 6.65Hz$ , 2H) -CH <sub>2</sub> -(D), 2.37 (m, 6H) -CH <sub>2</sub> -(B)(C); 3.22 (td, $J = 4.3Hz$ , 2H) NHCH <sub>2</sub> (E); 6.72 (dd, $J = 9.0Hz$ , 2H) H2' y H-6'; 7.26 (dd, $J = 8.61Hz$ , 2H) H-3' y H5'; 7.43 (ddd, $J = 8.22, 7.04Hz$ , 1H) H-7; 7.55 (ddd, $J = 7.43, 7.04Hz$ , 1H) H-6, 7.85 (dd, $J = 8.22Hz$ , 1H) H-5, 8.07 (d, $J = 8.61Hz$ , 1H) H-8; 8.36 (sa, 1H) -NH-; 8.68 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 484 ( $[M^+]$ , 65%), 486 ( $[M^++2]$ , 68%).			

**7.3.13.6 9-[(3-fluorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIr)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>		<b>Formula Molecular</b>	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	423.54
		<b>Punto de fusión</b>	54-56 °C
		<b>Rendimiento:</b>	230 mg (90.5%)
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.46 (sistema III, Tabla 29)
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3192 (NH), 3061, 2967, 2952 (C-H insat. y sat.), 1592, 1487, 1443 (aromáticos), 1558 (C=N aromático), 759 (C-S).			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.88 (t, <i>J</i> = 7.43Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.59(q, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(D), 2.37 (m, 6H) -CH <sub>2</sub> -(B)(C); 3.25 (td, <i>J</i> = 6.65Hz, 2H) NHCH <sub>2</sub> (E); 6.47 (dd, <i>J</i> = 11.74Hz, 1H) H-2'; 6.53 (ddd, <i>J</i> =8.61, 6.26Hz, 1H) H-4'; 6.60 (dd, <i>J</i> = 7.83, 6.65Hz, 1H) H-6'; 7.12 (c, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-5', 7.44 (ddd, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 1H) H-7; 7.56 (ddd, <i>J</i> = 7.83, 6.65Hz, 1H) H-6, 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-5, 8.04 (d, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-8; 8.40 (sa, 1H) -NH-; 8.73 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 423 ([M <sup>+</sup> ], 11%), 424 ([M <sup>+</sup> +1], 100%).			

**7.3.13.7 9-[(4-Fluorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIs)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>		<b>Formula Molecular</b>	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	423.54
		<b>Punto de fusión</b>	106-108°C
		<b>Rendimiento:</b>	235 mg (92.4 %)
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.5 (sistema III, Tabla 29)
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3167 (NH), 3059, 2967, 2953, 2812 (C-H insat. y sat.), 1600, 1491, 1464 (aromáticos), 1567 (C=N aromático), 760(C-S)			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.89 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.56(q, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(D), 2.32 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 1H)-CH <sub>2</sub> -(C), 2.38 (c, <i>J</i> = 7.04Hz, 4H)-CH <sub>2</sub> -(B); 3.20 (td, <i>J</i> = 6.26Hz, 2H) NHCH <sub>2</sub> (E); 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.61, 5.09Hz, 2H) H2' y H-6'; 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H3' y H5'; 7.41 (ddd, <i>J</i> = 7.43Hz, 1H) H-7; 7.54 (ddd, <i>J</i> = 7.43Hz, 1H) H-6, 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5, 8.08 (d, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-8; 8.26 (sa, 1H) -NH-; 8.51 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 423 ([M <sup>+</sup> ], 100%), 424 ([M <sup>+</sup> +1], 27%).			

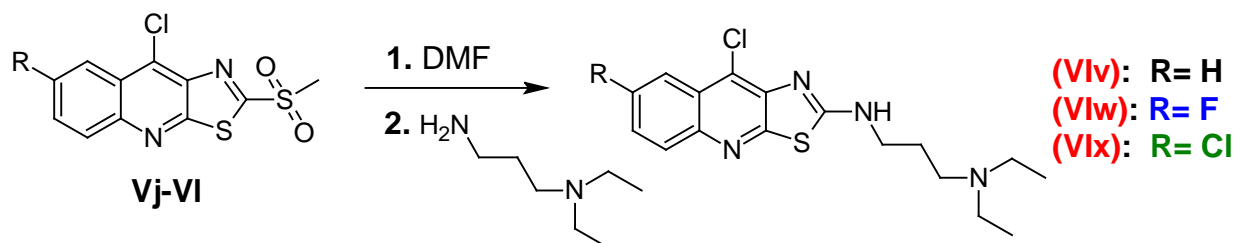
**7.3.13.8 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vlt)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>	<p style="text-align: center;"><b>Vlt</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	473.55
		<b>Punto de fusión</b>	96-98 °C
		<b>Rendimiento:</b>	250 mg ( <b>87.9%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.51 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectroscópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3185 (NH), 3071, 2969, 2874, 2815 (C-H insat. y sat.) 1599, 1514, 1496(aromáticos), 1566 (C=N aromático), 762 (C-S)			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.86 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.55(q, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(D), 2.28 (t, <i>J</i> = 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(C); 3.35 (c, <i>J</i> = 7.43Hz, 4H)-CH <sub>2</sub> -(B), 3.19 (td, <i>J</i> = 6.65Hz, 2H) NHCH <sub>2</sub> (E); 6.98 (d, <i>J</i> = 8.22Hz, 1H) H-6'; 7.04 (d, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-4'; 7.08 (s, 1H) H-2'; 7.32 (t, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-5', 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.22, 7.04, 6.65Hz, 1H) H-7; 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.61, 7.83, 5.48Hz, 1H) H-6, 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5, 8.11 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-8; 8.40 (sa, 1H) -NH-; 8.95 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 473 ([M <sup>+</sup> ], 26%), 474 ([M <sup>+</sup> +1], 80%).			

**7.3.13.9 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vlu)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>	<p style="text-align: center;"><b>Vlu</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	473.55
		<b>Punto de fusión</b>	60-63°C
		<b>Rendimiento:</b>	260 mg ( <b>91.5 %</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.52 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectroscópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3186 (NH), 3061, 2968, 2935 (C-H insat. y sat.), 1603, 1520, 1497 (aromáticos), 1560 (C=N aromático), 761(C-S)			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.86 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.57(q, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(D), 2.29 (t, <i>J</i> = 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(C); 3.35 (c, <i>J</i> = 7.43Hz, 4H)-CH <sub>2</sub> -(B), 3.22 (td, <i>J</i> = 6.65Hz, 2H) NHCH <sub>2</sub> (E); 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H) H2' y H-6'; 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 2H); 7.47 (ddd, <i>J</i> = 7.43Hz, 1H) H-7; 7.57 (ddd, <i>J</i> = 7.04Hz, 1H) H-6, 7.88 (dd, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-5, 8.06 (d, <i>J</i> = 9.39Hz, 1H) H-8; 8.46 (sa, 1H) -NH-; 9.05 (s, 1H) Ar-NH-Ar.			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 473 ([M <sup>+</sup> ], 63%), 474 ([M <sup>+</sup> +1], 100%).			

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

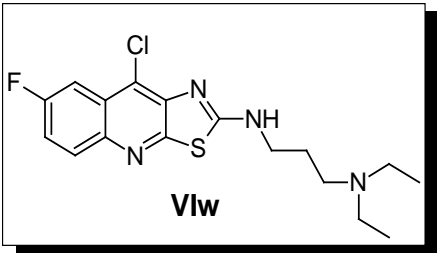


En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 0.6 mmol del compuesto **V** (**Vj-VI**), con el patrón de sustitución deseado, en 6 mL de *N,N*-dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionó por goteo 1.6 mmol de 2-(*N,N*-dietilamino)propilamina, formándose una solución naranja la cual se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante el transcurso de la reacción la solución naranja se tornó amarilla. Transcurrido el tiempo se eliminó la DMF a presión reducida, obteniéndose un sólido amorfo el cual se recristalizó en éter diisopropílico, se filtró al vacío y se secó por succión.

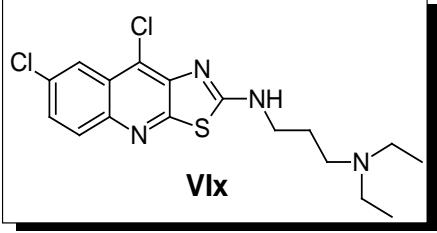
#### 7.3.14.1 9-cloro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**Vlv**)

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido blanco</b>	<p style="text-align: center;"><b>Vlv</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	348.89
		<b>Punto de fusión</b>	92-94 °C
		<b>Rendimiento:</b>	180 mg ( <b>85.9%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.56 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3235 (NH), 2973, 1465, 1388 (-CH <sub>3</sub> ), 2806 (-CH <sub>2</sub> -), 1562 (-NH), 1465, 1421 (aromáticos), 1204, 1140, 1104, (R-N.R <sub>2</sub> ), 752 (C-S)			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:</b> 0.93 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.73 (q, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> (D); 2.45 (m, 6H)-CH <sub>2</sub> (B)(C); 3.32 (sa, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 7.63 (ddd, <i>J</i> = 7.83, 6.65Hz, 2H) H-6 y H-7; 7.93 (dd, <i>J</i> = 6.65Hz, 1H) H-5, 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-8; 8.88 (sa, 1H) -NH-			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 348 ([M <sup>+</sup> ], 32%), 349 ([M <sup>+</sup> +1], 100%), 351 ([M <sup>+</sup> +3], 38%).			

**7.3.14.2 9-cloro-7-fluoro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIw)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>	 <p style="text-align: center;"><b>VIw</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClFN <sub>4</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	366.88
		<b>Punto de fusión</b>	83-85°C
		<b>Rendimiento:</b>	145 mg ( <b>65.8%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.58 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3231 (NH), 2972, 1464, 1393 (-CH <sub>3</sub> ), 2802 (-CH <sub>2</sub> -), 1564 (-NH-). 1464, 1424 (aromáticos), 1207, 1131, 1104 (R-NR <sub>2</sub> )			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.94 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.73 (q, <i>J</i> = 7.04, 6.65Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(D); 2.45 (m, 6H)-CH <sub>2</sub> (B)(C); 3.50 (sa, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 7.53 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 6.26Hz, 1H) H-6; 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) H-8, 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5; 8.95 (sa, 1H) -NH-			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 366 ([M <sup>+</sup> ], 12%), 367 ([M <sup>+</sup> +1], 86%).			

**7.3.14.3 7,9-Dicloro-2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIx)**

Propiedades Físicas y Espectrocópicas			
<b>Estructura Química:</b> <b>Aspecto:</b> <b>Sólido beige</b>	 <p style="text-align: center;"><b>VIx</b></p>	<b>Formula Molecular</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S
		<b>Peso molecular (uma)</b>	383.33
		<b>Punto de fusión</b>	102-104°C
		<b>Rendimiento:</b>	115 mg ( <b>50%</b> )
		<b>R<sub>f</sub>:</b>	0.63 (sistema III, <i>Tabla 29</i> )
Constantes Espectrocópicas			
<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> 3230 (NH), 2968, 1470, 1386 (-CH <sub>3</sub> ), 1560 (-NH-). 1470, 1422 (aromáticos), 1199, 1236, 1129 (R-N-R <sub>2</sub> )			
<b>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ:</b> 0.94 (t, <i>J</i> = 7.04Hz, 6H) 2-CH <sub>3</sub> (A); 1.73 (q, <i>J</i> = 6.65, 6.26Hz, 2H) -CH <sub>2</sub> -(D); 2.46 (m, 6H)-CH <sub>2</sub> (B)(C); 3.50 (sa, 2H) NHCH <sub>2</sub> ; 7.62 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 6.65Hz, 1H) H-6; 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.0Hz, 1H) H-8, 8.03 (d, <i>J</i> = 8.61Hz, 1H) H-5; 8.96 (sa, 1H) -NH-			
<b>EM (FAB, m/z):</b> 383 ([M <sup>+</sup> ], 100%), 385 ([M <sup>+</sup> +2], 85%).			

#### 7.4 ACTIVIDAD CITOTÓXICA.

Los datos de actividad citotóxica fueron obtenidos mediante el método MTT con líneas celulares SW-620, SW-480 (adenocarcinoma colorrectal), HeLa (cáncer cervicouterino) y K-562 (leucemia humana mielógena). Los valores de  $CI_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) se determinaron a 48 horas de exposición *in vitro*. Los resultados representan el promedio de 3 experimentos independientes  $\pm$  la desviación estándar. Fueron obtenidos a las concentraciones analizadas; 1, 10, 30, 60 y 100  $\mu\text{M}$ . El valor de  $CI_{50}$  se obtuvo mediante análisis de correlación no lineal utilizando el software GraphPad Prism 5. Estas determinaciones fueron realizadas por el M. en C. José Solano Becerra (Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM).

#### 7.5 ANÁLISIS CONFORMACIONAL Y CÁLCULO DE LAS PROPIEDADES ELECTRONICAS.

Los estudios de modelado molecular se realizaron en una PC con 8GB de memoria en RAM, utilizando el programa *Spartan 10*®. Las moléculas fueron construidas a partir de fragmentos convencionales y se preoptimizó su geometría mediante mecánica molecular. Las moléculas fueron consideradas en su forma neutra. El análisis conformacional fue llevado a cabo utilizando como campo de fuerza al MMFF 94 de Merck y un protocolo de búsqueda sistemático. Todos los enlaces  $sp^3$  presentes en la molécula fueron rotados cada 30°.

El conformero más estable fue elegido considerando la energía y la distribución de Boltzmann (conformero de menor energía y mayor abundancia).

Para cada compuesto se optimizó su geometría utilizando el método semiempírico AM1 y se calcularon las propiedades electrónicas, las cuales fueron usadas para generar las correspondientes superficies de energía potencial electrostática.

## 8. CONCLUSIONES.

Se sintetizaron y caracterizaron, mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas, 36 compuestos de los cuales 24 son nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y se determinó la actividad citotóxica sobre 4 líneas celulares tumorales de todos los derivados sintetizados. Así las series homólogas superiores sintetizadas en su mayoría presentaron buena actividad en las cuatro líneas en relación al compuesto de referencia (*m*-AMSA).

Respecto a la parte química del presente trabajo, se optimizó el rendimiento de algunos de los pasos de la síntesis global, particularmente:

- ✓ Se probó como medio de reacción el *n*-butanol para la incorporación de anilinas en posición 9 del núcleo tricíclico, lo que produjo una disminución en los tiempos de reacción de 16 a 4 horas e incrementando los rendimientos de 80% a 99%.
- ✓ Se optimizó la preparación de intermediarios metilsulfonilo al aumentar la cantidad de catalizador, agente oxidante y tiempos de reacción, obteniendo rendimientos de 92%-95% inclusive para compuestos poco reactivos frente a la oxidación, por lo que las condiciones propuestas quedan establecidas para este tipo de derivados y la obtención de los productos finales.

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

- ✓ Para la serie de derivados 2-metiltio existe influencia en cuanto al patrón de sustitución, ya que la citotoxicidad se ve favorecida cuando el anillo de anilino se encuentra 4' sustituido con grupos electroattractores.
- ✓ Las series homólogas confirman la relevancia de la cadena alquílica en posición 2, si bien la longitud de la cadena influye en la actividad biológica, no es decisiva para que se presente una buena actividad citotóxica.
- ✓ Para las series homólogas es importante para la actividad citotóxica la presencia de un sustituyente con electronegatividad elevada, además de que el grupo sea voluminoso.



- ✓ Para los derivados con un átomo de cloro en posición 9, se observa que cuando se combina en posición 2 con grupo metiltilio genera derivados inactivos, sin embargo cuando se incorpora la cadena de dietilaminopropilamino en el sistema tricíclico resultó en la obtención de compuestos más activos y con la misma potencia que el compuesto de referencia, lo que pone en evidencia la relevancia de la incorporación en posición 9 del anillo de anilino para generar derivados con mejor actividad biológica.

En cuanto al análisis de modelado molecular fue posible establecer lo siguiente:

- ✓ Para éste tipo de derivados aparentemente la orientación del vector de momento dipolar no guarda ninguna correlación, sin embargo a mayor magnitud del momento dipolar la actividad biológica se ve favorecida.
- ✓ Se hizo evidente la presencia de un puente de hidrógeno intermolecular en los derivados 2-dietilaminopropilamino sustituidos, y es imprescindible mencionar que fueron los que presentaron mejor actividad biológica de todos los derivados sintetizados.
- ✓ Los valores energéticos del orbital LUMO, llevan a especular sobre la capacidad de interacción por parte de estas moléculas con los pares de bases del ADN.

Por medio del análisis QSAR, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- ✓ Fue posible establecer ecuaciones de correlación en todas las líneas celulares ensayadas con los descriptores utilizados.
- ✓ Realizando el análisis sólo con los derivados activos(2-alkilamino sustituidos) en las cuatro líneas celulares, se obtiene mejor correlación con los descriptores obtenidos, además que los parámetros de regresión múltiple mejoran sensiblemente.
- ✓ Los parámetros de correlación son descriptores de electrofília (orbital LUMO) y de magnitud de momento dipolar, indicando que la actividad de los compuestos de la serie **VI** se encuentra íntimamente ligada con su capacidad, no sólo de difundir a través de la membrana biológica para ingresar al núcleo celular, sino de las propiedades electrófilas para interactuar con su diana biológica.



- ✓ Se observó de manera general que para éste tipo de derivados con átomos altamente electronegativos, aparentemente a mayor valor de PSA se incrementa la citotoxicidad.
- ✓ Los descriptores de volumen (**Es**) y carácter electrónico ( $\sigma$ ) correlacionan de manera directa con la citotoxicidad, lo que pone en evidencia que la actividad biológica no sólo depende de la alta electronegatividad del sustituyente en el anillo de anilino, sino que a su vez sea voluminoso.

#### Perspectivas:

- Las perspectivas del presente trabajo son la síntesis de nuevos derivados que permitan ampliar y confirmar los requerimientos estructurales sugeridos en éste estudio.
- Elucidación del mecanismo de acción citotóxica de estos compuestos mediante métodos bioquímicos, a nivel mecanismos molecular.
- Realizar un análisis computacional de las moléculas simulando un ambiente biológico, mediante la constante dieléctrica del agua, así como de las especies protonadas, para generar un análisis conformacional más cercano al que presentarán en un sistema biológico.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2013). *Cáncer. Nota descriptiva N° 297*. Recuperado el 5 de diciembre de 2013, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Union for International Cancer Control [UICC]. (2014). *World Cancer Day 2014*. Recuperado el 9 de enero de 2014, de: <http://www.worldcancerday.org/>
3. Rodríguez-Loaiza M. P., Quintero A., Rodríguez-Sotres R., Solano-Becerra J., Lira-Rocha A. *E. J. Med. Chem.*, (2004), 39, 5-10.
4. Loza-Mejía M. A., Solano-Becerra J., Rodríguez-Sotres R., Lira-Rocha A. *Bioorg. Med. Chem.*, (2008), 16, 1142-1149.
5. Loza-Mejía M. A., Solano-Becerra J., Rodríguez-Sotres. R., Lira-Rocha A. *Bioorg. Med. Chem.*, (2009), 17, 3266-3277.
6. Stehelin, D., Varmus, H., Bishop, J., Vogt, P.K., *Nature*, (1976), 260, 170.
7. Fearon, E.R., and Vogelstein, B. *Cell*, (1990), 61, 759–767.
8. Isselbacher J., Kurt G., *Harrison's, Principles of Internal Medicine* 12th edition. (1998). McGraw-Hill Inc. pp. 1576-1590.
9. Hans-Olov, A. *Textbook of Cancer Epidemiology*, (2002). pp.29-49.
10. Aggarwal, B.B., Vijayalekshmi, R.V., and Sung, B. *Clin. Cancer Res.* (2009), 15, 425–430.
11. de Martel, C., and Franceschi, S. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, (2009), 70, 183–194.
12. Takahashi, H., Ogata, H., Nishigaki, R., Broide, D.H., and Karin, M. *Cancer Cell.* (2010), 17, 89–97.
13. Park, E.J., Lee, J.H., Yu, G.Y., He, G., Ali, S.R., Holzer, R.G., Osterreicher, C.H., Takahashi, H., and Karin, M. *Cell*, (2010), 140, 197–208.
14. Kraus, S., and Arber, N. *Curr. Opin. Pharmacol.* (2009), 9, 405–410.

15. P. S. Steeg. Metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, (2003), 3, 55-63.
16. Kalluri, R., and Weinberg, R.A. *J. Clin. Invest.* (2009), 119, 1420–1428.
17. Joyce, J.A., and Pollard, J.W. *Nat. Rev. Cancer*. (2009), 9, 239–252.
18. Polyak, K., and Weinberg, R.A. *Nat. Rev. Cancer*. (2009), 9, 265–273.
19. Instituto Nacional del Cáncer, Hoja informativa, recuperado el 23 de marzo de 2014, de:  
<http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tipos/metastatico>
20. Kim JW, Dang CV (2006). *Cancer Res.* (2006), 66, 8927–8930.
21. Warburg O. *Science*, (1956). 123, 309–314.
22. Lopez-Lazaro M. *Anticancer Agents Med. Chem.* (2008), 8, 305–312.
23. Christofk HR, Vander H. MG, Harris MH, Ramanathan A, Gerszten RE, Wei R, Fleming MD, Schreiber SL, Cantley LC. *Nature*, (2008), 452. 230–233.
24. Koda-kimble, M.A., Young, L.Y., Kradjan, M., Guglielmo, B.J., Alldredge, B.K., Corelli, R.L. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. 8<sup>th</sup> ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
25. Hans-Olov, A. *Textbook of Cancer Epidemiology*, (2002). pp.29-49.
26. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 10<sup>a</sup> edición. 2003. McGraw-Hill Interamericana. pp.1397-1475.  
b) Kaye B. Br., *J. Cancer.*, (1998), 78 Suppl 3: 1-7.
27. Cummings, M. R. *Conceptos de Genética*, 5<sup>a</sup> edición. (1999). Prentice-Hall. pp.626-641
28. Hurley L.H., *Nat. Rev: Cancer.*, (2002), 2(3), 188-200.
29. Bentram D.J., *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, (2002), 14, 5-12.
30. Demeunynck, M., Charmantray, F., Martelli, A, *Curr. Pharm. Des.*, (2001), 7, 1703.
31. Cain B. F., Atwell G. J., Seelye R. N., *J. Med Chem.*, (1969), 12 , 199-206.
32. Cain B. F., Atwell G. J., Seelye R. N., *J. Med Chem.*, (1972), 15, 611.
33. Makhey, D., Yu, C., Liu, A., La Voie, E. J. *Bioorg. Med. Chem.*, (2008), 8, 1117.



34. Elomri, A., Mitaku, S., Michel, S., Skalsounis, A., Tillequin, F., Koch, M., Pierre, M. A., Guilbaud, N., Léonce, S., Kraus-Berthier, L., Rolland, Y., Atassi, G. *J. Med. Chem.*, (1996), 39, 4762.
35. Costes, N., Le Diet, H., Michel, S., Tillequin, F., Koch, M., Pfeiffer, B., Renard, P., Léonce, S., Guilbaud, N., Kraus-Berthier, L., Pierre, M. A., Atassi, G. *J. Med. Chem.*, (2000), 43, 2395.
36. Bontemps-Gracz, M. M., Kupiec, A., Antonini, I., Borowski, E. *Acta Biochimica Polonica*. (2002), 49, 87.
37. Stefanska, B., Bontemps-Gracz, M. M., Antonini, I., Martelli, S. Arciemiuck, M., Piwkowska, A., Rogacka, D. Borowski, E. *Bioorg. Med. Chem.*, (2005), 13, 1969.
38. Moreira L., Barreiro E., *Curr. Med. Chem.*, (2005), 12, 23 -49
39. Friedman H., *Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity*, Washington, National Academy of Science, (1951), 206, 295,
40. Thornber C.W., *Chem. Soc. Rev.* (1979), 8, 563.
41. Patani George, La Voie Edmond, *Chem. Rev.*, (1996), 96, 3147-3176.
42. Reyes Rangel, F.J, *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.
43. Loza-Mejía M. A., Castillo R., Lira-Rocha A., *J. Mol. Graph. Mod.*, (2009), 27, 900-907.
44. Esquivel Hernández J.L., *Síntesis y modelado molecular de nuevos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales antitumorales. Efecto del grupo metoxilo en posición 7 sobre la actividad citotóxica*. Tesis de Licenciatura, UNAM, México 2012.
45. González Méndez I. *Síntesis y actividad citotóxica sobre líneas tumorales de nuevos derivados de 9-anilino-7-fluoro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina y de 2-[(N,N-dietilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina*. Tesis de Licenciatura, UNAM, México 2012.
46. Anguiano Moreno R.J. *Síntesis, actividad citotóxica y modelado molecular de nuevos derivados de 9-anilino-7-cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina*. Tesis de Licenciatura, UNAM, México 2012.
47. Barraja P., Diana P., Lauria A., Passannanti A., Almerico A. M., *Bioorg. Med. Chem.*, (1999), 7, 1591-1596.
48. Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ra edición, 1985, Wiley-Interscience.
49. Santos, E.; Gavilán, I.; Lejarazo E.; *J. Chem. Ed.* 2010, 87, 1230-1232.





50. Reyes Rangel, F.J, *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**.
51. López Rodríguez Adrián Kémish., *Síntesis, actividad citotóxica y relación estructura actividad de derivados de 2-[(1-azacicloalquil)alquilamino]-9-anilino tiazolo[5,4-b]quinolina.* Tesis de Maestría, UNAM, México 2011.
52. Buckleton, J.S., Clark G.R., *Acta Cryst.C*, 1992, 48, 1085-1088.
53. Karle, J.M., Cysyk, R.L., Karle, I.L., *Acta Cryst.B*, 1980, 36, 3012-3016.
54. Karelson, M. *Chem. Rev.* (**1996**) 96, 1027-1043.
55. Negri A., Marco E., García-Hernandez V., Gago Federico, *J. Med. Chem.*, 50 (**2007**) 3322-3333.
56. De Olivera D. B., Gaudio A. C., *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 19 (**2000**) 599-601.
57. Leo A, Hansch C, and Elkins D., *Chem Rev.*, 71 (6) (**1971**) 525–616.
58. Silverman R.B. *The organic chemistry of drug design and drug action.* Second Edition . Elsevier Academic Press. USA. 2004. p.73

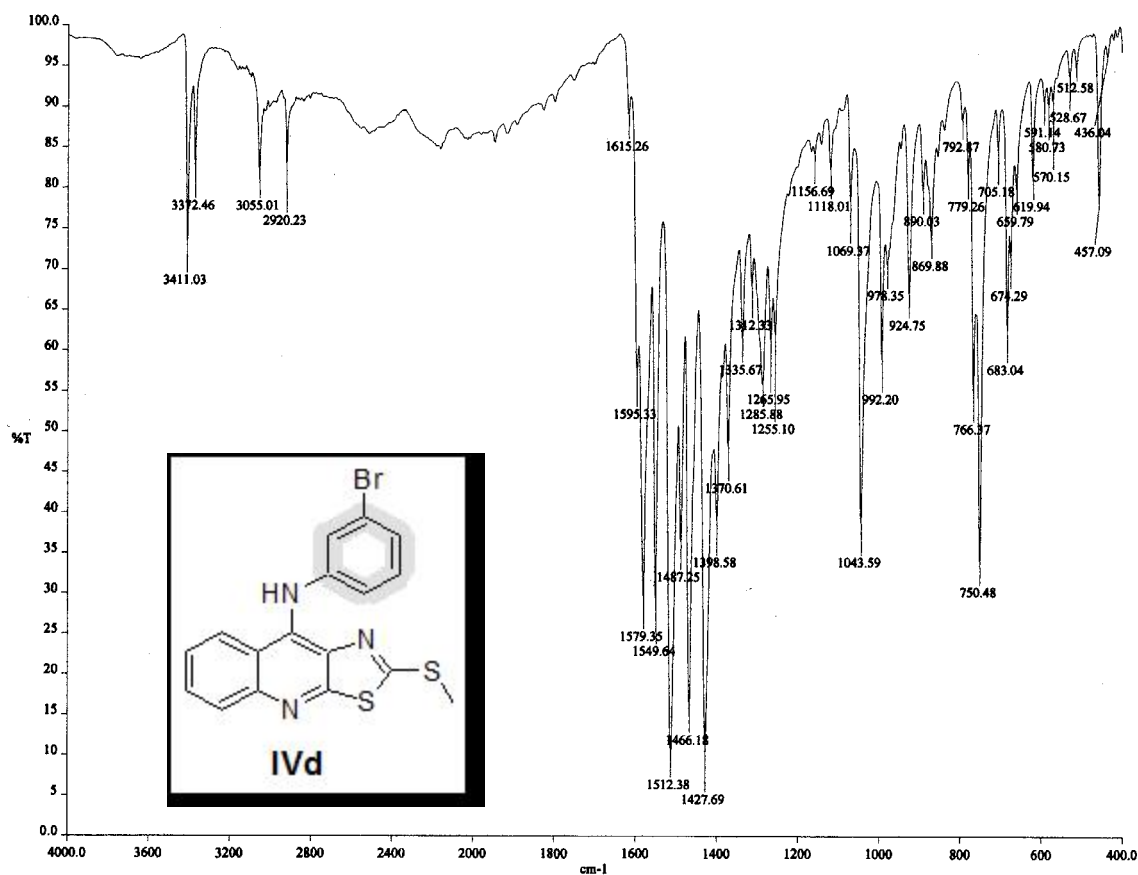


# **10. ANEXOS.**

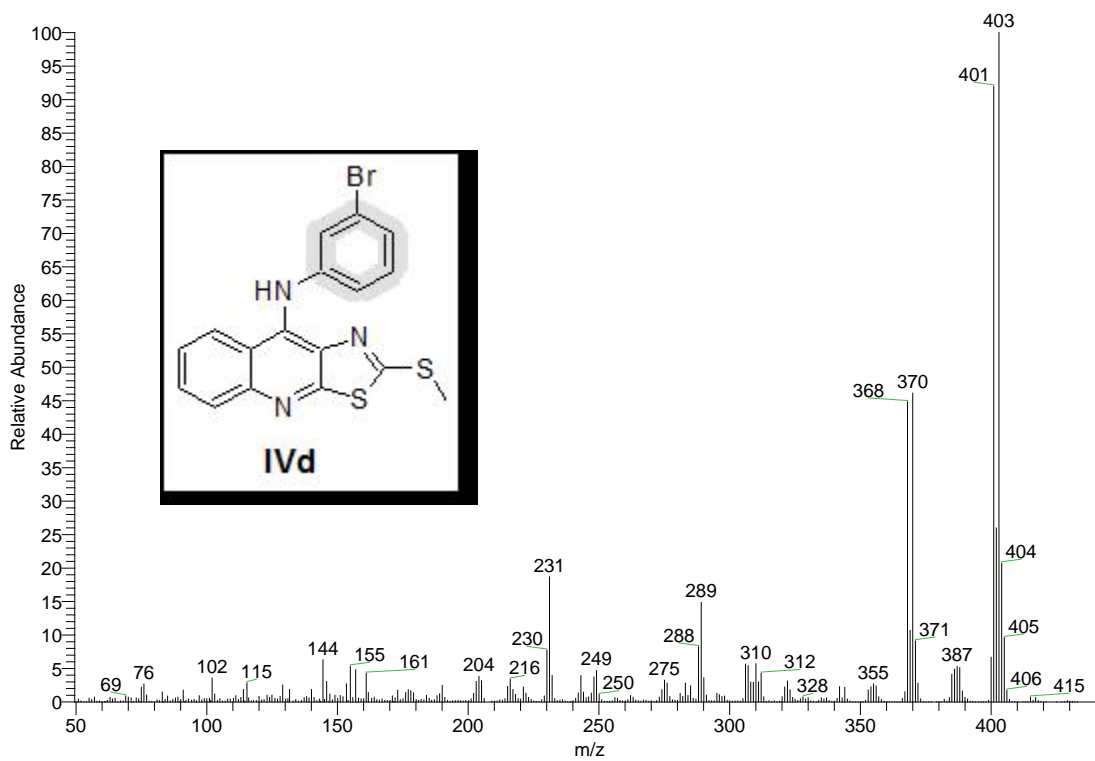
## **Anexo I**

### **(ESPECTROS IR, RMN $^1\text{H}$ , EM)**



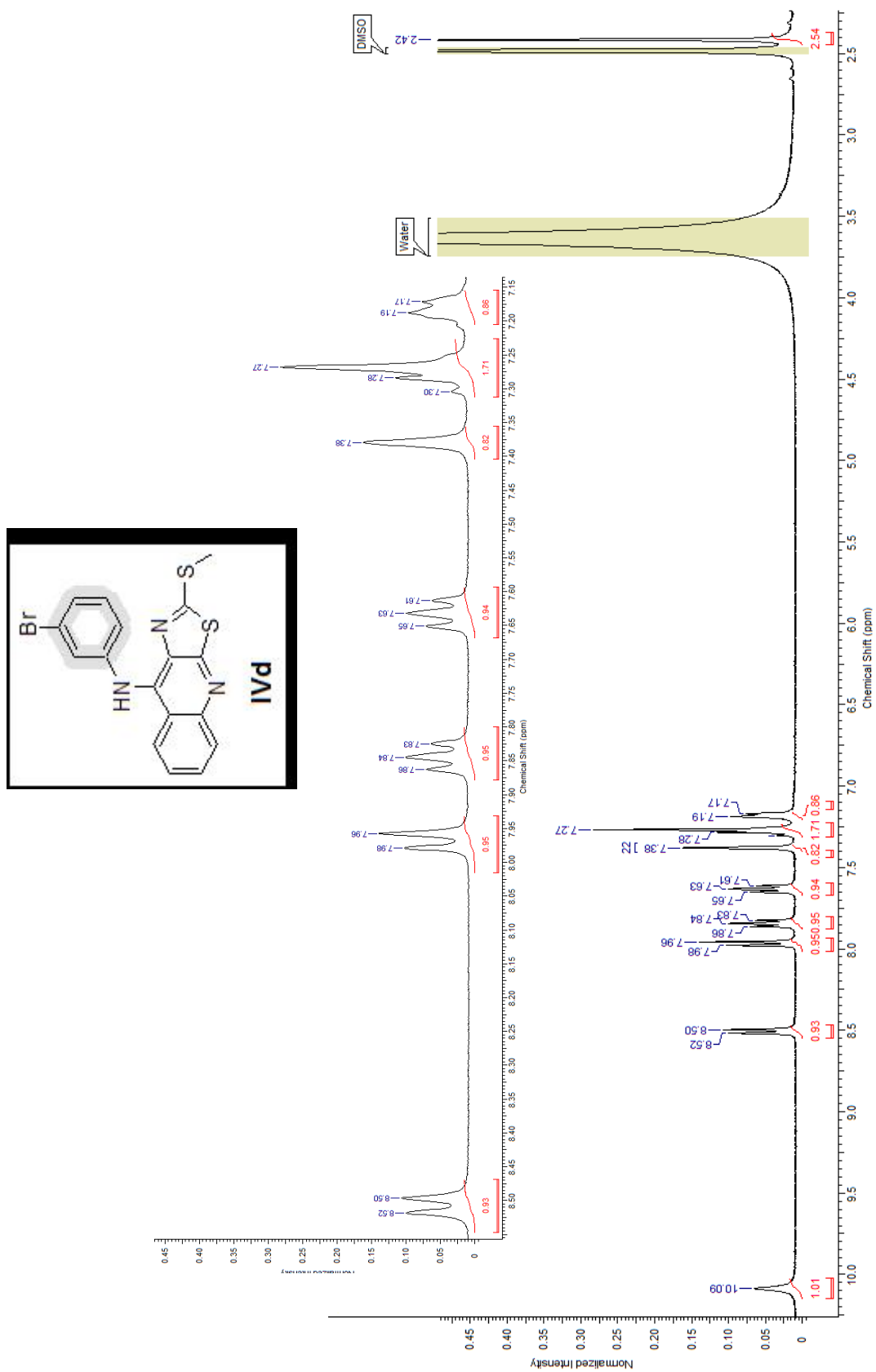


Espectro 1. IR (pastilla KBr) del compuesto IVd

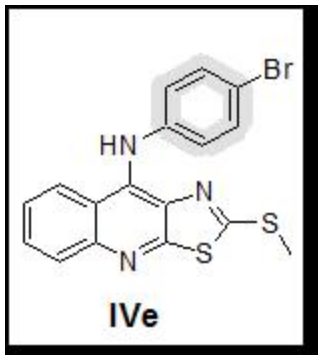
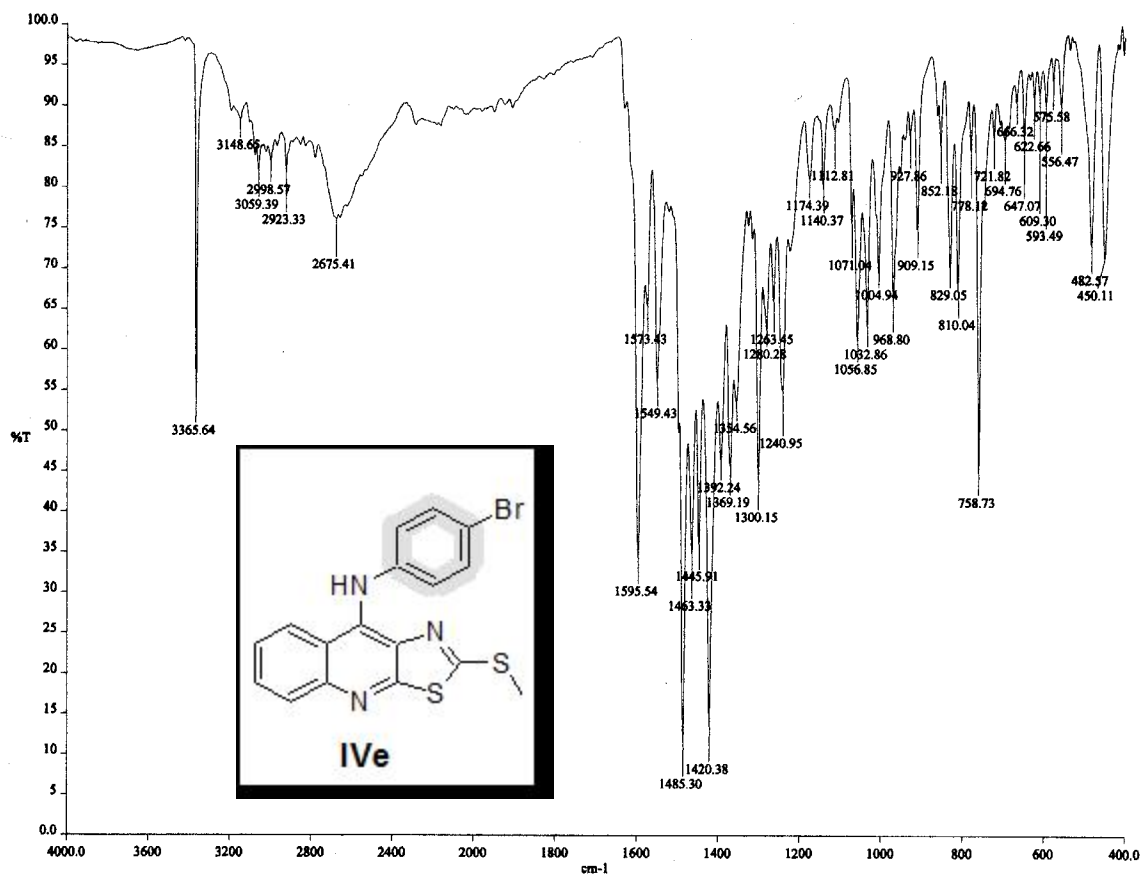


Espectro 1. EM (FAB) del compuesto IVd

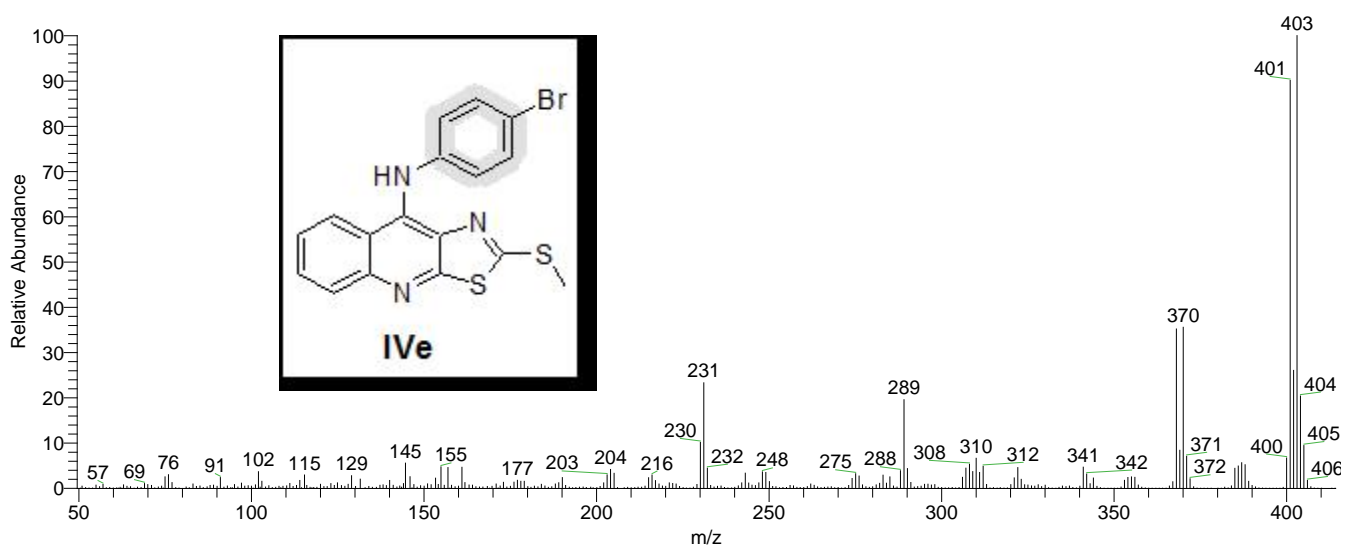




Espectro 1. RMN <sup>1</sup>H del compuesto IVd.

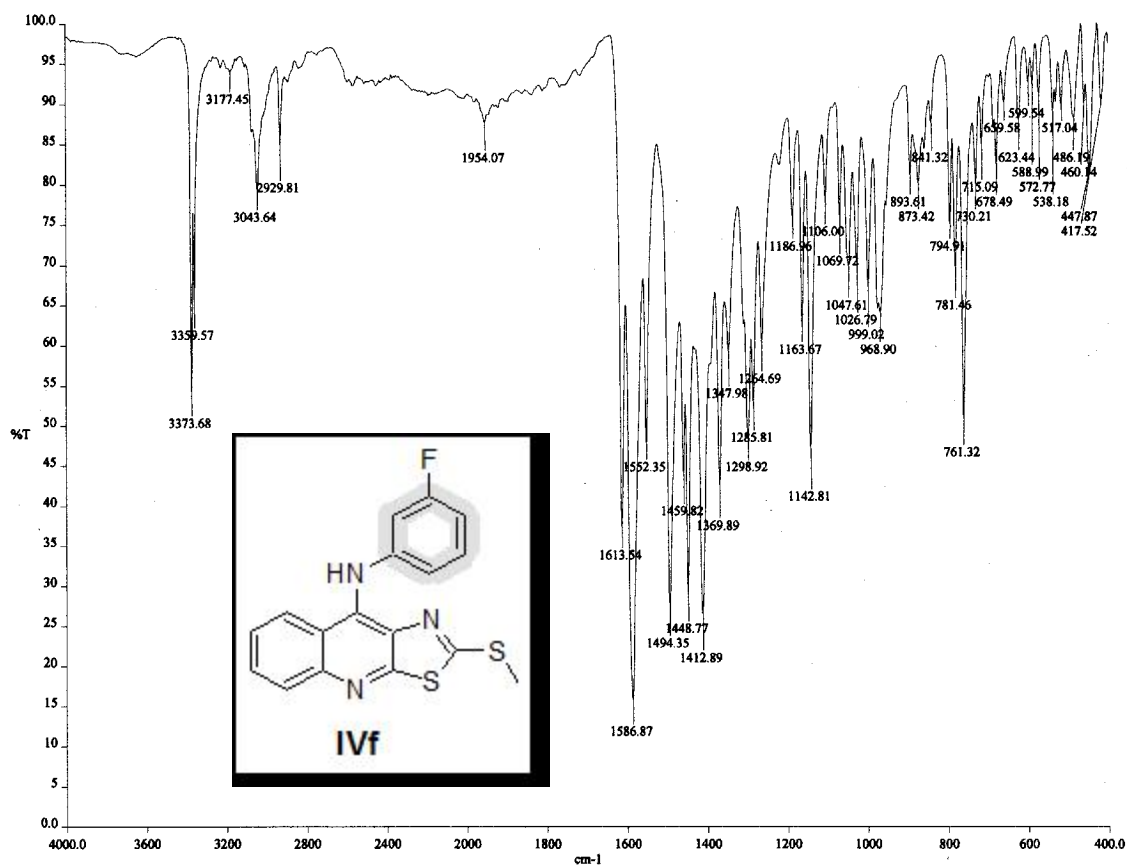


Espectro 2. IR (pastilla KBr) del compuesto IVe

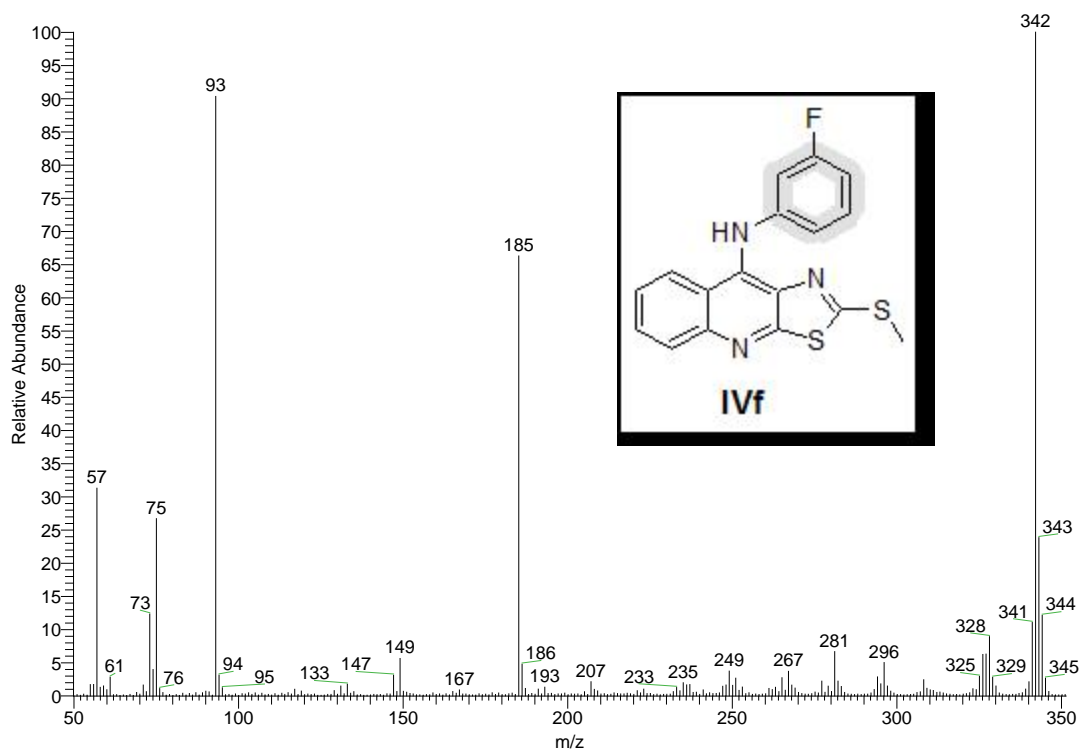


Espectro 2. EM (FAB) del compuesto IVe



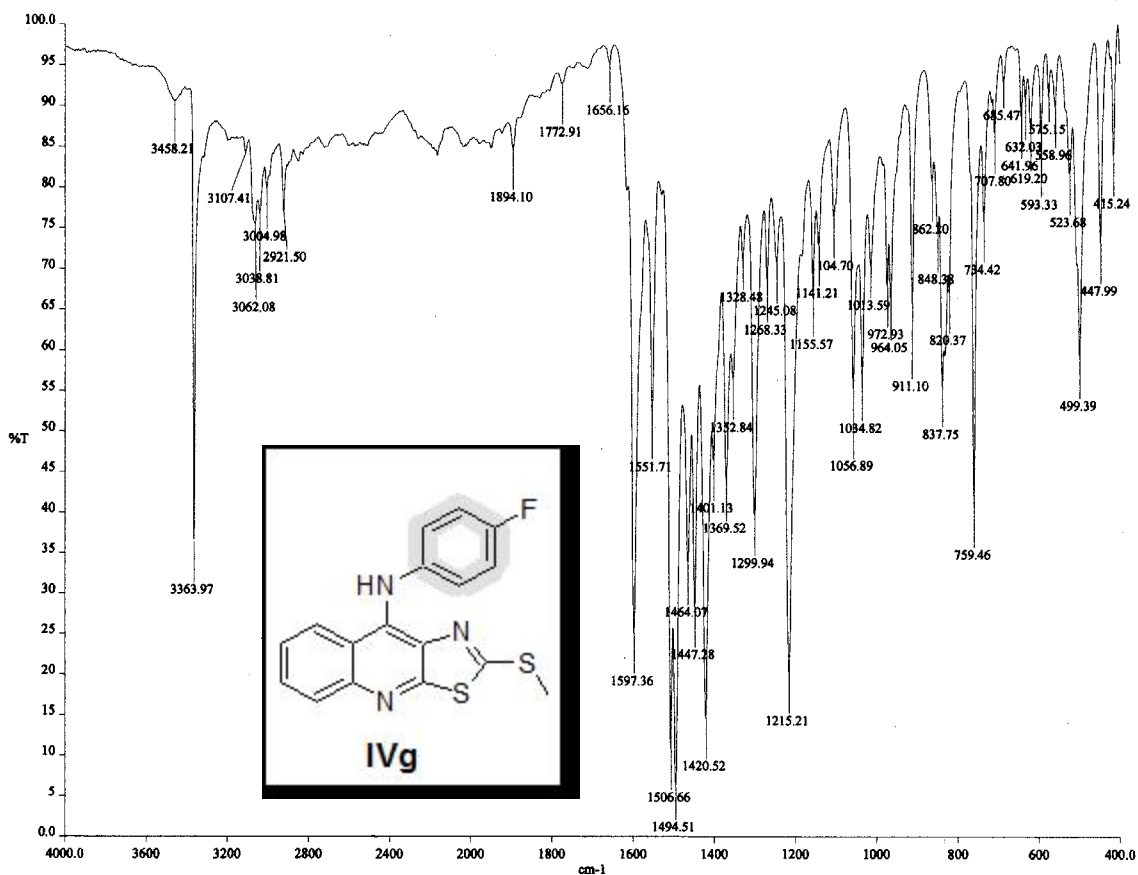


Espectro 3. IR (pastilla KBr) del compuesto IVf.

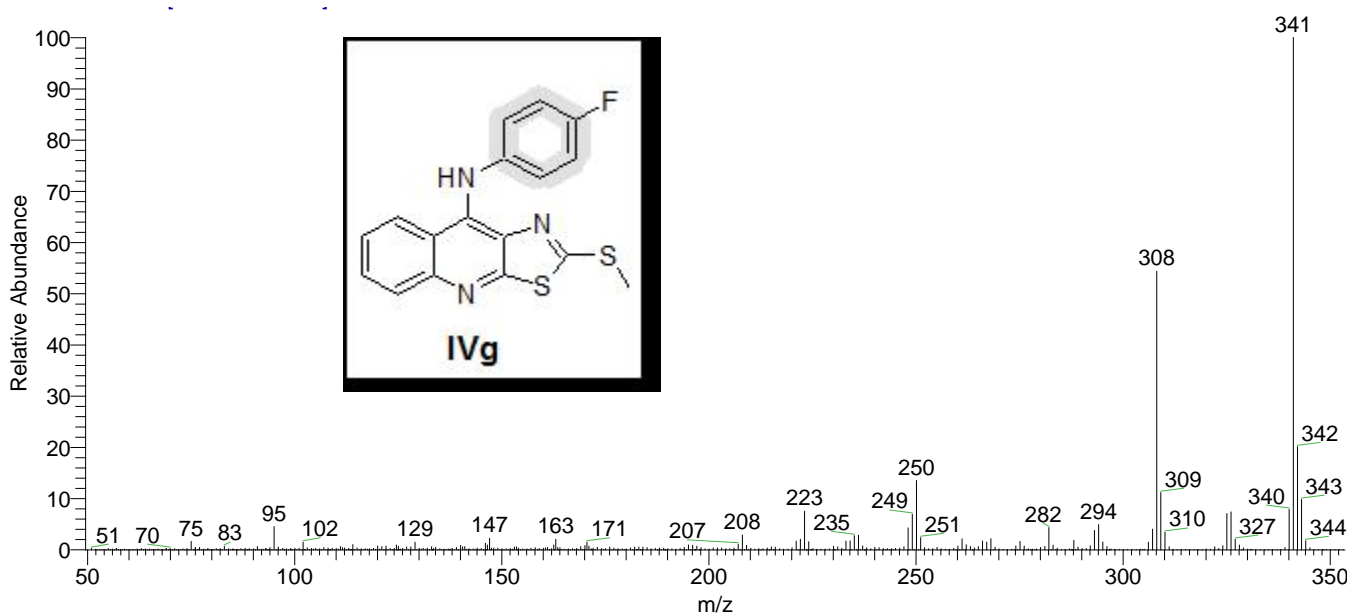


Espectro 3. EM (FAB) del compuesto IVf.



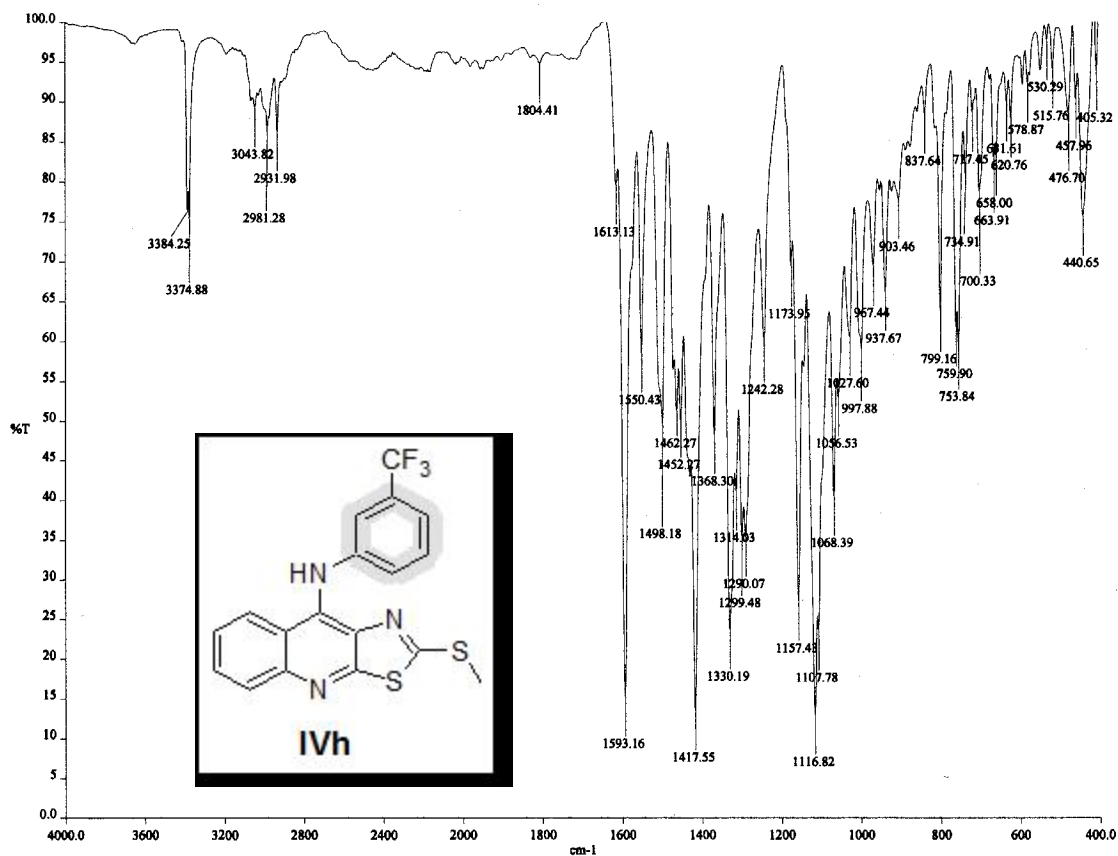


Espectro 4. IR (pastilla KBr) del compuesto IVg.

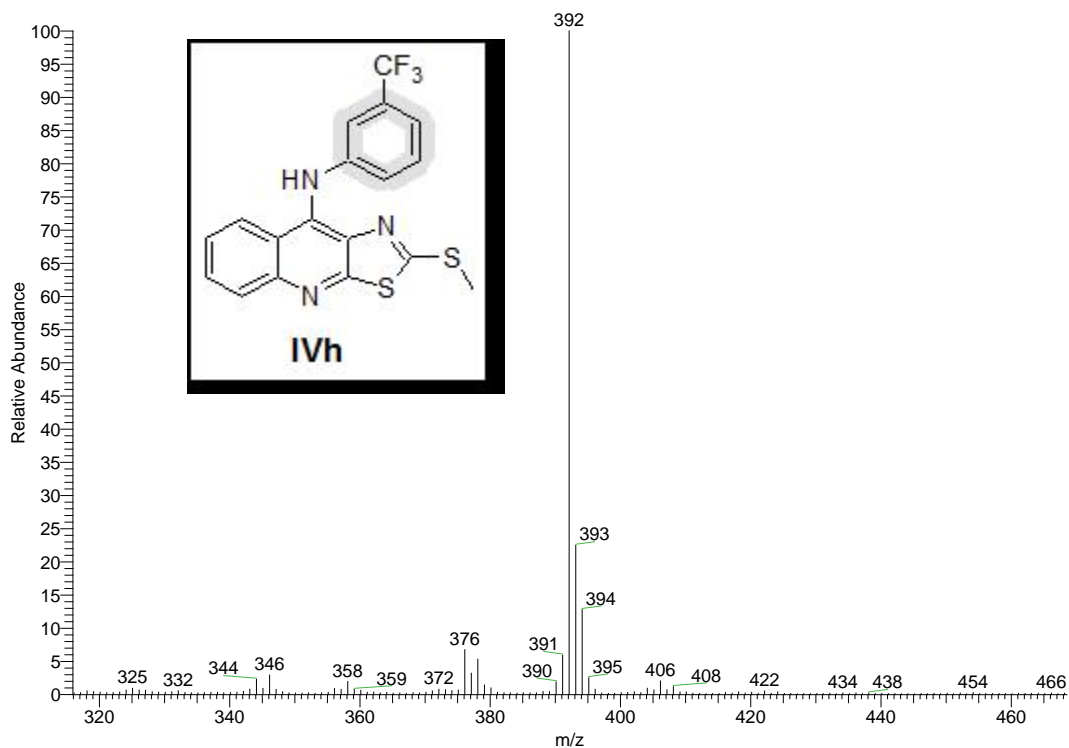


Espectro 4. EM (FAB) del compuesto IVg.



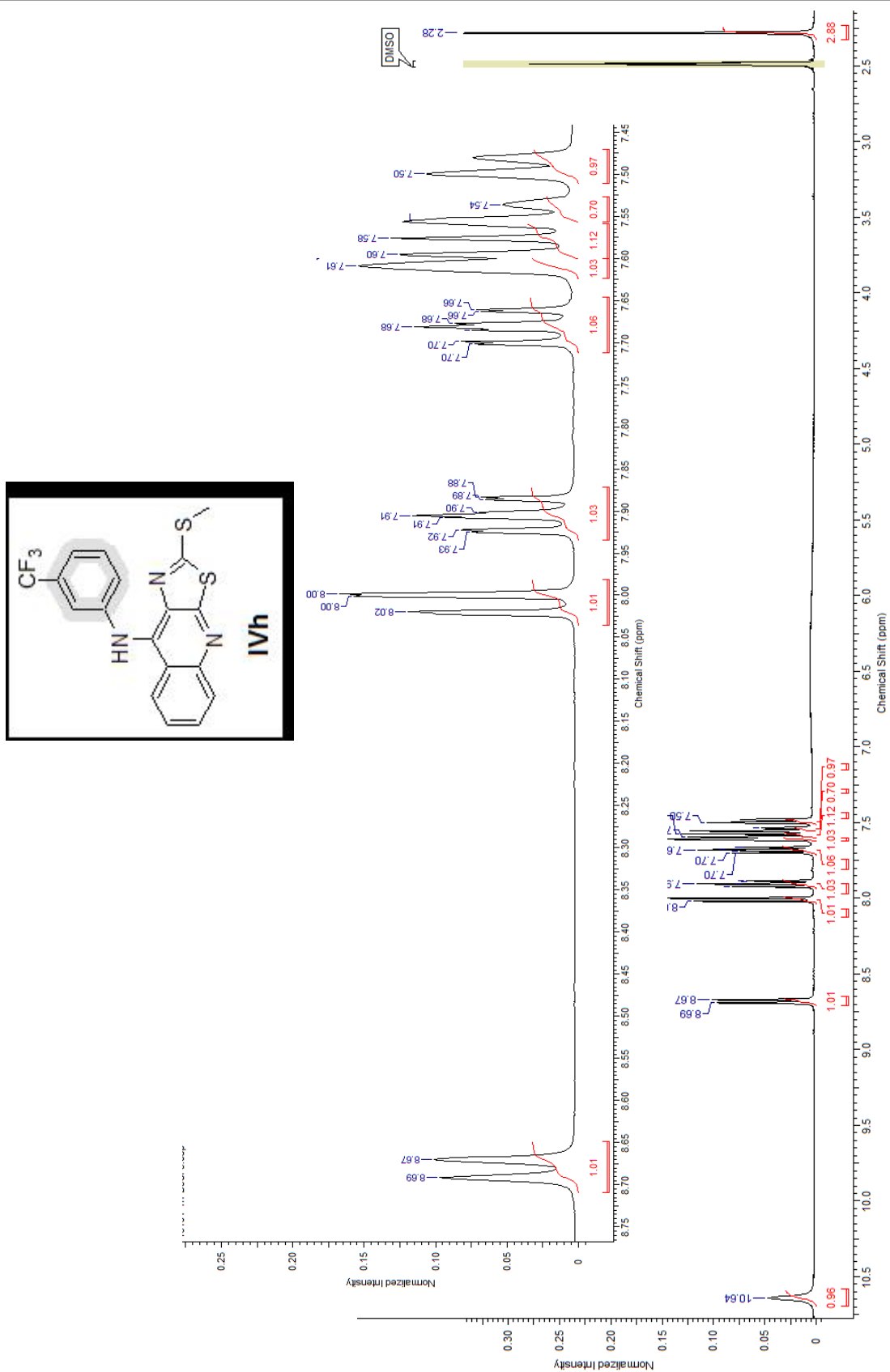


Espectro 5. IR (pastilla KBr) del compuesto IVh.

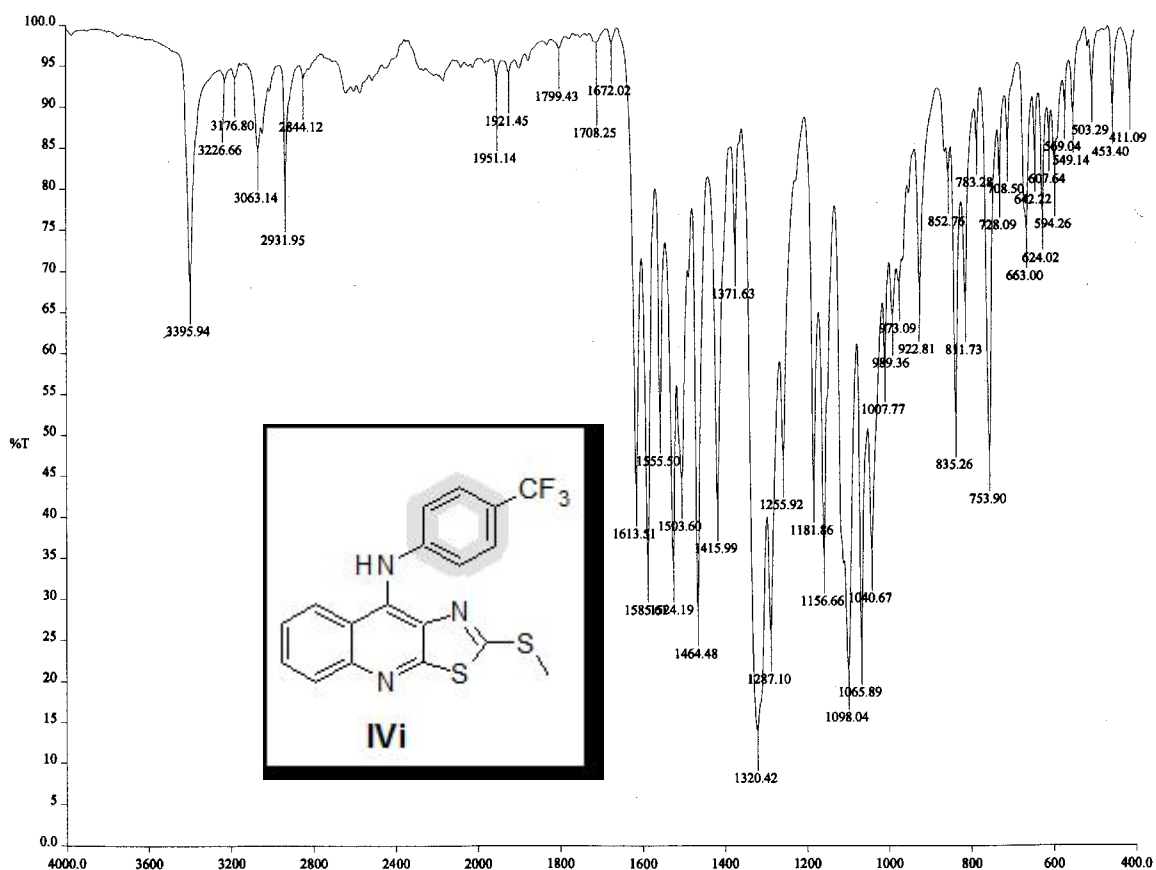


Espectro 5. EM (FAB) del compuesto IVh.

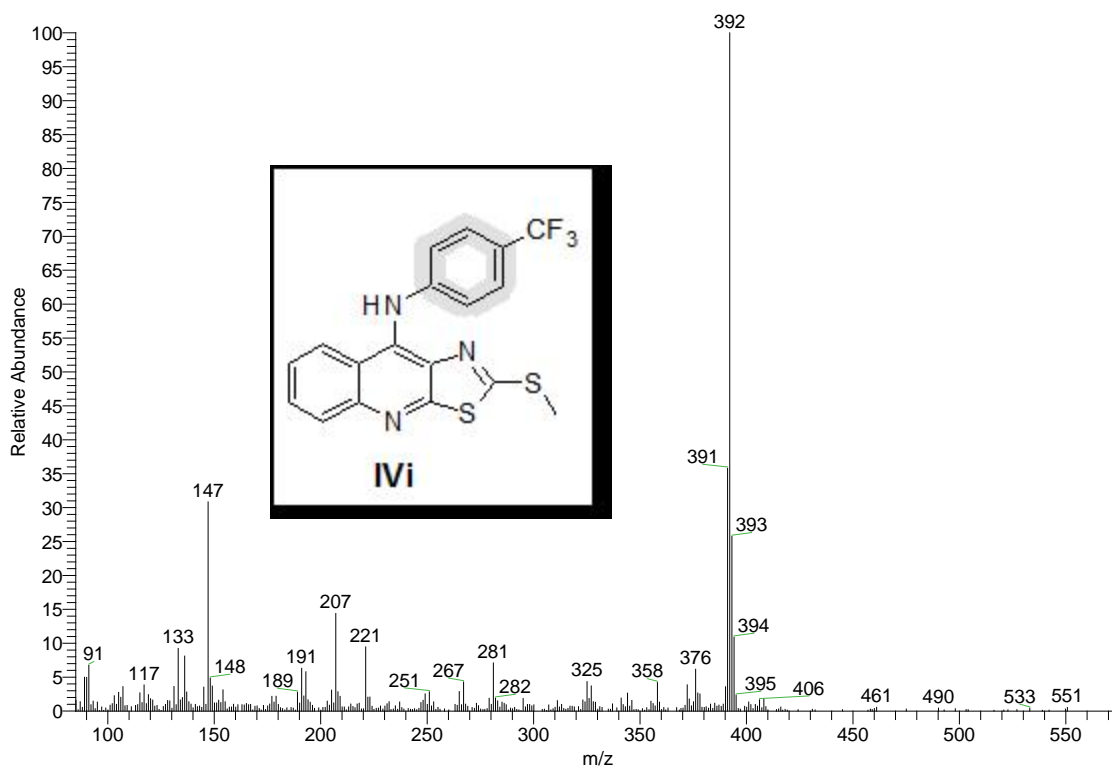




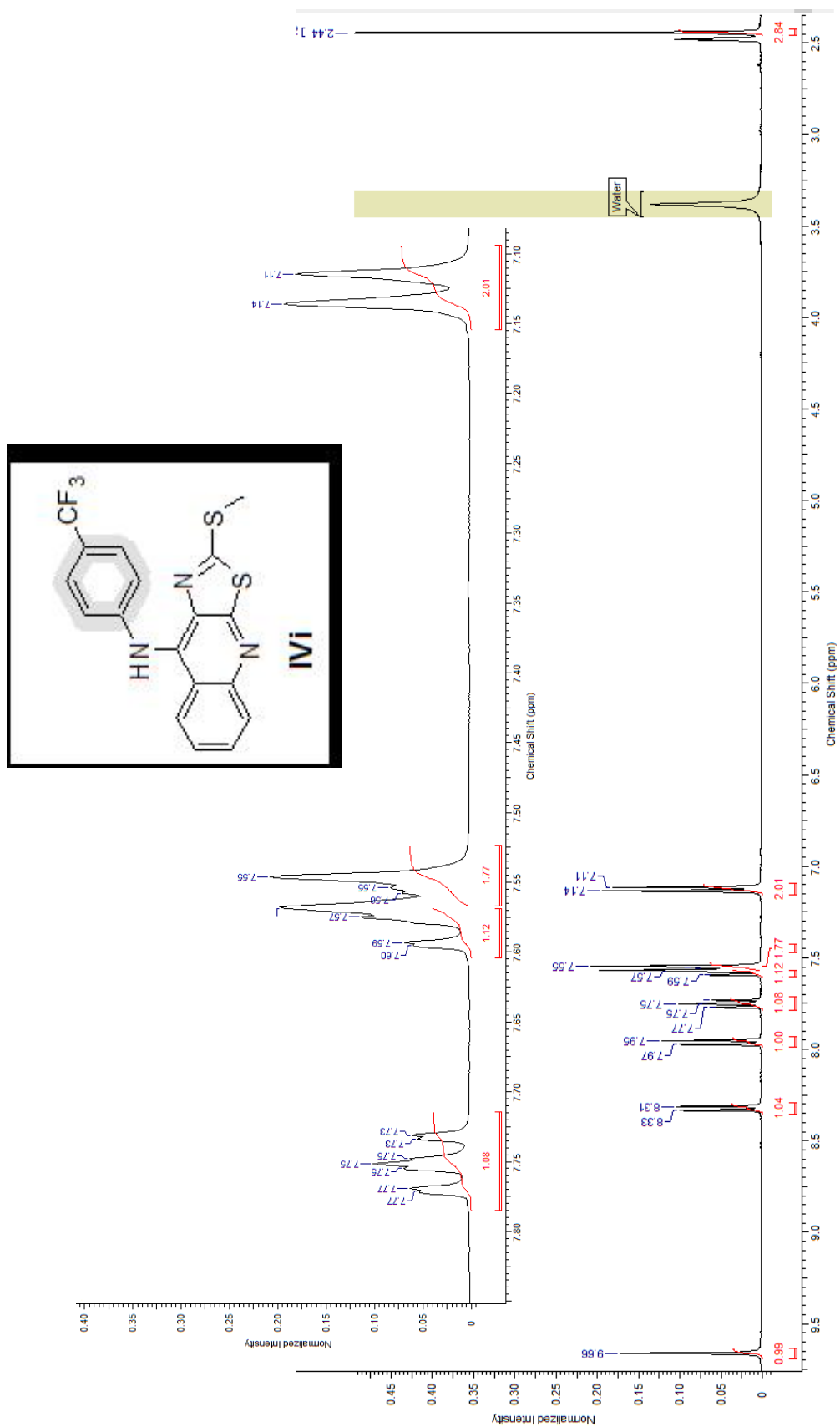
Espectro 5. RMN <sup>1</sup>H del compuesto IVh.



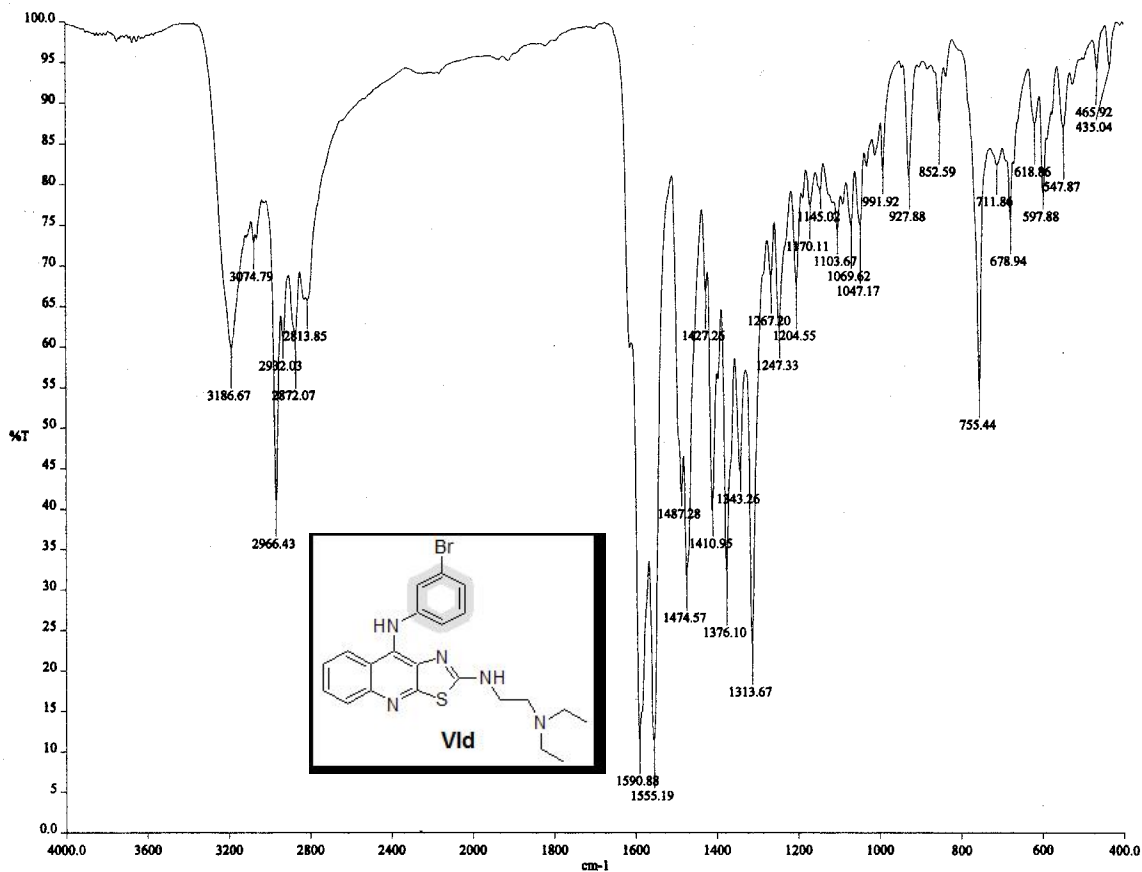
Espectro 6. IR (pastilla KBr) del compuesto IVi.



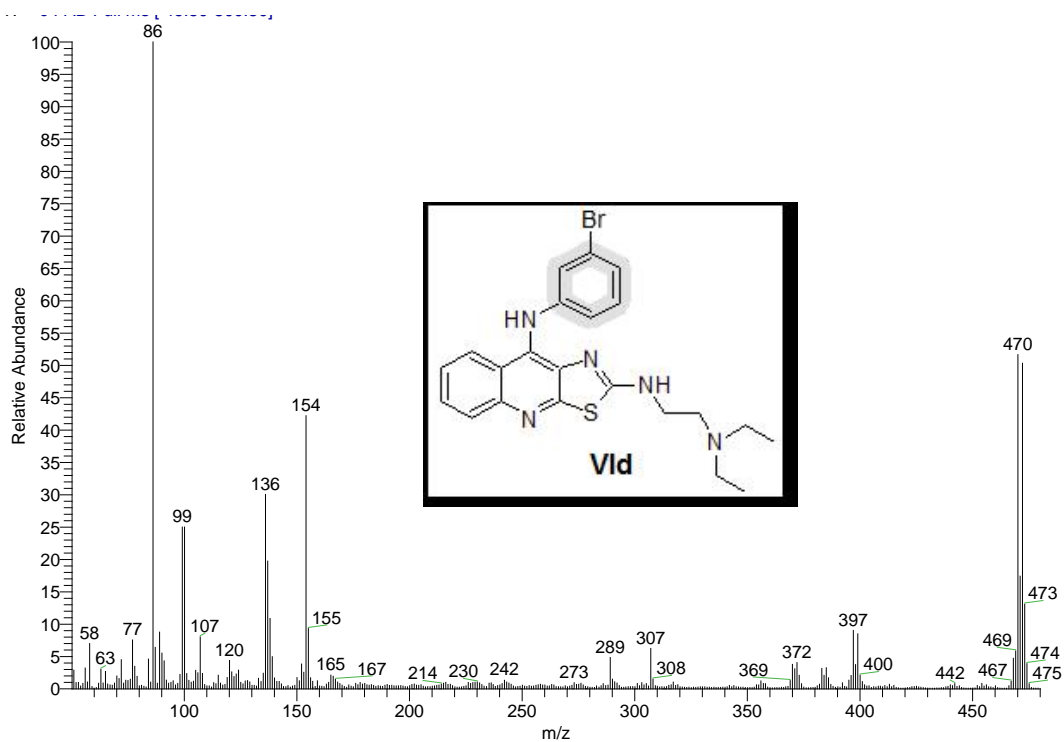
Espectro 6. EM (FAB) del compuesto IVi.



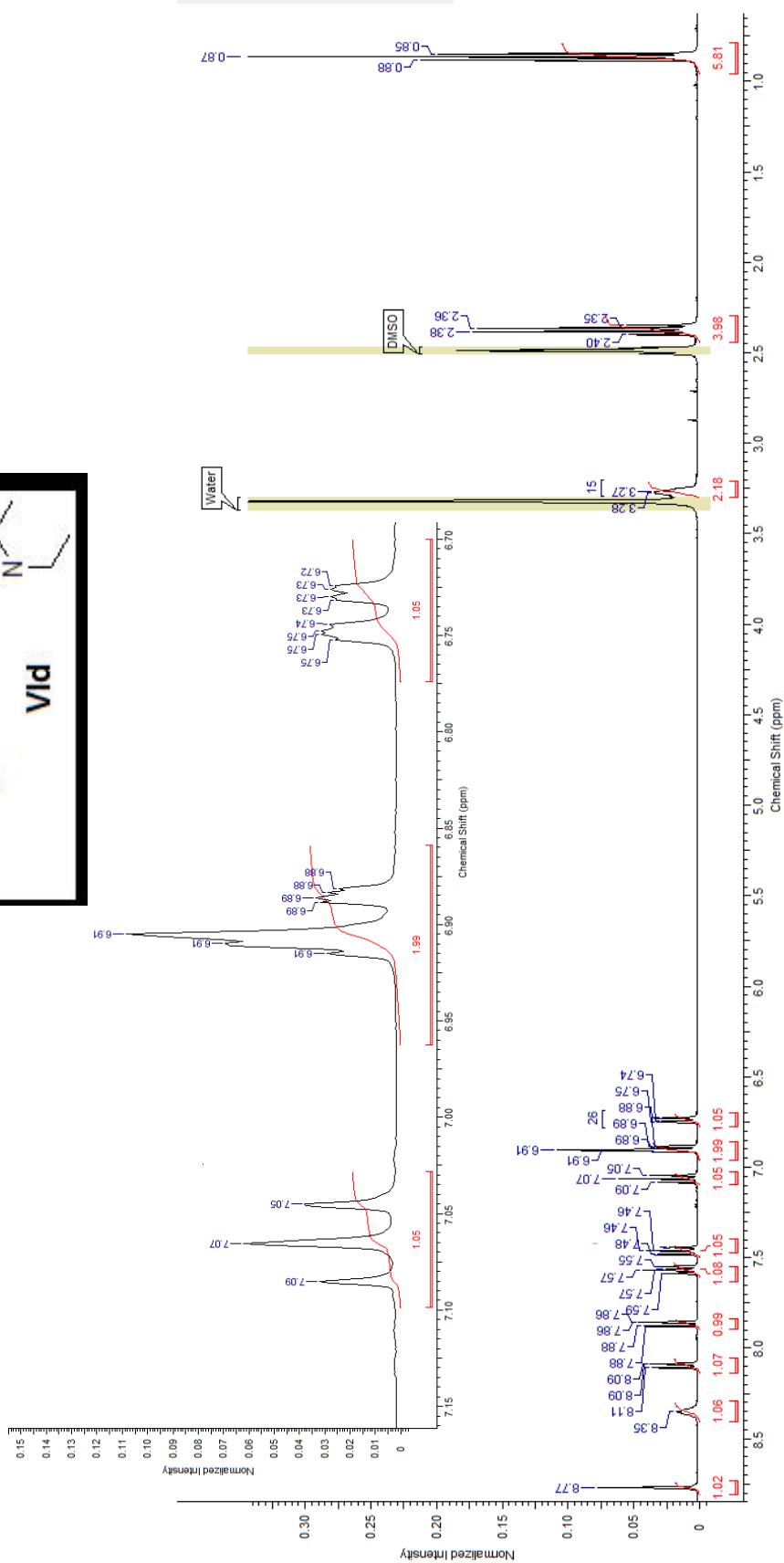
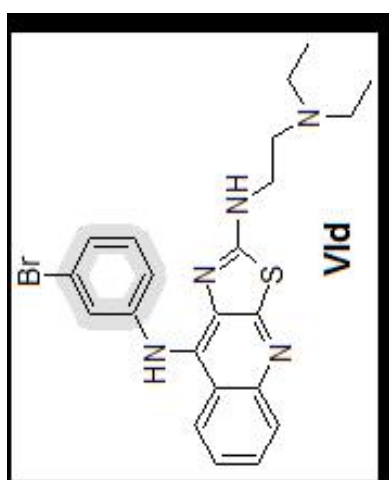
Espectro 6. RMN <sup>1</sup>H del compuesto IVi.



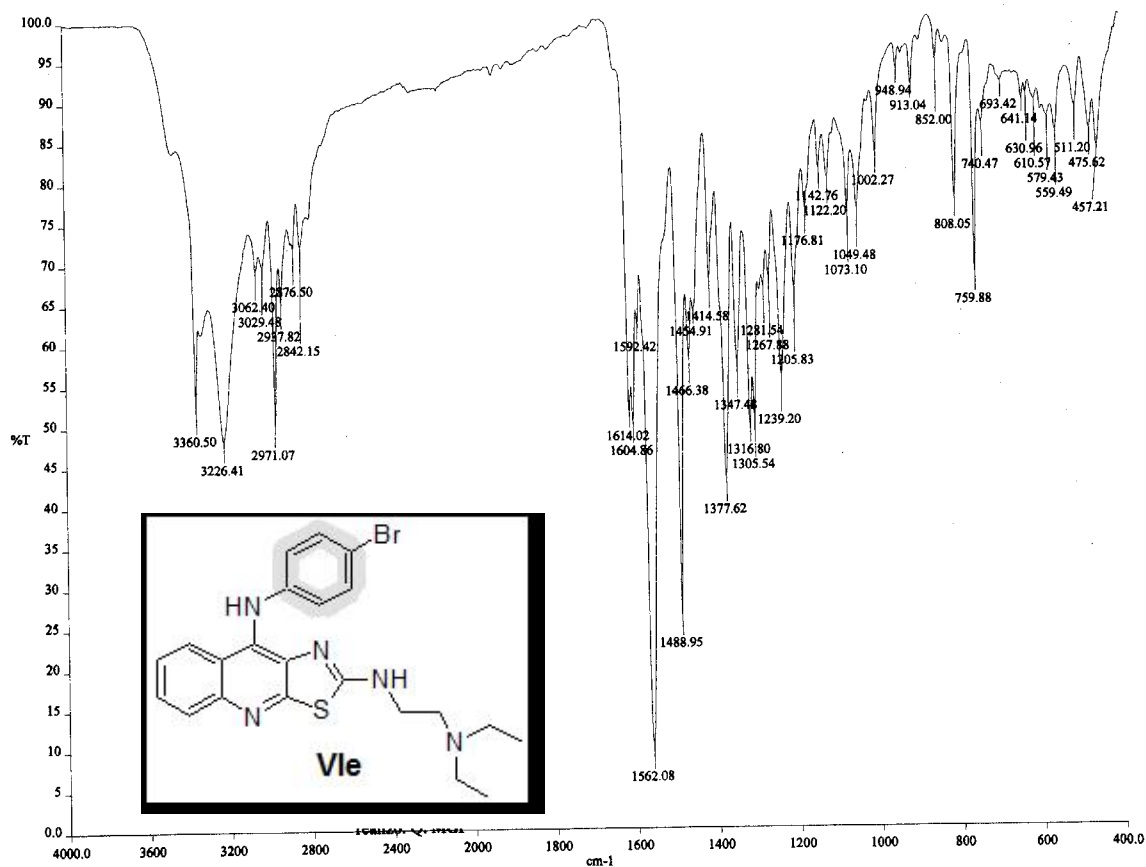
Espectro 7. IR (pastilla KBr) del compuesto Vld.



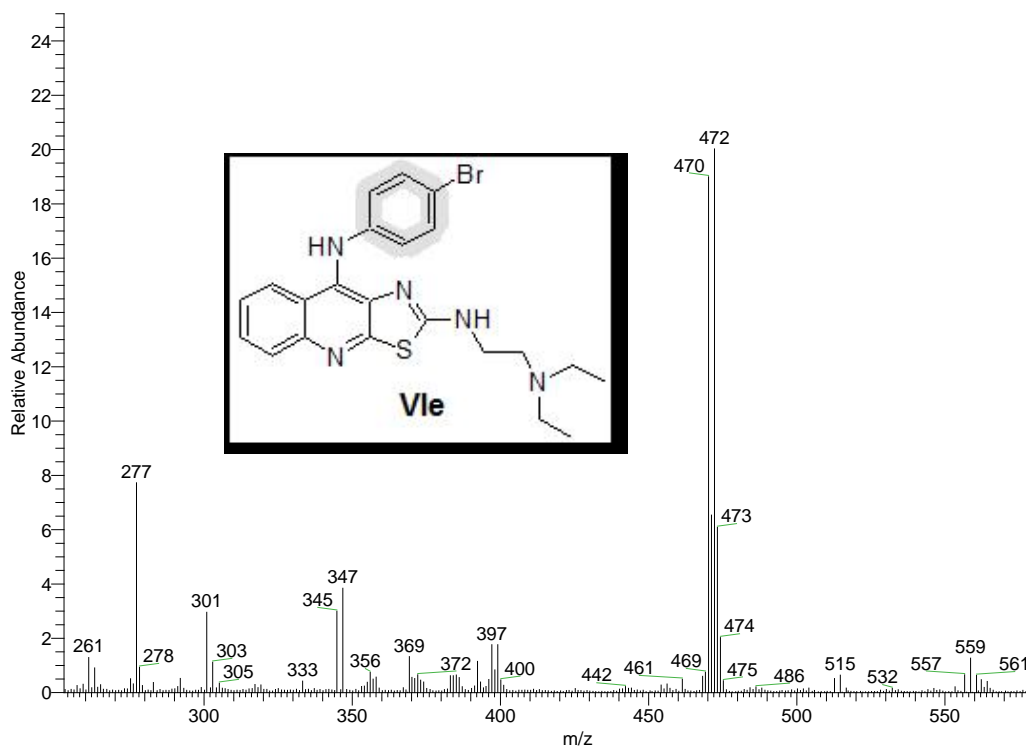
Espectro 7. EM (FAB) del compuesto Vld.



Espectro 7. RMN <sup>1</sup>H del compuesto VId.

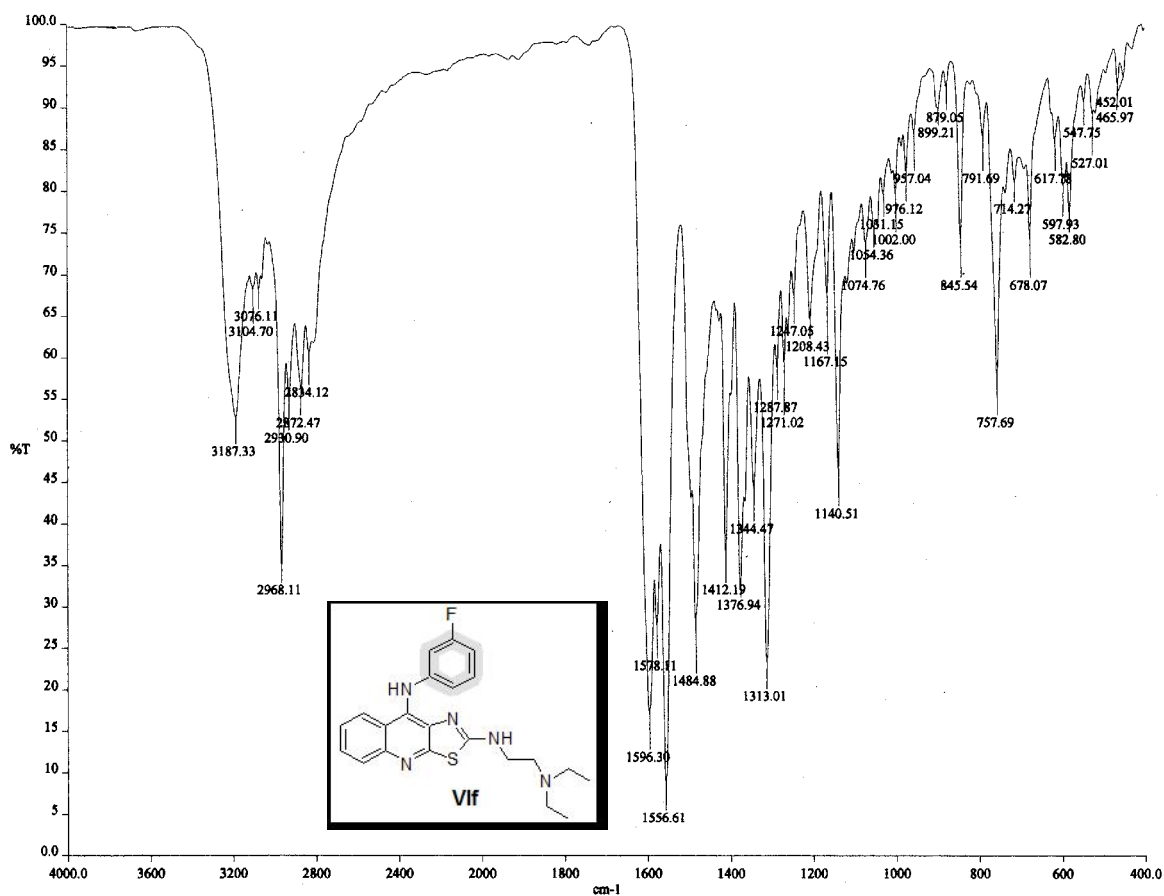


**Espectro 8. IR (pastilla KBr) del compuesto VIe.**

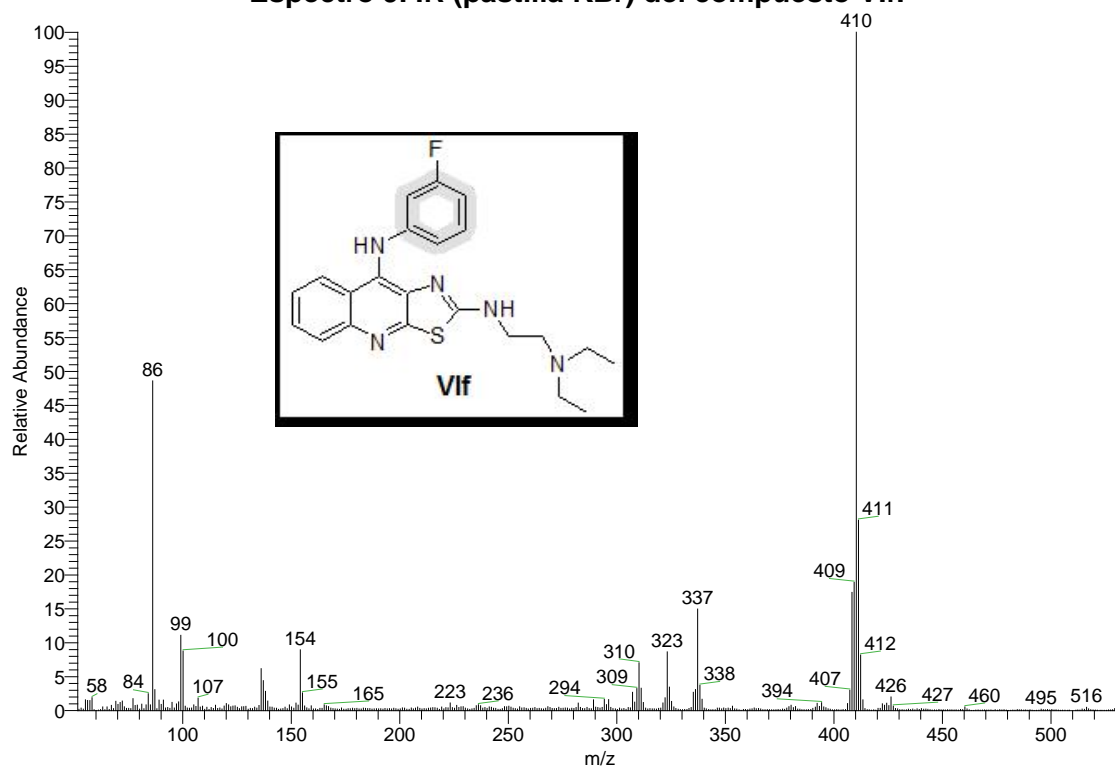


**Espectro 8. EM (FAB) del compuesto VIe.**



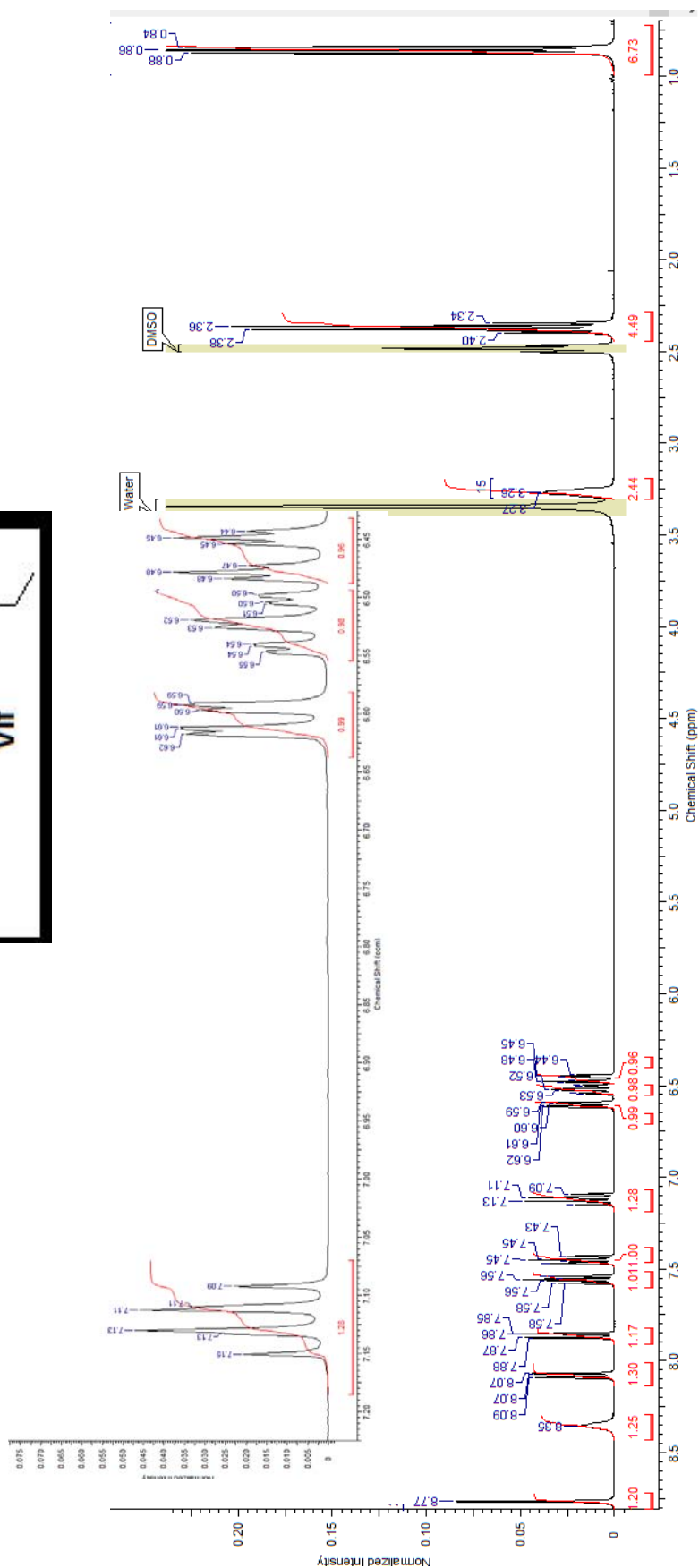
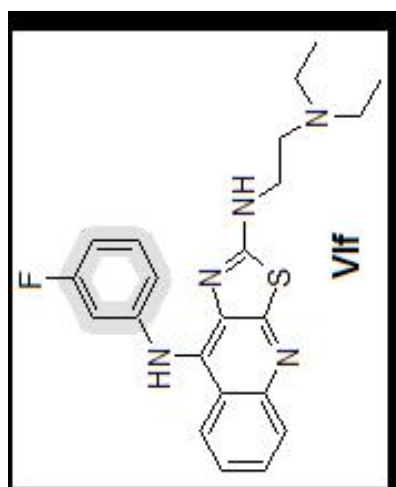


Espectro 9. IR (pastilla KBr) del compuesto Vif.

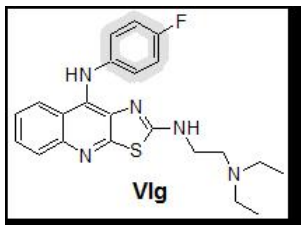
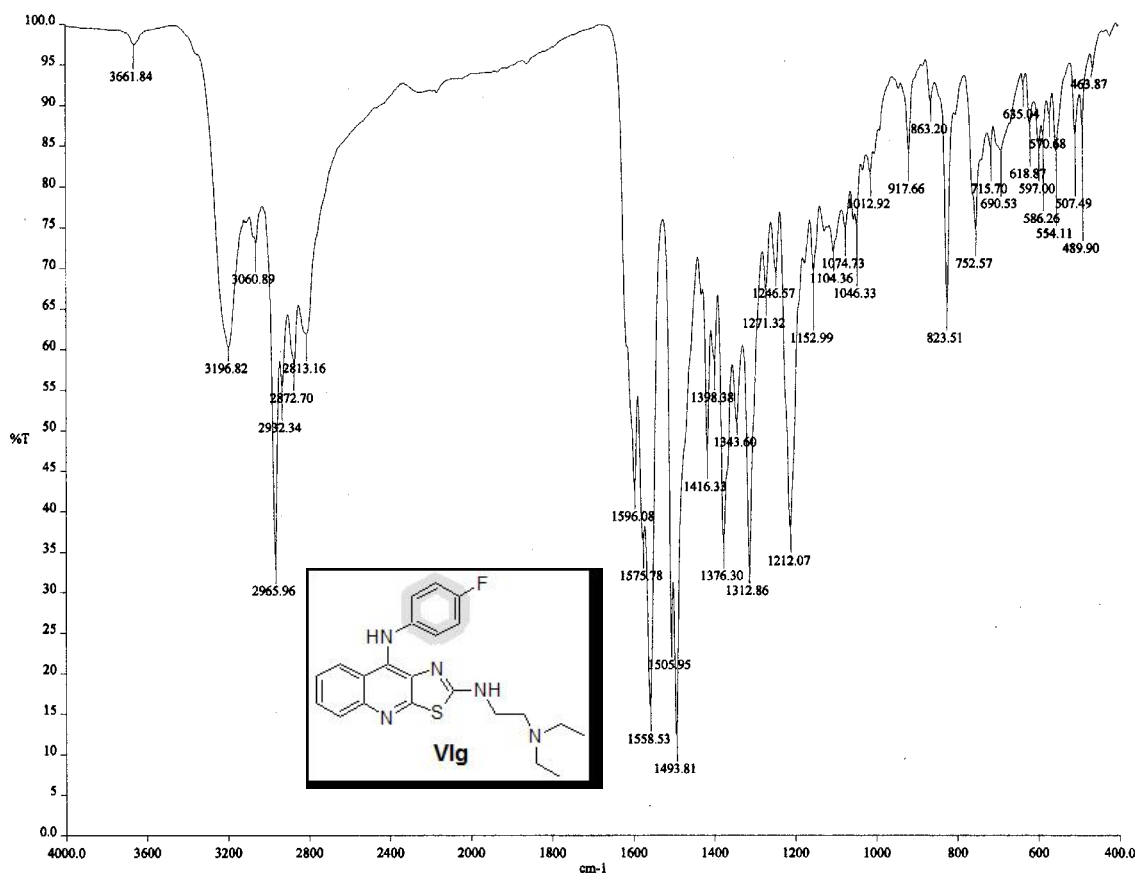


Espectro 9. EM (FAB) del compuesto Vif.

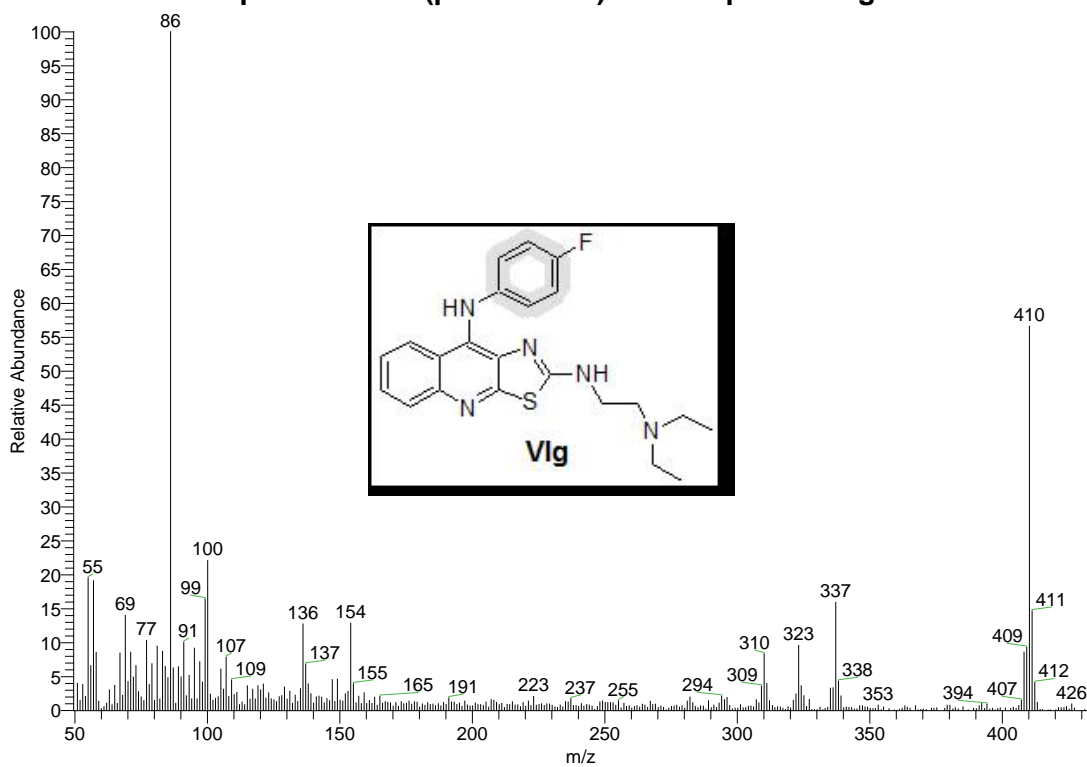




Espectro 9. RMN <sup>1</sup>H del compuesto Vif.

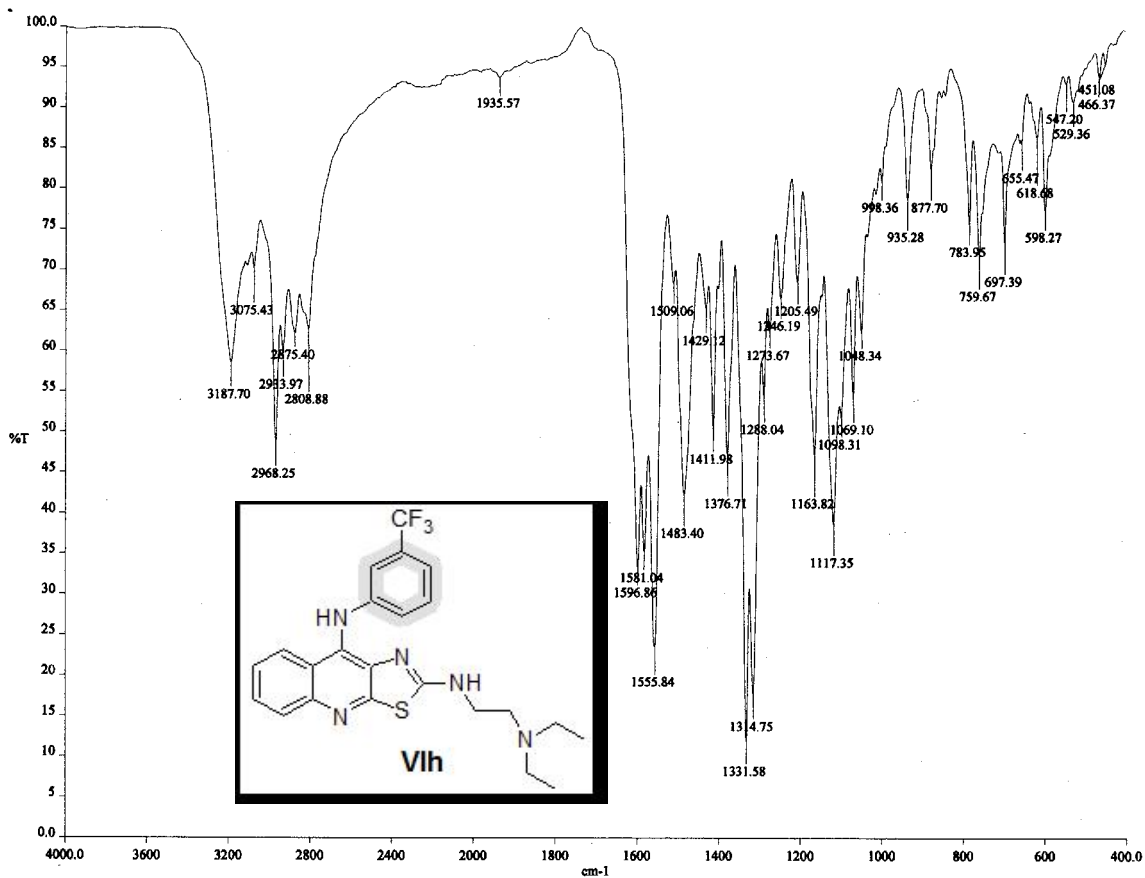


Espectro 10. IR (pastilla KBr) del compuesto VIg.

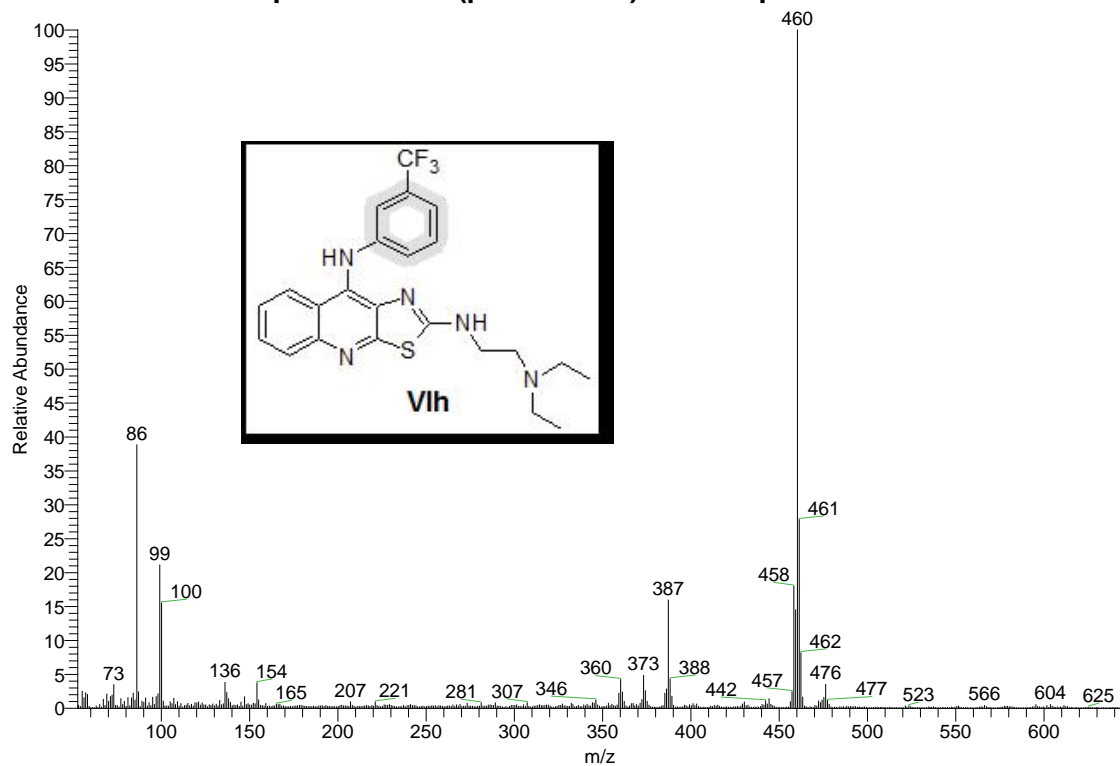


Espectro 10. EM (FAB) del compuesto VIg.

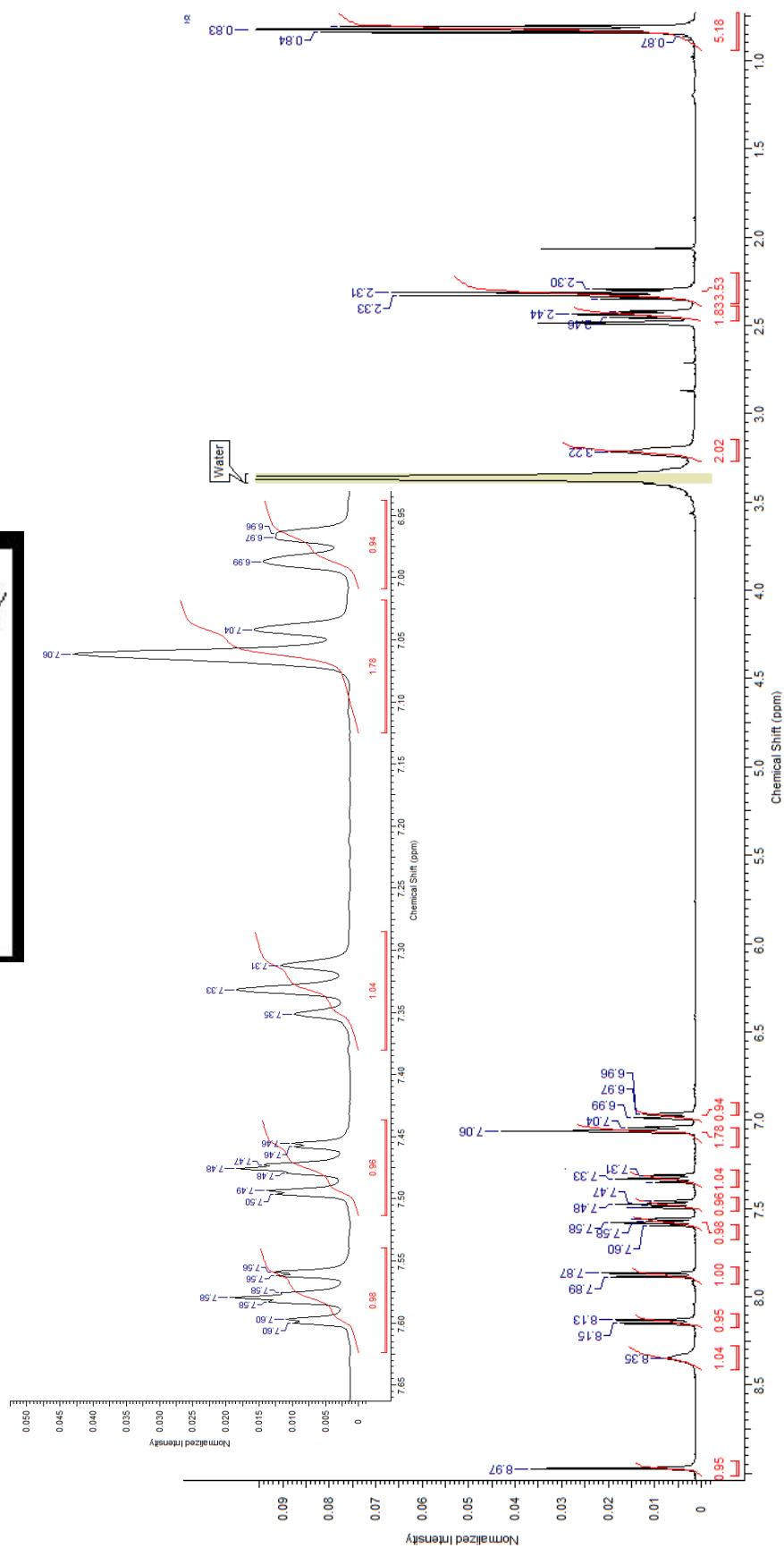
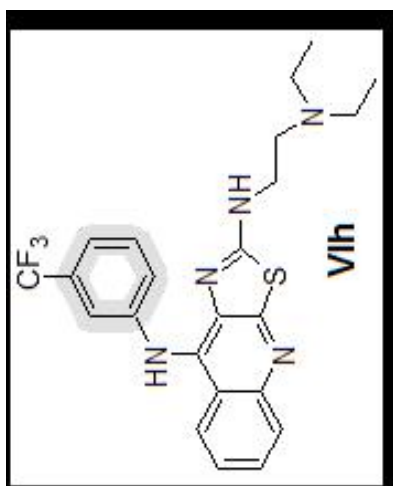




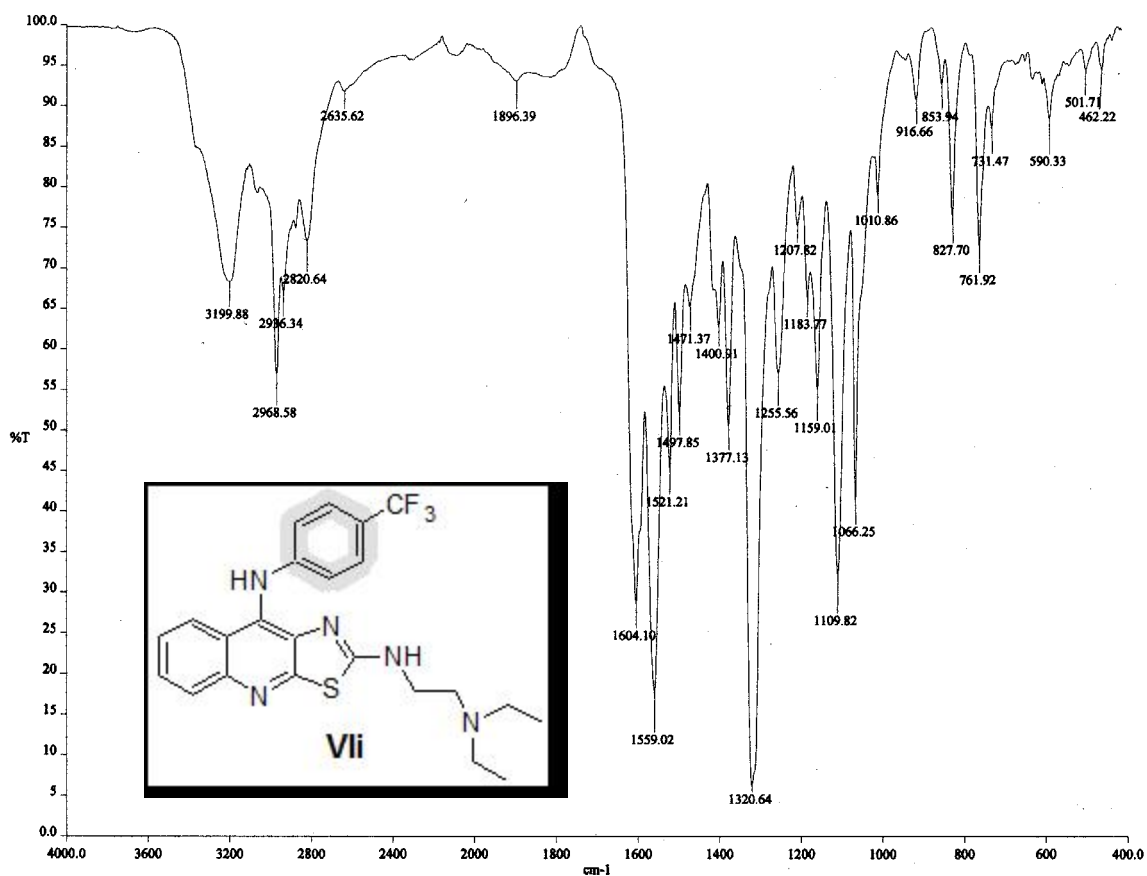
Espectro 11. IR (pastilla KBr) del compuesto VIh.



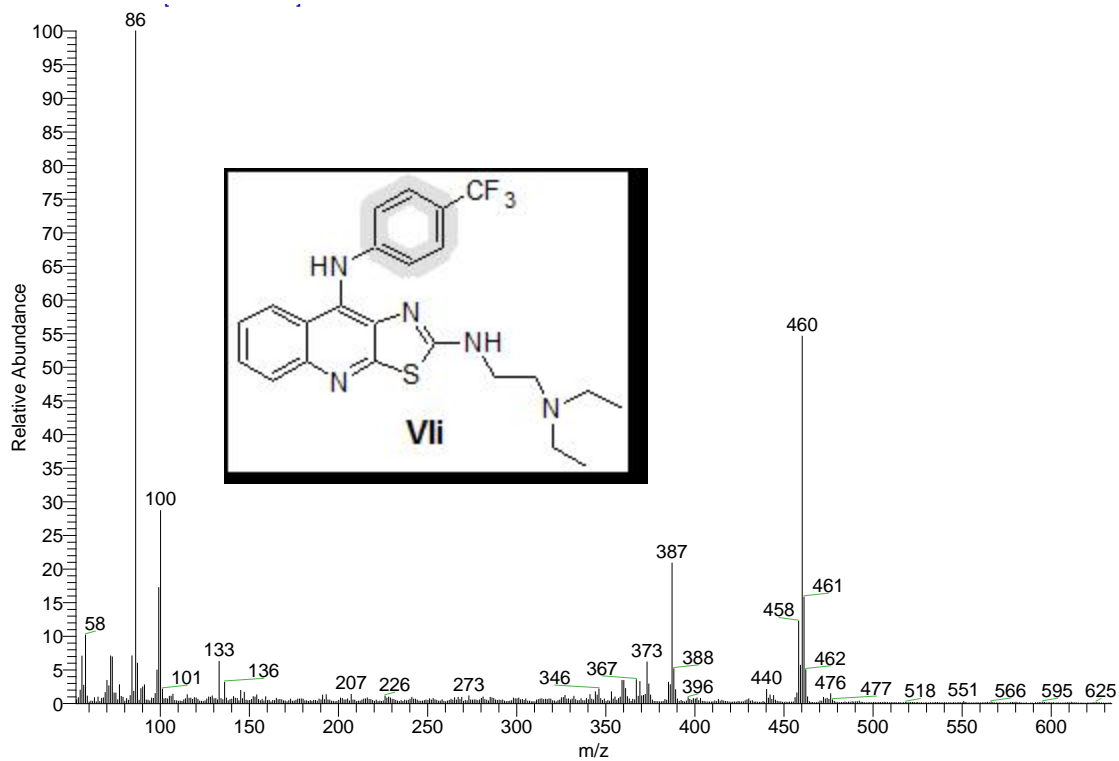
Espectro 11. EM (FAB) del compuesto VIh.



Espectro 11. RMN <sup>1</sup>H del compuesto Vih.

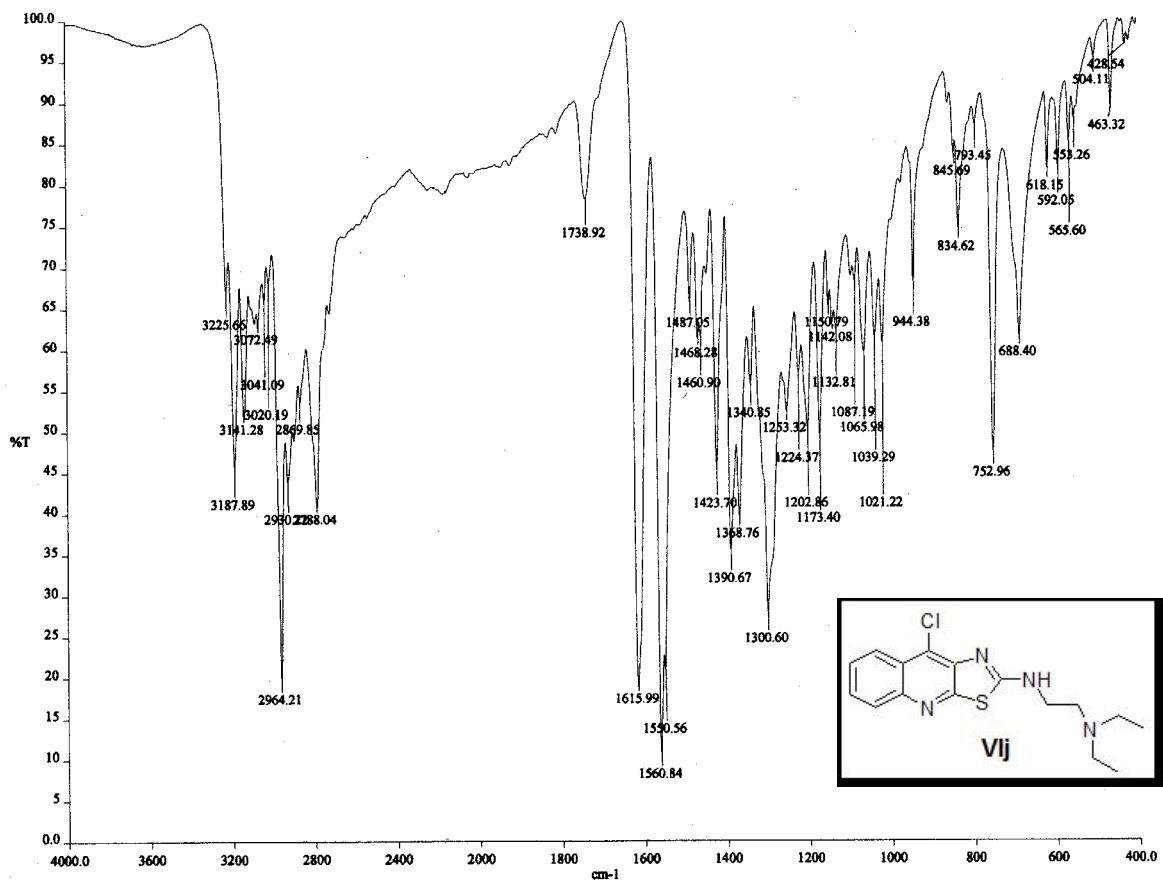


Espectro 12. IR (pastilla KBr) del compuesto VII.

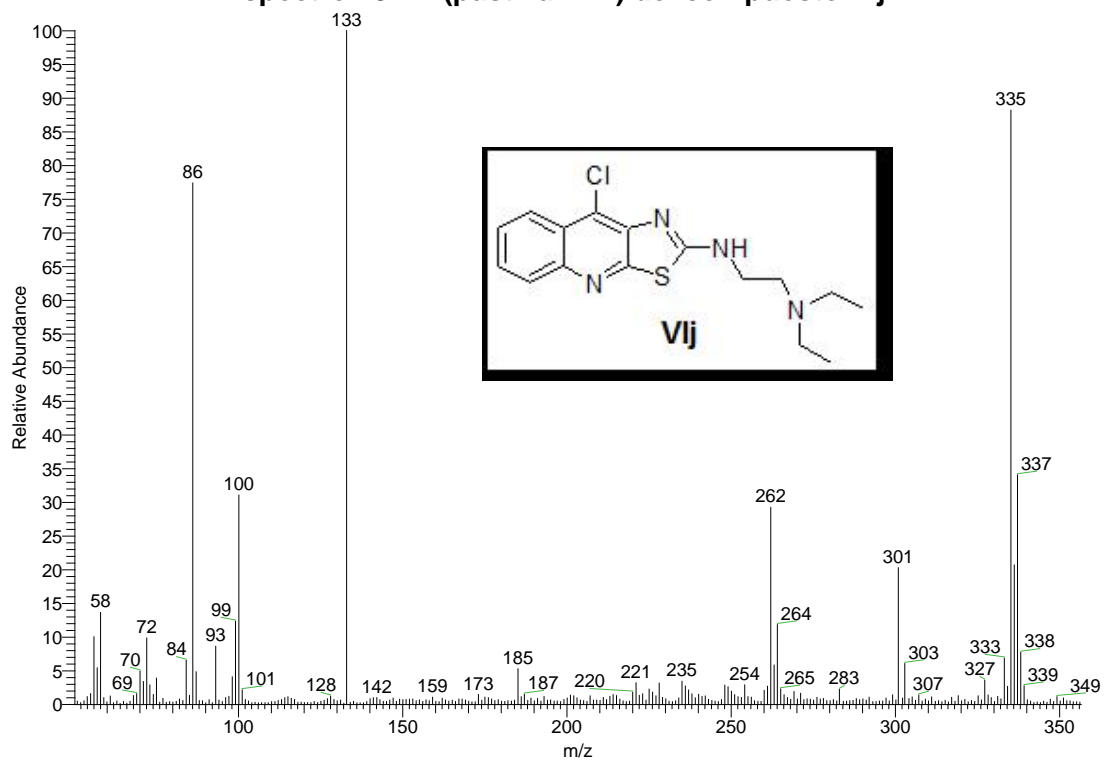


Espectro 12. EM (FAB) del compuesto VII.





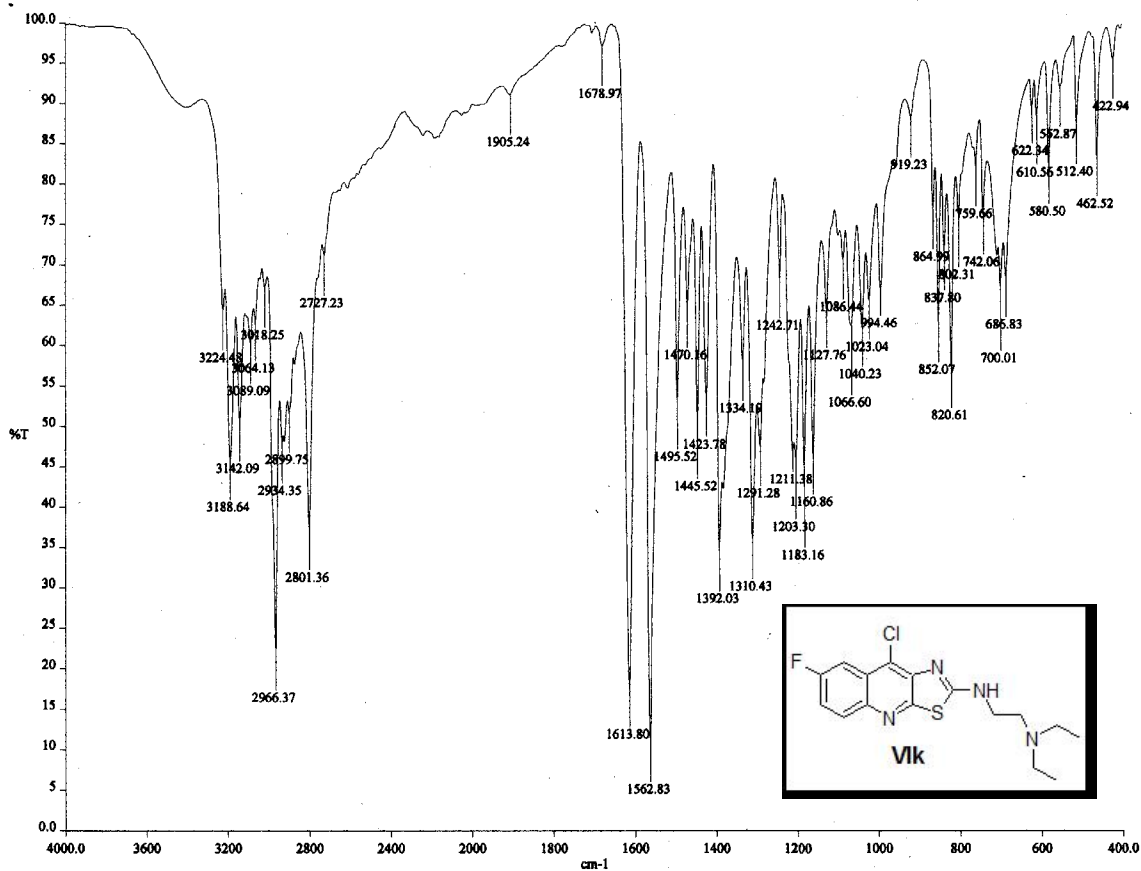
Espectro 13. IR (pastilla KBr) del compuesto VIj



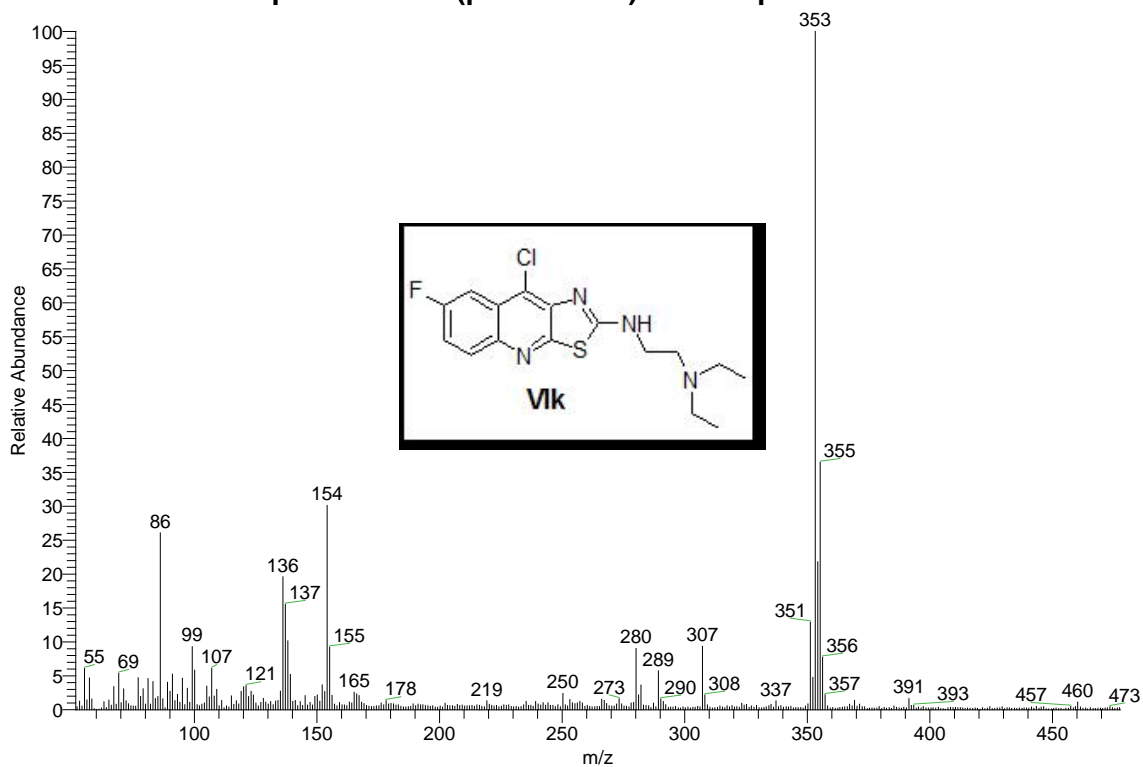
Espectro 13. EM (FAB) del compuesto VIj.



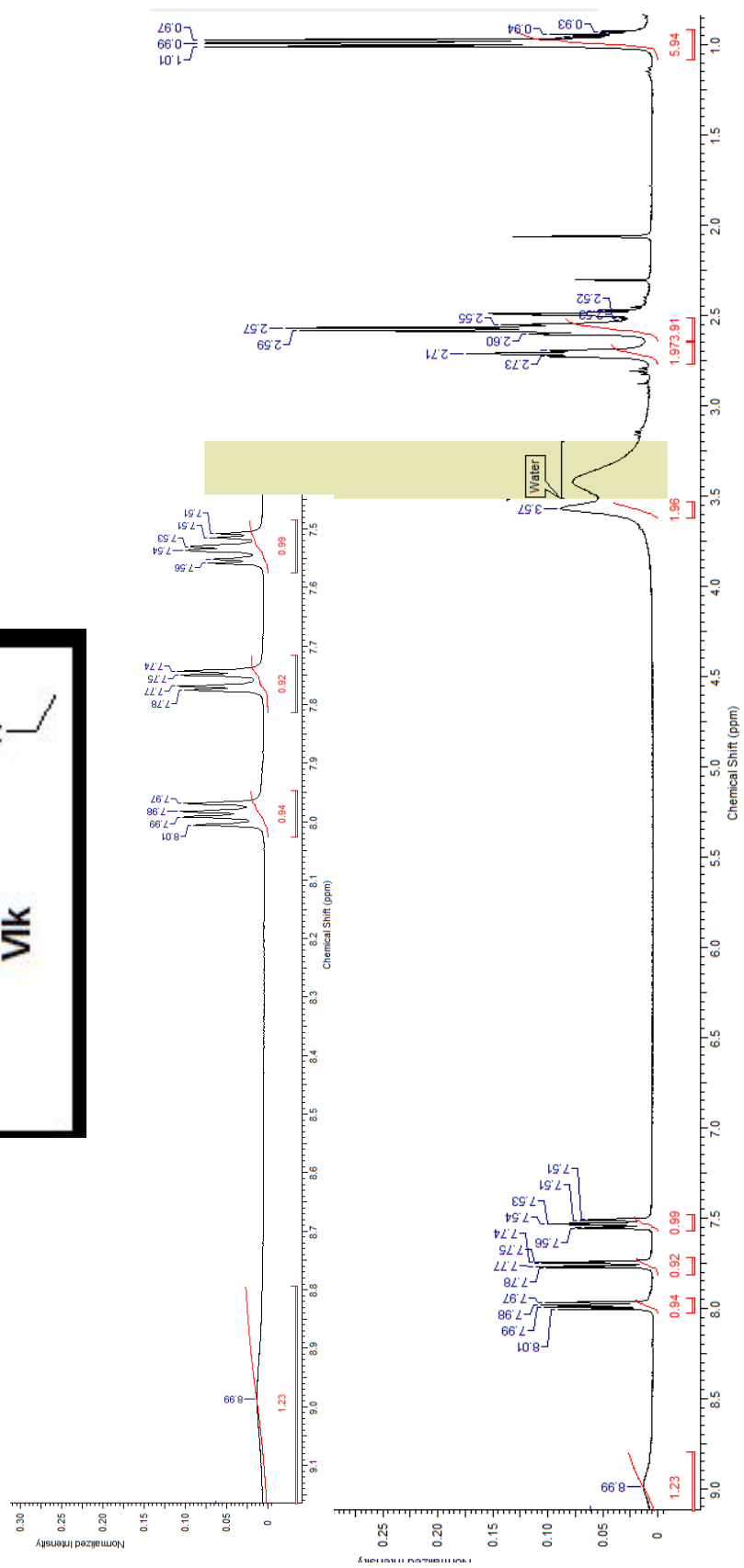
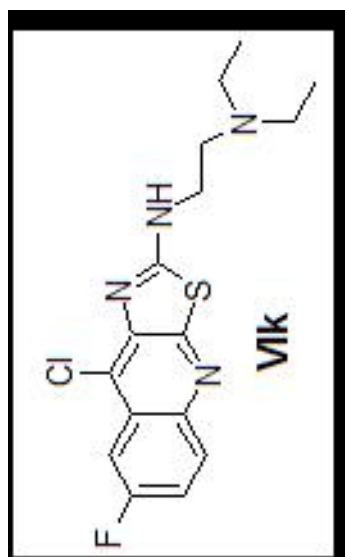




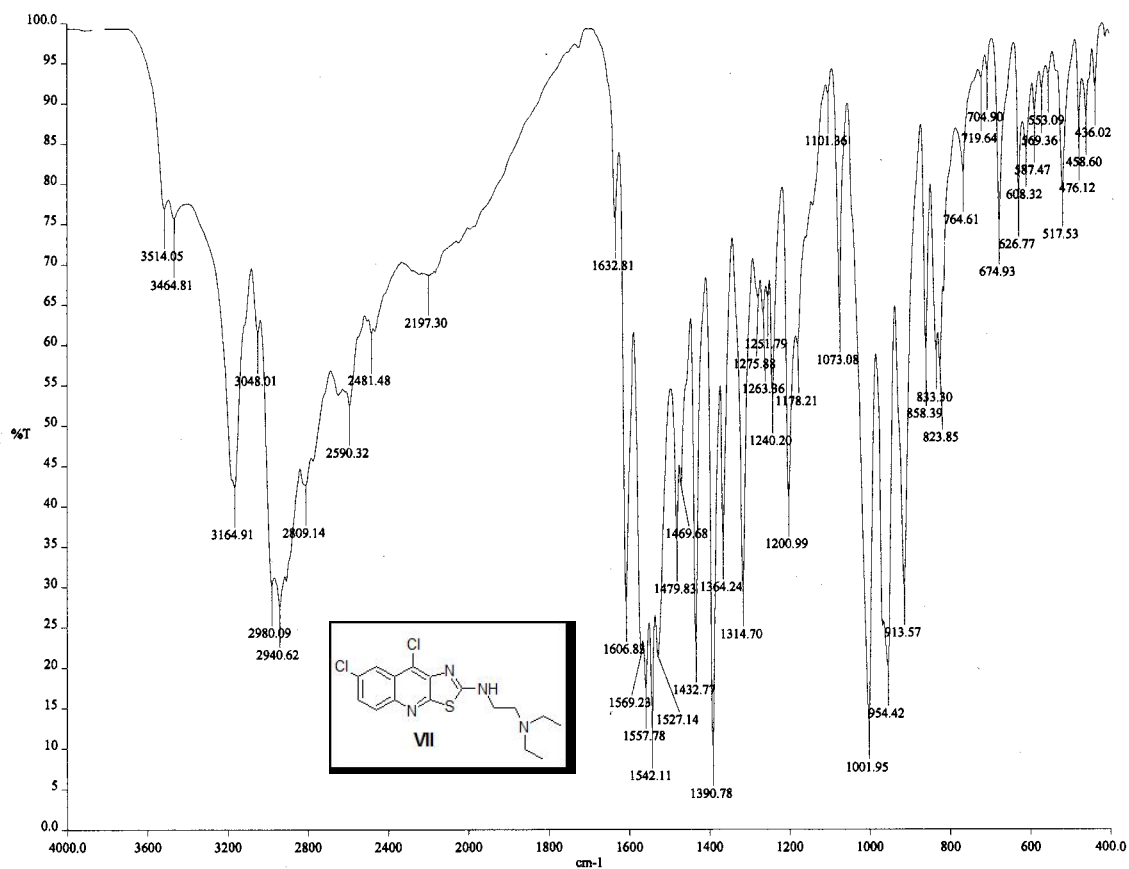
Espectro 14. IR (pastilla KBr) del compuesto Vik.



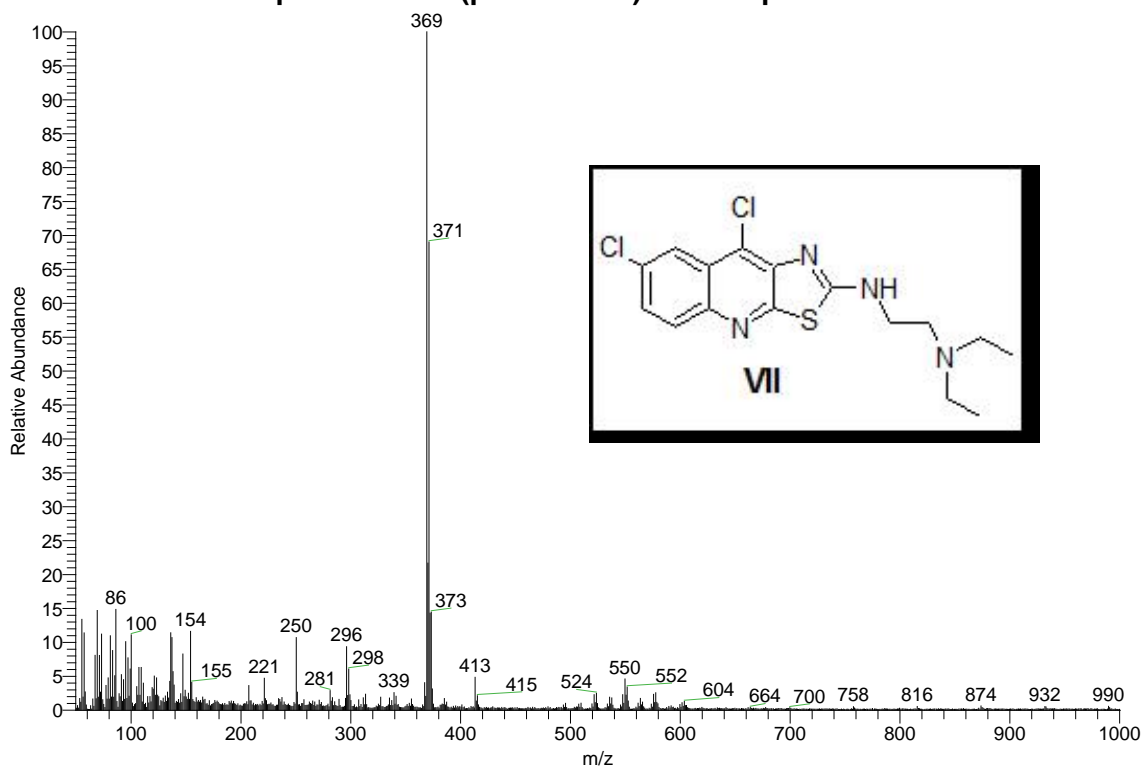
Espectro 14. EM (FAB) del compuesto Vik.



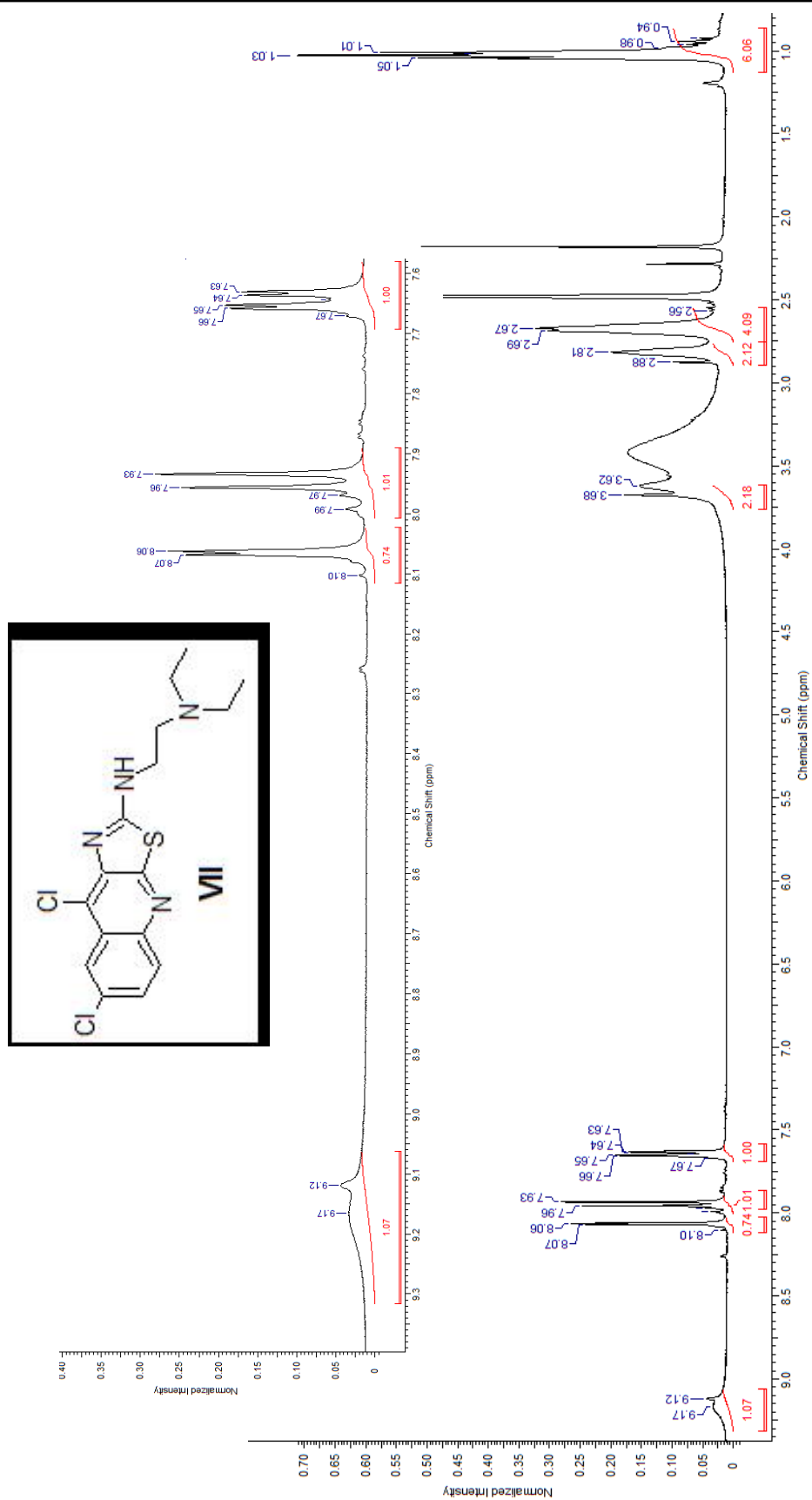
Espectro 14. RMN <sup>1</sup>H del compuesto VIK.



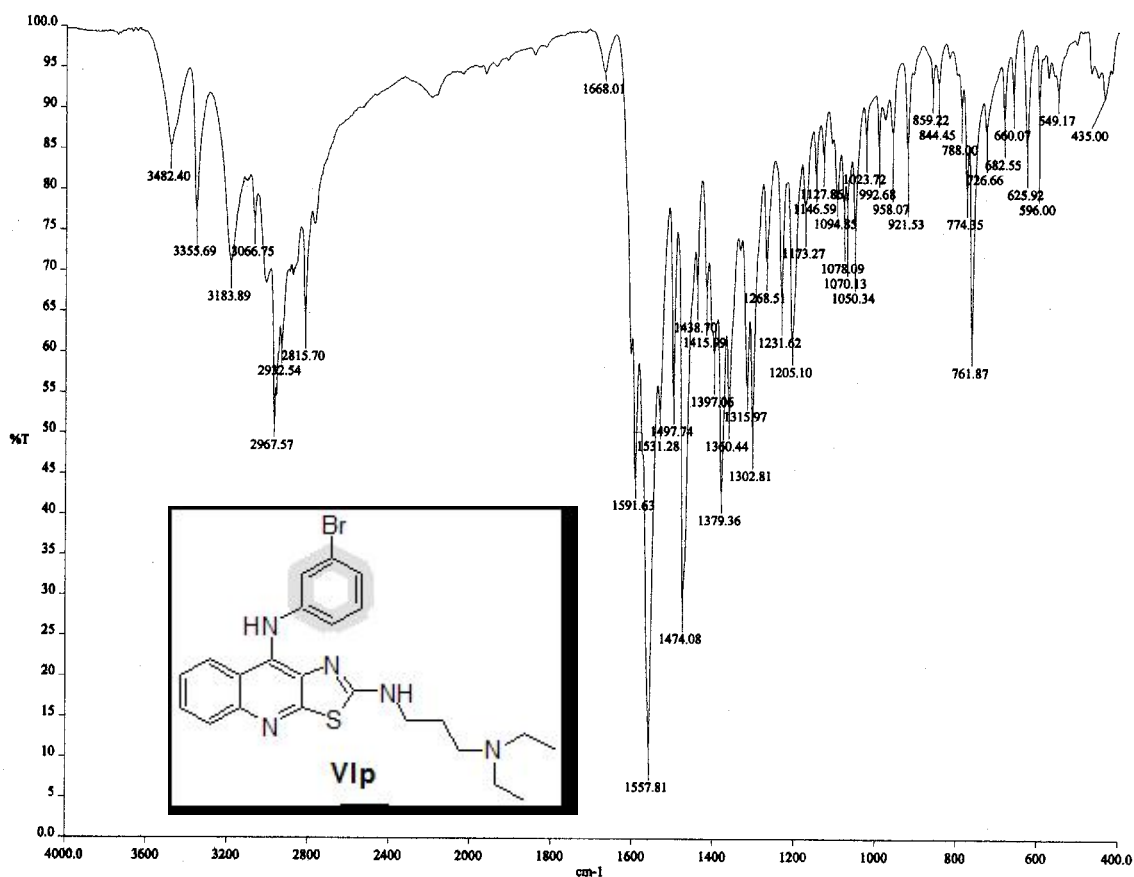
Espectro 15. IR (pastilla KBr) del compuesto VII.



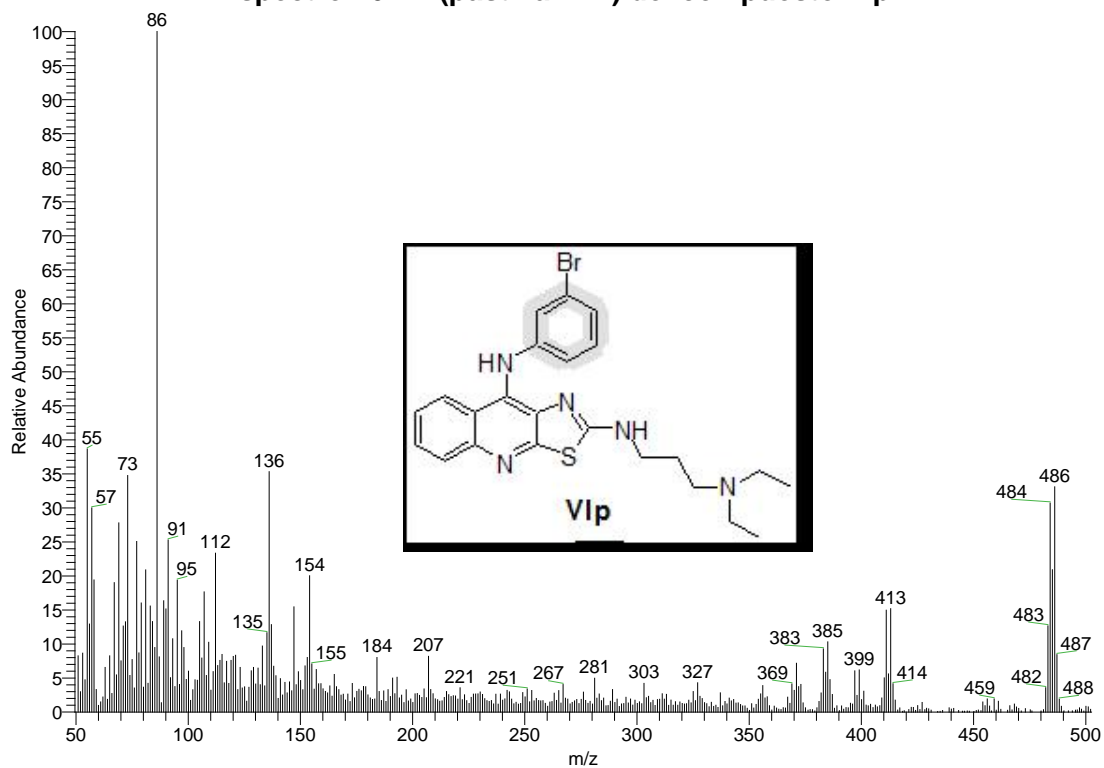
Espectro 15. EM (FAB) del compuesto VII.



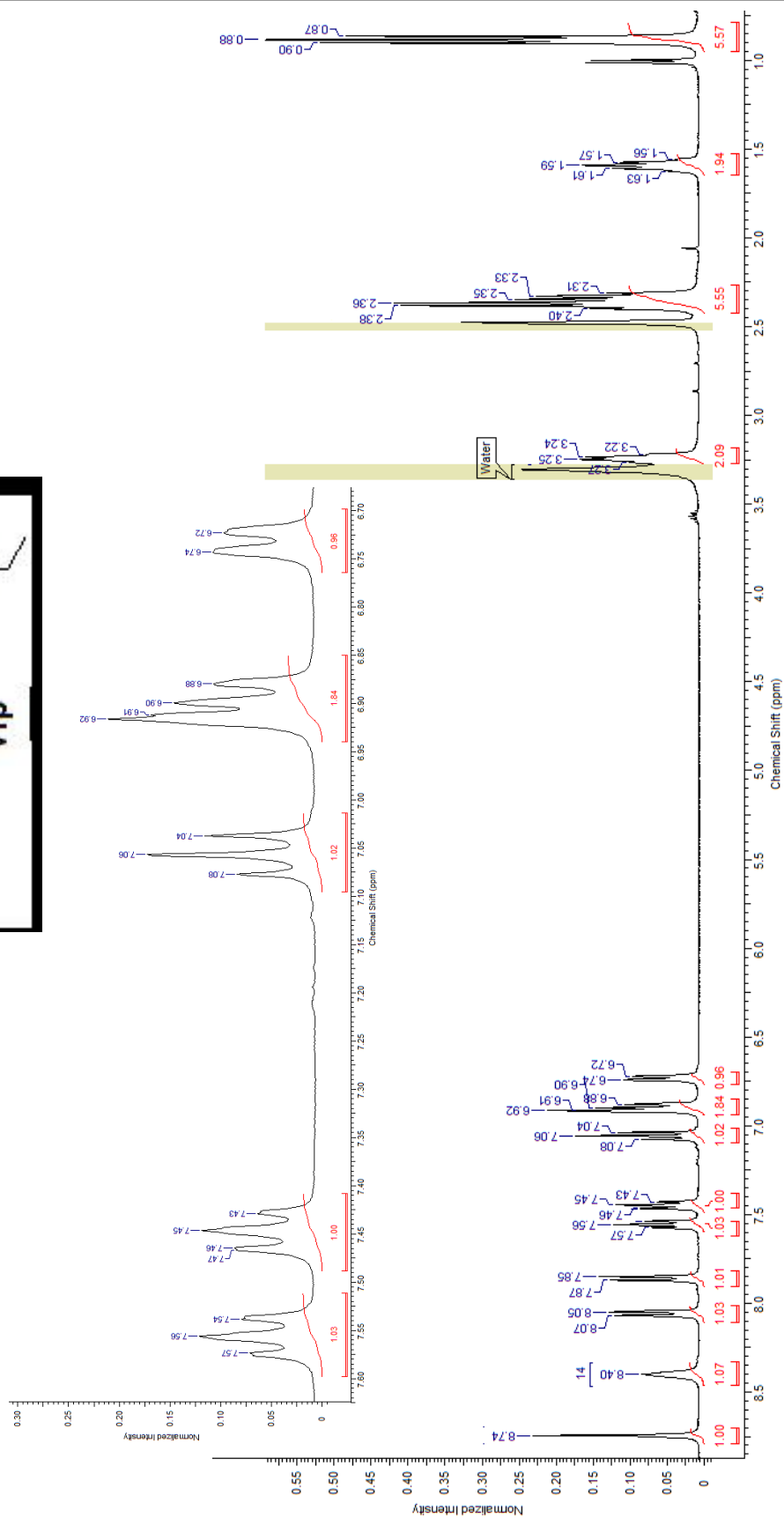
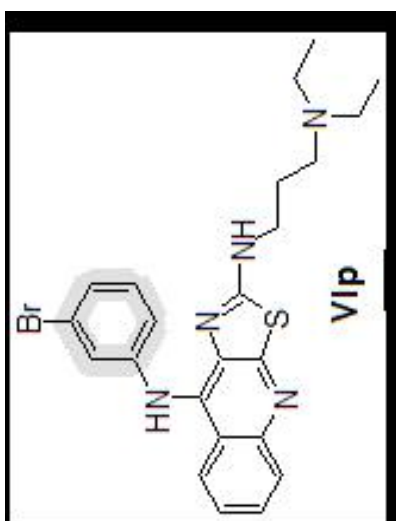
Espectro 15. RMN <sup>1</sup>H del compuesto VII.



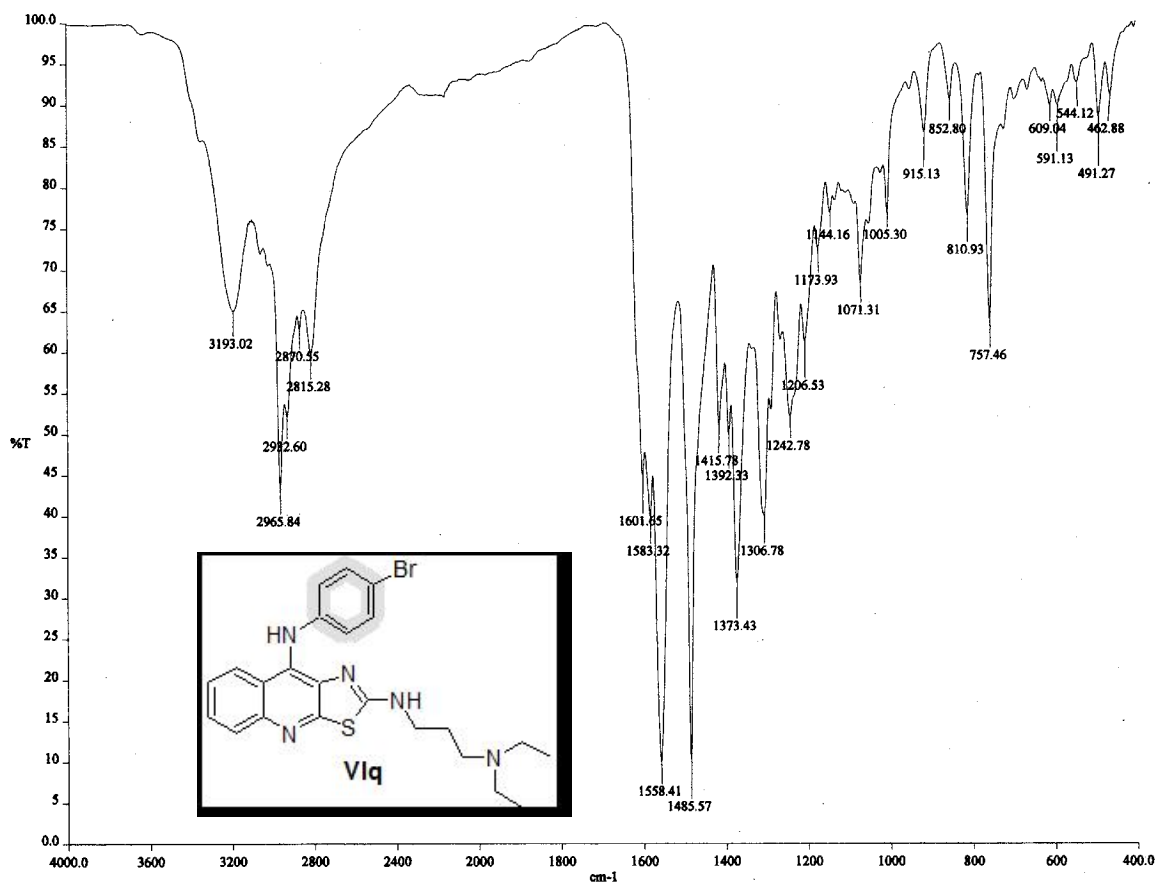
Espectro 16. IR (pastilla KBr) del compuesto Vlp.



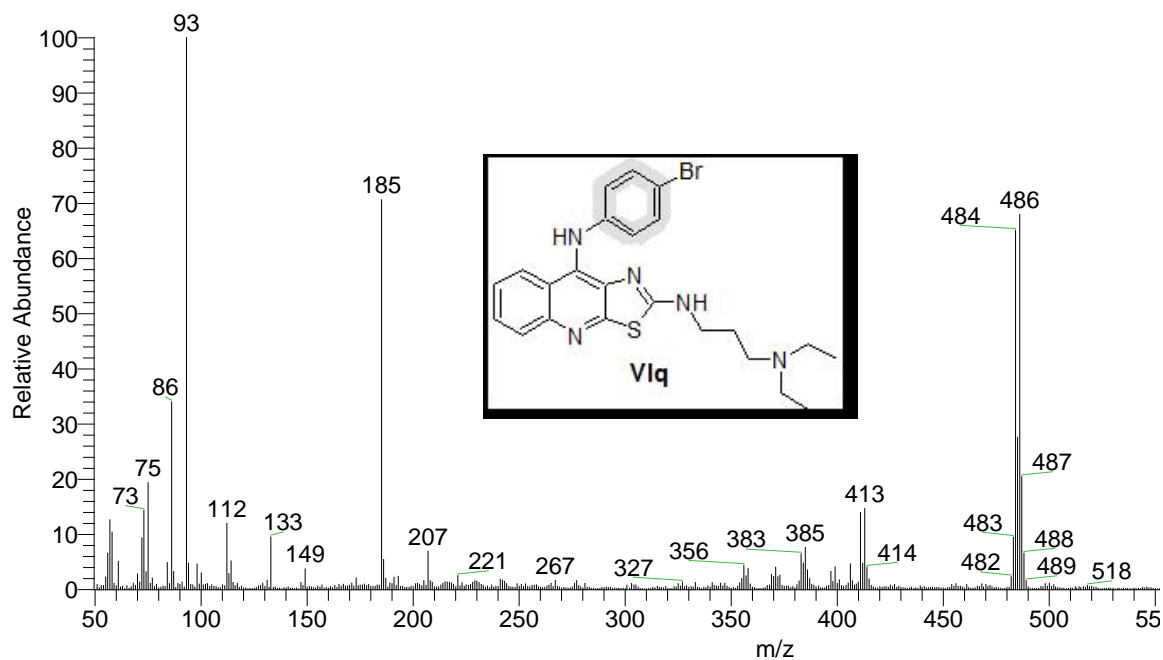
Espectro 16. EM (FAB) del compuesto Vlp.



Espectro 16. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto Vip.

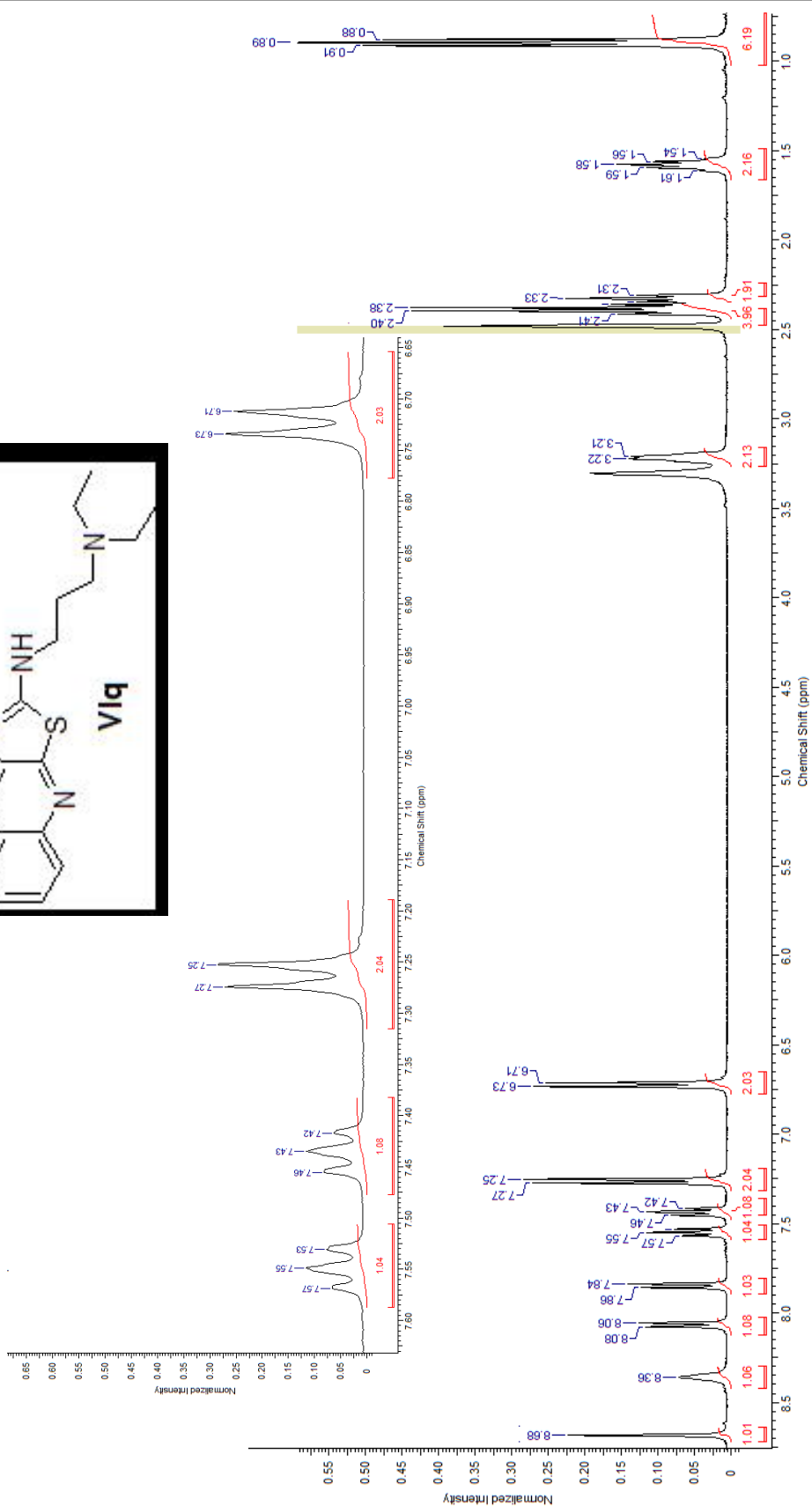
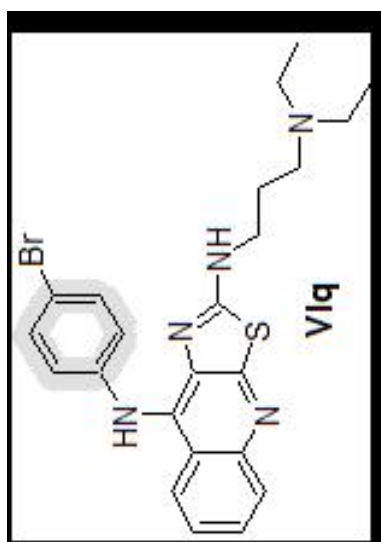


Espectro 17. IR (pastilla KBr) del compuesto VIq.

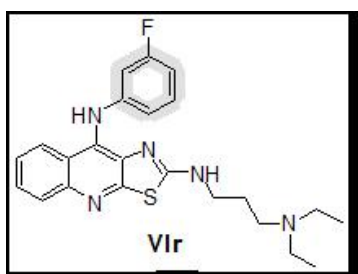
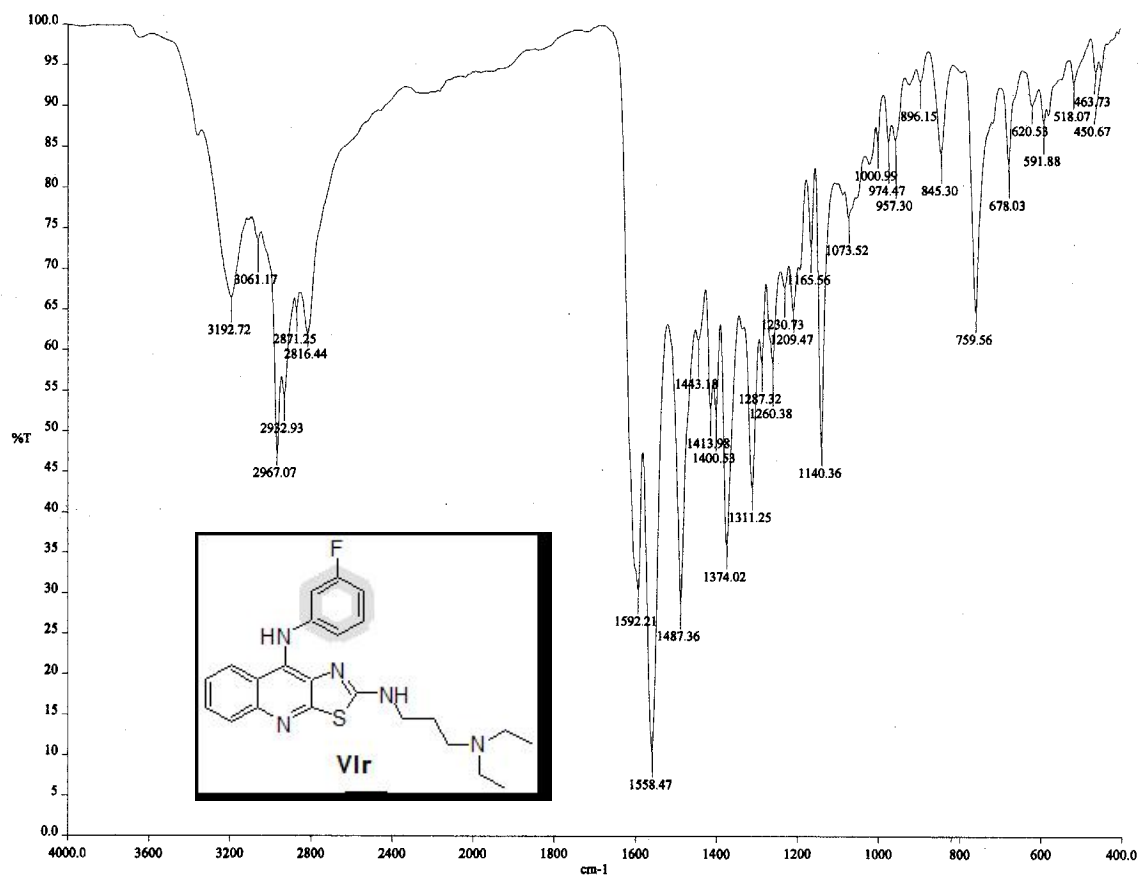


Espectro 17. EM (FAB) del compuesto VIq.

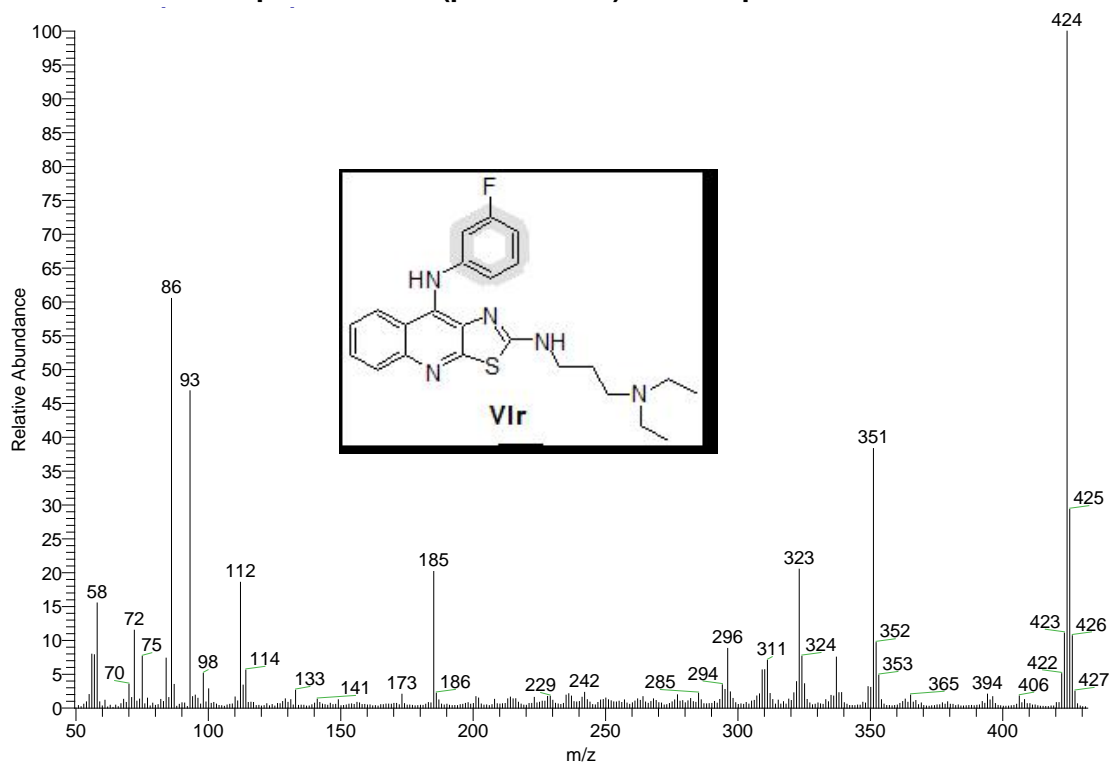




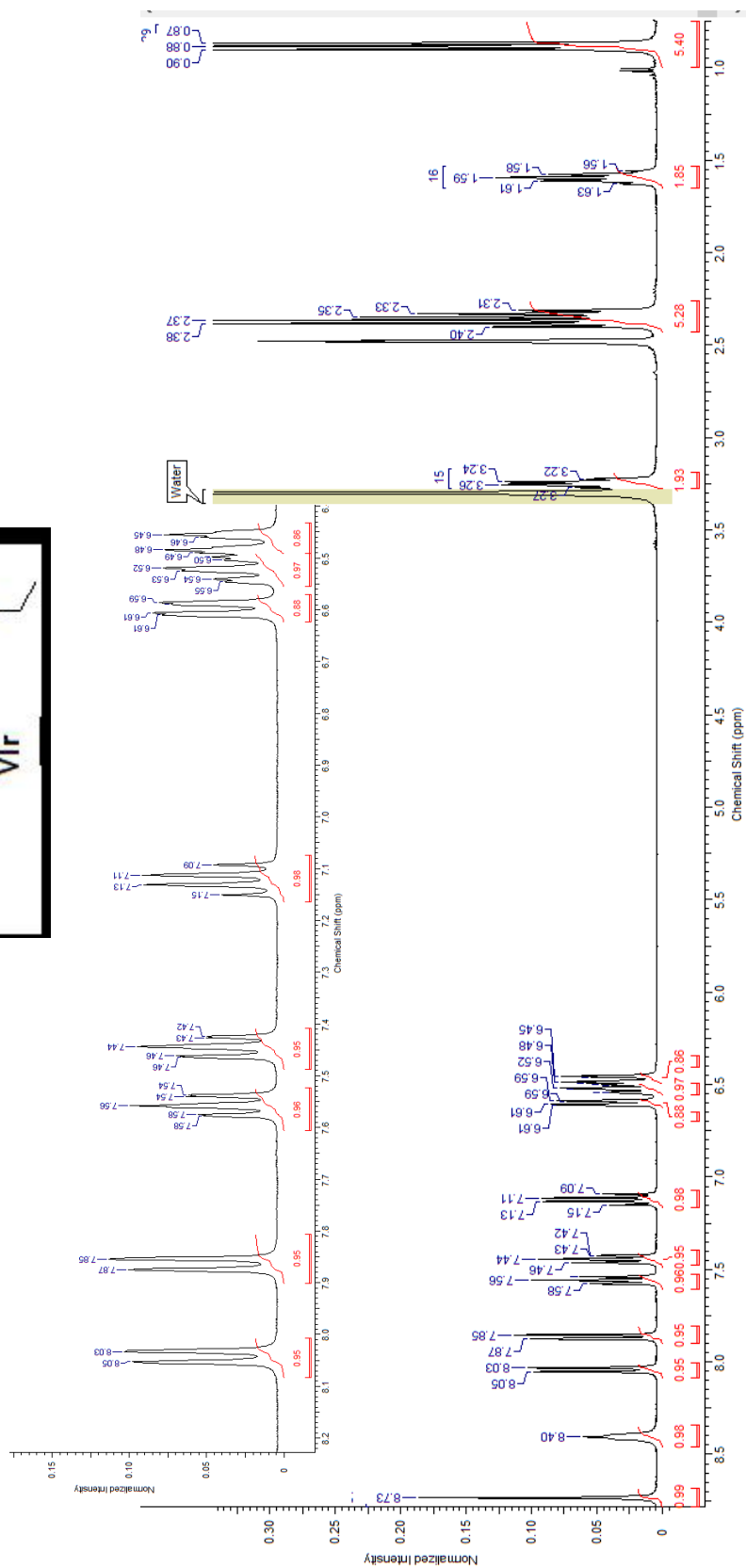
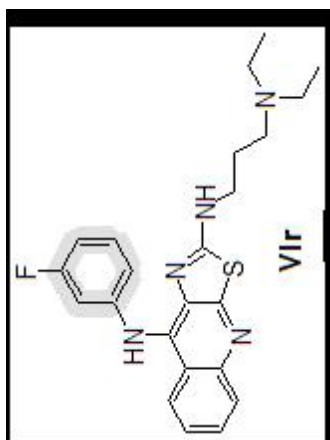
Espectro 17. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto VIq.



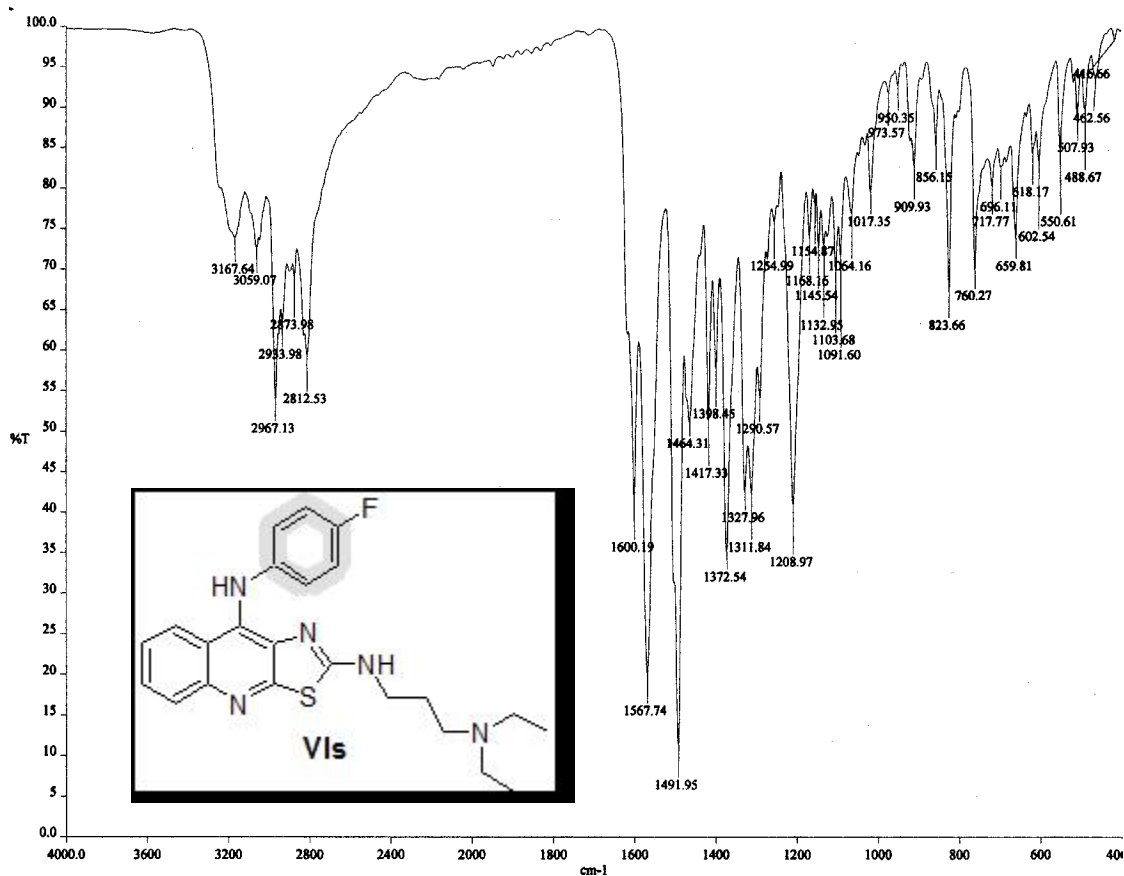
Espectro 18. IR (pastilla KBr) del compuesto Vlr.



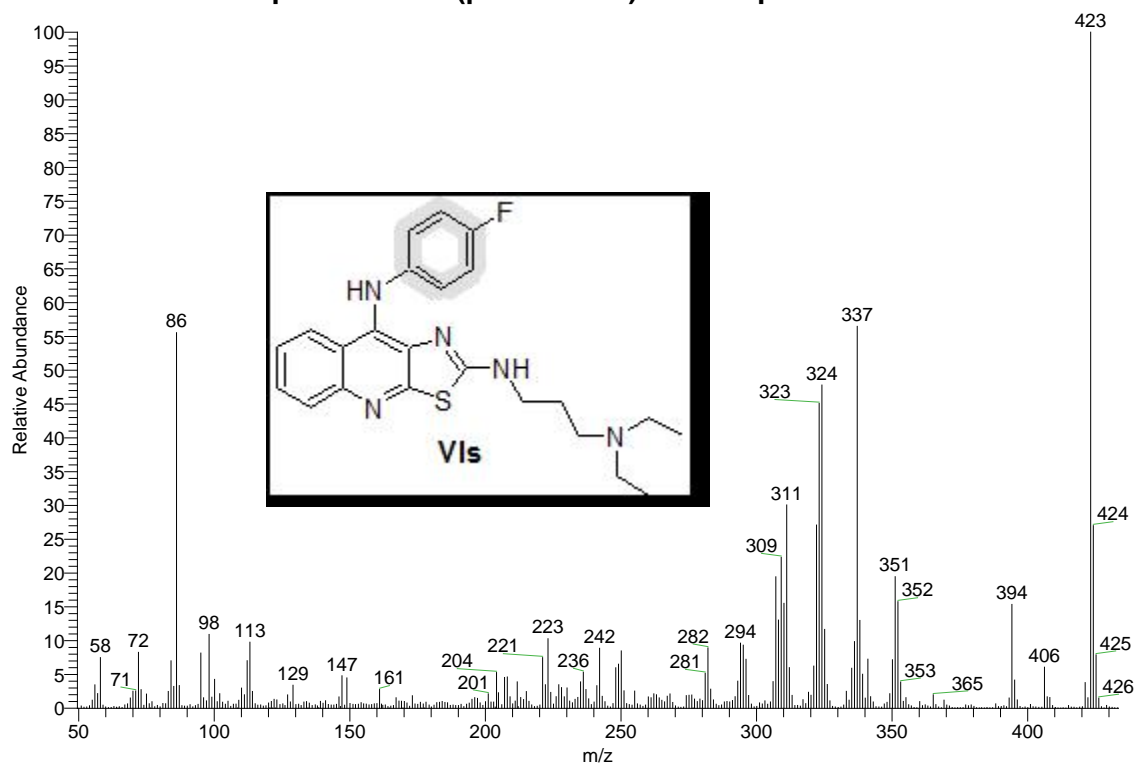
Espectro 18. EM (FAB) del compuesto Vlr.



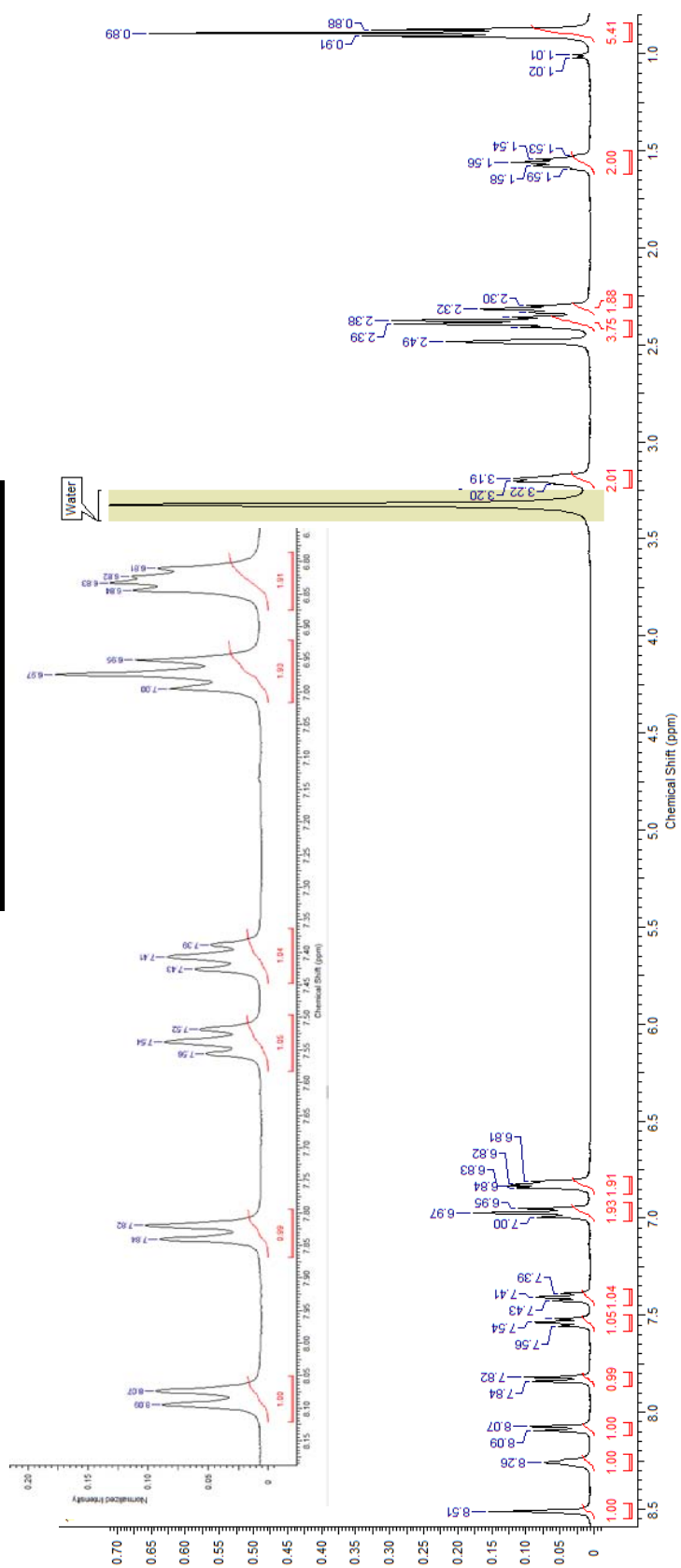
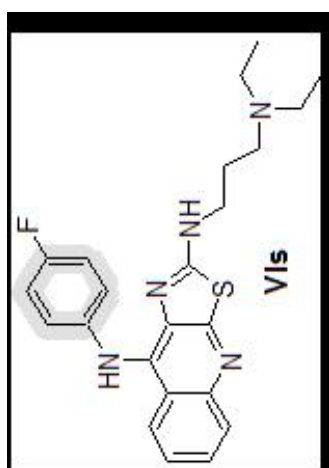
Espectro 18. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto VIr.



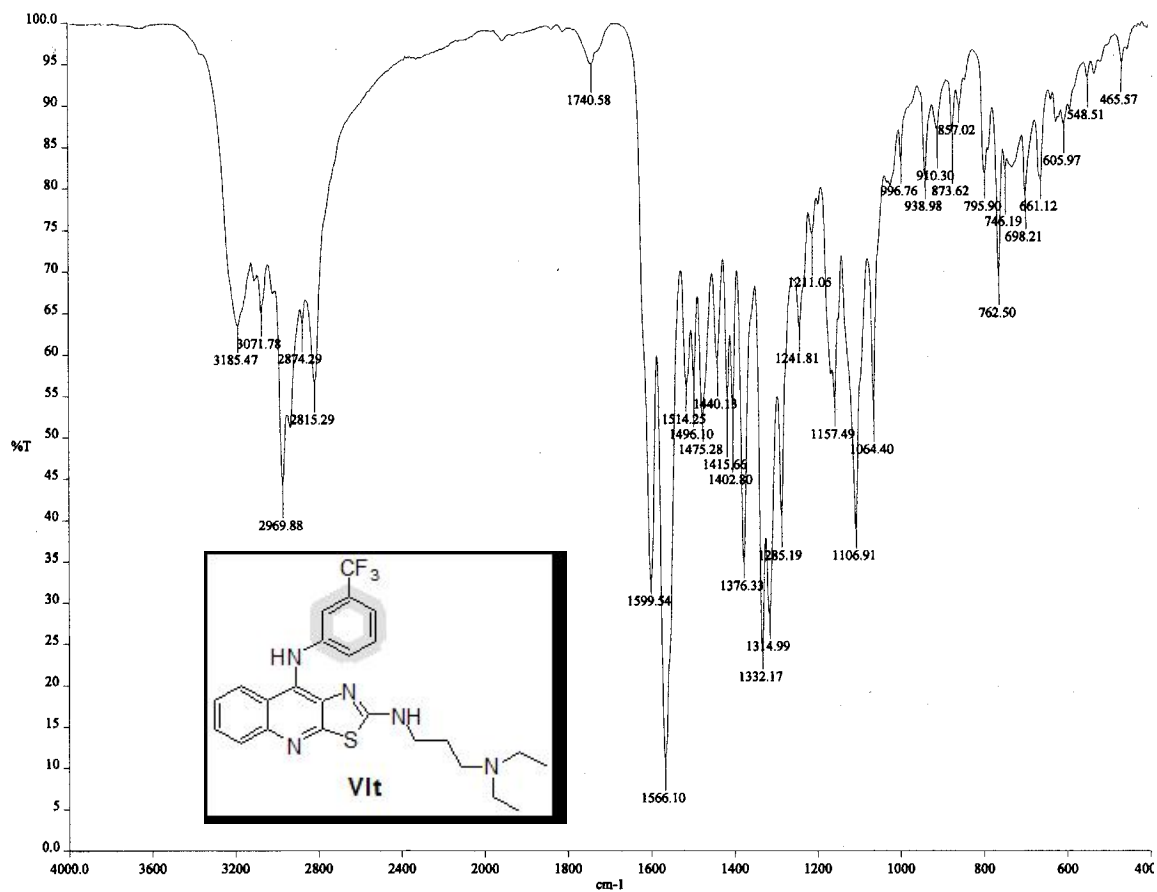
Espectro 19. IR (pastilla KBr) del compuesto Vis.



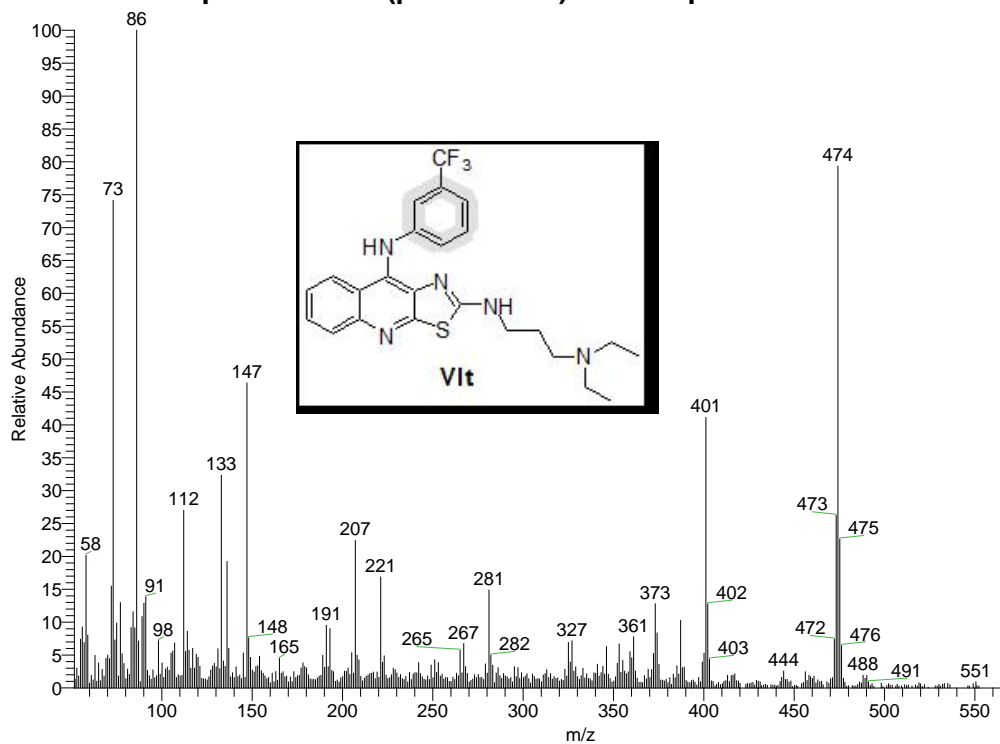
Espectro 19. EM (FAB) del compuesto Vis.



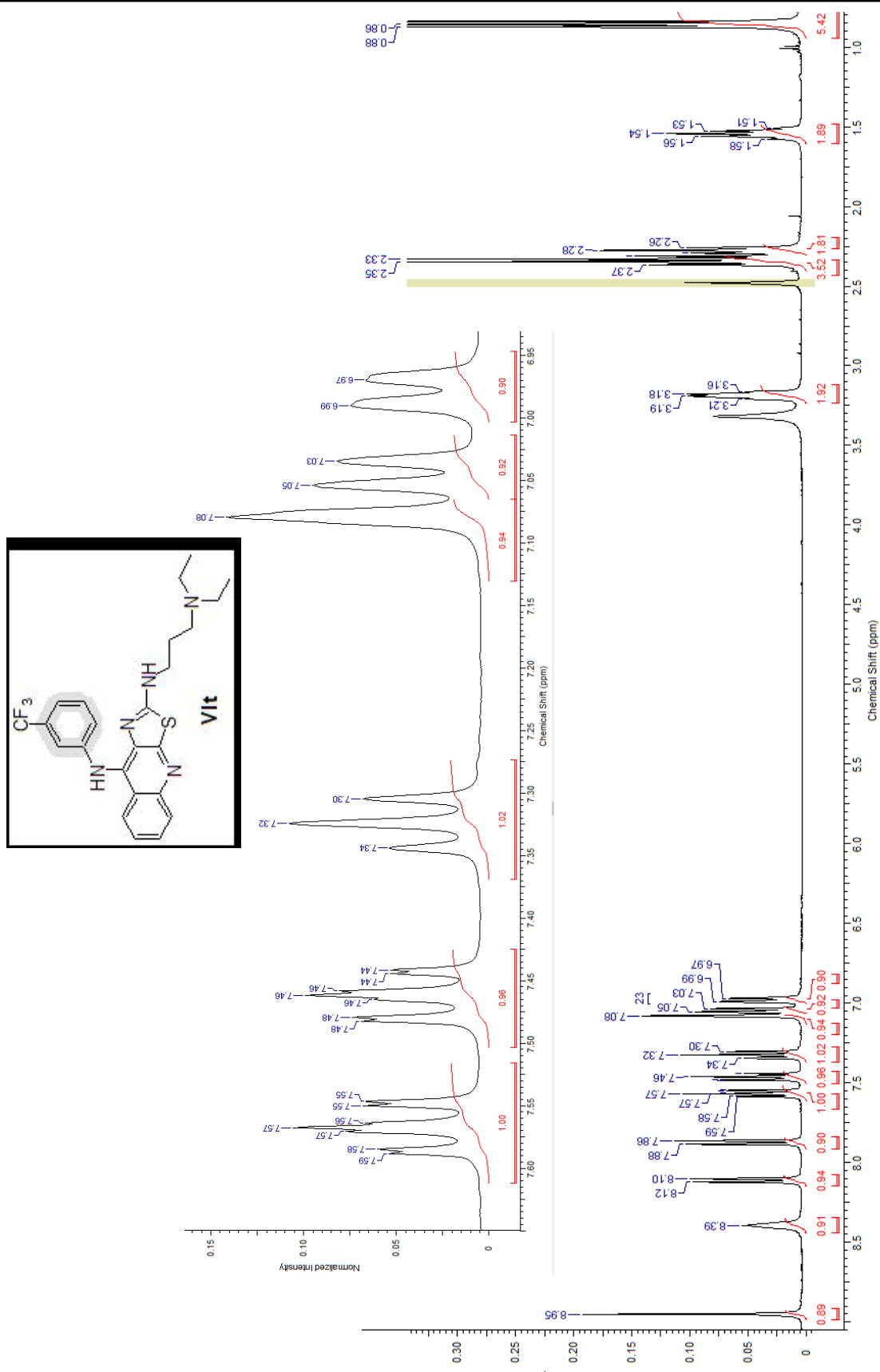
Espectro 19. RMN <sup>1</sup>H del compuesto VIs.



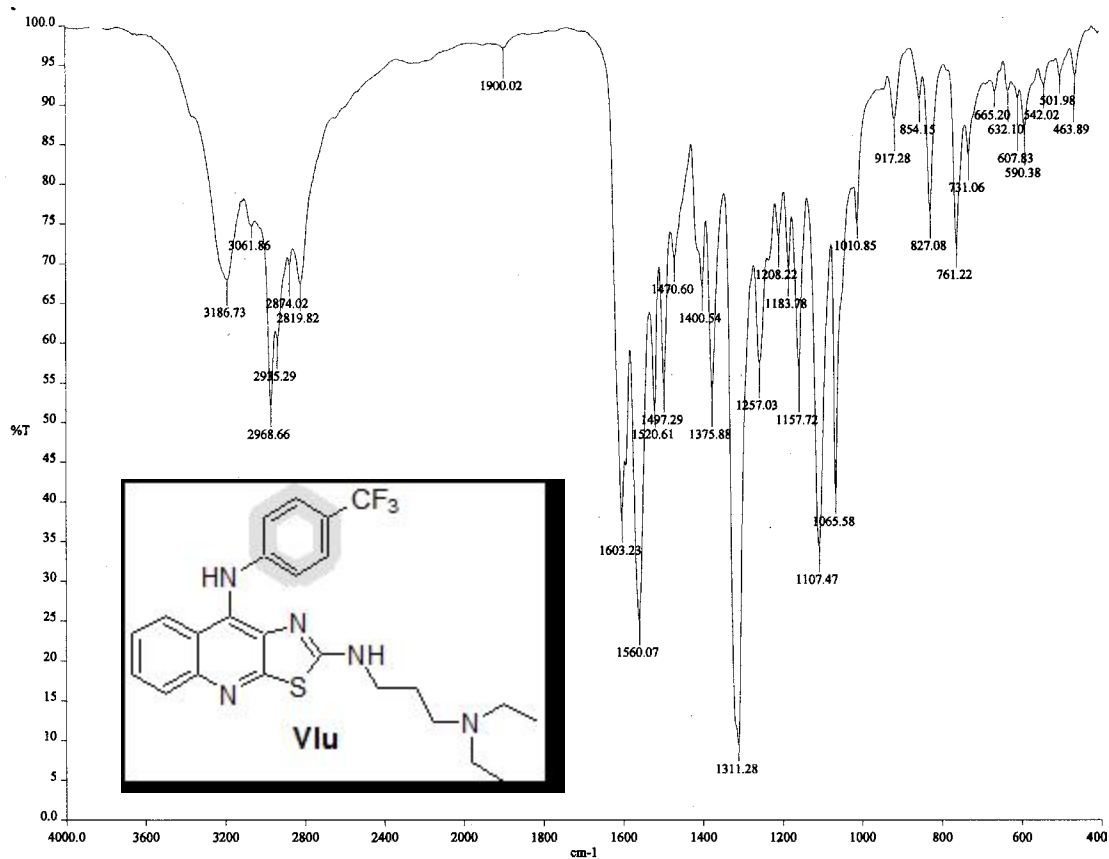
Espectro 20. IR (pastilla KBr) del compuesto Vlt.



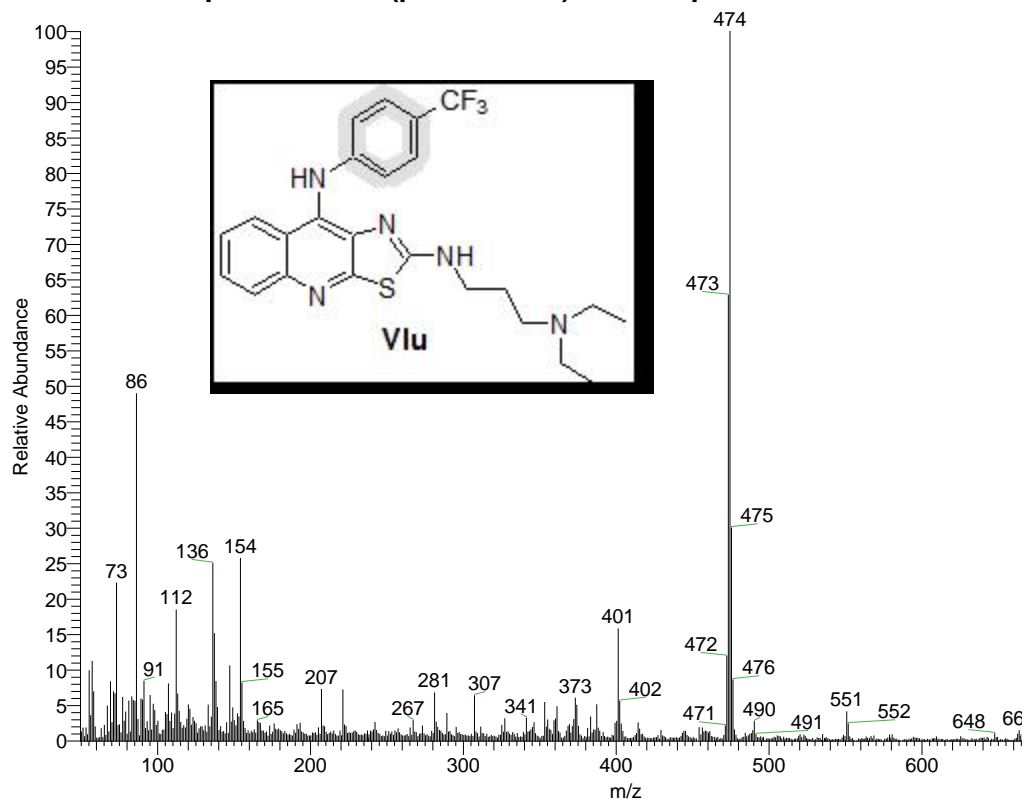
Espectro 20. EM (FAB) del compuesto Vlt.



Espectro 20. RMN <sup>1</sup>H del compuesto Vlt.



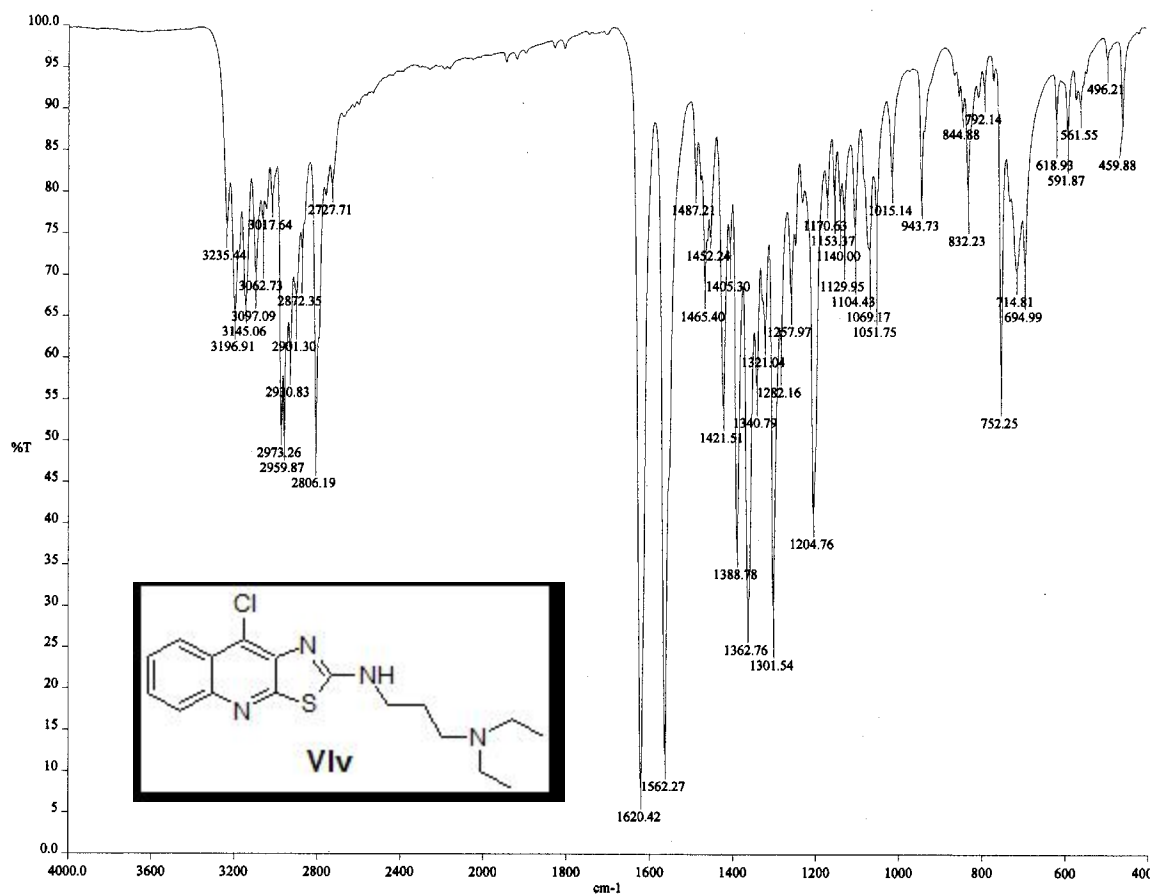
Espectro 21. IR (pastilla KBr) del compuesto Vlu.



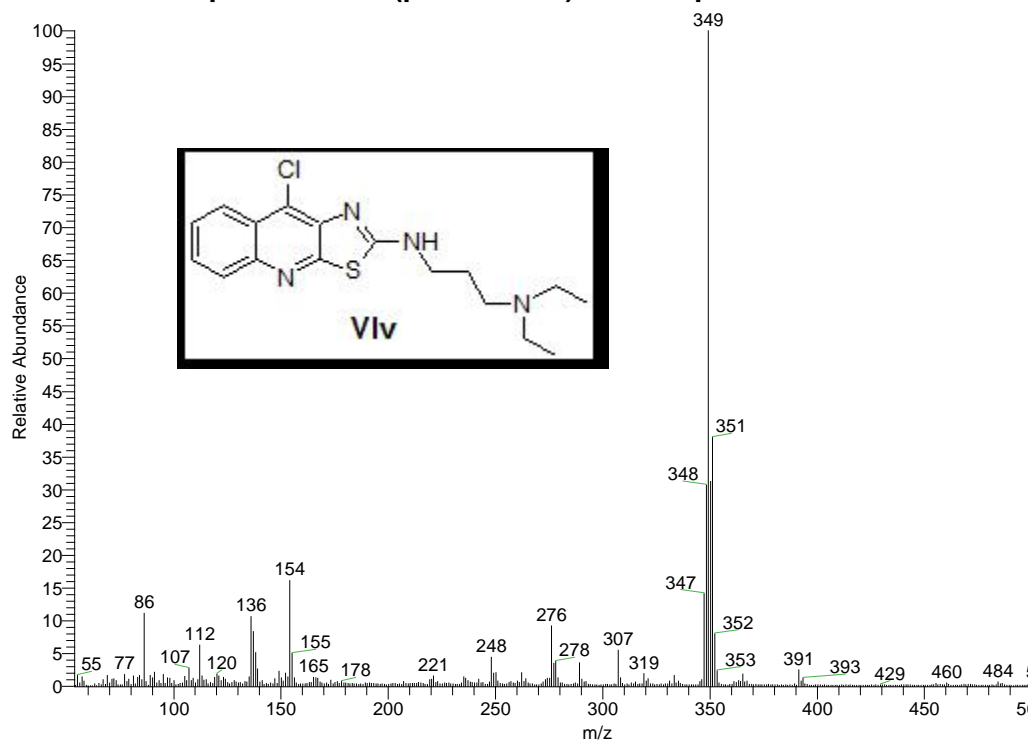
Espectro 21. EM (FAB) del compuesto Vlu.





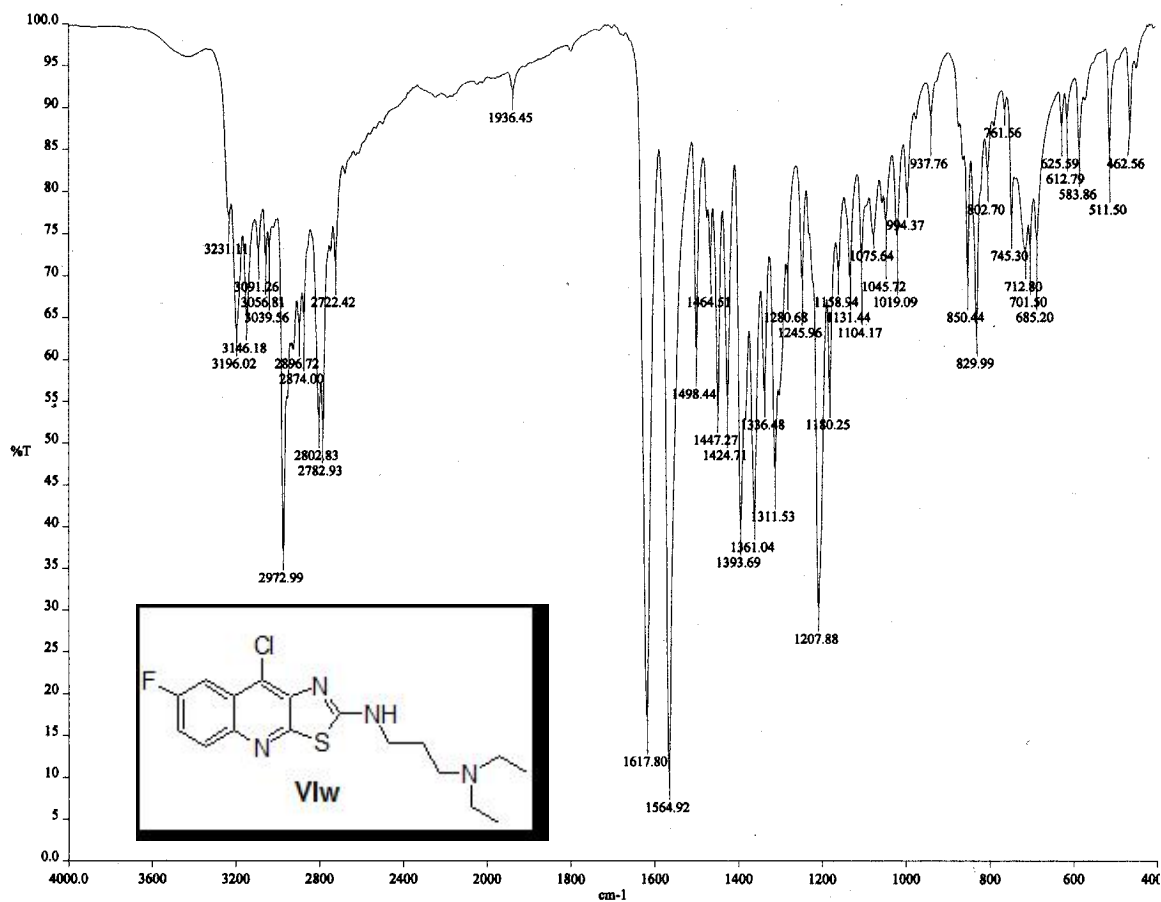


Espectro 22. IR (pastilla KBr) del compuesto Vlv.

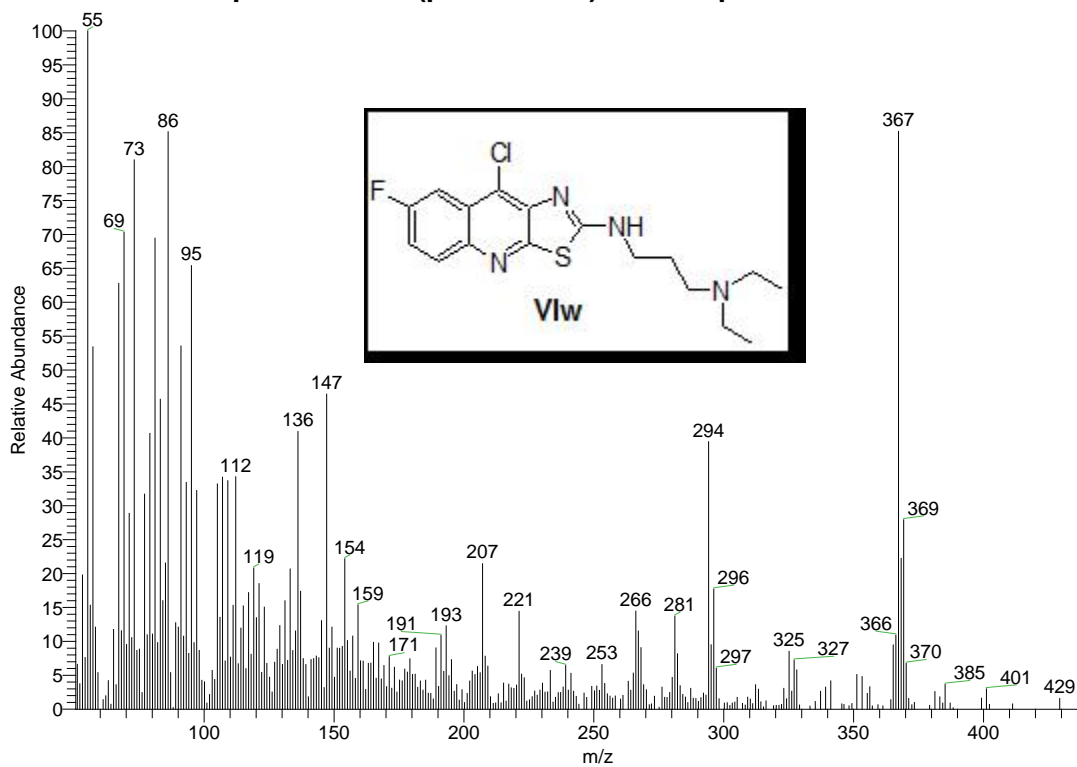


Espectro 22. EM (FAB) del compuesto Vlv.

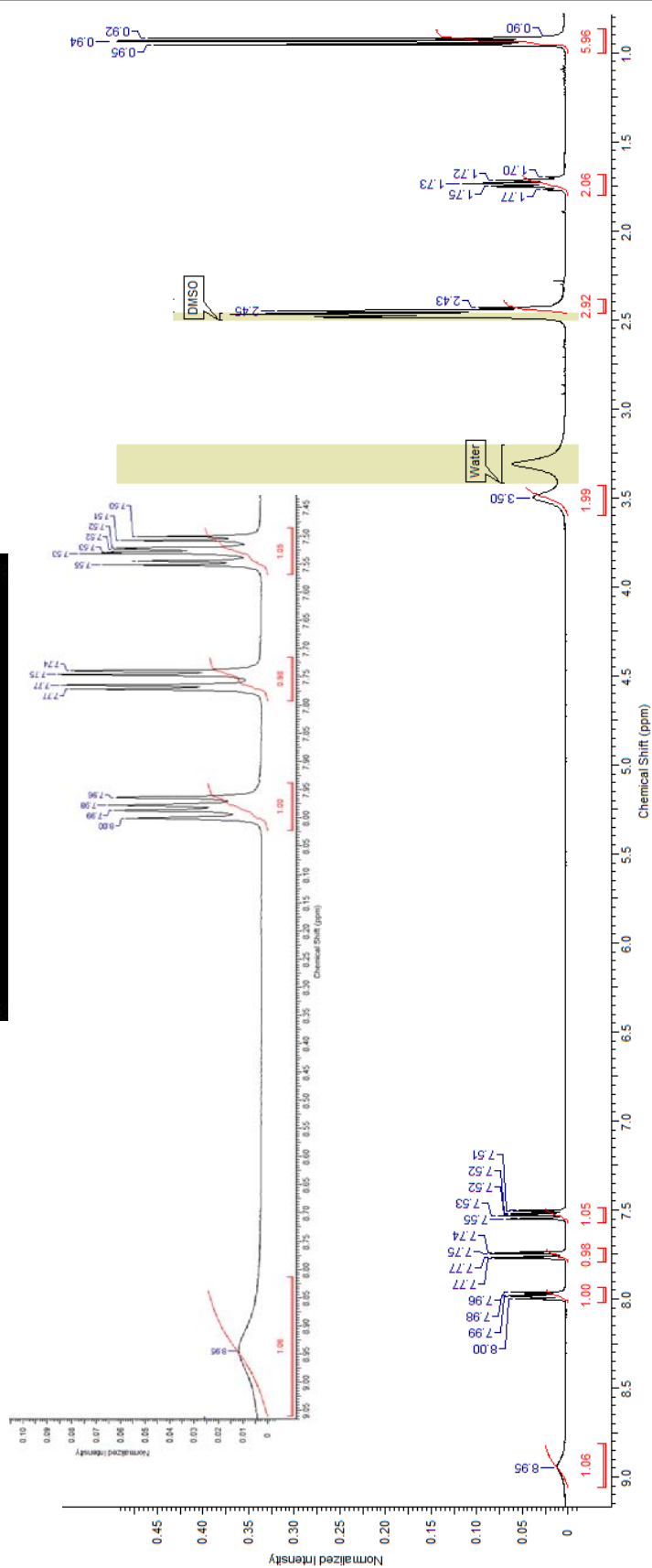
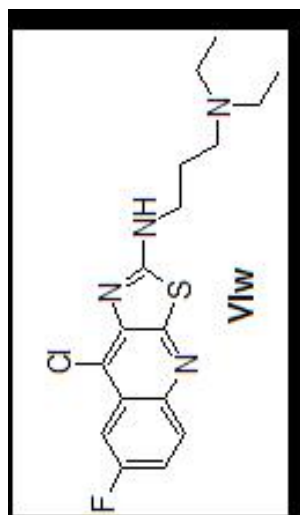




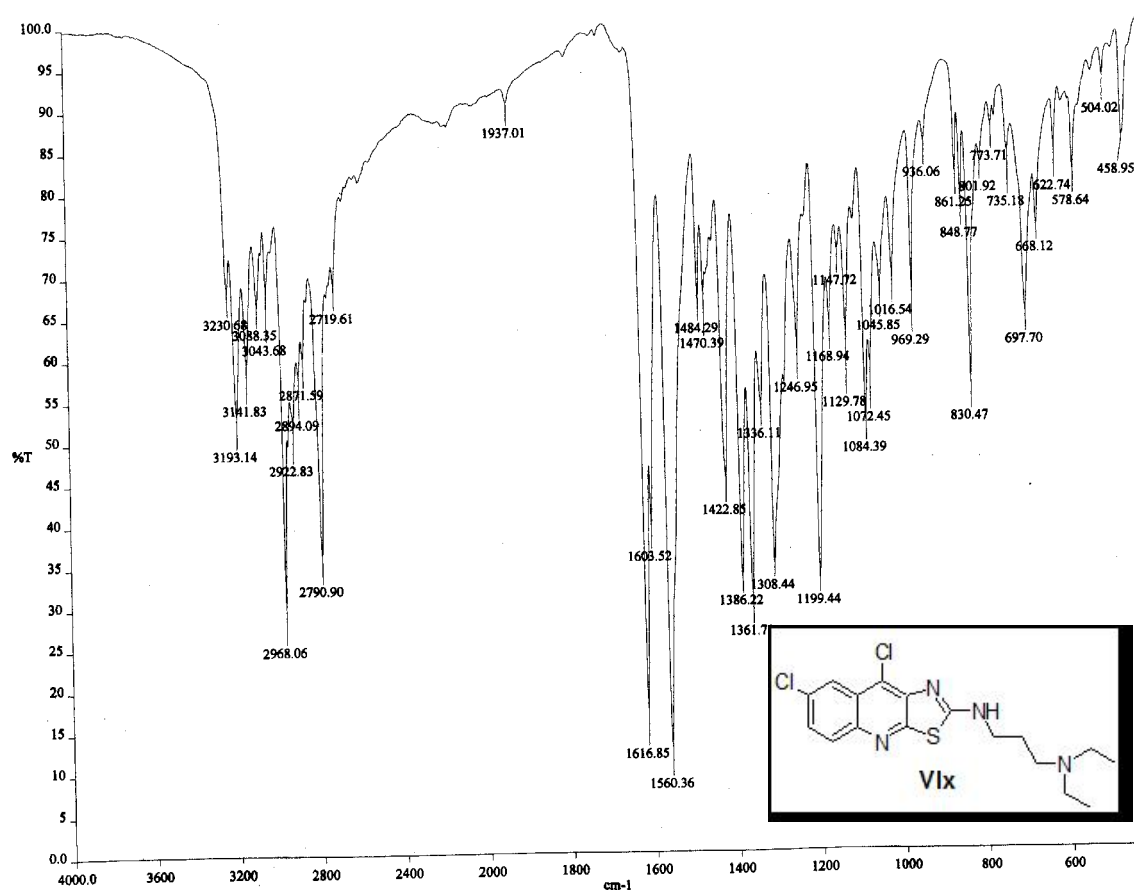
Espectro 23. IR (pastilla KBr) del compuesto VIw.



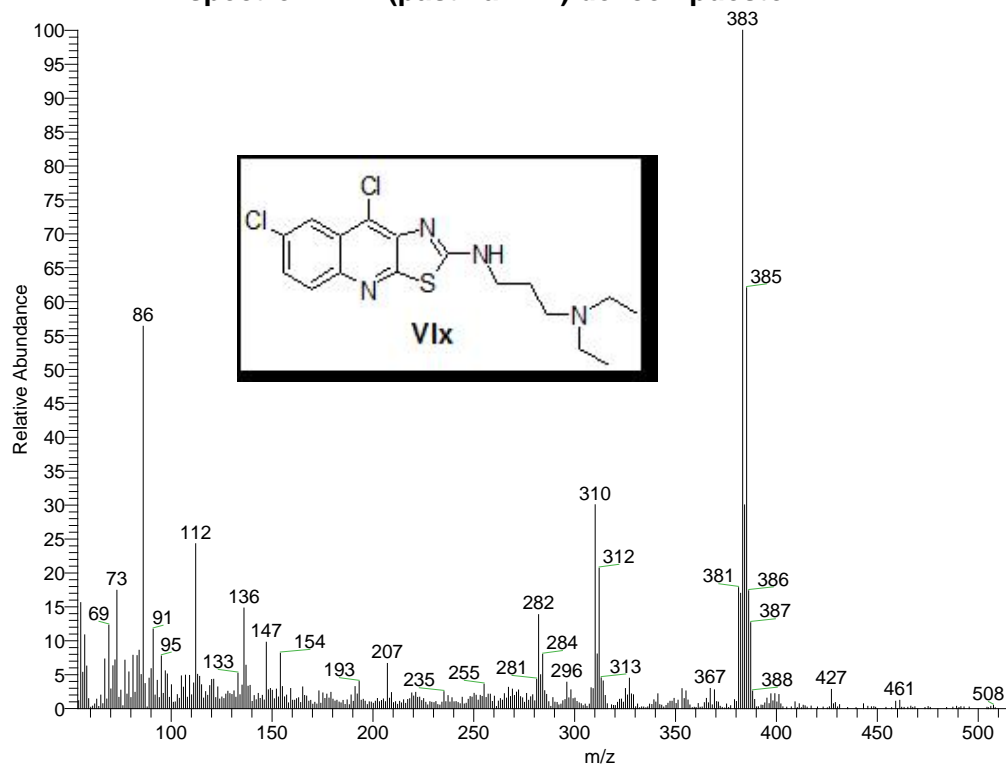
Espectro 23. EM (FAB) del compuesto VIw.



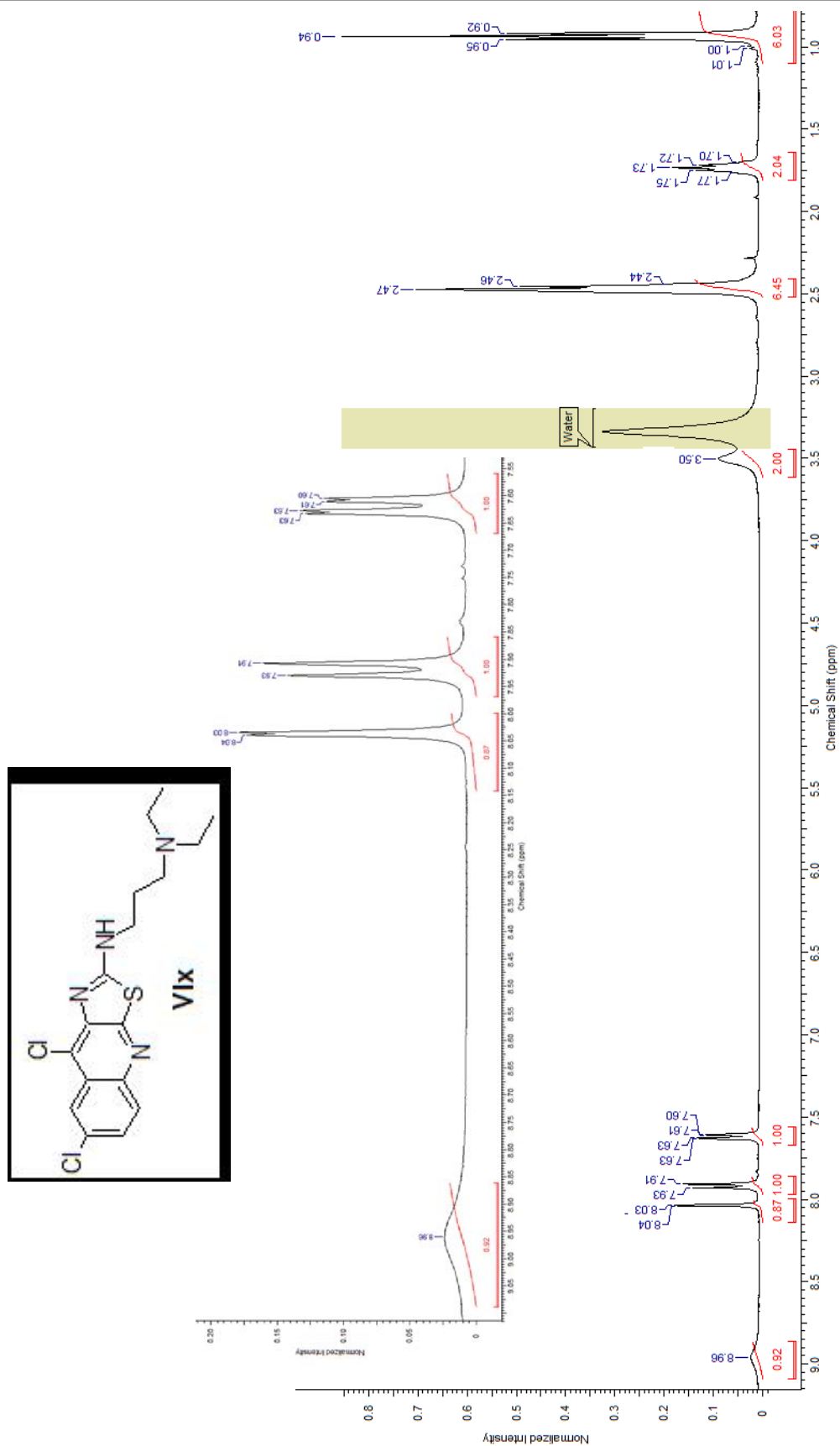
Espectro 23. RMN <sup>1</sup>H del compuesto VIw.



Espectro 24. IR (pastilla KBr) del compuesto Vix.



Espectro 24. EM (FAB) del compuesto Vix.



Espectro 24. RMN <sup>1</sup>H del compuesto Vix.



# Anexo II

## Análisis QSAR



## 6.14 RELACIÓN CUANTITATIVA ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (QSAR).

### 6.14.1 HeLa (cáncer cervicouterino).

Antes de realizar el análisis de las ecuaciones, se procedió a calcular la matriz de correlación entre los descriptores, para de esta manera discriminar aquellos que fueran colineales, de tal manera que para esta línea celular se obtuvo que:

**Tabla 24.** Matriz de correlación entre los descriptores.

Descriptor	HOMO	LUMO	DIPOLO	PSA	LOG P	$\sigma$ (Hammett)	$\pi$ (Hansch)	Es (Taft)
HOMO	1	0.533	0.000	0.126	0.362	0.461	0.611	0.621
LUMO		1	0.407	<b>0.701</b>	0.135	0.058	0.113	0.115
DIPOLO			1	0.611	0.029	0.209	0.147	0.140
PSA				1	0.044	0.000	0.000	0.000
LOG P					1	0.394	<b>0.738</b>	<b>0.749</b>
$\sigma$ (Hammett)						1	0.555	0.554
$\pi$ (Hansch)							1	<b>0.975</b>
Es (Taft)								1

Como puede observarse los descriptores **PSA-LUMO**,  **$\pi$ -LOG P**, **Es-LOG P** y **Es- $\pi$**  correlacionan significativamente. Por lo anterior se optó por retirar del análisis al **PSA**, al **LOG P** y finalmente a la constante  **$\pi$**  de Hansch,

En el presente estudio no se incluyó el orbital **HOMO** ya que si el hipotético sitio de acción es el ADN, incluir dicho parámetro no contribuye al diseño de nuevos derivados con mejor actividad citotóxica, debido a que se asume que el valor energético del orbital **HOMO** es "constante" en el ADN, por lo que entre menor sea el valor del LUMO se asume que habrá una interacción energéticamente favorecida.

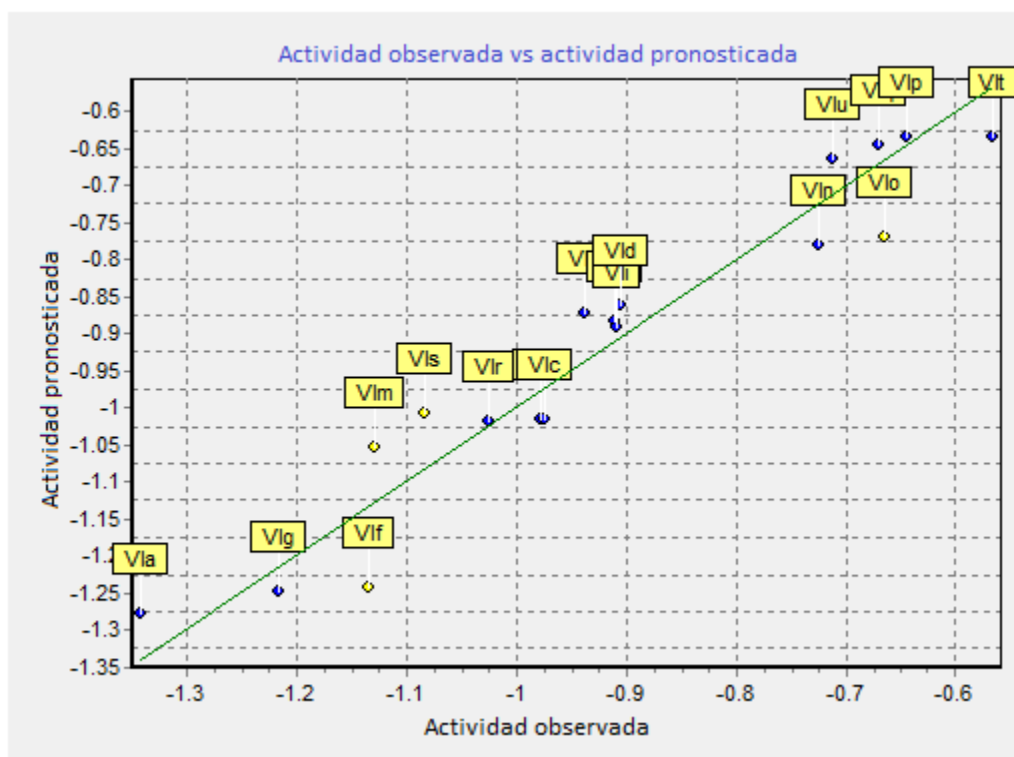
### 6.14.1.1 Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1.

Para los parámetros calculados mediante el método semiempírico AM1, se logró obtener una ecuación que satisface los requisitos impuestos:

$$pCI_{50} = + 0.394(\pm 0.825) \text{ LUMO} - 0.018 (\pm 0.080) \text{ DIPOLO} - 0.0266 (\pm 0.047) \text{ PSA} + 0.560 (\pm 0.147) \text{ LOG P} - 2.612(\pm 1.916) \quad \text{Ec. 1}$$

(n=18; r=0.962; s=0.068; F=40.237; Q<sup>2</sup>=0.863; SPRESS=0.092)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 102**.

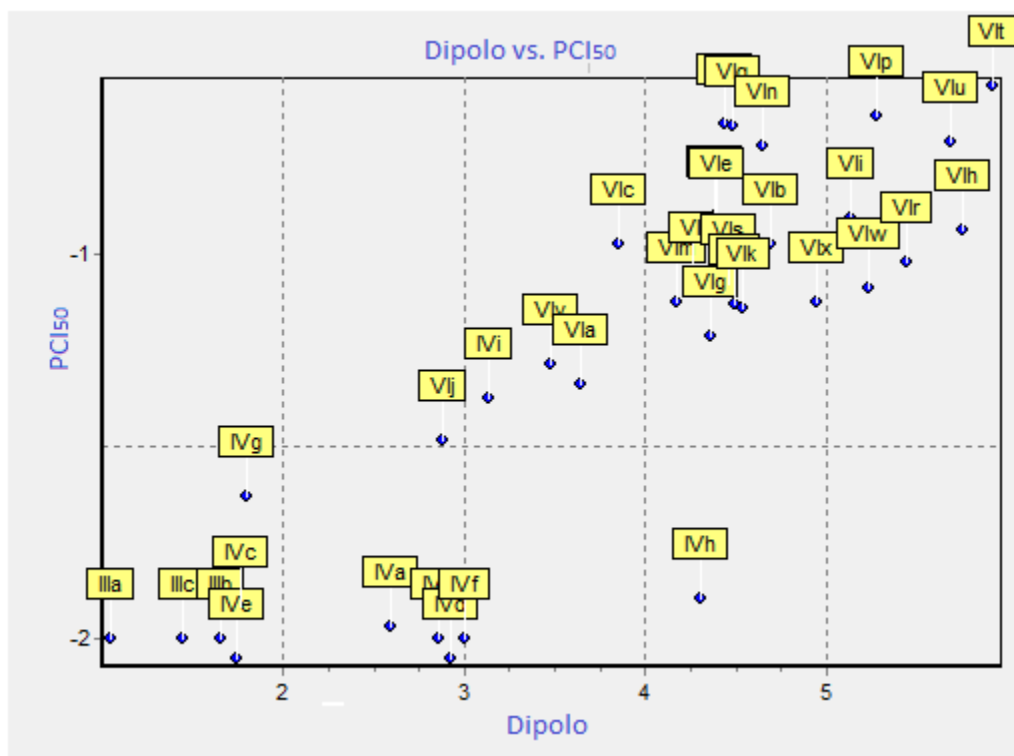


**Figura 102.** Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la **Ecuación 1**.

Resulta evidentemente que los parámetros de regresión muestran que el modelo QSAR resulta ser el mejor modelo para esta línea celular. Así cuando los compuestos inactivos son excluidos del análisis, el modelo es más preciso.

Analizando el comportamiento de los descriptores, y como se mencionó en la sección **6.12**, los valores del momento dipolar son los que correlacionan de mejor manera. Así que si

se grafica el valor de  $pCI_{50}$  en función de este descriptor, se obtiene la siguiente correlación (**Figura 103**):



**Figura 103.** Gráfica de actividad observada expresada en  $pCI_{50}$  versus Dipolo (Debye)

Se aprecia claramente que los compuesto inactivos poseen un valor de magnitud de momento dipolar menor a 2 Debye, mientras que aquellos que tienen un valor mayor a 3 Debye son los que mostraron mejor  $CI_{50}$  frente a la línea celular de HeLa.

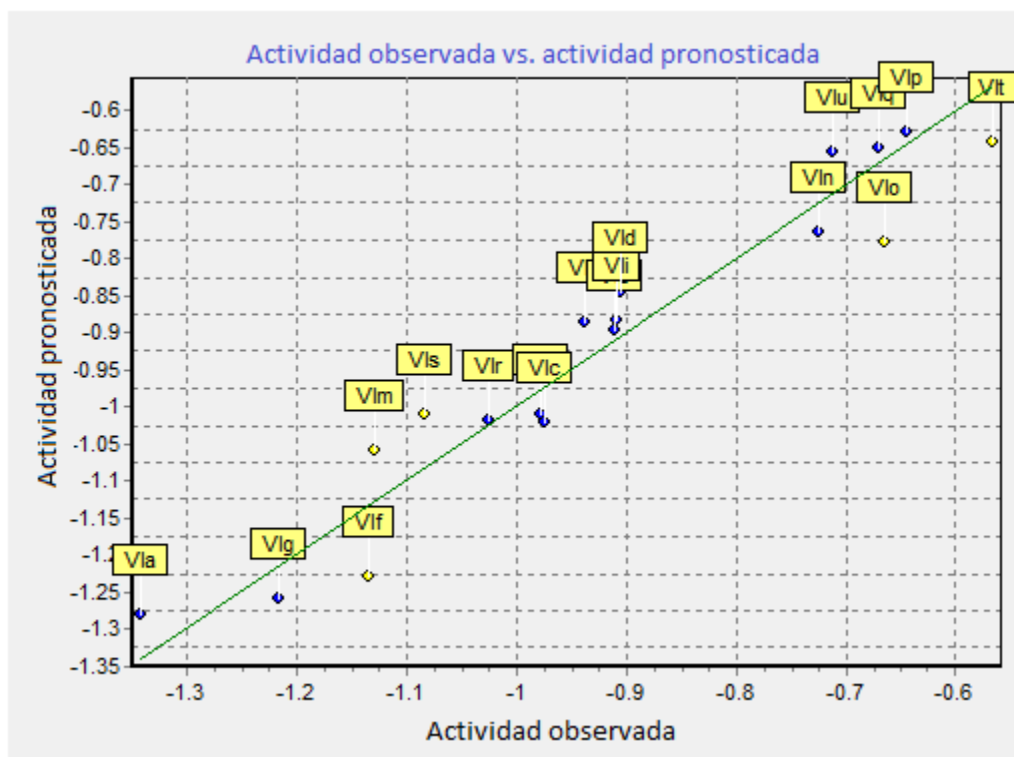
#### 6.14.1.2 Análisis QSAR incluyendo la constante electrónica $\sigma$ de Hammett.

Con la finalidad de incluir los descriptores antes mencionados (Ver sección 6.13), en el estudio QSAR, se realizó el análisis incluyendo primeramente la constante  $\sigma$  de Hammett. Siguiendo la metodología descrita en la sección 6.14 se obtiene la **Ecuación 2**:

$$pCI_{50} = +0.334 (\pm 0.880) \text{ LUMO} - 0.045 (\pm 0.129) \text{ DIPOLO} - 0.035 (\pm 0.058) \text{ PSA} + 0.539 (\pm 0.170) \text{ LOG P} + 0.137 (\pm 0.509) \sigma - 2.114 (\pm 2.705) \quad \text{Ec. 2}$$

(n=18; r=0.963; s=0.070; F=30.627;  $Q^2=0.839$ ; SPRESS=0.104)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 104**.



**Figura 104.** Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la **Ecuación 2**.

Como puede observarse los parámetros de regresión lineal prácticamente se conservan respecto a la **Ecuación 1**; es decir, la inclusión del parámetro electrónico  $\sigma$  de Hammett correlaciona de manera satisfactoria con el modelo QSAR para esta línea celular.

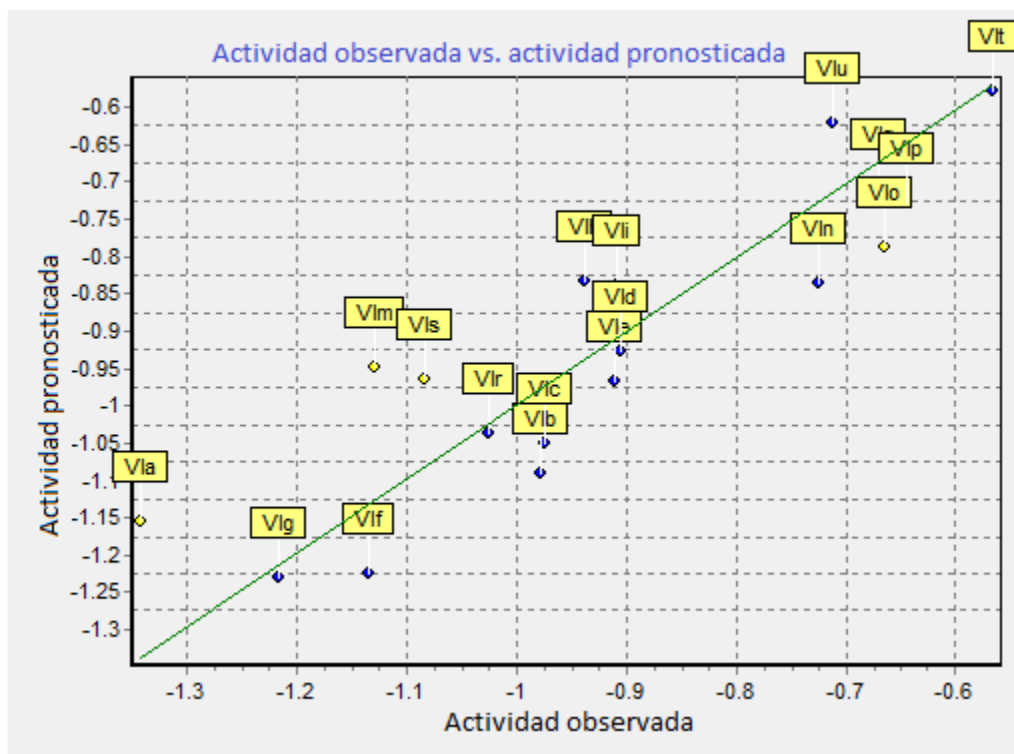
### 6.14.1.3 Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch

En la presente sección se incluye la constante  $\pi$  de Hansch, siguiendo la metodología descrita en la sección **6.14**. Además de utilizar los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1 se obtuvo la **Ecuación 3**:

$$\begin{aligned} \text{pCl}_{50} = & + 0.768 (\pm 1.622) \text{ LUMO} - 0.090 (\pm 0.153) \text{ DIPOLO} - 0.097 (\pm 0.069) \text{ PSA} & \text{Ec. 3} \\ & + 0.612 (\pm 0.337) \pi + 3.604 (\pm 2.516) \end{aligned}$$

(n=18; r=0.887; s=0.115; F=11.986; Q<sup>2</sup>=0.594; SPRESS=0.159)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 105**.



**Figura 105.** Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la **Ecuación 3**.

Como puede observarse los parámetros de regresión correlacionan en menor magnitud al incluir la constante  $\pi$  de Hansch; sin embargo resultan ser un buen modelo QSAR para los derivados con mejor actividad citotóxica (serie **Vla-i** y **Vlm-u**), al tener un coeficiente de correlación mayor a 0.7.

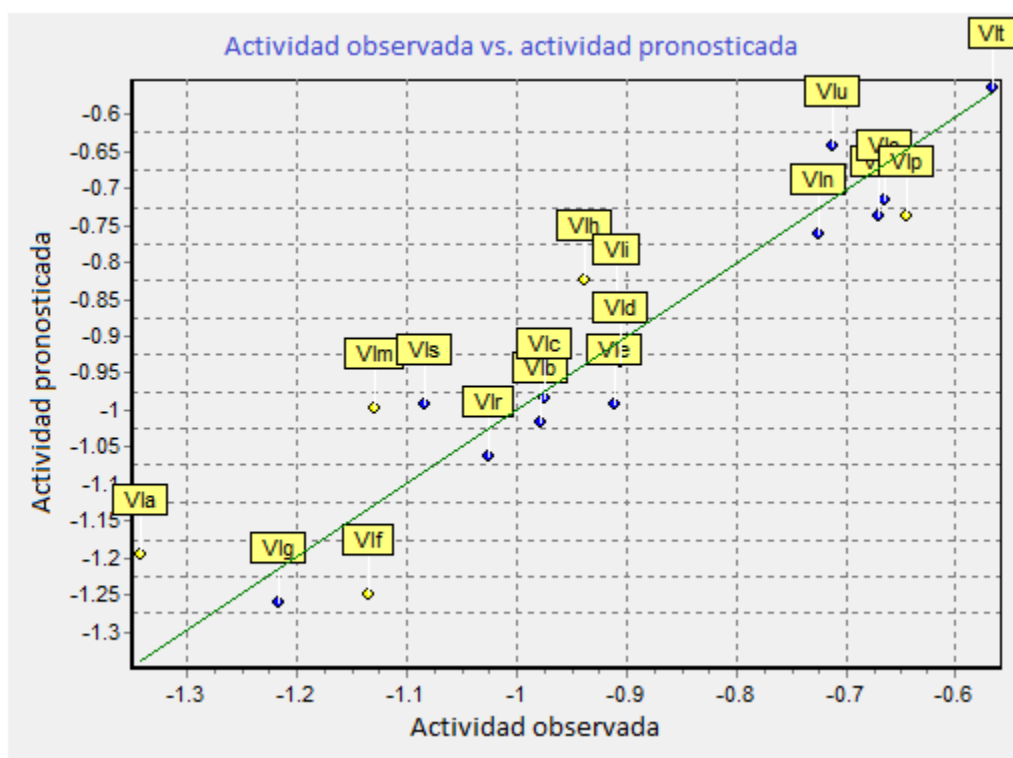
#### 6.14.1.4 Análisis QSAR incluyendo la constante estérica $E_s$ de Taft.

Para el siguiente análisis QSAR se incluye la constante **Es** de Taft, siguiendo la metodología descrita en la sección **6.14** y utilizando los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1 se obtiene la **Ecuación 4**:

$$\text{pCl}_{50} = +1.184 (\pm 1.329) \text{ LUMO} - 0.098 (\pm 0.120) \text{ DIPOLO} - 0.088 (\pm 0.056) \text{ PSA} - 0.332 (\pm 0.127) \text{ Es} + 3.575 (\pm 1.986)$$

(n=18; r=0.930; s=0.092; F=20.650; Q<sup>2</sup>=0.729; SPRESS=0.130)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 106**.



**Figura 106.** Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la **Ecuación 4**.

Como puede observarse en la **Ec. 4**, los parámetros de regresión correlacionan satisfactoriamente al incluir la constante de Taft (**Es**), ya que el modelo QSAR resulta tener un buen coeficiente de correlación (>0.9).

#### 6.14.1.5 Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y **Es** de Taft).

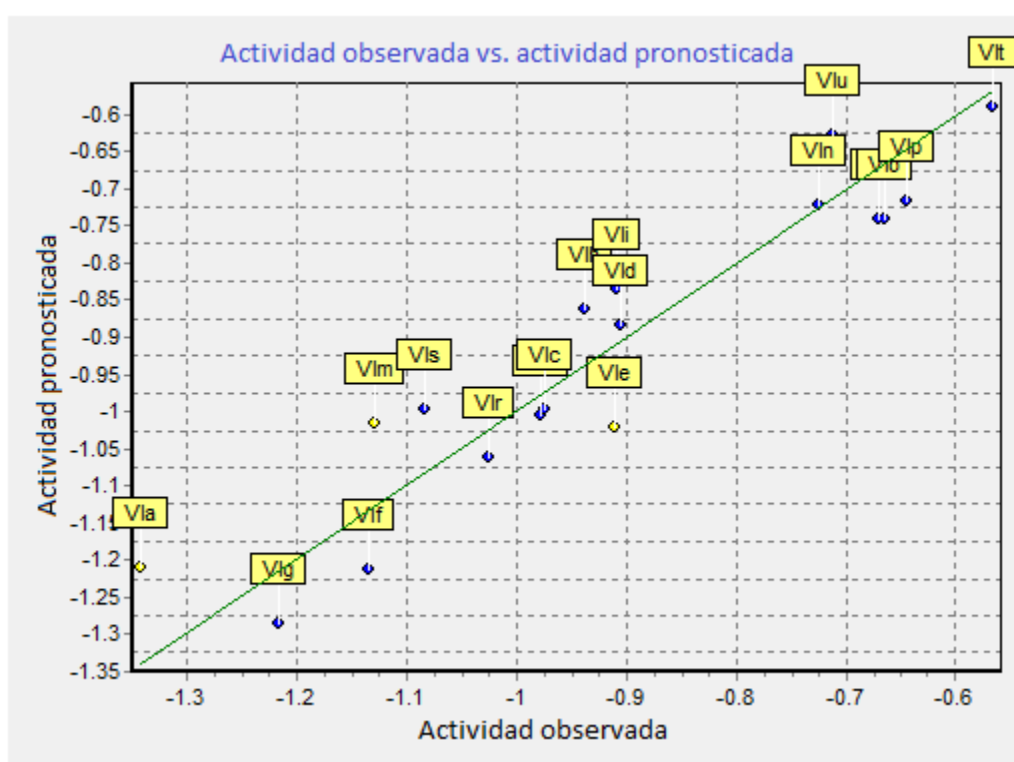
Para la línea celular de HeLa se obtuvo la mejor ecuación utilizando los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1 e incluyendo la constante electrónica  $\sigma$  y **Es**, ya que se excluyó al descriptor  $\pi$  por correlacionar significativamente de

acuerdo a la matriz descrita en la sección 6.14.1. De tal manera que se obtiene la **Ecuación 5**:

$$\begin{aligned} pCl_{50} = & +0.982 (\pm 1.368) \text{ LUMO} - 0.160 (\pm 0.163) \text{ DIPOLO} - 0.104 (\pm 0.062) \text{ PSA} \\ & + 0.346 (\pm 0.632) \sigma - 0.303 (\pm 0.137) \text{ Es} + 4.250 (\pm 2.322) \end{aligned} \quad \text{Ec. 5}$$

(n=18; r=0.937; s=0.091; F=17.311; Q<sup>2</sup>=0.726; SPRESS=0.136)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 107**.



**Figura 107.** Gráfico de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular HeLa, obtenida con la **Ecuación 5**.

Como puede observarse los parámetros de regresión tienen una excelente correlación al incluir los descriptores  $\sigma$  y **Es**, lo que expresa la influencia de los mismos en la actividad citotóxica para esta línea celular.

En la **Tabla 25** se presentan las ecuaciones obtenidas para la línea celular de HeLa :

**Tabla 25.** Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de HeLa

Ecuaciones QSAR	
Ec. 1	$pCl_{50} = +0.393(\pm 0.82494) \text{ LUMO} - 0.018(\pm 0.080) \text{ DIPOLO} - 0.026(\pm 0.047) \text{ PSA} + 0.560(\pm 0.146) \text{ LOG P} - 2.612(\pm 1.916)$ (n=18; r=0.962; s=0.068; F=40.237; Q <sup>2</sup> =0.863; SPRESS=0.092)
Ec. 2	$pCl_{50} = +0.334(\pm 0.880) \text{ LUMO} - 0.045(\pm 0.129) \text{ DIPOLO} - 0.035(\pm 0.058) \text{ PSA} + 0.539(\pm 0.170) \text{ LOG P} + 0.137(\pm 0.509) \sigma - 2.113(\pm 2.705)$ (n=18; r=0.963; s=0.070; F=30.627; Q <sup>2</sup> =0.839; SPRESS=0.104)
Ec. 3	$pCl_{50} = +0.768(\pm 1.622) \text{ LUMO} - 0.090(\pm 0.153) \text{ DIPOLO} - 0.097(\pm 0.069) \text{ PSA} + 0.612(\pm 0.337) \pi + 3.604(\pm 2.516)$ (n=18; r=0.887; s=0.115; F=11.986; Q <sup>2</sup> =0.594; SPRESS=0.159)
Ec. 4	$pCl_{50} = +1.184(\pm 1.329) \text{ LUMO} - 0.098(\pm 0.120) \text{ DIPOLO} - 0.088(\pm 0.056) \text{ PSA} - 0.332(\pm 0.127) \text{ Es} + 3.575(\pm 1.986)$ (n=18; r=0.930; s=0.092; F=20.650; Q <sup>2</sup> =0.729; SPRESS=0.130)
Ec. 5	$pCl_{50} = +0.982(\pm 1.368) \text{ LUMO} - 0.160(\pm 0.163) \text{ DIPOLO} - 0.104(\pm 0.062) \text{ PSA} + 0.346(\pm 0.632) \sigma - 0.303(\pm 0.137) \text{ Es} + 4.250(\pm 2.322)$ (n=18; r=0.937; s=0.091; F=17.311; Q <sup>2</sup> =0.726; SPRESS=0.136)

Al analizar la tabla anterior se puede concluir lo siguiente:

- Cuando se incorpora la constante  $\pi$  de Hansch (**Ec. 3**) a la ecuación, el coeficiente de correlación decrece.
- La incorporación de la constante  $\sigma$  de Hammett (**Ec. 2**) que describe el comportamiento electrónico de los sustituyentes, se observa que correlaciona de manera favorablemente en el modelo QSAR, además de que si se incluye en la ecuación el factor estérico **Es** (**Ec. 5**) dicho coeficiente es más preciso, lo que demuestra de manera cuantitativa que ambos factores influyen en la citotoxicidad.



### 6.14.2 SW-620 (Adenocarcinoma colorrectal)

Se realizó para cada línea celular el cálculo de la matriz de correlación como se describe en la sección 6.14.1 además del cálculo de los correspondientes descriptores moleculares.

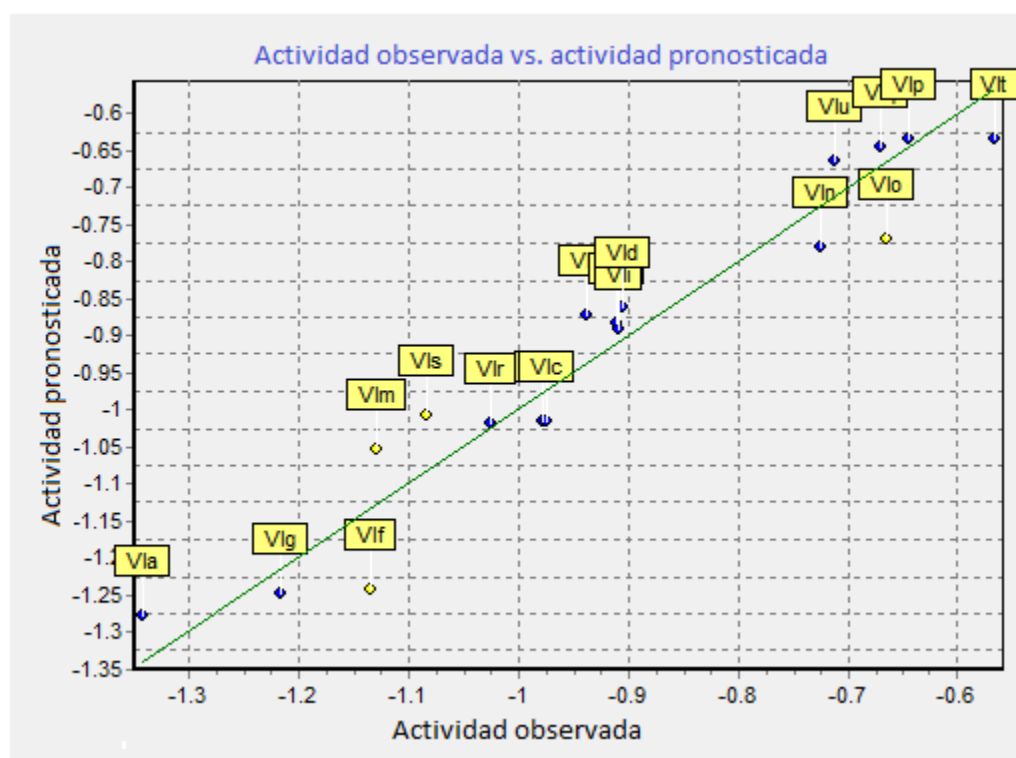
#### 6.14.2.1 Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1.

Como se describió en la sección 6.14.1.1, se generó la ecuación correspondiente utilizando los parámetros calculados mediante el método semiempírico AM. Así, se obtuvo la **Ecuación 6**:

$$\text{pCl}_{50} = +0.393 (\pm 0.824) \text{ LUMO} - 0.018 (\pm 0.080) \text{ DIPOLO} - 0.026 (\pm 0.047) \text{ PSA} + 0.560 (\pm 0.146) \text{ LOG P} - 2.612 (\pm 1.916)$$

(n=18; r=0.962; s=0.068; F=40.237; Q<sup>2</sup>=0.863; SPRESS=0.092)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 108**.



**Figura 108.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la **Ecuación 6**.

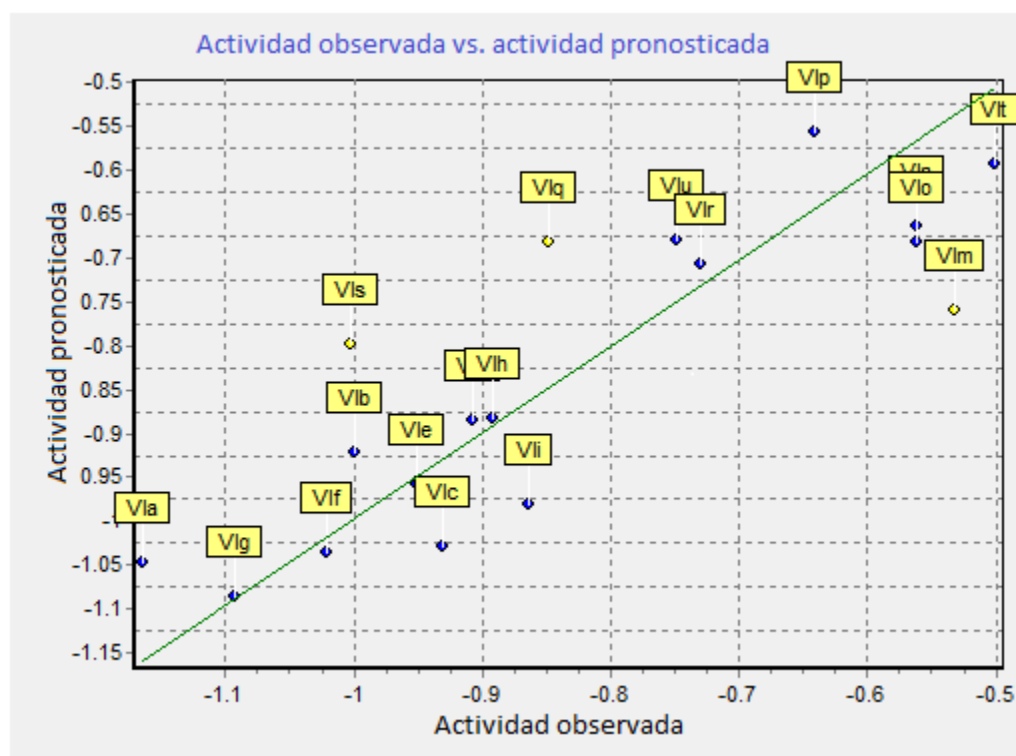
Como puede observarse, los parámetros de regresión lineal muestran que el modelo QSAR resulta ser excelente cuando sólo se incluyen estos descriptores, teniendo un coeficiente de correlación mayor a 0.9.

#### 6.14.2.2 Análisis QSAR incluyendo la constante electrónica $\sigma$ de Hammett.

Al incluir la constante electrónica de Hammett en el estudio QSAR para esta línea celular siguiendo la metodología descrita en la sección 6.14 se obtiene la **Ecuación 7**:

$$\begin{aligned} \text{pCl}_{50} = & + 0.909 (\pm 1.664) \text{ LUMO} + 0.047 (\pm 0.245) \text{ DIPOLO} - 0.073 (\pm 0.111) \text{ PSA} & \text{Ec. 7} \\ & + 0.203 (\pm 0.323) \text{ LOG P} + 0.115 (\pm 0.963) \sigma + 1.374 (\pm 5.115) \\ & (n=18; r=0.837; s=0.132; F=5.629; Q^2=0.382; \text{SPRESS}=0.190) \end{aligned}$$

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 109**.



**Figura 109.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la **Ecuación 7**.

Como puede observarse en la **Ec. 7**, los parámetros de regresión correlacionan en menor magnitud, comparándolo con los obtenidos cuando no se incorpora la constante  $\sigma$  de Hammett, sin embargo, los valores obtenidos pueden ser considerados como buenos para un análisis QSAR ya que el coeficiente de correlación es mayor a 0.7.

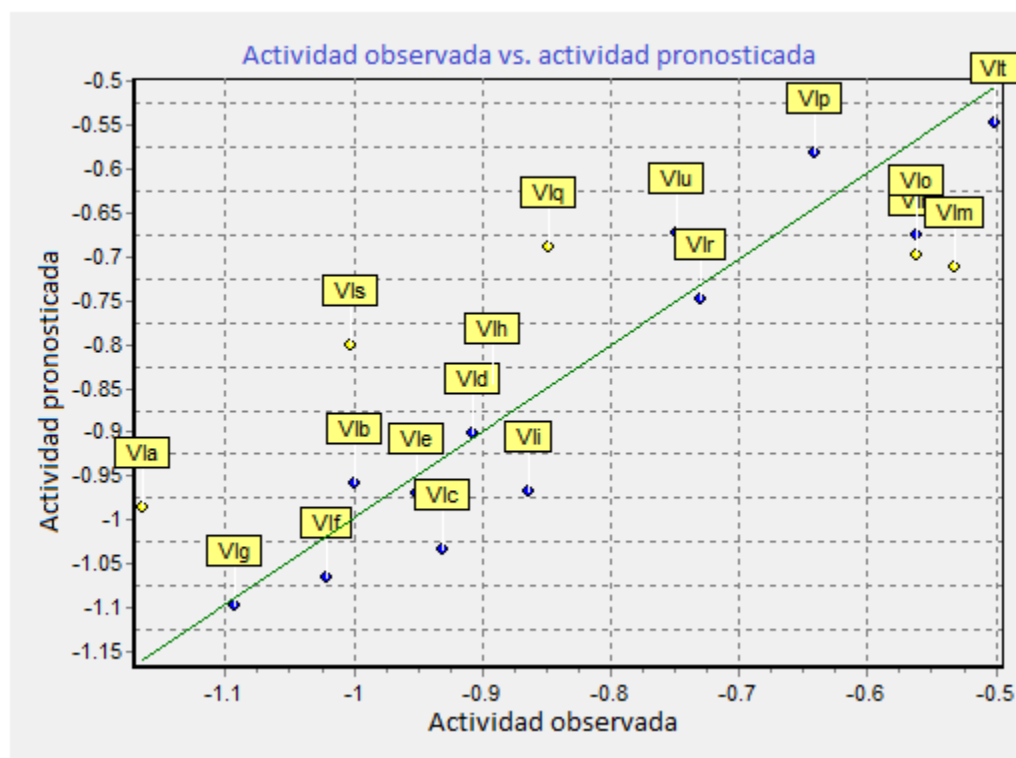
### 6.14.2.3 Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch

Se realizó el QSAR como se describe en la sección **6.14**, en la presente sección se incluye la constante  $\pi$  de Hansch a los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1y así se obtuvo la **Ecuación 8**:

$$pCl_{50} = +1.403 (\pm 1.749) \text{ LUMO} + 0.020 (\pm 0.165) \text{ DIPOLO} - 0.090 (\pm 0.075) \text{ PSA} + 0.333 (\pm 0.364) \pi + 3.605 (\pm 2.712) \quad \text{Ec. 8}$$

$$(n=18; r=0.845; s=0.124; F=8.143; Q^2=0.467; SPRESS=0.170)$$

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 110**.



**Figura 110.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la **Ecuación 8**.

Como puede observarse, los parámetros de regresión mejoran cuando se incorpora la constante  $\pi$  de Hansch, obteniendo un coeficiente de correlación mayor a 0.8.

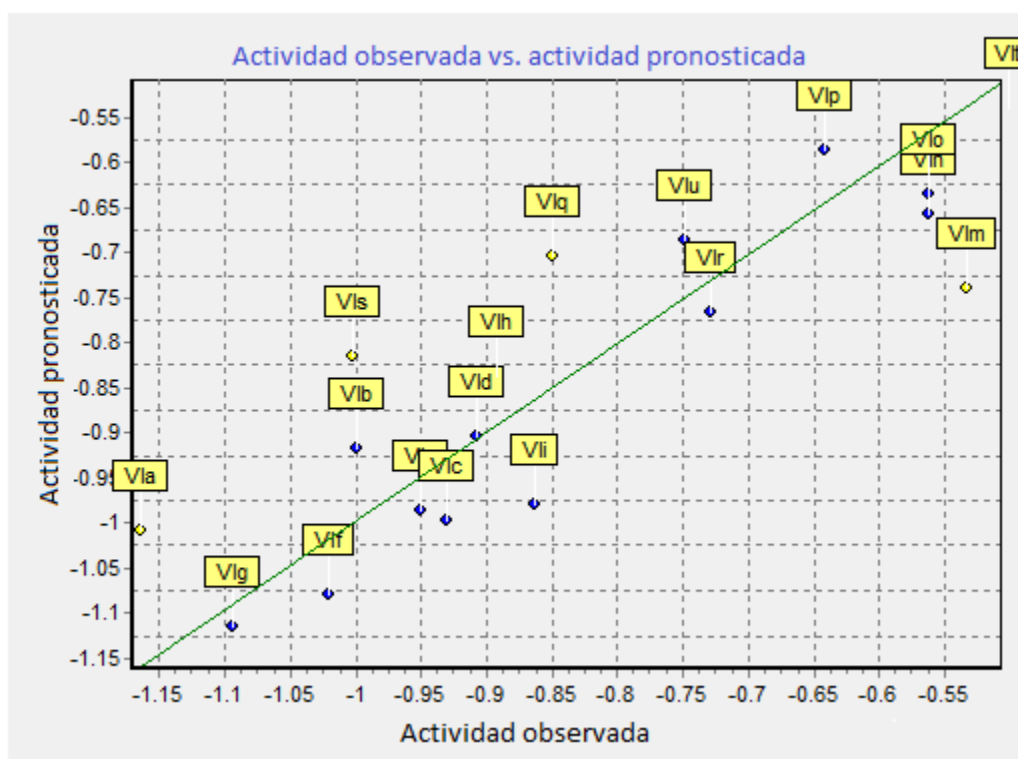
#### 6.14.2.4 Análisis QSAR incluyendo la constante estérica $E_s$ de Taft.

. En el presente apartado se realizó el análisis QSAR incluyendo la constante  $E_s$  de Taft, siguiendo la metodología descrita en la sección 6.14 y utilizando los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1. Así se obtuvo la **Ecuación 9**:

$$\text{pCl}_{50} = +1.656 (\pm 1.694) \text{ LUMO} + 0.014 (\pm 0.153) \text{ DIPOLO} - 0.085 (\pm 0.071) \text{ PSA} \quad \text{Ec. 9}$$
$$- 0.184 (\pm 0.163) \text{ Es} + 3.604 (\pm 2.531)$$

(n=18; r=0.864; s=0.117; F=9.534;  $Q^2=0.518$ ; SPRESS=0.162)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 111**.



**Figura 111.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la **Ecuación 9**.

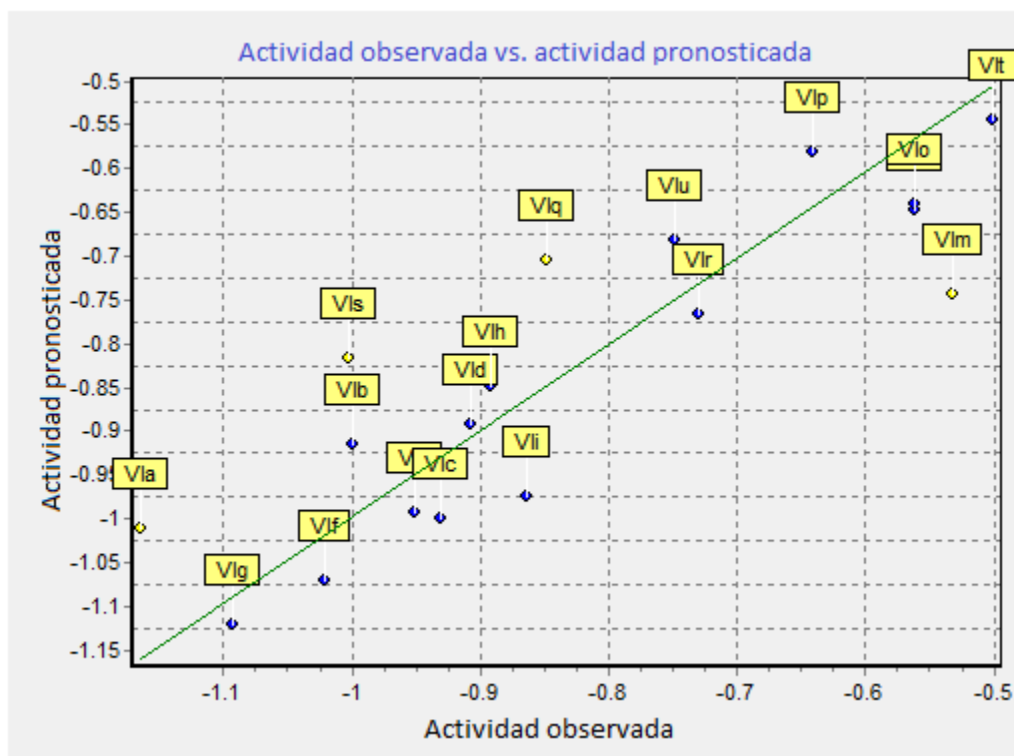
Como puede observarse, los parámetros de regresión mejoran cuando se incorpora la constante  $E_s$  de Taft al modelo QSAR, obteniendo un coeficiente de correlación mayor a 0.8.

### 6.14.2.5 Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y $E_s$ de Taft).

Como se describió anteriormente, cuando se incluyen todos los descriptores al modelo se obtiene en la matriz de colinealidad, que el descriptor  $\pi$  correlaciona significativamente con  $E_s$ , por lo cual fue excluido del análisis. Así se generó la **Ecuación 10**:

$$\text{pCl}_{50} = +1.608 (\pm 1.840) \text{ LUMO} - 0.001 (\pm 0.220) \text{ DIPOLO} - 0.089 (\pm 0.084) \text{ PSA} \quad \text{Ec. 10} \\ + 0.083 (\pm 0.850) \sigma - 0.177 (\pm 0.184) E_s + 3.767 (\pm 3.123) \\ (n=18; r=0.864; s=0.122; F=7.076; Q^2=0.482; \text{SPRESS}=0.174)$$

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 112**.



**Figura 112.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-620, obtenida con la **Ecuación 10**.

Como puede observarse los parámetros de regresión correlacionan satisfactoriamente cuando se incorporan los descriptores  $\sigma$  y **Es**, obtenido un modelo aceptable con un coeficiente de correlación mayor a 0.8.

**Tabla 26.** Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de SW-620

Ecuaciones QSAR	
Ec. 6	$pCl_{50} = +0.393(\pm 0.824)$ <b>LUMO</b> $-0.018(\pm 0.080)$ <b>DIPOLO</b> $-0.026(\pm 0.047)$ <b>PSA</b> $+0.560(\pm 0.146)$ <b>LOG P</b> $-2.612(\pm 1.916)$ ( $n=18$ ; $r=0.962$ ; $s=0.068$ ; $F=40.237$ ; $Q^2=0.863$ ; $SPRESS=0.092$ )
Ec. 7	$pCl_{50} = +0.909(\pm 1.66480)$ <b>LUMO</b> $+0.047(\pm 0.245)$ <b>DIPOLO</b> $-0.073(\pm 0.111)$ <b>PSA</b> $+0.203(\pm 0.323)$ <b>LOG P</b> $+0.115(\pm 0.963)$ $\sigma$ $+1.374(\pm 5.115)$ ( $n=18$ ; $r=0.837$ ; $s=0.132$ ; $F=5.629$ ; $Q^2=0.382$ ; $SPRESS=0.190$ )
Ec. 8	$pCl_{50} = +1.403(\pm 1.749)$ <b>LUMO</b> $+0.020(\pm 0.165)$ <b>DIPOLO</b> $-0.090(\pm 0.075)$ <b>PSA</b> $+0.333(\pm 0.364)$ <b>TT</b> $+3.605(\pm 2.712)$ ( $n=18$ ; $r=0.845$ ; $s=0.124$ ; $F=8.143$ ; $Q^2=0.467$ ; $SPRESS=0.170$ )
Ec. 9	$pCl_{50} = +1.656(\pm 1.694)$ <b>LUMO</b> $+0.014(\pm 0.153)$ <b>DIPOLO</b> $-0.085(\pm 0.071)$ <b>PSA</b> $-0.184(\pm 0.163)$ <b>Es</b> $+3.604(\pm 2.531)$ ( $n=18$ ; $r=0.864$ ; $s=0.117$ ; $F=9.534$ ; $Q^2=0.518$ ; $SPRESS=0.162$ )
Ec. 10	$pCl_{50} = +1.608(\pm 1.840)$ <b>LUMO</b> $-0.001(\pm 0.220)$ <b>DIPOLO</b> $-0.089(\pm 0.084)$ <b>PSA</b> $+0.083(\pm 0.850)$ $\sigma$ $-0.177(\pm 0.184)$ <b>Es</b> $+3.767(\pm 3.123)$ ( $n=18$ ; $r=0.864$ ; $s=0.122$ ; $F=7.076$ ; $Q^2=0.482$ ; $SPRESS=0.174$ )

Al observar la tabla anterior se puede concluir lo siguiente:

- El modelo más preciso resultó ser en el que sólo se toman en cuenta los descriptores calculados por el método semiempírico AM1 (**Ec. 6**)
- De manera general para esta línea celular, cuando se incorporan todos los descriptores (**Ec. 10**) produce en un ligero descenso de los valores de correlación comparados con los obtenidos cuando sólo se toman en cuenta los calculados por el método AM1, sin embargo dichos coeficientes son de carácter aceptable para un modelo QSAR.

### 6.14.3. SW-480 (Adenocarcinoma colorrectal)

Se realizó para cada línea celular el cálculo de la matriz de correlación como se describe en la sección 6.14.1, además del cálculo de los correspondientes descriptores moleculares por el método semiempírico AM1.

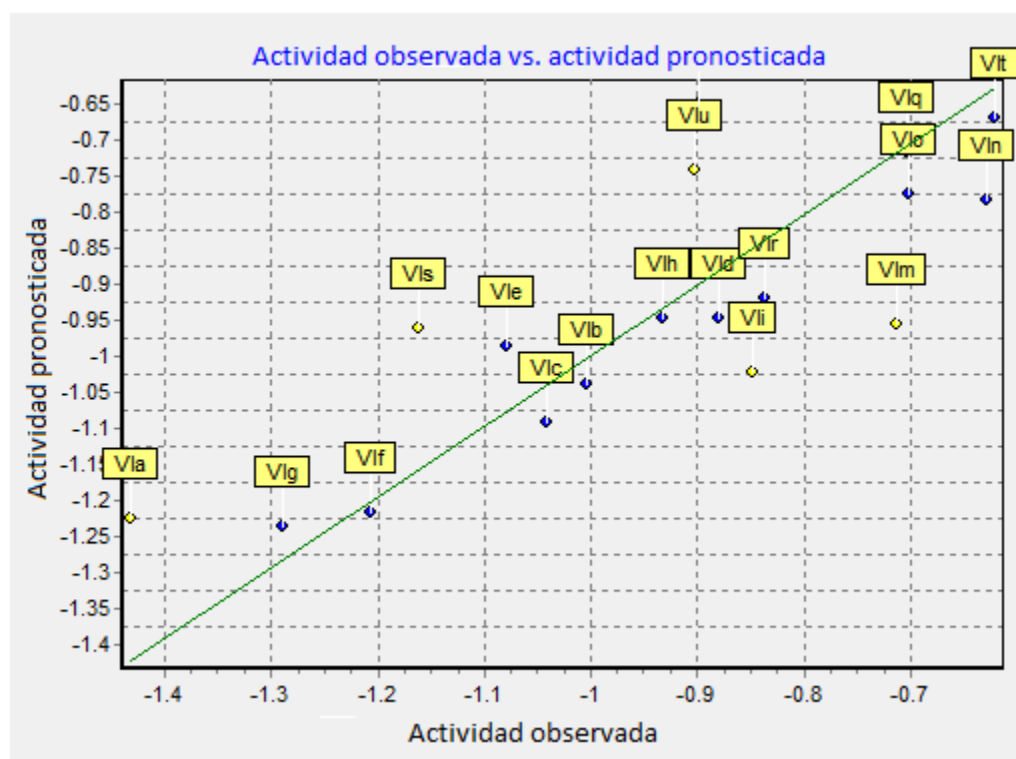
#### 6.14.3.1 Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1.

Como se describió en la sección 6.14.1.1 se generó la ecuación correspondiente utilizando únicamente los parámetros calculados mediante el método semiempírico AM. Así se obtuvo la **Ecuación 11**:

$$\text{pCl}_{50} = +0.753 (\pm 1.896) \text{ LUMO} + 0.024 (\pm 0.185) \text{ DIPOLO} - 0.050 (\pm 0.108) \text{ PSA} \quad \text{Ec. 11}$$
$$+ 0.396 (\pm 0.337) \text{ LOG P} - 0.697 (\pm 4.404)$$

(n=18; r=0.805; s=0.157; F=5.970; Q<sup>2</sup>=0.271; SPRESS=0.226)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en el **Figura 113**.



**Figura 113.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la **Ecuación 11**.

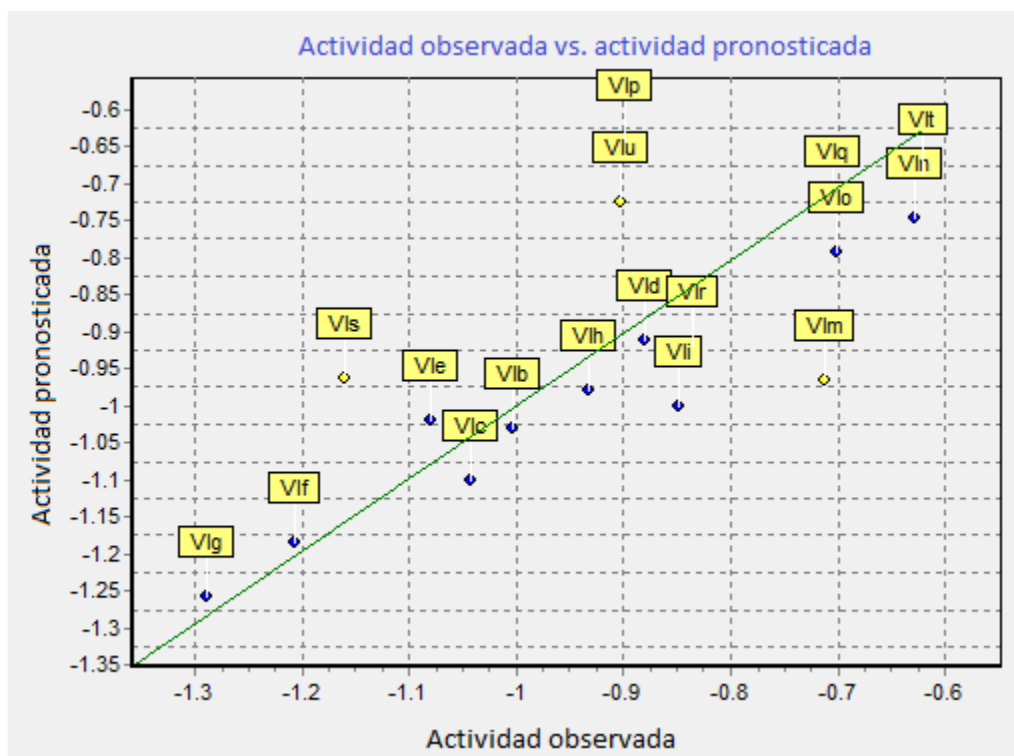
Se observa que los parámetros de regresión lineal para la línea celular en estudio resultan ser un buen modelo QSAR al tener un coeficiente de correlación mayor a 0.8.

#### 6.14.3.2 Análisis QSAR incluyendo la constante electrónica $\sigma$ de Hammett.

Al incluir la constante electrónica de Hammett en el estudio cuantitativo relación estructura actividad citotóxica para esta línea celular siguiendo la metodología descrita en la sección 6.14 se obtiene la **Ecuación 12**:

$$\text{pCl}_{50} = +0.621 (\pm 2.025) \text{ LUMO} - 0.035 (\pm 0.298) \text{ DIPOLO} - 0.069 (\pm 0.135) \text{ PSA} \quad \text{Ec. 12} \\ + 0.349 (\pm 0.393) \text{ LOG P} + 0.304 (\pm 1.172) \sigma + 0.404 (\pm 6.225) \\ (n=18; r=0.810; s=0.161; F=4.587; Q^2=0.222; \text{SPRESS}=0.242)$$

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en el **Figura 114**.



**Figura 114.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la **Ecuación 12**.



Se observa que los parámetros de regresión lineal aparentemente mejoran cuando se incorpora al modelo éste descriptor. Si bien no es significativa la mejora, si se observa una tendencia favorable.

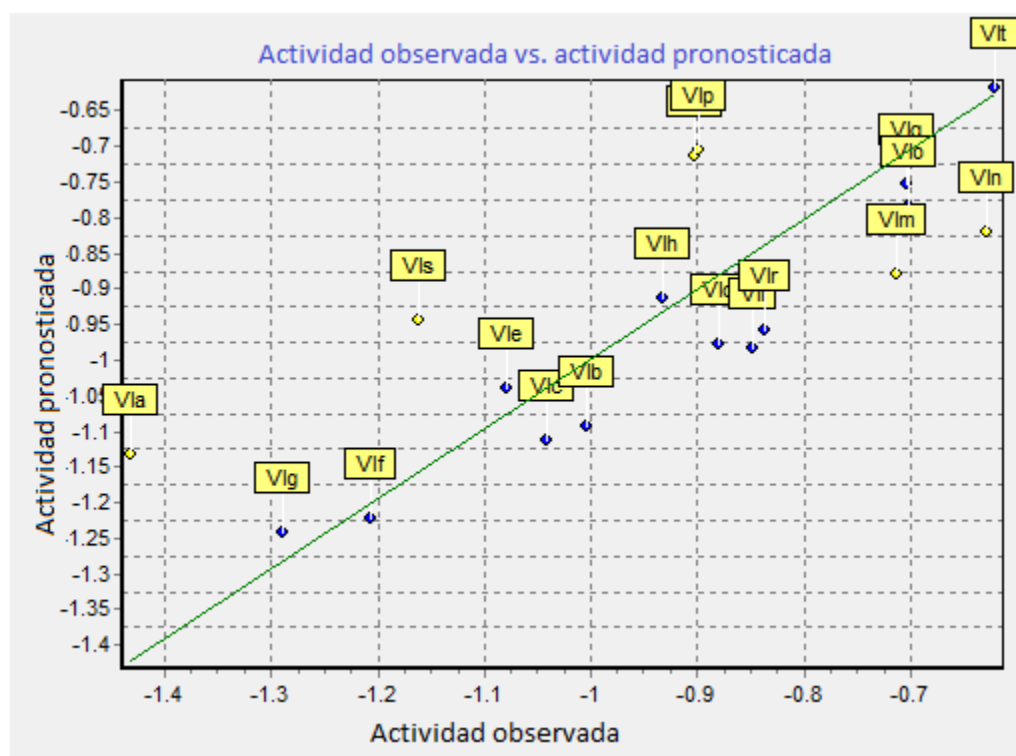
### 6.14.3.3 Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch

Como se describe en la sección 6.14, se realizó el QSAR de los derivados con  $CI_{50}$  más representativa. En la presente sección se incluye la constante  $\pi$  de Hansch, además de utilizar los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1 se obtuvo la **Ecuación 13**:

$$pCI_{50} = +1.223 (\pm 2.291) \text{ LUMO} - 0.041 (\pm 0.217) \text{ DIPOLO} - 0.098 (\pm 0.098) \text{ PSA} + 0.496 (\pm 0.477) \pi + 3.840 (\pm 3.553) \quad \text{Ec. 13}$$

( $n=18$ ;  $r=0.788$ ;  $s=0.163$ ;  $F=5.306$ ;  $Q^2=0.221$ ;  $SPRESS=0.233$ )

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en el **Figura 115**.



**Figura 115.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la **Ecuación 13**.

Se observa que los parámetros de regresión lineal decrecen su correlación comparados con la **Ecuación 11**, donde no se incluyen descriptores. Aparentemente este comportamiento se observa al añadir al modelo, las constantes antes descritas.

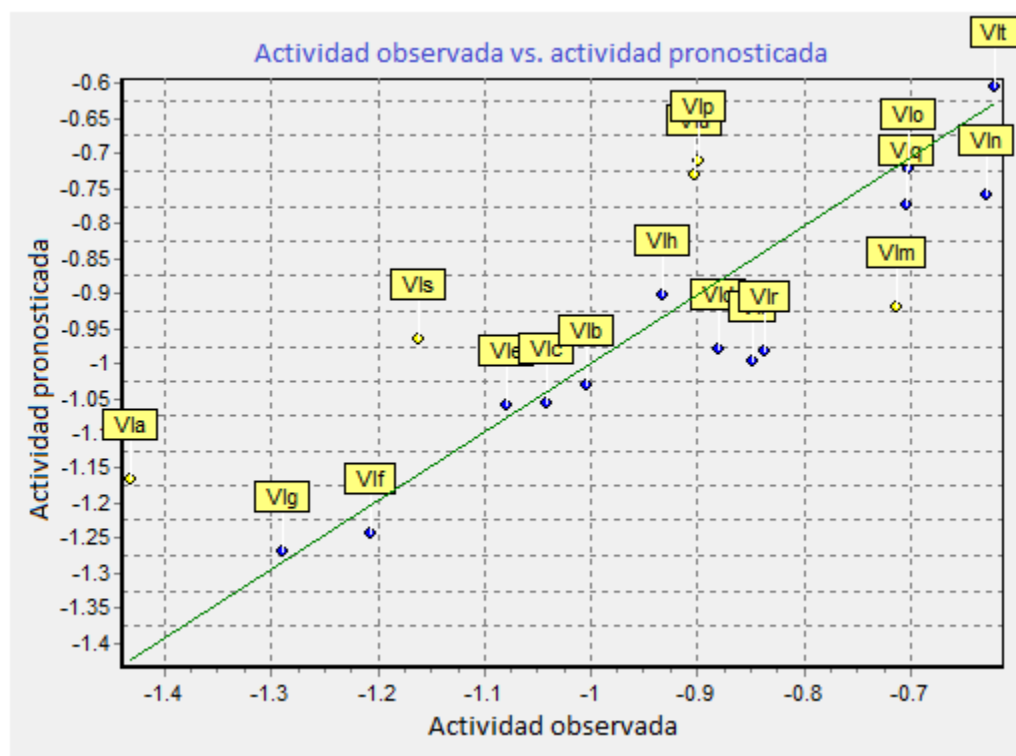
#### 6.14.3.4 Análisis QSAR incluyendo la constante estérica $E_s$ de Taft.

En el presente apartado se realizó el análisis QSAR incluyendo la constante  $E_s$  de Taft, siguiendo la metodología descrita en la sección **6.14** y utilizando los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1. Así, se obtuvo la **Ecuación 14**:

$$\begin{aligned} \text{pCl}_{50} = & +1.596 (\pm 2.181) \text{ LUMO} - 0.050 (\pm 0.197) \text{ DIPOLO} - 0.090 (\pm 0.091) \text{ PSA} \\ & - 0.274 (\pm 0.209) \text{ Es} + 3.837 (\pm 3.260) \end{aligned} \quad \text{Ec. 14}$$

( $n=18$ ;  $r=0.820$ ;  $s=0.151$ ;  $F=6.687$ ;  $Q^2=0.308$ ;  $\text{SPRESS}=0.220$ )

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en el **Figura 116**.



**Figura 116.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la **Ecuación 14**.

Cuando se incorpora el factor estérico al modelo QSAR, el coeficiente de correlación mejora en comparación con el resto de los descriptores. Así un coeficiente de 0.8, parece favorable para esta línea celular.

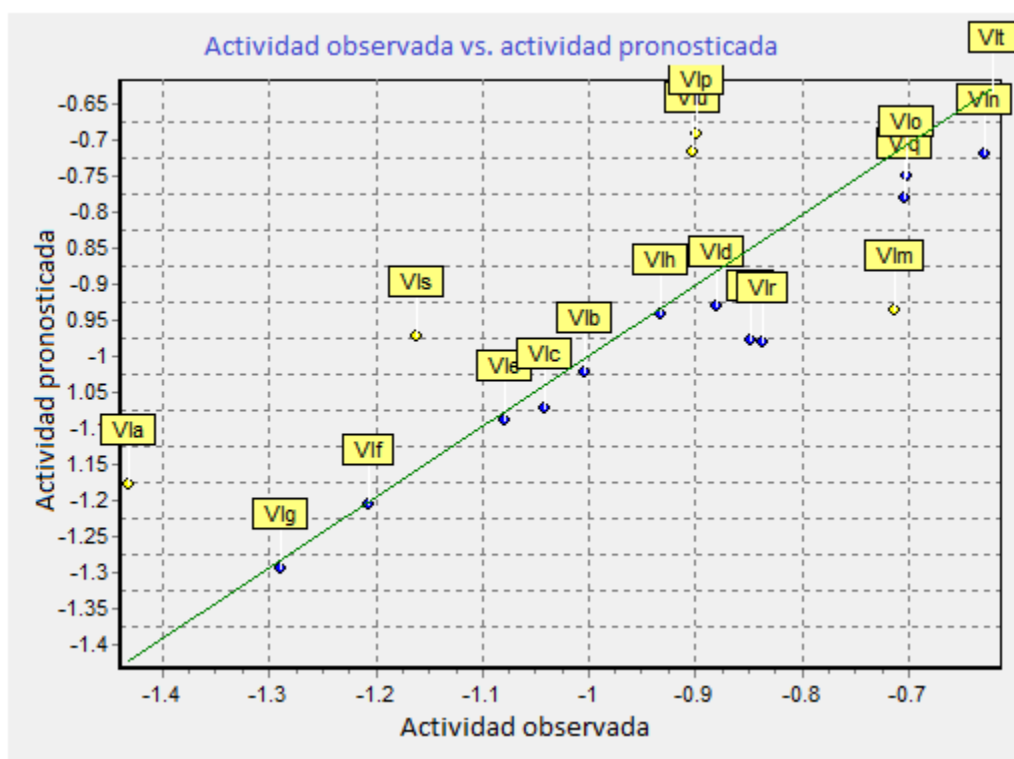
#### 6.14.3.5 Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y $E_s$ de Taft).

Como se describió anteriormente, cuando se incluyen todos los descriptores al modelo se obtiene en la matriz de colinearidad que el descriptor  $\pi$  correlaciona significativamente con  $E_s$ , por lo cual fue excluido del análisis, así se generó la **Ecuación 15**:

$$\text{pCl}_{50} = +1.390 (\pm 2.325) \text{ LUMO} - 0.113 (\pm 0.278) \text{ DIPOLO} - 0.107 (\pm 0.106) \text{ PSA} \quad \text{Ec. 15}$$
$$+ 0.355 (\pm 1.075) \sigma - 0.245 (\pm 0.233) E_s + 4.528 (\pm 3.946)$$

( $n=18$ ;  $r=0.828$ ;  $s=0.154$ ;  $F=5.250$ ;  $Q^2=0.284$ ;  $\text{SPRESS}=0.233$ )

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en el **Figura 117**.



**Figura 117.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular SW-480, obtenida con la **Ecuación 15**.

Se observa que al incluir todos los descriptores se obtiene el mejor coeficiente de correlación para cada ecuación descrita.

**Tabla 27.** Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de SW-480

Ecuaciones QSAR	
Ec. 11	$pCl_{50} = +0.753(\pm 1.896) \text{ LUMO} + 0.024(\pm 0.185) \text{ DIPOLO} - 0.050(\pm 0.108) \text{ PSA} + 0.396(\pm 0.337) \text{ LOG P} - 0.697(\pm 4.404)$ (n=18; r=0.805; s=0.157; F=5.970; Q <sup>2</sup> =0.271; SPRESS=0.226)
Ec. 12	$pCl_{50} = +0.621(\pm 2.025) \text{ LUMO} - 0.035(\pm 0.298) \text{ DIPOLO} - 0.069(\pm 0.135) \text{ PSA} + 0.349(\pm 0.393) \text{ LOG P} + 0.304(\pm 1.172) \sigma + 0.404(\pm 6.225)$ (n=18; r=0.810; s=0.161; F=4.587; Q <sup>2</sup> =0.222; SPRESS=0.242)
Ec. 13	$pCl_{50} = +1.223(\pm 2.291) \text{ LUMO} - 0.041(\pm 0.217) \text{ DIPOLO} - 0.098(\pm 0.098) \text{ PSA} + 0.496(\pm 0.477) \text{ TT} + 3.840(\pm 3.553)$ (n=18; r=0.788; s=0.163; F=5.306; Q <sup>2</sup> =0.221; SPRESS=0.233)
Ec. 14	$pCl_{50} = +1.596(\pm 2.181) \text{ LUMO} - 0.050(\pm 0.197) \text{ DIPOLO} - 0.090(\pm 0.091) \text{ PSA} - 0.274(\pm 0.209) \text{ Es} + 3.837(\pm 3.260)$ (n=18; r=0.820; s=0.151; F=6.687; Q <sup>2</sup> =0.308; SPRESS=0.220)
Ec. 15	$pCl_{50} = +1.390(\pm 2.325) \text{ LUMO} - 0.113(\pm 0.278) \text{ DIPOLO} - 0.107(\pm 0.106) \text{ PSA} + 0.355(\pm 1.075) \sigma - 0.245(\pm 0.233) \text{ Es} + 4.528(\pm 3.946)$ (n=18; r=0.828; s=0.154; F=5.250; Q <sup>2</sup> =0.284; SPRESS=0.233)

Al observar la tabla anterior se puede concluir que la ecuación obtenida únicamente con los parámetros obtenidos mediante el método semiempírico AM1 (Ec. 11) resulta ser un buen modelo QSAR al tener un coeficiente de correlación mayor a 0.8, y como puede observarse, al ir añadiendo los distintos descriptores, la correlación no mejora sino se mantiene, lo que sugiere que los descriptores ensayados para esta línea celular tienen la misma importancia.

#### 6.14.4. K-562 (Leucemia mielógena humana)

Se realizó para cada línea celular el cálculo de la matriz de correlación como se describe en la sección 6.14.1 además del cálculo de los correspondientes descriptores moleculares por el método semiempírico AM1.

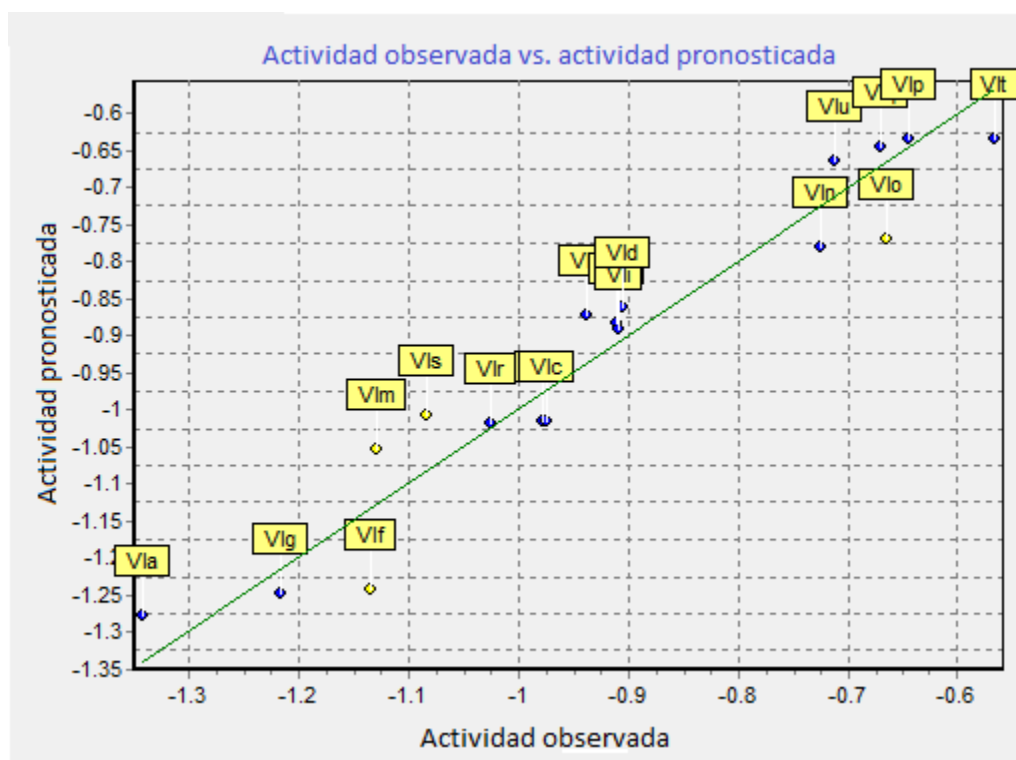
##### 6.14.4.1 Análisis QSAR utilizando los parámetros obtenidos mediante el método AM1.

Como se describió en la sección 6.14.1.1, se generó la ecuación correspondiente utilizando únicamente los parámetros calculados mediante el método semiempírico AM1. Así, se obtuvo la **Ecuación 16**:

$$\text{pCl}_{50} = +0.393 (\pm 0.824) \text{ LUMO} - 0.018 (\pm 0.080) \text{ DIPOLO} - 0.026 (\pm 0.047) \text{ PSA} + 0.560 (\pm 0.146) \text{ LOG P} - 2.612 (\pm 1.916) \quad \text{Ec. 16}$$

(n=18; r=0.962; s=0.068; F=40.237; Q<sup>2</sup>=0.863; SPRESS=0.092)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 118**.



**Figura 118.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la **Ecuación 16**.

Los parámetros de regresión lineal obtenidos mediante el análisis QSAR de los derivados con cadenas alquílicas resultaron ser mayores a 0.9 para el coeficiente de correlación, lo que describe para ésta línea celular un excelente modelo.

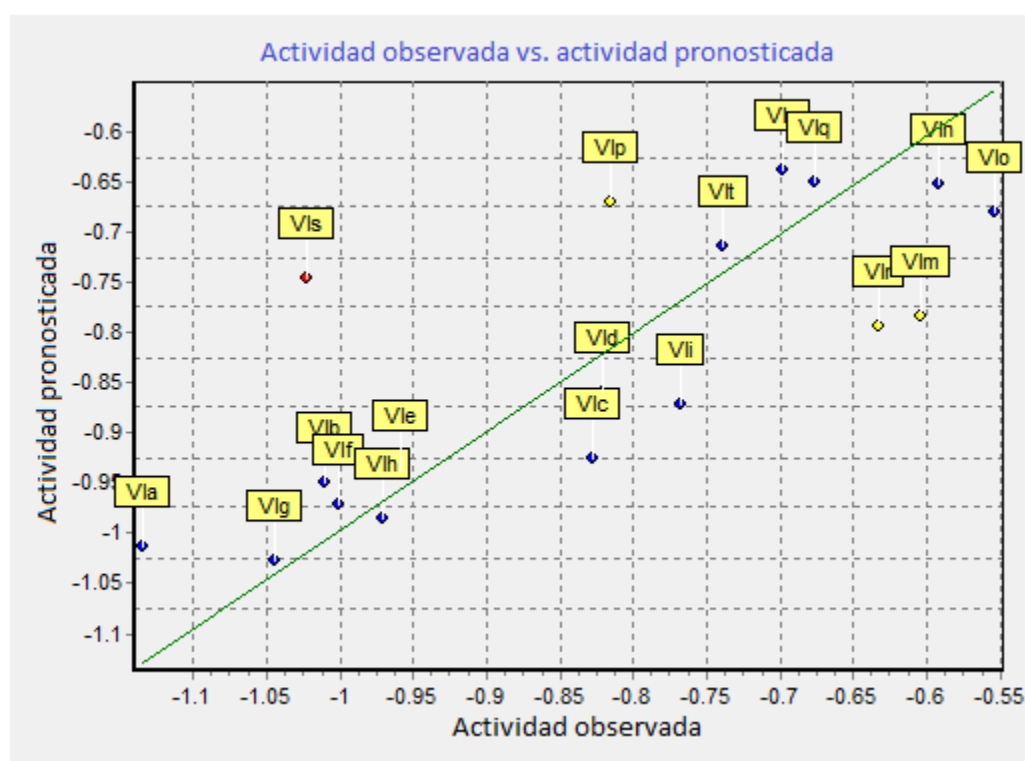
#### 6.14.4.2 Análisis QSAR incluyendo la constante electrónica $\sigma$ de Hammett.

Al incluir la constante electrónica  $\sigma$  de Hammett en el estudio QSAR para esta línea celular siguiendo la metodología descrita en la sección 6.14 se obtiene la **Ecuación 17**:

$$\text{pCl}_{50} = -0.349 (\pm 1.710) \text{ LUMO} - 0.125 (\pm 0.252) \text{ DIPOLO} - 0.123 (\pm 0.114) \text{ PSA} + 0.096 (\pm 0.332) \text{ LOG P} + 0.375 (\pm 0.990) \sigma + 3.515 (\pm 5.257)$$

(n=18; r=0.772; s=0.136; F=3.529;  $Q^2=0.151$ ; SPRESS=0.197)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 119**.



**Figura 119.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la **Ecuación 17**.

Se observa que los parámetros de regresión lineal de la **Ec. 17** donde se incluye la constante  $\sigma$  de Hammett decrecen su correlación comparados con la **Ec. 16**, sin embargo resultan ser un buen modelo QSAR al tener una coeficiente de correlación mayor a 0.7.

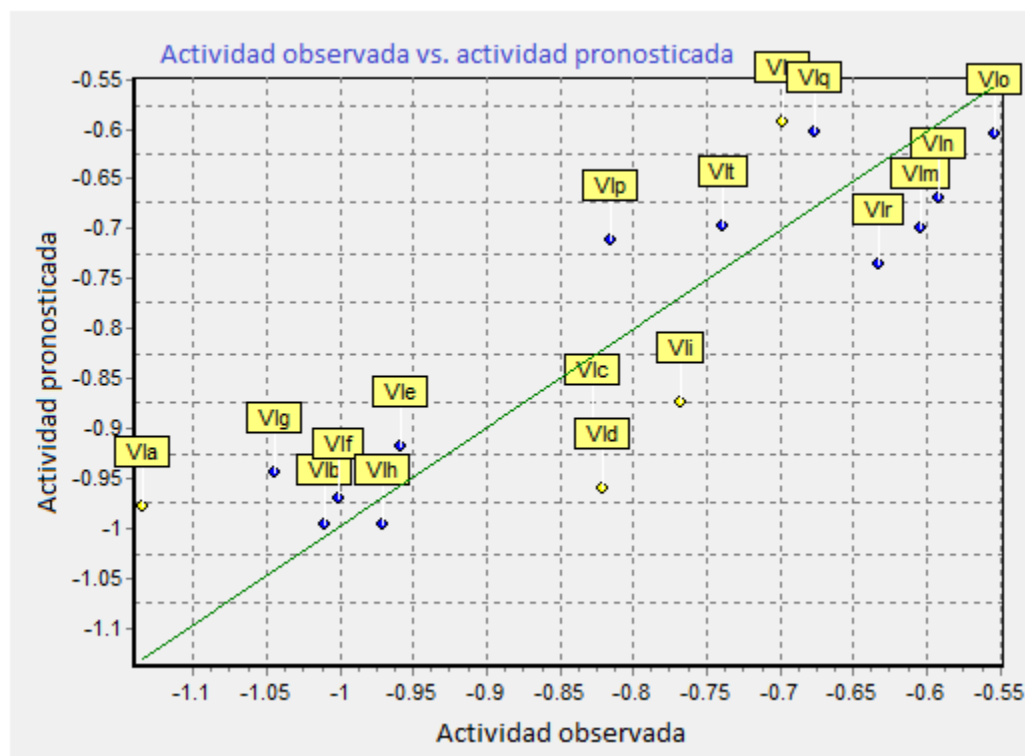
#### 6.14.4.3 Análisis QSAR incluyendo la constante lipofílica $\pi$ de Hansch

Como se describe en la sección **6.14**, se realizó el QSAR de los derivados con **Cl<sub>50</sub>** más representativa. En la presente sección se incluye la constante  $\pi$  de Hansch, además de utilizar los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1 se obtuvo la **Ecuación 18**:

$$\text{pCl}_{50} = -0.830 (\pm 1.560) \text{ LUMO} - 0.086 (\pm 0.139) \text{ DIPOLO} - 0.156 (\pm 0.068) \text{ PSA} + 0.022 (\pm 0.323) \pi + 4.799 (\pm 2.367) \quad \text{Ec. 18}$$

(n=17; r=0.863; s=0.104; F=8.739; Q<sup>2</sup>=0.372; SPRESS=0.163)

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 120**.



**Figura 120.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la **Ecuación 18**.

Se observa que los parámetros de regresión lineal correlacionan de mejor manera que cuando se incorpora la constante  $\sigma$  de Hammett. Aparentemente la constante de lipofilia confiere un mejor modelo QSAR para esta línea celular como se muestra en los parámetros de regresión lineal de la **Ec 18**.

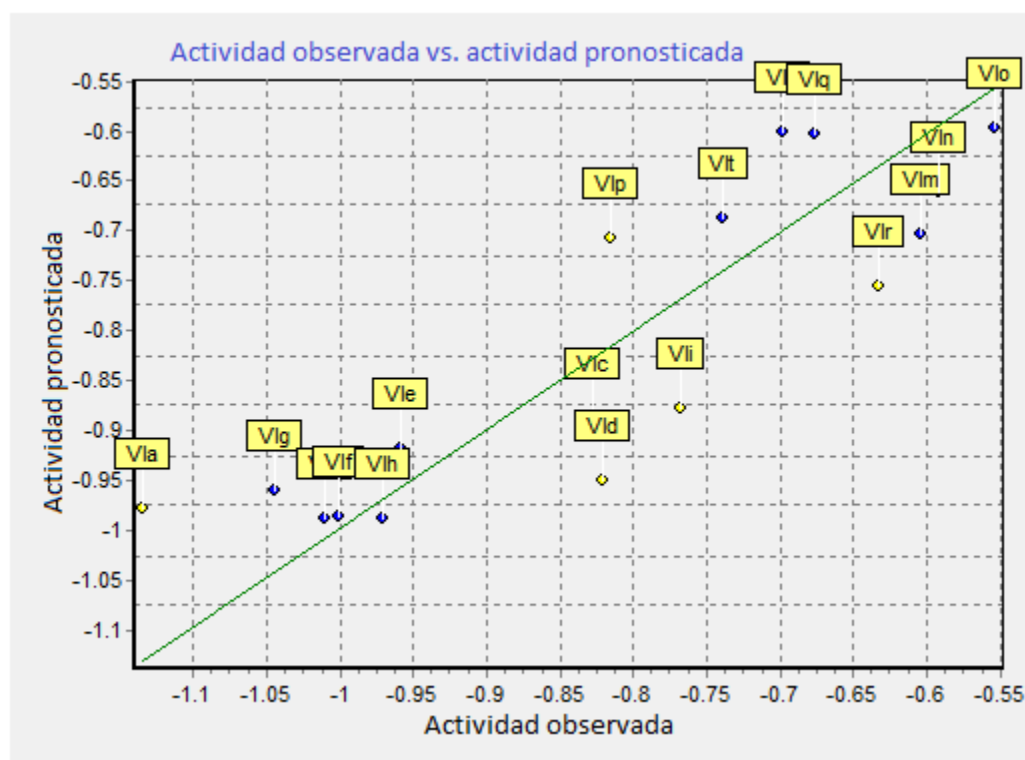
#### 6.14.4.4 Análisis QSAR incluyendo la constante estérica $E_s$ de Taft.

Como se describe en la sección **6.14**, se realizó el QSAR de los derivados con  $CI_{50}$  más representativa. En la presente apartado se incluye la constante  $E_s$  de Taft, además de utilizar los descriptores moleculares calculados con el método semiempírico AM1 se obtuvo la **Ecuación 19**:

$$pCI_{50} = -0.627 (\pm 1.593) \text{ LUMO} - 0.096 (\pm 0.135) \text{ DIPOLO} - 0.153 (\pm 0.068) \text{ PSA} - 0.036 (\pm 0.152) \text{ Es} + 4.846 (\pm 2.326) \quad \text{Ec. 19}$$

( $n=17$ ;  $r=0.866$ ;  $s=0.103$ ;  $F=8.981$ ;  $Q^2=0.356$ ;  $SPRESS=0.165$ )

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 121**.



**Figura 121.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la **Ecuación 19**.



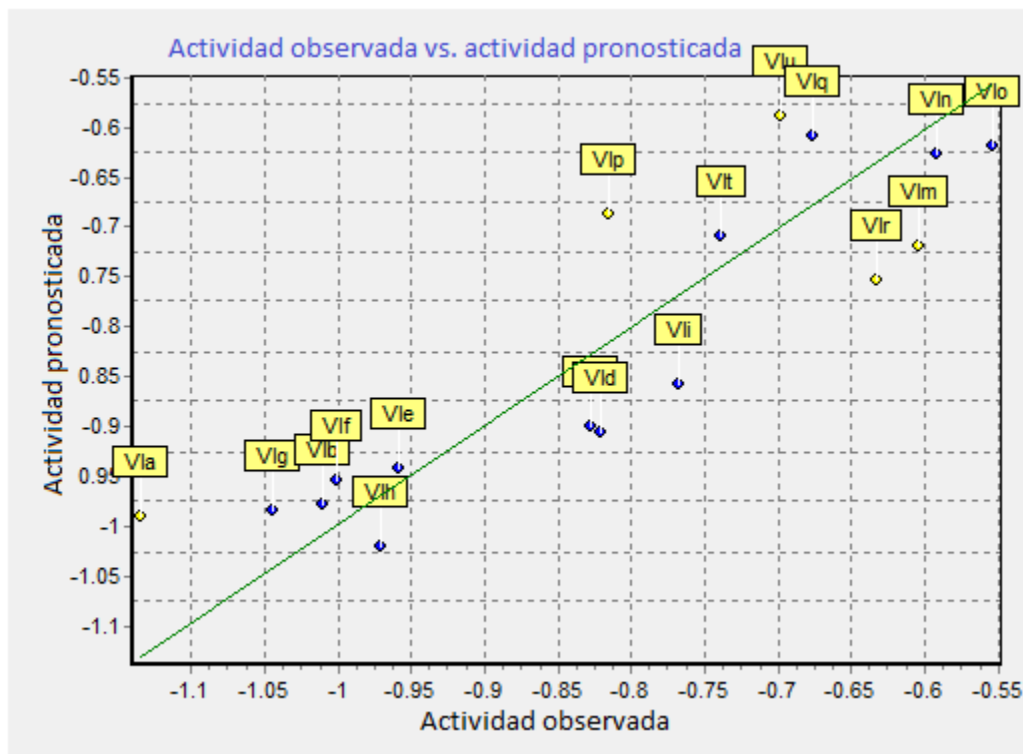
Se observa que los parámetros de regresión lineal resultan ser un buen modelo QSAR al tener una coeficiente de correlación mayor a 0.8. Aparentemente los parámetros de correlación se mantienen cuando se incorpora a la ecuación el descriptor de factor estérico.

#### 6.14.4.5 Análisis QSAR incluyendo todos los descriptores ( $\sigma$ de Hammett, $\pi$ de Hansch y $E_s$ de Taft).

Como se describió anteriormente, cuando se incluyen todos los descriptores al modelo se obtiene en la matriz de colinealidad que el descriptor  $\pi$  correlaciona significativamente con  $E_s$  por lo cual fue excluido del análisis, así se generó la **Ecuación 20**:

$$\text{pCl}_{50} = -0.789 (\pm 1.666) \text{ LUMO} - 0.149 (\pm 0.189) \text{ DIPOLO} - 0.166 (\pm 0.076) \text{ PSA} \quad \text{Ec. 20} \\ + 0.303 (\pm 0.732) \sigma - 0.013 (\pm 0.165) E_s + 5.419 (\pm 2.739) \\ (n=17; r=0.876; s=0.104; F=7.236; Q^2=0.321; \text{SPRESS}=0.177)$$

La correlación de la actividad observada vs. la actividad pronosticada, se muestra en la **Figura 122**.



**Figura 122.** Gráfica de actividad observada vs. Actividad pronosticada en la línea celular K-562, obtenida con la **Ecuación 20**.

Se observa que los parámetros de regresión lineal al incluir todos los descriptores resultan ser un buen modelo, ya que si bien al incorporar el parámetro electrónico de Hammett los coeficientes decrecen, conforme se agrega mayor cantidad de factores que ayudan a dilucidar el comportamiento biológico, el modelo no pierde precisión.

**Tabla 28.** Ecuaciones QSAR obtenidas para la línea celular de K-562

Ecuaciones QSAR	
<b>Ec. 16</b>	$pCl_{50} = +0.393(\pm 0.824)$ <b>LUMO</b> - $0.018(\pm 0.080)$ <b>DIPOLO</b> - $0.026(\pm 0.047)$ <b>PSA</b> + $0.560(\pm 0.146)$ <b>LOG P</b> - $2.612(\pm 1.916)$ ( $n=18$ ; $r=0.962$ ; $s=0.068$ ; $F=40.237$ ; $Q^2=0.863$ ; $SPRESS=0.092$ )
<b>Ec. 17</b>	$pCl_{50} = -0.349(\pm 1.710)$ <b>LUMO</b> - $0.125(\pm 0.252)$ <b>DIPOLO</b> - $0.123(\pm 0.114)$ <b>PSA</b> + $0.096(\pm 0.332)$ <b>LOG P</b> + $0.375(\pm 0.990)$ $\sigma$ + $3.515(\pm 5.257)$ ( $n=18$ ; $r=0.772$ ; $s=0.136$ ; $F=3.529$ ; $Q^2=0.151$ ; $SPRESS=0.197$ )
<b>Ec. 18</b>	$pCl_{50} = -0.830(\pm 1.560)$ <b>LUMO</b> - $0.086(\pm 0.139)$ <b>DIPOLO</b> - $0.156(\pm 0.068)$ <b>PSA</b> + $0.022(\pm 0.323)$ <b>TT</b> + $4.799(\pm 2.367)$ ( $n=17$ ; $r=0.863$ ; $s=0.104$ ; $F=8.739$ ; $Q^2=0.372$ ; $SPRESS=0.163$ )
<b>Ec. 19</b>	$pCl_{50} = -0.627(\pm 1.593)$ <b>LUMO</b> - $0.096(\pm 0.135)$ <b>DIPOLO</b> - $0.153(\pm 0.068)$ <b>PSA</b> - $0.036(\pm 0.152)$ <b>Es</b> + $4.846(\pm 2.326)$ ( $n=17$ ; $r=0.866$ ; $s=0.103$ ; $F=8.981$ ; $Q^2=0.356$ ; $SPRESS=0.165$ )
<b>Ec. 20</b>	$pCl_{50} = -0.789(\pm 1.666)$ <b>LUMO</b> - $0.149(\pm 0.189)$ <b>DIPOLO</b> - $0.166(\pm 0.076)$ <b>PSA</b> + $0.303(\pm 0.732)$ $\sigma$ - $0.013(\pm 0.165)$ <b>Es</b> + $5.419(\pm 2.739)$ ( $n=17$ ; $r=0.876$ ; $s=0.104$ ; $F=7.236$ ; $Q^2=0.321$ ; $SPRESS=0.177$ )

Al analizar la tabla anterior se puede concluir lo siguiente:

- Para esta línea celular el modelo más preciso resultó ser el que sólo toma en cuenta los descriptores calculados por el método semiempírico AM1 (**Ec. 16**)
- Se observa la tendencia de que la incorporación de cada descriptor (**Ec. 17-19**) resulta en un ligero descenso de los valores de correlación comparados con los obtenidos cuando sólo se toman en cuenta los calculados por el método AM1. Sin embargo, cuando estas se incorporan en una sola ecuación (**Ec. 20**) el modelo QSAR resulta ser aceptable.



# Anexo III

**Resultados de modelado molecular  
por el método de Hartree Fock (6-31G\*)**

## Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina.

En la *Tabla 30*, se muestran los parámetros 1-7 enlistados en la sección 6.12, para cada uno de los compuestos de la serie **IV** obtenidos por el método de cálculo de Hartree Fock.

**Tabla 30.** Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.

Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose-Crippen)
<b>IVa</b>	-1010112	-7.74	2.05	3.74	307.06	23.87	5.18
<b>IVb</b>	-1298076	-7.91	1.88	4.11	320.65	23.88	6.17
<b>IVc</b>	-1298076	-7.90	1.88	2.26	320.67	23.90	6.17
<b>IVd</b>	-2623767	-7.91	1.88	4.14	325.16	23.88	6.44
<b>IVe</b>	-2623767	-7.92	1.85	2.21	325.17	23.89	6.44
<b>IVf</b>	-1072142	-7.90	1.87	3.82	311.52	23.87	5.77
<b>IVg</b>	-1072141	-7.83	2.00	2.66	311.60	23.89	5.77
<b>IVh</b>	-1220718	-7.94	1.86	4.61	338.51	23.86	6.53
<b>IVi</b>	-1220719	-8.05	1.74	2.30	338.57	23.88	6.53

### Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminoetilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

En la *Tabla 31*, se muestran los parámetros 1-7 descritos en la sección 6.12, para cada uno de los compuestos de la serie **VI** obtenidos por el método de cálculo de Hartree Fock.

**Tabla 31.** Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.

Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose-Crippen)
<b>Vla</b>	-952199	-7.38	2.49	4.65	404.80	36.19	4.91
<b>Vlb</b>	-1240163	-7.55	2.35	6.06	418.42	36.19	5.47
<b>Vlc</b>	-1240163	-7.55	2.33	5.08	418.43	36.18	5.47
<b>Vld</b>	-2565855	-7.55	2.34	6.11	422.94	36.15	6.17
<b>Vle</b>	-2565855	-7.58	2.30	5.11	422.93	36.19	5.74
<b>Vlf</b>	-1014230	-7.55	2.35	5.47	409.30	36.18	5.50
<b>Vlg</b>	-1024228	-7.46	2.45	4.83	409.31	36.26	5.07
<b>Vlh</b>	-1162805	-7.59	2.33	6.66	436.30	36.15	5.83
<b>Vli</b>	-1162806	-7.68	2.22	5.51	436.37	36.18	5.83

### 6.12.3 Análisis de estructura electrónica de los derivados de 9-anilino-2-*N,N*-dietilaminopropilaminotiazolo[5,4-*b*]quinolina.

En la *Tabla 32*, se muestran los parámetros 1-7 descritos en la sección **6.12**, para cada uno de los compuestos de la serie **VI** obtenidos por el método de cálculo de Hartree Fock.

**Tabla 32.** Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.

Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose- Crippen)
<b>VIm</b>	-976694	-7.32	2.54	5.15	422.77	33.86	5.19
<b>VIn</b>	-1264658	-7.48	2.40	6.09	436.39	33.82	5.75
<b>VIo</b>	-1264658	-7.48	2.38	5.80	436.40	33.86	5.75
<b>VIp</b>	-2590349	-7.48	2.40	6.60	440.91	33.80	6.02
<b>Vlq</b>	-2590349	-7.50	2.36	5.87	462.75	33.82	6.02
<b>Vlr</b>	-1038724	-7.46	2.41	6.31	427.29	33.81	5.35
<b>Vls</b>	-1038723	-7.39	2.51	5.43	448.36	33.94	5.35
<b>Vlt</b>	-1187300	-7.52	2.38	6.56	454.27	33.83	6.11
<b>Vlu</b>	-1187301	-7.60	2.29	6.33	477.73	33.82	6.11

**Análisis de estructura electrónica de los derivados con átomo de cloro en posición 9;  $\alpha$ ) 9-cloro-2-metiltio, 9-cloro-7-fluoro-2-metiltio y 7,9-dicloro-2-metiltiotiazolo[5,4-*b*]quinolina y sus correspondientes análogos  $\beta$ ) 2-*N,N*-dietilaminoetilamino y  $\gamma$ ) 2-*N,N*-dietilaminopropilamino.**

En la *Tabla 33*, se muestran los parámetros 1-7 descritos en la sección 6.12, para cada uno de los compuestos de la serie **IIIa-c**, **VIj-l** y **VIv-x** obtenidos por el método de cálculo de Hartree Fock.

**Tabla 33.** Descriptores moleculares calculados mediante el método de Hartree Fock para los compuestos analizados.

Compuesto	E (Kcal/mol)	E HOMO(eV)	E LUMO(eV)	Dipolo (Debye)	Volumen (Å <sup>3</sup> )	PSA (Å <sup>2</sup> )	Log P (Ghose-Crippen)
<b>IIIa</b>	-1119502	-8.32	1.60	1.39	225.82	13.72	4.78
<b>IIIb</b>	-1181531	-8.56	1.40	1.09	230.27	13.71	4.94
<b>IIIc</b>	-1407465	-8.59	1.34	1.61	239.38	13.72	5.34
<b>VIj</b>	-1061590	-7.82	2.16	3.73	323.55	25.92	4.51
<b>VIk</b>	-1123619	-8.04	1.98	5.60	327.99	25.86	4.67
<b>VII</b>	-1349553	-8.08	1.89	6.19	337.10	25.86	5.07
<b>VIv</b>	-1086084	-7.73	2.23	4.55	341.52	23.56	4.79
<b>VIw</b>	-1148114	-7.94	2.05	6.52	345.96	23.49	4.95
<b>VIx</b>	-1374048	-7.98	1.96	7.11	355.06	23.49	5.35