



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“SÍNTESIS ALTERNA DE NUEVOS DERIVADOS DE
TIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA COMO POTENCIALES
ANTITUMORALES”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

P R E S E N T A:

VERÓNICA TINAJERO DELGADO



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	PROFESOR: ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA
VOCAL:	PROFESOR: BLAS FLORES PÉREZ
SECRETARIO:	PROFESOR: FRANCISCO HERNÁNDEZ LUÍS
1ER. SUPLENTE:	PROFESOR: ELENA GUADALUPE RAMÍREZ LÓPEZ
2° SUPLENTE:	PROFESOR: NORMA CASTILLO RANGEL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 121, CONJUNTO E, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA, U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA: DR. ALFONSO SEBASTIÁN LIRA ROCHA

SUPERVISOR TÉCNICO: M.EN C. FRANCISCO J. REYES RANGEL

SUSTENTANTE: VERÓNICA TINAJERO DELGADO



ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ii
ÍNDICE DE TABLAS	iii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Cáncer	3
2.2 Tratamiento.....	4
2.3 Terapia citotóxica del cáncer.....	5
2.4 Dianas en la quimioterapia del cáncer	5
2.4.1 Ácidos nucleicos	7
2.5 Agentes intercaladores del ADN	8
2.6 ADN topoisomerasas	11
2.6.1 Mecanismo de acción de la Dti 2	11
2.7 Derivados de acridina	13
2.9 Derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
4. OBJETIVOS	23
4.1 Objetivo general	23
4.2 Objetivos particulares.....	23
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	24
5.1 Parte química	24
5.1.1 Ruta alterna 2	26
5.1.2 Ruta alterna 3	30
5.2 Descripción y caracterización.....	33
5.2.1 Análisis espectroscópico.....	33
5.2.2 Derivados 2-Metilsulfonil-9-anilino[tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	34
5.2.3 Derivados 9-Anilino[tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.	38
5.2.3.1. Compuesto 9-[(4-Bromofenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6f).....	42
5.2.3.2. Compuesto 9-[(4-Trimetilfenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6g) ..	43
5.2.3.3. Compuesto 9-[(3-Bromofenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6l).....	44



5.2.3.4. Compuesto 9-[(3-Trimetilfenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6m) . 46	
5.2.4 Parte biológica	47
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	53
6.1 Reactivos y equipo.....	53
6.2 Cromatografía	54
6.3 Citotoxicidad en líneas celulares.....	54
6.4 Parte química.....	54
6.5 Síntesis y descripción	56
7.5.1. N-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (1).....	57
6.5.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (2).....	58
6.5.3. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (3).....	59
6.5.4. 9-Cnilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (4a-1).....	59
6.5.5. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5a-1).....	60
6.5.6. Método general para la obtención de derivados de 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	61
6.5.6.1. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5a).....	62
6.5.6.2. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5b)....	62
6.5.6.3. 9-[(4-Cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5c)...	63
6.5.6.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5d).....	63
6.5.6.5. 9-[(4-Metoxilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina ..(5e)	64
6.5.6.6. 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5f)...	64
6.5.6.7. 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5g).....	65
6.5.6.8. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5h)...	65
6.5.6.9. 9-[(3-Cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5i)....	66
6.5.6.10. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5j)....	66
6.5.6.11. 9-[(3-Metoxilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5k)	67
6.5.6.12. 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (5l)...	67



6.5.6.13. 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4 <i>b</i>]quinolina (5m)	68
6.5.7. Método general para la obtención de derivados de 9-Anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	69
6.5.7.1. 9-Anilino-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6a)	70
6.5.7.2. 9-[(4-Clorofenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6b)	70
6.5.7.3. 9-[(4-Cianofenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6c)	70
6.5.7.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6d)	71
6.5.7.5. 9-[(4-Metoxifenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6e)	71
6.5.7.6. 9-[(4-Bromofenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6f)	71
6.5.7.7. 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6g)	72
6.5.7.8. 9-[(3-Clorofenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6h)	73
6.5.7.9. 9-[(3-Cianofenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6i)	73
6.5.7.10. 9-[(3-Metilfenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6j)	73
6.5.7.11. 9-[(4-Metoxifenil)amino]tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6k)	74
6.5.7.12. 9-[(3-Bromofenil)amino]-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6l)	74
6.5.7.13. 9-[(3-Trifluorofenil)amino]-tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (6m)	75
7. CONCLUSIONES	76
8. BIBLIOGRAFÍA	77
ANEXOS	80



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AR	Abundancia Relativa
CCF	Cromatografía de Capa Fina
CG	Cromatografía de Gases
CI₅₀	Concentración Inhibitoria 50
δ	Desplazamiento químico en ppm
DTi 1	Topoisomerasa tipo I
DTi 2	Topoisomerasa tipo II
EM	Espectrometría de Masas
Hz	Hertz
HSAB	Ácidos y Bases Duros y Blandos, en inglés
HeLa	Línea Celular Cervical
FAB	Bombardeo Rápido de Átomos, en inglés
IE	Impacto Electrónico
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K-562	Línea celular de leucemia mielógena humana
LogP	Logaritmo del coeficiente de partición
[M⁺]	Ión molecular
m/z	Relación masa/carga
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol
PhNCS	Isotiocianato de fenilo
PM	Peso Molecular
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por millón
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SW480	Línea celular de cáncer de colon
SW620	Línea celular de cáncer de colon con metástasis a nódulo linfático



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etapas de la carcinogénesis.....	3
Figura 2. Agentes alquilantes empleados en el tratamiento de la leucemia.	7
Figura 3. A) Mono-intercalación, B) Bi-intercalación, C) Intercalación antiparalela y D) Metalo-intercalación.....	8
Figura 4. Agentes intercaladores clásicos.	9
Figura 5. Agentes intercaladores al ADN usados en la práctica clínica.....	10
Figura 6. Amsacrina y su isómero posicional: <i>o</i> -AMSA.	10
Figura 7. Ciclo catalítico de las ADN Topoisomerasas tipo 2.	12
Figura 8. Elementos estructurales que regulan el mecanismo de acción de agentes intercaladores sobre el DNA.	13
Figura 9. Isosterismo entre el núcleo de acridina (A) y el de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina (B).	14
Figura 10. Derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina con actividad citotóxica, propuestos por Alvarez-Ibarra.	15
Figura 11. Generación de los derivados híbridos de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina, por Lira-Rocha y col.	16
Figura 12. Propuesta de interacción electrostática con los grupos fosfato del ADN.....	18
Figura 13. Cultivos SW-480 a 48 h de tratamiento (10x).	20
Figura 14. Zonas de reacción en el sistema tricíclico de acuerdo a la teoría de HSAB.	32
Figura 15. Numeración en la asignación de señales de derivados 2-metilsulfonil-9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	34
Figura 16. Numeración en la asignación de señales de derivados 9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	37
Figura 17. Reducción del MTT a formazán por la enzima succinato deshidrogenasa.....	54



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación bioquímica de los agentes quimioterapéuticos.	6
Tabla 2. Actividad citotóxica de derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina reportados por Álvarez-Ibarra y col. ²⁵	15
Tabla 3. Datos de citotoxicidad (CI ₅₀) de derivados de 9-Anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina, reportados por Loza-Mejía y col.	17
Tabla 4. Optimización de las condiciones de reacción para la incorporación de anilinas 3' y 4' sustituidas.	28
Tabla 5. Señales en RMN ¹ H de los compuestos 4a-1, 5a-1 y 6e.	29
Tabla 6. Señales en RMN ¹³ C de los compuestos 3, 4a-1 y 5a-1.	32
Tabla 7. Bandas más relevantes en IR para los derivados novedosos del 2-Metilsulfonil-9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina (frecuencia, ν , en cm ⁻¹).	35
Tabla 8. Señales en RMN ¹ H de los compuestos 5f-5m (DMSO- <i>d</i> ₆ , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz).	37
Tabla 9. Bandas más relevantes en IR para los derivados novedosos de 9-Anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina (frecuencia, ν , en cm ⁻¹).	39
Tabla 10. Señales en RMN ¹ H de los compuestos 6f-6m (DMSO- <i>d</i> ₆ , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz).	40
Tabla 11. Actividad citotóxica (CI ₅₀ , μ M) de los derivados 2-metiltio, 2-metilsulfonilo y análogos reducidos.	47
Tabla 12. Valores de LogP de los derivados 2-metiltio, 2-metilsulfonil y análogos reducidos.	49
Tabla 13. Sistemas de elución empleados en CCF.	54



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte en el mundo; tan sólo en el 2012, 8.2 millones de defunciones fueron registradas y 14.1 millones de adultos se diagnosticaron con este padecimiento.¹ En México, mientras las enfermedades epidemiológicas registran un descenso, los padecimientos crónico-degenerativos tales como diabetes, cáncer, hipertensión, etc., aumentan a una velocidad notable. Actualmente, el cáncer representa la tercera causa de muerte en el país.² Si bien no existe una definición concreta, Hanahan y Weinberg³, lo han definido como “*un conjunto de enfermedades caracterizadas por un desequilibrio entre la división y la muerte celular*”.

Aunque la percepción de la población ante un diagnóstico de cáncer sigue siendo, hoy en día, la de una muerte inminente, sin duda la introducción de nuevos tratamientos ha permitido la sobrevivencia de un mayor número de personas, especialmente si su diagnóstico se realiza en etapas tempranas. Entre los tratamientos empleados se encuentran: cirugía, radioterapia, terapia inmunológica, génica, hormonal, y la quimioterapia.⁴ Esta última, representa el tratamiento de primera elección y en algunos casos se emplea en combinación con radioterapia, cirugía o inmunoterapia.

No obstante, la quimioterapia presenta problemas significativos: los fármacos empleados no son específicos para las células cancerosas y además presentan toxicidad, debido a que la mayoría de los compuestos se administran en altas concentraciones, para que por efecto de su distribución, lleguen en concentraciones óptimas a los tumores. Otro problema es la resistencia a los fármacos administrados, debida a proteínas transportadoras de eflujo dependientes de ATP presentes en la membrana celular, conocidas como glicoproteínas P (P-gp).⁵ Además, se ha observado que después de que se ha desarrollado un mecanismo de resistencia a un fármaco antitumoral, es posible que se presente resistencia cruzada con otros fármacos antineoplásicos.⁶⁻⁷

Lo anterior se ve reflejado en una baja eficacia del tratamiento y una pobre calidad de vida del paciente. Es por ello que a fin de disminuir estos problemas se realiza



un esfuerzo por diseñar fármacos que sean más específicos y menos tóxicos. Una forma de realizarlo es mediante la modificación estructural de una molécula patrón que logre optimizar su actividad farmacológica.

Considerando este principio, hacia 1976, Álvarez-Ibarra y col.⁸ sintetizaron y evaluaron la actividad citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, los cuales se obtuvieron por reemplazo isostérico de un anillo de benceno por uno de tiazol a partir del núcleo de acridina, algunos de los cuales mostraron buena actividad citotóxica. Posteriormente, Lira-Rocha y col.⁹⁻¹¹ combinaron el patrón estructural de los derivados de las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, en los que se incorporó en la posición 9 del sistema tricíclico el grupo anilino apropiadamente sustituido, y en la posición 2 los grupos metiltio y alquilamino, los cuales fueron evaluados mediante ensayos de citotoxicidad en diferentes líneas celulares tumorales.

Los resultados de citotoxicidad para estos compuestos indicaron que una cadena de 2-[(*N,N'*-dietilamino)etilamino], incorporada en la posición 2 del núcleo tricíclico, así como grupos electroattractores (-CN) y grupos formadores de puentes de hidrógeno (-OCH₃) en el anillo de anilino favorecen la actividad citotóxica.¹⁰⁻¹¹ En estudios recientes, se observó que la remoción el grupo metiltio de la posición 2 en este tipo de derivados generó pérdida de la actividad citotóxica en la mayoría los compuestos reportados, además de un cambio en la morfología celular,¹² lo que hace suponer que tales compuestos actúan por un mecanismo de acción diferente, por lo que, resultaría interesante seguir explorando dicha posición a fin de contar con mayor información de la correlación estructura-actividad y posteriormente, en la elucidación del mecanismo de acción de estos derivados. Considerando lo anterior, el presente trabajo versa en la obtención de nuevos derivados, carentes de sustituyente en la posición 2 del sistema tricíclico de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y la evaluación de su actividad citotóxica, pero sintetizados a través de una ruta alterna, que permita la obtención de buenos rendimientos y que sea de tipo divergente.

2. ANTECEDENTES

2.1 CÁNCER

La palabra cáncer se inspiró en la observación de los tumores de mama, que, al crecer, toman la forma de cangrejo, según explica Galeno (131-203 d.C.) en su tratado *Definitiones Medicae*.¹³

El cáncer es un conjunto de enfermedades quizá tan antiguas como el surgimiento de los primeros organismos multicelulares en nuestro planeta. Si bien es cierto que este padecimiento es resultado de múltiples factores: genéticos y externos (físicos y químicos), la acumulación de mutaciones en genes clave puede desencadenar el padecimiento. Las formas aberrantes de estos genes son denominadas oncogenes y contribuyen a los procesos de transformación, aumentando la división celular o disminuyendo la sensibilidad a la muerte.¹⁴ Se ha demostrado que una sola mutación no es capaz de desencadenar el proceso, sino que se requiere de al menos dos oncogenes activados para formar células con un fenotipo diferente.¹⁴⁻¹⁵ Esto llevó a postular que la tumorigénesis es un proceso de varias etapas antes de constituir neoplasias letales. Dichas etapas son: iniciación, promoción y progresión. La iniciación consiste en un cambio genético irreversible, la promoción es 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).¹⁶



Figura 1. Etapas de la carcinogénesis



El reconocimiento de las características en cada una de estas etapas con respecto a las células normales es fundamental en el establecimiento de nuevas dianas biológicas para el tratamiento de la enfermedad. Algunas de las diferencias son:³

- Inmortalidad
- Menor dependencia de factores de crecimiento para la proliferación celular
- Alteración en la adhesión epitelial
- Inestabilidad genética
- Angiogénesis
- Alteración en los mecanismos de control celular
- Reprogramación del metabolismo energético
- Evasión de la respuesta inmune
- Invasión de tejidos (metástasis)

2.2 TRATAMIENTO

En el tratamiento del cáncer son utilizadas gran variedad de estrategias terapéuticas, individuales o en combinación, entre las que se incluyen: cirugía, radioterapia y terapia sistémica. Dentro de esta última se encuentra la quimioterapia, la cual ha progresado impresionantemente desde su introducción en 1940, siendo el tratamiento de elección, fundamentalmente en los tumores de origen hematopoyético (leucemias y linfomas).¹⁷ Desafortunadamente, dicho tratamiento posee la gran desventaja de provocar serios efectos adversos, como pérdida del cabello, esterilidad, destrucción del epitelio intestinal e inmunosupresión. Tales efectos colaterales son el resultado del mecanismo de acción de la mayoría de estos agentes químicos, es decir, la interferencia en el alto potencial de proliferación celular; principal característica de las células cancerosas pero también de algunos tipos de células en el organismo (células de los folículos pilosos, aparato reproductor, epitelio intestinal y medula ósea).¹⁷⁻¹⁸

Con el propósito de disminuir los efectos secundarios, se hace un esfuerzo por obtener fármacos que sean más específicos y menos tóxicos. Una forma de hacerlo es la modificación estructural de una molécula patrón para optimizar su



actividad farmacológica. Este proceso de búsqueda suele ser más productivo, debido a que existe una gran probabilidad de que la molécula, obtenida por modificación estructural a partir de una molécula patrón, presente actividad farmacológica. Además, ofrece ventajas económicas, ya que tanto los métodos de síntesis como los ensayos farmacológicos de análogos serán semejantes a los utilizados para la molécula patrón. Incluso, si no llegan a conseguirse análogos más activos, se pueden obtener datos que permitan realizar la correlación estructura-actividad que, en consecuencia, permitan avanzar en la detección de grupos farmacofóricos.¹⁹

2.3 TERAPIA CITOTÓXICA DEL CÁNCER

La mayoría de los agentes citotóxicos inhiben uno o más procesos celulares implicados en la división y proliferación celular de forma preferente en células cancerosas que sobre células sanas, debido a que éstas disponen de menos recursos para iniciar y mantener mecanismos de reparación después de la exposición a un agente citotóxico y, por ello, tienen menor probabilidad de supervivencia después del daño infligido por la quimioterapia.¹⁹⁻²⁰

De esta manera, el tratamiento debe ser capaz de eliminar todas las células tumorales, ya que si esto no se logra, una sola célula cancerosa puede dar origen a la reaparición del tumor. Por esta y otras razones, actualmente se investigan nuevos agentes quimioterapéuticos capaces de evadir los mecanismos de resistencia habituales y que actúen específicamente sobre células tumorales, al tiempo que minimicen los efectos adversos asociados a esta categoría de fármacos.

2.4 DIANAS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER

Los agentes terapéuticos antidiana pueden actuar sobre un proceso biológicamente activo (habitualmente, pero no necesariamente, una única molécula) de una vía importante de la tumorigénesis (Tabla 1).²⁰⁻²⁴ La diana sobre la que ejercen su acción debe ser medible en la clínica y correlacionarse con el beneficio clínico cuando la terapia es administrada. Las características que debe



tener una diana biológica 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.

Tabla 1. Clasificación bioquímica de los agentes quimioterapéuticos.

Agente quimioterapéutico	Mecanismo de acción	Ejemplos
Agentes alquilantes	Formación de enlaces covalentes con proteínas, ADN y ARN	Cisplatino, Carboplatino, Clorambucil, Ciclofosfamida.
Anti-metabolitos	Análogos estructurales que compiten con metabolitos por el sitio catalítico de enzimas involucradas en la síntesis de ADN y ARN.	5-Fluorouracilo, Metrotexato, Pemetrexed, Mercaptopurina.
Antibióticos	Intercalación en secuencias específicas del ADN, generando radicales libres que causen ruptura de la doble hélice.	Bleomicina, Antraciclinas (doxorubicina, Epirubicina).
Inhibidores de Topoisomerasa	Inhibición de Topoisomerasa I y II; enzimas que controlan la topología del ADN.	Topoisomerasa I: Irinotecan, Topotecano. Topoisomerasa II: Etoposido, <i>m</i> -AMSA.
Fármacos de unión a Tubulina	Alcaloides de la Vinca. Se unen a la Tubulina y previenen la formación de microtúbulos, que son importantes durante la mitosis, morfología celular, transporte intracelular, etc. Taxoides. Inhiben la reorganización normal de microtúbulos.	Alcaloides de la Vinca: Vincristina, Vinorelbina Taxoides: Docetaxel, Paclitaxel.

Aunque los agentes citotóxicos para el tratamiento del cáncer, tradicionalmente se clasifican por su mecanismo de acción, también pueden ser catalogados por el sitio de acción al cual van dirigidos. De manera que se pueden agrupar en cuatro categorías:

- Ácidos nucleicos
- Microtúbulos (inhibidores de la mitosis)
- Receptores de hormonas y factores de crecimiento
- Enzimas específicas



2.4.1 ÁCIDOS NUCLÉICOS

Dentro de esta categoría, los agentes químicos pueden organizarse de acuerdo a la manera en que se unen al ADN, ya sea de manera covalente (agentes alquilantes) o no covalente (al surco menor o por intercalación simple).¹⁹

Unión covalente. Este tipo de fármacos, son fundamentalmente compuestos electrófilos susceptibles de reaccionar con nucleófilos, generalmente una base púrica, formando una unión irreversible. Los grupos alquilo cedidos por compuestos de este tipo se unen comúnmente al N⁷ de la guanina, generando desorganización estructural e incluso la formación de puentes entre cadenas próximas de dichas moléculas (*crosslink*).^{4, 20} Un ejemplo de ello lo representan las mostazas nitrogenadas (β -haloalquilaminas), entre otros (Figura 2).

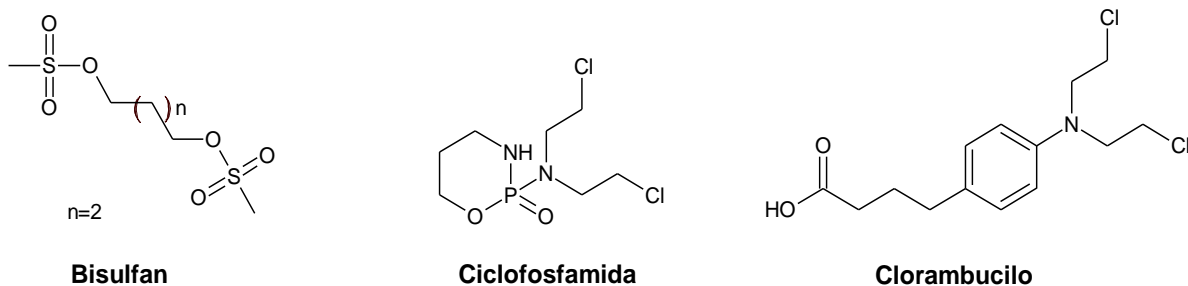


Figura 2. Agentes alquilantes empleados en el tratamiento de la leucemia.

Unión no covalente:

Unión al surco menor. La unión al surco menor del ADN por parte de estos agentes es estabilizada a través de puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas y fuerzas de van der Waals y tienen alta selectividad por secuencias de ADN, aunque preferentemente se unen a secuencias ricas en adenina-timina.⁴ Varias sustancias de este tipo poseen en sus estructuras sistemas heterocíclicos de 5 o 6 miembros unidos por enlaces amida.

Por intercalación. La intercalación involucra la inserción de una molécula plana entre los pares de bases.²⁶ Aunque la intercalación se ha asociado con sistemas policíclicos, intercalantes atípicos que carecen de sistemas fusionados empiezan a

ser reconocidos.^{27, 28} Normalmente, la presencia de grupos básicos, catiónicos o electrofílicos es necesaria para que tengan actividad antitumoral, así como la incorporación de grupos reactivos para unirse de manera covalente al ADN o cationes metálicos que induzcan la ruptura hidrolítica de la cadena de fosfatos (Figura 3).^{28, 29}

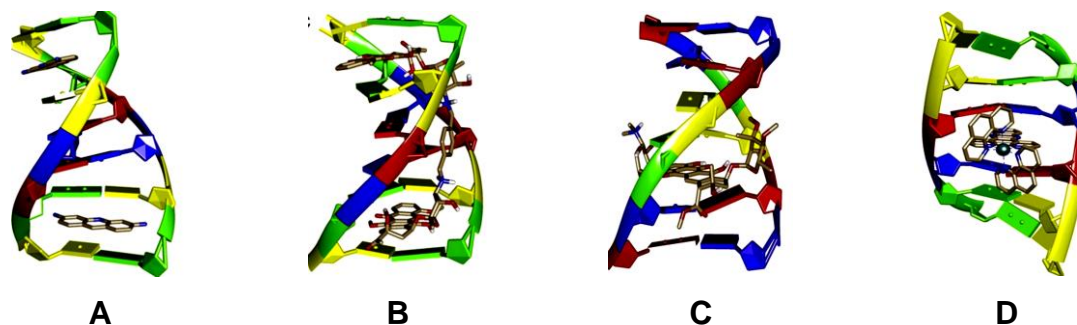


Figura 3. A) Mono-intercalación, B) Bi-intercalación, C) Intercalación antiparalela y D) Metalointercalación.

2.5 AGENTES INTERCALADORES DEL ADN

Los agentes intercaladores fueron los primeros compuestos identificados como útiles en el tratamiento del cáncer. Estos son compuestos planos, aromáticos o heteroaromáticos, capaces de incorporarse entre las bases apareadas, desorganizando la geometría de la doble hélice, lo que impide la replicación y la transcripción.²⁷⁻²⁹ Esta interacción modifica las propiedades químicas y espectrofotométricas del intercalador, fundamentalmente sus espectros de absorción electrónica, que se traduce en cambios de la conformación en el ADN, que altera la unión de enzimas, esencialmente topoisomerasas y polimerasas.³⁰

Agentes intercaladores clásicos como el bromuro de etidio, la poliflavina, acridina o naranja de acridina (Figura 4), fueron los primeros en ser estudiados. Lerman³¹ observó que cuando se agregaba alguno de estos compuestos a una disolución de ADN había un marcado cambio en la viscosidad y en el coeficiente de sedimentación del mismo, lo que le llevó a establecer que un cierto cambio estructural era promovido por este tipo de sustancias a través de la formación de un complejo entre el ligando y el ADN.

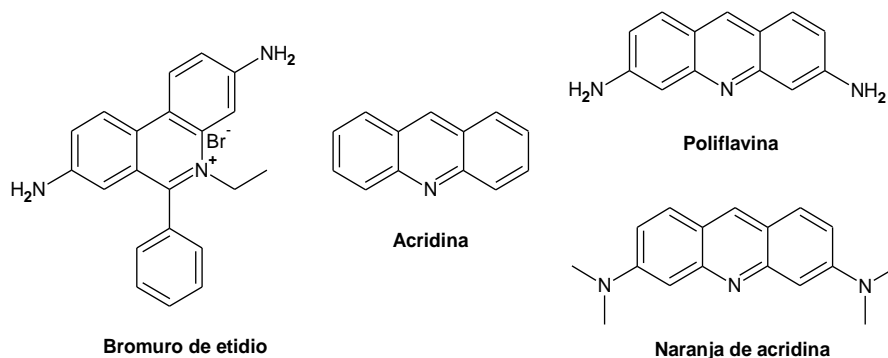


Figura 4. Agentes intercaladores clásicos.

El proceso de intercalación inicia con la transferencia del ligante de un ambiente acuoso a una zona hidrofóbica en los surcos del ADN, este proceso puede ser considerado como favorable debido a la naturaleza no polar del ligando. Posteriormente, el ADN sufre un reacomodo, pasando a un estado de transición, donde las bases se separan 3.4 Å para formar la cavidad donde se insertará el ligando. Una vez que éste se ha insertado, la formación de los complejos de intercalación es reversible, siendo la fuerza impulsora para su unión una combinación de interacciones electrostáticas, de van der Waals y complejos de transferencia de carga (π -stacking), así como enlaces de hidrógeno y factores de tipo entrópico. Estos agentes son cromóforos planos con deficiencia electrónica y con cadenas laterales polares que pueden interactuar con los grupos fosfato del ADN.³²

De manera general los compuestos intercaladores que se emplean en la práctica clínica poseen estructuras más complejas que el bromuro de etidio o la acridina (Figura 5). Además de poseer un cromóforo policíclico plano, la incorporación de sustituyentes al núcleo aromático tienen influencia en la geometría del complejo resultante o en la selectividad del ligando por ciertas secuencias de pares de bases. Estos grupos pueden ser tan simples como grupos metilo, metoxilo y halógenos, o más complejos, como aminoácidos o azúcares, los cuales repercuten en la actividad biológica.³³

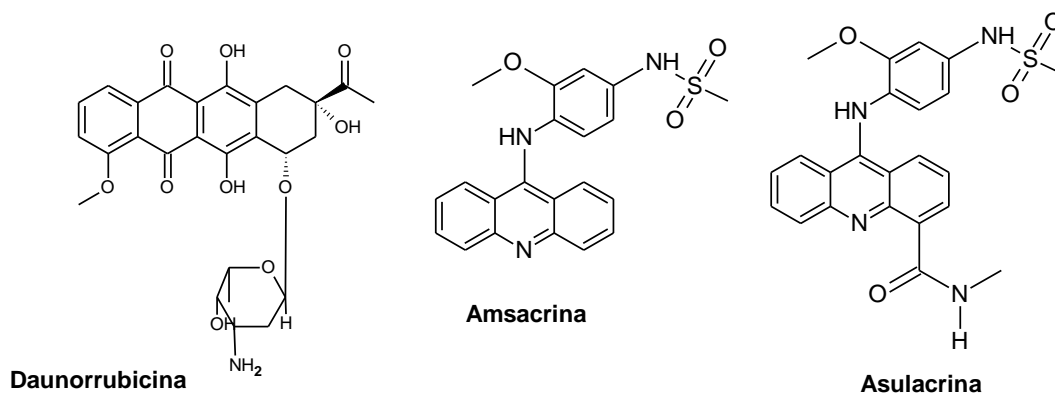


Figura 5. Agentes intercaladores al ADN empleados en la práctica clínica.

Por otra parte, se ha observado que la actividad antineoplásica de los intercaladores al ADN no se encuentra medida únicamente por su capacidad de incorporarse entre las bases del ADN. Un claro ejemplo se presenta al realizar la comparación de la actividad de la amsacrina (*m*-AMSA) respecto a su isómero posicional, *o*-AMSA (Figura 6). Este último posee una afinidad 10 veces mayor que la amsacrina por el ADN, sin embargo esta tiene mayor actividad citotóxica que su isómero. La principal diferencia radica en que la *m*-AMSA es capaz de afectar la actividad enzimática de la ADN topoisomerasa II.³⁴ Estas enzimas controlan la topología del ADN y son necesarias para reparar los “nudos” formados durante el proceso de enrollamiento del ADN generado por la exposición a algún xenobiótico.³⁵

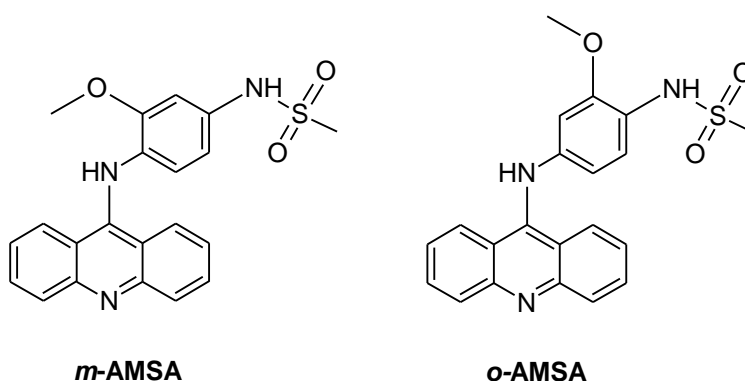


Figura 6. Amsacrina y su isómero posicional: *o*-AMSA.



2.6 ADN TOPOISOMERASAS

Las ADN Topoisomerasas (DTi) son enzimas que gobiernan la topología del ADN durante procesos metabólicos fundamentales como: replicación, transcripción y recombinación, así como la condensación y segregación de los cromosomas, en otras palabras, estas enzimas son indispensables para la supervivencia celular.³⁵ En función de su mecanismo se agrupan en dos familias:

Familia I (DTi 1): comprende proteínas monoméricas que producen la separación transitoria de una sola cadena sin gasto energético. Ello permite el paso de una hebra sobre la otra del dúplex o bien el giro libre de la cadena cortada para reducir tensiones.

Familia II (DTi 2): comprende proteínas tetraméricas que catalizan la separación transitoria de las dos cadenas del ADN dúplex, forzando el paso de otro dúplex a través de la ruptura, que ocurre de manera concertada y con gasto de energía.

Diversos compuestos en la naturaleza, producidos por plantas y microorganismos, actúan como inhibidores o toxinas de dichas proteínas, por lo que representan un efectivo sistema de defensa frente a otros organismos. Este principio tiene gran relevancia en la salud humana, ya que ilustra el mecanismo de acción de un gran número de fármacos antitumorales y antibacterianos, siendo particularmente especial, puesto que en lugar de impedir que dichas enzimas cumplan con su ciclo catalítico, las transforman en toxinas letales que dañan al ADN (*topoisomerase poisons*) y posteriormente promueven la apoptosis.³³⁻³⁶

2.6.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA DTi 2

La actividad enzimática de las ADN topoisomerasas tipo II, se puede describir en seis pasos (Figura 7).³⁴

1. Unión al ADN. Reconocimiento de la secuencia de corte rica en G-C. La interacción es gobernada por la topología de la doble hélice.
2. Unión de ATP. La unión de dos moléculas de ATP a la enzima provoca la dimerización de los dominios de ATPasa.



3. Formación del complejo previo de translocación. Formación de un complejo transitorio entre la enzima y el ADN en el que la enzima genera una ruptura de la doble hebra (segmento G). Durante el corte se da la formación de un enlace éster entre el grupo hidroxilo de tirosina de la enzima y el grupo fosfato en la posición 5' del ADN.
4. Translocación. La DTi 2 experimenta un cambio conformacional que conduce al paso de una doble hélice de ADN (segmento T) a través del corte transitorio formado en el paso anterior. En este paso se hidroliza una molécula de ATP, lo cual “dispara” la translocación.
5. Post-translocación. En este punto, el segmento G es religado, con la concomitante hidrólisis de una segunda molécula de ATP.
6. Separación del complejo enzima-ADN. En este paso también ocurre la disociación de dos moléculas de ADP.
7. Reciclaje de la enzima.

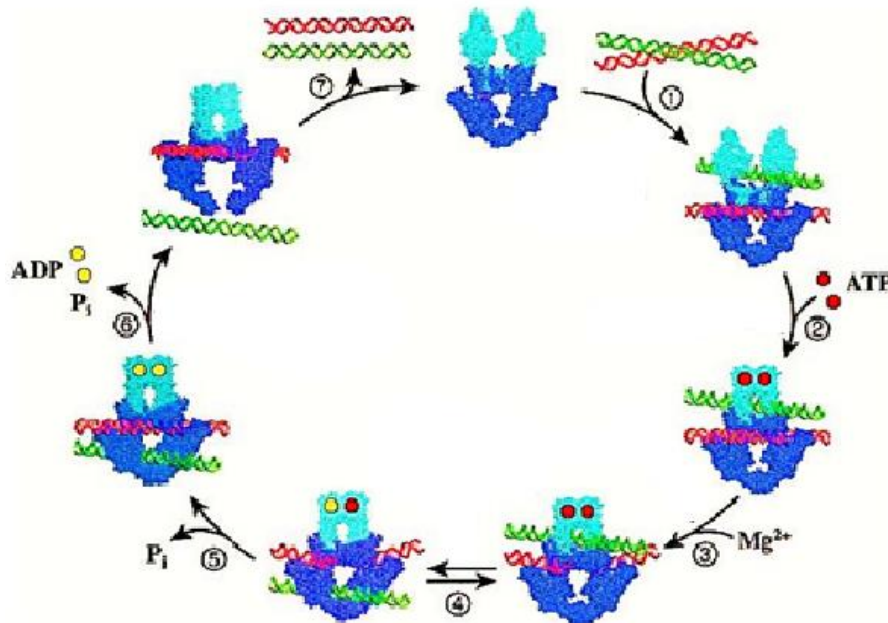


Figura 7. Ciclo catalítico de las ADN Topoisomerasas tipo 2.

2.7 DERIVADOS DE ACRIDINA

Los derivados de acridina se introdujeron en el siglo XIX como agentes terapéuticos antimaláricos, antivirales, antiprotozoarios y antituberculosis. Este tipo de compuestos tienen en común su afinidad por el ADN y ARN, por lo cual también se les comenzó a considerar en el tratamiento del cáncer.³⁷

El primer derivado de acridina utilizado clínicamente para el tratamiento de la leucemia fue la amsacrina (*m*-AMSA) en 1976, que es un miembro de la gran familia de las 9-anilinoacridinas. Su mecanismo de acción es a través de la formación de un complejo ternario con el ADN y la enzima topoisomerasa II.³⁸ Se ha postulado que la estructura del farmacóforo para los agentes intercalantes que comparten este mecanismo de acción (Figura 8), puede considerarse de la siguiente forma:

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

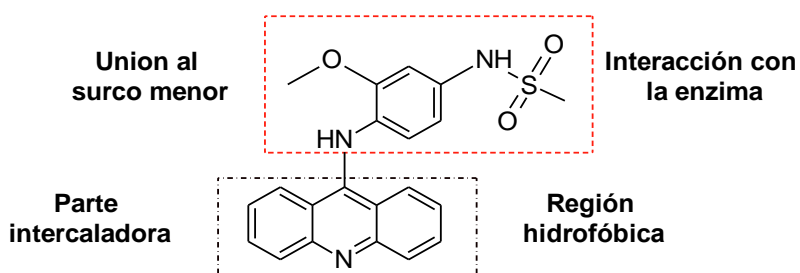


Figura 8. Elementos estructurales que regulan el mecanismo de acción de agentes intercaladores sobre el DNA.

Desafortunadamente, los derivados de acridina que, como la amsacrina, presentan efectos adversos, fenómenos de resistencia y pobre biodisponibilidad han limitado su uso como antitumorales.^{37, 38} Es por ello que a fin de disminuir estos problemas se realiza un esfuerzo por descubrir y diseñar fármacos que sean más específicos y menos tóxicos. Una forma de realizarlo es mediante la modificación estructural de una molécula patrón que logre optimizar su actividad farmacológica.^{39, 40} De esta manera, se han desarrollado un gran número de



compuestos basados en núcleos tricíclicos como mejores agentes anticancerígenos.

2.9 DERIVADOS DE TIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA

Los compuestos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas son isómeros del núcleo de acridina (Figura 9), se trata de sistemas tricíclicos poliaromáticos totalmente planos, en los cuales se ha realizado la modificación isostérica de un anillo de benceno por uno de tiazol. Este tipo de derivados han sido reportados en la literatura como potenciales antiespasmódicos, antiinflamatorios y antioxidantes.⁸

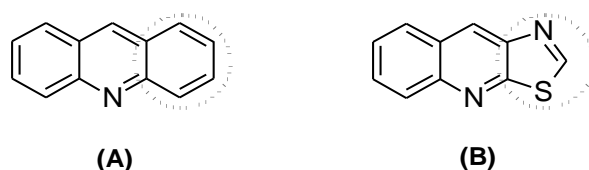
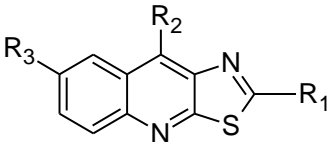


Figura 9. Isosterismo entre el núcleo de acridina **(A)** y el de tiazolo[5,4-*b*]quinolina **(B)**.

Considerando este principio, hacia 1997, Álvarez-Ibarra y col.⁸ reportaron derivados de estos compuestos como potenciales agentes antitumorales, realizando una incorporación de un sustituyente *N,N*-dialquilaminoalquilamino en las posiciones 2 o 9 del sistema tricíclico y variando el sustituyente en posición 7, algunos de los cuales mostraron una interesante actividad citotóxica al evaluarse en tres líneas celulares tumorales: P-388 (neoplasma linfático murino), A-549 (carcinoma de pulmón) y HT-29 (tumor de colon humano), sus resultados se reproducen en la Tabla 2.



Tabla 2. Actividad citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina reportados por Álvarez-Ibarra y col.



Compuesto	Sustituyente			Actividad citotóxica CI_{50} (μM)		
	R ₁	R ₂	R ₃	Línea celular		
				P-388	A-549	HT-29
A	SO ₂ CH ₃	OH	H	32.4	32.4	32.4
B	SO ₂ CH ₃	OH	CH ₃	>60.4	>60.4	>60.4
C	SO ₂ CH ₃	OH	F	6	6	6
D	α	OH	H	5.76	7.22	7.22
E	α	OH	CH ₃	3.3	5.6	3.3
F	α	OH	F	1.65	2.9	5
G	SCH ₃	β	H	6	6	6
H	SCH ₃	β	CH ₃	5.4	5.4	5.4
I	SCH ₃	γ	H	12.1	12.1	12.1

α = NH(CH₂)₂NEt₂, β = NH(CH₂)₃NEt₂, γ = CH₃N(CH₂)₃NCH₃, CI_{50} = Concentración del compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular.

Con estos estudios se observó que aquellos compuestos con una cadena de *N*, *N*-dietiletilendiamino mostraban buena actividad citotóxica (Figura 10). De los resultados se desprendió que es importante para la actividad de este tipo de compuestos: una densidad de carga positiva inducida por el sustituyente del carbono en la posición 7, una cadena flexible en la posición 2 o 9 con dos nitrógenos alcalinos y un pKa en un rango de 7.5-10.⁸

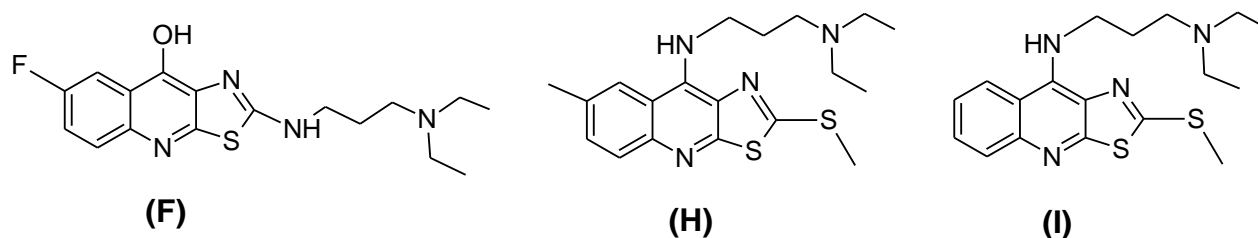


Figura 10. Derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con actividad citotóxica, reportados por Álvarez-Ibarra.

Recientemente, se han reportado derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con diferentes modificaciones estructurales con la finalidad de incrementar la actividad biológica. A este respecto, Lira Rocha y col.⁹⁻¹² combinaron el patrón estructural de

las 9-anilinoacridinas con el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Figura 11), generando un novedoso grupo de sustancias, y explorando ampliamente el patrón de sustitución en posición 2 del sistema tricíclico, así como el patrón de sustitución en el anillo de anilino, presente en la posición 9, los cuales han mostrado buena actividad citotóxica sobre diversas líneas celulares cancerosas. Los datos de citotoxicidad de dichos compuestos se listan en la Tabla 3.

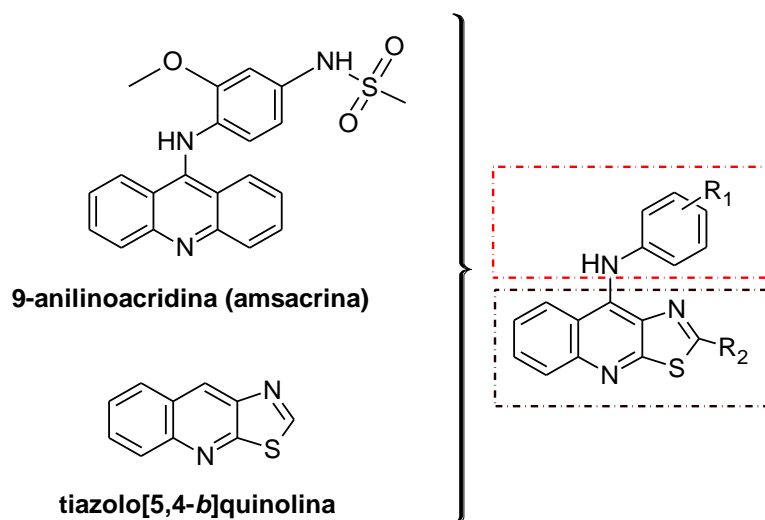


Figura 11. Generación de los derivados híbridos de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, por Lira-Rocha y col.⁹⁻¹²

Un análisis exhaustivo de los datos de actividad citotóxica de los compuestos reportados en la Tabla 3, permitió obtener algunas conclusiones en cuanto a los requerimientos estructurales necesarios para una buena actividad citotóxica de este conjunto de análogos:

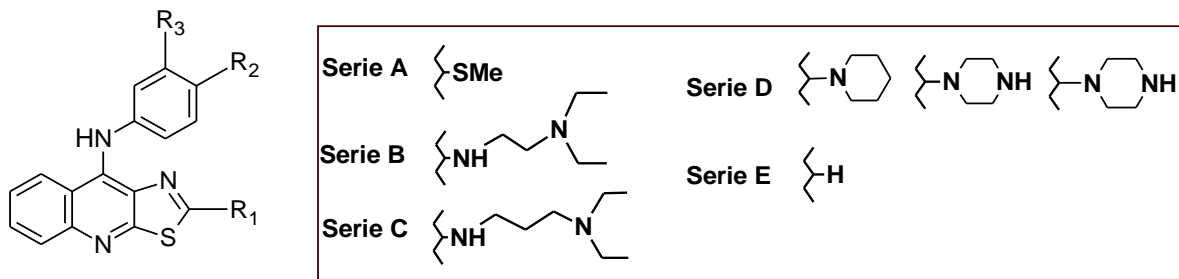
1. La incorporación de grupos electroattractores y grupos aceptores de puentes de hidrógeno (la posición 3' se ve favorecida) en el anillo de 9-anilino aumenta la actividad citotóxica, mientras que la ausencia de algún sustituyente en el anillo de anilino en derivados de la serie **A** y **E** genera compuestos inactivos, pero no en derivados de la serie **B** y **C**.¹⁰
2. Sustituyentes de tipo dietilaminoalquilamino en posición 2 (serie **B** y **C**) aumentan la actividad biológica, siendo importante la longitud de la cadena pero no decisiva, en este caso la serie homóloga superior mostró mayor actividad.¹⁰⁻¹¹ Lo anterior se puede explicar, por una mayor facilidad de



atravesar membranas biológicas debido a las diferentes conformaciones de la cadena alifática y a una mayor facilidad de interacción con la diana biológica.

3. Una observación interesante es que los valores de citotoxicidad para los derivados 3'-metoxi de las series **B** y **E**, en las líneas celulares K-562 y HeLa no muestren una gran diferencia. Considerando que la variación estructural es muy grande; en un caso existe en el carbono 2 un grupo *N,N*-dietiletilendiamino mientras que en el otro sólo hay un átomo de hidrógeno, esto conduce a suponer que existen otros factores estructurales que influye en la actividad citotóxica de este tipo de compuestos.^{10,12} También, es posible que la susceptibilidad de las líneas celulares que hacia este tipo de compuestos sea diferente.

Tabla 3. Datos de citotoxicidad (CI₅₀) de derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina, reportados por Loza-Mejía y col.⁴¹



Compuesto	Serie	Sustituyente			Línea celular tumoral		
		R ₁	R ₂	R ₃	HeLa	SW620	K-562
1	A	SCH ₃	H	H	SA	SA	SA
2	A	SCH ₃	H	Cl	69.37	129.73	80.26
3	A	SCH ₃	H	CN	7.75	43.75	8.01
4	A	SCH ₃	H	OCH ₃	25.34	26.58	22.17
5	A	SCH ₃	Cl	H	123.86	145.95	79.45
6	A	SCH ₃	CN	H	140.02	SA	120.01
7	A	SCH ₃	OCH ₃	H	SA	110.8	77.2
8	B	E	H	H	15.96	21.6	16.8
9	B	E	H	Cl	9.12	17.78	12.19
10	B	E	H	CN	13.33	14.62	12.48
11	B	E	H	OCH ₃	19.2	20.0	23.5
12	B	E	Cl	H	10.16	12.20	7.26
13	B	E	CN	H	15.18	16.49	8.36
14	B	E	OCH ₃	H	13.60	16.38	10.87
15	C	P	H	H	6.27	15.56	7.52
16	C	P	H	Cl	7.46	10.17	9.84



17	C	P	H	CN	19.21	19.65	12.88
18	C	P	Cl	H	8.82	7.48	3.36
19	C	P	CN	H	24.18	29.15	12.88
20	D	X	H	H	>80	>80	>80
21	D	Y	H	H	60.7	>80	73.01
22	D	Z	H	H	>80	>80	>80
23	E	H	H	H	SA	SA	SA
24	E	H	Cl	H	SA	SA	SA
25	E	H	CN	H	SA	SA	SA
26	E	H	OCH ₃	H	30.8	SA	41.8
27	E	H	CH ₃	H	SA	SA	33.7
28	E	H	H	Cl	SA	SA	SA
29	E	H	H	CN	SA	SA	SA
30	E	H	H	OCH ₃	27.2	73.6	23.6
31	E	H	H	CH ₃	85.8	83.2	41.5
Amsacrina*					9.50	27.70	19.90

Compuesto de referencia. S.A.: sin actividad a las concentraciones de 0.1, 1.0, 15, 45 y 90 μM . **E** = $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$. **P** = $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$. **X** = 1-piperidinil. **Y** = 1-(4-metil)piperazinil. **Z** = 1-morfolinil

4. Otro punto a 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 por tal motivo este interactuando con el hipotético sitio de acción (Figura 12). Esta última interacción se ha demostrado que se produce en compuestos similares, y por el lado contrario una caída en la actividad en compuestos donde dicho nitrógeno terciario forma parte de un anillo γ -lactámico.¹¹

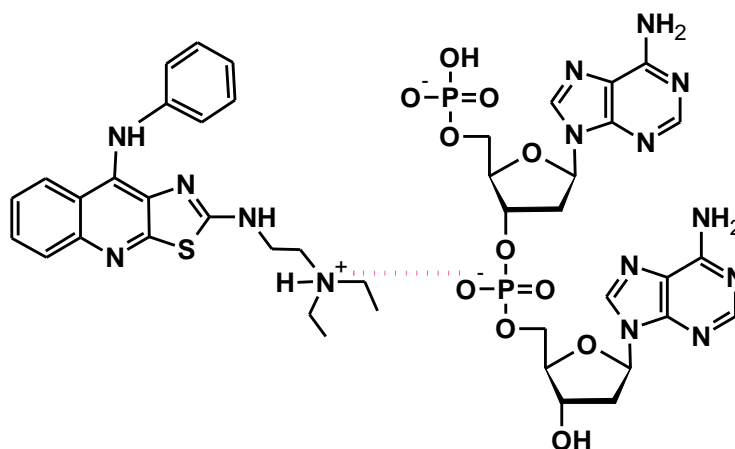


Figura 12. Propuesta de interacción electrostática con los grupos fosfato del ADN.



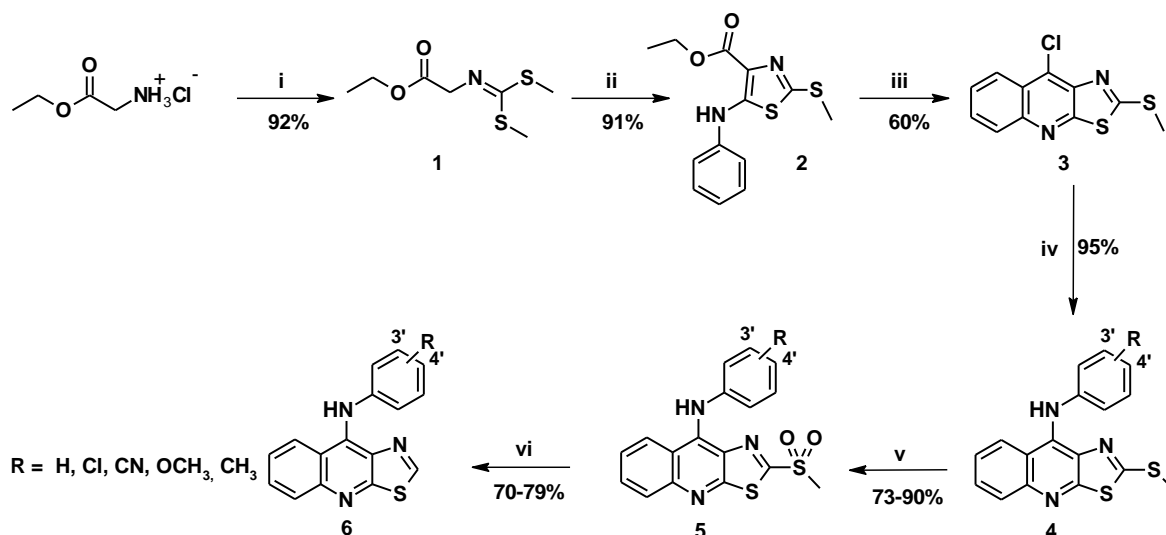
5. La incorporación de heterociclos saturados en posición 2 del sistema tiazoloquinolina, cuyos grados de libertad están más restringidos que en los derivados de las series **B** y **C**, permite establecer que factores conformacionales del grupo presente en dicha posición influyen de manera directa en la actividad citotóxica, ya que las actividades de estos compuestos (serie **D**) se abatieron considerablemente.¹⁰

En resumen, de las observaciones anteriores, sobre la influencia del sustituyente en la posición 2 del sistema tiazoloquinolina en la actividad citotóxica en líneas celulares, podemos resaltar que el patrón de sustitución en dicha posición del sistema tricíclico influye de manera sensible en la actividad citotóxica observada.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó en el apartado de los antecedentes, Lira y col. obtuvieron derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina que se caracterizaban por poseer en la posición 2 de este núcleo un grupo metiltilio, con baja o moderada actividad citotóxica, y que la sustitución del mismo por una cadena de dietilaminoalquilamino incrementaba notablemente la citotoxicidad, mientras que el reemplazo por un anillo heterocíclico saturado abolía la actividad biológica. Por otra parte, en estudios de modelado molecular de este tipo de compuestos se observó que la remoción virtual (*in silico*) del grupo metiltilio favorecía la intercalación en el DNA, supuesta diana biológica de estos compuestos.⁴² Estos hallazgos indicaron que el patrón de sustitución en dicha posición tenía una gran relevancia en la modulación de la actividad biológica. De todo lo anterior surgió el interés por preparar compuestos que carecieran del grupo metiltilio y evaluar cuál sería el efecto sobre la actividad citotóxica. La obtención de estos compuestos fue realizada por Reyes Rangel (2009)¹³ y se ilustra en el esquema 1. La remoción del grupo metiltilio se logró después de incorporar cada una de las anilinas, posterior oxidación a la sulfona correspondiente y reducción de esta última. A pesar de que los rendimientos globales desde el compuesto 3 hasta los productos finales (serie 6) fueron de buenos a moderados (67 a 48%), la ruta sintética implica la preparación de cada derivado a partir del compuesto 3, lo que la hace impráctica.



Esquema 1. Ruta sintética reportada Reyes Rangel



Por otra parte, todos estos compuestos, a excepción de los derivados con grupo metoxilo, fueron inactivos; sin embargo, un aspecto relevante que llamó la atención al realizar la evaluación citotóxica fue un notable cambio en la morfología de las células, esto es, el análisis al microscopio de las células tratadas con los compuestos activos mostró un evidente cambio en la morfología celular al comparar células sin tratamiento (control) y otras tratadas con derivados citotóxicos de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina a distintas concentraciones, después de 48 h. Muestra de ello son las observaciones realizadas de las células SW-480 tratadas con el compuesto **Vib**,¹¹ el cual ha mostrado tener una alta actividad citotóxica, incluso valores mayores al reportado para el compuesto de referencia, amsacrina, y que es evidente a las concentraciones de 15 y 90 μM (Figura 13).

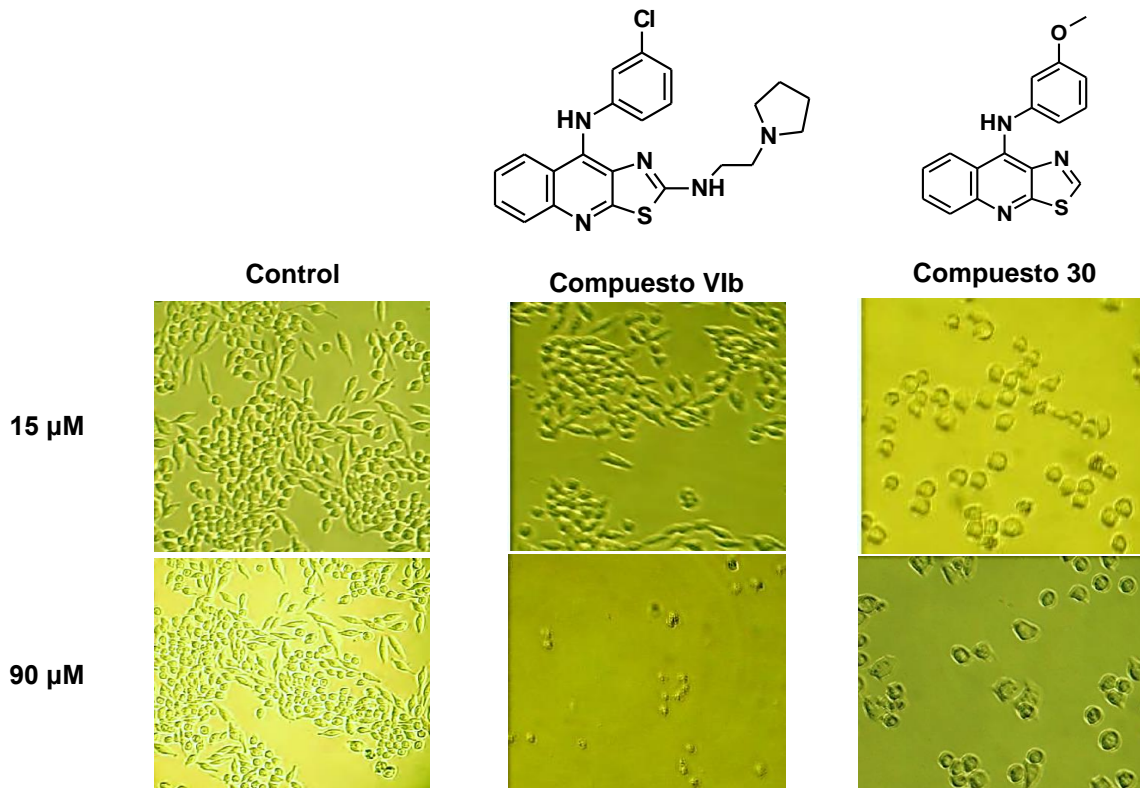


Figura 13. Cultivos SW-480 a 48 h de tratamiento (10x).

Lo anterior hace suponer que aquellos compuestos en donde no existe sustituyente en posición 2, actúan por un mecanismo de acción diferente, en el que quizás esté involucrada la inhibición enzimática que provoque alteraciones a nivel de citoesqueleto, induciendo un “arresto” en alguna fase del ciclo celular e



inhibiendo la proliferación. Bajo dicha perspectiva, resultaría interesante seguir explorando dicha posición a fin de contar con mayor información de la correlación estructura-actividad que, en consecuencia, permita avanzar en la detección de grupos farmacofóricos esenciales para la actividad biológica.

Teniendo como base estos resultados, en el presente trabajo se propuso evaluar nuevas rutas sintéticas que permitieran la obtención de este tipo de derivados, pero que al mismo tiempo proporcionaran buenos rendimientos, y que fueran de tipo divergente.

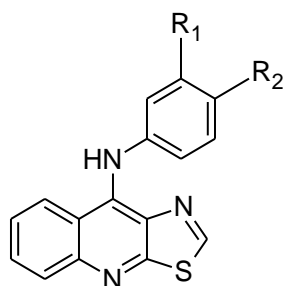
4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar mediante una ruta alterna derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina y evaluar su actividad citotóxica como potenciales agentes antitumorales.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ✓ Sintetizar mediante una ruta divergente compuestos novedosos y previamente reportados de 9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina.



No. Compuesto	R ₁	R ₂
1	H	H
2	H	Cl
3	Cl	H
4	H	CN
5	CN	H
6	H	CH ₃
7	CH ₃	H
8	H	OCH ₃
9	OCH ₃	H
10	H	Br
11	Br	H
12	H	CF ₃
13	CF ₃	H

Los compuestos en ■ son derivados novedosos que se presentan para este trabajo.

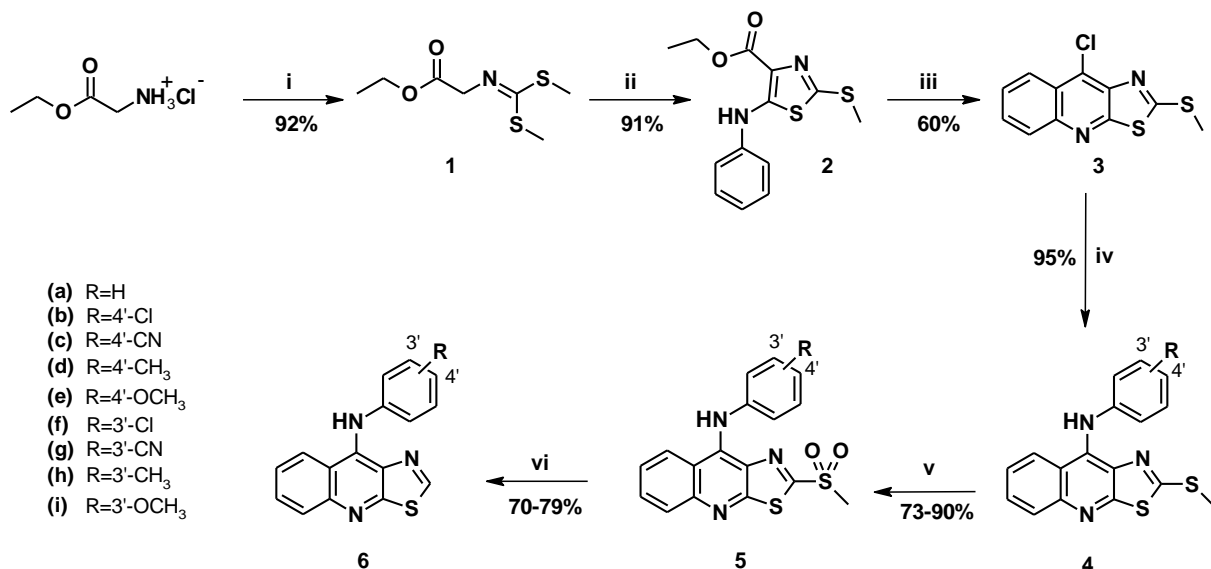
- ✓ Caracterizar los compuestos novedosos mediante sus constantes físicas, espectroscópicas (IR, RMN ¹H) y espectrométricas (EM).
- ✓ Comparar los rendimientos de la nueva ruta con la previamente reportada.
- ✓ Determinar la actividad citotóxica *in vitro* de todos los compuestos obtenidos con fines comparativos en cuatro líneas celulares tumorales: HeLa (cáncer cervicouterino), K-562 (leucemia mielógena humana), SW620 y SW480 (cáncer de colon) a través del ensayo MTT.



5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 PARTE QUÍMICA

La obtención de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina sin el grupo metiltio en la posición 2 fue reportada previamente por Reyes Rangel (2009) y se ilustra en el esquema 2.



Esquema 2. Ruta general de síntesis reportada por Reyes Rangel.¹² (i) **1**) TEA/CS₂, 40°C; MeI, reflujo. **2**) K₂CO₃/MeI, acetona, ↑↓. (ii) *t*-BuOK/THF anhidro, -75 °C; C₆H₅-NCS, -75°C, T. amb. (iii) PPA/POCl₃, 130-135°C. (iv) MeOH/HCl, Anilina 3' ó 4' sustituida (v) AcOH/H₂O₂/Na₂WO₄·2H₂O, T. amb., 4h. (vi) EtOH absoluto, NaBH₄, T.amb., 24 h.

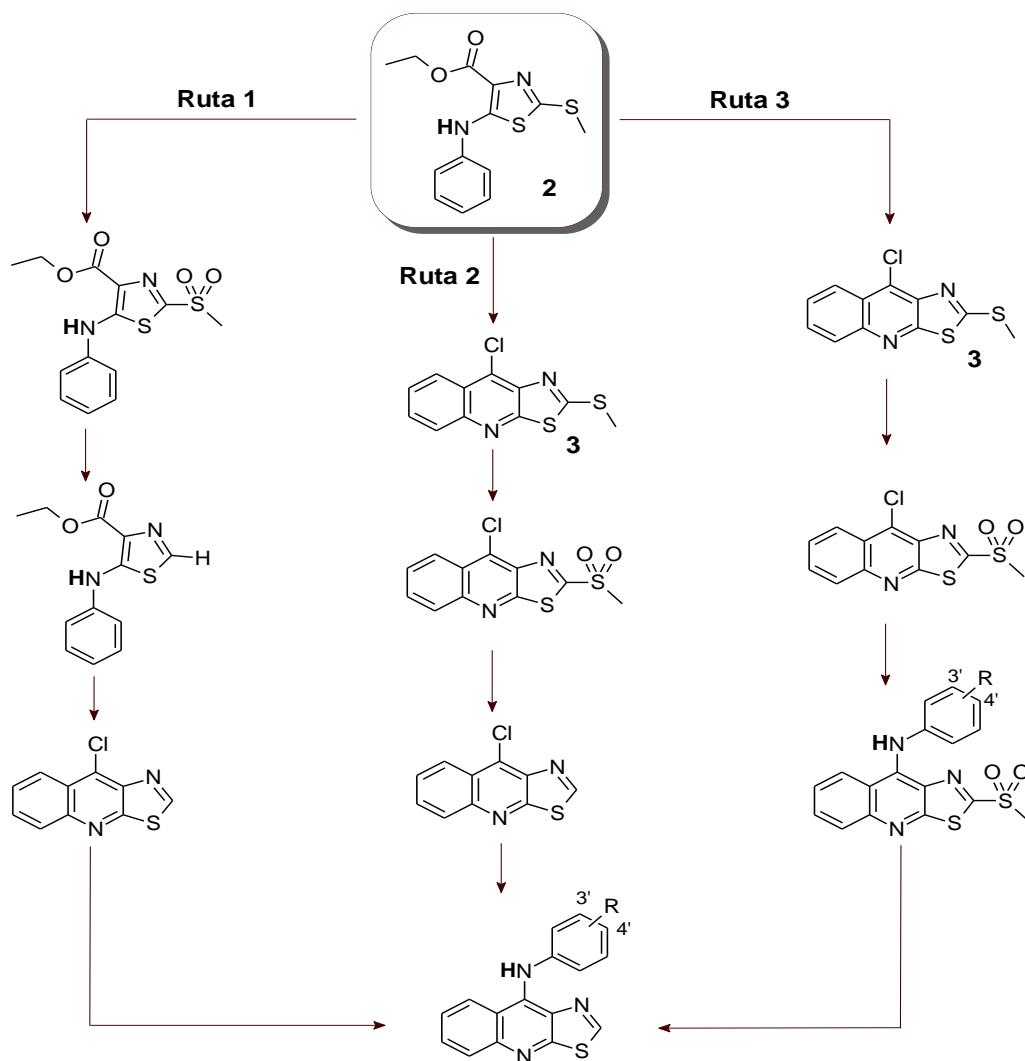
Esta ruta de síntesis que comprende la incorporación de las anilinas adecuadamente sustituidas en el compuesto 3, empleando metanol como medio de reacción y catálisis ácida para generar los derivados 4a-4i, posterior oxidación del grupo tioéter a la sulfona correspondiente con tungstato de sodio y peróxido de hidrógeno en ácido acético glaciar, compuestos 5a-5i, y finalmente, la remoción de este grupo por tratamiento con NaBH₄ en etanol absoluto (Esquema 2). Esto es, una ruta lineal para cada compuesto lo que la hace impráctica. Bajo este enfoque se consideraron algunas alternativas para la preparación de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina sin el grupo metiltio en posición 2 (Esquema 3):



Ruta 1. A partir del compuesto 2 (Esquema 2) realizar la oxidación del grupo metiltilio, remover la sulfona, formar el triciclo con el átomo de cloro en posición 9 e incorporar la anilina debidamente sustituida.

Ruta 2. A partir del compuesto 3 (Esquema 2) oxidar el grupo metiltilio, remover la sulfona correspondiente e incorporar la anilina debidamente sustituida.

Ruta 3. A partir del compuesto 3 oxidar el grupo metiltilio, incorporar la anilina adecuadamente sustituida y remover la sulfona.



Esquema 3. Alternativas sintéticas para la obtención de derivados tiazolo[5,4-*b*]quinolina sin el grupo metiltilio en la posición 2. Los compuestos 2 y 3 son intermediarios ya descritos.⁹



5.1.1 RUTA ALTERNA 2

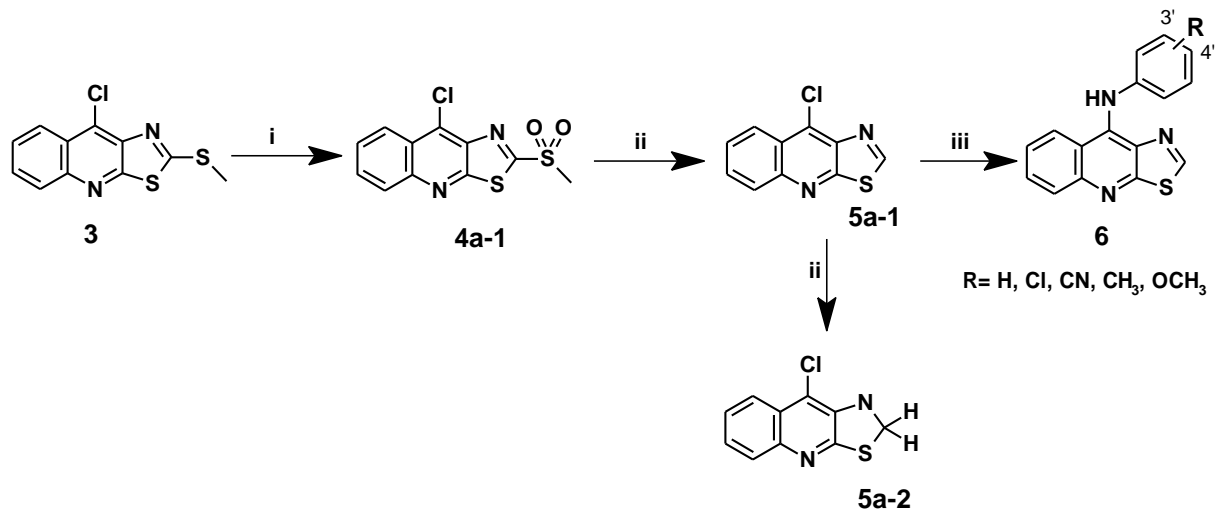
Después de un análisis minucioso se decidió evaluar la ruta alterna 2 en lugar de la ruta 1, debido a que la obtención del compuesto 3 es factible por un método bien conocido y a que, a diferencia de la ruta 3, la incorporación de la anilina representa el último paso de reacción.

De esta manera, a partir del compuesto 3 se realizó la oxidación del grupo metiltilio bajo el tratamiento con un oxometal de Wolframio ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en presencia de H_2O_2 30% y utilizando como medio de reacción AcOH glacial, ya que se tienen reportes de la oxidación selectiva de derivados 2-metiltilio-9-anilino[5,4-*b*]quinolina a sus correspondientes sulfonas en presencia de cantidades catalíticas de dicha sustancia, acortando los tiempos de reacción de 24 a 4 h.¹⁰ En el análisis por CCF de esta reacción se observó la formación de 3 productos, siendo el producto principal la sulfona, un poco de sulfóxido y trazas del N-óxido, además del consumo total de la materia prima. Intentos de purificación mediante cristalización en acetona del producto principal, rindieron bajos rendimientos así como una mezcla de la sulfona y el sulfóxido, por lo que se optó por una separación por cromatografía en columna con cloroformo como eluyente obteniéndose un rendimiento del 75 % de la sulfona. Este intermediario es un compuesto novedoso que se caracterizó por espectroscopía de IR, RMN ^1H , ^{13}C y EM (espectros 1-4). Es importante destacar que dicho procedimiento de purificación fue necesario, ya que se observó que al emplear el producto crudo para el siguiente paso de reacción se obtenía una mezcla compleja difícil de purificar.

Para la reducción del intermediario anterior (compuesto 4a-1) se empleó la metodología propuesta por Reyes Rangel: NaBH_4 en sólido y etanol absoluto como medio de reacción, sin embargo la obtención del intermediario 5a-1 (Esquema 4) no es selectiva, ya que bajo estas condiciones de reacción se obtiene la tiazolidina correspondiente al removerse el grupo sulfonilo y reducirse la doble ligadura 1-2 del sistema tricíclico (compuesto 5a-2, Esquema 4); aún cuando la materia prima no se había consumido totalmente. Ambos compuestos fueron



caracterizados por medio de sus constantes físicas y espectroscópicas de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y EM (espectros 5-8 y 9-13, respectivamente) que confirman su obtención.



(i) $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ T. amb. (ii) NaBH_4 sol., EtOH, T. amb. (iii) Amina/DMSO, 80°C , 4h.

Esquema 4. Ruta alterna 2 para la obtención de los derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Aunque no resultó esta ruta conveniente para nuestros objetivos, sí consideramos que en estudios previos se ha reportado que la eliminación de uno de los anillos bencénicos en derivados de acridina, que actúan sobre la doble hélice de ADN, condujo a compuestos inactivos, con lo que se demostró la importancia del sistema tricíclico y una total planaridad del sistema,⁴² sería interesante que a partir del compuesto **5a-2** se sintetizaran derivados con el grupo anilino en posición nueve, 3 ó 4 sustituidos y evaluar su actividad citotóxica con el fin de determinar cómo esta modificación estructural influye sobre la citotoxicidad de este tipo de compuestos.

Por otro lado, al realizar los ensayos para la incorporación de las anilinas debidamente sustituidas en el compuesto 5a-1 se presentaron diversos inconvenientes, tales como: bajos rendimientos (15-20%), obtención de mezclas complejas difíciles de purificar por métodos convencionales y descomposición del



de la materia prima, cuando las condiciones de reacción empleadas fueron: pH ácido, temperaturas superiores a los 50°C y/o tiempos de reacción prolongados (24-48 h). Las condiciones ensayadas se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Optimización de las condiciones de reacción para la incorporación de anilinas 3' y 4' sustituidas.

Ensayo	Disolvente	Condiciones	Observaciones
1	Metanol	H ⁺ /↑↓/4h H ⁺ /T.A./4h T.A.	* * No hay reacción
2	Butanol	H ⁺ /↑↓ H ⁺ /40-80°C	* *
3	DMF	K ₂ CO ₃ /40-80°C/atm. N ₂	No hay reacción
4	DME	LiCl/60°C	No hay reacción
5	H ₂ O	40-80°C	No hay reacción
6	Sin disolvente	75°C	*
7	DMSO	H ⁺ /50°C	Formación del producto y varios subproductos
8	DMSO/H ₂ O (9:1)	50°C	*
9	CH ₃ CN/H ₂ O (9:1)	50°C	No hay reacción

T.A.: Temperatura ambiente, DMF: Dimetilformamida, DME: 1,2-dimetoxietano, * Descomposición del compuesto 5a-1.

Estudios previos reportaron la baja estabilidad del compuesto 5a-1, argumentando que se degrada en varios subproductos después de 24 horas por exposición a la luz,¹² por tal motivo descartaron su utilización, decidiendo incorporar inicialmente el grupo anilino al compuesto 3 a fin de tener un producto más estable, el cual se oxidaría y finalmente se reduciría.

Los compuestos sintetizados por Reyes Rangel¹² presentaron rendimientos superiores al 80%, mientras que a través de esta ruta evaluada, bajo las condiciones de reacción del ensayo 7 (DMSO/50°C, Tabla 4), se encuentran entre el 15-20%. A continuación se muestra un gráfico comparativo de los porcentajes



de rendimiento obtenidos a través de la ruta previamente reportada y la ruta alterna 2 (Gráfico 1).

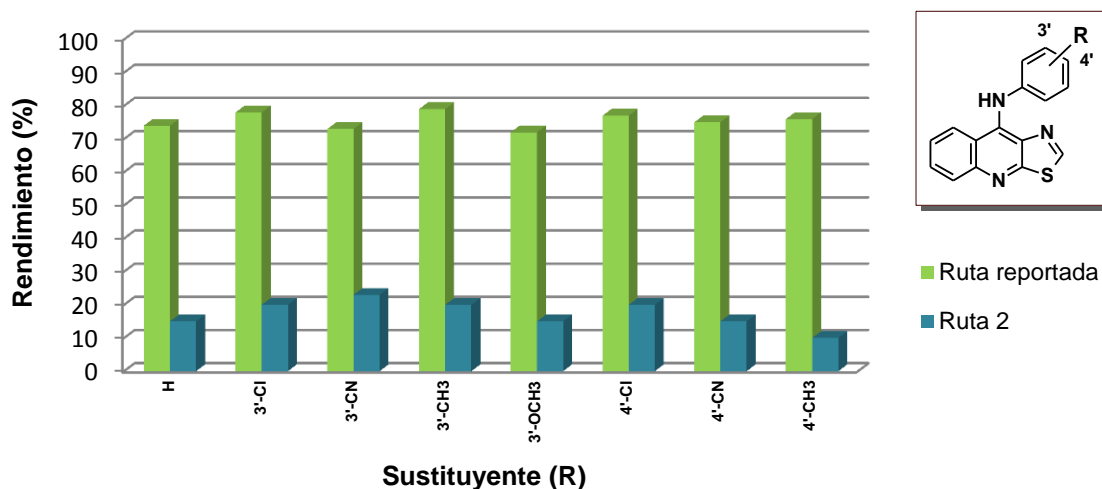
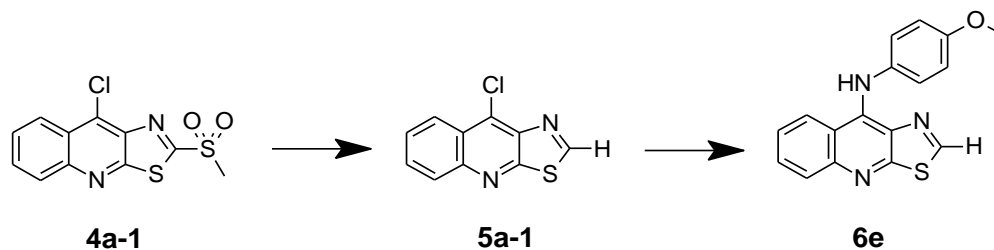


Gráfico 1. Porcentajes de rendimiento obtenidos a través de la ruta sintética reportada por Reyes Rangel y la ruta alterna 2.

Aunque los rendimientos de reacción fueron bajos si se logró la síntesis de todos los compuestos planteados en los objetivos (confirmación por CCF y puntos de fusión comparativos). En el presente trabajo se muestra a modo de ejemplo la caracterización (RMN ^1H) del compuesto 6e, previamente reportado,¹² pero sintetizado a través de esta ruta, así como del compuesto 4a-1 y 5a-1 (Tabla 5).

Tabla 5. Señales en RMN ^1H de los compuestos 4a-1, 5a-1 y 6e.



Protón	Compuesto		
	4a-1	5a-1	6e
H-2	---	9.73	9.08
H-5	8.21	8.17	7.91
H-6	8.03	7.94	7.70
H-7	7.88	7.82	7.43
H-8	8.45	8.40	8.31
H-2'	---	---	6.81-6.91

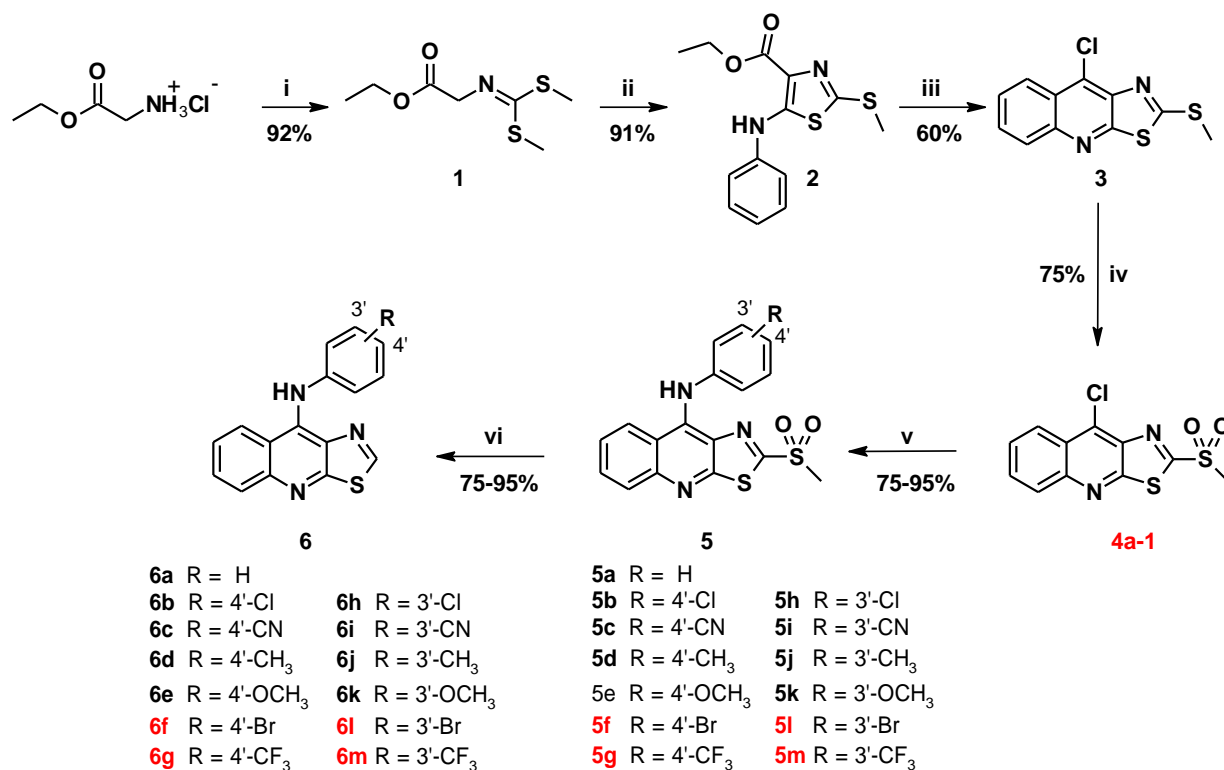


H-3'	---	---	7.02-7.12
H-4'	---	---	---
H-5'	---	---	7.02 - 7.12
H-6'	---	---	6.81 - 6.91
NH-Ar	---	---	9.29
SO ₂ CH ₃	3.69	---	---
Ar-OCH ₃	---	---	3.74

Con base en los resultados obtenidos, se decidió evaluar la ruta alterna 3 a fin de optimizar los rendimientos de reacción. Esta ruta, donde a partir del compuesto 3 se oxidaría el grupo metiltio, posterior incorporación de la anilina adecuadamente sustituida y remoción de la sulfona correspondiente, permitió la obtención de todos los compuestos propuestos en el presente trabajo con muy buenos rendimientos, por lo que su análisis se realizará con mayor detalle en el siguiente apartado.

5.1.2 RUTA ALTERNA 3

La metodología propuesta para la obtención de los compuestos a través de la ruta alterna 3 se ilustra en el esquema 4.





Esquema 5. Ruta general de síntesis de la ruta alterna 3. Reactivos y condiciones de reacción: **(i)** 1) TEA/CS₂, 40°C; MeI, ↓↑. 2) K₂CO₃/MeI, acetona, ↓↑. **(ii)** *t*-BuOK/THF anhidro, -75 °C; C₆H₅-NCS, -75°C, T. amb. **(iii)** PPA/POCl₃, 130-135°C. **(iv)** AcOH/H₂O₂/Na₂WO₄·2H₂O T. amb., 4h. **(v)** Amina/DMSO, 80°C, 4h. **(vi)** NaBH₄ sol., EtOH, T.amb.

Nota. Los compuestos en ■ son derivados novedosos y los compuestos en ■ han sido reportados previamente.

La ruta sintética que comprende hasta el compuesto 3 se basó en metodologías previamente reportadas,⁹ estos intermediarios se caracterizaron mediante cromatografía de capa fina y puntos de fusión comparativos. Para la obtención del compuesto 4a-1 se empleó la metodología de la ruta alterna 2.

Aunque la incorporación de anilinas 3'-, 4'- sustituidas en el intermediario 4a-1 corresponde a una típica reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr), favorecida en disolventes polares próticos,⁴³ en el presente trabajo se utilizó DMSO como medio de reacción, un disolvente polar aprótico. A pesar de ello, los rendimientos obtenidos con dicho disolvente son comparables con los reportados al emplear *n*-butanol (75-90% y 95%, respectivamente).¹⁰ El uso de este disolvente facilitó en gran medida el trabajo de reacción, ya que el producto precipitó al verter la mezcla en agua y ajustar el pH a 8 con disolución de bicarbonato de sodio al 10%. Tales intermediarios (compuestos **5a-5e** y **5h-5k**), previamente reportados, se caracterizaron por su punto de fusión, CCF y espectroscopía de RMN ¹H que confirman su obtención. Estos resultados dieron la pauta para la incorporación de las nuevas anilinas 3'-, 4'-sustituidas (-Br y -CF₃).

No obstante, una de las incertidumbres que generó la reacción anterior fue sí la incorporación de las anilinas se llevaría a cabo en posición 2 o 9 del sistema tricíclico, pues ambos sitios son susceptibles de experimentar reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr). Sin embargo, esto no sucedió, ya que el único producto que se obtuvo fue el derivado con el grupo anilino en posición 9 del sistema tricíclico. Este comportamiento se ha explicado hasta el momento en términos de la teoría de Pearson de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) (Figura 14), la cual menciona que las bases blandas como las anilinas reaccionan



preferentemente con zonas blandas de la molécula, posición 9, y que bases duras como aminas alifáticas con zonas duras, como la posición 2 del sistema tricíclico.⁴⁴

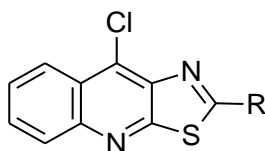


Figura 14. Zonas de reacción en el sistema tricíclico de acuerdo a la teoría de HSAB.

Estudios previamente realizados han mostrado que energéticamente es más favorable el ataque sobre la posición 9 del núcleo, que sobre la posición 2 del sistema tricíclico (Figura 14), incluso con la presencia de un buen grupo saliente, como lo es la sulfona, lo que está en concordancia con la teoría de HSAB.¹¹

Otra característica que apoya lo observado experimentalmente es el análisis de los desplazamientos de ¹³C de los compuestos 3, 4a-1 y 5a-1 (Tabla 6), donde se observa que el carbono de la posición 9 de la sulfona presenta un desplazamiento mayor a campo alto con respecto a los compuestos 3 y 5a-1, lo que representa un efecto de desprotección, es decir, es un carbono con un carácter más electrofílico por presencia de la sulfona.

Tabla 6. Señales en RMN ¹³C de los compuestos 3, 4a-1 y 5a-1.



3 R= SCH₃; **4a-1** R= SO₂CH₃; **5a-1** R= H

No. C	Compuesto		
	3	4a-1	5a-1
Me	15.3	42.13	---
C-2	172.0	170.41	161.45
C-3a	145.6	148.34	147.35
C-4a	126.9	137.61	134.57



5	129.8	129.06	128.94
6	131.2	132.80	131.33
7	128.1	128.84	128.05
8	124.5	124.77	124.79
8a	125.8	125.10	124.13
9	160.1	159.05	159.22
9a	142.1	141.29	141.33

* Ref⁹

Por otro lado, el desplazamiento del grupo metilsulfonyl se realizó a través de la metodología ya reportada en el apartado de la ruta alterna 2, la única variación se presentó en la adición del agente reductor, que inicialmente se agregaba en forma sólida, pero para el presente trabajo se dispuso de una disolución en Etanol/NaOH [0.1 M], con el propósito de aumentar su solubilidad en el medio de reacción. Los análogos reducidos reportados previamente pero obtenidos mediante esta nueva metodología se caracterizaron mediante análisis por RMN ¹H, cromatografía en capa fina comparativa y por su punto de fusión.¹²

5.2 DESCRIPCIÓN Y CARACTERIZACIÓN

5.2.1 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO

La elucidación estructural de todos los compuestos novedosos se realizó mediante el análisis de sus espectros de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y de ¹³C (en algunos casos) y Espectrometría de Masas (EM). En estos espectros se observó la presencia de patrones característicos que permitieron la identificación de los compuestos y la asignación de las señales encontradas. La numeración empleada es la descrita en las Figuras 15 y 16, y la asignación de las bandas y señales observadas se encuentra descrita para cada compuesto novedoso en la parte experimental, por lo que aquí sólo se comentarán los aspectos más relevantes y algunas tablas que resumen las bandas o señales más importantes para la caracterización estructural.

En los espectros de IR de estos compuestos se observaron varias bandas que fueron útiles para confirmar que las reacciones se habían llevado a cabo. La



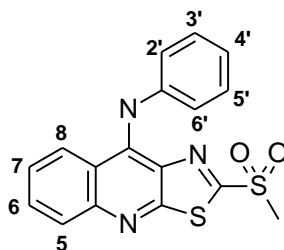
oxidación del grupo tioéter a la correspondiente sulfona se confirmó por la aparición de bandas alrededor de 1330 cm^{-1} y 1150 cm^{-1} . La incorporación de la anilina en la posición 9 se verificó por la presencia de una banda alrededor de 3100 cm^{-1} que se asignó al enlace N-H del residuo de anilina, además de otras bandas atribuibles a los grupos funcionales presentes en el anillo de anilino (por ejemplo 1068 cm^{-1} correspondiente al grupo Ar-Br). La desaparición de las bandas de la sulfona indicó que la reducción del grupo metilsulfonil se había llevado a cabo.

La asignación de las señales de los espectros de RMN ^1H se realizó con base a sus desplazamientos químicos, a la obtención de las constantes de acoplamiento y en algunos casos a la comparación con reportes previos.⁹⁻¹²

5.2.2 DERIVADOS 2-METILSULFONIL-9-ANILINOTIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA

Estos derivados se obtuvieron por acoplamiento del compuesto 4a-1 con la anilina debidamente sustituida en DMSO y catálisis ácida a una temperatura de 80°C durante 4 horas aproximadamente. Después de realizar el trabajo de reacción, se obtuvieron en todos los casos sólidos color amarillo intenso, que se purificaron por recristalización utilizando el disolvente adecuado para cada caso y cuyos rendimientos se encuentran entre 75-95%. Es importante mencionar que a pesar de que estos intermediarios han sido previamente reportados, es hasta el presente trabajo donde se evaluó su actividad citotóxica, por lo cual fue importante realizar nuevamente su caracterización; RMN ^1H para los derivados previamente reportados (compuestos **5a-5e** y **5h-5k**) y RMN ^1H , IR y EM para los intermediarios novedosos (**5f-5g**, **5l-5m**), a fin de corroborar la obtención de los mismos.

La numeración en la asignación de señales se muestra a continuación (Figura 15).

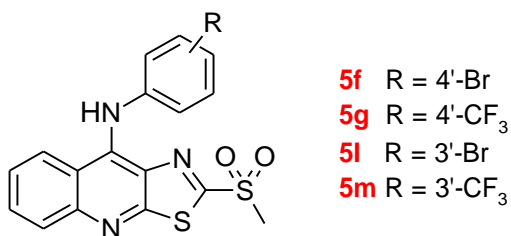


Serie 5a-5m

Figura 15. Numeración en la asignación de señales de derivados 2-metilsulfonyl-9-anilino[5,4-*b*]quinolina.

En la Tabla 7 se listan las bandas más relevantes en los espectros de IR para cada uno de los compuestos 2-metilsulfonyl-9-anilino[5,4-*b*]quinolina. La banda del grupo amino secundario se observa entre 3140 y 3370 cm^{-1} . En todos los casos aparecen bandas típicas de vibraciones C-H saturado entre 2890-2965 cm^{-1} y C-H insaturado 3000 y 3070 cm^{-1} . Las bandas entre 1600 y 1450 cm^{-1} pertenecen a vibraciones de tipo C=C del sistema aromático. Otras bandas notables son las que aparecen en 748 y 759 cm^{-1} , que indican la vibración de estiramiento C-S-C.

Tabla 7. Bandas más relevantes en IR para los derivados novedosos de 2-metilsulfonyl-9-anilino[5,4-*b*]quinolina (frecuencia, ν , en cm^{-1}).



Compuesto	Frecuencia cm^{-1}			
	6f	6g	6l	6m
N-H	3371	3365	3388	3142
C-H insaturado y saturado	3057	3055		3073
	3043	3035	3060	3004
	3028	3002	2924	2966
	2922	2934		2923
			2893	



	1617		1615	
	1587	1633	1577	1620
Aromaticidad	1575	1594	1552	1573
(-C=C-)	1554	1511	1521	1560
	1523	1459	1483	1474
	1470	1423	1466	1460
	1421		1431	1452
S=O	1311	1310	1314	1326
	1137	1143	1145	1146
C-S-C	748	757	757	759
Otras bandas	Ar-Br	Ar-CF	Ar-Br	Ar-CF
	1068	1120	1068	1114
		1187		1169
		1276		1282

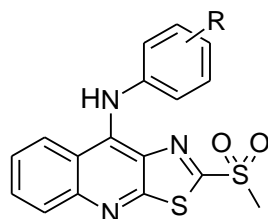
Por otra parte, en los espectros de RMN ^1H de dichos compuestos se observa una señal simple entre 3.20 y 3.27 ppm que se asignó a los protones del grupo metilsulfonil presente en la posición 2; las señales de los protones del grupo anilino se observan entre 7.15 y 7.70 ppm y dependen del sustituyente presente en él y el patrón de sustitución (3' o 4'), por lo que su desplazamiento y forma varía mucho; las señales de los protones del sistema tricíclico se encuentran entre 7.54 y 8.66 ppm y se asignan de la siguiente manera:

- H-7, señal doble de doble de doble ($J= 8.6, 6.7$ y 1.3 Hz), entre 7.54 y 7.72 ppm.
- H-6, señal doble de doble de doble ($J= 8.6, 6.7$ y 1.3 Hz), entre 7.85 y 7.93 ppm.
- H-5, señal doble de doble ($J= 8.7, 1.3$ Hz), entre 7.98 y 8.05 ppm.
- H-8, señal doble de doble ($J= 8.7$ y 1.3 Hz), entre 8.49 y 8.66 ppm.

La señal del grupo amino que une al anillo de anilino con el sistema tricíclico (-NHAr) se observa como una señal simple ancha, entre 9.95 y 10.65 ppm. En la Tabla 8 se indican las señales de los espectros de RMN ^1H para cada uno de estos compuestos.



Tabla 8. Señales en RMN¹H de los compuestos 5f-5m (DMSO-d₆, desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz).



- 5f** R = 4'-Br
5g R = 4'-CF₃
5l R = 3'-Br
5m R = 3'-CF₃

Protón	5f	5g	5l	5m
H-5	7.98 dd J = 8.6, 1.3 Hz	8.03 dd J = 8.6, 1.3 Hz	7.99 dd J = 8.6, 1.2 Hz	8.02 dd J = 8.6, 1.3 Hz
H-6	7.85 ddd J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz	7.88 ddd J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz	7.86 ddd J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz	7.93 ddd J = 8.3, 6.7, 1.3 Hz
H-7	7.60 ddd J = 8.3, 6.7, 1.3 Hz	7.54 – 7.71 m	7.62 ddd J = 8.3, 6.7, 1.3 Hz	7.63 - 7.72 m
H-8	8.49 dd J = 8.8, 1.3 Hz	8.50 dd J = 8.6, 1.3 Hz	8.50 dd J = 8.7, 1.3 Hz	8.66 dd J = 8.6, 1.3 Hz
H-2'	7.16-7.27 m	7.29 - 7.47 m	7.20 – 7.36 m	7.47 – 7.63 m
H-3'	7.44 – 7.54 m	7.54 – 7.71 m	---	---
H-4'	---	---	7.20 – 7.36 m	7.47 – 7.63 m
H-5'	7.44 – 7.54 m	7.54 – 7.71 m	7.42-7.51 m	7.63 - 7.72 m
H-6'	7.16-7.27 m	7.29 - 7.47 m	7.20 – 7.36 m	7.47 – 7.63 m
NH-Ar	9.97 s	10.18 s	10.00 s	10.64 s
SO ₂ CH ₃	3.27 s	3.27 s	3.29 s	2.48 s

En los espectros de masas (IE) de los compuestos **5f** y **5l** (espectros 22 y 34, respectivamente) se observa el ion molecular [M⁺] a un valor de m/z 433 con una abundancia relativa de 94% que coincide con el peso molecular de los compuesto



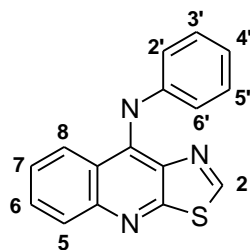
propuestos y un pico a un valor de m/z 435 [$M^{+}+2$], con una abundancia relativa del 100%. Estos dos picos confirman la presencia del átomo de bromo, debido a que este elemento existe en la naturaleza en dos formas isotópicas: ^{79}Br y ^{81}Br en una relación 1:1. El pico con un valor de m/z 354 y con una abundancia relativa del 14% es producto de la pérdida del átomo de bromo, la cual es una pérdida característica de este tipo de compuestos.

En los espectros de masas de los compuestos **5g** y **5m** (espectros 25 y 37, respectivamente, IE) se observa el ion molecular [M^{+}] a un valor de m/z 423 (100%).

5.2.3 DERIVADOS 9-ANILINOTIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA.

Como se mencionó anteriormente, la obtención los compuestos (**5a-5m**) se llevó a cabo mediante la reducción de los derivados 2-metilsulfonyl en etanol como medio de reacción y adición de NaBH_4 (disolución etanólica-básica) a temperatura ambiente. Dicha metodología disminuyó los tiempos de reacción de 24 horas previamente reportado¹² a 1 hora, con rendimientos similares a los ya reportados (75-95%). Para la purificación de estos derivados se realizó una recristalización en metanol y no cromatografía en columna, como se tenía reportado.

A continuación se describen las constantes espectroscópicas y espectrométricas de los derivados novedosos, para lo cual se empleó la siguiente numeración (Figura 16).



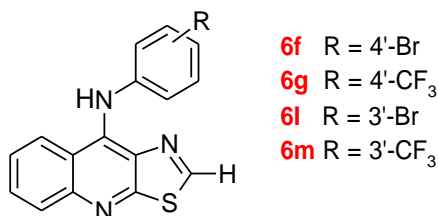
Derivados 6a-6b

Figura 16. Numeración en la asignación de señales de derivados 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.



En la Tabla 9 se listan las bandas más relevantes en los espectros de IR para cada uno de estos compuestos. La banda del grupo amino secundario se observa entre 3323 y 3349 cm^{-1} . En todos los casos se observan bandas típicas de C-H insaturado 3004 y 3373 cm^{-1} . Las bandas entre 1617 y 1410 cm^{-1} corresponden a vibraciones de tipo C=C, del sistema aromático. Además se observa la desaparición de las bandas intensas de la sulfona a 1310 y 1145 cm^{-1} y bandas correspondientes al tipo de sustitución en el anillo del grupo anilino que varían dependiendo del tipo de sustituyente en cuestión.

Tabla 9. Bandas más relevantes en IR para los derivados novedosos de 9-anilino[5,4-b]quinolina (frecuencia, ν , en cm^{-1}).



Compuesto	Frecuencia cm^{-1}			
	6f	6g	6l	6m
N-H	3323	3412	3355	3349
C-H	3049		3069	3073
insaturado y saturado	2958	3049	3034	3004
	1617		1615	
	1590	1614	1586	1616
	1575	1581	1547	1593
Aromaticidad (-C=C-)	1548	1522	1513	1549
	1512	1462	1487	1471
	1465	1416	1466	1465
	1411		1428	1428
C-S-C	742	741	760	749
Otras bandas	Ar-Br		Ar-Br	Ar-CF
	1069	Ar-CF	1069	1112
		1122		1166



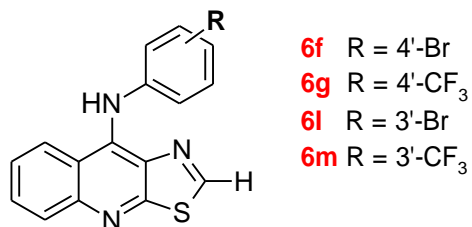
1167

1286

1287

En los espectros de RMN ^1H se observa la desaparición de la señal simple de los protones del grupo metilsulfonyl y la aparición de una señal intensa entre 9.23 y 9.33 ppm que corresponde al protón de la posición 2, resultado de la reducción de la sulfona. Los protones H-6, H-7 y H-8 del sistema tricíclico de estos derivados presentan un ligero desplazamiento a campo alto, mientras que H-5 permanece constante con respecto a los desplazamientos de los derivados 2-metilsulfonyl (Tabla 10). Este comportamiento se atribuye al efecto desprotector que ejerce la sulfona en los compuestos de la serie 5.

Tabla 10. Señales en RMN ^1H de los compuestos 6f-6m (DMSO- d_6 , desplazamiento en ppm, constantes de acoplamiento, J, en Hertz).



Protón	Compuesto			
	6f	6g	6l	6m
H-2	9.23 s	9.33 s	9.28 s	9.25 s
H-5	7.98 dd J = 8.7, 1.1 Hz	8.04 dd J = 8.6, 1.3 Hz	8.00 dd J = 8.5, 1.3 Hz	8.02 dd J = 8.4, 1.3 Hz
H-6	7.76 ddd J = 8.4, 6.7, 1.4 Hz	7.82 ddd J = 8.5, 6.7, 1.3 Hz	7.78 ddd J = 8.3, 6.8, 1.2 Hz	7.80 ddd J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz
H-7	7.53	7.59	7.56	7.57



	ddd $J = 8.5, 6.7, 1.3 \text{ Hz}$	ddd $J = 8.5, 6.7, 1.3 \text{ Hz}$	ddd $J = 8.2, 6.8, 1.1 \text{ Hz}$	ddd $J = 8.2, 6.8, 1.2 \text{ Hz}$
H-8	8.34 dd $J = 8.7, 0.9 \text{ Hz}$	8.35 dd $J = 8.6, 1.3 \text{ Hz}$	8.33 dd $J = 8.6, 1.3 \text{ Hz}$	8.38 dd $J = 8.4, 1.3 \text{ Hz}$
H-2'	6.93 - 7.07 m	7.08-7.15 m	7.08 – 7.27 m	7.21 -7.29 m
H-3'	7.32 – 7.41 m	7.49-7.56 m	---	---
H-4'	---	---	6.89 - 7.02 m	7.33 -7.39 m
H-5'	7.32 – 7.41 m	7.49-7.56 m	7.08 – 7.27 m	7.38 - 7.49 m
H-6'	6.93 - 7.07 m	7.08-7.15 m	7.08 – 7.27 m	7.21 -7.29 m
NH-Ar	9.52 s	9.80 s	9.56 s	9.71 s

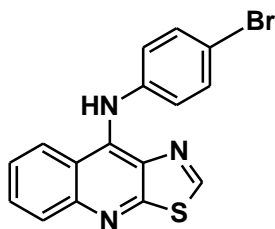
En los espectros de masas de los compuestos **6f** y **6l** (espectros 45 y 55, respectivamente, IE) se observa el pico base a un valor de m/z 355 con una abundancia relativa del 100%, correspondiente al ion molecular (M^+), ya que coincide con el peso molecular del compuesto, además se observa un pico a 357 que corresponde al peso molecular de su isótopo (^{81}Br). El pico con un valor de m/z 276 y con una abundancia relativa del 22% es producto de la pérdida del átomo de bromo.



En los espectros de masas de los compuestos **6g** y **6m** (espectros 48 y 58, respectivamente, IE) se observa el pico base que corresponden a la especie M^{+} , m/z 345 (100%) y que concuerda con el peso molecular del compuesto propuesto.

A continuación se describe la caracterización de cada uno de los compuestos novedosos finales.

5.2.3.1. 9-[(4-Bromofenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6f**)



El compuesto **6f** se aisló y purificó mediante recristalización en metanol, obteniendo un sólido amorfo de color amarillo pálido, con un p.f. de 171-72 °C y un R_f de 0.48 (sistema I, Tabla 13).

Sus constates espectroscópicas y espectrométricas se describen a continuación:

En su espectro de IR (**Espectro 44**) se observa a 3323 cm^{-1} una banda fina que indica la presencia de una amina secundaria, bandas características de la zona aromática entre 1617 y 1411 cm^{-1} y una banda de la vibración Ar-Br que aparece en 1069 cm^{-1} ; así como la desaparición de bandas intensas a 1311 y 1137 cm^{-1} del intermediario oxidado **5f**.

En su espectro de RMN ^1H (**Espectro 46**), se observan las señales del anillo de 4-bromoanilino que a continuación se detallan: una señal simple a 9.52 ppm que integra para un protón correspondiente a la amina secundaria, una señal múltiple entre 6.93-7.07 ppm que integra para dos protones correspondientes a H-2' y H-6' y otra señal múltiple entre 7.32–7.41 ppm, que integra para dos protones y que se asignaron a los protones H-3' y H-5'.

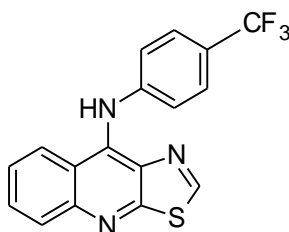
La asignación de los protones del sistema de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se presenta a continuación: la señal doble de doble a 8.34 ppm ($J = 8.7, 0.9\text{ Hz}$) se asignó a H-8,



la señal doble de doble a 7.98 ppm ($J = 8.7, 1.1$ Hz) se asignó a H-5, la señal doble de doble de doble a 7.76 ppm ($J = 8.4, 6.7, 1.4$ Hz) del protón H-6, la señal correspondiente a H-7 se observa como una señal doble de doble de doble a 7.53 ppm ($J = 8.5, 6.7, 1.3$ Hz) y una señal simple a 9.23 ppm, que integra para un protón, correspondiente a H-2.

En su espectro de masas (**espectro 45**) se observa un pico base que corresponde con el ion molecular (M^+) m/z 355 y con una abundancia relativa del 100%, que corresponde al peso molecular del compuesto proyectado, también se presenta una señal en m/z 357 del M^++2 con 100% de abundancia relativa de la contribución isotópica del ^{81}Br .

5.2.3.2. Compuesto 9-[(4-Trimetilfenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6g**)



Este compuesto se purificó mediante recristalización en metanol, obteniendo un sólido amorfo de color amarillo, con un p.f. de 143-45 °C y un factor de retención de 0.34 (sistema I, Tabla 13).

Sus constates espectroscópicas y espectrométricas se detallan a continuación:

En su espectro de IR (**espectro 47**) se observa a 3412 cm^{-1} una banda característica del grupo NH, además de la desaparición de las bandas intensas características de las sulfonas a 1310 y 1143 cm^{-1} del intermediario oxidado **5g**. También se observan bandas características de la zona aromática a $1614, 1581, 1522, 1462$ y 1416 cm^{-1} , mientras que las bandas de la vibración Ar-C-F aparecen a $1287, 1167, 1122\text{ cm}^{-1}$.

En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 49**) las señales del anillo de 4-trifluorometilanilino se asignaron como sigue: una señal simple a 9.80 ppm que

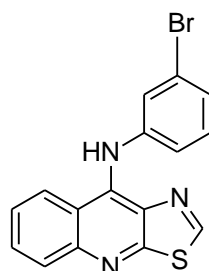


integra para un protón correspondiente a la amina secundaria, una señal múltiple entre 7.08-7.15 ppm que integra para dos protones correspondientes a H-2' y H-6' y otra señal múltiple entre 7.49-7.56 ppm, que integra para dos protones y que se asignaron a los protones H-3' y H-5'.

La asignación de los protones del sistema de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se indica a continuación: la señal doble de doble a 8.35 ppm ($J = 8.6, 1.3$ Hz) se asignó a H-8, la señal doble de doble a 8.04 ppm ($J = 8.6, 1.3$ Hz) se asignó a H-5, la señal doble de doble de doble a 7.82 ppm ($J = 8.5, 6.7, 1.3$ Hz) del protón H-6, la señal correspondiente a H-7 se observa como una señal doble de doble de doble a 7.59 ppm ($J = 8.5, 6.7, 1.3$ Hz) y una señal simple a 9.33 ppm, que integra para un protón y que corresponde a H-2.

En su espectro de masas (**espectro 48**) se observa el pico base que corresponde a la especie M^+ , m/z 345 con 100% de abundancia relativa, que concuerda con el peso molecular del compuesto proyectado.

5.2.3.3. Compuesto 9-[(3-Bromofenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6I**)



El compuesto se purificó mediante recristalización en metanol, obteniendo un sólido amorfo de color amarillo, con un p.f. de 173-75°C y un R_f de 0.37 (sistema I, Tabla 13).

Sus constates espectroscópicas y espectrométricas se describen a continuación:

En su espectro de IR (**espectro 54**) se observa a 3355 cm^{-1} una banda que indica la presencia de una amina secundaria, además se observa la desaparición de las bandas intensas a 1314 y 1145 cm^{-1} del intermediario oxidado **5I**. También se observan bandas características de la zona aromática a $1615, 1586, 1547, 1513,$

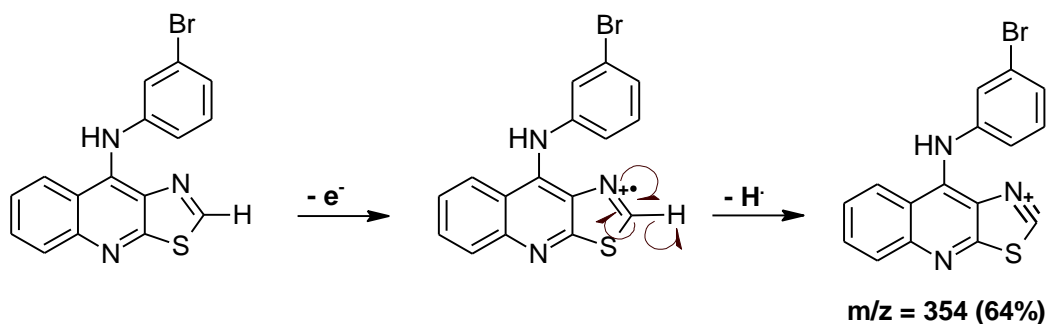


1487, 1466 y 1428 cm^{-1} , mientras que las bandas de la vibración Ar-Br aparecen en 1069 cm^{-1} .

En su espectro de RMN ^1H (**Espectro 56**), se observan las señales del anillo de 3-bromoanilino que a continuación se detallan: una señal simple a 9.56 ppm que integra para un protón correspondiente a la amina secundaria, una señal múltiple entre 6.89-7.02 ppm que integra para un protón que se asignó a H-4', una señal múltiple entre 7.08–7.27 ppm que integra para tres protones y que se asignaron a los protones H-2', H-5' y H-6'.

La asignación de los protones del sistema de tiazolo[5,4-*b*]quinolina fue como sigue: la señal doble de doble a 8.33 ppm ($J = 8.6, 1.3$ Hz) se asignó a H-8, la señal doble de doble a 8.0 ppm ($J = 8.5, 1.3$ Hz) se asignó a H-5, la señal doble de doble de doble a 7.78 ppm ($J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz) del protón H-6, la señal correspondiente a H-7 se observa como una señal doble de doble de doble a 7.56 ppm ($J = 8.2, 6.8, 1.1$ Hz) y una señal simple a 9.28 ppm, que integra para un protón, correspondiente a H-2.

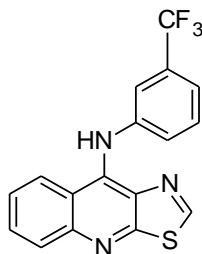
En su espectro de masas (**espectro 55**) se observa un pico base que corresponde con el ion molecular $[\text{M}^+]$ de m/z 355 y con una abundancia relativa del 100%, que coincide con el peso molecular del compuesto proyectado, por otro lado se observó la contribución isotópica M^{+2} correspondiente al átomo de bromo. El pico con mayor abundancia relativa (64 %) es el pico con m/z 354 $[\text{M}^{+}-1]$. La propuesta de fragmentación para este derivado se ilustra en el esquema 6.



Esquema 6. Propuesta de fragmentación del compuesto **6I**.



5.2.3.4. Compuesto 9-[(3-Trimetilfenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6m**)



El compuesto se aisló y purificó mediante recristalización en metanol, obteniendo un sólido amorfo de color amarillo, con un p.f. de 136-38 °C y un R_f de 0.37 (sistema I, Tabla 13).

Sus constates espectroscópicas y espectrométricas se describen a continuación:

En su espectro de IR (**espectro 57**) se observa a 3249 cm^{-1} característica del grupo NH, bandas a 1616, 1593, 1549, 1471, 1465, 1428 de la zona aromática entre 1620 y 1452 cm^{-1} , mientras que las bandas de la vibración Ar-C-F aparecen a 1112 , 1166 y 1286 cm^{-1} . Además se observó la desaparición de las bandas intensas características de las sulfonas a 1326 y 1146 cm^{-1} del intermediario oxidado **5m**.

En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 59**) las señales del anillo de 4-trifluorometilanilino se asignaron como sigue: una señal simple a 9.71 ppm que integra para un protón correspondiente a la amina secundaria, una señal múltiple entre 7.21-7.29 ppm que integra para dos protones correspondientes a H-2' y H-6' y otra señal múltiple entre 7.33-7.39 ppm que integra para un protón y que se asignó al protón H-4', y una señal múltiple entre 7.38-7.49 que integra para un protón y que corresponde al protón H-5'.

La asignación de los protones del sistema de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se indica a continuación: la señal doble de doble a 8.38 ppm ($J = 8.4, 1.3\text{ Hz}$) se asignó a H-8, la señal doble de doble a 8.02 ppm ($J = 8.4, 1.3\text{ Hz}$) se asignó a H-5, la señal doble de doble de doble a 7.80 ppm ($J = 8.5, 6.7, 1.3\text{ Hz}$) del protón H-6, la señal correspondiente a H-7 se observa como una señal doble de doble de doble a



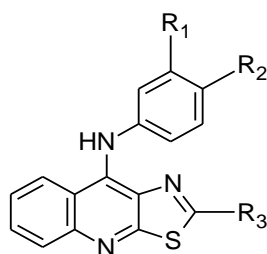
7.57ppm ($J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz) y una señal simple a 9.25 ppm, que integra para un protón, correspondiente a H-2.

En su espectro de masas (**espectro 58**) se observa el pico base que corresponden a la especie M^+ , $m/z = 345$ (100%) y que concuerda con el peso molecular del compuesto proyectado.

5.2.4 PARTE BIOLÓGICA

Se evaluó la actividad citotóxica de los intermediarios 2-metilsulfonilo y compuestos finales (novedosos y previamente reportados), en cuatro líneas celulares tumorales (cáncer colorrectal humano, SW620 y SW480; cáncer cervical, HeLa, y leucemia mielógena humana, K-562). Los resultados representan el promedio de tres experimentos independientes \pm desviación estándar y fueron obtenidos mediante ensayos de citotoxicidad dosis-respuesta gradual utilizando la determinación de MTT y se expresan como CI_{50} en la Tabla 11.

Tabla 11. Actividad citotóxica (CI_{50} , μM) de los derivados 2-metiltilio, 2-metilsulfonilo y análogos reducidos.



Compuesto	Sustituyente			CI_{50} (μM)			
	R_1	R_2	R_3	HeLa	K-562	SW620	SW480
A *	H	H	SCH ₃	SA	SA	SA	SA
B *	Cl	H	SCH ₃	69.37 \pm 20.92	>80	>80	>80
C *	H	Cl	SCH ₃	>80	79.45 \pm 4.10	>80	>80
D *	CN	H	SCH ₃	7.75 \pm 1.13	8.01 \pm 0.65	43.75 \pm 15.47	28.68 \pm 16.88
E *	H	CN	SCH ₃	SA	SA	SA	SA
F *	CH ₃	H	SCH ₃	SA	SA	SA	SA
G *	H	CH ₃	SCH ₃	SA	SA	SA	SA
H *	OCH ₃	H	SCH ₃	25.34 \pm 10.86	22.17 \pm 11.33	26.58 \pm 1.60	66.65 \pm 19.93



I *	H	OCH ₃	SCH ₃	>80	77.2±25.16	>80	>80
J *	CF ₃	H	SCH ₃	78±4.9	>80	>80	56.9±10.4
K *	H	CF ₃	SCH ₃	23.9±8.4	17.20±2.4	27.60±5.8	19.2±4.6
L *	Br	H	SCH ₃	>80	>80	>80	>80
M *	H	Br	SCH ₃	>80	31.50±9.60	>80	>80
5h	Cl	H	SO ₂ CH ₃	25.29±6.07	21.83±5.46	27.90±7.25	30.73±7.99
5b	H	Cl	SO ₂ CH ₃	17.52±3.50	32.98±8.25	40.67±8.30	42.73±8.97
5j	CH ₃	H	SO ₂ CH ₃	30.71±7.37	28.40±8.24	34.80±8.70	41.95±7.97
5d	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	28.21±6.77	23.93±5.98	39.50±10.27	44.91±9.43
5k	OCH ₃	H	SO ₂ CH ₃	18.75±4.50	12.08±3.50	12.20±2.44	10.63±2.02
5e	H	OCH ₃	SO ₂ CH ₃	SA	SA	SA	SA
5m	CF ₃	H	SO ₂ CH ₃	22.61±5.43	16.23±4.71	26.80±5.36	23.74±6.17
5g	H	CF ₃	SO ₂ CH ₃	30.61±7.35	25.83±6.46	32.50±8.45	62.75±16.32
6a	H	H	H	SA	SA	SA	SA
6h	Cl	H	H	SA	SA	SA	SA
6b	H	Cl	H	SA	SA	SA	SA
6j	CH ₃	H	H	SA	SA	78.27±15.65	SA
6d	H	CH ₃	H	67.16±16.12	48.63±10.16	SA	SA
6k	OCH ₃	H	H	6.78±1.63	7.91±2.29	25.92±5.18	18.43±4.79
6e	H	OCH ₃	H	19.27±4.62	17.92±4.48	37.98±6.46	33.95±7.13
6c	CN	H	H	39.70±9.53	30.37±7.59	48.90±8.31	57.23±12.02
6i	H	CN	H	70.92±17.02	59.22±12.31	SA	SA
6l	Br	H	H	53.92±8.09	68.27±17.07	78.99±14.73	SA
6f	H	Br	H	SA	70.20±17.55	66.10±13.22	SA
6m	CF ₃	H	H	23.16±5.56	23.18±5.80	45.24±7.69	49.24±10.34
6g	H	CF ₃	H	37.78±9.07	27.17±7.88	33.20±6.64	40.78±10.60
Amsacrina				6.06±1.33	3.98±0.88	7.27±1.67	7.99±1.98

* Ref⁴², SA: Sin Actividad, **CI₅₀ (µM)**: concentración necesaria para inhibir el 50% del crecimiento. Los compuestos en ■ y ■ fueron obtenidos en el presente trabajo.

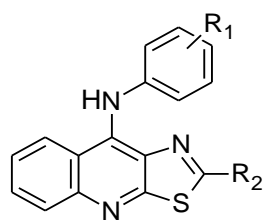
Un análisis general de los resultados indica que la mayoría de los derivados 2-metiltilio, previamente reportados,⁴¹ son inactivos, excepto los compuestos 3'-CN, 3'-OCH₃ y 4'-CF₃ (compuestos **D**, **H** y **K**, respectivamente) que mostraron niveles de citotoxicidad de buenos a moderados. Dicha variabilidad en la citotoxicidad



puede estar asociada a la cualidad de estos últimos a formar puentes de hidrógeno, ya sea como aceptores o donadores, en el sitio de acción.⁹⁻¹²

Con respecto a los derivados 2-metilsulfonilo (serie 5) la mayoría fueron biológicamente activos (excepto el compuesto 5e). Una posible explicación a dicho comportamiento puede atribuirse a cuestiones de solubilidad. Para corroborar esta propuesta se calcularon los valores de Log P de cada uno de los derivados (Tabla 12).

Tabla 12. Valores de LogP de los derivados 2-metiltio, 2-metilsulfonil y análogos reducidos.



R ₁	R ₂		
	SCH ₃	H	SO ₂ CH ₃
H	6.0	4.5	4.2
Cl	6.5	5.1	4.8
CN	6.0	5.0	4.3
CH ₃	6.5	4.4	3.4
OCH ₃	5.8	4.6	4.1
CF ₃	6.9	5.4	5.2
Br	6.8	5.5	5.1
Amsacrina		3.1	

Un análisis minucioso de la Tabla 12 revela que los derivados 2-metilsulfonilo presentan los valores de LogP más bajos. Esto indicaría una relación directa entre la solubilidad acuosa y la actividad biológica, considerando que la mayoría de estos intermediarios mostraron citotoxicidad de buena a moderada, y que se explica si consideramos que aquellos compuestos con un valor de Log P menor serán más hidrofílicos y, en consecuencia, más solubles en el ambiente acuoso extracelular, favoreciendo así su paso a través de la membrana plasmática, y finalmente su llegada al sitio de acción. En consecuencia, se esperaría también que los derivados 2-metiltio, que presentaron los valores de Log P más altos, no fuesen activos. Sin embargo, este parámetro no se cumple para todos los derivados 2-metilsulfonilo, donde el compuesto 4'-OCH₃ fue inactivo, ni para los derivados 2-metiltio y análogos reducidos que fueron biológicamente activos, lo



que indica que probablemente existen otros factores determinantes de la actividad citotóxica.

Uno de estos factores puede estar relacionado al propio mecanismo de acción, es decir, si consideramos que, en el caso de los derivados 2-metilsulfonilo que presentan un buen grupo saliente en posición 2 del sistema tricíclico, el cual puede ser desplazado por algún nucleófilo presente en el interior de la célula como el ADN o alguna proteína relacionada con el ciclo celular, conduciendo así a la formación de un enlace covalente irreversible, que podría finalizar en muerte celular, como en el caso de los agentes alquilantes.⁴ Asimismo, podría también estar relacionado a una posible formación de puentes de hidrógeno entre los oxígenos de la sulfona y el sitio de acción.

Por otro lado, en el caso de los análogos reducidos 4'-OCH₃, 3'-CF₃ (compuestos 6e y 6g, respectivamente) llama la atención que hayan presentado actividad biológica, siendo que sus correspondientes análogos 2-metiltio fueron inactivos. Esto puede estar asociado a una mayor capacidad de intercalación en el ADN, supuesta diana biológica de estos compuestos, como se observó en estudios de modelado molecular de este tipo de compuestos al realizar la remoción virtual (*in silico*) del grupo metiltio.⁴²

Todo lo anterior y lo previamente reportado por Reyes Rangel¹² refleja que el patrón de sustitución en posición 2 del núcleo de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina es un factor importante que modula la citotoxicidad en líneas de células tumorales.

5.2.4.1 Derivados 9-anilino[5,4-*b*]quinolina

Los resultados de actividad citotóxica para los análogos reducidos 3' y 4' sustituidos en las cuatro líneas celulares evaluadas se esquematiza a continuación (Gráfico 2 y 3 respectivamente).

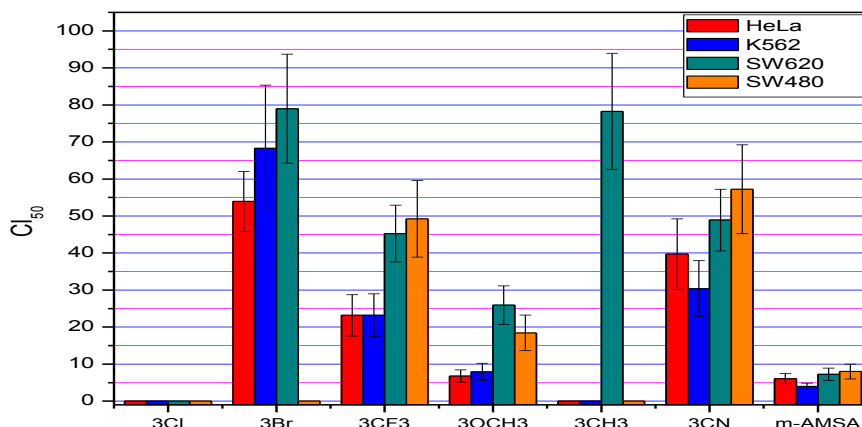


Gráfico 2. CI_{50} de los derivados análogos reducidos novedosos y análogos previamente reportados (serie 6) con patrón de sustitución en 3' y *m*-AMSA como sustancia de referencia.

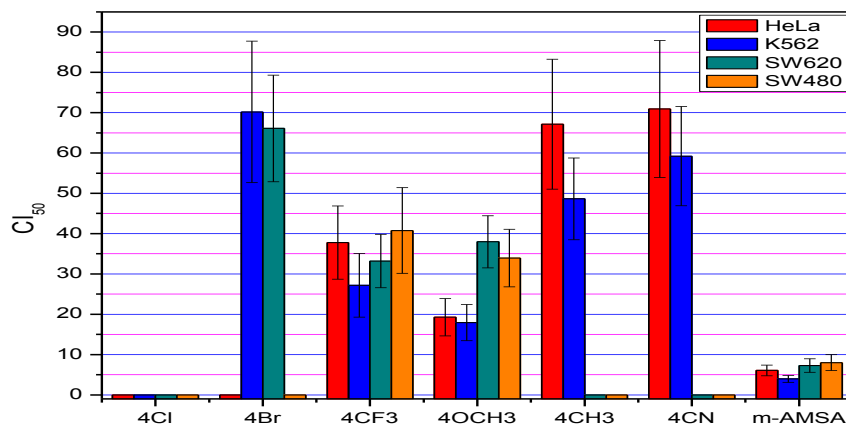


Gráfico 3. CI_{50} de los derivados análogos reducidos novedosos y análogos previamente reportados (serie 6) con patrón de sustitución en 4' y *m*-AMSA como sustancia de referencia.

Un análisis a detalle del Gráfico 2 permite afirmar que el compuesto 6k con un grupo metoxilo en posición 3' es el derivado más activo en las cuatro líneas celulares evaluadas, con mayor citotoxicidad hacia las líneas celulares: HeLa y K562, pero menos activo que el compuesto de referencia, *m*-AMSA, donde los valores de citotoxicidad son similares en todas las líneas celulares.



Al realizar la comparación entre la actividad de este compuesto con la de su isómero de posición, el compuesto 6e (Gráfico 3), se observa que la posición 3' se ve favorecida por un factor aproximado de tres en las líneas celulares donde éste fue más activo, lo cual concuerda con los resultados previamente reportados. Puesto que el grupo metoxilo funciona como un aceptor de puentes de hidrógeno, la posición de este tipo de sustituyentes es crucial porque dichas interacciones son direccionales, lo que puede brindar selectividad, al facilitar las interacciones con el sitio de acción.¹¹

Cabe resaltar que la presencia de un sustituyente en el anillo de anilino es muy importante para la actividad citotóxica, ya que la ausencia del mismo puede conducir a compuestos inactivos, como el caso del derivado 6a.

Por otra parte, cuando el sustituyente es un grupo electroattractor como los derivados 3'-CN y 3'-CF₃ (compuestos 6c y 6m, respectivamente) las actividades citotóxicas son moderadas, pero cuando los sustituyentes son un metilo o un bromo, indistintamente de su posición en el anillo de anilino, la actividad biológica decae. Esto confirma lo previamente expuesto de que la presencia de sustituyentes con habilidad para formar puentes de hidrógeno, ya sea como aceptores o donadores, son factores de peso sobre la actividad citotóxica. Asimismo, al realizar el comparativo con sus isómero posicionales, los derivados 4'-CN y 4'-CF₃ (compuestos 6i y 6g, respectivamente) se nota una ligera disminución de la actividad citotóxica, siendo más notoria en el caso del sustituyente nitrilo, lo que indica que la posición 3' se encuentra favorecida.

Todo lo anterior se puede resumir en los siguientes dos puntos:

- La ausencia de cualquier sustituyente en el anillo de anilino puede conducir a compuestos inactivos.
- La incorporación de grupos electroattractores y con alta electronegatividad con capacidad para la formación de puentes de hidrógeno en el anillo de anilino aumenta significativamente la actividad siendo la posición 3' la que se favorece principalmente.



6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 REACTIVOS Y EQUIPO

Todas las materias primas utilizadas en la síntesis se adquirieron comercialmente en grado reactivo. Los compuestos intermediarios fueron caracterizados por punto de fusión y CCF comparativa con base en datos previamente reportados.⁹⁻¹²

Para la evaporación de los disolventes, se utilizó un rotaevaporador IKA HB10 digital. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher Johns y no están corregidos.

Los espectros de Infrarrojo se determinaron en un aparato PerkinElmer Spectrum 400, mediante la técnica de Reflectancia Total Atenuada (ATR) y las unidades se reportan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se realizaron en un aparato Varian VNMRS (400 MHz) y Varian MR-400 (400 MHz), respectivamente; en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM. Los desplazamientos químicos están dados en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se expresa como s: señal simple, d: señal doble, t: señal triple, c: señal cuádruple, sa: señal simple ancha, ta: señal triple ancha, dd: señal doble de doble, ddd: señal doble de doble de doble, dt: señal doble de triple, m: señal múltiple. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como disolvente.

Los espectros de masas fueron determinados por medio de la técnica de Impacto Electrónico (IE) y por Bombardeo con Átomos Rápidos (FAB), en el espectrómetro: Thermo-Electron, Modelo DFS (Double Focus Sector). Para el ensayo FAB se empleó alcohol 3-nitrobencílico como matriz; el ion molecular se muestra como $[\text{M}^+]$. La nomenclatura se indica como masa/carga (m/z), con su respectivo % de Abundancia Relativa (% AR).



Para la realización de las reacciones se empleó una parrilla con agitación magnética IKA RET Basic acoplada a sensor de temperatura ETDS-4.

6.2 CROMATOGRAFÍA

Para las cromatografías en columna se empleó gel de sílice Merck 60 malla 70-230. Los análisis cromatográficos se efectuaron en capa fina analítica siguiendo técnicas convencionales y utilizando placas de vidrio recubiertas de gel de sílice (Aldrich) con indicador de UV y espesor de 0.2 mm. Para la visualización de las placas se empleó una lámpara de luz UV y exposición a vapores de yodo.

Tabla 13. Sistemas de elución empleados en CCF.

Sistema	Mezcla de disolventes	Proporción
I	Hexano/Acetato de etilo	7:3
II	Hexano/Acetato de etilo	8:2
III	Cloroformo/Metanol/NH ₄ OH	8:2:0.1
IV	Cloroformo/Metanol/NH ₄ OH	9:1:0.1
V	Cloroformo/Metanol/NH ₄ OH	99:1:0.1

6.3 CITOTOXICIDAD EN LÍNEAS CELULARES

6.3.1 Ensayos para estimar viabilidad celular

Estos ensayos son ampliamente utilizados para investigar colecciones de compuestos con un posible efecto en la proliferación celular o un efecto citotóxico que eventualmente conduzca a la muerte celular. Estos métodos incluyen: reducción con sales de tetrazolio, reducción con resazurina, marcadores de proteasas, deleción de ATP, etc.⁴⁵ El ensayo que permitió obtener la actividad citotóxica de los compuestos propuestos pertenece a este primer grupo de metodologías, mismo que se explica en el apartado siguiente.

6.3.1.1 Ensayos de MTT

Este ensayo se basa en la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT) de color amarillo, soluble en agua, realizada por la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa (SDH). La



producción de formazán a partir de MTT, genera un compuesto de color azul intenso, insoluble en medio acuoso, que es cuantificable a 540 nm, permitiendo determinar la funcionalidad mitocondrial de las células tratadas (Figura 17). Este método ha sido muy utilizado para medir viabilidad celular, ya que la cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazán producido.⁴⁵⁻⁴⁶

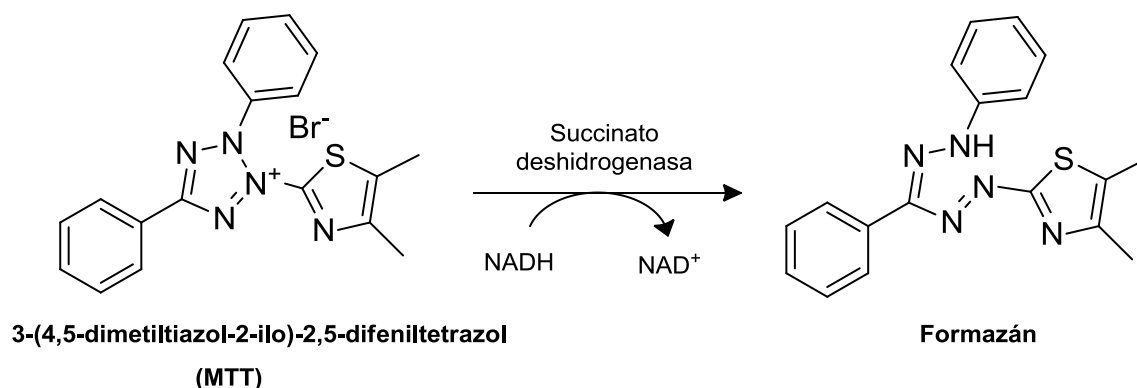


Figura 137. Reducción del MTT a formazán por la enzima succinato deshidrogenasa.

El porcentaje de células muertas se calculó en relación a las células sin tratamiento y de acuerdo a la siguiente formula:

$$\% I = 100 * [1 - (A_{+T} / A_{-T})]$$

donde:

% I: Porcentaje de inhibición de la proliferación

A_{+T}: Absorbancia de las células correspondiente a un tratamiento

A_{-T}: Absorbancia de las células sin tratamiento

6.3.2 Citotoxicidad de los derivados 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinolina

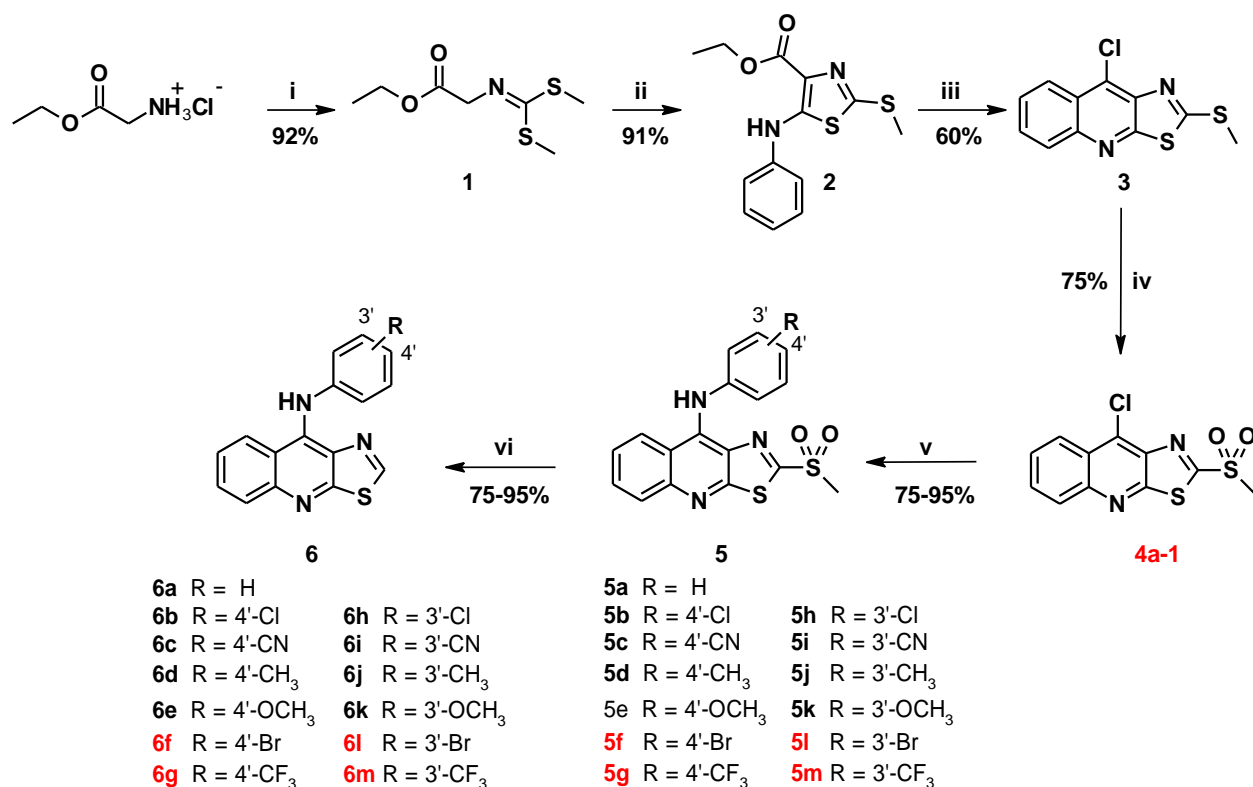
Los ensayos de Citotoxicidad en líneas celulares de los compuestos sintetizados, se realizaron en el Departamento de Biología de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los efectos citotóxicos de estos



derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina se determinaron en un panel de cuatro líneas celulares, una línea celular cervical (HeLa), dos líneas celulares de cáncer colorrectal humano (SW620 y SW480) y una línea celular de leucemia mielógena humana (K-562), realizando un perfil de dosis-respuesta gradual (0.1, 1, 15, 45, 90 μ M), mediante el método de determinación de MTT a 48 h de tratamiento, expresándose como CI_{50} , que representa el promedio de tres experimentos independientes \pm desviación estándar.

6.4 PARTE QUÍMICA

Los compuestos propuestos fueron obtenidos mediante la ruta sintética ilustrada en el esquema 7.



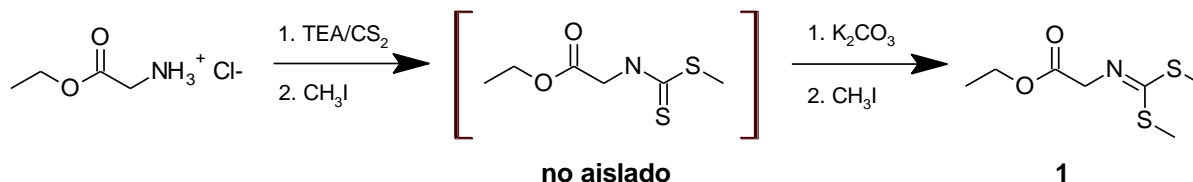
Esquema 5. Ruta general de síntesis de la ruta alterna 3. Reactivos y condiciones de reacción: **(i)** 1) TEA/CS₂, 40°C; MeI, \downarrow / \uparrow . **2)** K₂CO₃/MeI, acetona, \downarrow / \uparrow . **(ii)** *t*-BuOK/THF anhidro, -75 °C; C₆H₅-NCS, -75°C, T. amb. **(iii)** PPA/POCl₃, 130-135°C. **(iv)** AcOH/H₂O₂/Na₂WO₄·2H₂O T. amb., 4h. **(v)** Amina/DMSO, 80°C, 4h. **(vi)** NaBH₄ sol., EtOH, T.amb.



Nota. Los compuestos en ■ son derivados novedosos y los compuestos en ■ han sido reportados previamente.

6.5 SÍNTESIS Y DESCRIPCIÓN

7.5.1. N-[(Etoxicarbonil)metil]iminoditiocarbamato de dimetilo (1)

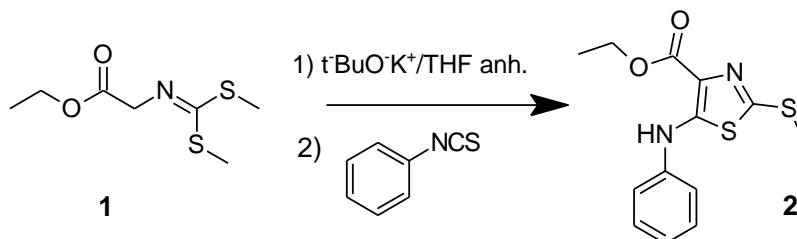


En un matraz de tres bocas, acondicionado con termómetro, refrigerante y embudo de adición, se mezclaron 200 mL de cloroformo y 50 g (0.361 mol) de clorhidrato de glicinato de etilo, la suspensión se agitó vigorosamente hasta disolución total empleando agitación magnética. Posteriormente, se adicionó 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 transfirieron, mediante una cánula, 22 mL (0.353 mol) de yoduro de metilo. Se mantuvo con calentamiento durante 1 hora más y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

La disolución resultante se lavó con agua destilada, posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida obteniéndose un aceite amarillo, el cual fue disuelto en 300 mL de acetona. A la disolución amarilla resultante, se le agregó lentamente una disolución 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, 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) correspondiente al 90.9% de un aceite incoloro con un R_f de 0.4 (sistema I, Tabla 13), que se torna amarillo con la exposición a la luz.



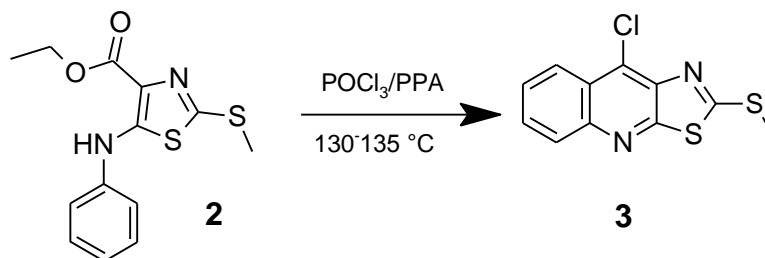
6.5.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (2)



En un matraz de tres bocas, Ace tipo Europeo, acondicionado con termómetro para bajas temperaturas, embudo de adición, condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, se mezcló 6.34 g de *tert*-butóxido de potasio (56.6mmol) 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 disolución de 8.0 g del compuesto 1 (38.64 mmol) en 25 mL de THF anhidro, la cual se adicionó gota a gota a la suspensión de *tert*-butóxido de potasio, manteniendo la temperatura a -75°C . Terminada la adición, la solución amarillónaranja resultante, se agitó durante 90 minutos a la misma temperatura. A continuación se transfirió al embudo de adición una disolución de 4.8 mL de isotiocianato de fenilo (38.64mmol) en 15 mL de THF anhidro y se adicionó gota a gota, cuidando que la temperatura se mantuviera a -75°C . Se dejó agitar durante 50 minutos más y se retiró el sistema de enfriamiento. Cuando la temperatura se acercó a -10°C , se formó un precipitado amarillo. La suspensión formada se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, 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 en etanol obteniendo un sólido cristalino blanco que se separó y secó por filtración al vacío. Se obtuvieron 10.4 g (35.37mmol, 91.5%) del compuesto III con un punto de fusión de 80°C y un R_f de 0.57 (sistema I, Tabla 13).

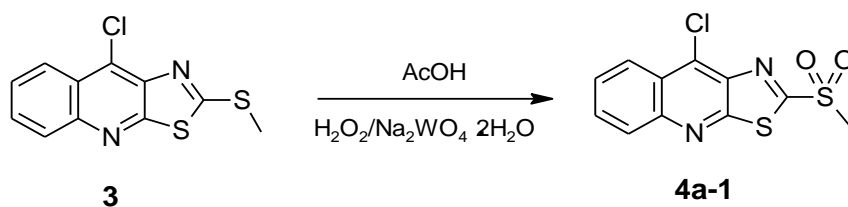


6.5.3. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (3)



En un matraz de fondo redondo de una boca, acondicionado con refrigerante y trampa de humedad, se colocó 2.94 g (10 mmol) del compuesto 2, se adicionaron 710 mg de ácido polifosfórico y 3 mL de oxiclورو de fósforo (11.7mmol). La mezcla de reacción se calentó a $130-35^\circ\text{C}$, con agitación constante por cuatro horas. Después de lo cual se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, posteriormente se agregó 10 mL de etanol frío. Al disolverse el aceite obtenido, precipitó un sólido color naranja; la suspensión se vertió sobre 100 mL de agua y se neutralizó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado color 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 1.6 g (6mmol, 60%) del compuesto 4 (Lit. 60.3%), con un punto de fusión de 160°C y un R_f de 0.65 (sistema I, Tabla 13). Sus constantes espectroscópicas se reportan en la referencia descrita.⁹

6.5.4. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (4a-1)



En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendió 350 mg (1.3 mmol) del compuesto 3 en 3 mL de ácido acético glacial, la suspensión se agitó durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionaron, por goteo, 2 mL de una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% y 20 mg de tungstato de sodio dihidratado, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La



suspensión formada se vertió sobre 50 mL de una mezcla agua-hielo con agitación constante y se ajustó el pH a 8 con una disolución de bicarbonato de sodio al 10%. El precipitado formado se separó por filtración al vacío y se lavó con agua destilada. El sólido se purificó en una columna cromatográfica de gel de sílice, empleando cloroformo como eluyente. Se obtuvieron 295 mg (75%, 0.99 mmol) de un sólido blanco, con un punto de fusión de 206°C y un R_f de 0.40 (sistema I, Tabla 13). Sus constantes espectroscópicas y espectrométricas se presentan a continuación:

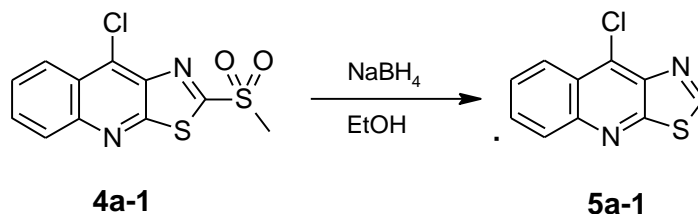
IR (ATR, cm^{-1} , espectro 1): 3026, 2999, 2926 (C-H insat. y sat.), 1614, 1579, 1543, 1486, 1471 (aromáticos), 1319 y 1145 (S=O), 764 (C-S-C).

EM (IE, m/z, espectro 2): 298 (M^+ , 100%), 235 (M^+-62 , 76%), 207 (M^+-91 , 56%).

RMN ^1H (espectro 3) δ : 3.69 (s, 3H) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; 7.88 (ddd, $J = 8.6, 6.8, 1.2$ Hz, 1H) H-7, 8.03 (ddd, $J = 8.5, 6.8, 1.4$ Hz, 1H) H-6, 8.21 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H) H-5, 8.45 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H) H-8.

RMN ^{13}C (espectro 4) δ : 42.13 ($-\text{SO}_2\text{Me}$), 124.77 (C-8), 125.10 (C-8a), 128.84 (C-7), 129.06 (C-5), 132.80 (C-6), 137.61 (C-4a), 141.29 (C-9a), 148.34 (C-3a), 159.05 (C-9), 170.41 (C-2).

6.5.5. 9-Anilinothiazolo[5,4-b]quinolina (5a-1)



En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendió 300 mg (1.0041 mmol) del compuesto 4a-1 en 3 mL de etanol, la suspensión se agitó durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó gota a gota, 1.5 mL de NaBH_4 y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La suspensión formada se vertió sobre 40 mL de una disolución de NaOH 10% con agitación constante. El precipitado formado se separó por filtración al vacío y se lavó con



agua destilada. El sólido se purificó en una columna cromatográfica de gel de sílice, empleando cloroformo como eluyente. Se obtuvieron 175 mg (80%, 0.79 mmol) de un sólido color crema, con un punto de fusión de 130-31°C y un R_f de 0.56 (sistema I, Tabla 13). Sus constantes espectroscópicas y espectrométricas se presentan a continuación:

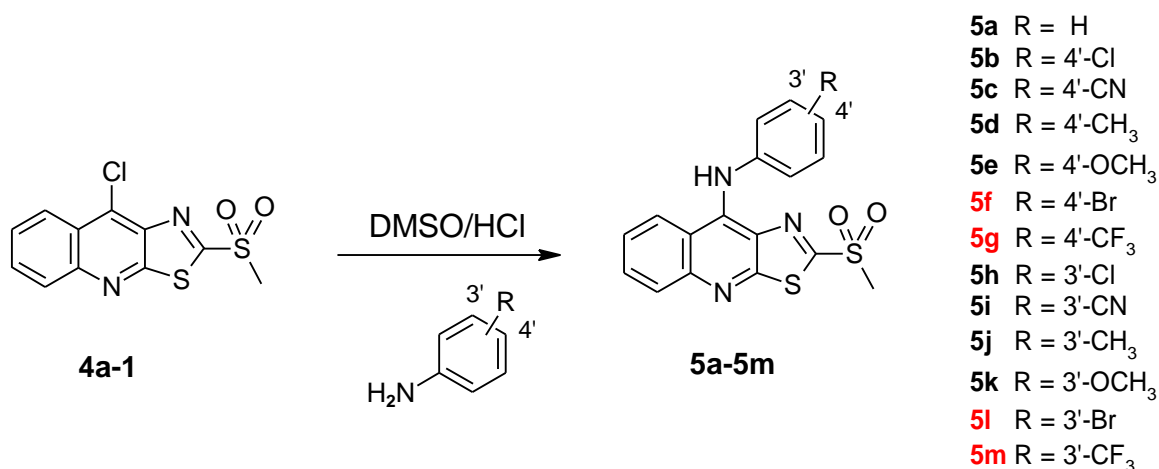
IR (ATR, cm^{-1} , espectro 5): 3037, 2899 (C-H insat.), 1614, 1580, 1545, 1483, 1464 (aromáticos), 749 (C-S-C), 859 (C-Cl).

EM (IE, m/z, espectro 6): 221 (M^+ , 80%), 154 (M^+-167 , 97%), 137 (M^+-130 , 68%), 136 (M^+-85 , 100%).

RMN ^1H (espectro 7) δ : 7.82 (ddd, $J = 8.6, 6.8, 1.2$ Hz, 1H) H-7, 7.94 (ddd, $J = 8.5, 6.8, 1.4$ Hz, 1H) H-6, 8.17 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H) H-5, 8.40 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H) H-8, 9.73 (s, 1H) H-2.

RMN ^{13}C (espectro 8) δ : 124.79 (C-8), 124.13 (C-8a), 128.05 (C-7), 128.94 (C-5), 131.33 (C-6), 134.57 (C-4a), 141.33 (C-9a), 147.35 (C-3a), 159.22 (C-9), 161.45 (C-2).

6.5.6. Método general para la obtención de derivados de 9-Anilino-2-(metilsulfonyl)tiazolo[5,4-*b*]quinolina.



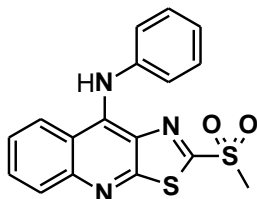
En un matraz de fondo redondo de una boca acondicionado con refrigerante se colocó 150 mg (0.5 mmol) del compuesto 4a-1 en 3 mL de DMSO y se añadió una gota de HCl concentrado, la mezcla se agitó durante 10 minutos. Transcurrido este



tiempo se adicionó 0.75 mmol de la anilina con el patrón de sustitución deseado y se calentó la reacción a 80°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 30 mL de agua destilada, ajustando el pH a 8 con bicarbonato de sodio al 10%. Finalmente, el sólido amarillo se colectó al vacío, se lavó con agua destilada, se secó por succión y se purificó por recristalización simple utilizando el disolvente adecuado para cada caso.

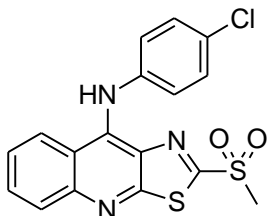
A continuación se muestran las propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los compuestos novedosos (compuestos **5d**, **5f**, **5g**, **5j**, **5l** y **5m**) y de los compuestos previamente reportados (compuestos **5a**, **5b**, **5c**, **5e**, **5h**, **5i** y **5k**, RMN ¹H), que confirman su obtención.

6.5.6.1. 9-Anilino-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**5a**)



p.f.: 218-20 (Lit. 220-23°C);⁹ R_f: 0.50 (sistema I, Tabla 13); 150 mg (84%, 0.42 mmol); recristalizado en MeOH. **RMN H¹ (espectro 14) δ**: 3.19 (s, 3H)–SO₂CH₃; 7.22-7.12 (m, 1H) H-4'; 7.30-7.22 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.36-7.32 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.56 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.83 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.95 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.51 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.95 (s, 1H)–NH-Ar-

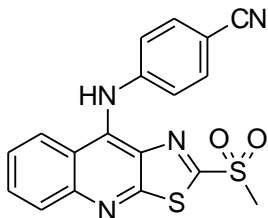
6.5.6.2. 9-[(4-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**5b**)



p.f.: 260-61°C (Lit.: 260-62°C);⁹ R_f: 0.25 (sistema V, Tabla 13); 185 mg (95%, 0.47 mmol); recristalizado en MeOH. **RMN H¹ (espectro 15) δ**: 3.26 (s, 3H) –SO₂CH₃; 7.31 – 7.23 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.41 – 7.32 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.60 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.85 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.97 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.51 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.03 (s, 1H)-NH-Ar-

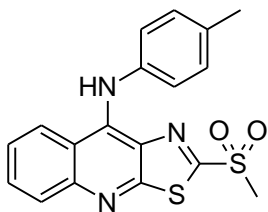


6.5.6.3. 9-[(4-Cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (5c)



p.f.: 274-76°C (Lit.: 274-76°C);⁹ R_f: 0.65 (sistema IV, Tabla 13); 145 mg (76%, 0.38 mmol); se purificó de éter diisopropílico. **RMN ¹H (espectro 16) δ:** 3.32 (s, 3H) –SO₂CH₃; 7.24-7.31 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.65-7.72 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.68 (m, 1H) H-7; 7.90 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.06 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.46 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.27 (s, 1H)-NH-Ar-

6.5.6.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (5d)



Apariencia: sólido amarillo, recristalizado de MeOH.

Rendimiento: 175 mg (94%, 0.47 mmol).

R_f: 0.41 (sistema I, Tabla 13).

Punto de fusión: 246-47°C.

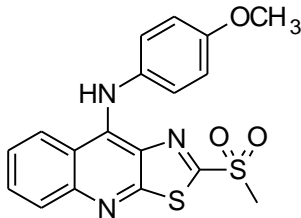
IR (ATR, cm⁻¹, espectro 17): 3124 (NH), 3068, 3008, 2997, 2914 (C-H insat. y sat.), 1621, 1587, 1552, 1512, 1496, 1463 (aromáticos), 1315 y 1142 (R-SO₂-R), 745 (C-S-C).

EM (IE, m/z, % AR., espectro 18): 369 (M⁺, 100%).

RMN ¹H (espectro 19) δ: 2.33 (s, 3H) Ar-CH₃; 3.19 (s, 3H) –SO₂CH₃; 7.03-7.29 (m, 4H) H-2', H-3' y H-5' y H-6'; 7.60 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.88 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.95 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.58 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.41 (s, 1H)–NH-Ar-

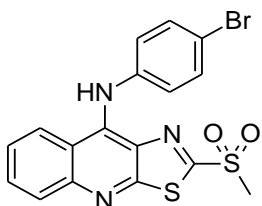


6.5.6.5. 9-[(4-Metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (5e)



p.f.: 225-27°C (Lit.: 225-27°C);¹⁰ R_f: 0.43 (sistema IV, Tabla 13); rendimiento: 155 mg (80%, 0.40 mmol); recristalizado de EtOH. **RMN H¹ (espectro 20)** δ: 3.32 (s, 3H) –SO₂CH₃; 3.34 (s, 3H) –OCH₃; 7.31-7.24 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.72-7.65 (m, 3H) H-7; H-2' y H-6'; 7.90 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.06 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.46 (dd, 1H) H-8; 10.27 (s, 1H)–NH-Ar

6.5.6.6. 9-[(4-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (5f)



Apariencia: sólido amarillo

Rendimiento: 175 mg (81%, 0.40 mmol); recristalizado en AcOEt.

R_f: 0.35 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 259-61°C

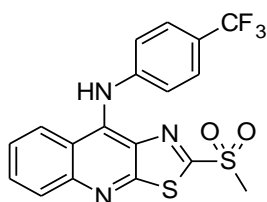
IR (ATR, cm⁻¹, espectro 21): 3371 (NH), 3057, 3043, 3028, 3003, 2922 (C-H insat. y sat.), 1617, 1587, 1575, 1554, 1523, 1470, 1421 (aromáticos), 1311 y 1137 (R-SO₂-R), 748 (C-S-C), 1068 (Ar-Br).

EM (IE, m/z, % AR., espectro 22): 435 (M⁺+2, 100%), 433 (M⁺, 92%).

RMN ¹H (espectro 23) δ: 3.27 (s, 3H) –SO₂CH₃; 7.16-7.27 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.44-7.54 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.60 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.85 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.98 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.49 (dd, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.97 (s, 1H)–NH-Ar-



6.5.6.7. 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (5g)



Apariencia: sólido amarillo

Rendimiento: 160 mg (76%, 0.38 mmol); recristalizado en MeOH.

R_f: 0.49 (sistema I, Tabla 13)

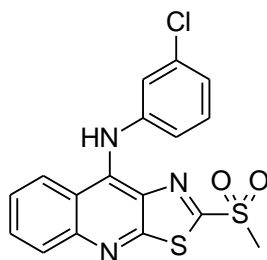
Punto de fusión: >270°C

IR (ATR, cm⁻¹, espectro 24): 3365 (NH), 3055, 3035, 3002, 2934 (C-H insat. y sat.), 1633,1594, 1511, 1459, 1423 (aromáticos), 1310 y 1143 (R-SO₂-R), 1098 (Ar-C-F), 757 (C-S-C).

EM (IE, m/z, % AR., espectro 25): 423 (M⁺, 100%).

RMN ¹H (espectro 26) δ: 3.27 (s, 3H) –SO₂CH₃; 7.29-7.47 (m, 2H) H-2'; H-6'; 7.54-7.71 (m, 3H) H-3', H-5' y H-7; 7.88 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.03 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.18 (s, 1H) –NH-Ar-

6.5.6.8. 9-[(3-Clorofenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (5h)

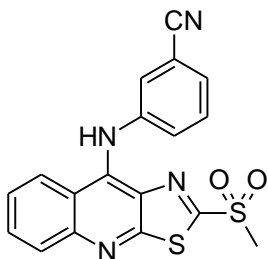


p.f.: 224-25 (Lit.: 221-24°C);⁹ R_f: 0.30 (sistema I, Tabla 13); 183 mg (94%, 0.47 mmol); se purifico de éter diisopropílico.

RMN H¹ (espectro 27) δ: 3.30 (s, 3H) –SO₂CH₃; 7.25-7.13 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.36-7.28 (m, 2H) H-4' y H-5'; 7.61 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.85 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.99 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.50 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.01 (s, 1H) –NH-Ar-

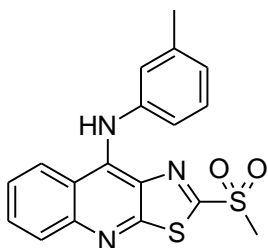


6.5.6.9. 9-[(3-Cianofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (5i)



p.f.: 254-56 (Lit.: 255-57°C);⁹ R_f: 0.30 (sistema I, Tabla 13); 173 mg (91%, 0.45 mmol); recristalizado en MeOH. **RMN H¹ (espectro 28)** δ: 3.27 (s, 3H) -SO₂CH₃; 7.60-7.46 (m, 3H) H-2', H-4' y H-6'; 7.64 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.73-7.68 (m, 1H) H-5'; 7.88 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.01 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.53 (dd, *J* = 9.1, 1.0 Hz, 1H) H-8; 10.10 (s, 1H) -NH-Ar-

6.5.6.10. 9-[(3-Metilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-*b*]quinolina (5j)



Apariencia: sólido amarillo

Rendimiento: 163 mg (88%, 0.44 mmol); recristalizado en AcOEt.

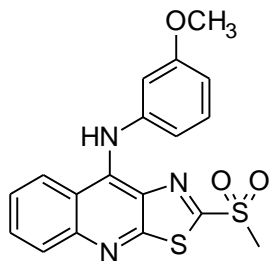
R_f: 0.47 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 170-71°C

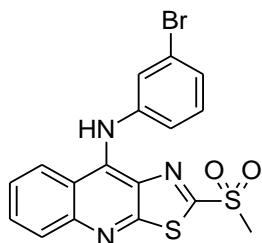
IR (ATR, cm⁻¹, espectro 29): 3377 (NH), 3062, 3012, 3001, 2916 (C-H insat. y sat.), 1615, 1590, 1546, 1499, 1464 (aromáticos), 1309 y 1141 (R-SO₂-R), 745 (C-S-C).

EM (IE, m/z, % AR., espectro 30): 369 (M⁺, 100%).

RMN H¹ (espectro 31) δ: 2.27 (s, 3H) Ar-CH₃; 3.21 (s, 1H) -SO₂CH₃; 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) H-4'; 7.12-7.02 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H) H-5'; 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H) H-7; 7.82 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H) H-6; 7.94 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.50 (d, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H); 9.90 (s, 1H) -NH-Ar

**6.5.6.11. 9-[(3-Metoxifenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-b]quinolina (5k)**

p.f.: 215-17 (Lit.: 215-17°C); ¹⁰ R_f: 0.30 (sistema I, Tabla 13); 160 mg (83%, 0.42 mmol); recristalizado en AcOEt. **RMN H¹ (espectro 32) δ:** 3.24 (s, 3H) –SO₂CH₃; 3.70 (s, 3H)–OCH₃; 6.81-6.73 (m, 1H) H-4'; 6.90-6.80 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.31-7.19 (m, 1H)H-5'; 7.59 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H) H-7, 7.86 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.97 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.52 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.16 (s, 1H) –NH-Ar-

6.5.6.12. 9-[(3-Bromofenil)amino]-2-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-b]quinolina (5l)

Apariencia: sólido amarillo

Rendimiento: 190 mg (88%, 0.44mmol), producto único.

R_f: 0.4 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 224-25°C

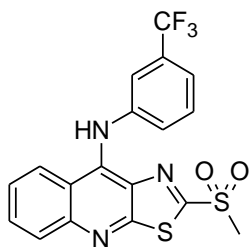
IR (ATR, cm⁻¹, espectro 33): 3388 (NH), 3060, 2924 (C-H insat. y sat.), 1615,1577, 1552,1521, 1483, 14661431 (aromáticos), 1314 y 1145 (R-SO₂-R), 757(C-S-C), 1068 (Ar-Br).

EM (IE, m/z, % AR., espectro 34): 435 (M⁺+2, 100%), 433 (M⁺, 92%).

RMN ¹H (espectro 35) δ: 3.29 (s, 3H) –SO₂CH₃; 7.20-7.36 (m, 3H) H-2', H-4' y H-6'; 7.47 (m, 1H) H-5'; 7.62 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.86 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.99 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.50 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.00 (s, 1H) -NH-Ar-



6.5.6.13. 9-[(3-Trifluorometilfenil)amino]-2-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-*b*]quinolina (5m)



Apariencia: sólido amarillo

Rendimiento: 159 mg (75%, 0.38 mmol); recristalizado en acetona.

R_f: 0.38 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 215-16°C

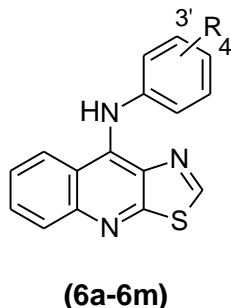
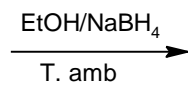
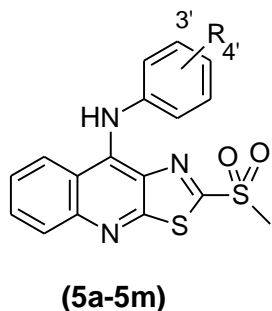
IR (ATR, cm⁻¹, espectro 36): 3142 (NH), 3142, 3073, 3004, 2966, 2923, 2893 (C-H insat. y sat.), 1620, 1573, 1560, 1474, 1460, 1452 (aromáticos), 1326 y 1146 (R-SO₂-R), 1112, 1166 y 1286 (Ar-C-F), 759 (C-S-C).

EM (IE, m/z, % Abund. Rel., espectro 37): 423 (M⁺, 100%).

RMN ¹H (espectro 38) δ: 2.48 (s, 3H) -SO₂CH₃; 7.47-7.63 (m, 3H) H-2', H-4' y H-6'; 7.63-7.72 (m, 2H) H-5' y H-7; 7.93 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.02-8.05 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.66 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-8; 10.64 (s, 1H) -NH-Ar-



6.5.7. Método general para la obtención de derivados de 9-Anilino[5,4-b]quinolina.



- 6a R = H
- 6b R = 4'-Cl
- 6c R = 4'-CN
- 6d R = 4'-CH₃
- 6e R = 4'-OCH₃
- 6f R = 4'-Br
- 6g R = 4'-CF₃
- 6h R = 3'-Cl
- 6i R = 3'-CN
- 6j R = 3'-CH₃
- 6k R = 3'-OCH₃
- 6l R = 3'-Br
- 6m R = 3'-CF₃

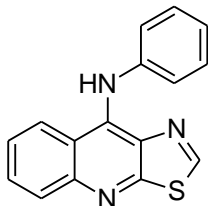
En un matraz de fondo redondo de una boca, se suspendió con agitación constante y a temperatura ambiente 100 mg de la sulfona correspondiente (compuestos **5a-5m**) en 3 mL de etanol absoluto por espacio de 10 minutos. Transcurrido este tiempo se le adicionó a la suspensión amarilla 1 mL de la disolución de NaBH₄. La suspensión se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente por 30 minutos. Al término de este tiempo se obtuvo una disolución amarilla-naranja, la cual se vertió sobre 20 mL de una disolución de NaOH 10%, el sólido formado se filtró al vacío y se lavó con agua destilada, obteniendo entre 80-90 mg del producto crudo, el cual se purificó por recristalización simple utilizando el disolvente apropiado para cada caso.

Para la preparación de la solución de NaBH₄ [0.1 M] se pesaron 0.8 g de NaOH y 7.71 g de NaBH₄, se adicionaron 10 mL de agua destilada, manteniendo en agitación durante 10 minutos. Posteriormente, la disolución se diluyó a 200 mL con etanol absoluto, se agitó durante 10 minutos más y finalmente se filtró por gravedad. La disolución se mantuvo en refrigeración.

A continuación se muestran las propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los compuestos novedosos (compuestos **5d, 5f, 5g, 5j, 5l y 5m**) y de los compuestos previamente reportados (compuestos **5a, 5b, 5c, 5e, 5h, 5i y 5k**, RMN ¹H) que confirman su obtención.

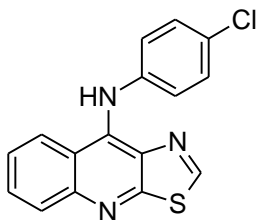


6.5.7.1. 9-Anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina (6a)



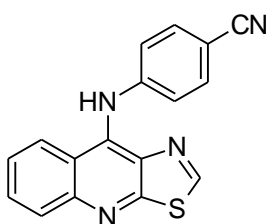
p.f.: 134-135°C (Lit.: 135°C);¹² R_f: 0.33 (sistema I, Tabla 13); 65 mg (84%, 0.23 mmol); recristalizado en metanol. **RMN ¹H (espectro 39) δ:** 6.91-7.02 (m, 1H) H-4'; 7.02-7.12 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.16-7.30(m, 2H) H-3' y H-5'; 7.48 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H) H-7; 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H) H-6; 7.97 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H) H-5; 8.31 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H) H-8; 9.18 (s, 1H) H-2; 9.43 (s, 1H) -NH-Ar-

6.5.7.2. 9-[(4-Clorofenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6b)



p.f.: 179-180°C (Lit.: 180°C);¹² R_f: 0.43 (sistema I, Tabla 13); 69 mg (86%, 0.22 mmol), se limpió de éter diisopropílico en caliente. **RMN ¹H (espectro 40) δ:** 7.01-7.09 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.23-7.28 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.53(ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.98 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.34 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H) H-8; 9.22 (s, 1H) H-2; 9.52 (s, 1H) -NH-Ar

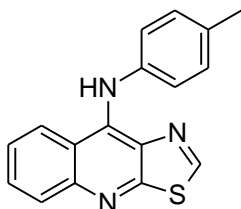
6.5.7.3. 9-[(4-Cianofenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6c)



p.f.: 160-162°C (Lit.: 162°C);¹² R_f: 0.35 (sistema I, Tabla 13); 66 mg (83%, 0.22 mmol); recristalizado en etanol. **RMN ¹H (espectro 41) δ:** 7.47-7.27 (m, 4H) H-2', H-3' H-5' y H-6'; 7.58 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-6; 8.02 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H) H-5; 8.37 (d, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H) H-8; 9.27 (s, 1H) H-2; 9.71 (s, 1H) -NH-Ar-

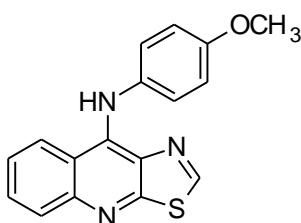


6.5.7.4. 9-[(4-Metilfenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6d)



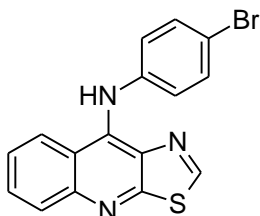
p.f.: 194-196°C (Lit.: 196°C);¹² R_f : 0.53 (sistema I, Tabla 13); 70 mg (89%, 0.24 mmol); recristalizado en etanol. **RMN ¹H (espectro 42) δ** : 2.26 (s, 3H) Ar-CH₃; 6.90-7.02 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.00-7.15 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.45 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.72 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.94 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.30 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.14 (s, 1H) H-2; 9.34 (s, 1H) -NH-Ar

6.5.7.5. 9-[(4-Metoxifenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6e)



p.f.: 145-147 (Lit 147°C);¹² R_f : 0.42 (sistema I, Tabla 13); 68 mg (85%, 0.22 mmol); recristalizado en acetona. **RMN ¹H (espectro 43) δ** : 3.74 (s, 3H) Ar-OCH₃; 6.81-6.91 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.02-7.12 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.43 (m, J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.70 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 7.91 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.31 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.08 (s, 1H) H-2; 9.29 (s, 1H) -NH-Ar

6.5.7.6. 9-[(4-Bromofenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6f)



Aspecto: sólido amarillo recristalizado en metanol.

Rendimiento: 100 mg (84%, 0.28 mmol)

R_f : 0.48 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 171-72 °C

IR (ATR, cm⁻¹, espectro 44): 3323 y 3399 (NH), 3049, 2958, 2923, 2853 (C-H insat. y sat.), 1617, 1590, 1575, 1548,



1512, 1465, 1411 (aromáticos), 1069 (Ar-Br), 742 (C-S-C).

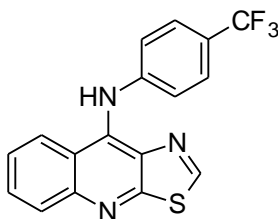
EM (FAB, m/z, espectro 45): 356 ($[MH]^+$, 100%), 358 ($[MH]^+ + 2$, 94%),

RMN 1H (espectro 46) δ : 6.93-7.07 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.32-7.41 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.53 (ddd, $J = 8.5, 6.7, 1.3$ Hz, 1H) H-7; 7.76 (ddd, $J = 8.4, 6.7, 1.4$ Hz, 1H) H-6; 7.98 (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 1H) H-5; 8.34 (dd, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H) H-8; 9.23 (s, 1H) H-2; 9.52 (s, 1H) –NH-Ar

6.5.7.7. 9-[(4-Trifluorometilfenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**6g**)

Aspecto: sólido amarillo recristalizado en metanol.

Rendimiento: 105 mg (91%, 0.30 mmol)



R_f: 0.34 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 143-145°C

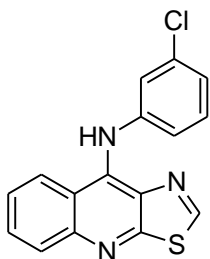
IR (ATR, cm^{-1} , espectro 47): 3412 (NH), 3049 (C-H insat. y sat.), 1614, 1581, 1522, 1462, 1416 (aromáticos), 1287, 1167, 1122 (Ar-C-F), 741 (C-S-C).

(EM, IE, m/z, espectro 48): 345 (M^+ , 100%), 344 ($M^+ - 1$, 66%).

RMN H^1 (espectro 49) δ : 7.08-7.15 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.49-7.56 (m, 2H) H-3' y H-5'; 7.59 (ddd, $J = 8.5, 6.7, 1.3$ Hz, 1H) H-7; 7.82 (ddd, $J = 8.5, 6.7, 1.3$ Hz, 1H) H-6; 8.04 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H) H-5; 8.35 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H) H-8; 9.33 (s, 1H) H-2; 9.80 (s, 1H) –NH-Ar

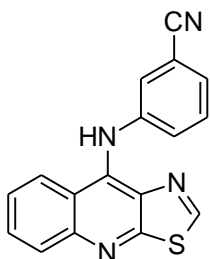


6.5.7.8. 9-[(3-Clorofenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6h)



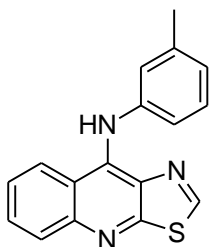
p.f.: 159-160 °C (Lit.: 160°C);¹² R_f: 0.25 (sistema I, Tabla 13); 73 mg (95%, 0.23 mmol); recristalizado de éter diisopropílico. **RMN H¹ (espectro 50) δ:** 7.30-7.35 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.38-7.46 (m, 2H) H-4' y H-5'; 7.68 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.96 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.06 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.71 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.09 (s, 1H) H-2; 10.95-10.85 (m, 1H) –NH-Ar

6.5.7.9. 9-[(3-Cianofenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6i)

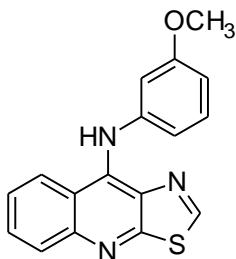


p.f.: 160°C (Lit.: 160°C);¹² R_f: 0.29 (sistema I, Tabla 13); 69 mg (87%, 0.23 mmol); recristalizado en metanol. **RMN H¹ (espectro 51) δ:** 6.92-7.13 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.53-7.70 (m, 3H) H-4', H-5' y H-7; 7.82 (ddd, *J* = 8.7, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.06 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.32 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-8, 9.37 (s, 1H) H-2; 9.94 (s, 1H) –NH-Ar

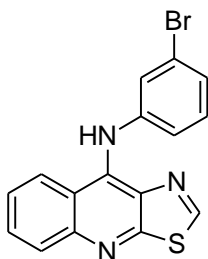
6.5.7.10. 9-[(3-Metilfenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6j)



p.f.: 214-215°C (Lit.: 215-17°C);¹² R_f: 0.55 (sistema III, Tabla 13); 66 mg (84%, 0.23 mmol); recristalizado en acetona. **RMN H¹ (espectro 52) δ:** 2.22 (s, 3H) Ar-CH₃; 6.75-6.87 (m, 2H) H-2' y H-6'; 6.85-6.93 (m, 1H) H-4'; 7.04-7.18 (m, 1H) H-5'; 7.47 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-7; 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.96 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H) H-5; 8.29 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.18 (s, 1H) H-2; 9.35 (s, 1H) –NH-Ar

**6.5.7.11. 9-[(4-Metoxifenil)amino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6k)**

p.f.: 150-51°C (Lit.: 151°C);¹² R_f: 0.34 (sistema I, Tabla 13); 68 mg (85%, 0.22mmol); recristalizado en acetona. **RMN H¹ (espectro 53) δ:** 3.66 (s, 3H) Ar-OCH₃; 6.47-6.67 (m, 3H) H-2', H-4', H-6'; 7.04- 7.18 (m, 1H) H-5'; 7.49 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-7; 7.75 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H) H-6; 7.97 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H) H-5; 8.29 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H) H-8; 9.23 (s, 1H) H-2; 9.40 (s, 1H) -NH-Ar-

6.5.7.12. 9-[(3-Bromofenil)amino]-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6l)

Apariencia: sólido amarillo recristalizado en metanol.

Rendimiento: 95 mg (78%, 0.22 mmol)

R_f: 0.37 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 173-75 °C

IR (ATR, cm⁻¹, espectro 54): 3355 (NH), 3069, 3034, 2923, 2852 (C-H insat. y sat.), 1615, 1586, 1547, 1513, 1487, 1466, 1428 (aromáticos), 1069 (Ar-Br), 760 (C-S-C).

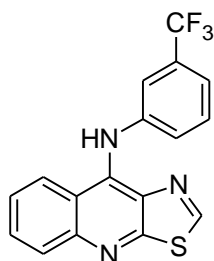
EM, IE, m/z, espectro 55): 357 (M⁺ +2, 98%), 355 (M⁺, 100%).

RMN ¹H (espectro 56) δ: 6.89-7.02 (m, 1H) H-4'; 7.08-7.27 (m, 3H) H-2', H-5' y H-6'; 7.56 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H) H-7; 7.78 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H) H-6; 8.00 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.33 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.28 (s, 1H) H-2; 9.56 (s, 1H) -NH-Ar

**6.5.7.13. 9-[(3-Trifluorofenil)amino]-tiazolo[5,4-*b*]quinolina (6m)**

Apariencia: sólido amarillo recristalizado en metanol.

Rendimiento: 75 mg (92%, 0.22 mmol), recristalizado de metanol.



R_f: 0.37 (sistema I, Tabla 13)

Punto de fusión: 136-38°C

IR (ATR, cm⁻¹, espectro 57): 3349 (NH), 3053, 29922, 2853 (C-H insat. y sat.), 1616,1593, 1549, 1471, 1465, 1428 (aromáticos), 749 (C-S-C), 1066, 1286, 1166, 1112 (Ar-Br), 749 (Ar-C-F).

EM (IE, m/z, espectro 58): 345 (M⁺, 100%), 344 (M⁺-1, 66%).

RMN ¹H (espectro 59) δ: 7.21-7.29 (m, 2H) H-2' y H-6'; 7.33-7.39 (m, 1H) H-4'; 7.38-7.49 (m, 1H) H-5'; 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H) H-7; 7.80 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H) H-6; 8.02 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H) H-5; 8.38 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H) H-8; 9.25 (s, 1H) H-2; 9.71 (s, 1H) -NH-Ar-



7. CONCLUSIONES

7.1 Parte química

Se sintetizaron y caracterizaron, mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas, 4 derivados finales novedosos y 9 derivados previamente reportados de 9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina a través de una ruta alterna de tipo divergente.

El rendimiento global obtenido a través de la ruta del presente trabajo fue similar al previamente reportado, 42-68 y 48-67 %, respectivamente.

7.2 Parte biológica

El análisis de la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados permitió establecer las siguientes consideraciones:

La presencia de un grupo metilsulfonilo en posición 2 del sistema tricíclico favorece la actividad citotóxica.

Es posible alterar o modular la actividad citotóxica en líneas celulares tumorales (HeLa, K562, SW480 y SW680), por remoción del grupo metiltio presente en la posición 2 del sistema tricíclico, además que el patrón de sustitución en dicha posición influye de manera sensible en la actividad citotóxica en las líneas celulares tumorales evaluadas. Sin embargo, dicho factor no es crítico para la misma, aparentemente, influyen otros factores para la citotoxicidad de los derivados obtenidos.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2013). Cáncer. Nota descriptiva No. 297. Recuperado el 10 de octubre de 2014. Disponible en: <
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). "Estadísticas a propósito de...Día mundial contra el cáncer (4 de febrero)". Datos nacionales. Recuperado el 10 de octubre de 2014. Disponible en: <
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/cancer0.pdf>>
3. Hanahan, D. and Weinberg, A. R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **2011**, 144 (5), 646-674.
4. Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12^a edición. **2012**. México, McGrawHill: p 1677-1724.
5. Juliano, R. L., Ling, V. A surface glycoprotein modulating drug in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta*, **1976**, 455, 152-162.
6. Nooter, K. and Stoter, G. Molecular Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Path. Res. Pract.* **1996**, 192 (7), 768-780.
7. Stavrovskaya A. A. Review: Cellular Mechanisms of Multidrug Resistance of Tumor Cells. *Biochem. Mosc.* **2000**, 65 (1), 95-106.
8. Alvarez, I.C., Fernández, G.R., Quiroga, M. L., Carbonell, A., Cardenas, F., Giralt, E. Synthesis and Antitumor Evaluation of New Thiazolo[5,4-*b*]quinolone Derivatives. *J. Med. Chem.* **1997**, 40 (5), 668-676.
9. Olvera, V. S. Síntesis de 2-(*N-N*-Alquil-*N*-Trimetilendiamina)-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales antitumorales [Tesis de Licenciatura]: UNAM, México; 2005.
10. González, M. I. Síntesis y actividad citotóxica sobre líneas celulares tumorales de nuevos derivados de 9-anilino-7-fluoro-2-(metiltio)thiazolo[5,4-*b*]quinolina y de 2-[(*N'*-*N'*-dietilamino)Alquilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina [Tesis de Licenciatura]: UNAM, México; **2012**.
11. López, R. K. A. Síntesis de 2-([2-(1-azacicloalquil)etilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolinas como potenciales antitumorales [Tesis de Maestría]: UNAM, México; 2011.
12. Reyes, R. F. J. Síntesis y citotóxicidad antitumoral de nuevos derivados de thiazolo[5,4-*b*]quinolina. Influencia del sustituyente 2-metiltio sobre la actividad biológica [Tesis de Maestría], UNAM, México; **2009**.
13. Cortinas C. Cáncer: Herencia y Ambiente. **1997**, Editorial: Fondo de Cultura Económica, México, D.F.: p 1-5.



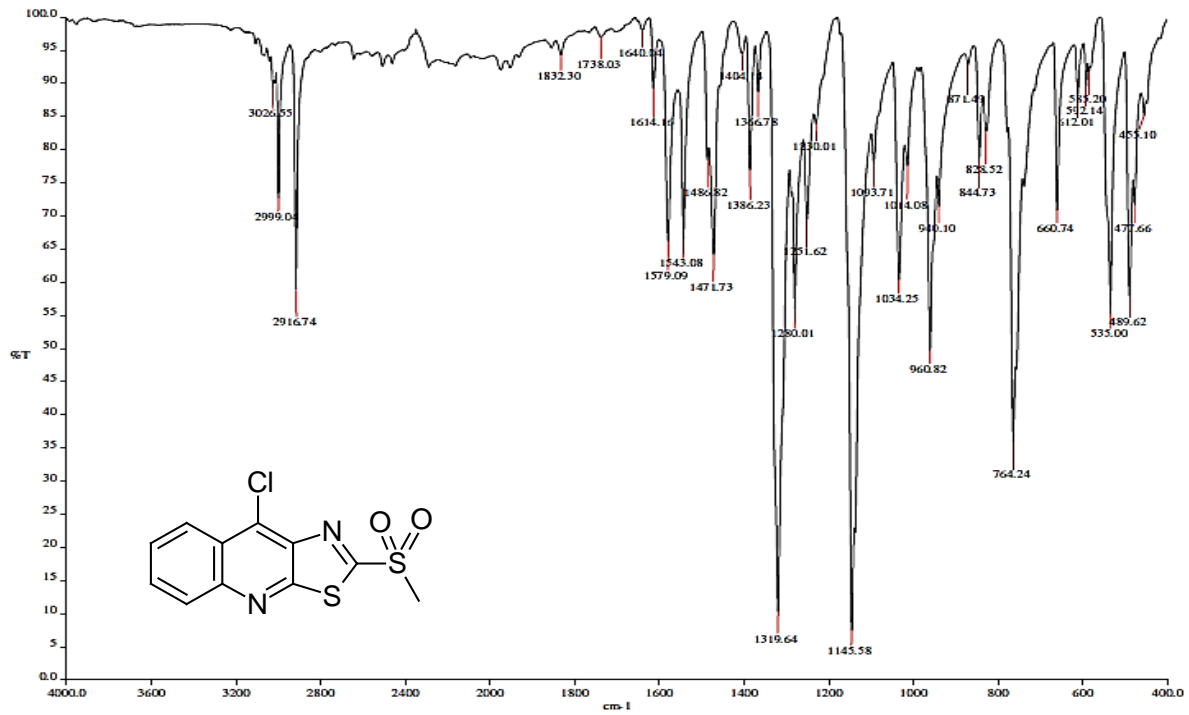
14. Rivlin, N., Koifman, G., Rotter, V. p53 orchestrates between normal differentiation and cancer [en línea]. *Seminars in Cancer Biology*, **2014**. Recuperado el 1 Noviembre 2014. Disponible en: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.12.006>>.
15. Aloni, G. R., Shetzer, Y., Kaufman, T., Rotter, V. p53: The barrier to cancer stem cell formation. *F.E.B.S. Letters*, **2014**, 588 (16), 2580–2589.
16. Vincent, T.L., Gatenby, R.A. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. *Int. J. Oncol.* **2008** 32 (4), 729-737.
17. Caley, A. and Jones, R. The principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*, **2012**, 30 (4), 186-190.
18. Mazzaferro, S., Bouchenmal K. and Ponchel, G. Oral delivery of anticancer drugs I: general considerations. *Drug. Discov. Today*, **2013**, 18 (1–2), 25-34.
19. Wermuth, C.G. The Practice of Medicinal Chemistry. Third edition, **2008**, Elsevier, USA. P 125-142, 171-175.
20. Espinosa, E., Zamora, P., Feliu, J. and González, B.M. Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treat. Rev.* **2003**, 29 (6): 515–523.
21. Wong, M. S., Chen, L., Foster, C., Kainthla R., Shay, J.W., and Wright, W.E. Regulation of Telomerase Alternative Splicing: A Target for Chemotherapy. *Cell Rep.* **2013**, 3 (4), 1028–1035.
22. Austin, C. J., Kahlert, J., Kassiou, M. and Rendina, L.M. The translocator protein (TSPO): A novel target for cancer chemotherapy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2013**, 45 (7), 1212–1216.
23. Mutze, K., Langer, R., Schumacher, F., Becker, K., Ott, K., Novotny, A., Hapfelmeier, A., Hofler, H. and Keller, G. DNA methyltransferase 1 as a predictive biomarker and potential therapeutic target for chemotherapy in gastric cancer. *Eur. J. Cancer*, **2011**, 47 (12), 1817 – 1825.
24. Targeted Cancer Therapies (**2014**). Recuperado el 24 Octubre 2014. Disponible en: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted>>
25. Holland, J.F. Frei, E. *Cancer Medicine*. 5a Edición. **2000**. BC. Becker, Canada.
26. Smith, F. T., Clark, C. R. Antineoplastic Agents Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Twelfth edition. **2011**. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Philadelphia; p 355-395.
27. Rescifina, A., Zagni, C., Varrica, G. M., Pistara V. and Corsaro, A. Recent advances in small organic molecules as DNA intercalating agents: Synthesis, activity, and modeling. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 74, 95-115.
28. Neto, B.A., and Lapis, A.A. Recent Developments in the Chemistry of Deoxyribonucleic Acid (DNA) Intercalators: Principles, Design, Synthesis, Applications and Trends. *Molecules*, **2009**, 14 (5), 1725-1746.
29. Mukherjee, A., and Sasikala, W. D. Drug–DNA Intercalation: From Discovery to the Molecular Mechanism. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Volume 92, **2013**. Elsevier



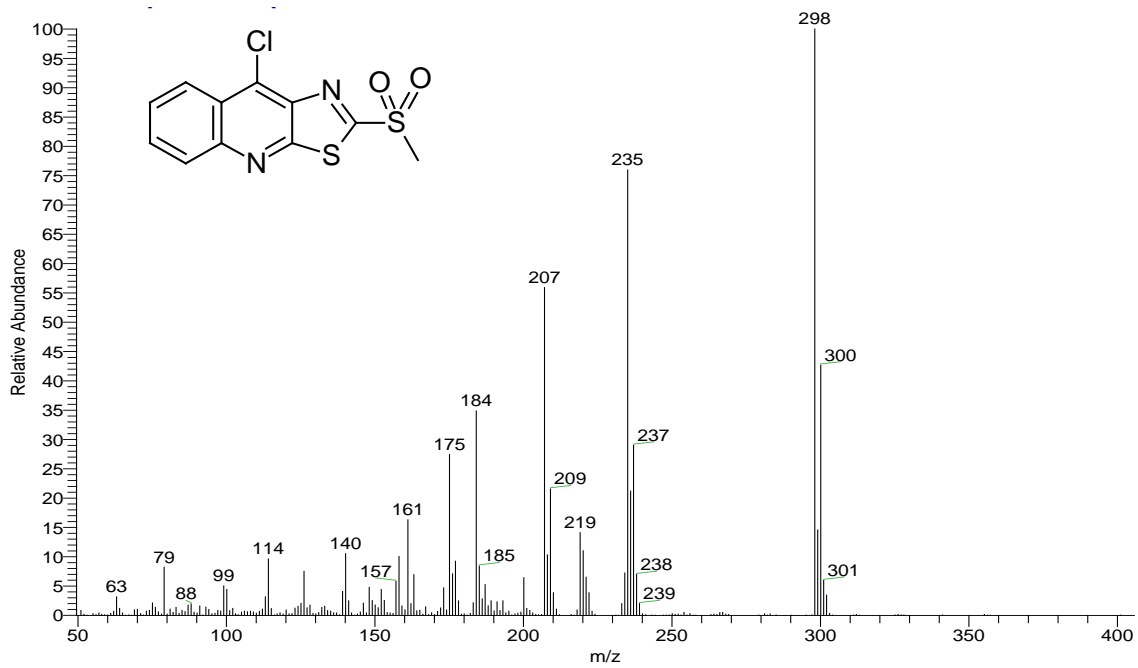
- Inc. p 1-52. Recuperado el 8 Octubre 2014. Disponible en: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-411636-8.00001-8>>
30. Dougherty, G., and Pilbrow, J.R. Physico-chemical probes of intercalation. *Int. J. Biochem.* **1984**, 16 (12), 1179-1192.
 31. Luzzati V., Masson F., Lerman, L. S. *Biochim. Biophys. Acta*, **1961**, 42, 167-169.
 32. Tanaka T., Shimizu M., K. T., Hisataka M. Chemical-induced Carcinogenesis. *J. Exp. Clin. Med.* **2013**, 5 (6), 203-209.
 33. Larsen, A. K., Escargueil, A., Skladanowski, A. Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* **2003**, 99 (2), 167– 181.
 34. Watt, P. M. and Hickson, L.D. Structure and function of ty II DNA topoisomerases. *Biochem. J.* **1994**, 303, 681-695.
 35. Andoh, T., Ishida, R. Catalytic inhibitors of DNA topoisomerase II. *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, 1400 (1-3), 155-171.
 36. Hande, K. R. Topoisomerase II inhibitors. *Update Cancer Ther*, **2008**, 3, 13–26.
 37. Sondhi, S. M., Singh, J., Rani, R., Gupta, P.P., Agrawal, S.K. and Saxena, A. K. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives. *Eur. J. Med Chem.* **2010**, 45 (2), 555–563.
 38. Ketron C. A., Denny W.A., Graves D. E., Osheroff N. Amsacrine as a Topoisomerase II Poison: Importance of Drug–DNA Interactions. *Biochemistry*, **2012**, 51 (8), 1730-9.
 39. Friedman H. L. Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity, Washington, National Academy of Science, **1951**, 206-295.
 40. Patani G., LaVoie E., Bioisosterism: A rational Approach in Drug Desing Chem. Rev. **1996**.
 41. Loza-Mejía, M.A., Maldonado, H. K., Rodríguez, H.F., Rodríguez S.R., González S. I., Quintero, A.S. and Lira, R.A. Synthesis, cytotoxic evaluation, and DNA binding of novel thiazolo[5,4-b]quinoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (3), 1142–1149.
 42. Loza-Mejía, M.A., Castillo, R. and Lira, R.A. Molecular modeling of tricyclic compounds with anilino substituents and their intercalation complexes with DNA sequences. *J. Mol. Graph. Model.* **2009**, 27 (8), 900-907.
 43. Santos, S.E., García, G. I., Gómez, L. E. Synthesis of Aryl-Substituted 2,4-Dinitrophenylamines: Nucleophilic Aromatic Substitution as a Problem-Solving and Collaborative-Learning Approach. *J. Chem. Educ.* **2010**, 87 (11), 1230-32.
 44. Pearson, R. G. Chemical hardness and density functional theory. *J. Chem. Sci.* **2005**, 117 (5), 369–377.
 45. Assay Guidance Manual [Internet]. Recuperado el 27 de noviembre de 2014. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>>
 46. Scudiere D. A., Shoemaker R. H., Kenneth D. P., Monks A. Evaluation of a Soluble Tetrazolium/Formazan Assay for Cell Growth and Drug Sensitivity in Culture Using Human and Other Tumor Cell Lines1. *Cancer research*, 1988, 48, 4827-4833.

ANEXOS

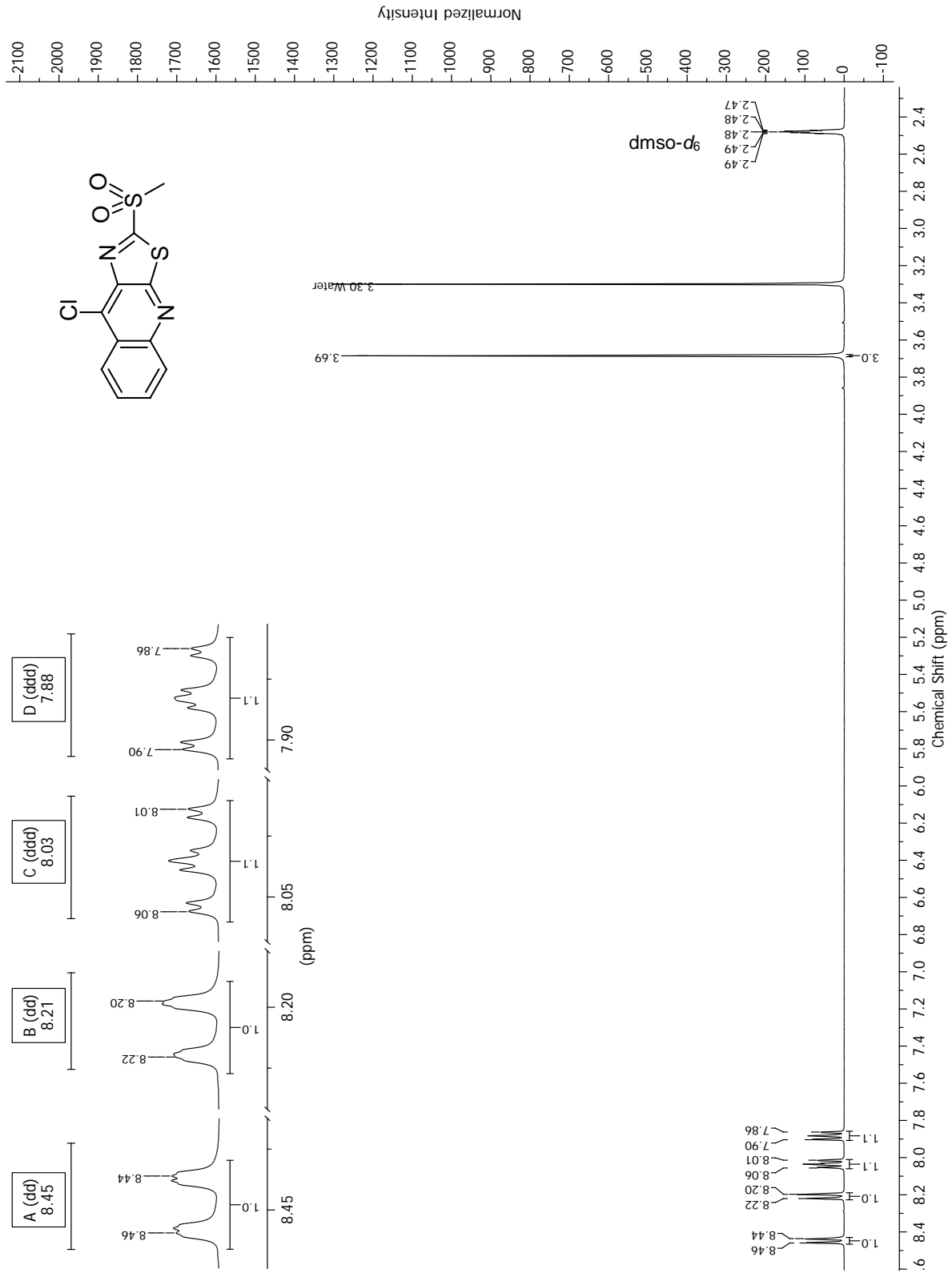
(ESPECTROS DE IR, RMN ^1H y ^{13}C , EM)

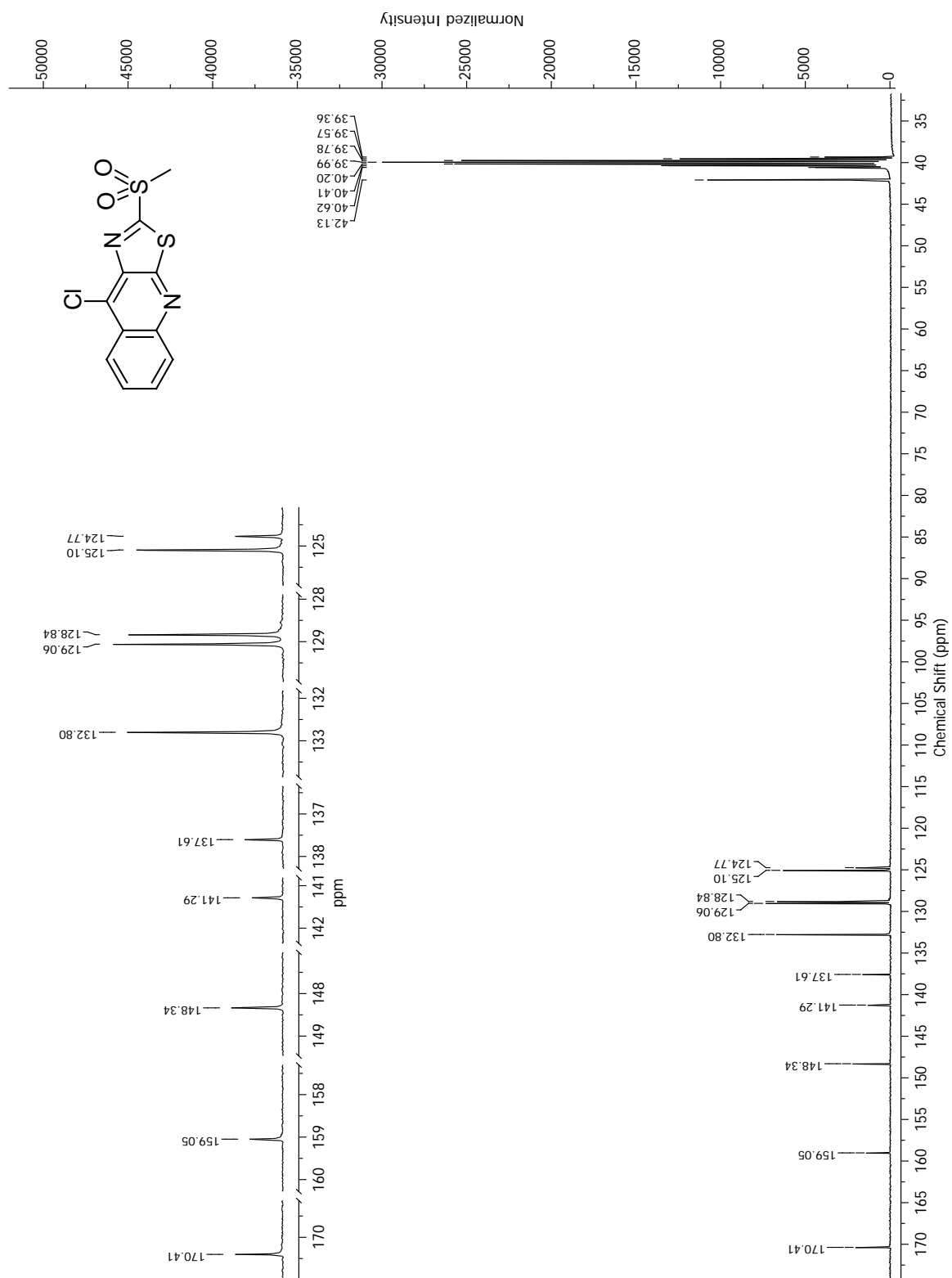


Espectro 1. IR (ATR) del compuesto 4a-1.

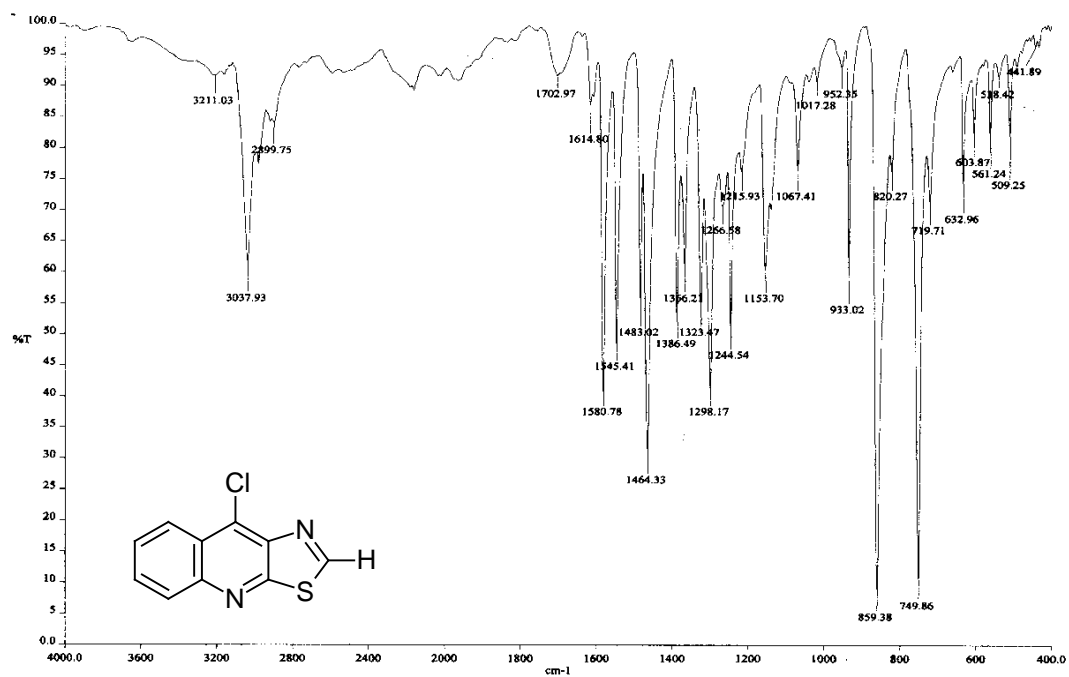


Espectro 2. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 4a-1.

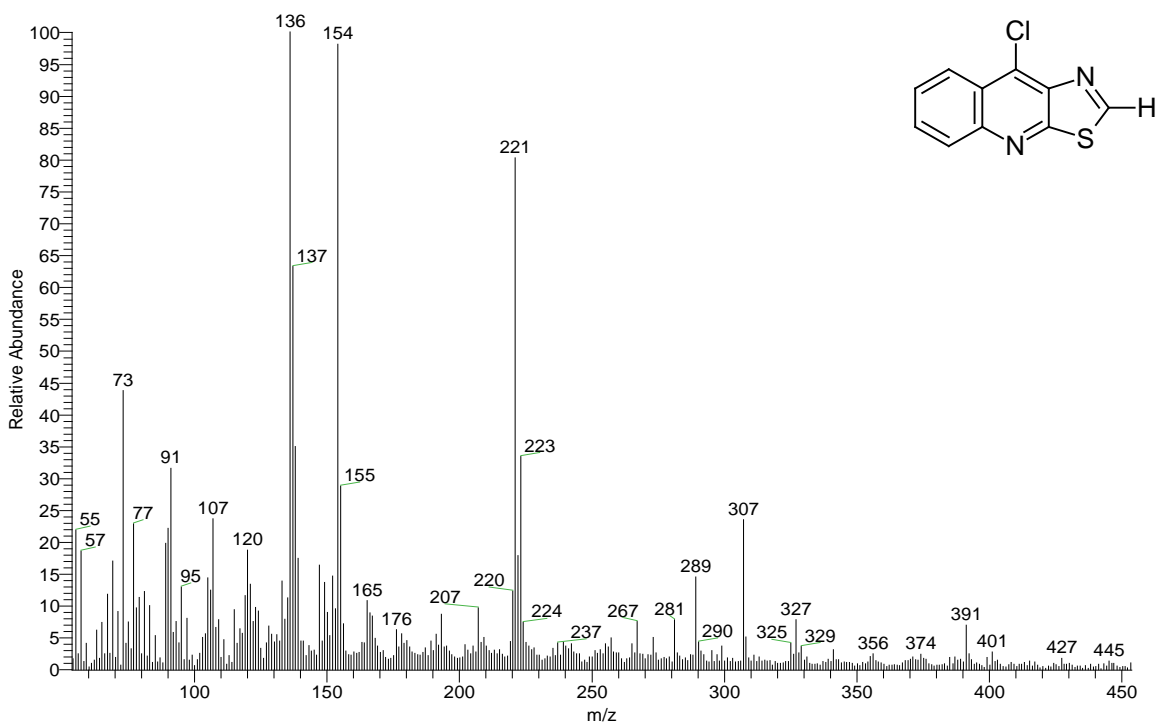
Espectro 3. Espectro RMN ¹H del compuesto 4a-1.



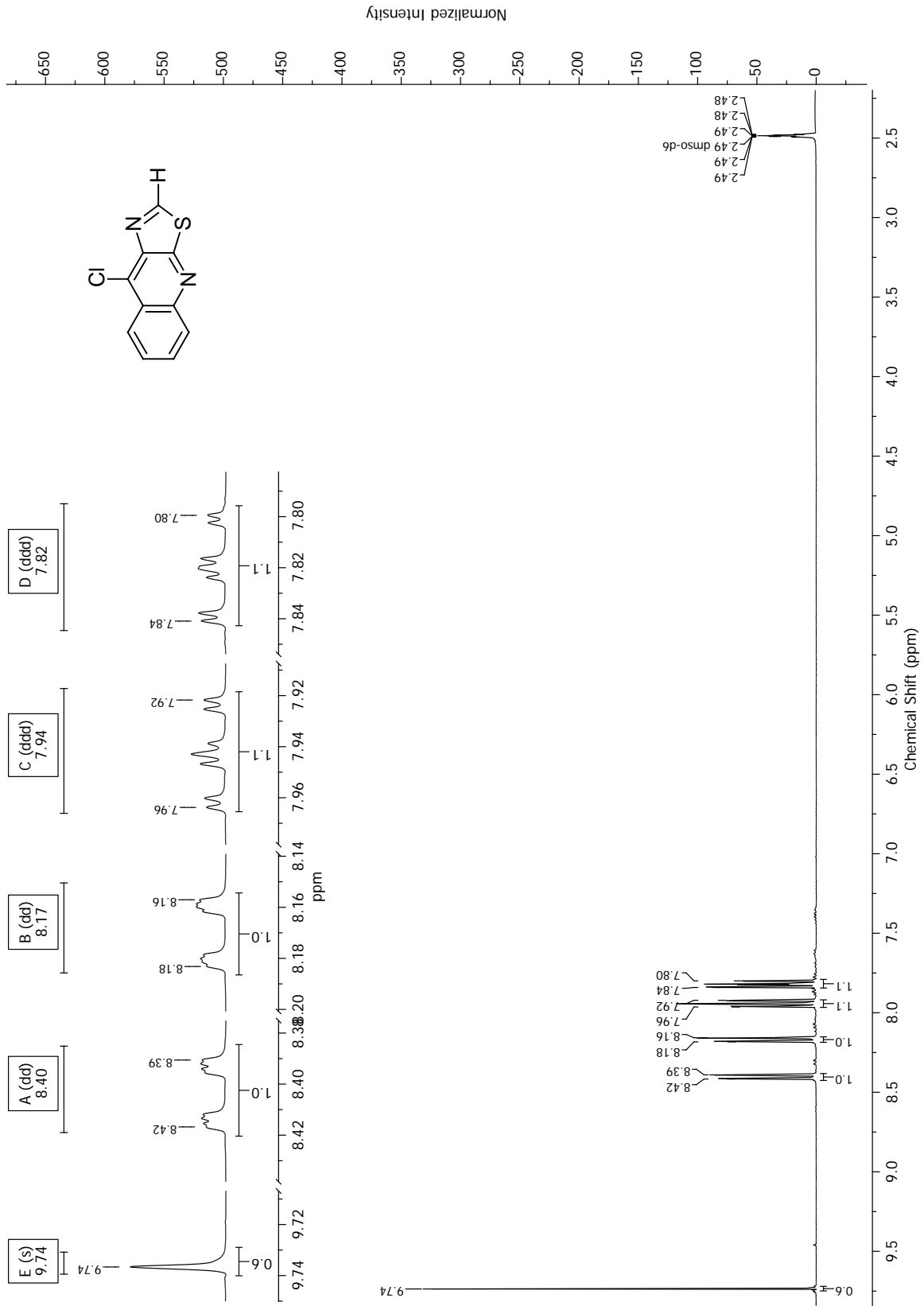
Espectro 4. Espectro RMN ¹³C del compuesto 4a-1.



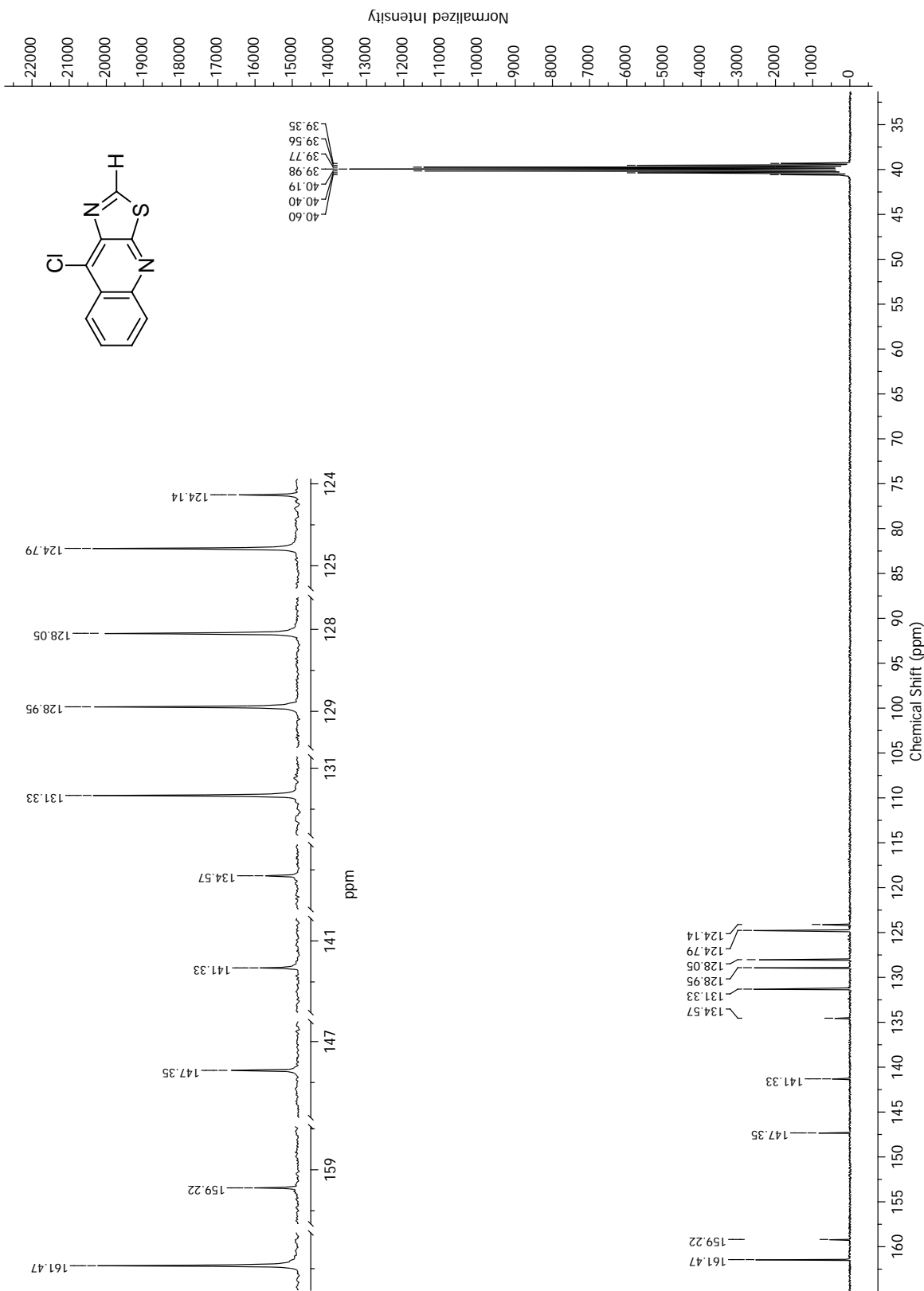
Espectro 5. IR (ATR) del compuesto 5a-1.



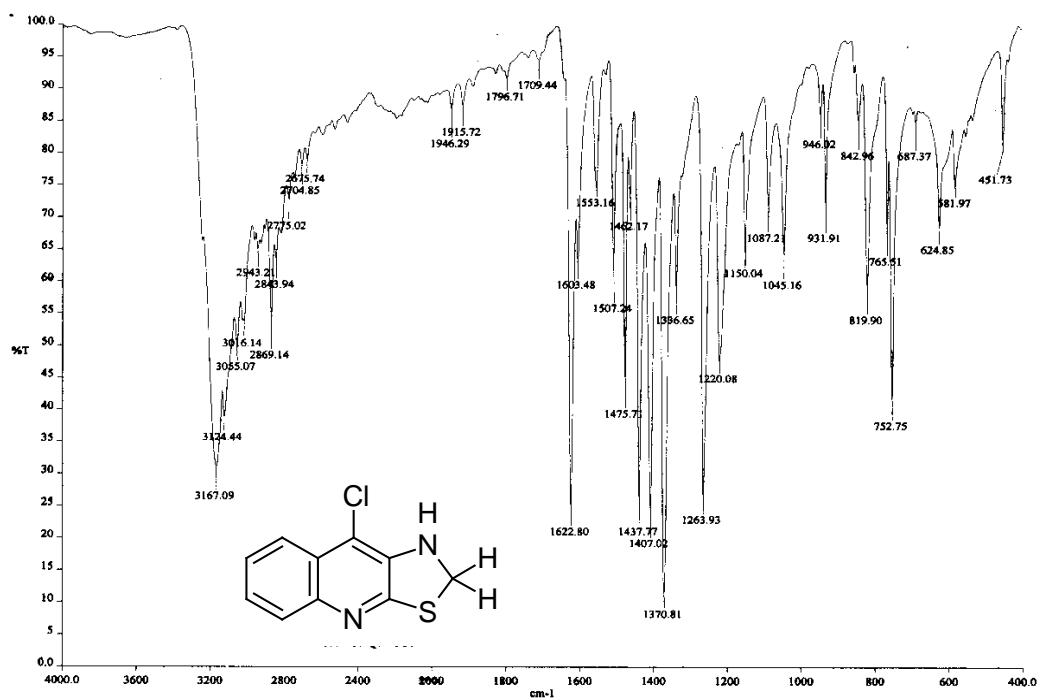
Espectro 6. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5a-1.



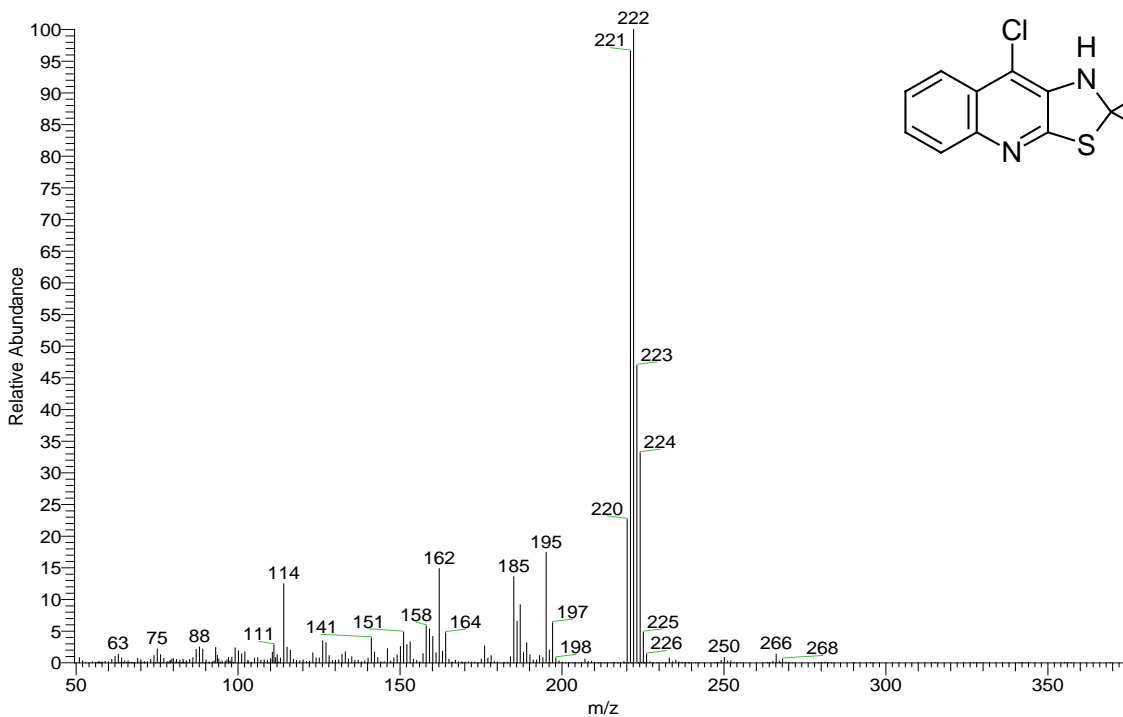
Espectro 7. Espectro RMN ^1H del compuesto **5a-1**.



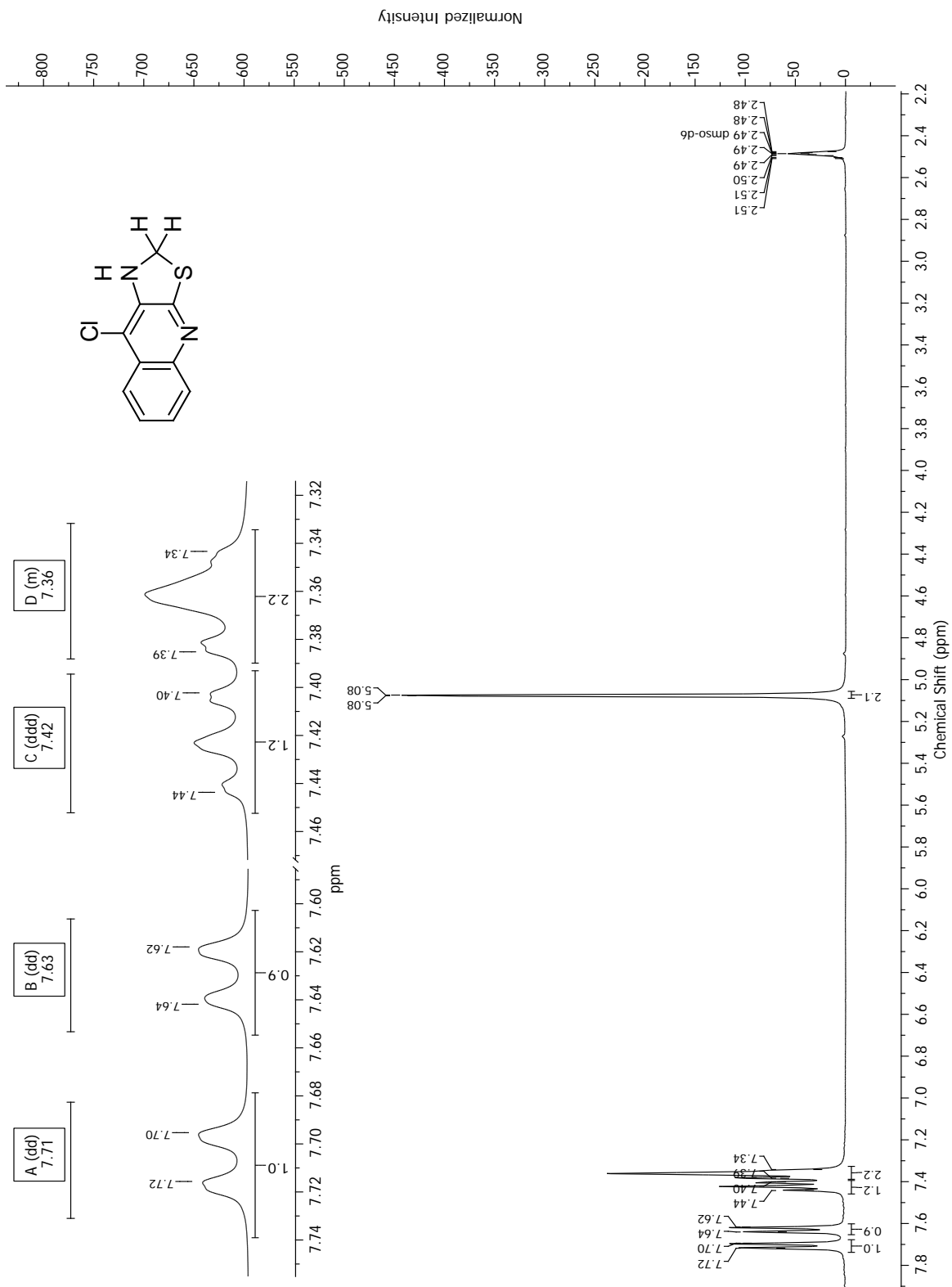
Espectro 8. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **5a-1**.



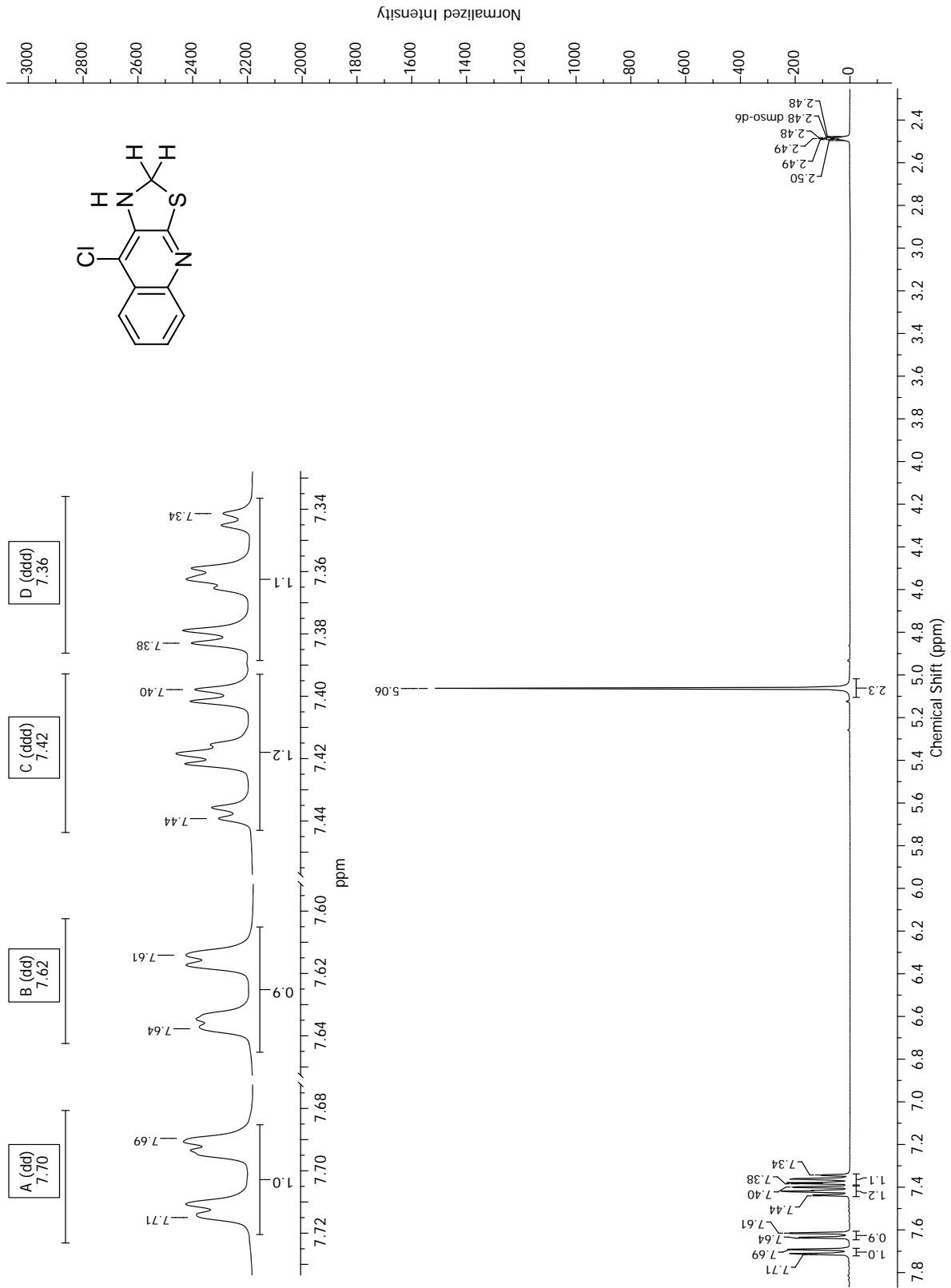
Espectro 9. IR (ATR) del compuesto 5a-2.



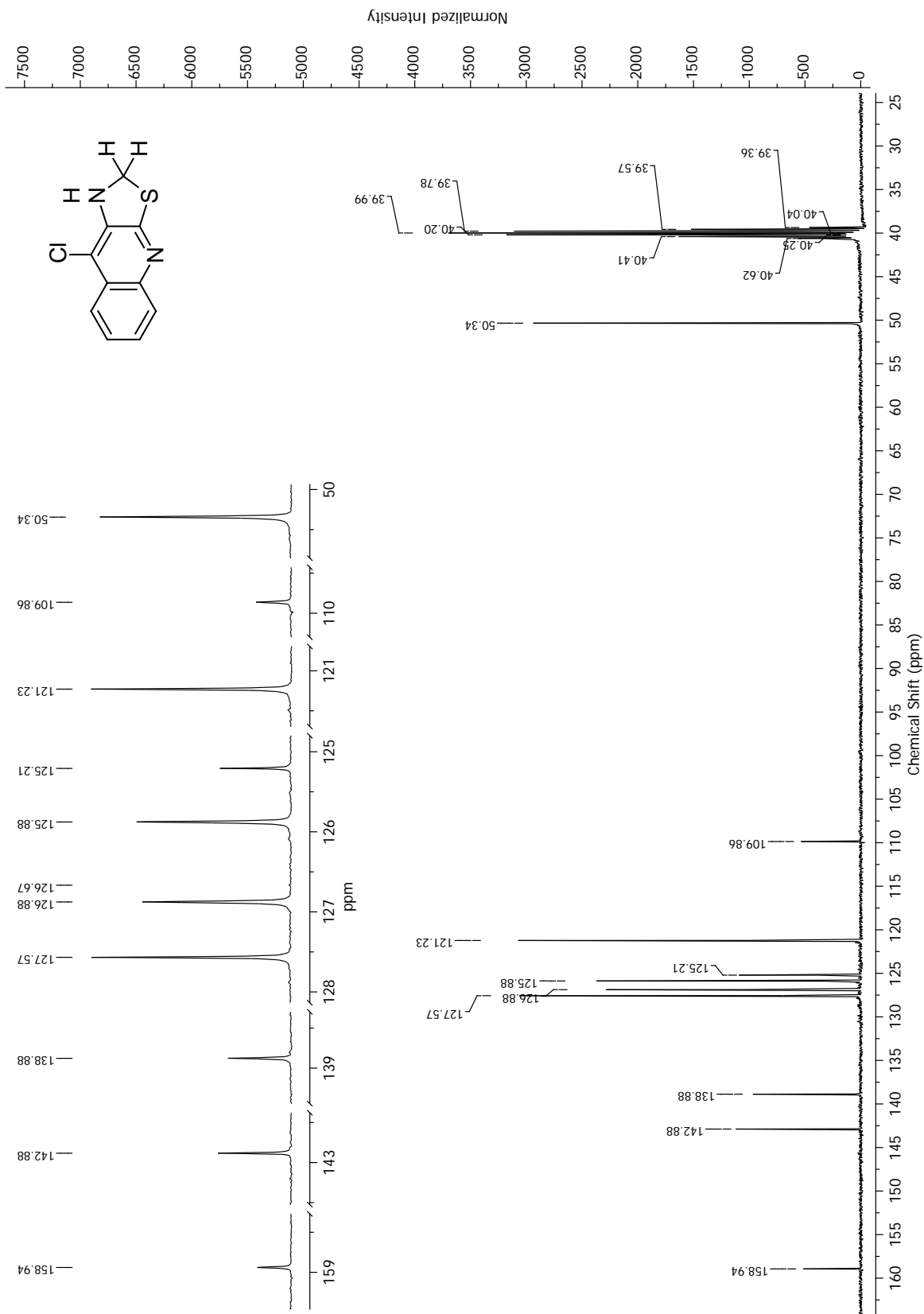
Espectro 10. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5a-2.



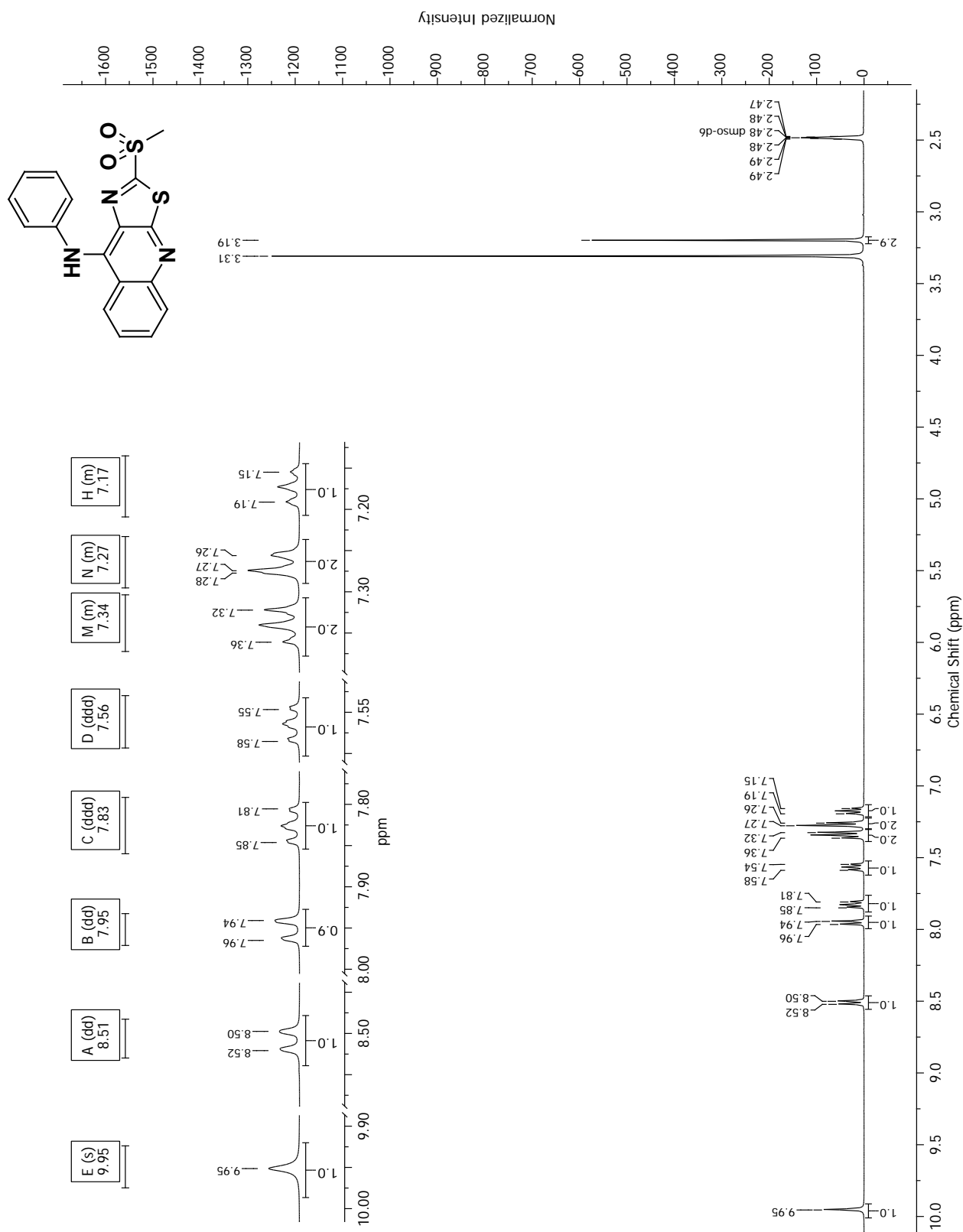
Espectro 11. Espectro RMN ¹H del compuesto 5a-2.



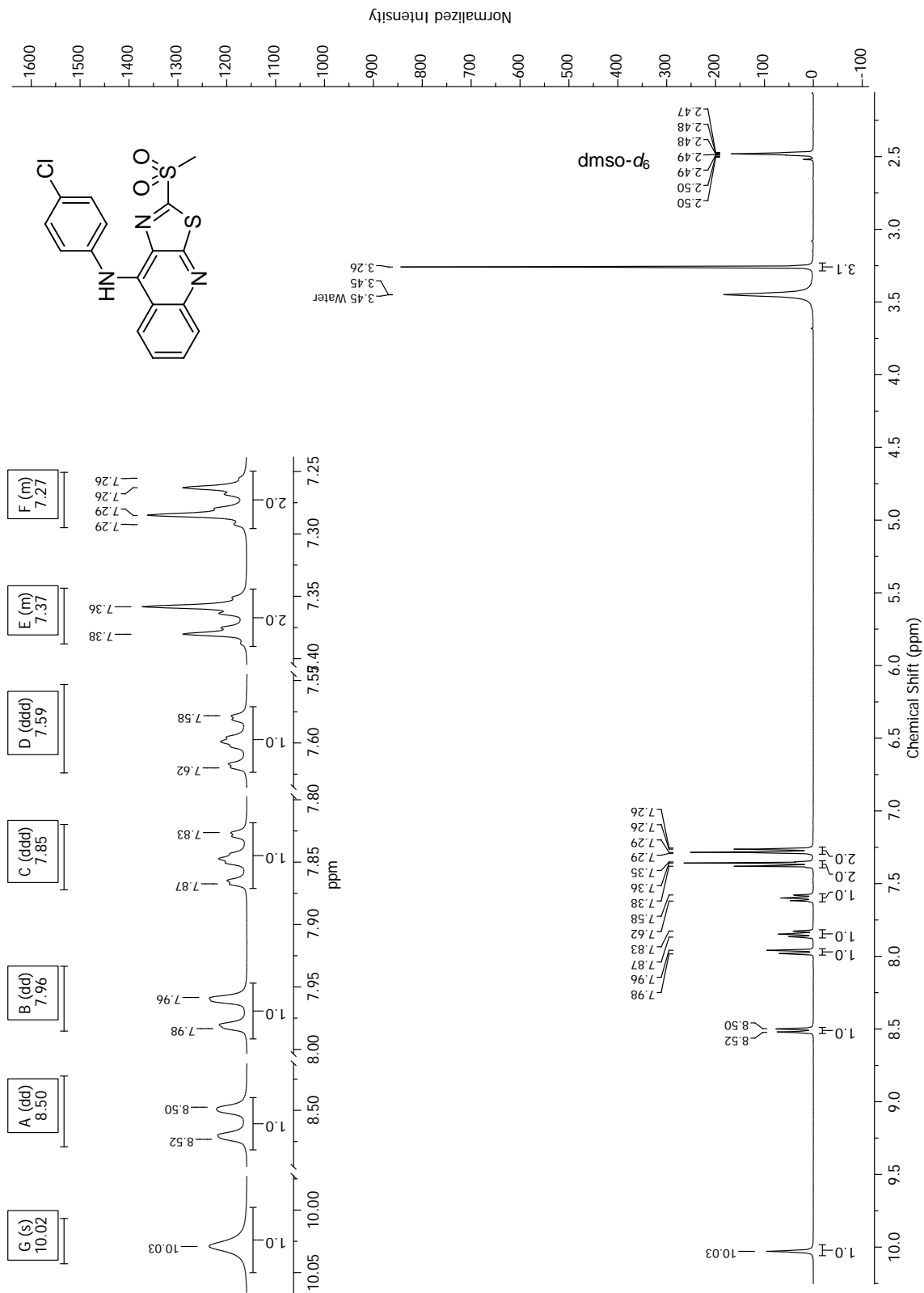
Espectro 12. Espectro RMN ¹H del compuesto **5a-2**. Intercambio con D₂O.



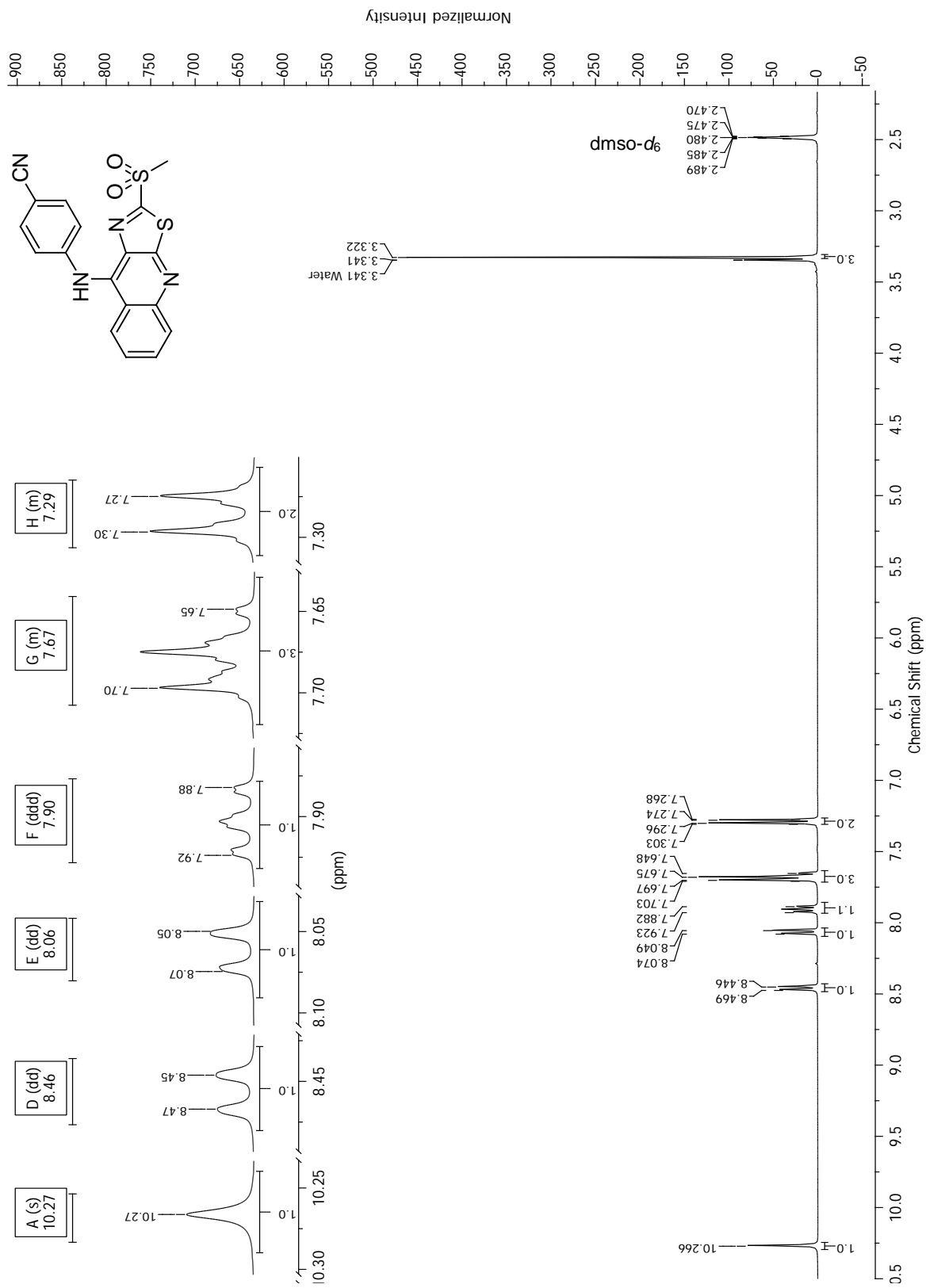
Espectro 13. Espectro RMN ¹³C del compuesto 5a-2.



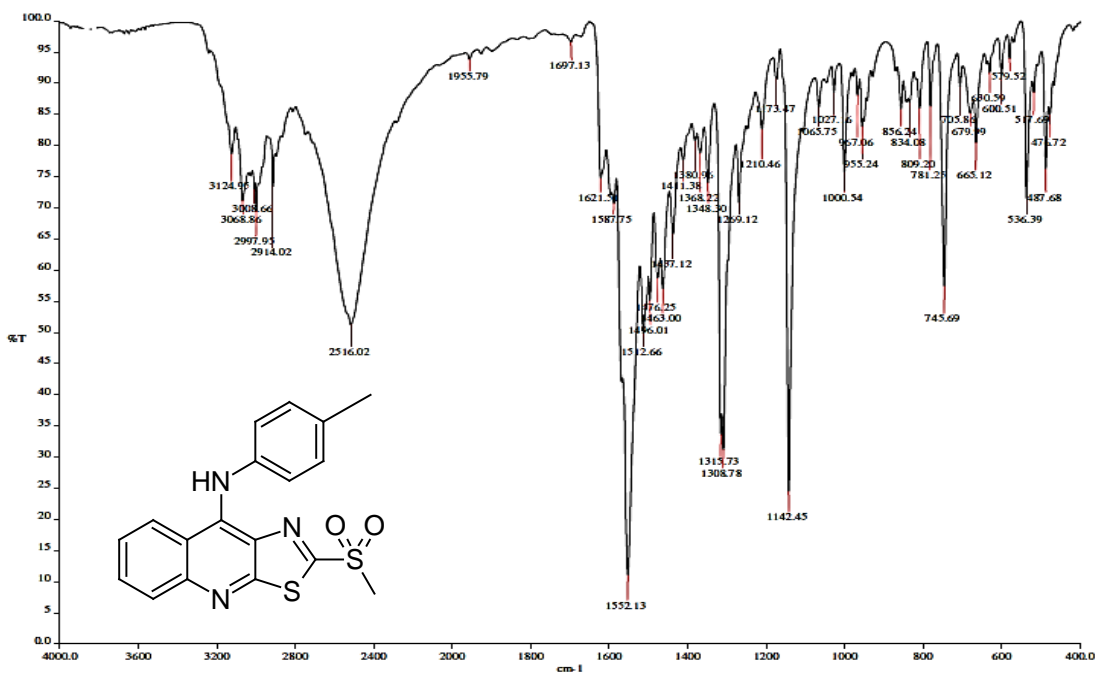
Espectro 14. Espectro RMN ¹H del compuesto 5a.



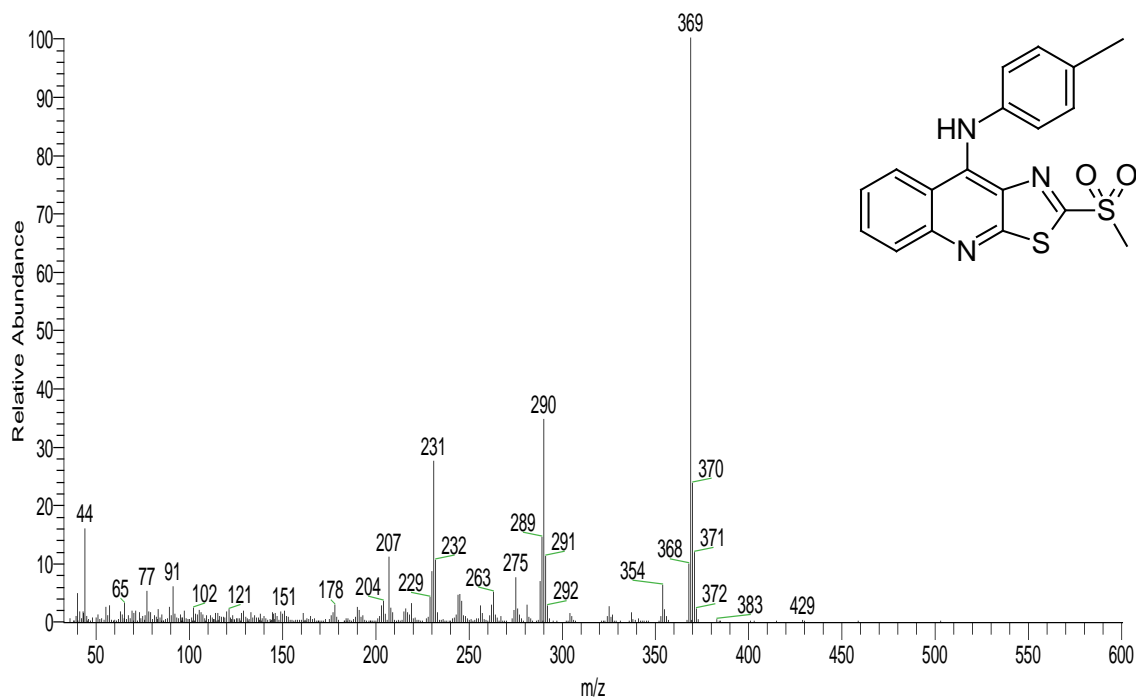
Espectro 15. Espectro RMN ¹H del compuesto 5b.



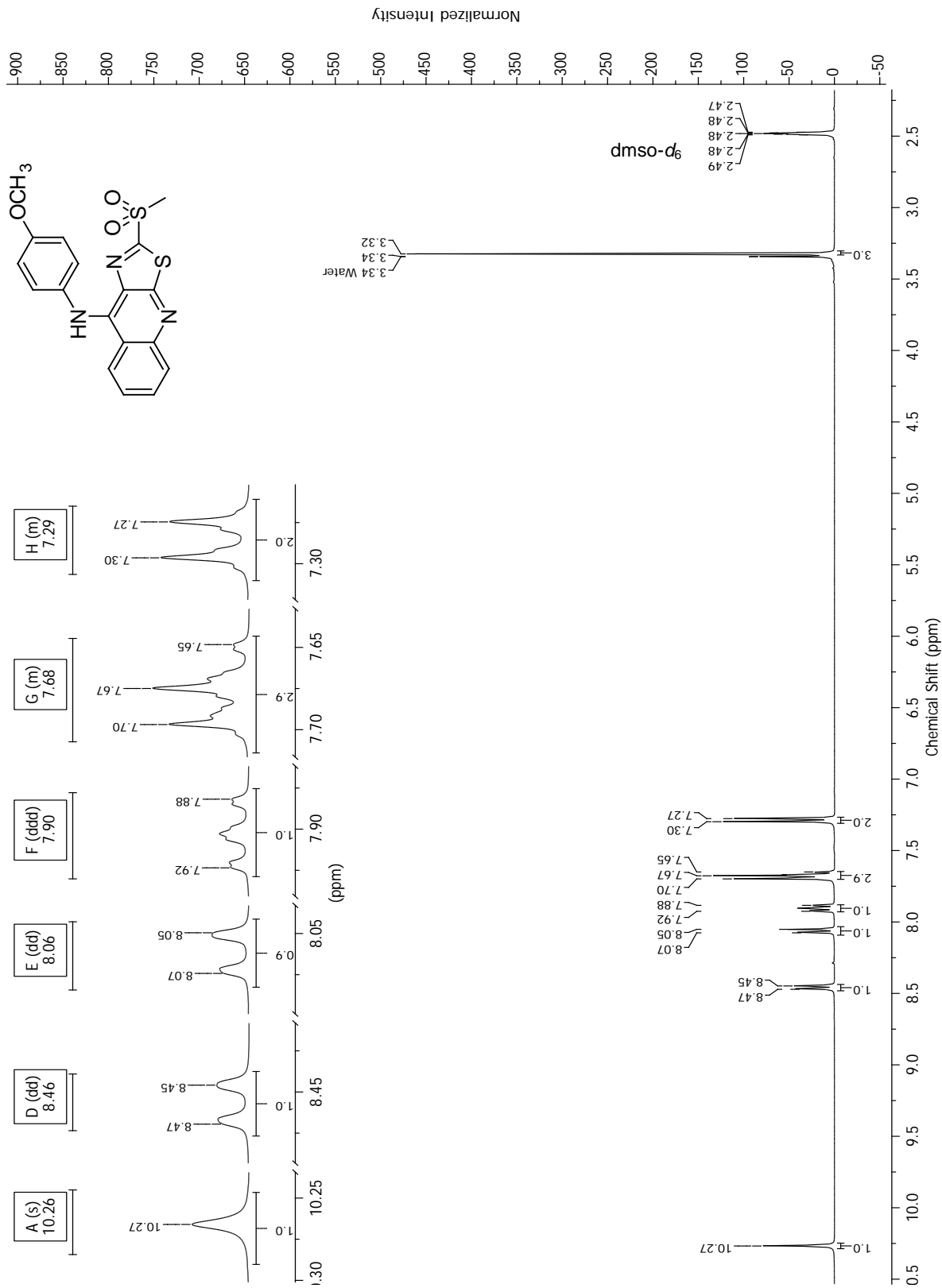
Espectro 16. Espectro RMN ¹H del compuesto 5c.



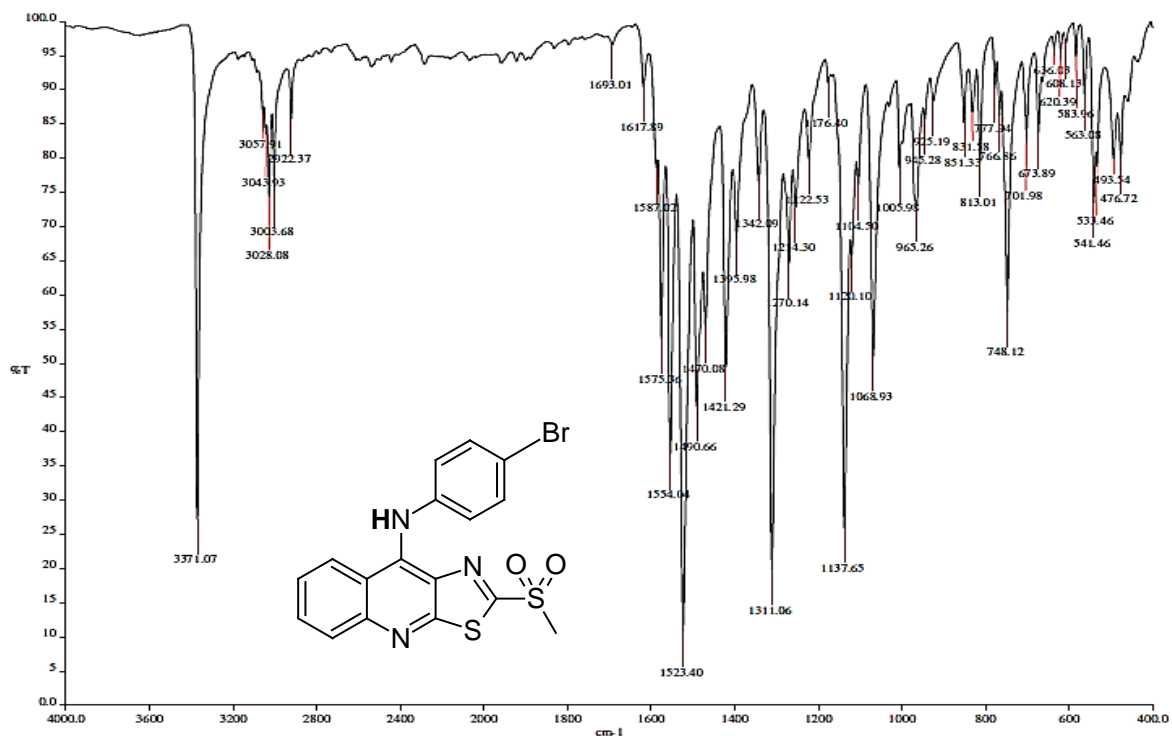
Espectro 17. IR (ATR) del compuesto 5d.



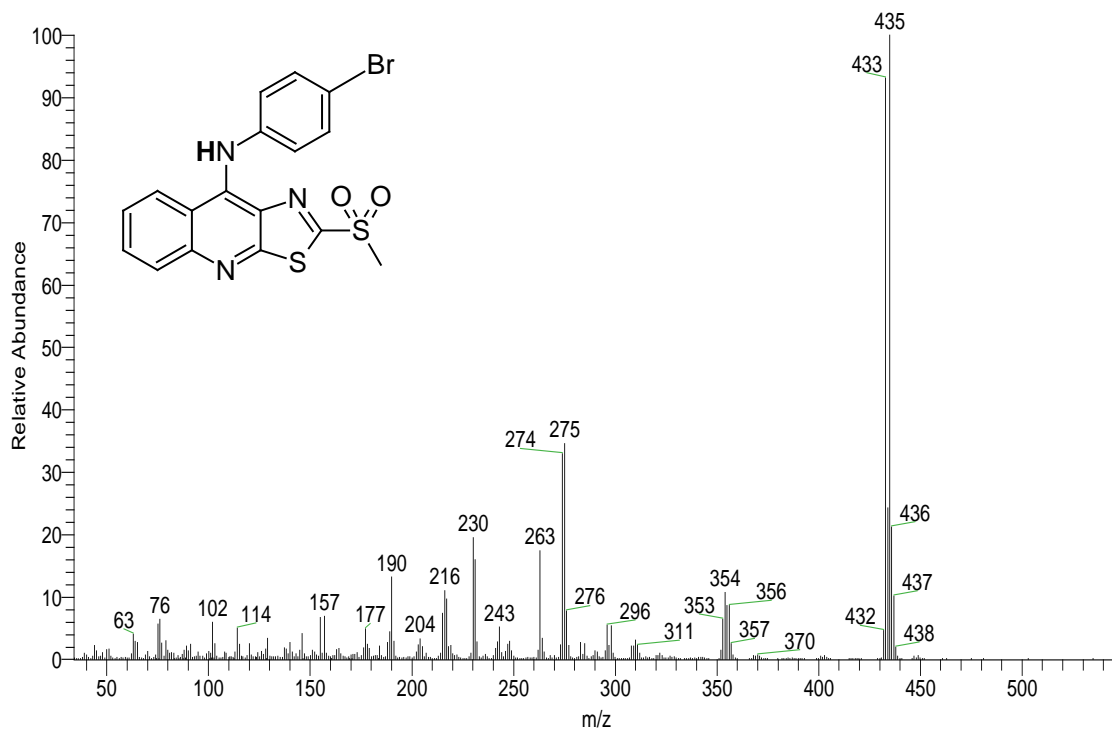
Espectro 18. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5d.



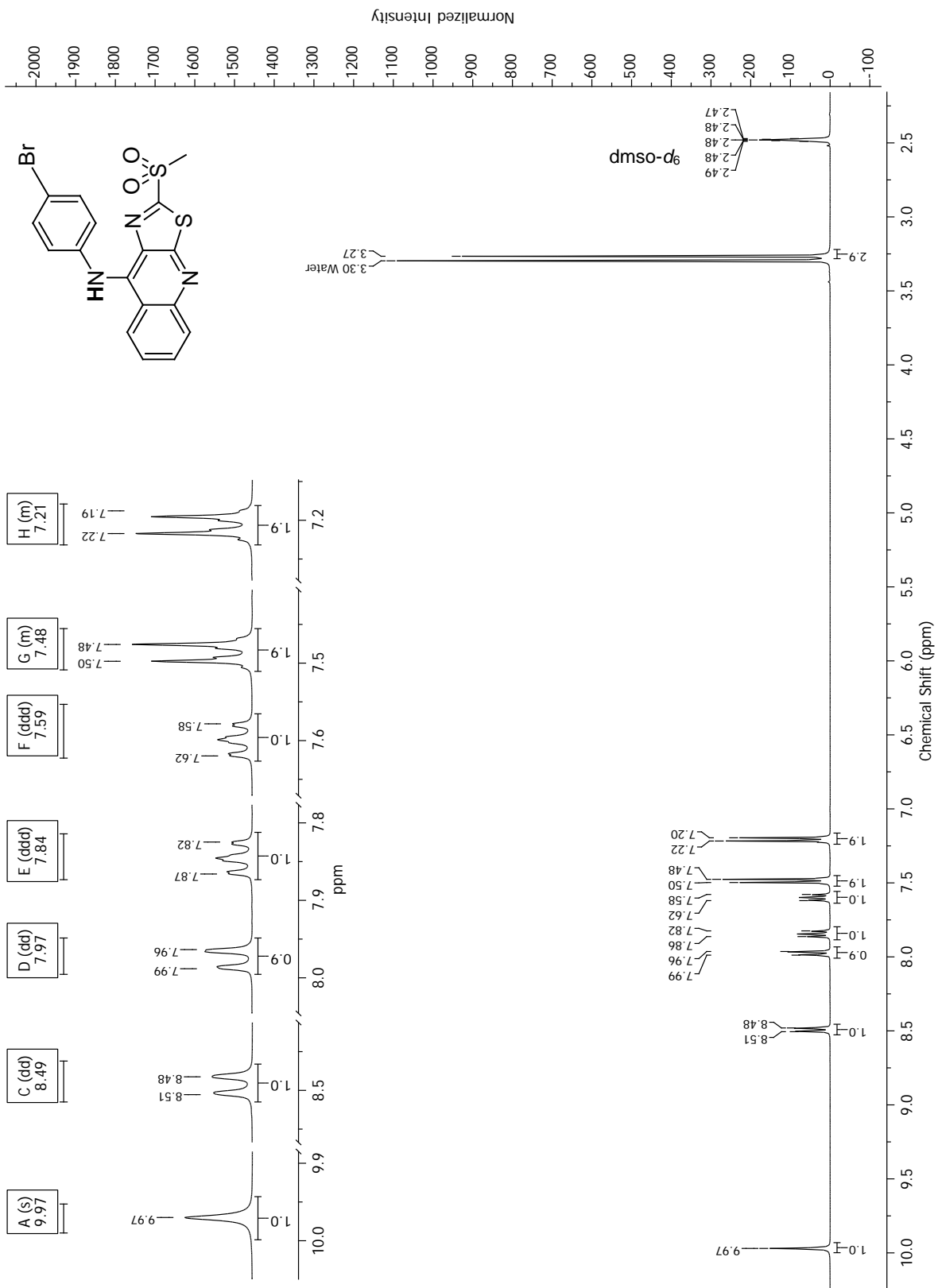
Espectro 20. Espectro RMN ¹H del compuesto 5e.



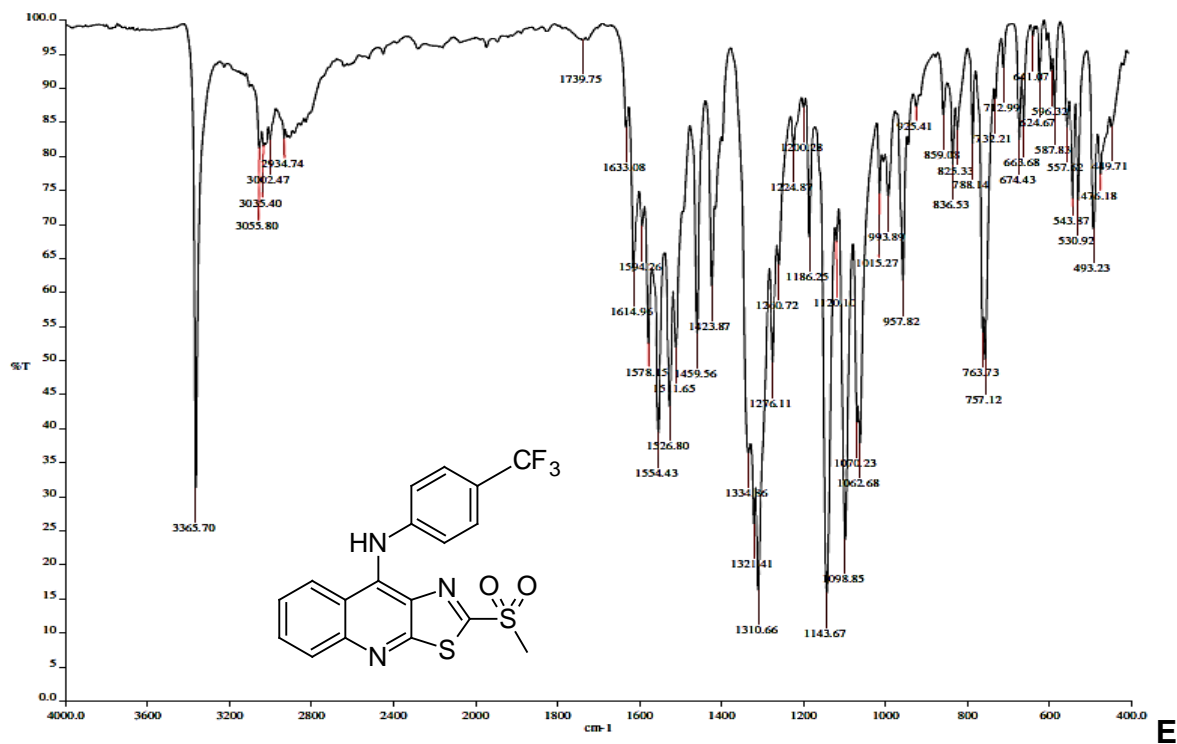
Espectro 21. IR (ATR) del compuesto 5f.



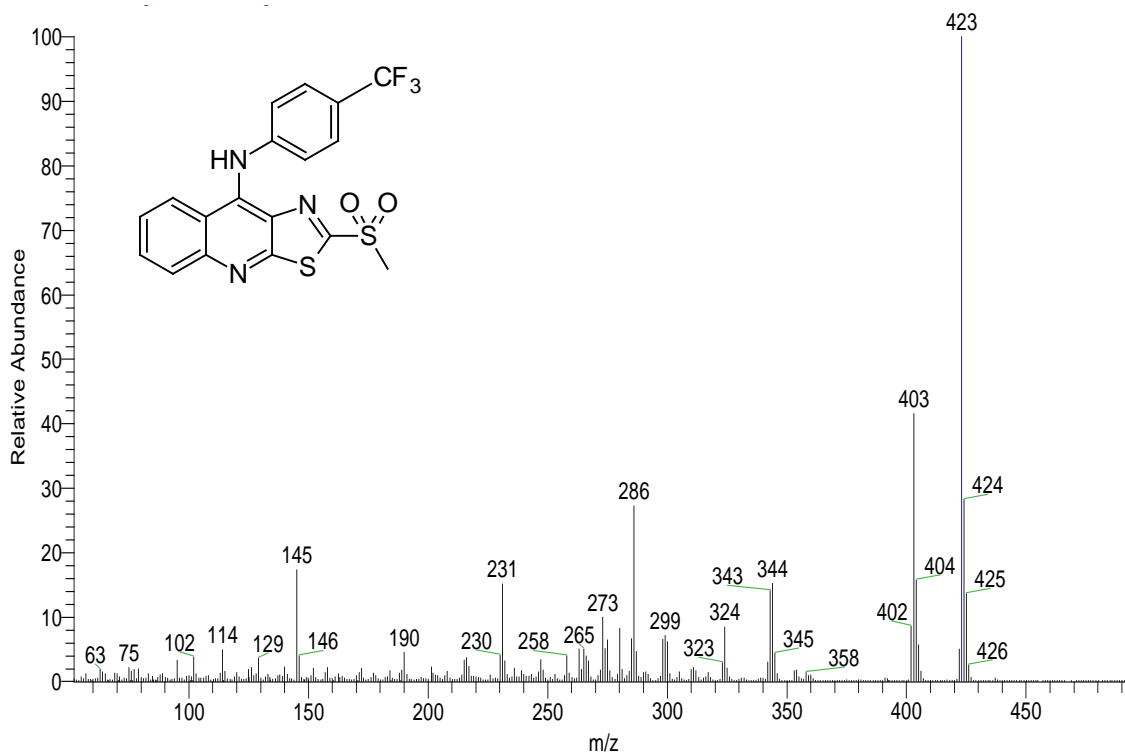
Espectro 22. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5f.



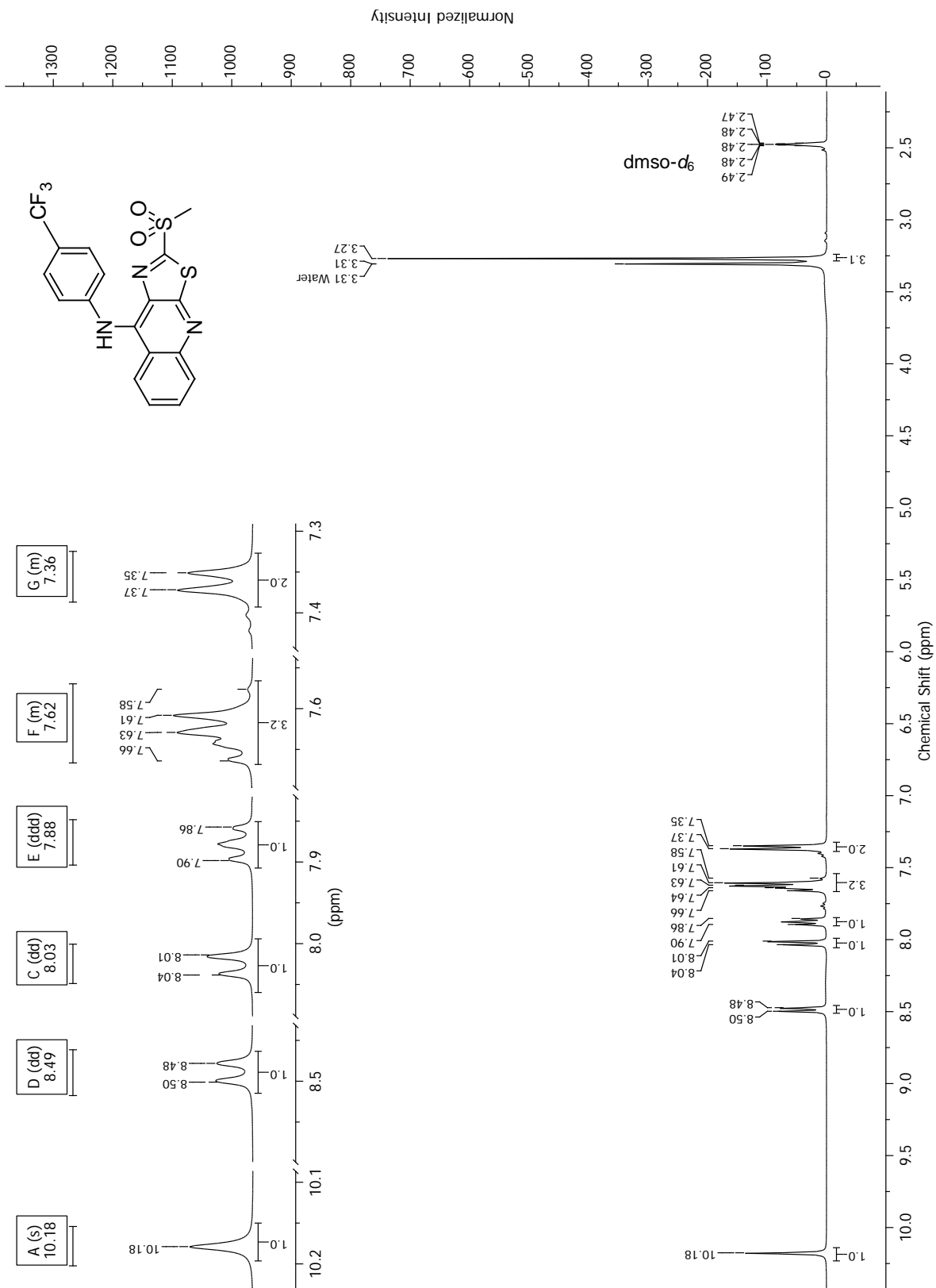
Espectro 23. Espectro RMN ¹H del compuesto 5f.



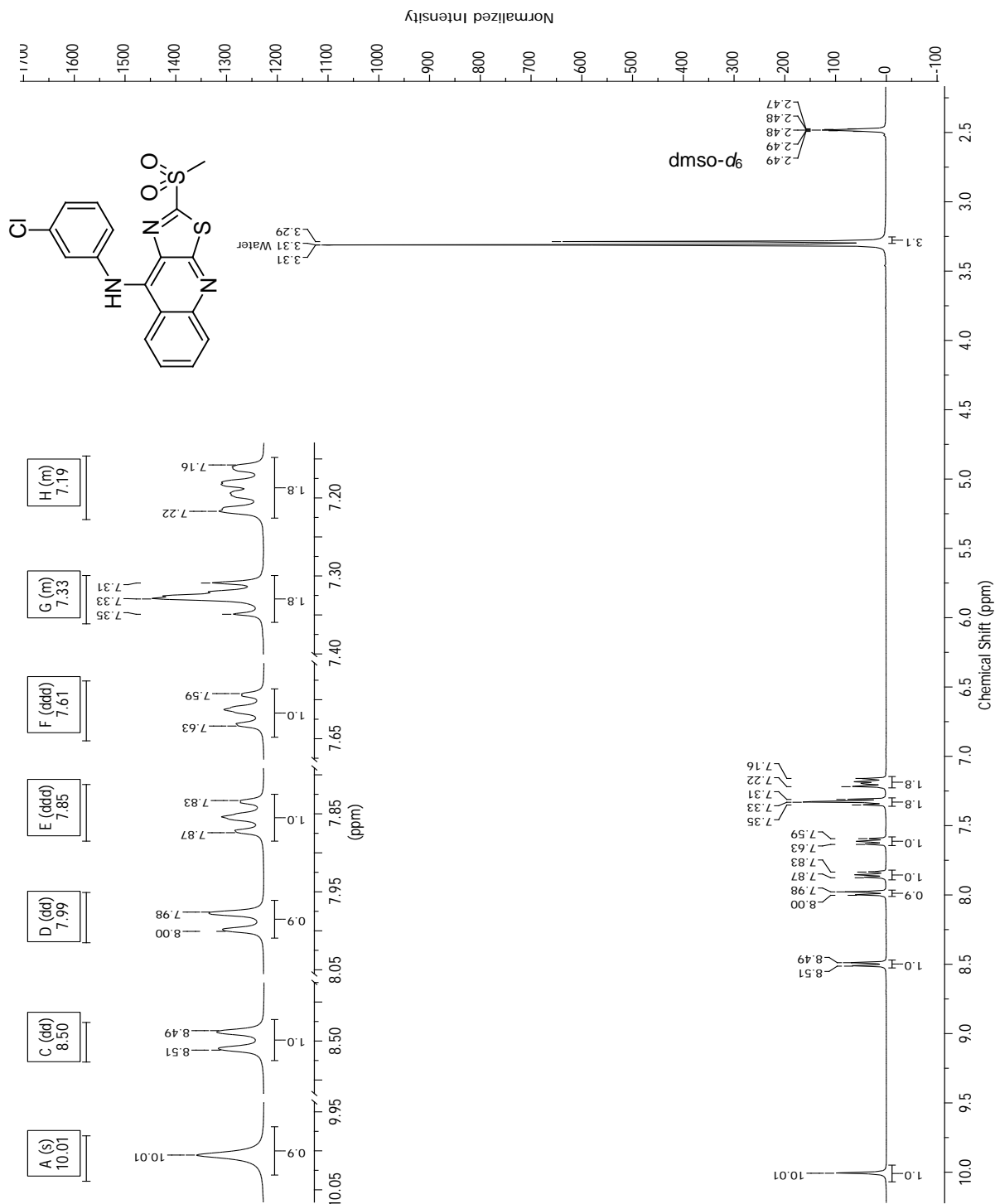
spectro 24. IR (ATR) del compuesto 5g.



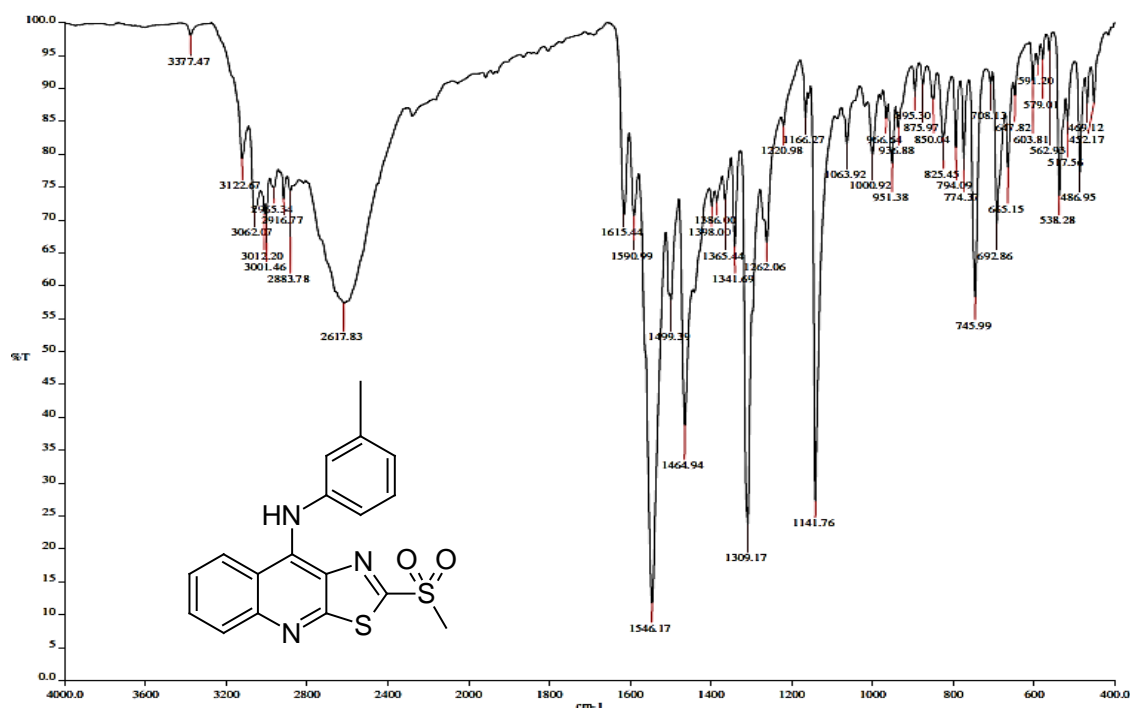
Espectro 25. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5g



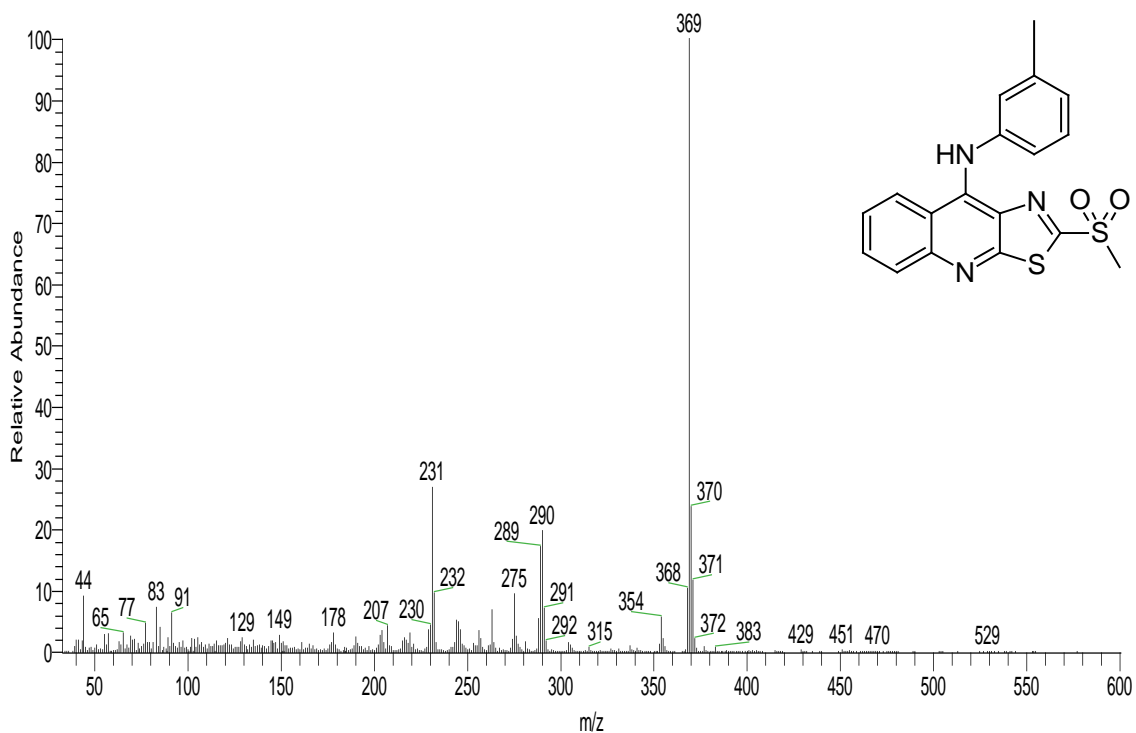
Espectro 26. Espectro RMN ¹H del compuesto **5g**.



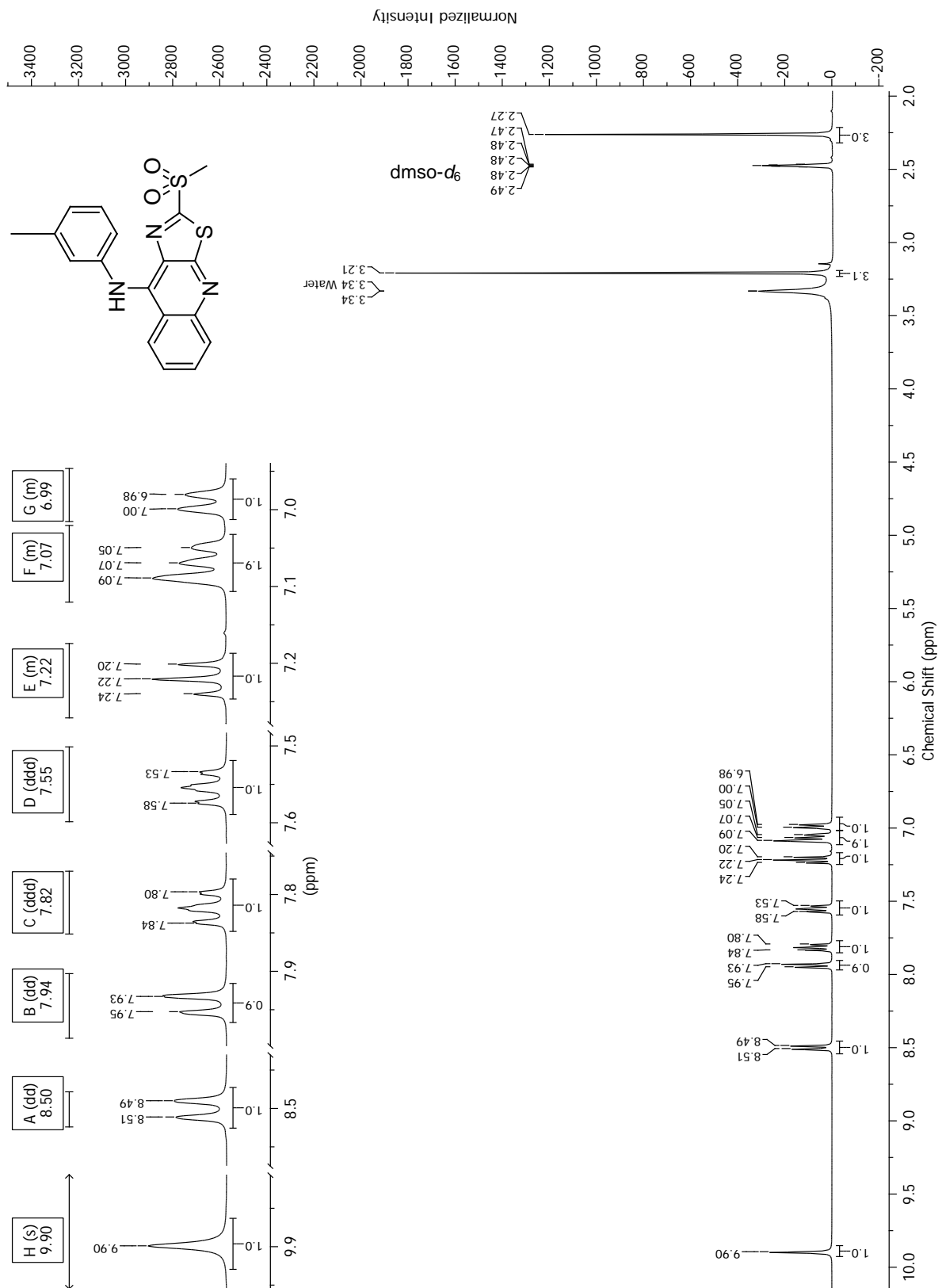
Espectro 27. Espectro RMN ¹H del compuesto 5h.



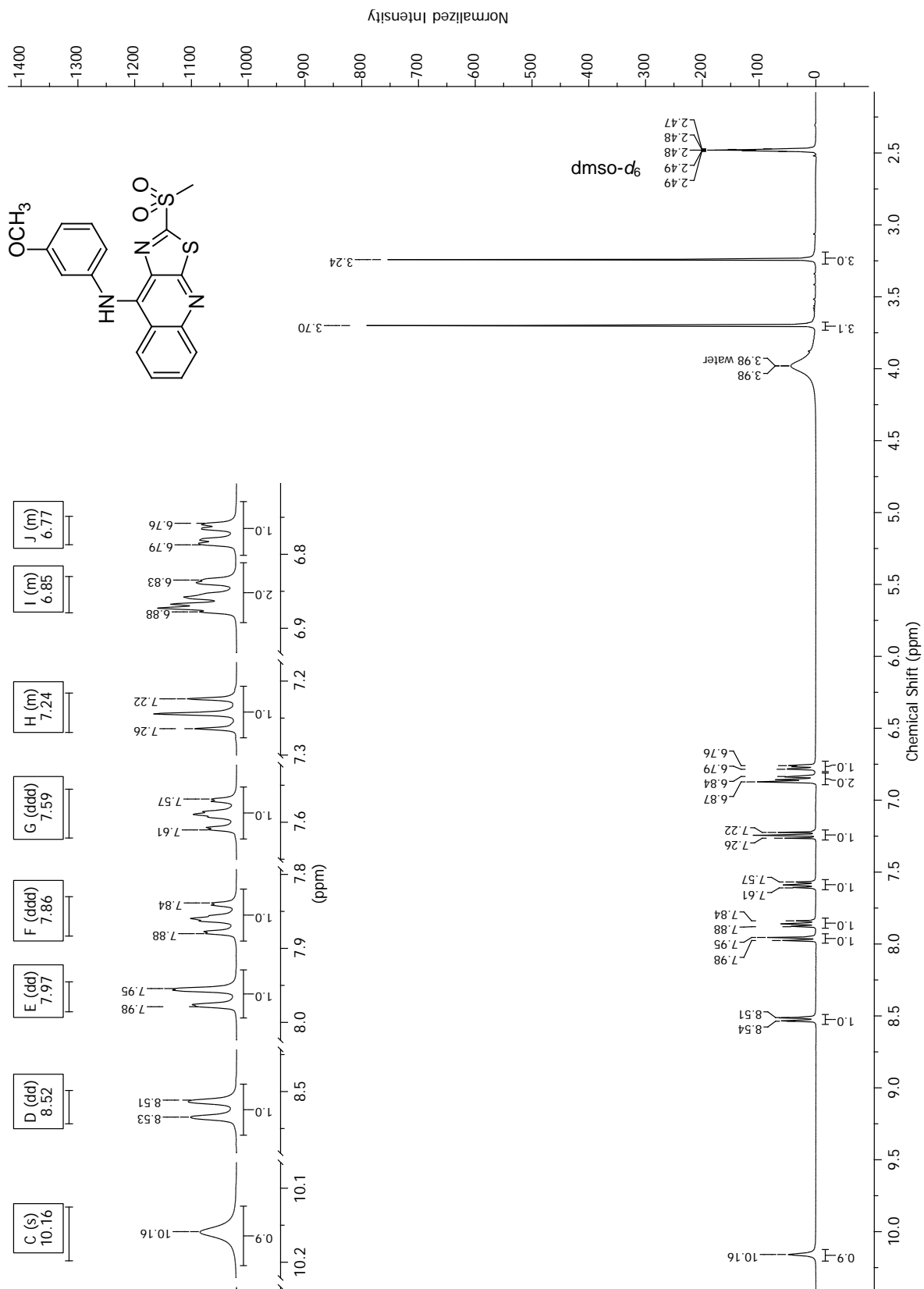
Espectro 29. IR (ATR) del compuesto 5j.



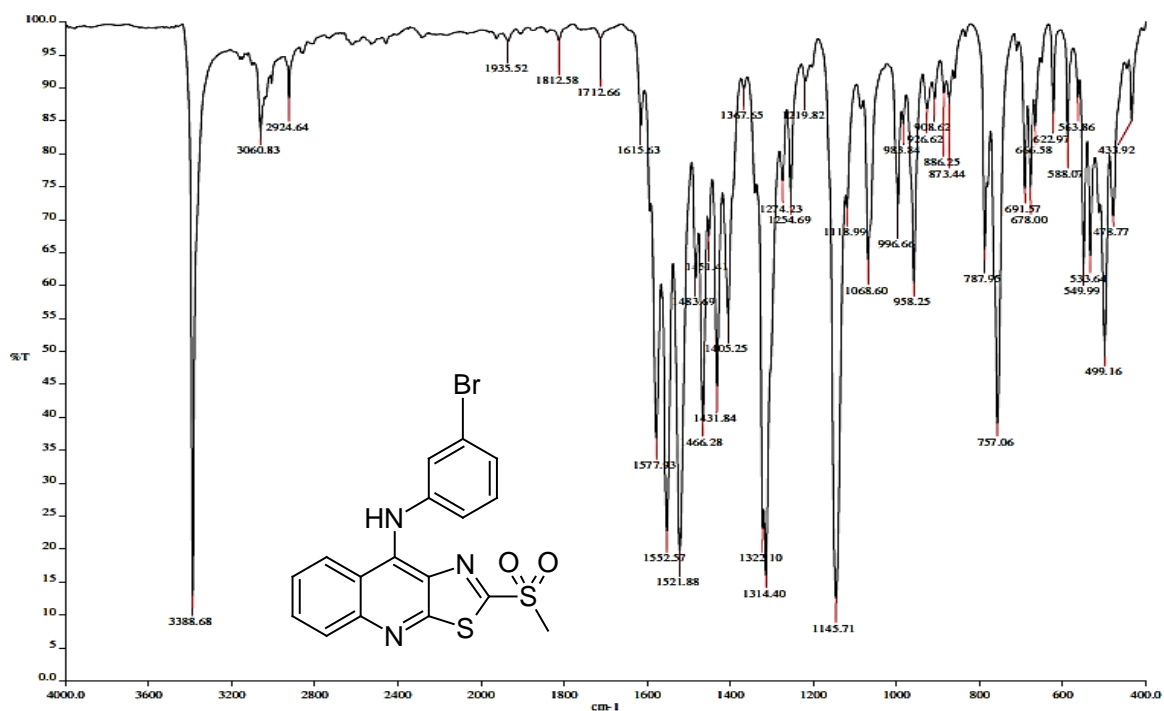
Espectro 30. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5j.



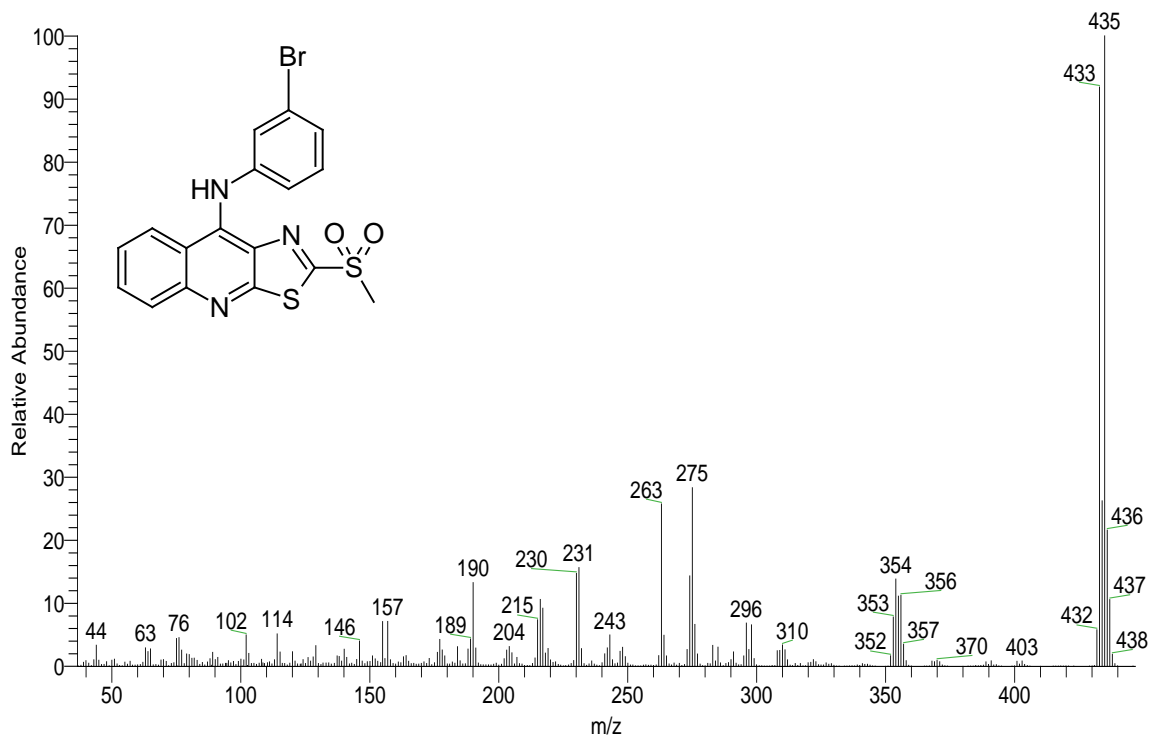
Espectro 31. Espectro RMN ¹H del compuesto **5j**.



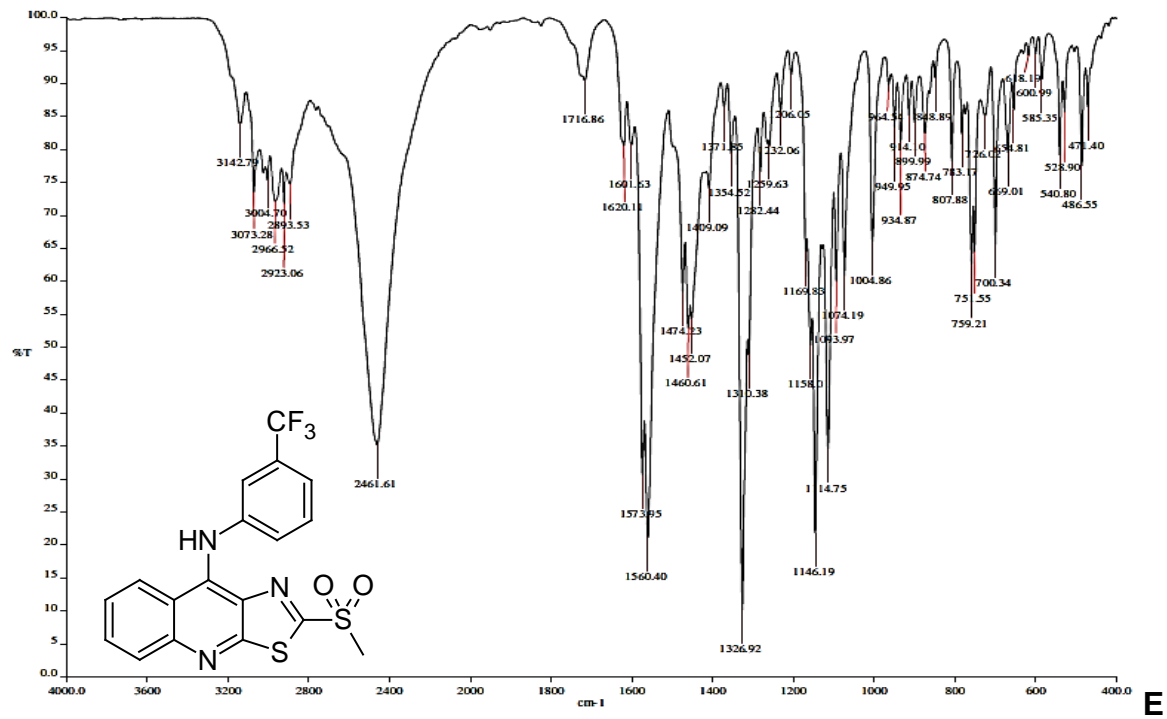
Espectro 32. Espectro RMN ¹H del compuesto 5k.



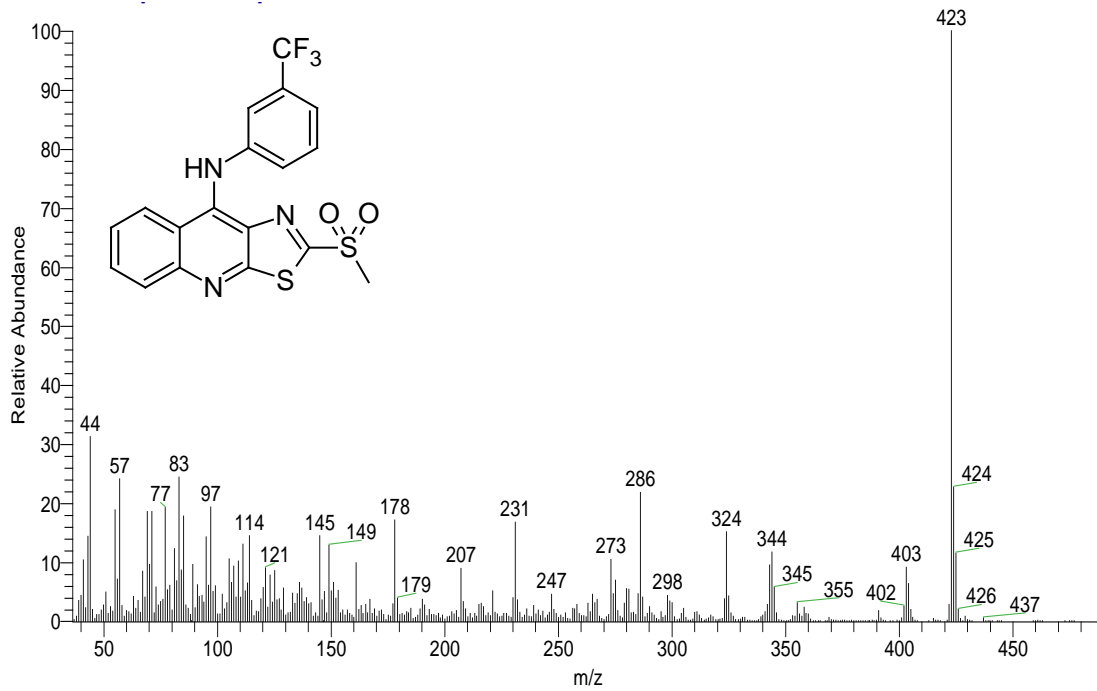
Espectro 33. IR (ATR) del compuesto 5I.



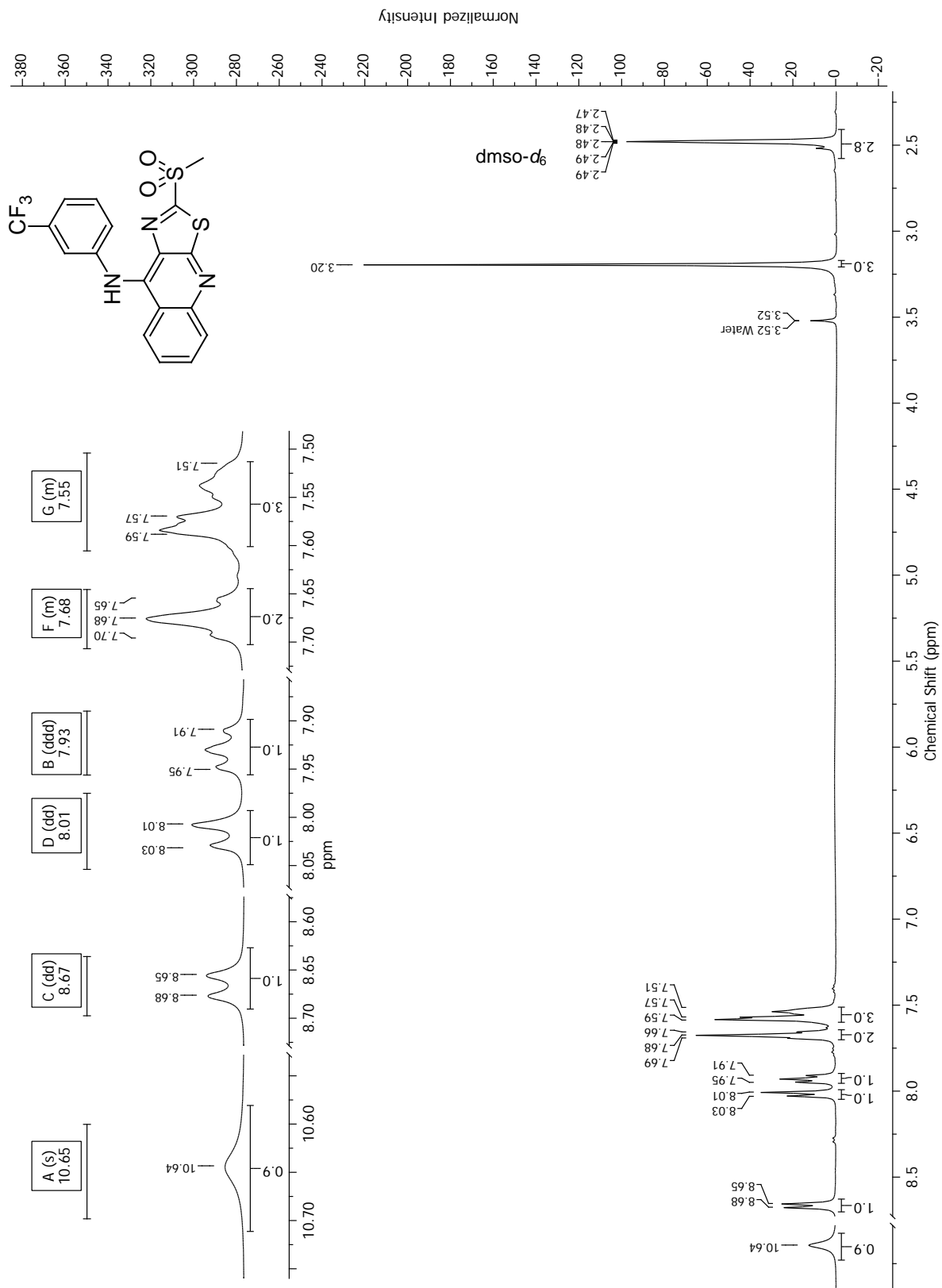
Espectro 34. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5I.



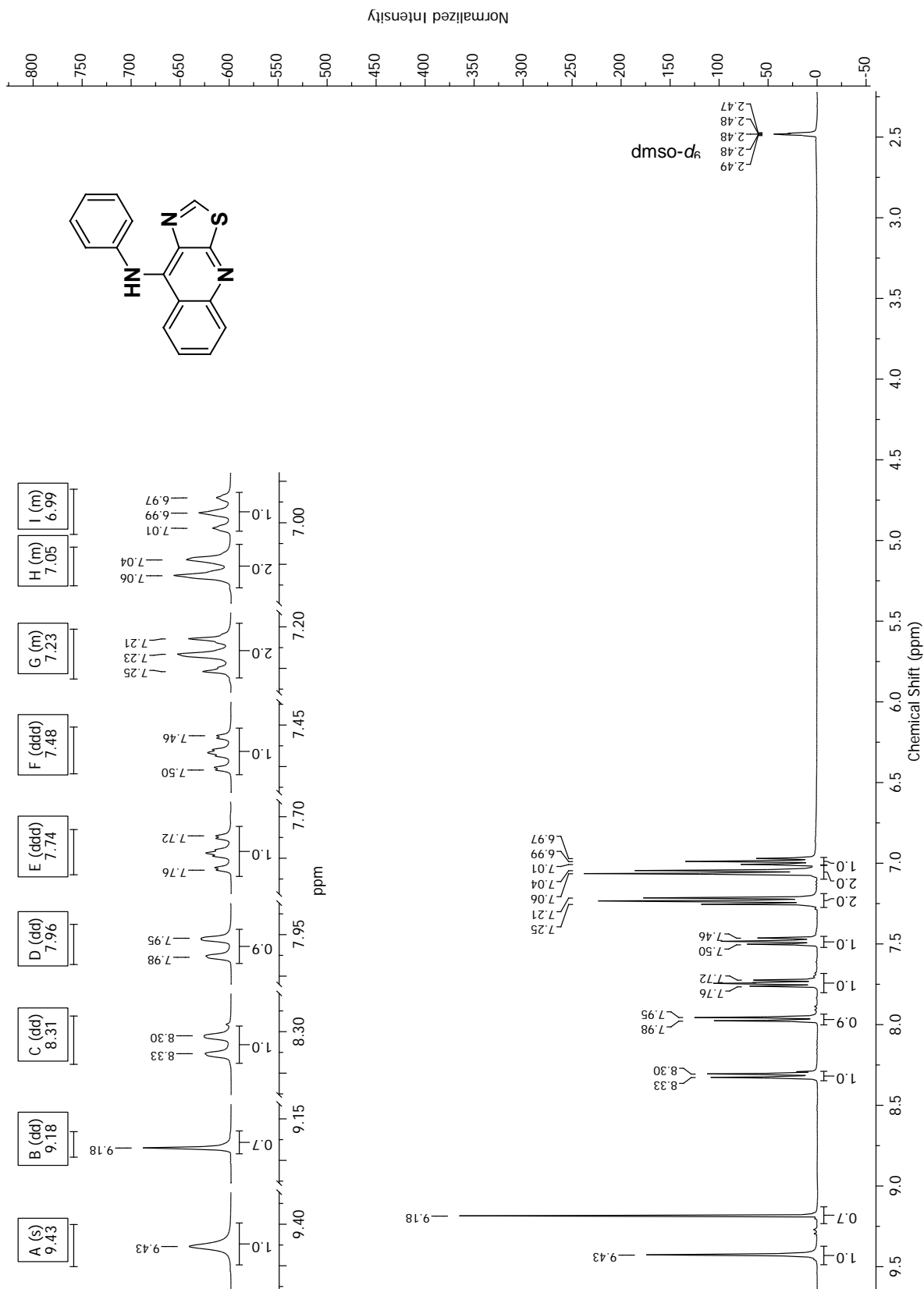
spectro 36. IR (ATR) del compuesto 5m.



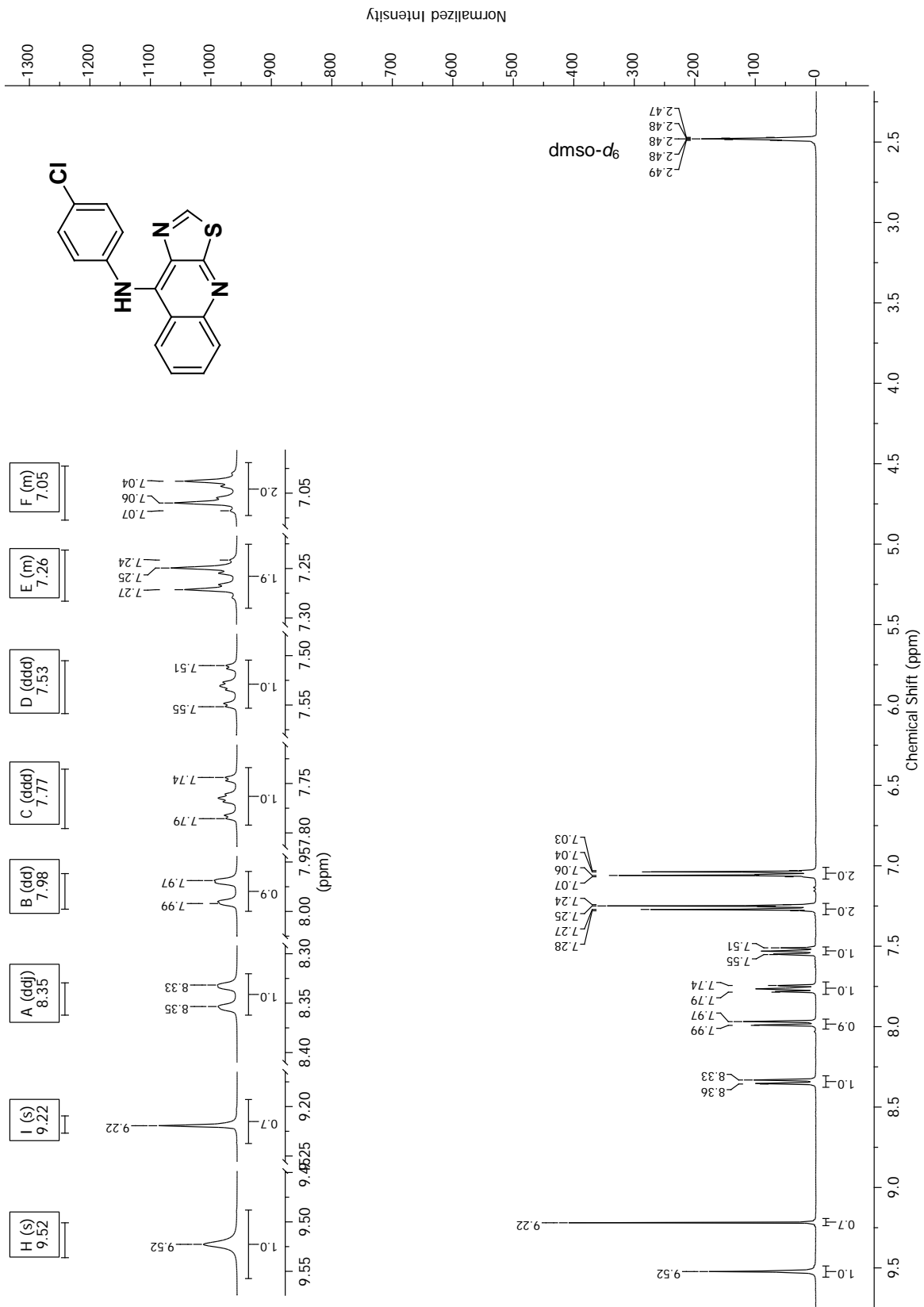
Espectro 37. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 5m



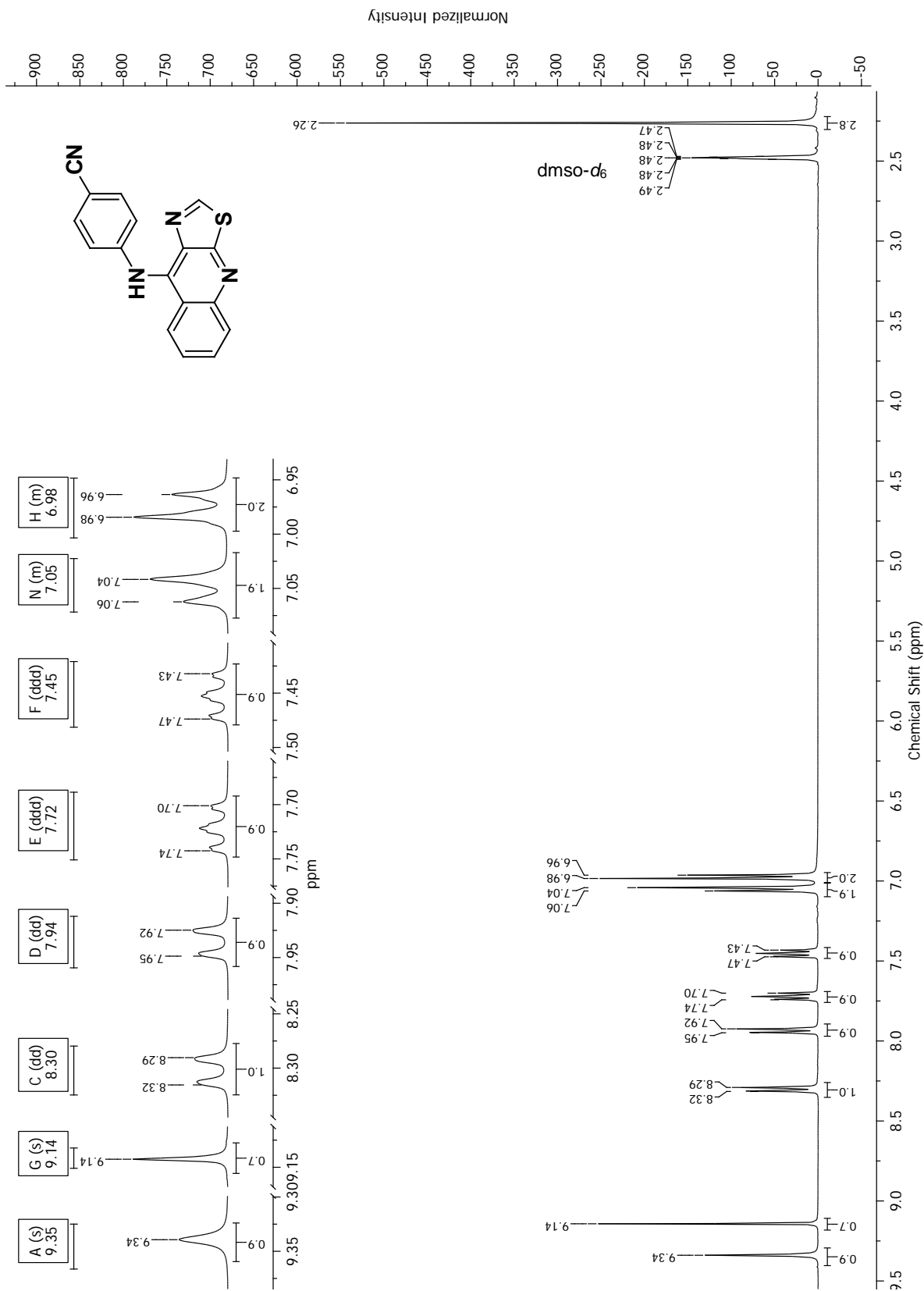
Espectro 38. Espectro RMN ¹H del compuesto 5m.



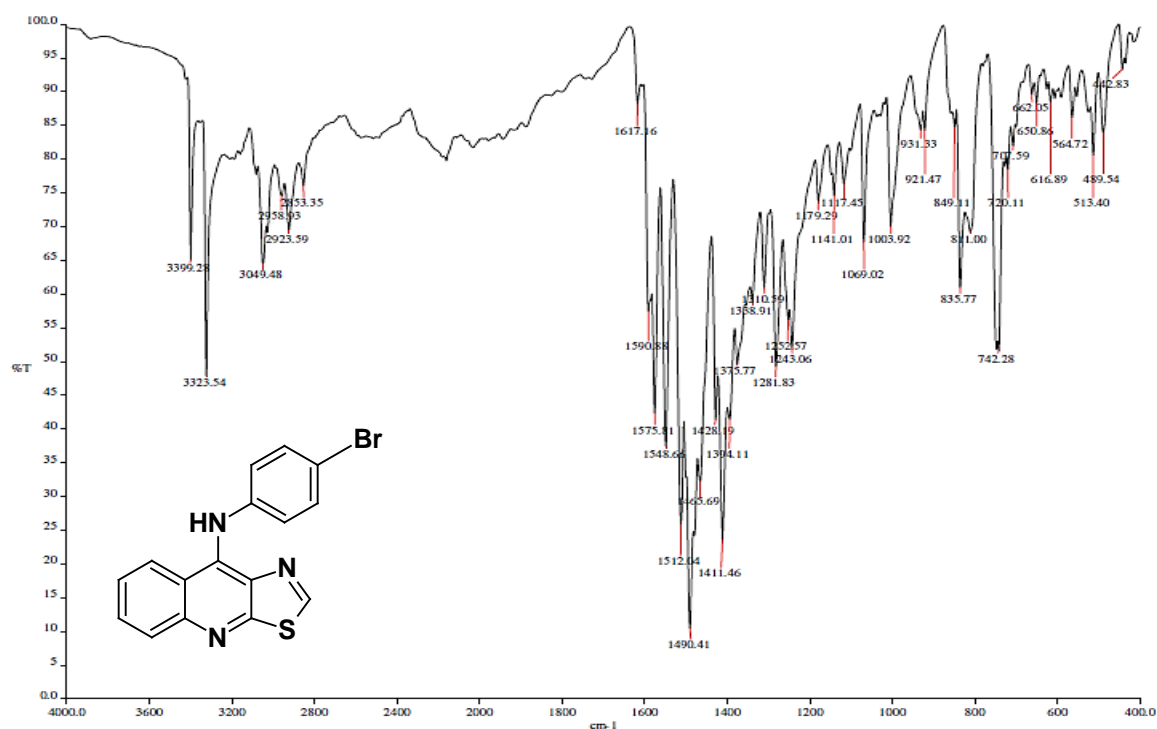
Spectro 39. Espectro RMN ¹H del compuesto 6a.



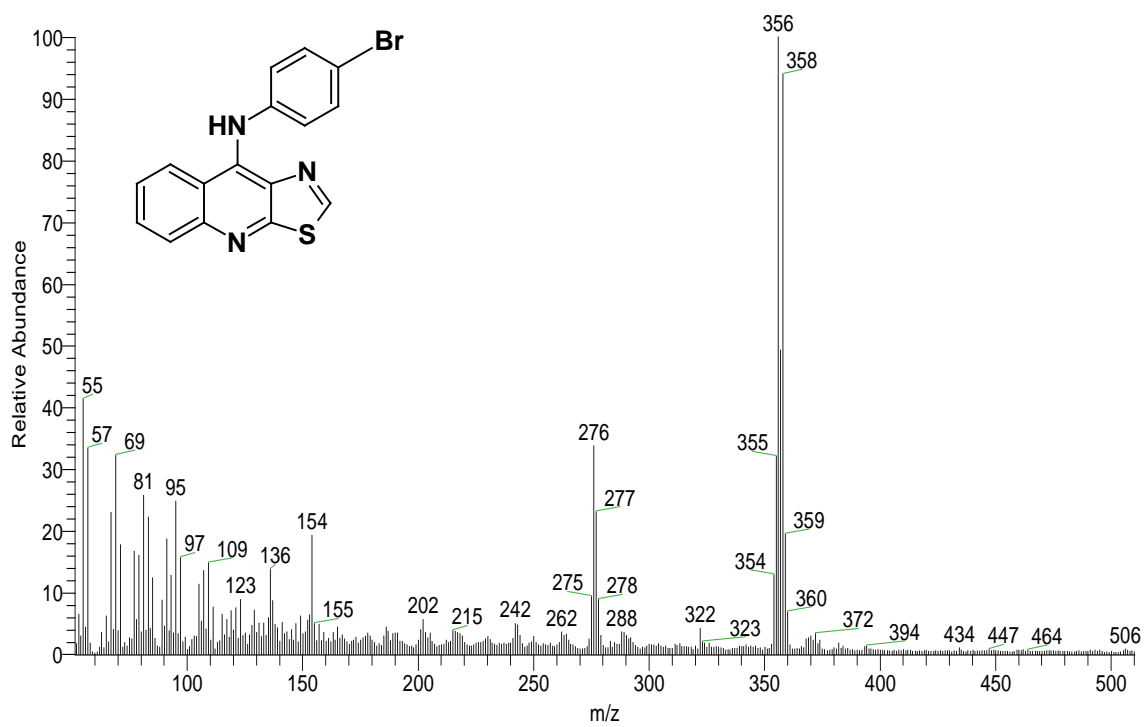
Espectro 40. Espectro RMN ¹H del compuesto 6b.



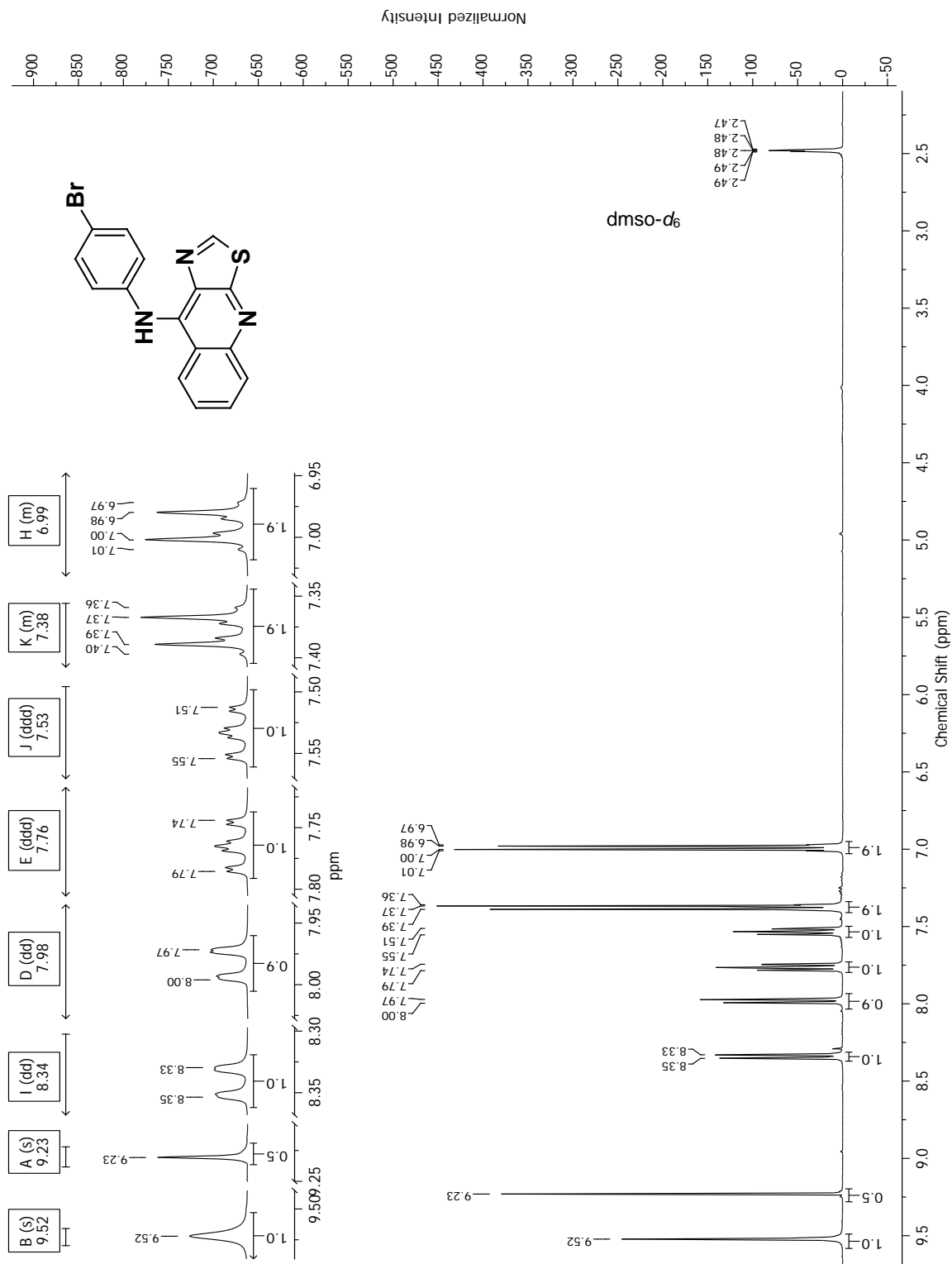
Espectro 42. Espectro RMN ¹H del compuesto 6d.



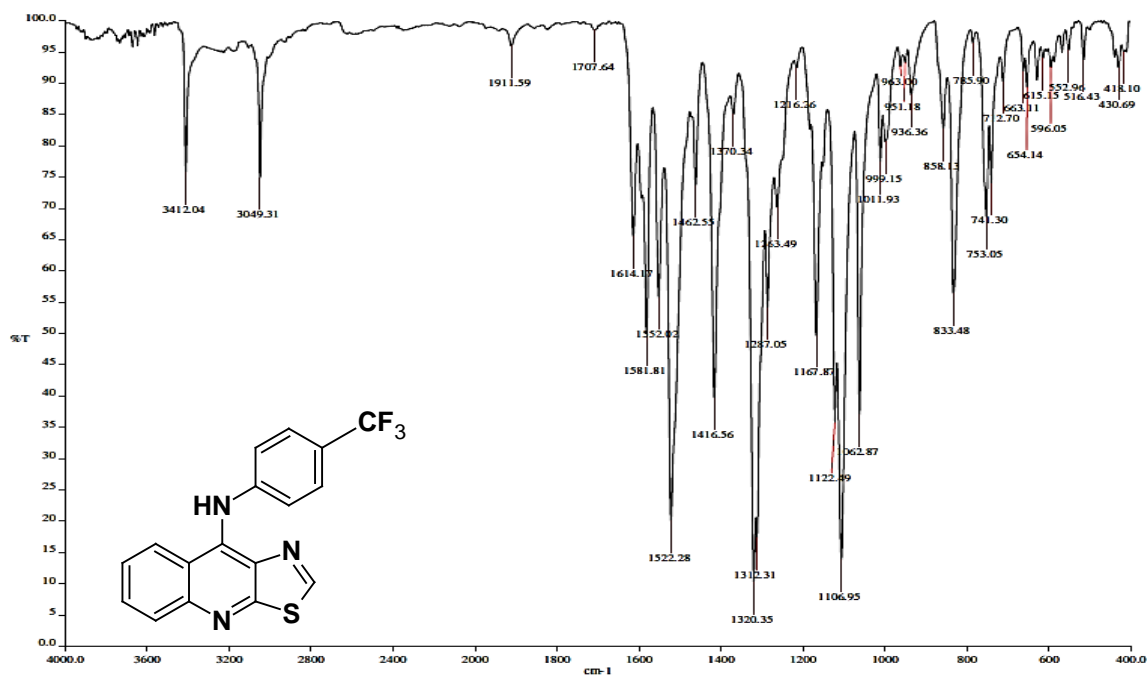
Espectro 44. IR (ATR) del compuesto 6f.



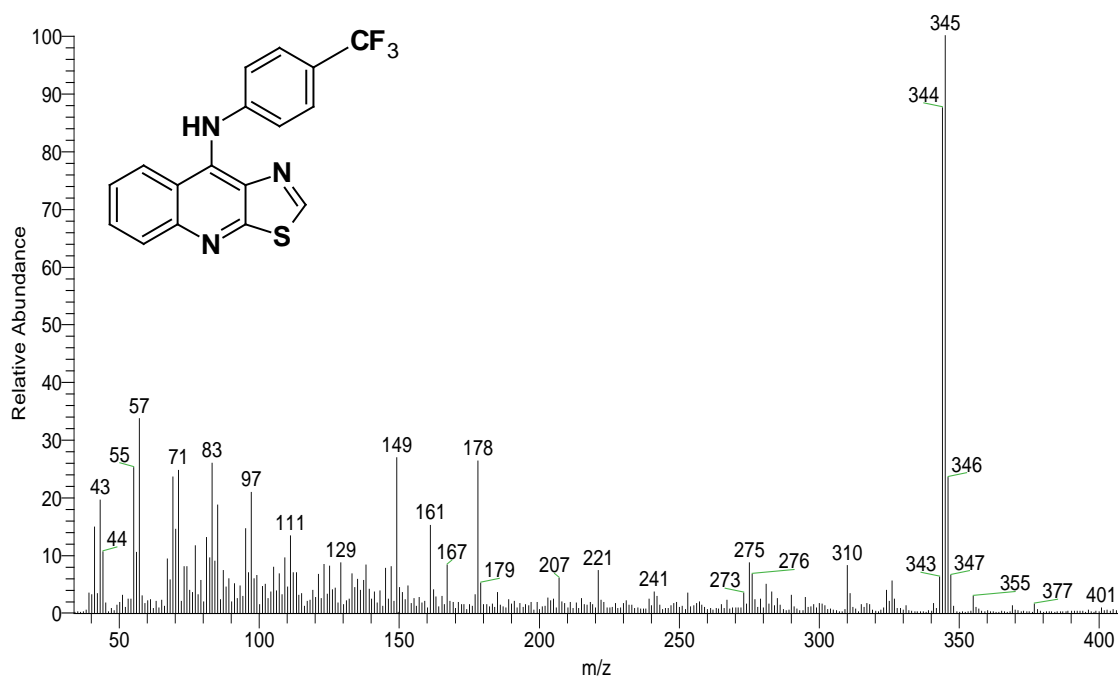
Espectro 45. Espectrometría de masas (FAB) del compuesto 6f.



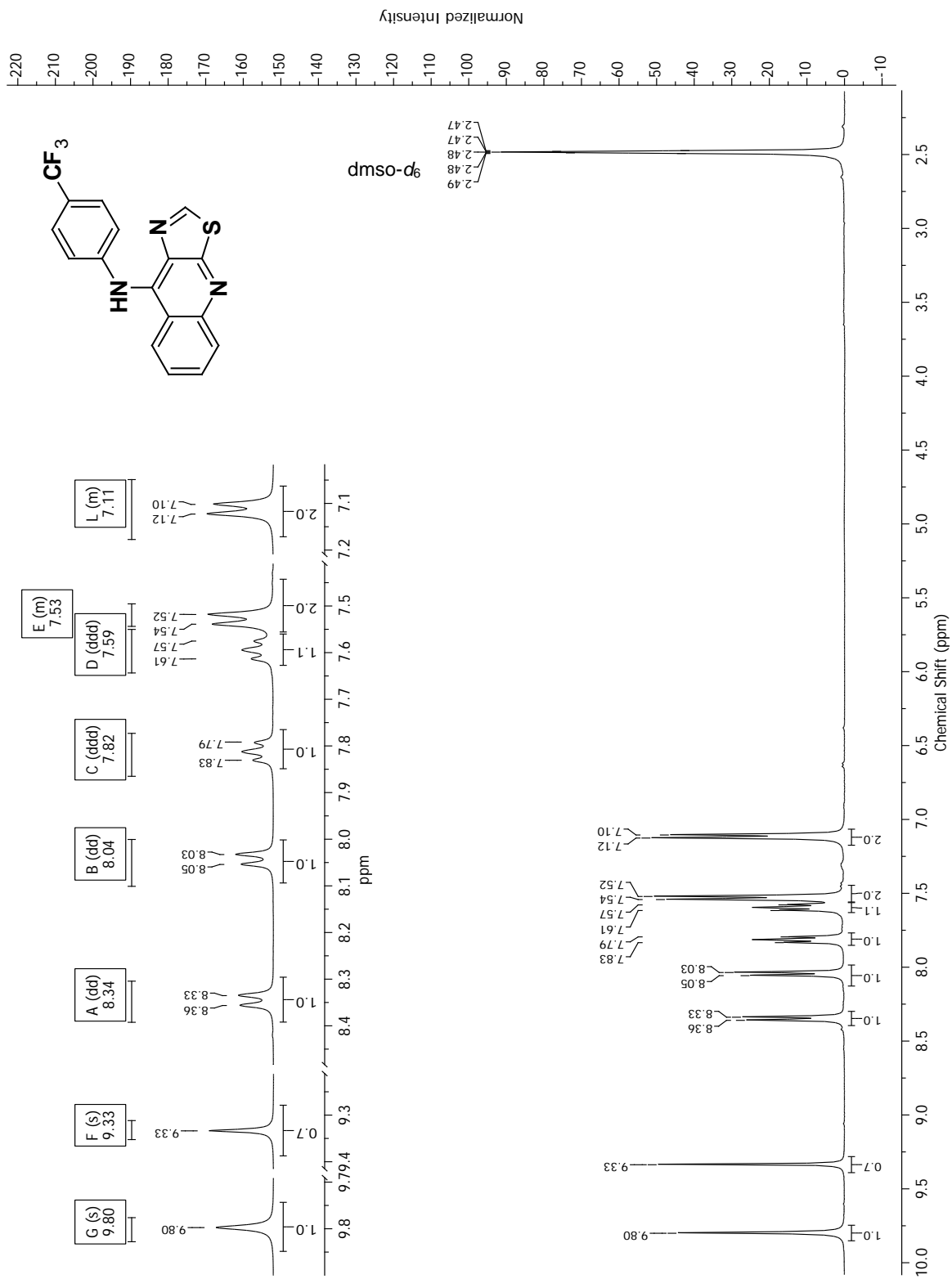
Espectro 46. Espectro RMN ¹H del compuesto 6f.



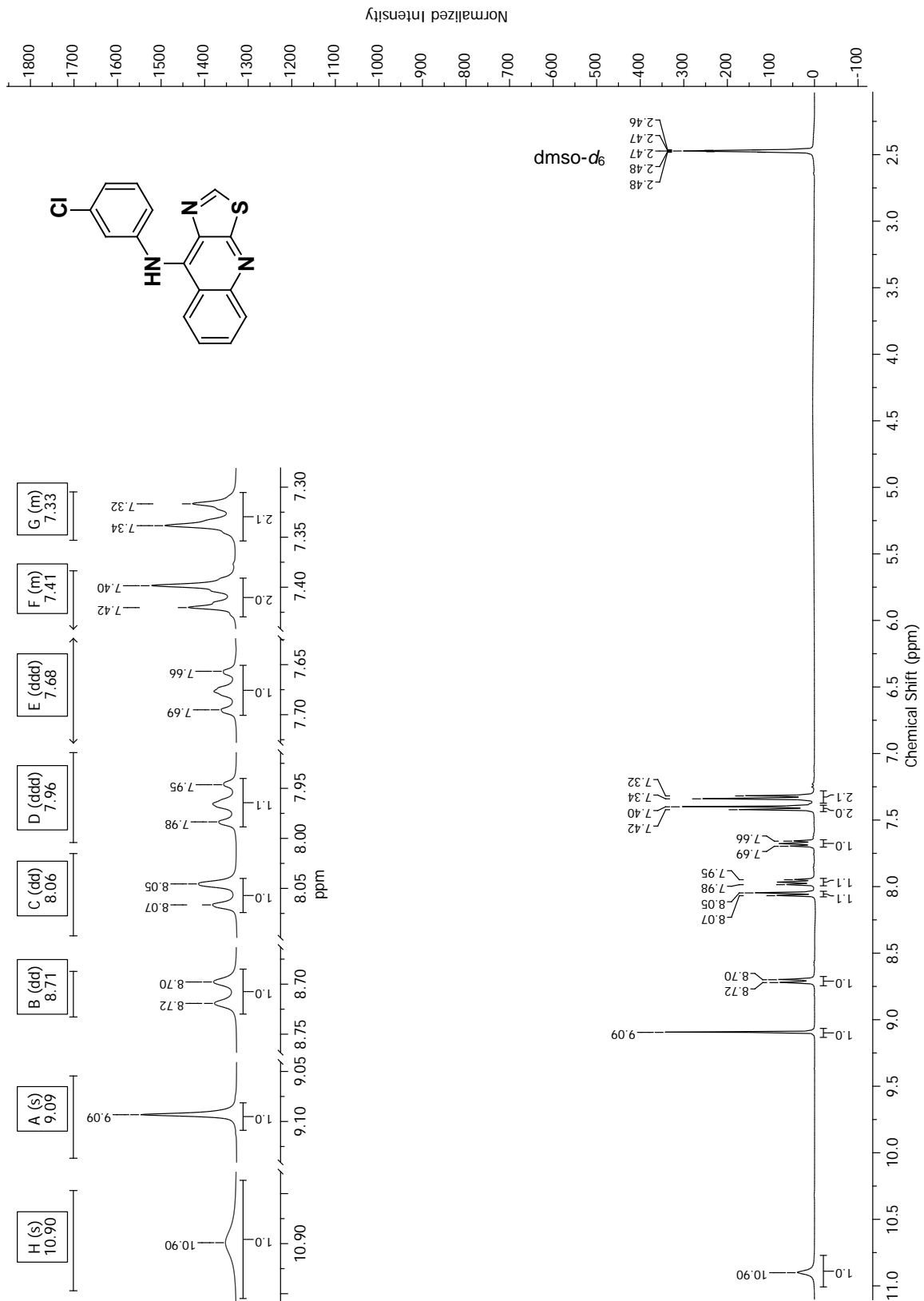
Espectro 47. IR (ATR) del compuesto **6g**.



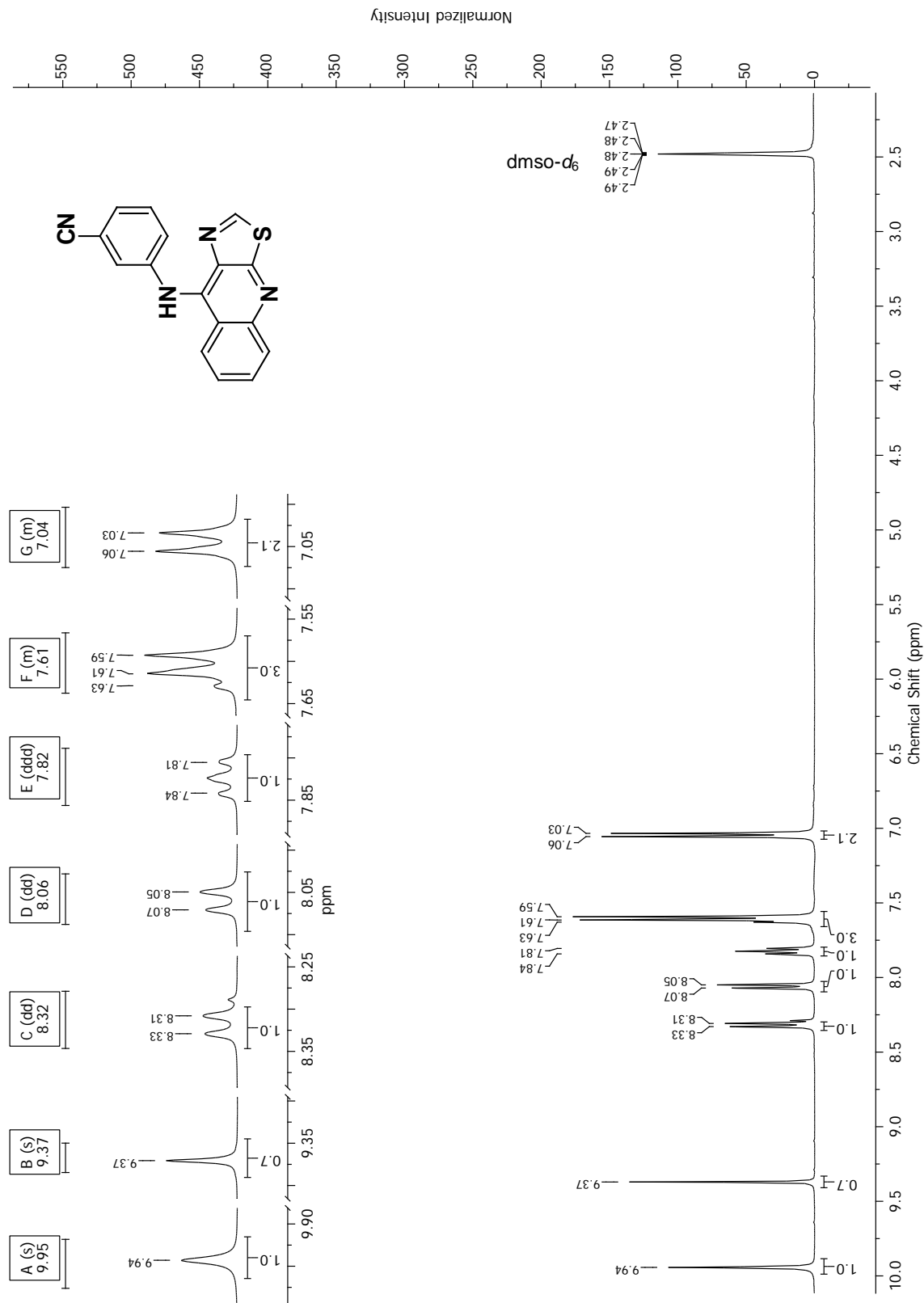
Espectro 48. Espectrometría de masas (IE) del compuesto **6g**.



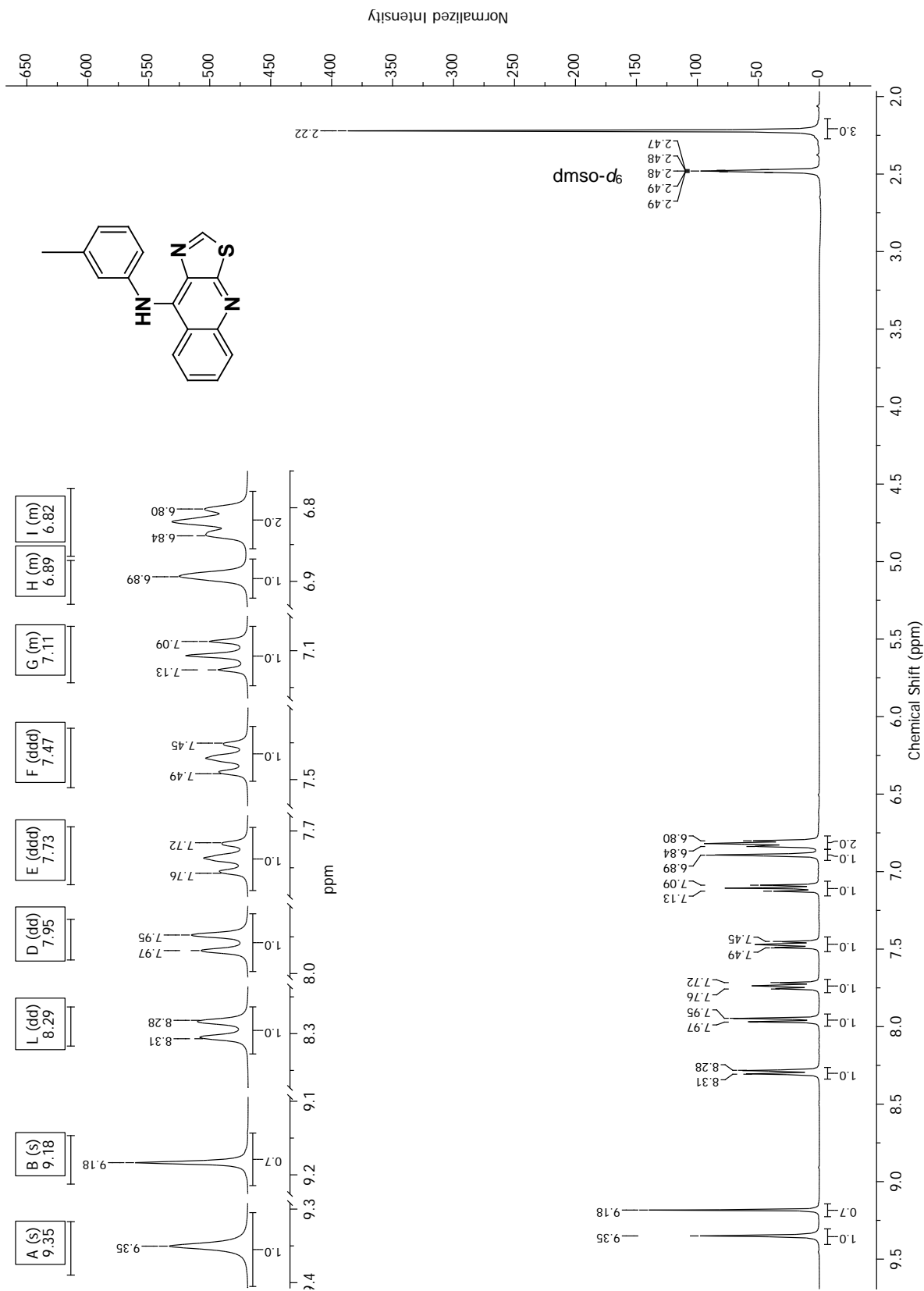
Espectro 49. Espectro RMN ¹H del compuesto **6g**.



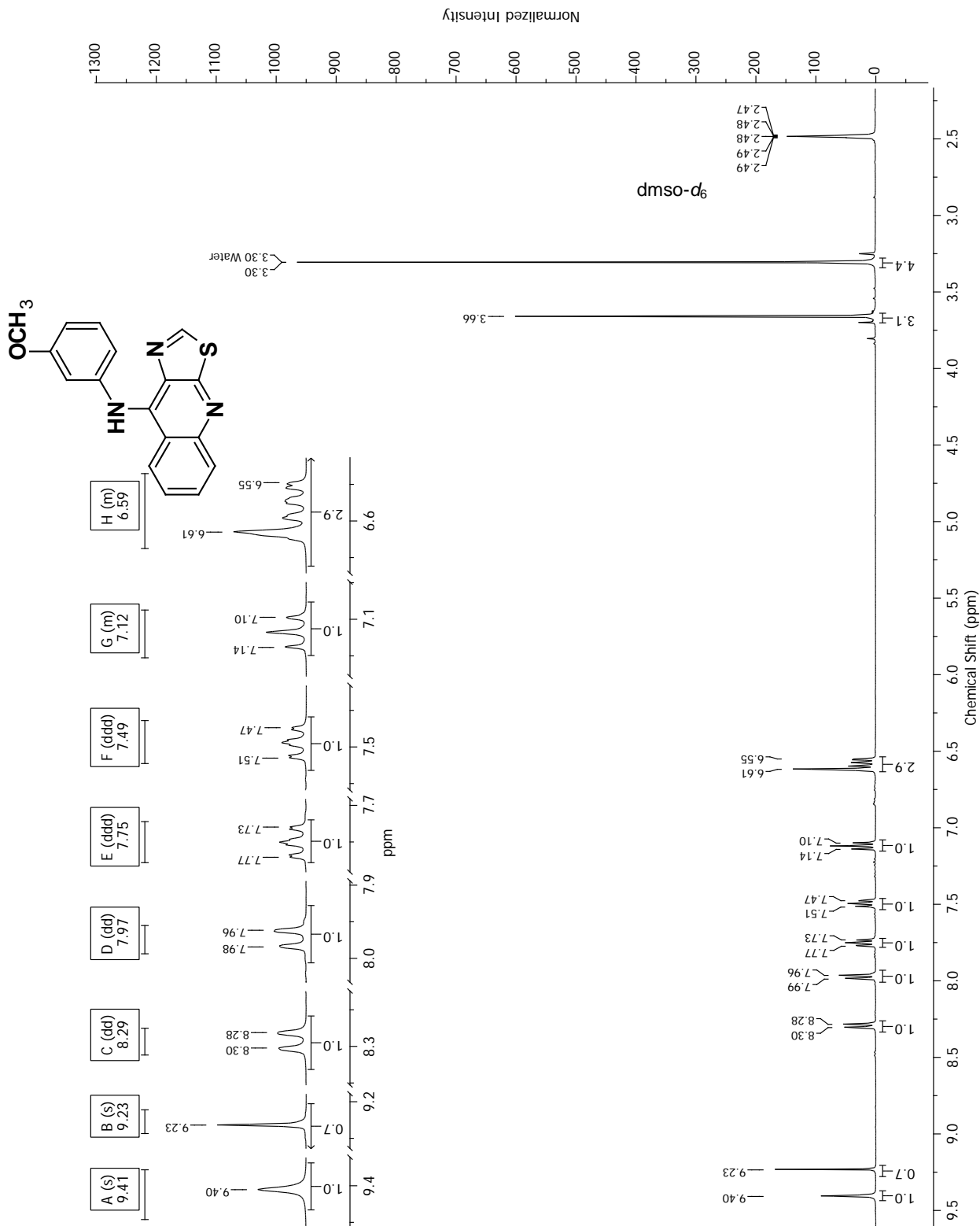
Espectro 50. Espectro RMN ¹H del compuesto **6h**.



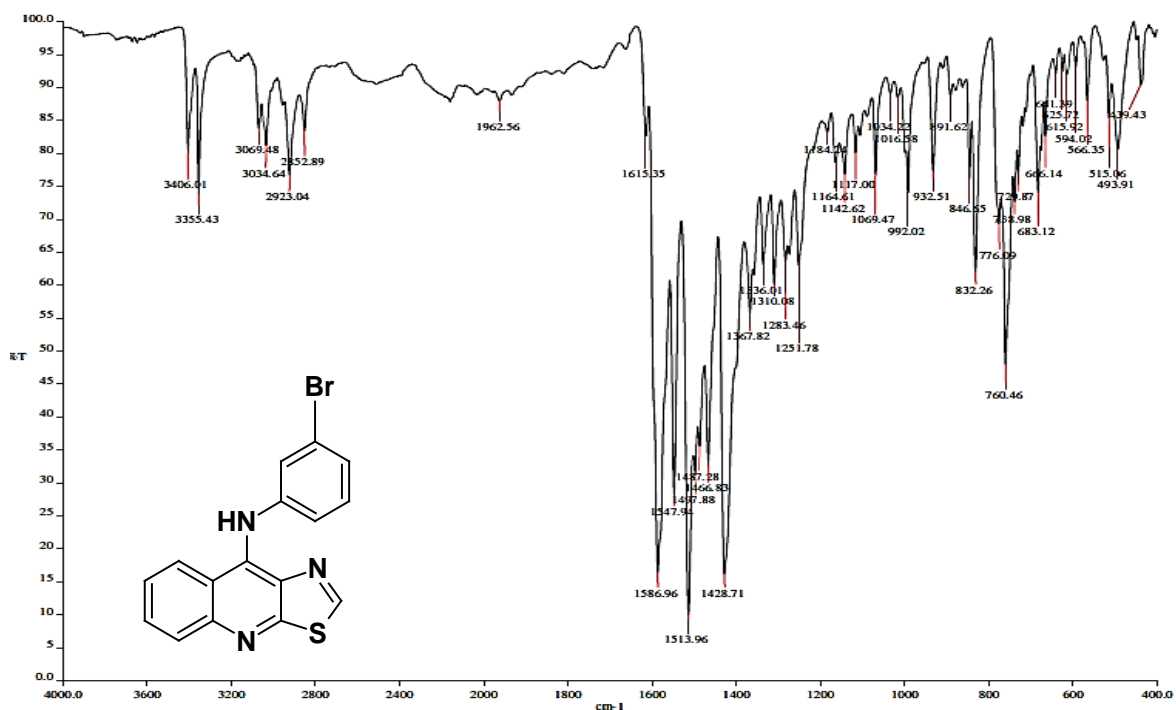
Espectro 51. Espectro RMN ¹H del compuesto 6i.



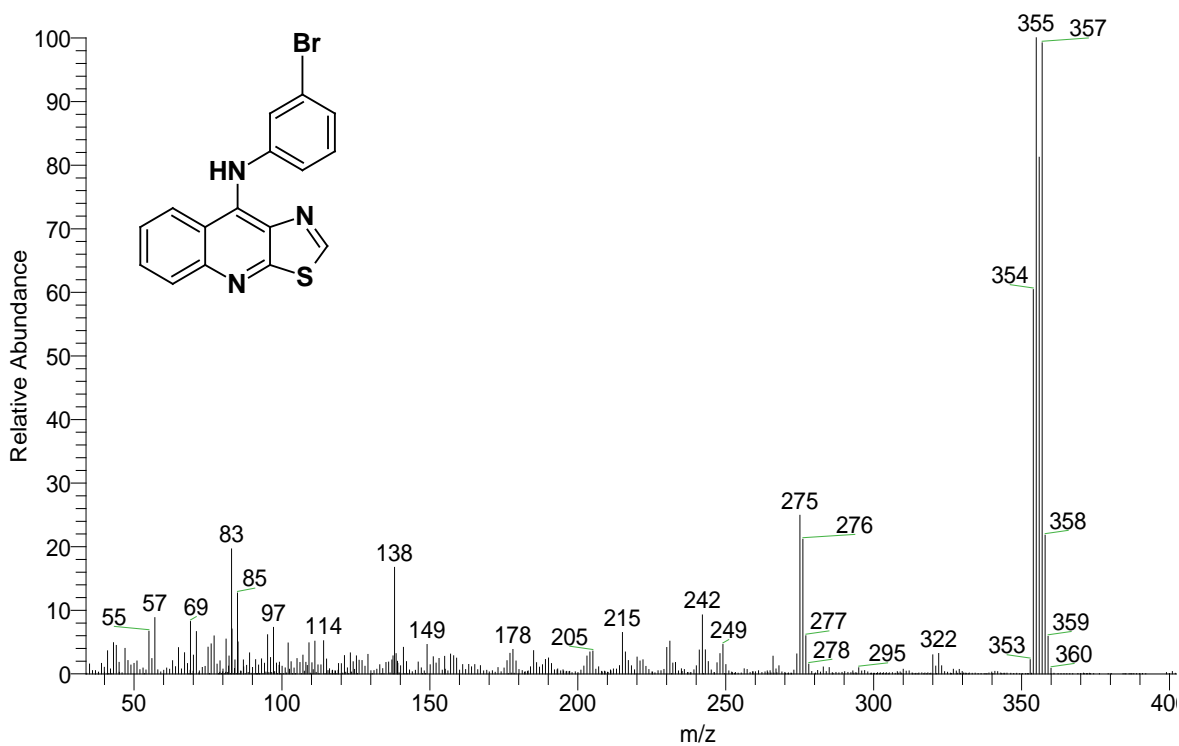
Espectro 52. Espectro RMN ¹H del compuesto 6j.



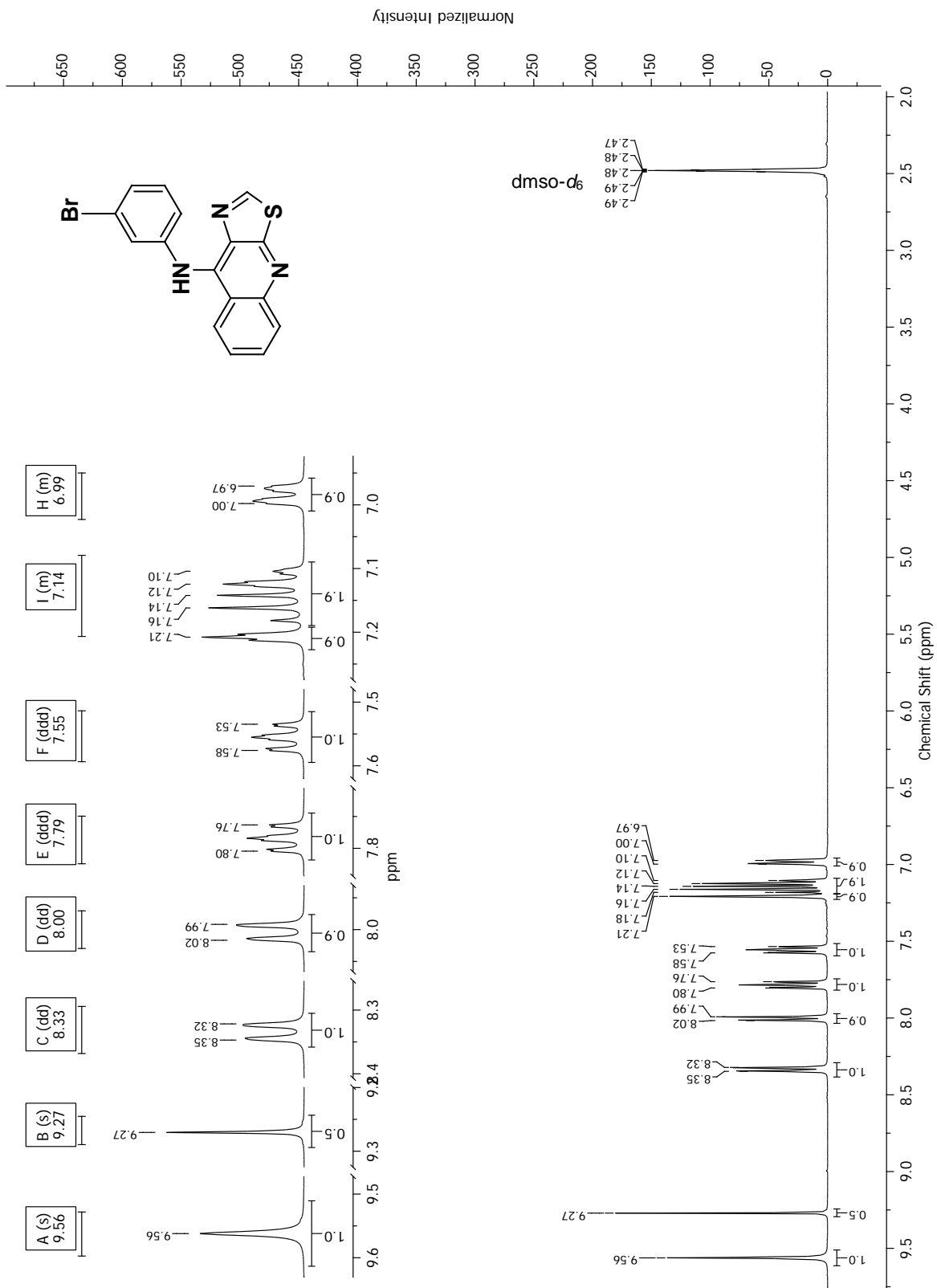
Espectro 53. Espectro RMN ¹H del compuesto 6k.



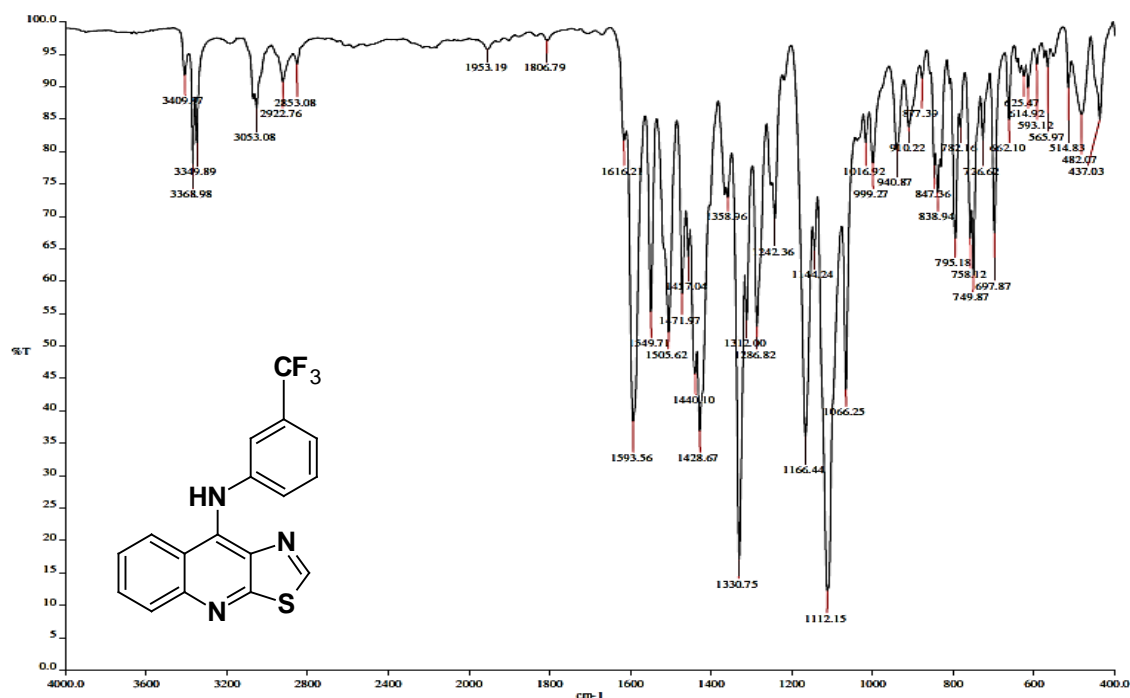
Espectro 54. Espectro de IR (ATR) del compuesto 6I.



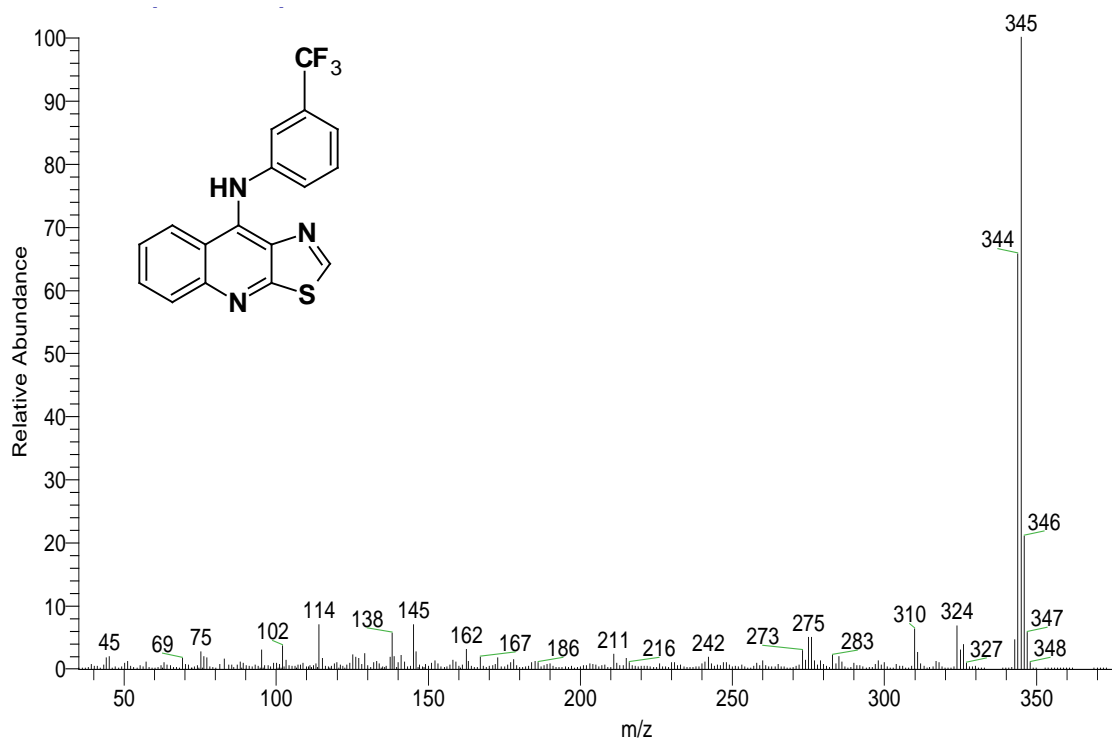
Espectro 55. Espectrometría de masas (IE) del compuesto 6I.



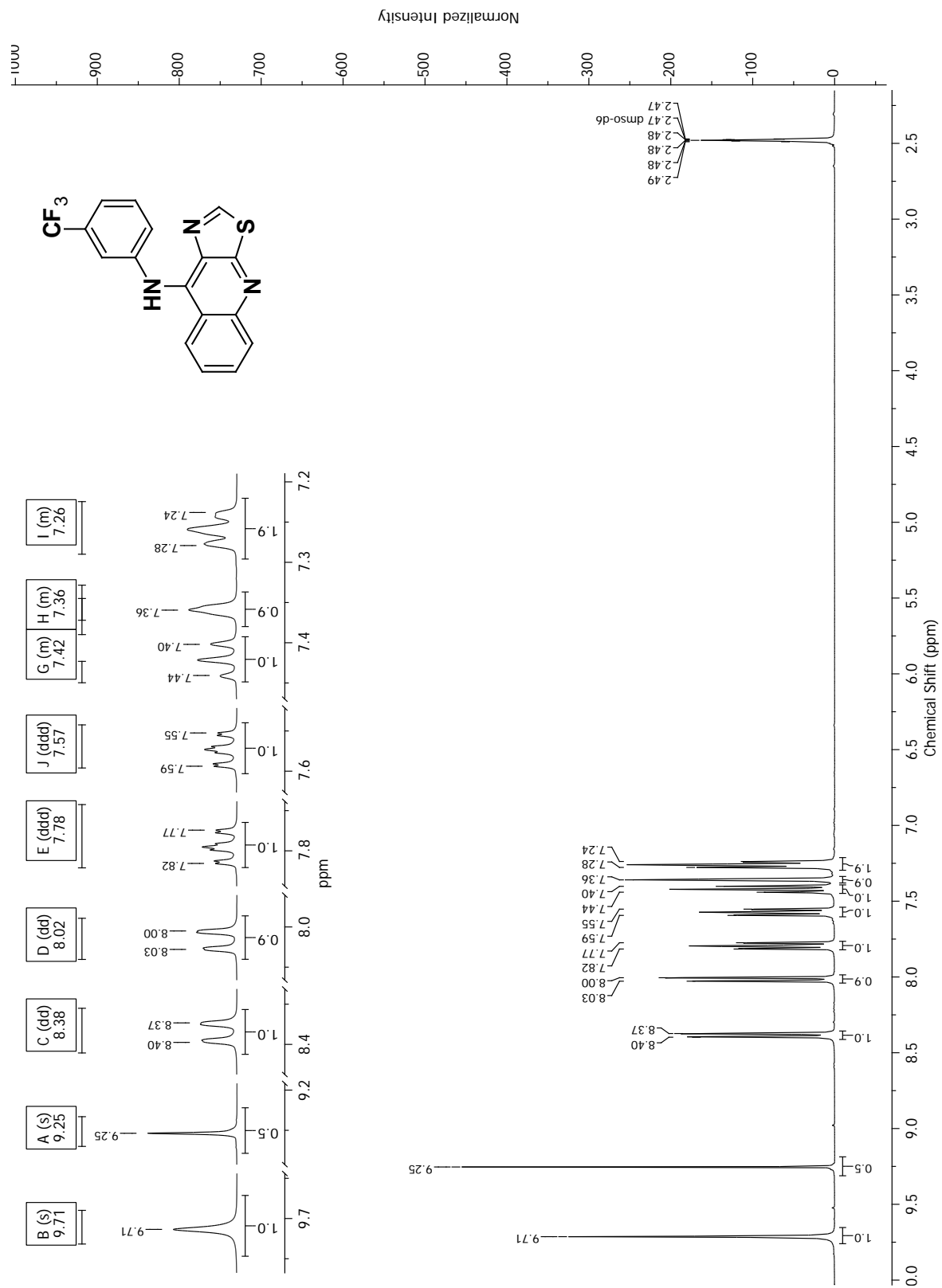
Espectro 56. Espectro RMN ¹H del compuesto 6I.



Espectro 57. IR (ATR) del compuesto **6m**.



Espectro 58. Espectrometría de masas (IE) del compuesto **6m**.



Espectro 59. Espectro RMN ¹H del compuesto **6m**.