



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE
9-[(3/4-BENCILAMINO)ANILINO]TIAZOLO[5,4-*b*]QUINOLINA
COMO POTENCIALES ANTITUMORALES”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

JESÚS DAVID DEL ANGEL MARTÍNEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2022





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: Profesora Martha Yolanda González Quezada
SECRETARIO: Profesora María Eugenia Mendoza Jasso
1er. SUPLENTE: Profesora Dafne Ramos Córdoba
2° SUPLENTE: Profesor Rodrigo Aguayo Ortiz

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 121, Conjunto E, Departamento de Farmacia, Facultad de Química,
Ciudad Universitaria, UNAM, CDMX

ASESOR:

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

SUSTENTANTE:

Jesús David Del Angel Martínez

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en la segunda edición del LatinXChem Twitter Conference, llevado a cabo el 20 de septiembre de 2021, en la modalidad de póster en la categoría #LXChemComp, con el título "*Molecular modeling and docking of novel 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinoline derivatives with potential antitumor activity*". Del Angel-Martínez, J. David; Lira-Rocha, Alfonso; Aguayo-Ortiz, Rodrigo.



AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi segunda casa y brindarme la formación académica a nivel medio superior y superior.

Al Dr. Alfonso S. Lira-Rocha, por brindarme la oportunidad de forjarme como un profesional de la química en su grupo de investigación, por su confianza, su apoyo y las enseñanzas en lo profesional y personal que recibí bajo su asesoría.

Al Departamento de Superación académica, por el apoyo económico brindado a través del Subprograma 127 – “Formación básica en Investigación”

Al proyecto PAPIIT IN225619 – "Síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina y benzo[*b*][1,8]naftiridinas como potenciales antitumorales", por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

A mis sinodales, las M. en C. Martha Yolanda González Quezada y María Eugenia Mendoza Jasso, por aceptar revisar este trabajo y enriquecerlo con sus consejos, observaciones y correcciones.

Al Dr. Rodrigo Aguayo Ortiz, por su apoyo y la asesoría brindada en la realización de los estudios computacionales.

Al M. en C. César Sebastián Huerta García, por su apoyo y consejo en la redacción y organización de este trabajo.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAI) de la Facultad de Química, por el apoyo en la espectroscopía, en especial a la Q. Marisela Gutiérrez Franco por la realización de los espectros de IR, así como a las M. en C. Nayeli López Balbiaux y Rosa Isela del Villar Morales por la obtención de los espectros de RMN.

A la Fundación Alberto y Dolores Andrade, por el apoyo brindado y la beca otorgada a lo largo de toda mi formación académica.



A mis compañeros del laboratorio 121, en especial a Roberto Garduño por su asesoría, y a Lizbeth Valdez por su compañía, su apoyo y su amistad sincera.

A mis padres Magdalena y Jesús, mi hermana Gabriela, mi sobrino Damián y mis abuelos Reyna y Lázaro[†], por sus enseñanzas, su amor y por ser mi más grande apoyo e inspiración para superarme ahora y siempre.

A mi tía Reyna, por todos sus consejos, sus palabras de aliento, sus enseñanzas y todo el cariño incondicional con que me llenó desde el inicio de mi vida y mi formación académica.

A mi prima Liliana, por confiar en mí y siempre motivarme a continuar a pesar de la adversidad.

A mis amigos Ian, Litza, Lucia y Blanca, por su apoyo incondicional, por motivarme a alcanzar mis objetivos y acompañarme en este camino de crecimiento desde la preparatoria.

A mis amigas Aranza Espinosa, Marcela Pérez, Xóchitl Rodríguez y Mitzi Godínez, por su apoyo, cariño, consejos, y los miles de recuerdos que creamos dentro y fuera de la facultad.

A Ernesto, Iván, Daniela, Mariana, Karla, Zuri, Lizet, Carlos, Gustavo, Angélica y muchas otras personas increíbles que conocí en la facultad. Gracias por su amistad, su infinito cariño, su compañía y su apoyo durante esta travesía.

A Mauricio Bahena García, por llegar a mi vida y llenarme de inspiración y confianza para conquistar mis metas, por ayudarme a crecer y ser mi apoyo incondicional en todo momento.



*A mis padres, por todo su apoyo, su amor incondicional
y todo su esfuerzo para hacer de mi la persona que soy en la actualidad;
este logro también es suyo.
Gracias infinitas.*



“Dedícate a amar a los demás, dedícate a la comunidad que te rodea y dedícate a crear algo que te aporte un destino y un sentido”

(Martes con mi viejo profesor, Mitch Albom)

Sapere aude





ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	II
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	IV
ABREVIATURAS.....	V
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Generalidades del Cáncer.....	3
2.2. Proceso carcinogénico.....	4
2.2.1. Tipos de cáncer.....	6
2.3. Diagnóstico y tratamiento.....	6
2.3.1. Quimioterapia.....	7
2.4. Fármacos citotóxicos.....	7
2.4.1. Antimetabolitos.....	8
2.4.2. Fármacos de unión a tubulina.....	9
2.4.3. Fármacos que interaccionan con DNA.....	9
2.5. Búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos.....	13
2.5.1. Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DiFAC).....	14
2.6. Topoisomerasas	15
2.7. Derivados de Acridina	17
2.7.1. Amsacrina	17
2.8. Derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. HIPÓTESIS	23
5. OBJETIVOS	23
5.1. Objetivos generales	23
5.2. Objetivos particulares.....	23
6. METODOLOGÍAS	24
6.1. Síntesis química.....	24
6.1.1. Reactivos y equipos.....	24
6.1.2. Cromatografía.....	25
6.1.3. Obtención de derivados bencilamínicos.....	26



6.2. Estudios computacionales	34
6.2.1. Modelado Molecular	34
6.2.2. Acoplamiento molecular	35
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
7.1. Síntesis química.....	36
7.1.1. Derivados de 9-[(<i>N</i> -acetil-3/4-amino)anilino]-2-metiltiofiazolo[5,4- <i>b</i>] quinolina (IV3 y IV4)	37
7.1.2. Derivados de 9-[(<i>N</i> -acetil- <i>N</i> -bencil-3/4-amino)anilino]-2-metiltiofiazolo [5,4- <i>b</i>] quinolina (V3a-c y V4a-c).....	39
7.1.3. Derivados de 9-[(3/4-bencilamino)anilino]-2-metilsulfonitiazolo[5,4- <i>b</i>] quinolina (VI3a-c y VI4a-c)	41
7.2. Análisis espectroscópico.....	45
7.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo (IR)	45
7.2.2. Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN- ¹ H)	47
7.3. Estudios computacionales	52
7.3.1. Modelado molecular	52
7.3.2. Acoplamiento molecular	62
8. CONCLUSIONES	66
9. PERSPECTIVAS	67
10. REFERENCIAS	68
ANEXO I	78
ANEXO II	103
ANEXO III	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Derivados híbridos de 9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina.	1
Figura 2. Incidencia y mortalidad a nivel mundial de los 5 tipos de cáncer más comunes en 2020 (ambos sexos y todas las edades). ^[10]	3
Figura 3. Fases operacionales y eventos relacionados en el proceso carcinogénico.	5
Figura 4. Rasgos distintivos de las células cancerosas.	6
Figura 5. Tipos y ejemplos de antimetabolitos.	8
Figura 6. Sitios de unión a tubulina y ejemplo de compuestos que actúan por esta vía.	9
Figura 7. Diferentes tipos de unión y ejemplos de agentes intercalantes.....	10



Figura 8. Interacciones reversibles con DNA.	11
Figura 9. Ejemplos de Antibióticos antitumorales.	12
Figura 10. Ejemplos de fármacos que inhiben las topoisomerasas.	12
Figura 11. Etapas principales en el desarrollo de un medicamento.	13
Figura 12. Mecanismo de las topoisomerasas I humanas.	15
Figura 13. Mecanismo de la topoisomerasa II humana y sus puntos de inhibición farmacológica.	16
Figura 14. Amsacrina.	17
Figura 15. Derivados de tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina reportados por Álvarez-Ibarra.	18
Figura 16. Derivados de 9-anilino[5,4- <i>b</i>]quinolina sintetizados y evaluados por Lira-Rocha y colaboradores.	19
Figura 17. D3CIP.	21
Figura 18. Sitio y modo de unión de fármacos con acción sobre la topoisomerasa II.	21
Figura 19. Reemplazo bioisostérico en el etopósido.	22
Figura 20. Conformación de mínima energía de derivados bencilamino en 3'.	54
Figura 21. Conformación de mínima energía de derivados bencilamino en 4'.	54
Figura 22. Mapa de distribución del orbital HOMO.	56
Figura 23. Mapa de distribución del orbital LUMO.	57
Figura 24. Orientación del vector momento dipolar.	58
Figura 25. Mapas de Potencial Molecular Electroestático e Isopotencial (-83.68 kJ/mol) del compuesto VI3e	59
Figura 26. Mapas de Potencial Molecular Electroestático e Isopotencial (-83.68 kJ/mol) del compuesto VI4e	60
Figura 27. Modo de unión de la <i>m</i> -AMSA y validación del método de acoplamiento molecular.	62
Figura 28. Modo de unión de derivados bencilamino con el complejo TII β -DNA.	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistemas de elución empleados en el análisis cromatográfico.	25
Tabla 2. Caracterización física de los derivados de la serie IV	38
Tabla 3. Caracterización física de los derivados de la serie V	40



Tabla 4. Caracterización física de los derivados de la serie VI	43
Tabla 5. Bandas relevantes en espectros IR de los compuestos de la serie IV	45
Tabla 6. Bandas relevantes en espectros IR de los compuestos de la serie V	46
Tabla 7. Bandas relevantes en espectros IR de los compuestos de la serie VI	47
Tabla 8. Señales en RMN- ¹ H de los compuestos de la serie IV (desplazamiento químico, tipo de señal y constante de acoplamiento).	49
Tabla 9. Señales en RMN- ¹ H de los compuestos de la serie V (desplazamiento químico, tipo de señal y constante de acoplamiento).	50
Tabla 10. Señales en RMN- ¹ H de los compuestos de la serie VI (desplazamiento químico, tipo de señal y constante de acoplamiento).	51
Tabla 11. Valores de los ángulos diedros α , β y γ	52
Tabla 12. Descriptores moleculares calculados.	55
Tabla 13. Resultados del estudio de acoplamiento molecular.	63

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ruta general de síntesis de derivados bencilamino.	24
Esquema 2. Ampliación propuesta para los estudios <i>in silico</i>	34
Esquema 3. Rotaciones asignadas para el análisis conformacional.....	34
Esquema 4. Rutas propuestas para la obtención de derivados bencilamino y sus intermediarios.	36
Esquema 5. Zonas susceptibles a reacciones de S _N Ar de acuerdo con la teoría HSAB. .	37
Esquema 6. Condiciones de reacción evaluadas para la incorporación de anilinas protegidas.	39
Esquema 7. Hidrólisis ácida y básica de amidas.	41
Esquema 8. Solvólisis de los derivados VI3c y VI4c	44
Esquema 9. Numeración empelada en la asignación de señales de los derivados de las series IV , V y VI	47
Esquema 10. Ángulos diedros para el análisis conformacional.....	53
Esquema 11. Caras heterotópicas de la tiazolo[5,4- <i>b</i>]quinolina.....	53



ABREVIATURAS

ADT	AutoDock Tools
ATP	Adenosín Trifosfato
BOC	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
CCF	Cromatografía en capa fina
DiFAC	Diseño de Fármacos Asistido por Computadora
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
<i>m</i>-AMSA	Amsacrina
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPA	Ácido Polifosfórico (<i>Polyphosphoric acid</i>)
PSA	Área Polar Superficial (<i>Polar Surface area</i>)
R_f	Factor de retención
RNA	Ácido Ribonucleico
RMSD	Desviación cuadrática media (<i>Root-mean-square deviation</i>)
TEA	Trietilamina
TI	Topoisomerasa I
TII	Topoisomerasa II
THF	Tetrahidrofurano
QSAR	Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>)

1. INTRODUCCIÓN

En términos generales, el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo e invadir otros puntos del organismo.^[1] En fechas recientes su incidencia y mortalidad han aumentado de manera muy homogénea alrededor del mundo debido al crecimiento demográfico, el envejecimiento poblacional, el estilo de vida y la exposición a factores de riesgo.^[2]

Actualmente, existen diversas alternativas en la medicina contra el cáncer, tales como cirugía, quimioterapia, radioterapia y, más recientemente, la inmunoterapia. De entre éstas, la quimioterapia es el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos. Sin embargo, la escasa selectividad y alta toxicidad de los fármacos ya existentes, ha llevado a la búsqueda, desarrollo y optimización de compuestos más efectivos y seguros.

Con el objetivo de encontrar alternativas más seguras, en años recientes el grupo de trabajo de Lira-Rocha^{[3]-[5]} ha descrito la síntesis y evaluación citotóxica *in vitro* de derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina que surgen de la combinación del patrón estructural observado en la amsacrina (*m*-AMSA) — un fármaco usado en el tratamiento de leucemia — y el reemplazo bioisostérico de un benceno por un tiazol en el núcleo de acridina (**Figura 1**), observando que la presencia de cierto tipo de sustituyentes puede modular la actividad mencionada.

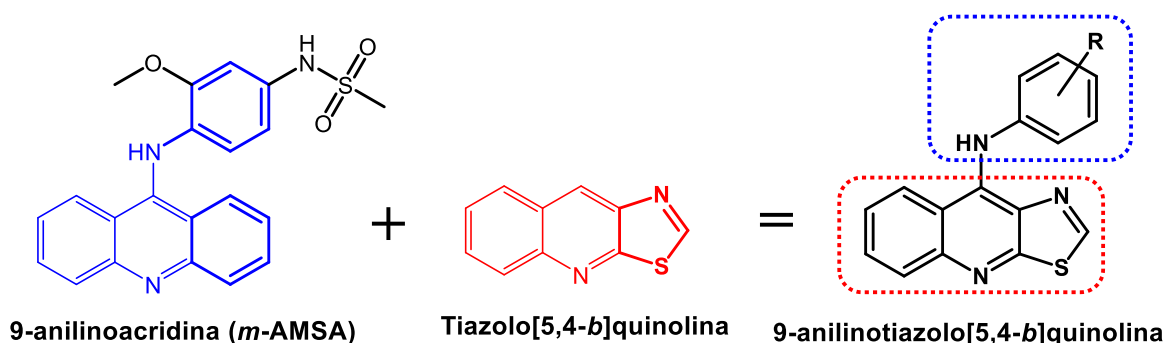


Figura 1. Derivados híbridos de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina.



Asimismo, como parte del estudio de estos compuestos, se han venido implementando modelos *in silico*, tales como estudios QSAR, modelado y acoplamiento molecular, que han permitido establecer relaciones estructura-actividad para predecir la unión con la diana molecular y la optimización de las propiedades moleculares asociadas con la citotoxicidad.

Bajo esta perspectiva, en el presente trabajo se pretende sintetizar, caracterizar y evaluar *in silico* las propiedades electrónicas y el modo de unión de un nuevo grupo de derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina que presenten un grupo bencilamino *p*-sustituido en las posiciones 3' y 4' del anillo de anilino, con la finalidad de establecer parámetros estructurales que contribuyan a la optimización de la actividad citotóxica de esta familia de compuestos.

2. ANTECEDENTES

2.1. Generalidades del Cáncer

La palabra «Cáncer» tiene su origen etimológico en el término griego *καρκίνος* (*karkinos*) que significa “cangrejo”, fue utilizado por Hipócrates, en el siglo IV a.C., para referirse a lesiones ulcerosas crónicas que se extendían progresivamente por los tejidos semejando patas de cangrejo, sin embargo, no hacía alusión a lo que hoy en día conocemos como tal.^[6]

A través de los años, el Cáncer se ha ido redefiniendo constantemente en función del entendimiento logrado por los avances a nivel genético y bioquímico. La OMS lo define como un término genérico para designar a un amplio grupo de enfermedades que puede afectar cualquier parte del organismo; éste se caracteriza por la pérdida en el control del crecimiento y división celular, que se extiende más allá de los límites habituales y puede invadir tejidos adyacentes o propagarse a otros órganos, mediante un proceso denominado metástasis, que es la principal causa de muerte por cáncer. ^{[7]. [8]}

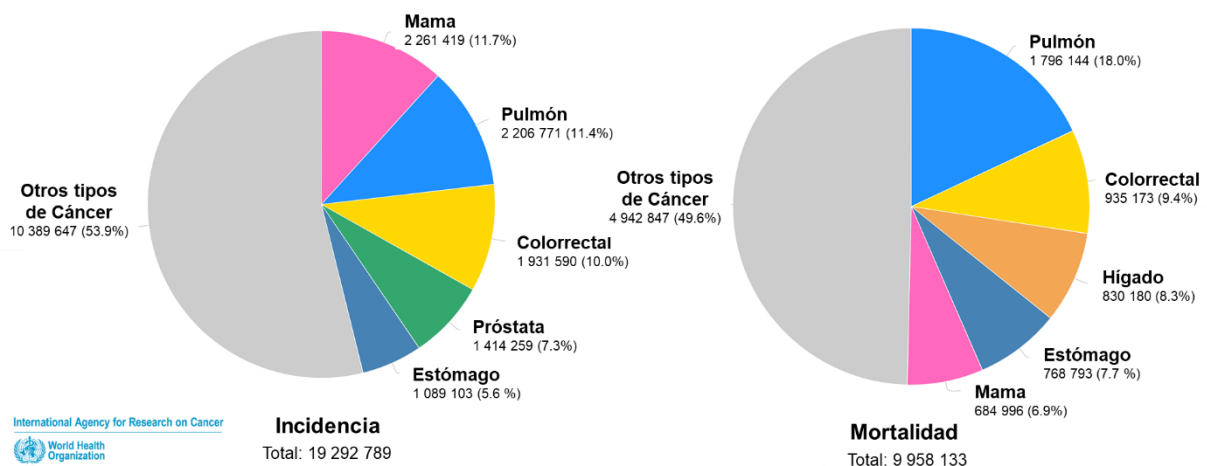


Figura 2. Incidencia y mortalidad a nivel mundial de los 5 tipos de cáncer más comunes en 2020 (ambos sexos y todas las edades).^[10]

De acuerdo con las estadísticas globales del cáncer (GLOBOCAN), su incidencia y mortalidad han aumentado de manera rápida y homogénea alrededor del mundo. Sólo durante 2020 se registraron 19.3 millones de casos nuevos y 10



millones de defunciones a causa de este padecimiento (**Figura 2**) y se estima que para 2040, haya un aumento substancial del 49.7% en el número de casos debido al crecimiento y envejecimiento poblacional, los cambios en el estilo de vida y a la exposición a factores de riesgo.^{[9], [10]}

En el caso de México, en 2021 los tumores malignos se posicionaron como la cuarta causa de muerte, sólo por debajo de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), las enfermedades cardiovasculares y la diabetes *miellitus*.^[11] Es importante señalar que la alta prevalencia de factores de riesgo, aunado a una transición hacia el envejecimiento de la población, podría generar en los próximos años un aumento acelerado en el número de casos, lo que representarían un gran desafío para la salud pública.^{[12], [13]}

2.2. Proceso carcinogénico

Se conoce como carcinogénesis al proceso por el cual se generan neoplasias o tumores, que son crecimientos celulares anormales e incontrolados que pueden volverse paulatinamente más graves.^[14] En otras palabras, es el proceso por el cual las células adquieren características malignas o propias del cáncer.

Una neoplasia es considerada maligna cuando desarrolla hiperplasia patológica, que es el aumento incontrolado de la cantidad de células, así como otras modificaciones cualitativas como metaplasia, displasia y anaplasia, que corresponden a la presencia de tipos celulares diferentes a los de un tejido dado, anomalías morfológicas e incompleta diferenciación celular.^[15]

El proceso carcinogénico involucra múltiples etapas. Si bien las alteraciones genéticas y epigenéticas son esenciales, por sí solas no son suficientes para causar cáncer. El entorno influye fuertemente en su comportamiento, supervivencia, proliferación y ganancia de malignidad.^[16] De acuerdo con lo anterior, el proceso carcinogénico puede dividirse en tres fases operacionales principales: iniciación, promoción y progresión (**Figura 3**).

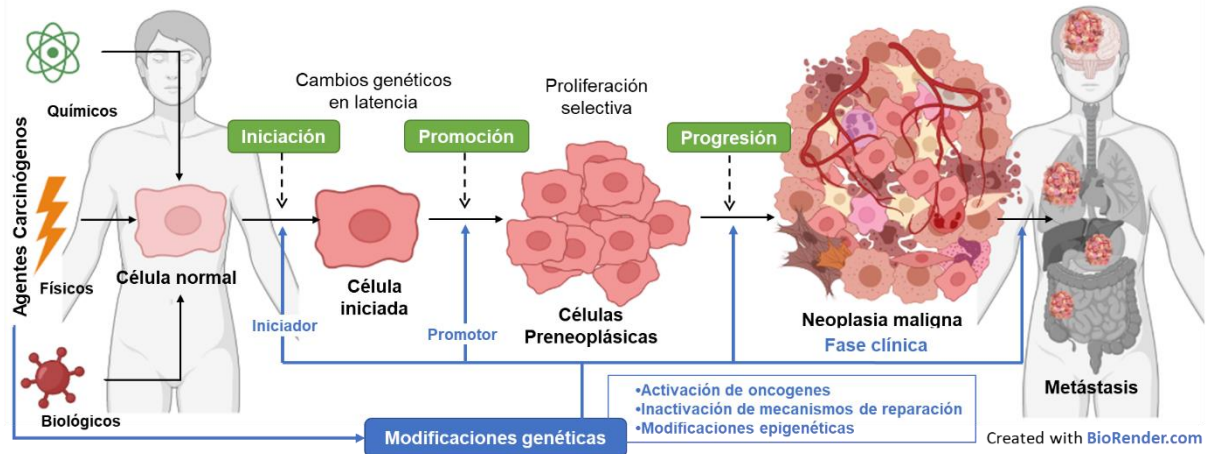


Figura 3. Fases operacionales y eventos relacionados en el proceso carcinogénico.

Durante la fase de *iniciación*, un agente externo, conocido como carcinógeno, interactúa con las células y tiene el potencial de generar mutaciones en genes que le confieren a la célula la capacidad de crecimiento autónomo y pueden desencadenar una división incontrolada.^{[17], [18]} Este proceso puede ocurrir en cuestión de horas o días, no obstante, las células iniciadas pueden permanecer latentes incluso por años.^[14]

Cuando las células iniciadas adquieren ventajas de crecimiento, frente a las células circundantes, debido a la presencia de agentes que brindan el entorno adecuado para la supervivencia y proliferación, se habla de la fase de *promoción*, en la cual la tasa de mutaciones aumenta, produciendo una mayor población de células que tienen el potencial de adquirir características malignas.^{[14], [16], [19]}

Finalmente, en la fase de *progresión* se forma la neoplasia que puede expresar el fenotipo maligno. En este punto, debido a la gran acumulación de mutaciones, las células tumorales adquieren, según lo señalado por Hanahan y Weinberg^[20], ciertos rasgos distintivos que les brindan ventajas bioquímicas y metabólicas, volviéndolas más resistentes y capaces de invadir otros tejidos a través del proceso de metástasis (**Figura 4**).

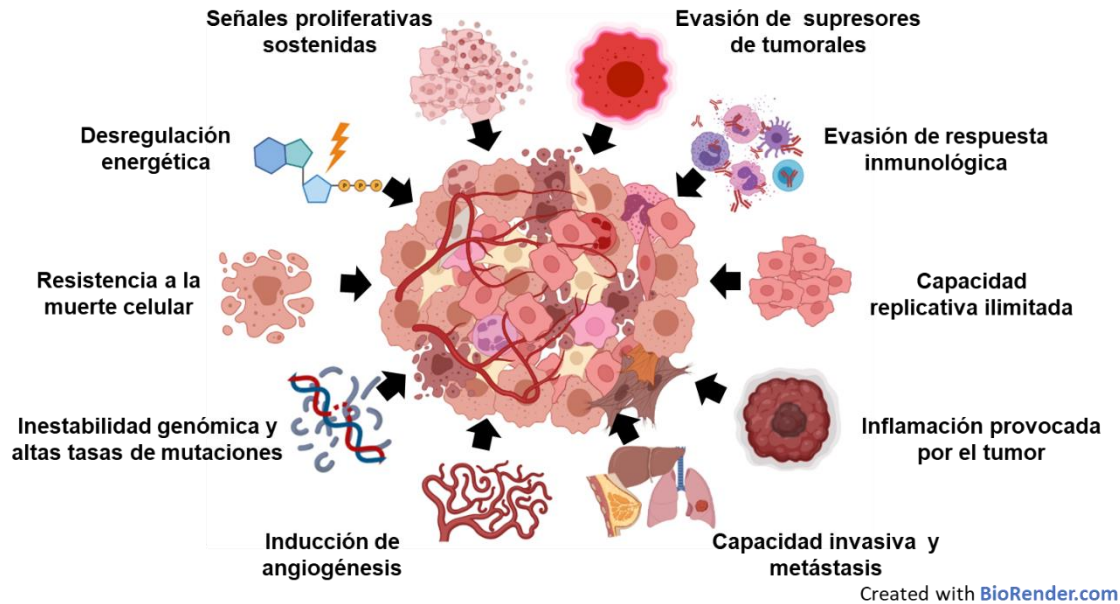


Figura 4. Rasgos distintivos de las células cancerosas.

2.2.1. Tipos de cáncer

Dependiendo del tejido que originará el tumor, el cáncer puede clasificarse en diferentes tipos: (1) *carcinomas*, cuando se originan en el tejido epitelial que conforma las superficies de los órganos y revestimientos glandulares; (2) *sarcomas*, que corresponde a tejidos blandos o conectivos, como fibroblastos, huesos, músculos y adipocitos; (3) *cáncer hematopoyético*, que involucran células del sistema inmunológico e incluye diferentes tipos de linfomas, leucemias, mielomas y melanomas; (4) *cáncer germinal*, cuando tiene origen en las gónadas; y (5) *cáncer relacionado al sistema nervioso central o neuro-ectodérmico*, que involucra al cerebro y la médula espinal. ^{[15]. [17]}

2.3. Diagnóstico y tratamiento

Dado que la mayoría de los tumores tienden a presentar signos clínicos inespecíficos debido al alto grado de mutaciones, para el diagnóstico del cáncer se emplea una amplia gama de procedimientos y pruebas, entre las que se encuentran las técnicas de imagen (ultrasonido, resonancia magnética de imagen y tomografías), la examinación morfológica de biopsias del tejido afectado, pruebas inmunológicas y otros análisis de laboratorio. ^[15]



Con el apoyo de los procedimientos ya mencionados, es posible conocer el tamaño, ubicación y el grado de irrupción de la neoplasia; lo cual permite determinar el estadio del cáncer que proporciona información sobre el pronóstico clínico del paciente e influye directamente en la elección del tratamiento más adecuado.^[14]

Actualmente, existen diversas alternativas de tratamiento, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y otras terapias complementarias. El objetivo de todas ellas es la eliminación, destrucción o inhibición del crecimiento de las células cancerosas y, dependiendo de las circunstancias, pueden ser ocupadas de forma única o combinada.

2.3.1. Quimioterapia

La Química ha jugado un papel fundamental en la terapia contra el cáncer, a través del descubrimiento, desarrollo y uso de fármacos que destruyan o limiten la proliferación de células tumorales. Sus orígenes se remontan a 1940, con el uso de mostazas nitrogenadas que mostraron un marcado nivel de regresión en células tumorales de pacientes con linfoma.^[21]

La mayoría de los compuestos quimioterapéuticos actúan inhibiendo mecanismos implicados en la división celular, sin embargo, su acción afecta por igual a las células normales, lo que los vuelve inespecíficos al generar varios efectos secundarios. A pesar de lo anterior y debido al actual incremento en la incidencia del cáncer, los quimioterapéuticos siguen siendo ampliamente usados, incluso a pesar del desarrollo de terapias más específicas, ya sea como adyuvantes en terapias localizadas o en esquemas combinatorios.^[22]

2.4. Fármacos citotóxicos

Dentro de los fármacos contra el cáncer se identifican principalmente tres tipos: los citotóxicos, los hormonales y los agentes biotecnológicos, siendo los primeros los más comúnmente utilizados, cuyo mecanismo de acción es la interrupción del ciclo celular que lleva a la apoptosis.

Por lo general, estos fármacos son clasificados de dos maneras: por su especificidad en el ciclo celular, basándose en los momentos en que son activos, o por sus dianas biológicas. Dentro de esta última clasificación se encuentran: los antimetabolitos, los agentes de unión a tubulina y aquellos compuestos que interaccionan y dañan el DNA por diferentes vías.^{[22], [23]}

2.4.1. Antimetabolitos

Esta familia de fármacos es una de las más antiguas dentro de los fármacos anticancerígenos. Su mecanismo de acción se basa en la interferencia con vías biosintéticas esenciales, ya que son análogos de metabolitos generados naturalmente en la síntesis de DNA y RNA.^{[22], [24]}

Estos compuestos pueden actuar ya sea por competición por los sitios catalíticos de enzimas o por incorporación en los ácidos nucleicos modificando su función normal y desencadenando el proceso apoptótico (**Figura 5**). Debido a su mecanismo de acción, los antimetabolitos tienen alta especificidad por la fase S del ciclo celular, lo que les brinda cierta selectividad por las células cancerosas debido a sus altas tasas de replicación.^[24]

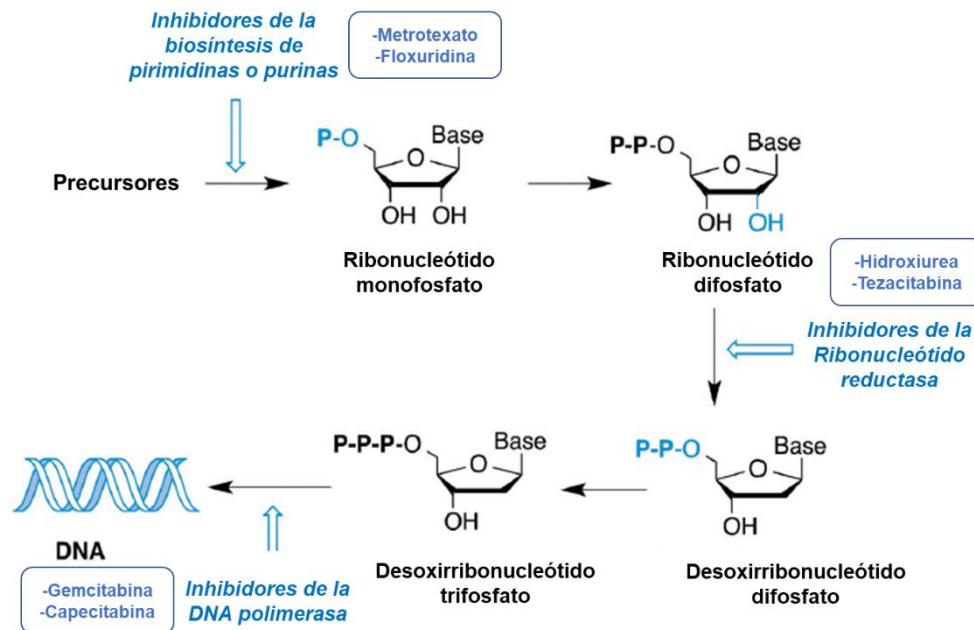


Figura 5. Tipos y ejemplos de antimetabolitos.

2.4.2. Fármacos de unión a tubulina

Los microtúbulos son estructuras diméricas filamentosas de α y β tubulina que participan en la formación del huso mitótico durante la división celular. Su formación está dada por un equilibrio dinámico con dímeros libres de tubulina que se unen reversiblemente permitiendo su elongación o contracción. Los fármacos que actúan por esta vía generan la disrupción de este equilibrio al detener la mitosis, y pueden clasificarse como agentes *desestabilizadores* cuando inhiben la polimerización o *estabilizadores* cuando la estimulan.

Se ha identificado que la interacción con tubulina puede darse en tres sitios de unión principales: el de los alcaloides de la Vinca, el del taxol o el de la colchicina; los cuales se han nombrado de acuerdo con sus ligandos más conocidos, sin embargo, en ellos pueden interactuar otros análogos o derivados (**Figura 6**). [25]

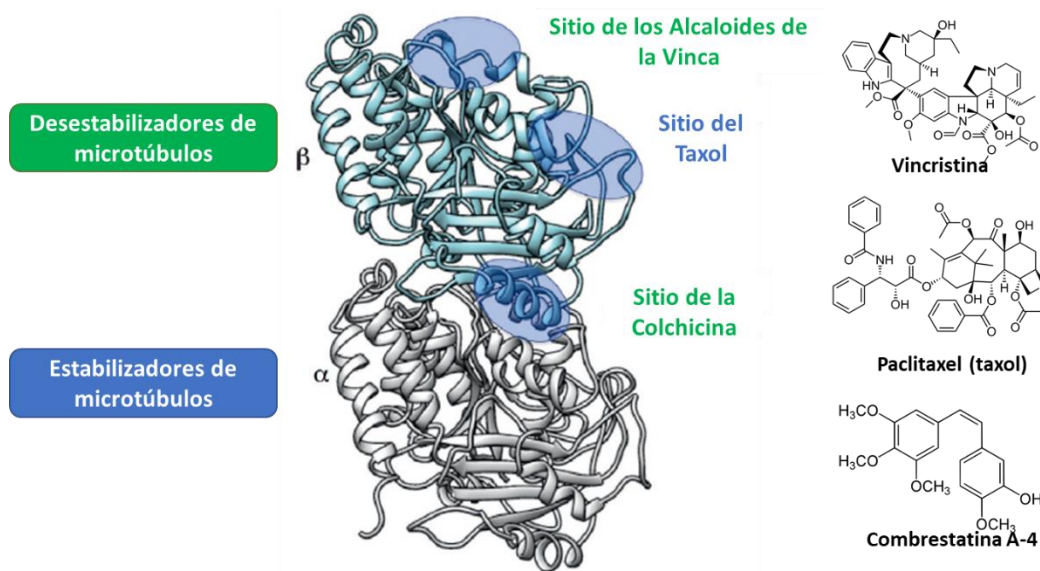


Figura 6. Sitios de unión a tubulina y ejemplo de compuestos que actúan por esta vía.

2.4.3. Fármacos que interaccionan con DNA

Los fármacos que atacan al DNA constituyen una de las más grandes e importantes familias de compuestos en la quimioterapia contra el cáncer. Su mecanismo de acción consiste en interferir con la replicación y, de acuerdo con la manera en que lo hace, se clasifican en diferentes grupos.

2.4.3.1. Alquilantes

Los agentes alquilantes son compuestos electrofílicos altamente reactivos que tienen la capacidad de transferir grupos alquilo a una biomolécula. La unión de estos compuestos se da principalmente a nivel de DNA, sin embargo, pueden interactuar también con grupos nucleofílicos presentes en otros componentes celulares.^[26]

La mayoría de las alquilaciones ocurren en las bases nitrogenadas y pueden presentarse en una sola o en ambas hebras de DNA, generando alteraciones como el desapareamiento de nucleótidos, la fragmentación de la cadena o el impedimento de su separación (**Figura 7**) que en conjunto evitan el proceso de replicación y transcripción, principalmente durante las fases G_1 y S del ciclo celular.^[27]

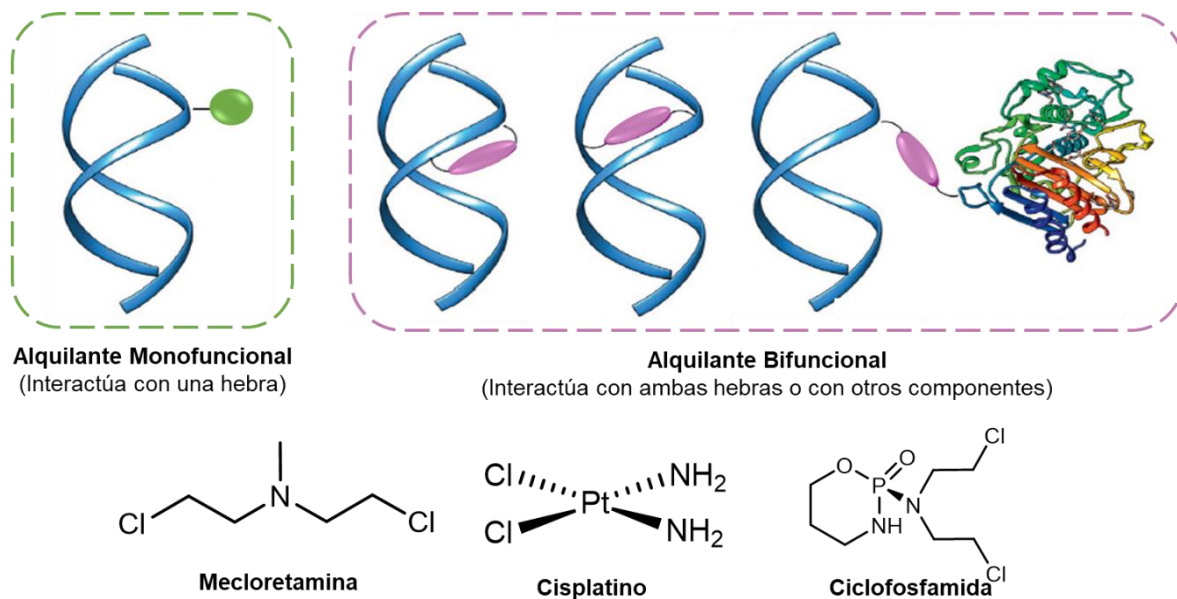


Figura 7. Diferentes tipos de unión y ejemplos de agentes intercalantes.

2.4.3.2. Agentes de unión al surco menor e intercalantes

Existen dos maneras principales en que ciertas moléculas pueden interactuar con el DNA de manera reversible: *la unión al surco menor* o *la intercalación*, entre los pares de bases (**Figura 8**).

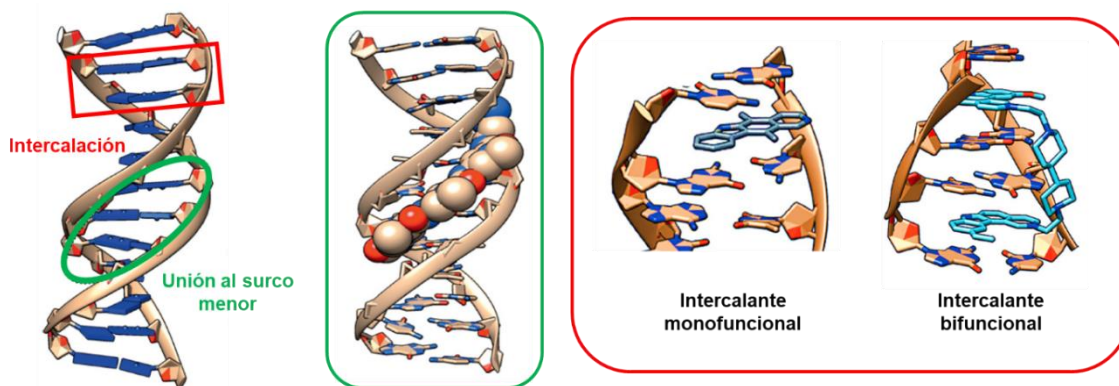


Figura 8. Interacciones reversibles con DNA.

Debido a características propias del surco menor, a este sitio pueden unirse moléculas pequeñas que generalmente presentan alta especificidad por secuencias ricas en Adenina y Timina impidiendo la síntesis de DNA y RNA al evitar la acción de la polimerasa correspondiente. Algunos ejemplos son miembros de las familias de la antraciclina, bleomicina, mitomicina, y alcaloides tetrahidroisoquinolínicos.^[28]

Por otro lado, los agentes intercalantes son moléculas con sistemas planos poliaromáticos (o cromóforos) que se insertan entre pares de bases y cuyo acomodo genera distorsiones que ocasionan interferencia en el reconocimiento y función de proteínas asociadas. Algunos ejemplos de este tipo de agentes son los derivados de elipticina, actinomicina, antraciclinas y acridinas.^{[29], [30]}

2.4.3.3. Antibióticos antitumorales

La búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento contra el cáncer condujo al descubrimiento de una serie de compuestos con actividad antimicrobiana que inhiben además la proliferación celular y que han demostrado ser clínicamente útiles en el tratamiento de algunos tumores. Dentro de este grupo de compuestos se encuentran miembros de las familias de la antraciclina, bleomicina, actinomicina, mitomicina y ácido aureólico; los cuales en su mayoría fueron aislados de diferentes especies de *Streptomyces*.^[31] Sus mecanismos de acción son variados e incluyen la intercalación, entrecruzamiento y alquilación de cadenas de DNA, así como la inhibición o alteración de la función de algunas enzimas relacionadas.^[32]

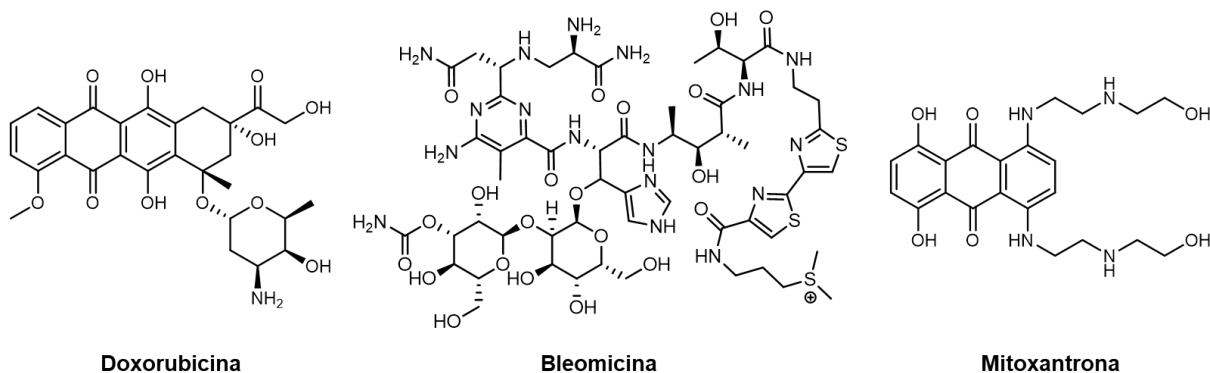


Figura 9. Ejemplos de Antibióticos antitumorales.

2.4.3.4. Inhibidores de la topoisomerasa

Las topoisomerasas son enzimas esenciales que regulan la topología del DNA resolviendo el superenrollamiento. Los antitumorales que actúan por esta vía pueden dividirse en: **inhibidores**, que detienen el proceso catalítico de la enzima, pero no interfieren con la estabilidad del complejo enzima-DNA; y **venenos** que interaccionan con el complejo, estabilizándolo y convirtiendo a la enzima en un agente que daña el DNA, al promover la generación de rupturas y fallas que ocasiona la muerte celular. Dentro de esta familia de compuestos se encuentran derivados de indocarbazol, indoisoquinolinas y fenantridinas que actúan sobre el tipo I, y derivados de acridina, antraciclina y etopósido que actúan sobre el tipo II.^[30]

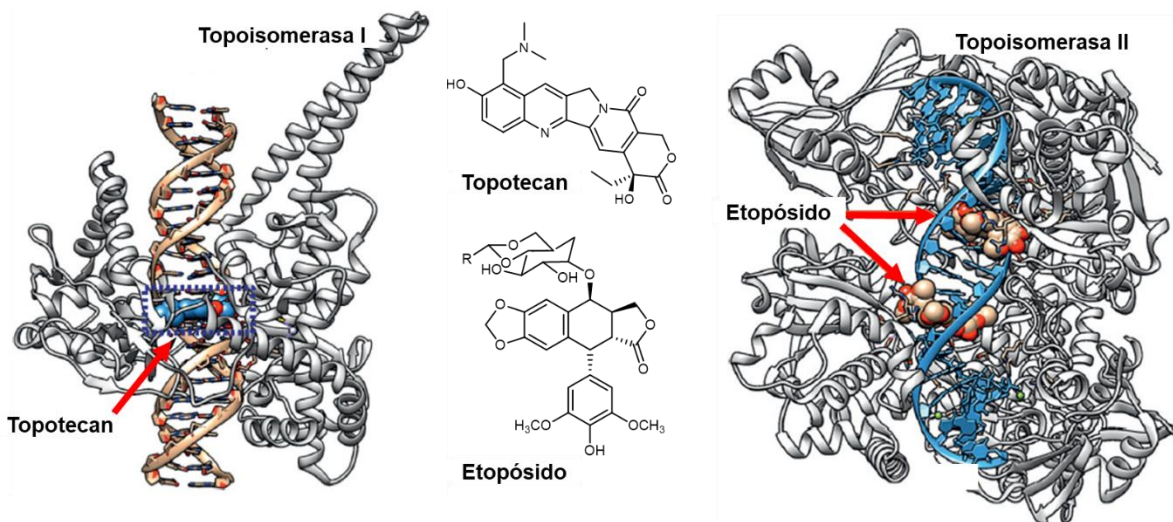


Figura 10. Ejemplos de fármacos que inhiben las topoisomerasas.

2.5. Búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos

El descubrimiento de fármacos y el desarrollo de medicamentos es un proceso complejo (**Figura 11**). Inicia con la investigación exhaustiva de una enfermedad y la identificación de una o varias dianas moleculares, así como la de compuestos bioactivos. Posteriormente, los compuestos seleccionados son evaluados en ensayos biológicos y pruebas clínicas para finalmente ser aprobados con fines terapéuticos.^[33]

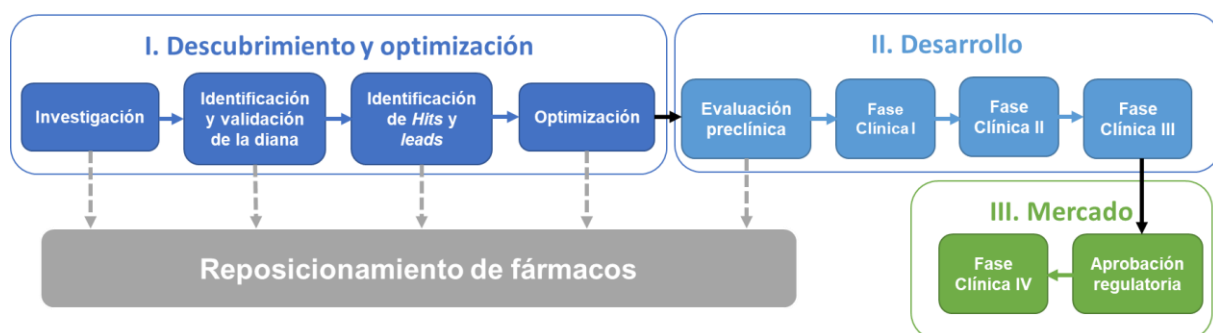


Figura 11. Etapas principales en el desarrollo de un medicamento.

Dentro de este proceso, la Química Farmacéutica juega un papel importante ya que es una ciencia multidisciplinaria que se encarga del descubrimiento, desarrollo, identificación y entendimiento del mecanismo de acción de compuestos biológicamente activos a nivel molecular, teniendo como objetivos la búsqueda y mejora de fármacos, así como el entendimiento de los procesos causales de las enfermedades.^[34]

El papel que juega la Química Farmacéutica en el desarrollo de medicamentos ocurre principalmente en las primeras etapas. En la *fase de descubrimiento*, permite la elección de la diana biológica, así como la identificación de nuevos compuestos que interactúen con ésta, los cuales, si muestran actividad significativa, serán llamados *hits*. Posteriormente, en la *fase de optimización*, se ocupa de mejorar compuestos activos de manera que tengan propiedades farmacéuticas más atractivas, tales como aumento en la potencia, mayor selectividad y baja toxicidad, para ser considerados *leads* (líderes o cabeza de serie).^{[33], [34]}



Dentro de este proceso existen cinco estrategias principales que permiten la identificación y obtención de *hits* y/o *leads* [35]:

1. **Diseño de análogos:** Síntesis de nuevas moléculas que presenten similitud química y/o farmacológica a partir de un fármaco conocido.
2. **Cribado sistemático:** Determinación del potencial farmacológico de un grupo de moléculas en diversos ensayos biológicos que imiten un estado patológico determinado.
3. **Aprovechamiento de información biológica:** Estudio del efecto biológico provocado por alguna sustancia (etnofarmacología, efectos secundarios y reposicionamiento de fármacos).
4. **Diseño planificado y racional:** Diseño de fármacos a un nivel más específico, basado en el conocimiento molecular y estructural de una diana seleccionada.
5. **Aplicación de métodos computacionales:** Aplicación del conocimiento sobre las dianas moleculares y las nuevas tecnologías para asistir el descubrimiento de moléculas que pueden interactuar física y funcionalmente con ellas.

2.5.1. Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DiFAC)

El diseño de fármacos asistido por computadoras conjunta múltiples estrategias cuánticas y químico-moleculares que permiten, mediante la aplicación de métodos computacionales, el descubrimiento, el diseño, el desarrollo y la optimización de nuevos agentes terapéuticos, así como el reposicionamiento de fármacos. [33], [36], [37]

Las estrategias del DiFAC se dividen en dos vertientes principales: El **diseño basado en la estructura** (del receptor), que hace uso del conocimiento de la estructura química y tridimensional de la macromolécula con la que interactúa el fármaco; y el **diseño basado en el ligando**, que se centra en el estudio de la estructura de moléculas con actividad biológica. La elección del método computacional dependerá de la información que se tenga de la estructura del ligando y/o receptor, pudiendo incluso hacer uso de ambas estrategias. [38], [39]

Sin embargo, es importante señalar que la aplicación de métodos computacionales no asegura la unión ligando-receptor, por lo que solo deben considerarse como una herramienta más que asiste en el diseño y desarrollo de fármacos.

2.6. Topoisomerasas

Las topoisomerasas son enzimas que regulan procesos que requieren acceso a las secuencias de nucleótidos, como la replicación y transcripción celular, ya que poseen la capacidad de cortar, reorganizar y volver a ligar hebras de DNA para modificar su topología, lo que las vuelve blancos moleculares importantes para fármacos anticancerígenos.^[40] En el caso de los humanos, el genoma codifica para tres tipos de topoisomerasas: IA, IB y IIA.^{[30], [41]}

El mecanismo de acción de las topoisomerasas del *tipo I* (TI) ocurre por la ruptura de una hebra de DNA que permite el paso de la otra a través de ésta (TIA) o la rotación controlada a través de la hebra intacta (TIB), para posteriormente generar la religación de la hebra escindida (**Figura 12**).^[42]

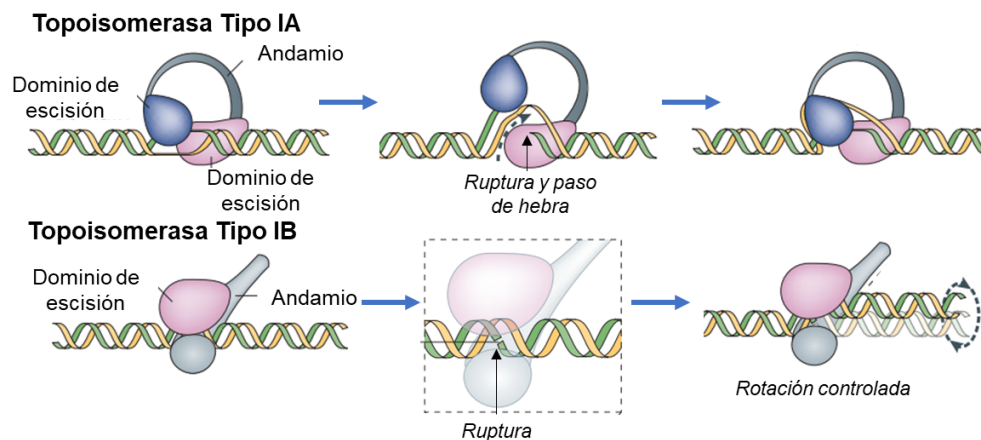


Figura 12. Mecanismo de las topoisomerasas I humanas.

Por otro lado, las topoisomerasas de *tipo II* (TIIA), son homodímeros que rompen ambas hebras de un dúplex de DNA (segmento G o puerta) permitiendo el paso de otro (segmento T o transportado) a través de la apertura generada. Su mecanismo requiere la presencia de iones Mg^{2+} e hidrólisis de ATP y puede resumirse en 6 etapas principales (**Figura 13**):

1. *Unión del segmento G de DNA a la enzima en el dominio de escisión.*
2. *Unión de dos moléculas de ATP generando en la enzima un cambio conformacional que permite la captación del segmento T.*
3. *Escisión de las hebras del segmento G y formación del “complejo escindido” vía transesterificación magnesio-dependiente entre un residuo de tirosina y los enlaces fosfodiéster del DNA.*
4. *Paso del segmento T a través de la ruptura generada y su liberación en el otro extremo de la enzima.*
5. *Religación de las hebras del segmento G.*
6. *Liberación del segmento G tras la hidrólisis de ambas moléculas de ATP, dando como resultado una molécula de DNA químicamente inalterada, pero con una topología diferente.*^{[40]–[42]}

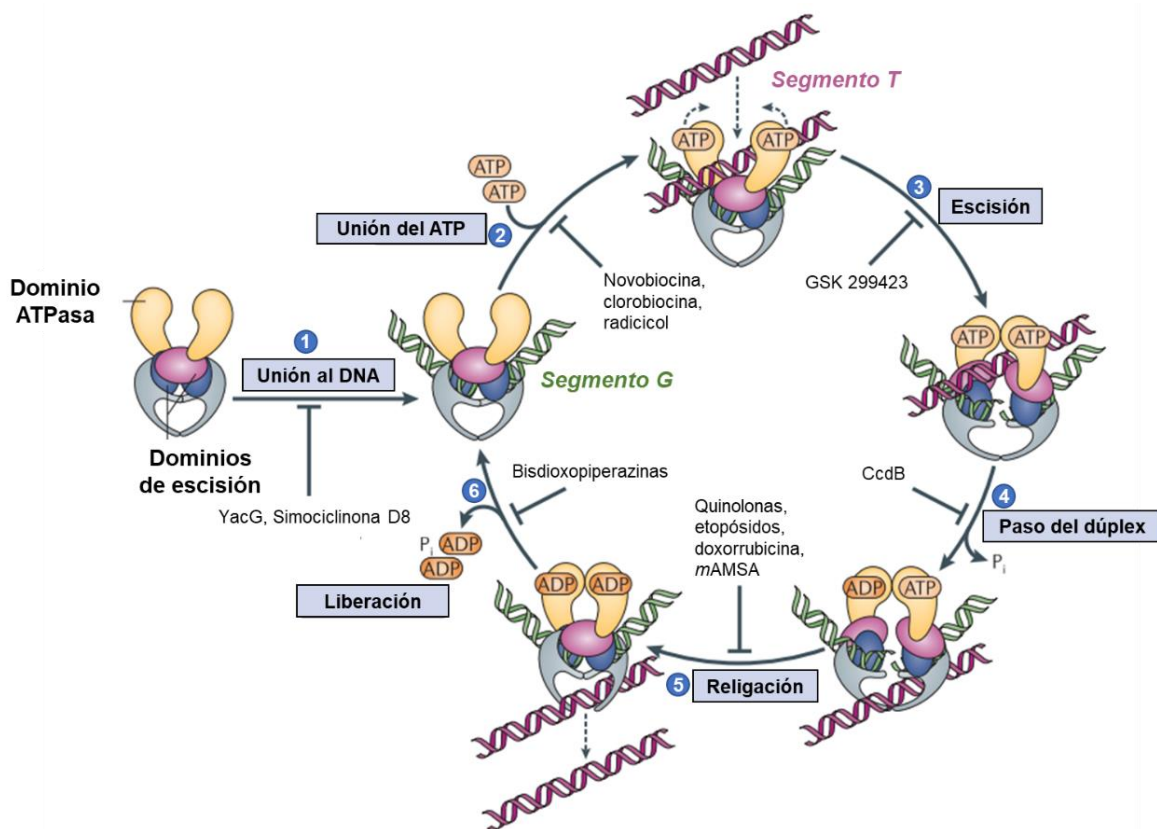


Figura 13. Mecanismo de la topoisomerasa II humana y sus puntos de inhibición farmacológica.

2.7. Derivados de Acridina

La acridina es un compuesto heterocíclico que se caracteriza por su estructura plana formada por dos anillos de bencenos fusionados a una piridina central. Sus derivados fueron utilizados inicialmente como colorantes y pigmentos, sin embargo, en la actualidad son conocidos como uno de los más viejos y exitosos grupos de agentes bioactivos, ya que poseen diversas actividades terapéuticas tales como antibacterianos, antihelmínticos, insecticidas, fungicidas, antiinflamatorios y anticancerígenos.^{[43]–[45]}

2.7.1. Amsacrina

Dentro de los derivados de acridina, las 9-anilinoacridinas son compuestos ampliamente estudiados, en particular la Amsacrina o *m*-AMSA (**Figura 14**), ya que es el primer intercalante sintético sometido a pruebas clínicas por su actividad antineoplásica, y que actualmente es utilizado en el tratamiento de leucemia mieloide y leucemia linfocítica en adultos.

Su mecanismo de acción ocurre debido a la formación de un complejo ternario con el DNA y la topoisomerasa II, en el cual, el motivo tricíclico es responsable de la unión a DNA vía intercalación, mientras que la porción anilino, conformada por un grupo 4'-metansulfonamida-*m*-anisidina, se orienta hacia el surco menor y actúa como un veneno para la enzima al estabilizar el complejo escindido que evita la religación del DNA en el proceso catalítico y ocasiona la muerte celular.^{[45]–[47]}

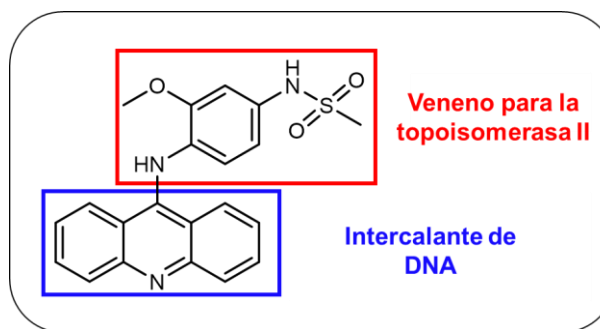


Figura 14. Amsacrina

el surco menor y actúa como un veneno para la enzima al estabilizar el complejo escindido que evita la religación del DNA en el proceso catalítico y ocasiona la muerte celular.^{[45]–[47]}

Sin embargo, a pesar de sus efectos positivos en la terapia, se ha detectado la presencia de algunas reacciones adversas, tales como mielosupresión, hiperbilirrubinemia, náuseas, estomatitis y cardiotoxicidad, razón por la cual se han buscado y desarrollado gran variedad de nuevos análogos que mejoren la actividad y disminuyan los efectos no deseados.

2.8. Derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina

Dentro del diseño de análogos de moléculas bioactivas es común realizar modificaciones estructurales que permitan mejorar la potencia, la duración y la naturaleza de sus efectos farmacológicos, tales como el reemplazo de algún hidrógeno por un sustituyente o el reemplazo de uno o varios átomos por otros que presenten propiedades fisicoquímicas similares (isosterismo).

En este sentido, los isómeros son grupos de átomos cuyas capas periféricas de electrones pueden ser consideradas idénticas y presentan similitud en sus propiedades fisicoquímicas. Por otra parte, cuando el término se extiende y es empleado para designar modificaciones en átomos de una molécula bioactiva, sin obedecer necesariamente a reglas estéricas o electrónicas, pero que mantienen la actividad biológica deseada, se introduce el término bioisosterismo.^{[48]–[50]}

Con base en este principio, en 1997 Álvarez-Ibarra y colaboradores^[51] realizaron el reemplazo bioisostérico de un anillo de benceno por uno de tiazol en el núcleo de acridina, dando origen a derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (**Figura 15**) que fueron evaluados *in vitro* contra tres líneas celulares tumorales: neoplasia linfóide de ratón (P-388), carcinoma pulmonar (A-549) y adenocarcinoma colorrectal humano (HT-29).

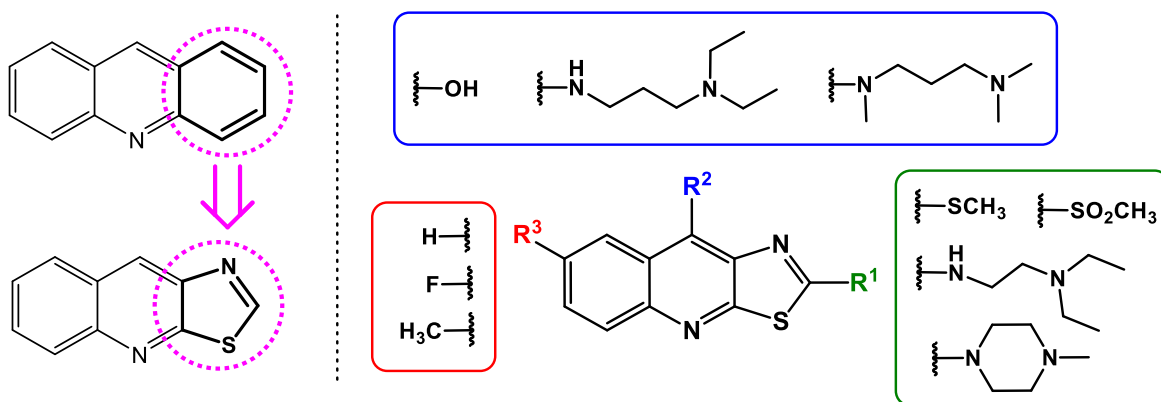


Figura 15. Derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina reportados por Álvarez-Ibarra.

Las moléculas evaluadas presentaron en algunos casos buena actividad citotóxica y, de dichos resultados, se dedujeron tres características estructurales de

importancia para la actividad antitumoral: la presencia de un grupo electrotractor en la posición 7, así como la de una cadena lateral en la posición 2 o 9 que presente dos nitrógenos básicos y libertad conformacional.

A partir del trabajo anterior, Lira-Rocha y colaboradores estudiaron y compararon las propiedades electrostáticas de dichos compuestos con las 9-anilinoacridinas (*m*-AMSA)^[3], observando que la combinación de ambas estructuras podría dar origen a derivados con potencial actividad antitumoral, las 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolinas, que al ser evaluadas *in vitro* presentaron notable actividad citotóxica frente algunas líneas celulares tumorales humanas.

En años recientes este grupo de trabajo ha descrito y evaluado la actividad antitumoral de un amplio número de moléculas derivadas de este núcleo (**Figura 16**), explorando cambios en el patrón y tipo de sustitución de las posiciones 2 y 7 del triciclo, así como de diversas posiciones en el anillo anilino, con la finalidad de analizar la influencia que esto genera sobre la actividad biológica. [4], [5], [52]–[55]

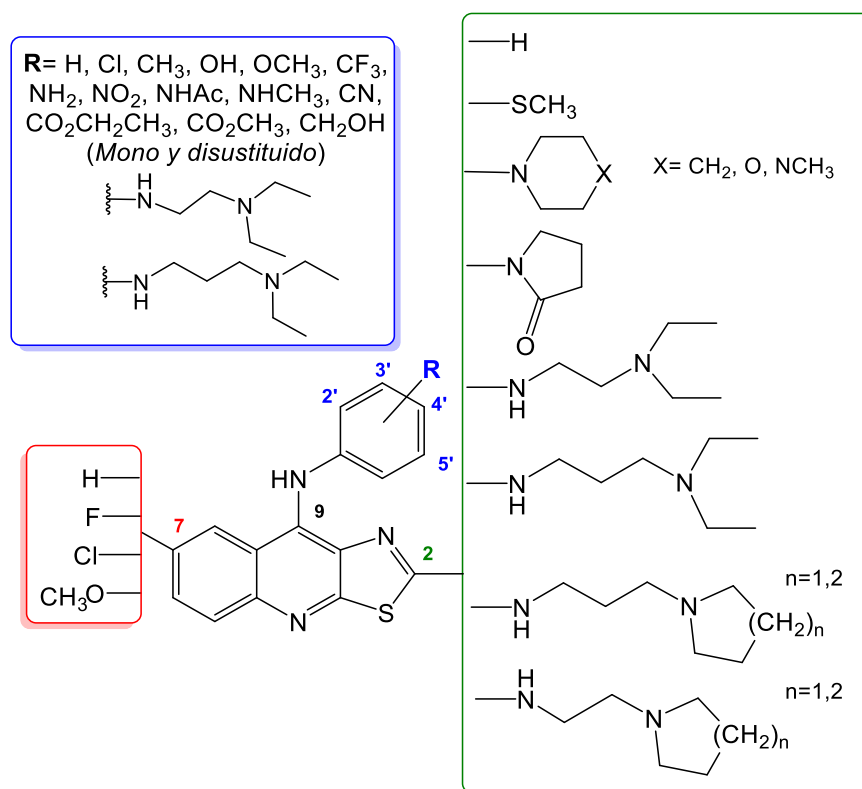


Figura 16. Derivados de 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina sintetizados y evaluados por Lira-Rocha y colaboradores.



Las moléculas mostradas en la figura anterior fueron evaluadas en líneas celulares de cáncer cérvico-uterino (HeLa), cáncer de colon (SW480 y SW620) y leucemia mieloide (K526) mostrando notable actividad antitumoral, incluso mayor que la *m*-AMSA en algunos casos. De acuerdo con los resultados de estos estudios, se ha llegado a las siguientes conclusiones respecto a los requerimientos estructurales necesarios para una buena actividad citotóxica:

- a) La ausencia de sustituyente en la posición 2 no es favorable para la actividad biológica.^[56]
- b) La presencia de una cadena de *N,N*-dietilaminoalquilamino favorece la actividad citotóxica independientemente si ésta se encuentra en la posición 2 del triciclo o en algún lugar del anilino.^{[4], [52], [54], [57]}
- c) La presencia de grupos electroattractores en la posición 7 del núcleo resulta favorable para la actividad.^{[52], [58]}
- d) Sustituyentes electroattractores o donadores de puentes de hidrógeno en las posiciones 3' y 4' del anilino resultan de interés para la actividad, siendo la posición 3' la más favorecida.^{[4], [54], [59]}
- e) Un patrón de disustitución en el anillo anilino es favorable para la actividad, siempre y cuando los sustituyentes sean electroattractores y se acompañen de una amina alifática en posición 2.^{[5], [53]}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en el grupo de trabajo de Lira-Rocha se han reportado numerosos derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina que han puesto de manifiesto su potencial acción antitumoral y han establecido una serie de características estructurales necesarias para tal efecto. Sin embargo, estudios recientes de biología molecular sobre células HeLa tratadas con D3CIP, uno de los compuestos más activos reportados hasta la fecha (**Figura 17**), mostraron que este tipo de derivados, a pesar de la semejanza estructural, no comparten el mismo modo de acción que su análogo la *m*-AMSA, ya que no se observó la estabilización del complejo con la Topo II, ni la intercalación eficiente con el DNA.^[60]

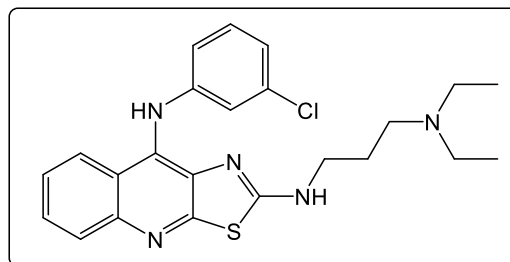


Figura 17. D3CIP

Considerando lo anterior, se han buscado estrategias que permitan redirigir la acción de los derivados hacia la diana propuesta originalmente, tomando como referencia una serie de requerimientos propuestos, tales como la presencia de un núcleo aromático policíclico que se intercale con el DNA y sustituyentes que se orienten hacia el surco menor y permitan la interacción con ciertos aminoácidos en el sitio de escisión generado por la enzima (**Figura 18**).^[61]

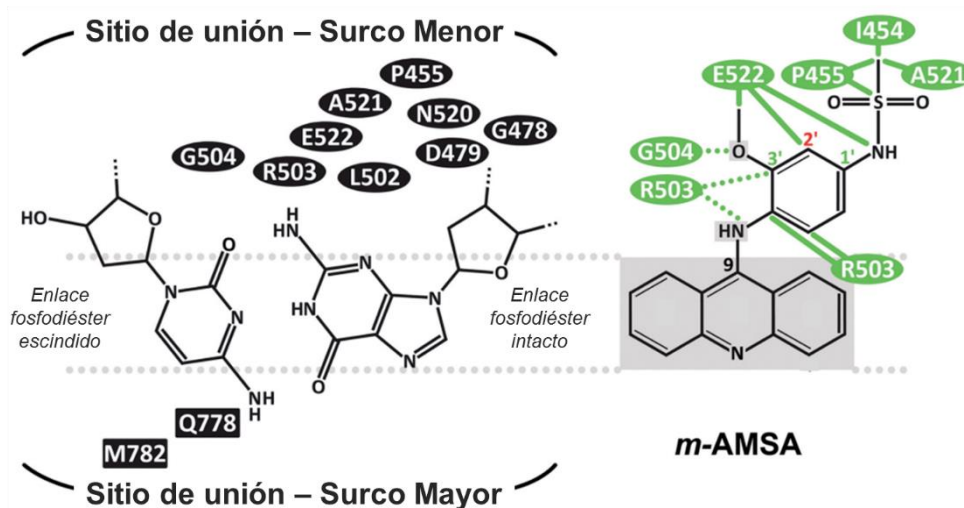


Figura 18. Sitio y modo de unión de fármacos con acción sobre la topoisomerasa II.

Por tal motivo, en el presente trabajo se diseñó un nuevo grupo de moléculas con las que se pretende lograr una unión selectiva con la Topoisomerasa II, tomando como base la 9-anilino[tiазolo[5,4-*b*]quinolina unida a un grupo metiltio en la posición 2 y un bencilamino *p*-sustituido en las posiciones 3' o 4' del anilino. Este diseño considera observaciones hechas en estudios previos que indican la importancia bioactiva de sustituyentes con átomos formadores de puentes de hidrógeno en el anilino ^{[54], [62]}, así como la presencia del metiltio para una mayor afinidad y selectividad en la intercalación con el DNA.^[56]

Además, existe evidencia que indica que la presencia de un bencilamino en análogos de etopósido (**Figura 19**), un fármaco que posee el mismo mecanismo y sitio de unión que la *m*-AMSA, favoreció la actividad citotóxica.^[63] Por lo cual, resulta de interés evaluar si la incorporación de este tipo de sustituyente en el núcleo de tiazolo[5,4-*b*]quinolina favorece la actividad antitumoral vía interacción con el blanco molecular propuesto.

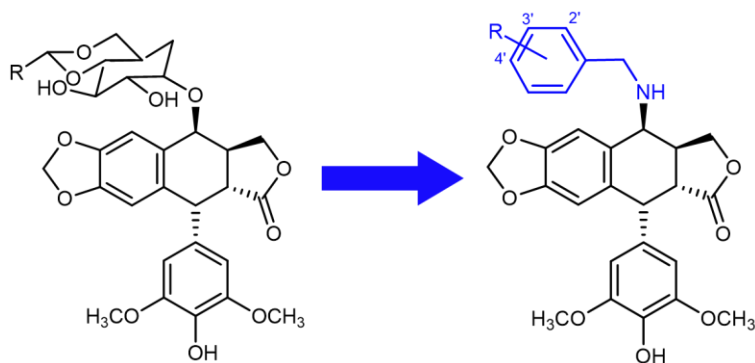


Figura 19. Reemplazo bioisostérico en el etopósido.



4. HIPÓTESIS

La incorporación de un bencilamino en las posiciones 3' y 4' del anillo anilino de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina, generará compuestos con potencial actividad citotóxica, vía interacción selectiva con la topoisomerasa II, ya que la presencia de un grupo amino permitirá la interacción con la diana molecular de manera similar a la *m*-AMSA.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivos generales

Sintetizar y caracterizar nuevos derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina, así como determinar, mediante modelado y acoplamiento molecular, la influencia que genera la incorporación de un bencilamino en las posiciones 3' y 4' del anillo anilino.

5.2. Objetivos particulares

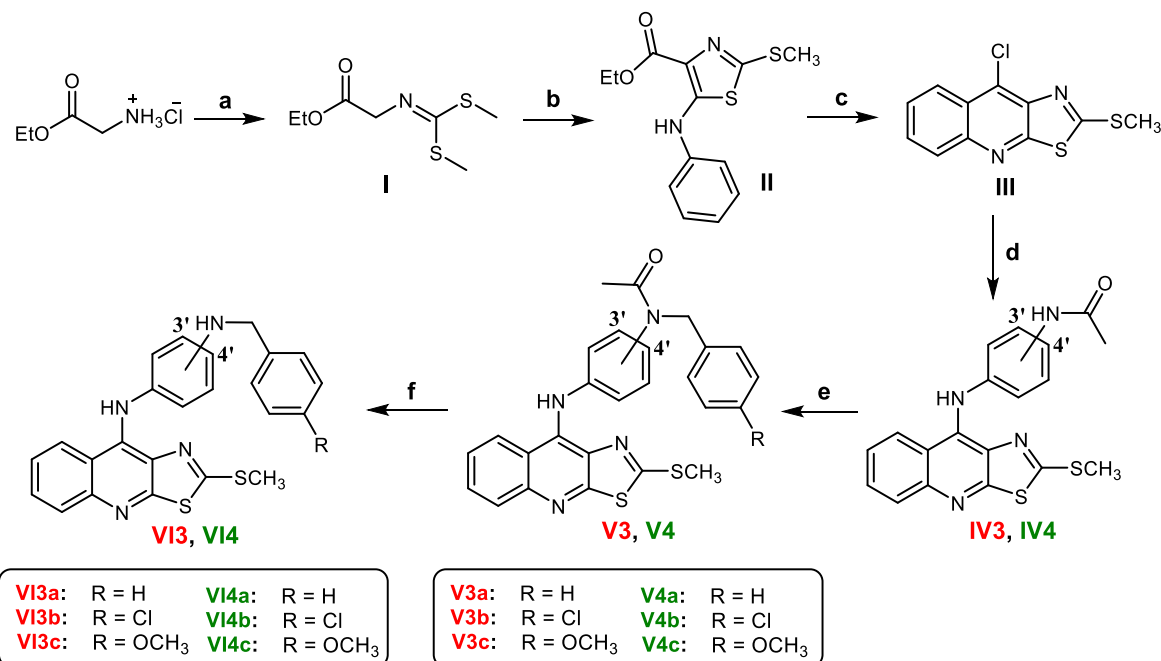
- Sintetizar y caracterizar por métodos espectroscópicos 6 nuevos derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina con un grupo bencilamino en las posiciones 3' y 4' del anillo anilino.
- Realizar estudios de modelado molecular de los derivados propuestos que permitan la determinación de propiedades electrónicas relacionadas con la posible actividad biológica.
- Establecer, mediante estudios de acoplamiento molecular, el modo de unión teórico de los ligandos con la diana biológica aparente.



6. METODOLOGÍAS

6.1. Síntesis química

La ruta sintética seguida para la obtención de los compuestos propuestos se ilustra en el **Esquema 1**.



Esquema 1. Ruta general de síntesis de derivados bencilamino.

Condiciones de reacción: **(a)** 1) TEA, CS₂, CH₃I, 40°C; 2) K₂CO₃, CH₃I, 40 °C. **(b)** *t*-BuOK, PhNCS, -75°C. **(c)** PPA, POCl₃, 130-135°C. **(d)** HCl 10%, aminoacetanilida, 100°C. **(e)** NaH, Haluro de bencilo, 0°C. **(f)** H₂SO₄ 10%, 105°C.

6.1.1. Reactivos y equipos

Todas las materias primas utilizadas en la síntesis de los intermediarios y los productos finales fueron adquiridas comercialmente en grado reactivo a través de Sigma-Aldrich®. Por otro lado, la caracterización de los intermediarios, previamente reportados, se realizó por comparación contra una muestra analítica mediante cromatografía en capa fina (CCF) y determinación del punto fusión.

La determinación de los puntos de fusión de los diferentes derivados se efectuó en un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos.



La evaporación de disolventes se realizó empleando un rotaevaporador IKA HB10 *Basic* conectado a una bomba de vacío Vacuubrand PC 101 NT. Mientras que para la destilación a presión reducida se utilizó una bomba de vacío FECISA FE-1405 con capacidad máxima de 0.1 mmHg.

Por otro lado, la caracterización de los productos finales se realizó mediante técnicas espectroscópicas con el apoyo de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAII) de la Facultad de Química de la UNAM:

- *Resonancia Magnética Nuclear de protón* (RMN-¹H): Se empleó un espectrómetro Varian VNMRS (9.4 T, 400 MHz) utilizando Tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) como disolvente.
- *Espectroscopia de Infrarrojo* (IR): Los espectros se obtuvieron mediante un espectrofotómetro de FTIR/FIR *Spectrum* 400 de Perkim-Elmer, utilizando la técnica de Refractancia Total Atenuada (ATR) con unidades en cm⁻¹.

6.1.2. Cromatografía

El avance de las reacciones se monitoreó vía análisis por CCF siguiendo técnicas convencionales utilizando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ e indicador UV (Aldrich®), las cuales fueron reveladas por medio de una lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ y 365 nm) y vapores de yodo.

Asimismo, la purificación de algunos derivados se realizó mediante cromatografía de líquidos, empleando una columna de vidrio y gel de sílice con un tamaño de poro de 60 Å y malla 70-230. Las mezclas de disolventes empleadas como fase móvil para ambos casos se señalan a continuación en la **Tabla 1**.

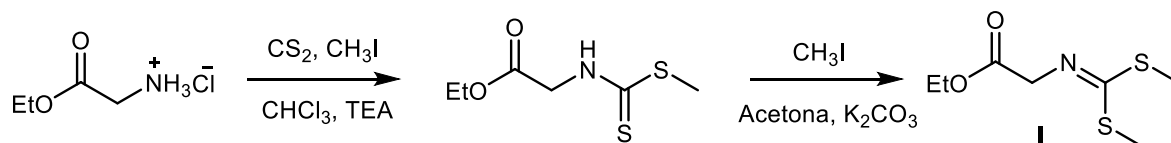
Tabla 1. *Sistemas de elución empleados en el análisis cromatográfico.*

Sistema	Mezcla de disolventes	Proporción
I	Hexano – Acetato de Etilo	8:2
II	Cloroformo - Metanol	95:5
III	Cloroformo - Metanol	99.5:0.5



6.1.3. Obtención de derivados bencilamínicos

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

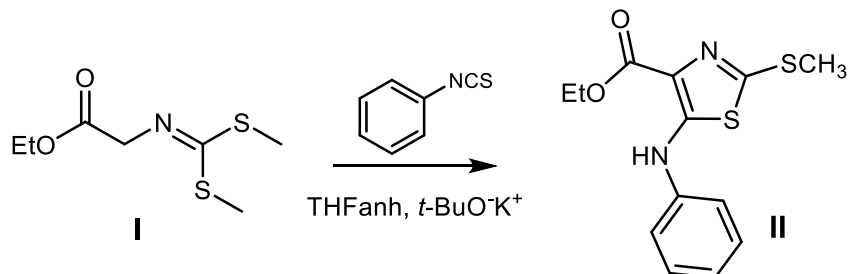


En un matraz de tres bocas acondicionado con termómetro, refrigerante y agitación mecánica, se adicionaron 50 g (0.355 mol) de Clorhidrato de glicinato de etilo y 200 mL de cloroformo, cuya suspensión se mantuvo en agitación vigorosa hasta disolución completa. Posteriormente, con ayuda de un embudo de adición, se incorporaron 100.0 mL (0.709 mol) de Trietilamina y 21.6 mL (0.355 mol) de Disulfuro de carbono, calentando la mezcla a 40°C durante 1 hora.

Transcurrido ese tiempo, se adicionaron lentamente 22 mL (0.355 mol) de Yoduro de metilo manteniendo el calentamiento por 1 hora, tras lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con agua y la fase orgánica se concentró a presión reducida obteniendo un aceite de color amarillo paja, el cual fue disuelto en 300 mL de acetona y vertido nuevamente en el matraz de tres bocas acondicionado como se indicó anteriormente.

A la mezcla anterior se adicionó, por goteo, una solución de 49 g (0.355 mol) de Carbonato de potasio en 45 mL de agua y 22 mL (0.355 mol) de Yoduro de metilo, la reacción se calentó a 40°C durante 3 h, para posteriormente dejar enfriar a temperatura ambiente y agitar de manera constante durante 18 h. A continuación, se eliminó la acetona por destilación a presión reducida, obteniéndose un aceite de coloración ámbar, al cual fue lavado mediante extracciones con cloroformo y agua. Finalmente, se concentró la fase orgánica y el aceite resultante se destiló a presión reducida recuperando la fracción que destiló a 130°C, obteniéndose 70.0 g (0.338 mol, 95.2%) de un aceite incoloro (Compuesto I) que se torna amarillo al contacto con la luz y tiene un R_f de 0.48 (Sistema I).

6.1.3.2. 4-(Etoxicarbonil)-5-(fenilamino)-2-(metiltio)tiazol (II)

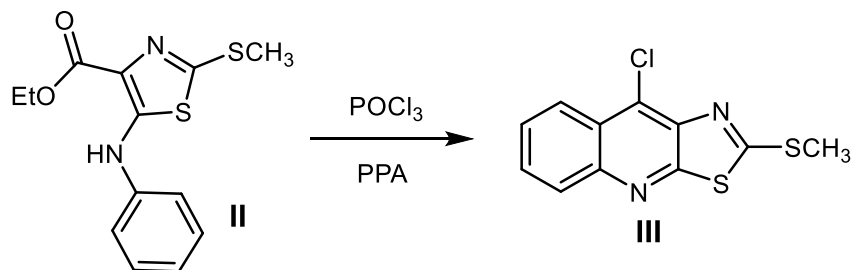


En un matraz de tres bocas, acondicionado con un termómetro para bajas temperaturas, condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 6.34 g (0.055 mol) de *tert*-Butóxido de potasio en 200 mL de Tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se sometió a agitación magnética y se enfrió a -75°C en un baño de hielo seco y acetona. Una vez alcanzada la temperatura, con ayuda de una cánula, se adicionaron por goteo 8 g (0.038 mol) del compuesto I disuelto en 10 mL de Tetrahidrofurano anhidro y se mantuvo en agitación a esa temperatura durante 90 min. Posteriormente, se añadieron 4.8 mL (0.038 mol) de fenilisotiocianato en 10 mL de Tetrahidrofurano anhidro, manteniendo las mismas condiciones de agitación y temperatura durante 50 min.

Una vez transcurrido el tiempo señalado, se retiró el sistema de enfriamiento y se observó la formación de un precipitado amarillo al alcanzarse -10°C. La suspensión formada, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual, fue vertida lentamente en 1.5 L de agua con agitación constante, que promovió la formación de un precipitado blanco que fue separado por filtración al vacío y se recristalizó de etanol, obteniéndose 10.91 g (0.037 mol, 95.9%) del compuesto II, que presentó un punto de fusión de 79-80°C y R_f de 0.42 (Sistema I).



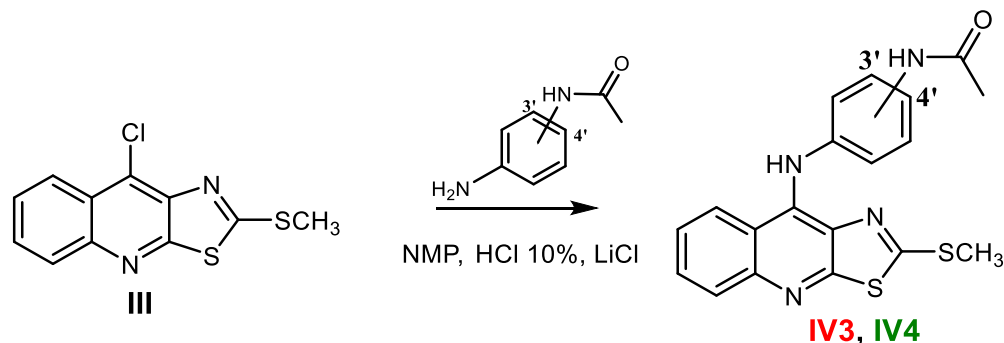
6.1.3.3. 9-Cloro-2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolina (III)



En un matraz de fondo redondo, acondicionado con refrigerante y trampa para gases con hidróxido de sodio, se colocaron 0.71 g de Ácido Polifosfórico, 2.94 g (9.98 mmol) del compuesto II y 3.0 mL (29.96 mmol) de oxiclورو de fósforo. La mezcla se agitó y calentó a reflujo (130-135°C) durante 4 h. Trascurrido ese tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron lentamente 10 mL de etanol frío, observándose la formación de un precipitado amarillo oscuro.

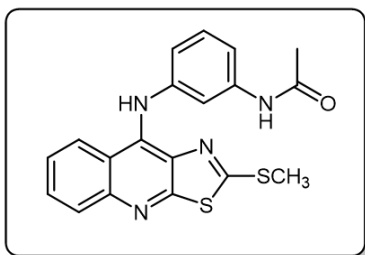
Posteriormente, la suspensión formada se vertió sobre 100 mL de agua, se llevó a neutralidad con bicarbonato de sodio y el sólido formado se separó por filtración a vacío. Finalmente, el crudo recuperado se suspendió en metanol caliente y se aisló por filtración al vacío, obteniéndose 1.90 g (7.13 mmol, 71.4%) de un sólido color crema (Compuesto III) con punto de fusión de 156-159°C y R_f de 0.55 (Sistema I).

6.1.3.4. Obtención de derivados de 9-[(*N*-acetil-3/4-amino)anilino]-2-metiltio tiazolo[5,4-*b*]quinolina (IV)



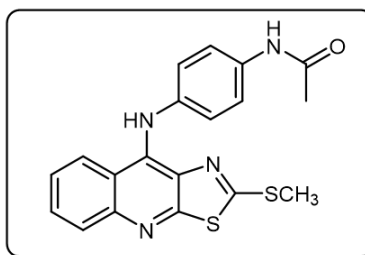
En un matraz de fondo redondo acondicionado con refrigerante, se adicionaron 500 mg (1.87 mmol) del compuesto III, 6.0 mL de *N*-metilpirrolidona, 1340 μ L de HCl 10% y se agitó vigorosamente durante 30 min. A continuación, se agregaron 2.81 mmol de la aminoacetanilida con el patrón de sustitución deseado, 25 mg de cloruro de litio y se calentó a 100°C hasta consumo total de las materias primas. Posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 60 mL de una mezcla agua-hielo observándose la formación de un sólido que se separó por filtración. Finalmente, el sólido recuperado se suspendió en tolueno, se llevó a ebullición y se recolectó por filtración al vacío.

N-(3-[(2-(Metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (IV3)



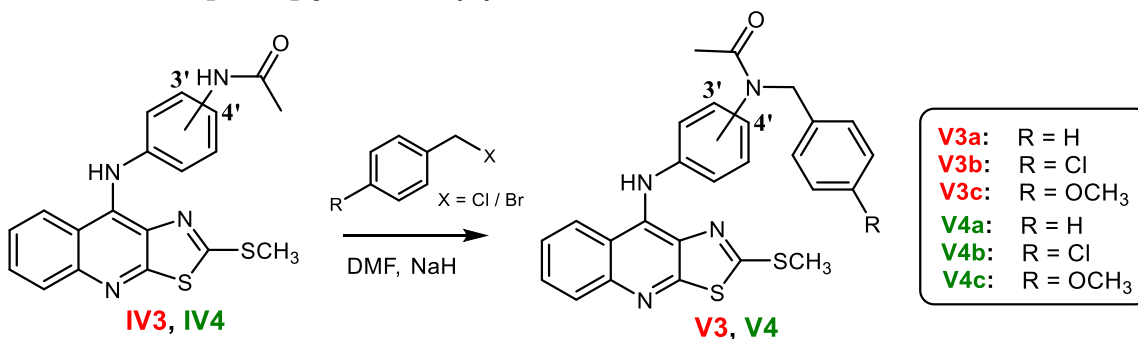
Se obtuvieron 580 mg (1.52 mmol, 81.3%) de un sólido amarillo claro, con punto de fusión de 209-210°C y R_f de 0.37 (Sistema II).

N-(4-[(2-(Metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (IV4)



Se obtuvieron 612 mg (1.61 mmol, 85.9%) de un sólido naranja opaco, con punto de fusión de 218-219 °C y R_f de 0.35 (Sistema II).

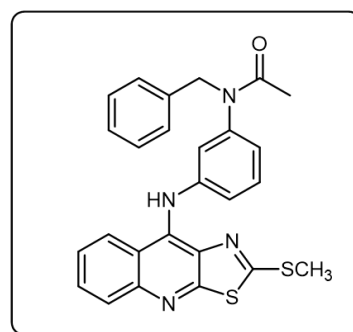
6.1.3.5. Obtención de derivados de 9-[(N-acetil-N-bencil-3/4-amino)anilino]-2-metiltiofiazolo[5,4-b]quinolina (V)



En un matraz de fondo redondo, bajo condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 1 mmol del compuesto **IV3** o **IV4** y 1.5 mmol de hidruro de sodio en 5 mL de dimetilformamida. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo-sal y se agitó vigorosamente durante 2.5 h. Transcurrido este tiempo, se adicionaron por goteo 2 mmol del haluro de bencilo correspondiente disuelto en 1 mL de dimetilformamida, manteniendo las condiciones de temperatura durante 4 h. Posteriormente, se retiró el sistema de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Finalmente, se vertió la mezcla en 60 mL de una mezcla agua-hielo obteniéndose un sólido que se colectó por filtración al vacío y se purificó por cromatografía en columna haciendo uso del sistema III como eluyente.

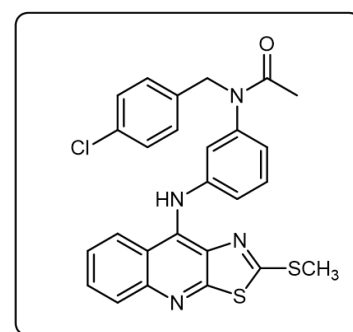
N-Bencilo-N-(3-[(2-(metiltio)thiazolo[5,4-b]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (V3a)

Se obtuvieron 174 mg (0.369 mmol, 36.9%) de un sólido amarillo brillante con punto de fusión de 215-216°C y R_f de 0.44 (Sistema II).



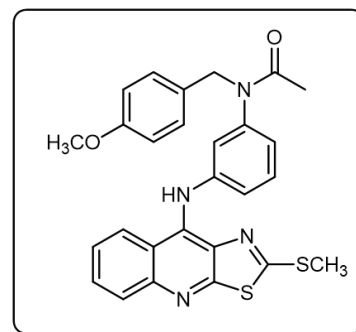
N-(4-Clorobencilo)-N-(3-[(2-(metiltio)thiazolo[5,4-b]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (V3b)

Se obtuvieron 169 mg (0.335 mmol, 33.5%) de un sólido amarillo brillante con punto de fusión de 253-255°C y R_f de 0.40 (Sistema II).



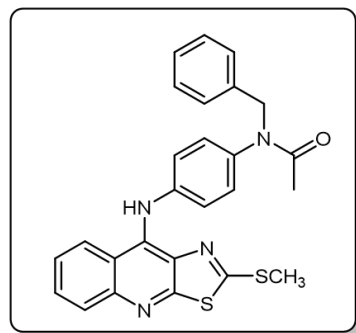
***N*-(4-Metoxibencilo)-*N*-(3-[(2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (V3c)**

Se obtuvieron 154 mg (0.307 mmol, 30.7%) de un sólido amarillo brillante con punto de fusión de 209-211°C y R_f de 0.42 (Sistema II).



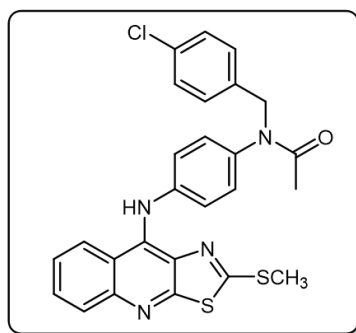
***N*-Bencilo-*N*-(4-[(2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (V4a)**

Se obtuvieron 181 mg (0.384 mmol, 38.4%) de un sólido amarillo brillante con punto de fusión de 210-212°C y R_f de 0.37 (Sistema II).



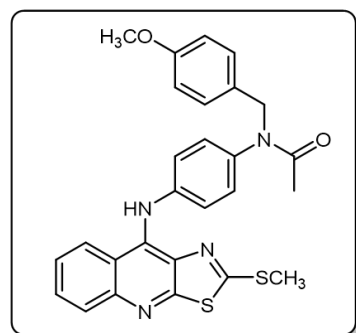
***N*-(4-Clorobencilo)-*N*-(4-[(2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (V4b)**

Se obtuvieron 180 mg (0.356 mmol, 35.6%) de un sólido amarillo brillante con punto de fusión de 248-250°C y R_f de 0.35 (Sistema II).

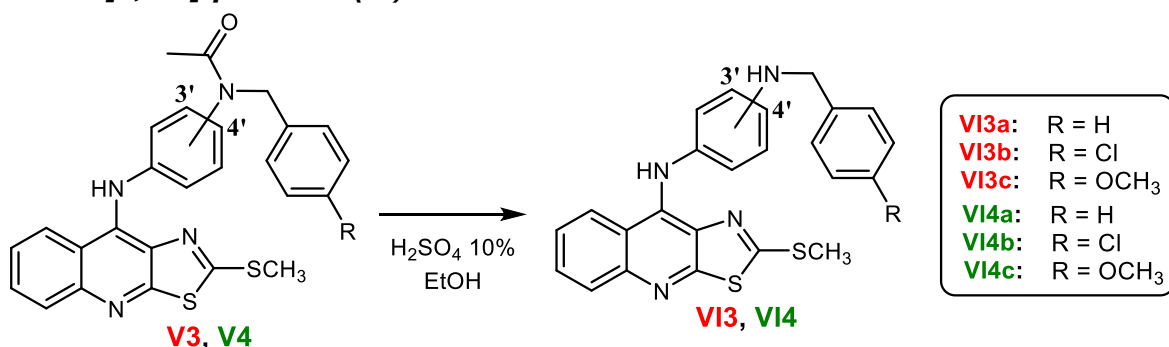


***N*-(4-Metoxibencilo)-*N*-(4-[(2-(metiltio)tiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)amino]fenil)acetamida (V4c)**

Se obtuvieron 136 mg (0.273 mmol, 27.3%) de un sólido amarillo brillante con punto de fusión de 188-190°C y R_f de 0.40 (Sistema II).



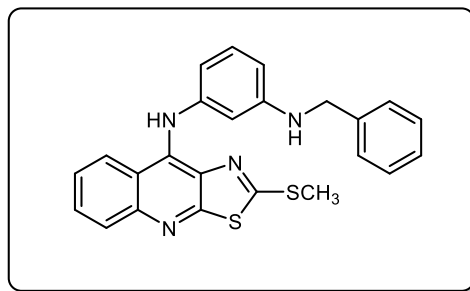
6.1.3.6. Obtención de derivados de 9-[(3/4-bencilamino)anilino]-2-metiltio tiazolo[5,4-b]quinolina (VI)



En un matraz de fondo redondo acondicionado con refrigerante, se suspendieron 0.425 mmol del compuesto **V** (**V3a-c** o **V4a-c**) en 6.0 mL de ácido sulfúrico al 10% y 2 mL de etanol. La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a reflujo (105°C) hasta consumo completo de la materia prima. Posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 80 mL de agua ajustando el pH a neutralidad con bicarbonato de sodio. El sólido formado se separó por filtración al vacío y se purificó con etanol caliente, conservándolo en un frasco ámbar y atmosfera de nitrógeno debido a su rápida descomposición.

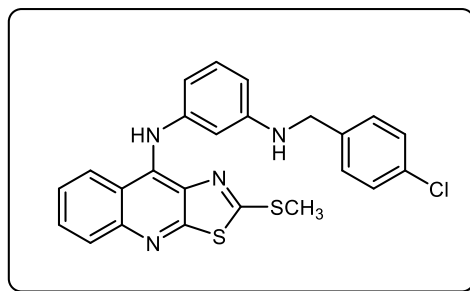
N¹-Bencilo-N³-(2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolin-9-il)benceno-1,3-diamina (VI3a)

Se obtuvieron 145 mg (0.339 mmol, 79.7%) de un sólido cristalino amarillo brillante con punto de fusión de 178-179°C y R_f de 0.67 (Sistema II).



N¹-(4-Clorobencilo)-N³-(2-(metiltio)tiazolo[5,4-b]quinolin-9-il)benceno-1,3-diamina (VI3b)

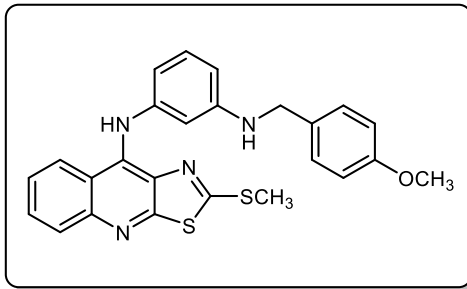
Se obtuvieron 141 mg (0.304 mmol, 71.5%) de un sólido amarillo opaco con punto de fusión de 208-210°C y R_f de 0.69 (Sistema II).





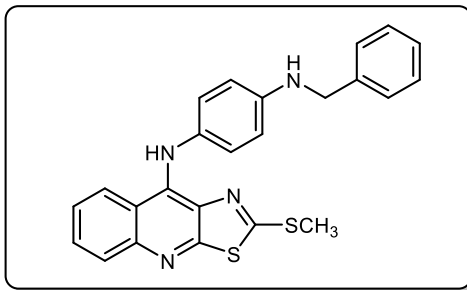
***N*¹-(4-Metoxibencilo)-*N*³-(2-(metiltio)thiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)benzeno-1,3-diamina (VI3c)**

No fue posible su aislamiento.



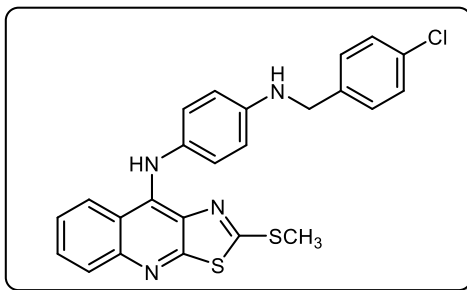
***N*¹-Bencilo-*N*⁴-(2-(metiltio)thiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)benzeno-1,4-diamina (VI4a)**

Se obtuvieron 154 mg (0.358 mmol, 84.3%) de un sólido cristalino naranja brillante con punto de fusión de 202-204°C y *R*_f de 0.58 (Sistema II).



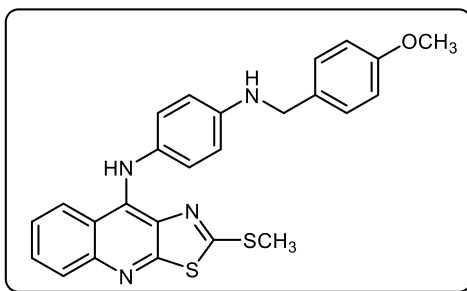
***N*¹-(4-Clorobencilo)-*N*⁴-(2-(metiltio)thiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)benzeno-1,4-diamina (VI4b)**

Se obtuvieron 158 mg (0.342 mmol, 80.5%) de un sólido color naranja opaco con punto de fusión de 158-160°C y *R*_f de 0.60 (Sistema II).



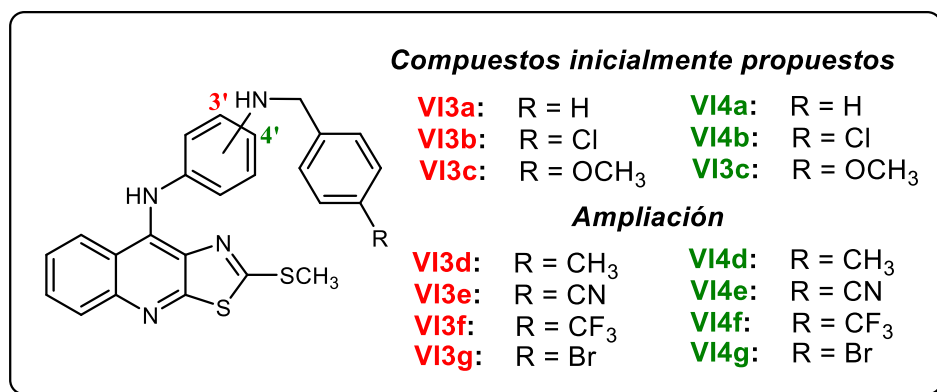
***N*¹-(4-Metoxibencilo)-*N*⁴-(2-(metiltio)thiazolo[5,4-*b*]quinolin-9-il)benzeno-1,4-diamina (VI4c)**

No fue posible su aislamiento.



6.2. Estudios computacionales

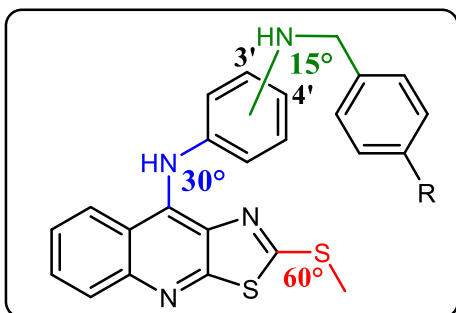
Con el objetivo de determinar la influencia que generaría la presencia de diferentes sustituyentes en la porción bencilamino, en los estudios *in silico* se propuso una ampliación a esta familia de compuestos, como se indica a continuación en el **Esquema 2**.



Esquema 2. Ampliación propuesta para los estudios *in silico*.

6.2.1. Modelado Molecular

Los estudios de modelado molecular se realizaron en un PC con 8.0 GB de memoria RAM, utilizando el programa SPARTAN'10, versión 1.1.0. Las moléculas fueron construidas a partir de fragmentos convencionales y se pre-optimizó su geometría.



Esquema 3. Rotaciones asignadas para el análisis conformacional.

Se realizó un análisis conformacional utilizando MMFF como campo de fuerza y haciendo rotaciones en todos los enlaces de libre giro de la molécula como se muestra en el **Esquema 3**. El conformero más estable se eligió tomando en consideración su valor energético y su distribución de Boltzmann (menor energía y mayor abundancia).

Finalmente, se optimizó la geometría de los conformeros elegidos y se calcularon propiedades electrónicas y descriptores QSAR utilizando un método semiempírico PM6.



6.2.2. Acoplamiento molecular

Para los estudios de acoplamiento molecular automatizado (*Docking*), se utilizó el programa AutoDock 4, versión 1.5.6, en una PC con 8.0 GB de memoria RAM y sistema operativo Windows 10. El receptor y los ligandos empleados fueron preparados de acuerdo con protocolos convencionales, como se detalla a continuación.

- **Macromolécula:** Se eligió como blanco molecular el complejo ternario TII β -DNA-*m*-AMSA, el cual fue descargado del *Protein Data Bank* (*PDB ID:4G0U*). Su preparación consistió en eliminar manualmente las moléculas de agua, los iones Mg²⁺ y los ligandos de *m*-AMSA, empleando el programa PyMol, versión 2.3.0. Posteriormente, en la interfaz ADT, se fusionaron los hidrógenos no polares, se corrigieron sitios de protonación y se calcularon cargas parciales utilizando el método Gasteiger.
- **Ligandos:** Fueron construidos y se optimizó su geometría usando el programa SPARTAN'10 de acuerdo con la metodología señalada en la **sección 6.2.1**. Después, con ADT se identificaron y seleccionaron los enlaces rotables y se asignaron cargas Gasteiger.

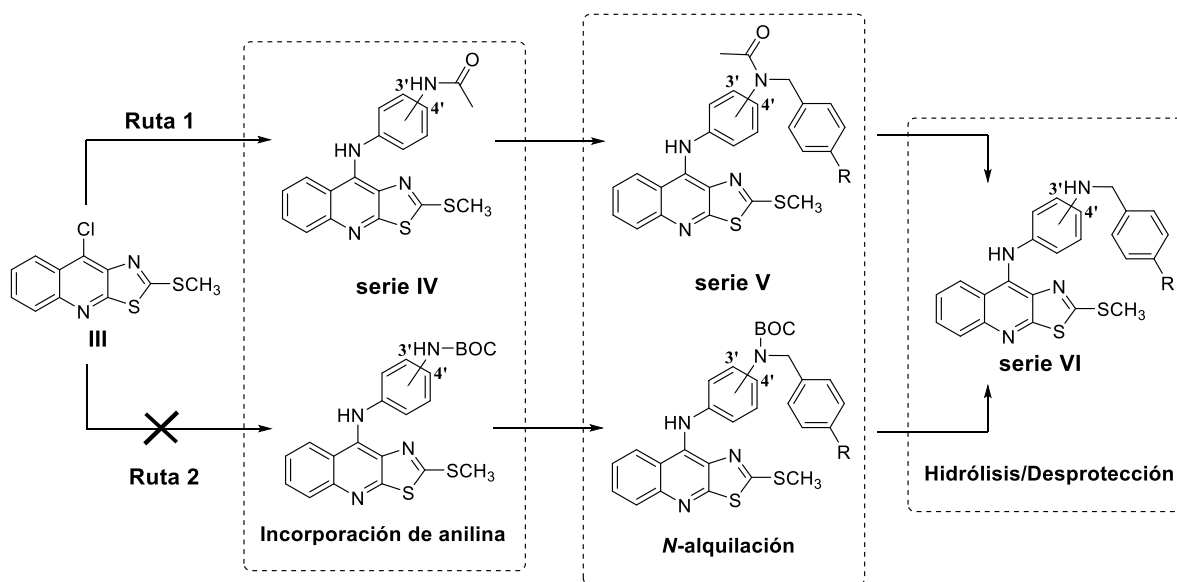
El acoplamiento realizado fue de tipo semi-flexible (ligando con libre movimiento y proteína rígida) considerando una rejilla de búsqueda de 60×50×40 unidades de 0.375 Å centrada en las coordenadas del sitio de unión de la *m*-AMSA. Se utilizó un algoritmo de búsqueda genético de tipo Lamarkiano con una población de 150, 5 millones de evaluaciones, 50 corridas y un número máximo de generaciones de 27000. La selección del mejor modo de unión de cada molécula se efectuó considerando la conformación energéticamente más favorable del conjunto o *cluster* más abundante, cuya visualización se realizó utilizando el programa PyMol.

Asimismo, se llevó a cabo la validación del método de acoplamiento mediante *re-docking* o reproducción del modo de unión del ligando co-cristalizado (*m*-AMSA), para poder calcular y comparar el valor de la desviación cuadrática media (RMSD) de las posiciones atómicas de la molécula.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Síntesis química

La síntesis de los derivados de interés se realizó siguiendo la ruta que se muestra en el **Esquema 1** (sección 6.1). Para lo cual, en la obtención del sistema tricíclico se siguieron, sin modificaciones, metodologías previamente reportadas a partir del glicinato de etilo,^[5] mientras que, para la preparación de los derivados de bencilamino y sus intermediarios, se propusieron dos rutas posibles a partir de dos diferentes tipos de anilinas: aminoacetanilidas para la *ruta 1* y fenilendiaminas protegidas con BOC para la *ruta 2* (**Esquema 4**).



Esquema 4. Rutas propuestas para la obtención de derivados bencilamino y sus intermediarios.

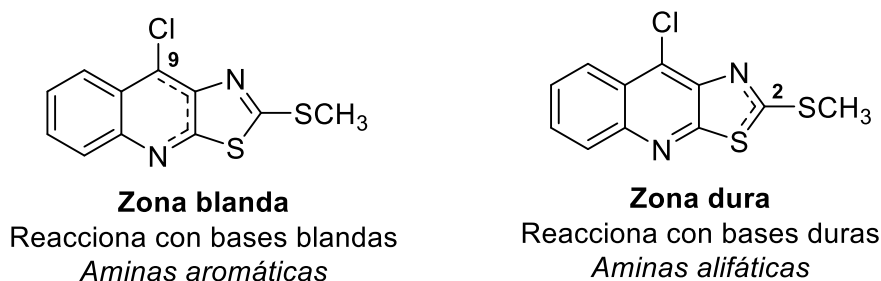
Para ambas rutas se proyectó la realización de tres pasos análogos que corresponden a la incorporación de la anilina al sistema tricíclico, después una *N*-alquilación y, finalmente, una hidrólisis o desprotección. Las dos rutas fueron evaluadas, sin embargo, la *ruta 2* resultó no ser efectiva (como se mencionará más adelante), por lo que se optó por seguir la *ruta 1* que mostró resultados más favorables. Asimismo, la elucidación estructural de los compuestos aislados se realizó mediante análisis espectroscópico, como se describirá en la sección 7.2.

7.1.1. Derivados de 9-[(*N*-acetil-3/4-amino)anilino]-2-metiltioiazolo[5,4-*b*]quinolina (IV3 y IV4)

En la síntesis de los derivados de la serie **IV** se realizó la incorporación de la aminoacetanilida con el patrón de sustitución deseado por desplazamiento del átomo de cloro en el triciclo vía Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) de tipo adición-eliminación catalizada por ácido.

Inicialmente, se usó *n*-butanol, DMF y DMSO como medio de reacción, de acuerdo a lo reportado en trabajos previos del grupo de investigación, [5], [54] sin embargo, su utilización generó la aparición de numerosas impurezas detectadas mediante CCF, razón por la cual se optó por la utilización de NMP, cuyo uso se ha reportado para la incorporación de anilinas en derivados de 9-cloroacridina,[64] y que en este caso disminuyó de manera significativa el número de impurezas.

Es importante señalar que el compuesto **III** posee dos sitios susceptibles a las reacciones de S_NAr : las posiciones 2 y 9. No obstante, en la reacción se presentó la formación de un único producto mayoritario, cuyo análisis espectroscópico reveló que corresponde al producto de sustitución sobre la posición 9. Esta selectividad entre una posición u otra se ha explicado previamente en términos de la teoría de ácidos y bases duras y blandas (HSAB), ya que la posición 2 se comporta como un ácido duro, mientras que la posición 9 se comporta como un ácido blando, siendo esta última más susceptible al ataque nucleofílico por parte de las aminas aromáticas. (**Esquema 5**).[55]



Esquema 5. Zonas susceptibles a reacciones de S_NAr de acuerdo con la teoría HSAB.

Asimismo, la presencia catalítica de ácido resulta importante en esta reacción, ya que promueve la protonación de nitrógeno quinolínico, lo que permite

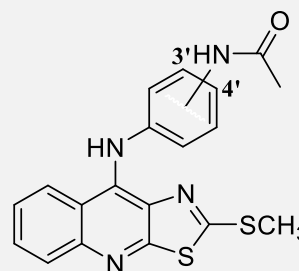
la “desprotección” por deficiencia electrónica del carbono *ipso* al átomo de cloro generando una mayor susceptibilidad al ataque de las anilinas en esta posición.^[54]

En los primeros ensayos realizados en este estudio para la incorporación de las aminoacetanilidas, se presentaron tiempos de reacción prolongados (18-24 h) y el consumo incompleto de las materias primas, por lo que se optó por adicionar LiCl con la finalidad de desplazar el equilibrio hacia la formación de productos al aumentar en el medio la cantidad de iones cloruros que son liberados resultado del desplazamiento del átomo de cloro en el mecanismo de adición-eliminación. El resultado de esta modificación fue una disminución importante de los tiempos de reacción (8-10 h) y el consumo completo de las materias primas.

El tratamiento de reacción consistió en verter en agua la mezcla de reacción ajustando el pH a neutralidad con NaHCO₃, el sólido formado se recolectó por filtración al vacío y se purificó por extracción sólido-líquido con tolueno, obteniendo rendimientos buenos, cuya caracterización física se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Caracterización física de los derivados de la serie IV.

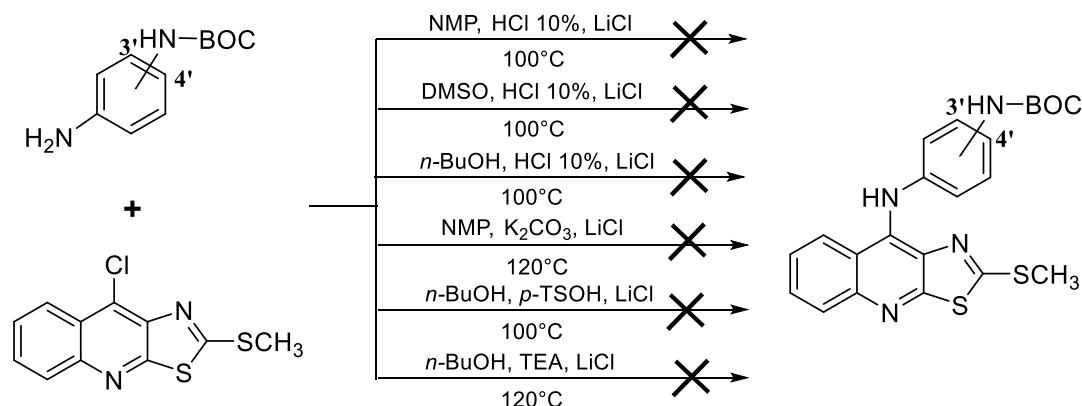
Comp.	%R	R _f ^a	P.F.(°C)	Aspecto
IV3	81.3	0.37	209-210	Sólido amarillo claro
IV4	85.9	0.35	218-219	Sólido naranja opaco



%R: Rendimiento; *P.F.:* Punto de fusión; ^a Sistema II

Por otra parte, como se señaló previamente, en la propuesta de la *ruta 2* se contempló el acoplamiento de anilinas protegidas con BOC, para lo cual se evaluaron las mismas condiciones utilizadas en la *ruta 1*. Sin embargo, a pesar de presentar tiempos de reacción más cortos (5-6 h), se obtenían bajas cantidades del supuesto producto y se observaban numerosas impurezas en el análisis por CCF, así como una rápida descomposición, ya que el sólido adquiría una coloración oscura a los pocos minutos de su aislamiento.

Con el objetivo de mejorar la síntesis y lograr la obtención de estos compuestos, se realizaron modificaciones a las condiciones de reacción como se indica en el **Esquema 6**. No obstante, se siguieron presentando los inconvenientes mencionados o el nulo avance en la reacción en algunos casos, razón por la cual, aunado al alto costo de las anilinas protegidas, se decidió descartar esta ruta sintética como alternativa para la obtención de los derivados de interés.



Esquema 6. Condiciones de reacción evaluadas para la incorporación de anilinas protegidas.

7.1.2. Derivados de 9-[(*N*-acetil-*N*-bencil-3/4-amino)anilino]-2-metilthiazolo [5,4-*b*]quinolina (V3a-c y V4a-c)

La incorporación de la porción bencílica en los compuestos de la serie **V** se realizó por *N*-alquilación de las amidas en los compuestos **IV3** y **IV4**, mediante una reacción de tipo S_N2 en medio básico y la utilización de disolventes polares apróticos. Bajo estas condiciones, se espera que la base desprotona a la amida y que el anión formado ataque nucleofílicamente el carbono de los haluros de bencilo, dando como resultado el producto de sustitución correspondiente.

Inicialmente se evaluó el uso de K₂CO₃ en DMF, o acetona, y condiciones de calentamiento suaves (50-70°C), de acuerdo a metodologías reportadas en la literatura.^{[65], [66]} Sin embargo, trascurrido un par de horas se observó, al monitorear por CCF, el consumo completo del haluro de bencilo y un muy bajo consumo de las amidas. Una explicación para ello radica en el carácter de base débil del K₂CO₃ que no permite la desprotonación eficiente de las amidas y cuyo equilibrio acido-base

genera en el medio iones hidroxilo que pueden atacar más rápido al haluro, llevando a la formación del alcohol bencílico correspondiente.

Considerando lo anterior, se decidió utilizar NaH en THF a temperatura ambiente para la formación del anión. No obstante, se obtuvieron incontables subproductos en el monitoreo por CCF, los cuales pudieron ser ocasionados por la inestabilidad del anión formado y la baja polaridad del disolvente. Por lo cual, se reemplazó el THF por DMF y se efectuó la reacción a baja temperatura,^[67] obteniendo como resultado una disminución en el número de impurezas, el consumo total de la materia prima, así como la formación de un producto mayoritario, detectado por CCF, cuyo posterior análisis espectroscópico permitió corroborar que se trataba de los compuestos de interés.

Una vez terminada la reacción, la mezcla fue vertida en agua obteniéndose un sólido amarillo opaco u ocre que se recolectó por filtración y cuya purificación resultó compleja, ya que, debido a la cantidad de las impurezas, fue necesario el uso de cromatografía en columna, obteniéndose bajos rendimientos en todos los casos. La **Tabla 3** muestra la caracterización física de los derivados de esta serie.

Tabla 3. Caracterización física de los derivados de la serie V.

Comp.	%R	R _f ^a	P.F.(°C)	Aspecto
V3a	36.9	0.44	215-216	Sólido amarillo brillante
V3b	33.5	0.40	253-255	Sólido amarillo brillante
V3c	30.7	0.42	209-211	Sólido amarillo brillante
V4a	38.4	0.37	210-212	Sólido amarillo brillante
V4b	35.6	0.35	248-250	Sólido amarillo brillante
V4c	27.3	0.40	188-190	Sólido amarillo brillante

V3, V4

V3a: R = H
V3b: R = Cl
V3c: R = OCH₃
V4a: R = H
V4b: R = Cl
V4c: R = OCH₃

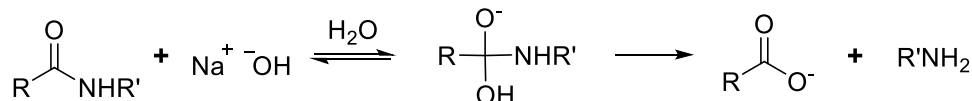
^a**%R:** Rendimiento; **P.F.:** Punto de fusión; ^a Sistema II



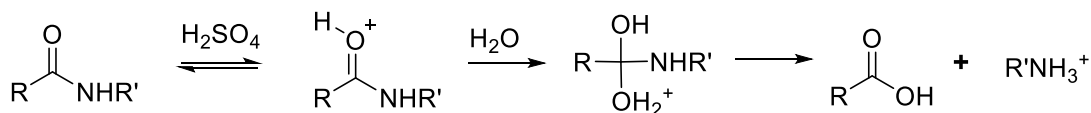
7.1.3. Derivados de 9-[(3/4-bencilamino)anilino]-2-metiltiozolo[5,4-b]quinolina (VI3a-c y VI4a-c)

Para la obtención de los productos finales, fue necesario la remoción del acetilo presente en los derivados de la serie **V** mediante una hidrólisis de amida. De acuerdo con la literatura, esta reacción requiere condiciones fuertes debido a la gran estabilidad de estos derivados carbonílicos, por lo cual se emplean disoluciones de ácidos y bases fuertes y calentamiento prolongado. En condiciones básicas, la hidrólisis resulta del ataque nucleofílico del ion hidroxilo a la amida, mientras que en condiciones ácidas implica el ataque por parte de una molécula de agua a la amida protonada (**Esquema 7**).^{[68], [69]}

Hidrólisis básica



Hidrólisis ácida



Esquema 7. Hidrólisis ácida y básica de amidas.

Con la finalidad de encontrar el procedimiento más favorable en la obtención de los derivados bencilamínicos, se evaluaron ambas condiciones, utilizando a reflujo hidróxido y carbonato de potasio en etanol, para la hidrólisis básica, y ácido sulfúrico al 10%, para la hidrólisis ácida, conforme a procedimientos reportados para hidrólisis de amidas sustituidas.^{[66]–[68]}

En el caso de la hidrólisis básica, el procedimiento consistió inicialmente en agitar a reflujo los derivados de la serie **V** con K_2CO_3 en etanol. Trascurridos varios días se observó el prácticamente nulo avance de la reacción, al monitorear por CCF, debido a lo débil de la base utilizada. En vista de lo anterior, se reemplazó la base por KOH manteniendo las condiciones de calentamiento a reflujo, observando en esta ocasión la formación de un único producto, pero el consumo incompleto de la materia prima aun cuando habían trascurrido un par de días, por lo cual se



realizaron más ensayos aumentando la cantidad de base, hasta lograr un consumo mayoritario de la materia prima.

No obstante, al aislar el producto obtenido y analizarlo por espectroscopía, se observó que existía aún la presencia del acetilo y en su lugar se perdía el metilto de la posición 2 del triciclo. Este resultado puede explicarse por dos razones:

- La primera es que en la hidrólisis básica de amidas, el intercambio de oxígenos puede ser más rápido que la salida del amino cargado negativamente, ya que éste es un mal grupo saliente en comparación con los grupos hidroxilos, lo cual puede desplazar fácilmente el equilibrio hacia reactivos.^{[69], [70]}
- La segunda razón, es por lo explicado previamente en la sección **7.1.1** en la que se señalan las zonas del triciclo susceptibles a experimentar reacciones de S_NAr y el carácter de ácido duro de la posición 2 que la vuelve más reactiva ante el ataque de bases duras como lo es el hidroxilo.

Con base en lo anterior, se concluye que el uso de condiciones básicas no resulta favorable para la remoción del grupo acetilo ya que promueven más la S_NAr en la posición 2 del triciclo que la hidrólisis de las amidas.

Por otro lado, para la hidrólisis ácida, se agitaron a reflujo los derivados de la serie **V** en presencia de H_2SO_4 al 10% y etanol, para mejorar la solubilidad de éstos en el medio. Dichas condiciones resultaron favorables, ya que, trascurridas algunas horas, al monitorear en CCF, se observó el consumo de la materia prima y la formación de un único producto, cuya estructura se corroboró posteriormente por análisis espectroscópico.

Una vez terminada la reacción, la mezcla se vertió en agua y se llevó a neutralidad con $NaHCO_3$, observándose la formación de un sólido que se recuperó por filtración al vacío y se purificó mediante extracciones sólido-líquido con etanol caliente, obteniendo buenos rendimientos. Sin embargo, es importante señalar que los compuestos aislados muestran cierta “inestabilidad” ya que a los pocos minutos

de ser purificados aparecen nuevas impurezas en el análisis por CCF, producto de su posible oxidación o descomposición, razón por la cual fueron preservados en atmósfera de nitrógeno. A continuación, en la **Tabla 4**, se muestra la caracterización física de los derivados obtenidos.

Tabla 4. Caracterización física de los derivados de la serie VI.

Comp.	%R	R _f ^a	P.F.(°C)	Aspecto
VI3a	79.7	0.67	177-179	Sólido cristalino amarillo brillante
VI3b	71.5	0.69	208-210	Sólido amarillo opaco
VI4a	84.3	0.58	202-204	Sólido cristalino naranja brillante
VI4b	80.5	0.60	158-160	Sólido naranja opaco

VI3, VI4

VI3a: R = H
VI3b: R = Cl
VI4a: R = H
VI4b: R = Cl

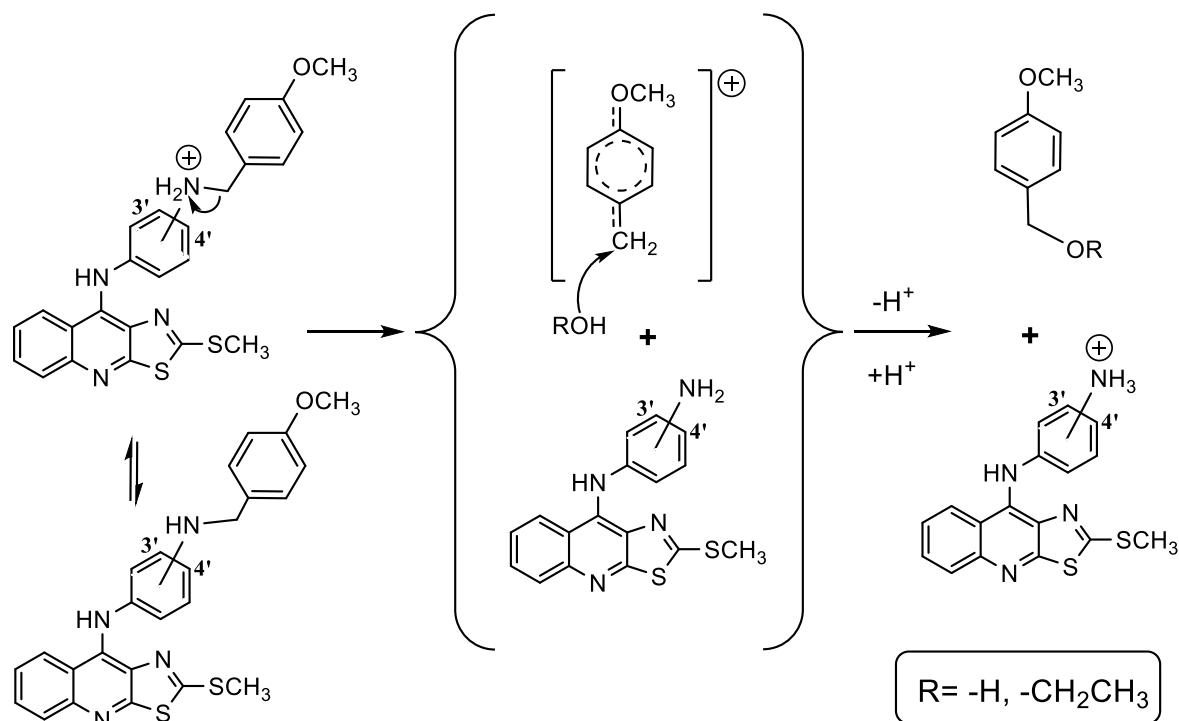
%R: Rendimiento; **P.F.:** Punto de fusión; ^a Sistema II

Como puede verse en la **Tabla 4**, el aislamiento de los derivados que poseen un grupo metoxilo (**VI3c** y **VI4c**) no fue posible, puesto que el sólido recuperado mostraba una mayor inestabilidad al poco tiempo de su aislamiento, la cual se veía reflejada en la aparición de incontables impurezas al analizar por CCF. Además, su posterior análisis espectroscópico reveló que, bajo las condiciones de reacción utilizadas, se escindía tanto el acetilo como la porción bencílica, dejando únicamente el amino aromático que se sabe es más reactivo e inestable.

Una posible explicación a dicho comportamiento podría estar sustentada en observaciones reportadas en sustratos bencílicos, los cuales pueden experimentar una solvolisis característica de una reacción S_N1, promoviendo la eliminación del grupo bencilo como un catión bencílico, ya que se ha comprobado que éste, a pesar de ser un catión primario, presenta estabilidad por resonancia que lo vuelve susceptible a este tipo de reacciones con velocidad similar a la de sustratos secundarios, sobre todo cuando existe una solvatación por parte del disolvente. Además, la presencia de sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático en

posiciones *meta* o *para*, pueden aumentar la estabilidad del catión bencílico activando aún más al sustrato. [71]–[73]

Con base en lo mencionado, tras haberse hidrolizado la amida, la polarización del enlace entre el metileno α del bencilo y el amino sería incrementada por la presencia del disolvente polar prótico (etanol y agua), generando la formación del catión bencílico que sería fácilmente estabilizado por el efecto electrodonador del metoxilo, para posteriormente sufrir el ataque por parte del disolvente, dando como resultado el alcohol o éter correspondiente (**Esquema 8**). Cabe mencionar, que este fenómeno podría ocurrir también en los otros derivados bencilamínicos, no obstante, la ausencia de sustituyentes o la presencia de grupos electroattractores (como el Cl) no favorecerían la estabilidad del catión y, por tanto, la sustitución no procedería de forma eficiente u ocurriría en menor proporción.





7.2. Análisis espectroscópico

La elucidación estructural de los compuestos de las series **IV**, **V** y **VI** se realizó mediante análisis espectroscópico de Infrarrojo (IR) y de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN-¹H), en el que la detección de patrones característicos permitió la identificación y asignación de las señales encontradas. Los espectros de las moléculas aisladas se muestran en el anexo I.

7.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo (IR)

Mediante espectroscopia de IR se identificaron señales características que permitieron la identificación de los grupos funcionales presentes en los derivados aislados. Entre estas señales, se encuentra la presencia de bandas alrededor de 3400-3250 cm⁻¹ que corresponden al estiramiento N-H de las aminas secundarias, así como una banda cerca de 770-750 cm⁻¹ debida al estiramiento S-C del metilitio que confirman la incorporación de la anilina en posición 9. Otras señales notables, son el estiramiento del carbonilo alrededor de 1700-1650 cm⁻¹ en moléculas que poseen amidas, así como los estiramientos y torsiones simétricas y asimétricas del enlace C-H de carbonos saturados y aromáticos.

En la **Tabla 5** se muestran a manera de resumen las bandas en el espectro IR de los derivados de la serie **IV**, destacando la presencia de bandas asociadas a la amida (estiramientos y torsiones N-H, C-N y bandas del grupo carbonilo).

Tabla 5. Bandas relevantes en espectros IR de los compuestos de la serie **IV**.

Comp.	Frecuencia (cm ⁻¹)					
	NH Ar y amida	C-N Ar y amida	C=O	C-H sp ² y sp ³	Aromaticidad C=C	S-C
IV3	3277 (ν); 1586 (δ)	1366, 1308- 1266 (ν)	1666 (ν)	3178-3116, 2996-2842 (ν); 1474-1413 (δ)	1612, 1453 (ν); 1048-1001, 930, 850, 765 (δ)	749 (ν)
IV4	3363, 3278 (ν); 1593 (δ)	1366, 1324- 1260 (ν)	1657 (ν)	3247-3068, 2916-2821 (ν); 1447-1404 (δ)	1607, 1459(ν); 1059-1017, 913, 826, 765 (δ)	749 (ν)

ν: Estiramientos; δ: Torsiones.



Asimismo, en la **Tabla 6** se muestra el resumen de señales detectadas para los derivados de la serie **V**, siendo destacable, en este caso, la disminución en la intensidad de las señales asociadas al estiramiento NH, debido a la alquilación de la amida que pasa de ser secundaria a terciaria, las señales del carbonilo, así como la presencia de bandas atribuibles a los sustituyentes presentes en la porción bencílica.

Tabla 6. Bandas relevantes en espectros IR de los compuestos de la serie **V**.

Comp.	Frecuencia (cm ⁻¹)						
	NH	C-N Ar y amida	C=O	C-H sp ² y sp ³	Aromaticidad C=C	S-C	Otras bandas
V3a	3260 (ν); 1585(δ)	1370, 1292- 1266 (ν)	1661 (ν)	3142-3062, 2923-2877 (ν); 1485-1406 (δ)	1612, 1545(ν); 1073-1005, 961, 886-840 (δ)	766 (ν)	
V3b	3270 (ν); 1584 (δ)	1367, 1319- 1252 (ν)	1695 (ν)	3194-3062, 2963-2884 (ν); 1495-1407 (δ)	1609, 1551(ν); 1087-1007, 908, 853-803 (δ)	761 (ν)	C-Cl 772 (ν)
V3c	3269 (ν); 1585 (δ)	1370, 1318- 1301 (ν)	1697 (ν)	3191-3003, 2955-2832 (ν); 1492-1408 (δ)	1608, 1551-1511 (ν); 1091-1006, 991, 906-807 (δ)	763 (ν)	O-C 1246 (ν)
V4a	3222 (ν); 1587 (δ)	1364, 1312- 1260 (ν)	1643 (ν)	3162-3057, 2925 (ν); 1492-1402 (δ)	1611, 1547, 1508 (ν); 1072-962, 910, 887, 819 (δ)	765 (ν)	
V4b	3234 (ν); 1551 (δ)	1369, 1316- 1253 (ν)	1678 (ν)	3174-3029, 2928-2801 (ν); 1490-1402 (δ)	1602, 1511 (ν); 1086-997, 951, 900, 841(δ)	753 (ν)	C-Cl 781 (ν)
V4c	3229 (ν); 1548 (δ)	1368, 1314- 1301 (ν)	1678 (ν)	3172-3004, 2952-2833 (ν); 1491-1404 (δ)	1600, 1548, 1512 (ν); 1081-996, 900, 839, 818 (δ)	749 (ν)	O-C 1246 (ν)

ν: Estiramientos; δ: Torsiones.

Finalmente, las bandas detectadas para los compuestos de la serie **VI** se muestran en la **Tabla 7**. Es importante notar para estos compuestos, la desaparición de la señal del carbonilo como indicio de la hidrólisis de la amida, así como la presencia de bandas debidas al estiramiento NH del bencilamino.

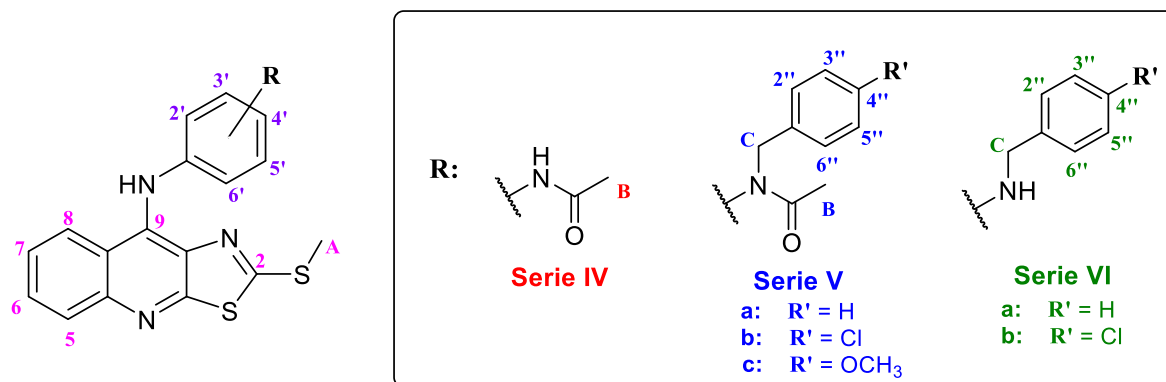
Tabla 7. Bandas relevantes en espectros IR de los compuestos de la serie VI.

Comp.	Frecuencia (cm ⁻¹)					
	NH	C-N	C-H <i>sp</i> ² y <i>sp</i> ³	Aromaticidad C=C	S-C	Otras bandas
V3a	3468, 3361 (<i>v</i>); 1566 (<i>δ</i>)	1398- 1294 (<i>v</i>)	3190-3033, 2927-2877 (<i>v</i>); 1489-1406 (<i>δ</i>)	1611, 1567 (<i>v</i>); 1046, 961, 879 (<i>δ</i>)	766 (<i>v</i>)	
V3b	3462, 3346 (<i>v</i>); 1566 (<i>δ</i>)	1372- 1292 (<i>v</i>)	3180-3001, 2920-2886 (<i>v</i>); 1488-1403 (<i>δ</i>)	1611, 1551 (<i>v</i>); 1192-1013, 968, 886 (<i>δ</i>)	763 (<i>v</i>)	C-Cl 800 (<i>v</i>)
V4a	3435, 3300 (<i>v</i>); 1562 (<i>δ</i>)	1375- 1276 (<i>v</i>)	3186-3028, 2927-2826 (<i>v</i>); 1488-1410 (<i>δ</i>)	1621, 1550, 1513 (<i>v</i>); 1072, 1037, 993-824 (<i>δ</i>)	757 (<i>v</i>)	
V4b	3417, 3327 (<i>v</i>); 1589 (<i>δ</i>)	1371- 1238 (<i>v</i>)	3301-3032, 2994-2851 (<i>v</i>); 1493-1420 (<i>δ</i>)	1609, 1552, 1510 (<i>v</i>); 1058- 913 (<i>δ</i>)	760 (<i>v</i>)	C-Cl 817 (<i>v</i>)

v: Estiramientos; *δ*: Torsiones.

7.2.2. Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN-¹H)

La caracterización de los derivados aislados se realizó por el análisis del tipo de señales y los desplazamientos químicos observados en sus respectivos espectros de RMN-¹H; para la asignación de señales se consideró el sistema de numeración indicado en el **Esquema 9**.



Esquema 9. Numeración empelada en la asignación de señales de los derivados de las series IV, V y VI.



Resulta importante señalar que, tal como se señala en reportes previos sobre derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina,^{[54], [62]} los protones del sistema tricíclico presentan un patrón de señales característico que se describe a continuación de manera general, de mayor a menor desplazamiento químico, de acuerdo a lo observado en los derivados de las series **IV**, **V** y **VI**:

- H-8, señal doble de doble entre 8.34-7.94 ppm que integra para un protón.
- H-5, señal doble de doble entre 7.94-7.85 ppm que integra para un protón.
- H-6, señal doble de doble de doble entre 7.73-7.60 ppm que integra para un protón.
- H-7, señal doble de doble de doble entre 7.53-7.34 ppm que integra para un protón.
- H-A, señal simple entre 2.79-2.43 ppm que corresponde al metilto e integra para 3 protones.

Por otra parte, los protones correspondientes a la porción anilino presentan un desplazamiento variable en función de su patrón de sustitución y los cambios en el sustituyente dependiendo de la serie. Los derivados *m*-sustituidos presentan una señal doble de doble con constante de acoplamiento de baja magnitud que corresponde a H-2', una señal triple para H-5' y una señal doble de doble tanto para H-4' como para H-6'. Mientras que para los derivados *p*-sustituidos, se observa la presencia de dos señales doble de dobles correspondientes a H-2'/6' y H-3'/5' que forman un sistema AA'BB' generado por el plano de simetría debido al patrón de sustitución.

En lo que respecta a la porción bencílica, destaca la presencia de una señal simple cerca de 5.52-5.30 ppm que corresponde a los protones del metileno α (H-C), así como señales de desplazamiento variable que corresponden a la porción aromática, en la que la presencia de sustituyentes en posición 4'' genera un sistema de tipo AA'BB'.

En el caso de los derivados de las series **IV** y **V**, la presencia del grupo acetilo genera una señal simple (H-B) entre 2.03-1.88 ppm que integra para tres protones, misma que no se observa en los derivados de la serie **VI** debido a la hidrólisis de la amida.



Finalmente, en lo que respecta a los protones unidos a nitrógeno, en los derivados de las series **IV** y **V**, se aprecian una señal fina entre 9.86-9.61 ppm que integra para un protón y corresponde al amino que une la porción anilino con el tricyclo, así como otra cerca de 9.20 ppm correspondiente a la amida secundaria en los compuestos de la serie **IV**. Mientras que los derivados de la serie **VI** presentan únicamente una señal ancha cerca de 4.80 ppm que integra para dos protones, la cual es atribuida tanto al amino del anilino como al del bencilamino.

Dicho comportamiento puede explicarse ya que los protones unidos a nitrógeno son intercambiables y susceptibles de formar puentes de hidrógeno, lo cual puede modificar su desplazamiento. En el caso de los derivados de las series **IV** y **V** la tasa de intercambio es rápida debido a las pocas interacciones que puede generar el amino del anilino o la amida por efecto del grupo carbonilo, lo cual genera una señal fina, mientras que en los derivados de la serie **VI**, la presencia del bencilamino, genera una tasa de intercambio más lenta y la presencia de más interacciones que generan un ensanchamiento en la señal, la cual puede ser casi invisible en algunos casos.^{[74], [75]}

En las **Tablas 8, 9 y 10** se muestran la asignación de señales en la elucidación estructural de los derivados de las series **IV, V y VI**, respectivamente.

Tabla 8. Señales en RMN-¹H de los compuestos de la serie **IV** (desplazamiento químico, tipo de señal y constante de acoplamiento).

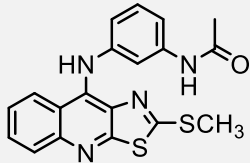
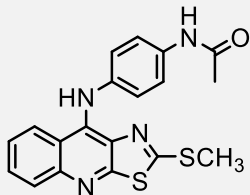
Compuesto	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
IV3 	NH-Ar 9.84 (s, 1H), NHCO 9.28 (s, 1H), H-8 8.34 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H), H-5 7.92 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), H-6 7.72 (ddd, J=8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H), H-7 7.50 (ddd, J=8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H), H-2' 7.37 (t, J=2.1 Hz, 1H), H-6' 7.26 (dd, J=7.3, 1.7 Hz, 1H), H-5' 7.17 (t, J=8.0 Hz, 1H), H-4' 6.75 (dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), H-A 2.47 (s, 3H), H-B 2.01 (s, 3H).
IV4 	NH-Ar 9.86 (s, 1H), NHCO 9.22 (s, 1H), H-8 8.34 (dd, J=8.7, 1.4 Hz, 1H), H-5 7.89 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), H-6 7.70 (ddd, J=8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H), H-7/2'/6' 7.53–7.45 (m, 3H), H-3'/5' 7.06 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 2H), H-A 2.43 (s, 3H), H-B 2.03 (s, 3H).



Tabla 9. Señales en RMN-¹H de los compuestos de la serie V (desplazamiento químico, tipo de señal y constante de acoplamiento).

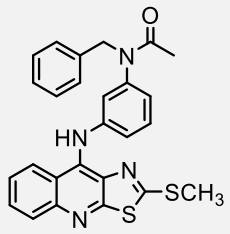
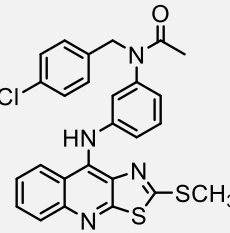
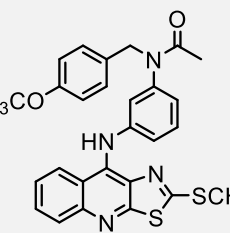
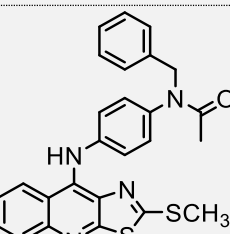

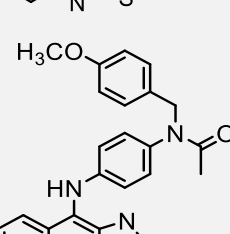
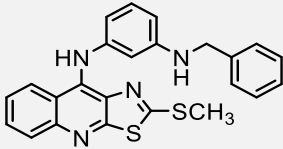
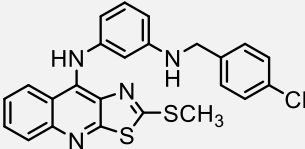
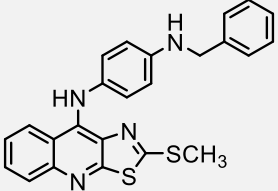
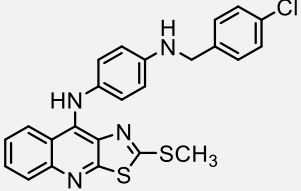
Compuesto	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ
V3a 	NH-Ar 9.63 (s, 1H), H-8 8.04 (dd, J=8.7, 1.2 Hz, 1H), H-5 7.88 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), H-6 7.72 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-7/2''/6'' 7.52–7.45 (m, 3H), H-3''/5'' 7.24 (t, J=7.4 Hz, 2H), H-6'/4'' 7.20–7.13 (m, 2H), H-5' 7.04 (t, J=8.2 Hz, 1H), H-2' 6.80 (t, J=2.2 Hz, 1H), H-4' 6.45 (ddd, J=8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), H-C 5.36 (s, 2H), H-A 2.76 (s, 3H), H-B 1.88 (s, 3H).
V3b 	NH-Ar 9.61 (s, 1H), H-8 8.05 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-5 7.86 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-6 7.73 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-7/3''/5'' 7.56–7.46 (m, 3H), H-2''/6'' 7.31 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 2H), H-6' 7.17 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), H-5' 7.04 (t, J=8.1 Hz, 1H), H-2' 6.78 (t, J=2.3 Hz, 1H), H-4' 6.42 (dd, J=8.2, 2.5 Hz, 1H), H-C 5.32 (s, 2H), H-A 2.75 (s, 3H), H-B 1.88 (s, 3H).
V3c 	NH-Ar 9.61 (s, 1H), H-8 8.03 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-5 7.86 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-6 7.71 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-7 7.48 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), H-2''/6'' 7.36 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H), H-6' 7.17 (dd, J=7.9, 1.9 Hz, 1H), H-5' 7.04 (t, J=8.1 Hz, 1H), H-2' 6.81 (t, J=2.1 Hz, 1H), H-3''/5'' 6.78 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H), H-4' 6.46 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), H-C 5.29 (s, 2H), OCH₃ 3.66 (s, 3H), H-A 2.79 (s, 3H), H-B 1.88 (s, 3H).
V4a 	NH-Ar 9.73 (s, 1H), H-8 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), H-5 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), H-6 7.68 (td, J=6.8, 3.3 Hz, 1H), H-7/2''/6'' 7.51–7.40 (m, 3H), H-2'/6' 7.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), H-3''/5'' 7.23 (t, J=7.5 Hz, 2H), H-4'' 7.14 (t, J=7.3 Hz, 1H), H-3'/5' 6.68 (d, J=8.7 Hz, 2H), H-C 5.43 (s, 2H), H-A 2.71 (s, 3H), H-B 1.96 (s, 3H).
V4b 	NH-Ar 9.71 (s, 1H), H-8 8.01 (dd, J=8.6, 1.2 Hz, 1H), H-5 7.85 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-6 7.70 (ddd, J=8.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H), H-3''/5'' 7.51 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 2H), H-7 7.45 (ddd, J=8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H), H-2'/6'/2''/6'' 7.33–7.28 (m, 4H), H-3'/5' 6.67 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 2H), H-C 5.40 (s, 2H), H-A 2.71 (s, 3H), H-B 1.96 (s, 3H).
V4c 	NH-Ar 9.71 (s, 1H), H-8 7.99 (dd, J=8.5, 1.2 Hz, 1H), H-5 7.87 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-6 7.67 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-7 7.43 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), H-2''/6'' 7.36 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 2H), H-2'/6' 7.32 (dd, J=9.1, 2.2 Hz, 2H), H-3''/5'' 6.77 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 2H), H-3'/5' 6.69 (dd, J=9.1, 2.2 Hz, 2H), H-C 5.36 (s, 2H), OCH₃ 3.65 (s, 3H), H-A 2.75 (s, 3H), H-B 1.96 (s, 3H).



Tabla 10. Señales en RMN-¹H de los compuestos de la serie VI (desplazamiento químico, tipo de señal y constante de acoplamiento).

Compuesto	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
VI3a 	H-8 7.99 (<i>dd</i> , J=8.5, 1.2 Hz, 1H), H-5 7.94 (<i>dd</i> , J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-6 7.69 (<i>ddd</i> , J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-7/2''/6'' 7.49–7.41 (<i>m</i> , 3H), H-3''/5'' 7.22 (<i>ddd</i> , J=7.2, 6.0, 1.6 Hz, 2H), H-4'' 7.13 (<i>tt</i> , J=7.3, 1.7 Hz, 1H), H-5' 6.80 (<i>t</i> , J=8.0 Hz, 1H), H-6' 6.05 (<i>ddd</i> , J=7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), H-4' 6.00 (<i>ddd</i> , J=8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), H-2' 5.88 (<i>t</i> , J=2.2 Hz, 1H), H-C 5.38 (<i>s</i> , 2H), NH 4.85 (<i>s</i> , 2H), H-A 2.78 (<i>s</i> , 3H).
VI3b 	H-8 8.00 (<i>dd</i> , J=8.6, 1.2 Hz, 1H), H-5 7.91 (<i>dd</i> , J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-6 7.70 (<i>ddd</i> , J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-7/3''/5'' 7.53–7.44 (<i>m</i> , 3H), H-2''/6'' 7.29 (<i>dd</i> , J=8.4, 2.4 Hz, 2H), H-5' 6.79 (<i>t</i> , J=8.0 Hz, 1H), H-6' 6.05 (<i>ddd</i> , J=8.0, 2.1, 0.9 Hz, 1H), H-4' 5.97 (<i>ddd</i> , J=8.4, 2.4, 0.9 Hz, 1H), H-2' 5.85 (<i>t</i> , J=2.2 Hz, 1H), H-C 5.33 (<i>s</i> , 2H), NH 4.86 (<i>s</i> , 2H), H-A 2.75 (<i>s</i> , 3H).
VI4a 	H-8 7.95 (<i>dd</i> , J=8.6, 1.4 Hz, 1H), H-5 7.89 (<i>dd</i> , J=8.5, 1.3 Hz, 1H), H-6 7.60 (<i>ddd</i> , J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-2''/6'' 7.40 (<i>dd</i> , J=8.2, 1.4 Hz, 1H), H-7 7.34 (<i>ddd</i> , J=8.6, 6.8, 1.3 Hz, 1H), H-3''/5'' 7.21 (<i>ddd</i> , J=7.5, 6.8, 1.1 Hz, 2H), H-4'' 7.12 (<i>tt</i> , J=7.3, 1.6 Hz, 1H), H-2'/6' 6.65 (<i>dd</i> , J=8.4, 2.0 Hz, 2H), H-3'/5' 6.41 (<i>dd</i> , J=8.4, 2.0 Hz, 2H), H-C 5.53 (<i>s</i> , 2H), NH 4.78 (<i>s</i> , 2H), H-A 2.69 (<i>s</i> , 3H).
VI4b 	H-8 7.94 (<i>dd</i> , J=8.6, 1.2 Hz, 1H), H-5 7.90 (<i>dd</i> , J=8.6, 1.5 Hz, 1H), H-6 7.64 (<i>ddd</i> , J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-3''/5'' 7.47 (<i>dd</i> , J=8.4, 2.0 Hz, 2H), H-7 7.38 (<i>ddd</i> , J=8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), H-2''/6'' 7.29 (<i>dd</i> , J=8.4, 2.0 Hz, 2H), H-2'/6' 6.66 (<i>dd</i> , J=8.8, 2.2 Hz, 2H), H-3'/5' 6.56 (<i>dd</i> , J=8.8, 2.2 Hz, 2H), H-C 5.45 (<i>s</i> , 2H), H-A 2.68 (<i>s</i> , 3H).



7.3. Estudios computacionales

7.3.1. Modelado molecular

El modelado molecular comprende el análisis cualitativo y cuantitativo de moléculas basado en modelos teóricos que permiten explorar patrones estructurales y la determinación de propiedades fisicoquímicas que ayudan en el establecimiento y comprensión de la relación estructura-actividad de moléculas bioactivas, de manera que permite el desarrollo de hipótesis, así como la ampliación e interpretación de datos experimentales.^{[76]–[78]}

Por lo anterior, se realizaron estudios de modelado molecular de los compuestos propuestos mediante un método semiempírico PM6, como se indicó en la sección 6.2.1, para investigar factores geométricos y electrónicos que puedan estar relacionados con la posible actividad biológica estudiada.

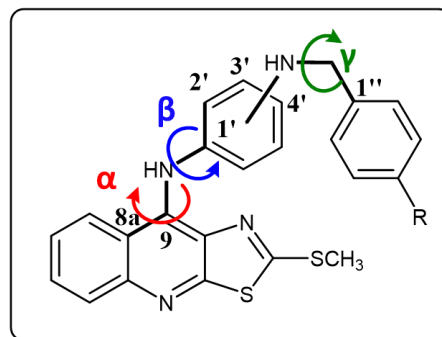
7.3.1.1. Análisis Conformacional

La geometría de una molécula determina muchas de sus propiedades físicas y químicas, por lo que realizar una optimización de la geometría es el primer paso en el estudio de una molécula utilizando técnicas computacionales.^[76] Es por ello que se realizó un análisis conformacional de los ligandos en estudio, con el cual se conoció la disposición espacial que adopta la porción anilino y bencilamino con respecto al sistema tricíclico, y que puede describirse en términos de sus ángulos diedros α , β y γ (**Esquema 10**), cuyos valores se indican en la **Tabla 11**.

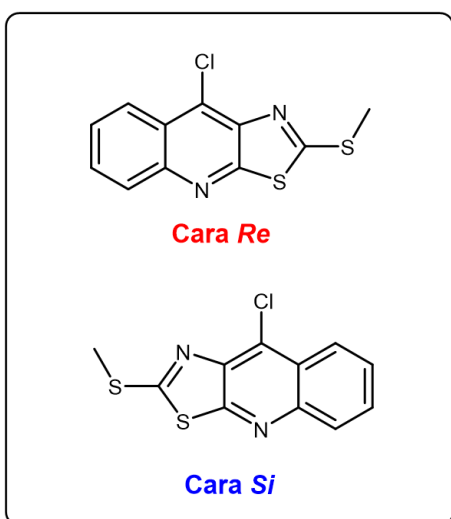
Tabla 11. Valores de los ángulos diedros α , β y γ .

Comp.	α	β	γ	Comp.	α	β	γ
VI3a	-25.96°	-34.42°	-178.18°	VI4a	-4.42°	-79.09°	173.86°
VI3b	-26.70°	-33.52°	-177.69°	VI4b	-6.09°	-75.16°	161.48°
VI3c	-25.67°	-34.87°	-177.32°	VI4c	-4.32°	-79.10°	177.07°
VI3d	25.61°	35.00°	177.89°	VI4d	-4.72°	-78.58°	-177.09°
VI3e	28.17°	37.67°	-82.06°	VI4e	-6.77°	-74.18°	-102.10°
VI3f	-28.44°	-31.72°	-101.53°	VI4f	-8.02°	-69.55°	101.59°
VI3g	26.82°	33.34°	175.54°	VI4g	-1.29°	-88.30°	103.69°

De acuerdo con esta notación, el ángulo α indica la dirección que adopta del anilino hacia algunas de las caras heterotópicas del triciclo, las cuales fueron definidas como la cara “anterior” o *Re* y la cara “posterior” o *Si* (**Esquema 11**); mientras que los ángulos β y γ brindan información de la relación que guardan el anilino con el triciclo y el anilino con el bencilo respectivamente, y cuya orientación varía entre los compuestos sustituidos en 3' y los sustituidos en 4'



Esquema 10. Ángulos diedros para el análisis conformacional.



Esquema 11. Caras heterotópicas de la tiazol[5,4-*b*]quinolina.

En aquellos compuestos con un valor positivo en α , el anilino se orienta hacia la cara *Re*, mientras que en aquellos que presentan un valor negativo la orientación es hacia la cara *Si*. En la mayoría de los casos, a excepción de los compuestos **VI3d**, **VI3e** y **VI3g**, el anilino se orienta preferentemente hacia la cara *Si*, siendo los compuestos sustituidos en 3' aquellos que presentan una orientación más notoria (valor mayor en el ángulo α) en comparación con los compuestos sustituidos en 4'.

Por otra parte, se observa que los compuestos sustituidos en 3', presentan una magnitud en el ángulo β , independientemente del signo, entre 31.72° y 37.67° , lo cual indica que el anilino ocupa una posición oblicua respecto al núcleo tricíclico con una ligera orientación hacia la porción bencenoide, lo cual coincide con lo reportado previamente.^[52] Asimismo, el bencilo ocupa una orientación transversal al plano del anilino, que además resulta ortogonal al del triciclo, con excepción de los compuestos **VI3e** y **VI3f** que presentan ligeras variaciones al presentar valores que difieren con la tendencia presentada en la magnitud del ángulo γ .

En lo que respecta a los compuestos sustituidos en 4', el anilino se posiciona casi de manera transversal al triciclo orientándose además hacia la porción bencenoide, presentando valores entre -69.55° y -88.30° en el ángulo β , mientras que el bencilo presenta una relación similar a la observada en los derivados sustituidos en 3', ya que se orienta de manera transversal al plano del anilino, pero permanece cuasi coplanar al plano del triciclo, con ligeras variaciones en la caso de los derivados **VI4e**, **VI4f** y **VI4g**.

La conformación adoptada por los derivados bencilamino se representa en las **Figuras 20** y **21**, en las cuales se observan las tendencias generales que se describieron previamente. Cabe señalar que estas conformaciones corresponden únicamente a las de mínima energía calculadas al vacío y no representan alguna interacción con el entorno.

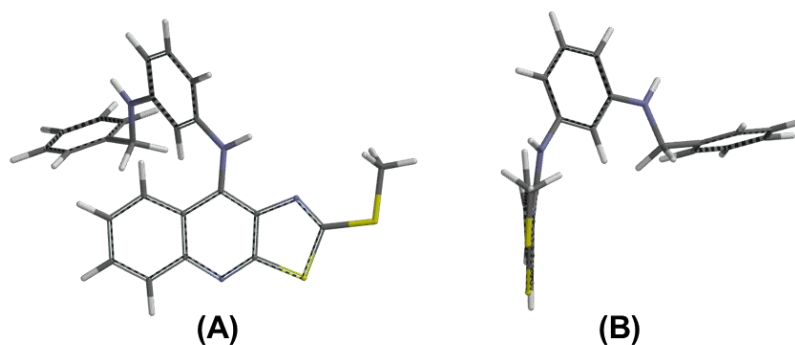


Figura 20. Conformación de mínima energía de derivados bencilamino en 3'.
Vista lateral (A) y frontal (B) del compuesto **VI3a**.

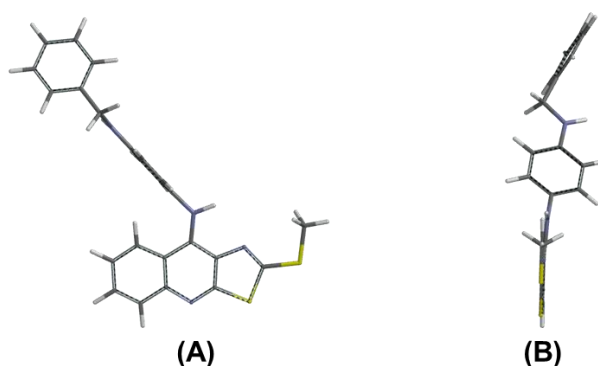


Figura 21. Conformación de mínima energía de derivados bencilamino en 4'.
Vista lateral (A) y frontal (B) del compuesto **VI4a**.



7.3.1.2. Análisis de Propiedades Electrónicas

Como se ha señalado en reportes previos de modelos QSAR de este tipo de compuestos, existe una estrecha relación entre los parámetros electrónicos y estructurales de las moléculas con la actividad citotóxica reportada.^{[52], [54], [62]}

Por tal motivo, se calcularon algunos descriptores moleculares tales como la energía de formación, la energía de los orbitales HOMO y LUMO, la magnitud y orientación del momento dipolar, el área polar superficial (PSA), el potencial molecular electrostático y el LogP, con la finalidad de observar si existe alguna relación o tendencia que pueda anticipar la posible actividad esperada para esta nueva familia de compuestos. Dichos descriptores y sus valores se enlistan en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Descriptores moleculares calculados.

Comp.	E (kcal/mol)	E HOMO (eV)	E LUMO (eV)	Dipolo (D)	PSA (Å ²)	Log P
VI3a	129.64	-8.13	-1.02	5.49	35.61	6.84
VI3b	119.79	-8.19	-1.09	4.30	35.65	7.40
VI3c	88.44	-8.10	-0.99	6.48	42.62	6.72
VI3d	119.45	-8.10	-0.99	6.15	35.60	7.33
VI3e	167.19	-8.25	-1.11	7.91	51.36	6.88
VI3f	-33.61	-8.29	-1.18	5.57	36.00	7.76
VI3g	131.80	-8.20	-1.09	4.28	35.66	7.67
VI4a	132.16	-7.93	-0.66	10.01	35.26	6.84
VI4b	122.49	-7.97	-0.72	8.08	35.34	7.40
VI4c	90.90	-7.90	-0.63	11.37	42.28	6.72
VI4d	121.88	-7.90	-0.64	10.90	35.26	7.33
VI4e	169.90	-8.05	-1.02	6.80	50.96	6.88
VI4f	-30.73	-8.04	-0.92	6.59	35.67	7.76
VI4g	134.12	-8.01	-0.72	7.93	35.51	7.67

A continuación, se detalla sobre los parámetros analizados, mostrando ejemplos que muestran el comportamiento general descrito. Para observar a mayor detalle el comportamiento de cada compuesto, consultar el anexo II.

7.3.1.2.1. Orbitales HOMO y LUMO

En la interacción de compuestos intercalantes con el DNA, participan una gran variedad de fuerzas estabilizadoras, incluidas las fuerzas de Van der Waals, los puentes de hidrógeno, las fuerzas electrostáticas, entre otras.^[67] En este sentido, se ha postulado que la interacción entre el orbital LUMO de los agentes intercalantes y el orbital HOMO de las bases nitrogenadas en el DNA puede ser un importante factor estabilizador en dicho proceso.^[80]

Previamente, se ha observado que para derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina, a menor valor de LUMO, los derivados podrían ser intercalantes más eficientes y mejorar la actividad citotóxica.^{[54], [58], [80]} En este trabajo, los compuestos *m*-sustituidos presentan valores energéticos de LUMO ligeramente menores a los presentados por los *p*-sustituidos, lo cual en principio indicaría una posible intercalación más eficiente por parte de los primeros.

Es importante señalar que para ambos tipos de compuestos se observa que el valor del LUMO es menor cuando hay presencia de grupos electroattractores en el bencilo tales como ciano (**VI3e** y **VI4e**), trifluorometilo (**VI3f** y **VI4f**) y halógenos (**VI3b**, **VI3g**, **VI4b** y **VI4g**); esto sugeriría que la presencia de este tipo de sustituyentes favorecería la propiedad intercalante.

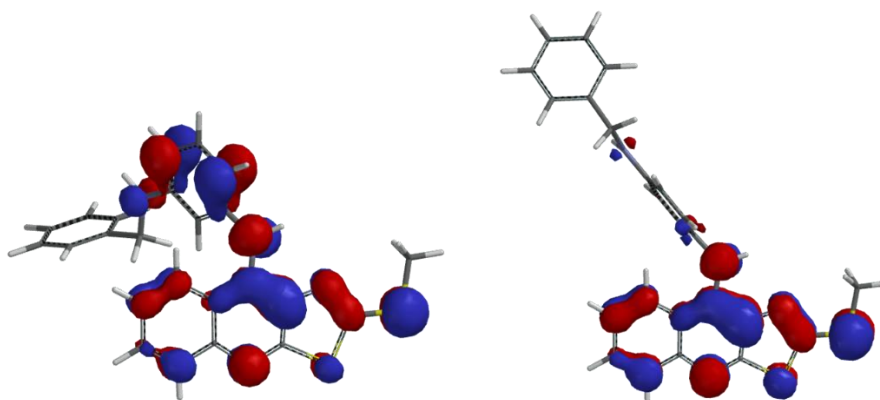


Figura 22. Mapa de distribución del orbital HOMO.
Compuestos **VI3a** (izquierda) y **VI4a** (derecha).

Debido a la naturaleza de las interacciones intercalantes, la distribución de los orbitales resulta de suma importancia. En el caso del orbital HOMO, éste se

distribuye principalmente a lo largo del tricyclo en los derivados *p*-sustituídos, mientras que en los *m*-sustituídos se observa además una contribución por parte de la porción anilino (**Figura 22**).

En lo que respecta al orbital LUMO, éste conserva la misma distribución que el orbital HOMO, sin embargo, se aprecia una disminución en la contribución por parte del anilino en los derivados *m*-sustituídos y un cambio de distribución en los derivados **VI4e** y **VI4f**, en los cuales la mayor contribución es por parte del anillo aromático del bencilo, posiblemente debido a la naturaleza electroattractora del sustituyente (**Figura 23**).

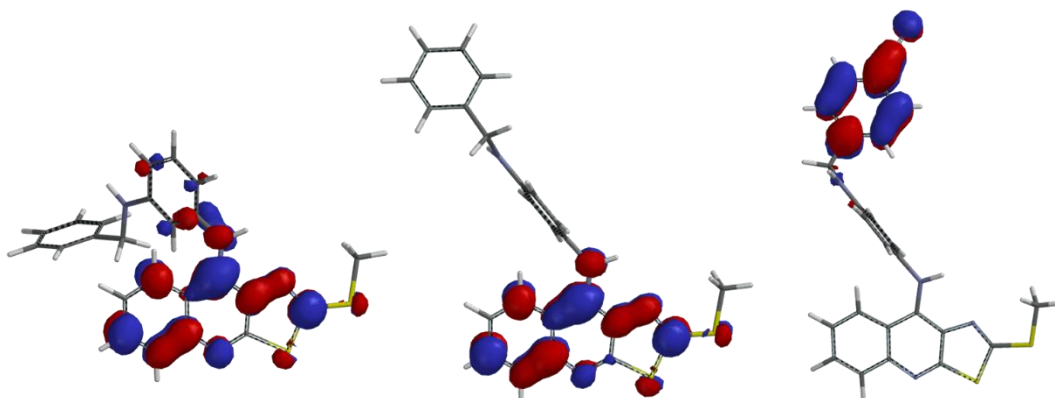


Figura 23. Mapa de distribución del orbital LUMO.
Compuestos **VI3a** (izquierda), **VI4a** (centro) y **VI4e** (derecha).

7.3.1.2.2. Magnitud y dirección del vector momento dipolar

El momento dipolar describe la distribución de carga en una molécula y en cierta forma resume los efectos electrónicos involucrados en el reconocimiento molecular. Se ha demostrado que la magnitud y orientación de este parámetro en los derivados de 9-anilino[tiазоло[5,4-*b*]quinolina puede correlacionar directamente con la actividad citotóxica.

El análisis previo de este parámetro ha revelado que la orientación del vector cambia de acuerdo con la naturaleza del sustituyente en el anilino, orientándose hacia el tricyclo con la presencia de grupos electrodonadores y hacia el anilino con grupos electroattractores, siendo los derivados que presentan un momento dipolar

con una magnitud menor a 4.0 D los que tienen una mejor actividad biológica. Asimismo, para derivados con un grupo metiltilio en posición 2, se ha identificado que la presencia de sustituyentes que orienten el vector hacia el anilino genera compuestos bioactivos.^{[52], [80]}

De acuerdo con los resultados obtenidos para los derivados en estudio, la magnitud del momento dipolar en todos los casos es mayor a 4.0 D y, debido al carácter electrodonador del grupo amino, presentan una orientación preferente hacia el anillo central del triciclo (**Figura 24**), lo cual sugeriría una pobre o nula actividad citotóxica de acuerdo con la tendencia general descrita anteriormente. Además, resulta destacable que la magnitud del momento dipolar es mayor cuando se trata de derivados *p*-sustituidos en contraste con sus correspondientes *meta*-isómeros y que el tipo de sustituyente en el bencilo parece tener un efecto sobre la magnitud del vector, ya que la presencia de grupos electrodonadores generan un sensible aumento en su valor.

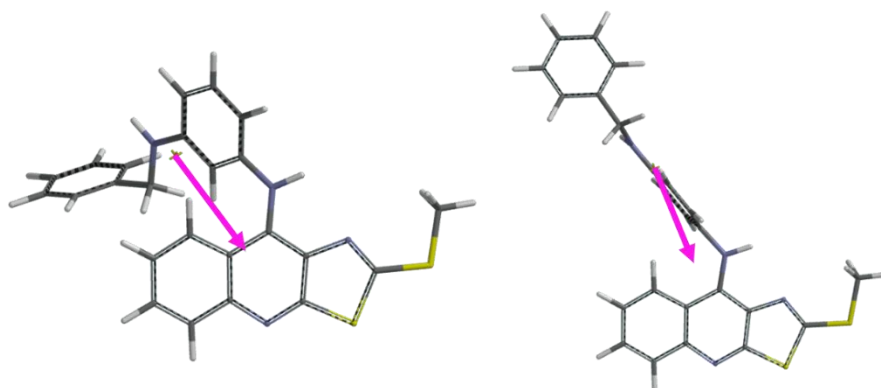


Figura 24. Orientación del vector momento dipolar.
Compuestos **VI3a** (izquierda) y **VI4a** (derecha).

No obstante, Márquez-Cadena^[62] y Tinajero-Delgado^[54] describieron previamente derivados con sustituyentes electrodonadores en el anilino que presentaron un comportamiento del momento dipolar similar al observado en esta nueva familia de compuestos, obteniendo, en algunos casos, moléculas con notable actividad citotóxica, lo cual podría sugerir que este parámetro, contrario a lo establecido, no siempre correlaciona con la actividad biológica o no se ha

contemplado algún otro factor que permita establecer una mejor correlación con la actividad mencionada.

7.3.1.2.3. *Potencial Molecular electrostático*

El Potencial Molecular electrostático describe la distribución de carga de una molécula y a través del análisis de sus mapas de distribución es posible observar las zonas en las que se concentra la densidad electrónica, lo que resulta de interés ya que estas zonas pueden brindar información de los puntos en los que se podría tener interacciones electrostáticas con un sitio receptor.^{[55]. [80]}

Respecto a este parámetro, en los derivados bencilamino puede apreciarse que gran parte de la densidad electrónica se concentra en el triciclo y en el anilino en algunos casos. Esto puede confirmarse a través del análisis de sus gráficos de isopotencial, los cuales muestran de manera más específica las zonas que concentran mayoritariamente la densidad electrónica en las moléculas.

Para los derivados sustituidos en 3', la mayor parte de la densidad electrónica se concentra en lóbulos localizados alrededor de los heteroátomos del triciclo, el átomo de azufre del metiltio y en los nitrógenos del anilino y bencilamino, pero también a lo largo del anilino formando un patrón con forma de "hélice" sobre las posiciones 2', 4' y 6' (**Figura 25**).

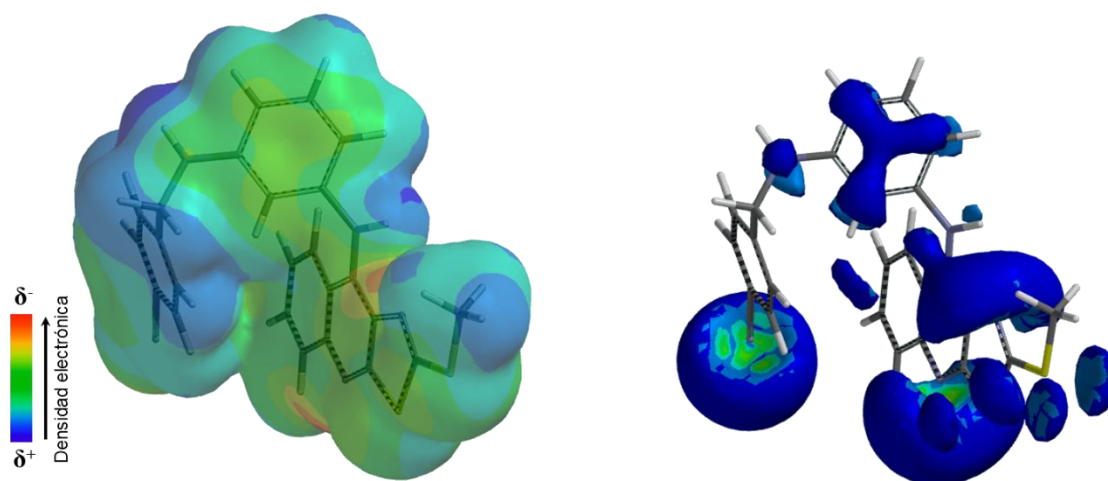


Figura 25. Mapas de Potencial Molecular Electrostático e Isopotencial (-83.68 kJ/mol) del compuesto **VI3e**.

Por otra parte, en los derivados sustituidos en 4', la distribución de carga se concentra sobre los heteroátomos y la porción bencenoide del triciclo, además se aprecian pequeños lóbulos sobre los nitrógenos del anilino y bencilo, así como en el anilino en algunos casos (**Figura 26**).

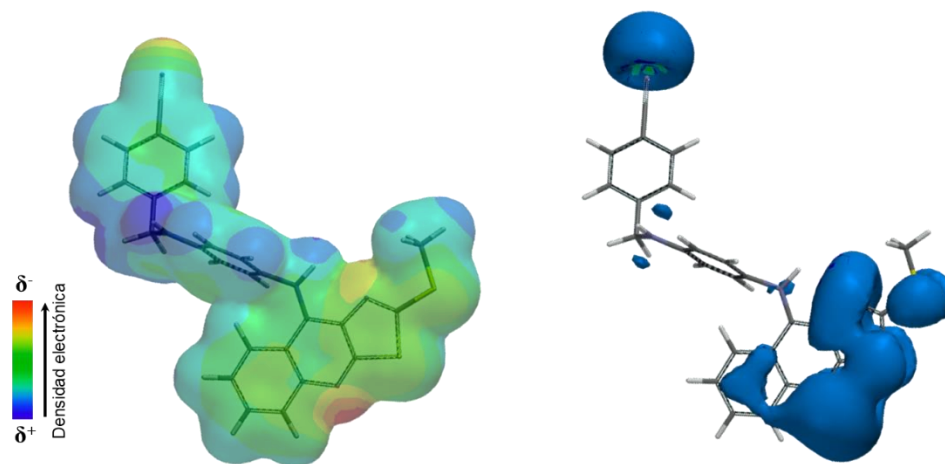


Figura 26. Mapas de Potencial Molecular Electrostático e Isopotencial (-83.68 kJ/mol) del compuesto **VI4e**.

Otro rasgo importante que destacar para ambos grupos es que la presencia de grupos metoxilo (**VI3c** y **VI4c**), ciano (**VI3e** y **VI4e**) y trifluorometilo (**VI3f** y **VI4f**) generan una polarización en la molécula que se ve reflejado en una concentración de densidad electrónica alrededor de estos sustituyentes.

Con todas estas observaciones, podría considerarse que estas zonas de alta densidad electrónica serían principales partícipes en el reconocimiento y unión con el receptor que, en este caso, comprenderían la intercalación del cromóforo con los pares de bases del DNA e interacciones de la cadena lateral con la TII.

7.3.1.2.4. Área Polar Superficial y LogP.

El término *Drug-Likeness* hace referencia al complejo balance de varias propiedades moleculares y características estructurales que determinan si una molécula podría tener o no probabilidad de ser un fármaco, con base en su biodisponibilidad calculada teóricamente. En este sentido, los métodos computacionales resultan una herramienta útil para la determinación de estas propiedades.^[81]



Dentro de estas propiedades se encuentran la absorción que puede relacionarse con descriptores como el área polar superficial (PSA), que representa la parte polar de una molécula, y el LogP, que es logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua y se relaciona con la permeabilidad de membrana. Varios estudios sugieren que ambos parámetros se relacionan con la absorción en administración oral, indicando que, de acuerdo a la regla de Lipinski, compuestos con buena absorción deberán tener valores de $\text{LogP} < 5$; en lo que respecta al PSA, compuestos con un $\text{PSA} < 60 \text{ \AA}^2$ tendrán una buena absorción ($>90\%$), mientras que con un $\text{PSA} > 140 \text{ \AA}^2$ se absorberán en menor proporción ($<10\%$).^{[81]–[83]}

Considerando lo anterior, los derivados analizados no cumplen con la regla de Lipinski, ya que presentan valores de LogP mayores de 5, sin embargo, esta regla no siempre se cumple en todos los fármacos, además los valores de PSA resultan menores de 60 \AA^2 , lo cual sugeriría, en principio, que estos compuestos serían buenos candidatos para administrarse vía oral.

7.3.2. Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular (*docking*) es una de las herramientas *in silico* más utilizadas en el diseño de fármacos basado en la estructura, ya que predice las interacciones y el modo de unión, así como la afinidad, entre un ligando y el posible sitio de unión de un receptor.^{[39], [84]} Es por ello que, en el presente estudio, se realizaron acoplamientos moleculares en el complejo ternario TII β -DNA-*m*-AMSA (PDB ID:4G0U) con la finalidad de observar cómo afecta la presencia del bencilamino en la interacción de este tipo de compuestos con esta diana molecular.

7.3.2.1. Validación del método

La validación de un protocolo de acoplamiento molecular consiste en determinar la capacidad del programa utilizado y su algoritmo para identificar el modo de unión de una molécula de referencia, que suele ser el ligando co-cristalizado, en un proceso denominado *re-docking* en el que se espera que el modo de unión determinado se superponga al original. Como parámetro de comparación se utiliza la raíz cuadrática media (RMSD) de las posiciones atómicas, considerando que el protocolo es exitoso si se presenta un valor de RMSD menor a 2.0 Å.^{[85]–[87]}

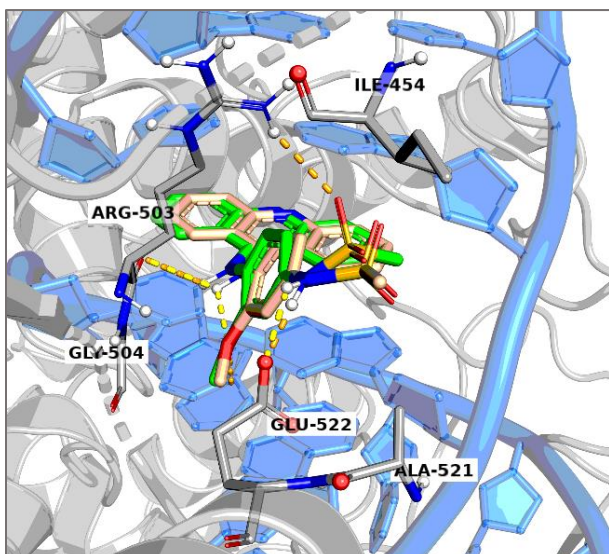


Figura 27. Modo de unión de la *m*-AMSA y validación del método de acoplamiento molecular. Co-costralizada (beige), ligando acoplado (verde).

Para este caso, se realizó la validación por *re-docking* utilizando como ligando a la *m*-AMSA, observando que el modo de unión generado coincide, en gran proporción, con el del ligando co-cristalizado y presenta un valor de RMSD de 0.86 Å, que está por debajo del valor sugerido e indica una validación exitosa del método (**Figura 27**).



7.3.2.2. Acoplamiento molecular de derivados con bencilamino

Dado que la disposición estructural y las fuerzas electrostáticas en el sitio de unión son claves en sistemas de complementariedad biológica, los estudios de acoplamiento molecular ofrecen resultados basados en dichos parámetros, los cuales se representan en términos de su conformación (*posing*) y su correspondiente energía de unión (*scoring*),^{[39], [88]} de manera que, en la elección del modo de unión más adecuado, suele considerarse aquel que presente la conformación más abundante (mayor tamaño de *cluster*) y que sea energéticamente más favorable.

A continuación, en la **Tabla 13**, se muestran los resultados obtenidos para los derivados en estudio, en la cual se presenta el tamaño del *cluster* y el *score* de los ligandos con el complejo TII β -DNA.

Tabla 13. Resultados del estudio de acoplamiento molecular.

Comp.	Tamaño de <i>cluster</i>	Score (kcal/mol)	Comp.	Tamaño de <i>cluster</i>	Score (kcal/mol)
<i>m</i> -AMSA	36/50	-10.53			
VI3a	9/50	-10.43	VI4a	21/50	-9.62
VI3b	11/50	-9.98	VI4b	28/50	-10.22
VI3c	11/50	-10.21	VI4c	13/50	-10.21
VI3d	12/50	-10.10	VI4d	21/50	-10.02
VI3e	9/50	-10.82	VI4e	18/50	-10.48
VI3f	16/50	-9.60	VI4f	30/50	-9.70
VI3g	15/50	-10.53	VI4g	30/50	-10.46

Los resultados obtenidos sugieren, en primera instancia, que la formación del complejo ligando-receptor es favorable, puesto que todos los valores son negativos. Sin embargo, al comparar con su análogo, la *m*-AMSA, éste generó un complejo que parece ser energéticamente más estable. En este punto, es necesario señalar que el valor de energía de unión sólo es una estimación teórica que hace consideraciones de las contribuciones de varios parámetros fisicoquímicos involucrados en la unión de los ligandos con el receptor, y estos resultados, por lo tanto, no establecerán una relación directa con su posible actividad biológica.

Por otra parte, en lo que respecta a las conformaciones adoptadas, se busca que éstas presenten interacciones similares a las de la *m*-AMSA, la cual se intercala a través del triciclo entre los pares de bases del DNA, orientando la porción anilino hacia el surco menor y generando interacciones de puente de hidrógeno entre la sulfonamida y el residuo de GLU522, además de interacciones de Van der Waals con los residuos ILE454, PRO455, GLY504, ARG503 y ALA521.^[61]

Para los derivados de bencilamino, en todos los casos se presentaron interacciones de tipo π - π que permiten la intercalación del cromóforo entre los pares de bases, así como la orientación de la cadena lateral hacia el surco menor, la cual se ajusta por interacciones de Van der Waals en el espacio generado por los residuos de aminoácidos indicados previamente. Como ejemplo, la **Figura 28** muestra el modo de unión de los compuestos **VI3d** y **VI4d**. Para visualizar el modo de unión del resto de los derivados, consultar el anexo III.

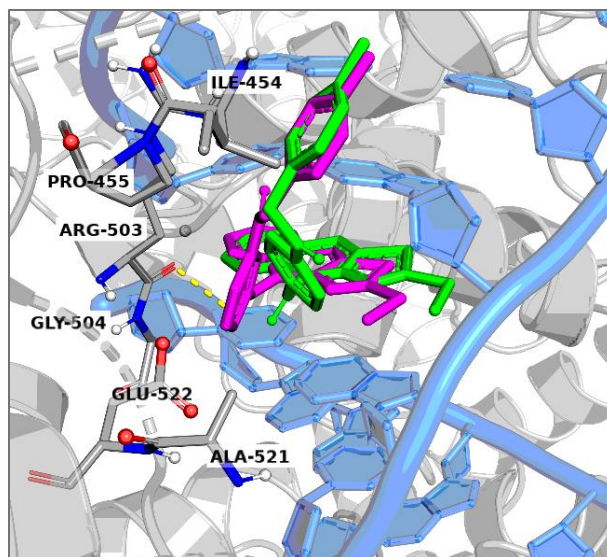


Figura 28. Modo de unión de derivados bencilamino con el complejo TII β -DNA. Compuestos **VI3d** (magenta) y **VI4d** (verde).

Hay que mencionar que, contrario a lo esperado, en ninguno de los casos se presentaron interacciones por puente de hidrógeno entre el bencilamino y el GLU522, salvo en el compuesto **VI4e**, que presenta una intercalación poco eficiente entre los pares de bases. No obstante, en algunos casos, se presentaron interacciones por puente de hidrógeno con el carbonilo del enlace peptídico de la ARG503 (**VI3c**, **VI3d**, **VI3e**, **VI3f** y **VI4f**) o con el esqueleto de azúcar y fosfatos (**VI3a**).

Estos resultados sugieren que los derivados analizados podrían tener una acción eficiente como agentes intercalantes de DNA, sin embargo, la presencia de



un bencilamino no resulta fundamental para reproducir por completo el modo de unión de la *m*-AMSA, por lo que podrían ser considerados como sustratos pobres para la TII. Lo cual podría confirmar lo indicado en investigaciones previas, que han señalado que la acción citotóxica de derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina es producto de otros factores como su alta habilidad de permeabilidad de membrana o la interacción y activación de otras vías, más que por estabilización del complejo TII-DNA.^{[52], [60], [89]}

Cabe señalar que los resultados obtenidos en este estudio son sólo una estimación teórica de la posible actividad biológica esperada para este tipo de compuestos, por lo que resulta necesaria la realización de diversos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, que permitan la confirmación de lo propuesto, considerando estos resultados como un punto de partida en el diseño y optimización de derivados en estudios posteriores.



8. CONCLUSIONES

- Se aislaron 4 compuestos novedosos que presentan un grupo bencilamino en las posiciones 3' o 4' siguiendo la ruta sintética propuesta, sin embargo, ésta no resultó completamente efectiva para la obtención de todos los derivados esperados, además los rendimientos en el penúltimo paso fueron muy bajos en general, lo cual generó una disminución en el rendimiento global. Por lo anterior, sería necesario la optimización de la síntesis y/o evaluación de otras condiciones de reacción tomando como punto de partida lo aquí descrito.
- La determinación de las características físicas (punto de fusión y R_f) y el análisis espectroscópico (IR, RMN- ^1H) permitieron corroborar la identidad de los compuestos finales, así como la de sus intermediarios.
- El estudio de modelado molecular mostró que la distribución del orbital LUMO, así como del potencial molecular electrostático se encuentra principalmente en la porción tricíclica, lo cual pone en evidencia la importancia de la intercalación entre los pares de bases del DNA como parte del proceso de interacción entre el ligando y el receptor. Asimismo, reveló que es necesario contemplar el comportamiento del momento dipolar en moléculas con sustituyentes electrodonadores en el anilino para establecer una mejor correlación de esta propiedad con la actividad citotóxica.
- El acoplamiento molecular con el complejo TII β -DNA, como diana aparente, sugiere que estas moléculas podrían tener una eficiente acción intercalante con el DNA, pero una pobre acción sobre la enzima ya que la presencia del bencilamino no promueve la interacción con los aminoácidos de interés.



9. PERSPECTIVAS

- Optimizar y/o modificar la síntesis propuesta para obtener mejores rendimientos en los productos finales y sus intermediarios.
- Realizar la evaluación biológica de los derivados bencilamino sobre líneas celulares tumorales para evaluar su potencial citotóxico.
- Emplear los resultados de este trabajo en el diseño y optimización de nuevos derivados de 9-anilino[tiazol][5,4-*b*]quinolina.



10. REFERENCIAS

- [1] OMS, "OMS | Cáncer," 2021. <https://www.who.int/topics/cancer/es/> (acceso Feb. 16, 2021).
- [2] "OPS/OMS | Perfiles de país sobre cáncer, 2020," 2020. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es (acceso Feb. 16, 2021).
- [3] M. del P. Rodríguez-Loaiza, "Síntesis de Derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales intercaladores de DNA. Tesis de Maestría," Universidad Nacional Autónoma de México, 2000.
- [4] M. A. Loza-Mejía, "Síntesis, modelado molecular y actividad citotóxica in vitro de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina e imidazo[4,5-*b*]quinolina. Tesis doctoral," Universidad Nacional Autónoma de México, 2009.
- [5] I. Córtes-García, "Síntesis y evaluación biológica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolinas-9-anilo disustituidos-2-dietilaminoalquiloamino con posible actividad antitumoral. Tesis de Licenciatura," Universidad Nacional Autónoma de México, 2019.
- [6] O. Salaverry, "La etimología del cáncer y su curioso curso histórico," *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica*, vol. 30, no. 1, pp. 137–141, 2013.
- [7] C. Avendaño y J. C. Menéndez, "General Aspects of Cancer Chemotherapy," en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2a ed., Elsevier, 2015, pp. 1–22.
- [8] OMS, "Cáncer," 2018. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (acceso Feb. 16, 2021).
- [9] H. Sung *et al.*, "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 1–41, Feb. 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [10] IARC and OMS, "Global Cancer Observatory." <https://gco.iarc.fr/> (acceso Feb. 22, 2021).



- [11] INEGI, “Estadística De Defunciones Registradas Enero a Septiembre De 2021,” 2022. [En línea]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2022_02.pdf.
- [12] F. Aldaco-Sarvide *et al.*, “Mortalidad por Cáncer en México: actualización 2015,” *Gac. Mex. Oncol.*, vol. 17, no. 1, pp. 28–34, Abr. 2019, doi: 10.24875/j.gamo.M18000105.
- [13] A. Mohar-Betancourt, N. Reynoso-Noverón, D. Armas-Texta, C. Gutiérrez-Delgado y J. A. Torres-Domínguez, “Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies,” *J. Glob. Oncol.*, vol. 3, no. 6, pp. 740–748, Dic. 2017, doi: 10.1200/JGO.2016.007476.
- [14] M. C. Botelho, J. P. Teixeira, y P. A. Oliveira, “Carcinogenesis,” en *Encyclopedia of Toxicology*, vol. 1, Elsevier, 2014, pp. 713–729.
- [15] D. Liu, *Tumors and Cancers. Skin-Soft Tissue-Bone-Urogenitals*, 1a ed. CRC Press - Taylor & Francis Group, 2017.
- [16] M. H. Barcellos-Hoff, D. Lyden, y T. C. Wang, “The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 13, no. 7, pp. 511–518, Jul. 2013, doi: 10.1038/nrc3536.
- [17] M. Shields, “Chemotherapeutics,” en *Pharmacognosy*, Elsevier, 2017, pp. 295–313.
- [18] S. H. Hassanpour and M. Dehghani, “Review of cancer from perspective of molecular,” *J. Cancer Res. Pract.*, vol. 4, no. 4, pp. 127–129, Dic. 2017, doi: 10.1016/j.jcrpr.2017.07.001.
- [19] “Multistage Carcinogenesis - Holland-Frei Cancer Medicine - NCBI Bookshelf.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13982/> (acceso Mar. 17, 2021).
- [20] D. Hanahan y R. A. Weinberg, “Hallmarks of Cancer: The Next Generation,” *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.



- [21] B. A. Chabner y T. G. Roberts, "Chemotherapy and the war on cancer," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 5, no. 1, pp. 65–72, 2005, doi: 10.1038/nrc1529.
- [22] S. Nussbaumer, P. Bonnabry, J.-L. Veuthey, y S. Fleury-Souverain, "Analysis of anticancer drugs: A review," *Talanta*, vol. 85, no. 5, pp. 2265–2289, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.talanta.2011.08.034.
- [23] J. Fernando y R. Jones, "The principles of cancer treatment by chemotherapy," *Surg. (United Kingdom)*, vol. 33, no. 3, pp. 131–135, 2015, doi: 10.1016/j.mpsur.2015.01.005.
- [24] C. Avendaño y J. C. Menéndez, "Antimetabolites that Interfere with Nucleic Acid biosynthesis," en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2a ed., Elsevier, 2015, pp. 23–79.
- [25] C. Avendaño y J. C. Menéndez, "Anticancer Drugs Targeting Tubulin and Microtubules," en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2a ed., Elsevier, 2015, pp. 359–390.
- [26] E. Chu, "Cancer Chemotherapy," en *Basic & Clinical Pharmacology*, 14a ed., B. G. Katzung, Ed. McGraw Hill Education, 2018, pp. 948–976.
- [27] C. Avendaño y J. C. Menéndez, "DNA Alkylating Agents," en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2a ed., Elsevier, 2015, pp. 197–241.
- [28] C. Avendaño y J. C. Menéndez, "Anticancer Drugs That Interact with the DNA Minor Groove," en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2a ed., Elsevier, 2015, pp. 243–271.
- [29] A. Rescifina, C. Zagni, M. G. Varrica, V. Pistarà, y A. Corsaro, "Recent advances in small organic molecules as DNA intercalating agents : Synthesis, activity, and modeling," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 74, pp. 95–115, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.029>.
- [30] C. Avendaño y J. C. Menéndez, "Other Anticancer Drugs Targeting DNA and DNA-Associated Enzymes," en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2a ed., Elsevier, 2015, pp. 273–323.



- [31] G. M. Cragg y D. J. Newman, "Drugs from nature: past achievements, future prospects," en *Advances in Phytomedicine*, vol. 1, no. C, 2002, pp. 23–37.
- [32] Z. Szucs y R. L. Jones, "Introduction to Systemic Antineoplastic Treatments for Cardiologists," en *Clinical Cardio-Oncology*, Elsevier, 2016, pp. 15–38.
- [33] F. Saldívar-González, F. D. Prieto-Martínez, y J. L. Medina-Franco, "Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional," *Educ. Química*, vol. 28, no. 1, pp. 51–58, Ene. 2017, doi: 10.1016/j.eq.2016.06.002.
- [34] P. Imming, "Medicinal Chemistry: Definitions and Objectives, Drug Activity Phases, Drug Classification Systems," en *The Practice of Medicinal Chemistry*, 4a ed., Elsevier Ltd, 2015, pp. 3–13.
- [35] C. G. Wermuth, B. Villoutreix, S. Grisoni, A. Olivier, y J. P. Rocher, "Strategies in the Search for New Lead Compounds or Original Working Hypotheses," en *The Practice of Medicinal Chemistry*, 4a ed., Elsevier Ltd, 2015, pp. 73–99.
- [36] F. D. Prieto-Martínez, E. López-López, K. Eurídice Juárez-Mercado, y J. L. Medina-Franco, "Computational Drug Design Methods—Current and Future Perspectives," en *In Silico Drug Design*, no. 3, Elsevier, 2019, pp. 19–44.
- [37] E. López-López, C. Barrientos-Salcedo, F. D. Prieto-Martínez, y J. L. Medina-Franco, "*In silico* tools to study molecular targets of neglected diseases: inhibition of TcSir2rp3, an epigenetic enzyme of *Trypanosoma cruzi*," *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.*, vol. 122, pp. 203–229, 2020, doi: 10.1016/bs.apcsb.2020.04.001.
- [38] J. L. Medina Franco, F. López Vallejo, y R. Castillo, "Diseño de fármacos asistido por computadora," *Educ. Química*, vol. 17, no. 4, pp. 452–457, Ago. 2018, doi: 10.22201/fq.18708404e.2006.4.66027.
- [39] L. G. Ferreira, R. N. Dos Santos, G. Oliva, y A. D. Andricopulo, "Molecular docking and structure-based drug design strategies," *Molecules*, vol. 20, no. 7, pp. 13384–13421, Jul. 01, 2015, doi: 10.3390/molecules200713384.
- [40] S. M. Vos, E. M. Tretter, B. H. Schmidt, y J. M. Berger, "All tangled up: how



- cells direct, manage and exploit topoisomerase function,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 12, no. Diciembre, 2011, doi: 10.1038/nrm3228.
- [41] Y. Pommier, E. Leo, H. Zhang, y C. Marchand, “DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs,” *Chem. Biol.*, vol. 17, no. 5, pp. 421–433, 2010, doi: 10.1016/j.chembiol.2010.04.012.
- [42] J. L. Delgado, C. M. Hsieh, N. L. Chan, y H. Hiasa, “Topoisomerases as anticancer targets,” *Biochem. J.*, vol. 475, no. 2, pp. 373–398, 2018, doi: 10.1042/BCJ20160583.
- [43] W. A. Denny, “Acridine Derivatives as Chemotherapeutic Agents,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 9, no. 18, pp. 1655–1665, 2002, doi: 10.2174/0929867023369277.
- [44] R. Kumar, M. Kaur, y M. Kumari, “Acridine: a versatile heterocyclic nucleus.,” *Acta Pol. Pharm.*, vol. 69, no. 1, pp. 3–9, 2012.
- [45] B. Zhang, X. Li, B. Li, C. Gao, y Y. Jiang, “Acridine and its derivatives: a patent review (2009 – 2013),” *Expert Opin. Ther. Pat.*, vol. 24, no. 6, pp. 647–664, Jun. 2014, doi: 10.1517/13543776.2014.902052.
- [46] A. C. Ketron, W. A. Denny, D. E. Graves, y N. Osheroff, “Amsacrine as a Topoisomerase II Poison: Importance of Drug–DNA Interactions,” *Biochemistry*, vol. 51, no. 8, pp. 1730–1739, Feb. 2012, doi: 10.1021/bi201159b.
- [47] W. A. Denny, “Deoxyribonucleic Acid Topoisomerase Inhibitors,” in *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Elsevier, 2007, pp. 111–128.
- [48] G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5a ed. OXFORD University Press, 2013.
- [49] P. Ciapetti y B. Giethlen, “Molecular Variations Based on Isosteric Replacements,” en *The Practice of Medicinal Chemistry*, 4a ed., Elsevier, 2015, pp. 181–241.
- [50] P. Bazzini y C. G. Wermuth, “Substituent Groups,” en *The Practice of*



- Medicinal Chemistry*, 4a ed., Elsevier Ltd, 2015, pp. 319–357.
- [51] C. Alvarez-Ibarra, R. Fernández-Granda, M. L. Quiroga, A. Carbonell, F. Cárdenas, y E. Giralt, “Synthesis and Antitumor Evaluation of New Thiazolo[5,4-*b*]quinoline Derivatives,” *J. Med. Chem.*, vol. 40, no. 5, pp. 668–676, Feb. 1997, doi: 10.1021/jm960556q.
- [52] M. A. Loza-Mejía *et al.*, “Synthesis, cytotoxic activity, DNA topoisomerase-II inhibition, molecular modeling and structure–activity relationship of 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinoline derivatives,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 17, no. 9, pp. 3266–3277, Mayo 2009, doi: 10.1016/j.bmc.2009.03.052.
- [53] B. A. Vega-Alanis, “Síntesis, evaluación citotóxica y estudio de modelado molecular de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina 9-anilodisustituidos y 2-[2-(*N,N*-dimetilamino)alquilamino]-9-anilotiazolo[5,4-*b*]quinolina con potencial actividad antitumoral. Tesis de Maestría,” Universidad Nacional Autónoma de México, 2015.
- [54] V. Tinajero-Delgado, “Diseño, síntesis, evaluación citotóxica y estudio de acoplamiento molecular de nuevos derivados de 9-[(4'-amino)anilino]tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales antitumorales. Tesis de Maestría,” Universidad Nacional Autónoma de México, 2017.
- [55] A. K. López-Rodríguez, “Síntesis, actividad citotóxica y relación estructura-actividad de derivados de 2-[(1-azacicloalquil)alquilamino]-9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinolina. Tesis de Mestría,” Universidad Nacional Autónoma de México, 2011.
- [56] F. J. Reyes-Rangel *et al.*, “Synthesis, cytotoxic activity, DNA binding and molecular docking studies of novel 9-anilinothiazolo[5,4-*b*]quinoline derivatives,” *Med. Chem. Res.*, vol. 25, no. 12, pp. 2976–2988, Dic. 2016, doi: 10.1007/s00044-016-1718-4.
- [57] R. Martínez-Vázquez, “Síntesis y evaluación citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con grupos dietilaminoalquilamino. Tesis de Licenciatura,” Universidad Nacional Autónoma de México, 2012.



- [58] I. González-Méndez, "Síntesis, Modelado molecular y actividad citotóxica in vitro de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina. Tesis de Maestría," Universidad Nacional Autónoma de México, 2015.
- [59] M. A. Loza-Mejía *et al.*, "Synthesis, cytotoxic evaluation, and DNA binding of novel thiazolo[5,4-*b*]quinoline derivatives," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, no. 3, pp. 1142–1149, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.bmc.2007.10.084.
- [60] J. C. Páez-Franco *et al.*, "Proteomic Profiling Reveals the Induction of UPR in Addition to DNA Damage Response in HeLa Cells Treated With the Thiazolo[5,4-*b*]Quinoline Derivative D3CIP," *J. Cell. Biochem.*, vol. 118, no. 5, pp. 1164–1173, Mayo 2017, doi: 10.1002/jcb.25753.
- [61] C.-C. Wu, Y.-C. Li, Y.-R. Wang, T.-K. Li, y N.-L. Chan, "On the structural basis and design guidelines for type II topoisomerase-targeting anticancer drugs," *Nucleic Acids Res.*, vol. 41, no. 22, pp. 10630–10640, Dic. 2013, doi: 10.1093/nar/gkt828.
- [62] M. A. Márquez-Cadena, "Síntesis, actividad citotóxica y modelado molecular de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina como potenciales agentes antitumorales. Tesis de Maestría," Universidad Nacional Autónoma de México, 2017.
- [63] X. M. Zhou, Z. Q. Wang, K. H. Lee, J. Y. Chang, H. X. Chen, y Y. C. Cheng, "Antitumor Agents. 120.† New 4-Substituted Benzylamine and Benzyl Ether Derivatives of 4'-O-Demethylepipodophyllotoxin as Potent Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II," *J. Med. Chem.*, vol. 34, no. 12, pp. 3346–3350, 1991, doi: 10.1021/jm00116a001.
- [64] H. Cope *et al.*, "Synthesis and SAR study of acridine, 2-methylquinoline and 2-phenylquinazoline analogues as anti-prion agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 41, no. 10, pp. 1124–1143, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.ejmech.2006.05.002.
- [65] S. Chang *et al.*, "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Conformationally Constrained Inhibitors Targeting Epidermal Growth Factor Receptor Threonine 790 → Methionine 790 Mutant," *J. Med. Chem.*, vol. 55,



- no. 6, pp. 2711–2723, Mar. 2012, doi: 10.1021/jm201591k.
- [66] H.-Z. Zhang, P. Jeyakkumar, K. Vijaya Kumar, y C.-H. Zhou, “Synthesis of novel sulfonamide azoles via C–N cleavage of sulfonamides by azole ring and relational antimicrobial study,” *New J. Chem.*, vol. 39, no. 7, pp. 5776–5796, 2015, doi: 10.1039/C4NJ01932F.
- [67] M. Zhang *et al.*, “Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Enterovirus 71 Inhibitors as Therapeutic Drug Leads for the Treatment of Human Hand, Foot, and Mouth Disease,” *J. Med. Chem.*, vol. 63, no. 3, pp. 1233–1244, Feb. 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01414.
- [68] B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, y A. R. Tatchell, *Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5a ed. New York: Longman Scientific & Technical, 1989.
- [69] C. O’Connor, “Acidic and basic amide hydrolysis,” *Q. Rev. Chem. Soc.*, vol. 24, no. 4, p. 553, 1970, doi: 10.1039/qr9702400553.
- [70] C. A. Bunton, B. Nayak, y C. O’Connor, “Alkaline hydrolysis of benzamide and *N*-methyl- and *N,N*-dimethylbenzamide,” *J. Org. Chem.*, vol. 33, no. 2, pp. 572–575, Feb. 1968, doi: 10.1021/jo01266a021.
- [71] K. Sutoh, K. Kobata, y T. Watanabe, “Stability of Capsinoid in Various Solvents,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 49, no. 8, pp. 4026–4030, Ago. 2001, doi: 10.1021/jf0103424.
- [72] R. T. Morrison y R. N. Boyd, *Química Orgánica*, 4a ed. Ciudad de México: Fondo Educativo Interamericano, 1986.
- [73] J. M. Bollinger, M. B. Comisarow, C. A. Cupas, y G. A. Olah, “Stable carbonium ions. XLV. Benzyl cations,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 89, no. 22, pp. 5687–5691, Oct. 1967, doi: 10.1021/ja00998a034.
- [74] R. M. Silverstein, F. X. Webster, y D. J. Kiemle, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7a ed. John Wiley & Sons, 2005.



- [75] J. B. Lambert y E. P. Mazzola, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*. Pearson Education, 2003.
- [76] K. I. Ramachandran, G. Deepa, y K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling*. Springer Berlin, 2008.
- [77] O. Silakari y P. K. Singh, "Fundamentals of molecular modeling," *Concepts Exp. Protoc. Model. Informatics Drug Des.*, pp. 1–27, 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-820546-4.00001-5.
- [78] T. Schlick, *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide*, 2a ed., vol. 21. Springer New York, 2010.
- [79] L. Strekowski y B. Wilson, "Noncovalent interactions with DNA : An overview," *Mutat. Res.*, vol. 623, no. Marzo, pp. 3–13, 2007, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.03.008>.
- [80] M. A. Loza-Mejía, R. Castillo, y A. Lira-Rocha, "Molecular modeling of tricyclic compounds with anilino substituents and their intercalation complexes with DNA sequences," *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 27, no. 8, pp. 900–907, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.jmglm.2009.02.001.
- [81] J. V. Turner y S. Agatonovic-Kustrin, "In Silico Prediction of Oral Bioavailability," en *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, vol. 5, Elsevier, 2007, pp. 699–724.
- [82] G. Vistoli y A. Pedretti, "Molecular Fields to Assess Recognition Forces and Property Spaces," en *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, vol. 5, Elsevier, 2007, pp. 577–602.
- [83] H. Van de Waterbeemd, "In Silico Models to Predict Oral Absorption," en *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, vol. 5, Elsevier, 2007, pp. 669–697.
- [84] J. Fan, A. Fu, y L. Zhang, "Progress in molecular docking," *Quant. Biol.*, vol. 7, no. 2, pp. 83–89, Jun. 2019, doi: 10.1007/s40484-019-0172-y.



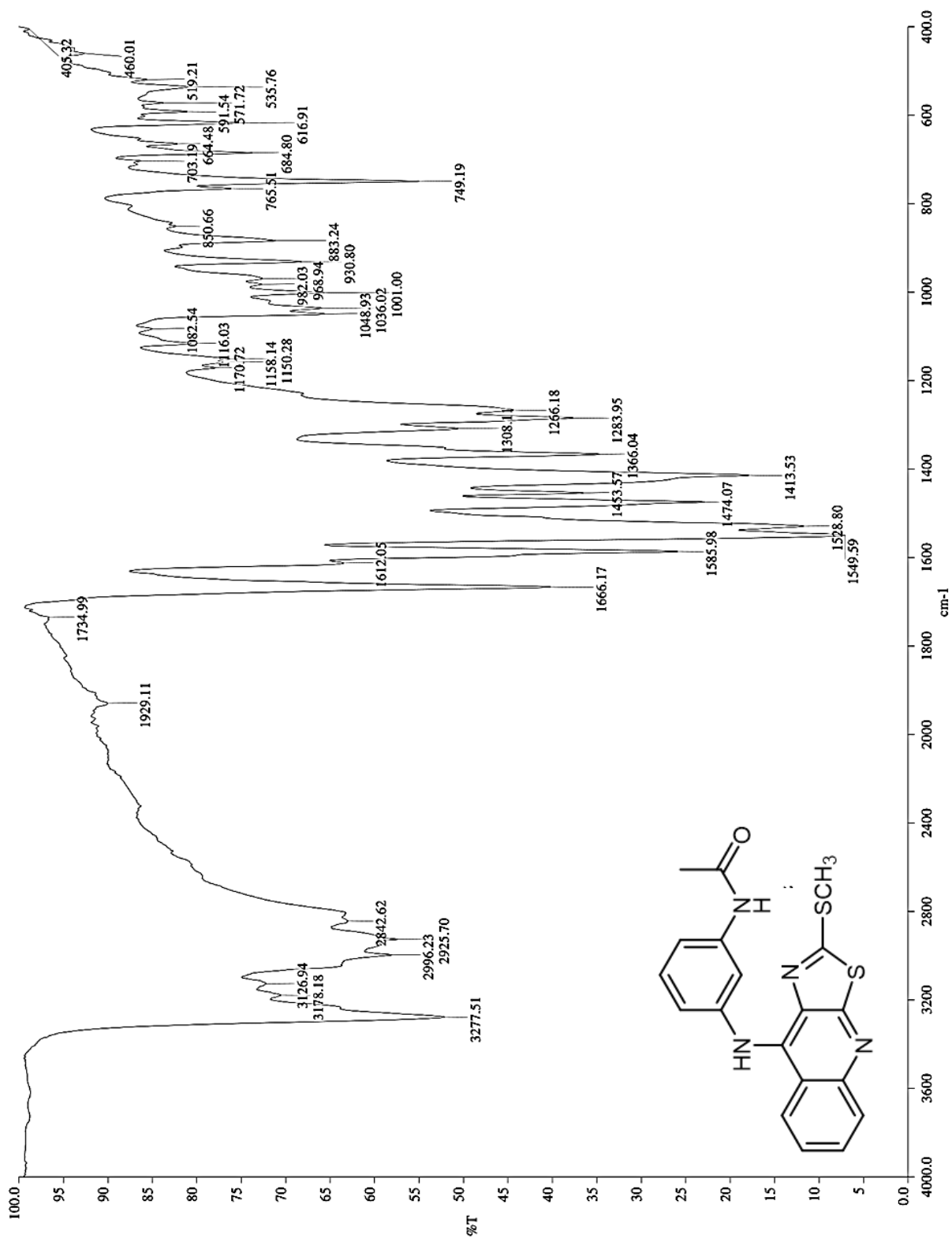
- [85] F. D. Prieto-Martínez y J. L. Medina-Franco, "Diseño de fármacos asistido por computadora : cuando la informática, la química y el arte se encuentran," *TIP Rev. Espec. en Ciencias Químico-Biológicas*, vol. 21, no. 2, pp. 124–134, 2018, doi: <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.2.6>.
- [86] F. D. Prieto-Martínez, M. Arciniega, y J. L. Medina-Franco, "Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos," *TIP Rev. Espec. en Ciencias Químico-Biológicas*, vol. 21, pp. 65–87, 2018, doi: [10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143](https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143).
- [87] G. M. Morris y M. Lim-Wilby, "Molecular Docking," en *Methods in Molecular Biology*, vol. 443, 2008, pp. 365–382.
- [88] T. Meza Menchaca, C. Juárez-Portilla, y R. C. Zepeda, "Past, Present, and Future of Molecular Docking," en *Drug Discovery and Development - New Advances*, vol. 14, no. 1, 2020, pp. 549–556.
- [89] I. González-Sánchez *et al.*, "Antineoplastic activity of the thiazolo[5,4-*b*]quinoline derivative D3CLP in K-562 cells is mediated through effector caspases activation," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 6, pp. 2102–2108, 2011, doi: [10.1016/j.ejmech.2011.02.063](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.063).

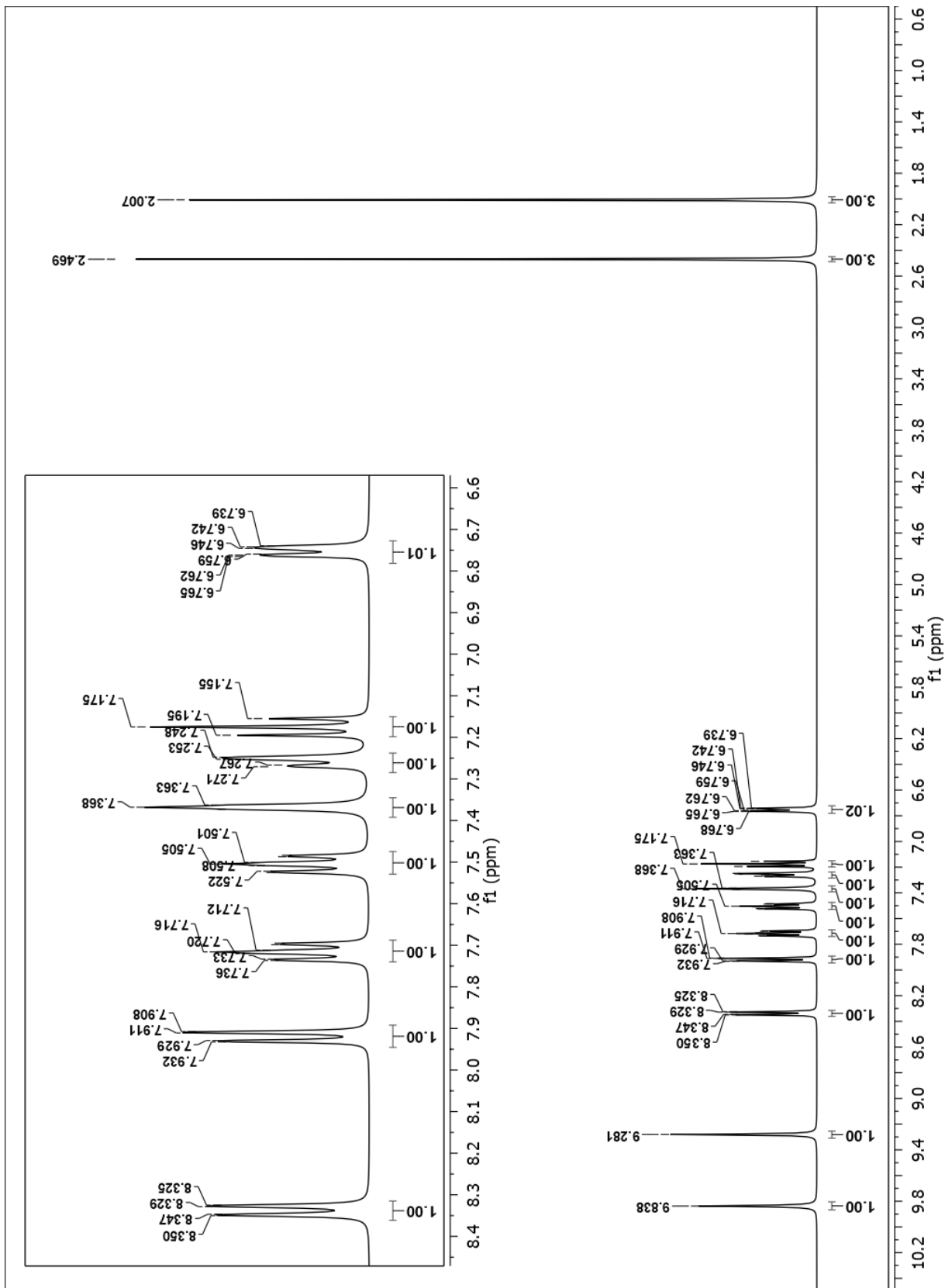


ANEXO I
Espectroscopia (IR, RMN-¹H)



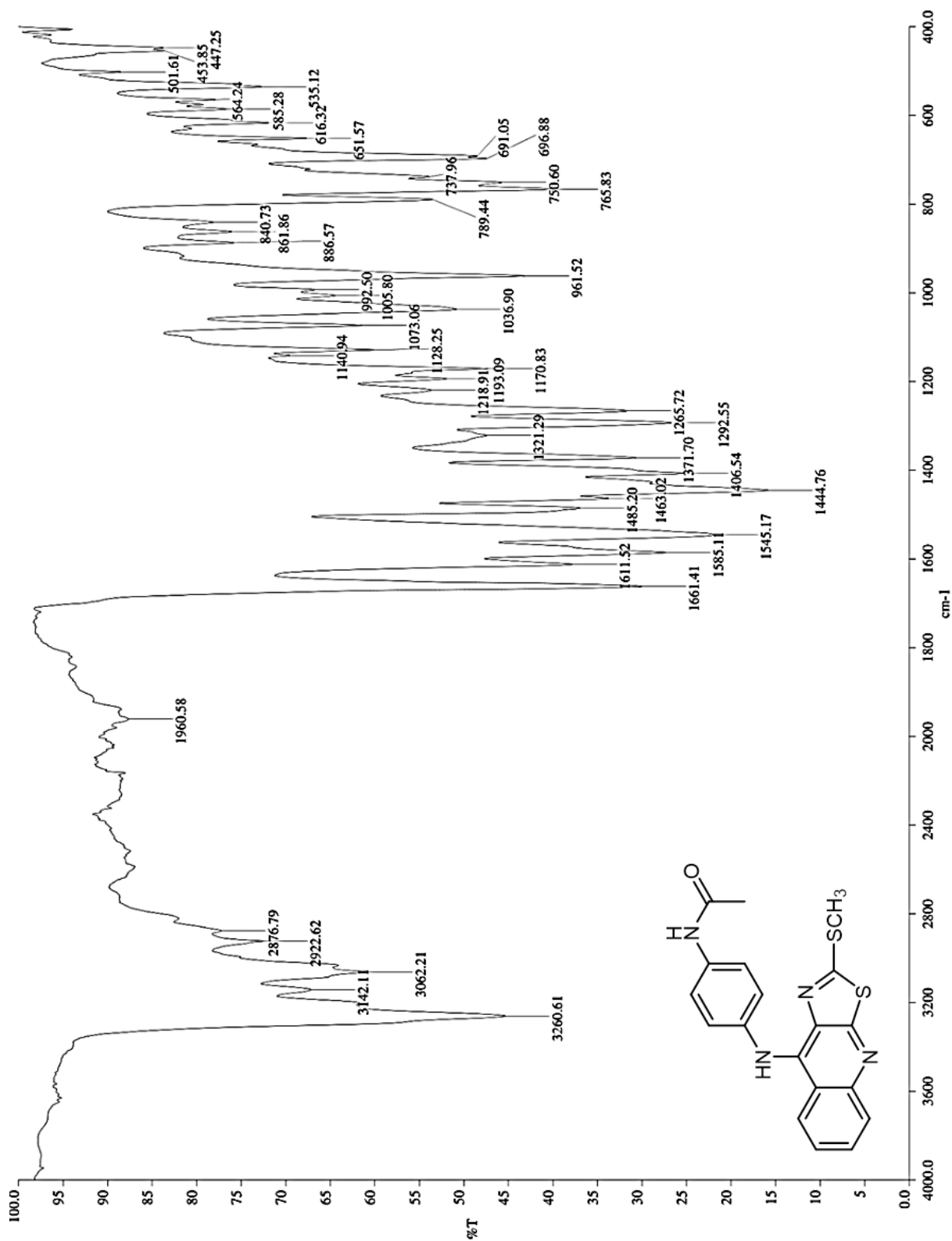
IV3

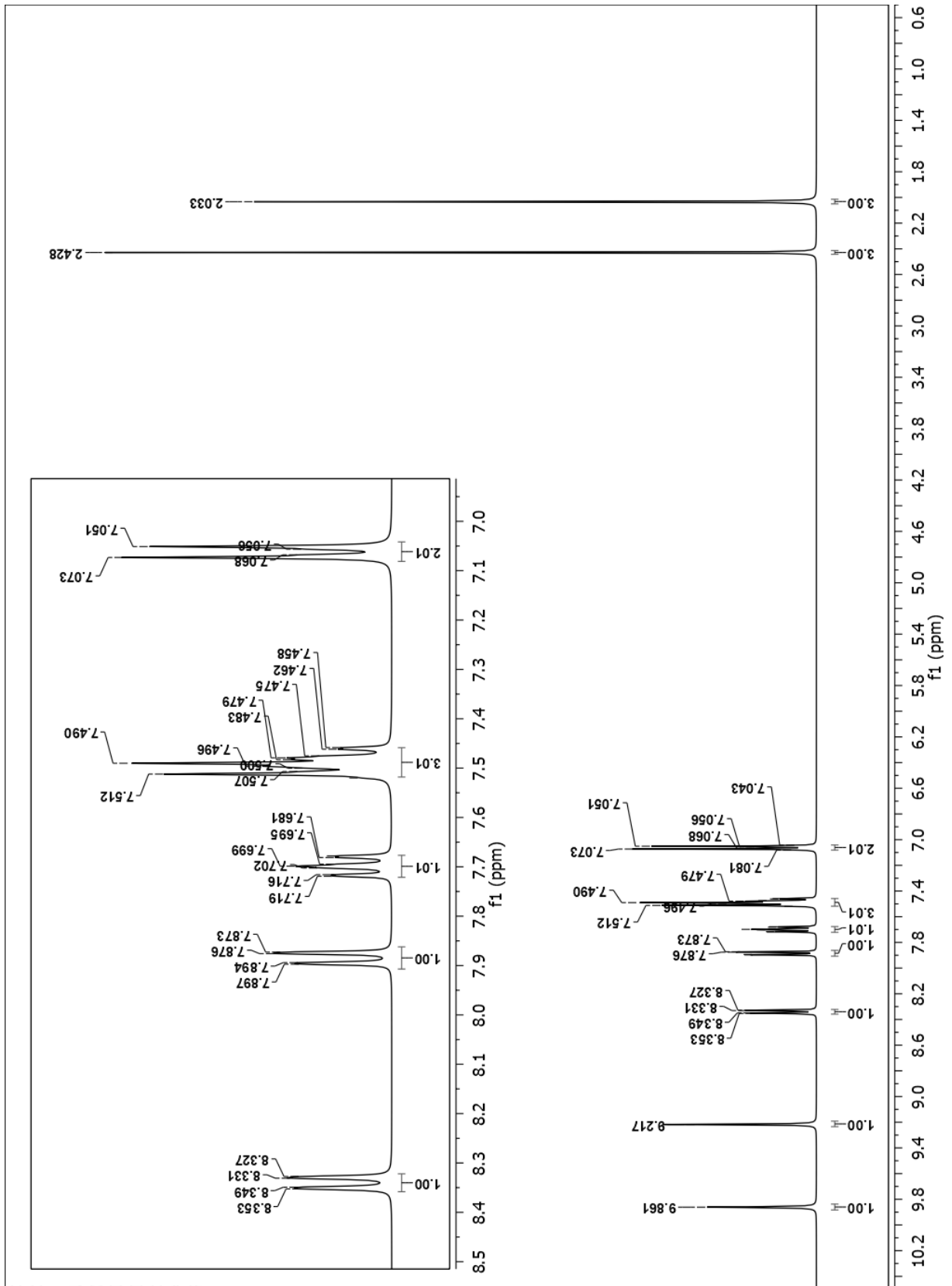






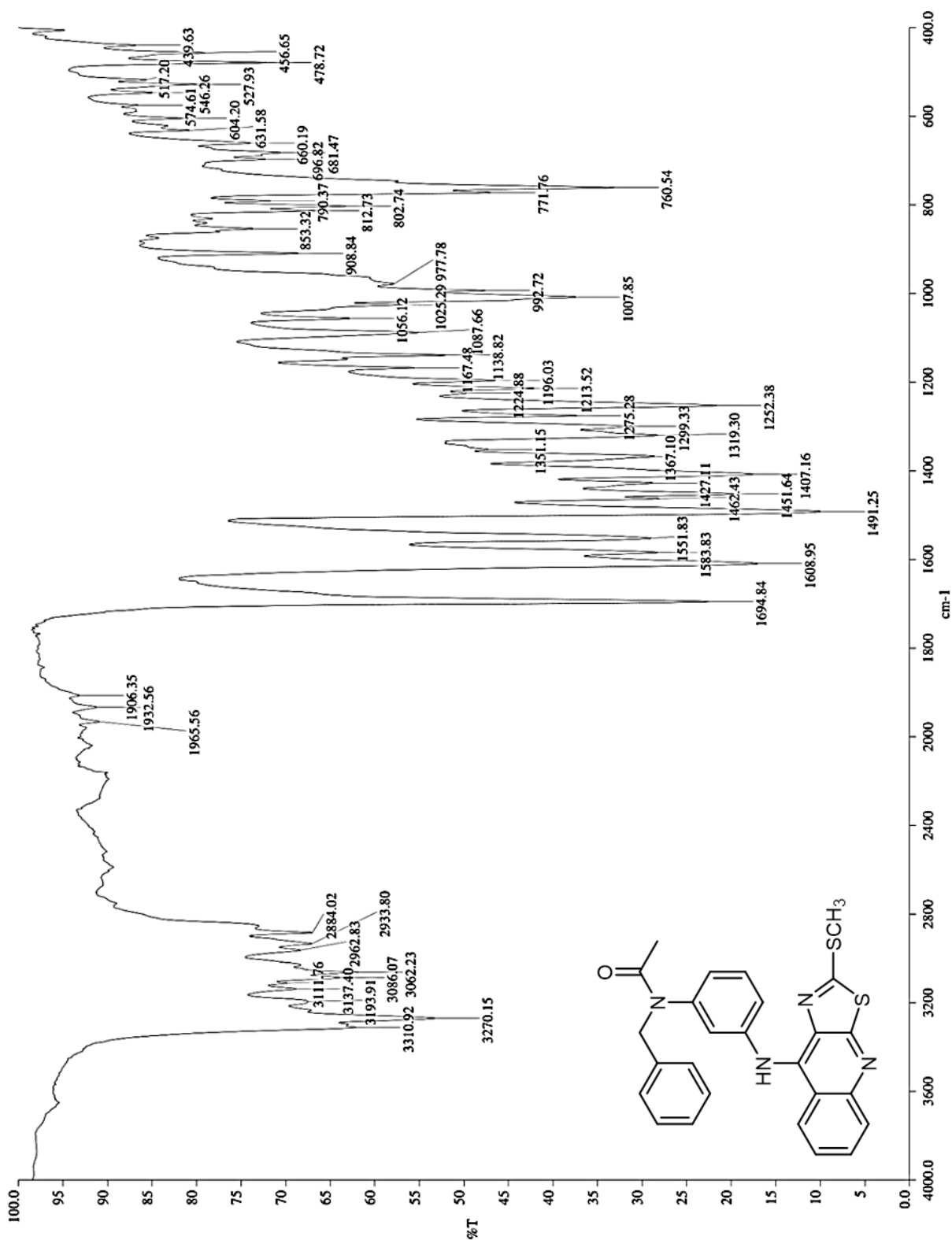
IV4

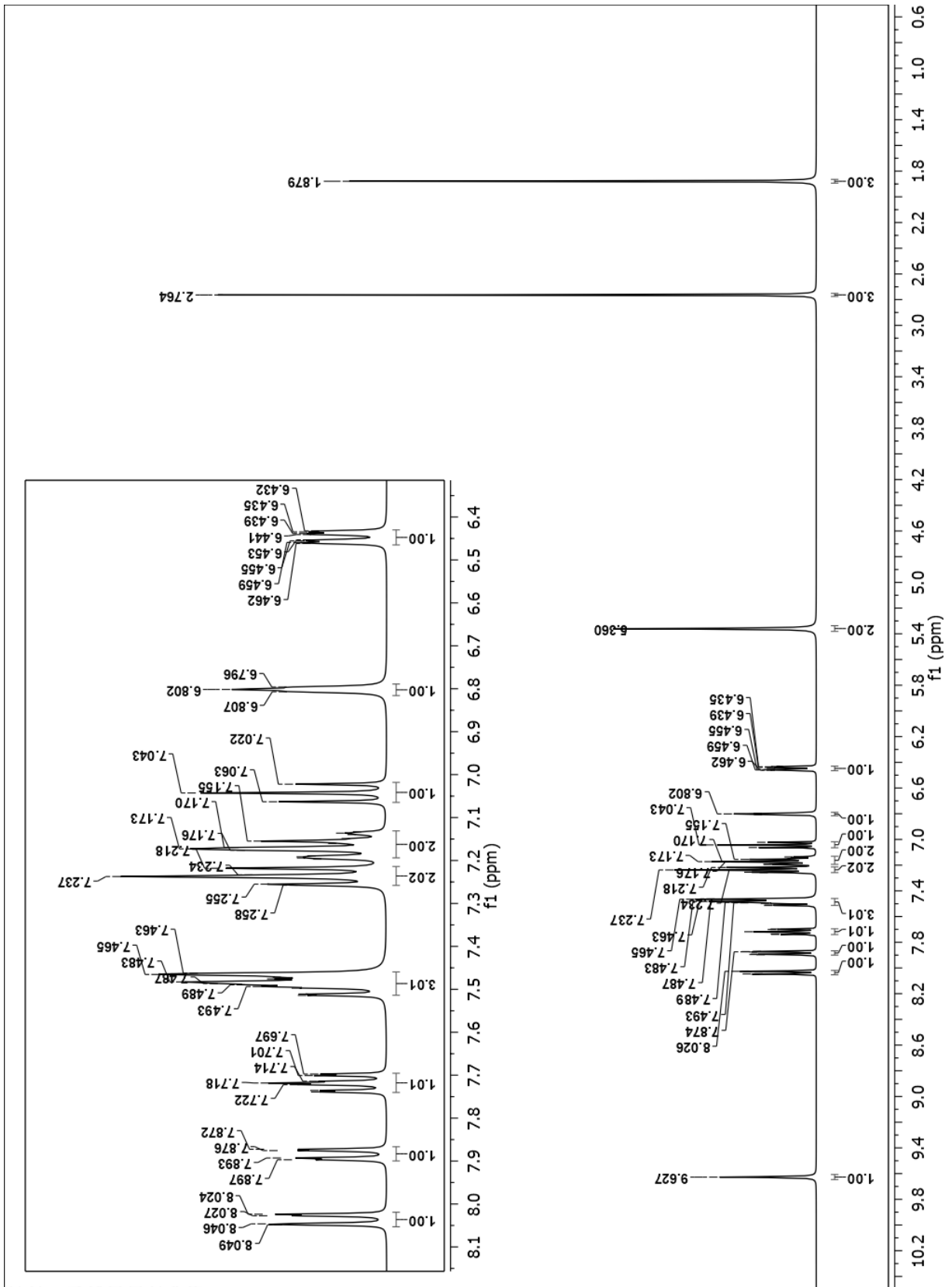






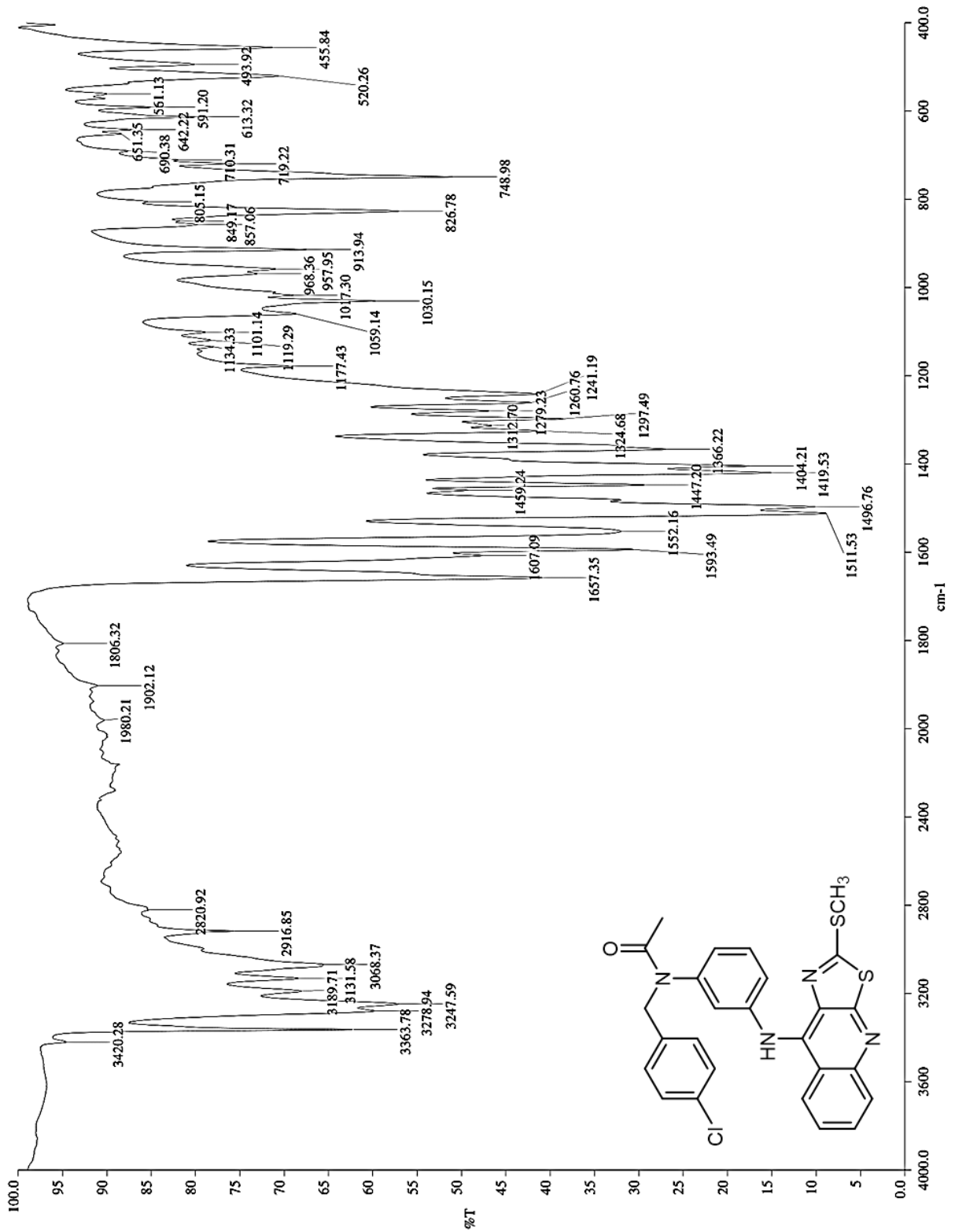
V3a

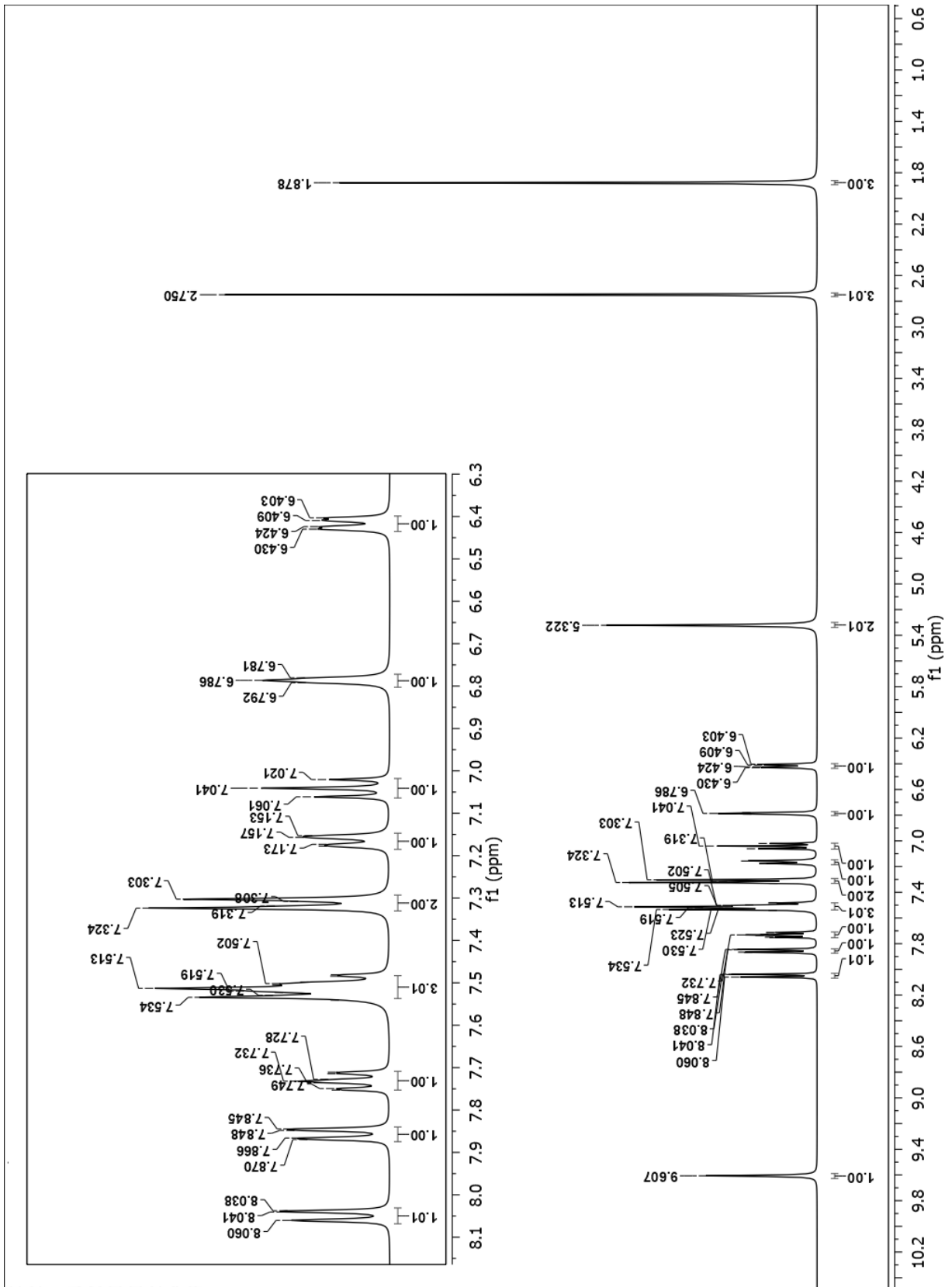






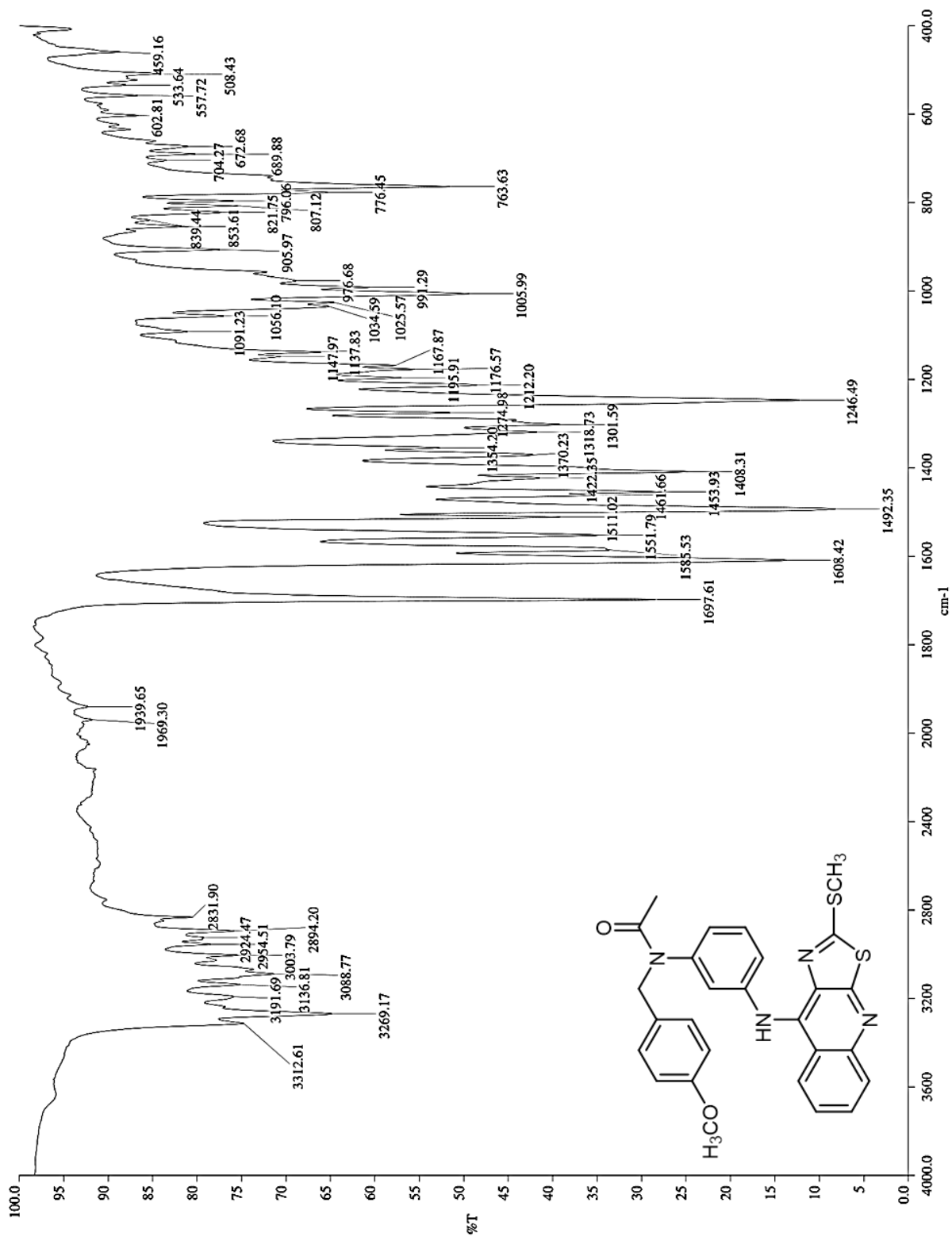
V3b

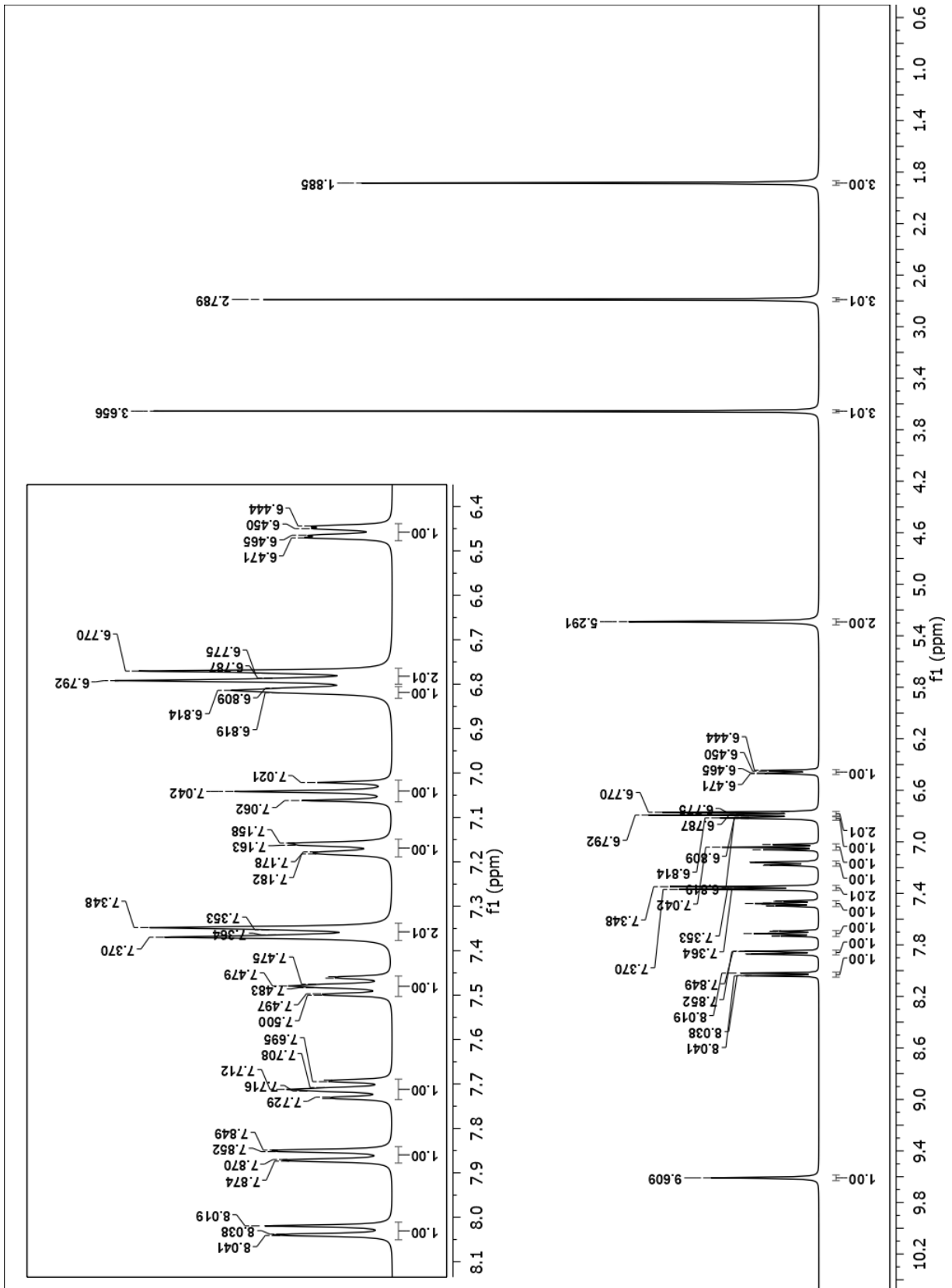






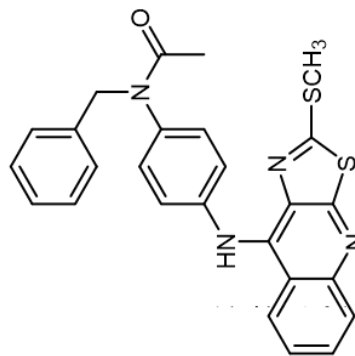
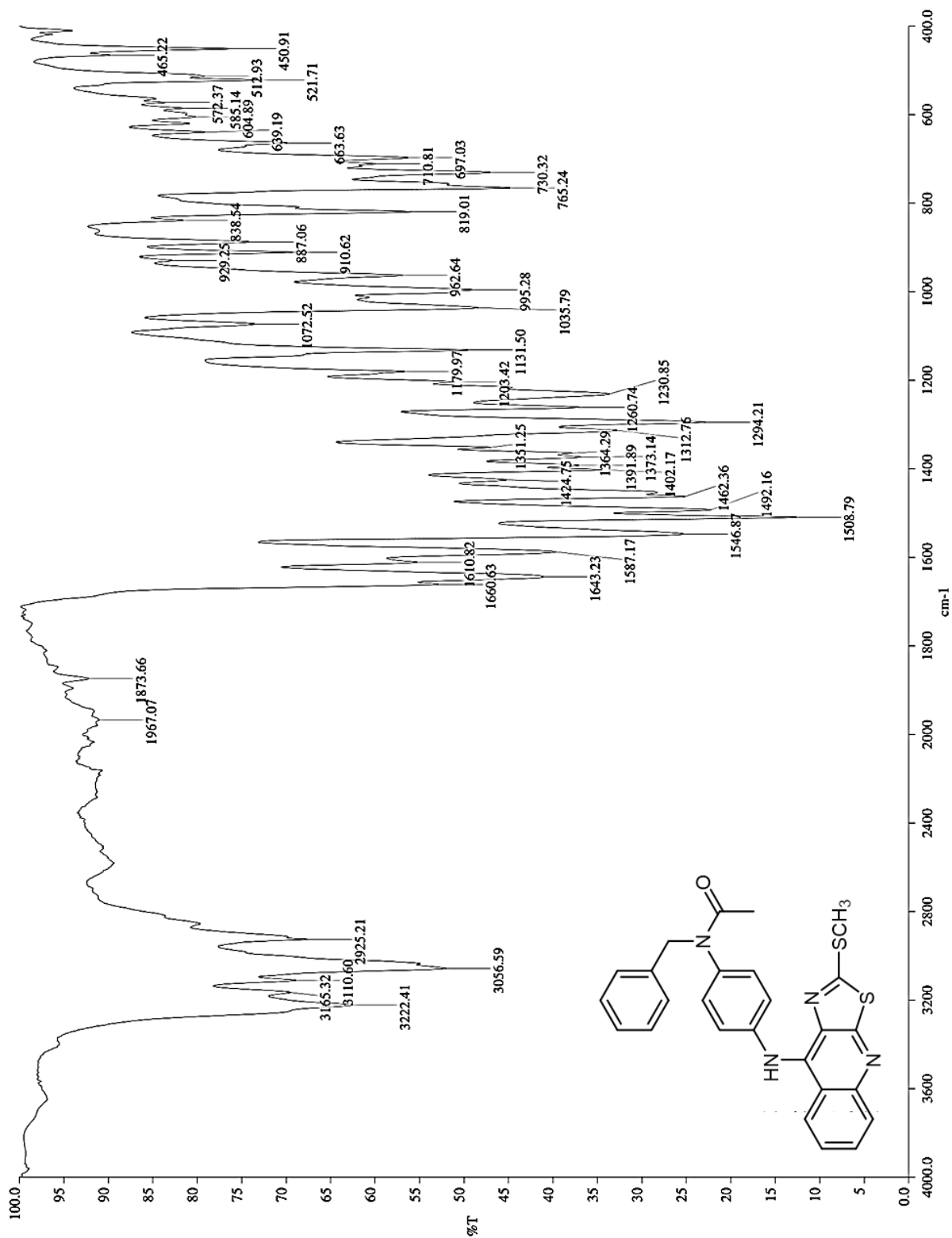
V3c

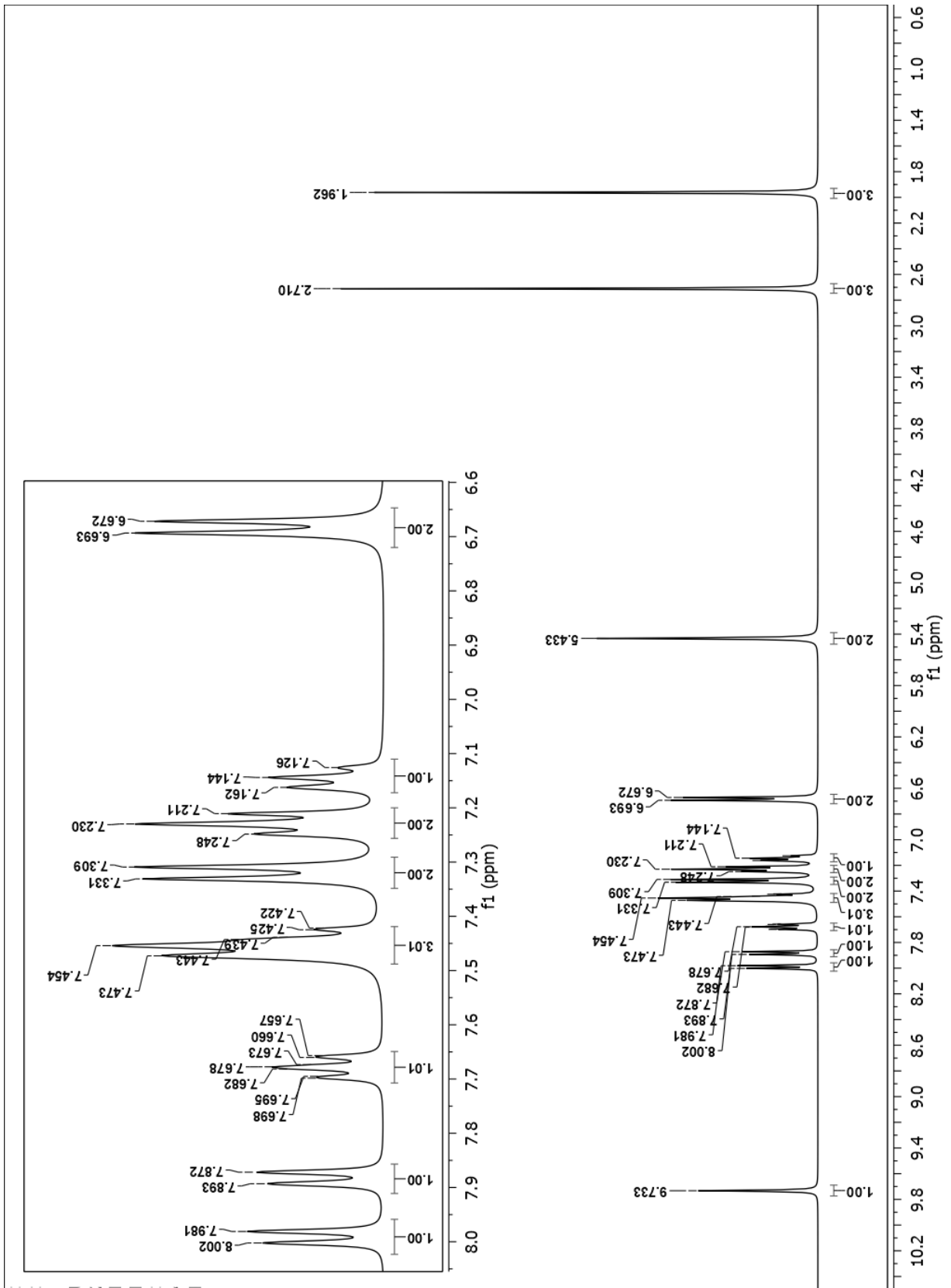






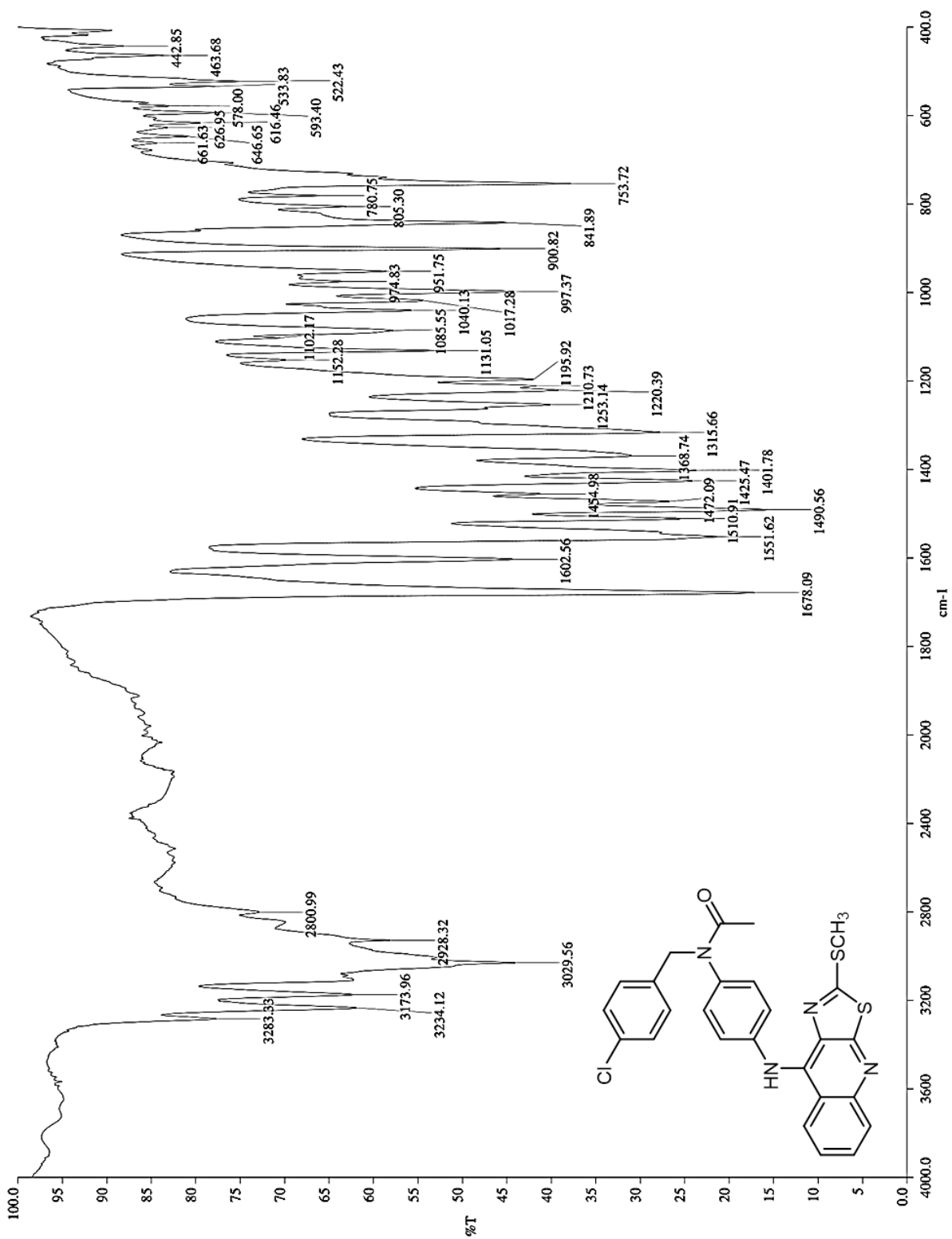
V4a

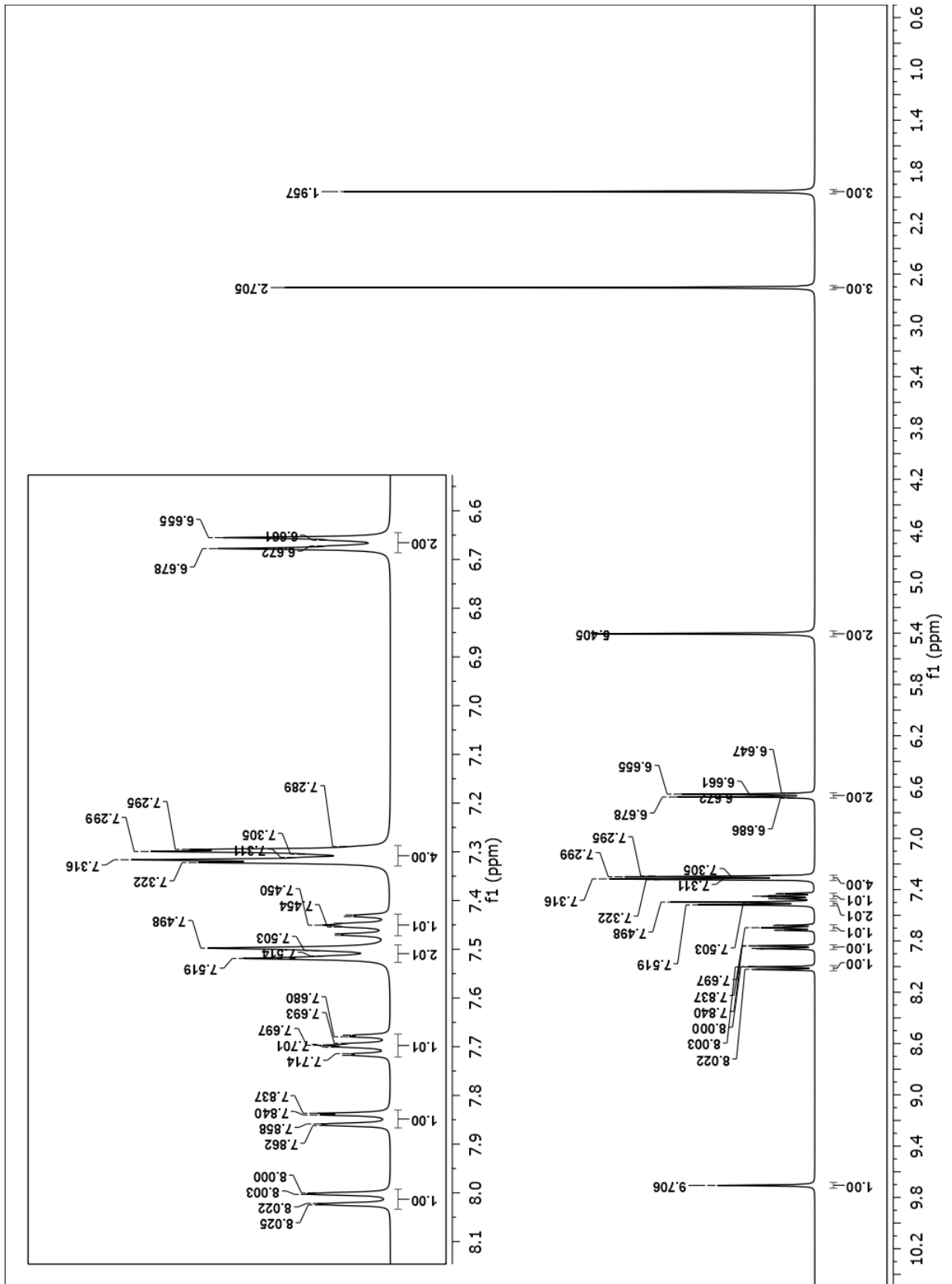






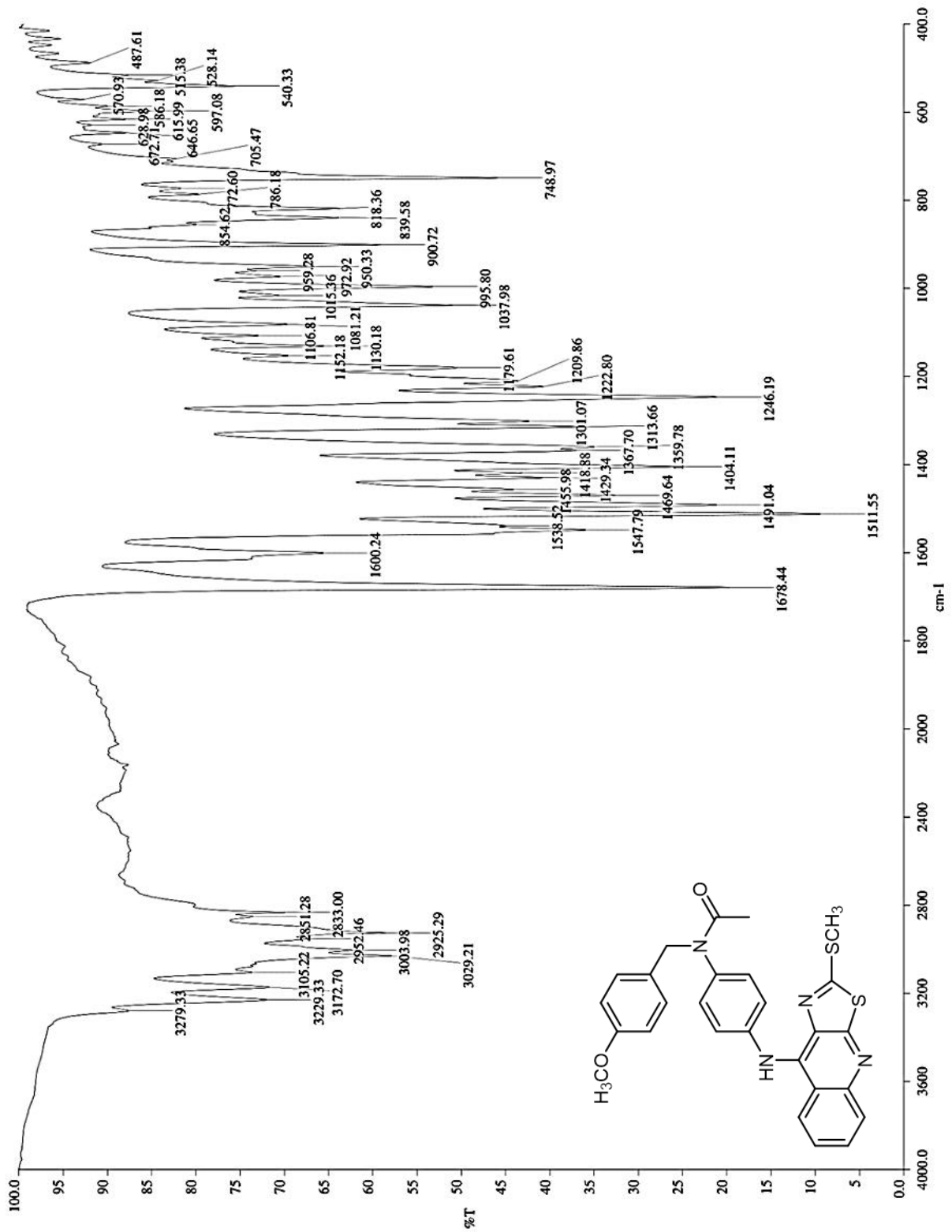
V4b

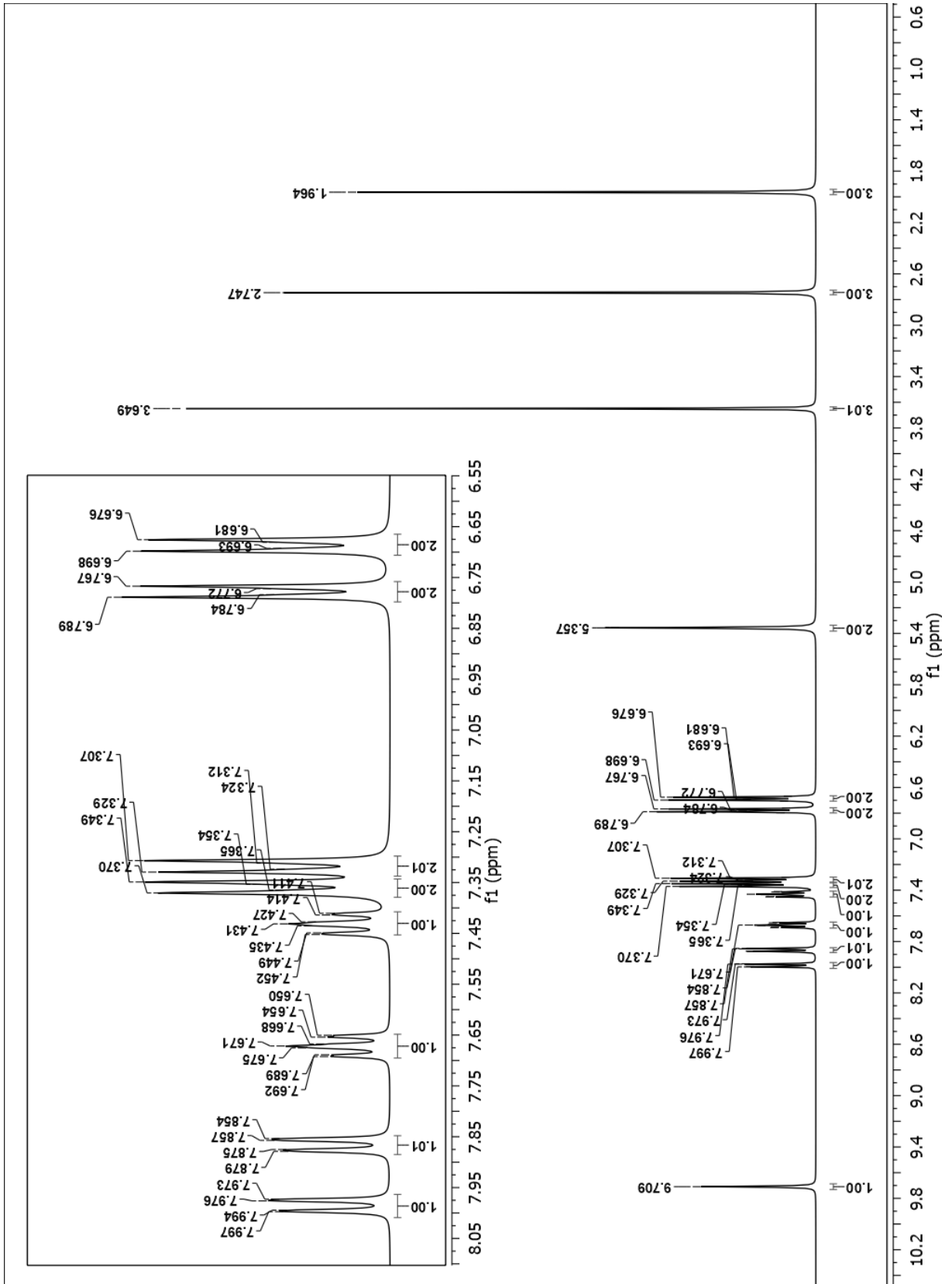






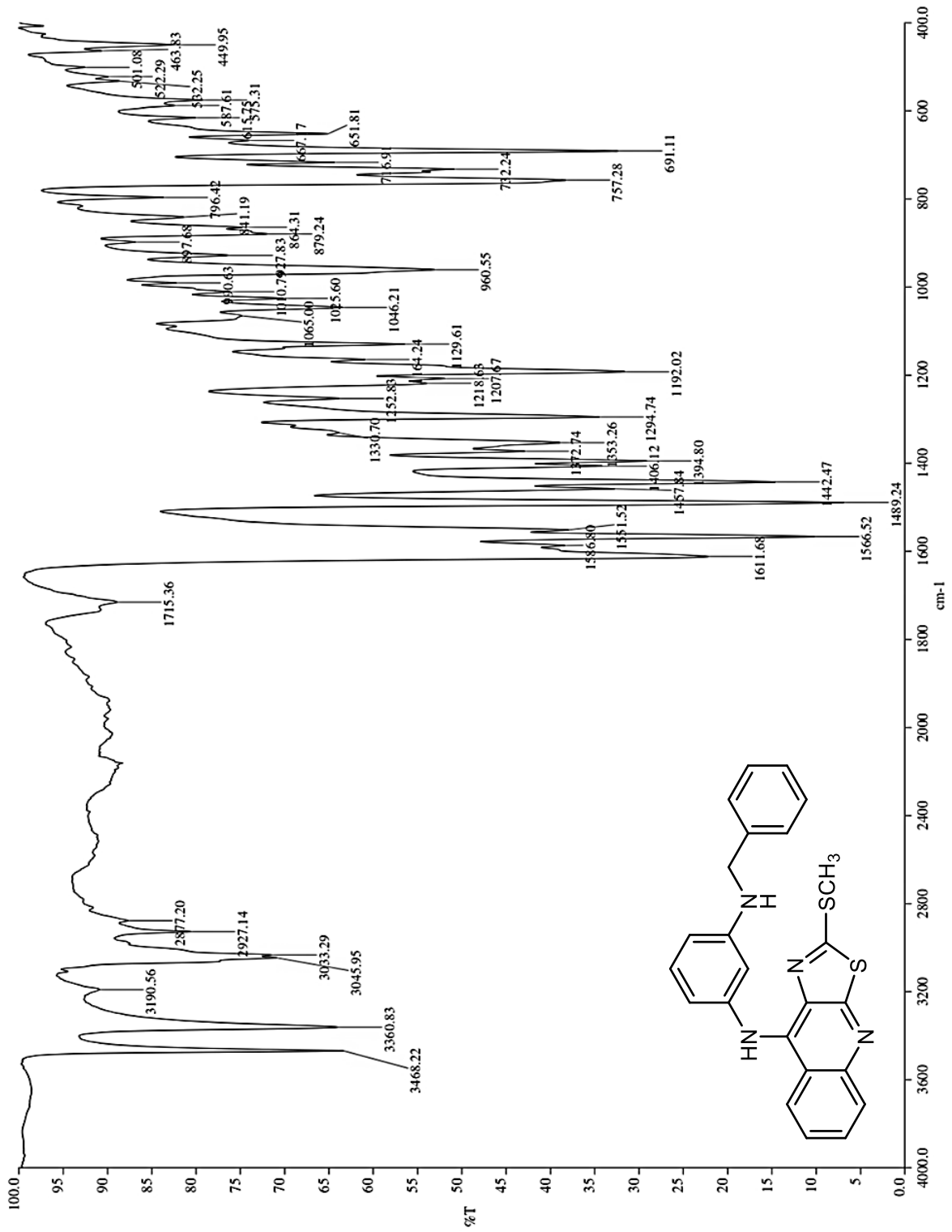
V4c

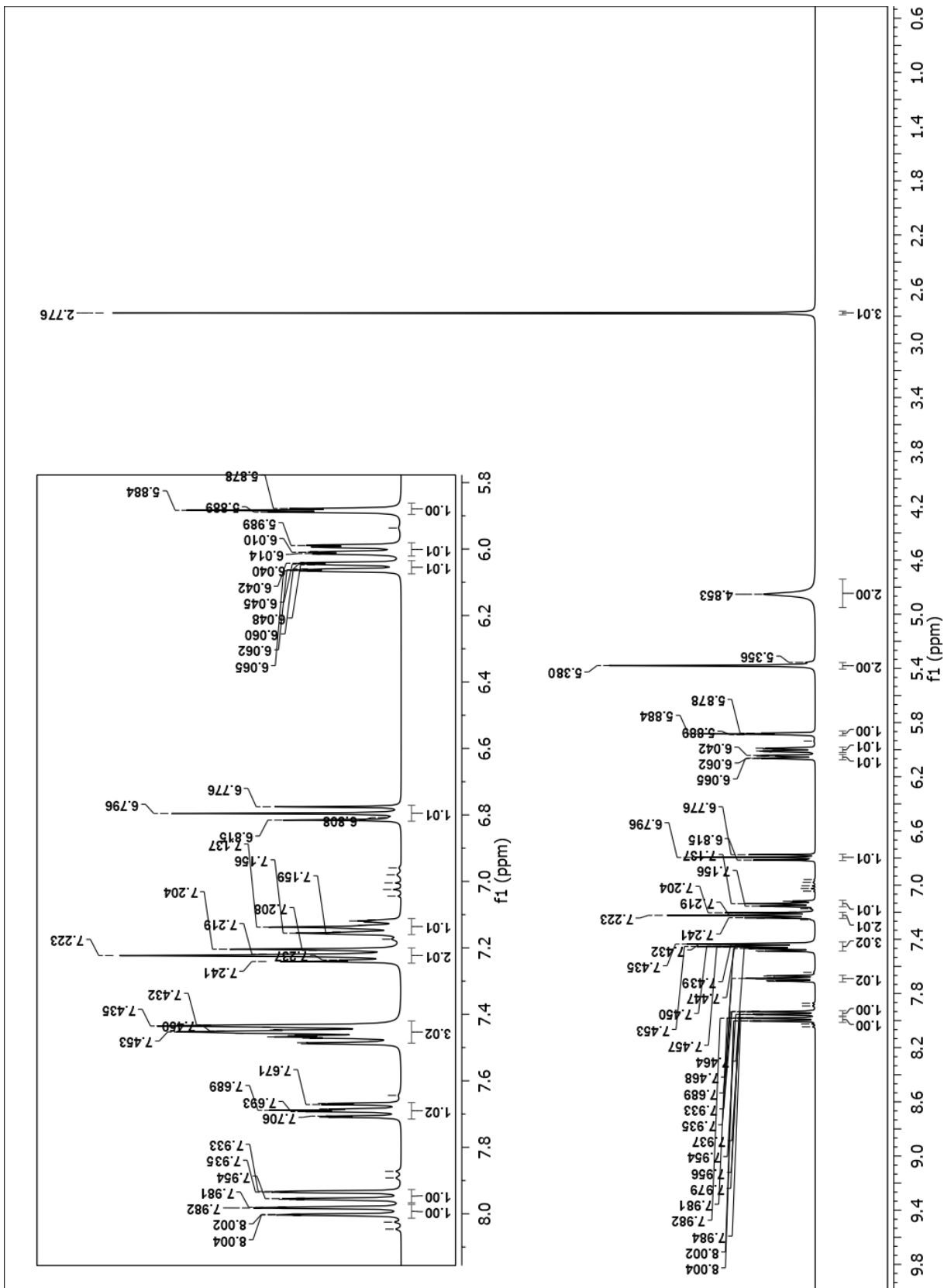






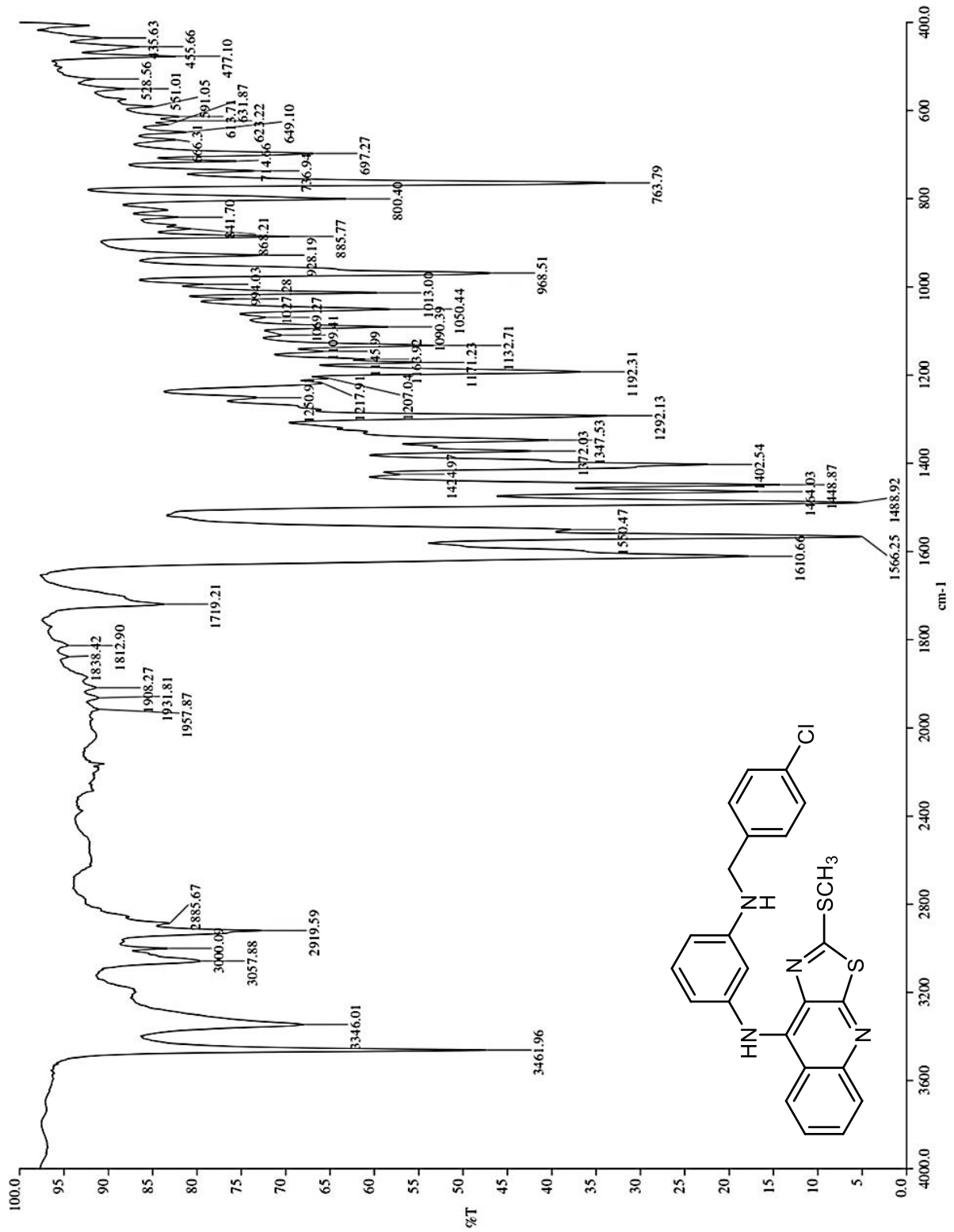
VI3a

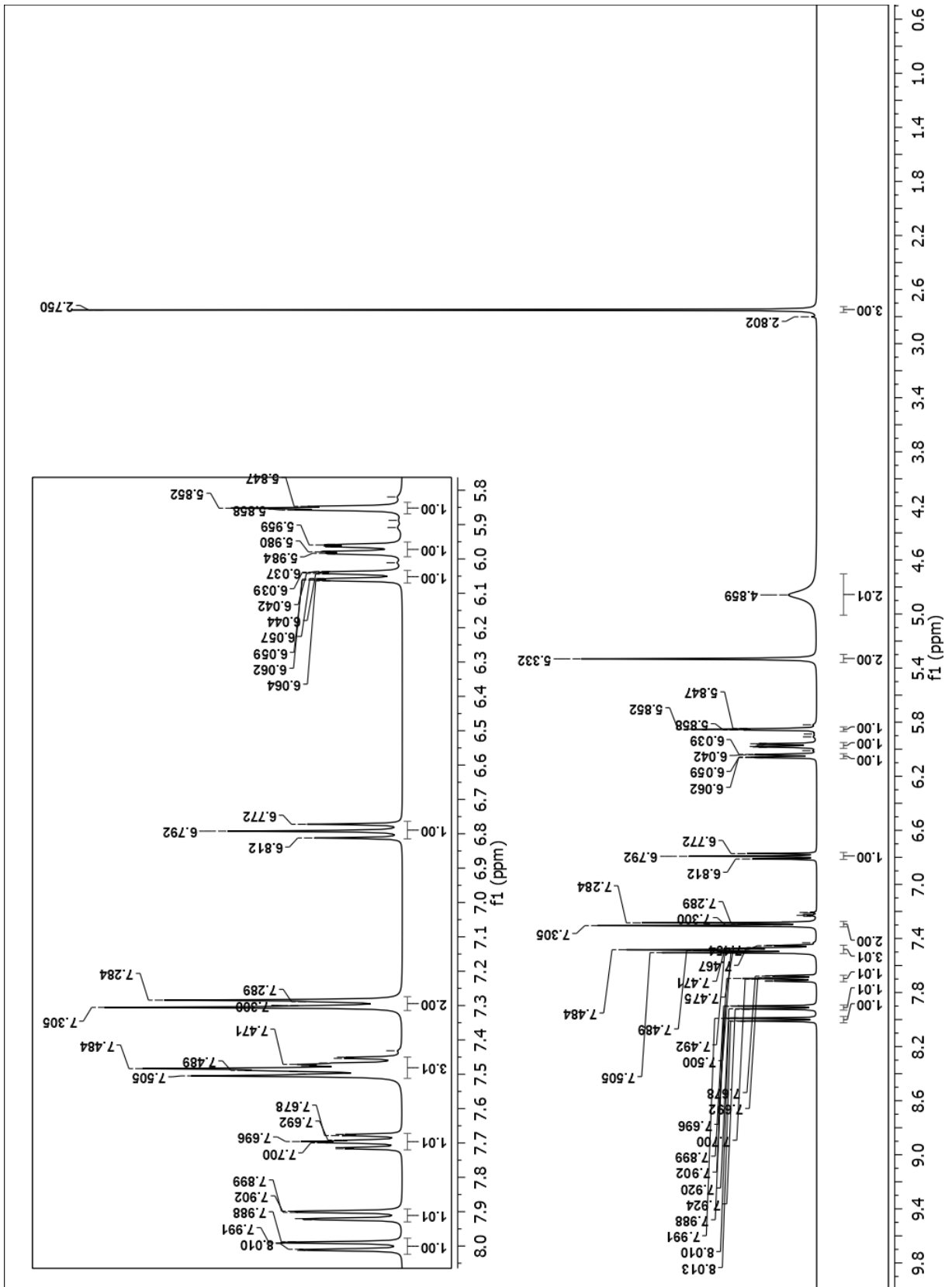






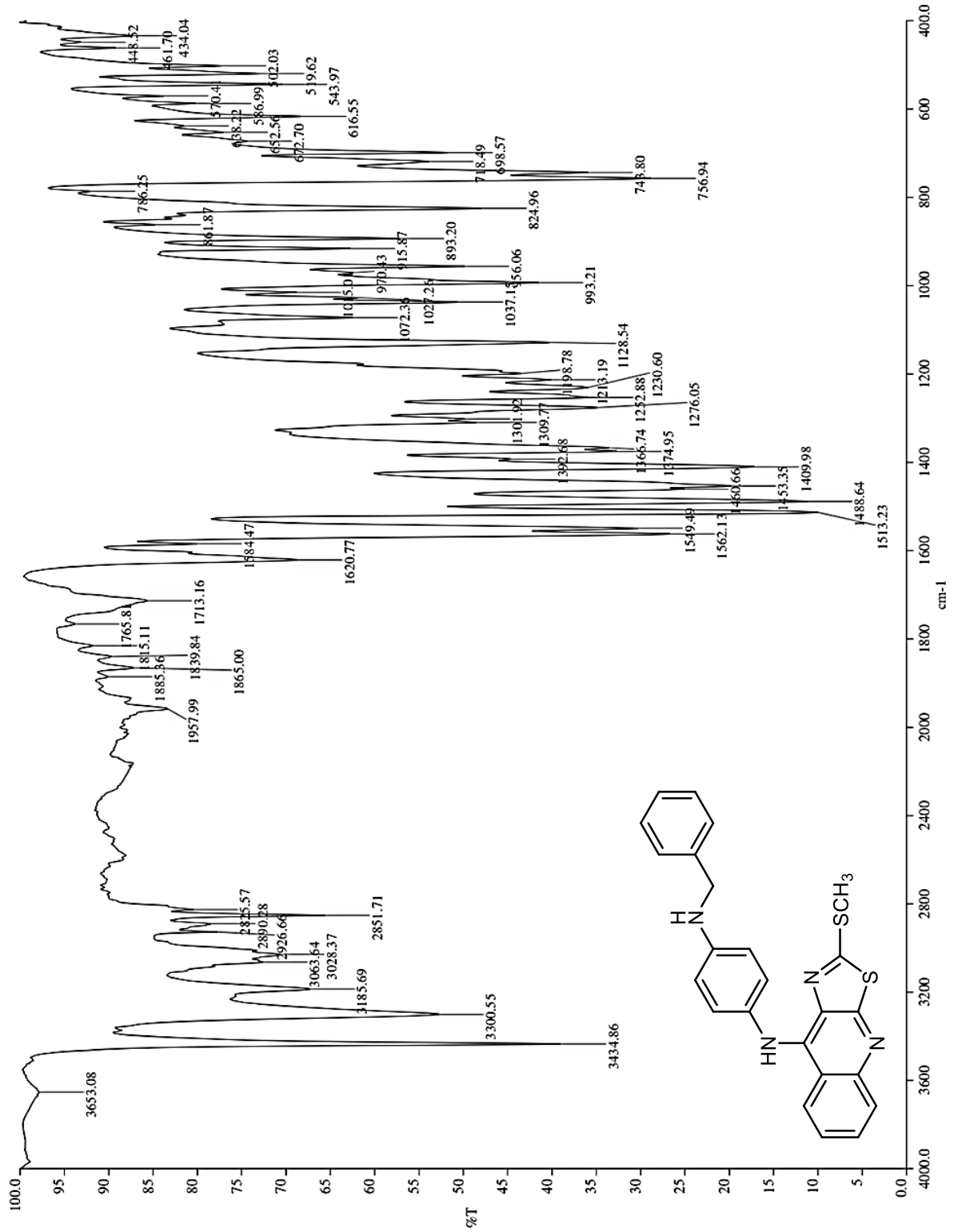
VI3b

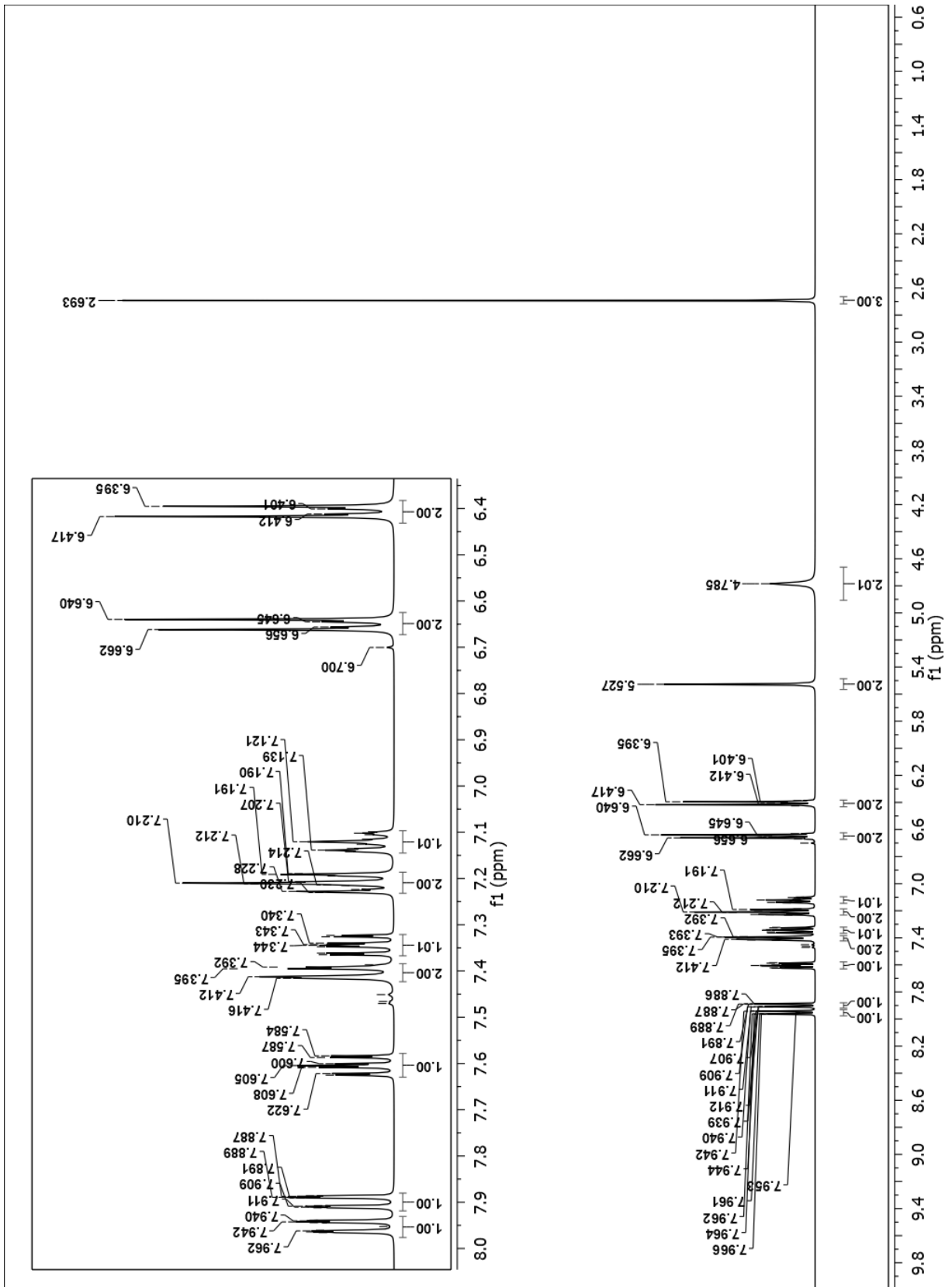






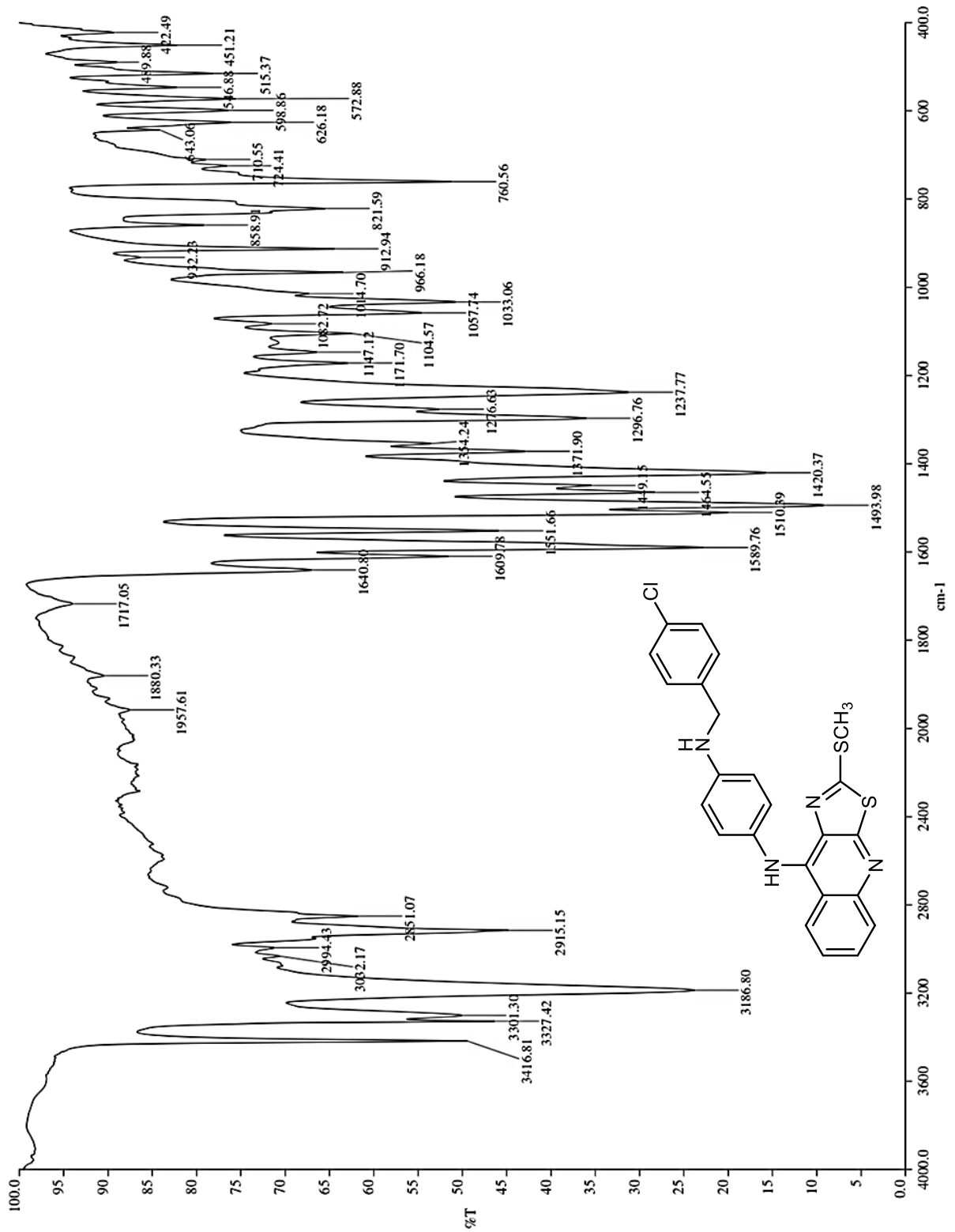
VI4a







VI4b

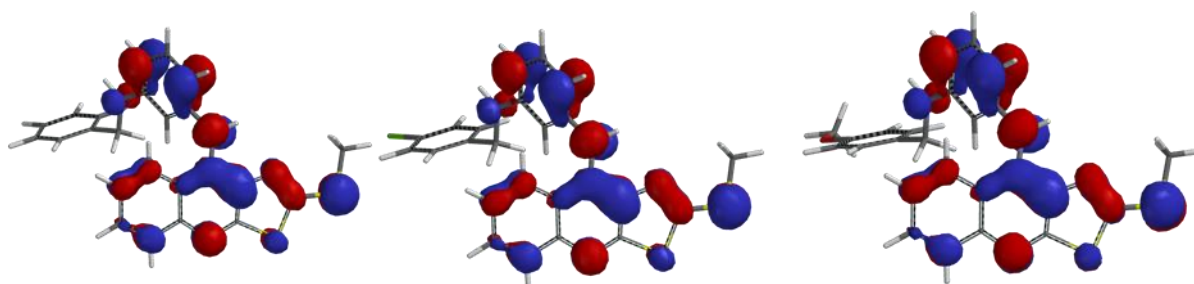




ANEXO II
Propiedades Electrónicas de los compuestos analizados.



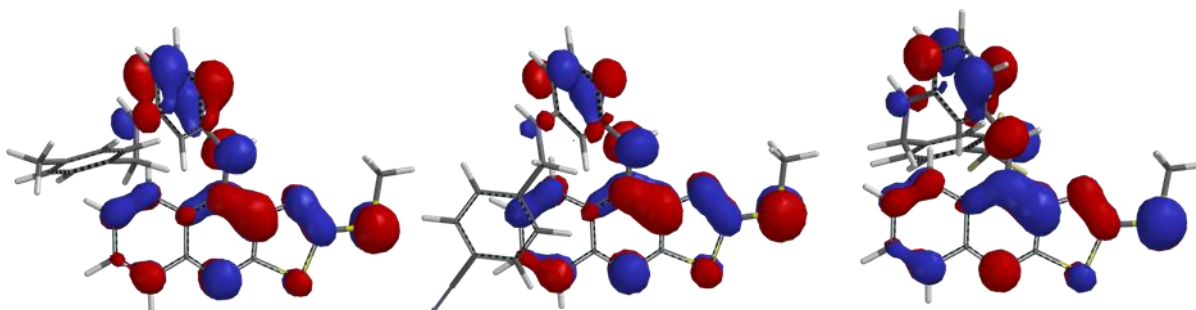
Ila. Distribución de los orbitales HOMO.



VI3a

VI3b

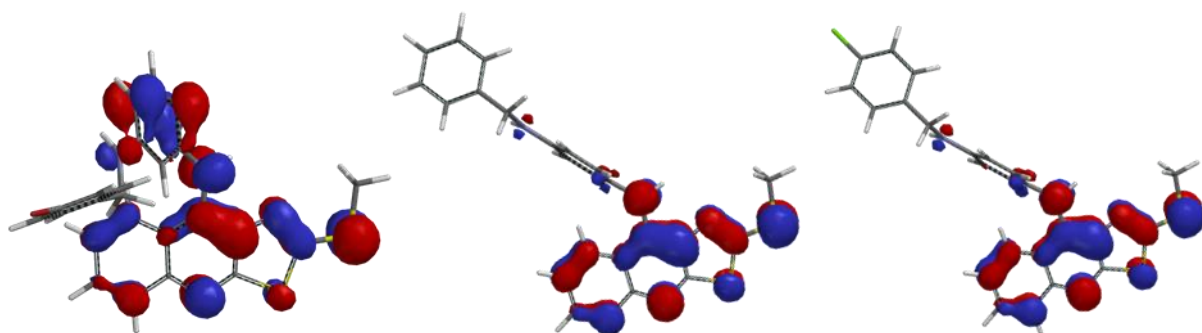
VI3c



VI3d

VI3e

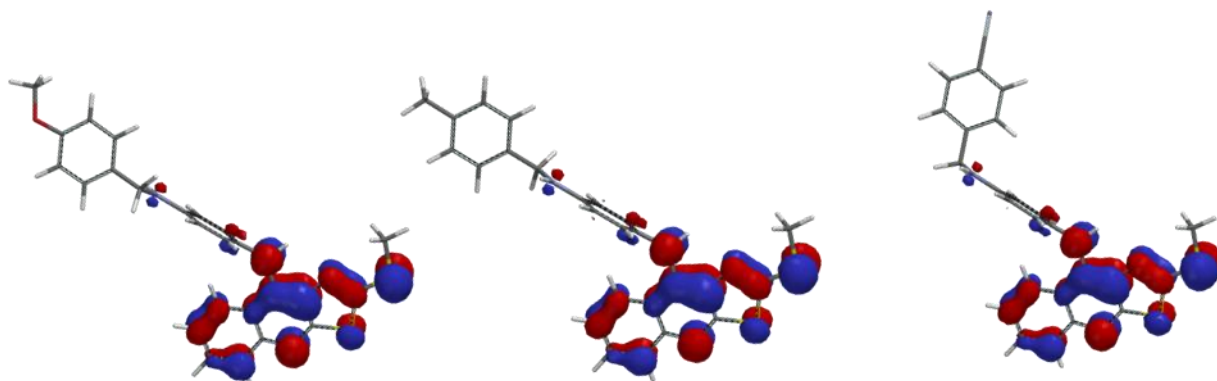
VI3f



VI3g

VI4a

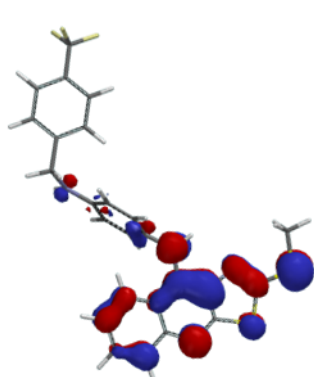
VI4b



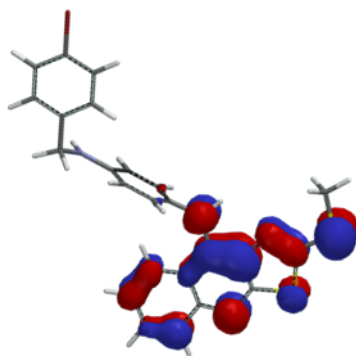
VI4c

VI4d

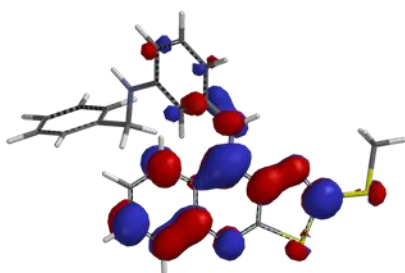
VI4e



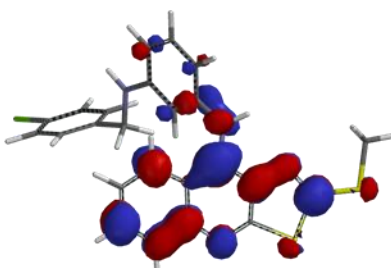
VI4f



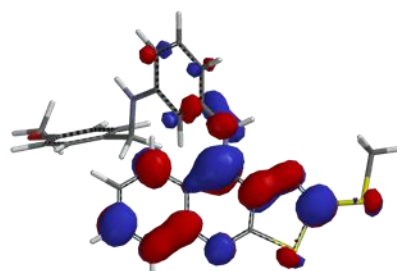
VI4g

IIb. Distribución de los Orbitales LUMO.

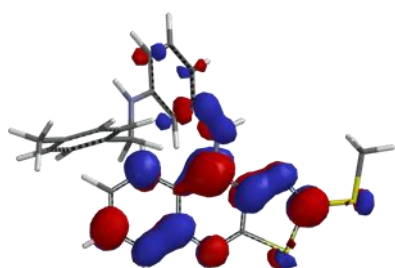
VI3a



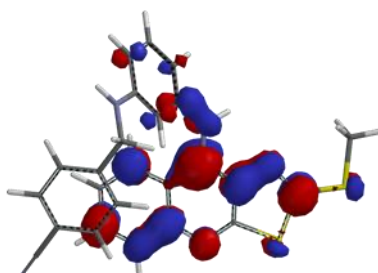
VI3b



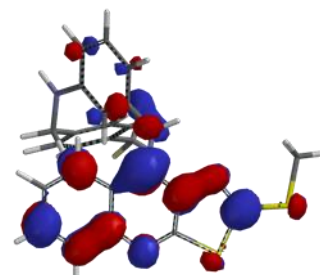
VI3c



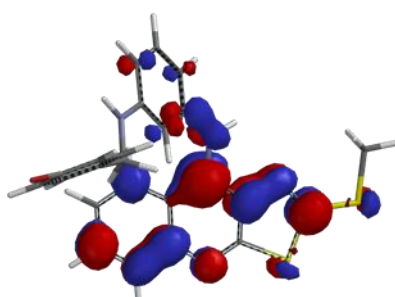
VI3d



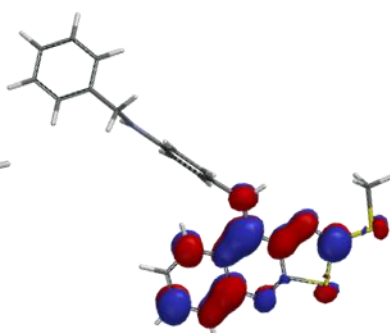
VI3e



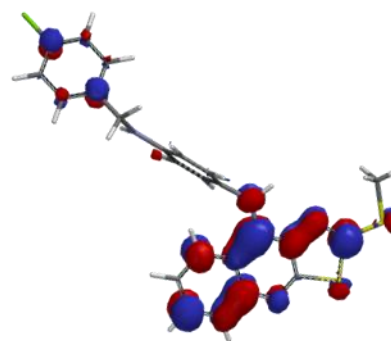
VI3f



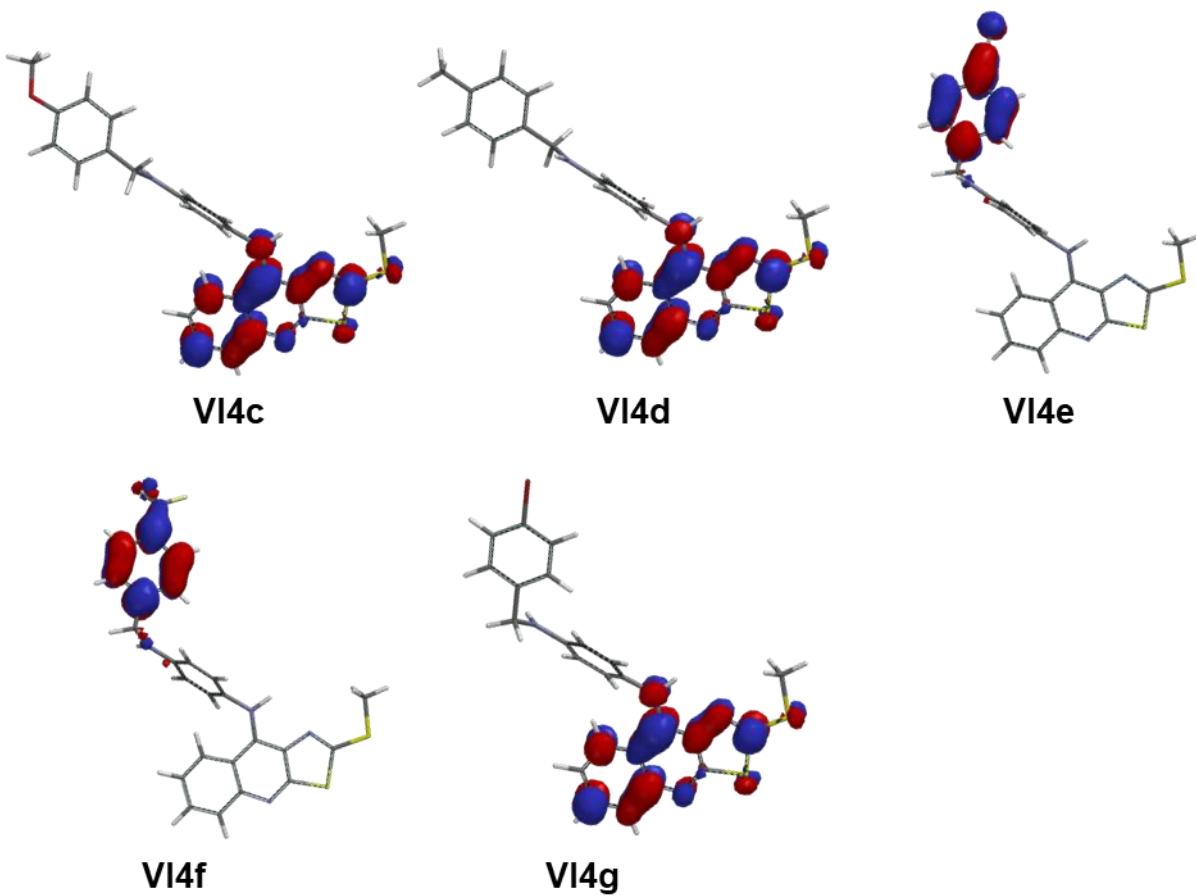
VI3g



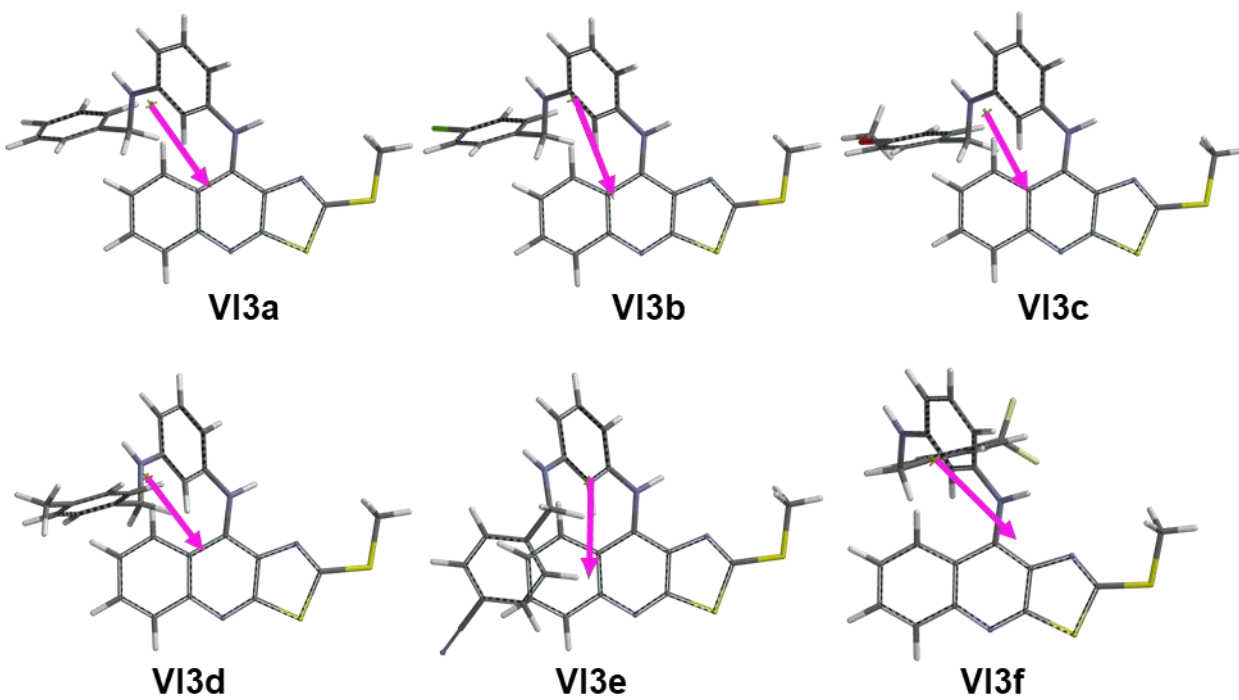
VI4a

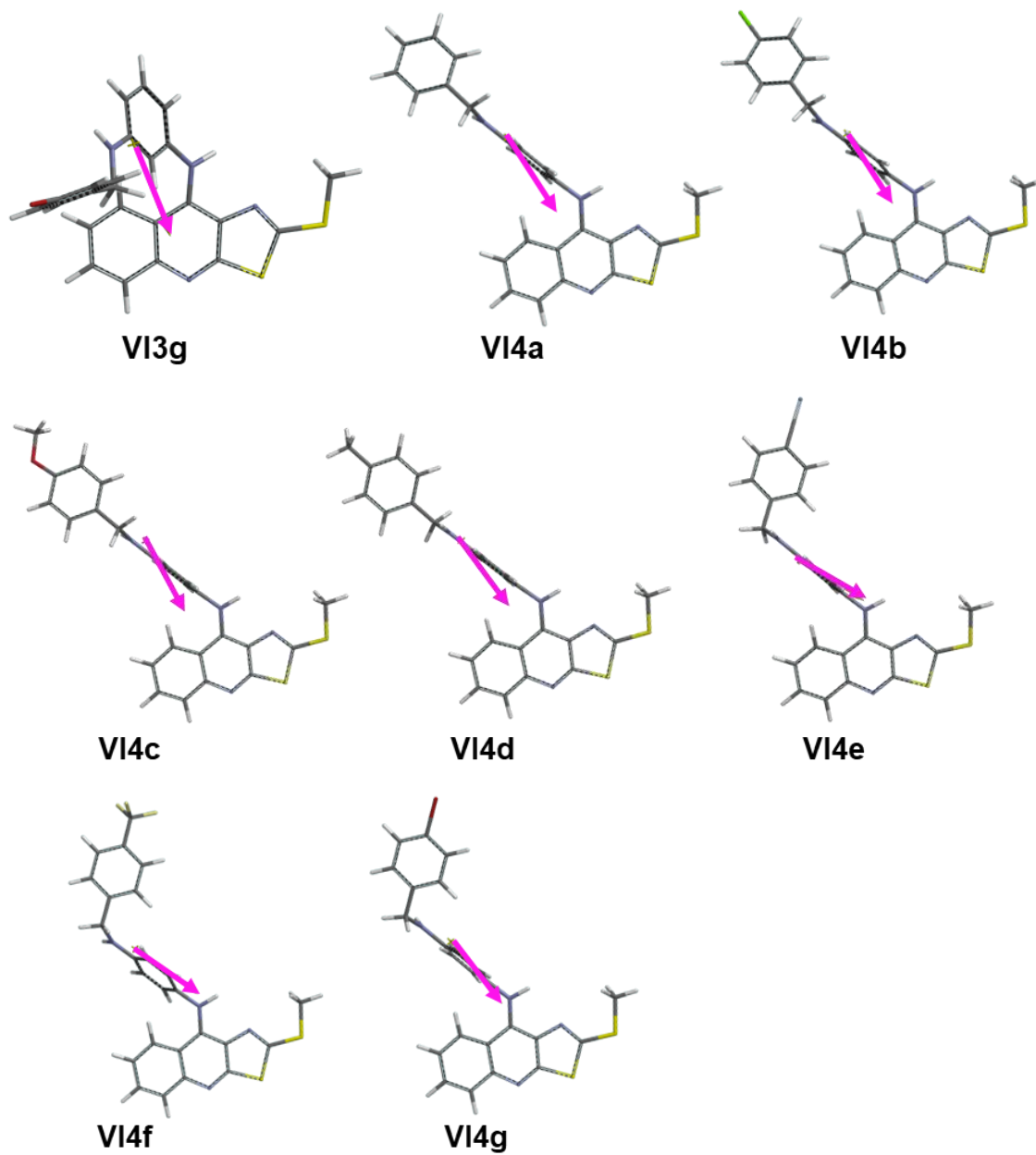


VI4b

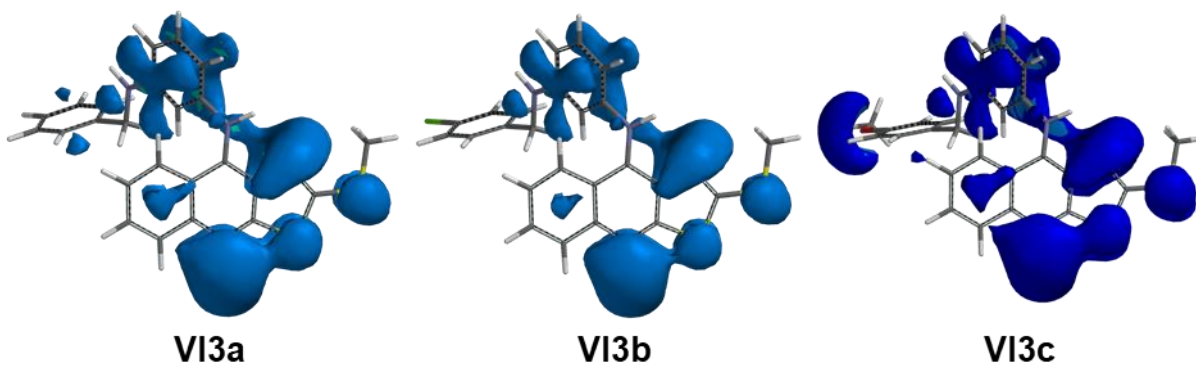


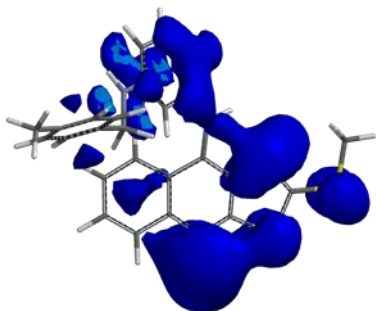
IIc. Orientación del vector momento dipolar.



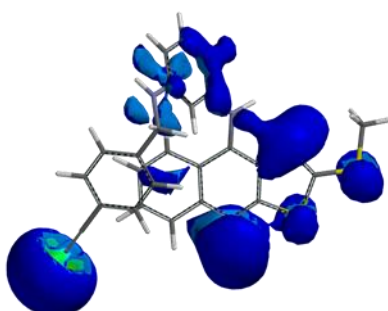


IId. Distribución de Potencial molecular electrostático.

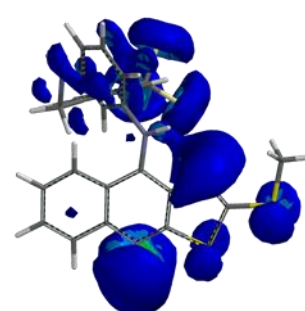




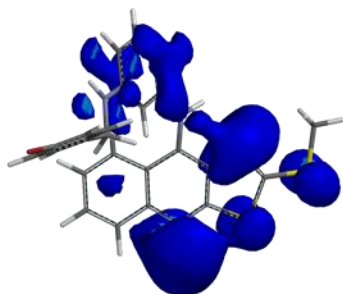
VI3d



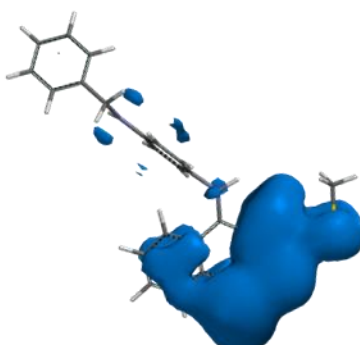
VI3e



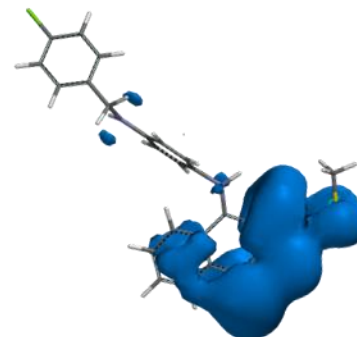
VI3f



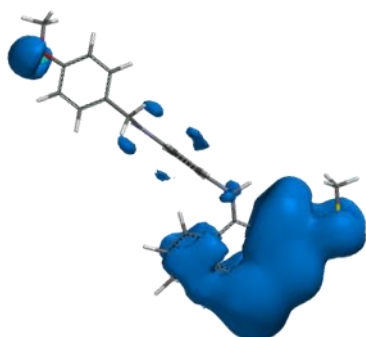
VI3g



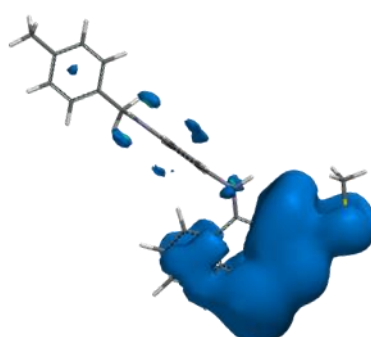
VI4a



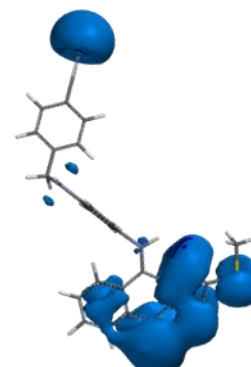
VI4b



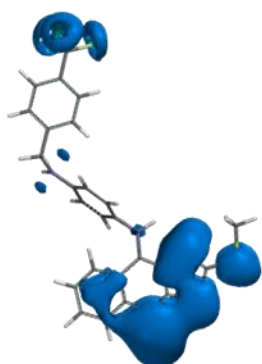
VI4c



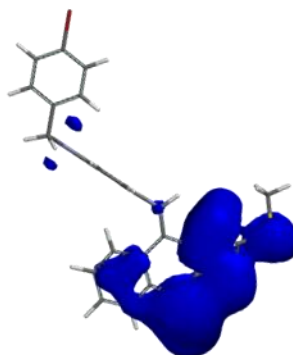
VI4d



VI4e



VI4f

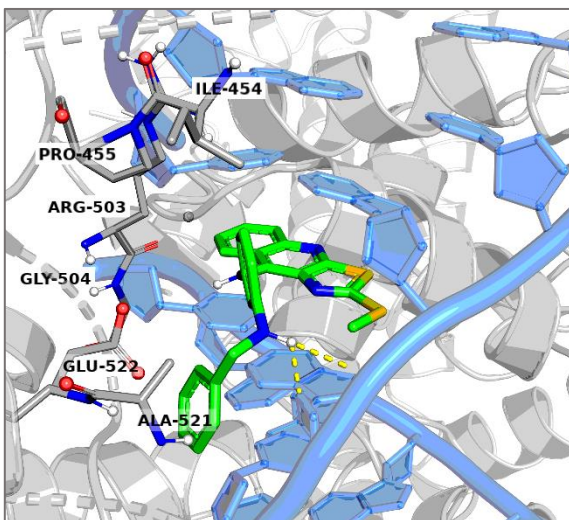


VI4g

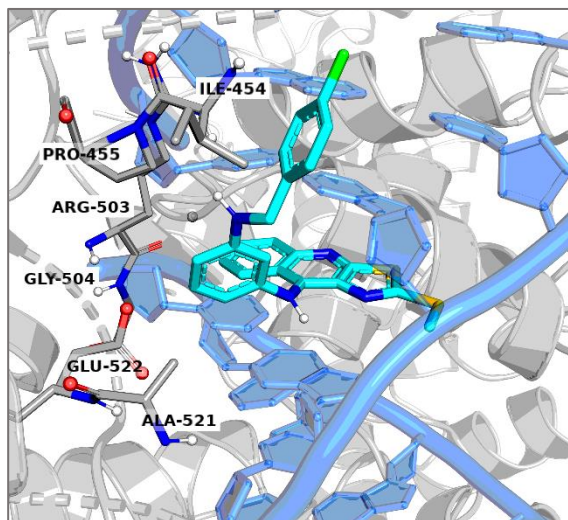


ANEXO III

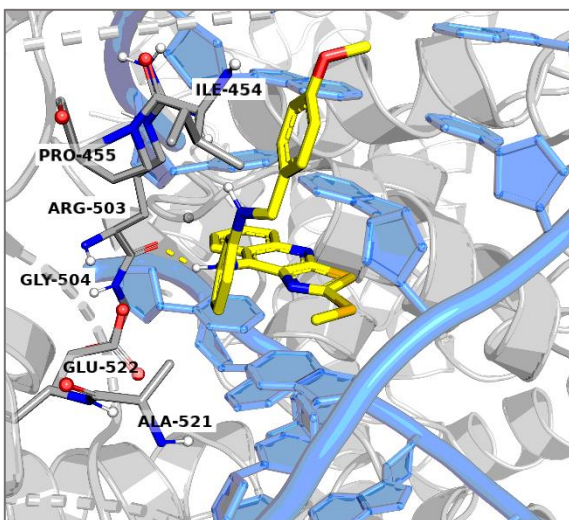
Acoplamiento Molecular: Complejos TII β -DNA-ligando



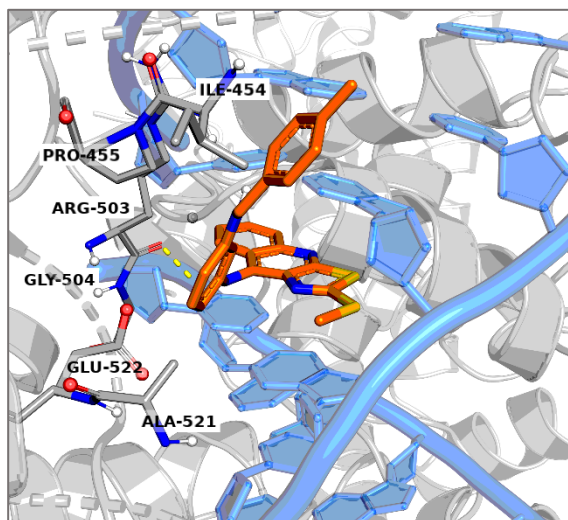
VI3a



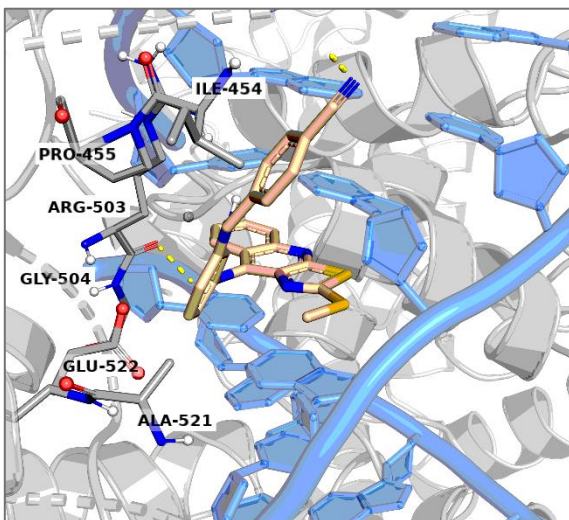
VI3b



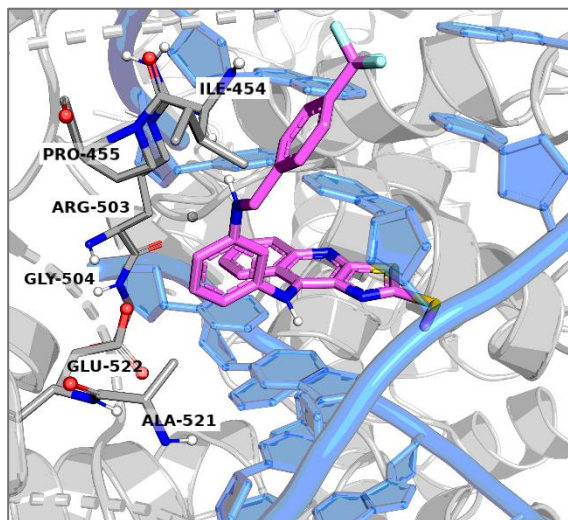
VI3c



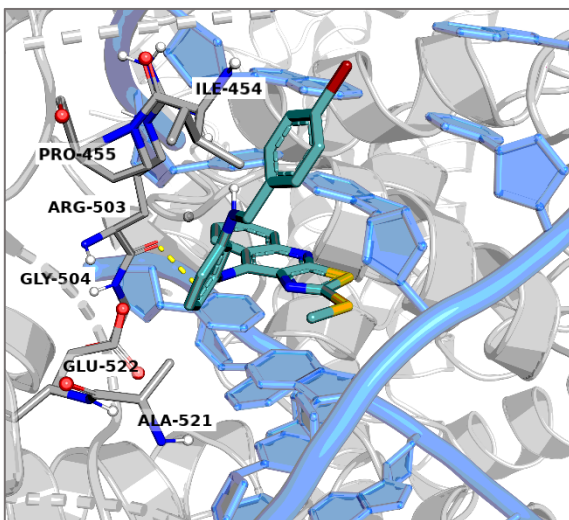
VI3d



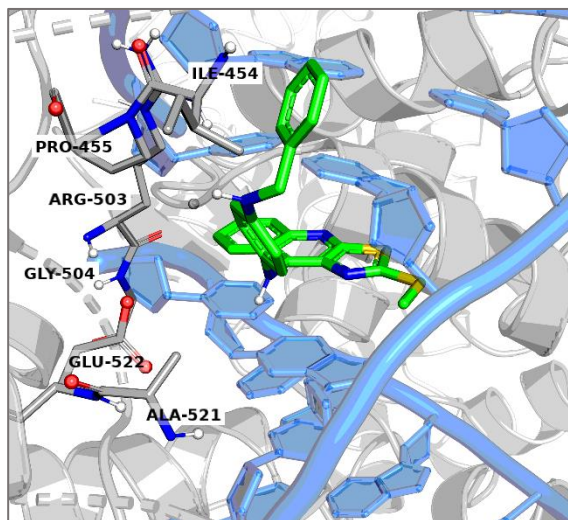
VI3e



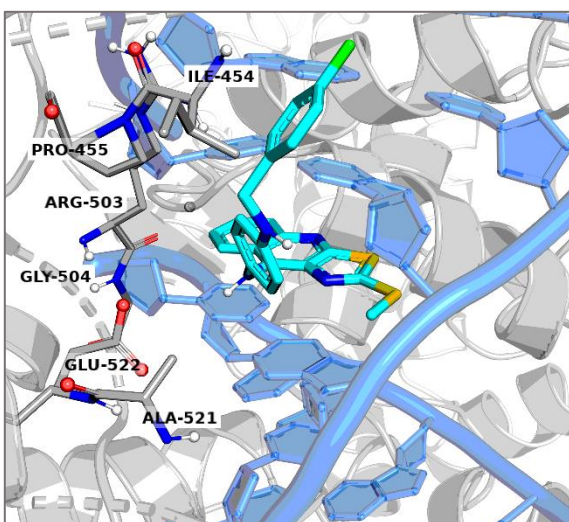
VI3f



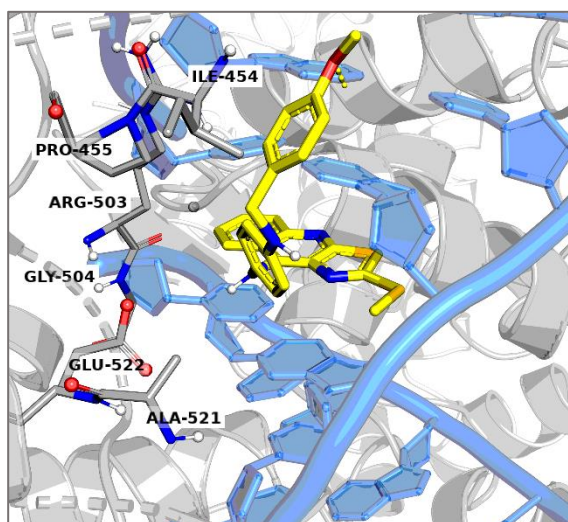
VI3g



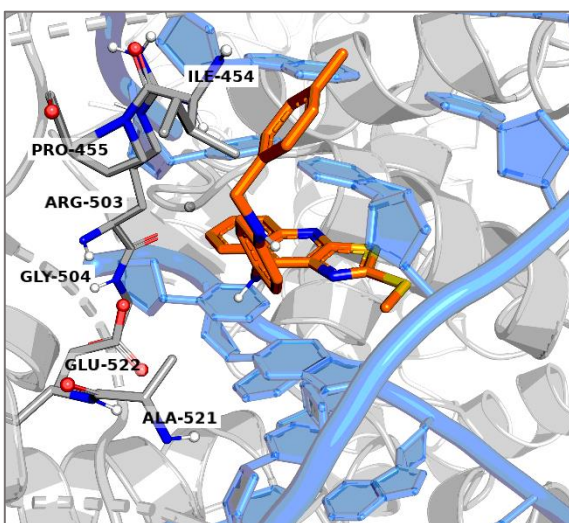
VI4a



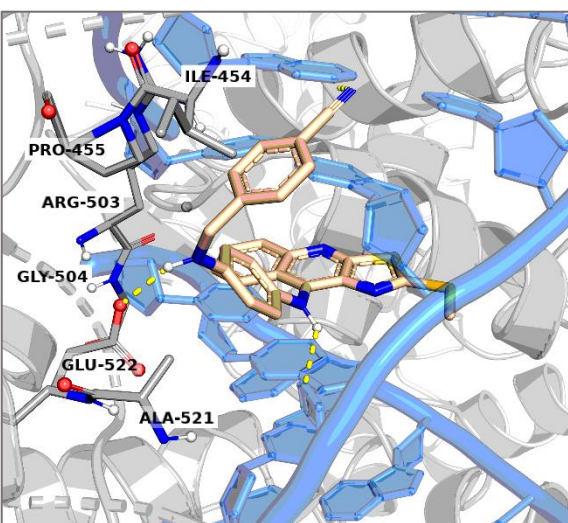
VI4b



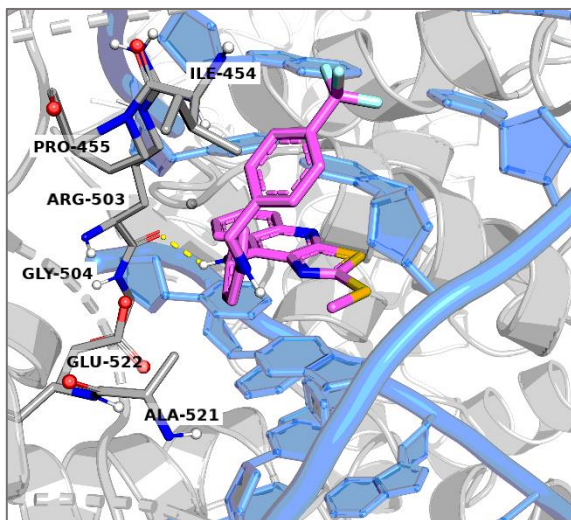
VI4c



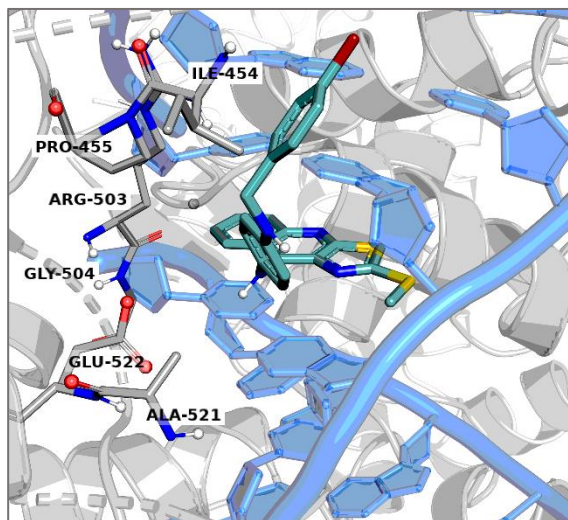
VI4d



VI4e



VI4f



VI4g