



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-[2-(1-AZACICLOALQUIL)ETILAMINO]-9-ANILINOTIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA COMO POTENCIALES ANTITUMORALES”

# T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

LÓPEZ RODRÍGUEZ ADRIÁN KÉMISH



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: Dr. Alfonso Sebastian Lira Rocha

**VOCAL:** Profesor: Dr. Federico Jesús Jiménez Cruz

**SECRETARIO:** Profesor: Dra. Elena Guadalupe Ramírez López

**1er. SUPLENTE:** Profesor: M. en C. Margarita Romero Ávila

**2° SUPLENTE:** Profesor: QFB. Guillermina Yazmín Arellano Salazar

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** LABORATORIO 121, CONJUNTO E,

DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

**ASESOR DEL TEMA:** DR. ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA

(nombre y firma)

**SUPERVISOR TÉCNICO:** M. EN C. MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA

(nombre y firma)

**SUSTENTANTE:** ADRIÁN KÉMISH LÓPEZ RODRÍGUEZ

(nombre (s) y firma (s) )

---

---

*A mis padres Arturo Julián López Balderas y Ma. Guadalupe Rodríguez Castro, por su apoyo constante e incondicional.*

*A mi hermano Arturo Julián López Rodríguez, mi primer maestro.*

---

---

## ***AGRADECIMIENTOS:***

En especial a mi tutor el Dr. Alfonso Lira Rocha, por la infinita paciencia, los valiosos consejos, tanto humanos como científicos, por su tutoría, por brindarme la oportunidad de formarme como persona y profesional de la química durante la realización de esta Tesis, y en especial por la amistad y la calidad humana.

A mis compañeros de generación Marcos Turcio y Luís Flores, por todos aquellos momentos y experiencias compartidas, por su comprensión, por su apoyo incondicional en todo momento.

Infinitamente agradecido con el Dr. Marco A. Loza Mejía, por brindarme todos sus conocimientos y la oportunidad de aprender de él, por sus valiosas aportaciones en los momentos más oscuros de este trabajo, los ánimos brindados así como su amistad, esperando que ésta y la colaboración científica entre nosotros nunca se pierda.

Al M. en C. Francisco Reyes, por darme la bienvenida al laboratorio 121, en donde he conocido a excelentes personas y al mejor grupo de investigación que puede existir.

A todos los que de alguna u otra manera fueron partícipes de esta experiencia, en ocasiones tortuosa pero siempre muy agradable y emocionante.

Al Proyecto PAPIIT IN 202805 DGAPA-UNAM, por la beca otorgada para la realización de esta tesis.

---

---

***“En Ciencia como en la vida, los frutos vienen después  
del amor.”***

Albert Einstein.

***“La búsqueda de la verdad es incluso más preciosa que  
su posesión.”***

Gotthold Ephraim Lessing.

---

---

**INDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	4
2.1. CANCER. ....	4
2.2. TERAPIA CITOTÓXICA DEL CÁNCER .....	6
2.3. DIANAS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER .....	7
2.4. TELOMEROS Y TELOMERASA .....	14
2.5. DERIVADOS DE ACRIDINA .....	18
2.6. BIOISOSTERISMO .....	19
2.7. DERIVADOS DE TIAZOLO[5,4- <i>b</i> ]QUINOLINAS .....	20
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	25
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	26
4.1. OBJETIVO GENERAL .....	26
4.2. OBJEETIVOS PARTICULARES .....	26
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	28
5.1. PARTE QUÍMICA .....	28
5.1.1. COMPUESTO VIa .....	29
5.1.2. COMPUESTO VIb .....	32
5.1.3. COMPUESTO VIc .....	34
5.1.4. COMPUESTO VIIa .....	36
5.1.5. COMPUESTO VIIb .....	38

---

5.1.6. COMPUESTO VIIc .....	40
5.2. PARTE BIOLÓGICA.....	43
5.2.1. ACTIVIDAD CITOTÓXICA .....	43
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>47</b>
6.1. REACTIVOS Y EQUIPO .....	47
6.2. CROMATOGRAFÍA.....	48
6.3. SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN.....	48
6.3.1. <i>N</i> -[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (I).....	48
6.3.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II).....	49
6.3.3. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (III) .....	50
6.3.4. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2- (metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina.....	51
6.3.4.1. 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVa).....	51
6.3.4.2. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVb) .....	52
6.3.4.3. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (IVc) .....	52
6.3.5. Método general para la obtención de derivados de 9-anilino-2- (metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina .....	53
6.3.5.1. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Va) .....	53
6.3.5.2. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vb) .....	54
6.3.5.3. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (Vc) .....	54
6.3.6. Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(1- azacicloalquil)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolinas .....	55

---

---

<b>6.3.6.1.</b> 9-Anilino-2-[1-(2-aminoetil)-pirrolidinil]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VIa) .....	55
<b>6.3.6.2.</b> 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-pirrolidinil]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VIb) .....	56
<b>6.3.6.3.</b> 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-pirrolidinil]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VIc).....	57
<b>6.3.6.4.</b> 9-anilino-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VIIa).....	58
<b>6.3.6.5.</b> 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VIIb) .....	59
<b>6.3.6.6.</b> 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolina (VIIc).....	60
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	62
<b>8. GLOSARIO</b> .....	63
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	66
<b>10. ANEXOS</b> .....	68

## **1. INTRODUCCIÓN.**

Entre los padecimientos que actualmente tienen mayor incidencia en nuestra sociedad se encuentran las enfermedades cancerosas, las cuales representan la primera causa de mortalidad a nivel mundial; se le atribuyen 7,9 millones de defunciones ocurridas en 2007 (aproximadamente un 13% del total).<sup>(1)</sup>

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; alteración en el control del ciclo celular; una reducción en el proceso de apoptosis; evasión de la respuesta inmune, entre otras.<sup>(2)</sup> 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. 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 medula ósea muestran también un rápido crecimiento. Así pues casi todos los agentes quimioterapéuticos disponibles en la actualidad tienen serios efectos colaterales, por que afectan directamente estas células normales de crecimiento rápido. Los efectos colaterales incluyen pérdida del cabello, esterilidad, destrucción del epitelio intestinal e inmunosupresión.<sup>(3-8)</sup>

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 una 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 en la molécula patrón; incluso si no llegan a conseguirse análogos más activos, se pueden obtener datos que permiten realizar una correlación estructura-actividad, que permita avanzar en la detección de grupos farmacóforos, esenciales para la actividad farmacológica.

En el caso del cáncer se han desarrollado diferentes estrategias con el fin de obtener compuestos que disminuyan los inconvenientes que presentan algunos de los antineoplásicos utilizados en la clínica. Una de estas es el reemplazo isostérico. Bajo este enfoque, en 1997, Álvarez-Ibarra y col.<sup>(9)</sup> reportan la preparación derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales antitumorales. En dicho trabajo se realiza la incorporación de sustituyentes alquildiamino en las posiciones 2 ó 9, además del grupo hidroxilo en posición 9, determinando la actividad citotóxica de estos compuestos en tres líneas celulares: P-338 (neoplasma linfático murino), A-549 (carcinoma de pulmón) y HT-29 (tumor de colón humano).

Posterior a este trabajo Lira-Rocha y col. desarrollan una nueva familia de derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolinas (compuestos isómeros de los derivados de acridinas, en los cuales un anillo de benceno es sustituido por un anillo de tiazol) y también evalúan su actividad citotóxica.<sup>(10)</sup> En estos derivados se varía el patrón de sustitución en el anillo de anilino de la posición 9, además se incorporan diferentes grupos dialquilaminoalquilamino y heterociclos saturados en la posición 2, inclusive se remueve cualquier sustituyente en dicha posición. La actividad biológica de todos estos compuestos ponen de relevancia la importancia del patrón de sustitución en estas dos posiciones para la actividad citotóxica.

Por otro lado, es factible que esta clase de compuestos sea evaluada sobre otro tipo de dianas farmacológicas relacionadas con este padecimiento, con el fin de esclarecer su mecanismo de acción. Por ejemplo, se ha reportado recientemente, la actividad de los derivados de acridina como inhibidores de la

enzima telomerasa, que es la enzima que sintetiza el ADN telomérico y, por tanto, controla la síntesis de los telómeros, por lo que juega un papel importante en el proceso de inmortalización de las células.<sup>(11)</sup> Así mismo se ha podido demostrar que la telomerasa es sobre-expresada en muchos tipos de tumores malignos, no así en los tejidos somáticos normales. El estudio de la regulación de la longitud de los telómeros y de la actividad de la telomerasa ha permitido comparar dos fenómenos biológicos diferentes y fundamentales, como lo son la senescencia y el cáncer, por lo que el telómero y la telomerasa podrían constituir un blanco atractivo para el desarrollo de nuevos agentes antitumorales.

Debido a la importancia que posee el sustituyente en posición 2 del núcleo de tiazoloquinolina el objetivo del presente trabajo es variar el sustituyente en dicha posición, sintetizando nuevos derivados en los cuales se mantiene la cadena lateral en la posición 2, mientras que el átomo de nitrógeno terciario se ancla a un anillo de cinco o seis miembros y observar de que manera influye este factor en la actividad citotóxica.

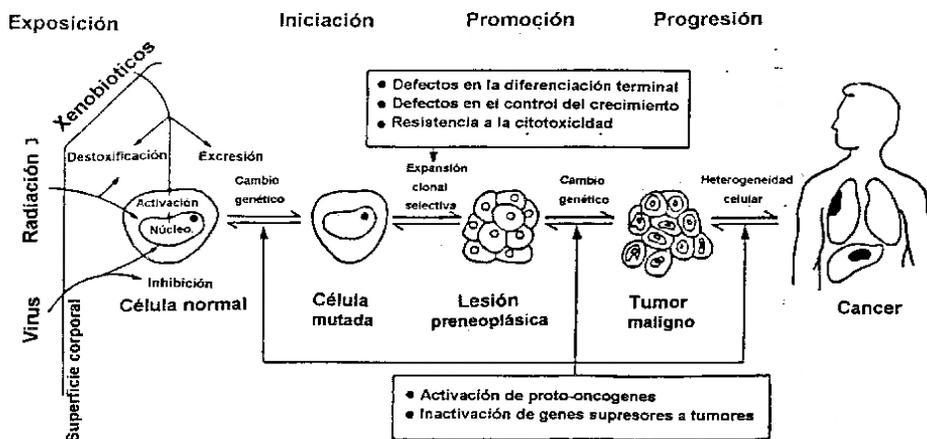
**2. ANTECEDENTES.**

**2.1 CÁNCER.**

Los términos cáncer, neoplasia, y malignidad son usualmente utilizados alternativamente en la literatura técnica y popular. La familia de enfermedades llamada cáncer es mejor definida, por cuatro características que describen como se comportan las células cancerosas, en comparación con sus contrapartes normales:

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

La carcinogénesis es el proceso que lleva, mediante mutaciones genéticas, al desarrollo del cáncer y puede dividirse en; iniciación, promoción y progresión.<sup>(12)</sup> La iniciación involucra un cambio genético irreversible; la promoción un aumento en la proliferación de las células, y la progresión, es la acumulación de mutaciones que llevan a la adquisición de un fenotipo maligno o invasivo (Figura 1).



**Figura 1. Etapas de la Carcinogénesis**

En el tratamiento del cáncer, son utilizadas gran variedad de estrategias terapéuticas, entre las que se incluyen; cirugía, radioterapia y la quimioterapia.<sup>(13)</sup> No obstante, estos tratamientos poseen la gran desventaja de provocar diversos efectos adversos. Como ha sido mencionado, la principal característica de esta enfermedad, es la rápida proliferación de los tejidos afectados, esta característica juega un rol importante en el tratamiento, dado que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos basan su mecanismo de acción en la interferencia de la proliferación celular, por tanto se trata de atacar mayoritariamente a las células cancerosas, que se encuentran en una división celular incontrolada. Por otro lado, existen tejidos celulares normales, que poseen esta característica de gran proliferación. Así pues casi todos los agentes quimioterapéuticos disponibles en la actualidad tienen serios efectos colaterales, por que afectan directamente estas células normales de crecimiento rápido. Pocas categorías de medicamentos de uso común tienen un índice terapéutico más estrecho y una mayor probabilidad de ocasionar efectos adversos dañinos que los que muestran los fármacos antineoplásicos.<sup>(12)</sup> Los efectos colaterales incluyen pérdida del cabello, esterilidad, destrucción del epitelio intestinal e inmunosupresión.<sup>(3-8)</sup>

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 una 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 en la molécula patrón; incluso si no llegan a conseguirse análogos más activos, se pueden obtener datos que permiten realizar una correlación estructura-actividad, que permita avanzar en la detección de grupos farmacóforos, esenciales para la actividad farmacológica.

## 2.2 TERAPIA CITOTÓXICA DEL CÁNCER.

Una de las dificultades principales en el tratamiento del cáncer, radica en la eliminación de todas y cada una de las células tumorales, ya que si esto no se logra, una sola célula que no sea eliminada puede dar origen a la reaparición del tumor.

Los fármacos citotóxicos ejercen selectivamente sus efectos sobre células que están en proceso activo de división y proliferación. El objetivo terapéutico de la quimioterapia es obtener mayor efecto sobre las células cancerosas que sobre las células normales. La mayor parte de los quimioterapéuticos citotóxicos inhiben uno o más procesos celulares implicados en la división y proliferación celular (Figura 2). Las células cancerosas disponen de menos medios para iniciar y mantener mecanismos de reparación después de la exposición a un agente citotóxico y, por ello, tienen menos posibilidad de supervivencia después del daño infligido por la quimioterapia.

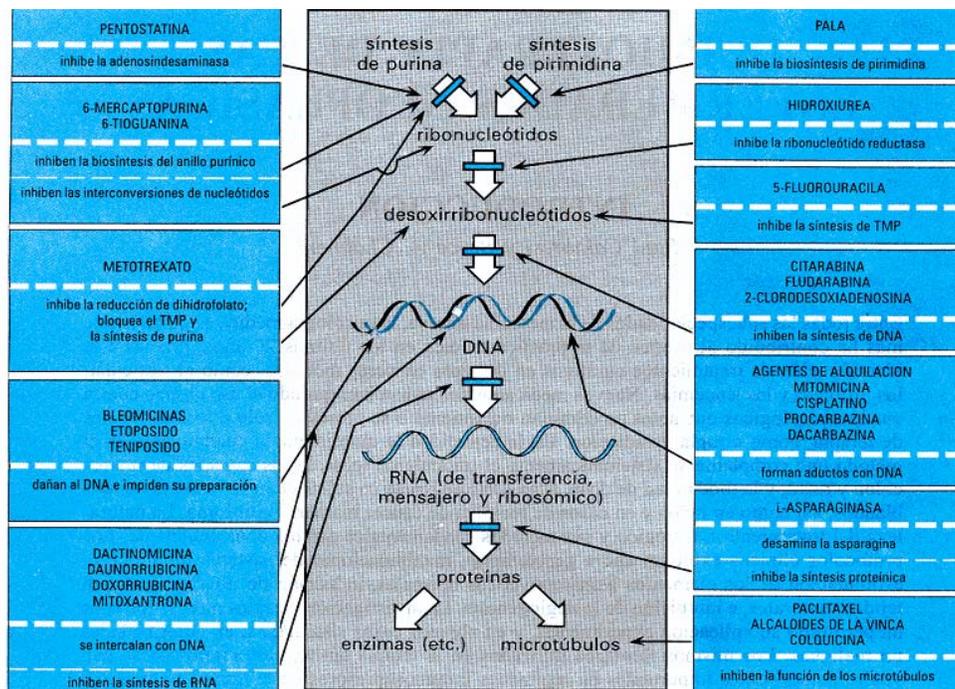


Figura 2. Mecanismos y Sitios de acción de quimioterápicos utilizados en neoplasias. PALA: N-fosfonoacetil-L-aspartato; TMP: timidinmonofosfato.<sup>(6)</sup>

Algunos tejidos normales también poseen poblaciones celulares que se dividen rápidamente, en particular las células de la luz intestinal y de la médula ósea. Estos tejidos tienden a ser más sensibles a la quimioterapia. La actuación de citotóxicos sobre tejidos normales, con un ciclo celular rápido, permite explicar algunos de los efectos secundarios que con frecuencia aparecen con las pautas quimioterapéuticas, pero no todos ellos.

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

### 2.3. DIANAS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER.

Las células tumorales tienen ciertas diferencias respecto de las células normales. Esta es una característica importante para el establecimiento de dianas para tratar la enfermedad. Algunas de estas diferencias son:<sup>(12)</sup>

- **Alteraciones observadas in Vitro:**

Cambios citológicos: aumento del número y/o tamaño del núcleo. Formación de “clusters” de células

- ✓ Alteración en el crecimiento celular: disminución de la sensibilidad a los factores que detienen el crecimiento celular; pérdida de la adhesión; pérdida en el control del ciclo celular, resistencia a la apoptosis
- ✓ Cambios en la estructura y funcionalidad de la membrana celular
- ✓ Pérdida de las interacciones en la matriz extracelular
- ✓ Pérdida en la respuesta a agentes que inducen la diferenciación celular

- ✓ Mecanismos de transducción de señales afectados
  
- **Alteraciones observadas in vivo**
- ✓ Incremento de la expresión de oncogenes debidos a alteraciones en los cromosomas
- ✓ Pérdida de las proteínas producto de los genes supresores de tumores
- ✓ Alteración en los patrones de mutación de ADN
- ✓ Sobreproducción de los factores de crecimiento
- ✓ Incremento en los niveles de las proteínas implicadas en la síntesis de ácidos nucleicos
- ✓ Producción de antígenos oncofetales
- ✓ Capacidades evitar la respuesta inmune del hospedero

La etiología del cáncer no es del todo clara, sin embargo se sabe que existen varios factores que pueden “disparar” el padecimiento <sup>(14)</sup>

- Predisposición genética
- Carcinogénesis química
- Desajuste hormonal
- Radiación
- Acción física
- Virus y parásitos

Los agentes terapéuticos antidiana pueden actuar sobre un proceso biológicamente activo (habitualmente, pero no necesariamente una única molécula) preferiblemente central de una vía importante de la tumorigénesis. La diana sobre la que ejercen su acción debe ser medible en la clínica y correlacionarse con el beneficio clínico cuando la terapia se administra. Las

características fundamentales que debe tener una proteína diana incluyen la expresión única (o activación) de la misma en el tumor pero no en los tejidos sanos y que ésta confiera una ventaja selectiva de crecimiento a las células tumorales. El objetivo de la terapia dirigida es la inhibición de la función, supresión del fenotipo transformado y la interrupción de la progresión tumoral sin efectos adversos que afecten a las células normales. Por ello requiere una valoración clínica, que a su vez requiere la estrecha colaboración de científicos de laboratorio, oncólogos y patólogos.<sup>(10)</sup>

*Receptores de hormonas y Factores de crecimiento.* Este tipo de dianas surgieron a partir de la observación de que en algunos tipos de cáncer, ciertos genes se encuentran sobreexpresados y son necesarios para el crecimiento de las células tumorales.

- **Receptores de Hormonas:** La estimulación de los receptores estrogénicos (ER) y androgénico (AR) juega un papel importante en el crecimiento de sus células blanco. Por lo tanto, la supresión de esta estimulación con el uso de antagonistas de dichos receptores constituye una manera de tratar algunos tipos de cáncer como el de mama (bloqueando el ER) o el de próstata (con antagonistas de AR).
- **Factores de Crecimiento:** Dentro de este tipo de blancos, los receptores tirosin-cinasas (RTK, receptor tyrosine kinases) han captado gran atención e incluso han sido aprobados para su uso en la clínica, lo que ha impulsado la investigación en esta área. Se sabe que la activación de estos receptores esta implicada en los aspectos de supervivencia y de la proliferación de las células tumorales evitando la apoptosis, además de que inducen la producción de factores angiogénicos (VEGF) y promueven la invasión hacia otros tejidos. Además se encuentran el receptor del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-IR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).<sup>(15)</sup>
- **Familia de receptores HER:** La familia de receptores HER comprende cuatro receptores: HER-1 (EGFR), HER-2 (neu/erb B2), HER-3 y HER-4

con una estructura de tres dominios: uno extracelular de unión al ligando, uno de transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina-cinasa.<sup>(16)</sup> Los receptores son inactivos como monómeros, pero la unión del ligando al dominio extracelular induce la formación de homodímeros y heterodímeros. Esto resulta en la fosforilación (activación) de la tirosina-cinasa que consecuentemente pondrá en marcha una vía de señales compleja e interrelacionada. Estas vías de señales que se activan están implicadas en el control de muchos procesos celulares como la apoptosis, migración, crecimiento, adhesión y diferenciación. Las vías clave activadas por la señalización HER incluyen Ras, la proteína cinasa activada por mitógeno Raf (MAPK), la cinasa de fosfatidil inositol 3 (PI3k) y las vías Akt.

- **Ácidos Nucleicos:** Dentro de esta categoría es conveniente mencionar a los agentes alquilantes y los agentes intercalantes.

**-Agentes Alquilantes:** Los fármacos se unen de forma covalente al ADN, son fundamentalmente compuestos electrófilos alquilantes que atacan preferentemente a un tipo de base, generalmente una base púrica, formando una unión irreversible.

**-Agentes Intercalantes:** Son una clase de compuestos con muchas semejanzas estructurales y que pueden interactuar con el ADN, uniéndose con sus cadenas cromofóricas en el surco mayor, menor o incluso en ámbos.

Por otra parte, existen varios tipos de enzimas que son potenciales dianas para el tratamiento del cáncer. Estas enzimas participan en la regulación del ciclo celular, en la expresión de algunos genes y en la síntesis y reparación del ADN y con frecuencia están sobreexpresadas en células tumorales. Dentro de estos blancos enzimáticos se encuentran:

- ***Metaloproteinas de la matriz extracelular (MMP)***: las enzimas de la familia MMP son endopeptidasas de zinc capaces de degradar varios componentes de la matriz extracelular (MEC) y están involucrados en varios procesos fisiológicos. La invasividad y la metástasis son procesos de varias etapas que involucran la degradación proteolítica de la MEC y alteraciones de las interacciones célula-MEC-célula y migración de la célula tumoral.<sup>(17)</sup>
- ***Cinasas dependientes de ciclina (CDK)***: las CDK, son serina-treonina cinasas (mTOR) cuya actividad depende de la unión y activación de ciclinas, estos complejos heterodimericos de cinasa-ciclina fosforilan varios sustratos involucrados en el control de la transcripción y ciclo celular en respuesta a varios estímulos.<sup>(17)</sup>
- ***Enzimas deacetilasas de las histonas (HDAC)***: las HDAC catalizan la remoción de grupos acetilo de los residuos de las proteínas, incluidas las histonas, afectando la expresión genética, la diferenciación celular y la apoptosis. Además de la sobreexpresión de las HDAC, mutaciones y desactivación en las acetil transferasas de las histonas HAT han sido observadas en varios tipos de cáncer.<sup>(18)</sup>
- ***Activación de Caspasas***: Durante la apoptosis las señales bioquímicas activan un grupo importante de cisteína-proteasas conocidas como caspasas. La activación de las caspasas es un paso fundamental para el inicio y la ejecución de la apoptosis, dando lugar a una proteolisis ordenada de células con características morfológicas bien definidas. Defectos en la expresión y funcionamiento de las proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas (incluyendo las caspasas), pueden contribuir a la supervivencia del tumor. Las caspasas son sintetizadas como zimógenos enzimáticamente inertes que deben ser cortados proteolíticamente para ser activos. En todos los casos estudiados, la enzima madura es un heterotetrámero que contiene dos p20/p10 heterodímeros y dos centros activos.

Una de las rutas que conduce a la activación de las caspasas se inicia con la unión de los "Death Receptors" (DR) de la superficie celular con sus ligandos específicos.

Los DR son una familia de proteínas transmembranales que pertenecen a la superfamilia del receptor del TNF (factor de necrosis tumoral). Incluye a Fas (CD95), al TNFR1, a DR-3 y a los receptores TRAIL (DR-4 y DR-5). Conservan una región rica en Cys en sus dominios extracelulares, Fas y TNFR comparten una región homóloga en sus dominios intracelulares denominada dominio de muerte ("Death Domain" o **DD**) necesario para la transducción de la señal de suicidio celular. Los ligandos activadores de estos DR están estructuralmente relacionados entre sí, perteneciendo todos ellos a la superfamilia de genes TNF.

- **Farnesiltransferasa (FTasa):** La FTasa y otras enzimas relacionadas son metaloenzimas que catalizan el primer paso de una serie de modificaciones que dirigen la localización de las proteínas en la membrana mediante la transferencia de un isoprenoide de 15-20 átomos a sus proteínas blanco. Por otra parte hay mutaciones que activan la oncoproteína Ras que están presentes en el 30% de los casos de cáncer y en el 90% de los de cáncer pancreático y dado que la proteína Ras debe estar prenilada para su localización en la membrana y para participar en la transformación celular constituye un blanco para potenciales antitumorales.<sup>(19)</sup>
- **ADN Topoisomerasas (Topo):** El estado topológico del ADN está regulado por las topoisomerasa, existiendo dos tipos, Topo I y Topo II. Estas enzimas son esenciales en los mamíferos y remueven los nudos en el material genético mediante rupturas transitorias en las cadenas de fosfato de la doble hélice. Este estado de ruptura transitoria del ADN es potencialmente letal para la célula.

- **Microtúbulos:** El papel fundamental de los microtúbulos en la división celular y en la mitosis los hace un blanco interesante para el tratamiento del cáncer. Los agentes que tienen como diana los microtúbulos, se pueden clasificar en aquellos que despolimerizan los microtúbulos y otros incrementan su polimerización. La interrupción de la dinámica de los microtúbulos es la manera en que estos agentes inhiben la proliferación celular.<sup>(20)</sup>

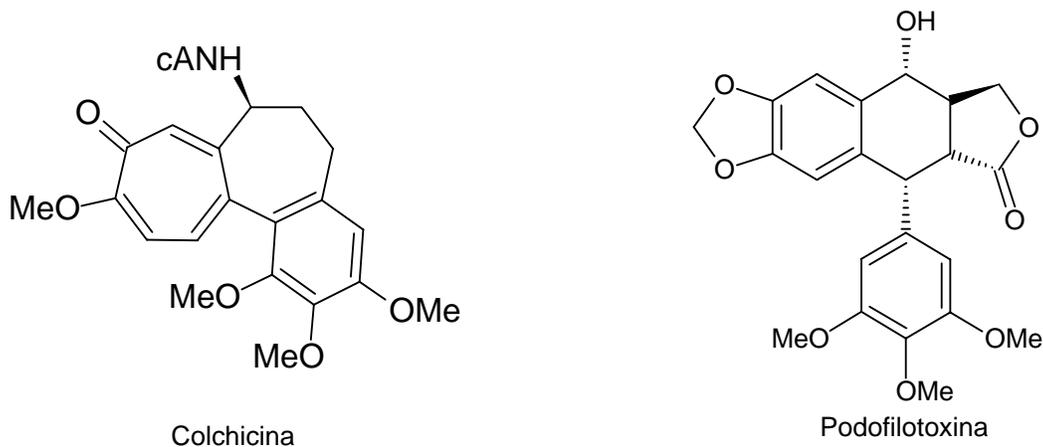


Figura 4. Inhibidores de la mitosis por interacción con los microtúbulos.

- **Telomerasa:** Los telómeros son secuencias repetidas de 5'-GGTTAG-3' que protegen a los términos de los cromosomas de eventos de fusión, la longitud de los telómeros disminuye con cada división celular. La enzima telomerasa añade múltiples copias de la secuencia de 5'-GGTTAG-3' al final del telómero, revirtiendo su degradación e incrementando la capacidad replicativa de las células. Los inhibidores de esta enzima, normalmente se unen a la secuencia terminal del telómero impidiendo la acción de la telomerasa.<sup>(21,22,23)</sup>

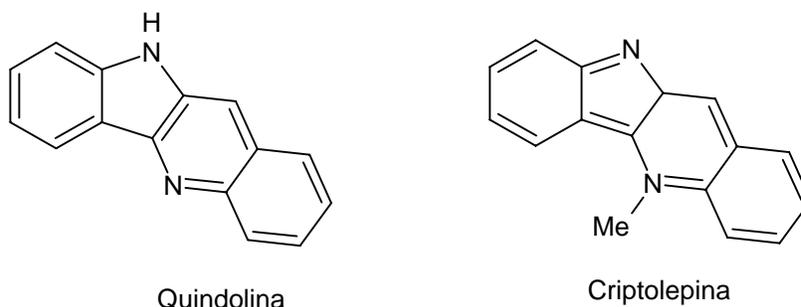
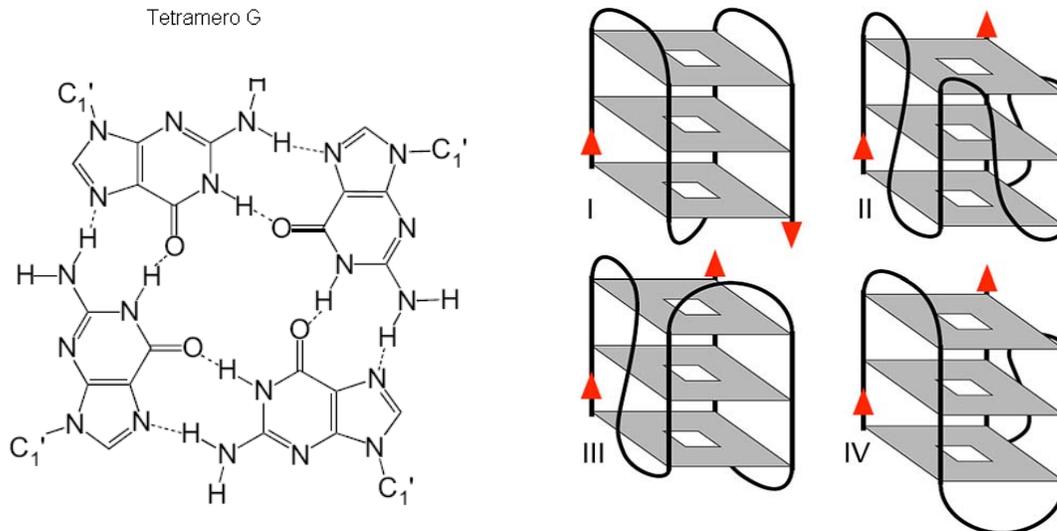


Figura 5. Inhibidores de la Telomerasa.

## 2.4. TELOMEROS Y TELOMERASA

Los telómeros son estructuras nucleoproteicas especializadas que constituyen las extremidades de los cromosomas y cuya longitud predice la capacidad replicativa de las células. Su función principal es la de proteger los fragmentos terminales de los cromosomas de una degradación no programada o de eventos de fusión. En células somáticas normales los telómeros sufren un acortamiento progresivo, eventualmente se presenta una etapa de cese de la proliferación y consecuentemente estas células tienen un tiempo de vida finito. En contraste los telómeros de células tumorales no son acortados durante la división celular, lo que conlleva a un proceso efectivo de inmortalización en estos tipos celulares. En los humanos, el ADN del telómero está constituido por repeticiones hexaméricas del tipo TTAGGG, <sup>(21,22,23)</sup> las cuales están repetidas entre 150 y 2000 veces, encontrándose mayor número de repeticiones en el 3' terminal, el cual finaliza en repetidos de cadena simple, haciendo a esta porción más larga que la hebra complementaria 5'-terminal. Las repeticiones hexaméricas que se encuentran en cadena simple, permiten al ADN telomérico adoptar estructuras secundarias muy particulares debido a la interacción de los grupos guaninas a través de enlaces de hidrógeno. Estas estructuras se denominaron **tetrámeros G**, debido a que están involucrados cuatro grupos de guanina, los cuales pueden interactuar intra o inter cadena, como se muestra en la figura 6.<sup>(24)</sup>

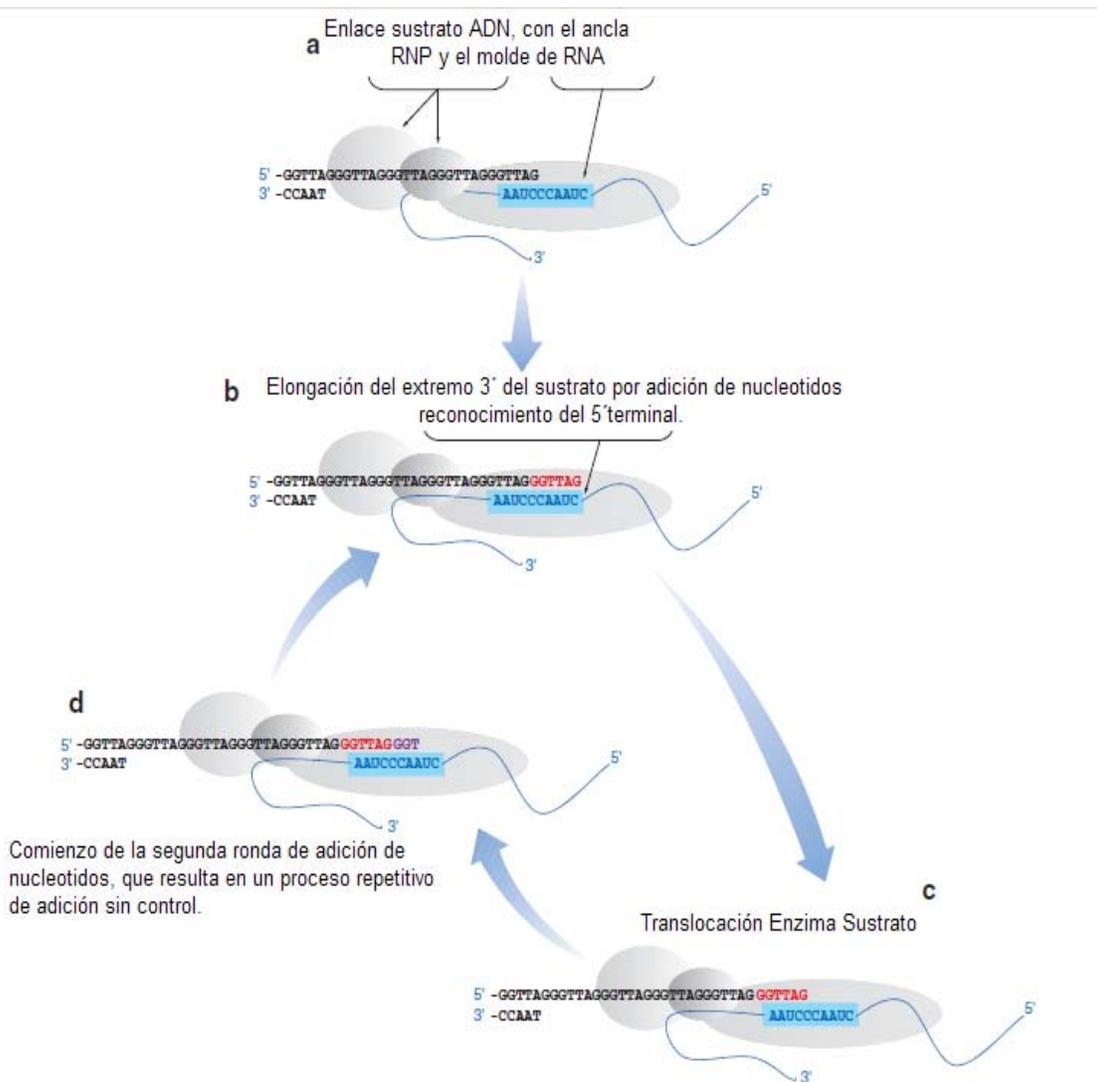


**Figura 6. Posibles configuraciones intramoleculares (tetrameros G), formadas en el ADN telomérico de humanos.**

La telomerasa es una enzima con actividad de transcriptasa reversa que actúa sobre el ADN telomérico. Controla la síntesis de los telómeros y el proceso de elongación de los mismos, por lo que juega un papel importante en la inmortalización celular en los procesos neoplásicos. Los métodos empleados para cuantificar esta enzima son reproducibles, seguros y semicuantitativos, y han permitido mostrar que la telomerasa es sobre-expresada en muchos tipos de tumores malignos, no así en los tejidos somáticos normales. El estudio de la regulación de la longitud de los telómeros y de la actividad de la telomerasa ha permitido comparar dos fenómenos biológicos diferentes y fundamentales, como lo son la senescencia y el cáncer, por lo que el telómero y la telomerasa podrían constituir un blanco atractivo para el desarrollo de nuevos agentes antitumorales.

La telomerasa está constituida por varias subunidades, necesarias para formar la holoenzima, formada principalmente por una subunidad catalítica (hTERT) y una subunidad de ARN (hTR), esta enzima a su vez necesita de la formación en el ADN telomérico de la estructura de tetrámeros G para poder anclarse a los telómeros y de esta manera llevar a cabo la elongación de los mismos (Figura 7).<sup>(25)</sup> Este papel es el responsable del mantenimiento de longitud

del telómero en más de 80% de todos los tipos de cáncer, y no se expresa en el normal somático.



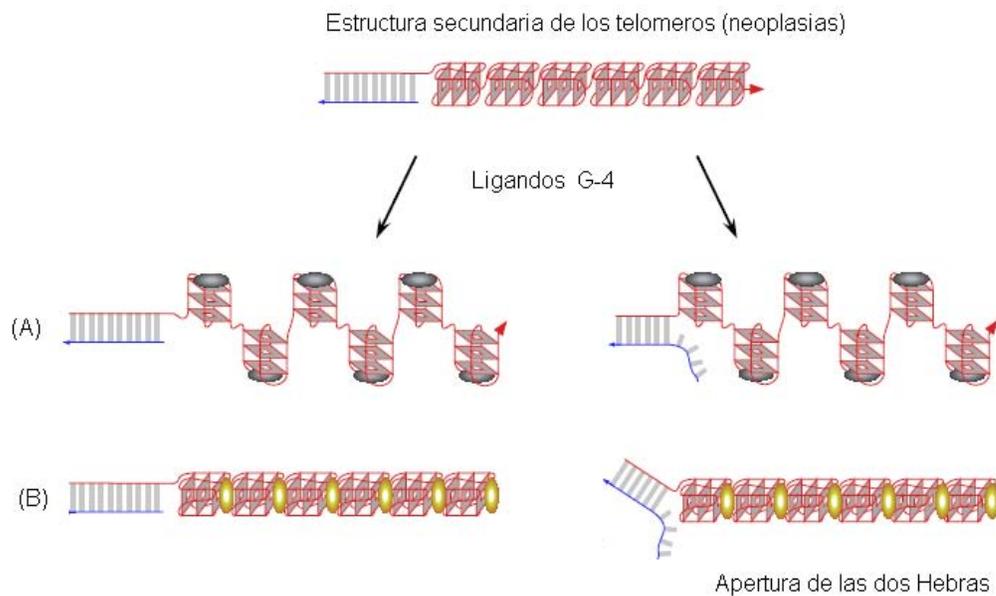
**Figura 7. Modelo del alargamiento progresivo del ADN telomérico por la telomerasa.** Este proceso requiere varios pasos, como se ilustra en la figura. (a) Primero, el ADN telomérico es reconocido por la ribonucleoproteína telomerasa (RNP) y se une a la subunidad RNA de la telomerasa. (b) Se adicionan los nucleótidos en la dirección 3' de ADN telomérico. (c) La telomerasa se transloca y reposiciona en un extremo 3' para su elongación. (d) Se inicia otra ronda de adición de nucleótidos.

Su potencial como una diana anti-cáncer ha sido demostrada en varios estudios, usando mutantes dominantes para la expresión de esta enzima. En estos estudios, se ha observado una inhibición de la actividad de la telomerasa por

medio del bloqueo del tetrámero G, formado por los telómeros, impidiendo la interacción de la telomerasa con dichas estructuras, de igual manera su actividad decae cuando no es expresado el gen que codifica para la formación de la subunidad catalítica de la enzima o bien se presenta una hiperalquilación de la subunidad de RNA de la misma. Esta enzima presenta una gran variedad de mecanismos posibles de inhibición:

- 1) Inhibición por bloqueo del sitio catalítico hTERT.
- 2) Bloqueo de la hebra molde de RNA (hTER), que es el segmento que sirve como molde para la ulterior síntesis y elongación del ADN telomérico.
- 3) Mutación en el dominio ARN y disrupción entre las interacciones con la subunidad catalítica.
- 4) DNA telomérico como sustrato, bloqueo del tetrámero G. Ligando G-4

Diversos estudios han demostrado que la mejor manera de bloquear la acción de la telomerasa, es mediante el bloqueo del tetrámero mediante ligandos G-4, esto da pauta a una estabilización de la conformación por parte de la hebra doble de ADN, bloqueando de manera efectiva el sitio de acción de la enzima, como se muestra en la figura 8. El bloqueo se da por medio de diversos agentes quimioterapéuticos, principalmente derivados de acridinas, constituye una nueva estrategia en el tratamiento de esta enfermedad, ya que recientes estudios han demostrado que esta estrategia es la mas efectiva para bloquear la acción de la telomerasa, dado que en procesos neoplasicos, se puede presentar un mecanismo alterno de alargamiento del telómero, independiente a la acción de la telomerasa, pero que no es efectivo cuando se bloquea el acceso al tetrámero G.<sup>(23)</sup>



**Fig.8. Interacción de los ligandos G-4 con el tetrámero de Guanina en el telómero. En A, se muestra un modelo de anclaje alternado arriba-abajo. B, muestra el modelo de anclaje todos arriba.<sup>(23)</sup>**

## 2.5. DERIVADOS DE ACRIDINA.

Los derivados de acridina, se introdujeron en la terapéutica en el siglo XIX como agentes antipalúdicos. Posteriormente, se comenzó el uso de la proflavina y la aminacrina como antibacterianos y más adelante algunos derivados de las 9-aminoacridinas, como la amsacrina, como compuestos antitumorales.<sup>(9,33)</sup> Hacia 1970, Cain y colaboradores observaron que un factor limitante en la penetración celular de los fármacos, era la concentración de especies neutras y que las sales cuaternarias poseían una naturaleza hidrofílica, por lo que prepararon el compuesto 9-(4'-aminoanilino)acridina. A partir de este compuesto se realizaron estudios para demostrar los requerimientos estructurales asociados a la actividad de este tipo de compuestos y plantearon que se requería la existencia de 3 anillos aromáticos y una total planaridad. La eliminación de uno de los anillos bencénicos terminó en compuestos inactivos, con lo que se demostró la importancia del sistema tricíclico.<sup>(9)</sup> Las variaciones en los sustituyentes en el anillo de anilina de la posición 9, arrojaron resultados que permitieron concluir que la presencia de grupos electrodonadores favorecían la actividad.

Debido a estos estudios previos sobre los requerimientos moleculares para mejorar la actividad antitumoral de los derivados de acridina y con el establecimiento de la íntima relación que posee el desarrollo del cáncer con la actividad de la enzima telomerasa y su mecanismo de acción, en años recientes se ha desarrollado una nueva línea de investigación sintetizando una nueva serie de derivados, como lo es BRACO 19 (figura 9), con actividad antitumoral por inhibición de la acción de la enzima telomerasa, en particular, por bloqueo del tetrámero G.<sup>(26)</sup>

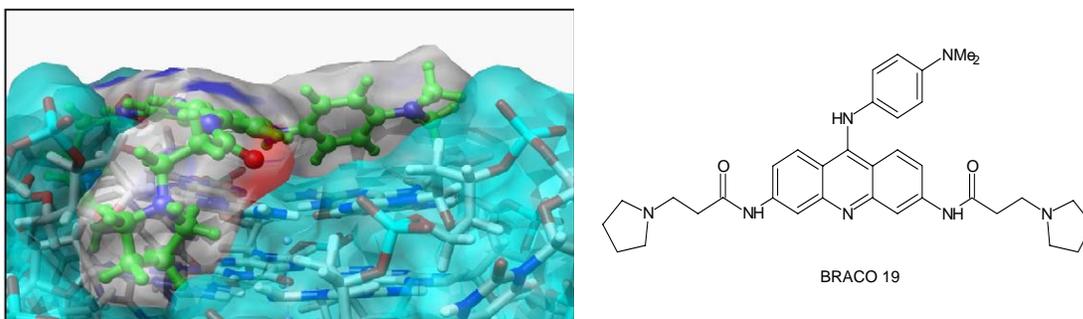


Figura 9. Compuesto BRACO 19 y su modelo de Inhibición de la enzima telomerasa.

## 2.5. 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. De esta manera Langmuir<sup>(4)</sup> observó la semejanza de propiedades fisicoquímicas (densidad, constante dieléctrica, solubilidad, etc.) que presentan ciertas moléculas, como el nitrógeno y el monóxido de carbono; atribuyó dicha semejanza a que estos compuestos poseen el mismo número de átomos y de electrones de valencia y los definió como isósteros. Erlenmeyer<sup>(4)</sup> propuso expandir el concepto de isosterismo para incluir ciertos grupos que son aparentemente muy diferentes,

pero que en la práctica poseen propiedades semejantes. La similitud de propiedades físicas entre el benceno y el tiofeno, llevó también a proponer la existencia de un isosterismo entre el grupo vinilo y el átomo de azufre. Pensando en la utilización del isosterismo como criterio de preparación de análogos en el diseño de fármacos, Friedman<sup>(4)</sup> propuso llamar bioisósteros a aquellos compuestos que “cumplan alguna de las definiciones de isosterismo y posean el mismo tipo de actividad biológica”. De una forma más concreta, Thornber propuso definir los bioisósteros como “grupos de átomos o moléculas que tienen propiedades físicas y químicas semejantes; y que producen efectos fisiológicos aproximadamente similares”.<sup>(4,5,27)</sup> Con base en el isosterismo, se han realizado modificaciones estructurales de moléculas patrón para optimizar su actividad farmacológica.

## 2.7. DERIVADOS DE TIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINAS.

Los compuestos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas, son isósteros del núcleo de acridina (Figura 10), se trata de igual manera de sistemas tricíclicos aromáticos totalmente planares, en los cuales se ha realizado la modificación isósterica de un anillo de benceno por un anillo de tiazol. Este tipo de derivados ya han sido reportados con anterioridad en la literatura, aunque no con mucha frecuencia y se han reportado como potenciales antiespasmódicos, antiinflamatorios y antioxidantes.

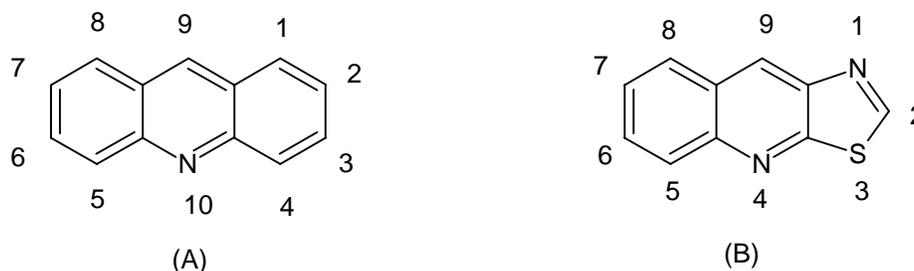
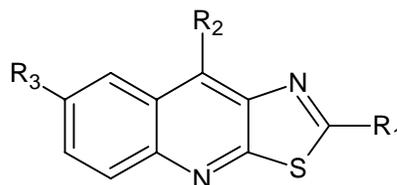


Figura 10. Isosterismo entre (A) el núcleo de acridina y (B) el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina

En 1997, Alvarez-Ibarra y col. reportan derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas como potenciales agentes antitumorales.<sup>(9)</sup> En dicho trabajo, se realizó la

incorporación de sustituyentes alquildiamino en las posiciones 2 ó 9 del núcleo tricíclico, determinando la actividad citotóxica de dichos compuestos en tres líneas celulares de neoplasias; P-388 (neoplasma linfático murino), A-549 (carcinoma de pulmón) y HT-29 (tumor de colon humano). Los resultados obtenidos son presentados en la Tabla 1.

**Tabla 1. Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas. Reportados por Alvares-Ibarra <sup>(9)</sup>.**



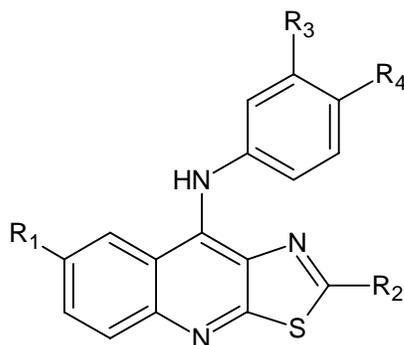
Compuesto	Sustituyente			Actividad Biológica CI <sub>50</sub> (μM)		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Línea Celular		
				P-388	A-549	HT-29
A	SO <sub>2</sub> Me	OH	H	32.4	32.4	32.4
B	SO <sub>2</sub> Me	OH	Me	> 60.4	> 60.4	> 60.4
C	SO <sub>2</sub> Me	OH	F	6	6	6
D	α	OH	H	5.76	7.22	7.22
E	α	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(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt, β = -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt, γ = -MeN(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>, CI<sub>50</sub> = Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

Derivados novedosos de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas han sido reportados por Lira-Rocha (2008), Loza-Mejía (2009) y colaboradores.<sup>(28,34)</sup> En estas nuevas familias de derivados se han incorporado en la posición 9 del sistema tricíclico un grupo anilino con diversos patrones de sustitución y en posición 2 se realizó la introducción de sustituyentes de tipo metilto, alquildiamino y heterociclos saturados de 6 miembros. Se realizó la evaluación de la actividad citotóxica en 4 líneas celulares, una de neoplasia cervical (Hela), dos de cáncer colorrectal (SW-480 y SW-620) y una más de leucemia mielógena (K-562).

Los resultados de la actividad citotóxica de estos compuestos son listados en la Tabla 2.

**Tabla 2. Datos de actividad biológica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas. Reportados por Loza Mejía y col. <sup>(34)</sup>**



Compuesto	Sustituyente				Actividad Biológica (CI <sub>50</sub> μM)			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Línea Celular			
					Hela	SW-480	SW-620	K-562
1	F	SMe	H	H	>80	>80	>80	>80
2	F	SMe	CN	H	>80	>80	>80	55,36
3	F	SMe	OMe	H	15,8	13,7	12,2	n.p.
4	F	SMe	H	CN	>80	>80	>80	n.p.
5	F	SMe	H	OMe	>80	>80	>80	54,91
6	H	SMe	CO <sub>2</sub> Et	H	>80	>80	>80	>80
7	H	SMe	COMe	H	>80	>80	>80	>80
8	H	SMe	OXM	H	34,2	37,3	39,4	32,8
9	H	SMe	H	H	>80	>80	>80	>80
10	H	SMe	CN	H	7,75	28,68	43,75	8,01
11	H	SMe	OMe	H	25,34	66,65	26,58	22,17
12	H	SMe	Cl	H	69,37	>80	>80	80,26
13	H	SMe	H	CN	>80	>80	>80	>80
14	H	SMe	H	OMe	>80	>80	>80	77,2
15	H	SMe	H	Cl	>80	>80	>80	79,45
16	H	SMe	NMe	H	46,22	>80	>80	46,85
17	H	SMe	(CO)E	H	21,69	13,6	19,72	12,54
18	H	SMe	CF <sub>3</sub>	H	43,34	65,13	62,28	67,06
19	H	SMe	OH	H	>80	>80	>80	>80

20	H	SMe	NH <sub>2</sub>	H	>80	>80	>80	>80
21	H	SMe	NH <sub>2</sub>	β	>80	>80	>80	>80
22	H	SMe	NHAc	H	>80	>80	>80	>80
23	H	PIP	α	α	>80	>80	>80	>80
24	H	MPZ	α	α	>80	>80	>80	>80
25	H	MOR	α	α	>80	>80	>80	>80
26	H	PIP	H	H	>80	>80	>80	>80
27	H	MPZ	H	H	60,7	41,8	>80	73,01
28	H	MOR	H	H	>80	>80	>80	>80
29	H	E	CN	H	13,33	13,10	14,62	12,48
30	H	E	Cl	H	9,12	14,33	17,78	12,19
31	H	E	OMe	H	19,2	11,5	20,0	23,5
32	H	E	H	CN	15,18	14,18	16,49	8,36
33	H	E	H	Cl	10,16	12,56	12,20	7,26
34	H	E	H	OMe	13,60	12,04	16,30	10,87
35	H	E	H	H	15,96	37,7	21,6	16,8
36	H	P	H	H	6,27	6,90	16,56	7,52
37	H	P	CN	H	19,21	11,53	19,65	12,88
38	H	P	Cl	H	7,46	7,91	10,17	9,84
39	H	P	H	CN	24,18	22,70	29,15	12,88
40	H	P	H	Cl	8,82	4,92	7,48	3,36
Amsacrina					9,5	27,7	16,7	19,9

α= -Cloro en posición 9, en lugar del anillo de anilina, β= -5'-CH<sub>2</sub>OH, E= -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, P= -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>, PIP= -1-piperidinil, MPZ= -4-metilpiperazinil, MOR= -1-morfolinil, OXM= -C(NO<sub>2</sub>)Me, n.p.= no probado, Cl<sub>50</sub> = Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

Un análisis exhaustivo de los datos de actividad citotóxica de los compuestos de la tabla anterior, permitió obtener varias consideraciones en cuanto a los requerimientos estructurales necesarios para mostrar una buena actividad de este conjunto análogos:<sup>(28,29)</sup>

- 1) La incorporación de heterociclos saturados de 6 miembros en posición 2, no es benéfico para la actividad.
- 2) El valor de log P del compuesto es crucial para la actividad (a mayor log P, mayor actividad).

- 3) La incorporación de grupos electroattractores en el anillo de 9-anilino, aumenta la actividad.
- 4) Sustituyentes del tipo dietilaminoalquilamino, en posición 2, aumentan la actividad biológica, siendo importante la longitud de la cadena pero no decisiva, en este caso entre más larga, mayor actividad. Lo anterior se puede explicar por una mayor facilidad de atravesar la membrana debido a las diferentes conformaciones posibles de la cadena alifática.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Entre las modificaciones que se han realizado en la cadena lateral de la posición 2, se encuentra la incorporación de heterociclos saturados con el fin de anclar la conformación de la cadena lateral. Como ya se mencionó, los compuestos preparados (Tabla 2, compuestos **23-28**) mostraron una menor actividad citotóxica. Lo anterior indica que la cadena lateral debe tener un alto grado de flexibilidad para adoptar la conformación que favorezca la interacción con el supuesto sitio de acción.

Por otra parte, los compuestos con un sustituyente dialquilaminoalquilamino (Tabla 2, compuestos **29-40**) resultaron ser los más activos y en algunos casos un poco más activos que el compuesto de referencia, amsacrina.

Entonces, debido a que el anclaje de la cadena situada entre los grupos amino de los sustituyentes de la posición 2, provoca una sensible disminución en la actividad citotóxica resulta interesante estudiar si el anclaje de los sustituyentes del grupo amino terminal, mediante la formación de un ciclo, también afecta la actividad citotóxica.

Por lo anterior, en el presente trabajo se propuso la obtención de varios derivados en los que el nitrógeno terminal de la cadena lateral de la posición 2 formará parte de un anillo, además de que se variaron los sustituyentes en el anillo de 9-anilino con el fin observar algún posible efecto al alterar este patrón de sustitución.

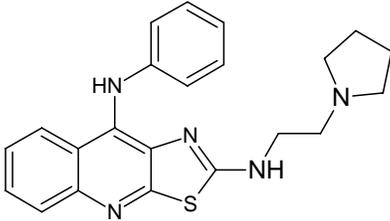
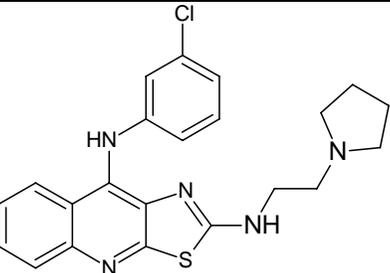
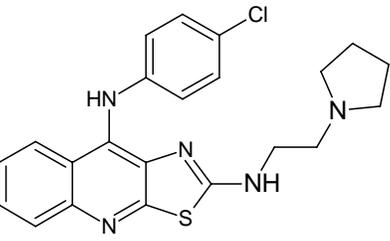
## 4. OBJETIVOS.

### 4.1 Objetivo general:

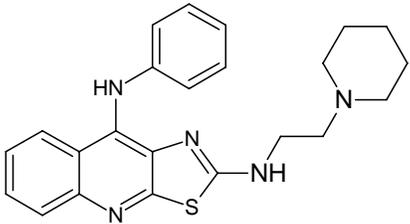
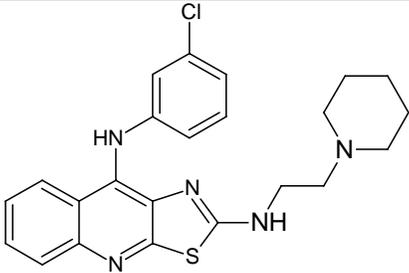
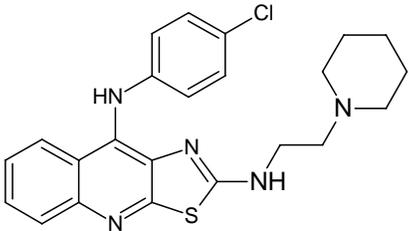
l) Sintetizar y caracterizar derivados de 9-anilino-2-[1-(2-aminoetil)pirrolidinil]tiazolo[5,4-*b*]quinolinas, como potenciales agentes anticancerígenos.

### 4.2 Objetivos particulares:

l) Sintetizar los siguientes compuestos:

	COMPUESTO	NOMBRE
VIa		<p><b>9-anilino-2-[1-(2-aminoetil)pirrolidinil]tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina.</b></p> <p><i>N</i><sup>9</sup>-fenil-<i>N</i><sup>2</sup>-(1-etil-2-pirrolidinil)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolin-2,9-diamina</p>
VIb		<p><b>9-[(3-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)pirrolidinil]tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina.</b></p> <p><i>N</i><sup>9</sup>-(3-clorofenil)-<i>N</i><sup>2</sup>-(1-etil-2-pirrolidinil)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolin-2,9-diamina</p>
VIc		<p><b>9-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)pirrolidinil]tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolina.</b></p> <p><i>N</i><sup>9</sup>-(4-clorofenil)-<i>N</i><sup>2</sup>-(1-etil-2-pirrolidinil)tiazolo[5,4-<i>b</i>]quinolin-2,9-diamina</p>

---

VIIa		<b>9-anilino-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4-b]quinolina.</b>  $N^9$ -fenil- $N^2$ -(1-etil-2-piperidinil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolin-2,9-diamina
VIIb		<b>9-[(3-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4-b]quinolina.</b>  $N^9$ -(3-clorofenil)- $N^2$ -(1-etil-2-piperidinil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolin-2,9-diamina
VIIc		<b>9-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4-b]quinolina.</b>  $N^9$ -(4-clorofenil)- $N^2$ -(1-etil-2-piperidinil)tiazolo[5,4- <i>b</i> ]quinolin-2,9-diamina

---

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

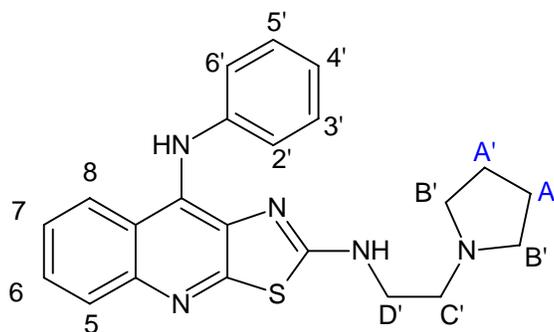


Los intermediarios (compuestos I, II, III y IV), fueron obtenidos por medio de métodos ya reportados y se caracterizaron mediante análisis por cromatografía en capa fina comparativa y por su punto de fusión comparativo.

Los compuestos Va-c, fueron obtenidos mediante la implementación de una técnica novedosa, utilizando  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / AcOH/  $\text{H}_2\text{O}_2$ , con lo cual se redujeron los tiempos de reacción de 24 horas a 30 minutos, aumentando el rendimiento y facilitando el trabajo de reacción. Se incrementaron los rendimientos de 40-50% a 75- 90%.

La obtención de los productos finales (VIa-VIc y VIIa-VIIc), se realizó mediante una variación novedosa ya que en lugar de THF se utilizó DMF como medio de disolución, facilitando el trabajo de reacción y disminuyendo el tiempo de reacción.

#### 5.1.1. COMPUESTO VIa.



**Figura 11. Compuesto VIa**

El compuesto VIa se obtuvo como un sólido amorfo de coloración amarilla y con punto de fusión de 89-90°C, y un  $R_f = 0,48$  (sistema IV, tabla 10). En su espectro de IR (espectro 1) se observa a  $3413 \text{ cm}^{-1}$  una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observa la desaparición de las bandas intensas características de las sulfonas a  $1317$  y  $1146 \text{ cm}^{-1}$  y bandas características en la zona aromática a  $1476$ ,  $1536$  y  $1577 \text{ cm}^{-1}$ .

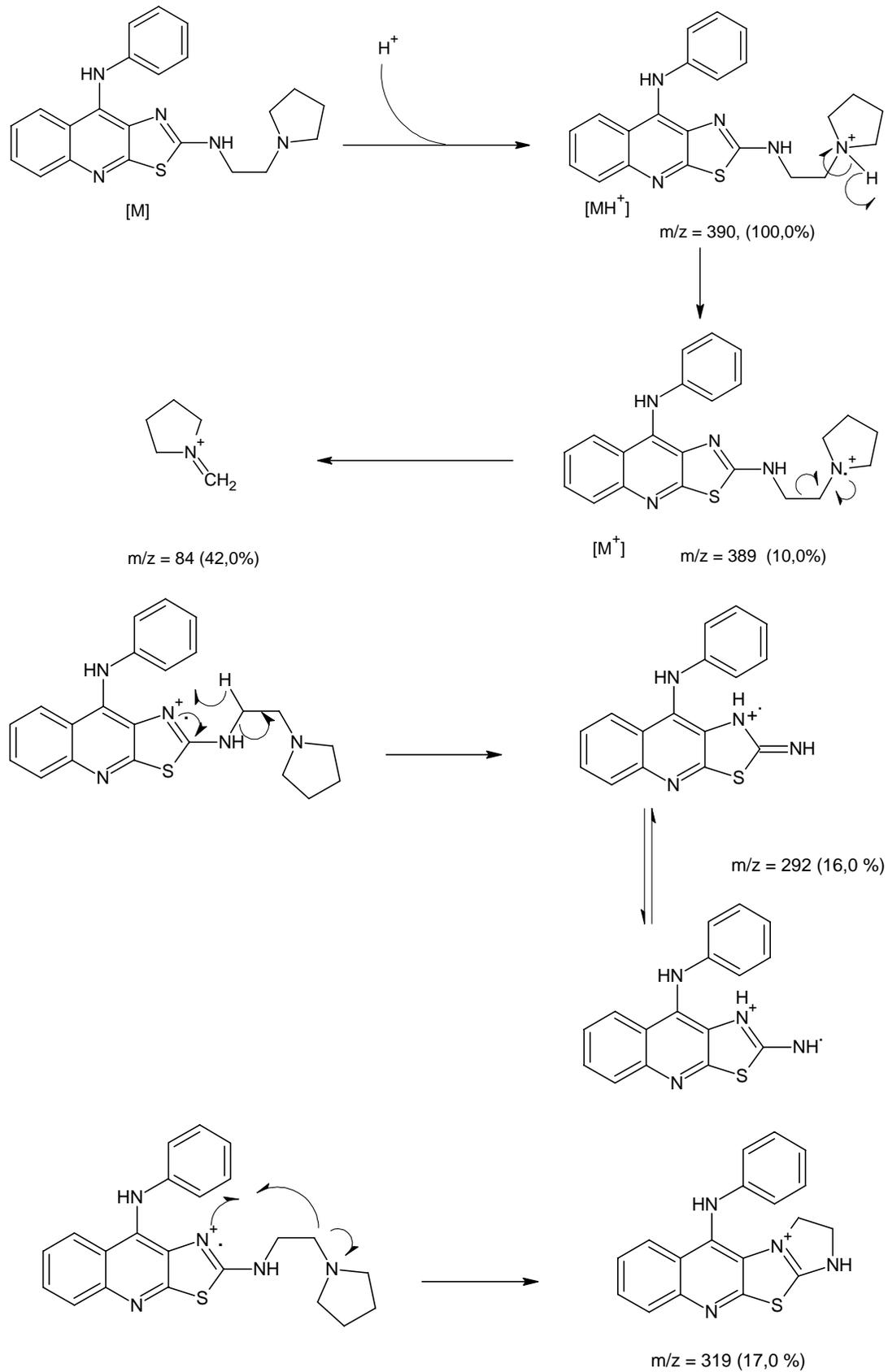
En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 2a-2c), se observan las señales mostradas en la Tabla 3:

Tabla 3. Señales de RMN  $^1\text{H}$  del Compuesto VIa

Protón (# de protones)	Desplazamiento Químico ( $\delta$ en ppm).	Constante de acoplamiento ( $J$ en Hz).	Tipo de Señal.
A' (4H)	1,66	-----	sa
B'; C'(6H)	3,29 – 3,46	-----	sm
D'(2H)	2,61	6,0	t
H-3' , H-4' , H-5'	6,76 – 6,86	9,0 ; 12,0	dd
H-2' , H-6'	7,14	9,0	t
H-6	7,41	9,0	t
H-7	7,55	6,0	t
H-8	7,85	6,0	d
H-5	8,05	6,0	d
Alif-N-H	8,41	-----	t
Ar-N-H	8,56	-----	s

En su espectro de masas (espectro 3, FAB), se observó el pico base que corresponde a la especie  $\text{MH}^+$ ,  $m/z = 390$  (100%), después se observa un pico a  $m/z = 389$  (12%), que corresponde a la especie  $\text{M}^+$ , por pérdida de un radical hidrógeno, el cual se ajusta a el peso molecular del compuesto propuesto. En el caso del primer pico mencionado, esta especie protonada ( $\text{MH}^+$ ) frecuentemente se genera en este tipo de técnica espectrométrica y presenta una abundancia relativa que en la mayoría de las ocasiones representa al pico base del espectro, lo que es útil para identificar al ión molecular y en consecuencia asignar la masa del compuesto analizado. La generación de la especie  $\text{MH}^+$  se puede explicar por una interacción de la matriz y la muestra o con el agente ionizante.<sup>(30,31)</sup>

El patrón de fragmentación propuesto para este compuesto es el siguiente:



5.1.2. COMPUESTO VIb.

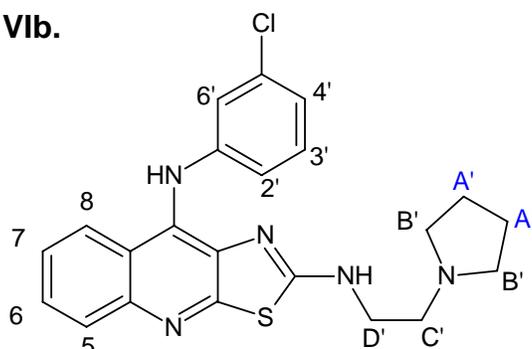


Figura 12. Compuesto VIb.

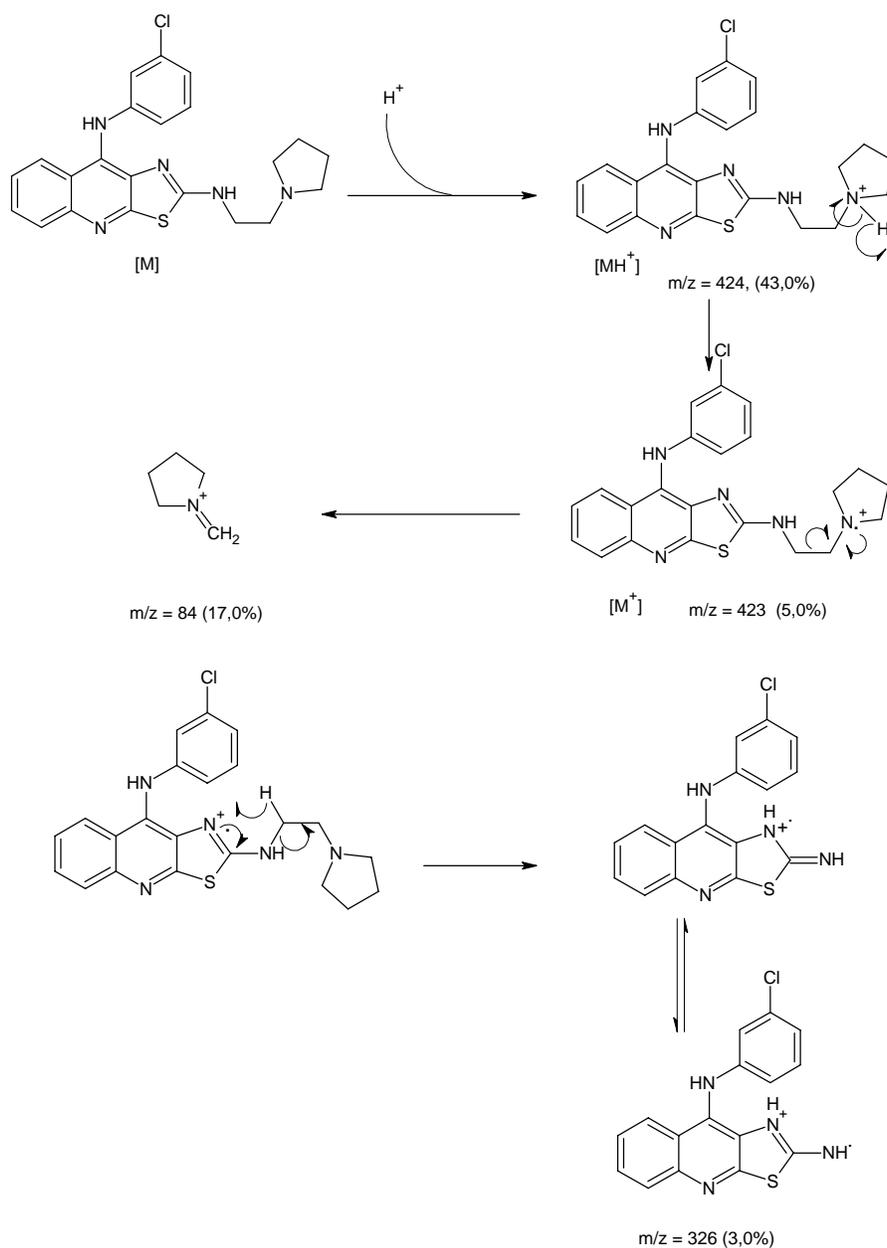
La purificación de este compuesto se realizó mediante cromatografía en columna abierta, de la cual se obtuvieron 135 mg (53,07 %). La pureza del compuesto fue comprobada por análisis en CCF (Rf.= 0,45 sistema IV) y por su punto de fusión (109-111°C). En su espectro de IR (espectro 4, tabla 10), se observan bandas características a 3373  $\text{cm}^{-1}$  de aminas secundarias, se observa también la desaparición de las bandas intensas características de  $-\text{SO}_2$  y  $-\text{SO}$ , 1317 y 1146  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 5a–5c) se observan las señales listadas en la Tabla 4, también se ilustran los correspondientes desplazamientos y tipos de señal.

Tabla 4. Señales de RMN  $^1\text{H}$  del Compuesto VIb

Protón (# de protones)	Desplazamiento Químico ( $\delta$ )	Constante de acoplamiento (Hz)	Tipo de Señal
A'(4H)	1,79	-----	sa
B'(4H)	2,525	-----	sa
C' (2H)	2,75	-----	s
D' (2H)	2,91	-----	s
H-2', H-3', H-4'	6,76 – 6,87	6,0 : 9,0	sm
H-6'	7,21	9,0	t
H-6	7,525	6,0	t
H-7	7,635	6,0	t
H-8	7,92	6,0	d
H-5	8,19	6,0	d
Alif-N-H	8,73	-----	sa
Ar-N-H	9,0	-----	s

En su espectro de masas (espectro 6, FAB) se observa un ion molecular que corresponde a la especie  $MH^+$  ( $m/z = 424$ ) con una abundancia relativa de 43%, después se observa la pérdida de un protón, lo que da origen a la especie  $M^+$  ( $m/z = 423$ , 5%), cuyo peso molecular corresponde con el del compuesto propuesto. Adicionalmente se observa la contribución del isotopo pesado de  $^{37}Cl$  y  $^{34}S$  al pico  $MH^++2$  ( $m/z = 426$ , 35% de abundancia en relación a la especie  $MH^+$ ), lo que confirma la presencia de un átomo de cloro y otro de azufre. A continuación se presentan los mecanismos de fragmentación propuestos:



5.1.3. COMPUESTO VIc.

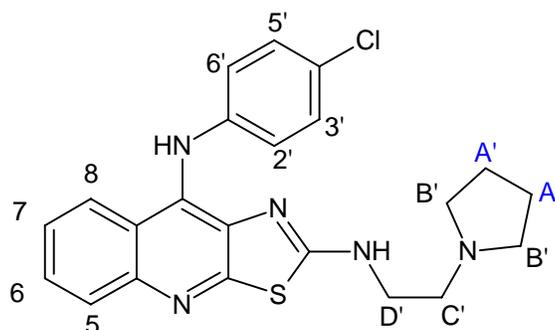


Figura 13. Compuesto VIc.

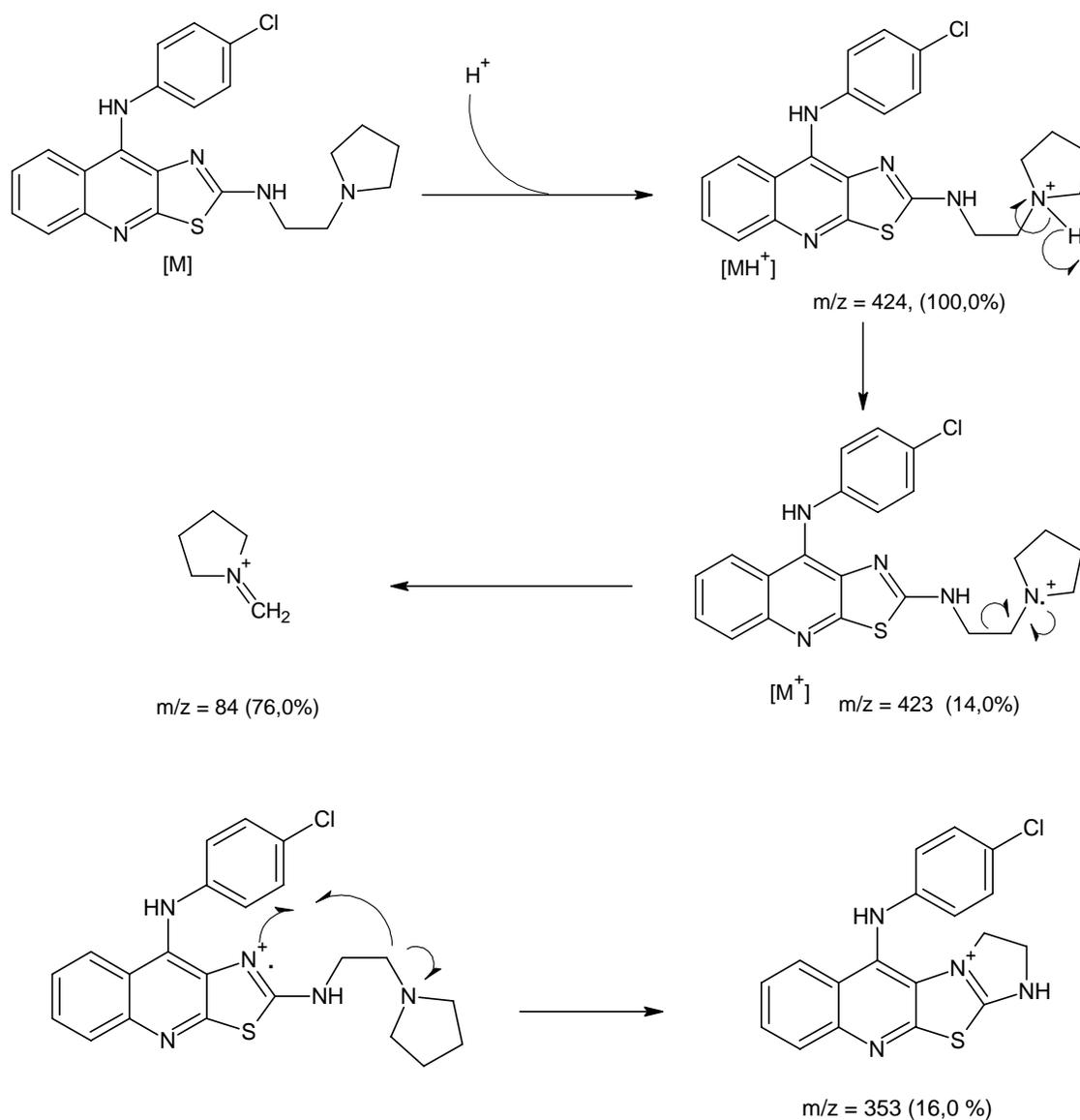
El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo pálido, que presentó un punto de fusión de 85-86°C y un  $R_f = 0,37$  (Sistema de elución IV, tabla 10). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes: (IR, espectro 7); Se observan a 1594, 1561, 1495  $\text{cm}^{-1}$ , bandas características de los grupos aromáticos; a 850  $\text{cm}^{-1}$  una banda característica a la unión carbono-cloro y a 760  $\text{cm}^{-1}$ , la banda correspondiente a la presencia de una unión carbono-azufre.

En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 8a-8b), se observan las señales reportadas en la Tabla 5:

Tabla 5. Señales de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto VIc

Protón (# de protones)	Desplazamiento Químico ( $\delta$ )	Constante de acoplamiento (Hz)	Tipo de Señal
A'(4H)	1,61-1,64	----	sm
B'(4H)	2,36	----	sa
C' (2H)	2,72	----	s
D' (2H)	2,87	----	s
H-2', H-6'	6,78	8,7	d
H-3', H-5'	7,15	8,7	d
H-6	7,44	1,2 ; 6,9 ; 8,4	ddd
H-7	7,56	1,2 ; 6,9 ; 9,6	ddd
H-8	7,85	0,09 ; 9,6	dd
H-5	8,13	1,2 ; 8,7	dd
Alif-N-H	8,42	5,1	t
Ar-N-H	8,74	---	s

El espectro de EM (FAB, espectro 9), se observa el pico base del espectro a un  $m/z = 424$  (100%), que corresponde a la especie protonada  $MH^+$ , que es característica en los espectros obtenidos por FAB, además es posible observar el  $M^+ + 2$  de dicha especie con un 38% de abundancia relativa que hace evidente la presencia de un átomo de cloro y otro de azufre, por la contribución de los isotopos pesados de dichos átomos al  $M+2$  ( $^{37}\text{Cl}$  y  $^{34}\text{S}$ ). A su vez se observa el ión molecular a  $m/z = 423$  (14%) que corresponde con el peso molecular del compuesto propuesto. Los mecanismos de fragmentación propuestos se presentan a continuación:



5.1.4. COMPUESTO VIIa.

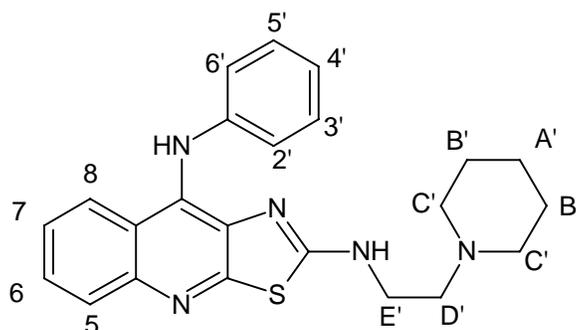


Figura 14. Compuesto VIIa

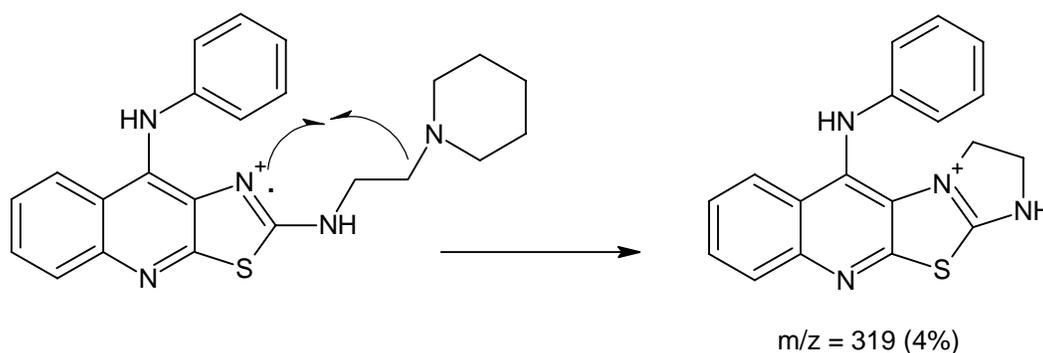
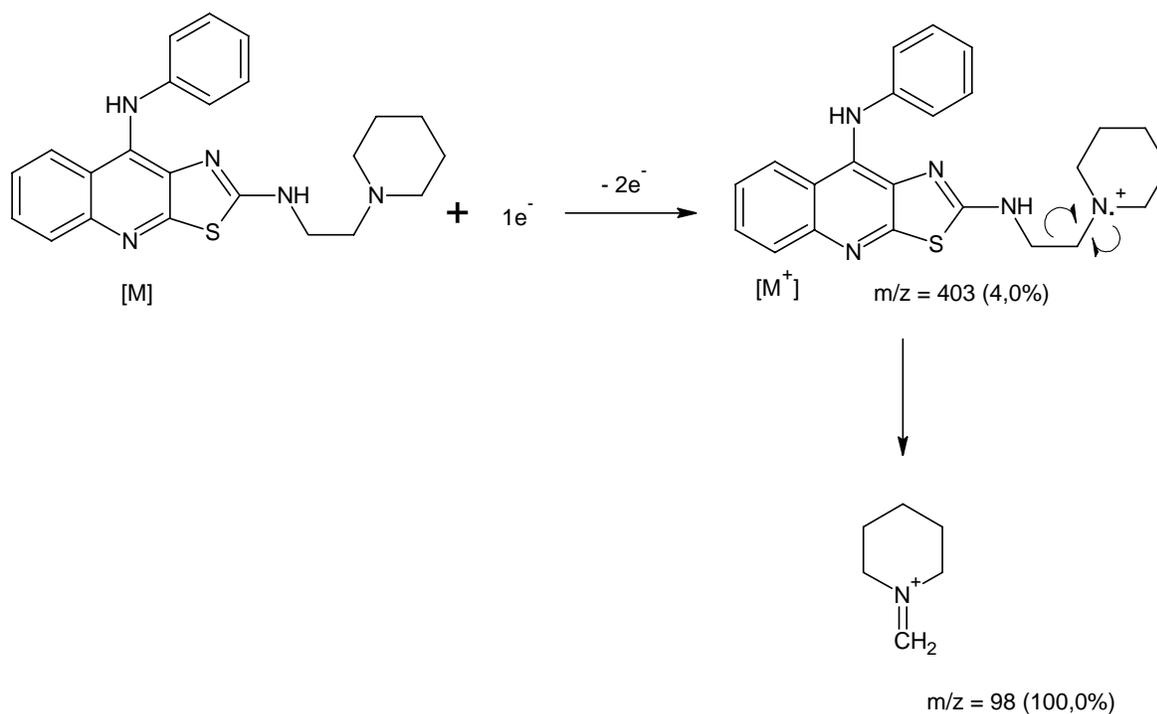
El compuesto se purificó por medio de cromatografía en columna abierta en gel de sílice, obteniéndose 180 mg (68,49%), su pureza fue verificada por medio de CCF analítica (Rf. 0,42 sistema IV, tabla 10) y por su punto de fusión (80-82°C). En su espectro de IR (espectro 10), se observa una banda intensa a  $3233\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la presencia de una amina secundaria; una banda a  $1597\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la presencia de la unión nitrógeno-carbono de un doble enlace; bandas a  $1310$  y  $1244\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al sistema  $\text{Ar-N-R}_2$ . Así como una banda a  $759\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a un una unión carbono-azufre. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 11a-11c), se observan las señales que fueron asignadas a los protones de la molécula como se muestra en la Tabla 6:

Tabla 6. Señales de RMN  $^1\text{H}$  del Compuesto VIIa

Protón. (# de protones)	Desplazamiento Químico ( $\delta$ ).	Constante de Acoplamiento ( $J$ en Hz).	Tipo de Señal
A' (2H)	1,33 – 1,43	-----	sa
B' (4H)	1,46 – 1,58	-----	sa
C' ; D' (6H)	3,30 – 3,38	-----	sm
E' (2H)	2,49	3,0	t
H-3' , H-4' , H-5'	6,81	9,0	t
H-2' , H-6'	7,16	9,0	t
H-7	7,42	9,0	t
H-6	7,56	6,0	t
H-8	7,86	9,0	d
H-5	8,10	6,0	d
Alif-N-H	8,45	-----	sa
Ar-N-H	8,61	-----	s

El espectro de masas del compuesto VIIa, obtenido mediante IE (espectro 12), muestra un ion molecular en  $m/z = 403$ , con una intensidad relativa de 4%. La pobre abundancia del ion molecular es debida a que su ionización produce un catión-radical de alta energía que rápidamente sufre fragmentaciones, aunado a que el análisis por impacto electrónico produce una amplia fragmentación por el exceso de energía ( $\sim 70\text{eV}$ ) utilizada para la ionización de la molécula ( $\sim 5\text{eV}$ ).

Los patrones de fragmentación propuestos, se muestran a continuación:



## 5.1.5. COMPUESTO VIIb.

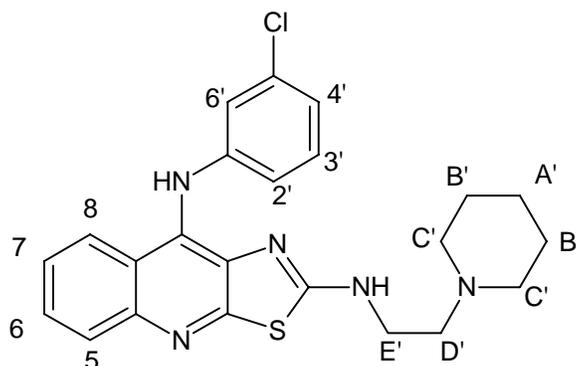


Figura 15. Compuesto VIIb.

El producto fue obtenido mediante purificación por cromatografía en columna abierta, recuperándose 153 mg (58,5%) de un sólido amorfo de coloración amarillo pálido, la pureza del mismo fue verificada mediante su punto de fusión (95-96°C), y por cromatografía en capa fina (Rf. = 0,33; sistema de elución IV, tabla 10). Se realizó la caracterización del compuesto mediante técnicas espectroscópicas, obteniéndose los siguientes resultados:

En su espectro de IR (espectro 13) se observan bandas a 1600, 1586, 1576  $\text{cm}^{-1}$ , que representan señales características de compuestos aromáticos; a 854  $\text{cm}^{-1}$  una banda intensa que es característica de la presencia de halógenos, que en este caso corresponde a la unión C-Cl presente en el anillo de anilina; en 760  $\text{cm}^{-1}$  se observa la presencia de la banda que corresponde al la unión C-S.

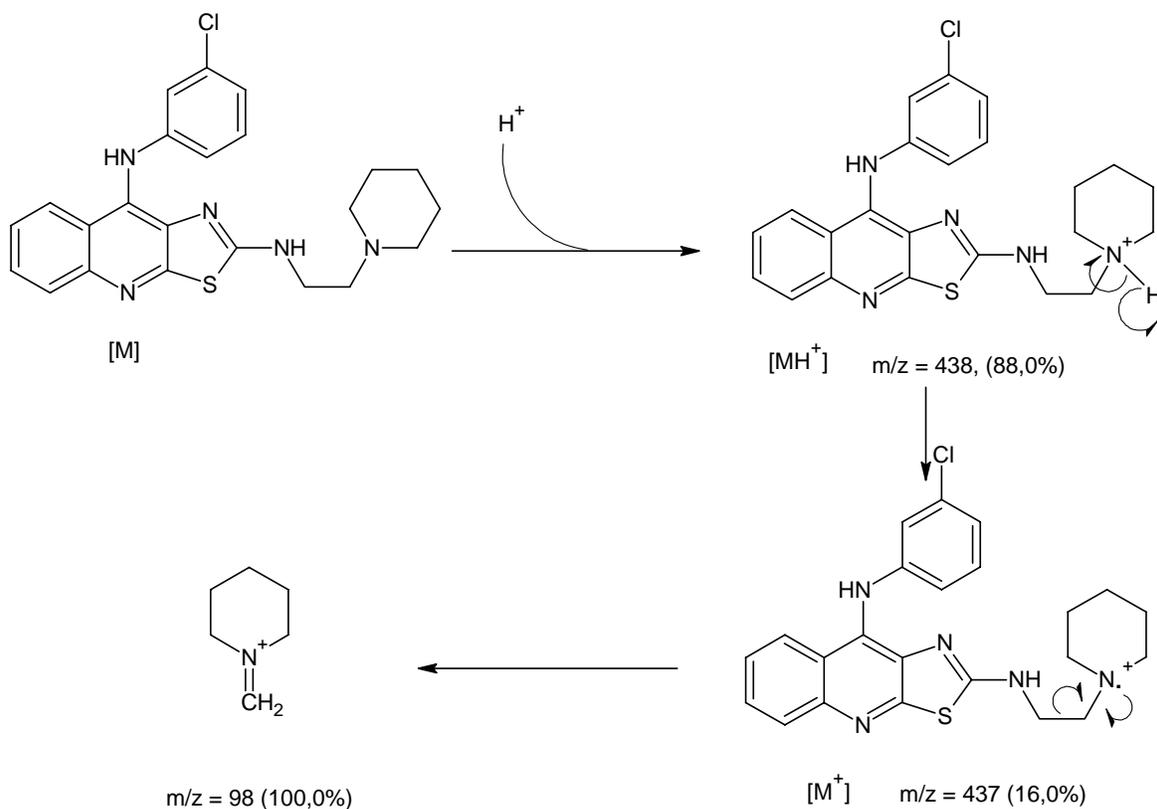
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto VIIb (espectro 14a-14c), se presentan las señales mostradas en la Tabla 7.

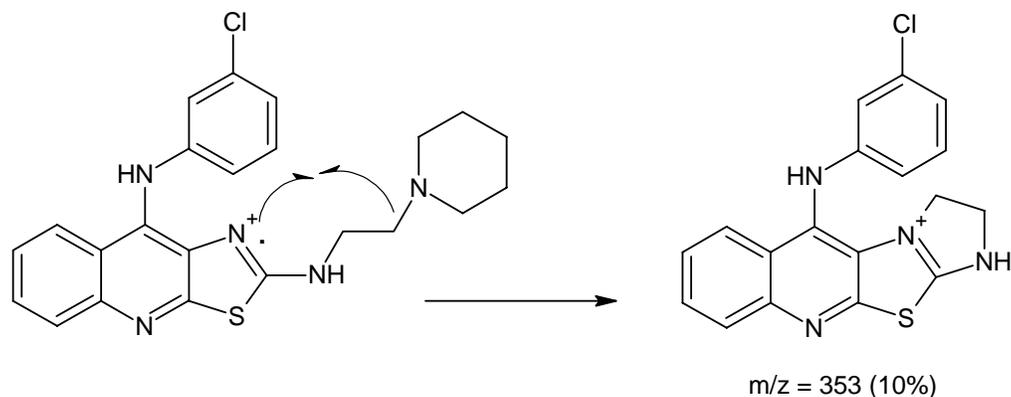
Tabla 7. Señales de RMN  $^1\text{H}$  del Compuesto VIIb

Protón (# de protones)	Desplazamiento Químico ( $\delta$ ).	Constante de Acoplamiento (Hz).	Tipo de Señal.
A' (2H)	1,35	-----	sa
B' (4H)	1,44	-----	sa
C' (4H)	2,27	-----	sa
D' (2H)	2,40	-----	sa

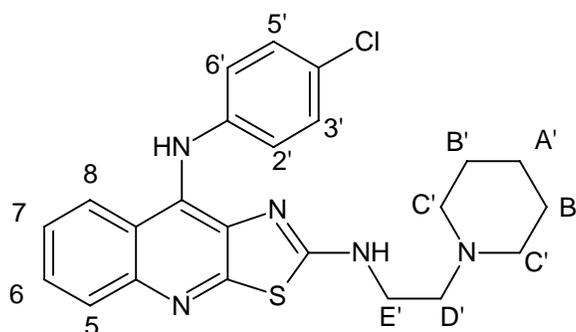
E'(2H)	2,49	-----	sa
H-2', H-3', H-4'	6,70 - 679	6,0 : 9,0	sm
H-6'	7,14	9,0	t
H-7	7,47	6,0 : 9,0	t
H-6	7,58	6,0 : 9,0	t
H-8	7,875	6,0	d
H-5	8,105	6,0	d
Alif-N-H	8,41	-----	sa
Ar-N-H	8,84	-----	s

En su espectro de masas (espectro 15, FAB) se observó una señal que corresponde a la especie  $MH^+$ ,  $m/z = 438$  (88%), también se observa un pico a  $m/z = 437$  (16%), que corresponde a la especie  $M^+$ , por perdida de un radical hidrogeno, el cual se ajusta a el peso molecular de la especie propuesta. Los mecanismos de fragmentación propuestos son los siguientes:





### 5.1.6. COMPUESTO VIIc.



**Figura 16. Compuesto VIIc.**

El compuesto VIIc, fue obtenido mediante cromatografía en columna abierta como un sólido amorfo de coloración amarilla (148 mg, 67,58%), con un punto de fusión 140-141°C y un  $R_f = 0,288$  (Sistema de elución IV, tabla 10). Fue caracterizado mediante técnicas espectroscópicas. Se obtuvieron los siguientes datos:

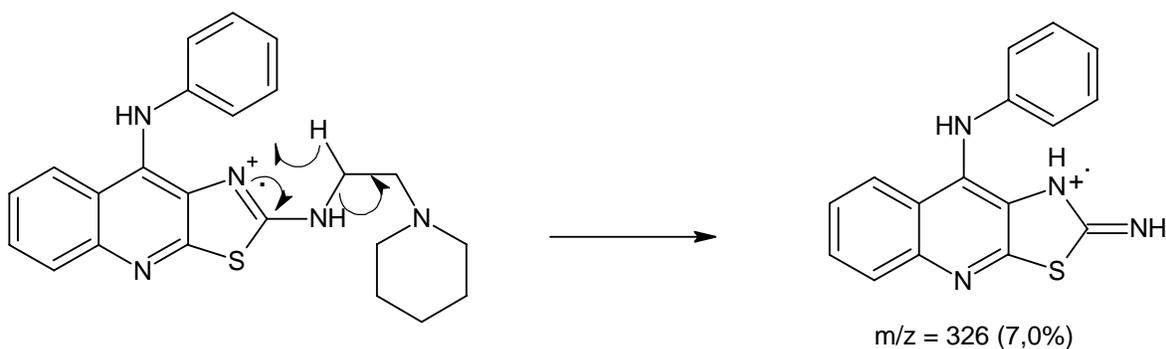
En su espectro de IR (Espectro 16) se observa en  $3373\text{ cm}^{-1}$ , una banda que corresponde a aminas aromáticas; en  $3057\text{ cm}^{-1}$  una banda de amina secundaria;  $2928\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a  $-\text{CH}$  insaturado; bandas  $2851$  y  $2797\text{ cm}^{-1}$   $-\text{CH}$  saturado;  $1694$ ,  $1605\text{ cm}^{-1}$  característicos de el doble enlace  $\text{C}=\text{N}$ ; se presentan las bandas en  $1557$ ,  $1493$ ,  $1469\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los sistemas aromáticos; la presencia de un halógeno (en este caso cloro) se hace evidente por la banda presente en  $855\text{ cm}^{-1}$ ; a  $759\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda de mediana intensidad correspondiente al enlace  $\text{C}-\text{S}$ .

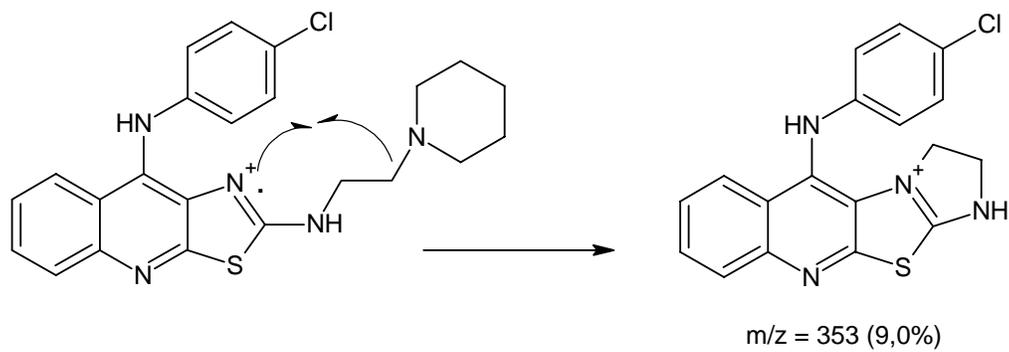
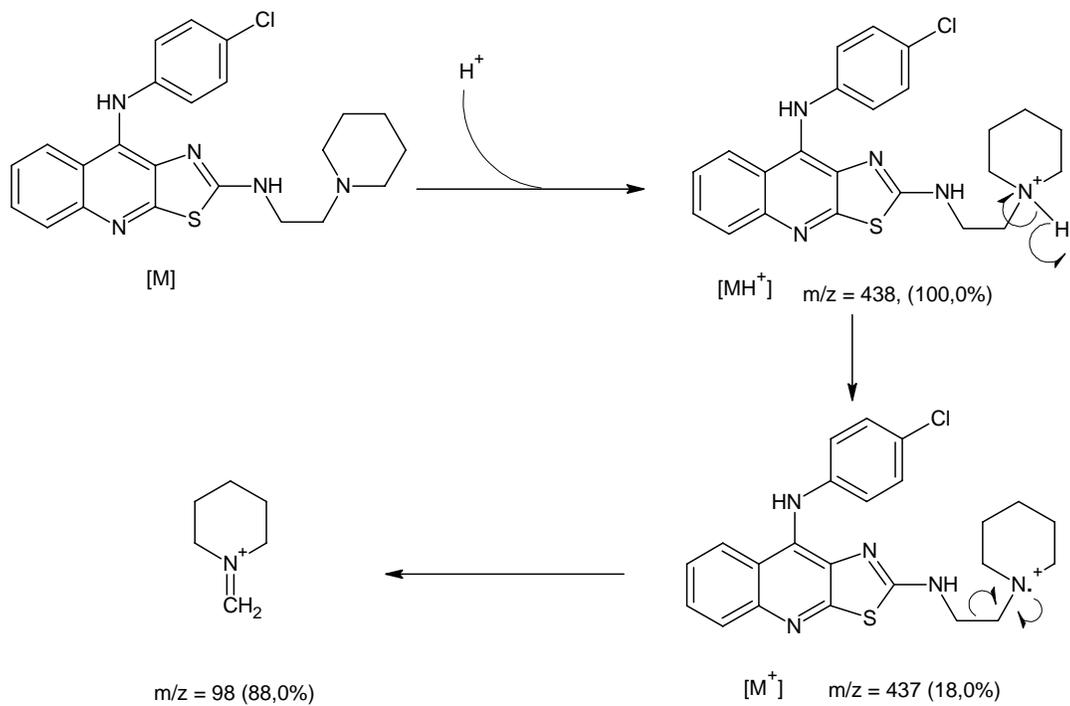
En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 17a-17c), se observan las señales mostradas en la Tabla 8:

Tabla 8. Señales de RMN  $^1\text{H}$  del Compuesto VIIIc

Protón (# de protones)	Desplazamiento Químico ( $\delta$ )	Constante de acoplamiento ( $J$ en Hz)	Tipo de Señal
A'(2H)	1,39	-----	sa
B'(4H)	1,475	-----	sa
C'(4H)	2,28	-----	sa
D'(2H)	2,39	6,0	t
E'(2H)	2,53	6,0 : 3,0	q
H-2', H-6'	6,8	9,0	d
H-3', H-5'	7,25	9,0	d
H-6	7,49	1,2 ; 6,9 ; 8,1	ddd
H-7	7,6	1,2 ; 7,2 ; 8,1	ddd
H-8	7,9	9,0	d
H-5	8,15	9,0	d
Alif-N-H	8,38	6,0	t
Ar-N-H	8,80	-----	s

En su espectro de masas, (Espectro 18, FAB), se observa la presencia de un pico base a  $m/z=438(100\%)$ , que corresponde a la especie protonada del ión molecular  $\text{MH}^+$ . Se observa la presencia del pico correspondiente a la especie  $\text{MH}^++2$  (38%), que pone de manifiesto la presencia de un átomo de cloro en la molécula y la contribución del isótopo pesado del mismo y del átomo de azufre a dicha especie, por sobreposición lineal de la serie isotópica ( $^{37}\text{Cl}$  y  $^{34}\text{S}$ ). Los patrones de fragmentación propuestos son los siguientes:



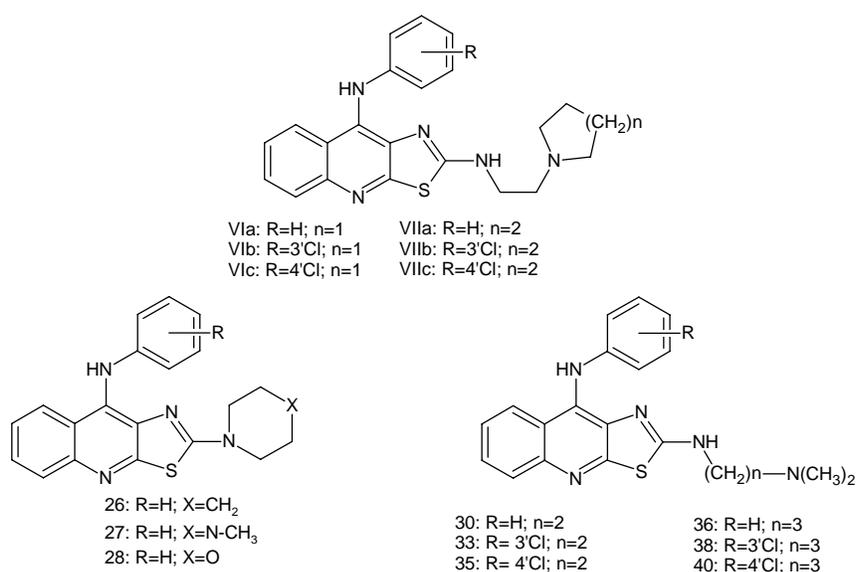


## 5.2. PARTE BIOLÓGICA.

### 5.1. ACTIVIDAD CITOTÓXICA.

Aunque inicialmente no considerado como uno de los objetivos para el presente trabajo, se determinó la actividad citotóxica de los nuevos compuestos sintetizados. Los ensayos de actividad citotóxica se realizaron mediante el ensayo MTT con las líneas celulares HeLa (cáncer cervicouterino), SW-480, SW-620 (cáncer de colon), y K-562 (leucemia humana mielógena).<sup>(32)</sup> Los resultados se listan en la Tabla 9.

**Tabla 9.  $CI_{50}$  de inhibición de los compuestos VIa-c, VIIa-c, otros compuestos ya reportados, y amsacrina como referencia.**



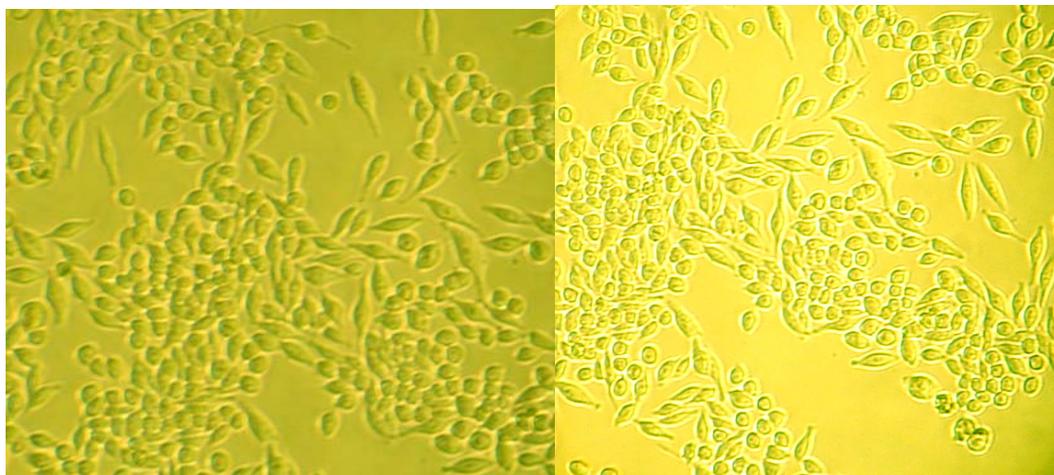
COMPUESTO	ACTIVIDAD BIOLÓGICA $CI_{50}$ $\mu$ M			
	LINEA CELULAR			
	HeLa	SW-480	SW-620	K-562
VIa	<b>27.81 (1.18)</b>	<b>29.1 (3.81)</b>	<b>31.58 (1.86)</b>	<b>24.11 (4.9)</b>
VIb	<b>14.64 (1.99)</b>	<b>15.42 (0.53)</b>	<b>14.37 (1.59)</b>	<b>5.69 (1.68)</b>
VIc	<b>17.46 (3.31)</b>	<b>26.51 (4.59)</b>	<b>13.47 (0.68)</b>	<b>19.48 (0.46)</b>
VIIa	<b>32.28 (0.73)</b>	<b>26.7 (3.81)</b>	<b>20.13 (1.31)</b>	<b>21.25 (2.19)</b>
VIIb	<b>12.06 (0.95)</b>	<b>12.75 (0.63)</b>	<b>18.12 (2.15)</b>	<b>10.62 (2.99)</b>
VIIc	<b>14.42 (2.04)</b>	<b>18.42 (1.17)</b>	<b>11.6 (0.98)</b>	<b>7.38 (3.51)</b>
26*	<b>&gt;80</b>	<b>&gt;80</b>	<b>&gt;80</b>	<b>&gt;80</b>

27*	60,7	41,8	>80	73,01
28*	>80	>80	>80	>80
30*	9,12	14,33	17,78	12,19
33*	10,16	12,56	12,20	7,26
35*	15,96	37,7	21,6	16,8
36*	6,27	6,90	16,56	7,52
38*	7,46	7,91	10,17	9,84
40*	8,82	4,92	7,48	3,36
AMSACRINA**	9,5	27,7	16,7	19,9

**Cl<sub>50</sub> μM concentración necesaria para inhibir el 50 % del crecimiento celular.**  
**Desviación estándar entre paréntesis \* Datos previamente reportados** <sup>(10,32,33)</sup>

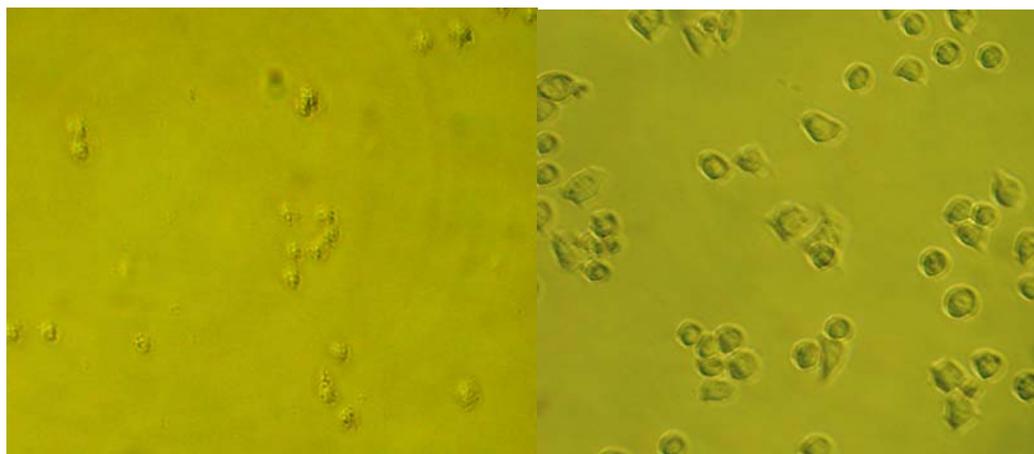
La mayoría de los compuestos sintetizados mostraron una buena actividad citotóxica en comparación con el compuesto de referencia. Se observa que cuando el anillo de anilino carece de sustituyentes la actividad es menor. La citotoxicidad no se ve afectada por el tamaño del anillo en la cadena lateral así como por la posición del átomo de cloro. Por otra parte, la comparación de la actividad citotóxica entre los compuestos con el átomo de nitrógeno anclado y el no anclado (series VI-VII y compuestos **30-40**, tabla 2 <sup>(28)</sup>) indica que el anclaje no es favorecido ya que se observa una ligera disminución de la actividad biológica. Además, es cierto que el sustituyente en la posición 2 es preferible que sea una cadena alifática, ya que los compuestos que carecen de ésta (**26- 28**, tabla 2 <sup>(28)</sup>) tienen poca o nula citotoxicidad.

Se realizaron observaciones al microscopio con un aumento de 10x, tanto en los cultivos celulares control figura 17, como aquellos que fueron expuestos a los compuestos sintetizados después de 48 horas. Para evidenciar de una manera mas clara la influencia del sustituyente en la posición 2 del triciclo, se realizo una comparación con cultivos celulares tratados con un compuesto derivado de 9-anilino-tiazolo[5,4-b]quinolina<sup>(36)</sup>, en los que no existe la presencia alguna de sustitución en dicha posición.



**Figura 17. Cultivo celular control vistas al microscopio**

Como se puede observar en la figura 18, es claro que para aquellos compuestos con ausencia del sustituyente en posición 2, no poseen gran actividad citotóxica, lo que se pone de manifiesto al no observarse cambios significativos en cuanto al número de células viables después de las 48 horas. Por otro lado los compuestos sintetizados en este trabajo (series VI y VII), muestran una marcada actividad citotóxica reduciendo considerablemente el número de células viables.



(A)

(B)

**Figura 18. Cultivos celulares expuestos al compuesto citotóxico a 48 horas y concentración 90mM. A) Compuesto VIb. B) Compuesto con ausencia de sustituyente en la posición 2.**

Aparentemente, la flexibilidad de la cadena lateral permite que ésta adopte la conformación más favorable para interactuar con algún hipotético sitio de acción, situación que no se presenta al incorporar un heterociclo saturado, ya que se restringen los grados de libertad. Otro punto que considerar es la basicidad del grupo amino de la cadena lateral. En ambos casos existe un grupo amino terciario que se presume que, a pH fisiológico, estará en su forma protonada y que la misma estará interactuando con el supuesto sitio de acción. De nuevo, esta forma iónica no tendrá muchos grados de libertad para formar alguna posible interacción electrostática.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL.

### 6.1 Reactivos y Equipo.

Las materias primas utilizadas en la obtención de todos los intermediarios, así como de los compuestos finales, se adquirieron comercialmente en grado reactivo.

Para la evaporación de los disolventes empleados, se utilizó un evaporador rotatorio marca Büchi modelo RE 111. En la destilación a presión reducida se empleó una bomba para vacío marca FECISA, modelo FE-1405 con capacidad máxima de 0,1 mm Hg. Los puntos de fusión reportados se determinaron mediante un aparato Fischer-Johns y no están corregidos.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , así como la preparación de las muestras para el análisis de Resonancia Magnética Nuclear de Líquidos, el ajuste del equipo y la adquisición del núcleo de Hidrógeno, se realizó en un aparato Varian VxR-300S (300MHz), en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI), de la Facultad de Química de la UNAM. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se expresa como: s = singulete; sa = señal amplia; c = señal cuádruple; d = señal doble; dd = señal doble de doble; ddd = señal doble de doble de doble; t = señal triple; q = señal quíntuple; m = señal múltiple. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ).

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

Los espectros de masas, fueron determinados por medio de impacto electrónico (IE), en un espectrómetro JOEL JMS-AX505 y por Bombardeo de átomos rápidos (FAB), en un espectrómetro de masas JOEL Sx102, empleando para el ensayo FAB, alcohol 3-nitrobencílico como matriz, el ión molecular se

indica como  $M^+$ . La nomenclatura se indica como  $m/z = \text{masa/carga}$ , con su respectiva abundancia relativa.

## 6.2. Cromatografía.

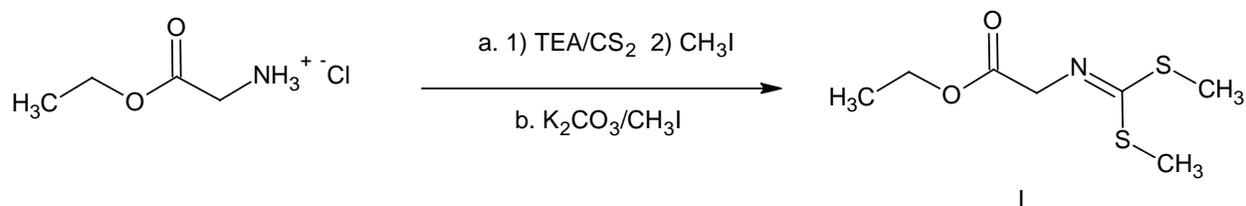
Para la separación por cromatografía en columna se empleó gel de sílice Merck 60 malla 70-230. Por otro lado, los análisis cromatográficos se llevaron a cabo en capa fina analítica siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice (Aldrich) con indicador de UV y espesor de 0,2 mm. Para la visualización de las placas se empleó una lámpara de luz UV.

Tabla N. 10. Sistemas de elución empleados.

SISTEMA	MEZCLA DE DISOLVENTE	PROPORCIÓN.
I	Hexano/Acetato de Etilo	1:1
II	Hexano/Acetato de Etilo	7:3
III	Hexano/Acetato de Etilo	8:2
IV	Cloroformo/Metanol	8:2
V	Cloroformo/Metanol	9:1

## 6.3. Síntesis y Descripción.

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

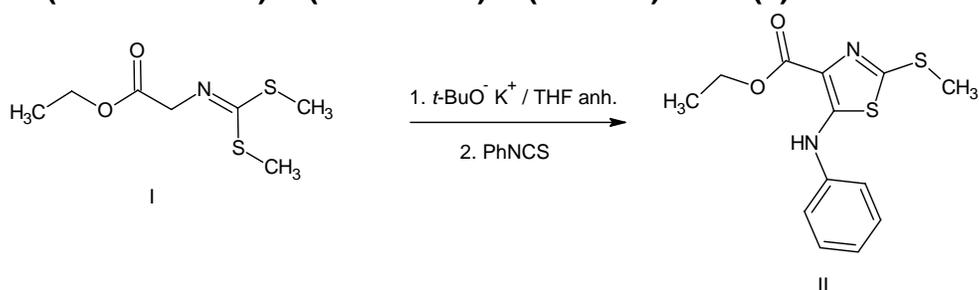


En un matraz de tres bocas, acondicionado con termómetro, refrigerante y embudo de adición, se mezclaron 200 mL de Cloroformo con 50 g de (0.361 mol) de clorhidrato de glicinato de etilo, la suspensión se agitó vigorosamente hasta disolución total. Posteriormente se adicionaron 83.5 mL (0.75 mol) de trietilamina, seguida de la adición de 21.6 mL (0.361 mol) de disulfuro de carbono, la mezcla

de reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, al embudo de adición, se transfirió mediante una cánula, 22 mL de yoduro de metilo (0.353 mol). Se mantuvo a reflujo durante 1 hora más y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

La solución resultante se lavó con agua destilada, posteriormente se concentró a presión reducida la fase orgánica obteniéndose un aceite amarillo el cual fue disuelto en 300 mL de acetona. A la solución amarilla resultante, se le agregaron lentamente una solución de 48 g de carbonato de potasio en 38 mL de agua, seguida de la adición de 22 mL de yoduro de metilo (0.353 mol). La reacción se calentó a 40°C, manteniendo un reflujo suave durante 3 horas, después de lo cual se retiró el calentamiento dejando enfriar la mezcla a temperatura ambiente y continuando la agitación durante 18 horas. Transcurrido este tiempo se eliminó la acetona a presión reducida de la mezcla de reacción, obteniéndose un aceite con coloración ámbar. Dicho aceite se purificó por destilación a presión reducida, colectándose la fracción que destiló entre 145-160°C. Se obtuvieron 68 g (0.328 mol) (90.9 %) de un aceite incoloro con un Rf de 0.4 (sistema II, tabla 10), que se torna amarillo con la exposición a la luz.

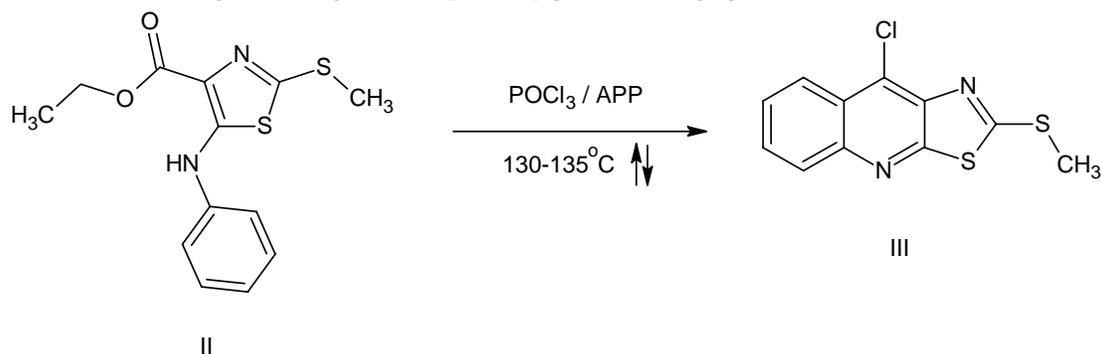
### 6.3.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II)



En un matraz de tres bocas, Ace tipo Europeo, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, embudo de adición, condiciones anhidras y atmosfera de nitrógeno, se mezclaron 6.34 g de *ter*-butóxido de potasio (56.6 mmol) en 200 mL de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión formada se enfrió a -75°C mediante un baño de hielo seco-acetona. Al embudo de adición se transfirió, mediante una cánula, una solución de 8.0 g del compuesto I (38.64 mmol) en 25

mL de THF anhidro, la cual se adicionó por goteo a la suspensión de *ter*-butóxido de potasio, manteniendo la temperatura a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Terminada la adición, la solución amarillo-naranja resultante, se agitó durante 90 minutos a la misma temperatura. A continuación se transfirió al embudo de adición una solución de 4.8 mL de isotiocianato de fenilo (38.64 mmol) en 15 mL de THF anhidro y se adicionó por goteo, cuidando que la temperatura se mantuviera a  $-75^{\circ}\text{C}$ . Se dejó agitar durante 50 minutos más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura se acercó a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se formó un precipitado amarillo. La suspensión formada se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la suspensión se vertió lentamente sobre 1600 mL de agua con agitación constante, formándose un precipitado blanco-rosado el cual se separó y secó por filtración al vacío. El crudo se recrystalizó de etanol obteniéndose un sólido cristalino blanco el cual se separó y secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 10.4 g (35.37 mmol, 91.5 %) del compuesto II (Lit. 90 %) con un punto de fusión de  $80^{\circ}\text{C}$  y un  $R_f$  de 0.57 (sistema I, tabla 10).

### 6.3.3. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (III)



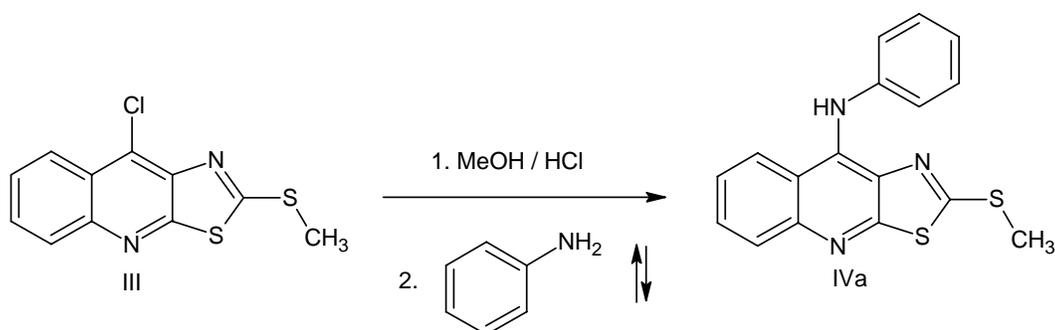
En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante y trampa de humedad, se colocaron 2.94 g (10 mmol) del compuesto II, se adicionaron 710 mg de ácido polifosfórico (6 mmol) y 3 mL de oxiclورو de fósforo (11.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó, con agitación constante hasta alcanzar un reflujo suave ( $130-135^{\circ}\text{C}$ ) por cuatro horas. Después de lo cual se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, posteriormente se agregaron 10 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite obtenido, precipitó un sólido

color naranja; la suspensión se vertió sobre 20 mL de agua y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado amarillo-café se separó por filtración al vacío y se secó por succión. El crudo se suspendió en metanol, se calentó ligeramente con agitación durante 5 minutos y se filtró para obtener 1.7 g (6.39 mmol, 63.9 %) del compuesto III (Lit. 60.3 %), con un punto de fusión de 160°C y un R<sub>f</sub> de 0,65 (sistema I, tabla 10).

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

En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante se suspendieron 534 mg (2 mmol) del compuesto III en 5 mL de metanol y se añadieron 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado y se dejó agitar por 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se agregaron 8 mmol de la anilina con el patrón de sustitución deseado, y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas. La mezcla de 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 el pH a 8 con carbonato de sodio al 10 %, precipitando un sólido que se filtró al vacío, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

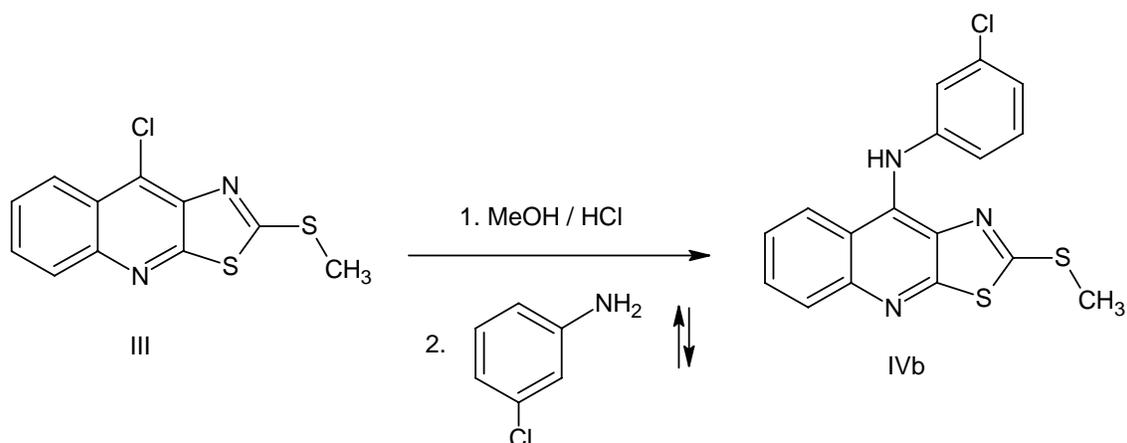
##### 6.3.4.1. 9-Anilino-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVa).



Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.3.4. y utilizando como reactivos el compuesto III y anilina.

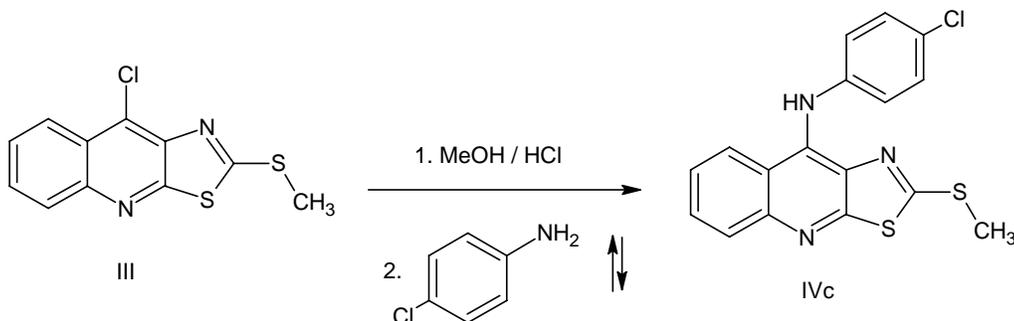
Rendimiento: 625mg (1.9 mmol, 96.6 %). Rf de 0,3 (sistema III, tabla 10). Punto de fusión de 226-228°C

#### 6.3.4.2. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVb)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.3.4, y utilizando como materias primas el compuesto III (534 mg, 2 mmol) y la 3-Cloroanilina (360 mg, 2.8 mmol), se obtuvieron 645 mg (90 %) de un sólido amarillo ocre del compuesto IVb, con un Rf de 0,64 (sistema III, tabla 10) y un punto de fusión de 185-187°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado.<sup>(10,33)</sup>

#### 6.3.4.3. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IVc)



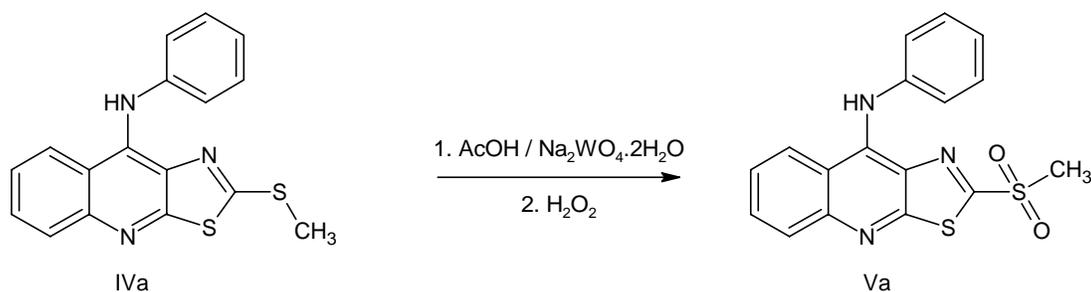
Usando el procedimiento descrito en la sección 5.3.4., y utilizando como materias primas el compuesto II (534 mg, 2 mmol) y la 4-Cloroanilina (360 mg, 2.8

mmol), se obtuvieron 657 mg (91.8 %) de un sólido amarillo que corresponde al compuesto IVc, con un R<sub>f</sub> de 0.51 (sistema III, tabla 10) y un punto de fusión de 183-185°C, el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita. (10,33)

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

En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante de aire, se suspendieron 400 mg (1.2 mmol) del compuesto IV(a-c) con el patrón de sustitución deseado, en 5 mL de ácido acético glacial y se adicionaron 20 mg de tungstato de sodio dihidratado. La suspensión se dejó en agitación durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se adicionó por goteo 3 mL de peróxido de hidrogeno al 30 %, dejando transcurrir la reacción por 30 minutos, con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La suspensión formada se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo con agitación constante. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y se secó por succión.

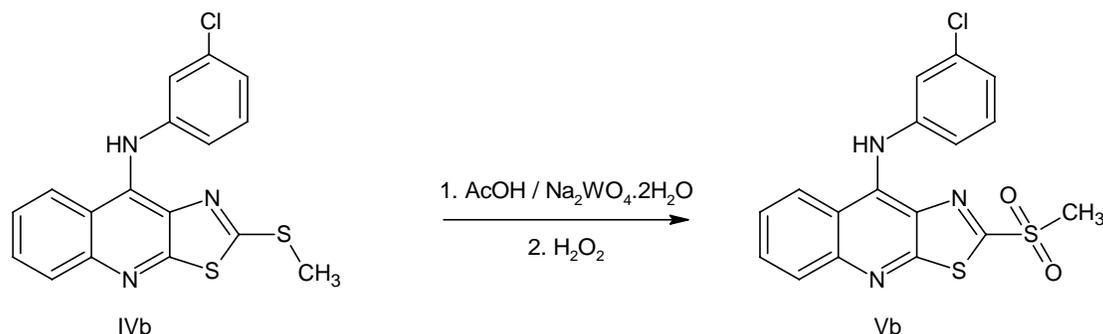
#### 6.3.5.1. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Va).



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.3.6, y utilizando como materia prima 400 mg del compuesto IVa. Se obtuvieron 410 mg (12 mmol, 96.1 %) de un sólido naranja claro, compuesto Va, con un punto de fusión de 220-

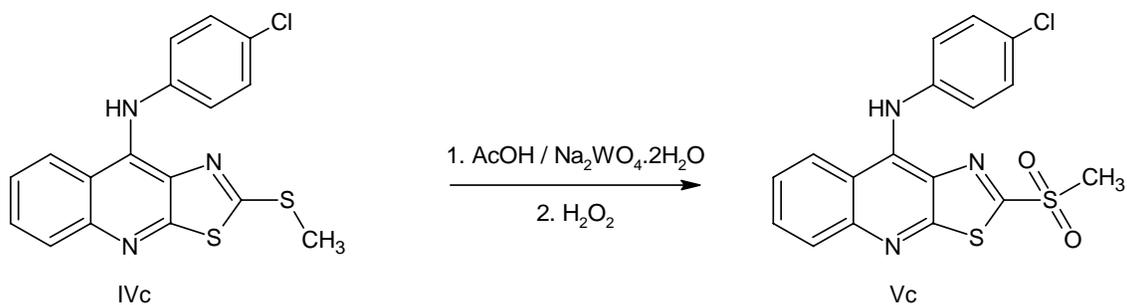
223°C y un Rf de 0.53 (sistema I, tabla 10), el producto obtenido, se comparó por CCF con una muestra de referencia.

### 6.3.5.2. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vb)



Empleando como materia prima 430 mg del compuesto IVb (1.2 mmol), se llevó a cabo el procedimiento descrito en la sección 5.3.5. Se obtuvieron 445 mg (1.1 mmol, 95.1%) de un sólido amarillo oscuro que corresponde al compuesto Vb, con un punto de fusión de 221-224°C y un Rf de 0.56 (sistema I, tabla 10). El producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia, sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.<sup>(10,33)</sup>

### 6.3.5.3. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (Vc)



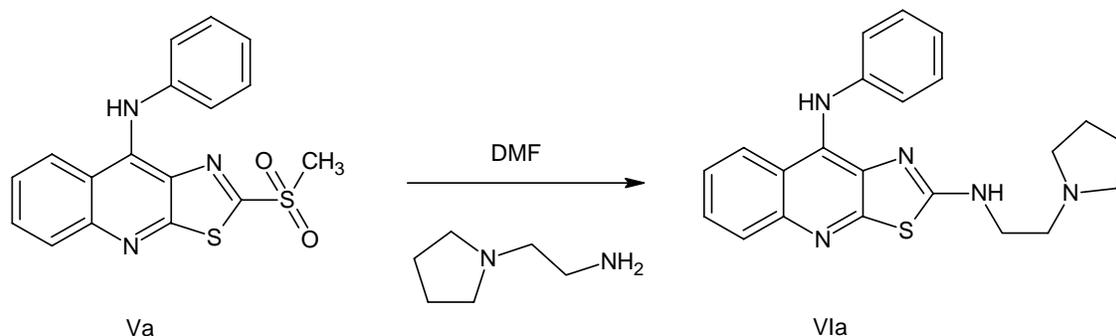
Mediante el procedimiento descrito en la sección 5.4.1. y utilizando como materia prima 430 mg (1.2 mmol) del compuesto IVc, se obtuvieron 433 mg (1.1 mmol, 92.6 %) de un sólido naranja, compuesto Vc, el cual presenta un punto de

fusión de 260-265°C y un  $R_f = 0.58$  (sistema I, tabla 10), el producto obtenido se comparó por CCF con una muestra de referencia de acuerdo al método reportado. (10,33)

### 6.3.6. Método general para la obtención de derivados de 2-[2-(1-azacicloalquil)etilamino]-9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolinas.

En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendieron 0,6 mmol del compuesto V(a-c), con el patrón de sustitución deseado, en 5 mL de dimetilformamida, dejando en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se adicionaron por goteo 1.6 mmol de la 2-(1-azacicloalquil)etilamina correspondiente y se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo formándose un precipitado el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido aislado se purificó mediante cromatografía en columna abierta de gel de sílice (sistema de elución V, tabla 10), el desarrollo de la columna se siguió mediante análisis por cromatografía en capa fina analítica (sistema de elución IV, tabla 10). Las fracciones de composición semejante se juntaron y se concentraron a presión reducida.

#### 6.3.6.1. 9-Anilino-2-[1-(2-aminoetil)-pirrolidinil]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIa)



Siguiendo el procedimiento descrito en la sección 5.3.6, y utilizando como materia prima 200 mg (0.6 mmol) del compuesto Va y 200  $\mu\text{L}$  de 1-(2-aminoetil)-

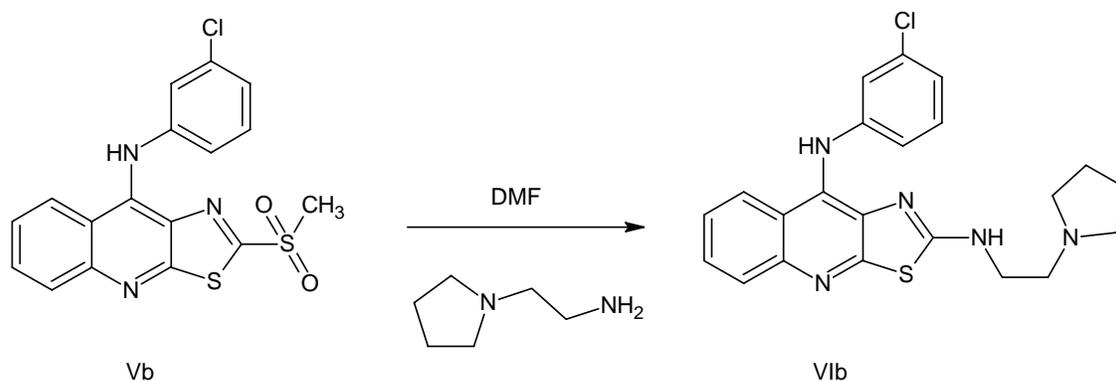
pirrolidina (1.6 mmol). Se obtuvieron 120 mg (0.3 mmol, 53.8 %) de un sólido amarillo paja correspondiente al compuesto VIa, con un punto de fusión de 89-90°C y un R<sub>f</sub> de 0.48 (sistema de elución IV, tabla 10). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (Pastilla, espectro 1); 3413 cm<sup>-1</sup>(-NHR); 3112-3063 cm<sup>-1</sup> (-CH insaturado); 2962-2919 cm<sup>-1</sup> (-CH saturado); 1476, 1536, 1577 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); 756 cm<sup>-1</sup> (C-S).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>: Espectro 2a-2c) δ: 1.66 (sa, 4H) 2 -CH<sub>2</sub>; 3.29-3.46 (sm, 6H) 3 -CH<sub>2</sub>; 2.61 (t, *J*=6,0 Hz, 2H) -CH<sub>2</sub>; 6.76-6.86 (dd, *J*=9,, 12, Hz, 3H) H-3', H-4', H-5'; 7.14 (t, *J*=9, Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.41 (t, *J*=9, Hz, 1H) H-6; 7.55 (t, *J*=6, Hz, 1H)H-7; 7.85 (d, *J*=6, Hz, 1H) H-8; 8.05 (d, *J*=6,0 Hz, 1H) H-5; 8.41 (t, *J*=6, Hz, 1H) Alif N-H; 8.56 (s, 1H) Ar N-H.

EM (FAB, espectro 3), m/z (Abundancia Relativa %): 390 (MH<sup>+</sup>, 100%); 389 (M<sup>+</sup>, 10%, ); 305 (M<sup>+</sup>-84, 5%); 154 (M<sup>+</sup>-235, 65%); 84 (M<sup>+</sup>-305, 42%).

### 6.3.6.2. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-pirrolidinil]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIb)



Mediante el procedimiento descrito en la sección 5.3.6. y utilizando como materia prima 220 mg (0.62 mmol) del compuesto Vb y 200 μL de 1-(2-aminoetil)-pirrolidina (1.6 mmol), se obtuvieron 135 mg (53.07%) de un sólido amarillo claro,

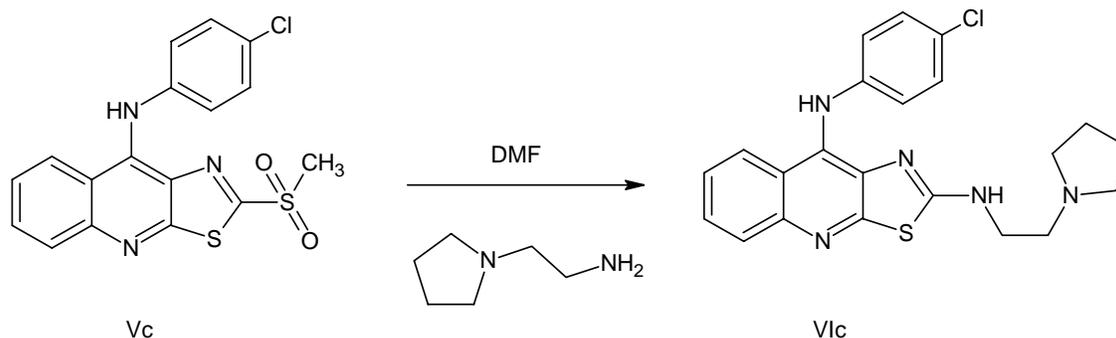
que presentó un punto de fusión de 109-111°C y un  $R_f = 0.45$  (Sistema de elución IV, tabla 10). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (Pastilla, espectro 4); 3373  $\text{cm}^{-1}$  (-NH-Aromático); 3186  $\text{cm}^{-1}$  (-NH-Alifático); 3066  $\text{cm}^{-1}$  (-CH insaturado); 2997  $\text{cm}^{-1}$  (-CH saturado); 845  $\text{cm}^{-1}$  (-C-Cl); 759  $\text{cm}^{-1}$  (-C-S).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , Espectro 5a-5c)  $\delta$ : 1.79 (sa, 4H) 2- $\text{CH}_2$ ; 2.525 (sa, 4H) 2- $\text{CH}_2$ ; 2.75 (s, 2H) - $\text{CH}_2$ ; 2.91 (s, 2H) - $\text{CH}_2$ ; 6.76-6.87 (sm,  $J=6.9$ , Hz, 3H) H-2', H-3', H-4'; 7.21 (t,  $J=9$ , Hz, 1H) H-6'; 7.525 (t,  $J=6$ , Hz, 1H) H-6; 7.635 (t,  $J=6$ , Hz, 1H) H-7; 7.92 (d,  $J=6$ , Hz, 1H) H-8; 8.19 (d,  $J=6$ , Hz, 1H) H-5; 8.73 (sa, 1H) AlifN-H; 9.0 (s, 1H) ArN-H.

EM (FAB, espectro 6),  $m/z$  (Abundancia Relativa %): 424( $\text{MH}^+$ , 43%); 426( $\text{MH}^++2$ , 16%, Isótopos  $^{37}\text{Cl}$  y  $^{34}\text{S}$ ); 423 ( $\text{M}^+$ , 5%, Íon Molecular); 154( $\text{M}^+-269$ , 100%, Pico Base); 136( $\text{M}^+-287$ , 66%); 84( $\text{M}^+-339$ , 17%).

### 6.3.6.3. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-pirrolidinil]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (VIc)



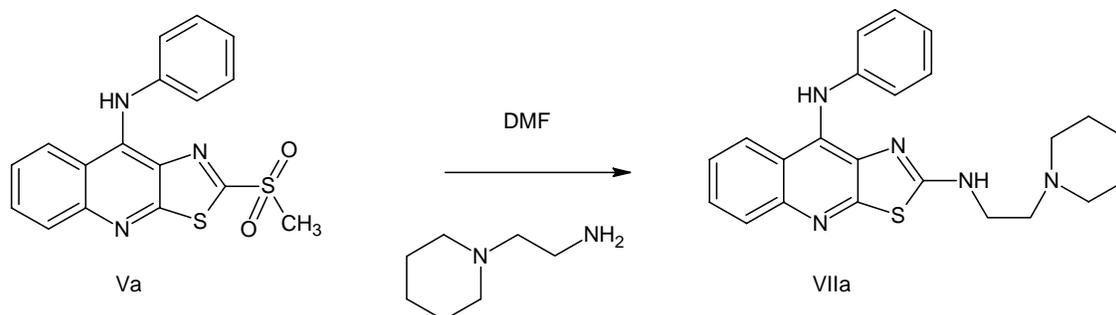
Empleando el procedimiento descrito en la sección 5.3.6. y utilizando como materia prima 250 mg (0.65 mmol) del compuesto Vc y 200  $\mu\text{L}$  de 1-(2-aminoetil)-pirrolidina (1.6 mmol). Se obtuvieron 150 mg (62.38%) de un sólido amarillo pálido, que presentó un punto de fusión de 85-86°C y un  $R_f = 0.37$  (Sistema de elución IV, tabla 10). Sus constantes espectroscópicas son las siguientes:

IR (Pastilla, espectro 7): 3236  $\text{cm}^{-1}$ (-NH-Aromático); 3029  $\text{cm}^{-1}$ (-NHR); 2956  $\text{cm}^{-1}$ (-CH insaturado); 2818  $\text{cm}^{-1}$ (-CH saturado); 1672  $\text{cm}^{-1}$ (-C=N); 1559, 1523, 1490  $\text{cm}^{-1}$ (aromáticos); 851  $\text{cm}^{-1}$ (C-Cl); 761  $\text{cm}^{-1}$ (-C-S).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , Espectro 8a-8c)  $\delta$ : 1.61-1.64 (sm, 4H) 2- $\text{CH}_2$ ; 2.36 (sa, 4H) 2- $\text{CH}_2$ ; 2.72 (s, 2H) - $\text{CH}_2$ ; 2.87 (s, 2H) - $\text{CH}_2$ ; 6.78 (d,  $J=8,7\text{Hz}$ , 2H) H-2' y H-6'; 7.15 (d,  $J=8,7\text{Hz}$ , 2H) H-3' y H-6'; 7.44 (ddd,  $J=1.2$  ; 6.9 ; 8.4Hz, 1H) H-6; 7.56 (ddd,  $J=1.2$  ; 6.9 ; 9.6Hz 1H) H-7; 7.85 (dd,  $J=0.09$  ; 9.6Hz, 1H) H-8; 8.13 (dd,  $J=1.2$  ; 8.7Hz, 1H) H-5; 8.42 (t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H) AlifN-H; 8.74 (s, 1H) ArN-H.

EM (FAB, espectro 9), m/z (Abundancia Relativa %): 424 ( $\text{MH}^+$ , 100%, Pico Base); 426 ( $\text{MH}^++2$ , 38%, Isótopos  $^{37}\text{Cl}$  y  $^{34}\text{S}$ ); 423 ( $\text{M}^+$ , 14%, Íon Molecular); 154 ( $\text{M}^+-269$ , 66%); 84 ( $\text{M}^+-339$ , 76%)

#### 6.3.6.4. 9-anilino-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIa).



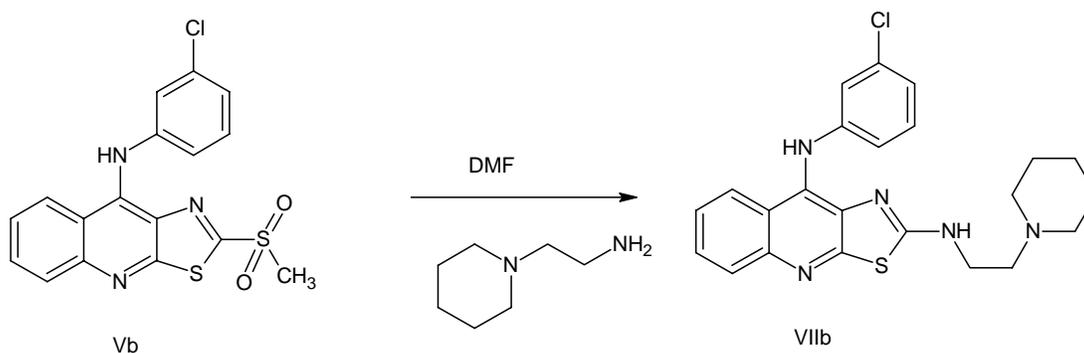
A partir del procedimiento descrito en la sección 5.3.6. y empleando como materia prima 230 mg (0.6 mmol) del compuesto Va y 250  $\mu\text{L}$  (1,8 mmol) de 1-(2-aminoetil)-piperidina. Rendimiento: 180 mg (68.49%) Punto de Fusión: 80-82°C. Rf.: 0.42 (Sistema de elución IV, tabla 10).

Sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR (Pastilla, espectro 10); 3239  $\text{cm}^{-1}$ (-NH-Aromático); 3191  $\text{cm}^{-1}$ (-NHR); 3052  $\text{cm}^{-1}$ (-CH insaturado); 2852  $\text{cm}^{-1}$ (-CH saturado); 1588  $\text{cm}^{-1}$ (-C=N); 1523, 1493, 1434  $\text{cm}^{-1}$ (aromáticos); 759  $\text{cm}^{-1}$ (-C-S).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 11a-11c)  $\delta$ : 1.33-1.43.(sa, 2H) -CH<sub>2</sub>; 1.46-1.58 (sa, 4H) 2-CH<sub>2</sub>; 3.30-3.38 (sm, 6H) 3-CH<sub>2</sub>; 2.49 (t, J=3,Hz, 2H) -CH<sub>2</sub>; 6.81 (t, J=9,Hz, 3H) H-3', H-4', H-5'; 7.16 (t, J=9,Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.42 (t, J=9,Hz, 1H) H-7; 7.6 (t, J=6,Hz 1H) H-6; 7.86 (d, J=9,Hz, 1H) H-8; 8.10 (d, J=6,Hz, 1H) H-5; 8.45 (sa, 1H) AlifN-H; 8.61 (s, 1H) ArN-H.

EM (IE, espectro 12), m/z (Abundancia Relativa %); 403 (M<sup>+</sup>, 4%, Íon Molecular); 401 (M<sup>+</sup>-2, 2%); 305 (M<sup>+</sup>-98, 10%); 292 (M<sup>+</sup>-111, 34%); 111 (M<sup>+</sup>-292, 68%); 98 (M<sup>+</sup>-305, 100%, Pico Base).

### 6.3.6.5. 9-[(3-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIb).



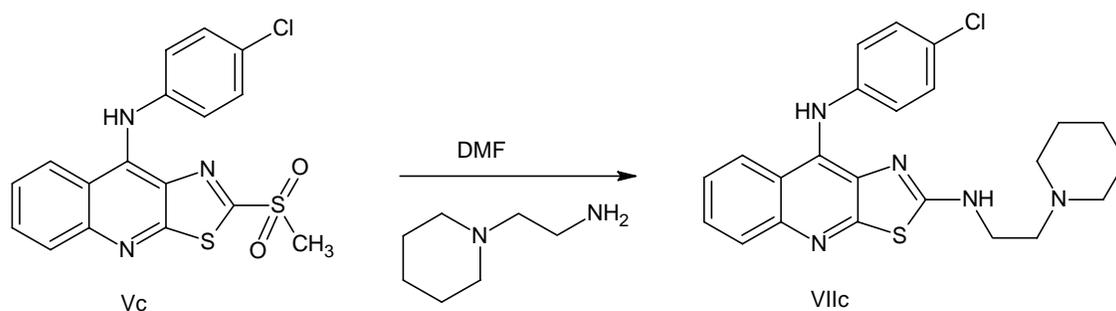
Empleando el procedimiento descrito en la sección 5.3.6. y utilizando como materia prima 200 mg (0.5 mmol) del compuesto Vb y 250  $\mu$ L (1.8 mmol) de 1-(2-aminoetil)-piperidina. Rendimiento: 153 mg (58.5%) Punto de Fusión: 95-96°C. Rf.: 0.33 (Sistema de elución IV, tabla 10).

Sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR (Pastilla, espectro 13); 3213 cm<sup>-1</sup>(-NH-Aromático); 3058 cm<sup>-1</sup>(-NHR); 2933 cm<sup>-1</sup>(-CH insaturado); 2852, 2804 cm<sup>-1</sup>(-CH saturado); 1594, 1666 cm<sup>-1</sup>(-C=N); 1560, 1477, 1441 cm<sup>-1</sup>(aromáticos); 855 cm<sup>-1</sup>(-C-Cl); 759 cm<sup>-1</sup>(-C-S).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 14a-14c)  $\delta$ : 1.35 (sa, 2H) -CH<sub>2</sub>; 1.44 (sa, 4H) 2-CH<sub>2</sub>; 2.27 (sa, 4H) 2-CH<sub>2</sub>; 2.40 (sa, 2H) -CH<sub>2</sub>; 2.49 (as, 2H) -CH<sub>2</sub>; 6.70-6.79 (sm,  $J=6$  ; 9,HZ, 3H) H-2', H-3', H-4'; 7.14 (t,  $J=9$ ,HZ, 1H) H-6'; 7,.7 (t,  $J=6$  ; 9,HZ, 1H) H-7; 7.58 (t,  $J=6$  ; 9,HZ 1H) H-6; 7.875 (d,  $J=60$ Hz, 1H) H-8; 8.105 (d,  $J=6$ ,HZ, 1H) H-5; 8.41 (sa, 1H) AlifN-H; 8.84 (s, 1H) ArN-H.

EM (FAB, espectro 15), m/z (Abundancia Relativa %); 438 (MH<sup>+</sup>, 88%); 440 (MH<sup>+</sup>+2, 31%, Contribución de Isótopos Pesados <sup>37</sup>Cl y <sup>34</sup>S); 437 (M<sup>+</sup>, 16%, Íon Molecular); 436 (MH<sup>+</sup>-2, 15%); 435 (M<sup>+</sup>-2, 4%); 326 (M<sup>+</sup>-111, 6%); 111 (M<sup>+</sup>-326, 50%); 98 (M<sup>+</sup>-339, 100%, Pico Base).

**6.3.6.6. 9-[(4-clorofenil)amino]-2-[1-(2-aminoetil)-piperidinil]tiazolo[5,4-b]quinolina (VIIc).**



Seguendo el procedimiento descrito en la sección 5.3.6. y empleando como materia prima 200 mg (0.5 mmol) del compuesto Vc y 200  $\mu$ L (1.4 mmol) de 1-(2-aminoetil)-piperidina. Rendimiento: 148 mg (67.58%) Punto de Fusión: 140-141°C. Rf.: 0.288 (Sistema de elución IV, tabla 10).

Sus constantes espectroscópicas son las siguientes: Sus constantes espectroscópicas son las siguientes: IR (Pastilla, espectro 16); 3373 cm<sup>-1</sup>(-NH-Aromático); 3057 cm<sup>-1</sup>(-NHR); 2928 cm<sup>-1</sup>(-CH insaturado); 2851, 2797 cm<sup>-1</sup>(-CH saturado); 1694, 1605 cm<sup>-1</sup>(-C=N); 1557, 1493, 1469 cm<sup>-1</sup>(aromáticos); 855 cm<sup>-1</sup>(-C-Cl); 759 cm<sup>-1</sup>(-C-S).

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, Espectro 17a-17c)  $\delta$ : 1.39 (sa, 2H) -CH<sub>2</sub>; 1.475 (sa, 4H) 2-CH<sub>2</sub>; 2.28 (sa, 4H) 2-CH<sub>2</sub>; 2.39 (t,  $J=6$ , Hz, 2H) -CH<sub>2</sub>; 2.53 (q,  $J=6$  ; 3, Hz, 2H) -CH<sub>2</sub>; 6.8(d,  $J=9$ , Hz, 2H) H-2', H-6'; 7.25 (d,  $J=9$ , Hz, 2H) H-3', H-5'; 7.49 (ddd,  $J=1.2$  ; 6.9 ; 8.1Hz, 1H) H-6; 7.6 (ddd,  $J=1.2$  ; 7.2 ; 8.1Hz 1H) H-7; 7.9(d,  $J=9$ , Hz, 1H) H-8; 8.15 (d,  $J=9$ , Hz, 1H) H-5; 8.38 (t,  $J=6$ , Hz, 1H) AlifN-H; 8.8 (s, 1H) ArN-H.

EM (FAB, espectro 18), m/z (Abundancia Relativa %); 438 (MH<sup>+</sup>, 100%, Pico Base); 440 (MH<sup>+</sup>+2, 38%, Contribución de Isótopos Pesados <sup>37</sup>Cl y <sup>34</sup>S); 437 (M<sup>+</sup>, 18%, Íon Molecular); 326 (M<sup>+</sup>-111, 6%); 111 (M<sup>+</sup>-326, 40%); 98 (M<sup>+</sup>-339, 88%).

## 7. CONCLUSIONES.

Fueron sintetizados seis derivados novedosos de tiazolo[5,4-*b*]quinolina mediante una metodología novedosa que permite la incorporación de los diversos sustituyentes en la posición 2 del sistema tricíclico, obteniéndose un buen rendimiento de reacción y facilitándose el trabajo de reacción.

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados de acuerdo a sus constantes físicas (Punto de Fusión, Rf.) y espectroscópicas (IR, EM, RMN-<sup>1</sup>H).

Adicionalmente, se evaluó la actividad citotóxica de los compuestos obtenidos por medio del ensayo MTT, sobre las líneas celulares SW-620, SW480 (cáncer de colon), HeLa (cáncer cervicouterino) y K-562 (leucemia humana mielógena), mostrando la mayoría de los compuestos una buena actividad citotóxica en comparación con el compuesto de referencia. La actividad fue mayor en aquellos compuestos con un átomo de cloro independientemente del tamaño del anillo de la cadena lateral y de la ubicación del átomo de cloro en el anillo de anilina.

Por otra parte, la comparación de actividad citotóxica entre los compuestos con el nitrógeno anclado y el no anclado (serie VI-VII y compuestos **30-40**, respectivamente) indica que el anclaje no es favorecido ya que se observa una ligera disminución de la actividad biológica, lo que hace aún más evidente que el anclaje de los átomos de nitrógeno de la cadena lateral no es favorecido. Además, es cierto que el sustituyente en la posición 2 es preferible que sea una cadena alifática, ya que los compuestos que carecen de ésta (**26-28**, tabla 2<sup>(28)</sup>) tienen poca o nula citotoxicidad. Resulta evidente que el sustituyente en la posición 2 debe ser una cadena alifática sin restricciones conformacionales para que se presente una buena actividad citotóxica.

## 8. GLOSARIO.

**A-549:** Línea Celular de Carcinoma de Pulmón.

**Agente Citotóxico:** Sustancia química que posee la cualidad de ser tóxica para la célula.

**Antiespasmódico:** Fármaco que disminuye el tono (relaja) de la musculatura estriada.

**Antiinflamatorio:** Fármaco que reduce la inflamación, generalmente por bloqueo o inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

**Antígenos Oncofetales:** Proteínas que se expresan normalmente durante el desarrollo fetal, para luego desaparecer o ser generados en muy baja cantidad en tejido diferenciado.

**Antineoplásico:** Sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento y la proliferación de las células tumorales malignas. Pueden ser de origen natural o sintético.

**Antioxidante:** Molécula capaz de prevenir o retardar la oxidación de otras moléculas.

**Apoenzima:** Parte proteica de una enzima.

**Apoptosis:** Modalidad específica de muerte celular, implicada en el control del desarrollo y el crecimiento.

**Bioisosterismo:** Grupos o moléculas químicas que tengan propiedades físicas y químicas semejantes y que producen efectos fisiológicos aproximadamente similares.

**Cáncer:** Enfermedad neoplásica con transformación de células que proliferan de manera anormal e incontrolada.

**CCF:** Cromatografía de Capa Fina.

**CI<sub>50</sub>:** Concentración Inhibitoria 50, concentración necesaria para inhibir el 50% del crecimiento celular.

**C-33:** Línea Celular Cervical.

**Coenzima:** Grupo no proteico sin el cual ciertas enzimas son inactivas. Las coenzimas se consumen y modifican durante la reacción.

**Cofactor:** Compuesto no proteico que ayuda a las enzimas a realizar su actividad.

**Diana Farmacológica:** Órgano o célula, donde se dirige la acción de un reactivo o fármaco.

**DMF:** Dimetil formamida.

$\delta$ : Desplazamiento Químico (en ppm).

**EM:** Espectrometría de Masas.

**Ensayo MTT:** Determinación de actividad citotóxica, basado en la reducción metabólica de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT), realizado por la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa.

**FAB:** Bombardeo Rápido de Átomos.

**Hela:** Línea Celular Cervical.

**Holoenzima:** Enzima formada por una proteína y un cofactor. Enzima completa catalíticamente activa.

**HT-29:** Línea Celular de Tumor de Colon Humano.

**hTER:** Región molde de ARN de la enzima Telomerasa.

**hTERT:** Subunidad catalítica de la enzima Telomerasa.

**IE:** Impacto Electrónico.

**Isómero:** Moléculas que presentan propiedades fisicoquímicas y electrónicas semejantes. Mismo número de átomos y electrones de valencia.

**IR:** Infrarrojo.

**J:** Constante de Acoplamiento (en Hz).

**K-562:** Línea celular de leucemia mielógena humana.

**[M<sup>+</sup>]:** Ión Molecular.

**[MH<sup>+</sup>]:** Ión Pseudomolecular.

**m-AMSA:** Amsacrina.

**Metaloenzima:** Enzima que precisa de iones metálicos para ser activa.

**Metaloproteína:** Término genérico para una proteína que contiene un ion metálico como cofactor.

**m/z:** Relación masa-carga.

**Neoplasia:** Multiplicación o crecimiento anormal de células en un tejido del organismo.

**Oncogenes:** Gene normal o activado que procede de la mutación o activación de un gene normal, llamado protooncogene. Responsable de la transformación de una célula normal a una maligna.

**Protooncogene:** Gene cuyo producto promueve el crecimiento y la división celular.

**Telomerasa:** Enzima formada por un complejo proteína-ARN con actividad transcriptasa reversa, que permite el alargamiento de los telómeros.

**Telómeros:** Extremo de los cromosomas. Región de ADN no codificante cuya función principal es conferir estabilidad a los cromosomas.

**Tumor:** Cualquier alteración de los tejidos que produzca un aumento en el volumen.

**Tumorigénesis:** Mecanismo por el cual se genera un tumor.

**PhNCS:** Isotiocianato de fenilo.

**PPA:** Ácido Polifósfirico.

**P-338:** Línea Celular de neoplasma linfático murino.

**Rf.:** Factor de retención.

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.

**SW-480:** Línea celular de cáncer colorectal.

**SW-620:** Línea celular de cáncer colorectal.

**TEA:** Trietil amina.

**THF:** Tetrahidrofurano.

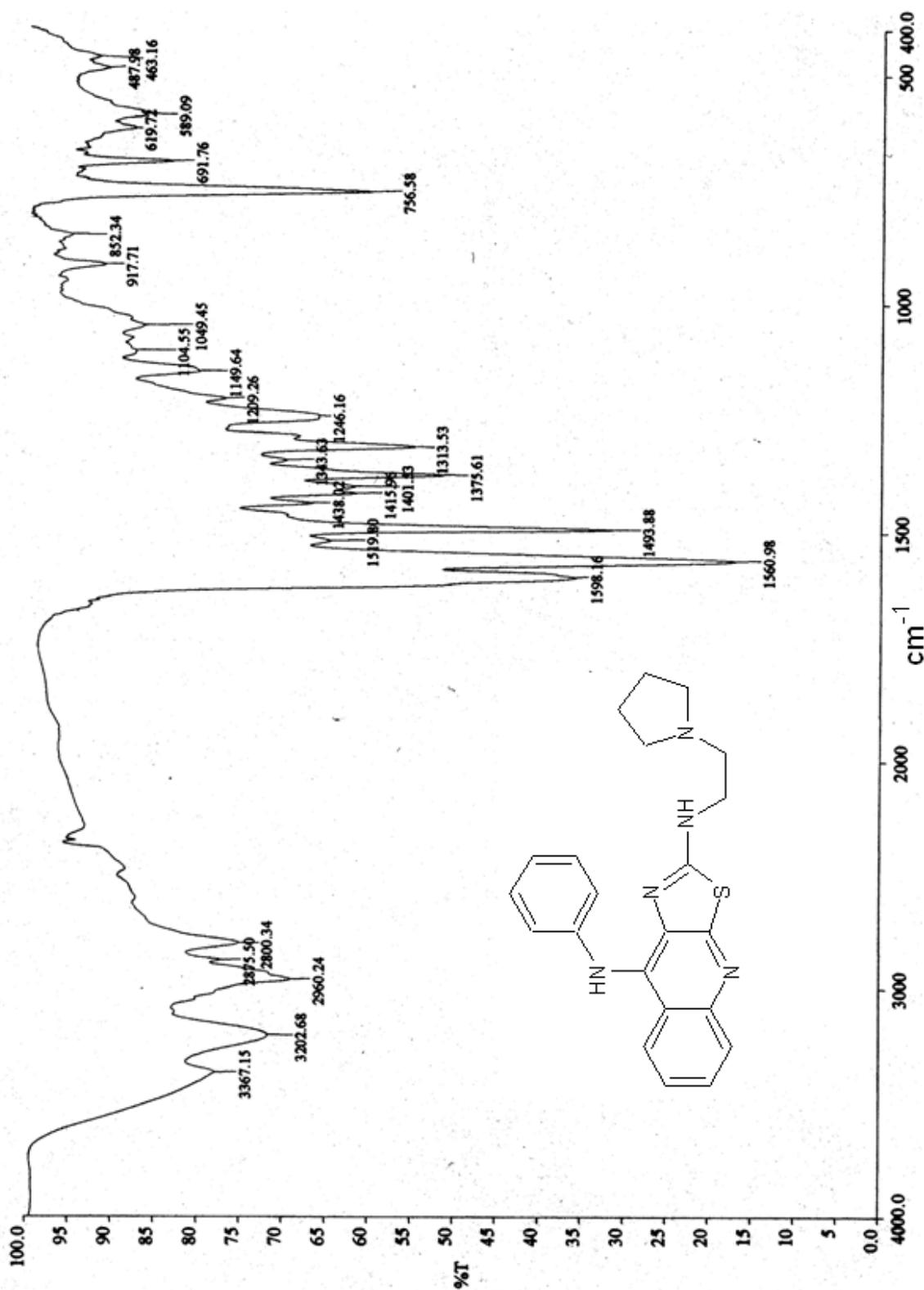
---

## 9. BIBLIOGRAFÍA.

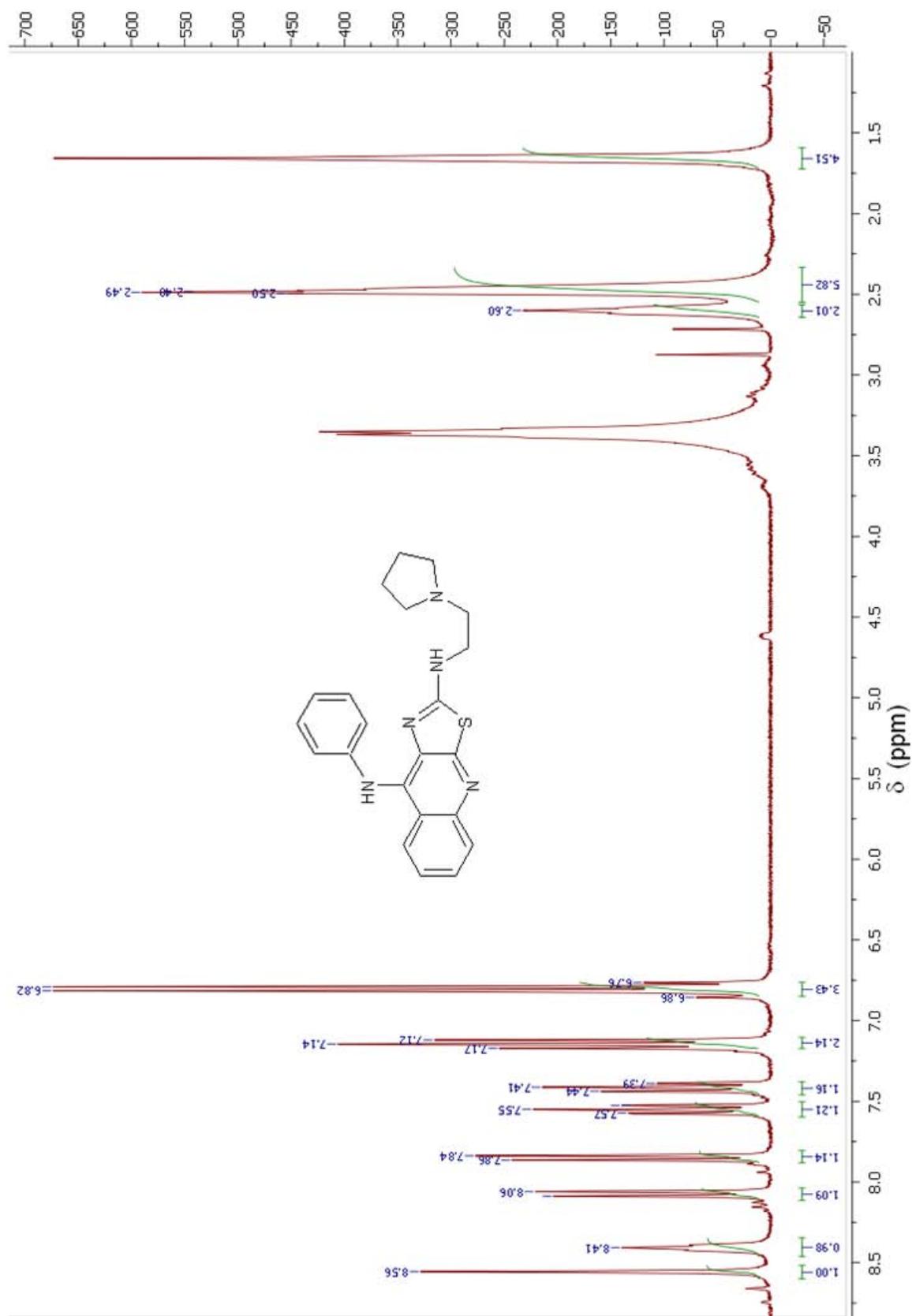
- 1) Salud México 2009. <http://www.salud.gob.mx>
- 2) Cummings, M. R. "Conceptos de Genética", 5ª edición. 1999. Prentice-Hall. pp.626-641.
- 3) Hans-Olov, A. "Textbook of Cancer Epidemiology", 2002. pp.29-49.
- 4) Avendaño, C. "Introducción a la Química Farmacéutica", 2ª edición. 2001. McGraw-Hill Interamericana.
- 5) Burger's, "Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Chemotherapeutic Agents", vol.5. 6ª edición.
- 6) Goodman and Gilman. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 10ª edición. 2003. McGraw-Hill Interamericana. pp.1397-1475.
- 7) Fox, M. A. "Química Orgánica", 2ª edición. 2000. Addison Wesley Longman. pp.23-45.
- 8) Datos del Sistema Nacional de Información en Salud. Secretaría de Salud. México 2009. <http://sinais.salud.gob.mx>
- 9) Alvarez-Ibarra, C., Fernandez G. R., Quiroga M. L., Carbonell A. "Journal of Medicinal Chemistry", 1997, 40, 668-676.
- 10) 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.
- 11) Arvelo, Francisco. "Telomero, Telomerasa y Cáncer". Acta Científica Venezolana, 55: 2004. 288-303.
- 12) Isselbacher, J. Kurt. "Harrison's, Principles of Internal Medicine" 12th edition. 1998. McGraw-Hill, Inc. pp. 1576-1590.
- 13) Wulff CN, Thygesen M, Søndergaard J, Vedsted P. (2008). "Case management used to optimize cancer care pathways: a systematic review". BMC Health Serv Res. 6;8:227. Review.
- 14) Slattery ML, Wolff RK, Herrick J, Caan BJ, Samowitz W. "Tumor markers and rectal cancer: Support for an inflammation-related pathway". *Int J Cancer*. 2009 Apr 6. [Epub ahead of print]
- 15) Wang SC, Hung MC. "HER2 overexpression and cancer targeting". *Semin. Oncol*. 28: 2001. 115-124.
- 16) Hodgson, Ernest. "A text book of Modern Toxicology". 2004.
- 17) Gellert, M., Smith, C. E., Neville. D., Felsenfeld, G. "J. Mol. Biol". 11: 1995. 445-457
- 18) Osheroff, N., Burden, B. A. "Biophys. Acta".1400: 1997. 3-18
- 19) J. Roca. "Trends Biochem. Sci". 20: 1995. 156-160

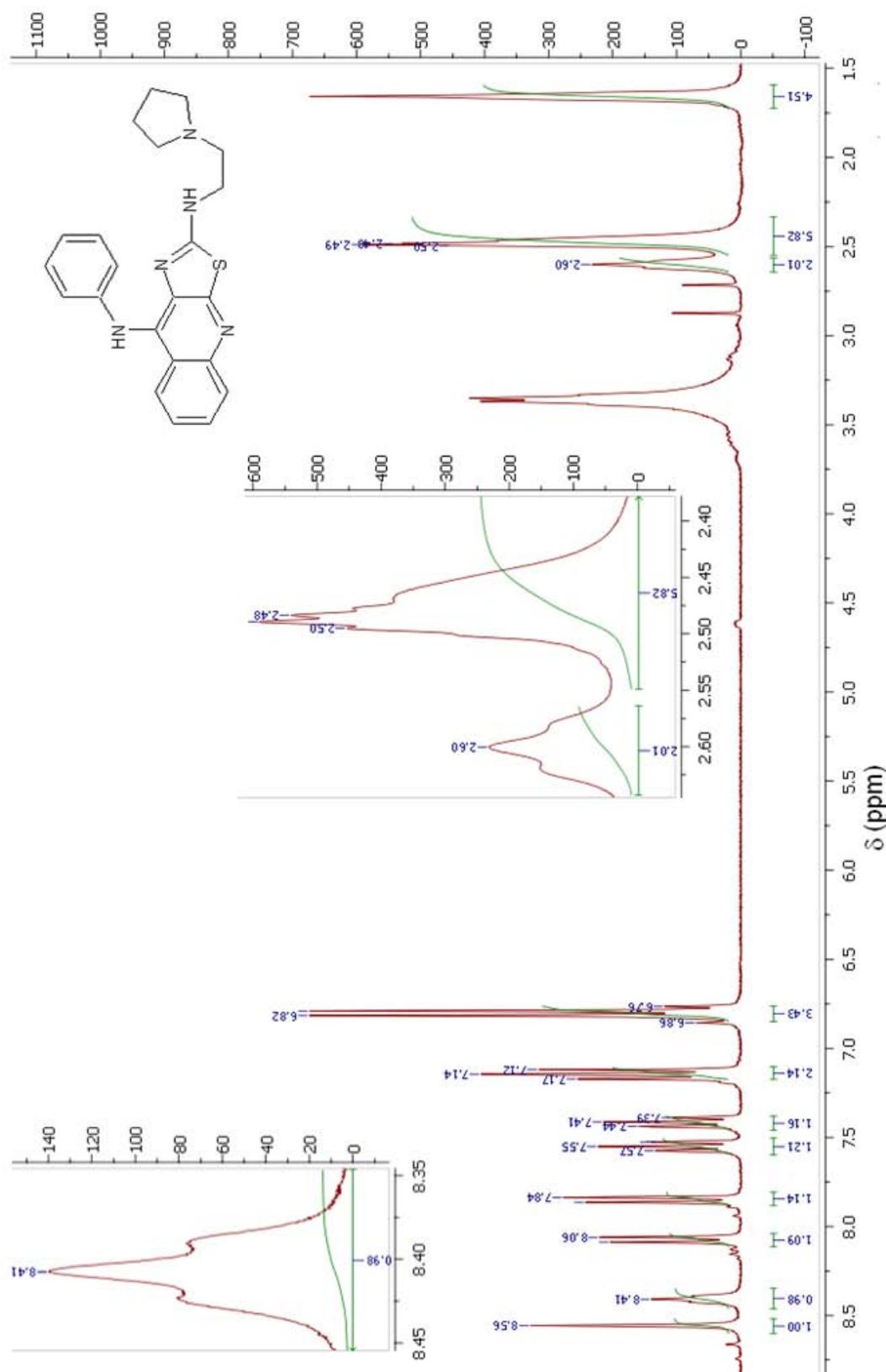
- 
- 20) Capranico, G., Guano, F., Moro, S., Zagotto, G., Sissi, C. "*J. Biol. Chem.*" 273: 1998. 12732-12737
- 21) Gunaratman M., Greciano O., Martins C., Reszka A. P. "*Biochem. Pharm.*", 74: 2007. 679-689.
- 22) Caprio V., Guyen B., Opoku-Boahen Y., Mann J., Gowan S. M. "*Bioorg. Med. Chem. Lett.*". 10: 2000. 2063-2066.
- 23) Cuesta Javier, Read M. A., Neidle S. "*Mini Rev. Med. Chem.*". 3: 2003. 11-21.
- 24) De Cian, A., Lacroix L., Douarre C., Temime-Smaali N.. "*Biochimie*". 90: 2008. 131-155.
- 25) Auxtexier C., Lue F. N. "*Annu. Rev. Biochem.*". 75: 2000. 493-517.
- 26) Martins Cristina, Gunaratman M., Stuart J., "*Bioorg. Med. Chem. Lett.*", 17: 2007. 2293-2298.
- 27) Silverman R. B. "*The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*". 2d Edition. Elsevier-Academic Press. USA. 2004. pp. 17-34.
- 28) Loza Mejia M. A., Solano J., Rodríguez S. R., Lira R. A. "*Bioorg. Med. Chem.*", 17: 2009. 3266-3277.
- 29) Loza Mejía M. A., Castillo Rafael, Lira Rocha A. "*J. Mol. Grap. Mod.*", 27: 2009. 900-907.
- 30) R. Martin Smith. "*Understanding Mass Spectra. A Basic Approach*". (1999) John Wiley & Sons, Nueva York, EE.UU.
- 31) Silverstein, Robert M. "*Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos*". Editorial DIANA. México 1981.
- 32) Rodríguez-Loaiza M.P., Quintero A., Rodríguez S.R., Solano J., Lira R.A. "*E. J. Med. Chem.*", 39: 2004. 5-10.
- 33) Olvera Vazquez, S. "*Síntesis de 2-(N',N'-Alquil-N-Trimetilendiamina)-9-Anilino[tiazolol[5,4-b]quinolinas como potenciales antitumorales*". Tesis de Licenciatura UNAM, México 2005.
- 34) Loza Mejia M. A., Solano J., Rodríguez S. R., Lira R. A. "*Bioorg. Med. Chem.*", 16: 2008. 1142-1149.
- 35) Rodriguez P., Quintero A., Rodriguez R., Lira R. A. "*Eur. J. Med. Chem.*", 39: 2004. 5-10.
- 36) Reyes Rangel, Francisco. "*Síntesis y Citotoxicidad Antitumoral de Nuevos Derivados de tiazolol[5,4-b]quinolina. Influencia del Sustituyente 2-Metililo Sobre la Actividad Biológica*". Tesis de Maestría. UNAM. México 2009.
-

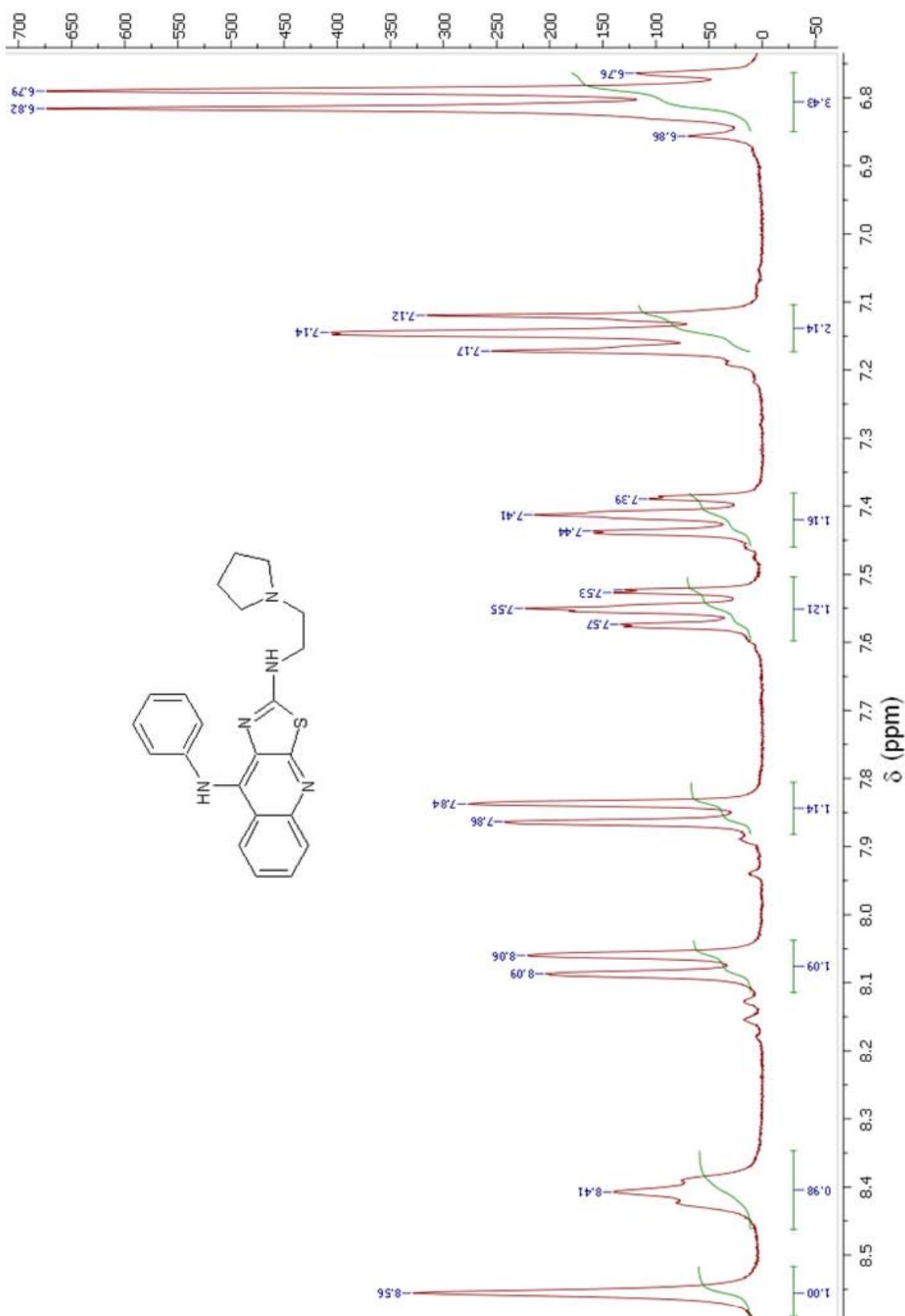
***ANEXO A: ESPECTROS.***

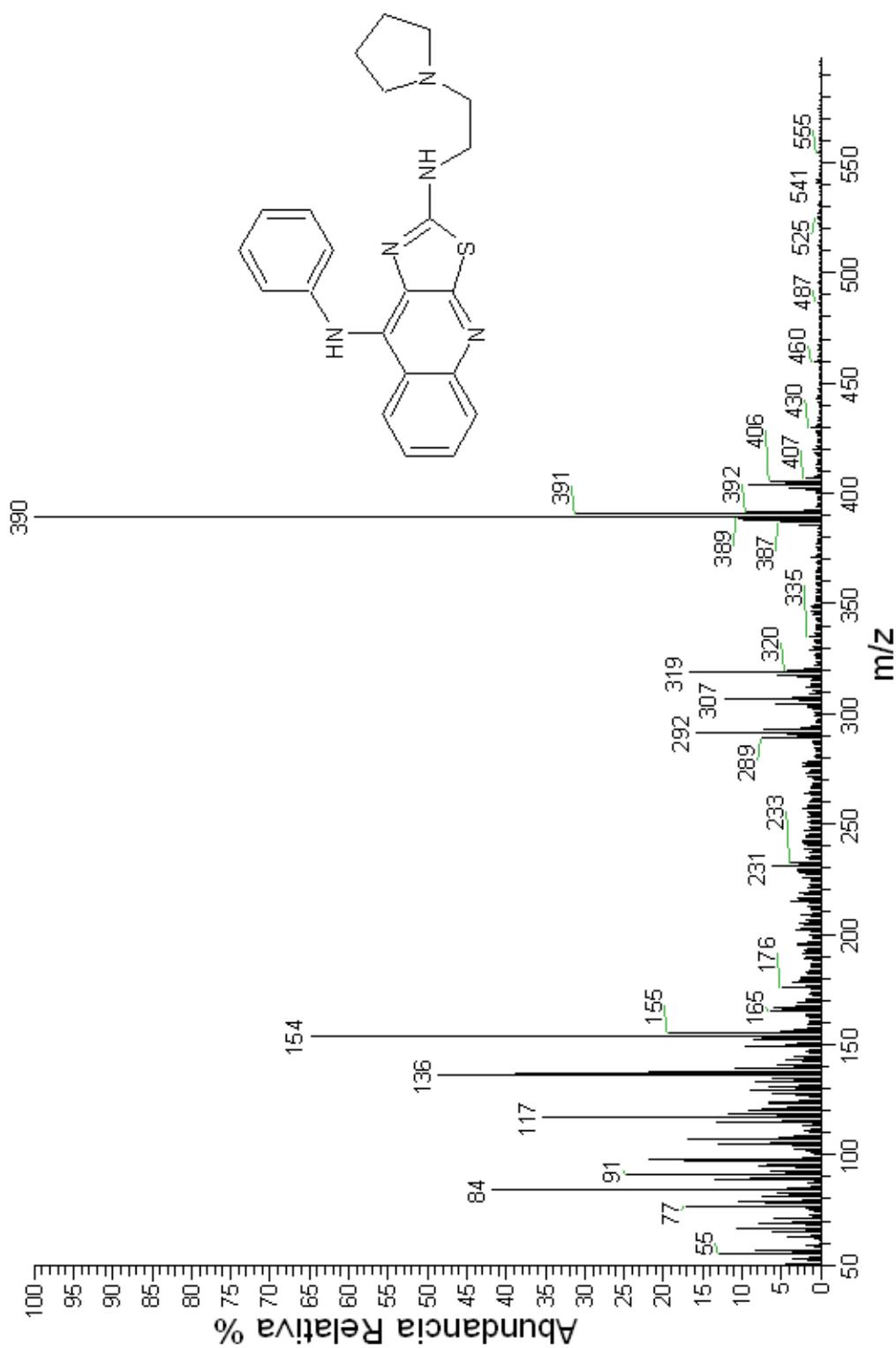


Espectro N. 1: IR (Pastilla KBr). Compuesto VIa.

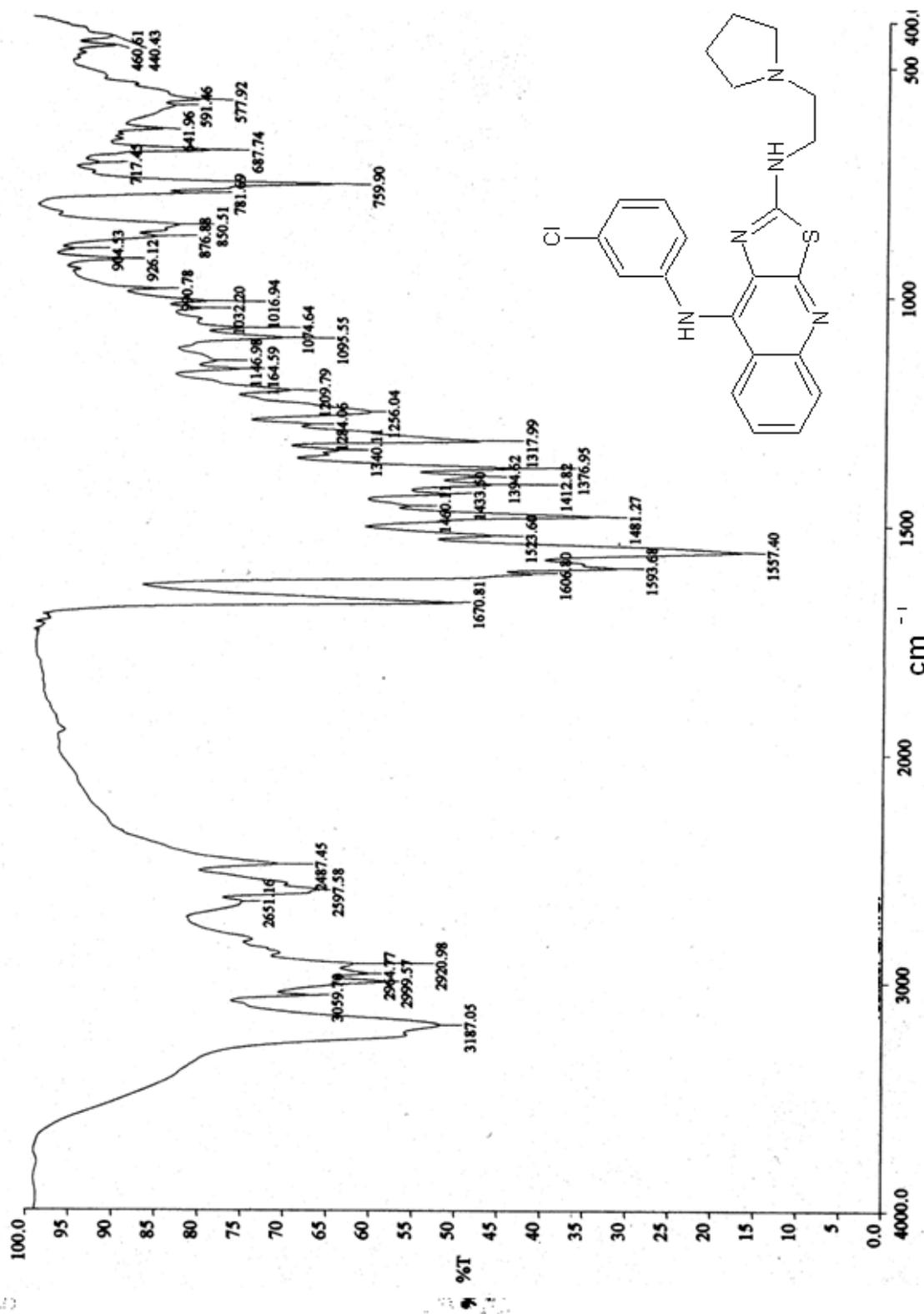
Espectro N. 2a: RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto Via

Espectro N. 2b: RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Compuesto VIa. Ampliación

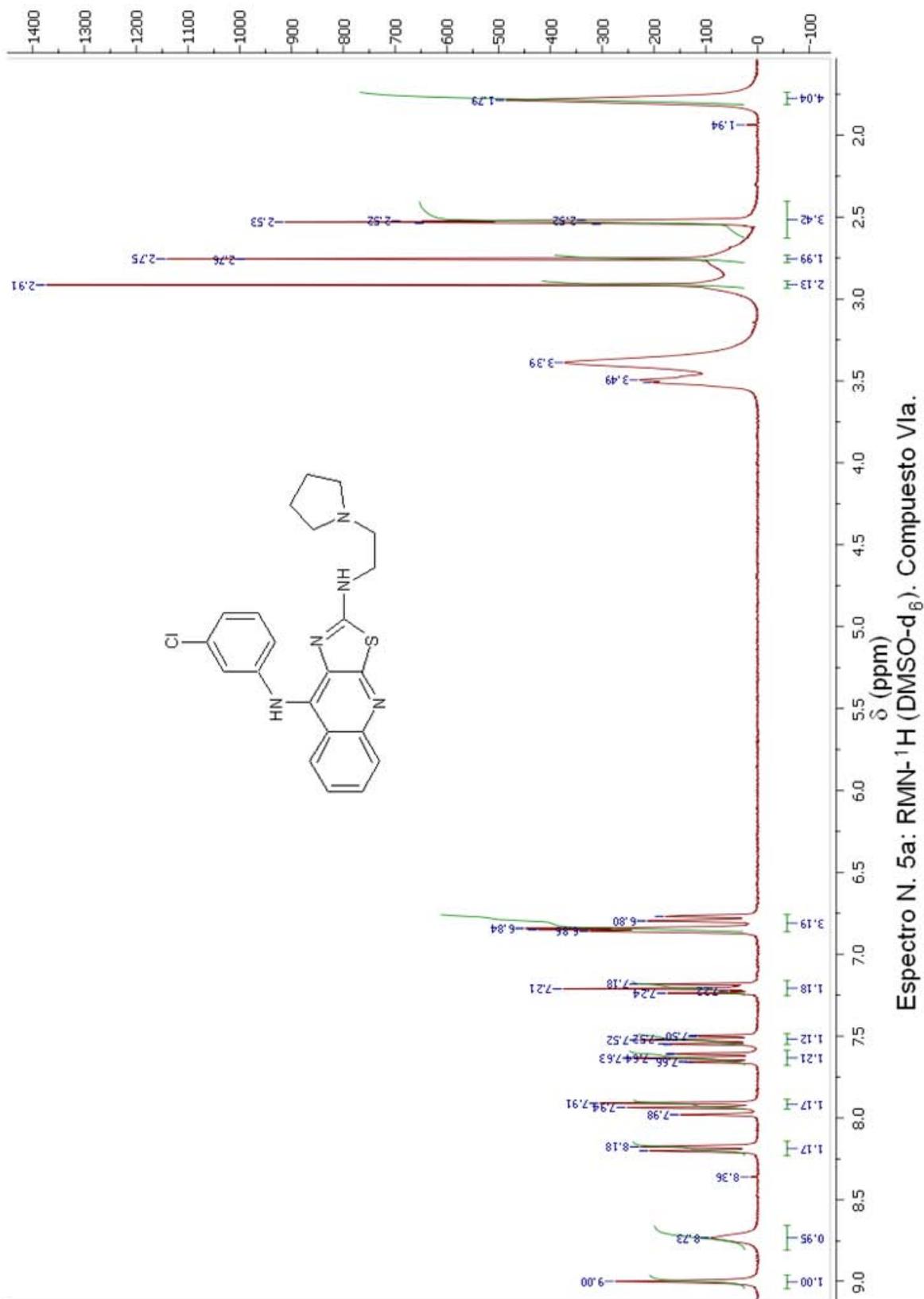
Espectro N. 2c: RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ). Compuesto VIa. Ampliación

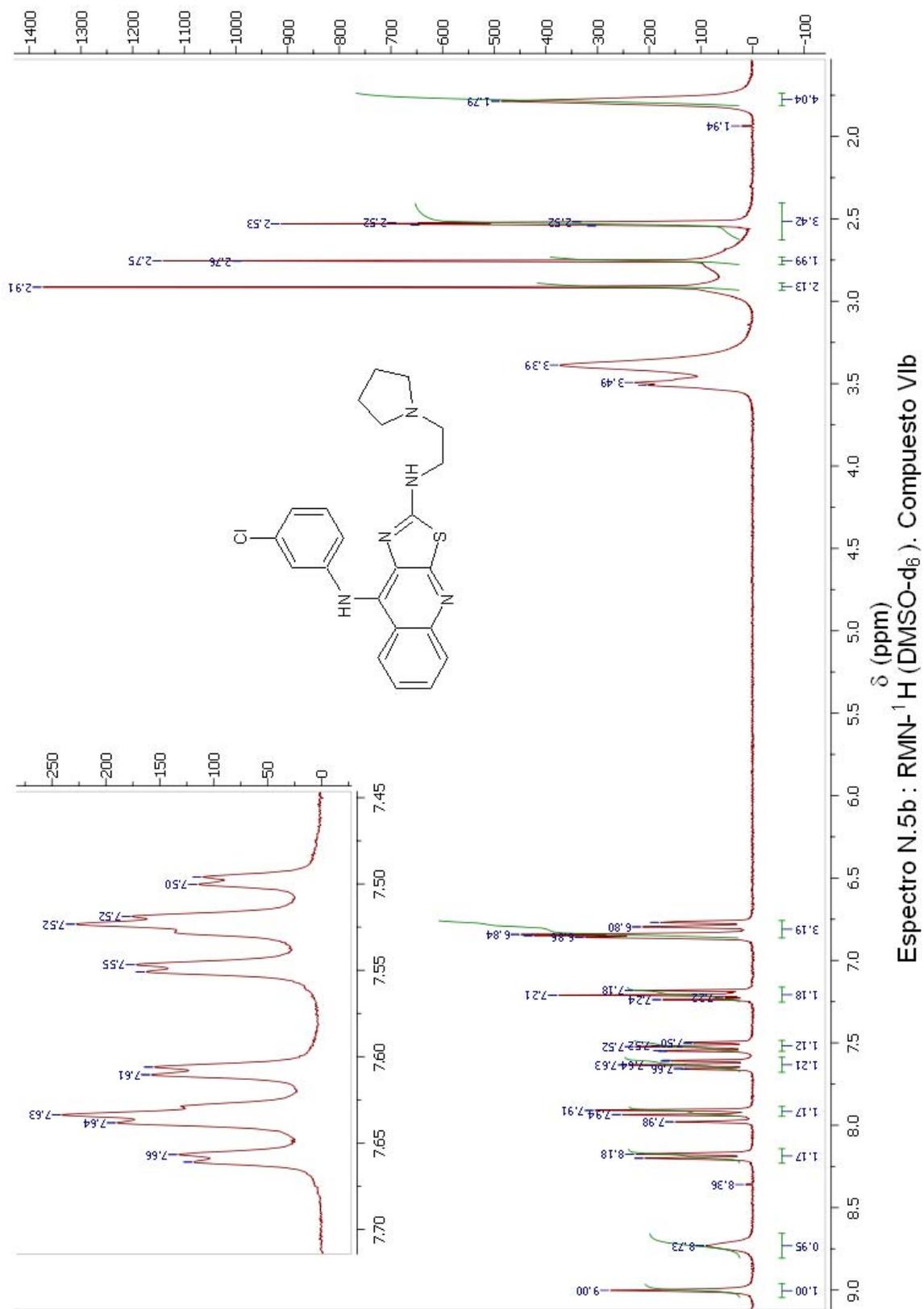


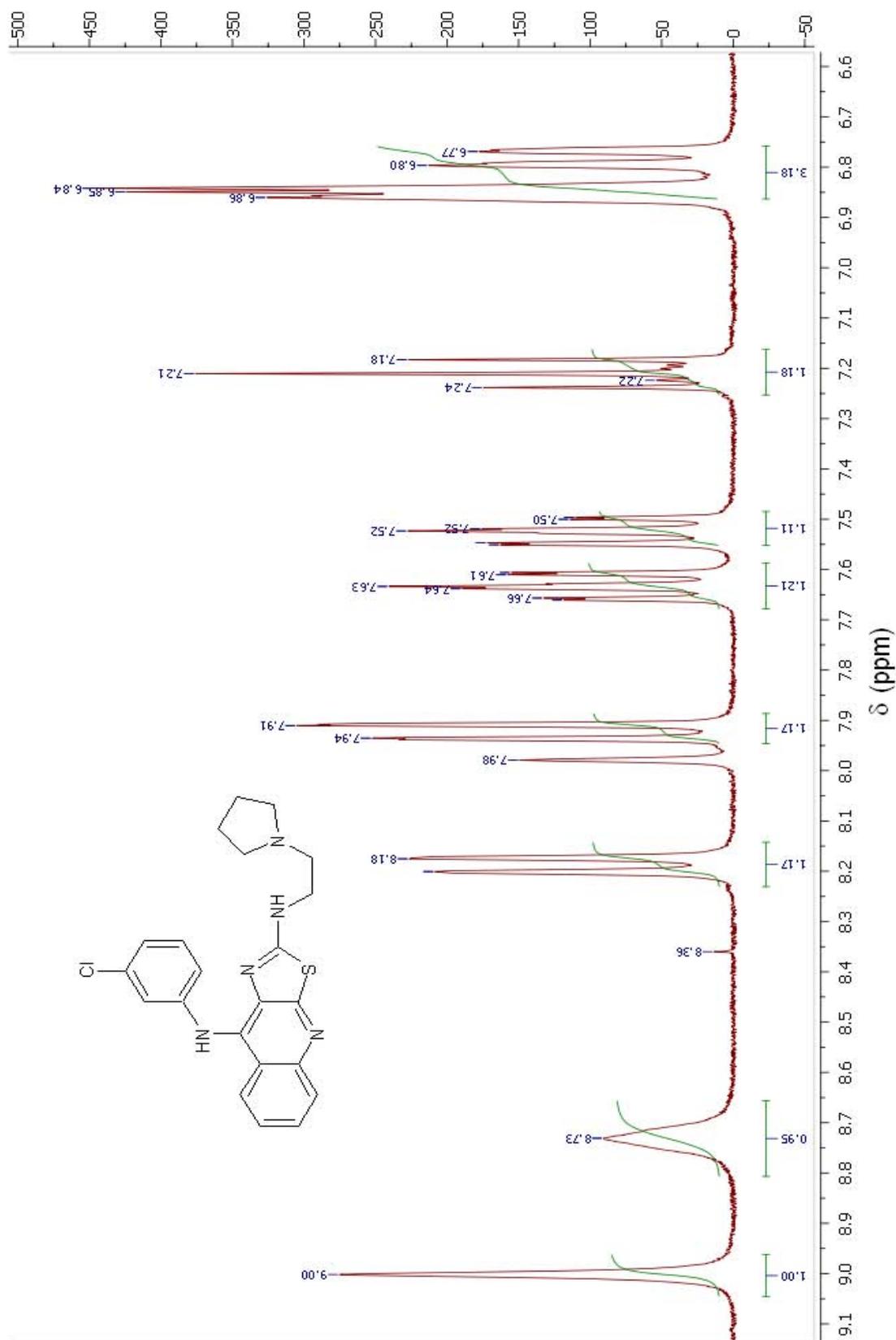
Espectro N.3: EM (FAB). Compuesto Via

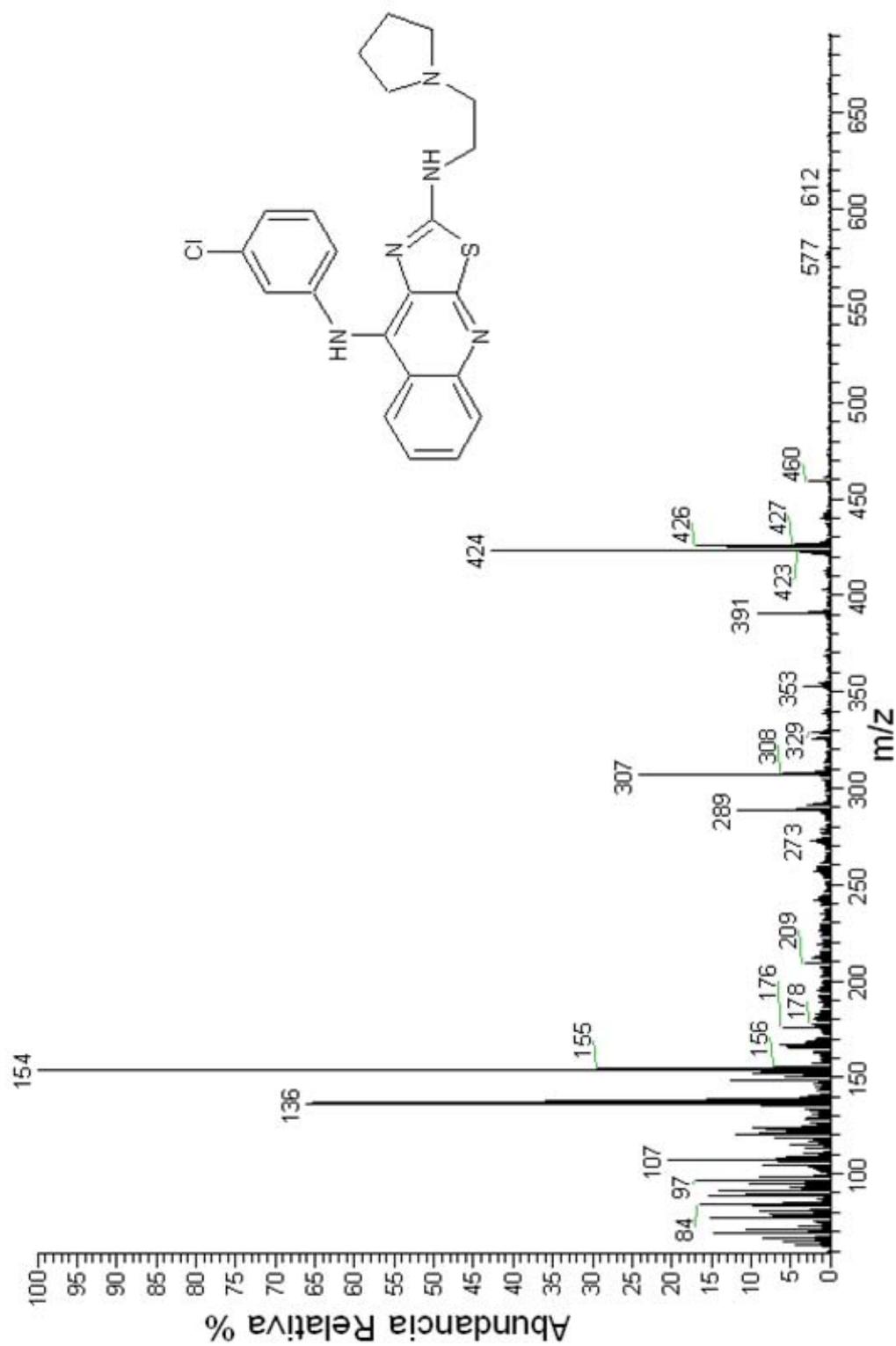


Espectro N. 4: IR (Pastilla KBr). Compuesto 11b.

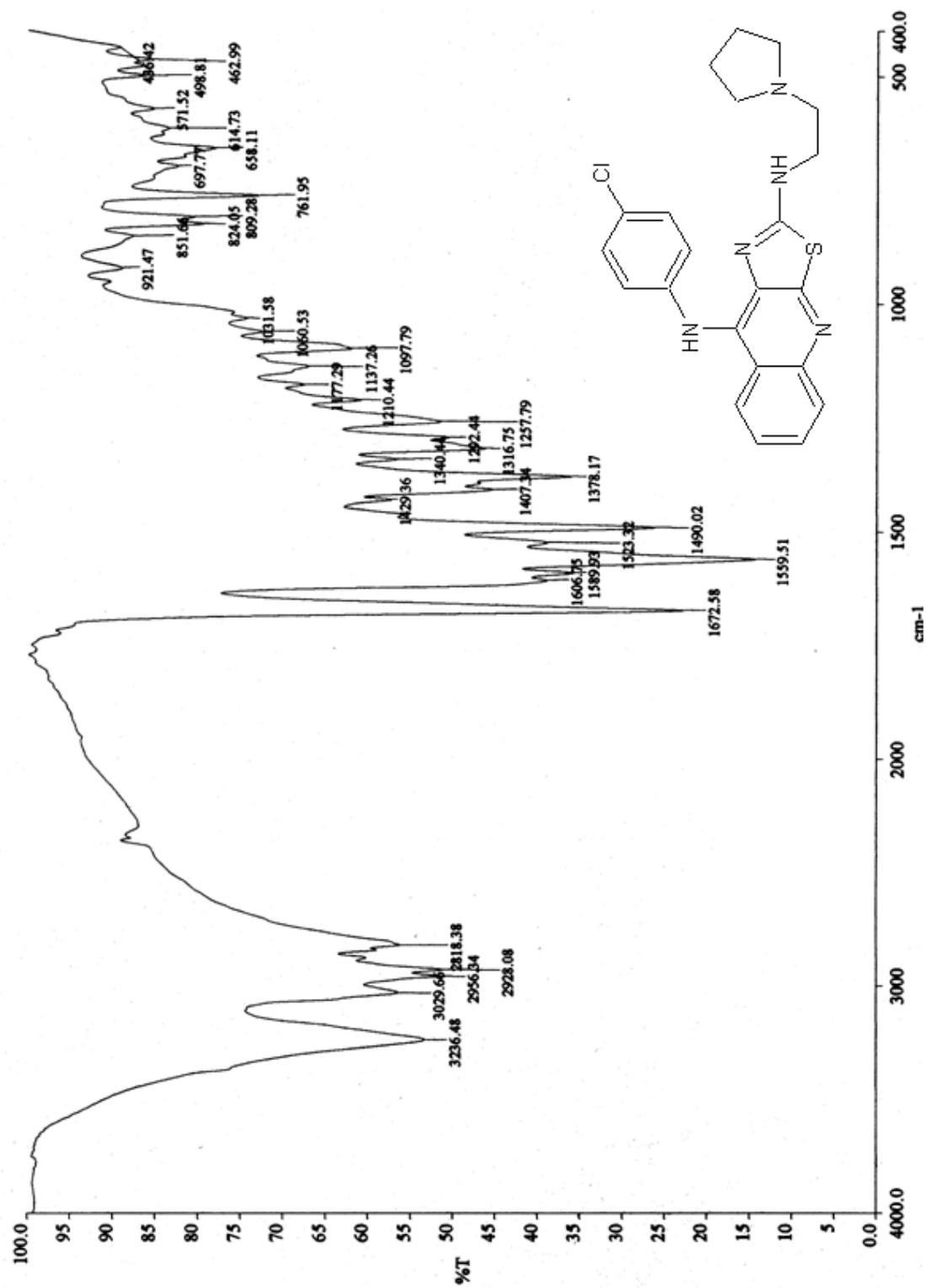




Espectro N. 5c: RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto Vlb. Ampliación.

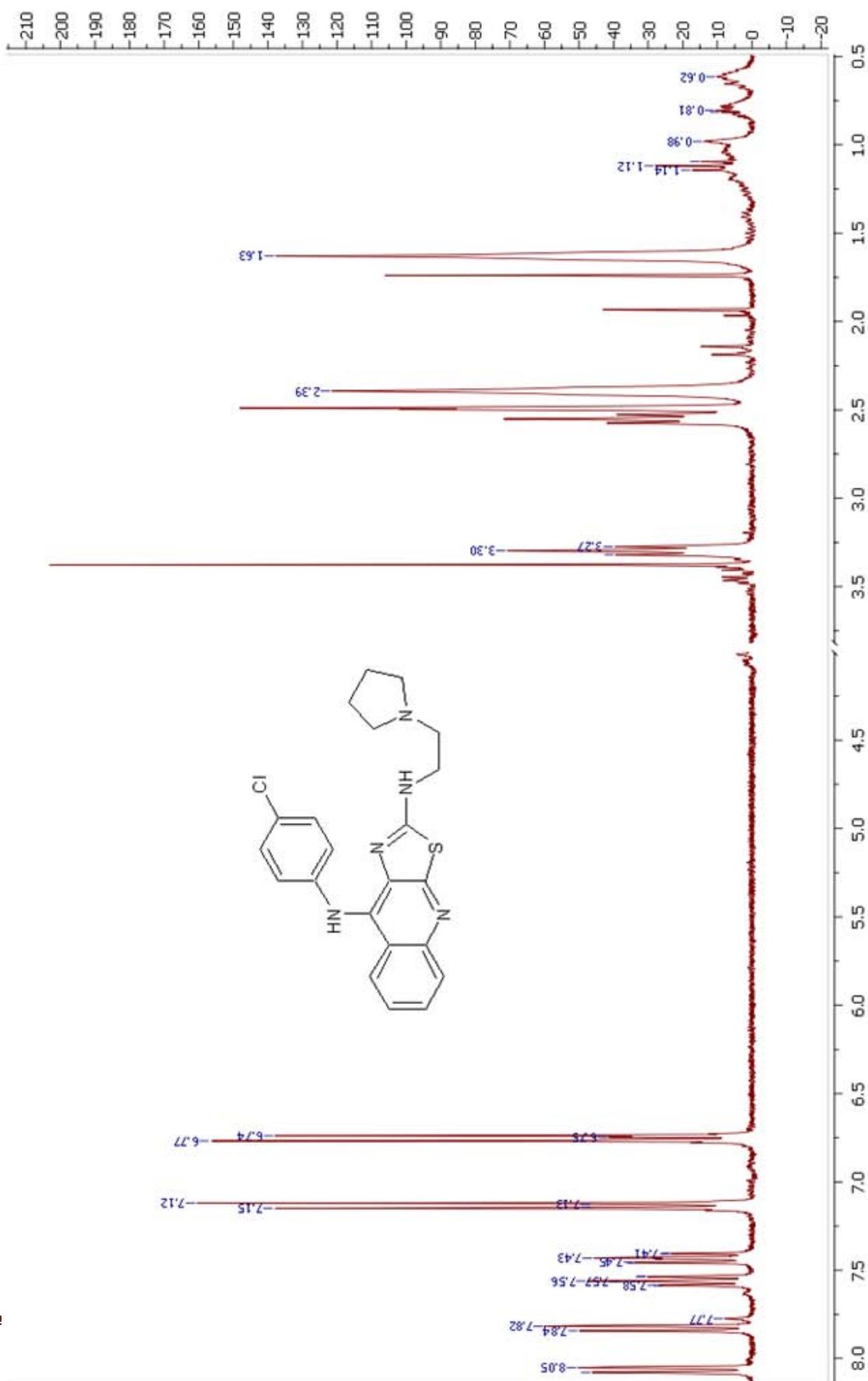


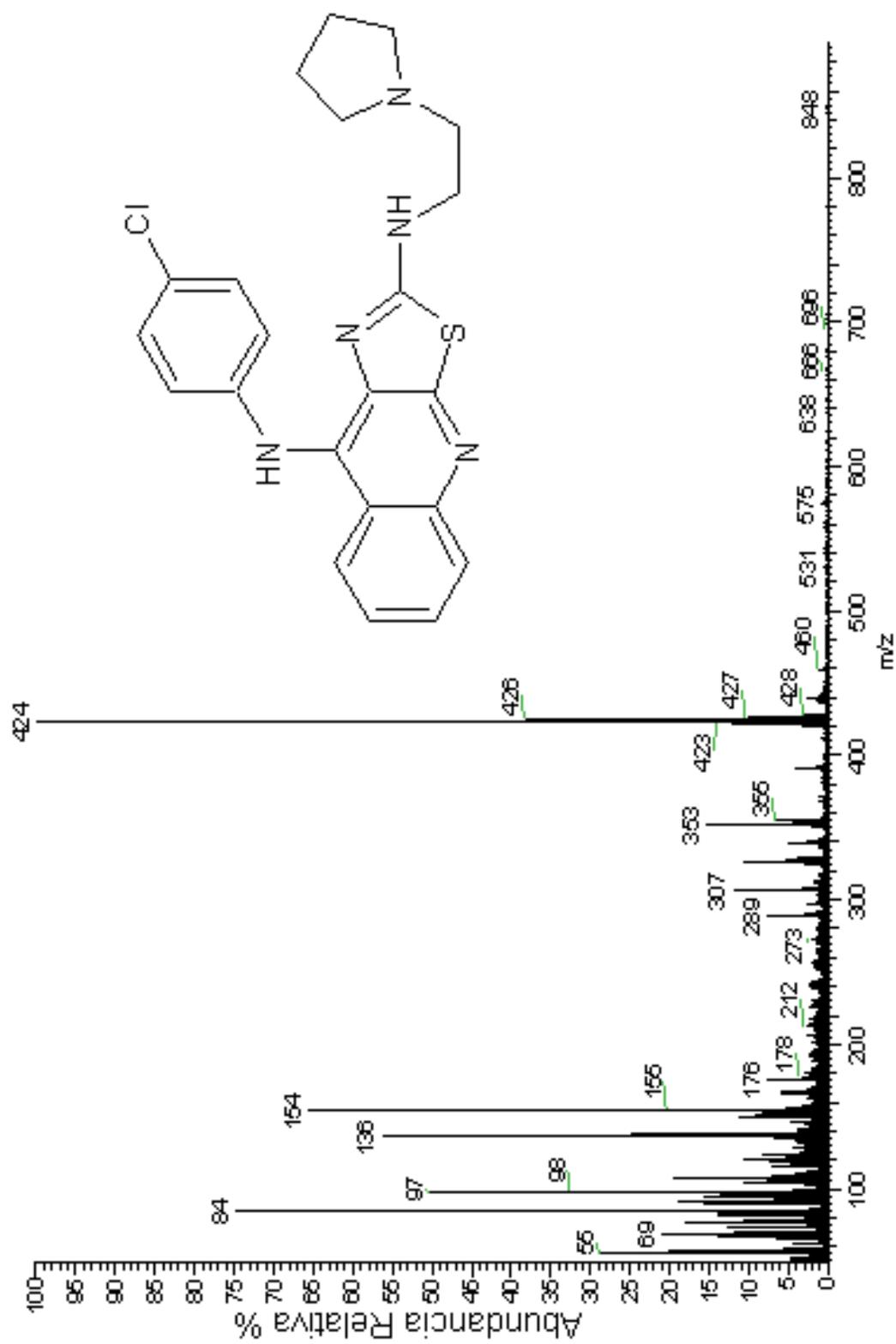
Espectro N.6: EM (FAB). Compuesto VIb



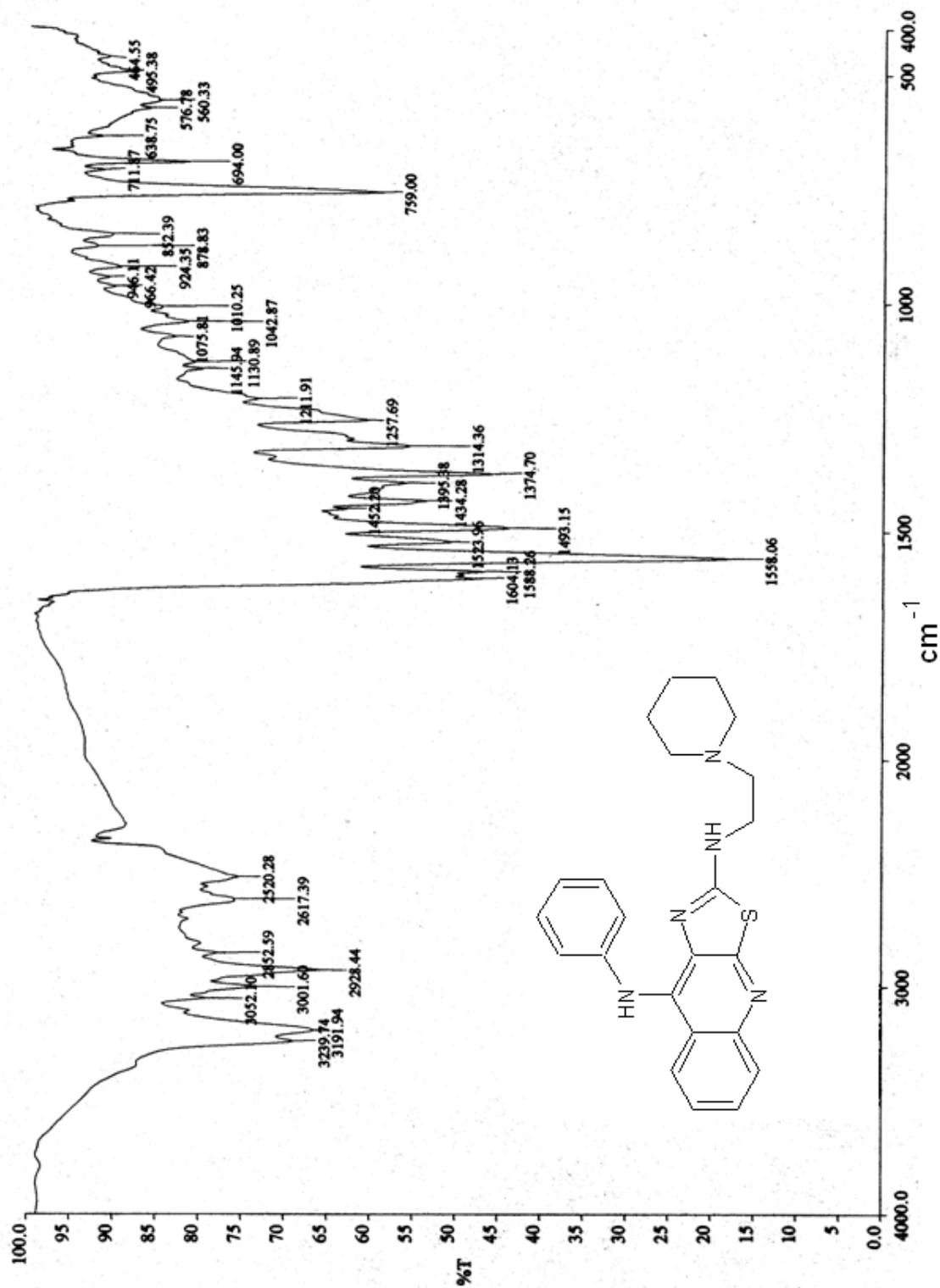
Espectro N. 7: IR (Pastilla KBr). Compuesto VIc.



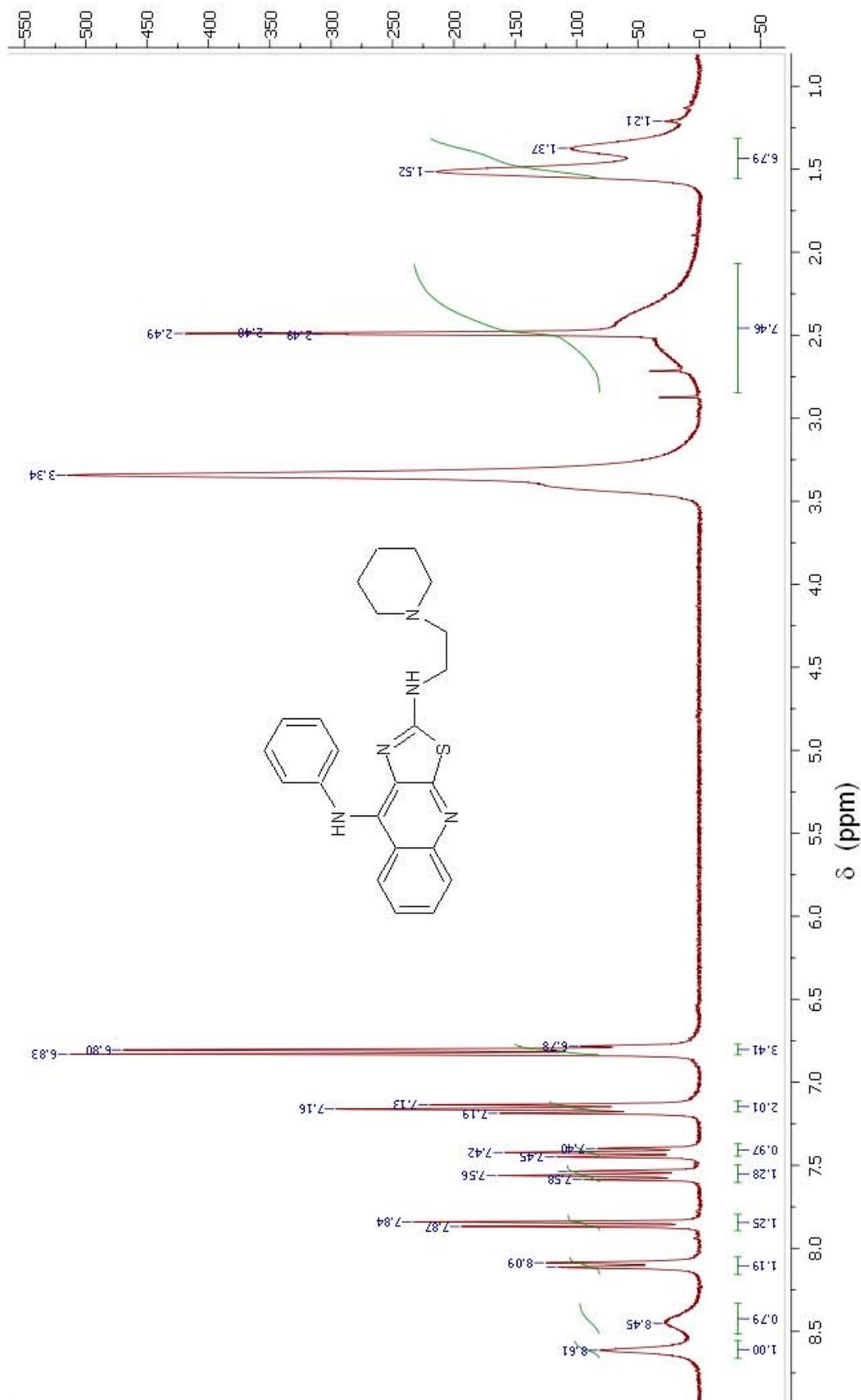
Espectro N. 8b: RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Compuesto Vlc. Intercambio D<sub>2</sub>O.

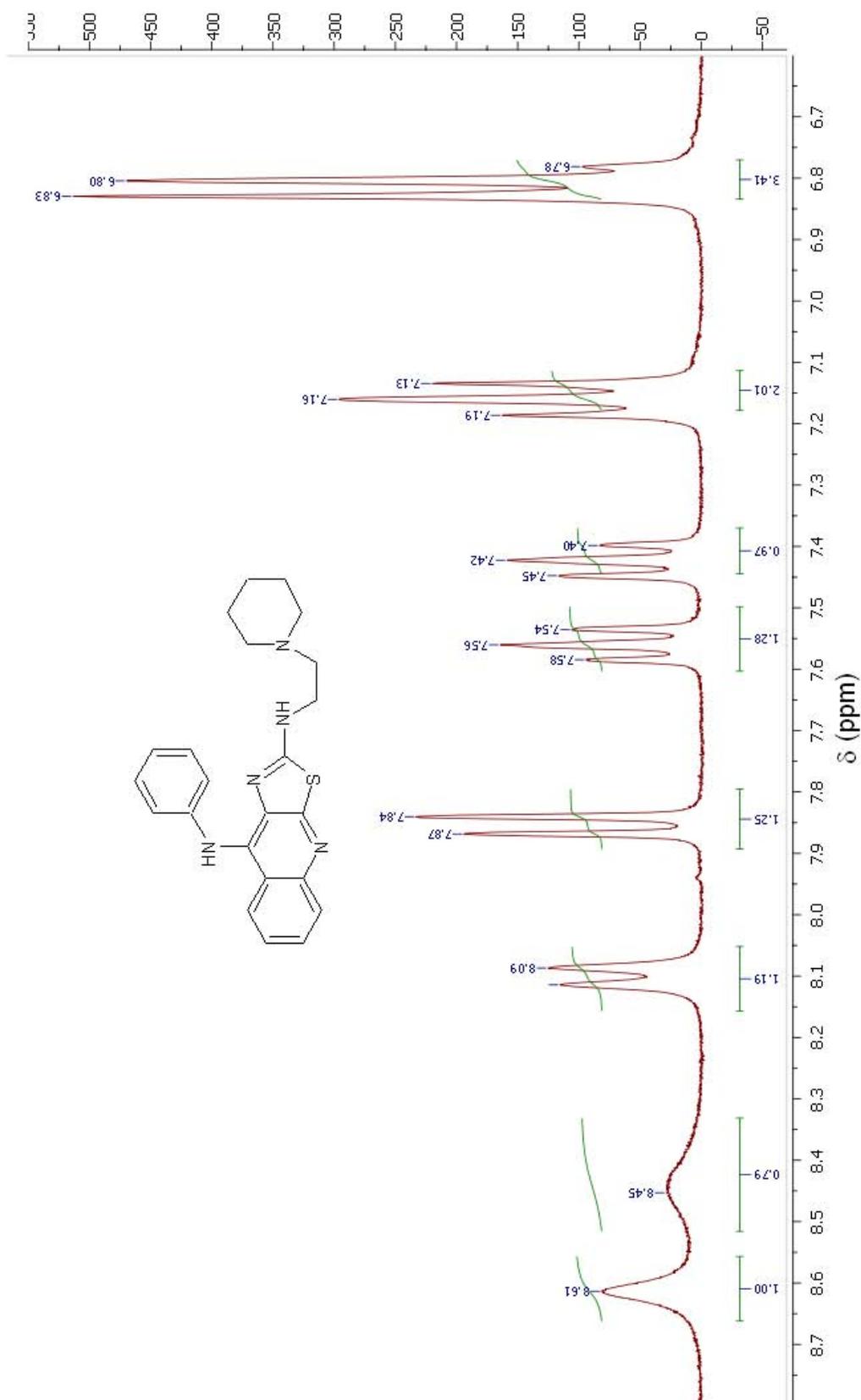


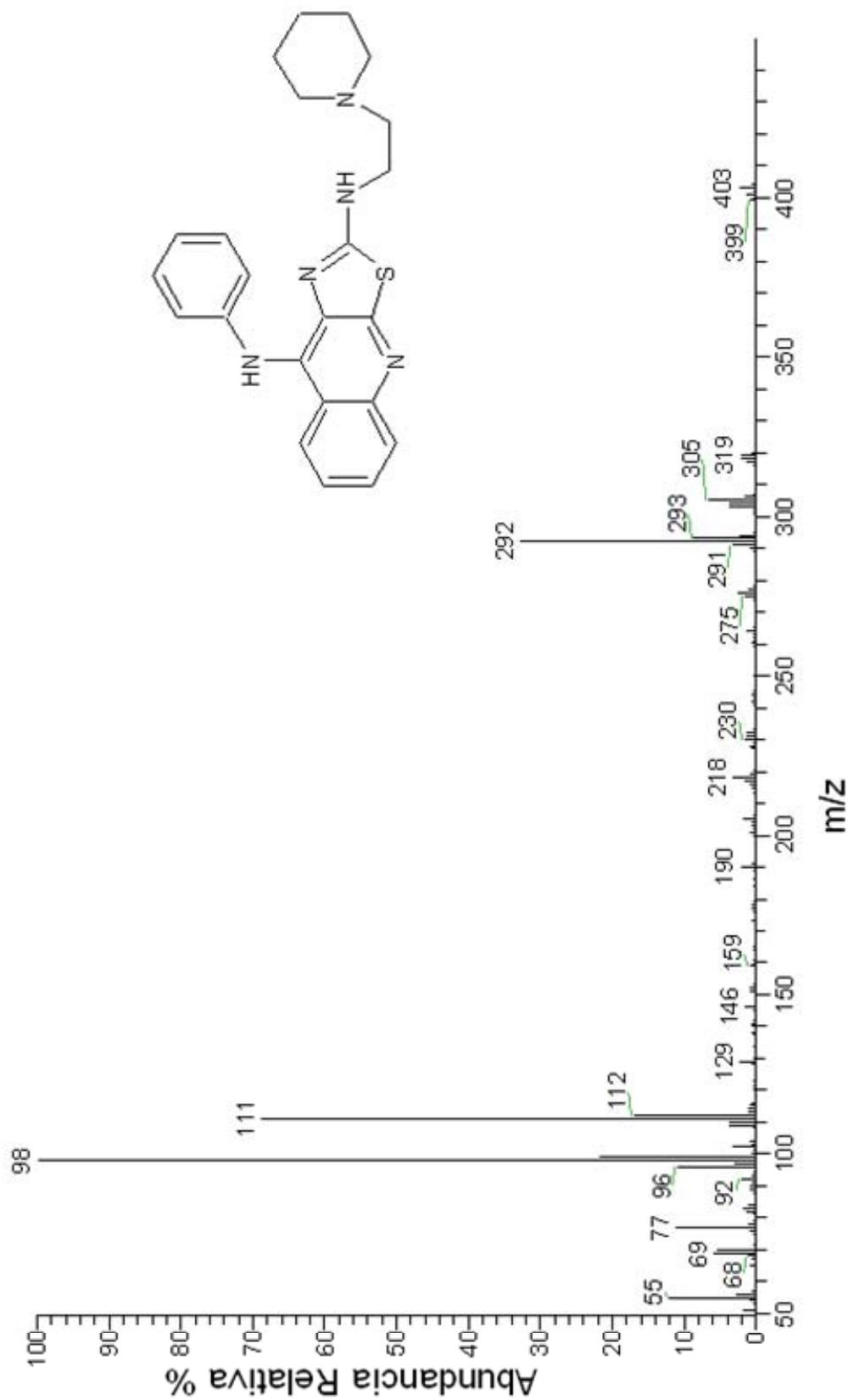
Espectro N. 9: EM (FAB). Compuesto Vlc.



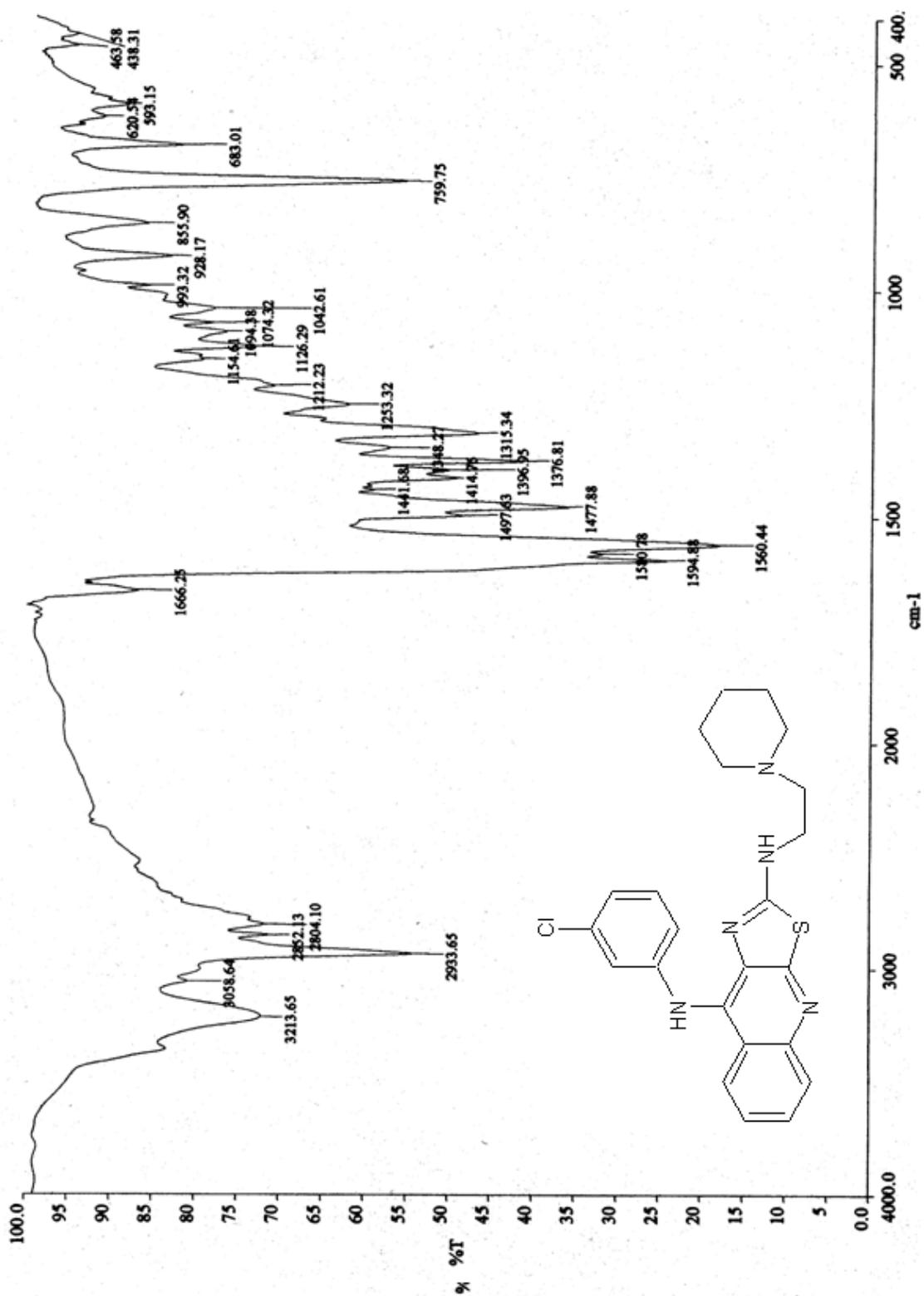
Espectro N. 10: IR (Pastilla KBr). Compuesto VIIa



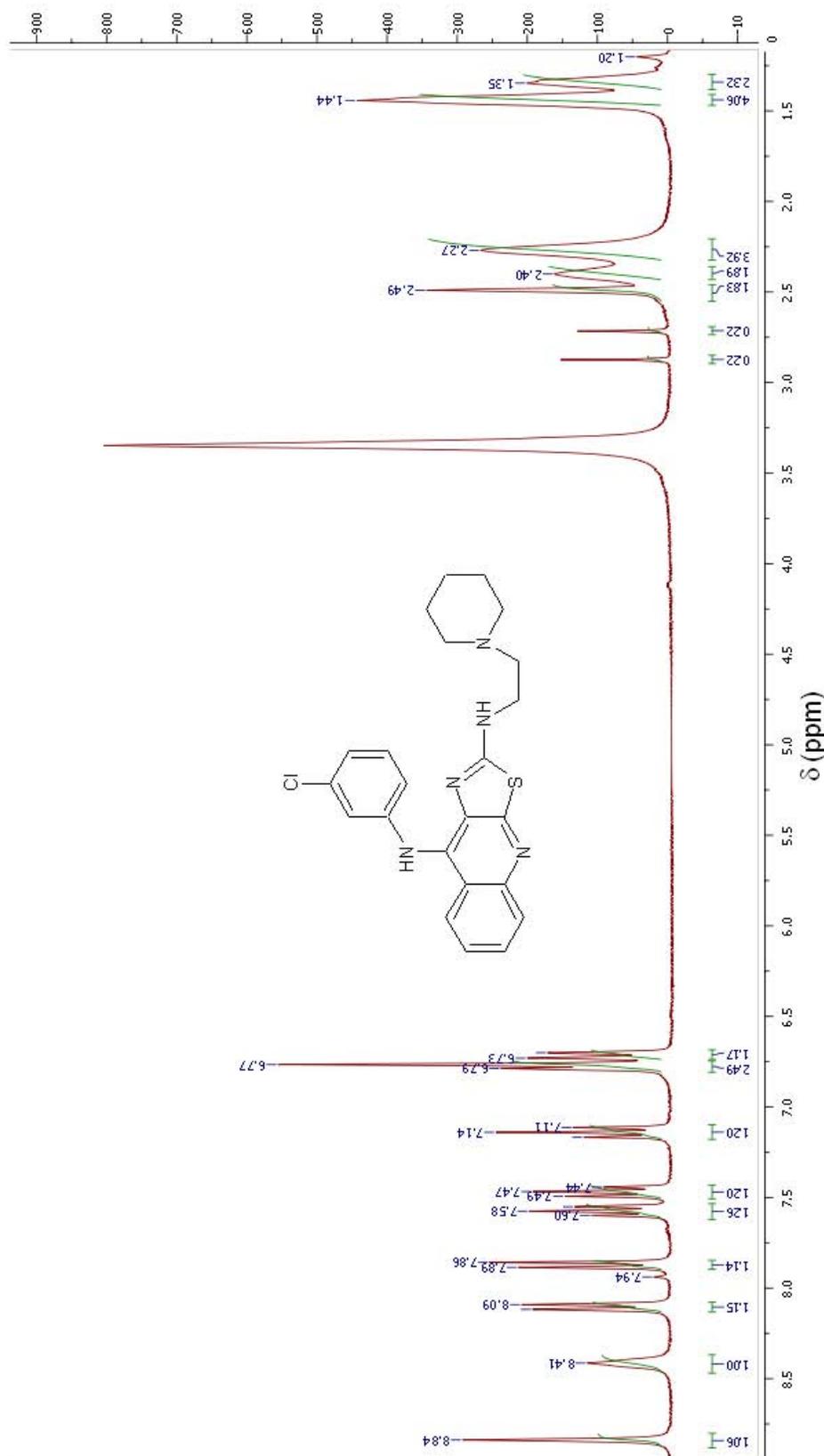
Espectro N.11b: RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Ampliación. Compuesto VIIa

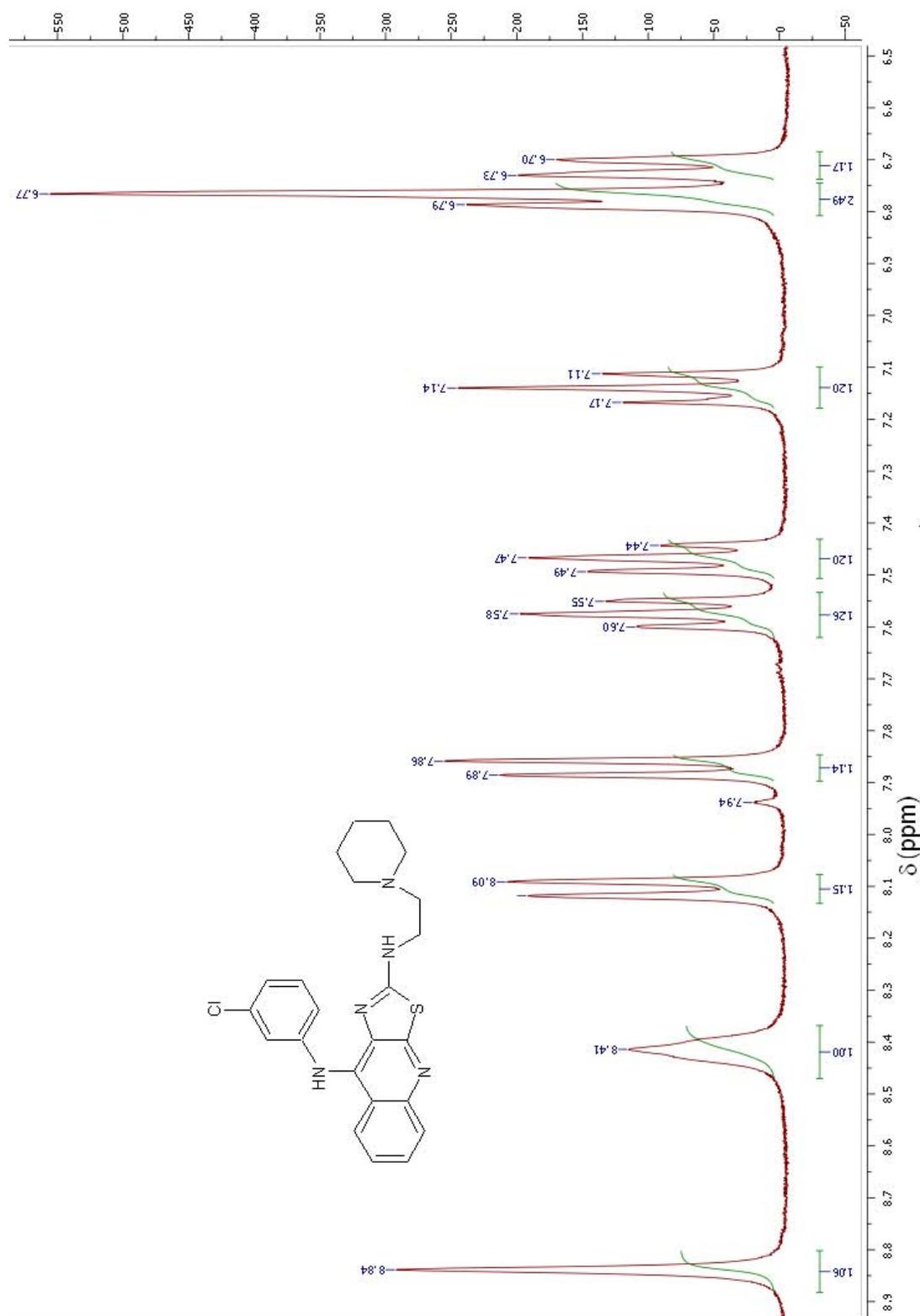


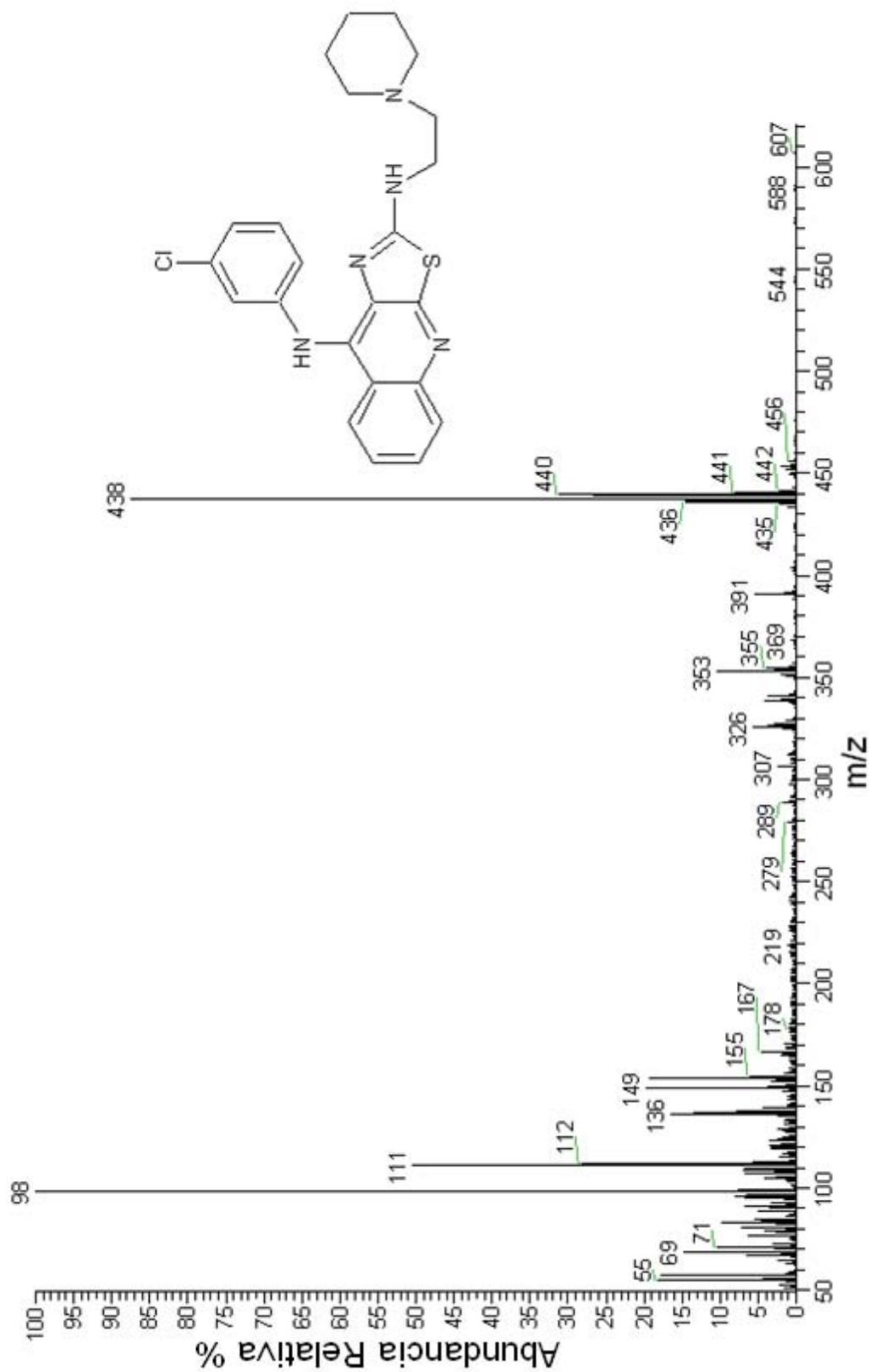
Espectro N.12: EM (IE). Compuesto VIIa



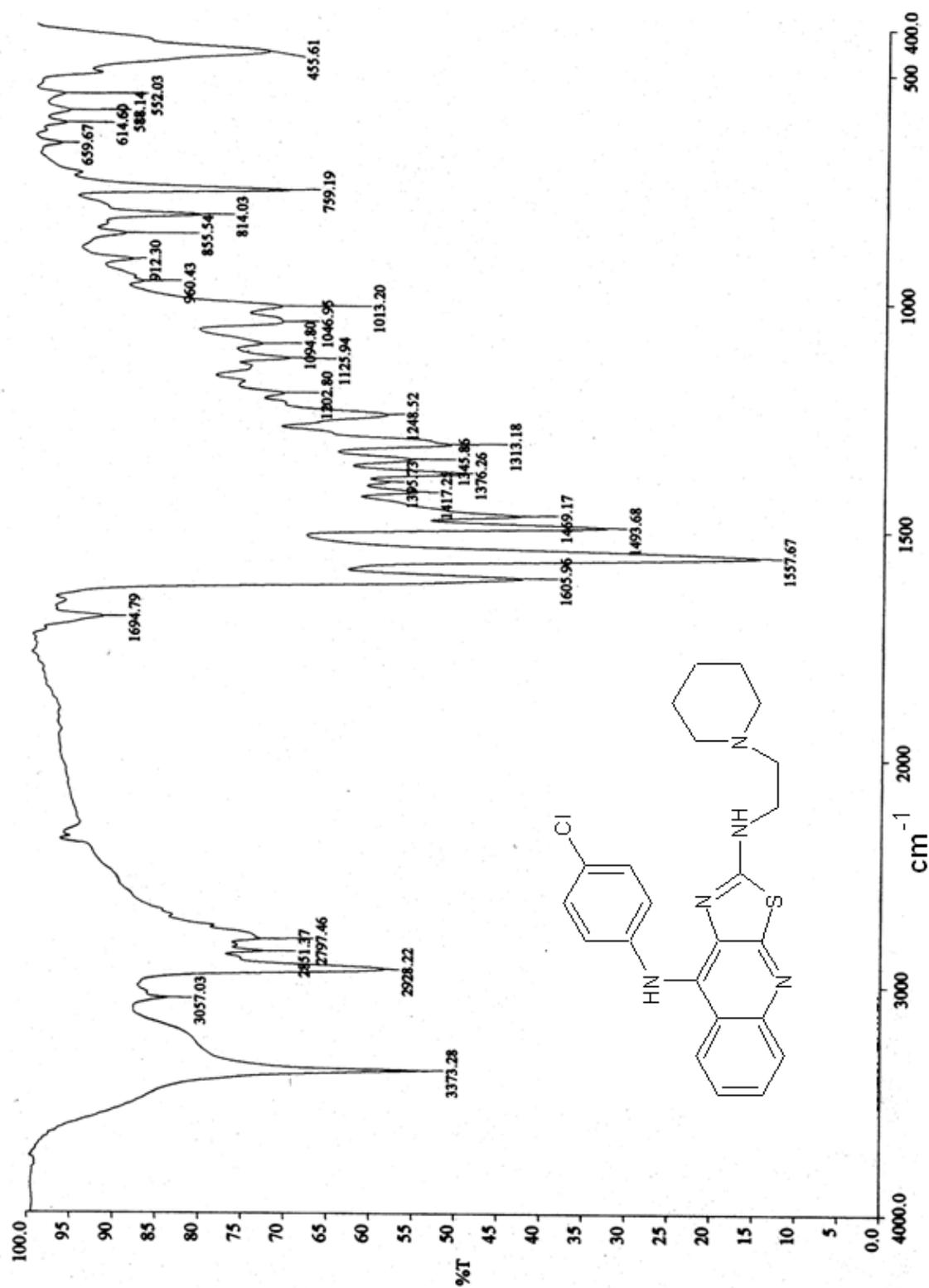
Espectro N. 13: IR (Pastilla KBr). Compuesto VIIb.

Espectro N. 14a: RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ). Compuesto VIIb.

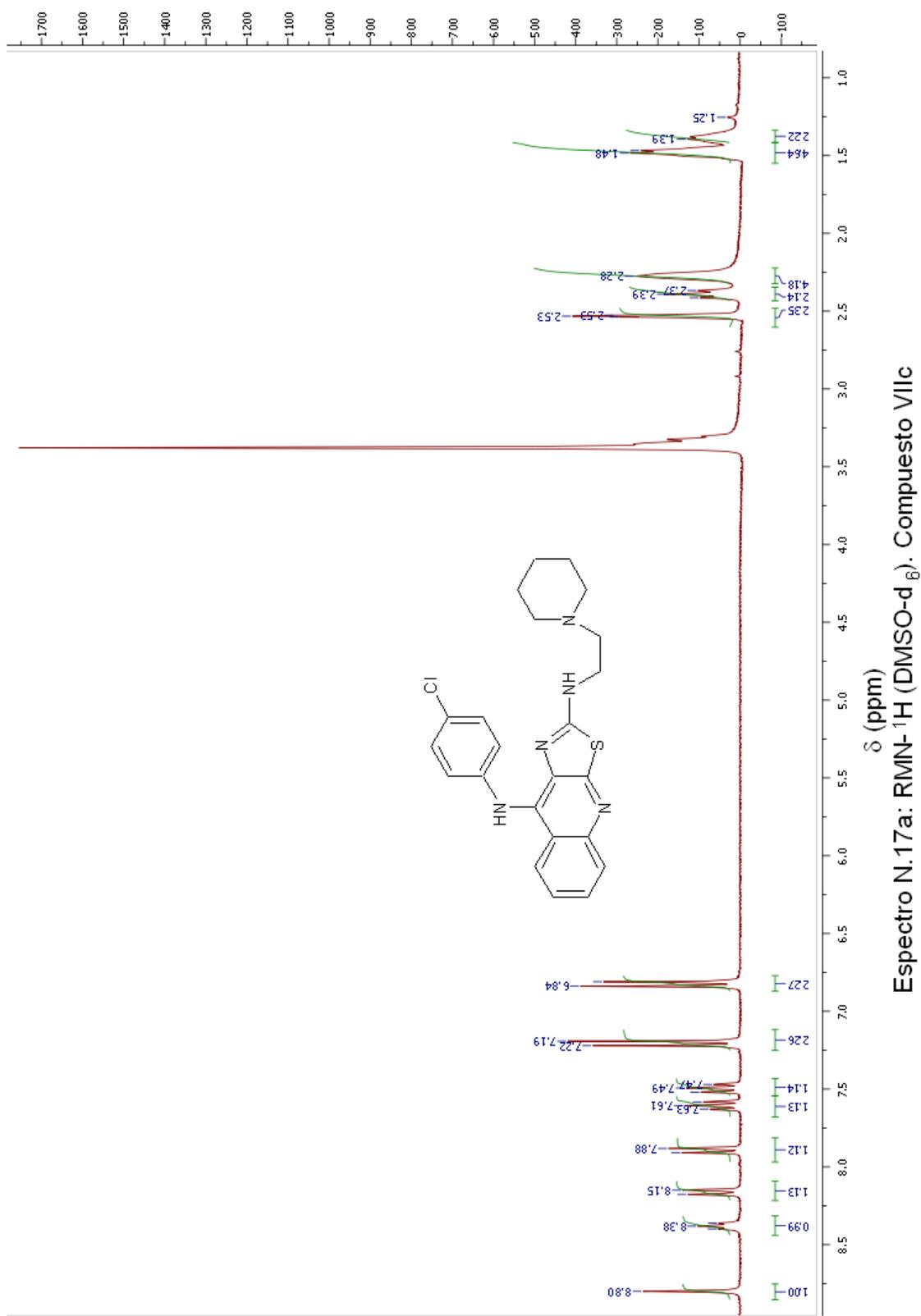
Espectro N. 14b: RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>). Ampliación. Compuesto VIIIb.

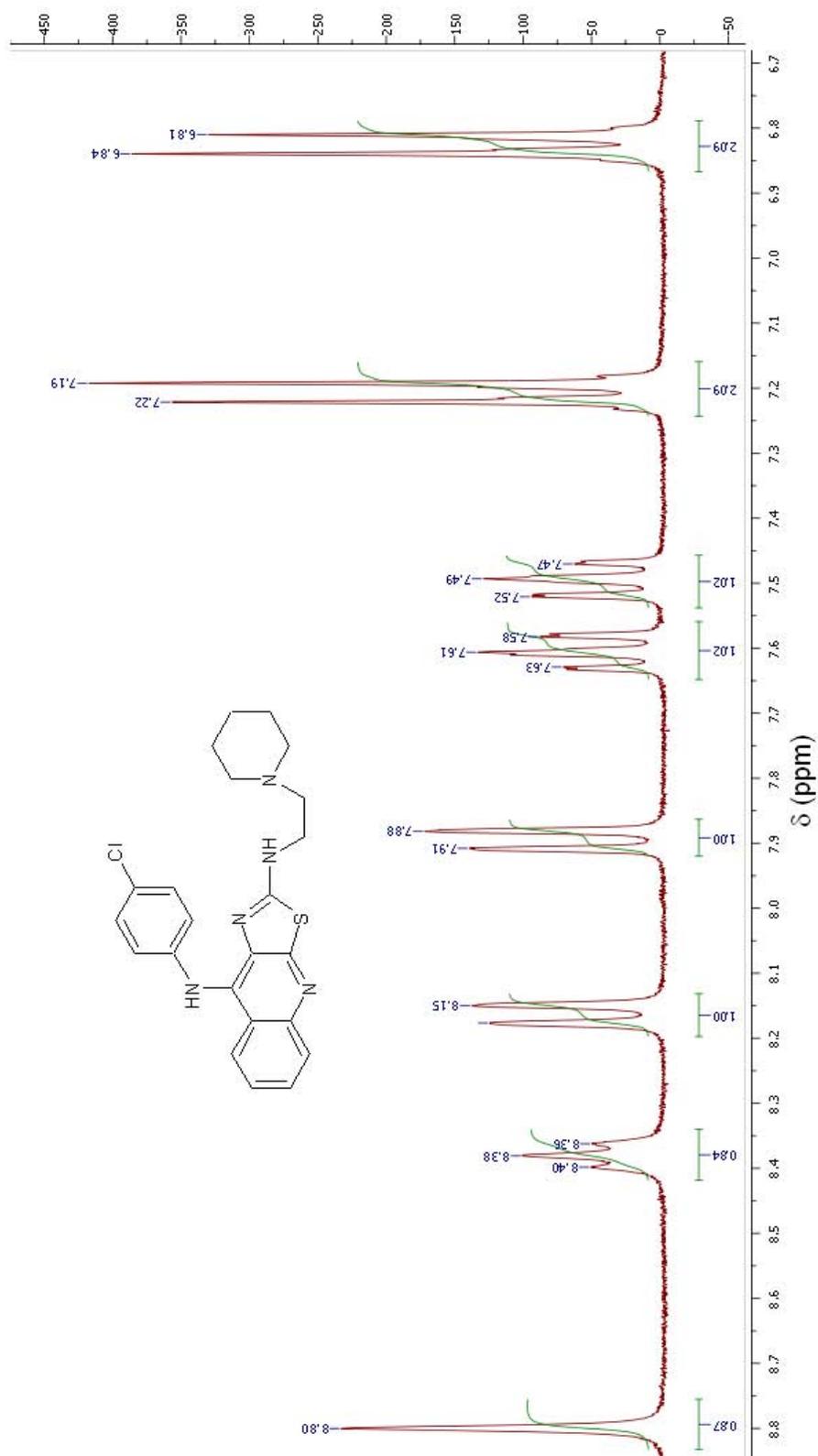


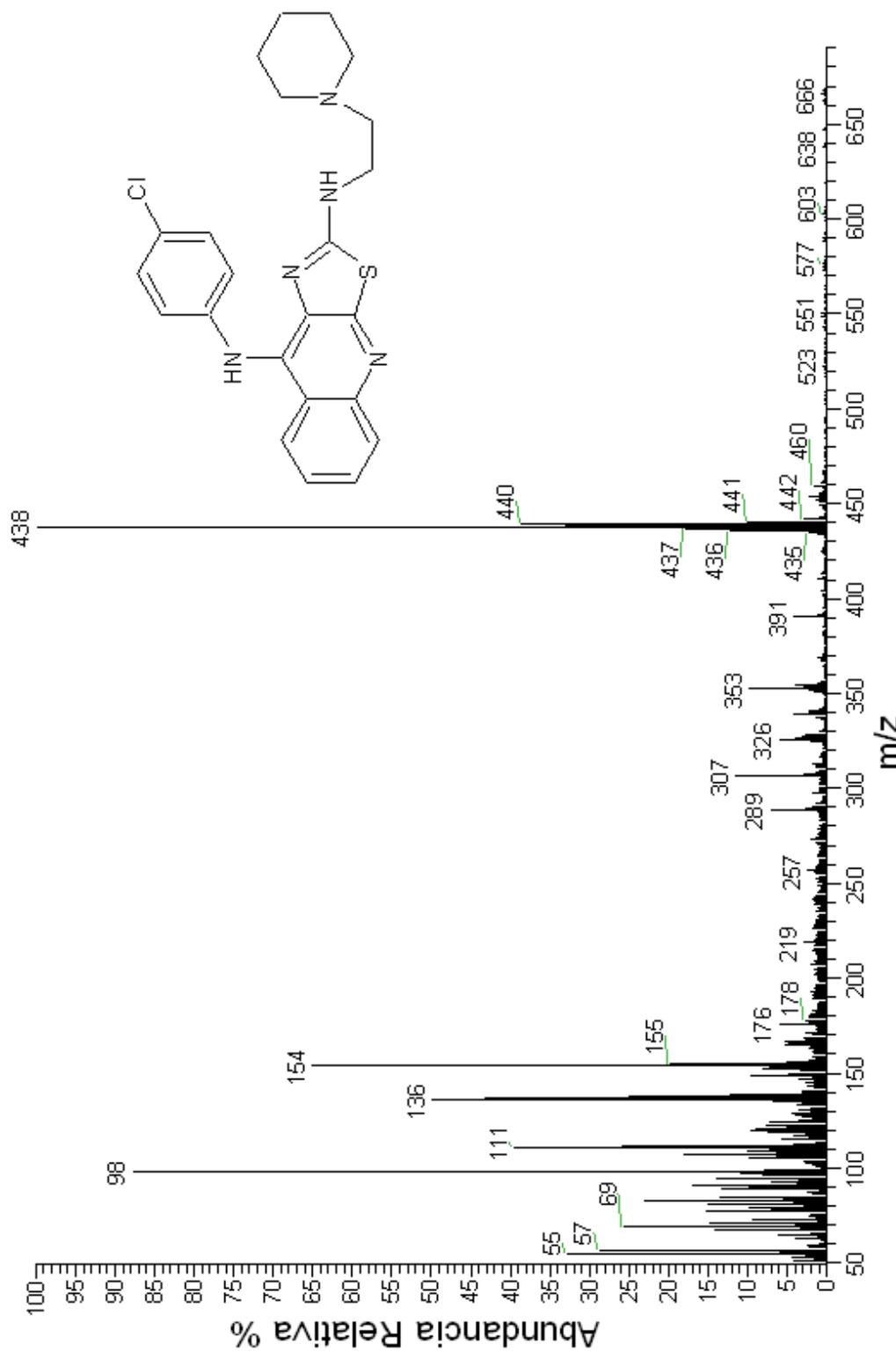
Espectro N.15: EM (FAB). Compuesto VIIb



Espectro N. 16: IR (Pastilla KBr). Compuesto VIIIc.



Espectro N.17b: RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ). Compuesto VIIc.



Espectro N.18: EM (FAB). Compuesto VIc