



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis, evaluación citotóxica y estudio de modelado molecular de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina 9-anilinosustituidos y 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina con potencial actividad antitumoral.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q.F.B. Blanca Angélica Vega Alanis.

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha, Facultad de Química.

MÉXICO D.F., JUNIO 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 de este trabajo fue presentado en el siguiente congreso nacional:

- 49° Congreso Mexicano de Química y 33° Congreso Nacional de Educación Química, celebrado la ciudad de Mérida, Yucatán, del 17 al 21 de septiembre de 2014, bajo la modalidad presentación oral a nivel profesional en el área de Química Medicinal.
- Título: Síntesis y actividad citotóxica de nuevos derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina con un grupo *N,N*-dimetilaminoalquilamino.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

Vocal: Dr. Rogelio Rodríguez Sotres

Vocal: Dr. Mariano Martínez Vázquez

Vocal: Dr. Andrés Navarrete Castro

Secretario: Dr. Luis Chacón García

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 121, Departamento de Farmacia, Conjunto "E", Facultad de Química, UNAM.

ASESOR:

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha.

SUSTENTANTE:

Q.F.B. Blanca Angélica Vega Alanis.



„Weisheit ist nicht so sehr das Wissen darum, was schließlich zu tun ist, sondern darum, was zunächst getan werden soll.“

-Herbert Hoover.



Índice general.

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1. Generalidades sobre el cáncer	3
2.2. Tratamiento.....	5
2.2.1. Quimioterapia	5
2.2.1.1. Intercaladores al ADN	9
2.2.1.2. Inhibidores de las Topoisomerasas	11
2.2.2. Derivados de Acridina	13
2.2.3. Derivados de 9-anilino-2-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	15
3. Planteamiento del problema	18
3.1. Incorporación de un sustituyente anilino-disustituido en la posición 9 del núcleo de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	18
3.2. Incorporación de un sustituyente <i>N,N</i> -dimetilaminoalquilamino en la posición 2 del núcleo de 9-anilino-2-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	20
4. Hipótesis	22
5. Objetivos.....	23
5.1. Objetivo general.....	23
5.2. Objetivos particulares	23
6. Metodología	25
6.1. Reactivos y equipos.....	25
6.2. Análisis cromatográfico.....	26
6.3. Descripción de la síntesis	27
6.3.1. Síntesis de derivados de 9-anilino-2-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	27



6.3.1.1. <i>N</i> -[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I)	27
6.3.1.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II)	28
6.3.1.3. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (III)	29
6.3.1.4. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo [5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa-IVj)	30
6.3.1.4.1. 9-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa).....	31
6.3.1.4.2. 9-[(4-cloro-2-metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVb)	31
6.3.1.4.3. 9-[(4-cloro-2-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVc).....	32
6.3.1.4.4. 9-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVd)	32
6.3.1.4.5. 9-[(4-ciano-3-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVe).....	33
6.3.1.4.6. 9-[(4-cloro-3-metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVf)	33
6.3.1.4.7. 9-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVg).....	34
6.3.1.4.8. 9-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVh)	34
6.3.1.4.9. 9-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVi).....	35
6.3.1.4.10. 9-[(3,5-dimetilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVj).....	35
6.3.1.5. Método general para la obtención de anilinas disustituidas (Va-Vd)	36
6.3.1.5.1. 2,4-dicloroanilina (Va)	37
6.3.1.5.2. 4-cloro-2-metilfenilamino (Vb)	37
6.3.1.5.3. 4-cloro-2-metoxifenilamino (Vc).....	37
6.3.1.5.4. 2-cloro-4-metoxifenilamino (Vd)	38



6.3.2. Síntesis de derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe) y 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe)	39
6.3.2.1. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (A, B, D, F, H)	39
6.3.2.1.1. 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (A)	40
6.3.2.1.2. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (B) ...	40
6.3.2.1.3. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (D)	40
6.3.2.1.4. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (F)....	41
6.3.2.1.5. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (H)	41
6.3.2.2. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIa-VIIe)	42
6.3.2.2.1. 9-anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina(VIIa)	42
6.3.2.2.2. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIb)	43
6.3.2.2.3. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIc).....	43
6.3.2.2.4. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VII d)	43
6.3.2.2.5. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIe).....	43
6.3.2.3. Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> - dimetil amino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe)	44
6.3.2.3.1. 9-anilino-2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa)	44
6.3.2.3.2. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIb).....	45
6.3.2.3.3. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> - dimetilamino)etilamino]tiazolo [5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIc)	45
6.3.2.3.4. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIII d).....	46



6.3.2.3.5. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino] tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIe).....	46
6.3.2.4. Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino) etilamino]-9-anilintiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe).....	47
6.3.2.4.1. 9-anilino-2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]tiazolo[5,4- <i>b</i>] quinolina (IXa).....	47
6.3.2.4.2. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> - dimetilamino)propilamino] tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXb).....	48
6.3.2.4.3. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> - dimetilamino)propilamino] tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXc).....	48
6.3.2.4.4. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino] tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXd).....	49
6.3.2.4.5. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino] tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXe).....	49
6.4. Evaluación de la actividad citotóxica	50
6.5. Análisis conformacional y cálculo de propiedades electrónicas de las moléculas aisladas.....	50
7. Resultados y discusión	51
7.1. Síntesis.....	51
7.1.1. Síntesis de derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa-IVj, VIa-VIe)	51
7.1.2. Síntesis de derivados 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)alquilamino]-9-anilintiazolo[5,4- <i>b</i>] quinolina (VIIIa-VIIIe, IXa-IXe).....	54
7.1.3. Síntesis de derivados de anilina disustituidos (Va-Vd).....	54
7.2. Análisis espectroscópico de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina (IVa- IVj)	55
7.2.1. Análisis de espectros de infrarrojo de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa-IVj).....	55
7.2.2. Análisis de espectros de resonancia magnética nuclear ¹ H de los derivados de 9- anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa-IVj)	56



7.2.3. Resonancia bidimensional (NOESY) de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	59
7.2.4. Análisis de espectros de masas de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa-IVj).....	63
7.3. Análisis espectroscópico de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe) y de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe)	64
7.3.1. Análisis de espectros de infrarrojo de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe)	64
7.3.2. Análisis de espectros de resonancia magnética nuclear ¹ H de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe).....	64
7.3.3. Análisis de espectros de infrarrojo de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe)	66
7.3.4. Análisis de espectros de resonancia magnética nuclear ¹ H de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe).....	67
7.3.5. Análisis de espectros de masas de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe) y de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe)	69
7.4. Análisis espectroscópico de los derivados disustituídos de anilina (Va-Vd)	71
7.4.1. Análisis de los espectros de infrarrojo de los derivados disustituídos de anilina (Va-Vd)	71
7.5. Evaluación de la actividad citotóxica	72
7.5.1. Evaluación de la actividad citotóxica de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IVa-IVj).....	72
7.5.2. Evaluación de la actividad citotóxica de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe) y de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe)	75
7.6. Análisis conformacional y cálculo de propiedades electrónicas de las moléculas aisladas....	78
7.6.1. Análisis conformacional	78
7.6.1.1. Análisis conformacional de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (A-I y IVa-IVj).....	78



7.6.1.2. Análisis conformacional de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (series VIII y IX) y 2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (compuestos J-S)	83
7.6.2. Análisis de las propiedades electrónicas.....	86
7.6.2.1. Análisis de los orbitales frontera LUMO de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	86
7.6.2.2. Análisis del potencial molecular electrostático y gráficos de isopotencial de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	87
7.6.2.3. Análisis del vector de momento dipolar de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	89
7.6.2.4. Análisis del área, volumen, área polar superficial (PSA) y log P de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	91
7.6.2.5. Análisis de los orbitales frontera LUMO de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino) propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe) y 2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (J-S)	91
7.6.2.6. Análisis del potencial molecular electrostático y mapas de isopotencial de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe) y 2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (J-S)	92
7.6.2.7. Análisis del log P y del vector de momento dipolar de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino) propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe), y 2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (J-S).....	93
7.6.2.8. Análisis de la magnitud del vector del momento dipolar, área, volumen, PSA y log P de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (IXa-IXe), y 2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (J-S).....	94



8. Conclusiones.....	96
9. Referencias.....	98
Anexo I. Espectros de infrarrojo	101
Anexo II. Espectros de resonancia magnética nuclear de protón	114
Anexo III. Resonancia bidimensional (NOESY).....	135
Anexo IV. Espectros de masas	140
Anexo V. Cálculo de propiedades electrónicas	151
Anexo VI. Distribución de orbitales LUMO.....	157
Anexo VII. Distribución del potencial molecular electrostático	164
Anexo VIII. Mapas de isopotencial	171
Anexo IX. Momento dipolar	178
Anexo X. Gráficas de propiedades electrónicas.....	185



Índice de Figuras.

Figura 1. Derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina reportados por Lira-Rocha y col.	2
Figura 2. Resumen del desarrollo del cáncer	3
Figura 3. Resumen de los principales sitios de acción de los fármacos citotóxicos	8
Figura 4. Estructura secundaria del ADN	9
Figura 5. Ejemplos de interacciones no covalentes de proflavina con el ADN	10
Figura 6. Agentes intercaladores clásicos	11
Figura 7. Agentes intercaladores al ADN utilizados en la práctica clínica.....	11
Figura 8. Mecanismo de funcionamiento de la Topoisomerasa I.....	12
Figura 9. Mecanismo de funcionamiento para la Topoisomerasa II.....	13
Figura 10. Regiones farmacofóricas postuladas para la m-AMSA	14
Figura 11. Estructura de la m-AMSA y o-AMSA	14
Figura 12. Similitud estructural entre el núcleo tricíclico de la acridina y la tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	15
Figura 13. Derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina desarrollados por Lira-Rocha y colaboradores	16
Figura 14. Sustituyentes explorados en la posición 2 del núcleo de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	20
Figura 15. Propuesta de interacción electrostática entre el grupo amino de una 2-[2-(<i>N,N</i> -dietilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina en su forma protonada y los grupos fosfato del ADN	21
Figura 16. (a) Zona "blanda" del núcleo tricíclico. (b) Zona "dura" del núcleo tricíclico	53
Figura 17. Valores energéticos de los estados de transición para la reacción del compuesto III con anilina	53
Figura 18. Metodología efectuada por Tinajero Delgado para la obtención de derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	53
Figura 19. Numeración utilizada para la asignación de señales (Compuestos IVa-IVj)	55
Figura 20. Espectro de resonancia bidimensional (NOESY) del compuesto IVa	60
Figura 21. Expansión en la zona aromática del anillo de anilina del compuesto IVa	60
Figura 22. Interacciones principales del compuesto IVa	61
Figura 23. Interacciones principales de los protones de los compuestos IVb-IVd y IVh.....	61
Figura 24. Conformación propuesta para derivados de 9-anilino-2-metiltio-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	62



Figura 25. Mecanismo de fragmentación probable para los fragmentos principales de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	63
Figura 26. Numeración utilizada para la asignación de señales (Compuestos VIIIa-VIIIe)	64
Figura 27. Numeración utilizada para la asignación de señales (Compuestos IXa-IXe).....	67
Figura 28. Mecanismo de fragmentación probable para los fragmentos principales de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dimetilamino)etilamino]-9-anilintiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (VIIIa-VIIIe)	70
Figura 29. Conformaciones iniciales para el análisis conformacional de los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	78
Figura 30. Caras heterotópicas del núcleo de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.	79
Figura 31. Sobreposición de los confórmeros más estables obtenidos para los compuestos de la serie A-I (a) y serie IV (b)	79
Figura 32. Ángulos diedrales definidos para los derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	80
Figura 33. Orientación de la posición 2' para los compuestos D y E	80
Figura 34. Confórmeros más abundantes y energéticamente estables para los compuestos IVe (a y b). Vista lateral desde la posición 2.....	81
Figura 35. Conformaciones iniciales para el análisis conformacional de los derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilintiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (compuesto VIIa).....	83
Figura 36. Sobreposición de los confórmeros selectos para los compuestos de la serie VIII, IX y J-S 85	
Figura 37. Sobreposición de los confórmeros selectos para los compuestos de la serie VIII y IX en estado protonado.....	86
Figura 38. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos IVa (izquierda) y IVb (derecha)87	
Figura 39. Distribución del potencial molecular electrostático para el compuesto IVa	88
Figura 40. Mapas de isotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos IVa y IVi.....	88
Figura 41. Momento dipolar para compuestos A-I (a) y la serie IV (b).....	89
Figura 42. Agrupación de derivados de 9-anilino-2-metiltiotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina, reportados por Loza-Mejía et al	90
Figura 43. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos VIIIa en su forma neutra (izquierda) y protonada (derecha)	91
Figura 44. Distribución de potencial molecular electrostático para el compuesto VIIIa en su forma libre (izquierda) y protonada (derecha)	92



Figura 45. Gráficos de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos VIIIa, VIIb y VIIIc en su forma protonada.....	93
Figura 46. Momento dipolar para compuestos J-S y compuestos de la serie VIII y IX en estado libre y protonado	94
Figura 47. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos A-I.....	158
Figura 48. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos de la serie IV.....	159
Figura 49. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos J-N en estado libre	160
Figura 50. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos J-N en estado protonado.....	160
Figura 51. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos VIIIa-VIIIc en estado libre	161
Figura 52. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos VIIIa-VIIIc en estado protonado	161
Figura 53. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos O-S en estado libre.....	162
Figura 54. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos O-S en estado protonado	162
Figura 55. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos IXa-IXc en estado libre.....	163
Figura 56. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos IXa-IXc en estado protonado	163
Figura 57. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos A-I	165
Figura 58. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos de la serie IV	166
Figura 59. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos J-N en estado libre	167
Figura 60. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos J-N en estado protonado	167
Figura 61. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos VIIIa-VIIIc en estado libre.....	168
Figura 62. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos VIIIa-VIIIc en estado protonado.....	168
Figura 63. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos O-S en estado libre	169
Figura 64. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos O-S en estado protonado	169
Figura 65. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos IXa-IXc en estado libre.....	170



Figura 66. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos IXa-IXe en estado protonado.....	170
Figura 67. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos A-I	172
Figura 68. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos de la serie IV	173
Figura 69. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos J-N en estado libre.....	174
Figura 70. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos J-N en estado protonado.	174
Figura 71. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre	175
Figura 72. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado	175
Figura 73. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos O-S en estado libre	176
Figura 74. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos O-S en estado protonado	176
Figura 75. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos IXa-IXe en estado libre	177
Figura 76. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos IXa-IXe en estado protonado	177
Figura 77. Momento dipolar de los compuestos A-I.....	179
Figura 78. Momento dipolar de los compuestos de la serie IV	180
Figura 79. Momento dipolar de los compuestos J-N en estado libre	181
Figura 80. Momento dipolar de los compuestos J-N en estado protonado	181
Figura 81. Momento dipolar de los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre	182
Figura 82. Momento dipolar de los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado	182
Figura 83. Momento dipolar de los compuestos O-S en estado libre	183
Figura 84. Momento dipolar de los compuestos O-S en estado protonado	183
Figura 85. Momento dipolar de los compuestos IXa-IXe en estado libre.....	184
Figura 86. Momento dipolar de los compuestos IXa-IXe en estado protonado.....	184

**Índice de Tablas.**

Tabla 1. Resultados de actividad citotóxica reportados por Álvarez-Ibarra y col.....	15
Tabla 2. Actividad citotóxica de análogo al AHMA sintetizado por Rodríguez-Loaíza et al. y m-AMSA como referencia	18
Tabla 3. Concentración inhibitoria 50 (CI_{50} , μM) de diversos derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	19
Tabla 4. Sistemas de fase móvil empleados para el análisis de cromatografía en capa fina	26
Tabla 5. Rendimientos de las reacciones realizadas para la obtención de diversos derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	52
Tabla 6. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos IVa-IVj	56
Tabla 7. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de los compuestos IVa-IVj	58
Tabla 8. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos VIIIa-VIIIe	64
Tabla 9. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de las señales en común para los compuestos VIIIa-VIIIe	66
Tabla 10. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos VI f-VIj	67
Tabla 11. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de las señales en común para los compuestos IXa-IXe	69
Tabla 12. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos Va-Vd	71
Tabla 13. Actividad citotóxica de los compuestos IVa-IVj	72
Tabla 14. Actividad citotóxica de los compuestos A-I	73
Tabla 15. Actividad citotóxica de los compuestos VIIIa-VIIIe, IXa-IXe y J-S	75
Tabla 16. Principales confórmeros analizados para los compuestos A-I y IVa-IVj	82
Tabla 17. Principales confórmeros analizados para los compuestos VIIIa-VIIIe, IXa-IXe y J-S	84
Tabla 18. Principales confórmeros analizados para los compuestos VIIIa-VIIIe, IXa-IXe y J-S en estado protonado	85
Tabla 19. Parámetros calculados para los compuestos A-I	152
Tabla 20. Parámetros calculados para los compuestos de la serie IV	153
Tabla 21. Parámetros calculados para los compuestos J-N en estado libre	154
Tabla 22. Parámetros calculados para los compuestos J-N en estado protonado	154
Tabla 23. Parámetros calculados para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre	154
Tabla 24. Parámetros calculados para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado	155



Tabla 25. Parámetros calculados para los compuestos O-S en estado libre	155
Tabla 26. Parámetros calculados para los compuestos O-S en estado protonado	155
Tabla 27. Parámetros calculados para los compuestos IXa-IXe en estado libre.....	156
Tabla 28. Parámetros calculados para los compuestos IXa-IXe en estado protonado.....	156

Índice de Gráficas.

Gráfica 1. Índice citotóxico relativo para los compuestos IVa-IVj y A-I	74
Gráfica 2. Índice citotóxico relativo para los compuestos VIIIa-VIIIe, IXa-IXe y J-S	77
Gráfica 3. <i>ICx</i> en función del momento dipolar para derivados de 9-anilino-2metiltiofotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	186
Gráfica 4. <i>ICx</i> en función del área para derivados de 9-anilino-2metiltiofotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina ...	187
Gráfica 5. <i>ICx</i> en función del volumen para derivados de 9-anilino-2metiltiofotiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	188
Gráfica 6. <i>ICx</i> en función del área polar superficial para derivados de 9-anilino-2metiltiofotiazolo [5,4- <i>b</i>] quinolina.....	189
Gráfica 7. <i>ICx</i> en función del log P para derivados de 9-anilino-2metiltiofotiazolo[5,4- <i>b</i>] quinolina..	190
Gráfica 8. <i>ICx</i> en función del momento dipolar para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado libre	191
Gráfica 9. <i>ICx</i> en función del momento dipolar para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado protonado	192
Gráfica 10. <i>ICx</i> en función del área para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado libre	193
Gráfica 11. <i>ICx</i> en función del área para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado protonado	194
Gráfica 12. <i>ICx</i> en función del volumen para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado libre	195
Gráfica 13. <i>ICx</i> en función del volumen para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado libre	196
Gráfica 14. <i>ICx</i> en función del PSA para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado libre	197



Gráfica 15. <i>ICx</i> en función del PSA para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado protonado	198
Gráfica 16. <i>ICx</i> en función del log P para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado libre	199
Gráfica 17. <i>ICx</i> en función del log P para derivados de 2-[2-(<i>N,N</i> -dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-5,4- <i>b</i>]quinolina en estado protonado.	200

Índice de Espectros.

Espectro 1. Espectro IR correspondiente al compuesto IVa	102
Espectro 2. Espectro IR correspondiente al compuesto IVb	102
Espectro 3. Espectro IR correspondiente al compuesto IVc	103
Espectro 4. Espectro IR correspondiente al compuesto IVd	103
Espectro 5. Espectro IR correspondiente al compuesto IVe	104
Espectro 6. Espectro IR correspondiente al compuesto IVf	104
Espectro 7. Espectro IR correspondiente al compuesto IVg	105
Espectro 8. Espectro IR correspondiente al compuesto IVh	105
Espectro 9. Espectro IR correspondiente al compuesto IVi	106
Espectro 10. Espectro IR correspondiente al compuesto IVj	106
Espectro 11. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIa	107
Espectro 12. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIb	107
Espectro 13. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIc	108
Espectro 14. Espectro IR correspondiente al compuesto VIII d	108
Espectro 15. Espectro IR correspondiente al compuesto VIII e	109
Espectro 16. Espectro IR correspondiente al compuesto IXa	109
Espectro 17. Espectro IR correspondiente al compuesto IXb	110
Espectro 18. Espectro IR correspondiente al compuesto IXc	110
Espectro 19. Espectro IR correspondiente al compuesto IXd	111
Espectro 20. Espectro IR correspondiente al compuesto IXe	111
Espectro 21. Espectro IR correspondiente al compuesto Va	112
Espectro 22. Espectro IR correspondiente al compuesto Vb	112
Espectro 23. Espectro IR correspondiente al compuesto Vc	113



Espectro 24. Espectro IR correspondiente al compuesto Vd.....	113
Espectro 25. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVa.....	115
Espectro 26. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVb.....	116
Espectro 27. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVc.....	117
Espectro 28. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVd.....	118
Espectro 29. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVe.....	119
Espectro 30. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVf.....	120
Espectro 31. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVg.....	121
Espectro 32. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVh.....	122
Espectro 33. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVi.....	123
Espectro 34. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IVj.....	124
Espectro 35. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto VIIIa.....	125
Espectro 36. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto VIIIb.....	126
Espectro 37. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto VIIIc.....	127
Espectro 38. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto VIId.....	128
Espectro 39. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto VIIE.....	129
Espectro 40. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IXa.....	130
Espectro 41. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IXb.....	131
Espectro 42. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IXc.....	132
Espectro 43. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IXd.....	133
Espectro 44. RMN- ¹ H correspondiente al compuesto IXe.....	134
Espectro 45. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVb.....	136
Espectro 46. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVc.....	137
Espectro 47. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVd.....	138
Espectro 48. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVh.....	139
Espectro 49. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVa.....	141
Espectro 50. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVb.....	141
Espectro 51. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVc.....	142
Espectro 52. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVd.....	142
Espectro 53. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVe.....	143
Espectro 54. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVf.....	143
Espectro 55. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVg.....	144



Espectro 56. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVh.....	144
Espectro 57. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVi.....	145
Espectro 58. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVj.....	145
Espectro 59. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIa.....	146
Espectro 60. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIb.....	146
Espectro 61. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIc.....	147
Espectro 62. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIId.....	147
Espectro 63. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIe.....	148
Espectro 64. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXa.....	148
Espectro 65. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXb.....	149
Espectro 66. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXc.....	149
Espectro 67. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXc.....	150
Espectro 68. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXc.....	150



1. Introducción.

El cáncer es un término usado para identificar un grupo de enfermedades cuyas características son la alteración morfológica y funcional seguida por una proliferación celular descontrolada, que invaden, desplazan y dañan a otros tejidos sanos del organismo. Este padecimiento constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial. Estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que 7.6 millones de personas fallecieron de alguno de los diferentes tipos de cáncer, representando el 13% de las muertes a nivel mundial y se prevé que en los próximos 10 años morirán 84 millones de personas por esta enfermedad.

Los agentes quimioterapéuticos que se han utilizado para combatirlo han mostrado distintos inconvenientes como son:

- La efectividad del agente citotóxico depende de la naturaleza del padecimiento, ya que no existe un agente efectivo para todos los tipos de cáncer.
- Las células tumorales llegan a desarrollar resistencia a los agentes citotóxicos empleados.
- Los agentes citotóxicos no son selectivos y afectan también a células sanas, lo cual se refleja en una baja eficacia del tratamiento y en una baja calidad de vida con beneficios mínimos para el paciente.

Bajo este enfoque, el grupo de investigación del Dr. Lira Rocha ha desarrollado compuestos con potencial actividad citotóxica que se caracterizan por tener una estructura de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con un grupo anilino en la posición 9 que a su vez se encuentra sustituido con diferentes grupos en las posiciones orto, meta y para (**Figura 1**). Estos compuestos han mostrado buena actividad citotóxica dependiendo del patrón de sustitución en el anillo de anilina, así como aquellos que cuentan con una amina alifática en la posición 2.

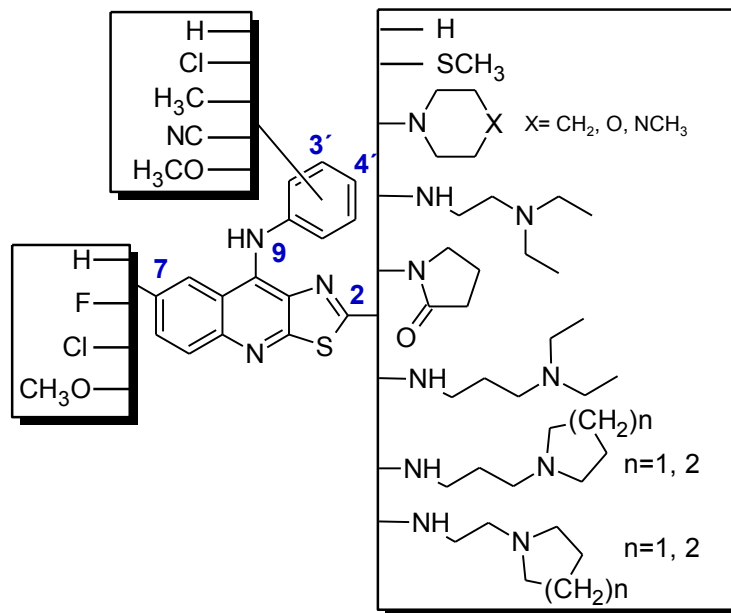


Figura 1. Derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina reportados por Lira-Rocha y col.

Derivado de esto y de la necesidad de ampliar la biblioteca de compuestos para explorar los requerimientos estructurales de una actividad biológica óptima, se realizó la síntesis, evaluación citotóxica, estudio de modelado molecular y análisis de la relación estructura-actividad de dos nuevas series de derivados de tiazoloquinolinas: una con un grupo anilino disustituido con sustituyentes electroattractores (cloro y nitrilo) y electrodonadores (metilo y metoxilo) y un patrón de disustitución en relación orto o meta, y otra serie con una cadena de *N,N*-dimetilaminoalquilamino en la posición del 2 del núcleo tricíclico.



2.1. Generalidades sobre el cáncer.

El cáncer es un término genérico que se define como un amplio grupo de enfermedades, que puede afectar cualquier órgano y que se caracteriza por presentar una multiplicación y diseminación incontrolada de formas anormales de las células del cuerpo.^{1,2} Dichas células pueden invadir tejidos circundantes y órganos distantes, proceso conocido como metástasis, la cual es la causa mayoritaria de las muertes provocadas por el cáncer.²

A nivel mundial, el cáncer es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad. En el año 2012, a nivel mundial, se registraron 14 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes. Para las próximas dos décadas, se espera que el número de casos se eleve en un 70% (22 millones de casos).²

En México, el cáncer es la tercera causa de muerte. En el año 2012 se registraron 73,240 muertes causadas por tumores malignos, lo cual representa un 12% de las muertes registradas en ese año. Los tipos de cáncer más comunes son el cáncer de próstata, de mama, cervicouterino, de pulmón y de estómago.^{3,4}

El cáncer surge debido a varios cambios a nivel de material genético como resultado de una o varias mutaciones en el ADN de una célula, las cuales pueden ser promovidas por diversos factores como el abuso del tabaco o alcohol, por la exposición a agentes químicos o a radiaciones, o por mutaciones heredables o que ocurren de manera espontánea, así como por factores epigenéticos. Los cambios genéticos ya mencionados en una célula normal provocarán que su comportamiento en cuanto a crecimiento y función se vean alterados, dando lugar al desarrollo de una célula cancerosa. La célula cancerosa comenzará a multiplicarse, para eventualmente formar una masa anormal de tejido conocida como tumor (**Figura 2**).³⁸

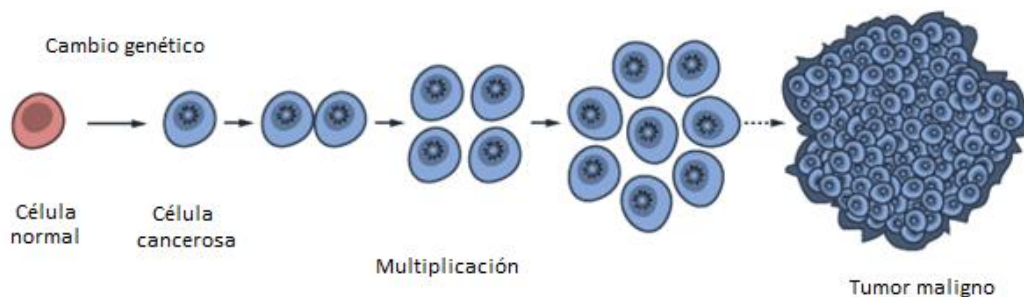


Figura 2. Resumen del desarrollo del cáncer.



Las células cancerosas manifiestan, en grados variables, seis características que las distinguen de las células normales:

- **Mantenimiento de señalización proliferativa:** Las células normales controlan cuidadosamente la producción y liberación de moléculas señalizadoras del crecimiento que regulan la entrada y la progresión a través de cada etapa del ciclo celular, asegurando de este modo una homeostasis en el número de células y el mantenimiento de una arquitectura y función normal del tejido.³¹ En el caso de las células cancerosas, la proliferación de dichas células no está sujeta a los procesos reguladores normales de la división celular y al crecimiento tisular, independientemente de la velocidad a la que se dividen.¹
- **Evasión de supresores de crecimiento:** Adicionalmente a una inducida y sostenida acción de diversas moléculas señalizadoras del crecimiento, las células cancerosas deben vencer otros mecanismos que regulan negativamente la proliferación celular. Muchos de estos mecanismos son dependientes de genes supresores de tumores.
- **Resistencia a la muerte celular:** La muerte celular por apoptosis sirve como una barrera natural para el desarrollo del cáncer. La forma en la que la apoptosis está regulada es en respuesta a varios factores fisiológicos. En tumores altamente malignos y resistentes a la terapia, se ha encontrado que este mecanismo se encuentra atenuado.
- **Inmortalidad replicativa:** Las células cancerosas tienen un potencial replicativo ilimitado (también conocido como inmortalización), al contrario de las células normales, las cuales solo son capaces de pasar por un determinado número de ciclos sucesivos de crecimiento y división. Esta limitación ha sido asociada con dos barreras distintas de proliferación: la senescencia, una entrada típicamente irreversible a un estado no proliferativo pero viable y la crisis, la cual involucra la muerte celular.
- **Inducción de la angiogénesis:** Al igual que los tejidos normales, los tumores requieren nutrientes y oxígeno así como una manera de evacuar desechos metabólicos y dióxido de carbono. La neovascularización en los tumores es generada por medio del proceso de



angiogénesis, el cual involucra el desarrollo de nuevas células endoteliales, su ensamblaje en tubos (vasculogénesis) y adicionalmente la ramificación de estos nuevos vasos a aquellos que ya eran existentes (angiogénesis).³¹

- **Invasividad y metástasis:** Algunas células se han liberado desde el tumor inicial o primario, lisando la matriz extracelular circundante por medio de la secreción de diversas enzimas (p. ej., metaloproteinasas), permitiendo de este modo alcanzar otras localizaciones como son los vasos sanguíneos o linfáticos, proceso conocido como intravasación. Posteriormente, las células viajarán a través del sistema linfático o circulatorio, hasta que determinados procesos inflamatorios y de restricción de elasticidad determinen la detención de la célula cancerosa en un capilar. A continuación, las células cancerosas procederán a la extravasación, la cual es el procedimiento por el cual salen del lumen de dichos vasos, para entrar a la matriz conectiva perivascular. Seguidamente, las células se asentarán y formarán pequeños nódulos de células (micrometástasis) para finalmente desarrollar tumores macroscópicos, término conocido como colonización. De esta manera, se originarán tumores secundarios.^{1, 31}

2.2. Tratamiento.

Para el tratamiento del cáncer se utiliza a menudo una combinación de resección quirúrgica (cirugía), irradiación, quimioterapia, terapia inmunológica y terapia génica. La estrategia elegida depende en gran medida del tipo de tumor que se esté tratando y del estadio de su desarrollo. Algunos de estos tratamientos se encuentran principalmente enfocados a eliminar a las células cancerosas.^{1,6}

2.2.1. Quimioterapia.

La quimioterapia contra el cáncer se refiere al uso de sustancias químicas que tienen de manera ideal como finalidad ser tóxicas para las células neoplásicas pero relativamente inocuas para el huésped. También, este término puede ser ampliado al uso de fármacos contra un microorganismo patógeno. Las células cancerosas son, en un sentido especial, "extrañas", pero evidentemente guardan mucha similitud con las células normales, lo que hace que sean un problema especialmente difícil con respecto a la toxicidad selectiva.¹



La mayoría de los fármacos antineoplásicos utilizados en la actualidad, afectan sólo a células que se encuentran en división, pero carecen de efectos inhibidores específicos sobre la invasividad, la pérdida de la diferenciación o la tendencia a producir metástasis. Debido a su efecto principal sobre la división celular, estos fármacos afectan a tejidos normales que se dividen y de esta manera, es probable que originen en mayor o menor medida los siguientes efectos tóxicos generales:

- Toxicidad en la médula ósea (mielodepresión) con reducción de la producción de leucocitos.
- Pérdida del cabello (alopecia).
- Lesión del epitelio digestivo.
- Trastorno del crecimiento en los niños.
- Esterilidad.
- Teratogenicidad.
- Náuseas y vómitos intensos.

En ciertas circunstancias, los fármacos citotóxicos pueden ser carcinógenos por sí mismos. Por otro lado, la rápida destrucción celular produce un catabolismo generalizado de purinas y los uratos pueden precipitar en los túbulos renales y provocar una lesión renal. Finalmente, algunos fármacos pueden presentar otros efectos tóxicos específicos.

Otro efecto indeseable que ocurre es que las células neoplásicas desarrollan resistencia a los fármacos citotóxicos. Este tipo de resistencia puede ser primaria (presente cuando se administra el fármaco por primera vez) o adquirida (se desarrolla durante el tratamiento con el fármaco) y puede ser desarrollada por medio de diversos mecanismos.

Los principales fármacos antineoplásicos pueden clasificarse en las siguientes categorías generales:

- **Fármacos citotóxicos:** Tienen diversos mecanismos de acción entre los cuales se encuentran:



- **Agentes alquilantes y compuestos relacionados:** actúan formando enlaces covalentes con el ADN e impiden de esta manera la replicación del mismo. Los más importantes son las mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida), las nitrosoureas (lomustina), compuestos derivados del platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), busulfán, tiotepa, treosulfán y dacarbacina.
- **Antimetabolitos:** bloquean o interrumpen una o más vías metabólicas que intervienen en la síntesis del ADN. Los más importantes son los antagonistas del folato, los análogos de pirimidina y los análogos de las purinas.
- **Agentes que impiden la replicación del ADN por medio de otros mecanismos:** La mayoría de estos agentes también son conocidos como antibióticos citotóxicos, es decir, son sustancias de origen bacteriano que impiden la división de células de mamíferos. Los más sobresalientes son las antraciclinas (doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, aclarrubicina, mitoxantrona), la dactinomicina, las bleomicinas y la mitomicina y las camptotecinas (irinotecán, topotecán).
- **Agentes que actúan sobre la mitosis celular, sin afectar al ADN:** La mayoría de estos agentes son derivados de productos naturales. Estos afectan de manera específica a la función de los microtúbulos y, por tanto, la formación del huso mitótico. Entre ellos se encuentran los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina), los taxanos (paclitaxel, docetaxel) y las podofilotoxinas (etopósido, tenipósido).
- **Hormonas:** existen tumores que son dependientes de hormonas y su crecimiento puede inhibirse por las hormonas que tienen acciones opuestas, por antagonistas hormonales o por fármacos que inhiben la síntesis de las hormonas endógenas. Entre ellas sobresalen algunos glucocorticosteroides (prednisolona, dexametasona), estrógenos (dietilestilbestrol, etiniloestradiol), progestágenos (megestrol, norehisterona, medroxiprogesterona), algunos análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (goserrelina, buserrelina) y algunos antagonistas hormonales, como los antiestrógenos (tamoxifen, anastrozol, letrozol), los



antiandrógenos (flutamida, bicalutamida) e inhibidores de la síntesis de hormonas suprarrenales (trilostano).

- **Otros fármacos:** no pueden clasificarse en las categorías mencionadas anteriormente. Este grupo comprende varios fármacos que se han diseñado para atacar dianas específicas relacionadas con el tumor. Algunos ejemplos pueden ser anticuerpos monoclonales (rituximab, trastuzumab) y el mesilato de imatinib, los cuales son inhibidores de tirosincinasas, la crisantaspasa, la cual cataliza la degradación de asparagina, afectando de este modo a células dependientes de este metabolito, como en la leucemia y la amsacrina, la cual se intercala en el ADN.

En la **Figura 3** se resumen los principales sitios de acción de los fármacos citotóxicos y sus mecanismos de acción.¹

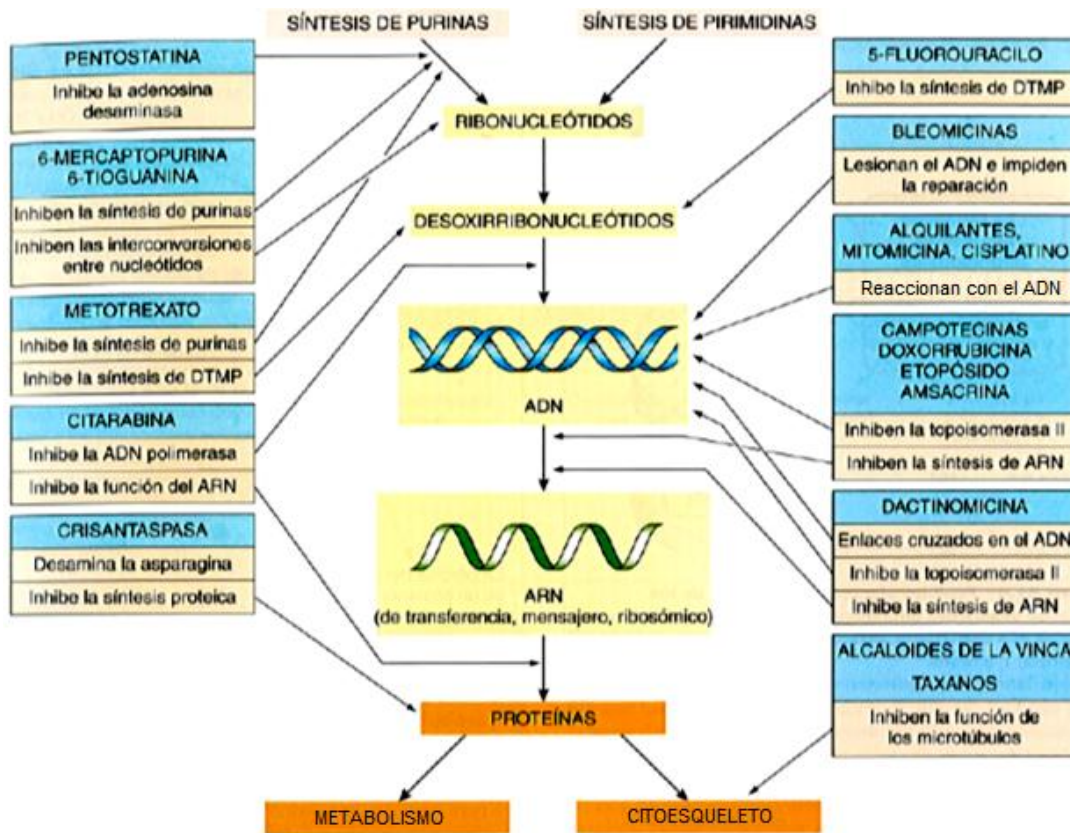


Figura 3. Resumen de los principales sitios de acción de los fármacos citotóxicos.¹



2.2.1.1. Intercaladores al ADN.

El ADN es una molécula que en su estructura secundaria regularmente muestra una doble hélice antiparalela, estabilizada por interacciones de puentes de hidrógeno entre los pares de bases complementarias (**Figura 4**). Esta hélice puede encontrarse dispuesta de tres maneras, conocidas como ADN-B (la forma más común presente en las células, orientación dextrógira), el ADN-A (orientación dextrógira, con los pares de bases más inclinadas que en la forma B) y ADN-Z (rara forma levógira).

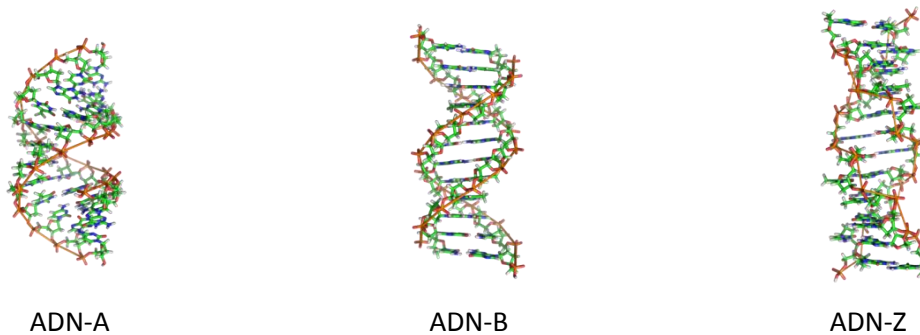


Figura 4. Estructura secundaria del ADN.

En cualquiera de sus conformaciones, el ADN tiene numerosos sitios con los cuales pueden interaccionar diversas moléculas y pueden unirse de forma covalente o no covalente. Estas interacciones pueden tener como resultado una modificación significativa de la estructura secundaria del ADN, que puede resultar en la obstaculización de la función de la misma. Se ha observado que las moléculas que interaccionan con el ADN pueden hacerlo principalmente de dos maneras: intercalándose entre los pares de bases o interaccionando en los surcos.⁶

La intercalación se define como la inserción de una molécula entre los pares de bases del ADN, con un consecuente desenrollamiento y alargamiento de la hélice del mismo. La interacción con los surcos, de forma contraria, no perturba la estructura de la doble hélice de manera significativa y regularmente las moléculas que se intercalan, se acomodan en el surco menor del ADN.^{6,7}

Los compuestos que se intercalan entre los pares de bases del ADN tienen la característica de unirse firmemente pero de manera reversible. Regularmente, se orientan de forma paralela a los pares de bases, preferentemente en el surco mayor, aunque hay algunas que también son capaces



de intercalarse en el surco menor. La orientación coplanar de los pares de bases con los intercaladores permite la formación de interacciones tipo π - π , puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, complejos de transferencia de carga y otras interacciones hidrofóbicas, las cuales estabilizarán al complejo formado (**Figura 5**).^{6,7,8}

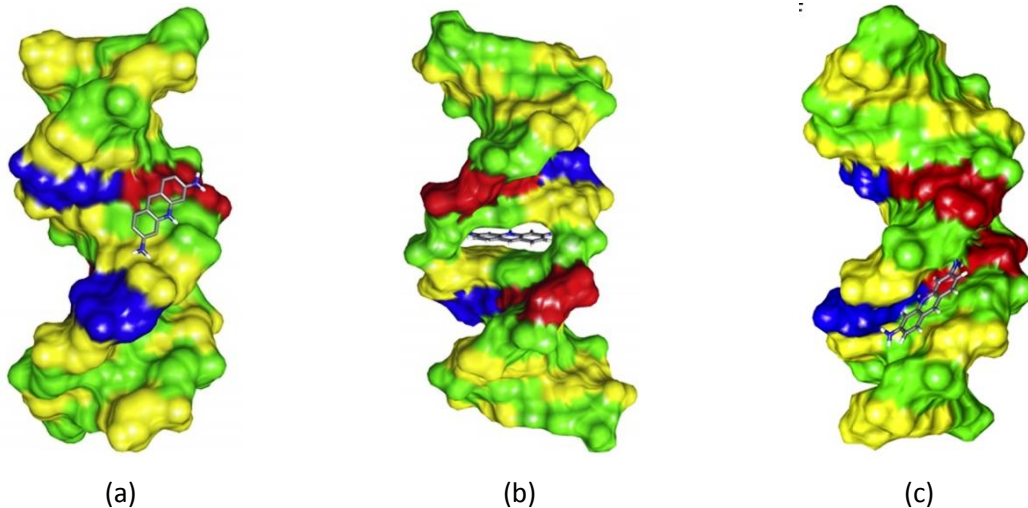


Figura 5. Ejemplos de interacciones no covalentes de proflavina con el ADN; (A) Interacción con el surco mayor, (B) Intercalación, (C) Interacción con el surco menor.⁸

Al aproximarse el intercalador al ADN, se causará una deformación en su estructura, promoviendo la apertura de los grupos fosfatos para favorecer la intercalación. La doble hélice se desenrollará a consecuencia de esto, causando un alargamiento de la hélice de aproximadamente 3.4 Å, lo cual causará un cambio conformacional en algunos residuos de desoxirribosa. Esto provocará que, una vez que se ha formado el complejo de intercalación con una molécula intercaladora, el acceso de otro intercalador al complejo estará impedido y no ocurrirá. Este fenómeno se conoce por su término en inglés como "neighbor exclusion principle" y es una de las reglas más generales para la intercalación de moléculas planas al ADN. De acuerdo con este principio, cada sitio vecino a un sitio ocupado por un intercalador, permanecerá desocupado.^{6,8,9}

Es importante mencionar que la intercalación de una molécula al ADN es sólo el inicio de una serie de eventos que pueden conducir eventualmente a la muerte de la célula. La modificación de la estructura secundaria del ADN interferirá con el reconocimiento y la función de las enzimas asociadas al mismo, como pueden ser los factores de transcripción y las ADN polimerasas.¹⁰



Los ligandos intercaladores son principalmente policíclicos, aromáticos y planos, con deficiencia electrónica (electrófilos) y grupos polares capaces de interactuar con los fosfatos del ADN. Algunos ejemplos de intercaladores clásicos son la poliflavina, el bromuro de etidio, la acridina y la naranja de acridina (**Figura 6**).

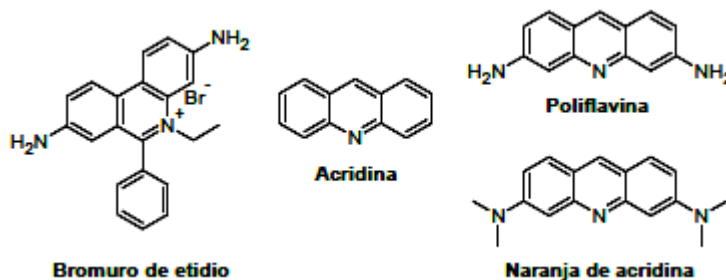


Figura 6. Agentes intercaladores clásicos.

Los compuestos intercaladores que actualmente se usan en la práctica clínica poseen estructuras más complejas que el bromuro de etidio o la acridina, sin embargo conservan la característica de ser policíclicos, aromáticos y planos. Algunos ejemplos se muestran en la **Figura 7**.

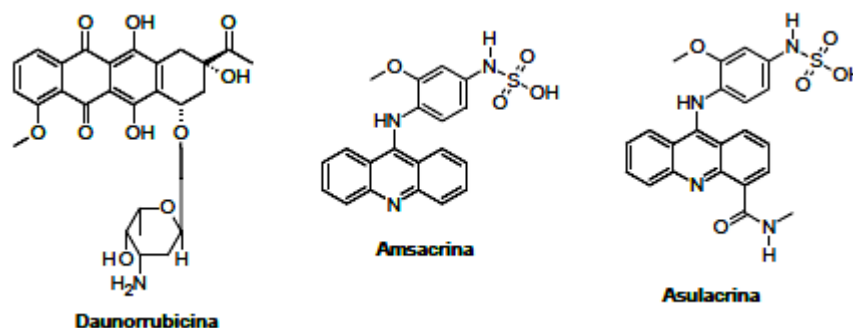


Figura 7. Agentes intercaladores al ADN utilizados en la práctica clínica.

El mecanismo de intercalación, aunque efectivo, es sumamente inespecífico, razón por la cual actualmente se busca que los agentes intercaladores al ADN que sean candidatos a utilizarse en la clínica también sean capaces de interactuar con enzimas asociadas al mismo, confiriéndoles especificidad.

2.2.1.2. Inhibidores de las Topoisomerasas.

Las topoisomerasas son enzimas necesarias para el mantenimiento de la estructura del ADN. Su función es regular el subenrollamiento y el sobreenrollamiento del ADN durante la



replicación y la transcripción. Esto lo hacen por medio de un corte y reunión a la hebra del ADN, para permitir disminuir la tensión en la topología del mismo y permitir que la transcripción se lleve a cabo. Una vez que ha concluido el proceso, las hebras de ADN que fueron cortadas se restituyen por la misma enzima. Estas enzimas pueden ser agrupadas en dos tipos: las topoisomerasas I sólo son capaces de cortar una hebra del ADN y las topoisomerasas II cortan las dos hebras.¹¹

El mecanismo por el cual funciona la topoisomerasa I es de la siguiente manera: La topoisomerasa I se une a los dominios superenrollados del ADN y corta la hebra del ADN por medio de una transesterificación. A continuación, la enzima permite al ADN girar por medio de una rotación controlada. Acto seguido a la realineación de los pares de bases y el apilamiento de las mismas en el sitio de corte, el extremo 5' es removido de la enzima por una transesterificación reversa. (Figura 8).

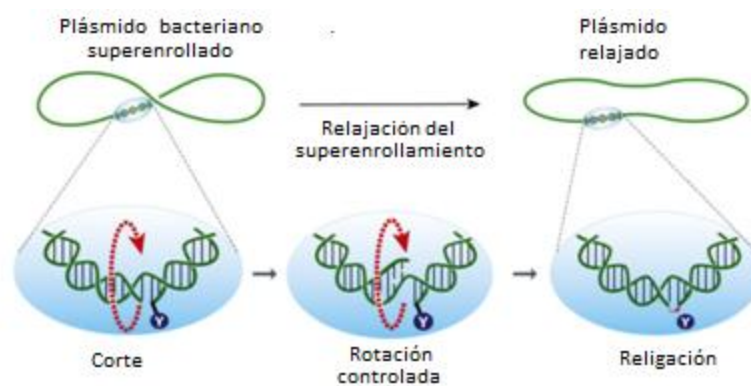


Figura 8. Mecanismo de funcionamiento de la Topoisomerasa I.¹⁴

Con respecto a la topoisomerasa II, esta enzima requiere ATP y Mg^{2+} para su correcto funcionamiento, a diferencia de la topoisomerasa I. Para iniciar su función, dicha enzima va a interactuar en aquellas regiones de cruce de dos hebras de ADN, las cuales serán denominadas como el segmento G y T. El segmento G (del inglés, "gate") se une a la enzima (paso 1) y tras la unión de ATP en el dominio de ATPasa, la topoisomerasa II experimenta un cambio conformacional para pasar de una topología de "pinza abierta" a "pinza cerrada" y de esta manera capturar al segmento T (del inglés, "transported") (paso 2). A continuación ocurre la hidrólisis de ATP, dando lugar a la escisión del segmento G (paso 3) y el segmento T es traslocado a través del segmento G escindido (paso 4). Posteriormente ocurre la religación de los extremos rotos del segmento G (paso 5), seguida de la apertura de la enzima para la liberación de ambos segmentos (paso 6). La



liberación de ADP reestablece la conformación inicial de la enzima, permitiendo que se reinicie el ciclo catalítico (**Figura 9**).

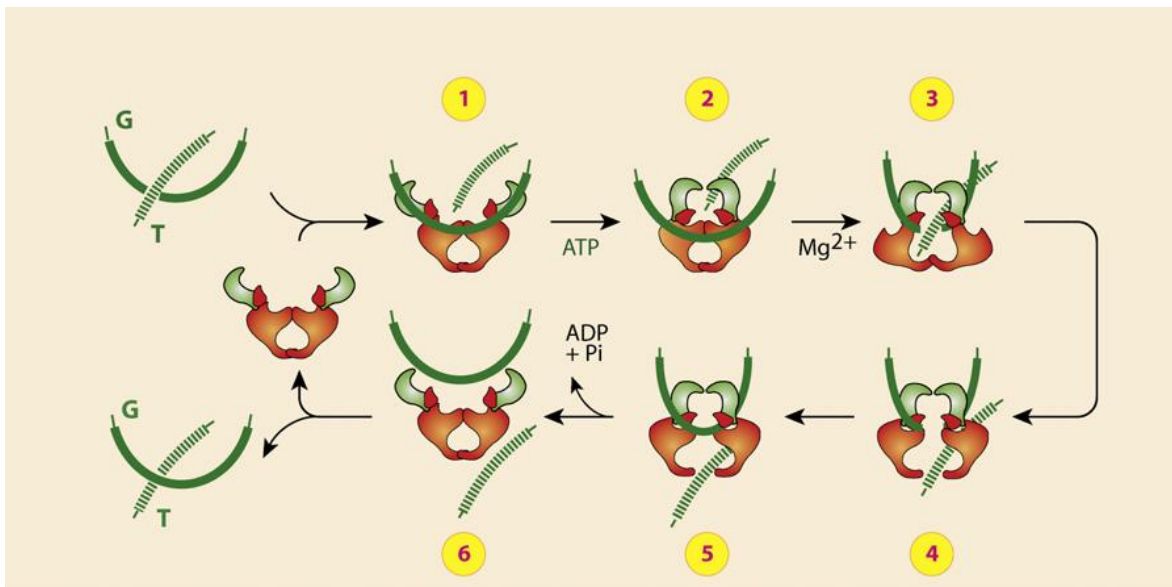


Figura 9. Mecanismo de funcionamiento para la Topoisomerasa II.^{14,15}

Algunos agentes citotóxicos utilizados en la práctica clínica tienen como mecanismo de acción la inhibición de la función de estas enzimas. Este efecto no sólo se presenta al inhibir la función catalítica de estas enzimas, sino también estabilizando el complejo ADN-enzima que regularmente se forma. Aquellos que inhiben la función catalítica de estas enzimas se les conoce simplemente como inhibidores, mientras que aquellos que estabilizan el complejo ADN-enzima se les conoce como toxinas de topoisomerasas.^{12,13}

Muchas de las toxinas de topoisomerasas pueden unirse con alta afinidad al ADN por intercalación, como las antraciclinas y la actinomomicina D, aunque hay agentes que son capaces de funcionar como toxinas de topoisomerasas sin mostrar intercalación al ADN, como el etopósido o la camptotecina, y a pesar de esto, son potentes toxinas de las topoisomerasas I y II respectivamente.¹²

2.2.2. Derivados de Acridina.

Los derivados de acridina son compuestos capaces de intercalarse eficazmente entre los pares de bases del ADN y algunos de ellos se usan ampliamente en la práctica clínica. Destacan entre ellos los derivados de 9-anilinoacridinas, particularmente la amsacrina (m-AMSA), que es utilizada ampliamente para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda.¹⁶



El principal mecanismo de acción de la *m*-AMSA se debe a la formación de un complejo ternario estable de ADN-*m*-AMSA-Topoisomerasa II, actuando como una toxina de topoisomerasa, en el cual el cromóforo de acridina es considerado el dominio que interactúa con el ADN y el sustituyente de anilina es el dominio que interactúa con la Topoisomerasa II (**Figura 10**).

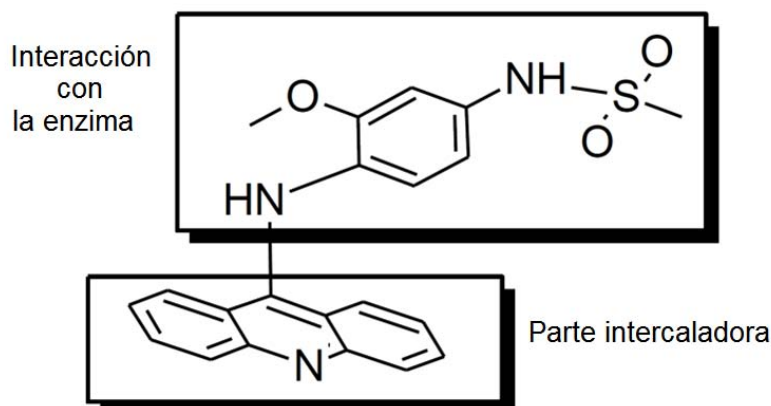


Figura 10. Regiones farmacofóricas postuladas para la *m*-AMSA.¹⁸

De forma interesante, el isómero estructural *o*-AMSA, posee una actividad citotóxica notablemente menor que la *m*-AMSA. Se ha demostrado que tanto la *m*-AMSA como la *o*-AMSA pueden intercalarse eficazmente al ADN, e incluso, la *o*-AMSA tiene una afinidad cuatro veces mayor al ADN que la *m*-AMSA. Sin embargo, la *o*-AMSA no es capaz de estabilizar el complejo ternario ADN-compuesto-Topoisomerasa II, por lo cual se demostró que una intercalación estable entre los pares de bases no es suficiente para poseer una actividad citotóxica eficaz (**Figura 11**).¹⁷

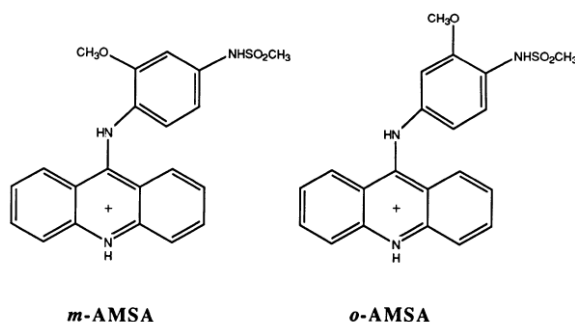


Figura 11. Estructura de la *m*-AMSA y *o*-AMSA.¹⁷



2.2.3. Derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolinas.

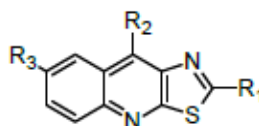
El núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina está relacionado estructuralmente con el de la acridina, pues es el resultado del reemplazo isostérico de un anillo bencenoide por uno de tiazol (**Figura 12**).



Figura 12. Similitud estructural entre el núcleo tricíclico de la acridina y la tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

La elaboración de estas moléculas como potenciales antitumorales fue reportada por primera vez en 1997 por Álvarez-Ibarra y col.¹⁹ En este trabajo se reportó la síntesis de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina sustituidos en posición 2 o 9 con grupos *N,N*-dialquilaminoalquilamino, metiltio o metilsulfonilo y se evaluaron en tres líneas celulares: P-388 (leucemia), HT-29 (adenocarcinoma en colon) y A-549 (adenocarcinoma alveolar). Mediante la evaluación se encontró que algunos compuestos tenían actividad citotóxica. En la **Tabla 1** se muestran los valores de actividad citotóxica para algunos compuestos reportados en dicho trabajo.

Tabla 1. Resultados de actividad citotóxica reportados por Álvarez-Ibarra y col.¹⁹



Compuesto	Sustituyente			Actividad biológica (CI ₅₀ μM)		
	R ₁	R ₂	R ₃	P-388	A-549	HT-29
1	SO ₂ CH ₃	OH	H	32.4	32.4	32.4
2	SO ₂ CH ₃	OH	CH ₃	>60.4	>60.4	>60.4
3	SO ₂ CH ₃	OH	F	6	6	6
4	α	OH	H	5.76	7.22	7.22
5	α	OH	CH ₃	3.3	5.6	3.3
6	α	OH	F	1.65	2.9	5
7	SCH ₃	β	H	6	6	6
8	SCH ₃	β	CH ₃	5.4	5.4	5.4
9	SCH ₃	γ	F	12.1	12.1	12.1

α= -NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, β= -NH(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, γ= -NH(CH₂)₃N(CH₃)₂

Las conclusiones de este trabajo fueron que los siguientes requisitos estructurales son necesarios para la actividad biológica:



- Una densidad de carga positiva inducida por el sustituyente del carbono no. 7.
- Una cadena lateral en la posición 2 o 9 del núcleo tricíclico, con dos nitrógenos básicos, que tengan un valor de pKa entre 7.5 y 10.
- La cadena lateral debe poseer flexibilidad conformacional.

Posteriormente, Lira-Rocha y col. generaron una nueva serie de híbridos en los cuales combinaron el patrón estructural de las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, originando un novedoso grupo de compuestos.¹⁸ Ya se ha estudiado ampliamente el patrón de sustitución en el anillo de anilino así como la posición 7 y 2 del núcleo tricíclico y su relación con la actividad citotóxica, con los sustituyentes que se muestran en la **Figura 13**.

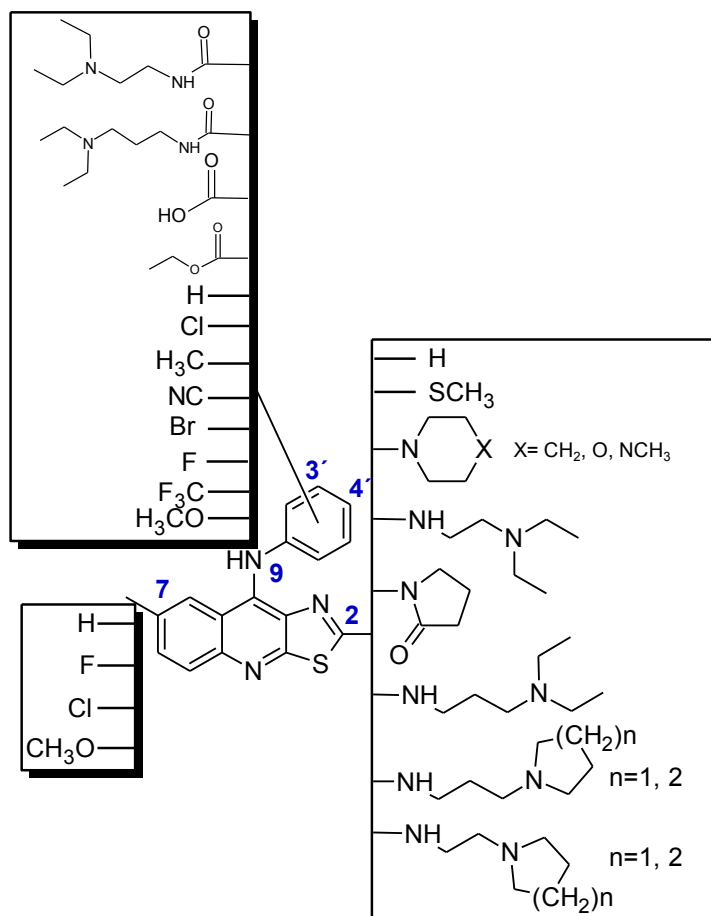


Figura 13. Derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina desarrollados por Lira-Rocha y colaboradores.^{18, 20-27}



Las moléculas mostradas en la **Figura 13** fueron evaluadas en cuatro líneas celulares: HeLa (cáncer cervicouterino), SW-480, SW-620 (adenocarcinoma colorrectal) y K-562 (leucemia mielógena). Se obtuvieron las siguientes conclusiones en cuanto a los requerimientos estructurales necesarios para una buena actividad citotóxica (evaluada por medio del método MTT).

- La incorporación de grupos electroattractores en el anillo de 9-anilino aumenta la actividad citotóxica, especialmente en la posición 3'.^{18, 26-27}
- La incorporación de grupos electroattractores en la posición 7 del núcleo tricíclico favorece la actividad, incluso generando compuestos más activos que el compuesto de referencia, mientras que la incorporación de un grupo electrodonador en esta posición no es favorable para la actividad citotóxica.^{23-25, 26-27}
- La ausencia de un sustituyente en la posición 2 no es favorable para la actividad citotóxica.²²
- La restricción de los grados de libertad de una cadena alifática en la posición 2 (como es el caso de los heterociclos saturados) no es favorable para la actividad citotóxica.²⁶
- La falta de basicidad en el nitrógeno de la cadena alifática en la posición 2 (como es el caso de la amida) no es favorable para la actividad citotóxica.²⁰
- La incorporación de un sustituyente tipo *N,N*-dietilaminoalquilamino genera compuestos con buena actividad citotóxica, sin importar si este sustituyente se encuentra en el grupo anilino o en la posición 2.^{18, 21, 28}
- El anclaje del nitrógeno terminal de la cadena alifática a un heterociclo no mejora la actividad, pero tampoco demuestra una pérdida importante.²⁰
- La longitud de la cadena *N,N*-dietilaminoalquilamino es un factor importante para una buena actividad citotóxica, sin embargo, no es un factor decisivo.^{18, 21, 28}
- Otros factores como la lipofilia y el PSA han correlacionado con la actividad biológica. Estos parámetros están directamente relacionados con la capacidad de las moléculas de atravesar las membranas biológicas.^{18, 20, 23}



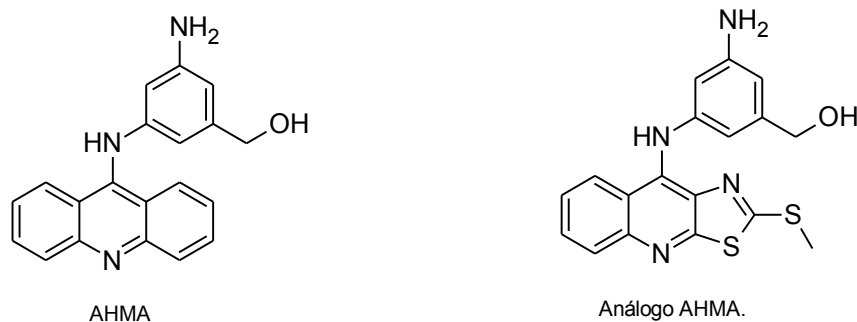
3. Planteamiento del problema.

Con la finalidad de conocer con más detalle los requerimientos estructurales para optimizar la actividad citotóxica, se propuso el diseño de nuevos derivados que aporten mayor información y deriven en la obtención de compuestos más eficaces. Este aspecto se abordó desde dos estrategias, las cuales se detallan a continuación.

3.1. Incorporación de un grupo anilino disustituido en la posición 9 del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Al ser estos compuestos análogos a las 9-anilinoacridinas, resultó interesante evaluar qué otras similitudes de la familia de estas moléculas pueden incluirse en el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina para la obtención de compuestos con actividad citotóxica. Previamente se reportó²⁹ la síntesis de un derivado de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina, el cual incluye el mismo patrón de sustitución en el grupo anilino que el AHMA. Esto derivó en un compuesto con actividad citotóxica moderada. Los datos de dicho estudio se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Actividad citotóxica de análogo al AHMA sintetizado por Rodríguez-Loaíza et al. y m-AMSA como referencia.²⁹



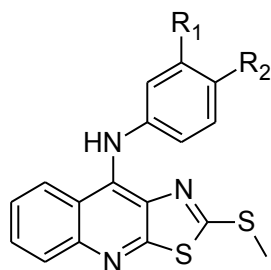
Compuesto	CI ₅₀ (μM)							
	MCF-7	HeLa	Calo	C-33	SW-480	SW-620	CHO	K-562
Análogo AHMA	138.5	>200	106.4	>200	>200	183.39	111.4	143.4
m-AMSA	4.1	9.5	18.3	8.8	27.7	16.7	9.3	19.9

3. Planteamiento del problema.



Posteriormentese reportó^{30, 18, 26} la síntesis y evaluación citotóxica de numerosos derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina que incluyen la presencia de sustituyentes que difieren en su naturaleza electrónica en posiciones meta y para del anillo de anilino. Los resultados de este estudio se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Concentración inhibitoria 50 (CI₅₀, μM) de diversos derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina.^{18, 26, 30}



A	R ₁ :	H	R ₂ :	H
B	R ₁ :	Cl	R ₂ :	H
C	R ₁ :	CH ₃	R ₂ :	H
D	R ₁ :	OCH ₃	R ₂ :	H
E	R ₁ :	CN	R ₂ :	H
F	R ₁ :	H	R ₂ :	Cl
G	R ₁ :	H	R ₂ :	CH ₃
H	R ₁ :	H	R ₂ :	OCH ₃
I	R ₁ :	H	R ₂ :	CN

Compuesto	CI ₅₀ (μM)			
	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
A	>80	>80	>80	>80
B	69.37	>80	>80	80.26
C	>80	>80	>80	>80
D	25.34	66.65	26.58	22.17
E	7.75	28.68	43.75	8.01
F	>80	>80	>80	79.45
G	>80	>80	>80	>80
H	>80	>80	>80	77.2
I	>80	>80	>80	>80
m-AMSA	9.5	27.7	16.7	19.9

Se concluyó que la presencia de sustituyentes principalmente electroattractores en la posición meta del anillo de anilino favorece sensiblemente la actividad citotóxica. Como se puede apreciar, sólo se estudió la monosustitución en el anillo de anilina.

Por otra parte, en el grupo de las 9-anilinoacridinas se ha observado que varias de las sustancias más activas del mismo, presentan en el anillo de anilina un patrón de disustitución. Tal es el caso de m-AMSA y de AHMA, el primero se utiliza en la clínica mientras que el segundo está en



fase avanzada de desarrollo. Con base en lo anterior, resulta interesante investigar cual será el efecto sobre la actividad citotóxica de este factor estructural en las tiazoloquinolinas. Para lo cual en el presente trabajo se planteó la síntesis y evaluación citotóxica *in vitro* de nuevos derivados de tiazoloquinolinas que presenten un grupo anilinosustituido (cloro, nitrilo, metilo y metoxilo) y el patrón de sustitución en relación orto o meta.

3.2. Incorporación de un grupo *N,N*-dimetilaminoalquilamino en la posición 2 del núcleo de 9-anilintiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Se ha estudiado ampliamente^{18, 20, 22, 26} la influencia de diversos sustituyentes en la posición 2 del núcleo tricíclico (**Figura 14**) sobre la citotoxicidad, especialmente aquellos que contienen grupos amino con cadenas alifáticas.

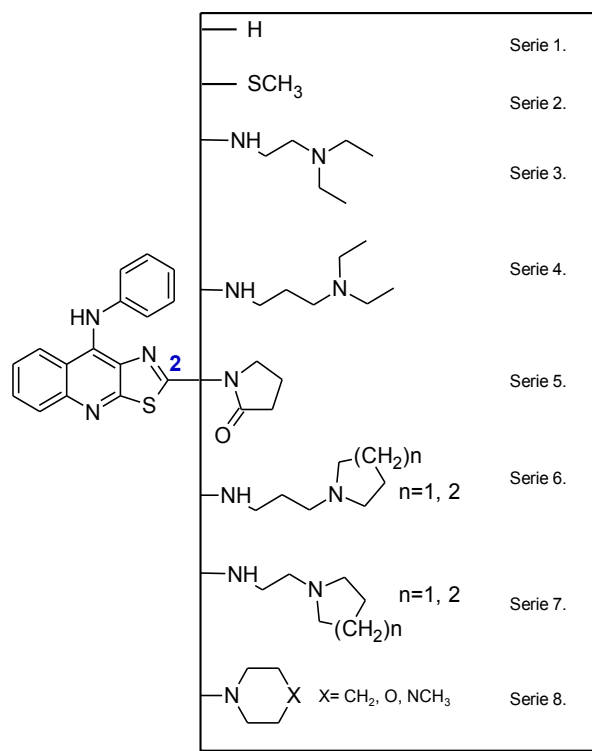


Figura 14. Sustituyentes explorados en la posición 2 del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

De las series evaluadas, las más activas han sido aquellas que incluyen en su estructura un grupo *N,N*-dietilaminoalquilamino (Series 3 y 4). Además, es necesario mantener la basicidad en el nitrógeno de la parte terminal de la cadena, dado que, si el par de electrones libres no se encuentra disponible (como es el caso de los derivados con una amida, Serie 5), se pierde la actividad.



También, se determinó que el anclaje de la cadena alifática a un sistema cíclico disminuye sensiblemente la citotoxicidad (Serie 8), por lo cual es necesario mantener la flexibilidad en la cadena. Otro hallazgo es que el anclaje únicamente del nitrógeno terminal de la cadena a un anillo no disminuye sensiblemente la citotoxicidad, sin embargo ésta es mejor cuando el nitrógeno posee una cadena alifática sin restricciones conformacionales (Series 6 y 7).

Una hipótesis propuesta por Loza-Mejía y col.¹⁸ para explicar un posible mecanismo de acción para este tipo de compuestos es que el nitrógeno, al tener su par de electrones disponible, a pH fisiológico se encontrará en su forma protonada y podrá establecer interacciones de tipo electrostáticas con los grupos fosfato del ADN (**Figura 15**).

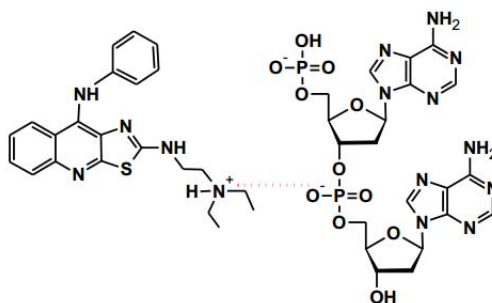


Figura 15. Propuesta de interacción electrostática entre el grupo amino de una 2-[2-(*N,N*-dietilamino)etilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina en su forma protonada y los grupos fosfato del ADN.

Para la elaboración de compuestos alternativos que sigan conservando el mecanismo propuesto en la hipótesis citada en el párrafo anterior e ilustrada en la **Figura 15**, se debe poseer como requisito estructural un nitrógeno con el par de electrones disponible para poder establecer una interacción de tipo electrostático. Este caso, un amonio cuaternario no es una opción viable, puesto que a cualquier pH siempre se encontrará cargado y la absorción del compuesto disminuirá de manera considerable. Por otra parte, si el nitrógeno que va a establecer la interacción electrostática tuviera un sustituyente dimetilo en lugar de un dietilo, en principio, podría establecer una mejor interacción electrostática, debido a que el impedimento estérico de los sustituyentes es menor. Por lo tanto, se planteó la síntesis y evaluación de la actividad citotóxica *in vitro* de nuevos derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina que cuenten con un sustituyente *N,N*-dimetilaminoalquilamino en la posición 2.



4. Hipótesis.

- La presencia tanto de un grupo anilino disustituido en la posición 9 del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina como de sustituyentes *N,N*-dimetilaminoalquilamino en la posición 2 originará compuestos con actividad citotóxica *in vitro* en las líneas celulares HeLa, SW-480, SW-620 y K-562.



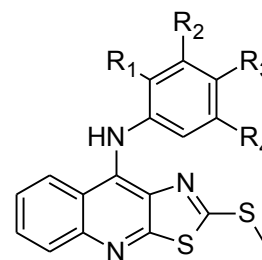
5.1. Objetivo general.

- Determinar la influencia sobre la actividad citotóxica tanto de un grupo anilino disustituido con los grupos funcionales metilo, metoxilo y nitrilo y un átomo de cloro, en relación orto, meta o para de derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina, como de la incorporación de un sustituyente *N,N*-dimetilaminoalquilamino a derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina.

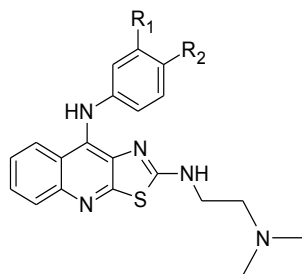
5.2. Objetivos particulares.

- Sintetizar los siguientes derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina:

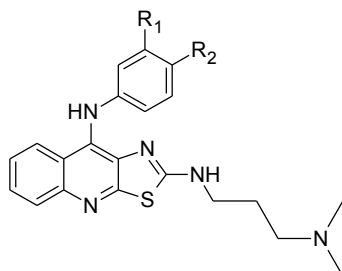
IVa.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVb.	R ₁ = CH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVc.	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVd.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVe.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = CN	R ₄ = H
IVf.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVg.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVh.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = H	R ₄ = Cl
IVi.	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVj.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = H	R ₄ = CH ₃



- Sintetizar los siguientes derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina que incluyan en su estructura un grupo *N,N*-dimetilaminoetilamino y un grupo *N,N*-dimetilaminopropilamino:



VIIIa.	R ₁ = H	R ₂ = H
VIIIb.	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H
VIIIc.	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃
VIIId.	R ₁ = Cl	R ₂ = H
VIIIe.	R ₁ = H	R ₂ = Cl



IXa.	R ₁ = H	R ₂ = H
IXb.	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H
IXc.	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃
IXd.	R ₁ = Cl	R ₂ = H
IXe.	R ₁ = H	R ₂ = Cl



- Determinar la actividad citotóxica *in vitro* de los nuevos compuestos en un panel de cuatro líneas celulares tumorales humanas (HeLa, SW-480, SW-620, K-562) mediante el método MTT.
- Obtener valores de propiedades electrónicas mediante modelado molecular, en particular, mediante el método semipírico AM1 a partir de los confórmeros de menor energía y determinar una relación cualitativa estructura-actividad biológica para este tipo de compuestos.



6.1. Reactivos y equipos.

Las materias primas utilizadas para la síntesis tanto de intermediarios como de productos finales fueron adquiridas comercialmente a través de Sigma-Aldrich® en grado reactivo.

Para la evaporación y recuperación a presión reducida de los disolventes, se utilizó un rotavapor marca IKA modelo HB10 Basic y se utilizó una bomba de vacío marca FECISA, modelo FE-1405, con capacidad máxima de 0.1 mm Hg.

Para la determinación de puntos de fusión, se empleó un aparato de Fisher-Johns. Los puntos de fusión determinados no se encuentran corregidos.

Tanto los espectros de RMN ^1H 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 fueron realizados en un aparato Varian modelo 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. Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano (TMS) y como disolvente dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$). Los desplazamientos químicos se encuentran reportados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento se encuentran reportadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se expresa de la siguiente manera:

- s: señal simple
- s.a.: señal amplia
- c: señal cuádruple.
- d: señal doble.
- dd: señal doble de doble.
- ddd: señal doble de doble de doble.
- t: señal triple.
- q: señal quíntuple.
- m: señal múltiple.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se realizaron en un equipo FTIR modelo Nicolet FT5SX mediante reflectancia total atenuada (ATR). Las unidades se reportaron en cm^{-1} .

Los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro JEOL Sx102 empleando como matriz alcohol 3-nitrobencílico. La técnica de ionización empleada fue bombardeo por átomos rápidos (FAB, Fast Atom Bombardment). El ión molecular es indicado por medio del símbolo M^+ , junto con su respectiva abundancia relativa. La nomenclatura de la relación



masa/carga es indicada como m/z. Los picos correspondientes a la matriz no fueron considerados para designar al pico base del espectro.

6.2. Análisis cromatográfico.

Todos los compuestos obtenidos en este trabajo fueron analizados mediante cromatografía en capa fina empleando placas de vidrio, las cuales se encontraban recubiertas a un espesor de 0.2 mm por gel de sílice con un indicador fluorescente a 254 nm. Estas placas fueron adquiridas en grado comercial. El revelado de las placas se realizó mediante una lámpara de luz UV a longitudes de onda de 254 nm y 365 nm y/o mediante exposición a vapores de yodo. Como fase móvil se emplearon los siguientes sistemas de elución (**Tabla 4**):

Tabla 4. Sistemas de fase móvil empleados para el análisis de cromatografía en capa fina.

Sistema	Mezcla de disolventes	Proporción
I	Hexano/Acetato de etilo	8:2
II	Hexano/Acetato de etilo	1:1
III	Cloroformo/Metanol	8:2

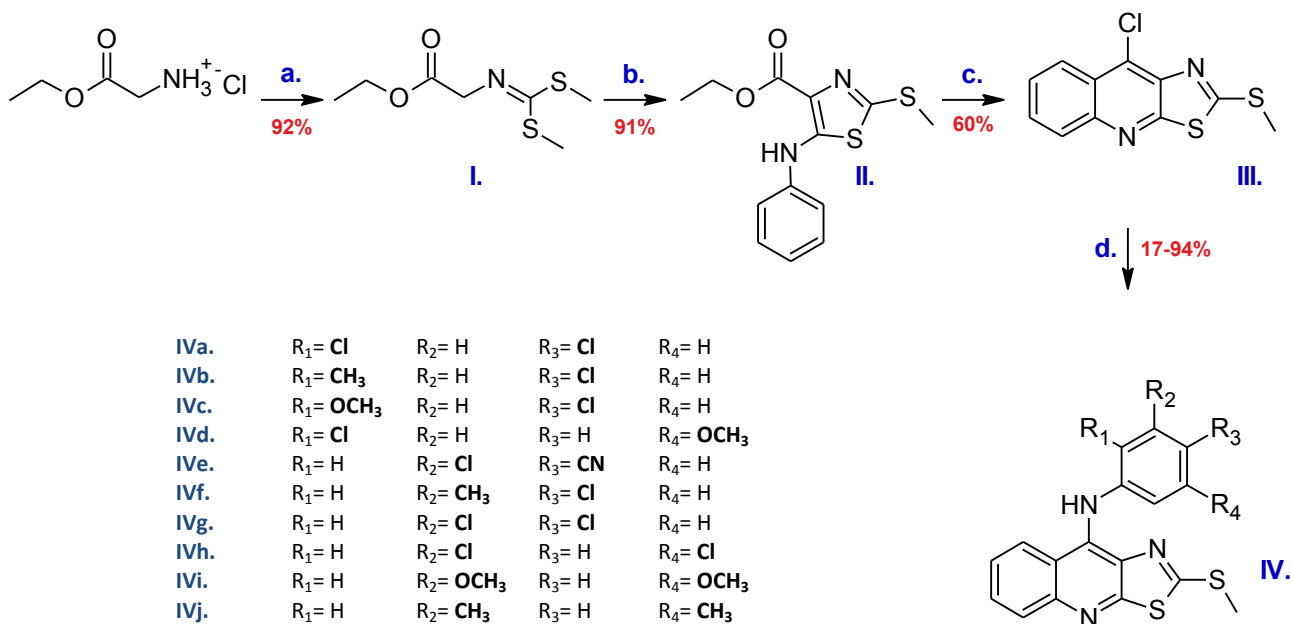
La purificación de algunos compuestos se realizó mediante cromatografía en capa fina preparativa, tanto en fase normal como en fase reversa. En el caso de la purificación en fase reversa, se emplearon placas de vidrio de 20 cm de longitud por 20 cm de ancho, recubiertas a un espesor de 1 mm por gel de sílice RP-18 con un indicador fluorescente a 254 nm. En el caso de la purificación en fase normal, se emplearon placas de 20 cm de longitud por 20 cm de ancho, recubiertas a un espesor de 1 mm por gel de sílice con un indicador fluorescente a 254 nm, marca Merck en ambos casos.



6.3. Descripción de la síntesis.

6.3.1. Síntesis de derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina.

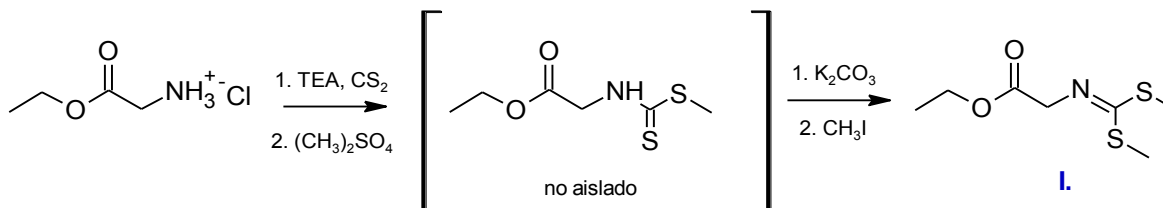
Los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina se prepararon conforme se indica en el **Esquema 1**:



Esquema1.(a.) 1.-TEA, (CH₃)₂SO₄, CH₃I 2.- K₂CO₃, CH₃I, 40 °C. **(b.)** *t*-BuOK, PhNCS, -75 °C **(c.)** POCl₃, APP, 120 °C. **(d.)** H₂N-C₆H-R₁-R₂-R₃-R₄, BuOH, 110 °C.

Nota: Los compuestos I, II y III ya se han reportado previamente y se sintetizaron como intermediarios para los compuestos finales.

6.3.1.1. *N*-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I).



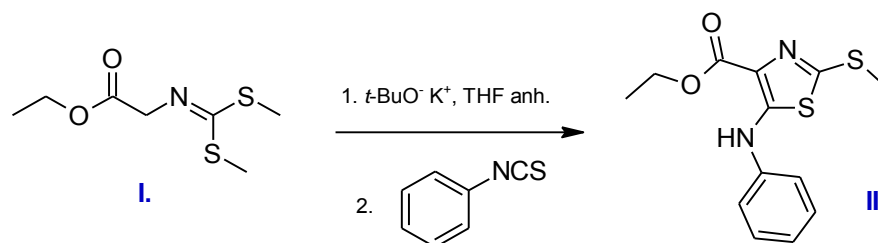
En un matraz de tres bocas, acondicionado con termómetro, refrigerante y embudo de adición, se mezclaron 200 mL de cloroformo con 50 g (0.361 mol) de clorhidrato de glicinato de etilo. La suspensión se agitó vigorosamente hasta disolución total por medio de agitación mecánica. Posteriormente, se adicionaron 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 fue calentada a 40 °C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 34 mL (0.353 mol) de sulfato de dimetilo a la mezcla de reacción. El sistema se mantuvo bajo agitación y calentamiento durante una hora más y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con agua destilada. Se seleccionó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un líquido viscoso color amarillo.

El líquido que se obtuvo fue diluido en 300 mL de acetona y colocado en un matraz de tres bocas acondicionado de la forma que se indicó previamente. A esta mezcla fue añadida, por goteo, una solución de 48 g de carbonato de potasio en 38 mL de agua. Posteriormente, se añadieron 22 mL (0.353 mol) de yoduro de metilo y la mezcla se calentó a 40 °C durante 3 horas. Pasado este tiempo, se retiró la mezcla de reacción del sistema de calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente, manteniendo la agitación durante 18 horas posteriores al enfriamiento. Transcurrido este tiempo, se concentró la mezcla a presión reducida, obteniendo nuevamente un líquido viscoso color ámbar de consistencia oleosa. Dicho líquido se purificó por destilación a presión reducida y se colectó la fracción que destiló entre 145-160 °C. Se obtuvieron 68 g (0.328 mol) (90.9%) de un aceite incoloro, el cual se torna amarillo por la exposición a la luz, con un R_f de 0.55 (Sistema I, **Tabla 4**).

6.3.1.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II).

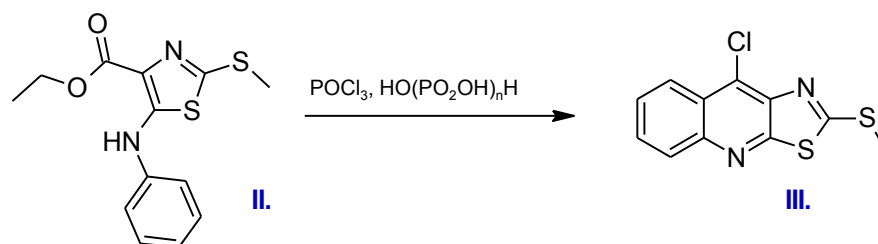


En un matraz de tres bocas Ace tipo europeo, acondicionado con un termómetro para bajas temperaturas, condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6.34 g (56.6 mmol) de *tert*-butóxido de potasio con 200 mL de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión formada se enfrió a -75 °C mediante un baño de hielo seco-acetona. A continuación, se transfirió una disolución de 8.0 g del compuesto I (38.64 mmol) en 25 mL de tetrahidrofurano anhidro, por goteo y mediante



una cánula. Al concluir la adición, se dejó agitar durante 90 minutos la solución resultante, manteniendo la temperatura a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se añadió una disolución de 4.8 mL de fenilisotiocianato (38.64 mmol) en 15 mL de THF anhidro, por goteo y mediante una cánula, monitoreando que la temperatura se mantuviera en $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. La agitación se mantuvo durante 50 minutos más y se retiró el sistema del enfriamiento. Al acercarse la temperatura a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se formó un precipitado amarillo. La suspensión formada se dejó bajo agitación magnética durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la suspensión lentamente se vertió lentamente en 1600 mL de agua con agitación constante, formándose un precipitado blanco, el cual se separó y se secó por filtración al vacío. El crudo se recrystalizó en etanol, obteniendo un sólido cristalino blanco, el cual se separó y se secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 10.5 g (36 mmol, 93.3%) del compuesto II, con un punto de fusión de $160\text{ }^{\circ}\text{C}$, y un R_f de 0.64 (Sistema I, **Tabla 4**).

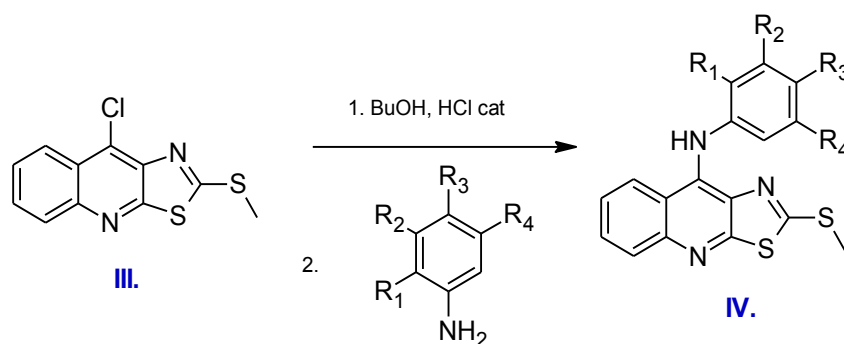
6.3.1.3. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (III).



En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante y trampa de humedad, se adicionaron 710 mg de ácido polifosfórico (APP), 2.94 g (10 mmol) del compuesto II, y 3 mL (11.7 mmol) de oxiclورو de fósforo. Se calentó la mezcla de reacción hasta una temperatura de $120\text{-}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo a esa temperatura y bajo agitación magnética durante cuatro horas. Transcurrido este tiempo, se añadieron 10 mL de etanol frío a la mezcla de reacción, formándose un precipitado color amarillo oscuro. La suspensión se vertió sobre 100 mL de agua y se neutralizó empleando una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó al precipitado amarillento de la suspensión por medio de filtración a presión reducida y se secó por succión. El sólido obtenido fue suspendido en metanol, calentado ligeramente durante un período de 5 minutos, y filtrado para obtener 1.6 g (6 mmol, 60%) del compuesto III, con un punto de fusión de $184\text{-}186\text{ }^{\circ}\text{C}$ y un R_f de 0.72 (Sistema I, **Tabla 4**).



6.3.1.4. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (IVa-IVj).



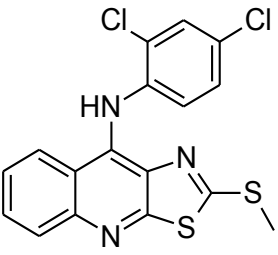
IVa.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVb.	R ₁ = CH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVc.	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVd.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVe.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = CN	R ₄ = H
IVf.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVg.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVh.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = H	R ₄ = Cl
IVi.	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVj.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = H	R ₄ = CH ₃

En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante, se suspendieron 533 mg (2 mmol) del compuesto III en 8 mL de butanol. Posteriormente, se añadieron 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y se agitó la mezcla por 10 minutos. A continuación se añadieron 4 mmol de la anilina con el patrón de sustitución deseado y se calentó la mezcla de reacción a una temperatura de 110 °C, la cual se mantuvo durante un período de ocho horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se colectó el sólido por filtración a presión reducida. El sólido colectado se suspendió en 15 mL de agua y se ajustó el pH a 8 utilizando una solución de carbonato de sodio al 10%. El sólido obtenido se colectó al vacío y se secó por succión. A menos que se indique lo contrario, la mayoría de los compuestos preparados por esta técnica se obtuvieron puros al filtrar la mezcla de reacción.

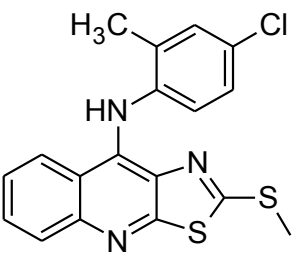


6.3.1.4.1. 9-[(2,4-diclorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa).

Este compuesto fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa en fase normal, utilizando como fase móvil un sistema de Hexano/Acetato de etilo 9:1.

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	391.
	Punto de fusión (°C):	183.
	Rendimiento:	160 mg (20.4%).
	R_f:	0.63 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3555, 1300 (Ar-NH-R); 3059, 2925, 1716, 1456, 1551, 862, 804, 701 (aromáticos); 753 (-C-Cl) (Espectro 1).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.25 (s, 3H) S-CH ₃ ; 7.46 (m, 2H) H-3', H-6'; 7.63 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.73 (dd, <i>J</i> = 1.8, 0.9 Hz, 1H) H-5'; 7.82 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.57 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.83 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 25).		
E.M. (FAB, m/z): 392 (MH ⁺ , 20%), 394 (MH ⁺ +2, 12%) (Espectro 49).		

6.3.1.4.2. 9-[(4-cloro-2-metilfenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVb).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	371.
	Punto de fusión (°C):	170.
	Rendimiento:	125 mg (16.8%).
	R_f:	0.44 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3370 (Ar-NH-R); 3016, 1572, 1494 (aromáticos); 2923 (Ar-CH ₃); 757 (-C-Cl) (Espectro 2).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.15 (s, 3H) Ar-CH ₃ ; 2.23 (s, 3H) S-CH ₃ ; 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) H-6'; 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H) H-5'; 7.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H) H-3'; 7.62 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.84 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H) H-6; 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz, 1H) H-5; 8.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H) H-8; 9.82 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 26).		
E.M. (FAB, m/z): 372 (MH ⁺ , 100%), 374 (MH ⁺ +2, 43%) (Espectro 50).		



6.3.1.4.3. 9-[(4-cloro-2-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (IVc).

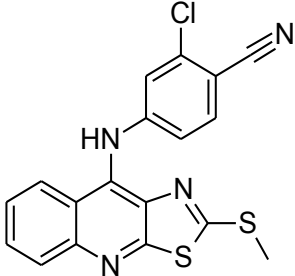
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color verde.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ OS ₂
	Peso Molecular (uma):	387.
	Punto de fusión (°C):	190.
	Rendimiento:	378.2 mg (48.7 %).
	R_f:	0.42 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3428 (Ar-NH-R); 3059, 3012, 1726, 1525, 1459 (aromáticos); 1221 (O-CH ₃); 1285 (C-S); 747 (-C-Cl) (Espectro 3).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.28 (s, 3H) S-CH ₃ ; 3.64 (s, 3H) O-CH ₃ ; 7.08 (dd, J= 8.3, 2.2 Hz, 1H) H-5'; 7.22 (d, J= 2.3 Hz, 1H) H-3'; 7.37 (d, J= 8.3 Hz, 1H) H-6'; 7.69 (ddd, J= 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.93 (ddd, J= 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H) H-6; 7.99 (dd, J= 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.74 (d, J= 8.2 Hz, 1H) H-8; 10.50 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 27).		
E.M. (FAB, m/z): 388 (MH ⁺ , 100%), 390 (MH ⁺ +2, 42%) (Espectro 51).		

6.3.1.4.4. 9-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (IVd).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color verde.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ OS ₂
	Peso Molecular (uma):	387.
	Punto de fusión (°C):	172.
	Rendimiento:	289.7 mg (37.3%).
	R_f:	0.56 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3357 (Ar-NH-R); 3061, 2995, 2957, 2845, 1715, 1591, 1525, 1455, 1426 (aromáticos); 1208 (O-CH ₃); 1301 (C-S); 755 (-C-Cl) (Espectro 4).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.24 (s, 3H) S-CH ₃ ; 3.77 (s, 3H) O-CH ₃ ; 6.96 (dd, J= 8.9, 3.0 Hz, 1H) H-4'; 7.13 (d, J= 3.0 Hz, 1H) H-6'; 7.49 (d, J= 8.9 Hz, 1H) H-3'; 7.70 (ddd, J= 8.4, 6.6, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.93 (ddd, J= 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H) H-6; 8.00 (dd, J= 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.71 (d, J= 8.5 Hz, 1H) H-8; 10.51 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 28).		
E.M. (FAB, m/z): 388 (MH ⁺ , 57%), 390 (MH ⁺ +2, 25%) (Espectro 52).		

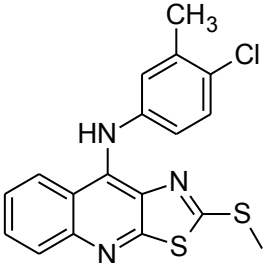


6.3.1.4.5. 9-[(4-ciano-3-clorofenil)amino]-2-(metiltio)thiazolo[5,4-b]quinolina (IVe).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo claro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₄ S ₂
	Peso Molecular (uma):	382.
	Punto de fusión (°C):	227.
	Rendimiento:	619 mg (80.8%).
	R_f:	0.2 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3318 (Ar-NH-R); 3065, 2996, 1715, 1569, 1447 (aromáticos); 1245 (C-S); 752 (C-Cl) (Espectro 5).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.58 (s, 3H) S-CH ₃ ; 7.01 (dd, J= 8.7, 2.2 Hz, 1H) H-6'; 7.18 (d, J= 2.2 Hz, 1H) H-2'; 7.65 (ddd, J= 8.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.74 (d, J= 8.6 Hz, 1H) H-5'; 7.81 (ddd, J= 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H) H-6; 8.03 (d, J= 8.4, 1H) H-5; 8.30 (d, J= 8.5 Hz, 1H) H-8; 10.04 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 29).		
E.M. (FAB, m/z): 383 (MH ⁺ , 47%), 385 (MH ⁺ +2, 19%) (Espectro 53).		

6.3.1.4.6. 9-[(4-cloro-3-metilfenil)amino]-2-(metiltio)thiazolo[5,4-b]quinolina (IVf).

Este compuesto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa en fase reversa, utilizando como fase móvil un sistema de Hexano/Acetato de etilo 9:1.

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	371.
	Punto de fusión (°C):	182.
	Rendimiento:	512.1 mg (68.9%).
	R_f:	0.43 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3363 (Ar-NH-R); 3038, 2982, 1740, 1593, 1419 (aromáticos); 1298 (C-S); 761 (C-Cl) (Espectro 6).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.28 (s, 1H) Ar-CH ₃ ; 2.46 (s, 3H) S-CH ₃ ; 6.91 (dd, J= 8.5, 2.7 Hz, 1H) H-6'; 7.07 (d, J= 2.6 Hz, 1H) H-2'; 7.28 (d, J= 8.6 Hz, 1H) H-5'; 7.53 (ddd, J= 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.73 (ddd, J= 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.93 (dd, J= 8.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H) H-5; 8.34 (dd, J= 8.7, 1.5, 0.6 Hz, 1H) H-8; 9.32 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 30).		
E.M. (FAB, m/z): 372 (MH ⁺ , 51%), 374 (MH ⁺ +2, 22%) (Espectro 54).		



6.3.1.4.7. 9-[(3,4-diclorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVg).

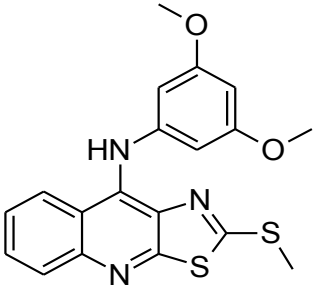
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	391.
	Punto de fusión (°C):	180.
	Rendimiento:	511.1 mg (65.1%).
	R_f:	0.39 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3366 (Ar-NH-R); 3066, 2989, 1727, 1525, 1439 (aromáticos); 1300 (C-S); 761 (-C-Cl) (Espectro 7).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.47 (s, 3H) S-CH ₃ ; 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H) H-6'; 7.38 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H) H-2'; 7.54 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H) H-5'; 7.64 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.83 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.46 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.93 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 31).		
E.M. (FAB, m/z): 392 (MH ⁺ , 30%), 394 (MH ⁺ +2, 21%) (Espectro 55).		

6.3.1.4.8. 9-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVh).

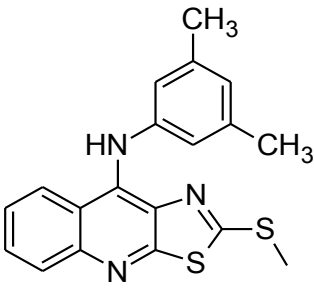
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	391.
	Punto de fusión (°C):	180.
	Rendimiento:	394.2 mg (44.5%).
	R_f:	0.45 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3339 (Ar-NH-R); 3070, 2929, 1721, 1587, 1448 (aromáticos); 1301 (C-S); 757 (-C-Cl) (Espectro 8).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.50 (s, 3H) S-CH ₃ ; 7.19 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.23 (d, <i>J</i> = 1.8, 1.8 Hz 1H) H-4'; 7.66 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.86 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.3, 0.8 Hz, 1H) H-5; 8.50 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-8; 10.17 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 32).		
E.M. (FAB, m/z): 392 (MH ⁺ , 30%), 394 (MH ⁺ +2, 21%)(Espectro 56).		



6.3.1.4.9. 9-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-(metiltio)thiazolo[5,4-b]quinolina (IVi).

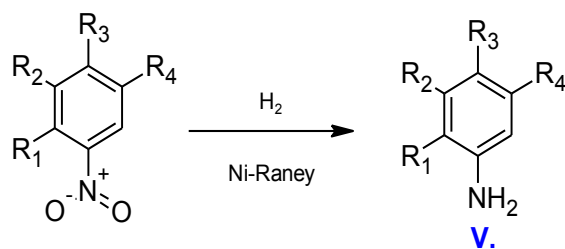
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo.
	Fórmula Molecular:	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂
	Peso Molecular (uma):	383.
	Punto de fusión (°C):	170.
	Rendimiento:	345.1 mg (44.5%).
	R_f:	0.28 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3356 (Ar-NH-R); 3054, 2968, 1733, 1589, 1410 (aromáticos); 1148 (O-CH ₃); 1306 (C-S); 761 (C-Cl) (Espectro 9).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.42 (s, 3H) S-CH ₃ ; 3.71 (s, 6H) 2 X OCH ₃ ; 6.39 (dd, J= 2.2 Hz, 1H) H-4'; 6.50 (d, J= 2.2 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.66 (ddd, J= 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.92 (ddd, J= 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H) H-6; 8.00 (dd, J= 8.4, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.61 (dd, J= 8.7, 1.2 Hz, 1H) H-8; 10.56 (s, 1H) -NH-Ar-(Espectro 33).		
E.M. (FAB, m/z): 384 (MH ⁺ , 100%), 385 (MH ⁺ +1, 29%) (Espectro 57).		

6.3.1.4.10. 9-[(3,5-dimetilfenil)amino]-2-(metiltio)thiazolo[5,4-b]quinolina (IVj).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo.
	Fórmula Molecular:	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂
	Peso Molecular (uma):	351.
	Punto de fusión (°C):	173.
	Rendimiento:	210.3 mg (29.8 %).
	R_f:	0.5 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3187 (Ar-NH-R); 3004, 2959, 1916, 1552, 1453 (aromáticos); 1347 (C-S); 750 (-C-Cl) (Espectro 10).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.28 (s, 6H) 2 X Ar-CH ₃ ; 2.34 (s, 3H) S-CH ₃ ; 6.89 (s.a., 1H) H-4'; 6.93 (m, 2H) H-2', H-6'; 7.64 (ddd, J= 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.91 (ddd, J= 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H) H-6; 7.98 (dd, J= 8.7, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.61 (d, J= 8.5, 1H) H-8; 10.49 (s, 1H) -NH-Ar-(Espectro 34).		
E.M. (FAB, m/z): 352 (MH ⁺ , 100%), 353 (MH ⁺ +1, 25%) (Espectro 58).		



6.3.1.5. Método general para la obtención de anilinas disustituidas (Va-Vd).



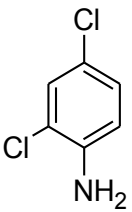
Va.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
Vb.	R ₁ = CH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
Vc.	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
Vd.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃

Para la obtención de los compuestos **IVa-IVj** se tuvieron que preparar las anilinas correspondientes debido a su falta de disponibilidad comercial, lo cual se realizó a partir de sus precursores comerciales.

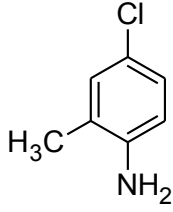
En una botella de hidrogenación de 500 mL se suspendieron 900 mg de catalizador Ni-Raney y 3.0 g del nitrobenzeno disustituido, previamente disuelto en 70 mL de etanol. A continuación se adaptó la botella al equipo de hidrogenación y se le adaptó un sistema de calentamiento. Se eliminó el aire presente en la botella por medio de 3 ciclos de lavado con hidrógeno (30 psi). Posteriormente, se cargó el sistema con hidrógeno hasta llegar a una presión de 60 psi y se dejó en agitación a una temperatura aproximada de 40 °C hasta que dejó de observarse el consumo de hidrógeno. El hidrógeno remanente en el sistema se purgó mediante la línea de vacío. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción sobre celita, con la finalidad de eliminar el catalizador, obteniendo un líquido que dependiendo de la materia prima empleada podía ser amarillo claro u oscuro. Se eliminó el etanol por destilación a presión reducida, obteniendo de esta forma el producto de reacción deseado. Estos compuestos fueron caracterizados por medio de espectroscopia IR y sus constantes físicas.



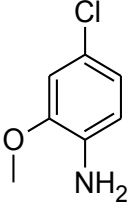
6.3.1.5.1. 2,4-dicloroanilina (Va).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Líquido café oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₆ H ₅ Cl ₂ N
	Peso Molecular (uma):	162.01.
	Rendimiento:	2.5113 g (99.3%).
	R_f:	0.54 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3418, 3320, 809 (Ar-NH ₂); 3237, 3190, 2957, 2926, 1870, 1728, 1619, 1428 (aromáticos) (Espectro 21).		

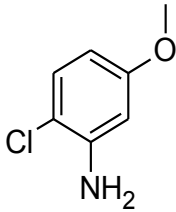
6.3.1.5.2. 4-cloro-2-metilanilina (Vb).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Líquido café oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₇ H ₈ ClN
	Peso Molecular (uma):	141.6.
	Rendimiento:	2.4496 g (98.9%).
	R_f:	0.35 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3461, 3370, 809 (Ar-NH ₂); 3024, 2973, 2933, 2894, 1858, 1740, 1621, 1491 (aromáticos); 2973, 2933, 2894 (C-H) (Espectro 22).		

6.3.1.5.3. 4-cloro-2-metoxianilina (Vc).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Líquido verde oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₆ H ₅ Cl ₂ N
	Peso Molecular (uma):	162.01.
	Rendimiento:	2.4902 g (98.8%).
	R_f:	0.53 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3435, 3305, 809 (Ar-NH ₂); 3186, 3017, 2962, 2931, 2909, 2836, 1841, 1730, 1614, 1585, 1462, 1441 (aromáticos); 1226 (O-CH ₃) (Espectro 23).		

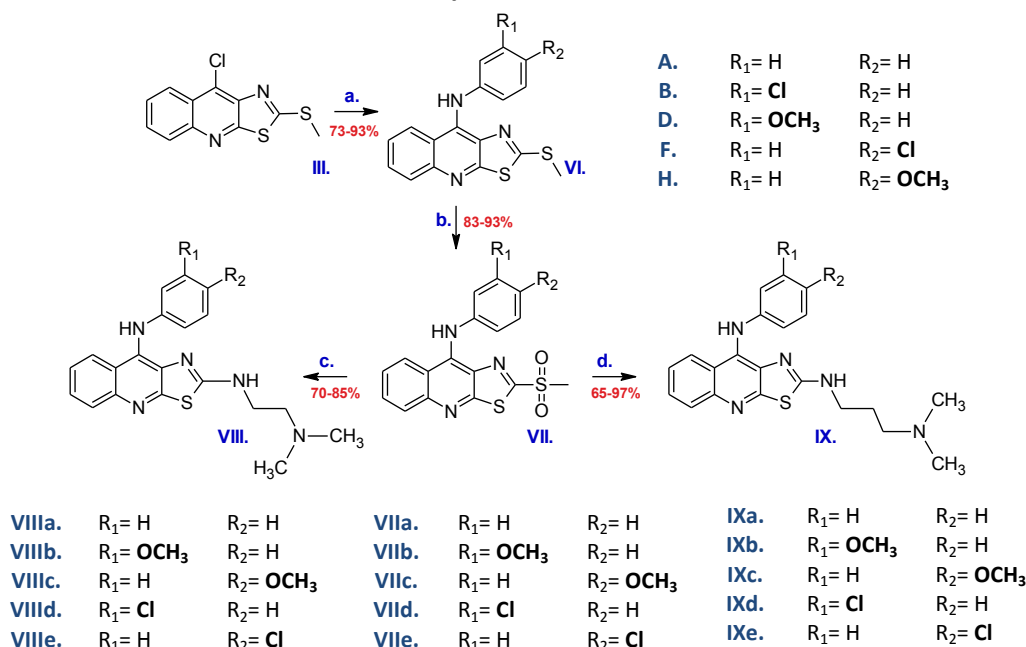
**6.3.1.5.4. 2-cloro-4-metoxianilina (Vd).**

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Líquido café oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₆ H ₅ Cl ₂ N
	Peso Molecular (uma):	162.01.
	Rendimiento:	2.5051 g (99.3%).
	R_f:	0.53 (Hex/AcOEt 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3470, 3374, 826 (Ar-NH ₂); 3002, 2959, 2938, 2911, 2835, 1847, 1613, 1493, 1463, 1448 (aromáticos); 1205 (O-CH ₃) (Espectro 24).		



6.3.2. Síntesis de derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe) y 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina (IXa-IXe).

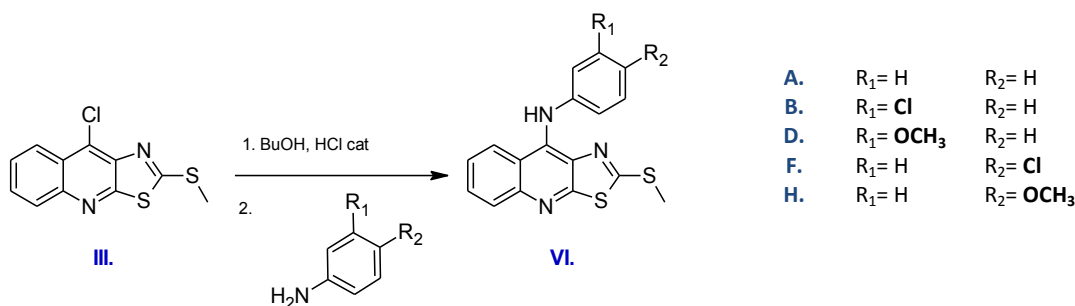
Los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina y 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina fueron sintetizados a partir del compuesto III, conforme se indica en el Esquema 2:



Esquema 2. (a.) H₂N-C₆H₄-R₁-R₂, BuOH, 110 °C. (b.) H₂O₂, AcOH, Na₂WO₄, T. amb. (c.) NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, DMF, T. amb. (d.) NH(CH₂)₃N(CH₃)₂, DMF, T. amb.

Nota: La preparación de los compuestos III, A, B, D, F, H y VIIa-VIIe ya ha sido reportada previamente¹⁸ y se sintetizaron como intermediarios para los compuestos finales.

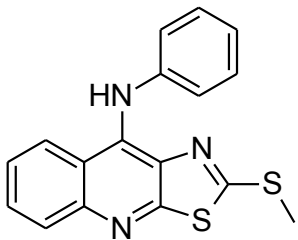
6.3.2.1. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2(metiltio)tiазolo[5,4-*b*]quinolina (A, B, D, F, H).



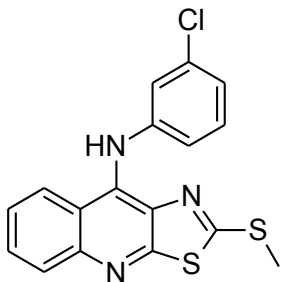
El procedimiento de síntesis se llevó a cabo de la misma forma como es descrito en el apartado 6.3.1.4.



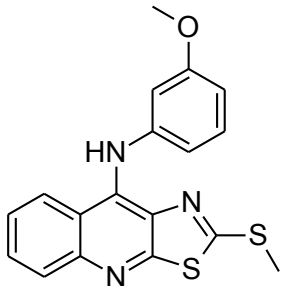
6.3.2.1.1. 9-anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (A).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo claro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	323.44.
	Punto de fusión (°C):	215.
	Rendimiento:	583.8 mg (90.3%).
	R_f:	0.59 (Hex/AcOEt 8:2).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 28.		

6.3.2.1.2. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (B).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo claro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	357.88.
	Punto de fusión (°C):	187.
	Rendimiento:	669.9 mg (93.6%).
	R_f:	0.5 (Hex/AcOEt 8:2).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 28.		

6.3.2.1.3. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (D).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS ₂
	Peso Molecular (uma):	353.46.
	Punto de fusión (°C):	133.
	Rendimiento:	614.5 mg (86.3%).
	R_f:	0.53 (Hex/AcOEt 8:2).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 28.		



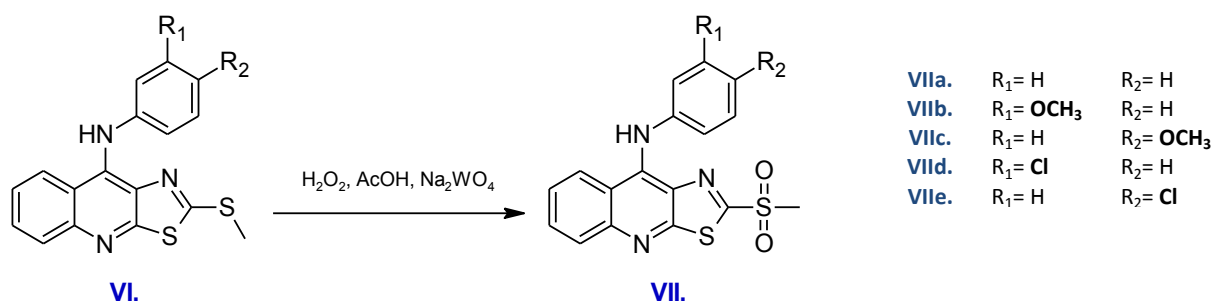
6.3.2.1.4. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (F).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	357.88.
	Punto de fusión (°C):	185.
	Rendimiento:	655.6 mg (90.6%).
	<i>R_f</i> :	0.47 (Hex/AcOEt 8:2).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 28.		

6.3.2.1.5. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (H).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo mostaza.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS ₂
	Peso Molecular (uma):	353.46.
	Punto de fusión (°C):	190.
	Rendimiento:	518.6 mg (73.4%).
	<i>R_f</i> :	0.49 (Hex/AcOEt 8:2).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 28.		

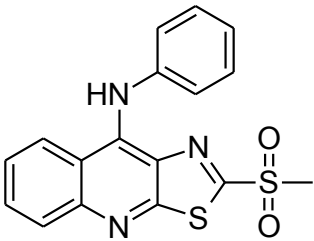
6.3.2.2. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIa-VIle).



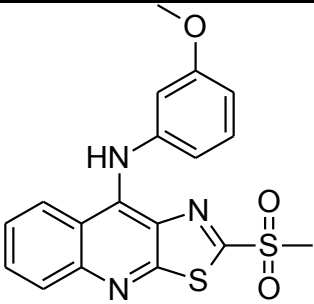


En un matraz de fondo redondo de una boca se suspendieron 2 mmol del compuesto **VI** (**Vla-VIe**) con el patrón de sustitución deseado en 5 mL de ácido acético glacial. A continuación se añadieron 20 mg de tungstato de sodio dihidratado y se agitó la mezcla por un período de 10 min. Posteriormente se añadieron, por goteo, 3 mL de peróxido de hidrógeno al 30% y se mantuvo la reacción bajo agitación magnética a temperatura ambiente. Se monitoreó el avance de la reacción mediante análisis por CCF analítica. Una vez que se observó que la materia prima se había consumido por completo, se vertió la suspensión resultante sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo con agitación constante. El precipitado se separó por filtración al vacío y se secó por succión.

6.3.2.2.1. 9-anilino-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-b]quinolina (VIIa).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo claro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂
	Peso Molecular (uma):	355.44.
	Punto de fusión (°C):	222.
	Rendimiento:	534.4 mg (88.4%).
	R_f:	0.53 (Hex/AcOEt 1:1).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 28.		

6.3.2.2.2. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-b]quinolina (VIIb).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	385.46.
	Punto de fusión (°C):	216.
	Rendimiento:	657.2 mg (94.7 %).
	R_f:	0.43 (Hex/AcOEt 1:1).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 18.		



6.3.2.2.3. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIc).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂
	Peso Molecular (uma):	385.46.
	Punto de fusión (°C):	226.
	Rendimiento:	449.3 mg (83.3%).
	R_f:	0.46 (Hex/AcOEt 1:1).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 18.		

6.3.2.2.4. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIId).

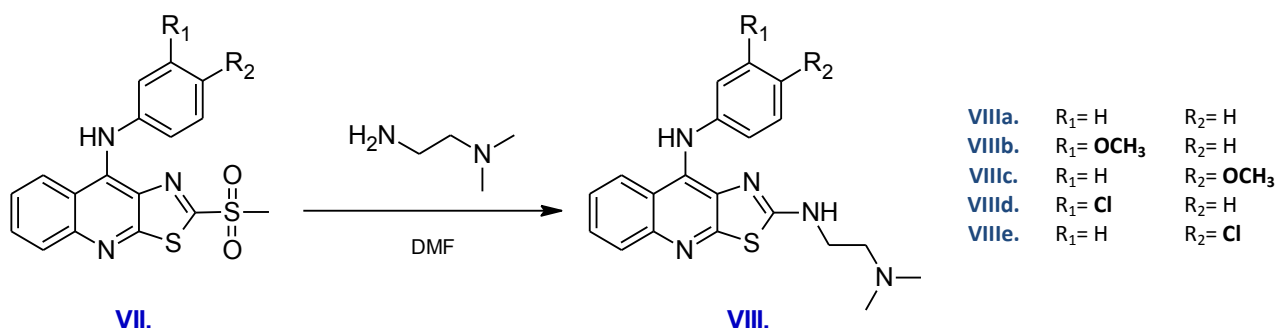
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S ₂
	Peso Molecular (uma):	389.88.
	Punto de fusión (°C):	223.
	Rendimiento:	657.2 mg (93.7 %).
	R_f:	0.56 (Hex/AcOEt 1:1).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 28.		

6.3.2.2.5. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIE).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido amarillo oscuro.
	Fórmula Molecular:	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S ₂
	Peso Molecular (uma):	389.88.
	Punto de fusión (°C):	261.
	Rendimiento:	591.6 mg (89.3%).
	R_f:	0.56 (Hex/AcOEt 1:1).
Constantes espectroscópicas: Reportadas en la referencia 18.		



6.3.2.3. Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe).



En un matraz de fondo redondo de una boca se suspendió 1 mmol del compuesto **VII** (**VIIIa-VIIIe**) en 5 mL de dimetilformamida (DMF). Se agitó durante un período de 10 minutos y a continuación se adicionaron por goteo 2 mmol de 2-(*N,N*-dimetilamino)etilamina, a temperatura ambiente. Se formó una solución ámbar, la cual se mantuvo bajo agitación vigorosa. Se siguió el progreso de la reacción mediante análisis por CCF analítica. Una vez que se observó que la materia prima se había consumido por completo, se vertió la mezcla de reacción sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo, formando de este modo un precipitado. Dicho precipitado se filtró a presión reducida y se secó por succión. El sólido obtenido fue purificado mediante diversos lavados con éter dietílico, éter diisopropílico y acetonitrilo, sucesivamente, y fue secado por succión.

6.3.2.3.1. 9-anilino-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**VIIIa**).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ S
	Peso Molecular (uma):	363.47.
	Punto de fusión (°C):	162.
	Rendimiento:	204.2 mg (70.2%).
	R_f:	0.13(CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3356 (Ar-NH-R); 2965, 2942, 2857, 2818, 2771 (C-H); 1716, 1595, 1559, 1491 (aromáticos); 1309 (C-S) (Espectro 11).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.10 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.35 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H) A; 3.34-3.27 (señal traslapada con la de H ₂ O) B; 6.81 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H) H-3', H-4', H-5'; 7.15 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.0, 2.0 Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5, 1H) H-8; 8.29 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H) -NH-; 8.49 (s, 1H) -NH-Ar-(Espectro 35).		
E.M. (FAB, m/z): Pendiente.		



6.3.2.3.2. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIIb).

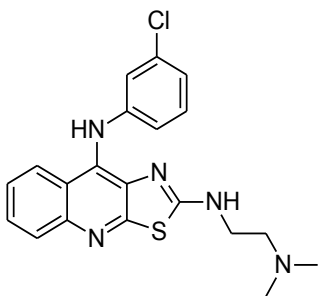
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ OS
	Peso Molecular (uma):	393.
	Punto de fusión (°C):	85.
	Rendimiento:	152.7 mg (77.6 %).
	R_f:	0.20 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3366 (Ar-NH-R); 2931, 2884, 2787 (C-H); 1601, 1558, 1493, 1478 (aromáticos); 1282 (O-CH ₃); 1315 (C-S) (Espectro 11).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.11 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.38 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H) A; 3.34 (señal traslapada con la de H ₂ O) B; 3.64 (s, 3H) O-CH ₃ ; 6.38 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.6 Hz, 3H) H-2', H-4', H-6'; 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H) H-5'; 7.42 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3, 1H) H-8; 8.32 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H) -NH-; 8.47 (s, 1H) -NH-Ar-(Espectro 36).		
E.M. (FAB, m/z): 394 (MH ⁺ , 30%), 395 (MH ⁺ +1, 9%) (Espectro 60).		

6.3.2.3.3. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIIc).

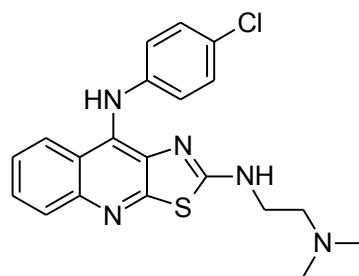
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ OS
	Peso Molecular (uma):	393.
	Punto de fusión (°C):	184.
	Rendimiento:	415.5 mg (87.9 %).
	R_f:	0.46 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3256 (Ar-NH-R); 2968, 2930, 2854, 2821, 2794, 2776 (C-H); 1718, 1595, 1585, 1492 (aromáticos); 1235 (O-CH ₃); 1235 (C-S) (Espectro 13).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.10 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.32 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H) A; 3.29 (td, <i>J</i> = 6.06, 6.00 Hz, 2H) B; 3.69 (s, 3H) O-CH ₃ ; 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H) H-2', H-6'; 6.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H) H-3', H-5'; 7.36 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 6.8, 2.3 Hz, 1H) H-7; 7.52 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 4.0, 0.5 Hz, 1H) H-6; 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.06 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H) H-8; 8.16 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H) -NH-; 8.29 (s, 1H) -NH-Ar-(Espectro 37).		
E.M. (FAB, m/z): 394 (MH ⁺ , 81%), 395 (MH ⁺ +1, 21%) (Espectro 61).		



6.3.2.3.4. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIIId).

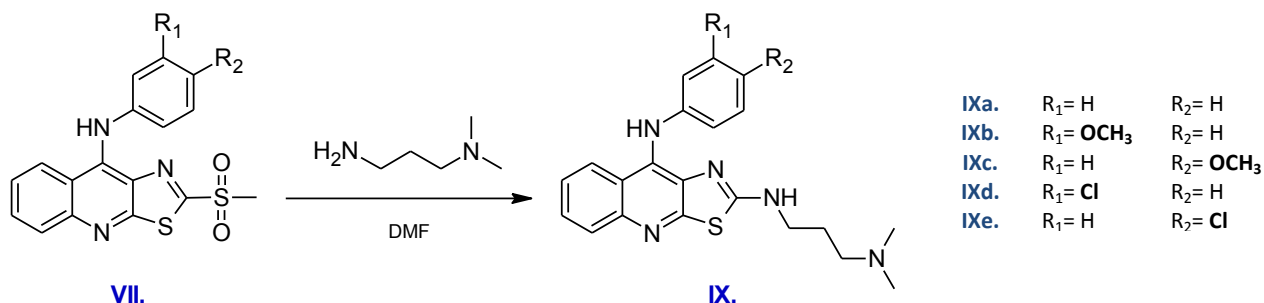
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ S
	Peso Molecular (uma):	397.
	Punto de fusión (°C):	130.
	Rendimiento:	220 mg (78.9%).
	R_f:	0.23 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3201 (Ar-NH-R); 2978, 2950, 2863, 2819, 2787 (C-H); 1595, 1578, 1557, 1475 (aromáticos); 1311 (C-S) (Espectro 14).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.09 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.36 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H) A; 3.35-3.30 (señal traslapada con la de HDO) B; 6.81-6.71 (m, 3H) H-2', H-4', H-6'; 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H) H-5'; 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.58 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz, 1H) H-5; 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6, 1H) H-8; 8.40 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H) -NH-; 8.80 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 38).		
E.M. (FAB, m/z): 398 (MH ⁺ , 11%), 400 (MH ⁺ +2, 4%). (Espectro 62).		

6.3.2.3.5. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIIe).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₅ S
	Peso Molecular (uma):	397.
	Punto de fusión (°C):	98.
	Rendimiento:	508.8 mg (85.2%).
	R_f:	0.31 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3194 (Ar-NH-R); 2971, 2943, 2857, 2818, 2770 (C-H); 1709, 1600, 1582, 1551, 1486 (aromáticos); 1316 (C-S) (Espectro 15).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 2.10 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.34 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H) A; 3.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H) B; 6.82-6.77 (m, 2H) H-2', H-6'; 7.21-7.14 (m, 2H) H-3', H-5'; 7.46 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.0 Hz, 1H) H-8; 8.34 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H) -NH-; 8.72 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 39).		
E.M. (FAB, m/z): 398 (MH ⁺ , 12%), 400 (MH ⁺ +2, 4%) (Espectro 63).		



6.3.2.4. Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IXa-IXe).



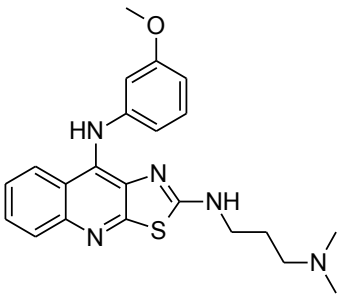
Se realizó el mismo procedimiento descrito en la sección 6.3.2.3., pero se utilizó como reactivo la 2-(*N,N*-dimetilamino)propilamina.

6.3.2.4.1. 9-anilino-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IXa).

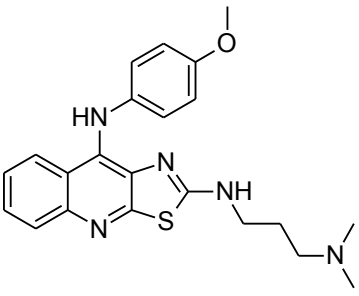
Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ S
	Peso Molecular (uma):	377.
	Punto de fusión (°C):	98.
	Rendimiento:	204.7 mg (77.5%).
	R_f:	0.04 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3201 (Ar-NH-R); 2982, 2957, 2947, 2984, 2927 (C-H); 1710, 1591, 1577, 1583, 1492, 1464 (aromáticos); 1311 (C-S) (Espectro 16).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 1.63 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H) B; 2.08 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.18 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H) A; 3.26 (td, <i>J</i> = 6.7, 5.92 Hz, 2H) C; 6.84-6.76 (m, 3H) H-2', H-4', H-6'; 7.19-7.10 (m, 2H) H-3', H-5'; 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H) H-8; 8.33 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H) -NH-; 8.46 (s, 1H) -NH-Ar (Espectro 40).		
E.M. (FAB, m/z): 378 (MH ⁺ , 50%), 379 (MH ⁺ +1, 15%) (Espectro 64).		



6.3.2.4.2. 9-[(3-metoxifenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IXb).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ OS
	Peso Molecular (uma):	407.
	Punto de fusión (°C):	75.
	Rendimiento:	160 mg (65.4%).
	R_f:	0.06 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3369 (Ar-NH-R); 2977, 2950, 2874, 2832, 2814 (C-H); 1593, 1567, 1557, 1492, 1460 (aromáticos); 1216 (O-CH ₃); 1312 (C-S) (Espectro 17).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 1.65 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H) B; 2.09 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.21 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H) A; 3.29 (señal traslapada con la de H ₂ O) C; 3.64 (s, 3H) O-CH ₃ ; 6.43-6.32 (m, 3H) H-2', H-4', H-6'; 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1H) H-5'; 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz, 1H) H-8; 8.37 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H) -NH-; 8.43 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 41).		
E.M. (FAB, m/z): 408 (MH ⁺ , 61%), 409 (MH ⁺ +1, 100%) (Espectro 65).		

6.3.2.4.3. 9-[(4-metoxifenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IXc).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ OS
	Peso Molecular (uma):	407.
	Punto de fusión (°C):	203.
	Rendimiento:	431 mg (81.3%).
	R_f:	0.23 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3216 (Ar-NH-R); 2988, 2962, 2867, 2832, 2784 (C-H); 1617, 1605, 1578, 1510, 1496 (aromáticos); 1243 (O-CH ₃); 1315 (C-S) (Espectro 18).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 1.59 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) B; 2.08 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.17 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H) A; 3.22 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H) C; 3.70 (s, 3H) O-CH ₃ ; 6.82-6.76 (m, 2H) H-2', H-6'; 6.89-6.83 (m, 2H) H-3', H-5'; 7.36 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.52 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.2 Hz, 1H) H-8; 8.18 (s.a., 1H) -NH-; 8.24 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 42).		
E.M. (FAB, m/z): 408 (MH ⁺ , 20%), 409 (MH ⁺ +1, 6%) (Espectro 66).		



6.3.2.4.4. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IXd).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ S
	Peso Molecular (uma):	411.
	Punto de fusión (°C):	120.
	Rendimiento:	264.3 mg (80.1%).
	R_f:	0.11 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3198 (Ar-NH-R); 2947, 2858, 2822, 2778 (C-H); 1720, 1593, 1558, 1474, 1414 (aromáticos); 1313 (C-S) (Espectro 19).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 1.64 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H) B; 2.08 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.19 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H) A; 3.26 (td, <i>J</i> = 6.78, 5.92 Hz, 2H) C; 6.72 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.69 Hz, 1H) H-6'; 6.83-6.75 (m, 2H) H-2', H-4'; 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H) H-5'; 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.58 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H) H-8; 8.43 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H) -NH-; 8.77 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 43).		
E.M. (FAB, m/z): 412 (MH ⁺ , 100%), 414 (MH ⁺ +2, 63%) (Espectro 67).		

6.3.2.4.5. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IXe).

Propiedades físicas y espectroscópicas.		
	Aspecto:	Sólido color crema.
	Fórmula Molecular:	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ S
	Peso Molecular (uma):	411.
	Punto de fusión (°C):	100.
	Rendimiento:	321.6 mg (97.6%).
	R_f:	0.16 (CHCl ₃ /MeOH 8:2).
IR (FTIR, cm⁻¹): 3211 (Ar-NH-R); 3036, 2986, 2958, 2871, 2834, 2785 (C-H); 1668, 1615, 1604, 1582, 1560, 1490, 1463 (aromáticos); 1315 (C-S) (Espectro 20).		
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ: 1.61 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) B; 2.07 (s, 6H) N-(CH ₃) ₂ ; 2.16 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H) A; 3.23 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H) C; 6.86-6.74 (m, 2H) H-2', H-6'; 7.22-7.11 (m, 2H) H-3', H-5'; 7.44 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H) H-5; 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) H-8; 8.37 (s.a., 1H) -NH-; 8.70 (s, 1H) -NH-Ar- (Espectro 44).		
E.M. (FAB, m/z): 412 (MH ⁺ , 11%), 414 (MH ⁺ +2, 4%) (Espectro 68).		



6.4. Evaluación de la actividad citotóxica.

Los ensayos para la evaluación de la actividad citotóxica para los compuestos finales fueron realizados por el M. en C. José Dolores Solano Becerra del Departamento de Biología de la Facultad de Química, UNAM. Para la evaluación se emplearon cuatro líneas celulares distintas: dos de adenocarcinoma colorrectal (SW-480 y SW-620), una de cáncer cervicouterino (HeLa) y una de leucemia humana mielógena (K-562). Los cultivos celulares fueron expuestos a determinadas concentraciones de los compuestos (1, 10, 30, 60 y 100 μM) durante un período de 48 horas, realizando de este modo un perfil concentración-respuesta. Posteriormente, se determinó por triplicado la viabilidad de las células mediante el método MTT. El resultado de este último ensayo se expresa como $\text{CI}_{50} \pm$ la desviación estándar.

6.5. Análisis conformacional y cálculo de propiedades electrónicas de las moléculas aisladas.

Se llevó a cabo un análisis conformacional y el cálculo de propiedades electrónicas de los compuestos novedosos reportados en este trabajo. El estudio fue realizado en una computadora utilizando el programa Spartan'08. Los compuestos **IVa-IVj** se consideraron en forma neutra, mientras que los compuestos de la serie **VIII** y **IX** fueron considerados tanto en su forma neutra como en su forma protonada.

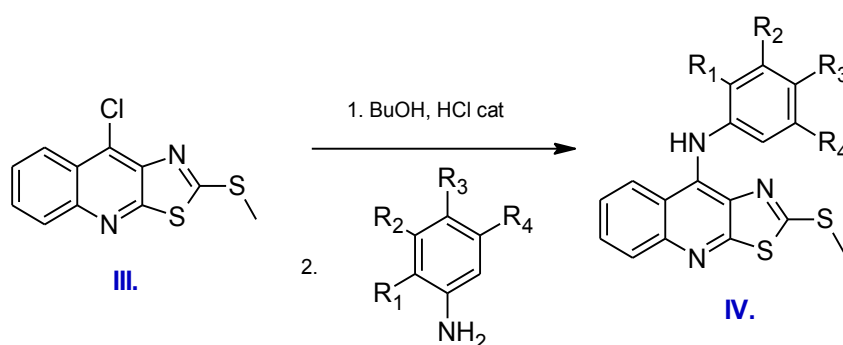
El análisis conformacional se realizó utilizando MMFF 94 de Merck como campo de fuerza y el protocolo fue el de búsqueda sistemática. Todos los enlaces sp^3 fueron rotados cada 30 grados. Se eligieron los conformeros más estables con base en su valor de energía y distribución de Boltzmann. Se optimizó su geometría y se calcularon sus propiedades electrónicas utilizando el método semiempírico AM1.



7.1. Síntesis.

La síntesis de los compuestos fue llevada a cabo siguiendo la ruta ilustrada en los **Esquemas 1 y 2** (Sección 6.3). Para la preparación de los compuestos I, II, III, A, B, D, F, VIa-VIe y VIIa-VIIe se siguió el procedimiento previamente reportado sin modificaciones,^{20, 24, 28, 30} razón por la cual estos compuestos únicamente se caracterizaron mediante cromatografía en capa fina y/o punto de fusión comparativo.

7.1.1. Síntesis de derivados de 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa-IVj, A, B, D, F y H).



IVa.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVb.	R ₁ = CH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVc.	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVd.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVe.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = CN	R ₄ = H
IVf.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVg.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVh.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = H	R ₄ = Cl
IVi.	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVj.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = H	R ₄ = CH ₃
IVf.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = Cl	R ₄ = H
A.	R ₁ = H	R ₂ = H	R ₃ = H	R ₄ = H
B.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = H	R ₄ = H
D.	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = H	R ₄ = H
F.	R ₁ = H	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
H.	R ₁ = H	R ₂ = H	R ₃ = OCH ₃	R ₄ = H

A partir del compuesto III, la síntesis se torna divergente. La formación de los derivados IVa-IVj y VIa-VIe se lleva a cabo mediante una sustitución nucleofílica aromática (S_NAr), empleando al cloro en posición 9 como grupo saliente, a las anilinas correspondientes como nucleófilo y catálisis ácida. Previamente fue reportado^{24, 25} que las reacciones con derivados similares fueron llevadas a cabo empleando *n*-butanol como disolvente, obteniendo un avance de reacción total en un tiempo aproximado de 4 horas. Por este motivo, el *n*-butanol fue el disolvente seleccionado para llevar a



cabo estas reacciones. En la **Tabla 5** se resume la información de los rendimientos obtenidos para estas reacciones.

Tabla 5. Rendimientos de las reacciones realizadas para la obtención de diversos derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina.

Compuesto	Rendimiento (%)	Compuesto	Rendimiento (%)	Compuesto	Rendimiento (%)
IVa	20.4	IVf	68.9	A	90.3
IVb	16.8	IVg	65.1	B	93.6
IVc	48.7	IVh	44.5	D	86.3
IVd	37.3	IVi	44.5	F	90.6
IVe	80.8	IVj	29.8	H	76.4

Los resultados muestran que las reacciones de los derivados con sólo un sustituyente en el grupo anilino (compuestos A, B, D, F y H) tuvieron rendimientos muy buenos, mientras que los derivados disustituídos (compuestos IVa-IVj) tuvieron rendimientos de moderados a bajos, especialmente aquellos que cuentan con un sustituyente orto al nitrógeno del anilino (compuestos IVa-IVd). A pesar de esto, una ventaja que tiene este procedimiento es que el trabajo posterior a la reacción es sencillo. En la mayoría de las reacciones realizadas, se obtuvo el producto puro por simple filtración de la mezcla de reacción.

Es importante destacar que, a pesar de que hay dos posiciones en el compuesto III susceptibles de sufrir un ataque nucleofílico bajo las condiciones de reacción empleadas, se observa la formación de solo un producto. Para explicar este fenómeno, Loza Mejía¹⁸ planteó una hipótesis fundamentada en la teoría de ácidos y bases duras y blandas de Pearson (HSAB).³² La posición 2 del núcleo tricíclico es considerada como un ácido duro, el cual será susceptible a ataques nucleofílicos únicamente por bases duras, como son en este caso las aminas alifáticas. Por otra parte, la posición 9 del núcleo tricíclico es considerada como un ácido blando, el cual será susceptible a ataques nucleofílicos por bases blandas, como lo son las aminas aromáticas (**Figura 16**).



Figura 16. (a) Zona "blanda" del núcleo tricíclico. (b) Zona "dura" del núcleo tricíclico.

Además, López Rodríguez²⁰ realizó un estudio teórico sobre los estados de transición del ataque nucleofílico por parte de una anilina a las posiciones 2 y 9, observando que es más favorable, a nivel energético, el ataque a la posición 9 del núcleo (**Figura 17**), lo que está en concordancia con la hipótesis propuesta.



Figura 17. Valores energéticos de los estados de transición para la reacción del compuesto III con anilina. (a) Sobre la posición 9. (b) Sobre la posición 2.²⁰

Posteriormente, Tinajero Delgado³³, previamente a la reacción de sustitución nucleofílica aromática, realizó una oxidación del grupo metilitio a sulfona, mejorando la susceptibilidad al ataque nucleofílico del núcleo tricíclico (**Figura 18**).

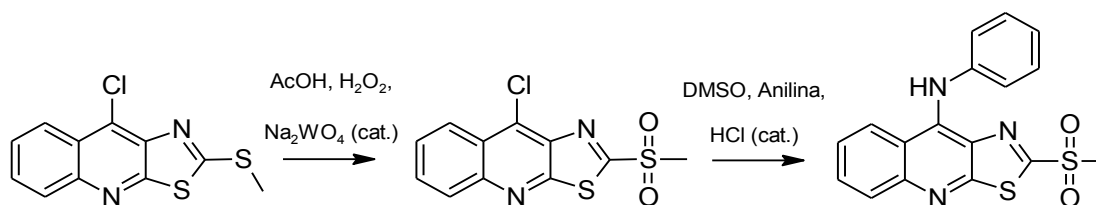


Figura 18. Metodología efectuada por Tinajero Delgado³³ para la obtención de derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.



Los resultados que se obtuvieron siguiendo esta metodología fue la obtención de un único producto de sustitución en posición 9 con rendimientos de 75-95%, lo cual sigue estando en concordancia con la hipótesis propuesta por Loza Mejía.

7.1.2. Síntesis de derivados 2-[2-(N,N-dimetilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIa-VIIIe, IXa-IXe).

Para la síntesis de estos compuestos, se empleó la técnica reportada previamente por Loza Mejía et. al.¹⁸ Se utilizó DMF como disolvente, en lugar de la correspondiente solvólisis con la amina, con el objetivo de facilitar el trabajo de reacción. Una de las desventajas para esta metodología es que después de recuperar el sólido por filtración a presión reducida, se forman fluidos de consistencia muy viscosa de difícil manejo. Para la mayoría de los compuestos fue necesario macerarlos en éter diisopropílico con la finalidad de precipitar un polvo a partir de dicho fluido. Sin embargo, el éter diisopropílico no siempre fue de utilidad para purificar los compuestos obtenidos, razón por la cual fue necesario el uso de otros disolventes como el éter dietílico o acetonitrilo.

7.1.3. Síntesis de derivados de anilina disustituidos (Va-Vd).

Con la finalidad de obtener una mayor variedad de anilinas disustituidas útiles para este trabajo, se realizó la síntesis de dichas materias primas por medio de una hidrogenación catalítica. Hay varios métodos reportados para la obtención de anilinas mediante la reducción del derivado con un grupo nitro,³⁴ sin embargo se utilizó la hidrogenación catalítica como método de elección por su facilidad en el trabajo de reacción. También, cabe mencionar que se utilizó catalizador de Ni-Raney para esta reacción debido a que todos los compuestos contenían un átomo de cloro en su



estructura, el cual es susceptible de ser eliminado mediante una deshalogenación catalítica. Los rendimientos fueron muy buenos en todos los casos y se obtuvo como producto un único derivado.

7.2. Análisis espectroscópico de los derivados de 9-anilino-2-metiltio[5,4-b]quinolina (IVa-IVj).

Para la caracterización estructural de los compuestos novedosos obtenidos en este trabajo, se realizó un análisis de sus espectros de infrarrojo, de resonancia magnética nuclear de protón y de masas. En estos espectros se observaron patrones característicos que permitieron la asignación de las señales encontradas y, por lo tanto, la identificación de los compuestos.

Para asignar las señales, se numeraron las estructuras como se muestra en la **Figura 19**:

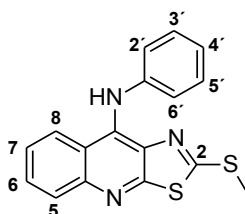


Figura 19. Numeración utilizada para la asignación de señales (Compuestos IVa-IVj).

7.2.1. Análisis de espectros de Infrarrojo de los derivados de 9-anilino-2-metiltio[5,4-b]quinolina (IVa-IVj).

El análisis de los espectros de infrarrojo permitió la identificación de bandas características de los grupos funcionales de los compuestos obtenidos. Para todos los compuestos se detectó la presencia de una banda entre $3600-3100\text{ cm}^{-1}$ perteneciente al grupo amino, lo cual indica la incorporación de la anilina al núcleo de tiazolo[5,4-b]quinolina. También, se observan bandas entre $1600-1400\text{ cm}^{-1}$, pertenecientes al núcleo aromático y una banda de intensidad media entre $747-761\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al grupo metilthio. En la **Tabla 6** se resumen las bandas más importantes de los espectros IR de los compuestos IVa-IVj.



Tabla 6. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos IVa-IVj.

Compuesto	Bandas y asignación a grupos funcionales (cm ⁻¹)			
	N-H	C-H aromático	C-S	Otros
IVa	3555	3059, 1716, 1551, 1456	1300	753(C-Cl)
IVb	3370	3016, 1572, 1494	1367	757 (C-Cl)
IVc	3428	3059, 1726, 1525, 1459	1285	1221 (OCH ₃), 747 (C-Cl)
IVd	3357	3061, 1715, 1591, 1426	1301	1208 (OCH ₃), 755 (C-Cl)
IVe	3318	3065, 1715, 1569, 1447	1245	2221 (CN), 752 (C-Cl)
IVf	3363	3038, 1740, 1593, 1419	1298	761(C-Cl)
IVg	3366	3066, 1727, 1525, 1439	1300	761 (C-Cl)
IVh	3339	3070, 1721, 1587, 1448	1301	757(C-Cl)
IVi	3356	3054, 1733, 1589, 1410	1306	1148 (OCH ₃)
IVj	3187	3004, 1916, 1552, 1453	1347	---

7.2.2 Análisis de espectros de resonancia magnética nuclear ¹H de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina (IVa-IVj).

La asignación de las señales de los espectros de RMN ¹H se realizó con base en el desplazamiento químico de las señales, el patrón de acoplamiento que presentaron las mismas, las constantes de acoplamiento y su comparación con reportes previos.^{18, 28} De manera general, se observaron las siguientes señales:

- Una señal simple entre 2.20 y 2.60, que integra para tres protones, perteneciente al grupo metilto.
- Las señales de los protones de anilina tienen desplazamientos y desdoblamientos variables, debido a la presencia de distintos sustituyentes y con distinto patrón de sustitución.



- Las señales pertenecientes al sistema tricíclico se observan en el siguiente orden, de menor a mayor desplazamiento.
 - H-7, señal doble de doble de doble.
 - H-6, señal doble de doble de doble.
 - H-5, señal doble de doble.
 - H-8, señal doble de doble. En algunos casos esta señal sólo se presentó como un doble.

- La señal del grupo amino que une al anillo aromático con el sistema tricíclico, la cual se presenta como una señal sencilla entre 9.32 y 10.56 ppm.

En la **Tabla 7** se resumen todas las señales en común que presentaron los espectros de RMN de los compuestos IVa-IVj.



Tabla 7. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de los compuestos IVa-IVj.

Com- Puesto	Desplazamiento químico (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz)					
	Ar-NH	H8	H5	H6	H7	SCH ₃
IVa	9.83	8.57, d, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz	7.94, dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz	7.82, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.3 Hz	7.73, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz.	2.25
IVb	9.82	8.59, d, <i>J</i> = 8.6 Hz	7.92, dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz	7.84, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1.3 Hz	7.62, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.2 Hz	2.23
IVc	10.50	8.74, d, <i>J</i> = 8.3 Hz	7.99, dd, <i>J</i> = 8.5, 1.1 Hz	7.93, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.2 Hz	7.69, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.7, 1.4 Hz	2.28
IVd	10.51	8.71, dd, <i>J</i> = 8.6, 0.5 Hz	8.00, dd, <i>J</i> = 8.5, 1.2 Hz	7.93, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1.3 Hz	7.70, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz	2.24
IVe	10.04	8.30, d, <i>J</i> = 8.5 Hz	8.03, d, <i>J</i> = 8.5 Hz	7.81, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.2 Hz	7.65, t, <i>J</i> = 7.6 Hz	2.58
IVf	9.32	8.34, dd, <i>J</i> = 8.6, 1.5 Hz	7.93, dd, <i>J</i> = 8.6, 1.2 Hz	7.73, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.4 Hz	7.53, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.7, 1.3 Hz	2.46
IVg	9.93	8.46, dd, <i>J</i> = 8.6, 1.3 Hz	7.98, dd, <i>J</i> = 8.5, 1.2 Hz	7.83, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.3 Hz	7.64, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz	2.47
IVh	10.16	8.50, dd, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz	8.00, dd, <i>J</i> = 8.5, 0.8 Hz	7.86, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.3 Hz,	7.66, ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.0, 1.4 Hz	2.50
IVi	10.56	8.61, dd, <i>J</i> = 8.6, 1.0 Hz	8.00, dd, <i>J</i> = 8.5, 0.9 Hz	7.92, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.2 Hz	7.66, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.3 Hz	2.42
IVj	10.49	8.61, d, <i>J</i> = 8.6 Hz	7.98, dd, <i>J</i> = 8.6, 1.3 Hz	7.91, ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.2 Hz	7.64, ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.8, 1.3 Hz	2.34



7.2.3. Resonancia Bidimensional (NOESY) de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina.

De acuerdo a reportes previos en la literatura²⁶, los valores de desplazamiento que comúnmente han presentado distintos derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina tanto en el sistema tricíclico como en el protón del anilino son:

- H-7: 7.60 a 7.70 ppm.
- H-6: 7.80 a 7.90 ppm.
- H-5: 7.95 a 8.05 ppm.
- H-8: 8.45 a 8.65 ppm.
- Ar-NH: 8.5 a 9.0 ppm.

Debido a que algunas señales de los espectros de RMN-¹H para los compuestos IVf-IVj quedan fuera del intervalo que se tenía previamente reportado, se realizaron experimentos de resonancia bidimensional (NOESY) de los compuestos IVa-IVd y IVh, con el fin de corroborar que la asignación de las señales haya sido adecuada. Para los compuestos IVa y IVh no se observó ninguna interacción en la zona alifática, por lo cual únicamente se mostrará una ampliación de la zona aromática.

Inicialmente, se localizaron las señales más representativas que sirvieran de apoyo para establecer las posibles correlaciones. En el caso del compuesto IVa, la señal correspondiente al grupo NH es la más desplazada a campo bajo (9.83 ppm) y se observa una intensa correlación con la señal a 8.57 que corresponde al protón H-8, lo que indica una cercanía entre estos protones. A su vez H-8 muestra una interacción media con la señal a 7.63 ppm, la que corresponde por su patrón de acoplamiento a H-7 (**Figura 20**). Además de esta correlación, H-7 muestra una débil interacción con la señal a 7.83 ppm, que de acuerdo a su patrón de acoplamiento, sólo puede corresponder a H-6; esta señal además muestra una interacción con la señal en 7.93 ppm que corresponde a H-5 (**Figura 21**). De esta manera se asignaron los protones correspondientes la zona bencenoide del triciclo (**Figura 22**).

Para el resto de las asignaciones se tomó como base la interacción que muestra NH, además de la antes indicada, con la señal a 7.46 ppm, la cual integra para dos protones que son parte de la anilina. Considerando la libre rotación a través del enlace simple entre el NH y el fenilo,



uno de estos protones debe ser H-6' y la interacción de este protón con la señal a 7.73 ppm, que integra para un protón, debe ser H-5' por su cercanía a H-6', por lo que se puede afirmar que el otro protón en 7.46 ppm corresponde a H-3'.

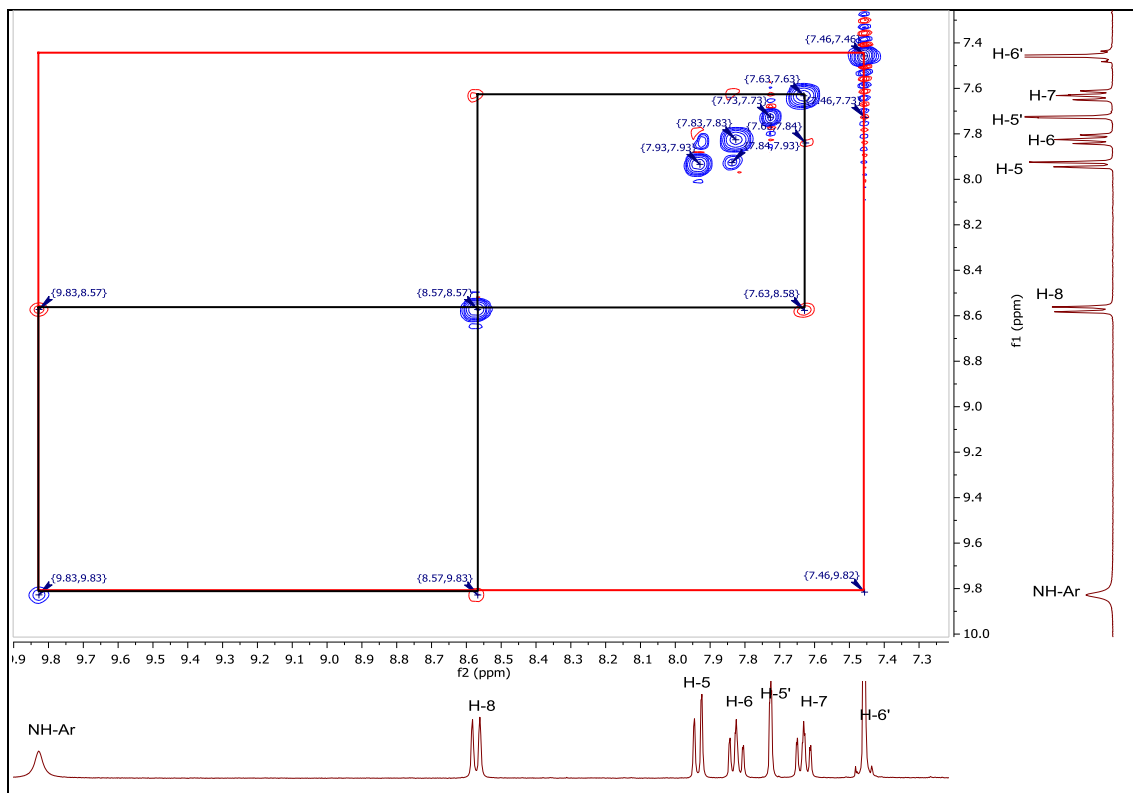


Figura 20. Espectro de resonancia bidimensional (NOESY) del compuesto IVa.

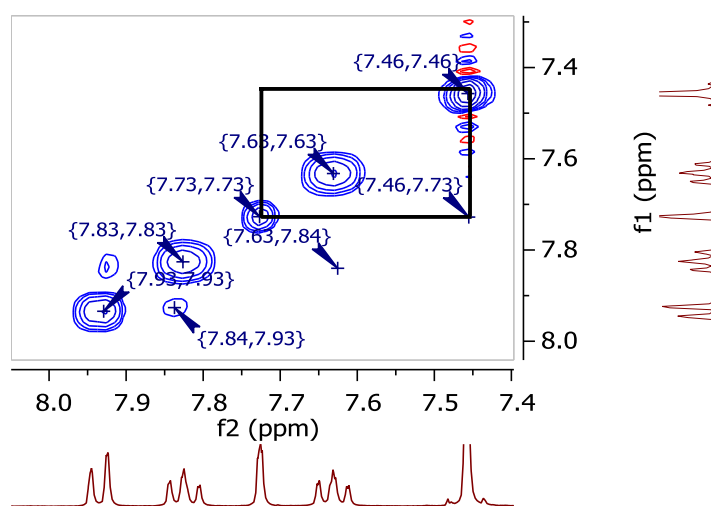


Figura 21. Expansión en la zona aromática del anillo de anilina del compuesto IVa.

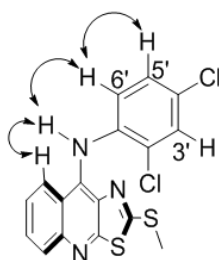


Figura 22. Interacciones principales del compuesto IVa (por claridad no se indican las interacciones de la parte bencenoide).

La asignación se hizo de la misma manera como fue explicado para el compuesto IVa. Las interacciones principales de los compuestos IVb-IVd y IVh se muestran en la **Figura 23**. Para revisar los espectros bidimensionales de estos compuestos, consultar el Anexo III.

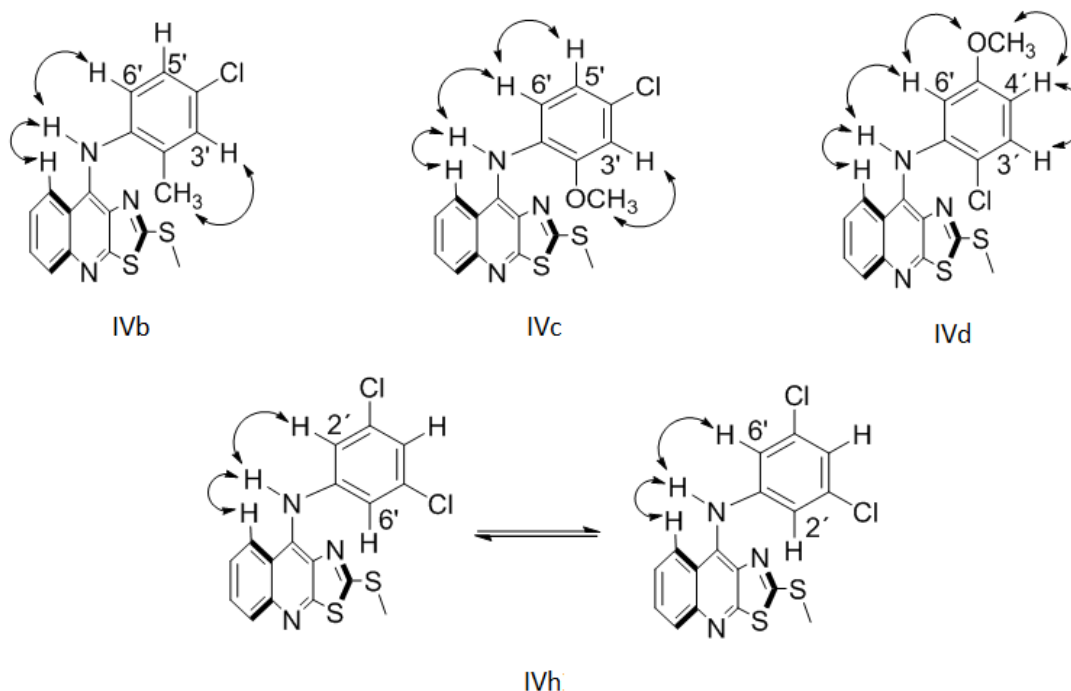


Figura 23. Interacciones principales de los protones de los compuestos IVb-IVd y IVh.

Para los compuestos IVb-IVd y IVh se observan, respecto a la zona bencenoide, señales de interacción similares al espectro del compuesto IVa. Con respecto a las señales del anilino, en el compuesto IVb no se observa de manera muy clara las señales de interacción entre los protones H-6' y H-5', razón por la cual esta interacción no se indicó en la **Figura 23**. Por último, para el caso del compuesto IVe, se observa únicamente una interacción del protón del grupo anilino con la señal a



7.19 ppm, la cual integra para dos protones. Esta señal fue asignada para H-2' y H-6'. Previamente se reportó³⁶ que algunos derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina monosustituídos en la posición 3' mostraron en sus respectivos experimentos NOESY señales de interacción intensas con los protones H-2' y H-6' y el protón correspondiente al anilino, sugiriendo que estos compuestos pueden encontrarse por lo menos en dos conformaciones. En el caso del compuesto IVh, al tener H-2' y H-6' la misma señal, no es posible diferenciar si la señal de interacción es únicamente con uno de los protones y el anilino o con ambos. Sin embargo, en la **Figura 23** se ilustran ambas posibilidades.

También, para derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina monosustituídos se ha reportado previamente³⁶ que se presenta una interacción entre los protones H-2' y H-6' y los protones del grupo metiltilio, lo cual sugiere que el anillo de anilino se encuentra oblicuo al núcleo tricíclico. Sin embargo, en los experimentos de los compuestos IVa-IVd y IVh no se observó en ninguno de los casos esta interacción. Esto sugiere que el anillo de anilino se encuentra ortogonal al núcleo tricíclico, lo que se puede atribuir a una repulsión estérica entre el triciclo y el anilino causada por el mayor número de sustituyentes presentes en este anillo (**Figura 24**).

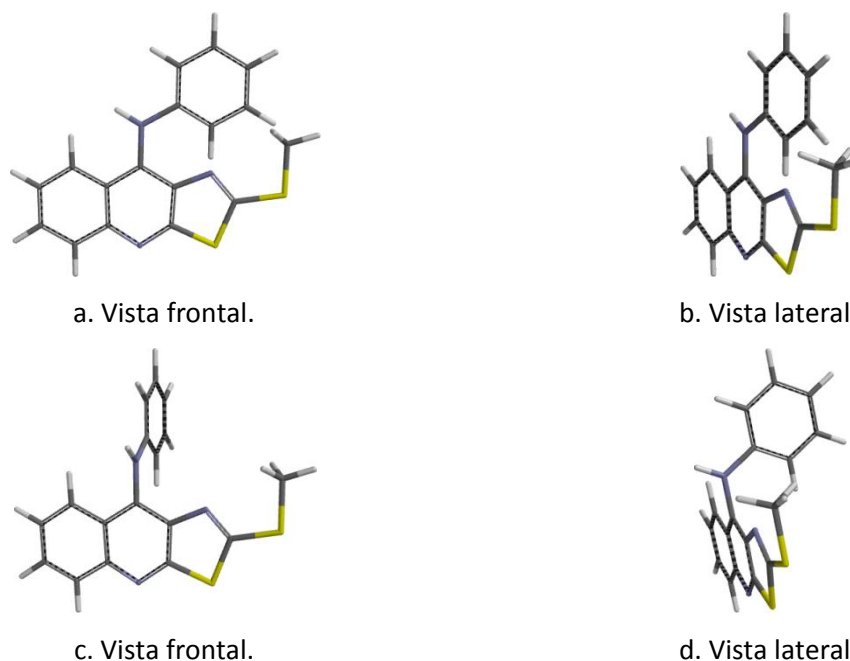


Figura 24. Conformación propuesta para derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina (a.) y (b.) monosustituídos, (c.) y (d.) disustituídos.



7.2.4. Análisis de espectros de masas de los derivados de 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa-IVj).

La finalidad de emplear la técnica de espectrometría de masas era verificar el peso molecular de los compuestos sintetizados. Se obtuvo en todos los espectros la especie MH^+ (ión pseudomolecular) con sus respectivas contribuciones isotópicas, siendo en algunos casos el pico más abundante en el espectro. Debido a la técnica utilizada para la obtención de estos espectros, se obtuvo poca información respecto al patrón de fragmentación. Sin embargo, a continuación se muestran en la **Figura 25** algunos mecanismos de fragmentación que presentaron derivados similares en espectros por impacto electrónico.³⁰

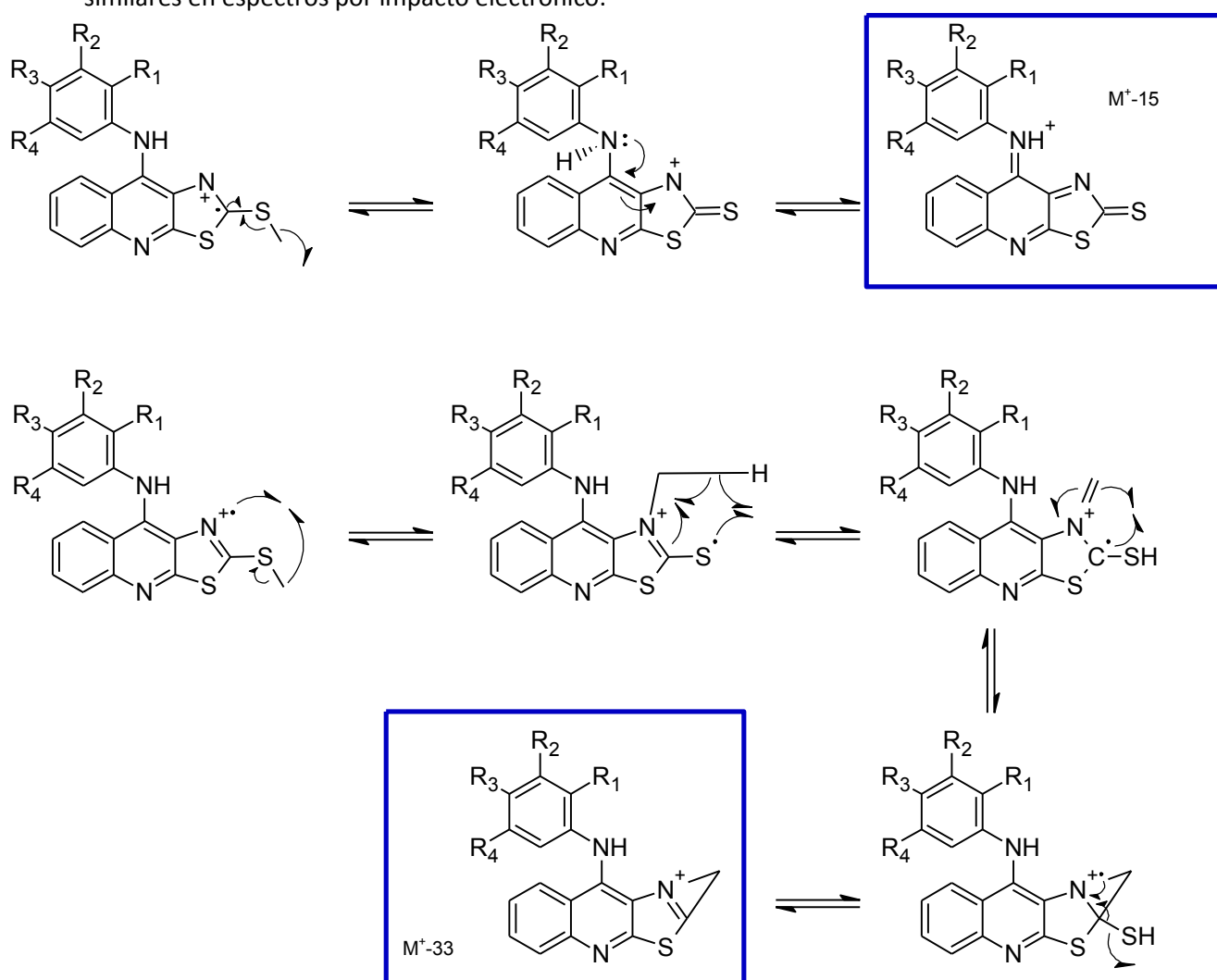


Figura 25. Mecanismo de fragmentación probable para los fragmentos principales de los derivados de 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina.



7.3. Análisis espectroscópico de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe) y de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina (IXa-IXe).

7.3.1. Análisis de espectros de infrarrojo de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe).

Para estos compuestos se detectó la presencia de una banda entre 3400-3100 cm^{-1} perteneciente al grupo amino, lo cual indica la unión de la anilina al núcleo tricíclico. También, se observan bandas entre 1600-1400 cm^{-1} , pertenecientes al núcleo aromático y bandas entre 2800-2600 pertenecientes al grupo *N,N*-dimetilaminoetilamino. En la **Tabla 8** se resumen las bandas más importantes de los espectros IR de los compuestos VIIIa-VIIIe.

Tabla 8. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos VIIIa-VIIIe.

Compuesto	Bandas y asignación a grupos funcionales (cm^{-1})		
	N-H	C-H aromático	Otros
VIIa	3356	2965, 1716, 1559, 1491	2857, 2818, 2711 (C-H)
VIIb	3366	2931, 1601, 1558, 1493	2884, 2787 (C-H)
VIIc	3256	2968, 1718, 1595, 1492	2854, 2821, 2776 (C-H)
VIIId	3201	2978, 1595, 1557, 1475	2863, 2819, 2787 (C-H)
VIIe	3194	2971, 1709, 1600, 1486	2857, 2818, 2770 (C-H)

7.3.2. Análisis de espectros de resonancia magnética nuclear ^1H de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe).

Para asignar las señales, se utilizó la numeración indicada en la **Figura 26**.

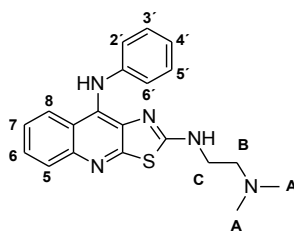


Figura 26. Numeración utilizada para la asignación de señales (Compuestos VIIIa-VIIIe).

La asignación de las señales de los espectros de RMN^{-1}H que pertenecen al núcleo tricíclico y al anillo de anilino se realizó como se describe en la sección 7.2.2.



Se observaron las siguientes señales:

- Una señal simple entre 2.09 y 2.11 ppm, que integra para seis protones, perteneciente al grupo dimetilamino (A).
- Una señal triple entre 2.32 y 2.38 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al metileno unido a la amina terciaria (B).
- Una señal múltiple entre 3.21 y 3.34 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al metileno unido a la amina secundaria (C).
- Las señales de los protones del anillo de anilina tienen desplazamientos y desdoblamientos variables, debido a la presencia de distintos sustituyentes y con distinto patrón de sustitución.
- Las señales pertenecientes al sistema tricíclico se observan en el siguiente orden, de menor a mayor desplazamiento:
 - H-7, señal doble de doble de doble.
 - H-6, señal doble de doble de doble.
 - H-5, señal doble de doble.
 - H-8, señal doble de doble. En algunos casos esta señal sólo se presenta como un doble.
- La señal del protón perteneciente a la amina secundaria, la cual se muestra como una señal triple entre 8.16 y 8.40 ppm, que integra para un protón.
- La señal del grupo amino que une al anillo aromático con el sistema tricíclico, la cual se presenta como una señal sencilla entre 8.29 y 8.72 ppm, que integra para un protón.

En la **Tabla 9** se resumen todas las señales en común que presentaron los espectros de RMN de los compuestos VIIIa-VIIIe.



Tabla 9. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de las señales en común para los compuestos VIIIa-VIIIe.

Señal	Compuesto				
	VIIIa	VIIIb	VIIIc	VIII d	VIIIe
Ar-NH	8.49	8.47	8.29	8.80	8.72
NH-R	8.29 (t, J= 5.1 Hz)	8.32 (t, J= 4.5 Hz)	8.16 (t, J= 5.3 Hz)	8.40 (t, J= 5.3 Hz)	8.34 (t, J= 5.1 Hz)
H8	8.06 (dd, J= 8.5, 0.7 Hz)	8.03 (dd, J= 8.5, 0.8 Hz)	8.06 (d, J= 8.5 Hz)	8.10 (dd, J= 8.6, 0.7 Hz)	8.11 (dd, J= 8.5, 0.9 Hz)
H5	7.86 (dd, J= 8.5, 0.7 Hz)	7.86 (dd, J= 8.4, 0.8 Hz)	7.81 (d, J= 8.4 Hz)	7.88 (dd, J= 8.5, 0.7 Hz)	7.86 (dd, J= 8.4, 0.9 Hz)
H6	7.55 (ddd, J= 8.3, 6.8, 1.2 Hz)	7.56 (ddd, J= 8.2, 6.8, 1.1 Hz)	7.52 (ddd, J= 8.8, 6.4, 1.9 Hz)	7.58 (ddd, J= 8.3, 6.8, 1.2 Hz)	7.57 (ddd, J= 8.3, 6.8, 1.3 Hz)
H7	7.41 (ddd, J= 8.2, 6.8, 1.2 Hz)	7.42 (ddd, J= 8.1, 6.8, 1.0 Hz)	7.36 (ddd, J= 8.8, 6.4, 1.8 Hz)	7.47 (ddd, J= 8.1, 6.8, 1.1 Hz)	7.46 (ddd, J= 8.2, 6.8, 1.3 Hz)
B	3.32 (señal traslapada con HDO)	3.34 (señal traslapada con HDO)	3.29 (td, J= 6.06, 6.00 Hz)	3.32 (señal traslapada con HDO)	3.29 (t, J= 7.2 Hz)
A	2.35 (t, J= 6.5 Hz)	2.38 (t, J= 6.5 Hz)	2.32 (t, J= 6.5 Hz)	2.36 (t, J= 6.5 Hz)	2.34 (t, J= 6.7 Hz)
-N(CH ₃) ₂	2.10	2.11	2.10	2.09	2.10

7.3.3. Análisis de espectros de infrarrojo de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)propilamino]-9-anilino[5,4-b]quinolina (IXa-IXe).

Para estos compuestos se detectó la presencia de una banda entre 3400-3150 cm⁻¹ perteneciente al grupo amino, lo cual indica la unión de la anilina al núcleo tricíclico. También se observan bandas entre 1600-1400 cm⁻¹, pertenecientes al núcleo aromático y bandas entre 2800-2600 pertenecientes al grupo N,N-dimetilaminopropilamino. En la **Tabla 10** se resumen las bandas más importantes de los espectros IR de los compuestos IXa-IXe.



Tabla 10. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos IXa-IXe.

Compuesto	Bandas y asignación a grupos funcionales (cm ⁻¹)		
	N-H	C-H aromático	Otros
IXa	3201	2982, 1710, 1591, 1492	2864, 2827, 2784 (C-H)
IXb	3369	2977, 1593, 1557, 1492	2874, 2832, 2814 (C-H)
IXc	3216	2988, 1617, 1578, 1496	2867, 2832, 2784 (C-H)
IXd	3198	2947, 1720, 1593, 1474	2858, 2822, 2778 (C-H)
IXe	3211	2986, 1668, 1582, 1490	2871, 2834, 2785 (C-H)

7.3.4. Análisis de espectros de resonancia magnética nuclear ¹H de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina (IXa-IXe).

Para asignar las señales, se utilizó la numeración indicada en la **Figura 27**.

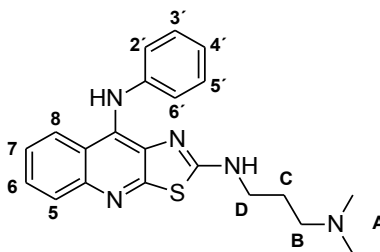


Figura 27. Numeración utilizada para la asignación de señales (Compuestos IXa-IXe).

La asignación de las señales de los espectros de RMN-¹H que pertenecen al núcleo tricíclico y al anillo de anilino se realizó como se describe en la sección 7.2.2.

Se observaron las siguientes señales:

- Una señal quintuple entre 1.59 y 1.65 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al metileno central en la cadena alifática (D).
- Una señal simple entre 2.07 y 2.09 ppm, que integra para seis protones, perteneciente al grupo dimetilamino (A).
- Una señal triple entre 2.16 y 2.21 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al metileno unido a la amina terciaria (B).



- Una señal cuádruple o múltiple entre 3.23 y 3.28 ppm, que integra para dos protones, correspondiente al metileno unido a la amina secundaria (C).
- Las señales de los protones del anillo de anilina tienen desplazamientos y desdoblamientos variables, debido a la presencia de distintos sustituyentes y con distinto patrón de sustitución.
- Las señales pertenecientes al sistema tricíclico se observan en el siguiente orden, de menor a mayor desplazamiento:
 - H-7, señal doble de doble de doble, que integra para un protón.
 - H-6, señal doble de doble de doble, que integra para un protón.
 - H-5, señal doble de doble, que integra para un protón. En algunos casos esta señal se presenta como un doble.
 - H-8, señal doble de doble, que integra para un protón. En algunos casos esta señal se presenta como un doble.
- La señal del protón perteneciente a la amina secundaria, la cual se muestra como una señal triple entre 8.10 y 8.50 ppm, que integra para un protón.
- La señal del grupo amino que une al anillo aromático con el sistema tricíclico, la cual se presenta como una señal sencilla entre 8.20 y 8.80 ppm, que integra para un protón.

En la **Tabla 11** se resumen todas las señales en común que presentaron los espectros de RMN de los compuestos IXa-IXj.



Tabla 11. Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de las señales en común para los compuestos IXa-IXe.

Señal	Compuesto				
	IXa	IXb	IXc	IXd	IXe
Ar-NH	8.46	8.43	8.24	8.77	8.70
NH-R	8.33 (t, $J= 4.9$ Hz)	8.37 (t, $J= 5.1$ Hz)	8.18 (s.a.)	8.43 (t, $J= 4.9$ Hz)	8.37 (s.a.)
H8	8.03 (dd, $J= 8.5, 0.9$ Hz)	8.00 (dd, $J= 8.5, 0.8$ Hz)	8.03 (dd, $J= 8.5, 0.8$ Hz)	8.07 (dd, $J= 8.5, 0.8$ Hz)	8.08 (d, $J= 8.4$ Hz)
H5	7.86 (dd, $J= 8.4, 0.7$ Hz)	7.86 (dd, $J= 8.4, 0.7$ Hz)	7.81 (dd, $J= 8.4, 0.9$ Hz)	7.88 (dd, $J= 8.5, 0.9$ Hz)	7.86 (d, $J= 8.3$ Hz)
H6	7.55 (ddd, $J= 8.3, 6.8, 1.3$ Hz)	7.55 (ddd, $J= 8.3, 6.8, 1.3$ Hz)	7.52 (ddd, $J= 8.3, 6.8, 1.2$ Hz)	7.58 (ddd, $J= 8.3, 6.8, 1.3$ Hz)	7.56 (t, $J= 7.6$ Hz)
H7	7.41 (ddd, $J= 8.2, 6.8, 1.2$ Hz)	7.41 (ddd, $J= 8.2, 6.8, 1.2$ Hz)	7.36 (ddd, $J= 8.2, 6.8, 1.1$ Hz)	7.47 (ddd, $J= 8.2, 6.8, 1.2$ Hz)	7.44 (t, $J= 7.6$ Hz)
C	3.26 (td, $J= 6.72, 5.92$ Hz)	3.29 (señal traslapada con la de HDO)	3.22 (t, $J= 7.3$ Hz)	3.26 (td, $J= 6.78, 5.92$ Hz)	3.23 (t, $J= 7.2$ Hz)
A	2.18 (t, $J= 6.9$ Hz)	2.21 (t, $J= 6.9$ Hz)	2.17 (t, $J= 7.0$ Hz)	2.19 (t, $J= 6.9$ Hz)	2.16 (t, $J= 6.9$ Hz)
-N(CH ₃) ₂	2.08	2.09	2.08	2.08	2.07
B	1.63 (q, $J= 7.0$ Hz)	1.65 (q, $J= 7.0$ Hz)	1.59 (q, $J= 7.0$ Hz)	1.64 (q, $J= 7.0$ Hz)	1.60 (q, $J= 7.1$ Hz)

7.3.5. Análisis de espectros de masas de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)etilamino]-9-anilino[5,4-b]quinolina (VIIIa-VIIIe) y de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)propilamino]-9-anilino[5,4-b]quinolina (IXa-IXe).

Se obtuvo en todos los espectros la especie MH⁺ (ión pseudomolecular) con sus respectivas contribuciones isotópicas, siendo en algunos casos el pico más abundante en el espectro. Debido a la técnica utilizada para la determinación de los espectros de masas (FAB), se obtuvo poca información respecto al patrón de fragmentación. Se destacarán exclusivamente dos picos, para los cuales a manera de ejemplo se ilustra de forma general el patrón de fragmentación propuesto con los derivados dimetilaminoetilamino (**Figura 28**).

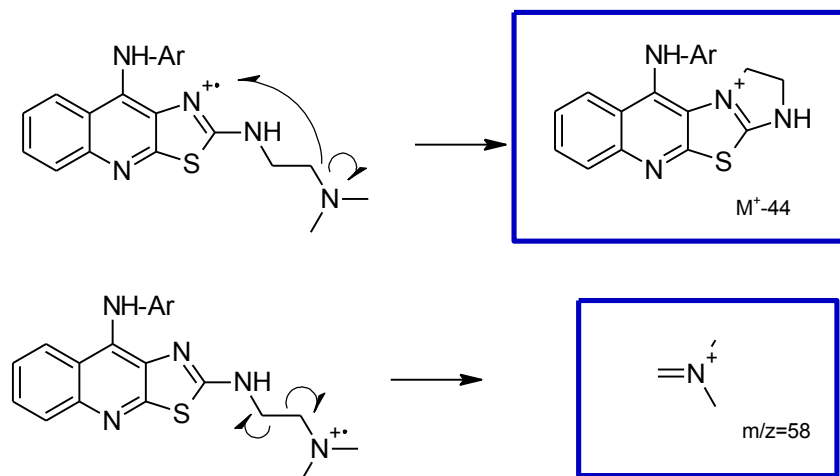


Figura 28. Mecanismo de fragmentación probable para los fragmentos principales de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe).



7.4. Análisis espectroscópico de los derivados disustituidos de anilina (Va-Vd).

Para la elucidación estructural de los derivados disustituidos de anilina, únicamente se realizó un análisis de sus espectros de infrarrojo y se analizaron sus constantes físicas. Los resultados se muestran en la siguiente sección.

7.4.1. Análisis de los espectros de infrarrojo de los derivados disustituidos de anilina (Va-Vd).

Para estos compuestos se detectó la presencia de una banda entre 3470-3418 cm^{-1} perteneciente al grupo amino, lo cual indica que la reducción del grupo nitro se dio de manera adecuada. También se observan bandas entre 3200-2800 y 1600-1400 cm^{-1} , pertenecientes al núcleo aromático. En la **Tabla 12** se resumen las bandas más importantes de los espectros IR de los compuestos Va-Vd.

Tabla 12. Bandas presentes en espectros de IR de los compuestos Va-Vd.

Compuesto	Bandas y asignación a grupos funcionales (cm^{-1})	
	N-H	C-H aromático
Va	3418	3237, 2957, 2926, 1870, 1728, 1619, 1428
Vb	3461	2973, 2933, 2894, 1858, 1740, 1621, 1491
Vc	3435	3186, 2962, 2836, 1841, 1730, 1614, 1462
Vd	3470	3002, 2959, 2835, 1847, 1613, 1493, 1463

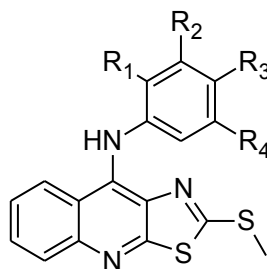


7.5. Evaluación de la actividad citotóxica.

7.5.1. Evaluación de la actividad citotóxica de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa-IVj).

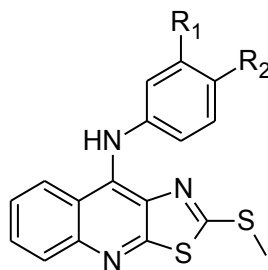
Los valores de Cl_{50} de la actividad citotóxica de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina disustituídos se muestran en la **Tabla 13**, mientras que en la **Tabla 14** se aprecian nuevamente los valores de derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina monosustituídos, cuyos datos de la actividad citotóxica ya han sido previamente reportados^{18, 26, 30} y se muestran con fines comparativos. A los compuestos reportados previamente se les asignaron las claves A-I, tal como es mostrado en la **Tabla 3**. Dado que para cada ensayo se obtiene un valor distinto de la Cl_{50} para el compuesto de referencia (m-AMSA), al final de cada serie evaluada se muestran los valores de Cl_{50} que se obtuvieron para la referencia en cada ensayo. Una Cl_{50} mayor a 200 μ M es considerada sin actividad (S.A.).

Tabla 13. Actividad citotóxica de los compuestos IVa-IVj.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	$Cl_{50} \pm D.E. (\mu M)$			
					HeLa	K562	SW620	SW480
IVa	Cl	H	Cl	H	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
IVb	CH ₃	H	Cl	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
IVc	OCH ₃	H	Cl	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
IVd	Cl	H	H	OCH ₃	38.5 (8.47)	35.92 (7.56)	62.9 (14.47)	47.8 (11.96)
IVe	H	Cl	CN	H	80.9 (10.51)	S.A.	S.A.	S.A.
IVa	H	CH ₃	Cl	H	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
IVg	H	Cl	Cl	H	80.5 (13.69)	S.A.	S.A.	S.A.
IVh	H	Cl	H	Cl	80.9 (16.18)	S.A.	79.3 (18.83)	S.A.
IVi	H	OCH ₃	H	OCH ₃	80.7 (12.92)	S.A.	S.A.	S.A.
IVj	H	CH ₃	H	CH ₃	76.8 (14.68)	59.27 (14.82)	60.3 (15.07)	S.A.
m-AMSA	-	-	-	-	6.06 (1.33)	3.98 (0.88)	7.27 (1.67)	7.99 (1.98)

Nota: N.E.: No evaluado. S.A.: Sin actividad.


Tabla 14. Actividad citotóxica de los compuestos A-I.^{18, 26, 30}


Compuesto	R ₁	R ₂	CI ₅₀ ±D.E. (μM)			
			HeLa	K-562	SW620	SW480
A	H	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
B	Cl	H	69.37 (20.92)	80.26 (8.36)	129.73 (24.04)	110.69 (14.64)
D	OCH ₃	H	25.34 (10.86)	22.17 (11.33)	26.58 (1.60)	66.65 (19.93)
E	CN	H	7.75 (1.13)	8.01 (0.65)	43.75 (15.47)	2628.68 (16.88)
F	H	Cl	123.68 (78.19)	79.45 (4.1)	145.95 (14.07)	S.A.
H	H	OCH ₃	S.A.	77.2 (25.16)	110.81 (15.51)	S.A.
I	H	CN	140.02 (51.82)	120.01 (28.70)	S.A.	S.A.
m-AMSA	-	-	9.5 (0.60)	19.9 (0.8)	16.7 (2.8)	27.7 (2.0)
C	CH ₃	H	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
G	H	CH ₃	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.
m-AMSA	-	-	9.84 (2.62)	14.63 (4.2)	16.73 (3.5)	19.75 (3.66)

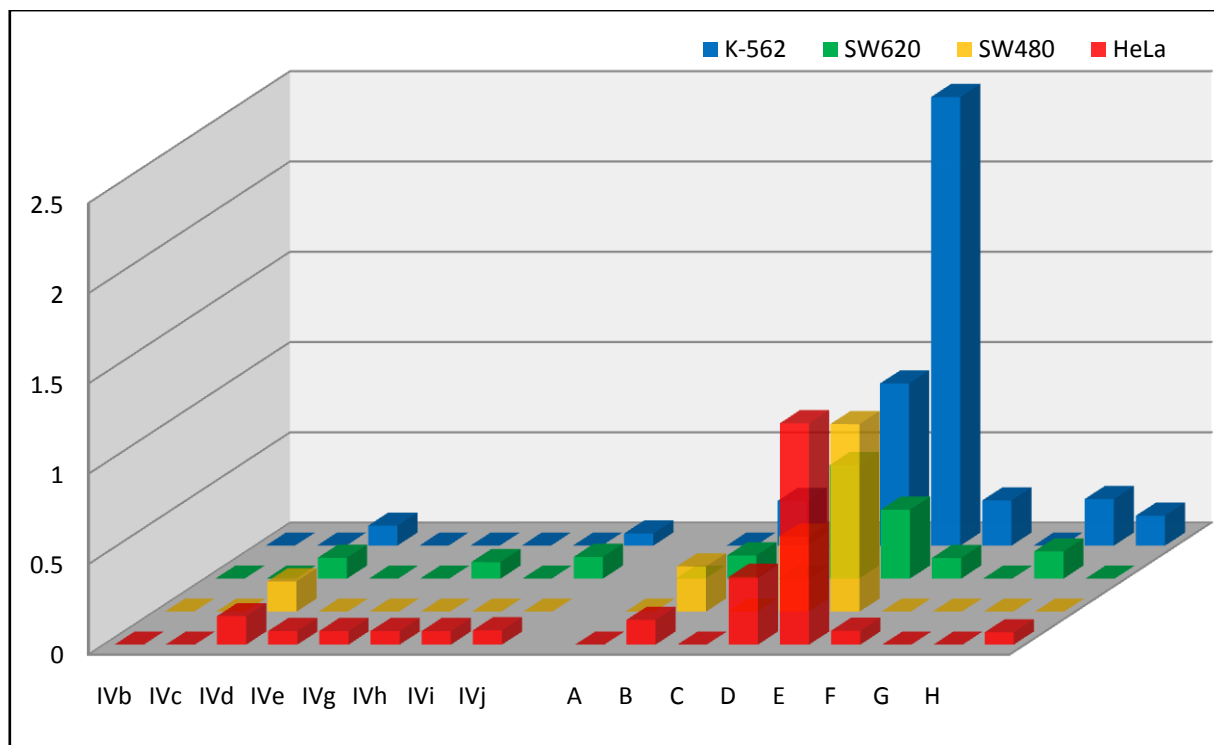
Nota: N.E.: No evaluado. S.A.: Sin actividad.

Con la finalidad de comparar la actividad de estos compuestos con la de sus análogos, se realizó el cálculo de un índice relativo de citotoxicidad (IC_x), el cual se define como la relación de la actividad citotóxica que presentó el compuesto de referencia (m-AMSA) comparada con la CI_{50} que se obtuvo para el compuesto de evaluado. Un valor mayor a uno indicará que el compuesto es más activo que la m-AMSA. El cálculo de este índice es útil para comparar compuestos que fueron evaluados en distintos ensayos y con distintas líneas celulares.

$$IC_x = \frac{CI_{50} \text{ compuesto de referencia}}{CI_{50} \text{ compuesto evaluado}}$$



A continuación se muestra en la **Gráfica 1** los valores de IC_x para los compuestos IVa-IVj y A-I.



Gráfica 1. Índice citotóxico relativo para los compuestos IVa-IVj y A-I.

En la **Tabla 14** se observa que la mayoría de los derivados IVa-IVj presentan una baja actividad citotóxica ($CI_{50} > 50 \mu M$) frente a las líneas celulares evaluadas. También puede observarse en la **Gráfica 1** que la serie de compuestos IVb-IVj presentaron mejor actividad citotóxica en la línea celular HeLa, tendencia que no se observa en los compuestos A-I. Comparando ambas series de compuestos (monosustituídos y disustituídos), puede concluirse que incluir un patrón de disustitución en el anilino no fue una modificación estructural favorable para la actividad citotóxica.

Previamente se había concluido¹⁸ que, para la actividad citotóxica de los compuestos derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina, es favorable tener un sustituyente en relación meta al anilino, preferentemente con carácter lipofílico. Sin embargo, el compuesto más activo en la serie IVa-IVj fue el compuesto IVd (IC_x HeLa=0.16, K-562=0.11, SW-620=0.12, SW-480=0.17), el cual carece de sustituyente en posición meta y además, contiene un sustituyente de carácter hidrofílico. Este compuesto presenta actividad citotóxica moderada ($CI_{50} = 20-50 \mu M$) para las líneas celulares HeLa, K-562 y SW480.

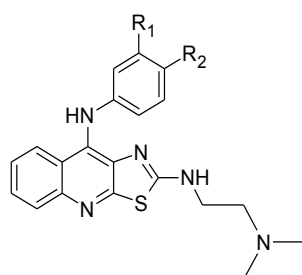


El análisis de los experimentos NOESY sugiere que los derivados IVa-IVj no tienen una conformación similar a la de los derivados monosustituídos. Esto podría ser un factor determinante en la actividad citotóxica de estos compuestos, por lo que se realizó un estudio conformacional, con la finalidad de observar si existe una relación entre la conformación de los compuestos y la diferencia entre la actividad citotóxica observada (Sección 7.2.3).

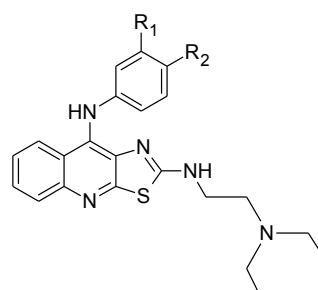
7.5.2. Evaluación de la actividad citotóxica de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)etilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIa-VIIIe) y de 2-[2-(N,N-dimetilamino)propilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolina (IXa-IXe).

Los valores de Cl_{50} de la actividad citotóxica de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)etilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIa-VIIIe) se muestran en la **Tabla 15**. También se muestran datos de la actividad citotóxica de compuestos reportados previamente con fines comparativos. A los compuestos reportados previamente se les asignaron las claves J-S. Dado que para cada ensayo se obtiene un valor distinto de la Cl_{50} para el compuesto de referencia (m-AMSA), al final de cada serie evaluada se muestran sus valores de Cl_{50} .

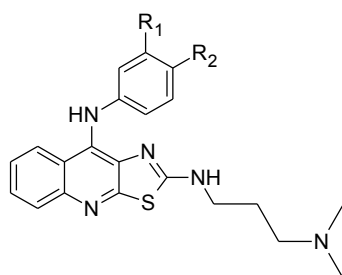
Tabla 15. Actividad citotóxica de los compuestos VIIIa-VIIIe, IXa-IXe y J-S.



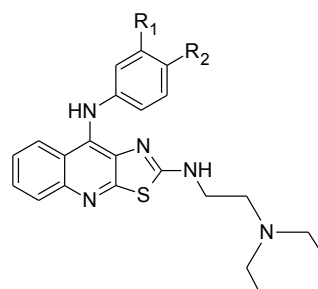
Serie VIII



Serie J-N



Serie IX



Serie O-S



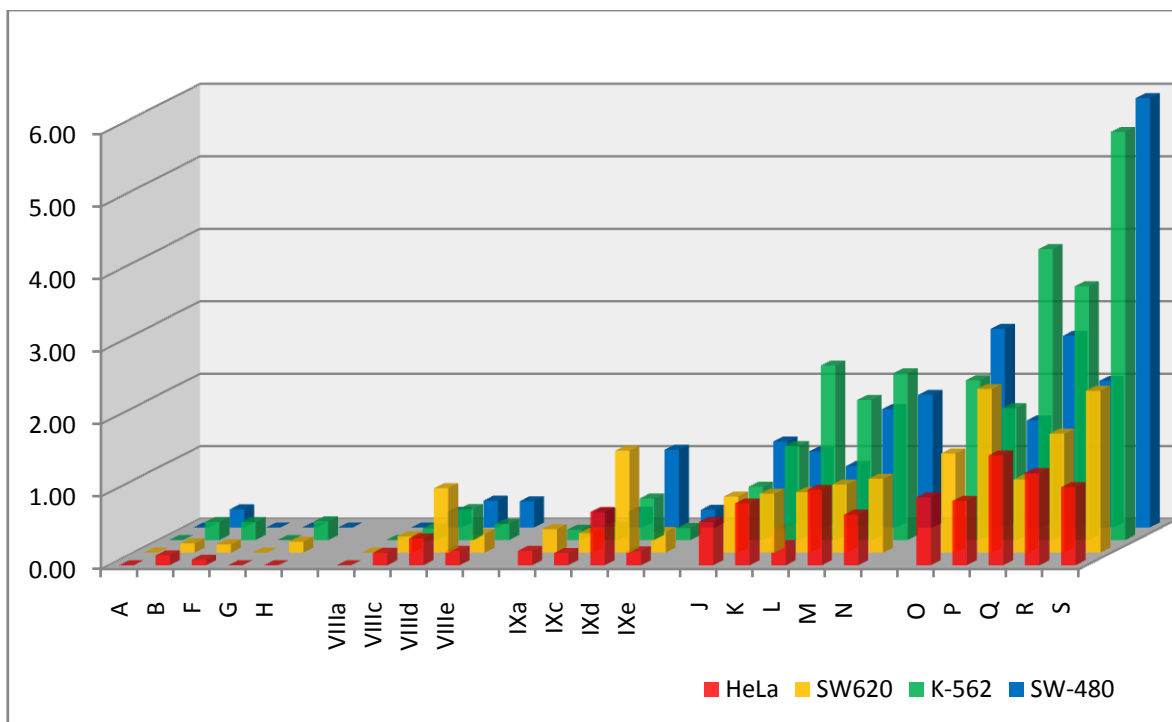
Compuesto	R ₁	R ₂	CI ₅₀ ±D.E. (µM)			
			HeLa	K562	SW620	SW480
VIIIa	H	H	S.A.	S.A.	54.57 (8.73)	S.A.
VIIIb	OCH ₃	H	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
VIIIc	H	OCH ₃	35.19 (7.04)	24.76 (6.19)	32.28 (8.07)	36.96 (11.46)
VIId	Cl	H	16.38 (3.28)	9.31 (2.33)	8.17 (2.29)	21.62 (6.70)
VIIIe	H	Cl	30.69 (6.75)	17.91 (3.94)	28.19 (7.05)	22.11 (5.53)
IXa	H	H	30.59 (6.12)	27.99 (6.16)	22.43 (5.61)	38.73 (9.68)
IXb	OCH ₃	H	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
IXc	H	OCH ₃	35.86 (7.17)	21.8 (5.45)	26.83 (6.71)	36.58 (14.34)
IXd	Cl	H	8.24 (1.65)	6.92 (1.73)	5.17 (1.29)	7.44 (2.31)
IXe	H	Cl	31.61 (8.32)	24.01 (6.00)	25.5 (6.38)	32.67 (10.13)
m-AMSA	-	-	6.06 (1.33)	3.98 (0.88)	7.27 (1.67)	7.99 (1.98)
J	H	H	15.96 (0.3)	37.7 (0.8)	21.6 (1.8)	16.8 (0.5)
L*	H	OCH ₃	19.2	11.5	20	23.5
M*	Cl	H	9.12	14.33	17.78	12.19
N*	H	Cl	13.6	12.04	16.38	10.87
O*	H	H	10.16	12.56	12.2	7.26
Q*	H	OCH ₃	6.27	6.9	16.56	7.52
R*	Cl	H	7.46	7.91	10.17	9.84
S*	H	Cl	8.82	4.92	7.48	3.36
m-AMSA	-	-	9.5 (0.6)	27.7 (2)	16.7 (2.8)	19.9 (0.8)
K	OCH ₃	H	11.54 (3.45)	15.22 (3.51)	20.58 (4.72)	13.92 (3.48)
P	OCH ₃	H	11.1 (4.75)	10.84 (2.96)	7.41 (2.85)	9.91 (3.27)
m-AMSA	-	-	9.84 (2.62)	19.75 (3.66)	16.73 (3.75)	14.63 (4.2)

Nota: N.E.: No evaluado. S.A.: Sin actividad. *:Desviación estándar no reportada.

Con la finalidad de comparar la actividad de estos compuestos con la de sus análogos, se realizó el cálculo del índice relativo de citotoxicidad (IC_{50}), al igual que en la sección 7.6.1. También se muestra la comparación de las actividades citotóxicas de los compuestos novedosos con compuestos análogos que incluyen un grupo metilto en la posición 2 (compuestos A, B, D, F, G y H,



Sección 7.6.1). A continuación se muestra en la **Gráfica 2** los valores de IC_x para los compuestos VIIIa-VIIIe, IXa-IXe y J-S.



Gráfica 2. Índice citotóxico relativo para los compuestos VIIIa-VIIIe, IXa-IXe y J-S.

Haciendo una comparación de la actividad de los compuestos A-H con los compuestos VIIIa-VIIIe y IXa-IXe, puede observarse que la actividad es mejor en las últimas dos series, sin embargo, se incrementa aún más en las series J-N y O-S, por lo cual puede concluirse que la inclusión de un residuo del tipo *N,N*-dimetilaminoalquilamino en la posición 2 no es tan favorable para la actividad biológica como uno del tipo *N,N*-dietilaminoalquilamino.

Si se compara la actividad de los compuestos VIIIa, VIIIc y VIIIe (etilendiamino), con la de sus análogos de la serie IX (IXa, IXc y IXe, propilendiamino), puede observarse que la actividad de ambas series es similar, por lo cual el incremento en la lipofilia en estas moléculas no modifica la actividad citotóxica. Los compuestos VIII d y IXd tienen una buena actividad citotóxica ($CI_{50} < 20 \mu M$) e incluyen en su estructura un átomo de cloro en posición meta al anillo de anilina. En las series J-N y O-S (aminodietil) puede observarse que los compuestos M y R también tienen una buena actividad citotóxica y también incluyen en su estructura un átomo de cloro en posición meta del anillo de anilina. Es probable que este átomo de cloro sea un elemento farmacofórico importante para la actividad biológica.



7.6. Análisis conformacional y cálculo de propiedades electrónicas de las moléculas aisladas.

Con la finalidad de correlacionar la actividad biológica de los compuestos sintetizados con su estructura molecular, se llevó a cabo un estudio conformacional y el cálculo de propiedades electrónicas de los compuestos novedosos reportados en este trabajo. Fue realizado utilizando el programa Spartan'08, tal como se describe en la sección 6.5.

7.6.1. Análisis conformacional.

7.6.1.1. Análisis conformacional de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina (A-I y IVa-IVj).

Para el análisis de estas moléculas, se hizo la construcción de las mismas mediante fragmentos convencionales. Se partió de dos conformaciones principales del anillo de anilino, tal como se muestra a manera de ejemplo con el compuesto IVa en la **Figura 29**: una con el anilino coplanar al núcleo tricíclico y otra con el anilino perpendicular (90°) respecto al núcleo tricíclico. Sin embargo, partiendo de ambas conformaciones iniciales se obtiene la misma población de conformeros con el mismo valor energético y de distribución de Boltzmann.



Figura 29. Conformaciones iniciales para el análisis conformacional de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Los conformeros resultantes del estudio mostraron en todos los casos la orientación del anilino ortogonal al núcleo tricíclico, por lo que se determinó definir las caras heterotópicas del mismo. La cara "trasera" será denominada como cara "Si", mientras que la cara "delantera" se definió como la cara "Re" (**Figura 30**).



Figura 30. Caras heterotópicas del núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. (a) Cara "Si". (b) Cara "Re".

En la **Figura 31** se muestra una sobreposición de todos los conforméromos más estables obtenidos en el estudio conformacional de los compuestos IVa-IVj. A su vez, también se realizó el estudio conformacional con moléculas monosustituidas en las posiciones 3' y 4' con los sustituyentes cloro, metilo, metoxilo, nitrilo y sin sustituir, con fines comparativos. Dichas moléculas fueron nombradas con las letras A-I, tal como se hizo en la **sección 7.6.1**.

En ambas series evaluadas, se encontró que la conformación de dichas moléculas es con los anilinos orientados en posición ortogonal al núcleo tricíclico, hacia la cara "Si" y con una ligera orientación hacia el anillo bencenoide del núcleo tricíclico. Esto se ha mostrado de manera similar en compuestos derivados de 9-anilino-2-metiltiazolo[5,4-*b*]quinolina reportados previamente.¹⁸ Para ver las imágenes por separado, consultar el Anexo IX.



Figura 31. Sobreposición de los conforméromos más estables obtenidos para los compuestos de la serie A-I (a) y serie IV (b).

En la **Figura 31** también puede observarse una variación importante en los ángulos de enlace entre el carbono no. 9 del núcleo tricíclico, el nitrógeno correspondiente al grupo anilino y el carbono 1 correspondiente al grupo anilino, por lo cual también se definen a continuación los ángulos diedrales τ_1 y τ_2 . El diedro τ_1 es descrito por los átomos C8a-C9-N-C1', mientras que el diedro τ_2 es descrito por los átomos C9-N-C1'-C2' (**Figura 32**).

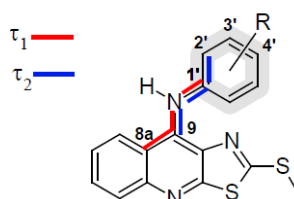


Figura 32. Ángulos diedrales definidos para los derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina.

Todos los compuestos analizados mostraron un ángulo diedral τ_1 entre -40° a -60° , mostrando que el anillo de anilina no se encuentra paralelo al núcleo tricíclico. (Para ver los valores de τ_1 y τ_2 para cada compuesto, ver Anexo V). Esto concuerda con lo observado en los experimentos NOESY de los compuestos IVa-IVe y IVh, puesto que de otra forma se observaría alguna interacción entre algún protón correspondiente al anilino con aquellos que se encuentran en el sustituyente metiltio. En la serie A-I, el compuesto H, el cual tiene un metoxilo en la posición 4' del anilino, es el que presenta un valor del ángulo diedral τ_1 menor, y, por lo tanto, existe una mayor repulsión entre el anilino y el grupo metiltio. En cuanto a la serie IV, el compuesto que mostró un ángulo diedral τ_1 menor, y por lo tanto, tendría el anilino más cerca del núcleo tricíclico fue el compuesto IVb, mientras que el que mostró el anilino más alejado del núcleo fue el compuesto IVa.

Con respecto al ángulo diedral τ_2 , un ángulo con valor positivo indicará que la posición 2' se encuentra orientada hacia la "parte norte" de la molécula, mientras que un valor negativo indicará que la posición 2' se encuentra orientada hacia la "parte sur". A manera de ejemplo se muestra en la **Figura 33**, los compuestos D y E.

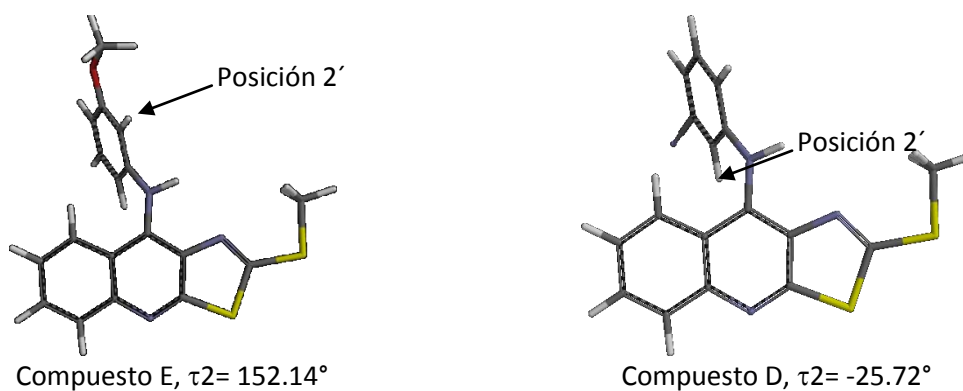


Figura 33. Orientación de la posición 2' para los compuestos D y E.



La presencia de un sustituyente también provocará una ligera inclinación en el anilino, siendo el compuesto H en la serie A-I el que muestra dicha inclinación más pronunciada, por efecto del volumen del sustituyente que contiene (metoxi en posición 4'). En cuanto a la serie IV, los compuestos IVa, IVc y IVe, tienen un valor absoluto para el ángulo diedral τ_2 muy similar al que muestra el compuesto A (grupo anilino sin sustituir), lo cual indica que los sustituyentes de estos compuestos casi no afectan en la inclinación del grupo anilino. En contraste, los compuestos IVb, IVh, IVi y IVj muestran una inclinación en el anilino más pronunciada, comparados con los compuestos A, IVa, IVc y IVe.

Por otra parte, previamente se tenía reportado¹⁸ que para derivados monosustituídos en la posición 3' (compuestos B, C y D), se observan dos conformaciones preferidas, las cuales resultan de un movimiento de rotación sobre el enlace entre el nitrógeno del grupo anilino y el anillo aromático de la anilina. Esto mismo se observa para los compuestos IVe, IVf y IVg. A manera de ejemplo se muestra en la **Figura 34** los conformeros obtenidos para el compuesto IVe. Estos conformeros mostraron energías y distribuciones de Boltzmann similares, por lo cual, para los compuestos IVe, IVf y IVg fueron tomados en cuenta ambos conformeros para este estudio.



Figura 34. Conformeros más abundantes y energéticamente estables para los compuestos IVe (a y b). Vista lateral desde la posición 2.

Así mismo, para los compuestos IVc, IVd y IVi, los primeros dos conformeros de más baja energía presentaron valores de la distribución de Boltzmann muy similares. Estos conformeros son resultado de únicamente una ligera rotación en el grupo metoxi que contienen, y por lo tanto, también se consideraron para para este estudio.

En la **Tabla 16** se resumen los conformeros que fueron analizados para cada compuesto y se muestran sus respectivos valores de energía y distribución de Boltzmann. Los diferentes



confórmeros de un mismo compuesto se numeraron asignando el número uno para el de menor energía y el dos para el siguiente confórmero de menor energía.

Tabla 16. Principales confórmeros analizados para los compuestos A-I y IVa-IVj.

Compuesto	No. De Confórmero	Energía (kcal/mol)	Distribución de Boltzmann
A	1	60.05	0.999
B	1	56.51	0.540
B	2	56.61	0.458
C	1	62.05	0.536
C	2	62.14	0.464
D	1	63.80	0.212
E	1	69.13	0.546
E	2	69.24	0.451
F	1	57.62	0.998
G	1	62.09	0.999
H	1	62.87	0.548
I	1	72.82	0.998
IVa	1	68.06	0.861
IVb	1	61.26	0.986
IVc	1	73.13	0.536
IVc	2	73.45	0.314
IVd	1	79.38	0.623
IVd	2	80.06	0.201
IVe	1	65.47	0.532
IVe	2	65.55	0.462
IVf	1	61.67	0.527
IVf	2	61.74	0.471
IVg	1	64.77	0.531
IVg	2	64.85	0.463
IVh	1	46.01	0.993
IVi	1	65.51	0.527
IVi	2	66.08	0.200
IVj	1	64.16	0.999



7.6.1.2. Análisis conformacional de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)alquilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina (series VIII y IX) y 2-[2-(*N,N*-dietilamino)alquilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina (compuestos J-S).

El análisis de estas moléculas, se inició con la construcción de las mismas mediante fragmentos convencionales. Se partió de una conformación totalmente plana, tal como se muestra a manera de ejemplo con el compuesto VIIIa en la **Figura 35**.

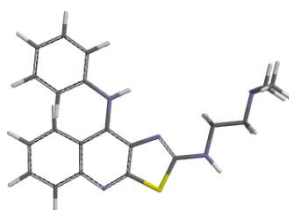


Figura 35. Conformaciones iniciales para el análisis conformacional de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina (compuesto VIIa).

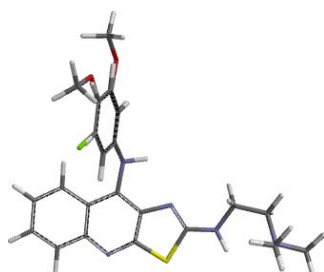
En el análisis de todas las series, los conformeros de más baja energía mostraron distribuciones de Boltzmann similares, los cuales podían tener tanto el anilino como la cadena alifática orientada hacia la cara "Re" o la cara "Si", sin mostrar algún patrón de preferencia. Se estudió hacia qué dirección estaban orientados tanto el anilino como la cadena alifática en los conformeros más estables. Pudo observarse que la mayoría de los compuestos tenían una misma orientación tanto del anilino como de la cadena y, en el caso de que un compuesto no mostrara su conformero más estable en la misma disposición espacial que la mayoría, se descartó y se tomó en cuenta para el estudio otro conformero de energía similar y con la misma orientación. Esto se realizó con la finalidad de obtener una población de conformeros homogénea, que más adelante facilitara el estudio de las propiedades electrónicas y la observación de alguna tendencia en las mismas (si es que era observable). En la **Tabla 17** se muestra para cada compuesto analizado, sus respectivos valores de energía y distribución de Boltzmann.



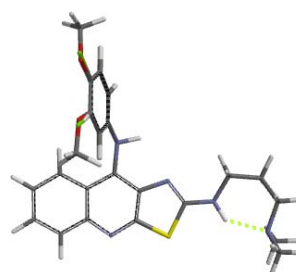
Tabla 17. Principales confórmeros analizados para los compuestos VIIIa-VIIe, IXa-IXe y J-S.

Estructura	Energía (kcal/mol)	Distribución de Boltzmann	Estructura	Energía (kcal/mol)	Distribución de Boltzmann
VIIIa	64.51	0.399	J	60.50	0.204
VIIIb	68.33	0.097	K	63.71	0.138
VIIIc	67.30	0.238	L	63.29	0.120
VIII d	60.80	0.312	M	56.80	0.148
VIIIe	62.70	0.121	N	57.91	0.204
IXa	42.99	0.320	O	38.26	0.265
IXb	46.20	0.193	P	41.45	0.232
IXc	45.90	0.166	Q	41.76	0.110
IXd	39.30	0.242	R	39.30	0.242
IXe	40.40	0.355	S	35.62	0.350

Respecto a las cadenas laterales, todas presentaron una conformación que previamente se ha denominado por Lira-Rocha y col. como de "escorpión" o "gancho".²⁰ Lo anterior resulta interesante, ya que en derivados similares se ha encontrado una correlación entre la actividad citotóxica y esta conformación³⁰, por guardar relación con la capacidad de las moléculas de atravesar membranas biológicas. La única diferencia relevante que se encontró fue que en las cadenas de dialquilaminopropilamino, la conformación de "escorpión" se encontraba estabilizada por medio de un puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno terciario y el secundario correspondientes a la cadena alifática. En la **Figura 36** se muestra la sobreposición de confórmeros selectos para las series de compuestos VIII y IX, así como para sus análogos superiores, los compuestos J-S. Para ver los confórmeros por separado, consultar el Anexo IX.



Serie VIII



Serie IX



Figura 36. Sobreposición de los conformeros selectos para los compuestos de la serie VIII, IX y J-S.

También, se consideró hacer el estudio con las moléculas en su estado protonado, ya que de este modo es como van a encontrarse las moléculas a pH fisiológico. Los conformeros para este estudio se eligieron de la misma manera que en el estudio con las moléculas neutras. En la **Tabla 18** se muestran los conformeros analizados y sus respectivos valores de energía y distribución de Boltzmann.

Tabla 18. Principales conformeros analizados para los compuestos VIIIa-VIle, IXa-IXe y J-S en estado protonado.

Estructura	Energía (kcal/mol)	Distribución de Boltzmann	Estructura	Energía (kcal/mol)	Distribución de Boltzmann
VIIIa	57.60	0.695	J	57.17	0.305
VIIIb	60.44	0.262	K	59.44	0.204
VIIIc	60.59	0.297	L	60.11	0.142
VIII d	57.06	0.067	M	55.15	0.226
VIII e	58.34	0.236	N	57.27	0.258
IXa	30.67	0.732	O	31.62	0.275
IXb	33.45	0.277	P	34.14	0.187
IXc	33.52	0.384	Q	34.56	0.135
IXd	29.32	0.230	R	29.32	0.302
IXe	30.87	0.668	S	31.79	0.182

En este estado, la conformación de las cadenas cambia significativamente con respecto al estado no protonado. Dicha nueva conformación va a encontrarse con la cadena orientada hacia la parte superior de la molécula, siendo estabilizada por la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el átomo del nitrógeno protonado y el átomo del nitrógeno perteneciente al tiazol. Esta conformación también coincide con aquellas reportadas previamente²³ en la literatura. También se observó que las energías de formación para los compuestos protonados fueron



menores a comparación de los compuestos en estado libre. En la **Figura 37** se muestra la sobreposición de los conformeros elegidos para los compuestos de la serie VIII y IX en estado protonado. Para visualizar a los conformeros por separado, consultar el Anexo IX.



Figura 37. Sobreposición de los conformeros selectos para los compuestos de la serie VIII y IX en estado protonado.

7.6.2. Análisis de las propiedades electrónicas.

Con la finalidad de establecer alguna correlación entre las propiedades electrónicas de las moléculas estudiadas y su actividad biológica, se optimizó la geometría del conformero seleccionado de cada molécula y de manera simultánea se calcularon los siguientes parámetros:

- Energía de los orbitales frontera LUMO (eV).
- Momento dipolar (debye).
- Área molecular (Å^2).
- Volumen molecular (Å^3).
- Área polar superficial (PSA, Å^2).
- log P (Ghose-Crippen).
- Distribución de potencial molecular electrostático y mapas de isotencial.

Los datos obtenidos se describen detalladamente en el Anexo V.

7.6.2.1. Análisis de los orbitales frontera LUMO de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina.

En el Anexo V se muestran los valores de energía de los orbitales de frontera LUMO que se obtuvieron para los conformeros analizados, los cuales oscilan entre -1.0 y 2.2 eV. Los orbitales LUMO se distribuyeron mayoritariamente sobre el núcleo tricíclico, habiendo poca contribución de los mismos en el anillo de anilino. Se observó cierta asimetría en la distribución de los orbitales, lo cual también coincide con reportes previos en la literatura. En la **Figura 38** se muestra a manera de



ejemplo la distribución de los orbitales LUMO para los compuestos IVa y IVb. Para visualizar el resto de los compuestos, ver el anexo VI.

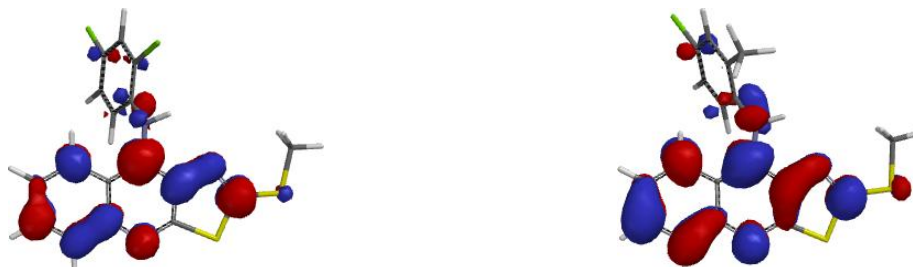


Figura 38. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos IVa (izquierda) y IVb (derecha).

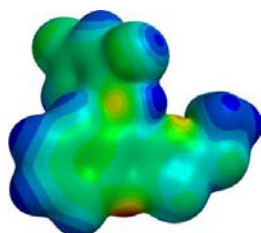
Las moléculas estudiadas que poseen valores de energía de los orbitales LUMO negativos, pueden ser consideradas como electrófilos. Esto es algo relevante, ya que las bases nitrogenadas del ADN pueden comportarse como nucleófilos y posiblemente sea favorable una interacción entre las bases nitrogenadas y la zona del núcleo tricíclico de estas moléculas mediante complejos de transferencia de carga por traslape de orbitales entre el ADN y estos compuestos, lo que estabilizaría el complejo de intercalación. En cuanto a la serie A-I, puede observarse que ciertos conformeros mostraron valores de energía de los orbitales LUMO positivos, mientras que, para el mismo compuesto se encontró otro conformero de mayor energía, pero con un valor energético de los orbitales LUMO menor. Es posible que el conformero con menor energía LUMO sea el que preferentemente interactúe con el sitio receptor, a pesar de no ser el conformero más abundante ni el de menor energía encontrado en el estudio conformacional. Por otro lado, en cuanto a los compuestos IVa-IVj, exceptuando al compuesto IVa, el resto tuvo valores de LUMO positivos. Esto sugiere que los compuestos de la serie IV posiblemente no interactúen de manera eficiente con el sitio receptor, lo cual podría explicar la baja actividad citotóxica de estos compuestos. Sin embargo, es necesario considerar otros factores para establecer alguna relación entre la actividad citotóxica y la afinidad de los compuestos al ADN.

7.6.2.2. Análisis del potencial molecular electrostático y gráficos de isopotencial de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina.

Se ha reportado¹⁹ que variaciones en la distribución del potencial molecular electrostático para derivados similares de estos compuestos pueden afectar su afinidad hacia el ADN, siendo favorable la presencia de zonas de bajo potencial para que haya una buena interacción.



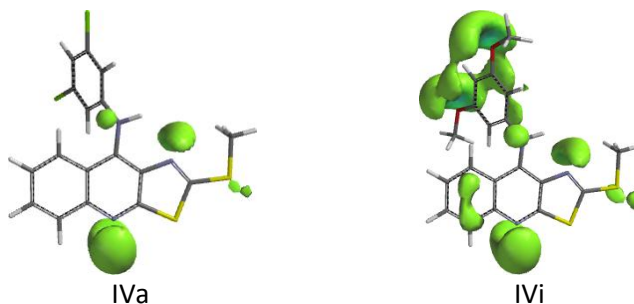
Los compuestos analizados muestran zonas de potencial elevado alrededor de los nitrógenos de la quinolina, el tiazol y la anilina y sobre grupos funcionales como metoxilo y nitrilo (en caso de que las moléculas los presentaran). En estas zonas podrían establecerse interacciones de tipo electrostático con el sitio receptor. También, se observan zonas de potencial moderado distribuidas a lo largo de los anillos aromáticos del núcleo tricíclico lo cual sugiere que el sistema tricíclico, al no presentar una acumulación significativa de carga, puede funcionar como un aceptor de electrones en interacciones de transferencia de carga. A manera de ejemplo, se muestran la distribución del potencial molecular electrostático del compuesto IVa en la **Figura 39**. Para visualizar el resto de las gráficas, consultar el anexo VII.



IVa.

Figura 39. Distribución del potencial molecular electrostático para el compuesto IVa.

Los mapas de isopotencial mostraron la existencia de zonas en las cuales la densidad electrónica de los compuestos se encuentra conservada. Éstas fueron ubicadas principalmente sobre los átomos de nitrógeno pertenecientes a la quinolina, el anilino y el tiazol. También se encontraron estas zonas sobre los átomos de oxígeno del grupo metoxilo alrededor de un grupo nitrilo (en el caso en el que tuvieran este sustituyente). La importancia de estudiar estos gráficos radica en que señalan en qué zonas pueden establecerse regiones que puedan participar en posibles interacciones a larga distancia con regiones complementarias del supuesto sitio receptor. A manera de ejemplo se muestran en la **Figura 40** los mapas de isopotencial para el compuesto IVa y IVi. Para ver detalladamente los gráficos de isopotencial todos los compuestos analizados, consultar el anexo VIII.



IVa

IVi

Figura 40. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos IVa y IVi.



7.6.2.3. Análisis del vector del momento dipolar de los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Debido a que se ha reportado previamente³⁰ una correlación directa entre el momento dipolar y la citotoxicidad, se decidió hacer un análisis tanto de la magnitud como la dirección que adquiere dicho vector.

La mayoría de los conformeros de los compuestos disustituídos mostraron un momento dipolar orientado hacia el nitrógeno de la quinolina, lo cual concuerda con reportes previos.¹⁸ La excepción fueron los compuestos IVa, en el cual el momento dipolar se encontró apuntando hacia H-6, algunos conformeros de los compuestos IVc, IVd y IVi, en los cuales el momento dipolar se encuentra influenciado por la posición del par de electrones libre del grupo metoxi del anilino, el compuesto IVj, en el cual el momento dipolar se encuentra ligeramente desviado hacia la fusión entre el anillo de la quinolina y el tiazol y los conformeros del compuesto IVe, en los cuales el momento dipolar se encuentra apuntando hacia el sustituyente nitrilo del anilino.

Con respecto a los derivados monosustituídos (compuestos A-I), a excepción de los compuestos E e I, que tienen como sustituyente a un nitrilo, también mostraron el momento dipolar orientado hacia el nitrógeno de la quinolina. En la **Figura 41** se ilustra una sobreposición de los conformeros de ambas series con sus respectivos momentos dipolares apuntando predominantemente hacia el nitrógeno de la quinolina. Para visualizar el resto, consultar el anexo IX.



Figura 41. Momento dipolar para compuestos A-I (a) y la serie IV (b).

Loza-Mejía³⁰ reportó que existe una correlación entre la actividad citotóxica y la dirección del momento dipolar de compuestos derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina,



mostrando que compuestos con el momento dipolar orientado hacia el nitrógeno de la quinolina tuvieron una CI_{50} promedio mayor a $80 \mu M$. Dentro de este estudio se incluyó a los compuestos A-J. La mayoría de los compuestos de la serie IV también pueden clasificarse en el grupo "A" del estudio mostrado por Loza-Mejía, puesto que mostraron el momento dipolar orientado hacia el nitrógeno de la quinolina. A su vez, esto podría explicar la razón por la cual tuvieron una actividad citotóxica deficiente. De acuerdo con los resultados de ese estudio, los compuestos más activos fueron los que se reportaron como el "Grupo B", cuyo momento dipolar se encuentra orientado hacia H-7 por efecto de un grupo electroatractor en esta posición (**Figura 42**).

En cuanto a las magnitudes de los vectores, éstas oscilan entre 0.82 y 5.1 debyes, sin que se muestre una correlación clara entre los valores y las actividades citotóxicas (Gráfica 3, Anexo X). Esto también concuerda con reportes previos en la literatura.³⁰

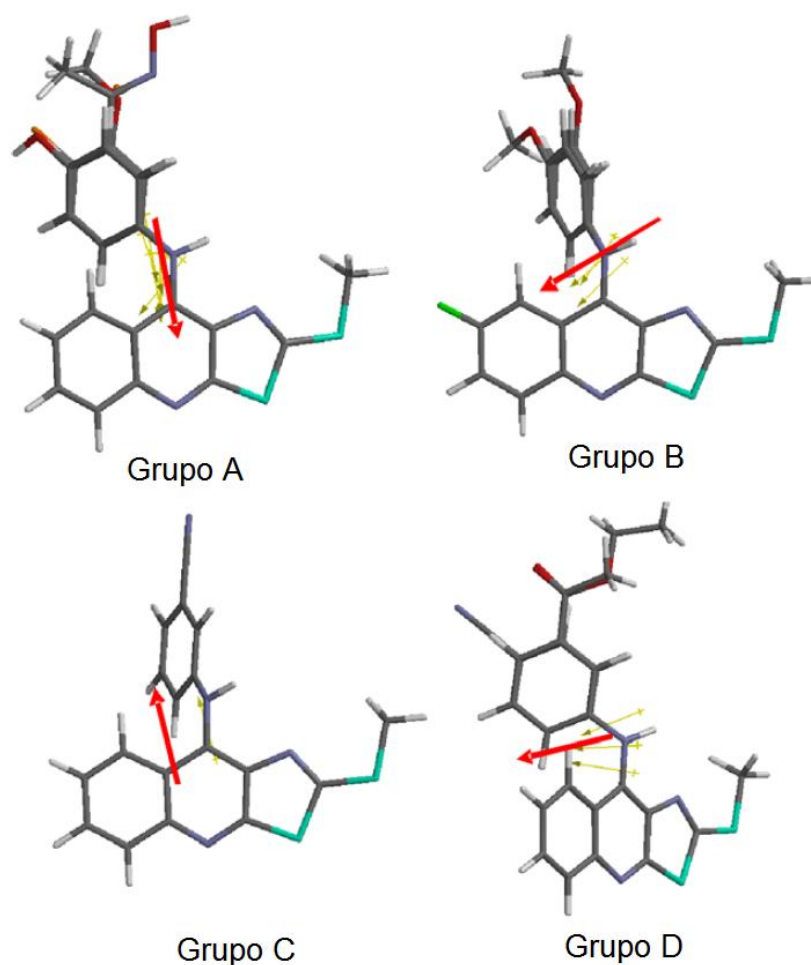


Figura 42. Agrupación de derivados de 9-anilino-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina, reportados por Loza-Mejía, et al.³⁰



7.6.2.4. Análisis del área, volumen, área polar superficial (PSA) y log P de los derivados de 9-anilino-2-metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina.

Para el análisis de estos parámetros, se compararon los datos obtenidos para la serie de compuestos A-J y la serie IV. Todos los valores de área, volumen, PSA y log P calculados se graficaron en función del índice de citotoxicidad obtenido para cada línea celular. En el caso de los compuestos en los que se estudió más de un confórmero, se asignó a ambos el mismo valor de índice de citotoxicidad. Las gráficas se muestran en el Anexo X con fines de claridad.

La finalidad de las gráficas era observar alguna tendencia entre la actividad citotóxica y las propiedades calculadas. Al respecto, las Gráficas 3-7 (Anexo X) no muestran alguna zona en la cual predomine la actividad citotóxica con respecto a las propiedades que se evaluaron, por lo cual se deduce que la contribución individual de estos parámetros no es suficiente para establecer una relación cualitativa estructura-actividad citotóxica.

7.6.2.5. Análisis de los orbitales frontera LUMO de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina (IXa-IXe) y 2-[2-(*N,N*-dietilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina (J-S).

En el caso de todos los confórmeros analizados tanto en su forma libre como en su forma protonada se encontraron los orbitales de frontera LUMO distribuidos principalmente sobre el núcleo tricíclico. Tanto el anillo de anilino como la cadena alifática en la posición dos (cualquiera que fuese) no tenían una contribución significativa a dichos orbitales. A manera de ejemplo se ilustra, en la **Figura 43**, la distribución de los orbitales LUMO para el compuesto VIIIa en su forma libre y protonada. Para visualizar el resto de los confórmeros, consultar el **Anexo VI**.

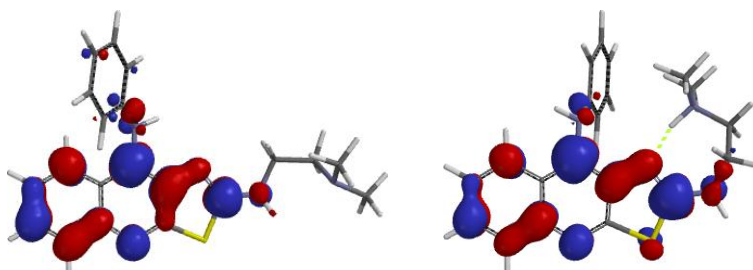


Figura 43. Distribución de los orbitales LUMO para el compuesto VIIIa en su forma neutra (izquierda) y protonada (derecha).



7.6.2.6. Análisis del potencial molecular electrostático y mapas de isopotencial de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(N,N-dimetilamino)propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina (IXa-IXe) y 2-[2-(N,N-dietilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina (J-S).

En cuanto al potencial molecular electrostático de esta serie de moléculas, se observaron varias zonas donde éste se circunscribe. Al igual que con los derivados con un sustituyente metiltilio en la posición 2, la acumulación de carga se muestra principalmente en los nitrógenos de la quinolina, el tiazol y el anilino, y, si la molécula lo tiene, en un sustituyente electroattractor, mientras que a lo largo del núcleo tricíclico no hay una acumulación significativa de carga. Esta tendencia se observa de igual forma en todas las series analizadas, independientemente del sustituyente que tengan en la posición 2 y de si la molécula se encuentra protonada o no. A continuación, se muestra a manera de ejemplo en la **Figura 44** la distribución del potencial molecular electrostático para el conformero 1 del compuesto VIIIa. Para ver el resto de las distribuciones, consultar el anexo VII.

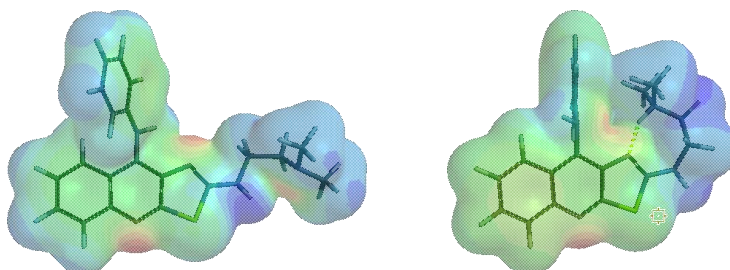


Figura 44. Distribución de potencial molecular electrostático para el compuesto VIIIa en su forma libre (izquierda) y protonada (derecha).

Los gráficos de isopotencial muestran zonas en las cuales se conserva la electronegatividad en todos los conformeros estudiados. Los conformeros en su forma neutra mostraron principalmente cinco zonas conservadas en todos los compuestos, que fueron:

- El nitrógeno correspondiente a la quinolina.
- El nitrógeno correspondiente al tiazol.
- El nitrógeno correspondiente al anilino.
- Los nitrógenos correspondientes a la cadena alifática, cualquiera que fuese ésta.
- El anillo bencenoide de la quinolina.



- El anillo bencenoide del anilino, siempre y cuando las moléculas no tuvieran sustituyente o estuvieran sustituidas con un grupo metoxi. Las que se encontraban sustituidas con un cloro en el anilino carecían de esta zona.

Para el caso de los confórmeros en su forma protonada, sólo mostraron pequeñas zonas de acumulación de carga en el nitrógeno correspondiente a la quinolina y al anilino. A manera de ejemplo se muestra en la **Figura 45**, los mapas de isopotencial para los confórmeros más estables de los compuestos VIIIa, VIIIb y VIIIId. Para ver el resto de las gráficas, consultar el anexo VII.

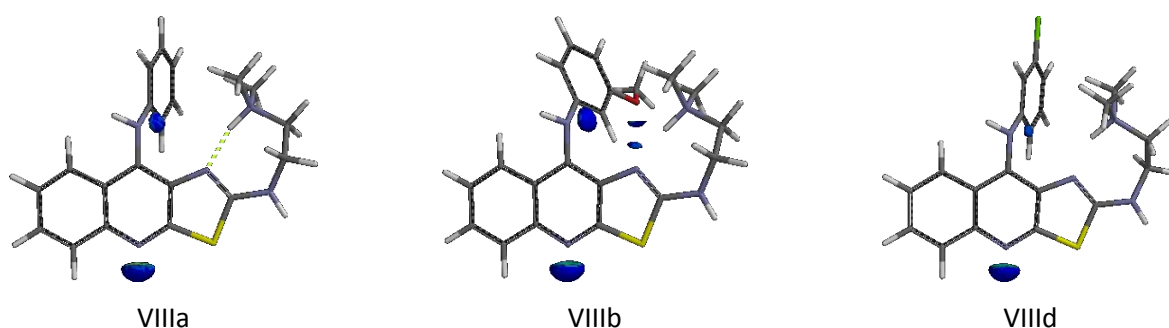


Figura 45. Gráficos de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos VIIIa, VIIIb y VIIIId en su forma protonada.

7.6.2.7. Análisis del log P y del vector de momento dipolar de los derivados de 2-[2-(N,N-dimetilamino)etilamino]-9-anilino[5,4-b]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(N,N-dimetilamino)propilamino]-9-anilino[5,4-b]quinolina (IXa-IXe), y 2-[2-(N,N-dietilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-b]quinolina (J-S).

En el análisis de las moléculas de la serie VIII y IX, se encontró de manera general que la orientación del vector del momento dipolar se encuentra apuntando en dirección paralela al núcleo tricíclico, ya sea en su forma neutra o protonada. Para ilustrar esto, se encuentran en la **Figura 46** todos los confórmeros analizados (series VIII, IX y compuestos J-S), tanto en su forma neutra como protonada. De antemano se menciona que la longitud y el tipo de cadena (dietilamino o dipropilamino) no fue un factor determinante para la orientación del momento dipolar.

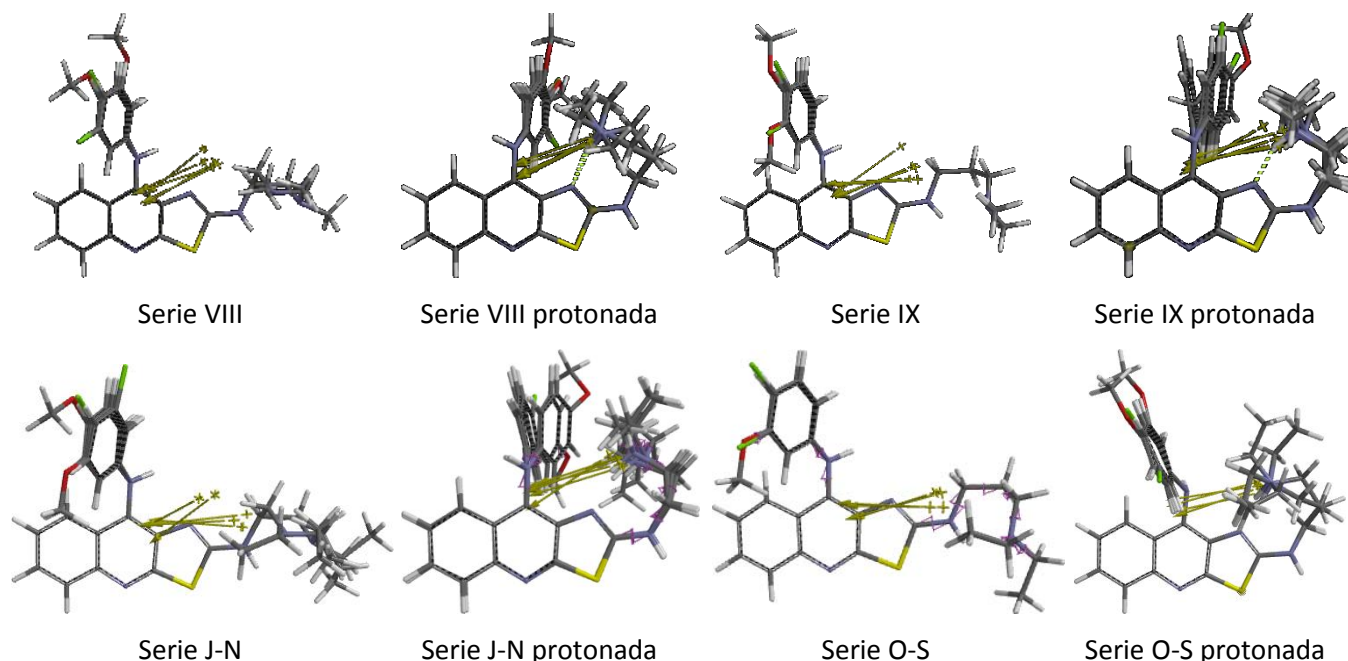


Figura 46. Momento dipolar para compuestos J-S y compuestos de la serie VIII y IX en estado libre y protonado.

7.6.2.8. Análisis de la magnitud del vector del momento dipolar, área, volumen, PSA y log P de los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIIIa-VIIIe), 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)propilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IXa-IXe), y 2-[2-(*N,N*-diethyl amino) alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (J-S).

Para el análisis de estos parámetros, se compararon los datos obtenidos de la misma manera en que se hizo para las series A-J y IV. Las gráficas se realizaron tanto para los valores obtenidos en los compuestos en estado libre como en estado protonado. Las gráficas resultantes se muestran en el Anexo X con fines de claridad.

En las gráficas 8-9 (magnitud del momento dipolar) y 14-15 (área polar superficial) no se observa alguna zona de predominio de la actividad citotóxica, mientras que en las gráficas 10-14 (área y volumen) y 16-17 (log P) puede observarse cierta tendencia. Tanto en las gráficas correspondientes al área como al volumen, la tendencia observable es que a mayor área o mayor volumen, mayor actividad citotóxica. Para el caso del log P es similar, a mayor valor de log P, mayor actividad citotóxica. Estos tres parámetros están muy relacionados con los sustituyentes



dialquilaminoalquilamino que contenía cada serie, señalando que los derivados dietilaminoalquilamino son más activos que los derivados dimetilaminoalquilamino.

Es importante destacar que el log P es un parámetro usualmente correlacionado con la capacidad de las moléculas de atravesar membranas biológicas, por lo cual, es posible que los compuestos de las series VIII y IX no muestren buena actividad citotóxica debido a que su capacidad de atravesar membranas biológicas está disminuida.



8. Conclusiones.

- Con respecto a los derivados de 9-anilino-2-metiltiofiazolo[5,4-*b*]quinolina, se rechaza la hipótesis, puesto que la presencia de un patrón de disustitución en el anillo de anilina es poco favorable para la actividad citotóxica.
- Con respecto a los derivados de 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina, se acepta parcialmente la hipótesis, puesto que la incorporación de un sustituyente *N,N*-dimetilaminoalquilamino en la posición 2 del núcleo tricíclico da como resultado compuestos con actividad citotóxica moderada, en comparación con los que tienen un sustituyente *N,N*-dietilaminoalquilamino.
- Las distribuciones de los orbitales LUMO, potencial molecular electrostático y la dirección del momento dipolar de los compuestos de las series IV (anilino disustituidos), VIII (dimetilaminoetilamino) y IX (dimetilaminopropilamino) son similares a aquellas encontradas en sus respectivas series análogas (A-I, anilino monosustituido, J-N, dietilaminoalquilamino y O-S, dietilaminopropilamino). Por lo tanto, estos parámetros no permiten explicar las diferencias en la actividad biológica entre las series IV, VIII, IX y sus series análogas.
- Los valores de la magnitud del momento dipolar y área polar superficial de todos los compuestos analizados en este estudio no mostraron tener por sí mismos correlación con la actividad citotóxica, por lo que la contribución de estas propiedades de manera individual no permiten explicar las diferencias observadas en la actividad citotóxica con respecto a las de las series análogas reportadas previamente.
- Los compuestos de la serie A-I (anilino monosustituidos) presentan valores de energía de los orbitales LUMO menores a los de los compuestos de la serie IV (anilino disustituidos). Considerando que a menor valor energético de dicho orbital, mayor afinidad de los compuestos hacia las bases nitrogenadas, entonces esto sería una explicación plausible para la baja actividad citotóxica de los compuestos de la serie IV (anilino disustituidos).



- Las direcciones de los vectores del momento dipolar de los compuestos de la serie IV (anilino disustituidos) son similares a las direcciones de sus análogos monosustituidos (A-I). En un modelo previamente propuesto, se estableció que los compuestos con direcciones de los vectores del momento dipolar son similares a aquellas encontradas para sus análogos monosustituidos, los compuestos A-I, los cuales tienen baja actividad citotóxica. Esto se encuentra en concordancia con modelos previamente propuestos.
- Los valores del área, volumen y log P de los compuestos de la serie IV (anilino disustituidos) y A-I (anilino monosustituidos) no mostraron correlación con la actividad citotóxica, por lo que la contribución de cada una de estas propiedades de manera individual no permiten explicar las diferencias observadas en la actividad citotóxica en ambas series.
- Los compuestos de la series VIII (dimetilaminoetilamino) y IX (dimetilaminopropilamino) tienen conformaciones muy similares a las de sus respectivos compuestos análogos, los compuestos J-N (dietilaminoetilamino) y O-S (dietilaminopropilamino), por lo que esto no puede explicar las diferencias en la actividad biológica que existen en las series VIII, IX y sus respectivas series análogas.
- Los valores de área, volumen y log P de los compuestos de las series VIII (dimetilaminoetilamino) y IX (dimetilaminopropilamino) mostraron una tendencia directamente proporcional con la actividad citotóxica, siendo esta tendencia favorable para los compuestos con un grupo *N,N*-dietilaminopropilamino. Esto está relacionado con la capacidad que tienen estos derivados para atravesar membranas biológicas, siendo los compuestos con un grupo *N,N*-dietilaminopropilamino los que, al ser más lipofílicos, tienen mejor actividad.



9. Referencias.

1. Rang, H.; Dale, M.; Ritter, J.; Flower, R.; Henderson, G. *Farmacología*. **2008**; Madrid: Elsevier.
2. World Health Organization. *Cancer*. **2013**. Recuperado el 8 de Marzo de 2015 de: <http://www.who.int/cancer/en/>.
3. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. *Los cinco tipos de cáncer que más afectan a mexicanos*. **2013**. Recuperado el 8 de Marzo de 2015 de: <http://www.spps.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html>.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. *Mortalidad*. **2012**. Recuperado el 8 de Marzo de 2015 de: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo34&s=est&c=23572>.
5. Zong, A.; Cao, H.; Wang, F. *Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research*. *Carbohydrate Polymers*. **2012**; 90: 1395-1410.
6. Neto, B.; Lapis, A. *Recent developments in the Chemistry of Deoxyribonucleic Acid (DNA) Intercalators: Principles, Design, Synthesis, Applications and Trends*. *Molecules*. **2009**; 14: 1725-1746.
7. Miskovic, K.; Bujak, M. *Antineoplastic DNA-Binding Compounds: Intercalating and Minor Groove Binding Drugs*. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. **2013**; 64: 593-602.
8. Mukherjee A.; Sasikala, W. *Drug-DNA Intercalation: From Discovery to the Molecular Mechanism*. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. **2013**; 92: 1-6.
9. Rao, S.; Kollman, P. *Molecular mechanical simulations on double intercalation of 9-amino acridine into d(CGCGCG)d(GCGCGC): Analysis of the physical basis for the neighbor-exclusion principle*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **1987**; 84: 5735-5739.
10. Martinez, R.; Chacon-Garcia L. *The search of DNA-intercalators as antitumoral drugs: what it worked and what did not work*. *Current Medicinal Chemistry*. **2005**; 12: 127-151.
11. Turner, P.; McLennan, A.; Bates, A.; White, M. *Molecular Biology*. **2005**; Nueva York: Taylor & Francis Group.
12. Mitscher, L. *Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents*. *Chemical Reviews*. **2005**; 105: 559-592.
13. Holland, J.F.; Frei, E. *Cancer Medicine*. **2000**; Ontario: BC. Becker.
14. Pommier, Y.; Leo, E.; Zhang, H.; Marchand, C. *DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs*. *Chemistry & Biology Review*. **2010**; 17: 421-433.
15. Lodish, H.; Berk, A.; Zipursky, L.; et al. *Molecular Cell Biology*. **2000**; New York: W.H. Freeman.



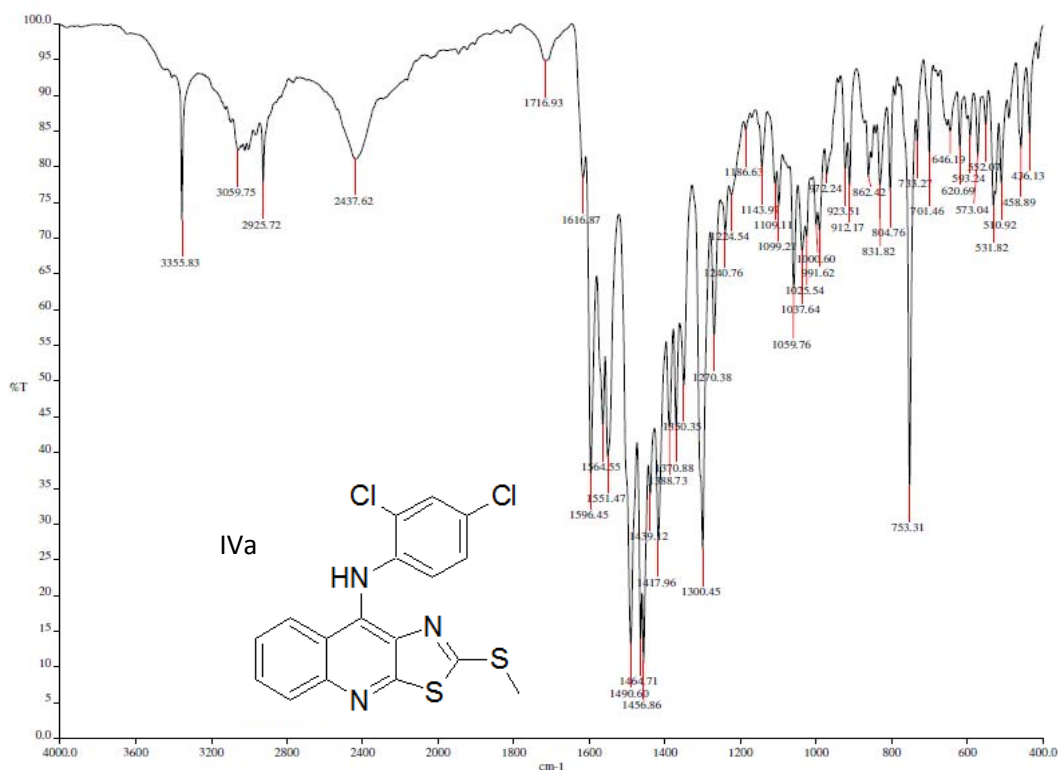
16. Nitiss, J.L. *Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy*. Nature Reviews:Cancer. **2009**; 9: 338-350.
17. Wadkins, R.M; Graves, D.E. *Thermodynamics of the interactions of m-AMSA and o-AMSA with nucleic acids: influence of ionic strength and DNA base composition*. Nucleic Acids Research. **1989**; 17: 9933-9946.
18. Loza Mejía, M.A. *Síntesis, Modelado Molecular y Actividad Citotóxica in vitro de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina e imidazo[4,5-b]quinolina*. **2009**; Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias, UNAM, México.
19. Álvarez-Ibarra, C.; Fernández-García, R.; et al. *Synthesis and Antitumor Evaluation of New Thiazolo[5,4-b]quinoline derivates*. Journal of Medicinal Chemistry. **1997**; 40: 668-676.
20. López Rodríguez, A.K. *Síntesis, Actividad Citotóxica y Relación Estructura-Actividad de Derivados de 2-[(1-azacicloalquil)alquilamino]-9-anilino tiazolo[5,4-b]quinolina*. **2011**; Tesis presentada para obtener el grado de Maestro en Ciencias, UNAM.
21. Martínez Vázquez, R. *Síntesis y evaluación citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina con grupos dietilaminoalquilamino*. **2012**; Tesis presentada para obtener el grado de Químico Farmacéutico Biólogo, UNAM.
22. 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*. **2009**; Tesis para optar por el grado de Maestro en Ciencias, UNAM.
23. Márquez Cadena, M.A. *Síntesis, Actividad Citotóxica y Modelado Molecular de Nuevos Derivados de 9-anilino-7-metoxitiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales agentes antitumorales*. **2014**; Tesis para optar por el grado de Químico, UNAM.
24. 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 y síntesis de nuevos derivados de 2-(fenil)imidazo[4,5-b]quinolin-9-ona como potenciales agentes antitumorales*. **2012**; Tesis para obtener el grado de Químico Farmacéutico Biólogo, UNAM.
25. Esquivel Hernández, J.L. *Síntesis y modelado molecular de nuevos derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales agentes antitumorales. Efecto del grupo metoxilo en posición 7 sobre la actividad citotóxica*. **2012**; Tesis para obtener el grado de Químico, UNAM.
26. 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*. **2012**; Tesis para optar por el grado de Químico Farmacéutico Biólogo, UNAM.
27. González Méndez, I. *Síntesis, Modelado Molecular y Actividad Citotóxica in vitro de Nuevos Derivados de Tiazolo[5,4-b]quinolina*. **2015**; Tesis para optar por el grado de Maestro en Ciencias, UNAM.



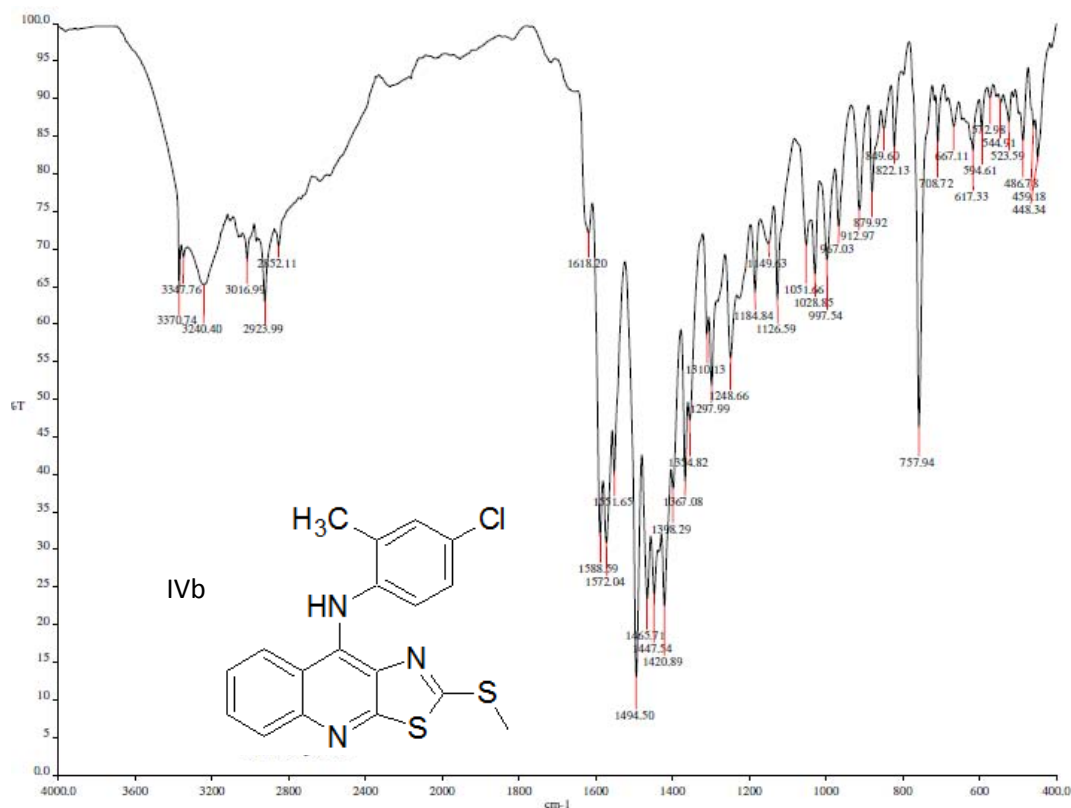
28. Olvera Vázquez, S. *Síntesis de 2-(N',N'-alquil-N-trimetilenamina)-9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolinas como potenciales antitumorales*. 2005; Tesis para obtener el grado de Químico Farmacéutico Biólogo, UNAM.
29. Rodríguez-Loaíza, P.; et al. *Synthesis and evaluation of 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinoline derivatives as potential antitumorals*. European Journal of Medicinal Chemistry. 2004; 39: 5-10.
30. Loza-Mejía, M.A.; et al. *Synthesis, cytotoxic evaluation, and DNA binding of novel thiazolo[5,4-b]quinoline derivatives*. Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2008; 17: 3266-3277.
31. Hanahan, D.; Weinberg, R. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell. 2011; 144: 646-674.
32. Pearson, R.G. *Hard and Soft Acids and Bases*. Journal of the American Chemical Society. 1963; 85: 3533-3539.
33. Tinajero Delgado, V. *Síntesis Alternativa de Nuevos Derivados de Tiazolo[5,4-b]quinolina como Potenciales Antitumorales*. 2014; Tesis para obtener el grado de Química Farmacéutica Bióloga, UNAM.
34. Smith, M.B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*. 2008; New Jersey: John Wiley and Sons.
36. Loza-Mejía, M.A.; et al. *Synthesis, cytotoxic activity, DNA topoisomerase-II inhibition, molecular modeling and structure-activity relationship of 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinoline derivatives*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009; 17: 1142-1149.
37. Wermuth, C.G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 2008; China:Elsevier.



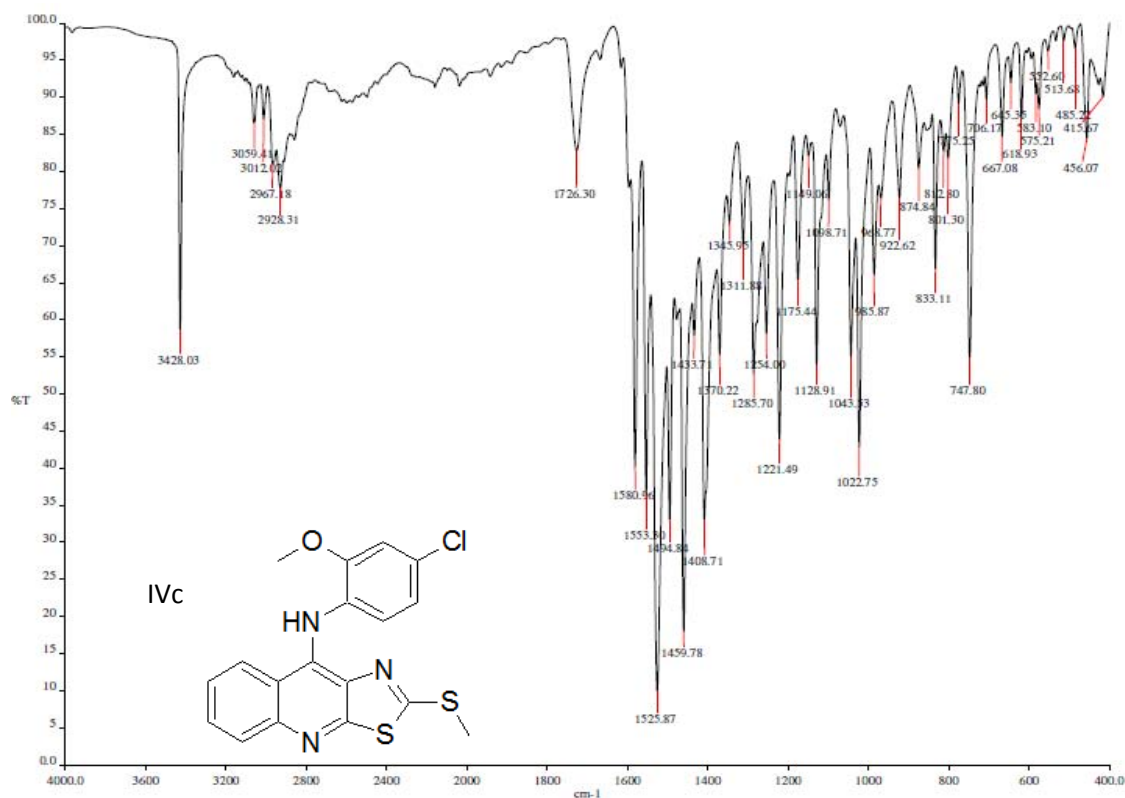
Anexo I. Espectros de infrarrojo.



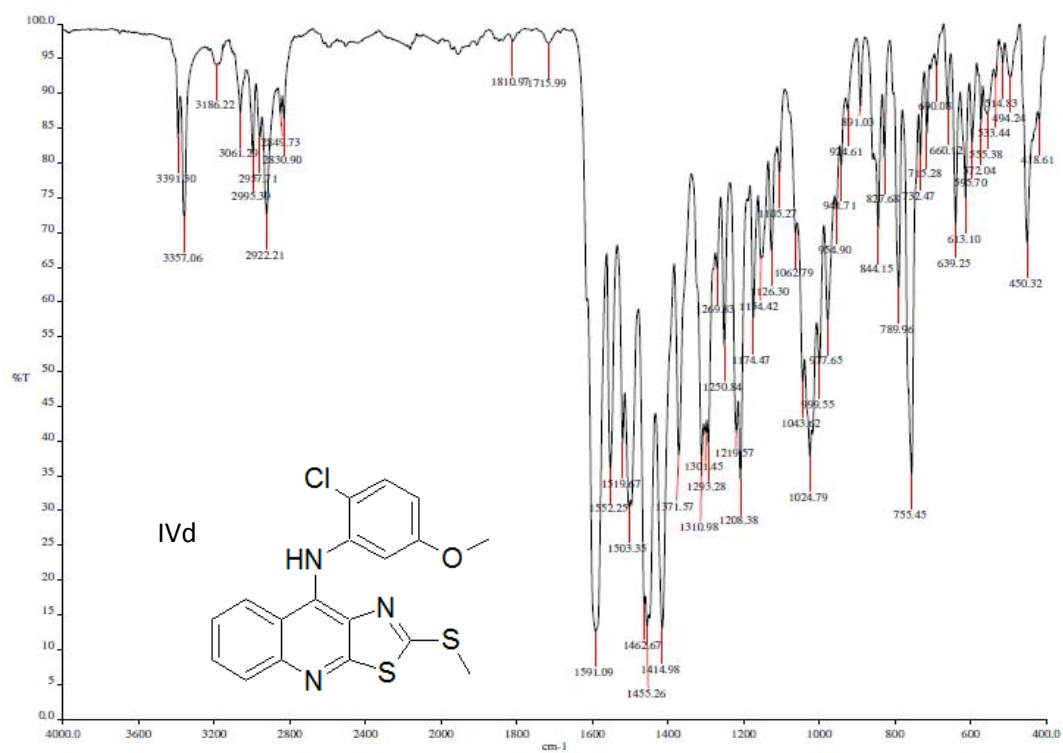
Espectro 1. Espectro IR correspondiente al compuesto IVa.



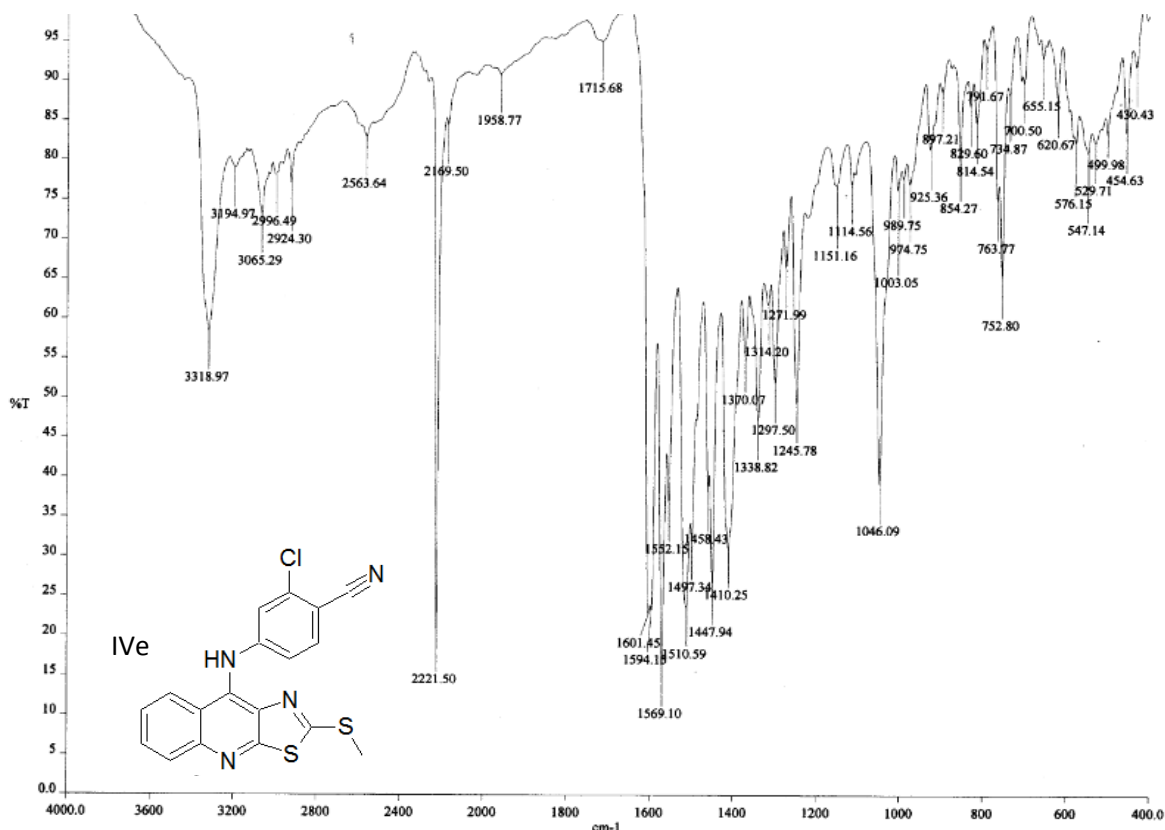
Espectro 2. Espectro IR correspondiente al compuesto IVb.



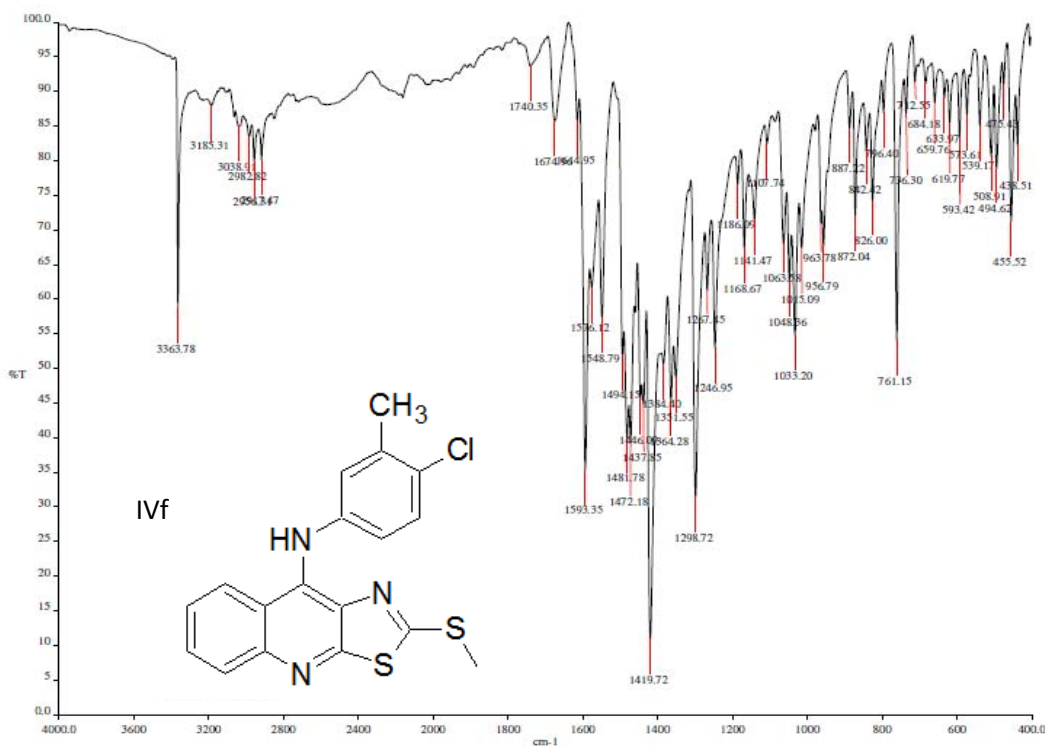
Espectro 3. Espectro IR correspondiente al compuesto IVc.



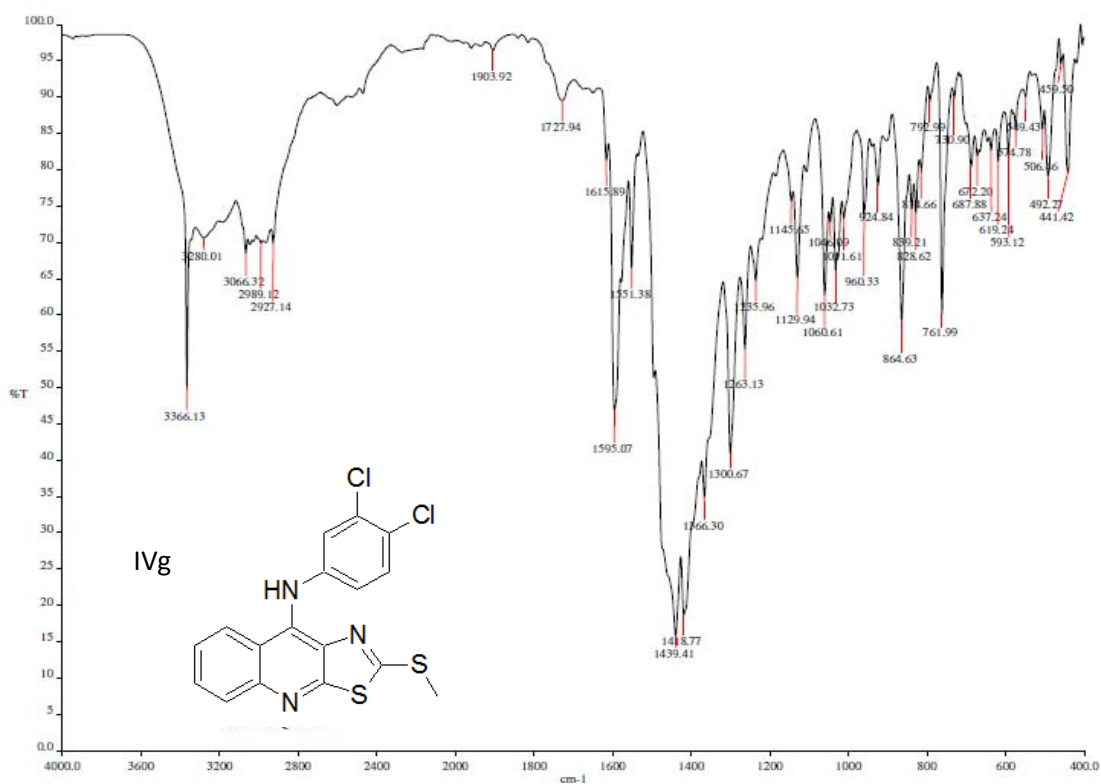
Espectro 4. Espectro IR correspondiente al compuesto IVd.



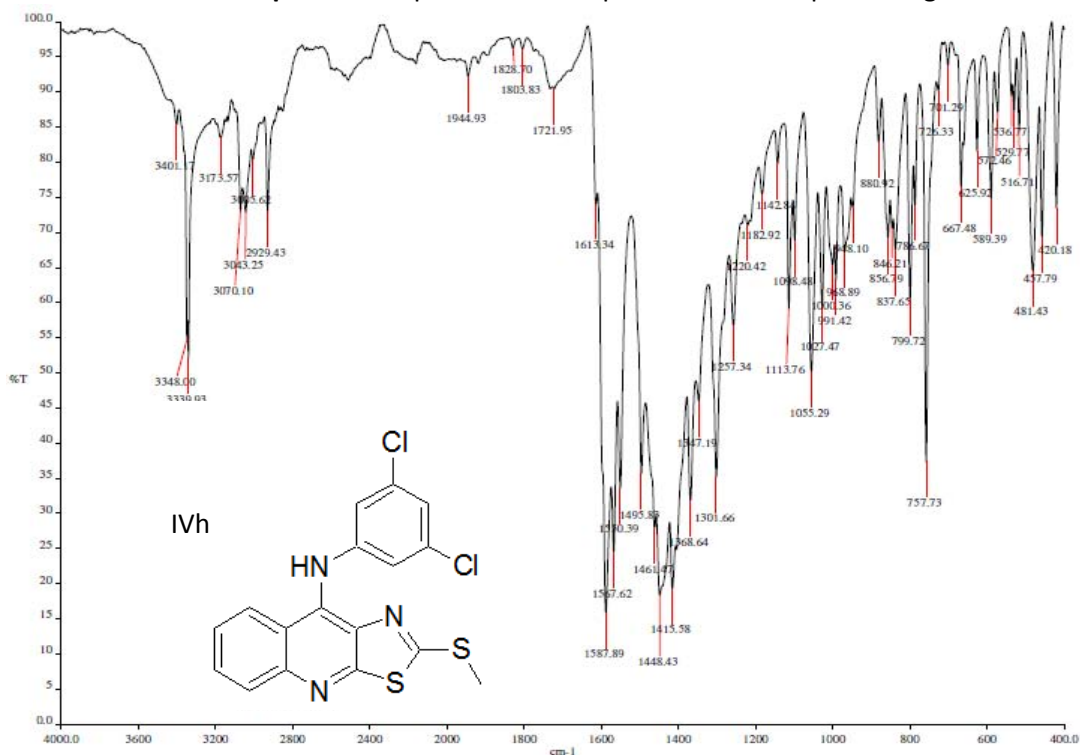
Espectro 5. Espectro IR correspondiente al compuesto IVe.



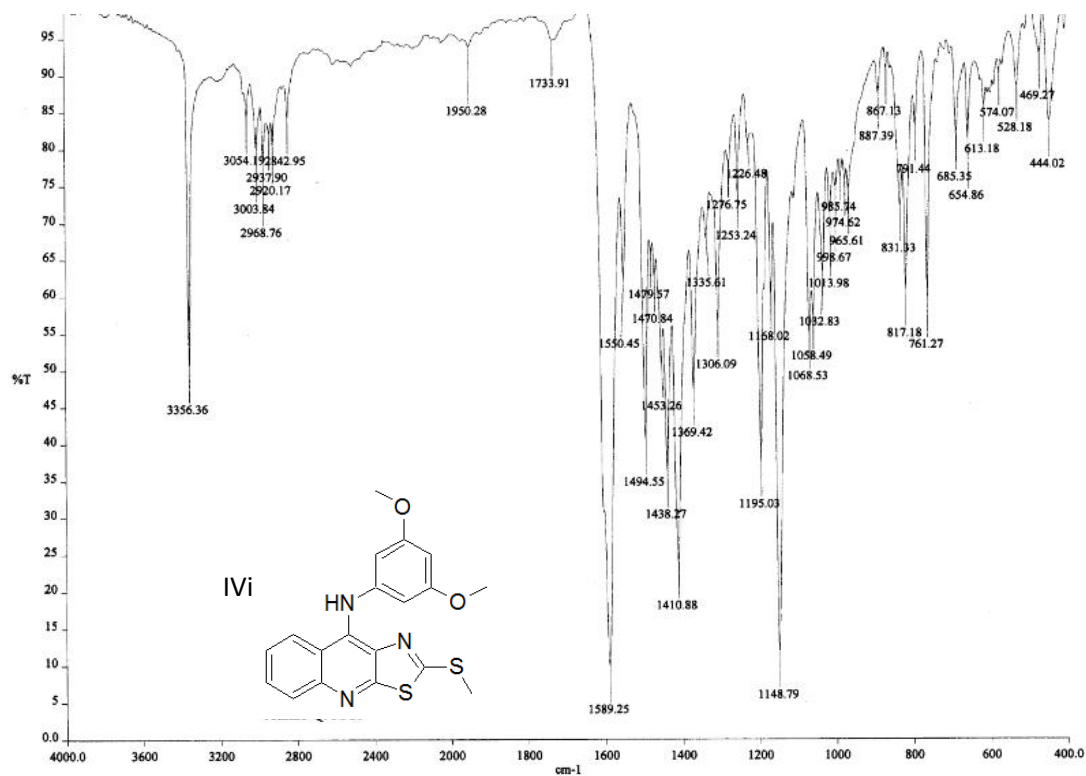
Espectro 6. Espectro IR correspondiente al compuesto IVf.



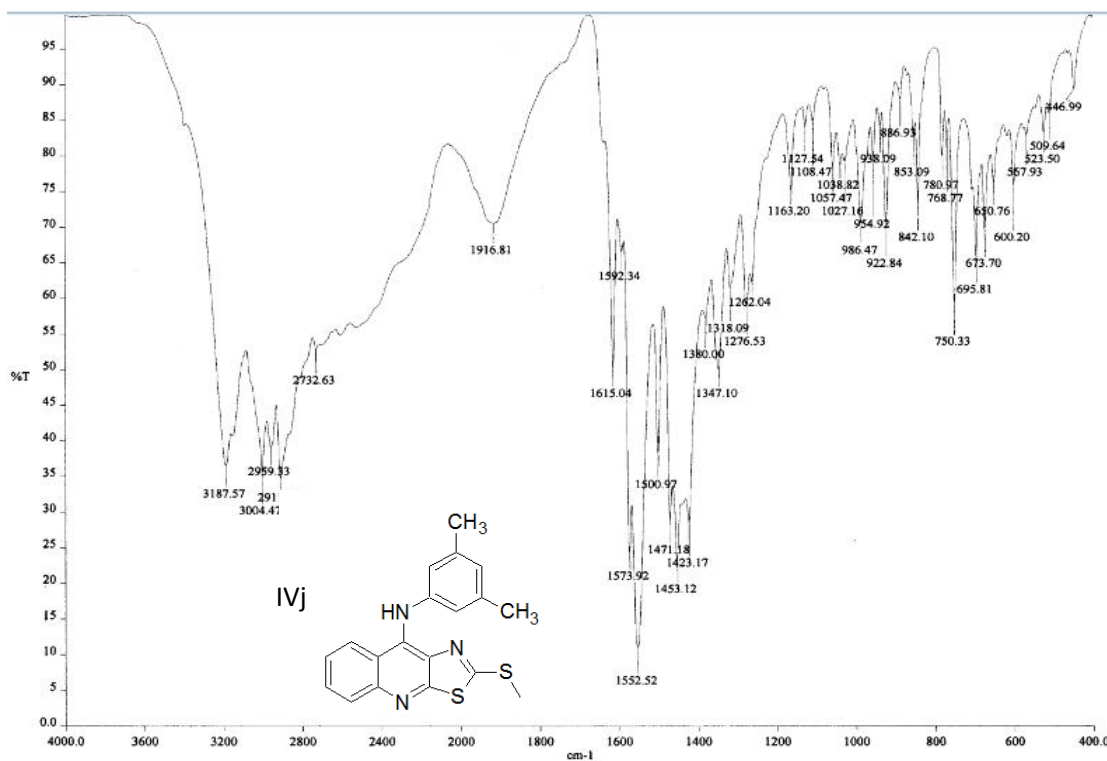
Espectro 7. Espectro IR correspondiente al compuesto IVg.



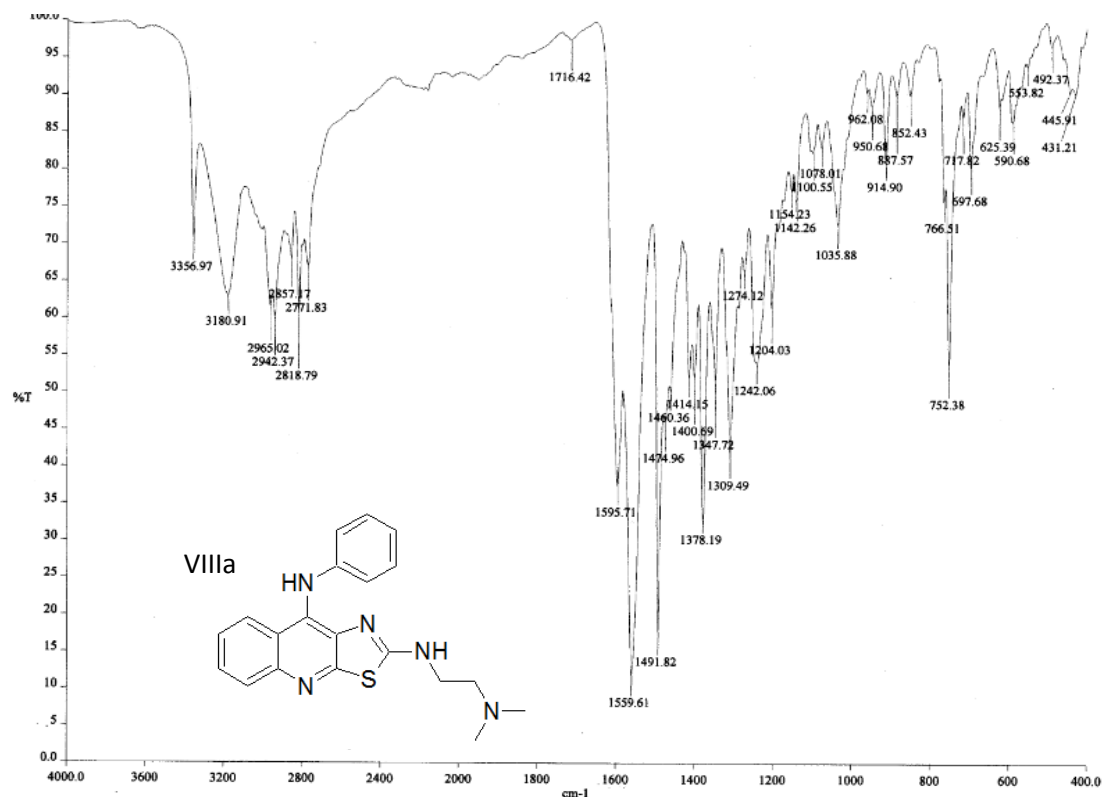
Espectro 8. Espectro IR correspondiente al compuesto IVh.



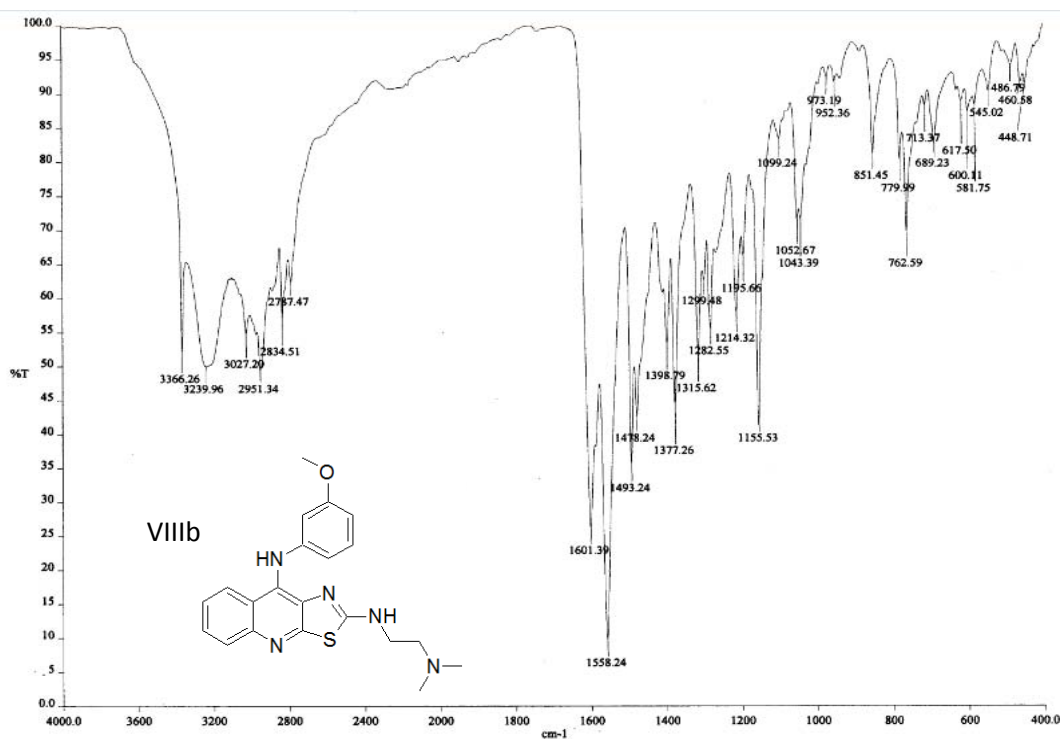
Espectro 9. Espectro IR correspondiente al compuesto IVi.



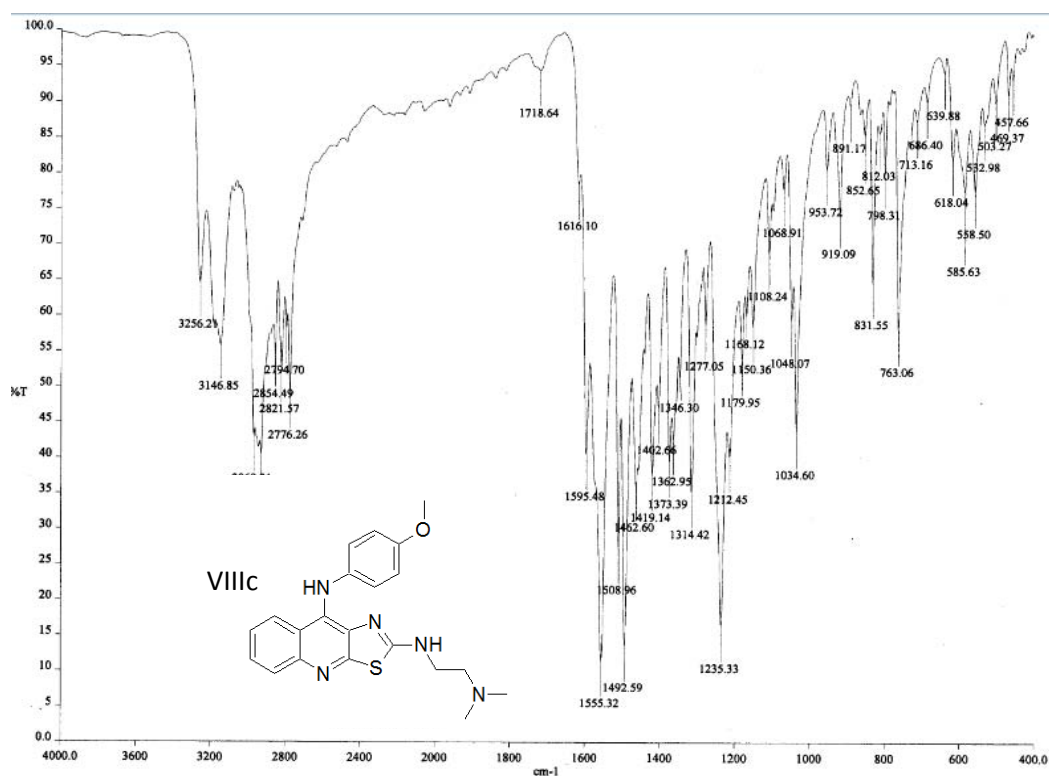
Espectro 10. Espectro IR correspondiente al compuesto IVj.



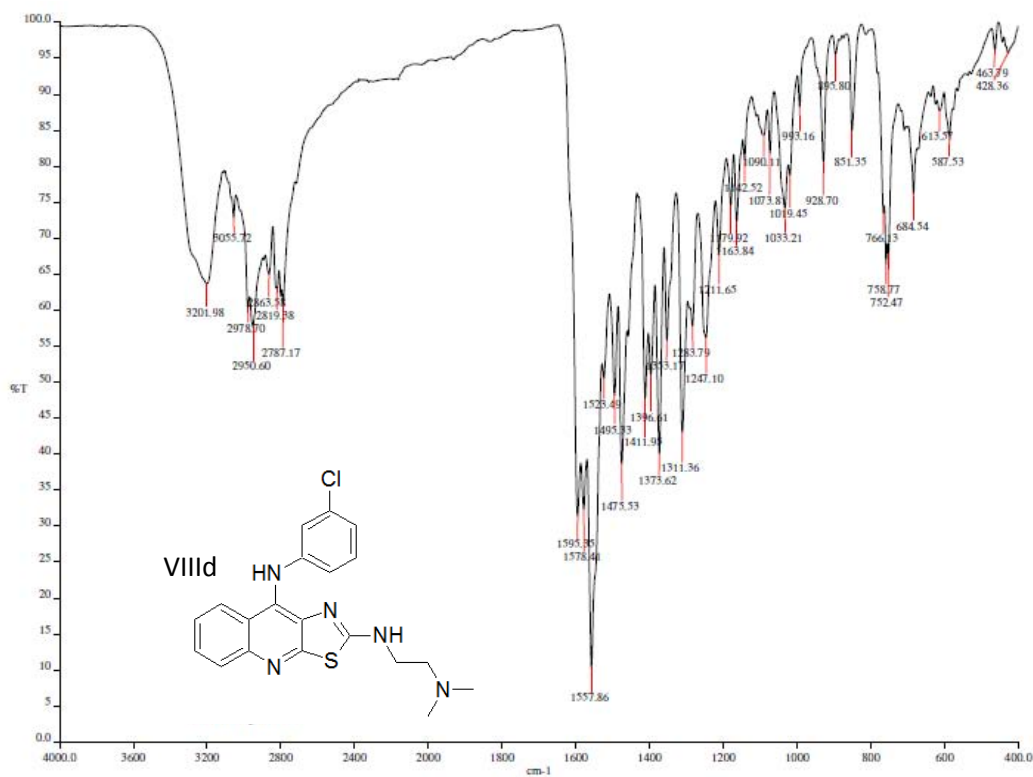
Espectro 11. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIa.



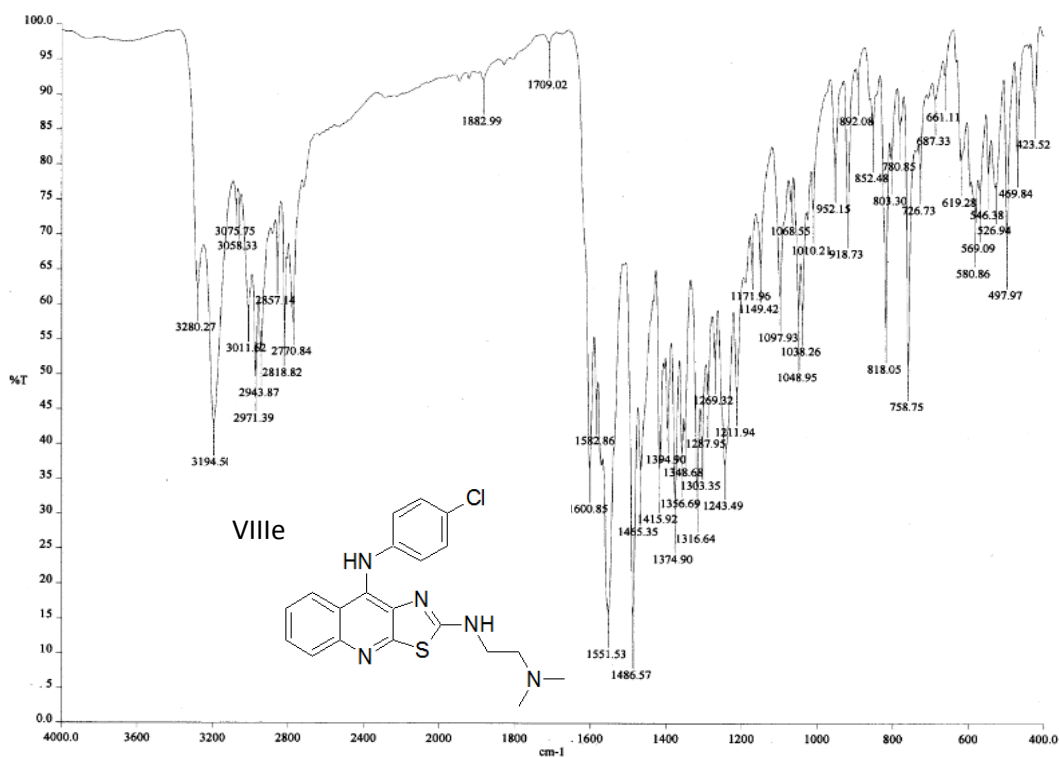
Espectro 12. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIb.



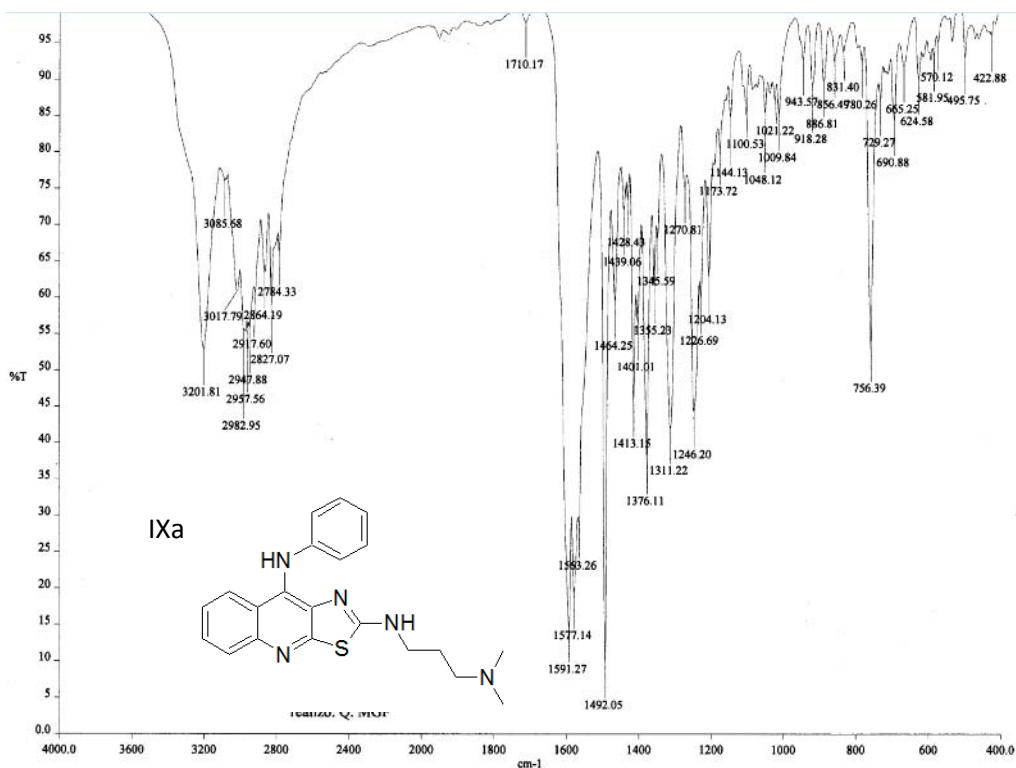
Espectro 13. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIc.



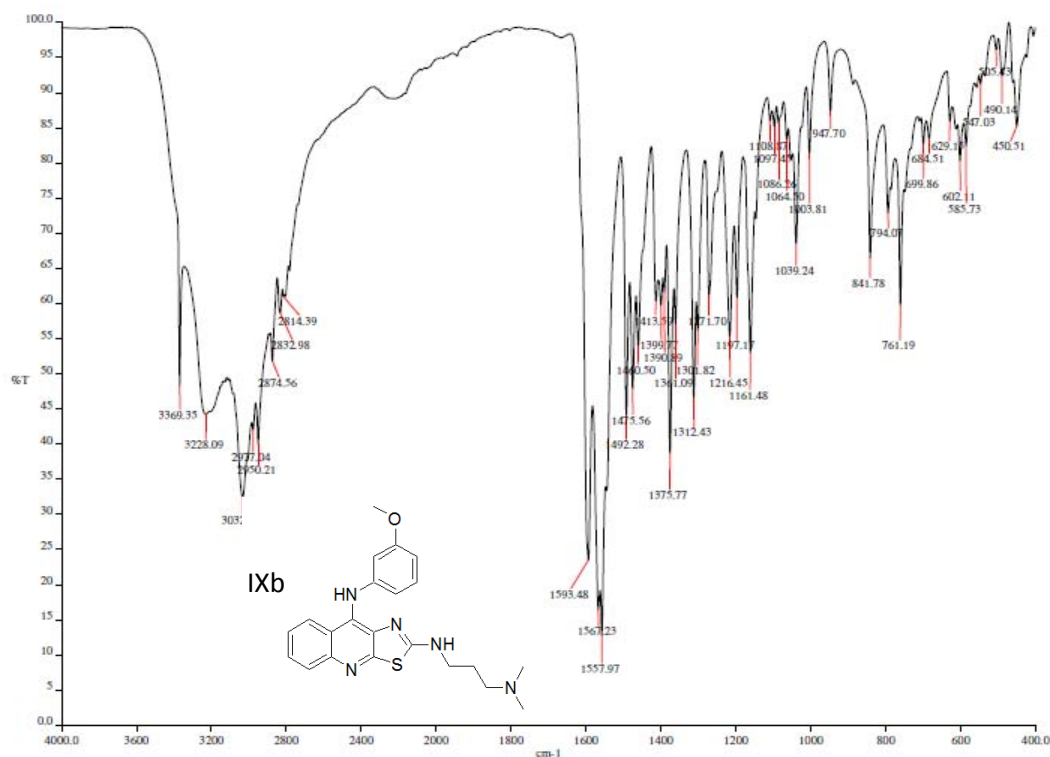
Espectro 14. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIId.



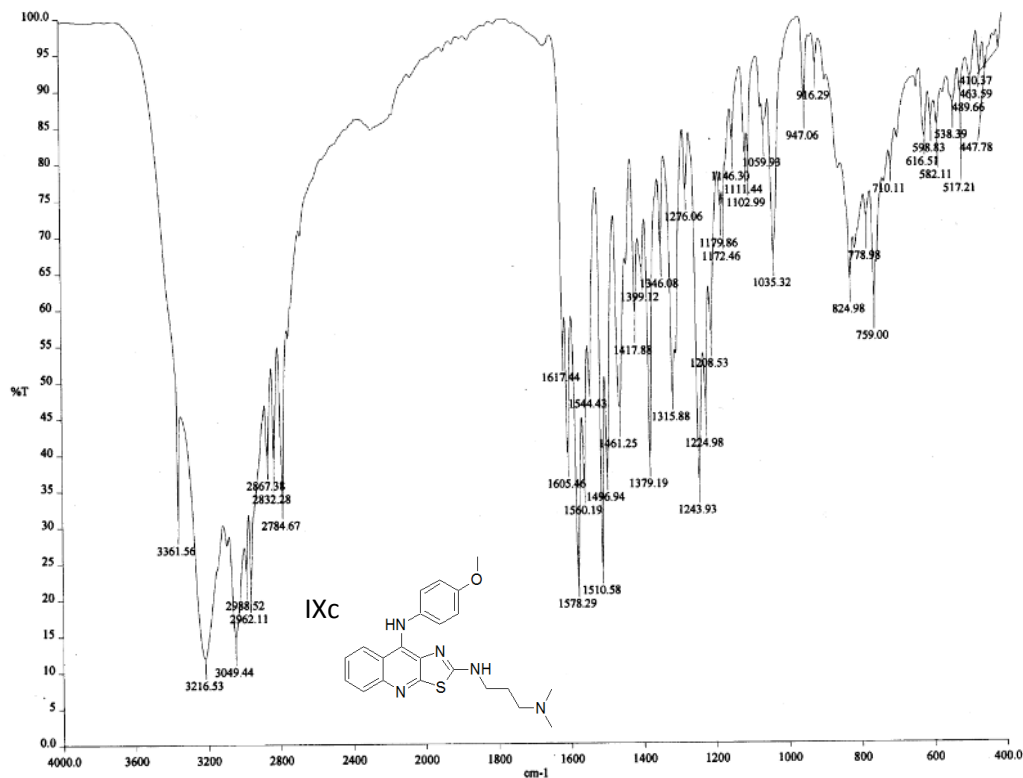
Espectro 15. Espectro IR correspondiente al compuesto VIIIe.



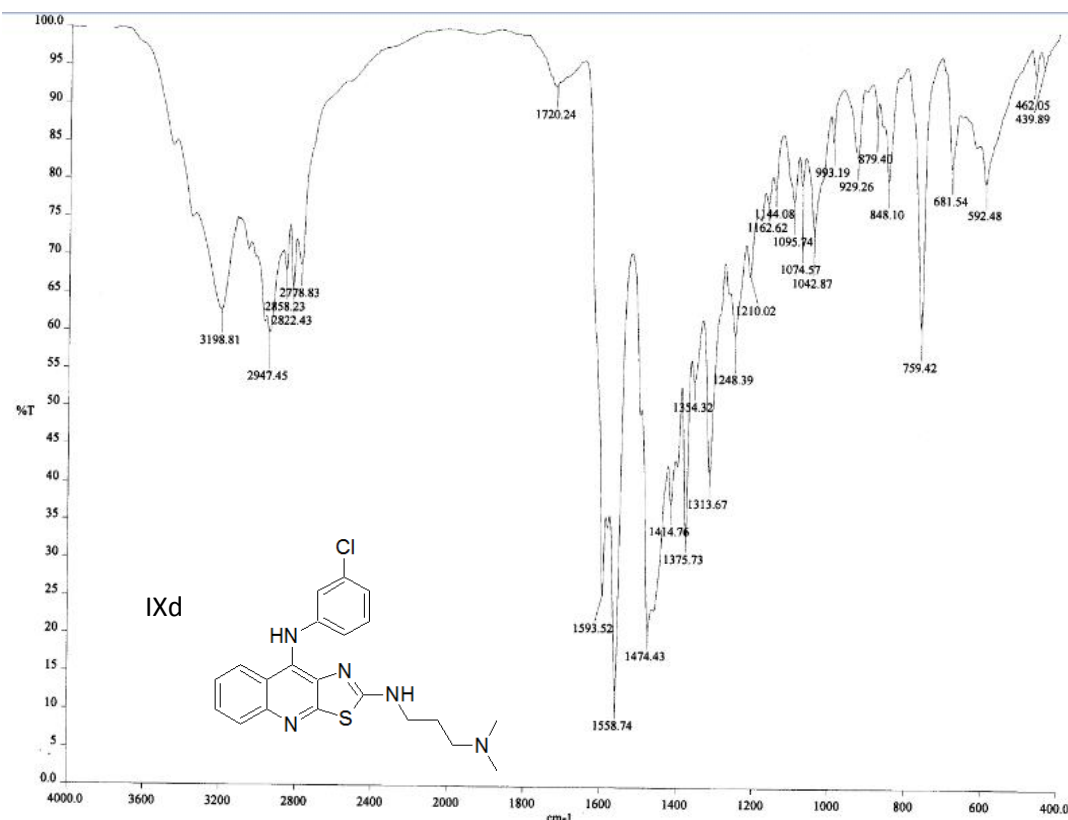
Espectro 16. Espectro IR correspondiente al compuesto IXa.



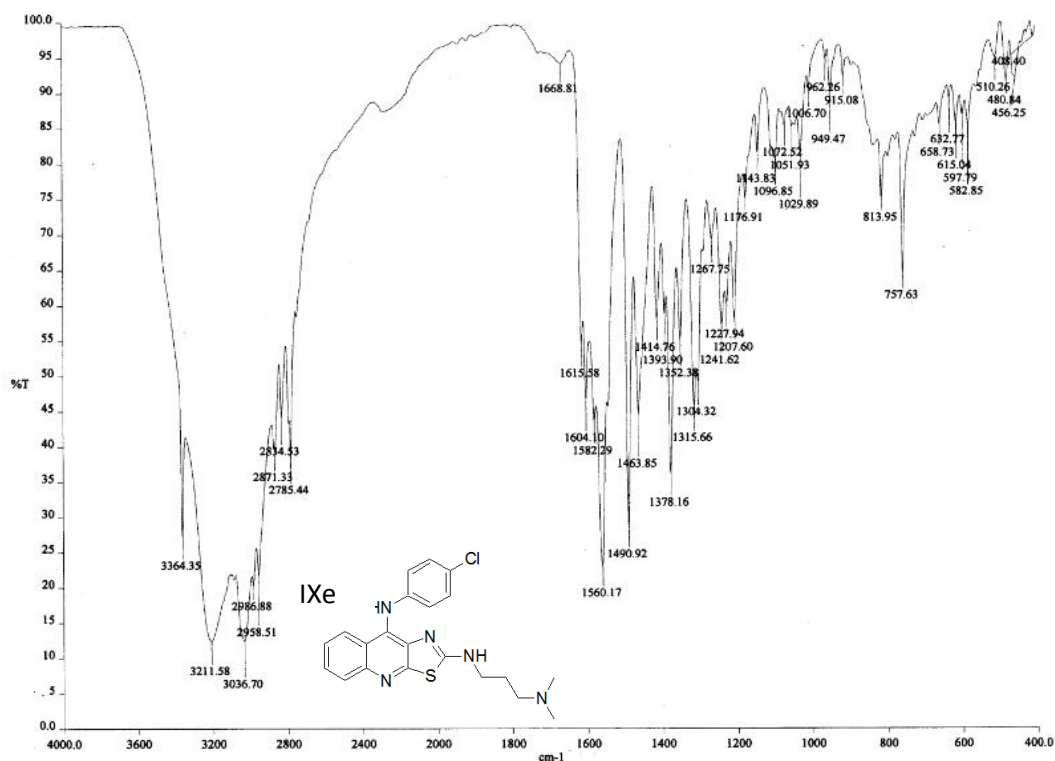
Espectro 17. Espectro IR correspondiente al compuesto IXb.



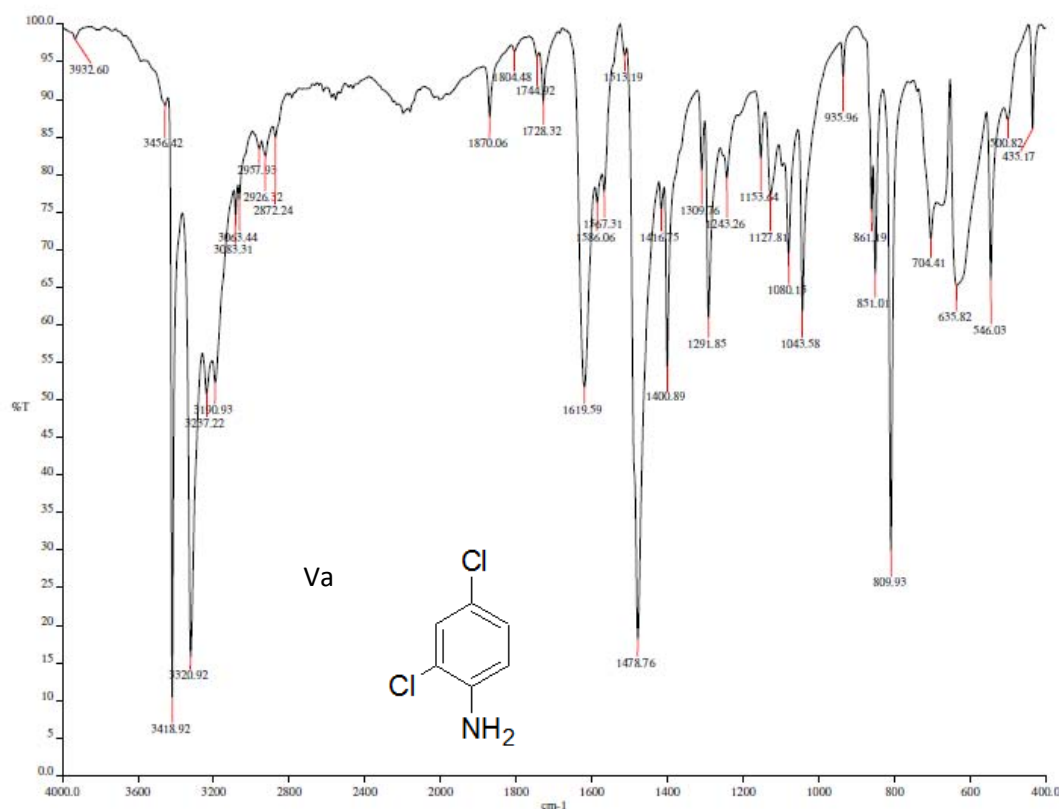
Espectro 18. Espectro IR correspondiente al compuesto IXc.



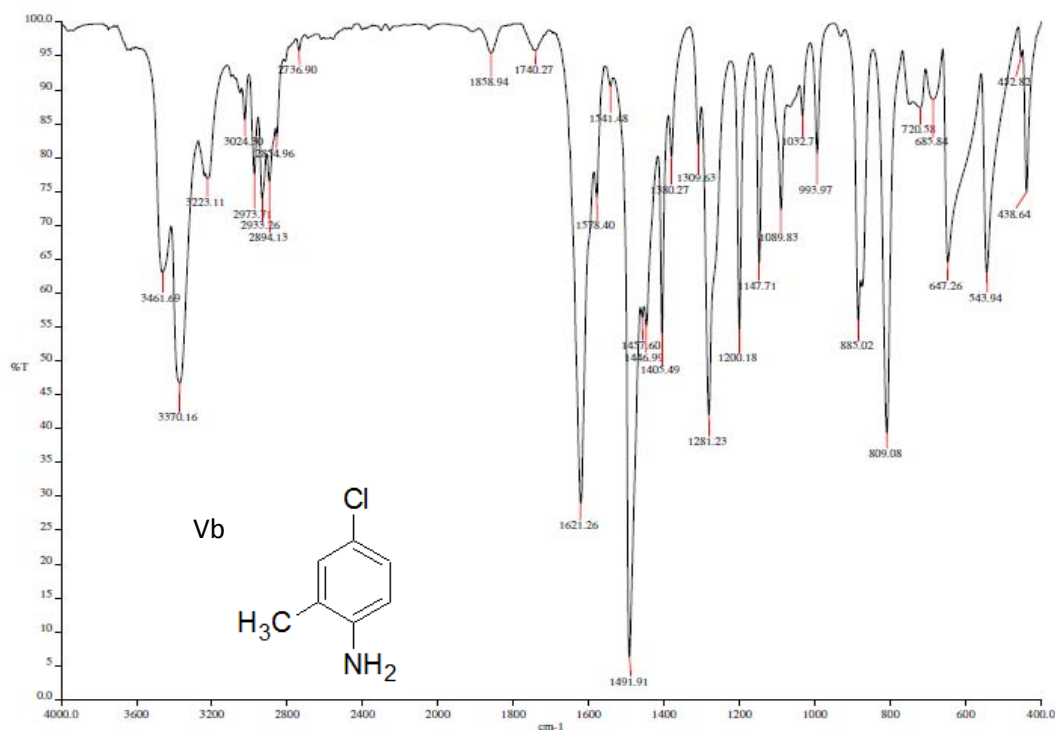
Espectro 19. Espectro IR correspondiente al compuesto IXd.



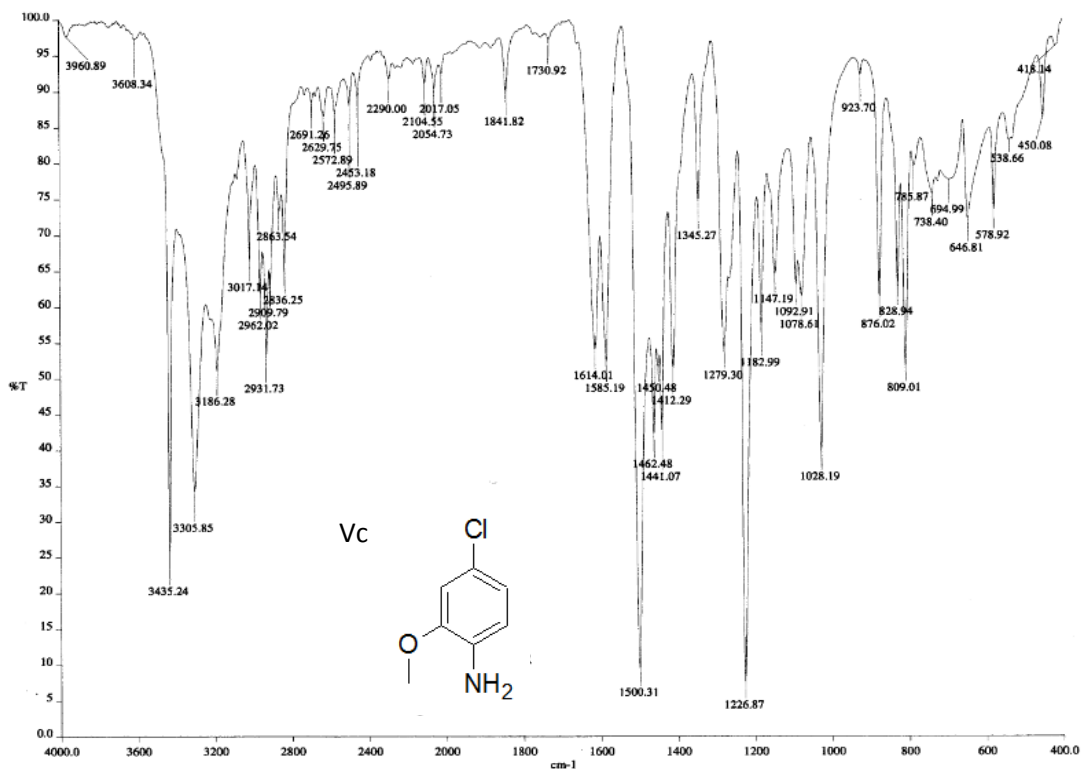
Espectro 20. Espectro IR correspondiente al compuesto IXe.



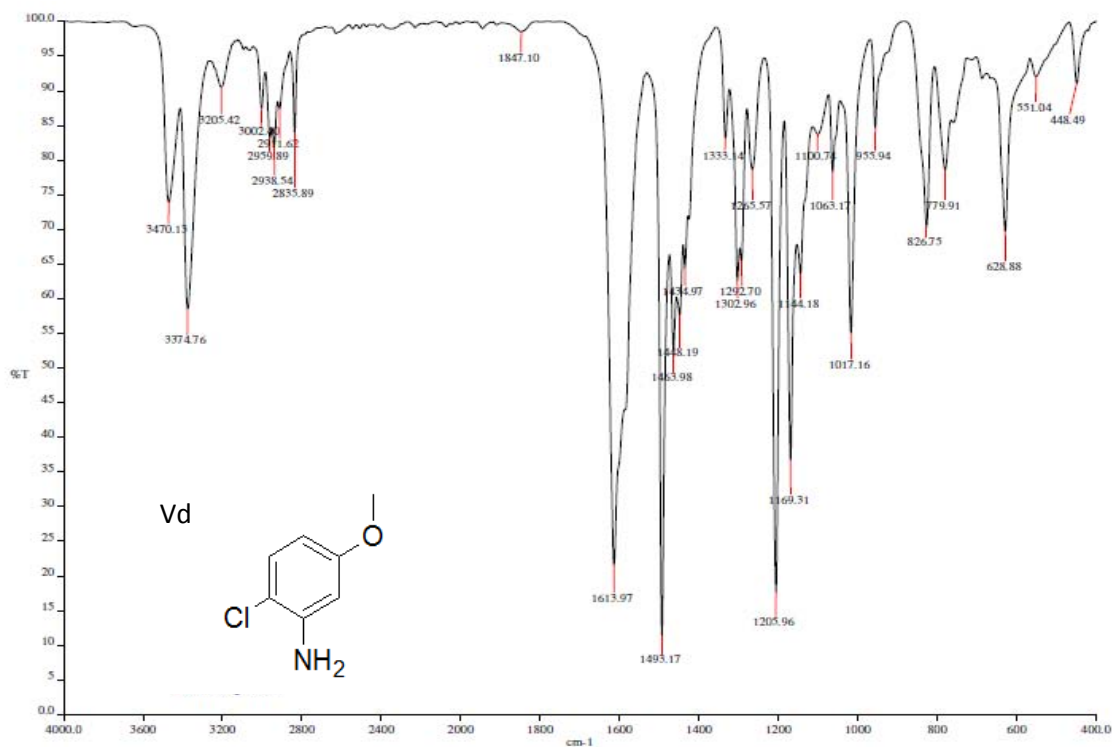
Espectro 21. Espectro IR correspondiente al compuesto Va.



Espectro 22. Espectro IR correspondiente al compuesto Vb.



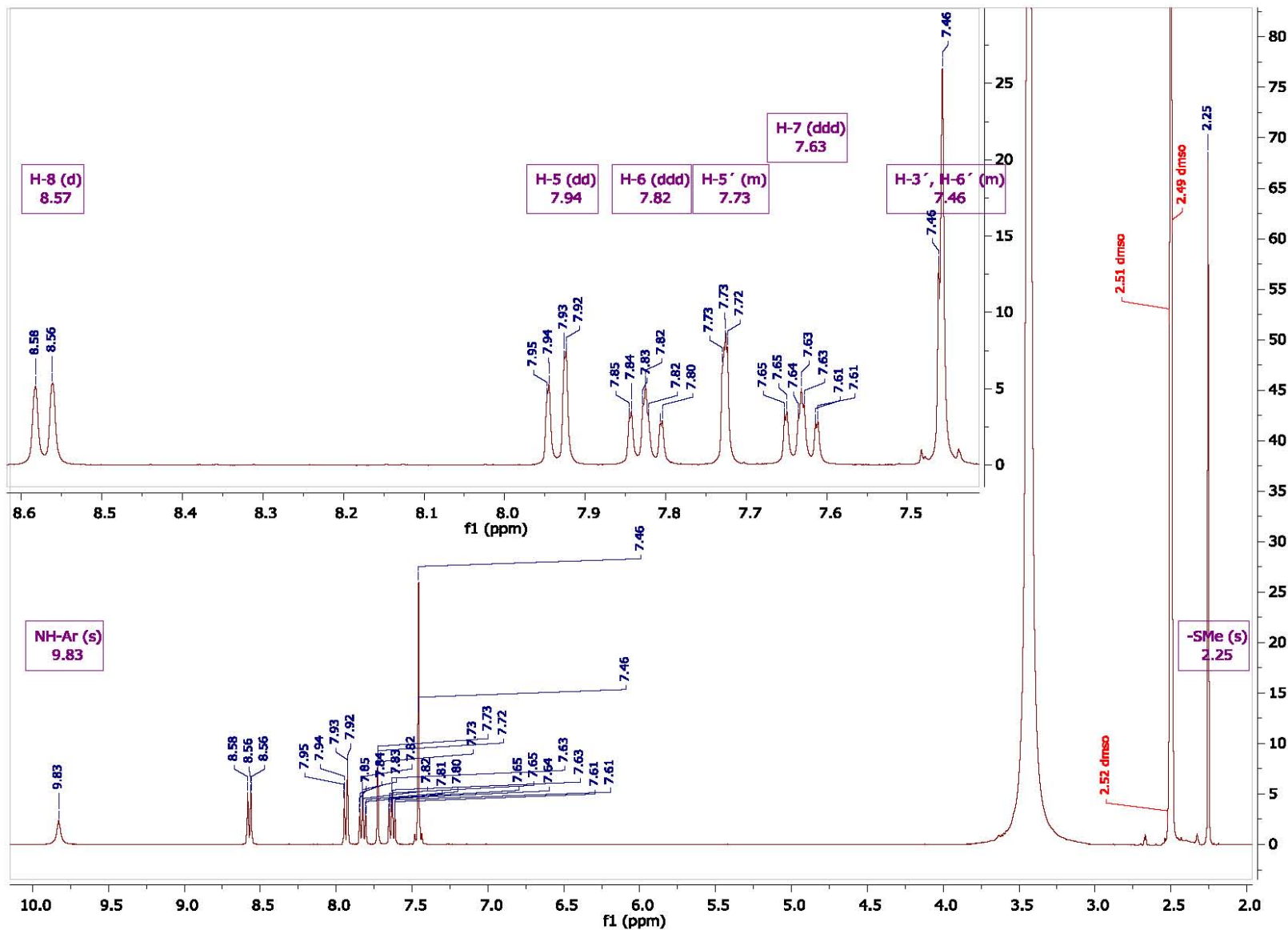
Espectro 23. Espectro IR correspondiente al compuesto Vc.



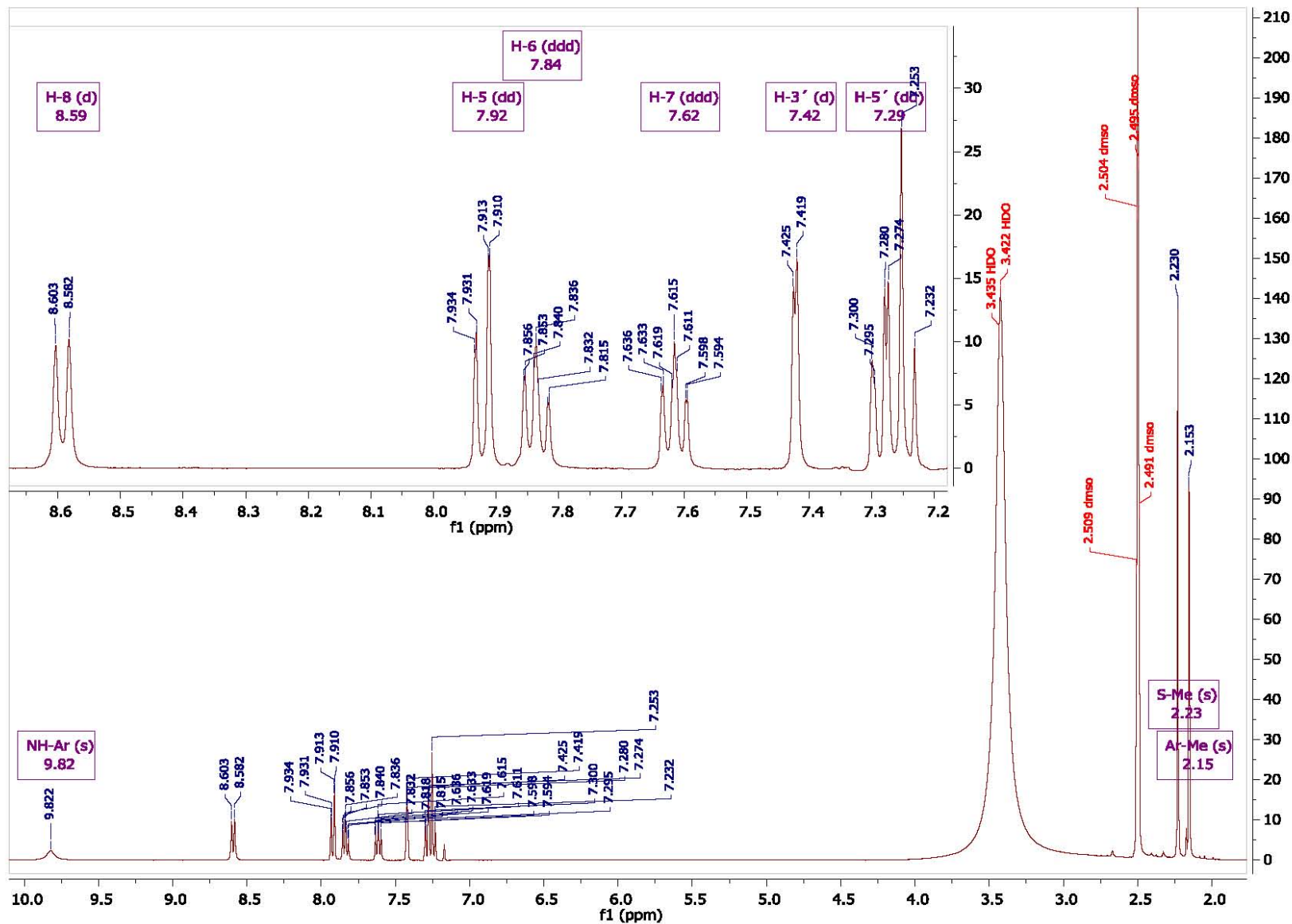
Espectro 24. Espectro IR correspondiente al compuesto Vd.



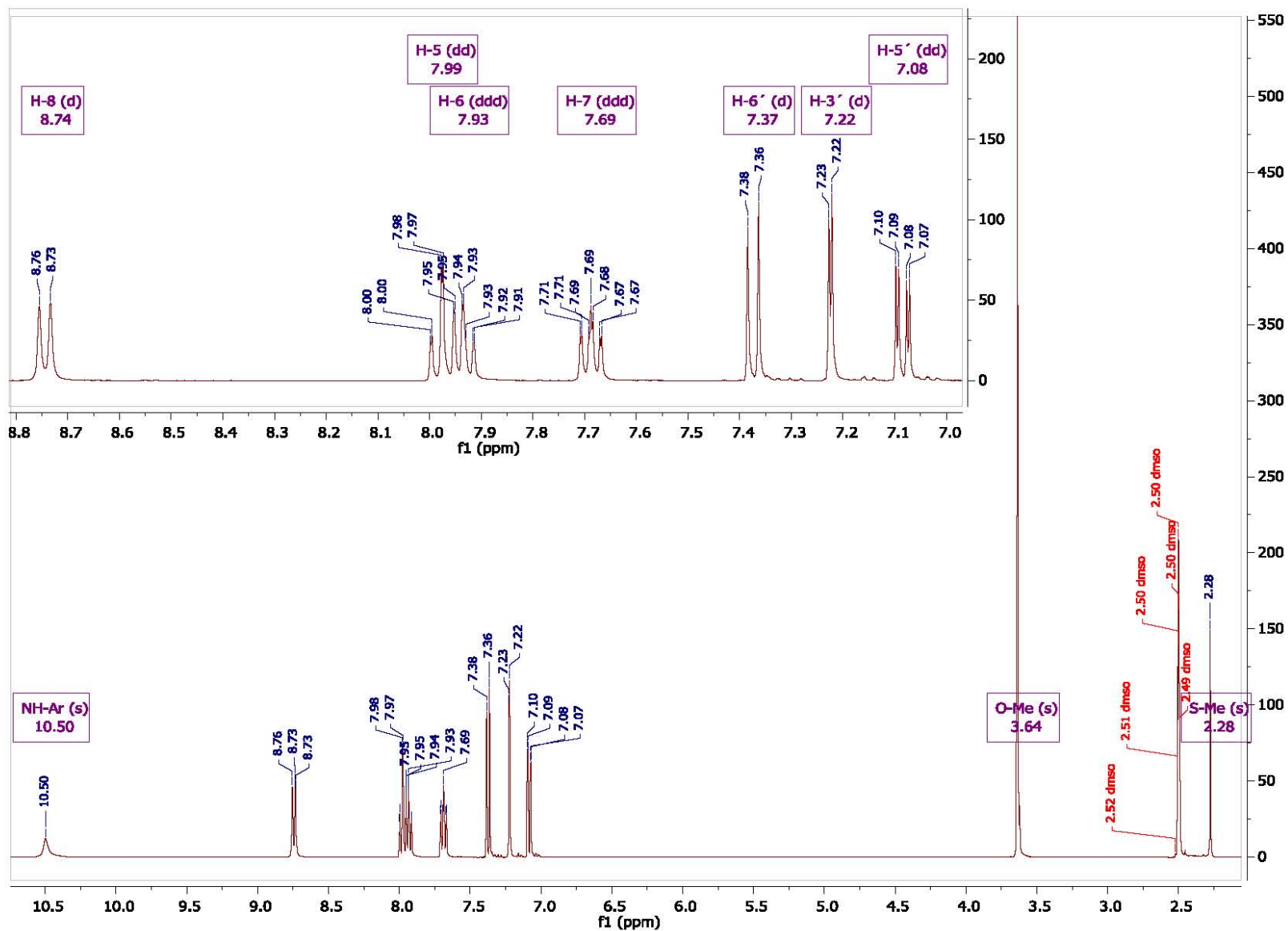
Anexo II. Espectros de resonancia magnética nuclear de protón.



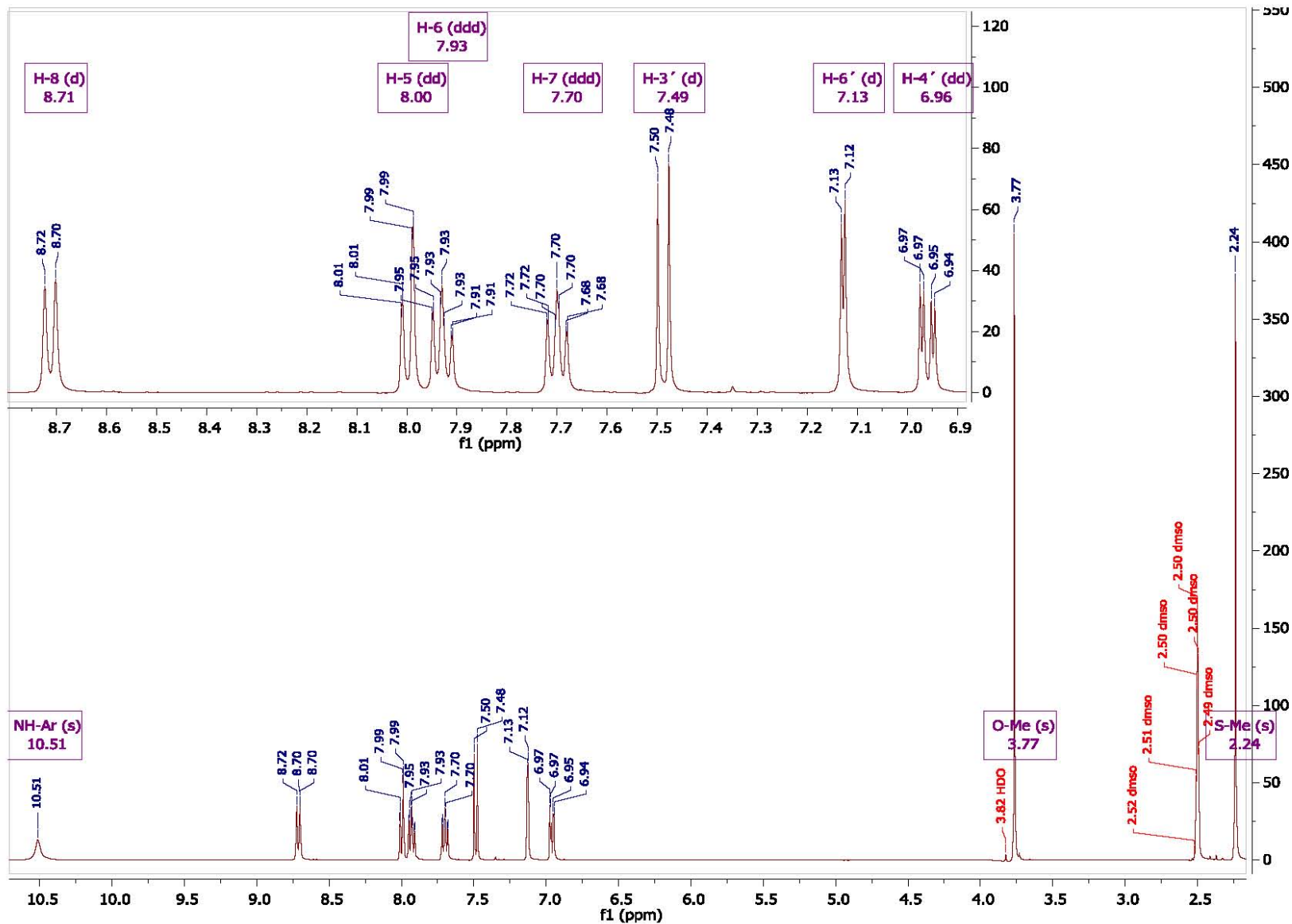
Espectro 25. RMN- ^1H correspondiente al compuesto IVa.



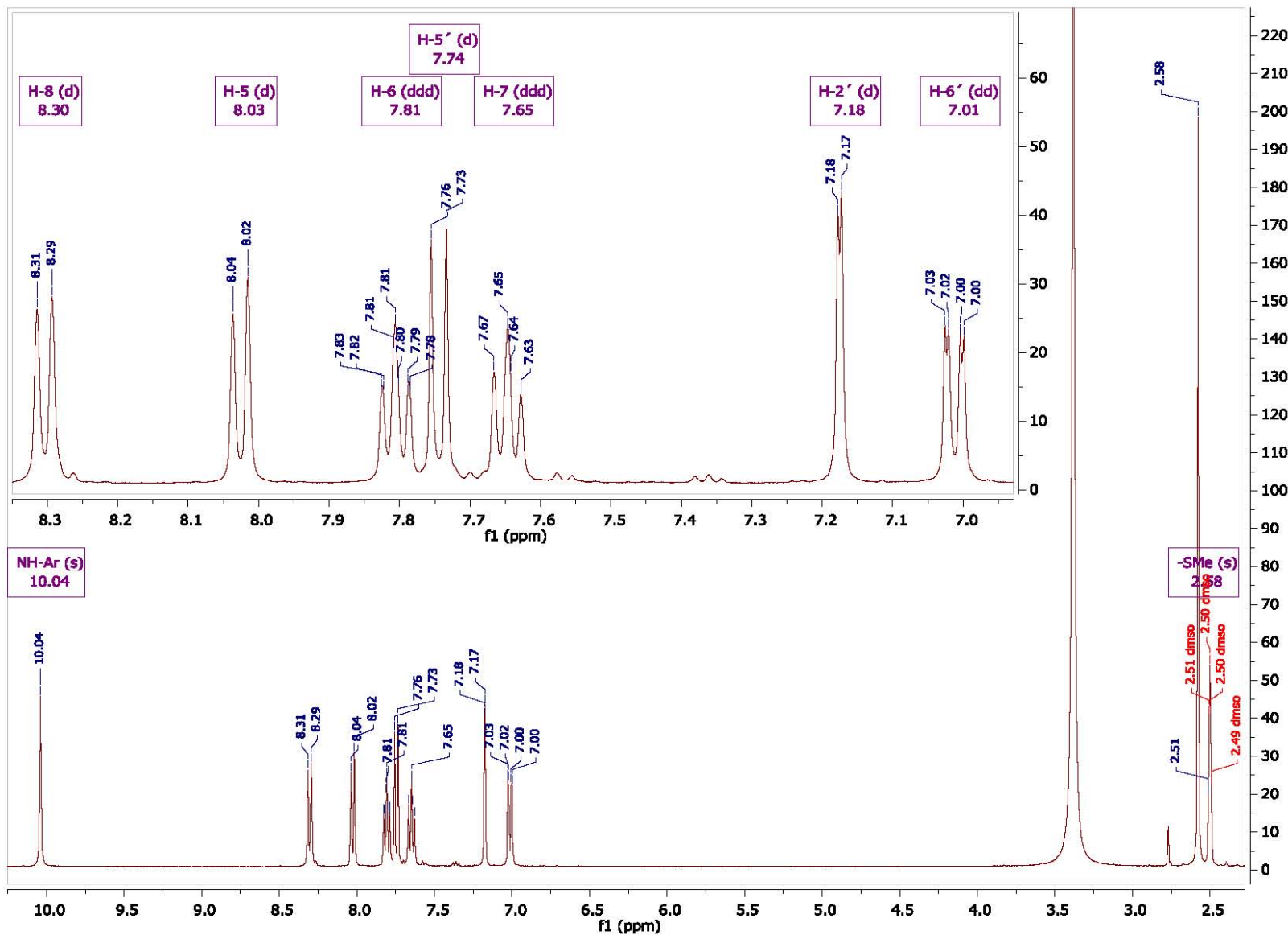
Espectro 26. RMN- ^1H correspondiente al compuesto IVb.



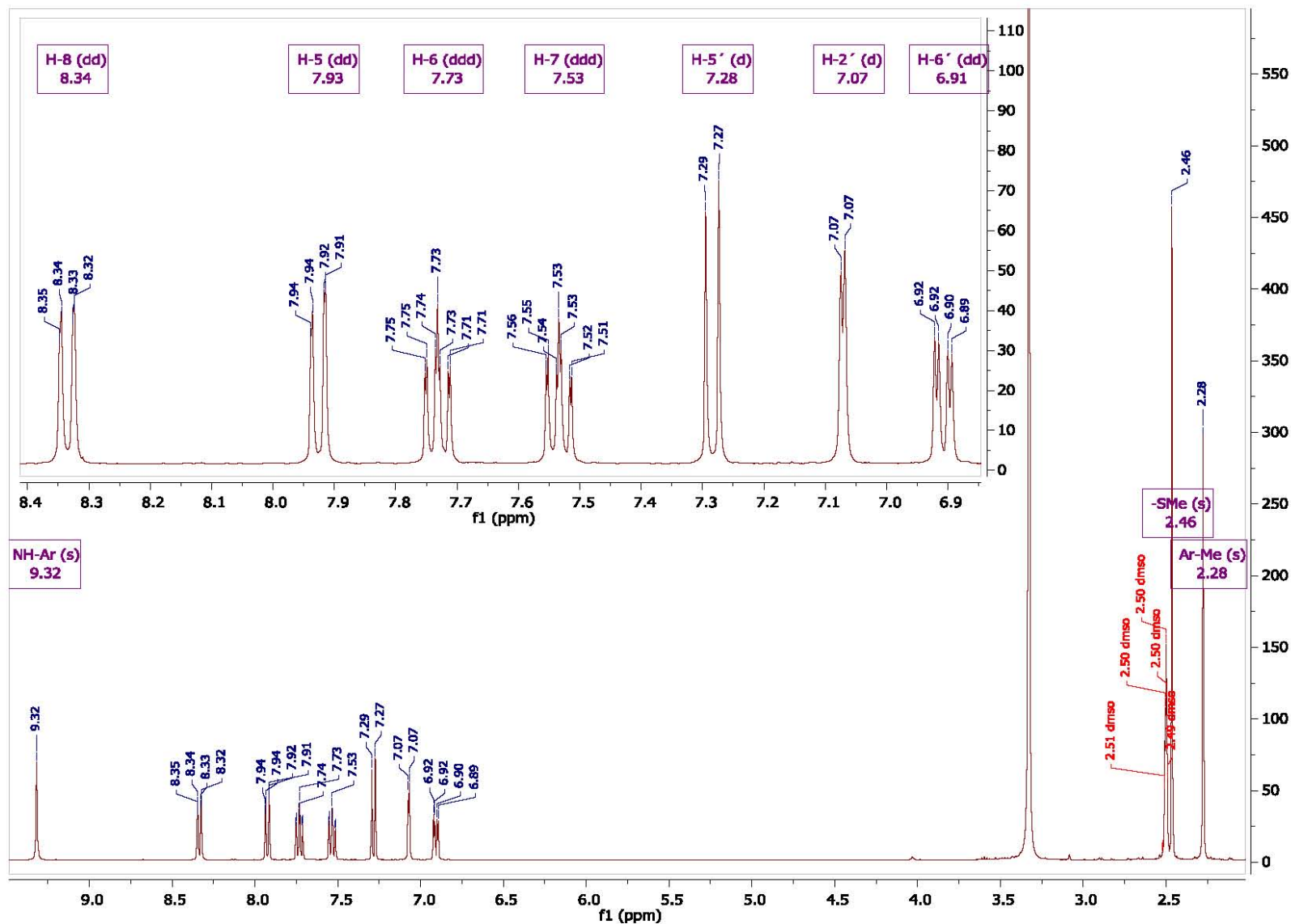
Espectro 27. RMN-¹H correspondiente al compuesto IVc.



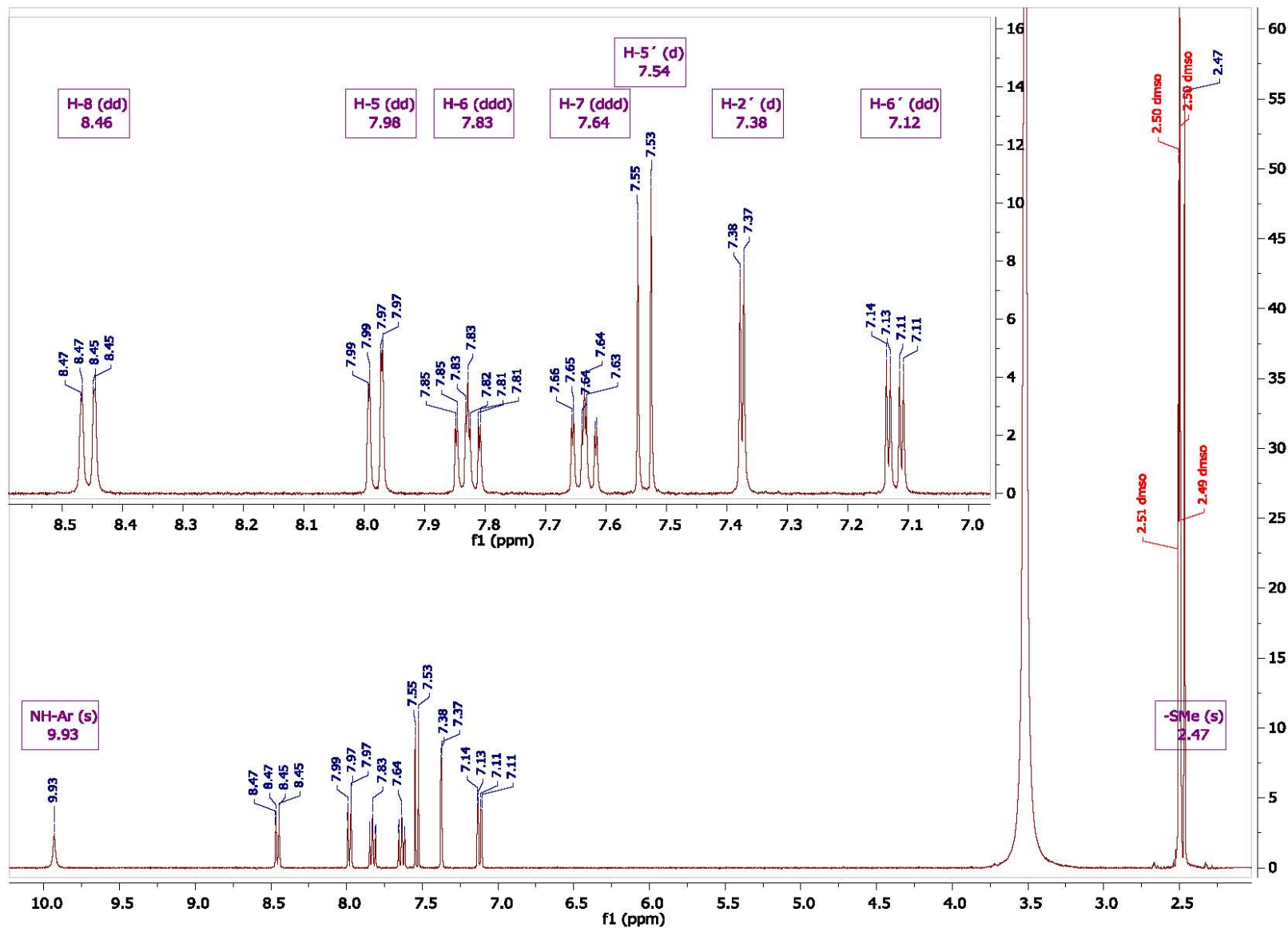
Espectro 28. RMN-¹H correspondiente al compuesto IVd.



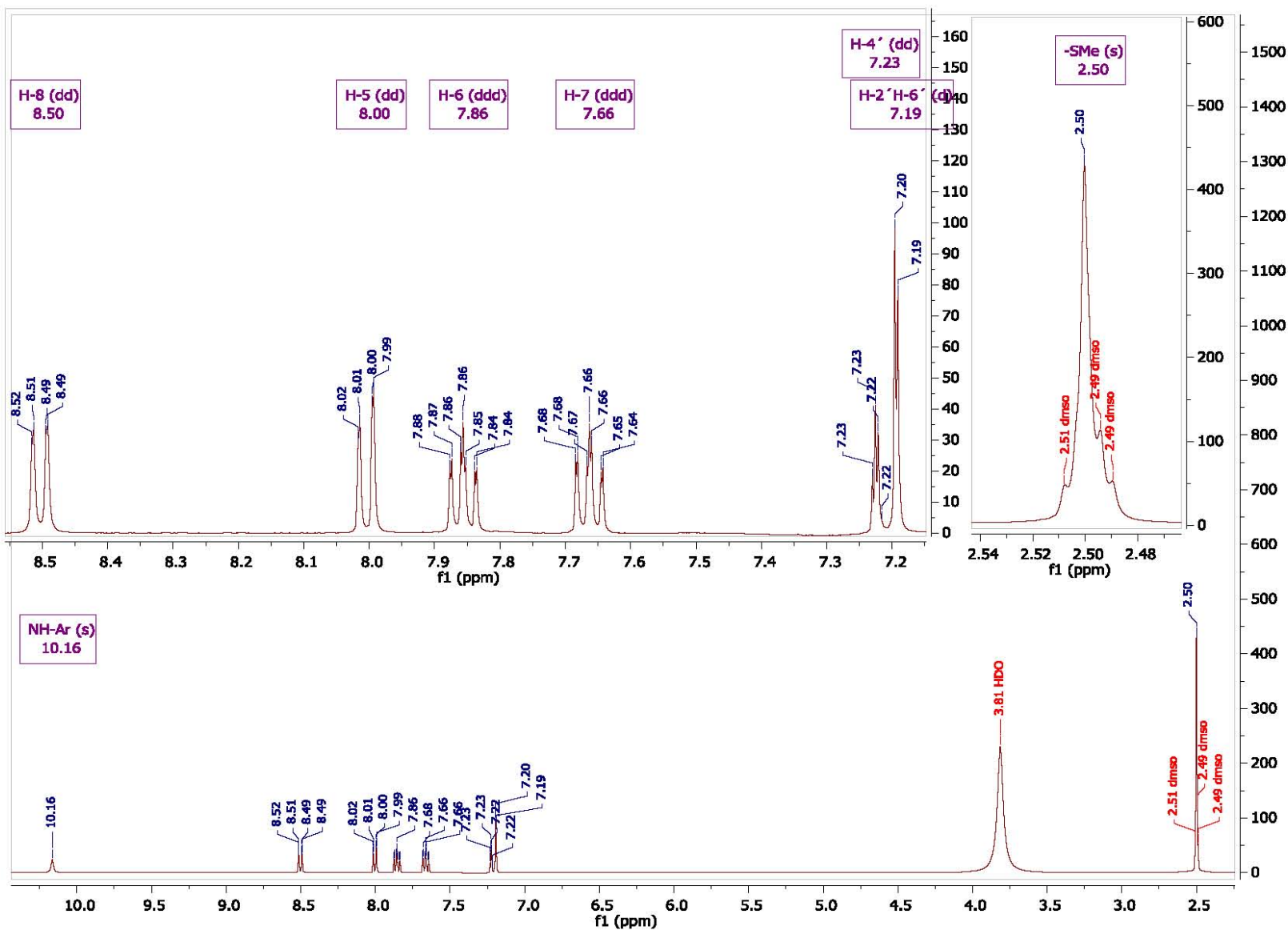
Espectro 29. RMN- ^1H correspondiente al compuesto IVe.



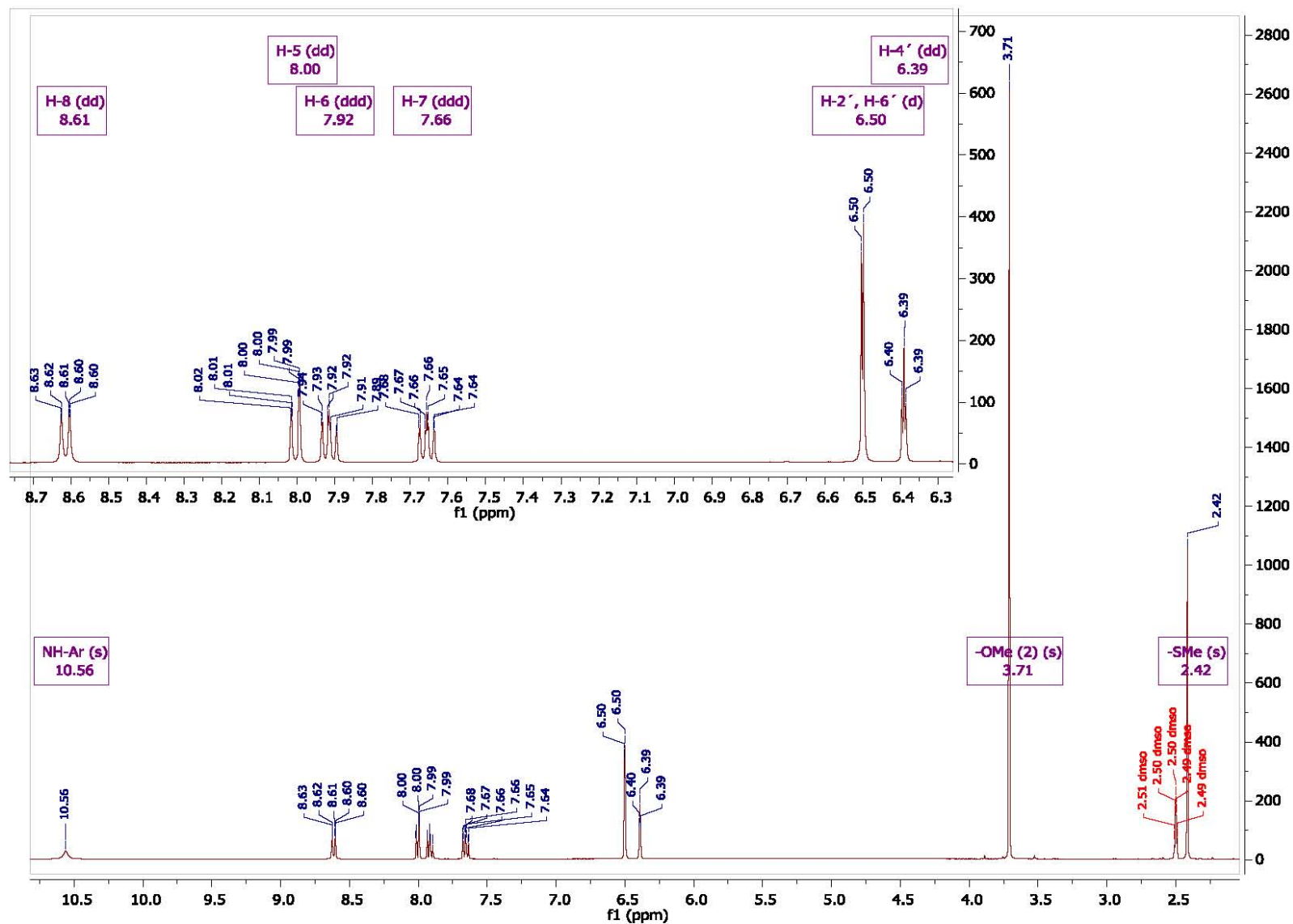
Espectro 30. RMN-¹H correspondiente al compuesto IVf.



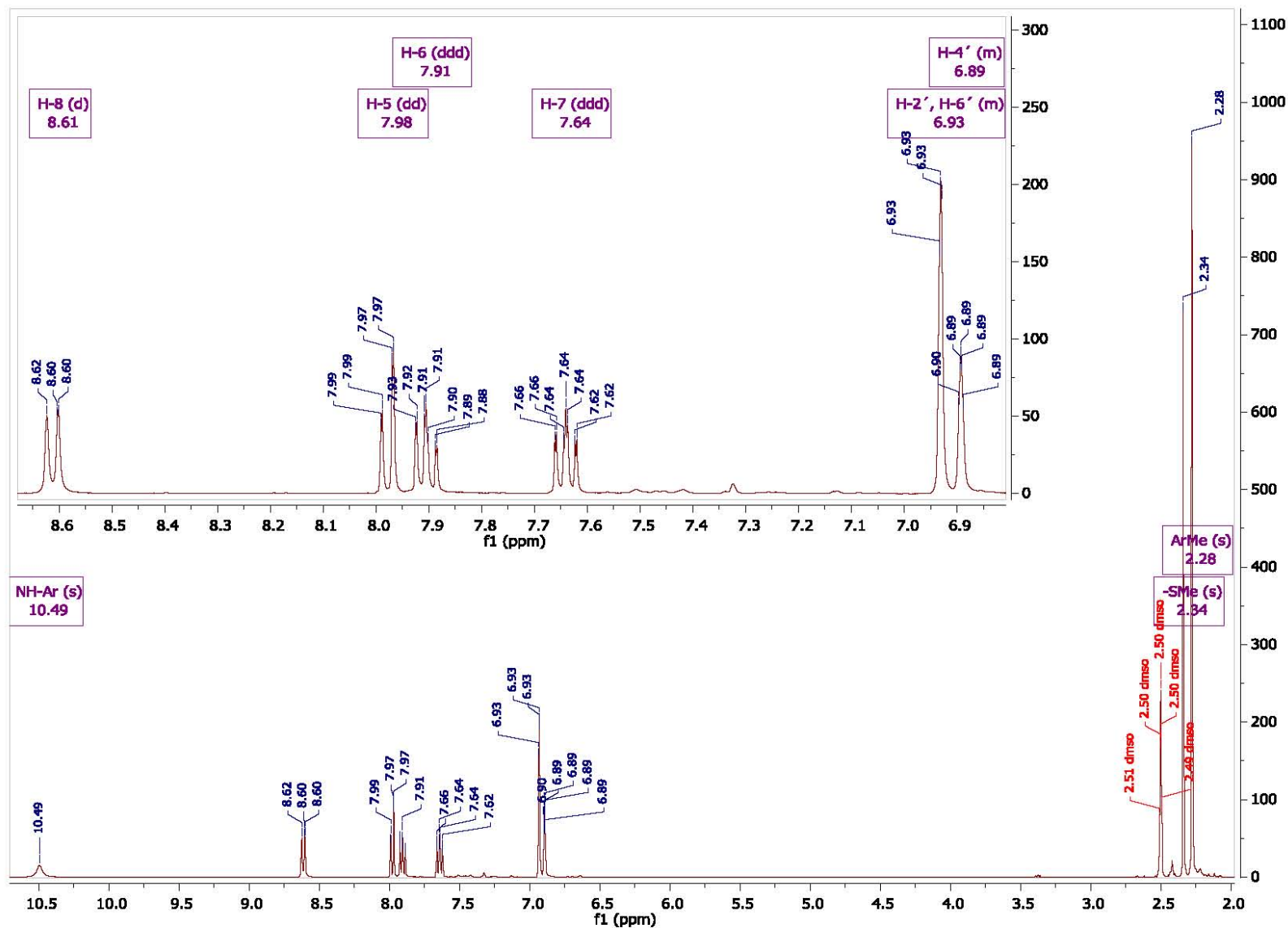
Espectro 31. RMN- ^1H correspondiente al compuesto IVg.



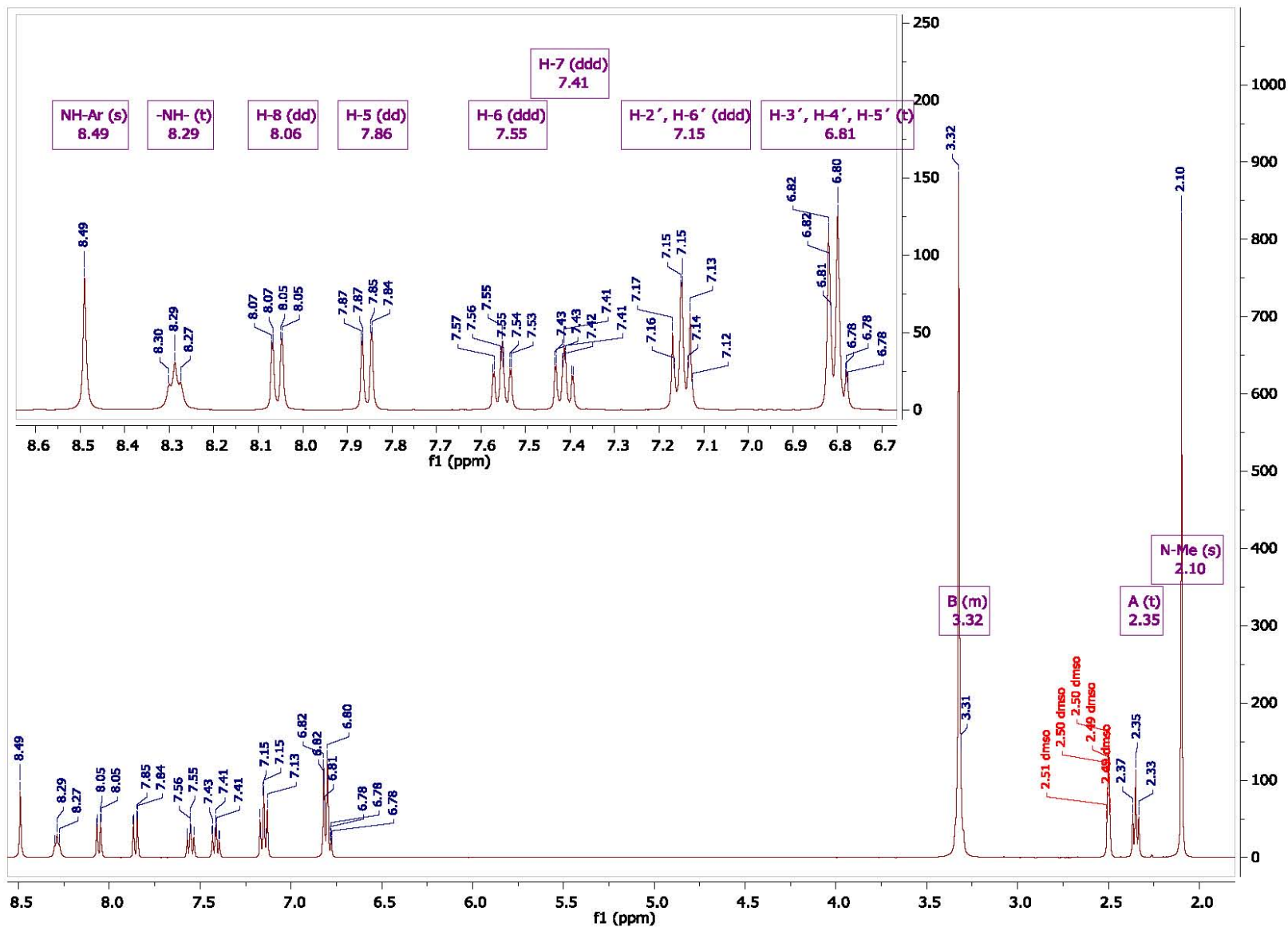
Espectro 32. RMN-¹H correspondiente al compuesto IVh.



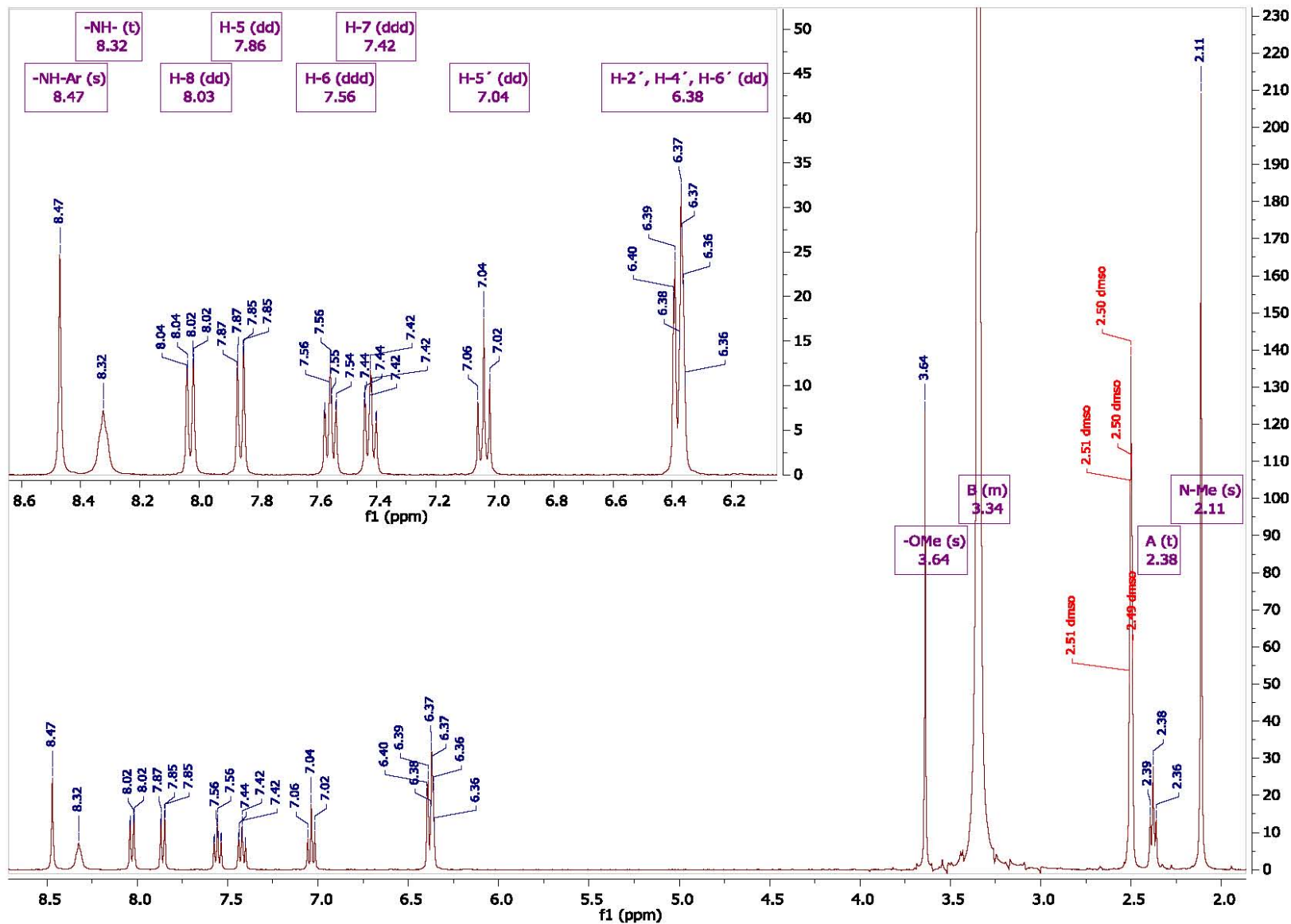
Espectro 33. RMN-¹H correspondiente al compuesto IVi.



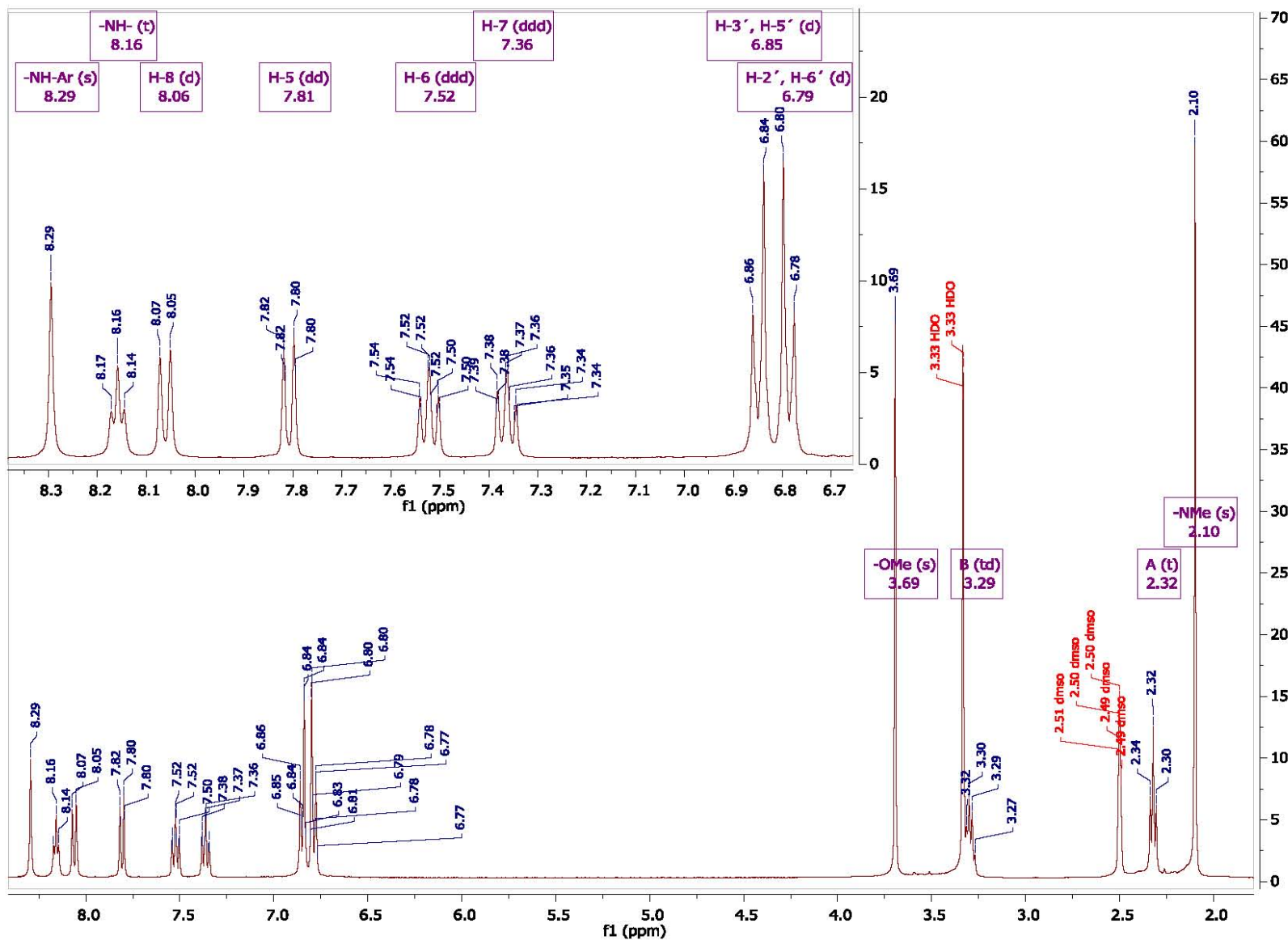
Espectro 34. RMN-¹H correspondiente al compuesto IVj.



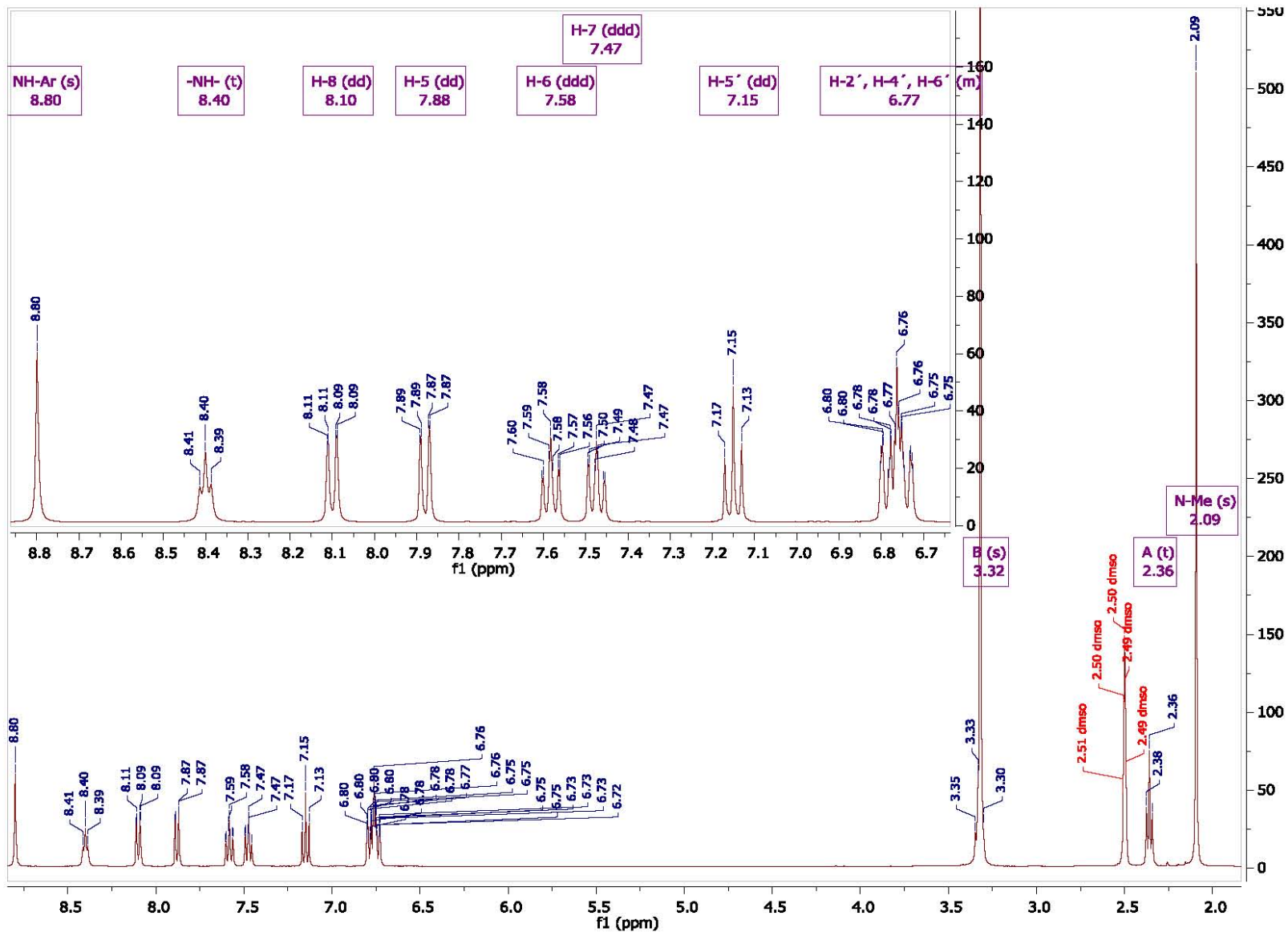
Espectro 35. RMN-¹H correspondiente al compuesto VIIIa.



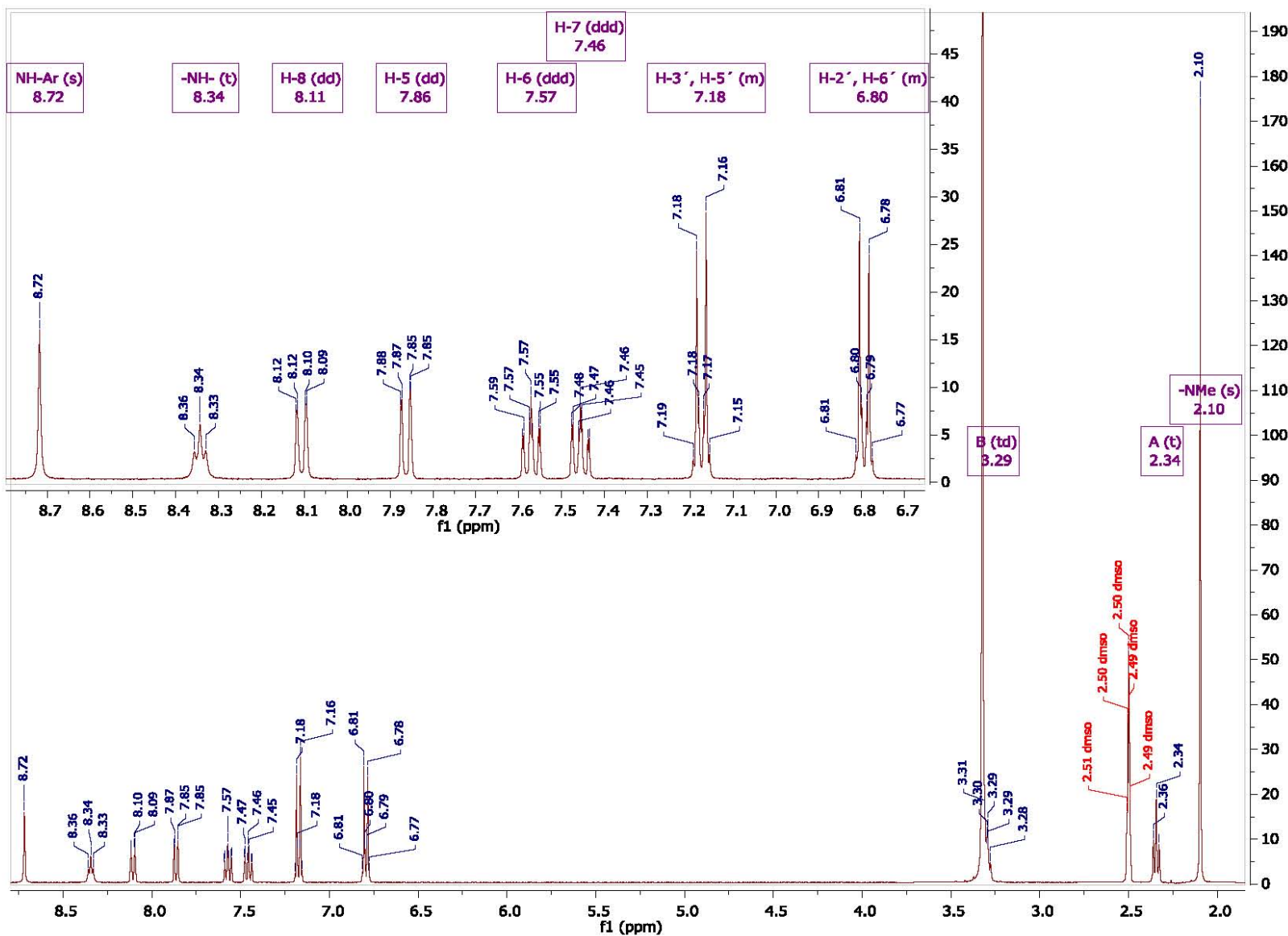
Espectro 36. RMN-¹H correspondiente al compuesto VIIIb.



Espectro 37. RMN-¹H correspondiente al compuesto VIIIc.

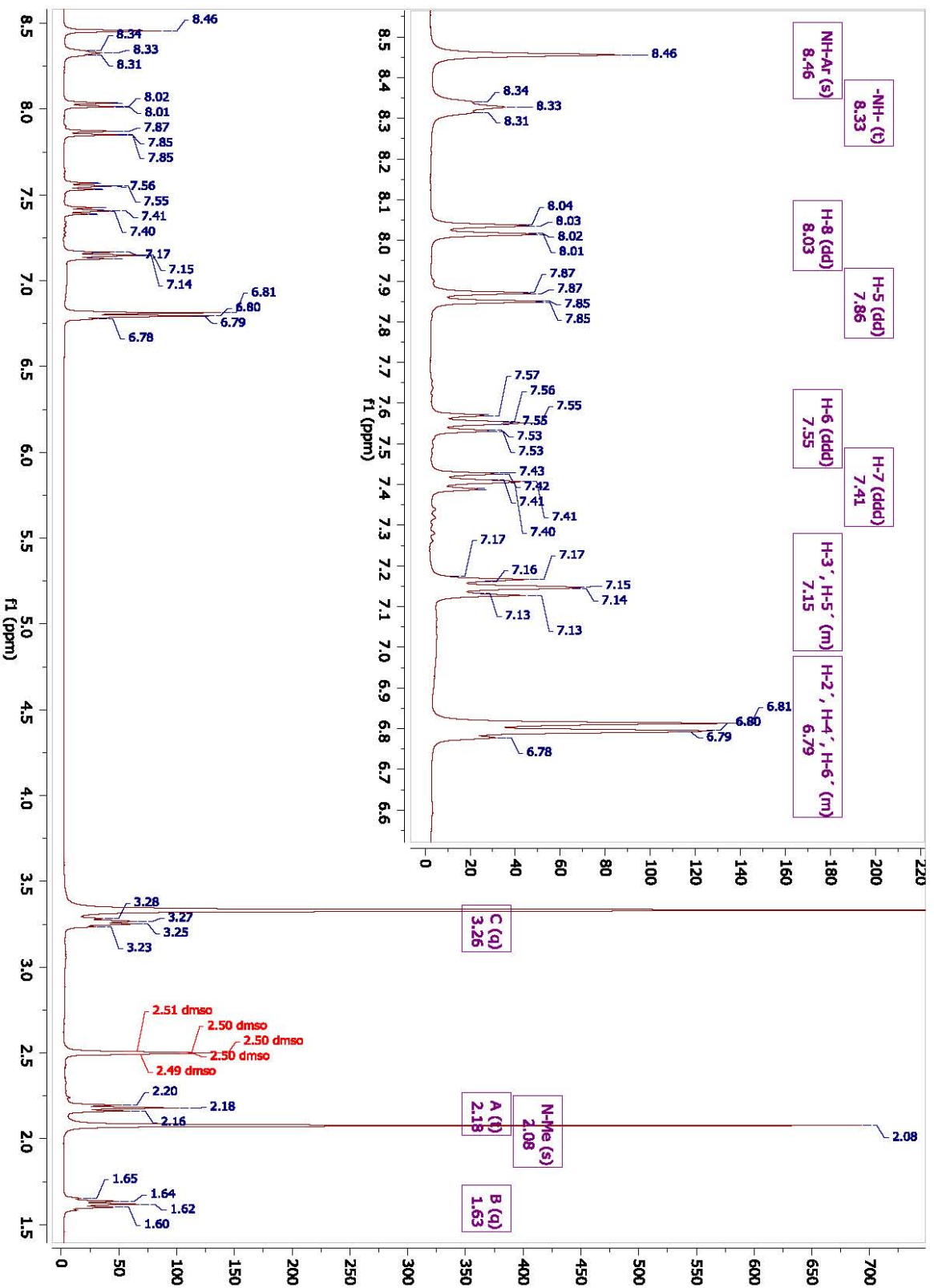


Espectro 38. RMN-¹H correspondiente al compuesto VIIIId.

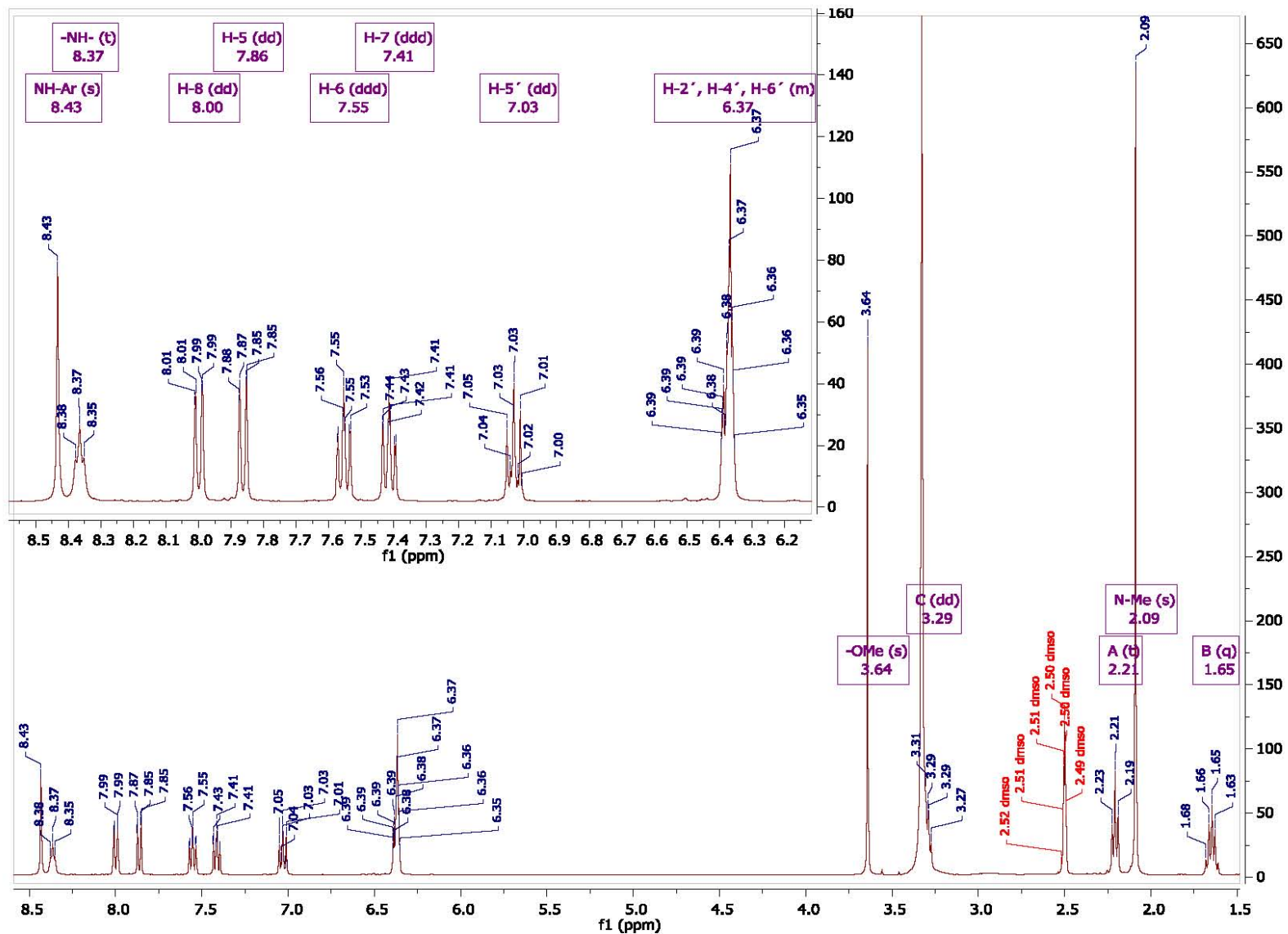


Espectro 39. RMN-¹H correspondiente al compuesto VIIIe.

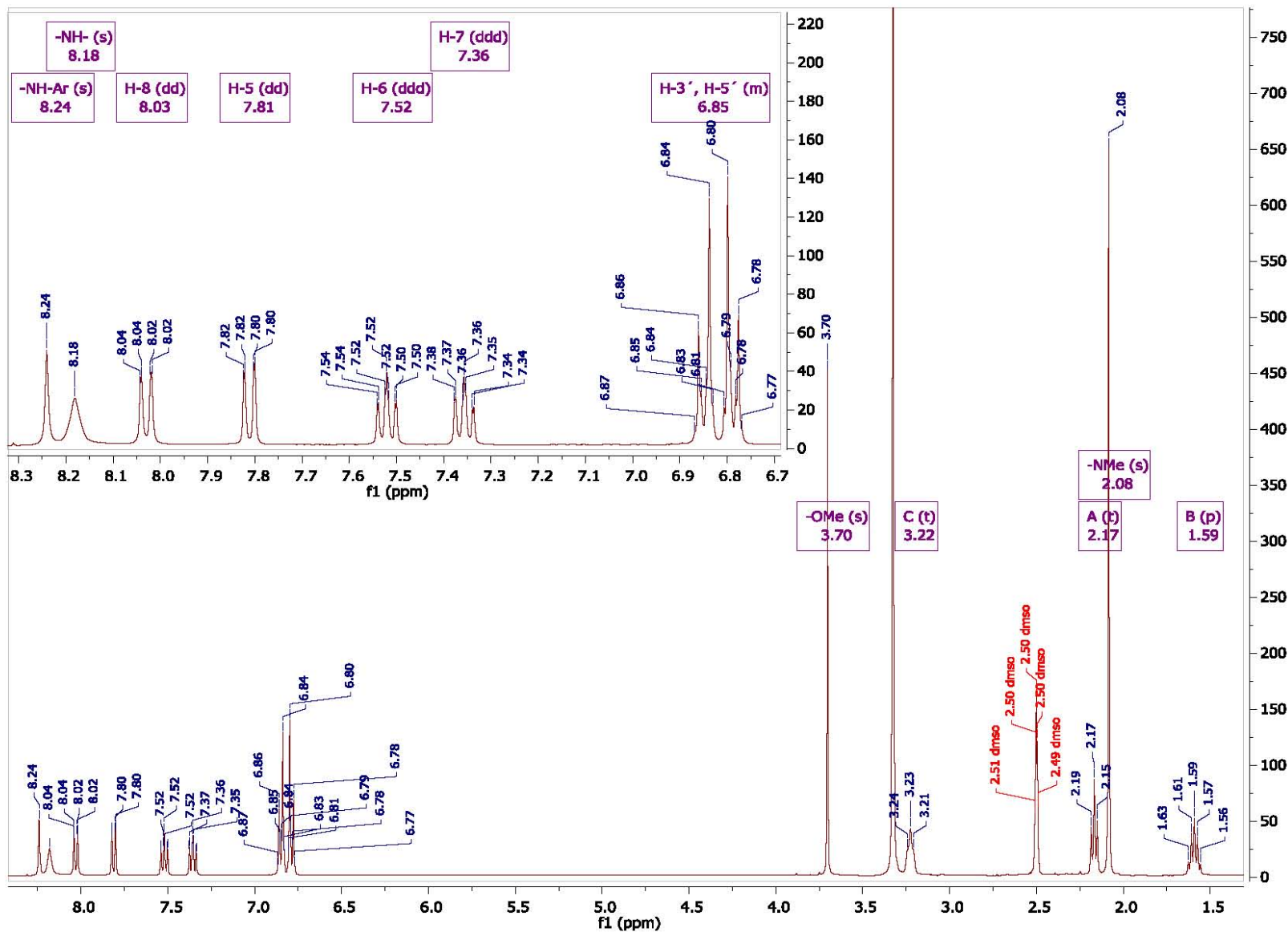
Anexo II. Espectros de resonancia magnética nuclear de protón.



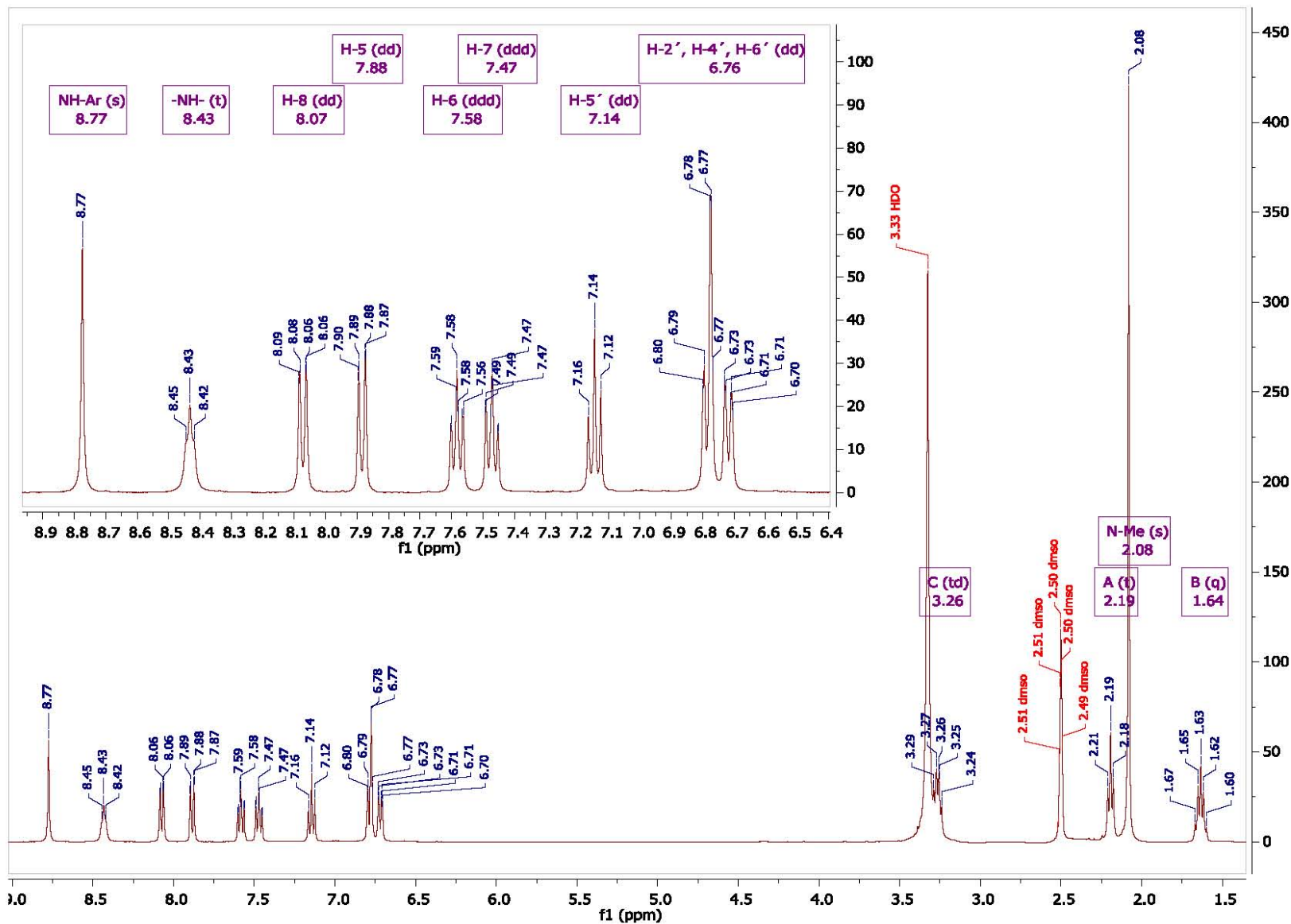
Espectro 40. RMN-¹H correspondiente al compuesto IXa.



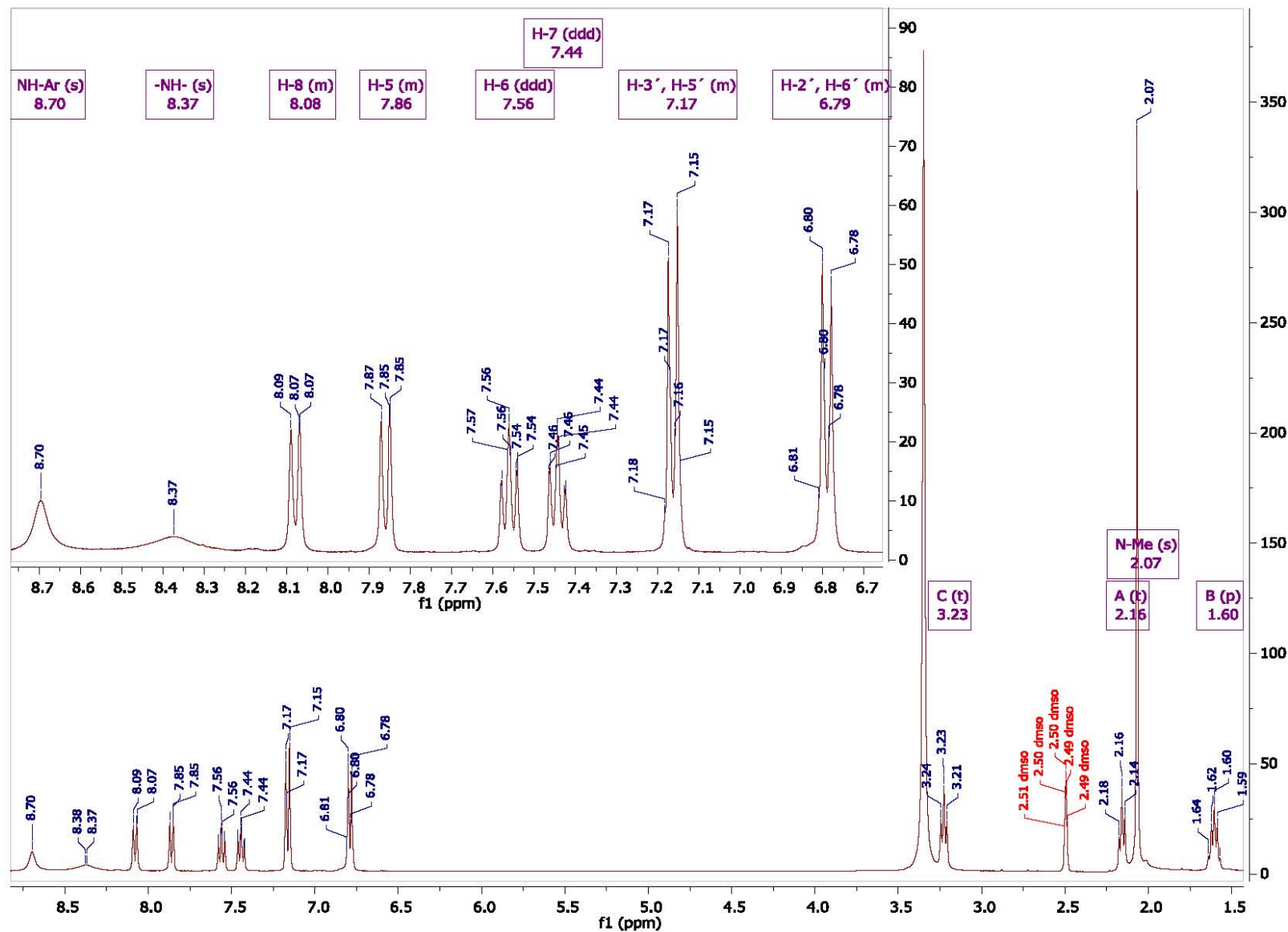
Espectro 41. RMN-¹H correspondiente al compuesto IXb.



Espectro 42. RMN-¹H correspondiente al compuesto IXc.



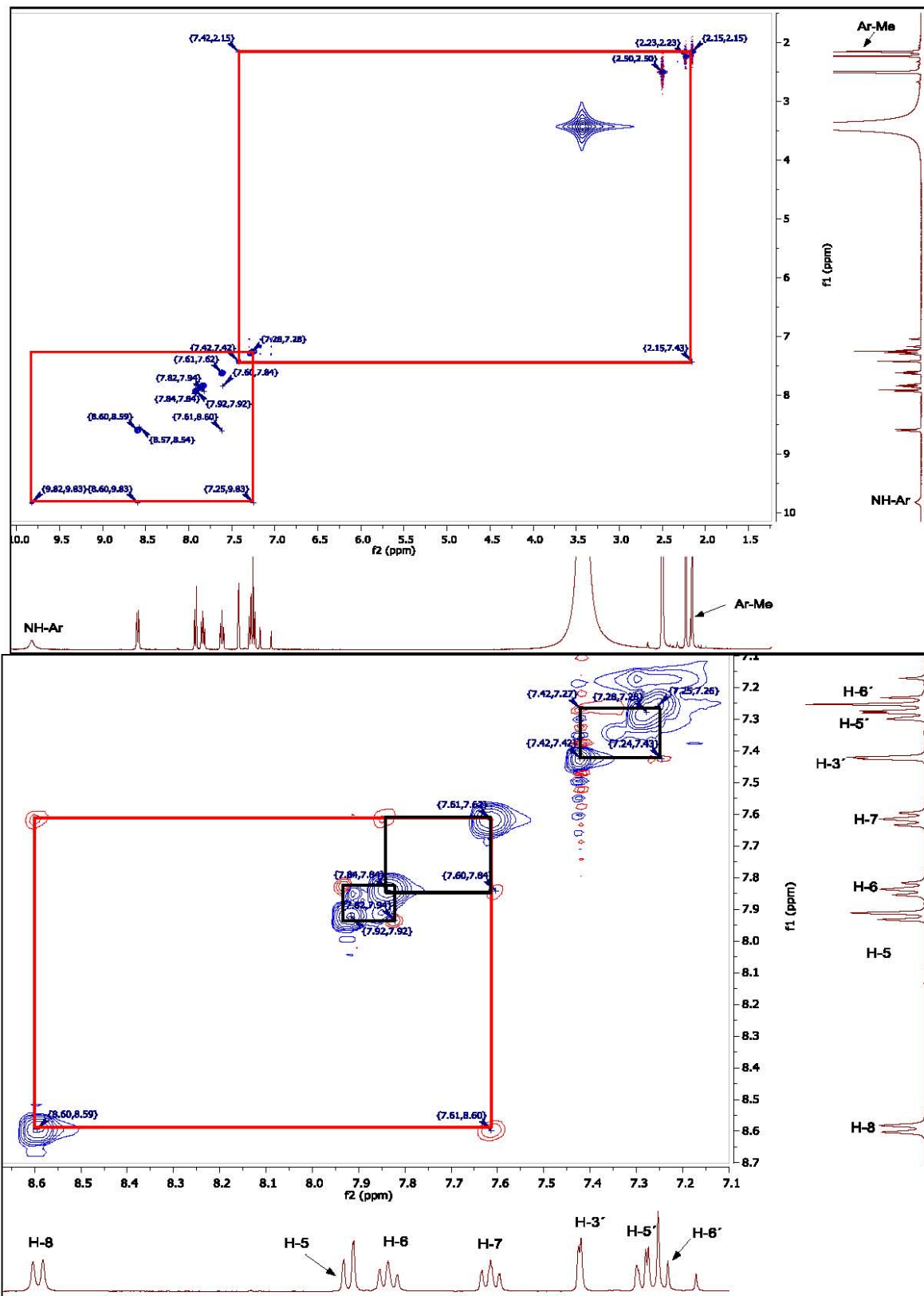
Espectro 43. RMN-¹H correspondiente al compuesto IXd.



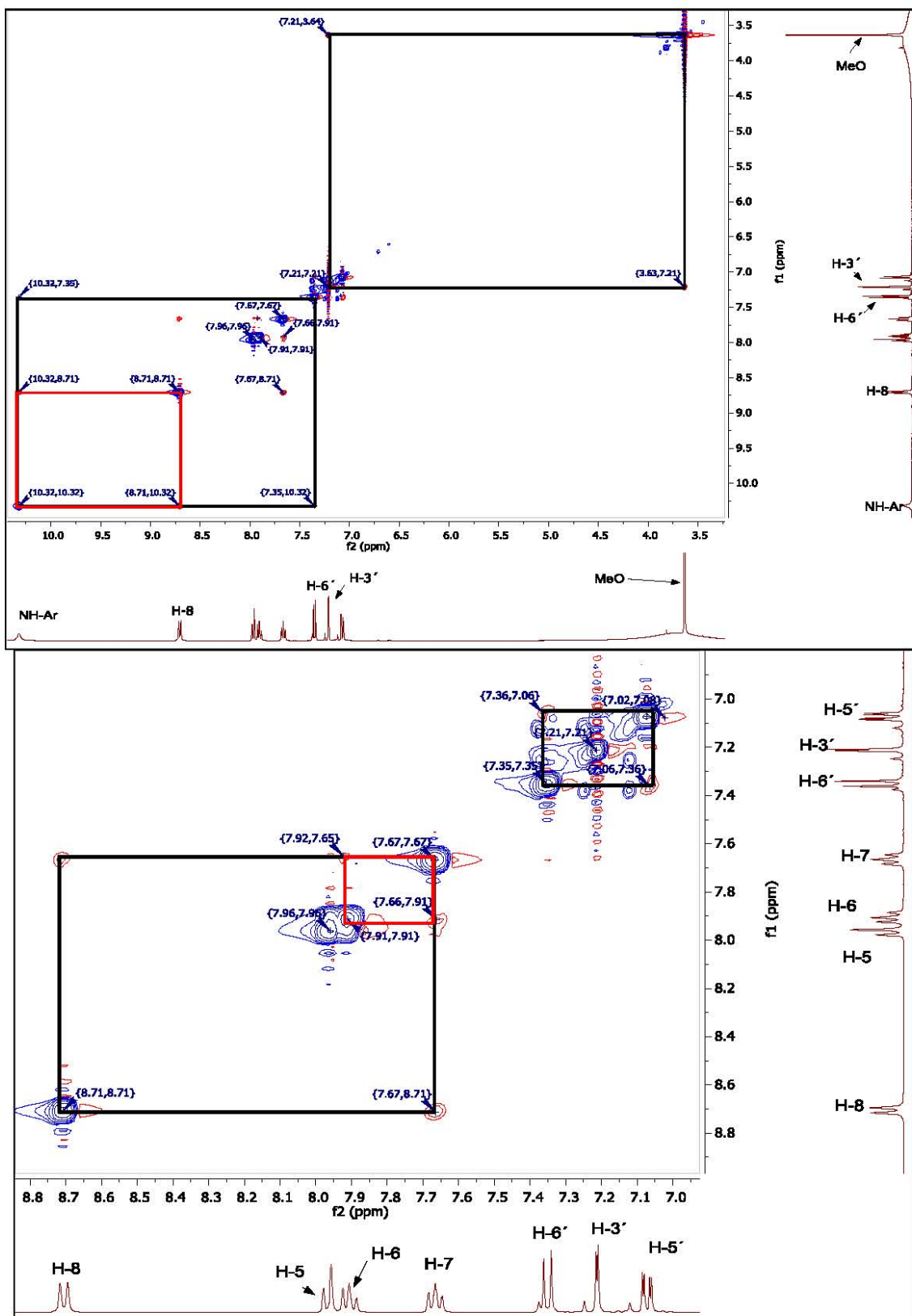
Espectro 44. RMN-¹H correspondiente al compuesto IXe.



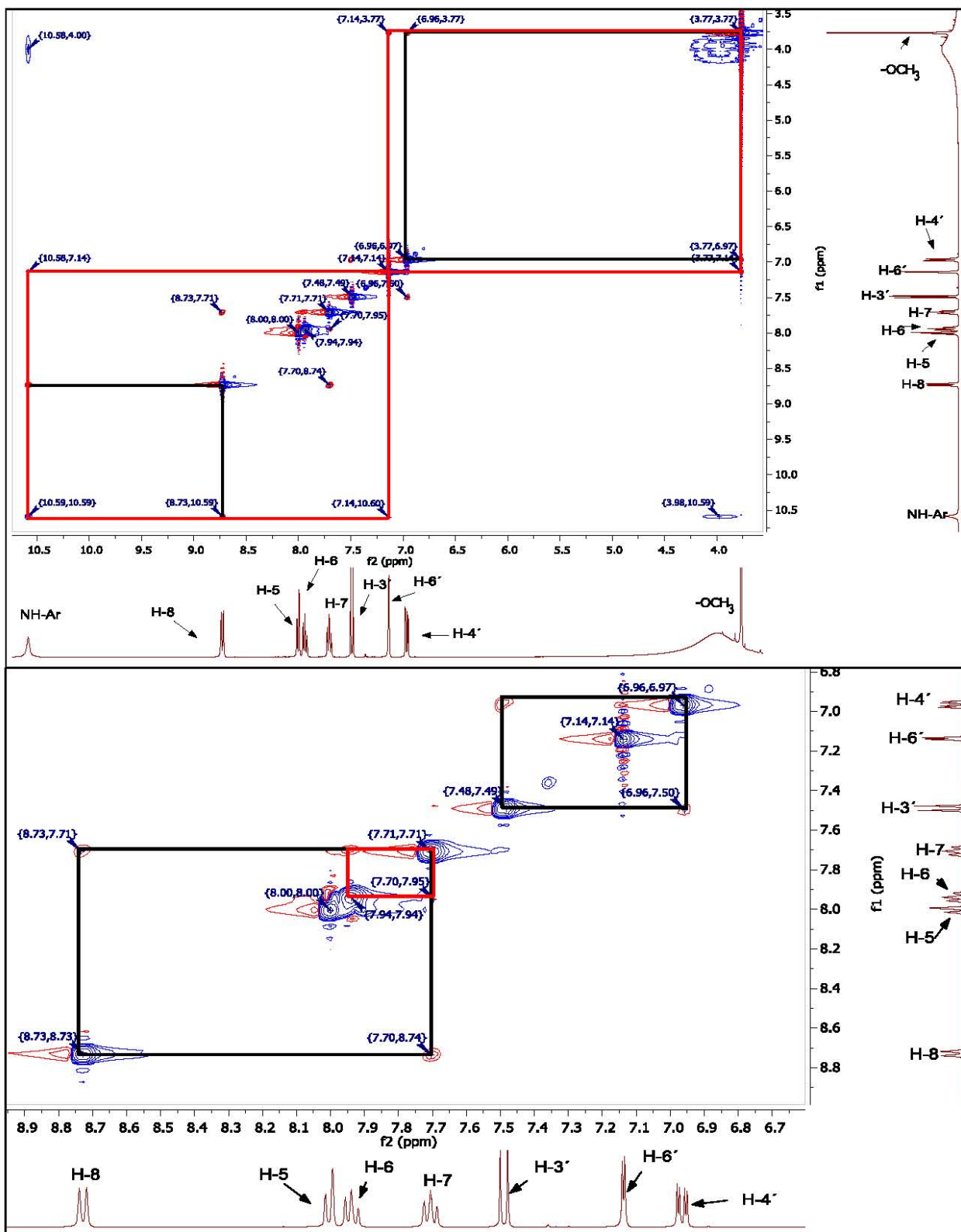
Anexo III. Resonancia Bidimensional (NOESY).



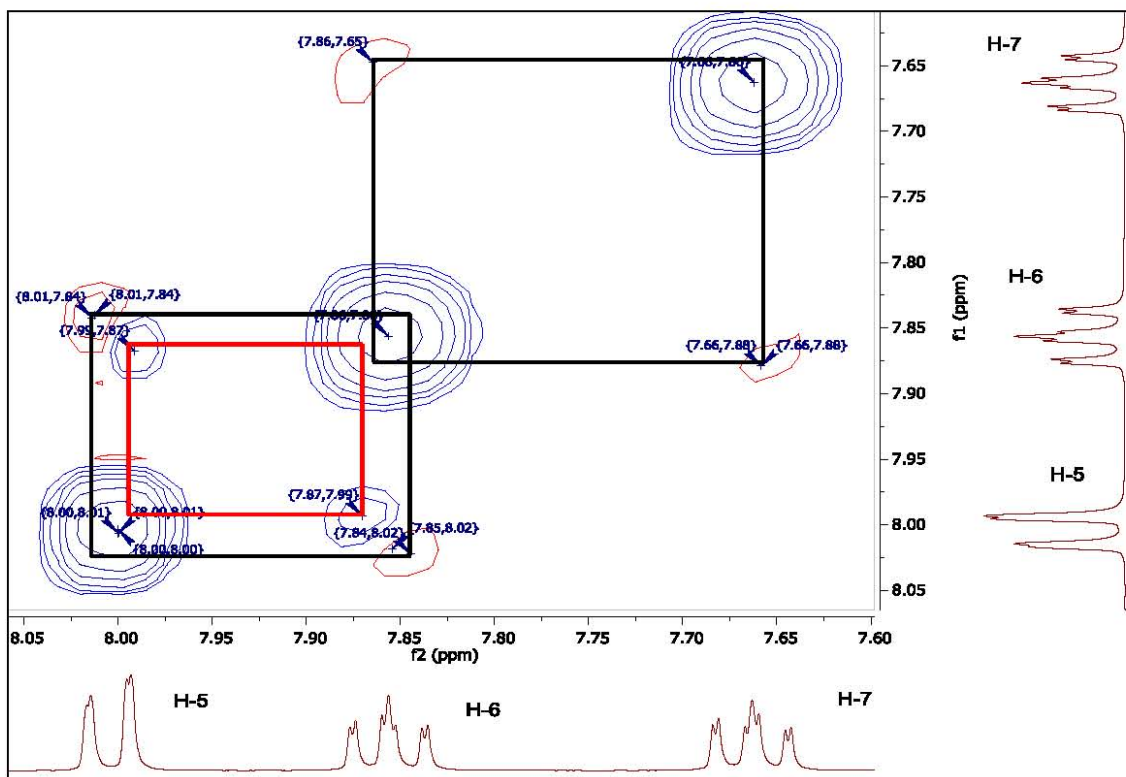
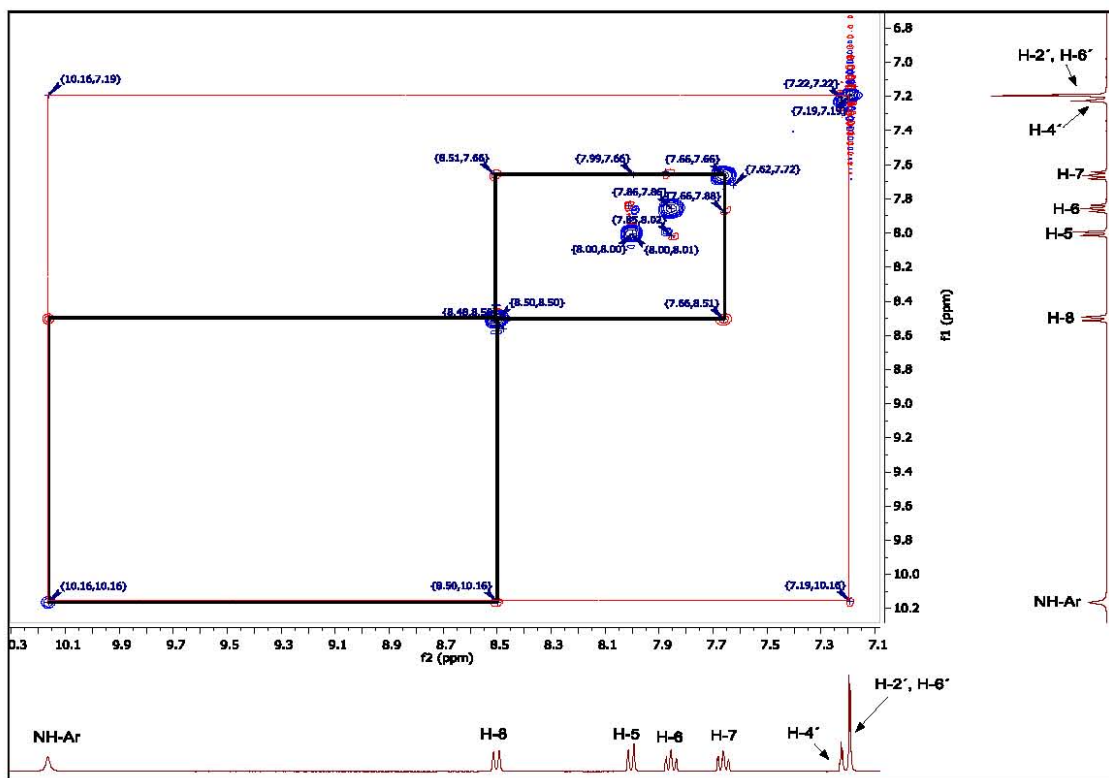
Espectro 45. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVb.



Espectro 46. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVc.



Espectro 47. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVd.



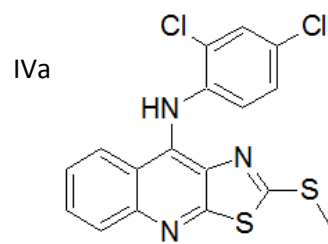
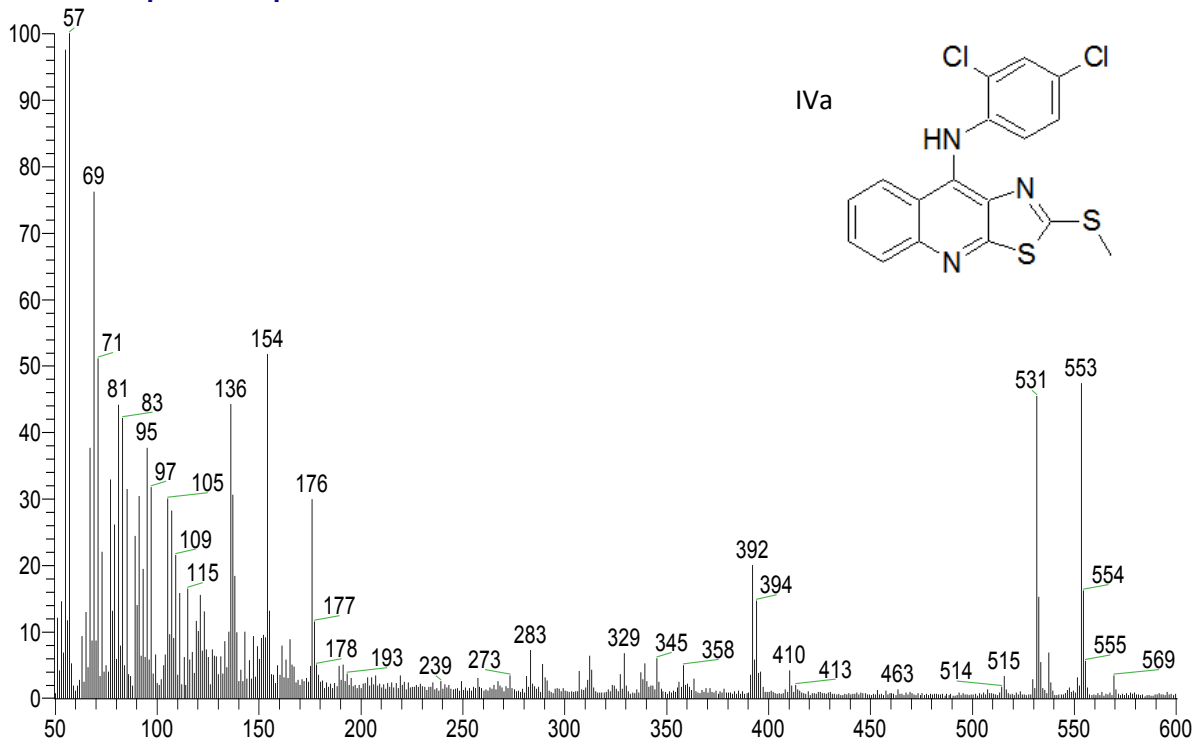
Espectro 48. Experimento NOESY correspondiente al compuesto IVh.



Anexo IV. Espectros de masas.



2CL4CL_1 #3-7 RT: 0.19-0.57 AV: 5 NL: 2.36E6
T: + c FAB Full ms [49.50-600.50]

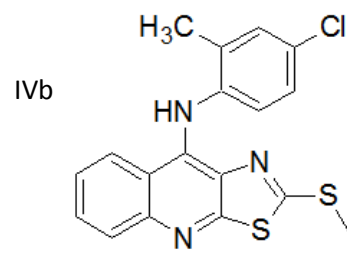
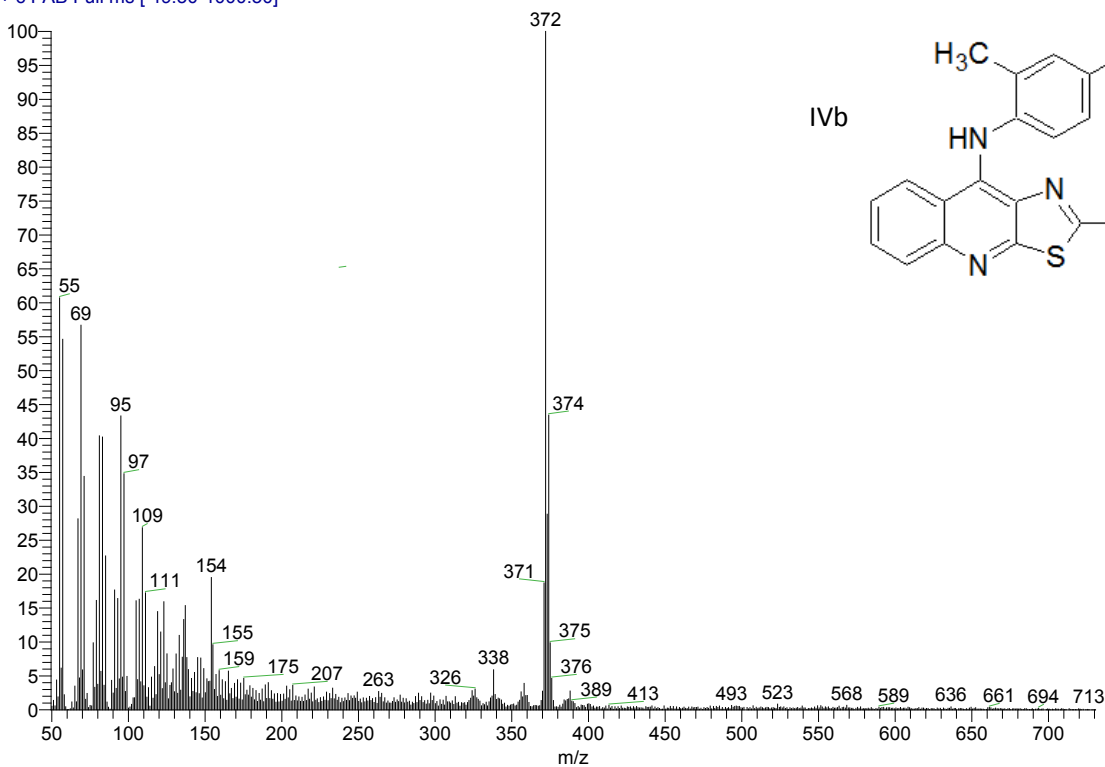


D:\Xcalibur\data\USA\FAB\2ME4CL_1_1
szComment

5/30/2014 1:38:08 PM

Espectro 49. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVa.

2ME4CL_1_1 #3-12 RT: 0.23-1.24 AV: 10 NL: 3.76E5
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]



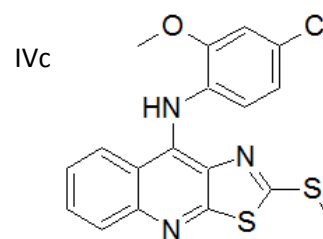
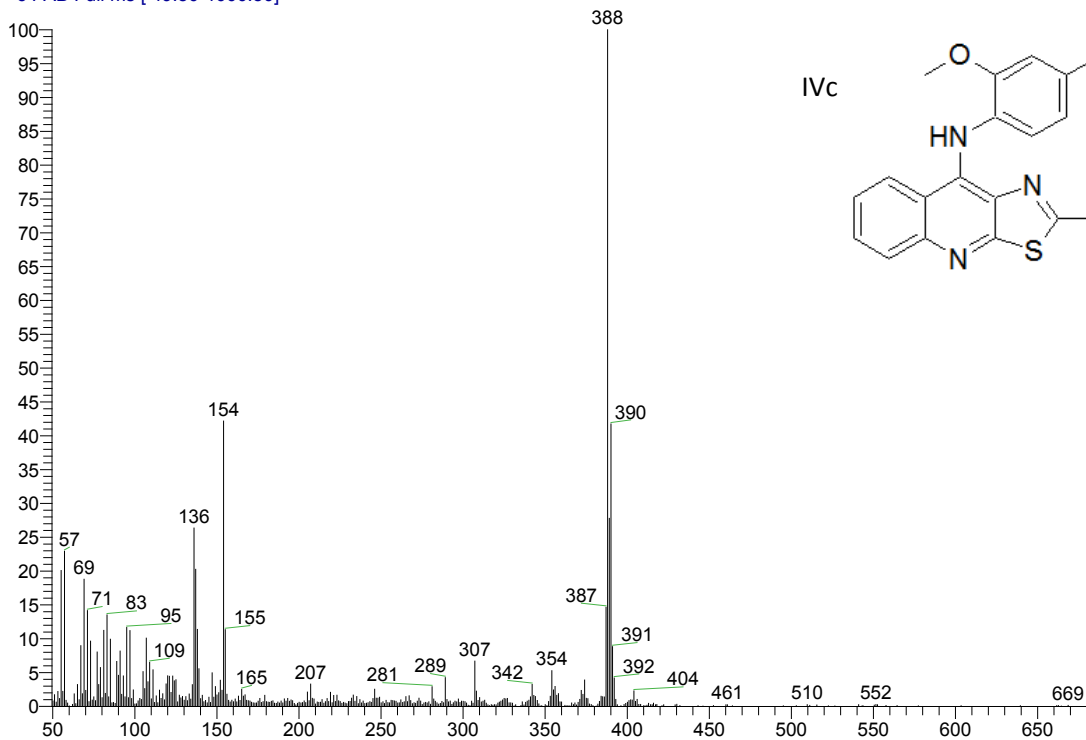
Espectro 50. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVb.

Anexo IV. Espectros de masas.



D:\Xcalibur\data\USA\FAB\20M4CL_1_1
szComment

20M4CL_1_1 #1-2 RT: 0.00-0.12 AV: 2 NL: 7.07E5
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

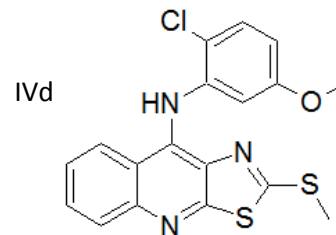
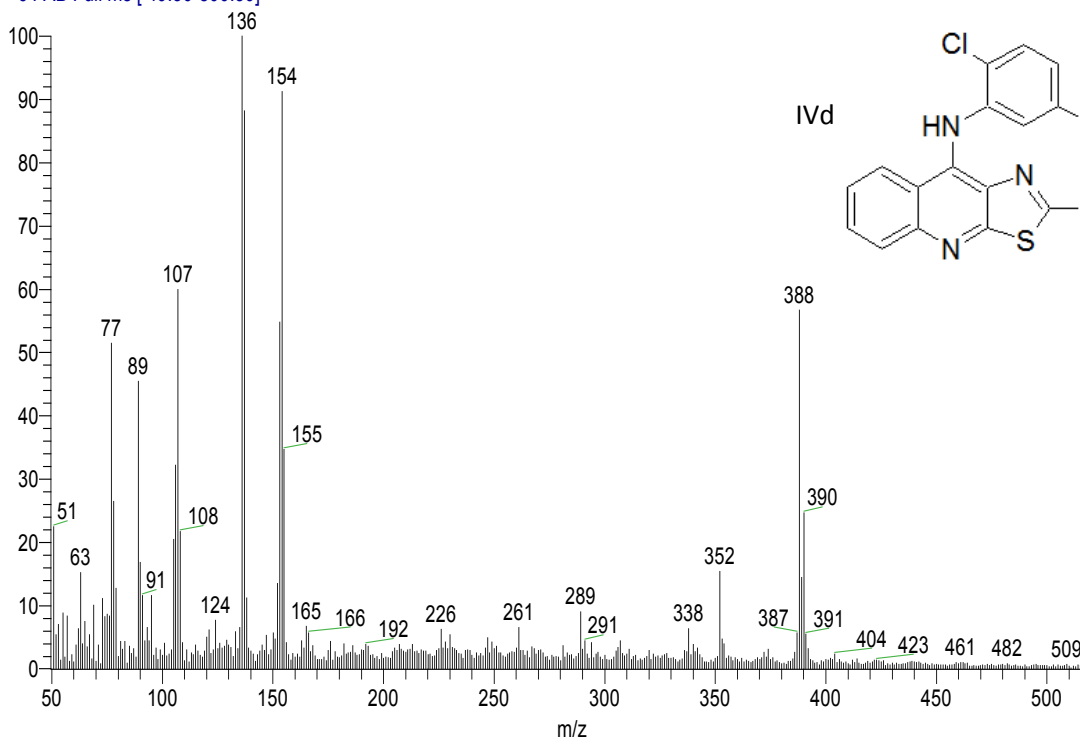


D:\Xcalibur\data\USA\FAB\2CL5OM_1_1
szComment

10/24/2014 1m/z:12 AM

Espectro 51. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVc.

2CL5OM_1_1 #3-5 RT: 0.21-0.42 AV: 3 NL: 2.04E6
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]

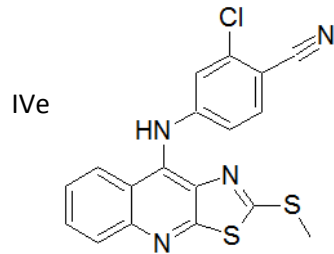
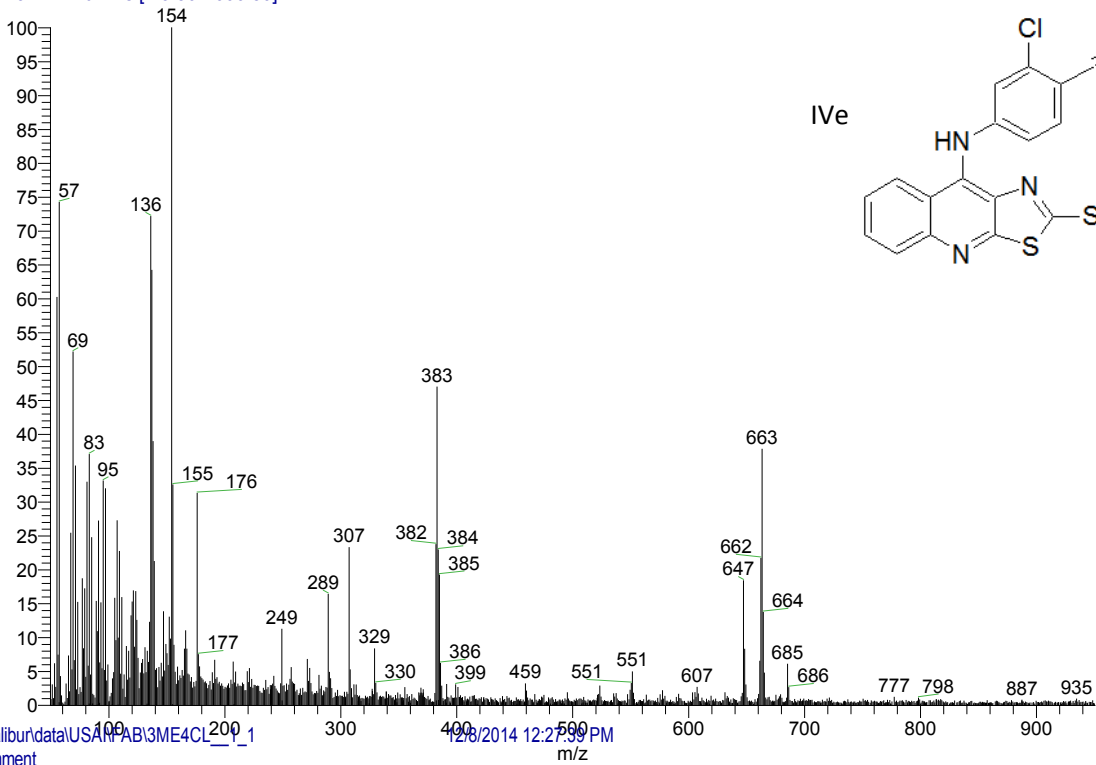


Espectro 52. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVd



D:\Xcalibur\data\USA\FAB\3CL4CN_1_1
szComment

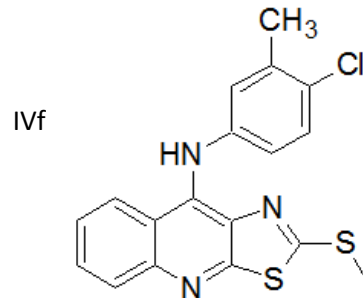
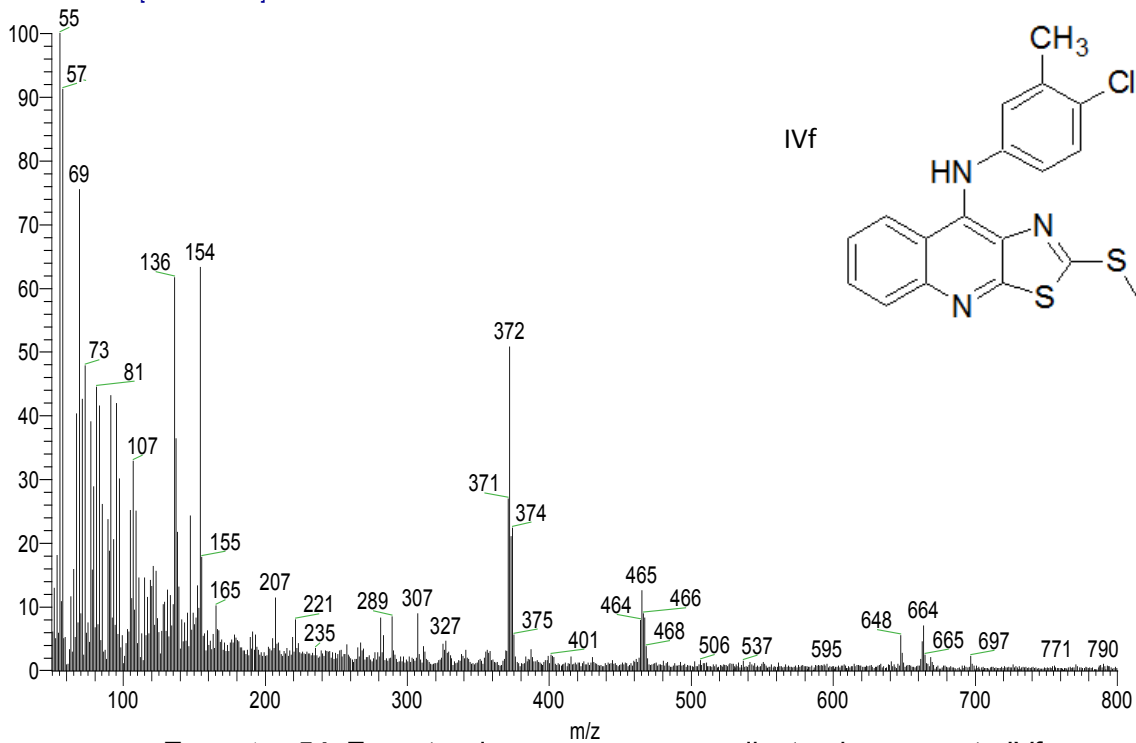
3CL4CN_1_1 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 8.93E5
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]



D:\Xcalibur\data\USA\FAB\3ME4CL_1_1
szComment

3ME4CL_1_1 #1-2
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]

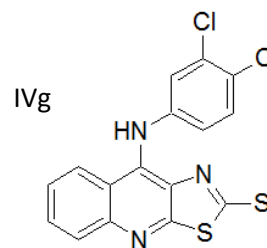
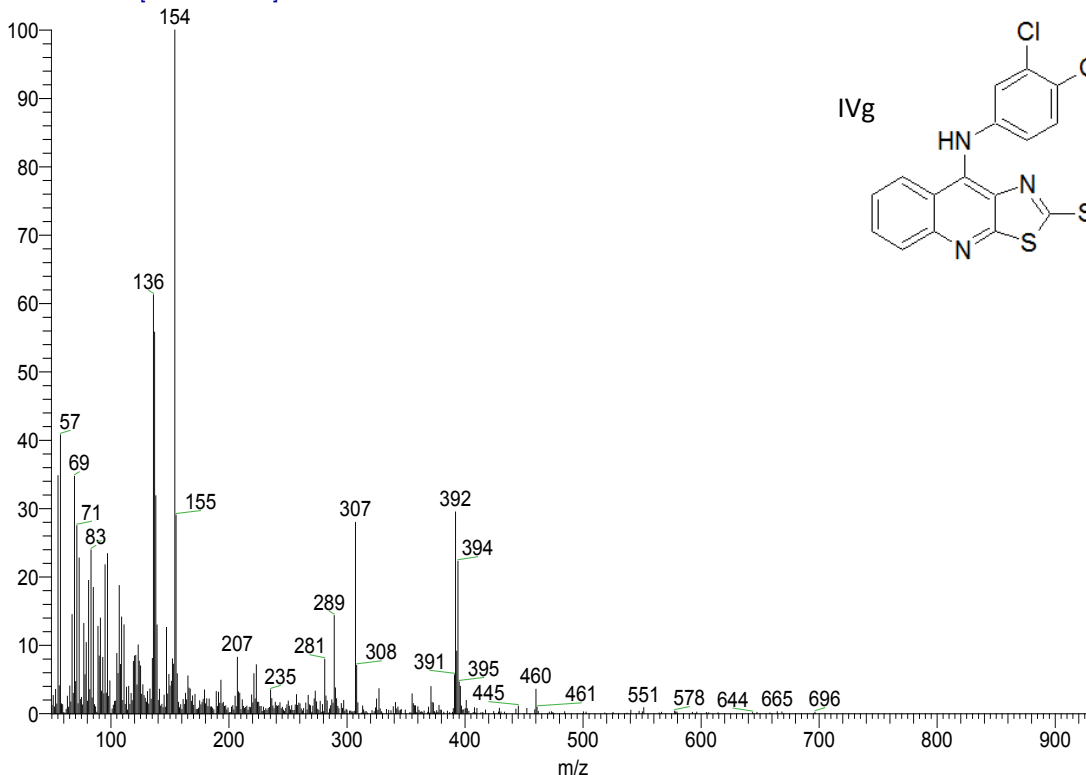
Espectro 53. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVe.



Espectro 54. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVf.



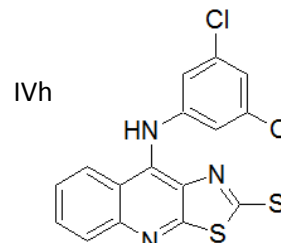
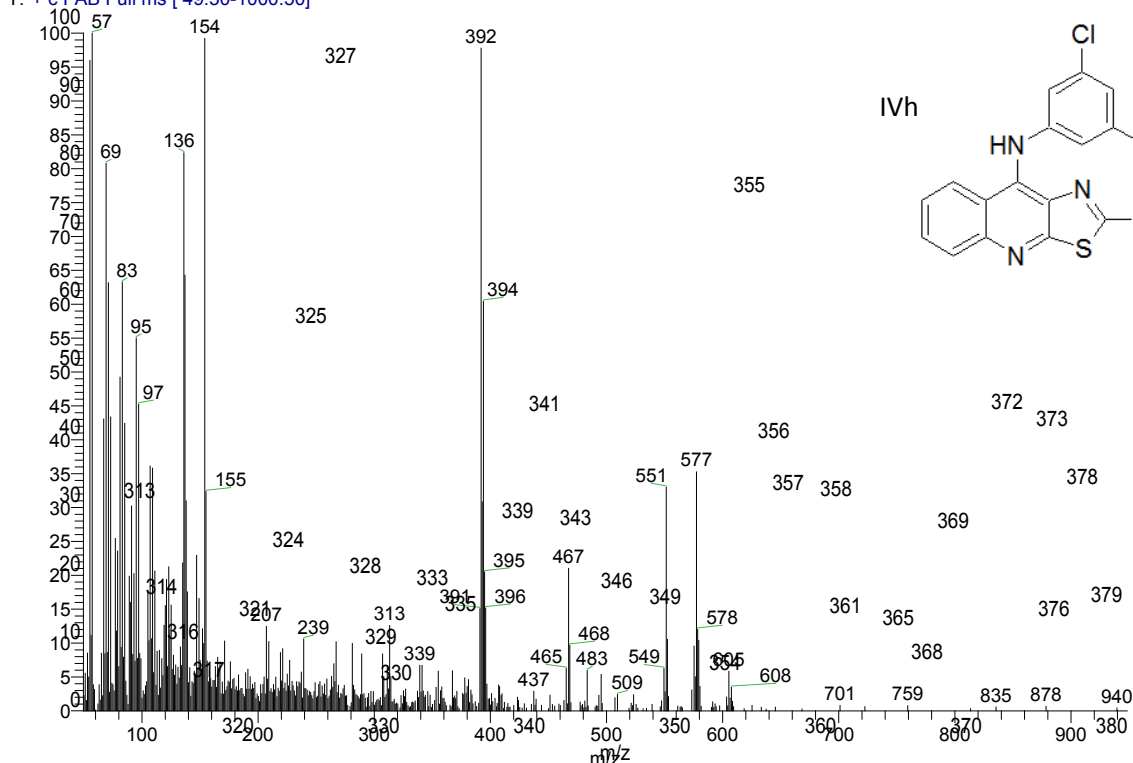
3CL4CL_1_1#1-3 RT: 0.00-0.23 AV: 3 NL: 2.31E5
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]



D:\Xcalibur\data\USA\FAB\3CL4CL_1_1
szComment

Espectro 55. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVg.

3CL4CL_1_1#1-3 RT: 0.00-0.23 AV: 3 NL: 1.91E5
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]



Espectro 56. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVh.



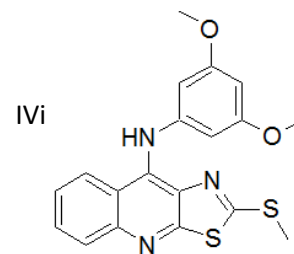
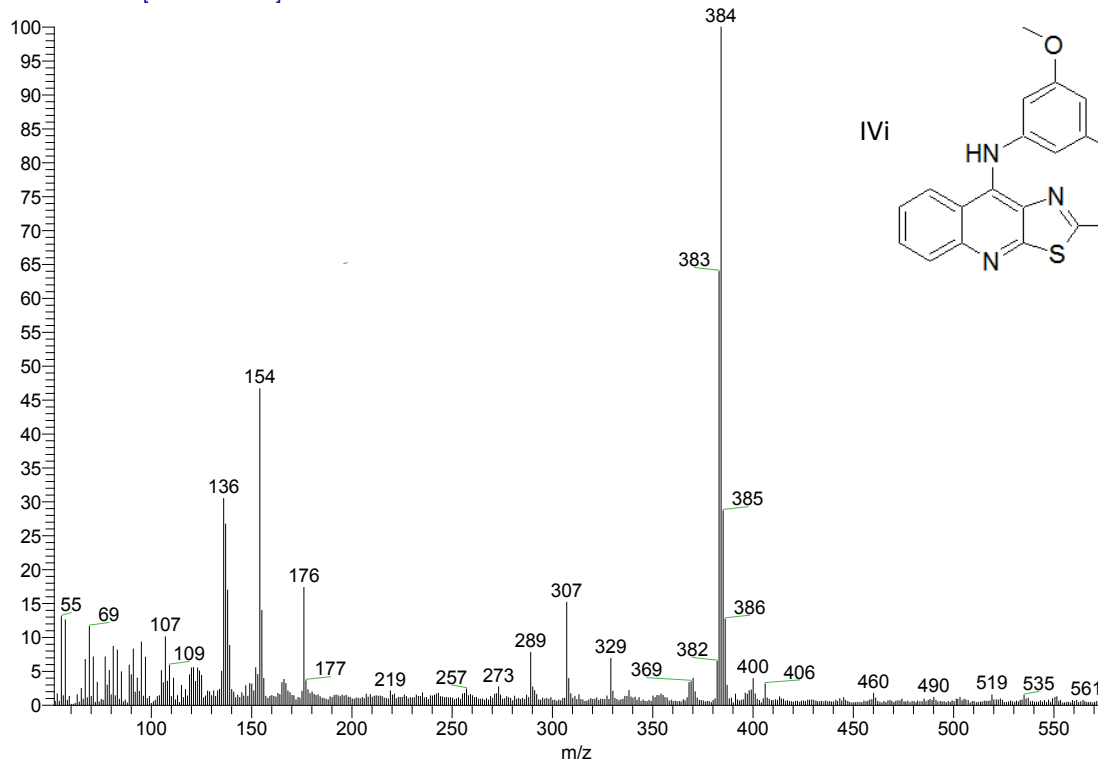
D:\Xcalibur\data\USA\FAB\30M50M_1_1

5/30/2014 12:15:51 PM

szComment

30M50M_1_1 #3-7 RT: 0.23-0.68 AV: 5 NL: 1.76E6

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



D:\Xcalibur\data\USA\FAB\3ME5ME_1_1

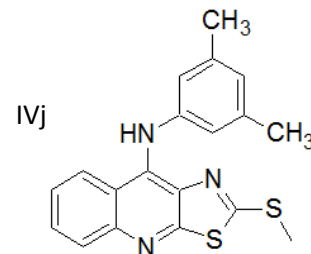
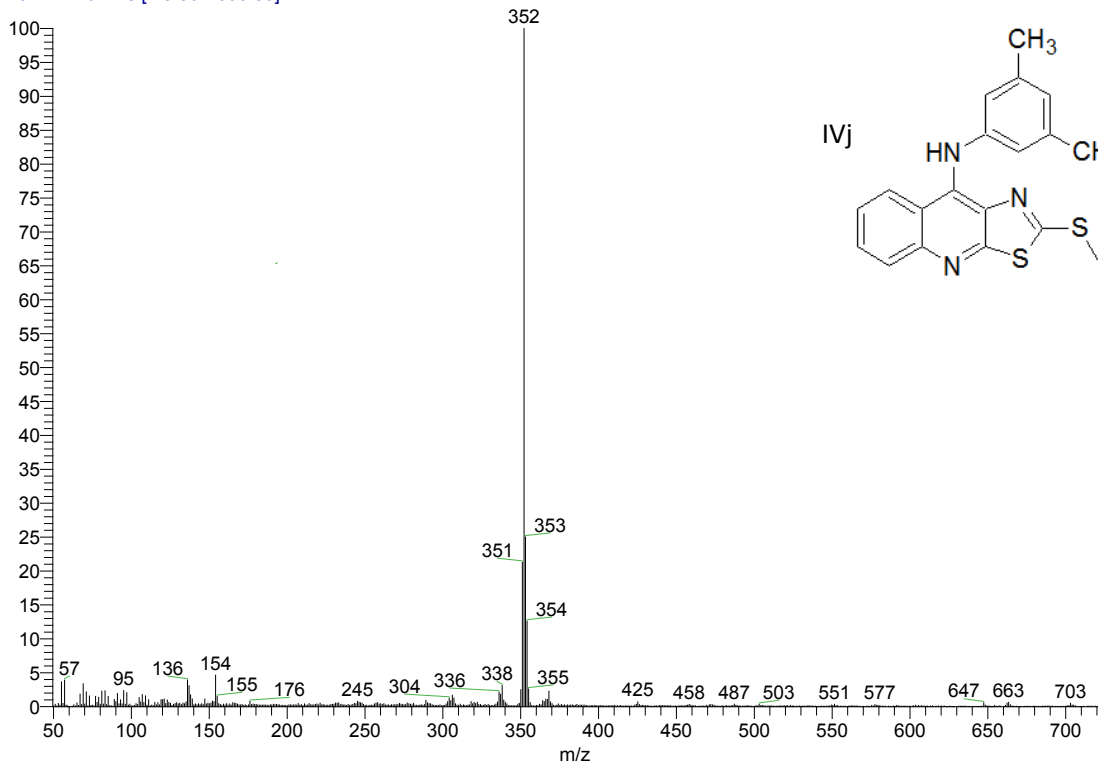
5/30/2014 12:19:32 PM

szComment

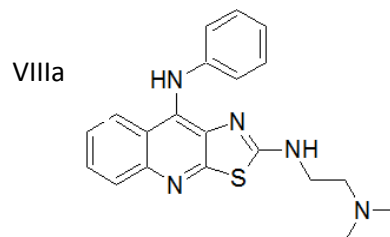
3ME5ME_1_1 #2-3 RT: 0.12-0.23 AV: 2 NL: 5.55E6

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

Espectro 57. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVi.



Espectro 58. Espectro de masas correspondiente al compuesto IVj.



Espectro 59. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIa.

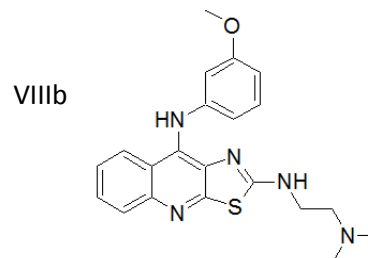
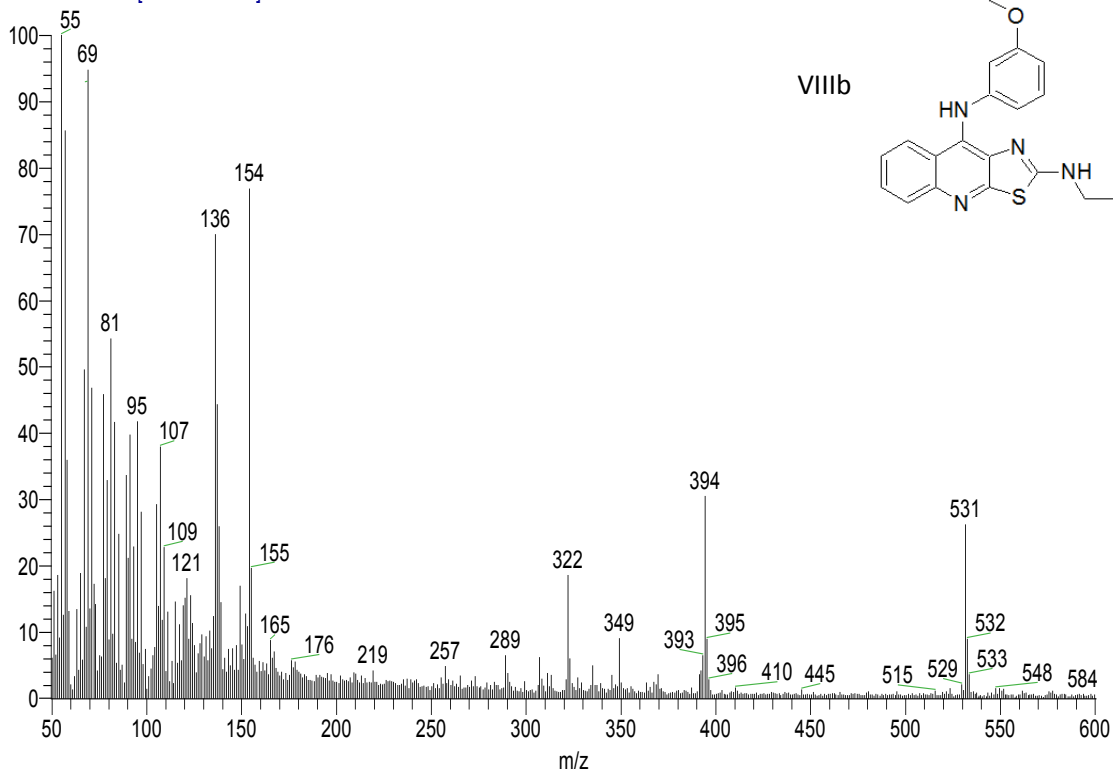
D:\Xcalibur\data\USA\FAB\3OME_2

12/9/2014 12:45:36 PM

szComment

3OME_2 #2-3 RT: 0.10-0.19 AV: 2 NL: 2.16E6

T: + c FAB Full ms [49.50-600.50]

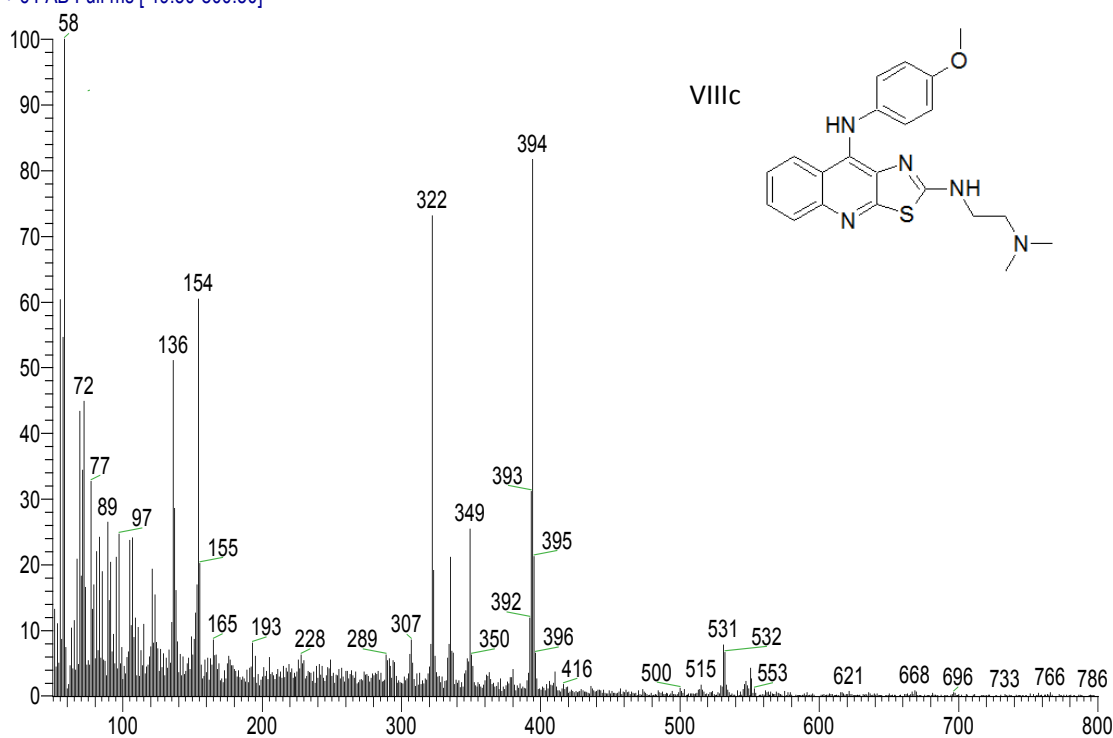


Espectro 60. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIb.

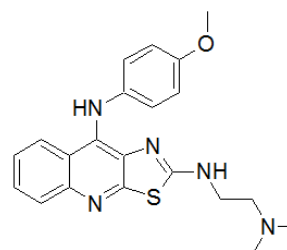


4OME_1_1 #3-5 RT: 0.21-0.42 AV: 3 NL: 1.03E6
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]

Relative Abundance



VIIIc



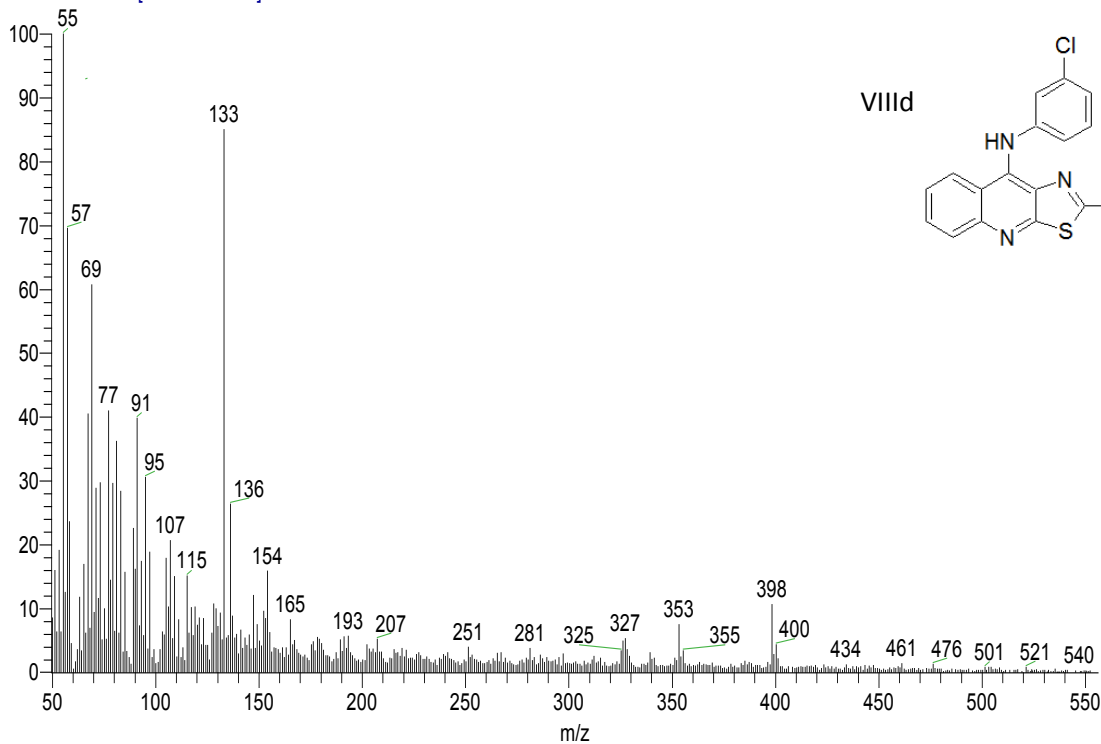
D:\Xcalibur\data\USA\FAB\3CLE_1_1
szComment

12/8/2014 12:24:47 PM

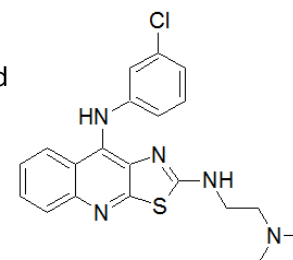
Espectro 61. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIc.

3CLE_1_1 #1-2 RT: 0.00-0.11 AV: 2 NL: 9.61E5
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]

Relative Abundance



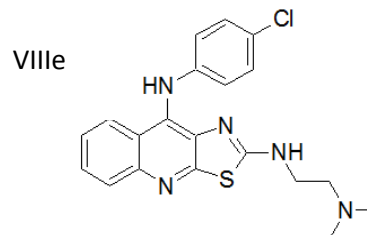
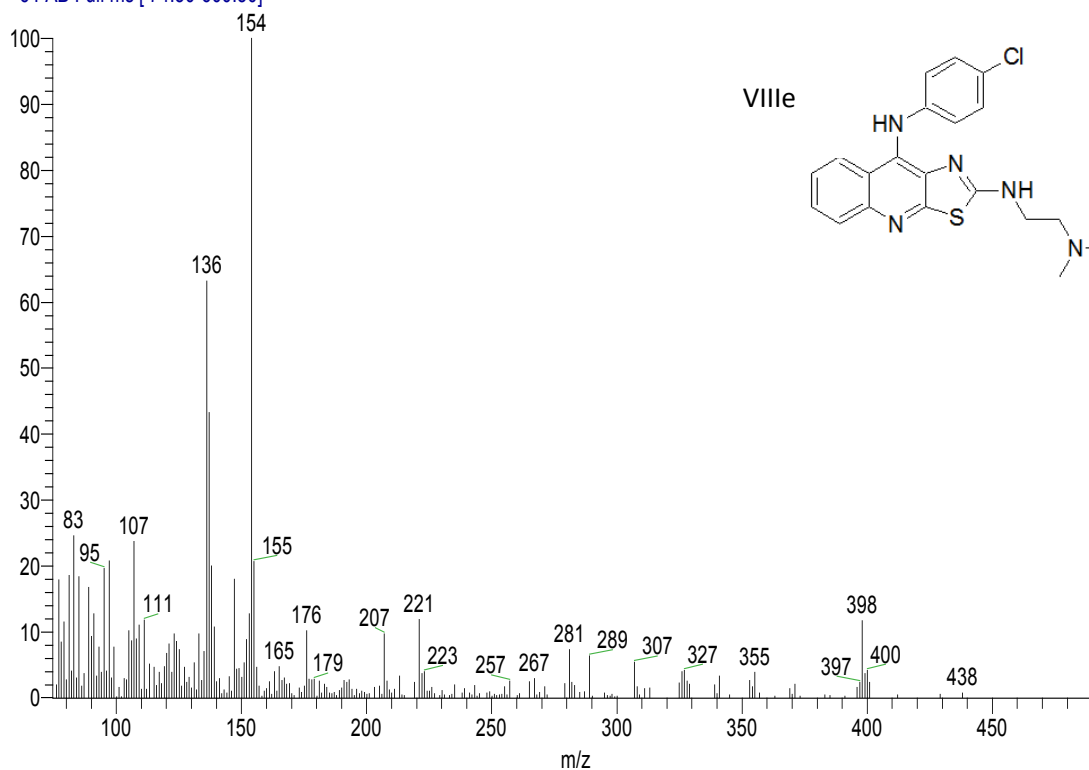
VIIIId



Espectro 62. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIId.



4CLE_14090511926 #2-5 RT: 0.08-0.32 AV: 4 NL: 9.90E4
T: + c FAB Full ms [74.50-600.50]

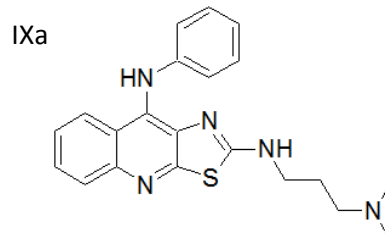
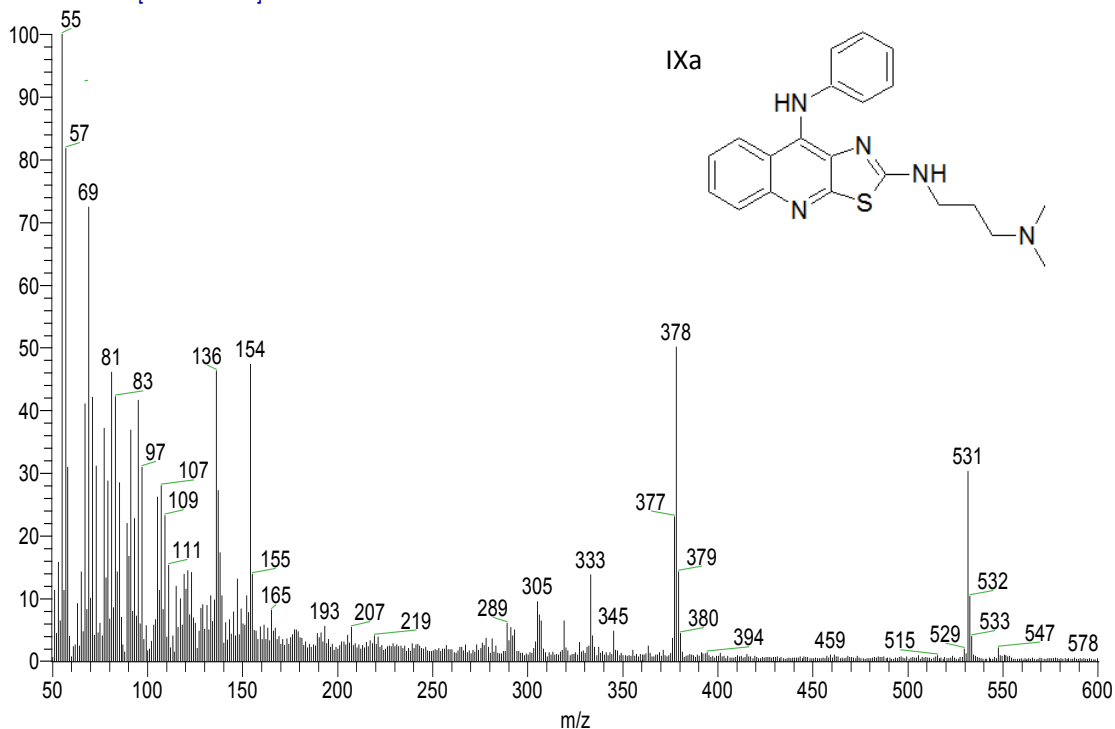


D:\Xcalibur\data\USA\FAB\HP_1
szComment

12/9/2014 12:49:02 PM

Espectro 63. Espectro de masas correspondiente al compuesto VIIIe.

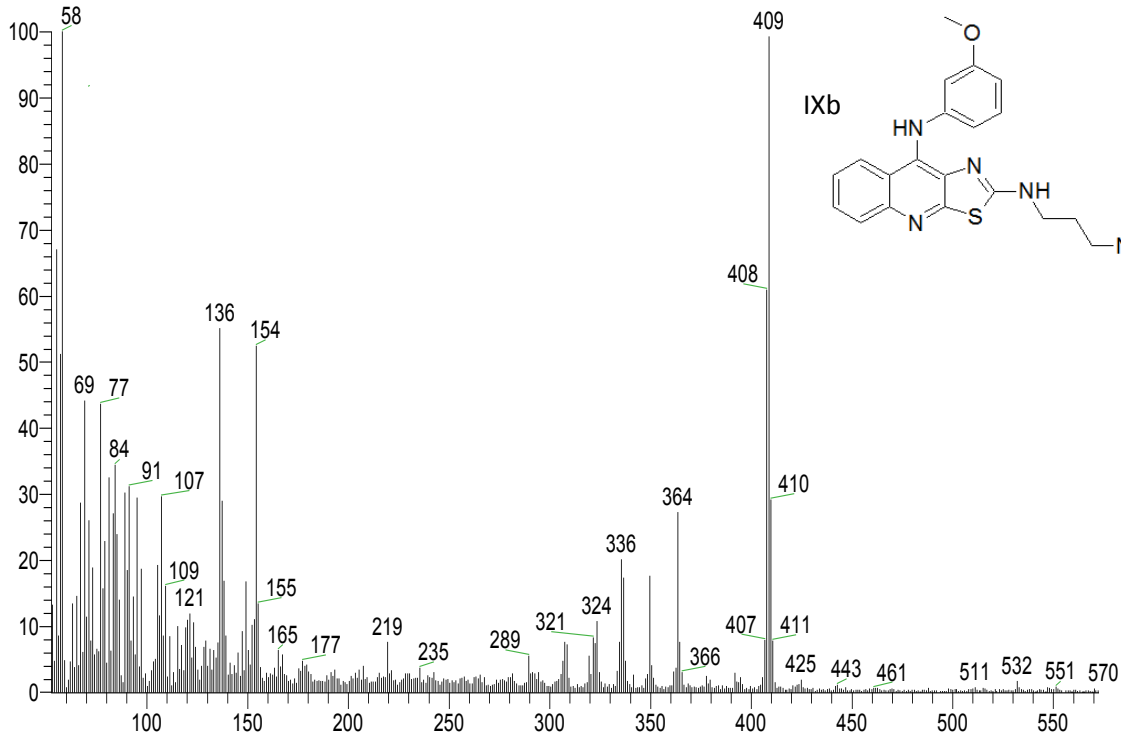
HP_1 #2-4 RT: 0.10-0.29 AV: 3 NL: 3.62E6
T: + c FAB Full ms [49.50-600.50]



Espectro 64. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXa.



3OMP_1 #27-28 RT: 2.72-2.82 AV: 2 NL: 3.34E5
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]



D:\Xcalibur\data\USAN\FAB\4OMP_1_1

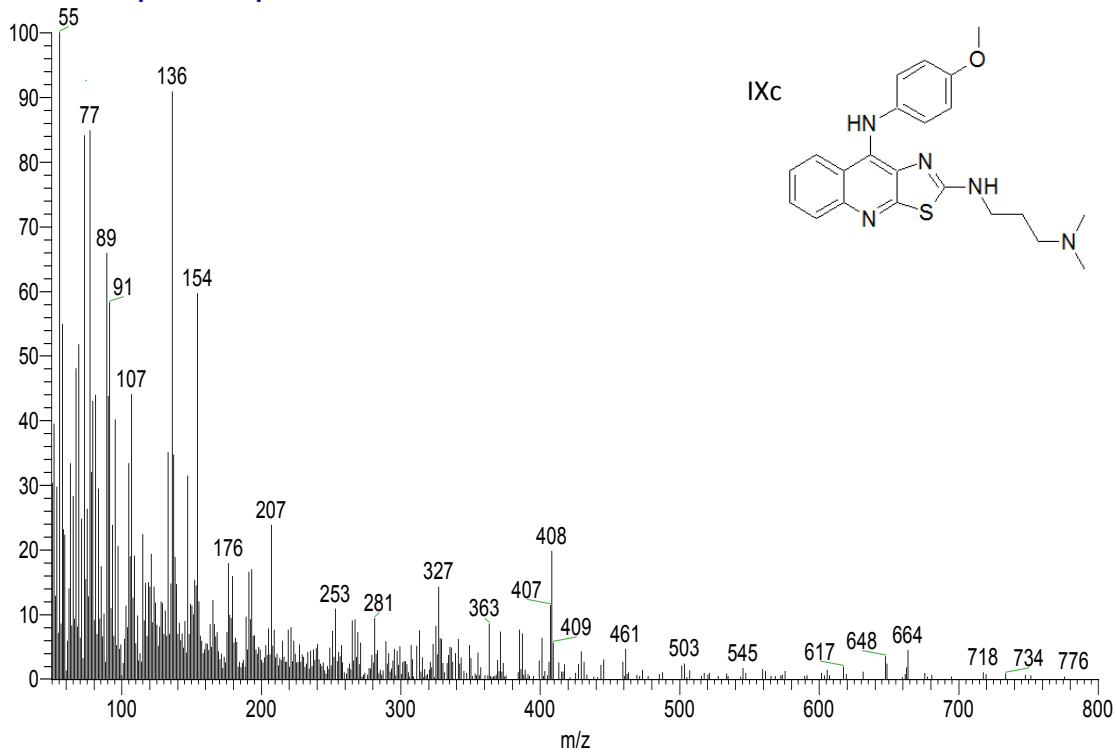
12/8/20 m/z:17:06 PM

szComment

Espectro 65. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXb.

4OMP_1_1 #2-5 RT: 0.11-0.42 AV: 4 NL: 1.21E5

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



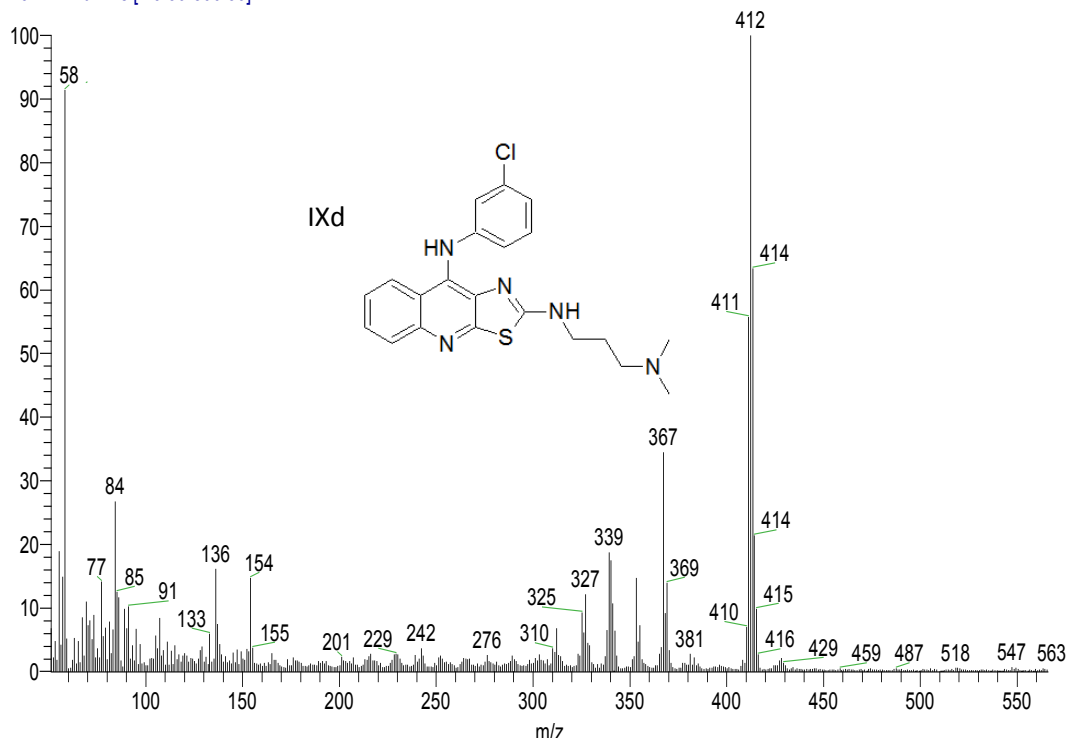
Espectro 66. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXc.



3CLP_1_1 #2-3 RT: 0.11-0.21 AV: 2 NL: 3.16E6

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

Relative Abundance



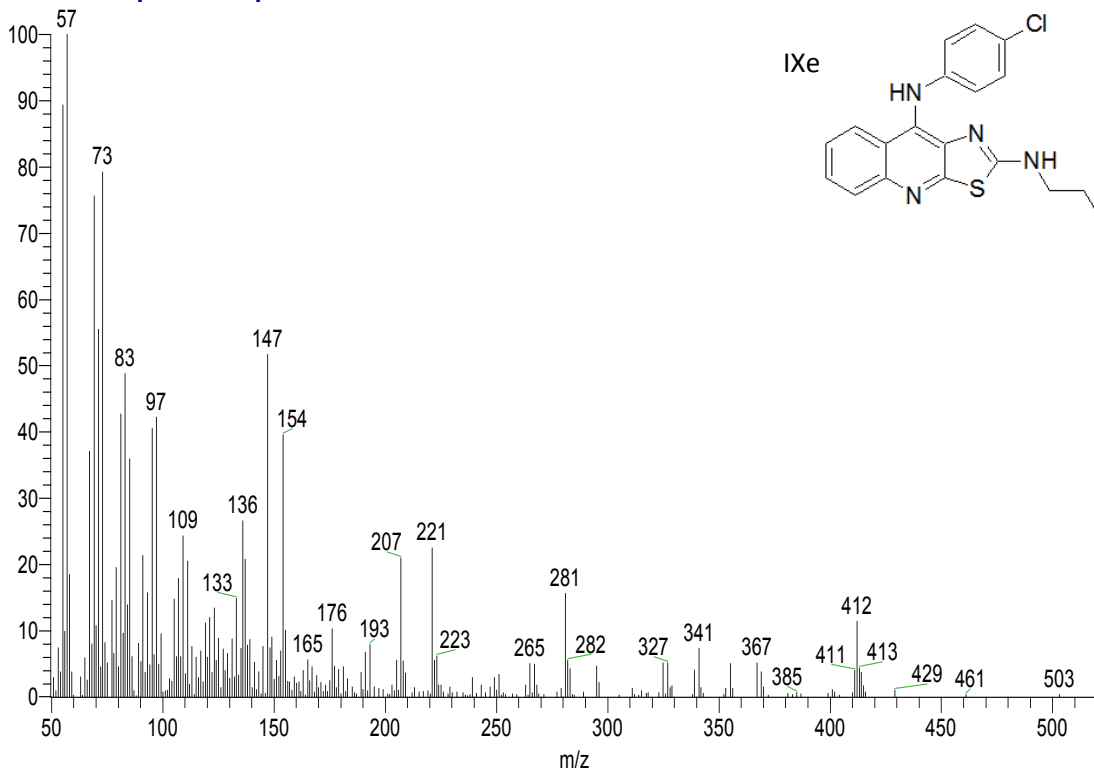
D:\Xcalibur\data\USA\FAB\4CLP_2_2
szComment

Espectro 67. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXc.

12/5/2014 11:47:58 AM

4CLP_2_2 #2-5 RT: 0.11-0.42 AV: 4 NL: 9.40E4

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



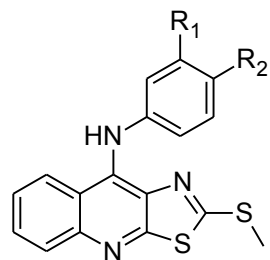
Espectro 68. Espectro de masas correspondiente al compuesto IXc.



Anexo V. Cálculo de propiedades electrónicas.



Tabla 19. Parámetros calculados para los compuestos A-I.

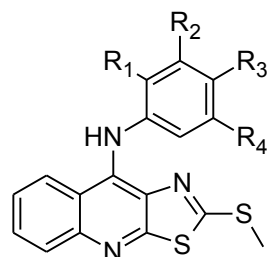


- A. R₁= H R₂= H
- B. R₁= Cl R₂= H
- C. R₁= CH₃ R₂= H
- D. R₁= OCH₃ R₂= H
- E. R₁= CN R₂= H
- F. R₁= H R₂= Cl
- G. R₁= H R₂= CH₃
- H. R₁= H R₂= OCH₃
- I. R₁= H R₂= CN

Compuesto	Confórmero	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P	τ1	τ2
A	1	-1.1	2.60	319.28	308.94	25.493	5.18	-61.81	177.98
B	1	1.8	4.27	332.84	320.15	23.336	5.73	-45.57	-26.25
B	2	-1.21	1.07	334.52	322.30	25.54	5.73	-64.33	-178.89
C	1	2.01	4.27	337.29	324.79	23.276	5.66	-41.48	-33.43
C	2	-1.08	2.95	339.09	327.11	25.487	5.66	-61.28	177.16
D	1	1.96	3.99	347.60	333.87	30.089	5.05	-43.57	152.14
E	1	1.69	5.79	337.95	325.90	38.534	5.21	-46.24	-25.72
E	2	-1.31	1.47	340.36	328.53	40.967	5.21	-66.45	-176.59
F	1	1.78	2.29	332.92	320.16	23.335	5.73	-44.73	154.83
G	1	2.09	4.88	337.53	324.83	23.159	5.66	-37.50	142.46
H	1	2.18	4.94	348.19	334.01	29.867	5.05	-32.29	131.19
I	1	1.47	3.40	337.84	325.89	38.727	5.21	-52.98	168.56



Tabla 20. Parámetros calculados para los compuestos de la serie IV.

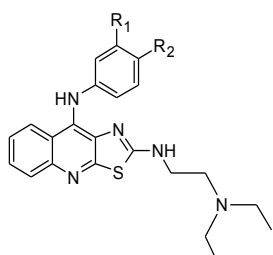


IVa.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVb.	R ₁ = CH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVc.	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = H	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVd.	R ₁ = Cl	R ₂ = H	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVe.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = CN	R ₄ = H
IVf.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVg.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = Cl	R ₄ = H
IVh.	R ₁ = H	R ₂ = Cl	R ₃ = H	R ₄ = Cl
IVi.	R ₁ = H	R ₂ = OCH ₃	R ₃ = H	R ₄ = OCH ₃
IVj.	R ₁ = H	R ₂ = CH ₃	R ₃ = H	R ₄ = CH ₃

Compuesto	Confórmero	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P	τ1	τ2
IVa	1	-1.29	0.82	348.55	335.50	24.787	6.29	-66.32	-177.22
IVb	1	1.85	2.62	347.64	338.27	22.291	6.29	-42.33	147.55
IVc	1	1.77	3.92	348.37	347.31	28.430	6.29	-53.28	175.87
IVc	2	1.69	2.90	351.75	347.90	29.341	6.22	-51.78	172.19
IVd	1	1.66	2.09	351.42	347.20	29.627	6.22	-51.22	166.89
IVd	2	1.69	4.94	351.46	347.39	29.631	6.22	-53.94	168.11
IVe	1	1.34	5.10	361.75	339.26	38.841	5.61	-56.19	-9.25
IVe	2	1.31	4.02	363.44	339.28	38.861	5.61	-56.12	171.91
IVf	1	1.66	2.12	361.34	338.20	23.343	5.61	-44.87	-27.58
IVf	2	1.78	2.85	361.93	338.20	23.332	5.61	-44.63	154.71
IVg	1	1.81	3.51	377.02	333.64	23.442	4.92	-48.69	-21.63
IVh	1	1.82	1.94	377.13	333.74	23.489	4.92	-49.83	161.58
IVi	1	1.63	3.42	357.10	360.95	36.982	6.15	-47.02	161.68
IVi	2	1.60	2.29	352.22	361.00	36.941	5.77	-46.66	-22.87
IVj	1	2.03	4.62	352.28	343.03	23.264	5.77	-41.89	150.07

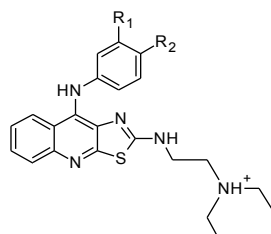


Tabla 21. Parámetros calculados para los compuestos J-N en estado libre.



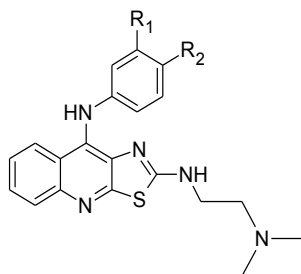
Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
J	H	H	-0.86	3.52	429.31	409.84	39.728	4.91
K	OCH ₃	H	-0.87	3.55	459.40	437.25	46.200	4.78
L	H	OCH ₃	-0.82	3.44	459.09	437.14	46.923	4.78
M	Cl	H	-0.91	3.37	444.84	423.29	39.081	5.47
N	H	Cl	-0.92	3.87	443.45	422.89	39.135	5.47

Tabla 22. Parámetros calculados para los compuestos J-N en estado protonado.



Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
J	H	H	-3.67	8.18	431.06	427.91	37.187	4.84
K	OCH ₃	H	-3.65	8.43	461.00	455.30	44.295	4.71
L	H	OCH ₃	-3.54	8.82	460.61	455.20	44.412	4.71
M	Cl	H	-3.73	8.76	446.30	441.57	37.343	5.39
N	H	Cl	-3.74	8.54	446.44	441.25	37.218	5.39

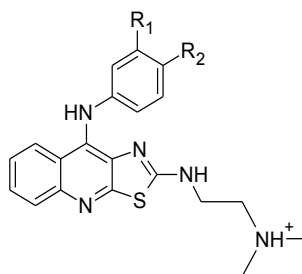
Tabla 23. Parámetros calculados para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre.



Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
VIIIa	H	H	-0.82	3.73	390.55	372.78	39.200	4.23
VIIIb	OCH ₃	H	-0.83	3.83	420.48	400.16	46.340	4.11
VIIIc	H	OCH ₃	-0.81	3.43	420.37	400.11	46.384	4.11
VIII d	Cl	H	-0.90	4.26	405.89	386.17	39.217	4.79
VIII e	H	Cl	-0.97	2.99	406.15	386.23	39.800	4.79

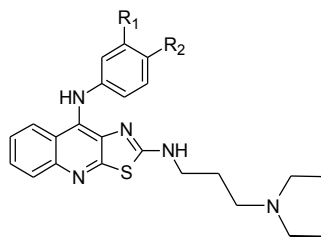


Tabla 24. Parámetros calculados para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado.



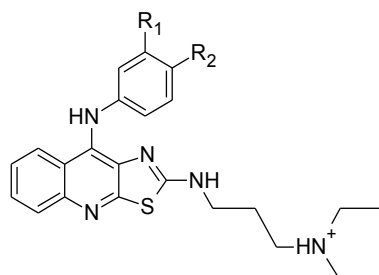
Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
VIIIa	H	H	-3.73	9.69	378.67	373.93	37.254	3.88
VIIIb	OCH ₃	H	-3.66	9.58	411.65	402.13	43.775	3.75
VIIIc	H	OCH ₃	-3.59	9.48	401.16	401.12	44.891	3.75
VIII d	Cl	H	-3.74	10.21	404.06	388.55	35.945	4.44
VIIIe	H	Cl	-3.77	9.42	398.95	387.59	35.944	4.44

Tabla 25. Parámetros calculados para los compuestos O-S en estado libre.



Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
O	H	H	-0.76	4.18	446.86	428.07	36.748	5.19
P	OCH ₃	H	-0.75	4.15	476.89	455.46	43.923	5.06
Q	H	OCH ₃	-0.82	4.06	476.67	455.39	43.970	5.06
R	Cl	H	-0.87	4.65	462.24	441.46	36.780	5.75
S	H	Cl	-0.84	4.39	462.25	441.46	36.768	5.75

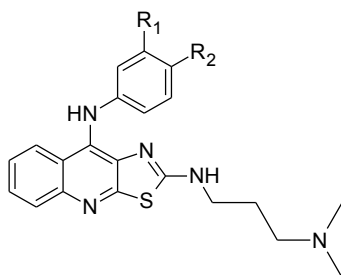
Tabla 26. Parámetros calculados para los compuestos O-S en estado protonado.



Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
O	H	H	-3.62	8.18	431.06	427.91	37.187	4.84
P	OCH ₃	H	-3.60	8.43	461.00	455.30	44.295	4.71
Q	H	OCH ₃	-3.58	8.82	460.61	455.20	44.412	4.71
R	Cl	H	-3.64	8.76	446.30	441.57	37.343	5.39
S	H	Cl	-3.69	8.54	446.44	441.25	37.218	5.39

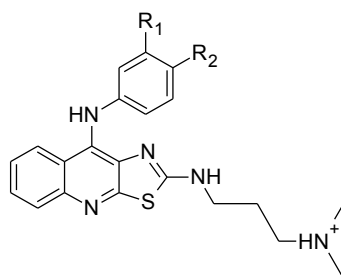


Tabla 27. Parámetros calculados para los compuestos IXa-IXe en estado libre.



Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
IXa	H	H	-0.77	4.17	407.96	390.94	36.928	4.84
IXb	OCH ₃	H	-0.82	4.11	437.93	418.33	44.060	4.71
IXc	H	OCH ₃	-0.74	4.68	437.67	418.24	44.120	4.71
IXd	Cl	H	-0.84	4.64	423.37	404.35	36.9385	5.39
IXe	H	Cl	-0.87	4.35	423.41	404.34	36.9405	5.39

Tabla 28. Parámetros calculados para los compuestos IXa-IXe en estado protonado.



Compuesto	R ₁	R ₂	E LUMO (eV)	μ (debye)	Área (Å ²)	Volumen (Å ³)	PSA (Å ²)	Log P
IXa	H	H	-3.63	8.54	394.79	391.92	34.680	4.16
IXb	OCH ₃	H	-3.57	7.95	424.73	419.29	42.104	4.03
IXc	H	OCH ₃	-3.58	7.96	424.22	419.21	41.816	4.03
IXd	Cl	H	-3.72	9.18	415.67	405.49	35.074	4.72
IXe	H	Cl	-3.70	8.36	410.91	405.28	34.811	4.72



Anexo VI. Distribución de orbitales LUMO.

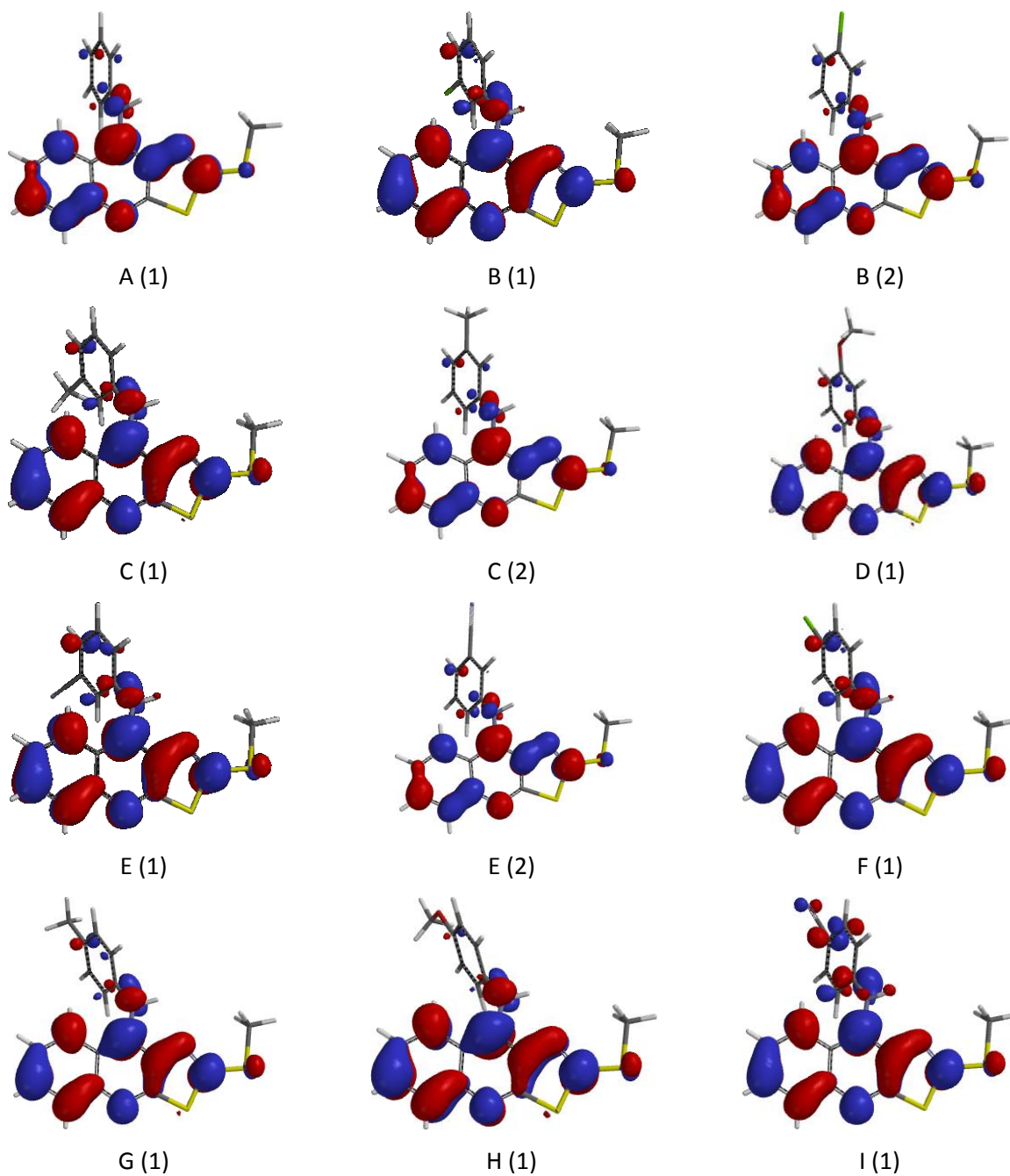


Figura 47. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos A-I.

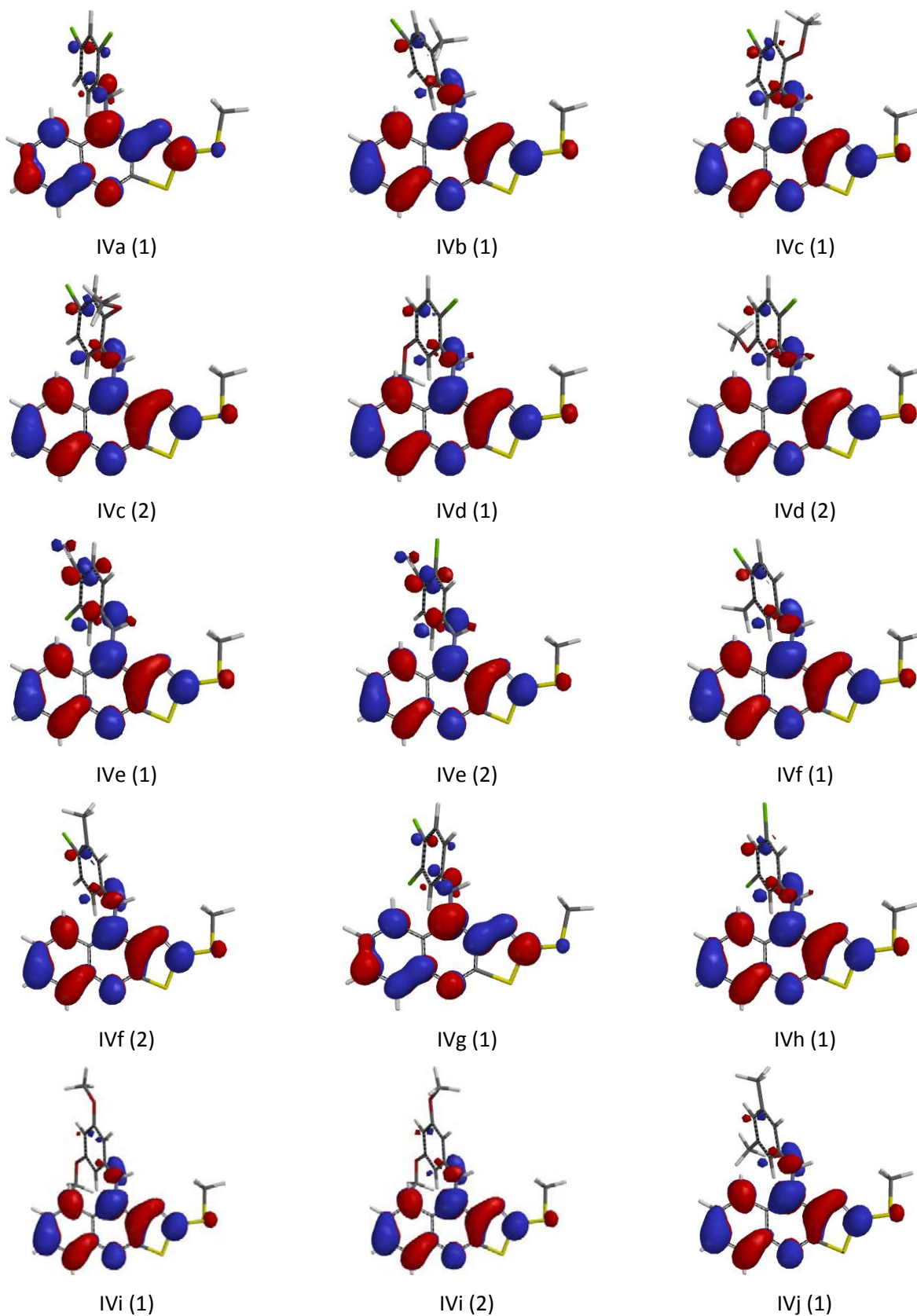


Figura 48. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos de la serie IV.

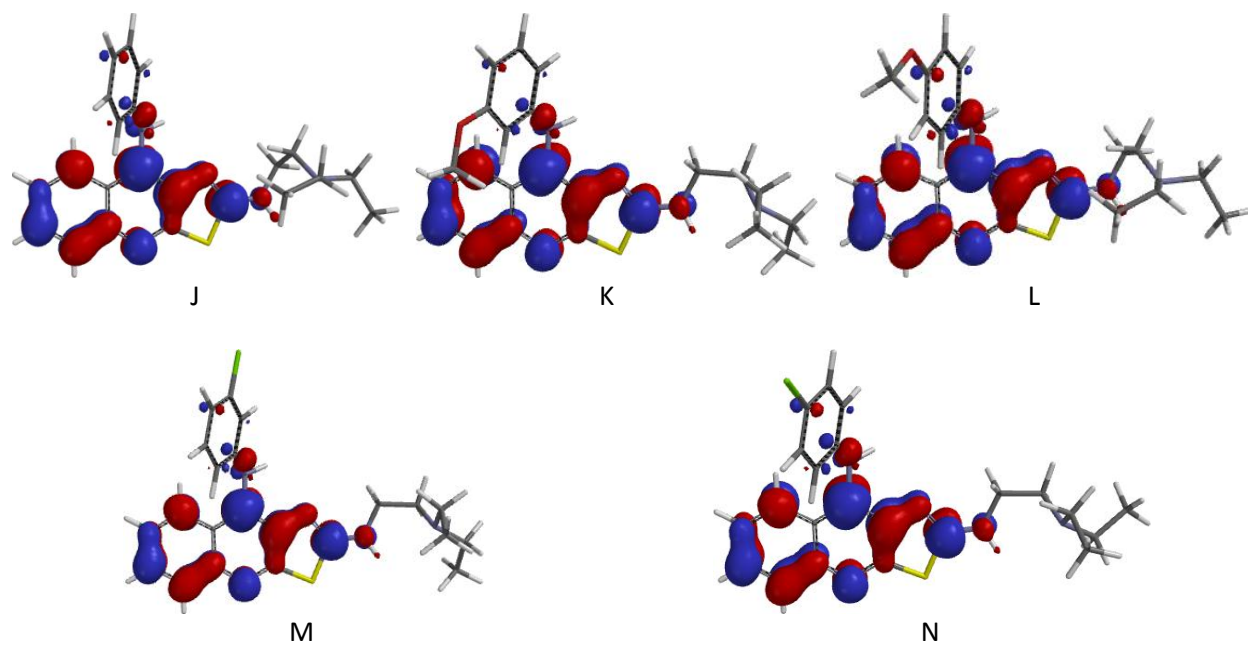


Figura 49. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos J-N en estado libre.

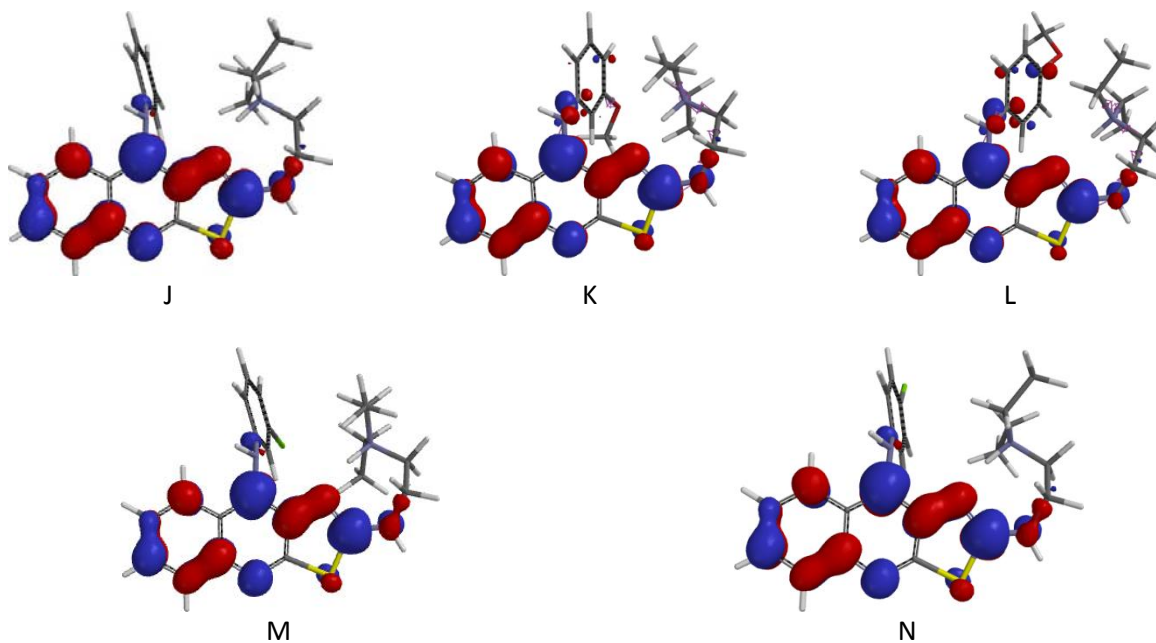


Figura 50. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos J-N en estado protonado.

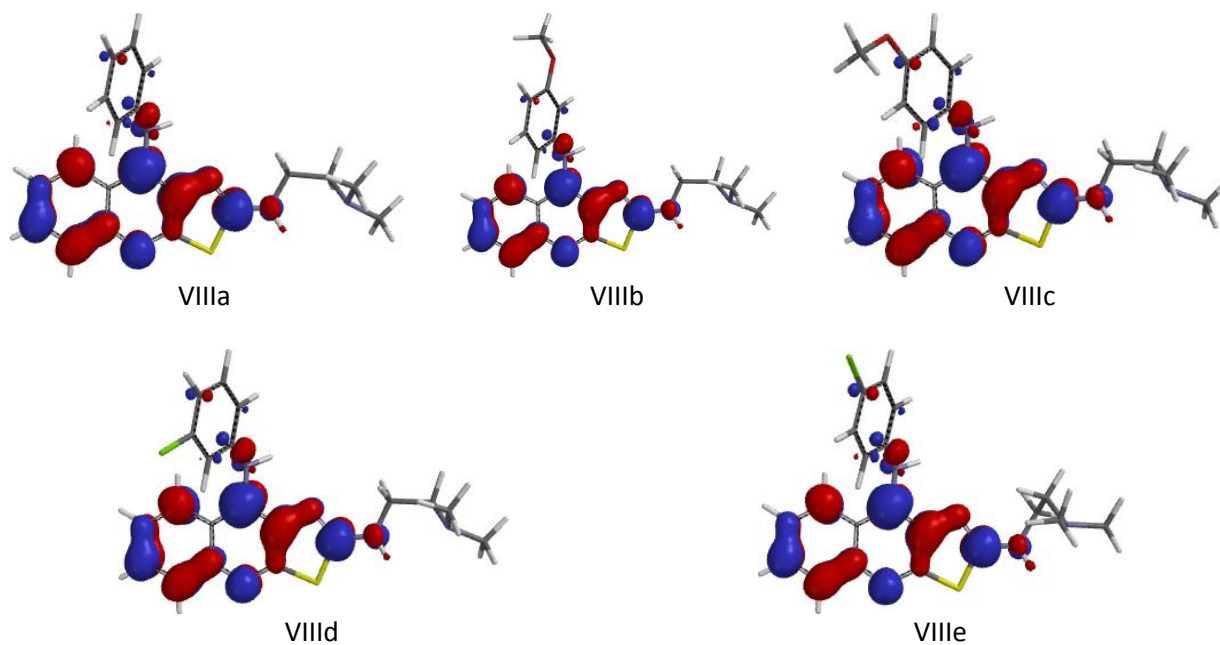


Figura 51. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre.

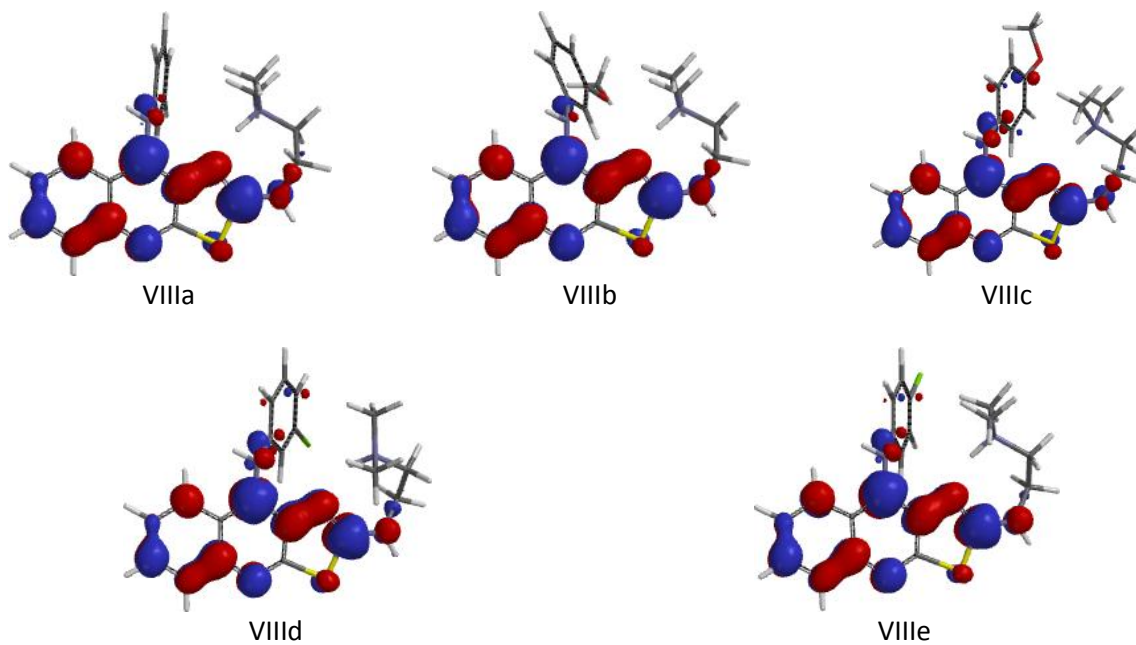


Figura 52. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado.

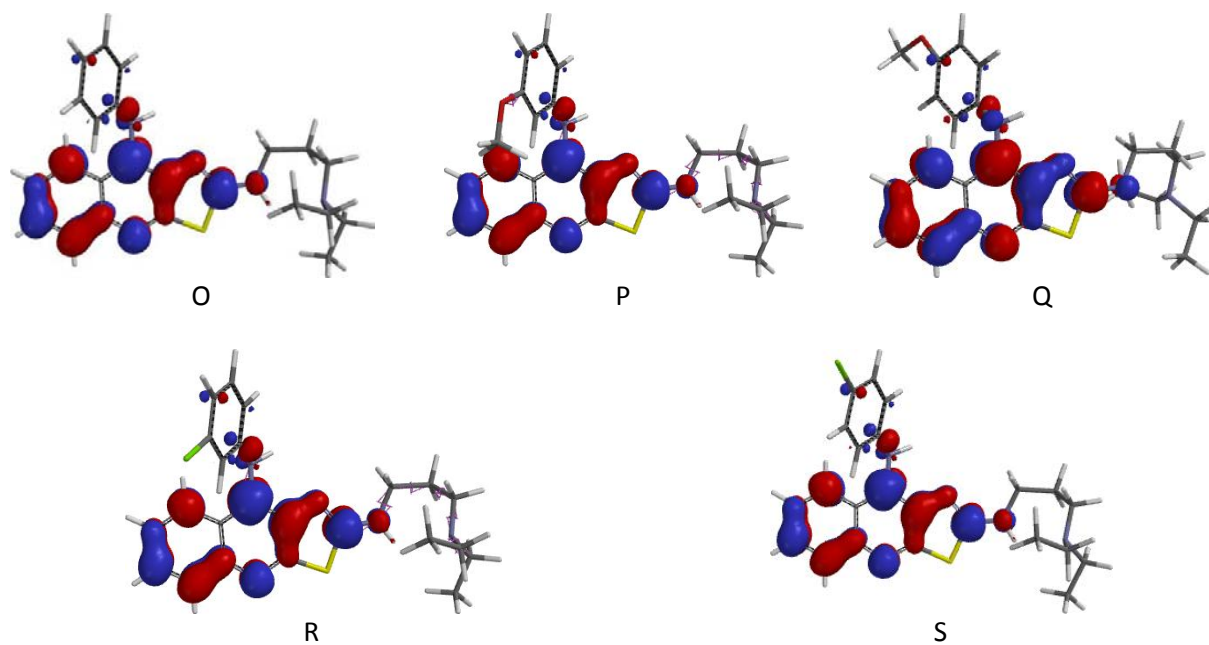


Figura 53. Distribución de orbitales LUMO para los compuestos O-S en estado libre.

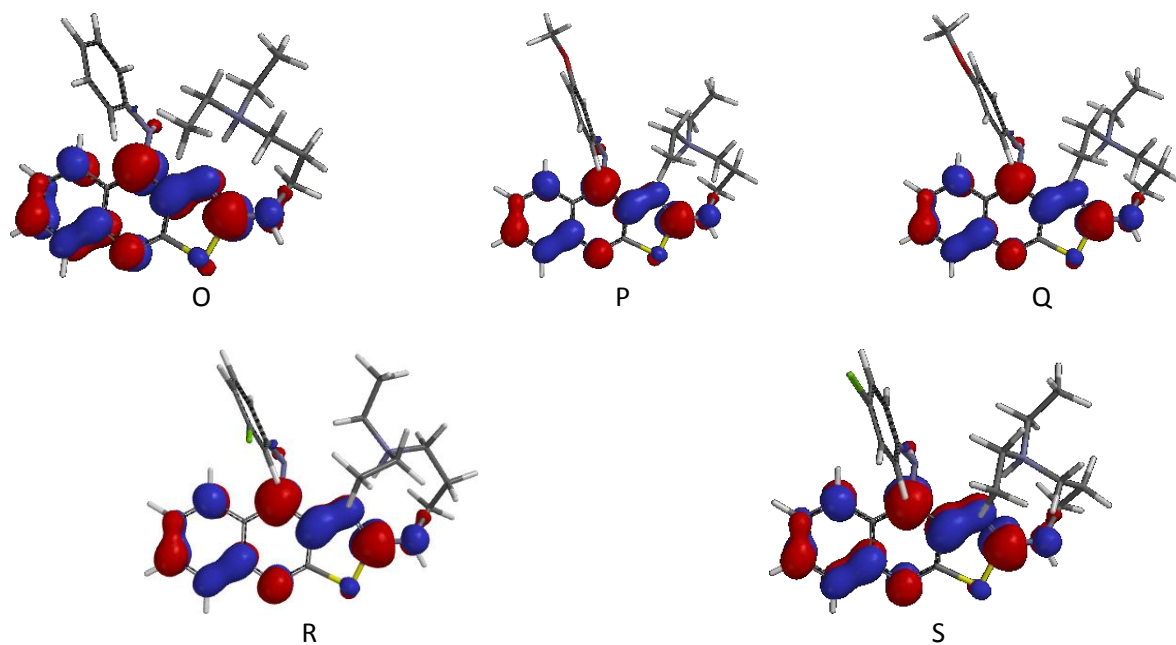


Figura 54. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos O-S en estado protonado.

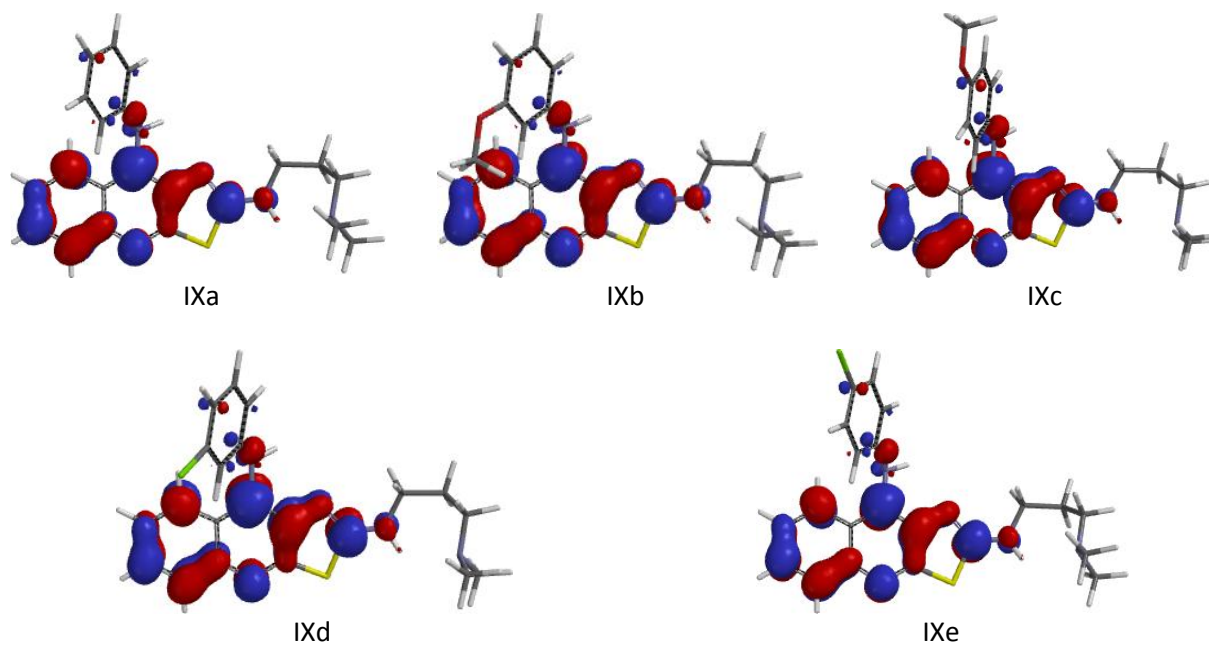


Figura 55. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos IXa-IXe en estado libre.

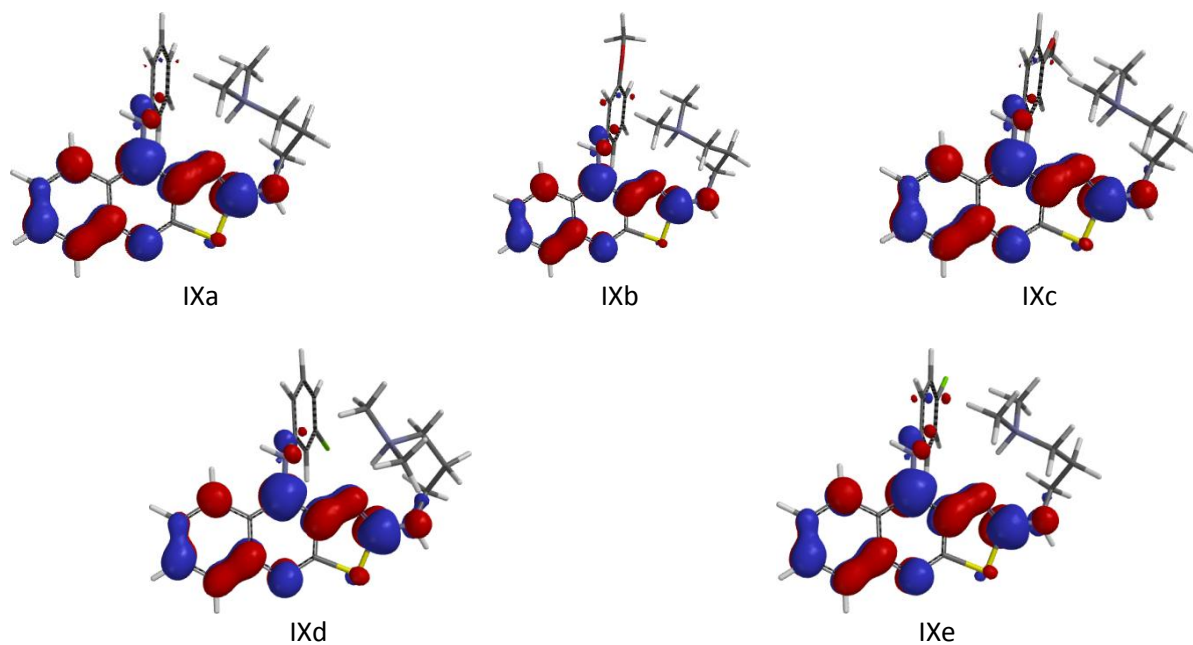


Figura 56. Distribución de los orbitales LUMO para los compuestos IXa-IXe en estado protonado.



Anexo VII. Distribución del potencial molecular electrostático.

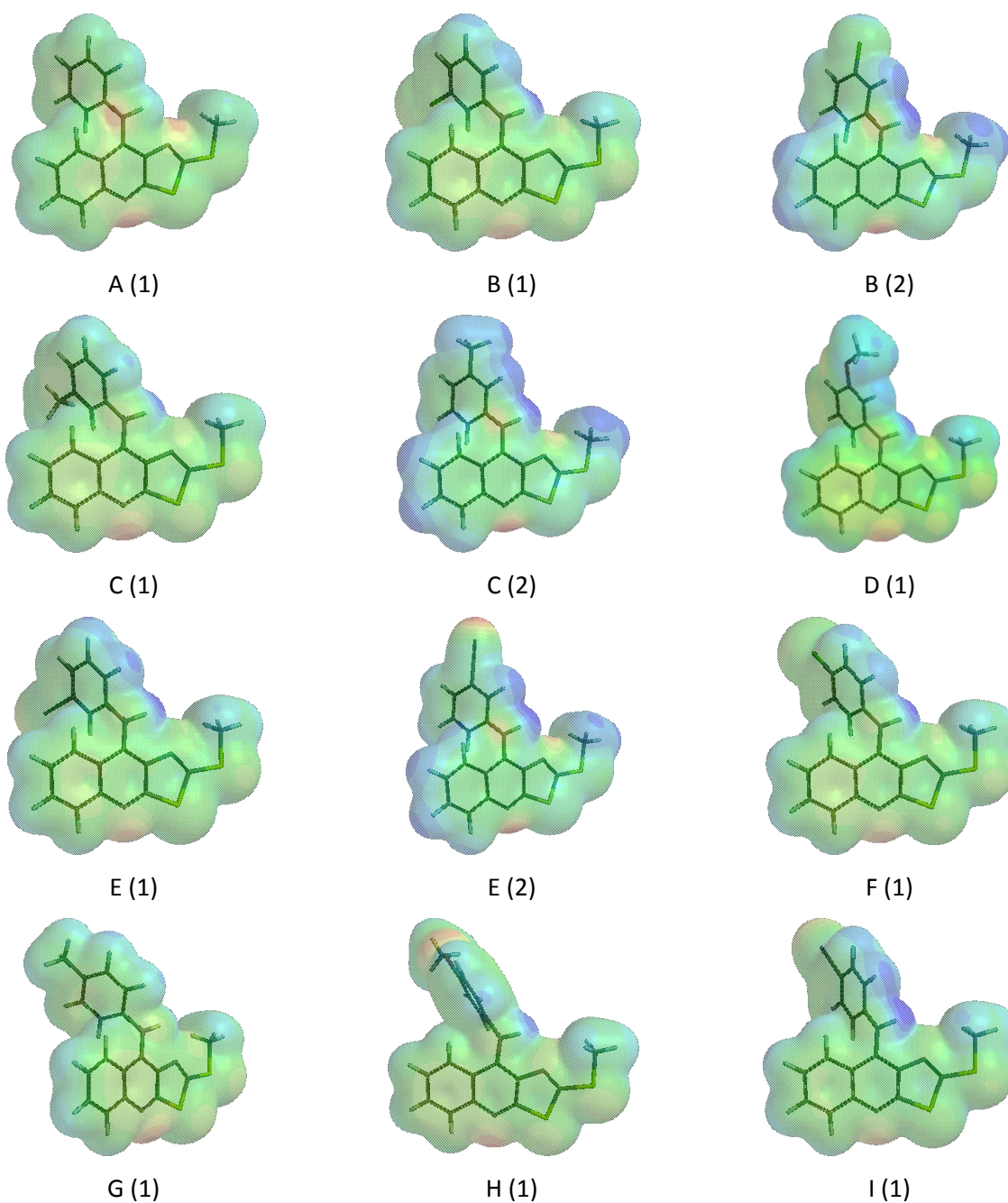


Figura 57. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos A-I.

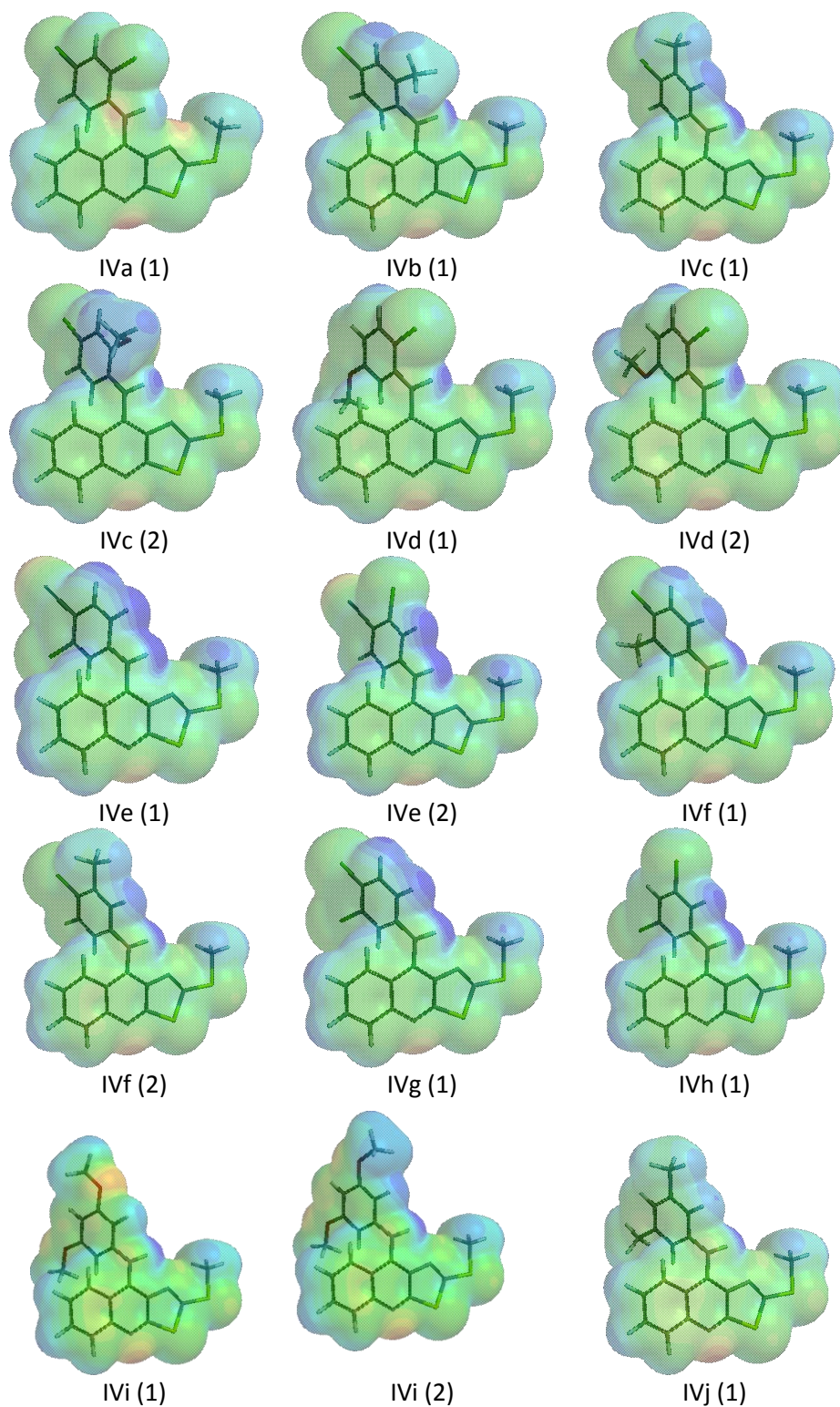


Figura 58. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos de la serie IV.

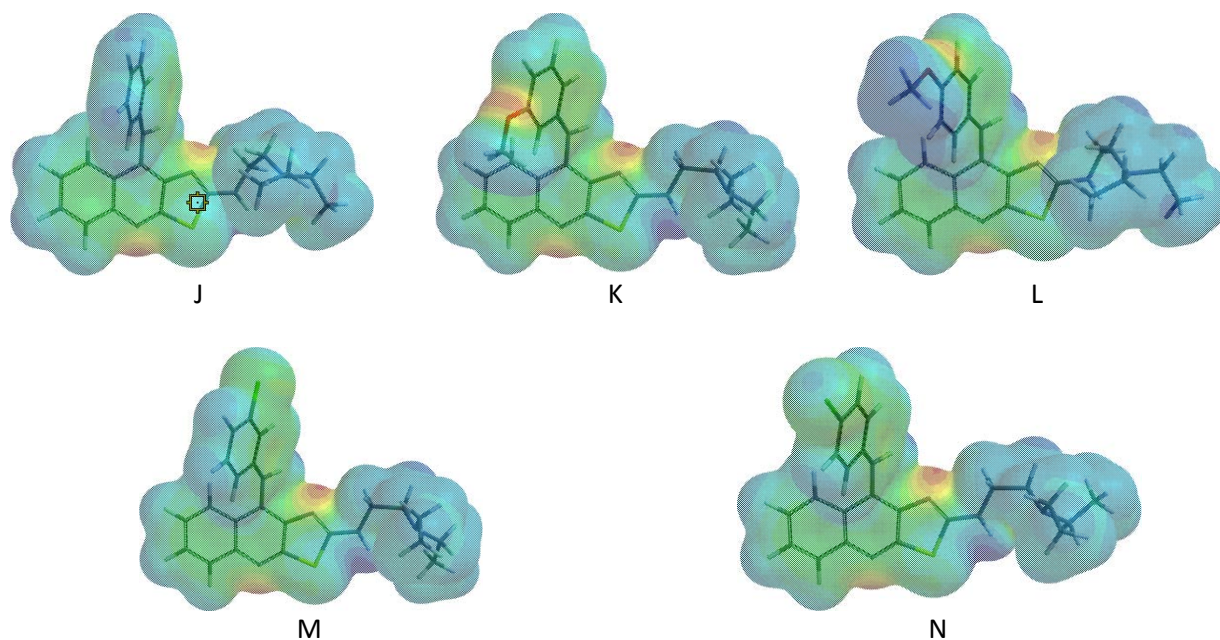


Figura 59. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos J-N en estado libre.

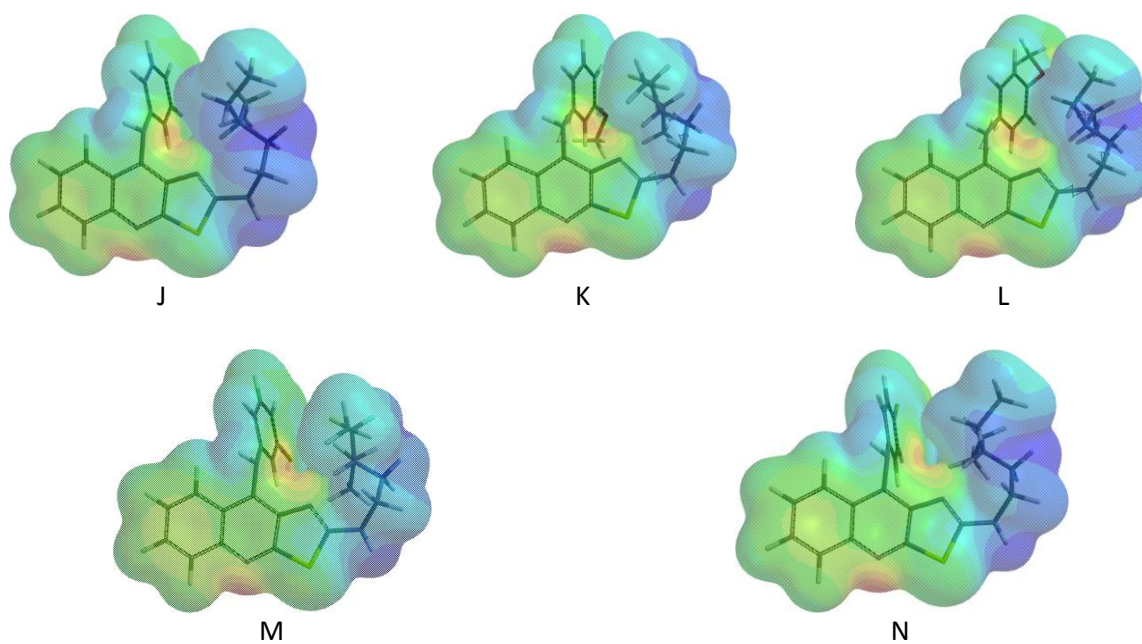


Figura 60. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos J-N en estado protonado.

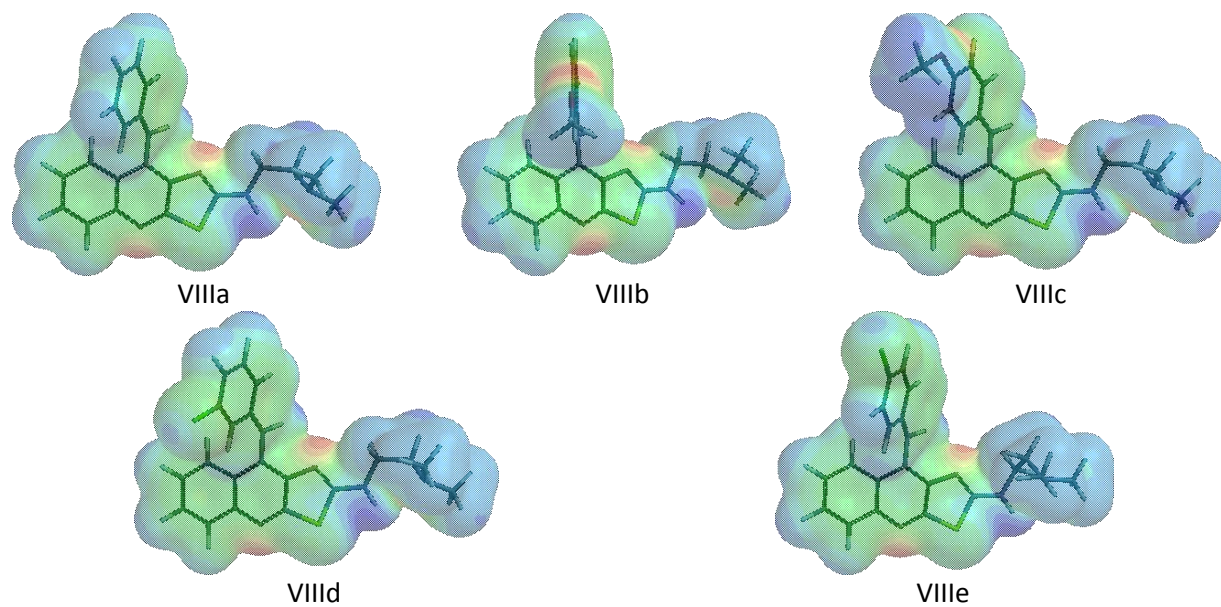


Figura 61. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre.

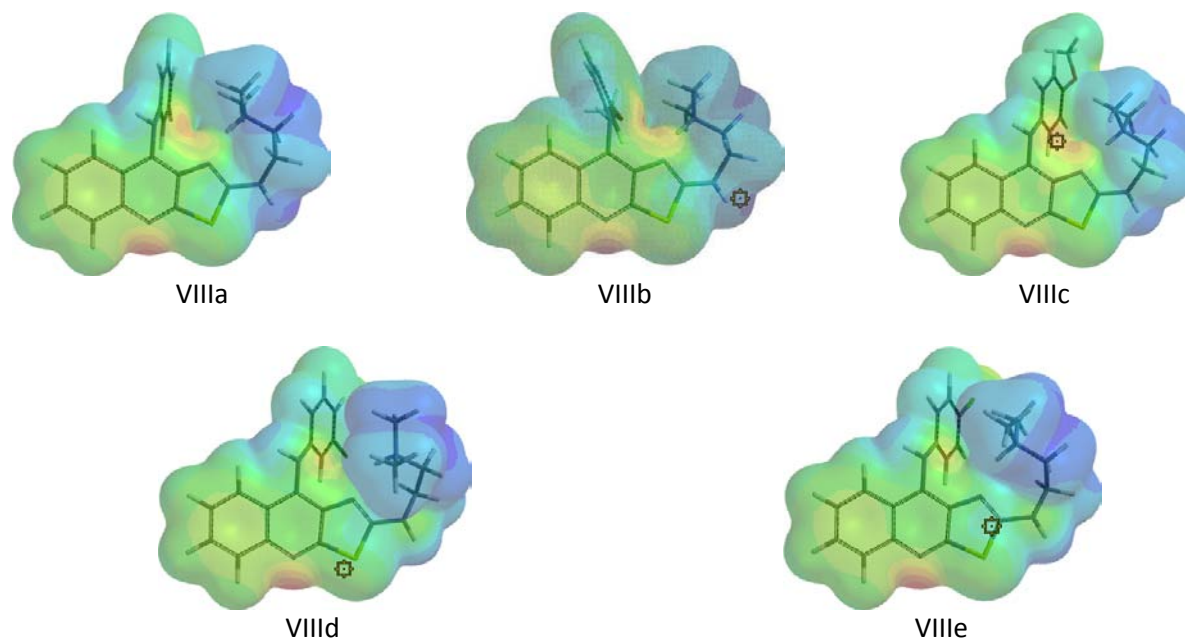


Figura 62. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado.

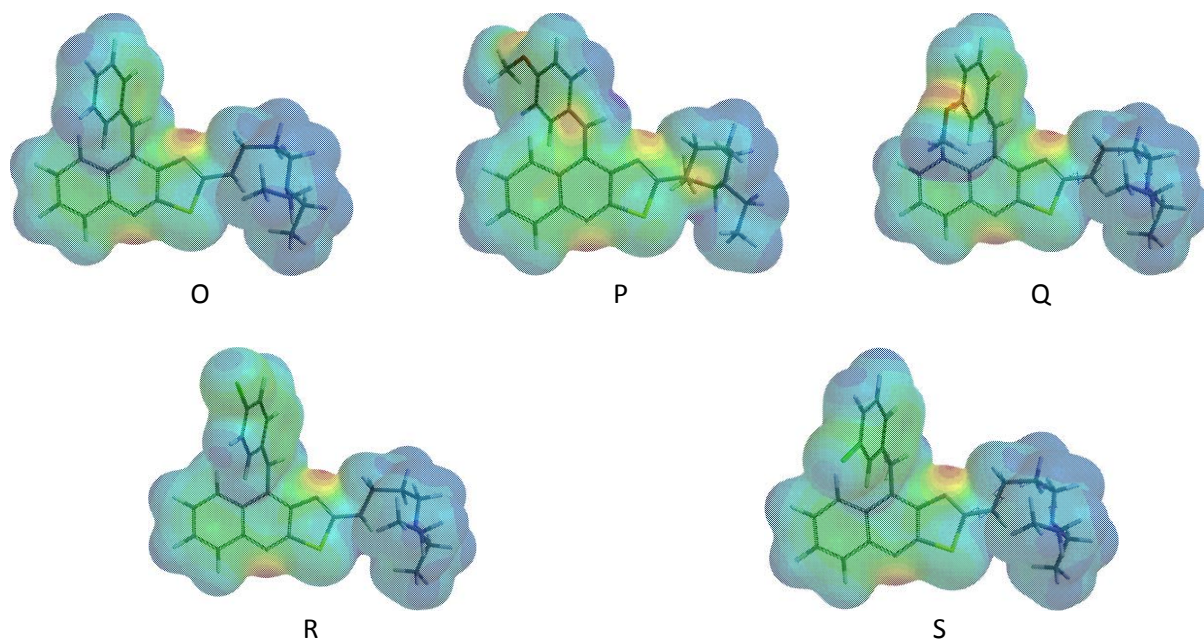


Figura 63. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos O-S en estado libre.

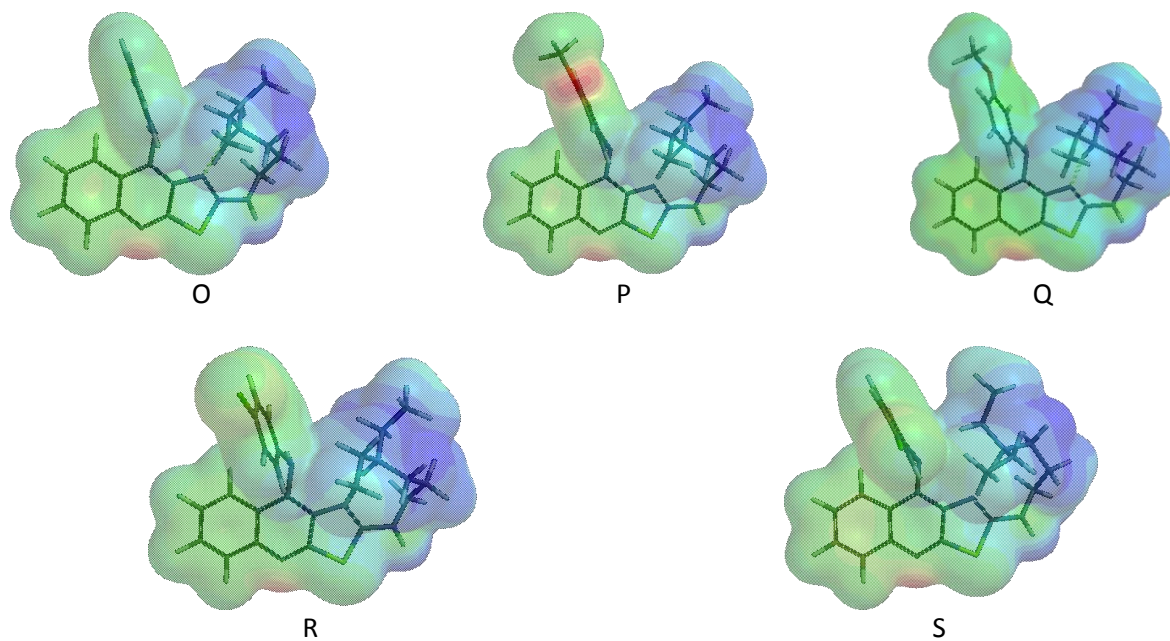


Figura 64. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos O-S en estado protonado.

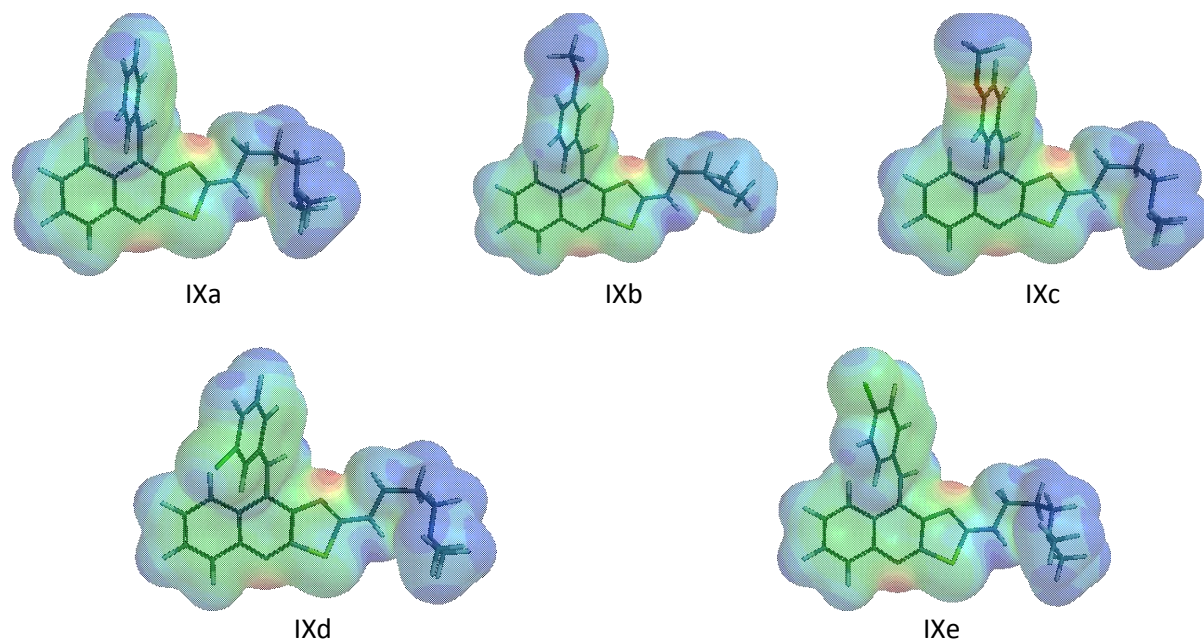


Figura 65. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos IXa-IXe en estado libre.

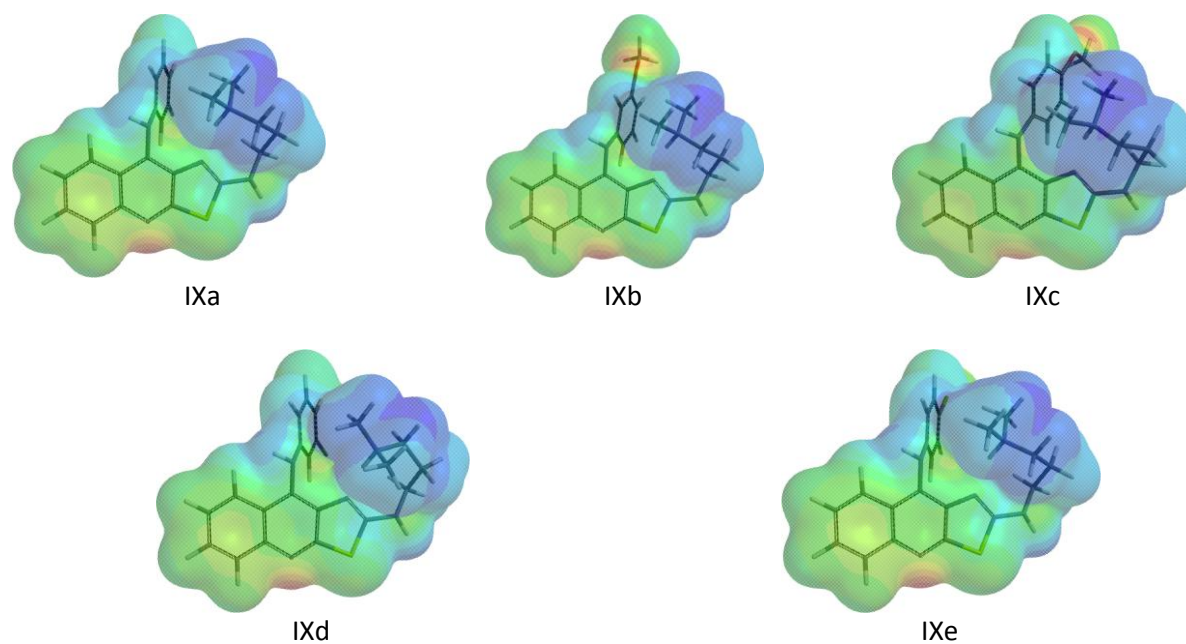


Figura 66. Distribución del potencial molecular electrostático para los compuestos IXa-IXe en estado protonado.



Anexo VIII. Mapas de isopotencial.

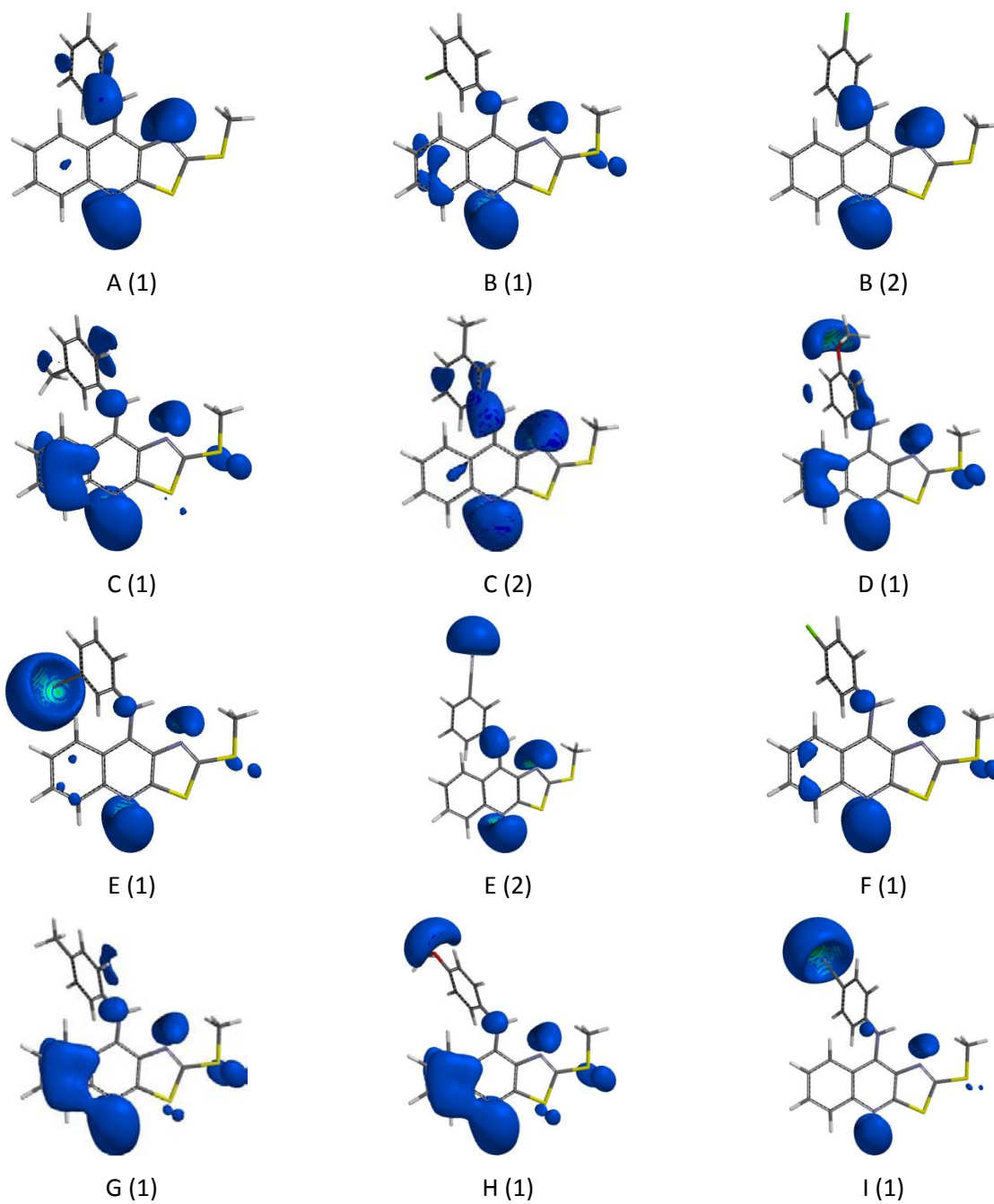


Figura 67. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos A-I.

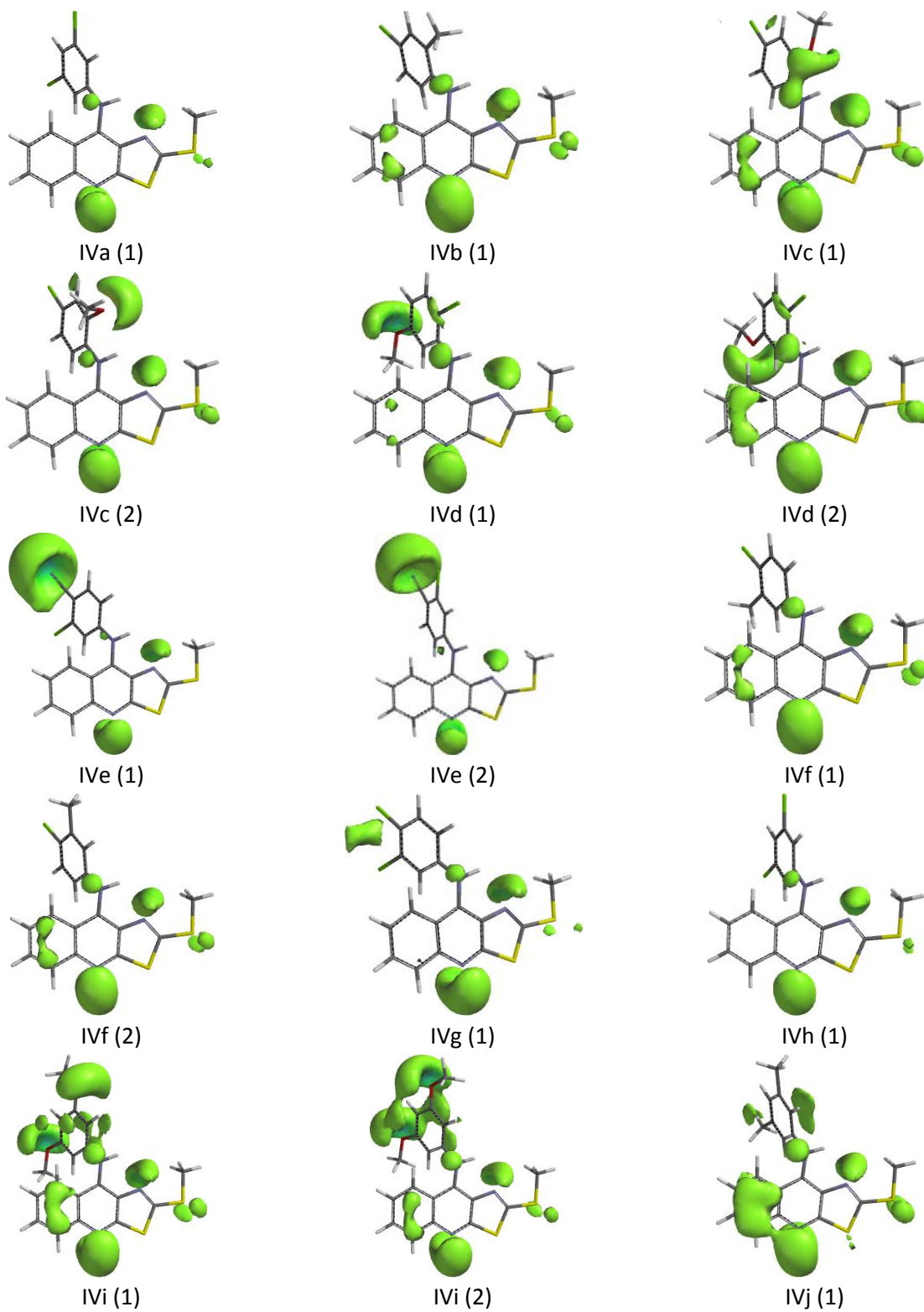


Figura 68. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos de la serie IV.

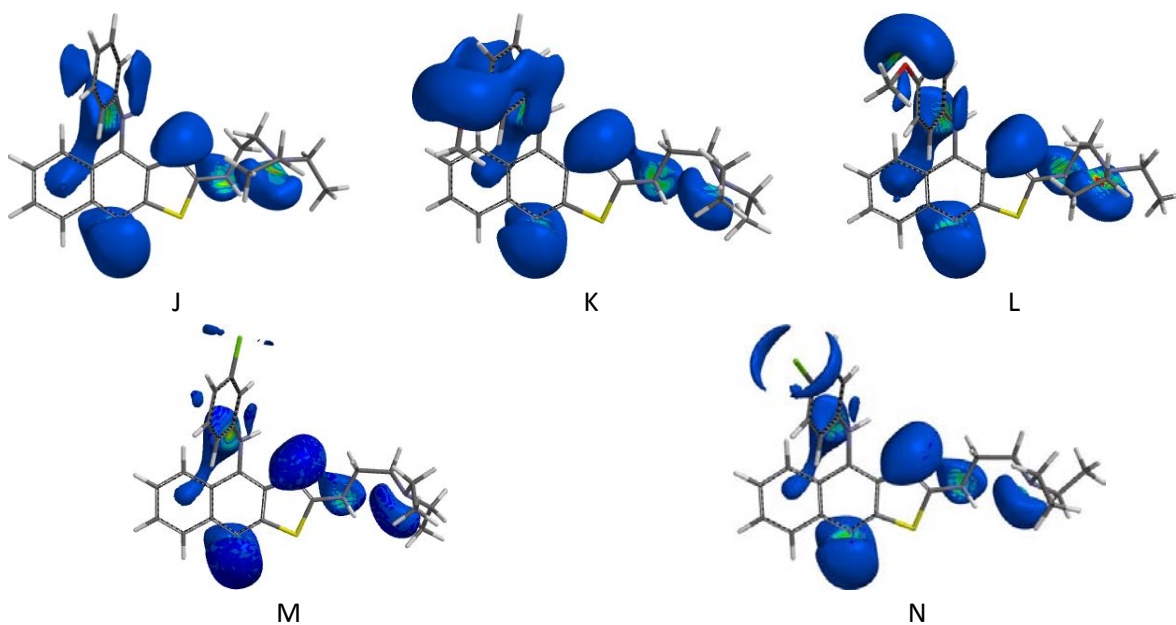


Figura 69. Mapas de isotopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos J-N en estado libre.

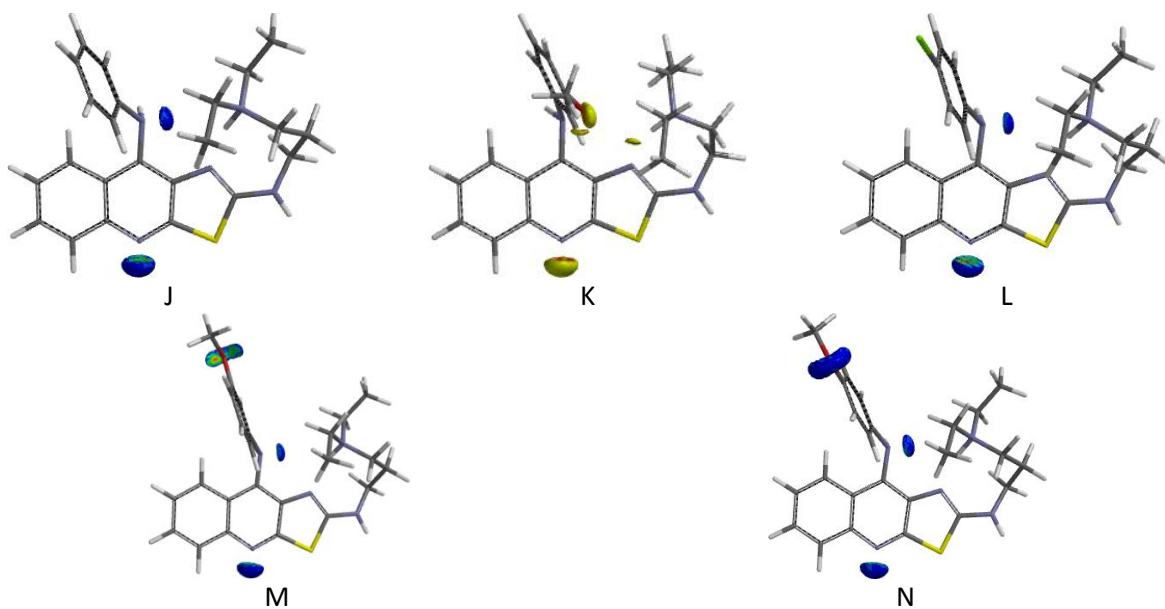


Figura 70. Mapas de isotopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos J-N en estado protonado.

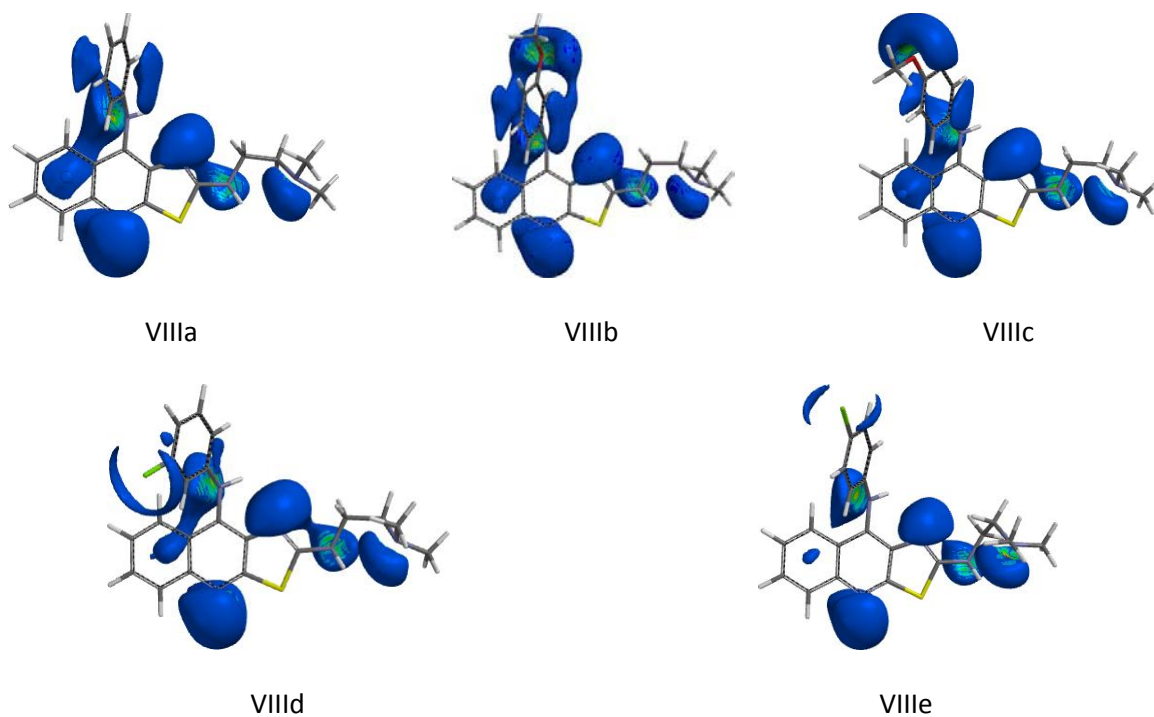


Figura 71. Mapas de isotopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre.

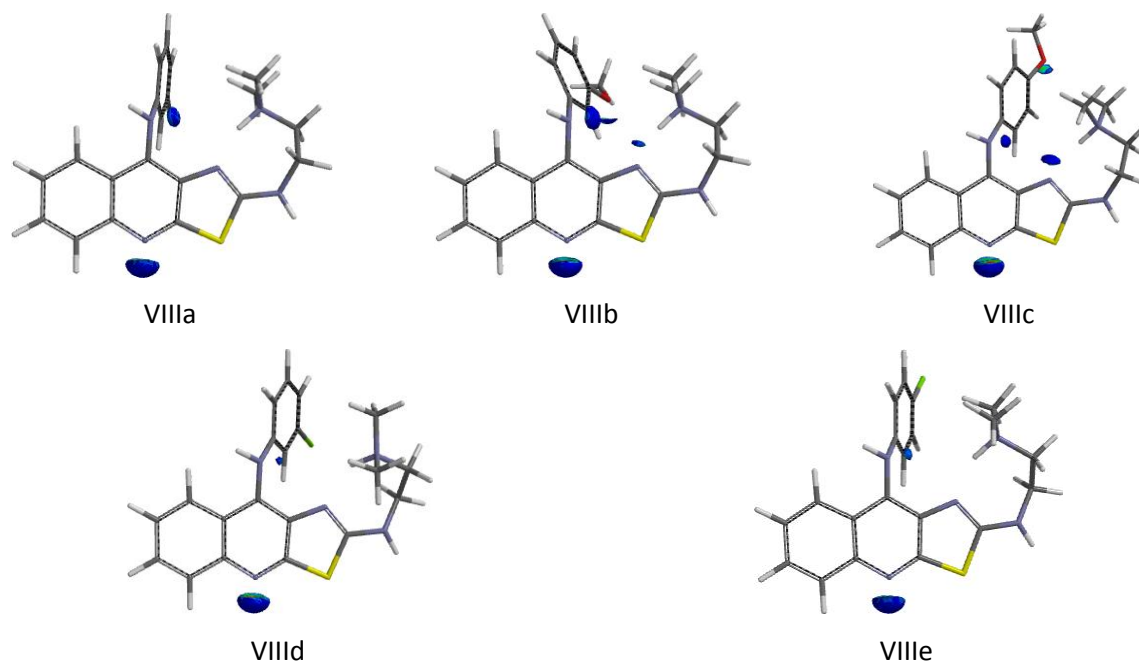


Figura 72. Mapas de isotopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado.

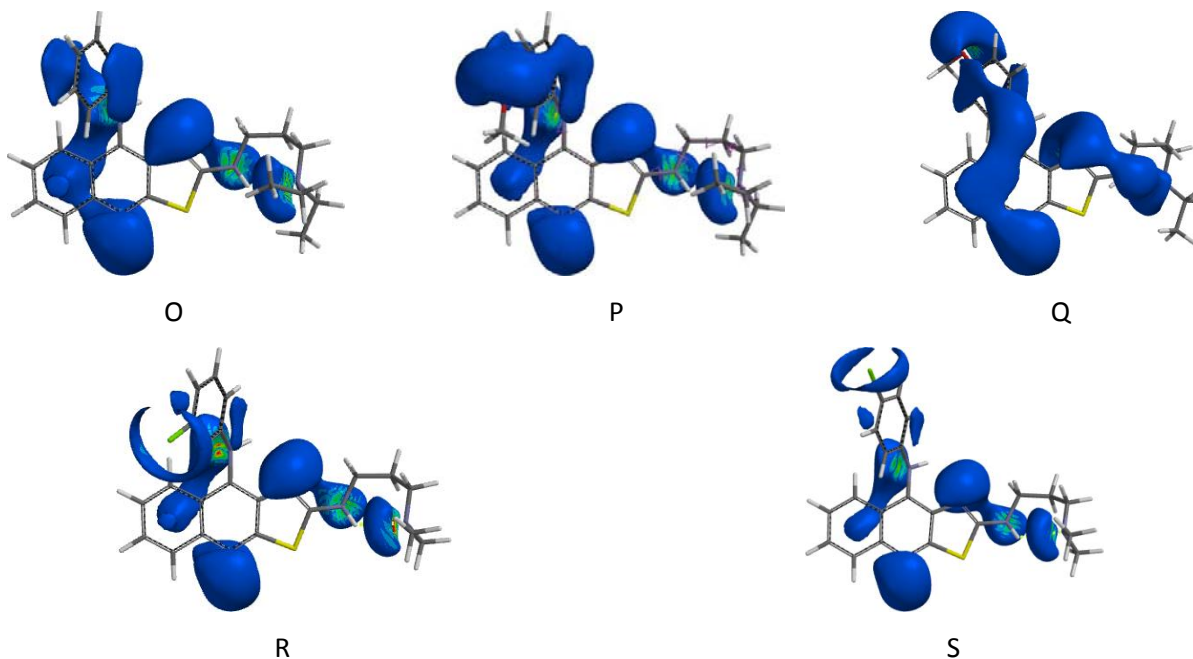


Figura 73. Mapas de isotopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos O-S en estado libre.

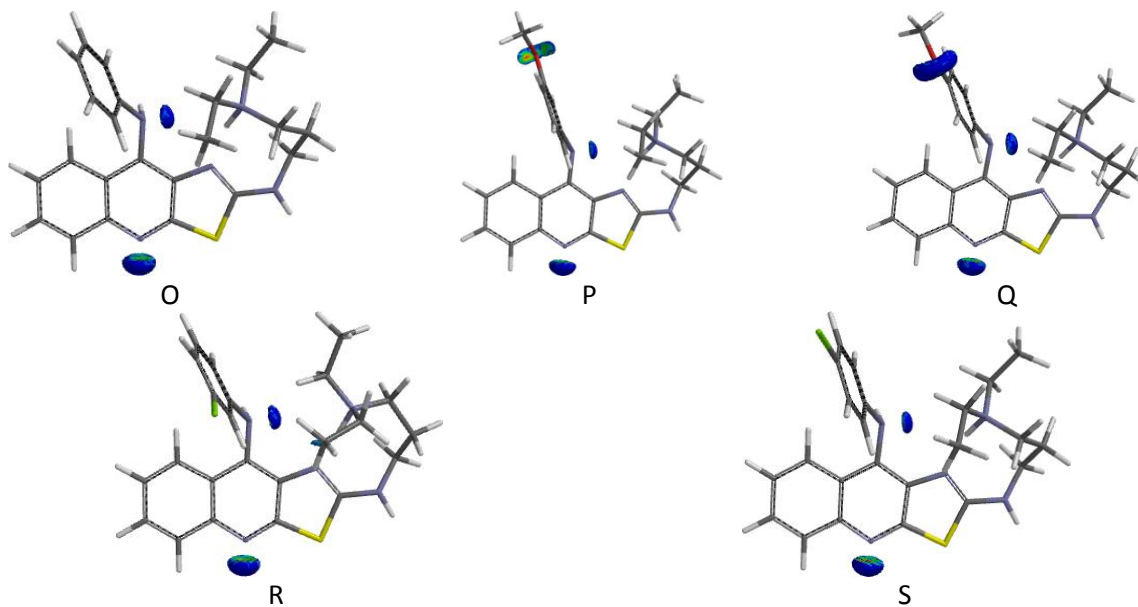


Figura 74. Mapas de isotopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos O-S en estado protonado.

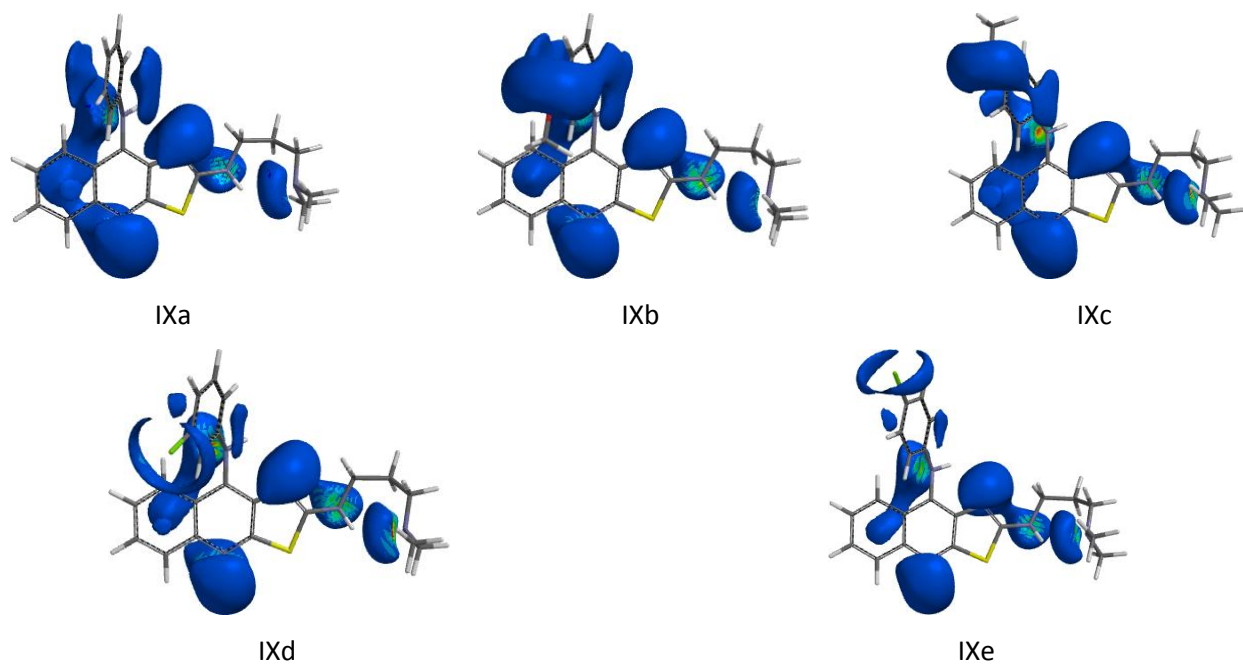


Figura 75. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos IXa-IXe en estado libre

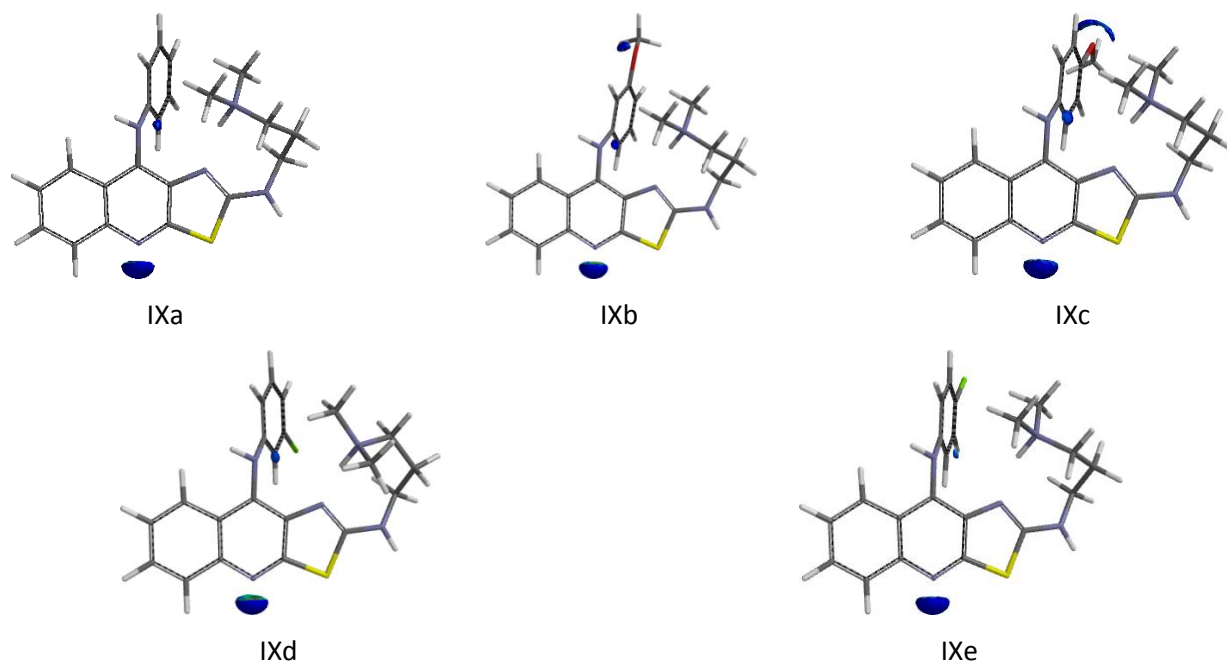


Figura 76. Mapas de isopotencial (-83.68 kJ/mol) para los compuestos IXa-IXe en estado protonado.



Anexo IX. Momento dipolar.

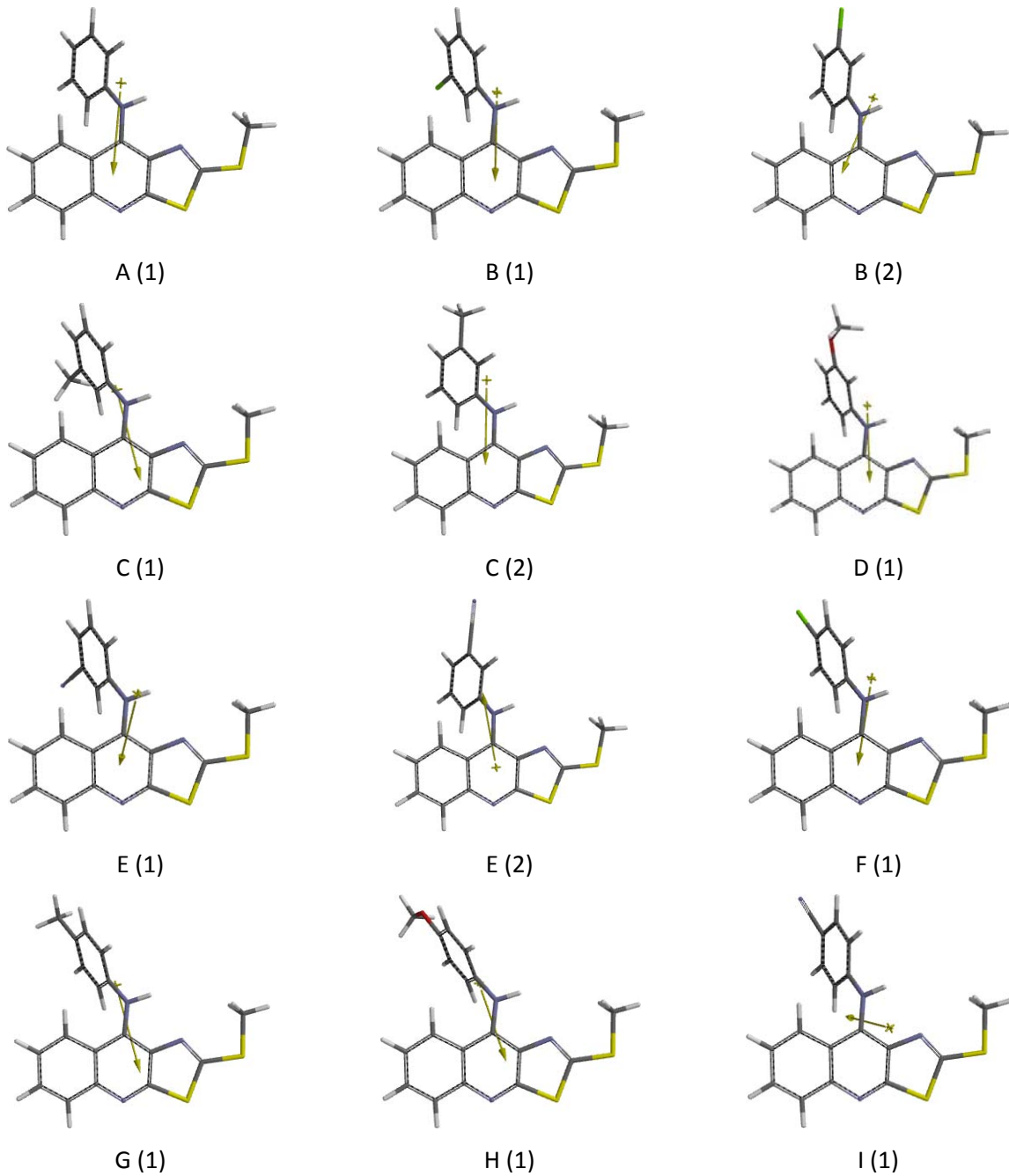


Figura 77. Momento dipolar de los compuestos A-I.

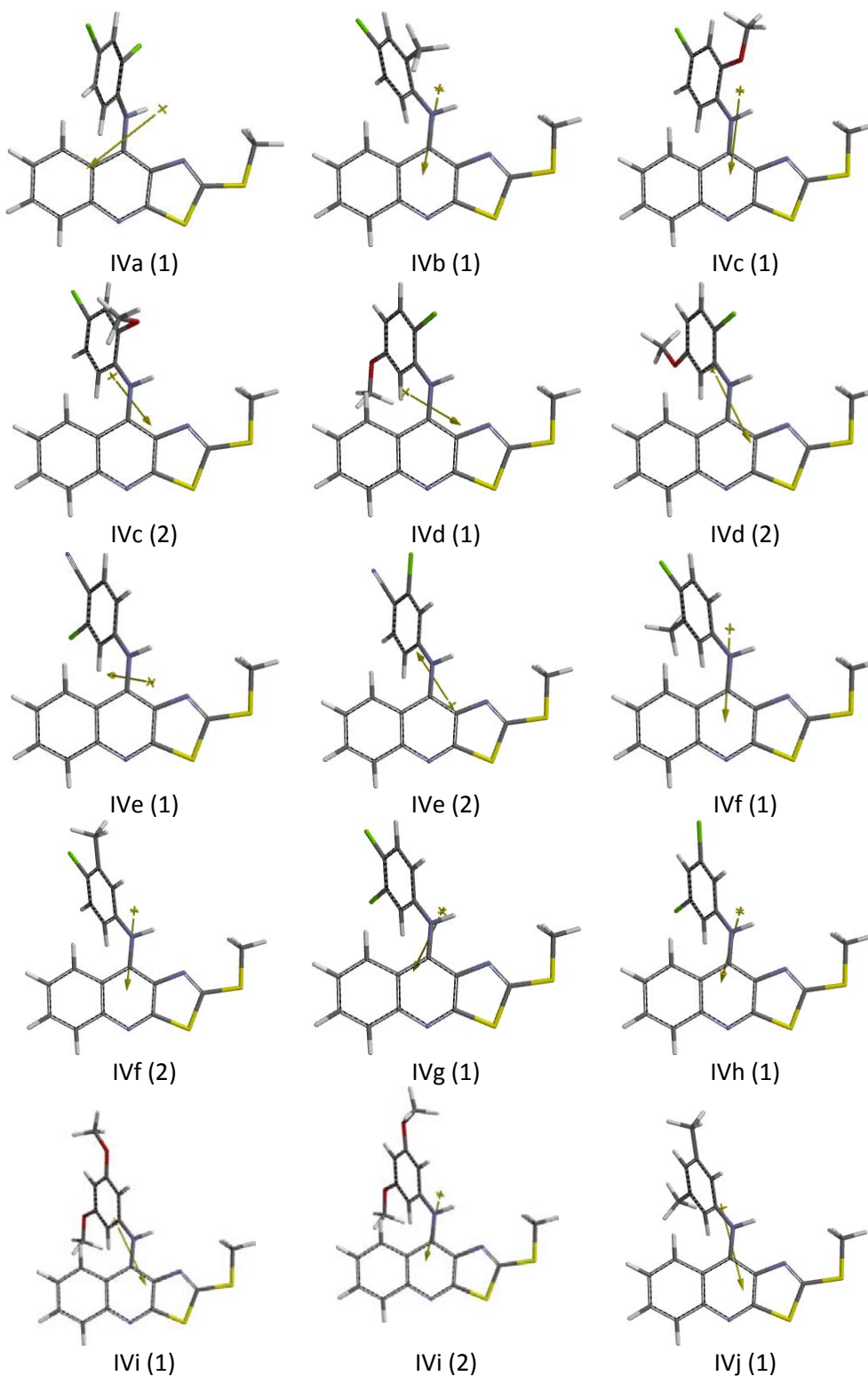


Figura 78. Momento dipolar de los compuestos de la serie IV.

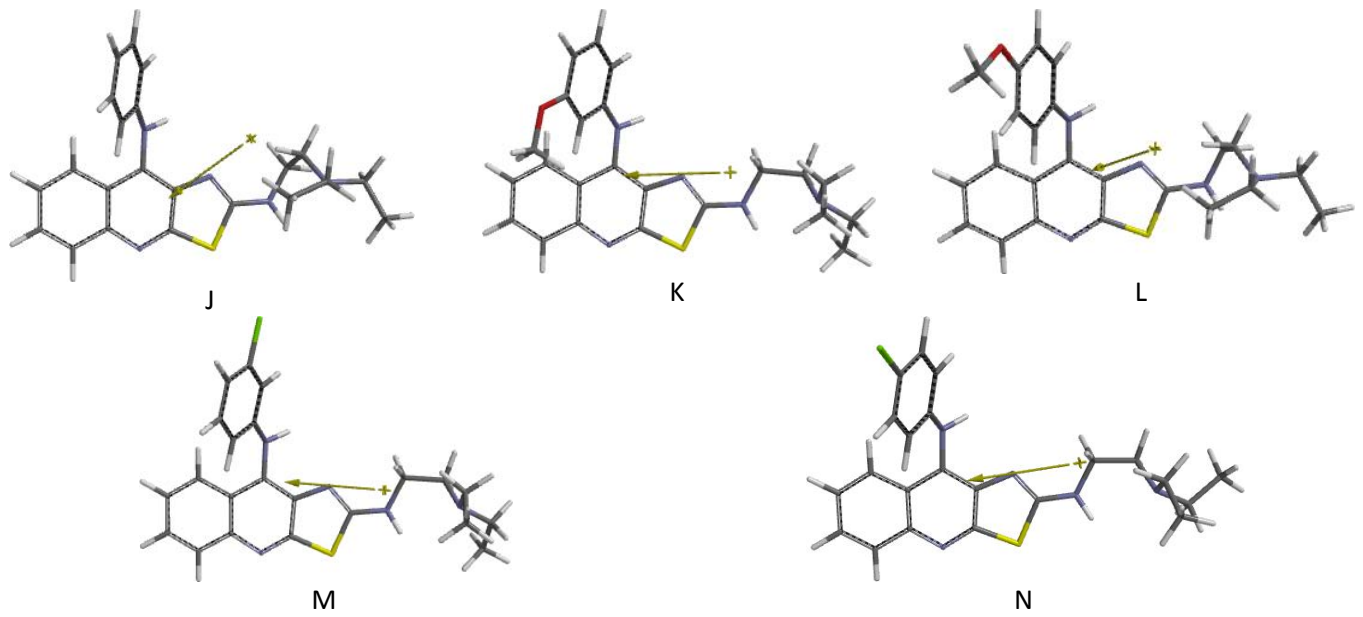


Figura 79. Momento dipolar de los compuestos J-N en estado libre.

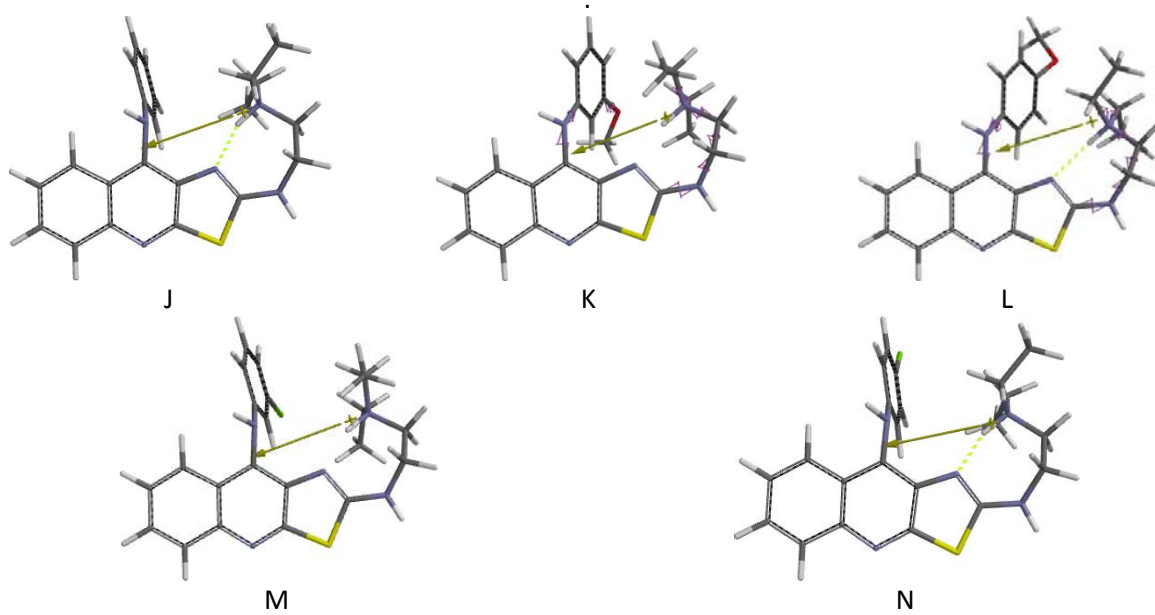


Figura 80. Momento dipolar de los compuestos J-N en estado protonado.

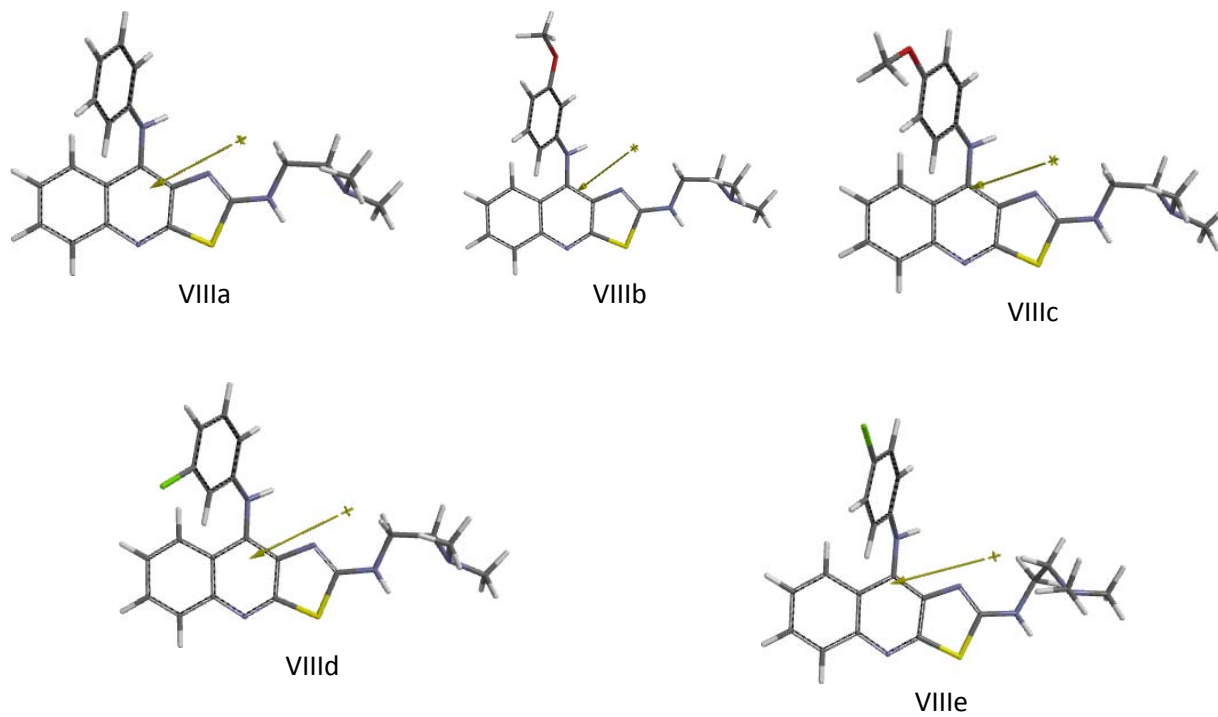


Figura 81. Momento dipolar de los compuestos VIIIa-VIIIe en estado libre.

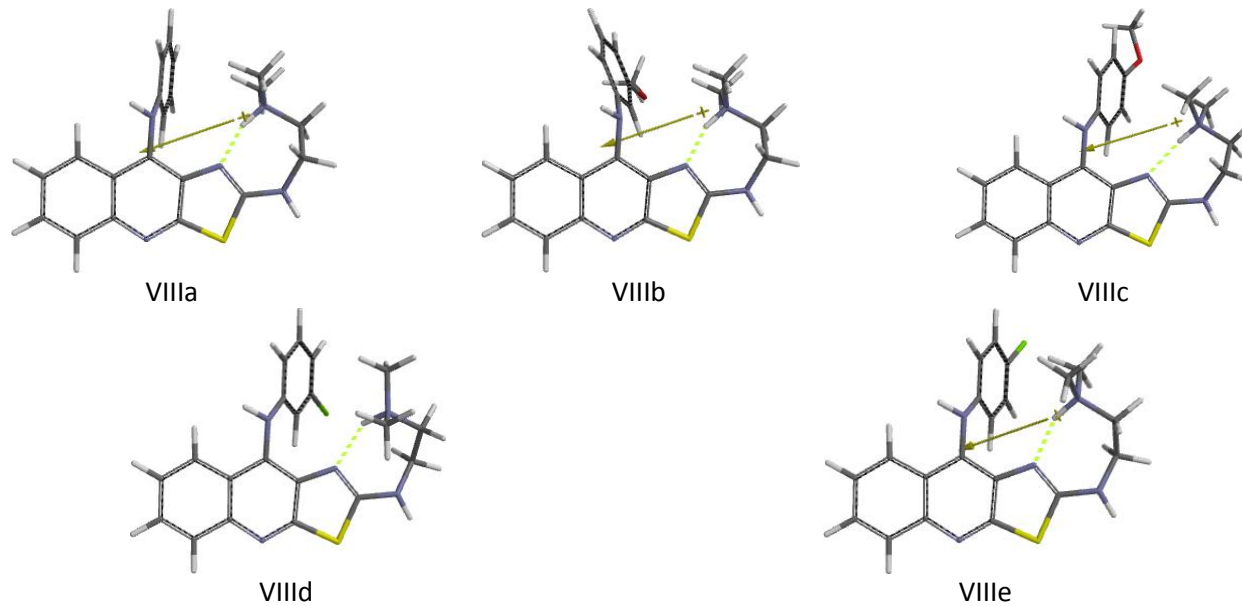


Figura 82. Momento dipolar de los compuestos VIIIa-VIIIe en estado protonado.

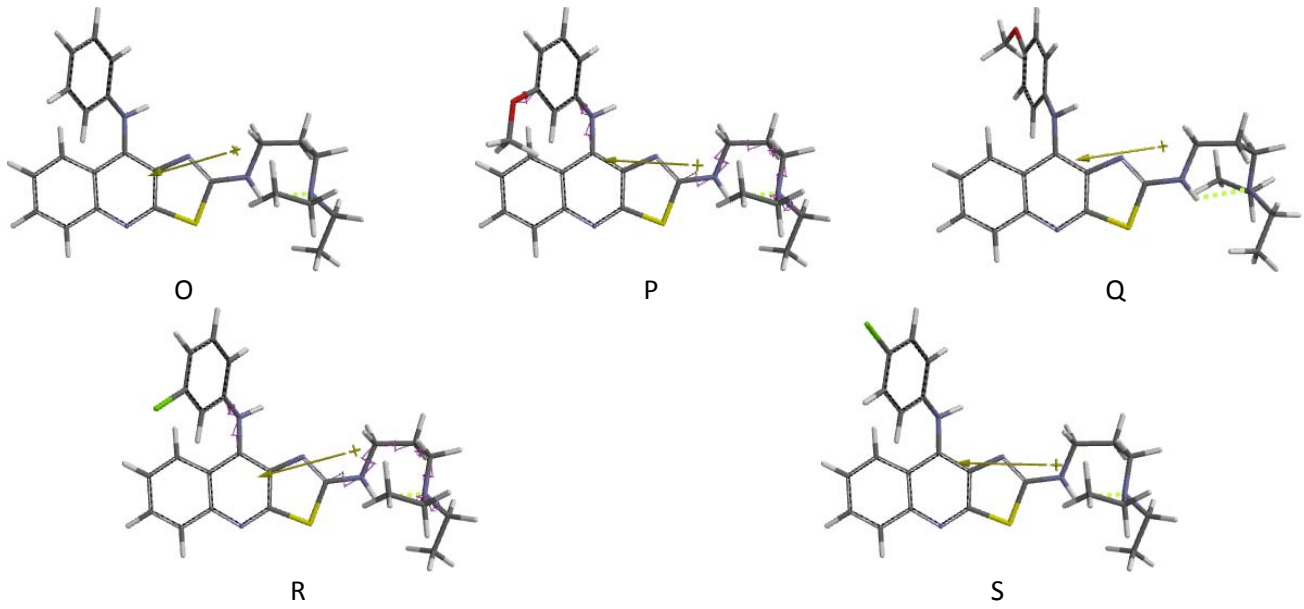


Figura 83. Momento dipolar de los compuestos O-S en estado libre.

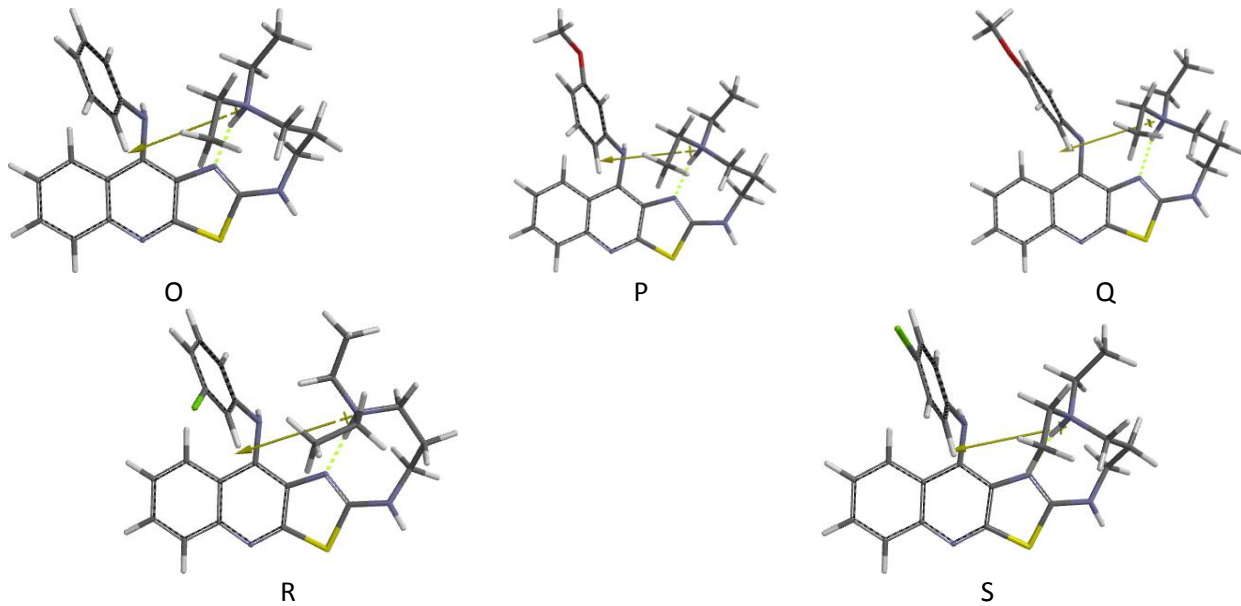


Figura 84. Momento dipolar de los compuestos O-S en estado protonado.

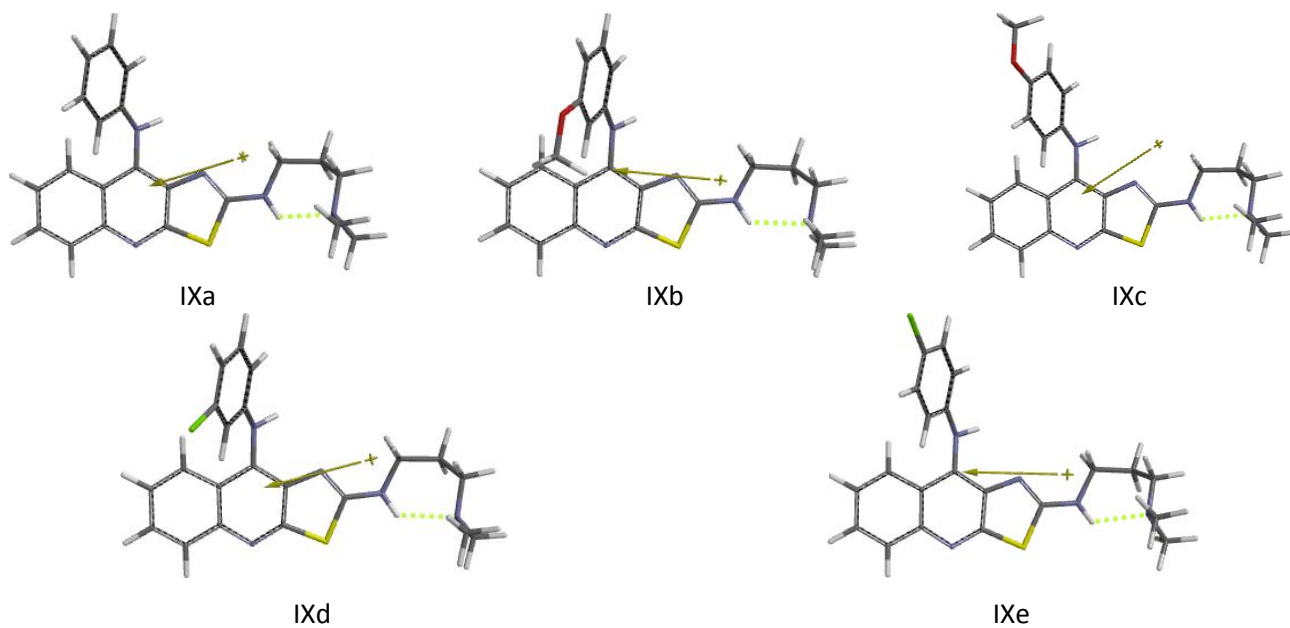


Figura 85. Momento dipolar de los compuestos IXa-IXe en estado libre.

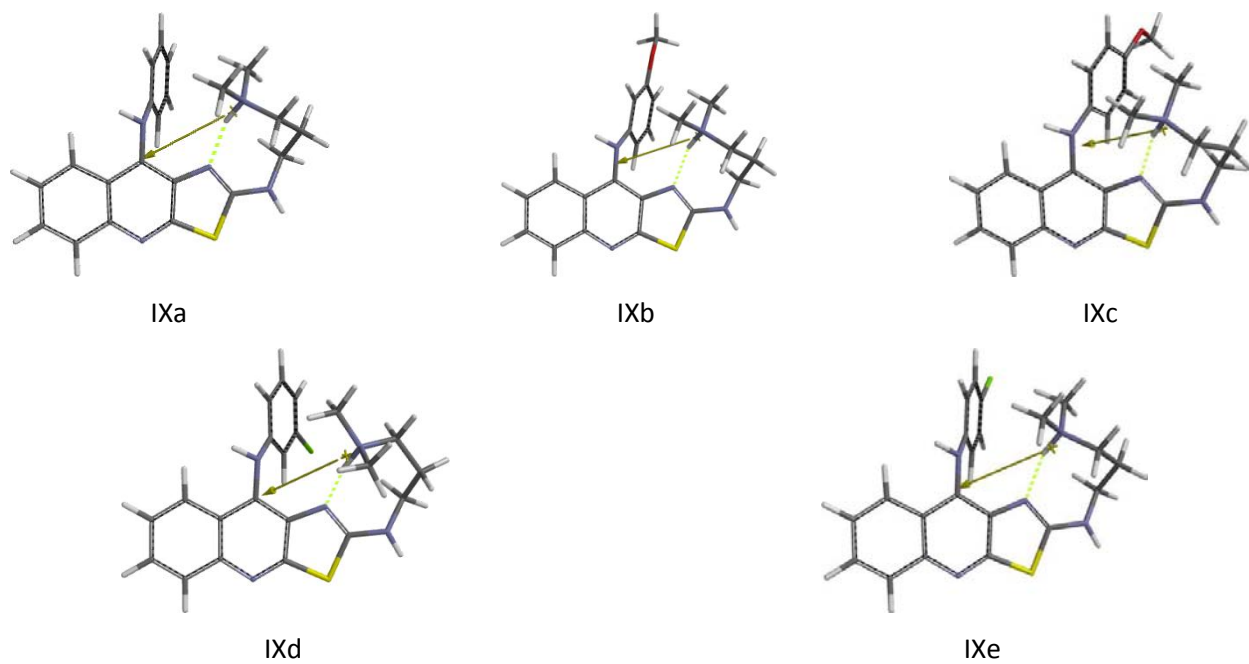


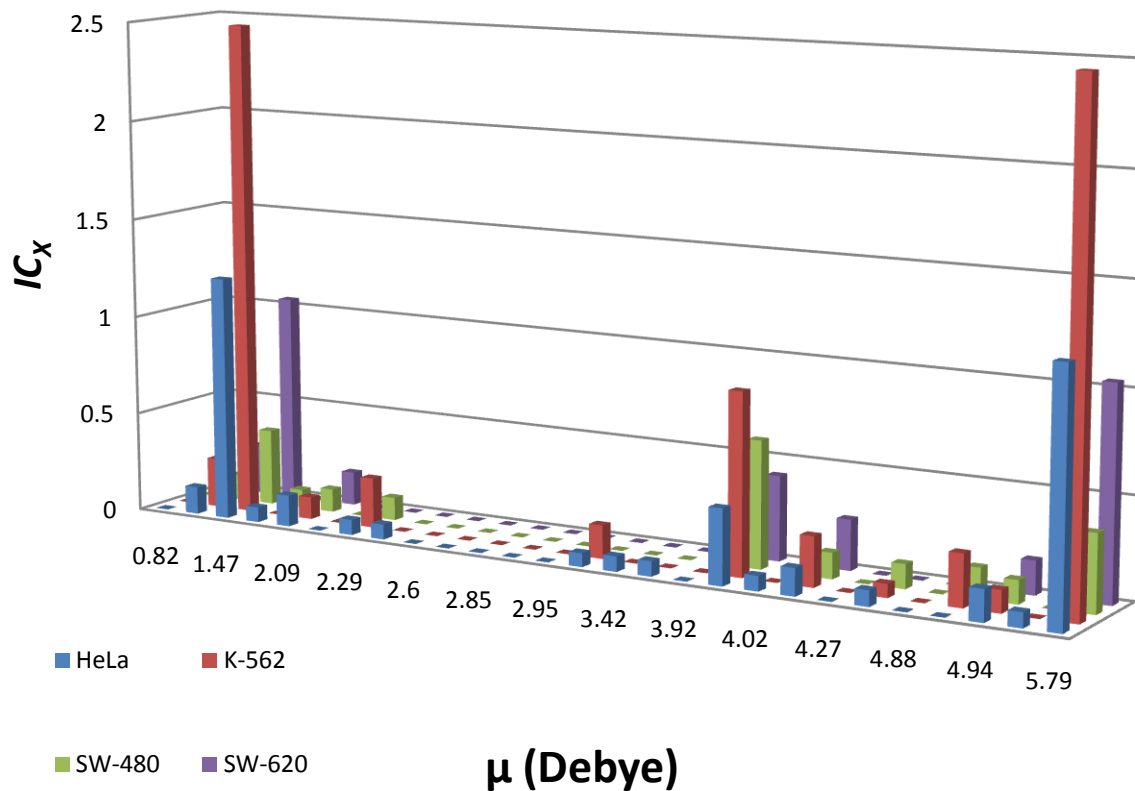
Figura 86. Momento dipolar de los compuestos IXa-IXe en estado protonado.



Anexo X. Gráficas de propiedades electrónicas.



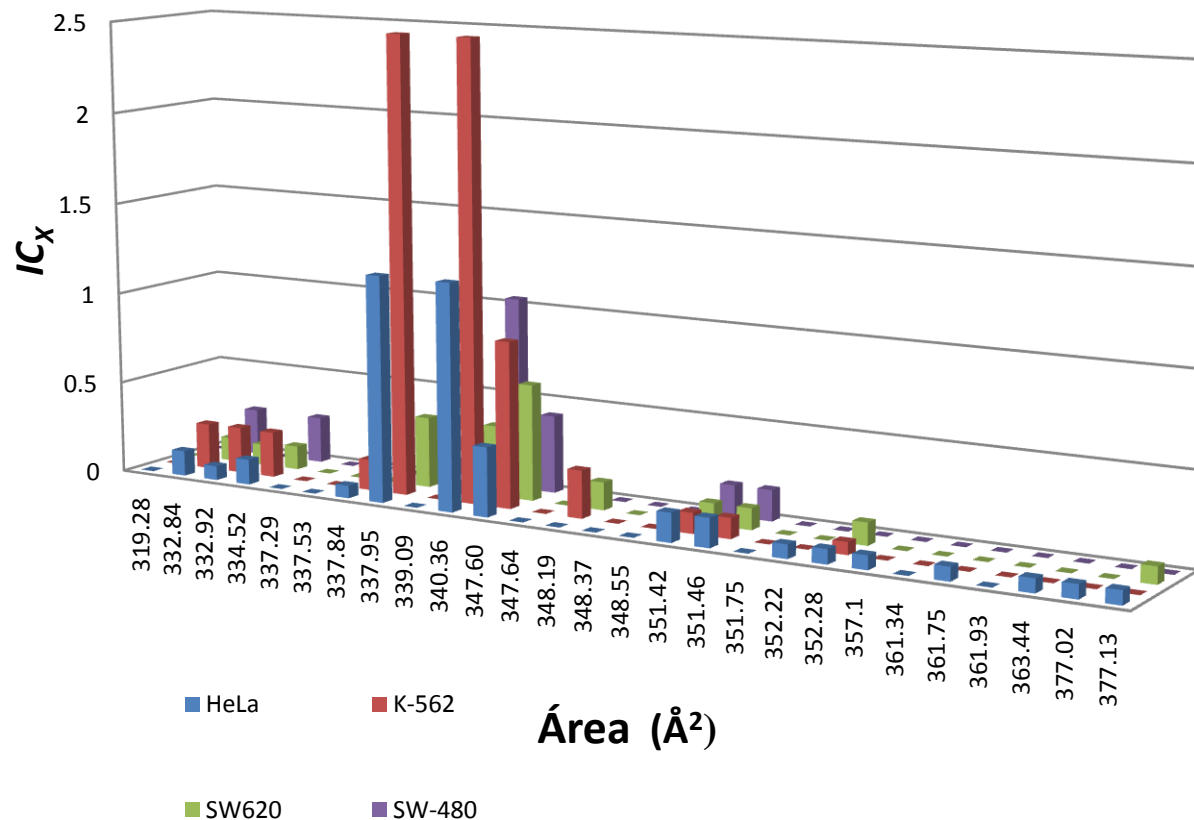
Compuesto	μ (Debye)
IVa	0.82
B (2)	1.07
E (2)	1.47
IVh (1)	1.94
IVd (1)	2.09
IVf (1)	2.12
F (1)	2.29
IVi (2)	2.29
A (1)	2.60
IVb (1)	2.62
IVf (2)	2.85
IVc (2)	2.90
C (2)	2.95
I (1)	3.40
IVi (1)	3.42
IVg (1)	3.51
IVc (1)	3.92
D (1)	3.99
IVe (2)	4.02
B (1)	4.27
C (1)	4.27
IVj (1)	4.62
G (1)	4.88
H (1)	4.94
IVd (2)	4.94
IVe (1)	5.10
E (1)	5.79



Gráfica 3. IC_x en función del momento dipolar para derivados de 9-anilino-2metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina.



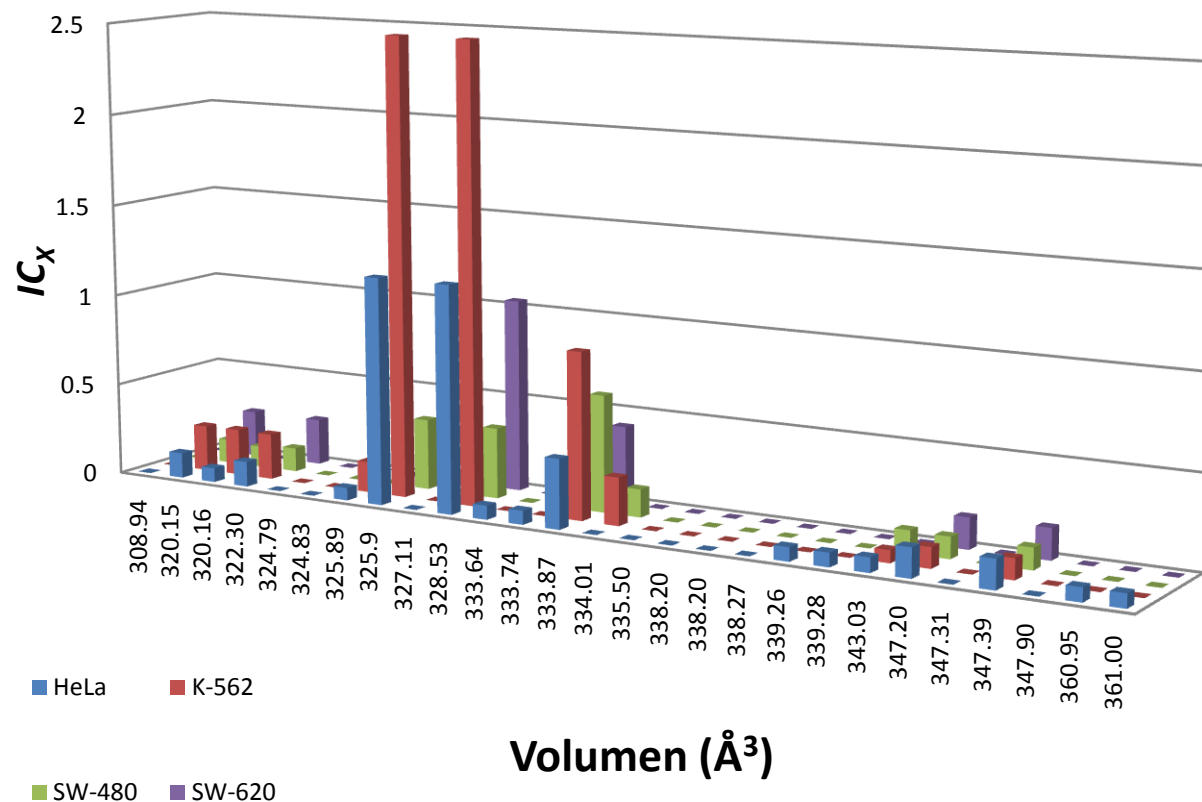
Compuesto	Área (Å ²)
A (1)	319.28
B (1)	332.84
F (1)	332.92
B (2)	334.52
C (1)	337.29
G (1)	337.53
I (1)	337.84
E (1)	337.95
C (2)	339.09
E (2)	340.36
D (1)	347.6
IVb (1)	347.64
H (1)	348.19
IVc (1)	348.37
IVa (1)	348.55
IVd (1)	351.42
IVd (2)	351.46
IVc (2)	351.75
IVi (2)	352.22
IVj (1)	352.28
IVi (1)	357.1
IVf (1)	361.34
IVe (1)	361.75
IVf (2)	361.93
IVe (2)	363.44
IVg (1)	377.02
IVh (1)	377.13



Gráfica 4. IC_x en función del área para derivados de 9-anilino-2metiltiozolo[5,4-*b*]quinolina.



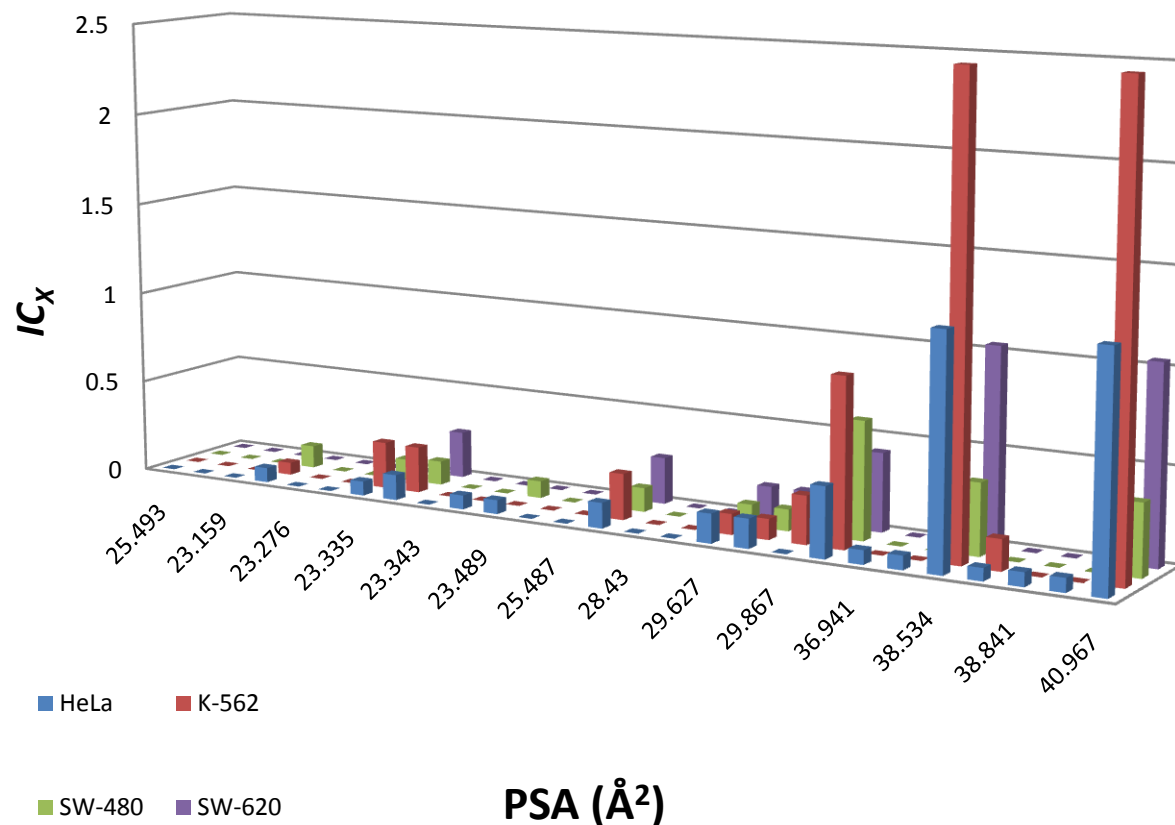
Compuesto	Volumen (Å ³)
A (1)	308.94
B (1)	320.15
F (1)	320.16
B (2)	322.30
C (1)	324.79
G (1)	324.83
I (1)	325.89
E (1)	325.90
C (2)	327.11
E (2)	328.53
D (1)	333.64
IVb (1)	333.74
H (1)	333.87
IVc (1)	334.01
IVa(1)	335.50
IVf (1)	338.20
IVf (2)	338.20
IVb (1)	338.27
IVe (1)	339.26
IVe (2)	339.28
IVj (1)	343.03
IVd(1)	347.20
IVc (1)	347.31
IVd (2)	347.39
IVc (2)	347.90
IVi (1)	360.95
IVi (2)	361.00



Gráfica 5. IC_x en función del volumen para derivados de 9-anilino-2metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina.



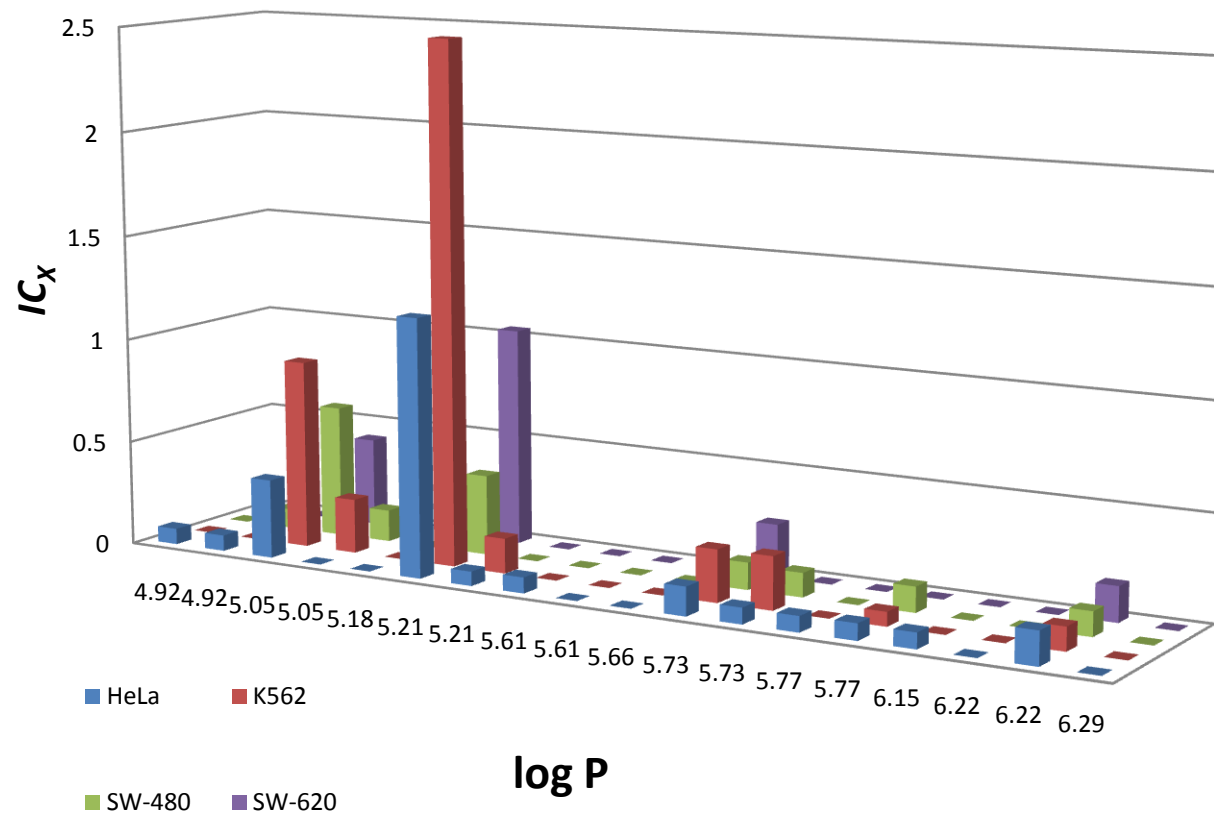
Compuesto	PSA (Å ²)
IVa (1)	25.493
IVb (1)	22.291
G (1)	23.159
IVj (1)	23.264
C (1)	23.276
IVf (2)	23.332
F (1)	23.335
B (1)	23.336
IVf (1)	23.343
IVg (1)	23.442
IVh (1)	23.489
C (2)	24.787
A (1)	25.487
B (2)	25.540
IVc (1)	28.430
IVc (2)	29.341
IVd (1)	29.627
IVd (2)	29.631
H (1)	29.867
D (1)	30.089
IVi (2)	36.941
IVi (1)	36.982
E (1)	38.534
I (1)	38.727
IVe (1)	38.841
IVe (2)	38.861
E (2)	40.967



Gráfica 6. ICx en función del área polar superficial para derivados de 9-anilino-2metiltioiazolo[5,4-b]quinolina.



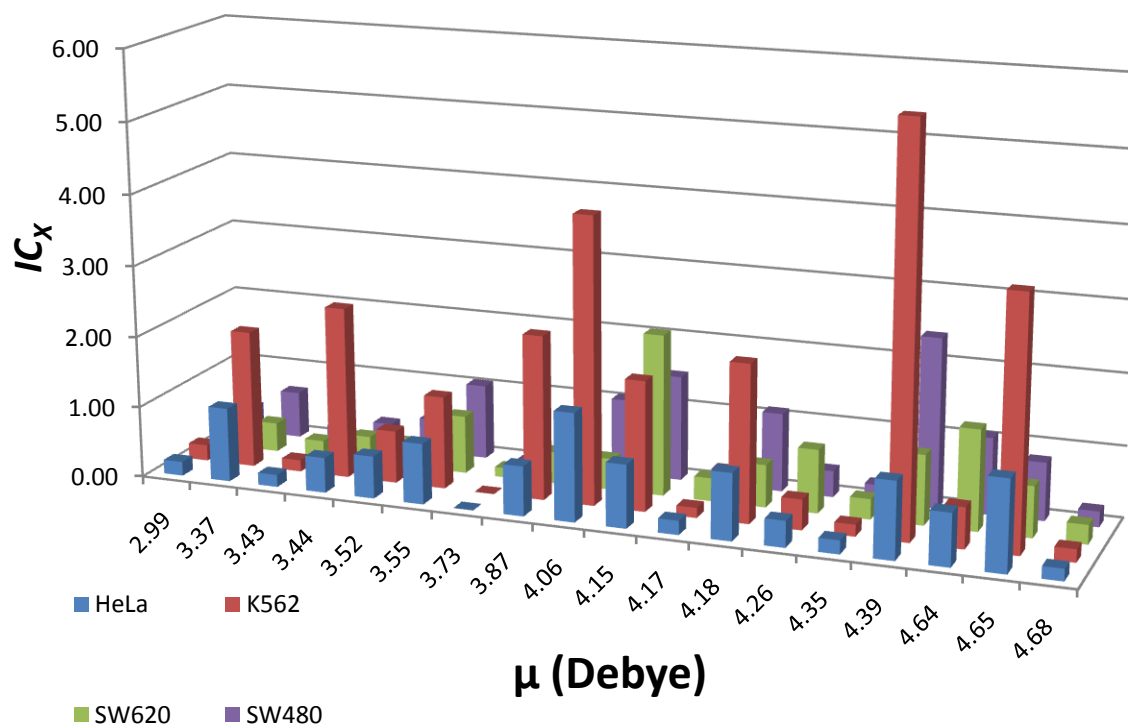
Compuesto	log P
D (1)	4.92
IVg (1)	4.92
IVh (1)	5.05
H (1)	5.05
E (1)	5.18
I (1)	5.21
IVe (1)	5.21
IVf (1)	5.61
G (1)	5.61
F (1)	5.66
IVi (2)	5.73
IVj (1)	5.73
IVi (1)	5.77
IVc (2)	5.77
IVd (1)	6.15
IVa (1)	6.22
IVb (1)	6.22
IVc (1)	6.29



Gráfica 7. IC_x en función del $\log P$ para derivados de 9-anilino-2metiltiozolo[5,4-b]quinolina.



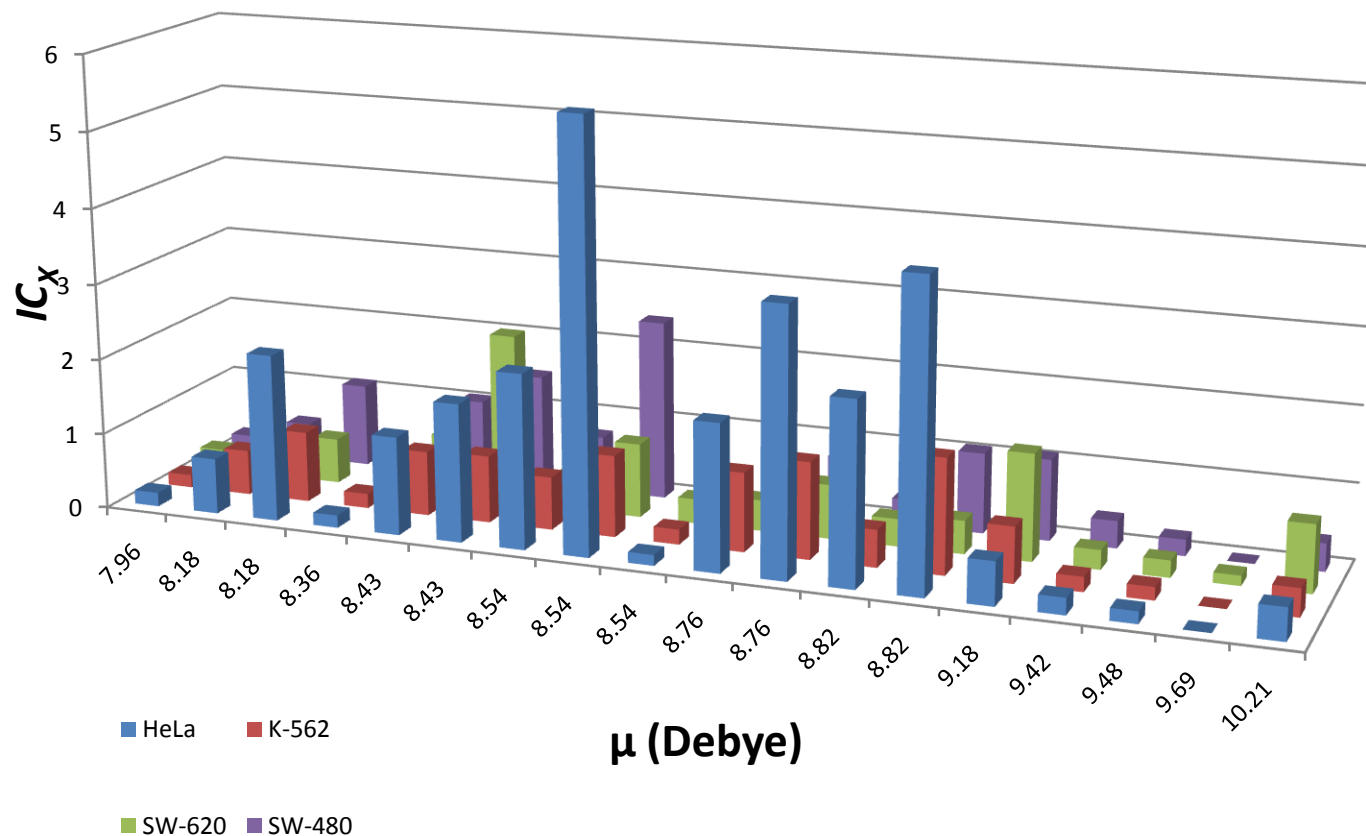
Compuesto	μ (Debye)
VIIIe	2.99
M	3.37
VIIIc	3.43
L	3.44
J	3.52
K	3.55
VIIIa	3.73
N	3.87
Q	4.06
P	4.15
IXa	4.17
O	4.18
VIII d	4.26
IXe	4.35
S	4.39
IXd	4.64
R	4.65
IXc	4.68



Gráfica 8. IC_x en función del momento dipolar para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina en estado libre.



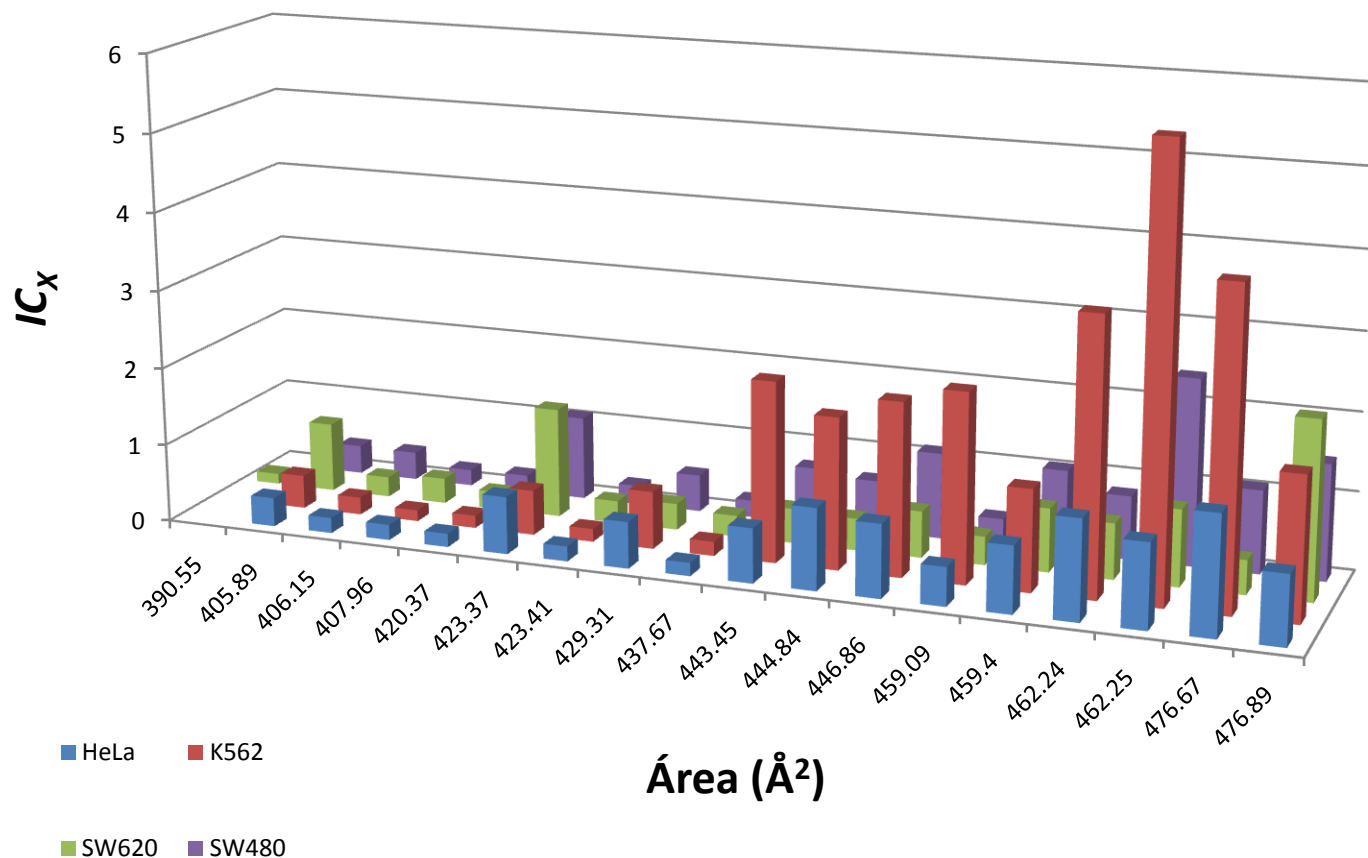
Compuesto	μ (Debye)
IXc	7.96
J	8.18
O	8.18
IXe	8.36
K	8.43
P	8.43
N	8.54
S	8.54
IXa	8.54
M	8.76
R	8.76
L	8.82
Q	8.82
IXd	9.18
VIIIe	9.42
VIIIc	9.48
VIIIa	9.69
VIII d	10.21



Gráfica 9. IC_x en función del momento dipolar para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina en estado protonado.



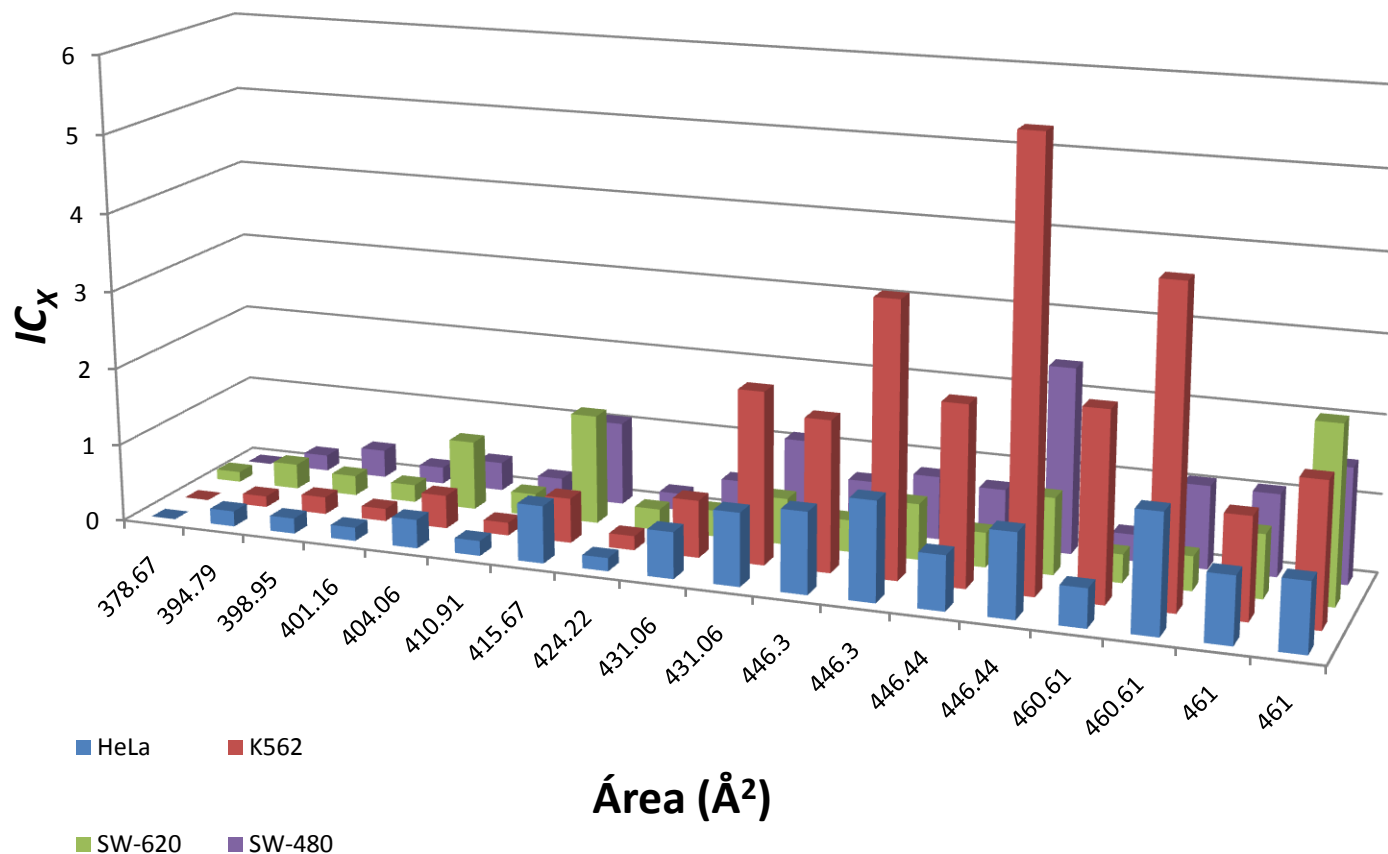
Compuesto	Área (Å ²)
VIIIa	390.55
VIII d	405.89
VIII e	406.15
IXa	407.96
VIII c	420.37
IX d	423.37
Ix e	423.41
J	429.31
IX c	437.67
N	443.45
M	444.84
O	446.86
L	459.09
K	459.40
R	462.24
S	462.25
Q	476.67
P	476.89



Gráfica 10. IC_x en función del área para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina en estado libre.



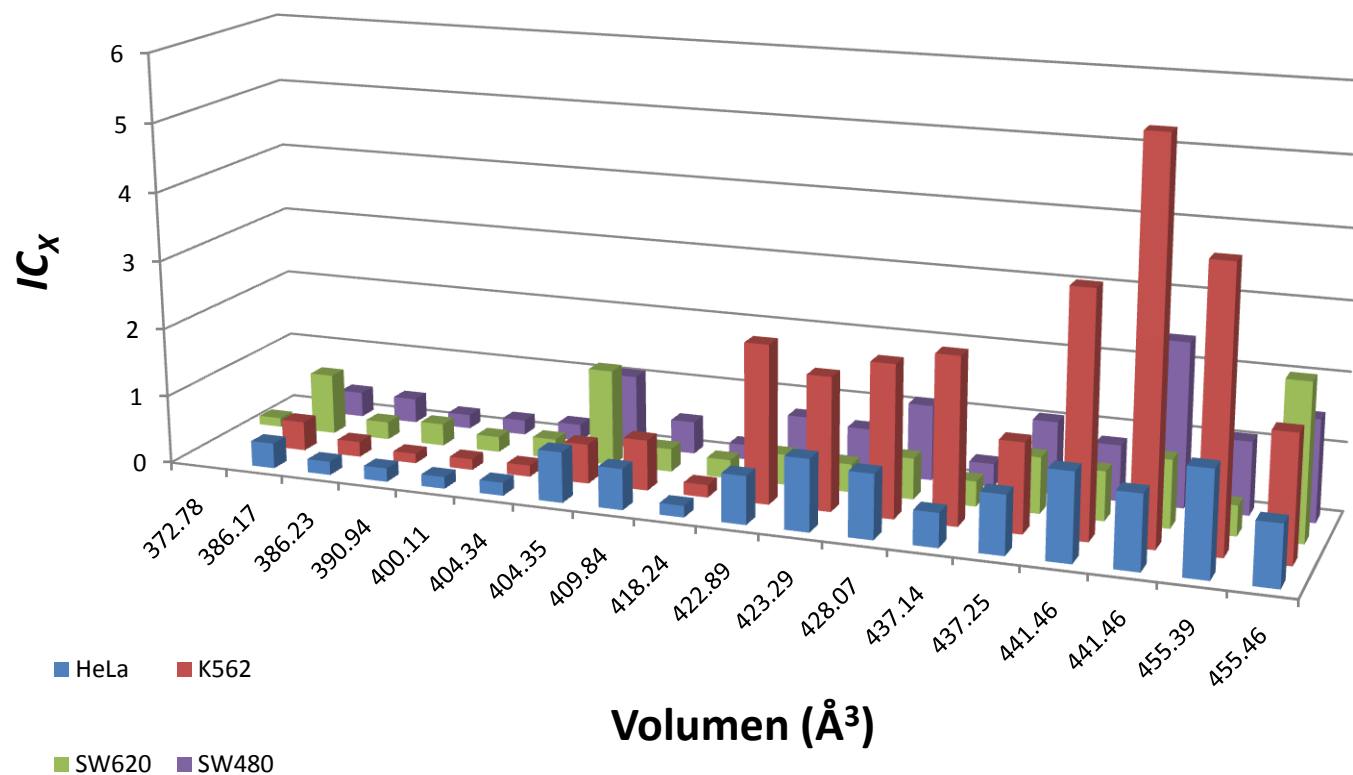
Compuesto	Área (Å ²)
VIIIa	378.67
IXa	394.79
VIIIe	398.95
VIIIc	401.16
VIII d	404.06
Ixe	410.91
IXd	415.67
IXc	424.22
J	431.06
O	431.06
M	446.30
R	446.30
N	446.44
S	446.44
L	460.61
Q	460.61
K	461.00
P	461.00



Gráfica 11. IC_x en función del área para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina en estado protonado.



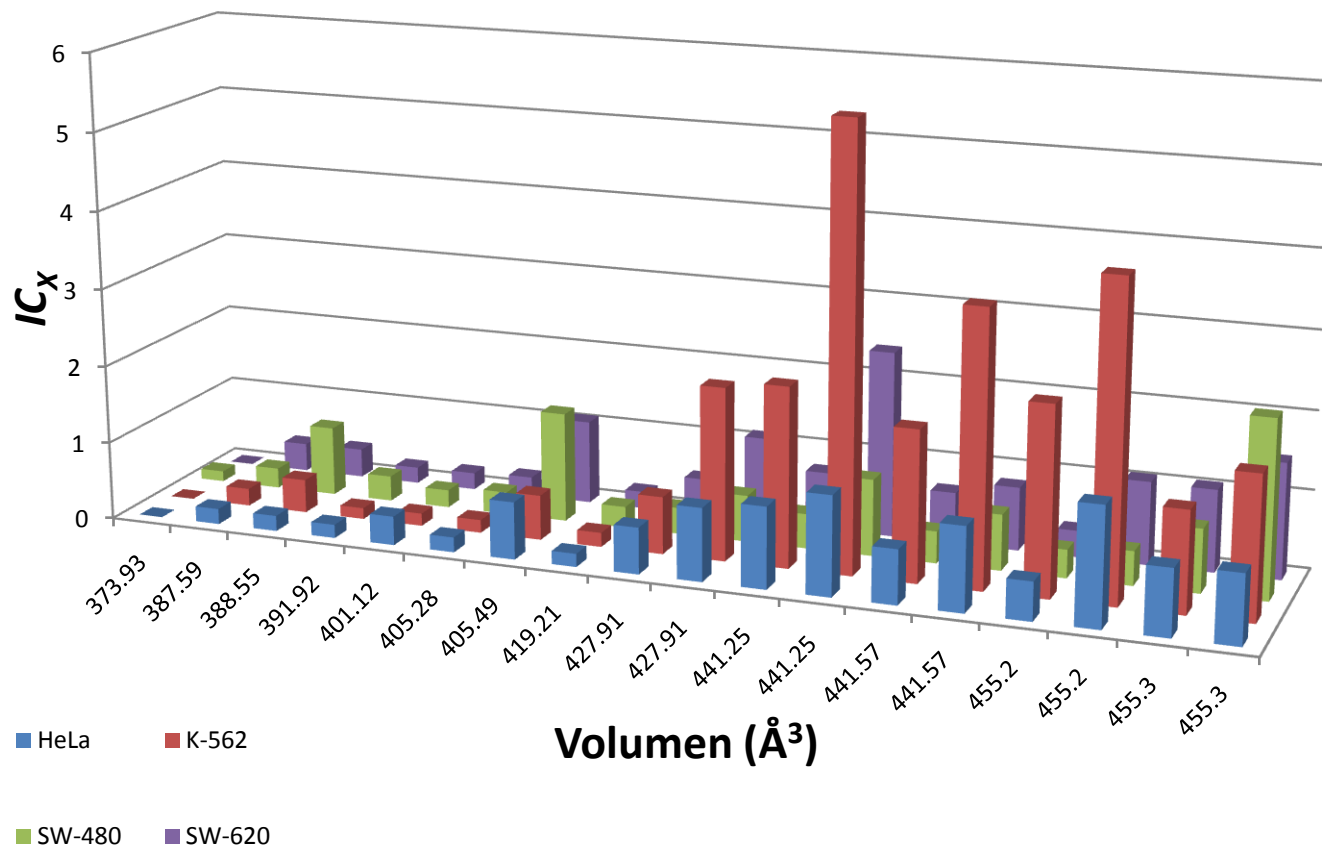
Compuesto	Volumen (Å ³)
VIIa	372.78
VIIId	386.17
VIIle	386.23
IXa	390.94
VIIIc	400.11
VIIIb	400.16
IXe	404.34
IXd	404.35
J	409.84
IXc	418.24
IXb	418.33
N	422.89
M	423.29
O	428.07
L	437.14
K	437.25
R	441.46
S	441.46



Gráfica 12. IC_x en función del volumen para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina en estado libre.



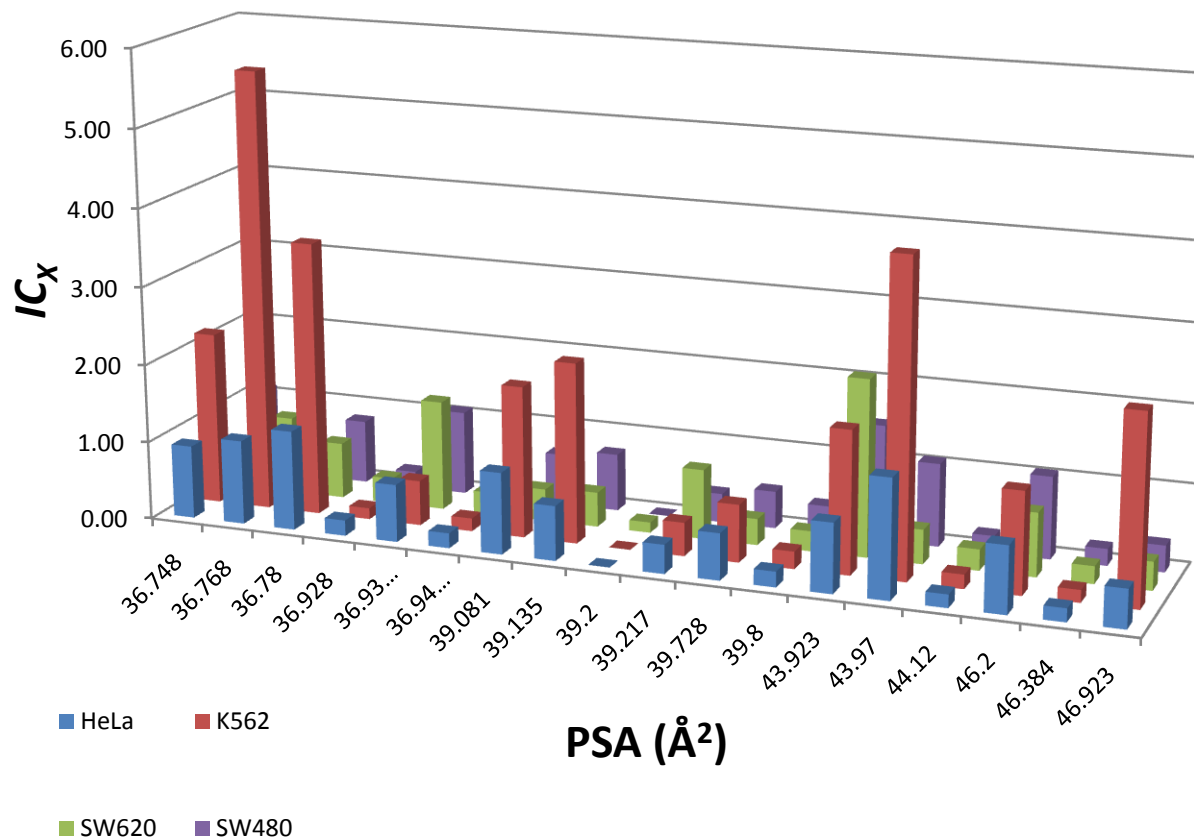
Compuesto	Volumen (Å ³)
VIIIa	373.93
VIIIe	387.59
VIII d	388.55
IXa	391.92
VIIIc	401.12
VIIIb	402.13
IXe	405.28
IXd	405.49
IXc	419.21
IXb	419.29
J	427.91
O	427.91
N	441.25
S	441.25
M	441.57
R	441.57
L	455.2
Q	455.2



Gráfica 13. IC_x en función del volumen para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina en estado libre.



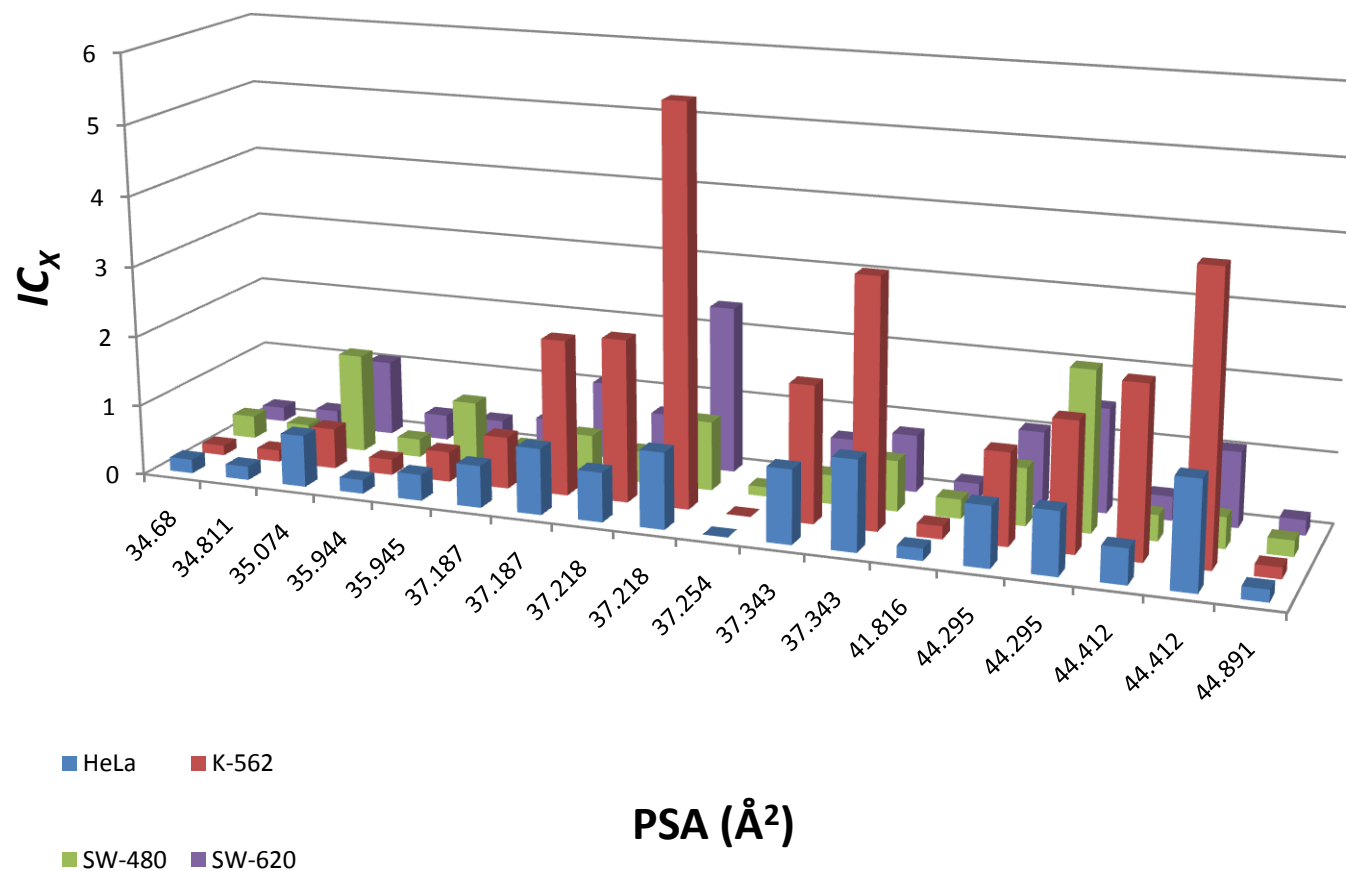
Compuesto	PSA (\AA^2)
O	36.748
S	36.768
R	36.780
IXa	36.928
IXd	36.939
Ixe	36.941
M	39.081
N	39.135
VIIIa	39.200
VIII d	39.217
J	39.728
VIIIe	39.800
P	43.923
Q	43.970
IXc	44.120
K	46.200
VIIIc	46.384
L	46.923



Gráfica 14. IC_x en función del PSA para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina en estado libre.



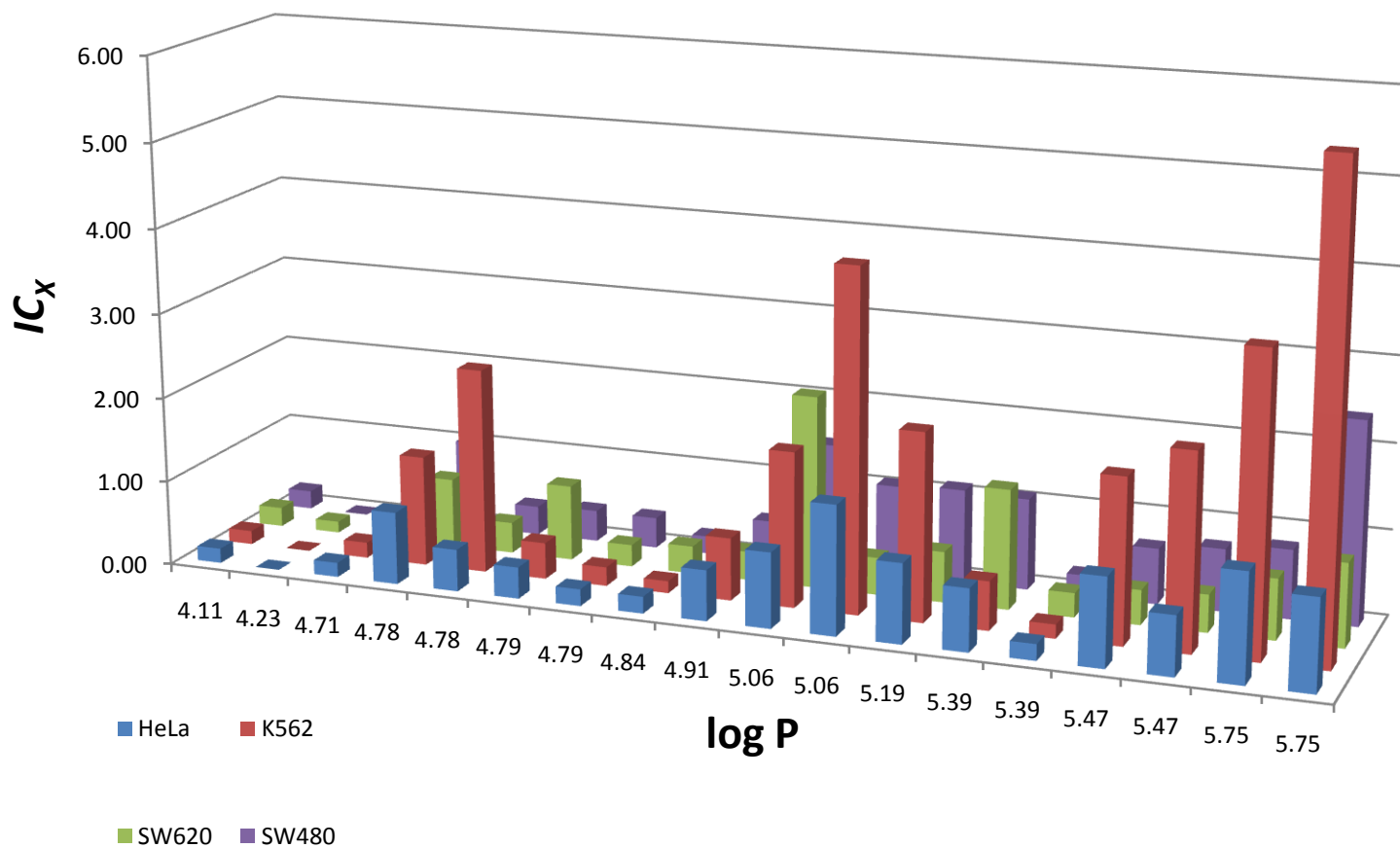
Compuesto	PSA (Å ²)
IXa	34.680
IXe	34.811
IXd	35.074
VIIIe	35.944
VIII d	35.945
J	37.187
O	37.187
N	37.218
S	37.218
VIIIa	37.254
M	37.343
R	37.343
IXc	41.816
K	44.295
P	44.295
L	44.412
Q	44.412
VIIIc	44.891



Gráfica 15. IC_x en función del PSA para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina en estado protonado.



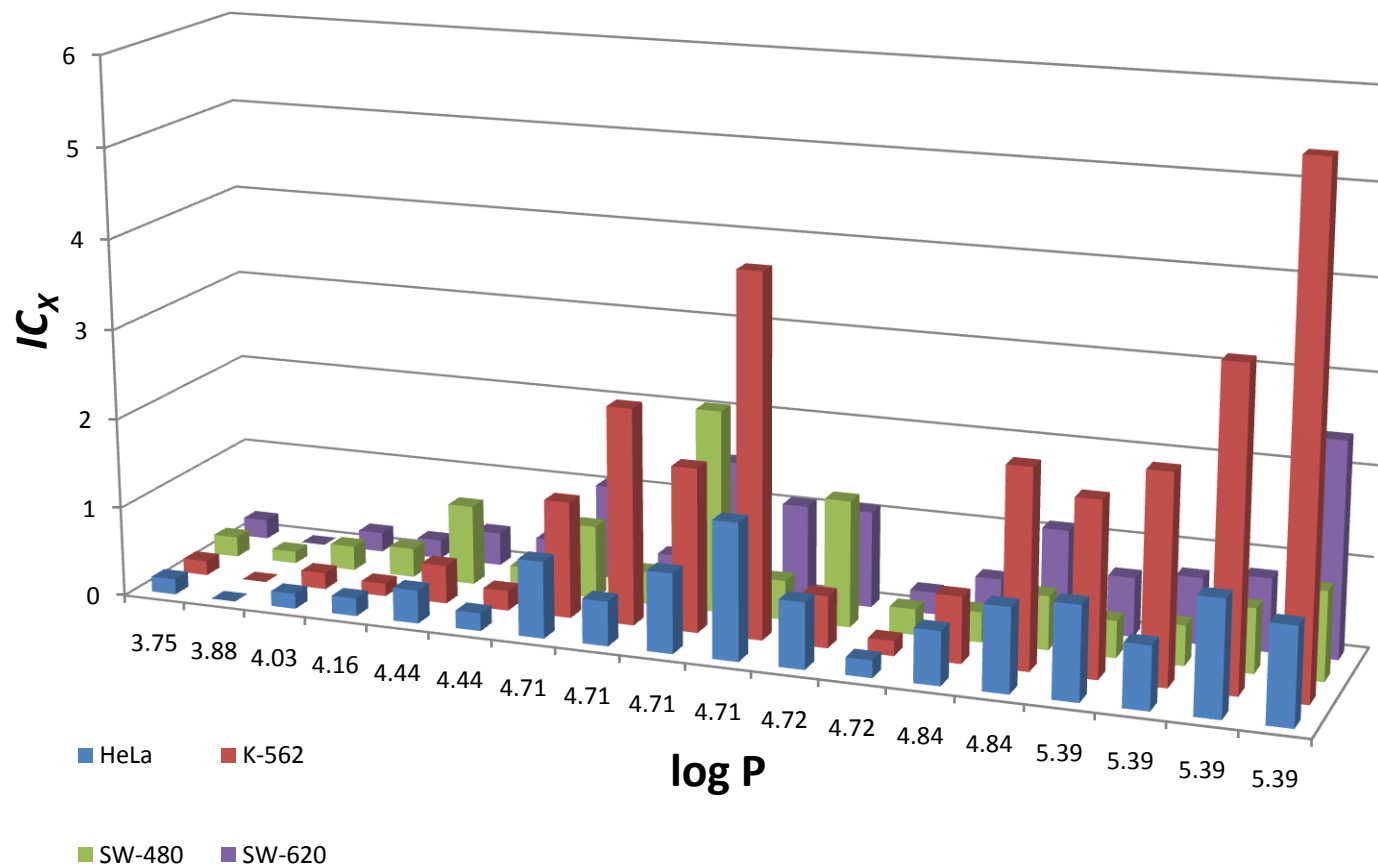
Compuesto	log P
VIIIc	4.11
VIIIa	4.23
IXc	4.71
K	4.78
L	4.78
VIII d	4.79
VIII e	4.79
IXa	4.84
J	4.91
P	5.06
Q	5.06
O	5.19
IXd	5.39
IXe	5.39
M	5.47
N	5.47
R	5.75
S	5.75



Gráfica 16. IC_x en función del $\log P$ para derivados de 2-[2-(*N,N*-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino[5,4-*b*]quinolina en estado libre.



Compuesto	log P
VIIIc	3.75
VIIIa	3.88
IXc	4.03
IXa	4.16
VIII d	4.44
VIII e	4.44
K	4.71
L	4.71
P	4.71
Q	4.71
IXd	4.72
IXe	4.72
J	4.84
O	4.84
M	5.39
N	5.39
R	5.39
S	5.39



Gráfica 17. ICx en función del log P para derivados de 2-[2-(N,N-dialquilamino)alquilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina en estado protonado.