

Synthesis of *N*-Alkyl Substituted 3,4-Aiaril Maleimides as Multidrug Resistance Reversors (MDR) for Cancer Cells

Juárez H. Paulina,¹ Villegas O. Víctor M,¹ Contreras C. Yaquelin C.,¹ Ramírez M. Jesús A.,¹ Villalobos G. Ana L.,¹ Morales A. Kevin S.,¹ Hernández V. Edson D., MSc.,¹ Solorio A. César R., PhD.^{1,2}

¹Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas
csolorio@ugto.mx²

Resumen

El cáncer se puede definir como una enfermedad donde una amplia variedad de células presentan una mutación en su ADN que les permite proliferar de forma descontrolada, afectando con ello las rutas metabólicas de los órganos/tejidos en los que se encuentran, obstruir mecánicamente el flujo de fluidos biológicos y suele provocar la muerte. A lo largo de los años la investigación científica ha logrado la generación de compuestos conocidos como anticancerígenos, que son capaces de eliminar dichas células mutadas, prolongando la vida de la persona afectada, sin embargo existen ocasiones donde las antes mencionadas células son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia a los compuestos anticancerígenos, disminuyendo o eliminando su eficacia, haciendo uso de varios mecanismos metabólicos/enzimáticos/receptivos que se han estudiado recientemente. Ante esta nueva problemática, la síntesis de compuestos capaces de revertir dicha resistencia ha obtenido gran importancia, siendo el objetivo de varios grupos de investigación. En este trabajo realizamos la síntesis de derivados de Maleimida 3,4-diaril *N*-sustituidas para su futuro ensayo biológico en la eliminación de la antes mencionada resistencia en células de cáncer de mama.

Palabras clave: Resistencia Celular a Multidrogas, Maleimidias, P-gp, Inhibición

Introducción

La resistencia a multidrogas puede estar basada en mecanismos de diferente índole, de los cuales algunos se muestran en la figura 1. Estos son el cambio en el metabolismo de los anticancerígenos, haciéndolos especies no reactivas, el cambio en la expresión de los blancos moleculares para los cuales los medicamentos fueron diseñados, cambios en las vías de admisión y excreción de estos compuestos, incrementando el flujo de salida o impidiéndoles la entrada a la célula, además de una sobreexpresión de proteínas encargadas de la reparación de DNA dañado.¹

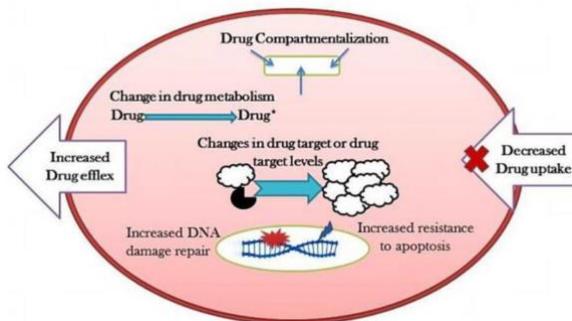


Figura 1. Métodos de desarrollo de resistencia a multidrogas. Modificado de [1].

Estas variantes de mecanismos en la resistencia se han tratado de explicar por medio de diversos estudios, teniendo como posibles causas la heterogeneidad en tumores, los microambientes tumorales y la aparición de células troncales cancerígenas, siendo esta última la estudiada a mayor detalle. Las células troncales cancerígenas pueden considerarse como células madre y/o progenitoras que se han encontrado en una amplia variedad de tumores, y estas células cuentan con un mecanismo especial utilizado para la remoción de agentes citotóxicos, como lo es la sobre expresión de los transportadores de drogas, pertenecientes a la familia de proteínas de casete de unión de adenosin trifosfato (ABC), incluyendo la subfamilia ABCB1, que codifica para la síntesis de la glicoproteína P (P-gp).²

Las proteínas P-gp se localizan en la membrana celular, y están implicadas en el transporte activo primario dependiente de la hidrólisis de ATP, de una variedad no específica de moléculas. Estas tienen la función de bombear fuera del citosol moléculas potencialmente dañinas (figura 2),³ siendo la forma de resistencia más común observada para medicamentos como la doxorubicina, y los medicamentos utilizados para el cáncer de mama TNBC (Triple Negative Breast Cancer).

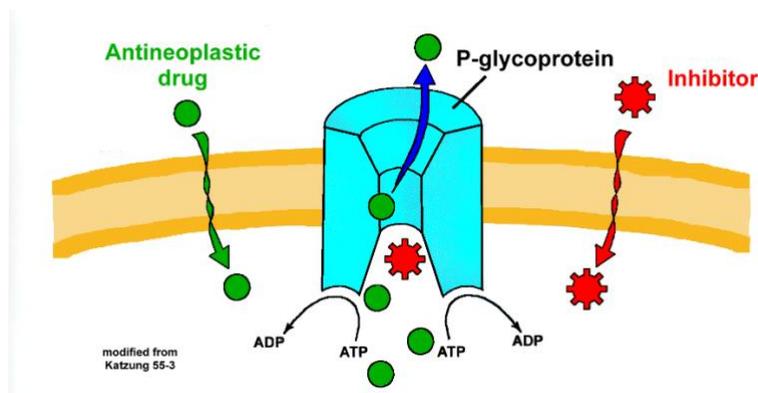


Figura 2. Mecanismos de acción de la P-gp. Modificado de [4]

Esta sobre expresión de la P-gp permite el bombeo de una amplia variedad de moléculas con posible actividad citotóxica, fuera de las células cancerígenas, mitigando su posible efecto. Este transporte, dado el tamaño del poro es poco específico, siendo capaz de transportar moléculas polares, no polares, cíclicas, alifáticas, aromáticas entre otras, dentro del rango de 250 a 4000 Da. Algunas de las moléculas que se han demostrado son capaces de ser eliminadas por medio de las P-gp son el Paclitaxel, Topotecan, Epirubicina, Actinomicina D, Vincristina, Doxorubicina, Daunorubicina, entre otros.⁵

Ya que se ha identificado la actividad de la P-gp, han sido varios los estudios enfocados en el bloqueo de estos canales con la intención de mitigar la resistencia a multidroga, desarrollando antagonistas que pueden inhibir a la P-gp por medio de tres mecanismos:⁶

1. Bloqueo del canal formado por los 2 dominios transmembranales
2. Interferencia en la hidrólisis del ATP necesario para el funcionamiento de la P-gp
3. Alteración de la estabilidad de los lípidos de la membrana celular, que provocan cambios conformacionales en la P-gp

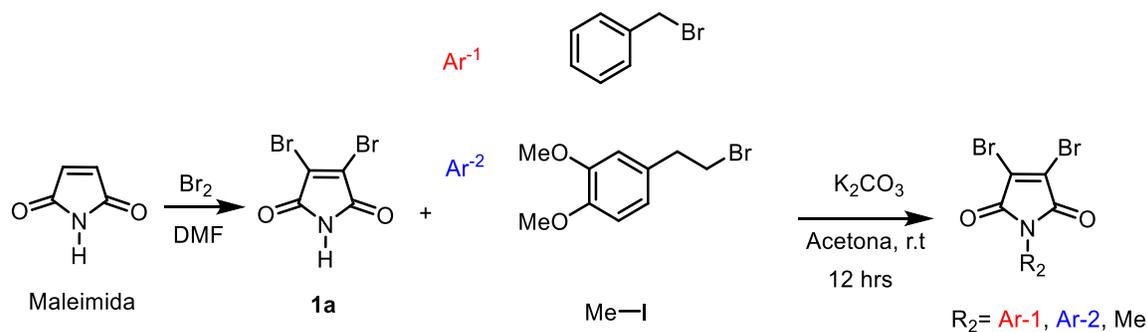
En el 2013 se desarrolló una posible nueva familia de antagonistas de la P-gp altamente específicas y biocompatibles con células no cancerígenas, las 3,4-diarilmaleimidias⁷ y en el 2017, nuestro grupo de investigación amplió y desarrolló nuevos derivados de las maleimidias de las cuales 5 de ellas mostraron un incremento en la muerte celular de una línea celular MRD al ser tratadas con estos compuestos y doxorubicina.⁸

Considerando los resultados previos obtenidos por nuestro grupo de investigación (*J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, *61(1)*, 41-49.) donde se ha demostrado que las 3,4-diarilmaleimidias *N*-alquil sustituidas conteniendo un bromo en el anillo de benceno, muestran una prometedora reversión en la resistencia celular en un caso real de cáncer de mama tratado con doxorubicina se decidió abordar esta investigación de una manera similar, generando derivados nunca descritos, conteniendo bromo en los anillos de benceno en diferentes posiciones para su posterior estudio en células cancerígenas resistentes.

Discusión y resultados

Síntesis de *N*-metil-, *N*-bencil- y *N*-fenetil-3,4-dibromo maleimidias

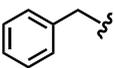
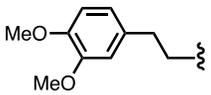
Los derivados de maleimida (**1a-1d**) se prepararon de acuerdo con la metodología establecida por G. Cano⁸, donde partiendo de la maleimida comercial (129585, Sigma Aldrich). Se llevó a cabo la dibromación en las posiciones 3 y 4, siendo necesaria una purificación rápida del producto por medio de una columna de sílice en gel con una mezcla de solventes AcOEt/hexanos (20%), la 3,4-dibromo maleimida (**1a**) posteriormente fue usada en la síntesis de la *N*-bencil-3,4-dibromo maleimida (**1b**) *N*-(3,4-dimetoxifenetil)-3,4-dibromo maleimida (**1c**) y *N*-metil-3,4-dibromo maleimida (**1d**). Esto se ilustra en el esquema 1.



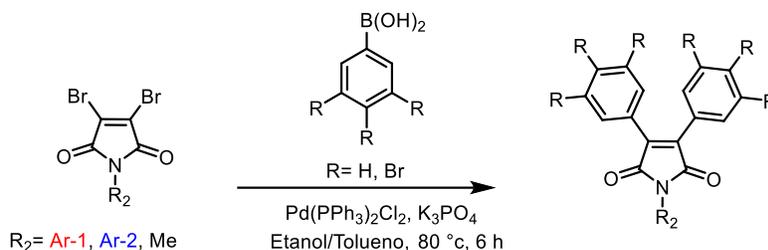
Esquema 1. Síntesis de **1a** y sustitución en la posición N. Generado con los métodos de [8].

Se obtuvieron exitosamente dichos compuestos a los que llamaremos “precursores” con rendimientos de moderados a buenos, siendo necesarios pequeños ajustes en las reacciones. Dichos rendimientos pueden ser observados en la tabla 1.

Tabla 1. Precursores Sintetizados

R ₂	Identificador	%
-H	1a	89
	1b	55
	1c	25
-Me	1d	67

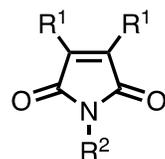
Utilizando los precursores **1a-d** (con excepción de 1c) se procedió a la síntesis final de los derivados de maleimida realizando un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyuara, utilizando Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8.04174, Sigma Aldrich) como catalizador para la formación de los nuevos enlaces C-C y ácidos fenilborónicos, aprovechando la facilidad de la eliminación de sus subproductos (esquema 2). Se identificaron los compuestos obtenidos por RMN de ¹H y ¹³C, y aprovechando la característica fluorescente de dichos compuestos, se pudo identificar una mezcla de ellos en los resultados de reacción, producto del monoacoplamiento cruzado, diacoplamiento cruzado y posibles acoplamientos no deseados sobre los átomos de bromo presentes en los anillos de benceno otorgados por los ácidos fenil borónicos. Los compuestos fueron purificados y se determinaron los rendimientos los cuales se muestran en la tabla 2.



Esquema 1. Síntesis de 1(A-I) por acoplamiento cruzado de SM. Generado con información de [10].

Inicialmente se realizó la reacción con dioxano, pero debido a la gran variedad de subproductos encontrados, se decidió probar una mezcla etanol/tolueno anhidra y desoxigenada, obteniendo menor cantidad de subproductos con excepción de los productos **1C y 1F**, facilitando la purificación, pero elevando los tiempos de reacción. Dichos rendimientos se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Compuestos finales sintetizados



R ¹	R ²	Identificador	% ^a	% ^b
		1A	45-57	65-75
		1B	69-89	25-32
		1C	76-88	35-42
		1D	66-87	77-79
	- Me	1E	80-83	45-47
		1F	75-85	55-63

- a. Dioxano fue utilizado como disolvente
b. Tolueno/Etanol (1:1) fue utilizado como disolvente

Conclusión

Siguiendo la ruta de síntesis previamente establecida, se realizó de forma exitosa la síntesis de 6 derivados de maleimida con átomos de bromo en los anillos de benceno en diferentes posiciones, con rendimientos de medianos a buenos. Debido al bajo rendimiento de **1c**, no se han realizado aún las reacciones de acoplamiento para generar los consecuentes 3 derivados. Los compuestos obtenidos serán probados a futuro en su actividad como inhibidores de la P-gp y por lo tanto reversiones de la actividad anticancerígena en células resistentes.

Experimentación

General

Los puntos de fusión fueron obtenidos en un aparato digital determinador de puntos de fusión (Electrothermal, ET0001, Cole-Palmer) y se reportan en grados Celsius (°C). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker AscendTM (500 MHz) en CDCl_3 . Se referencia con respecto a la señal residual de CDCl_3 , 7.26 ppm en ^1H y 77.16 ppm en ^{13}C respectivamente. Los datos de los espectros se reportan en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm (delta), multiplicidad, constante de acoplamiento en Hz (J) e integración. Las multiplicidades se reportan como s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobletes), t (triplete), c (cuadruplete) o m (multiplete) y estos se muestran en para cada compuesto en esta sección. Los productos de reacción se purificaron por columna cromatográfica empleando gel de sílice como fase estacionaria (Millipore, 1.07734.9025, malla 60-200). Cromatografías en capa fina se desarrollaron en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm). Todas las reacciones anhidras se llevaron a cabo en material de vidrio seco bajo atmósfera de nitrógeno. Los solventes secos se transfirieron con jeringa.

3,4-dibromo maleimida (1a)

A una solución de maleimida (0.5 g, 5 mmol) en dimetilformamida (1 mL, 41 mmol) se añadió por goteo bromo molecular (3.13 mL, 12 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C durante 96 horas. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (20% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido cristalino de color crema (89.0%). Pf (°C) = 227.7 – 229.8, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*6) δ 163.5, 129.8.

1-(bencil)-3,4-dibromo maleimida (1b)

A una solución de **1a** (0.1 g, 0.3 mmol) en acetona seca (1.45 mL, 20 mmol) se adicionó carbonato de potasio (m, mol) y se agitó vigorosamente por 10 minutos. Posteriormente se añadió bromuro de bencilo (0.05 mL, 0.4 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (10% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido cristalino blanco (55.3%). Pf (°C) = 115-116.1, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.0, 135.6, 129.9, 129.3, 129.2, 128.7, 43.6.

3,4-dibromo-1-(3,4-dimetoxifenil)-maleimida (1c)

A una solución de **1a** (0.1 g, 0.4 mmol) en acetona seca (1.45 mL, 20 mmol) se adicionó hidruro de sodio (m, mol) y se agitó vigorosamente por 10 minutos. Posteriormente se añadió bromuro 3,4-dimetoxi fenetilo (0.105 g, 0.43 mmol) y se mantuvo en agitación a 60 °C por 12 horas. Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (10% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido amarillento (25.1%). Pf (°C) = 182.1-184.2, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (p, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 3.88 (d, 6H), 3.54 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 149.4, 148.3, 133.7, 130.0, 120.8, 111.2, 111.7, 56.3, 56.2, 40.4, 26.5.

N-metil-3,4-dibromo maleimida (1d)

A una solución de **1a** (0.1 g, 0.4 mmol) en acetona seca (1.45 mL, 20 mmol) se adicionó carbonato de potasio (m, mol) y se agitó vigorosamente por 10 minutos. Posteriormente se añadió yodo metano (0.25 mL, 4 mmol) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 6 horas. Pasado este tiempo se añadió nuevamente la misma cantidad de yodo metano y se permitió agitar a temperatura ambiente por otras 6 horas. Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (10% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido cristalino blanco (66.7%). Pf (°C) = 122.7 – 125.3, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (s, 3H) ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 129.8, 31.3.

3,4-bis(3,5-dibromofenil)-1-bencil maleimida (1A)

En un matraz de una boca se agregó **1b** (0.05 g, 0.15 mmol), ácido 3,5 dibromofenil borónico (0.09 g, 0.31 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.15 g, 0.72 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfin) paladio (II) (masa, mol). El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene en esta atmósfera. El contenido es disuelto en 1,4-dioxano (1 mL, 11.5 mmol) o alternativamente en una mezcla etanol/tolueno (1:1.1, 0.42 mL, 7.2 mmol / 0.46 mL, 4.3 mmol) desoxigenado, se elevó la temperatura a 90 °C y se agitó por 3.5 horas (6 horas mezcla etanol/tolueno). Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido verde cristalino (45-57%). Pf (°C) = 150.2-153.3, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H), 7.54 (t, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 4.79 (s, 2H) ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 134.4, 132.6, 131.4, 131.0, 129.6, 128.9, 123.8, 123.7, 122.4, 38.9.

3,4-bis(3-bromofenil)-1-bencil maleimida (1B)

En un matraz de una boca se agregó **1b** (0.05 g, 0.15 mmol), ácido 3-bromofenil borónico (0.06 g, 0.3 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.15 g, 7.2 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfin) paladio (II) (4 mg, 6 μmol). El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene en esta atmósfera. El contenido es disuelto en 1,4-dioxano (1 mL, 11.5 mmol) o alternativamente en una mezcla etanol/tolueno (1:1.1, 0.42 mL, 7.2 mmol / 0.46 mL, 4.3 mmol) desoxigenado, se elevó la temperatura a 90 °C y se agitó por 3.5 horas (6 horas mezcla etanol/tolueno). Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido verde cristalino (69-89%). Pf (°C) = 153.4-157.1, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53 (dt, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (dtd, J = 9.2, 7.9, 7.1, 3.7 Hz, 5H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 135.9, 135.4, 133.1, 132.5, 130.1, 129.9, 128.7, 128.6, 128.3, 127.9, 122.6, 29.8.

3,4-bis(4-bromofenil)-1-bencil maleimida (1C)

En un matraz de una boca se agregó **1b** (0.05 g, 0.15 mmol), ácido 4-bromofenil borónico (0.06 g, 0.3 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.15, 7.2 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfin) paladio (II) (4 mg, 6 μmol). El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene en esta atmósfera. El contenido es disuelto en 1,4-dioxano (1 mL, 11.5 mmol) o alternativamente en una mezcla etanol/tolueno (1:1.1, 0.42 mL, 7.2 mmol / 0.46 mL, 4.3 mmol) desoxigenado, se elevó la temperatura a 90 °C y se agitó por 3.5 horas (6 horas mezcla etanol/tolueno). Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido verde cristalino (76-88%). Pf (°C) = 128-130.3, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.48 (m, 4H), 7.46 – 7.43 (m, H), 7.36 – 7.32 (m, 6H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 136.3, 135.4, 132.2, 131.5, 129.0, 128.9, 128.2, 127.3, 125.0, 42.3.

3,4-bis(3,5-dibromofenil)-1-metil maleimida (1D)

En un matraz de una boca se agregó **1d** (0.05 g, 0.15 mmol), ácido 3,5 dibromofenil borónico (0.11 g, 0.4 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.2 g, 0.9 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfin) paladio (II) (5 mg, 7.4 μmol). El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene en esta atmósfera. El contenido es disuelto en 1,4-dioxano (1 mL, 11.5 mmol) o alternativamente en una mezcla etanol/tolueno (1:1.1, 0.42 mL, 7.2 mmol / 0.46 mL, 4.3 mmol) desoxigenado, se elevó la temperatura a 90 °C y se agitó por 3.5 horas (6 horas mezcla etanol/tolueno). Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido verde cristalino (66-87%). Pf (°C) = 191.5-195.3, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 2H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 3.16 (s, 3H), ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 136.1, 135.0, 131.3, 131.0, 123.5, 24.7.

3,4-bis(3-bromofenil)-1-metil maleimida (1E)

En un matraz de una boca se agregó **1d** (0.05 g, 0.15 mmol), ácido 3-bromofenil borónico (0.08 g, 0.4 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.2 g, 0.9 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfin) paladio (II) (5 mg, 7.4 μ mol). El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene en esta atmósfera. El contenido es disuelto en 1,4-dioxano (1 mL, 11.5 mmol) o alternativamente en una mezcla etanol/tolueno (1:1.1, 0.42 mL, 7.2 mmol / 0.46 mL, 4.3 mmol) desoxigenado, se elevó la temperatura a 90 °C y se agitó por 3.5 horas (6 horas mezcla etanol/tolueno). Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido verde cristalino (80-83%). Pf (°C) = 162.7-164.5, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.57 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.1 Hz, 2H), 7.37 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 3.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 135.7, 133.2, 132.6, 130.2, 130.1, 128.3, 122.7, 29.8.

3,4-bis(4-bromofenil)-1-metil maleimida (1F)

En un matraz de una boca se agregó **1d** (0.05 g, 0.15 mmol), ácido 4-bromofenil borónico (0.08 g, 0.4 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.2 g, 0.9 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfin) paladio (II) (5 mg, 7.4 μ mol). El matraz se purga con nitrógeno y se mantiene en esta atmósfera. El contenido es disuelto en 1,4-dioxano (1 mL, 11.5 mmol) o alternativamente en una mezcla etanol/tolueno (1:1.1, 0.42 mL, 7.2 mmol / 0.46 mL, 4.3 mmol) desoxigenado, se elevó la temperatura a 90 °C y se agitó por 3.5 horas (6 horas mezcla etanol/tolueno). Se llevó a sequedad y se agregó una solución saturada de sulfato de amonio y se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la total evaporación del solvente, se procedió a la purificación en una columna de gel de sílice (5% AcOEt/Hexanos), para obtener un sólido verde cristalino (75-85%). Pf (°C) = 134.8-138, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.49 (m, 4H), 7.36 – 7.32 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 135.6, 132.2, 131.4, 127.4, 124.9, 24.5.

Bibliografía/Referencias

1. Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S., & Baradaran, B. The different mechanisms of cancer drug resistance: A brief review. In *Advanced Pharmaceutical Bulletin* (Vol. 7, Issue 3, pp. 339–348). Tabriz University of Medical Sciences
2. Pal B, Bayat-Mokhtari R, Li H, Bhuyan R, Talukdar J, Sandhya S, et al. Stem cell altruism may serve as a novel drug resistance mechanism in oral cancer. *Cancer Res* 2016;76
3. Bradshaw, D.; Arceci, R.j. *J Clin Oncol.* 1998. 16, 3674-3690
4. Dr. Janet Fitzakerley | ©2015 University of Minnesota Medical School
5. Sharom FJ. Complex Interplay between the P-Glycoprotein/Multidrug Efflux Pump and the Membrane: its role in modulating protein function. *Front Oncol.* (2014) 4:41.
6. Varma M.V.S.; Ashokraj, Y; Dey C.S.; Panchagnula, R. *Pharmacol Res.* 2003, 48, 347-359
7. Bin, J. W.; Wong, I. L. K.; Hu, X. Chow, L. M. C.; Biao, W. S. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 9057-9070.
8. Jessica. R. Gutierrez. C.; Síntesis y evaluación biológica de 3,4 diarilmaleimidias N sustituidas como drogas moduladoras de la sobreexpresión de la Glicoproteína P-gp en líneas celulares cancerígenas resistentes a multidrogas (MDR), 2016, Guanajuato, Gto.