



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

SÍNTESIS Y ACCIÓN ANTIDIABÉTICA DE ÁCIDOS 4-ARILAMIDOFENOXIACÉTICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

M A E S T R O E N F A R M A C I A

P R E S E N T A:

L.F. CARLOS CRISTIAN MIRANDA GONZÁLEZ

Director de tesis: Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



VOTO APROBATORIO PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM

Nombre del alumno: Carlos Cristian Miranda González

Título de la tesis: "Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-arilamidofenoxiacético"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

14/mayo/2020

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO | Fecha:2020-05-14 15:07:55 | Firmante

Uv72rxS2Ewh+7LED3hN31s3Df1UXL55q/4+jfBtMpRBJBupXTjI8P/GCkTnasRtYbSKnlSm0aZfBDzFT7LjvZjChppeC/eLeKr+2IMsnVhi0t7Wj1RaGW+8D2jSeA0ecQoiLit4oBsogR
OPGv39u16ymQ59z0fx0MzdS3XLtkoCELCbtY9mdcFkhqYHQsjknkXS8a6gvrUl424DGytQ1rKwd4jYEdscx+7LZaNiNtFtaKmeL0w9Hk2gxV7vFSgyllf0Wg/cNS6/GIZCJZBzm4Z
ql07owmaTXaMz3Zgef/dRzhaYX31c3MQKXOvwVPL3HlvP5mf2aAHbND6XJxqDng==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[VLuJ\\$bCi#fF](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/TYtQjuPOdGCzNpJ8bKCUuJQiKHBnyjm>



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Carlos Cristian Miranda González

Título de la tesis: “Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-arilamidofenoxiacético”

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Cesar Millán Pacheco

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dr. Cesar Millán Pacheco

22/05/2020

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

CESAR MILLAN PACHECO | Fecha:2020-05-22 19:19:50 | Firmante

fOgksnfqRBrRdjXBDniRLuQrGmb+9EyrduOSQOneeJ77b3BAs0SM9Grwj22Dywar8Y5Cw9Z1u1tx7z382rOxNf5wplYB8UDMcdDsrZqM0djXipog8HRIVOp1Xw0qES4o0UbObeo9o5jGxADPii6vga/p590fVjppvEyES9TmmJ+I4XcYrC+yKepJg4i6W6tAg01hqcinazIRdHQJcB1nOCrZWn4/WyFRtWpn0i8p4AN3v+wA0d+994REQlq20J19nd1GefjByXgHgFTnTL BefooS83ipU9oWLWIThsKGBWPaqadFatPtTe19Mfo0Ezj657C0QOVpUKgycgzcJr4A==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[g%xjYh\(urLz](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Cw8eviJPHshigaTjzZfejsV2DqmQUIz>



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Carlos Cristian Miranda González

Título de la tesis: "Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-arilamidofenoxiacético"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Blanca Iris Colín Lozano

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dra. Blanca Iris Colín Lozano

24/mayo/2020

Fecha

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Carlos Cristian Miranda González

Título de la tesis: “Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-arilamidofenoxiacético”

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Sergio Alcalá Alcalá

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dr. Sergio Alcalá Alcalá

13/mayo/2020
Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

SERGIO ALCALA ALCALA | Fecha:2020-05-13 19:08:48 | Firmante

DVxgJM691ELqO+8oXhI6G258uL717Gho9VyGAJe+qfkvLRTCxrPli/xMysevy3HrgGOLPaqUirSVcycaxqy1uBXJGDIAgz0yJvkjFmCOMcik2tSMSCEOcTX6NmNPscHf82cxWmylGT9CPARzvRSDDOxLE0oDZhpqFDw8AdB+fdhEcL8CEy4QqoFFwjzJtkVNIZC3zD//ppV/Oe2/yuHX1ZeRcZpcyTwFdmL2UOozFjyo0eiyxeNgkTi4AwzEdjvDjb1Z5jLsvkjGlcJAly29fpKbDd3zzM3UBTLHdxvzLJg0Dhal/x/rcBJIRL1LSsZU9FIDmfVp9ujaDBAa8N7/w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



Ni%ZYD2jXVz

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/CaJnzVAqb1ekuNf2mcrg3zmfUOfEMBUm>



**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Carlos Cristian Miranda González

Título de la tesis: “Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-arilamidofenoxiacético”

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa

24/mayo/2020

Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA | Fecha:2020-05-25 10:51:17 | Firmante

L80AxMaDZpqyTZHy8ujjSQK/0hi9STIQloYIIIDCGA5e/UqDriUDxIxF9BOHnD823n5BhShoWIOaOr4uXc139sBn1//f3G7nceJHntRYv7N4Qsh2tWxUcLiyoxaY9+B7T4L4wn313o//5XT5vDAjkYrQpAlUUbq3hfsU2LI5HJZRYha9/LwUkMfRgfnUgqKRGIXimjShAYesNLMjr9mE6ng1ovPleot72WmzDMsb6cYkd/DO2M9/dLlaJcq5Ds2T2rnpVOiOX1tCURUm2hRg5mr1x9M0wKUpH21n/pjzC5X85ROJk9yPdfZu6HmgVDJsG4dgbGxwtQHi+EUUulYylUQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



6&5PhTfi8F#

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/HXKnN014wbrx4MxGL9Da6tFLO9kPeXkO>



AGRADECIMIENTOS

- A CONACyT por el apoyo otorgado como becario del programa de Maestría con el número de CVU 893900. Al proyecto de Investigación en Ciencia Básica 2015 número 253814.
- Al jurado revisor de tesis, Dr. Samuel Enoch Estrada Soto, Dr. Cesar Millan Pacheco, Dra. Blanca Colín Lozano, Dr. Sergio Alcalá Alcalá y al Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa por las observaciones y sugerencias realizadas para mejorar este trabajo.
- Al Dr. Elix Domínguez Mendoza el apoyo, orientación y realización en las pruebas de tolerancia a la glucosa oral para este proyecto.
- Al Dr. Julio Cesar Almanza Pérez del departamento de Farmacología de la UAM-Iztapalapa, por la realización de los ensayos *in vitro*.
- Al Dr. Emanuel Hernández Núñez del CINVESTAV unidad Mérida, por la realización de los análisis espectroscópicos y espectrométricos.
- Al Laboratorio Nacional de Supercomputo del Sureste de México por el tiempo de supercomputo brindado para la realización de las dinámicas moleculares que se hicieron.

Uno de mis más grandes agradecimientos es para el mejor investigador de la facultad de farmacia y de la UAEM, doc Gabriel sin duda usted es un tipazo y gran ser humano. No tengo palabras para expresar lo muy feliz que me hizo, el poder formar parte de su grupo de investigación y todo lo que aprendí en mi formación como profesionista del área de salud. Gracias.

Quiero dar mis más sinceros agradecimientos a todos mis amigos que estuvieron apoyándome en mi transcurso en la maestría. Josué y Yelz fue un gusto estar 2 años más en este periodo de posgrado, disfrute mucho este proceso. Edgar, llegaste tarde mi chavo, pero fue bueno convivir de nuevo en el laboratorio, ya te extrañaba. A Jorge, Valeria, Checo, Brianda, Norma, Fernando Prieto me la pase muy bien el tiempo que compartimos. Los chavos nuevos (Wendy, Alda, Erick, Sam y Telo) me hicieron reír mucho lo poco que convivimos. Mi otro más grande agradecimiento es para Leilani Abril Pastor Salgado, sin duda no tengo manera de devolverte todo lo que hiciste por mí, siempre estuviste en todo momento y a todas horas, gracias por ser tal cual eres, yo siempre te voy a querer.

DEDICATORIAS

Este trabajo se lo quiero dedicar a varias personas:

1. Este proyecto jamás hubiera sido realizado sin mi esfuerzo y completo deseo de querer aprender más.
2. A mi madre Martha González, ya que sin ti, tal vez no sería ni la mitad del hombre que soy ahora.
3. A mi padre y mis hermanos por su apoyo, con el que sé que siempre contare sin importar nada.
4. Ha mis amigos que siempre han sido indispensables en mi camino profesional.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ABREVIATURAS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS Y ESQUEMAS	ix
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS	xii
COMPUESTOS SINTETIZADOS	xiv
Compuestos ácidos aril/alquilamidofenoxiacético	xiv
Compuestos precursores aril/alquilfenoles	xvi
Compuestos precursores aril/alquilfenoxi acetato de etilo	xv
RESUMEN	xvii
ABSTRACT	xix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 Diabetes y su epidemiología	2
2.2 Clasificación de la diabetes mellitus	3
2.3 Diagnóstico de la diabetes mellitus	5
2.4 Complicaciones de la diabetes mellitus	6
2.5 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2	7
2.5.1 Insulina y su liberación	7
2.5.2 Resistencia a la insulina	8
2.6 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2	11
2.6.1 Tratamiento farmacológico	11
2.6.1.1 Secretagogos de insulina	12
2.6.1.1.1 Sulfonilureas	12
2.6.1.1.2 Meglitinidas	12
2.6.1.1.3 Análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1)	13
2.6.1.1.4 Inhibidores de la DPP-4	14
2.6.1.2 Absorción de carbohidratos	14
2.6.1.3 Recaptura de glucosa	15
2.6.1.4 Sensibilizadores de insulina	16
2.6.1.4.1 Biguanidas	16
2.6.1.4.2 Tiazolidindionas	16
2.6.1.5 Mecanismos experimentales novedosos	17
2.6.1.5.1 Proteína fosfatasa de tirosina 1B (PTP-1B)	18
2.6.1.5.2 Receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR's)	20
2.6.1.5.3 Receptor de ácidos grasos libres 1 (FFAR1/GPR40)	23
3. JUSTIFICACIÓN	25

4. HIPÓTESIS	26
5. OBJETIVOS	26
5.1 Objetivo general	26
5.2 Objetivos específicos	26
6. CONSIDERACIONES QUÍMICO FARMACÉUTICAS PARA EL DISEÑO MOLECULAR.....	27
7. METODOLOGIA EXPERIMENTAL	33
7.1 Parte Química	34
7.1.1 Retrosíntesis	34
7.1.2 Síntesis química	35
7.1.2.1 Metodología general para la síntesis química.....	35
7.2 Parte <i>in silico</i>	37
7.2.1 Espectro de actividad biológica para sustancia (PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances).....	37
7.2.2 admetSAR: Predicción de las propiedades de absorción, distribución metabolismo, excreción y toxicológicas	38
7.2.3 SwissADME descriptores fisicoquímicos y parámetros ADME.....	39
7.2.4 OSIRIS: Predicción de las propiedades toxicológicas, cuasi-fármaco y puntaje de fármacos 40	
7.2.5 ACD/ToxSuite determinación de cardiotoxicidad, inhibición metabólica y toxicidad aguda DL ₅₀	41
7.2.6 Acoplamiento Molecular Refinado	42
7.2.6.1 Acoplamiento molecular sobre PTP-1B, PPAR γ y GPR40	43
7.2.7 Análisis consenso farmacológico para la selección de un candidato computacional seguro..	45
7.3 Parte <i>in vitro</i>	45
7.3.1 Cultivo de línea celular RINm5F	45
7.3.2 Medición y movimiento de calcio (Ca ²⁺) en células RINm5F	46, 98
7.3.3 Medición de la secreción de insulina	46
7.4 Parte <i>in vivo</i>	46
7.4.1 Prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT)	46
7.4.2 Generación del modelo experimental de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR ..	47
7.4.3 Evaluación del efecto antidiabético en un modelo agudo de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR	48
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
8.1 Parte química	49
8.1.1 Síntesis de los compuestos 4-aril/alquilamidofenol (FMC 21-30).....	49
8.1.2 Síntesis de los compuestos 2-(4-aril/alquilamidofenoxi)acetato de etilo (FMC 31-40).....	51
8.1.3 Síntesis de los ácidos 2-(4-aril/alquilamidofenoxi)acéticos (FMC 1-10)	53
8.1.4.1 Resonancia Magnética Nuclear ¹ H y ¹³ C	55, 79

8.2 Parte <i>in silico</i>	80
8.2.1 Espectro de actividad biológica para sustancias (PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances).....	80
8.2.2 admetSAR: Predicción de las propiedades de absorción, distribución metabolismo, excreción y toxicológicas	81
8.2.3 SwissADME: descriptores fisicoquímicos y parámetros ADME.....	83
8.2.4 OSIRIS: Predicción de las propiedades toxicológicas, cuasi-fármaco y puntaje de fármacos	85
8.2.5 ACD/ToxSuite: determinación de cardiotoxicidad, inhibición metabólica y toxicidad aguda DL ₅₀	86
8.2.5.1 Bloqueo de canales hERG	86
8.2.5.2 Predicción de inhibición de isoformas del CYP450	87
8.2.5.3 Toxicidad aguda	88
8.2.6 Acoplamiento molecular refinado sobre PTP-1B, PPAR γ y GPR40	90
8.2.7 Análisis de consenso farmacológico para la selección de un hit computacional seguro	95
8.4 Parte <i>in vivo</i>	98, 101
8.4.1 Prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT) en ratones normoglucémicos ICR.....	101
8.4.2. Evaluación del efecto antidiabético en un modelo agudo de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR.....	102
9. CONCLUSIONES	105
10. PERSPECTIVAS.....	106
11. PARTE EXPERIMENTAL	107
11.1 Instrumentación	107
11.2 Parte química	109
11.2.1 Método de síntesis de los compuestos finales	109
11.2.1.1 Síntesis del ácido 2-(-4-(4-fluorobenzamido)fenoxi)acético (FMC-1)	109
11.2.1.2 Síntesis del ácido 2-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)acético (FMC-3).....	110
11.2.1.3 Síntesis del ácido 2-(4-(4-clorobenzamido)fenoxi)acético (FMC-4)	110
11.2.1.4 Síntesis del ácido 2-(4-([1,1'-bifenil]-3-carboxamido)fenoxi)acético (FMC-5).....	111
11.2.1.5 Síntesis del ácido 2-(4-(1-naftamido)fenoxi)acético (FMC-6)	111
11.2.1.6 Síntesis del ácido 2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)fenoxi)acético (FMC-7)	112
11.2.1.7 Síntesis del ácido 2-(4-(4-([1,1'-bifenil]-4-carboxamido)fenoxi)acético (FMC-8)	113
11.2.1.8 Síntesis del ácido 2-(4-(palmitamido)fenoxi)acético (FMC-9).....	113
11.2.1.9 Síntesis del ácido 2-(4-(estereamido)fenoxi)acético (FMC-10)	114
11.2.2 Método de síntesis de los compuestos 4-aryl/alquilamidofenoxi acetato de etilo	114
11.2.2.1 Síntesis del 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-31)	115
11.2.2.2 Síntesis del 2-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-33)	116
11.2.2.3 Síntesis del 2-(4-(4-diclorobenzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-34)	116

11.2.2.4 Síntesis del 2-(4-([1,1'-bifenil]-3-carboxamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-35)	116
11.2.2.5 Síntesis del 2-(4-(1-naftamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-36).....	117
11.2.2.6 Síntesis del 2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-37).....	118
11.2.2.7 Síntesis del 2-(4-([1,1'-bifenil]-4-carboxamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-38)	118
11.2.2.8 Síntesis del 2-(4-(palmitamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-39)	119
11.2.2.9 Síntesis del 2-(4-(estereamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-40).....	119
11.2.3 Método de síntesis de los compuestos 4-aril/alquilamidofenol.....	120
11.2.3.1 Síntesis del 4-fluoro- <i>N</i> -(4-hidroxifenil)benzamida (FMC-21)	121
11.2.3.2 Síntesis del 3,4-dicloro- <i>N</i> -(4-hidroxifenil)benzamida (FMC-23).....	121
11.2.3.3 Síntesis del 4-cloro- <i>N</i> -(4-hidroxifenil)benzamida (FMC-24).....	122
11.2.3.4 Síntesis del <i>N</i> -(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (FMC-25).....	122
11.2.3.5 Síntesis del <i>N</i> -(4-hidroxifenil)-1-naftamida (FMC-26)	123
11.2.3.6 Síntesis del <i>N</i> -(4-hidroxifenil)-4-(trifluorometil)benzamida (FMC-27)	123
11.2.3.7 Síntesis del <i>N</i> -(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (FMC-28).....	124
11.2.3.8 Síntesis del <i>N</i> -(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (FMC-29).....	125
11.2.3.9 Síntesis del <i>N</i> -(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (FMC-30).....	125
12. ESPECTROS	126
13. REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS.....	170

ABREVIATURAS

AAD	Asociación Americana de Diabetes
AG	Ácidos grasos
ATP	Adenosin trifosfato
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DOF	Diario Oficial de la Federación
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4
FFAR1	Receptor de ácidos grasos libres 1 (Por sus siglas en ingles)
FID	Federación Internacional de la Diabetes
GLP-1	Péptido similar al glucagón 1
GLUT4	Transportador de Glucosa tipo 4
GPR40	Receptor Acoplado a Proteína G
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IP3	Inositol trifosfato
IR	Receptor de Insulina
IRS	Sustrato del Receptor de Insulina
J_o	Constante de acoplamiento orto
J_m	Constante de acoplamiento meta
J_{o-F}	Constante de acoplamiento orto con flúor
J_{m-F}	Constante de acoplamiento meta con flúor
OMS	Organización Mundial de la Salud
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinasa
PLC	Fosfolipasa C (Por sus siglas en ingles)
PPAR	Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisomas
PTK	Proteína de Tirosina Cinasas
PTP-1B	Proteina Fosfatasa de Tirosina 1B
SUR1	Receptor específico de sulfonilureas
TG	Triacilgliceridos

ÍNDICE DE FIGURAS Y ESQUEMAS

Figura 1. Número de personas en el mundo con diabetes mellitus por región ⁴	2
Figura 2. Principales causas de muerte en México asociados a enfermedades ⁵	3
Figura 3. Formación de aductos por hiperglucemia crónica	6
Figura 4. Estructura secuencial de la insulina	7
Figura 5. Mecanismo de secreción de la insulina	8
Figura 6. Mecanismo de resistencia a la insulina; A: Disminución en la producción del receptor de insulina y en su función normal; B: Fosforilación incorrecta en residuos de Ser/Thr del receptor de insulina y del IRS; C: Desfosforilación de los residuos de Tyr del receptor de insulina y del IRS por medio de fosfatasa (PTP-1B); D: Baja actividad de las cinasas PI3K y AKT; y F: Defectos en la expresión y acción del GLUT-4. ¹⁷	9
Figura 7. Tratamiento completo para pacientes con DM2	11
Figura 8. Estructura química de la glibenclamida	12
Figura 9. Estructura química de repaglinida.....	13
Figura 10. Estructura secuencial de aminoácidos de exenatida	13
Figura 11. Estructura química de sitagliptina	14
Figura 12. Mecanismo de acción de los inhibidores de α -glucosidasas ³⁰	15
Figura 13. Estructura química de dapaglifozina	15
Figura 14. Estructura química de la metformina	16
Figura 15. Estructura química de pioglitazona	17
Figura 16. Acción de la PTP-1B en la señalización de la insulina ³⁸	18
Figura 17. Mecanismo de desfosforilación de la PTP-1B sobre residuos de fosfotirosina. ⁴⁰	19
Figura 18. Inhibidores de PTP-1B derivados de ácidos propiónicos ⁴⁵	20
Figura 19. Mecanismo de transcripción génica por PPAR ⁴⁷	21
Figura 20. Agonistas sintéticos de los diferentes PPAR's ^{47, 48}	22
Figura 21. Mecanismo de acción de GPR40 ⁵⁰	23
Figura 22. Agonistas sintéticos de GPR40 ⁵¹	24
Figura 23. Moléculas utilizadas para el diseño de los compuestos FMC 1-10	27
Figura 24. Farmacóforo unificado de moléculas antidiabéticas	28
Figura 25. Estructuras sintéticas de referencia para el diseño de los compuestos FMC 1-10	30
Figura 26. Consideraciones, diseño y modificaciones estructurales de los compuestos FMC 1-10	31
Figura 27. Derivados de ácido fenoxicético con actividad sobre GPR40	33
Figura 28. Servidor PASSonline ⁵⁹	38
Figura 29. Servidor admetSAR ⁶¹	39
Figura 30. Servidor SwissADME ⁶³	40

Figura 31. Servidor Osiris ⁶⁵	41
Figura 32. Servidor ACD/ToxSuite ⁶⁶	42
Figura 33. Simulación hipotética del modo de unión de los compuestos FMC 1-10 sobre la PTP-1B (A), PPAR γ (B) y GPR40 (C) interaccionando en el sitio de unión al ligado.....	45
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-5	56
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H zona aromática del compuesto FMC-5	57
Figura 36. Espectro completo de RMN ¹³ C del compuesto FMC-5	57
Figura 37. Expansión del espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-5	58
Figura 38. Espectro de masas de IE del compuesto FMC-3	80
Figura 39. Diagrama 3D de los acoplamientos moleculares de la serie FMC 1-10 sobre la enzima PTP1B	92
Figura 40. Diagrama 3D de los acoplamientos moleculares de la serie FMC 1-10 sobre el receptor PPAR γ	94
Figura 41. Diagrama 3D de los acoplamientos moleculares de la serie FMC 1-10 sobre el receptor GPR40.....	96
Figura 42. Efecto de los compuestos FMC-5 (10 μ M), FMC-8 (10 μ M) y glibenclamida (400 μ M) sobre la [Ca ²⁺] _i . Imágenes de microscopia confocal (Fluo-4 AM) de células Rinm5F con tratamiento. La barra de escala indica el aumento en [Ca ²⁺] _i . (n=5).....	100
Figura 43. Método general de síntesis de los compuestos finales FMC 1-10	110
Figura 44. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-1	127
Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-1	128
Figura 46. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-3	129
Figura 47. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-3	130
Figura 48. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-4	131
Figura 49. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-4	132
Figura 50. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-5	133
Figura 51. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-5	134
Figura 52. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-6	135
Figura 53. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-6	136
Figura 54. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-7	137
Figura 55. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-7	138
Figura 56. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-8	139
Figura 57. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-8	140
Figura 58. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-9	141
Figura 59. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-9	142
Figura 60. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-10	143
Figura 61. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto FMC-10	144

Figura 62. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-31	145
Figura 63. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-33	146
Figura 64. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-34	147
Figura 65. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-35	148
Figura 66. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-36	149
Figura 67. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-37	150
Figura 68. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-38	151
Figura 69. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-39	152
Figura 70. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-40	153
Figura 71. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-21	154
Figura 72. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-23	155
Figura 73. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-24	156
Figura 74. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-25	157
Figura 75. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-26	158
Figura 76. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-27	159
Figura 77. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-28	160
Figura 78. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-29	161
Figura 79. Espectro de RMN ¹ H del compuesto FMC-30	162
Figura 80. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-1	163
Figura 81. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-3	164
Figura 82. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-4	165
Figura 83. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-5	166
Figura 84. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-6	167
Figura 85. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-8	168
Figura 86. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-9	169
Figura 87. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-10	170
Esquema 1. Mecanismos novedosos para DM2	17
Esquema 2. Rol fisiológico de PPAR's ⁴⁷	22
Esquema 3. Retrosíntesis general serie de compuestos FMC 1-10	35
Esquema 4. Ruta de síntesis para los compuestos precursores 4-aril/alquilamidofenoles	36
Esquema 5. Método de síntesis del compuesto precursor FMC-28	36
Esquema 6. Ruta de obtención de los compuestos precursores 4-aril/alquilamidofenoxi acetato de etilo	37
Esquema 7. Ruta de síntesis de los ácidos 4-aril/alquilamidofenoxiacético	37
Esquema 8. Síntesis de los compuestos precursores FMC 21-30	50
Esquema 9. Síntesis de los compuestos precursores FMC 31-40	52
Esquema 10. Síntesis de los compuestos finales FMC 1-10	54

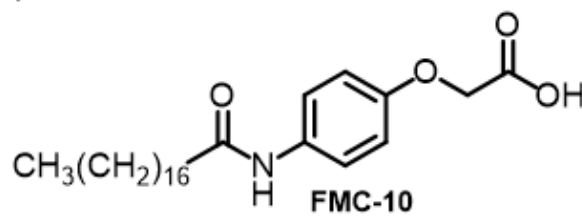
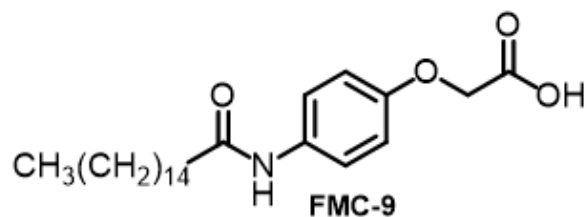
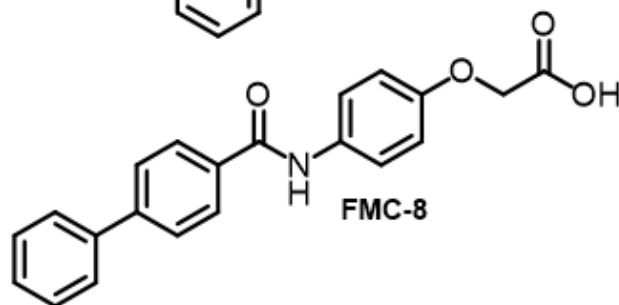
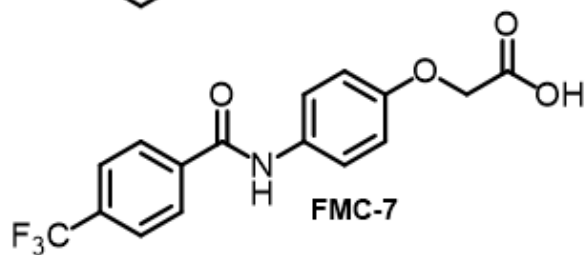
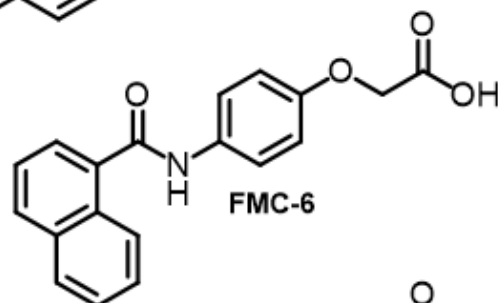
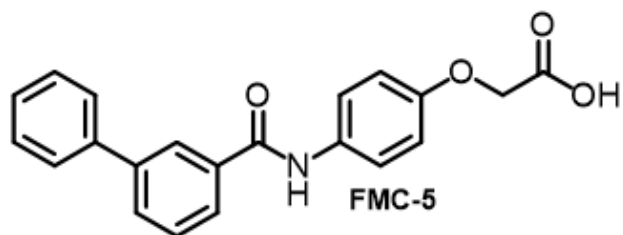
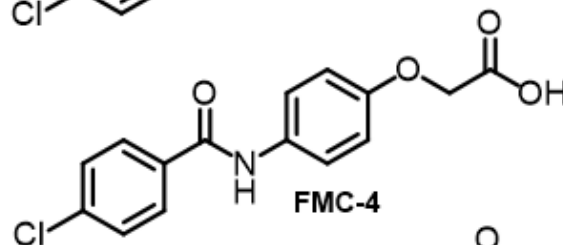
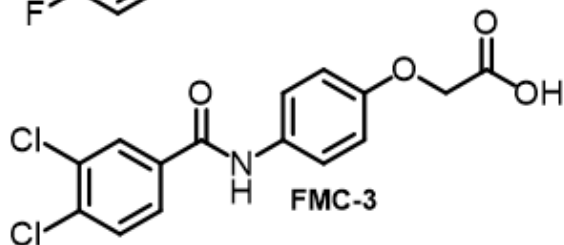
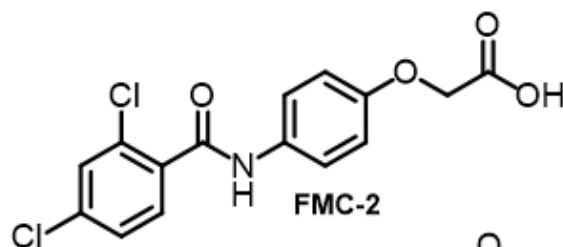
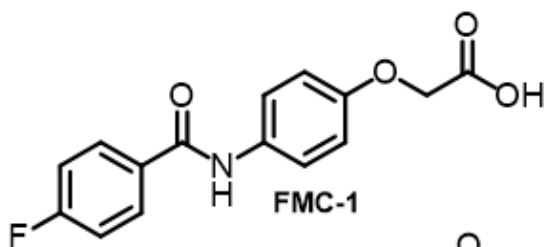
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico correcto de diabetes mellitus	5
Tabla 2. Complicaciones provocadas por la DM	6
Tabla 3. Inhibidores de la PTP-1B ⁴⁴	19
Tabla 4. Nivel de acidez de los bioisosteros ácidos	28
Tabla 5. Características del cristal de las dianas terapéuticas para el acoplamiento molecular	45
Tabla 6. Características fisicoquímicas de los compuestos 4-aril/alquilamidofenol.....	51
Tabla 7. Características fisicoquímicas de los compuestos 2-(4-aril/alquilamidofenoxi)acetato de etilo	53
Tabla 8. Características fisicoquímicas de los ácidos 2-(4-aril/alquilamidofenoxi)acéticos	54
Tabla 9. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-21	59
Tabla 10. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-23	59
Tabla 11. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-24	60
Tabla 12. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-25	60
Tabla 13. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-26	61
Tabla 14. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-27	61
Tabla 15. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-28	62
Tabla 16. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-29	63
Tabla 17. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-30	63
Tabla 18. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-31	64
Tabla 19. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-33	64
Tabla 20. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-34	65
Tabla 21. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-35	66
Tabla 22. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-36	67
Tabla 23. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-37	67
Tabla 24. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-38	68
Tabla 25. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-39	69
Tabla 26. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H del compuesto FMC-40	70
Tabla 27. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-1	71
Tabla 28. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-3	72
Tabla 29. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-4	73
Tabla 30. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-5	74
Tabla 31. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-6	75
Tabla 32. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-7	76
Tabla 33. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-8	77
Tabla 34. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ¹ H y ¹³ C del compuesto FMC-9	78

Tabla 35. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto FMC-10	79
Tabla 36. Actividades biológicas calculadas de los compuestos FMC 1-10	81
Tabla 37. Propiedades calculadas por admetSAR para los compuestos FMC 1-10 en porcentaje (%)	83
Tabla 38. Parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos de los compuestos FMC 1-10	85
Tabla 39. Perfil toxicológico determinado por OSIRIS FMC 1-10	86
Tabla 40. Probabilidad de cardiotoxicidad por ACD/ToxSuite de los compuestos FMC 1-10	88
Tabla 41. Probabilidad de inhibición de isoformas CYP450 de los compuestos FMC 1-10	89
Tabla 42. Probabilidad de toxicidad aguda para los compuestos FMC 1-10	90
Tabla 43. Resultados del acoplamiento molecular de los compuestos FMC 1-10 sobre PTP1B	91
Tabla 44. Resultados del acoplamiento molecular de los compuestos FMC 1-10 sobre PPAR γ	93
Tabla 45. Resultados del acoplamiento molecular de los compuestos FMC 1-10 sobre GPR40....	95
Tabla 46. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos FMC 1-10	98
Tabla 47. Costos y materias primas usadas.....	108
Tabla 48. Sistemas móviles de elución para CCF.....	109
Gráfica 1. Efecto de los compuestos FMC-5 (10 μM), FMC-8 (10 μM) y glibenclamida (400 μM) sobre la $[\text{Ca}^{2+}]$ en células Rinm5F tratadas con los compuestos por 24h. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=5).	99
Gráfica 2. Efecto de los compuestos FMC-5 (10 μM), FMC-8 (10 μM) y glibenclamida (400 μM) sobre la concentración de insulina en células Rinm5F tratadas con los compuestos por 24h. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=5).....	101
Gráfica 3. Efecto antihiper glucemiante del compuesto FMC-5 en una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).	102
Gráfica 4. Efecto antihiper glucemiante del compuesto FMC-8 en una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).	103
Gráfica 5. Efecto antihiper glucemiante del compuesto FMC-9 en una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).	104
Gráfica 6. Efecto antidiabético del compuesto FMC-5 en un ensayo agudo de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).....	105

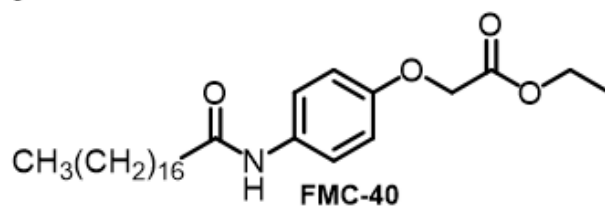
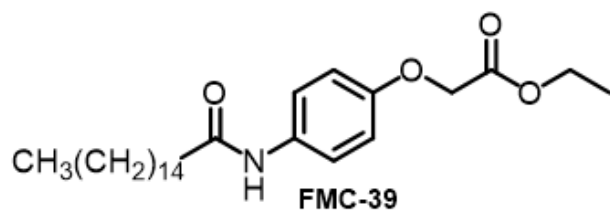
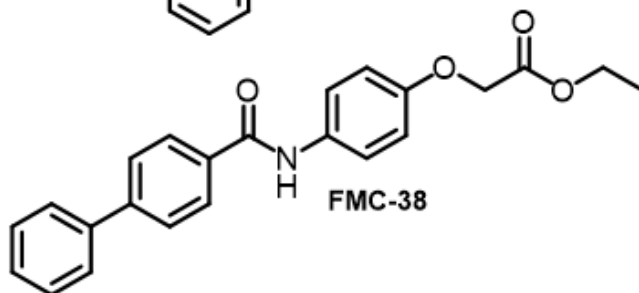
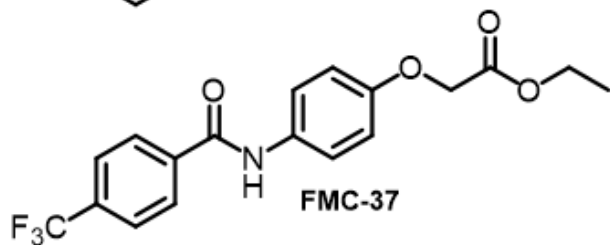
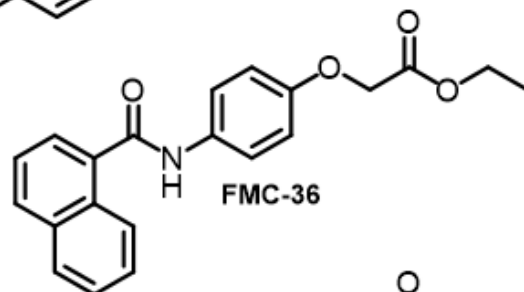
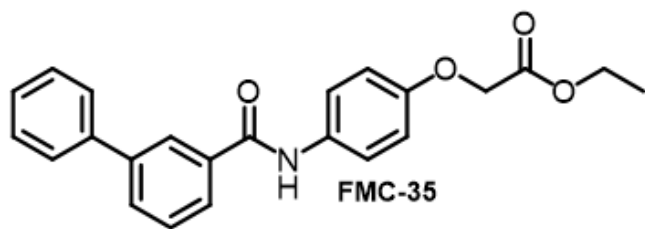
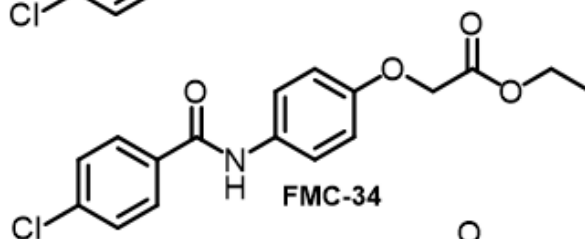
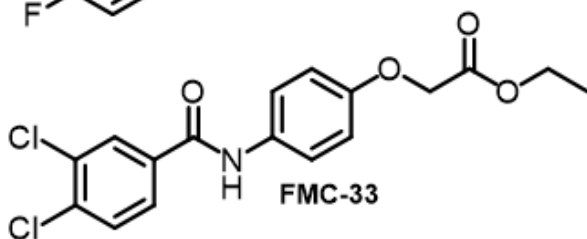
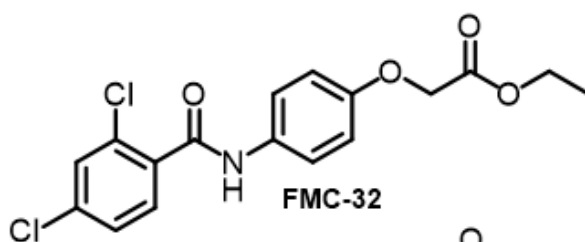
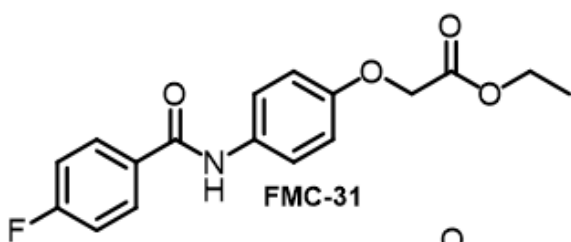
COMPUESTOS SINTETIZADOS

Compuestos ácidos aril/alquilamidofenoxiacético

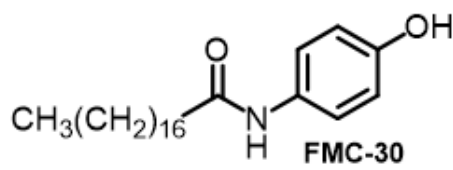
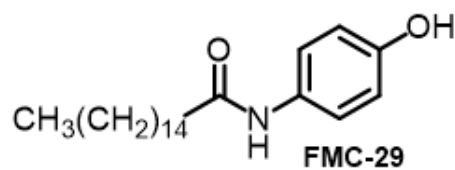
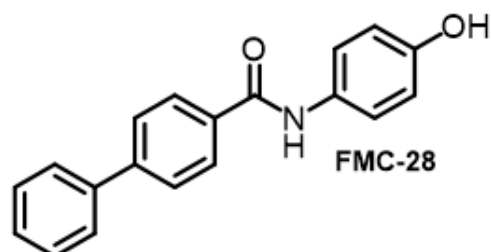
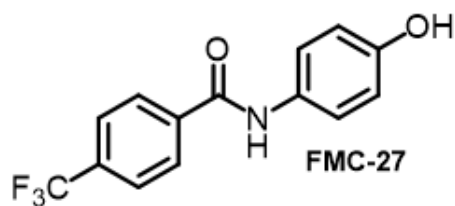
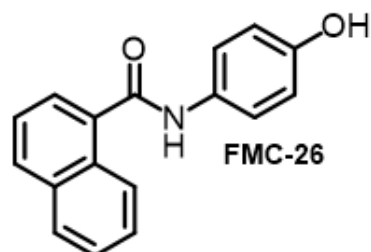
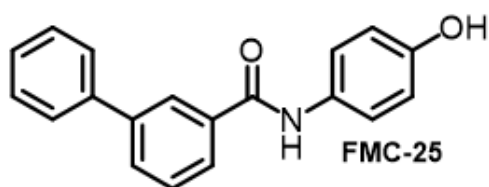
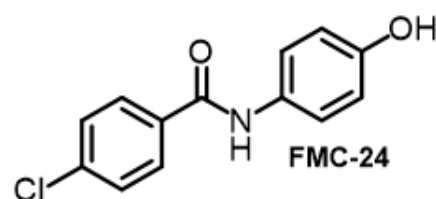
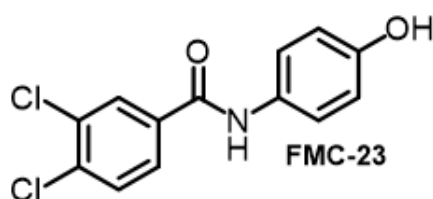
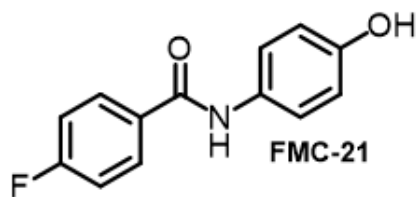


A
v

Compuestos precursores aril/alquilfenoxi acetato de etilo



Compuestos precursores aril/alquilfenoles



RESUMEN

Una de las mayores emergencias en salud pública a nivel mundial, es el creciente número de casos de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad que se caracteriza por un desequilibrio en los niveles de glucosa, consecuencia de la resistencia a la insulina desarrollada en la enfermedad. Algunos de los factores que propician esta enfermedad son una mala alimentación, el sedentarismo o factores genéticos.

En este proyecto químico-farmacéutico, se propone generar una serie de 10 compuestos de tipo fenoxiacéticos que actúen de manera simultánea en diferentes blancos terapéuticos (multitarget o polifarmacológico) relacionados a la diabetes mellitus tipo 2 (PTP-1B, PPAR γ y GPR40), los cuales presentan un patrón farmacofórico unificado de moléculas antidiabéticas ampliamente reportado.

Se lograron sintetizar y caracterizar nueve compuestos, los cuales fueron evaluados usando programas químio-informáticos para determinar sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas. Con los resultados obtenidos se generó un análisis de consenso farmacológico, el cual es la recopilación de todos los cálculos computacionales para priorizar la evaluación de una o varias moléculas en modelos *in vitro* e *in vivo*. Con este criterio de consenso, se decidió evaluar los compuestos **FMC 5, 8 y 9**.

Como resultado del consenso farmacológico, se seleccionaron los compuestos **FMC-5** y **FMC-8** para un ensayo sobre células de insulinoma pancreático, que determinaría su actividad como secretagogo de insulina a través del movimiento de calcio intracelular. En este ensayo el compuesto **FMC-8** presentó actividad como secretador de insulina a una concentración de 10 μ M y con una actividad similar a glibenclamida, siendo este el fármaco usado como referencia. Mientras que el compuesto **FMC-5** no presentó una actividad significativa, pero mostró una tendencia como secretador de insulina similar al fármaco de referencia.

Posteriormente se realizó el ensayo in vivo de prueba de tolerancia a la glucosa oral, en ratones normoglucémicos, los tres candidatos del análisis de consenso farmacológico se administraron a una dosis exploratoria de 100 mg/kg. Sólo el compuesto **FMC-5** produjo un descenso en los niveles de glucosa a los 30 y 60 minutos, manteniéndolos hasta finalizar el ensayo, mostrando un efecto antihiper glucemiante. Debido a este comportamiento, se sugiere que el compuesto pudiera actuar como inhibidor de la enzima PTP-1B y/o como agonista de PPAR γ .

Adicionalmente, en este ensayo in vivo el compuesto **FMC-8** pudo reducir los niveles de glucosa a los 90 minutos, efecto que mantuvo hasta finalizar la evaluación biológica. Este comportamiento de actividad puede relacionarse con problemas de absorción gastrointestinal del compuesto. Con respecto al compuesto **FMC-9**, los resultados obtenidos concluyen que no tiene efecto para la disminución de los niveles de glucosa.

Con los datos obtenidos previamente, se seleccionó al compuesto **FMC-5** para ser evaluado en un ensayo de diabetes no insulino dependiente a una dosis exploratoria de 100 mg/kg, donde se observó una disminución en los niveles de glucosa en sangre hasta la hora siete del ensayo.

Con los resultados obtenidos este trabajo químico-farmacéutico, las moléculas **FMC-5** y **FMC-8** se consideran como hits experimentales, debido a que manifestaron actividad *in vitro*, así como *in vivo*.

ABSTRACT

One of the biggest issues on Public Health all-around of the World, it's the increase of the number of cases of type 2 diabetes mellitus. This disease is characterized by an anomaly glucose levels on blood, because of insulin resistance that patients develop. Some of the factors that promote this disease are a poor diet, a sedentary lifestyle or genetic factors.

In this medicinal chemistry project were design a series of ten compounds of fenoxiacetic kind, which could work in different targets of interest, related to type 2 diabetes mellitus (PTP-1B, PPAR γ y GPR40), these targets present an unified pharmacophorical pattern of antidiabetic molecules widely reported.

They were able to synthesize and characterize nine compounds; chemioinformatics programs were the tools to determinate their pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicologist properties. The data obtained it was possible to generate a pharmacological consensus, this is a recompilation from all computational results to make a decision of which compound or compounds are more valuable to evaluate in the *in vitro* or *in vivo* models. Compounds **FMC 5**, **6** and **9** were chosen to be evaluated following this criteria.

A pancreatic insulinoma cells model can determinate the activity of the molecules as insulin secretagogue, intracellular calcium output is responsible for this effect, accordingly this model is useful to evaluate the selected molecules. **FMC-8** showed activity as an insulin secretor at a concentration of 10 μ M and with an activity similar to glibenclamide, this was the drug use as reference during the experiment.

Afterward, an *in vivo* oral glucose tolerance test were performed using normoglycemic mice. In this test the three candidates chosen were administered in exploratory dose of 100mg/kg. **FMC-5** decreased glucose levels at 30 and 60 minutes, maintaining them until the end of the test, showing an antihyperglycemic effect. Due to this behavior, perhaps the compound could act as an inhibitor of the PTP-1B enzyme and/or as a PPAR γ agonist.

Additionally, in this *in vivo* test the compound **FMC-8** was able to reduce glucose levels at 90 minutes, maintained this effect until the end of the biological evaluation. Problems of gastrointestinal absorption of this compound could be the reason of this activity behavior. Regarding the FMC-9 compound, the results obtained conclude that it has no effect for the decrease of glucose levels.

FMC-5 was selected for evaluation in a non-insulin dependent diabetes trial, using an exploratory dose of 100 mg/kg, in this test a decrease in blood glucose levels was observed up to hour seven of the trial.

All the results obtained in this chemical-pharmaceutical project support that the **FMC-5** and **FMC-8** molecules are experimental hits, because they showed activity *in vitro*, as well as *in vivo*.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) actualmente es una de las más grandes emergencias en el mundo, donde cada año más personas presentan esta enfermedad de tipo crónico degenerativa. Esta desencadena severas complicaciones con el transcurso del tiempo, dando como consecuencia baja calidad de vida a las personas que padecen esta patología.¹

Esta enfermedad de tipo metabólica es caracterizada por presentar un descontrol en los niveles de glucosa en torrente sanguíneo debido a una deficiente producción de insulina por las células β del páncreas, o ésta también puede ser provocada por una baja sensibilidad del receptor de insulina negando la captación de glucosa por parte de las células dando como consecuencia toda una serie de enfermedades concomitantes como nefropatía, neuropatía y problemas cardiovasculares. Un estilo de vida deficiente de actividad física, con sobrepeso y mala alimentación, son factores que se involucran en la generación de diabetes mellitus, dando como resultado hiperglucemia crónica y anormalidad en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.²

Recientemente, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) calculó que en el año 2017 murieron alrededor de 622 647 personas en México debido a problemas de salud, donde la diabetes mellitus se encuentra como la segunda causa de muerte con un total de 106 525 casos.³

2. ANTECEDENTES

2.1 Diabetes y su epidemiología

La diabetes es un trastorno metabólico multifactorial distinguido por hiperglucemia crónica, muy relacionada a un desorden en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, y es debido a los defectos de la secreción de la insulina y/o su acción. La diabetes es una enfermedad que aparece cuando el páncreas no libera insulina (Diabetes Mellitus tipo 1) o cuando el organismo muestra una sensibilidad disminuida a esta hormona (Diabetes Mellitus tipo 2).

La Federación Internacional de la Diabetes (FID) estimó que en el 2019 hubo un total de 463 millones de personas con diabetes a nivel mundial, y se prevé que para el año 2045 habrá más de 700 millones de personas sufriendo esta enfermedad (Figura 1).⁴

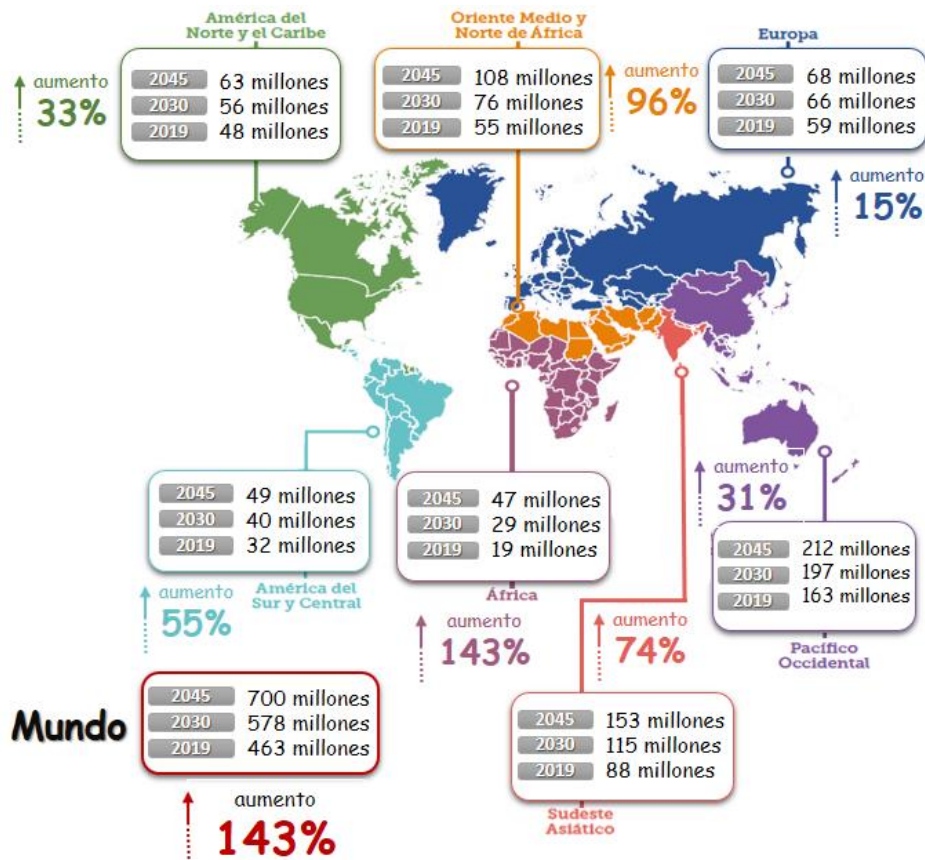


Figura 1. Número de personas en el mundo con diabetes mellitus por región ⁴

Tan solo en el 2019, México se encontró en el 6^{to} lugar a nivel mundial con un total de 12.8 millones de personas diabéticas, siendo una de las tres primeras causas de mortalidad debido en el país (**Figura 2**).^{4, 5}

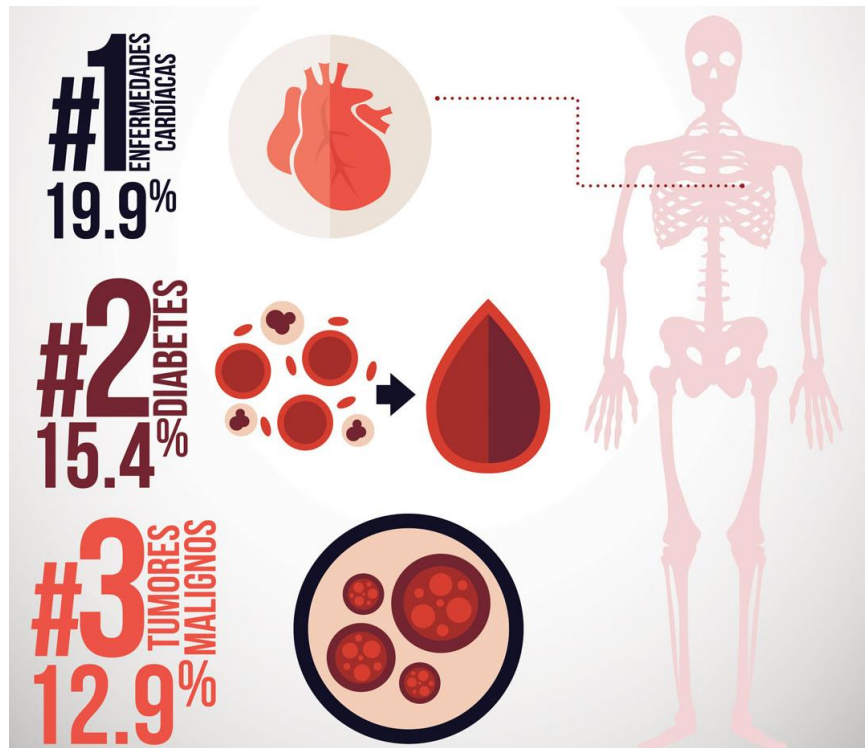


Figura 2. Principales causas de muerte en México asociadas a enfermedades ⁵

2.2 Clasificación de la diabetes mellitus

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el momento reconoce 3 tipos de diabetes:²

- **Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**

Este padecimiento se identifica por la deficiente o nula producción de insulina en el cuerpo, desarrollada de manera autoinmune, donde el sistema inmune reconoce como extraño a las células β del páncreas del cuerpo, responsables de la producción de la insulina. La explicación que se da de este proceso destructivo es una susceptibilidad genética y factores ambientales como infecciones virales y toxinas.

La población afectada suele ser con frecuencia niños y adolescentes, donde el único tratamiento que se les puede dar es insulina para poder mantener sus niveles de glucosa dentro del rango que debe tener una persona sana.⁶

- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**

Esta enfermedad se desarrolla por un desorden metabólico debido a una incapacidad del cuerpo para reconocer a la insulina y esto da como resultado negativo niveles exacerbados de glucosa en sangre (hiperglucemia crónica), y con el fin de compensar esto, hay un aumento en la producción de insulina (hiperinsulinemia) para poder disminuir los niveles de glucosa.⁷

Este tipo de diabetes representa el 90% de los casos reportados y su incidencia predominantemente en adultos mayores, pero actualmente se han presentado casos en niños, adolescente y jóvenes adultos, a causa del estilo de vida que llevan las personas (mala alimentación, obesidad y nula actividad física).⁸

- **Diabetes mellitus gestacional (DMG)**

Al trastorno de las mujeres embarazadas que presentan niveles ligeramente altos de glucosa en sangre, se le conoce como diabetes mellitus gestacional (DMG), esta afección se debe al esfuerzo del cuerpo para nutrir al feto. Esta se presenta en el segundo y tercer trimestre del embarazo, y surge por una resistencia a la insulina a causa de algunas hormonas estrogénicas, que son liberadas por la placenta.⁹

En cambio, la Asociación Americana de Diabetes (AAD) también resalta otros tipos específicos de diabetes, provocado por:

- Defectos genéticos en la función de células β del páncreas (MODY).
- Defectos genéticos en la acción de la insulina.
- Enfermedades exocrinas de páncreas.
- Endocrinopatías.
- Inducción por fármacos/químicos e infecciones.¹⁰

2.3 Diagnóstico de la diabetes mellitus

Actualmente, hay varios criterios dados por diferentes organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, la Federación Internacional de Diabetes, la Asociación Americana de Diabetes, entre otras, que nos permiten un diagnóstico acertado para saber si una persona padece o es propenso a tener DM o por el Diario Oficial de la Federación (DOF), organismo que publica documentos oficiales como las NOM's.

Según la NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, menciona que la detección y diagnóstico para este padecimiento se hace a través de tres pruebas (**Tabla 1**).¹¹

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico correcto de diabetes mellitus

Prueba	Persona sana	Prediabetes	Diabetes
Glucosa plasmática en ayunas	70-100 mg/dL ¹²	100 - 125 mg/dL ¹¹	≥ 126 mg/dL ¹¹
Prueba de tolerancia a la glucosa	< 140 mg/dL ¹²	140 - 199 mg/dL ¹¹	≥ 200 mg/dL ¹¹
Hemoglobina glucosilada	< 5.7 % ¹²	5.7- 6.4 % ¹²	≥ 6.5 % ¹²

La glucosa plasmática en ayunas mide los niveles de azúcar en sangre sin ingerir alimentos durante 8 horas, la prueba de tolerancia a la glucosa verifica los niveles de azúcar en circulación antes y 2 horas después de tomar una solución de dextrosa por vía oral y la prueba de hemoglobina glucosilada mide la porción de glucosa unida a los glóbulos rojos de la sangre en los últimos 3 meses.¹¹

2.4 Complicaciones de la diabetes mellitus

Existen múltiples daños en el cuerpo resultado de la diabetes mellitus y particularmente por la DM2 debido a un mal control en los niveles de glucosa, y estas complicaciones pueden dividirse en 2 tipos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Complicaciones provocadas por la DM

Microvascular	Macrovascular
<p><i>Neuropatía</i></p> <p><i>Nefropatía</i></p> <p><i>Retinopatía</i></p>	<p>Ataque cardiaco</p> <p>Insuficiencia cardiaca</p> <p>Daño cerebrovascular</p> <p>Daño vascular periférica (amputación)</p>

La glucosa al ser un aldehído (**Figura 3**), es altamente reactivo y en condiciones de hiperglucemia crónica, es el responsable de la mayoría de las complicaciones concomitantes que genera la diabetes mellitus, pues ésta tiende a reaccionar con los grupos amino terminal de las proteínas, enzimas o péptidos del cuerpo, generando aductos y creando una proteína disfuncional.

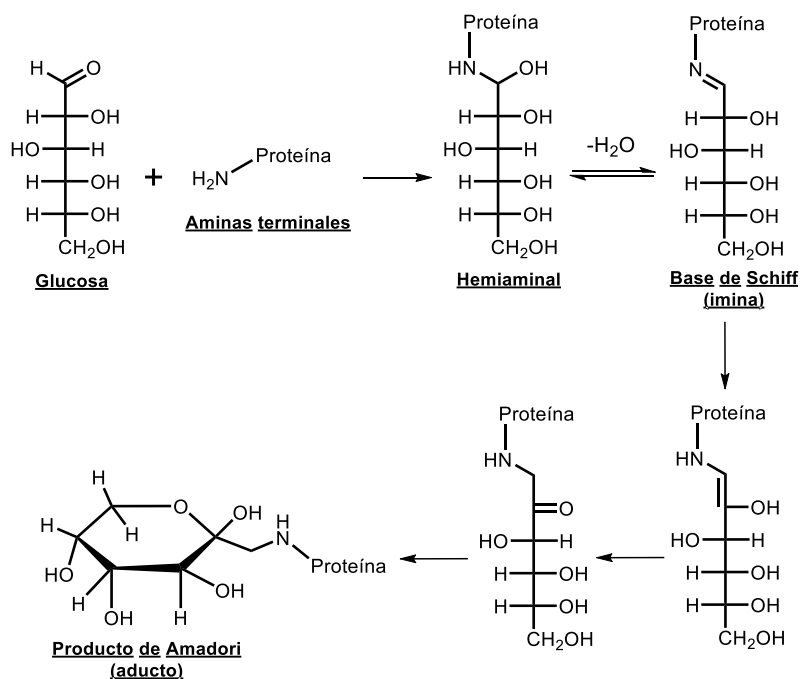


Figura 3. Formación de aductos por hiperglucemia crónica

Para fines del proyecto de investigación que se propone a continuación, este trabajo se enfocará a la DM2 debido a que constituye el 90% de los casos reportados en el mundo y por todas las complicaciones que genera la enfermedad, considerándola un problema de salud pública a nivel mundial.

2.5 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La explicación que se tiene actualmente sobre cómo se desarrolla esta enfermedad es por diversos factores en los cuales está la vulnerabilidad genética, obesidad, entre otras, provocando resistencia periférica a la insulina, alteración en la regulación de glucosa hepática, reducción en la función de las células β del páncreas posteriormente hasta llegar al daño completo del mismo.¹³

2.5.1 Insulina y su liberación

La insulina es un dipéptido compuesto de dos cadenas (A y B) unidas a través de puentes disulfuro el cual contiene en total 51 aminoácidos. Está sintetizada en los islotes β pancreáticos, y tiene como función regular los niveles de glucosa en sangre.¹⁴

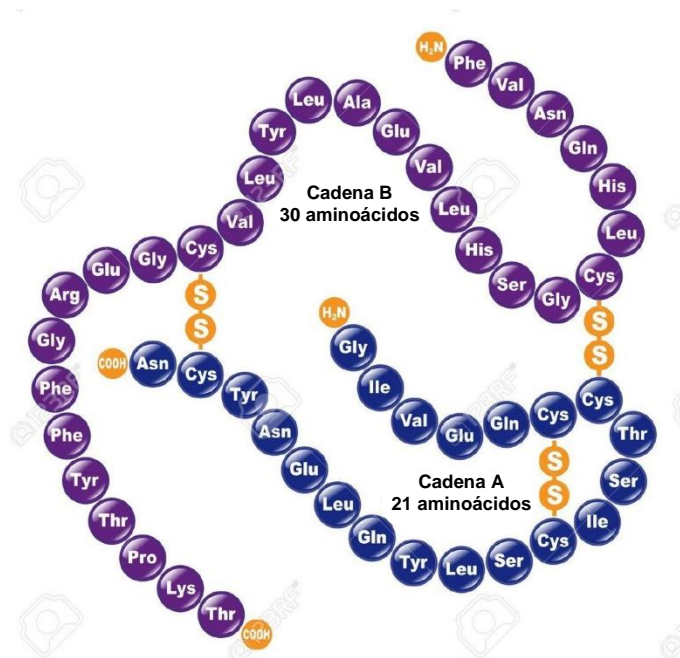


Figura 4. Estructura secuencial de la insulina

El mecanismo de secreción de esta hormona está mediada por la glucosa, al entrar por medio del transportador GLUT-2 a las células β del páncreas. La glucoquinasa percibe la internalización del azúcar y esta es transformada en glucosa-6-fosfato para la formación de ATP, donde posteriormente hay un cierre de los canales de K^+ dependientes de ATP, lo que da como resultado la despolarización de la membrana y apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, incrementó la concentración de calcio intracelular, provocando la extrusión de los gránulos de insulina, liberándola al medio extracelular.^{14,15}

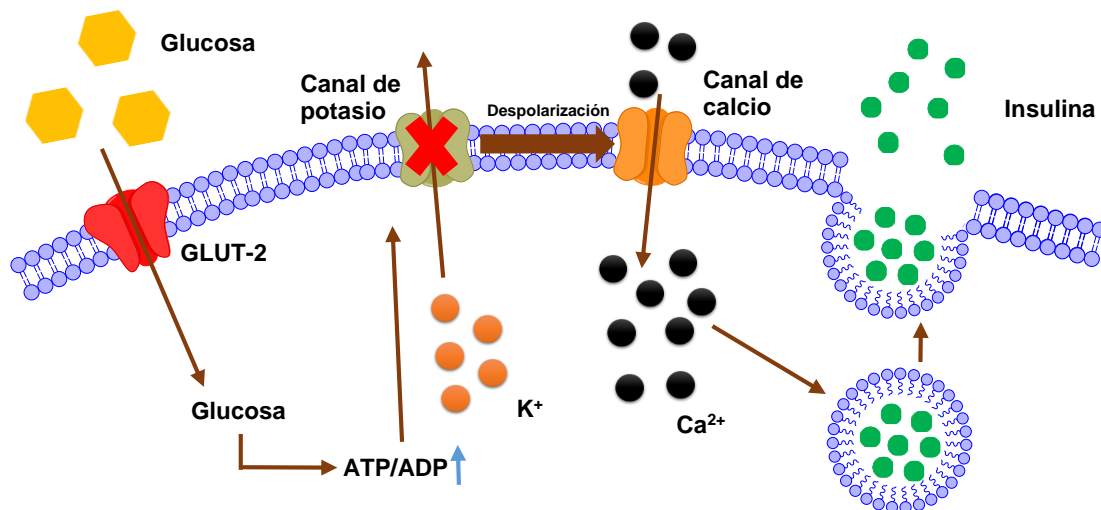


Figura 5. Mecanismo de secreción de la insulina

2.5.2 Resistencia a la insulina

Este es un estado que padecen los pacientes con DM2, donde las células ya no reconocen de manera apropiada a la insulina, a causa de ciertas mutaciones genéticas y modificaciones postraduccionales en varios puntos clave en la señalización de la misma.¹⁶

En la **Figura 6**, se muestran las alteraciones más significativas por las que no se ingresa la glucosa al tejido muscular y adiposo, causando cambios a nivel metabólico.¹⁷

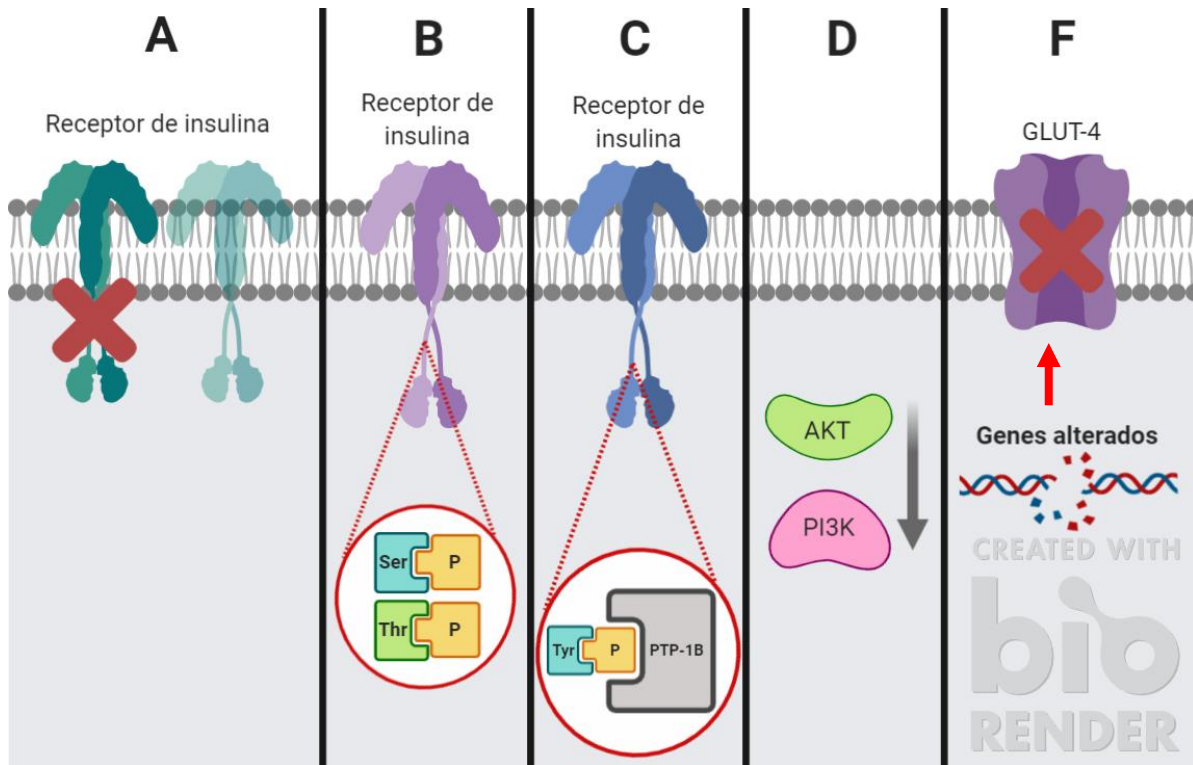


Figura 6. Mecanismo de resistencia a la insulina; **A:** Disminución en la producción del receptor de insulina y en su función normal; **B:** Fosforilación incorrecta en residuos de Ser/Thr del receptor de insulina y del IRS; **C:** Desfosforilación de los residuos de Tyr del receptor de insulina y del IRS por medio de fosfatasas (PTP-1B); **D:** Baja actividad de las cinasas PI3K y AKT; y **F:** Defectos en la expresión y acción del GLUT-4.¹⁷

Una de las causas cruciales en el proceso de resistencia a la insulina es la hiperfosforilación en residuos de serina y treonina sobre los sustratos del receptor de insulina (IRS), alterando la correcta fosforilación en residuos de tirosina que resulta en una baja interacción con inositol trifosfato cinasa (PI3K), modificando la activación de la cinasa Akt, responsables de la vía de señalización de la insulina.¹⁷

Actualmente, la diabetes tipo 2 y la obesidad también son caracterizadas por un proceso inflamatorio de bajo grado el cual está relacionado a lipotoxicidad, condición metabólica producida por altos niveles de ácidos grasos libres (AGL), generando resistencia a la insulina de manera severa en tejido muscular/hepático, además de inhibir la secreción de insulina.¹⁸

Los metabolitos tóxicos de los triacilglicéridos y AGL (diacilglicérido y acil graso CoA) son los involucrados en producir la activación de isoformas de la proteína cinasa C (PKC), que causan fosforilaciones en residuos de serina del IRS-1, y por esto mismo se bloquea la vía de la inositol trifosfato cinasa (PI3K).¹⁸

El aumento de AGL crea un aumento de energía de manera positiva, ocasionando que el tejido adiposo los almacene, generando hipertrofia. La hipertrofia causa hipoxia celular, apoptosis y estrés seguido de reclutamiento de macrófagos, células T y B.¹⁹

Con lo anterior, hay un incremento en la actividad del retículo endoplásmico, lo que conduce a la activación de NFkB, factor de transcripción que participa en el proceso inflamatorio y en la respuesta inmune, activando un gran número de citosinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6, TNF- α) y suprimiendo otras con propiedades antiinflamatorias como la adiponectina.²⁰

2.6 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Actualmente se tiene una terapia para poder abordar y tratar a personas que padezcan DM2: esta consta de una triada terapéutica (**Figura 7**), en la cual se deberá hacer un ajuste en el estilo de vida del paciente. Este tratamiento involucra una dieta balanceada, ejercicio constante, que son efectivos para reducir el peso corporal, también se incluye un tratamiento farmacológico para tener un mejor control en los niveles de glucosa en sangre y evitar que se reduzca su calidad de vida por las complicaciones de la enfermedad.²¹



Figura 7. Tratamiento completo para pacientes con DM2

2.6.1 Tratamiento farmacológico

Existen varios grupos de fármacos para poder tratar la DM2, que se clasifican por su mecanismo de acción (secretagogos de insulina, absorción de glucosa, recaptura de glucosa, sensibilizadores de insulina y mecanismos experimentales novedosos) y que se describen a continuación.

2.6.1.1 Secretagogos de insulina

2.6.1.1.1 Sulfonilureas

Este tipo de fármacos mejoran la liberación de la insulina al tener interacción con su receptor específico en las células β del páncreas. Estas moléculas se asocian constantemente a un efecto hipoglucemiante, de las cuales existen de primera generación (clorpropamida, tolbutamida, tolazolamida, acetahexamida) y de segunda generación (glibenclamida, glicazida, glimepirida y glipizida), donde todas mantienen una efectividad similar para reducir las concentraciones de glucosa, pero la ventaja de la segunda generación es su potencia, al ser 100 veces mejor que la primera.²²

El modo de acción de este tipo de compuestos como lo es la glibenclamida (**Figura 8**), es a través del bloqueo de canales de potasio sensibles de ATP, al unirse al receptor específico de sulfonilureas (SUR1), provoca una despolarización en la membrana celular de las células β del páncreas que posteriormente da la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, aumentando el calcio intracelular lo que promueve la liberación de gránulos de insulina.^{23,24}

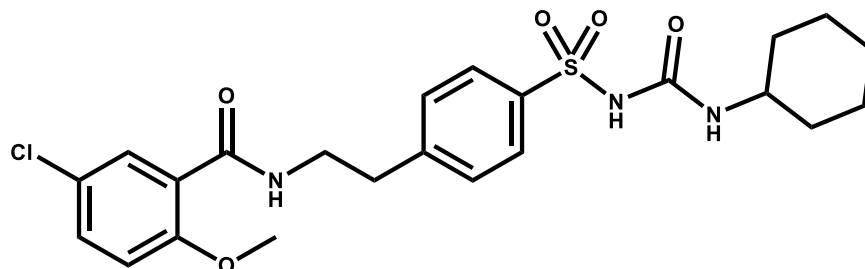


Figura 8. Estructura química de la glibenclamida

2.6.1.1.2 Meglitinidas

Para esta clase de compuestos insulínotropicos, se encuentran solamente disponibles repaglinida (**Figura 9**) y nateglinida. Estos fármacos, al igual que las sulfonilureas, son secretagogos de insulina con un efecto hipoglucemiante, pero a diferencia de ellos, éstos no presentan un efecto sobre la liberación de insulina en ausencia de glucosa.^{25,26}

El mecanismo por cómo actúan estas moléculas es similar al de las sulfonilureas, a través del bloqueo de canales de K^+ en un sitio alostérico del receptor SUR1 de las

células β del páncreas, causando un cambio en el potencial de membrana que da como resultado la apertura de los canales de Ca^{2+} , aumentando las concentraciones dentro de la célula pancreática generando la exocitosis de gránulos de insulina.²⁷

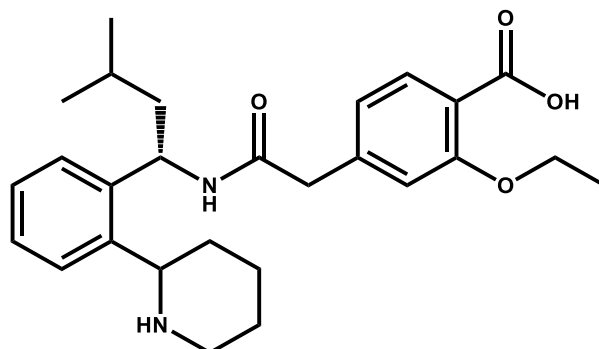


Figura 9. Estructura química de repaglinida

2.6.1.1.3 Análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1)

GLP-1 es un péptido de 30 aminoácidos que es liberado por el intestino tras la ingesta de alimentos. Esta hormona está encargada de controlar la concentración de glucosa a través del sistema de incretinas. Estas incretinas son hormonas que actúan por medio de receptores específicos acoplados a proteína G en las células β del páncreas con la finalidad de mejorar la secreción de insulina.²⁸

La exenatida (**Figura 10**) y liraglutida son análogos del péptido similar al glucagón con actividad agonista sobre el receptor de GLP-1 que, al ser activado, éste incrementa la liberación de insulina y reduce la excreción de glucagón de manera dependiente de glucosa.²⁹



Figura 10. Estructura secuencial de aminoácidos de exenatida

2.6.1.1.4 Inhibidores de la DPP-4

La dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es una enzima que se expresa ampliamente en células endoteliales, macrófagos y adipocitos y esta tiene la capacidad de inactivar varios péptidos, entre ellas la GLP-1 y GIP (incretinas), péptidos que juegan un rol importante en la liberación de la insulina.³⁰

Para esta clase de fármacos se encuentra disponibles vidagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y sitagliptina (**Figura 11**), los cuales son inhibidores de la DPP-4, lo que provoca un aumento en el tiempo de vida media de las incretinas, que aumenta la síntesis de insulina y bloquea la liberación de glucagón, siendo este efecto es dependiente de glucosa.^{31,32}

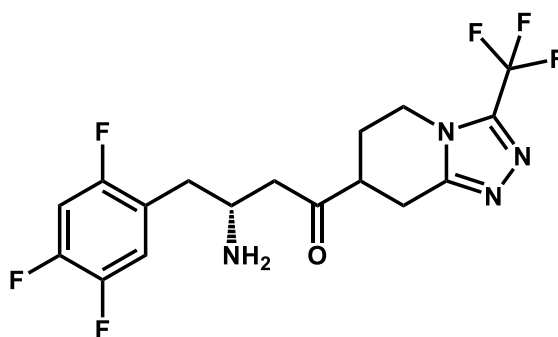


Figura 11. Estructura química de sitagliptina

2.6.1.2 Absorción de carbohidratos

Las α glucosidasas son enzimas presentes en la membrana del borde de cepillo del intestino delgado, que tienen como función la ruptura de oligosacáridos a monosacáridos, para que éstos puedan ser absorbidos a torrente sanguíneo y sean utilizados como fuente de energía.²⁵

Los fármacos que se encuentran disponibles para la inhibición de α glucosidasas son acarbosa y miglitol. El mecanismo de acción de estos compuestos es que se unen de manera reversible a hidrolasas, evitando la digestión de estos oligosacáridos y así disminuir los niveles de glucosa pos-prandial (**Figura 12**).³³

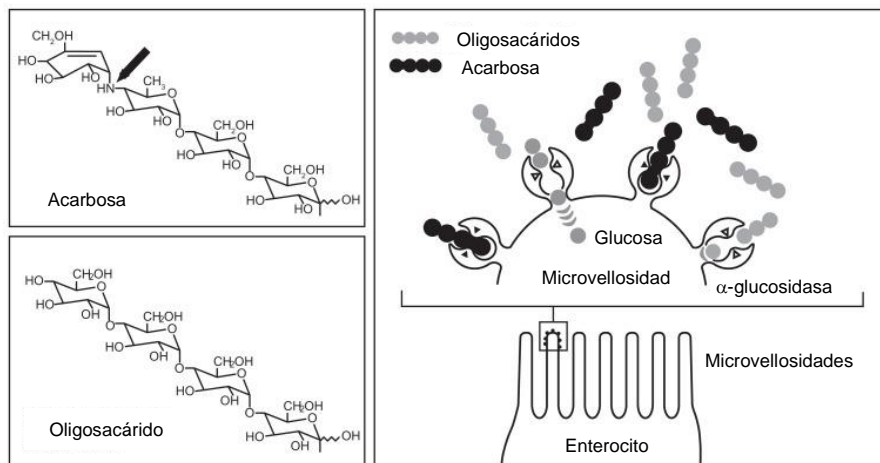


Figura 12. Mecanismo de acción de los inhibidores de a glucosidasas³⁰

2.6.1.3 Recaptura de glucosa

Los riñones juegan un rol importante al regular los niveles de glucosa en torrente sanguíneo a través de 3 diferentes modos: 1) excreción de glucosa a circulación sanguínea por gluconeogénesis, 2) absorción de glucosa a circulación sanguínea y 3) reabsorción de glucosa al torrente sanguíneo por medio de co-transportadores (SGLT-1 y SGLT-2) presentes en el túbulo proximal y asa de Henle.³⁴

Dapaglifozina (**Figura 13**), empaglifozina y canaglifozina pertenecen a la familia de fármacos que actúan a través del bloqueo del co-transportador SGLT-2 para impedir la recaptura de glucosa filtrada en la luz tubular y el umbral renal, con el fin de excretar altas concentraciones de glucosa por la orina y poder disminuir las concentraciones de glucosa en torrente sanguíneo.^{35,36}

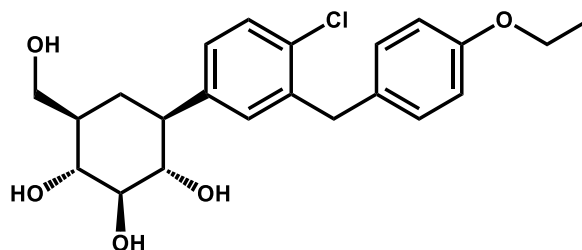


Figura 13. Estructura química de dapaglifozina

2.6.1.4 Sensibilizadores de insulina

2.6.1.4.1 Biguanidas

En la actualidad, la metformina (**Figura 14**) es el único fármaco que se encuentra disponible de esta familia de sensibilizadores de la insulina, con actividad antihiper glucemiante.

El mecanismo de acción de la metformina (**Figura 14**) es diverso. Ésta ingresa a los hepatocitos a través del Transportador Cation Orgánico 1 (OCT1) para inhibir al complejo mitocondrial I, el cual bloquea la producción de ATP de la mitocondria, dando un ajuste en la concentración citoplasmática de ADP/ATP y AMP/ATP, provocando la inhibición de la enzima fructosa-1,6-bifosfatasa, lo que resulta en el bloqueo de la gluconeogénesis, y por otro lado ese cambio de concentraciones de AMP/ATP pueden activar a la enzima AMPK, enzima de interés por su papel en la regulación del metabolismo de glucosa.³⁷

La metformina también puede unirse de manera directa a la enzima AMPK que, al estar activada, fosforila dos isoformas de acetil-CoA carboxilasa (ACC-1 y ACC-2), dando como resultado la inhibición en la síntesis de ácidos grasos y además la de promover la oxidación de los mismos, lo que deriva en la reducción de lípidos en hígado y aumento en la sensibilidad hepática a la insulina.³⁷

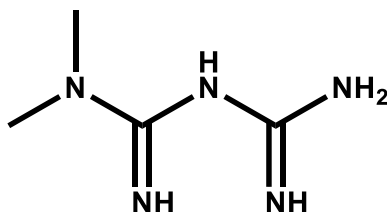


Figura 14. Estructura química de la metformina

2.6.1.4.2 Tiazolidindionas

La pioglitazona es el único fármaco que queda disponible de esta familia de insulino sensibilizadores de insulina, debido a que la mayoría de fármacos de esta clase se han retirado del mercado por presentar severos efectos adversos, entre ellos fracturas, falla cardiaca, cáncer, entre otros.³⁸

Las tiazolidindionas como la pioglitazona (**Figura 15**) actúan a través del receptor activado por el proliferador de peroxisomas con preferencia al isotipo gamma ($PPAR\gamma$), el cual al ser activado provoca la expresión de algunos genes de importancia en control, producción y transporte de la glucosa, al igual que aumenta la sensibilidad de la insulina. ³⁹

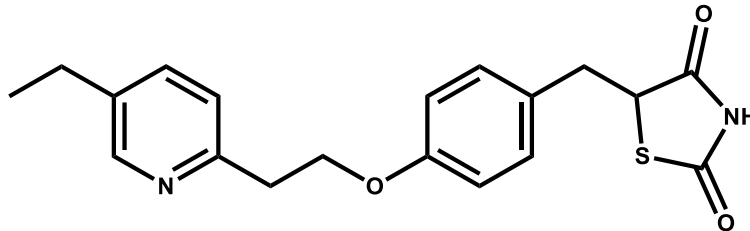
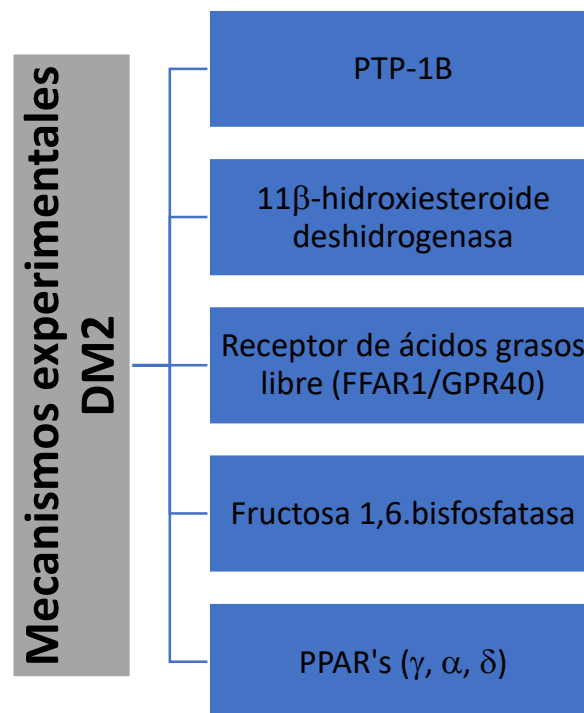


Figura 15. Estructura química de pioglitazona

2.6.1.5 Mecanismos experimentales novedosos

Actualmente, se genera investigación en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos con nuevos mecanismos moleculares, los cuales sean más seguros y no produzcan muchos efectos adversos. En el **Esquema 1**, se muestran los blancos terapéuticos que se investigan para tratar la DM2.



Esquema 1. Mecanismos novedosos para DM2

Para fines del proyecto de investigación, se tomó en consideración 3 blancos terapéuticos que tienen importancia por su función en la sensibilidad de la insulina, su secreción y con ello, el metabolismo de glucosa de los cuales se habla a continuación.

2.6.1.5.1 Proteína fosfatasa de tirosina 1B (PTP-1B)

Las PTP son una superfamilia de fosfatasa (enzimas que catalizan la eliminación de grupos fosfato) que está compuesta de más de 100 proteínas diferentes, las cuales su función es contrarrestar la acción de las proteínas de tirosina cinasas (PTK's). La PTP-1B juega un papel importante en el proceso de DM2, esta enzima es un regulador negativo en la primera etapa de la señalización de la insulina, al desfosforilar los residuos de fosfotirosina presentes en el IR y IRS-1 (**Figura 16**), provocan una baja o incluso nula sensibilidad por su hormona, dando como consecuencia que no se promueva la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4).⁴⁰

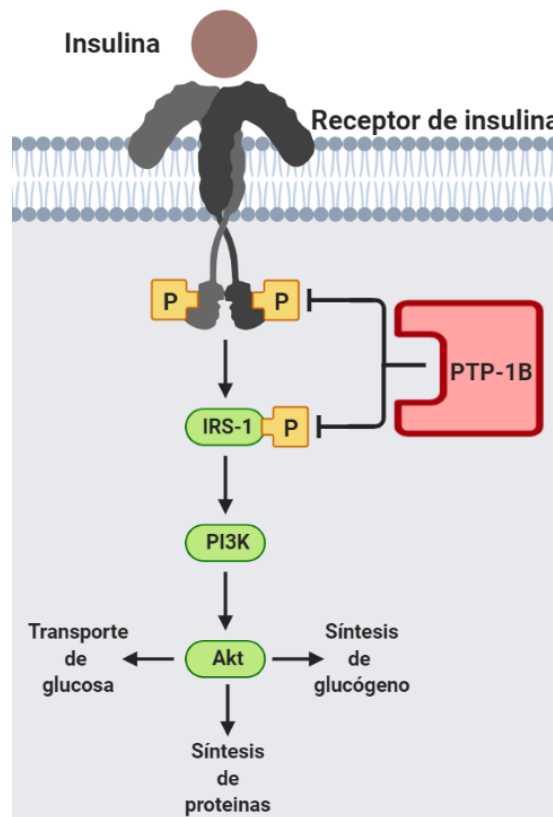


Figura 16. Acción de la PTP-1B en la señalización de la insulina³⁸

El mecanismo que hace esta enzima es una hidrólisis del éster de fosfato unido al residuo de tirosina del sustrato. Primero inicia con un ataque nucleofílico del átomo de azufre del residuo de Cys 215 del sitio catalítico al átomo de fósforo del sustrato, posteriormente el Asp 181 dona su protón al oxígeno del sustrato, dejando al residuo de Cys 215 fosforilada. Después es una hidrólisis mediada por una molécula de agua y el Asp 181, da como resultado la liberación del grupo fosfato y la enzima libre (Figura 17).⁴²

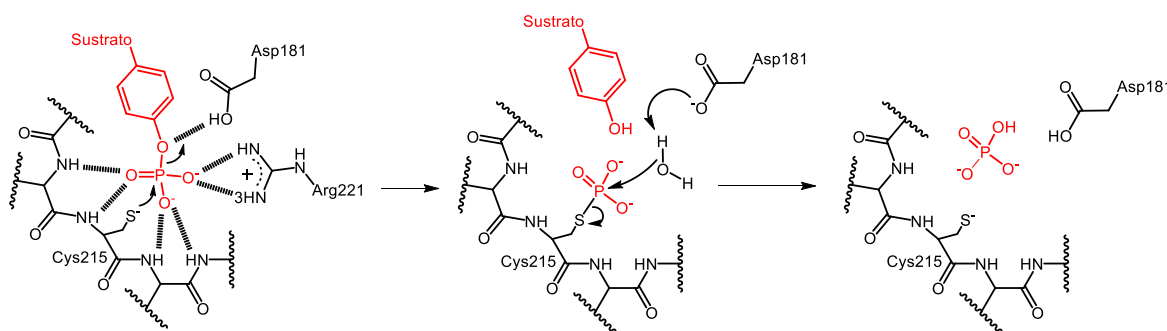


Figura 17. Mecanismo de desfosforilación de la PTP-1B sobre residuos de fosfotirosina.⁴⁰

En una búsqueda reciente, los inhibidores de la PTP-1B son investigados con exhaustividad para generar nuevas moléculas con actividad antidiabética. Se han reportado compuestos inhibidores de la PTP-1B tanto de origen natural como sintético. En la **Tabla 3** se muestran algunos tipos de compuestos que se han encontrado.⁴⁴

Tabla 3. Inhibidores de la PTP-1B⁴⁴

Origen natural	Origen sintético
<i>Ganoderma lucidum</i>	Fosfonatos de difluorometilo
<i>Artemisia dracunculus</i>	Ácidos 4-quinolona-3-carboxílicos
<i>Erythrina addisoniae</i>	Ácidos carboxílicos heterocíclicos
<i>Erythrina mildbraedii</i>	Pirroló {2,3-c}azepina
<i>Cladophora socialis</i>	Ácidos aril α -cetocarboxílicos
<i>Paeonia lactiflora</i>	Ácidos diariloxámico y sus derivados
<i>Morinda citrifolia</i>	Derivados de aril cetoácidos

En la búsqueda de compuestos activos sobre esta enzima, el grupo de investigación del Dr. Gabriel Navarrete Vázquez ha diseñado compuestos de tipo ácido propiónico con actividad antidiabética (**Figura 18**) los cuales presentaron buena actividad farmacológica.⁴⁵

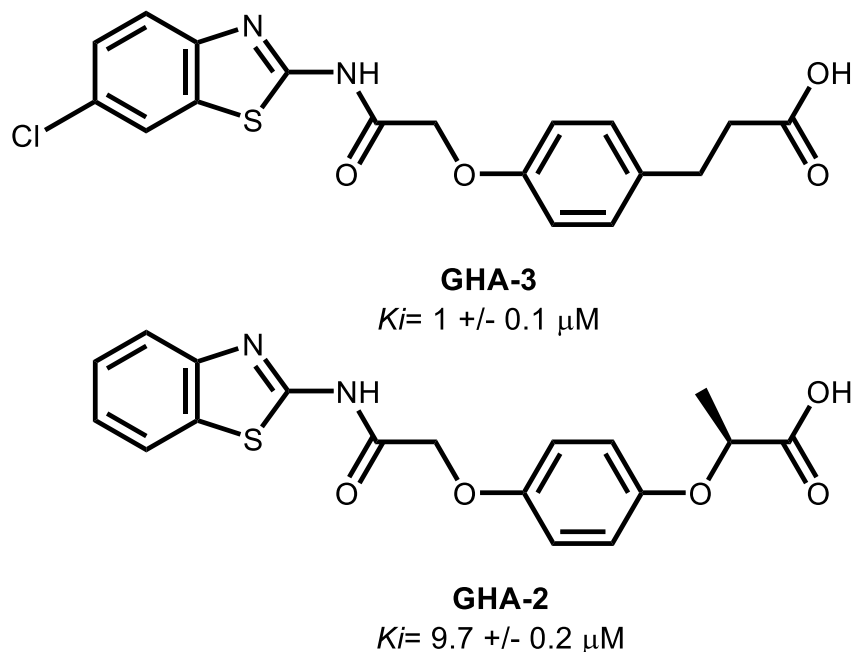


Figura 18. Inhibidores de PTP-1B derivados de ácidos propiónicos⁴⁵

2.6.1.5.2 Receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR's)

Los PPAR's son unos receptores nucleares que juegan un papel importante en la regulación de algunos genes importantes para la diferenciación celular y en varios procesos metabólicos, especialmente para controlar los niveles de glucosa y lípidos. Este tipo de receptores pertenecen a una superfamilia de proteínas en las que se conocen tres isotipos: PPAR γ , PPAR α y PPAR β/δ , los cuales se expresan en diferentes tejidos, entre ellos están los riñones, musculo esquelético, tejido adiposo e hígado.⁴⁶

Los PPAR's al ser activados por un ligando endógeno o sintético, se internaliza al núcleo con el fin de asociarse con el receptor retinoide X (RXR) para formar un heterodímero en una región específica del ADN llamada elementos de respuesta del proliferador de peroxisomas, que se encuentra justo en la zona promotora de genes sensibles a PPAR. Este proceso promueve la transcripción de varios genes relacionados a diversos procesos fisiológicos (**Figura 19**).⁴⁷

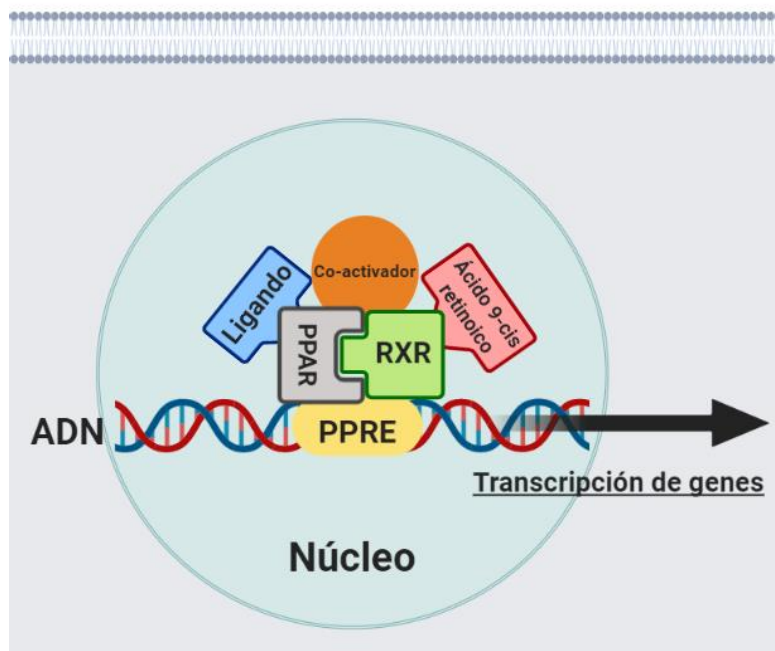
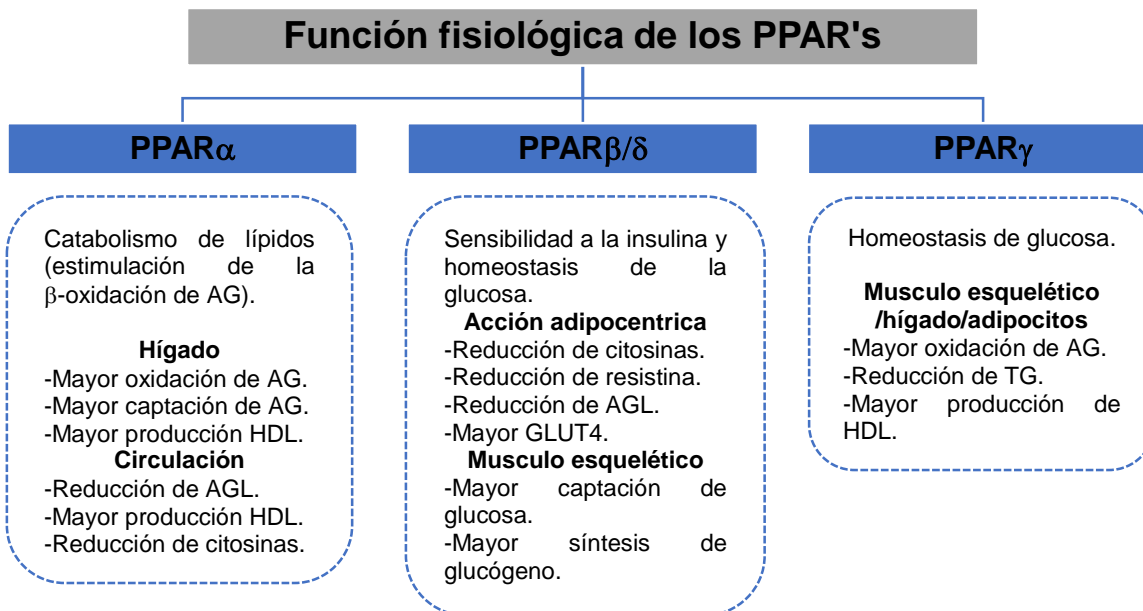


Figura 19. Mecanismo de transcripción génica por PPAR⁴⁷

En el **Esquema 2** se hace hincapié en algunas de las funciones fisiológicas que ejercen los receptores activados por el proliferador de peroxisomas, los cuales son de gran interés en el área de química farmacéutica para la generación de nuevas entidades químicas para el tratamiento de desórdenes metabólicos, como dislipidemias, hiperglucemia crónica y problemas con personas que sufren de resistencia a la insulina.



Esquema 2. Rol fisiológico de PPAR's⁴⁷

Existen moléculas que se dirigen a este tipo de receptores nucleares como lo es pioglitazona (PPAR γ), única molécula que queda en la terapéutica debido a efectos adversos que han provocado rosiglitazona y troglitazona; el ácido fenofíbrico (PPAR α) el cual se administra en su forma de profármaco (fenofibrato) y seladelpar (PPAR δ), agonista que se encuentra en investigación clínica en fase II (**Figura 20**).

47, 48

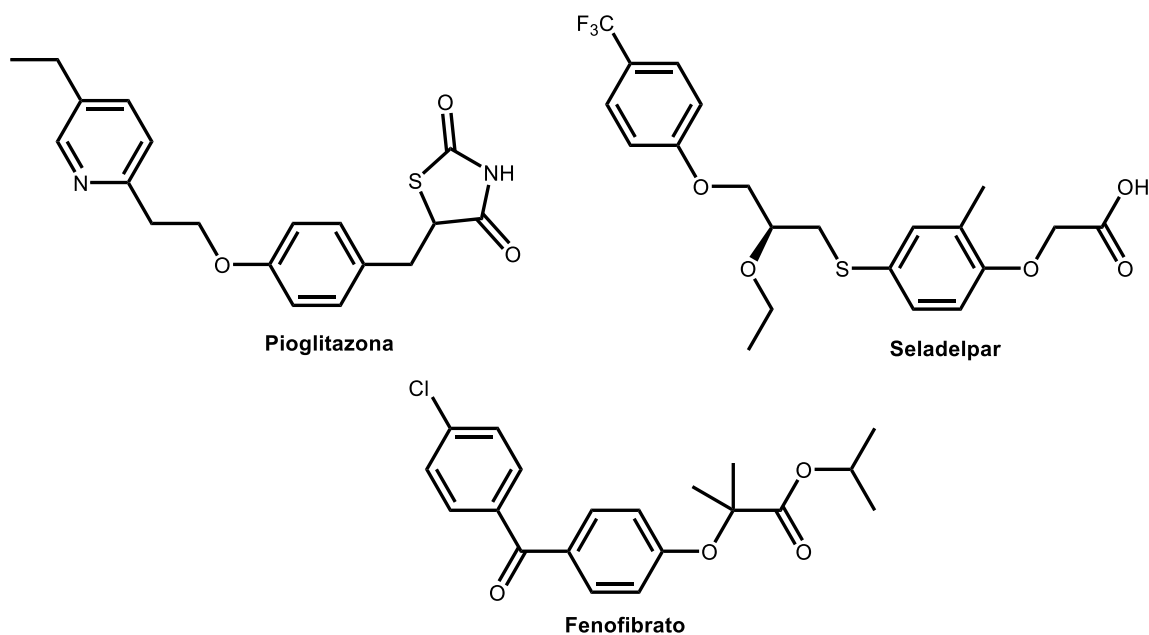


Figura 20. Agonistas sintéticos de los diferentes PPAR's^{47, 48}

2.6.1.5.3 Receptor de ácidos grasos libres 1 (FFAR1/GPR40)

Este receptor es una proteína de 7 dominios transmembranales expresada ampliamente en las células β del páncreas, el cual se le ha reportado que al unirse con ácidos grasos de cadena larga a mediana, modulan la secreción de insulina de manera dependiente de los niveles de glucosa en sangre y al mismo tiempo el regular la secreción de incretinas en las células intestinales L. ⁴⁹

El mecanismo es mediado por ácidos grasos de cadena larga a mediana, los cuales interactúan con la subunidad α_q de la proteína G, activando al receptor, provocando una disociación de las subunidades de la proteína G, encendiendo a la fosfolipasa C (PLC) de la membrana celular de las células β del páncreas, que se encarga de la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato a diacilglicerol e inositol trifosfato (IP3), donde este último permanece en el plasma celular para unirse a la superficie del retículo endoplásmico y se libere Ca^{+2} almacenado al citoplasma que posteriormente es expulsado al espacio intracelular, desencadenando la activación de la proteína cinasa D1 (PKD1) que promueve remoción cortical de F-actina y la excreción de insulina (**Figura 21**). ⁵⁰

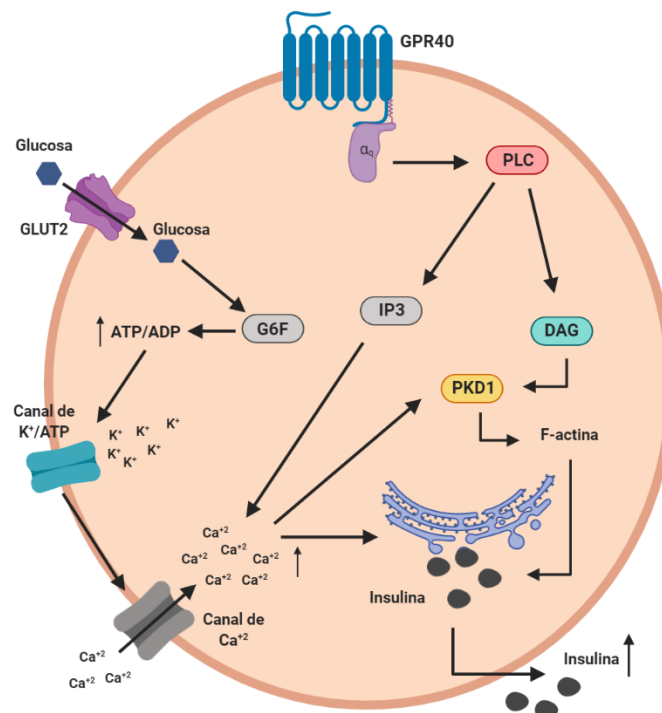


Figura 21. Mecanismo de acción de GPR40⁵⁰

Varios grupos de investigación han reportado numerosas moléculas sintéticas con actividad agonista sobre GPR40. Los compuestos que se han reportado deben presentar un buen perfil lipofílico, y además en su estructura deberán mantener un grupo carboxilato, la cual es parte fundamental para el reconocimiento molecular con el receptor transmembranal (Arg183, Arg258, Tyr91 y Tyr240), mimetizando a los ácidos grasos endógenos para que haya una secreción de insulina (**Figura 22**).

51

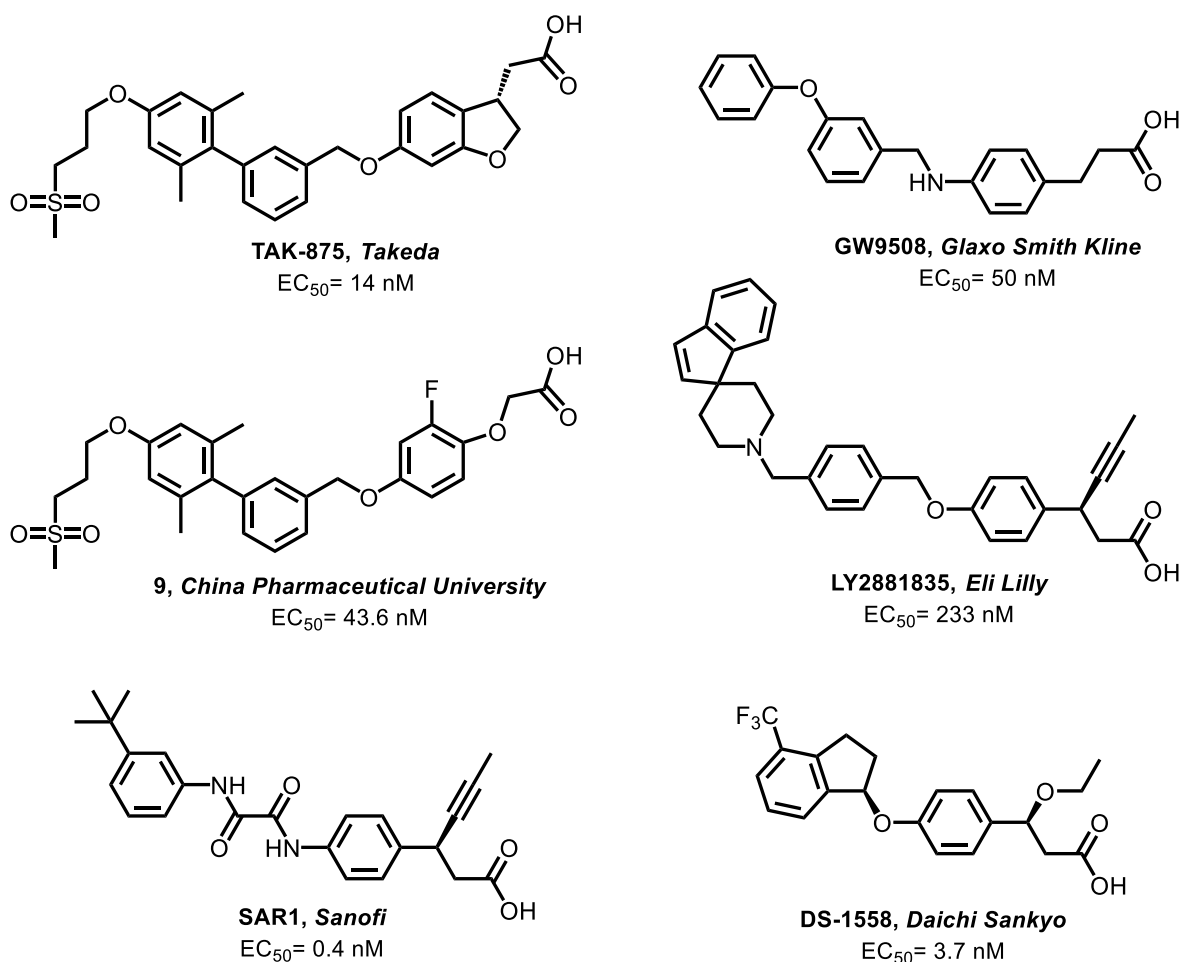


Figura 22. Agonistas sintéticos de GPR40⁵¹

3. JUSTIFICACIÓN

La diabetes es una enfermedad del tipo crónico degenerativa que se ha vuelto un problema de salud pública a nivel mundial, donde su incidencia ha incrementado en los últimos años, ubicando a México en los primeros 10 países, además de ser una de las enfermedades con mayor número de defunciones en el mundo.

La terapia disponible para tratar la diabetes mellitus tiende a presentar varios efectos adversos que dificulta su uso, dando como resultado negativo que los pacientes pierdan interés por su tratamiento farmacológico y no haya un control de su glucemia y esto da como consecuencia muchas de las enfermedades concomitantes que sufre el paciente diabético.

Por eso, el presente proyecto propone nuevas moléculas de tipo ácido fenoxiacético que permitan el potencial desarrollo de fármacos experimentales para el tratamiento de la DM2, reduciendo la toxicidad y atacando varios blancos terapéuticos de forma simultánea.

4. HIPÓTESIS

Los compuestos derivados del ácido 4-arilamidofenoxiacético tendrán afinidad sobre múltiples blancos terapéuticos relacionados a la DM2 (PTP-1B, GPR40 y PPAR γ) en modelos *in silico* e *in vitro*, y presentarán actividad en ensayos *in vivo* de prueba de tolerancia a la glucosa oral y en un modelo de diabetes no insulino dependiente.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Diseñar y sintetizar los compuestos derivados del ácido arilamidofenoxiacético y evaluar *in silico* su afinidad a múltiples blancos terapéuticos con relación a la DM2 (PTP-1B, PPAR γ y GPR40) así como su efecto en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

5.2 Objetivos específicos

- 1) Diseñar, sintetizar y caracterizar mediante técnicas espectroscópicas (RMN ^1H y ^{13}C) y espectrométricas (IE) de 10 derivados del ácido 4-arilamidofenoxiacético (**FMC 1-10**).
- 2) Evaluar *in silico* las características farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la serie de compuestos **FMC 1-10**.
- 3) Hacer acoplamiento molecular de la serie de compuesto sobre PTP-1B, PPAR γ y GPR40 para determinar la afinidad y el posible modo de unión sobre estos blancos terapéuticos.
- 4) Realizar un análisis de consenso farmacológico de la serie **FMC 1-10** para la selección de un candidato computacional seguro (hit computacional) que será evaluado en una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) y un ensayo agudo en un modelo murino de diabetes no insulino dependiente.
- 5) Determinar *in vitro* el movimiento de Ca^{2+} intracelular y la secreción de insulina en células de insulinoma pancreático de los 2 mejores candidatos del análisis de consenso farmacológico.

6. CONSIDERACIONES QUÍMICO FARMACÉUTICAS PARA EL DISEÑO MOLECULAR

Para el diseño de nuevos compuestos con posible actividad antidiabética (**FMC 1-10**) se tomó en consideración varios criterios los cuales son importantes para que un compuesto pueda presentar actividad y tenga un perfil farmacéutico idóneo en una evaluación biológica:

- Bases para el diseño molecular.
- Bioisosterismo.

Las consideraciones moleculares que se pensaron para el diseño de las moléculas **FMC 1-10** fue el tomar fragmentos estructurales de los sustratos endógenos de varios targets de importancia en la DM2 que son fundamentales en el reconocimiento molecular, de los cuales se tomó el fenilfosfato de la fosfotirosina, sustrato de la enzima PTP-1B, también se tomó el carboxilato y las insaturaciones de los ácidos grasos endógenos de cadena media a larga del ácido linoleico, ácido linolénico, ácido docosahexaenoico, ácido 9-hidroxióctadecadienoico, que son sustratos de GPR40, y de los receptores activado por el proliferador de peroxisomas (**Figura 23**).

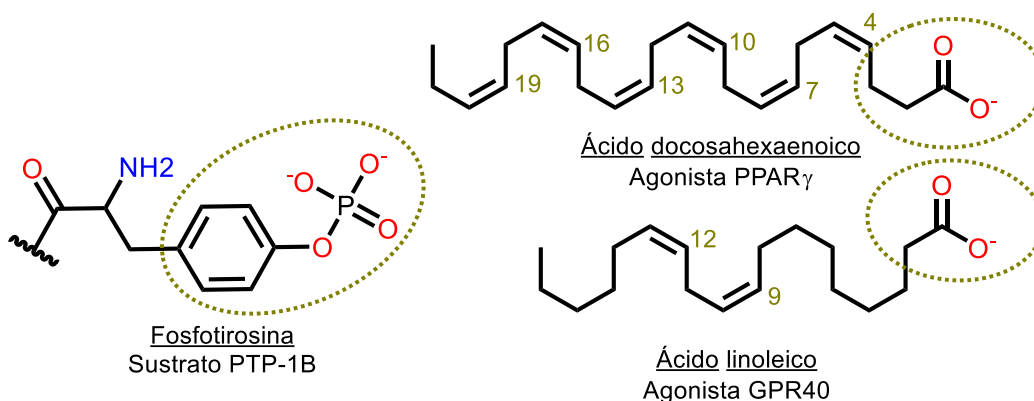
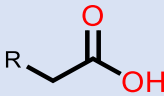
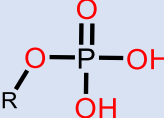
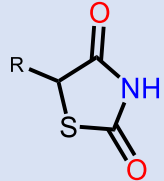
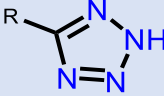


Figura 23. Moléculas utilizadas para el diseño de los compuestos **FMC 1-10**

Es importante destacar que las moléculas mencionadas anteriormente mantienen una característica fisicoquímica que es importante en el reconocimiento molecular con los blancos terapéuticos, que es el pKa, quienes mantienen un carácter ácido. En la **Tabla 4** se menciona algunos grupos bioisostéricos de carácter ácido utilizados en química farmacéutica.

Tabla 4. Nivel de acides de los bioisosteros ácidos

Nombre	Grupo funcional	pKa
Ácido carboxílico		4.65
Fosfato		1) 6.11 2) 1.25
Tiazolidindiona		6.5
Tetrazol		5.16

Una vez definido el análisis anterior, se tomó también en consideración al patrón farmacofórico unificado de moléculas antidiabéticas (**Figura 24**).⁵²

Región hidrofóbica

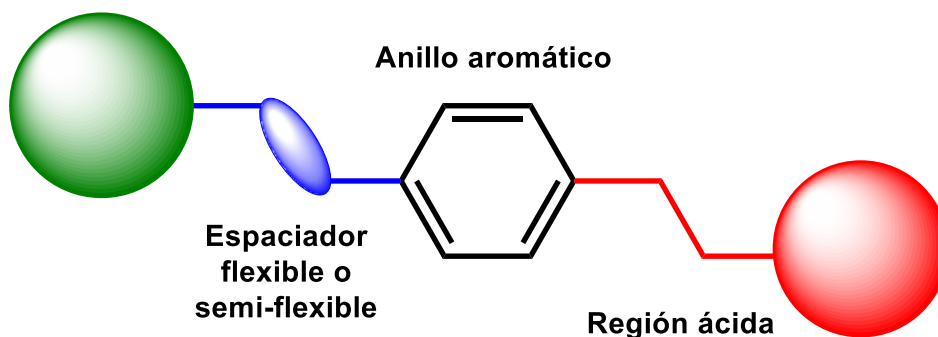


Figura 24. Farmacóforo unificado de moléculas antidiabéticas

Este farmacóforo unificado está conformado por 4 regiones importantes que son imprescindibles para tener actividad sobre los blancos terapéuticos PTP-1B, PPAR (γ , δ y α) y GPR40:

- 1) **Región ácida:** un grupo ionizable cargado negativamente a pH fisiológico, el cual se presenta en los ligandos naturales (fosfotirosina y ácidos grasos) de las dianas terapéuticas previamente mencionadas.
- 2) **Anillo aromático:** un sistema cíclico unido de manera adyacente a la región ácida para tener interacciones π - π con aminoácidos aromáticos del sitio catalítico.
- 3) **Espaciador flexible o semi-flexible:** puede ser un grupo funcional que tenga grados de libertad para poder hacer conformaciones tipo "U" (flexible) y así poder acoplarse al sitio activo de la diana terapéutica o un grupo funcional que tenga restricción de giro (semi-flexible) para reducir el número de conformaciones posibles y con esto poder evitar una actividad promiscua por las múltiples conformaciones que se forman e interaccionar donde pueda acoplarse.
- 4) **Región hidrofóbica:** este fragmento es para brindarle interacciones no polares con residuos de la región haptofórico, mejorando su anclaje en el sitio diana y con eso favorecer su energía de unión. ⁵²

Con los datos recolectados que se mencionan anteriormente se hicieron cambios estructurales adecuados empleando los conocimientos de bioisosterismo que se describe a continuación (**Figura 26**). Se han reportado diversas moléculas con actividad sobre PTP-1B, GPR40 y PPAR's en los cuales muchos coinciden con el fragmento del ácido fenilpropiónico y que esta deriva de los ligandos endógenos de estos blancos. En actuales investigaciones se está haciendo intercambios bioisostéricos del carbono β al carbonilo de los ácidos fenilpropiónicos por oxígeno con el propósito de evitar la β oxidación producida por el metabolismo hepático, con el fin de aumentar su tiempo de vida media. ⁵³

Posteriormente se realizaron ajustes en el tipo de espaciador considerando las moléculas reportadas que se muestran en la **Figura 25** como lo es **TAK-875** (agonista GPR40)⁵¹, **AGH-2** (inhibidor de PTP-1B y agonista PPAR γ)⁴⁵ y **ACB-7** (agonista GPR40)⁵⁴ por uno semi-flexible para la serie **FMC 1-10**, tomando a la molécula **GW9508** (agonista GPR40)⁵¹ para el ajuste, estructura que mantiene una amina secundaria como espaciador flexible, optando por cambiar el metileno para obtener un grupo amida, con menos grados de libertad, reduciendo el número de conformaciones posibles y que además es menos susceptible a hidrólisis que el grupo éster.

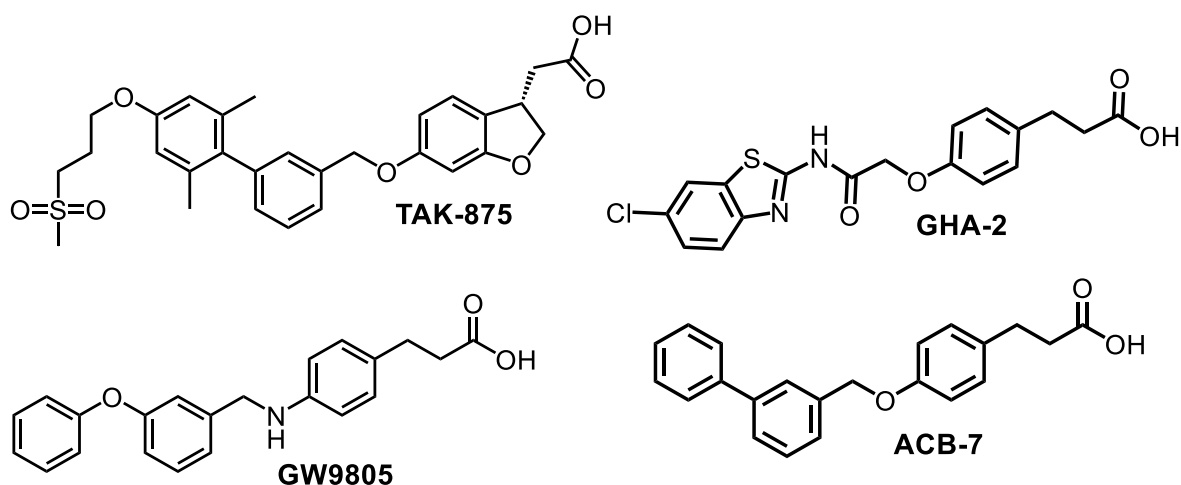


Figura 25. Estructuras sintéticas de referencia para el diseño de los compuestos **FMC 1-10**

Para la región hidrofóbica se dividió en dos tipos de series, una de tipo aromáticos (Aрил-amido-fenoxiacético) y la otra de tipo alquílicos (Alquil-amido-fenoxiacético). Para los tipos aromáticos se escogió hacer compuestos con sustituciones en posición 4 del benceno para evitar la hidroxilación por CYP450, también se diseñaron compuestos con biclos y fragmentos de bifenilo (3-bifenilo y 4-bifenilo) como cola hidrofóbica, que son ampliamente usados en investigación y se encuentran en muchos compuestos reportados como agonistas de GPR40. Para la serie de tipo alquílicos se empleó una cola hidrofóbica de 16 (ácido palmítico) y 18 (ácido esteárico) átomos de carbono para simular un pseudo ácido graso poliinsaturado, con la finalidad de mimetizar los ligandos endógenos de GPR40 y los PPAR's.

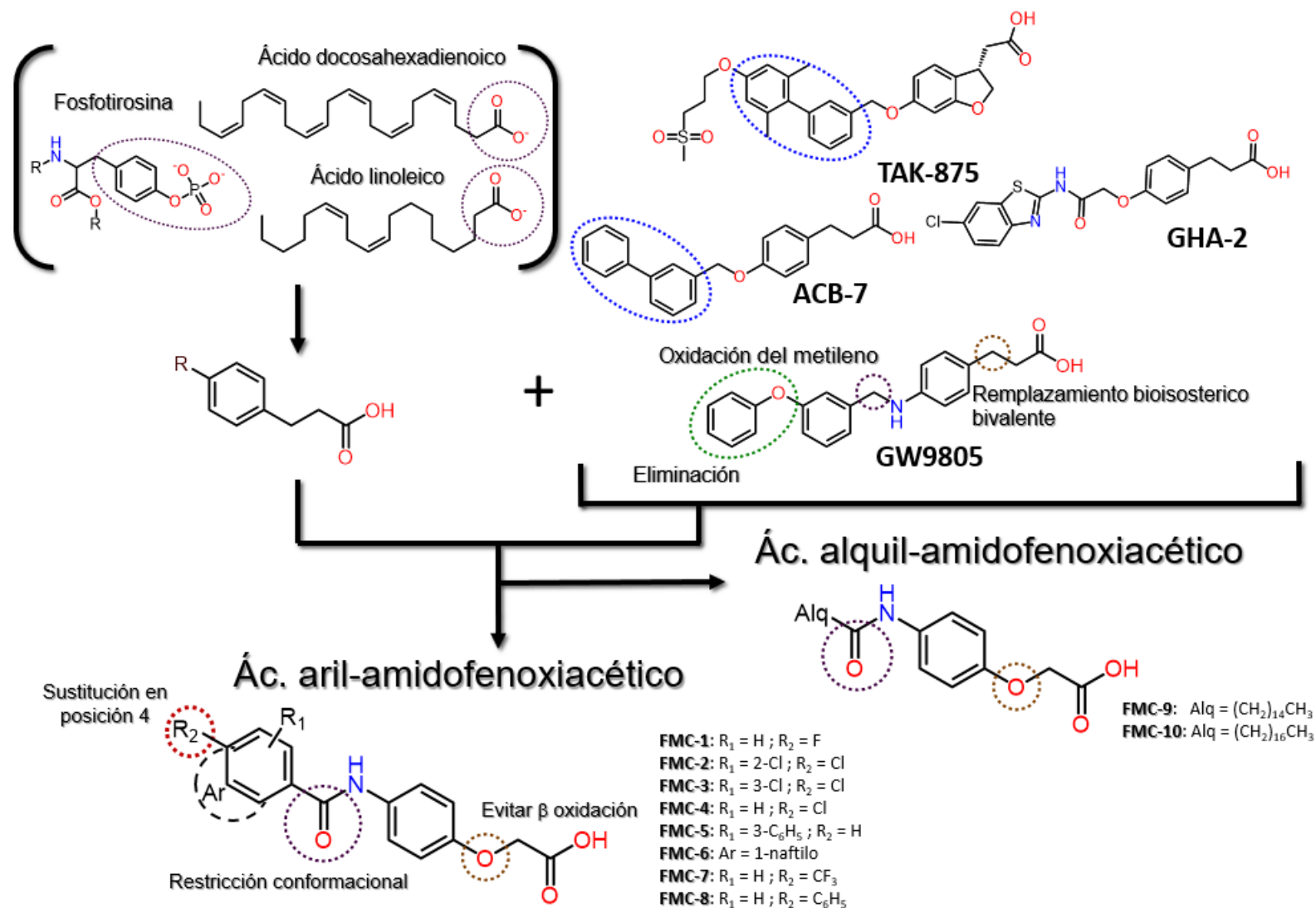


Figura 26. Consideraciones, diseño y modificaciones estructurales de los compuestos FMC 1-10

Por otro lado, ya existen reportes de compuestos derivados de ácido fenoxiacético como **GW501516**⁵¹, **3a**⁵⁵ y **Seladelpar**⁵⁶ (compuesto que se encuentra en investigación clínica fase 2), los cuales son agonistas PPAR δ ; y los compuestos **HWL-088**⁵⁷ y **18b**⁵³ agonistas de GPR40 que son blancos terapéuticos útiles en el tratamiento de DM2 (**Figura 27**).

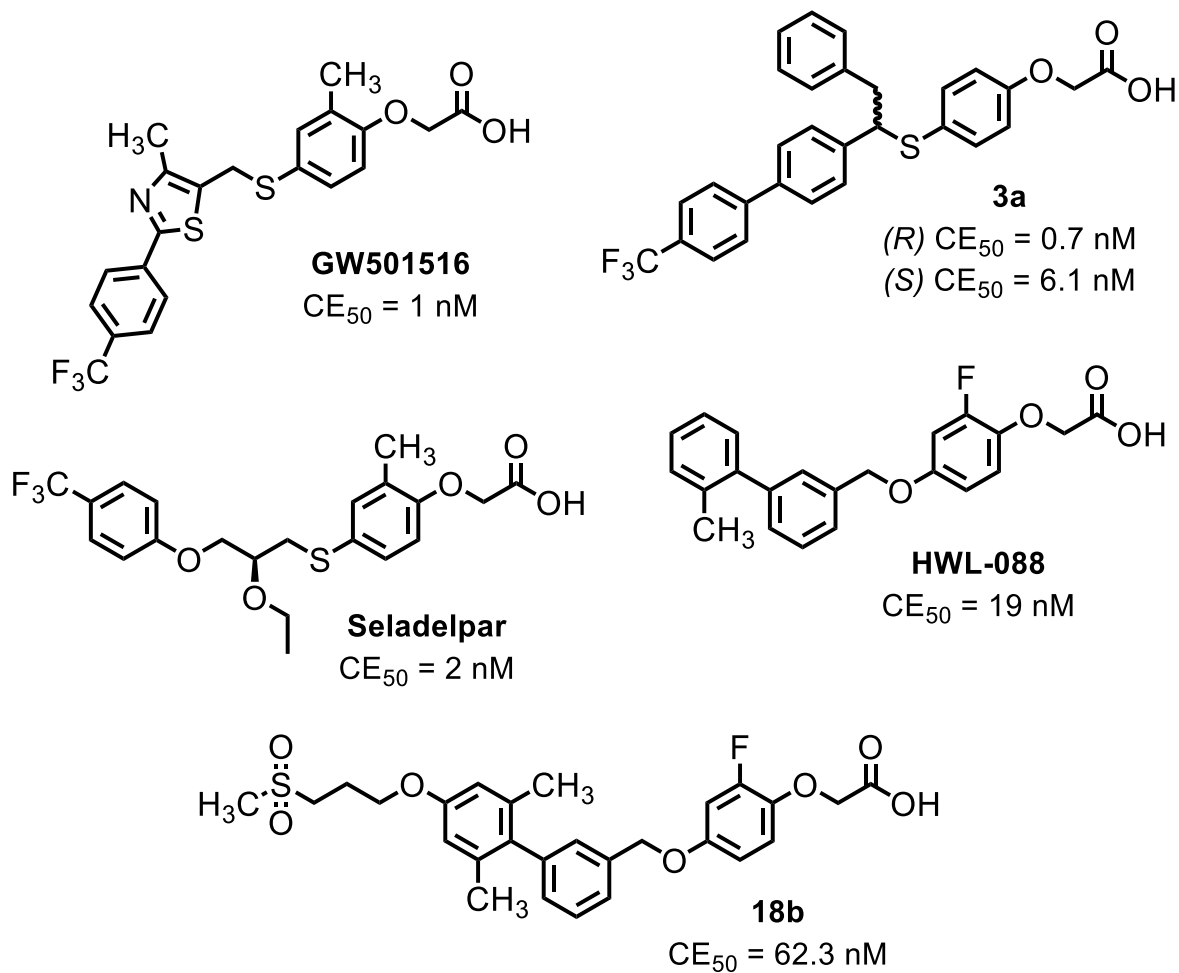


Figura 27. Derivados de ácido fenoxiacético con actividad sobre GPR40

7. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

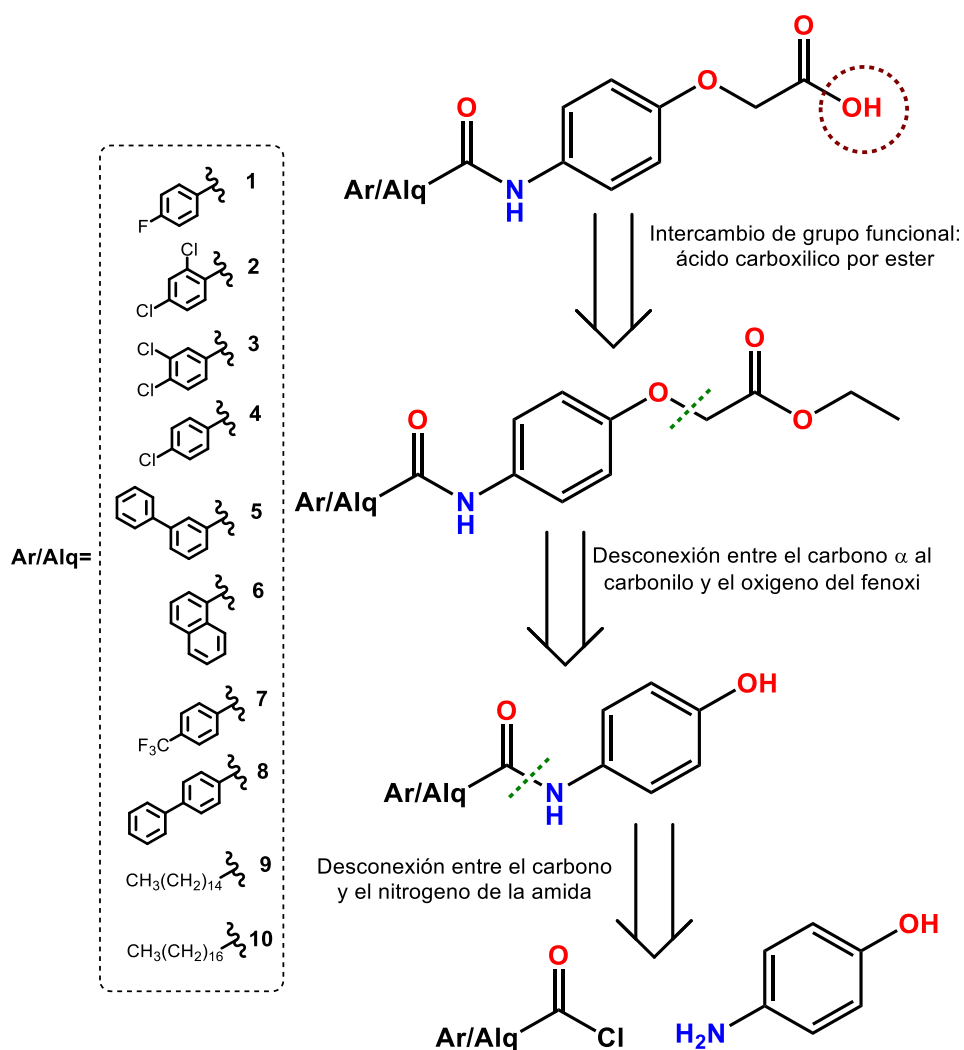
El proyecto se dividió en 4 partes:

- **Parte química:** Realizada en el laboratorio 5 de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (FF-UAEM). Comprende el diseño molecular de los compuestos a sintetizar, el análisis retrosintético, que permite conocer las materias primas, la síntesis química que es la parte experimental para obtener de manera física los compuestos. Los análisis espectroscópicos (Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C) y espectrométricos (Espectrometría de Masas por impacto electrónico) se hicieron en colaboración con el Dr. Emmanuel Hernández Núñez del CINVESTAV unidad Mérida, Yucatán.
- **Parte *in silico*:** Esta parte se hizo con la ayuda de programas quimio-informáticos que algunos se encuentran disponibles de manera gratuita. la parte *in silico* constituye a la predicción de la actividad biológica, la toxicidad aguda, el metabolismo, las propiedades cuasi-fármaco, y el posible modo de unión a través de acoplamiento molecular refinado.
- **Parte *in vitro*:** Para esta parte se determinó el movimiento de calcio intracelular y la excreción de insulina en células RINm5F (células de insulinoma pancreático). Esta evaluación se hizo en colaboración con el Dr. Julio Almanza Pérez del laboratorio de farmacología, departamento de ciencias de la salud (UAM-Iztapalapa) y bajo la asesoría del M.B.I. Abraham Giacoman Martínez.
- **Parte *in vivo*:** Se realizó una prueba de tolerancia de glucosa oral para poder comprobar el efecto antihiper glucemiante y un ensayo agudo en un modelo de diabetes no insulino dependiente para confirmar el posible efecto antidiabético del mejor compuesto obtenido mediante un análisis farmacológico de consenso usando todos los programas quimio-informáticos.

7.1 Parte Química

7.1.1 Retrosíntesis

Una vez hecho el diseño racional de las moléculas planteadas para este proyecto, se realizó el análisis retrosintético para conocer las materias primas de las cuales se parte para la síntesis de los compuestos **FMC 1-10**. Este método fue propuesto por el ganador del Premio Nobel en 1990 Elías J. Corey⁵⁸, el cual la definió como una técnica para facilitar la síntesis de sustancias grandes y complejas. Este análisis permitió conocer los reactivos necesarios para el desarrollo de la síntesis química de este proyecto químico-farmacéutico (**Esquema 3**).



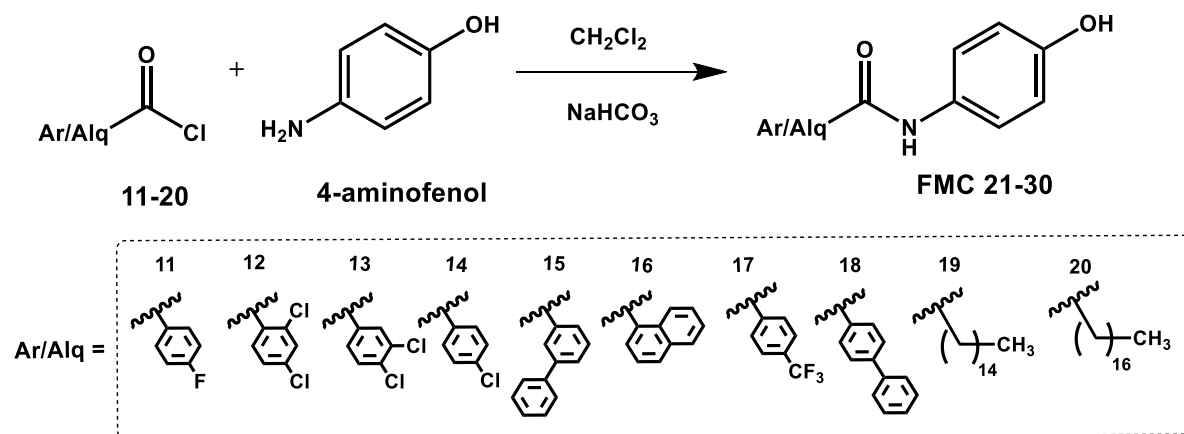
Esquema 3. Retrosíntesis general serie de compuestos **FMC 1-10**

7.1.2 Síntesis química

La serie de derivados del ácido 4-aryl/alquilamidofenoxiacético (**FMC 1-10**) se esquematiza a continuación y es igual para cada sustituyente.

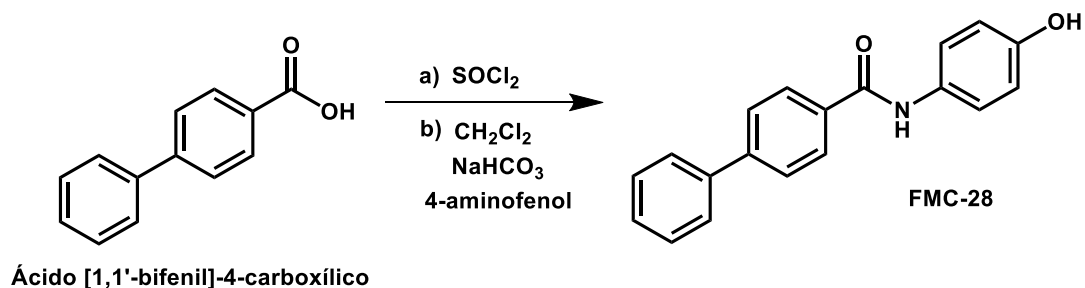
7.1.2.1 Metodología general para la síntesis química

Primero se hizo una reacción de Schotten-Baumann para la preparación los compuestos precursores 4-aryl/alquilamidofenoles con los diferentes cloruros de benzoilo, naftoilo y alquilo (**11-20**), haciéndolos reaccionar con el 4-aminofenol (**Esquema 4**).



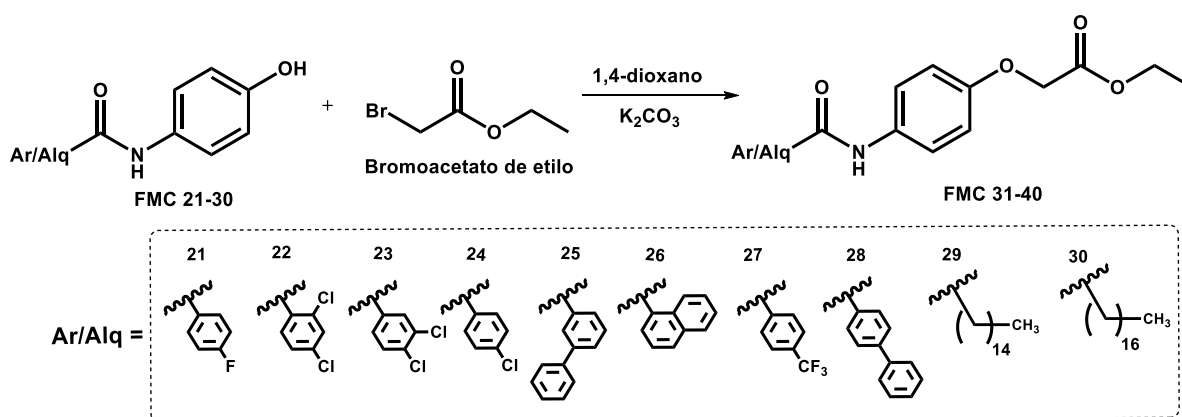
Esquema 4. Ruta de síntesis para los compuestos precursores 4-aryl/alquilamidofenoles

La obtención del compuesto precursor **FMC-28** (cloruro de ácido) se hizo con cloruro de tionilo y el ácido carboxílico correspondiente, y posteriormente, se realizó la reacción de Schotten-Baumann (**Esquema 5**).



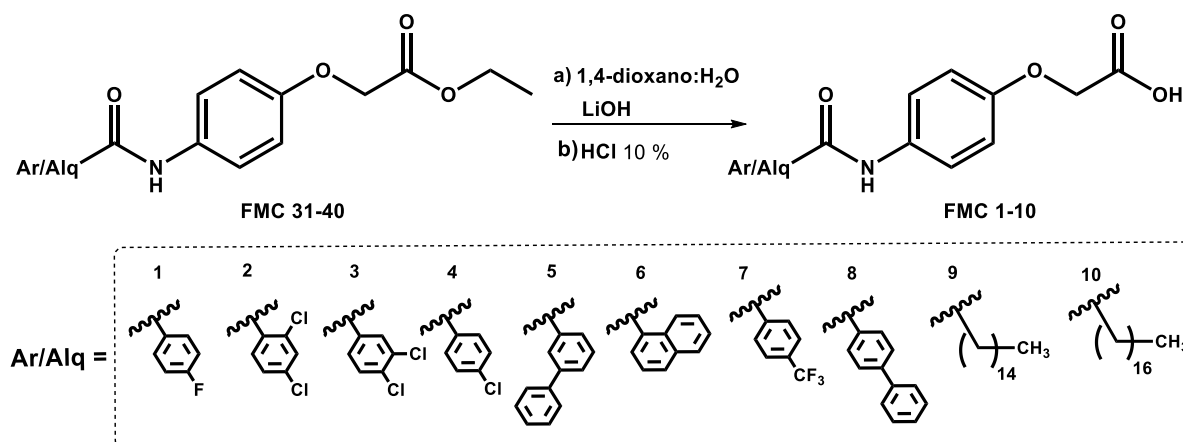
Esquema 5. Método de síntesis del compuesto precursor **FMC-28**

Ya con los precursores iniciales se hizo una reacción de Sustitución Nucleofílica Bimolecular donde se tomaron los compuestos **21-30**, que sirvieron como base para hacer la siguiente parte de la síntesis, haciéndolos reaccionar con el α -bromoacetato de etilo en 1,4-dioxano como disolvente y carbonato de potasio como base, y así obtener los precursores finales **31-40** (**Esquema 6**).



Esquema 6. Ruta de obtención de los compuestos precursores 4-aril/alquilamidofenoxi acetato de etilo

Por último, se llevó a cabo una reacción de hidrólisis para obtener los compuestos finales. Se hizo una hidrólisis básica selectiva a los precursores **31-40** con hidróxido de litio como base y 1,4-dioxano:H₂O como disolvente a reflujo, y para finalizar se acidificó con HCl al 10% para obtener los correspondientes ácidos (**Esquema 7**).



Esquema 7. Ruta de síntesis de los ácidos 4-aril/alquilamidofenoxiacético

7.2 Parte *in silico*

7.2.1 Espectro de actividad biológica para sustancia (PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances)

PASSonline (Figura 24) es un portal de libre acceso que es utilizada como herramienta quimio-informática (<http://www.way2drug.com/PASSonline/>), programa que predice una posible actividad biológica y toxicológica de compuestos orgánicos basados en su fórmula estructural que se encuentran reportados en bases de datos. Esta página se puede utilizar para estimar los perfiles de actividad biológica de moléculas virtuales, antes de su síntesis química y pruebas biológicas. La predicción se basa en un análisis en relación a un patrón estructura-actividad de compuestos que se encuentran en una quimioteca que ya han mostrado actividad y esta da una predicción de una posible actividad biológica dada por la semejanza que tiene con los fragmentos de las entidades químicas que fueron sometidas al servidor.^{59, 60}

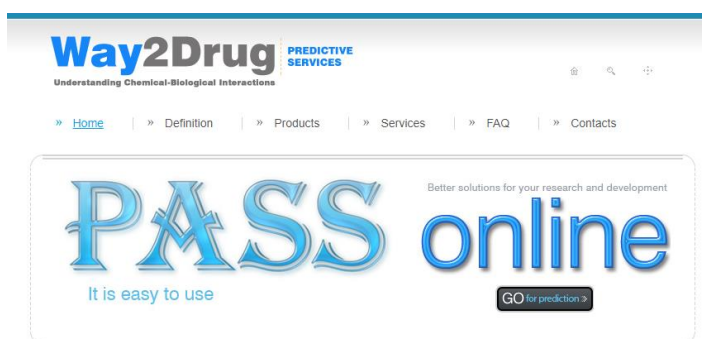


Figura 28. Servidor PASSonline⁵⁹

Para poder usar este servidor, solo se tiene que hacer un registro que es totalmente gratis. Las moléculas que van a ser evaluadas por este servidor tienen que ser transformadas a su código SMILES e ingresarlas a la página o dibujar las estructuras a través del constructor molecular que posee la página.

7.2.2 admetSAR: Predicción de las propiedades de absorción, distribución metabolismo, excreción y toxicológicas

Las características farmacocinéticas de una entidad química son muy relevantes, dado de que con ellas se orientan los fármacos para poder generar la actividad biológica. La página admetSAR (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar1/>) que es de libre acceso (**Figura 25**) predice la probabilidad de un compuesto químico si tendrá absorción sobre intestino humano además de si atraviesa barrera hematoencefálica, si sufren metabolismo por la familia de los CYP450 y propiedades tóxicas carcinogénesis o si es bloqueador de los canales hERG. Esta herramienta quimio-informática permite hacer un tamizado de entidades químicas, el cual es muy importante dado que muchos candidatos a fármacos son descartados de continuar con su investigación en pruebas preclínicas y clínicas debido a sus deplorables propiedades farmacocinéticas y su alta toxicidad. ^{61, 62}

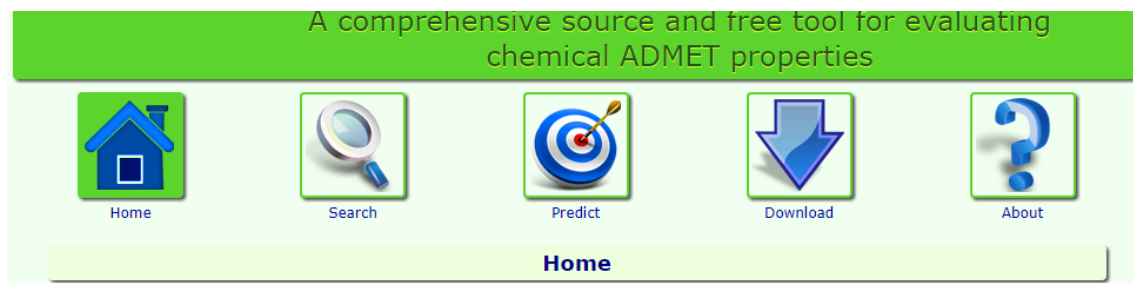
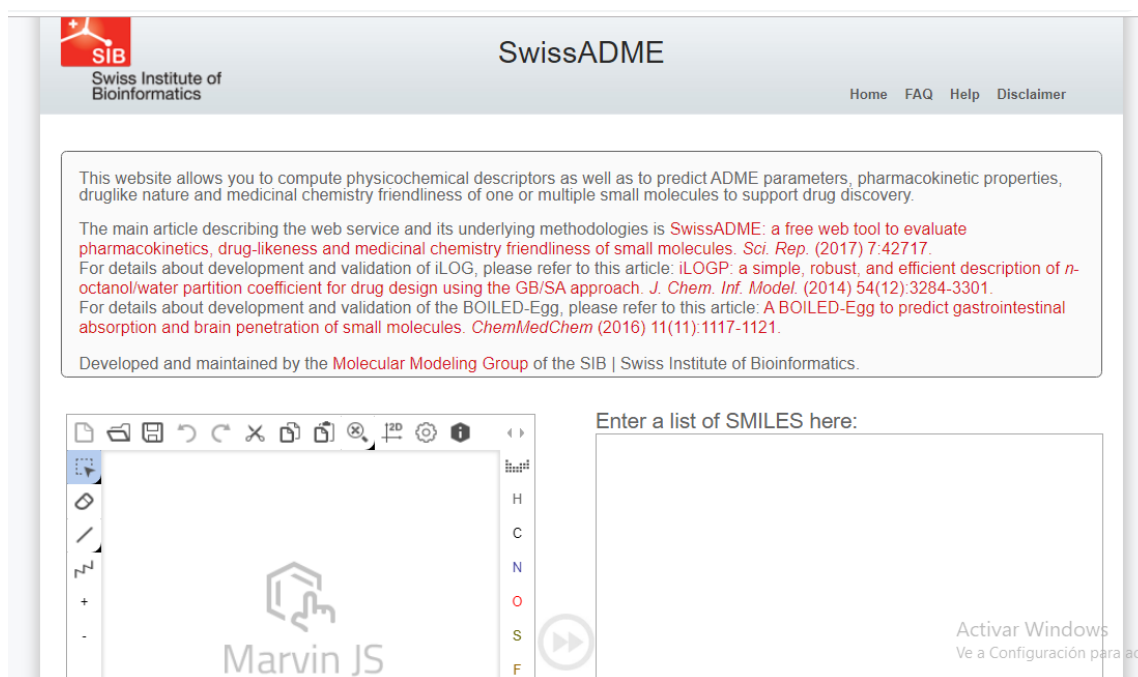


Figura 29. Servidor admetSAR⁶¹

Esta herramienta quimio-informática solo requiere el código SMILES, donde la página arrojará una lista de características farmacocinéticas con la probabilidad de que suceda esta de manera negativa o positiva.

7.2.3 SwissADME: descriptores fisicoquímicos y parámetros ADME

Este programa es similar a los mencionados anteriormente, es de uso gratuito y se encuentra disponible en línea (<http://www.swissadme.ch/>). Este servidor brinda información sobre la estructura y biodisponibilidad de una molécula de interés, el cual mide también las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas donde se muestran una tabla, donde calculan la probabilidad de la absorción intestinal, barrera hematoencefálica, radar de biodisponibilidad, solubilidad acuosa, entre otros. Para obtener estos puede dibujarse la estructura o introduciendo el código SMILES (**Figura 25**). ^{63, 64}



SwissADME

Swiss Institute of Bioinformatics

Home FAQ Help Disclaimer

This website allows you to compute physicochemical descriptors as well as to predict ADME parameters, pharmacokinetic properties, druglike nature and medicinal chemistry friendliness of one or multiple small molecules to support drug discovery.

The main article describing the web service and its underlying methodologies is *SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci. Rep. (2017) 7:42717*. For details about development and validation of iLOG, please refer to this article: *iLOGP: a simple, robust, and efficient description of *n*-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. J. Chem. Inf. Model. (2014) 54(12):3284-3301*. For details about development and validation of the BOILED-Egg, please refer to this article: *A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. ChemMedChem (2016) 11(11):1117-1121*.

Developed and maintained by the [Molecular Modeling Group](#) of the SIB | Swiss Institute of Bioinformatics.

Enter a list of SMILES here:

Activar Windows
Ve a Configuración para activar

Figura 30. Servidor SwissADME⁶³

7.2.4 OSIRIS: Predicción de las propiedades toxicológicas, cuasi-fármaco y puntaje de fármacos

Programa descargable de la página del Portal Organic Chemistry que se encuentra gratis en la red, utilizado como herramienta quimio-informática usado como visualizador y análisis de datos multiusos orientado a la química para predecir propiedades moleculares (físicoquímicas, druglikeness, etc.) de compuestos químicos, y por otra parte nos indica si estos compuestos pueden ser agentes potencialmente tóxicos (**Figura 26**).⁶⁵

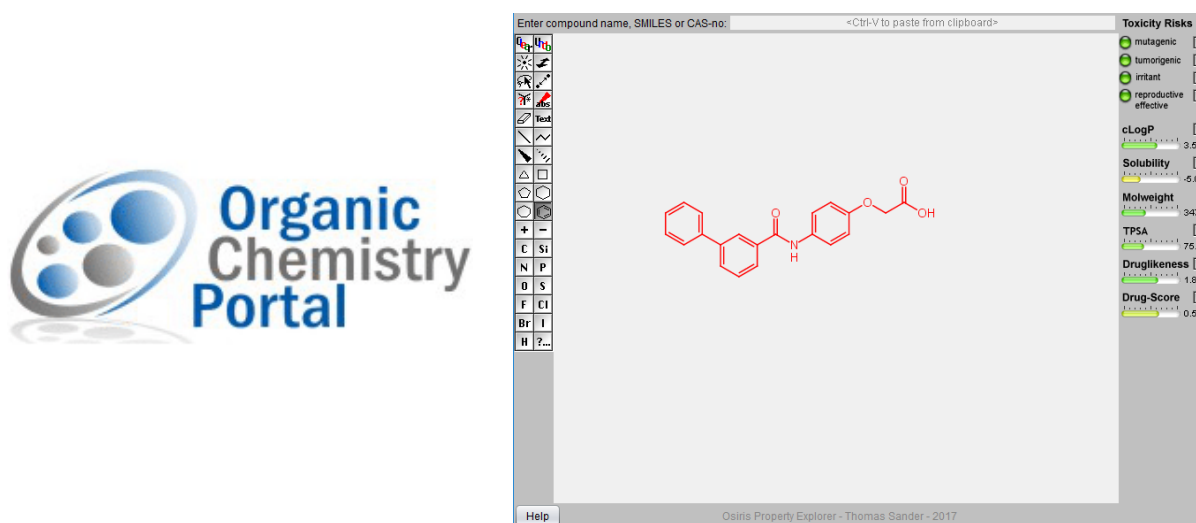


Figura 31. Servidor Osiris⁶⁵

Para este programa solo se requiere dibujar la molécula en el constructor molecular o insertar el código SMILES, y del lado derecho se encuentra el panel donde arrojará los resultados en una escala de 3 colores donde: verde es seguro o bueno, amarillo es de medio riesgo y el rojo es de peligro o malo.

7.2.5 ACD/ToxSuite: determinación de cardiotoxicidad, inhibición metabólica y toxicidad aguda DL₅₀

ACD/ToxSuite (Figura 31) es un programa comercial que para su uso requiere la compra de una licencia con la cuenta nuestro laboratorio. Esta herramienta genera la predicción de diversos ensayos toxicológicos de manera cuantitativa con base en la estructura química correlacionando con bibliotecas de compuestos que ya se han reportado con efecto tóxico. El programa genera estimaciones sobre la toxicidad aguda representado por la dosis letal media (DL₅₀) y a que categoría pertenece con base en la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico). Además, nos indica la probabilidad de si es inhibidor de las diferentes isoformas del CYP450 y la probabilidad de ser bloqueador de los canales hERG (Gen humano Relacionado Ether a-go-go) (Figura 27).⁶⁶

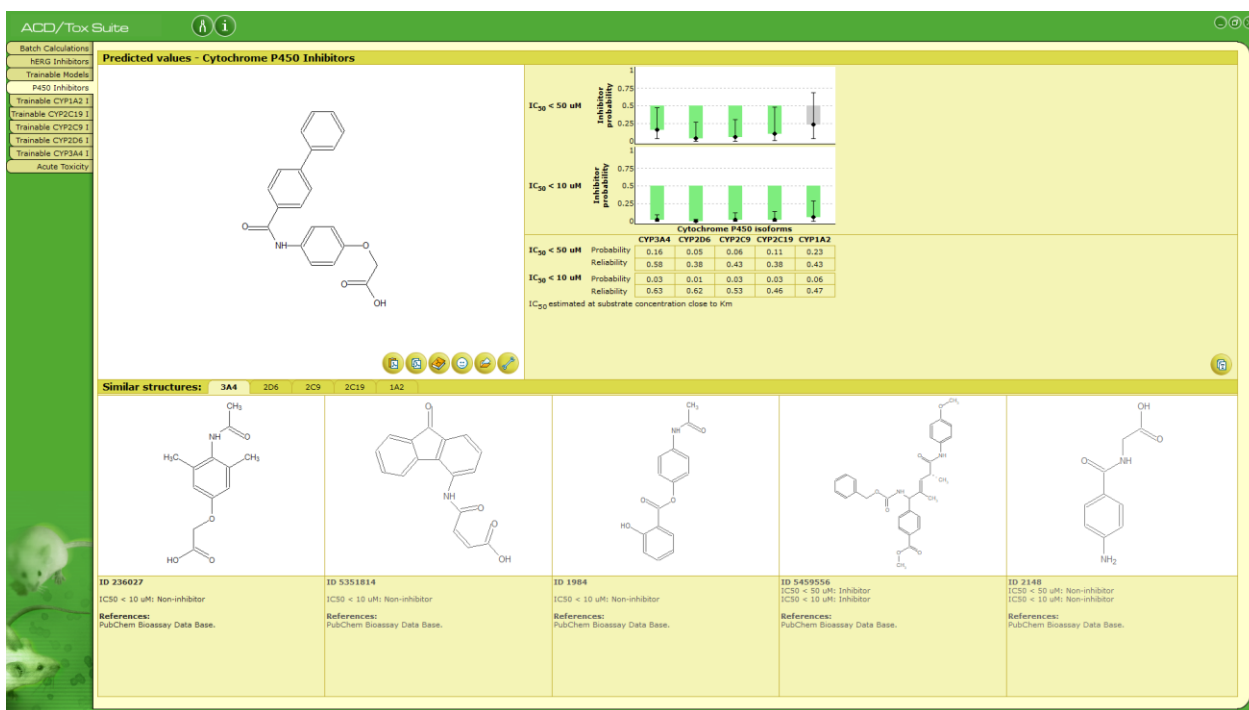


Figura 32. Servidor ACD/ToxSuite⁶⁶

7.2.6 Acoplamiento Molecular Refinado

El acoplamiento (Docking) molecular es una herramienta de la química computacional que genera predicciones del posible modo de unión no covalentes de macromoléculas (receptores, enzimas, proteínas) y una molécula pequeña (ligandos, fármacos, xenobióticos), el propósito de esta herramienta es poder predecir conformaciones del modo de unión de una macromolécula con un ligando y la afinidad que esta unión genera.

67

Esta herramienta tiene 3 modalidades cuando se establece el ligando como estructura flexible para la formación de los confórmeros.

- Método estocástico
- Método de simulación
- Búsqueda sistemática

El Docking se logra a través de 2 etapas interrelacionadas:

- Primero mediante el muestreo de conformaciones del ligando en el sitio activo de la proteína.
- La segunda la clasificación de estas conformaciones a través de una función de puntaje, en el que los algoritmos de muestreo deberían ser capaces de reproducir el modo de arreglo experimental.

Para el acoplamiento molecular se utilizó MOE, el cual es un software que requiere licencia para su uso. Este programa usa campos de fuerza, donde desarrolla el cálculo de interacciones físicas: fuerzas de Van der Waals, electrostáticas y fuerzas intermoleculares (estiramiento, flexión y torsión). El programa proporciona una base de datos de conformaciones o estas las va generando conforme se va corriendo el docking, además de refinar la pose o modo de unión por medio de los campos de fuerza.⁶⁸

Para esta parte experimental, fue necesario utilizar diversos programas quimio-informáticos, que se describen abajo.

Pymol: Es un sistema de visualización molecular de proteínas, receptores, enzimas y ligandos, el cual también puede mostrar interacciones de ligandos con macromoléculas. El programa está disponible de forma gratuita, solo se necesita hacer un registro en <https://pymol.org/>.⁶⁹

MOE: Software que genera simulaciones de moléculas bioactivas por medio de análisis de estructuras proteicas. Este programa permite la preparación de ligandos y proteínas por separado y además de la generación de un diagrama 2D de las interacciones posibles.⁷⁰

7.2.6.1 Acoplamiento molecular sobre PTP-1B, PPAR γ y GPR40

En las consideraciones del diseño de las moléculas se mencionó las bases y criterios para la generación de los compuestos de este proyecto tomando en cuenta cierto patrón farmacofórico y a los sustratos de las dianas terapéuticas establecida para este proyecto. La serie de compuestos **FMC 1-10** se diseñaron con cierta relación a la fosfotirosina, ácidos grasos poliinsaturados y compuestos reportados en la literatura, esperando que los compuestos se unan de una forma similar a la enzima PTP-1B y a los receptores PPAR γ y GPR40 con el propósito de que estos compuestos puedan tener actividad como agentes antidiabéticos al estar interaccionando con los sitios catalíticos de los blancos terapéuticos (**Figura 28**).

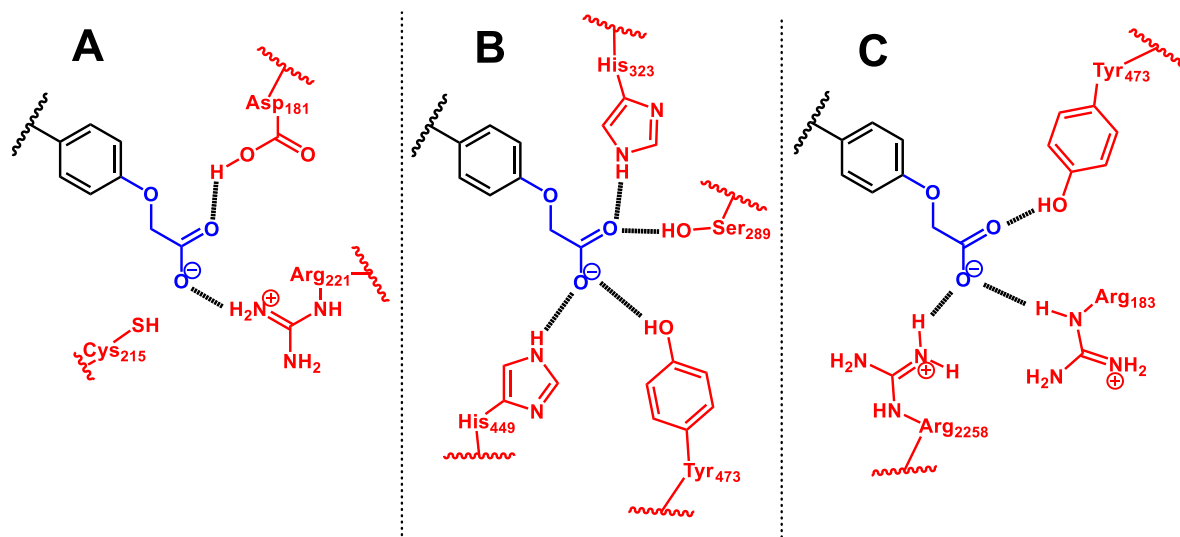


Figura 33. Simulación hipotética del modo de unión de los compuestos **FMC 1-10** sobre la PTP-1B (A), PPAR γ (B) y GPR40 (C) interaccionando en el sitio de unión al ligando

Para poder hacer el acoplamiento molecular sobre las dianas terapéuticas seleccionadas para este proyecto, se necesitan los PDB ID del Protein Data Bank que se muestran en la **Tabla 5**, los cuales deben tener una resolución menor a 3 Å y un valor de R menor a 0.25. Para realizar el docking primero se deberá hacer una validación donde se usan las proteínas del PDB, dicho proceso consiste en hacer un re-acoplamiento molecular de los ligandos co-cristalizados en sus respectivos sitios de unión. El criterio para validarlo es que el resultado del valor de RMSD deberá ser menor a 2. Se corrieron 10 docking independientes para cada compuesto contra los 3 blancos terapéuticos.

Tabla 5. Características del cristal de las dianas terapéuticas para el acoplamiento molecular

Código PDB	Complejo cocrystalizado	Resolución (Å)	R-work R-free
4Y14	C0A	1.898	0.206 0.166
3NOA	5BC	2.1	0.216 0.180
4PHU	2YB	2.332	0.233 0.198

7.2.7 Análisis consenso farmacológico para la selección de un candidato computacional seguro

Para este ensayo, se evaluó el compuesto con mejores puntajes de todos los programas quimio-informáticos a través de un análisis consenso. Este se compone de:

- Predicciones farmacodinámicas (PASSonline, acoplamiento molecular refinado).
- Predicciones farmacocinéticas (Molinspiration, admetSAR, preADMET, MetaPrint2D-React).
- Predicciones toxicológicas (admetSAR, Osiris, ACD/ToxSuite).

El argumento del análisis de consenso farmacológico es que cuantos más cálculos coincidan en que un compuesto es activo, con baja toxicidad y perfil farmacocinético adecuado, más confiable será la selección/discriminación de dicho compuesto bioactivo (para sintetizarlo y que muestre un comportamiento farmacológico adecuado). Por lo tanto, un compuesto que tiene puntuaciones altas de una colección de predicciones farmacológicas, es más probable que sea un buen inhibidor / agonista / antagonista en un ensayo biológico que un compuesto que tiene una puntuación alta de solo una predicción única.

7.3 Parte *in vitro*

7.3.1 Cultivo de línea celular RINm5F

Primero se compraron las células de insulinoma pancreático (RINm5F) de la American Tissue Culture Collection (ATCC). Las células RINm5F se mantuvieron en medio RPMI 1640 adicionado con 10% de suero fetal bovino (v/v), 2 mM de L-glutamina, 1 mM de piruvato de sodio, 20 mg/L de gentamicina a 37 °C y 5% de CO₂ con 95% de humedad.

7.3.2 Medición y movimiento de calcio (Ca²⁺) en células RINm5F

Las células de insulinoma pancreático fueron tratadas con los 2 mejores compuestos seleccionados por medio del análisis de consenso farmacológico a 10 μM y glibenclamida a 400 μM por 24 horas. Posteriormente, las células fueron incubadas por 30 minutos con medio RPMI 1640 adicionado con 4 μM del indicador Fluo-4-AM para medir la concentración de calcio intracelular libre a una temperatura de 37 °C. La longitud de onda de excitación fue de 340 nm, 380 nm y la señal de fluorescencia se registró una vez por segundo a 510 nm. Las imágenes se obtuvieron a través de un microscopio muti-foton confocal (Carl Zeiss LMS-780 NLO). Se corrigió la fluorescencia del fondo medida desde un área libre de células.

7.3.3 Medición de la secreción de insulina

Las células RINm5F fueron sembradas en placas de 6 pozos hasta un 80% antes del límite. En cada uno de los experimentos las células fueron lavadas con un buffer salino de fosfato esteril (PBS). Posteriormente del lavado, a las células se les reemplazó la solución PBS por medio RPMI fresco adicionado con 10 μM de los compuestos seleccionados por el análisis de consenso farmacológico y 400 μM de glibenclamida, y los cuales fueron incubados por 24 horas. Se tomó el medio de incubación y se centrifugó para remover las células RINm5F, el sobrenadante obtenido se usó para el inmunoensayo de insulina. Los niveles de insulina del medio fueron medidos con un kit de ELISA Mouse Ultra-sensitive Insulin. (ALPCO, U.S.A).

7.4 Parte *in vivo*

7.4.1 Prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) en ratones normoglucémicos ICR

Esta prueba se realizó en ratones CD-1 normoglucémicos con un peso aproximado de 35 a 45 gramos, los cuales se conservaron a condiciones estándar de laboratorio (12 horas día/noche, 25°C y humedad del 45 al 65%). Todos procedimientos con estos animales se siguieron bajo la NORMA oficial mexicana NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Todos los ratones fueron divididos en 3 grupos; un control negativo (n=6) al cual se le administro 0.1 mL de Tween 80 al 10%, un control positivo (n=6) al cual se le administró glibenclamida a una dosis de 5 mg/kg suspendido en el Tween 80 al 10% y un grupo tratamiento (n=6), el cual es el compuesto seleccionado por el análisis de consenso farmacológico que se administra a una dosis de 100 mg/kg suspendidos en una solución de Tween 80 al 10%.

Al inicio del experimento, al grupo control positivo se le administró glibenclamida y al grupo tratamiento el hit computacional, con el propósito de que los compuestos se absorban, y posteriormente a los 30 minutos a todos los grupos se les administró una carga de dextrosa (2 g/kg) en tween 80 al 10%. Los niveles de glucosa plasmática se midieron antes de la administración de la dextrosa (tiempo 0), a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores usando un glucómetro comercial (Accu-check, performa, Roche®).

Los resultados se presentarán en gráficas de punts de dispersión como la variación de glucosa contra el tiempo, donde se grafica las medias con su error estándar (SEM) La significancia estadística se calculó mediante una ANOVA de 2 vías y donde también se hizo una prueba de Dunnett (prueba pos hoc) con un valor de $P < 0.05$.

7.4.2 Generación del modelo experimental de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR

Para generar este modelo, un grupo de ratones fue puesto en ayuno por 8 horas. Después de este periodo, por vía intraperitoneal, se le administró una dosis de 40 mg/kg de nicotinamida disuelta en agua inyectable y transcurrido 15 minutos, se les administró al grupo una dosis de 100 mg/kg de estreptozotocina disuelta en un buffer de citratos (ácido cítrico-citrato de sodio pH 7.4). Se dejaron transcurrir 5 días y posteriormente se monitorearon los niveles de glucosa con un glucómetro portátil. El nivel de glucosa para poder realizar este ensayo debe ser mayor de 150 mg/dL en ayuno.

7.4.3 Evaluación del efecto antidiabético en un modelo agudo de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR

El grupo de ratones se colocó en ayuno por 8 horas, y transcurrido este periodo se tomó la medición de los niveles de glucosa al tiempo cero (T0).

Los ratones diabetizados se dividieron en 3 grupos:

1. Control negativo (n=6), donde sólo se les administró Tween 80 al 10 %.
2. Control positivo (glibenclamida, n=6), donde se administró a una dosis de 5 mg/kg.
3. Compuesto hit computacional (n=6), donde se administró una dosis de 100 mg/kg.

Para poder hacer la medición de los niveles de glucosa en sangre se hizo una punción en la cola de cada ratón con una lanceta a las horas 0, 1, 3, 5 y 7 con la ayuda de un glucómetro portátil.

El porcentaje de variación de los niveles de glucosa en plasma fue calculado con respecto a los niveles iniciales del experimento (T0) aplicando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Variación de glucemia} = \frac{G_t - G_0}{G_0} * 100$$

Donde G_0 es glucosa inicial y G_t es la glucosa a los tiempos 1, 3, 5 y 7.

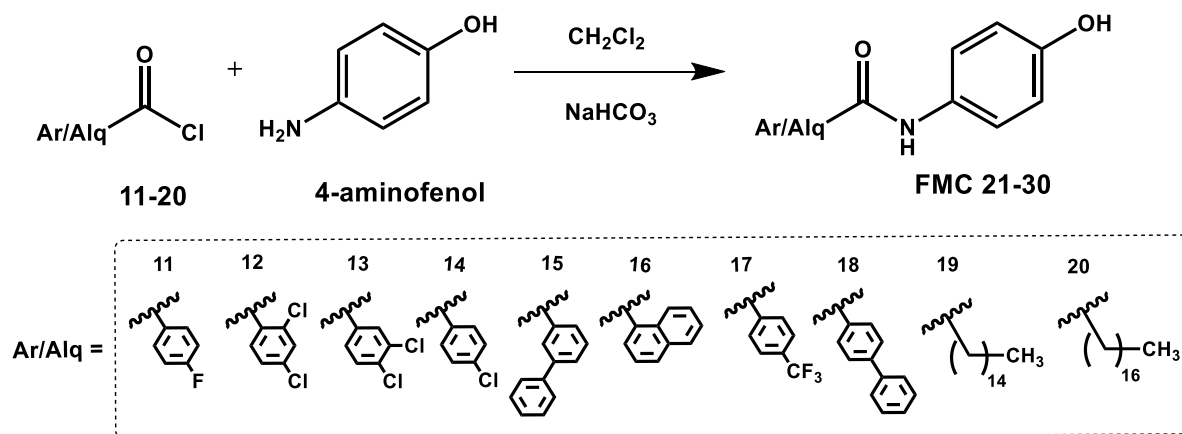
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Parte química

Se logró sintetizar 9 compuestos finales de los 10 establecidos en el proyecto con sus correspondientes compuestos precursores, los cuales fueron purificados y caracterizados para determinar la obtención de los mismos.

8.1.1 Síntesis de los compuestos 4-aryl/alquilamidofenol (FMC 21-30)

En el **Esquema 8** se muestra la reacción general para la síntesis de los precursores derivados de 4-aryl/alquilamidofenol, los cuales presentan rendimientos del 40 al 84%, considerados desde discretos a buenos.

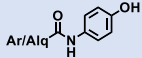











Para la generación de estos compuestos se hizo una reacción de Schotten-Baumann, donde para todos los precursores se hicieron de la siguiente manera: en un matraz bola se agregó el 4-aminofenol y se disolvió en diclorometano en una proporción 1:20, se adicionó NaHCO₃ como base y se dejó en agitación por 30 minutos en una parrilla equipada con agitación magnética y un baño de hielo manteniendo una temperatura de 0 a 5 °C. Posteriormente se agregó el correspondiente cloruro de ácido el cual se adicionó en un embudo de presiones

iguales gota a gota disuelta en diclorometano, y al finalizar la adición se retiró el baño de hielo y dejando la reacción a temperatura ambiente.

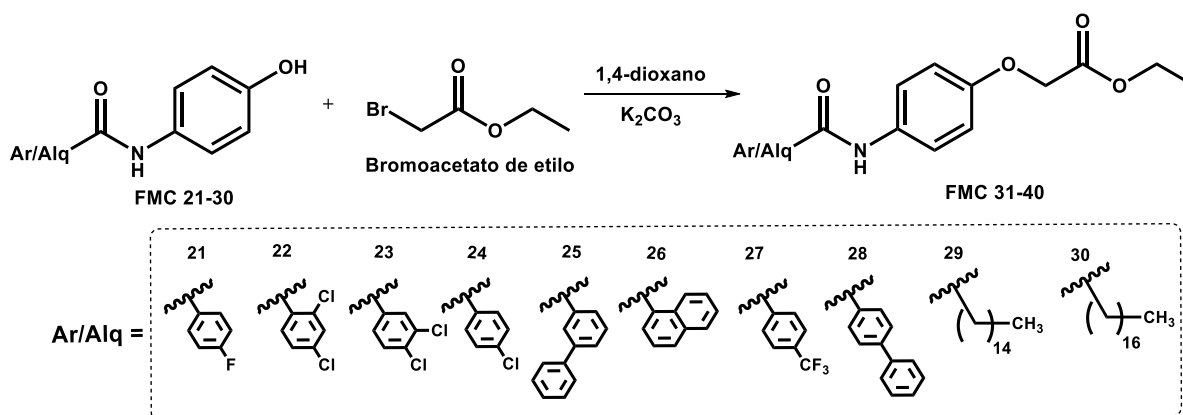
La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina para ver el avance del producto formado, la cual una vez finalizada, se concentró a sequedad con el rotaevaporador. Se agregó agua fría y el precipitado que se formó se filtró en vacío. Estos compuestos fueron recristalizados en MeOH y en la **Tabla 6** se menciona el aspecto físico, el rendimiento y los puntos de fusión.

Tabla 6. Características fisicoquímicas de los compuestos 4-aryl/alquilamidofenol

Compuesto 	Tiempo de reacción (horas)	Aspecto físico	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
FMC-21 	2	Cristales anacarados rosas	234.7-235.2	60
FMC-23 	2	Cristales morados	218-221.1	62
FMC-24 	2	Cristales morados	246.5-248.8	80
FMC-25 	2	Cristales crema	197.3-198.4	77
FMC-26 	2	Cristales blancos de algodón	194.9-199.3	84
FMC-27 	2	Cristales blancos de aguja	240-243.4	72
FMC-28 	3	Cristales olivo	280-283.4	40
FMC-29 	3	Sólido crema	134.1-136.5	58
FMC-30 	3	Sólido crema	120.9-123.2	76

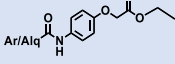









8.1.2 Síntesis de los compuestos 2-(4-aryl/alquilamidofenoxi)acetato de etilo (FMC 31-40)

Para la siguiente generación de precursores, el **Esquema 9** muestra la reacción general para la obtención de los compuestos **31** a **40**, los cuales presentan un rendimiento que van desde el 54 al 84%.



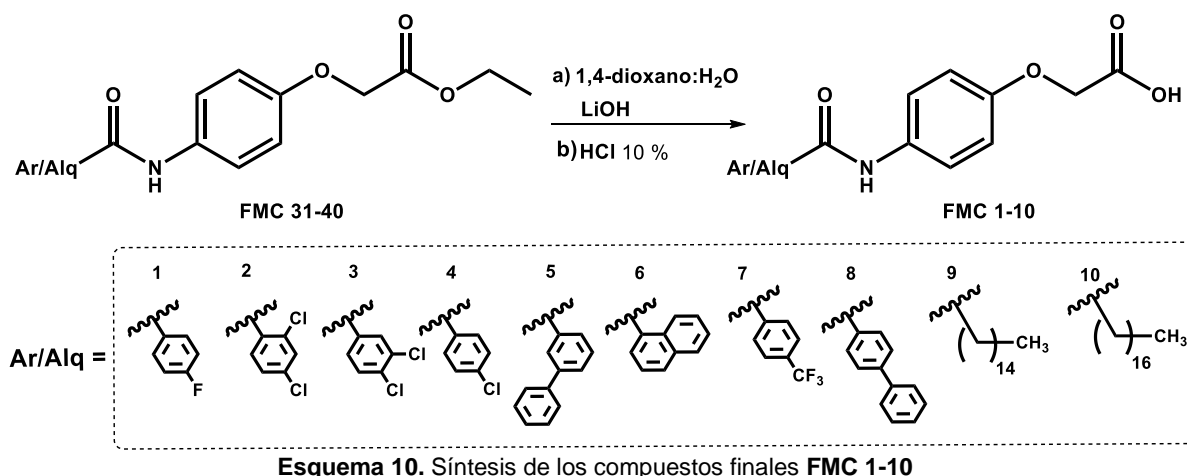
Para esta serie de precursores se hizo una reacción de Williamson (SN_2), donde el procedimiento es el mismo para todos: en un matraz bola se añadió el compuesto precursor y se disolvió en 1,4-dioxano en una proporción 1:10 o 1:20 dependiendo de la solubilidad del compuesto. Posteriormente se agregó K_2CO_3 como base y la reacción se equipó a una parrilla y se dejó en agitación magnética por 40 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se adicionó el α -bromoacetato de etilo y se calentó la reacción a reflujo entre 100-101 °C. Se monitoreó el proceso de la reacción por cromatografía de capa fina para ver el progreso de la reacción. Una vez finalizada, se concentró a $\frac{3}{4}$ con el rotaevaporador, se agregó agua fría en proporción 1:10, y el precipitado que se forma se filtró en vacío. Estos compuestos fueron recristalizados en MeOH y en la **Tabla 7** se menciona algunas características importantes como el aspecto físico, el rendimiento y los puntos de fusión.

Tabla 7. Características fisicoquímicas de los compuestos 2-(4-aryl/alquilamidofenoxi)acetato de etilo

Compuesto 	Tiempo de reacción (horas)	Aspecto físico	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
FMC-31 	4	Cristales nacarados blancos	131.2-134	80
FMC-33 	4	Cristales de hojuelas rosa pálido	134.3-135.5	53
FMC-34 	4	Cristales aguja blancos	162.2-163.5	54
FMC-35 	30	Cristales crema	144.1-146.5	57
FMC-36 	6	Sólido algodonoso blanco	166.4-169.8	76
FMC-37 	5	Cristales aguja blancos	188-190.5	69
FMC-38 	6	Cristales oliva	183-185.5	77
FMC-39 	20	Sólido crema	109.8-110.7	84
FMC-40 	20	Sólido rosa	102-104.5	61

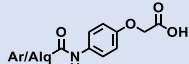
8.1.3 Síntesis de los ácidos 2-(4-aril/alquilamidofenoxi)acéticos (FMC 1-10)










Para la obtención de los compuestos finales se hizo una reacción de hidrólisis selectiva de los precursores ésteres **FMC 31-40**, y en el **Esquema 10** muestra la reacción general para la obtención de los derivados del ácido fenoxiacético.



Para la obtención de los compuestos finales se realizó una hidrólisis selectiva: en un matraz bola se puso el compuesto precursor en una mezcla de disolventes (1,4-dioxano:agua en una proporción 3:1 y una proporción 3:2 para los compuestos alquílicos) equipado con agitación magnética y se dejó por 10 minutos. Posteriormente se adicionó LiOH y la reacción se llevó a reflujo (100-101 °C). La reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina para poder ver el avance en la formación del producto. Una vez finalizada, se llevó a concentrar el 1,4-dioxano al rotaevaporador equipado con una bomba de alto vacío, después se le añadió agua fría y se acidificó con HCl al 10 % V/V todo equipado en un baño de hielo (temperatura de 0 a 5 °C). El precipitado que se obtuvo se filtró a vacío con papel Wattman. Las características importantes de los compuestos finales se muestran en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Características fisicoquímicas de los ácidos 2-(4-aril/alquilamidofenoxi)acéticos

Compuesto	Tiempo de reacción	Aspecto (Estado físico)	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
				

	(horas)			
FMC-1 	0.5	Sólido blanco	223.3-226.5	90
FMC-3 	0.5	Sólido blanco	215.8-218.8	74
FMC-4 	0.5	Sólido blanco	240.8 (Descomposición)	80
FMC-5 	1	Sólido blanco	214.2-217.8	84.7
FMC-6 	0.5	Sólido blanco	206.5-208.4	92
FMC-7 	0.5	Sólido blanco	265.6 (Descomposición)	92
FMC-8 	1	Sólido blanco	> 280	92.8
FMC-9 	2	Sólido blanco	240.1 (Descomposición)	72.8
FMC-10 	2	Sólido blanco	199.6-201.1	70

8.1.4 Caracterización estructural de los compuestos

Una vez obtenido los compuestos tanto precursores como finales purificados, se llevó a cabo su caracterización estructural de los mismos empleando distintos métodos espectroscópicos (RMN ^1H y ^{13}C) y espectrométricos (IE), mismos que permitieron corroborar la obtención de las estructuras de los dichos compuestos si correspondían a las moléculas diseñadas y sintetizadas en este proyecto.

8.1.4.1 Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C

A continuación, para ejemplificar la caracterización estructural se muestra los espectros del compuesto **FMC-5**. En la **Figura 34** se muestra el espectro completo

del compuesto **FMC-5**, donde a 5.16 ppm se observa un singulete correspondiente a los protones del metileno (CH_2) de la posición 2. Por otro lado, se observa a 10.76 ppm un singulete que corresponde a un protón unido al nitrógeno de la amida.

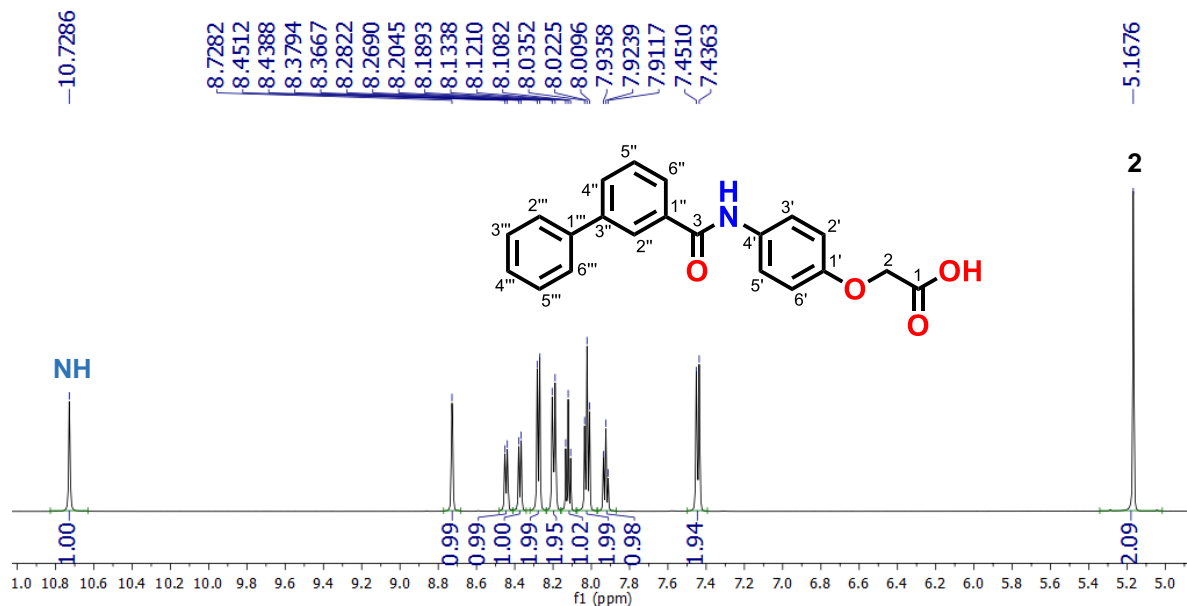


Figura 34. Espectro de RMN ^1H del compuesto **FMC-5**

En la **Figura 35** se presenta a continuación la expansión del espectro de ^1H de la zona aromática del compuesto **FMC-5**, donde se observa para el anillo A dos dobletes, uno a 7.44 ppm correspondiente a los protones de la posición 2' y 6' la cual integra para 2 protones con una $J_o = 8.82$ Hz y el otro a 8.19 ppm pertenecientes a los protones de la posición 3' y 5', señal que también integra para 2 protones y tiene una constante de acoplamiento de $J_o = 9.1$ Hz. Las señales pertenecientes al anillo B, son un triplete que se muestra a 8.12 ppm correspondiente al protón de la posición 5'' que integra para 1 hidrógeno y tiene una $J = 7.7$ Hz; un doblete que se encuentra a 8.37 ppm perteneciente al protón de la posición 4'' que integra para 1 hidrógeno y tiene una $J_o = 7.6$ Hz; un doblete que se observa a 8.44 ppm que corresponde al protón de la posición 6'' que integra para 1 hidrógeno y tiene una $J_o = 7.4$ Hz, por último un singulete a 8.72 ppm que pertenece al protón de la posición 2.

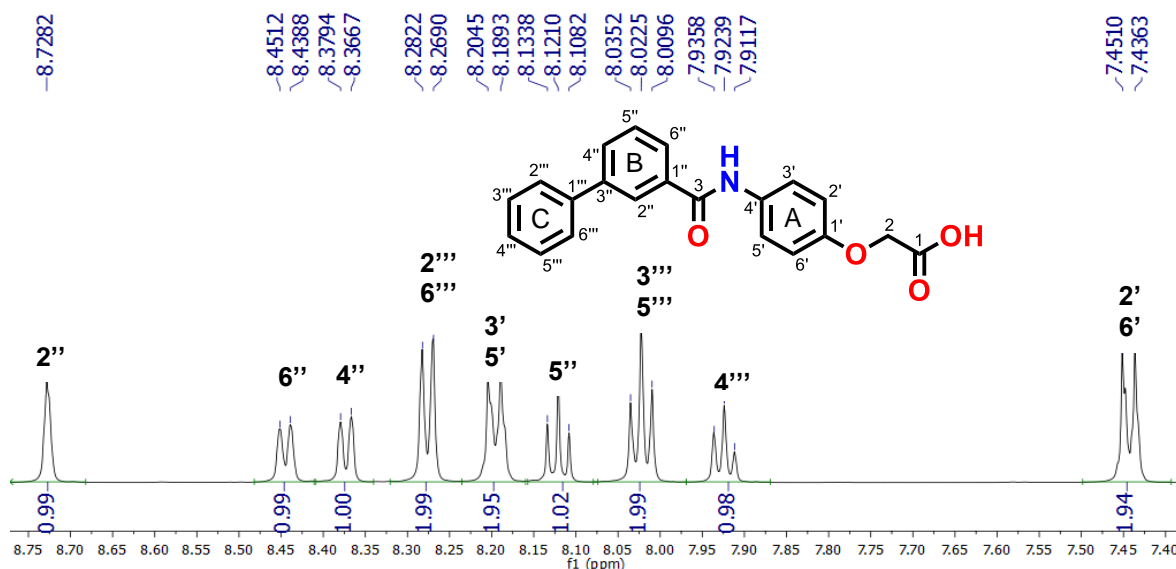


Figura 35. Espectro de RMN ^1H zona aromática del compuesto FMC-5

La asignación para el anillo C son las últimas 3 señales restantes, donde a 8.02 ppm se muestra un triplete que corresponden a los protones de las posiciones 3''' y 5''' las cuales integra para 2 hidrógenos y tiene una $J = 7.7$ Hz; un doblete a 8.27 ppm perteneciente a la posición 2''' y 6''' que integra para 2 protones y tiene una $J_o = 7.9$ Hz; y un triplete que corresponde al protón de la posición 4''' a 7.92 ppm y tiene una $J = 7.4$ Hz.

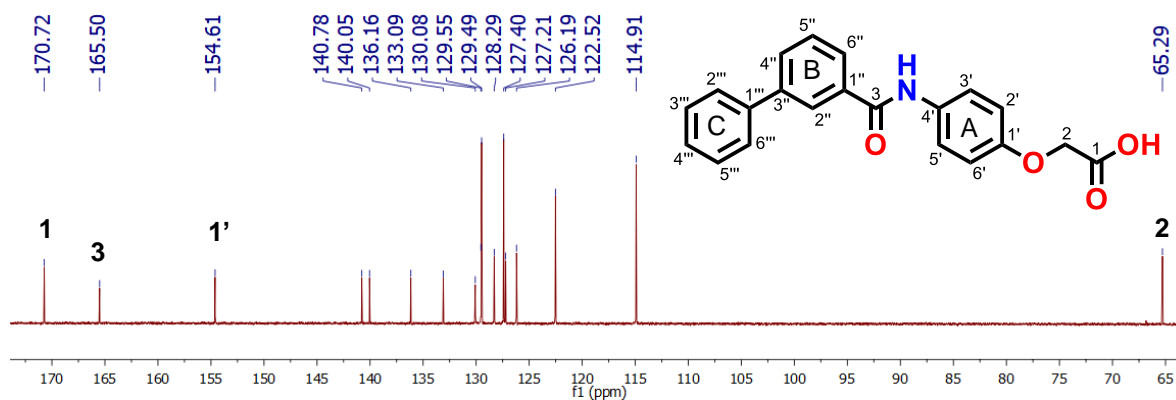


Figura 36. Espectro completo de RMN ^{13}C del compuesto FMC-5

En la **Figura 36** se muestra el espectro completo de ^{13}C , donde a 65.2 ppm se encuentra la señal del metileno de la posición 2. Por el otro lado la señal a 170.7

ppm corresponde al carbonilo del ácido carboxílico, a 165.5 ppm se observa la señal del carbonilo del grupo amida y la señal a 154.6 ppm que se observa corresponde al carbono 1' del anillo A.

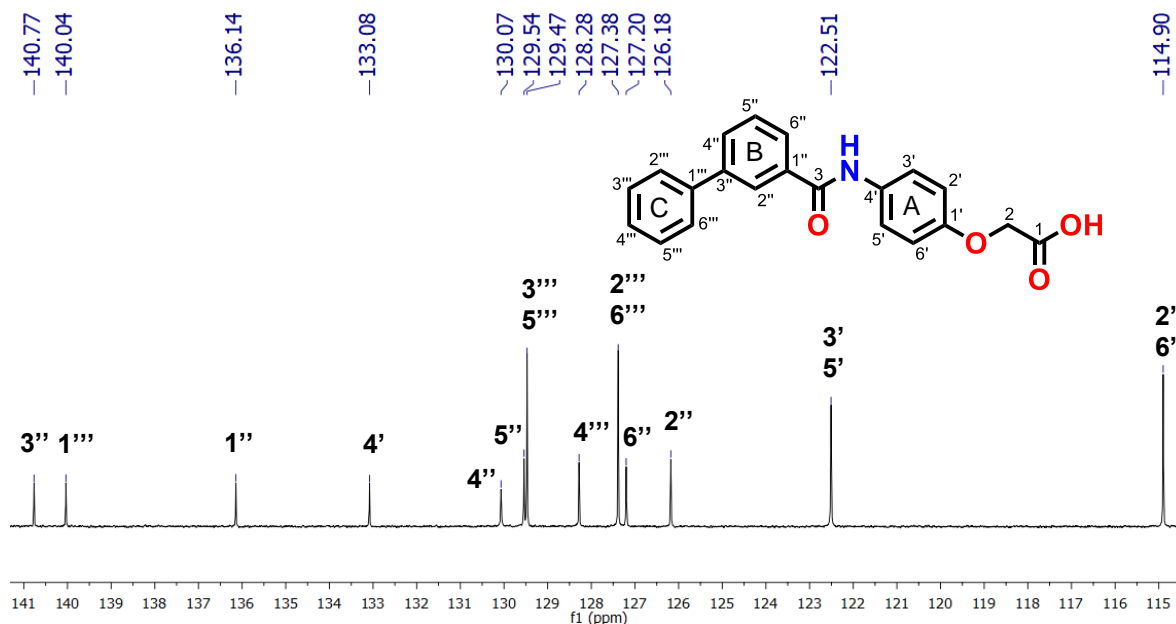
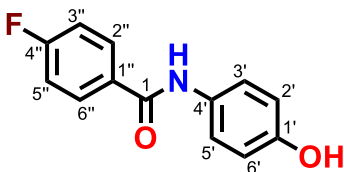


Figura 37. Expansión del espectro de RMN ^{13}C del compuesto FMC-5

En la **Figura 37** se muestra la expansión del espectro de ^{13}C del compuesto **FMC-5**, donde los carbonos restantes del anillo A se muestran a 114.9 ppm, señal correspondiente a los carbonos de la posición 2' y 6', a 122.5 la señal perteneciente a los carbonos 3' y 5' a 133.0 ppm se muestra la señal del carbono de la posición 4'. Los carbonos correspondientes del anillo B se muestran a: 140.7 ppm el cual corresponde al carbono 3'', a 136.1 ppm le pertenece al carbono 1'', a 130.0 ppm es la señal del carbono 4'', a 129.5 se observa la señal para el carbono 5'', a 127.2 ppm se encuentra la señal para el carbono 6'' y a 126.1 ppm corresponde al carbono de la posición 2''. Los carbonos pertenecientes al anillo C se observan a 140.0 ppm es la señal que corresponde al carbono 1''', a 129.4 ppm es la señal que le pertenece a los carbonos de la posición 3''' y 5'', a 128.2 ppm pertenece al carbono 4''' y a 127.3 ppm se observa la señal de las posiciones 2''' y 6'''.

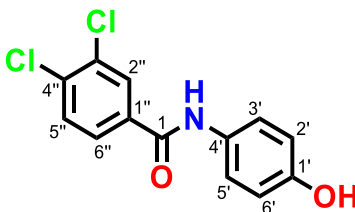
En las **Tablas 9-35** se encuentran las constantes espectroscópicas de los compuestos precursores y los finales. Particularmente para estos últimos se reportan las señales de ^1H y ^{13}C de RMN de los compuestos **FMC 1-10**.

Tabla 9. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-21**



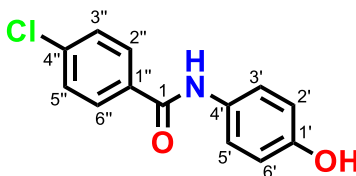
Posición	$\delta ^1\text{H}$ (600 MHz)
2'	6.75 <i>q</i> ($J_o= 8.88$ Hz, $J_m= 2.16$ Hz)
3'	7.52 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
5'	7.52 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
6'	6.75 <i>q</i> ($J_o= 8.88$ Hz, $J_m= 2.16$ Hz)
2''	7.34 <i>m</i> ($J_o= 8.82$ Hz, $J_m= 2.94$ Hz, $J_{o-F}= 8.88$ Hz)
3''	8.01 <i>m</i> ($J_o= 8.76$ Hz, $J_m= 1.98$ Hz, $J_{m-F}= 5.52$ Hz)
5''	8.01 <i>m</i> ($J_o= 8.76$ Hz, $J_m= 1.98$ Hz, $J_{m-F}= 5.52$ Hz)
6''	7.34 <i>m</i> ($J_o= 8.82$ Hz, $J_m= 2.94$ Hz, $J_{o-F}= 8.88$ Hz)
OH	9.28
NH	10.03 <i>s</i>

Tabla 10. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-23**



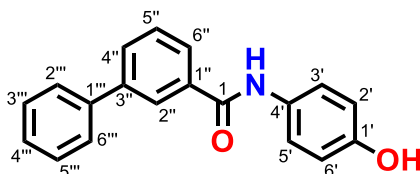
Posición	$\delta ^1\text{H}$ (600 MHz)
2'	7.26 <i>dd</i> ($J_o= 8.91$ Hz, $J_m= 1.02$ Hz)
3'	8.01 <i>d</i> ($J_o= 8.7$ Hz)
5'	8.01 <i>d</i> ($J_o= 8.7$ Hz)
6'	7.26 <i>dd</i> ($J_o= 8.91$ Hz, $J_m= 1.02$ Hz)
2''	8.68 <i>d</i> ($J_m= 2.1$ Hz)
5''	8.28 <i>d</i> ($J_o= 8.4$ Hz)
6''	8.41 <i>dd</i> ($J_o= 8.37$ Hz, $J_m= 2.1$ Hz)
OH	9.79 <i>s</i>
NH	10.65 <i>s</i>

Tabla 11. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-24**



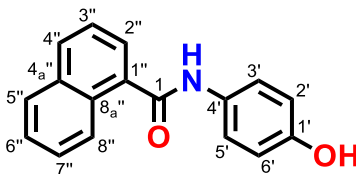
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2'	7.25 <i>d</i> ($J_o = 8.82$ Hz)
3'	8.08 <i>d</i> ($J_o = 8.52$ Hz)
5'	8.08 <i>d</i> ($J_o = 8.52$ Hz)
6'	7.25 <i>d</i> ($J_o = 8.82$ Hz)
2''	8.46 <i>d</i> ($J_o = 8.58$ Hz)
3''	8.02 <i>d</i> ($J_o = 8.88$ Hz)
5''	8.02 <i>d</i> ($J_o = 8.88$ Hz)
6''	8.46 <i>d</i> ($J_o = 8.58$ Hz)
OH	9.73 <i>s</i>
NH	10.56 <i>s</i>

Tabla 12. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-25**



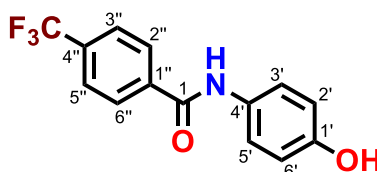
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2'	7.27 <i>d</i> ($J_o = 8.82$ Hz)
3'	8.05 <i>d</i> ($J_o = 8.88$ Hz)
5'	8.05 <i>d</i> ($J_o = 8.88$ Hz)
6'	7.27 <i>d</i> ($J_o = 8.82$ Hz)
2''	8.70 <i>s</i>
4''	8.35 ($J_o = 7.74$ Hz)
5''	8.10 ($J = 7.74$ Hz)
6''	8.42 ($J_o = 7.8$ Hz)
2'''	8.26 ($J_o = 7.02$ Hz)
3'''	8.01 ($J = 7.68$ Hz)
4'''	7.91 ($J = 7.44$ Hz)
5'''	8.01 ($J = 7.68$ Hz)
6'''	8.26 ($J_o = 7.02$ Hz)
OH	9.77 <i>s</i>
NH	10.61 <i>s</i>

Tabla 13. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-26**



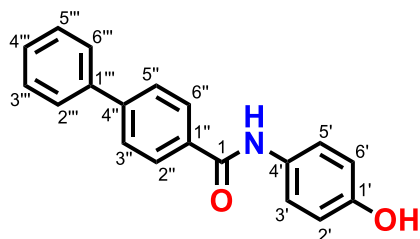
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2'	7.28 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
3'	8.10-8.07 <i>m</i> ($J_o= 8.64$ Hz)
5'	8.10-8.07 <i>m</i> ($J_o= 8.64$ Hz)
6'	7.28 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
2''	8.50 <i>d</i> ($J_o= 9.3$ Hz)
3''	8.10-8.07 <i>m</i>
4''	8.55 <i>d</i> ($J_o= 8.22$ Hz)
5''	8.21 <i>d</i> ($J_o= 6.9$ Hz)
6''	8.10-8.07 <i>m</i>
7''	8.10-8.07 <i>m</i>
8''	8.7 <i>d</i> ($J_o= 9.12$ Hz)
OH	9.77 <i>s</i>
NH	10.78 <i>s</i>

Tabla 14. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-27**



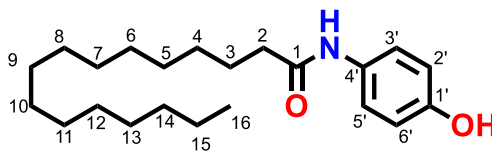
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2'	7.26 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
3'	8.04 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
5'	8.04 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
6'	7.26 <i>d</i> ($J_o= 8.82$ Hz)
2''	8.63 <i>d</i> ($J_o= 8.04$ Hz)
3''	8.39 <i>d</i> ($J_o= 8.16$ Hz)
5''	8.39 <i>d</i> ($J_o= 8.16$ Hz)
6''	8.63 <i>d</i> ($J_o= 8.04$ Hz)
OH	9.76 <i>s</i>
NH	10.71 <i>s</i>

Tabla 15. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto FMC-28



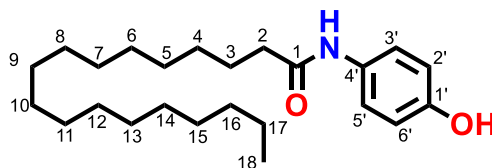
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2'	7.27 <i>d</i> ($J_o= 8.8$ Hz)
3'	8.07 <i>d</i> ($J_o= 8.8$ Hz)
5'	8.07 <i>d</i> ($J_o= 8.8$ Hz)
6'	7.27 <i>d</i> ($J_o= 8.8$ Hz)
2''	8.55 <i>d</i> ($J_o= 8.4$ Hz)
3''	8.31 <i>d</i> ($J_o= 8.4$ Hz)
5''	8.31 <i>d</i> ($J_o= 8.4$ Hz)
6''	8.55 <i>d</i> ($J_o= 8.4$ Hz)
2'''	8.25 <i>d</i> ($J_o= 7.26$ Hz)
3'''	8.01 <i>t</i> ($J_o= 7.44$ Hz)
4'''	7.92 <i>t</i> ($J_o= 7.44$ Hz)
5'''	8.01 <i>t</i> ($J_o= 7.44$ Hz)
6'''	8.25 <i>d</i> ($J_o= 7.26$ Hz)
OH	9.73 <i>s</i>
NH	10.55 <i>s</i>

Tabla 16. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-29**



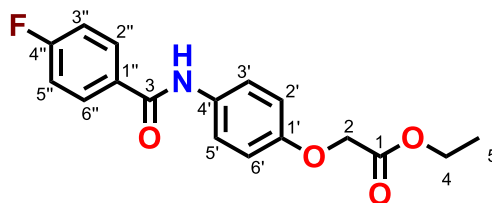
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	2.72 <i>t</i>
3	2.05 <i>t</i>
4-15	1.76 <i>m</i>
16	1.35 <i>t</i>
2'	7.16 <i>d</i> ($J_o = 8.8$ Hz)
3'	7.84 <i>d</i> ($J_o = 8.82$ Hz)
5'	7.84 <i>d</i> ($J_o = 8.82$ Hz)
6'	7.16 <i>d</i> ($J_o = 8.8$ Hz)
OH	9.60 <i>s</i>
NH	10.03 <i>s</i>

Tabla 17. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-30**



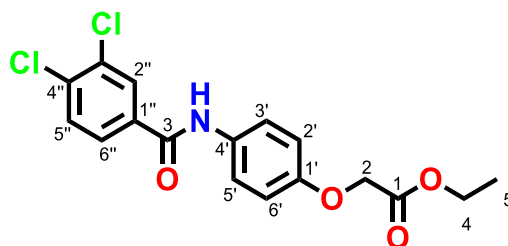
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	2.72 <i>t</i>
3	2.68 <i>t</i>
4-17	1.76 <i>m</i>
18	1.36 <i>t</i>
2'	7.16 <i>d</i> ($J_o = 8.88$ Hz)
3'	7.84 <i>d</i> ($J_o = 8.94$ Hz)
5'	7.84 <i>d</i> ($J_o = 8.94$ Hz)
6'	7.16 <i>d</i> ($J_o = 8.88$ Hz)
OH	-
NH	10.02 <i>s</i>

Tabla 18. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-31**



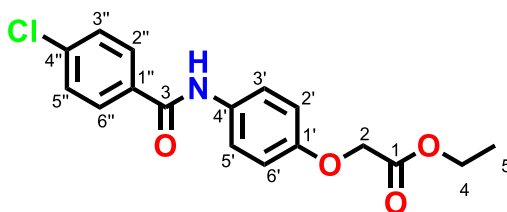
Posición	δ ^1H (300 MHz)
2	4.74 s
4	4.15 q
5	1.20 t
2'	6.92 d ($J_o= 8.01$ Hz)
3'	7.65 d ($J_o= 8.13$ Hz)
5'	7.65 d ($J_o= 8.13$ Hz)
6'	6.92 d ($J_o= 8.01$ Hz)
2''	7.34 t ($J_o= 8.19$ Hz)
3''	8.01 t ($J_o= 6.18$ Hz)
5''	8.01 t ($J_o= 6.18$ Hz)
6''	7.34 t ($J_o= 8.19$ Hz)
NH	10.18 s

Tabla 19. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-33**



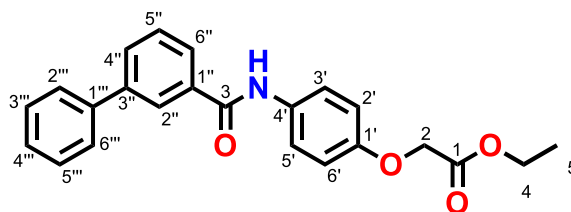
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.25 s
4	4.68 q
5	1.72 t
2'	7.45 d ($J_o= 9.06$ Hz)
3'	8.15 d ($J_o= 9$ Hz)
5'	8.15 d ($J_o= 9$ Hz)
6'	7.45 d ($J_o= 9.06$ Hz)
2''	8.7 d ($J_m= 2.1$ Hz)
5''	8.30 d ($J_o= 8.34$ Hz)
6''	8.43 dd ($J_o= 8.4$ Hz, $J_m= 2.1$ Hz)
NH	10.77 s

Tabla 20. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-34**



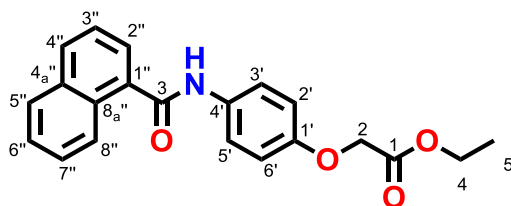
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.25 s
4	4.68 q
5	1.72 t
2'	7.44 d ($J_o= 9$ Hz)
3'	8.16 d ($J_o= 8.88$ Hz)
5'	8.16 d ($J_o= 8.88$ Hz)
6'	7.44 d ($J_o= 9$ Hz)
2''	8.48 d ($J_o= 8.46$ Hz)
3''	8.09 d ($J_o= 8.46$ Hz)
5''	8.09 d ($J_o= 8.46$ Hz)
6''	8.48 d ($J_o= 8.46$ Hz)
NH	10.69 s

Tabla 21. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-35**



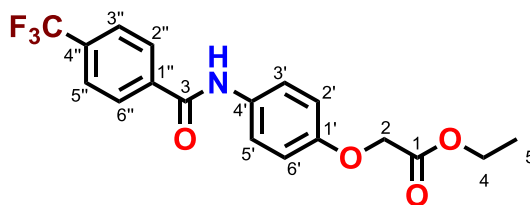
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.26 s
4	4.68 q
5	1.73 t
2'	7.45 d ($J_o=9.06$ Hz)
3'	8.20 d ($J_o=9$ Hz)
5'	8.20 d ($J_o=9$ Hz)
6'	7.45 d ($J_o=9.06$ Hz)
2''	8.72 s
4''	8.37 d ($J_o=8.46$ Hz)
5''	8.12 t ($J_o=7.74$ Hz)
6''	8.44 d ($J_o=7.8$ Hz)
2'''	8.27 d ($J_o=7.02$ Hz)
3'''	8.02 t ($J_o=7.68$ Hz)
4'''	7.92 t ($J_o=7.38$ Hz)
5'''	8.02 t ($J_o=7.68$ Hz)
6'''	8.27 d ($J_o=7.02$ Hz)
NH	10.73 s

Tabla 22. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-36**



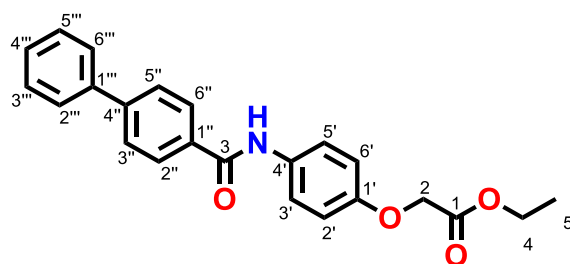
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.27 s
4	4.69 q
5	1.73 t
2' 6'	7.46 d ($J_o=8.88$ Hz)
3' 5' 6''	8.12-8.09 m
2''	8.52 d ($J_o=9.54$ Hz)
3'' 5'' 7''	8.24-8.22 m
4''	8.57 d ($J_o=8.22$ Hz)
8''	8.7 d ($J_o=9.48$ Hz)
NH	10.93 s

Tabla 23. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-37**



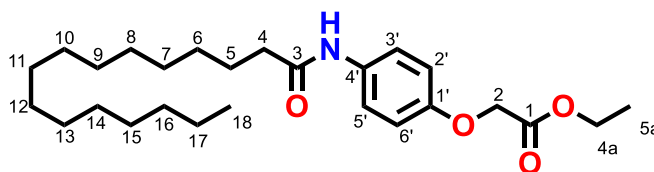
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.26 s
4	4.69 q
5	1.72 t
2'	7.46 d ($J_o=9.06$ Hz)
3'	8.18 d ($J_o=7.68$ Hz)
5'	8.18 d ($J_o=7.68$ Hz)
6'	7.46 d ($J_o=9.06$ Hz)
2''	8.64 d ($J_o=8.04$ Hz)
3''	8.40 d ($J_o=8.16$ Hz)
5''	8.40 d ($J_o=8.16$ Hz)
6''	8.64 d ($J_o=8.04$ Hz)
NH	10.84 s

Tabla 24. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-38**



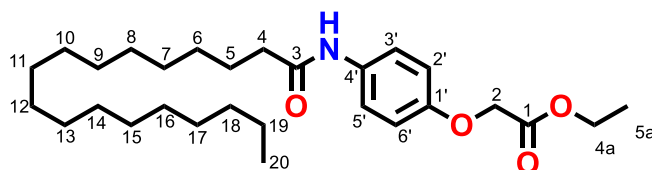
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.25 s
4	4.68 q
5	1.72 t
2' 6'	7.44 d ($J_o= 9.06$ Hz)
3' 5'	8.20 d ($J_o= 9$ Hz)
2'' 6''	8.55 d ($J_o= 8.4$ Hz)
3'' 5''	8.33 d ($J_o= 8.46$ Hz)
2'''	8.25 d ($J_o= 7.02$ Hz)
3'''	8.02 t ($J_o= 7.68$ Hz)
4'''	7.92 t ($J_o= 7.38$ Hz)
5'''	8.02 t ($J_o= 7.68$ Hz)
6'''	8.25 d ($J_o= 7.02$ Hz)
NH	10.68 s

Tabla 25. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-39**



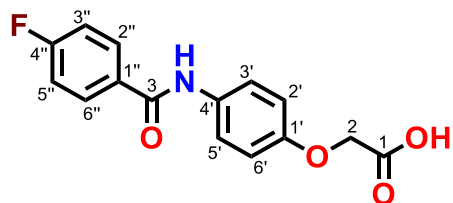
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.20 <i>s</i>
4a	4.66 <i>q</i>
5a	1.71 <i>t</i>
4	2.75 <i>t</i>
5	2.06 <i>m</i>
6-17	1.78-1.74 <i>m</i>
18	1.36 <i>t</i>
2'	7.35 <i>d</i> ($J_o = 9.06$ Hz)
3'	7.97 <i>d</i> ($J_o = 9.06$ Hz)
5'	7.97 <i>d</i> ($J_o = 9.06$ Hz)
6'	7.35 <i>d</i> ($J_o = 9.06$ Hz)
NH	10.18 <i>s</i>

Tabla 26. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H del compuesto **FMC-40**



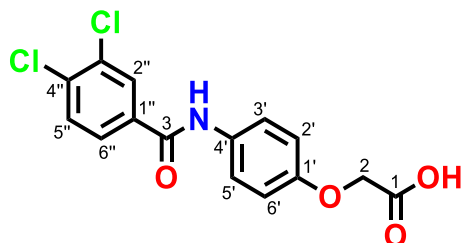
Posición	δ ^1H (600 MHz)
2	5.23 s
4a	4.66 q
5a	1.74 m
4	2.87 t
5	2.78 t
6-18	1.74 m
20	1.36 t
2'	7.35 d ($J_o= 9.06$ Hz)
3'	7.97 d ($J_o= 9$ Hz)
5'	7.97 d ($J_o= 9.$ Hz)
6'	7.35 d ($J_o= 9.06$ Hz)
NH	10.18 s

Tabla 27. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-1**



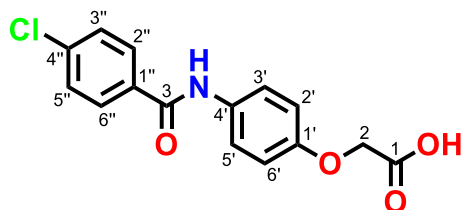
Posición	δ ^1H (600 MHz)	δ ^{13}C (150 MHz)
1	-	170.6
2	5.15 s	65.2
3	-	164.5
1'	-	154.5
2'	7.42 d ($J_o=8.52$ Hz)	114.8
3'	8.15 d ($J_o=8.46$ Hz)	122.4
4'	-	133.0
5'	8.15 d ($J_o=8.46$ Hz)	122.4
6'	7.42 d ($J_o=8.52$ Hz)	114.8
1''	-	131.9
2''	8.53 m ($J_o=8.4$ Hz)	130.7
3''	7.85 t ($J_o=8.7$ Hz)	115.7
4''	-	164.5
5''	7.85 t ($J_o=8.7$ Hz)	115.7
6''	8.53 m ($J=8.4$ Hz)	130.7
NH	10.63 s	-

Tabla 28. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-3**



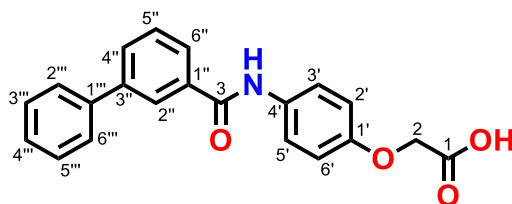
Posición	δ ^1H (600 MHz)	δ ^{13}C (150 MHz)
1	-	170.6
2	5.15 s	65.2
3	-	163.2
1'	-	154.7
2'	7.42 d ($J_o= 9.06$ Hz)	114.9
3'	8.14 d ($J_o= 9$ Hz)	122.5
4'	-	131.7
5'	8.14 d ($J_o= 9$ Hz)	122.5
6'	7.42 d ($J_o= 9.06$ Hz)	114.9
1''	-	132.6
2''	8.70 d ($J_m= 2.1$ Hz)	131.1
3''	-	134.6
4''	-	135.7
5''	8.30 d ($J_o= 8.4$ Hz)	129.5
6''	8.43 dd ($J_o= 8.43$ Hz, $J_m= 2.1$ Hz)	128.3
NH	10.76 s	-

Tabla 29. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-4**



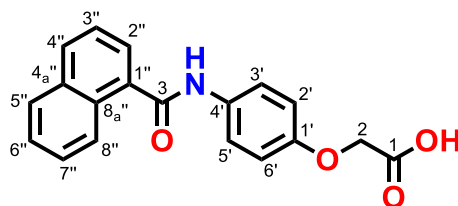
Posición	δ ^1H (600 MHz)	δ ^{13}C (150 MHz)
1	-	170.6
2	5.13 s	65.3
3	-	166.4
1'	-	154.6
2'	7.40 dd ($J_o= 6.84$ Hz, $J_m= 2.28$ Hz)	114.8
3'	8.19 dd ($J_o= 6.78$ Hz, $J_m= 2.22$ Hz)	122.5
4'	-	132.9
5'	8.19 dd ($J_o= 6.78$ Hz, $J_m= 2.22$ Hz)	122.5
6'	7.40 dd ($J_o= 6.84$ Hz, $J_m= 2.28$ Hz)	114.8
1''	-	134.1
2''	8.53 d ($J_o= 8.52$ Hz)	130.0
3''	8.07 dd ($J_o= 6.54$ Hz, $J_m= 1.98$ Hz)	128.8
4''	-	136.6
5''	8.07 dd ($J_o= 6.54$ Hz, $J_m= 1.98$ Hz)	128.8
6''	8.53 d ($J_o= 8.52$ Hz)	130.0
NH	10.84 s	-

Tabla 30. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-5**



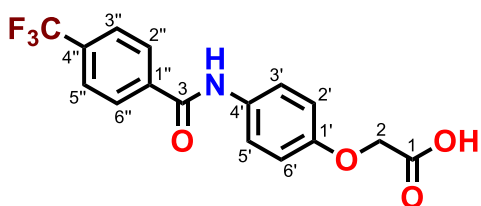
Posición	$\delta ^1\text{H}$ (600 MHz)	$\delta ^{13}\text{C}$ (150 MHz)
1	-	170.7
2	5.16 s	65.2
3	-	165.5
1'	-	154.6
2'	7.44 d ($J_o= 8.82$ Hz)	114.9
3'	8.20 d ($J_o= 9.1$ Hz)	122.5
4'	-	133.0
5'	8.20 d ($J_o= 9.1$ Hz)	122.5
6'	7.44 d ($J_o= 8.82$ Hz)	114.9
1''	-	136.1
2''	8.72 s	126.1
3''	-	140.7
4''	8.37 d ($J_o= 7.6$ Hz)	130.0
5''	8.12 t ($J= 7.7$ Hz)	129.5
6''	8.45 d ($J_o= 7.4$ Hz)	127.2
1'''	-	140.0
2'''	8.28 d ($J_o= 7.9$ Hz)	127.4
3'''	8.02 t ($J= 7.7$ Hz)	129.4
4'''	7.92 t ($J= 7.4$ Hz)	128.2
5'''	8.02 t ($J= 7.7$ Hz)	129.4
6'''	8.28 d ($J_o= 7.9$ Hz)	127.4
NH	10.72 s	-

Tabla 31. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-6**



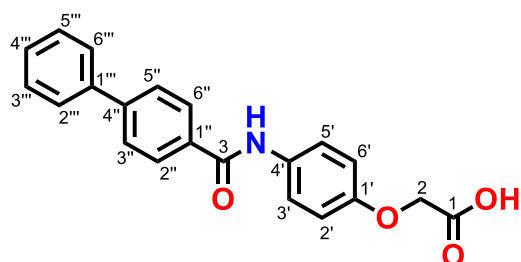
Posición	$\delta ^1\text{H}$ (600 MHz)	$\delta ^{13}\text{C}$ (150 MHz)
1	-	170.7
2	5.16 s	65.3
3	-	167.3
1'	-	154.5
2'	7.45 d ($J_o= 9$ Hz)	115.0
3'	8.24-8.21 m ($J_o= 9.06$ Hz)	121.8
4'	-	135.4
5'	8.24-8.21 m ($J_o= 9.06$ Hz)	121.8
6'	7.45 d ($J_o= 9$ Hz)	115.0
1''	-	127.3
2''	8.52 d ($J_o= 9.54$ Hz)	130.1
3''	8.12-8.08 m	125.5
4''	8.57 d ($J_o= 8.52$ Hz)	133.3
4a''	-	133.6
5''	8.24-8.21 m	128.7
6''	8.12-8.08 m	125.8
7''	8.12-8.08 m	126.7
8''	8.70 d ($J_o= 9.1$ Hz)	125.6
8a''	-	130.4
NH	10.91 s	-

Tabla 32. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-7**



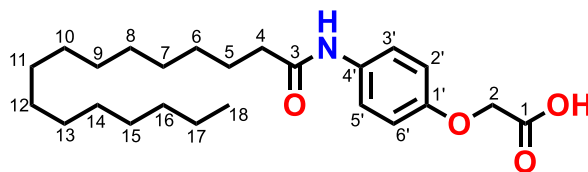
Posición	δ ^1H (600 MHz)	δ ^{13}C (150 MHz)
1	-	171.0
2	4.98 s	66.4
3	-	164.3
1'	-	155.3
2'	7.38 d ($J_o= 8.7$ Hz)	114.8
3'	8.15 d ($J_o= 8.76$ Hz)	122.4
4'	-	139.3
5'	8.15 d ($J_o= 8.76$ Hz)	122.4
6'	7.38 d ($J_o= 8.7$ Hz)	114.8
1''	-	132.3
2''	8.64 d ($J_o= 8.04$ Hz)	128.9
3''	8.38 d ($J_o= 8.1$ Hz)	125.79, 125.77, 125.74, 125.72 ($J= 3$ Hz)
4''	-	131.9, 131.7, 131.5, 131.3 q ($J= 31.5$ Hz)
5''	8.38 d ($J_o= 8.1$ Hz)	125.79, 125.77, 125.74, 125.72 ($J= 3$ Hz)
6''	8.64 d ($J_o= 8.04$ Hz)	128.9
CF ₃	-	127.1, 125.3, 123.5, 121.7 q ($J= 270$ Hz)
NH	10.87 s	-

Tabla 33. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-8**



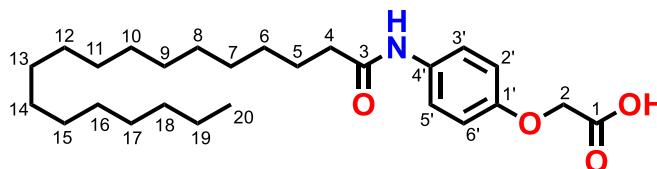
Posición	δ ^1H (600 MHz)	δ ^{13}C (150 MHz)
1	-	170.8
2	4.93 s	66.9
3	-	165.1
1'	-	155.3
2'	7.37 d ($J_o= 8.7$ Hz)	114.7
3'	8.16 d ($J_o= 8.9$ Hz)	122.3
4'	-	132.4
5'	8.16 d ($J_o= 8.9$ Hz)	122.3
6'	7.37 d ($J_o= 8.7$ Hz)	114.7
1''	-	134.3
2''	8.56 d ($J_o= 8.2$ Hz)	129.5
3''	8.32 d ($J_o= 8.3$ Hz)	126.9
4''	-	143.3
5''	8.32 d ($J_o= 8.3$ Hz)	126.9
6''	8.56 d ($J_o= 8.2$ Hz)	129.5
1'''	-	139.6
2'''	8.26 d ($J_o= 7.6$ Hz)	127.3
3'''	8.01 t ($J= 7.7$ Hz)	128.7
4'''	7.93 t ($J= 7.3$ Hz)	128.5
5'''	8.01 t ($J= 7.7$ Hz)	128.7
6'''	8.26 d ($J_o= 7.6$ Hz)	127.3
NH	10.65 s	-

Tabla 34. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **FMC-9**



Posición	δ ^1H (600 MHz)	δ ^{13}C (150 MHz)
1	-	171.2
2	4.74 s	65.4
3	-	169.2
4	2.74 s	36.7
5	2.07 s	25.6
6	1.74 s	31.4
7-15	1.74 s	29.1-29.5
16	1.74 s	31.7
17	1.74 s	22.5
18	1.36 s	14.5
1'	-	153.7
2'	7.25 d ($J_o= 7.86$ Hz)	115.0
3'	7.91 d ($J_o= 8.22$ Hz)	120.9
4'	-	133.6
5'	7.91 d ($J_o= 8.22$ Hz)	120.9
6'	7.25 d ($J_o= 7.86$ Hz)	115.0
NH	10.11 s	-

Tabla 35. Desplazamientos químicos obtenidos en RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto FMC-10



Posición	δ ^1H (600 MHz)	δ ^{13}C (150 MHz)
1	-	174.8
2	5.09 s	65.4
3	-	171.1
4	2.74 t	36.7
5	2.68 t	24.9
6	2.07	25.6
7	1.98	29.0-29.4
8	1.74 m	31.7
9-17	1.74 m	29.0-29.04
18	1.74 m	34.1
19	1.74 m	22.5
20	1.36 t	14.3
1'	-	170.7
2'	7.32 d ($J_o= 8.82$ Hz)	114.8
3'	7.96 d ($J_o= 8.82$ Hz)	120.9
4'	-	133.3
5'	7.96 d ($J_o= 8.82$ Hz)	120.9
6'	7.32 d ($J_o= 8.82$ Hz)	114.8
NH	10.17	-

8.1.4.2 Espectrometría de masas (IE)

Otra técnica usada como apoyo para la caracterización de compuestos orgánicos es la espectrometría de masas, técnica de análisis que permite determinar la distribución de las moléculas de una sustancia en función de su masa. La técnica empleada para el análisis de los compuestos **FMC 1-10** fue por impacto electrónico, que mediante un bombardeo de electrones a 70 eV provoca el desprendimiento de un electrón generando una carga positiva el cual conduce a la generación de fragmentos donde el equipo mide la relación masa/carga de la estructura generada, y a manera de ejemplo se muestra el espectro del compuesto **FMC-3** (Figura 38).

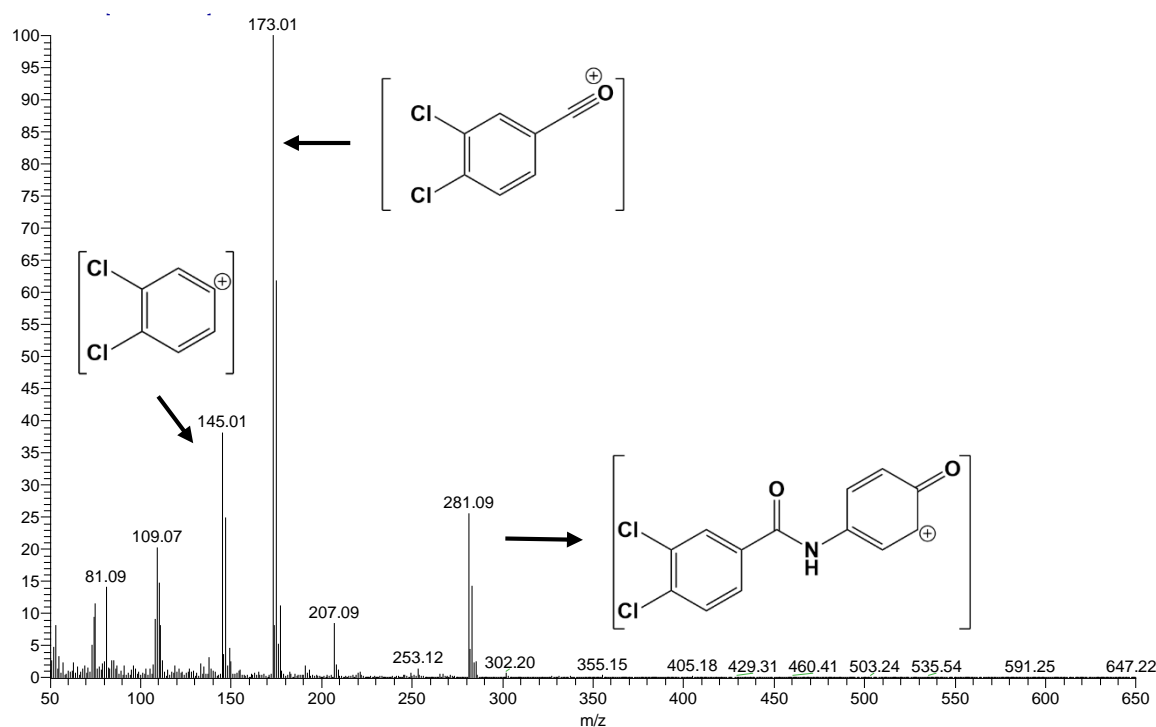


Figura 38. Espectro de masas de IE del compuesto **FMC-3**

En el espectro de masas IE del compuesto **FMC-3** (Figura 38) se observa el pico base a [173] m/z, fragmento producido por una ruptura homolítica entre el nitrógeno y el carbono de la amida, generando al ión acilio. Asimismo, se muestra un pico a [145] m/z que corresponde a la pérdida del ión acilo, que a como resultado al ión fenilo con una abundancia del 38%. Por último, un pico a [281] m/z con abundancia del 25% provocado por una ruptura homolítica liberando el fragmento del ácido acético.

8.2 Parte *in silico*

8.2.1 Espectro de actividad biológica para sustancias (PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances)

Las moléculas antidiabéticas diseñadas para este proyecto, se evaluaron para determinar la probabilidad de que tuvieran la actividad biológica que correlacione con la hipótesis que se planteó. La **Tabla 36** muestra los resultados que se obtuvieron con la herramienta PASSonline, la cual permitió predecir las posibles actividades biológicas o farmacológicas de los compuestos, con lo que se piensa que estos se puedan comportar como sustancias multitarget, siendo una mejor opción para un tratamiento completo para la DM2, sin tener que hacer uso de la polifarmacia.

Tabla 36. Actividades biológicas calculadas de los compuestos **FMC 1-10**

Compuesto	Antidiabético	Insulinosensibilizador	GPR40	PTP-1B	PPAR γ
FMC-1	54.2 %	17.7 %	8.7 %	14.6 %	6.1 %
FMC-2	56.4 %	14.1 %	-	12.3 %	6.3 %
FMC-3	52.6 %	15.7 %	-	12.9 %	6.5 %
FMC-4	54.4 %	18.7 %	-	14 %	6.7 %
FMC-5	53.3 %	21.5 %	4.8 %	18.9 %	7.9 %
FMC-6	51.5 %	17.5 %	5.2 %	17.6 %	6.3 %
FMC-7	62.4 %	25.1 %	9 %	-	10.3 %
FMC-8	53.6 %	21.3 %	4.7 %	18.8 %	7.7 %
FMC-9	49.2 %	42 %	4.4 %	19.1 %	8.6 %
FMC-10	44.7 %	36.1 %	2.8 %	16.9 %	10.7 %

Los compuestos diseñados podrán ser una opción terapéutica para el tratamiento de la DM2 al tener predicciones de efecto farmacológico sobre blancos relacionados con esta patología.

Las probabilidades que tuvieron la serie de compuestos **FMC 1-10** van desde “regulares a discretas” pero estos correlacionaron con la hipótesis planteada al predecir la inhibición de la PTP-1B, donde solo el compuesto **7** no resultó inhibidor de esta enzima; sin embargo, todas las moléculas fueron agonistas de PPAR γ , y solo los compuestos **2**, **3** y **4** no mostraron valores como agonistas de GPR40. Cabe mencionar que estos resultados correlacionan con la hipótesis establecida debido al diseño racional de los compuestos.

8.2.2 admetSAR: Predicción de las propiedades de absorción, distribución metabolismo, excreción y toxicológicas

Este programa genera algunas predicciones de perfil farmacocinético como la absorción, metabolismo e incluye datos referentes sobre toxicidad, y esto lo hace con base en un estudio de relación estructura-actividad (SAR) contra una gran cantidad de compuestos almacenados en su quimioteca. (**Tabla 37**).

En los resultados del apartado de absorción, la serie de compuestos **FMC 1-10** presentaron una probabilidad alta de absorción en el intestino humano con valores entre 60-80%, lo cual nos dice que los compuestos no tendrán problemas de absorción por una vía de administración oral. Esto es un criterio y factor importante para que un compuesto bioactivo pueda convertirse a candidato para ser un fármaco.

También se muestra si los compuestos tienen la probabilidad de que atraviesen la barrera hematoencefálica, la cual es una serie de células y red de capilares que protege al sistema nervioso central. Se aprecia en los resultados, que los compuestos muestran una probabilidad alta de atravesar esta barrera con un porcentaje arriba del 85%, pero al ser ácidos carboxílicos se reduce la permeabilidad porque están ionizados a pH fisiológico (7.4) y estos al estar cargados negativamente no atraviesan la membrana.

Tabla 37. Propiedades calculadas por admetSAR para los compuestos **FMC 1-10** en porcentaje (%)

Compuesto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Absorción										
AIH	(+) 66.4	(+) 64.55	(+) 64.55	(+) 66.32	(+) 85.55	(+) 80.38	(+) 86.69	(+) 85.55	(+) 88.27	(+) 93.94
BHE	(+) 96.61	(+) 92.27	(+) 92.27	(+) 95.39	(+) 89.03	(+) 87.79	(+) 96.97	(+) 89.03	(+) 85.46	(+) 86.26
SGP	(-) 72.47	(-) 73.60	(-) 74.15	(-) 74.15	(-) 74.45	(-) 67.18	(-) 74.03	(-) 74.45	(+) 58.35	(+) 61.75
Metabolismo										
Sustrato CYP3A4	(-) 51.93	(+) 51.56	(+) 51.56	(+) 52.30	(-) 51.89	(+) 50.93	(+) 50	(-) 51.89	(+) 56.93	(+) 59.11
Sustrato CYP2C9	(-) 83.86	(-) 79.19	(-) 79.19	(-) 83.69	(-) 79.72	(-) 81.11	(-) 82.41	(-) 79.72	(-) 80.34	(-) 78.02
Sustrato CYP2D6	(-) 81.82	(-) 86.07	(-) 86.07	(-) 94.83	(-) 78.64	(-) 76.99	(-) 79.07	(-) 78.64	(-) 79.17	(-) 80.03
Toxicidad										
C. hERG	(-) 99.4	(-) 99	(-) 99	(-) 98.9	(-) 99.57	(-) 96.16	(-) 76.47	(-) 85.11	(-) 72.6	(-) 75.05
AMES	(-) 77.67	(-) 84.22	(-) 84.22	(-) 77.58	(-) 74.94	(-) 60.01	(-) 76.04	(-) 74.94	(-) 73.2	(-) 71.44
Carcinogénesis	(-) 83.20	(-) 83.05	(-) 83.05	(-) 81.49	(-) 83.43	(-) 88.95	(-) 82.12	(-) 83.42	(-) 93.65	(-) 93.96
Positivo (+); negativo (-); AIH (absorción por intestino humano); BHE (barrera hematoencefalica); SGP (sustrato de glicoproteína P); C. hERG (canales hERG);										

De acuerdo con los resultados, solo los compuestos **9** y **10** fueron sustratos de la glicoproteína-P con una probabilidad del 50 al 65%, criterio importante, debido a que a esta proteína es una bomba de eflujo que se le relaciona con la resistencia a fármacos y por lo regular se le relaciona con problemas de absorción por vía oral. Con todo lo anterior, se puede decir que la serie de compuestos del **1-8** presenta buenas características para ser absorbido por una vía de administración oral a diferencia de los compuestos **9** y **10**, que presentaron ser sustratos de P-gp. Con respecto a los resultados de metabolismo por CitocromoP450, solo los compuestos **1**, **5** y **8** no demostraron ser sustratos de ninguna isoforma del CYP, lo

que indica que estos compuestos no serán metabolizados y permanecerán por más tiempo en circulación sanguínea, el cual podrían generar interacciones fármaco-fármaco.

Para la sección de toxicidad, se puede inferir de manera breve que ninguno de los compuestos dió algún resultado de esta, ya que se observaron probabilidades buenas con valores por arriba de 0.8. Las moléculas no resultaron mutagénicas por la prueba de AMES, ni indicaron ser carcinogénesis, además de no ser bloqueadores de canales hERG relacionado a cardiotoxicidad.

8.2.3 SwissADME: descriptores fisicoquímicos y parámetros ADME

Este sitio web le permite calcular descriptores fisicoquímicos, así como predecir parámetros ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza farmacológica y compatibilidad química de una o múltiples moléculas pequeñas para apoyar el descubrimiento de fármacos.

Dentro los parámetros fisicoquímicos de importancia para el proyecto fueron el logP que es el coeficiente de partición, el cual nos indica si una molécula es capaz de disolverse en disolventes polares (agua) o apolares (grasas). Un valor ideal de coeficiente de partición es entre 2 y 3, donde los compuestos **FMC 1-8** entraron en este valor y solo las moléculas **9** y **10** presentaron valores arriba de 5, los cuales mantienen un carácter altamente lipofílico debido a que estos tienen una cola hidrofóbica de 16 y 18 átomos de carbono. Éstos simulan un ácido graso saturado que son ligandos endógenos de varios blancos terapéuticos de importancia en la DM2.

Para el apartado de solubilidad acuosa predicha por swissADME, los compuestos del **1** al **8** predicen una buena y mediana solubilidad, y solo los compuestos **9** y **10** muestran baja solubilidad y esto es debido a las largas cadenas de átomos de carbono como se explicó con anterioridad.

Tabla 38. Parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos de los compuestos **FMC 1-10**

Compuesto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Fisicoquímicas										
logP consenso	2.29	2.97	3.15	2.52	3.39	2.95	3.03	3.32	5.85	6.55
Solubilidad acuosa (ESOL- mg/mL)	305 (s)	47.7 (s)	11.5 (ms)	118 (s)	9.21 (ms)	21.3 (ms)	74.3 (s)	16.5 (ms)	0.209 (ps)	0.0434 (ps)
Farmacocinética										
AGI	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Baja
Sustrato P-gp	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Inhibidor CYP3A4	No	No	No	No	Nos	No	No	No	Si	Si
Inhibidor CYP2C9	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No
Inhibidor CYP2D6	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	Si	Si
s (soluble); ms (medianamente soluble); ps (poco soluble); AGI (absorción gastrointestinal); P-gp (glicoproteína P).										

En el perfil farmacocinético calculado con SwissADME, los compuestos presentan absorción gastrointestinal alta, lo cual es indispensable para que puedan ingresar a circulación sanguínea y llegar a su sitio diana. Los compuestos no son sustratos de la glicoproteína P, esta es una bomba de eflujo que se encuentra en intestino delgado y grueso relacionada a resistencia de fármacos, es decir, cuando un compuesto es sustrato de esta es expulsado de las células endoteliales del intestino disminuyendo su biodisponibilidad.

8.2.4 OSIRIS: Predicción de las propiedades toxicológicas, cuasi-fármaco y puntaje de fármacos

Este es un programa quimio-informático de descarga gratuita para hacer cálculos de perfil toxicológico como mutagénico, tumoragénico, efectos en la reproducción e irritabilidad donde se evaluaron los compuestos **FMC 1-10**.

En la **Tabla 39** se aprecia que solo los compuestos **1, 4, 7 y 8** presentan ciertos problemas toxicológicos, teniendo un mediano riesgo de ser mutagénicos, debido a que presentan sustituyentes en posición 4-(fluor, cloro, fenilo y trifluorometilo) con respecto al grupo amida (grupo electroattractor), cabe mencionar que el programa reconoce que estas moléculas puedan ser susceptibles a reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) con grupos amino de las proteínas circulantes den sangre o en las células, y el compuesto **6** mostró una alerta alta de ser tumoragénico debido al anillo de naftaleno al que se le reportan estos problemas, pero a pesar de esto hay fármacos comercialmente disponibles como naproxeno, α -propranolol, nafazolina, nabumetona, tolnaftato entre otros los cuales mantienen este fragmento de naftaleno. El resultado no es definitivo, se tendría que hacer ensayos toxicológicos como el método de teratogénesis en embrión, evaluación de citotoxicidad, pruebas de genotoxicidad, esto de manera *in vitro*, además de evaluaciones biológicas *in vivo* de toxicidad aguda y crónica en roedores y no roedores para poder correlacionar si el compuesto es seguro para continuar con su investigación.⁷¹

Tabla 39. Perfil toxicológico determinado por OSIRIS **FMC 1-10**

Compuesto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mutagénico	Yellow	Green	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Tumoragénico	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green
Efectos en la reproducción	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Irritabilidad	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

8.2.5 ACD/ToxSuite: determinación de cardiotoxicidad, inhibición metabólica y toxicidad aguda DL₅₀

La serie de moléculas fue evaluada a través de este servidor, para la predicción de algunos criterios de toxicidad importantes en el área de farmacia, basado en una comparación estructura-actividad de una base de datos de compuestos reportados.

8.2.5.1 Bloqueo de canales hERG

Los canales hERG son una superfamilia que regula el ritmo cardiaco debido a su actividad eléctrica en el corazón. Estos corresponden a una familia de canales iónicos de K⁺ dependientes de voltaje, que se relacionan a la repolarización de las células cardiacas, el bloqueo a dichos canales ya ha sido reportado debido al uso de algunos fármacos (antihistamínicos), dando como resultado negativo arritmias, produciendo cardiotoxicidad.

En la **Tabla 40** se muestra el resultado predictivo de los compuestos **FMC 1-10** sobre el bloqueo de canales hERG a una concentración clínicamente relevante de 10 µM, donde solo los compuestos **9** y **10** mostraron probabilidad de ser bloqueadores de estos canales entre un 60 y 75%. Esto es debido a la cadena larga de palmitoilo y estearoilo, donde se ha relacionado que el aumento de la lipofilicidad promueve el bloqueo a estos canales, ya que estos tienen afinidad a compuestos con alta lipofilicidad.⁷¹

Se tomó a la clorfenamina como control positivo dado que este es un fármaco actualmente disponible en la terapéutica como antihistamínico y se le ha relacionado a arritmias cardiacas debido al bloqueo a los canales hERG, correlacionando con el programa, dando un 93 % de probabilidad de bloqueo de estos canales.

Tabla 40. Probabilidad de cardiotoxicidad por ACD/ToxSuite de los compuestos **FMC 1-10**

Compuesto	Probabilidad de bloqueo de canales hERG (CI ₅₀ 10 µM)
FMC-1	0 %
FMC-2	2 %
FMC-3	2 %
FMC-4	1 %
FMC-5	5 %
FMC-6	2 %
FMC-7	2 %
FMC-8	6 %
FMC-9	63 %
FMC-10	73 %
Pioglitazona	10 %
Fasiglifam (TAK-875)	15 %
Clorfenamina	93 %

8.2.5.2 Predicción de inhibición de isoformas del CYP450

Los CYP450 son enzimas cuya función es metabolizar xenobióticos, éstas tienen mucha relevancia para el área farmacéutica debido a su función en el metabolismo de fármacos, además de su participación en la toxicidad por interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento.

En la **Tabla 41** se puede observar que los compuestos tienen baja probabilidad (no mayor del 15%) de ser inhibidores de citocromos, resaltando al CYP3A4 el cual es la isoforma más abundante encargada del metabolismo de fármacos y que su inhibición podría generar toxicidad. Como control positivo se tomó al ketoconazol, agente antifúngico que tuvo un resultado del 93% de inhibir al CYP3A4 y se le ha relacionado con toxicidad por interacción fármaco-fármaco.

Tabla 41. Probabilidad de inhibición de isoformas CYP450 de los compuestos **FMC 1-10**

Compuesto	Probabilidad de inhibición de CYP (CI_{50} 10 μ M)				
	3A4	2D6	2C9	2C19	1A2
FMC-1	1 %	1 %	2 %	2 %	4 %
FMC-2	2 %	2 %	6 %	3 %	12 %
FMC-3	1 %	2 %	6 %	4 %	6 %
FMC-4	1 %	1 %	3 %	3 %	5 %
FMC-5	2 %	1 %	2 %	4 %	5 %
FMC-6	2 %	1 %	3 %	3 %	14 %
FMC-7	2 %	1 %	2 %	5 %	15 %
FMC-8	3 %	1 %	3 %	3 %	6 %
FMC-9	2 %	2 %	1 %	1 %	0 %
FMC-10	3 %	6 %	2 %	2 %	0 %
Pioglitazona	22 %	3 %	10 %	8 %	7 %
Fasiglifam (TAK-875)	29 %	4 %	17 %	19 %	0 %
Ketoconazol	93 %	2 %	14 %	13 %	0 %

8.2.5.3 Toxicidad aguda

Esta evaluación tiene como objetivo la determinación de la dosis letal media (DL_{50}) a través de predicciones, donde se define la cantidad de sustancia que resulte en la muerte del 50% de la población a la que se sometió la prueba, que estima valores en un modelo de ratón y en rata por diferentes vías de administración.

Los resultados de toxicidad aguda se muestran en la **Tabla 42** donde podemos observar que todos los compuestos se encuentran en una categoría entre 4 y 5 de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) el cual dice que este puede ser tóxico tras ser ingerido. Cabe resaltar al compuesto **FMC-10** que tuvo una DL_{50} por vía oral de 36 g en rata, resultando no ser peligroso con base a los criterios de la OCDE.

Con lo mencionado anteriormente, estas moléculas resultarán ser seguras al ser usadas como potenciales compuestos bioactivos para futuras pruebas preclínicas y clínicas. Estos fueron comparados contra pioglitazona, fármaco utilizado para el tratamiento de la DM2 y fasiglifam, molécula retirada en pruebas clínicas fase 3 por toxicidad, resaltando que la serie **FMC 1-10** serán igual o incluso más seguras que las moléculas de referencia (pioglitazona y fasiglifam).

Tabla 42. Probabilidad de toxicidad aguda para los compuestos **FMC 1-10**

Compuesto	DL ₅₀ mg/kg				Categoría OCDE
	Rata		Ratón		
	IP	O	IP	O	
FMC-1	810	1800	880	1300	4-5
FMC-2	1100	1900	840	1100	4-5
FMC-3	630	1800	770	840	4-5
FMC-4	1100	2200	840	1200	4-5
FMC-5	1200	5200	580	2100	4-5
FMC-6	3200	730	750	1500	4-5
FMC-7	680	2700	790	1400	4-5
FMC-8	1000	2900	540	1400	4-5
FMC-9	1100	15000	1300	6000	5
FMC-10	430	36000	430	5000	No tóxico
Pioglitazona	400	1100	440	1900	4-5
Fasiglifam (TAK-875)	230	1300	260	2500	4-5

8.2.6 Acoplamiento molecular refinado sobre PTP-1B, PPAR γ y GPR40

Este análisis se realizó sobre el sitio catalítico de la enzima PTP1B para poder identificar el potencial modo de unión de los compuestos diseñados, donde en la **Figura 39** se muestra la imagen 3D del docking sobre la enzima con los compuestos **FMC 1-10** y en la **Tabla 43** se muestra el score, donde el score es la media \pm D.E. correspondiente de cada compuesto, donde la validación del ligando co-cristalizado de la PTP1B resultó de 1.71 Å.

Tabla 43. Resultados del acoplamiento molecular de los compuestos **FMC 1-10** sobre PTP1B

Compuesto	Score (Kcal/mol)
FMC-1	$-6.31 \pm 1.85 \times 10^{-15}$
FMC-2	-6.54 ± 0.0085
FMC-3	$-6.91 \pm 2.78 \times 10^{-15}$
FMC-4	-6.37 ± 0
FMC-5	$-6.76 \pm 9.27 \times 10^{-16}$
FMC-6	$-6.74 \pm 9.27 \times 10^{-16}$
FMC-7	-6.39 ± 0.113
FMC-8	-7.03 ± 0.027
FMC-9	-8.07 ± 0.004
FMC-10	-8.07 ± 0.0049
COA	-8.07 ± 0

Todos los compuestos de la serie **FMC 1-10** tuvieron interacción con la triada catalítica de la PTP1B donde el carboxilato se encuentra orientado justo en el sitio de unión, presentando puentes de hidrógeno con los residuos Cys215 y Ser216, además de mostrar la interacción iónica con el residuo de Arg221, justo donde se lleva a cabo la desfosforilación de las fosfotirosinas del receptor y sustrato del receptor de insulina. En la **Figura 39** se muestra como todos los compuestos situados en la enzima adoptan casi la misma conformación excepto en la parte hidrofóbica que le confiere interacciones de tipo no polares o hidrofóbicas.

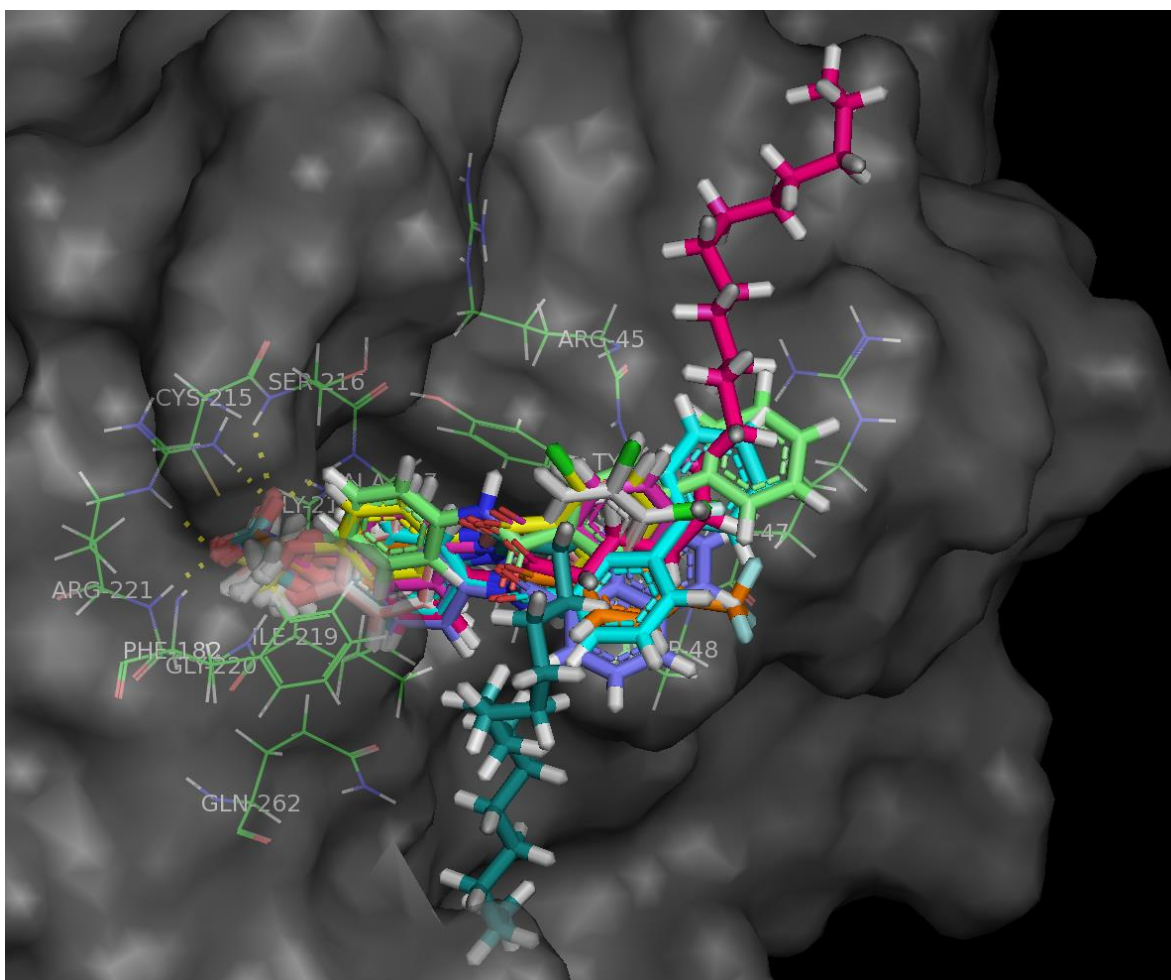


Figura 39. Diagrama 3D de los acoplamientos moleculares de la serie **FMC 1-10** sobre la enzima PTP1B

Para el acoplamiento refinado de PPAR γ se realizó sobre el pocket con la finalidad de poder estimar las posibles conformaciones que puede tener la serie de compuestos **FMC 1-10** sobre este receptor nuclear, donde el ligando co-cristalizado es un ácido carboxílico, esto con la finalidad de explorar si el comportamiento de nuestros compuestos sería el mismo. Para la validación del docking sobre este receptor resultó de 1.65 Å y en la **Tabla 44** se muestran los valores donde el score es la media \pm D.E. obtenidos del acoplamiento.

Tabla 44. Resultados del acoplamiento molecular de los compuestos **FMC 1-10** sobre PPAR γ

Compuesto	Score (Kcal/mol)
FMC-1	-7.32 \pm 0.15
FMC-2	-7.51 \pm 0.59
FMC-3	-7.33 \pm 0.46
FMC-4	-7.11 \pm 0.32
FMC-5	-8.17 \pm 0.45
FMC-6	-7.92 \pm 0.59
FMC-7	-7.04 \pm 0.26
FMC-8	-7.52 \pm 0.06
FMC-9	-10.37 \pm 0.48
FMC-10	-10.56 \pm 0.26
5BC	-11.66 \pm 0

Para los resultados del acoplamiento sobre PPAR γ , los compuestos **FMC 1-10** presentaron una conformación idónea y similar al agonista que se encontraba co-cristalizado en este receptor presentando interacciones de puentes de hidrógenos con His323, His449, Ser289 y Tyr473 que son parte de los residuos farmacofóricos necesarios para la actividad farmacológica. Además de incluir otras interacciones hidrofóbicas con los residuos Ile341, Ile 326 y Leu340, entre otras, que son los aminoácidos haptofóricos que favorecen la afinidad, la cual dependerá de los sustituyentes que tenga y el tipo cola hidrofóbica (**Figura 40**). El alto puntaje en el docking que presentaron los compuestos **FMC 9 y 10**, a diferencia de los otros **FMC**, es debido a la larga cadena alquílica de 16 y 18 átomos que presentan en la cola hidrofóbica establecida en el diseño, para simular a los ligandos endógenos de PPAR γ (ácidos grasos saturados); es importante resaltar que este fragmento alifático tiene mayores grados de libertad para adoptar un mejor anclaje en el sitio de reconocimiento.

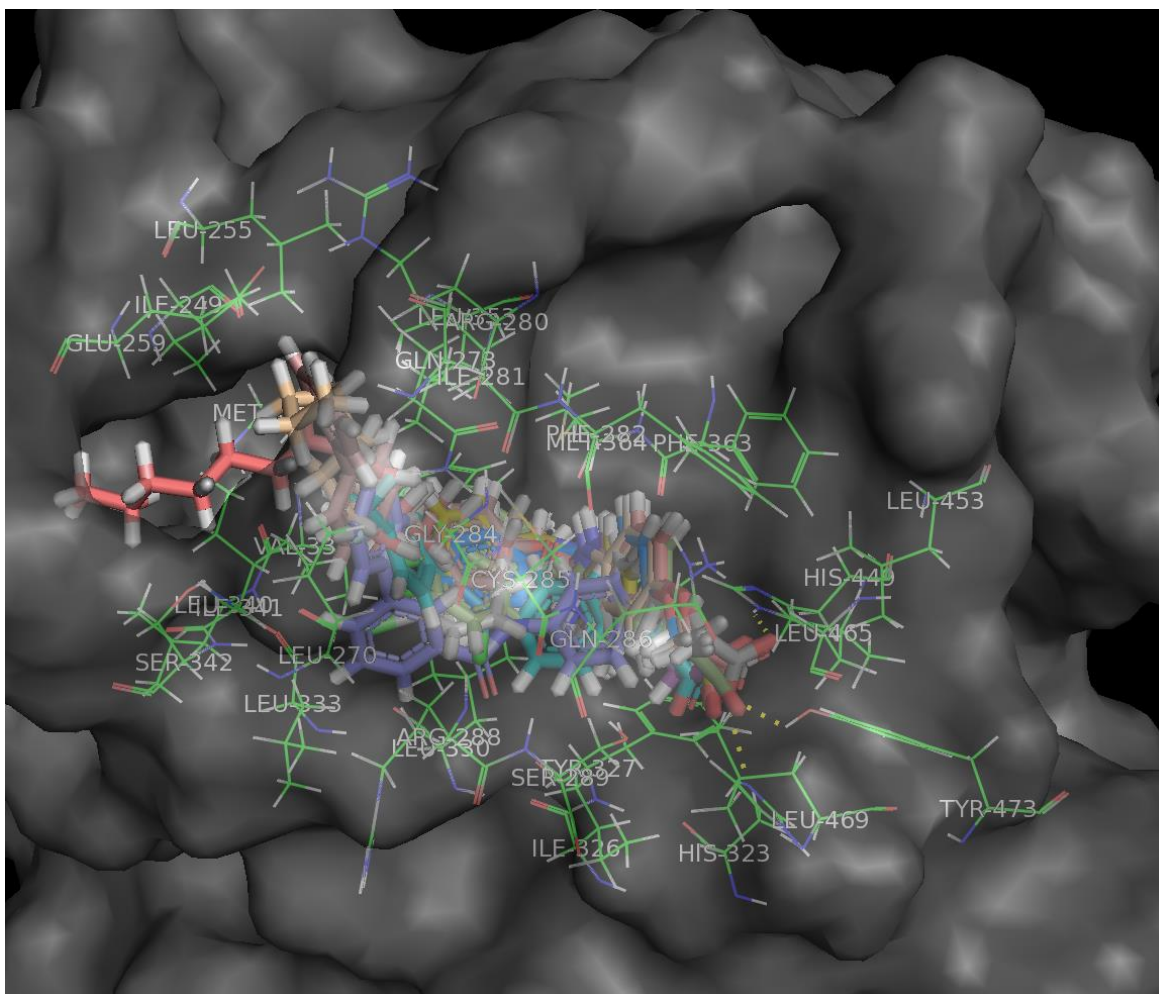


Figura 40. Diagrama 3D de los acoplamientos moleculares de la serie **FMC 1-10** sobre el receptor PPAR γ

Los resultados obtenidos en el docking sobre GPR40 resultó de forma muy similar al ligando que incluía el PDB que es de tipo ácido carboxílico, grupo funcional importante, debido a que es el encargado de orientar al sitio de reconocimiento y el cual genera las interacciones farmacofóricas con los residuos de Arg2258, Arg183 y Tyr91 para la actividad como secretagogo de insulina pero dependiente de glucosa en el receptor de 7 dominios transmembranales. En la **Tabla 45** se muestra los scores arrojados por el programa MOE donde el score es la media \pm D.E. La validación del re-acoplamiento con el complejo que incluía el receptor fue un RMSD de 1.43 Å.

Tabla 45. Resultados del acoplamiento molecular de los compuestos **FMC 1-10** sobre GPR40

Compuesto	Score (Kcal/mol)
FMC-1	-7.44 ± 0.22
FMC-2	-7.79 ± 0.22
FMC-3	-7.72 ± 0.22
FMC-4	-7.34 ± 0.26
FMC-5	-8.22 ± 0.21
FMC-6	-8.01 ± 0.20
FMC-7	-7.60 ± 0.24
FMC-8	-7.68 ± 0.28
FMC-9	-8.84 ± 0.17
FMC-10	-9.31 ± 0.13
2YB	-10.00 ± 0

Los datos obtenidos del acoplamiento sobre el receptor GPR40 de los compuestos **FMC 1-10** mostraron la pose y las interacciones farmacofóricas necesarias como el agonista co-cristalizado de este blanco terapéutico presentando interacciones iónicas con Arg2258 y Arg183, puentes de hidrógeno con Tyr91 y Tyr2240 importantes para la actividad como agonista, además de otras interacciones con residuos que refuerzan la unión en el acoplamiento molecular (**Figura 41**). Nuevamente los altos puntajes en el docking que presentaron los compuestos **FMC 9** y **10** es por la cola alquílica de 16 y 18 átomos que simulan un pseudo ácido graso poliinsaturado.

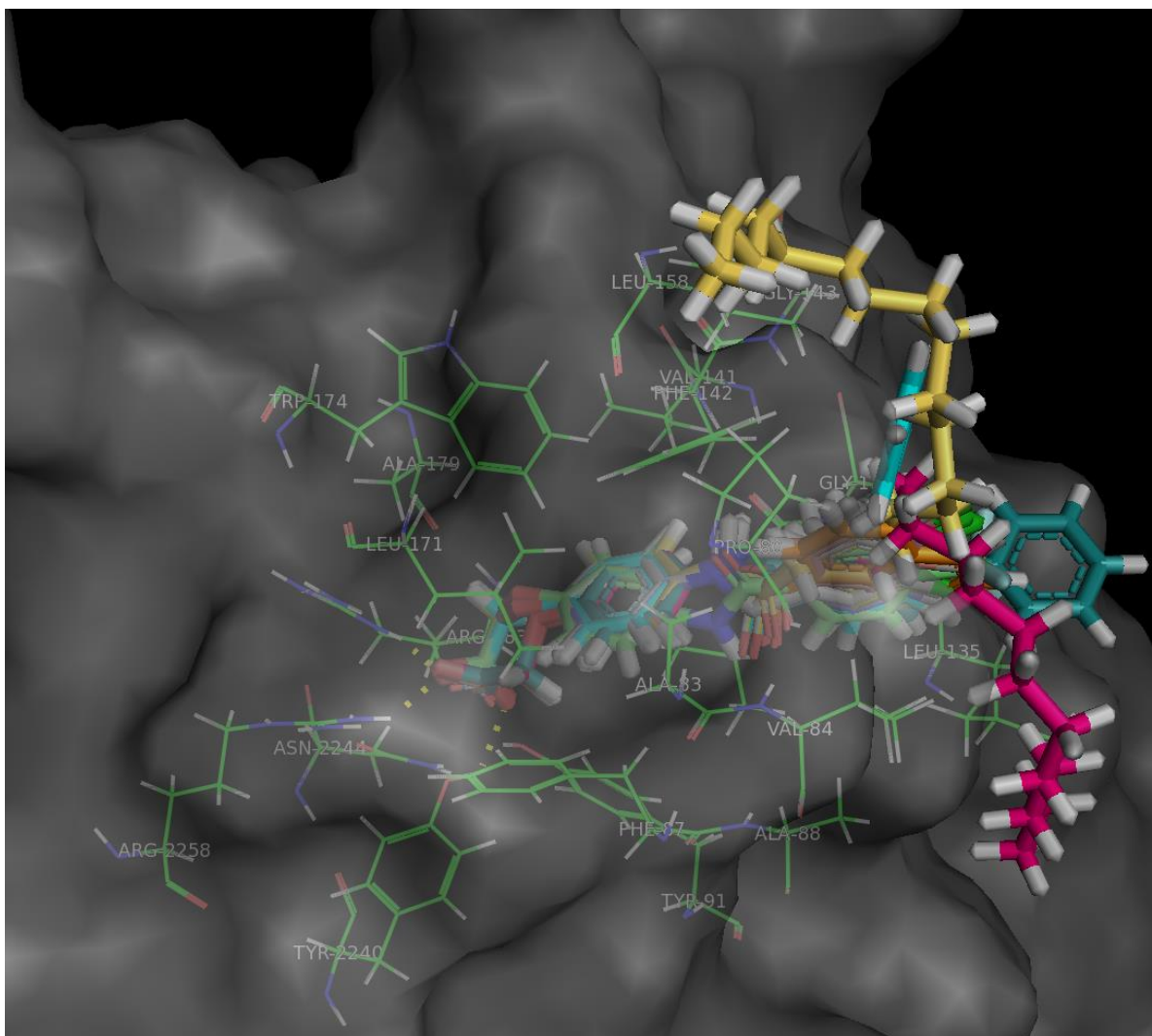


Figura 41. Diagrama 3D de los acoplamientos moleculares de la serie **FMC 1-10** sobre el receptor GPR40

8.2.7 Análisis de consenso farmacológico para la selección de un hit computacional seguro

Este análisis es la recopilación de todos los cálculos *in silico* (farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad y propiedades fisicoquímicas) y antecedentes experimentales previos de compuestos análogos y derivados para priorizar

evaluaciones *in vitro* / *in vivo* una o varias moléculas que hayan mostrado un perfil idóneo como fármaco.

El argumento es que cuantos más cálculos coincidan en que un compuesto es activo, con baja toxicidad y perfil farmacocinético adecuado, más confiable será la selección/discriminación de dicho compuesto bioactivo (para evaluarlo y que muestre un comportamiento farmacológico adecuado). Por lo tanto, un compuesto con puntuaciones altas de una colección de predicciones farmacológicas múltiples, es más probable que sea un buen inhibidor/agonista/antagonista en un ensayo biológico que un compuesto que tiene una puntuación alta de solo una predicción única.

La serie de compuestos **FMC 1-10** presentó un buen perfil farmacodinámico al mostrar actividad en el portal PASSonline como antidiabético e insulino-sensibilizador, además de tener buenas afinidades sobre PTP-1B, PPAR γ y GPR40. Todas estas moléculas presentaron buenas propiedades farmacocinéticas la mayoría de las moléculas mostraron baja solubilidad acuosa, que es característico de muchos fármacos como ritonavir, saquinavir, furosemida, taxol, entre otros.⁷²

El perfil toxicológico mostró que los compuestos **1**, **4** y **8** presentan alertas de mutagenicidad debido a que tienen sustituyentes en posición 4 con respecto al carbonilo de la amida, y éstos pueden ser susceptibles a sustituciones nucleofílicas aromáticas con aminoácidos, la cual no se podría llevar a cabo debido a que la amida se encuentra en resonancia. Los compuestos **9** y **10** resultaron bloqueadores de canales hERG debido a su logP alto pero que no alcanzaron ser tan fuertes como los antihistamínicos que se encuentran de libre venta como clorfenamina.

Los candidatos propuestos para el ensayo biológico son los compuestos **FMC 5 (I)** y **8 (II)** debido a que sus bioisómeros provenientes del ácido fenilpropiónico fueron activos en ensayos *in vivo* a una dosis de 100 mg/kg, donde se incluyeron también a los compuestos **9 (III)** y **10 (IV)** debido a su diseño molecular, donde las colas que

tiene estas moléculas se asemejan a ácidos grasos saturados (palmitoilo y estearoilo) ligandos endógenos de blancos de relevancia en la DM2 (Tabla 43).

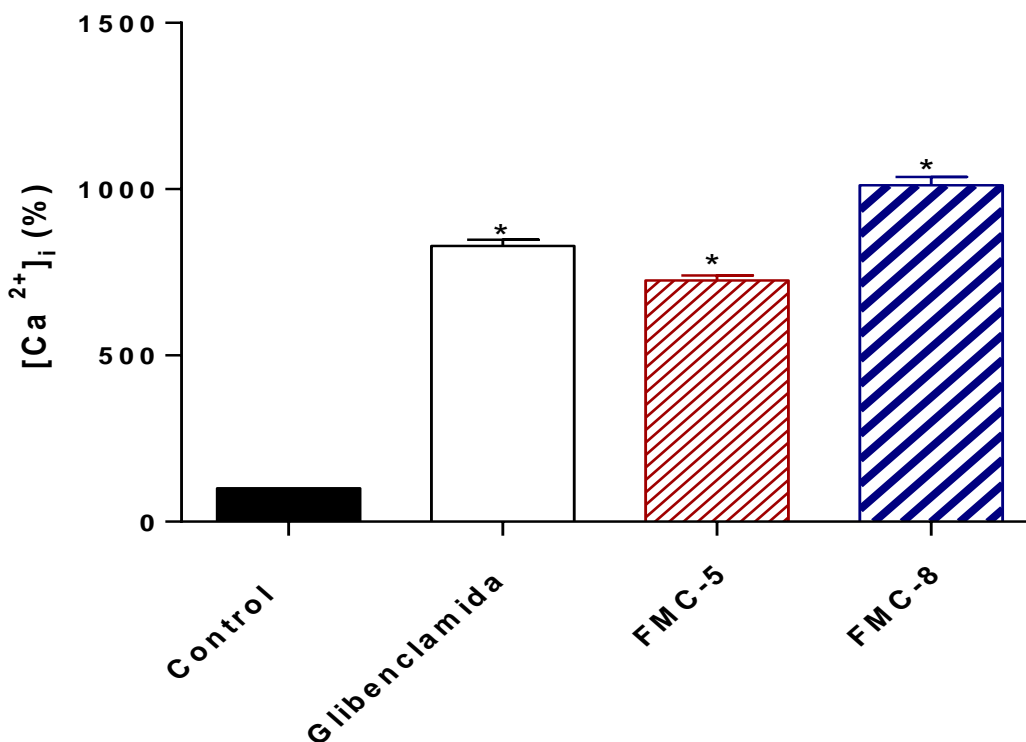
Tabla 46. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos FMC 1-10

FMC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Propiedades fisicoquímicas										
logP	2.29	2.97	3.15	2.52	3.39	2.95	2.93	3.32	5.85	6.55
Solubilidad acuosa										
Lipinski										
Perfil farmacodinámico										
PASSonline										
PTP-1B										
PPAR γ										
GPR40										
Perfil toxicológico										
Mutagenicidad										
Carcinogénico										
Bloqueo canales hERG (10 mM)										
Perfil farmacocinético										
Absorción GI										
Sustrato P-gp										
Inhibidor CYP 3A4										
Inhibidor CYP 2C9										
Inhibidor CYP 2D6										
Antecedentes experimentales de compuestos análogos y derivados										
Ensayo <i>in vivo</i>	No	Inactivo	No	No	Activo	No	Inactivo	Activo	Activo	Activo
Prioridad					I			II	III	IV

8.3 Parte *in vitro*

8.3.1 Secreción de insulina y movimiento de calcio (Ca^{2+}) en células RINm5F

Basado en investigaciones de compuestos ya reportados con actividad sobre GPR40 mencionados con anterioridad en este trabajo, se decidió investigar el posible efecto de los compuestos **FMC 5** y **8** seleccionados por el análisis de consenso farmacológico, estas moléculas mantienen una similitud estructural con compuestos con actividad sobre el receptor de ácidos grasos libres tipo 1, donde al medir el movimiento de calcio y la secreción de insulina en células RINm5F como método indirecto nos podría indicar un posible efecto sobre la activación de GPR40. En la **Gráfica 1** se observa que los compuestos **5** y **8** incrementaron hasta 6 y 9 veces más las concentraciones de Ca^{2+} intracelular en las células RINm5F, el cual los 2 muestran una actividad similar a glibenclamida.



Gráfica 1. Efecto de los compuestos **FMC-5** (10 μM), **FMC-8** (10 μM) y **glibenclamida** (400 μM) sobre la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en células RINm5F tratadas con los compuestos por 24 h. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ ($n=5$).

En las **Figura 42** se presentan las imágenes de la intensidad de fluorescencia en las células RINm5F precargadas con Fluo-4-AM que es un indicador de Ca^{2+} . Las

imágenes del monitoreo de las fluctuaciones de Ca^{2+} intracelular fueron obtenidas por un microscopio confocal laser. Al incrementar la fluorescencia en las células hay mayor $[\text{Ca}^{2+}]_i$ intracelular, y esto indica el movimiento de vesículas de insulina para que esta sea excretada.

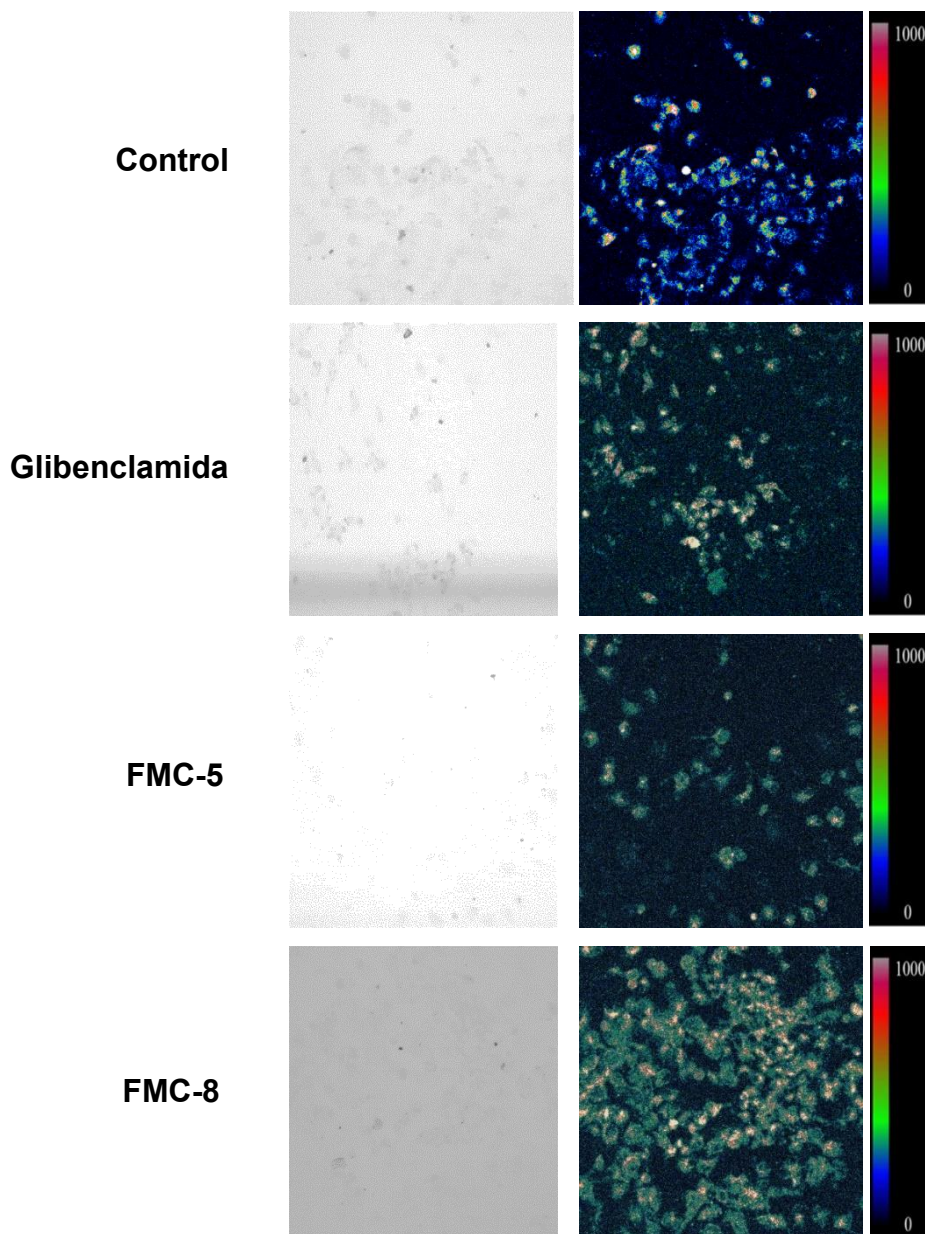
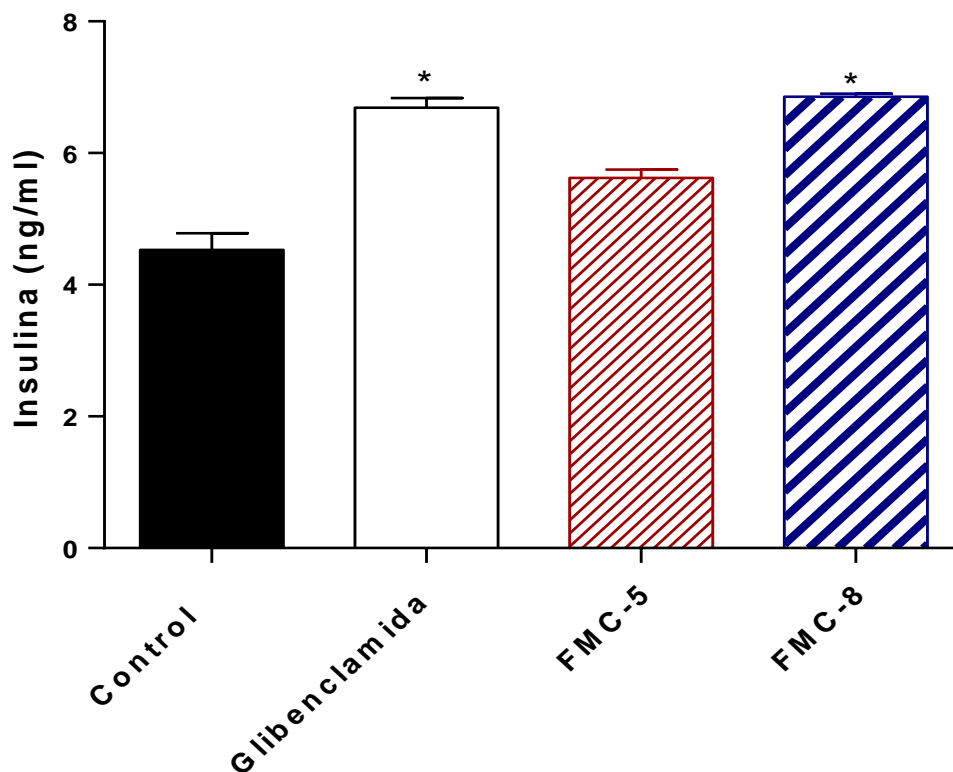


Figura 42. Efecto de los compuestos **FMC-5** (10 μM), **FMC-8** (10 μM) y **glibenclamida** (400 μM) sobre la $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Imágenes de microscopía confocal (Fluo-4 AM) de células Rinm5F con tratamiento. La barra de escala indica el aumento en $[\text{Ca}^{2+}]_i$. (n=5).

En la **Gráfica 2** se muestra que solo el compuesto **8** estimuló la liberación de insulina de forma similar a glibenclamida, lo cual correlaciona con los datos anteriores, en

donde hubo un incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular y se pudo observar a través de las imágenes de microscopia confocal (**Figura 42**). Este resultado nos indica que al promover la liberación de insulina puede ser debido a la activación de GPR40.

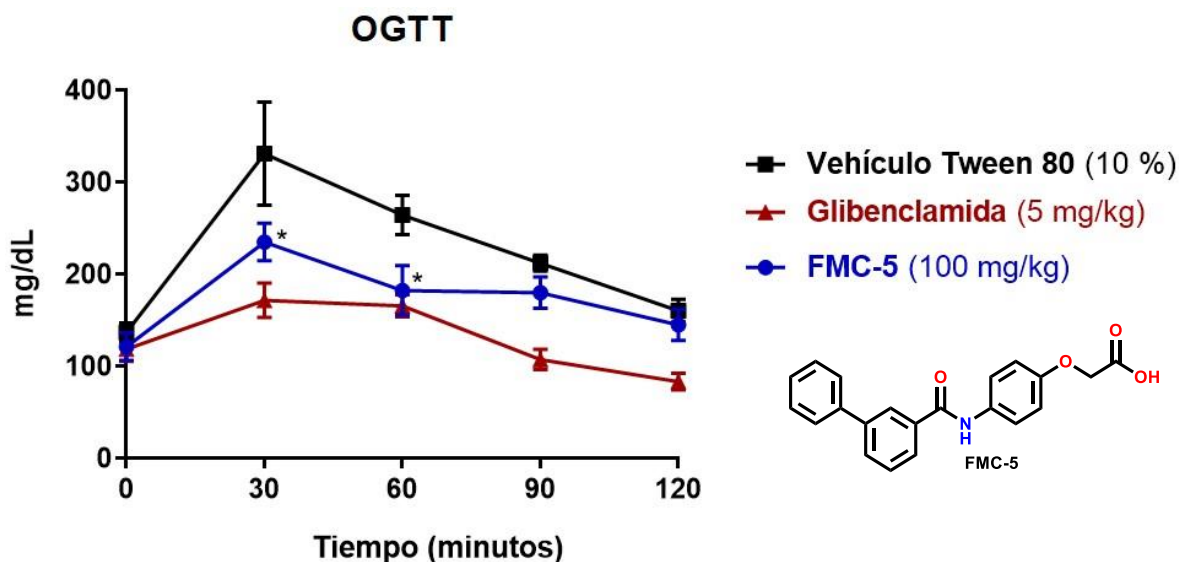


Gráfica 2. Efecto de los compuestos **FMC-5** (10 μM), **FMC-8** (10 μM) y **glibenclamida** (400 μM) sobre la concentración de insulina en células RINm5F tratadas con los compuestos por 24h. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=5).

8.4 Parte *in vivo*

8.4.1 Prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT) en ratones normoglucémicos ICR

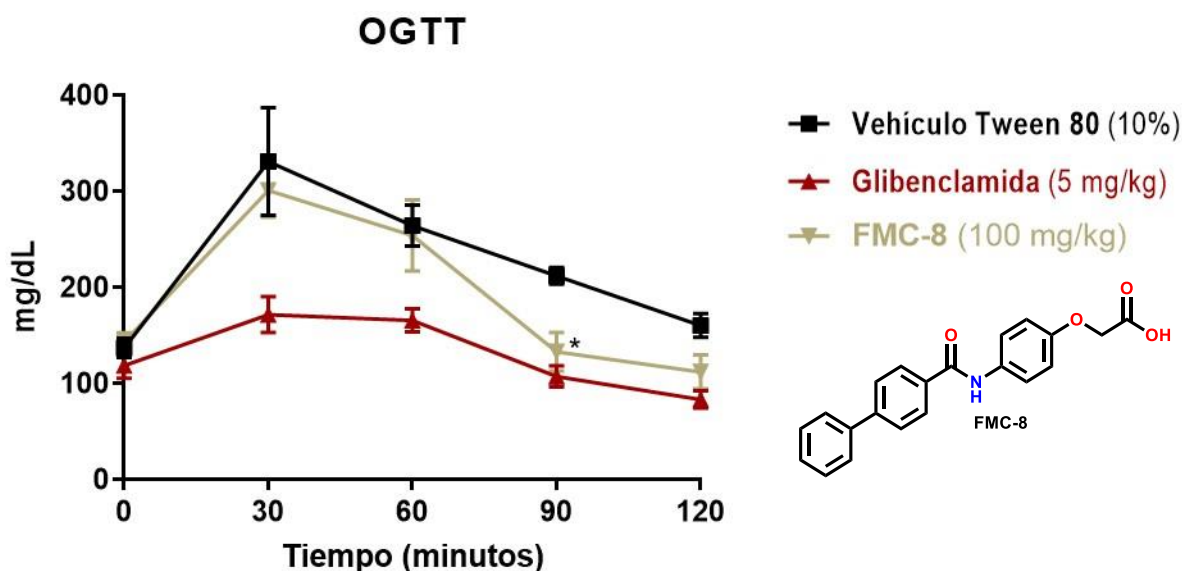
Se evaluó el candidato I (**FMC-5**) del análisis de consenso farmacológico a una dosis de 100 mg/kg, con una suspensión de 40 mg disuelto en 1 mL de Tween 80 al 10 %. Se realizó el análisis de los datos con el grupo control y glibenclamida, donde se obtuvo una gráfica de curso temporal con los niveles de glucosa en mg/dL (**Gráfica 3**). A partir de los 30 y 60 minutos se observa que el compuesto logra disminuir los niveles de glucosa evitando el pico hiperglucémico desde el inicio del ensayo biológico comparado con el control, y a partir de los 90 minutos se mantuvieron constantes los niveles de glucosa hasta la finalización del experimento.



Gráfica 3. Efecto antihiperoglucemiante del compuesto **FMC-5** en una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).

Con lo observado en la prueba de tolerancia a la glucosa, el probable mecanismo del compuesto **FMC-5** que se dedujo por el comportamiento que se ve en la gráfica es como insulinosensibilizador actuando como inhibidor de la PTP-1B o agonista de $PPAR\gamma$ al provocar mayor sensibilidad al receptor de insulina, que promueve la expresión genética del transportador GLUT-4. Este transportador que internaliza la glucosa al interior de las células y esta sea convertido en energía.

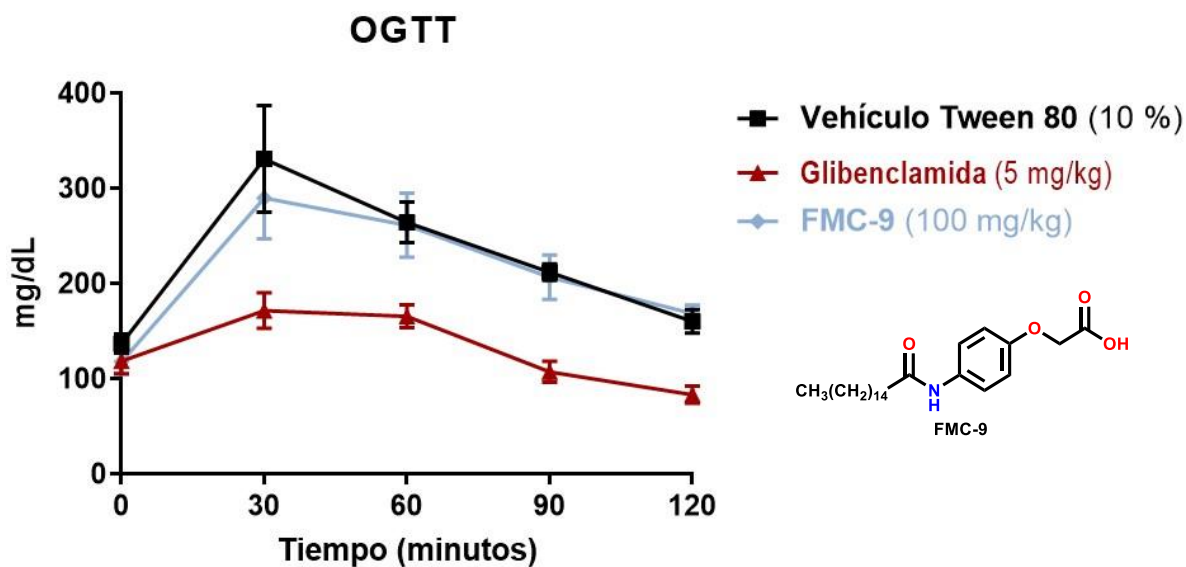
En la **Gráfica 4** se muestra el resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa con la administración del candidato **II (FMC-8)** a una dosis de 100 mg/kg con una suspensión de 40 mg/kg disuelto en 1 mL de Tween 80 al 10 %. Se elaboró el análisis de los datos con el grupo control y glibenclamida, donde se obtuvo una gráfica de curso temporal con los niveles de glucosa en mg/dL. Se observó que los niveles de glucosa no disminuyeron durante los primeros 60 minutos del experimento, y solamente a los 90 minutos se vio una disminución de glucosa pronunciada comparada con el vehículo la cual después se mantuvo hasta finalizar el experimento.



Gráfica 4. Efecto antihiper glucemiante del compuesto **FMC-8** en una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).

La posible explicación de lo observado en la gráfica es que el compuesto **FMC-8** presentó problemas de absorción gastrointestinal, debido a que la molécula se administró en su forma de ácido carboxílico y esta se encuentra ionizada a pH intestinal y no le es fácil permear y llegar a circulación sanguínea para ejercer su efecto desde el inicio del experimento. ^{73,74}

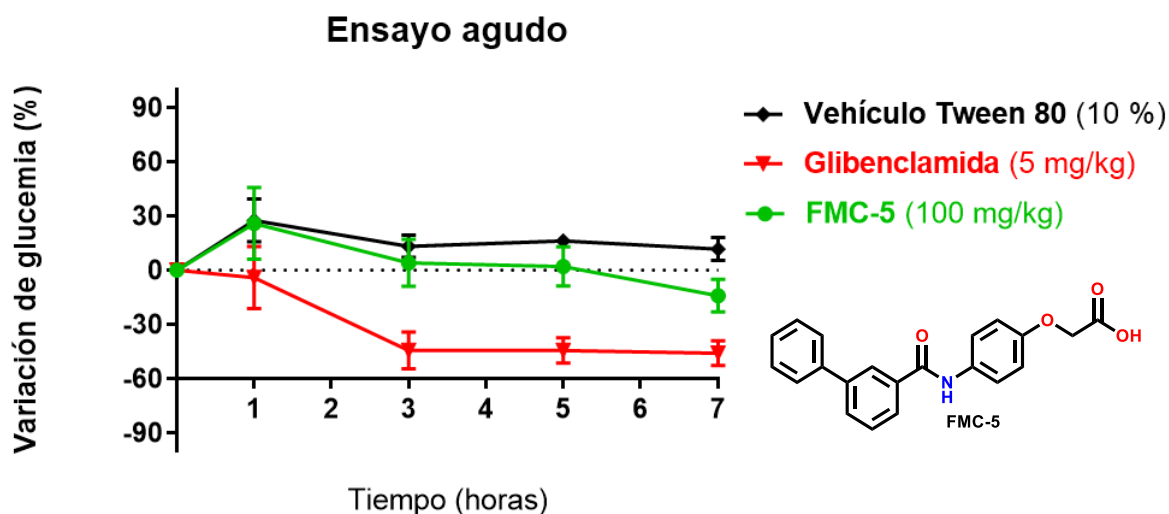
El resultado observado del candidato consecutivo (**FMC-9**) se muestra en la **Gráfica 5**, donde tampoco hubo una disminución de los niveles de glucosa en sangre, y esto puede ser debido a que el compuesto **9** no tuvo efecto alguno, al presentar el mismo comportamiento como el vehículo durante todo el experimento.



Gráfica 5. Efecto antihiper glucemiante del compuesto **FMC-9** en una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).

8.4.2 Evaluación del efecto antidiabético en un modelo agudo de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR

Para la determinación del posible efecto antidiabético se hizo un ensayo agudo de diabetes no insulino dependiente del compuesto **FMC-5**, debido a que presentó la mejor actividad en las pruebas de tolerancia a la glucosa oral (OGTT).



Gráfica 6. Efecto antidiabético del compuesto **FMC-5** en un ensayo agudo de diabetes no insulino dependiente en ratones ICR. Media + S.E.M. *Diferencia significativa con respecto al control. $P < 0.05$ (n=6).

En la **Gráfica 6** se observa que el compuesto **FMC-5** no disminuyó los niveles de glucosa en los ratones de manera significativa como lo mostró en la prueba de tolerancia a la glucosa oral, aunque en la gráfica presenta una pequeña tendencia a bajar los niveles de glucosa a partir de la tercera hora hasta finalizar el ensayo. El pobre efecto que se vio pudo deberse a la pobre solubilidad del compuesto, sin poder solvatarse bien, además de que el compuesto presenta un ácido carboxílico en su estructura, y estos se encuentran ionizados a pH intestinal que está entre 8 y 9, provocando una mala absorción. Otra razón por la que pudo deberse el nulo efecto del compuesto **FMC-5** es que los ratones ya tenían un gran daño pancreático, por lo que estos ya no liberaban insulina como pacientes de diabetes tipo 1 (insulino dependientes), y el nulo efecto antidiabético del compuesto pudo ser debido a que los ratones requerían insulina exógena por su posible actividad como insulinosensibilizador.

9. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron y caracterizaron 9 compuestos de la serie **FMC 1-10**.
- Las moléculas **FMC 1-10** presentaron buenas predicciones farmacodinámicas, farmacocinéticas y con baja toxicidad a través de diferentes programas quimio-informáticos.
- Todos los compuestos **FMC 1-10** conservaron las mismas interacciones farmacofóricas que los ligandos cocrystalizados en el acoplamiento molecular dirigido en el sitio unión sobre PTP-1B, PPAR γ y GPR40.
- A través de un análisis de consenso farmacológico se seleccionó a los compuestos **FMC 5, 8 y 9** como candidatos computacionales seguros, y los compuestos **FMC 5 y 8** fueron los mejores candidatos por presentar las mejores propiedades *in silico* y tener actividad en ensayos *in vitro* e *in vivo*.
- Los compuestos **FMC 5 y 8** promovieron el movimiento de Ca²⁺ intracelular, además de la secreción de insulina en células RINm5F.
- El compuesto **FMC-5** mostró efecto antihiperglucemiante en una prueba de tolerancia a la glucosa oral en ratones ICR normoglucémicos y convirtiéndolo en un compuesto hit experimental seguro.

10. PERSPECTIVAS

- Ensayos *in vitro* del compuesto FMC-5 sobre la enzima PTP-1B y el receptor PPAR γ
- Realizar estudios de la DE₅₀ y DL₅₀ del compuesto **FMC-5**.
- Determinación experimental de las propiedades farmacocinéticas del compuesto **FMC-5**.
- Generación de nuevos derivados del compuesto **FMC-5**.
- Elucidación completa del mecanismo de acción del compuesto **FMC-5**.

11. PARTE EXPERIMENTAL

11.1 Instrumentación

Para la síntesis de la serie de compuestos **FMC 1-10** se utilizaron las materias primas de la empresa SIGMA-ALDRICH® (**Tabla 44**):

Tabla 47. Costos y materias primas usadas

Materia prima	Costo \$
4-aminofenol	692 MXN, 100 g
α -bromoacetato de etilo	840 MXN, 100 g
Cloruro de 4-fluorobenzoilo (11)	1,027 MXN, 25 g
Cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (13)	1,065 MXN, 25 g
Cloruro de 4-clorobenzoilo (14)	742.00 MXN, 100 g
Cloruro de [1, 1'-bifenil]-3-carbonil (15)	1,436.00 MXN, 1 g
Cloruro de 1-naftoilo (16)	988 MXN, 10 g
Cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (17)	692 MXN, 1 g
Ácido 4-(bifenilo)carboxílico (18a)	2,572 MXN, 100 g
Cloruro de plamitoilo (19)	2,259 MXN, 100 mL
Cloruro de estearoilo (20)	2,291 MXN, 5 g

Se utilizó una parrilla de calentamiento con agitación magnética marca Science Med; se trabajó con matraces bola de 10 y 25 mL al cual se le equipo un agitador magnético y refrigerante para las reacciones. El monitoreo de todas las reacciones fue por medio de cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de aluminio de 2.5 x 4 cm cubiertas con gel de sílice, las cuales fueron eluidos en una cámara de elución de vidrio. Para realizar la elución se utilizó los siguientes sistemas mostrados en la **Tabla 44**. Para revelar las placas cromatográficas se usó una lámpara de UV marca ENTELA modelo UVGL-25.

Tabla 48. Sistemas móviles de elución para CCF

Sistema	Composición	Proporción
I	CH ₂ Cl ₂ :MeOH	98:02
II	CH ₂ Cl ₂ :MeOH	95:05
III	CH ₂ Cl ₂ :MeOH	92:08

Para evaporar los disolventes se empleó un rotaevaporador marca Buchi® acoplado a una bomba de vacío marca Felisa®. Para la medición de los puntos de fusión se realizó en un equipo Stanford Research System modelo EZ-Melt®.

Todos los softwares que se manejaron para este proyecto se corrieron en una laptop Acer modelo E5-522-8425 con un sistema operativo Windows 10 y Linux de 64 bits, con un procesador AMD A8, excluyendo el ACD/ToxSuite y MOE debido a que estos requieren una licencia para su manejo.

11.2 Parte química

11.2.1 Método de síntesis de los compuestos finales

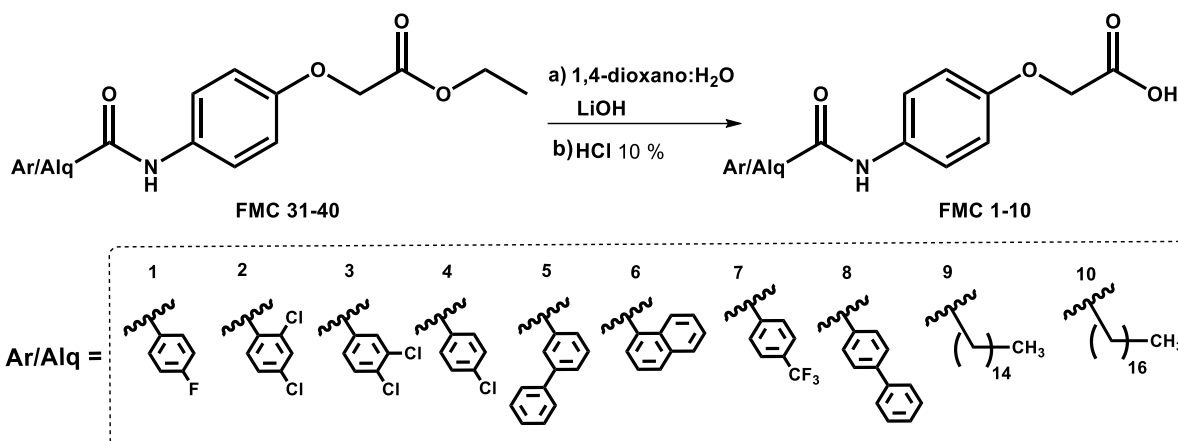
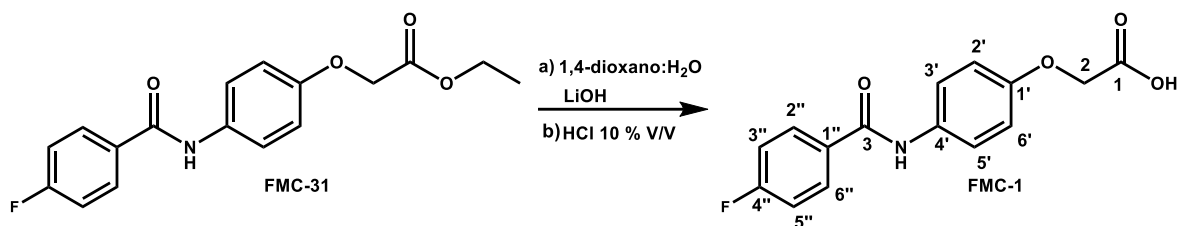


Figura 43. Método general de síntesis de los compuestos finales **FMC 1-10**

En un matraz bola de 10 o 25 mL de una boca, equipado con agitación magnética y refrigerante, se agregó el precursor **FMC** correspondiente y se adicionó 1,4-dioxano con agua (proporción 3:1) como disolvente, posteriormente se añadió hidróxido de litio (5 equivalentes), y la mezcla se llevó a reflujo de 30 minutos a 1 hora donde la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina utilizando el sistema **III**. Una vez finalizada la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se rotaevaporó el 1,4-dioxano. Se agregó agua fría, se colocó en un baño de hielo, se adicionó HCl al 10% V/V hasta llegar a un pH de 3 dando como resultado un precipitado color blanco. El producto se filtró con 2 mL de agua fría, y se dejó secar por 24 horas. El sólido blanco se lavó con acetona para poder limpiarlo de impurezas.

11.2.1.1 Síntesis del ácido 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenoxi)acético (FMC-1)



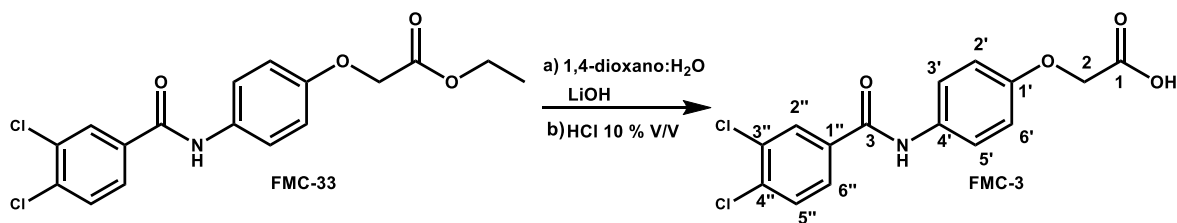
Se agregó 0.3 g (0.00094 mol) del **FMC-31** y se adicionó 2.25 mL de 1,4-dioxano y 1.5 mL de agua, posteriormente se añadió 0.11 g (0.0047 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 223.6-226.5 °C con un rendimiento del 90%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 5.15 (s, H 2), 7.42 (d, $J_o=8.52$ Hz, H 2',6'), 7.85 (t, $J_o=8.7$ Hz, H 3'',5''), 8.15 (d, $J_o=8.46$ Hz, H 3',5'), 8.53 (m, $J_o=8.4$ Hz, H 2'',6''), 10.63 (s, NH),

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*6)δ: 65.2 (CH₂), 114.8 (C 2',6'), 115.7 (C 3'',5''), 122.4 (C 3',5'), 130.7 (C 2'',6''), 131.9 (C 1''), 133.0 (C 4'), 154.5 (C 1'), 164.5 (C 3,4'') 170.6 (C 1).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 69.12 (100%), 81.14 (60%).

11.2.1.2 Síntesis del ácido 2-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)acético (FMC-3)



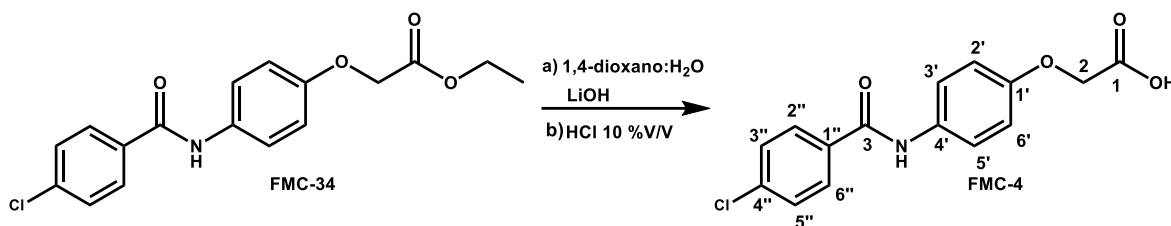
Se agregó 0.194 g (0.00052 mol) del **FMC-33** y se adicionó 2.25 mL de 1,4-dioxano y 1.5 mL de agua como disolvente, posteriormente se añadió 0.063 g (0.0026 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 215.8-218.8 °C con un rendimiento del 74%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6)δ: 5.15 (s, H 2), 7.42 (d, $J_o=9.06$ Hz, H 2',6'), 8.14 (d, $J_o=9$ Hz, H 3',5'), 8.30 (d, $J_o=8.4$ Hz, H 5''), 8.43 (dd, $J_o=8.43$ Hz, $J_m=2.1$ Hz, H 6''), 8.70 (d, $J_m=2.1$ Hz, H 2''), 10.66 (s, NH),

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*6)δ: 65.2 (CH₂), 114.9 (C 2',6'), 122.5 (C 3',5'), 128.3 (C 6''), 129.5 (C 5''), 131.1 (C 2''), 131.7 (C 4'), 132.6 (C 1''), 134.6 (C 3''), 135.7 (C 4''), 154.7 (C 1'), 163.2 (C 3) 170.6 (C 1).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 173.01 (100%), 145.01 (39%).

11.2.1.3 Síntesis del ácido 2-(4-(4-clorobenzamido)fenoxi)acético (FMC-4)



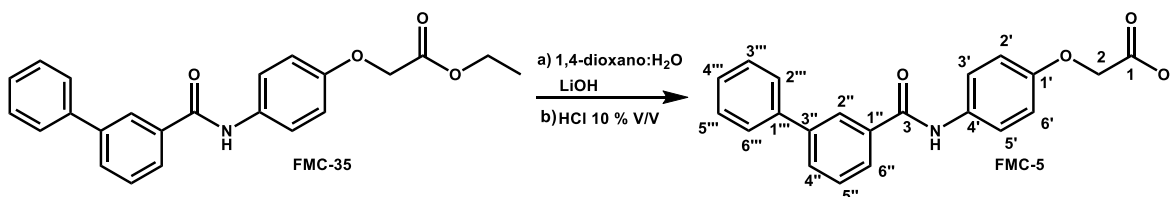
Se agregó 0.1 g (0.00029 mol) del **FMC-34** y se adicionó 1.125 mL de 1,4-dioxano y 0.375 mL de agua como disolvente, posteriormente se añadió 0.035 g (0.0014 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 240.8 °C (descomposición) con un rendimiento del 80%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 5.13 (s, H 2), 7.40 (dd, $J_o=6.84$ Hz, $J_m=2.28$ Hz, H 2',6'), 8.07 (dd, $J_o=6.54$ Hz, $J_m=1.98$ Hz, H 3'',5''), 8.19 (dd, $J_o=6.78$ Hz, $J_m=2.22$ Hz, H 3',5'), 8.53 (d, $J_o=8.52$ Hz, H 2'',6''), 10.84 (s, NH).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*6)δ: 65.3 (CH₂), 114.8 (C 2',6'), 122.5 (C 3',5'), 128.8 (C 3'',5''), 130 (C 2''6''), 132.9 (C 4'), 134.1 (C 1''), 136.6 (C 4''), 154.6 (C 1'), 166.4 (C 3) 170.6 (C 1).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 139.06 (100%), 111.04 (40%).

11.2.1.4 Síntesis del ácido 2-(4-([1,1'-bifenil]-3-carboxamido)fenoxi)acético (FMC-5)



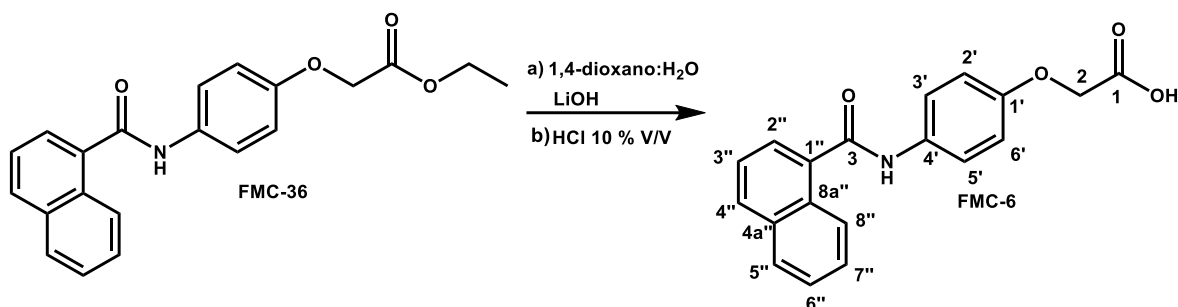
Se agregó 0.128 g (0.00034 mol) del **FMC-35** y se adicionó 2.25 mL de 1,4-dioxano y 0.75 mL de agua como disolvente, posteriormente se añadió 0.04 g (0.0017 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 214.2-217.8 °C con un rendimiento del 84.7%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 5.16 (s, H 2), 7.44 (d, $J_o=8.82$ Hz, H 2',6'), 7.92 (t, $J_o=7.4$ Hz, H 4'''), 8.02 (t, $J_o=7.7$ Hz, H 3''',5'''), 8.12 (t, $J_o=7.7$ Hz, H 5''), 8.20 (d, $J_o=9.1$ Hz, H 3',5'), 8.28 (d, $J_o=7.9$ Hz, H 2''',6'''), 8.37 (d, $J_o=7.6$ Hz, H 4''), 8.45 (d, $J_o=7.4$ Hz, H 6''), 10.72 (s, NH).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*6)δ: 65.3 (CH₂), 114.9 (C 2',6'), 122.5 (C 3',5'), 126.1 (C 2''), 127.2 (C 6''), 127.4 (C 2''',6'''), 128.2 (C 4'''), 129.4 (C 3''',5'''), 129.5 (C 5'') 130.0 (C 4''), 133.0 (C 4'), 136.1 (C 1''), 140.0 (C 1'''), 140.7 (C 3''), 154.6 (C 1'), 166.5 (C 3) 170.7 (C 1).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 164.19 (100%), 149.12 (84%).

11.2.1.5 Síntesis del ácido 2-(4-(1-naftamido)fenoxi)acético (FMC-6)



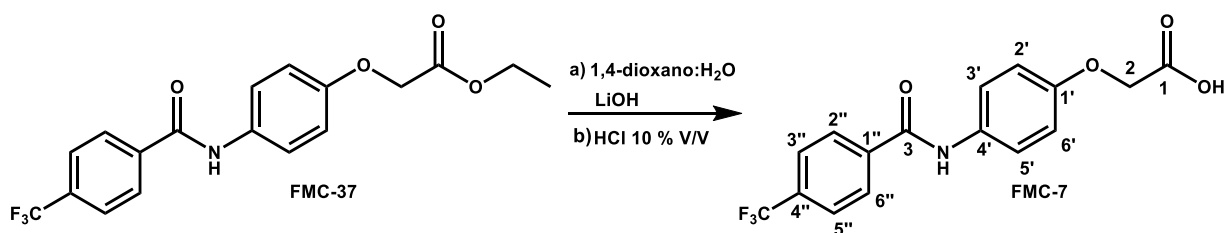
Se agregó 0.186 g (0.00053 mol) del **FMC-36** y se adicionó 2.25 mL de 1,4-dioxano como disolvente y 0.75 mL de agua, posteriormente se añadió 0.063 g (0.0026 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 206.5-208.4 °C con un rendimiento del 92%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 5.16 (s, H 2), 7.45 (d, *J*_o=9 Hz, H 2',6'), 8.08-8.12 (m, H 3'',6'',7''), 8.21-8.24 (m, *J*_o=9.06 Hz, H 3',5',5''), 8.52 (d, *J*_o=9.54 Hz, H 2''), 8.57 (d, *J*_o=8.52 Hz, H 4''), 8.7 (d, *J*_o=9.1 Hz, H 8''), 10.91 (s, NH).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*6)δ: 65.3 (CH₂), 115.0 (C 2',6'), 121.8 (C 3',5'), 125.5 (C 3''), 125.6 (C 8''), 125.8 (C 6''), 126.7 (C 7''), 127.3 (C 1''), 128.7 (C 5''), 130.1 (C 2''), 130.4 (C 8a''), 133.3 (C 4''), 133.6 (C 4a''), 135.4 (C 4'), 154.5 (C 1'), 167.3 (C 3) 170.7 (C 1).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 155.09 (100%), 127.11 (86%).

11.2.1.6 Síntesis del ácido 2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)fenoxi)acético (FMC-7)

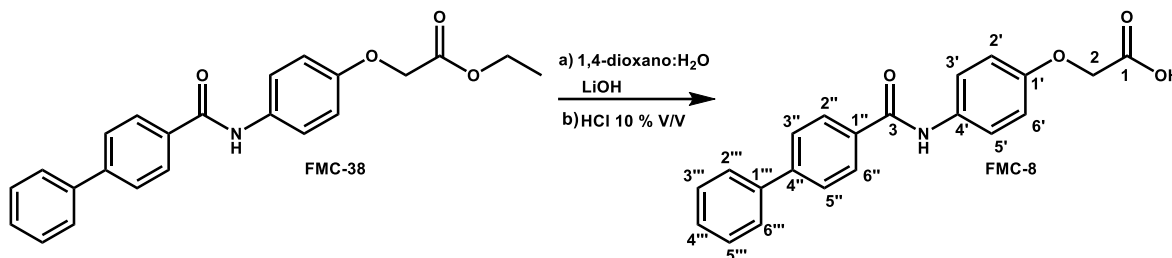


Se agregó 0.2 g (0.00054 mol) del **FMC-37** y se adicionó 2.25 mL de 1,4-dioxano y 0.75 mL de agua como disolvente, posteriormente se añadió 0.065 g (0.0027 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 265.6 °C (punto de descomposición) con un rendimiento del 92%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 4.98 (s, H 2), 7.38 (d, *J*_o=8.7 Hz, H 2',6'), 8.15 (d, *J*_o=8.76 Hz, H 3',5'), 8.38 (d, *J*_o=8.1 Hz, H 3'',5''), 8.64 (d, *J*_o=8.04 Hz, H 2'',6''), 10.87 (s, NH).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*6)δ: 66.4 (CH₂), 114.8 (C 2',6'), 121.7-123.5-125.3-127.1 (q, *J* = 270 Hz, CF₃), 122.4 (C 3',5'), 125.72-125.74-125.77-125.79 (q, *J* = 3 Hz, C 3'',5''), 128.9 (C 2'',6'') 131.3-131.5-131.7-131.9 (q, *J* = 31.5 Hz, C 4''), 132.3 (C 1''), 139.3 (C 4'), 155.3 (C 1'), 164.3 (C 3) 171.0 (C 1).

11.2.1.7 Síntesis del ácido 2-(4-(4-([1,1'-bifenil]-4-carboxamido)fenoxi)acético)acético (FMC-8)



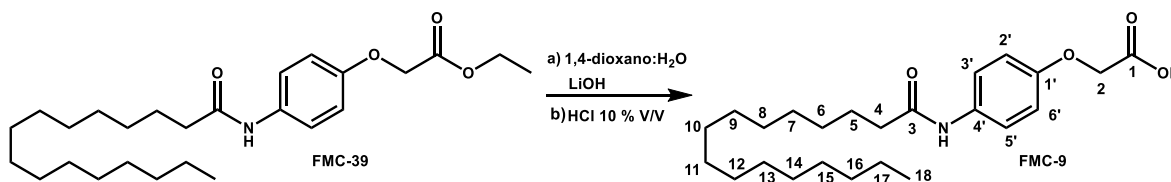
Se agregó 0.152 g (0.000404 mol) del **FMC-38** y se adicionó 3 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de agua como disolvente, posteriormente se añadió 0.048 g (0.00202 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue >280 °C con un rendimiento del 92.8%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 4.93 (s, H 2), 7.37 (d, *J*_o=8.7 Hz, H 2',6'), 7.93 (t, *J*_o=7.3 Hz, H 4'''), 8.01 (t, *J*_o=7.7 Hz, H 3''',5'''), 8.16 (d, *J*_o=8.9 Hz, H 3', 5'), 8.26 (d, *J*_o=7.6 Hz, H 2''',6'''), 8.32 (d, *J*_o=8.3 Hz, H 3'',5''), 8.56 (d, *J*_o=8.2 Hz, H 2'',6''), 10.65 (s, NH).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*6)δ: 66.9 (CH₂), 114.7 (C 2',6'), 122.3 (C 3',5'), 126.9 (C 3'',5''), 127.3 (C 2''',6'''), 128.5 (C 4'''), 128.7 (C 3''',5'''), 129.5 (C 2'',6''), 132.4 (C 4'), 134.3 (C 1''), 139.6 (C 1'''), 143.3 (C 4''), 155.3 (C 1'), 165.1 (C 3) 170.8 (C 1).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 164.17 (100%), 149.13 (84%).

11.2.1.8 Síntesis del ácido 2-(4-(palmitamido)fenoxi)acético (FMC-9)



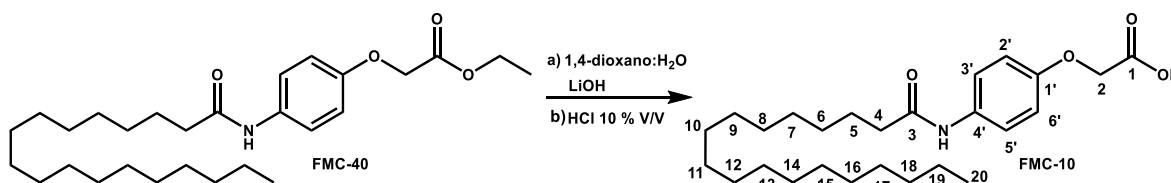
Se agregó 0.148 g (0.00034 mol) del **FMC-39** y se adicionó 3 mL de 1,4-dioxano y 2 mL de agua como disolvente, posteriormente se añadió 0.040 g (0.0017 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 199.6-201.1 °C con un rendimiento del 72.8%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 1.36 (*t*, H 18), 1.74 (*m*, H 6-17), 2.07 (*s*, H 5), 2.74 (*s*, H 4), 4.74 (*s*, H 2), 7.25 (*d*, *J*_o=7.86 Hz, H 2',6'), 7.91 (*t*, *J*_o=8.22 Hz, H 3',5'), 10.11 (*s*, NH).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 14.5 (C 18), 22.5 (C 17), 25.6 (C 5), 29.0-29.4 (C 7-15), 31.4 (C 6), 31.7 (C 16), 36.7 (C 4), 65.4 (C 2), 115.0 (C 2',6'), 120.9 (C 3',5'), 133.6 (C 4'), 153.7 (C 1'), 169.2 (C 3) 171.2 (C 1).

EM (IE), m/z (% int. rel.): 164.17 (100%), 149.13 (83%).

11.2.1.9 Síntesis del ácido 2-(4-(estereamido)fenoxi)acético (FMC-10)



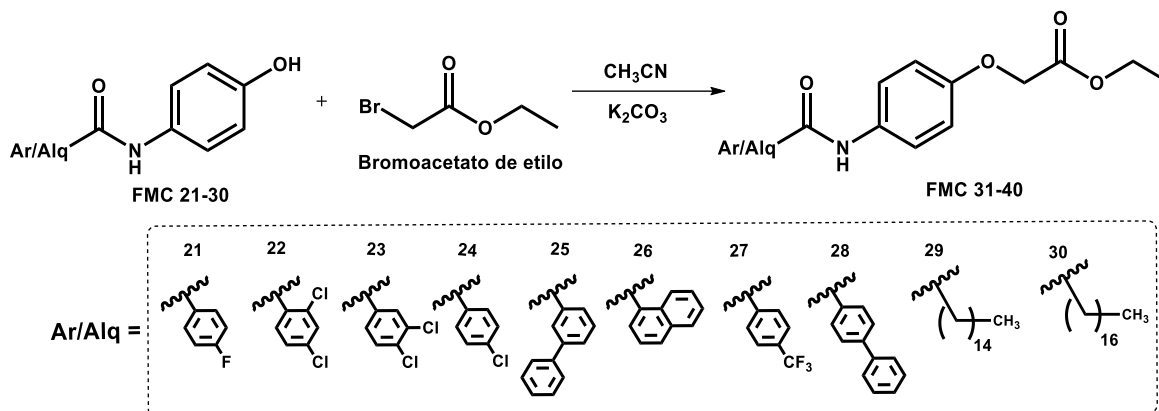
Se agregó 0.105 g (0.000227 mol) del **FMC-40** y se adicionó 3 mL de 1,4-dioxano y 2 mL de agua como disolvente, posteriormente se añadió 0.032 g (0.00136 mol) de hidróxido de litio. El punto de fusión fue 240.1 °C (descomposición) con un rendimiento del 70%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 1.36 (*t*, H 20), 1.74 (*m*, H 8-19), 1.98 (*t*, H 7), 2.07 (*t*, H 6), 2.68 (*t*, H 5), 2.74 (*t*, H 4), 5.09 (*s*, H 2), 7.32 (*d*, *J*_o=8.82 Hz, H 2',6'), 7.96 (*t*, *J*_o=8.82 Hz, H 3',5'), 10.17 (*s*, NH).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 14.3 (C 20), 22.5 (C 19), 24.9 (C 5), 25.6 (C 6), 29.0-29.4 (C 7,9-17), 31.7 (C 8), 34.1 (C 18), 36.7 (C 4), 65.4 (C 2), 114.7 (C 2',6'), 120.9 (C 3',5'), 133.3 (C 4'), 170.7 (C 1'), 171.1 (C 3) 174.8 (C 1).

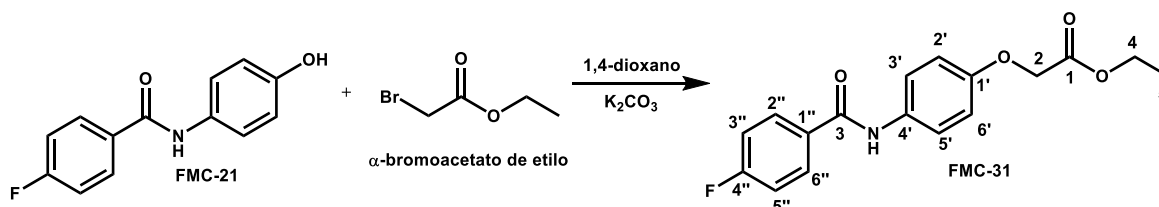
EM (IE), m/z (% int. rel.): 164.18 (100%), 57.11 (85%).

11.2.2 Método de síntesis de los compuestos 4-aryl/alquilamidofenoxi acetato de etilo



En un matraz bola de 10 o 25 mL de una boca, equipado con agitación magnética y refrigerante, se agregó el precursor **FMC** correspondiente y se adicionó 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió carbonato de potasio por 30 minutos para la reacción ácido-base a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se agregó el α -bromoacetato de etilo y la mezcla se llevó a refluxo, donde la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina utilizando el sistema **II**. Una vez finalizada la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se rotaevaporó el 1,4-dioxano. Se agregó agua fría y el producto resultante se filtró y se dejó secar por 24 horas.

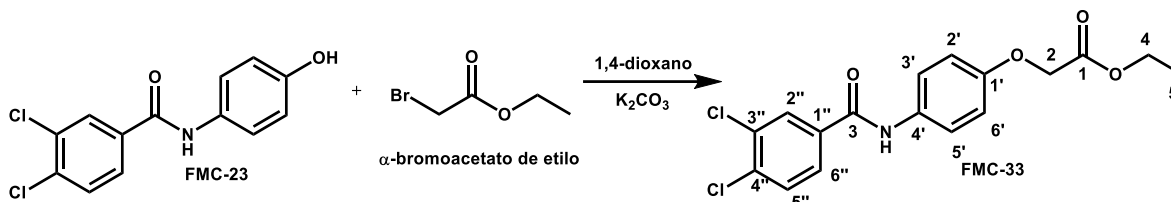
11.2.2.1 Síntesis del 2-(4-(4-fluorobenzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-31)



Se agregó 0.423 g (0.00182 mol) del **FMC-21** con 5 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.55 g (0.00402 mol). Transcurrido el tiempo se agregó 264 μ L (0.00237 mol) de α -bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 131.2-134.0 °C con un rendimiento del 80%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6)δ: 1.20 (*t*, H 5), 4.15 (*q*, H 4), 4.74 (*s*, H 2), 6.92 (*d*, *J*_o=8.01 Hz, H 2',6'), 7.34 (*t*, *J*_o=8.19 Hz, H 2'',6''), 7.65 (*d*, *J*_o=8.13 Hz, H 3',5'), 8.01 (*t*, *J*_o=6.18 Hz, H 3'',5''), 10.18 (*s*, NH),

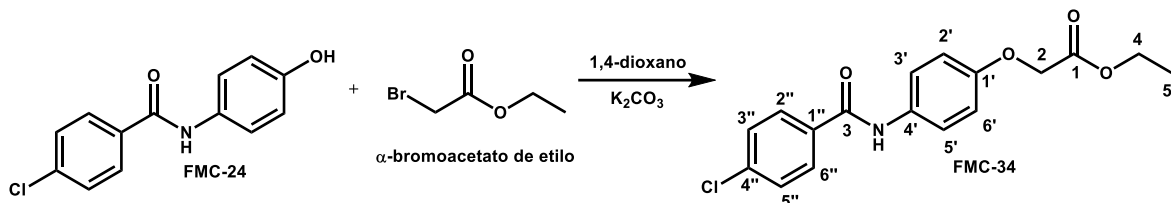
11.2.2.2 Síntesis del 2-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-33)



Se agregó 0.341 g (0.0012 mol) del **FMC-23** con 4 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.41 g (0.003 mol) de carbonato de potasio por 30 minutos para la reacción ácido-base a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se agregó 187 μL (0.0016 mol) de α-bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 134.3-135.5 °C con un rendimiento del 53%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 1.20 (*t*, H 5), 4.15 (*q*, H 4), 4.74 (*s*, H 2), 7.45 (*d*, *J*_o=9.06 Hz, H 2',6'), 8.15 (*d*, *J*_o=9 Hz, H 3',5'), 8.30 (*d*, *J*_o=8.4 Hz, H 5''), 8.43 (*dd*, *J*_o=8.4 Hz, *J*_m=2.1 Hz, H 6''), 8.7 (*d*, *J*_m=2.1 Hz, H 2''), 10.77 (*s*, NH).

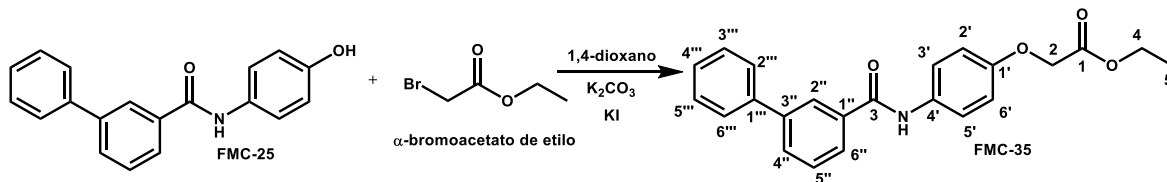
11.2.2.3 Síntesis del 2-(4-(4-diclorobenzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-34)



Se agregó 0.15 g (0.000605 mol) del **FMC-24** con 2 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.209 g (0.0015 mol) de carbonato de potasio por 30 minutos para la reacción ácido-base a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se agregó 95 μL (0.00084 mol) de α-bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 162.2-163.5 °C con un rendimiento del 54%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 1.72 (*t*, H 5), 4.68 (*q*, H 4), 5.25 (*s*, H 2), 7.44 (*d*, *J*_o=9 Hz, H 2',6'), 8.09 (*d*, *J*_o=8.46 Hz, H 3'',5''), 8.16 (*d*, *J*_o=8.88 Hz, H 3',5'), 8.48 (*d*, *J*_o=8.46 Hz, H 2'',6''), 10.69 (*s*, NH).

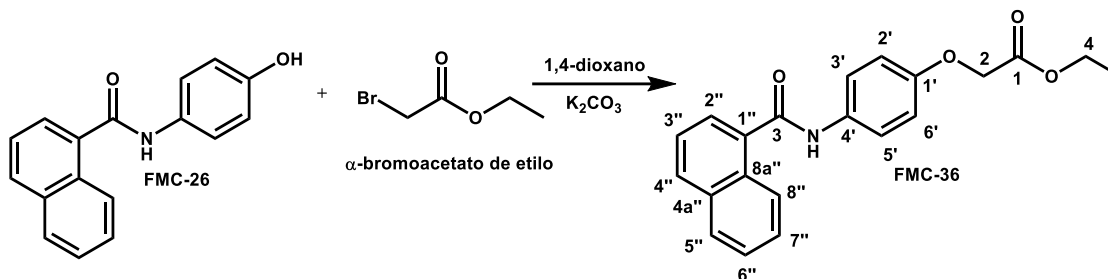
11.2.2.4 Síntesis del 2-(4-([1,1'-bifenil]-3-carboxamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-35)



Se agregó 0.173 g (0.00059 mol) del **FMC-25** y se adiciono 3 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.206 g (0.00149 mol) de carbonato de potasio por 30 minutos para la reacción ácido-base a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se agregó 106 μ L (0.00095 mol) de α -bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 144.1-146.5 °C con un rendimiento del 57%.

RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73 (t, H 5), 4.68 (q, H 4), 5.26 (s, H 2), 7.45 (d, $J_o=9.06$ Hz, H 2',6'), 7.92 (t, $J_o=7.38$ Hz, H 4'''), 8.02 (t, $J_o=7.68$ Hz, H 3''',5'''), 8.12 (t, $J_o=7.74$ Hz, H 5''), 8.20 (d, $J_o=9$ Hz, H 3',5'), 8.27 (d, $J_o=7.02$ Hz, H 2''',6'''), 8.37 (d, $J_o=8.46$ Hz, H 4''), 8.44 (d, $J_o=7.8$ Hz, H 6''), 10.73 (s, NH).

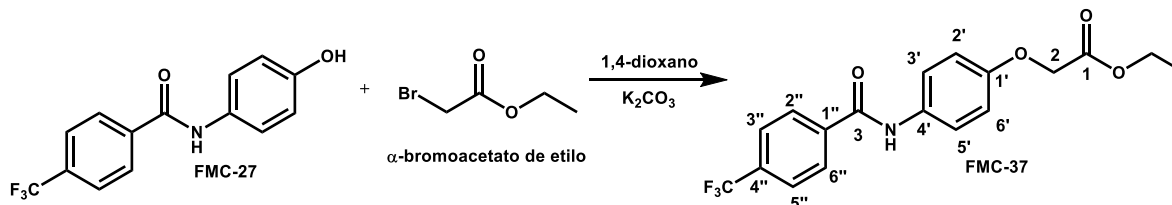
11.2.2.5 Síntesis del 2-(4-(1-naftamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-36)



Se agregó 0.185 g (0.000702 mol) del **FMC-26** y se adiciono 2.5 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.242 g (0.00175 mol) de carbonato de potasio por 30 minutos para la reacción ácido-base a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se agregó 101 μ L (0.00091 mol) de α -bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 166.4-169.8 °C con un rendimiento del 76%.

RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73 (t, H 5), 4.69 (q, H 4), 5.27 (s, H 2), 7.46 (d, $J_o=8.88$ Hz, H 2',6'), 8.09-8.12 (m, H 3',5',6''), 8.24-8.22 (m, H 3'',5'',7''), 8.52 (d, $J_o=9.54$ Hz, H 2''), 8.57 (d, $J_o=8.22$ Hz, H 4''), 8.7 (d, $J_o=9.48$ Hz, H 8''), 10.93 (s, NH).

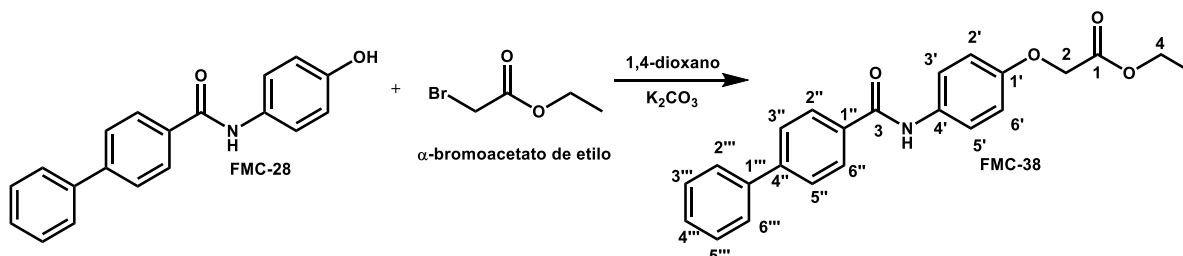
11.2.2.6 Síntesis del 2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-37)



Se agregó 0.255 g. (0.000906 mol) del **FMC-27** con 3 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.310 g (0.00226 mol) de carbonato de potasio por 30 minutos para la reacción ácido-base a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se agregó 120 μL (0.00108 mol) de α -bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 188.0-190.5 $^{\circ}\text{C}$ con un rendimiento del 69%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.72 (t, H 5), 4.69 (q, H 4), 5.26 (s, H 2), 7.46 (d, $J_o=9.06$ Hz, H 2',6'), 8.18 (d, $J_o=7.68$ Hz, H 3',5'), 8.40 (d, $J_o=8.16$ Hz, H 3'',5''), 8.64 (d, $J_o=8.04$ Hz, H 2'',6''), 10.84 (s, NH).

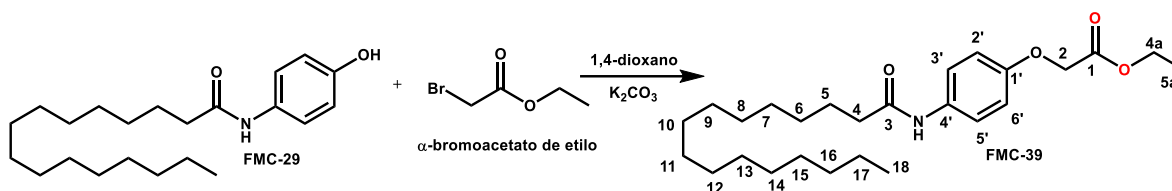
11.2.2.7 Síntesis del 2-(4-([1,1'-bifenil]-4-carboxamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-38)



Se agregó 0.255 g. (0.000691 mol) del **FMC-28** con 3 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.238 g (0.00172 mol) de carbonato de potasio por 30 minutos para la reacción ácido-base a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se agregó 122 μL (0.0011 mol) de α -bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 183-185.5 $^{\circ}\text{C}$ con un rendimiento del 77%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.72 (t, H 5), 4.68 (q, H 4), 5.25 (s, H 2), 7.44 (d, $J_o=9.06$ Hz, H 2',6'), 7.92 (t, $J_o=7.38$ Hz, H 4'''), 8.02 (t, $J_o=7.68$ Hz, H 3''',5'''), 8.20 (d, $J_o=9$ Hz, H 3', 5'), 8.25 (d, $J_o=7.02$ Hz, H 2''',6'''), 8.33 (d, $J_o=8.46$ Hz, H 3'',5''), 8.55 (d, $J_o=8.4$ Hz, H 2'',6''), 10.68 (s, NH).

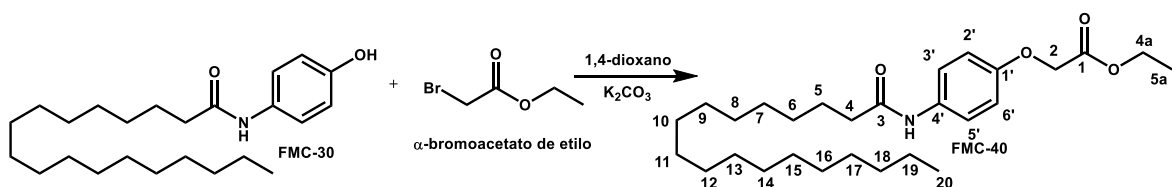
11.2.2.8 Síntesis del 2-(4-(palmitamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-39)



Se agregó 0.2 g (0.000575 mol) del **FMC-29** y se adiciono 5 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.184 g (0.00133 mol) de carbonato de potasio por 1 hora para la reacción ácido-base a 50 °C para mejorar que la solubilidad del compuesto. Transcurrido el tiempo se agregó 82 μ L (0.000805 mol) de α -bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 102-104.5 °C con un rendimiento del 84%.

RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (*t*, H 18), 1.71 (*t*, H 5a), 1.78-1.74 (*m*, H 6-17), 2.06 (*m*, H 5), 2.75 (*t*, H 4), 4.66 (*q*, H 4a), 5.20 (*s*, H 2), 7.35 (*d*, $J_o=9.06$ Hz, H 2',6'), 7.97 (*t*, $J_o=9.06$ Hz, H 3',5'), 10.68 (*s*, NH).

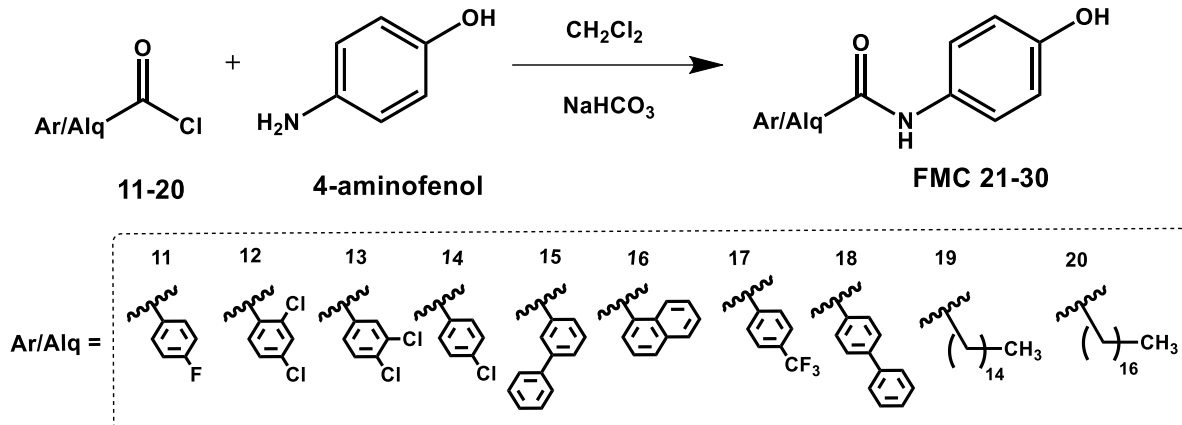
11.2.2.9 Síntesis del 2-(4-(estereamido)fenoxi)acetato de etilo (FMC-40)



Se agregó 0.2 g (0.000532 mol) del **FMC-30** y se adiciono 4 mL de 1,4-dioxano como disolvente, posteriormente se añadió 0.184 g (0.00133 mol) de carbonato de potasio por 1 hora para la reacción ácido-base a 50 °C para mejorar que la solubilidad del compuesto. Transcurrido el tiempo se agregó 82 μ L (0.00074 mol) de α -bromoacetato de etilo. El punto de fusión fue 188.0-190.5 °C con un rendimiento del 61%.

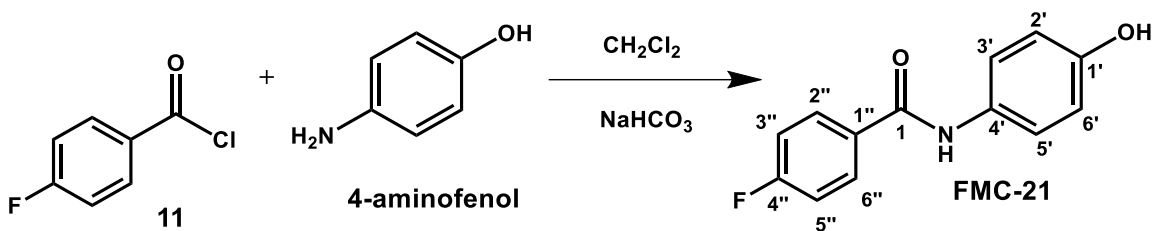
RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (*t*, H 20), 1.74 (*t*, H 5a,6-18), 2.78 (*t*, H 5), 2.87 (*t*, H 4), 4.66 (*q*, H 4a), 5.23 (*s*, H 2), 7.35 (*d*, $J_o=9.06$ Hz, H 2',6'), 7.97 (*t*, $J_o=9$ Hz, H 3',5'), 10.18 (*s*, NH).

11.2.3 Método de síntesis de los compuestos 4-aryl/alquilamidofenol



En un matraz bola de 25 o 50 mL de una boca, equipado con agitación magnética y refrigerante, se agregó el **4-aminofenol** y se adicionó diclorometano como disolvente, posteriormente se añadió bicarbonato de sodio por 15 minutos a temperatura ambiente, después de ese tiempo se puso un baño de hielo 15 minutos adicionales hasta llegar a una temperatura de 0-5 °C. Transcurrido el tiempo se agregó el cloruro de ácido con un embudo de presiones igualadas gota a gota disuelto en 5 ml de diclorometano manteniendo la reacción a una temperatura de 0-5 °C hasta finalizar la adición. Una vez terminada la adición, se retira el baño de hielo y la reacción se deja a temperatura ambiente por 2 horas, y esta se monitorea por cromatografía en capa fina utilizando un sistema I. Ya finalizada la reacción, se rotaevaporó el diclorometano. Se agregó 10 mL de agua fría y se dejó por media hora en agitación, el producto resultante se filtró y se dejó secar por 24 horas.

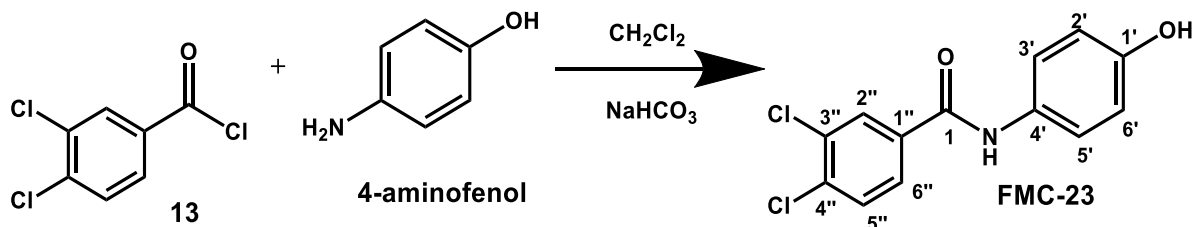
11.2.3.1 Síntesis del 4-fluoro-*N*-(4-hidroxifenil)benzamida (FMC-21)



Se agregó 0.5 g (0.0045 mol) del **4-aminofenol** con 10 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.577 g (0.0068 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 0.799 g (0.00503 mol) del reactivo **11**. El punto de fusión fue 234.7-235.2 °C con un rendimiento del 60%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 6.75 (*dd*, $J_o=8.88$ Hz, $J_m=2.16$ Hz, H 2',6'), 7.34 (*m*, $J_o=8.82$ Hz, $J_m=2.94$ Hz, $J_o-f=8.88$ Hz, H 2'',6''), 7.52 (*d*, $J_o=8.82$ Hz, H 3',5'), 8.01 (*m*, $J_o=8.76$ Hz, $J_m=1.98$ Hz, $J_m-f=5.52$ Hz, H 3'',5''), 9.28 (*s*, OH), 10.03 (*s*, NH).

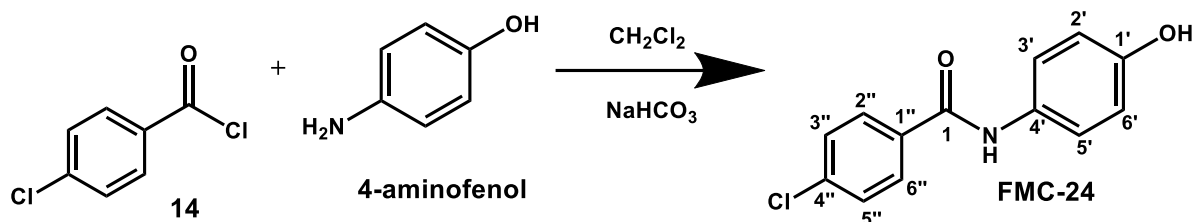
11.2.3.2 Síntesis del 3,4-dicloro-*N*-(4-hidroxifenil)benzamida (FMC-23)



Se agregó 0.25 g (0.0022 mol) del **4-aminofenol** con 5 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.288 g (0.0034 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 0.527 g (0.0025 mol) del reactivo **13**. El punto de fusión fue 218-221.1 °C con un rendimiento del 62%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 6.75 (*dd*, $J_o=8.91$ Hz, $J_m=1.02$ Hz, H 2',6'), 8.01 (*d*, $J_o=8.7$ Hz, H 3',5'), 8.28 (*d*, $J_o=8.4$ Hz, H 5''), 8.41 (*dd*, $J_o=8.37$ Hz, $J_m=2.1$ Hz, H 6''), 8.68 (*d*, $J_m=2.1$ Hz, H 2''), 9.79 (*s*, OH), 10.65 (*s*, NH).

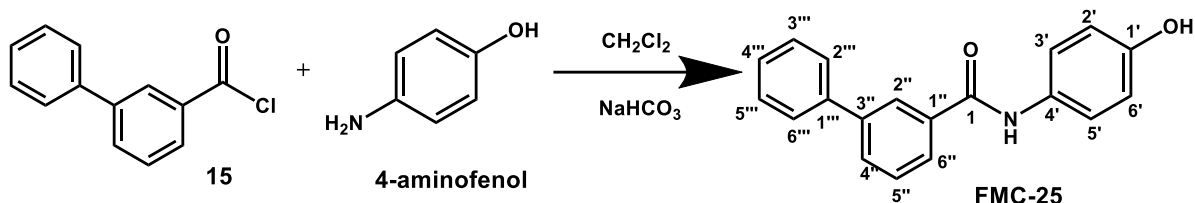
11.2.3.3 Síntesis del 4-cloro-*N*-(4-hidroxifenil)benzamida (FMC-24)



Se agregó 0.25 g (0.0022 mol) del **4-aminofenol** con 5 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.288 g (0.0034 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 0.441 g (0.0025 mol) del reactivo **14**. El punto de fusión fue 246.5-248.8 °C con un rendimiento del 80%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 7.25 (*d*, $J_o=8.82$ Hz, H 2',6'), 8.02 (*d*, $J_o=8.88$ Hz, H 3'',5''), 8.08 (*d*, $J_o=8.52$ Hz, H 3',5'), 8.46 (*d*, $J_o=8.58$ Hz, H 2'',6''), 9.73 (*s*, OH), 10.56 (*s*, NH).

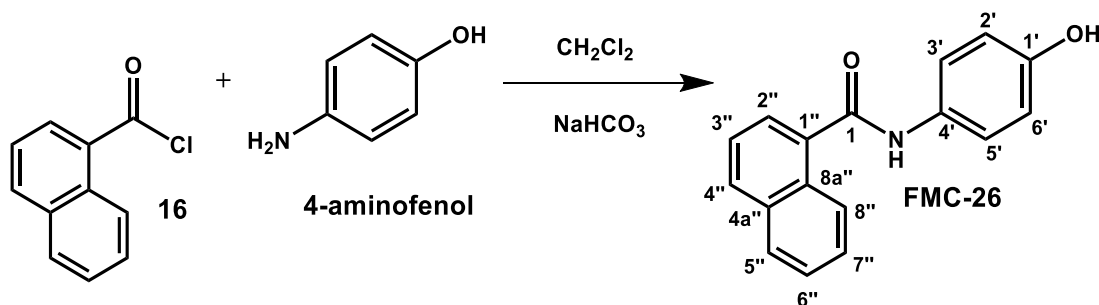
11.2.3.4 Síntesis del *N*-(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (FMC-25)



Se agregó 0.226 g (0.00207 mol) del **4-aminofenol** con 5 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.260 g (0.0031 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 0.493 g (0.00227 mol) del reactivo **15**. El punto de fusión fue 197.3-198.4 °C con un rendimiento del 77%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 7.27 (*d*, $J_o=8.82$ Hz, H 2',6'), 7.91 (*t*, $J=8.88$ Hz, H 4'''), 8.01 (*t*, $J_o=7.68$ Hz, H 3''',5'''), 8.05 (*d*, $J_o=8.88$ Hz, H 3',5'), 8.10 (*t*, $J=7.74$ Hz, H 5''), 8.26 (*d*, $J_o=7.02$ Hz, H 2''',6'''), 8.35 (*d*, $J_o=7.74$ Hz, H 4''), 8.42 (*d*, $J_o=7.8$ Hz, H 6''), 9.77 (*s*, OH), 10.61 (*s*, NH).

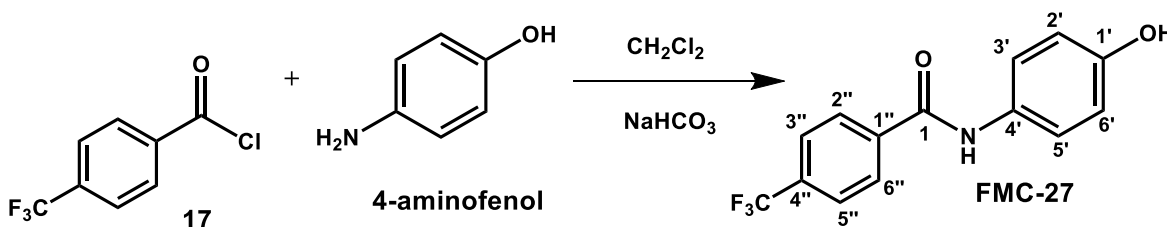
11.2.3.5 Síntesis del *N*-(4-hidroxifenil)-1-naftamida (FMC-26)



Se agregó 0.25 g (0.00229 mol) del **4-aminofenol** con 5 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.288 g (0.0034 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 0.502 g (0.00263 mol) del reactivo **16**. El punto de fusión fue 194.9-199.3 °C con un rendimiento del 84%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.28 (*d*, $J_o=8.82$ Hz, H 2',6'), 8.10 (*m*, $J_o=8.64$ Hz, H 3',5',3'',6'',7''), 8.21 (*d*, $J_o=6.9$ Hz, H 5''), 8.50 (*d*, $J_o=9.3$ Hz, H 2''), 8.55 (*d*, $J_o=8.22$ Hz, H 4''), 8.7 (*d*, $J_o=9.12$ Hz, H 8''), 9.77 (*s*, OH), 10.78 (*s*, NH).

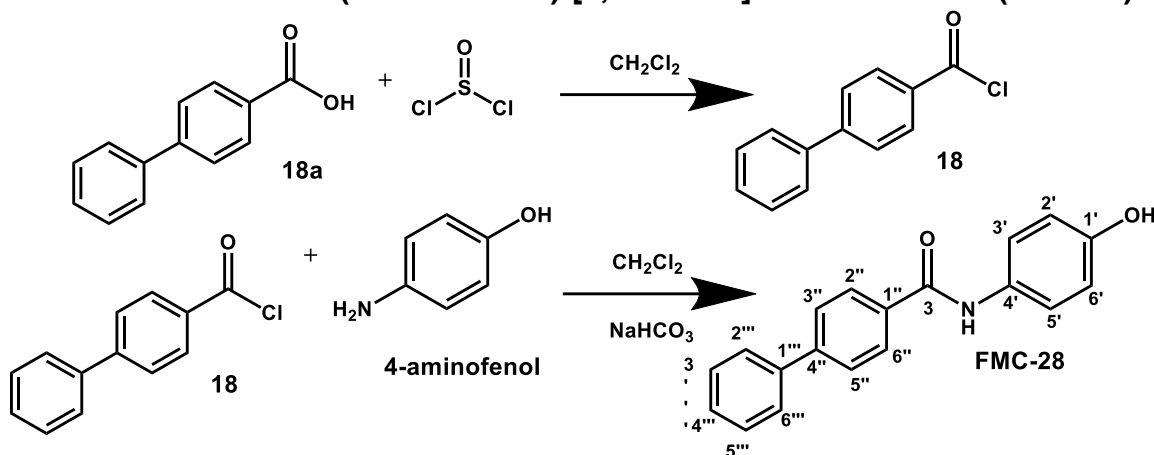
11.2.3.6 Síntesis del *N*-(4-hidroxifenil)-4-(trifluorometil)benzamida (FMC-27)



Se agregó 0.21 g (0.00192 mol) del **4-aminofenol** con 5 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.242 g (0.0028 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 0.441 g (0.0021 mol) del reactivo **17**. El punto de fusión fue 240-243.4 °C con un rendimiento del 72%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.26 (*d*, $J_o=8.82$ Hz, H 2',6'), 8.04 (*d*, $J_o=8.82$ Hz, H 3',5'), 8.39 (*d*, $J_o=8.16$ Hz, H 3'',5''), 8.63 (*d*, $J_o=8.04$ Hz, H 2'',6''), 9.76 (*s*, OH), 10.71 (*s*, NH).

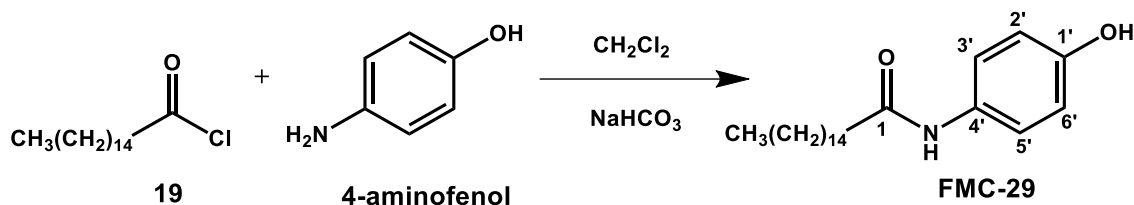
11.2.3.7 Síntesis del *N*-(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (FMC-28)



En un matraz bola de 50 mL de una boca, equipado con agitación magnética y refrigerante, se agregó 1 g (0.00504 mol) del **18a** y se adiciono 20 mL de diclorometano como disolvente, posteriormente se añadió un baño de hielo y se enfrió hasta 10 °C. Una vez llegada la temperatura se adicionó 441 μ L (0.00605 mol) de cloruro de tionilo gota a gota. Terminada la adición se retiró el baño de hielo y se puso la reacción a reflujo por 6 horas, donde la reacción se monitoreo por CCF. Una vez observada en la placa el producto **18**, el cual se agregó 5 mL de esta reacción gota a gota a un matraz bola de 25 mL equipado con agitación magnética y baño de hielo previamente preparado con 0.25 g (0.00458 mol) del **4-aminofenol** disuelto en 10 mL de diclorometano y 0.57 g (0.00687 mol) de bicarbonato de sodio. Después de la adición del reactivo **18**, se retira el baño de hielo y la reacción se dejó a temperatura ambiente por 3 horas, y se monitorea por CCF utilizando un sistema I. Finalizada la reacción, se rotaevaporó el disolvente y se agregó 15 mL de agua fría y se dejó por media hora en agitación. El producto resultante se filtró y se dejó secar por 24 horas. El sólido verde olivo resultante se recristalizo con metanol para poder obtener cristales color oliva. Un punto de fusión de 280-283.4 °C. Rendimiento del 40%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.27 (*d*, $J_o=8.8$ Hz, H 2',6'), 7.92 (*t*, $J_o=7.44$ Hz, H 4'''), 8.01 (*t*, $J_o=7.44$ Hz, H 3''',5'''), 8.07 (*d*, $J_o=8.8$ Hz, H 3',5'), 8.25 (*d*, $J_o=7.26$ Hz, H 2''',6'''), 8.31 (*d*, $J_o=8.4$ Hz, H 3'',5''), 8.55 (*d*, $J_o=8.4$ Hz, H 2'',6''), 9.73 (*s*, OH), 10.55 (*s*, NH).

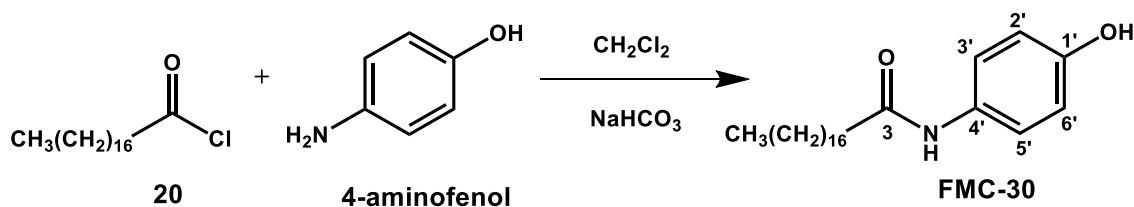
11.2.3.8 Síntesis del *N*-(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (FMC-29)



Se agregó 0.2 g (0.00183 mol) del **4-aminofenol** con 10 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.23 g (0.00275 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 611 μ L (0.00201 mol) del reactivo **19**. El punto de fusión fue 134.1-136.5 °C con un rendimiento del 58%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 1.35 (*t*), 1.76 (*m*), 2.05 (*m*), 2.72 (*t*), 7.16 (*d*, $J_o=8.8$ Hz, H 2',6'), 7.84 (*d*, $J_o=8.82$ Hz, H 3',5'), 9.60 (*s*, OH), 10.03 (*s*, NH).

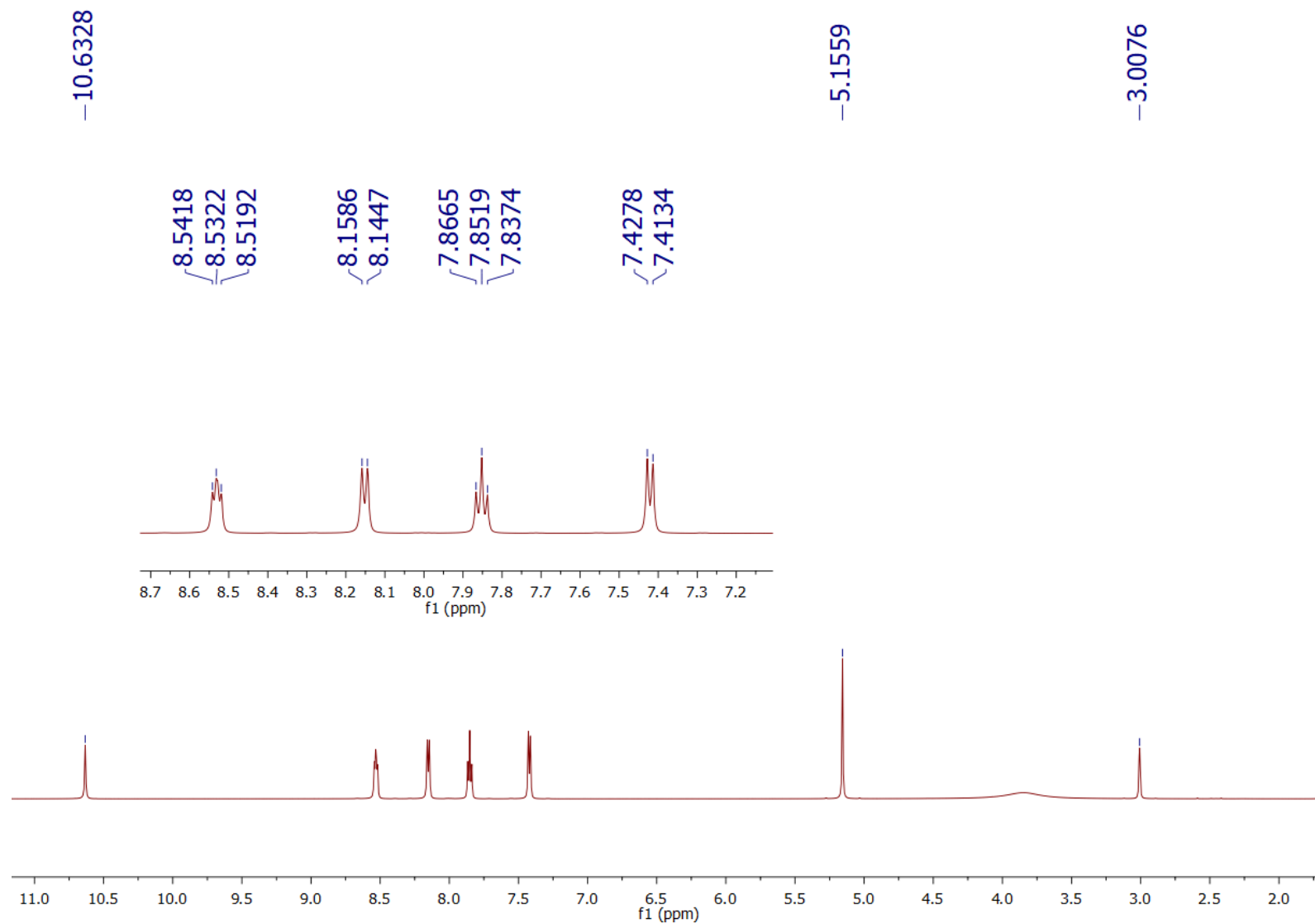
11.2.3.9 Síntesis del *N*-(4-hidroxifenil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (FMC-30)



Se agregó 0.2 g (0.00183 mol) del **4-aminofenol** con 10 mL de diclorometano como disolvente, se añadió 0.23 g (0.00275 mol) de bicarbonato de sodio. Posteriormente se agregó 611 μ L (0.00201 mol) del reactivo **20**. El punto de fusión fue 120.9-123.2 °C con un rendimiento del 76%.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*6)δ: 1.35 (*t*, H 18), 1.76 (*m*, H 4-17), 2.68 (*t*, H 3), 2.72 (*t*, H 2), 7.16 (*d*, $J_o=8.88$ Hz, H 2',6'), 7.84 (*d*, $J_o=8.94$ Hz, H 3',5'), 10.03 (*s*, NH).

12. ESPECTROS

Figura 44. Espectro de RMN ^1H del compuesto FMC-1

ESPECTROS

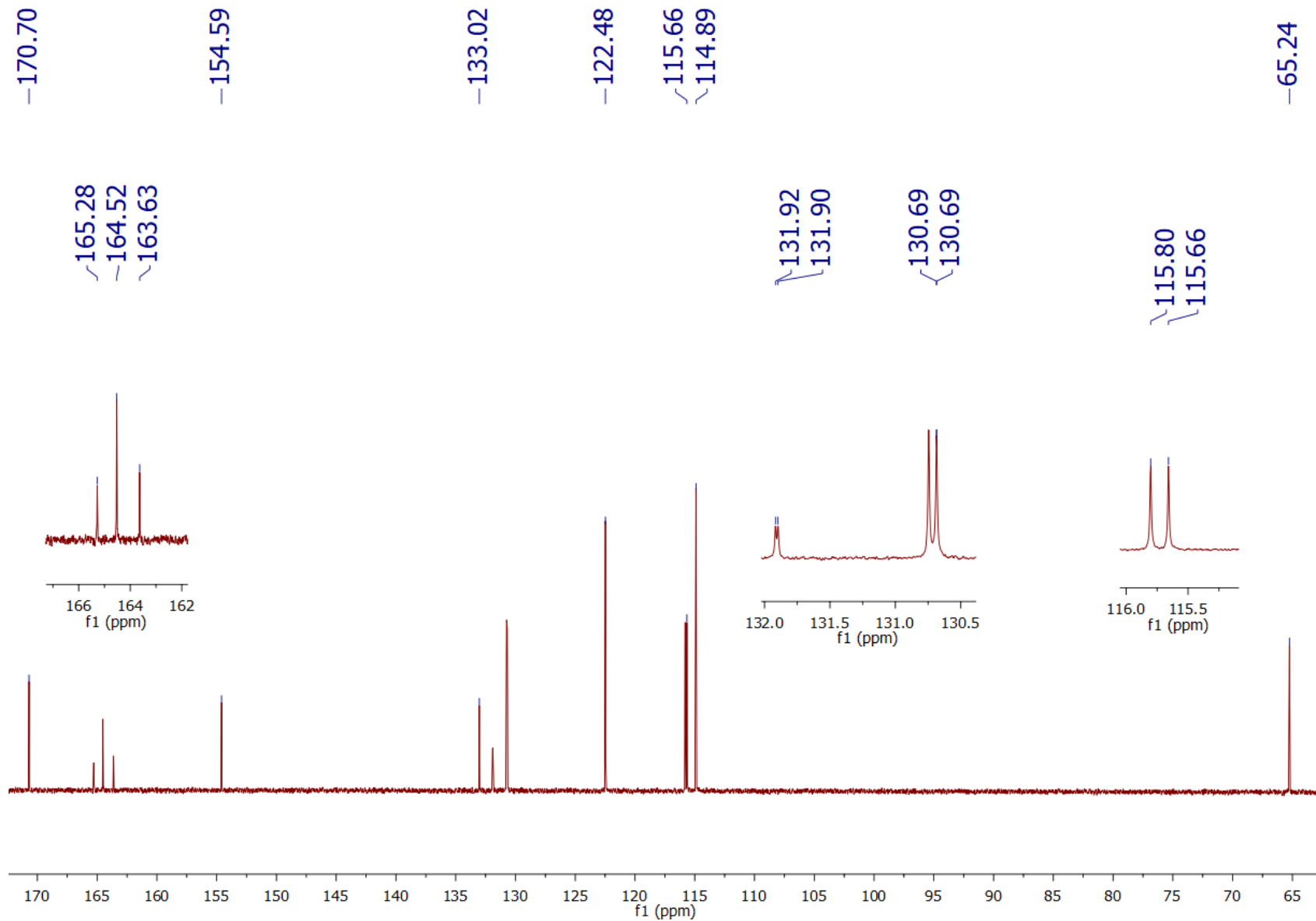


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto FMC-1

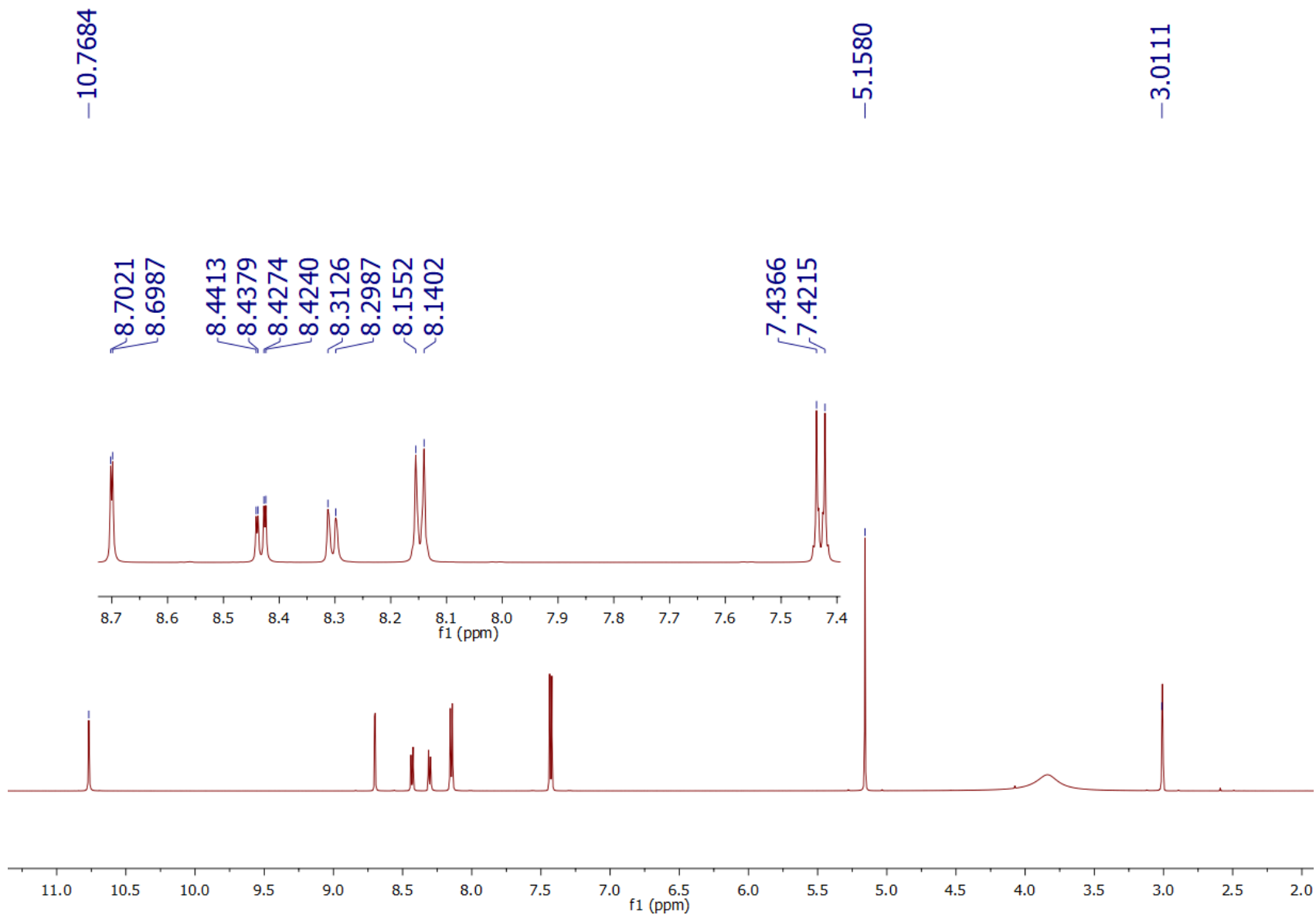


Figura 46. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-3

ESPECTROS

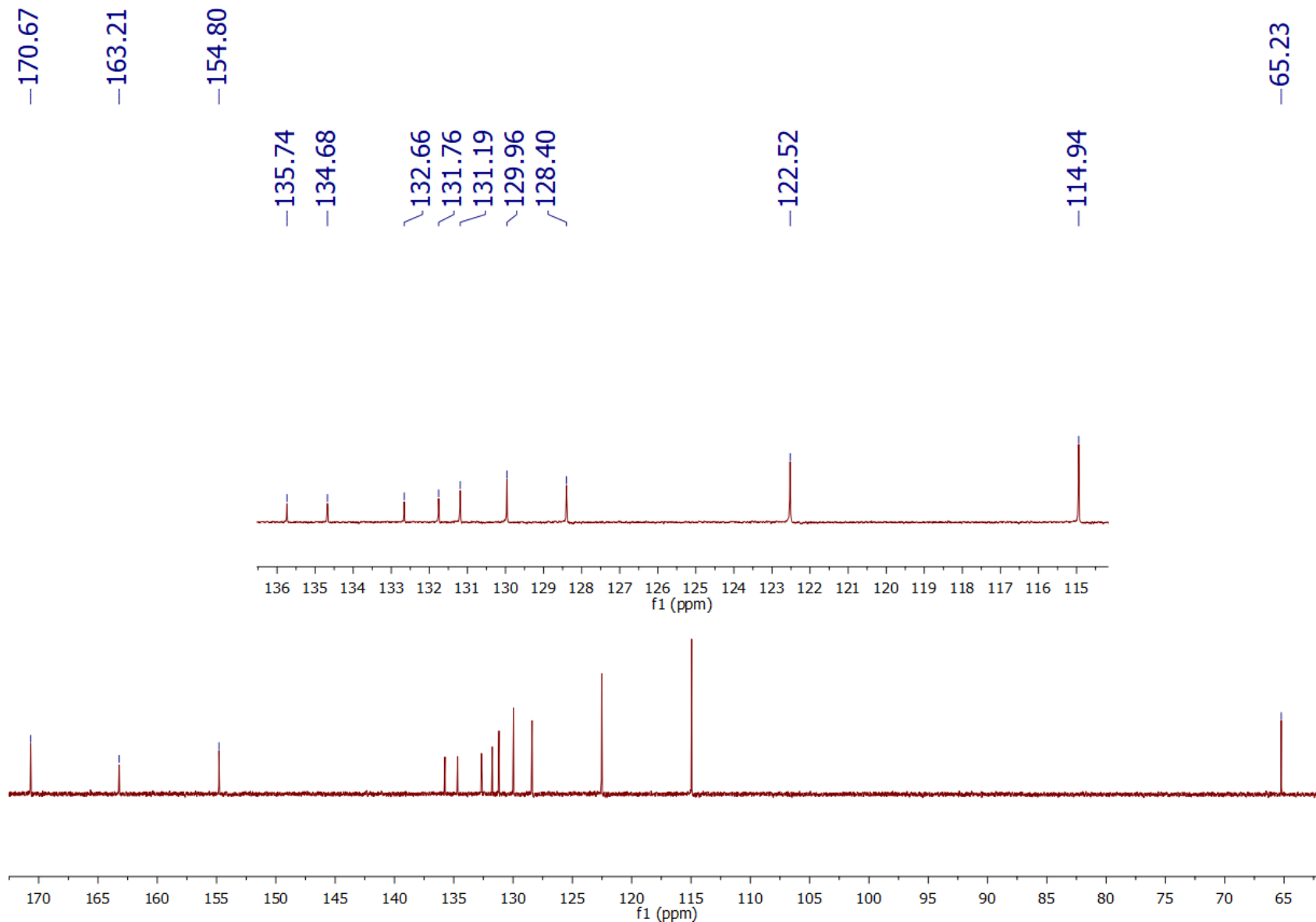


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto FMC-3

ESPECTROS

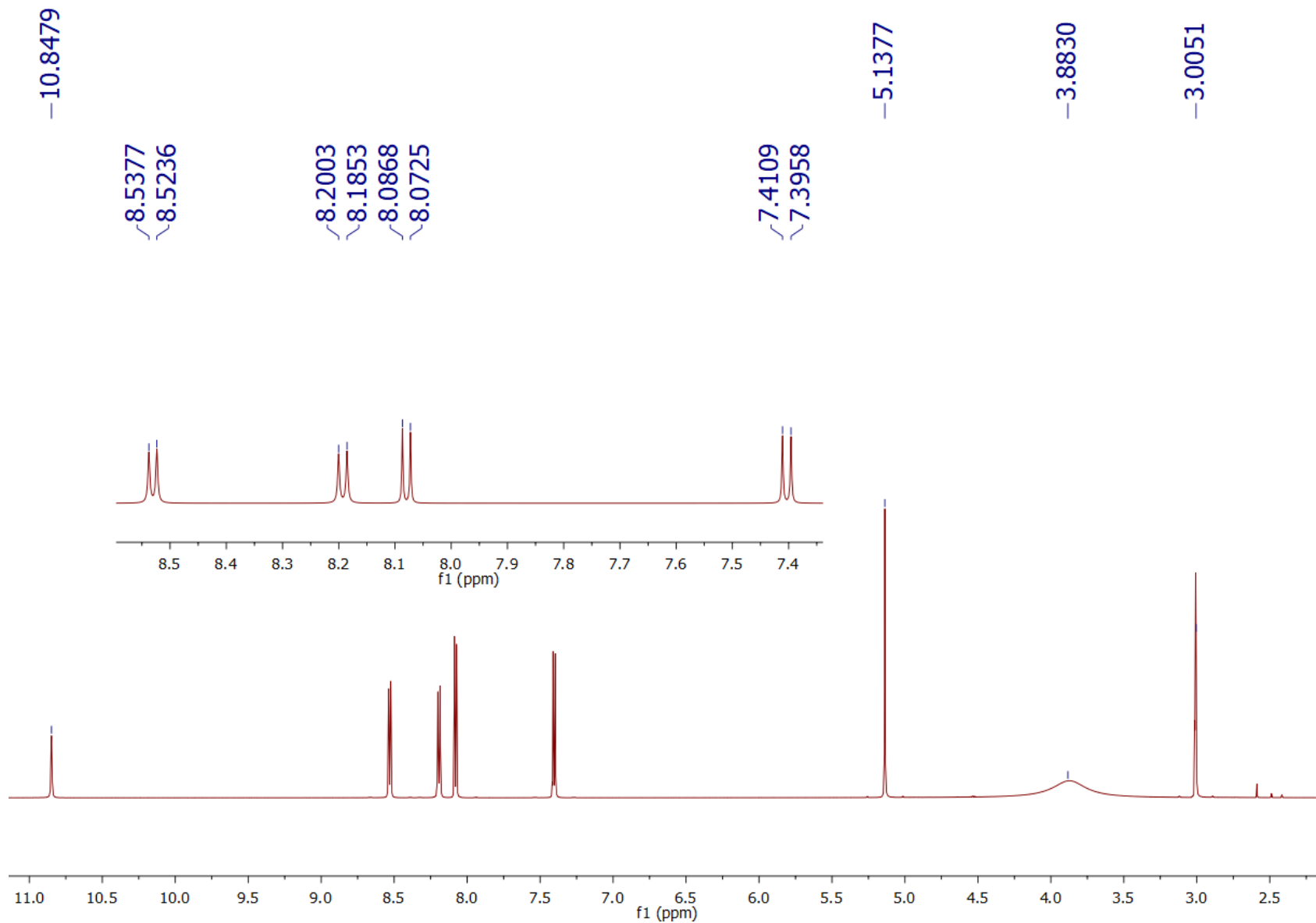


Figura 48. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-4

ESPECTROS

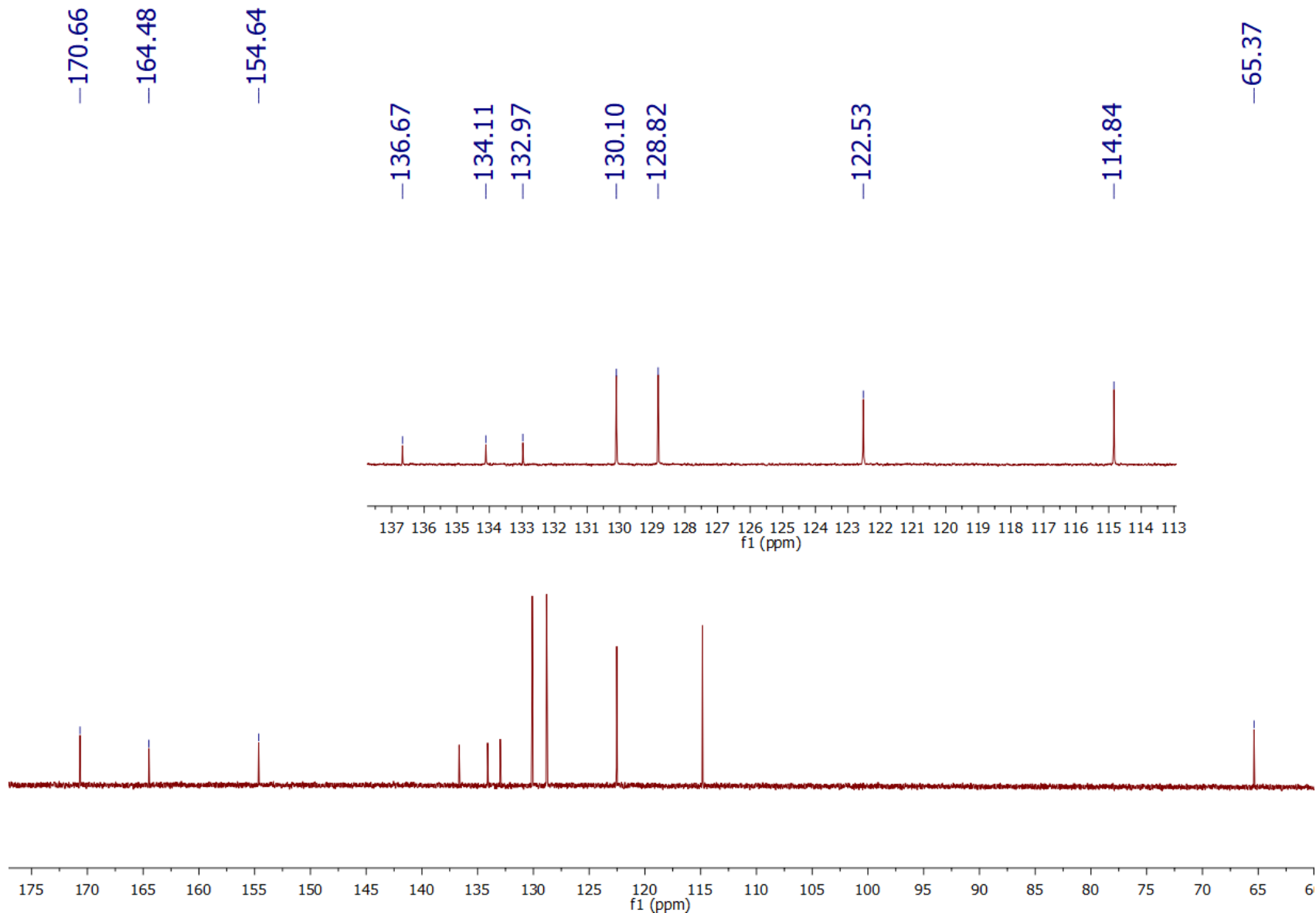


Figura 49. Espectro de RMN ¹³C del compuesto FMC-4

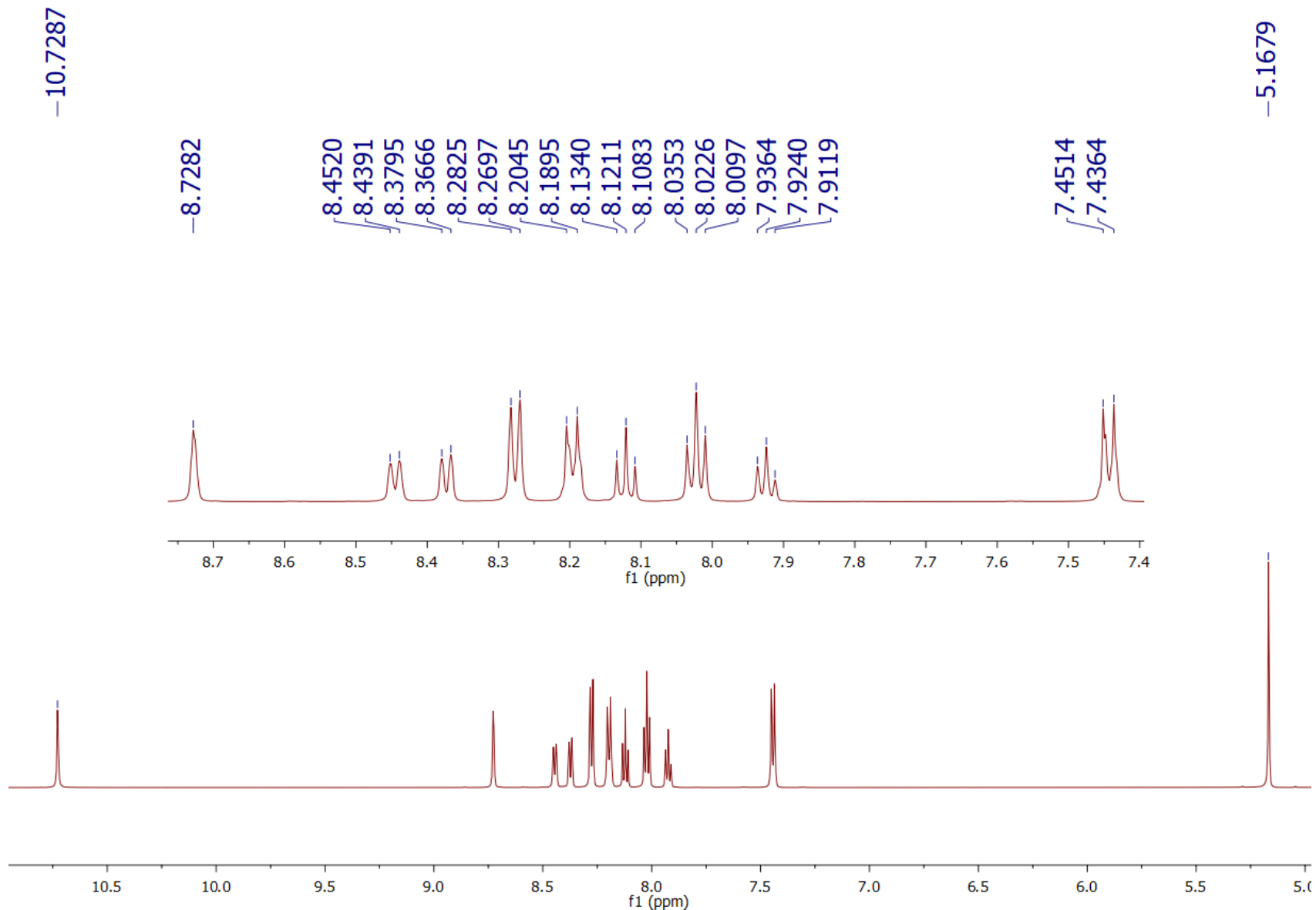


Figura 50. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-5

ESPECTROS

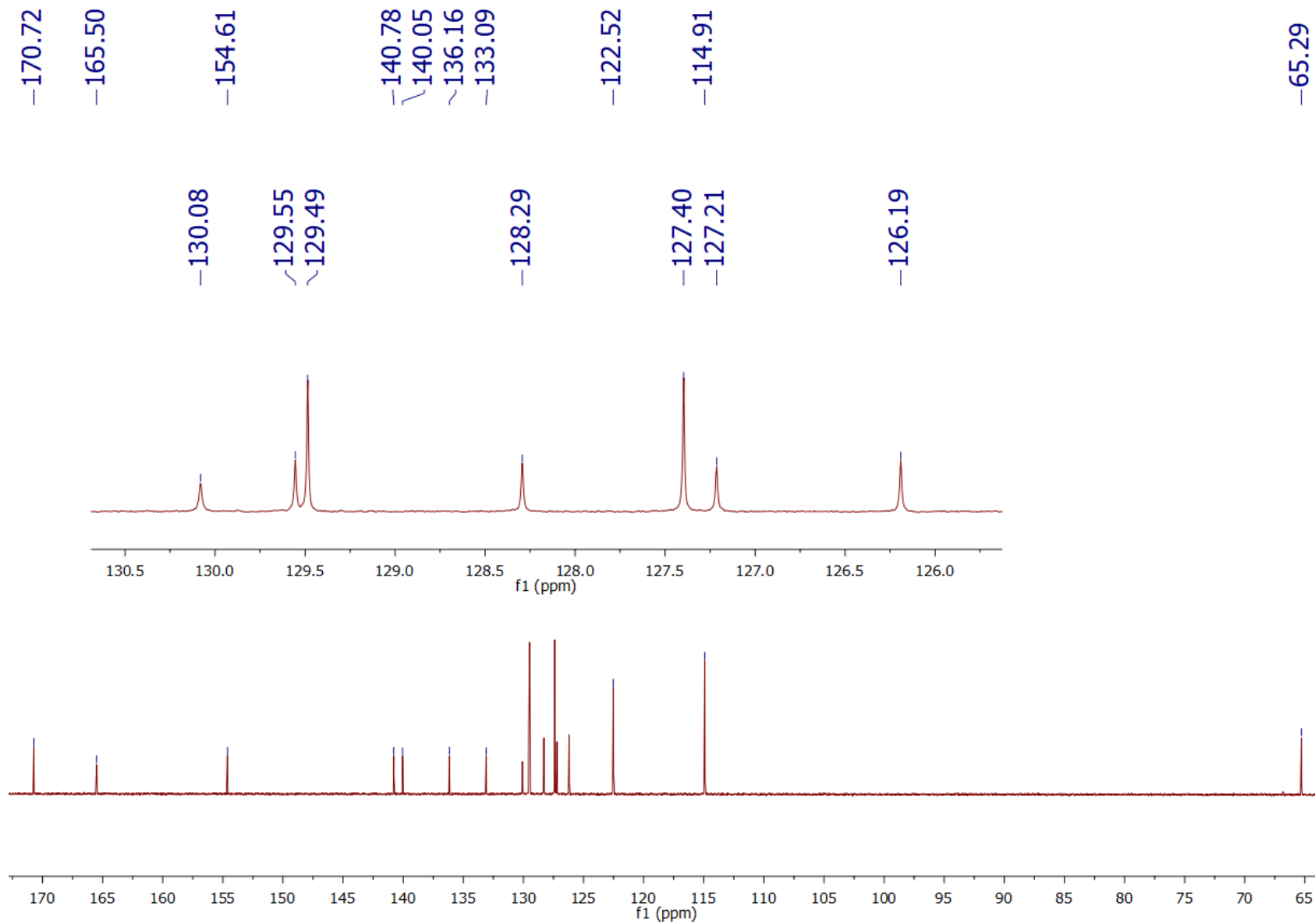


Figura 51. Espectro de RMN ¹³C del compuesto FMC-5

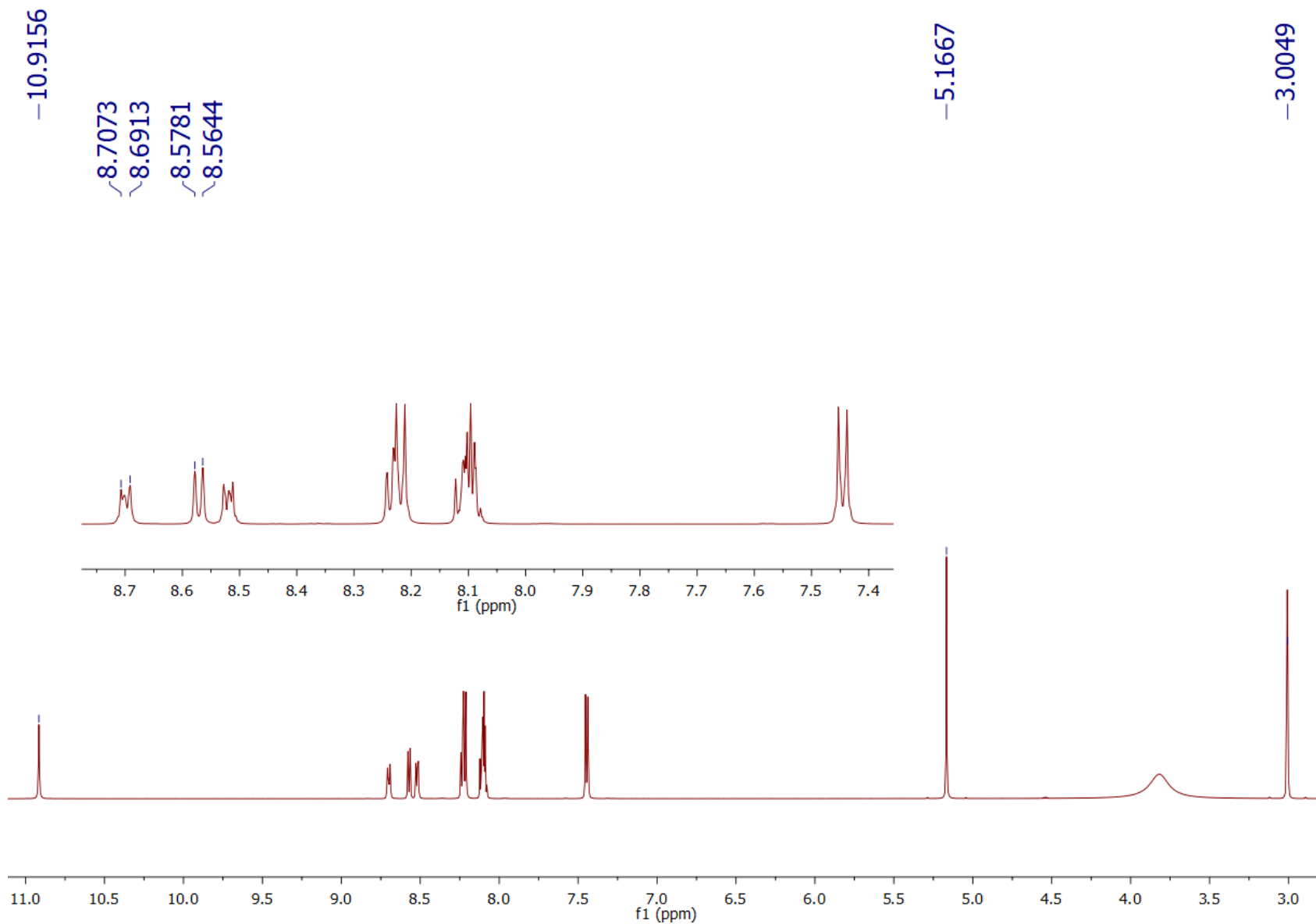


Figura 52. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-6

ESPECTROS

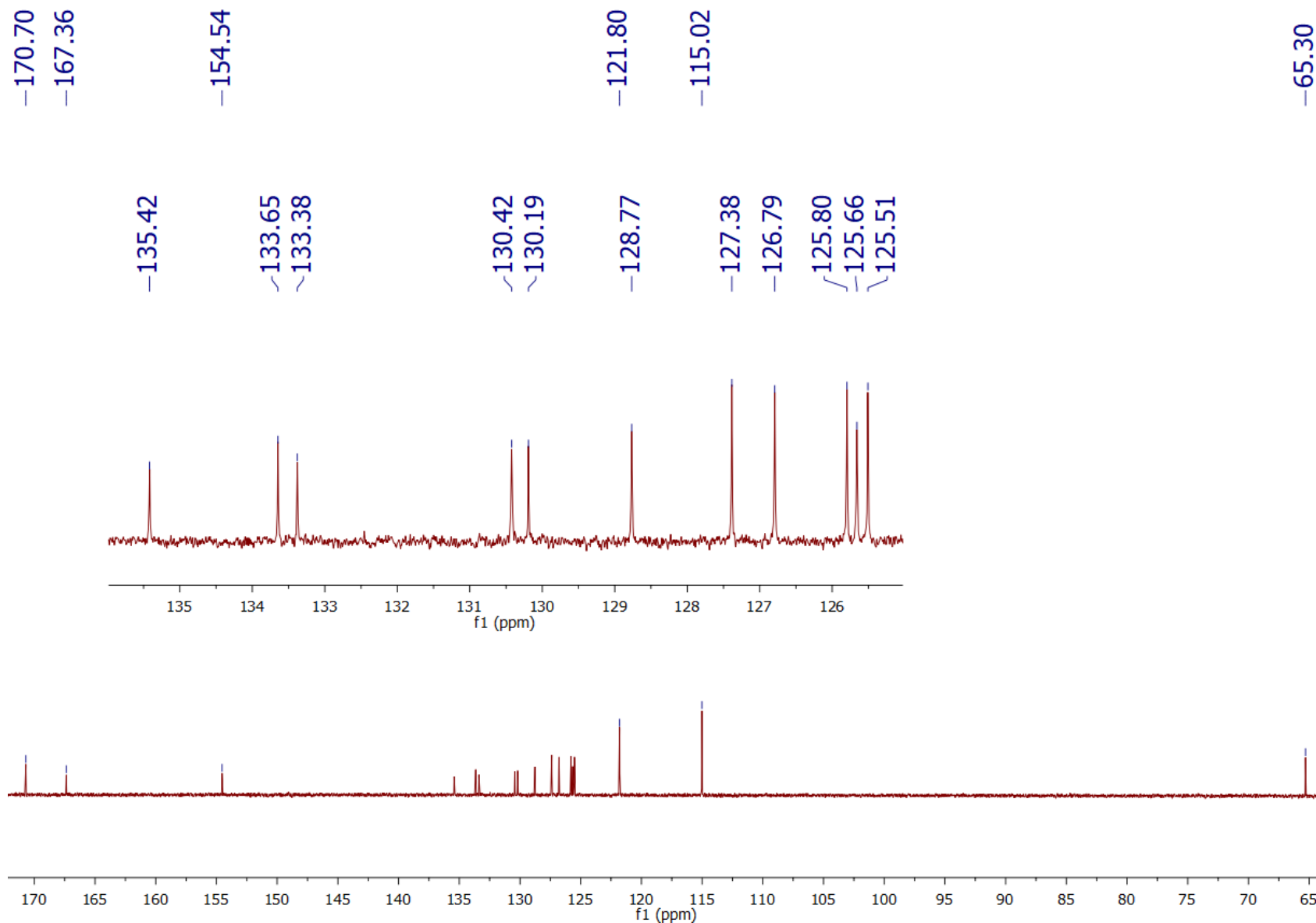


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto FMC-6

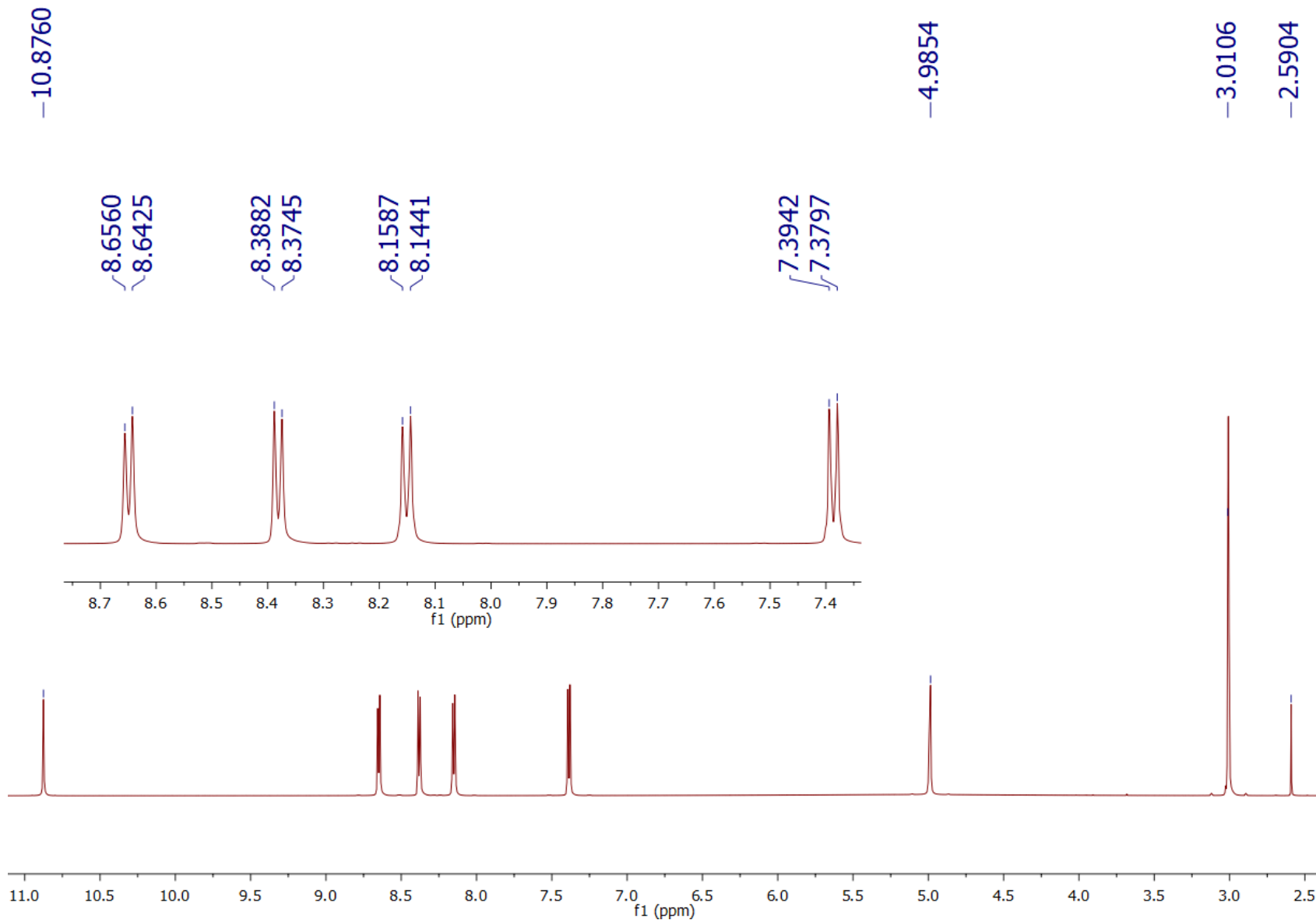


Figura 54. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-7

ESPECTROS

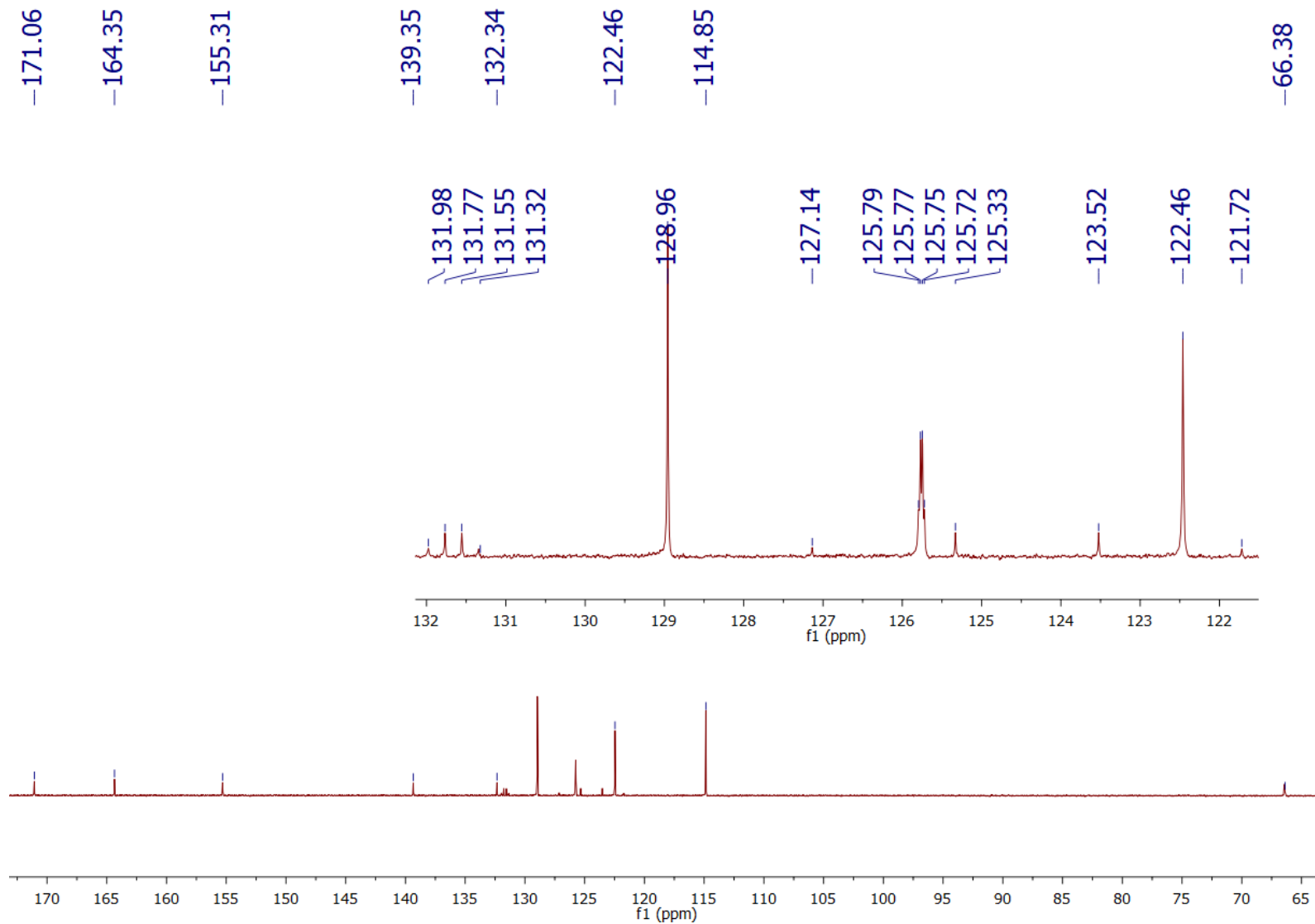


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **FMC-7**

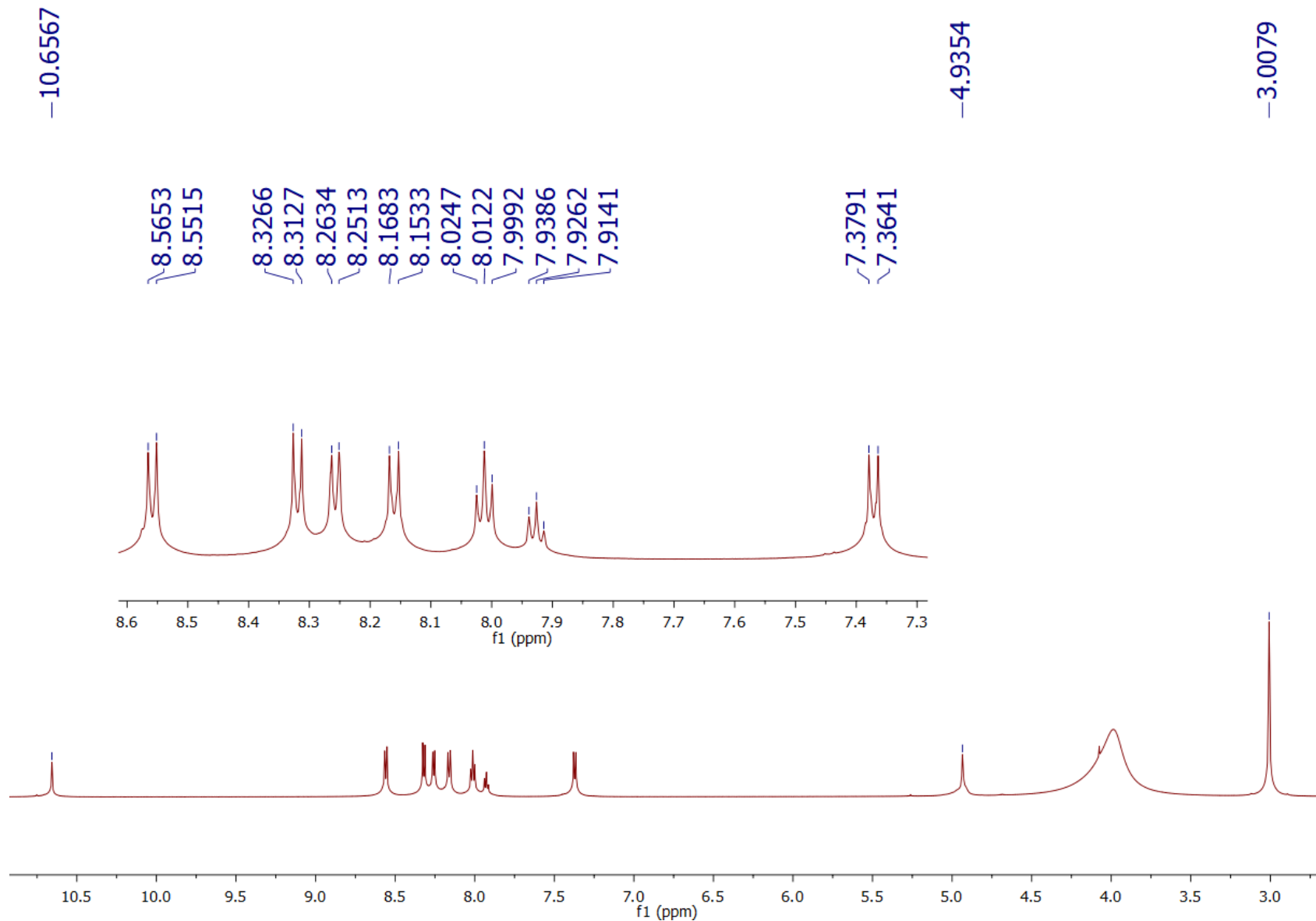


Figura 56. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-8

ESPECTROS

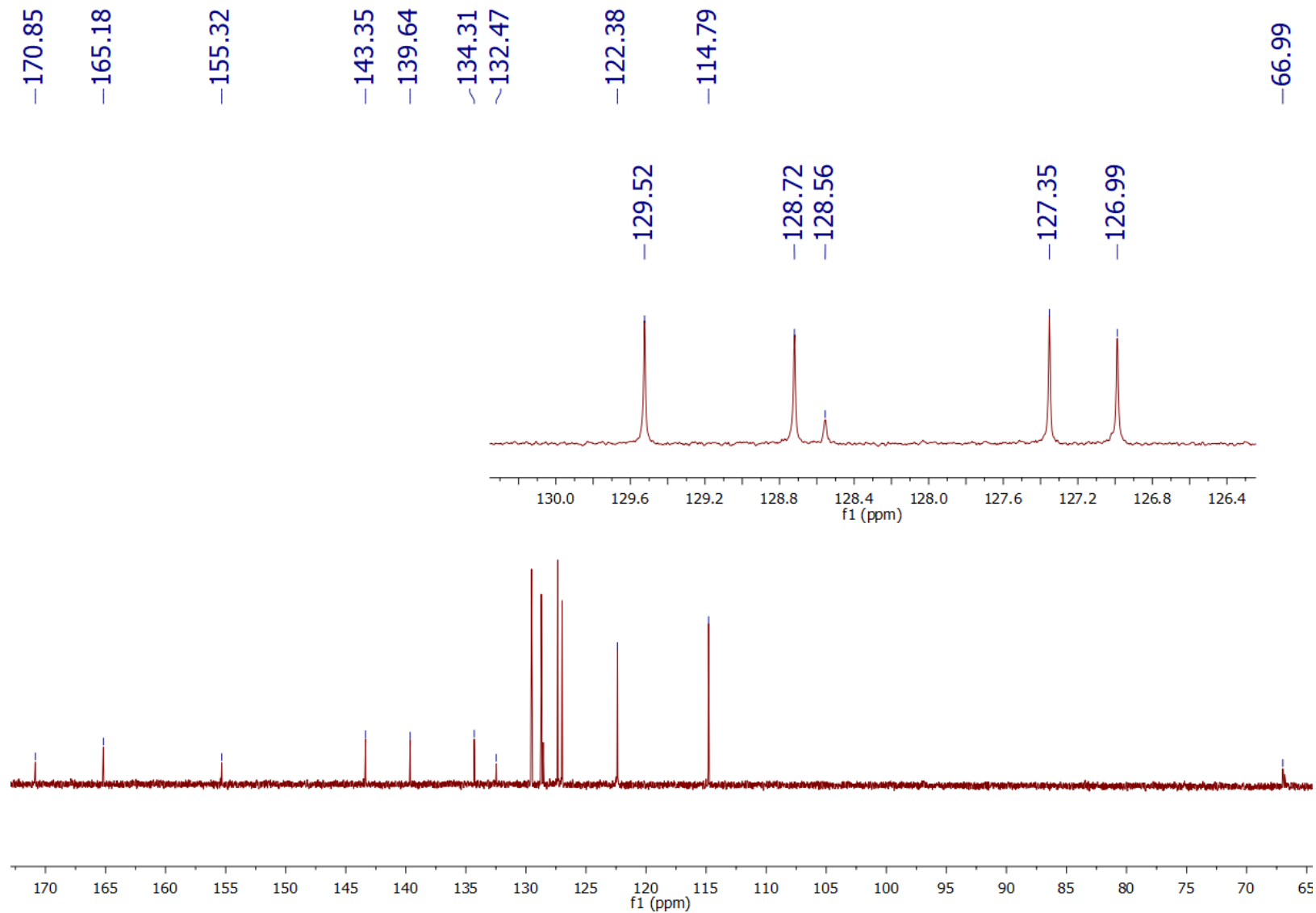


Figura 57. Espectro de RMN ¹³C del compuesto FMC-8

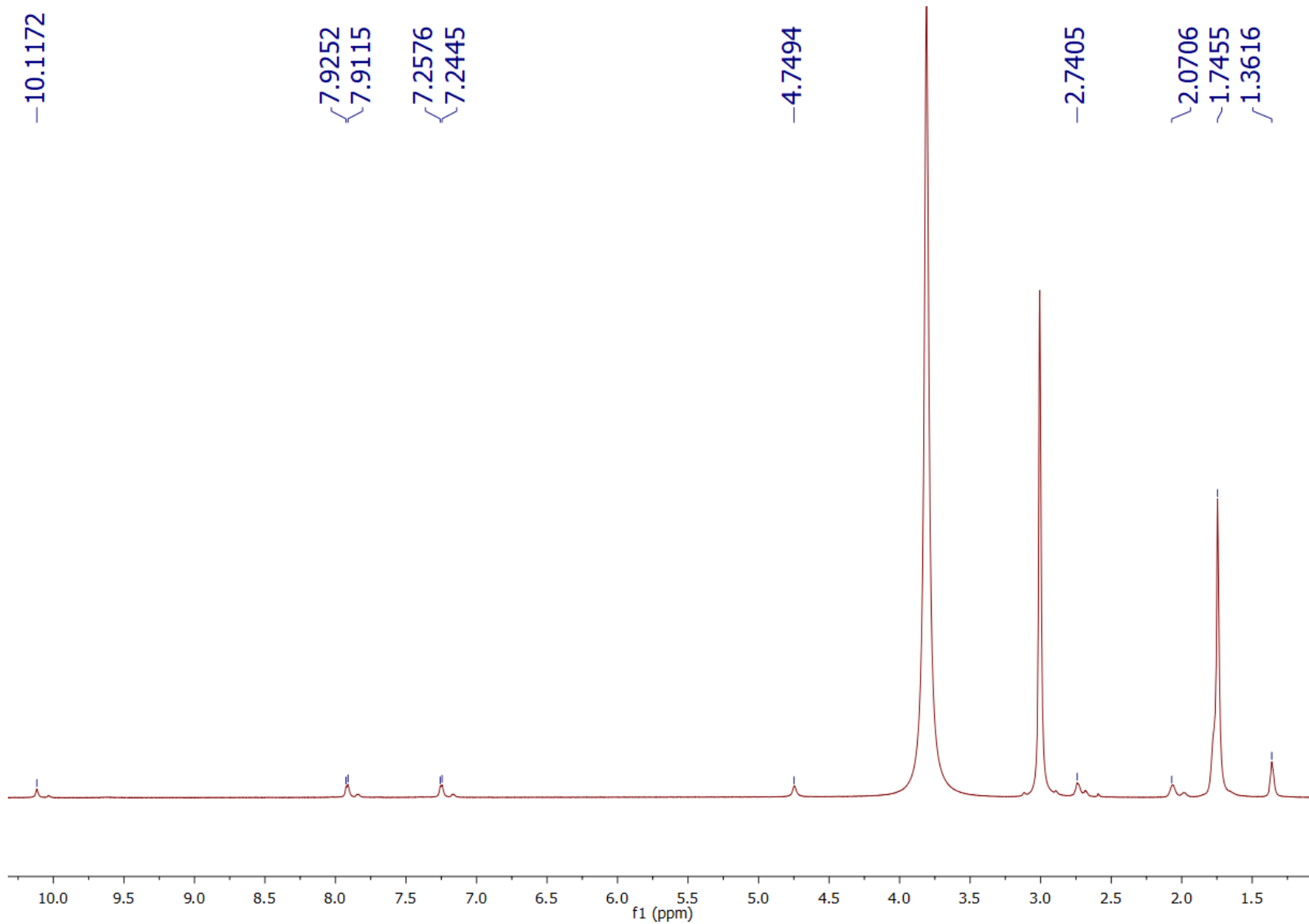


Figura 58. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-9

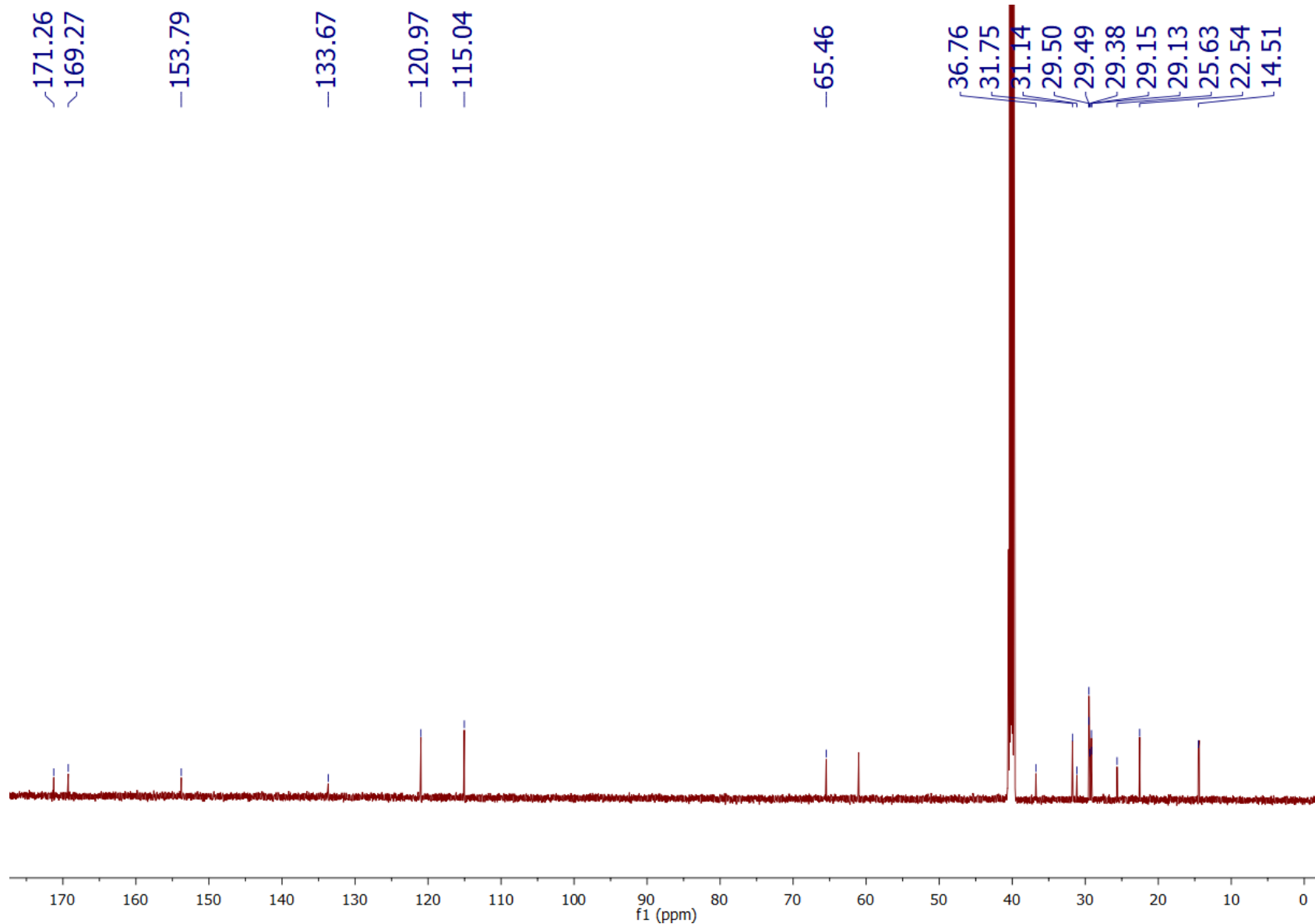


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto FMC-9

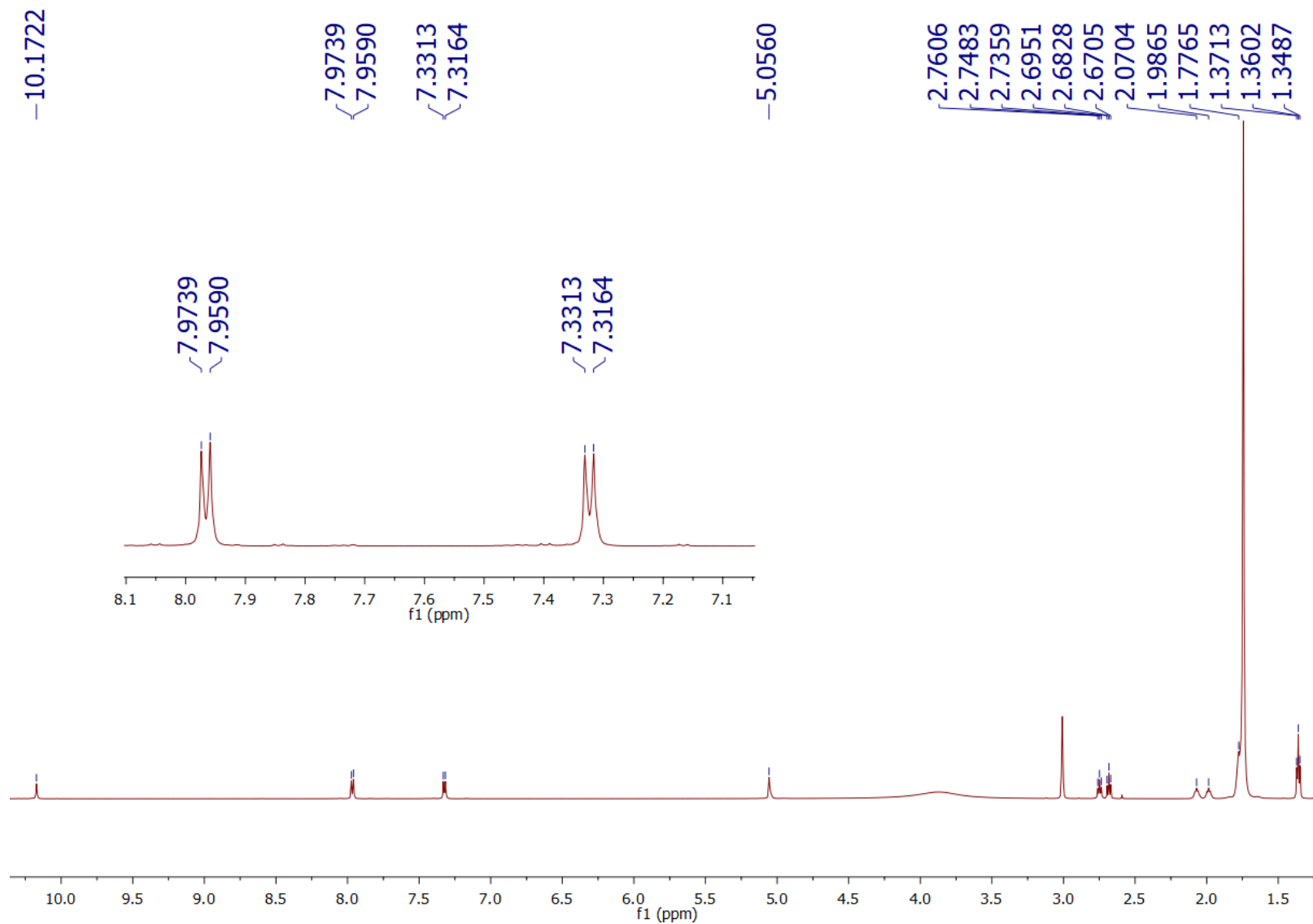


Figura 60. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-10

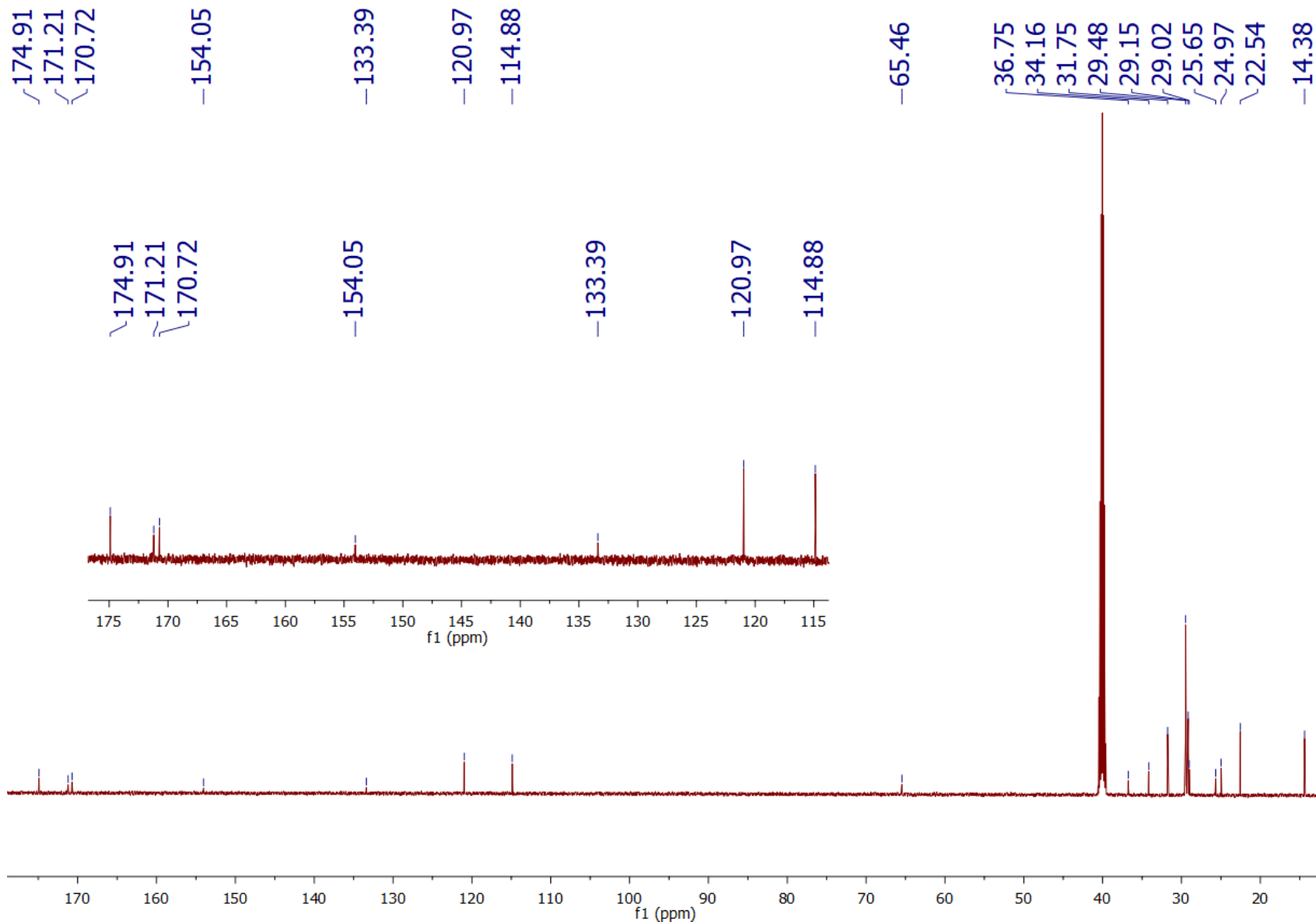


Figura 61. Espectro de RMN ¹³C del compuesto FMC-10

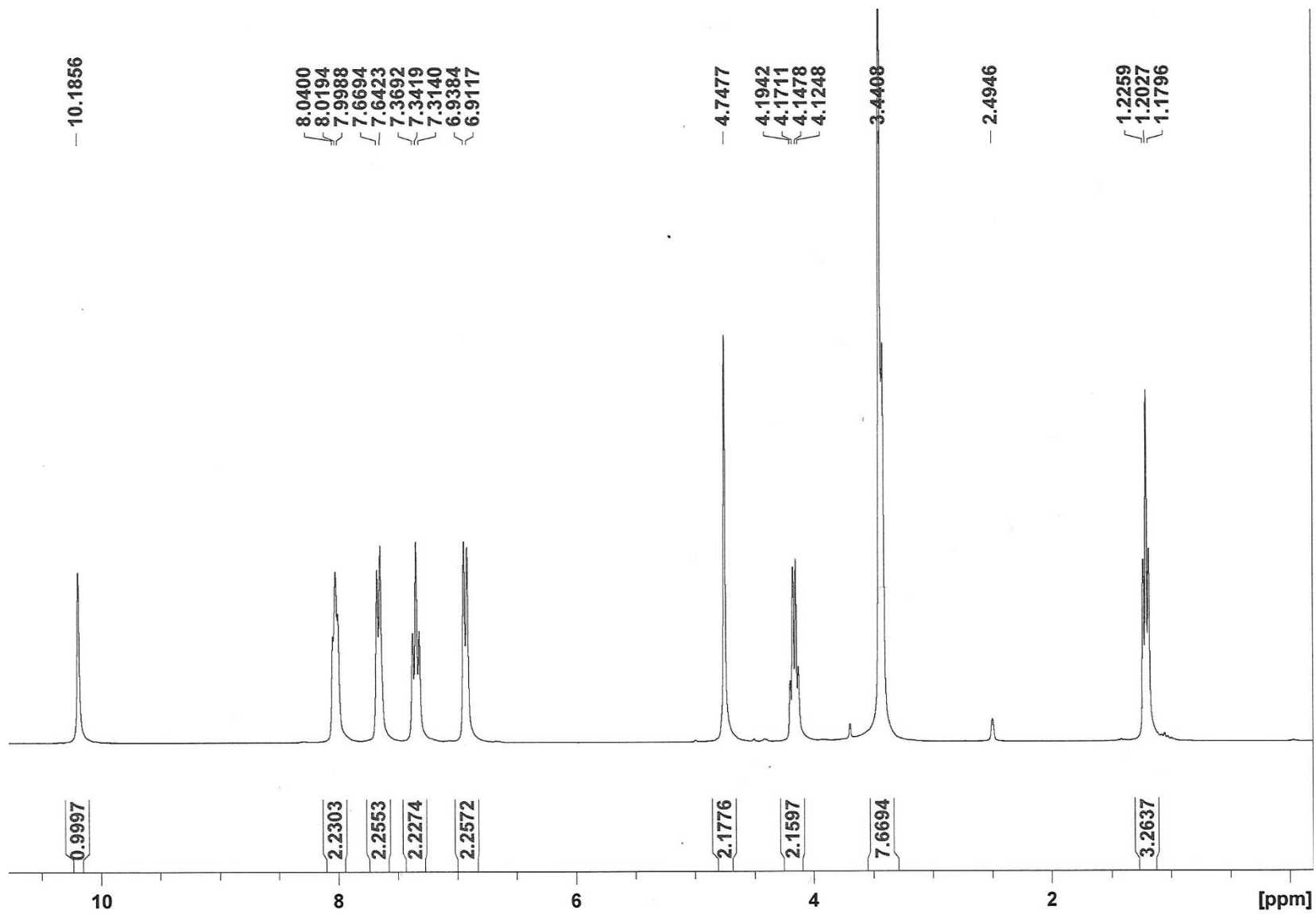


Figura 62. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-31

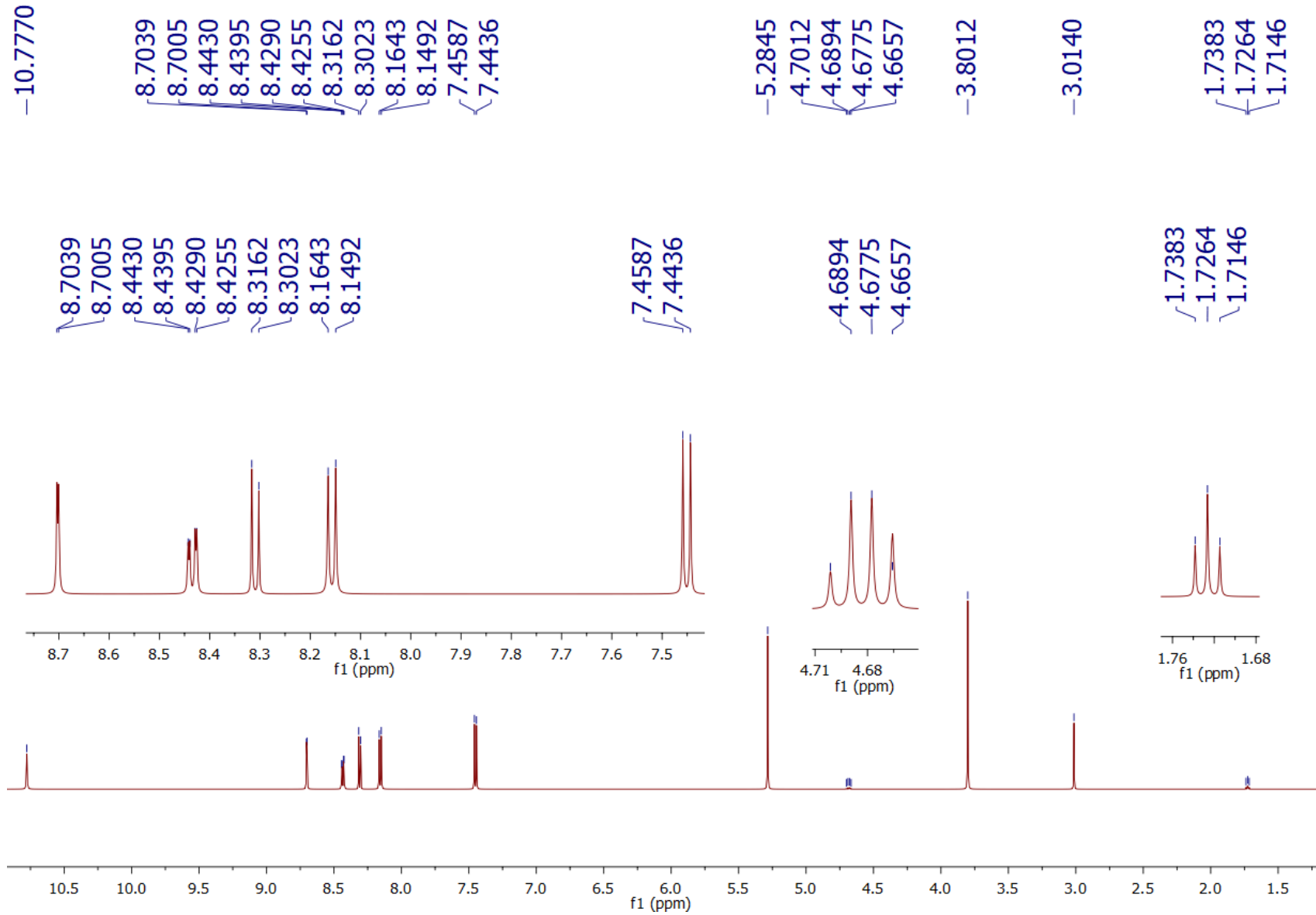


Figura 63. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-33

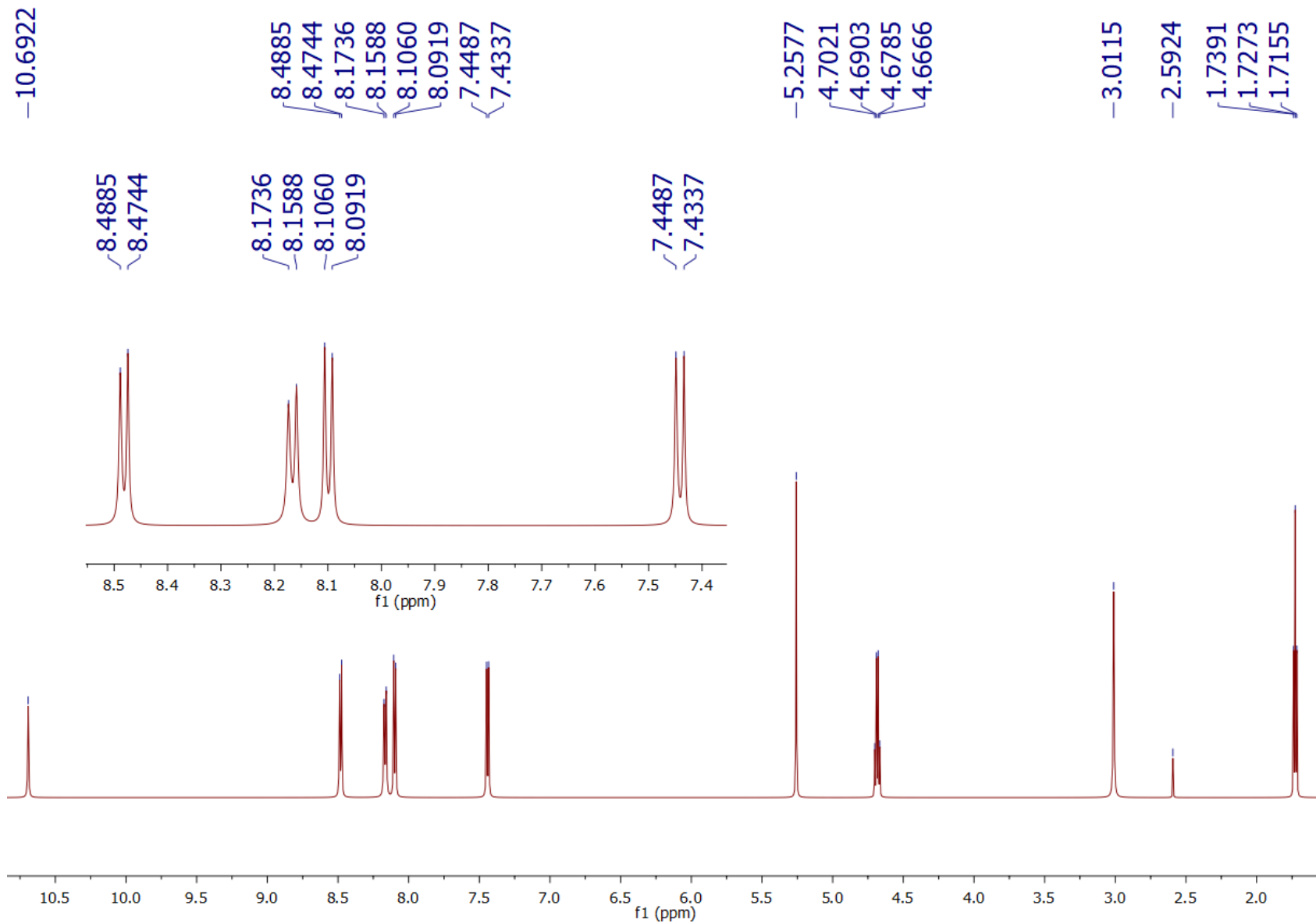


Figura 64. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-34

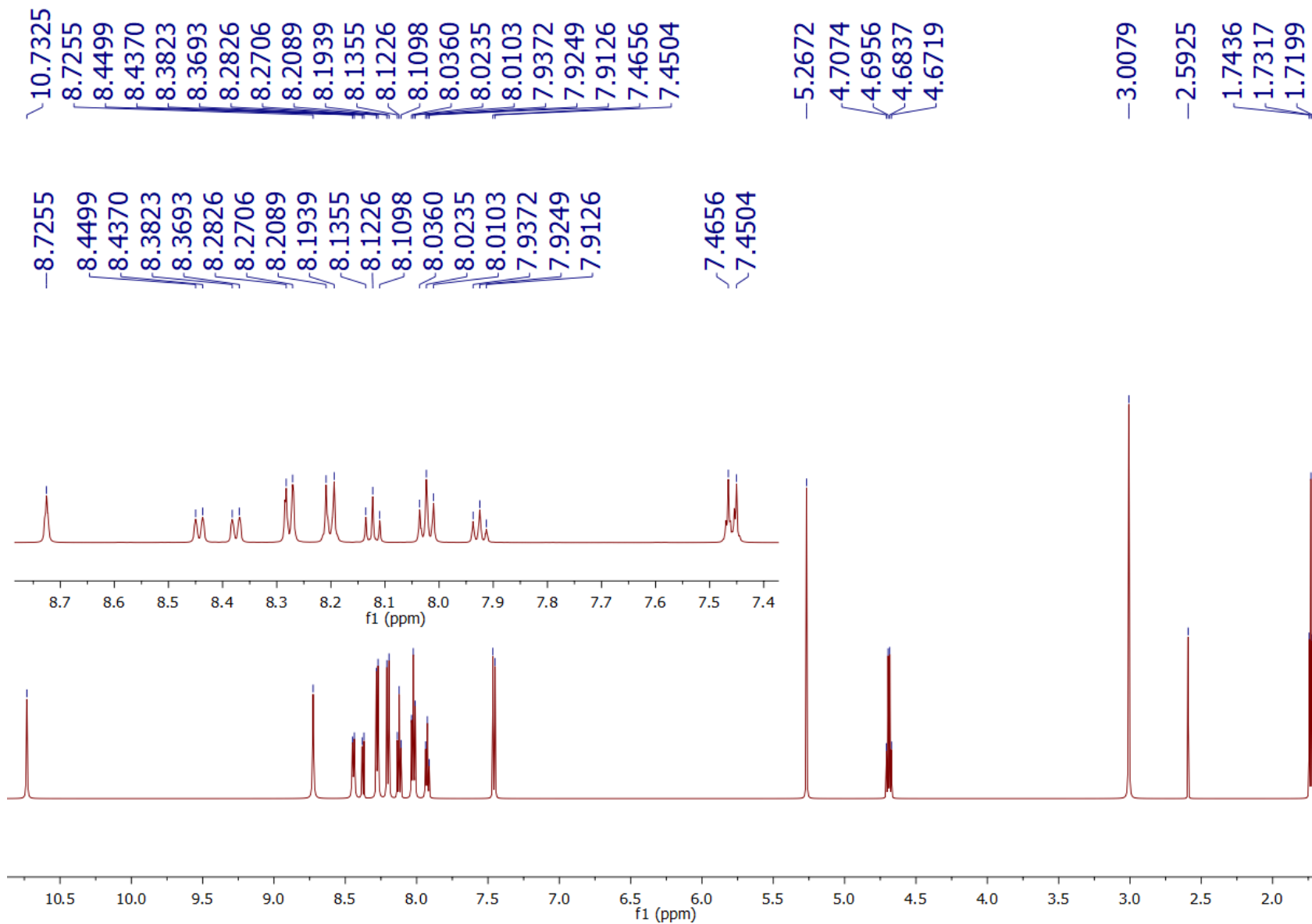


Figura 65. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-35

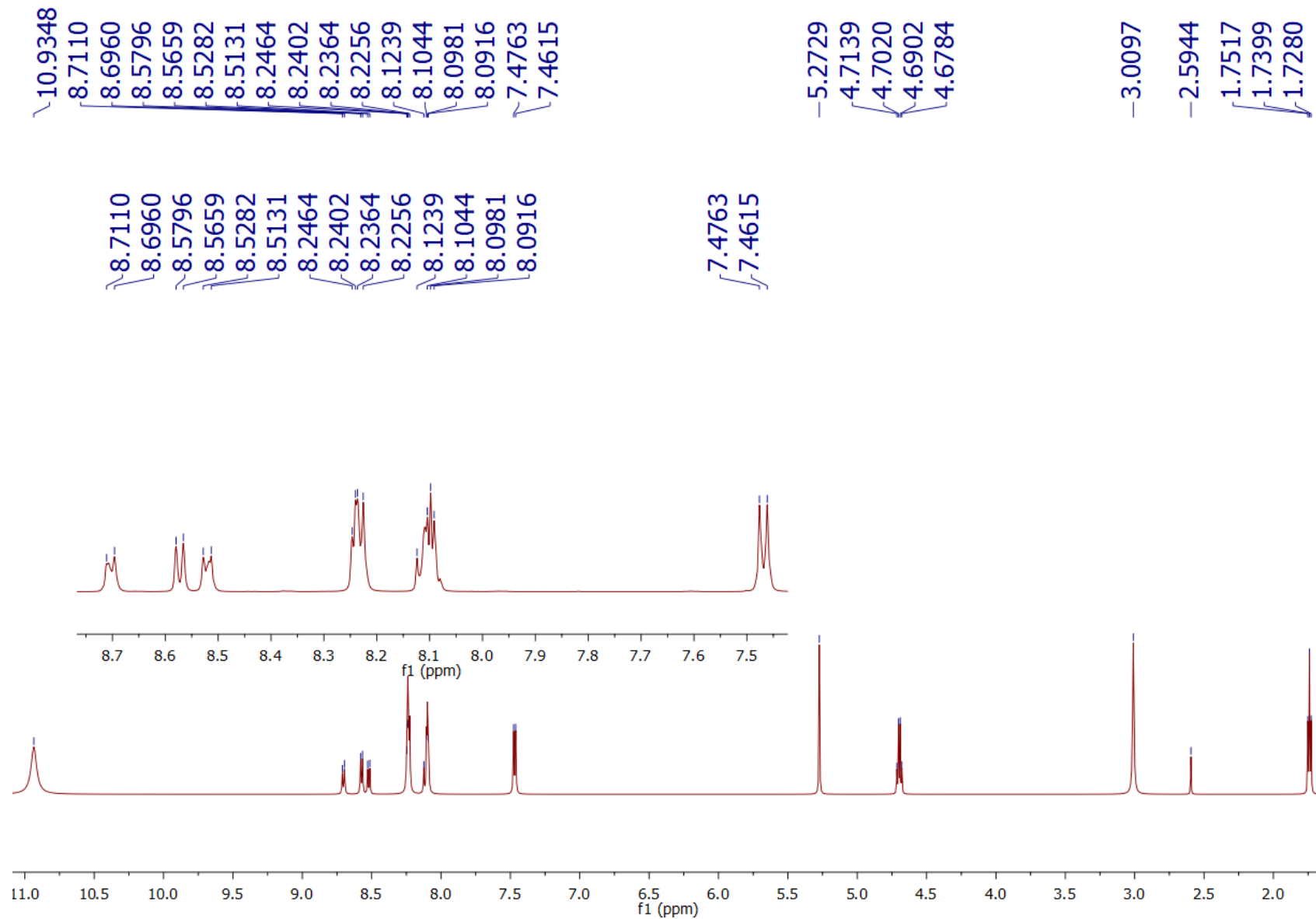


Figura 66. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-36

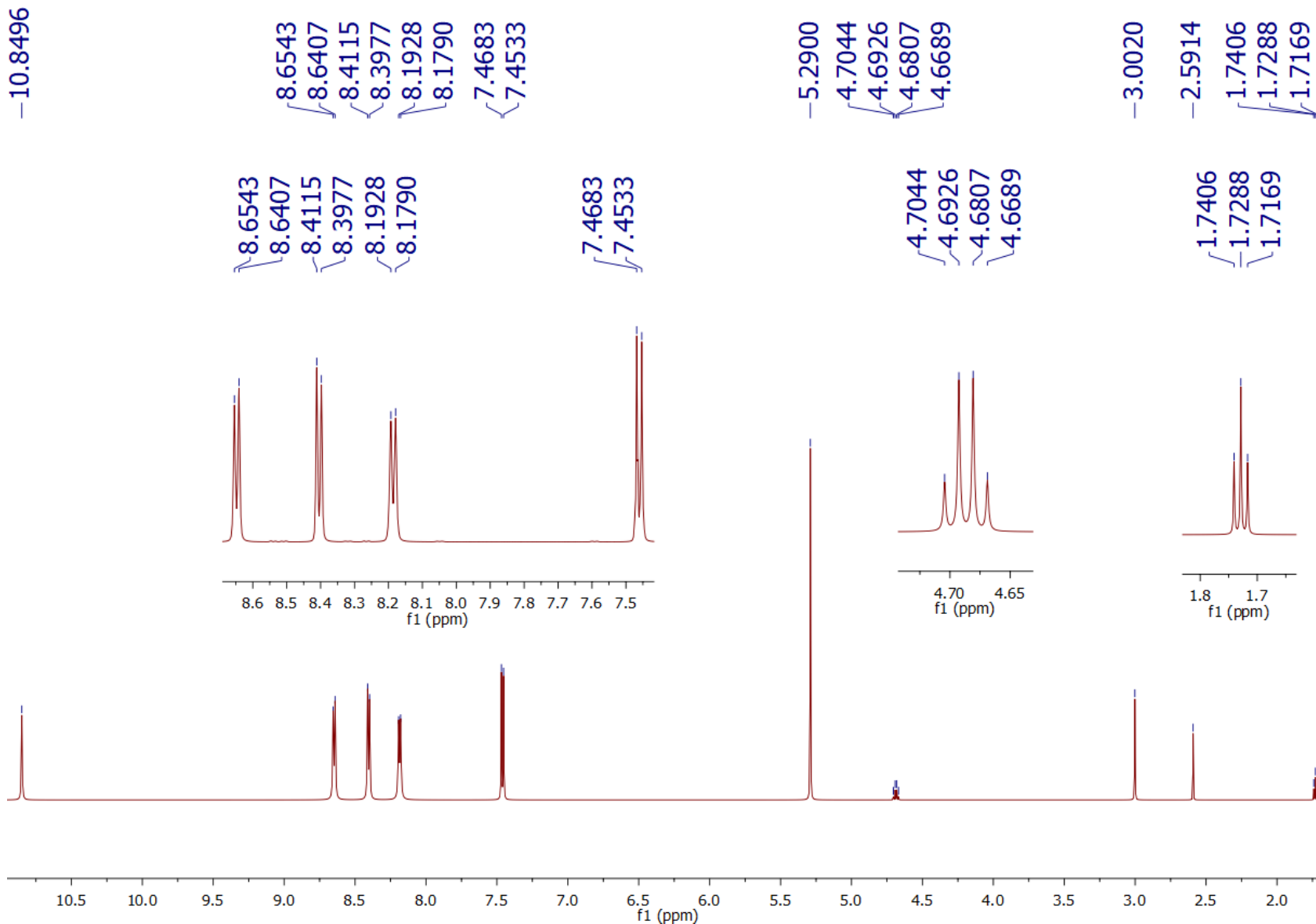


Figura 67. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-37

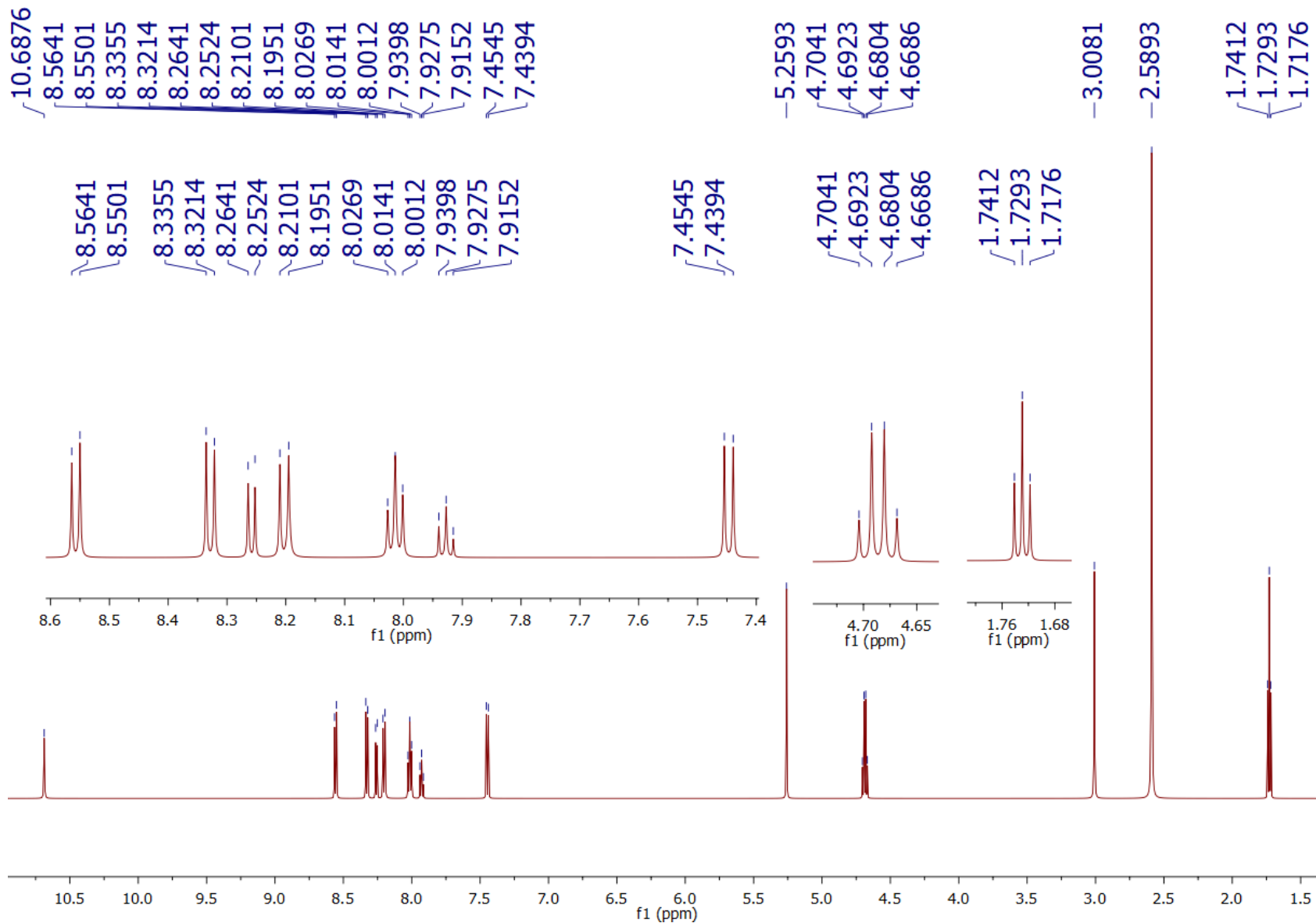


Figura 68. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-38

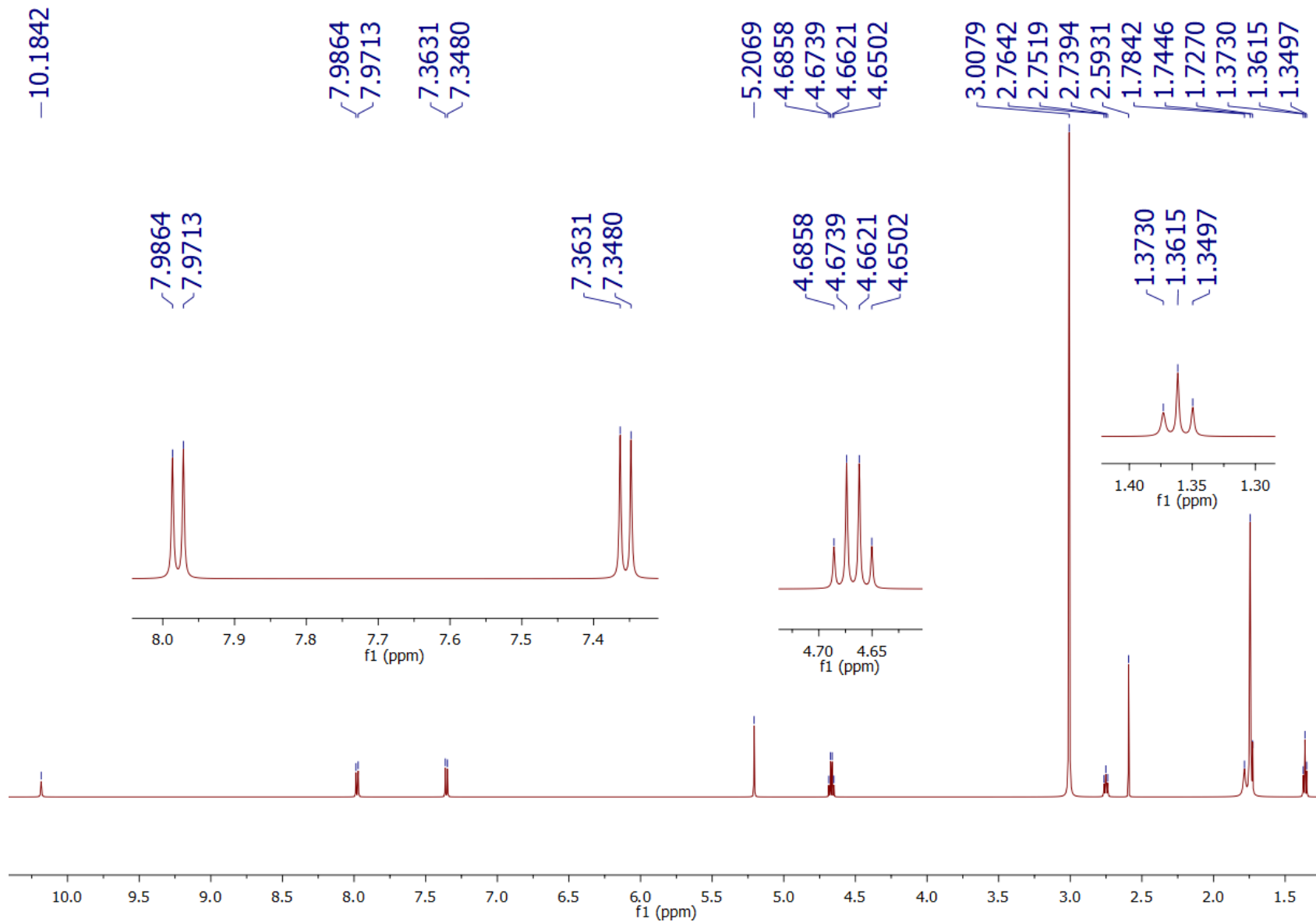


Figura 69. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-39

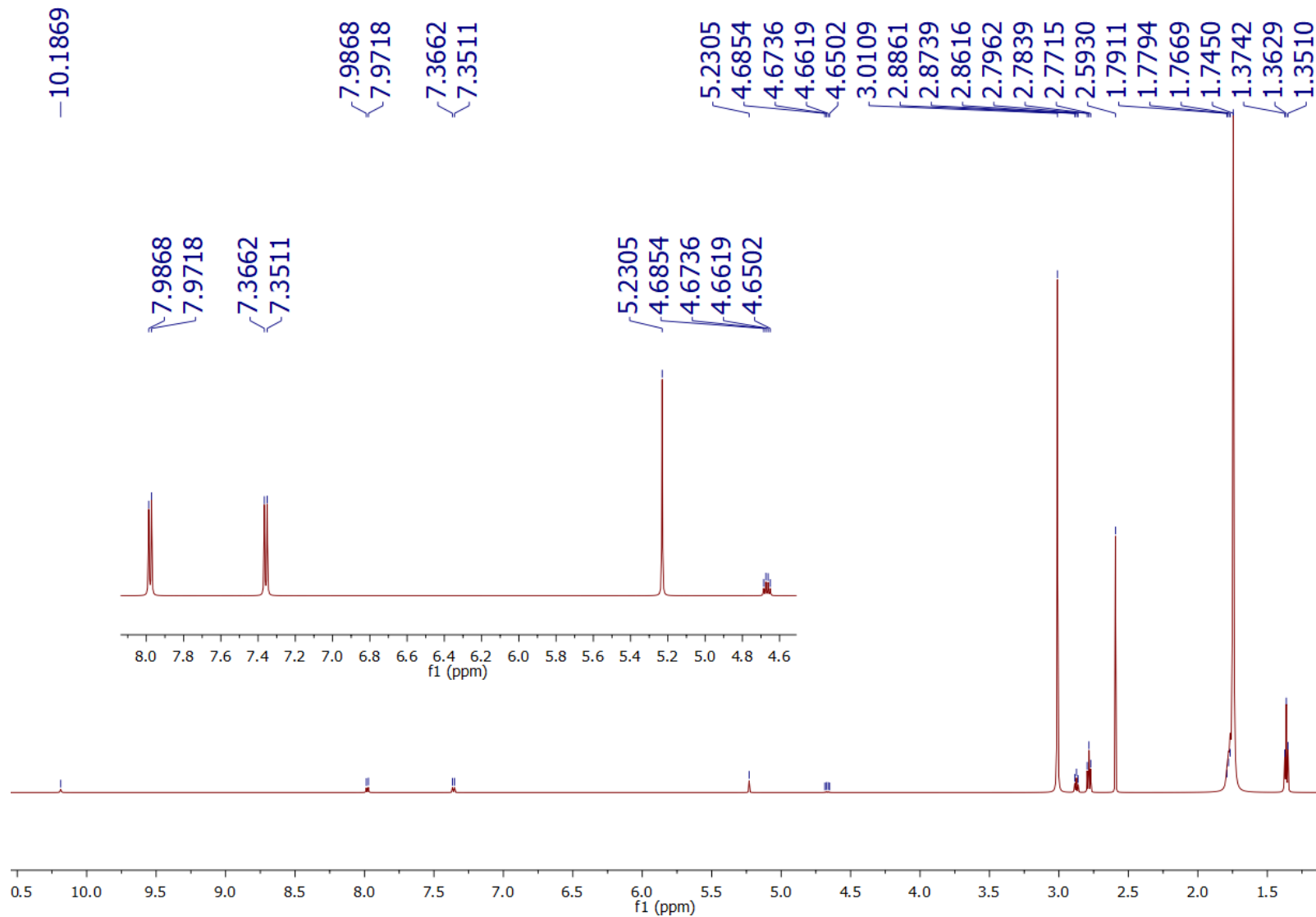


Figura 70. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-40

ESPECTROS

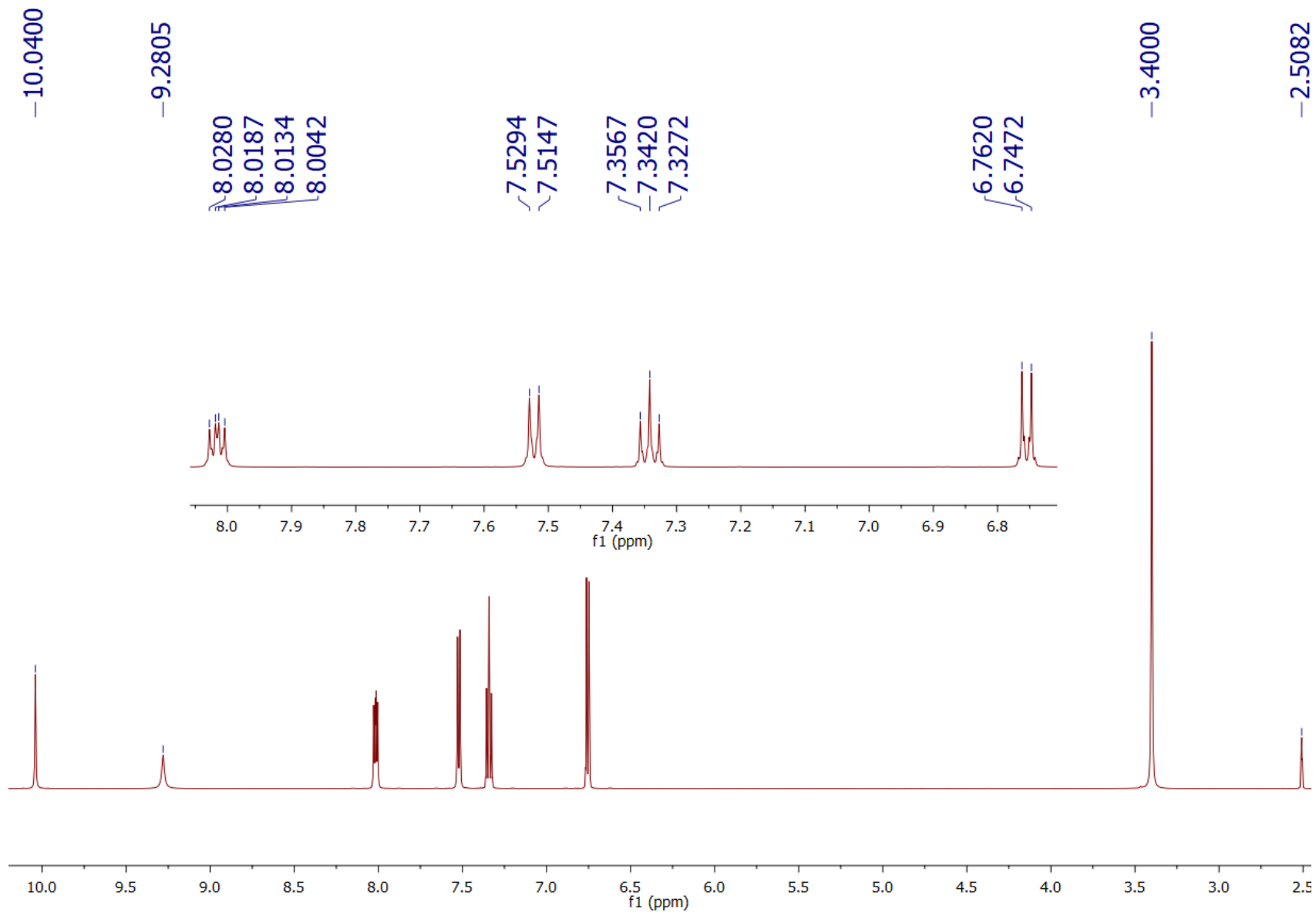


Figura 71. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-21

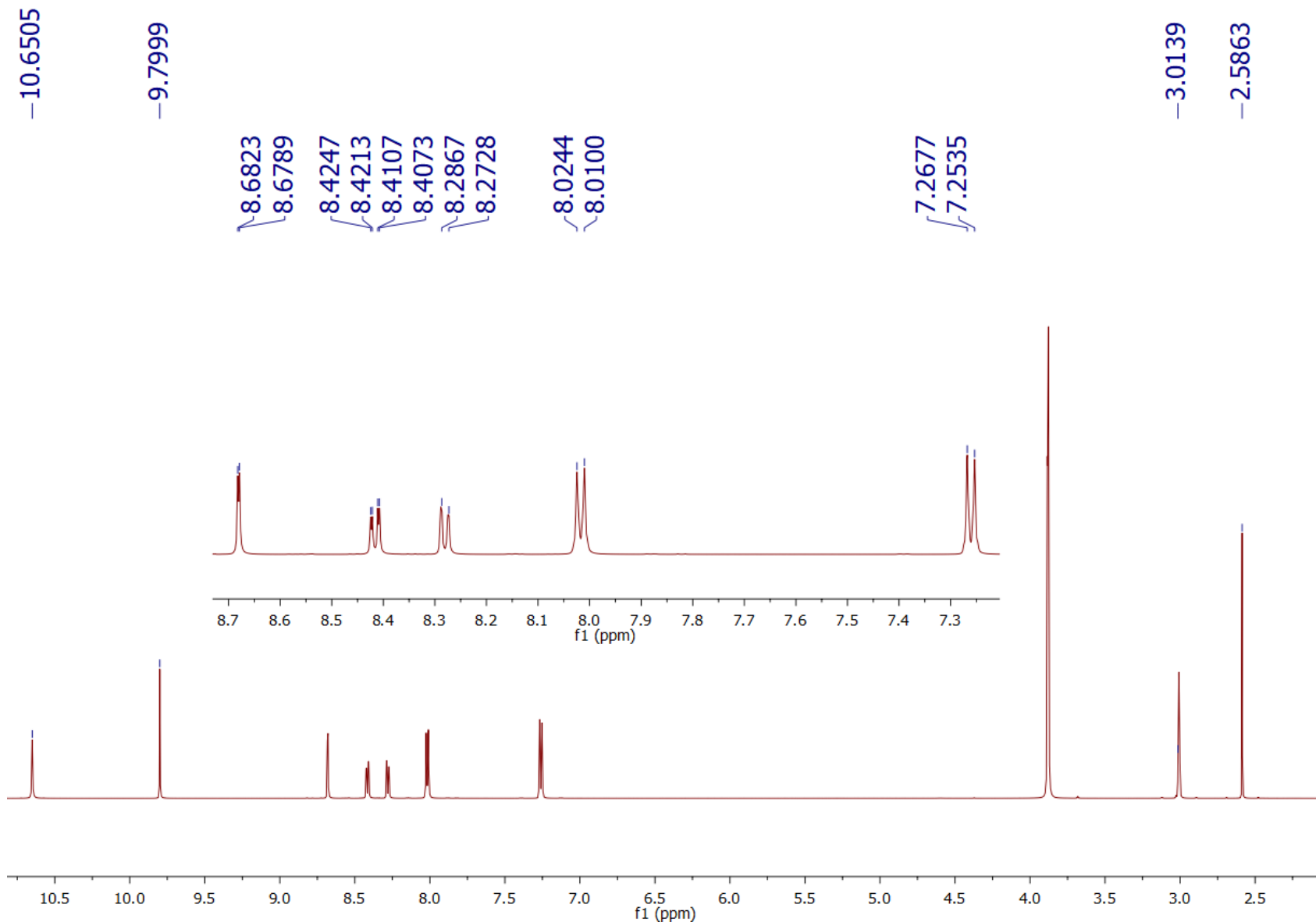


Figura 72. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-23

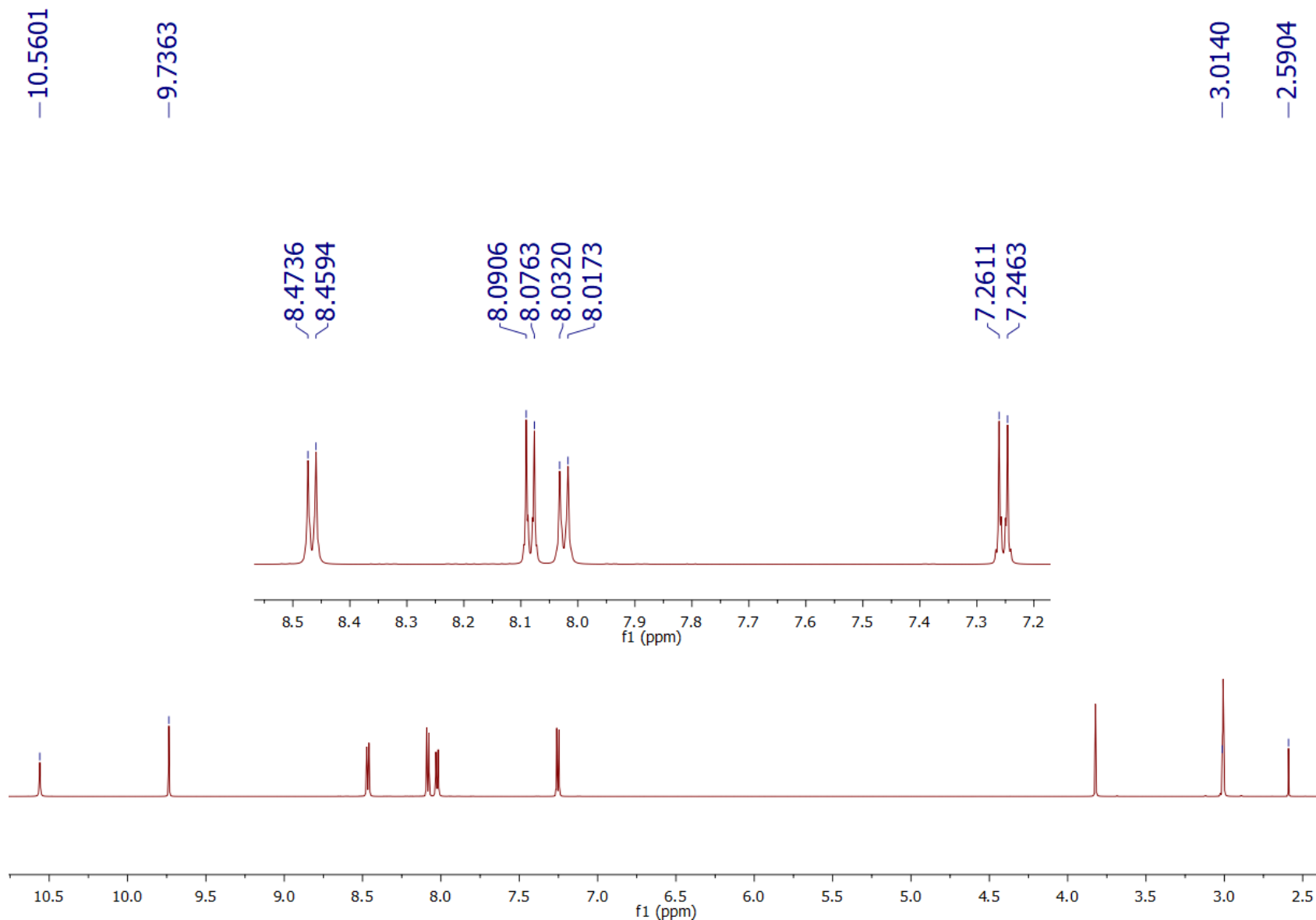


Figura 73. Espectro de RMN ¹H del compuesto **FMC-24**

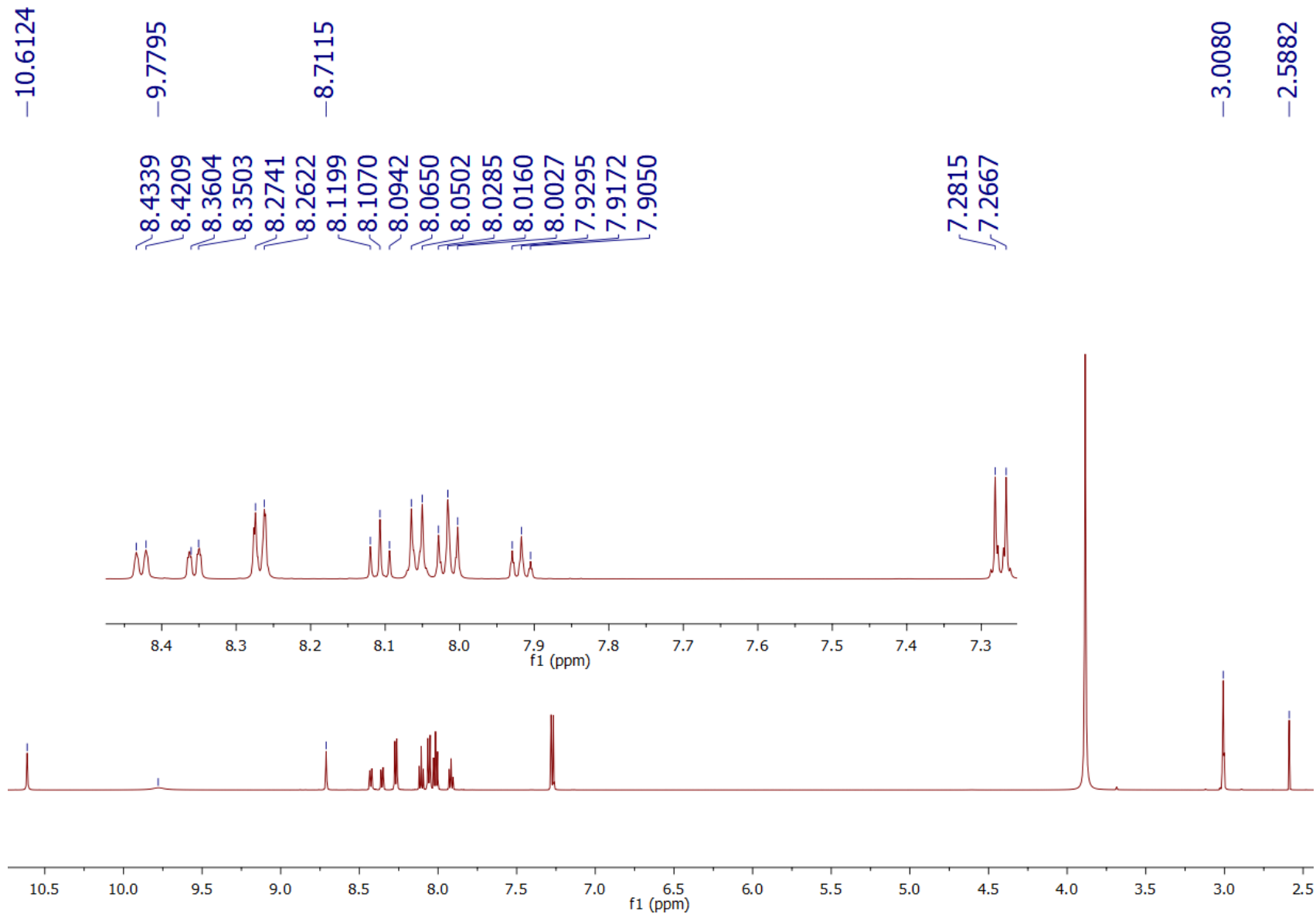


Figura 74. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-25

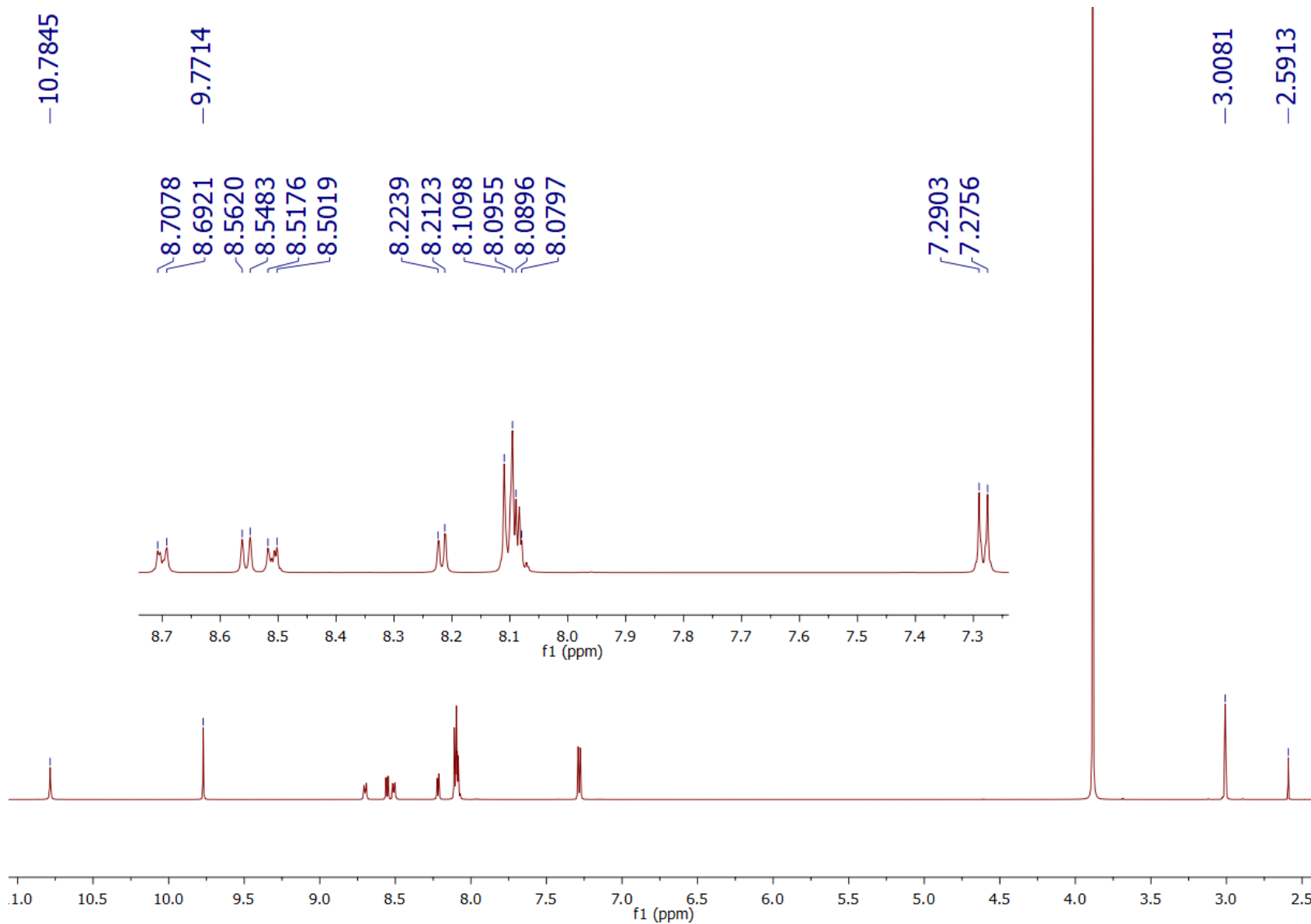


Figura 75. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-26

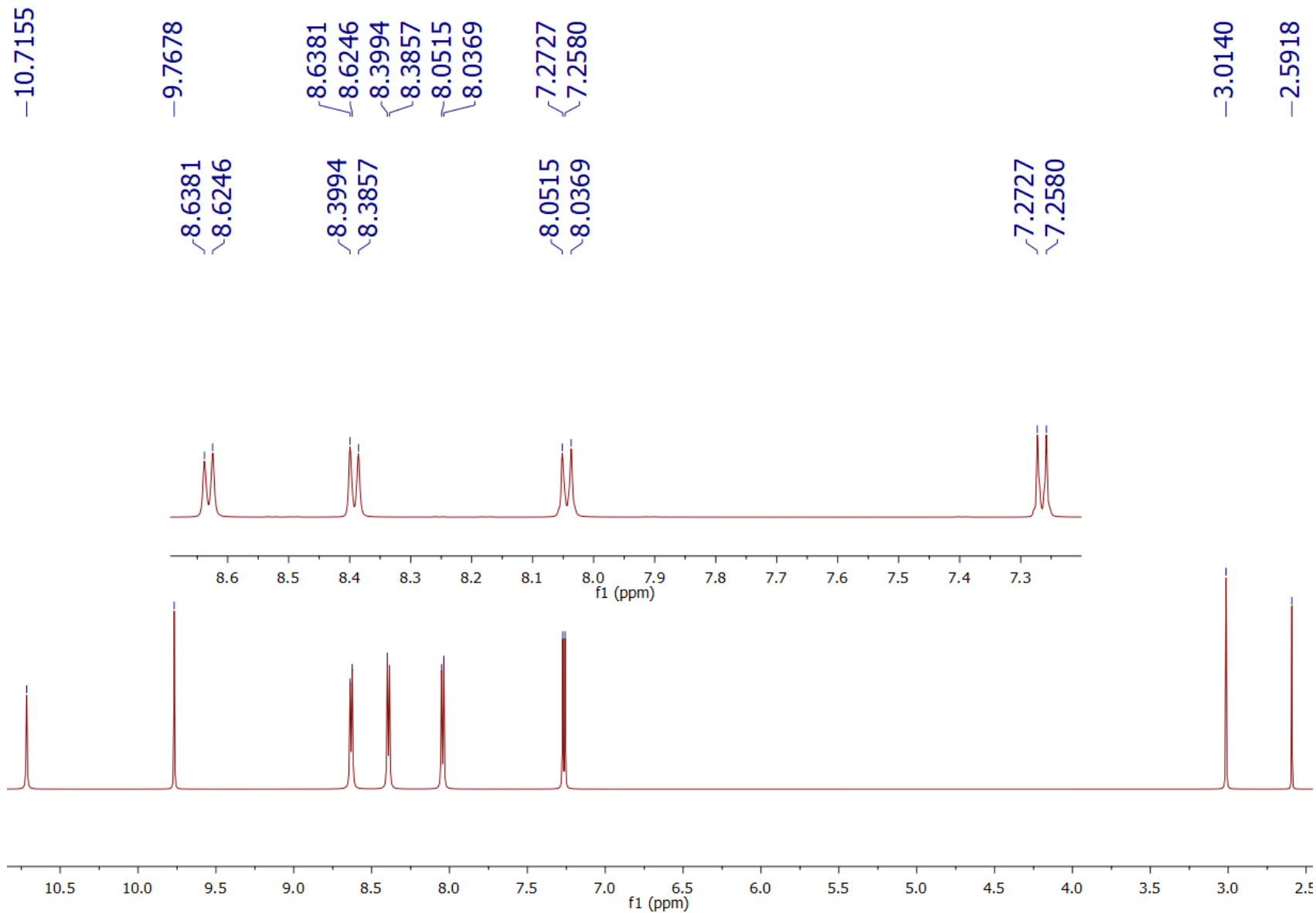


Figura 76. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-27

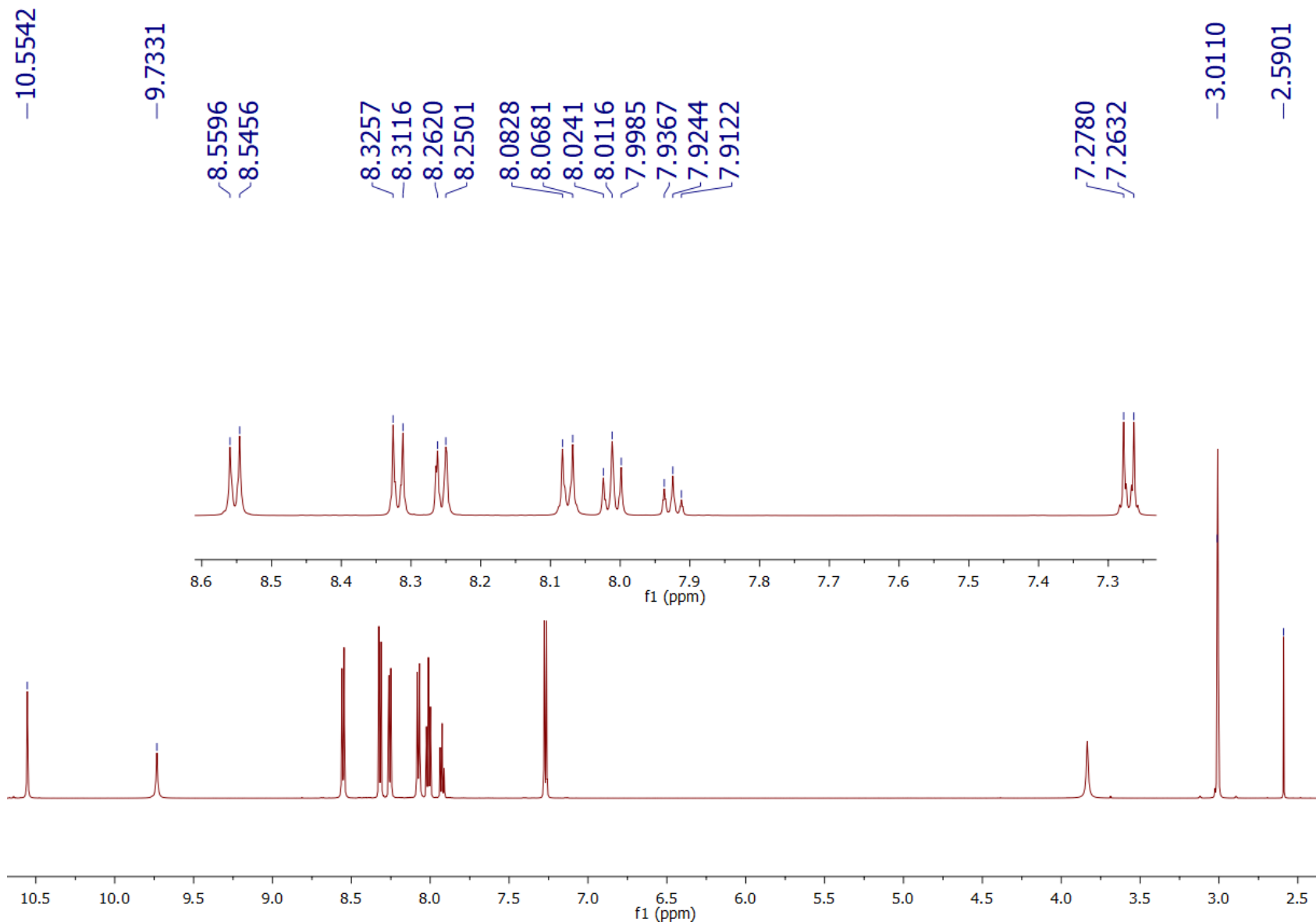


Figura 77. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-28

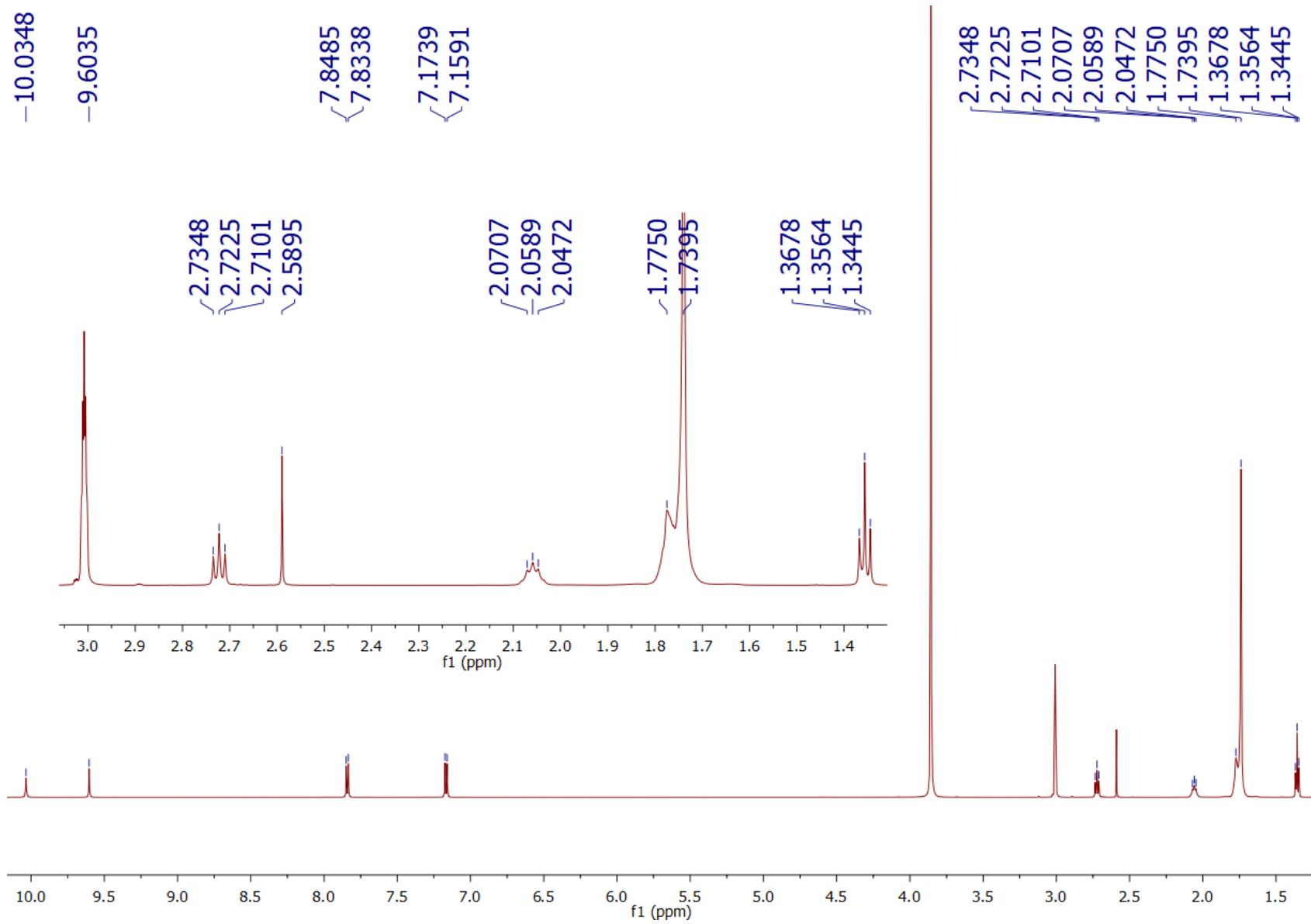


Figura 78. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-29

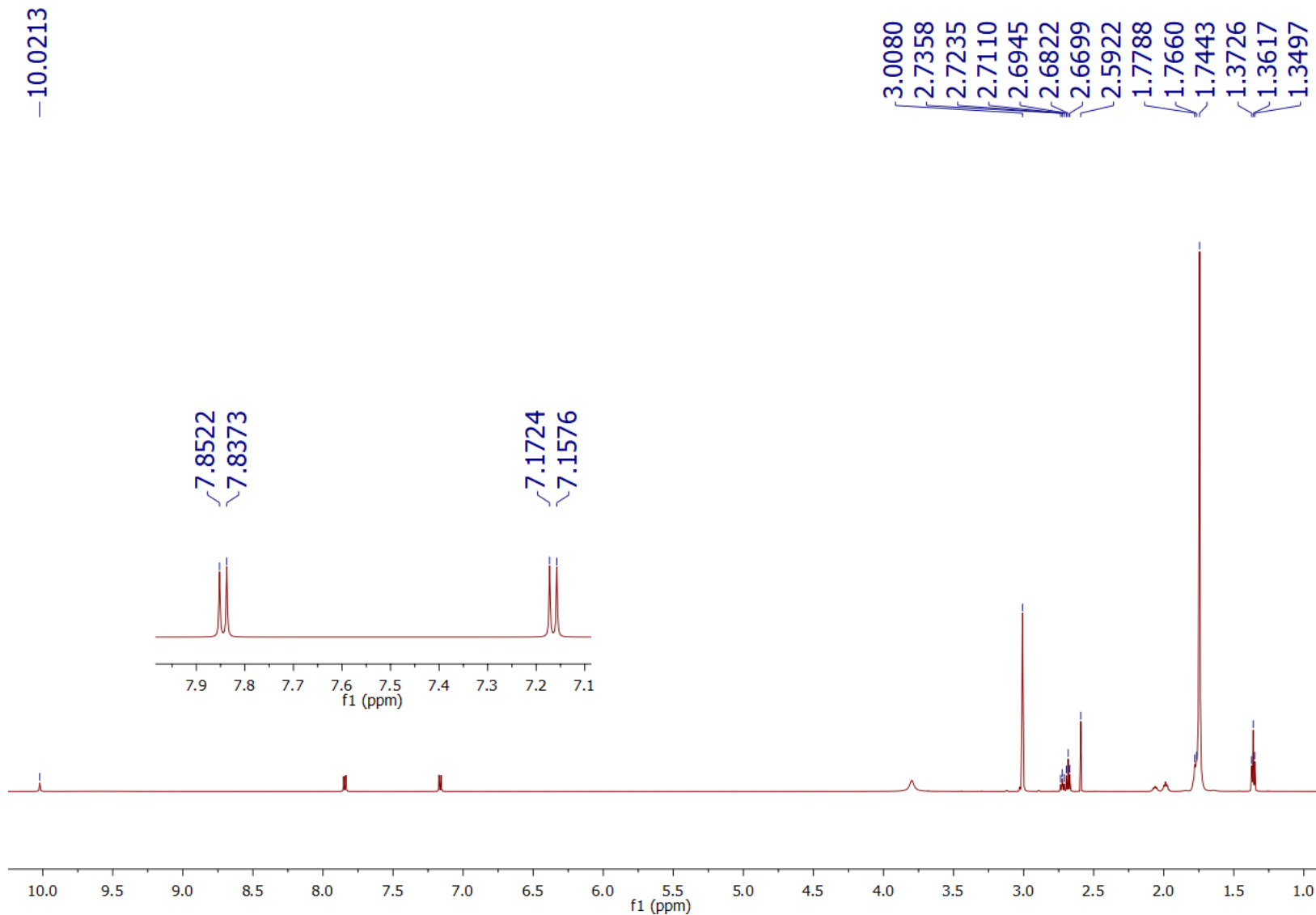


Figura 79. Espectro de RMN ¹H del compuesto FMC-30

101 #9730 RT: 33.12 AV: 1 SB: 232 33.22-33.69 , 32.77-33.08 NL: 6.78E6
T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

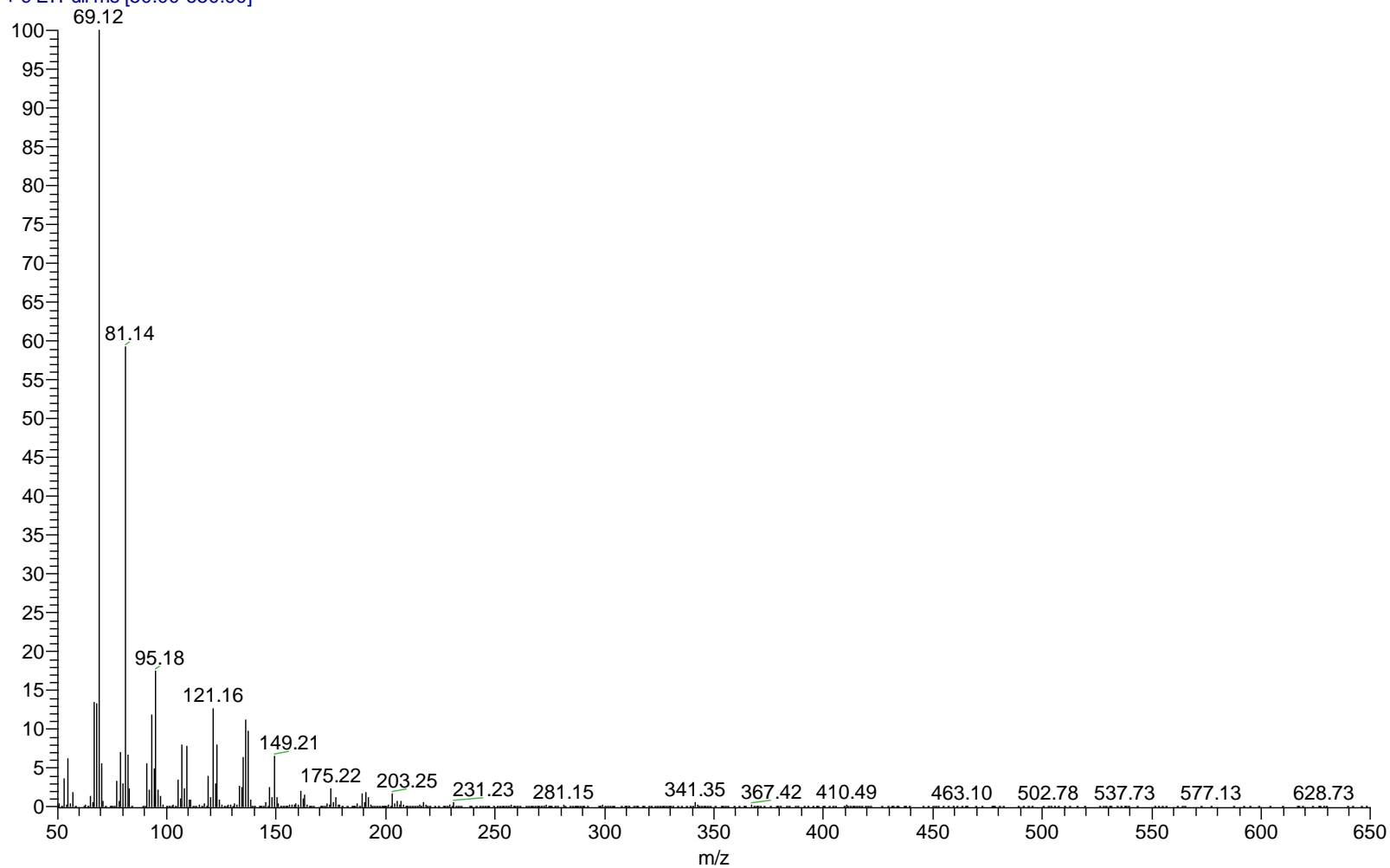


Figura 80. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-1

102_191217182736 #7040 RT: 23.97 AV: 1 NL: 7.17E6
T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

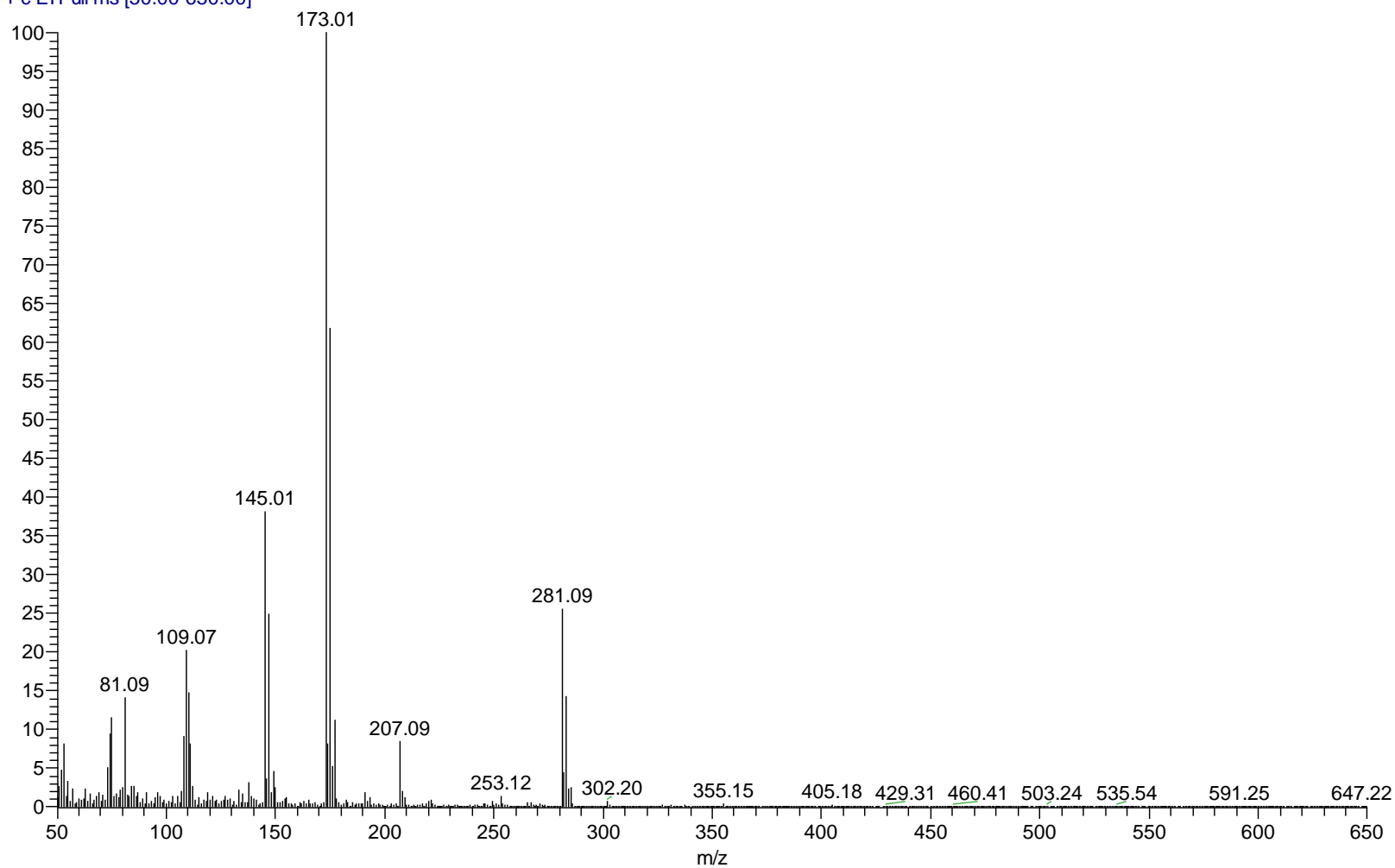


Figura 81. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-3

103_191217190350 #6577 RT: 22.40 AV: 1 NL: 3.58E7
 T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

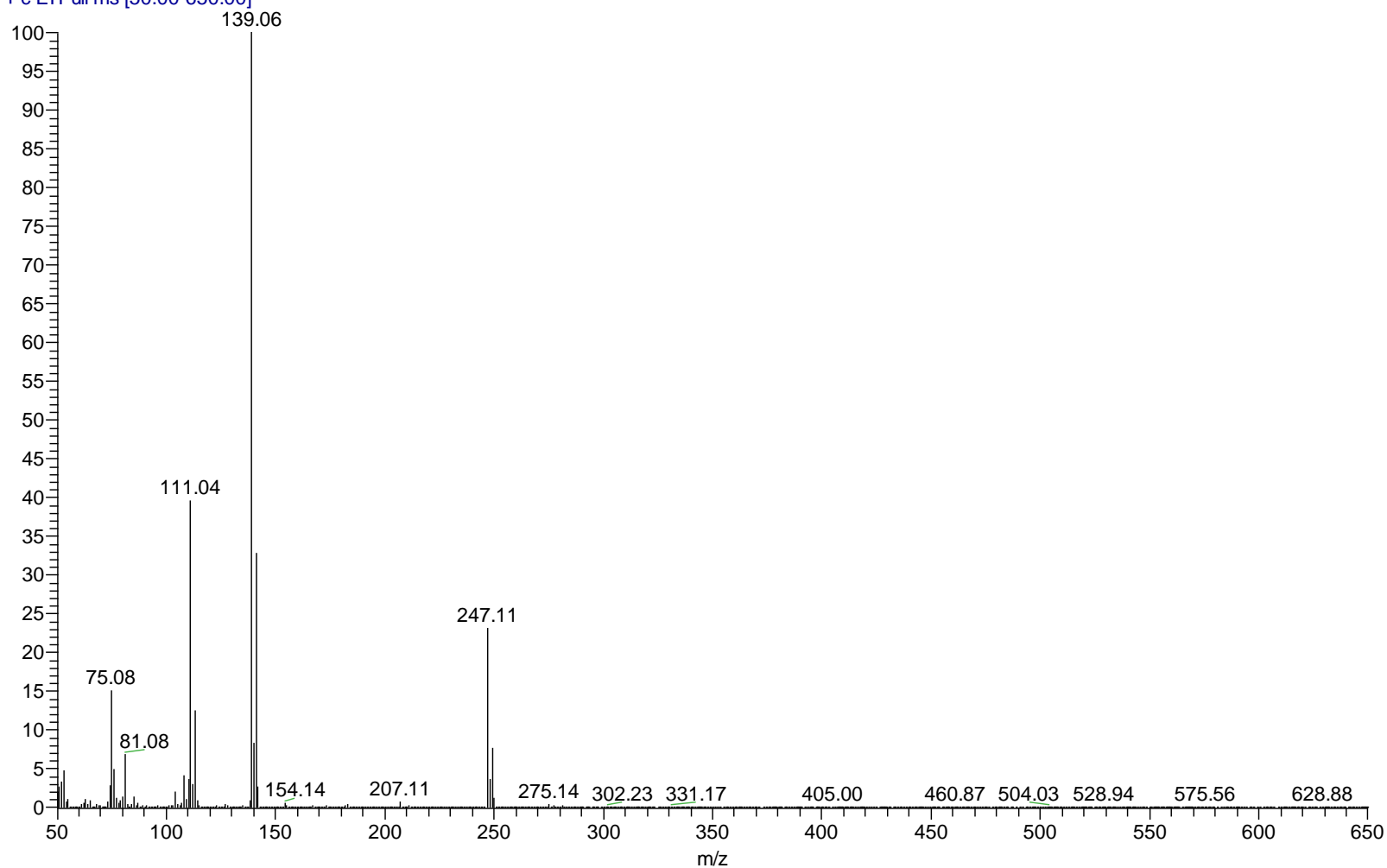


Figura 82. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-4

104 #5873 RT: 20.01 AV: 1 NL: 1.00E6
 T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

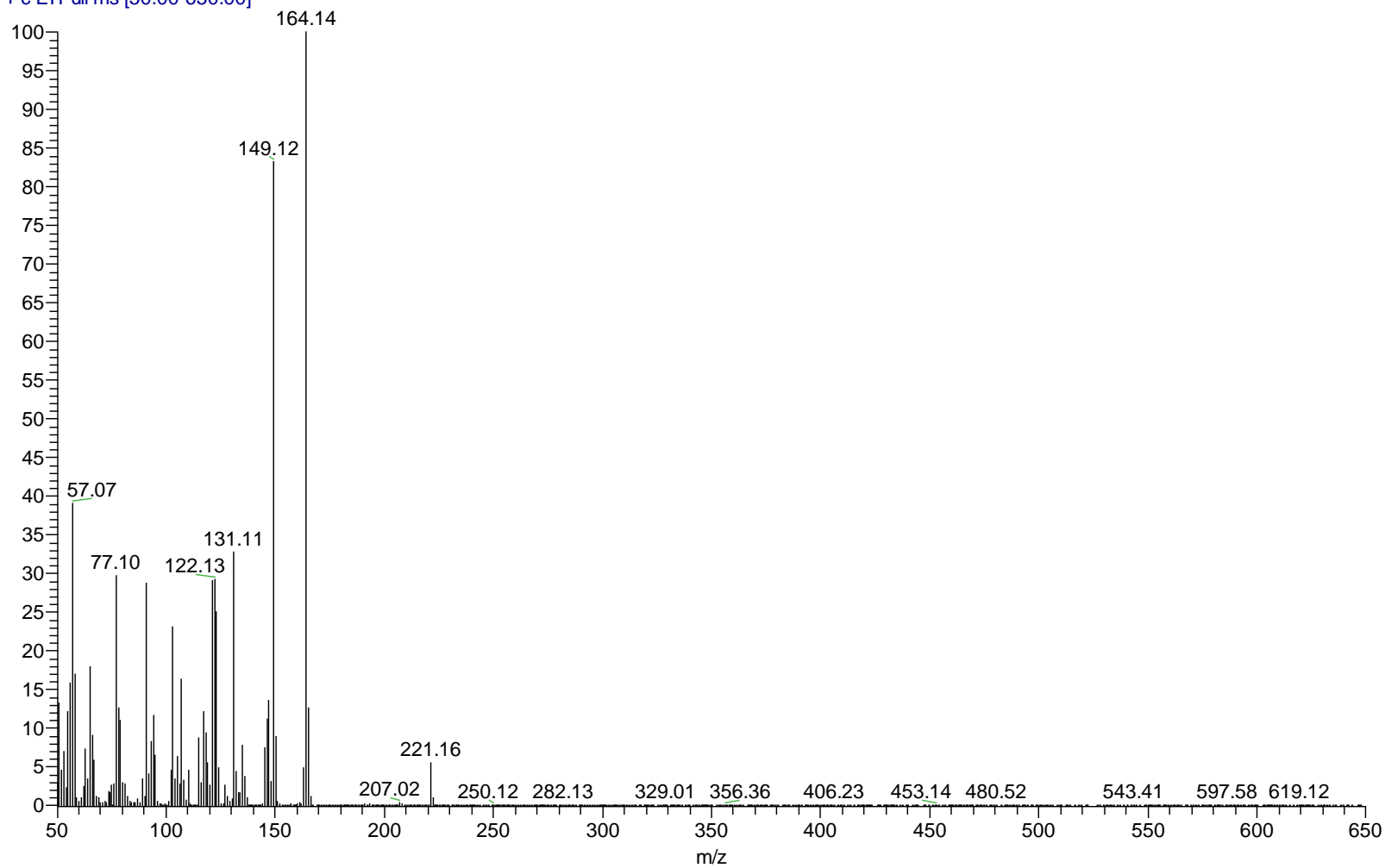


Figura 83. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-5

105_191217194007 #7346 RT: 25.02 AV: 1 NL: 1.11E7
T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

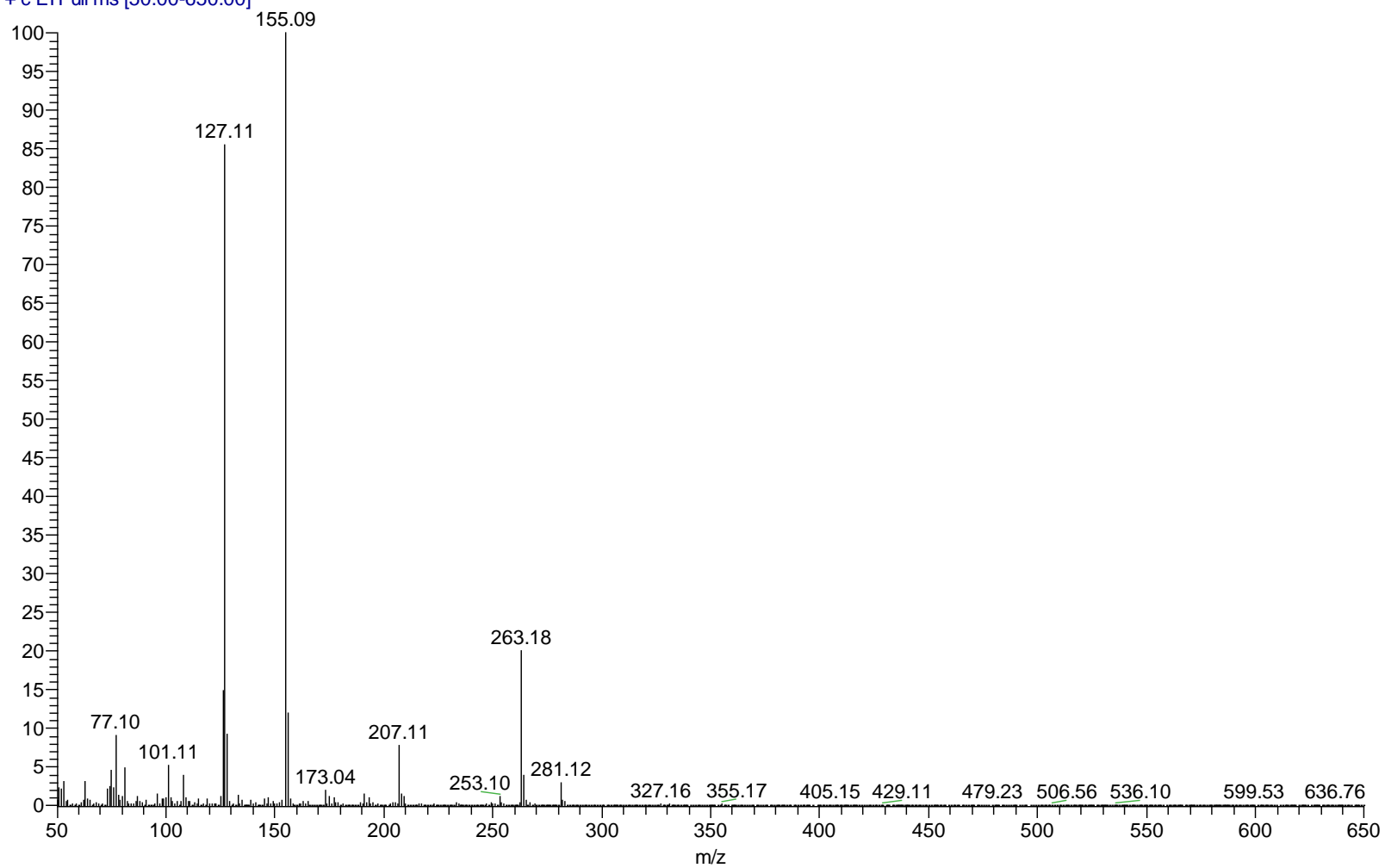


Figura 84. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-6

107 #5886 RT: 20.05 AV: 1 NL: 1.30E5
 T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

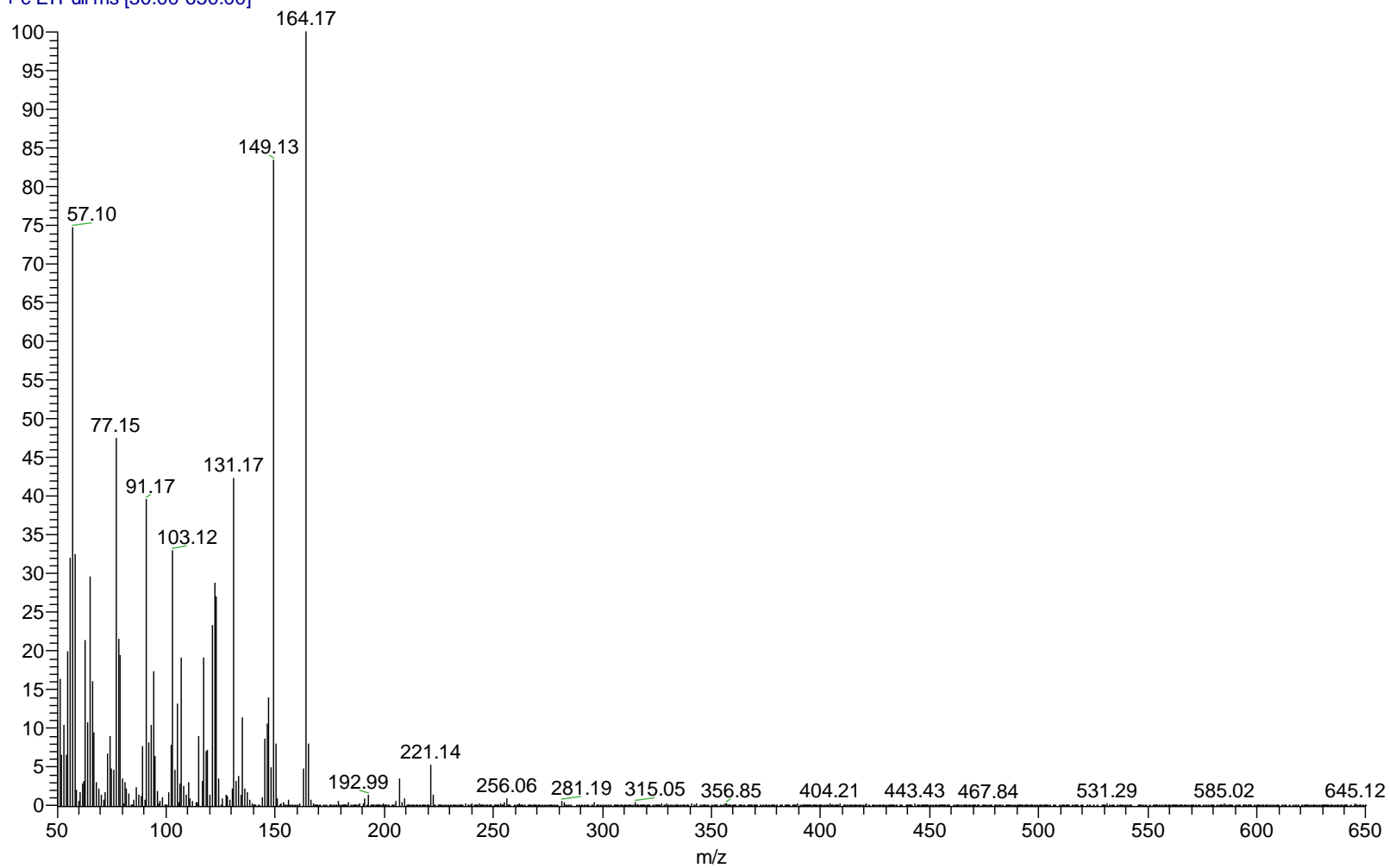


Figura 85. Espectro de masas (IE) del compuesto **FMC-8**

107 #5886 RT: 20.05 AV: 1 NL: 1.30E5
T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

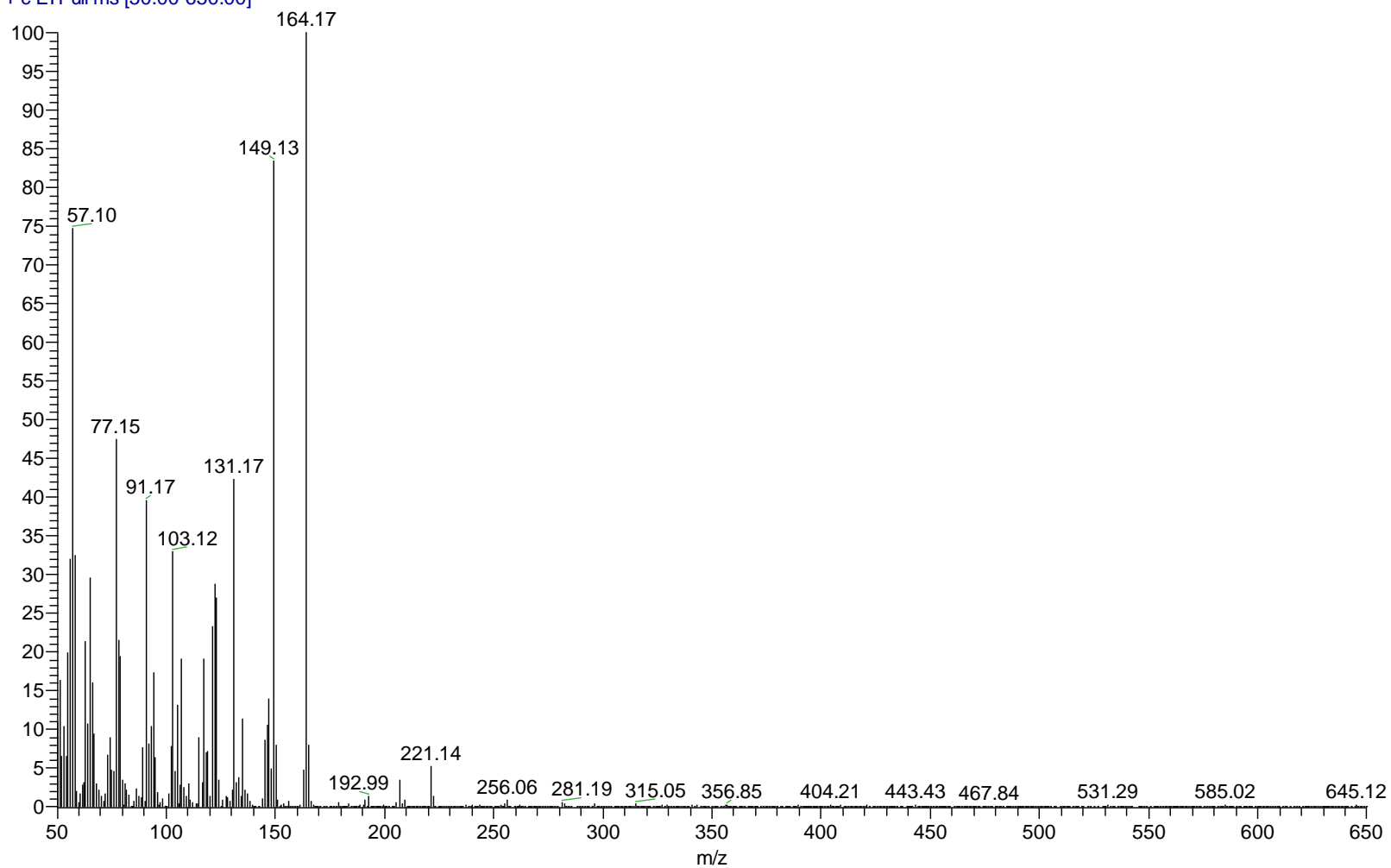


Figura 86. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-9

108 #5895 RT: 20.08 AV: 1 NL: 5.56E4
T: + c EI Full ms [50.00-650.00]

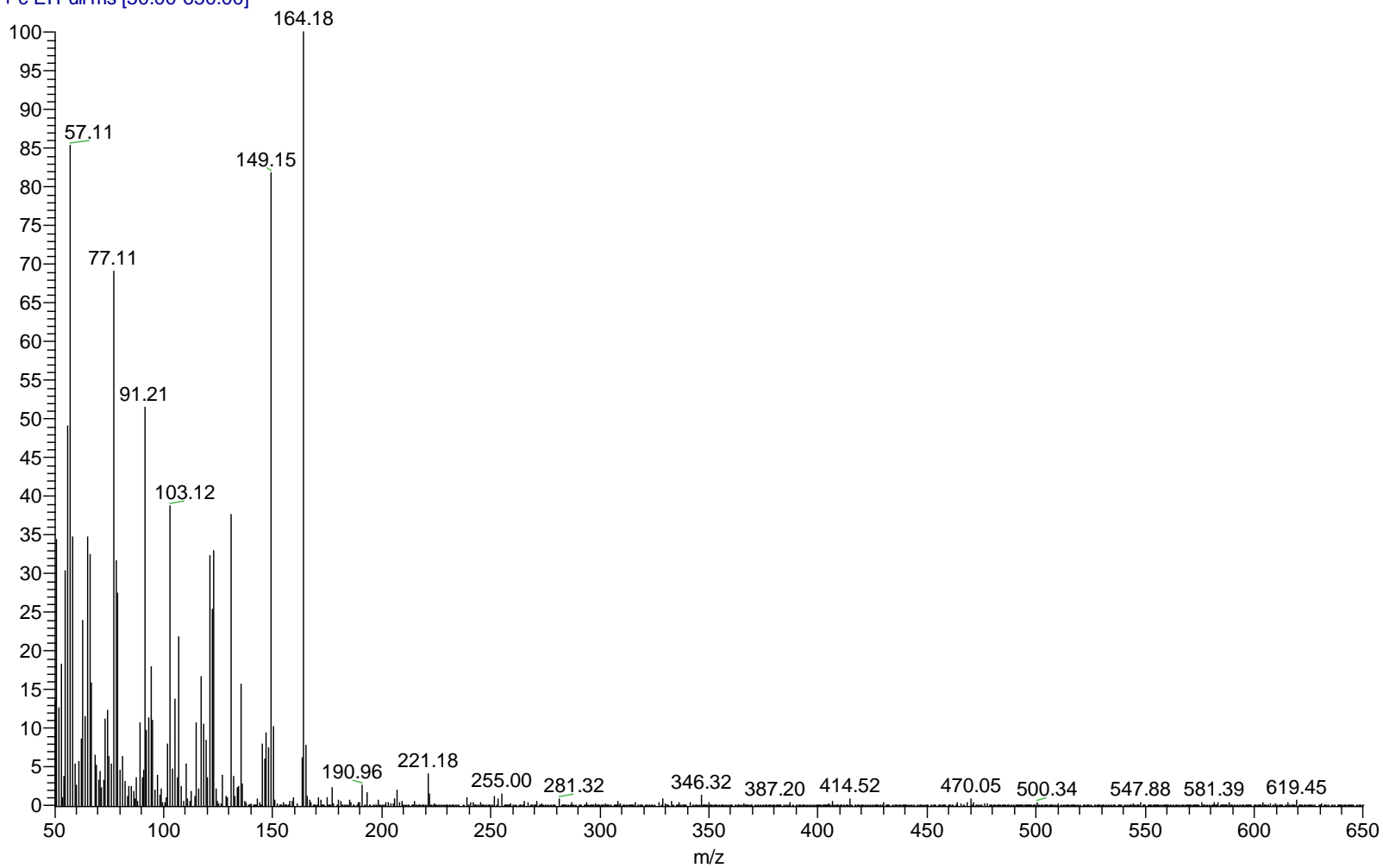


Figura 87. Espectro de masas (IE) del compuesto FMC-10

13. REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

1. Organización Mundial de la Salud, Informe Mundial sobre la Diabetes, Ginebra. **2016**.
2. Organización Mundial de la Salud, Definición Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones. **1999**, 2-4.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Principales causas de muerte, Comunicado de prensa núm. 525/2018, 31 de octubre del **2018**, 1-3.
4. Federación Internacional de la Diabetes, Atlas de la Diabetes de la FID, Novena edición. **2019**, 10-94.
5. Federación Mexicana de Diabetes., Principales causas de mortalidad en México. <http://fmdiabetes.org/principales-causas-mortalidad-mexico-2/>. (Consultado el 2 de octubre del 2019).
6. You, WP.; Henneberg, M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Res Amp Care*. **2016**, 4.
7. Carrera, C.; Martínez, J. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. *Nutr Hosp*. **2013**, 28, 78-87.
8. Holman, N.; Young, B.; Gadsby, R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. **2015**, 32, 1119–1120.
9. Mumtaz, M. Gestational Diabetes Mellitus. *Malays J Med Sci*. **2000**, 7, 4–9.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. **2010**, 33, 62-69.
11. Secretaria de Salud. NOM-015-SSA2-2010 para la prevención tratamiento y control de la diabetes mellitus. **2010**.
12. American Diabetes Association. <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>. (Consultado el 4 de octubre del 2019).
13. Kaku, K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *Journal of the Japan Medical Association*. **2010**, 53.
14. Wilcox, G. Insulin and insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. **2005**, 26, 19-39.
15. Bataille, D. Molecular mechanisms of insulin secretion. *Diabetes Metab*. **2002**, 7-13.
16. Mahler, R.; Adler, M. Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Clinicañ Endocrinology & Metabolism*. **1999**, 84, 1165-1171.

17. Gutiérrez, C.; Roura, A.; Olivares, J. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex.* **2017**, 153, 214-228.
18. DeFronzo, R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* **2010**, 53, 1270-1287.
19. Almanza, J.; Blancas, G.; García, R.; Javier, F.; Miguel, A. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. **2008**. 144, 535-542.
20. Esser, N.; Legrand-Poels, S.; Piette, J.; Scheen, A.; Paquot, N. Inflammation as a Link between Obesity, metabolic Syndrome and type 2 Diabetes. *Diabetes Res. Clin Pract.* **2014**, 105, 141-150.
21. Marín, J.; Martín, I.; Sevillano, C.; Cañizo, F. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Worl J Diabetes.* **2016**, 7, 354-395.
22. Balderas, I. Diabetes, obesidad y síndrome metabólico, un abordaje multidisciplinario. Editorial el manual moderno. **2015**, 117-118.
23. Sola, D.; Rossi, L.; Carnevevale, G.; Maffioli, P.; Bigliocca, M.; Mella, R.; Corliano, F.; Paolo, G.; Bartoli, E.; Derosa, G. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* **2015**, 11, 840-848.
24. Drugbank. Glyburide. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01016> (Consultado el 13 de octubre del 2019).
25. Sena, C.; Bento, C.; Pereira, P.; Seica, R. Diabetes mellitus: new challenges and innovative therapies. *EPMAJ.* **2010**, 1, 138-163.
26. Drugbank, Repaglinide. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00912> (Consultado el 13 de octubre del 2019).
27. Guardado, R.; Prioletta, A.; Jiménez, L.; Sosale, A.; Folli, F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type diabetes mellitus. *Arch Med Sci.* **2013**, 9, 936-943.
28. Gupta, V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab.* **2013**, 17, 413-421.
29. Drugbank, Exenatide. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01276> (Consultado el 13 de octubre del 2019).
30. Silva, W.; Souza, M.; Kraemer, L. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), adipose inflammation, and insulin resistance: is it time to look to the hepatocyte?. *Hepatobiliary Surg Nutr.* **2018**, 7 499-500.
31. Vella, A. Mechanism of Action of DPP-4 Inhibitors-New Insights. *J Clin Endocrinol Metab.* **2012**, 97, 2656-2628.
32. Drugbank, Sitagliptin. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01261> (Consultado el 14 de octubre del 2019).

33. Rosak, C.; Mertes, G. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* **2012**, 5, 357-367.
34. Mosley, J.; Smith, L.; Everton, E.; Fellner, C. Sodium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Management of Type 2 Diabetes: Drugs Class Overview. *Pharmacy and Therapeutics.* **2015**, 40, 451-462.
35. Balderas, I. Diabetes, obesidad y síndrome metabólico, un abordaje multidisciplinario. Editorial el manual moderno. **2015**, 127.
36. Drugbank, Dapaglifozin. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06292> (Consultado el 14 de octubre del 2019).
37. Rena, G.; Grahame, D.; Pearson, E. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* **2017**, 60, 1577-1585.
38. Consoli, A; Formoso, G. Do thiazolidiones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus?. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* **2013**, 15, 967-977.
39. Drugbank, pioglitazone <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01132> (Consultado el 15 de octubre del 2019).
40. Abdelsalam, S.; Korashy, H.; Zeidan, A.; Agouni, Abdelali. The Role of Protein Tyrosine Phosphatase (PTP)-1B in Cardiovascular Disease and Its Interplay with Insulin Resistance. *Biomolecules.* **2019**, 286, 1-23.
41. Montabilet, J.; Kennedy, B. Therapeutic strategies for targeting PTP1B in diabetes, *ELSEVIER Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* **2005**, 2, 129-135.
42. Kolmodin, K.; Johan, A. The Catalytic Mechanism of Protein Tyrosine Phosphatases Revisited. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.* **2001**, 498, 208-213.
43. Seiner, D.; LaButti, J.; Gates, K. Kinetics and Mechanism of Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Inactivation by Acrolein. *Chem Res Toxicol.* **2007**, 20, 1315.
44. Verma, M.; Gupta, S.; Chaudhary, A.; Garg, V. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors as antidiabetic agents – A brief review. *Bioorganic Chemistry.* **2017**, 70, 267-283.
45. Gutiérrez, A. Síntesis y evaluación antidiabética de derivados de los ácidos 3-fenilpropanoico y 2-fenoxipropanoico como potenciales ligandos multitarget. Tesis de maestría, **2017**.
46. Tyagi, S.; Gupta, P.; Saini, A.; Kaushal, C.; Sharma, S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res.* **2011**, 2, 236-240.
47. Grygiel, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J.* **2014**, 13, 17.
48. Sahebkar, A; Chew, G.; Watts, G. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin. Pharmacother.* **2014**, 493-503.

49. Ichimura, A.; Hirasawa, A.; Hara, T.; Tsujimoto, G. Free fatty acid receptors act as nutrient sensors to regulate energy homeostasis. *Prostaglandins & other Mediators*. **2009**, 89, 82-88.
50. Eleazu, C.; Charles, A.; Eleazu, K. Achi, N. Free fatty acid receptor 1 as a novel therapeutic target for type 2 diabetes mellitus-current status. *Chemico-Biological Interactions*. **2018**, 289, 32-39.
51. Chen, C.; Li, H.; Long, Y. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus: The biological characteristics and the chemical space. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2016**, 26, 5603-5612.
52. Torres, H. Diseño y síntesis de híbridos de tiazolidin-2,4-dionas y fibratos, como potenciales agentes para el tratamiento del Síndrome Metabólico. Tesis de maestría en farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, **2009**.
53. Wang, X.; Zhao, T.; Yang, B. Synthesis and biological evaluation of phenoxyacetic acid derivatives as novel free fatty acid receptor 1 agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2015**, 23, 132-140.
54. Colín, B. Diseño, síntesis y bioevaluación antidiabética *in combo* de benciliden-1,3-tiazolidin-2,4-dionas y derivados del ácido fenilpropanoico. Tesis de doctorado en farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, **2018**.
55. Kim, D.; Lee, J.; Londhe, A.; Kadayat, T.; Joo, J.; Hwang, H.; Kim, K.; Pae, A.; Chin, J.; Cho, S.; Kang, H. Synthesis and evaluation of an orally available "Y"-shape biaryl peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist. *Bioorganic & Medicinal chemistry*. **2018**, 26, 4382-4389.
56. Sahebkar, A.; T Chew, G.; F Watts, G. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin. Pharmacother*. **2014**, 493-503
57. Li, Z.; Ren, Q.; Wang, X.; Zhou, Z.; Hu, L.; Deng, L.; Guan, L.; Qiu, Q. Discovery of HWL-088: A highly potent FFA1/GPR40 agonist bearing a phenoxyacetic acid scaffold. *Bioorganic chemistry*. **2019**, 92, 103209.
58. Shampo, M.; Kyle, R.; Steensma, D. Elias James Core--Nobel Prize for retrosynthetic analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. **2013**, 88, 7-8.
59. PASSonline disponible en <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>.
60. Filimonov, D.; Launin, A.; Gloriovova, T.; Rudik, A.; Druzhilovskii, D. Pogodin, P. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2014**, 50, 444-457.
61. admetSAR 2.0 disponible en <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>

62. Yang, H.; Lou, C.; Sun, L.; Li, J.; Cai, Y.; Wang, Z.; Li, W.; Liu, G.; Tang, Y. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization ADMET properties. *Bioinformatics*. **2019**, 35, 1067-1069.
63. SwissADME disponible en <http://www.swissadme.ch>.
64. Daina, A.; Michelin, O.; Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Nature: Scientific reports*. **2017**, 7, 42717.
65. Sander, T. OSIRIS Property Explorer. *Organic Chemistry Portal*. Disponible en <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.
66. ACD/Labs. ACD/ToxSuite. Advance Chemistry Development. **2016**.
67. Xuan, M.; Hong, Z.; Mihaly, M.; Meng, C. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*. **2011**, 7, 146–157.
68. Wang, Z.; Sun, H.; Yao, X.; Li, D.; Li, Y.; Tian, S. Hou, T. Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein–ligand complexes: the prediction accuracy of sampling power and scoring power. *Phys. Chem. Chem. Phys*. **2016**, 18, 12964-12975.
69. PyMOL disponible en la web: <https://www.pymol.org/>.
70. MOE (Molecular Operating Environment) disponible en la web: https://www.chemcomp.com/MOE-Molecular_Operating_Environment.htm.
71. Di, L.; Kerns, E. Drug-like properties, concepts, structure, design and methods from ADME to toxicity optimization. Academic Press is an imprint of Elsevier, **2016**, 47-48, 434-443.
72. Chavda, H.; Patel, C.; Anand I. Biopharmaceutics classification system. *Sys Rev Pharm*. **2010**, 1, 62-69.
73. General Self Assessment Answers. Solving pH/pKa Problems. Disponible en la web <https://www.ashp.org/-/media/store-files/p4641-sample-chapter-3.ashx>.
74. Manallack, D.; Prankerd, R.; Yuriev, E.; Oprea, T.; Chalmers, D. The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem Soc Rev*. **2013**, 42, 485-496.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química



Otorga la presente:

Constancia

A:

Carlos Cristian Miranda González

Por su asistencia al:

IV Simposio

“Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos”

Realizado los días 13, 14 y 15 de junio de 2018 en la Facultad de Química

“Por Mi Raza Hablará El Espíritu”

Ciudad Universitaria, CdMx, a 15 de junio de 2018.

Dr. Andrés Navarrete Castro
Jefe Depto. De Farmacia

Dr. Alfonso S. Lira Rocha
Comité Organizador



La Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
otorga la presente

CONSTANCIA

CARLOS CRISTIAN MIRANDA GONZALEZ

Por su asistencia al:



*"INNOVACIÓN Y DESARROLLO FARMACÉUTICO
CON IMPACTO EN LA SALUD Y BIENESTAR DE LA POBLACIÓN"*

LI Congreso Nacional de
CIENCIAS FARMACÉUTICAS

Septiembre 2018, Puerto Vallarta, Jalisco.



Dr. Efrén Hernández Baltazar
Presidencia de la Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.



Dra. Verónica Rodríguez López
Dirección de Ciencia y Tecnología de la Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.

QFA0009



INNOVACIÓN Y DESARROLLO FARMACÉUTICO
CON IMPACTO EN LA SALUD Y BIENESTAR DE LA POBLACIÓN*

El Congreso Nacional de CIENCIAS FARMACÉUTICAS



La Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
otorga el presente

RECONOCIMIENTO a:

Carlos Cristian Miranda Gonzalez, Gabriel Navarrete Vazquez

Por la presentación del trabajo:
Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-arilamidofenoxiacético

Dr. Efrén Hernández Baltazar

Presidencia de la Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.

Septiembre 2018, Puerto Vallarta, Jalisco.

Dra. Verónica Rodríguez López

Dirección de Ciencia y Tecnología de la Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química



Otorga la presente:

Constancia

A:

Carlos Cristian Miranda González

Por su asistencia al:

V Simposio

“Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos”

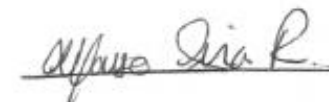
Realizado los días 19, 20 y 21 de junio de 2019 en la Facultad de Química

“Por Mi Raza Hablará El Espíritu”

Ciudad Universitaria, CdMx, a 21 de junio de 2019.



Dr. Andrés Navarrete Castro
Jefe Depto. De Farmacia



Dr. Alfonso S. Lira Rocha
Comité Organizador



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química



Otorga la presente:

Constancia

A:

Miranda González Carlos Cristian, Navarrete Vázquez Gabriel

Por su participación en la **Sesión de Carteles** del V Simposio "Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos", con el trabajo titulado:

"Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-aril/alquilamidofenoxiacético"

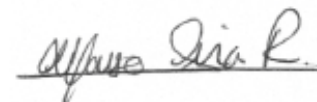
Realizado el día 20 de junio de 2019 en la Facultad de Química

"Por Mi Raza Hablará El Espíritu"

Ciudad Universitaria, CdMx, a 21 de junio de 2019.



Dr. Andrés Navarrete Castro
Jefe Depto. De Farmacia



Dr. Alfonso S. Lira Rocha
Comité Organizador

**Universidad Autónoma del Estado de Morelos
a través de la
Facultad de Farmacia**

Otorgan la presente

CONSTANCIA

MIRANDA GONZÁLEZ CARLOS CRISTIAN

Por su asistencia al *VI Coloquio Sobre Obesidad y Diabetes*
Realizado el **14 noviembre de 2019**, en las instalaciones de la Facultad de Farmacia,
en Cuernavaca, Morelos.

La Facultad reconoce y agradece su participación.

*"Por una Humanidad Culta"
Una universidad de excelencia*



Dr. Efrén Hernández Baltazar
Director
Facultad de Farmacia UAEM



Dr. Cairo D. Toledano Jaimes
Responsable del C.A. Farmacia Clínica
y Diagnóstico Molecular
Facultad de Farmacia UAEM

Esta es una constancia digital y su autenticidad está avalada mediante clave única de registro codificada en QR.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

A través de la Facultad de Farmacia



Otorga la presente:

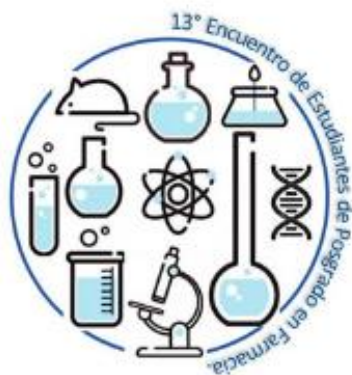
CONSTANCIA

a:

Carlos Cristian Miranda-González y Gabriel Navarrete-Vázquez

Por su participación en la presentación del cartel titulado "Síntesis y acción antidiabética de ácidos 4-aril/alquilamidofenoxiacético" en el 13° Encuentro de Estudiantes de Posgrado en Farmacia.

Cuernavaca, Morelos a 21 de noviembre del 2019.



Dr. Efrén Hernández Baltazar
Director de la Facultad de Farmacia