



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Obtención de nuevos potenciales antitumorales por desplazamiento del grupo metilsulfonilo presente en la posición 2 del anillo de tiazoloquinolina con hidruro”

TESIS

Para Obtener el Título de:

QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

PRESENTA: Francisco José Reyes Rancel

México, D.F. a

2007



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.

*Lugar donde se realizo el trabajo: Lab. 121 Edif. E Facultad de química,
UNAM*

JURADO ASIGNADO

Presidenta: Q.F.B. Maria Luisa García Padilla_____

Vocal: Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff_____

Secretario: Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha_____

Asesor técnico: M.C.Q. Marco Antonio Loza Mejía_____

Sustentante: Francisco J. Reyes Rangel_____

DEDICATORIA

A mis padres (lauro, Ma. Rosa) y hermanos (Marisol, Eduardo, Mireya), que con su cariño y apoyo incondicional me motivaron a seguir... y por mostrarme el camino por el cual camino...

A mi abuela (q.p.d) Por darme la oportunidad de conocer, a mi madre... que junto con mi familia es lo más valioso que tengo...

AGRADECIMIENTOS:

A mis maestros, guías y amigos (Dr. Alfonso Lira Rocha y M.C.Q Marco A. loza Mejía) por creer en mi, por su paciencia, por permitirme aprender de ustedes y recordarme “que aquel que ha sido tu maestro un día... lo será toda la vida...”

A mis amigos y compañeros del mejor laboratorio del mundo el 121

También ala maestra (Q. Georgina Duarte Lisci y Q.F.B Margarita Guzmán Villanueva) por su valiosa ayuda en este trabajo...y mostrarme el fascinante mundo de la química analítica.

A la Q. Marisela Gutiérrez y M.C.Q. Rosa Isela Del Villar Morales por la realización de los espectros en el presente trabajo...

Se agradece el apoyo financiero de DGAPA-UNAM a través del proyecto PAPIITIN202805

“Para realizar lo posible, es necesario intentar una y otra vez lo imposible”

“los genios son los que comienzan las grandes obras, pero... solo el trabajo puede realizarlos”

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1 Cáncer	2
2.2 Leucemia	2
2.3 Terapia en la leucemia	4
2.3.1 Agentes quimioterapéuticos	4
2.3.1.2 Inhibidores de la mitosis	5
2.3.1.3 Antibióticos antitumorales	6
2.3.1.4 Antimetabolitos	6
2.3.1.5 Hormonas	7
2.3.1.6 Agentes Diversos	7
2.3.1.7 Radioterapia, Tratamiento inmunológico y cirugía	7
2.4 Agentes enlazantes al ADN	8
2.4.1 Agentes Intercalantes	9
2.5 Topoisomerasas	11
2.5.1 Mecanismo de acción de las topoisomerasas tipo II	11
2.5.2 Topoisomerasa II como blanco de fármacos citotóxicos	12
2.6 Acridinas y sus derivados	13
2.7 Tiazolo[5,4-b]quinolinas	15
2.7.1 Bioisosterismo	15
2.7.2 Tiazolo[5,4-b]quinolinas y sus derivados	15
3. Objetivos	20
3.1 Objetivo General	20
3.2 Objetivo particular	20
4. Resultados y Discusión	21
4.1 Ensayo No.1	22
4.2 Ensayo No.2	22
4.2.1 Ensayo No.3	23
4.3 Ensayo No.4	23
4.3.1 Ensayo No.5	24
4.3.1.2 Ensayo No.6	25
4.4 Ensayo No.7	25
4.5 Ensayo No.8	26
4.5.1 Ensayo No.9	26
4.6 Esquema General de Síntesis	27
4.7 Compuesto VIIa	28
4.8 Compuesto VIIb	29
4.9 Compuesto VIIc	31
4.10 Compuesto VIId	32
4.11 Compuesto VIIe	33
5. Parte Experimental	35
5.1 Reactivos y equipo	35

	Página	
5.2	Cromatografía	35
5.3	Síntesis y Descripción	37
5.3.1	N-[(Etoxicarbonil)metil]ditiocarbamato de metilo (I)	37
5.3.2	N-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (II)	37
5.3.3	4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (III)	38
5.3.4	9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (IV)	38
5.4	9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Va)	39
5.4.1	9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIa)	39
5.4.2	9-Anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIa)	40
5.5	[[3-Clorofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vb)	41
5.5.1	[[3-Clorofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIb)	41
5.5.2	9-[(3-Clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIb)	42
5.6	[[3-Cianofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vc)	42
5.6.1	[[3-Cianofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIc)	43
5.6.2	9-[(3-Cianofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIc)	43
5.7	[4-Clorofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vd)	44
5.7.1	[[4-Clorofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIId)	44
5.7.2	9-[(4-Clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIId)	45
5.8	[[4-Cianoofenil]amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Ve)	45
5.8.1	[[4-Cianoofenil]amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIe)	46
5.8.2	9-[(4-Cianoofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina(VIIe)	46
6	Conclusiones	47
7	Bibliografía	48
8	Espectros	50

GLOSARIO DE TERMINOS:

A-549: Línea celular de carcinoma de pulmón

CCF: Cromatografía de Capa Fina

CI₅₀: Concentración Inhibitoria 50

C-33: Línea celular cervical

EM : Espectrometría de Masas

Hela: Línea celular cervical

HT- 29: Línea celular de tumor de colón humano

Isóstero: Compuesto químico con propiedades fisicoquímicas similares

IR: Infrarrojo

m-AMSA: Amsacrina

m/z: Relación masa-carga

PPA: Ácido poli fosfórico

P-388: Línea celular de neoplasma linfático murino

Rf: Factor de retención

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SW480: Línea celular de cáncer colorectal

SW620: Línea celular de cáncer colorectal

TopoII: Topoisomerasa de tipo 2

THF: Tetrahidrofurano

K-562: Línea celular de leucemia mielógena

δ: Desplazamiento químico en (ppm)

J: Constante de acoplamiento en (Hz)

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 quimiorresistencia que se origina en ciertos tumores.⁽²⁻⁶⁾

Para tratar de disminuir estos problemas se realiza un esfuerzo por mejorar fármacos que sean más específicos y menos tóxicos. Una forma de mejorar fármacos es la modificación racional de su estructura para reducir los efectos colaterales y optimizar su selectividad por alguna diana en particular.⁽⁴⁾

Por otro lado, los derivados de tiazolo[5,4-b]quinolinas son raramente reportados en la literatura, como antiespasmódicos y antiinflamatorios. Estos compuestos son isómeros de los derivados de acridinas, en los cuales un anillo de benceno es sustituido por un anillo de tiazol. En 1997, Álvarez-Ibarra reporta derivados de estos compuestos como potenciales antitumorales. En dicho trabajo se realizó una incorporación de un sustituyente alquildiamino en las posiciones 2 ó 9 y 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 colón humano).

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 metiltio o alquilamino. Se evaluó la actividad citotóxica en diferentes líneas celulares: dos líneas celulares cervicales (Hela y C-33), dos líneas celulares de cáncer colorrectal (SW480 y SW620) y en una línea celular de leucemia mielógena (K-562).

Los resultados de citotoxicidad observados para estos compuestos indicaron que la cadena 2-(*N,N*-dietilamino)etilamino, incorporada en la posición 2 del núcleo tricíclico, así como el grupo metiltio incorporado en la misma posición favorece la actividad citotóxica, por lo que se infiere que dicha posición del núcleo de tiazoloquinolina tiene un papel importante en la actividad biológica⁽³¹⁾ y en la interacción con su diana biológica, por lo que para discernir sobre la importancia del sustituyente en dicha posición sería conveniente removerlo y observar como se ve afectada la actividad biológica. Debido a que la remoción de este tipo de grupos no es sencilla el objetivo del presente trabajo fue hallar las condiciones experimentales más adecuadas que permitieran dicha transformación.

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 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 y tratarlas con agentes químicos que trastornan o inhiben células en crecimiento. Este es el mecanismo de acción de muchos agentes quimioterapéuticos eficaces. Ciertas células normales como las de los folículos pilosos, aparato reproductor, 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 directamente 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 a partir 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 ampliamente 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 frecuentemente 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 de 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

2. ANTECEDENTES

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 equimosis (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 traquea 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 Quimioterapéuticos

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 P-388 y L-1210. 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 ser sustancias deficientes en electrones y que reaccionan con moléculas nucleofílicas, mediante un proceso de unión covalente de los grupos alquilo a las moléculas

2. ANTECEDENTES

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 depuración, 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 cinco familias:

1. Mostazas Nitrogenadas.
2. Etilaminas.
3. Alquilsulfonatos.
4. Nitrosoureas.
5. Triazidas.^(4,6,10)

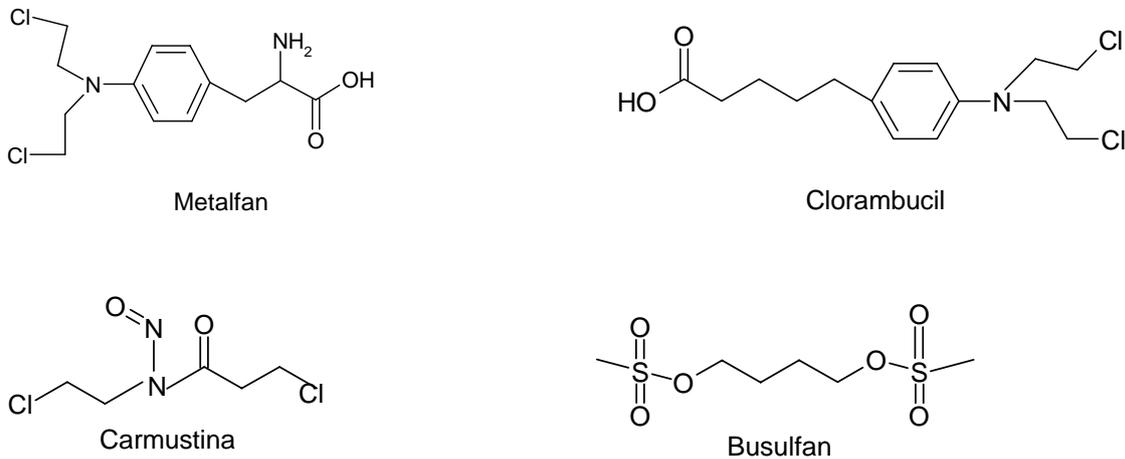
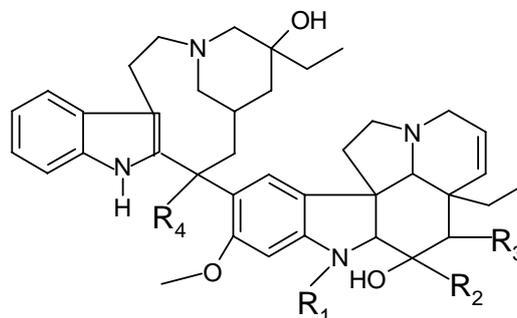


Figura 1. Agentes alquilantes usados en el tratamiento de la leucemia.

2.3.1.2 Inhibidores de la mitosis.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Vinblastina	-CH ₃	-COOCH ₃	-OCOCH ₃	-COOCH ₃
Vincristina	-CHO	-COOCH ₃	-OCOCH ₃	-COOCH ₃

Figura 2. Antitumorales inhibidores de mitosis.

2. ANTECEDENTES

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 del género 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)

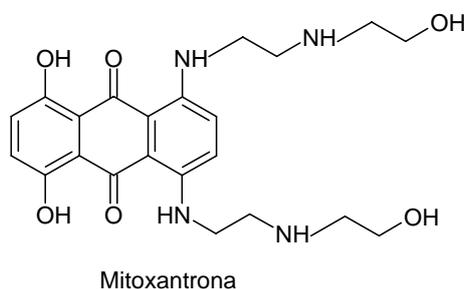


Figura 3. Antibiótico Antitumoral

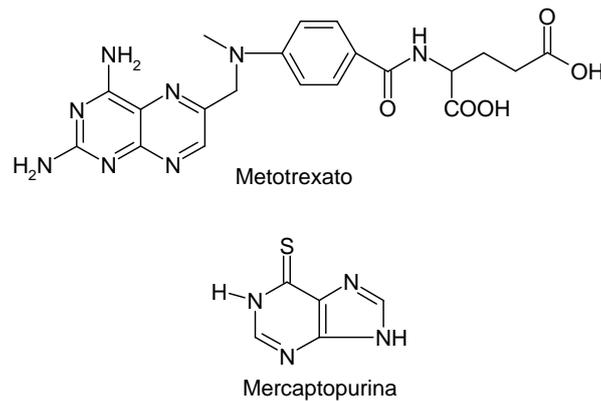
2.3.1.4. Antimetabolitos.

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).

2. ANTECEDENTES

Los análogos de pirimidina y 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 del ácido fólico.
Mercaptopurina, análogo de la purina**

2.3.1.5. Hormonas.

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

2.3.1.6. Agentes diversos.

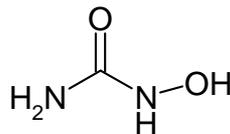


Figura 5. Hidroxiurea.

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 amoniaco, 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. 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, 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 dosis elevadas en la 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 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 la 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

Los fármacos de este grupo 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, las antraciclina daunorrubicina y doxorrubicina que produce el género *Streptomyces*. La manera como los agentes

2. ANTECEDENTES

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 la otra que no llega a 180° , existe un surco ancho y uno angosto, los cuales se describen como surco mayor y menor, respectivamente. Ciertos agentes antitumorales, como la antramycin, se enlazan 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 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. ^(4,6,7,10)

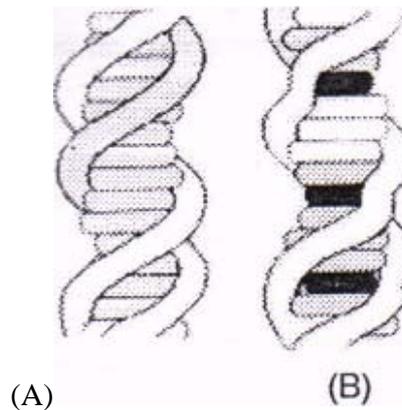


Figura 6. Modelo de inserción. (A) ADN (B) ADN con un intercalador

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 la conformación del ADN que

2. ANTECEDENTES

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. Estos agentes son cromóforos planos conjugados, deficientes de electrones que suelen acarrear cadenas flexibles polares.

Entre los antitumorales intercalantes, están las antraquinonas. 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 antraquinonas que carecieran de la toxicidad cardíaca 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)

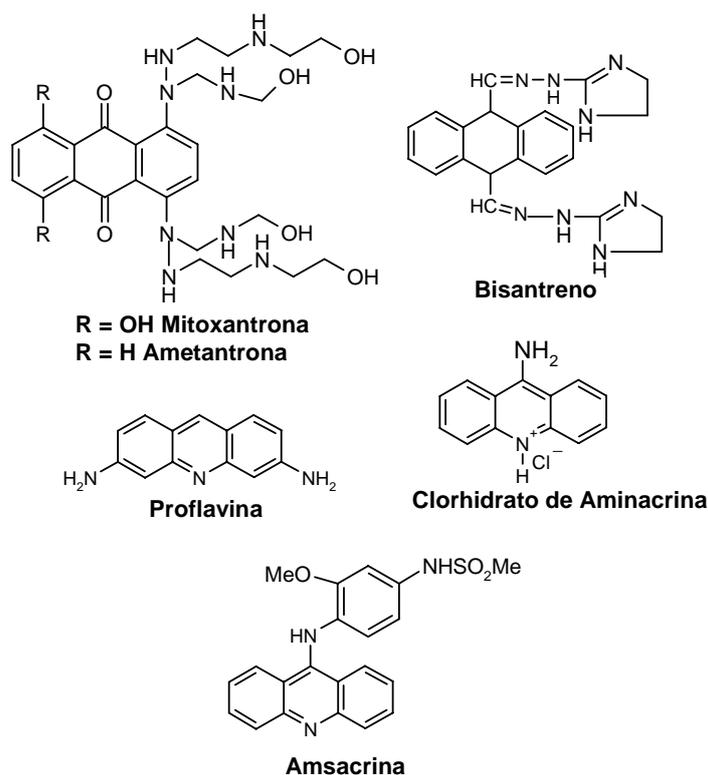


Figura 7. Agentes intercalantes.

2. ANTECEDENTES

Los derivados de la acridina se introdujeron en la terapéutica en el siglo XIX como antipalúdicos. Posteriormente, empezaron a usarse la proflavina y la amsacrina como antibacterianos y más adelante algunos derivados de la 9-aminoacridina, como la amsacrina, se utilizaron como antitumorales. Las 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 esta 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)

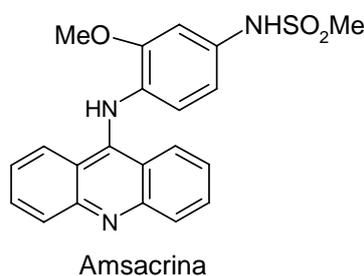


Figura 8. Amsacrina (m-AMSA)

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, la transcripción y la recombinación del ADN.

Existen dos clases de topoisomerasas:

1. Topoisomerasas tipo I (Tipo 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. Topoisomerasas tipo II (Tipo II). Actúan provocando el rompimiento transitorio de dos hebras de ADN, que permite el paso de otra hebra a través del rompimiento.

En los años 1980's se descubrió que las topoisomerasas tipo II eran el blanco primario de algunos fármacos citotóxicos. 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 se describe en seis pasos: ⁽¹⁹⁾

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

- Ciertas secuencias específicas de nucleótidos son reconocidas por las topoisomerasas tipo II.
- 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 provoca el rompimiento de la doble hebra de ADN. Durante este paso hay formación de un enlace éster entre un grupo hidroxilo 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 el 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.

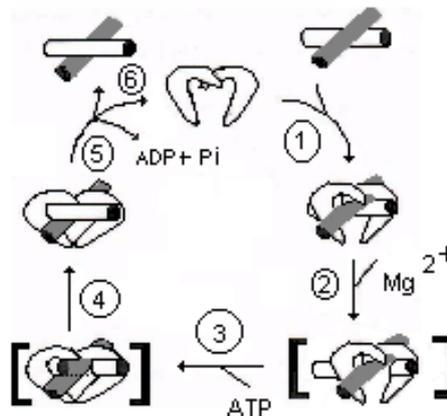


Figura 9. Mecanismo de acción de la topoisomerasa tipo I y II

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, supresión 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 potencial 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)

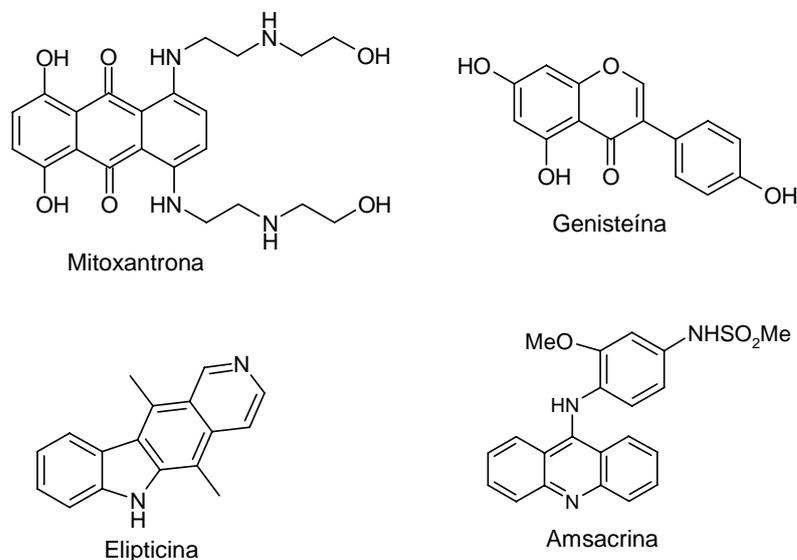


Figura 10. Antineoplásicos que actúan sobre la topoisomerasa tipo II

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

2. ANTECEDENTES

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:

- Un sistema planar que se intercala en el ADN.
- Una cadena lateral que interactúa con la enzima y con el surco menor.

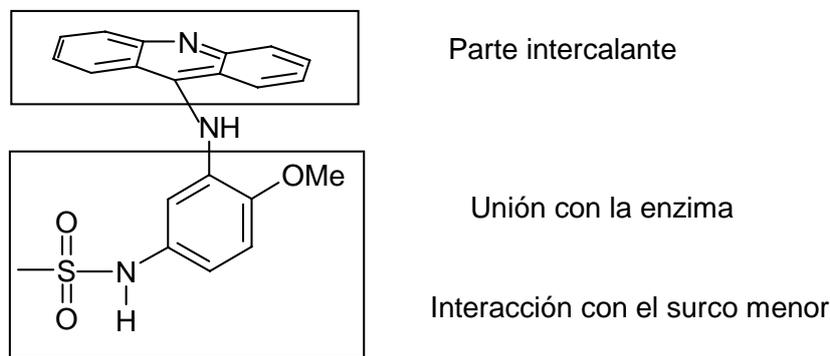


Figura 11. Farmacóforo postulado para los agentes intercalantes, que como la amsacrina, forman un complejo terciario con el ADN y la topoisomerasa tipo II.

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

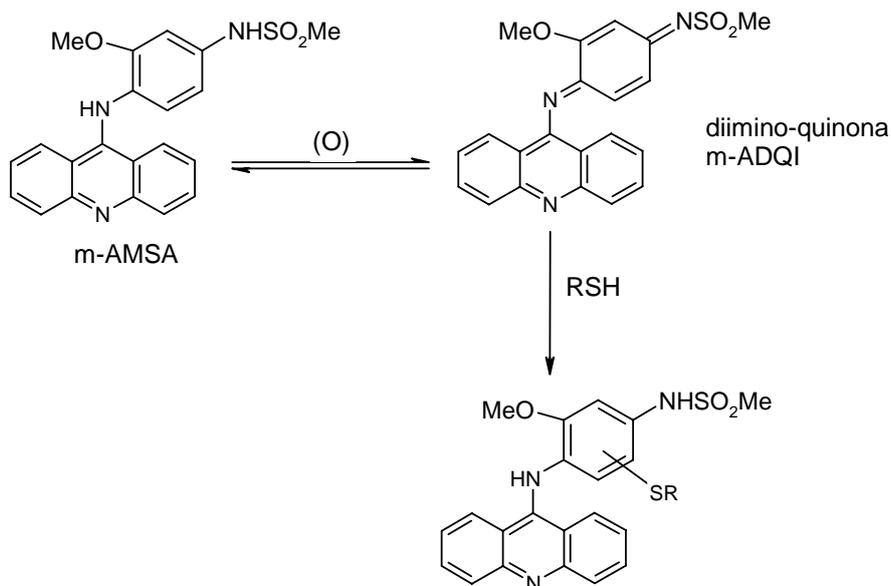


Figura 12. Vía de detoxificación de la amsacrina (m-AMSA).⁽²⁴⁾

2. ANTECEDENTES

La amsacrina es fácilmente metabolizada por lo cual tiene una vida media corta en plasma. Para prevenir esta oxidación se han preparado 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 resultó ser más potente que m-AMSA, y con una 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⁾

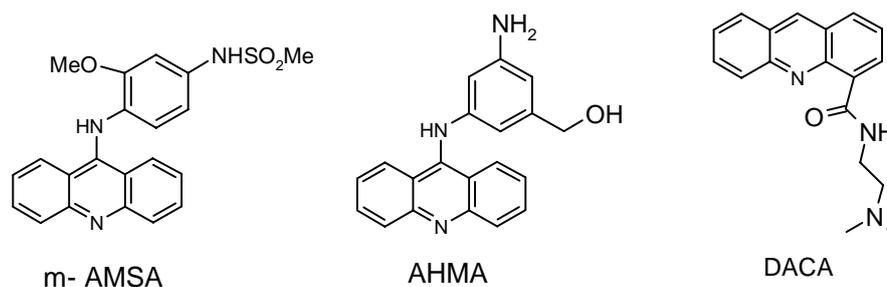


Figura 13. Derivados de acridina que presentan actividad citotóxica.

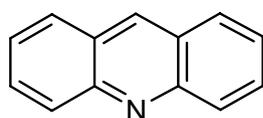
2.7. Tiazolo[5,4-b]quinolinas.

2.7.1. Bioisosterismo.

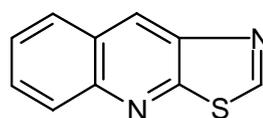
El isosterismo fue inicialmente un concepto puramente químico, en un intento de aplicar a las moléculas el hecho de que, en el caso de los átomos, una distribución electrónica similar conduce a propiedades fisicoquímicas similares. Así, Langmuir observó la semejanza de propiedades fisicoquímicas (densidad, 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 isómeros. Erlenmeyer propuso expandir el concepto de isoterismo para incluir ciertos grupos que son aparentemente muy diferentes, pero que en la práctica poseen propiedades semejantes. La similitud de las 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 bioisómeros 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 bioisómeros 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]quinolina y sus derivados.

Los derivados de tiazolo[5,4-b]quinolina son raramente reportados en la literatura y se han catalogado como antiespasmódicos y antiinflamatorios, principalmente, estos compuestos son isómeros de los derivados de acridina en los cuales un anillo de benceno es sustituido por un anillo de tiazol (figura 14). En 1997, Alvarez-Ibarra reporta derivados de estos compuestos como potenciales antitumorales. En dicho trabajo se realizó una incorporación de un sustituyente alquildiamino en las posiciones 2 ó 9 y 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⁾

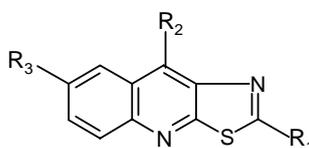


Acridina



Tiazolo[5,4-b]quinolina

Figura No. 14. Isómeros

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

Compuesto	Sustituyentes			Actividad Biológica CI 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

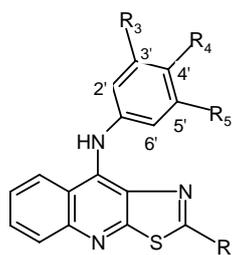
α = NH(CH₂)₂NEt₂, β= NH(CH₂)₃NEt₂, γ = MeN(CH₂)₃NMe₂, CI₅₀ =Concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

Una nueva familia de derivados de 9-anilotiazolo[5,4-b]quinolinas fue sintetizada y evaluada su actividad biológica por Lira Rocha y colaboradores. En estos derivados se

2. ANTECEDENTES

incorpora en la posición 9 del sistema tricíclico, el grupo anilino apropiadamente sustituido y en la posición 2, se introducen grupos metiltilio o alquildiamino. Se evaluó la actividad citotóxica en diferentes líneas celulares: dos líneas celulares cervicales (Hela y C-33), dos líneas celulares de cáncer colorrectal (SW480 y SW620) y en una línea celular de leucemia mielógena (K-562). Los datos de citotoxicidad de dichos compuestos se listan en las Tablas 2 y 3. ⁽²⁸⁻³¹⁾

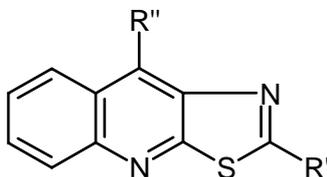
Tabla2. Datos de actividad biológica de 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolinas.



Compuesto	Sustituyentes				Actividad Biológica CI ₅₀ (μM)				
	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	Lineas celulares				
					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	146.6	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
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

χ = -(CO)EDA, EDA = 2-((N,N-dietilamino)etilamino), CI₅₀ = concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

Tabla 3. Datos de actividad biológica de 9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolinas.

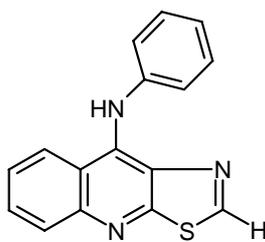


Compuesto	Sustituyente		Actividad biológica CI ₅₀ (μM)				
	R'	R''	Lineas celulares				
			Hela	C-33	SW480	SW620	K-562
16	SCH ₃	EDA	12.9	9.6	27.9	16.8	7.8
17	EDA	Cl	12.9	9.4	19.5	15.2	9.3
18	EDA	-C ₆ H ₅	15.9	22.4	37.7	21.6	16.8
m-AMSA			9.5	8.8	27.7	16.7	19.9

CI₅₀ = concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular

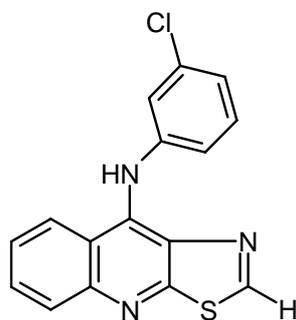
De estos resultados se encontró que los compuestos más activos son: el compuesto 6 que tiene un grupo nitrilo en la posición 3' del anillo de anilina y los compuestos 12, 16, 17 y 18 que tienen una cadena de alquilamina en su estructura. En términos generales podemos observar que los compuestos con sustituyentes 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)etilamino 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⁾

Debido a que en la posición 2 del núcleo se observó que aquellos compuestos con una cadena 2-(*N,N*-dietilamino)etilamino mostraban una mayor actividad citotóxica, resulta interesante estudiar la reducción del grupo presente en la posición 2 del núcleo de tiazoloquinolina. Por lo que la intención del presente trabajo es la obtención y caracterización de derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina. Además de variar la posición del átomo de cloro y del grupo ciano, en posición *meta* y *para* respectivamente. Proponiéndose la síntesis de los siguientes compuestos:

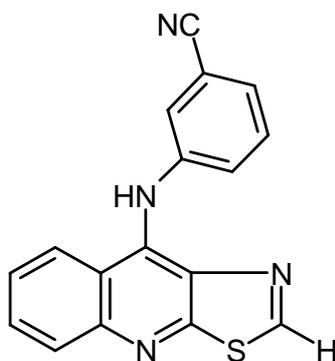


9-Anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIa

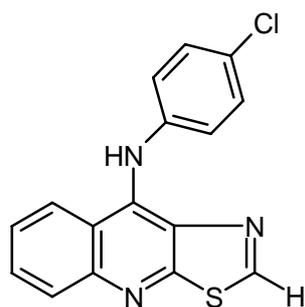
2. ANTECEDENTES



9-[(3-clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIb

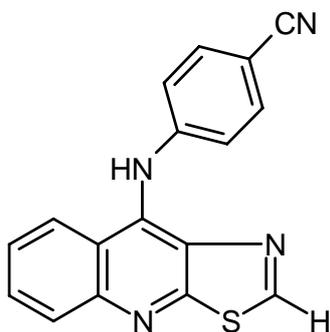


9-[(3-cianofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIc



9-[(4-clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIId

2. ANTECEDENTES



9-[(4-cianofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina. Compuesto VIIe

3. Objetivos

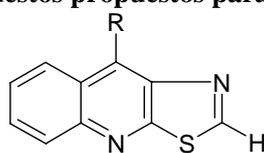
3.1 Objetivo general.

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

3.2. Objetivo particular.

I. *Sintetizar los siguientes compuestos:*

Tabla 4. Compuestos propuestos para ser sintetizados



Compuesto	R	Nombre
VIIa		9-Anilintiazolo[5,4-b]quinolina
VIIb		9-[(3-clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina
VIIc		9-[(3-cianofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina
VIIId		9-[(4-clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina
VIIe		9-[(4-cianofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina

II. *Caracterizar los compuestos obtenidos mediante sus constantes espectroscópicas (IR, RMN, EM)*

4. RESULTADOS Y DISCUSION

Tomando en cuenta que la obtención del núcleo de 9-anilintiazoloquinolina se puede lograr mediante el esquema sintético ilustrado en la figura 15, se consideró la posibilidad de remover el grupo metilthio en alguno de los pasos de esta ruta sintética.

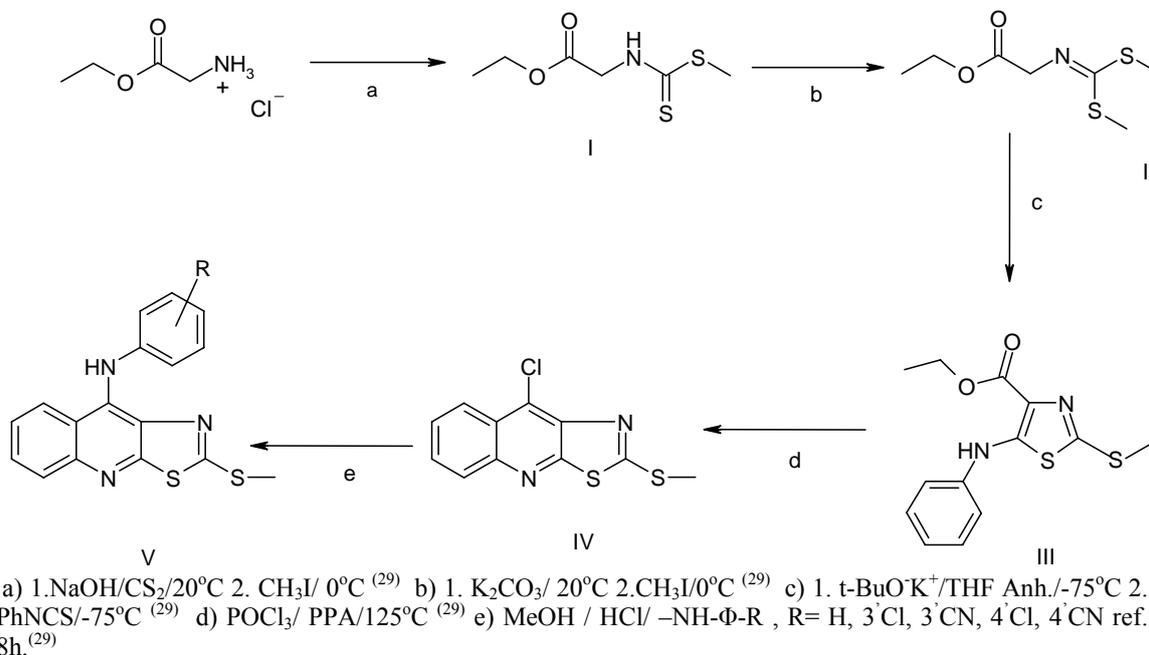
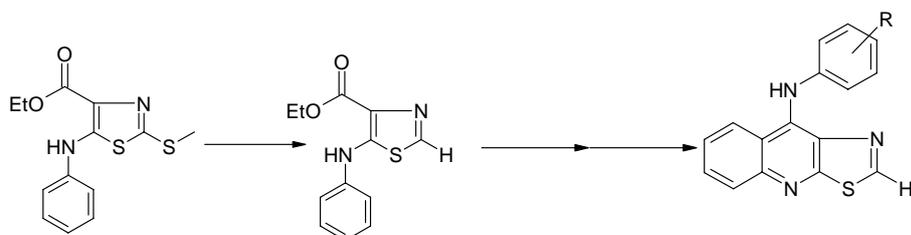


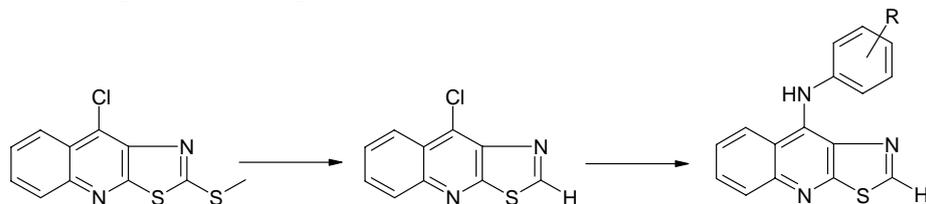
Figura 15. Obtención del núcleo de 9-anilintiazoloquinolina

Bajo este esquema son posibles tres rutas principales:

Ruta 1: a partir del compuesto III

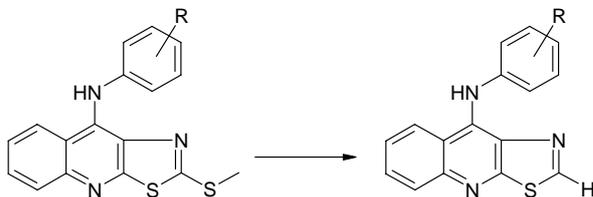


Ruta 2: a partir del compuesto IV



4. RESULTADOS Y DISCUSION

Ruta 3: a partir del compuesto V

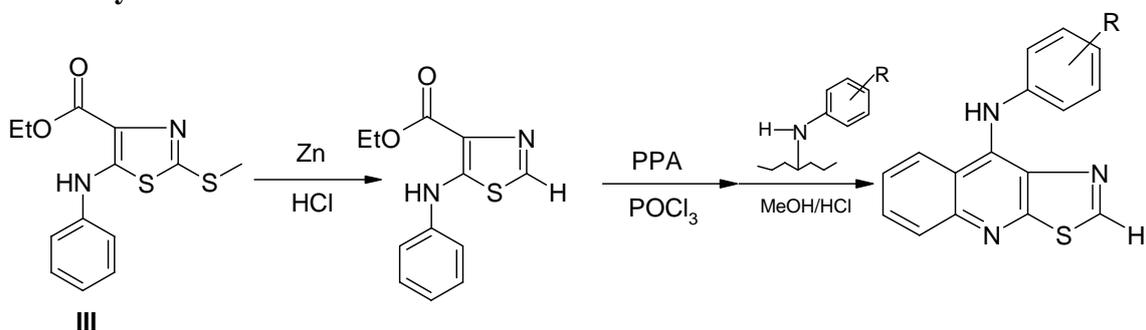


En los tres casos la remoción del grupo metilto se podría realizar bajo las siguientes condiciones:

- Sustitución del grupo metilto bajo condiciones de óxido-reducción
- Sustitución nucleofílica aromática mediante el empleo de hidruros metálicos
- Oxidación del grupo metilto a la sulfona correspondiente y posterior desplazamiento del grupo metilsulfonyl bajo condiciones de óxido-reducción.
- Oxidación del grupo metilto a la sulfona correspondiente y posterior desplazamiento del grupo metilsulfonyl mediante hidruros metálicos.

Ruta 1

4.1 Ensayo No. 1⁽³³⁾



Se colocaron 100 mg (0.34mmol) del compuesto III, en un matraz bola de una boca, los cuales se suspendieron en un volumen de 9 mL de HCl, la suspensión resultante se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente, por un período de 15 min, al término de este tiempo se adicionaron 20 mg de polvo de Zn (previamente lavado) a la suspensión color blanco y se mantuvo en agitación constante durante 24 h. El transcurso de la reacción se siguió mediante CCF analítica por los métodos convencionales, sin observarse algún cambio, al término del tiempo de reacción se formó una suspensión del mismo color, ligeramente densa, la cual se filtró al vacío; el sólido blanco formado se lavó con agua destilada y con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido obtenido fue insoluble en diversos disolventes orgánicos. Por otra parte, el líquido filtrado se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con tres porciones de cloroformo (3 x 15 mL), se juntaron las fases orgánicas, se trataron con sulfato de sodio anhidro y se

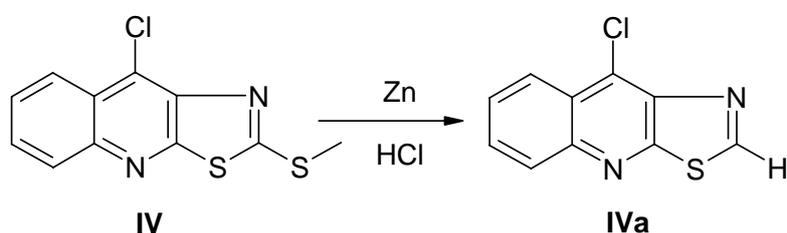
4. RESULTADOS Y DISCUSION

eliminó el disolvente mediante rotaevaporador. El residuo de esta evaporación se analizó por CCF, observándose que era materia prima.

Por consiguiente, la remoción del grupo metilthio del tiazol, no es posible bajo estas condiciones de oxido-reducción, por lo que la posterior ciclación y adecuada sustitución no fueron posibles de acuerdo con la ruta propuesta.

Ruta 2

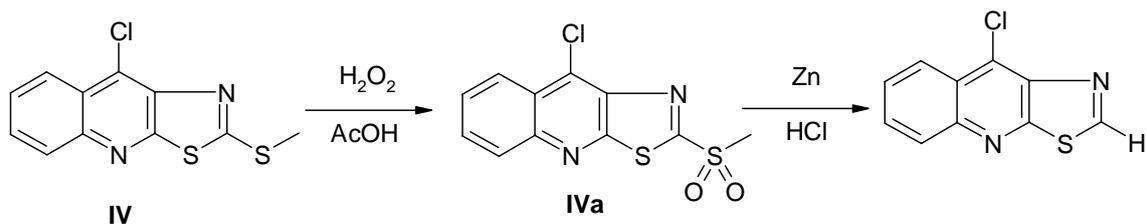
4.2 Ensayo No. 2⁽³³⁾



Se colocaron 100 mg (0.37mmol) del compuesto IV, en un matraz bola de una boca los cuales se suspendieron en un volumen de 9 mL de HCl, la suspensión resultante se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por un periodo de 15 min, al término de este tiempo se adicionaron 20 mg de polvo de Zn (previamente lavado) a la suspensión color rosa y se mantuvo en agitación constante durante 24 h. El transcurso de la reacción se siguió mediante CCF analítica, por los métodos convencionales, sin observarse algún cambio, al término del tiempo de reacción se formó una suspensión blanca ligeramente densa, la cual se filtró al vacío; el sólido blanco formado se lavó con agua destilada y con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido obtenido fue insoluble en diversos disolventes orgánicos. Por otra parte, el líquido filtrado se neutralizó y se extrajo con tres porciones de cloroformo (3 x 15 mL), se juntaron las fases orgánicas, se trataron con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente mediante rotaevaporador. El residuo de esta evaporación se analizó por CCF, observándose que era materia prima.

Debido a estos resultados se infirió que la reducción del metilthio (-S-Me) por medio del metal Zn en medio ácido no se lleva a cabo bajo estas condiciones.

4.2.1 Ensayo No.3



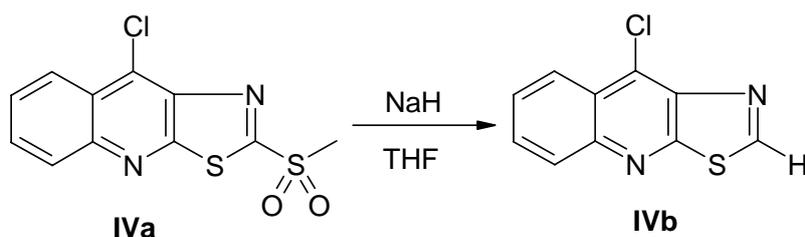
4. RESULTADOS Y DISCUSION

La finalidad de realizar una previa oxidación del compuesto IV fue la obtención de un mejor grupo saliente como lo es el grupo metilsulfonilo, antes de someterlo a la **reducción** con Zn en medio ácido.⁽³³⁾

Se colocaron 100 mg (0.37 mmol) del compuesto IV, en un matraz bola de una boca los cuales se suspendieron en un volumen de 5 mL de AcOH, la suspensión resultante se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por un periodo de 15 min, a continuación se adicionaron 5 mL de H₂O₂ al 30%, a temperatura ambiente. Se mantuvo en agitación por un tiempo de 24 h, al término del cual y después del trabajo de reacción correspondiente, se obtuvo un sólido amarillo, compuesto IVa.

El compuesto amarillo obtenido se sometió a la reducción bajo las condiciones descritas en la sección 4.1. Al término de este tiempo se observó que no hubo cambio de R_f, por lo que se infirió que la posibilidad de reducción mediante estas condiciones no era factibles.

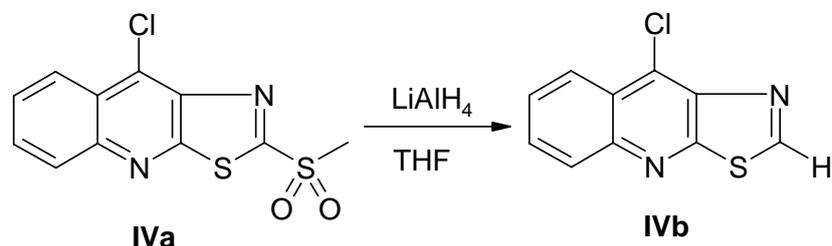
4.3 Ensayo No.4



En un matraz bola de una 1 boca se colocaron 100 mg (0.33 mmol) del compuesto IVa, obtenido en la sección 4.2.1 y se disolvieron en 7 mL de THF en condiciones anhidras, por otro lado se suspendieron 40 mg NaH en 3 mL de THF, en condiciones anhidras, ambas mezclas se enfriaron en baño de hielo por 10 min. Al término de este tiempo se adicionó a la suspensión de NaH/THF mediante una cánula y por goteo, la solución amarilla de IVa/THF, manteniéndose en agitación constante y a la misma temperatura, al finalizar la adición se dejó en agitación en las mismas condiciones, el transcurso de la reacción se siguió mediante CCF analítica, Después de 24 h y del correspondiente trabajo de reacción, la solución ligeramente naranja se comparó mediante CCF con la materia prima utilizada y se observó que no hubo cambio aparente debido a que no hubo diferencia de R_f, tampoco vario su punto de fusión, por lo que se concluyó con este ensayo, que el hidruro utilizado no era lo suficientemente fuerte como para desplazar el grupo metilsulfonilo de la posición 2 del núcleo de tiazolo[5,4-b]quinolina bajo estas condiciones.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

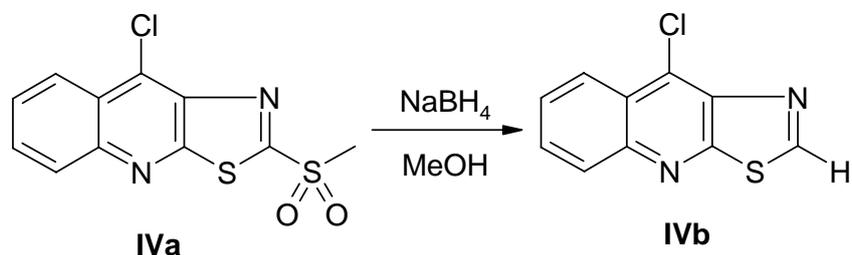
4.3.1 Ensayo No. 5



Se colocaron 100 mg(0.33 mmol) del compuesto IVa en un matraz bola de una boca y se disolvieron en 7 mL de THF, en condiciones anhidras, con agitación constante, por otro lado en un matraz bola de dos bocas se suspendieron 5 mg de LiAlH₄ en 2 mL de THF anhidro en condiciones anhidras, ambos matraces se enfriaron en baño de hielo y con agitación constante por 10 min, al término de este tiempo se adicionó por goteo y con ayuda de una cánula, la solución amarilla del IVa/THF a la suspensión del LiAlH₄, se mantuvo en agitación constante y a la misma temperatura por 3 h, monitoreando el avance de reacción por CCF analítica.

Transcurrido este tiempo se le adicionaron 3 mL de acetato de etilo destilado, a la solución oscura, se filtró, se neutralizó y se extrajo con CHCl₃, se juntaron las fases orgánicas, se trataron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron las fases orgánicas, obteniéndose un sólido amarillo pálido, el cual se analizó por CCF (sistema de elución III), observándose demasiados productos de reacción (de mayor y menor polaridad con respecto a la materia prima), ninguno de ellos siendo mayoritario, y por lo consiguiente se dificultó el proceso de separación y caracterización de los mismos. Con este intento se concluyó que el hidruro de aluminio y litio es muy poco selectivo en la reacción de reducción para el grupo metilsulfonilo de la posición 2 del derivado de tiazolo[5,4-b]quinolina, por lo que se buscó tener un hidruro con mayor selectividad para los fines del presente trabajo.

4.3.1.2 Ensayo No. 6



Se colocaron 100 mg (0.33 mmol) del compuesto IVa en un matraz bola de una boca, se añadieron 8 mL de MeOH destilado y se mantuvo en agitación constante en un baño de hielo, por 10 min. Al término de este tiempo se adicionaron a la solución amarilla 5 mg de NaBH₄ (98%) y se mantuvo en agitación constante y a la misma temperatura por 3 h, el

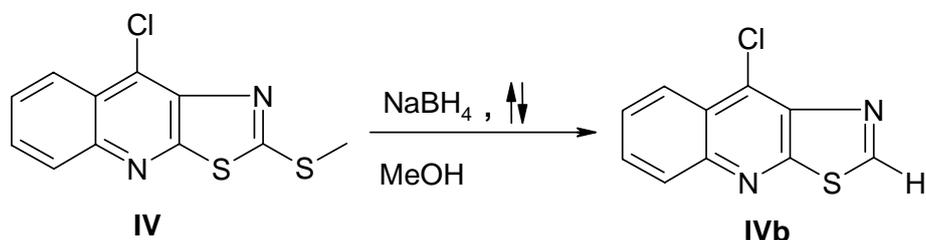
4. RESULTADOS Y DISCUSION

avance de reacción se siguió mediante CCF de gel de sílice, (sistema de elución II). al finalizar el tiempo se adicionaron a la mezcla de reacción 4 mL de HCl al 10%, el sólido formado se filtró al vacío y el filtrado se neutralizó y se extrajo con acetato de etilo, se concentraron las fases orgánicas obteniéndose un sólido amarillo pálido. En el análisis por CCF analítica se observaron dos productos de reacción de menor polaridad que la materia prima en proporción (1:1), estos productos se separaron mediante CCF preparativa (sistema de elución II), estos productos de reacción presentaron un $R_f = 0.5$ y 0.73 , respectivamente, ambos mayores al obtenido por la materia prima. Se realizaron análisis de EM para ambos productos obteniéndose lo siguiente:

- El compuesto con R_f de 0.73 , presentó un ion molecular de $m/z = 266$; el cual coincide con el peso molecular del compuesto IV.
- El compuesto con un R_f de 0.5 , presentó un ion molecular de $m/z = 220$

Por otro lado, el producto reducido concordó con el peso molecular del compuesto proyectado (m/z 220), pero al transcurso de 24 h se observó que dicho compuesto era sensible a la luz y se descompuso en otros subproductos, por lo que se concluyó que el compuesto IVb fue poco estable, por lo que se modificaron las condiciones de reacción.

4.4 Ensayo No. 7



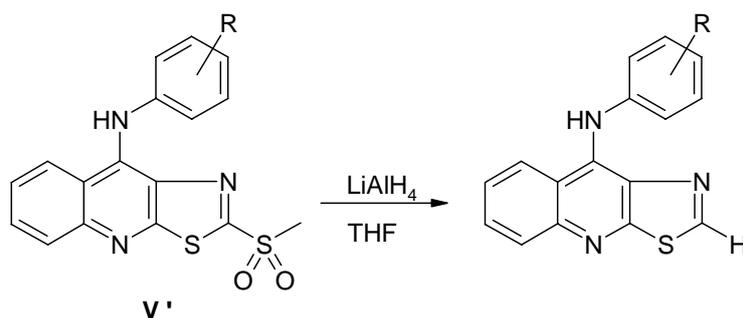
Se colocaron 100 mg (0.37 mmol) del compuesto IV en un matraz bola de una boca acondicionado con un refrigerante y se disolvieron en 8 mL de MeOH destilado, la disolución se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente, por un tiempo de 10 min, al término de este tiempo se adicionaron a la suspensión 5 mg de NaBH_4 y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante en reflujo por 24 h. El transcurso de la reacción se siguió por medio de CCF de gel de sílice (sistema de elución I), al término del tiempo correspondiente se realizó el trabajo de reacción de acuerdo con lo descrito en la sección 4.3.1.2. El producto obtenido se comparó por CCF analítica con la materia prima y se observó que no ocurrió ninguna transformación, por lo que se concluyó que el grupo metiltio del núcleo de la tiazolquinolina no es susceptible a ser eliminado bajo estas condiciones.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

Ruta 3

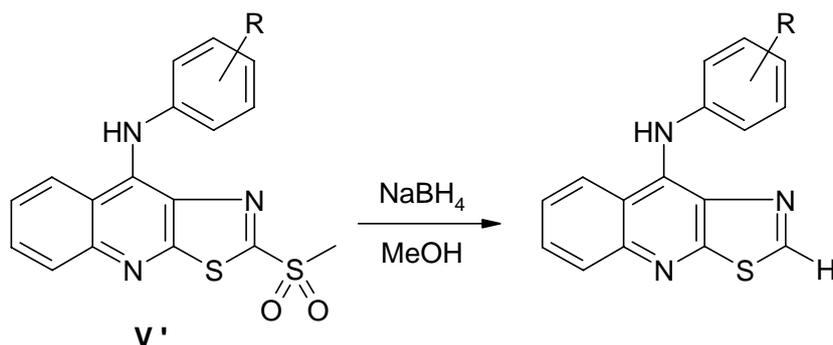
4.5 Ensayo No. 8

De los experimentos previos se dedujo la necesidad de realizar la incorporación del grupo anilino en la posición 9 del anillo de tiazoloquinolina con el fin de tener un producto más estable, además de realizar una previa oxidación para obtener el metilsulfonil derivado (compuesto V') para posteriormente someterlo a la reducción química.



Bajo este enfoque se colocaron 100 mg del compuesto V como derivado metilsulfonilo, (compuesto V'), en un matraz de bola de una boca y se suspendieron en 7 mL de THF y se mantuvo en condiciones de reacción descritas en la sección 4.3.1, al término de este tiempo se analizó por CCF el crudo de reacción (sistema de elución I); se observó un producto mayoritario pero con otros subproductos de polaridad similar, haciendo con esto más complejo el proceso de separación de los mismos, por lo que se descartó el utilizar el LiAlH_4 para dicha transformación.

4.5.1 Ensayo No. 9



Se colocaron 100 mg (0.28 mmol) de V' en un matraz de bola de una boca y se suspendieron en 8 mL de MeOH y se mantuvo en agitación y a temperatura constante de acuerdo al procedimiento descrito en la sección 4.3.1.2. Al término del tiempo de reacción se obtuvo un sólido amarillo pálido con dos productos, se observó que este comportamiento se mantuvo tanto con el compuesto IV como con el sustituido con el grupo anilino en la posición 9 del núcleo de tiazolo[5,4-b]quinolina. Lo que implicaba un comportamiento

4. RESULTADOS Y DISCUSION

químico similar de estos derivados bajo estas condiciones de reacción. Un ensayo posterior, pero ahora utilizando tetrahidrofurano como disolvente, condujo a mejorar el trabajo de reacción y el rendimiento.

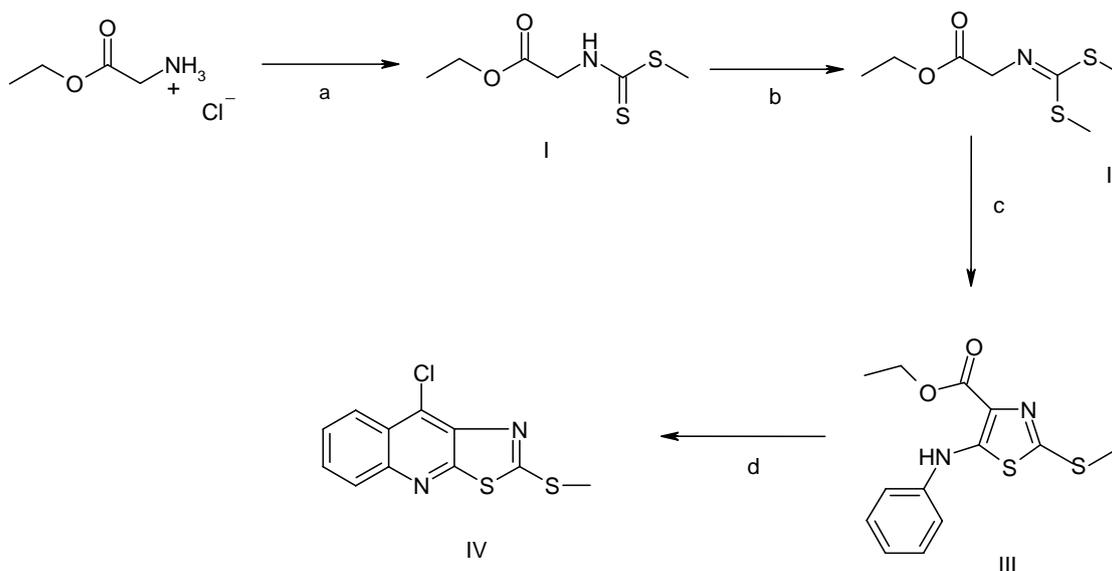
De acuerdo con los resultados obtenidos en dichos ensayos y con la información generada a partir de estos, se concluyo que las condiciones de reacción requeridas para llevar a cabo la remoción del grupo metilitio fueron:

- Incorporación del grupo anilino a la posición 9
- Oxidación del grupo metilitio a la sulfona correspondiente
- Tratamiento del derivado metilsulfonilo con NaBH_4

Por lo que el esquema general de síntesis para los compuestos proyectados fue:

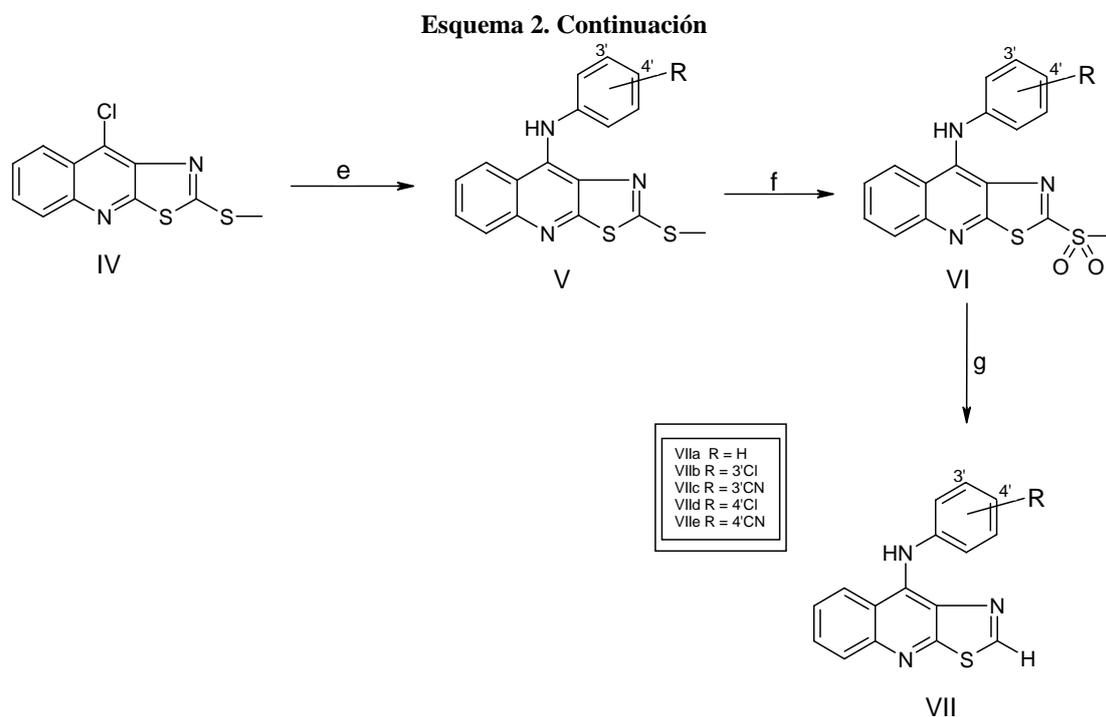
4.6 Esquema general de síntesis.

Esquema 2. Esquema general de síntesis de los compuestos VIIa, VIIb, VIIc, VIId, VIIe



a) 1. $\text{NaOH}/\text{CS}_2/20^\circ\text{C}$ 2. $\text{CH}_3\text{I}/0^\circ\text{C}$ ⁽²⁹⁾ b) 1. $\text{K}_2\text{CO}_3/20^\circ\text{C}$ 2. $\text{CH}_3\text{I}/0^\circ\text{C}$ ⁽²⁹⁾ c) 1. $\text{t-BuO}^-\text{K}^+/\text{THF Anh.}/-75^\circ\text{C}$ 2. $\text{PhNCS}/-75^\circ\text{C}$ ⁽²⁹⁾ d) $\text{POCl}_3/\text{PPA}/125^\circ\text{C}$ ⁽²⁹⁾

4. RESULTADOS Y DISCUSION



- e) 1. MeOH/HCl 2. VIIa anilina⁽³¹⁾, VIIb. 3-cloroanilina⁽³¹⁾, VIIc 3-cianoanilina⁽³¹⁾, VIId 4-cloroanilina⁽³¹⁾, VIIe 4-cianoanilina⁽³¹⁾/ reflujo 8h.⁽³²⁾
f) AcOH/ H₂O₂ al 30%/ T.amb. 24h.⁽³²⁾
g) THF/ NaBH₄/ T.amb. 24h.

Los intermediarios (Compuestos I, II, III, IV, V, VI) fueron obtenidos por medio de métodos reportados y se caracterizaron mediante análisis por cromatografía en capa fina comparativa y por punto de fusión.⁽³²⁾

4.7 COMPUESTO VIIa

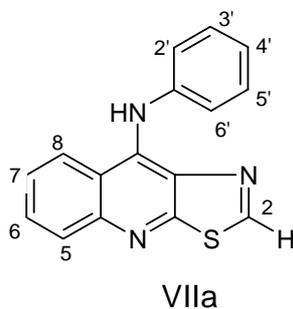


Figura 15. Compuesto VIIa

4. RESULTADOS Y DISCUSION

El compuesto se obtuvo como un sólido amorfo de color amarillo ocre. En su espectro de IR (Espectro1) se observó a 3413 cm^{-1} una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observó la **desaparición** de las bandas intensas características de las sulfonas a 1317 y 1146 cm^{-1} y bandas características en la zona aromática a 1476 , 1536 , 1577 cm^{-1} .

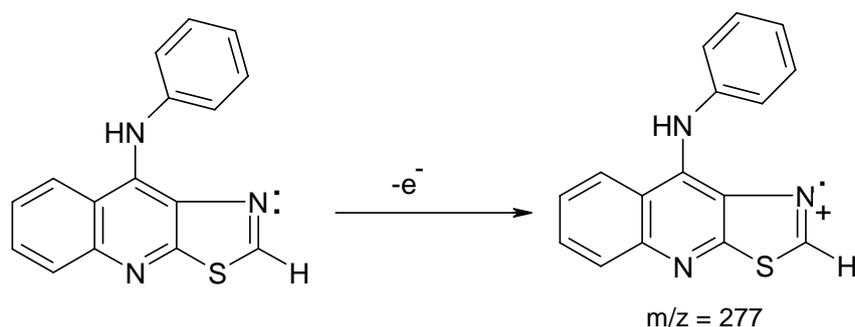
En su espectro de RMN ^1H (Espectro2)

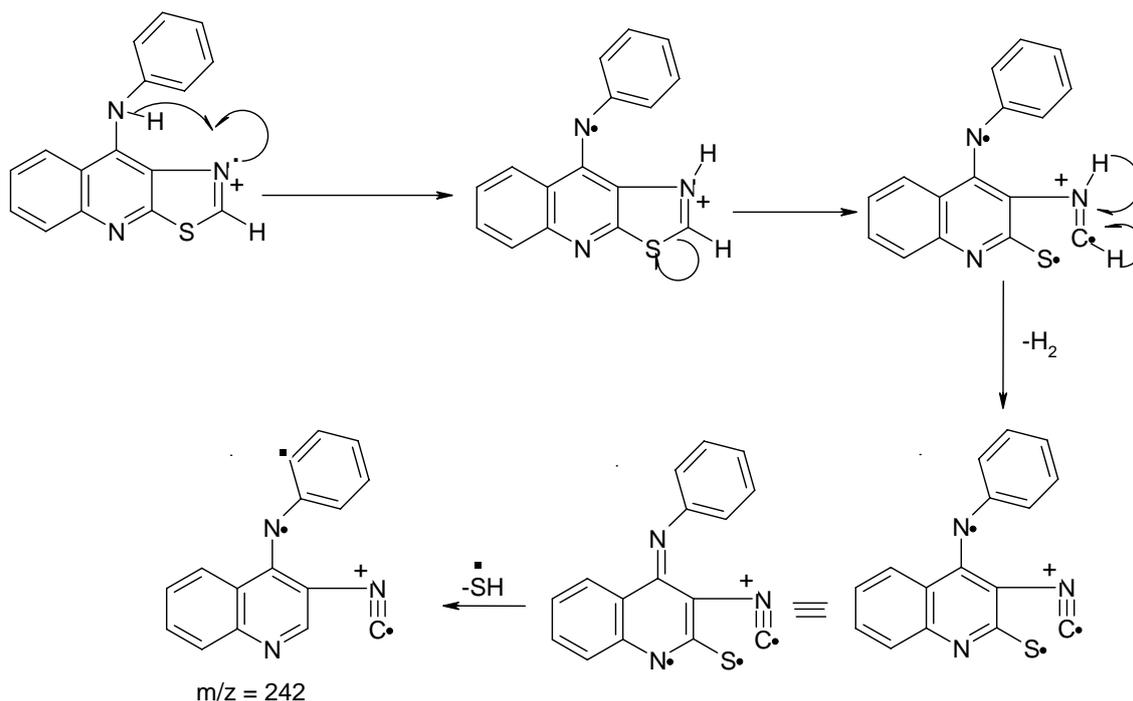
Tabla 5. Señales de RMN ^1H del compuesto VIIa

Protón	δ (ppm)	J (Hz)	Tipo de señal
H-6'	7.2	7.5	d
H-4'	7.1	7.5,7.2	dd
H-2'	7.2	7.5	d
H-3'	7.3	8.1,7.5	dd
H-5'	7.3	8.1,7.5	dd
H-7	7.6	8.1,7.2,0.9	ddd
H-6	7.8	8.1,7.2,0.9	ddd
H-5	8	7.8	d
H-8	8.4	8.4	d
H-2	9.17		señal simple
R-NH- ϕ	9.7		señal simple

En su espectro de masas (Espectro3) se observó un pico base que corresponde al ión molecular de 277 (100%) que coincide con la masa molecular del compuesto propuesto.

Los mecanismos de fragmentación propuestos son los siguientes:





4.8 COMPUESTO VIIb

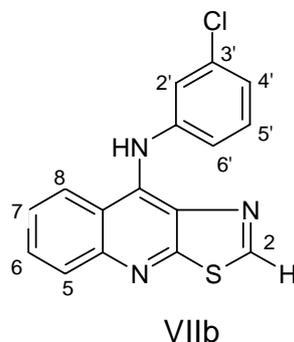


Figura 16. Compuesto VIIb

El compuesto VIIb se obtuvo como un sólido amarillo claro. En su espectro de IR (Espectro 4) se pudo observar una banda a 3354 cm^{-1} correspondiente a una amina secundaria, además se observó la **desaparición** de las bandas intensas características de las sulfonas a 1317 y 1146 cm^{-1} , bandas características en la zona aromática a 1476 , 1536 , 1577 cm^{-1} , así como la banda característica debida a la unión C-Cl a 850 cm^{-1} .

En su espectro de RMN ^1H (Espectro 5)

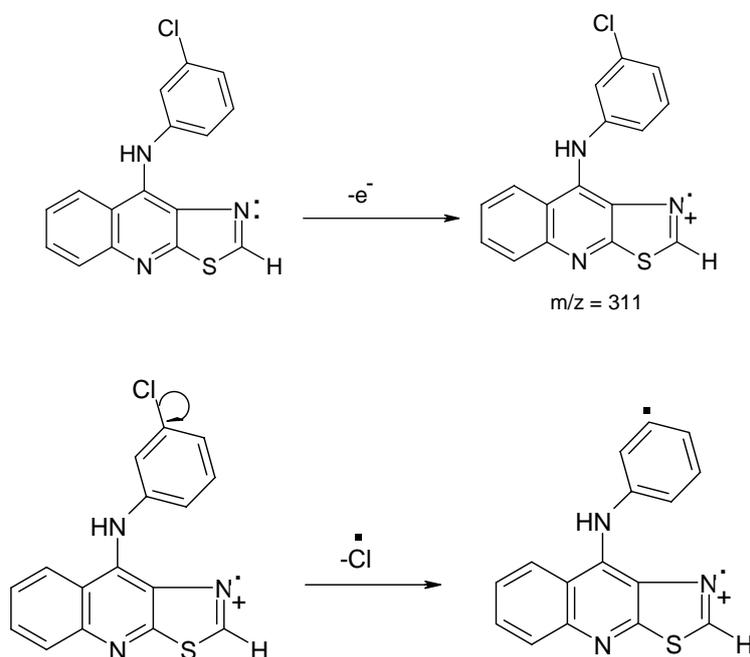
4. RESULTADOS Y DISCUSION

Tabla 6. Señales de RMN ^1H del compuesto VIIIb

Protón	δ (ppm)	J (Hz)	Tipo de señal
H-6'	7.06		m
H-4'	7.09		m
H-2'	7.18	2.1,2.1	dd
H-5'	7.3	8.1,8.1	dd
H-7	7.58	8.1,6.6,2.1	ddd
H-6	7.79	8.1,6.6,1.2	ddd
H-5	7.94	8.4,0.9	dd
H-8	8.45	8.4	d
H-2	9.2		señal simple
R-NH- ϕ	9.62		señal simple

En su espectro de Masas (Espectro 6) se observó que el pico base corresponde al ión molecular 311 (100%) y que está de acuerdo con la masa molecular del compuesto propuesto, además se observó la contribución isotópica correspondiente del átomo de cloro.

Los mecanismos de fragmentación propuestos son los siguientes:



4.9 COMPUESTO VIIc

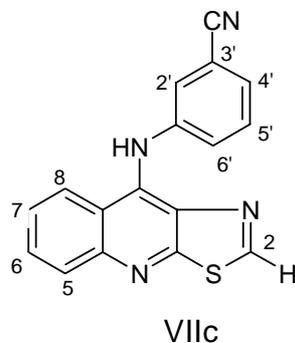


Figura 17. Compuesto VIIc

El compuesto VIIc se obtuvo como un sólido amarillo intenso. En su espectro de IR (Espectro 7) se observó una banda a 3329 cm^{-1} correspondiente a la presencia de una amina secundaria, así como la presencia de una banda fina intensa a 2231 cm^{-1} debida a la presencia del grupo nitrilo, además se observó la **desaparición** de las bandas intensas características de las sulfonas a 1317 y 1146 cm^{-1} , bandas características en la zona aromática a 1476 , 1536 , 1577 cm^{-1} .

En su espectro de RMN ^1H (Espectro 8)

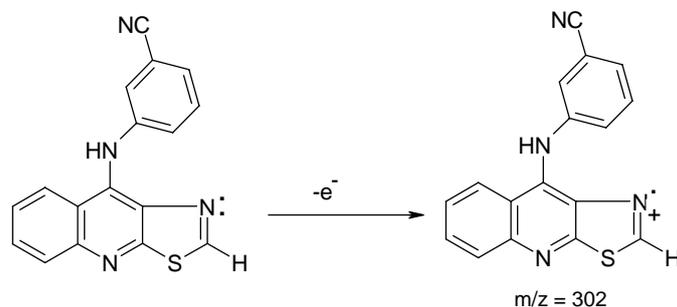
Tabla 7. Señales de RMN ^1H del compuesto VIIc

Protón	δ (ppm)	J (Hz)	Tipo de señal
H-6'	7.56	7.5	m
H-4'	7.56	7.5	m
H-5'	7.56	7.5	m
H-2'	7.86	1.5,1.5	dd
H-7	7.68	8.4,6.9,1.2	ddd
H-6	7.89	8.4,6.9,1.2	ddd
H-5	8	8.7,0.9	dd
H-8	8.64	8.7	d
H-2	9.3		señal simple
R-NH- ϕ	9.7		señal simple

En su espectro de Masas (Espectro 9) se observó que el pico base corresponde al ión molecular 302 (100%) el cual corresponde con la masa molecular del compuesto propuesto, por otro lado se observó también la contribución isotópica correspondiente del átomo de nitrógeno.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

El mecanismo de fragmentación propuesto es el siguiente:



4.10 COMPUESTO VIId

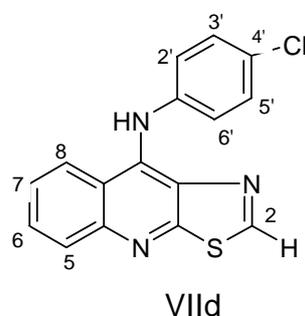


Figura 18. Compuesto VIId

El compuesto VIId se obtuvo como un sólido amarillo. En su espectro de IR (Espectro 10) se observó una banda característica de una amina secundaria a 3398 cm^{-1} , además se observó la **desaparición** de las bandas intensas características de las sulfonas a 1317 y 1146 cm^{-1} , bandas características en la zona aromática a 1476 , 1536 , 1577 cm^{-1} , banda presente en 850 cm^{-1} debida a la unión carbono-cloro.

En su espectro de RMN ^1H (Espectro 11)

Tabla 8. Señales de RMN ^1H del compuesto VIId

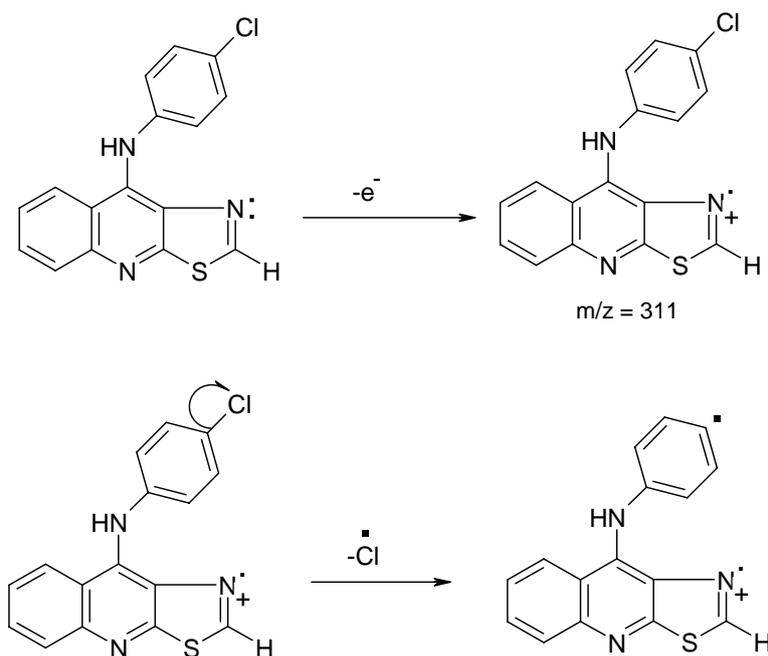
Protón	δ (ppm)	J (Hz)	Tipo de señal
H-6'	7.3	8.4	d
H-2'	7.3	8.4	d
H-3'	7.4	8.8	d
H-5'	7.4	8.8	d
H-7	7.6	7.6	ddd
H-6	7.91	7.9	ddd
H-5	7.94	8.4	d
H-8	8.68	8.4	d

4. RESULTADOS Y DISCUSION

H-2	9.22		señal simple
R-NH-φ	9.54		señal simple

En su espectro de Masas (Espectro 12) se observó el pico base en 311 (100%), el cual corresponde con la masa molecular del compuesto propuesto, además se observó la correspondiente contribución isotópica del átomo de cloro presente.

El mecanismo de fragmentación propuesto es el siguiente:



4.11 COMPUESTO VIIe

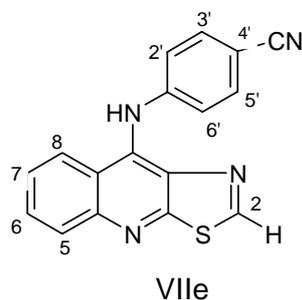


Figura 19. Compuesto VIIe

El compuesto VIIe se obtuvo como un sólido color amarillo ocre.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

En su espectro de IR (Espectro 13), se observó una banda a 3329 cm^{-1} correspondiente a la presencia de una amina secundaria, así como la presencia de una banda fina intensa a 2231 cm^{-1} debida a la presencia del grupo nitrilo, además se observó la **desaparición** de las bandas intensas características de las sulfonas a 1317 y 1146 cm^{-1} , bandas características en la zona aromática a 1476 , 1536 , 1577 cm^{-1} .

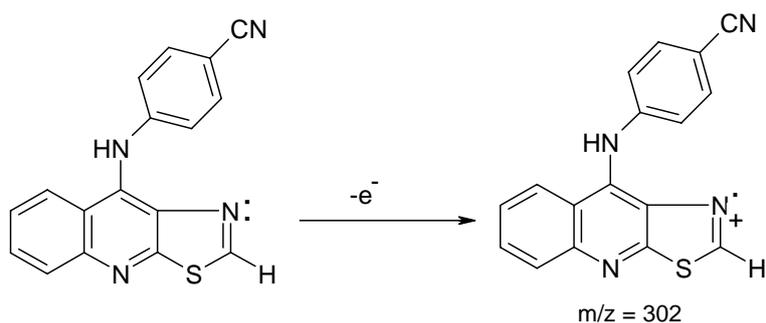
En su espectro de RMN ^1H (Espectro 14)

Tabla 9. Señales de RMN ^1H del compuesto VIIe

Protón	δ (ppm)	J (Hz)	Tipo de señal
H-6'	7.2	8.4	d
H-2'	7.2	8.4	d
H-3'	7.7	8.8	d
H-5'	7.7	8.8	d
H-7	7.6	7.2	ddd
H-6	7.8	7.2	ddd
H-5	8	8.4	d
H-8	8.5	8.4	d
H-2	9.3		señal simple
R-NH- ϕ	9.6		señal simple

En su espectro de Masas (Espectro 15), se observó que el pico base corresponde al ion molecular 302 (100%) el cual corresponde con la masa molecular del compuesto propuesto, por otro lado se observó también el aporte correspondiente del átomo de nitrógeno.

El mecanismo de fragmentación propuesto es el siguiente:



5 Parte Experimental

5.1 Reactivos y equipo

Las materias primas utilizadas en la obtención de todos los intermediarios se adquirieron comercialmente en grado reactivo.

Se utilizó un rotaevaporador marca Buchi modelo RE 111 para la evaporación de los disolventes utilizados. Los puntos de fusión reportados se determinaron mediante un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Por otro lado los espectros de RMN ^1H , así como la preparación de muestras para el análisis de Resonancia Magnética Nuclear de Líquidos, el ajuste del equipo y la adquisición del núcleo de Hidrógeno, se realizó en un aparato Varian VxR-300S (300MHz), en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM. 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 mediante las siguientes técnicas de ionización: 1. Bombardeo con Átomos Rápidos (FAB) 2. Electroionización (IE) y el tipo de introducción de las muestras fue mediante Sonda Directa, realizados en un equipo modelo JEOL y utilizando como matriz glicerol. El ión molecular se indica mediante (M^+), además la nomenclatura se indica como m/z = masa/carga relacionada con su respectivo % de Abundancia Relativa (% AR).

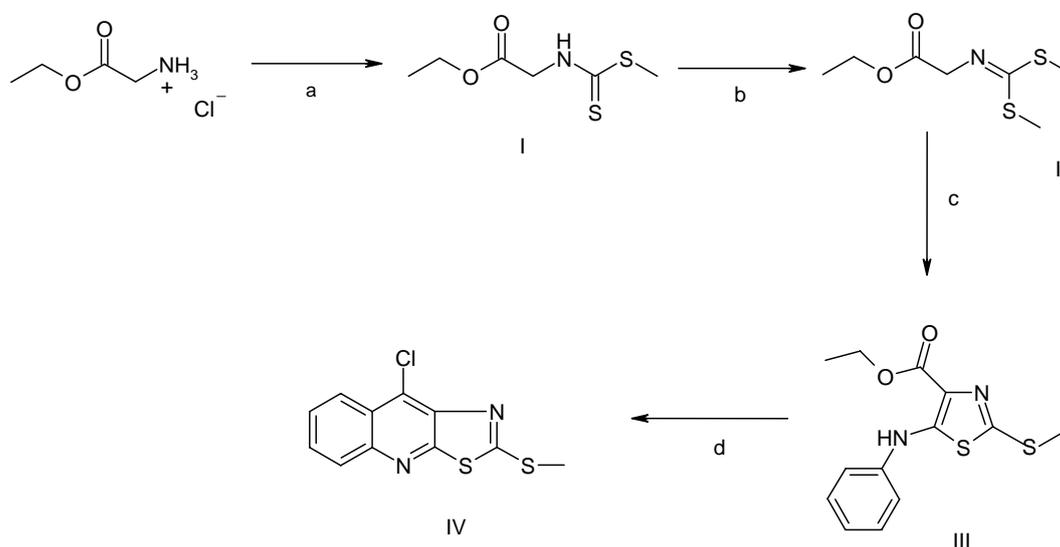
5.2 Cromatografía

Para las cromatografías en columna se empleó gel de sílice Merck 60 malla 70-230. Además los análisis cromatográficos se realizaron en capa fina analítica siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas de gel de sílice Aldrich con indicador de UV y espesor de 0.2 mm. Para la visualización de las manchas se empleó una lámpara de luz UV.

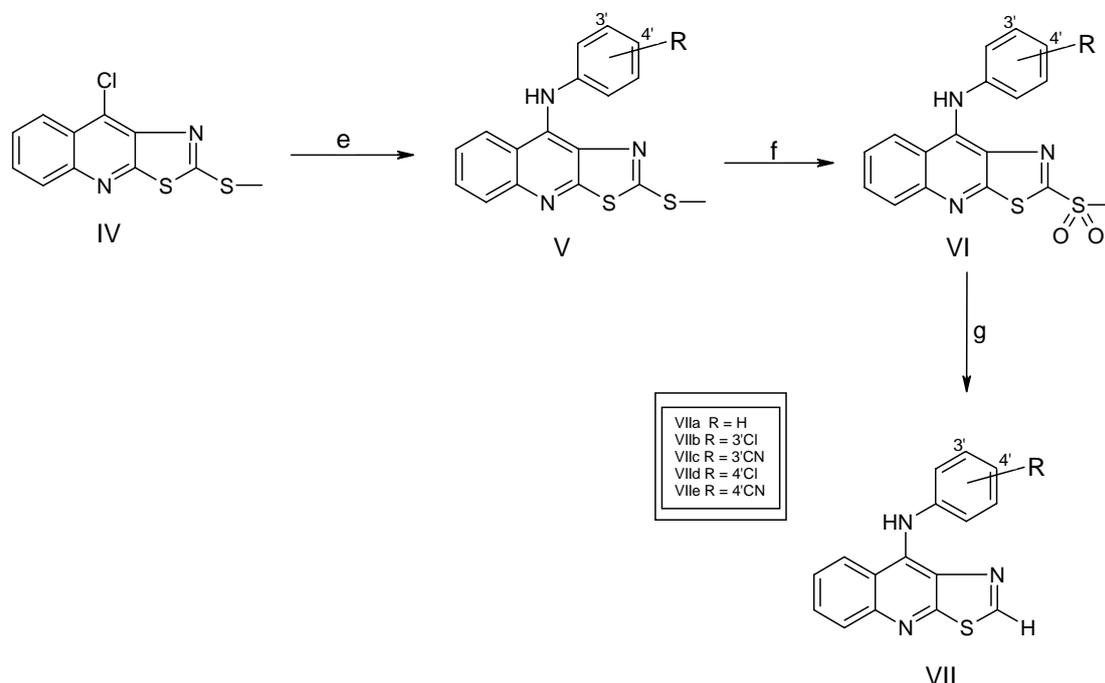
Tabla 10. Sistemas de elución empleados

Sistema	Mezcla de disolventes	Proporción
I	Hexano/ Acetato de etilo	1:1
II	Hexano/ Acetato de etilo	7:3
III	Hexano/ Acetato de etilo	8:2

Esquema No. 3. Ruta General de reacción



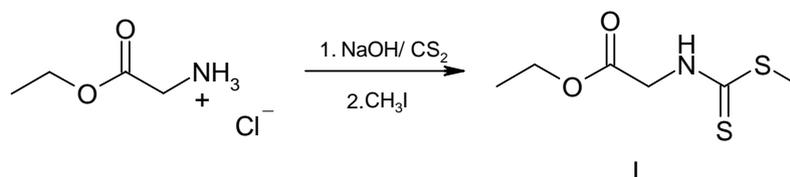
a) 1. NaOH/CS₂/20°C 2. CH₃I/0°C⁽²⁹⁾ b) 1. K₂CO₃/20°C 2. CH₃I/0°C⁽²⁹⁾ c) 1. t-BuOK⁺/THF Anh./-75°C 2. PhNCS/-75°C⁽²⁹⁾ d) POCl₃/PPA/125°C⁽²⁹⁾



e) 1. MeOH/HCl 2. VIIa anilina⁽³¹⁾, VIIb 3-cloroanilina⁽³¹⁾, VIIc 3-cianoanilina⁽³¹⁾, VIId 4-cloroanilina⁽³¹⁾, VIIe 4-cianoanilina⁽³¹⁾/reflujo 8h.⁽³²⁾
 f) AcOH/ H₂O₂ al 30%/ T.amb. 24h.⁽³²⁾
 g) THF/ NaBH₄ /T.amb. 24h.

5.3 Síntesis y Descripción

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

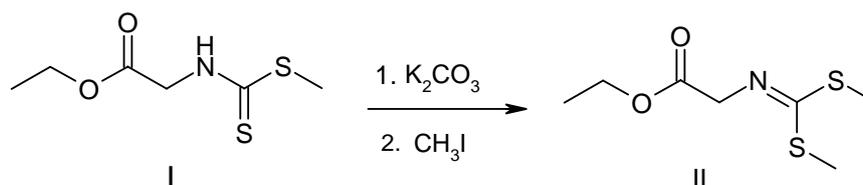


En un matraz de fondo redondo de tres bocas acondicionado con un termómetro, agitación mecánica y embudo de adición, se mezclaron 300 mL de dimetilsulfóxido y 83.76 g de clorhidrato de glicinato de etilo (0.6 mol). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta disolución total. A 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 por 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 (0.26 mol) (44.61 %) de un precipitado ligeramente amarillo (Lit 55%) con un Rf de 0.3 (Sistema III)

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



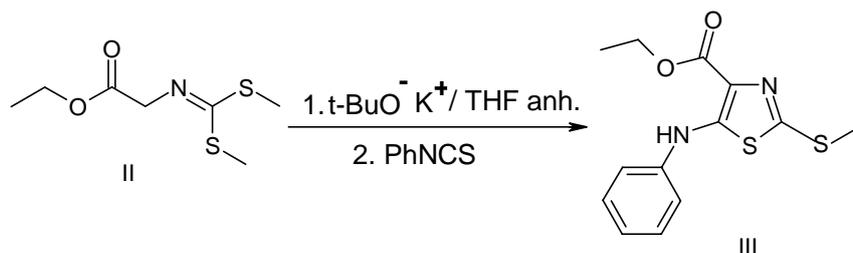
En un matraz de fondo redondo de tres bocas acondicionado con termómetro, agitación mecánica y embudo de adición se mezclaron 43 g del crudo del compuesto I (aproximadamente 0.224 mmol), en 120 mL de dimetilsulfóxido. A la solución amarilla resultante se le agregó lentamente, una solución de 48 g de 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

5. PARTE EXPERIMENTAL.

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 (0.20 mol) (91.87 %) de un aceite incoloro con un Rf de 0.4 (sistema II) que se torna amarillo con la exposición a la luz.

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

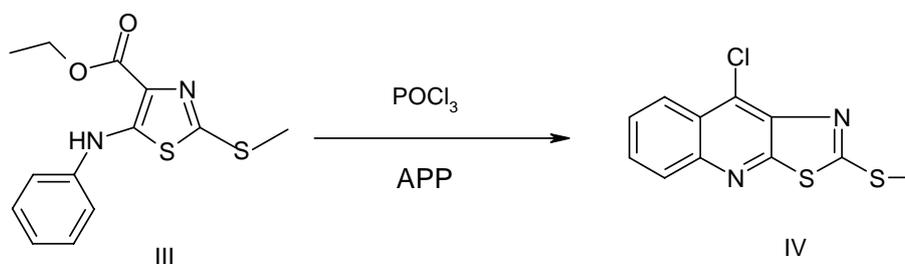


En un matraz de tres bocas, tipo europeo, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, embudo de adición, condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6.34 g de *tert*-butóxido de potasio (56.6 mmol) en 200 mL de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión formada se enfrió a $-75\text{ }^\circ\text{C}$ 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 THF 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 THF anhidro y se adicionó por goteo, manteniéndose a la misma temperatura. Se dejó agitar durante 50 minutos 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 por 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 (35.37 mmol) (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).

5.3.4. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (IV)

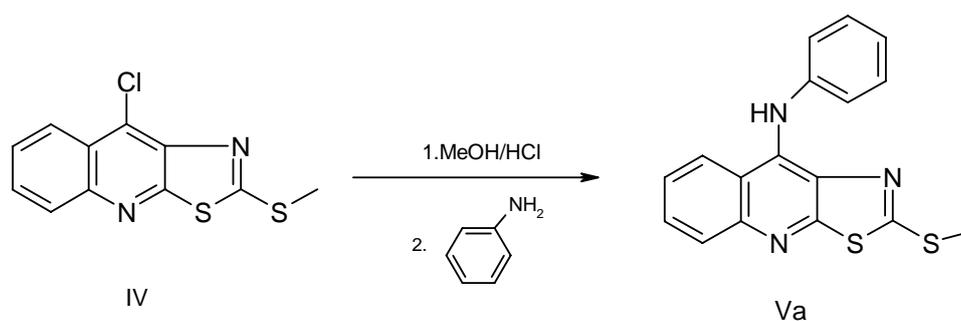


5. PARTE EXPERIMENTAL.

En un matraz de fondo redondo de una boca se colocaron 2.94 g (10 mmol) 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 130-135 °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 filtró para obtener 1.7 g (6.39 mmol) (63.9%) del compuesto IV (Lit 60.3 %) con un punto de fusión de 160 °C y un R_f de 0.65 (sistema I).

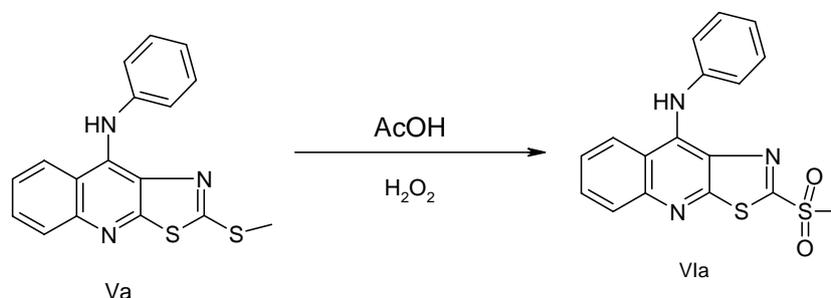
5.4 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Va)



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 (4 mmol) de anilina y 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 (0.94 mmol) (95.9 %) del compuesto Va, con un R_f de 0.3 (Sistema III) y un punto de fusión de 226-228 °C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado.⁽³²⁾

5. PARTE EXPERIMENTAL.

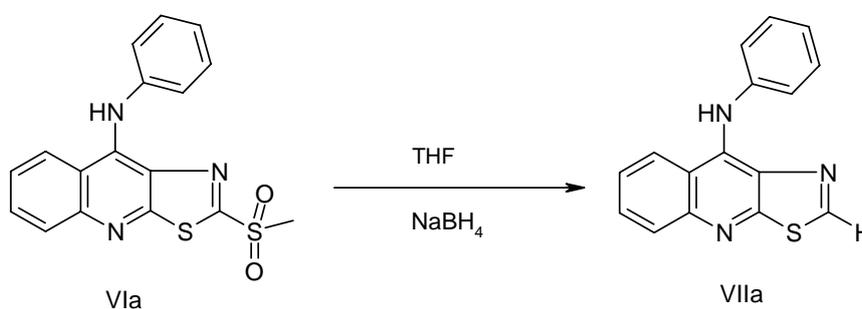
5.4.1 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIa)



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 Va 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 (0.45 mmol) (72.8 %) de un sólido amarillo claro, compuesto VIa, con un punto de fusión de 220-223 °C y un R_f = 0.53 (Sistema I), el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, de acuerdo con el método reportado⁽³²⁾; sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR (Pastilla) 3439 (-NH-Ar); 2891 y 1460 (-CH₃); 1620,1592,1553,1490 (Aromáticos) 1317 y 1146 (R-SO₂-R) RMN ¹H (DMSO-d₆) 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=7.8Hz,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) 356 (M⁺+1,60%); 307(M⁺-49,100%); 289 (M-67, 54%)

5.4.2 9-Anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIa)

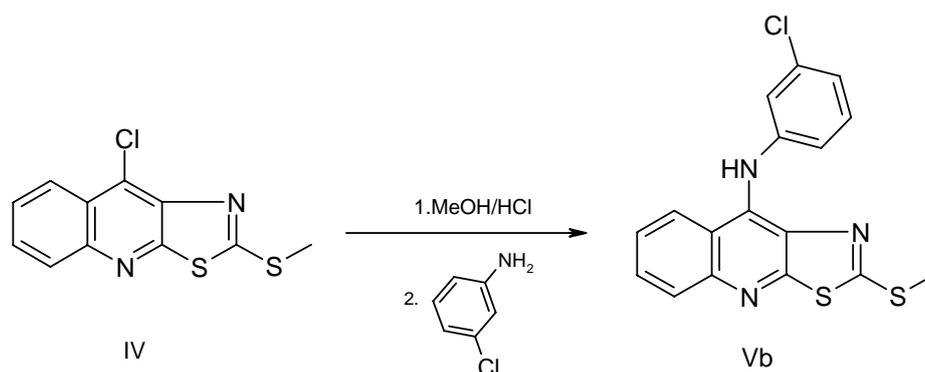


En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 220 mg (0.619 mmol) del compuesto VIa en 7 mL de Tetrahidrofurano manteniéndose en agitación por 10 minutos. Transcurrido este tiempo la suspensión amarilla se enfrió con agitación constante

5. PARTE EXPERIMENTAL.

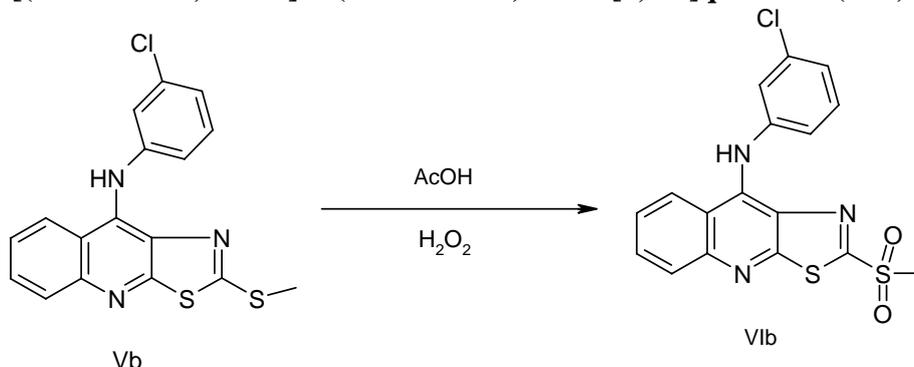
sobre baño de hielo, durante 10 minutos, al término de este tiempo se añadieron 5 mg (0.138 mmol) de NaBH_4 , manteniéndose en agitación constante por 30 min a la misma temperatura. Posteriormente, se retiró el matraz de reacción del baño de hielo y se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por 24 horas, obteniéndose una solución amarilla, a la cual se le adicionaron lentamente y con agitación constante 2 mL de HCl al 10%. Se formó un precipitado amarillo, que se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y con solución saturada de bicarbonato de sodio. Se obtuvieron 200 mg de un sólido amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna abierta de gel de sílice (sistema de elución IV), se siguió el desarrollo de la columna mediante análisis por cromatografía en capa fina analítica (sistema de elución III). Las fracciones de composición semejante se juntaron y se concentraron a presión reducida quedando 80 mg (0.28 mmol) (40%) de un sólido color amarillo ocre, compuesto VIIa, con punto de fusión $135\text{ }^\circ\text{C}$ y un $R_f = 0.32$ (Sistema III). Sus constantes espectroscópicas se reportan en la sección 4.7

5.5 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vb)



Usando el procedimiento descrito en la sección 5.4, y empleando como materias primas el compuesto IV (266 mg, 1.0 mmol) y la 3-Cloroanilina (180 mg, 1.4 mmol), se obtuvieron 300 mg (0.84 mmol) (84.0 %) de un sólido amarillo ocre del compuesto Vb con un R_f de 0.64 (Sistema III) y un punto de fusión de $185\text{-}187\text{ }^\circ\text{C}$, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, de acuerdo al método reportado ⁽³²⁾

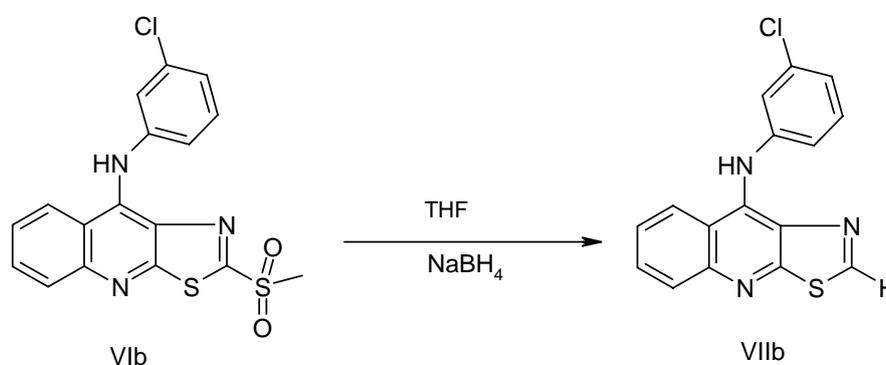
5.5.1 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIb)



5. PARTE EXPERIMENTAL.

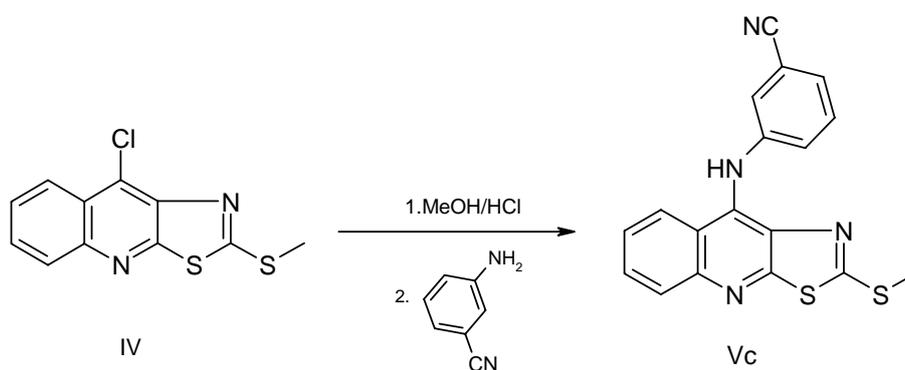
Empleando el procedimiento descrito en la sección 5.4.1 y utilizando el compuesto Vb (200 mg, 0.6 mmol) como materia prima se obtuvieron 180 mg (0.46 mmol) (83%) de un sólido naranja, compuesto VIb, cuyo punto de fusión fue de 221-224 °C y un Rf de 0.56 (Sistema I), el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia⁽³²⁾, sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR(Pastilla) 2990, 1476(CH₃); 1621,1594,1571,1552,1500(Aromáticos);1325 y 1149 (R-SO₂-R); 845 (C-Cl) RMN ¹H (DMSO-d₆)δ: 3.3 (s,3H)-SO₂CH₃; 7.3 (m,4H) H-2', H-4', H-5' y H-6'; 7.7 (ddd;J=7.2,6.9,1.2Hz;1H) H-7;7.9 (ddd;J=7.2,6.6,1.2Hz;1H) H-6; 8(dd;J=7.5,6.0Hz;1H)H-5; 8.6 (d,J=8.1Hz,1H) H-8; 10.4(s,1H, intercambia con D₂O)-NH.⁽³²⁾

5.5.2 9-[(3-Clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIb)



Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.4.2 y utilizando como materia prima el compuesto VIb (220 mg, 0.565 mmol), se obtuvieron 80 mg (0.25 mmol) (40 %) de un sólido amarillo claro, compuesto VIIb, el cual presento un p.f = 160 °C y un Rf = 0.294 utilizando como sistema de elución III. Sus constantes espectroscópicas se reportan en la sección 4.8.

5.6 9-[(3-Cianofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vc)

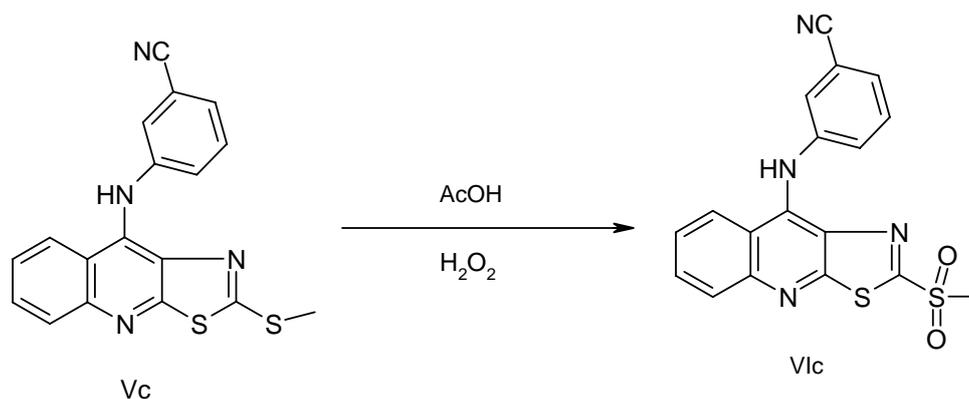


Utilizando como materia prima el compuesto IV (266 mg, 1.0 mmol) y 3-Aminobenzonitrilo (180 mg, 1.5 mmol), y sometiénolo al procedimiento descrito en la

5. PARTE EXPERIMENTAL.

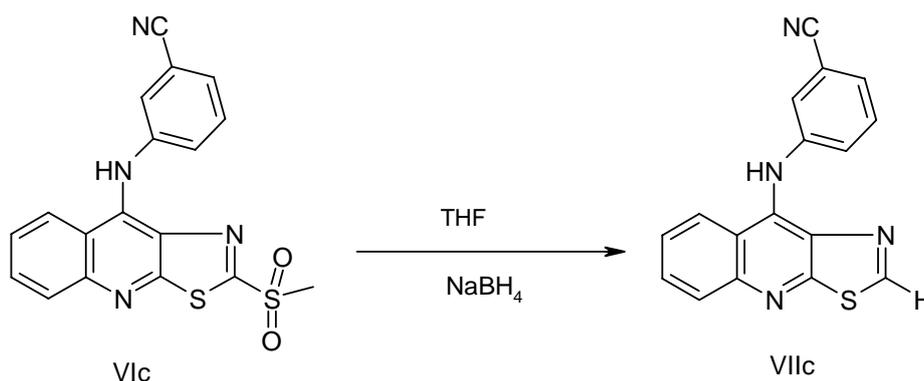
sección 5.4, se obtuvo 310 mg (0.89mmol) (89.1 %)de un sólido amarillo compuesto (Vc) con un $R_f = 0.3$ (Sistema III) y un punto de fusión de 210-212°C, sus constantes espectroscópicas coinciden con los previamente reportados.⁽³²⁾

5.6.1 9-[(3-Cianofenil)amino]-2-(metilsulfoni)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIc)



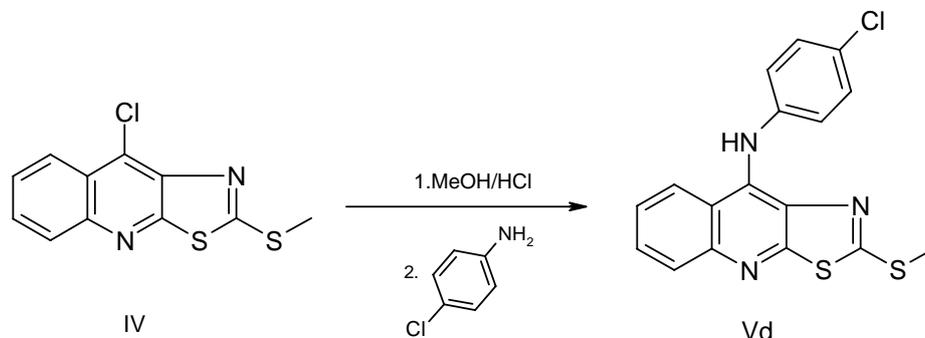
Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.5.1 , a partir del compuesto Vc (200 mg, 0.6 mmol); se obtuvieron 190 mg (0.5 mmol) (87.9%) de un sólido naranja compuesto (VIc), con un punto de fusión de 255-257°C y un $R_f = 0.4$ (Sistema I), sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR 3545(-NH₂-);2229(CN); 1617,1574,1555,1532 y 1473 (Aromáticos)1326 y 1148 (R-SO₂-)RMN ¹H (DMSO-d₆) $\delta = 3.3$ (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= 8.7Hz,1H) H-5; 8.5 (dd,J=8.4,8.4 Hz;1H) H-8; 10.2(s,1H; intercambia con D₂O)-NH. EM 381 (M⁺+1, 100%); 356(M⁺-16, 42%)

5.6.2 9-[(3-Cianofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIc)



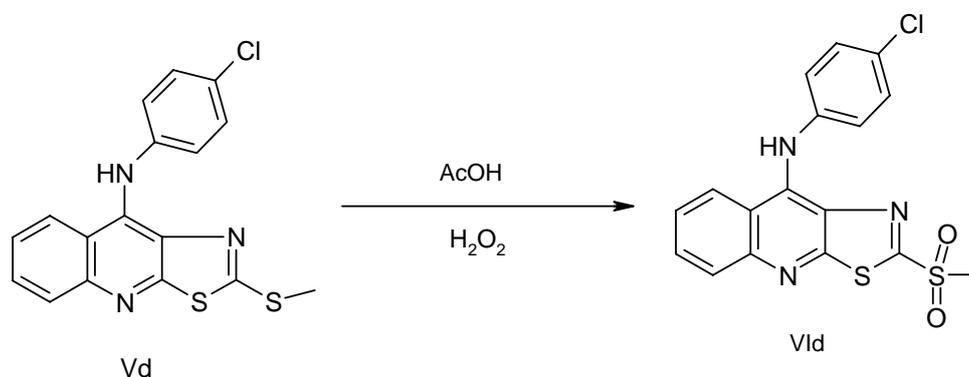
Utilizando como materia prima el compuesto VIc (220 mg, 0.578 mmol), los cuales se sometieron a las condiciones de reacción descritas en la sección 5.4.2 obteniéndose como producto de reacción 80 mg (0.26 mmol) (40%) de un sólido color amarillo claro compuesto (VIIc), su P.f = 160 °C y un R.f = 0.38 utilizando el sistema de elución III. Sus constantes espectroscópicas están reportadas en la sección 5.4.2.

5.7 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Vd)



Utilizando como materia prima el compuesto IV (266 mg, 1.0 mmol) y 4-Cloroanilina (180 mg, 1.4 mmol), se sometieron al procedimiento descrito en la sección 5.4, obteniéndose 330 mg (0.92 mmol) (92.2 %) de un sólido amarillo, compuesto Vd, su p.f.= 183-185°C y un Rf= 0.51 (Sistema III), sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁽³²⁾

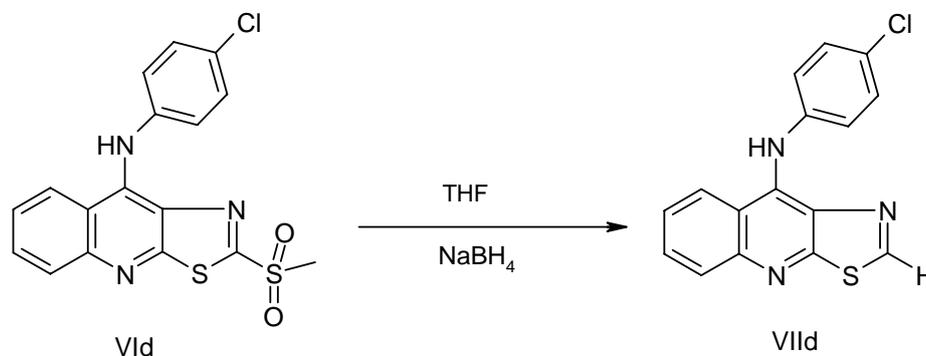
5.7.1 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIId)



Utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.5.1, usando como materia prima el compuesto Vd (200 mg, 0.56 mmol), se obtuvieron 160 mg (0.41 mmol) (73.7 %) de un sólido naranja, compuesto VIId, su punto de fusión es 260-265 °C y un Rf = 0.58 (Sistema I), sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR; 3370 (-NH-); 1617, 1577, 1556, 1524, 1491(Aromáticos) 1312, 1139 (R-SO₂-R); 852 (C-Cl) RMN ¹H (DMSO-d₆); δ: 3.3 (s,3H) -SO₂CH₃; 7.3 (dd;J =8.7, 6.6 Hz;2H) H-2' y H-6'; 7.4 (dd;J=8.7,6.6Hz;2H) H-3' y H-5'; 7.6 (ddd; J =8.4,6.9,1.2 Hz;1H) H-7; 7.9 (ddd; J=8.4,7.8,1.2Hz;1H) H-6; 8.0 (d,J= 8.0 Hz; 1H) H-8; 10.0 (s, 1H, intercambia con D₂O)-NH. EM 390 (M⁺+1, 100%)

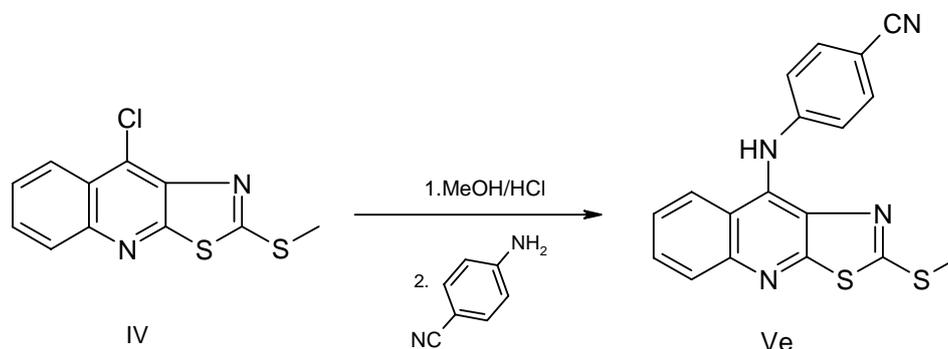
5. PARTE EXPERIMENTAL.

5.7.2 9-[(4-Clorofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIId)



A partir del compuesto VIId (22 0mg, 0.565 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.4.2 se obtuvieron 80 mg (0.25 mmol) (40%) de un sólido amarillo claro, compuesto VIIId, con un punto de fusión de 180 °C y un Rf de (0.32) (sistema III). Sus constantes espectroscópicas se reportan en la sección 4.10.

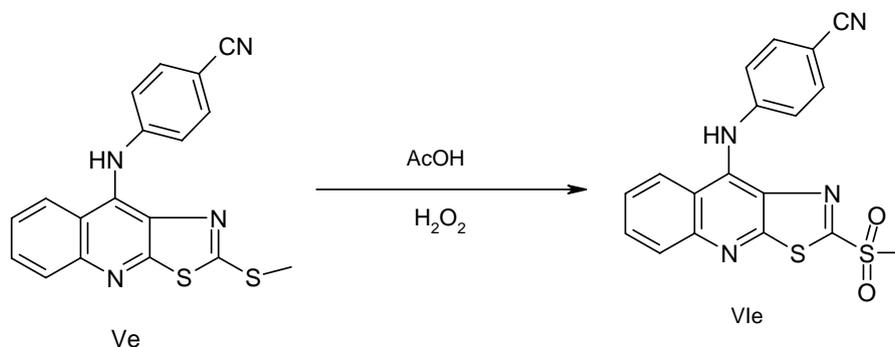
5.8 9-[(4-Cianoofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (Ve)



Usando el procedimiento descrito en la sección 5.4, se hizo reaccionar el compuesto IV (266 mg, 1.0 mmol) con 4-Aminobenzonitrilo (172 mg, 1.45 mmol); se obtuvieron 320 mg (0.91 mmol) (91.9 %) de un sólido amarillo, compuesto Ve, con un Rf de 0.37 (Sistema III) y un punto de fusión de 186-189 °C. Las constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita⁽³²⁾

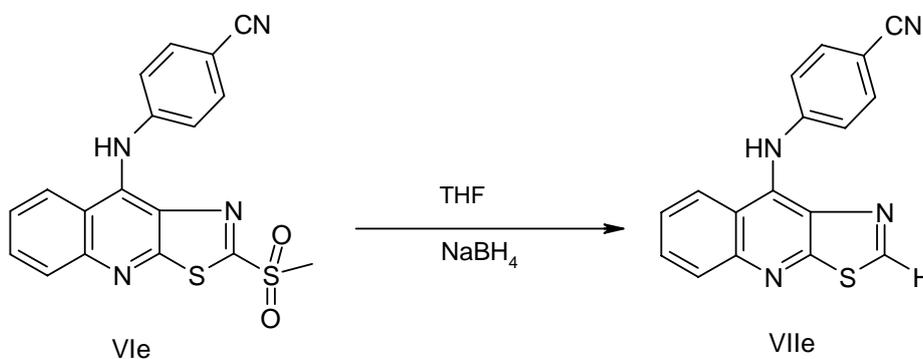
5. PARTE EXPERIMENTAL.

5.8.1 9-[(4-Cianoofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-b]quinolina (VIe)



A partir del compuesto Ve (200 mg, 0.57 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la sección 6.4.1 se obtuvieron 180 mg (0.47 mmol) (83%) de un sólido naranja, compuesto VIe, con un punto de fusión de 274-276 °C y un R_f de 0.46 (Sistema I), sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR (Pastilla) 3435 (-NH-); 2223 (CN) 1622; 1573, 1543, 1469 (Aromáticos) 1333, 1149 (R-SO₂-R) RMN ¹H: δ:3.3 (s,3H)-SO₂CH₃; 7.3 (d,J= 8.7Hz,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 381(M⁺+1, 100%); 365(M⁺,21%).

5.8.2 9-[(4-Cianofenil)amino]-tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIe)



A partir del compuesto VIe (220mg, 0.578 mmol), utilizando el procedimiento descrito en la sección 5.4.2 se obtuvieron 80 mg(0.26 mmol) (40%) de un sólido amarillo claro, compuesto VIIe, con un punto de fusión de 162 °C y un R_f de (0.42) (sistema III).Sus constantes espectroscópicas se reportan en la sección 4.11.

6. Conclusiones

Se realizaron las síntesis de cinco derivados novedosos de tiazolo[5,4-b]quinolina mediante el desarrollo de una metodología que permite la remoción de un grupo metiltio de la posición 2 del anillo tricíclico

Los compuestos fueron caracterizados mediante sus constantes físicas y datos espectroscópicos. Los rendimientos obtenidos por la ruta sintética propuesta son moderados, quedando pendiente la optimización de la misma para trabajos posteriores.

La información obtenida sobre comportamiento químico de estos derivados de tiazolquinolina, así como de sus intermediarios, es un aporte importante para continuar con el desarrollo y el estudio de nuevos derivados de este sistema heterocíclico.

Por otro lado quedan pendientes los estudios de actividad citotóxica y unión a ADN que permitan conocer la importancia del sustituyente removido durante el presente estudio.

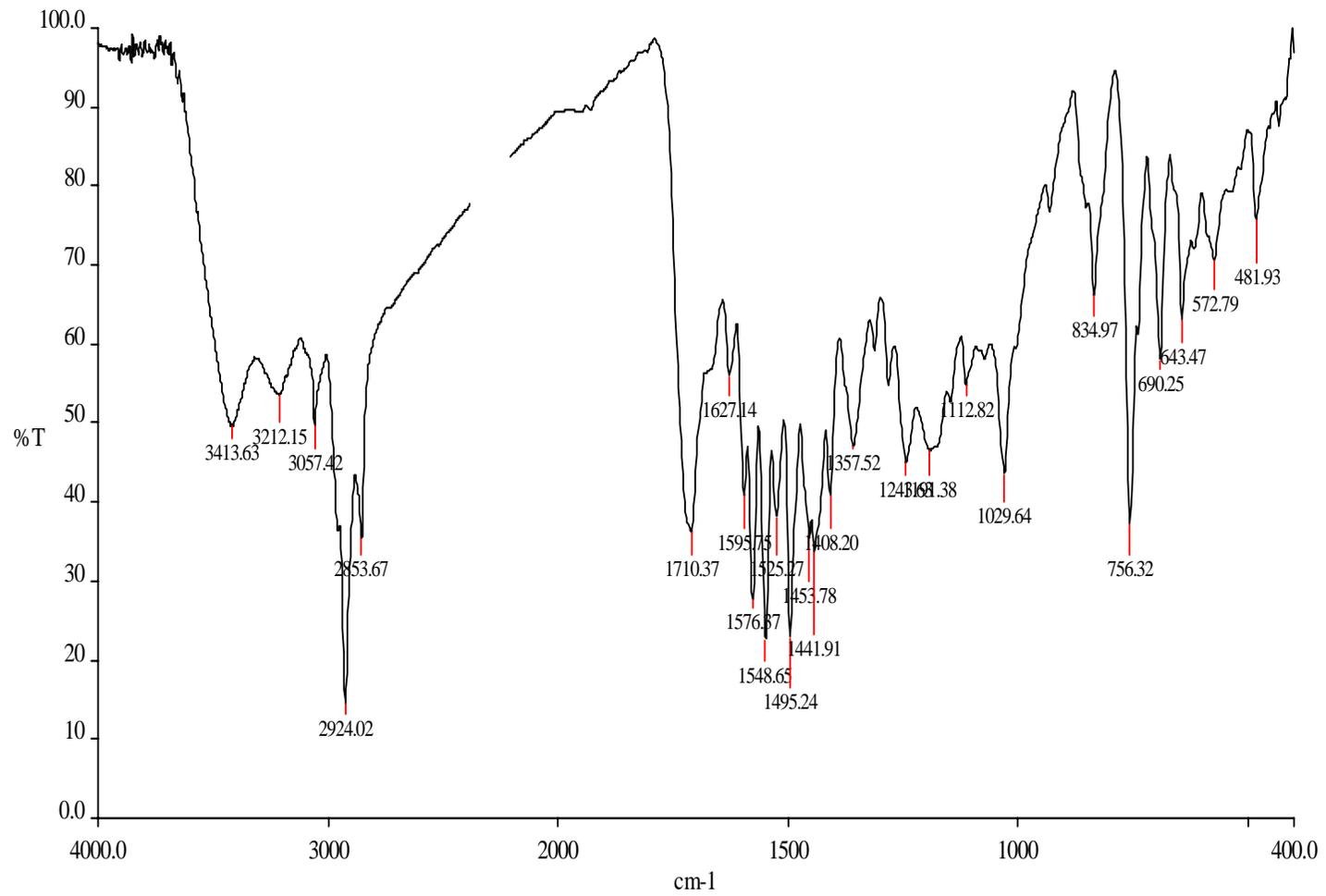
7. Bibliografía

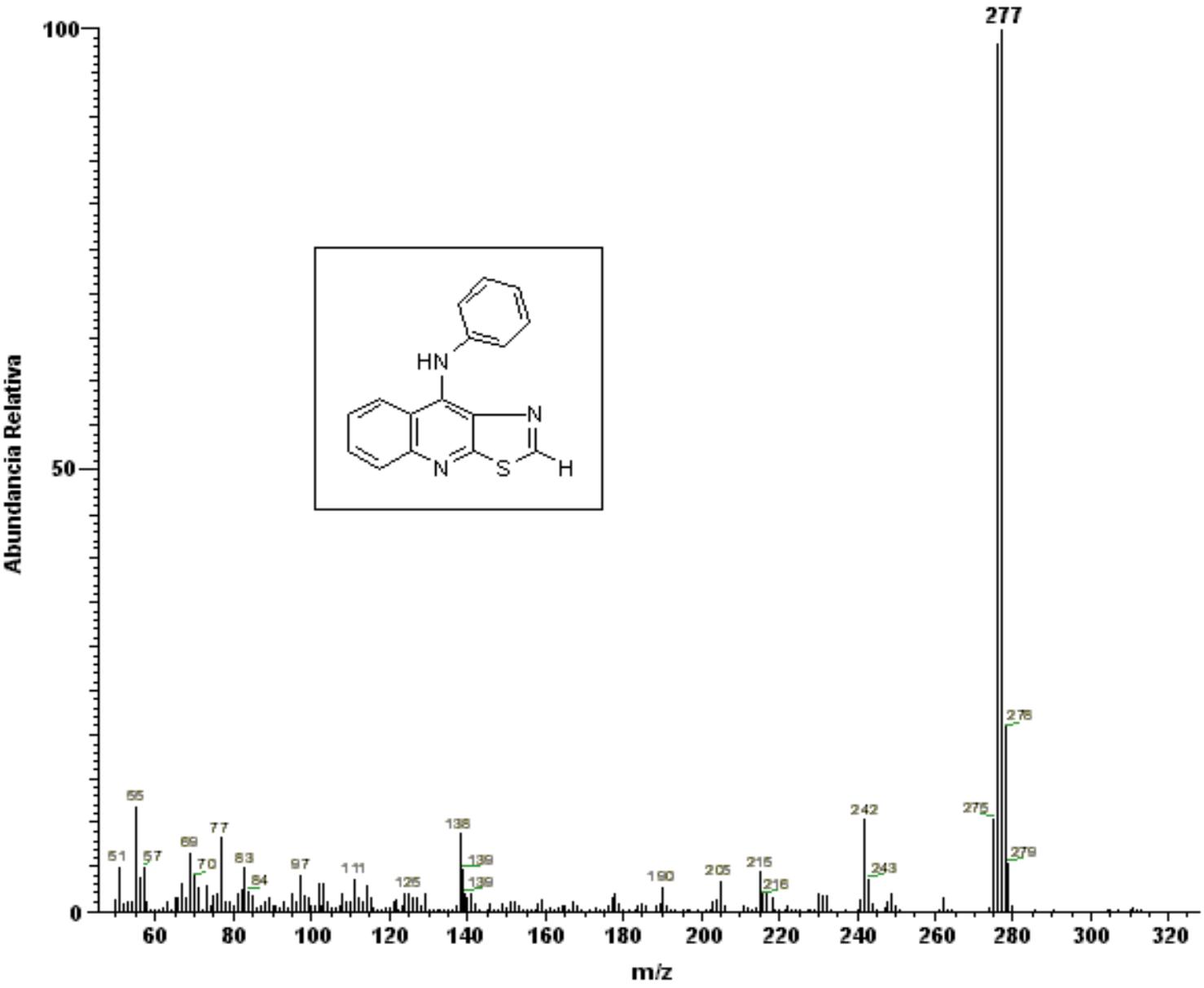
- 1) Salud Mexico2003. <http://www.salud.gov.mx>
- 2) Cummings, M.R. Conceptos de Genética. 5ª edición. 1999. Prentice pp. 626-641.
- 3) Hans-Olov, A. Textbook of Cancer Epidemiology. 2002. pp. 29-49
- 4) Avendaño, C. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª edición. 2001. McGraw- Hill. pp. 63-76, 532-573.
- 5) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Chemotherapeutic Agents, vol.5. 6a Edición.
- 6) Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª Edición. 1996. pp. 1301-1359.
- 7) Fox, M.A. Química Orgánica. 2ª edición. 200. Addison Wesley Longman. pp.23-45.
- 8) Datos del Sistema Nacional de Información en Salud. Secretaria de Salud. México. <http://sinais.salud.gob.mx>.
- 9) <http://www.nci.nih.gov>
- 10) Fernández-Rasaña, V.M. Terapia en Oncohematología. 1998. pp. 4-28.
- 11) Demeunnynck, M., Charmantray F., Martelle A. Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1703-1724.
- 12) Wilman, D.E., Chemistry of Antitumor. 1990. pp. 1-26
- 13) Acheson, R.M. Acridines, pp. 9-63.
- 14) Osheroff, N. Biochimica et Biophysica Acta, 1998,1400, 1-2.
- 15) Berger, J.M. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1400, 3-18.
- 16) Capranico, G.,Binaschi M. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1400, 185-194.
- 17) Kaufmann, H.S. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1400, 195-211.
- 18) Kingma, S.P, Osheroff N. Biochimica et Biophysica Acta, 1998,1400, 223-235.
- 19) Osheroff, N, Burden A.D. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1400, 139-154.
- 20) Hande, R.K. Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1400, 173-184
- 21) Wakelin, P.G., Adams A., Denny W.A. Journal of Medicinal Chemistry, 45, 2002, pp. 894-901.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 22) Gao Hua., Denny W.A., Garg R., Hansch C. *Chemico-Biological Interactions*, 1998, 116, 157-180.
- 23) Gamage, A.S. Figgitt D.P., Wojcik S.J., Ralph R.K., Ransijn A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 2634-2642.
- 24) Tsann-Long, Su., Rastogi K., Pan W., Chen C., Chou T. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 38, 3226-3235.
- 25) Rastogi, K. Adams A., Thorpe J.H., Wakelin L. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, 45, 4485-4493.
- 26) Todd, K.A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, 42, 536-540.
- 27) Alvarez-Ibarra, C., Fernández G.R., Quiroga M.L., Carbonell A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 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*, 2004, 39, 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
- 32) Olvera Vázquez, S. Síntesis de 2-(N',N'-Alquil-N-Trimetilendiamina)-9-Anilino[5,4-b]Quinolinas como potenciales antitumorales.
- 33) Baldwin, John J. Edward L. Engelhardt, Ralph Hirschmann, Gerald S. Ponticello, Heterocyclic Analogues of the Antihypertensive β -Adrenergic Blocking Agent (S)-2-[3-(tert-Butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine, *Journal Medicinal Chemistry*, 1980, 23, 65-70.

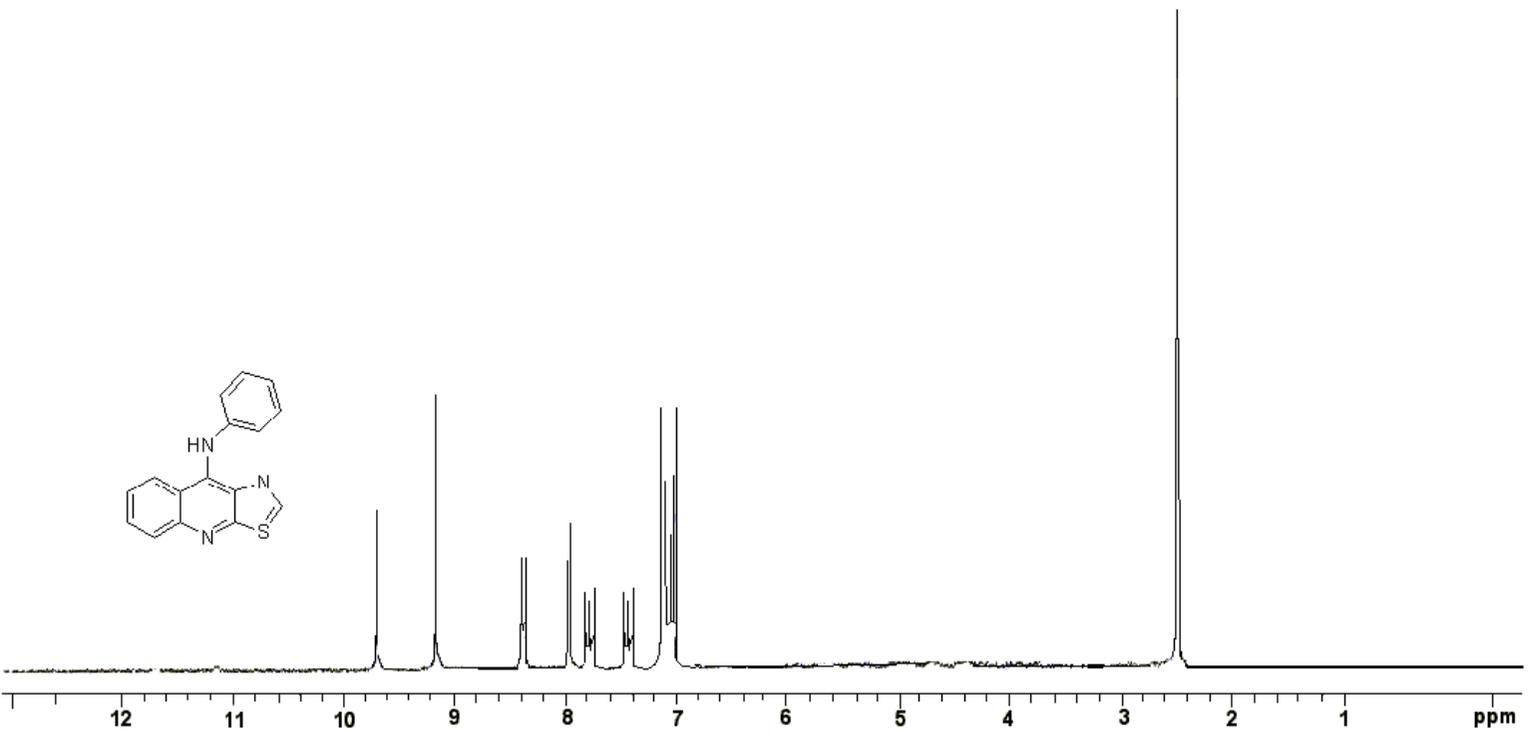
Espectro No.1: Espectro de IR (pastilla) del compuesto VIIa





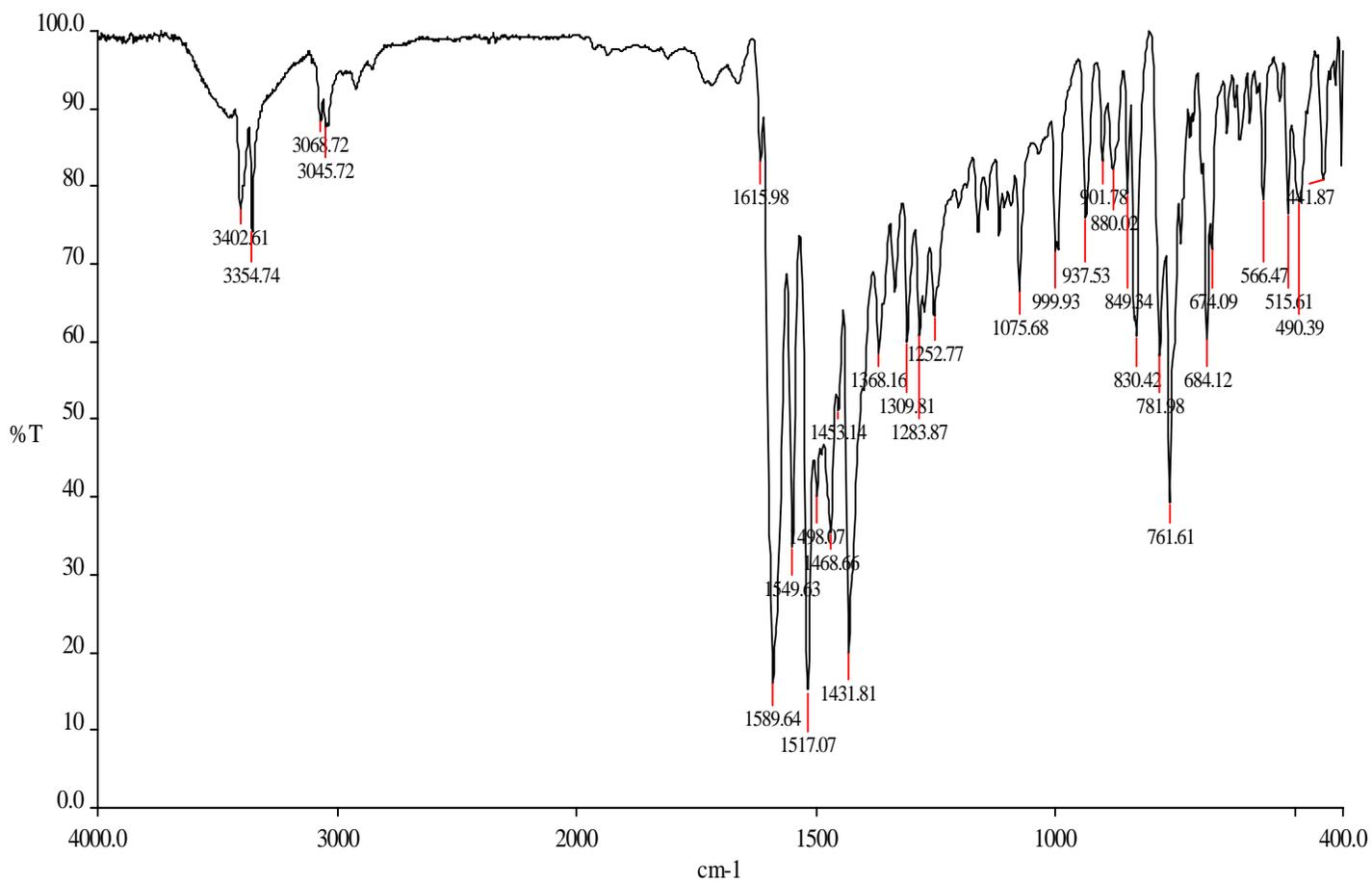
Espectro No.2: EM (IE) del compuesto VIIa

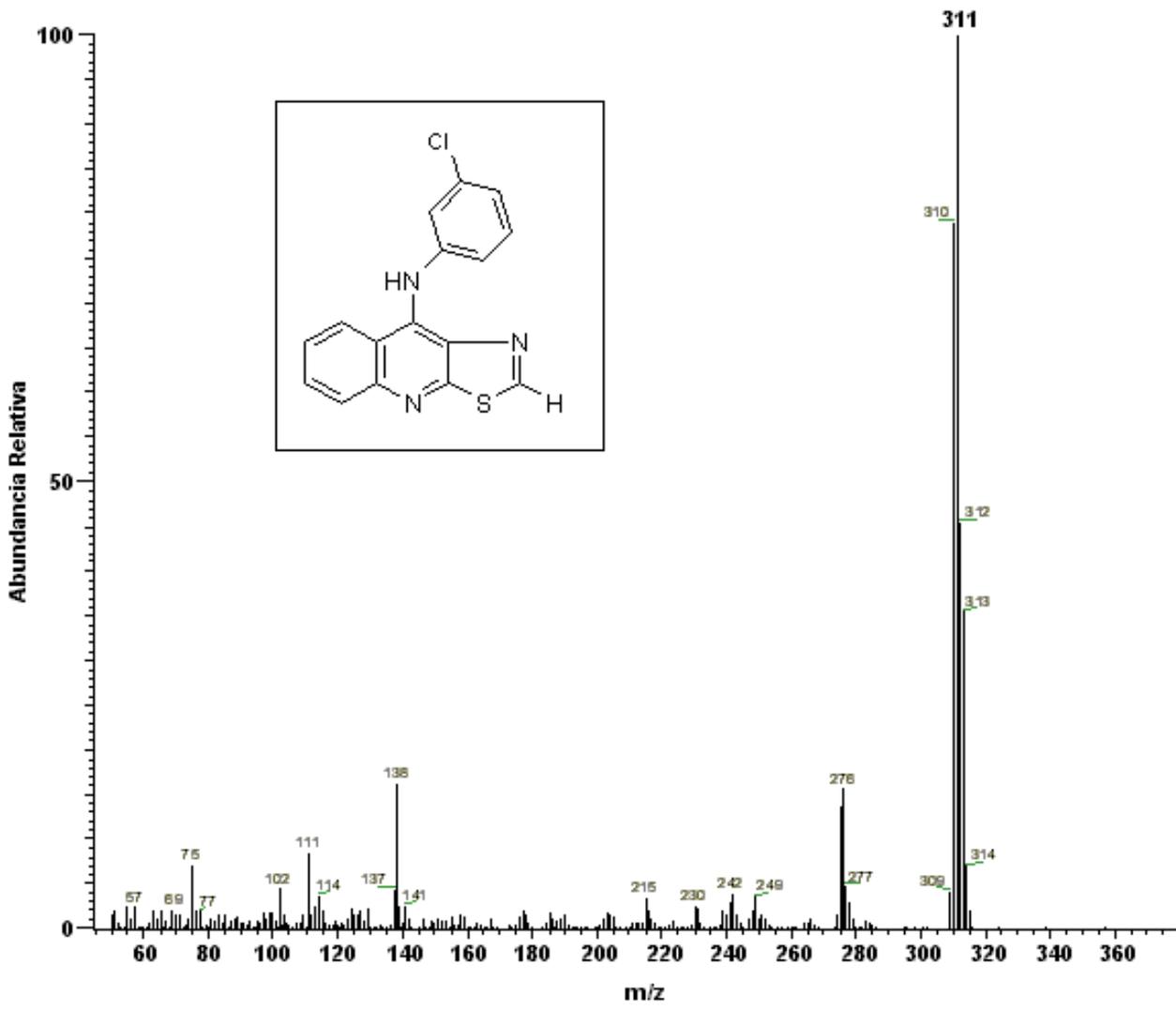
8. ESPECTROS



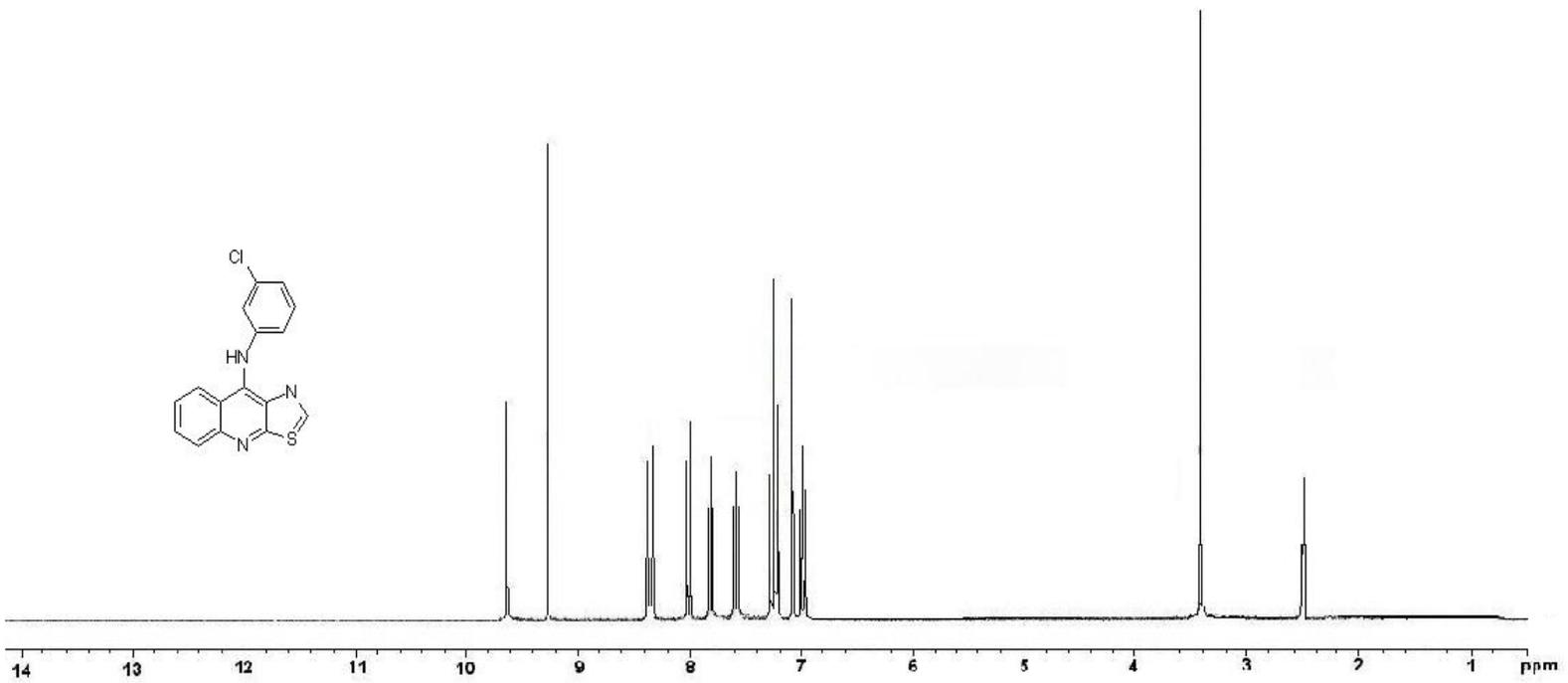
Espectro No.3: RMN H^1 (DMSO-d_6) del compuesto VIIa

Espectro No. 4: Espectro de IR (pastilla) del compuesto VIIb



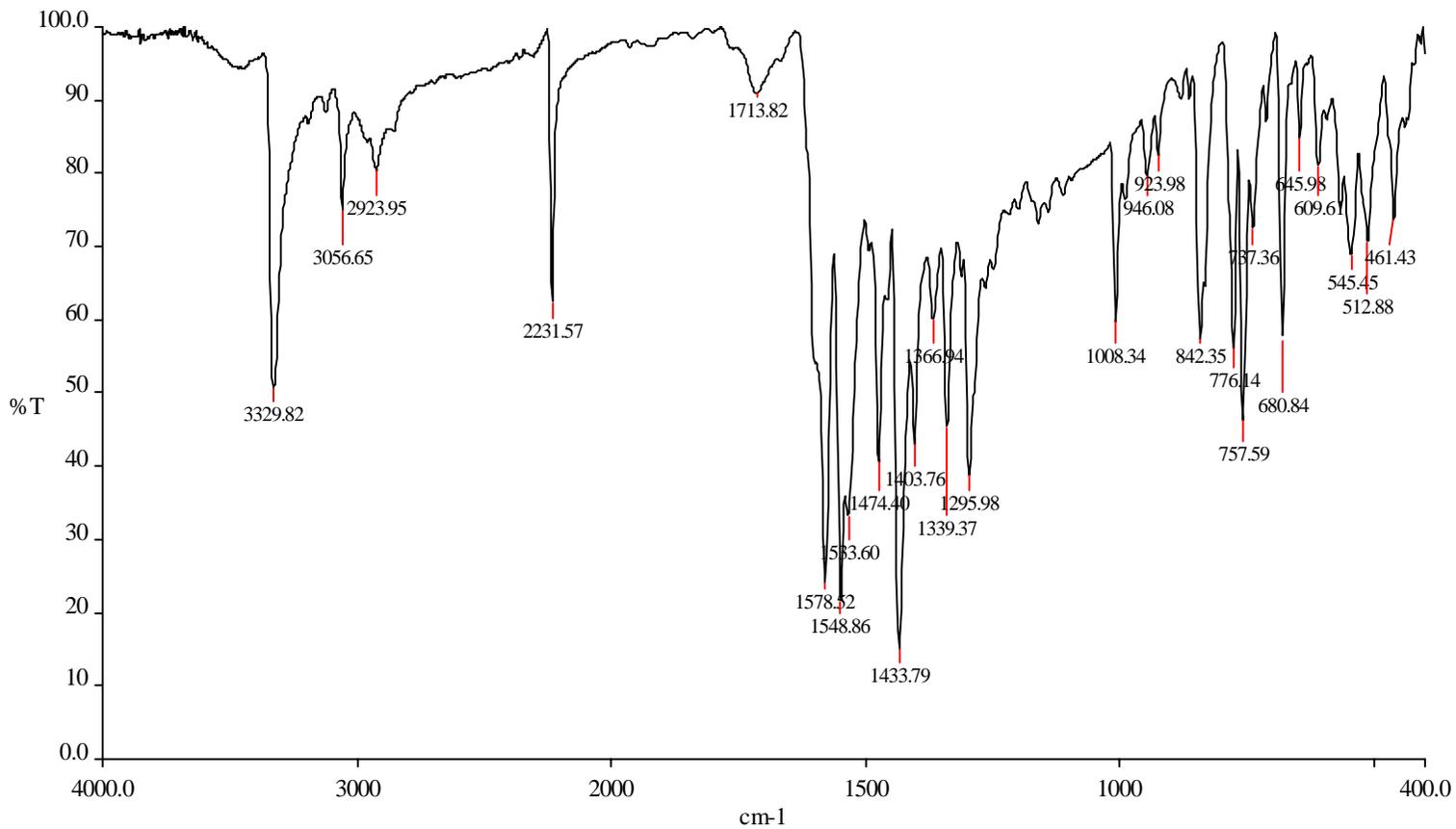


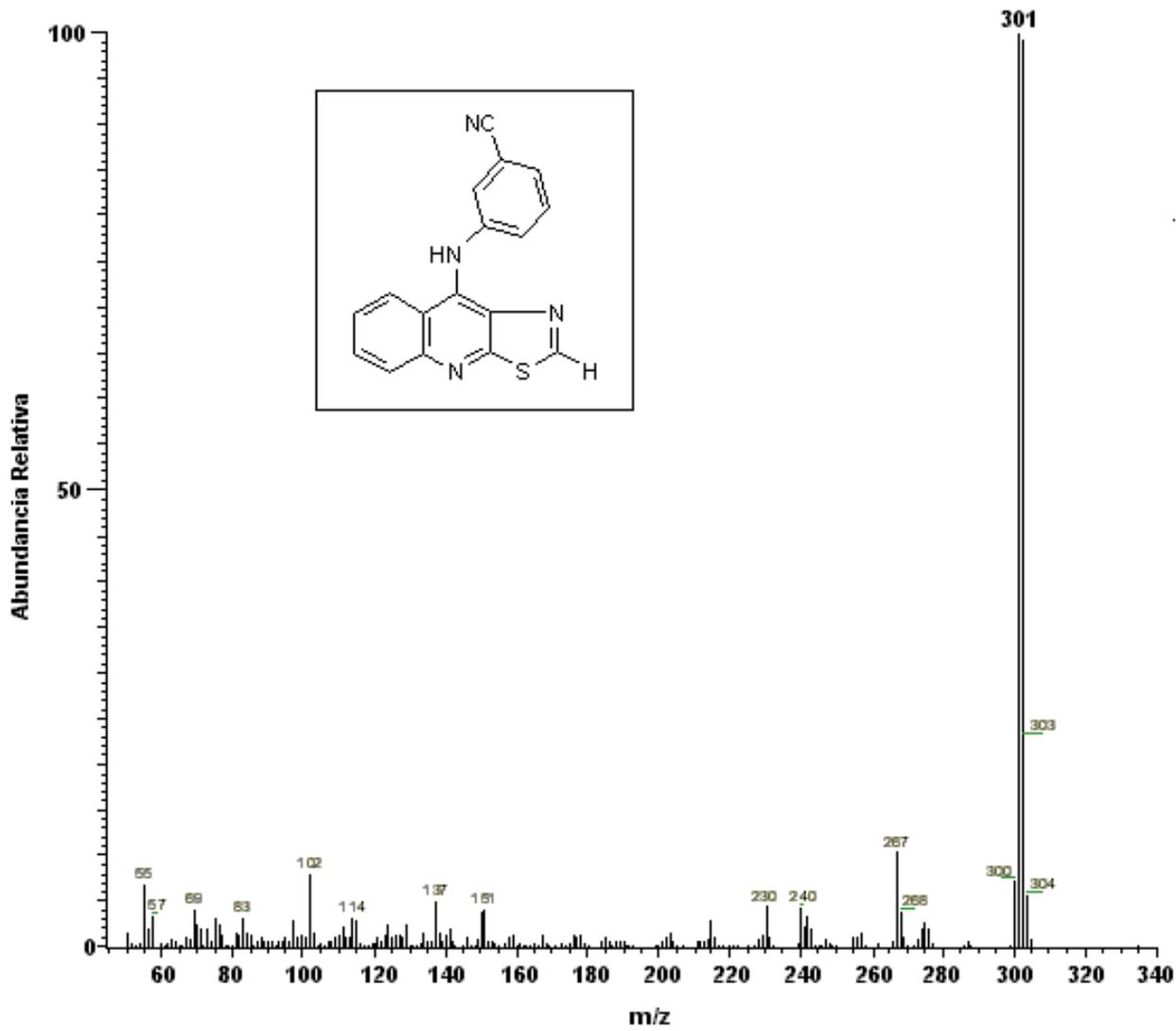
Espectro No. 5: EM (IE) del compuesto VIIIb



Espectro No.6: RMN H^1 (DMSO-d_6) del compuesto VIIIb

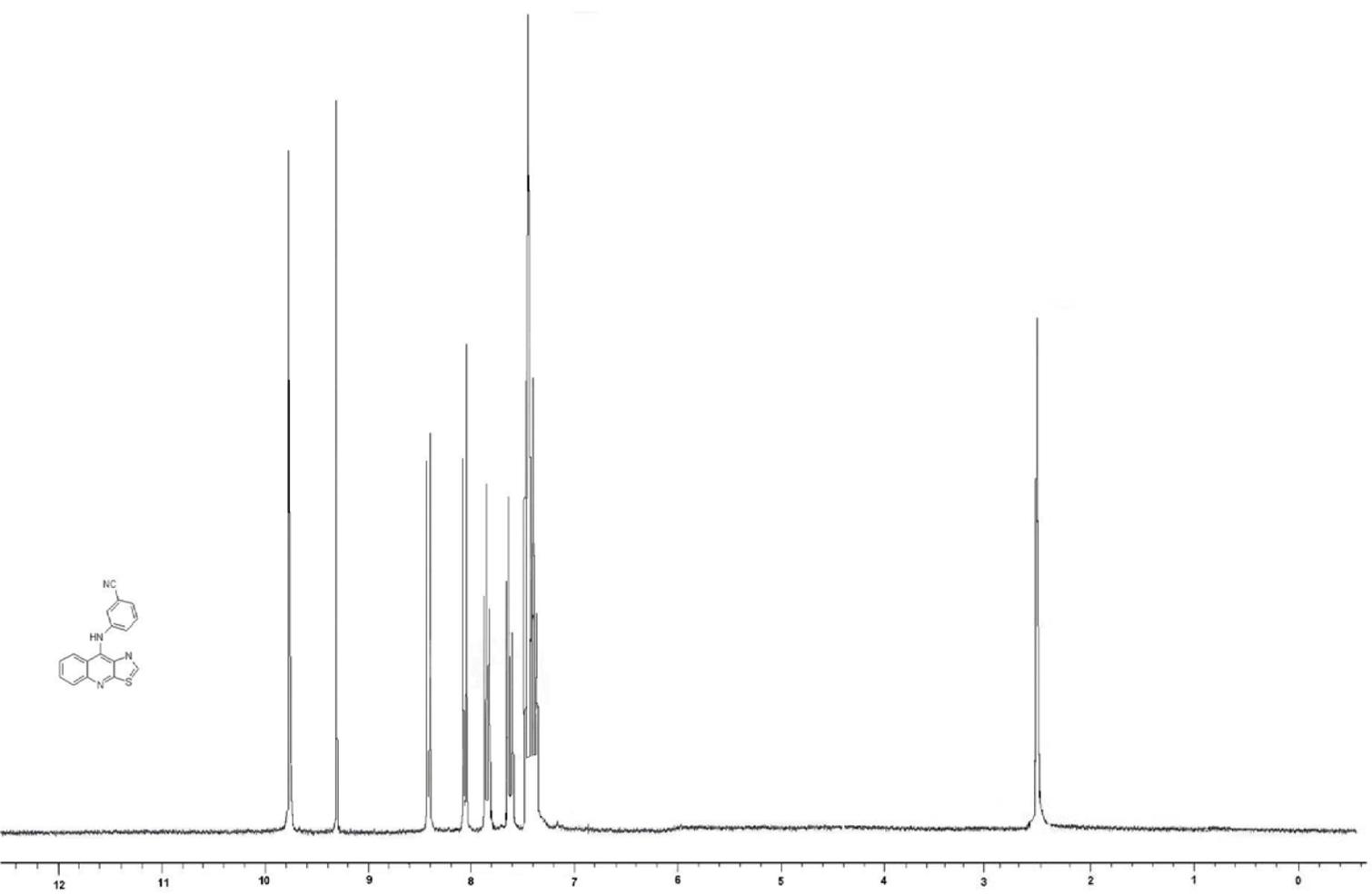
Espectro No.7: Espectro de IR (pastilla) del compuesto VIIc





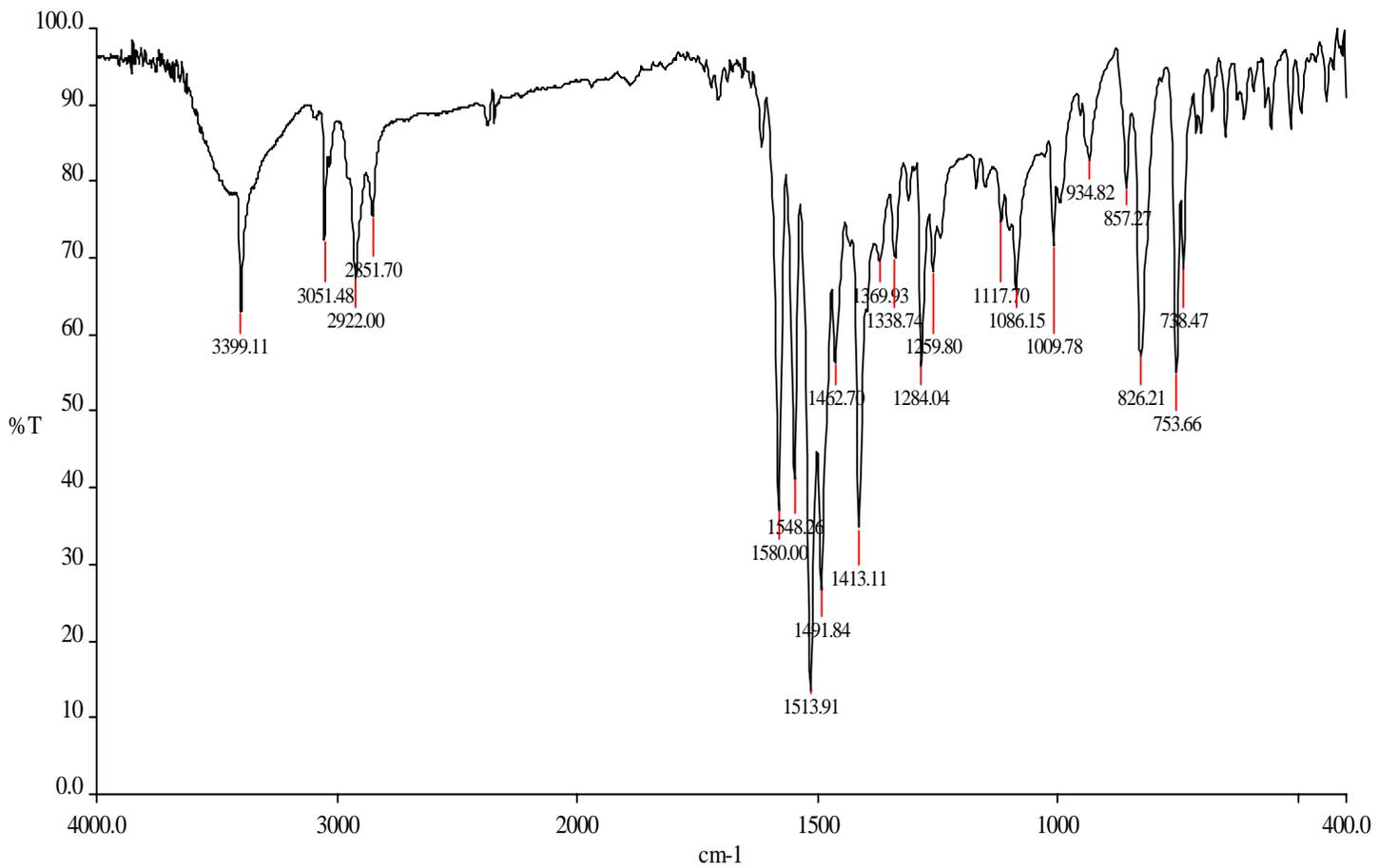
Espectro No. 8: EM (IE) del compuesto VIIc

8. ESPECTROS

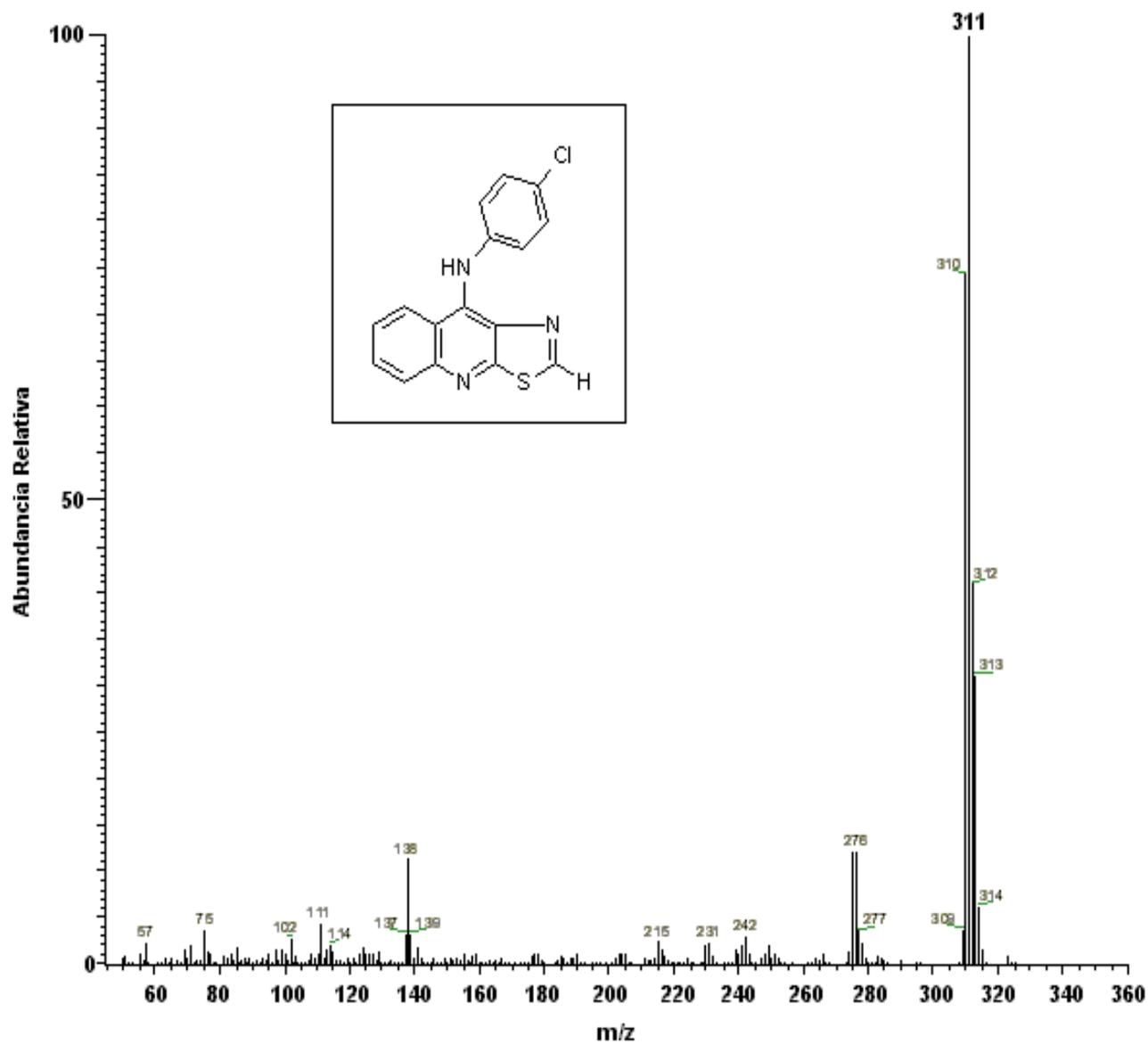


Espectro No. 9: RMN H^1 (DMSO-d_6) del compuesto VIIIc

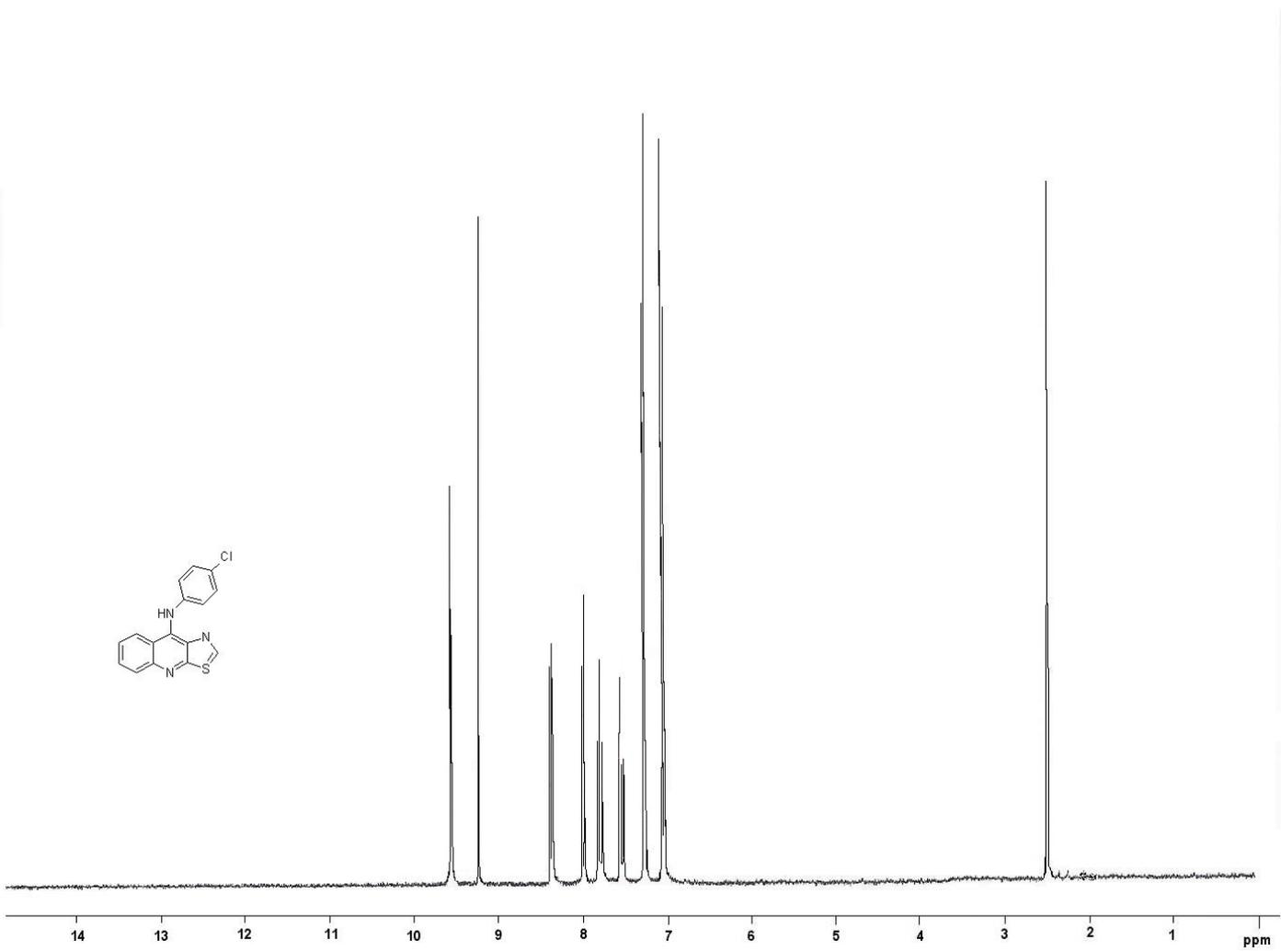
Espectro No. 10: espectro de IR (pastilla) del compuesto VIII



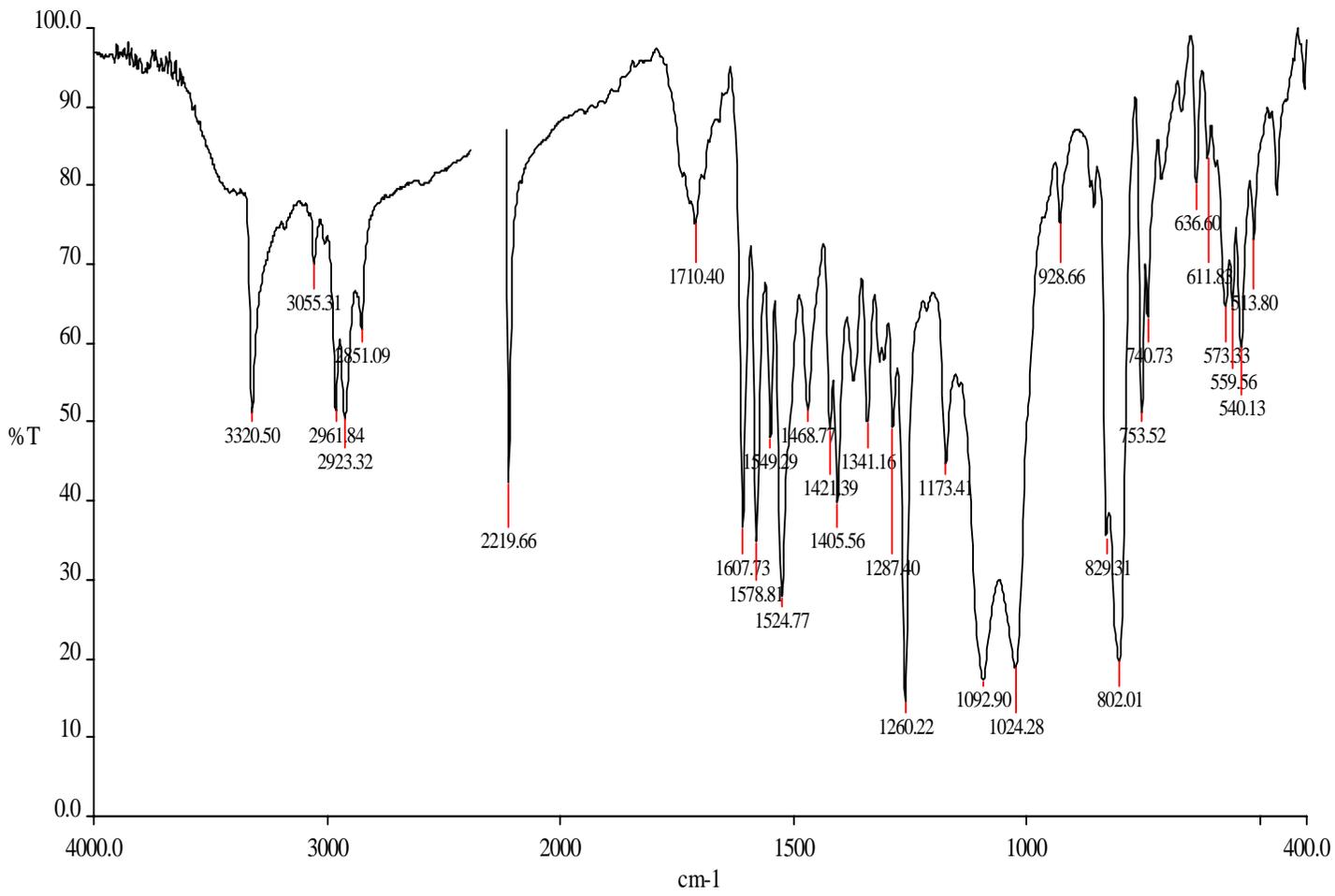
8. ESPECTROS



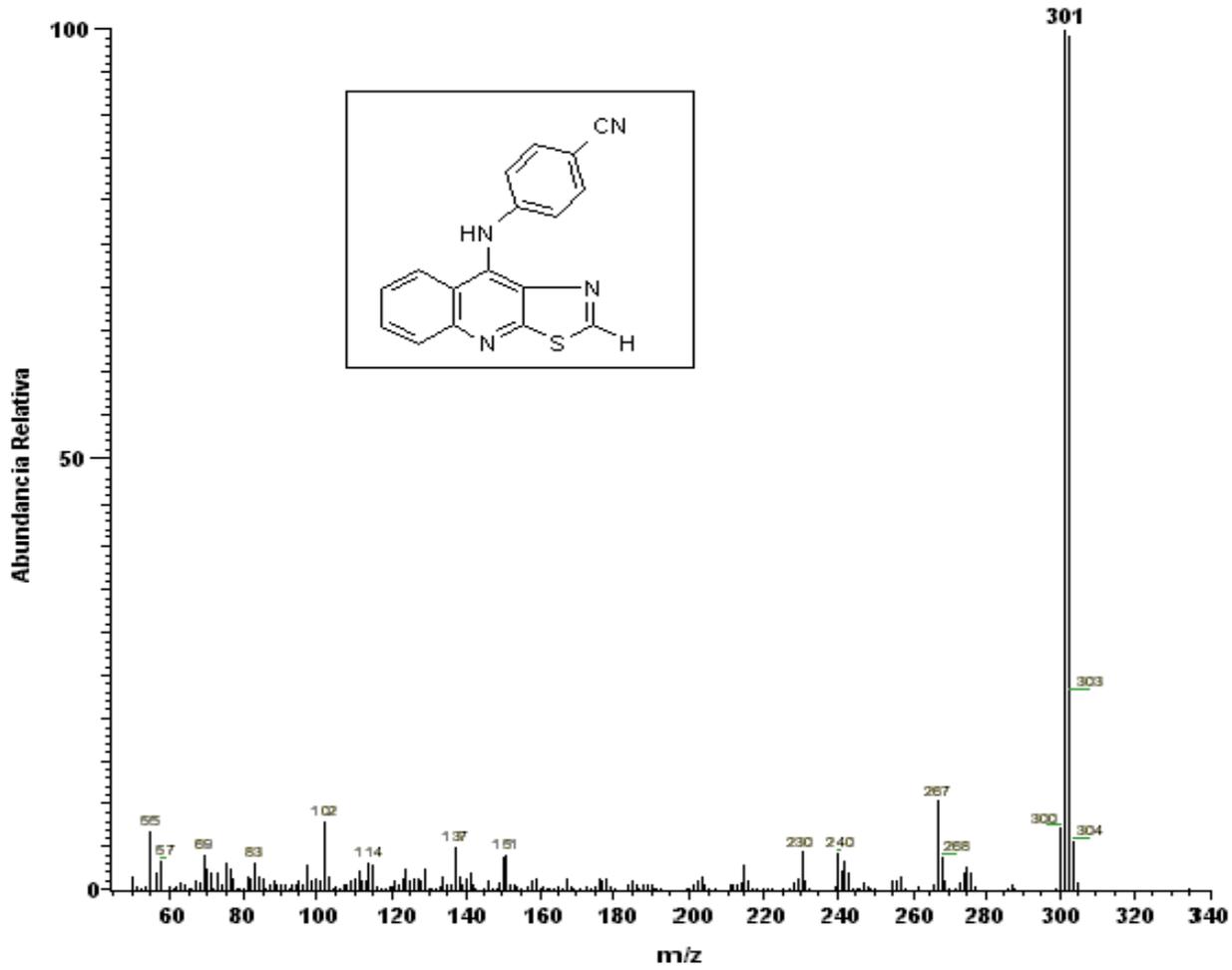
Espectro No. 11: EM (EI) del compuesto VIIIId



Espectro No.12: RMN H¹ (DMSO-d₆) del compuesto VIIIa

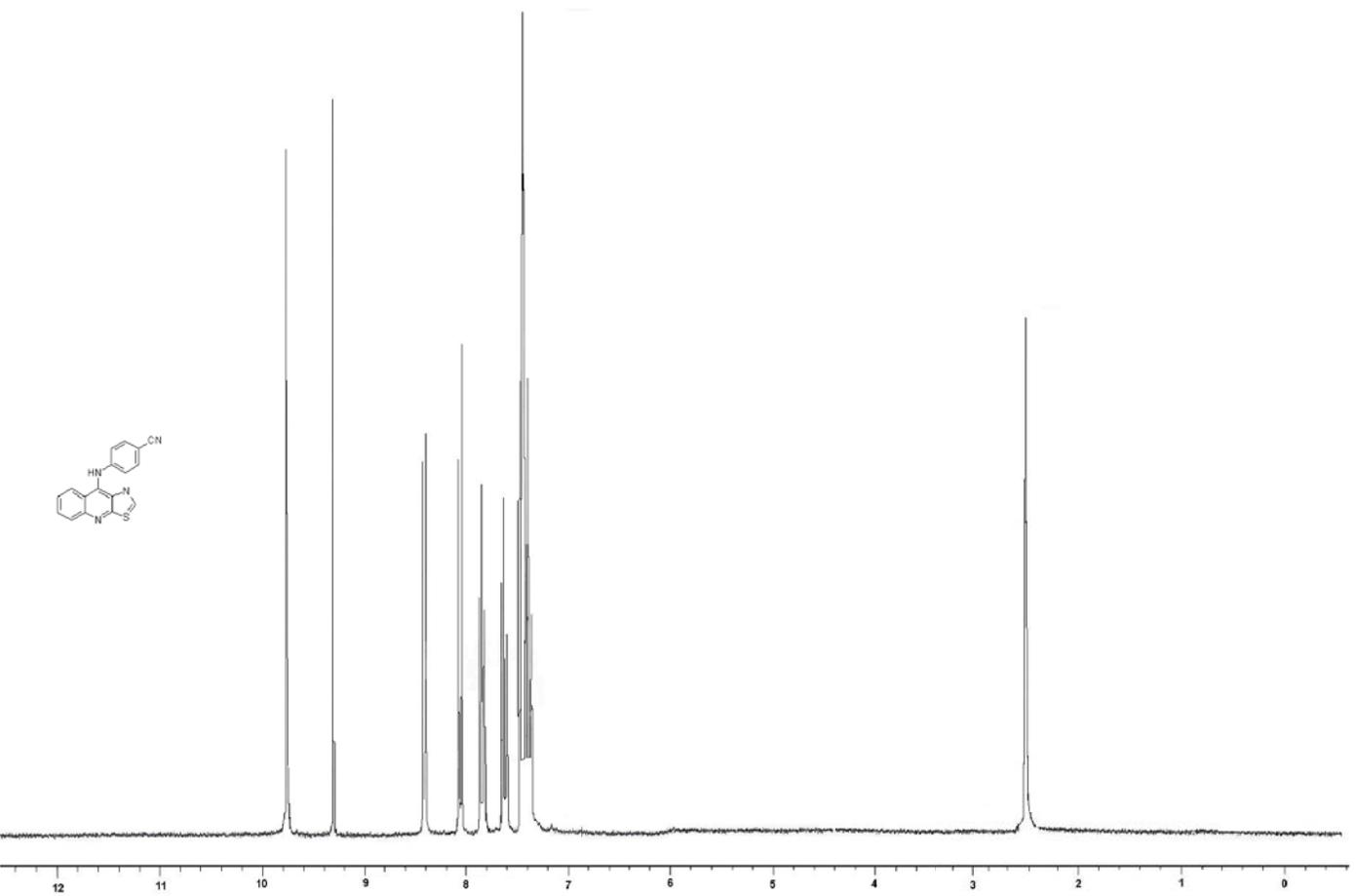


Espectro No. 13: Espectro de IR (pastilla) del compuesto VIIe



Espectro No. 14: EM (IE) del compuesto VIIe

8. ESPECTROS



Espectro No. 15. RMN H^1 (DMSO-d_6) del compuesto VIII