

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE 2-(N',N'-ALQUIL-N-TRIMETILENAMINA)-
9-ANILINOTIAZOLO[5,4-b]QUINOLINAS COMO
POTENCIALES ANTITUMORALES”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

OLVERA VÁZQUEZ SUSANA

MÉXICO, D.F.

2005



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

m 342170



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Maria Antonieta Rodríguez Arguello
Vocal	Prof. Alfonso Sebastián Lira Rocha
Secretario	Prof. Francisco Hernández Luis
1 ^{er} Suplente	Prof. Simon Hernández Ortega
2 ^o Suplente	Prof. Margarita Romero Avila

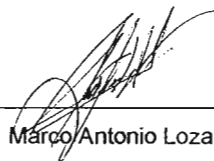
Sitio donde se desarrolló el tema:

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


Asesor:


M en C Alfonso Sebastián Lira Rocha

Supervisor técnico:


QFB Marco Antonio Loza Mejía

Sustentante:


Susana Olvera Vázquez

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo excepcional.
NOMBRE: Olvera Vázquez Susana

FECHA: 18 de Marzo del 2005

FIRMA: 

A mis padres Emma y Luis

A mi hermano Luis Alberto

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco especialmente a:

M. en C. Alfonso Lira Rocha, QFB. Hugo Pérez Castillo y M. en C. Marco Antonio Loza Mejía.

A mis tios: Ofelia, Male, Lucia, Jorge.

A mis primos: Ariadna, Noé, Héctor, Guillermo, Fernando, Roberto, Luis, Lucia, Virginia, Susana, Jorge, Daniel, Rafael, Gabriela, Mónica.

A mis amigos: Verónica Romero, Anabel Zamora, Araceli Morales, Lizbeth Araujo, Ovidio Urbina, Ana Abrego, Escarlet Maldonado, Oscar, Evelin Rivera, Evelin Pérez, Diana Irene Mendez, Libia, Erika Uribe, Ivonne Bolaños, Sandra Ramirez, Verónica, Mirna, Francisco, Víctor Manuel, Loana, Sully, Selene, Emanuel, Angel Montaña, Sandra.

A mis compañeros de Laboratorio del 121 y 122: Verónica Segovia, Carlos, Christian, Rafael, Karina Maldonado, Verónica, Angelica, Marcela, Karina Mendoza, Antonio, Eduardo, Sergio, Patricia.

A la Dr. Ofelia Espejo. A la QFB Nallely López Balbiaux, la Q. Georgina Duarte y la Q. Maricela Gutierrez por la realización de los espectros.

Índice.

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. Cáncer	2
2.2. Leucemia	3
2.3. Terapia en la leucemia	5
2.3.1. Agentes quimioterápicos	5
2.3.1.1. Agentes alquilantes	5
2.3.1.2. Inhibidores de la mitosis	2
2.3.1.3. Antibióticos antitumorales	7
2.3.1.4. Antimetabolitos	7
2.3.1.5. Hormonas	8
2.3.1.6. Agentes diversos	8
2.3.1.7. Agentes enlazantes	9
2.3.2. Radioterapia, tratamiento inmunológico y cirugía	9
2.4. Agentes enlazantes al ADN	10
2.4.1. Agentes intercalantes	11
2.5. Topoisomerasas	13
2.5.1. Mecanismo de acción de las topoisomerasas tipo II	14
2.5.2. Topoisomerasas tipo II como blanco de fármacos citotóxicos	15
2.6. Acridinas y sus derivados	16
2.7. Tiazolo[5,4-b]quinolinas y sus derivados	19
2.7.1. Bioisosterismo	19
2.7.2. Tiazolo[5,4-b]quinolinas y sus derivados	19
3. Objetivos	26
4. Esquema general de síntesis	27
5. Resultados y discusión	29
5.1. Intermediarios	29
5.2. Compuesto V	29
5.3. Compuesto VIa	30
5.3.1. Compuesto VIIa	33
5.3.2. Compuesto VIIIa	34
5.4. Compuesto VIb	37
5.4.1. Compuesto VIIb	38
5.4.2. Compuesto VIIIb	38
5.5. Compuesto VIc	41
5.5.1. Compuesto VIIc	42
5.5.2. Compuesto VIIIc	43
5.6. Compuesto VI d	45
5.6.1. Compuesto VII d	46
5.6.2. Compuesto VIII d	47
5.7. Compuesto VI e	49
5.7.1. Compuesto VII e	50
5.7.2. Compuesto VIII e	51
6. Parte experimental	53
6.1. Reactivos y equipo	53
6.2. Cromatografía	53
6.3. Descripción de las síntesis	54
6.3.1. N-[(Etoxicarbonil)metil]ditiocarbamato de metilo (I)	54

6.3.2. N-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (II)	55
6.3.3. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (III)	55
6.3.4. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (IV)	56
6.3.5. 9-Cloro-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (V)	57
6.3.6. 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIa)	57
6.3.6.1. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIa)	58
6.3.6.2. 9-Anilino-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina(VIIa)	59
6.3.7. [[3-cianofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIb)	60
6.3.7.1. [[3-cianofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIb)	61
6.3.7.2. [[3-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIb)	61
6.3.8. [[3-Clorofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIc)	62
6.3.8.1. [[3-clorofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIc)	63
6.3.8.2. [[3-clorofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIc)	63
6.3.9. [[4-cianofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VI d)	64
6.3.9.1. [[4-cianofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIId)	65
6.3.9.2. [[4-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIId)	65
6.3.10. [[4-clorofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIe)	66
6.3.10.1. [[4-clorofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIle)	67
6.3.10.2. [[4-clorofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIle)	67
5. Conclusiones	69
6. Bibliografía	70
7. Espectros	72

1. Introducción.

Las principales causas de mortalidad entre los mexicanos están cambiando, mientras las enfermedades de tipo epidemiológico registran un descenso, los padecimientos como diabetes, cáncer, hipertensión y cardiovasculares aumentan a una velocidad notable. Actualmente el cáncer ocasiona el 12% de todas las muertes del país. ⁽¹⁾

El cáncer es una familia diversa de enfermedades, aproximadamente 200, que se caracteriza por un crecimiento anormal de células. La quimioterapia del cáncer ha progresado enormemente desde su introducción en los años cuarenta. Sin embargo, debido a que la mayoría de los fármacos actúan sobre células en crecimiento, muchas células sanas (como médula ósea, epitelio intestinal, mucosa bucal) difícilmente evitan la toxicidad de estos fármacos. Además, la quimioterapia se enfrenta con el problema de la quimioresistencia que se origina en ciertos tumores. ⁽²⁻⁶⁾

Para tratar de disminuir estos problemas, se realiza un esfuerzo por mejorar los fármacos para que sean más específicos y menos tóxicos. Una forma de mejorar fármacos es la modificación estructural, para optimizar su actividad, a fin de disponer de fármacos más específicos y menos tóxicos. ⁽⁴⁾

La amsacrina es un fármaco utilizado en el tratamiento de la leucemia, las 9-anilino[5,4-b]quinolinas son bioisómeros de la amsacrina. En el presente trabajo se realizan modificaciones estructurales al núcleo de las 9-anilino[5,4-b]quinolinas con la finalidad de tratar de encontrar fármacos específicos y menos tóxicos.

2. Antecedentes.

2.1. Cáncer.

El cáncer es una familia diversa de enfermedades, aproximadamente 200, que afecta un amplio rango de células y tejidos. A pesar de la amplia diversidad, existen características comunes a todos los tipos de cáncer: crecimiento anormal de las células cancerosas, capacidad para invadir tejidos cercanos, alteraciones en el control del ciclo celular, una reducción en el proceso de apoptosis, evasión de la respuesta inmune, entre otras.

Se han utilizado numerosos métodos para tratar el cáncer. En la actualidad se emplea cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y terapia inmune en variadas combinaciones. Estos tratamientos no son mutuamente excluyentes y a menudo se utilizan de manera conjunta.

Una de las diferencias importantes entre las células cancerosas y las normales, es el rápido crecimiento de las células cancerosas. Debido a que todos los tipos de cáncer requieren en cierta etapa un crecimiento rápido y anormal, es posible tomar selectivamente como objetivo las células cancerosas con agentes químicos que trastoman o inhiben células en crecimiento. Este es el mecanismo de acción de muchos agentes quimioterapéuticos eficaces. Ciertas células normales entre ellas las de los folículos pilosos, aparato reproductor, el epitelio-intestinal y la médula ósea muestran también un rápido crecimiento. Así pues, casi todos los agentes quimioterapéuticos disponibles en la actualidad tienen serios efectos colaterales porque afectan estas células normales de crecimiento rápido. Los efectos colaterales incluyen pérdida del cabello, esterilidad, destrucción del epitelio intestinal e inmunosupresión. ⁽²⁻⁷⁾

Con el propósito de disminuir los efectos secundarios, se hace un esfuerzo por obtener fármacos que sean más específicos y menos tóxicos. Una forma de hacerlo es la modificación estructural de una molécula patrón para optimizar su actividad farmacológica. Este proceso de búsqueda suele ser más productivo debido a que existe una gran probabilidad de que la molécula, obtenida por modificación estructural de una molécula patrón, presente actividad farmacológica; además, ofrece ventajas económicas, ya que tanto los métodos de síntesis como de ensayos farmacológicos de

análogos serán semejantes a los utilizados para la molécula patrón; incluso si no llegan a conseguirse análogos más activos, se pueden obtener datos que permitan realizar una correlación estructura-actividad, que permita avanzar en la detección de grupos farmacóforos.⁽⁴⁾

La leucemia es un tipo de cáncer muy agresivo, es la segunda causa de muerte de la población en edad escolar (de 5 a 14 años) en nuestro país.⁽⁸⁾

2.2. Leucemia.

La leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos que se origina en la médula ósea, pero puede propagarse a la sangre, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el sistema nervioso central y otros órganos. En contraste, otros tipos de cáncer pueden originarse en estos órganos, y luego se propagan a la médula ósea (o a otras partes). Estos tumores cancerosos no son leucemia. La leucemia puede desarrollarse tanto en niños como en adultos.

La leucemia es una enfermedad compleja que tiene muchos tipos y subtipos diferentes. La clase de tratamiento administrado y el pronóstico del paciente leucémico varían grandemente de acuerdo con el tipo exacto de leucemia y otros factores individuales.

Existen cuatro tipos principales de leucemia:

Leucemia linfocítica aguda

- Afecta a niños y adultos
- Más frecuente en niños
- Representa poco más del 50% de todos los casos de leucemia infantil

Leucemia mielógena aguda (también llamada leucemia no linfocítica aguda)

- Afecta a niños y adultos
- Representa poco menos del 50% de los casos de leucemia infantil

Leucemia linfocítica crónica

- Afecta a adultos
- Casi dos veces más frecuente que la leucemia mielógena crónica

Leucemia mielógena crónica

- Afecta principalmente a adultos; muy poco frecuente en niños
- Casi un 50% de la frecuencia de la leucemia linfocítica crónica

Síntomas de la leucemia La leucemia puede causar muchos signos y síntomas, algunos de éstos de carácter muy general. Los síntomas generales de la leucemia pueden incluir cansancio, debilidad, pérdida de peso, fiebre y pérdida del apetito. La mayoría de los síntomas de la leucemia aguda se deben a la escasez de células sanguíneas normales, debido a que las células leucémicas desplazan a la médula ósea formadora de células sanguíneas normales. Por consiguiente, el paciente no cuenta con suficientes glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas que funcionen adecuadamente.

La anemia es el resultado de una escasez de glóbulos rojos, y puede causar falta de aire, cansancio y palidez. Una cantidad insuficiente de glóbulos blancos normales puede aumentar el riesgo de infección. Aunque las personas que padecen de leucemia pueden tener niveles muy altos de glóbulos blancos, las células no son normales y no ofrecen una buena protección contra las infecciones. Una cantidad insuficiente de plaquetas puede dar lugar a moretones, pérdida de sangre, hemorragias nasales frecuentes o graves y encías sangrantes.

La propagación de la leucemia fuera de la médula ósea a otros órganos o al sistema nervioso central puede causar diversos síntomas, tales como dolores de cabeza, debilidad, convulsiones, vómitos, dificultad para mantener el equilibrio y visión borrosa. Algunas personas sienten dolores en los huesos o en las articulaciones debido a la propagación de las células cancerosas a la superficie del hueso o al interior de la articulación. La leucemia también puede causar inflamación del hígado y del bazo. Si la enfermedad se ha propagado a los ganglios linfáticos, éstos pueden inflamarse. Un tipo de leucemia mielógena aguda tiende a propagarse a las encías, haciendo que éstas se

inflamen, duelan y sangren. La propagación a la piel puede ocasionar pequeñas manchas coloreadas que parecen erupciones comunes.

Cierto tipo de leucemia linfocítica aguda (de linfocitos tipo T) a menudo afecta el timo. Una gran vena, la vena cava superior, que transporta la sangre de la cabeza y los brazos de regreso al corazón, pasa cerca del timo. Un timo agrandado puede comprimir la tráquea contigua, causando tos, falta de aire o incluso asfixia. Si las células leucémicas comprimen la vena cava superior, pueden inflamarse los brazos y la cabeza (síndrome de la vena cava superior). Esta condición puede afectar el cerebro y pone en peligro la vida del paciente. Las personas que presentan este síndrome necesitan tratamiento inmediato.^(3,9)

2.3. Terapia en la leucemia.

2.3.1. Agentes quimioterápicos.

La quimioterapia del cáncer ha progresado desde su introducción en los años cuarenta, fundamentalmente en los tumores de origen hematopoyético (leucemias y linfomas). Esta situación se debe a que, durante años, se utilizaron como modelos para el ensayo de la actividad citotóxica líneas celulares de leucemias linfocíticas, especialmente P388 y L1210. En consecuencia, los agentes que se mostraron activos en estos modelos lo fueron finalmente frente a neoplasias similares. Algunos agentes empleados son:⁽⁴⁾

2.3.1.1. Agentes alquilantes.

Los agentes alquilantes son un grupo químicamente diverso de fármacos caracterizados por dar lugar a sustancias que son deficientes en electrones y que reaccionan con moléculas nucleofílicas, mediante un proceso de unión covalente de los grupos alquilo a las moléculas nucleofílicas. Los efectos responsables de la actividad antitumoral de los agentes alquilantes están relacionados con la interacción con el ADN, especialmente con el N7 de la guanina. Como consecuencia de la misma se puede producir depurinación, enlaces cruzados anómalos entre cadenas, de éstas con proteínas o incluso dentro de una misma cadena. Todo esto acarrea defectos en la transcripción y replicación del ADN. Los agentes alquilantes de uso clínico se dividen en

2. ANTECEDENTES.

cinco familias: 1. Mostazas nitrogenadas. 2. Etilaminas. 3. Alquilsulfonatos. 4. Nitrosureas. 5. Triazidas. ^(4,6,10)

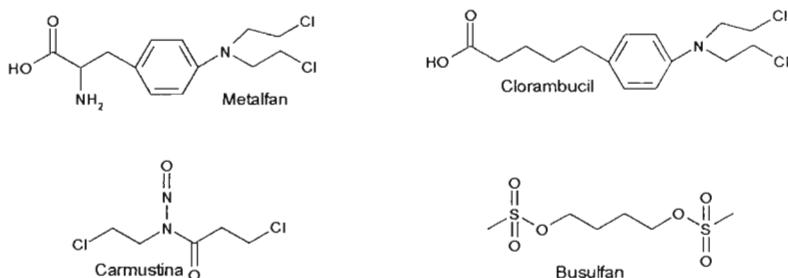


Figura 1. Algunos agentes alquilantes usados en el tratamiento de la leucemia.

2.3.1.2. Inhibidores de la mitosis.

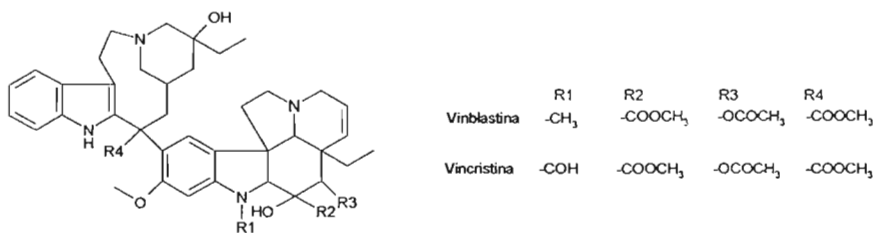


Figura 2. Antitumorales inhibidores de la mitosis.

Los microtúbulos, formados principalmente por la proteína tubulina, son muy importantes en las células eucariotas como componentes del huso mitótico, responsable del movimiento de los cromosomas durante la división celular. Los fármacos que inhiben la mitosis tienen la capacidad de ligarse a la tubulina y bloquear la capacidad de dicha proteína para polimerizarse. Por la alteración de los microtúbulos del aparato mitótico se detiene la división celular en metafase. Al no haber un huso mitótico intacto, los cromosomas pueden dispersarse en todo el citoplasma o agruparse en cúmulos raros. La incapacidad de segregarse ordenadamente los cromosomas durante la mitosis puede culminar en la muerte celular. Los alcaloides de la Vinca, Vincristina y Vinblastina, se enlazan a la tubulina inhibiendo la asociación de microtúbulos. Las células normales y

las cancerosas expuestas a los alcaloides de la Vinca muestran cambios característicos de la apoptosis. ^(4,6,10)

2.3.1.3. Antibióticos antitumorales.

Muchos de estos fármacos derivan de varias especies de *Streptomyces*, inhiben la síntesis del ADN y ARN. El mecanismo de acción de estos fármacos corresponde al de los denominados agentes intercalantes que se explica más adelante (sección 2.4.) ^(4,6,10)

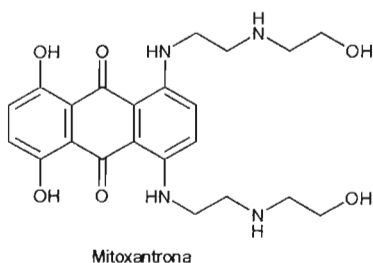


Figura 3. Antibiótico Antitumoral

2.3.1.4. Antimetabolitos.

Estos compuestos, se incorporan como falsos sustratos, interfiriendo de esta forma con procesos del metabolismo celular. Los antimetabolitos se clasifican en: a) análogos del ácido fólico, b) análogos de la pirimidina c) análogos de la purina.

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, lo que impide la conversión de dihidrofolato en tetrahidrofolato y, como consecuencia, la transferencia de un carbono necesario para la síntesis del ácido timidílico (necesario para la síntesis del ADN) y el ácido inosínico (síntesis de ARN).

Los análogos de pirimidina y análogos de purina, tienen en común su capacidad para inhibir la biosíntesis de nucleótidos pirimidínicos o purínicos, según corresponda, o

mimetizar la acción de estos metabolitos naturales, al grado que interfieren en funciones celulares vitales, la síntesis o la función de ácidos nucleicos. ^(4,6,10)

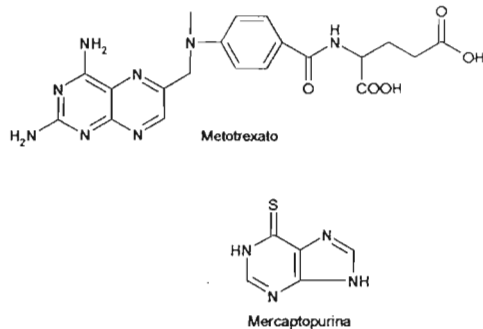


Figura 4. Metotrexato, análogo de el ácido fólico. Mercaptopurina, análogo de la purina.

2.3.1.5. Hormonas.

Los glucocorticoides se han empleado por su efecto linfofocitolítico en un número importante de neoplasias linfoides como: leucemias linfoblásticas agudas, linfomas, mielomas y la enfermedad de Hodgkin. ^(4,6,10)

2.3.1.6. Agentes diversos.

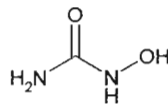


Figura 5. Hidroxiurea.

Hidroxiurea. Inhibe la síntesis de ADN al inhibir la ribonucleósido reductasa.

L-Asparaginasa. Casi todos los tejidos normales sintetizan L-asparaginasa en cantidades suficientes para la síntesis proteica. Sin embargo, algunas neoplasias que incluyen células leucémicas linfoblásticas, necesitan una fuente exógena de dicho aminoácido. La L-asparaginasa, al catalizar la hidrólisis de la asparagina circulante para transformarla en ácido aspártico y amoníaco, priva a estas células de la asparagina necesaria para la síntesis proteica, lo cual culmina en su muerte. ^(4,6,10)

2.3.1.7. Agentes enlazantes al ADN.

Ver sección 2.4.

2.3.2. Radioterapia, tratamiento inmunológico y cirugía.

Radioterapia. La radioterapia es una terapéutica física basada en el uso de las radiaciones ionizantes y su interacción con la materia. Estas radiaciones penetran en los tejidos a diferentes profundidades de acuerdo con sus características físicas y depositan su energía en una serie de reacciones fisicoquímicas que comienzan con la ionización, generalmente de moléculas de agua, y finalizan dañando al ADN, interfiriendo de esta forma en la división celular. Este proceso no es selectivo y ocurre tanto en las células normales como en las tumorales.

Tratamiento inmunológico. Terapia de interferón. Los interferones son un grupo de sustancias que el cuerpo produce normalmente, y que a veces se utilizan en el tratamiento de la leucemia crónica. Actúan mediante la desaceleración del crecimiento de las células leucémicas, ayudando al sistema inmunológico del cuerpo a combatir la enfermedad. Trasplante de células madres. Como se señaló anteriormente, la quimioterapia puede dañar las células normales, al igual que las células cancerosas. El trasplante de células madres permite a los médicos utilizar las altas dosis de quimioterapia necesarias para lograr un tratamiento eficaz. Aunque los medicamentos destruyen la médula ósea del paciente, las células madres trasplantadas pueden restaurar las células madres de la médula ósea productora de sangre.

Cirugía. A diferencia de la mayoría de otros tumores cancerosos, por lo general, la cirugía no se utiliza para tratar la leucemia. Esto se debe a que la leucemia es una enfermedad de la sangre y de la médula ósea, por lo que no se puede curar mediante una operación. No obstante, la cirugía puede utilizarse para ayudar a administrar el tratamiento mediante la introducción quirúrgica de un tubo plástico en una vena mayor. Este tubo, llamado dispositivo de acceso venoso, permite la administración de medicamentos quimioterapéuticos o de otro tipo, así como la toma de muestras de sangre, sin necesidad de pinchar al paciente con la aguja varias veces. En algunos casos de leucemia crónica se emplea la cirugía para extirpar el bazo. ^(4,6,10)

2.4 . Agentes enlazantes al ADN.

Este grupo de fármacos inhiben la replicación del ADN formando inicialmente enlaces no covalentes con la doble hélice. Los agentes enlazantes a ADN se caracterizan por ser sistemas aromáticos, como por ejemplo, en las antraciclinas daunorrubicina y doxorubicina que produce la especie *Streptomyces*. La manera como los agentes antitumorales se unen al ADN y el modo como dañan las células son áreas de investigación activa, y la comprensión de estos procesos está en evolución constante

. En virtud de que las dos cadenas de la doble hélice de ADN presentan un giro una respecto a otra que no llega a 180° , existe un surco ancho y uno angosto, los cuales se describen como los surcos mayor y menor, respectivamente. Ciertos agentes antitumorales, como la antramizina, se enlaza en el surco menor de la doble hélice. Otros compuestos aromáticos, en especial los que son hidrofóbicos, pueden deslizarse entre las capas apiladas de pares de bases de la doble hélice de ADN. Este modo de unión, en el cual un agente extraño queda atrapado en medio de las bases de ácidos nucleicos de la estructura de escalera en espiral de la hélice de ADN, se llama intercalación, y requiere que el ADN se abra para dar cabida a la molécula insertada. Los mecanismos generales de bloqueo de la replicación pueden implicar uno o más de los procesos siguientes: 1. Unión no covalente fuerte que inhibe el desdoblamiento o la replicación. 2. Unión covalente con las mismas consecuencias que la unión no covalente. 3. Unión seguida de reducción del fármaco para formar una especie radical. (4,5,7,10)

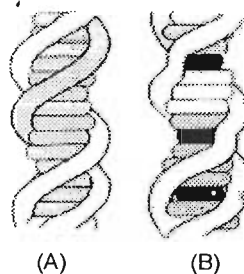


Figura 6. Modelo de inserción. (A) ADN (B) ADN con un intercalador

2.4.1. Agentes intercalantes.

Son compuestos planos, aromáticos o heteroaromáticos, capaces de incorporarse entre las bases apareadas desorganizando la forma de la doble hélice, lo que impide la replicación y la transcripción. Esta interacción modifica las propiedades químicas y espectroscópicas del agente intercalante, fundamentalmente sus espectros de absorción electrónica, y se traduce generalmente en cambios de conformación del ADN que interfieren la acción de las enzimas que se unen al mismo, fundamentalmente topoisomerasas y polimerasas. La intercalación suele ser el primer paso de una serie de acontecimientos que terminan dañando el ADN por diversos mecanismos, fundamentalmente alterando las interacciones de éste con las enzimas mencionadas.

Los agentes intercalantes pueden interactuar con el ADN, aproximándose por el surco mayor o menor, pueden ser más o menos selectivos. La formación de complejos por intercalación es reversible, siendo la fuerza impulsora para su unión una combinación de interacciones electrostáticas, de van der Waals e hidrófobas, así como enlaces de hidrógeno y factores entrópicos. Son cromóforos planos conjugados, deficientes de electrones que suelen llevar cadenas flexibles polares.

Entre los antitumorales intercalantes, están las antraciclinas. En ellas, el sistema de antraquinona es un cromóforo plano, particularmente bien adaptado para su intercalación entre los pares de bases del ADN, ya que su superficie se acopla íntimamente a la de éstas. Los derivados de la antraquinona surgieron en la búsqueda de análogos de antraciclinas que carecieran de la toxicidad cardiaca de éstas. Entre ellos, la mitoxantrona y la ametantrona tienen interés terapéutico. Los derivados del antraceno, como el bisantreno, tienen un mecanismo de acción análogo. ^(4,6,7,10)

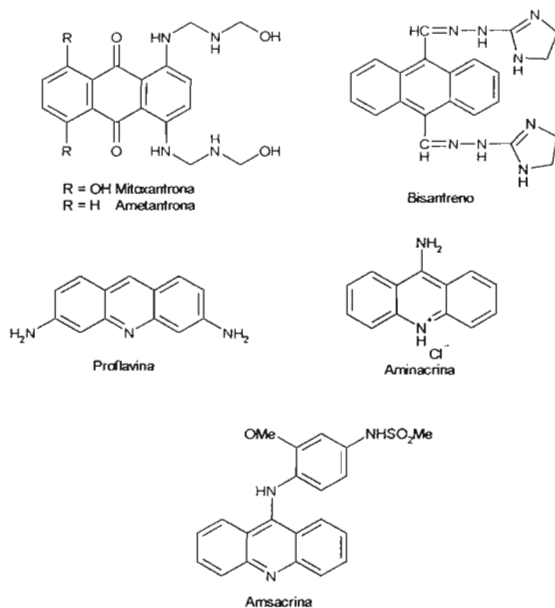


Figura 7. Agentes intercalantes.

Los derivados de la acridina se introdujeron en terapéutica en el siglo XIX como antipalúdicos. Posteriormente, empezaron a usarse la proflavina y la aminacrina como antibacterianos y más adelante algunos derivados de la 9-aminoacridina, como la amsacrina, se utilizaron como antitumorales. La anilinoacridinas se intercalan con el ADN, situándose el anillo de anilina casi perpendicular al plano del cromóforo acridina. La intercalación es necesaria, pero no suficiente, para la acción antitumoral, ya que está se produce por la posterior interacción de un complejo del fármaco con la enzima topoisomerasa II. En consecuencia, y al igual que ocurre en el caso de las antraciclinas, se produce ruptura de las hebras de ADN. La amsacrina es un fármaco establecido en el tratamiento de las leucemias agudas y los linfomas malignos. ^(11,12,13)

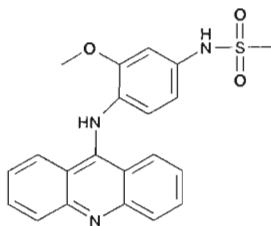


Figura 8. Amsacrina (m-AMSA).

2.5. Topoisomerasas.

Las topoisomerasas son enzimas que pueden cambiar el estado topológico del ADN a través de la ruptura transitoria y unión de las hebras del ADN. Estas enzimas alteran la orientación en el espacio de la doble hélice, siendo necesarias para reparar los "nudos" que se forman en el ADN, durante el enrollamiento; por lo cual son esenciales para la supervivencia de las células, ya que participan en procesos tan importantes como la replicación, transcripción y recombinación del ADN.

Existen dos clases de topoisomerasas:

1. Las topoisomerasas tipo I (topo I). Actúan provocando el rompimiento transitorio de una hebra de ADN, que permite controlar la rotación (o el paso de una hebra por en medio) del corte por la propia enzima.

2. Las topoisomerasas tipo II (topo II). Actúan provocando el rompimiento transitorio de dos hebras de ADN, que permite el paso de otra doble hebra a través del rompimiento.

En los años 80's se descubrió que las topoisomerasas tipo II eran el blanco primario de algunos fármacos citotóxico. Estos fármacos actúan de manera muy especial, ya que en lugar de impedir que las topoisomerasas tipo II desempeñen sus funciones, transforman a las topoisomerasas en toxinas letales que dañan al ADN. ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾

2.5.1 Mecanismo de acción de las topoisomerasas tipo II.

La actividad enzimática de las topoisomerasas tipo II es descrita en seis pasos:
(19)

Paso 1. Unión a ADN. Las topoisomerasas tipo II inician su actividad enzimática uniéndose al ADN. La interacción es gobernada por dos propiedades de la doble hélice:

1. Ciertas secuencias específicas de nucleótidos son reconocidas por las topoisomerasas tipo II.

2. La estructura topológica. Las topoisomerasas tipo II, son capaces de distinguir la topología del ADN, es decir, distinguen regiones enrolladas y no enrolladas, interactuando preferentemente con las regiones enrolladas.

Paso 2. Formación del complejo previo a la traslocación. Hay formación de un complejo transitorio entre la enzima y el ADN en el que la enzima genera el rompimiento de la doble hebra de ADN. Durante el corte hay formación de un enlace éster entre un grupo hidróxilo de tirosina de la enzima y el grupo fosfato en 5'

Paso 3. Traslocación. La topoisomerasa experimenta un cambio conformacional que conduce el paso de una doble hebra de ADN, a través del corte transitorio formado en paso anterior. En este paso se incorpora ATP, lo cual "dispara" la traslocación.

Paso 4. Post-traslocación. En este paso se establece un equilibrio ruptura-unión de las hebras similar al del paso 2.

Paso 5. Hidrólisis de ATP. La hidrólisis de ATP promueve la separación del complejo ADN-Enzima.

Paso 6. Reciclaje de la enzima.

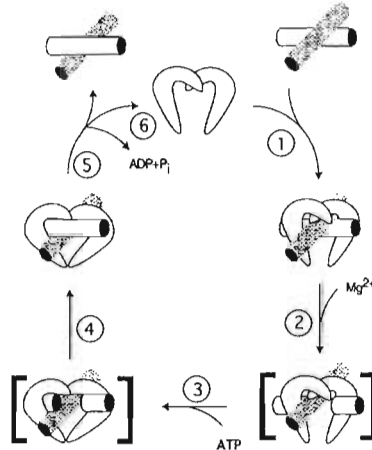


Figura 9. Pasos de la actividad enzimática de las topoisomerasas tipo II. Paso 1. Unión a ADN. Paso 2. Formación del complejo previo a la traslocación. Paso 3. Traslocación. Paso 4. Post-traslocación. Paso 5. Hidrólisis de ATP. Paso 6. Reciclaje de la enzima. ⁽¹⁹⁾

2.5.2. Topoisomerasa II como blanco de fármacos citotóxicos.

Como se describió en la sección anterior, durante la actividad enzimática de las topoisomerasas tipo II hay formación de un complejo ADN-Enzima (Paso 2), en el que se produce el rompimiento de dos hebras de ADN. Aunque normalmente el complejo se encuentra en concentraciones muy bajas, es transitorio y reversible, este paso es potencialmente letal, ya que el aumento de este complejo pone en marcha numerosos eventos mutagénicos; estos fenómenos se incrementan cuando intervienen otras enzimas como las polimerasas, que al intentar realizar sus funciones normales se encuentran con el complejo provocando fenómenos como inserción, delección y recombinación ilegítima de bases, e incluso, cuando el complejo está presente en cantidades suficientes, conduce a apoptosis.

Varios antineoplásicos clínicamente relevantes (Figura 10) explotan la naturaleza potencialmente letal de las topoisomerasas tipo II, incrementando la concentración del complejo ADN-Enzima (Paso 2) por la formación de un nuevo complejo ADN-Enzima-Fármaco.

Fármacos como mitoxantrona, genisteína, elipticina, amsacrina y sus derivados actúan principalmente dañando la capacidad de la enzima para unir el ADN roto. ^(19,20)

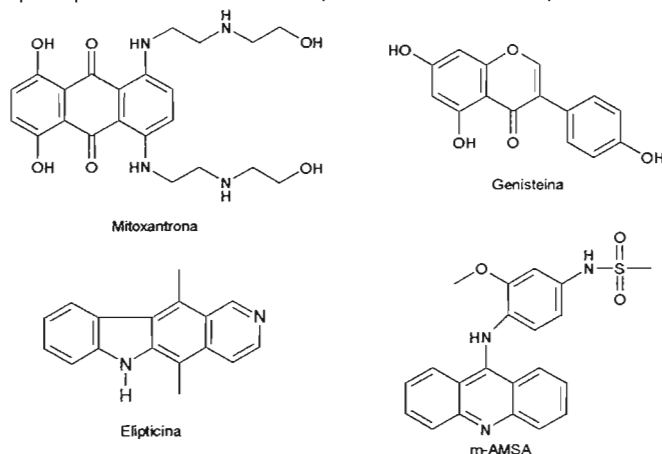


Figura 10. Antineoplásicos que tienen como blanco las topoisomerasa tipo II.

2.6 Acridinas y sus derivados.

Los agentes quimioterapéuticos basados en el núcleo de acridina incluyen compuestos antimaláricos como mepacrina y azacrina; compuestos antibacterianos como la proflavina y aminacrina, así como fármacos anticancerígenos. El primer derivado de acridina usado clínicamente en el tratamiento de la leucemia fue la amsacrina (m-AMSA) que es un miembro de la gran familia de las 9-anilinoacridinas.

El mecanismo de acción de la amsacrina es la formación de un complejo terciario como se describió en la sección anterior. Se ha postulado que la estructura del farmacóforo para los agentes intercalantes, que como la amsacrina forman un complejo terciario con el ADN y la topoisomerasa II, puede considerarse de la siguiente forma:

- a) Un sistema planar que se intercala en el ADN.

b) Una cadena lateral que interactúa con la enzima y con el surco menor.

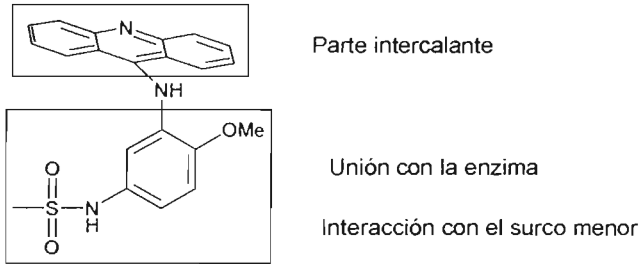


Figura 11. Farmacóforo postulado para los agentes intercalantes, que como la amsacrina, forman un complejo terciario con el ADN y la topoisomerasa II.

La vía de detoxificación propuesta para la amsacrina es la siguiente:

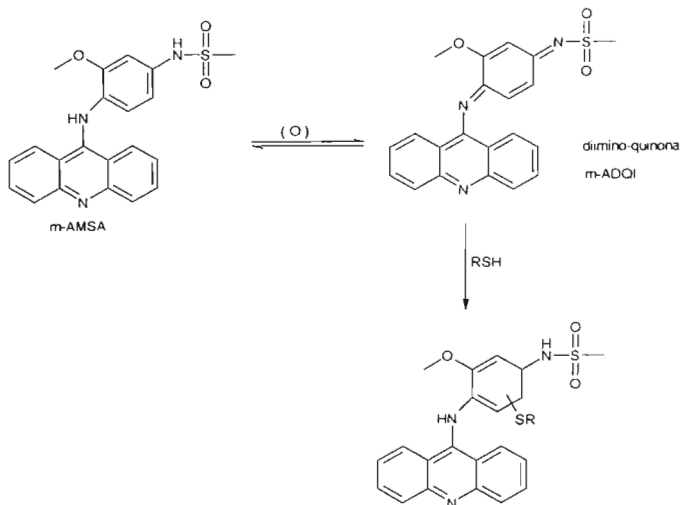


Figura 12. Vía de detoxificación de la amsacrina (m-AMSA). ⁽²⁴⁾

La amsacrina es fácilmente metabolizada por lo cual tiene una corta vida media en plasma. Para prevenir esta oxidación se prepararon nuevos análogos en los cuales los sustituyentes del anillo de anilina no pueden formar el intermediario diimino-quinona. Entre ellos el más notable es AHMA (Figura 13) que resulto más potente que m-AMSA, y con mayor vida media en plasma. Los derivados de acridina han sido extensamente estudiados como potenciales agentes anticancerígenos. Otro derivado importante es DACA (Figura 13). ⁽²¹⁻²⁶⁾

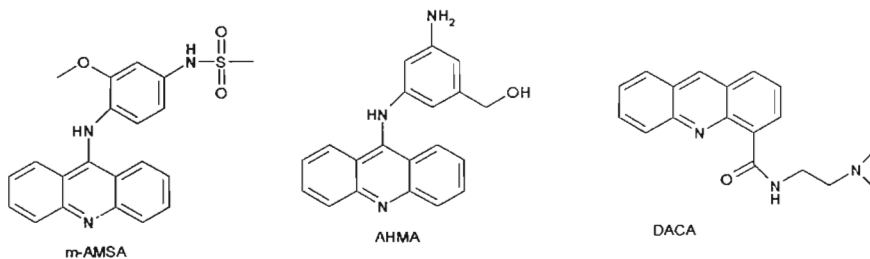


Figura 13. Derivados de acridina que presentan actividad citotóxica.

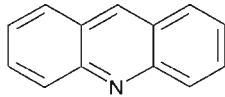
2.7. Tiazolo[5,4-b]quinolinas.

2.7.1. Bioisosterismo.

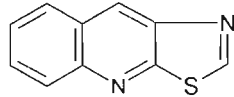
El isosterismo fue inicialmente un concepto puramente químico, en un intento de aplicar a las moléculas el hecho de que, en el caso de los átomos, una distribución electrónica similar conduce a propiedades fisicoquímicas similares. Así, Langmuir observó la semejanza de propiedades fisicoquímicas (densidad, constante dieléctrica, solubilidad, etc.) que presentan ciertas moléculas, como el nitrógeno y el monóxido de carbono; atribuyó dicha semejanza a que estos compuestos poseen el mismo número de átomos y de electrones de valencia y los definió como isósteros. Erlenmeyer propuso expandir el concepto de isosterismo para incluir ciertos grupos que son aparentemente muy diferentes, pero que en la práctica poseen propiedades semejantes. La similitud de propiedades físicas entre el benceno y el tiofeno llevó también a proponer la existencia de un isosterismo entre el grupo vinilo y el átomo de azufre. Pensando en la utilización del isosterismo como criterio de preparación de análogos en el diseño de fármacos, Friedman propuso llamar bioisósteros a aquellos compuestos que "cumplan alguna de las definiciones de isosterismo y posean el mismo tipo de actividad biológica". De forma más concreta, Thornber propuso definir los bioisósteros como "grupos o moléculas que tienen propiedades físicas y químicas semejantes, y que producen efectos fisiológicos aproximadamente similares".⁽⁴⁾

2.7.2. Tiazolo[5,4-b]quinolinas. y sus derivados.

Los derivados de tiazolo[5,4-b]quinolinas son raramente reportados en la literatura, como antiespasmódicos y antiinflamatorios. Estos compuestos son isósteros de los derivados de acridinas en los cuales un anillo de benceno es sustituido por un anillo de tiazol (Figura 12). En 1997, Alvarez-Ibarra reporta derivados de estos compuestos como potenciales antitumorales. En dicho trabajo se realiza una incorporación de un sustituyente alquildiamino en las posiciones 2 ó 9. Se determinó la actividad citotóxica de estos compuestos en tres líneas celulares; P-388 (neoplasma linfático murino), A-549 (carcinoma de pulmón) y HT-29 (tumor de colon humano), los resultados se ilustran en la tabla 1.⁽²⁷⁾



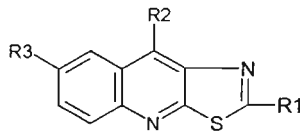
Acridina



Tiazolo[5,4-b]quinolina

Figura 14. Semejanza estructural entre el núcleo de acridina y el de Tiazolo[5,4-b]quinolina.

TABLA 1. Datos de actividad biológica de Tiazolo[5,4-b]quinolinas reportados por Alvarez-Ibarra. ⁽²⁷⁾



Compuesto	Sustituyentes			Actividad biológica Cl ₅₀ (μM)		
	R ₁	R ₂	R ₃	Línea celular P-388	Línea celular A-549	Línea celular HT-29
A	SO ₂ Me	OH	H	32.4	32.4	32.4
B	SO ₂ Me	OH	Me	>60.4	>60.4	>60.4

C	SO ₂ Me	OH	F	6	6	6
D	α	OH	H	5.76	7.22	7.22
E	α	OH	Me	3.3	5.6	3.3
F	α	OH	F	1.65	2.9	5
G	SMe	β	H	6	6	6
H	SMe	β	Me	5.4	5.4	5.4
I	SMe	γ	H	12.1	12.1	12.1

α = NH(CH₂)₂NEt₂, β = NH(CH₂)₃NEt₂, γ = MeN(CH₂)₃NMe₂, Cl₅₀ = Concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

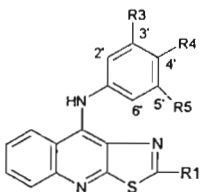
En este trabajo se encontró que una cadena lateral en la posición 2 ó 9 con dos átomos de nitrógeno es importante para la actividad biológica. ⁽²⁷⁾

Una nueva familia de derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolinas fue sintetizada y evaluada su actividad biológica por Lira-Rocha y colaboradores. En estos derivados se incorpora en la posición 9 del sistema tricíclico el grupo anilino apropiadamente sustituido y en la posición 2 grupos tiometilo o alquilamino. Se evaluó la actividad citotóxica en diferentes líneas celulares: dos líneas celulares cervicales (Hela y C-33), dos líneas celulares de cáncer colorectal (SW480 y SW620) y en una

2. ANTECEDENTES.

línea celular de leucemia mielógena (K-562). Los datos de citotoxicidad de dichos compuestos se listan en las tablas 2 y 3. ⁽²⁸⁻³¹⁾

TABLA 2. Datos de actividad biológica de 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolinas.



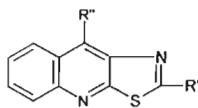
Compu esto	Sustituyentes.				Actividad biológica. $CI_{50}(\mu M)$				
	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	Línea celular	Línea celular	Línea celular	Línea celular	Línea celular
					Hela	C-33	SW480	SW620	K-562
1	SCH ₃	H	H	H	>200	153.7	>200	>200	>200
2	SCH ₃	NH ₂	H	H	176.5	138.8	>200	>200	143.4
3	SCH ₃	NHAc	H	H	>200	>200	>200	153.9	85.3
4	SCH ₃	NH ₂	H	CH ₂ OH	>200	>200	>200	183.9	143.4
5	SCH ₃	Cl	H	H	69.4	129.3	110.7	129.7	80.3
6	SCH ₃	CN	H	H	7.8	15.0	28.7	43.8	8.0
7	SCH ₃	OMe	H	H	25.3	75.4	66.7	26.6	22.2
8	SCH ₃	CF ₃	H	H	43.3	59.7	65.1	62.3	67.1
9	SCH ₃	NO ₂	H	H	152.2	>200	>200	160.82	>200
10	SCH ₃	OH	H	H	>200	146.1	146.9	146.3	173.3
11	SCH ₃	NHMe	H	H	4.2	133.9	101.4	118.7	46.9
12	SCH ₃	χ	H	H	21.7	19.9	13.6	19.7	12.5
13	SCH ₃	H	Cl	H	123.8	>200	>200	145.9	79.5

2. ANTECEDENTES.

14	SCH ₃	H	OMe	H	200	>200	>200	110.8	77.2
15	SCH ₃	H	CN	H	140.0	>200	>200	>200	120.0
m-AMSA					9.5	8.8	27.7	16.7	19.9

$\chi =$ -(CO)EDA, EDA = 2-((N,N-dietilamino)etilamino), Cl₅₀ = concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

TABLA 3. Datos de actividad biológica de 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolinas.



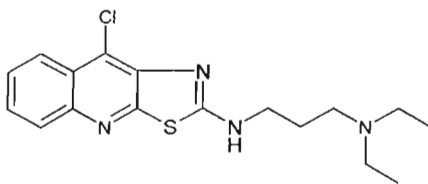
Compuest o	Sustituyentes		Actividad biológica. Cl ₅₀ (μM)				
	R'	R''	Línea celular	Línea celular	Línea celular	Línea celular	Línea celular
			Hela	C-33	SW480	SW620	K-562
16	SCH ₃	EDA	12.9	9.6	27.9	16.8	7.8
17	EDA	Cl	12.9	9.4	19.5	15.2	9.3
18	EDA	-C ₆ H ₅	15.9	22.4	37.7	21.6	16.8
m-AMSA			9.5	8.8	27.7	16.7	19.9

Cl₅₀ = concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

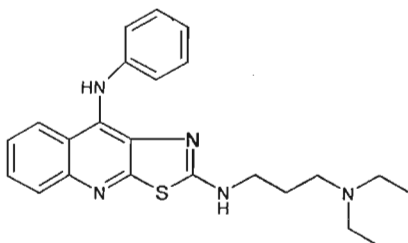
De estos resultados se encontró que los compuestos más activos son: el número 6 que tiene un grupo nitrilo en la posición 3' del anillo de anilina y los compuestos 12,16,17 y 18 que tienen una cadena de alquilamino en su estructura. En términos generales podemos observar que los compuestos con sustituyentes en el anillo de anilina en la posición 3' son más activos que los que tienen sustituyente en la posición 4'. La cadena 2-(N,N-dietilamino)etilamina favorece la actividad citotóxica, ya que los compuestos 12,16,17 y 18 presentan una actividad comparable al de la amsacrina. A pesar de que hay un cambio en la posición de la cadena alquilamina.⁽²⁸⁻³¹⁾

2. ANTECEDENTES.

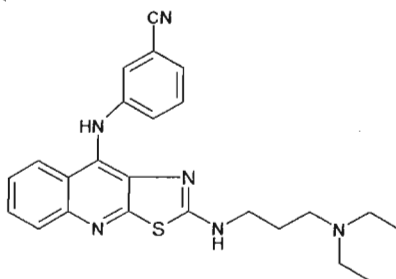
Debido a que se observó que aquellos compuestos con una cadena 2-(N,N-dietilamino)etilamino mostraban una mayor actividad citotóxica, resultaría interesante estudiar si la elongación de dicha cadena favorece la actividad biológica. Por lo que, la intención del presente trabajo es la obtención y caracterización estructural de derivados de 9-anilino-2-tiazolo[5,4-b]quinolina sustituidos con una cadena 3-(dietilamino)propilamina. Además de variar la posición del grupo ciano y el átomo de cloro en las posiciones 3' y 4' del anillo de anilina. Proponiéndose la síntesis de los siguientes compuestos:



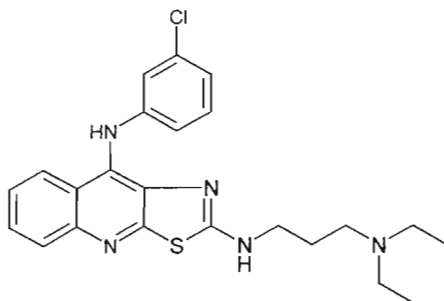
9-Cloro-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto V.



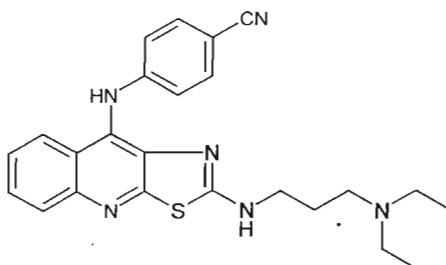
9-Anilino-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIIa.



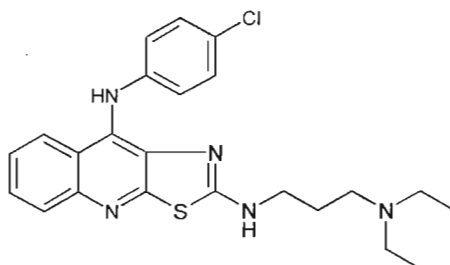
[[3-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIIb



[3-clorofenil]amino-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIIc.



[[4-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIIId.



[[4-clorofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIIe.

3 Objetivos

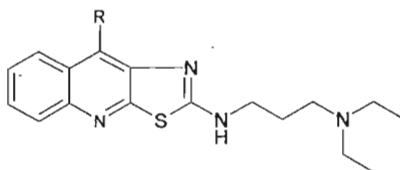
3.1 Objetivo general.

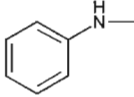
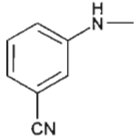
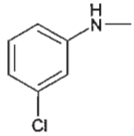
Sintetizar y caracterizar derivados de tiazolo[5,4-b]quinolinas como posibles agentes anticancerígenos.

3.2. Objetivo particular.

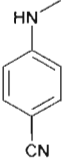
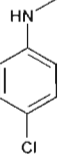
1. Sintetizar los siguientes compuestos:

Tabla 4. Compuestos propuestos para ser sintetizados.



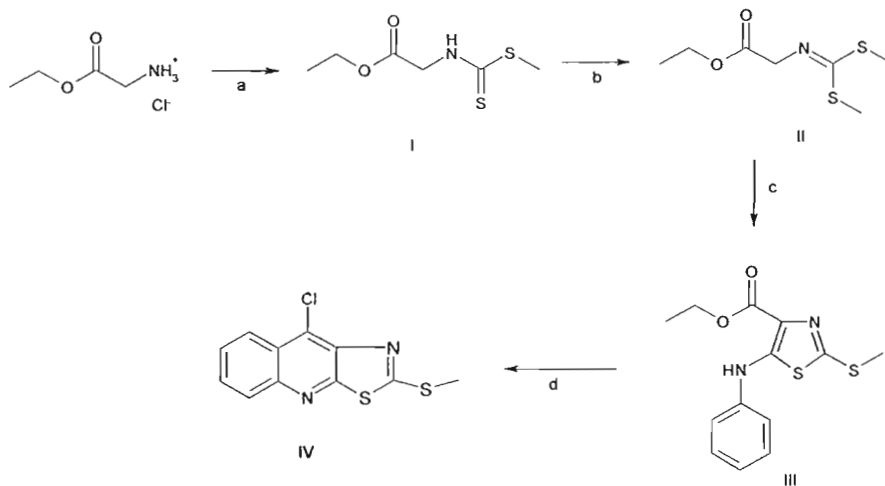
Número de Compuesto	R	Nombre
V	-Cl	9-Cloro-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina
VIIIa		9-Anilino-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina
VIIIb		[[3-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina
VIIIc		[3-clorofenil]amino-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina

3. OBJETIVOS.

VIII d		[[4-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina
VIII e		[[4-clorofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina

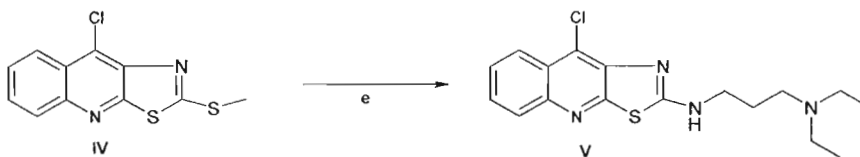
2. Caracterizar los derivados obtenidos en base a sus constantes físicas y espectroscópicas.

4. Esquema general de síntesis.



- a) 1. NaOH/CS₂/20°C 2. CH₃I/0°C⁽²⁹⁾ b) 1. K₂CO₃/20°C 2. CH₃I/0°C⁽²⁹⁾ c) 1. t-BuOK/THF Anh/-75°C 2. PhNCS/-75°C⁽²⁹⁾
d) POCl₃/PPA/125°C⁽²⁹⁾

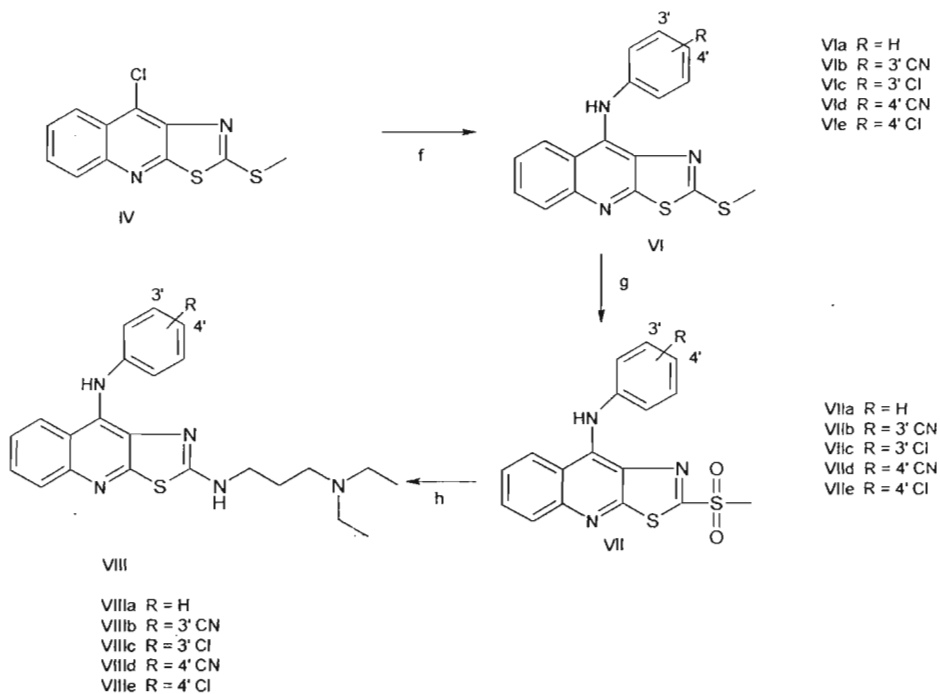
Esquema 1. Síntesis del compuesto IV



- e) 3-(diethylamino)propilamina / temp. amb./72hrs.

Esquema 2. Síntesis del compuesto V

4. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS.



f) 1. MeOH/HCl

2. VIa. anilina, VIb 3-aminobenzonitrilo⁽³¹⁾, VIc 3-cloroanilina⁽³¹⁾, VI d 4-aminobenzonitrilo⁽³¹⁾, VI e 4-cloroanilina⁽³¹⁾.

g) AcOH/ H₂O₂ al 30%

h) 3-(diethylamino)propilamina/ 140°C 20 min.

Esquema 3. Síntesis de los compuestos VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId y VIIIe

5. Resultados y discusión.

5.1 INTERMEDIARIOS.

Los intermediarios (Compuestos I, II, III y IV) fueron obtenidos por medio de métodos reportados y se caracterizaron mediante análisis por cromatografía de capa fina comparativa y por su punto de fusión.

5.2 COMPUESTO V.

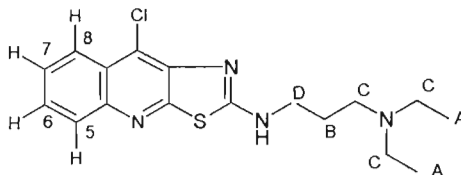


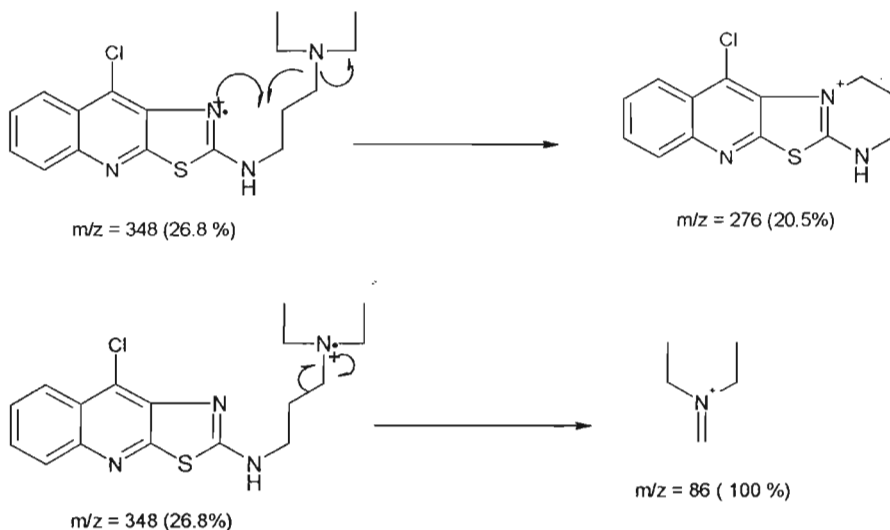
Figura 15. Compuesto V

El compuesto se obtuvo como un sólido amorfo de color blanco. En su espectro de IR (Espectro 1), se observaron a 3448 cm^{-1} una banda ancha que corresponde a una amina secundaria, a 1463 y 1421 cm^{-1} bandas características de los compuestos aromáticos y a 753 cm^{-1} una banda que corresponde a la unión carbono-azufre.

En su espectro de RMN- ^1H (Espectro 2), en la región alifática, a 1.0 ppm se observa una señal triple ($J=7.2\text{ Hz}$) que integra para seis protones que corresponde a los grupos metilo de la cadena ubicada en posición 2 del sistema tríciclico (ver figura 15 protones "A"); a 1.8 ppm una señal quintuple ($J=7.2\text{ Hz}$) que integra para dos protones y que corresponde a un grupo metileno (protones B); a 2.5 ppm un conjunto de señales, aparentemente dos cuádruples y un triplete que integra para seis protones y se asigna a grupos metileno vecinos a un átomo de nitrógeno (protones C), esta señal se desplaza a campo bajo debido al efecto de desprotección del átomo de nitrógeno; a 3.4 ppm se observa una señal ancha que integra para dos protones y corresponde al grupo metileno vecino al átomo de nitrógeno unido al anillo de tiazoloquinolina (protones D); en la zona aromática, se observa a 7.6 ppm una señal doble de doble de dobles ($J=7.8, 6.6, 1.2\text{ Hz}$) que integra para dos protones que corresponde a H-6 y H-7; a 7.9 ppm hay una señal doble de dobles ($J=7.8, 1.8\text{ Hz}$) que integra para un protón y que se asigna a H-5'; a 8.1 ppm una señal doble de dobles ($J=8.1, 1.8$) que integra para un protón y se asigna a H-8; a 9.0 ppm una señal simple que integra para un protón y corresponde al átomo de hidrógeno de la amina secundaria, ya que al agregar D_2O la señal desaparece.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En su espectro de masas (Espectro 3) se observa un pico base a 348 que corresponde al peso molecular de la estructura propuesta. Se puede observar la contribución isotópica del Cloro $M^+ + 2$. Los patrones de fragmentación propuestos son los siguientes:



5.3. COMPUESTO VIa

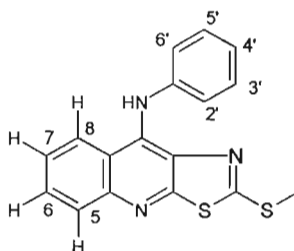


Figura 16. Compuesto VIa

El compuesto VIa se obtuvo haciendo reaccionar el compuesto IV y anilina en una solución metanólica utilizando unas gotas de HCl como catalizador. De esta manera se simplificó la obtención de este compuesto con respecto a lo reportado previamente ^(28,29), aunque el rendimiento global es similar se reduce el número de pasos (Tabla 5).

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

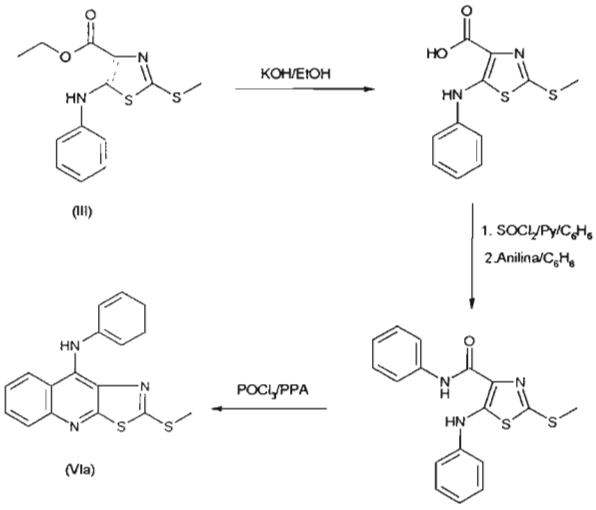
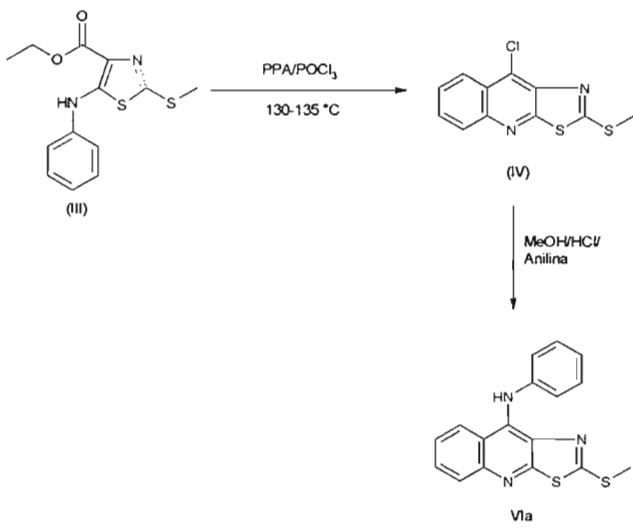
	Rendimiento global.
 <p> <chem>CCOC(=O)C=C1N(CS1)NC2=CC=CC=C2 >>[KOH/EtOH] OC(=O)C=C1N(CS1)NC2=CC=CC=C2 >>[1. SOCl2/Py/C6H6, 2. Anilina/C6H6] OC(=O)C=C1N(CS1)NC2=CC=CC=C2 >>[POCl3/PPA] C1=CC=C2C(=C1)N(CS2)NC3=CC=CC=C3</chem> </p> <p>(II)</p> <p>(VIa)</p>	<p>68.6 %^(28,29)</p>
 <p> <chem>CCOC(=O)C=C1N(CS1)NC2=CC=CC=C2 >>[PPA/POCl3, 130-135 °C] ClC1=CC=C2C(=C1)N(CS2)NC3=CC=CC=C3 >>[MeOH/HCl/Anilina] C1=CC=C2C(=C1)N(CS2)NC3=CC=CC=C3</chem> </p> <p>(III)</p> <p>(IV)</p> <p>VIa</p>	<p>61.3 %</p>

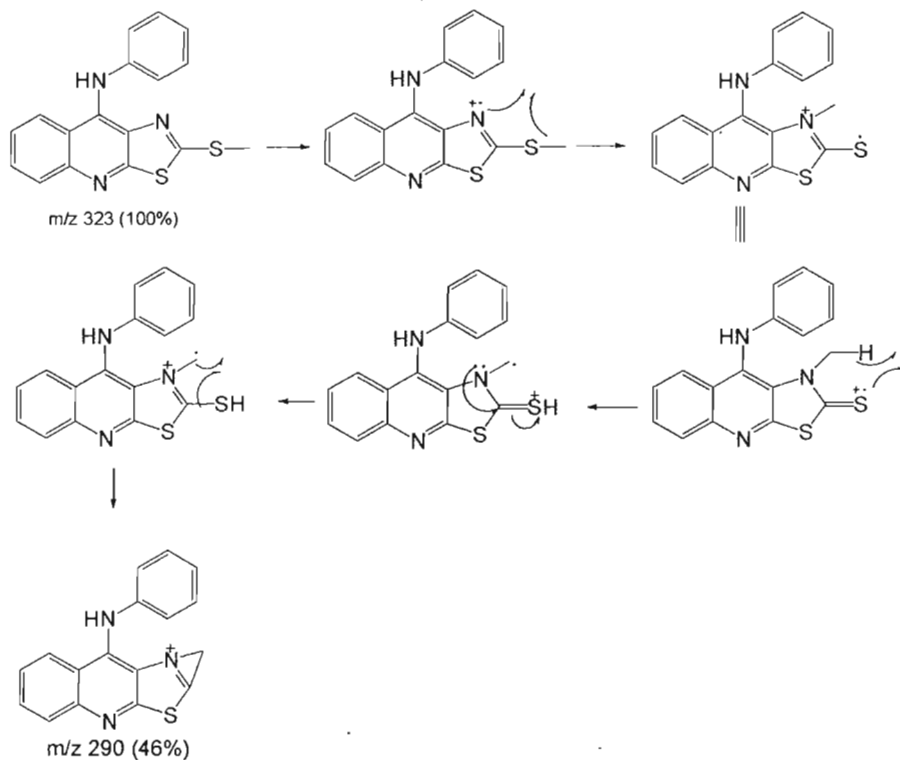
Tabla 5. Comparación de las técnicas para obtener VIa.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El compuesto IV se obtuvo como un polvo amorfo de color amarillo claro. En su espectro de IR (Espectro 4) se puede observar a 3333 cm^{-1} la banda correspondiente a una amina secundaria, bandas características de la zona aromática a 1476, 1536, 1577 y 1594 cm^{-1} y a 760 cm^{-1} una banda que corresponde a un carbono unido a un azufre.

En su espectro de RMN ^1H (Espectro 5), en la región alifática; se observa a 2.4 ppm una señal simple que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo del tioéter; en la zona aromática, una señal doble de dobles a 7.1 ppm ($J=7.5, 7.2\text{ Hz}$) que integra para un protón y que se asigna a H-4'; una señal doble a 7.2 ppm ($J=7.5\text{ Hz}$) que integra para dos protones que corresponden a H-2' y H-6'; se observa una señal doble de dobles a 7.3 ppm ($J= 8.1, 7.5\text{ Hz}$) que integra para dos protones que corresponde a: H-3' y H-5'; una señal doble de doble de dobles a 7.6 ppm ($J=8.1, 7.2, 0.9\text{ Hz}$) que integra para un protón y que corresponde a H-7; una señal doble de doble de dobles a 7.8 ppm ($J=8.1, 7.2, 0.9\text{ Hz}$) que integra para un protón que se asigna a H-6; una señal doble a 8.0 ppm ($J=7.8\text{ Hz}$) integra para un protón y que corresponde a H-5; una señal doble a 8.4 ppm ($J=8.4\text{ Hz}$) integra para un protón que se asigna a H-8; a 9.8 ppm una señal simple que corresponde al grupo amino del anillo de anilino, esta señal , intercambia con D_2O .

En su espectro de masas (Espectro 6) se observó que el pico base corresponde al ion molecular: 323 (M^+ 100%). El patrón de fragmentación propuesto es:



5.3.1. COMPUESTO VIIa

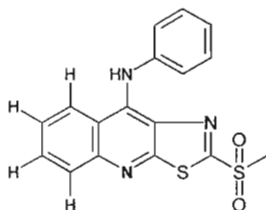


Figura 17. Compuesto VIIa.

El compuesto VIIa se obtuvo como un sólido amorfo amarillo. En su espectro de IR (Espectro 7) se observó a 3439 cm^{-1} una banda que indica la presencia de una amina

secundaria, a 1317 y 1146 cm^{-1} dos bandas características de las sulfonas, a 755 y 689 cm^{-1} bandas características del enlace azufre con oxígeno.

En su espectro de RMN ^1H (Espectro 8) en la región alifática; a 3.2 ppm una señal simple integra para tres protones que corresponde al grupo metilo unido a una sulfona; en la zona aromática, una señal múltiple a 7.3 ppm que integra para cinco protones y que se atribuye a H-2',H-3',H-4',H-5' y H-6'; a 7.6 ppm ($J=7.2$ Hz) una señal triple que integra para un protón que corresponde a H-7; una señal triple a 7.7 ppm ($J=7.8$ Hz) que integra para un protón que se asigna a H-6; una señal doble a 8.0 ppm ($J=7.8$ Hz) que integra para un protón y se asigna a H-5; a 8.6 ppm ($J=8.7$ Hz) una señal doble que integra para un protón que corresponde a H-8; a 10.4 ppm una señal simple se atribuye a un protón unido a un nitrógeno que corresponde al grupo amino del anillo de anilino y intercambia con D_2O .

En su espectro de masas (Espectro 9) se observó un pico base que corresponde con el ion molecular de 356 ($\text{M}^+ +1$, 59%), que coincide con el peso molecular del compuesto propuesto.

5.3.2. COMPUESTO VIIIa

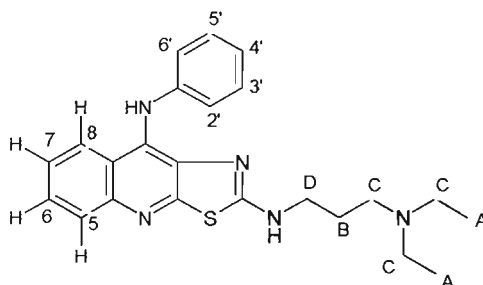


Figura 18. Compuesto VIIIa

La síntesis de este compuesto se intentó de varias formas. En una de ellas se utilizaron como materias primas el compuesto IV y la 3-(dietilamino)propilamina; la mezcla se calentó a 50-60°C manteniendo la agitación por 9 horas, resultando un aceite ámbar que se intentó purificar por cromatografía en columna abierta de gel de sílice. Se obtuvo un sólido amarillo claro que consistía en una mezcla de productos, siendo el compuesto VIIIa el producto mayoritario.

Se intentó purificar el compuesto mediante una cromatografía en capa fina preparativa, con resultados infructuosos, se obtenían el compuesto VIIIa y una impureza

con un Rf muy similar. También se intentó separar el compuesto VIIIa en una columna abierta de alúmina neutra y una cromatografía en capa fina preparativa de alúmina neutra, siendo el resultado el mismo. La separación se intentó por recristalización pero no se logró debido a que tanto la impureza como el compuesto VIIa fueron solubles en los mismos disolventes. Se realizó una variante a la técnica descrita en este párrafo que consistía en utilizar el compuesto IV más 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla se calentó a 140 °C, manteniéndose en agitación continua por 2 horas. Después se intentó la purificación del compuesto por los métodos ya descritos, consiguiendo el mismo resultado.

Otra forma, mediante la cual se trató de obtener el compuesto, fue utilizando como materias primas el compuesto V y la 3-(dietilamino)propilamina, estos compuestos se suspendieron en una mezcla HCl/Metanol, se calentaron a reflujo por 8 horas, quedando una mezcla de productos, que no lograron ser separados. Se cambió la catálisis de el HCl por ácido p-toluensulfónico; pero el tiempo de reacción fue mayor (24 hrs. a reflujo), obteniéndose una mezcla de productos.

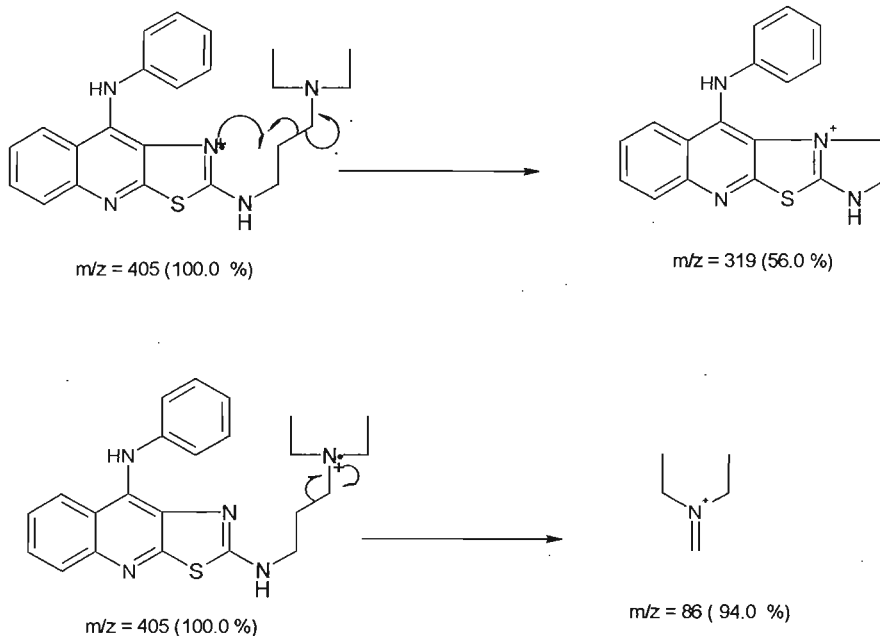
Finalmente, se logró obtener el compuesto VIIIa, utilizando como materias primas el compuesto VIIa y la 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 20 minutos a 140 °C, después del trabajo de reacción, se obtuvo como un sólido amorfo amarillo claro. En su espectro IR (Espectro 10) se observan: una banda intensa a 3233 cm^{-1} que corresponde a una amina secundaria; una banda a 1597 cm^{-1} que corresponde a una amina unida a un carbono por un doble enlace; una banda a 1310 y otra a 1244 cm^{-1} que corresponden al sistema Ar-N-R₂. Así como una banda a 759 cm^{-1} que corresponde a un carbono unido a un azufre.

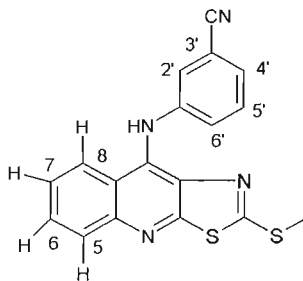
En su espectro de RMN-¹H (Espectro 11) en la región alifática se encuentra a 0.92 ppm (J=7.2 Hz) una señal triple que integra para seis protones, que corresponde a los dos grupos metilo del etilo (señalados como A en la figura 18); a 1.6 ppm (J=7.0 Hz) una señal quintuple que integra para dos protones y que corresponde un grupo metileno (B en la figura 18); a 2.4 ppm un conjunto de señales, que aparentemente son dos cuádruples y un triplete, que integra para seis protones que se asignan a grupos metileno vecinos a un átomo de nitrógeno (C de la figura 18), esta señal se encuentra desplazada a campo bajo debido al efecto de desprotección del átomo de nitrógeno; a 3.2 ppm una señal ancha que se distorsiona debido a que se traslapa con una señal de agua que integra para dos protones y corresponde al grupo metileno vecino al átomo de nitrógeno unido en la posición dos al anillo de tiazoloquinolina (protones D), se

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

encuentra desplazada a campo bajo debido al efecto del nitrógeno al que se encuentran vecinos; en la zona aromática, a 6.8 ppm ($J=7.2$ Hz) una señal doble que integra para tres protones y que corresponden a H-2',H-4' y H-6'; a 7.1 ppm ($J=8.4,6.9,1.8$ Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para dos protones y se asigna a H-3' y H-5'; a 7.4 ppm ($J=8.4,6.9,1.5$ Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón que es H-7 acoplada a la señal a 7.5 ppm; a 7.5 ppm ($J=8.4,6.9,1.5$ Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón que es H-6 acoplado a la señal en 7.4 ppm; a 7.9 ppm ($J=8.7,0.9$ Hz) una señal doble de dobles que integra para un protón que corresponde a H-5; a 8.0 ppm ($J=8.7,0.9$ Hz) una señal doble de dobles que integra para un protón que corresponde a H-8; una señal triple a 8.3 ppm ($J=5.4$ Hz) que integra para un protón, intercambia con D_2O , corresponde al protón del grupo amino del residuo de 3-(dietilamino)propilnamina; una señal simple a 8.5 ppm que integra para un protón, intercambia con D_2O , corresponde al grupo amino del residuo anilino.

El espectro de masas (Espectro 12) confirmó la estructura, en el cual el ion molecular es la especie más abundante (405, 100%). Se propone el siguiente patrón de fragmentación:



5.4. COMPUESTO VIb**Figura 19. Compuesto VIb.**

El compuesto VIb se obtuvo como un sólido amorfo color amarillo claro. En su espectro de IR (Espectro 13) se observó una banda a 3245 cm^{-1} que corresponde a un grupo amino secundario, a 2231 cm^{-1} está presente la banda intensa fina característica de un grupo nitrilo.

En su espectro de RMN ^1H (Espectro 14); en la zona alifática, se observó una señal simple a 2.3 ppm que integra para tres protones que corresponden al grupo metilo del tioéter; en la zona aromática, una señal múltiple en 7.56 ppm que integra para tres protones que corresponden a H-4', H-5' y H-6'; una señal doble de dobles de dobles a 7.68 ppm ($J=8.4, 6.9, 1.2\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponden a H-7; una señal doble de dobles a 7.86 ppm ($J=1.5, 1.5\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponde a H-2'; una señal doble de doble de dobles a 7.89 ppm ($J=8.4, 6.9, 1.2\text{ Hz}$) integra para un protón y se asigna a H-6; una señal doble de dobles a 8.0 ppm ($J=8.7, 0.9\text{ Hz}$) que integra para un protón que se atribuye a H-5; una señal doble a 8.64 ppm ($J=8.7\text{ Hz}$) que integra para un protón y se asigna a H-8; a 10.5 ppm una señal simple que corresponde a un protón unido a un nitrógeno que corresponde al residuo de 3-aminobenzonitrilo intercambia con D_2O .

En el espectro de masas (Espectro 15) se observó un pico base que corresponde a el ion molecular es la especie más abundante: $349\text{ (M}^+ + 1, 100\%)$.

Figura 21. Compuesto VIIIb

La síntesis de este compuesto se realizó por dos métodos: El primero utilizando como materia prima el compuesto VIb y la 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla de reacción se calentó a 40-50 °C con agitación constante por 48 horas después de lo cual, se obtuvo un aceite ámbar que se purificó por cromatografía en columna abierta de gel de sílice obteniéndose un aceite del cual precipito a un sólido amarillo con un rendimiento del 14.7%. El compuesto VIIIb se obtuvo finalmente utilizando como materia prima el compuesto VIIb y la 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 20 minutos a 140° C, después realizar el tratamiento de reacción; se obtuvo un sólido amorfo amarillo claro, lográndose mejorar el rendimiento a 37.56%.

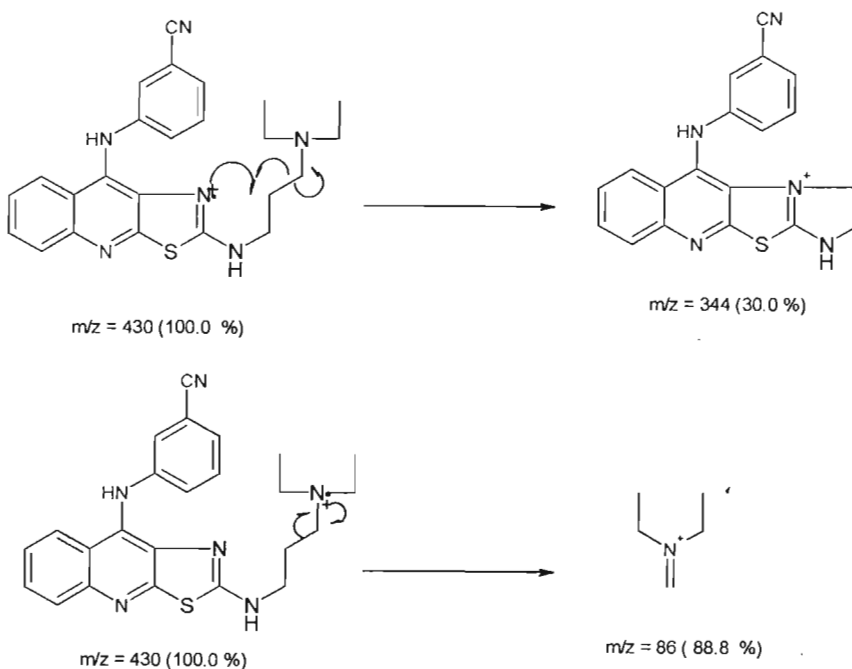
El espectro de IR del compuesto VIIIb (Espectro 19) se observó una banda ancha a 3209 cm⁻¹ que corresponde a una amina de tipo secundario (-NH-); una banda fina a 2277 cm⁻¹ característica del grupo nitrilo, bandas características de los grupos aromáticos a 1599,1562 y 1494 cm⁻¹. A 761 cm⁻¹ una banda que corresponde a la unión carbono-azufre.

En su espectro de RMN ¹H (Espectro 20) en la región alifática se observó, una señal triple a 0.9 ppm (J=7.2 Hz) que integra para seis protones que corresponde a los dos grupos metilo (Protones A en la figura 21); una señal quintuple a 1.6 ppm (J=7.2 Hz) que integra para dos protones que corresponde al grupo metileno (Protones B en la figura 21); un conjunto de señales a 2.4 ppm que integran para seis protones que se asigno a grupos metileno vecinos a un átomo de nitrógeno, debido a que tres señales se traslapan (aparentemente dos cuartetos y un triplete, además de la cercanía con la señal del disolvente) la señal se distorsiona, las señales se encuentran desplazadas a campo bajo debido a la desprotección del átomo de nitrógeno al cual se encuentran vecinos; a 3.2 ppm (J=7.2 Hz) un cuarteto que integra para dos protones que corresponde a un grupo metileno (Protones D en la figura 21) vecino a un átomo de nitrógeno unido al anillo de tiazoloquinolina; en la región aromática se observó una señal doble a 7.1 ppm (J=7.5 Hz) que integra para dos protones que corresponde a H-2' y H-6'; una señal doble a 7.2 ppm (J=7.5 Hz) que integra para un protón que corresponde a H-4'; a 7.3 ppm (J=8.4,7.8,0.9 Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón que se asigno a H-5'; a 7.5 ppm (J=8.1,6.9,1.2 Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón que corresponde a H-7; a 7.6 ppm (J=8.4,6.9,1.2 Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón se

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

asigno a H-6; a 7.9 ppm ($J=7.5$ Hz) una señal doble de dobles integra para un protón, corresponde a H-5; a 8.1 ppm ($J=7.8$ Hz) una señal doble integra para un protón, corresponde a H-8; a 8.5 ppm una señal ancha integra para un protón, intercambia con D_2O corresponde al nitrógeno del grupo amino del residuo 3-(dietilamino)propilamina; a 9.0 ppm una señal simple, intercambia con D_2O , corresponde al protón del átomo de nitrógeno del residuo de 3-aminobenzonitrilo.

En su espectro de masas (Espectro 21) se confirmo la estructura. El ion molecular m/z 430 (M^+ 100%) es el más abundante, se observó un pico que coincide con el peso molecular del compuesto VIIIb. Se propone el siguiente patrón de fragmentación:



5.5. COMPUESTO VIc

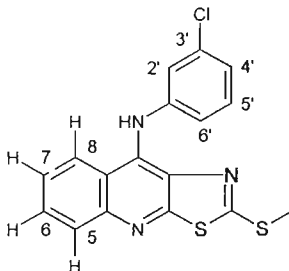
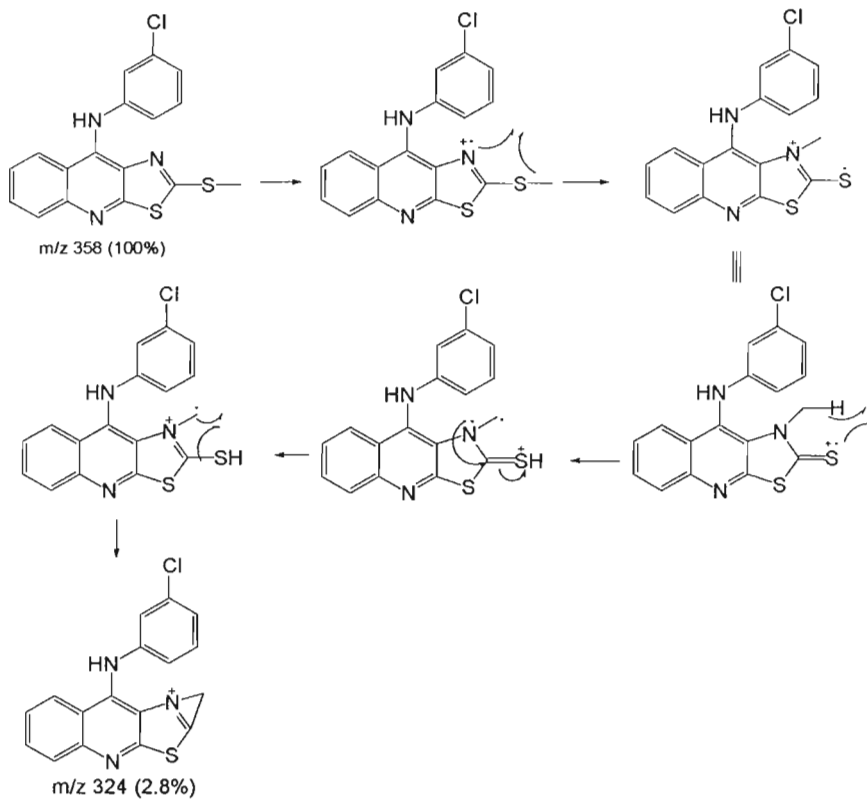


Figura 22. Compuesto VIc.

Se obtuvo un sólido amorfo color amarillo claro. En su espectro de IR (Espectro 22) se observó una banda a 3108 cm^{-1} que corresponde a un grupo amino secundario, a 1548 , 1516 y 1477 cm^{-1} bandas correspondientes a grupos aromáticos.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro 23), en la zona alifática se observó una señal simple a 2.4 ppm que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo del tioéter; en la zona aromática, una señal múltiple a 7.06 ppm que integra para un protón que corresponde a H-6'; una señal múltiple a 7.09 ppm que integra para un protón que corresponde a H-4'; una señal doble de dobles a 7.18 ppm ($J=2.1,2.1\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponde a H-2'; una señal doble de dobles a 7.3 ppm ($J=8.1,8.1\text{ Hz}$) que integra para un protón que se asignó a H-5'; una señal doble de dobles de dobles a 7.58 ppm ($J=8.1,6.6,2.1\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponde a H-7'; una señal doble de doble de dobles a 7.79 ppm ($J=8.1,6.6,1.2\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponde a H-6; una señal doble de doble a 7.94 ppm ($J=8.4,0.9\text{ Hz}$) que integra para un protón que se asignó a H-5; una señal doble a 8.45 ppm ($J=8.4\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponde a H-8; a 9.87 ppm una señal simple que corresponde a un protón unido a un nitrógeno se asignó al residuo de 3-cloroanilina intercambia con D_2O .

En su espectro de masas (Espectro 24) se observó un pico que corresponde a el ion molecular que es la especie más abundante: $358\text{ (M}^+ +1,100\%)$. Se propone el siguiente patrón de fraccionamiento:



5.5.1. COMPUESTO VIc.

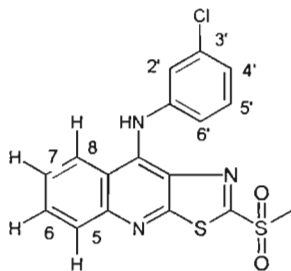


Figura 23. Compuesto VIIc

El compuesto VIIc se obtuvo como un sólido amorfo amarillo. En su espectro de IR (Espectro 25) se observó a 1325 y 1149 cm^{-1} dos bandas características de las sulfonas, a 845 cm^{-1} una banda característica de la unión carbono más cloro.

En su espectro de RMN- ^1H (Espectro 26) en la región alifática, a 3.3 ppm una señal simple que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo unido a una sulfona; en la zona aromática, una señal múltiple a 7.3 ppm que integra para cuatro protones que se atribuye a H-2',H-4',H-5' y H-6'; una señal doble de doble de dobles a 7.7 ppm ($J=7.2,6.9,1.2$ Hz) que integra para un protón que corresponde a H-7; una señal doble de doble de dobles a 7.9 ppm ($J=7.2,6.6,1.2$ Hz) que integra para un protón que corresponde a H-6; una señal doble de dobles a 8.0 ppm ($J=7.5,6.0$ Hz) que integra para un protón que se asignó a H-5; una señal doble a 8.6 ppm ($J=8.1$) que integra para un protón que se asignó a H-8; a 10.4 ppm una señal simple que corresponde a un protón unido a un nitrógeno se asignó al residuo de 3-cloroanilino intercambia con D_2O .

En su espectro de masas se observó que uno de los picos corresponde con el ion molecular de 390 ($M^+ + 1$, 100%) que coincide con el peso molecular del compuesto propuesto.

5.5.2. COMPUESTO VIIc

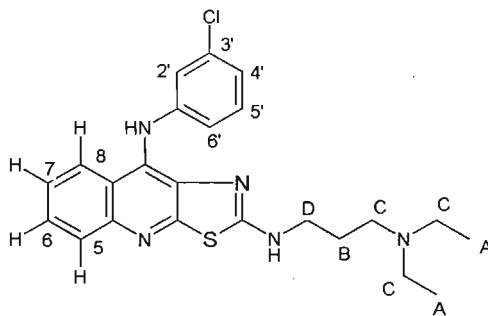


Figura 24. Compuesto VIIc

Este compuesto se intentó preparar usando como materia prima el compuesto VIc y 3-(dietilamino)propilamina; se agitó la mezcla de reacción por 48 Horas a una temperatura de 40-50°C, resultando en un aceite ámbar que se intentó purificar por cromatografía en columna abierta de gel de sílice, se obtuvo un sólido amorfo amarillo que consistía en una mezcla del producto deseado más una impureza.

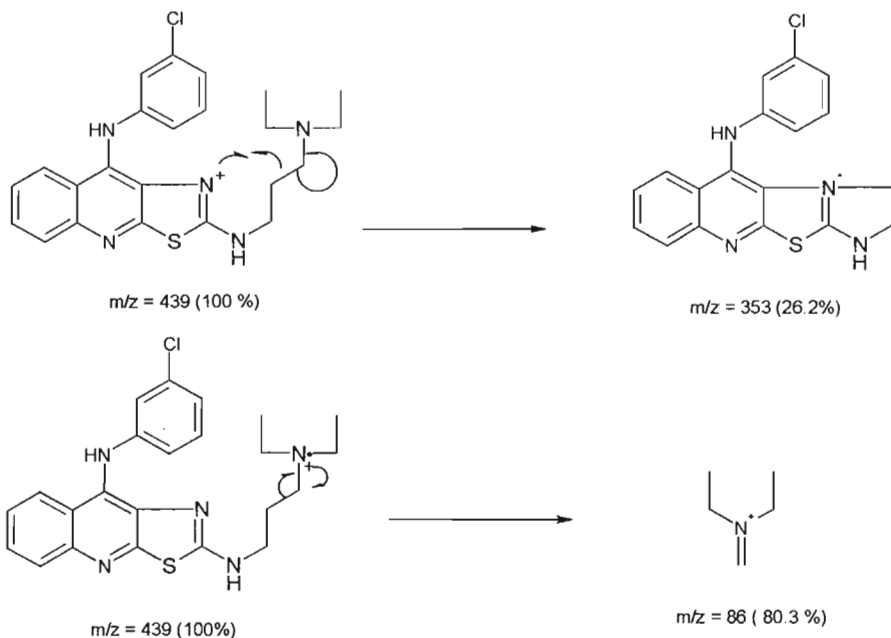
5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El compuesto VIIIc fue obtenido utilizando como materia prima el compuesto VIIc y la 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 20 minutos a 140 ° C, después de realizar el tratamiento de reacción, obtuvo un sólido amorfo amarillo claro.

En el espectro de IR (Espectro 28) se observó a 1594, 1561, 1495 cm^{-1} bandas características de grupos aromáticos; a 850 cm^{-1} una banda correspondiente a la unión de carbono-cloro y a 760 cm^{-1} una banda correspondiente a la unión carbono-azufre.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro 29) se observó en la región alifática, a 0.96 ppm ($J=7.2$ Hz) una señal triple que integra para seis protones, que corresponde a los dos grupos metilo del etilo (señalados como A en la figura 24); a 1.6 ppm ($J=6.9$ Hz) una señal quintuple que integra para dos protones que corresponde a un grupo metileno (Protones B de la estructura); a 2.4 ppm un conjunto de señales (debido a que tres señales se traslapan: aparentemente dos cuartetos y un triplete) que integra para seis protones, que se asignaron a los grupos metileno vecinos a un átomo de nitrógeno (Protones C de la figura 24), esta señal se encuentra desplazada a campo bajo debido al efecto de desprotección del átomo de nitrógeno, al cual se encuentran vecinos; a 3.3 ppm ($J=6.6$ Hz) un cuarteto que integra para dos protones que corresponde al grupo metileno vecino a un nitrógeno del 3-(dietilamino)propilamina (Protones D en la figura 24); en la zona aromática a 6.7 ppm ($J=9.0$ Hz) una señal doble que integra para un protón que corresponden a H-6'; a 6.8 ppm ($J=6.3$ Hz) una señal doble que integra para dos protones que corresponde a H-2' y H-4'; a 7.1 ppm ($J=8.1$ Hz) una señal triple que integra para un protón que es asignado a H-5'; a 7.5 ppm ($J=7.5$ Hz) una señal triple que integra para un protón que es asignado a H-7; a 7.6 ppm ($J=7.5$ Hz) una señal triple que integra para un protón que corresponde a H-6; a 7.9 ppm ($J=8.4$ Hz) una señal doble que integra para un protón que corresponde a H-5; a 8.1 ppm ($J=8.4$ Hz) una señal doble que integra para un protón que corresponde H-8; una señal ancha a 8.4 ppm que integra para un protón que intercambia con D_2O corresponde al protón del grupo amino del residuo de 3-(dietilamino)propilamina; una señal simple a 8.8 ppm que integra para un protón que intercambia con D_2O , corresponde al grupo amino del residuo 3-cloroanilino.

El espectro de masas (Espectro 30) confirmó la estructura, el ion molecular es la especie más abundante 439 (M^+ 100%). Se propone el siguiente patrón de fraccionamiento:



5.6. COMPUESTO VIId

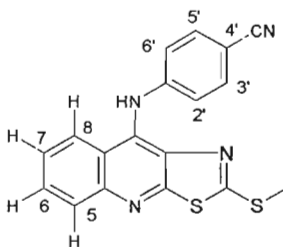


Figura 25. Compuesto VIId

El compuesto VIId se obtuvo como un sólido amorfo color amarillo claro. En su espectro de IR (Espectro 31) se observó una banda a 3423 cm^{-1} que corresponde a un grupo amino secundario, a 2222 cm^{-1} está presente una banda característica del grupo nitrilo.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro 32), en la zona alifática se observó una señal simple a 2.44 ppm que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo tioéter; en la zona aromática, una señal doble a 7.2 ppm ($J=8.4\text{ Hz}$) que integra para

dos protones que corresponden a H-2' y H-6'; una señal triple a 7.6 ppm (J=7.2 Hz) que integra para un protón que corresponde a H-7; una señal doble en 7.7 ppm (J=8.8 Hz) que integra para dos protones que se asignaron a H-3' y H-5'; una señal triple en 7.8 ppm (J=7.2 Hz) que integra para un protón que corresponden a H-6; una señal doble en 8.0 ppm (J=8.4 Hz) que integra para un protón que corresponde a H-5; una señal doble en 8.5 ppm (J=8.4 Hz) que integra para un protón que se atribuyo a H-8; a 10.4 ppm una señal ancha que corresponde a un protón unido a un nitrógeno, intercambia con D₂O, se atribuye al protón de el grupo amino del residuo de 4-aminobenzonitrilo.

En su espectro de masas (Espectro 33) se observó que el pico base corresponde a el ion molecular $m/z = 349 (M^+ + 1, 100\%)$.

5.6.1. COMPUESTO VIId.

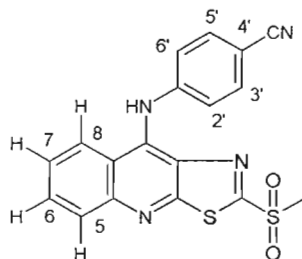


Figura 26 Compuesto VIId

El compuesto VIId se obtuvo como un sólido amorfo amarillo. En su espectro de IR (Espectro 34); se observó una banda característica de aminas secundarias a 3435 cm^{-1} , a 1333 y 1149 cm^{-1} dos bandas características de las sulfonas, a 2223 cm^{-1} una banda característica del grupo nitrilo.

En el espectro de RMN-¹H (Espectro 35) en la región alifática, una señal a 3.3 ppm una señal simple que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo unido a una sulfona; en la zona aromática, una señal doble a 7.3 ppm (J=8.7 Hz) que integra para dos protones que corresponden a H-2' y H-6'; una señal doble a 7.7 ppm (J=8.7 Hz) que se traslapa en la señal de H-7 y que integra para tres protones y que asigna a los protones H-3', H-5' y H-7; una señal doble de dobles a 7.9 ppm (J=8.1, 7.2 Hz) que integra para un protón que corresponde a H-6; una señal doble a 8.1 ppm (J=8.4 Hz) que integra para un protón que se asigna a H-5; una señal doble a 8.5 ppm (J=8.7 Hz) que integra para un protón se asignó a H-8; a 10.4 ppm una señal simple

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

que corresponde a un protón unido a un nitrógeno, intercambia con D_2O , se atribuye al protón de el grupo amino del residuo de 4-aminobenzonitrilo.

En su espectro de masas se observó un pico que coincide con el ion molecular de 381 ($M^+ + 1$, 100%), que corresponde al peso molecular del compuesto VIIIId.

5.6.2. COMPUESTO VIIIId

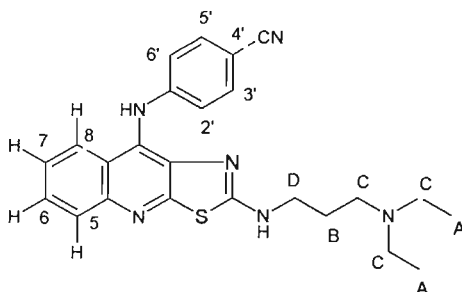


Figura 27. Compuesto VIIIId

La síntesis de este compuesto se realizó por dos métodos: El primero utilizando como materia prima el compuesto VIId y 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla de reacción se calentó a 40-50°C, con agitación constante por 48 horas, después de lo cual, se obtuvo un aceite ámbar que se purificó por cromatografía en columna abierta de gel de sílice obteniéndose un aceite que precipitó en un sólido amarillo con un rendimiento del 11.8%. En el segundo método, se utilizaron como materias primas el compuesto VIId y la 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C por 20 minutos manteniéndola en agitación, después de realizar el tratamiento de reacción se obtuvo un sólido amarillo amorfo, lográndose mejorar el rendimiento a 50.9%.

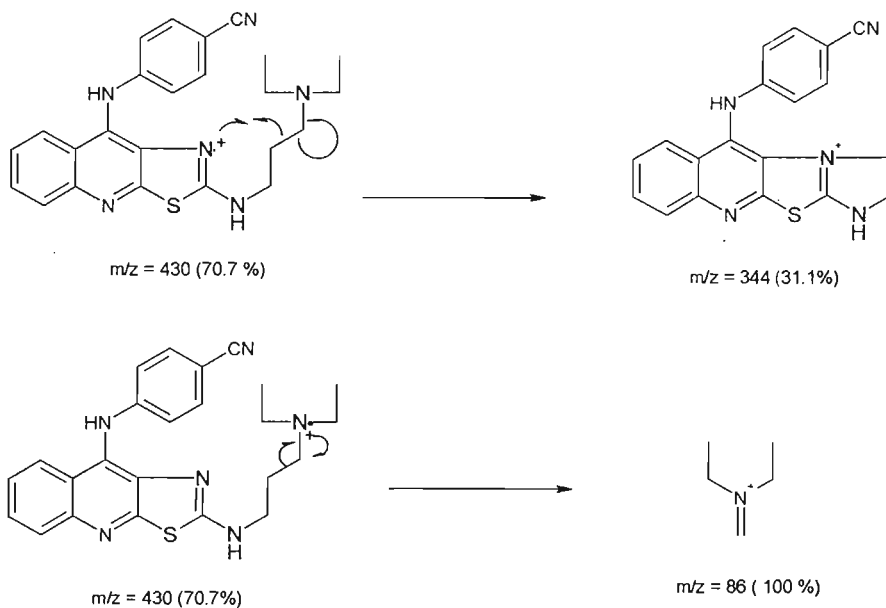
En su espectro de IR (Espectro 37) se observó una banda ancha a 3316 cm^{-1} correspondiente a un grupo amino (R-NH-R); a 2217 cm^{-1} una banda fina característica del grupo nitrilo; bandas características de los grupos aromáticos a 1603 , 1561 , 1512 y 1466 cm^{-1} y a 762 cm^{-1} una banda correspondiente a un carbono unido a un azufre.

En su espectro de $RMN^{-1}H$ (Espectro 38) se observó en la región alifática, una señal triple a 0.9 ppm ($J=7.2\text{ Hz}$) que integra para seis protones que corresponde a grupos metilo (A en la figura 27) de la cadena ubicado en la posición 2 de la tiazoloquinolina; una señal quintuple a 1.6 ppm ($J=6.9\text{ Hz}$) que integra para dos protones que corresponde al grupo metileno (B en la figura 27); un conjunto de señales (aparentemente dos cuartetos y un triplete) a 2.4 ppm que integra para seis protones

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

que corresponde a los protones del grupo metileno vecinos al grupo amino (C en la figura 27); una señal ancha a 3.2 ppm integra para dos protones que corresponde al metileno (D en la figura 27) vecino a un grupo amino; en la región aromática se observó, una señal doble a 6.8 ppm ($J=8.4$ Hz) que integra para dos protones que corresponde a H-2' y H-6'; una señal doble a 7.5 ppm ($J=8.7$ Hz) que integra para tres protones que se atribuyen a H-3',H-5' y H-7; a 7.6 ppm ($J=7.2,6.9,1.2$ Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón que se asigno a H-6; a 7.9 ppm ($J=7.8$ Hz) una señal doble que integra para un protón que se asigno a H-5; a 8.0 ppm ($J=8.4$ Hz) una señal doble que integra para un protón que se asigno a H-8; a 8.5 ppm una señal ancha que integra para un protón, intercambia con D_2O corresponde al nitrógeno del grupo amino del residuo 3-(diethylamino)propilamina; a 9.3 ppm una señal simple, intercambia con D_2O , corresponde al nitrógeno unido al residuo 4-benzonitrilo.

En su espectro de masa (Espectro 39) confirmo la estructura, se observó un pico a 430 (M^+ , 70.7%) que coincide con el peso molecular del compuesto VIIIb, se propone el siguiente patrón de fragmentación:



5.7. COMPUESTO VIe

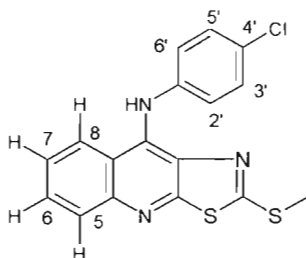
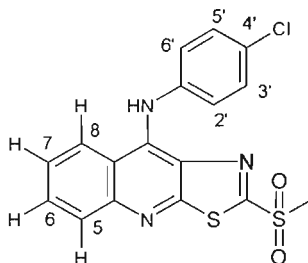


Figura 28. Compuesto VIe

Se obtuvo un sólido amorfo color amarillo claro. En el espectro de IR (Espectro 40) se observó una banda a 3196 cm^{-1} que corresponde a un grupo amino secundario.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro 41), en la zona alifática se observó una señal simple a 2.32 ppm integra para tres protones que corresponde al grupo metilo del tioéter; en la zona aromática, una señal doble a 7.3 ppm ($J=8.4\text{ Hz}$) que integra para dos protones que se atribuyen a H-2' y H-6'; una señal doble a 7.4 ppm ($J=8.8\text{ Hz}$) que integra para dos protones que se atribuyen a H-3' y H-5'; una señal triple a 7.6 ppm ($J=7.6\text{ Hz}$) que integra para un protón que se asigna a H-7; una señal triple a 7.91 ppm ($J=7.6\text{ Hz}$) que integra para un protón y corresponde a H-6; una señal doble a 7.94 ppm ($J=8.4\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponden a H-5; una señal doble a 8.68 ppm ($J=8.4\text{ Hz}$) que integra para un protón que corresponde a H-8 ppm; a 10.6 ppm una señal simple que corresponde a un protón unido a un nitrógeno, intercambia con D_2O , se atribuye al protón del grupo amino del residuo de 4-cloroanilina.

En su espectro de masas (Espectro 42) se observó que el pico base corresponde con el peso molecular del compuesto VIe $358(\text{M}^+ + 1, 100\%)$.

5.7.1. COMPUESTO VIIe.**Figura 29. Compuesto VIIe**

El compuesto VIIe se obtuvo como un sólido amorfo amarillo. En su espectro de IR (Espectro 43). A 2.7×10^3 cm^{-1} : 1333 y 1149 cm^{-1} dos bandas características de las sulfonas.

En el espectro de RMN- ^1H (Espectro 44) en la región alifática, una señal a 3.3 ppm una señal simple integra para tres protones que corresponde al grupo metilo unido a una sulfona; en la zona aromática, una señal doble de dobles a 7.3 ppm ($J=8.7,6.6$ Hz) que integra para dos protones que corresponden a H-2' y H-6'; una señal doble de dobles a 7.4 ppm ($J=8.7,6.6$ Hz) que integra para dos protones que corresponden a H-3' y H-5'; una señal doble de doble de dobles a 7.6 ppm (8.4,6.9,1.2 Hz) que integra para un protón que corresponde a H-7; una señal doble de doble de dobles a 7.9 ppm ($J=8.4,7.8,1.2$ Hz) que integra para un protón que corresponde a H-6; una señal doble de dobles a 8.0 ppm ($J=8.4,0.9$ Hz) que integra para un protón que se asigno a H-5; una señal doble a 8.5 ppm ($J=8.1$ Hz) que integra para un protón y se atribuye a H-8; a 10.4 ppm una señal simple que corresponde a un protón unido a un nitrógeno, intercambia con D_2O y se asigno al protón de la amina unida en la posición 9 al núcleo de, tiazoloquinolina.

En su espectro de masas se observó un pico base que corresponde con el ión molecular de 381 ($M^+ + 1$, 100%), y corresponde al peso molecular del compuesto VIIe.

5.7.2. COMPUESTO VIIIe

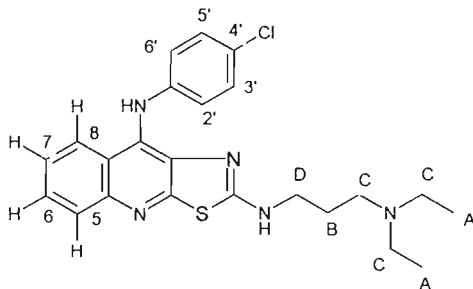


Figura 30. Compuesto VIIIe

Este compuesto se intentó obtener usando como materia prima el compuesto VIe y 3-(dietilamino)propilamina; se agitó la mezcla de reacción por 48 Horas a una temperatura de 40-50°C, resultando en un aceite ámbar que se intentó purificar por cromatografía en columna abierta de gel de sílice, se obtuvo un sólido amorfo amarillo que consistía en una mezcla del producto deseado más una impureza.

El compuesto fue obtenido usando como materias primas el compuesto VIIe y 3-(dietilamino)propilamina, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C por 20 minutos con agitación continua, después de realizar el trabajo de reacción, se obtuvo un sólido amorfo amarillo claro.

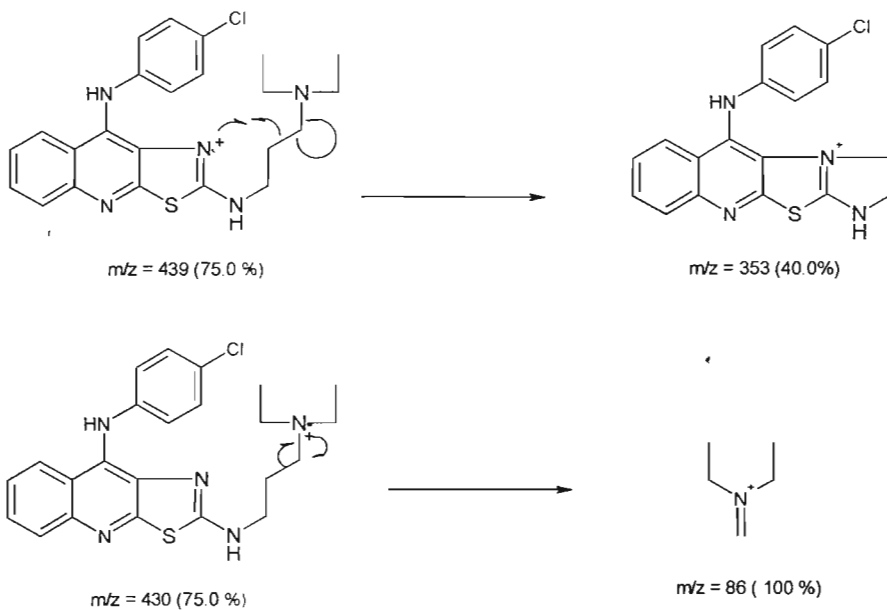
En su espectro de IR (Espectro 46) se observó a 1600, 1586 y 1567 cm^{-1} bandas características de grupos aromáticos; a 854 cm^{-1} una banda correspondiente a un carbono unido a un cloro y a 760 cm^{-1} una banda correspondiente a un carbono unido a un azufre.

En su espectro de RMN- ^1H (Espectro 47) se observó en la región alifática, a 0.9 ppm ($J=7.2$ Hz) una señal triple que integra para seis protones, que corresponde a los dos grupos metilo de la cadena alquilamino ubicada en la posición 2 del núcleo de tiazoloquinolina (señalados como A en la figura 30); a 1.6 ppm ($J=6.9$ Hz) una señal quintuple que integra para dos protones que corresponde a un metileno (B de la figura 30); a 2.4 ppm un conjunto de señales (debido a que aparentemente se traslapa dos cuartetos y un triplete) que integra para seis protones, que corresponden a grupos metileno (C de la figura 30); a 3.26 ppm ($J=6.6$ Hz) un cuarteto integra para dos protones que corresponde al metileno vecino a un nitrógeno (D en la figura 30) del 3-(dietilamino)propilamina; en la zona aromática, a 6.8 ppm ($J=8.7$ Hz) una señal doble que integra para dos protones que se atribuye a H-2' y H-6'; a 7.1 ppm ($J=8.7$ Hz) una

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

doble que integra para dos protones que se atribuye a: H-3' y H-5'; a 7.4 ppm ($J=8.1,6.9,1.2$ Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón que es asignado a H-7; a 7.6 ppm ($J=8.1,6.9,1.5$ Hz) una señal doble de doble de dobles que integra para un protón que es asignado a H-6; a 7.9 ppm ($J=7.5$ Hz) una señal doble que integra para un protón que corresponde a H-5; a 8.1 ppm ($J=7.8$ Hz) una señal doble que integra para un protón que corresponde a H-8; una señal ancha a 8.4 ppm integra para un protón, intercambia con D_2O , corresponde al protón del grupo amino del residuo de 3-(dietilamino)propilnamina; una señal simple a 8.5 ppm que integra para un protón, intercambia con D_2O , corresponde al grupo amino del residuo 4-cloroanilino.

El espectro de masas (Espectro 48) confirmó la estructura, se observó un pico base que corresponde al peso molecular del compuesto VIII m/z 439 (75%), se propone el siguiente patrón de fragmentación:



6. Parte experimental.

6.1. Reactivos y equipo.

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

Para la evaporación de los disolventes se empleó un evaporador rotatorio marca Buchi modelo RE 111. Para la destilación a presión reducida se ocupó una bomba para vacío marca FECISA modelo FE-1405 con capacidad máxima de 0.1 mmHg. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un aparato Nicolet FT5SX en pastilla de KBr. Las unidades se reportan en cm^{-1}

Los espectros de RMN ^1H se realizaron en aparato Varian VxR-300S (300MHz). Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de señales se expresa como s= singulete, sa= señal ancha, c= señal cuádruple, d = señal doble, dd= señal doble de doble, ddd= señal doble de doble de doble, t= señal triple, q = señal quintuple, m= señal múltiple.

Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6).

Los espectros de masas se determinaron por IE en un espectrómetro JEOL JMS-AX505HA y en FAB en un espectrómetro de masas Jeol Sx102 empleando en el FAB alcohol 3-nitrobencílico como matriz. El ion molecular se indica como M^+ . La nomenclatura se indica como m/z = masa/carga con su respectiva abundancia relativa.

6.2.Cromatografía.

Para las cromatografías en columna se empleó gel de sílice Merck 60 malla 70-230. Los análisis cromatográficos se efectuaron en capa fina analítica siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas de gel de sílice Merck

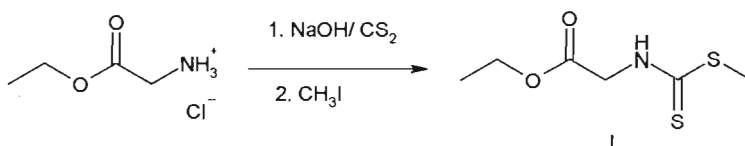
60 F₂₅₄ con un espesor de 0.2 mm. Para la visualización de las placas se empleó una lámpara de luz UV.

Tabla 6. Sistemas de elución empleados

SISTEMA	MEZCLA DE DISOLVENTES	PROPORCIÓN
I	Hexano/Acetato de etilo	1:1
II	Hexano/Acetato de etilo	8:2
III	Hexano/acetato de etilo	7:3
IV	Diclorometano/metanol/Hidroxido de amonio	9:1:0.01

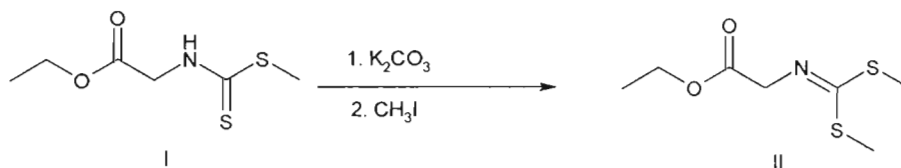
6.3. Descripción de las síntesis.

6.3.1. N-[(Etoxicarbonil)metil]ditiocarbamato de metilo (I)



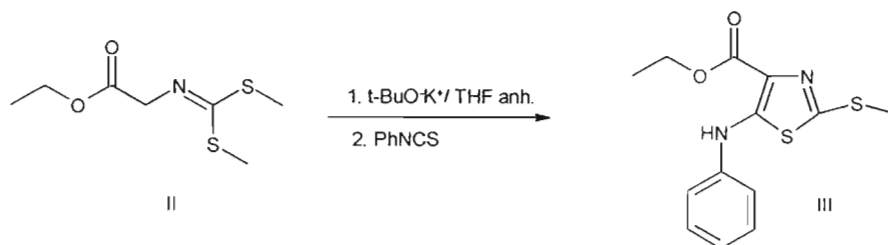
En un matraz de fondo redondo de tres bocas acondicionado con termómetro, agitación mecánica y embudo de adición, se mezclaron 300 mL de dimetilsulfóxido y 83.76 g del clorhidrato de glicinato de etilo (0.6 mol). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta disolución total. A esta solución se le adicionaron lentamente 36 mL de una solución 20 M de hidróxido de sodio, manteniendo la temperatura a 20 °C. Terminada la adición se agregaron lentamente 48 mL de disulfuro de carbono (0.78 mol), manteniendo la temperatura entre 15 y 20 °C. Se mantuvo la agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente. La solución amarilla se enfrió a 0 °C y se adicionaron lentamente 48 mL de yoduro de metilo (0.78 mol), manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C. Terminada la adición se retiró el sistema de enfriamiento y se dejó agitando por 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 3000 mL de una mezcla de hielo-agua con agitación constante. El precipitado formado se aisló y secó por filtración. Se obtuvieron 51.73 g (44.61%) de un precipitado ligeramente amarillo (Lit 55%) con un R_f de 0.3 (sistema II)

6.3.2. N- [(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (II)



En un matraz de fondo redondo de tres bocas acondicionado con termómetro, agitación mecánica y embudo de adición se mezclaron 43 g del crudo del compuesto I (aproximadamente 0.224 mol), en 120 mL de dimetilsulfóxido. A la solución amarilla resultante se le agregó lentamente, una solución de 48 g de carbonato de potasio en 38 mL de agua, manteniendo la temperatura a 20 °C, formándose una suspensión color rojo pardo. Terminada la adición la suspensión se enfrió a 0 °C y se adicionaron lentamente 20 mL de yoduro de metilo (0.32 mol) manteniendo la temperatura en 0 °C y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre 1000 mL de agua con agitación. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 X 400 mL). Los extractos orgánicos se trataron con sulfato de sodio anhidro y se eliminó por evaporación el acetato de etilo obteniéndose un aceite oscuro. Este aceite se purificó por destilación a presión reducida, colectando la fracción que destiló entre 145-160 °C. Se obtuvieron 41.93 g (91.87%) de un aceite incoloro con un R_f de 0.4 (sistema III) que se torna amarillo con la exposición a la luz.

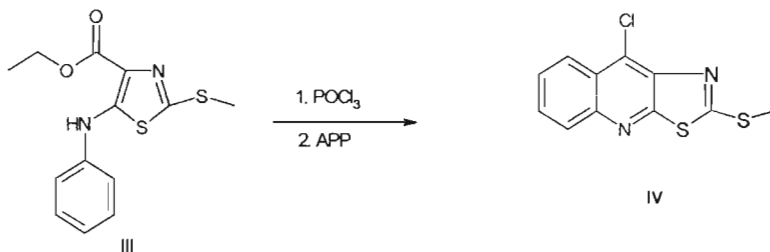
6.3.3. 4- (Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (III)



En un matraz de tres bocas, tipo europeo, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, embudo de adición, condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6.34 g de *tert*-butóxido de potasio (56.6 mmol) en 200 mL de

tetrahidrofurano anhidro. La suspensión formada se enfrió a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante un baño de hielo seco-acetona. Al embudo de adición se transfirió mediante una cánula, una solución de 8 g del compuesto II (38.64 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano anhidro, la cual se adicionó por goteo a la suspensión de *tert*-butóxido de potasio, manteniendo la temperatura a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Terminada la adición, la solución amarillo-naranja resultante se dejó agitar durante 90 minutos a la misma temperatura. A continuación se transfirió al embudo de adición una solución de 4.8 mL de isotiocianato de fenilo (38.64 mmol) en 15 mL de tetrahidrofurano anhidro y se adicionó por goteo, cuidando que la temperatura se mantuviera en $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se dejó agitar durante 50 minutos más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura se acercó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se formó un precipitado amarillo. La suspensión formada se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la suspensión amarilla se vertió lentamente en 1600 mL de agua con agitación constante, formándose un precipitado blanco el cual se separó y secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 10.4 g (91.5%) del compuesto III (Lit 90 %) con un punto de fusión de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y un Rf de 0.57 (sistema I).

6.3.4. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (IV)

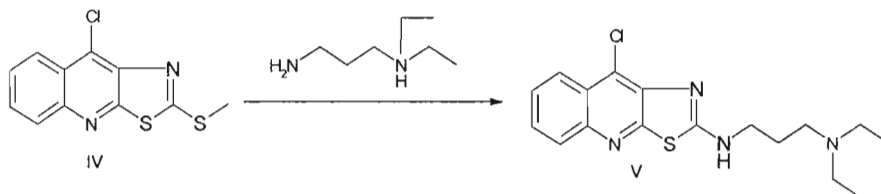


En un matraz de fondo redondo de 1 boca se colocaron 2.94 g (10mmol) del compuesto III, se adicionaron 710 mg de ácido polifosfórico (6 mmol) y 3 mL de oxiclورو de fósforo (11.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó, con agitación constante a $130\text{-}135\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 4 horas. Después de lo cual se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agregaron lentamente 10 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite obtenido precipitó un sólido color naranja; la suspensión se vertió sobre 20 mL de agua y se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado amarillo-café se separó por filtración al vacío y se secó por succión. El crudo se suspendió en metanol, se calentó ligeramente con agitación durante 5 minutos y se

6. PARTE EXPERIMENTAL.

filtró para obtener 1.7 g (63.9%) del compuesto IV (Lit 60.3%) con un punto de fusión de 160 °C y un Rf de 0.65 (sistema I).

6.3.5. 9-Cloro-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo [5,4-b]quinolina (V)



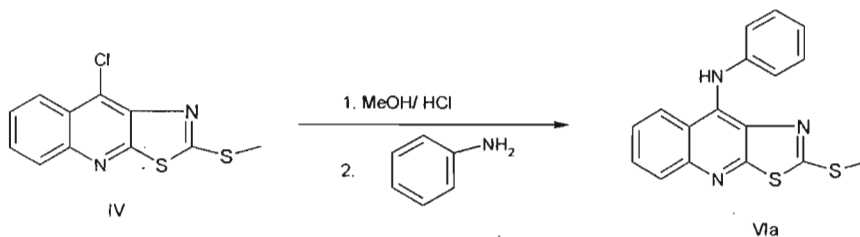
En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con un refrigerante de aire y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 133 mg (0.5 mmol) del compuesto IV en 0.23 mL (1.5 mmol) de 3-(dietilamino)propilamina, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se formó un aceite ámbar, el cual se disolvió en 15 mL de diclorometano. La solución resultante se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (3 X 5 mL), con solución saturada de cloruro de sodio (3 X 5 mL) y con agua (3 X 5 mL), se trató con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se eliminó el diclorometano a presión reducida obteniéndose un aceite ámbar que se trató con éter isopropílico para obtener 106 mg (60.8%) de un sólido color blanco, compuesto V, con un Rf de 0.63 (sistema IV) y un punto de fusión de 91-93 °C, al que se le determinaron sus constantes espectroscópicas:

IR (Pastilla, Espectro 1) 3448 (-NH-); 2970, 1463, 1388 (-CH₃); 2804 (-CH₂-); 1580 (-NH-); 1463, 1421 (aromáticos); 1204, 1138, 1103, 1070 (R-N-R₂); 753 (C-S).

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 2) δ: 1.0 (t, J=7.2 Hz, 6H) 2-CH₃; 1.8 (q, J=7.2 Hz, 2H) -CH₂-; 2.5 (m, 6H) 3-CH₂-; 3.4 (sa, 2H) -CH₂-; 7.6 (ddd, J=7.8, 6.6, 1.2 Hz, 2H) H-6 y H-7; 7.9 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H) H-5; 8.1 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H) H-8; 9.0 (s, intercambia con D₂O) -NH-.

EM (EI, Espectro 3): 348(M⁺ 27%), 276(M⁺ -72, 20%).

6.3.6. 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo [5,4-b]quinolina (VIa)



6. PARTE EXPERIMENTAL.

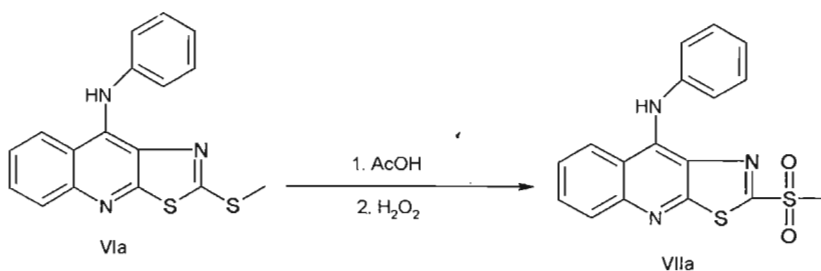
En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante se suspendieron 266 mg (1 mmol) del compuesto IV en 5 ml de metanol y se añadieron 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado y se dejó agitar por 10 minutos. Terminado este tiempo se agregaron 0.4 ml (4mmol) de anilina se calentó la mezcla a reflujo durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el metanol a presión reducida. El residuo se suspendió en 10 ml de agua y se ajustó a pH= 8 con carbonato de sodio al 10% precipitando un sólido amarillo claro que se filtró al vacío, se lavó con agua destilada y se secó por succión para obtener 303.7 mg (95.9%) del compuesto VIa, con un Rf de 0.3 (sistema II) y un punto de fusión de 226-228 ° C al que se determinaron sus constantes espectroscópicas:

IR (pastilla, Espectro 4) 3504 (Ar-NH-); 2921 , 1477 (-CH₃); 1476 ,1536 ,1577 y 1549 (aromáticos); 750(C-S).

RMN ¹H (DMSO-d₆; Espectro 5) δ: 2.4 (s,3H) -SCH₃; 7.1 (dd;J=7.5,7.2 Hz) H-4'; 7.2 (d,J=7.5 Hz,2H) H-2' y H-6'; 7.3 (dd;J=8.1,7.5 Hz;2H) H-3' y H5'; 7.6 (ddd;J=8.1,7.2,0.9 Hz;1H) H-7; 7.8 (ddd;J=8.1,7.2,0.9 Hz;1H) H-6; 8.0 (d,J=7.8 Hz,1H) H-5; 8.4 (d,J=8.4 Hz,1H) H-8; 9.8 (s,1H,intercambia con D₂O) -NH-.

EM (EI, Espectro 6): 323 (M⁺ ,100%); 290(M⁺-33,46%).

6.3.6.1. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo [5,4-b]quinolina (VIIa)



En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante de aire, a una suspensión de 200 mg (0.62 mmol) del compuesto VIa en 6 mL de ácido acético glacial, se le agregaron 6 mL de peróxido de hidrógeno al 30%. La suspensión se calentó a 30°C, en baño maría, con agitación constante durante 3 horas. Transcurrido el tiempo se suspendió el calentamiento y se dejó agitando 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se vertió sobre 30 mL de una mezcla

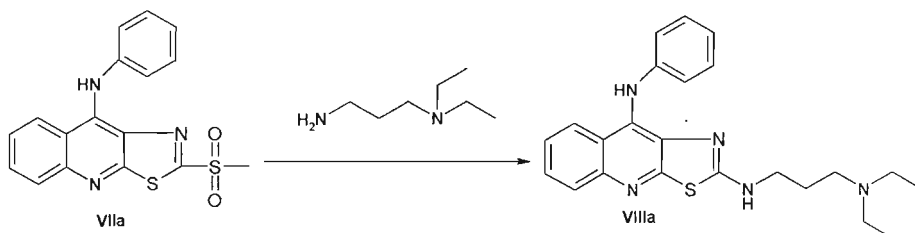
agua-hielo con agitación constante. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua, se secó por succión. Se obtuvieron 160 mg (72.8%) de un sólido amarillo claro del compuesto VIIa, con un punto de fusión de 220-223 °C y un $R_f=0.53$ (sistema I), sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR(Pastilla, Espectro 7) 3439 (-NH-Ar); 2891 y 1460 (-CH₃); 1620 ,1592 ,1553 ,1490 (Aromáticos) 1317 y 1146(R-SO₂-R).

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 8) δ: 3.2(s,3H) -SO₂CH₃; 7.3 (m,5H) H-2',H-3',H-4',H-5' y H-6'; 7.6 (t,J=7.2 Hz,1H) H-7; 7.7 (t,J=7.8 Hz,1H) H-6; 8.0 (d,J=7.8 Hz,1H) H-5; 8.6 (d,J=8.7 Hz,1H) H-8; 10.4 (s,1H,intercambia con D₂O) -NH-

EM (FAB; Espectro 9) 356(M⁺ +1,60%); 307(M⁺-49, 100%); 289(M⁻67,54%).

6.3.6.2. 9-Anilino- 2- [3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIa)



En un matraz bola, acondicionado con refrigerante, se colocaron 140 mg (0.39 mmol) del compuesto VIIa y se adicionaron 0.18 mL (1.2mmol) de 3-(dietilamino)propilamina. La suspensión se calentó, con agitación constante, a 140 °C por 20 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El aceite ámbar resultante se disolvió en 20 mL de cloroformo; la solución clorofórmica se lavó con una solución de NaOH 1N (3 X 5 mL), una solución saturada de cloruro de amonio (3 X 5 mL), una solución saturada de cloruro de sodio (3 X 5 mL) y con agua (3 X 5mL), se trató con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el cloroformo a presión reducida. Se obtuvo un aceite ámbar que se purificó por cromatografía en columna abierta de gel de sílice empleando como sistema de elución una mezcla de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (99:1:0.01). Se siguió el desarrollo de la columna mediante análisis por cromatografía en capa fina analítica (sistema IV). Las fracciones de composición semejante se juntaron y se concentraron a presión reducida quedando un aceite ámbar del que precipitó 62.6 mg (39.2%) un sólido amarillo del compuesto VIIIa, con un punto de fusión de 72-75 °C, con un $R_f= 0.49$ (sistema IV). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

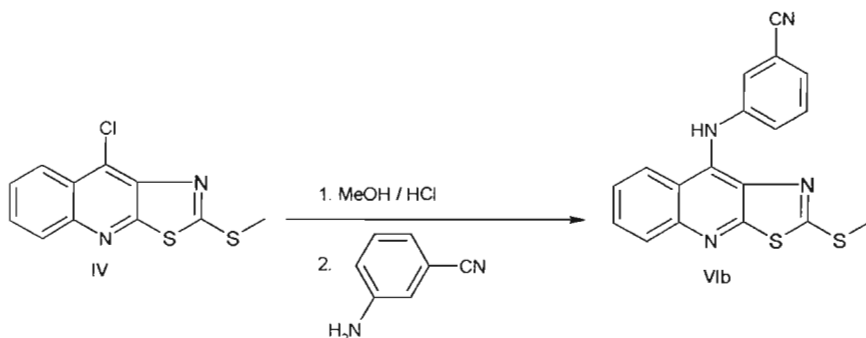
6. PARTE EXPERIMENTAL.

IR (pastilla, Espectro 10): 3233, 1562, 1493 (-NH-); 2967, 1376 (-CH₃); 2818 (-CH₂-); 1597 (C=N); 1310, 1244 (Ar-N-R₂); 759 (C-S).

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 11): δ: 0.9 (t, J=7.2 Hz, 6H) 2-CH₃; 1.6 (q, J=7.0 Hz, 2H) -CH₂-; 2.4 (m, 6H) 3-CH₂-; 3.2 (sa, 2H) -CH₂-; 6.8 (d, J=7.2 Hz, 3H) H-2', H-4' y H-6'; 7.1 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.8 Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.4 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H) H-7; 7.5 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H) H-6; 7.9 (dd, J=8.7, 0.9 Hz, 1H) H-5; 8.0 (dd, J=8.7, 0.9 Hz, 1H) H-8; 8.3 (t, J=5.4 Hz, 1H, intercambia con D₂O) -NH-; 8.5 (s, 1H, intercambia con D₂O) -NH-

EM (IE, Espectro 12) 405 (M⁺ 100%); 376 (M⁺ -29, 15%); 319 (M⁺ -89, 56%); 306 (M⁺ -99, 53%);

6.3.7. [[3-cianofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIb)



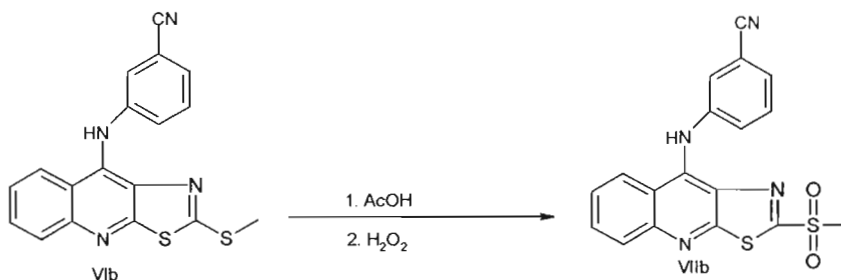
Se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de del compuesto IV (266 mg, 1 mmol) y 3-aminobenzonitrilo (180 mg, 1.5 mmol) utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.6. Se obtuvieron 310 mg (89.1 %) del compuesto VIb con un R_f de 0.3 (Sistema III) y un punto de fusión de 210-212 °C. Sus constantes espectroscópicas son:

IR (pastilla, Espectro 13) 3245 (NH), 2231 (CN), 1624 (C=N), 1573, 1550, 1498, 1473, 1433 (aromático), 1286 (C-S)

RMN-¹H (DMSO-d₆, Espectro 14) δ: 2.30 (s, 3H) -SCH₃; 7.56 (m, 3H) H-4', H-5', H-6'; 7.68 (ddd, J= 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H) H-7; 7.86 (dd, J=1.5, 1.5 Hz, 1H) H-2'; 7.89 (ddd, J= 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H) H-6; 8.00 (dd, J=8.7, 0.9 Hz, 1H) H-5; 8.64 (d, J= 8.4 Hz, 1H) H-8; 10.5 (sa, 1H, intercambia con D₂O) -NH-

EM (FAB, Espectro 15) 349 (M⁺+1, 100%), 348 (M⁺, 55%), 315 (M-33, 6%)

6.3.7.1. [[3-cianofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIb)



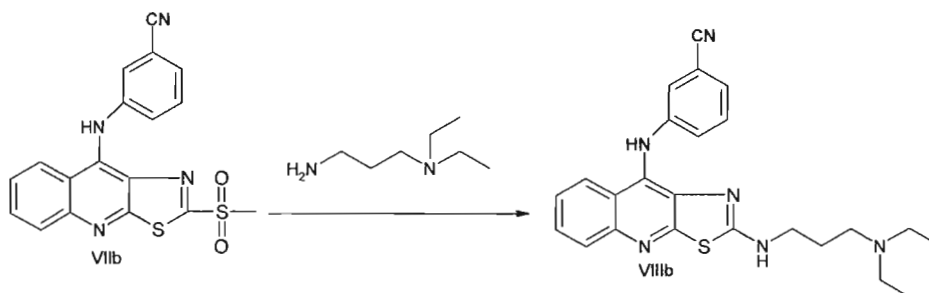
Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.7., se obtuvieron 190 mg (87.9 %) de un sólido naranja a partir del compuesto VIIb (200 mg, 0.6 mmol). Con un punto de fusión de 255-257 °C y un $R_f = 0.4$ (sistema I), sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (Pastilla, Espectro 16) 3545 (-NH₂); 2229(CN); 1617 ,1574 ,1555 ,1532 y 1473 (aromáticos); 1326 y 1148(R-SO₂-R).

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 17) δ : 3.3(s,3H) -SO₂CH₃; 7.6 (m,5H) H-2',H-4',H-5',H-6' y H-7; 7.9 (t,J=8.4 Hz,1H) H-6; 8.0 (d,J=8.7 Hz,1H) H-5; 8.5 (dd,J=8.4,8.4 Hz;1H) H-8;10.2 (s,1H,intercambia con D₂O) -NH-

EM (FAB, Espectro 18) 381(M⁺ +1, 100%); 356 (M⁺ -16, 42%).

6.3.7.2. [[3-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIb)



Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.8. y usando como materia prima el compuesto VIIb (160 mg, 0.4 mmol). Se obtuvo un aceite ámbar del que precipitó 68 mg (37.6%) de un sólido amarillo del compuesto VIIIb. Con un punto de fusión de 73-76 °C y un $R_f = 0.5$ (sistema IV). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

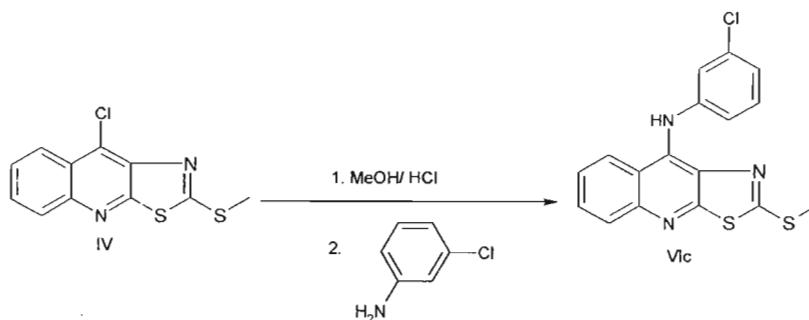
6. PARTE EXPERIMENTAL.

IR (Pastilla Espectro 19) 3209 (-NH-); 2960 y 1375 (-CH₃); 2815 (-CH₂-); 2277 (CN); 1599, 1562, 1494 (aromáticos); 1314, 1263 (Ar-N-R₂); 761 (C-S).

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 20) δ: 0.9 (t, J=7.2 Hz, 3H) 2-CH₃; 1.6 (q, J=7.2 Hz; 2H) -CH₂-; 2.4 (m, 6H) 3-CH₂-; 3.2 (c, J=7.2 Hz, 2H) -CH₂-; 7.1 (d, J=7.5 Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.2 (d, J=7.5 Hz, 1H) H-4'; 7.3 (ddd, J= 8.4, 7.8, 0.9 Hz, 1H) H-5'; 7.5 (ddd, J=8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H) H-7; 7.6 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.2 Hz) H-6; 7.9 (d, J=7.5 Hz, 1H) H-5; 8.1 (d, J=7.8 Hz, 1H) H-8; 8.5 (sa, 1H, intercambia con D₂O) -NH-; 9.0 (s, 1H, intercambia con D₂O) -NH-

EM (EI, Espectro 21) 430(M⁺ 100%); 401(M⁺ -29, 12%); 344(M⁺-86, 30%); 330(M⁺ -100, 27%).

6.3.8. [[3-clorofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIc)



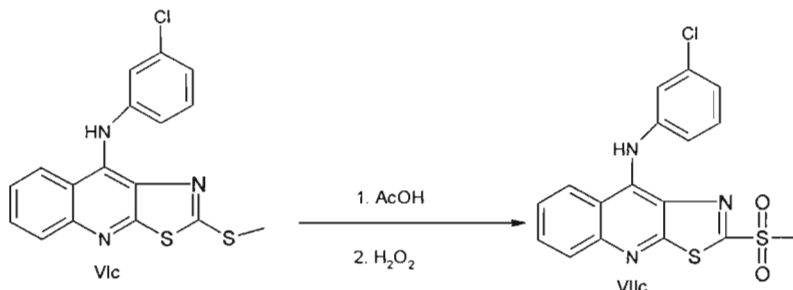
Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.6., usando el compuesto IV (266 mg, 1.0 mmol) y 3-cloroanilina (180 mg, 1.4 mmol). Se obtuvieron 300 mg (84.0 %) de un sólido amarillo ocre del compuesto VIc con un R_f de 0.64 (sistema III) y un punto de fusión de 185-187 °C. Sus constantes espectroscópicas son:

IR (Pastilla, Espectro 22) 3108 (NH), 3050 (C-H), 1572 (C=N), 1548, 1516, 1477, 1430, (aromático), 1266 (C-S)

RMN-¹H (DMSO-d₆, Espectro 23) δ: 2.42 (s, 3H) -SCH₃; 7.06 (m, 1H) H-6'; 7.09 (m, 1H) H-4'; 7.18 (dd; J= 2.1, 2.1 Hz; 1H) H-2'; 7.30 (dd; J=8.1, 8.1 Hz; 1H) H-5'; 7.58 (ddd J= 8.1, 6.6, 2.1 Hz; 1H) H-7; 7.79 (ddd; J= 8.1, 6.6, 1.2 Hz; 1H) H-6; 7.94 (dd; J= 8.4, 0.9 Hz; 1H) H-5; 8.45 (d, J= 8.4, 1H) H-8; 9.87 (sa, intercambia con D₂O) -NH-

EM (FAB, Espectro 24) 360 (M⁺+3, 44%), 358 (M⁺+1, 100%), 357(M⁺, 25%), 324 (M⁺-33, 3%).

6.3.8.1. [[3-clorofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIc)



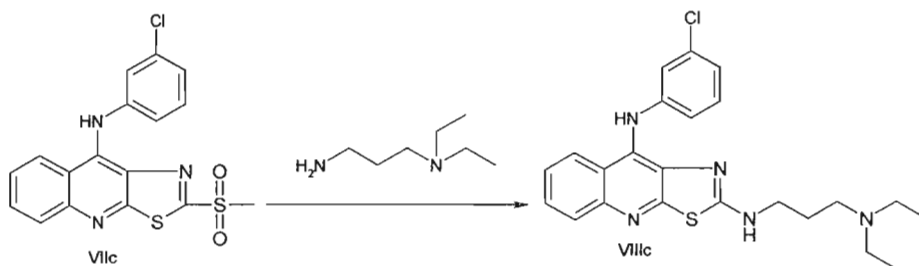
A partir de el compuesto VIIc (200 mg, 0.6 mmol), se obtuvieron 180 mg (82.9%) de un sólido naranja del compuesto VIIc Con un punto de fusión de 221-224 °C y un Rf de 0.56 (sistema I), sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (Pastilla, Espectro 25) 2990 ,1476 (CH₃) ;1621 ,1594 ,1571 ,1552 ,1500 (aromáticos); 1325 y 1149(R-SO₂-R); 845 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 26) δ: 3.3 (s,3H) -SO₂CH₃; 7.3 (m,4H) H-2' ,H-4' ,H-5' y H-6'; 7.7 (ddd;J=7.2,6.9,1.2 Hz;1H) H-7; 7.9 (ddd;J=7.2,6.6,1.2 Hz;1H) H-6; 8.0 (dd;J=7.5,6.0 Hz;1H) H-5; 8.6 (d,J=8.1 Hz,1H) H-8; 10.4 (s,1H,intercambia con D₂O) -NH-

EM (EI, Espectro 27) 390(M⁺ +1, 100%); 374(M -16, 27%).

6.3.8.2. [[3-clorofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIc)



Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.8., usando como materia prima el compuesto VIIc (160 mg, 0.4 mmol) más 3-(dietilamino)propilamina (0.19 mL, 1.3 mmol). Se obtuvo un aceite ámbar del que precipitó 45 mg (25.0 %) de un sólido

6. PARTE EXPERIMENTAL.

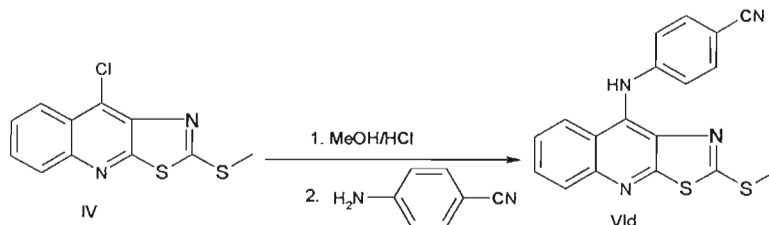
amarillo del compuesto VIIIc, con un punto de fusión de 55-58 °C y un $R_f = 0.61$ (sistema IV). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (Pastilla, Espectro 28) 2966, 1375 (-CH₃); 2929 ,1476 (-CH₂-); 1594 ,1561 ,1497 (aromáticos); 1313 ,1265 (R-N-R₂);1231,1206 (Ar-N-R₂); 852 (C-Cl); 760 (C-S).

RMN ¹H (DMSO-d₆ Espectro 29) δ : 0.9 (t,J=7.2 Hz,6H) 3-CH₃;1.6 (q,J=6.9 Hz,2H) -CH₂-; 2.4 (m,6H) 3-CH₂-; 3.3 (c,J=6.6 Hz,2H) -CH₂-; 6.7 (d,J=9.0 Hz,1H) H-6'; 6.8 (d,J=6.3 Hz,1H) H-2' y H-4'; 7.1 (t,J=8.1 Hz,1H) H-5'; 7.5 (t,J=7.5 Hz,1H) H-7; 7.6 (t,J=7.5 Hz,1H) H-6; 7.9 (t,J=8.4 Hz,1H) H-5; 8.1 (d,J=8.4 Hz,1H) H-8; 8.4 (sa,1H,intercambia con D₂O) -NH-; 8.8 (s,1H,intercambia con D₂O) -NH-

EM (EI, Espectro 30) 438 (M⁺, 100%); 410(M⁺ -29, 8%); 353(M⁺ -57, 28%).

6.3.9. [[4-cianofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (VId)



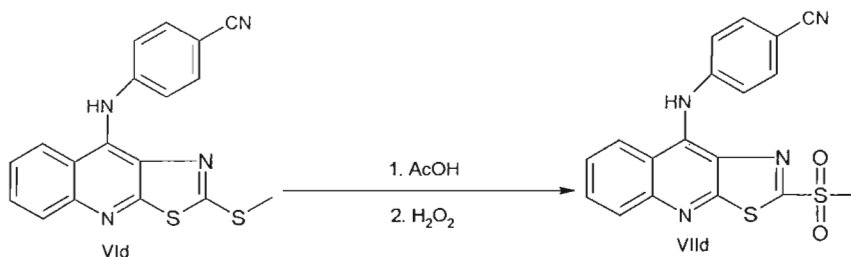
Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.6., usando como materias primas el compuesto IV (266 mg, 1 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (172 mg, 0.14 mmol). Se obtuvieron 320 mg (91.9 %) de un sólido amarillo del compuesto VId con un R_f de 0.37 (sistema III) y un punto de fusión de 186-189 °C. Sus constates espectroscópicas son las siguientes:

IR(Pastilla, Espectro 31) 3423 (NH); 2222 (CN);1622 (C=N);1573, 1532, 1497, 1424 (aromáticos) 1274 (C-S).

RMN-¹H (DMSO-d₆, Espectro 32) δ : 2.4 (s,3H) -SCH₃; 7.2 (d,J=8.4 Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.6 (t,J=7.2 Hz,1H)H-7; 7.7 (d,J=8.8 Hz,2H) H-3' y H-5'; 7.8 (t,J=7.2 Hz,1H) H-6; 8.0 (d,J=8.4 Hz,1H) H-5;8.5 (d,J=8.4 Hz,1H) H-8; 10.4 (sa,1H,intercambia con D₂O) -NH-

EM (FAB, espectro 33) 349(M⁺ +1, 100%); 348 (M⁺, 72%).

6.3.9.1. [[4-cianofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIId)



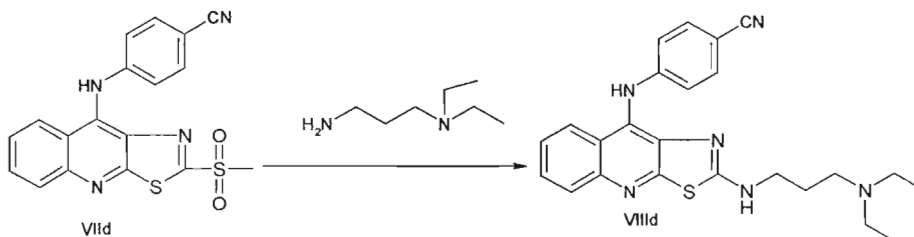
Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.7., se obtuvieron 180 mg (83.3%) de un sólido naranja del compuesto VIIId, usando como materia prima el compuesto VIId (200mg, 0.57 mmol), con punto de fusión de 274-276 °C y un R_f de 0.46 (sistema I), sus constantes espectroscópicas son:

IR (Pastilla, Espectro 34) 3435(-NH-); 2223 (CN)1622 ,1573 ,1543 ,1469 (aromáticos) 1333, 1149 (R-SO₂-R)

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 35) δ : 3.3 (s,3H) -SO₂CH₃; 7.3 (d,J=8.7 Hz,2H) H-2' y H-6'; 7.7 (d,J=8.7 Hz,3H) H-3',H-5' y H-7; 7.9 (t,J=7.2 Hz,1H) H-6; 8.1 (d,J=8.4 Hz,1H) H-5; 8.5 (d,J=8.7 Hz,1H) H-8; 10.4 (s,1H,intercambia con D₂O) -NH-

EM (FAB, Espectro 36) 381(M⁺ +1, 100%); 365 (M⁺, 21%).

6.3.9.2. [[4-cianofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIId)



Usando el procedimiento descrito en la sección 5.3.8., y utilizando como materia prima el compuesto VIId (140 mg, 0.37 mmol) y 3-(dietilamino)propilamina (1.1 mL, 1.1 mmol). Se obtuvo 92.2 mg (50.9%) de un sólido amarillo del compuesto VIIId, con un punto de fusión de 75-78°C y un R_f = 0.59 (sistema IV). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes.

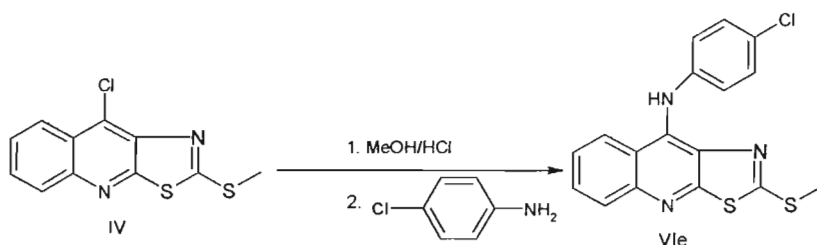
6. PARTE EXPERIMENTAL.

IR (Pastilla, Espectro 37) 3316(R-NH-R); 2960, 1466, 1378 (CH₃); 2217 (CN); 1603, 1561, 1512, 1466 (aromáticos); 1398, 1378, 1260 (Ar-N-R₂); 762 (C-S).

RMN ¹H (DMSO-d₆, espectro 38) δ: 0.9 (t, J=7.2 Hz, 6H) 2-CH₃; 1.6 (q, J=6.9 Hz, 2H) -CH₂-; 2.4 (m, 6H) 3-CH₂-; 3.2 (sa, 2H) -CH₂-; 6.8 (d, J=8.4 Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.5 (d, J=8.7 Hz, 3H) H-3', H-5' y H-7; 7.6 (ddd, J=7.2, 6.9, 1.2 Hz; 1H) H-6; 7.9 (d, J=7.8 Hz, 1H) H-5; 8.0 (d, J=8.4 Hz, 1H) H-8; 8.5 (sa, 1H, intercambia con D₂O)-NH- 9.3 (s, 1H, intercambia con D₂O) -NH-

EM (IE, Espectro 39) 430 (M⁺, 71%) 401 (M⁺ -29, 9%) 344(M⁺-57, 31%); 330(M⁺ -14, 31%).

6.3.10. [4-clorofenil]amino]-2-(metiltio)tiazol[5,4-b]quinolina (Vle)



Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.6, usando como materia prima el compuesto IV (266 mg, 1 mmol) y 4-cloroanilina (180 mg, 1.4 mmol). Se obtuvieron 330mg (92.2 %) de un sólido amarillo del compuesto Vle con un punto de fusión de 183-185 °C y un R_f de 0.51 (sistema III).

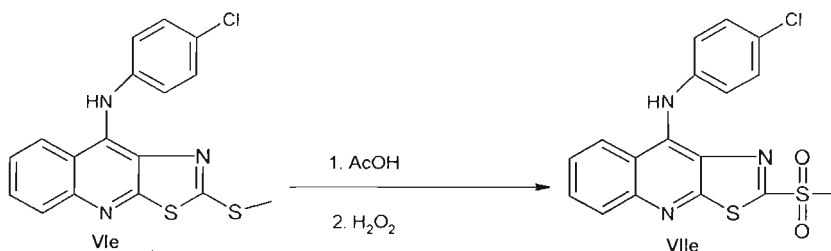
IR (Pastilla, Espectro 40) 3196 (NH) ; 2104, 2986 (C-H) 1627, 1573, 1540, 1486, 1467 (aromáticos)

RMN-¹H (DMSO-d₆, espectro 41) δ: 2.3 (s, 3H) -SCH₃; 7.3 (d, J=8.4 Hz, 2H) H-2' y H-6'; 7.4 (d, J=8.8 Hz, 2H) H-3' y H-5'; 7.6 (t, J=7.6 Hz, 1H) H-7; 7.91 (t, J=7.6 Hz, 1H) H-6; 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H) H-5; 8.7 (d, J=8.4 Hz, 1H) H-8; 10.6 (s, 1H) -NH-

EM (FAB, espectro 42) 360(M⁺ +3, 44%); 358(M⁺ +1, 100%); 357(M⁺ 25%); 342(M⁺ -15, 5%); 324(M⁺ -33, 2%).

6. PARTE EXPERIMENTAL.

6.3.10.1. [[4-clorofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIe)



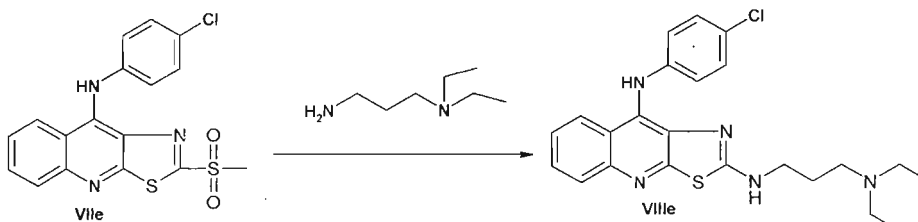
Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.7., como materias primas se utilizó el compuesto VIIe (200mg, 0.56 mmol). Se obtuvieron 160 mg (73.7%) de un sólido naranja claro del compuesto VIIe, con un punto de fusión de 260-265 °C y un $R_f=0.58$ (sistema I). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (Pastilla, Espectro 43) 3370(-NH-); 1617, 1577, 1556, 1524, 1491 (aromáticos) 1312, 1139(R-SO₂-R); 852 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO-d₆, Espectro 44) δ : 3.3 (s,3H) -SO₂CH₃; 7.3 (dd; J=8.7,6.6Hz;2H) H-2' y H-6'; 7.4 (dd;J=8.7,6.6Hz;2H) H-3' y H-5'; 7.6 (ddd; J=8.4,6.9,1.2Hz;1H) H-7; 7-9 (ddd; J=8.4,7.8,1.2 Hz;1H) H-6; 8.0 (dd; J=8.4, 0.9 Hz;1H) H-5; 8.5 (d,J=8.0 Hz;1H) H-8; 10.0 (s,1H,intercambio con D₂O) -NH-

EM (FAB, Espectro 45) 390 (M⁺ +1, 100%)

6.3.10.2. [[4-clorofenil]amino]-2-[3-(dietilamino)propilamina]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIIf)



Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.3.8., usando como materias primas el compuesto VIIe (160 mg, 0.41 mmol) y 3-(dietilamino)propilamina (0.19 mL, 1.3 mmol). Se obtuvieron 75.2 mg (41.6%) de un sólido amarillo claro del compuesto VIIIf, con un punto de fusión de 120-123 °C y un R_f de 0.47 (sistema IV).

6. PARTE EXPERIMENTAL.

IR (Pastilla, Espectro 46) 2965, 1394, 1374(CH₃); 2809, 1488(-CH₂-); 1600(C=C); 1586(C=N); 1566 (-NH-); 1312, 1289, 1243 (Ar-N-R₂); 854 (C-Cl); 760 (C-S).

RMN ¹H (DMSO-d₆ , Espectro 47) δ: 0.92 (t,J=7.2 Hz,6H) 2-CH₃; 1.6 (q,J=6.9 Hz,2H) -CH₂-; 2.4 (m,6H) 3-CH₂-; 3.2 (c,J=6.6 Hz,2H) -CH₂-; 6.8 (d,J=8.7 Hz,2H) H-2' y H-6'; 7.1 (d,J=8.7 Hz,2H) H-3' y H-5'; 7.4 (ddd;J=8.1,6.9,1.2Hz; 1H) H-7; 7.6 (ddd;J=8.1,6.9,1.5 Hz;1H) H-6; 7.9 (d,J=7.5 Hz,1H) H-5; 8.1 (d,J=7.8 Hz,1H) H-8; 8.4 (sa,1H,intercambia con D₂O) -NH-; 8.7 (s,1H,intercambia con D₂O) -NH-

EM (EI Espectro 48): 439(M 75%) 410(M -29, 11%); 367(M -43, 13%); 353(M -14, 40%).

7. Conclusiones.

Se lograron sintetizar seis derivados de tiazolo[5,4-b]quinolinas propuestos en los objetivos específicos los compuestos fueron caracterizados mediante sus constantes físicas y datos espectroscópicos. Los rendimientos obtenidos mediante la ruta sintética propuesta son moderados, quedando pendiente su optimización para posteriores trabajos. En el caso del compuesto VIa se simplificó la obtención con respecto a lo reportado previamente^(28,29), obteniéndose un rendimiento global similar en un número menor de pasos.

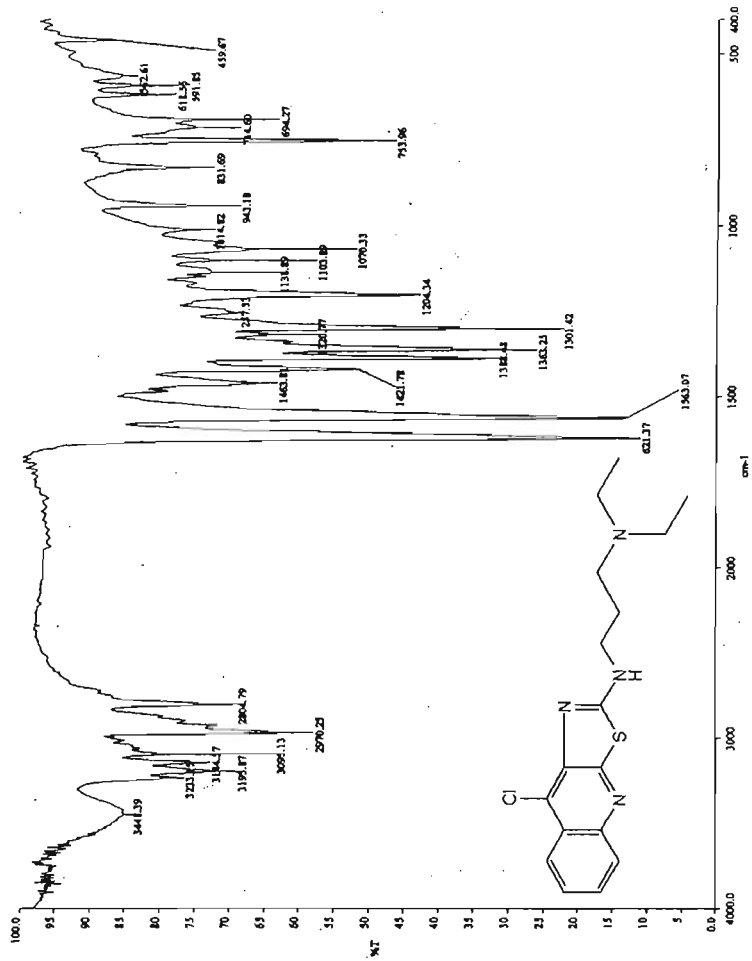
Quedan pendientes también los estudios de actividad citotóxica y unión a ADN que permitan conocer los requerimientos estructurales necesarios para la actividad anticarcinógena de estos compuestos.

8. Bibliografía.

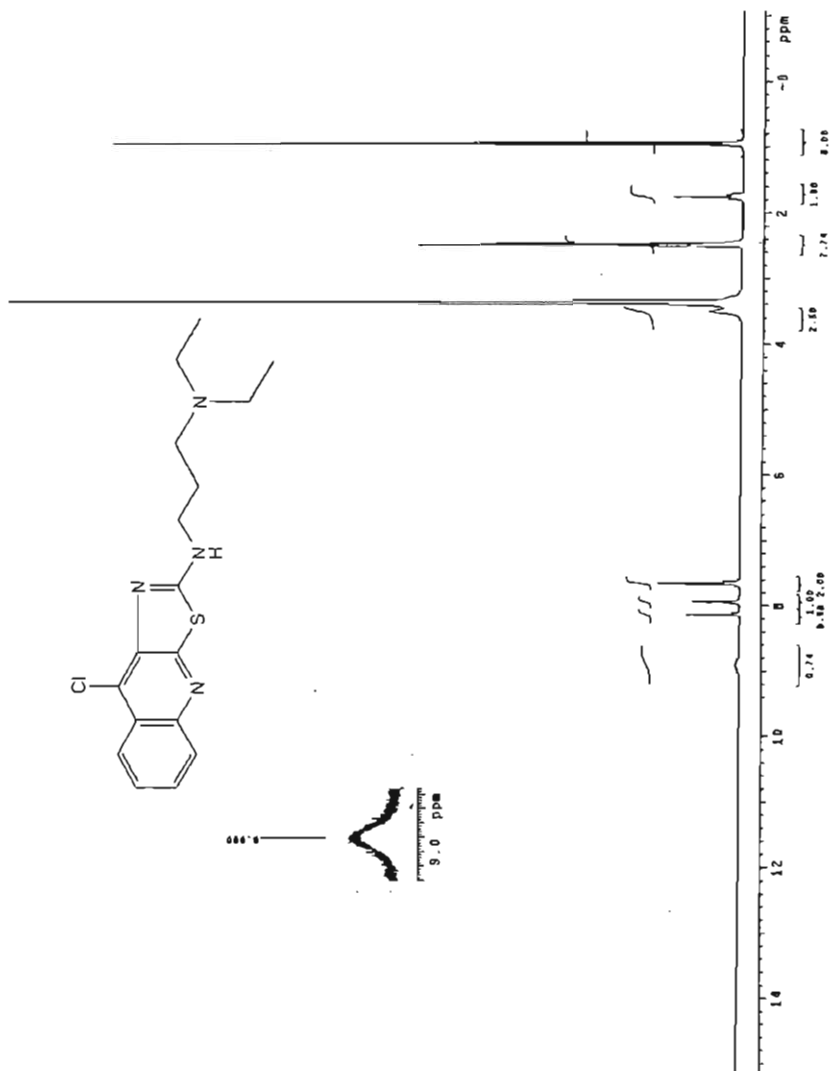
- (1) Salud México 2003. www.salud.gov.mx/
- (2) Cummings M.R. Conceptos de Genética. 5a edición. 1999. Prentice Hall. pp. 626-641.
- (3) Hans-Olov A. Textbook of Cancer Epidemiology, 2002. pp. 29-49
- (4) Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica, 2a Edición. 2001. McGraw-Hill. pp. 63-76, 532-573.
- (5) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Chemoterapeutic Agent Vol.5. 6a Edición.
- (6) Goodman y Gilma. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8a Edición. 1996. pp. 1301-1359.
- (7) Fox M.A. Química Orgánica. 2a edición. 2000. Addison Wsley Longman. pp. 23-2 a 23-45.
- (8) Datos del Sistema Nacional de Información en Salud. Secretaría de Salud. México. <http://sinais.salud.gob.mx>
- (9) www.nci.nih.gov
- (10) Fernández-Rañada V.M. Terapia en Oncohematología. 1998. pp. 4-28
- (11) Demeunynck M., Charmantray F., Martelle A. Current Pharmaceutical Desig, 7, 2001, 1703-1724.
- (12) Wilman D.E. Chemistry of antitumour, 1990. pp. 1-26.
- (13) Acheson R.M. Acridines: pp. 9-63
- (14) Osheroff N. Biochimica et Biophysica Acta, 1400, 1998, 1-2.
- (15) Berger J.M. Biochimica et Biophysica Acta, 1400, 1998, 3-18.
- (16) Capranico G., Binaschi M. Biochimica et Biophysica Acta, 1400, 1998, 185-194.
- (17) Kaufmann H.S: Biochimica et Biophysica Acta, 1400, 1998, 195-211.
- (18) Kingma S.P, Osheroff N. Biochimica et Biophysica Acta, 1400, 1998, 223-235.
- (19) Osheroff N., Burden A.D. Biochimica et Biophysica Acta, 1400, 1998, 139-154.
- (20) Hande R.K. Biochimica et Biophysica Acta, 1400, 1998, 173-184.

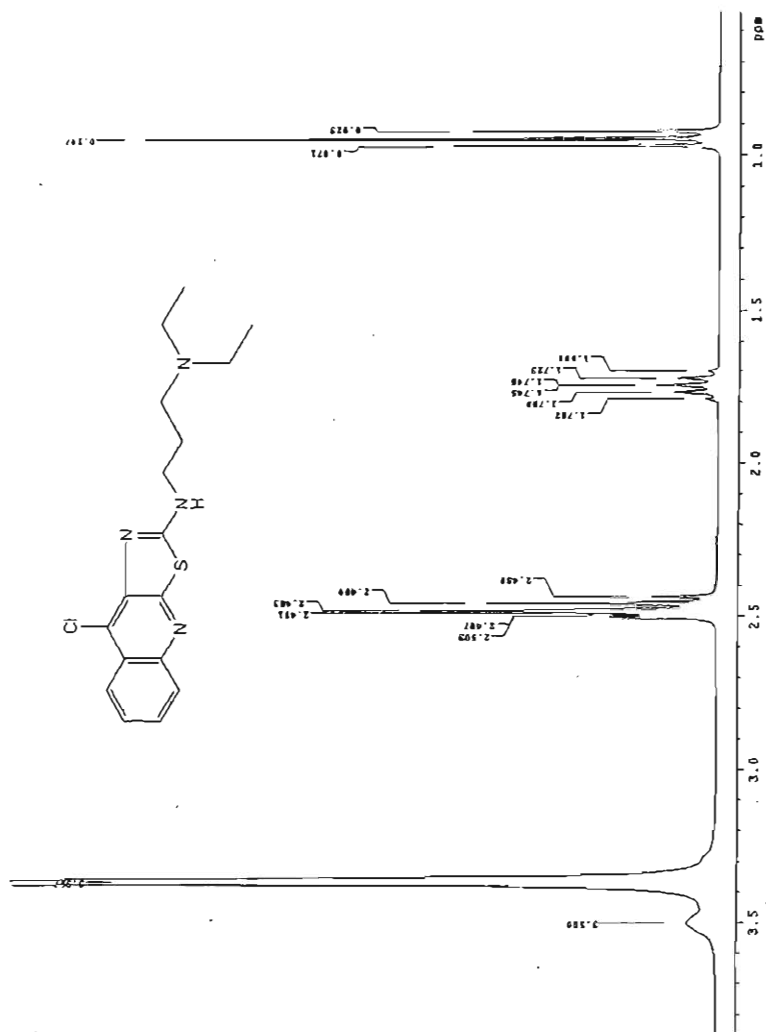
8. BIBLIOGRAFÍA.

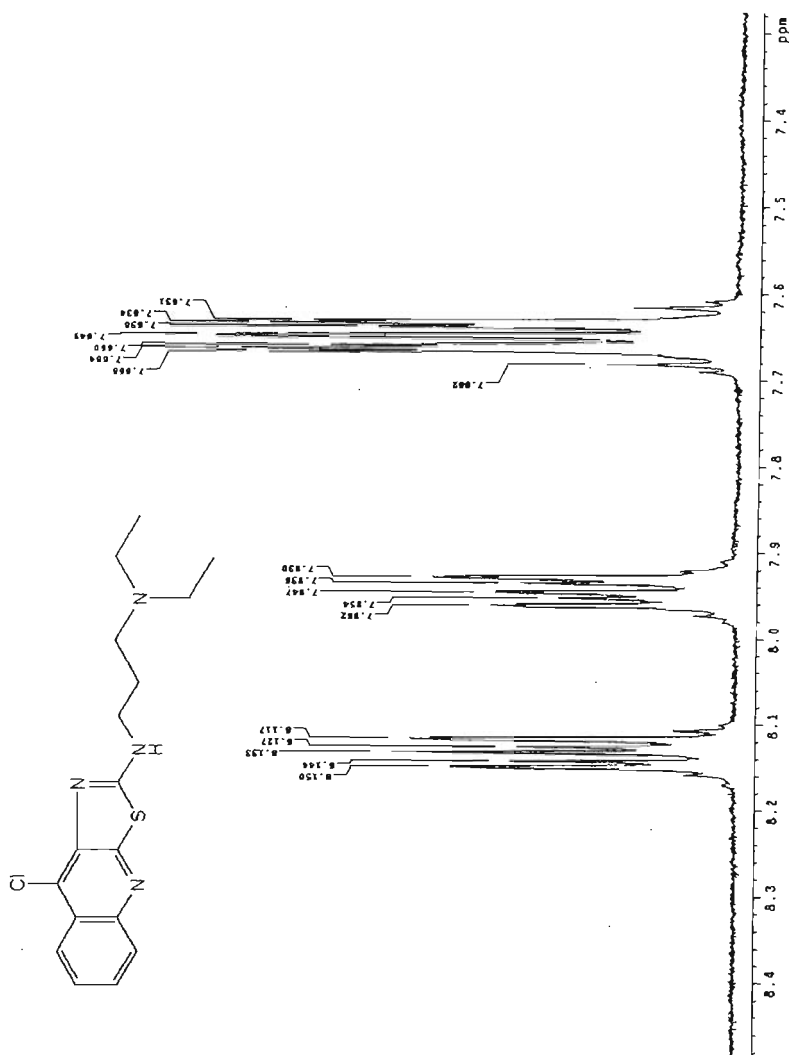
- (21) Wakelin P.G., Adams A., Denny W.A. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 45, **2002**, 894-901.
- (22) Gao Hua., Denny W.A., Garg R., Hansch C. *Chemico-Biological Interactions*, 116, **1998**, 157-180.
- (23) Gamage A.S., Figgitt D.P., Wojcik S.J., Ralph R.K., Ransijn A. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 40, **1997**, 2634-2642.
- (24) Tsann-Long Su., Rastogi K., Pan W., Chen C., Chou T. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 38, **1995**, 3226-3235.
- (25) Rastogi K., Adams A., Thorpe J.H., Wakelin L. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 45, **2002**, 4485-4493.
- (26) Todd K.A. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 42, **1999**, 536-540.
- (27) Alvarez-Ibarra C., Fernández G.R., Quiroga M.L., Carbonell A. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 40, **1997**, 668-676.
- (28) Rodríguez Loaiza M.P. Síntesis de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolinas como potenciales intercaladores del DNA. Tesis de Maestría. UNAM, México, 2000.
- (29) Rodríguez-Loaiza M.P., Quintero A., Rodríguez S.R., Solano J., Lira R.A. *European Journal of Medicinal Chemistry* 39, **2004**, 5-10.
- (30) Loza Mejía M.A. Síntesis de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina como potenciales antitumorales. Tesis de Licenciatura. Universidad La Salle, México, 2002.
- (31) Loza Mejía M.A. Síntesis y análisis de relación estructura actividad citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina. Tesis de maestría, UNAM, México, 2004.



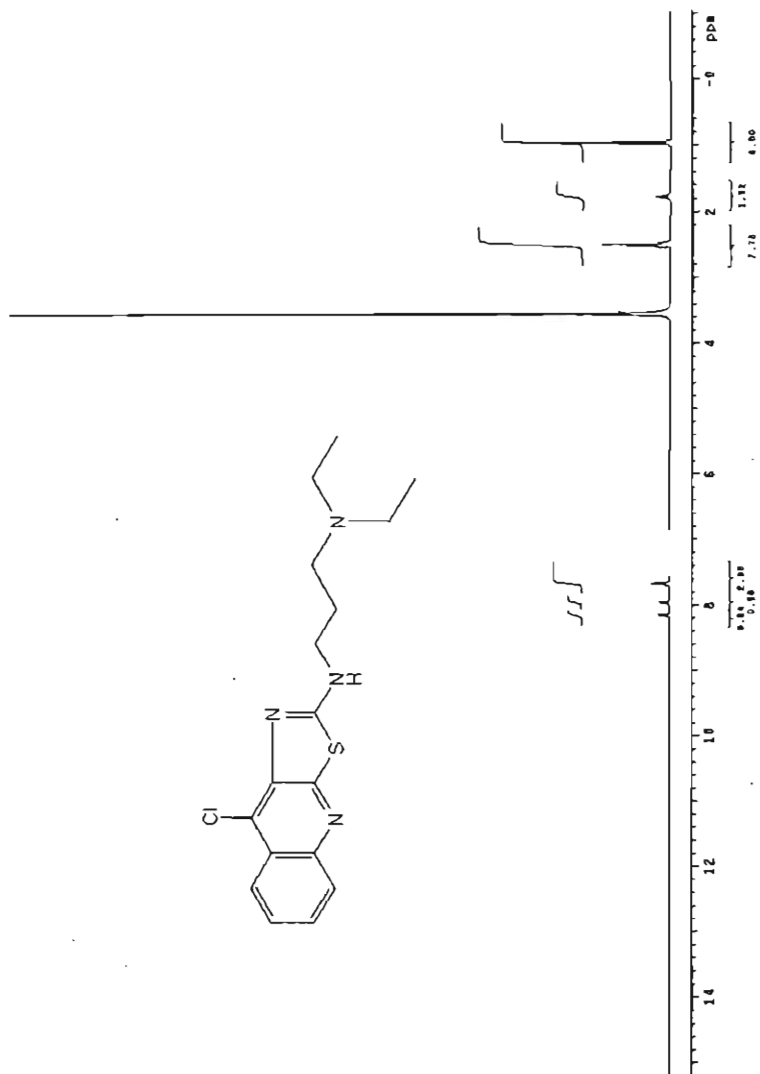
Espectro 1. Espectro IR del Compuesto V.

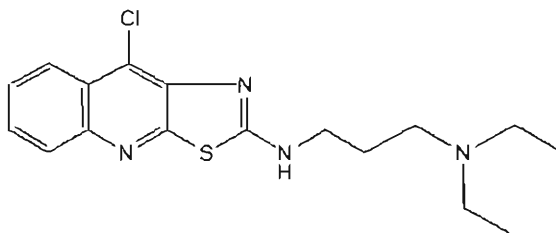
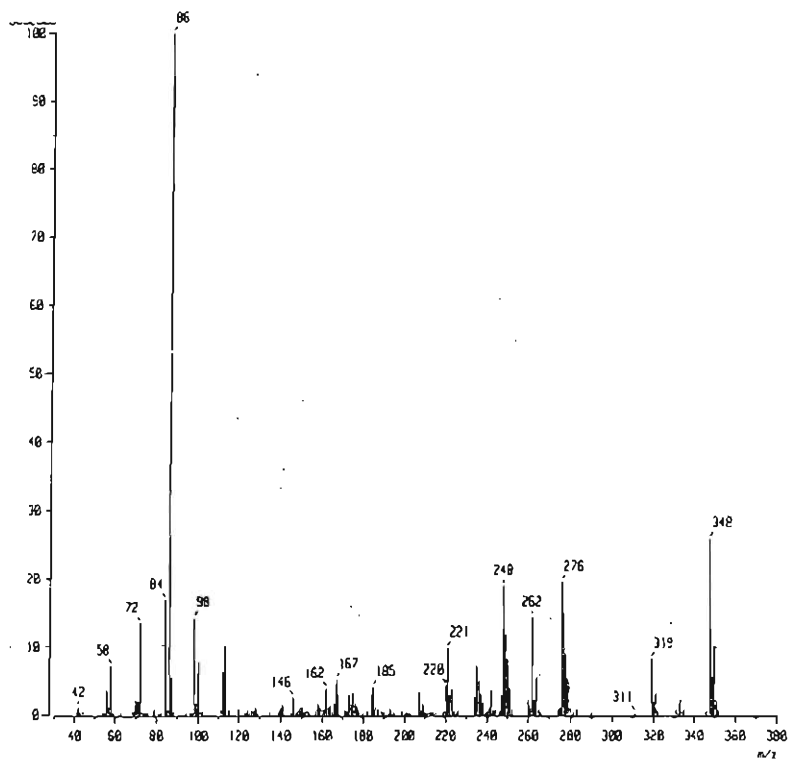
Espectro 2. Espectro de RMN 1 del Compuesto V (DMSO-d_6).

Espectro 2. Espectro de RMN^1 del Compuesto V (DMSO-d_6). Ampliación.

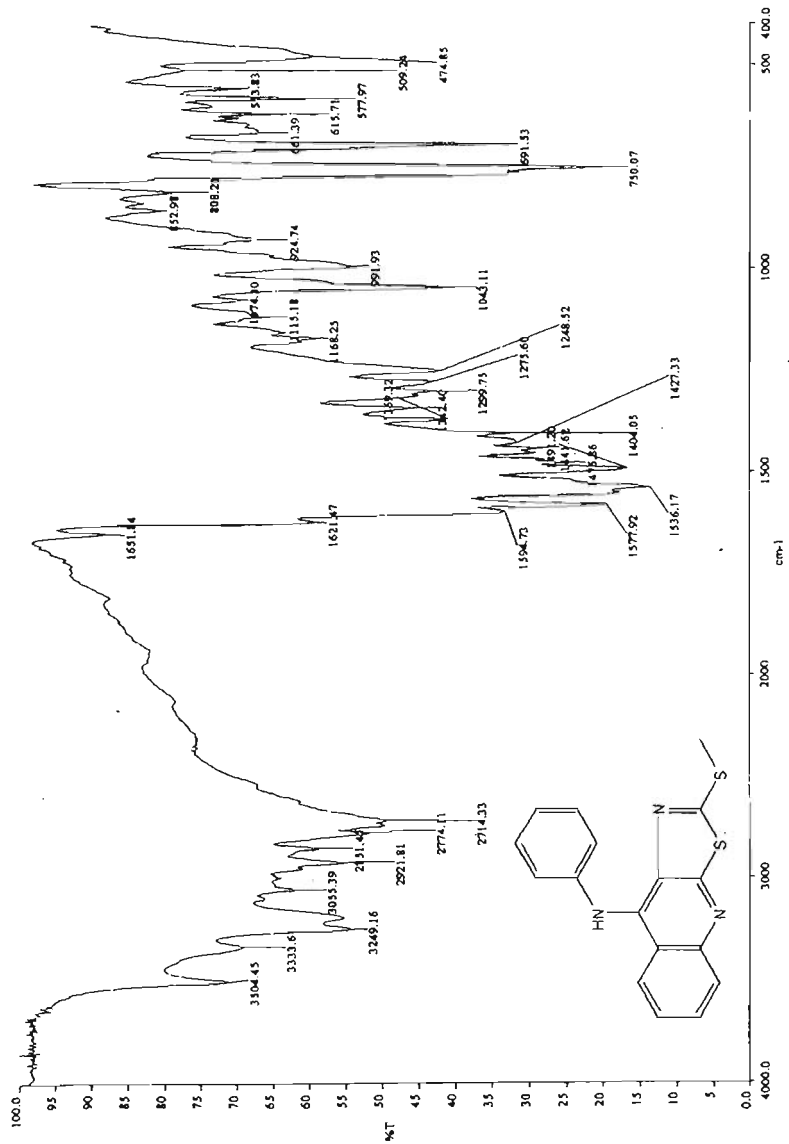


Espectro 2. Espectro de RMN 1 del Compuesto V (DMSO-d_6). Ampliación.

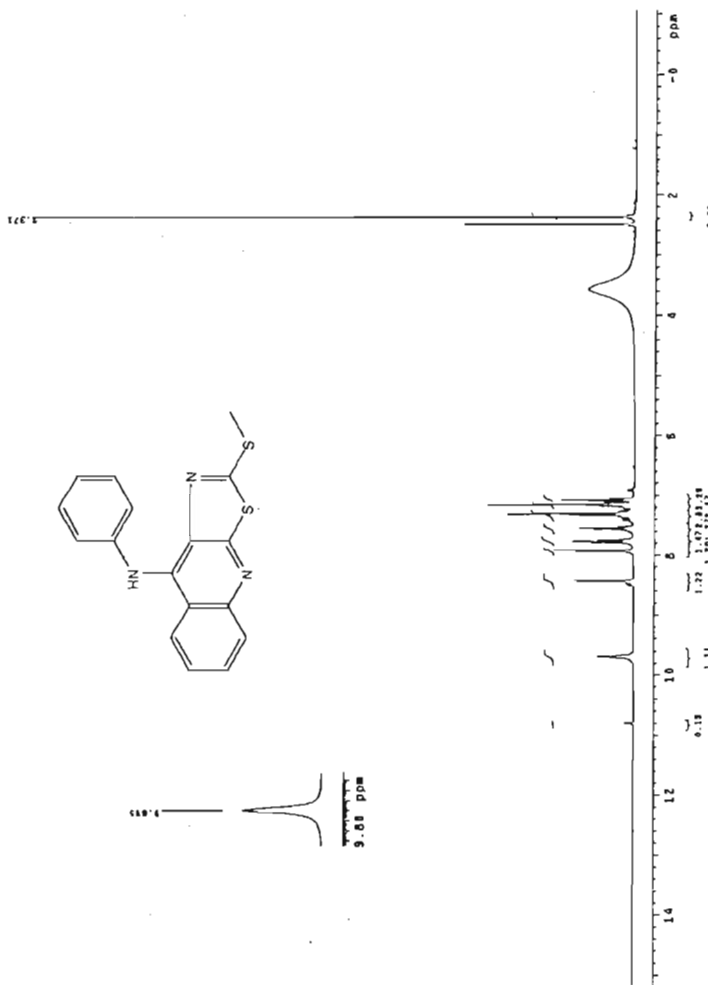
Espectro 2. Espectro de RMN ¹ del Compuesto V intercambio con D₂O



Espectro 3. Espectrometría de masas del compuesto V (EI).

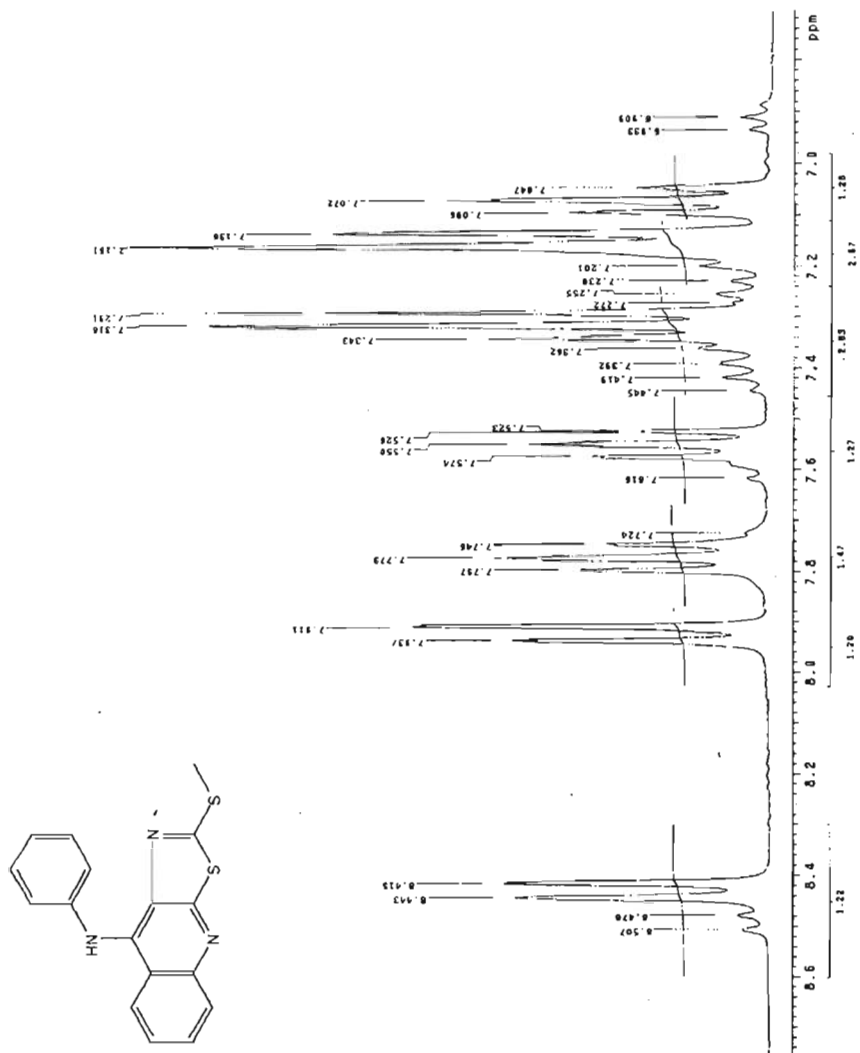


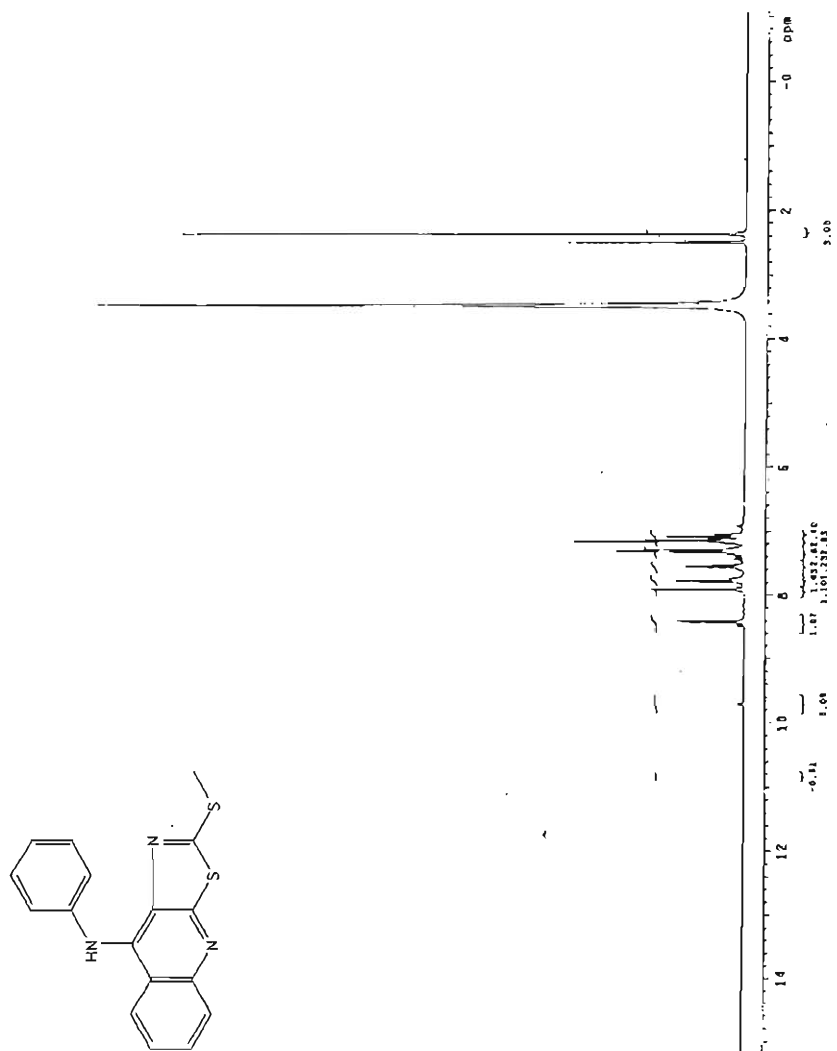
Espectro 4. Espectro IR del Compuesto VIa



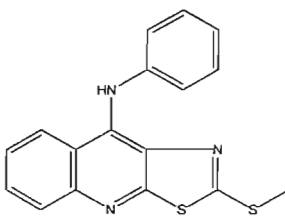
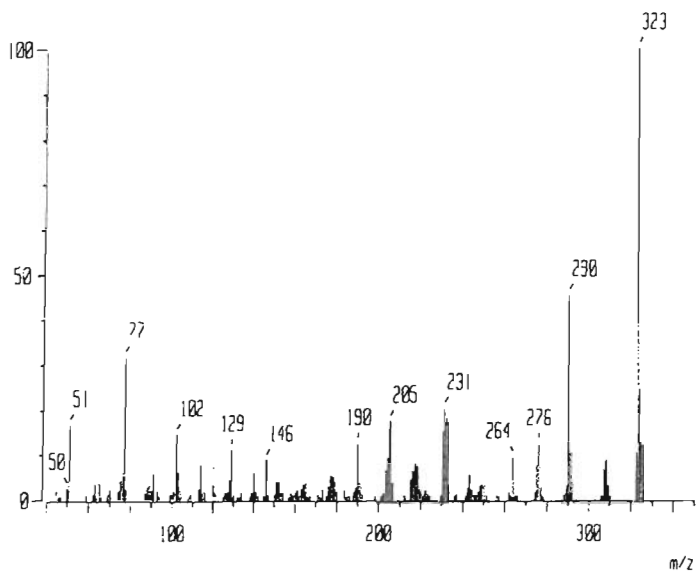
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Espectro 5. Espectro de RMN ¹ del Compuesto VIa (DMSO-d₆)

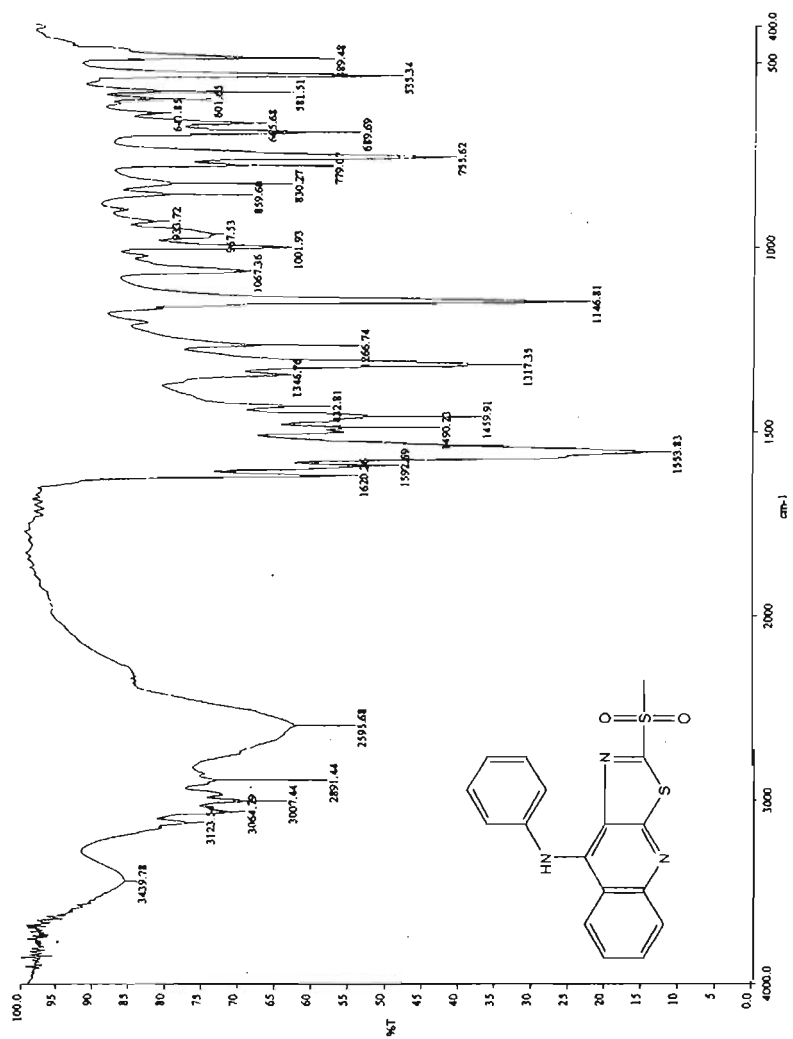
Espectro 5. Espectro de RMN 1 del Compuesto 5a (DMSO-d_6) Ampliación



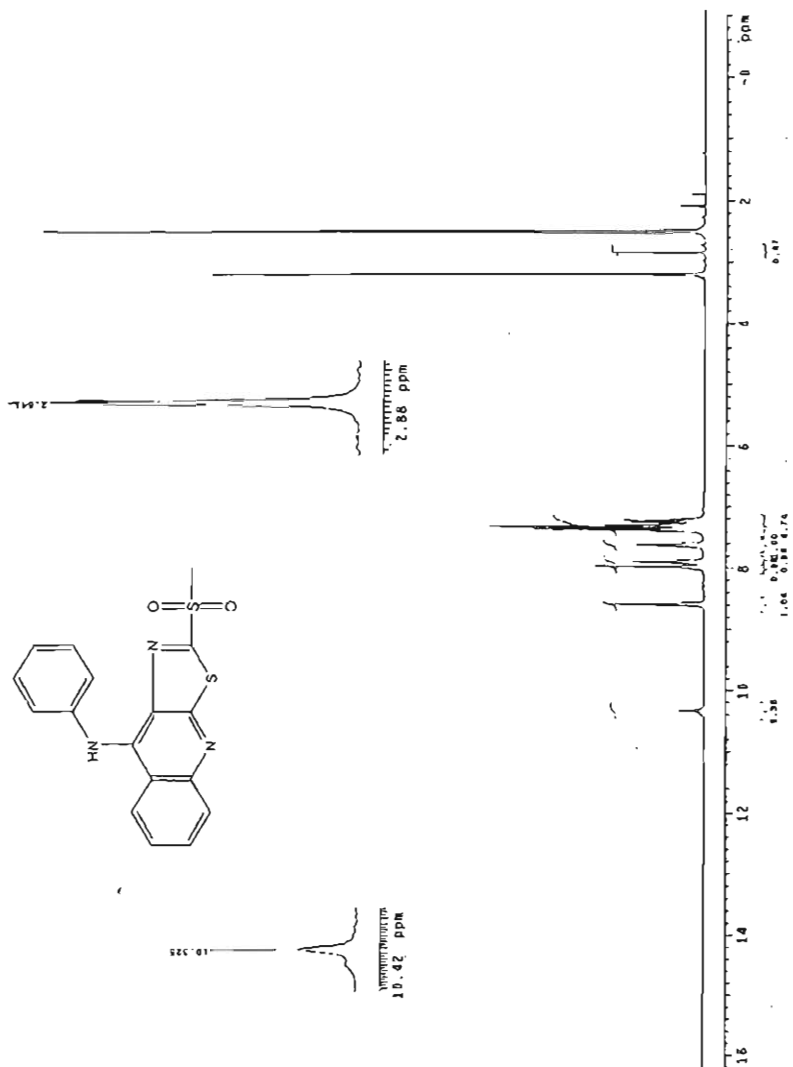
Espectro 5. Espectro de RMN ¹ del Compuesto VIa Intercambio con D₂O

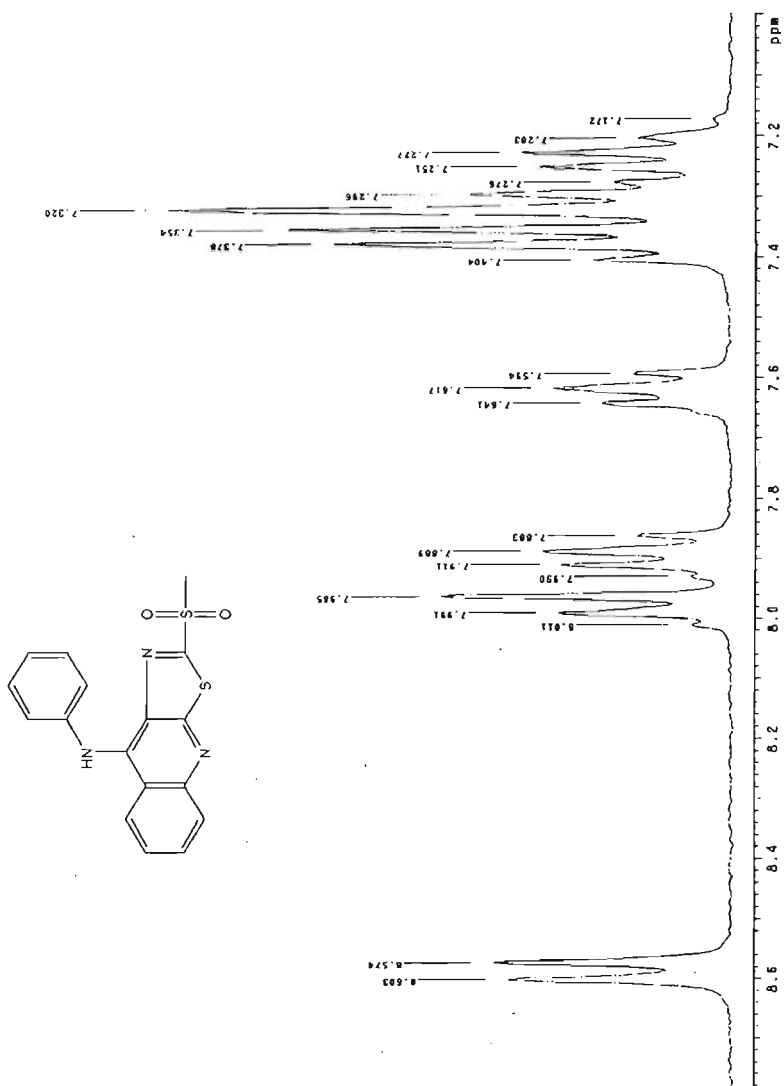


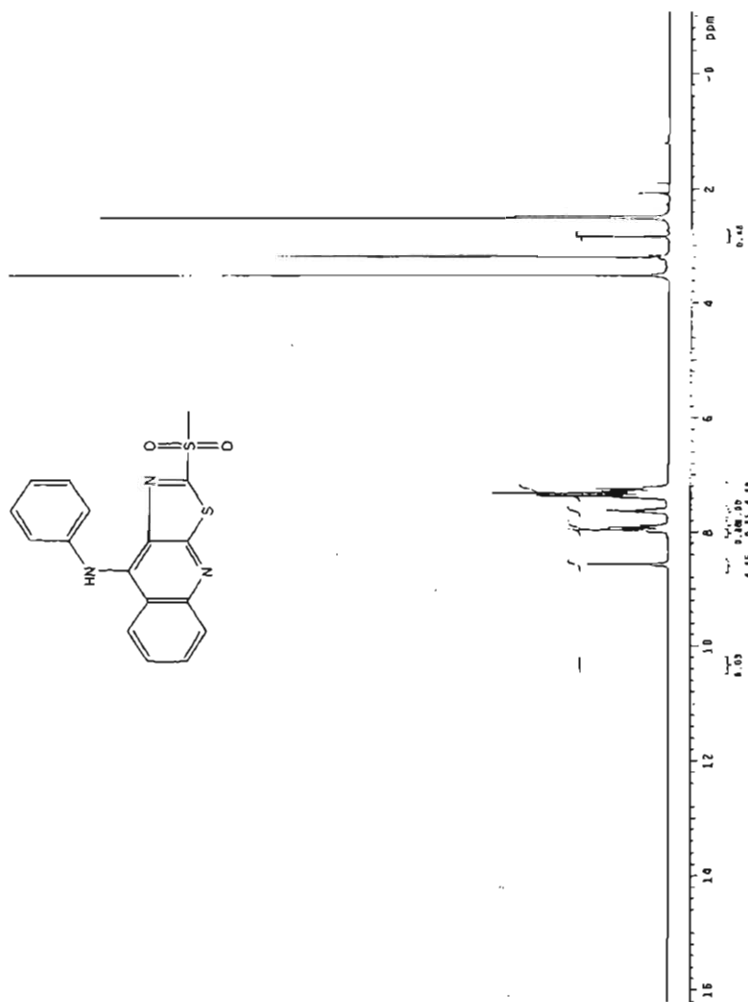
Espectro 6. Espectrometría de masas del compuesto VIa (IE)

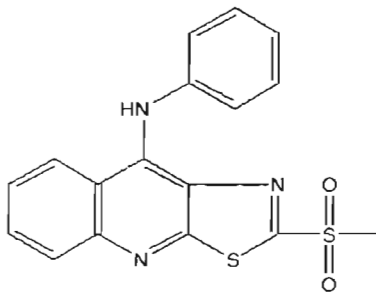
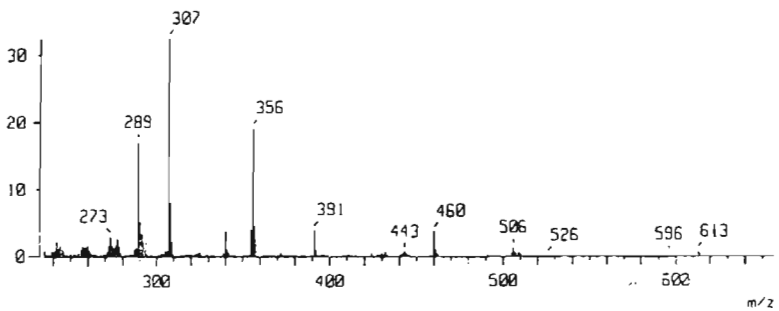
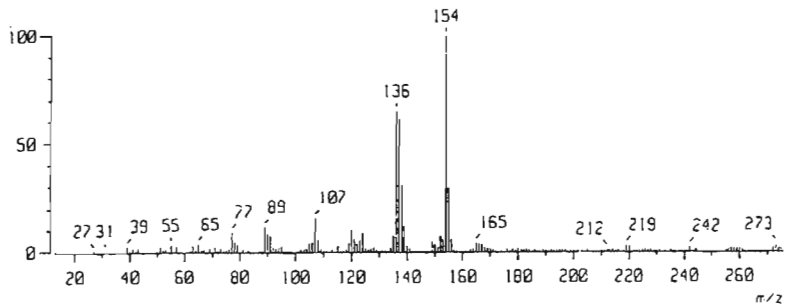


Espectro 7. Espectro IR del compuesto VIIa

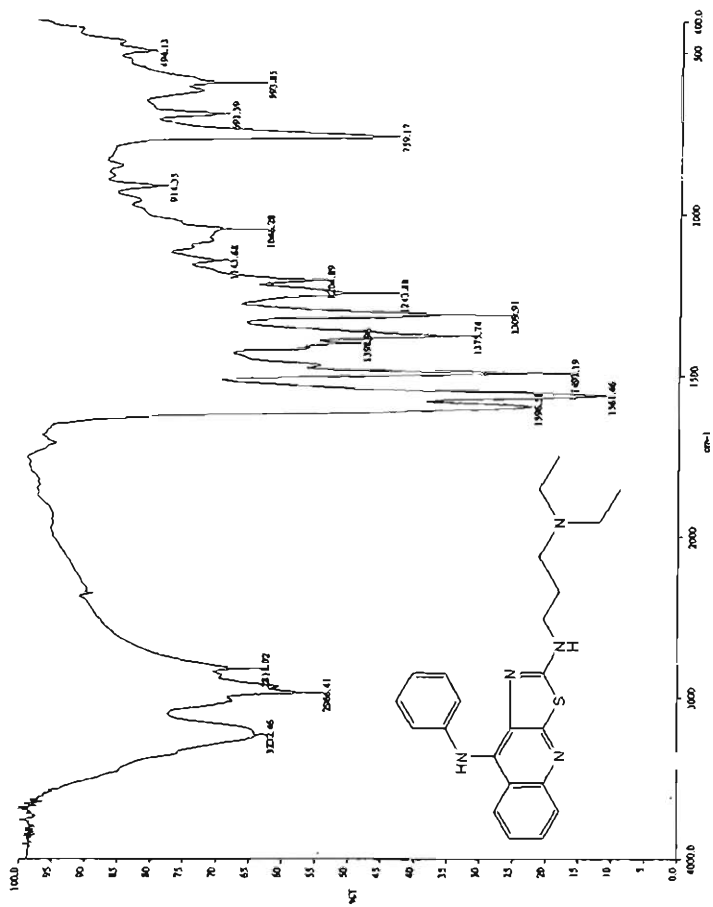
Espectro 8. de RMN 1 del Compuesto VIIa (DMSO-d_6)

Espectro 8. de RMN ¹ del Compuesto VIIa (DMSO-d₆) Ampliación.

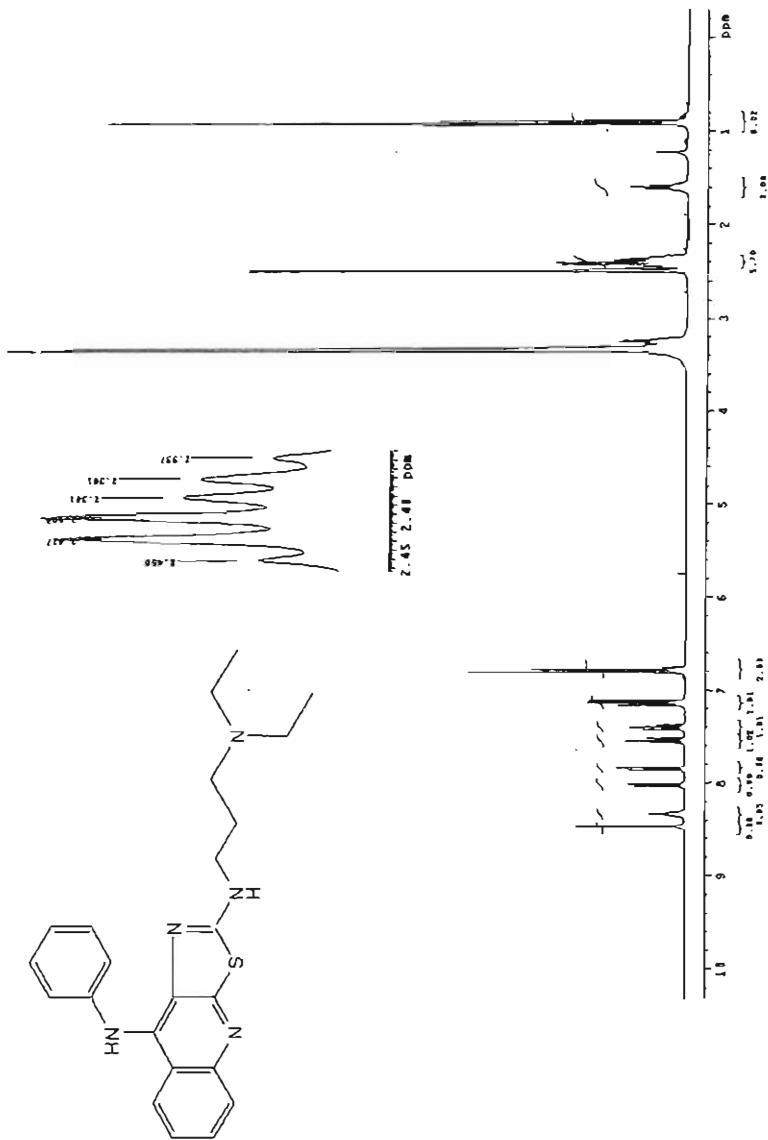
Espectro 8. Espectro 8. Espectro RMN ¹ del Compuesto VIIa. Intercambio con D₂O



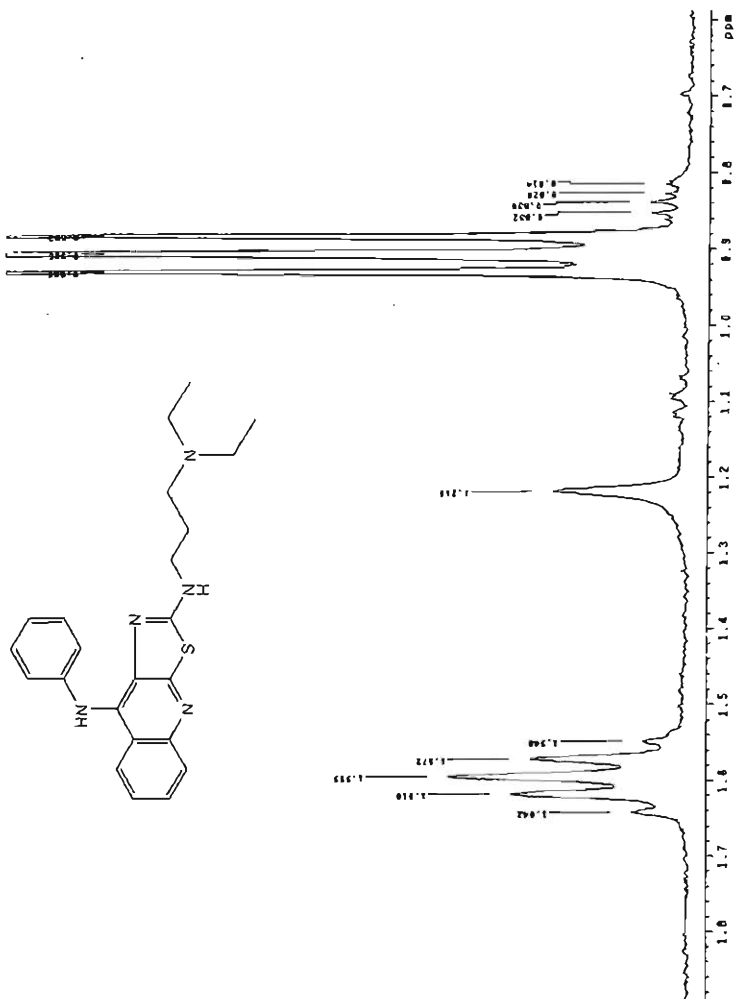
Espectro 9. Espectrometría de masas del compuesto VIIa (FAB)



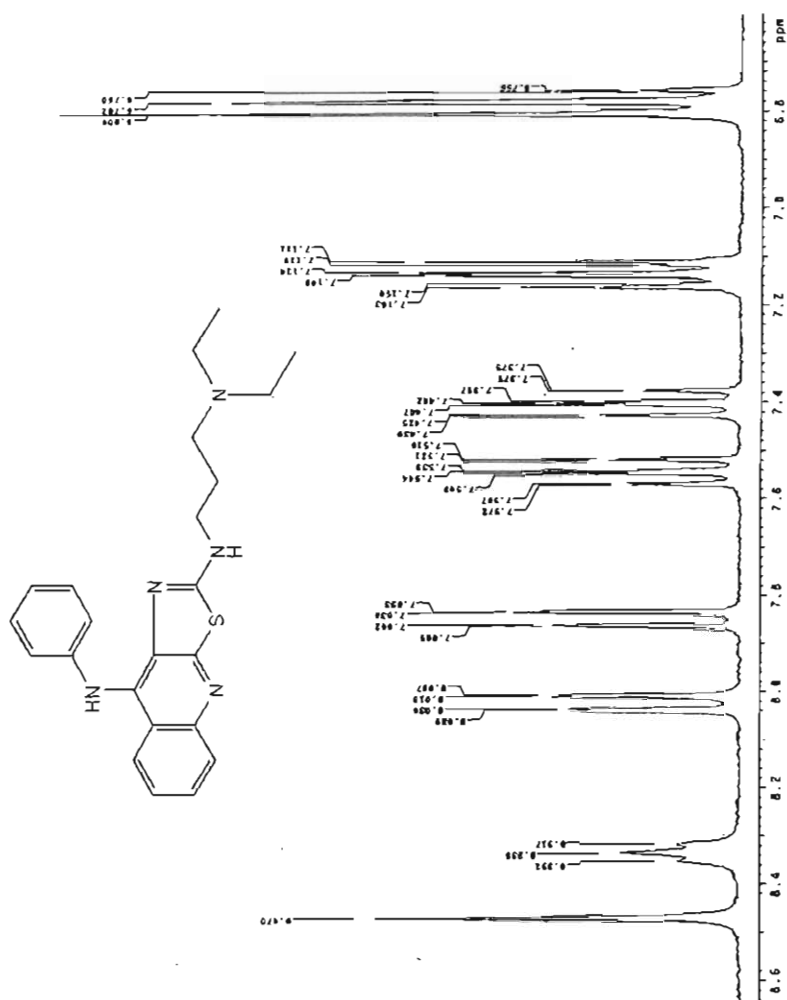
Espectro 10. Espectro IR del Compuesto VIIIa.

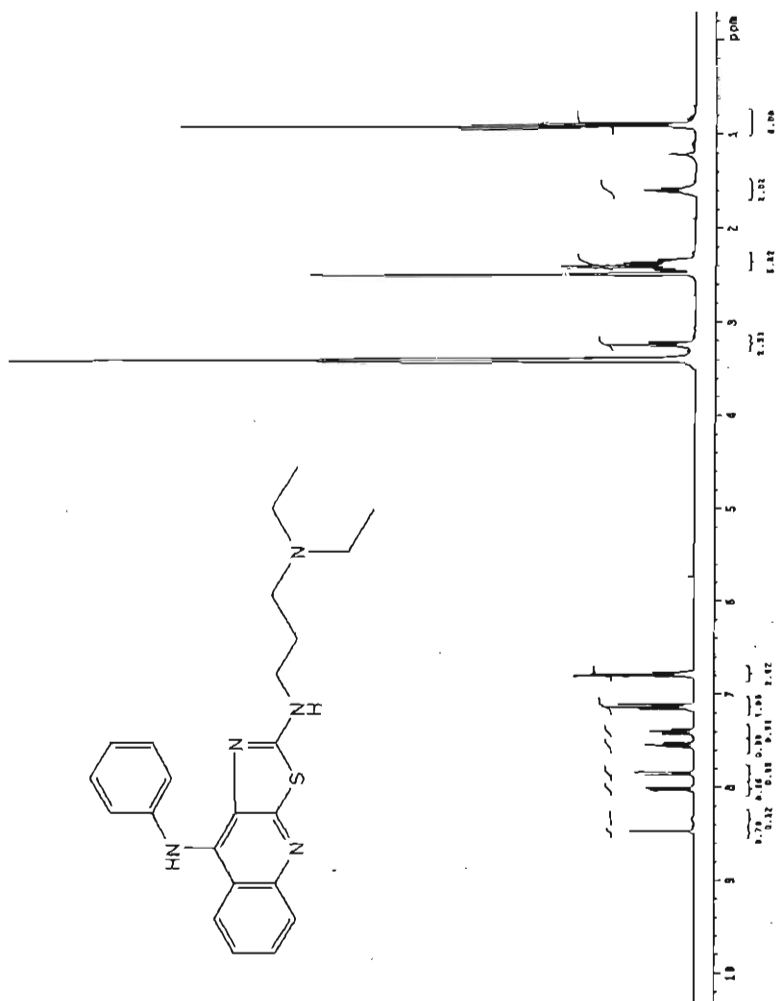


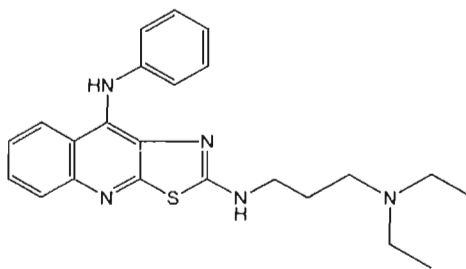
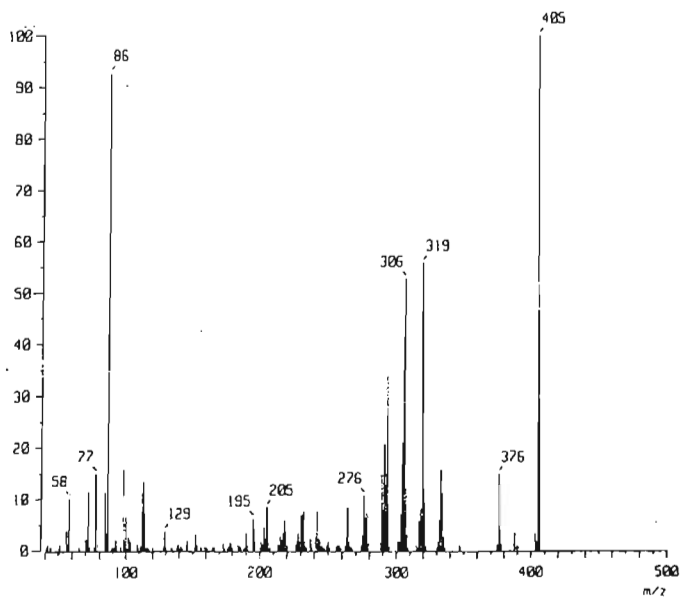
Espectro 11. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIIa (DMSO-d₆)



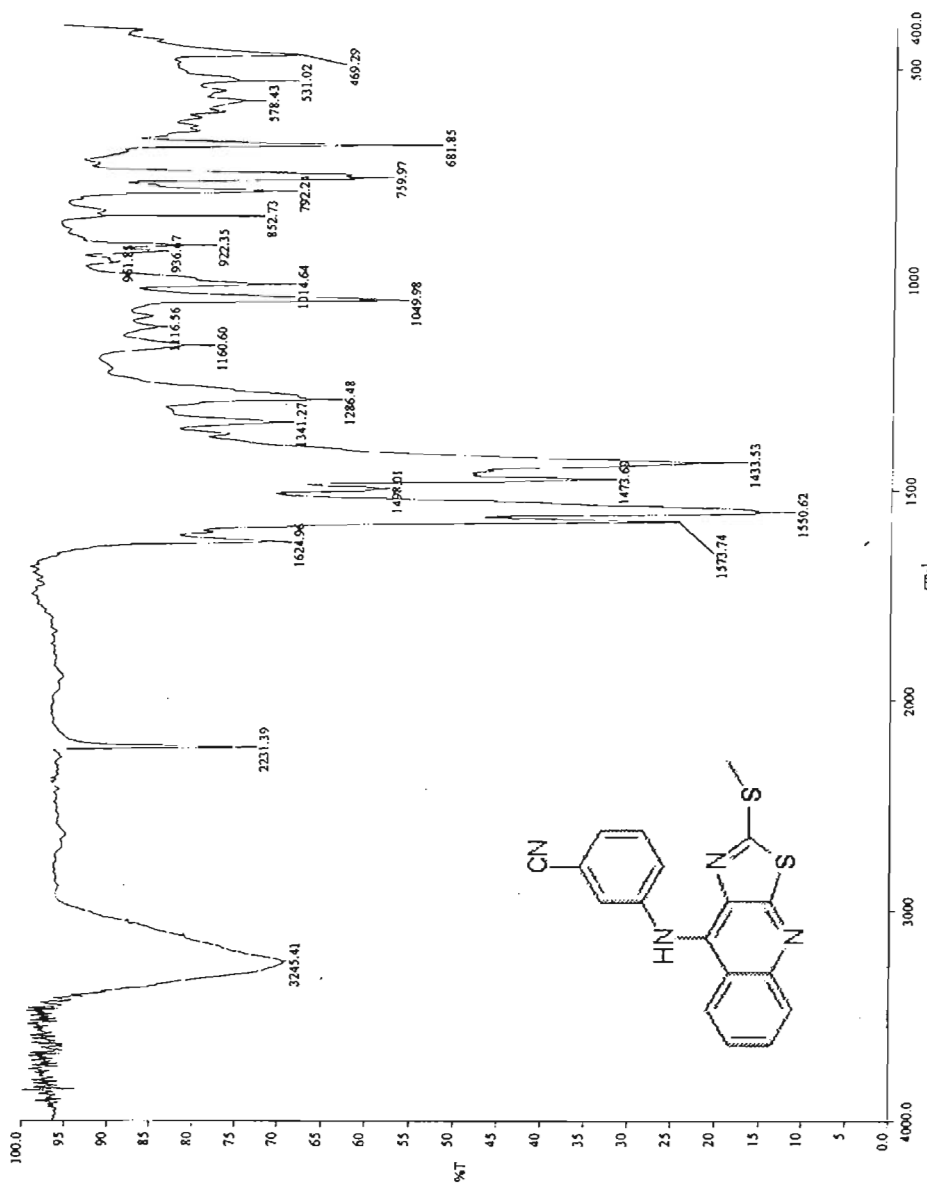
Espectro 11. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIa (DMSO- d_6). Ampliación.

Espectro 11. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIa (DMSO-d_6). Ampliación.

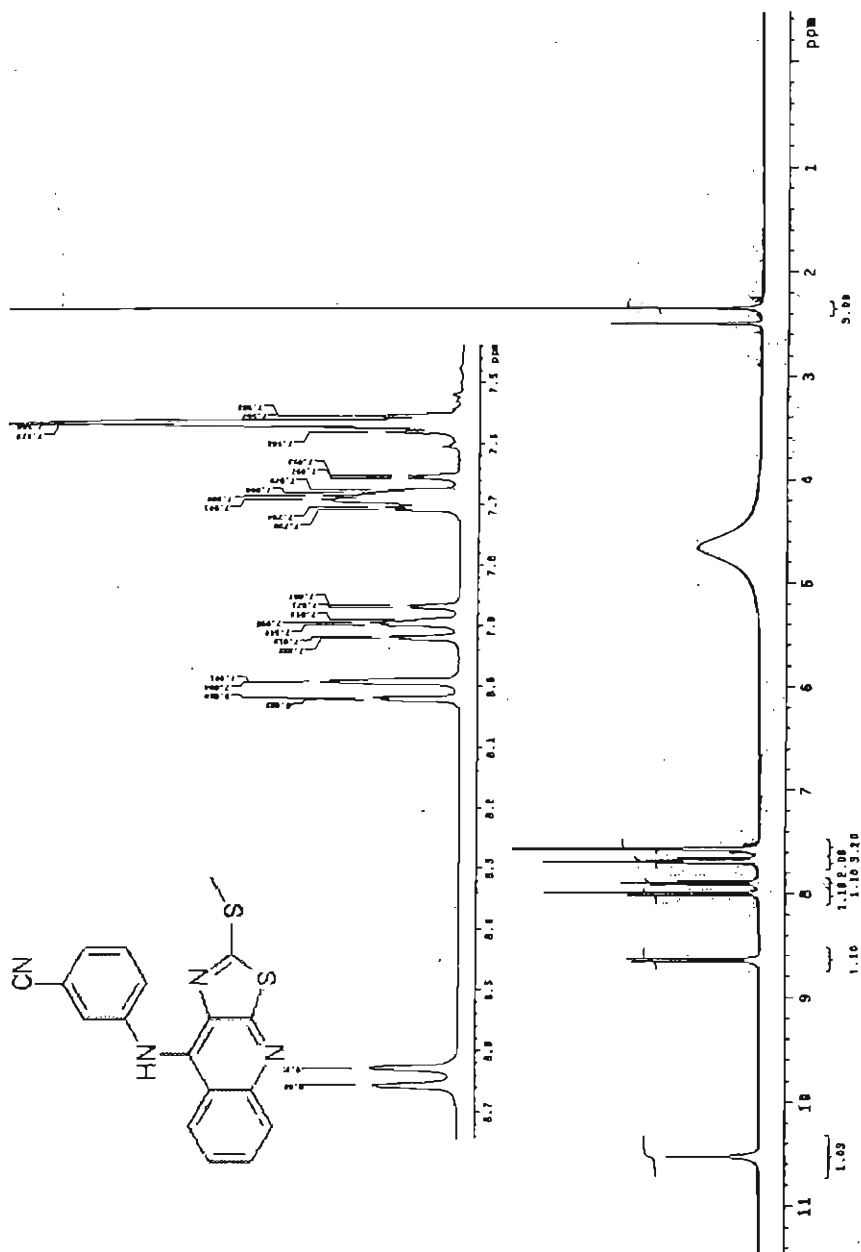
Espectro 11. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIa. Intercambio con D_2O .

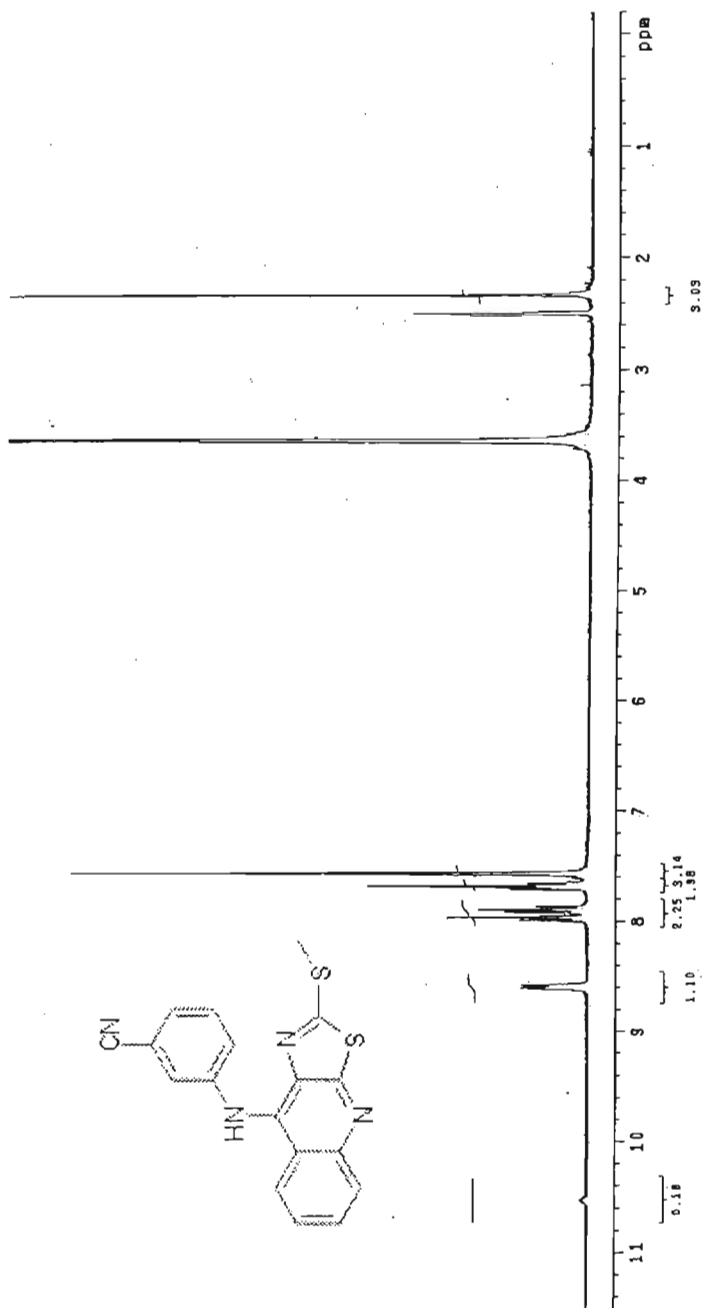


Espectro 12. Espectrometría de masas del compuesto VIIIa.

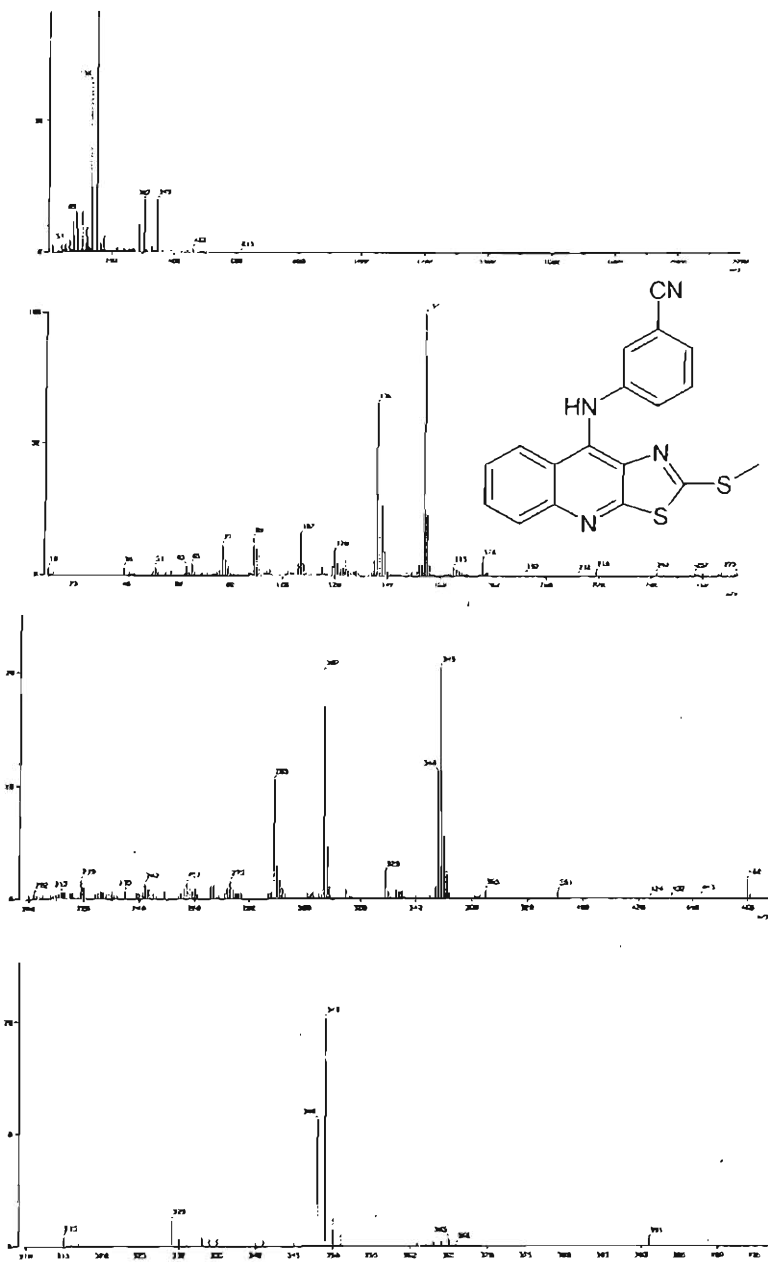


Espectro 13. Espectro IR del compuesto VIb

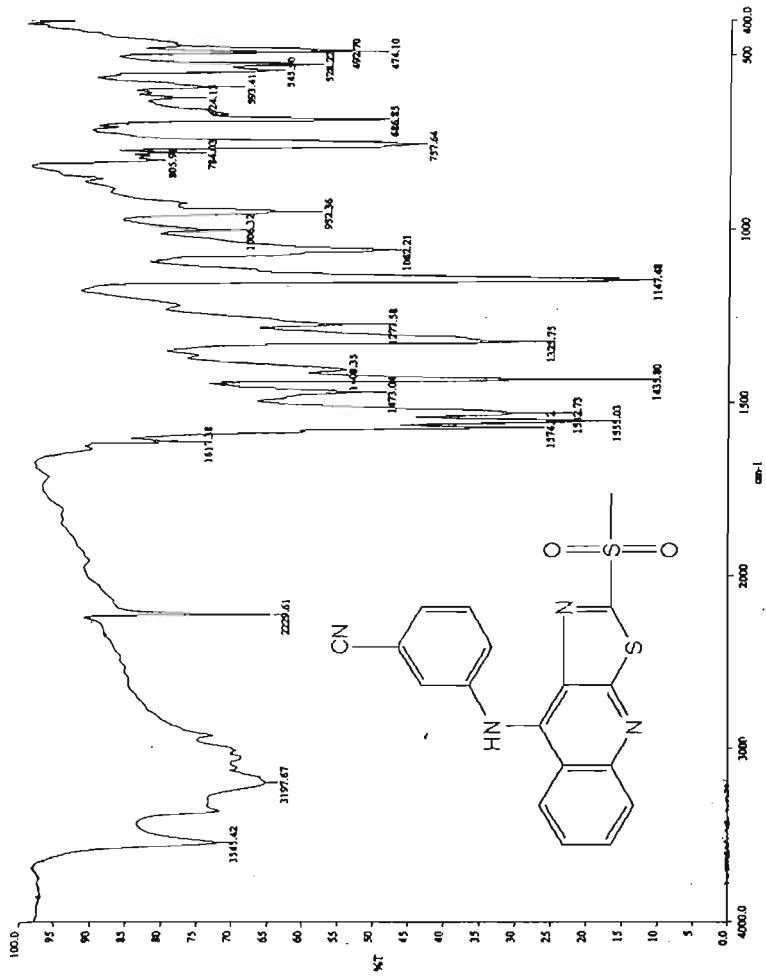
Espectro 14. Espectro RMN ^1H del compuesto VIb (DMSO-d_6)



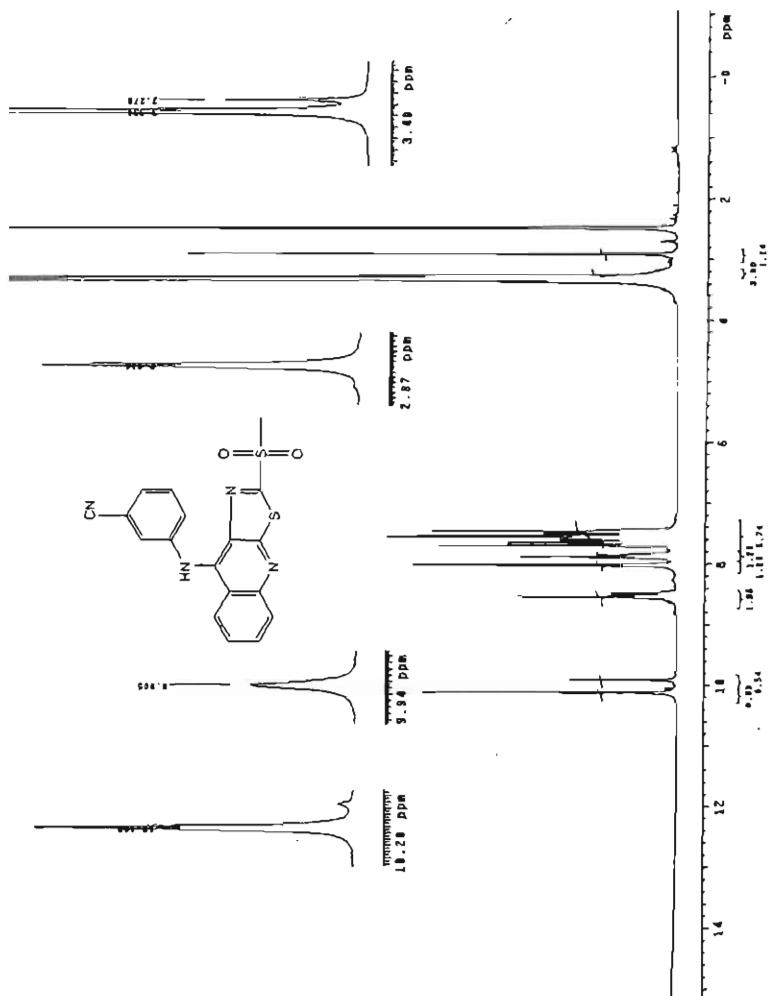
Espectro 14 Espectro RMN- ^1H del compuesto VIb
Intercambio con D_2O .

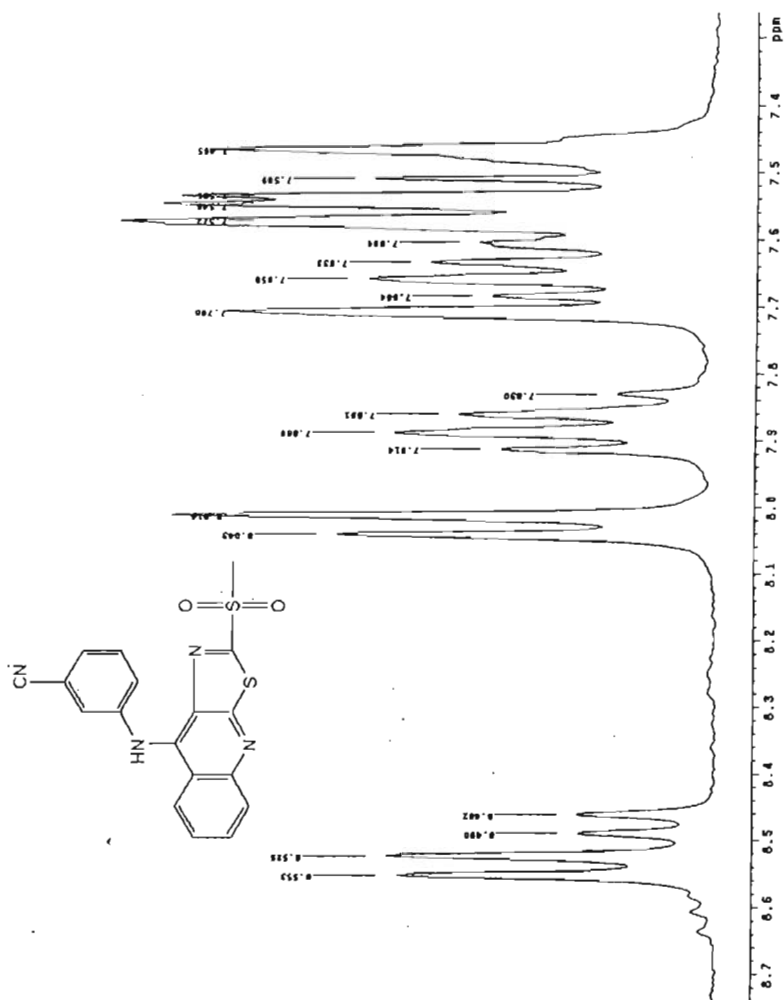


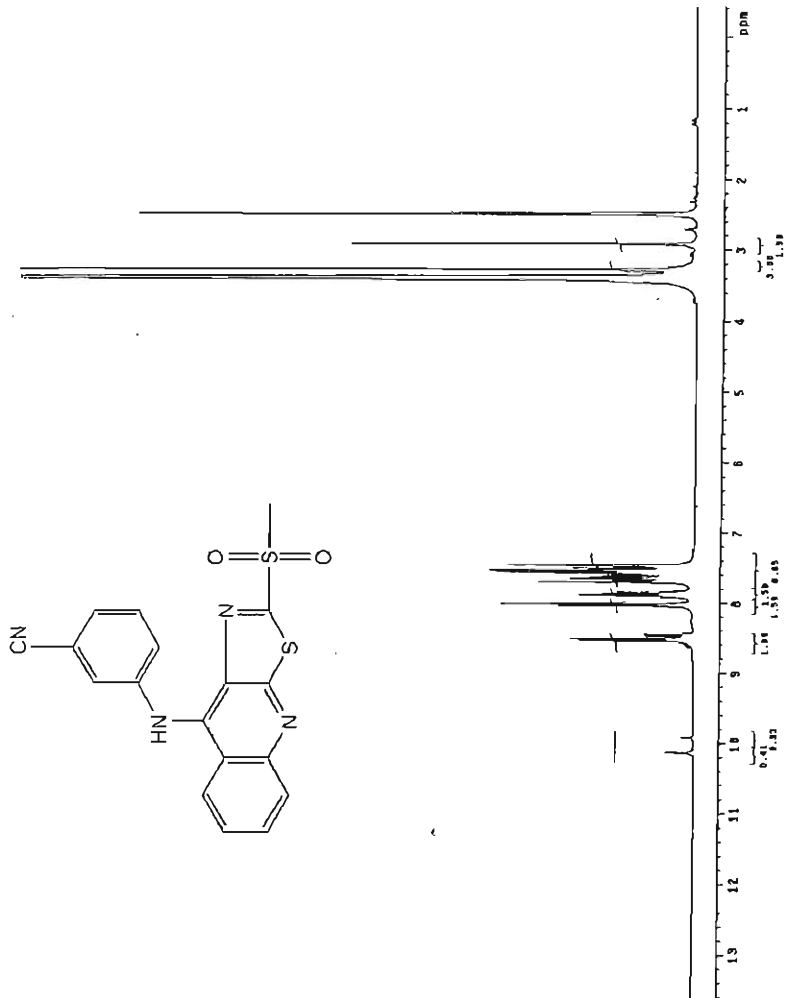
Espectro 15. Espectrometría de masas del compuesto 15b (FAB)

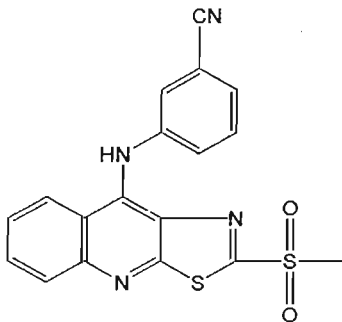
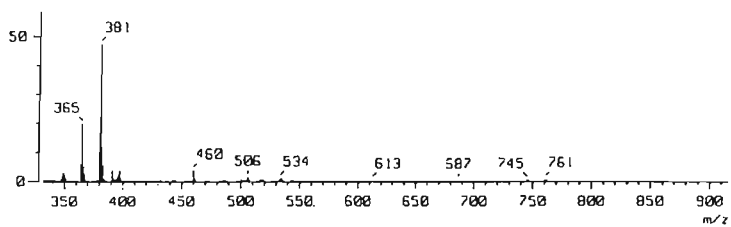
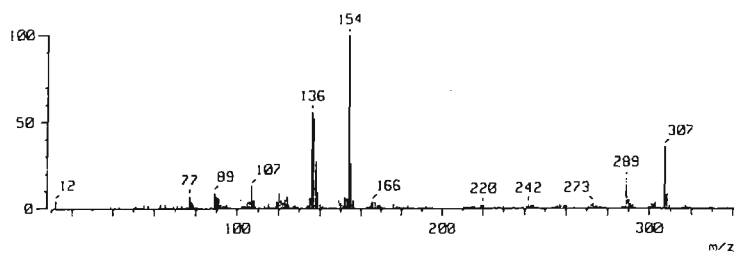


Espectro 16. Espectro de IR del compuesto VIIb.

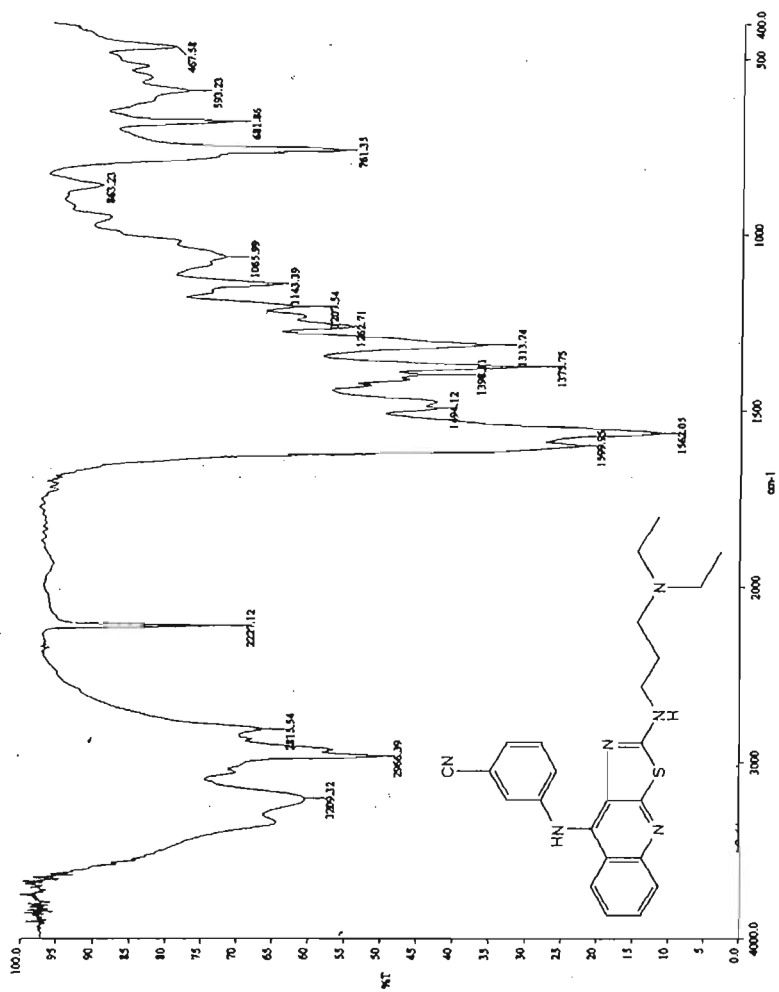
Espectro 17. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIb

Espectro 17. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIb. Ampliación.

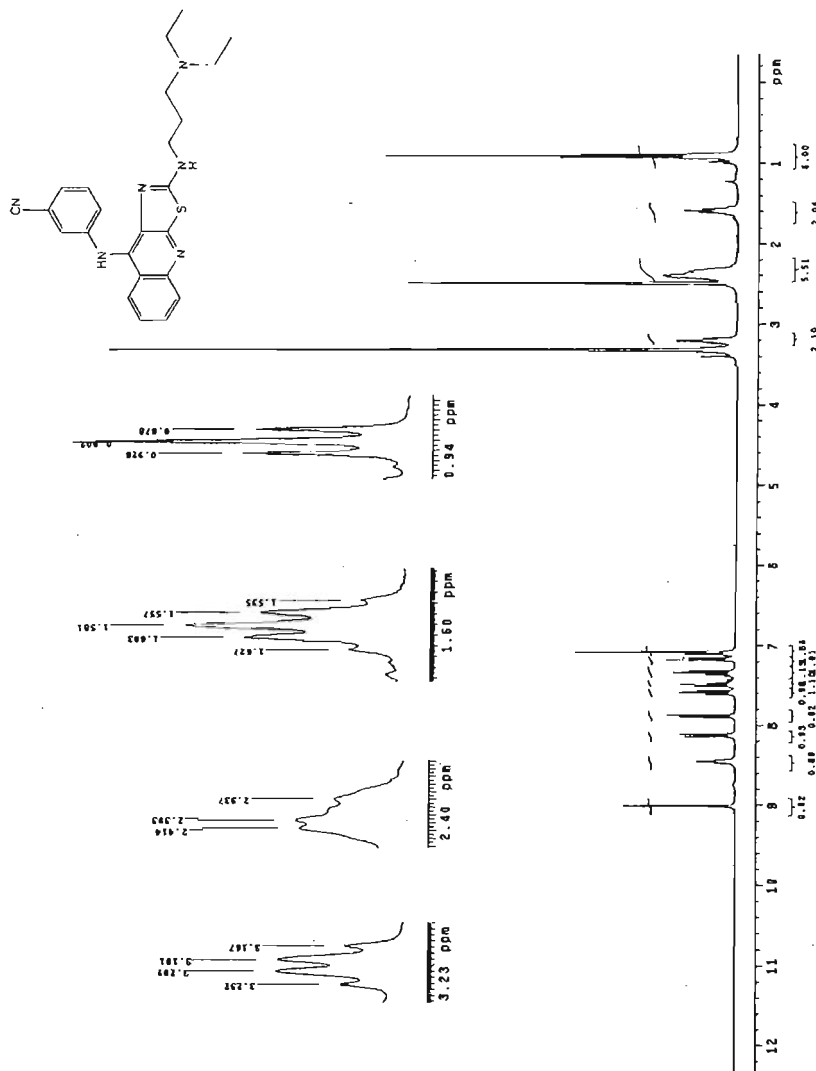
Espectro 17. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIb. Intercambio con D₂O.

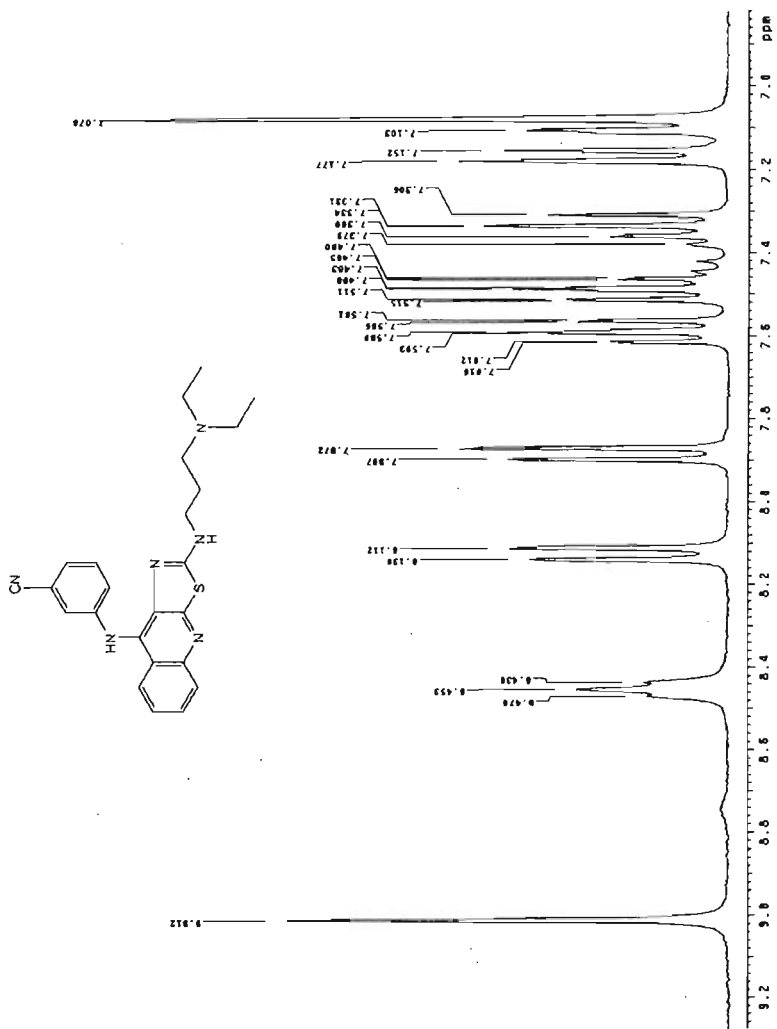


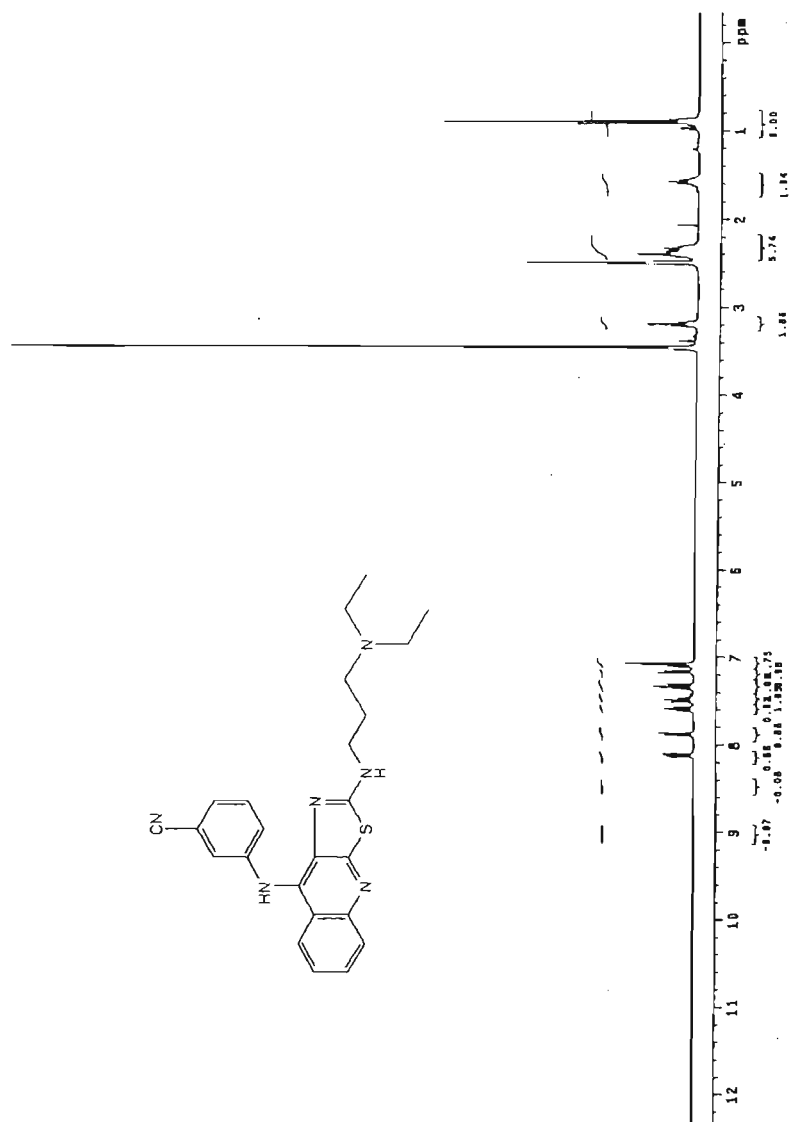
Espectro 18. Espectrometría de masas del compuesto VIIb (FAB)

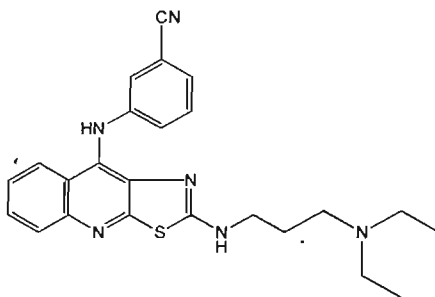
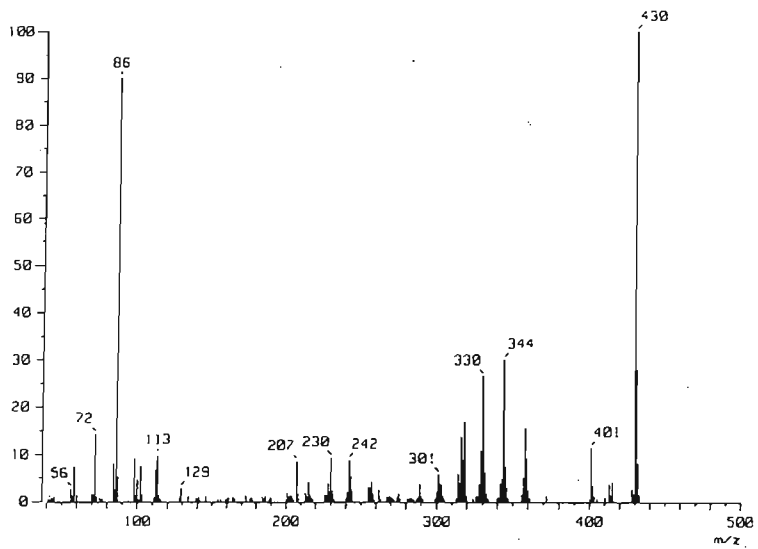


Espectro 19. Espectro de IR del compuesto VIIIb

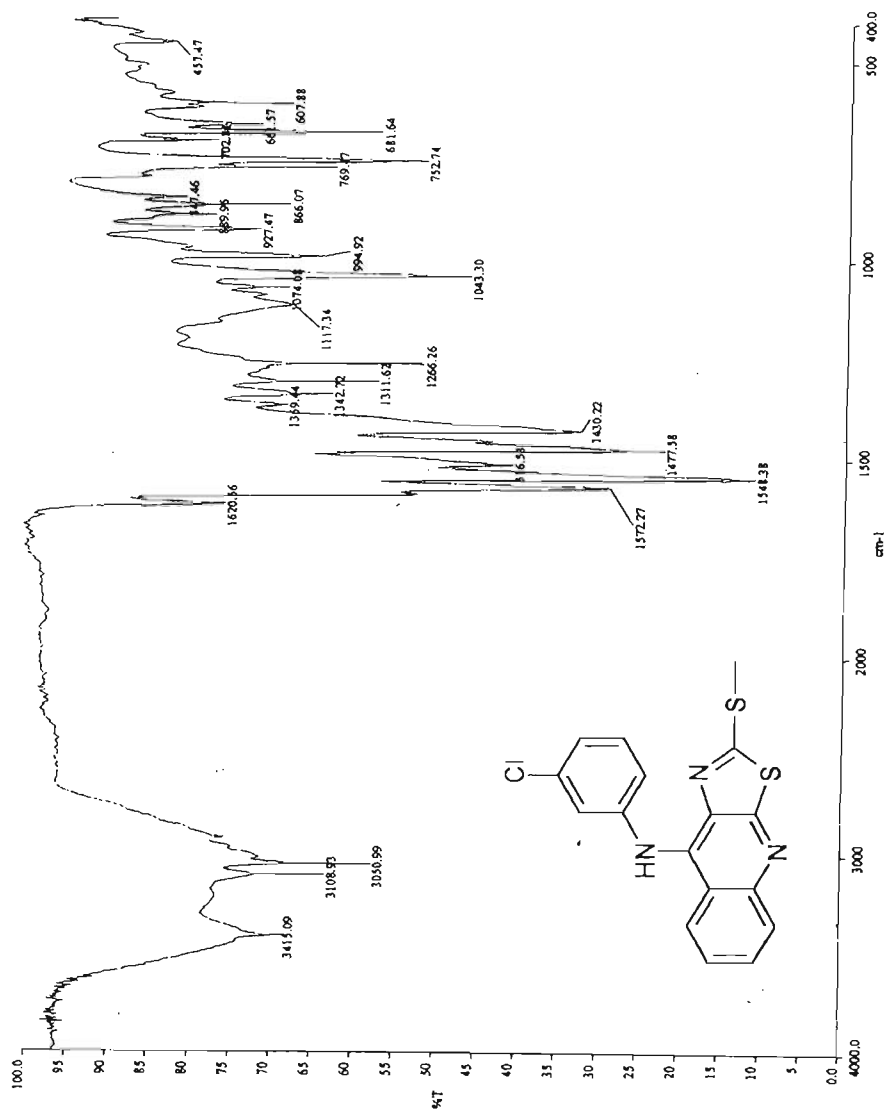
Espectro 20. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIb (DMSO- d_6)

Espectro 20. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIIb. Ampliación. (DMSO-d₆)

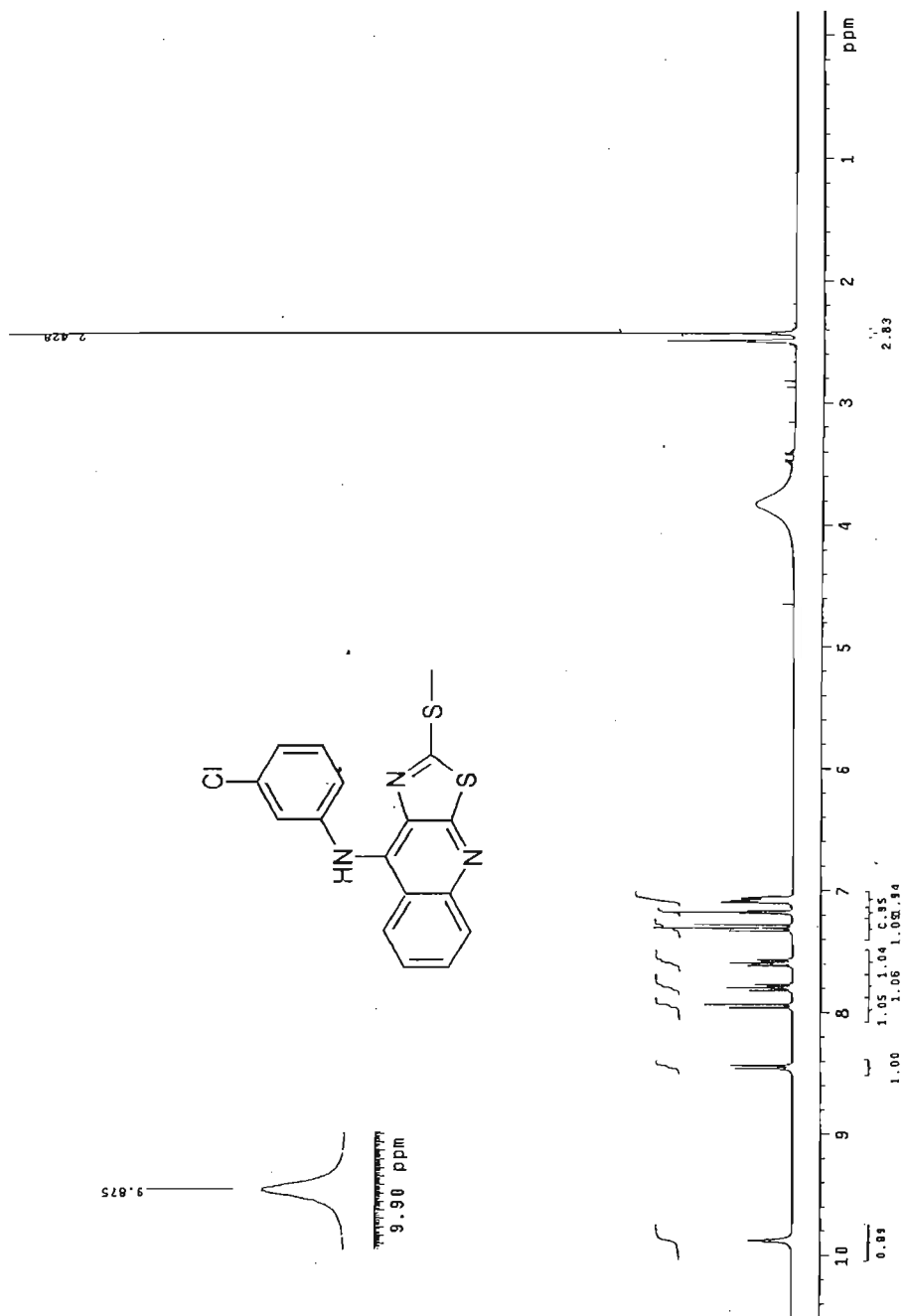
Espectro 20. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIIb. Intercambio con D₂O

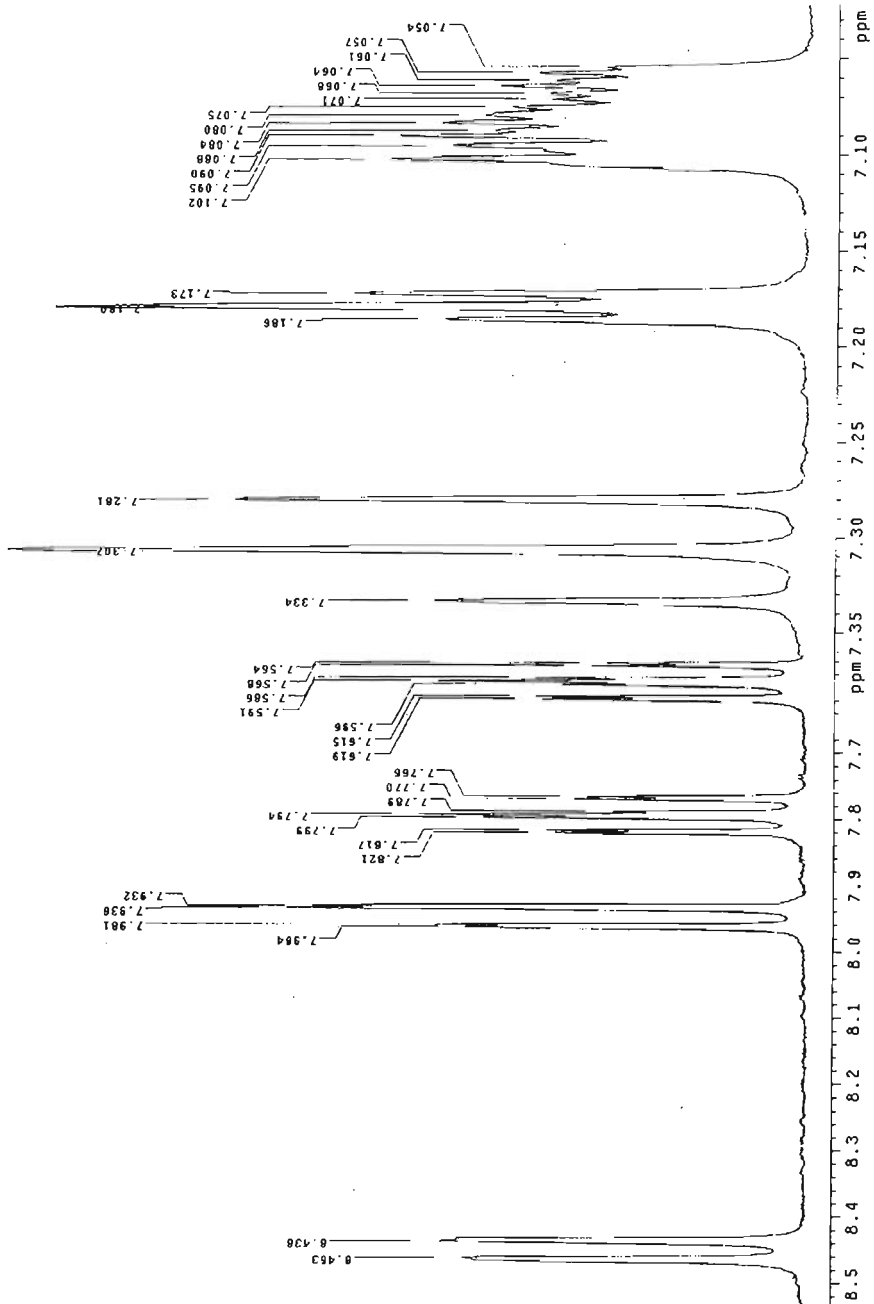


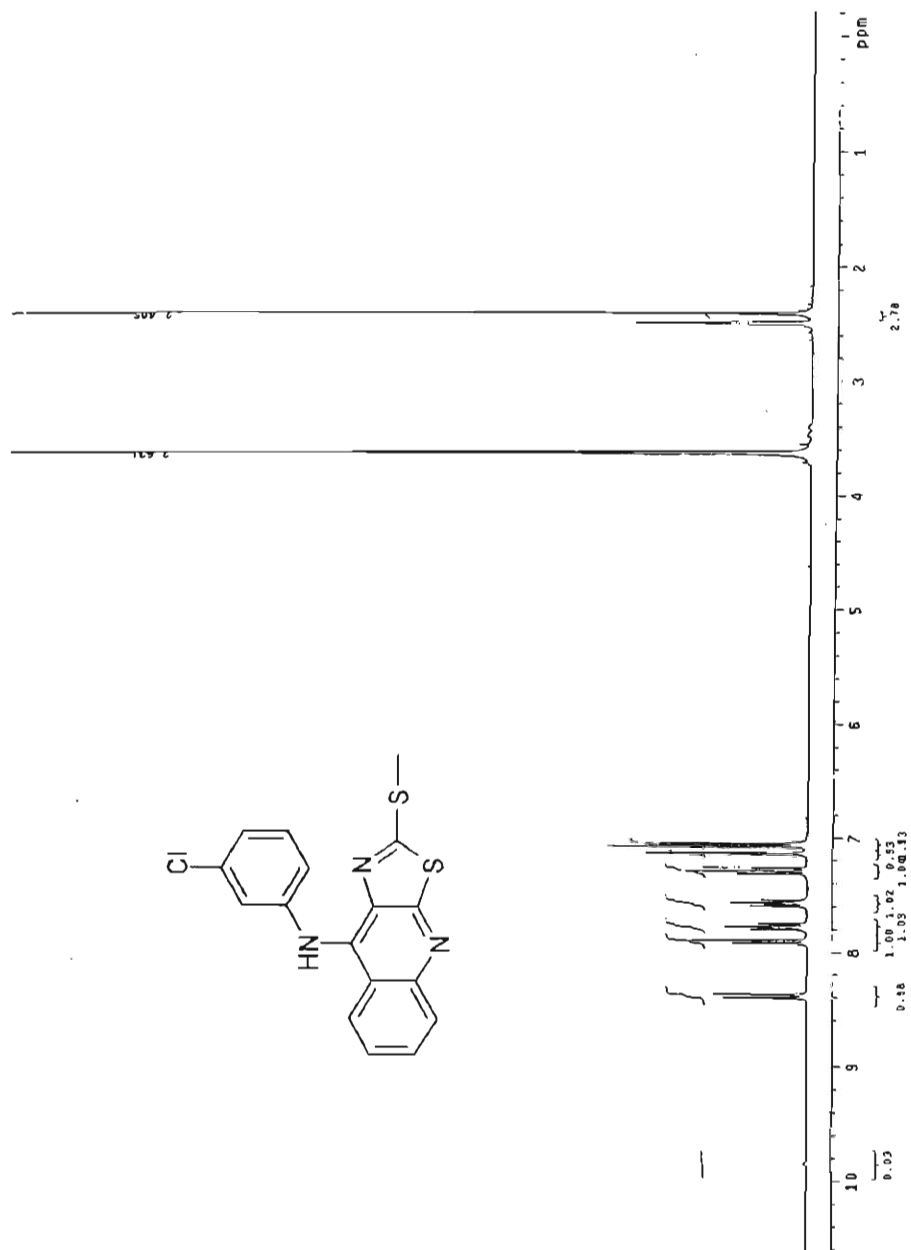
Espectro 21. Espectrometría de masas del compuesto VIIIb (EI)



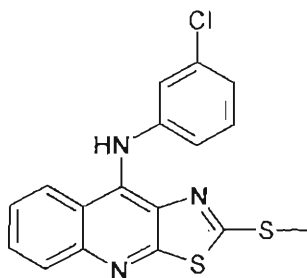
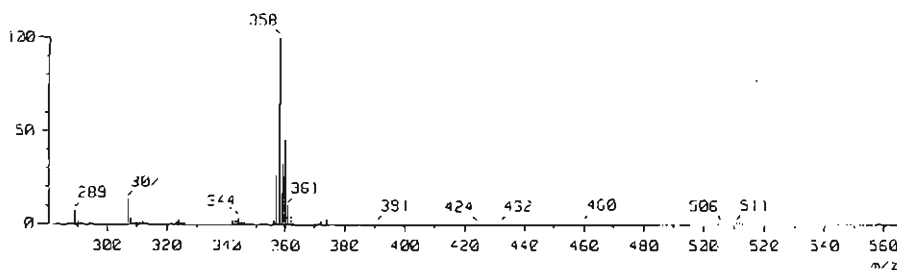
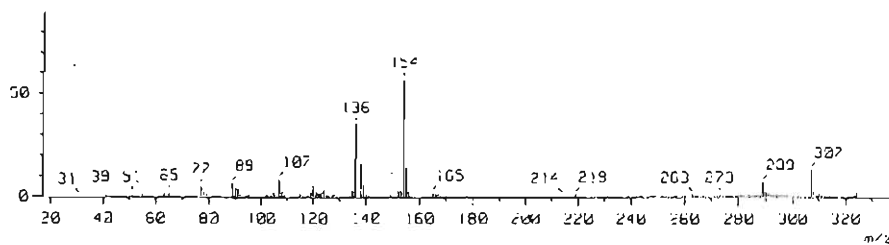
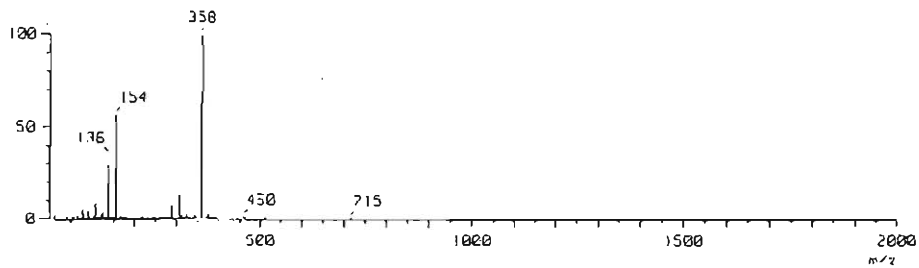
Espectro 22. Espectro IR del compuesto Vlc

Espectro 23. Espectro RMN ^1H del compuesto VIc (DMSO-d_6)

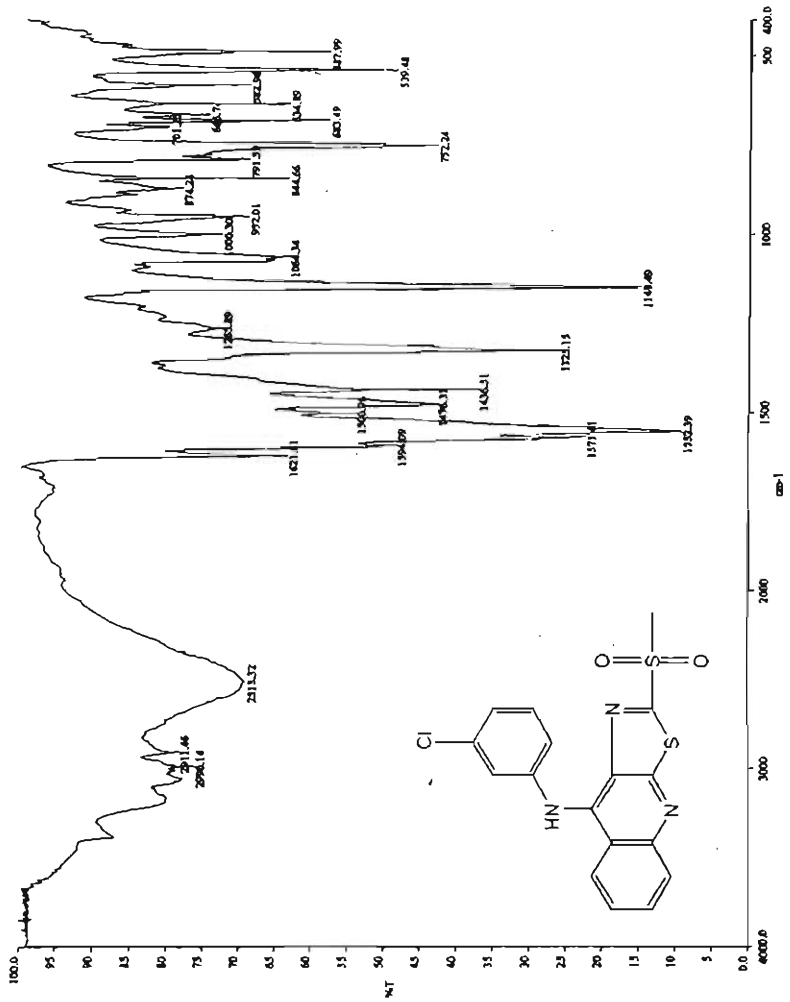
Espectro 23. Espectro RMN ^1H del compuesto VIc (DMSO- d_6). Ampliación.



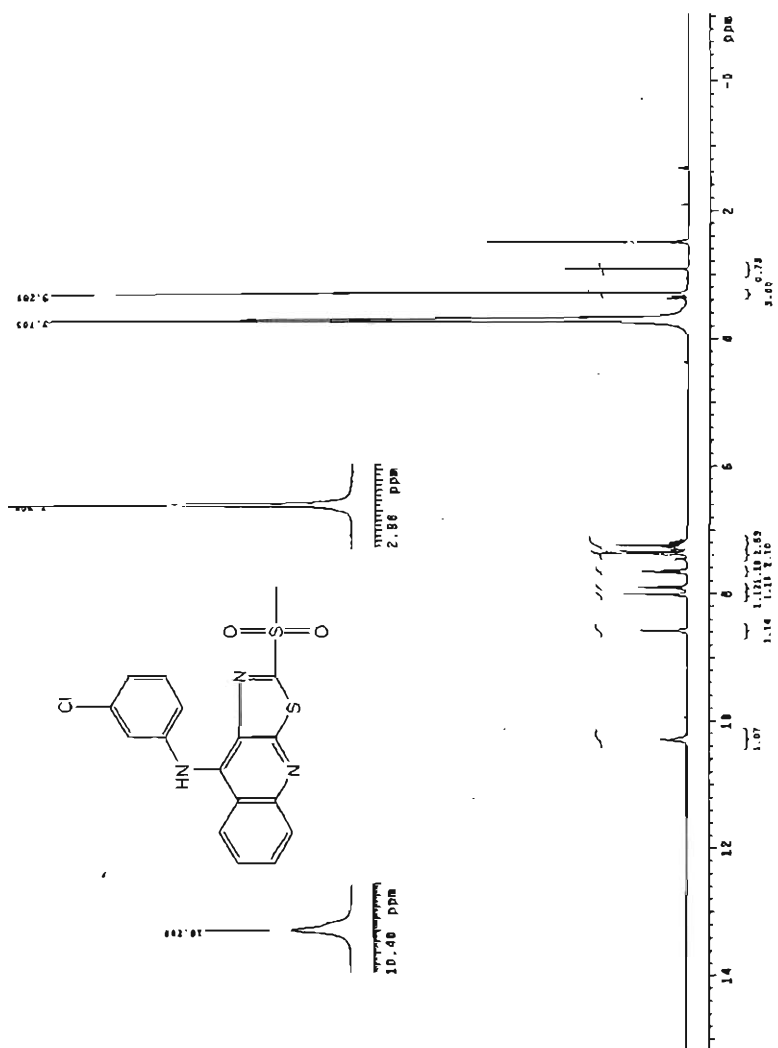
Espectro 23. Espectro RMN ^1H del compuesto VIc (DMSO-d_6)
Intercambio con D_2O .

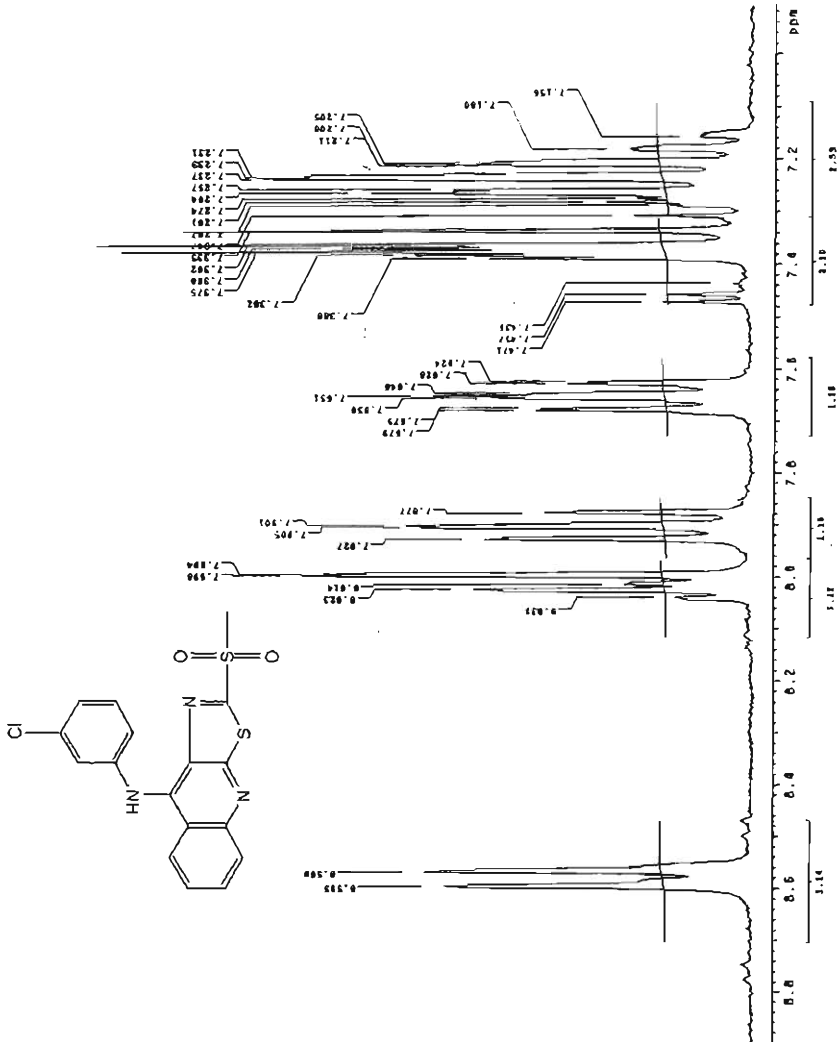


Espectro 24. Espectrometría de masas del compuesto 11c (FAB)

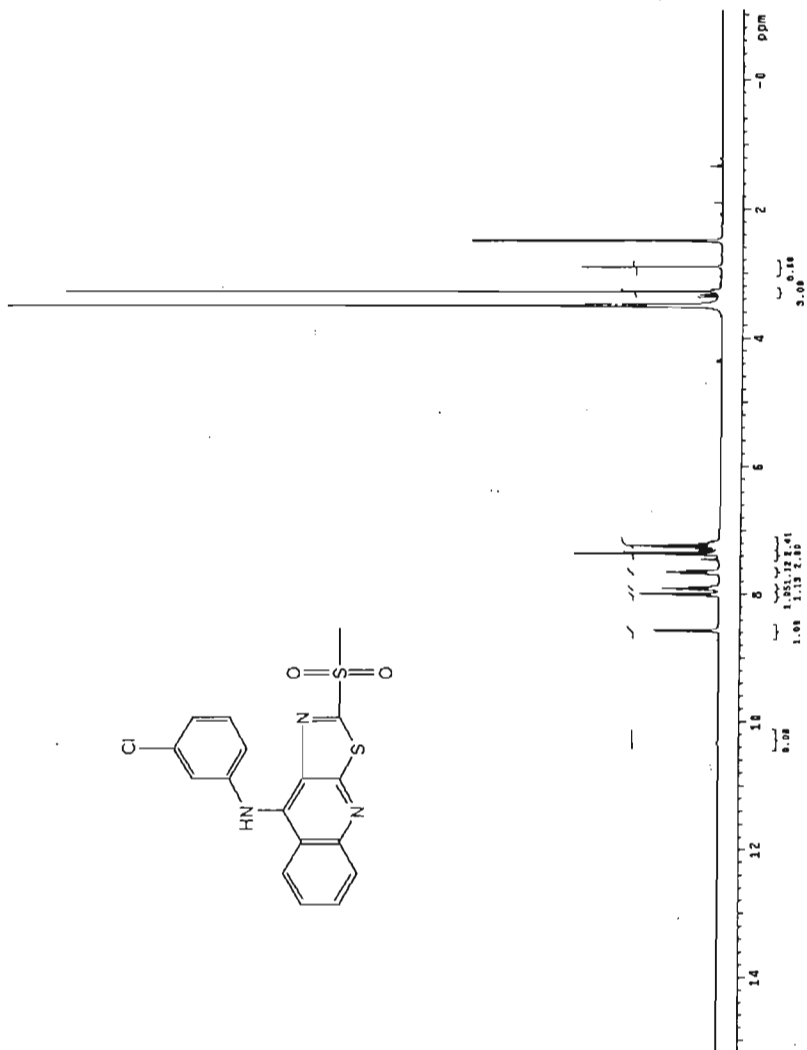


Espectro 25. Espectro de IR del compuesto VIIIc.

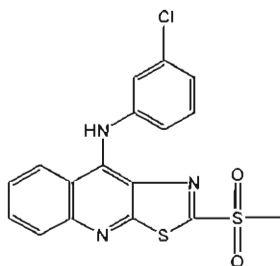
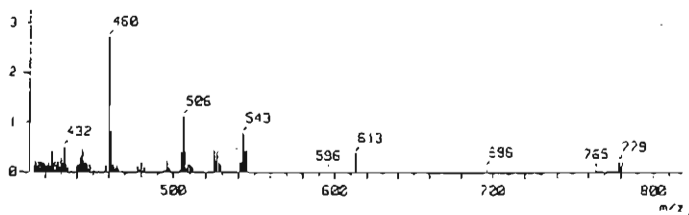
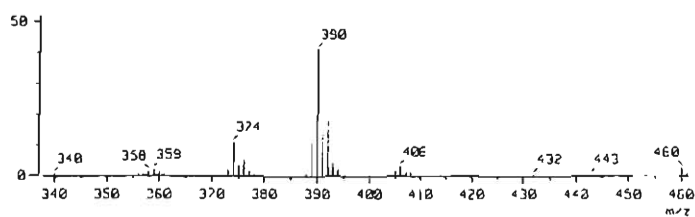
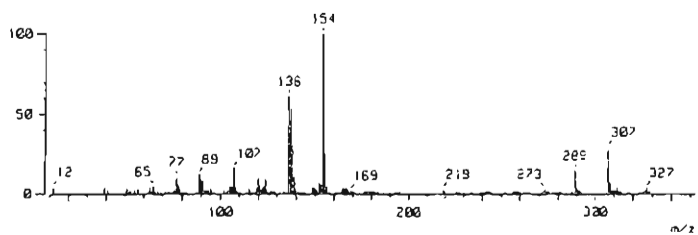
Espectro 26. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIc (DMSO-d_6)



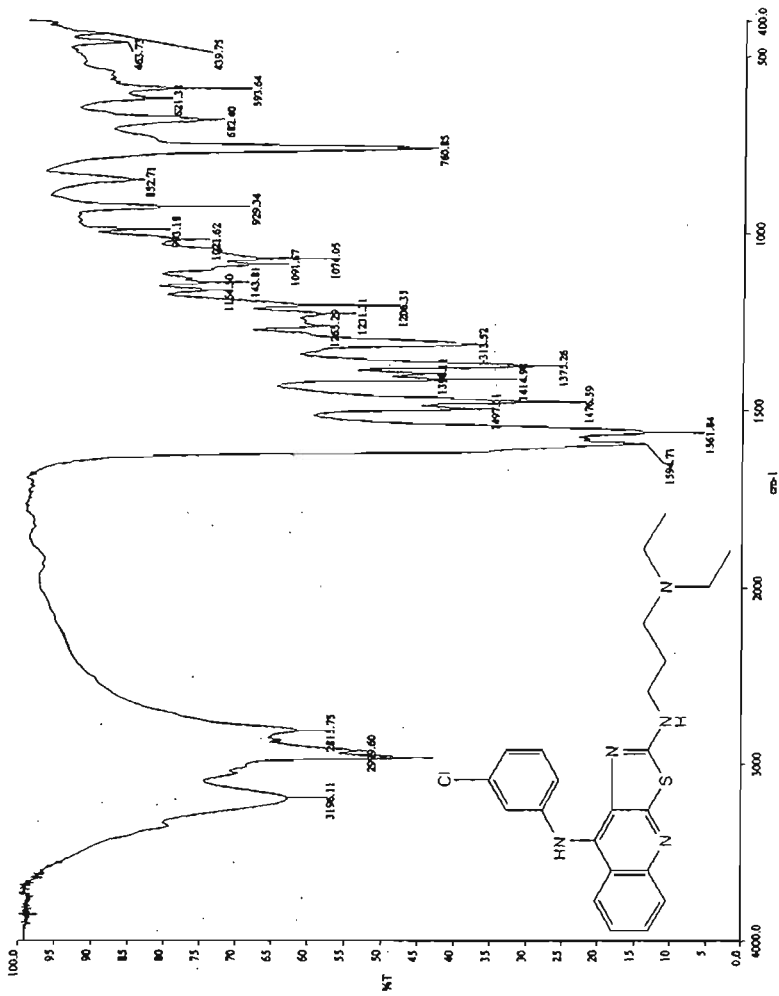
Espectro 26. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIc (DMSO-d₆) Ampliación.



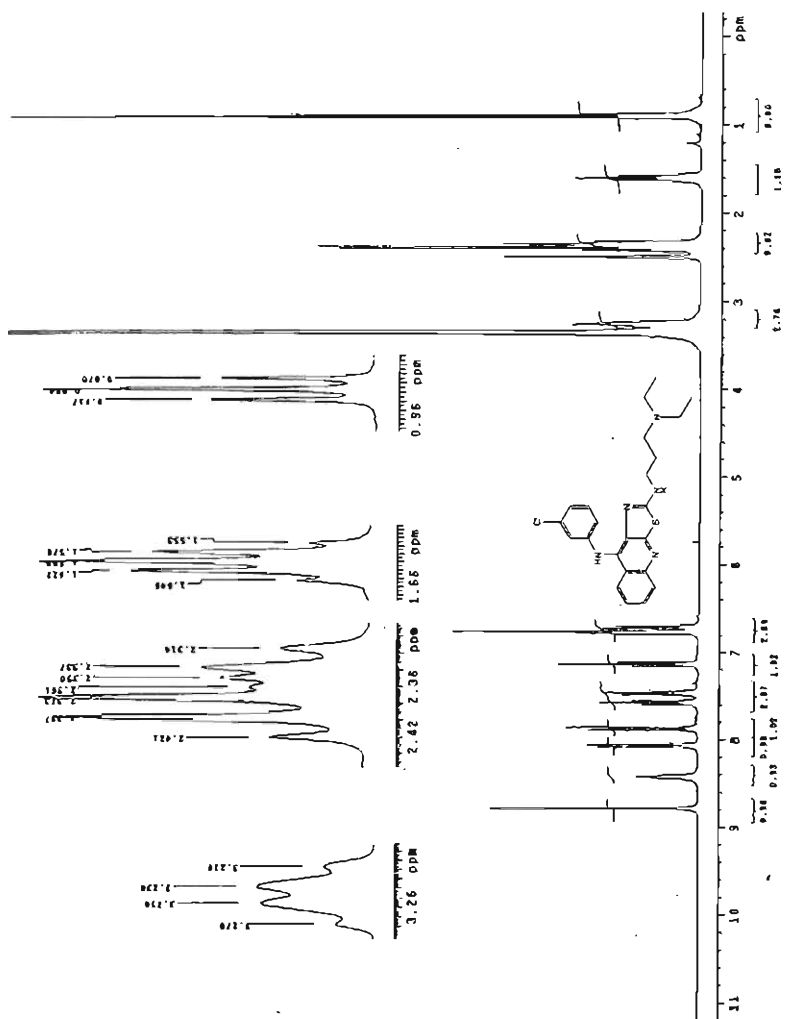
Espectro 26. Espectro de RMN^1 del compuesto VIIc (DMSO-d_6). Intercambio con D_2O

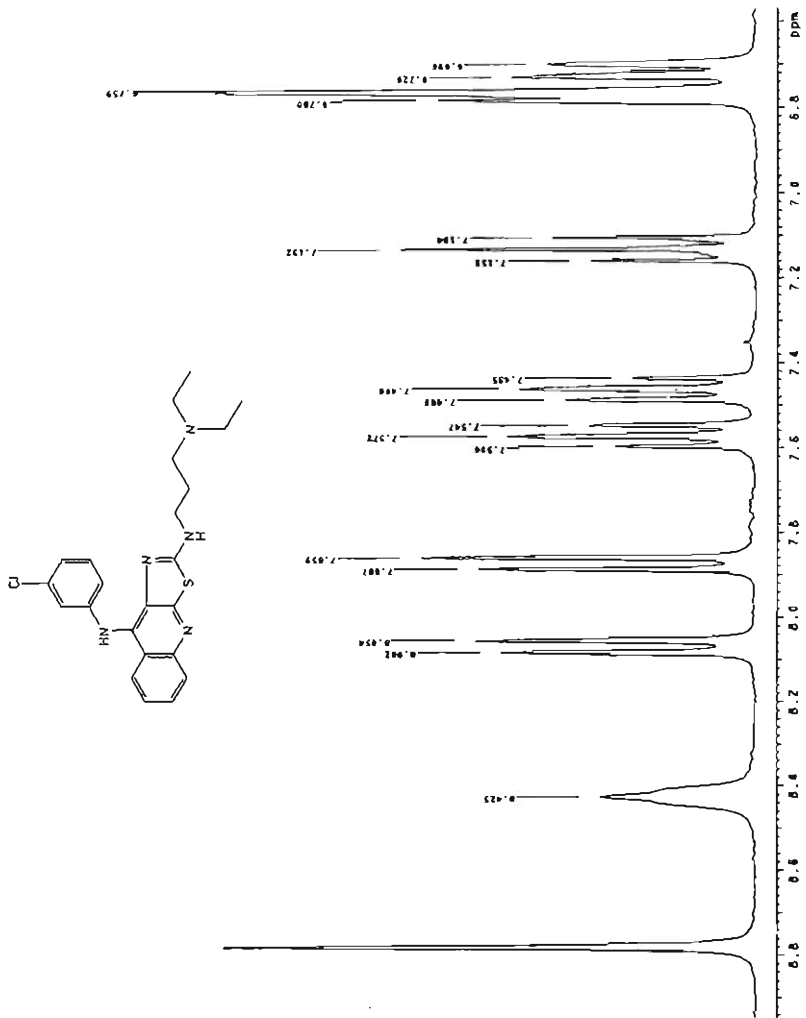


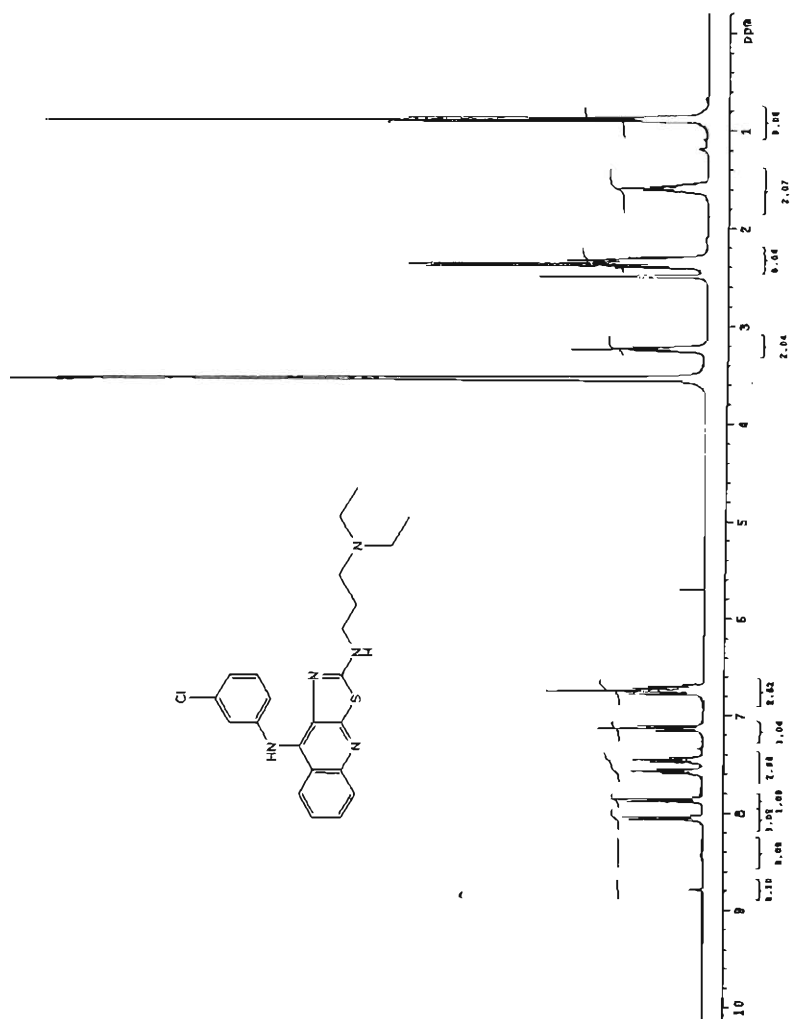
Espectro 27. Espectrometría de masas del compuesto VIIc (FAB)



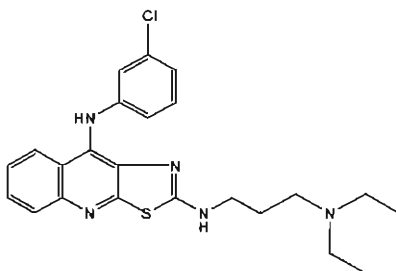
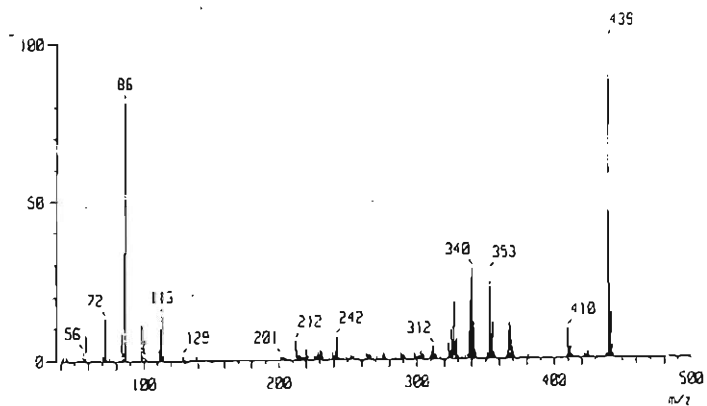
Espectro 28. Espectro de IR del compuesto VIIIc

Espectro 29. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIIc (DMSO-d₆)

Espectro 29. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIIc (DMSO-d₆) Ampliación.

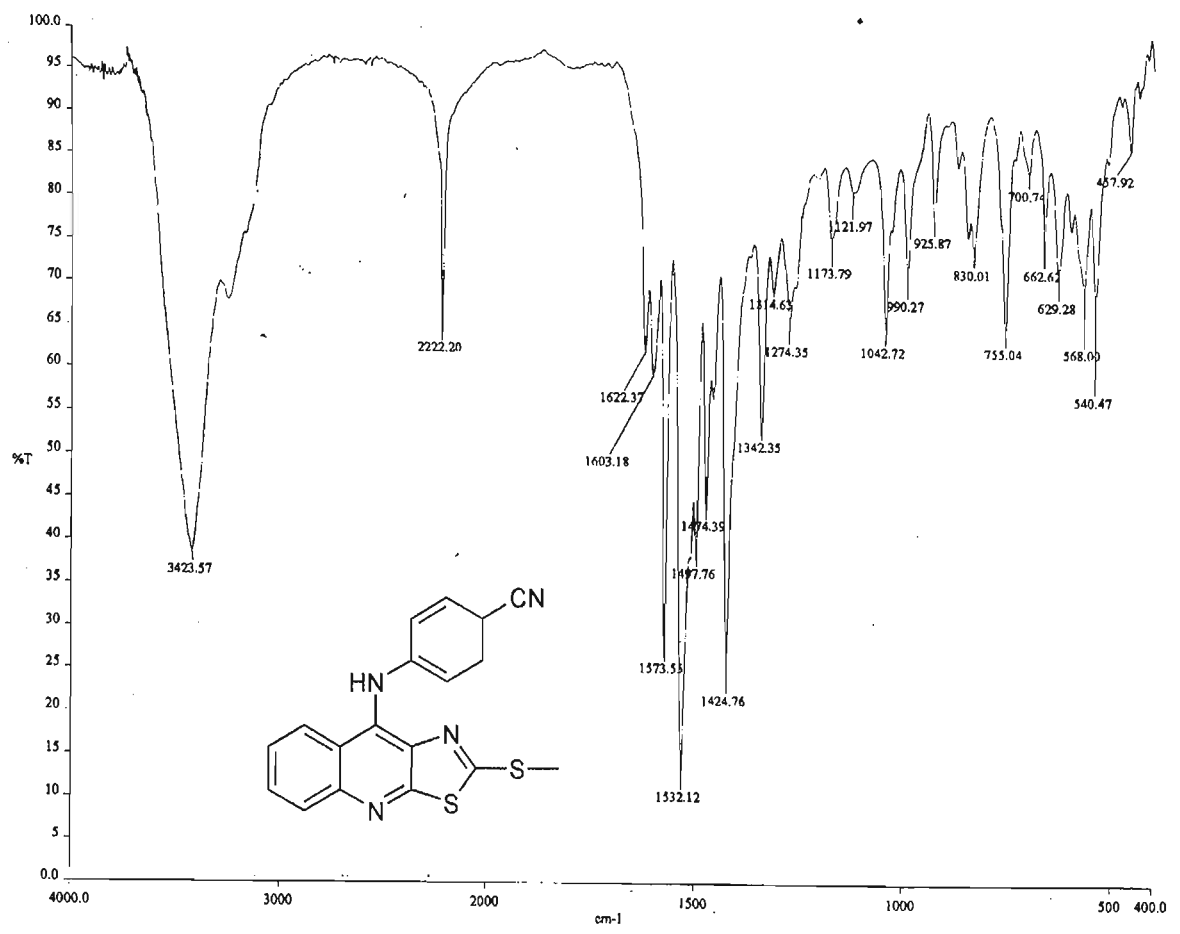


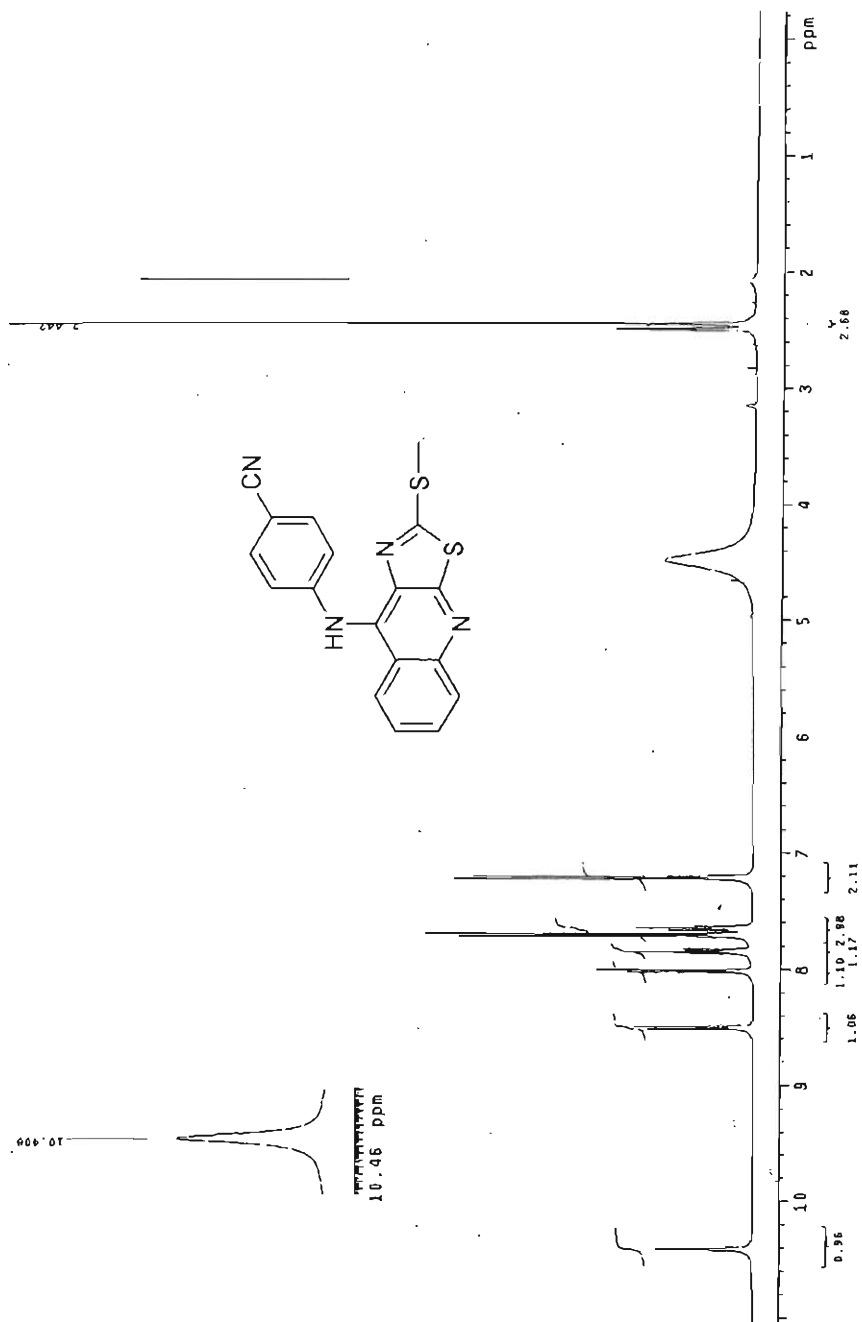
Espectro 29. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIc (DMSO- d_6) Intercambio con D_2O

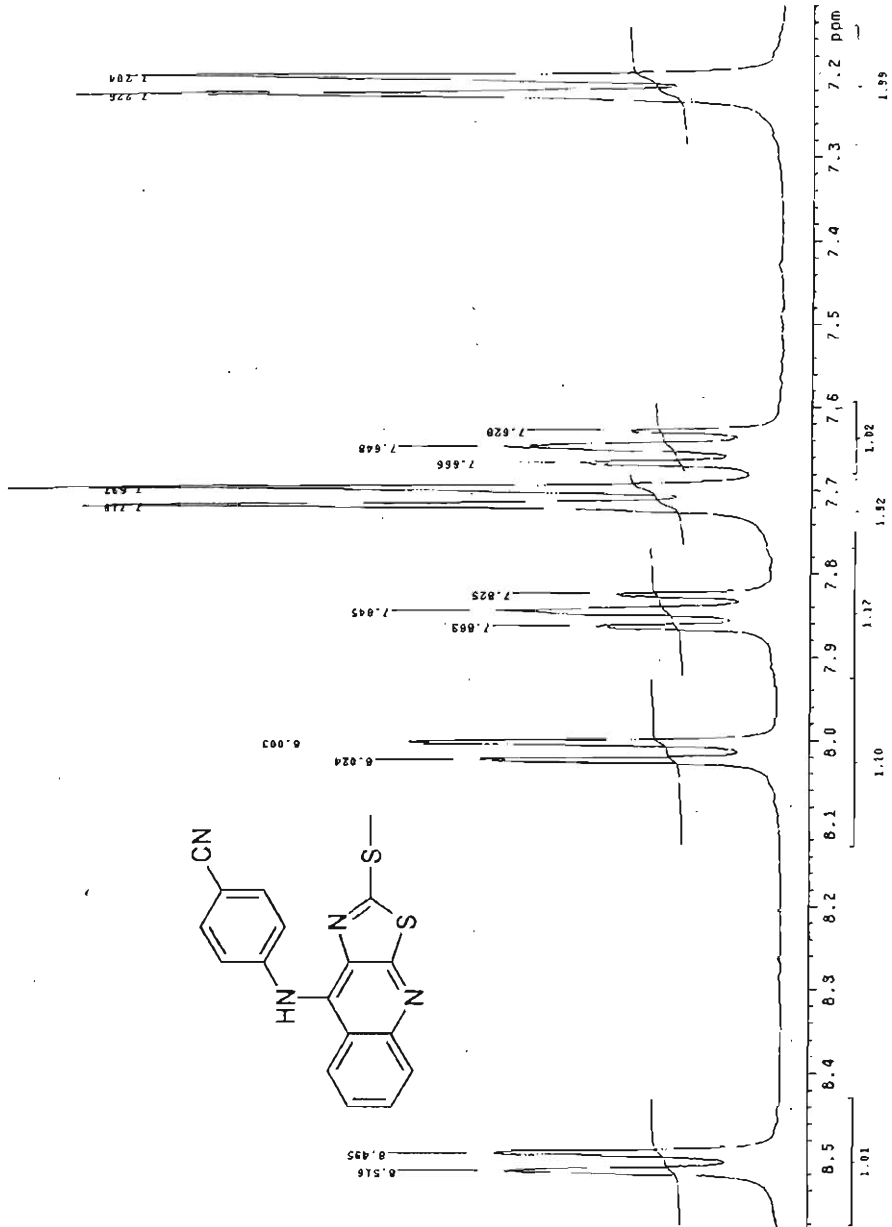


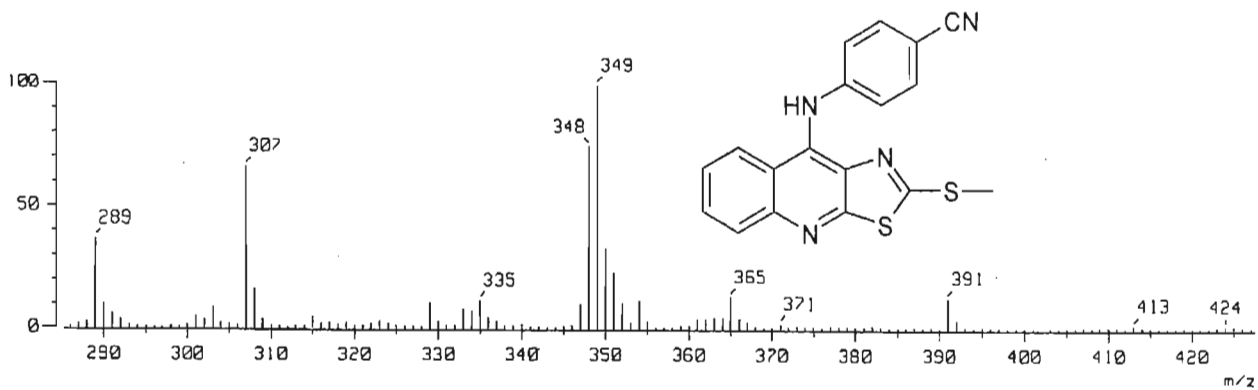
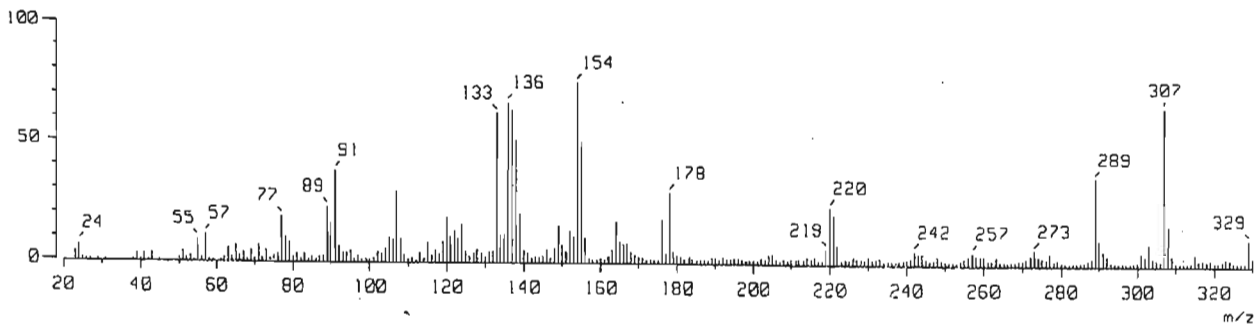
Espectro 30. Espectrometría de masas del compuesto VIIIc (EI)

Espectro 31. Espectro IR del compuesto Vid

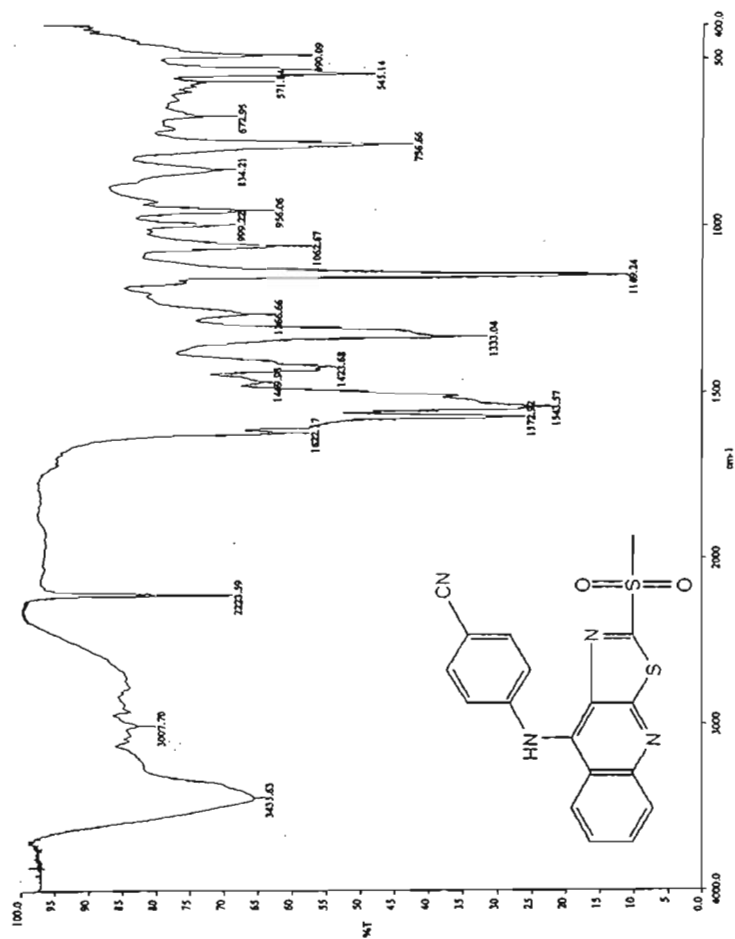


Espectro 32. Espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ del compuesto VIId (DMSO-d_6)

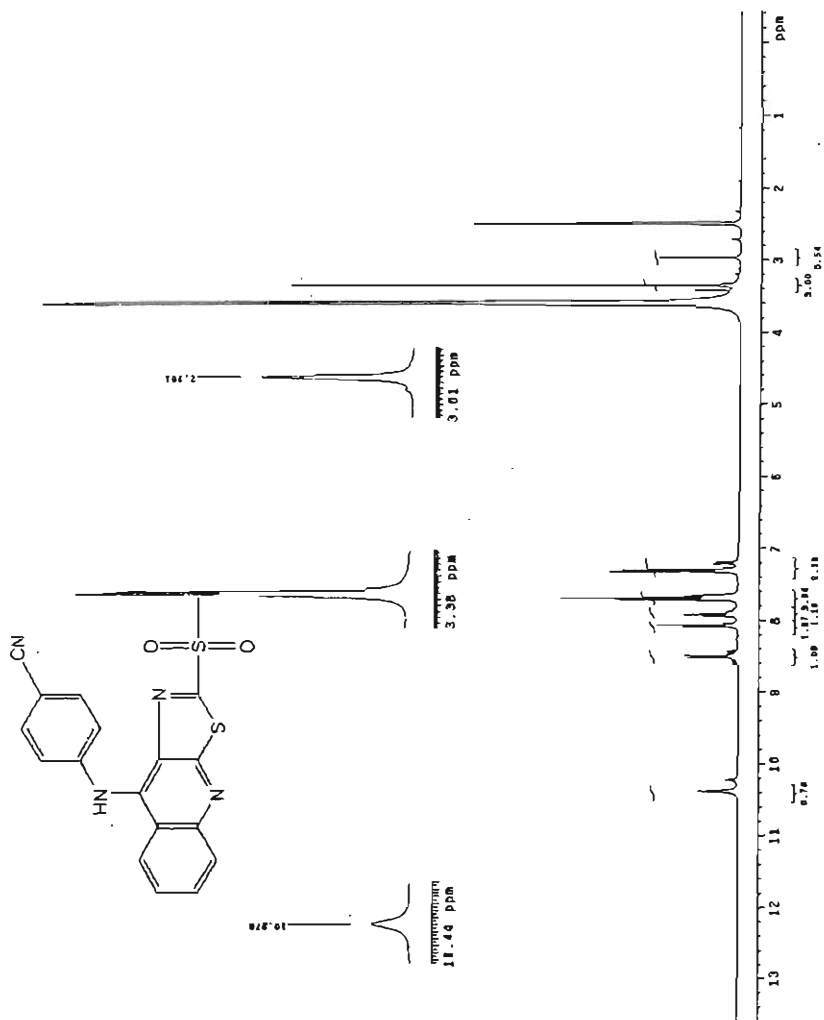
Espectro 32. Espectro RMN-¹H del compuesto VIId (DMSO-d₆).Ampliaci3n

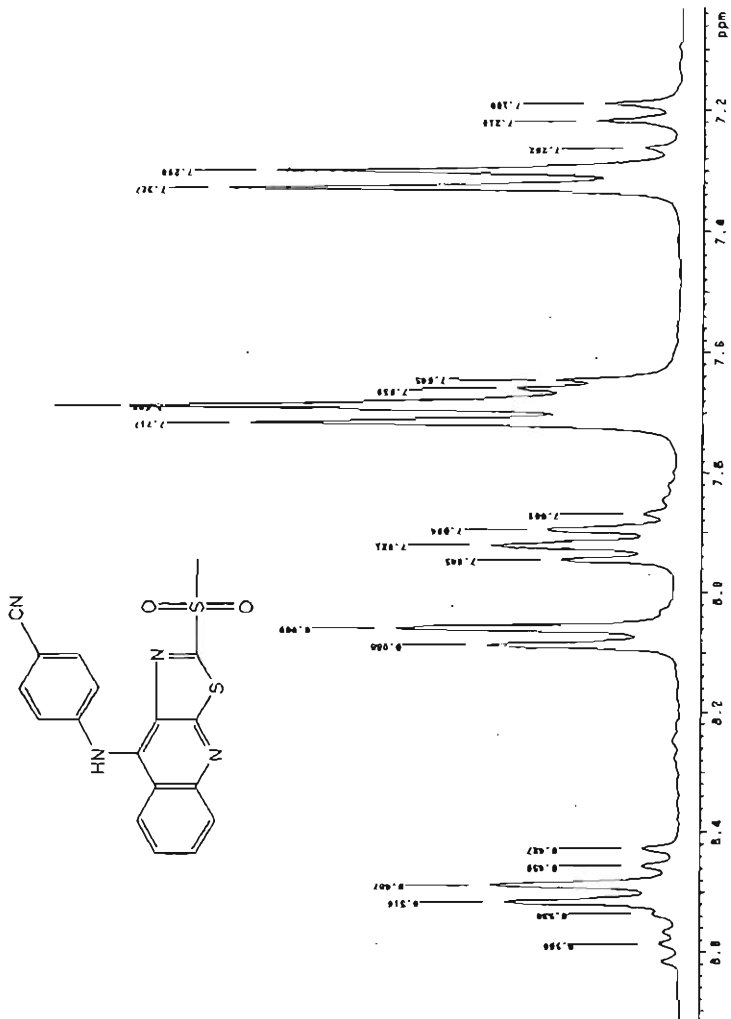


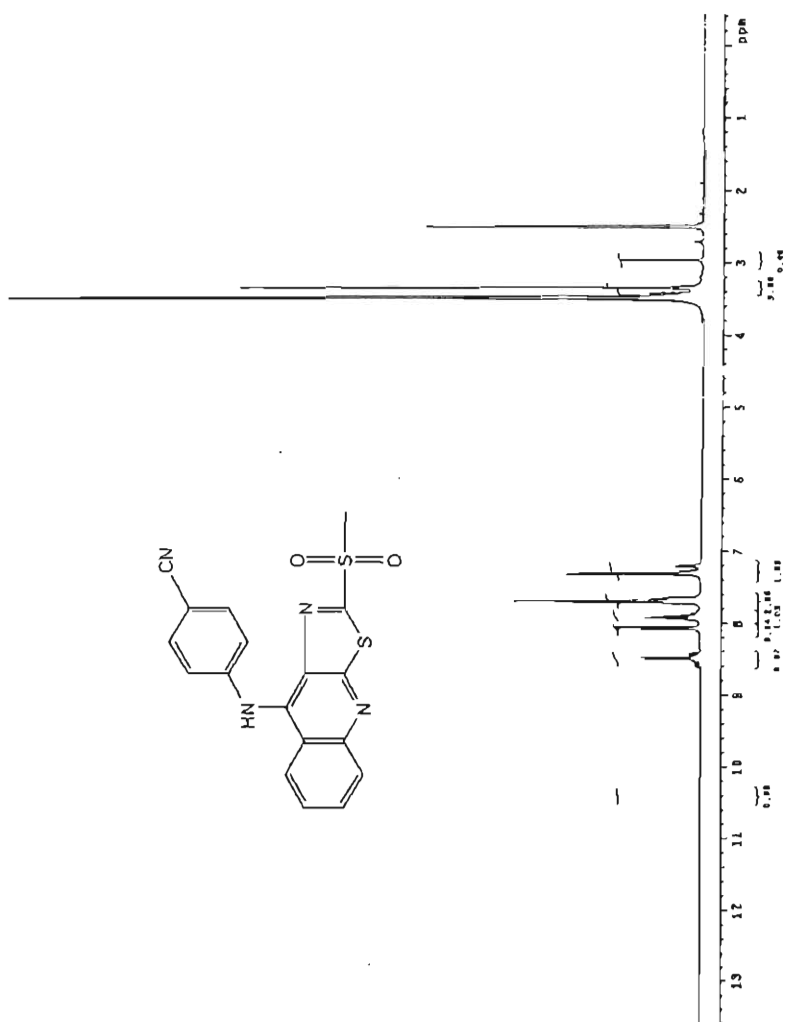
Espectro 33: Espectrometría de masas del compuesto. Vid (FAB)

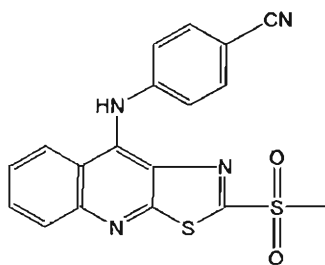
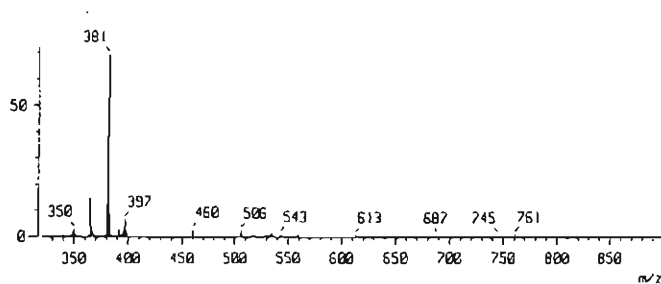
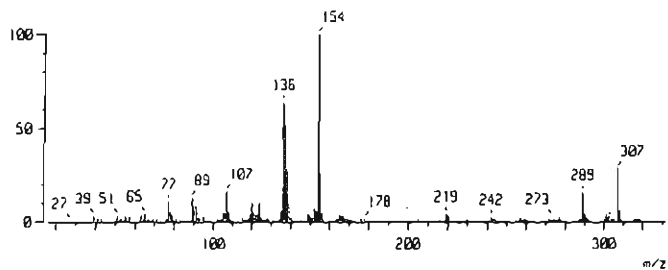


Espectro 34. Espectro de IR del compuesto VIII.

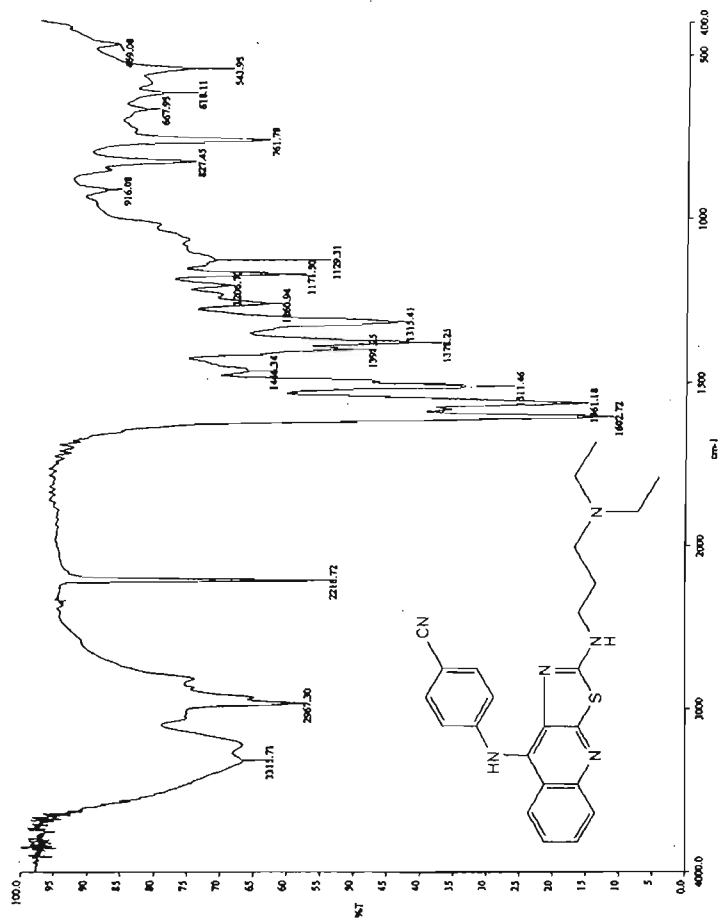
Espectro 35. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIc

Espectro 35. Espectro de RMN 1 del compuesto VIII. Ampliación.

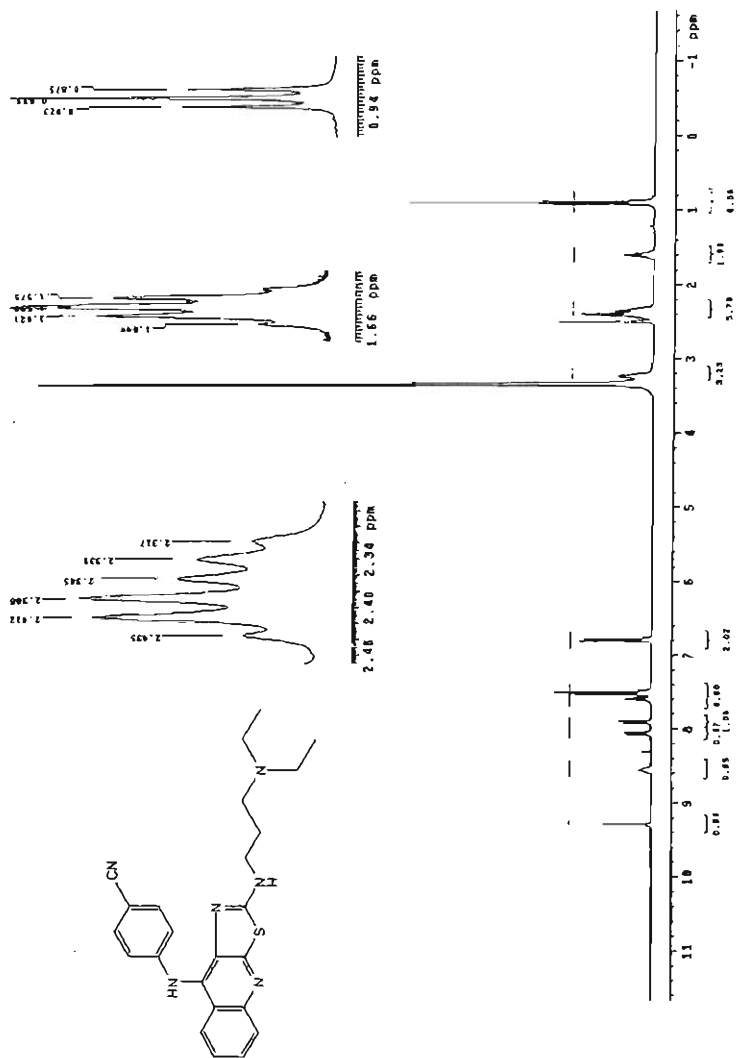
Espectro 35. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIId. Intercambio con D_2O .

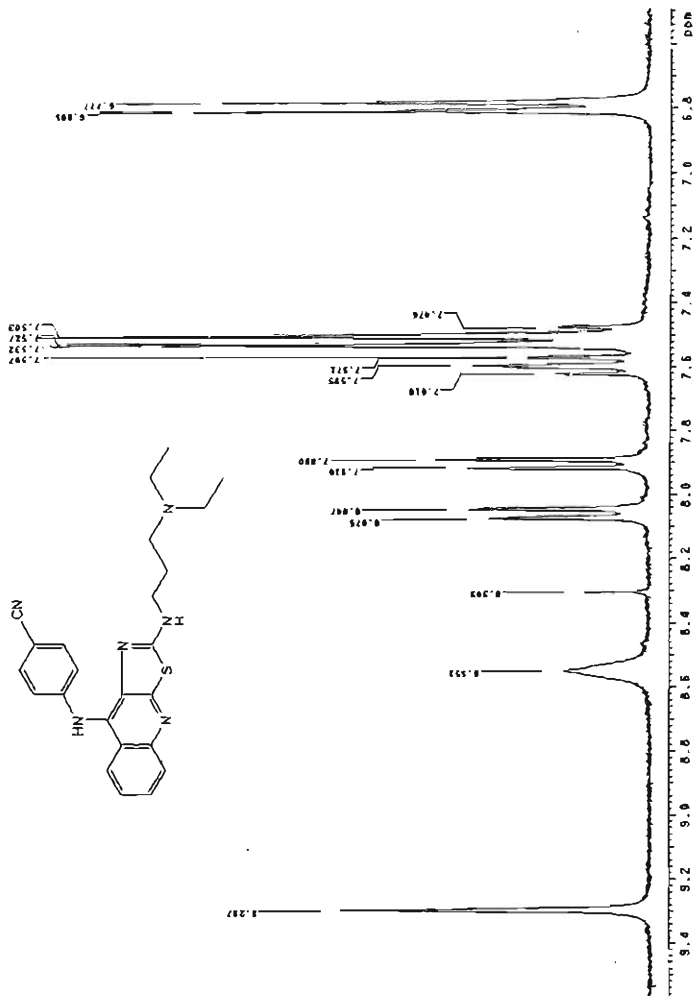


Espectro 36. Espectrometría de masas del compuesto VIId (FAB)

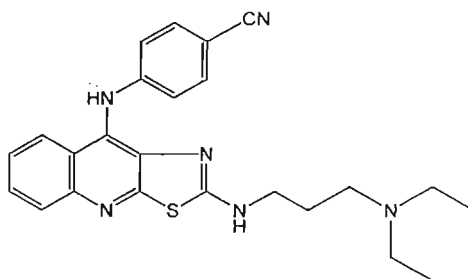
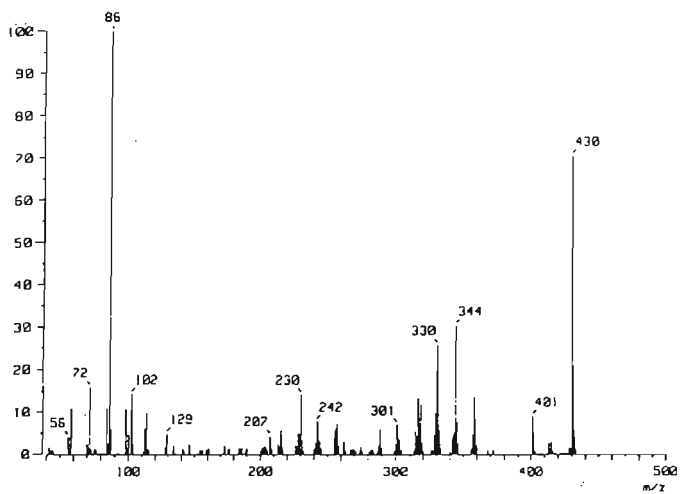


Espectro 37. Espectro de IR del compuesto VIIIId.

Espectro 38. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIId

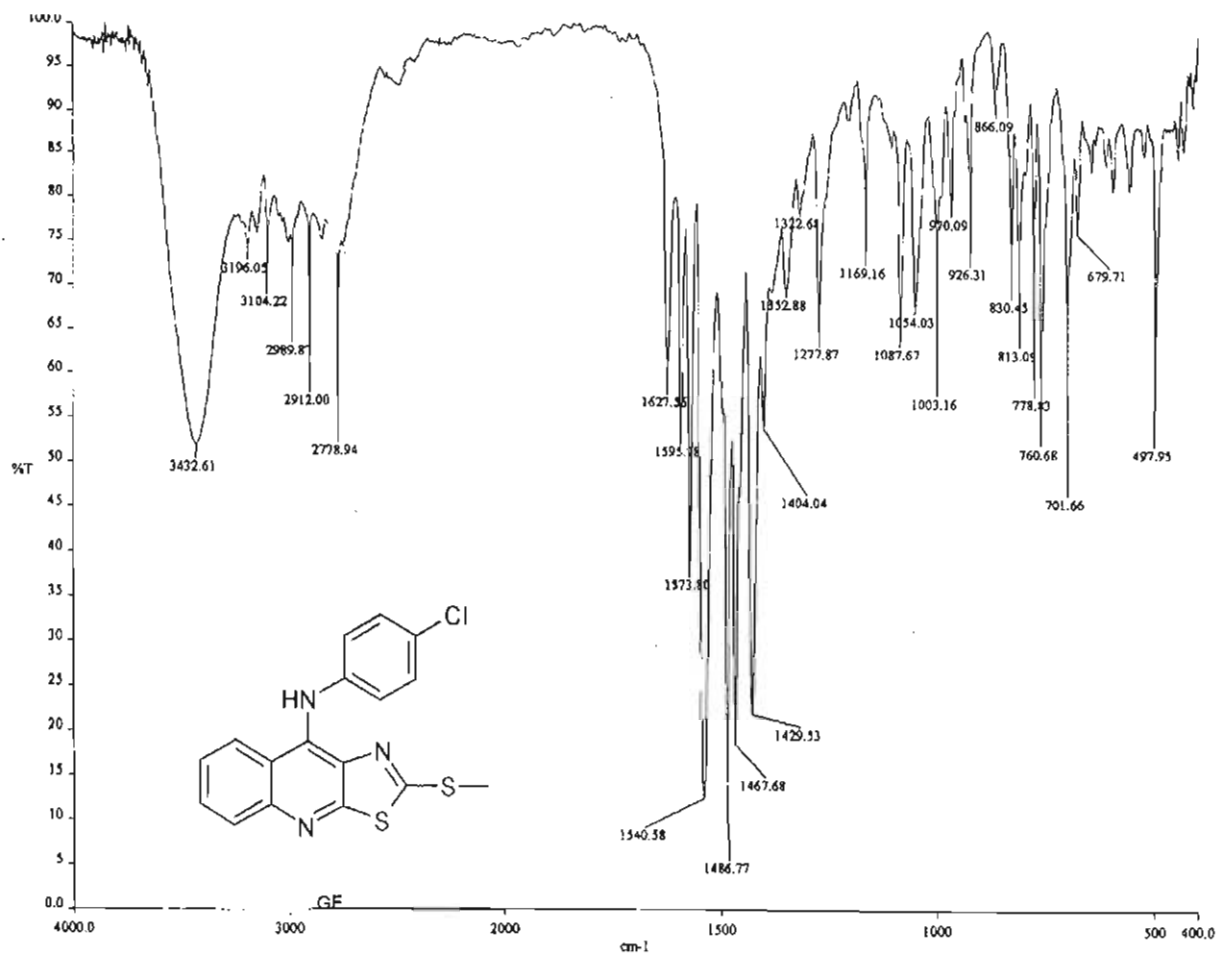


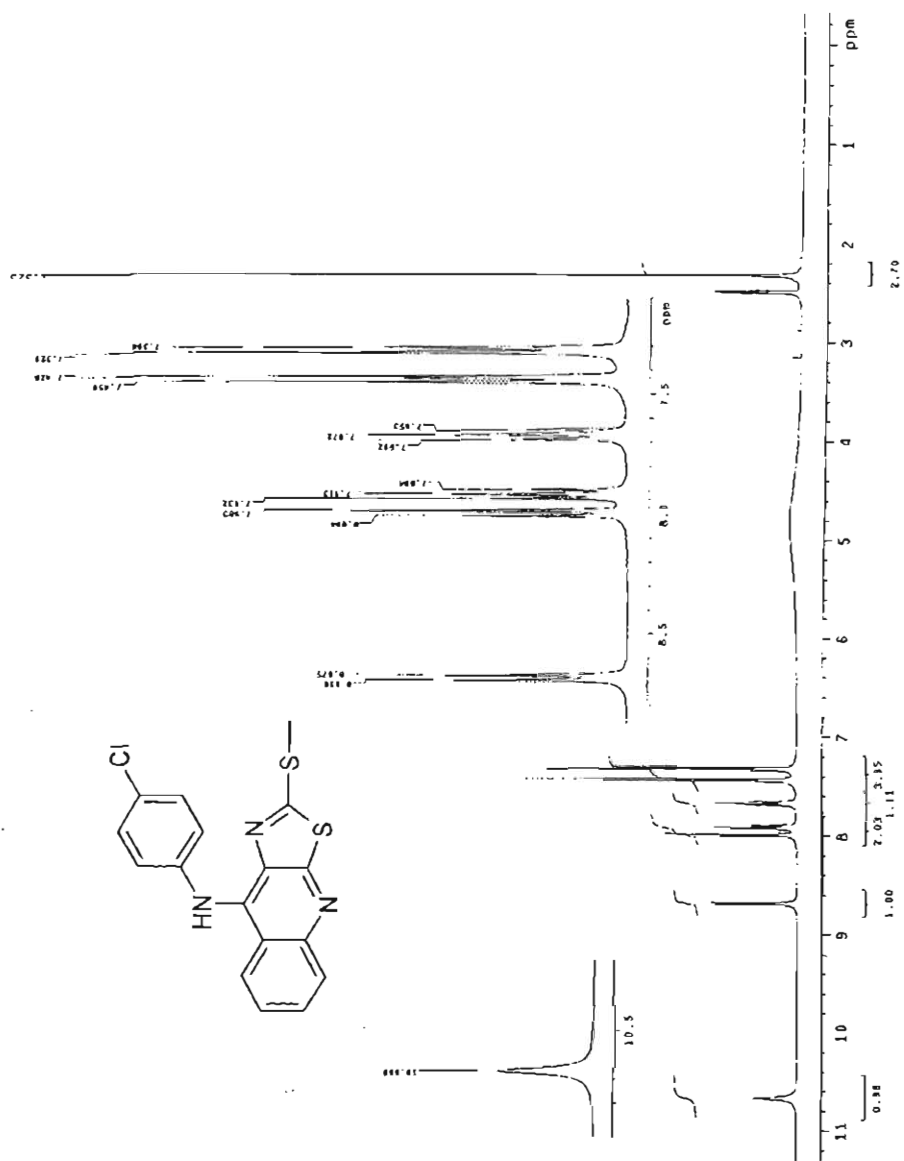
Espectro 38. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIIIId. Intercambio con D₂O.

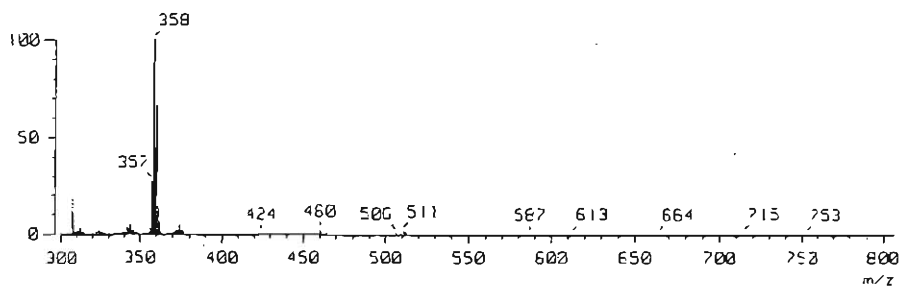
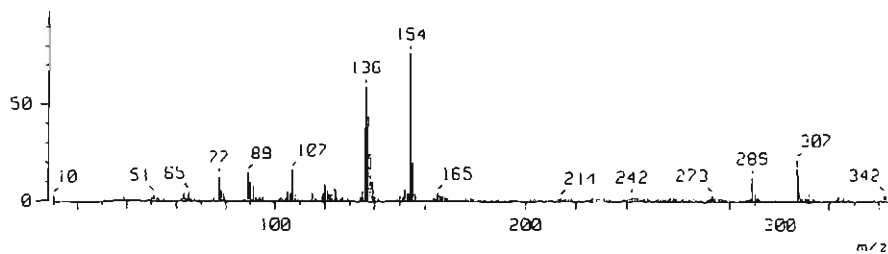
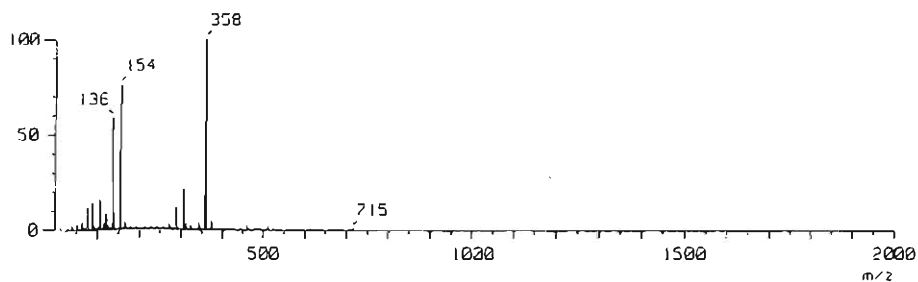
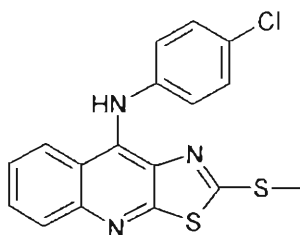


Espectro 39. Espectrometría de masas del compuesto VIIIId (EI)

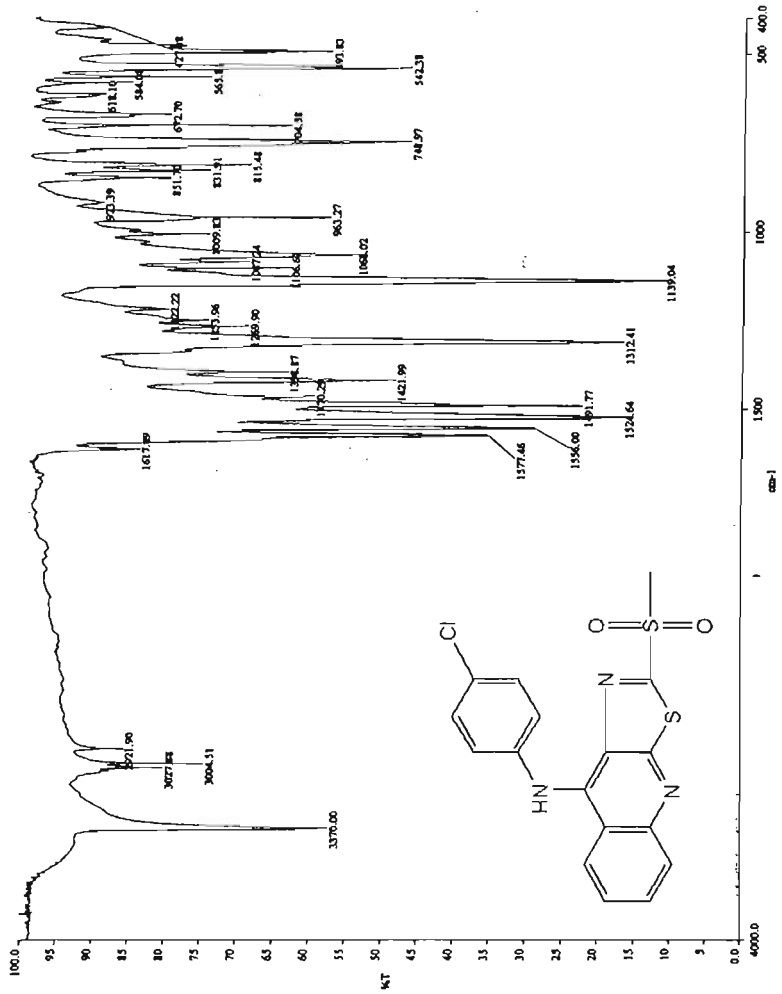
Espectro 40. Espectro IR del compuesto Vie



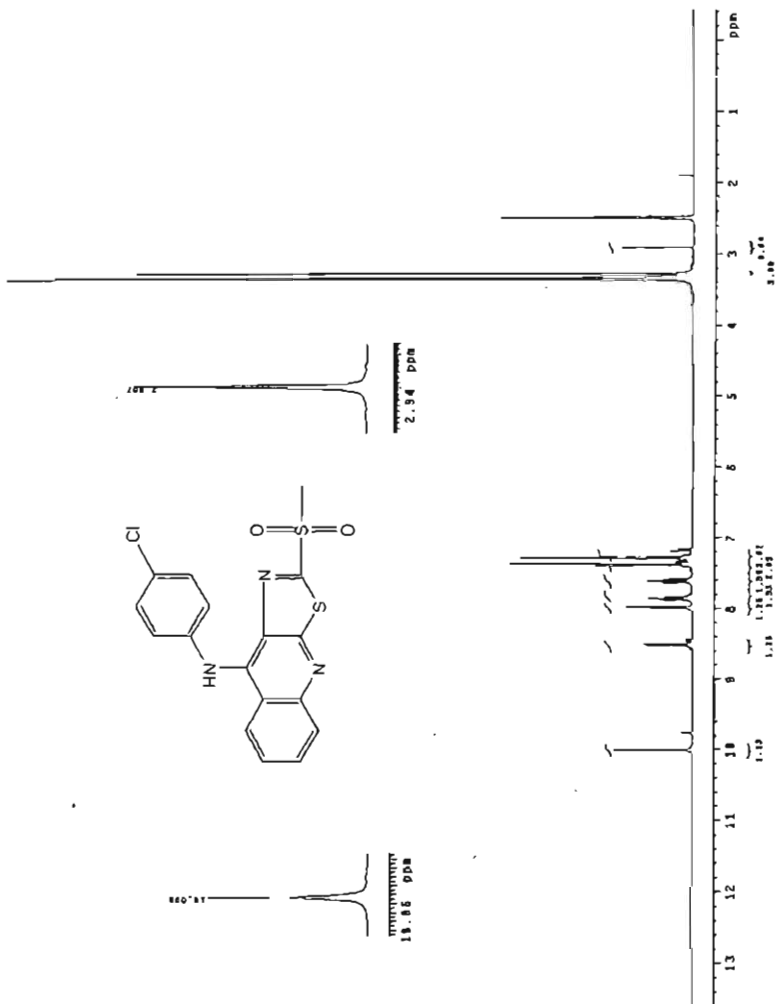
Espectro 41. Espectro RMN- ^1H del compuesto VIe (DMSO-d_6)

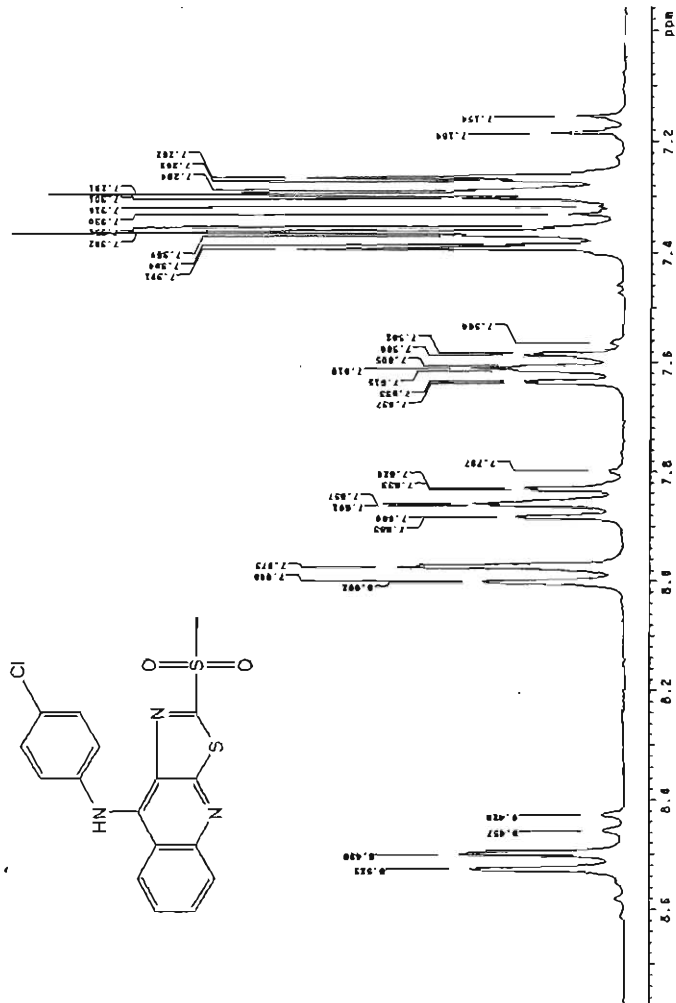


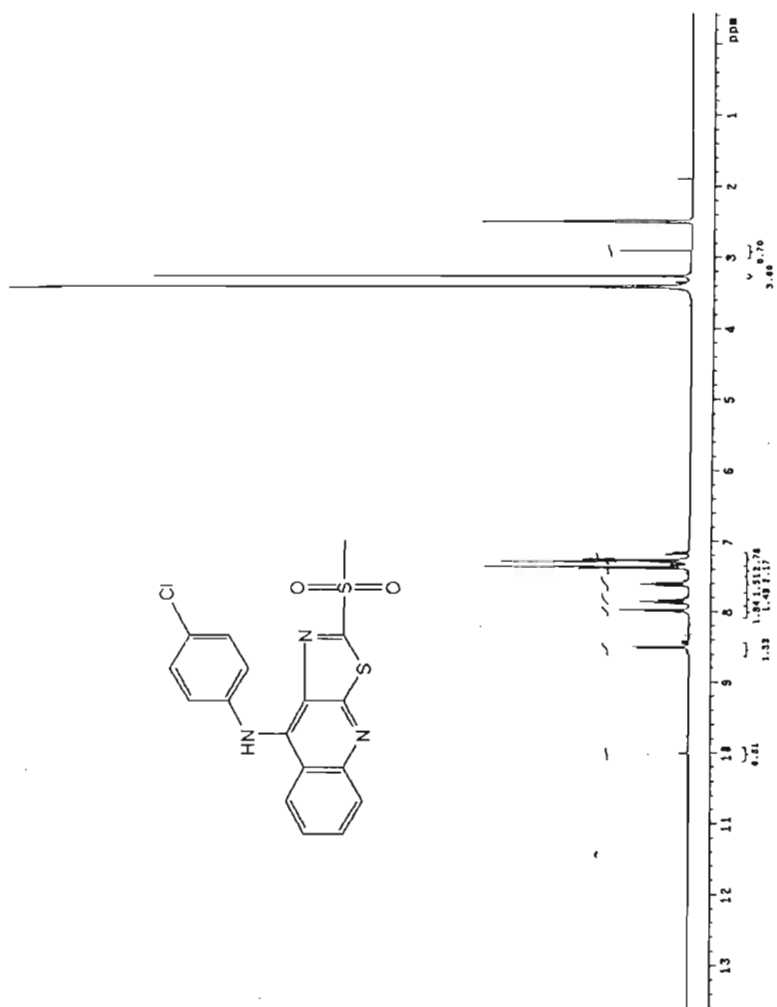
Espectro 42. Espectrometría de masas del compuesto Vle (FAB)

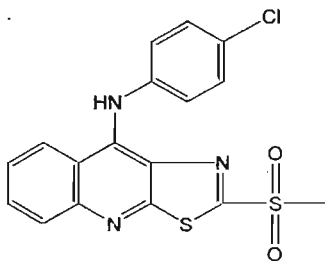
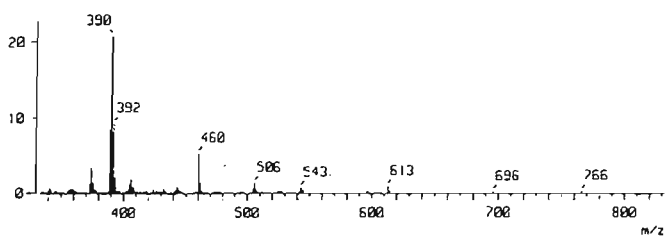
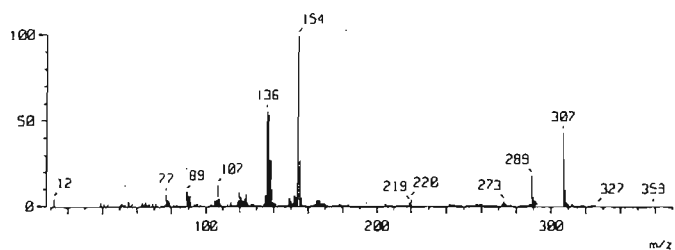


Espectro 43. Espectro de IR del compuesto VIe.

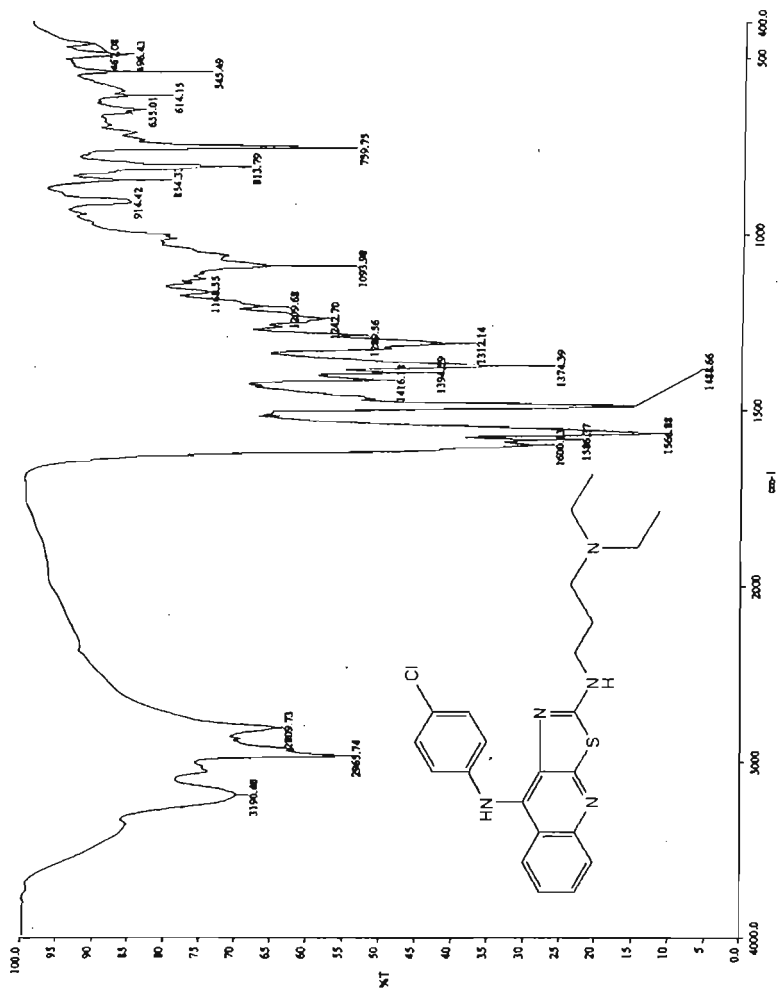
Espectro 44. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIe

Espectro 44. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIc. Ampliación.

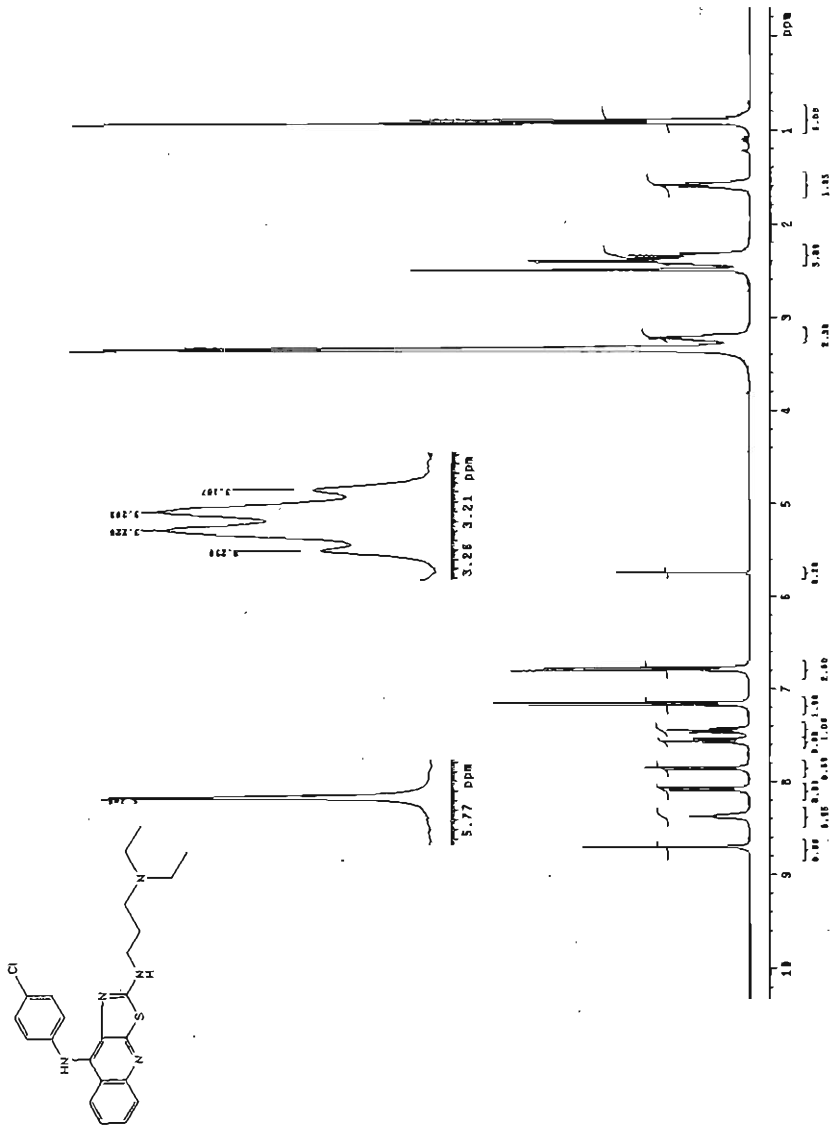
Espectro 44. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIc. Intercambio con D₂O.

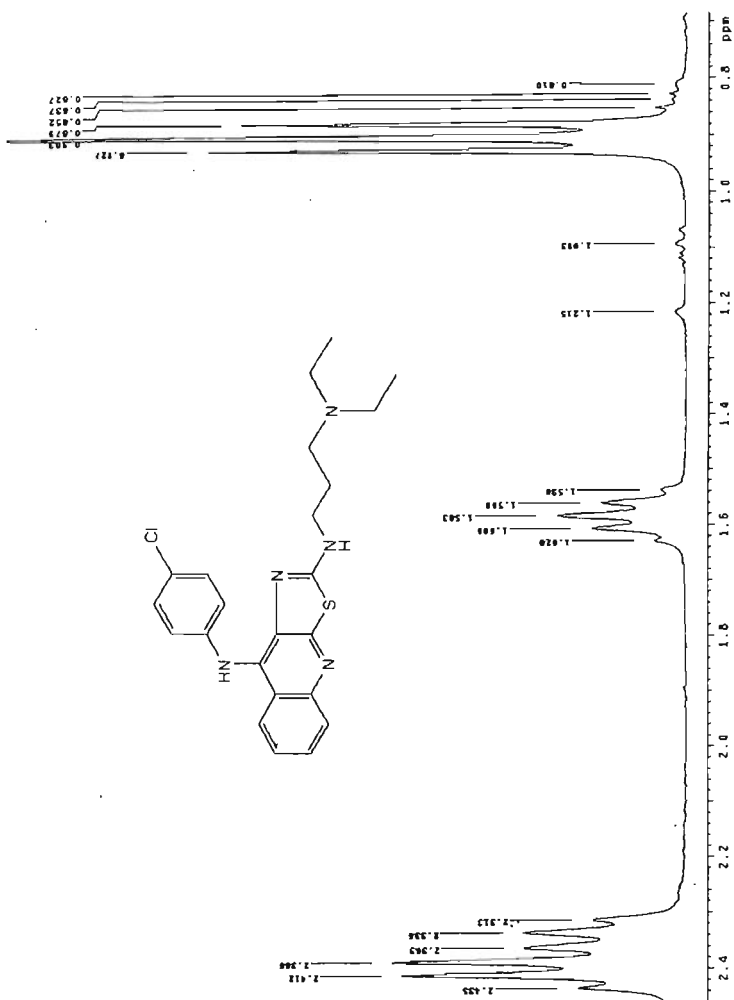


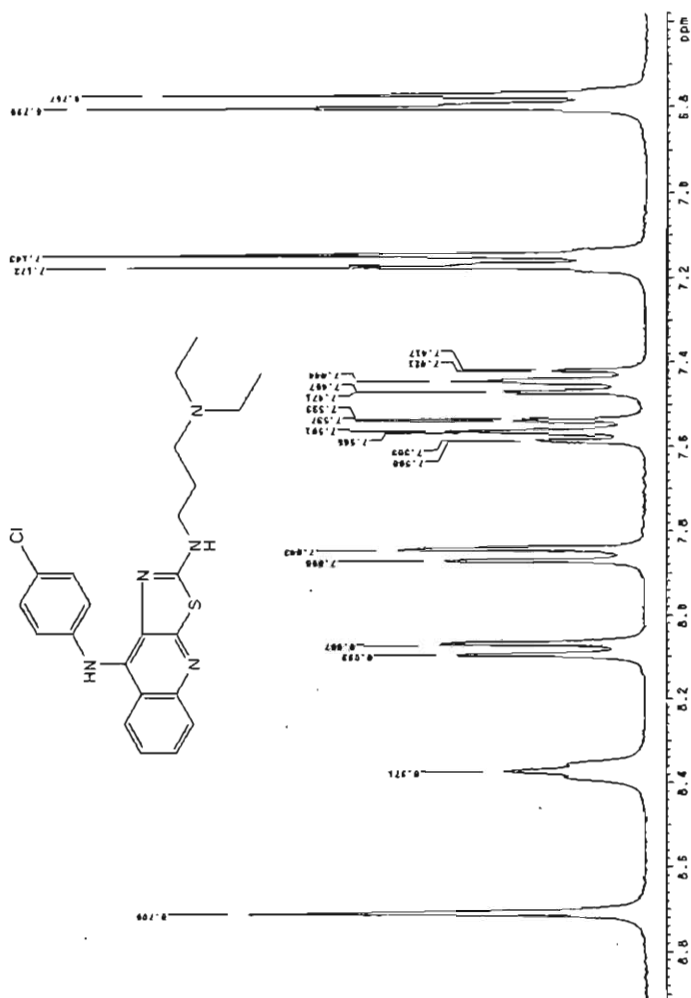
Espectro 45. Espectrometría de masas del compuesto VIIe (FAB)

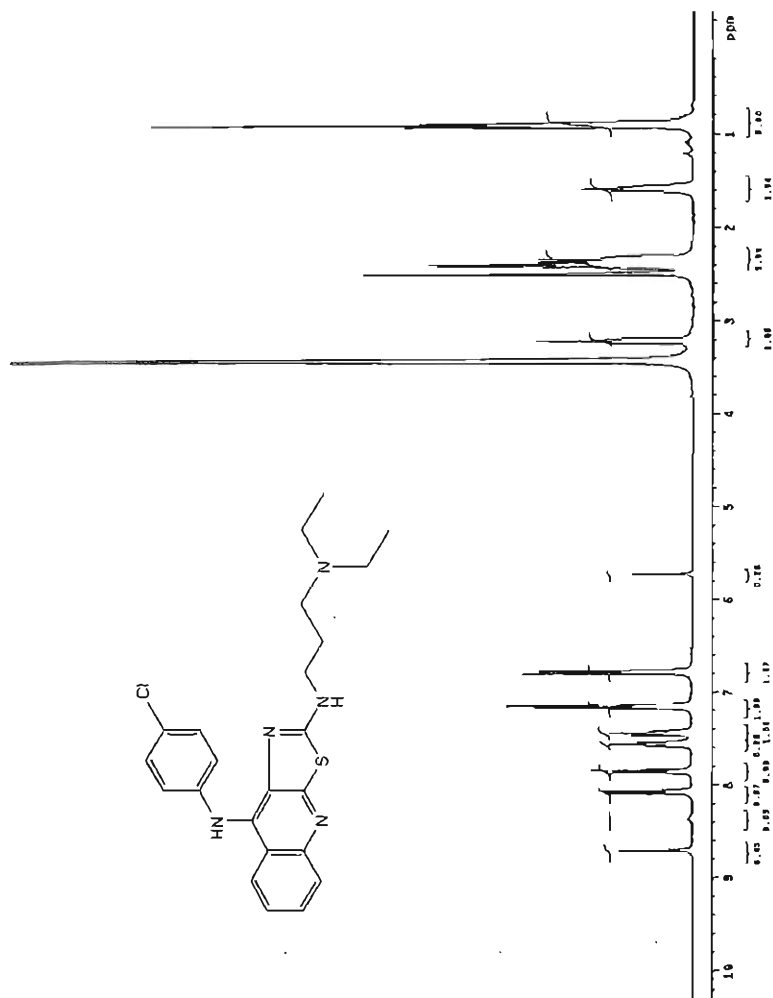


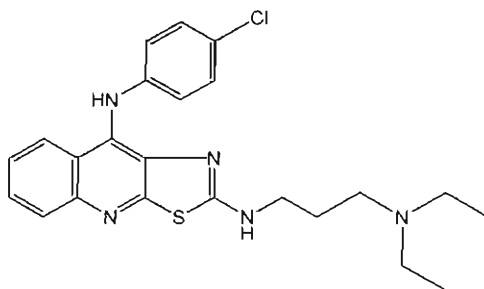
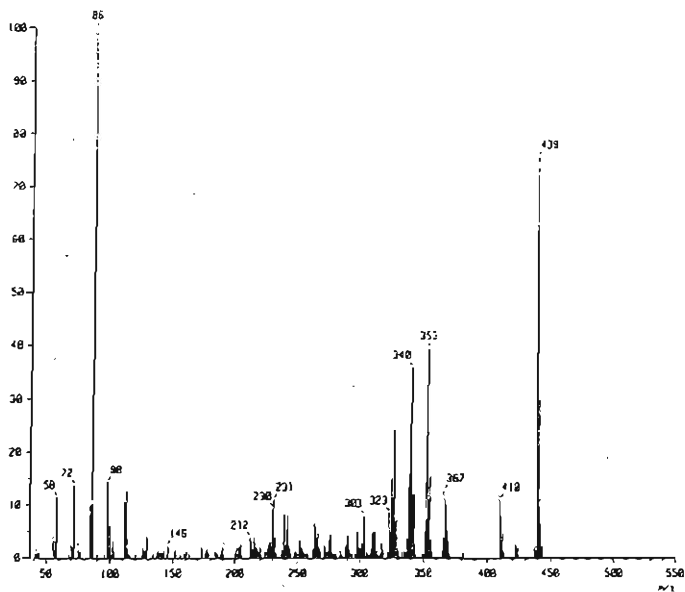
Espectro 46. Espectro de IR del compuesto VIIIe.

Espectro 47. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIc

Espectro 47. Espectro de RMN 1 del compuesto VIIIe. Ampliación.

Espectro 47. Espectro de RMN ¹ del compuesto VIII. Ampliación.

Espectro 47. Espectro de RMN 1 del compuesto VIII. Intercambio con D₂O.



Espectro 48. Espectrometría de masas del compuesto VIIb (EI)