



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EXPLORACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE
DERIVADOS DE QUINAZOLINA EN LÍNEAS CELULARES
CANCEROSAS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

BRENDA MICHELLE BARBOSA SÁNCHEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Jurado asignado

- PRESIDENTE:** **Profesor:** Blas Flores Pérez
- VOCAL:** **Profesor:** Francisco Hernández Luis
- SECRETARIO:** **Profesor:** Octavio Fuentes Ramírez
- 1er. SUPLENTE:** **Profesor:** Rodrigo Aguayo Ortiz
- 2° SUPLENTE:** **Profesor:** Audifás Salvador Matus Meza

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

La síntesis convencional de dicha tesis, fue realizada en el Laboratorio L-121, Conjunto E, Facultad de Química y la evaluación biológica se llevó a cabo en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química por la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Dr. Francisco Hernández Luis

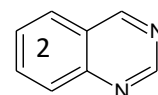
Asesor

Dr. Audifás Salvador Matus Meza

Supervisor técnico

Brenda Michelle Barbosa Sánchez

Sustentante

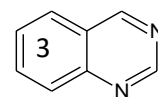




“Algún día tal vez saldrá a la luz una de las ironías de la naturaleza:...que el cáncer, responsable de muchas muertes, está conectado muy indisolublemente con la vida”

Charles Oberling

En memoria de Helena, Francisco y Abundio, los mejores abuelos que la vida me dio.





Agradecimientos institucionales

Expreso mi agradecimiento a las siguientes instituciones por el apoyo recibido:

A la Universidad Nacional Autónoma de México

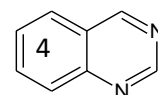
A los miembros del jurado

Expreso mi agradecimiento a la Dirección General del Personal Académico UNAM por el apoyo proporcionado en la compra de materiales de vidriería y sustancias químicas dentro del proyecto **UNAM-DGAPA-PAPIIT IN223120**.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo proporcionado en la compra de reactivos de importación para la realización de los experimentos realizados en este trabajo con el proyecto **CB-CONACyT 220664**.

A la Facultad de Química por el apoyo otorgado para el financiamiento de los ensayos *in vitro* en líneas celulares y pago del registro de espectros de RMN e IR, dentro del programa **PAIP 5000 9136**.

A la Unidad de Servicios Analíticos (USAI) de la Facultad de Química UNAM y a su personal que realizó el registro de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (Rosa Isela del Villar Morales, Nayeli López Balbiaux), Espectroscopia de Infrarrojo (Marisela Patricia Gutiérrez Franco).





Agradecimientos personales

Dedico esta tesis a mis padres, Jorge Barbosa Rebollo y Gloria Sánchez Garduño por todo el amor y apoyo incondicional que me han dado, por inculcarme la importancia del estudio así como del trabajo diario, por los consejos y regaños que me llevaron a encontrar mi camino. Este logro es de ustedes y solo pido que se queden a mi lado muchos años más para seguir triunfando juntos.

Un cordial agradecimiento y respeto a mi Asesor de Tesis el Doctor Francisco Hernández Luis, por brindarme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente, compartir su conocimiento y siempre tener tiempo para escucharme.

Agradezco al Doctor Audifás Salvador Matus Meza por enseñarme las mejores técnicas para sintetizar, creer en mí, corregirme de manera pertinente, tenerme paciencia y ser un gran amigo.

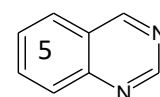
A mis padrinos Manuel Barbosa Amaya y Georgina Castañeda Palacios por ser mis segundos padres y siempre darme un ejemplo de superación, trabajo arduo y perseverancia. Agradezco a Gina Barbosa Castañeda por ser más que mi prima, ser mi hermana y compañera incondicional desde pequeñas.

A mi abuelo Francisco Barbosa Martínez por todo el cariño, los juegos de mesa y almuerzos de domingo. Por enseñarme la mejor música de boleros y el danzón.

A mi abuelita Gloria Garduño Gómez por ser una mujer incansable, mostrarme que la fé mueve montañas, por todas sus enseñanzas en la cocina, la medicina herbolaria, los cantos y rezos aprendidos durante mi infancia.

A mis sobrinos Antonio, Miguel, Avril, Emiliano, Kenya y Alenka por darme las mejores sonrisas de su niñez.

A mis compañeros y amigos de laboratorio Frida, Cecilia, Andrés, Diego, Ulises, Angélica y Karina, por el trabajo en equipo, el apoyo moral y su invaluable amistad.





Índice general

Índice de figuras

Índice de espectros

Índice de esquemas

Índice de tablas

Abreviaturas

1. Introducción

2. Antecedentes

2.1 Cáncer

2.2 Neoplasias

2.3 Carcinogénesis

2.3.1 Etapas de la carcinogénesis

2.4 Metástasis

2.5 Características distintivas del cáncer

2.6 Epidemiología del cáncer

2.7 Tipos de cáncer

2.8 Tratamiento

2.9 Quinazolininas

3. Planteamiento del problema

4. Hipótesis

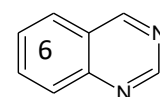
5. Objetivos

5.1 Objetivo general

5.2 Objetivos específicos

6. Metodología

6.1 Diseño de compuestos a sintetizar





6.2 Síntesis

6.2.1 Metodología general de síntesis

6.2.2 Metodología experimental

6.3 Caracterización espectroscópica

6.4 Evaluación biológica

6.4.1 Determinación de la citotoxicidad celular

7. Resultados y Discusión

7.1 Síntesis y caracterización espectroscópica de los derivados de quinazolina

7.1.1 Compuesto MICBA2

7.1.2 Compuesto MICBA4

7.1.3 Compuesto MICBA5

7.1.4 Compuesto MICBAM1

7.1.5 Compuesto MICBAM2

7.1.6 Compuesto MICBAM5

7.1.7 Compuesto MICBAD1

7.1.8 Compuesto MICBAD2

7.1.9 Compuesto MICBAD3

7.1.10 Compuesto MICBAD4

7.1.11 Compuesto MICBAD5

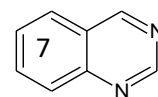
7.2 Evaluación biológica

8. Conclusiones

9. Bibliografía

Apéndice I. Parte Experimental

Apéndice II. Espectros de IR, RMN ¹H.





Índice de figuras

Figura	Página
Figura 1. Etapas de la carcinogénesis (Modificado de Steeg). ⁹	19
Figura 2. Principales mecanismos de una célula cancerosa y su terapéutica (Modificado y traducido de Hanahan). ¹¹	20
Figura 3. Estimación de la incidencia de los tipos más importantes de cáncer en México. Tasas estandarizadas por edad para ambos sexos (Traducido de GLOBOCAN). ¹⁵	21
Figura 4. Distribución de la mortalidad por cáncer en México en el año 2018 (Modificado de GLOBOCAN). ¹⁵	21
Figura 5. Principales tipos de tratamiento en el cáncer.	23
Figura 6. Principales agentes quimioterapéuticos. ²³⁻²⁴	26
Figura 7. Núcleo de quinazolina	27
Figura 8. Representación de la estructura de algunos fármacos aprobados derivados de quinazolina. ³¹⁻³³	28
Figura 9. Metodología por etapas	30
Figura 10. Estructuras de las series sintetizadas en el trabajo. Serie A : MICBA2, MICBA4 Y MICBA5. Serie M : MICBAM1, MICBAM2 Y MICBAM5. Serie D : MICBAD1-MICBAD5. Fragmento A : N,N'-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida, se presenta de color morado. Fragmento B : Cloruro de acilo sustituyente, se presenta de color verde. Fragmento C : hidrólisis selectiva de las amidas en posición 2 y 4 de la quinazolina.	31
Figura 11. Cloruros de acilo empleados en la formación de compuestos finales: (1) cloruro de benzoilo; (2) cloruro de 2-nitrobenzoilo; (3) cloruro de 3-nitrobenzoilo; (4) cloruro de 4-nitrobenzoilo y (5) cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo.	35
Figura 12. Compuestos finales correspondientes a cada serie.	36
Figura 13. Compuesto MICBA2. <i>N</i> -(2,4-diacetamidoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.	40
Figura 14. Compuesto MICBA4. <i>N,N'</i> -(6-(4-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida.	41
Figura 15. Compuesto MICBA5. <i>N</i> -(2,4-diacetamidoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.	42
Figura 16. Compuesto MICBAM1. <i>N</i> -(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)benzamida.	43
Figura 17. Compuesto MICBAM2. <i>N</i> -(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.	44
Figura 18. Compuesto MICBAM5. <i>N</i> -(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.	45

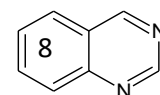
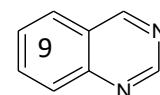




Figura	Página
Figura 19. Compuesto MICBAD1. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)benzamida.	46
Figura 20. Compuesto MICBAD2. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.	47
Figura 21. Compuesto MICBAD3. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3-nitrobenzamida.	48
Figura 22. Compuesto MICBAD4. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-4-nitrobenzamida.	49
Figura 23. Compuesto MICBAD5. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.	50
Figura 24. Índice de selectividad para 5 líneas celulares cancerosas tratadas con los compuestos derivados de la serie A .	53
Figura 25. Índice de selectividad para 5 líneas celulares cancerosas tratadas con los compuestos derivados de la serie M .	53
Figura 26. Índice de selectividad para 5 líneas celulares cancerosas tratadas con los compuestos derivados de la serie D .	54
Figura 27. 6-nitroquinazolin-2,4-diamina (I).	57
Figura 28. <i>N,N'</i> -(6-nitroquinazolin-2,4-diil)diacetamida (II).	58
Figura 29. <i>N,N'</i> -(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida (III).	58
Figura 30. <i>N,N'</i> -(6-(2-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida (MICBA2).	59
Figura 31. <i>N,N'</i> -(6-(4-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida (MICBA4).	59
Figura 32. <i>N,N'</i> -(6-(3,4,5-trimethoxybenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida (MICBA5).	60
Figura 33. <i>N</i> -(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)benzamida (MICBAM1).	61
Figura 34. <i>N</i> -(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida (MICBAM2).	62
Figura 35. <i>N</i> -(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida (MICBAM5).	62
Figura 36. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)benzamida (MICBAD1).	63
Figura 37. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida (MICBAD2).	63
Figura 38. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3-nitrobenzamida (MICBAD3).	64
Figura 39. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-4-nitrobenzamida (MICBAD4).	64
Figura 40. <i>N</i> -(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida (MICBAD5).	65





Índice de espectros de RMN ^1H e IR.

Espectro	Página
Espectro 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBA2.	66
Espectro 2. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBA4.	67
Espectro 3. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBA5.	68
Espectro 4. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAM1.	69
Espectro 5. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAM2.	70
Espectro 6. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAM5.	71
Espectro 7. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAD2.	72
Espectro 8. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAD3.	73
Espectro 9. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAD4.	74
Espectro 10. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAD5.	75
Espectro 11. IR del compuesto MICBA2.	76
Espectro 12. IR del compuesto MICBA4.	77
Espectro 13. IR del compuesto MICBA5.	78
Espectro 14. IR del compuesto MICBAM1.	79
Espectro 15. IR del compuesto MICBAM2.	80
Espectro 16. IR del compuesto MICBAM5.	81
Espectro 17. IR del compuesto MICBAD1.	82
Espectro 18. IR del compuesto MICBAD2.	83
Espectro 19. IR del compuesto MICBAD3.	84
Espectro 20. IR del compuesto MICBAD4.	85
Espectro 21. IR del compuesto MICBAD5.	86



Índice de esquemas

Esquema	Página
Esquema 1. Ruta general de síntesis.	35

Índice de tablas

Tabla	Página
Tabla 1. Compuestos diseñados para síntesis.	32
Tabla 2. Propiedades físicas de los compuestos finales.	39
Tabla 3. Datos de la citotoxicidad celular.	51
Tabla 4. Índices de selectividad.	52
Tabla 5. Sistemas de elución empleados en la síntesis.	57



Abreviaturas

Ac₂O	Anhídrido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CCF	Cromatografía en capa fina
CHCl₃	Cloroformo
DHF	Dihidrofolato
DHFR	Dihidrofolato reductasa
DMA-DMF	Dimetilacetal de la dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EGFR	Siglas en inglés (Epidermal Grow Factor Receptor), en español Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EtOH	Etanol
FDA	Siglas en inglés (Food and Drug Administration), en español Administración de medicamentos y alimentos
GHz	Gigahertz
HCl	Ácido clorhídrico
HCT-15	Línea celular de adenocarcinoma de colon
Hz	Hertz
IR	Espectroscopia de transmisión de infrarrojo con transformada de Fourier
IUPAC	Siglas en inglés (International Union of Pure and Applied Chemistry), en español: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
KOH	Hidróxido de potasio
LiOH	Hidróxido de Litio
LogP	Logaritmo del Coeficiente de reparto
MDA-MB-231	Línea celular de adenocarcinoma de mama



MeOH	Metanol
Pd/C	Paladio soportado sobre carbono activado
ppm	Partes por millón
PrOH	Propanol
REA	Relación estructura-actividad o SAR por sus siglas en inglés (Structure-Activity Relationship)
Rf	Factor de retención en CCF
RMN	Resonancia magnética nuclear
SKOV-3	Línea celular de adenocarcinoma de ovario
UV	Ultravioleta



1. Introducción

En la actualidad las tasa de morbilidad y mortalidad se han visto incrementadas debido al padecimiento del cáncer.

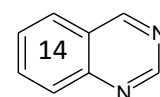
El cual, comprende un conjunto de más de 277 tipos de enfermedades que tienen en común el desarrollo de neoplasias malignas, y que además, ha sido reportado como la segunda causa de muerte a nivel mundial.

Datos recabados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), mediante una proyección estadística por la base de datos GLOBOCAN 2018, estimaron que en el mundo hubo 17 millones de nuevos casos y 9.5 millones de muertes por cáncer, excluyendo el denominado “cáncer de piel no melanoma”.

Dentro de los tratamientos actuales se encuentran la cirugía, radioterapia y la terapia sistémica. En la etapa temprana de la enfermedad, los pacientes de bajo riesgo son tratados mediante cirugía, logrando resultados satisfactorios e incluso la cura, pero en muchos otros casos se requiere de terapias combinadas. Las terapias sistémicas incluyen terapia hormonal, terapia dirigida, terapia inmunológica y quimioterapia.

La quimioterapia, sola o combinada sigue siendo el tratamiento de elección. Sin embargo, una de las principales desventajas que presenta, son la poca selectividad, la baja eficacia y altos niveles de toxicidad, incluso en muchas ocasiones se comportan como cancerígenos. Por ello, es de suma importancia continuar con la búsqueda y desarrollo de nuevas moléculas con un perfil de actividad antitumoral, como alternativa a los antineoplásicos actuales de uso clínico.

En ese contexto, se ubica el presente proyecto de tesis, cuyo propósito es contar con moléculas derivadas de quinazolina, que presenten acción citotóxica sobre líneas celulares cancerosas. La síntesis se comenzó a partir de la 2-amino-5-nitrobenzonitrilo y se obtuvieron 11 compuestos finales, que presentaron en la posición 6 de la quinazolina una porción de derivados de la benzamida con sustituyentes nitro y metoxilo, y en la posición 2 y 4 de la quinazolina se buscó modular la actividad al proteger y desproteger





los grupos aminos con grupos acetilos. Finalmente, fueron evaluados en cinco líneas celulares de cáncer (MDA-MB-231, MCF-7, SKLU-1, HCT-15 y PC-3 de adenocarcinoma de mama triple negativo, receptor positivo a estrógenos, pulmón, colon y próstata respectivamente) y una línea celular normal, pero inmortalizada (COS-7, línea celular de tipo fibroblasto derivada de tejido de riñón de mono).



2. Antecedentes

2.1 Cáncer

El cáncer es considerado como una neoplasia maligna por la Organización Mundial de la salud (OMS), que se caracteriza por presentar un proceso de crecimiento y diseminación descontrolada de las células en un tejido.¹ Es una enfermedad genética que surge como resultado de errores que ocurren al dividirse las células o por el daño al ácido desoxirribonucleico (ADN).²

Este padecimiento constituye un conjunto de más de 277 enfermedades, que tienen en común el desarrollo de neoplasias malignas.³

La OMS a través del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), mantiene una clasificación de los principales carcinógenos físicos, químicos y biológicos. Por ejemplo, dentro de los carcinógenos que generan alrededor de un tercio de las muertes por cáncer son cinco ubicados dentro de los factores de riesgo conductuales y dietéticos: el tabaquismo, el etanol, el índice de masa corporal elevada, la inactividad física y la mala alimentación.¹

2.2 Neoplasias

La formación de una neoplasia es un proceso multipasos, el cual implica la modificación genética del ADN genómico formando una célula mutada, seguido del crecimiento selectivo de dicha célula. Este crecimiento puede ser estimulado por un aumento en la tasa de división celular y/o una disminución en la tasa de muerte celular (apoptosis).⁴

Además de la división celular, también se puede ver afectada la diferenciación. Si la neoplasia forma una masa sólida o crecimiento anormal de tejido, ésta se denomina tumor que puede ser benigno o maligno dependiendo de su diseminación.

Las neoplasias se clasifican en cuatro grupos principales:

Neoplasias benignas, neoplasias *in situ*, neoplasias malignas y neoplasias de comportamiento incierto o desconocido.



Por el contrario, cuándo las células de una neoplasia pueden migrar a otros órganos y crecer también allí, se conoce como metástasis, y se considera como una neoplasia maligna.⁵

2.3 Carcinogénesis

La carcinogénesis constituye un proceso de varias etapas que involucran numerosas etiologías en diferentes etapas del desarrollo del tumor; así como la mutación de genes críticos y el aumento de la proliferación celular.

A medida que la célula mutada se divide, se producen cambios epigenéticos y genéticos adicionales en la lesión recién formada. La caracterización de dichos cambios que se producen en la carcinogénesis nos conducen a la división de cuatro etapas principales: iniciación, promoción, conversión y progresión.^{6,7}

2.3.1 Etapas de la carcinogénesis

➤ **Iniciación**

Con esta etapa inicia el proceso de carcinogénesis, el cual implica la formación de una célula preneoplásica mutada. La inhibición en los sistemas de reparación del ADN, la inactivación de genes supresores de tumores y/o la activación de protooncogenes son algunos de los principales factores de iniciación. Esta etapa es un proceso irreversible.

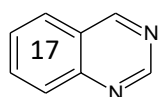
➤ **Promoción**

Este proceso, implica la expansión clonal selectiva de la célula iniciada a través de un aumento en el crecimiento y la proliferación celular y/o una disminución de la apoptosis. Los eventos de esta etapa son reversibles tras la eliminación del estímulo de promoción tumoral.

Agentes involucrados en esta etapa, no actúan directamente sobre el ADN y generalmente no requieren de una activación metabólica.

➤ **Conversión**

En esta etapa, se lleva a cabo el proceso de transformación de una célula preneoplásica para convertirse en una neoplasia maligna.





La conversión de estas células se ve acelerada mediante una mayor exposición a agentes genotóxicos en células preneoplásicas, mediados por la inactivación de genes supresores y/o la activación de protooncogenes.

➤ **Progresión**

Implica cambios celulares y moleculares que se producen desde el estado preneoplásico al neoplásico. Esta etapa es irreversible, involucra inestabilidad genética, cambios en la ploidía nuclear y alteración en la integridad del cromosoma. Los tumores adquieren la habilidad para invadir y establecer metástasis distantes.

Las células normales, se encuentran “ancladas” en un hábitat que les es propio. El contacto con las células vecinas controla su propia división celular y existen moléculas de adhesión que las mantienen próximas y permiten la transmisión de señales de una a otra; las células normales son incapaces de atravesar la membrana basal que las separa del tejido conjuntivo sub-basal de donde obtiene los materiales que la nutren; tampoco tienen capacidad de introducirse a los capilares sanguíneos o linfáticos, aunque los linfocitos, hacen excepción a esta particularidad.⁸

2.4 Metástasis

La metástasis tumoral, consiste en una serie de procesos biológicos que promueve la diseminación de un tumor primario a sitios distantes del cuerpo. En la actualidad, es la causa principal de muerte en la mayoría de los pacientes con cáncer.

En el sitio del tumor primario, las células tumorales invaden los ganglios linfáticos o directamente la circulación. Una vez en el torrente sanguíneo, las células tumorales deben sobrevivir y evitar un ataque inmune. La detención de estas células, es a menudo por restricción de tamaño en capas capilares, pero pueden implicar interacciones adhesivas específicas.

El proceso por el cual las células tumorales forman micrometástasis y progresivamente su crecimiento genera macrometástasis vascularizadas en un órgano distante se denomina colonización metastásica.



La colonización metastásica implica interacciones recíprocas entre células tumorales y células en el microambiente del órgano distante, y puede detenerse por períodos de inactividad.⁹

Dicho proceso se puede observar en la **Figura 1**. Etapas de la carcinogénesis (Modificado de Steeg)⁹ Figura 1.

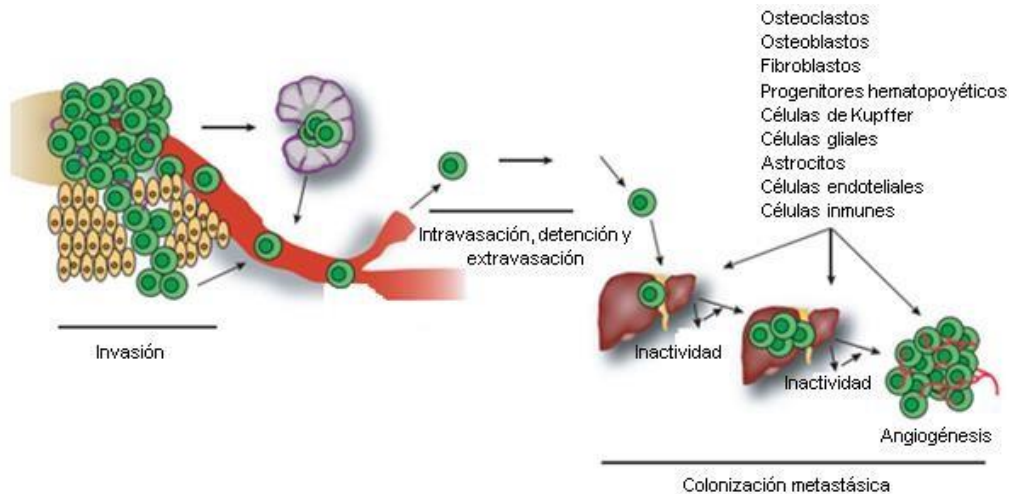


Figura 1. Etapas de la carcinogénesis (Modificado de Steeg).⁹

2.5 Características distintivas del cáncer

En la década pasada, se propusieron 6 mecanismos básicos o capacidades funcionales que describen los procesos por los cuales las células cancerosas sobreviven, se proliferan y se diseminan. Estas funciones se adquieren en diferentes tumores a través de distintos mecanismos y en diversas etapas de la carcinogénesis.¹⁰

En 2011, se propusieron 2 nuevas características distintivas. La más destacada es el desarrollo de la inestabilidad genómica en las células cancerosas, que genera mutaciones aleatorias incluyendo reordenamientos cromosómicos. Además involucra la reprogramación del metabolismo energético celular con el fin de apoyar el crecimiento celular continuo y la proliferación, reemplazando el programa metabólico que opera en la mayoría de los tejidos normales e impulsa las operaciones fisiológicas de las células asociadas. La segunda característica, implica el estado inflamatorio premaligno a



lesiones malignas que son impulsadas por las células del sistema inmunológico, algunos de los cuales sirven para promover la progresión tumoral a través de diversos medios.¹¹

Ambas capacidades pueden demostrar que facilitan el desarrollo y la progresión de muchas formas de cáncer humano y, por lo tanto, se puede considerar parte de las nuevas características distintivas del cáncer¹²⁻¹⁴(Figura 2).

El conjunto de estas características se observan en la siguiente figura.

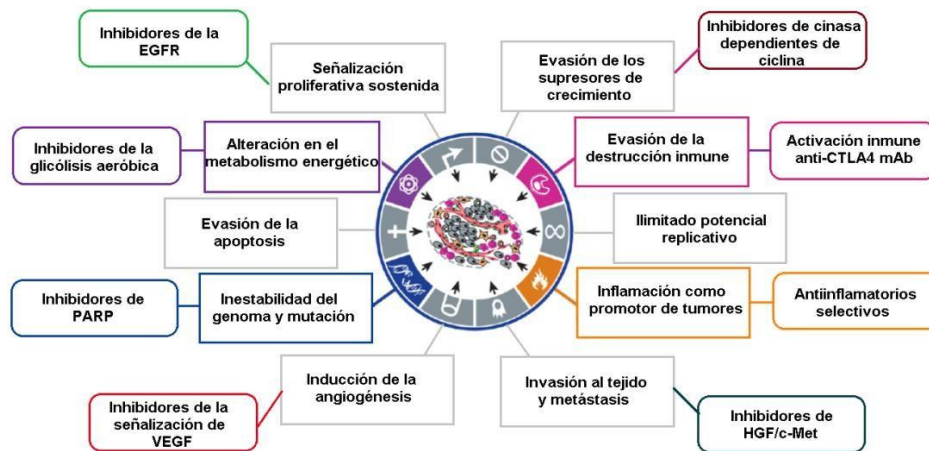


Figura 2. Principales mecanismos de una célula cancerosa y su terapéutica. (Modificado y traducido de Hanahan).¹¹

2.6 Epidemiología del cáncer

En la actualidad, existe un incremento en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer, siendo reportado como la segunda causa de muerte a nivel mundial.³

En el gráfico multibarras (Figura 3), se observa la estimación de la incidencia de los tipos de cáncer más importantes en México para 2018.

En el gráfico circular (Figura 4), se observa el porcentaje de mortalidad para hombres y mujeres hasta 2018.

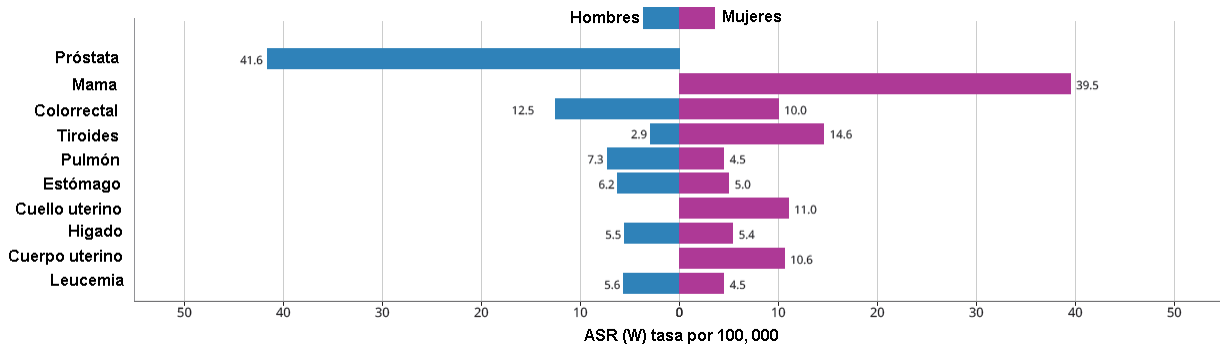


Figura 3. Estimación de la incidencia de los tipos más importantes de cáncer en México. Tasas estandarizadas por edad para ambos sexos. Estimación de nuevos casos 190, 667. (Traducido de GLOBOCAN).¹⁵

Total de la población en México: 130, 759,070

Total de muertes: 83,476

Prevalencia a 5 años: 471,497

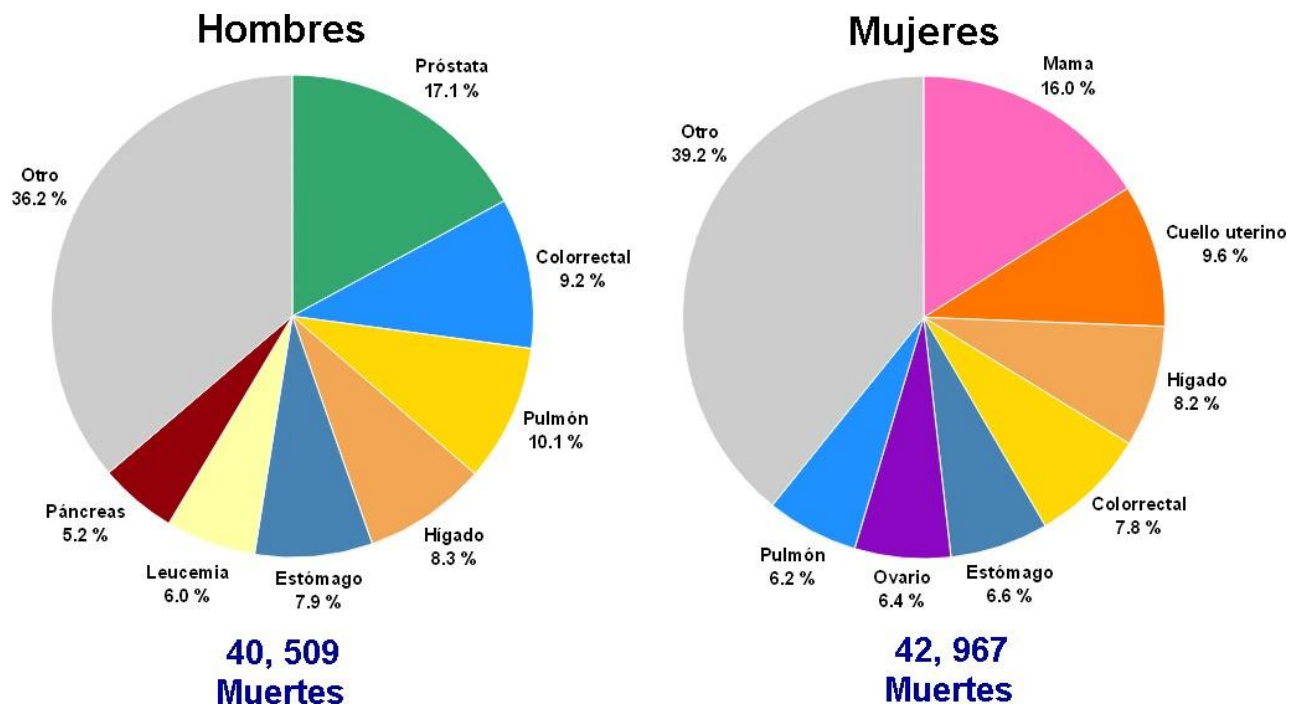


Figura 4. Distribución de la mortalidad por cáncer en México en el año 2018. (Modificado de GLOBOCAN).¹⁵



2.7 Tipos de cáncer

Un tipo de clasificación se agrupa según el tipo de célula en la que inicia el proceso del cáncer:

- **Carcinoma**

Es el tipo más frecuente de cáncer, derivado de las células del epitelio y del tejido que recubre los órganos internos. Se divide en adenocarcinoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células de transición.

- **Sarcoma**

Cáncer derivado del tejido conectivo, tales como hueso, cartílago, grasa, nervios, músculo y vasos sanguíneos. Cada uno de los cuales se desarrolla a partir de células mesenquimales fuera de la médula ósea.

- **Linfoma y leucemia**

Estos dos tipos de cáncer provienen de las células hematopoyéticas que salen de la médula ósea y tienden a madurar en los ganglios linfáticos y en la sangre.

- **Tumor de células germinales**

Tipos de cáncer derivados de células pluripotenciales, normalmente ubicados en testículo o en ovario (seminoma y disgerminoma)

- **Blastoma**

Tipos de cáncer derivados de células precursoras inmaduras o tejido embrionario ⁵.

2.8 Tratamiento

En la actualidad existen diversas terapias dirigidas al tratamiento del cáncer, las cuales mediante una correcta y sincronizada combinación suelen representar una terapéutica aditiva o sinérgica, más efectiva. En consecuencia, el tratamiento suele ser paliativo para la mayoría de los tipos de cáncer y en algunos casos curativos dependiendo del diagnóstico oportuno, la localización, el tipo específico y la etapa de progresión del



cáncer. En la figura 5 se muestra de una manera general y resumida la clasificación del tratamiento del cáncer.

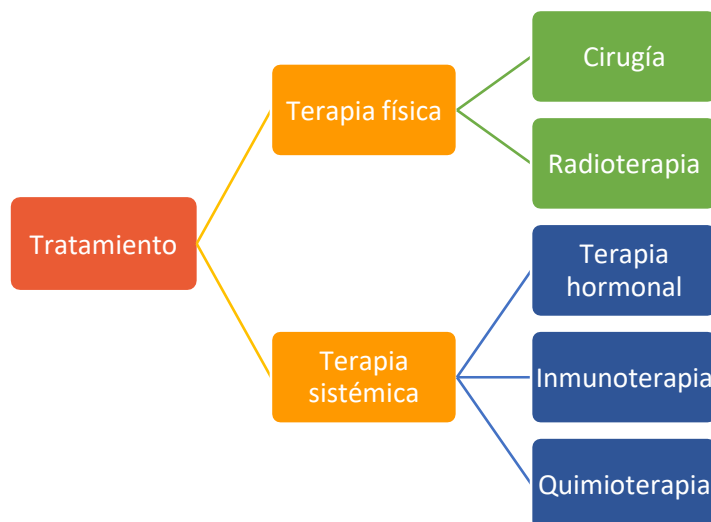


Figura 5. Principales tipos de tratamiento en el cáncer.

❖ Cirugía

En algunos casos, la resección quirúrgica representa la forma de tratamiento más eficiente, la cual incide en varios momentos: en la prevención, el diagnóstico, la evaluación de la extensión de la enfermedad, el tratamiento curativo y paliativo, la atención de las secuelas y complicaciones del tratamiento.

En ausencia de enfermedad sistémica, la escisión quirúrgica tiene ventajas sobre otros métodos. En casos muy específicos con enfermedad metastásica, la cirugía podría controlar el tumor primario y obtener curaciones al lograr la resección de enfermedad metastásica localizada. En la actualidad, se realizan resecciones menos extensas y más precisas, con la conservación de órganos, extremidades y funciones, conservando su capacidad curativa, se ha logrado disminuir las tasas morbilidad mejorando la calidad de vida de los pacientes.¹⁶



❖ Radioterapia

Actualmente, la radioterapia es un elemento indispensable del tratamiento multidisciplinario del cáncer. Para algunos pacientes, puede reemplazar la cirugía y tiene la ventaja de la preservación de órganos. Algunas veces se usa antes o después de la cirugía para mejorar las tasas de resección o para reducir las tasas de recurrencia, respectivamente. Los resultados pueden mejorar si la radioterapia se combina con terapias sistémicas como la quimioterapia.¹⁷

En el caso de la radioterapia se usan radiaciones ionizantes. Las radiaciones están constituidas por partículas cargadas electrónicamente (electrones, protones, partículas alfa, y demás), por partículas neutras (neutrones), o fotones (rayos x y gamma). Las radiaciones son flujos de partículas en movimiento rápido, de naturaleza y energía cinética variables. Los efectos de las radiaciones sobre los tejidos pueden resultar de una afección directa de las grandes moléculas celulares, sobre todo el ADN y, en menor grado, de las moléculas componentes de las membranas celulares.¹⁶

❖ Terapia hormonal

La terapia hormonal es una forma de terapia sistémica, lo que significa que llega a las células cancerosas en casi cualquier parte del cuerpo.¹⁸ Está comprendida en dos grupos; es decir, los que bloquean la capacidad del cuerpo para producir hormonas y los que interfieren en la forma en que las hormonas se comportan en el cuerpo.¹⁹ La acción generalmente es a través de sus efectos sobre la regulación de los esteroides y los tipos de cáncer sensibles que surgen en los órganos bajo la influencia de estas hormonas.²⁰

Algunos ejemplos incluyen:

- Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante: goserelin y leuprolide
- Moduladores selectivos del receptor estrogénico: tamoxifeno, raloxifeno y fulvestrant
- Inhibidores de la aromatasa: No esteroideas como anastrozol y letrozol; Esteroidales como examastano y formestano



- Progestágenos: acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona y acetato de noretisterona
- Estilboestrol, Prednisolona, acetato de cyproterona, Flutamida y Ketoconazol.

❖ Inmunoterapia

La inmunoterapia, también denominada terapia biológica es un tipo de tratamiento que usa sustancias producidas por organismos vivos para tratar el cáncer.²¹

El tratamiento con inmunoterapia para el cáncer, implica reactivar potencialmente el sistema inmunitario suprimido del paciente, lo que idealmente resulta en la erradicación de la enfermedad.

Varios tipos de inmunoterapia se usan para tratar el cáncer y en muchos pacientes han demostrado ser eficaces, tales como los que ayudan al sistema inmunológico a actuar directamente contra el cáncer son: bloqueadores del punto de control inmunitario, anticuerpos monoclonales, vacunas contra el cáncer y terapias basadas en células. Así como los que inducen una mejora en la respuesta inmunitaria del cuerpo para combatir el cáncer, incluyen: citocinas (interferones e interleucinas) y el Bacilo de Calmette-Guérin, BCG.^{22,23}

❖ Quimioterapia

Desde su introducción, el término quimioterapia se aplicó al tratamiento de enfermedades mediante el uso de sustancias químicas. A partir de la década de 1940, la quimioterapia es mejor conocida como el uso de medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer.

Los agentes quimioterapéuticos, ejercen sus efectos como fármacos antineoplásicos, al interferir con el ciclo celular y el proceso de mitosis de células tumorales malignas y como fármacos citotóxicos, causando una destrucción generalizada de células.

La quimioterapia, tiene como objetivos principales: la cura, el control y/o paliación. En general, la cura solo es posible cuando la quimioterapia se usa en combinación con la



cirugía y/o radioterapia ya sea en el entorno neoadyuvante (para reducir el tamaño de tumores) o adyuvante (para eliminar cualquier célula cancerosa restante). El tratamiento de la enfermedad metastásica es principalmente con intención paliativa.

Existe un amplio espectro de sensibilidad a la quimioterapia entre los diferentes tipos de tumores. Como regla general, los cánceres que se dividen rápidamente son más quimiosensibles. Los medicamentos de quimioterapia se pueden agrupar por mecanismo de acción, estructura química y su relación con otros medicamentos (Figura 6).^{24,25}



Figura 6. Principales agentes quimioterapéuticos.



2.9 Quinazolininas

Dentro de los agentes quimioterapéuticos actuales, destacan los que incluyen en su estructura base (scaffold) el núcleo de quinazolina, considerado como un heterociclo privilegiado,²⁶ ya que al estar presente en diversas estructuras químicas demuestra una amplia gama de actividades farmacológicas, tales como: analgésicas, antihipertensivas, antituberculosas, antivirales, antihistamínicas, hipnótico-sedantes²⁷, antioxidantes, antifúngicas, anti-*Leishmania*, anti-VIH, antimaláricas, antimutagénicas, antileucemia, anticoccidial,²⁸ antiinflamatorias, antidepresivas, antibacterianas,^{27,28} anticonvulsivas,²⁷⁻²⁹ antihiperlipidémicas³⁰ y actividades contra el cáncer,³¹ así como la inhibición del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de timidilato sintasa, antagonista del ácido fólico, inhibidores de tubulina, cinasas tipo polo (PLK), vía de señalización Hedgehog-Gli y la vía de proteína cinasa B (PKB/AKT), entre otros.²⁶

La quinazolina es un núcleo aromático bicíclico compuesto por un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirimidina en dos átomos de carbono adyacentes (Figura 7).²⁷

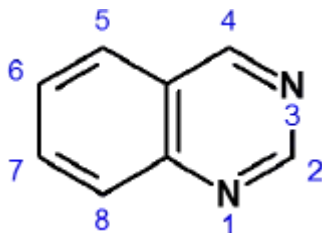


Figura 7. Núcleo de quinazolina.

En estos últimos años, diferentes derivados de quinazolina han sido aprobados por la FDA, se han comercializado y se emplean en el tratamiento del cáncer, entre los que se encuentran: gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), lapatinib (Tykreb®), vandetanib (Caprelsa®), afatinib (Gilotrif®),³² trimetrexato (Neutrexin®)³³ y prazosina (Minipres®) (Figura 8).³⁴

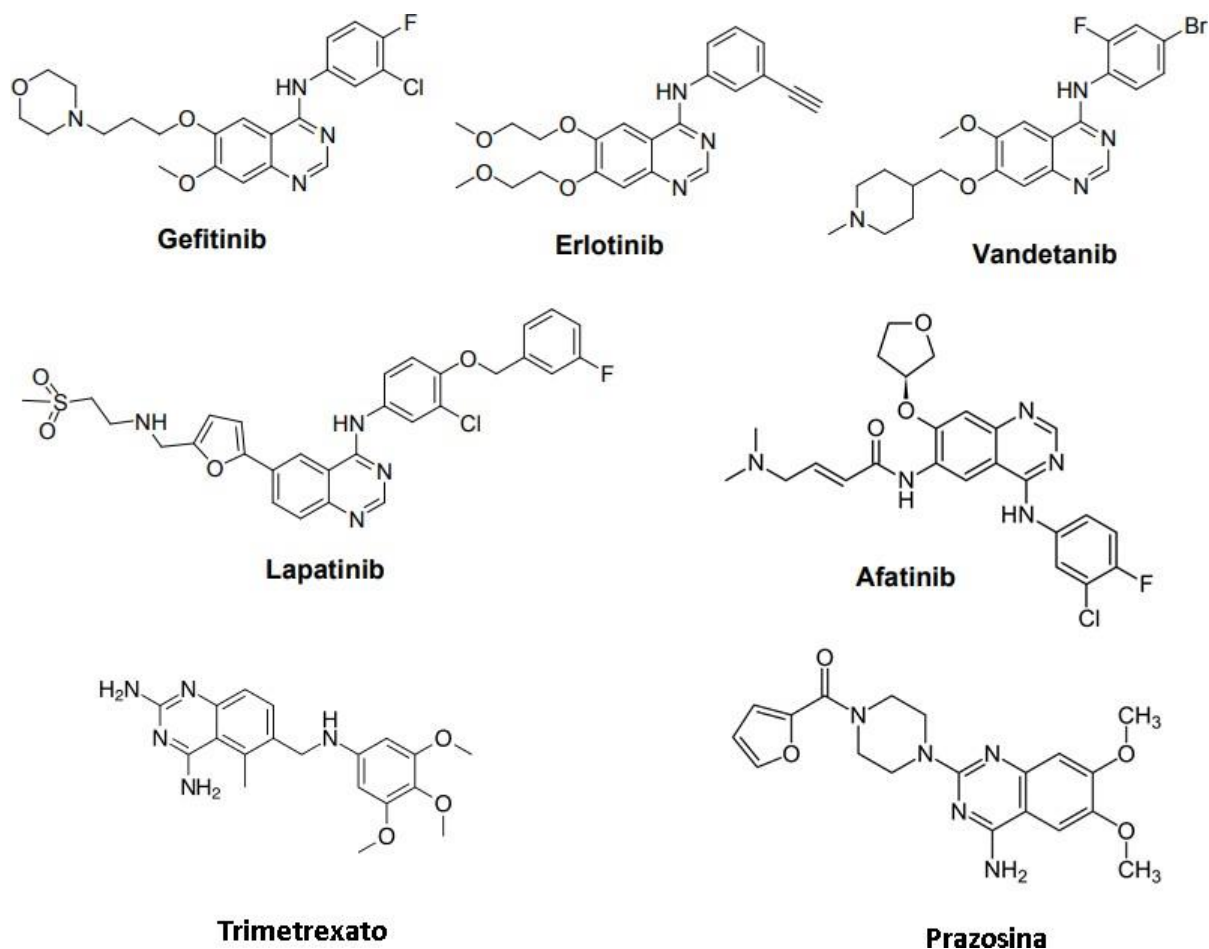


Figura 8. Representación de la estructura de algunos fármacos aprobados derivados de quinazolina.³¹⁻³³

Debido a las amplias y distintas actividades químicas y biofarmacéuticas que presentan los derivados de quinazolininas, los cuales han demostrado actividad anticancerosa mediante la inhibición de diferentes vías, existe la necesidad de aportar en la quimioterapia nuevas moléculas que actúen de manera selectiva, reduciendo los efectos adversos de las ya existentes y aumentando su eficacia.



3. Planteamiento del problema

Los derivados de quinazolina han demostrado actividad citotóxica en algunos tipos de células provenientes de tumores cancerosos, por lo anterior, ¿existe la posibilidad, de encontrar nuevas moléculas derivadas de quinazolina que presenten actividad citotóxica en células cancerosas y se pueda aportar una nueva alternativa en la quimioterapia del cáncer?

4. Hipótesis

Si se obtienen derivados de la *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida, sustituidos en la posición 6 con un fragmento de benzamida, el cual a su vez estará sustituido con grupos metoxilo y nitro, se obtendrán compuestos que presenten un efecto citotóxico en líneas celulares cancerosas.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Sintetizar derivados de la *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida para ser enviados a evaluarse en 5 líneas celulares de cáncer y una línea celular normal.

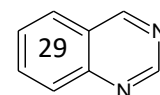
5.2 Objetivos específicos

-Sintetizar 11 derivados de la *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida como scaffold, sustituidos en la posición 6 con una porción (linker) benzamida y a su vez con grupos metoxilo y nitro.

-Enviar los productos finales a evaluación biológica en 5 líneas celulares de cáncer y una línea celular normal.

6. Metodología

Con la finalidad de alcanzar los objetivos planteados en el trabajo de tesis se diseñó una estrategia que consistió en cinco etapas que se muestran a continuación:



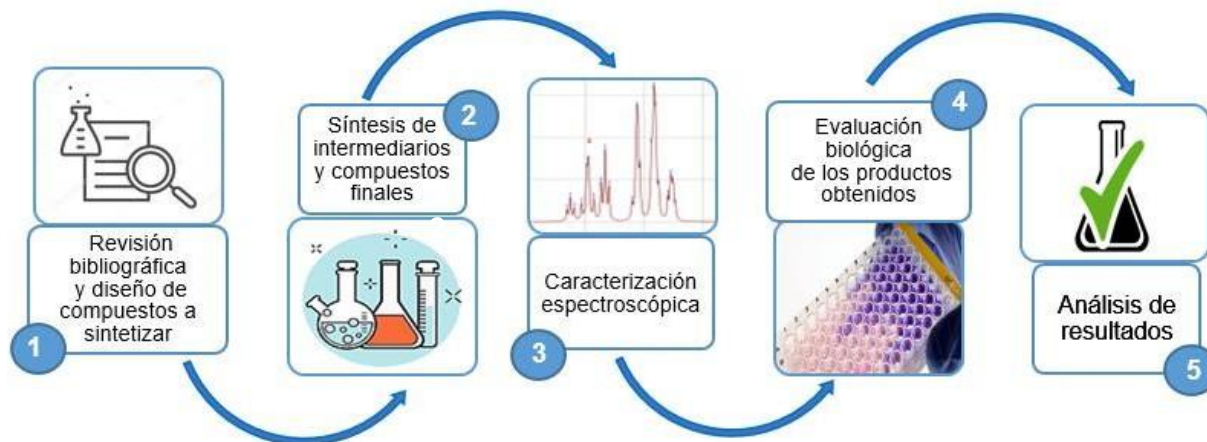


Figura 9. Metodología por etapas.

6.1 Diseño de compuestos a sintetizar

El diseño de los compuestos tuvo como criterio principal obtener derivados de *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida sustituidos en la posición 6 con un segmento benzamida y a su vez por grupos metoxilo y nitro (Figura 10). De acuerdo a lo expuesto anteriormente, se consideró que tanto la sección **A**, la *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida, se uniera en la posición 6 mediante un conector (linker) de tipo benzamida a la sección **B**, y al derivado de cloruro de acilo sustituyente de cada compuesto, y finalmente a la sección **C**, corresponde a la hidrólisis selectiva de las amidas en posición 2 y 4 de la quinazolina. Posteriormente, se calculó el coeficiente de partición ($\log P$) de dichas moléculas (Tabla 1), con la finalidad de estimar teóricamente el carácter hidrofóbico de éstas y su posible distribución en una matriz biológica.

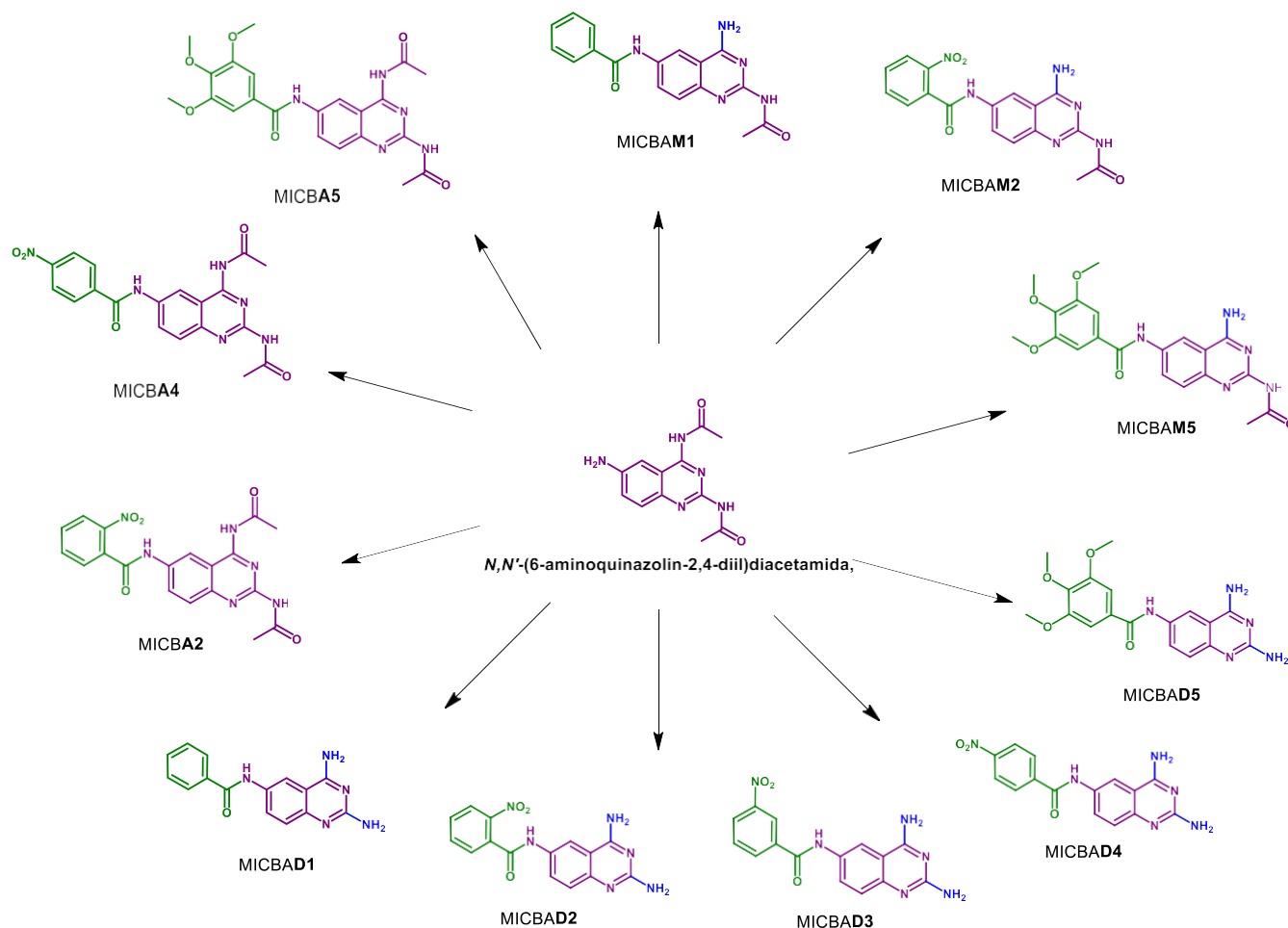
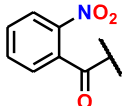


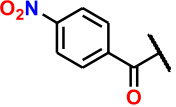


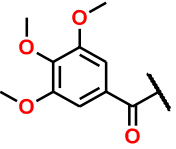


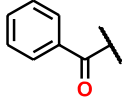

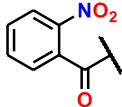

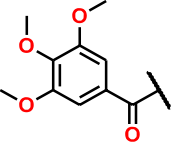

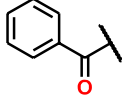


Figura 10. Estructuras de las series sintetizadas en el trabajo. Serie A: MICBA2, MICBA4 Y MICBA5. Serie M: MICBAM1, MICBAM2 Y MICBAM5. Serie D: MICBAD1-MICBAD5. Sección A: *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida, se presenta de color morado. Sección B: Cloruro de acilo sustituyente, se presenta de color verde. Sección C: hidrólisis selectiva de las amidas en posición 2 y 4 de la quinazolina.

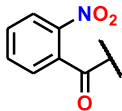
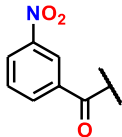
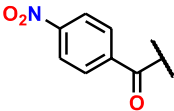
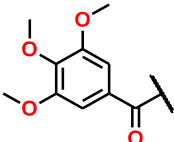
De igual manera, se aplicaron las Reglas de Lipinski para los compuestos a sintetizar y se encontró que todos cumplen al tener: un log P menor a 5; una masa menor a 500 Da; no más de 5 átomos donadores de enlaces de hidrógeno y no más de 10 átomos aceptores de enlaces de hidrógeno.



Tabla 1. Compuestos diseñados para síntesis

CLAVE	SUSTITUYENTES			LogP ^a
	R ₁	R ₂	R ₃	
MICBA2				1.62
MICBA4				1.67
MICBA5				1.34
MICBAM1		H		1.97
MICBAM2		H		1.88
MICBAM5		H		1.60
MICBAD1		H	H	1.81



MICBAD2		H	H	1.73
MICBAD3		H	H	1.75
MICBAD4		H	H	1.77
MICBAD5		H	H	1.45

^aCalculado con Molinspiration

6.2 Síntesis

Para la obtención de los compuestos de interés presentados en la Figura 10, se llevó a cabo una serie de reacciones en las que inicialmente se sintetizó la porción de quinazolina, la cual fue sustituida en la posición 6 empleando diversos cloruros de acilo obtenidos de forma comercial. Se tomaron en cuenta las condiciones de reacción del método general de síntesis adaptadas por M. Hamed *et al.*³⁵

Para facilitar la comprensión de la síntesis de los compuestos finales, se ha dividido la metodología experimental en 3 series: Serie A, Serie M y Serie D. El orden de la numeración correspondiente a cada serie, es con base al cloruro de acilo sustituyente.

6.2.1 Metodología general de síntesis.

En un matraz bola, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregaron 1.2 – 1.5 equivalentes de NaHCO₃ por cada equivalente de compuesto **III**, empleando acetona como disolvente. Luego se colocó en un baño de hielo durante 15 minutos. Por otra parte, se disolvieron de 1.2 – 1.5 eq. del cloruro de acilo respectivo (**1-**



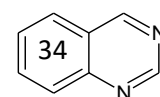
5) en 10 mL de acetona, la disolución se colocó en un embudo de adición y se acondicionó en el matraz de reacción bajo una atmosfera de nitrógeno. Una vez transcurridos los primeros 15 min, la disolución de cloruro de acilo correspondiente se goteó manteniendo la agitación magnética durante 30 min, finalizado ese tiempo se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se vertió la reacción en 100 mL de una mezcla agua/hielo 50:50, la cual se agitó mecánicamente hasta la formación de un precipitado. La suspensión obtenida se separó por filtración al vacío. El sólido obtenido se lavó con cinco a seis lavados de metanol.

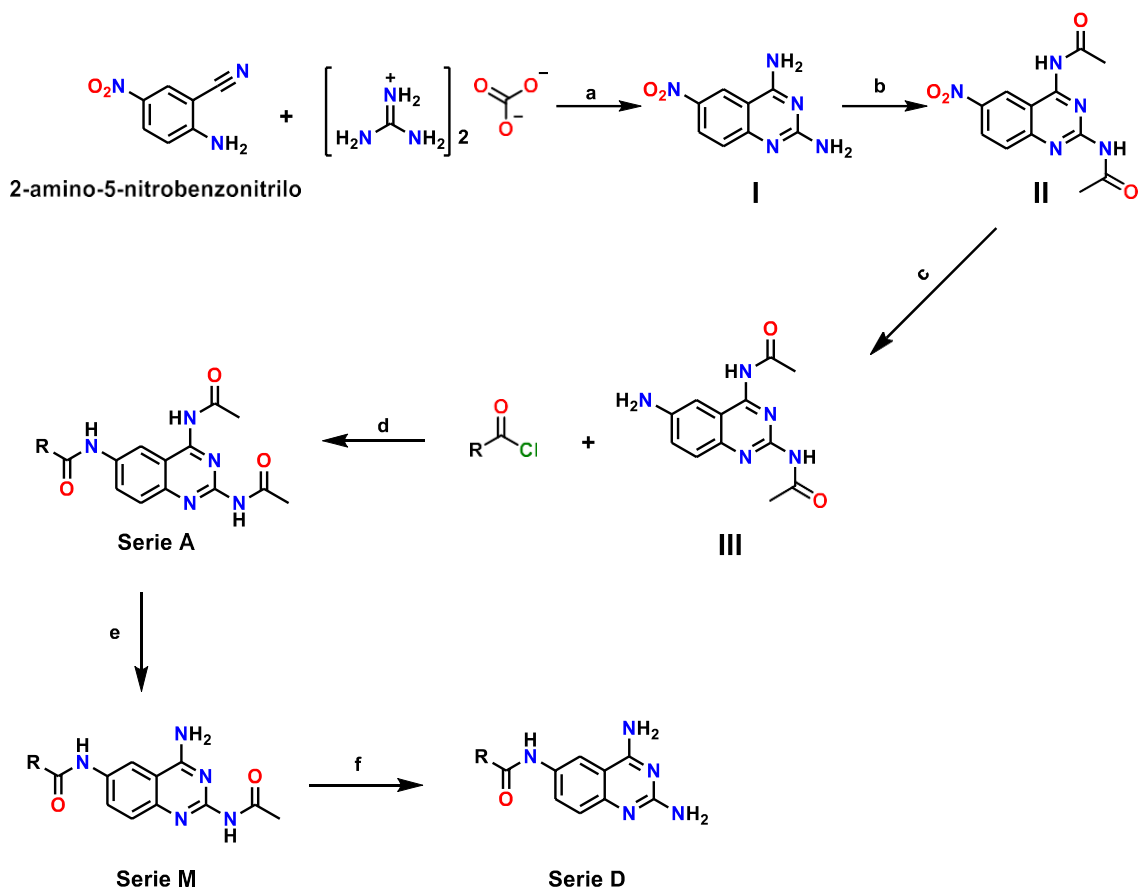
Adaptado del método general de síntesis descrito por M. Hamed *et al.*³⁵

6.2.2 Metodología experimental

En el Esquema 1, se muestra la ruta general de síntesis para la obtención del intermediario *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida, proceso previamente estudiado en nuestro grupo de investigación.

La síntesis del fragmento de quinazolina, se realizó mediante una reacción de ciclación, partiendo de la materia prima 2-amino-5-nitrobenzonitrilo con carbonato de guanidina en medio básico (a) para obtener el intermediario I. Posteriormente se llevó a cabo una acetilación al intermediario I con anhídrido acético en presencia de piridina (b), para dar lugar al intermediario II. Finalmente se realizó una hidrogenación catalítica a II empleando Pd/C como catalizador (c), para así obtener el compuesto III.





Esquema 1. Ruta general de síntesis. (a) 1) EtOH/PrOH, KOH, 90°C, 10 h. (b) Ac₂O, piridina, 110°C. (c) H₂, Pd/C al 10%, MeOH. (d) NaHCO₃, Acetona, 4-24 h, t.a; (e) MeOH, 40 °C, 2.5-10 h; (f) LiOH, MeOH, 60 °C, 2-6 h.

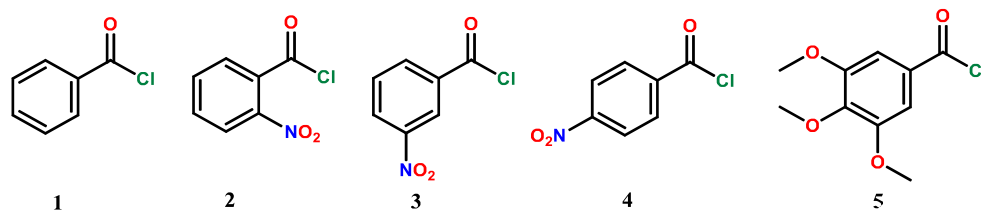


Figura 11. Cloruros de acilo empleados en la formación de compuestos finales: (1) cloruro de benzoilo; (2) cloruro de 2-nitrobenzoilo; (3) cloruro de 3-nitrobenzoilo; (4) cloruro de 4-nitrobenzoilo y (5) cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo.

La obtención de la serie A, se llevó a cabo mediante una sustitución nucleofílica tipo **adición-eliminación**, entre la amina en posición 6 del compuesto III, y el cloruro de acilo respectivo (Figura 11), dando lugar a la formación de un fragmento benzamida a su vez

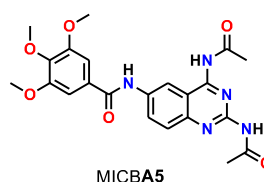
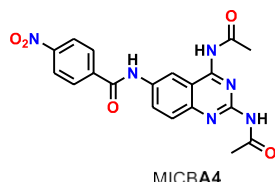
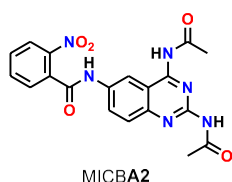


sustituido por grupos metoxilo y nitro, obteniéndose así los compuestos MICBA2, MICBA4 y MICBA5.

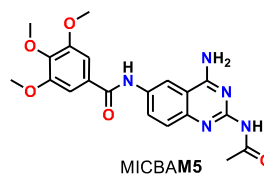
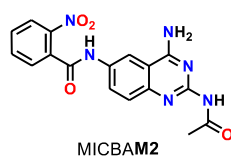
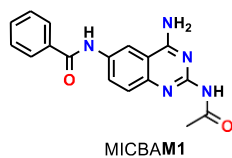
Una vez realizada la sustitución nucleofílica previamente descrita, se procedió a realizar una hidrólisis selectiva, de la amida en posición 4, la cual forma parte del núcleo de quinazolina. Empleando por cada equivalente de compuesto 15 mL de MeOH, a 40°C y agitación constante. De esta serie M se obtuvieron los compuestos MICBAM1, MICBAM2 y MICBAM5.

Para la obtención de la serie D, se realizó una hidrólisis selectiva de las amidas formadas como protección de las aminas en la posición 2 y 4 como parte del núcleo de quinazolina. Para dicho proceso se emplearon, 9-12 eq. de LiOH, por cada equivalente de compuesto, en MeOH como disolvente a 60 °C. Obteniéndose los compuestos MICBAD1-MICBAD5. (Figura 12)

SERIE A



SERIE M



SERIE D

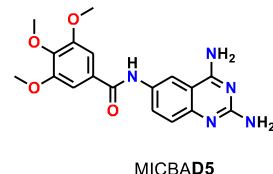
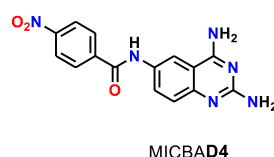
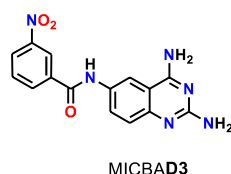
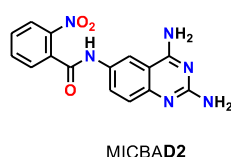
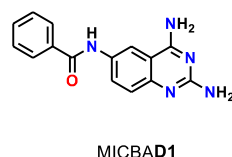


Figura 12. Compuestos finales correspondientes a cada serie.



6.3 Caracterización espectroscópica

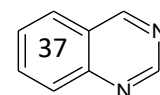
La elucidación estructural de todos los compuestos se realizó mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protón y carbono trece (RMN ^1H y RMN ^{13}C). Los datos de cada técnica se muestran en el apéndice II.

6.4 Evaluación biológica

Para evaluar el posible efecto citotóxico de los compuestos sintetizados en las 3 series propuestas derivados de la *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida, se empleó el ensayo colorimétrico de Sulforrodamina B (SRB), empleando líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (adenocarcinoma de seno estrógeno dependiente), PC-3 (adenocarcinoma de próstata), SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón), HCT-15 (adenocarcinoma de colon), MDA-MB-231 (adenocarcinoma de seno estrógeno independiente) y una línea celular normal, pero inmortalizada COS-7 (línea celular de tipo fibroblasto derivada de tejido de riñón de mono verde africano *Cercopithecus aethiops*).

6.4.1 Determinación de la citotoxicidad celular.

En cada placa de 96 pozos de fondo plano, se depositaron tres líneas celulares por triplicado en un volumen de 100 μL /pozo en una densidad de inoculo dependiendo de la línea celular: MCF-7 a 5.0×10^4 células/mL; PC-3 y SKLU-1 a 7.5×10^4 células/mL; HCT-15, MDA-MB-231 y COS-7 a 10×10^4 células/mL. Se incubaron durante 24 horas a 37 $^\circ\text{C}$ en un incubador humificado con 5 % de CO_2 para favorecer la adherencia de las células a la placa. Posteriormente se realizó un escrutinio primario, donde los 11 compuestos se solubilizaron en dimetil sulfóxido (DMSO) a una concentración de 20 mM. Se tomó una alícuota de la solución stock y se diluyó en medio de cultivo suplementado, se agregaron 100 μL de la solución con el compuesto a probar quedando una concentración final de 50 μM . Nuevamente la microplaca fue incubada por 48 horas bajo las condiciones antes mencionadas. Al finalizar el periodo de incubación, las células se fijaron *in situ* añadiendo 50 μL de una solución de ácido tricloroacético frío al 50% e incubadas a 4 $^\circ\text{C}$ durante 60 min. El sobrenadante fue desechado y las placas fueron





lavadas 5 veces con agua y secadas a temperatura ambiente. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo, se realizó añadiendo 100 μ L de una solución al 0.4 % de SRB e incubadas por 30 min a temperatura ambiente. La SRB no unida, fue removida con lavados de ácido acético al 1 % y secado a temperatura ambiente. A las placas teñidas y secas, se les añaden 100 μ L de un buffer de tris y se agitaron por 10 min para favorecer la disolución del complejo. La densidad óptica (DO) se midió en un lector de microplacas a una longitud de onda de 515 nm.

El porcentaje de inhibición celular se calculó con la siguiente formula:

$$\% \text{Inhibición celular} = \frac{100 - (DO_t - DO_b)}{DO_c - DO_b} * 100$$

Dónde:

DO_t: Promedio de la DO de los 3 pozos/línea celular tratados con el compuesto

DO_c: Los 3 pozos tratados con DMSO.

DO_b: Los 3 pozos testigos, es decir aquellos que no tienen células pero si compuesto.



7. Resultados y Discusión

Para mejorar la comprensión del análisis de resultados, éste se dividirá en dos secciones: la primera contempla la síntesis convencional y caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos. En la segunda sección, se presentarán los resultados correspondientes a la evaluación biológica.

7.1 Síntesis y caracterización espectroscópica de los derivados de quinazolina

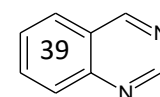
Todos los compuestos obtenidos, fueron sintetizados mediante síntesis convencional por la modificación de métodos ya reportados y fueron caracterizados mediante cromatografía en capa fina (ccf), punto de fusión (p.f.), RMN ^1H , RMN ^{13}C e Infrarrojo cercano (IR).

Tabla 2. Propiedades físicas de los compuestos finales.

Clave	Peso molecular (g/mol)	Rf	Sistema ^a	p.f. (°C)	Color
MICBA2	408.3740	0.56	IV	276.0–277.4	Blanco
MICBA4	408.3740	0.3	III	285.3–287.5	Amarillo
MICBA5	453.455	0.33	III	241.2–244.5	Beige
MICBAM1	321.34	0.34	V	326.7–328.5	Blanco
MICBAM2	366.337	0.34	I	259–261.6	Blanco
MICBAM5	411.418	0.36	IV	248.8–250.2	Blanco
MICBAD1	279.303	0.28	I	302.5–303.8	Blanco
MICBAD2	324.3	0.34	I	264.0–265.1	Beige
MICBAD3	324.3	0.32	I	289.7–291.6	Beige
MICBAD4	324.3	0.3	I	320.4–323.5 ^b	Beige
MICBAD5	369.381	0.27	I	176.4–178.4	Beige

^a La composición de los sistemas de elución se encuentra en el apéndice I.

^b Punto de descomposición.





Con fines ilustrativos, se enumeraron los hidrógenos correspondientes a cada compuesto independientemente de las reglas IUPAC y se muestran todas sus características y propiedades físicas en la Tabla 2.

7.1.1 Compuesto MICBA2

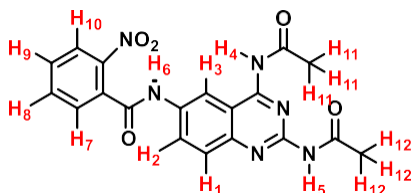


Figura 13. Compuesto MICBA2. *N*-(2,4-diacetamidoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.

El espectro de RMN ^1H del compuesto MICBA2, mostró claramente las señales de los 16 protones de la molécula. Se observaron las señales que corresponden al H₁, a 8.18 ppm como un doblete con una $J = 8.2$ Hz, característico de un acoplamiento *orto* con H₂; éste último mostró un doble de dobles a 8.05 ppm con una $J = 9.0$ y 2.3 Hz. La señal del H₃ fue un doblete con $J = 2.2$ Hz a 8.50 ppm. Los protones asignados a los enlaces amida H₄, H₅ y H₆ muestran señales como singuletes a 10.87 ppm, 10.48 ppm y 11.01 ppm respectivamente. El protón H₆, fue considerado clave para confirmar la formación del compuesto de interés mediante el enlace amida entre el núcleo de quinazolina y el cloruro de acilo. Los protones H₇, H₈ y H₁₀, se mostraron a 7.79 ppm como un multiplete, esto debido a que las señales de dichos protones se encuentran traslapadas. En el caso del protón H₉, se presentó como un triplete de dobles a 7.90 ppm por tener dos protones vecinos. Finalmente, las señales de H₁₁ y H₁₂, se muestran a campo alto, en 2.38 y 2.26 ppm como dos singuletes que integran para tres protones cada uno, los cuales corresponden a los grupos metilos en la molécula (Espectro 1).

En el espectro de infrarrojo se observaron señales a 3256, 3163 y 3076 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las amidas secundarias. Se observó una señal a 1509 cm^{-1} por la tensión C=C de los anillos aromáticos. La presencia del grupo nitro presentó señales a 1517 cm^{-1} y 1371 cm^{-1} , correspondientes a su vibración asimétrica y simétrica del enlace N-O. Finalmente, se observó una señal a 837 cm^{-1} , representativa de la sustitución en *orto* del anillo aromático



de la parte del ácido acoplado al núcleo de quinazolina, por su vibración ar-C-H fuera del plano (Espectro 11).

7.1.2 Compuesto MICBA4

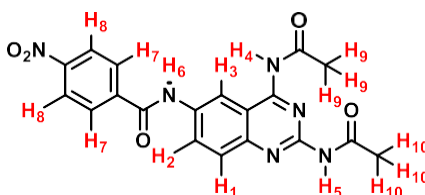


Figura 14. Compuesto MICBA4. *N,N'*-(6-(4-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida.

El compuesto MICBA4, se obtuvo como un sólido color amarillo, en este caso la purificación logro estandarizarse realizando lavados con metanol, en el cual el compuesto es insoluble, pero las impurezas presentan solubilidad considerable.

En el espectro de RMN ^1H , se observaron las señales correspondientes a los 16 protones que conforman la molécula. A campo alto, las señales más notorias resultaron ser las propias a los metilos H_9 a 2.41 ppm y H_{10} a 2.26 ppm, ambos como un singulete que integran para tres protones cada uno. Los enlaces amida se observaron a campo alto como singuletes para los protones H_4 a 10.83 ppm, H_5 a 10.49 ppm y H_6 a 10.88 ppm (Espectro 2).

En el espectro de infrarrojo se observaron señales a 3356, 3509 y 3464 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las amidas secundarias. A 1673 cm^{-1} , se observó la señal representativa de la vibración de tensión del enlace C=O de la amida. Se observó una señal a 1527 cm^{-1} por la tensión C=C de los anillos aromáticos. La presencia del grupo nitro presentó señales a 1544 cm^{-1} y 1320 cm^{-1} , correspondientes a su vibración asimétrica y simétrica del enlace N-O. Finalmente, se observó una señal a 836 cm^{-1} , representativa de la sustitución en *para* del anillo aromático de la parte del ácido acoplado al núcleo de quinazolina, por su vibración ar-C-H fuera del plano (Espectro 12).



7.1.3 Compuesto MICBA5

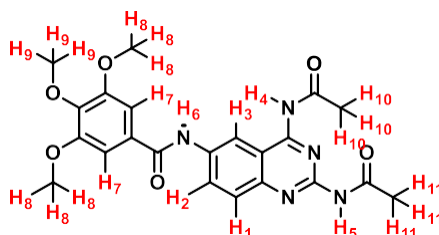


Figura 15. Compuesto MICBA5. *N*-(2,4-diacetamidoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.

En el caso del compuesto MICBA5 el cambio de tonalidad del sólido fue muy notoria, ya que se obtuvo como un sólido color beige. En el espectro de RMN ^1H se mostraron claramente las señales de los 23 protones. En campo bajo se observan de manera muy definida como singuletes las señales correspondientes a los enlaces amida; H_4 , H_5 y H_6 a 10.47, 10.45 y 10.80 ppm respectivamente. Del núcleo de quinazolina; H_1 como un doblete a 7.76 ppm y una $J = 9.1$ Hz, H_2 se muestra como un doble de dobles a 8.14 ppm y una $J = 9.1$ y 2.2 Hz y H_3 como un doblete a 8.54 ppm y una $J = 2.2$ Hz. En campo alto, se encuentran las señales para los protones H_{10} y H_{11} como singuletes que integran para tres protones respectivamente a 2.40 ppm y 2.26 ppm. Estas señales son de gran importancia, ya que nos permiten identificar en primera instancia que en ningún momento del proceso de reacción y/o purificación se llevó a cabo una desacetilación inesperada y se obtuvo la molécula deseada. Las señales de mayor importancia en este caso en particular fueron consideradas para los sustituyentes metoxilo de la molécula, en primera instancia el protón H_7 se muestra como un singulete a 7.34 ppm, respecto a este protón en posición *orto* y *para*, se encuentra integrando para tres metilos respectivamente el protón H_8 con una señal de singulete tres veces más grande que para H_7 , a 3.89 ppm y en posición *meta* se encuentra H_9 como un singulete a 3.75 ppm (Espectro 3).

En el espectro de infrarrojo obtenido para el compuesto MICBA5, se observaron señales a 3365, 3258 y 3143 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las amidas secundarias. En 1655 cm^{-1} se observó la señal representativa de la vibración de tensión del enlace C=O de la amida y a 1542 cm^{-1} por la flexión del enlace N-H de la misma. Finalmente se observaron las señales a 1291 cm^{-1}



1 y 1124 cm^{-1} , que representan la vibración de tensión simétrica y asimétrica C-O-C correspondiente a los grupos metoxilo (Espectro 13).

7.1.4 Compuesto MICBAM1

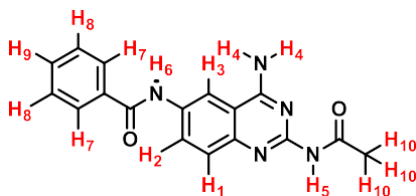


Figura 16. Compuesto MICBAM1. *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)benzamida.

El espectro de RMN ^1H del compuesto MICBAM1, mostró claramente las señales de los 15 protones de la molécula. Se observaron las señales que corresponden al H₁, a 8.00 ppm como un doblete con una $J = 1.5\text{ Hz}$, característico de un acoplamiento *orto* con H₂; éste último mostró un doble de dobles a 7.83 ppm con una $J = 9.0$ y 2.2 Hz correspondientes a un acoplamiento en *orto* y *meta* cada uno. La señal del H₃ fue un doblete con $J = 2.2\text{ Hz}$ a 8.47 ppm. Los protones asignados a H₅ y H₆ de los enlaces amida, muestran señales a 9.75 ppm y 10.41 ppm respectivamente. El protón H₄, se observó a 8.02 ppm, como un singulete que integra para dos protones. Como un multiplete se observa la señal para el sustituyente fenil de la molécula a 7.56 ppm. Finalmente a campo alto se observa la señal del protón H₁₀ como un singulete que integra para 3 protones, considerado clave para reconocer el acetilo en posición 2 de la quinazolina a 2.26 ppm (Espectro 4).

En el espectro de infrarrojo se observaron señales a 3241 cm^{-1} y 3173 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las amidas secundarias, observándose la segunda señal fuerte y ligeramente ancha. A 3397 cm^{-1} se observó otra señal correspondiente a la tensión de N-H de la amina primaria. El espectro también mostró una señal a 1665 cm^{-1} de la vibración de tensión del enlace C=O de la amida, y en 1638 cm^{-1} la vibración de deformación del enlace N-H de la amida (Espectro 14).



7.1.5 Compuesto MICBAM2

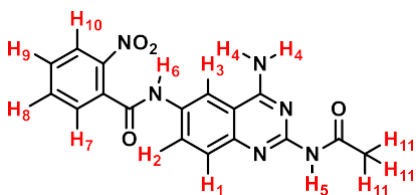


Figura 17. Compuesto MICBAM2. *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.

El espectro de RMN ^1H del compuesto MICBAM2, muestra las señales para los 14 protones de la molécula. Es muy característico notar en campo alto la señal correspondiente a H_{11} como un singulete que integra para 3 protones a 2.26 ppm. Por otra parte, se identifica al protón H_4 , como un singulete que integra para dos protones, a 7.18 ppm, su identificación permite corroborar la desacetilación selectiva de la amida en posición 4 de la quinazolina. Para el núcleo de quinazolina, se observa H_1 como un doblete con acoplamiento *orto* a H_2 a 7.22 ppm y $J = 8.9$ Hz, por otra parte H_2 , se muestra como un doble de dobles a 7.60 ppm y $J = 8.9$ y 2.2 Hz correspondientes a un acoplamiento en *orto* y *meta* cada uno. La señal correspondiente a H_3 fue un doblete a 8.14 ppm y $J = 8.2$ Hz. Con respecto a los protones pertenecientes a los enlaces amida, se encuentran en campo bajo como singuletes; H_5 a 10.49 ppm y H_6 a 10.60 ppm. Finalmente los protones propios a la nitrobenzamida, muestran una señal como doble de dobles para H_7 y H_9 a 7.26 ppm, el protón H_8 aparece como un doblete a 8.17 ppm y $J = 6.6$ Hz, finalmente el protón H_{10} propio de una señal como doblete a 8.17 ppm y $J = 2.2$ Hz (Espectro 5).

En el espectro de infrarrojo se observaron señales a 3370 cm^{-1} y 3059 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las amidas secundarias siendo la segunda una señal más fuerte y ligeramente ancha. A 3454 cm^{-1} se observó otra señal correspondiente a la tensión de N-H del enlace de amina primaria. El espectro también se observó una señal a 1677 cm^{-1} de la vibración de tensión del enlace C=O de la amida, y en 1638 cm^{-1} la vibración de deformación del enlace N-H de la amida. La presencia del grupo nitro presentó señales a 1515 cm^{-1} y 1347 cm^{-1} , correspondientes a su vibración asimétrica y simétrica del enlace N-O. Finalmente, se



observó una señal a 828 cm^{-1} , representativa de la sustitución en *orto* del anillo aromático de la parte del ácido acoplado al núcleo de quinazolina, por su vibración ar-C-H fuera del plano (Espectro 15).

7.1.6 Compuesto MICBAM5

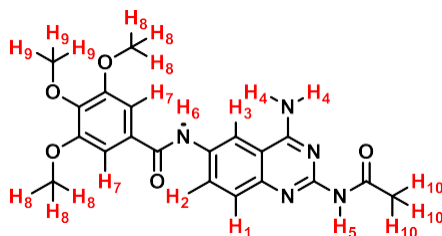


Figura 18. Compuesto MICBAM5. *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.

El espectro de RMN ^1H del compuesto MICBAM5 mostró claramente para el anillo de quinazolina las señales que corresponden al protón H_1 como un doblete a 7.52 ppm y una $J = 8.9$ Hz, característico de un acoplamiento *orto* con H_2 ; éste último mostró un doble de dobles a 7.83 ppm con una $J = 9.0$ y 2.2 Hz correspondientes a un acoplamiento en *orto* y *meta* cada uno. La señal de H_3 fue un doblete con $J = 2.1$ Hz a 8.37 ppm. Los protones asignados a H_5 y H_6 de los enlaces amida, muestran señales en campo bajo a 9.73 ppm y 10.30 ppm respectivamente. El protón H_4 , se observó a 7.64 ppm como un singulete que integra para dos protones, su identificación permite corroborar la desacetilación selectiva de la amida en posición 4 de la quinazolina. Cabe mencionar que los protones H_7 y H_8 presentan simetría en la molécula y se muestran en forma de singuletes a 7.36 y 3.88 ppm respectivamente. La señal correspondiente a H_9 integra para 3 protones a 3.75 ppm como un singulete. Finalmente, a campo alto se observa la señal del protón H_{10} como un singulete que integra para 3 protones a 2.27 ppm (Espectro 6).

En el espectro de infrarrojo obtenido para el compuesto MICBAM5, se observó una señal a 3238 cm^{-1} y 3118 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las amidas secundarias siendo la segunda señal más fuerte y ligeramente ancha. A 3320 cm^{-1} se observó otra señal correspondiente a la tensión de N-H del enlace de amida secundaria. En 1646 cm^{-1} se observó la señal representativa



de la vibración de tensión del enlace C=O de la amida y a 1579 cm^{-1} por la flexión del enlace N-H de la misma. Finalmente se observaron las señales a 1232 cm^{-1} y 1130 cm^{-1} , que representan la vibración de tensión simétrica y asimétrica C-O-C correspondiente a los grupos metoxilo (Espectro 16).

7.1.7 Compuesto MICBAD1

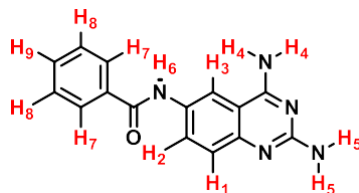


Figura 19. Compuesto MICBAD1. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)benzamida.

Debido a cuestiones técnicas, no fue posible contar con el espectro de RMN, pero apoyándonos del espectro de IR, propiedades físicas y datos de la evaluación biológica de dicho compuesto, es posible intuir que la molécula propuesta es la misma que se obtuvo para fines de dicho proyecto de tesis.

En el espectro de infrarrojo se observaron señales a 3403 cm^{-1} y 3355 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las aminas primarias. A 3110 cm^{-1} se observó otra señal fuerte y ligeramente ancha correspondiente a la tensión de N-H de la amida secundaria. El espectro también mostró una señal a 1667 cm^{-1} de la vibración de tensión del enlace C=O de la amida, y en 1641 cm^{-1} la vibración de deformación del enlace N-H de la amida. Se observó la banda de tensión entre $1625\text{-}1538\text{ cm}^{-1}$ característica del enlace C=C del anillo aromático (Espectro 17).



7.1.47 Compuesto

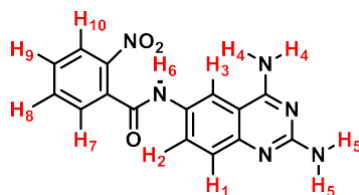


Figura 20. Compuesto MICBAD2. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.

El compuesto MICBAD2, se obtuvo de una hidrólisis selectiva de MICBA2. Para dicho compuesto en el espectro de RMN ^1H , en campo alto ya no se observa ninguna señal correspondiente a los hidrógenos de los grupos acetilamidas, confirmando la desacetilación completa en posición 2 y 4 del núcleo de quinazolina. La señal correspondiente al protón H₆, se encuentra en campo bajo con un desplazamiento de 10.64 ppm como un singulete. Las señales de H₄ y H₅, integran para dos protones cada una y se muestran como singuletes con un desplazamiento de 7.18 y 5.90 ppm respectivamente. El sustituyente $-\text{NO}_2$ en posición *orto* al carbonilo impide la simetría en este fragmento de la molécula, esto puede observarse en la señal como doble de dobles para el protón H₇ y H₉ correspondiente a un desplazamiento de 7.76 y una $J = 13.2$ y 7.6 Hz. En posición *meta* al carbonilo se encuentra el protón H₁₀ como un singulete con un desplazamiento a 8.18 ppm y como un doblete H₈ con una $J = 7.5$ Hz y un desplazamiento a 7.86 ppm (Espectro 7).

En el espectro de infrarrojo se observaron señales a 3453 cm^{-1} y 3368 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las aminas primarias. A 3060 cm^{-1} se observó otra señal fuerte y ligeramente ancha correspondiente a la tensión de N-H del enlace de amida secundaria. Se observó una señal a 1678 cm^{-1} por la tensión C=C de los anillos aromáticos. La presencia del grupo nitro presentó señales a 1514 cm^{-1} y 1347 cm^{-1} , correspondientes a su vibración asimétrica y simétrica del enlace N-O. Finalmente, se observó una señal a 788 cm^{-1} , representativa de la sustitución en *orto* del anillo aromático de la parte del ácido acoplado al núcleo de quinazolina, por su vibración ar-C-H fuera del plano (Espectro 18).



7.1.9 Compuesto MICBAD3

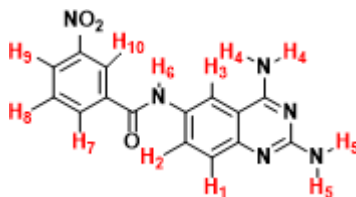


Figura 21. Compuesto MICBAD3. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3-nitrobenzamida.

El compuesto MICBAD3 se obtuvo como un sólido color amarillo, procedente de una hidrólisis selectiva del compuesto MICBA3. El espectro de RMN ^1H , mostró claramente las señales correspondientes a los 12 protones. A campo bajo es posible identificar muy bien definido como un singulete la señal correspondiente al proton H_6 con un desplazamiento a 10.61 ppm que integra para un protón correspondiente a la formación del enlace amida entre el núcleo de quinazolina y el cloruro de acilo. Los protones H_7 y H_9 , se mostraron a 7.79 ppm como un multiplete, esto debido a que las señales de dichos protones se encuentra traslapada. Las señales correspondientes a H_4 y H_5 , integran para dos protones cada una y se muestran como singuletes con un desplazamiento de 7.19 y 5.92 ppm respectivamente. En posición *orto* al carbonilo se encuentra H_{10} a 8.84 ppm como un singulete y en posición *meta* al carbonilo se encuentra H_8 con un desplazamiento a 7.85 ppm como un triplete. Finalmente las señales asignadas a los protones del núcleo de quinazolina se encuentran como un doblete con desplazamiento de 7.22 ppm para H_1 , como un doble de dobles para H_2 a 7.66 y como un doblete para H_3 a 8.22 ppm con un acoplamiento de $J = 2.2$ Hz (Espectro 8).

El espectro de infrarrojo correspondiente al compuesto MICBAD3, mostró a 3468 cm^{-1} y 3338 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las aminas primarias. A 3089 cm^{-1} se observó otra señal fuerte y ligeramente ancha correspondiente a la tensión de N-H del enlace de amida secundaria. Se observó una señal a 1662 cm^{-1} por la tensión C=C de los anillos aromáticos. La presencia del grupo nitro presentó señales a 1525 cm^{-1} y 1342 cm^{-1} , correspondientes a su vibración asimétrica y simétrica del enlace N-O. Finalmente, se observó una señal a 828 cm^{-1} ,



representativa de la sustitución en *meta* del anillo aromático de la parte del ácido acoplado al núcleo de quinazolina, por su vibración ar-C-H fuera del plano (Espectro 19).

7.1.10 Compuesto MICBAD4

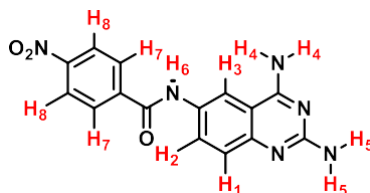


Figura 22. Compuesto MICBAD4. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-4-nitrobenzamida.

El espectro de RMN ^1H del compuesto MICBAD4, mostró claramente las señales de los 12 protones de la molécula. Se observaron las señales que corresponden al núcleo de quinazolina, para H₁, a 7.22 ppm como un doblete con una $J = 8.9$ Hz, característico de un acoplamiento *orto* con H₂; este último mostró un doble de dobles a 7.65 ppm con una $J = 8.9$ y 2.1 Hz. La señal del H₃ fue un doblete con un acoplamiento de $J = 2.4$ Hz a 8.24 ppm. Los protones asignados a H₄ y H₅ muestran señales como singuletes a 7.17 ppm y 5.92 ppm respectivamente. El protón H₆, correspondiente al enlace amida se observa como un singulete a 10.57 ppm. . El sustituyente $-\text{NO}_2$ en posición *para* al carbonilo permite la simetría en este fragmento de la molécula, esto puede observarse en la señal como doblete para el protón H₈ a un desplazamiento de 8.38 ppm y un acoplamiento de $J = 8.8$ Hz y en posición *orto* al carbonilo el protón H₇ como un singulete a 8.22 ppm (Espectro 9).

En el espectro de infrarrojo se observaron señales a 3413 cm^{-1} y 3331 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las aminas primarias. A 3106 cm^{-1} se observó otra señal fuerte y ligeramente ancha correspondiente a la tensión de N-H del enlace de amida secundaria. Se observó una señal a 1660 cm^{-1} por la tensión C=C de los anillos aromáticos. La presencia del grupo nitro presentó señales a 1512 cm^{-1} y 1341 cm^{-1} , correspondientes a su vibración asimétrica y simétrica del enlace N-O. Finalmente, se observó una señal a 829 cm^{-1} , representativa de la sustitución en *para* del anillo aromático de la parte del ácido acoplado al núcleo de quinazolina, por su vibración ar-C-H fuera del plano (Espectro 20).



7.1.11 Compuesto MICBAD5

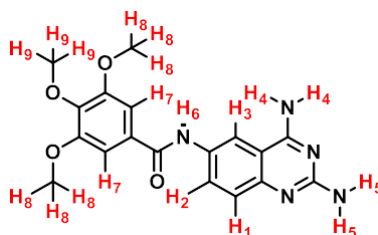


Figura 23. Compuesto MICBAD5. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.

Correspondiente al compuesto MICBAD5, el espectro de RMN ^1H mostró las señales de los 19 protones de la molécula. Dicho compuesto se obtuvo de la hidrólisis selectiva del compuesto MICBA5 y se obtuvo un compuesto final color beige. Se observaron las señales que corresponden al H₁, a 7.21 ppm como un doblete con una $J = 8.8$ Hz, característico de un acoplamiento *orto* con el H₂; éste último mostró un doblete a 7.62 ppm con una $J = 9.0$ Hz. La señal del H₃ fue un singulete a 8.13 ppm. Los protones asignados a los enlaces amida H₄ y H₅ muestran señales como singuletes a 7.17 ppm y 5.91 ppm respectivamente. El protón H₆, fue considerado clave para confirmar la formación del compuesto de interés mediante el enlace amida entre el núcleo de quinazolina y el cloruro de acilo, observándose como un señal de singulete a 10.14 ppm. Las señales de mayor importancia para este caso en particular, fueron consideradas para los sustituyentes metoxilo de la molécula; en primera instancia el protón H₇ en posición *orto* al carbonilo, se muestra como un singulete a 7.34 ppm encuentra integrando para tres metilos respectivamente, el protón H₈ con una señal de singulete tres veces más grande que para H₇, se localiza en posición *meta* a la amida a 3.87 ppm y en posición *para* se encuentra H₉ como un singulete a 3.74 ppm (Espectro 10).

En el espectro de infrarrojo obtenido para el compuesto MICBAD5, se observó una señal a 3337 cm^{-1} y 3166 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H de las aminas primarias. A 3095 cm^{-1} se observó otra señal fuerte y ligeramente ancha correspondiente a la tensión de N-H del enlace de amida secundaria. En 1640 cm^{-1} se observó la señal representativa de la vibración de tensión del enlace C=O de la amida y a 1534 cm^{-1} por la flexión del enlace N-H de la misma. Finalmente se



observaron las señales a 1289 cm^{-1} y 1122 cm^{-1} , que representan la vibración de tensión simétrica y asimétrica C-O-C correspondiente a los grupos metoxilo (Espectro 21).

7.2 Evaluación biológica

Los resultados del % de inhibición de la viabilidad celular se expresan como el promedio de tres replicas \pm desviación estándar media, donde todos los compuestos se encuentran a una concentración de $50\text{ }\mu\text{M}$ solubilizados en DMSO y como punto de referencia se emplea el Tamoxifen empleado a una concentración de $10\text{ }\mu\text{M}$. Además se presenta el índice de selectividad de cada compuesto respecto a la línea celular correspondiente. Los datos se observan en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos de citotoxicidad celular

Compuesto	% de la Inhibición de la viabilidad celular					
	PC-3	HCT-15	SKLU-1	MCF-7	MDA-MB-231	COS-7
MICBA2	38 \pm 3.6	29 \pm 4.3	41 \pm 10.1	29 \pm 9.3	13 \pm 5.6	25 \pm 8.7
MICBA4	60 \pm 3.9	80 \pm 2.1	92 \pm 3.7	76 \pm 4.1	71 \pm 2.7	52 \pm 4.5
MICBA5	20 \pm 1.3	32 \pm 2.1	28 \pm 1.5	48 \pm 2.8	46 \pm 2.1	22 \pm 2.2
MICBAM1	75.3 \pm 14.7	89.8 \pm 4.6	68.9 \pm 11.3	86.3 \pm 8.1	71.3 \pm 8.1	12 \pm 1.1
MICBAM2	83 \pm 4.8	100 \pm 4.3	82 \pm 3.2	100 \pm 1.3	82 \pm 5.1	49 \pm 2.5
MICBAM5	43 \pm 1.5	73 \pm 4.3	68 \pm 3.8	85 \pm 4.6	79 \pm 6.7	18 \pm 0.9
MICBAD1	88.2 \pm 12.5	90.1 \pm 3.6	80.1 \pm 14.3	82.7 \pm 7.2	72.6 \pm 9.2	25.6 \pm 5.9
MICBAD2	17.33 \pm 9.9	47.17 \pm 12.1	39.11 \pm 10.1	100	89.14 \pm 11.1	11.39 \pm 7.1



MICBAD3	1.11±0.1	16.15±6.6	31.67±12.1	100	81.32±16.3	NC
MICBAD4	100±2.1	98±1.2	97±2.1	100±1.1	97±2.1	42±3.4
MICBAD5	33±10.6	53±14.5	61±13.2	55±14.6	49±16.5	38±11.9
Tamoxifen	58.99±7.1	53.58±0.3	29.61±2.9	16.9±1.8	9.87±0.4	58.99±7.1

Tabla 4. Índices de selectividad

Compuesto	Índice de Selectividad				
	PC-3	HCT-15	SKLU-1	MCF-7	MDA-MB-231
MICBA4	1.154	1.538	1.769	1.462	1.365
MICBA5	0.909	1.455	1.273	2.182	2.091
MICBAM1	6.275	7.483	5.742	7.192	5.942
MICBAM2	1.694	2.041	1.673	2.041	1.673
MICBAM5	2.389	4.056	3.778	4.722	4.389
MICBAD1	3.445	3.520	3.129	3.230	2.836
MICBAD2	1.522	4.141	3.434	8.780	7.826
MICBAD3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
MICBAD4	2.381	2.333	2.310	2.381	2.310
MICBAD5	0.868	1.395	1.605	1.447	1.289
Tamoxifen	1.000	0.908	0.502	0.286	0.167

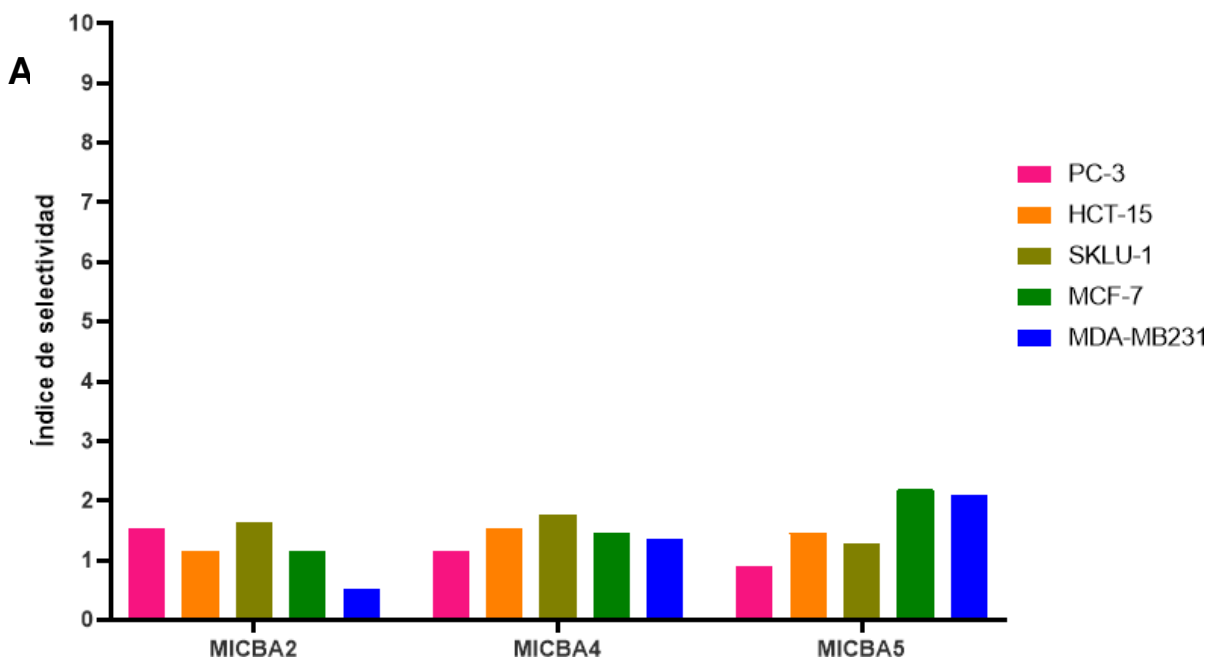


Figura 24. Índice de selectividad para 5 líneas celulares cancerosas tratadas con los compuestos derivados de la serie A

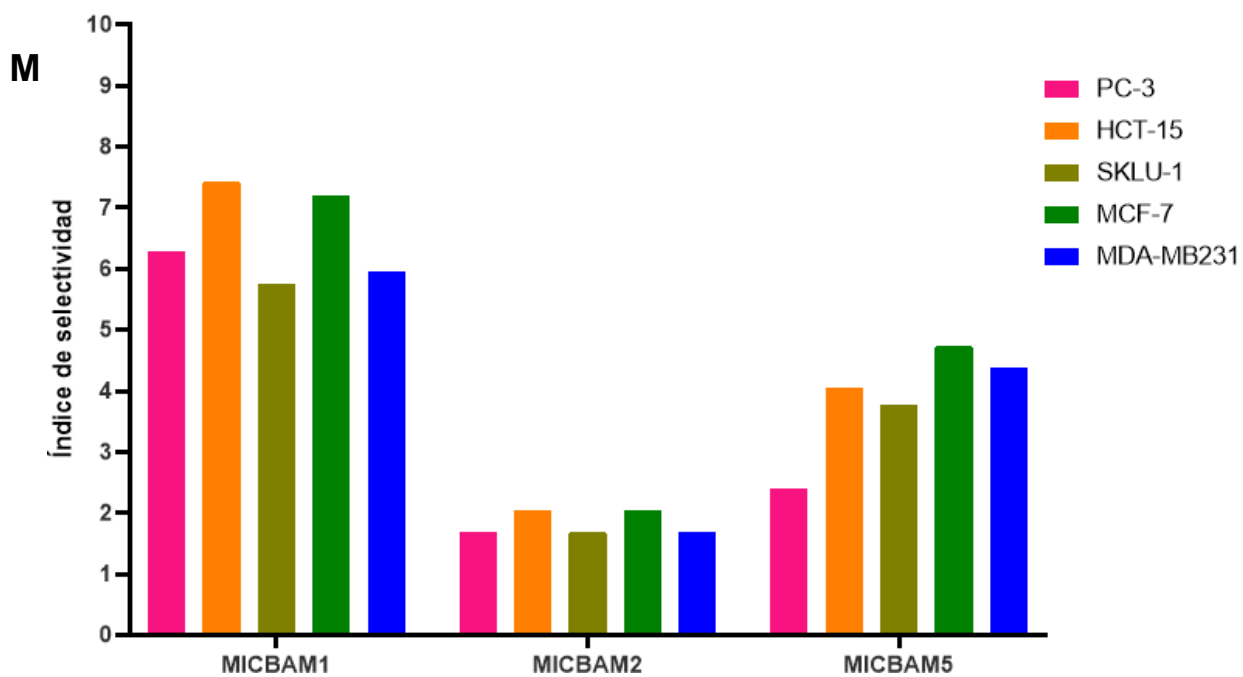
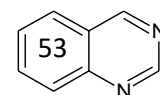


Figura 25. Índice de selectividad para 5 líneas celulares cancerosas tratadas con los compuestos derivados de la serie M



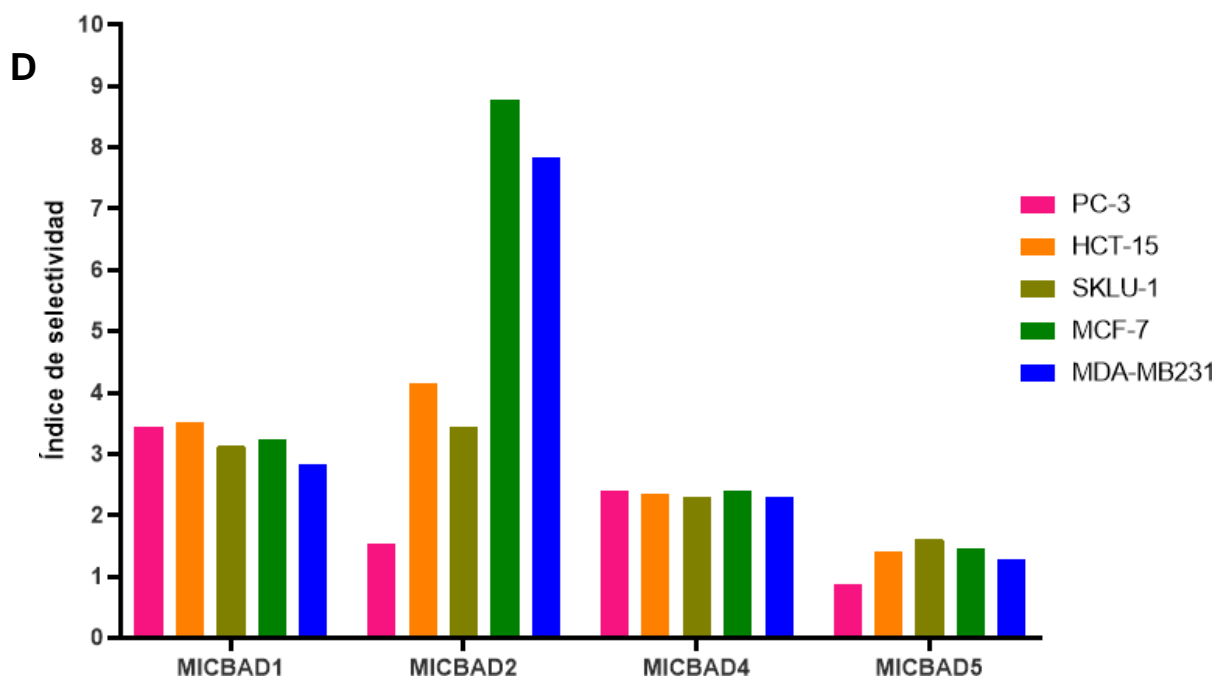


Figura 26. Índice de selectividad para 5 líneas celulares cancerosas tratadas con los compuestos derivados de la serie **D**

Con base en los datos mostrados en la Tabla 3, se puede observar que los compuestos de la serie **D** MICBAD1-MICBAD4 son más selectivos a excepción de MICBAD5 con respecto a la serie **M** y **A**. Esto puede deberse a el cambio en la conformación debido a las hidrolisis selectivas realizadas en las amidas en posición 2 y 4 del núcleo de quinazolina.

De la serie **A**, se observa que el compuesto MICBA4 presenta los mejores porcentajes de inhibición de viabilidad celular para las líneas de adenocarcinoma de colon y pulmón así como el mejor índice de selectividad de 1.53 y 1.76 respectivamente y presenta aproximadamente la mitad de daño a las células normales en COS-7 con un valor del 52%. Para las líneas de adenocarcinoma de mama hormono dependiente e independiente con valores de citotoxicidad para MCF-7 del 76% y para MDA-MB-231 del 71% y la para el adenocarcinoma de próstata con un valor del 60%. Esto puede deberse a que el compuesto MICBA4 presenta un sustituyente electroattractor fuerte, $-\text{NO}_2$ en posición *para*, siendo más estable electrónicamente respecto al $-\text{NO}_2$ en posición *orto*, ambos respecto a la amida del MICBA2, mientras que el compuesto MICBA5 con



sustituyentes $-OCH_3$ presenta el menor porcentaje de inhibición de viabilidad celular, lo cual nos indica que un sustituyente electrodonador puede asociarse con una disminución de la misma.

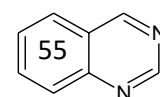
De la serie **M**, el compuesto **MCBAM1** presentó un valor de citotoxicidad del 12% en COS-7 con respecto a los otros compuestos de esta serie, sin embargo cabe mencionar que para las 5 líneas celulares cancerígenas evaluadas se obtuvieron resultados mayores al 43% de la inhibición de la viabilidad celular.

El compuesto **MICBAM2** muestra resultados de inhibición mayores al 80% y para la línea de adenocarcinoma de colon y mama hormono dependiente un 100% con aproximadamente el 49% de citotoxicidad en COS-7.

Correspondiente a la serie **D**, el compuesto **MICBAD3** presentó la mayor actividad citotóxica, mostrando 0% de células vivas a la concentración de 50 μ M en DMSO y no representa citotoxicidad a las células normales en COS-7. Para la línea de Adenocarcinoma de mama hormono dependiente MCF-7 se presenta un porcentaje de inhibición de la viabilidad celular del 100 % y para la línea MDA-MB-231 de 81.32 %. Por el contrario, para las líneas de adenocarcinoma de próstata, colon y pulmón se presenta baja actividad citotóxica a la misma concentración evaluada, siendo un compuesto candidato como agente quimioterapéutico, por lo que habría que evaluar su actividad a menores concentraciones, así como su toxicidad.

Se observa una buena selectividad con los compuestos; **MICBAD2**, **MICBAD3** y **MICBAD4** en la línea celular de adenocarcinoma mamario con un porcentaje del 100% de citotoxicidad.

Como se puede observar en la Tabla 3, las células presentaron una disminución en la viabilidad celular con respecto al Tamoxifen como control (negativo).





8. Conclusiones

En este proyecto de tesis se logró la obtención de 11 derivados de *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida mediante síntesis tradicional, con rendimientos moderados, en donde la diferencia principal se reflejó en los tiempos de reacción y en la pureza de los productos finales.

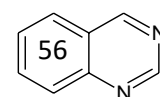
Todos los compuestos sintetizados para la realización de este trabajo de investigación fueron caracterizados mediante espectroscopía infrarrojo, y solo los compuestos finales fueron sometidos a RMN-¹H y RMN-¹³C.

Con base en los resultados obtenidos de las pruebas biológicas para la serie **D**, compuestos MICBAD**1**-MICBAD**5**, se puede determinar que el diseño constituido por la *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida y derivados de cloruro de acilo así como el cambio en la conformación, debido a la hidrólisis selectiva realizada en las amidas en posición 2 y 4 del núcleo de quinazolina, es un recurso válido para la búsqueda de compuestos con actividad citotóxica, siendo estos compuestos los más selectivos con respecto a la serie **A** y **M**.

Los compuestos MICBAD**3**-MICBAD**4** mostraron la mayor actividad citotóxica a la concentración de 50 μM en DMSO en comparación con el fármaco de referencia Tamoxifen.

El compuesto MICBAD**3** presentó la mayor actividad citotóxica en células MCF-7 con un porcentaje del 100% de inhibición de la viabilidad celular, además de ser el único que no incide daño a las células normales en COS-7, siendo un compuesto de gran interés farmacéutico.

En dicho proyecto de investigación se adquirió un amplio conocimiento y experiencia en química orgánica para obtener compuestos de interés farmacéutico, poniendo en práctica técnicas adquiridas a lo largo de mi desarrollo profesional así como una mejor toma de decisión y mejor pensamiento analítico en la resolución de problemas.





Apéndice I.

Tabla 5. Sistemas de elución empleados en la síntesis.

Tipo de sistema	Composición
Sistema I	MeOH
Sistema II	CHCl ₃ /MeOH (95:05)
Sistema III	CHCl ₃ /MeOH (90:10)
Sistema IV	CHCl ₃ /MeOH (85:15)
Sistema V	CHCl ₃ /MeOH (80:20)

Síntesis de 6-nitroquinazolin-2,4-diamina (I)

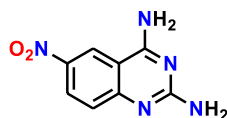


Figura 27. 6-nitroquinazolin-2,4-diamina.

En un matraz bola de 500 mL se colocaron 8 g de 2-amino-5-nitrobenzonitrilo (49.04 mmol), 6.611 g (36.78 mmol) de carbonato de guanidina (1.0 eq.) y 3.30 g KOH (1.2 eq.). Inmediatamente se adicionaron 74 mL de una disolución etanol/n-propanol (1:1), respectivamente. La mezcla de reacción se colocó bajo agitación magnética y reflujo (90 °C) durante 2 h. Transcurridas ese tiempo, se agregaron 30 mL de la mezcla de disolventes anterior. Después de 8 h de reacción se detuvo el calentamiento y la agitación. Se desmontó el matraz y la suspensión formada se separó por filtración en caliente con un embudo Büchner *in vacuo*. El sólido se lavó con MeOH y agua, alternadamente, hasta obtener un filtrado incoloro de pH neutro. Rendimiento= 80%. R.f.=0.30 (Sistema III), p.f.= 354.2–362.1 °C (con descomposición).



Síntesis de *N,N'*-(6-nitroquinazolin-2,4-diil)diacetamida (II)

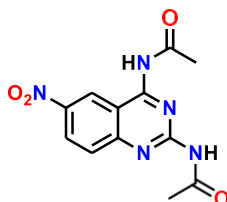


Figura 28. *N,N'*-(6-nitroquinazolin-2,4-diil)diacetamida.

En un matraz bola de 250 mL se agregaron 6.617 g de 6-nitroquinazolin-2,4-diamina, 8 mL de Anhídrido acético y 10 gotas de piridina. La mezcla de reacción se colocó bajo agitación magnética, posteriormente se sumergió en baño de aceite a 110 °C, provista de una columna vigreux y atmosfera de nitrógeno. Transcurridas 6 h, se disminuyó la temperatura a 80 °C y se adicionaron 50 mL de Acetonitrilo. Después de 2 h se detuvo el calentamiento y la agitación. Se desmontó el matraz y se filtró la suspensión con un embudo Büchner *in vacuo*. El sólido obtenido se lavó con agua y posteriormente con 10 mL de Acetonitrilo. Se obtuvo 15.732 g de dicho sólido y se colocaron en 50 mL de acetona con la finalidad de eliminar el exceso de agua, esto durante 8 h con agitación magnética. Rendimiento= 82%. R.f.=0.36 (Sistema II), p.f.= 269.4 –270.6 °C.

Síntesis de *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida (III)

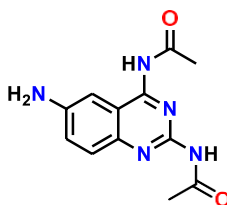


Figura 29. *N,N'*-(6-aminoquinazolin-2,4-diil)diacetamida.

En una botella de hidrogenación PARR, se mezclaron 1.0 g de *N,N'*-(6-nitroquinazolin-2,4-diil)diacetamida, 0.10 g Pd/C (10%) y 250 mL de MeOH. La reducción se realizó a 60 lb/in², durante 40 min. Se retiró la botella PARR del hidrogenador e inmediatamente se filtró la suspensión usando un embudo de filtro poroso. El filtrado obtenido color verde, se concentró y llevó a sequedad en un rotaevaporador a una temperatura de 32°C. Se



obtuvo 0.72 g de un polvo amarillo claro. Rendimiento= 80%. R.f.: 0.40 (Sistema V), p.f.= 241.8 – 242.2 °C.

Síntesis de *N,N'*-(6-(2-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida (MICBA2)

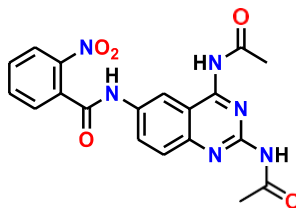


Figura 30. *N,N'*-(6-(2-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida.

En un matraz bola de 200 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregaron 0.7575 g de α (2.921 mmol, 1 eq.) y 0.3687 g de NaHCO₃ (1.5 eq.) en 20.0 mL de acetona. El sistema se colocó en un baño de hielo durante 15 minutos. Por otra parte, se disolvieron 580 μ L de cloruro de 2-nitrobenzoilo (4.381 mmol= 1.5 eq.) en 10.0 mL de acetona, la disolución se colocó en un embudo de separación y se intercambió por la columna vigreux en la reacción, incluyendo una atmosfera de nitrógeno. Una vez transcurridos los primeros 15 min, se goteó la disolución con el cloruro de acilo correspondiente y se mantuvo en agitación magnética durante 30 min, finalizado este tiempo se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente. Transcurridas 4 h, se mató la reacción en 100.0 mL de una mezcla agua/hielo 50:50, se agitó mecánicamente hasta la formación de un precipitado, la suspensión se filtró al vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo un sólido blanco, 0.4142 g. Rendimiento= 35%. R.f.: 1.79 (Sistema IV), p.f.=276.0 – 277.4 °C.

Síntesis de *N,N'*-(6-(4-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida (MICBA4)

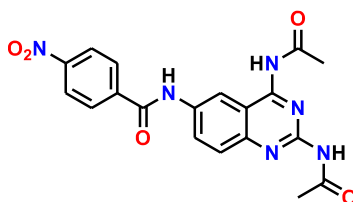


Figura 31. *N,N'*-(6-(4-nitrobenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida.



Se colocó en un matraz bola de 50 mL, provisto de agitación magnética y columna vigreux con atmosfera de nitrógeno, 1.380 g de **MICBA4** (1 eq.) en 15 mL de metanol a 40 °C durante 2.5 h. Posteriormente se filtró al vacío y se lavó con metanol. La purificación se realizó empleando 5 mL de diisopropil éter. Se obtuvo 0.7620 g de un sólido color amarillo. Rendimiento= 62%. R.f.: 3.33 (Sistema III), p.f.= 285.3 – 287.5 °C.

Síntesis de *N,N'*-(6-(3,4,5-trimetoxibenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida (**MICBA5**)

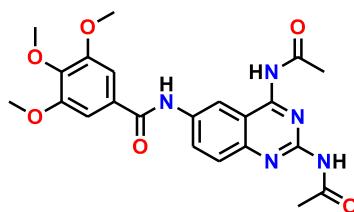


Figura 32. *N,N'*-(6-(3,4,5-trimetoxibenzamida)quinazolin-2,4-diil)diacetamida.

En un matraz bola de 200 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética se agregaron 0.9041 g de α (3.471 mmol, 1 eq.) y 0.3513 g de NaHCO_3 (1.2 eq.), posteriormente se adicionaron 20.0 mL de acetona. Se colocó en un baño de hielo durante 15 minutos. Por otra parte, se disolvieron 0.9600 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (4.165 mmol, 1.2 eq.) en 10.0 mL de acetona, la disolución se colocó en un embudo de separación y se intercambié por la columna vigreux en la reacción, incluyendo una atmosfera de nitrógeno. Una vez transcurridos los primeros 15 min, se goteó la disolución con el cloruro de acilo correspondiente en agitación magnética constante, después de 30 min adicionales, se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente. Transcurridas 24 h de reacción, la mezcla mostraba un cambio de color (de amarillo a verde). Se procedió a detener la reacción en 100 mL de una mezcla agua/hielo 50:50, formándose un precipitado sólido color gris, el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con metanol. De éste se obtuvieron 0.8678 g con un rendimiento= 55%.

El sólido obtenido, se purificó con éter etílico con una agitación constante durante 30 min y luego se filtró al vacío, obteniéndose un sólido beige con un rendimiento del 46%. R.f.: 3.03 (Sistema III), p.f.= 241.2 – 244.5 °C.



Síntesis de *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)benzamida (**MICBAM1**)

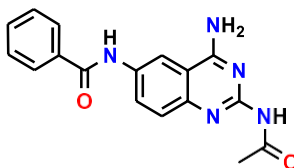


Figura 33. *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)benzamida.

En un matraz bola de 200 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregaron 0.9053 g de **α** (3.47 mmol, 1 eq.) y 0.4375 g de NaHCO₃ (1.5 eq.), posteriormente se adicionaron 10.0 mL de acetona. El sistema se colocó en un baño de hielo durante 15 min. Por otra parte, se disolvieron 605 μL de cloruro de benzoilo (5.21 mmol= 1.5 eq.) en 10.0 mL de acetona, la disolución se colocó en un embudo de separación y se intercambié por la columna vigreux en la reacción, incluyendo una atmosfera de nitrógeno. Una vez transcurridos los primeros minutos, se goteó la disolución con el cloruro de benzoilo y se mantuvo en agitación magnética durante 30 min. Finalizando este tiempo se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente. Transcurridas 3 h, se adicionaron 40.0 mL de acetona. La mezcla de reacción ya mostraba un ligero cambio de color (de amarillo claro a beige), 7 h más tarde se adicionó la reacción en 100 mL de una mezcla agua/hielo 50:50. Se agitó mecánicamente hasta la formación de un precipitado blanco, la suspensión se filtró al vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo 1.0162 g de un sólido blanco. Rendimiento= 81%.

Para realizar la hidrólisis, se colocó en un sistema en un matraz bola de 100 mL, provisto de columna vigreux y atmosfera de nitrógeno, 0.8636 g del sólido blanco en 50.0 mL de metanol a 40 °C durante 24 h y posteriormente a temperatura ambiente durante 48 h. Posterior a este tiempo se filtró la suspensión al vacío y el sólido obtenido fue purificado con éter etílico, filtrando nuevamente al vacío, del que se obtuvo un sólido color blanco. Rendimiento=38%. R.f.: 0.34 p.f.= 326.7 – 328.5 °C.



Síntesis de *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida (MICBAM2)

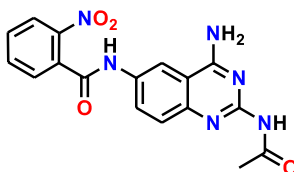


Figura 34. *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.

Se colocó en un matraz bola de 50 mL, provisto de agitación magnética y columna vigreux con atmosfera de nitrógeno, 0.200 g de **MICBA2** (1 eq.) en 15 mL de metanol a 40 °C durante 4 h. Posteriormente se filtró al vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo 0.150 g de un sólido color blanco. Rendimiento= 84 %. R.f.: 2.94 (Sistema I), p.f.= 259.0 – 261.6 °C.

Síntesis de *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida (MICBAM5)

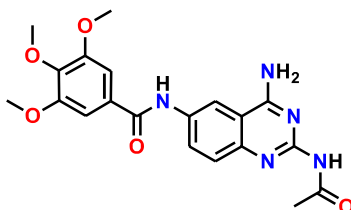


Figura 35. *N*-(2-acetamido-4-aminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.

Se colocó en un matraz bola de 50 mL, provisto de agitación magnética y columna vigreux con atmosfera de nitrógeno, 0.250 g de **MICBA5** (1 eq.) en 15 mL de metanol a 40 °C durante 2.5 h. Posteriormente se filtró al vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo 0.1864 g de un sólido color blanco. Rendimiento= 82%. R.f.: 2.7 (Sistema IV), p.f.= 248.8 – 250.2 °C.



Síntesis de *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)benzamida (MICBAD1)

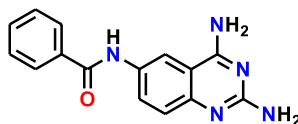


Figura 36. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)benzamida.

En un matraz bola de 100 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregó 0.1666 g de **MICBAM1** (0.5180 mmol, 1 eq.), al cual se le adicionó 10 mL de MeOH. Aparte en un vaso de precipitados de 50 mL, se pesaron 0.1116 g de LiOH (9 eq.), los cuales se disolvieron en la mínima cantidad de agua. La disolución se transfirió al matraz de reacción y se colocó a 60 °C provista de atmosfera de nitrógeno, por un tiempo de 2 h. Después del tiempo de reacción, se apagó el calentamiento y la suspensión se filtró en caliente. El sólido obtenido se lavó con agua destilada. Se obtuvo 0.1003 g de un polvo fino color blanco. Rendimiento= 69%. R.f.:3.57 (Sistema I), p.f.= 302.5 – 303.8 °C.

Síntesis de *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida (MICBAD2)

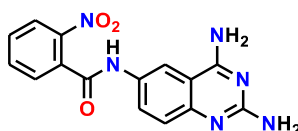


Figura 37. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-2-nitrobenzamida.

En un matraz bola de 100 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregó 0.150 g de **MICBA2** (0.3670 mmol, 1 eq.), al cual se le adicionó 10 mL de MeOH. Aparte en un vaso de precipitados de 50 mL, se pesaron 0.1054 g de LiOH (12 eq.), los cuales se disolvieron en la mínima cantidad de agua. La disolución se transfirió al matraz de reacción y se colocó a 60 °C provista de atmosfera de nitrógeno, por un tiempo de 3 h. Finalizando el tiempo de reacción, se apagó el calentamiento y la suspensión se agregó a una mezcla de 50 mL agua/hielo 50:50. Se agitó mecánicamente hasta la formación de un precipitado se filtró al vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo 0.0857 g de un polvo fino color beige. Rendimiento= 72%. R.f.:2.94 (Sistema I), p.f.= 264.0 – 265.1 °C.



Síntesis de *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3-nitrobenzamida (MICBAD3)

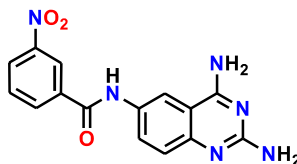


Figura 38. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3-nitrobenzamida.

En un matraz bola de 100 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregó 0.2094 g de **MICBA3** (0.5130 mmol, 1 eq.), al cual se le adicionó 15 mL de MeOH. Aparte en un vaso de precipitados de 50 mL, se pesaron 0.1446 g de LiOH (12 eq.), los cuales se disolvieron en la mínima cantidad de agua. La disolución se transfirió al matraz de reacción y se colocó a 60 °C, provista de atmósfera de nitrógeno, por un tiempo de 3 h. Después del tiempo de reacción, se apagó el calentamiento y la suspensión se adicionó a una mezcla de 10 mL agua/hielo 50:50 y se agitó mecánicamente hasta la formación de un precipitado color amarillo, el cual se filtró al vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo 0.0972 g de un polvo fino color beige. Rendimiento= 58%. R.f.:3.12 (Sistema I), p.f.= 289.7 – 291.6 °C.

Síntesis de *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-4-nitrobenzamida (MICBAD4)

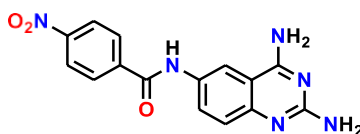


Figura 39. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-4-nitrobenzamida.

En un matraz bola de 100 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregó 0.1046 g de **MICBA4** (0.2561 mmol, 1 eq.), al cual se le adicionó 10 mL de MeOH. Aparte en un vaso de precipitados de 50 mL, se pesaron 0.0674 g de LiOH (11 eq.), los cuales se disolvieron en la mínima cantidad de agua. La disolución se transfirió al matraz de reacción y se colocó a 60 °C provista de atmósfera de nitrógeno, por un tiempo de 6 h. Después del tiempo de reacción, se apagó el calentamiento y la suspensión se adicionó a una mezcla e 10 mL agua/hielo 50:50, y se agitó mecánicamente hasta la formación de un precipitado color naranja, el cual se filtró al



vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo 0.0553 g de un polvo fino color beige.
Rendimiento= 67%. R.f.:3.33 (Sistema I), p.f.= 320.4 – 323.5 °C.

Síntesis de *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida (MICBAD5)

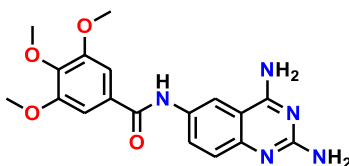
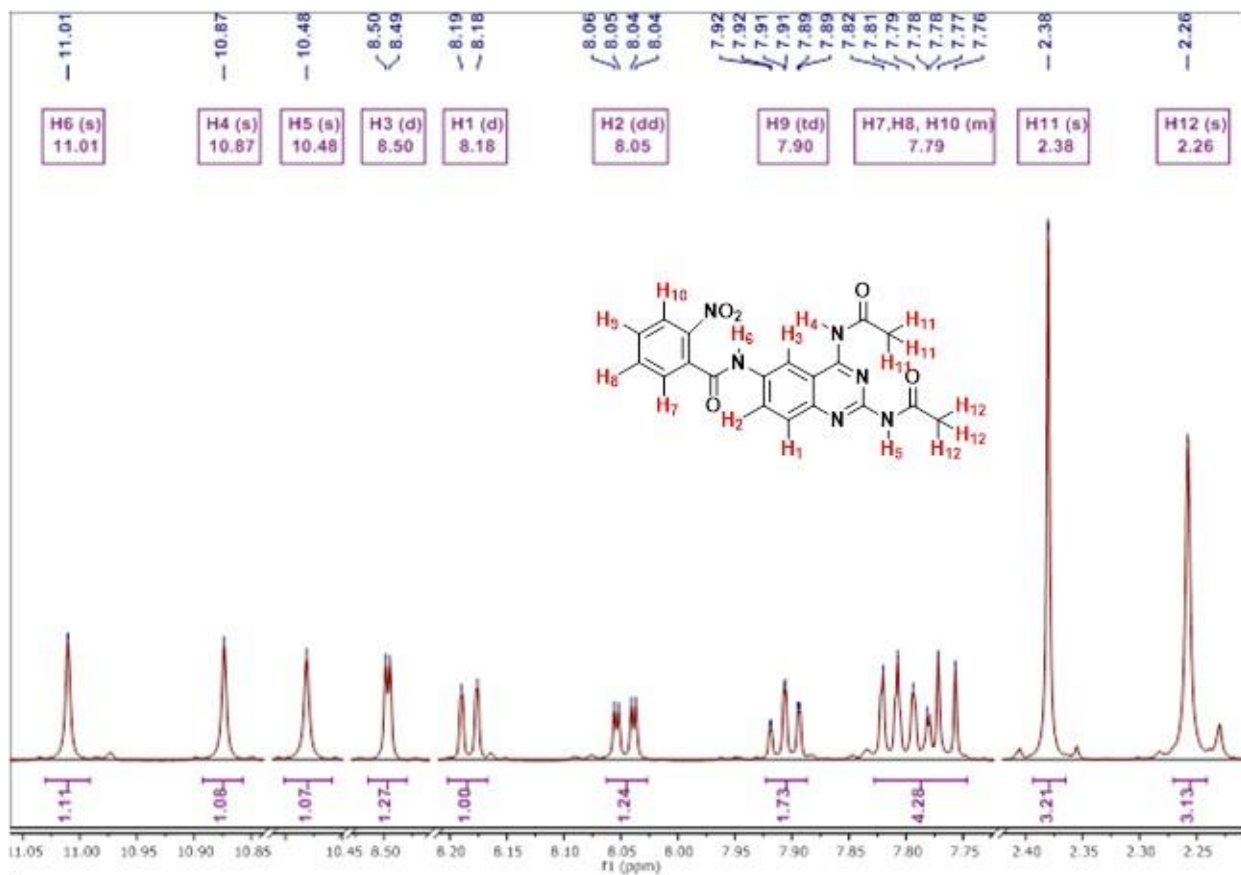


Figura 40. *N*-(2,4-diaminoquinazolin-6-il)-3,4,5-trimetoxibenzamida.

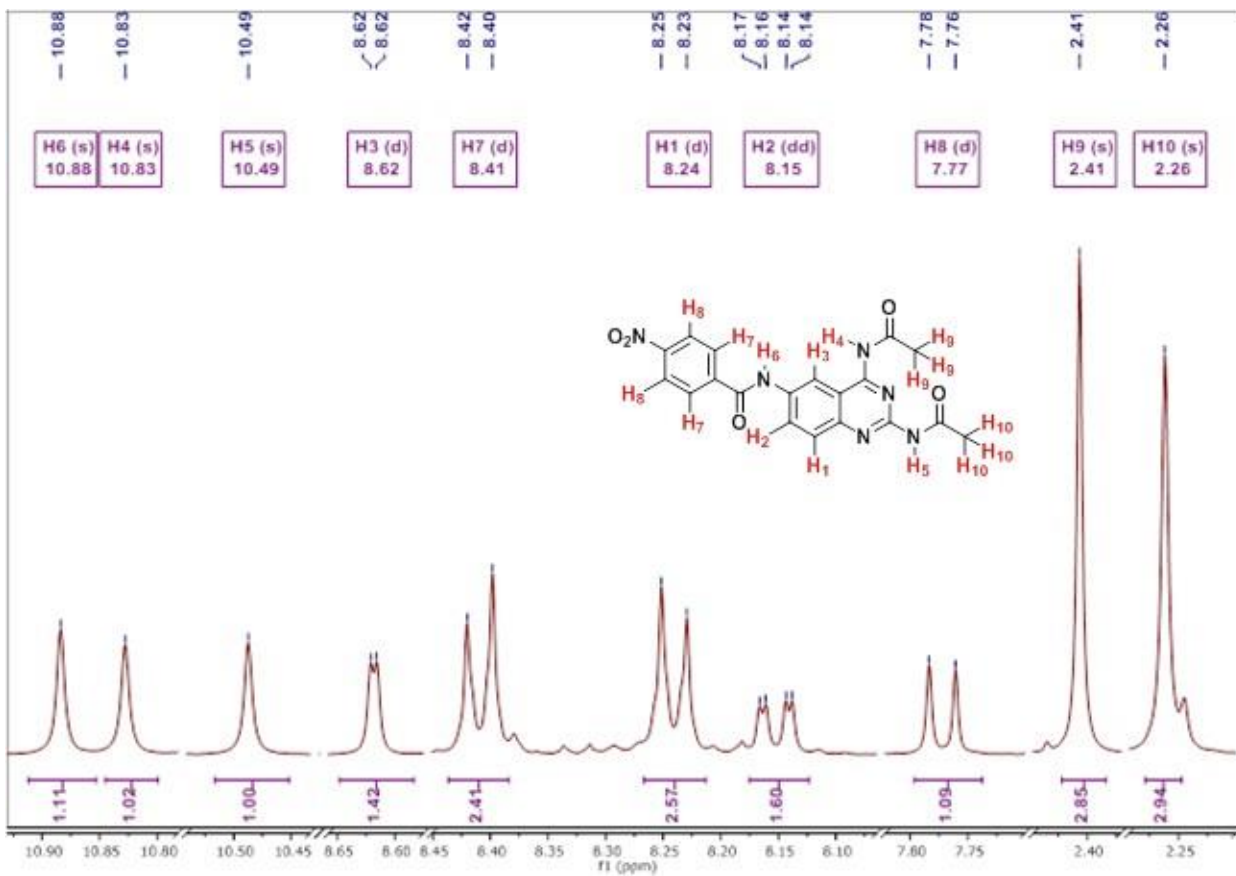
En un matraz bola de 100 mL, provisto de una columna vigreux y agitación magnética, se agregó 0.2068 g de **MICBA5** (0.4560 mmol, 1 eq.), al cual se le adicionó 10 mL de MeOH. Aparte en un vaso de precipitados de 50 mL, se pesaron 0.1298 g de LiOH (12 eq.), los cuales se disolvieron en la mínima cantidad de agua. La disolución se transfirió al matraz de reacción y se colocó a 60 °C provista de atmósfera de nitrógeno, por un tiempo de 90 min. Después del tiempo de reacción, se apagó el calentamiento y la suspensión se adicionó a una mezcla e 10 mL agua/hielo 50:50, y se agitó mecánicamente hasta la formación de un precipitado color naranja, el cual se filtró al vacío y se lavó con metanol. Se obtuvo 0.1500 g de un polvo fino color blanco. Rendimiento= 89%. R.f.:3.70 (Sistema I), p.f.= 176.4 – 178.4 °C.



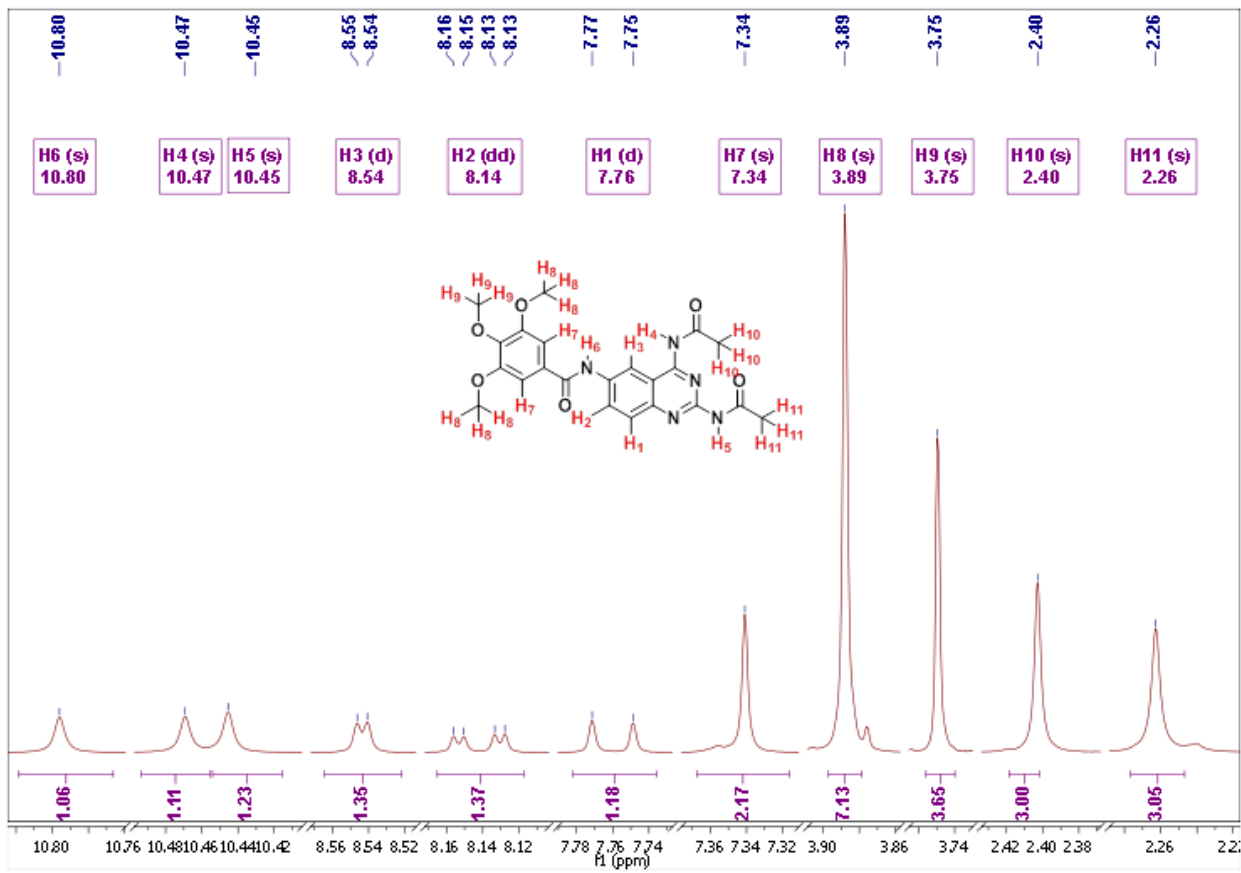
Apéndice II. Espectros de IR y RMN ^1H



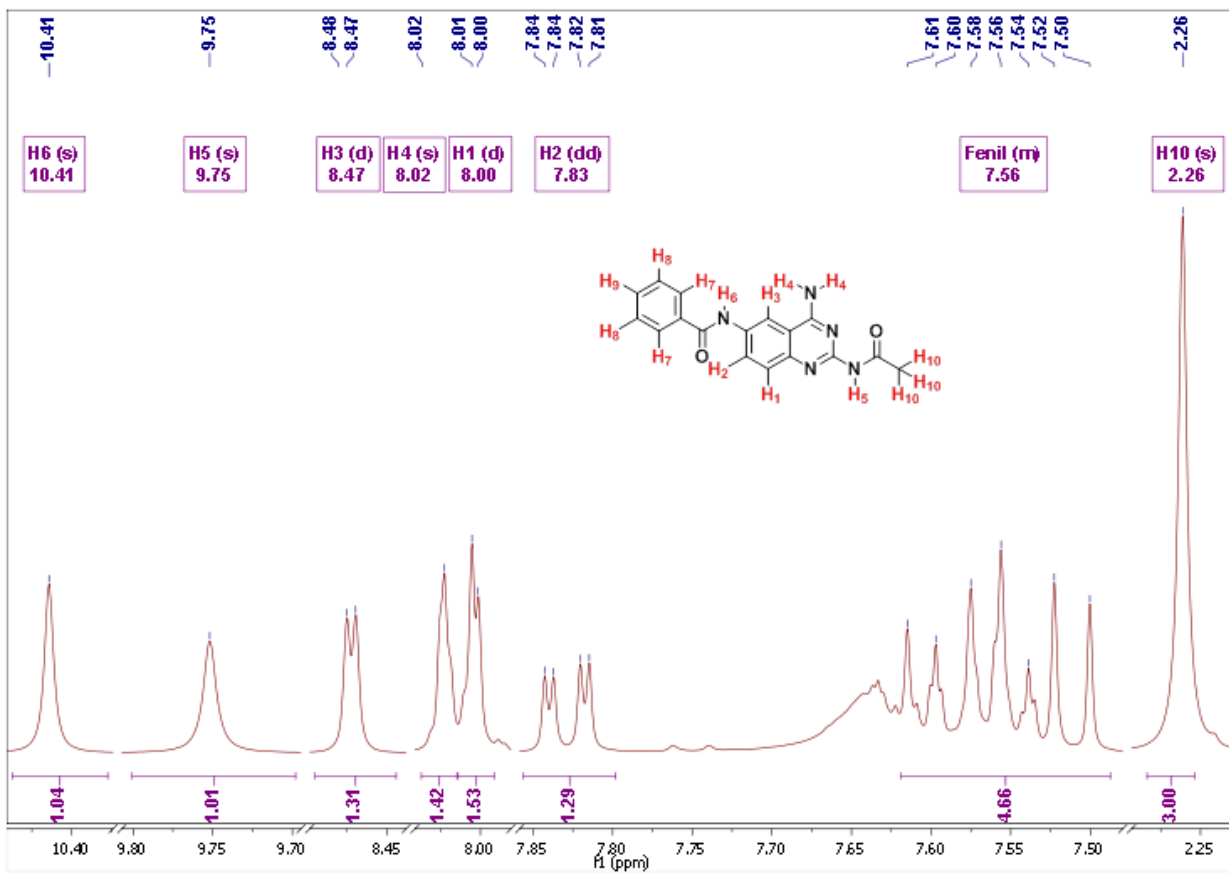
Espectro 1. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) del compuesto MICBA2.



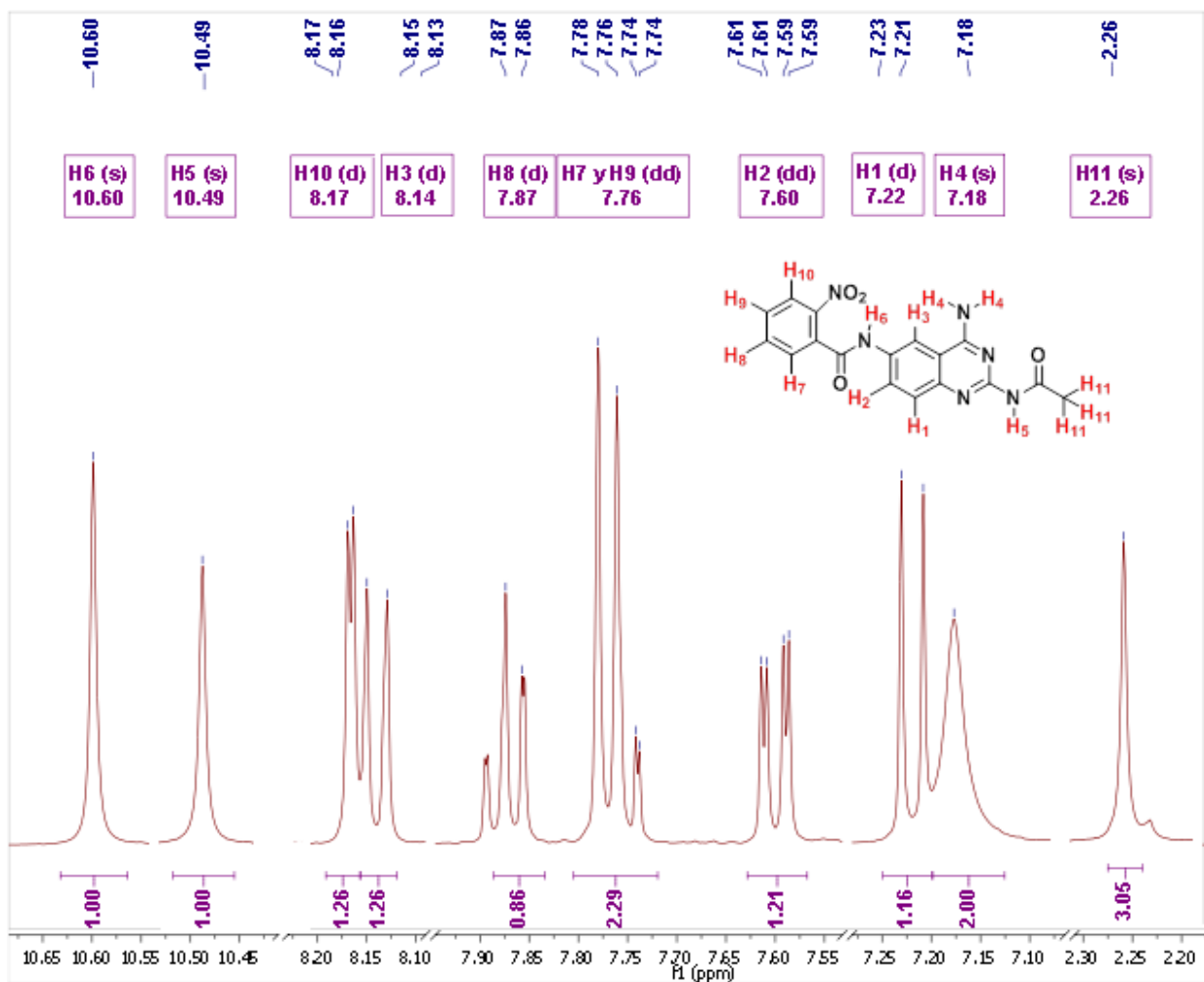
Espectro 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) del compuesto MICBA4.



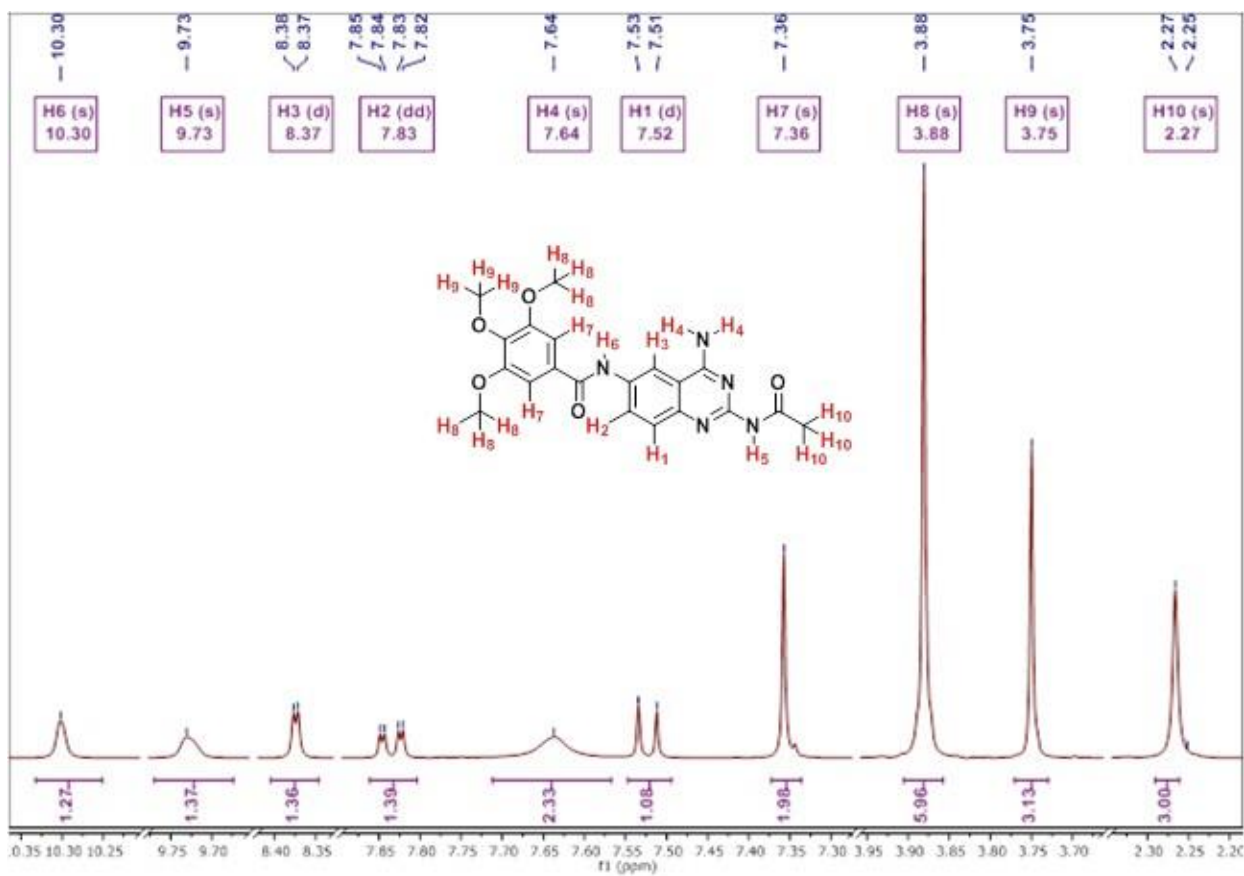
Espectro 3. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) del compuesto MICBA5.



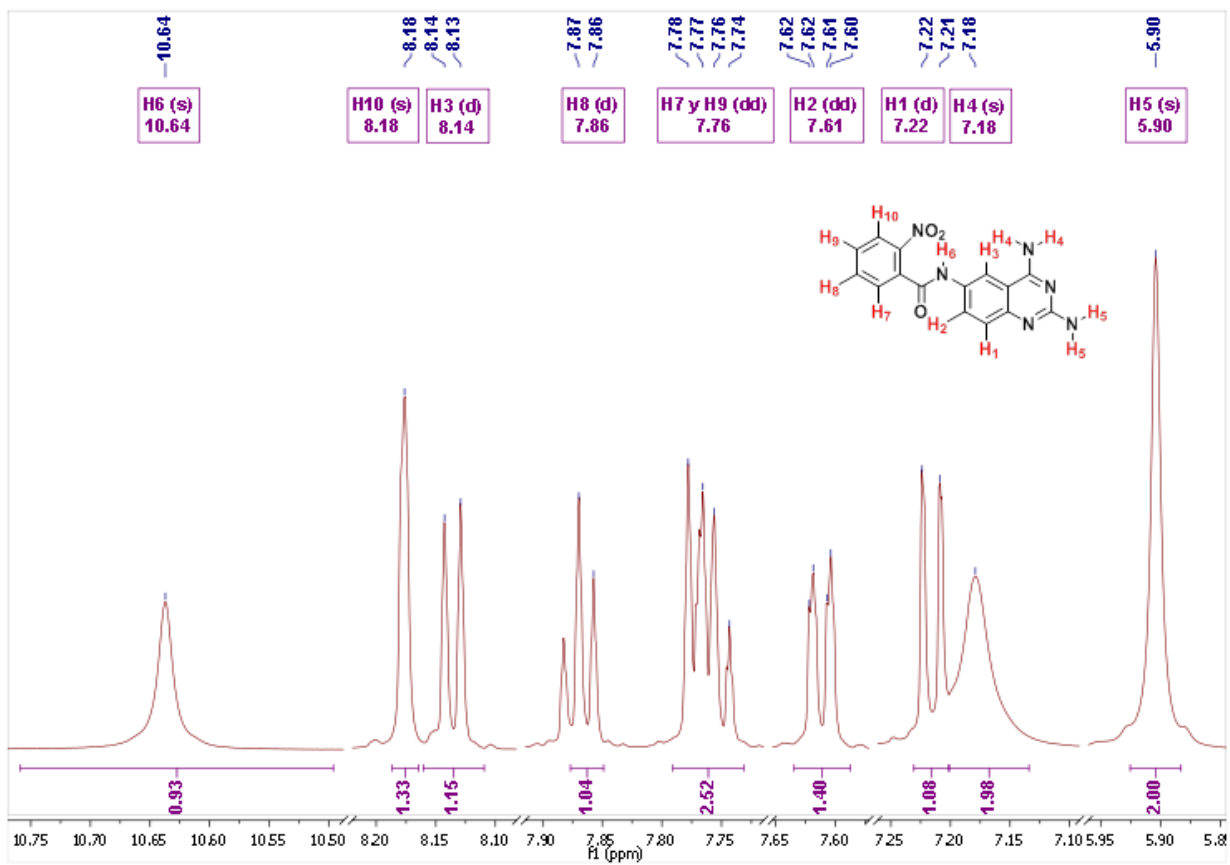
Espectro 4. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) del compuesto MICBAM1.



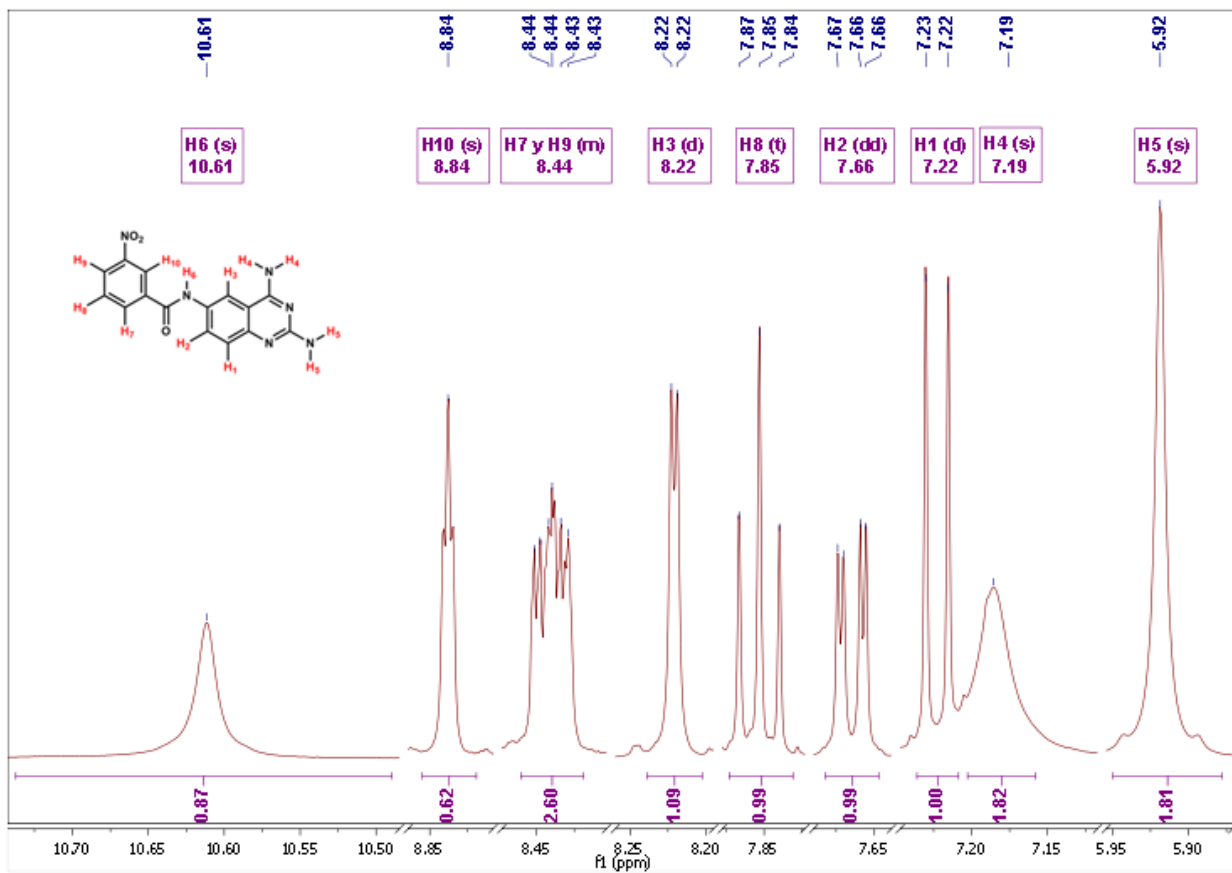
Espectro 5. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAM2.



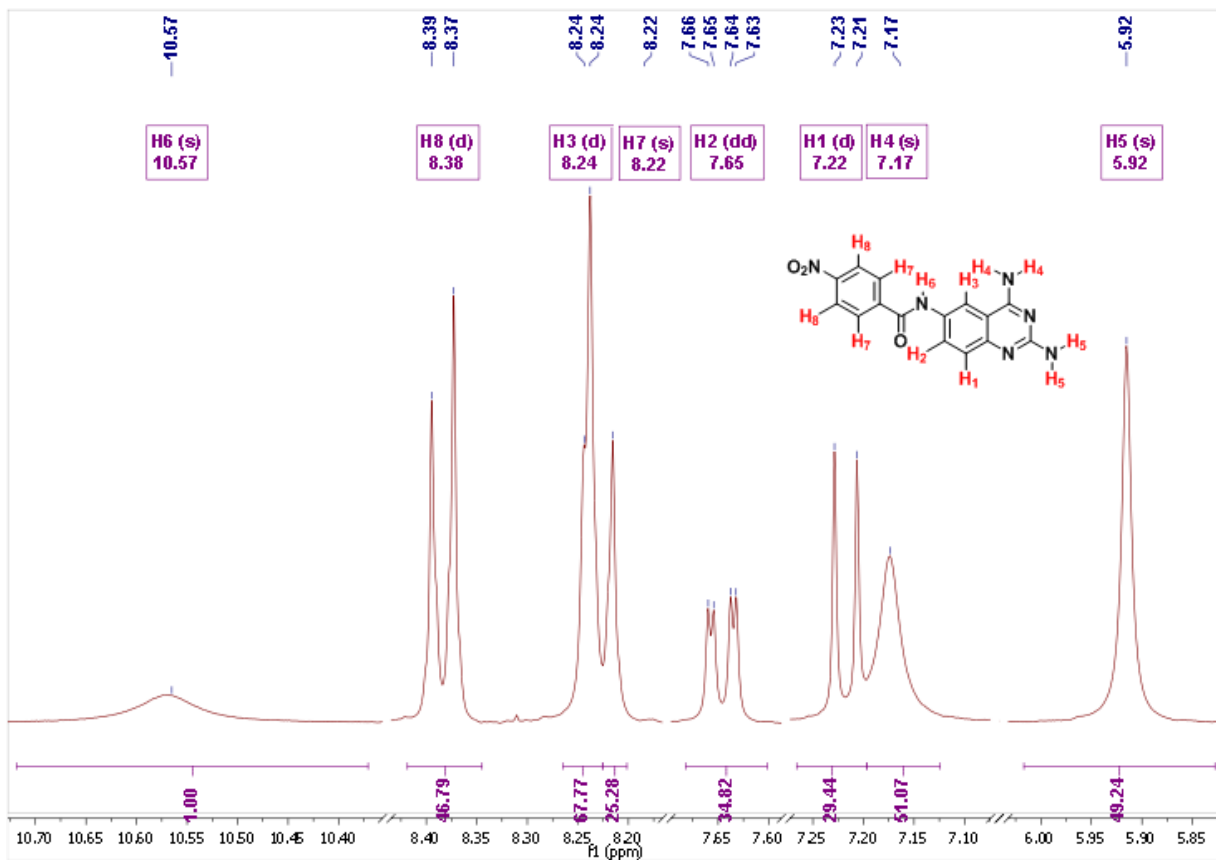
Espectro 6. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAM5.



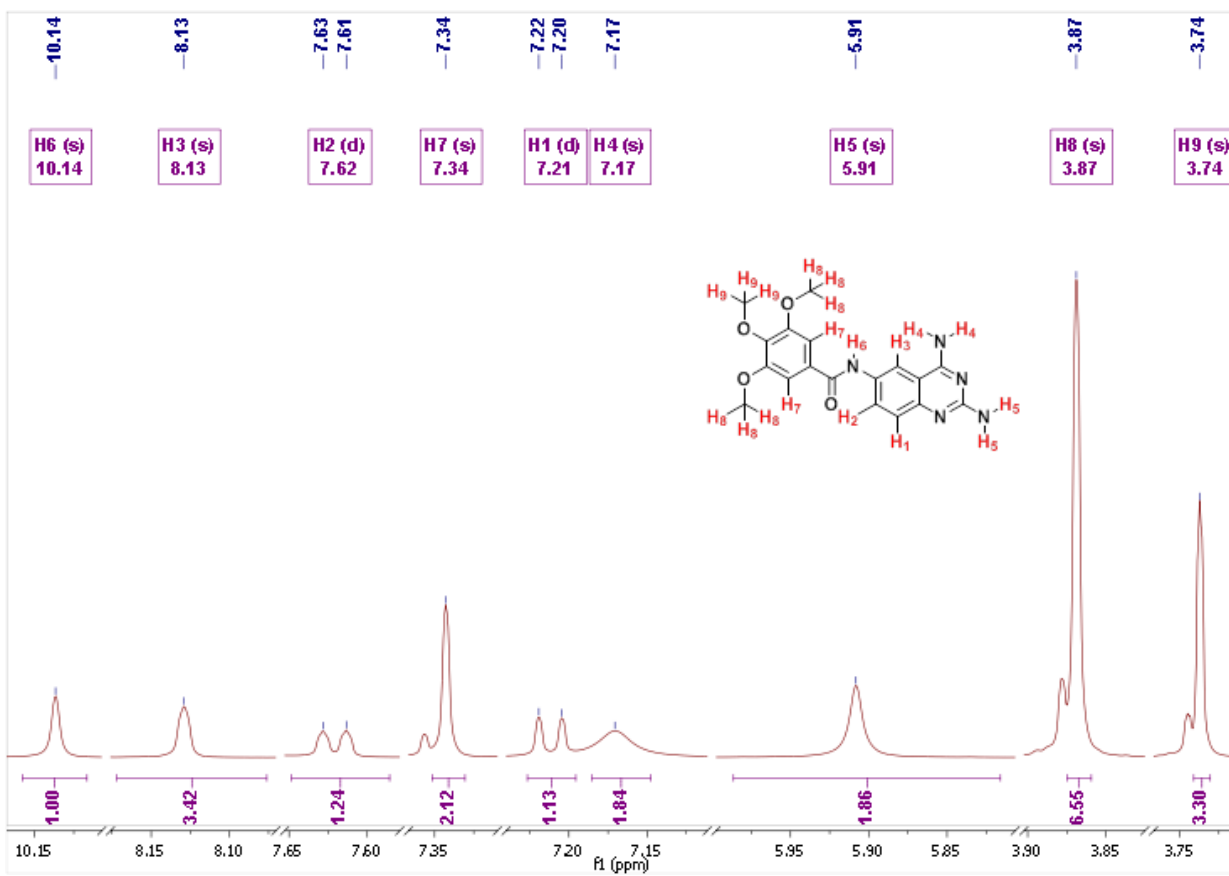
Espectro 7. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAD2.



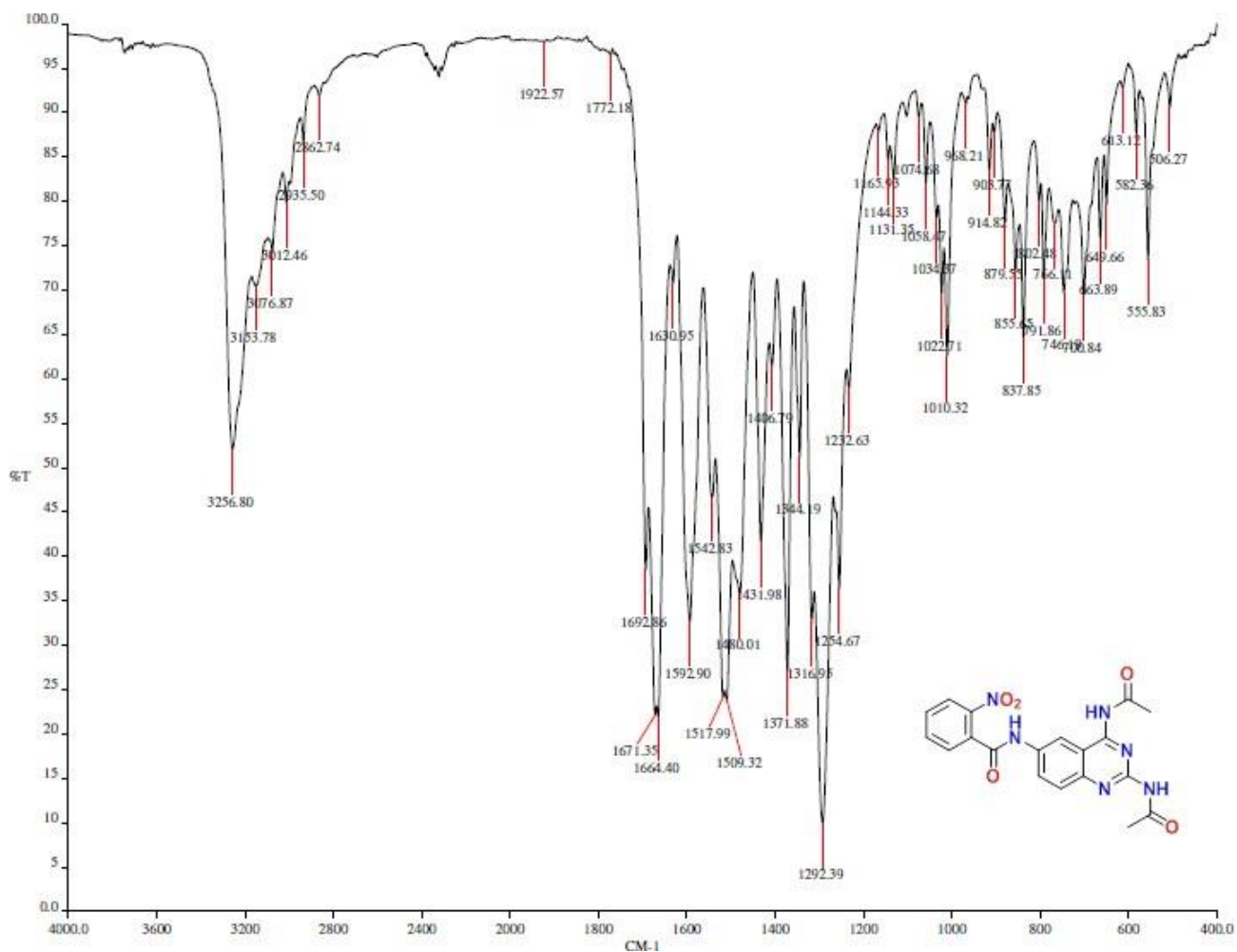
Espectro 8. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) del compuesto MICBAD3.



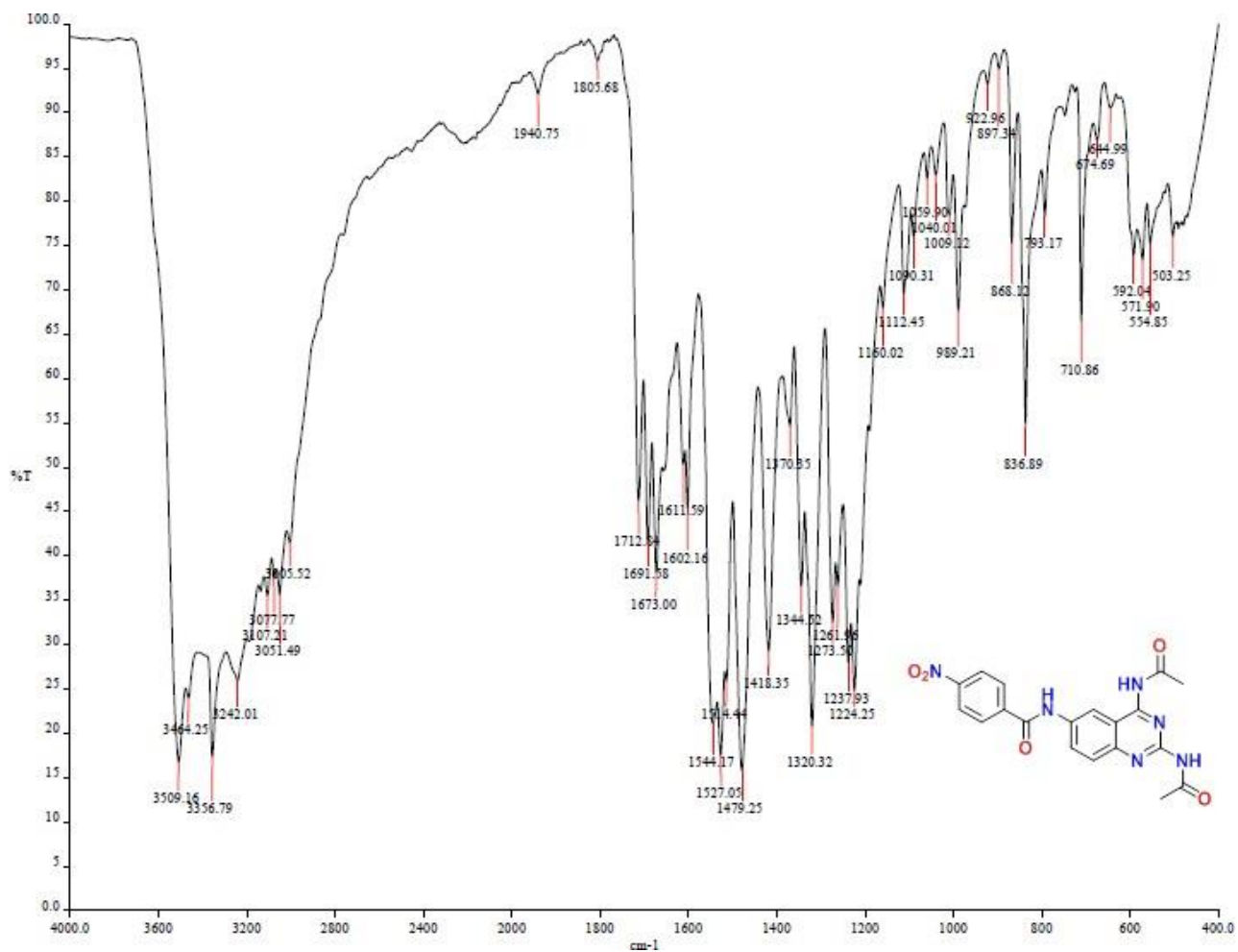
Espectro 9. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) del compuesto MICBAD4.



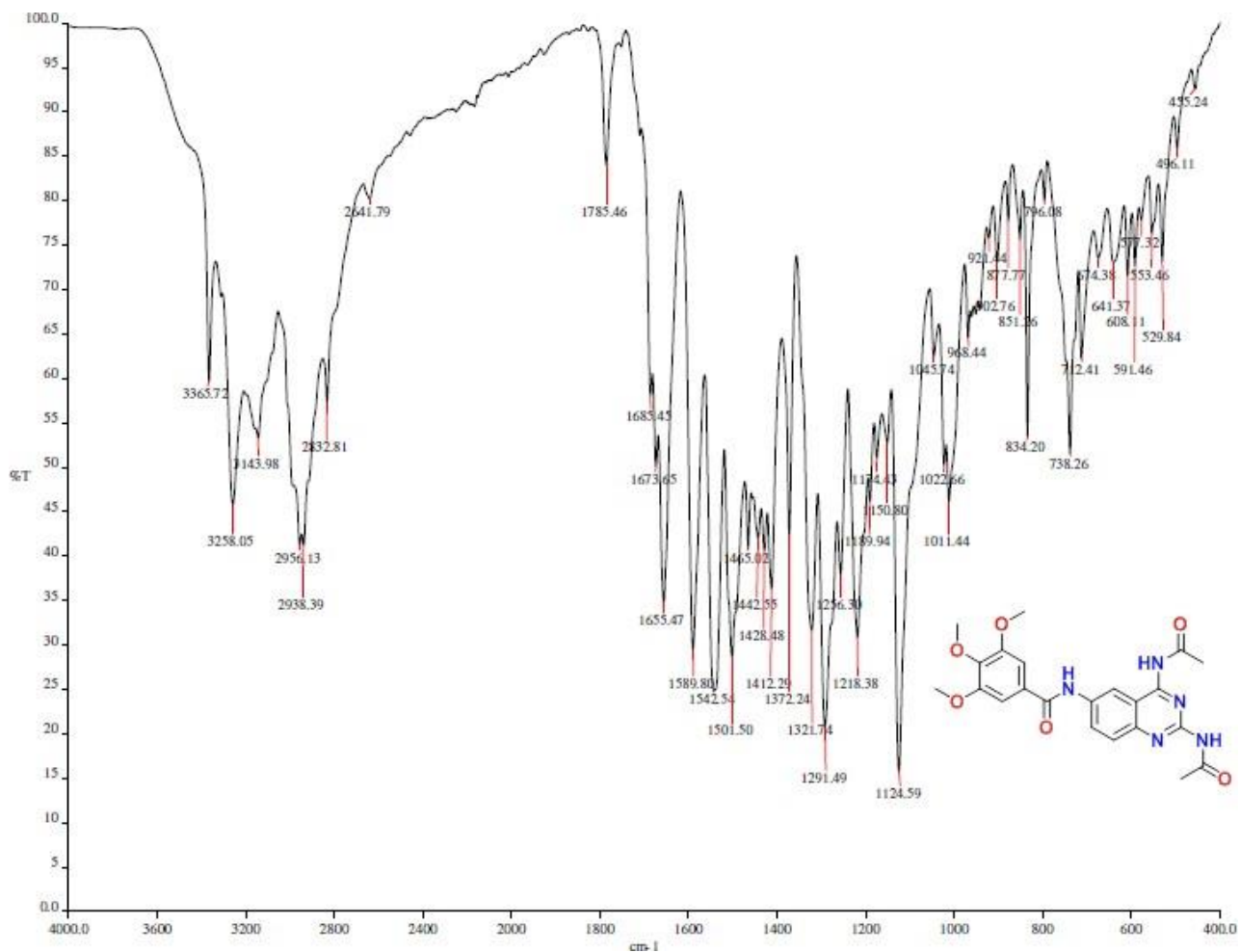
Espectro 10. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto MICBAD5.



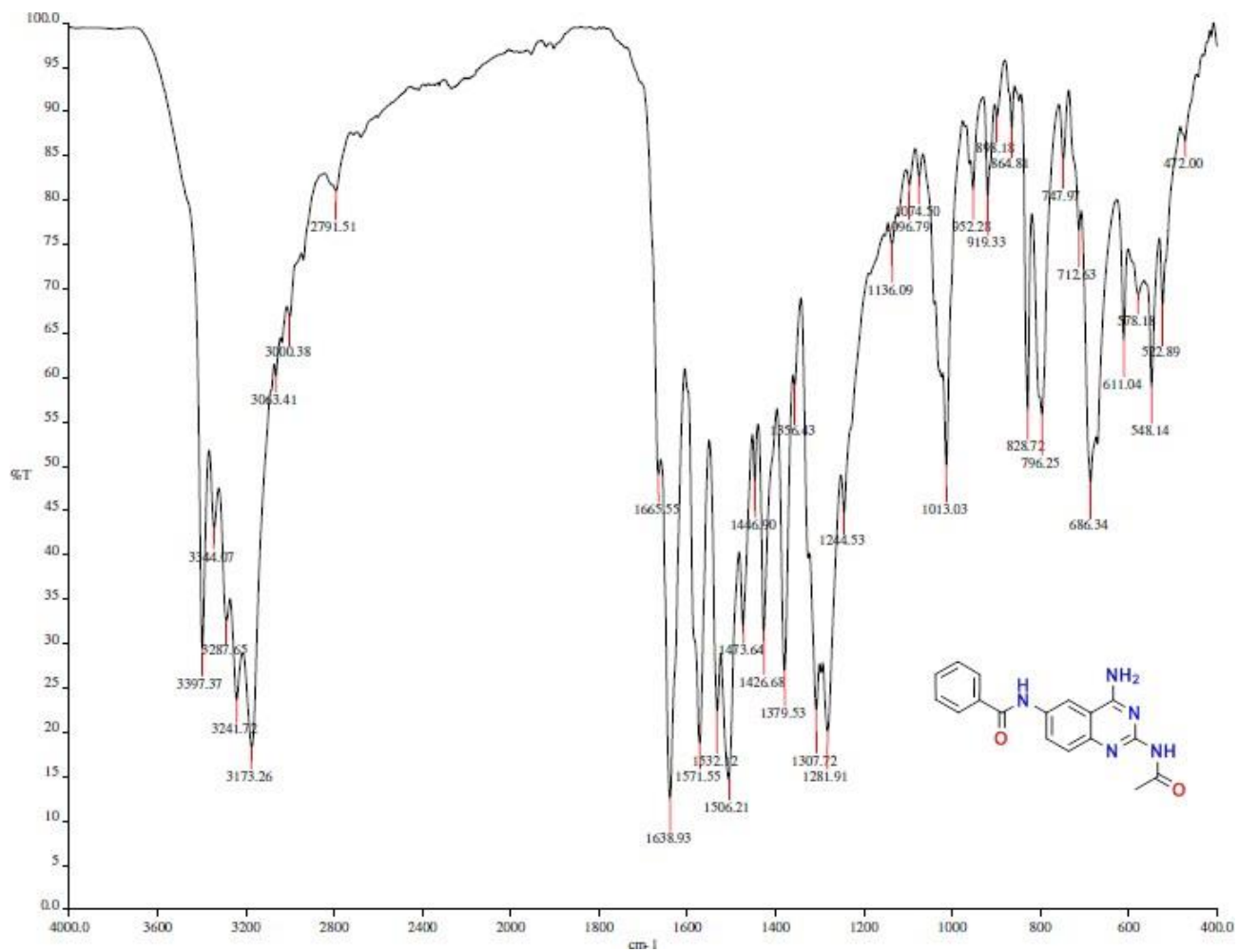
Espectro 11. IR del compuesto MICBA2.



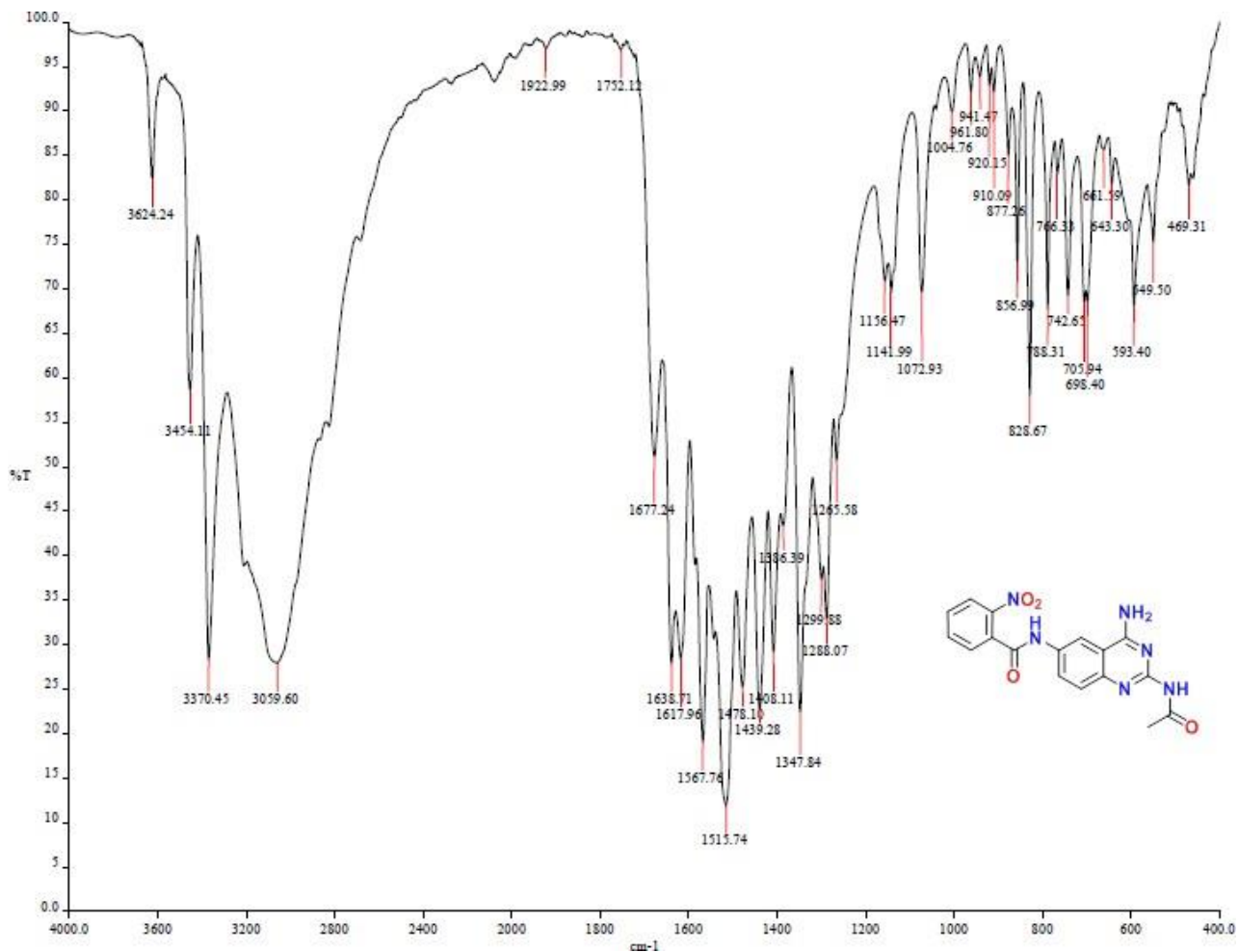
Espectro 12. IR del compuesto MICBA4.



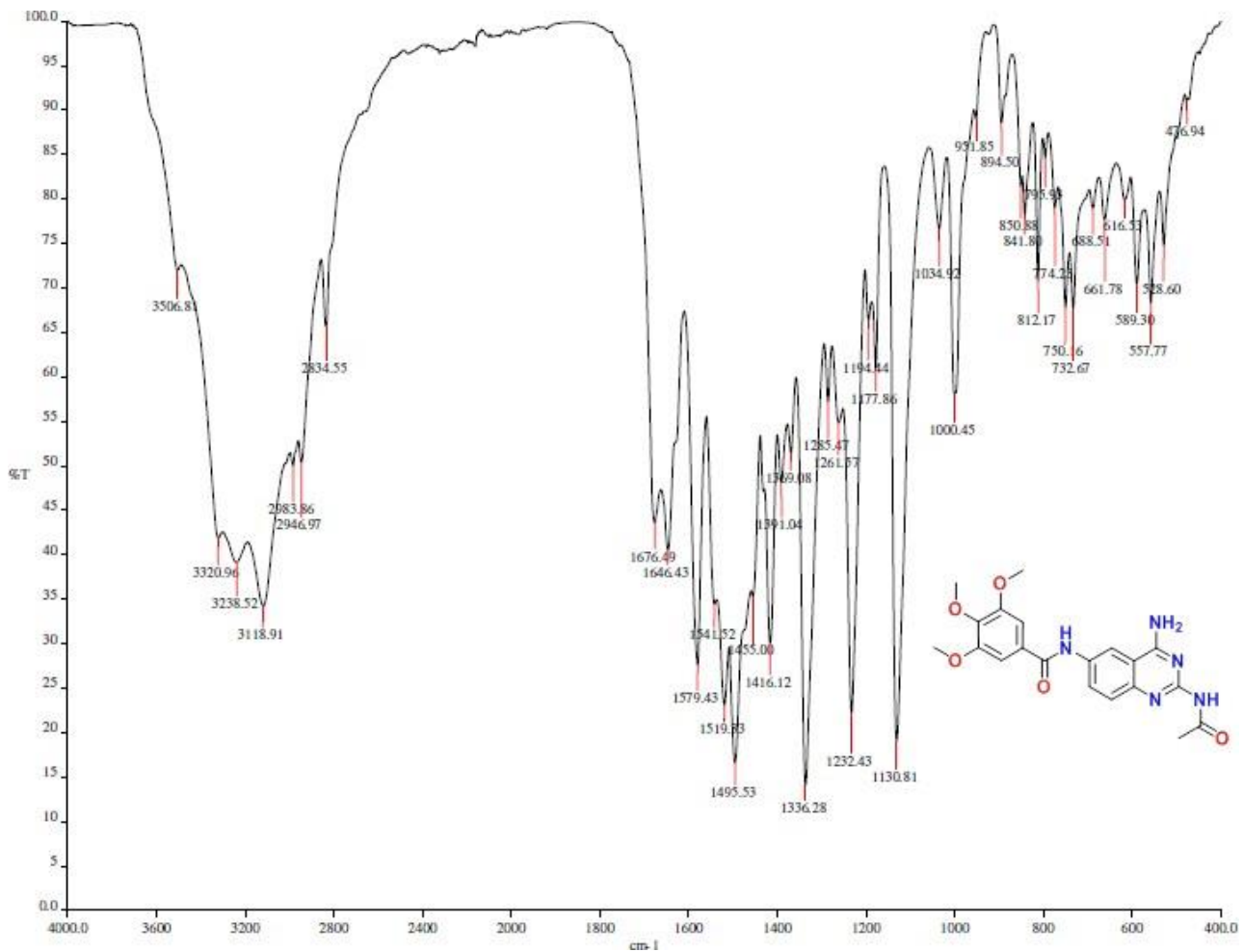
Espectro 13. IR del compuesto MICBA5.



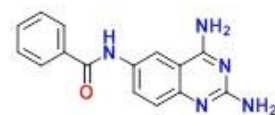
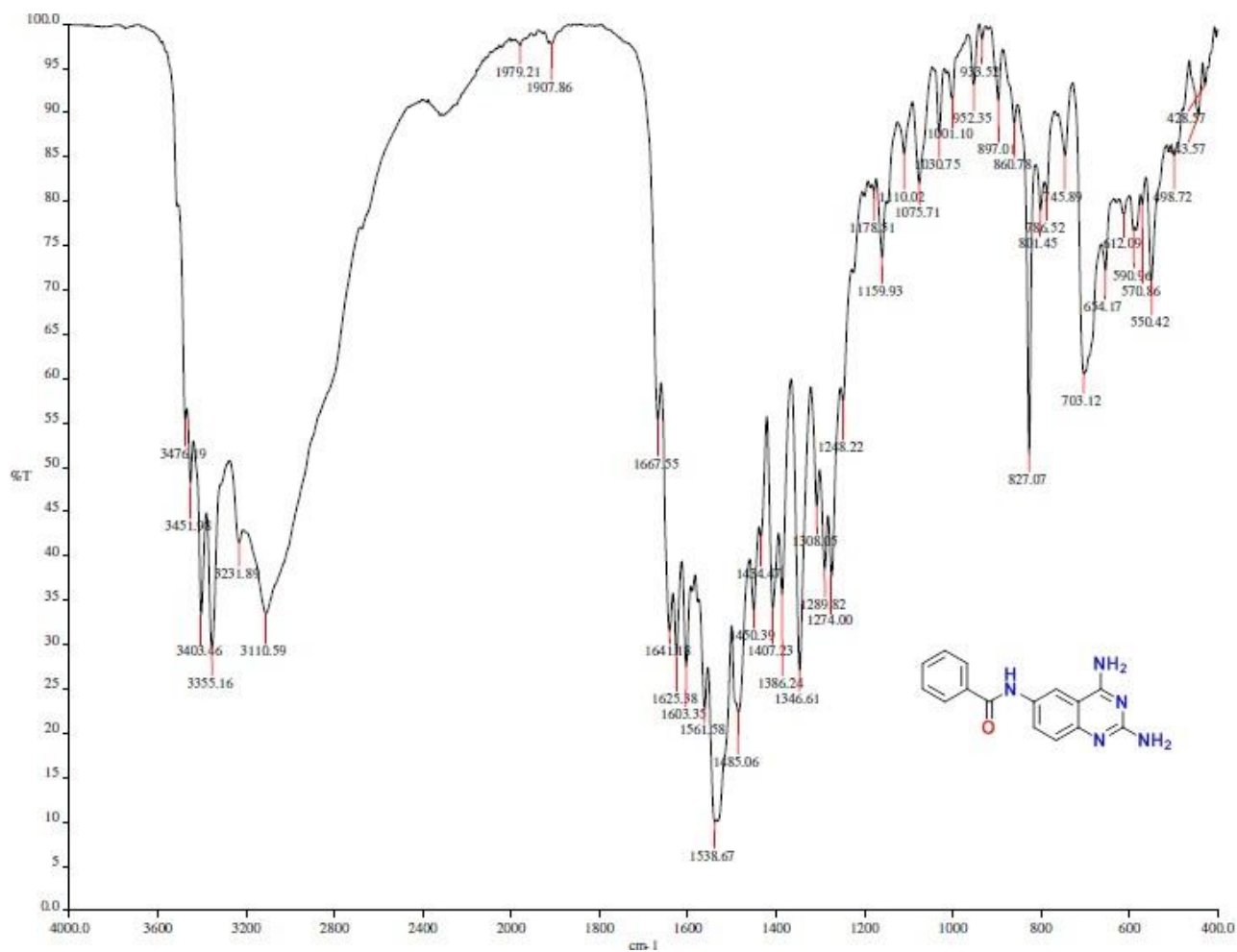
Espectro 14. IR del compuesto MICBAM1.



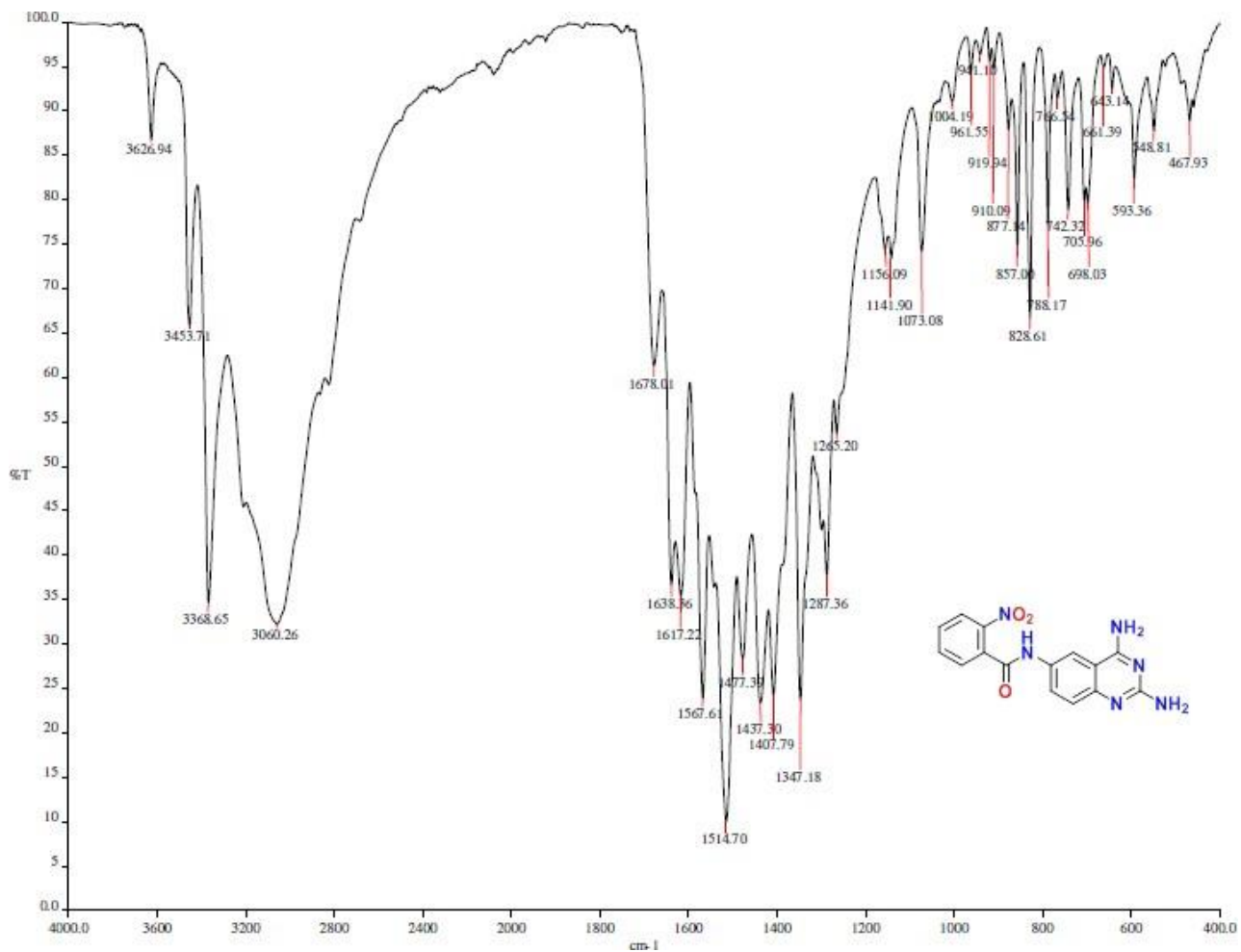
Espectro 15. IR del compuesto MICBAM2.



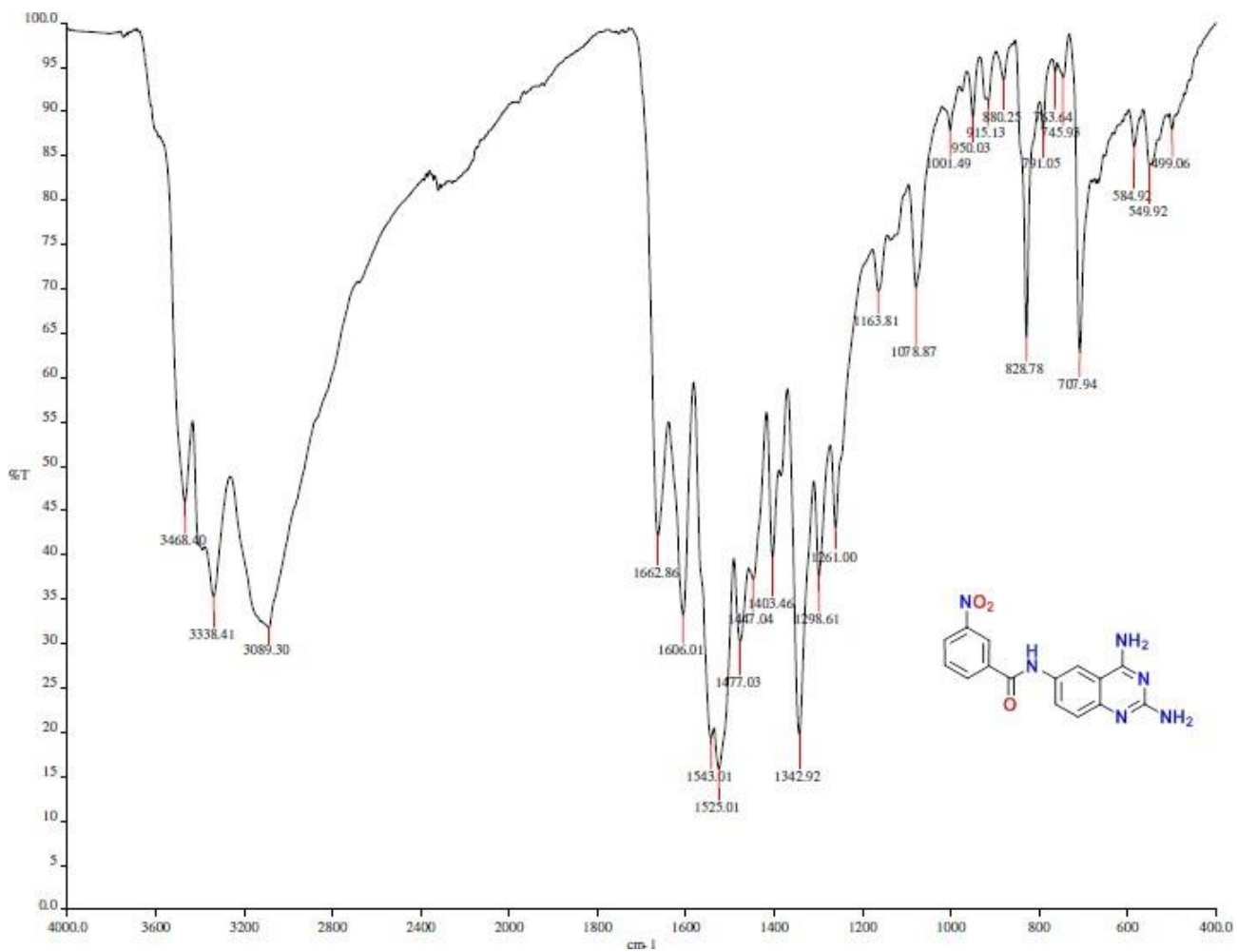
Espectro 16. IR del compuesto MICBAM5.



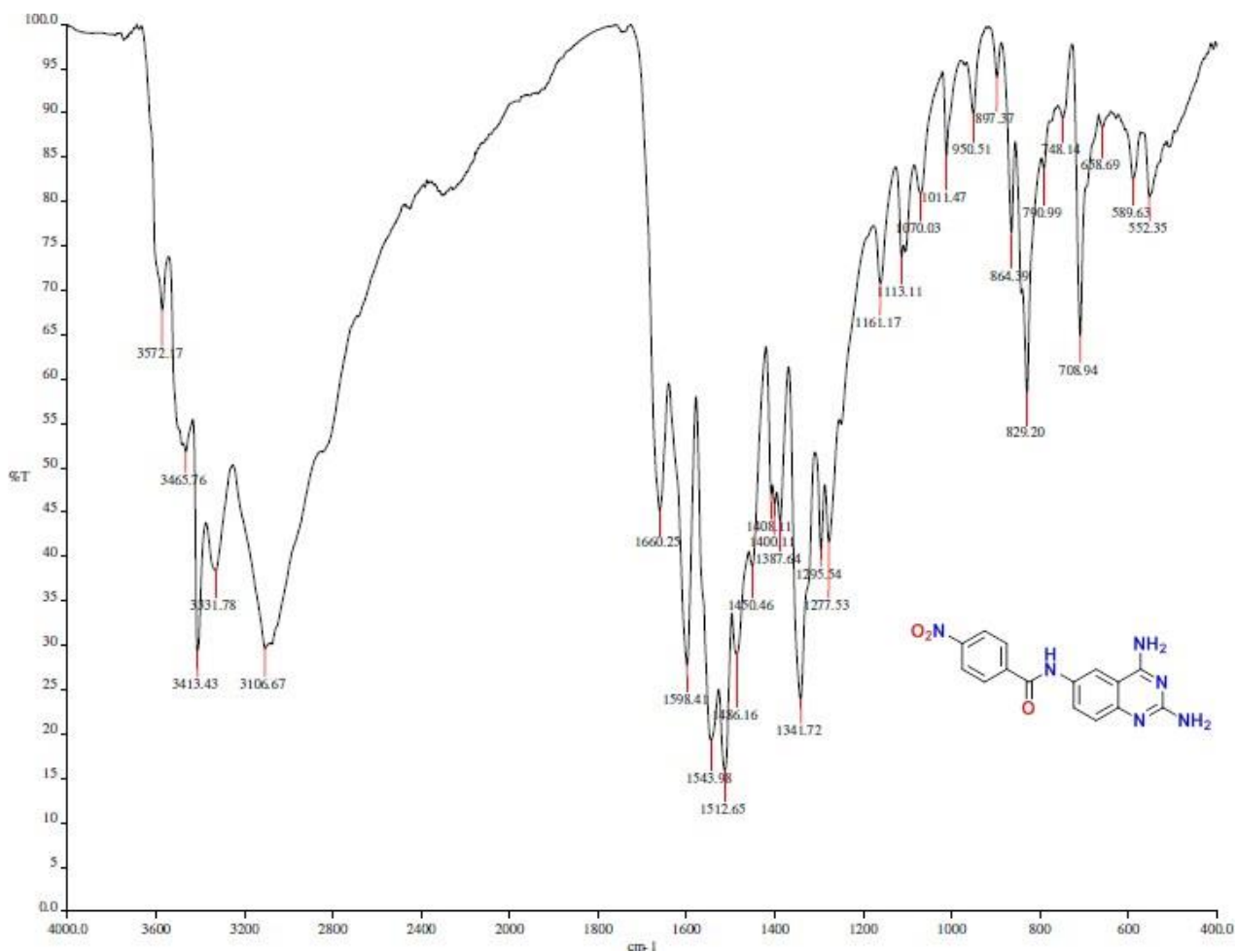
Espectro 17. IR del compuesto MICBAD1.



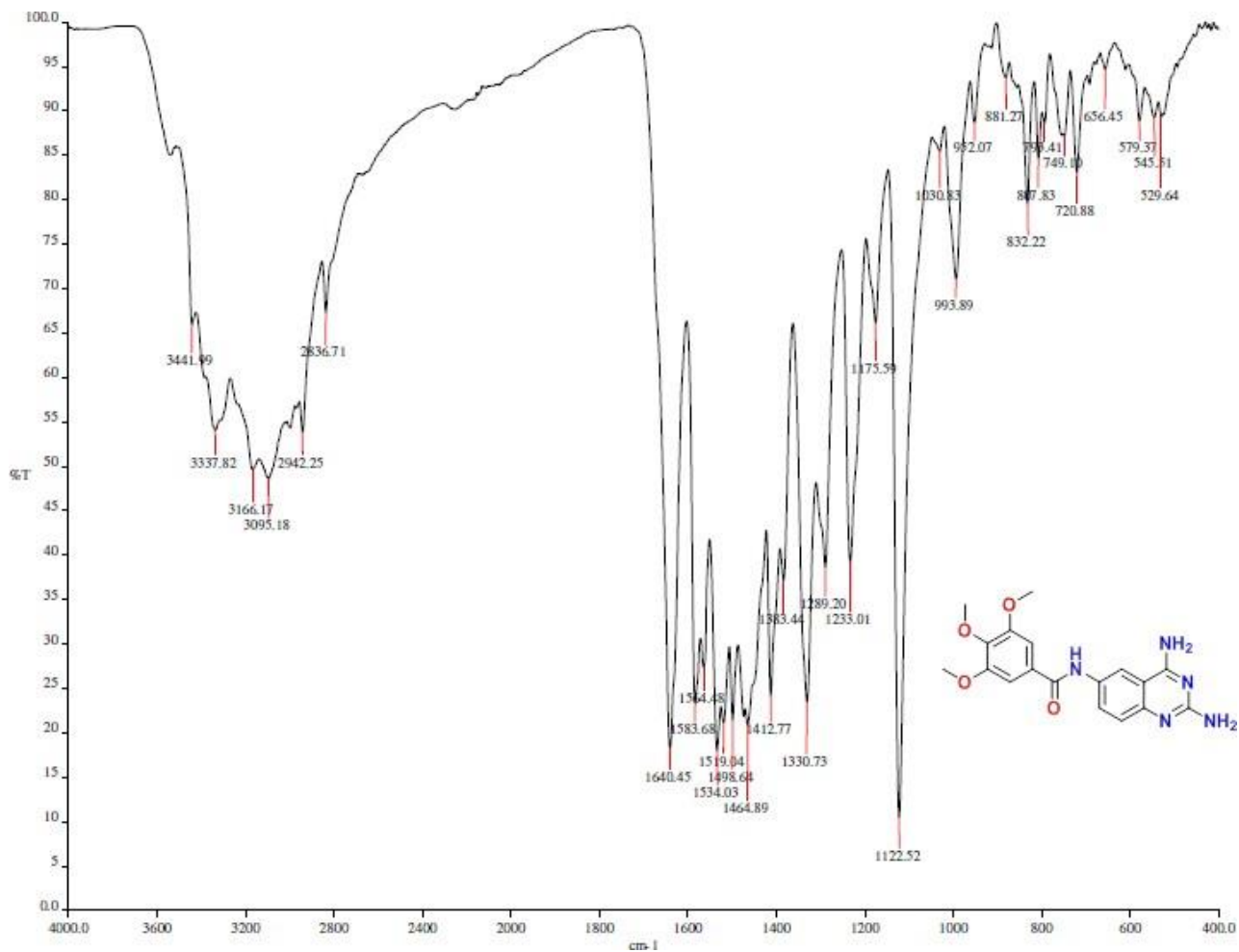
Espectro 18. IR del compuesto MICBAD2.



Espectro 19. IR del compuesto MICBAD3.



Espectro 20. IR del compuesto MICBAD4.



Espectro 21. IR del compuesto MICBAD5.



Bibliografía

- (1) OMS. Informe mundial sobre el cáncer <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- (2) NIH. Cancer <http://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
- (3) Hassanpour, S. H.; Dehghani, M. Review of Cancer from Perspective of Molecular. *J. Cancer Res. Pract.* **2017**, 4 (4), 127–129.
- (4) DiGiovanni, J. Multistage Carcinogenesis in Mouse Skin. *Pharmacology and Therapeutics.* **1992**, pp 63–128.
- (5) Hongbao, M.; Young, M.; Yan, Y. Cáncer. *Cancer Biol.* **2014**, 4 (4), 59–65.
- (6) Kulesz-Martin, M.; Ouyang, X.; Barling, A.; Gallegos, J. R.; Liu, Y.; Medler, T. *Multistage Carcinogenesis: Cell and Animal Models*, Third Edit.; Elsevier, **2017**; Vol. 7–15.
- (7) Klaunig, J. E.; Wang, Z. Oxidative Stress in Carcinogenesis. *Curr. Opin. Toxicol.* **2018**, 7, 116–121.
- (8) M. Martin, J. D. Carcinogénesis. *Salud Publica Mex.* **2011**, 53 (5), 405–414.
- (9) Steeg, P. S. Tumor Metastasis: Mechanistic Insights and Clinical Challenges. *Nat. Med.* **2006**, 12 (8), 895–904.
- (10) Hanahan, D.; Weinberg, R. The Hallmarks of Cancer. *Cell* **2000**, 100, 57–70.
- (11) Hanahan, D.; Weinberg, R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **2011**, 144, 646–674.
- (12) Negrini, S.; Gorgoulis, V. G.; Halazonetis, T. D. Genomic Instability an Evolving Hallmark of Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* **2010**, pp 220–228.
- (13) Luo, J.; Solimini, N. L.; Elledge, S. J. Principles of Cancer Therapy: Oncogene and Non-Oncogene Addiction. *Cell.* **2009**, pp 823–837.
- (14) Colotta, F.; Allavena, P.; Sica, A.; Garlanda, C.; Mantovani, A. Cancer-Related



Inflammation, the Seventh Hallmark of Cancer: Links to Genetic Instability. *Carcinogenesis*. **2009**, pp 1073–1081.

- (15) OMS. Cancer Today <http://gco.iarc.fr/today/home>.
- (16) García, M. G.; Rodríguez, O. A.; León, D. C. de. *Oncología y Cirugía. Bases y Principios*; **2013**.
- (17) Owadally, W.; Staffurth, J. Principles of Cancer Treatment by Radiotherapy. *Surgery (United Kingdom)*. **2018**, pp 127–130.
- (18) American Cancer Society. Terapia hormonal para el cáncer de seno <http://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/terapia-hormonal-para-el-cancer-de-seno.html>.
- (19) NIH. Terapia hormonal para tratar el cáncer <http://www.cancer.org.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal>.
- (20) Stokes, Z.; Chan, S. Principles of Cancer Treatment by Hormone Therapy. *Surgery*. **2009**, pp 165–168.
- (21) NIH. Inmunoterapia <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>.
- (22) Alatrash, G.; Jakher, H.; Stafford, P. D.; Mittendorf, E. A. Cancer Immunotherapies, Their Safety and Toxicity. *Expert Opin. Drug Saf.* **2013**, 12 (5), 631–645.
- (23) Ventola, C. L. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. *P T* **2017**, 42 (6), 375–383.
- (24) NIH. Quimioterapia <http://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-is-chemotherapy-used-to-treat-cancer.html>.
- (25) Dickens, E.; Ahmed, S. Principles of Cancer Treatment by Chemotherapy. *Surg. (United Kingdom)* **2018**, 36 (3), 134–138.



- (26) Mehndiratta, S.; Sapra, S.; Singh, G.; Singh, M.; Nepali, K. *Quinazolines as Apoptosis Inducers and Inhibitors: A Review of Patent Literature*; **2016**; Vol. 11.
- (27) Alagarsamy, V.; Chitra, K.; Saravanan, G.; Solomon, V. R.; Sulthana, M. T.; Narendhar, B. An Overview of Quinazolines: Pharmacological Significance and Recent Developments. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, pp 628–685.
- (28) Asif, M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 1–27.
- (29) Ugale, V. G.; Bari, S. B. Quinazolines: New Horizons in Anticonvulsant Therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2014**, pp 447–501.
- (30) Ahmed, M. F.; Youns, M.; Belal, A. Design, Synthesis, Molecular Docking and Anti-Breast Cancer Activity of Novel Quinazolinones Targeting Estrogen Receptor α . *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* **2016**, 73 (1), 115–127.
- (31) Ravez, S.; Castillo-Aguilera, O.; Depreux, P.; Goossens, L. Quinazoline Derivatives as Anticancer Drugs: A Patent Review (2011 – Present). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2015**, 25 (789–804).
- (32) Shagufta; Ahmad, I. An Insight on Therapeutic Potential of Quinazoline Derivatives as Anticancer Agents. *Medchemcomm* **2017**, 7 (1), 1–26.
- (33) Aronson, J. K. Trimetrexate. In *Meyler's Side Effects of Drugs*; **2016**; Vol. 16, p 201.
- (34) Kung, S.; Espinel, Z.; Lapid, M. I. Treatment of Nightmares with Prazosin: A Systematic Review. *Mayo Clinic Proceedings*. **2012**, pp 890–900.

