



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

---

***SÍNTESIS DE UN ANÁLOGO  
DIZABICÍCLICO DEL TANDUTINIB***

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

GABRIEL IVAN CABRERA LORENZO

DIRECTOR: DR. MANUEL LÓPEZ ORTIZ

ASESOR: DR. JOSÉ IGNACIO REGLA CONTRERAS

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018**





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.

**AGRADECIMIENTOS**



Este trabajo contó con el apoyo del proyecto PAPIIT IN 225916 “Síntesis de nuevos derivados de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano con potencial actividad en química medicinal”.

Al Doctor Ignacio Regla por los consejos y las enseñanzas brindadas durante este proyecto.

Al Doctor Manuel López Ortiz por la infinita paciencia que me tuvo, por apoyar algunas de mis ideas y de rechazar otras, y por las facilidades que me otorgó durante el proyecto.

A mis compañeros Sebastián Martínez Flores y Erick Correa Padilla por brindarme su apoyo intelectual y su amistad durante mi estancia, y por romper con la rutina con su peculiar humor.

### DEDICATORIAS

A mis padres Francisca Lorenzo Canseco y Gabriel Cabrera Medina, quienes han sido mis amigos, mis confidentes, que me han brindado su apoyo durante toda su vida y que son las personas más amables y responsables que conozco.

A mi tío Adán Cabrera Medina que fue como mi segundo padre y que era una maravillosa persona en todos los aspectos.

A mis tías Araceli Cabrera Medina, Rocío Cabrera Medina y Georgina Cabrera Medina y mi abuela María de Jesús Medina que me cuidaron como a su hijo en mi infancia.

A mi hermana Ashley Cabrera que siempre me saca una sonrisa con sus dibujos.

Y a Brisna Villegas, el viento bajo mis alas.

Hoy en día, los químicos pueden hacer artificialmente cientos de miles de compuestos orgánicos, la mayoría de los cuales no están duplicados en la naturaleza.

***George W. Stocking***

## ÍNDICE

	Página
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	12
2.1 Tirosinas cinasa e inhibidores de tirosinas cinasa.....	13
2.1.1 Clasificación de los inhibidores de tirosinas cinasa .....	15
2.2 Leucemia mieloide aguda (LMA) .....	16
2.3 Tandutinib .....	18
2.3.1 Métodos de síntesis.....	20
2.4 Sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.....	21
2.4.1 Aplicaciones del sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.....	23
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	28
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	30
4.1 Objetivo general.....	31
4.2 Objetivos particulares .....	31
<b>5. HIPÓTESIS</b> .....	32
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	34
6.1 Métodos y técnicas generales .....	35
6.2 Materiales.....	36
6.2.1 Reactivos y materias primas.....	36
6.2.2 Disolventes .....	37
6.2.3 Cristalería.....	37
6.2.4 Equipo.....	38
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	39
7.1 Síntesis de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolina .....	40
7.1.1 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzaldehído (1) .....	40
7.1.2 Ácido 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoico (2) .....	41
7.1.3 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxi benzoato de metilo (3) .....	41
7.1.4 2-nitro-4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi benzoato de metilo (4) .....	41

7.1.5	7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona ( <b>6</b> ) .....	42
7.1.6	6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolin-4(3H)-ona ( <b>7</b> ) .....	42
7.1.7	4-cloro-6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolina ( <b>8</b> ) .....	42
7.2	Síntesis de carbamato de 4-isopropoxifenil de fenilo .....	44
7.2.1	4-isopropoxiacetanilida ( <b>1a</b> ) .....	44
7.2.2	Clorhidrato de 4-isopropoxianilina ( <b>2a</b> ) .....	44
7.2.3	Carbamato de 4-isopropoxifenil de fenilo ( <b>3a</b> ) .....	45
7.3	Síntesis del análogo diazabíciclico del Tandutinib .....	46
7.3.1	5-(7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)-(1S,4S)-2,5-diazabíciclo [2.2.1]heptano-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo ( <b>9</b> ) .....	46
7.3.2	5-(7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)-(1S,4S)-2,5- diazabíciclo[2.2.1]heptano ( <b>10</b> ) .....	47
7.3.3	<i>N</i> -(4-isopropoxifenil)-5-(7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)-(1S,4S)- 2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida ( <b>11</b> ) .....	47
<b>8.</b>	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	48
8.1	Tabla de resultados.....	49
8.2	Análogo del Tandutinib.....	50
<b>9.</b>	Conclusiones .....	60
<b>10.</b>	Anexos.....	62
10.1	RMN <sup>1</sup> H de 2-nitro-4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi benzoato de metilo ( <b>4</b> ) .....	63
10.2	RMN <sup>1</sup> H de 7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona ( <b>6</b> ).....	64
10.3	RMN <sup>1</sup> H de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolina ( <b>8</b> ) .....	65
10.4	RMN <sup>13</sup> C de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolina ( <b>8</b> ) .....	66
10.5	RMN <sup>1</sup> H de carbamato de 4-isopropoxifenil de fenilo ( <b>3a</b> ) .....	67
10.6	RMN <sup>13</sup> C de carbamato de 4-isopropoxifenil de fenilo ( <b>3a</b> ) .....	68
10.7	RMN <sup>1</sup> H de <i>N</i> -(4-isopropoxifenil)-5-(7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4- il)(1S,4S)-2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida ( <b>11</b> ) .....	69
10.8	RMN <sup>13</sup> C de <i>N</i> -(4-isopropoxifenil)-5-(7-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)- (1S,4S)-2,5-diazabíciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida ( <b>11</b> ) .....	70
<b>11.</b>	Referencias .....	71

### Abreviaturas

AcOEt= acetato de etilo

AcOH= ácido acético

Ac<sub>2</sub>O= anhídrido acético

Atm= atmósfera

Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>= bromuro de tetra-n-butilamonio

CCF= cromatografía de capa fina

DCM= diclorometano

Desc= descompone

DMA= *N,N*-dimetilanilina

DMF= dimetilformamida

EtOH= etanol

Et<sub>3</sub>N= trietilamina

*J*= constante de acoplamiento en resonancia magnética nuclear

*i*-PrOH= isopropanol

MeOH= metanol

MTBE= metil *tert*-butil éter

Pf= punto de fusión

THF= tetrahidrofurano

## 1. INTRODUCCIÓN

Se calcula que el cuerpo humano está formado por un poco más de 300 tipos diferentes de células, las cuales organizadas adecuadamente, forman los distintos tejidos y a su vez los órganos del cuerpo. Cada célula mantiene estables sus características morfológicas y fisiológicas gracias a la operación de diversos mecanismos de control o regulación que son, al mismo tiempo, muy sutiles y muy estrictos. La mayoría de los mecanismos de control (si no es que todos) se originan y operan en el núcleo celular y son finalmente el resultado de la actividad de los genes. Cuando alguno de estos mecanismos de control falla, se altera la actividad genómica y, consecuentemente, la homeostasis celular produciendo el cáncer.<sup>1</sup>

El cáncer no es una enfermedad única; más bien, es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la presencia de células que no responden a los controles normales de la división. Las células cancerosas se dividen rápida y continuamente, por lo que crean masas anormales de tejido denominadas tumores que desplazan a las células normales y finalmente privan a los tejidos sanos de sus nutrientes.<sup>2</sup>

La leucemia es un cáncer del sistema hematopoyético caracterizado por la proliferación no regulada de las células progenitoras no asignadas o parcialmente asignadas. Incluye a un gran grupo heterogéneo de neoplasias que difieren respecto a su agresividad, célula de origen, características clínicas y respuestas al tratamiento.<sup>3</sup> Representa el 2.7% de todos los tipos de cáncer que existen, ocupando el lugar número 11 de entre ellos.<sup>4</sup>

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa aproximadamente el 25% de todas las leucemias en adultos en el mundo occidental, y por lo tanto es la forma más frecuente de leucemia, la cual cuenta con un mal pronóstico de supervivencia.<sup>5</sup> En 2017 en Estados Unidos se diagnosticaron 21, 380 casos (hombres 11, 960 y mujeres 9, 420) de los cuales se reportan 10 590 muertes, lo que quiere decir que solo el 51% de las personas diagnosticadas con LMA sobreviven el primer año.<sup>6</sup>

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el 3 de agosto de 2017 el medicamento Vyxeos, el cual es una combinación fija de los fármacos para quimioterapia daunorrubicina y citarabina

(citostáticos). Sin embargo, la tasa de supervivencia de los pacientes con LMA bajo este tratamiento es sólo del 27% a 5 años.<sup>7</sup>

Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) comprenden un amplio grupo de fármacos que han surgido gracias al estudio de los receptores transmembrana y de las enzimas necesarias para los procesos de proliferación y angiogénesis, por lo que muchos de éstos en la actualidad son usados solos o en conjunto con la quimioterapia convencional para el tratamiento del cáncer. Dicho lo anterior, los ITC son la evolución de los agentes citostáticos, los cuales son completamente inespecíficos y atacan a cualquier tipo de célula con la que tuvieran contacto tras su administración, si bien esto no quiere decir que los ITC sean completamente específicos para atacar las células cancerígenas, pero debido a su mecanismo de acción, presentan un número menor de efectos adversos y la mayoría son mejor tolerados que los citostáticos.<sup>8</sup>

En la búsqueda de mejorar la esperanza de vida para los pacientes con LMA, el desarrollo de tratamientos farmacológicos más eficaces adquiere un rol de gran importancia, debido a la necesidad de nuevos y más selectivos medicamentos inhibidores de tirosina cinasa con efectos secundarios mínimos.

El diseño de compuestos con actividad biológica puede realizarse empleando diversas estrategias, entre las cuales se encuentra la modificación estructural de fármacos y el análisis molecular de receptores. En la modificación estructural se encuentra la creación de análogos; un análogo es un compuesto que tiene una estructura similar a la de otro compuesto, pero que difiere de él con respecto a un determinado componente, ya sea uno o varios átomos o determinados grupos funcionales. Un ejemplo de esto es la síntesis de algunas de las benzodiazepinas más conocidas a partir de la modificación estructural del anillo 1,4-diazepínico y de otros átomos en el clordiazepóxido (Librium ®) (figura 1).

## SÍNTESIS DE UN ANÁLOGO DIZABICÍCLICO DEL TANDUTINIB

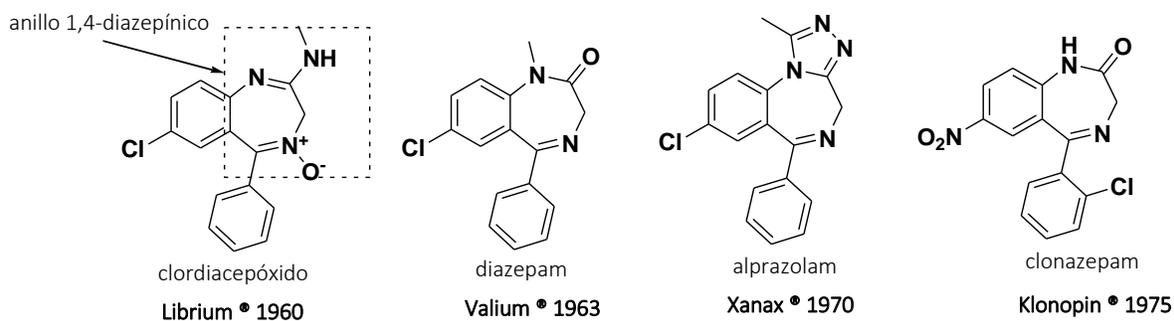


Figura 1. Estructura de clordiazepóxido y benzodiazepinas análogas.

El presente trabajo describe la síntesis de un nuevo análogo diazabíclico de Tandutinib, que sustituye el fragmento de piperazina por el sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, con posible actividad inhibitoria sobre la tirosina cinasa FLT3 (figura 2).

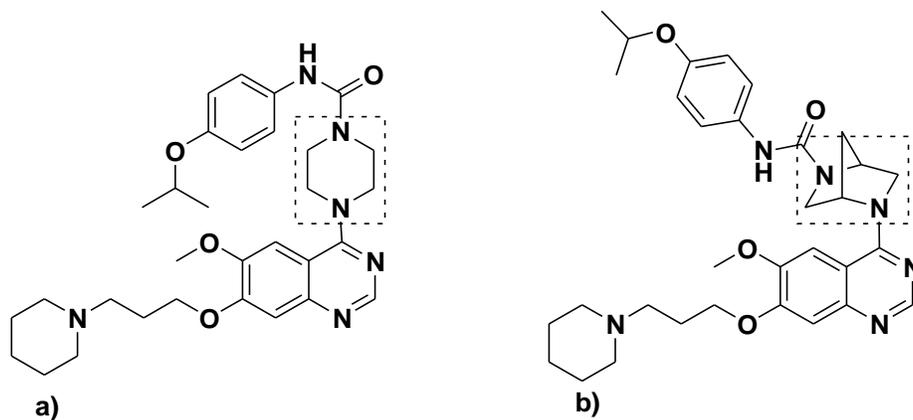


Figura 2. a) Estructura de Tandutinib b) Análogo diazabíclico de Tandutinib.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Tirosina cinasas e inhibidores de tirosina cinasa

Las cinasas son una serie de enzimas clave en los procesos de regulación de varios procesos celulares que catalizan la transferencia de un grupo fosfato de una molécula de ATP a un sustrato específico.<sup>9</sup>

En particular las, tirosina cinasas son proteínas responsables de la señalización celular que tienen una gran variedad de actividades biológicas que incluyen la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia celular. De las 518 proteína cinasa codificadas en el genoma humano, 90 de ellas pertenecen al grupo de las tirosina cinasa, que se agrupan en 30 familias, como por ejemplo la familia VEGFR (factor de crecimiento vascular endotelial) y las de la familia FGFR (receptor del factor de crecimiento fibroblástico).<sup>9, 10</sup>

Los receptores de tirosina cinasa (RTC) son esenciales para la transducción de señales extra-celulares y estructuralmente están caracterizados por una sola cadena polipeptídica con un dominio extracelular de unión al ligando y un dominio intracelular con actividad catalítica tirosina cinasa, enlazados mediante un dominio transmembranal.<sup>11</sup>

Los RTC están insertados en la membrana celular gracias al dominio transmembranal de hélice alfa compuesto de 20 aminoácidos. Éste a su vez juega un rol clave en la formación y estabilización del dímero de las cadenas del receptor. En el medio ambiente lipídico de la membrana celular las hélices alfa son oligomerizadas de manera no covalente. Este tipo de proceso hace posible que los RTC se pre-dimericen en la membrana celular y así que sean capaces de interactuar con su correspondiente ligando.<sup>11</sup>

Un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) es una molécula que bloquea la acción enzimática de una o más de estas proteínas y que tiene como función principal interferir en múltiples vías de proliferación celular y angiogénesis tumoral.<sup>11</sup>

Al conjunto de tratamientos que se emplean contra el cáncer se denomina tratamiento antineoplásico. Este tipo de tratamiento requiere usualmente la intervención de fármacos experimentados para la dilución y acondicionamiento de una gran diversidad de citostáticos e inmunomoduladores (mezclas oncológicas), la participación de

personal médico calificado para la aplicación de los mismos, la calendarización de los pacientes a ser tratados, la permanencia hospitalaria con vigilancia y el control de caducidad de las mezclas oncológicas.<sup>12</sup>

A diferencia de que la gran mayoría de los fármacos citostáticos e inmunomoduladores son administrados de manera parenteral y que conllevan un riesgo (por su citotoxicidad) para todo el personal involucrado en su manejo y transporte, los ITC son casi en su totalidad de uso por vía oral. La mayoría de estos fármacos (ITC) aprobados por la FDA se encuentran de manera comercial en forma de comprimidos y tienen una caducidad bastante amplia comparado con la que pueden ofrecer las mezclas oncológicas. En cuanto a los efectos adversos que pueden presentar los ITC, éstos son mejor tolerados que la mayor parte de los citostáticos e inmunomoduladores.<sup>12, 13</sup>

La FDA está aprobando nuevos inhibidores de proteína cinasas a un rango de 2 a 4 por año y no parece haber señal de que esto disminuya. Casi todas las indicaciones actuales son dirigidas para neoplasias tales como las leucemias, linfomas, mielofibrosis y varios carcinomas. La aprobación del tofacitinib para el tratamiento de la artritis reumatoide en 2012 y del nintedanib para el tratamiento de la fibrosis pulmonaria idiopática en 2014 representa un repertorio terapéutico más amplio que se espera que en un futuro se multiplique. El estudio continuo de las estructuras de las proteína cinasas y de los varios caminos de señalización prometen obtener información que pueda servir como base para la optimización de moléculas que sirvan no solo para la aplicación en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer sino que también en otro tipo de enfermedades.<sup>14</sup>

### 2.1.1 Clasificación de los inhibidores de proteína cinasa

Se conocen 3 clases principales de inhibidores, los de tipo 1, 2 y 3. Se define al inhibidor de tipo 1 como una molécula pequeña que reconoce la conformación activa de una cinasa. Este inhibidor se une al sitio de anclaje del ATP (conformación activa de la cinasa) presentando de uno a tres puentes de hidrógeno que imitan aquellos formados normalmente por el ATP. En contraste, los inhibidores de tipo 2 reconocen la conformación inactiva de la cinasa y compiten indirectamente con el ATP, ocupando el bolsillo hidrofóbico de este último, el cual está directamente adyacente al sitio de unión.<sup>15</sup>

Se conoce como inhibidores de tipo 3 aquellos que no compiten con el ATP. Se les conoce también como inhibidores de tipo alostérico. Éstos se unen a sitios que son diferentes del activo, y en el caso de las proteínas cinasa esto se refiere a compuestos que se unen covalentemente con residuos de cisteínas de la tirosina cinasa. El azufre presente en los residuos de cisteína es un átomo rico en electrones, el cual reacciona con el grupo electrofílico del inhibidor. Como resultado, el inhibidor y el residuo de cisteína se unen irreversiblemente compartiendo sus electrones y esto permite que se pueda bloquear la unión del ATP con la cinasa previniendo su activación. Por lo anterior, a estos inhibidores también se les conoce como de tipo covalente y como ejemplos de ellos existen los que están basados en una estructura química de quinazolina tal como el Vandetanib, el TAK-733-MEK1 y el Tandutinib y otros como el Trametinib (figura 3) con una estructura diferente.<sup>15</sup>

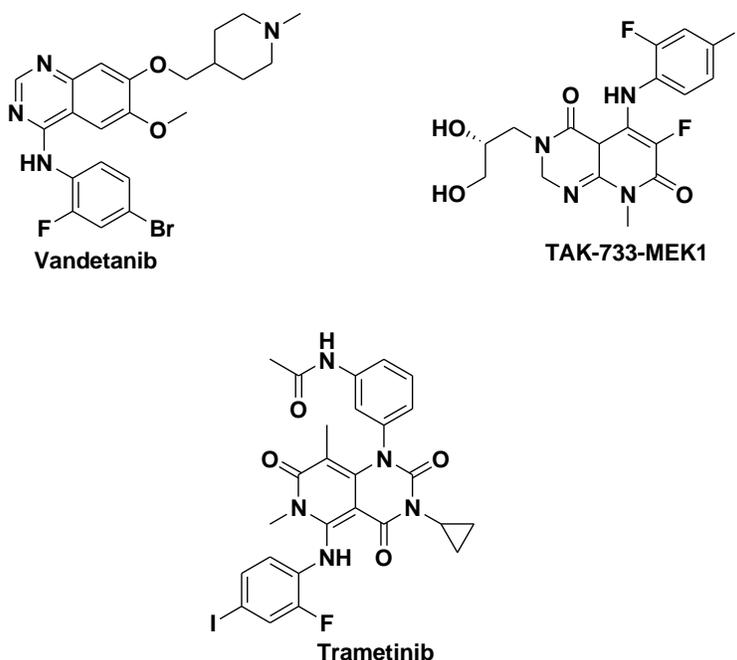


Figura 3. Inhibidores de la tirosina cinasa de tipo 3.

## 2.2 Leucemia mieloide aguda (LMA)

La LMA tiene una incidencia de 3.7 por cada 100 000 habitantes con aproximadamente 12 000 casos nuevos diagnosticados cada año en Estados Unidos con más del 90% de éstos en personas adultas. La LMA es una de las primeras 10 causas de mortalidad por cáncer en adultos en ambos sexos, y es la segunda causa más frecuente de leucemias después de la leucemia linfocítica crónica, pero ocupa el primer número en muerte con 8 950 decesos por año.<sup>16</sup> En México son pocos los estudios de epidemiología, sin embargo uno realizado por Mejía-Aranguré y col.<sup>17</sup> revela que en la Ciudad de México se dan aproximadamente 8 casos de LMA cada año por millón de niños menores de 15 años de edad.

El pronóstico de la enfermedad está directamente relacionado con la edad; la supervivencia a 5 años para menores de 65 años es de 37.9% y para mayores de 65 es de 5.1%.<sup>16</sup>

El esquema de quimioterapia aceptado para su tratamiento consta de una antraciclina (por ejemplo daunorrubicina) y arabinósido de citosina (Citarabina). Con este esquema se

alcanzan remisiones completas en 60 a 80% de los casos de adultos jóvenes y en 40 a 60% de los casos de adultos mayores.<sup>18</sup>

El FLT3 (tirosina cinasa 3 tipo FMS) se encuentra mutado hasta en un tercio de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda , ya sea por duplicaciones en tándem internas (ITD) del módulo yuxtamembrana o por mutaciones puntuales que casi siempre afectan el módulo cinasa (KD). Ambos tipos de mutación activan, constitutivamente, al FLT3 con la consecuente inducción del crecimiento celular e inhibición de la apoptosis a través de la activación de una cascada de señalización de diversas proteínas. Diversos estudios sugieren que las mutaciones FLT3/ITD se asocian con peor pronóstico debido a mayor tasa de recaídas y a supervivencia global reducida.<sup>19</sup>

La respuesta en los pacientes que reciben inhibidores de FLT3 generalmente se limita a la desaparición de las células leucémicas sólo en la sangre periférica, mientras que las respuestas mayores en la médula ósea son infrecuentes. En la mayoría de los pacientes la respuesta es de corta duración, con reaparición de blastos en la sangre periférica en semanas a meses.<sup>19</sup>

Las mutaciones del FLT3 por duplicación interna en tándem en la LMA tienen implicaciones pronósticas importantes porque se asocian con mayor tasa de recaída y, por ende, a menor supervivencia global. A pesar del desarrollo de fármacos dirigidos contra este receptor y del trasplante de progenitores hematopoyéticos de forma temprana, la morbimortalidad de la LMA sigue siendo muy elevada. Se ha observado que el Midostaurin y el Sorafenib combinados con la quimioterapia convencional (Idarrubicina más Citarabina) han demostrado obtener tasas de remisión de entre un 90 y un 93% en adultos jóvenes, sin embargo el costo de este tipo de tratamientos es bastante elevado debido a que una caja de cápsulas y comprimidos de Midostaurin y Sorafenib respectivamente cuesta alrededor de 80,000 a 70,000 pesos mexicanos. Por lo tanto, un modelo económico que incluya la terapia convencional con citostáticos y la adición de alguno de los inhibidores de FLT3 mencionados resulta difícil de financiar por parte de las entidades de gobierno y prácticamente inalcanzable para la población en general.<sup>20,21,22,23</sup>

### 2.3 Tandutinib

El Tandutinib (MLN518) es un inhibidor de la tirosina cinasa de tipo 3, que estructuralmente se caracteriza por ser una urea asimétrica; en un extremo contiene un fragmento de piperazina unido a una quinazolina y en el otro contiene a una anilina (figura 2a). Biológicamente, el Tandutinib ha demostrado inhibir la autofosforilación de las tirosina cinasas FLT3 (tirosina cinasa tipo FMS 3), PDGFR (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y de c-Kit con una  $CI_{50}$  (concentración que inhibe el 50% de la población celular) con valores aproximados de entre 100 nM y 200 nM en células normales. También ha demostrado tener una buena afinidad por receptores muscarínicos y nicotínicos.<sup>16</sup>

La utilidad de este fármaco se observó por primera vez en ensayos con células que tenían unas mutaciones denominadas duplicaciones internas en tándem (DIT) en el gen que codifica para la tirosina cinasa FLT3 (FLT3-DIT). El Tandutinib demostró tener una  $CI_{50}$  de 30 nM en estos casos y una apoptosis significativa fue inducida a una concentración de 1 nM, donde las células normales (negativas a la mutación FLT3) no mostraron ser afectadas de alguna forma.<sup>16</sup>

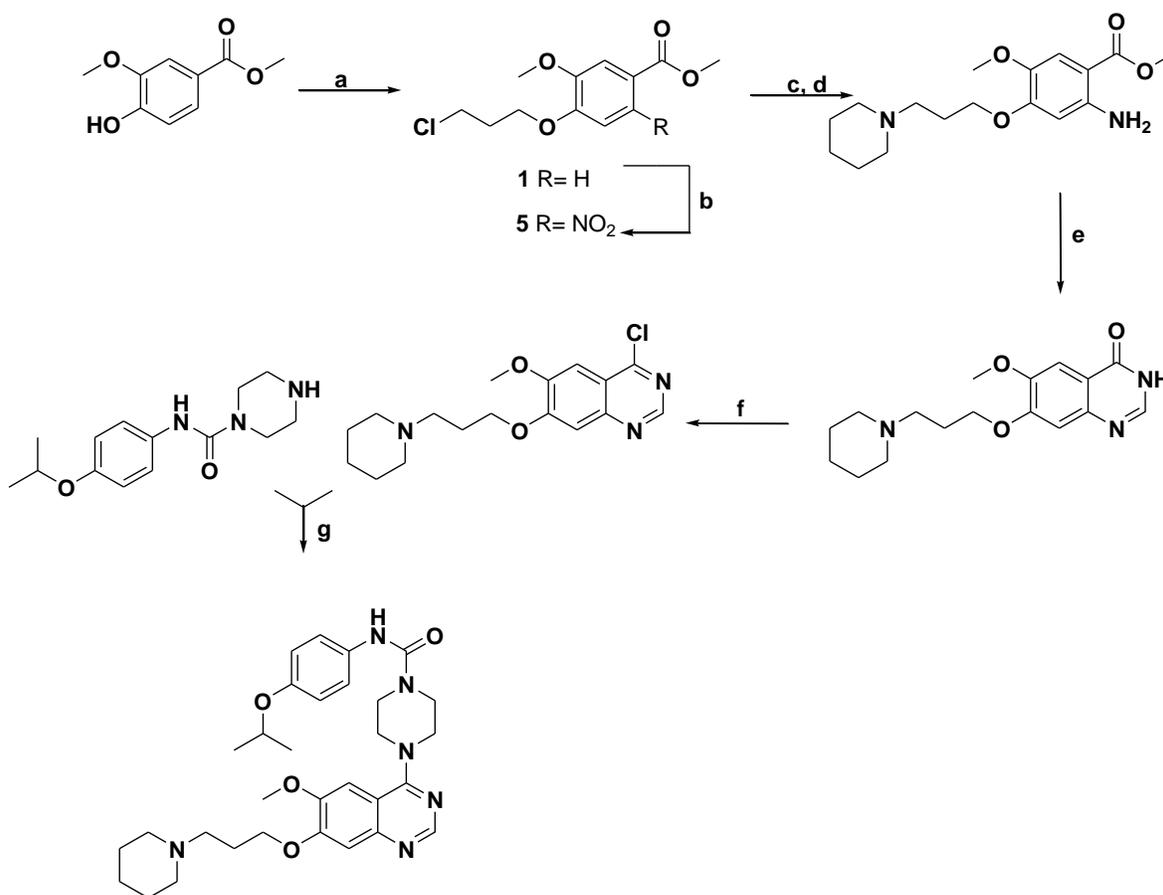
Las mutaciones en FLT3 son encontradas en alrededor del 25 al 30% de los pacientes recién diagnosticados con LMA, y están asociadas con un mal pronóstico para la supervivencia libre de progresión, la supervivencia promedio o ambas. Por esta razón el Tandutinib se ha probado como monoterapia en pacientes que padecen LMA o que conllevan un gran riesgo de padecer algún síndrome mielodisplásico. Sin embargo, su utilidad ha sido reducida llevando a la mayor parte de los pacientes tratados a una remisión parcial y con una serie de efectos adversos que varían desde náuseas y vómitos hasta debilidad muscular excesiva.<sup>16,18</sup>

Se han realizado otros estudios en los que se ha utilizado el Tandutinib y no ha mostrado ninguna actividad clínica como es en el caso del tratamiento del carcinoma de células renales con metástasis y en pacientes con glioblastoma recurrente.<sup>21,24</sup>

Por lo anterior, el espectro de actividad del Tandutinib se puede reducir al tratamiento de la LMA, ya que sólo en este tipo de cáncer mostró tener actividad anti leucémica. La modificación de esta molécula podría tener beneficios para aumentar su actividad biológica para inhibir al FLT3 y disminuir los efectos adversos producidos por su afinidad por los receptores nicotínicos y muscarínicos.

## 2.3.1 Métodos de síntesis

La revisión de rutas sintéticas de Tandutinib, realizada mediante SciFinder, dio como resultado tres fuentes principales, dos de ellas provenientes de revistas indexadas y una de patente estadounidense. **En los artículos de las revistas indexadas** parten de vainillato de metilo y en la patente del benzoato de 2-amino-5-metoxi-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi) de metilo, el cual es un intermediario de síntesis descrito en los artículos de revistas indexadas. De las tres rutas publicadas, la de Knesl y col.<sup>25</sup> reporta un rendimiento global del 26.4 % a partir del vainillato de metilo, siendo aparentemente la mejor opción para la obtención del Tandutinib (esquema 1).<sup>25,26,27</sup>

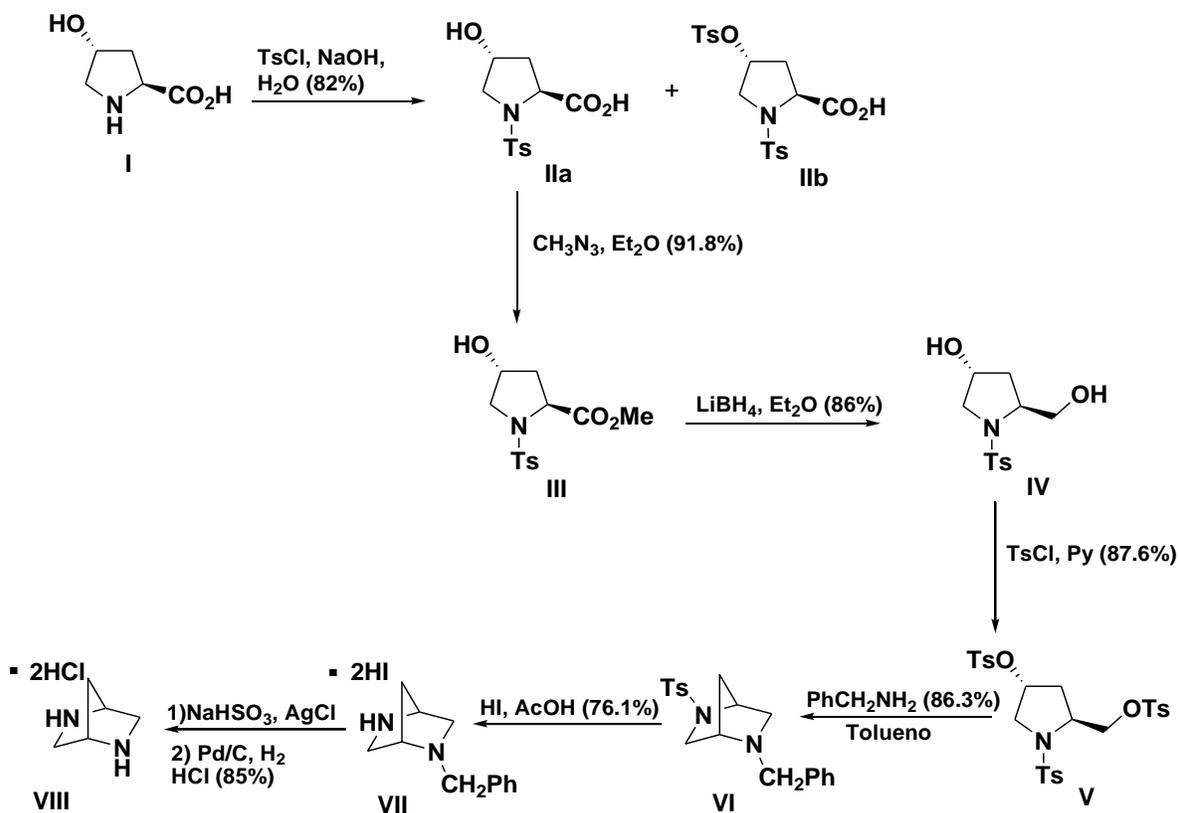


**Esquema 1.** Ruta de síntesis de de Tandutinib reportada por Knesl y col.<sup>25</sup> a) 1-bromo-3-cloropropano,  $K_2CO_3$ ,  $Bu_4N^+Br^-$  b)  $AcOH$ ,  $HNO_3$  c) piperidina,  $K_2CO_3$ ,  $NaI$ ,  $Bu_4N^+Br^-$  d)  $PtO_2 \cdot H_2O$ ,  $H_2$ ,  $MeOH$ , 40 p.s.i e) acetato de formamidina, 2-metoxietanol, reflujo f)  $POCl_3$ ,  $N,N$ -dietilanilina g)  $K_2CO_3$ ,  $DMF$ ,  $50^\circ C$ .

#### 2.4 Sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

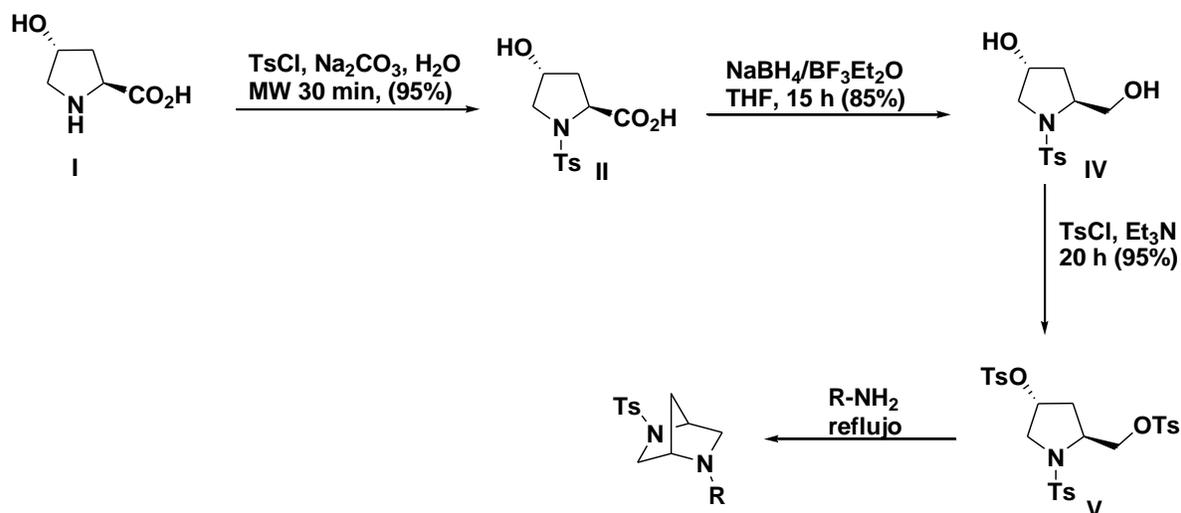
La química orgánica tiene múltiples áreas de investigación, todas ellas con un gran potencial de desarrollo, sin embargo una de las más estudiadas es la heterocíclica. De hecho, las estructuras de cerca de la mitad de los compuestos orgánicos conocidos incluyen por lo menos un componente heterocíclico, y más de la cuarta parte de los trabajos de investigación que se publican están relacionados a este campo.<sup>28</sup>

El sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano fue descrito por primera vez en 1966 por Mikhail y Portoghese<sup>29</sup> con una ruta de síntesis orientada a la obtención del diclorhidrato del mismo con el fin de determinar sus características espectroscópicas. Se usó como materia prima para la síntesis la *trans*-4-hidroxi-L-prolina (**I**), la cual fue tosilada en una disolución acuosa de hidróxido de sodio, para obtener en buen rendimiento una mezcla del derivado *N*-tosil (**IIa**) y de *N,O*-ditosilhidroxiprolina (**IIb**). El tratamiento de **II** con diazometano dió como producto el metil éster (**III**), el cual fue reducido al *N*-tosilhidroxiprolinol (**IV**) usando borohidruro de litio. Intentos por reducir **IIa** ó **III** con hidruro de litio y aluminio dieron rendimientos muy pobres de **IV**. La tosilación de **IV** en piridina dió como producto el derivado tritosilado **V**. El derivado 2,5-diazanorbornano (**VI**) se obtuvo refluendo una disolución de tolueno con 3 equivalentes de bencilamina y 1 equivalente de **V**, dos equivalentes de bencilamina actúan como aceptores del ácido *p*-toluensulfónico formado en la reacción. Para la remoción del tosilo se ocupó una mezcla de ácido yorhídrico concentrado, ácido acético y fósforo rojo a reflujo y el producto se aisló como el diyorhidrato (**VII**). Finalmente **VII** se sometió a hidrogenolisis en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N con paladio sobre carbón activado a una presión de 40 psi obteniendo el diclorhidrato del 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**VIII**) en con rendimiento global de 31.6% (esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano descrita por Mikhail y Portoghese<sup>29</sup>.

Posteriormente, la síntesis del sistema diazabicyclo fue optimizada para lograr mejores rendimientos en menor tiempo que la primera ruta descrita. Uno de los logros más notables en este aspecto es el trabajo realizado por Melgar-Fernández y col.<sup>30</sup> (esquema 3). En esta metodología se logró elevar el rendimiento de la *N*-tosilación de la (*S*)-(-)-*trans*-4-hidroxi prolina (**I**) usando calentamiento con microondas y a la vez reduciendo el tiempo de reacción de dos días a 30 minutos, evitando subproductos. Se evitó también la necesidad de formar el éster metílico **III**, reduciendo el ácido carboxílico directamente al alcohol **IV**, y por último se implementaron metodologías para hacer la ciclación con diferentes aminas primarias.



Esquema 3. Síntesis de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano optimizada por Melgar-Fernández y col<sup>30</sup>.

#### 2.4.1 Aplicaciones del sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

En las últimas décadas, el sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (DBH) ha sido incorporado en diversos compuestos con potencial aplicación en química medicinal, y se ha encontrado que poseen una amplia gama de aplicaciones farmacológicas. Este sistema es equivalente estructuralmente a una piperazina pero con equilibrio conformacional restringido (Figura 4).



Figura 4. Estructuras de piperazina (a) y el sistema (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (b)

Ejemplo de las aplicaciones son ciertas quinolonas con actividad antibacteriana, en donde el sistema DBH ha sido integrado en sustitución del fragmento de piperazina; tal es el caso de la danofloxacina, análogo diazabicíclico de ciprofloxacina. La danofloxacina es un fármaco de amplio espectro empleado en el tratamiento de infecciones bacterianas en medicina veterinaria (Figura 5).<sup>31,32</sup>

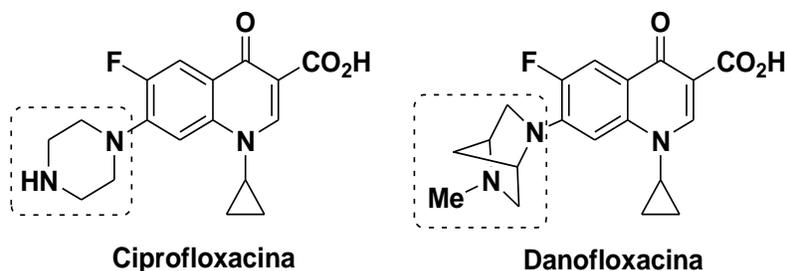


Figura 5. Estructuras de ciprofloxacina y danofloxacina.

Otro compuesto que contiene el sistema DBH en su estructura es **1**, el cual es un análogo de la dietilcarbamazina que presenta actividad antifilárica (Figura 6).<sup>33</sup>

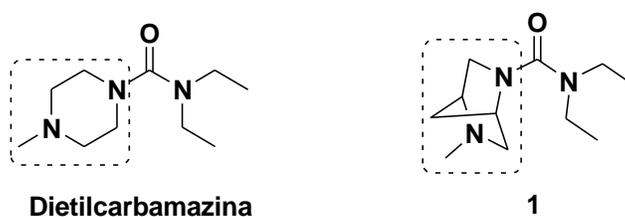


Figura 6. Estructuras de la dietilcarbamazina y **1**.

También han sido reportados compuestos que pertenecen a una nueva clase de anticancerígenos derivados de la nicotinamida, los cuales tienen como mecanismo de acción la inhibición de la enzima histona-desacetilasa, ejemplo de ello es **2** (Figura 7).<sup>34</sup>

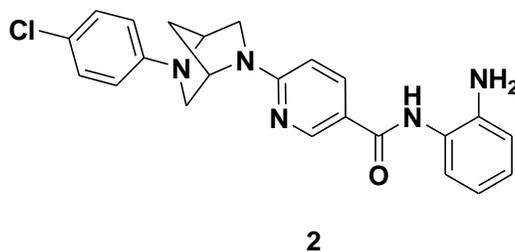


Figura 7. Estructura de **2**.

De la misma manera los compuestos **3** y **4** mostrados en la figura 8, fueron reportados como inhibidores de la Leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) hidrolasa, enzima involucrada en diversos procesos inflamatorios.<sup>35,36</sup>

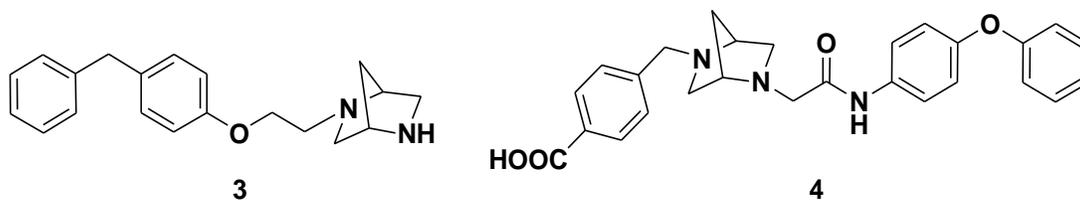


Figura 8. Estructuras de 3 y 4.

Por otro lado, también han sido reportados compuestos que presentan actividad como agonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina ( $HCM_1$ ), que está asociada al control del apetito, por lo que son empleados en el tratamiento de la obesidad. Entre estos compuestos se encuentra el compuesto 5 reportado por Su y col.<sup>37</sup> (Figura 9).

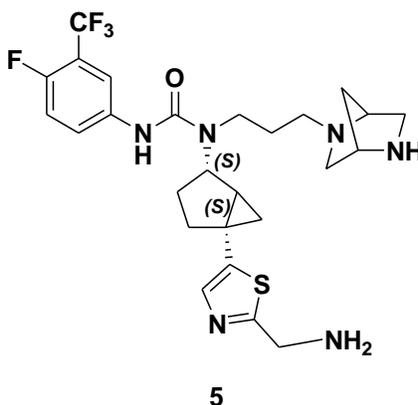


Figura 9. Estructura de 5.

En otras áreas el sistema diazabicyclo también ha sido incorporado en algunas moléculas como el ácido 12-fenilacetilricinoleico (ácido 12-FAR) para dar una amida con actividad canabinoide (Figura 10a y 10b), la cual es en esencia un derivado del fenilacetilrinvanil.<sup>38,39</sup>

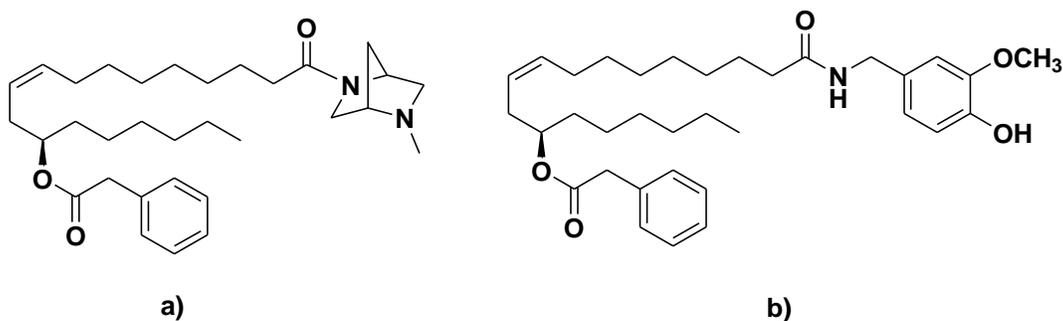
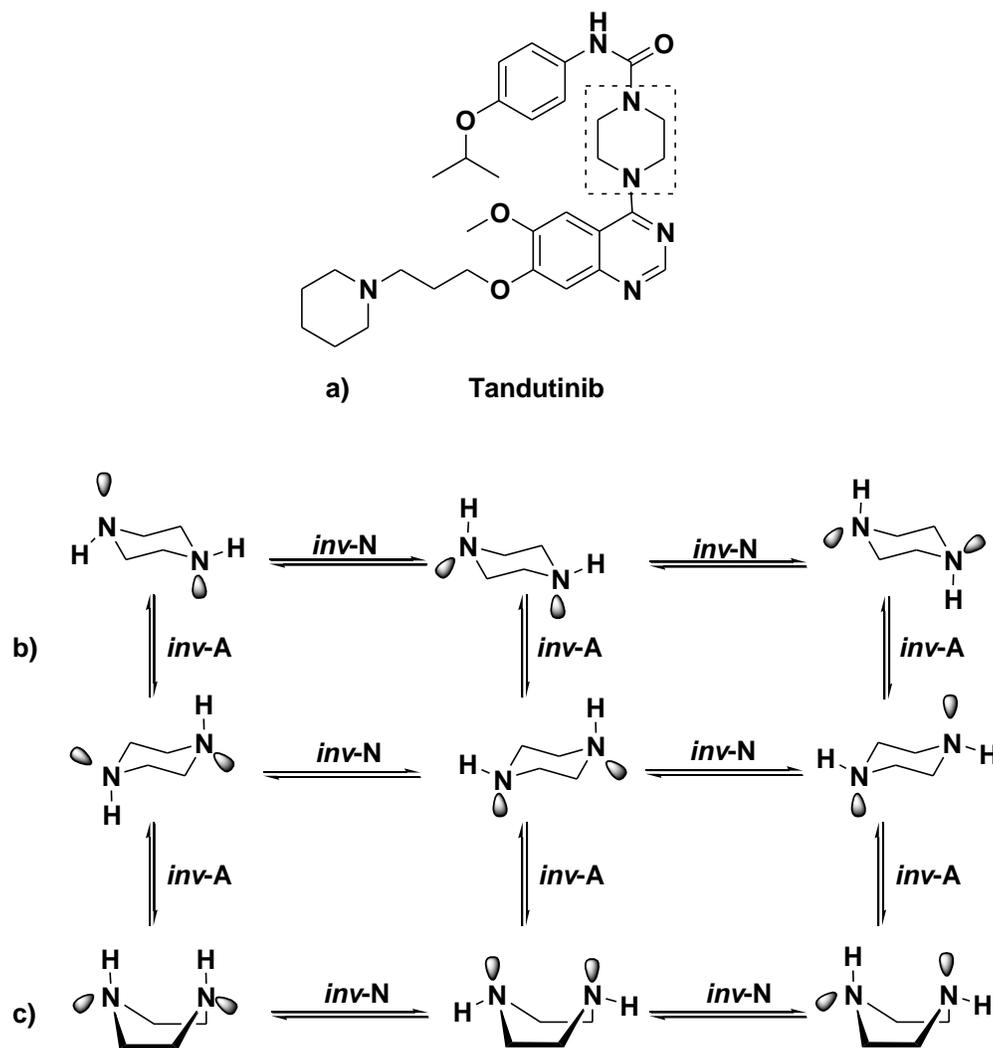


Figura 10. a) Derivado diazabicyclo del ácido 12-FAR b) fenilacetilrinvanil

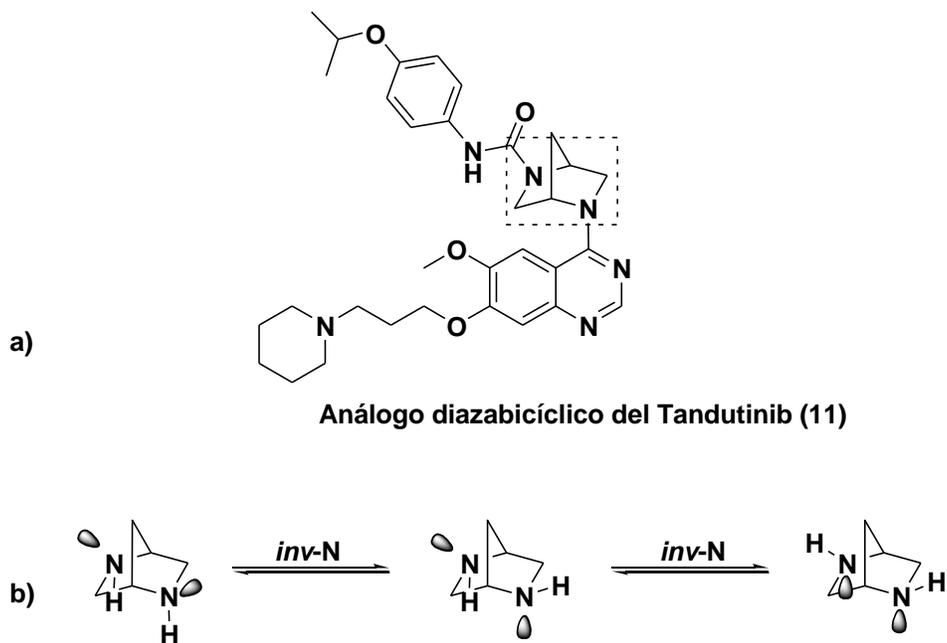
El Tandutinib (figura 11a), cuenta con un anillo de piperazina, el cual presenta nueve conforméromos energéticamente estables provenientes de la conformación de silla (Figura 11b) y de bote (Figura 11c), esto debido a dos tipos de inversiones: la inversión del anillo (*inv-A*) y la inversión piramidal de los sustituyentes del nitrógeno (*inv-N*).



**Figura 11.** a) Estructura química del Tandutinib, inhibidor de tirosina cinasa que incorpora un anillo de piperazina b) isómeros provenientes de la conformación silla c) isómeros provenientes de la conformación bote.

El sistema DBH no sufre la inversión del anillo de seis miembros, ya que el puente de metileno le confiere rigidez, aunque sigue presentando la *inv-N*, por lo que sólo presenta tres isómeros conformacionales, además de integrar dos centros estereogénicos en las posiciones 1 y 4. Esto puede resultar benéfico en términos de actividad biológica si se reemplaza el anillo de piperazina en la molécula de Tandutinib por el sistema de DBH, ya

que como se mencionó antes, el inconveniente del Tandutinib es que presentaba una intolerancia persistente debido a su afinidad por receptores muscarínicos y nicotínicos lo que causa debilidad muscular y una alta tasa de vómitos en los pacientes tratados con dicho fármaco. Por lo tanto, la síntesis de un análogo diazabícliclo (Figura 12) sería una alternativa para explorar si mejora la actividad inhibitoria del FLT3 y en especial si tiene mejor respuesta en la LMA.



**Figura 12.** a) Estructura química del análogo diazabícliclo del Tandutinib (11) b) Equilibrio conformacional del sistema diazabícliclo.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La búsqueda de nuevos compuestos que inhiban el FLT3, es de vital importancia para el tratamiento de la LMA. Por esta razón nuestro grupo de investigación se planteó la posibilidad de sintetizar un análogo diazabicíclico del Tandutinib, con potencial actividad inhibitoria sobre FLT3.

## 4. OBJETIVOS

#### 4.1 Objetivo general

- Sintetizar un análogo diazabicíclico del Tandutinib.

#### 4.2 Objetivos particulares

- Diseñar una estrategia de síntesis empleando compuestos accesibles.
- Estandarizar la metodología de síntesis para la obtención del análogo del Tandutinib.
- Caracterizar por técnicas espectroscópicas los compuestos intermediarios de síntesis, así como el compuesto final.
- Escalar la metodología desarrollada para obtener suficiente cantidad del análogo diazabicíclico para enviar a pruebas biológicas.

## 5. HIPÓTESIS

Es posible sintetizar un nuevo análogo diazabicíclico del Tandutinib con potencial actividad inhibitoria sobre FLT3, empleando materias primas comercialmente disponibles y estrategias convencionales de síntesis.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 Métodos y técnicas generales

Los reactivos y materias primas utilizados en las reacciones químicas fueron adquiridos de Aldrich®.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, usando como fase estacionaria gel de sílice; placas de sílice clásicas de Merk® con F<sub>254</sub> verde fluorescente. Los reveladores que se utilizaron son: radiación ultravioleta 254/366 nm y vapores de yodo. Para las columnas de cromatografía se empleó como fase estacionaria gel de sílice flash (malla 230-400) y florisil (malla 60-100).

Los productos se caracterizaron por resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (<sup>1</sup>H) y carbono (<sup>13</sup>C) realizada en un equipo **Jeol Eclipse** a 300 MHz, empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolventes se emplearon CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD y D<sub>2</sub>O, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) a partir del TMS.

## 6.2 Materiales

### 6.2.1 Reactivos y materias primas

- Ácido bromhídrico (48%)
- Ácido clorhídrico (36%)
- Ácido metansulfónico
- Ácido sulfúrico (98%)
- Acetaminofén (4-hidroxiacetanilida)
- Acetato de formamidina
- Anhídrido acético
- Bicarbonato de sodio
- Carbón activado
- 1-bromo-3-cloropropano
- Bromuro de isopropilo
- Bromuro de tetrabutilamonio
- Carbonato de sodio
- Carbonato de potasio
- Celita
- Cloruro de sodio
- N,N-dimetilanilina
- (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo
- Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado
- 1-fluoro-4-nitrobenceno
- Hidróxido de amonio (28-32%)
- Hidrógeno gas
- Hidróxido de sodio
- Metóxido de sodio 4.2 M
- Paladio al 5% sobre carbón activado (Pd/C 5%)
- Metóxido de sodio
- Nitrato de cobre trihidratado
- Nitrógeno gas
- Oxidocloruro de fósforo
- Permanganato de potasio
- Piperidina
- Sodio metálico
- Trietilamina
- Vainillina
- Yoduro de sodio

### 6.2.2 Disolventes

- Acetato de etilo
- Acetona
- Acetonitrilo
- Agua
- Diclorometano
- Dicloroetano
- Etanol (96%)
- Isopropanol
- Hexano
- Metanol
- Metiliterbutil éter
- Tetrahidrofurano (anhidro)

### 6.2.3 Cristalería

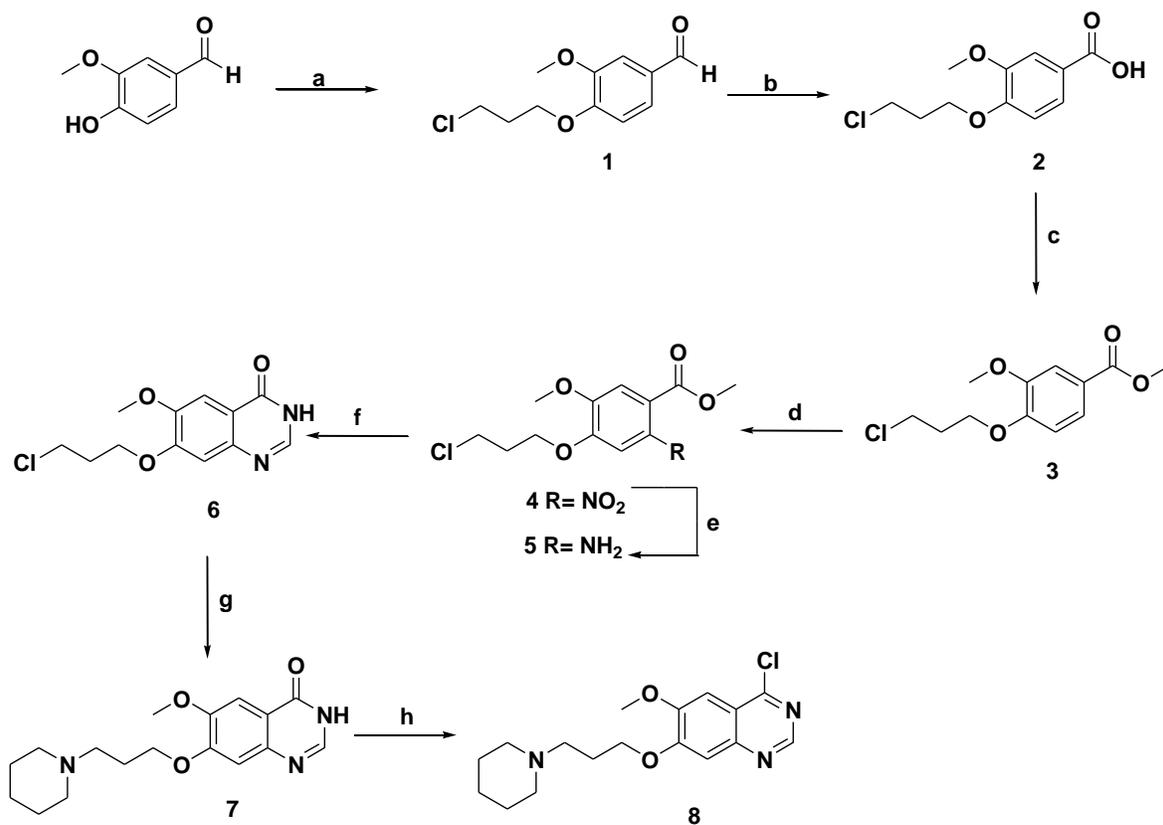
- Adaptador para termómetro
- Cámaras de elución
- Columna de fraccionamiento
- Cubreobjetos para Fisher Jones
- Embudos
- Embudos de separación
- Frascos para hidrogenación
- Matraces bola
- Matraces Erlenmeyer
- Pipetas
- Refrigerantes
- Trampas de humedad
- Viales
- Cabeza de destilación
- Cola de destilación
- Columnas para cromatografía
- Desecador
- Embudos de adición
- Frascos de fermentación
- Llaves de paso
- Matraces bola de tres bocas
- Matraces kitazato
- Reductores
- Tapones
- Vasos de precipitados
- Vidrios de reloj

#### 6.2.4 Equipo

- Balanza analítica; OHAUS mod. EP64C
- Canastillas
- Micro-pipetas; Gilson mod. EK91997
- Agitador Orbital Heidolph mod. Unimax 1010
- Reóstatos; ESTACO-ENERGY mod. 3PN1010B
- Lámpara de UV; UVP mod. UVGL-58
- Sonicador; Aquasonic mod. 150D
- Agitadores magnéticos
- Bomba de vacío; Vacuubrand mod. MZ2CNT
- Aparato de Fischer-Jones
- Hidrogenador Parr
- Parrilla de agitación; IKA mod. RET-CV-S1
- Rotavapor; Büchi mod. R-205
- Termómetro de alcohol

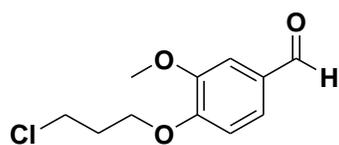
## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 Síntesis de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolina

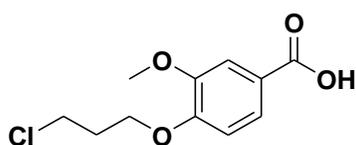


**Esquema 4. Síntesis del intermediario clave del Tandutinib** a) 1-bromo-3-cloropropano,  $K_2CO_3$ ,  $(CH_3)_2CO$  b)  $KMnO_4$ ,  $K_2HPO_4$  c)  $MeOH$ ,  $H_2SO_4$  d)  $Cu(NO_3)_2$ ,  $Ac_2O$  e)  $Pd/C$ ,  $H_2$ ,  $AcOEt$ , 60 p.s.i f) acetato de formamidina,  $EtOH$ , reflujo g) piperidina,  $K_2CO_3$ ,  $NaI$ ,  $Bu_4N^+Br^-$ ,  $CH_3CN$  h)  $POCl_3$ ,  $N,N$ -dimetilnilina.

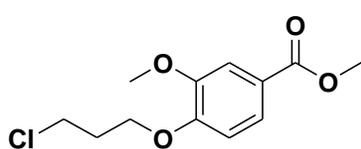
#### 7.1.1 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzaldehído (1)



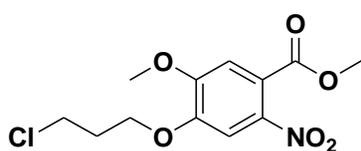
En un matraz esférico de 500 mL provisto de agitación magnética se colocaron 20 g (131.4 mmol) de vainillina, 18.1 g de carbonato de potasio (131.4 mmol), 1 g (6.6 mmol) de yoduro de sodio y 200 mL de acetona. A la mezcla de reacción se le agregaron gota a gota 14.5 mL (23 g, 146.6 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano durante 10 minutos con agitación constante y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se verificó el término de reacción por cromatografía de capa fina (CCF), usando Heptano-Metil terbutileter 1:1 (Hep:MTBE 1:1); la mezcla de reacción se filtró a vacío sobre papel filtro, lavando con 30 mL de acetona caliente, y después sobre celita. El filtrado se evaporó en el rotavapor y al líquido viscoso resultante se le agregaron 100 mL de heptano y se dejó con agitación vigorosa durante 12 horas. El sólido blanco resultante se filtró y se secó a 50 °C obteniendo 26 g (86.5%) del compuesto **1**,  $Pf = 127^\circ C$ .

**7.1.2 Ácido 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxibenzoico (2)**

En un matraz esférico de 1000 mL provisto de agitación magnética se disolvieron 13 g (56.8 mmol) de **1** en 250 mL de metanol. A ésta se le agregó una disolución acuosa de fosfato de sodio dibásico dodecahidratado (40.1 g en 250 mL de agua) y dejó con agitación vigorosa durante 5 minutos. Posteriormente se adicionaron 11.3 g (72.1 mmol) de permanganato de potasio durante 30 minutos de adición), y se calentó durante 24 horas a 60°C. Se verificó el termino de reacción por CCF en Hep:AcOEt 7:3 determinando reacción completa. Se filtró sobre celita y el filtrado se acidificó a pH 0 con 30 mL de ácido clorhídrico concentrado y se enfrió durante 12 horas a 2°C. El sólido precipitado se filtró y se secó hasta peso constante a 50°C obteniendo 13.8 g (99 %) del compuesto **2**, Pf= 159°C.

**7.1.3 4-(3-cloropropoxi)-3-metoxi benzoato de metilo (3)**

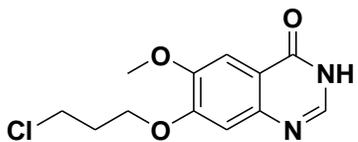
En un matraz esférico de 1000 mL provisto de agitación magnética se disolvieron 13.3 g (54.3 mmol) de **2** en 260 mL de metanol, se adicionaron 0.4 mL ácido sulfúrico, se calentó a reflujo durante 4 días, determinando el fin de la reacción en CCF Hep:AcOEt 6:4. Se ajustó el pH a 8.0 con bicarbonato de sodio. Se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió con diclorometano (120 mL) y se lavó con 50 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El sólido resultante se recristalizó de metanol obteniendo 9.8 g (69.7%) del compuesto **3**, Pf= 98°C.

**7.1.4 2-nitro-4-(3-cloropropoxi)-5-metoxi benzoato de metilo (4)**

En un frasco de fermentación de 100 mL se colocaron 7.0 g (27.1 mmol) de **3** y se suspendieron en 40 mL anhídrido acético. El frasco se cerró y se enfrió en un baño de hielo durante 5 minutos, se agregaron 4.9 g (20.3 mmol) de nitrato de cobre trihidratado durante 10 minutos. El frasco se cerró y se colocó en un agitador orbital a 130 r.p.m a 37°C durante 2 horas. Se determinó el fin de la reacción en CCF Hep:MTBE 7:3. Se transfirió el contenido del frasco a un matraz esférico de 250 mL y se concentró a sequedad, al residuo se le agregó hielo y se llevó a pH 8 con bicarbonato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad obteniendo un líquido amarillo, el cual se cristalizó de acetato de etilo heptano. Se obtuvieron 7.6 g (92%) del compuesto **4**, Pf= 54°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz)  $\delta$  (ppm): 2.32 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J= 6 Hz), 3.77 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>Cl, J= 6.1 Hz), 3.9 (s,

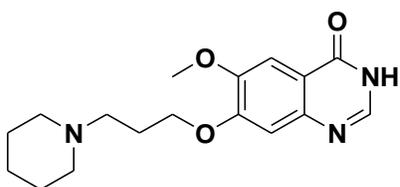
1H, -OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 1H, -COCH<sub>3</sub>), 4.25 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>O, *J*= 5.8 Hz), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH).

#### 7.1.5 7-(3-cloropropoxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (6)



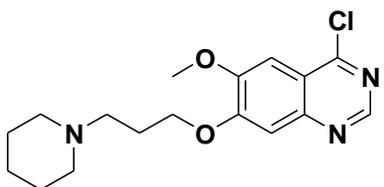
En un frasco de hidrogenador de 100 mL se disolvieron 4.3 g (14.1 mmol) de **4** en 50 mL de acetato de etilo y se adicionaron 344 mg de paladio sobre carbón al 5%. Se hidrogenó a 60 psi durante 16 horas verificando el fin de la reacción por CCF usando Hep:MTBE 1:1. Se filtró el catalizador y la mezcla de reacción se transfirió a un matraz esférico de 100 mL y se evaporó hasta sequedad. El residuo (amina (**5**)) se disolvió con 35 mL de etanol, seguidos de la adición de 2.9 g (28.1 mmol) de acetato de formamidina y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Se determinó el fin de la reacción por CCF Hep:AcOEt 6:4. Se enfrió y se filtró lavando con 20 mL de etanol frío se secó a 50°C obteniendo 3.0 g (79%) del compuesto **6**, *Pf*= 204°C. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm): 2.3 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J*= 6.1 Hz), 3.3 (s, 1H, -OCH<sub>3</sub>), 3.79 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>Cl, *J*= 6.4 Hz), 4.27 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>O, *J*= 5.7 Hz), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.57, (s, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH).

#### 7.1.6 6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolin-4(3H)-ona (7)



En un matraz esférico de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 3.0 g (11.1 mmol) de **6**, 3.0 g (22.2 mmol) de carbonato de potasio, 357 mg (1.1 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio, 82 mg (0.55 mmol) de yoduro de sodio y 60 mL de acetonitrilo. A la mezcla de reacción se adicionaron 3.0 g (3.5 mL, 35.5 mmol) de piperidina y se calentó a reflujo durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Se determinó el fin de la reacción por CCF DCM:MeOH 9:1. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se suspendió en 50 mL de agua y se filtró lavando con 40 mL de agua helada. Se secó durante 2 días a 60°C y se purificó por cromatografía en columna usando DCM:MeOH 9:1 obteniendo 3.1 g (88%) del compuesto **7**, *Pf*= 207°C.

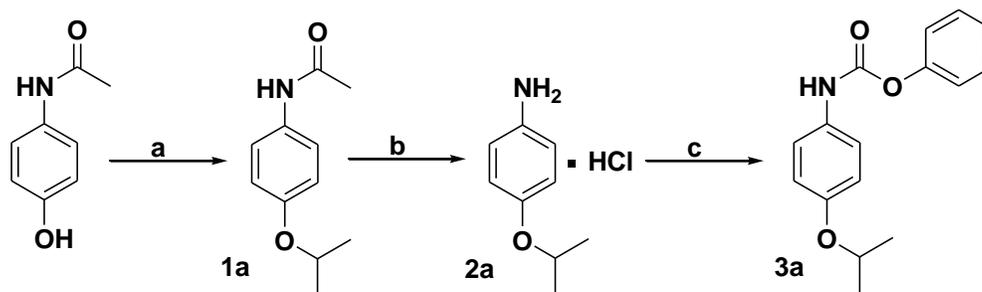
#### 7.1.7 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolina (8)



En un matraz esférico de 25 mL provisto de agitación magnética se calentó una mezcla de 8.5 mL de oxidocloruro de fósforo y 0.73 mL (5.8 mmol) de *N,N*-dimetilaniлина a 70°C durante 5 minutos. A esta mezcla caliente se agregaron 920 mg (2.9 mmol) de **7** y se mantuvo durante

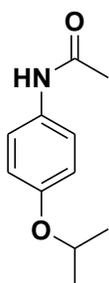
12 horas a 88°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se determinó el fin de la reacción por CCF MTBE:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 85:14:1. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se ajustó el pH a 9 con carbonato de sodio; la mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad en el rotavapor, el residuo se purificó por cromatografía en columna usando DCM:MeOH 95:5 obteniendo 620 mg (63%) del compuesto **8**, Pf= 131°C. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm): 1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-pip), 1.58 (q, 4H, 2XCH<sub>2</sub>-pip, J= 5.4 Hz), 2.11 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J= 6.8 Hz), 2.51 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>N, J= 7.4 Hz), 4.03 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.25 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>O J=6.8 Hz), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 8.84 (s, 1H, ArH). **RMN** <sup>13</sup>C (400 MHz) δ (ppm): 24.37, 25.92, 26.19, 54.59, 55.53, 56.35, 68.14, 102.56, 107.51, 119.32, 149.04, 151.64, 152.38, 156.25, 158.87.

## 7.2 Síntesis de carbamato de 4-isopropoxifenil de fenilo



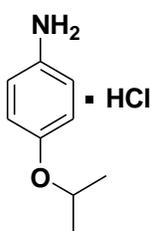
Esquema 5. Ruta de síntesis del carbamato de 4-isopropoxifenil de fenilo. a) bromuro de isopropilo,  $K_2CO_3$ ,  $(CH_3)_2CO$  b)  $NaOH$ ,  $H_2O$ ;  $AcOEt/HCl$  c) cloroformiato de fenilo,  $Na_2CO_3$ ,  $DCE/H_2O$ .

## 7.2.1 4-isopropoxiacetanilida (1a)

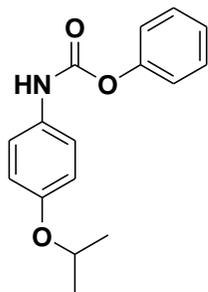


En un reactor de 70 mL de acero inoxidable provisto con agitación magnética se colocaron 5 g (33 mmol) de 4-hidroxiacetanilida, 18.2 g (133.28 mmol) de carbonato de potasio, 12.4 mL (132.2 mmol) de bromuro de isopropilo<sup>40</sup> y 55 mL de acetona. La mezcla se calentó a 95°C durante 22 horas. Se verificó el término de reacción por CCF Hep:AcOEt 8:2. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y el reactor se lavó con 50 mL de acetona. Se concentró el disolvente hasta sequedad y se secó el sólido resultante a 50°C hasta peso constante obteniendo 6.1 g (95%) del compuesto **1a**, Pf= 129°C.

## 7.2.2 Clorhidrato de 4-isopropoxianilina (2a)

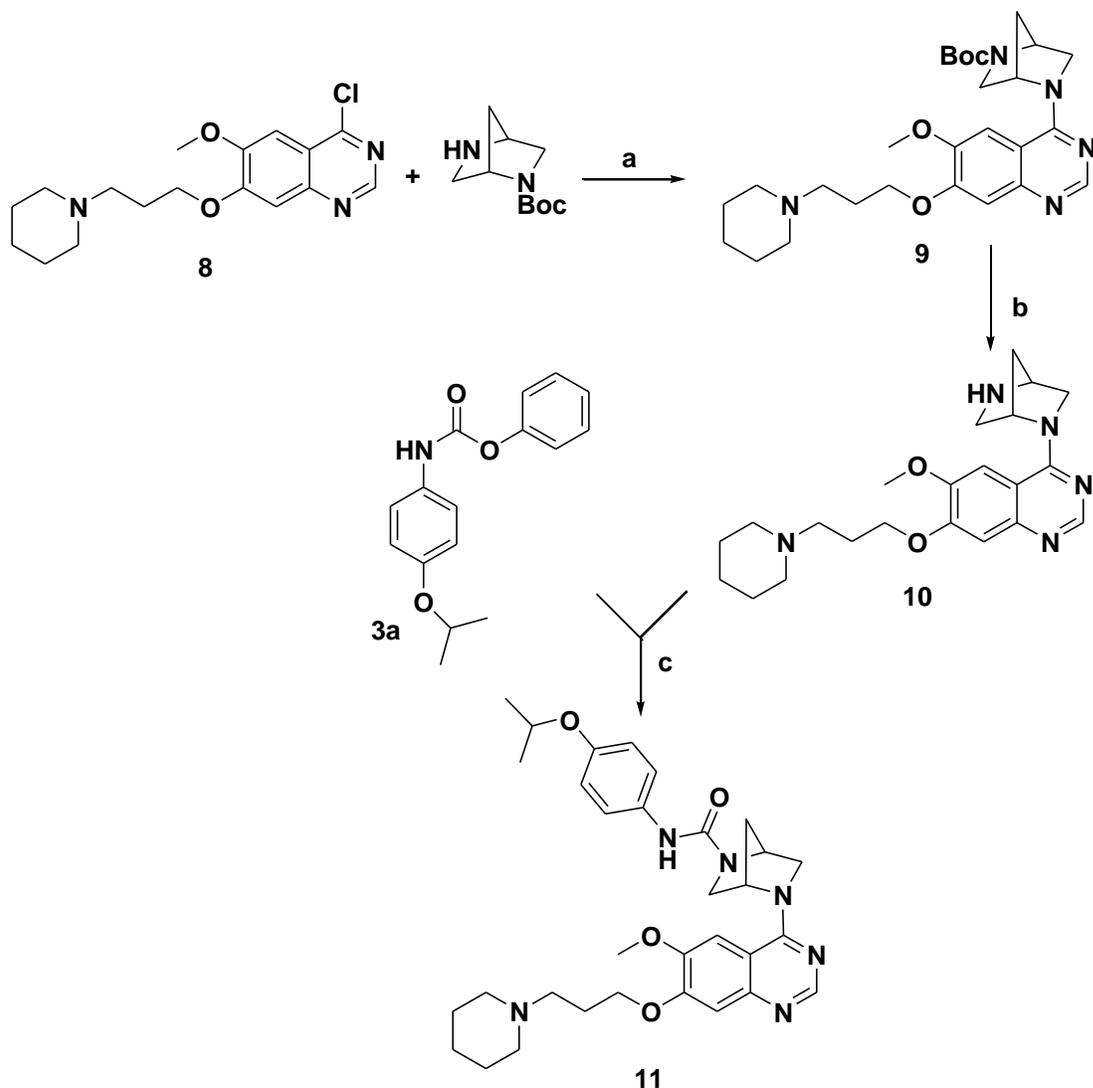


En un reactor de 70 mL de acero inoxidable provisto con agitación magnética se colocaron 5 g (25.8 mmol) de **1a** y una solución de 5 g (125 mmol) de hidróxido de sodio en 80 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 6 horas. Se verificó el término de reacción por CCF Hep:AcOEt 8:2. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor a mitad de su volumen y se adicionó una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo ( $\approx 3$  M) hasta pH 1. La mezcla se enfrió a 0°C durante 1 hora y la mezcla se centrifugó 3 minutos a 3000 rpm, el sobrenadante se decantó y el sedimento se lavó con 35 mL de metilterbutil éter. El sólido se secó hasta peso constante a 50°C obteniendo 4 g (82%) del compuesto **2a**, Pf >250°C (descomponen).

**7.2.3 Carbamato de 4-isoporpoxfenil de fenilo (3a)**

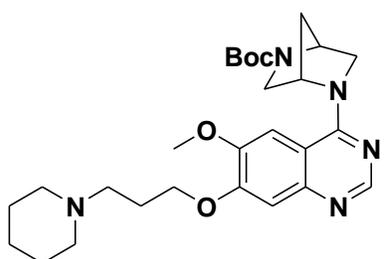
En un matraz esférico de 100 mL provisto con agitación magnética se colocó una mezcla de 20 mL de dicloroetano y 20 mL de una solución de 2.8 g (26.6 mmol) de carbonato de sodio. Se adicionaron 2 g (10.6 mmol) de **2a** con agitación durante 5 min y luego se adicionaron gota a gota 2 mL, (15.9 mmol) de cloroformiato de fenilo. La mezcla se calentó a 37°C durante una hora. Se verificó el termino de reacción por CCF Hep:AcOEt 7:3. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación, se separó la fase orgánica y se lavó con agua (2 X 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad obteniendo un residuo púrpura, el cual se purificó por cromatografía en columna de florisil y como fase móvil Hep:AcOEt 7:3 obteniendo 2 g (69%) del compuesto **3a**, Pf= 116°C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.32 (d, 6H, 2X-CH<sub>3</sub>, J= 6 Hz), 4.48 (hept, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J= 6 Hz), 6.86 (d, 1H, ArH, J= 9.2 Hz) 6.90 (br, 1H, -NH), 7.19 (d, 1H, ArH, J= 7.6 Hz), 7.24 (d, 1H, ArH, J= 7.2 Hz), 7.33 (d, 1H, ArH, J= 8.8 Hz), 7.38 (t, 1H, ArH, J= 8 Hz). **RMN <sup>13</sup>C** (400 MHz)  $\delta$  (ppm): 22.02, 70.36, 116.56, 120.63, 121.65, 125.57, 129.35, 130.28.

7.3 Síntesis del análogo diazabíclico del Tandutinib



Esquema 5. Síntesis del análogo diazabíclico del Tandutinib a) *i*-PrOH, reflujo b) CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, DCM c) THF, Et<sub>3</sub>N, reflujo.

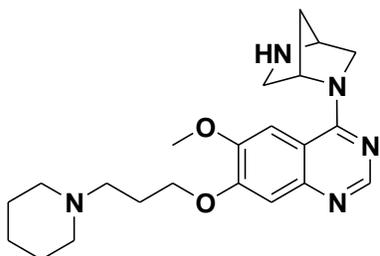
7.3.1 5- (7- (3- (piperidin-1-il) propoxi) -6-metoxiquinazolin-4-il) -(1S,4S)-2,5-diazabíciclo [2.2.1] heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (9)



En un matraz esférico de 25 mL provisto con agitación magnética se colocaron 620 mg (1.8 mmol) de **7** y 396 mg (2.0 mmol) de (1S,4S)-2,5-diazabíciclo[2.2.1]hetano-2-carboxilato de *tert*-butilo. Se agregaron 15 mL de isopropanol y se calentó a reflujo durante 24 horas, se verificó el termino de la reacción por CCF

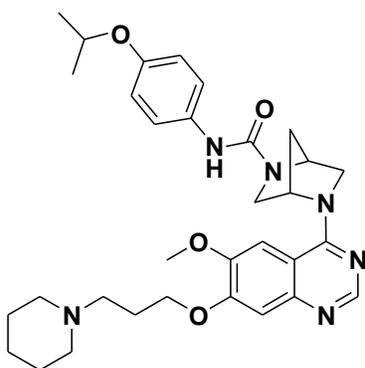
MTBE:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 85:14:1. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad obteniendo 740 mg (82%) del compuesto **9**, Pf= 150°C.

### 7.3.2 5-(7-(3-(piperidin-1-il) propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano (**10**)



En un matraz esférico de 25 mL provisto de agitación magnética se disolvieron 740 mg (1.4 mmol) de **8** en 15 mL de diclorometano. Posteriormente se adicionaron 417 mg (0.28 ml, 4.3 mmol) de ácido metansulfónico y se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas bajo atmósfera de nitrógeno se verificó el termino de la reacción por CCF DCM:MeOH 9:1. Se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se disolvió con 5 mL de metanol seguidos de 1.1 mL de una solución 4.2 M de metóxido de sodio con agitación magnética durante 5 minutos. El metanol se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se suspendió en 20 mL de diclorometano y se filtró sobre celita. Se lavó con 10 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad obteniendo 450 mg (80%) del compuesto **10**.

### 7.3.3 N-(4-isopropoxifenil)-5-(7-(3-(piperidin-1-il) propoxi)-6-metoxiquinazolin-4-il)-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo [2.2.1] heptano-2-carboxamida (**11**)



En un matraz esférico de dos bocas de 50 mL provisto con agitación magnética, se disolvieron 298 mg (1.1 mmol) de **3<sup>a</sup>** en 10 mL de tetrahidrofurano seco bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le agregó una solución de 450 mg (1.1 mmol) de **9** y 0.27 mL (2mmol) de trietilamina en 10 mL de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas determinando el fin de reacción por el consumo del carbamato mediante CCF con Hep:AcOEt 8:2. Se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice flash y como fase móvil DCM:MeOH 9:1 a 85:15 obteniendo 350 mg (55% de) del compuesto **11**, Pf= 40°C. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz) δ (ppm): 1.23 (d, 6H, 2XCH<sub>3</sub>, J= 6.8 Hz), 1.99, 2.6 (dd, 2H, -CH<sub>2</sub>, J<sub>1</sub>= 10 Hz, J<sub>2</sub>= 10 Hz), 3.87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.39 (sept, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J= 6 Hz), 6.66 (s, 1H, ArH), 6.73 (d, 1H, ArH, J= 8.8 Hz), 7.18 (s, 1H, ArH), 7.25 (d, 1H, ArH, J= 8.8 Hz), 8.42 (br, 1H, -NH). **RMN** <sup>13</sup>C (400 MHz) δ (ppm): 21.99, 22.40, 23.07, 23.80, 35.97, 52.27, 53.34, 54.81, 55.96, 57.04, 59.68, 60.28, 62.65, 66.20, 70.31, 103.69, 116.33, 122.04, 131.71, 147.78, 152.91, 153.87, 154.40, 159.13.

## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**8.1 TABLA DE RESULTADOS**

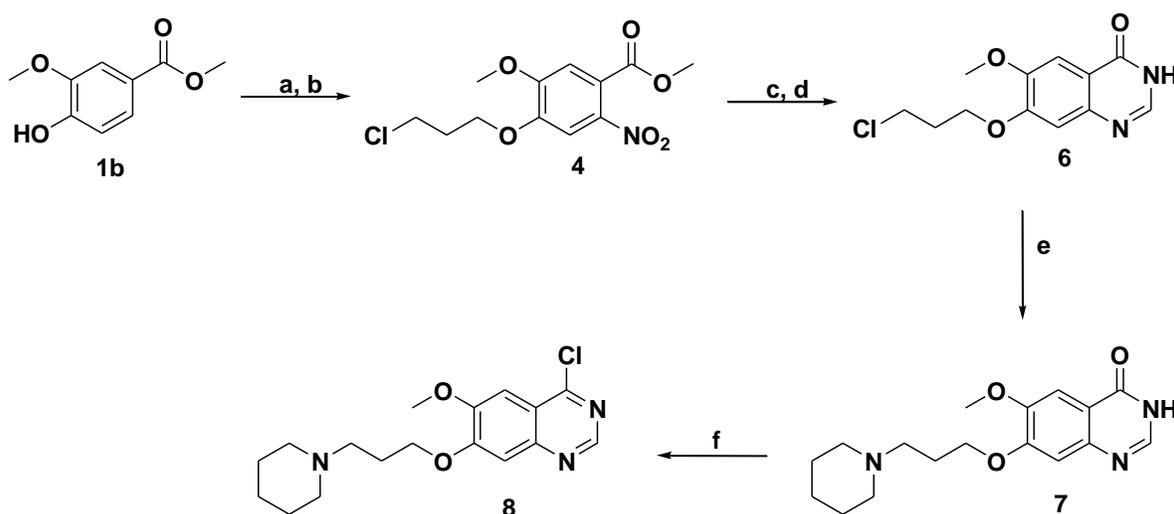
Compuesto	Rendimiento (%)	Apariencia	Punto de fusión (°C)
1	86.5	Sólido blanco amorfo	127
2	99	Sólido blanco amorfo	159
3	69.7	Sólido amarillo claro amorfo	98
4	92	Sólido amarillo amorfo	54
5	-	Sólido marrón amorfo	-
6	79	Cristales blancos	204
7	88	Sólido blanco amorfo	207
8	63	Sólido blanco amorfo	131
9	82	Sólido lila amorfo	150
10	80	Líquido amarillo claro	-
11	55	Sólido amarillo amorfo	40
1 <sup>a</sup>	95	Cristales blancos	129
2 <sup>a</sup>	82	Sólido lila amorfo	>250 (desc.)
3 <sup>a</sup>	69	Sólido blanco amorfo	116

**Tabla 1.** Rendimientos, apariencia y puntos de fusión de los compuestos preparados en este trabajo.

## 8.2 ANÁLOGO DEL TANDUTINIB

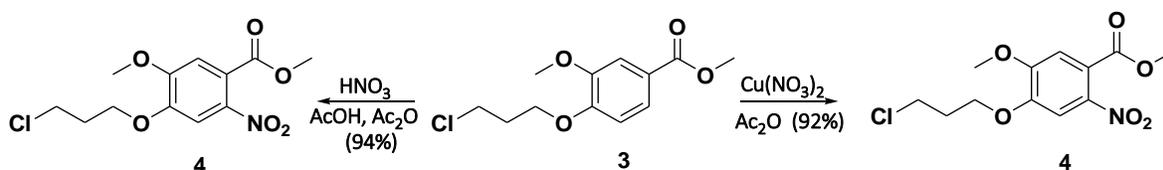
La síntesis desarrollada en este trabajo consistió en tres etapas:

La **primera etapa** fue la obtención de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolina (**8**), a partir de vainillina como materia prima, en lugar de vainillato de metilo (**1b**) (esquema 6), como lo reportan en la ruta de Cai y col.<sup>41</sup>, por lo que en el presente trabajo fue necesario utilizar dos pasos adicionales de síntesis para la conversión de la vainillina, en el éster metílico correspondiente.



**Esquema 6.** Ruta de Cai y col. con un rendimiento global del 52.3% para **8**, empleando como materia prima vainillato de metilo (**1b**). a) 1-bromo-3-cloropropano,  $K_2CO_3$ , DMF b)  $HNO_3$ , AcOH,  $Ac_2O$  c) Fe, AcOH,  $CH_3CO_2C_2H_5$ ,  $N_2$  d) Acetato de formamidina, EtOH, 6h, reflujo e) piperidina, KI, DMF, 70°C f)  $SO_2Cl_2$ , DMF cat, 1h reflujo.

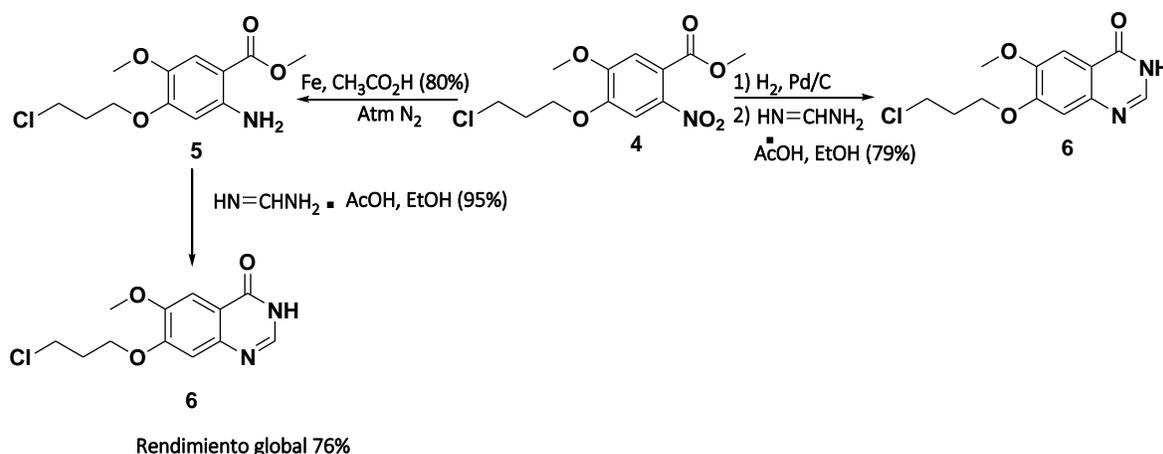
La ruta de Cai y col.<sup>41</sup> no describe por completo la síntesis de Tandutinib, pero fue usada como modelo debido a que reportan un rendimiento global más alto para **8**. Siguiendo esta ruta la vainillina se hizo reaccionar en condiciones básicas con 1-bromo-3-cloropropano para obtener el éter **1** en acetona como disolvente, el cual por oxidación con permanganato de potasio produjo el ácido carboxílico **2**, que por esterificación de Fisher con metanol generó el éster **3** (esquema 4). A diferencia de lo reportado por Cai y col.<sup>40</sup> en este trabajo se emplearon condiciones más suaves de nitración para la obtención de **4**, empleando nitrato de cobre trihidratado en anhídrido acético a 37°C, obteniendo un rendimiento ligeramente menor que el reportado (esquema 7).



Esquema 7. Comparación de los métodos de nitración usados para 3.

El compuesto **4** fue caracterizado por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno ( $\text{RMN}^1\text{H}$ ) (300 MHz): el quintuplete que aparece en 2.32 ppm corresponde a la señal desdoblada de los hidrógenos del metileno central de la cadena propílica; el triplete que aparece en 3.77 ppm corresponde a los hidrógenos del metileno unido al átomo de cloro; el singulete que aparece en 3.9 ppm corresponde a la señal producida por los hidrógenos del grupo metoxilo unido al anillo aromático; el singulete que aparece en 3.96 ppm corresponde a la señal producida por los hidrógenos del metoxilo del grupo éster; el triplete que aparece en 4.25 ppm corresponde a los hidrógenos del metileno unido al átomo de oxígeno; los singuletes que aparecen en 7.08 y 7.48 ppm corresponden a los hidrógenos unidos al anillo aromático. **Anexo 10.1.**

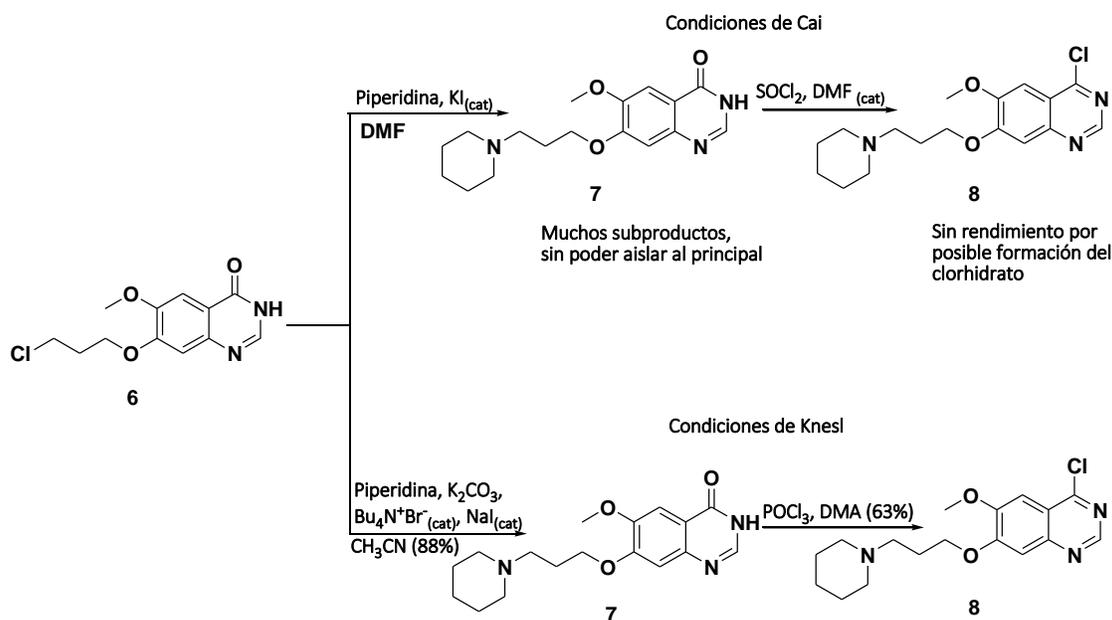
De manera consecutiva, el grupo nitro presente en **4** fue reducido con hidrógeno y paladio sobre carbón para generar la correspondiente amina **5** que sin aislar se hizo reaccionar con acetato de formamidina en etanol para generar la quinazolina **6**, con un rendimiento mayor al reportado por Cai<sup>41</sup> (esquema 8).



Esquema 8. Comparación de las rutas para la síntesis de 6.

La quinazolina **6** fue caracterizada por **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz): el quintuplete que aparece en 2.3 ppm corresponde a la señal desdoblada de los hidrógenos del metileno central de la cadena propílica; el singulete que aparece 3.3 ppm corresponde a la señal producida por los hidrógenos del grupo metoxilo unido al anillo aromático; el triplete que aparece en 3.79 ppm corresponde a los hidrógenos del metileno unido al átomo de cloro; el triplete que aparece en 4.27 ppm corresponde a los hidrógenos del metileno unido al átomo de oxígeno; los singuletes que aparecen en 7.14, 7.57 y 7.99 ppm corresponden a los hidrógenos unidos al anillo aromático. **Anexo 10.2.**

Posteriormente, la quinazolina **6** se hizo reaccionar con piperidina en acetonitrilo para obtener la amina terciaria **7**, que por tratamiento con oxiclورو de fósforo en condiciones básicas dio la cloroquinolina **8**. Existen dos diferencias respecto a la ruta de Cai: la primera es que se usó acetonitrilo como disolvente en vez de dimetilformamida y la segunda es que se prefirió el uso de oxiclورو de fósforo como agente clorante en lugar de cloruro de tionilo y la adición de *N,N*-dimetilanimilina para la obtención de **8**. Estos cambios se realizaron debido a que el uso de cloruro de tionilo generaba subproductos y a que el cloruro de hidrógeno liberado reaccionaba con **7** formando el clorhidrato y evitando el avance de reacción (esquema 9).



Esquema 9. Comparación de las rutas de Cai y Knesl.

El compuesto **8** fue caracterizado por **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz): el quintuplete que aparece en 1.58 ppm corresponde a la señal desdoblada de los hidrógenos de uno de los metilenos del anillo de piperidina; el quintuplete que aparece entre 2.11 ppm corresponde a la señal desdoblada de los hidrógenos del metileno central de la cadena propílica; el triplete que aparece entre 2.51 ppm corresponde a la señal desdoblada de los hidrógenos del metileno unido al átomo de nitrógeno de la piperidina; el singulete que aparece en 4.03 ppm corresponde a la señal producida por los hidrógenos del grupo metoxilo unido al anillo aromático, el triplete que aparece en 4.25 ppm corresponde a la señal desdoblada de los hidrógenos del metileno unido al átomo de oxígeno; los singuletes que aparecen en 7.32, 7.35 corresponden a los hidrógenos unidos al anillo de benceno mientras que la señal encontrada en 8.84 ppm corresponde al hidrógeno unido al anillo de quinazolina. **Anexo 10.3.**

**La segunda etapa** consistió en la síntesis del carbamato de 4-isopropoxifenil de fenilo (**3a**), el cual por un mecanismo E1cB elimina al anión fenolato generando el compuesto reactivo isocianato<sup>42</sup> (**3a'**) (figura 13). El hecho que se prefiriera sintetizar el carbamato **3a** fue debido a que la síntesis de **3a'** resultaba peligrosa por el uso de fosgeno o difosgeno para su preparación. La búsqueda bibliográfica reveló una manera de sintetizar dicho compuesto a partir de la 4-isopropoxianilina como base libre (**2a'**) según la metodología descrita en la patente **US 2010/0273808 A1**,<sup>27</sup> sin embargo ésta no dice nada acerca de cómo sintetizar a **2a'** y tampoco se encontraron fuentes primarias donde se describa dicha metodología de síntesis.

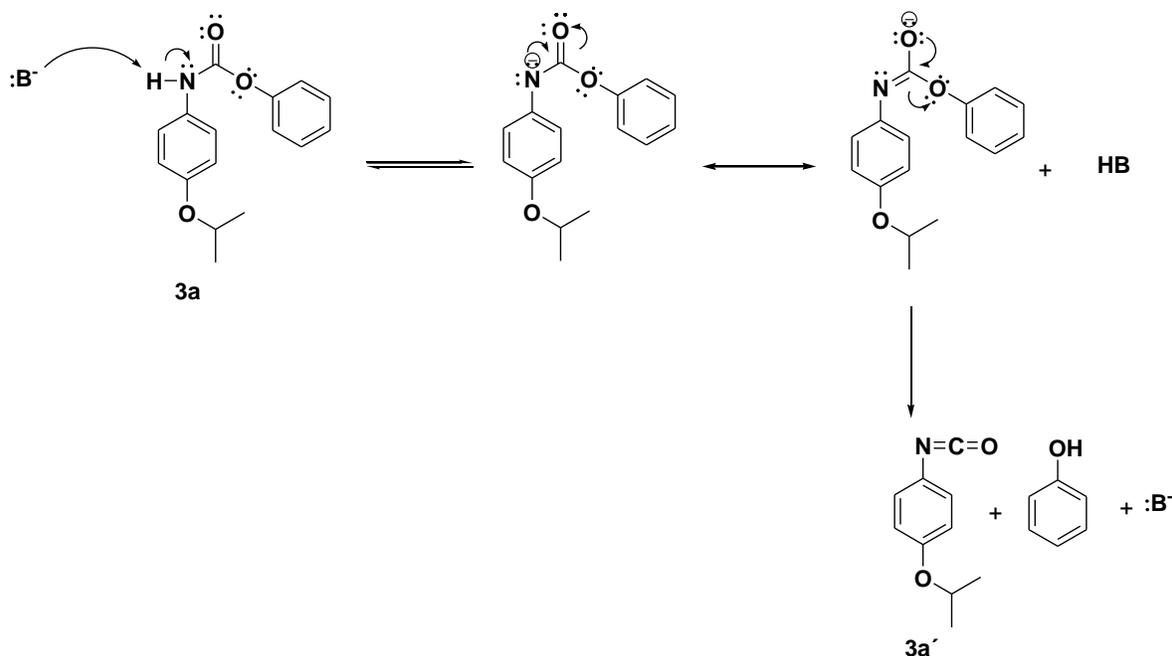
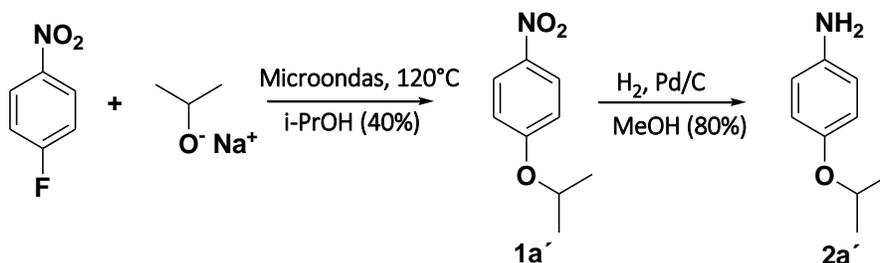


Figura 13. Mecanismo de eliminación E1cB para **3a** generando *in situ* el 4-isopropoxifenil isocianato.

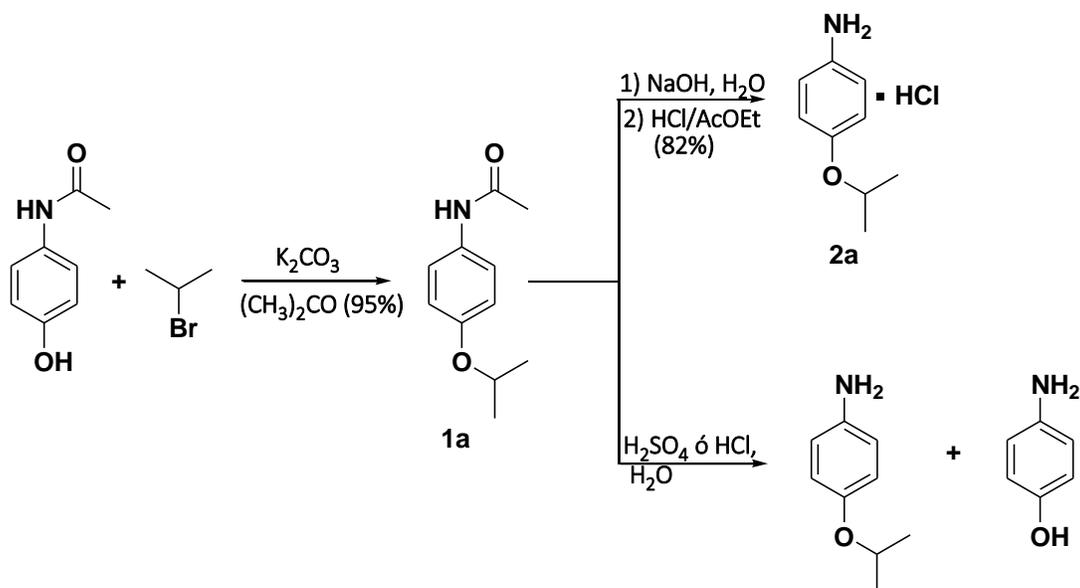
Los primeros intentos por sintetizar a **2a'** se hicieron por medio de una reacción de sustitución nucleofílica aromática a partir del 1-fluoro-4-nitrobenzoceno con isopropóxido de sodio y posteriormente la reducción con hidrógeno y paladio sobre carbón (esquema 10). Sin embargo el inconveniente de esta síntesis fue la purificación del 1-isopropoxi-4-nitrobenzoceno (**1a'**) que se logró mediante una cromatografía en columna muy lenta y con un bajo rendimiento, así como también la laboriosa preparación del isopropóxido de sodio, por lo que se optó por buscar otra ruta de síntesis.



Esquema 10. Síntesis de **2a'** a partir de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno.

La nueva ruta consistió en usar como materia prima la 4-hidroxiacetanilida, haciéndolo reaccionar en un reactor a presión bajo condiciones básicas con bromuro de isopropilo

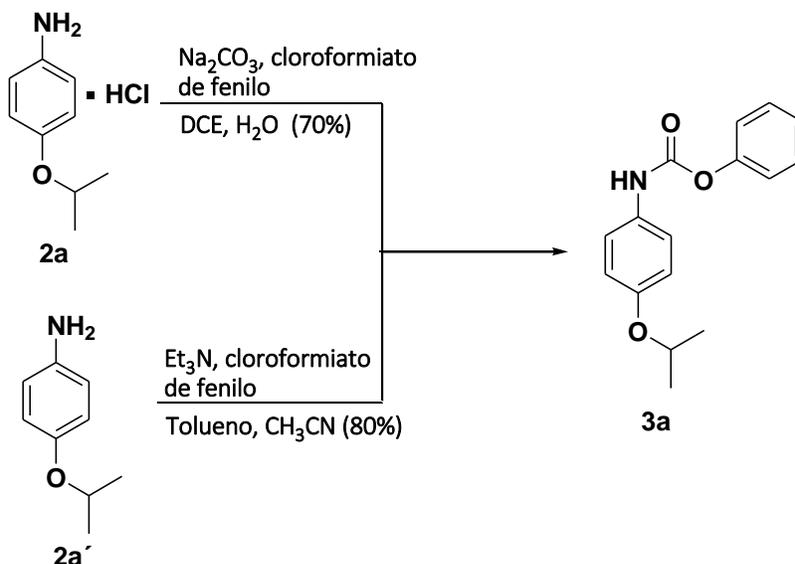
obteniendo la 4-isopropoxiacetanilda (**1a**) con un buen rendimiento. Posteriormente el producto **2a** se obtuvo por la hidrólisis en condiciones básicas y luego formando el clorhidrato para evitar la oxidación del grupo amino; el hecho de que se prefiriera la hidrólisis básica fue debido a que bajo condiciones ácidas se generan dos productos, uno de ellos, el 4-aminofenol (esquema 10).



Esquema 10. Productos de la hidrólisis conducida en condiciones básicas y ácidas de **1a**.

El posterior tratamiento con cloroformiato de fenilo de **2a** en condiciones básicas siguiendo la metodología de Zhang y col.<sup>43</sup> generó el compuesto **3a** con un buen rendimiento (70%). La metodología original de la patente **US 2010/0273808 A1**<sup>27</sup> tiene reportado un mayor rendimiento (80%), sin embargo, a diferencia de la patente citada, en este trabajo se usó a **2a** que es el clorhidrato de la 4-isopropoxianilina, debido a que se observó que la base libre (**2a'**) de dicho compuesto es extremadamente sensible al oxígeno. El resultado inicial al reproducir la metodología de la patente, liberando a **2a'** con metóxido de sodio, no fue satisfactorio ya que se obtuvo un rendimiento del 40%, posiblemente por la rápida oxidación de dicha amina. Por este motivo se prefirió ocupar las condiciones de Zhang<sup>43</sup> que permiten usar el clorhidrato **2a** en un medio de reacción bifásico y así evitar la utilización directa de **2a'** (esquema 11).

El compuesto **3a** fue caracterizado por **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz): el doblete que aparece en 1.32 ppm corresponde a la señal desdoblada de la cadena isopropílica del metilo; el heptuplete que aparece en 4.48 ppm corresponde a la señal desdoblada del hidrógeno del metino de la cadena isopropílica; el doblete que aparece entre 6.86 ppm corresponde a la señal desdoblada de uno de los hidrógenos unido al anillo aromático; la señal ancha que aparece en 6.90 ppm corresponde al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno; el doblete que aparece en 7.19 ppm corresponde a otra señal desdoblada de un hidrógeno unido al anillo aromático; el doblete que aparece en 7.24 ppm corresponde a otra señal desdoblada de un hidrógeno unido al anillo aromático; el doblete que se encuentra en 7.33 ppm es otra señal desdoblada de uno de los hidrógenos unidos al anillo aromático; el triplete que aparece en 7.38 ppm corresponde a una señal desdoblada de uno de los hidrógenos unido al anillo aromático. **Anexo 10.5.**

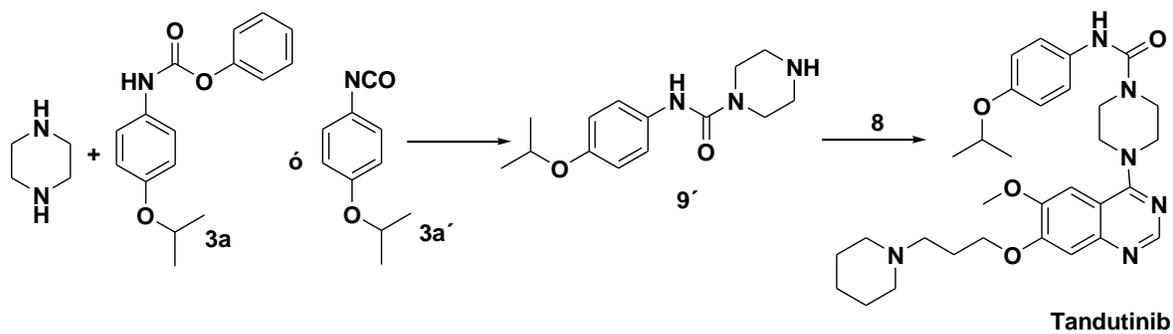


**Esquema 11.** Condiciones de Zhang<sup>42</sup> y de la patente **US 2010/0273808 A1**.

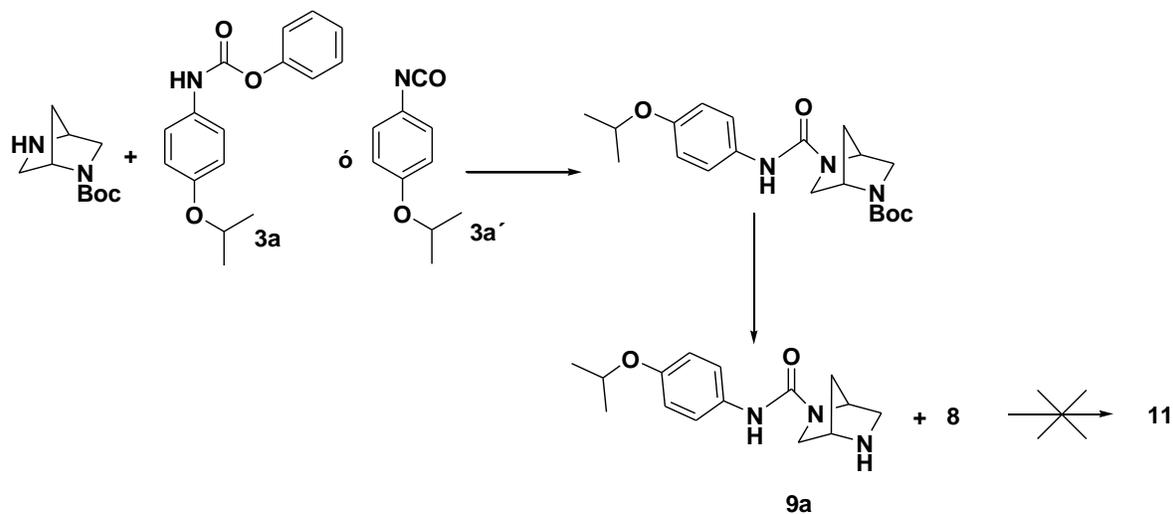
**La tercera etapa** de la estrategia sintética consistió inicialmente en el seguimiento de los últimos pasos de la ruta de Knesl<sup>26</sup> y de la patente **US 2010/0273808 A1**<sup>27</sup>, que consisten en preparar primero la carboxamida **9'** para después realizar la sustitución nucleofílica aromática con **8** (esquema 12). Análogamente se preparó la carboxamida **9a** con el sistema diazabícliclo pero desafortunadamente en la reacción de sustitución nucleofílica

aromática con **8** no se observó avance de reacción y después de 24 horas mostró signos de descomposición (esquema 13).

Ruta de la US 2010/0273808 A1 (con 3a) y de Knesl (con 3a')



Esquema 12. Rutas reportadas para sintetizar Tandutinib

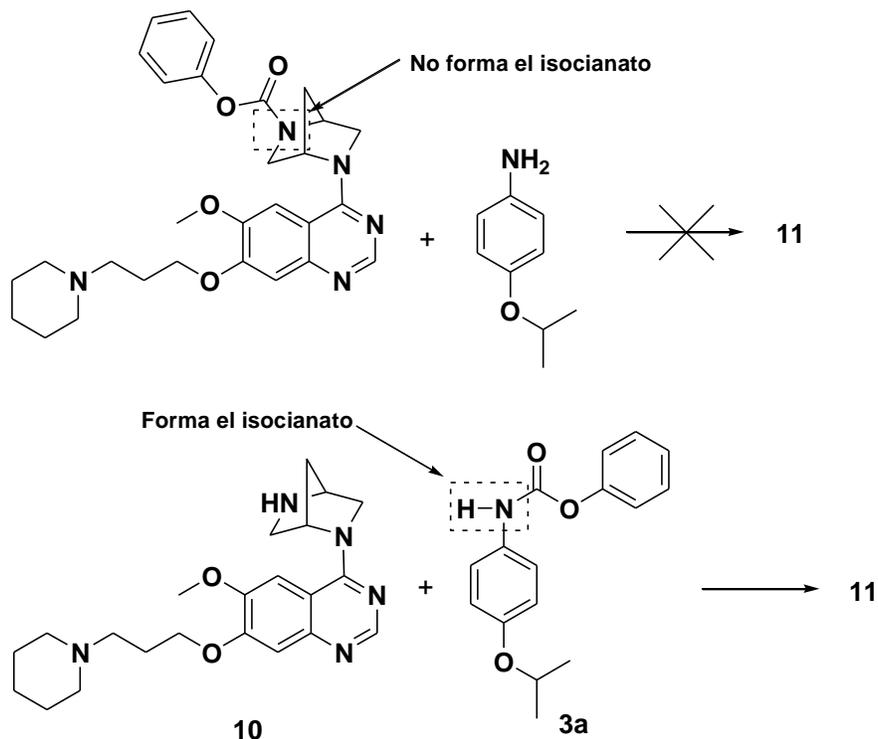


Esquema 13. Rutas de síntesis reportadas en la patente US 2010/0273808 A1 y de Knesl<sup>26</sup> que no funcionaron para el análogo diazabícliclo.

Debido a lo anterior la nueva estrategia sintética consistió en el acoplamiento de **8** con el sistema diazabícliclo mediante una sustitución nucleofílica aromática con el carbamato de terbutilo del diazabícliclo usando la metodología de Robins y col.<sup>44</sup> y su posterior desprotección para obtener **10**. Ésta amina posteriormente se hizo reaccionar con **3a** en condiciones básicas para generar finalmente la urea **11** siguiendo la metodología

propuesta por Kitteringham y col.<sup>45</sup>. Es importante señalar que la urea **11** no pudo ser preparada formando el fenil carbamato con el compuesto **10** y posteriormente haciéndolo reaccionar con la base libre de **2a**, debido a que es importante que la molécula de carbamato cuente con un protón en ácido en el nitrógeno que permita desencadenar el mecanismo de eliminación E1cB para formar el grupo funcional reactivo isocianato (esquema 14).

El rendimiento global reportado por Knesl y col.<sup>25</sup> para la preparación del Tandutinib en 7 pasos de síntesis, es de **26 %** partiendo de vainillato de metilo, mientras que el obtenido en este trabajo para la síntesis del análogo diazabicclico con 10 pasos, fue de **8.6 %** partiendo de vainillina.



**Esquema 14.** Restricción para la ruta de Kitteringham<sup>45</sup>. El carbamato debe de contar con un protón ácido.

Las señales observadas en el espectro RMN  $^1\text{H}$  para **11** que hicieron posible la caracterización del mismo fueron: el doblete que aparece en 1.23 ppm que corresponde a la señal de los metilos de la cadena isopropílica (1); la señal doble que aparece entre 1.98-2.07 ppm correspondiente a los hidrógenos del puente de metileno del sistema diazabíclico presente en la molécula (2); la señal simple que aparece en 3.87 ppm que corresponde a los hidrógenos del metoxilo del sistema aromático (3); el heptuplete que aparece en 4.39 ppm referente a la señal del hidrógeno del metino de la cadena isopropílica (4); los singuletes que aparecen en 4.92 y 5.27 ppm corresponden a los hidrógenos cabeza de puente del sistema diazabíclico (5 y 6); el singulete que aparece en 6.66 ppm corresponde a uno de los hidrógenos del anillo aromático (7); el doblete que aparece 6.73 ppm corresponde a otro hidrógeno del anillo aromático (8); el singulete que aparece en 7.18 ppm corresponde a otro hidrógeno del anillo aromático (9); el doblete que aparece en 7.25 ppm corresponde a la señal de otro hidrógeno del anillo aromático (10); y finalmente la señal ancha que aparece en 8.42 ppm corresponde a el hidrógeno del enlace urea (11)(figura 14).

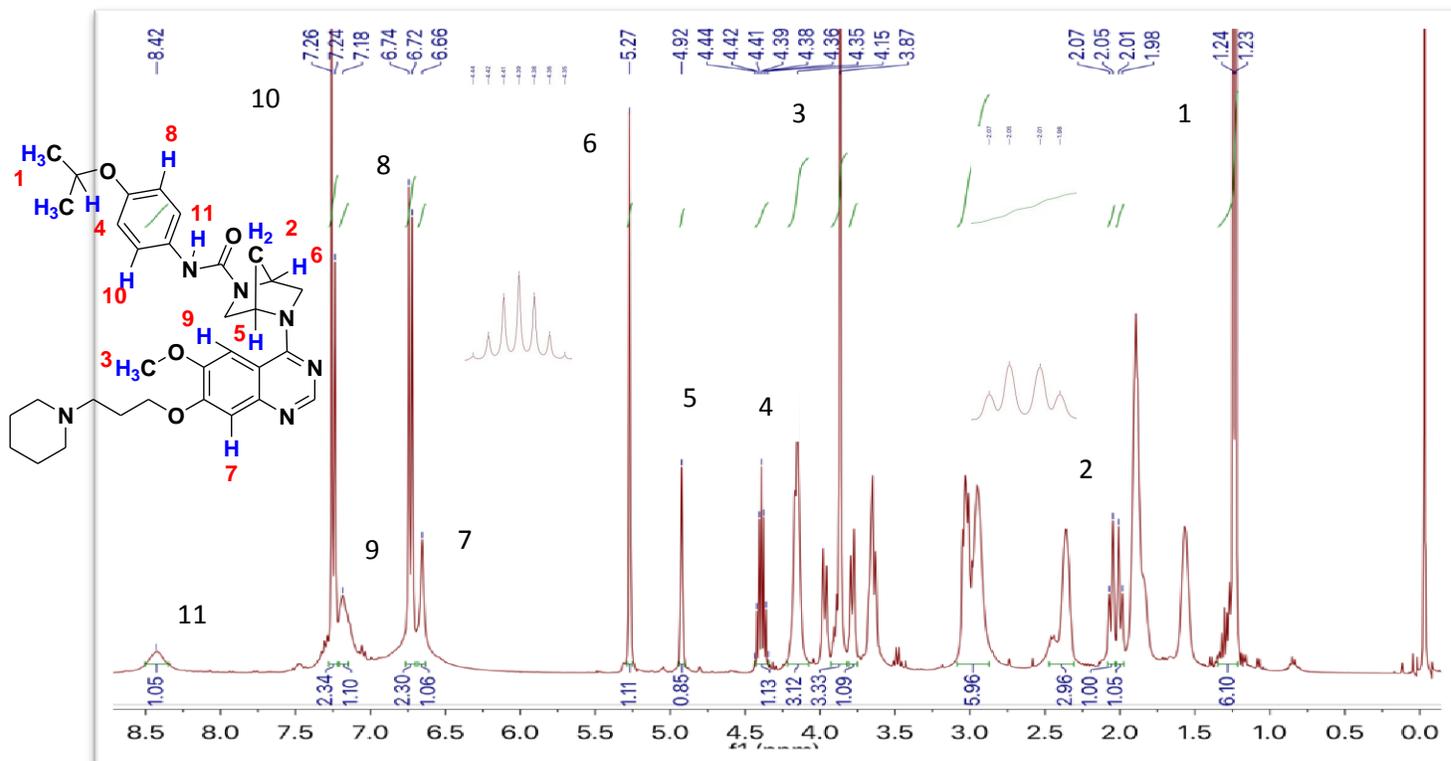


Figura 14. Señales observadas en el análogo diazabíclico del Tandutinib.

## 9. CONCLUSIONES

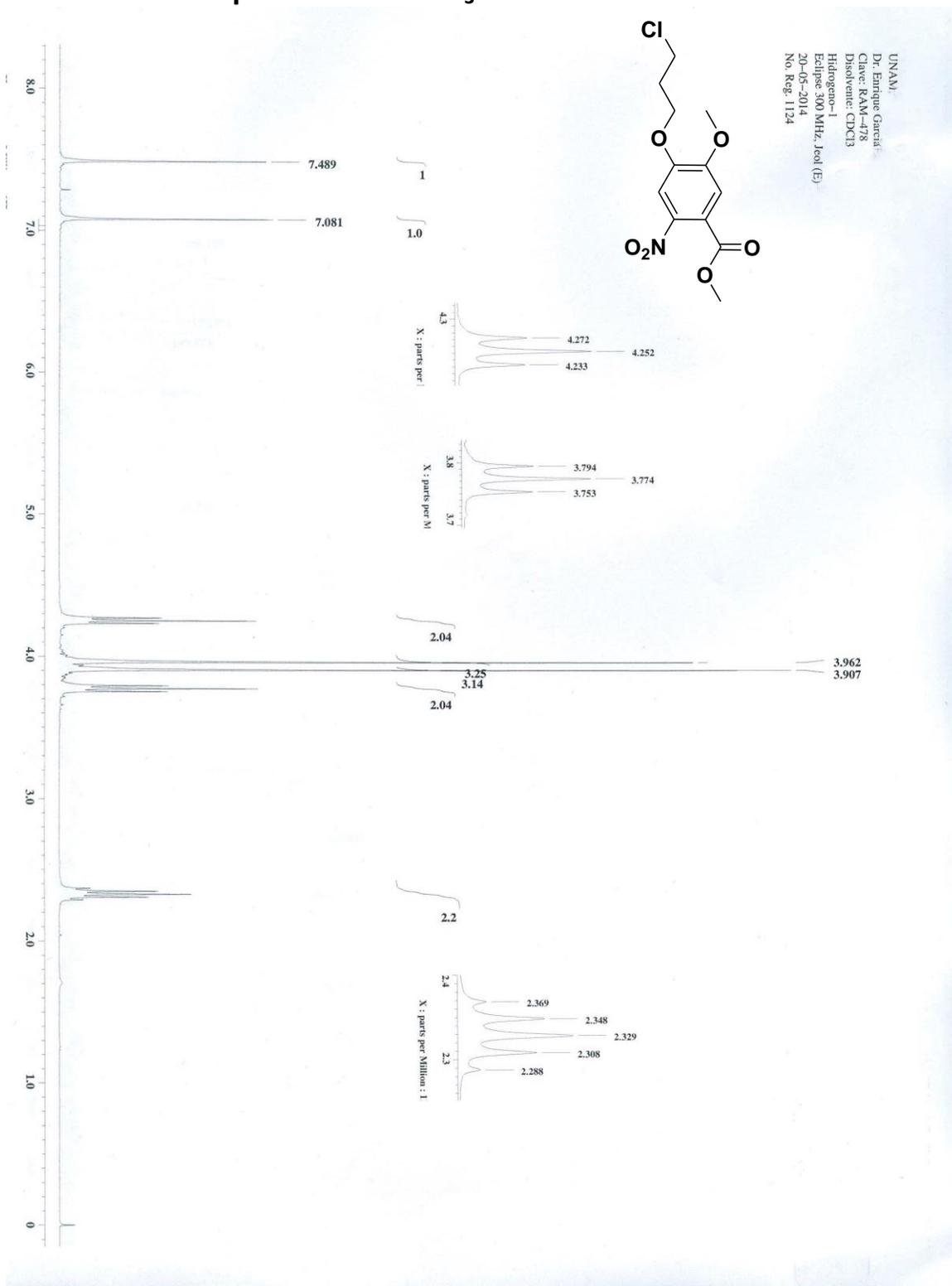
Se confirmó la viabilidad de sintetizar un análogo diazabíclico del Tandutinib a partir de materias primas fácilmente accesibles aplicando las estrategias de síntesis química más eficientes.

Se estandarizó una metodología para la obtención del intermediario **8** y se desarrolló una ruta que no está reportada para la síntesis de **2a** con buen rendimiento.

Se confirmó la estructura de cada uno de los intermediarios y del compuesto final por técnicas espectroscópicas.

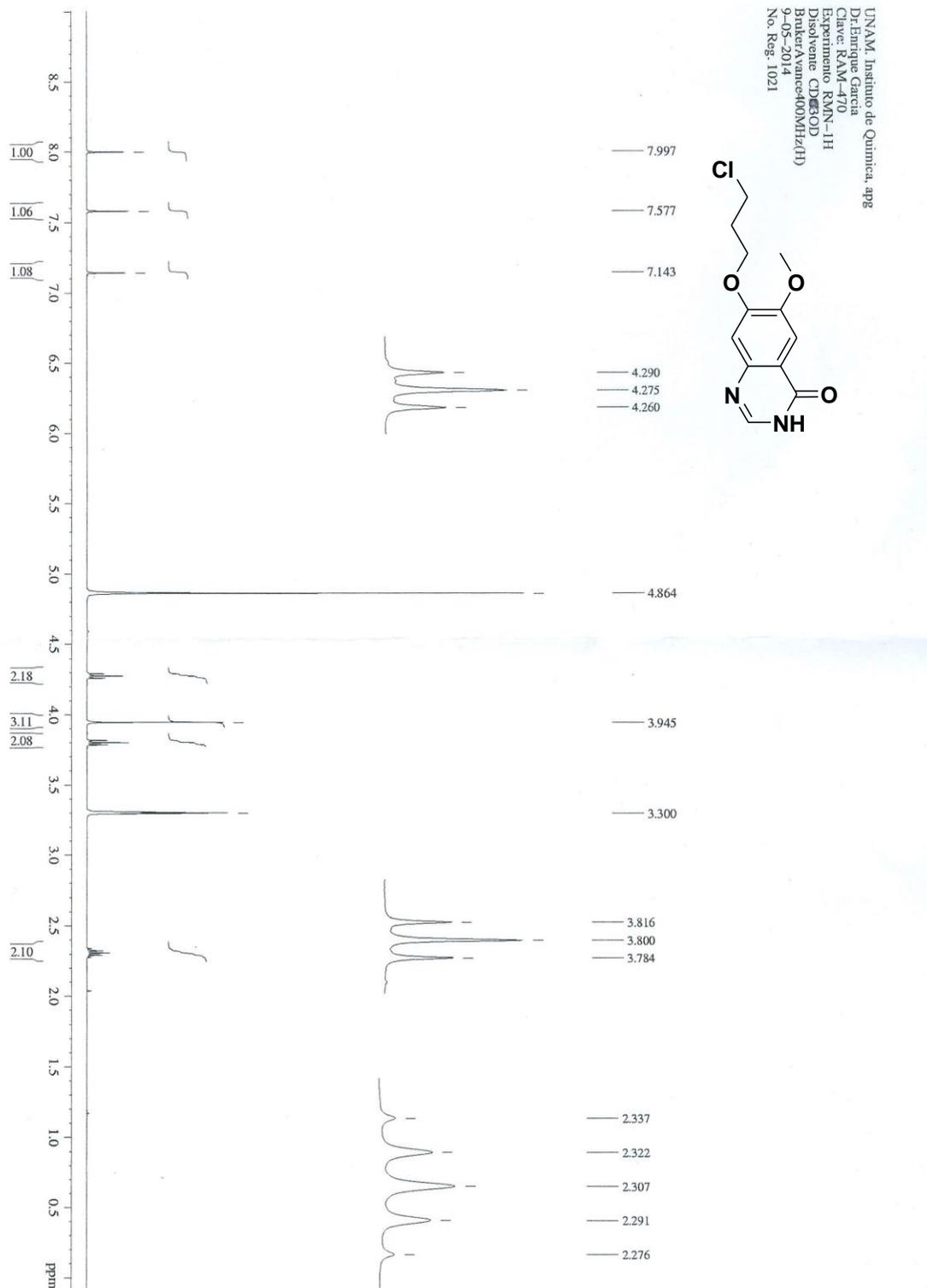
## 10. ANEXOS

## ANEXO 10.1

RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 4 en  $\text{CDCl}_3$ 

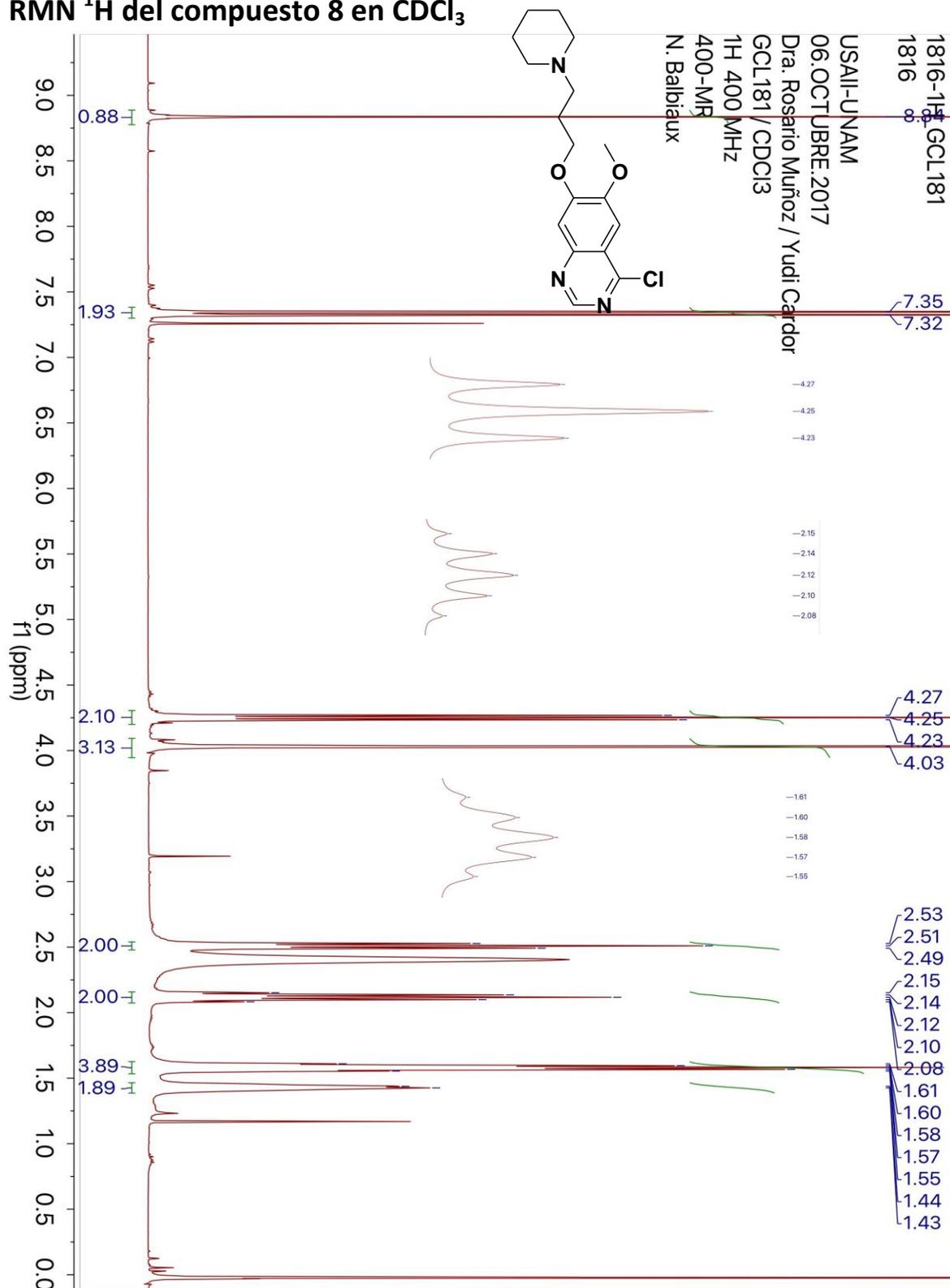
ANEXO 10.2

RMN <sup>1</sup>H del compuesto 6 en CD<sub>3</sub>OD

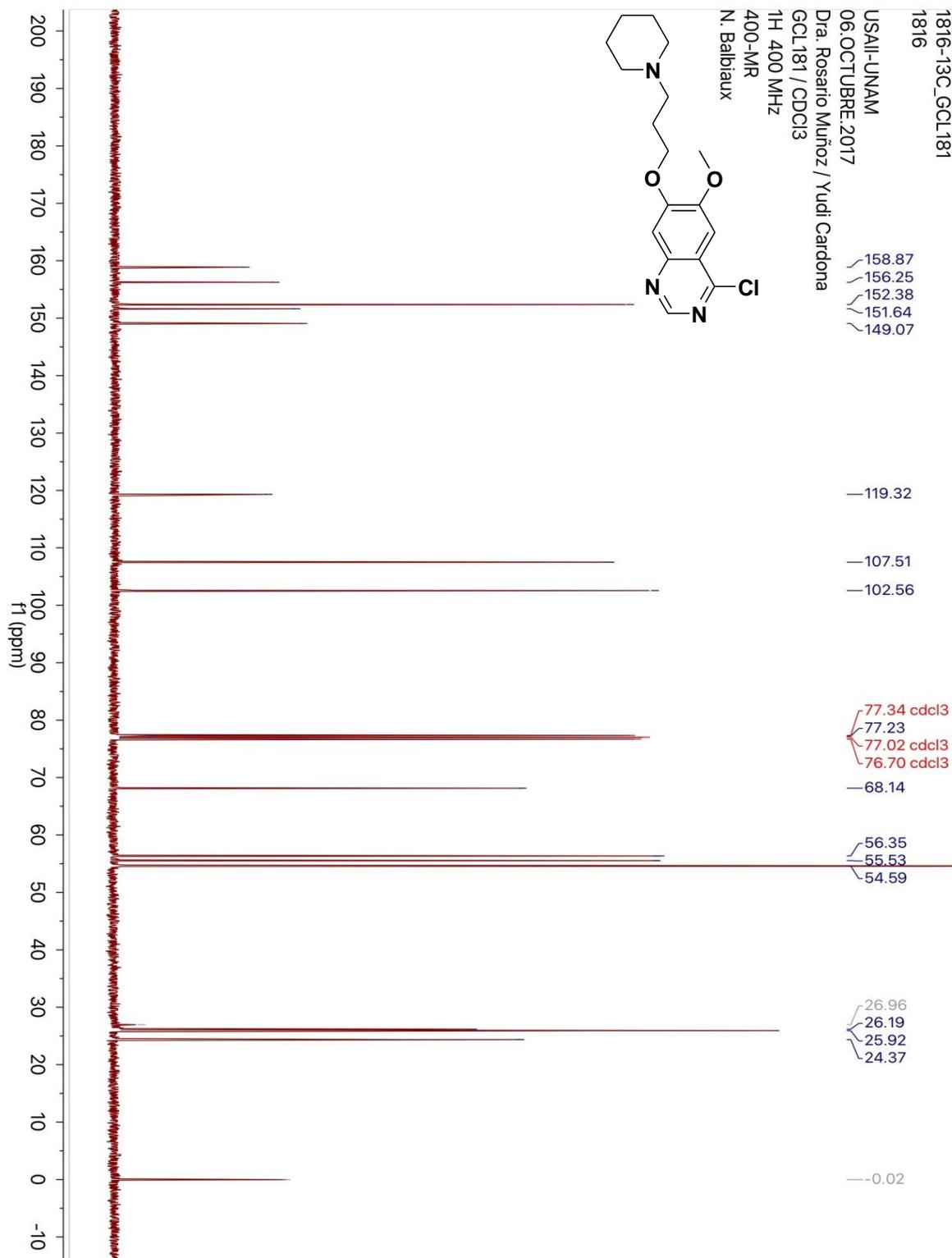


ANEXO 10.3

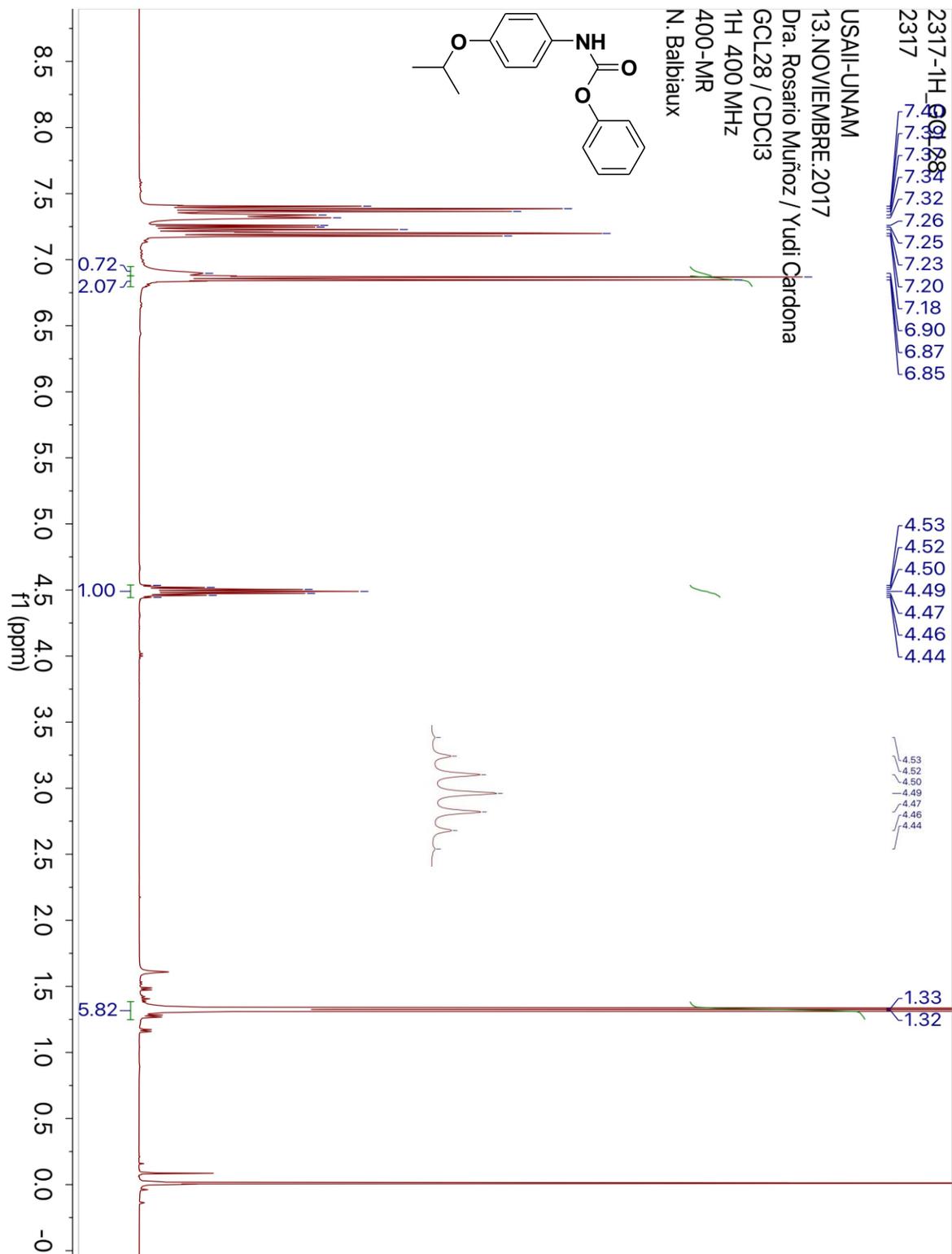
RMN <sup>1</sup>H del compuesto 8 en CDCl<sub>3</sub>



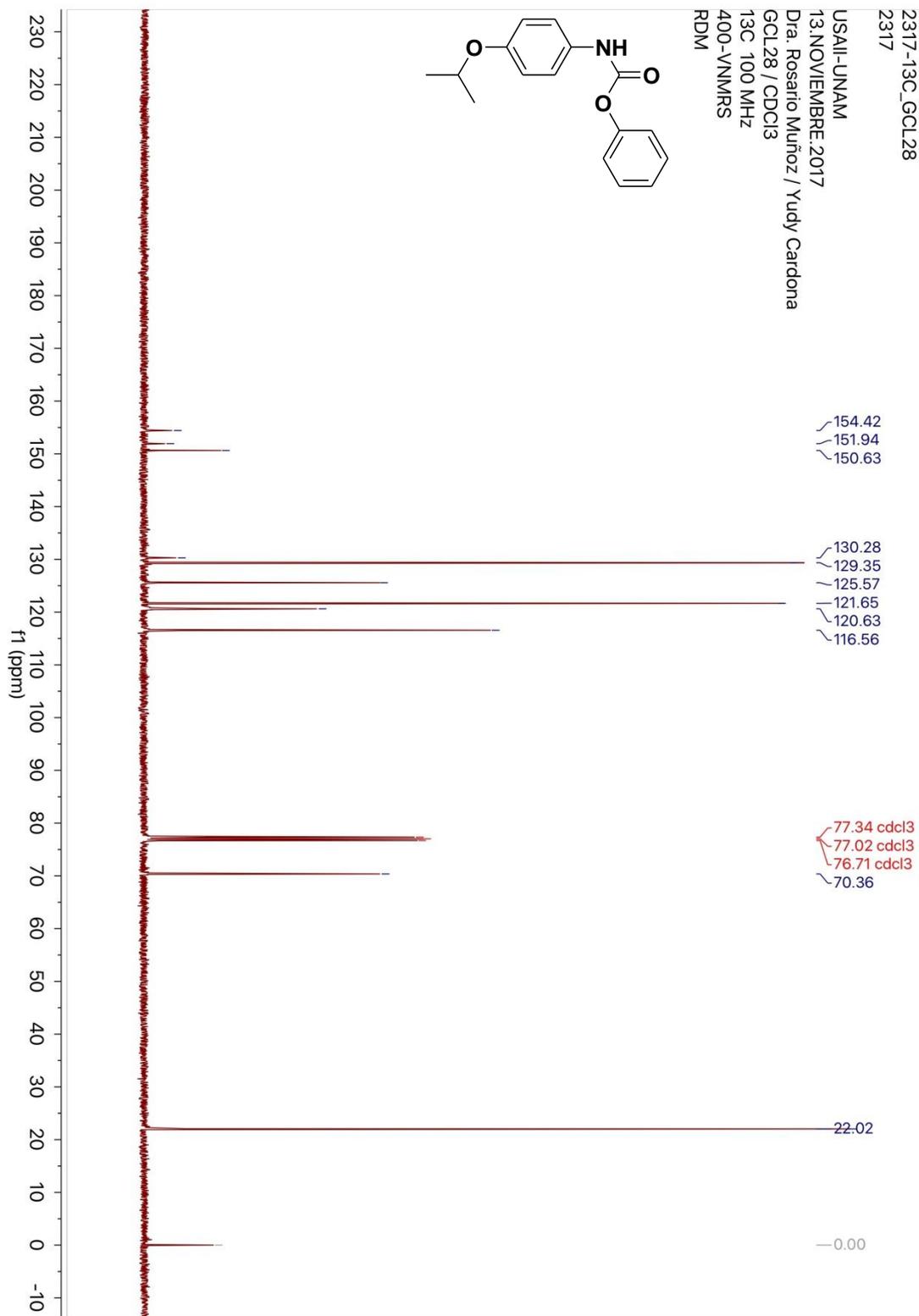
## ANEXO 10.4

RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 8 en  $\text{CDCl}_3$ 

## ANEXO 10.5

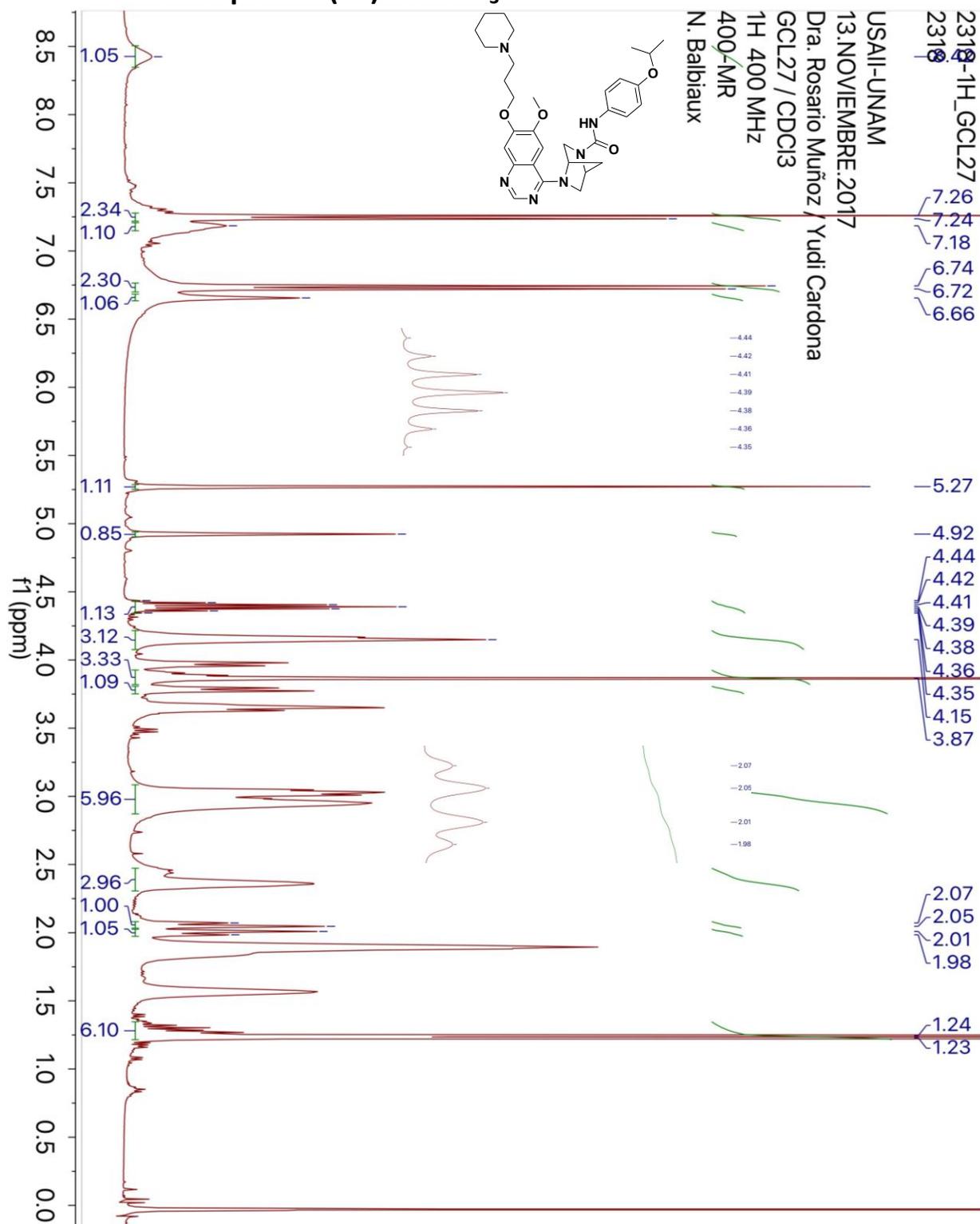
RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 3a en  $\text{CDCl}_3$ 

## ANEXO 10.6

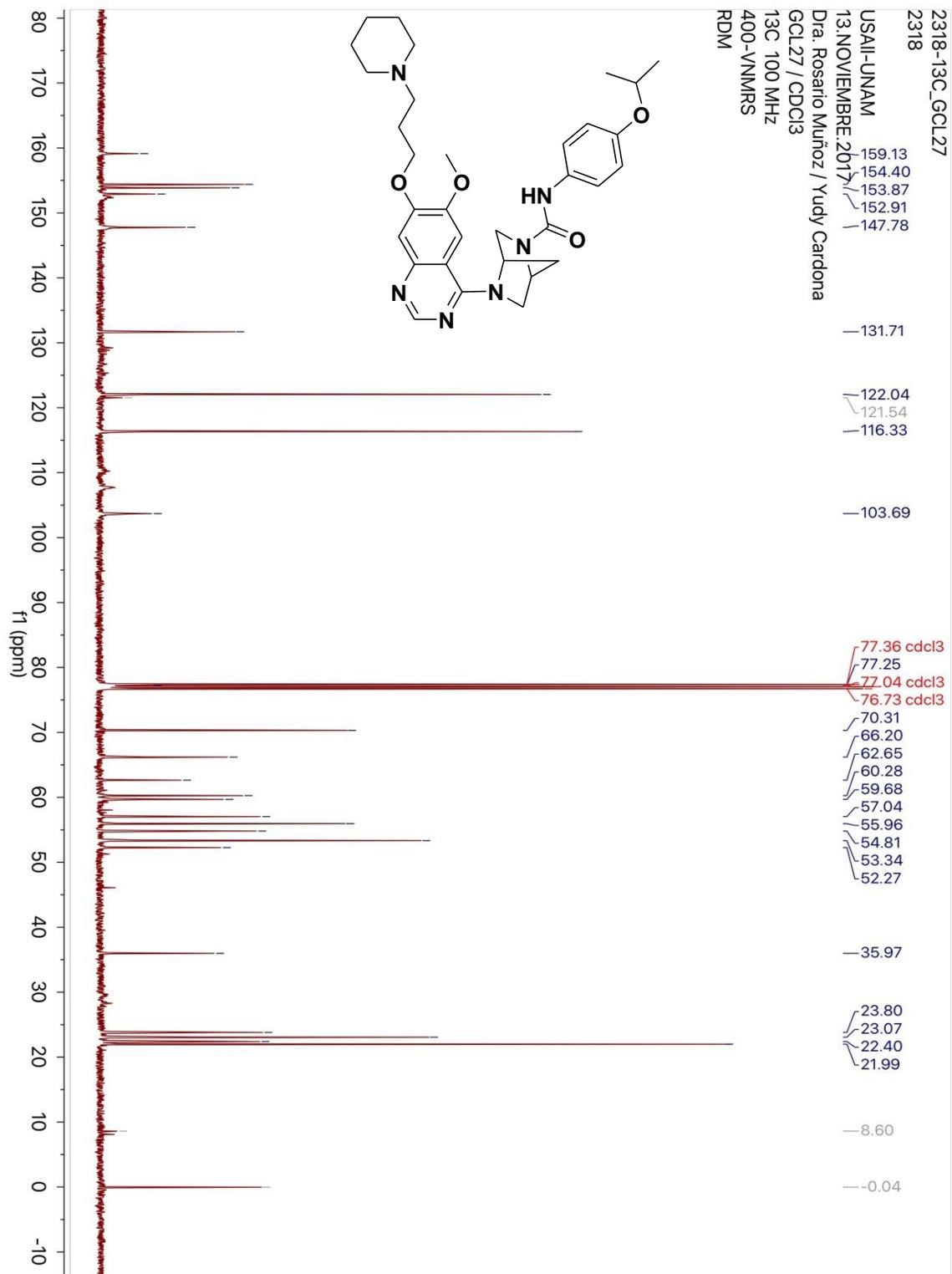
RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto (3a)

ANEXO 10.7

RMN <sup>1</sup>H del compuesto (11) en CDCl<sub>3</sub>



## ANEXO 10.8

RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto (11)

## 11. REFERENCIAS

1. Tortora G. Principios de anatomía y fisiología. 11ª ed. Medica Panamericana. Argentina Buenos Aires, **2010**: 110-140.
2. Pierce B. Genética un enfoque conceptual. 3ª ed. Medica Panamericana. Argentina Buenos Aires, **2010**: 624-629.
3. McKenzie S. Hematología clínica. 2ª ed. Manual Moderno. Baltimore Maryland, **2000**: 431.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser R, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. *Int J Cancer*, **2015**, 136(5); 359, 360
5. Deschler B, Lübbert M. *Cancer*, **2006**, 107 (9); 2099,2100.
6. Leucemia Mieloide Aguda (LMA): Estadísticas, Enero **2018**; consulta en línea 25 marzo de 2018: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-myeloid-aml/statistics>
7. La FDA aprueba la combinación encapsulada en liposoma de daunorrubicina-citarabina para adultos con algunos tipos de AML con mal pronóstico, Agosto **2017**; consulta en línea 25 de marzo de 2018: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm569950.htm>
8. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Medica Panamericana. Buenos Aires, **2008**: 973-995.
9. Ségaliny A, Tellez M, Heymann M, Heymann D. *J Bone Oncol*, **2010**, 4; 1-10.
10. Gotink K, Verheul H. *Angiogenesis*, **2010**, 13; 1-14.
11. Hartmann J, Haap M, Kopp H, Lipp H. *Current Drug Metabolism*, **2009**, 10; 470-481.
12. Oyagües I, Frías C, Seguí M, Gómez-Barrera M, Casado M, Queralt M. *Farm Hosp*, **2013**, 37(3); 240-259.
13. Novoa J, Teixeira R. *Rev Hematol Mex*, **2014**, 15; 69-75.
14. Roskoski R. *Pharmacol Res*, **2015**, 100; 1-23.
15. Roskoski R. *Pharmacol Res*, **2016**, 103; 26-48.
16. DeAngelo D, Stone R, Heaney M, Nimer S, Paquette R, Klisovic R, Caligiuri M, Cooper M. *Blood*, **2006**, 108(12); 3674-3681.

17. Mejía-Aranguré J.; Núñez-Enríquez J.; Fajardo-Gutiérrez A. *Gac Med Mex*, **2016**; 152: 66-77.
18. Kottaridis P.; Gale R.; Frew M. *Blood*, **2001**, 98; 1752-1759.
19. Shepard D.; Cooney M.; Elson P.; Bukowski R.; Dreiser R.; Rini B.; Garcia J. *Invest New Drugs*, **2012**, 30; 364-367.
20. Stone RM.; Dohner H.; Ehpinger G.; Villeneuve M.; Teasdale T.; Virkus JD. *J Clin Oncol*, **2011**, 27; 31.
21. Ravendi F.; Cortes JE.; Jones D.; Folder S.; García-Moreno G.; Konoplera M. *J Clin Oncol*, **2010**, 1856-1862.
22. BlinkHealth. Rydapt (Midostaurin) precio. Diciembre 2017. Disponible en [www.blinkhealth.com/rydapt](http://www.blinkhealth.com/rydapt)
23. Decisiones informadas sobre medicamentos de alto impacto financiero. Sorafenib (L01XE05). Diciembre 2017. Disponible en <http://www.omaif.org/medicamentos-observados/113-medicamentos/391-sorafenib-l01xe05>
24. Oda Y, Sul J, Shih J, Kreisl T, Butman J, Iwamoto F, Fine H. A phase II trial of tandutinib (MLN 518) in combination with bevacizumab for patients with recurrent Glioblastoma. *CNS Oncol*, **2016**.
25. Knesl P, Röseling D, Jordis U, *Molecules*, **2016**, 11; 286-297.
26. Pandey A, Volkots D, Seroogy J, Rose J, Yu JC, Lambing J, Hutchaleelha A, Hollenbach S, Abe K, Giese A, Scarborough R. *J. Med. Chem*, **2002**, 45, 3772-3793.
27. Bourland M, Boyle C, Cooper M, Ferdous A, Langston M. US 2010/0273808 A1, **2010**.
28. Paquette L. Fundamentos de química heterocíclica. Limusa. México Distrito Federal, **2011**; 9, 10.
29. Portoghese P, Mikhail A. *J. Org. Chem*, **1966**, 31: 1059-1062
30. Melgar-Fernández R, González-Olvera R, Olivares-Romero J, González-López V, Romero-Ponce L, Ramírez-Zárate M, Demare P, Regla I, Juaristi E. *Eur. J. Org. Chem*, **2008**, 655-672.

31. a) Remuzon, P.; Bouzard, D.; Guiol, C.; Jacquet, J.P. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35; 2898-2909; (b) Remuzon, P.; Massoudi, M.; Bouzard, D.; Jacquet, J.P. *Heterocycles*, **1992**, 34; 679-684.
32. McGuirk, P.R.; Jefson, M.R.; Mann, D.D.; Elliott, N.C.; Chang, P.; Cisek, E.P.; Cornell, P.C.; Gootz, T.D.; Haskell, S.L. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35; 611-620.
33. Sturm, P.A.; Henry, D.W.; Thompson, P.E.; Zeigler, J.B.; McCall, J.W. *J. Med. Chem.*, **1974**, 17; 481-487.
34. Hamblett, C.L.; Methot, J.L.; Mampreian, D.M.; Sloman, D.L.; Stanton, M.G.; Kral, A.M.; Fleming, J.C.; Cruz, J.C.; Chenard, M.; Ozerova, N.; Hitz, A.M.; Wang, H.; Deshmukh, S.V.; Nazef, N.; Harsch, A.; Hughes, B.; Dahlberg, W.K.; Szewczak, A.A.; Middleton, R.E.; Mosley, R.T.; Secrist, J.P.; Miller, T.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17; 5300-5309.
35. Penning, T.D.; Chandrakumar, N.S.; Chen, B.B.; Chen, H.Y.; Desai, B.N.; Djuric, S.W.; Docter, S.H.; Gasiiecki, A.F.; Haack, R.A.; Miyashiro, J.M.; Russell, M.A.; Yu, S.S.; Corley, D.G.; Durley, R.C.; Kilpatrick, B.F.; Parnas, B.L.; Askonas, L.J.; Gierse, J.K.; Harding, E.I.; Highkin, M.K.; Kachur, J.F.; Kim, S.H.; Krivi, G.G.; Villani-Price, D.; Pyla, E.Y.; Smith, W.G.; Ghoreishi-Haack, N.S. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43; 721-735.
36. Ye, B.; Bauman, J.; Chen, M.; Davey, D.; Khim, S.K.; King, B.; Kirkland, T.; Kochanny, M.; Liang, A.; Lentz, D.; May, K.; Mendoza, L.; Phillips, G.; Selchau, V.; Schlyer, S.; Tseng, J.L.; Wei, R.G.; Ye, H.; Parkinson, J.; Guilford, W.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18; 3891-3894.
37. Su, J.; Tang, H.; McKittrick, B.A.; Gu, H.; Guo, T.; Qian, G.; Burnett, D.A.; Clader, J.W.; Greenlee, W.J.; Hawes, B.E.; O'Neill, K.; Spar, B.; Weig, B.; Kowalski, T.; Sorota, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17; 4845-4850.
38. López-Ortiz M.; Herrera-Solís A.; Luviano-Jardón A.; Reyes-Prieto N.; Castillo I.; Monsalvo I.; Demare P.; Mendez-Díaz M.; Regla I.; Prospéro-García O. *Bioorg Med Chem Lett.* **2010**, 20(11); 3231-3234.
39. Castillo E, Regla I, Demare P, Luviano-Jardón A, López Munguía A, *Synlett*, **2008**, 18; 2869-2873.

40. Furniss B, Hannaford A, Smith P, Tatchell A. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Nueva York, **1989**: 561.
41. Cai J.; Sun M.; Wu X.; Chen J.; Wang P.; Zong X.; Ji M. *Eur. J. Med. Chem*, **2013**, 63; 702-712
42. Hegarty A, Frost L. *J. Chem. Soc., Chem. Comm*, **1972**; 500, 501.
43. Zhang J, Zhang L, Sun D. *J. Pestic. Sci.*, **2010** (36)2; 252-254.
44. Robins R.; Revankar G.; *J. Heterocyclic. Chem*, **1985**, 22; 601-634.
45. Kitteringham J.; Shiptom M.; Voyle M. *Synth. Commun*, **2007**, 30 (11); 1937-1943.