



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

**FACULTAD DE FARMACIA**

**“SÍNTESIS Y ESTUDIO ANTIDIABÉTICO *IN SILICO* DE  
ÁCIDOS 2-ACILAMINOTIAZOL-4-ILACÉTICOS”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADO EN FARMACIA**

**PRESENTA:**

**BLANCA VALERIA GUADARRAMA CRUZ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. JUAN GABRIEL NAVARRETE VÁZQUEZ**

**ASESOR TÉCNICO**

**M. en F. YELZYN DOLORES GALVÁN CIPRÉS**



Cuernavaca, Morelos

2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA  
SECRETARIA DE DOCENCIA  
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 28 de julio de 2021  
Asunto: VOTOS APROBATORIOS  
Medio de Notificación: Electrónica  
Folio: FF/D/SD/JLF/0086/2021

**DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**U.A.E.M**  
**PRESENTE**

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Síntesis y estudio antidiabético *in silico* de ácidos 2-acilaminotiazol-4-ilacéticos”** presentada por la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Blanca Valeria Guadarrama Cruz, (20151004098)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado	Firma
Dr. Samuel Enoch Estrada Soto	_____
Dra. María Crystal Columba Palomares	_____
Dr. Germán Bernal Fernández	_____
Dra. Blanca Iris Colín Lozano	_____
Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez	_____



**ATENTAMENTE**  
**“POR UNA HUMANIDAD CULTA”**

**M.P.D. Reyna América Serrano López**  
**Secretaria de Docencia**

Cp Archivo  
Cp. Bdm

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México.  
C.P. 62210 Tel. 777 329 7000 Ext. 3365



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

**REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ** | Fecha:2021-07-29 14:12:04 | Firmante

CoDWbjTZOYGJ1zbUpnoRSSKeBIQj1JTYHKVe60pcnpAo7GTO1Zoex3yNvsRKuXXK0LFqAaLOno8kv69wlr0/Qb7r/QeJmrzKf9nJ1CRr4zdxikQtshOGGs369e5DasFGUQJ+Rq  
CuicpTP/H39HWRdAxCif/7mJsdzsFIFadb7xmKXChY7ErfXgz23WwUosyip/OVa8iEbqITQkeE/99r/WOP5o4TU2g6mMW4zla+yFdZxtR7HxVTjcs1LXeHb2DEI0Coh9+GMYC/My8  
WxHPawK6JEI2x0G2MzPUdeYJgi36vgM47B95ChN4HQT7Is6nzi4F+NvcjZEwVfh8TNm2dQ==

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



**p84uPG**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/AIV7NiKD3DzofxWe8Pg4iX6tvfuLL2LE>





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

**JUAN GABRIEL NAVARRETE VAZQUEZ | Fecha:2021-08-02 16:03:52 | Firmante**

JvQp+YmUeyReHXr7vRhDGUNU2oBEze7r4SIWTS5vLW2FsOu7ladxpMt01mWbilq01LglvYVcOpbZSTT2NhJ/fUJeddrLxZ7tXlkbTPEunSwz7yp2wvYbav09VXEi3b6PKu4A98x9B9JLRiFwLmnpbgB6dEa4DGuW5/UFGX7B7fFKn2g3IC/DziAFxSBfI4Fk8XB1jnG67rrrl5eMa/kgSqxiP6YUC/NWUTO+K99LgabHUogkecyq+xfaqmSNQJ4XfXFTC4wA420xVK17I3ucpTXfRmcYVfRy6tRBrzGVINjOa5oZvIVGqJvcWVRZ7yh73hjlLVqrCQJCTXR44w==

**MARIA CRYSTAL COLUMBA PALOMARES | Fecha:2021-08-02 16:05:10 | Firmante**

jU4EqjiqZsWLATPmGdctB7KWTTO410vSI2MSFy/7bi0GrZDVCy8Gvc5IHnU7VRIqqnJ+9S2rWjpdC7SqABk1kNrs+IksvH6YXmpMtRLSYIb0ZbNdYlmpWKjmJKQ+1DOqiTWmo6iRbqzMEoZ/sN9ECxpjTuTH6q93/F/1UvUlvuJKJOvTHORDLQWKF8JfT0YQiSjX/hsBuf2zG2sh6B6i9u85WaXu6I5IC+IagSZUXQQRIauODnu3paUifq/IH65GeQYSD3OjnREwS8wX8s6QpYZsNAVvbrXyoDWrXRReb0nlj14BIMd7KgM7Y2nXWzv/47k/1OAtmHDNggzFIQ==

**SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO | Fecha:2021-08-02 16:19:14 | Firmante**

nuHADQ5CKG6s+U/QDjIMWpk/8uvbrDW4ABrU09rGC31WSnzTy/UEN4ZAS7Bqfj3z/qj+5zPZEZ5cbxDorKF4Em0RjxS/AfuBtd/zK53udXy7v4kwAJeCJFSnb0LGCvzE7cBeHA6Hw1VEefr74JcMgPzR6ipsh9VuCcUjSMb0ltwJMTcHo+rK38dqpDhvlSJAqXU3kl6mRs2XjnVoQW8w1u6sOmOXF+ovkPIU9N/LaX31CcCeEu+icxAv/UximaRmieJtKbNbnR6NC00uN8/xYaD8QceldtSFAiZ6F229ZG9laPVtWfuzSDA5yjdjRMTGGOHc2oRpX0G6ItEDF2gq==

**BLANCA IRIS COLÍN LOZANO | Fecha:2021-08-02 16:45:19 | Firmante**

wfFXN/eJdpy72Rp1RUKbOAJWmvrkx470Q2TxVZPocirtMDt2dfOeP77LhQbddMORtAj1QGXEJat2pqWjINW7IBb6ug+C1iIC1b0JFwXX0txJ3Xrlqx6S7JQZudiCluCWdKeyToWkti88lRxd+dn40Gn9BYZ7ZNgx1HJdocMRsy3z9G+XoPCDbgG1zF5WolJoMba6f6OdZAZe6Fw08o6u/pb5Ajv8ZeCT/JysWN35I86ixvi88v/tOVNPY2AOFDNz8WmluFgHnZZKuHJ2g4Pahco3BoXjrrXVNs4lMucuuKJViy/lcbFZJxJtp24EyKnaUeebuLhDZzICGb2HfEQ==

**GERMAN BERNAL FERNANDEZ | Fecha:2021-08-02 21:40:39 | Firmante**

qjkUUYou8QEM1q7PP0BYzpz34AdBpUuau3fbuWl47U+afeO24KMgCySkrQ2nCO8UcweC0wJLH70w5YNhznHHXC8DVa0F2VMs40pr1iB14HWADCvIY9riaBeTes7F7pCTdPeZBAogkbzBNLf61rigjg3/2TTQXTIwAiCKzBvnbAwKbdy0hHJHwc1t7BwHwE8msuJxWDEz2z7aWG+/JKhPYQ7rSUQZNF/9e8dZGgZGYQvTKFrUtnFoTGN8pzuaghEWZ7xHwwq+9/sjy1F8E456UBQzhrGKJ2iEJBS1+tbUQOh6h0ZZTLugBn/jp1NuuTkeSiE701bZz59p5i798XUg==

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



wjOldX

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/0XPom6rcVzoZt5mwzAKMSIV3G7fjRWA4>



## AGRADECIMIENTOS

- A CONACyT por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación en ciencia básica 2015, número 253814 y por la beca de licenciatura con el número 25814
- Al financiamiento interno otorgado por la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) para la realización de este proyecto.
- Al Dr. Emanuel Hernández Núñez del Departamento de Recursos del Mar CINVESTAT Unidad Mérida y al Dr. Jaime Escalante García del CIQ (UAEM) por la colaboración en los análisis espectroscópicos y espectrométricos.
- Al Dr. Elix Alberto Domínguez Mendoza por su colaboración y tutoría en la realización de los ensayos *in vivo*.
- A la M. en F. Yelzyn Dolores Galván Ciprés por su paciencia, dedicación y asesoría para mejorar este proyecto.
- Al comité revisor: Dr. Samuel Estrada Soto, Dra. María Crystal Columba Palomares, Dr. Germán Bernal Fernández, Dra. Blanca Iris Colín Lozano, y Dr. Gabriel Navarrete Vázquez por sus observaciones y tiempo invertido en la revisión de este proyecto.
- Al Dr. Gabriel Navarrete Vázquez por haberme permitido utilizar las Instalaciones del L-5, por transmitirme y guiarme con sus conocimientos desde el inicio hasta la culminación de este proyecto de tesis, por brindarme un lugar en su grupo de investigación y principalmente por su apoyo incondicional y su amistad.
- A mis amigos y compañeros del Laboratorio 5: Checo, Yelz, Abril, Normita, Edgar, Jorge, Josue, Cristian, Wendy y Aldahir por los buenos momentos que pasamos durante este trayecto, por su apoyo y su amistad.
- A mis amigos de la carrera Daniel Barreto y Paty Bañales los cuales estimo y admiro profundamente porque sé que con ellos pasé el mayor tiempo en la Universidad y aprendí muchas cosas, gracias por regalarme sinceridad y tiempo.
- A mi mejor amiga Karla Arias por su amistad tan importante en esta etapa de mi vida, por estar conmigo en las buenas y en las malas.

- A mi Mamá Nay por enseñarme cosas importantes para mi vida y por demostrarme que con esfuerzo y dedicación todo se puede.
- A mi tío Miguel Ángel Cruz por estar conmigo y tenderme su mano cuando la he necesitado. Me ha acompañado en todo momento, es un segundo padre para mí y un ejemplo a seguir.
- A Rosalba Bejarano por sus consejos y ser la hermana mayor que tanto necesito y Ximena Vargas por ser la hermana pequeña que tiene algo nuevo por enseñarme.
- A mis hermanos Israel y Jorge por llenarme de alegría todos los días, por su cariño y apoyo incondicional durante este proceso.
- A Luis Galarza por creer en mí, iluminar mi vida, gracias a su apoyo he logrado alcanzar de mejor manera mis metas, a través de sus consejos, de su amor, y paciencia.

## DEDICATORIA

### A mis papás

Gracias por amarme hasta el infinito y más allá.

Jesús Guadarrama Bahena † por ser mi maestro, consejero y ejemplo a seguir. Todos mis logros serán gracias a tu fortaleza, virtudes y valores inculcados en mí. Hoy que no estás sigues siendo mi pilar para continuar hacia adelante.

Blanca Cruz Carvajal, Gracias mamá por instruirme, ser mi apoyo incondicional, por tu cariño, sinceridad, motivación protección, alegría, enseñanzas, por la libertad que siempre me has dado y hacerme sentir acompañada a cada segundo de mi vida. Eres mi gran ejemplo de perseverancia y fortaleza. En ti he encontrado a la mujer que quiero ser: Integra, feliz y valiente.

### A mis abuelos

Miguel Pérez † y Herlinda Bahena † ya no están a mi lado, pero su cariño permanece siempre en mi corazón, fueron tolerantes, honestos, bondadosos y generosos todos estos valores me los enseñaron desde mi niñez.

## ABREVIATURAS

<b>ADA</b>	Asociación Americana de Diabetes
<b>ADP</b>	Adenosín difosfato
<b>AMP</b>	Adenosín monofosfato
<b>ATP</b>	Adenosin Trifosfato
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>DAG</b>	Diacilglicerol
<b>DHA</b>	Docosahexaenoico
<b>DL<sub>50</sub></b>	Dosis Letal media
<b>DMAP</b>	4-(dimetilamino) piridina
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DPP4</b>	Dipeptidilpeptidasa-4
<b>DT1</b>	Diabetes tipo 1
<b>DT2</b>	Diabetes tipo 2
<b>EM-IE</b>	Espectrometría de masas por Impacto Electrónico
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentaenoico
<b>FFAR1</b>	Receptor de ácidos grasos libres tipo 1
<b>FID</b>	Federación Internacional de Diabetes
<b>GIP</b>	Polipéptido inhibidor gástrico
<b>GLP-1</b>	Péptido similar al glucagón
<b>GLP-1</b>	Péptido-1 similar al glucagón
<b>GLUT</b>	Transportador de glucosa
<b>GPR40</b>	Receptor acoplado a proteína G 40
<b>IFG</b>	Alteración de la glucemia en ayunas
<b>IGT</b>	Alteración de tolerancia a la glucosa
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IRS</b>	Sustrato del Receptor de Insulina
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b><i>J<sub>m</sub></i></b>	Constante de acoplamiento meta
<b><i>J<sub>o</sub></i></b>	Constante de acoplamiento orto



<b>MOE</b>	Molecular Operating Environment
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PASS</b>	Predictor del Espectro de Actividad Biológica para Sustancias
<b>PI<sub>3</sub></b>	Fosfatidilinositol trifosfato
<b>PIP<sub>2</sub></b>	Fosfatidilinositol bifosfato
<b>PKB</b>	Proteína cinasa B
<b>PKC</b>	Proteína cinasa C
<b>PKD1</b>	Proteína cinasa D1
<b>PLC</b>	Fosfolipasa C
<b>PPAR</b>	Receptor activado por proliferador de peroxisomas
<b>PPARs</b>	Receptores activados por proliferadores de peroxisomas
<b>PTGO</b>	Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>Ser/Thr</b>	Serina/treonina
<b>SGLT-2</b>	Cotransportador sodio-glucosa tipo 2
<b>SUR-1</b>	Receptor de sulfonilurea
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Interferón alfa
<b>Tyr</b>	Tirosina
<b>TZD</b>	1,3-tiazolidin-2,4-diona
<b>11<math>\beta</math>-HSD1</b>	11 beta Hidroxiesteroide Deshidrogenasa tipo 1

## ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS .....	I
ABREVIATURAS.....	IV
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	VI
ÍNDICE DE DIAGRAMAS Y FIGURAS .....	IX
ÍNDICE DE GRAFICAS Y TABLAS.....	X
ÍNDICE DE ESPECTROS .....	XI
ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	XII
ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	XIII
1 INTRODUCCIÓN .....	1
2 ANTECEDENTES .....	2
2.1 Clasificación actual .....	2
2.1 Criterios de diagnóstico.....	3
2.2 IGT e IFG .....	4
2.3 Diabetes Tipo 2 (DT2) .....	4
2.4 Fisiopatología de la DT2 .....	4
2.4.1 Secreción de la insulina.....	4
2.4.2 Señalización de la insulina. ....	5
2.4.3 Resistencia a la insulina .....	7
2.5 Tratamiento para la DT2 .....	8
2.5.1 Ejercicio .....	9
2.5.2 Tratamiento farmacológico para la DT2.....	9
2.5.3 <i>Preparaciones de Insulina</i> .....	11
2.5.4 Insulinosensibilizadores.....	11
2.5.5 Secretagogos de insulina .....	12
2.5.6 Otros mecanismos.....	14
2.6 Dianas moleculares novedosos en el tratamiento de la DT2 .....	15
2.6.1 GPR40/Receptor de ácidos grasos libres tipo 1 (FFAR1) .....	16
2.6.2 Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs) ..	19
3 JUSTIFICACIÓN .....	22
4 HIPÓTESIS.....	23
5 OBJETIVOS.....	23
5.1 OBJETIVO GENERAL .....	23

5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
6	CONSIDERACIONES QUÍMICO FARMACÉUTICAS PARA EL DISEÑO MOLECULAR .....	24
6.1	Criterios generales para el diseño de los compuestos propuestos .....	24
6.2	Reglas de Lipinski .....	26
7	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL .....	28
7.1	PARTE QUÍMICA .....	29
7.1.1	Análisis retrosintético .....	29
7.1.2	Síntesis química .....	30
7.2	Fase <i>in silico</i> (computacional) .....	31
7.2.1	PASS: Predicción del espectro de actividad biológica para sustancias 31	
7.2.2	Acoplamiento inverso por el servidor DIA-DB .....	31
7.2.3	Acoplamiento molecular automatizado .....	32
7.2.4	Admet-SAR .....	32
7.2.5	SwissADME .....	33
7.2.6	ACD/ToxSuite: Predicción de la toxicidad aguda .....	33
7.3	Fase <i>in vivo</i> .....	34
7.3.1	Análisis de consenso farmacológico (PHACA) .....	34
7.3.2	Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) .....	34
8	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	35
8.1	Parte química .....	35
8.1.1	Síntesis general de los compuestos precursores <b>VGC 1a-5a</b> .....	35
8.1.2	Síntesis general de los compuestos finales <b>VGC 1-5</b> .....	35
8.1.3	Identificación y caracterización estructural de los compuestos sintetizados .....	38
8.2	Fase <i>in silico</i> .....	52
8.2.1	Predicción del Espectro de Actividad Biológica para Sustancias mediante PASS .....	52
8.2.2	Acoplamiento molecular inverso por el servidor DIA-DB .....	54
8.2.3	Acoplamiento molecular con el programa MOE .....	55
8.2	Predicción de las propiedades farmacocinéticas por AdmetSAR .....	63
8.2.5	Predicción de la toxicidad aguda: ACD/ToxSuite .....	64
8.3	Fase <i>in vivo</i> .....	66
8.3.1	Análisis de consenso farmacológico (PHACA) .....	66

8.3.2	Evaluación <i>in vivo</i> del efecto antihiperglucemiante del compuesto <b>VGC-1</b>	68
8.3.3	Evaluación <i>in vivo</i> del efecto antihiperglucemiante del compuesto <b>VGC-1a</b>	69
8.3.4	Evaluación <i>in vivo</i> del efecto antihiperglucemiante del compuesto <b>VGC-2</b>	70
8.3.5	Evaluación <i>in vivo</i> del efecto antihiperglucemiante del compuesto <b>VGC-4</b>	71
9	CONCLUSIONES	72
10	PERSPECTIVAS	73
11	PARTE EXPERIMENTAL	74
11.1	Instrumentación	74
11.2	Cromatografía	74
11.3	Reactivos y costo	75
11.4	Parte química	76
12	ESPECTROS	86
13	REFERENCIAS	96

# ÍNDICE DE DIAGRAMAS Y FIGURAS

FIGURA 1 NÚMERO DE PERSONAS CON DIABETES POR REGIÓN EN 2019 Y PREDICCIONES PARA EL AÑO 2045 <sup>1</sup> .....	1
FIGURA 2 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA DIABETES MODIFICADO DE <sup>1</sup> .....	3
FIGURA 3 REGULACIÓN DE SECRECIÓN DE INSULINA <sup>4</sup> .....	5
FIGURA 4 ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE INSULINA MODIFICADO DE <sup>10</sup> .....	6
FIGURA 5 VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA <sup>8</sup> .....	7
FIGURA 6 CAUSAS Y CONSECUENCIAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA MODIFICADO DE <sup>13</sup> .....	8
FIGURA 7 FÁRMACOS ACTUALMENTE DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE DT2. ILUSTRACIÓN MODIFICADA DE <sup>13</sup> .....	10
FIGURA 8 ESTRUCTURA DE LA METFORMINA.....	11
FIGURA 9 ESTRUCTURA DE PIOGLITAZONA.....	12
FIGURA 10 ESTRUCTURA DE GLIBENCLAMIDA.....	12
FIGURA 11 ESTRUCTURA DE SITAGLIPTINA.....	13
FIGURA 12 LIRAGLUTIDA PDB: 4APD.....	13
FIGURA 13 ESTRUCTURA DE DAPAGLIFOZINA.....	14
FIGURA 14 ESTRUCTURA DEL MIGLITOL.....	14
FIGURA 15 ESQUEMA DE DIFERENTES DIANAS MOLECULARES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DT2.....	15
FIGURA 16 MECANISMO DE ACCIÓN DE GPR40 <sup>8</sup> .....	16
FIGURA 17 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS LIGANDOS ENDÓGENOS DEL RECEPTOR GPR40 <sup>30</sup> .....	17
FIGURA 18 LIGANDOS SINTÉTICOS DEL RECEPTOR GPR40.....	18
FIGURA 19 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PPARs <sup>34</sup> .....	19
FIGURA 20 ACCIONES DE PPAR $\gamma$ EN DIFERENTES TEJIDOS <sup>35</sup> .....	20
FIGURA 21 ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS AGONISTAS DE PPAR $\gamma$ .....	21
FIGURA 22 PATRÓN FARMACOFÓRICO UNIFICADO DE MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA.....	24
FIGURA 23 CONSIDERACIONES DEL DISEÑO PARA LA SERIE <b>VGC</b> .....	25
FIGURA 24 SUSTITUYENTES PARA LA SERIE <b>VGC 1-5</b> .....	25
FIGURA 25 PROGRAMA COMPUTACIONAL MOLINSPIRATION <a href="https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties">HTTPS://WWW.MOLINSPIRATION.COM/CGI-BIN/PROPERTIES</a> .....	26
FIGURA 26 PORTAL DEL SERVIDOR EN LÍNEA DIA-DB EMPLEADO PARA LA BÚSQUEDA DE POSIBLES LIGANDOS ANTIDIABÉTICOS ( <a href="http://bio-hpc.ucam.edu/dia-db/index.php">HTTP://BIO-HPC.UCAM.EDU/DIA-DB/INDEX.PHP</a> ).....	31
FIGURA 27 INTERFAZ DEL SERVIDOR ADMETSAR.....	32
FIGURA 28 PÁGINA DE DATOS DE SWISSADME.....	33
FIGURA 29 RMN <sup>1</sup> H DEL PRECURSOR VGC-1A EN DMSO-D <sub>6</sub> , 600MHZ.....	39
FIGURA 30 ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup> H DEL COMPUESTO <b>VGC-1</b> EN DMSO-D <sub>6</sub> , 600MHZ.....	40
FIGURA 31 ESPECTRO DE RMN <sup>13</sup> C DEL COMPUESTO <b>VGC-1</b> EN DMSO-D <sub>6</sub> , 150MHZ.....	41
FIGURA 32 ESPECTRO DE EM-IE DEL COMPUESTO FINAL <b>VGC-1</b> .....	50
FIGURA 33 ESPECTRO DE EM-IE DEL COMPUESTO FINAL <b>VGC-2</b> .....	51
FIGURA 34 ESPECTRO DE EM-IE DEL COMPUESTO FINAL <b>VGC-3</b> .....	51
FIGURA 35 VISUALIZACIÓN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-1</b> SOBRE GPR40.....	56
FIGURA 36 VISUALIZACIÓN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-2</b> SOBRE GPR40.....	57
FIGURA 37 VISUALIZACIÓN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-3</b> SOBRE GPR40.....	57
FIGURA 38 VISUALIZACIÓN EN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-4</b> SOBRE GPR40.....	58
FIGURA 39 VISUALIZACIÓN EN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-5</b> SOBRE GPR40.....	58
FIGURA 40 VISUALIZACIÓN DEL DIAGRAMA EN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-1</b> SOBRE PPAR $\gamma$ .....	60
FIGURA 41 VISUALIZACIÓN DEL DIAGRAMA EN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-2</b> SOBRE PPAR $\gamma$ .....	60
FIGURA 42 VISUALIZACIÓN DEL DIAGRAMA EN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-3</b> SOBRE PPAR $\gamma$ .....	61
FIGURA 43 VISUALIZACIÓN DEL DIAGRAMA EN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-4</b> SOBRE PPAR $\gamma$ .....	61
FIGURA 44 VISUALIZACIÓN DEL DIAGRAMA EN 2D DE LAS INTERACCIONES PRESENTADAS POR <b>VGC-5</b> SOBRE PPAR $\gamma$ .....	62
FIGURA 45 CURVA DE PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL DEL COMPUESTO <b>VGC-1</b> , CONTROL Y GLIBENCLAMIDA.....	68
FIGURA 46 CURVA DE PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL DEL COMPUESTO <b>VGC-1A</b> , CONTROL Y GLIBENCLAMIDA.....	69
FIGURA 47 CURVA DE PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL DEL COMPUESTO <b>VGC-2</b> , CONTROL Y GLIBENCLAMIDA.....	70
FIGURA 48 CURVA DE PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL DEL COMPUESTO <b>VGC-4</b> , CONTROL Y GLIBENCLAMIDA.....	71

## ÍNDICE DE GRAFICAS Y TABLAS

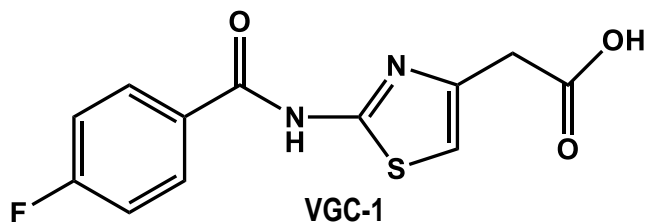
TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE DIABETES MELLITUS DE ACUERDO CON LA OMS Y ADA <sup>2,3</sup> .....	2
TABLA 2 PROPIEDADES DE LOS COMPUESTOS FINALES CALCULADOS EN EL PROGRAMA MOLINSPIRATION .....	27
TABLA 3 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS PRECURSORES .....	37
TABLA 4 ASPECTO FÍSICO DE LOS COMPUESTOS <b>VGC 1A – 4A</b> .....	37
TABLA 5 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS FINALES .....	38
TABLA 6 ASPECTO FÍSICO DE LOS COMPUESTOS FINALES <b>VGC 1-5</b> .....	38
TABLA 7 DESPLAZAMIENTOS, MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE <sup>1</sup> H PARA <b>VGC-1A</b> .....	43
TABLA 8 DESPLAZAMIENTOS, MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE <sup>1</sup> H Y <sup>13</sup> C PARA <b>VGC-1</b> .....	44
TABLA 9 DESPLAZAMIENTOS, MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE <sup>1</sup> H PARA <b>VGC-2A</b> .....	45
TABLA 10 DESPLAZAMIENTOS, MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE <sup>1</sup> H Y <sup>13</sup> C PARA <b>VGC-2</b> .....	46
TABLA 11 DESPLAZAMIENTOS, MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE <sup>1</sup> H PARA <b>VGC-3A</b> .....	47
TABLA 12 DESPLAZAMIENTOS, MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE <sup>1</sup> H Y <sup>13</sup> C PARA <b>VGC-3</b> .....	48
TABLA 13 DESPLAZAMIENTOS, MULTIPLICIDADES Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DE <sup>1</sup> H PARA <b>VGC-4A</b> .....	49
TABLA 14 PREDICCIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS <b>VGC 1-5</b> , CALCULADA POR EL PROGRAMA PASS .....	52
TABLA 15 ENERGÍAS DE AFINIDAD DE LA SERIE DE COMPUESTOS <b>VGC 1-5</b> SOBRE 18 DIANAS TERAPÉUTICAS .....	54
TABLA 16 VALORES OBTENIDOS DE RMSD EN GPR40 Y PPAR $\gamma$ .....	55
TABLA 17 AFINIDAD DE LOS COMPUESTOS <b>VGC 1-5</b> SOBRE GPR40 .....	55
TABLA 18 AFINIDAD DE LOS COMPUESTOS <b>VGC 1-5</b> SOBRE PPAR $\gamma$ .....	59
TABLA 19 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS CALCULADAS POR ADMETSAR PARA <b>VGC 1-5</b> .....	63
TABLA 20 RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS COMPUESTOS <b>VGC 1-5</b> MEDIANTE ACD/TOXSUITE .....	64
TABLA 21 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA. ....	66
TABLA 22 ANÁLISIS DE CONSENSO FARMACOLÓGICO DE LA SERIE <b>VGC 1-5</b> .....	67
TABLA 23 SISTEMAS DE ELUCIÓN EMPLEADOS .....	74
TABLA 24 COSTOS DE MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS EN EL PROYECTO. ....	75

## ÍNDICE DE ESPECTROS

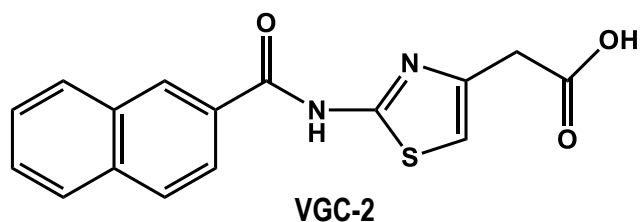
ESPECTRO 1 RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-1</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 600MHZ .....	86
ESPECTRO 2 RMN $^{13}\text{C}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-1</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 150MHZ .....	87
ESPECTRO 3 RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO <b>VGC- 1A</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 600MHZ .....	88
ESPECTRO 4 RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-2</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 600MHZ .....	89
ESPECTRO 5 RMN $^{13}\text{C}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-2</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 150MHZ .....	90
ESPECTRO 6 RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-2A</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 600MHZ .....	91
ESPECTRO 7 RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-3</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 600MHZ .....	92
ESPECTRO 8 RMN $^{13}\text{C}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-3</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 150MHZ .....	93
ESPECTRO 9 RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-3A</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 600MHZ .....	94
ESPECTRO 10 RMN $^1\text{H}$ DEL COMPUESTO <b>VGC-4A</b> EN DMSO- $\text{D}_6$ 200MHZ .....	95

## ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

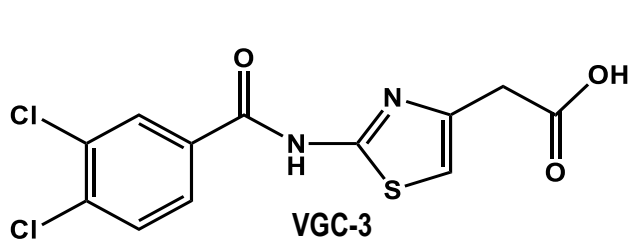
### a) Compuestos finales



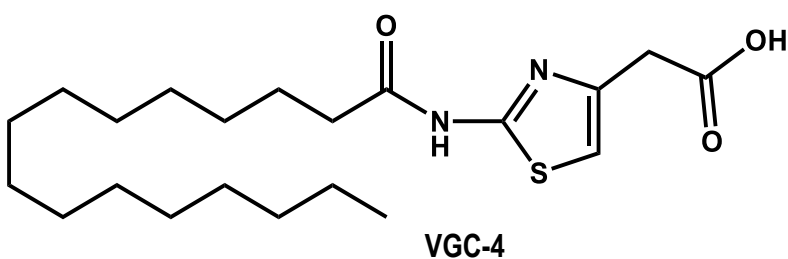
Ácido 2-(2-(4-fluorobenzamido)tiazol-4-il)acético



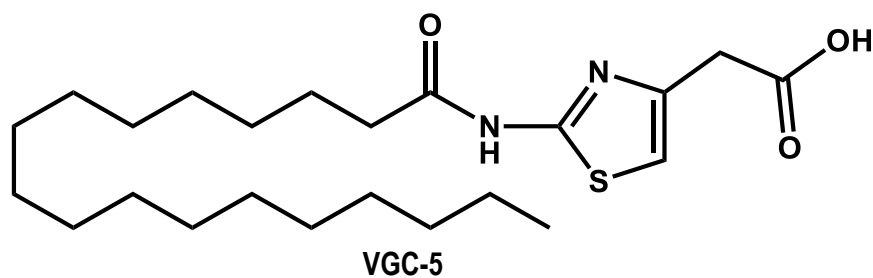
Ácido 2-(2-(2-naftamido)tiazol-4-il)acético



Ácido 2-(2-(3,4-diclorobenzamido)tiazol-4-il)acético



Ácido 2-(2-palmitamidotiazol-4-il)acético

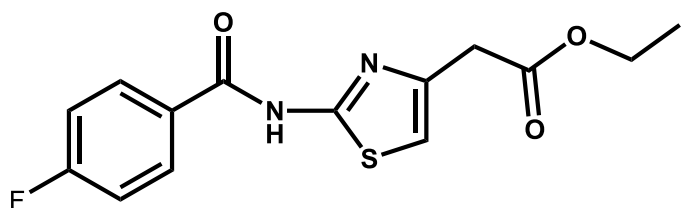


Ácido 2-(2-estearamidotiazol-4-il)acético



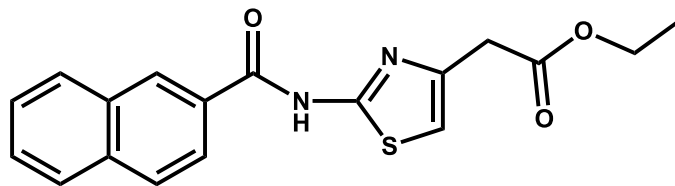
## ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

### b) Compuestos precursores



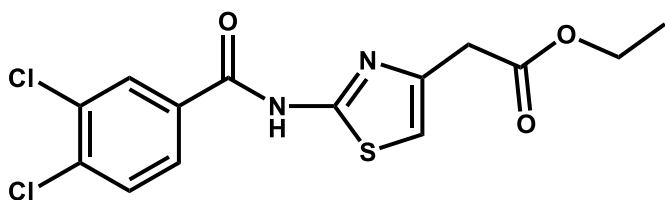
VGC-1a

2-(2-(4-Fluorobenzamido)thiazol-4-il)acetato de etilo



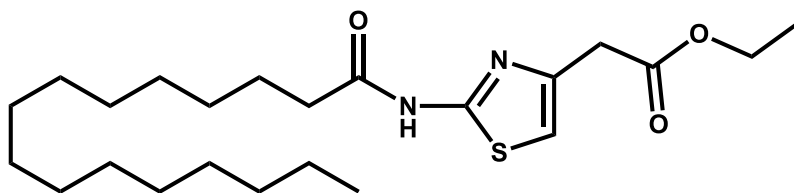
VGC-2a

2-(2-(2-Naftamido)thiazol-4-il)acetato de etilo



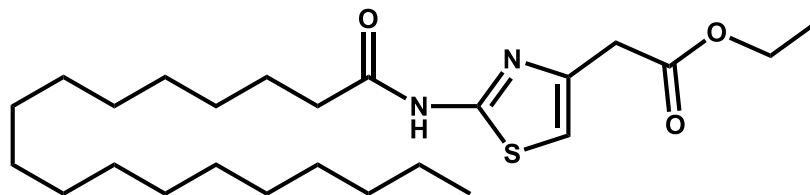
VGC-3a

2-(2-(3,4-Diclorobenzamido)thiazol-4-il)acetato de etilo



VGC-4a

2-(2-Palmitamidotiazol-4-il)acetato de etilo



VGC-5a

2-(2-Estearamidotiazol-4-il)acetato de etilo

# 1 INTRODUCCIÓN

La Diabetes es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial caracterizada por hiperglucemia que ocurre cuando se presentan niveles elevados de glucosa en sangre. Debido a que el organismo deja de producir insulina ya sea completa o parcialmente, puede darse el caso de que dicha hormona no se logre utilizar de manera correcta. Las principales fuentes de morbilidad de la diabetes son las complicaciones crónicas que se originan por una hiperglucemia prolongada, incluyendo retinopatía, neuropatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular. Estas complicaciones y síntomas pueden ser aminoradas en muchos pacientes mediante un tratamiento para el control de la glucemia<sup>2, 3</sup>. La Federación Internacional de la Diabetes (FID) da a conocer que, México ocupa el sexto lugar a nivel mundial con 12.8 millones de personas que padecen diabetes, convirtiéndose en un grave problema de salud global y del mismo modo reportó que en el 2019 la Diabetes afectó alrededor de 463 millones de personas en todo el mundo, una cifra alarmante que se estima que se duplique a 700 millones para el 2045, con un incremento de 51% (**Figura 1**)<sup>1</sup>.

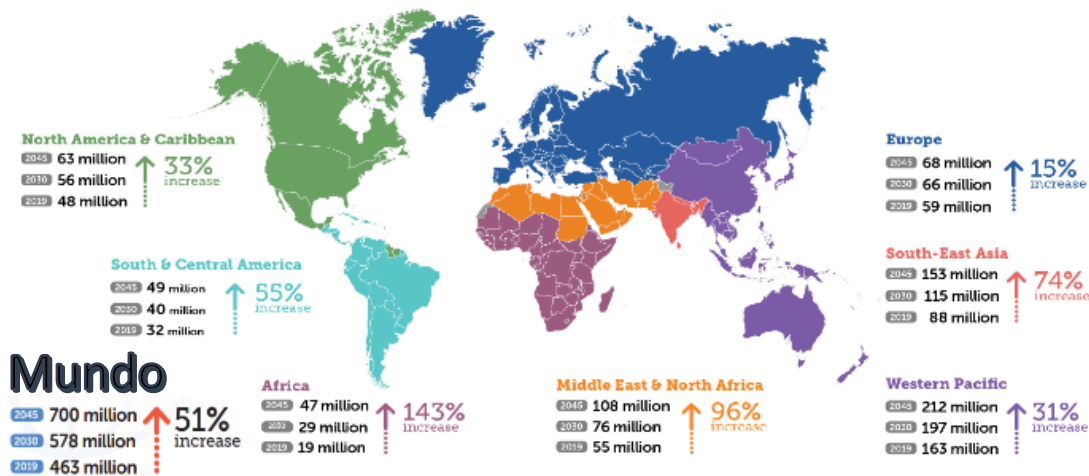


Figura 1 Número de personas con diabetes por región en 2019 y predicciones para el año 2045<sup>1</sup>.

La diabetes tipo 2 (DT2) representa aproximadamente el 91% de los casos de diabetes a nivel global<sup>4</sup>. Actualmente existen diferentes tipos de fármacos en el mercado disponibles para el tratamiento de la DT2; sin embargo se han asociado con efectos adversos no deseados, síntomas gastrointestinales, aumento de peso, daño hepático, resistencia a fármacos y un alto riesgo de hipoglucemia. Por lo anterior, se genera una necesidad urgente de agentes que ofrezcan un tratamiento integral y por consiguiente en este proyecto, se propuso el diseño de una serie de compuestos derivados del ácido 2-acilaminotiazol-4-ilacético como ligandos virtuales de los receptores PPAR $\gamma$  y GPR40, para el tratamiento de la DT2.

## 2 ANTECEDENTES

### 2.1 Clasificación actual

Los principales tipos de diabetes incluyen la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos de diabetes, los cuales se mencionan en la **Tabla 1**. Todos los tipos de diabetes conducen a niveles elevados de glucosa en sangre, pero, se sabe que cada uno cuenta con un mecanismo diferente que ocasiona dicha enfermedad<sup>1, 3</sup>.

*Tabla 1 Clasificación de diabetes mellitus de acuerdo con la OMS y ADA<sup>2, 3</sup>.*

<b>Clasificación</b>	<b>Características principales</b>
<b>Tipo 1</b>	Se identifica por hiperglucemia causada por una destrucción autoinmune de las células $\beta$ de los islotes pancreáticos, con la deficiencia absoluta de insulina, teniendo la necesidad de reemplazarla con la administración de insulina diaria. Este tipo de Diabetes afecta a más de 1.1 millones de niños y jóvenes menores de 20 años. La DT1 representa del 5-10 % de los casos con diabetes.
<b>Tipo 2</b>	Se caracteriza principalmente por resistencia a la insulina (RI) y una deficiencia relativa de insulina. Comúnmente se relaciona con obesidad, mala alimentación y falta de ejercicio, siendo estos los principales factores de riesgo. Estos pacientes son tratados con medicamentos que ayuden a mejorar los síntomas y complicaciones que causa la Diabetes. A pesar de que esta enfermedad se consideraba de la etapa adulta, en la actualidad los casos en niños y jóvenes se han incrementado.
<b>Diabetes Gestacional (DG)</b>	Se diagnostica en mujeres embarazadas entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, es transitorio y suele desaparecer al término del embarazo; se presentan niveles altos de glucosa en sangre debido a que la acción de la insulina se ve disminuida por la producción de hormonas en la placenta.
<b>Otros tipos</b>	Son menos frecuentes, los tipos que se incluyen son: Diabetes monogénica asociado con condiciones genéticas y Diabetes secundaria.

Para fines de este proyecto nos enfocaremos en la DT2, debido a que es más frecuente que la DT1 representando alrededor del 91% de los casos diagnosticados de diabetes. Además, en las últimas décadas, ésta se ha convertido en un problema grave de salud a nivel mundial.<sup>4</sup> El aumento de los casos de DT2 puede deberse a diferentes factores como el envejecimiento de la población, el desarrollo económico, estilos de vida sedentarios y un mayor consumo de alimentos no saludables vinculados con la obesidad.

## 2.1 Criterios de diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de diabetes, existen diferentes condiciones que se deben de evaluar. La NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus y la FID indican que si se cumple con los siguientes criterios que se muestran en la **Figura 2** además de la presencia de síntomas característicos como poliuria (eliminación frecuente de orina), polidipsia (sed excesiva), polifagia (frecuente consumo de alimentos) y obesidad abdominal, se puede establecer el diagnóstico de diabetes, confirmando los resultados superiores al rango normal en un día diferente<sup>5</sup>.

	Se debe diagnosticar <b>DIABETES</b> cuando se cumplan uno o más de los siguientes criterios:	Se debe diagnosticar la <b>ALTERACIÓN DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA (IGT)</b> cuando se cumplan ambos criterios:	Se debe diagnosticar <b>ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA EN AYUNAS (IFG)</b> cuando se cumplan ambos criterios:
Glucosa en plasma en ayunas	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL)
Glucosa en plasma tras dos horas de haber ingerido por vía oral una carga de glucosa de 75 g.	≥ 1.1 mmol/L (200 mg/dL)	≥ 7.8 mmol/L y < 11.1 mmol/L (140-200 mg/dL)	<7.8 mmol/L (140 mg/dL)
HbA1c	≥48 mmol/L (6.5 %)		
El nivel de glucosa al azar	> 11.1 mmol/L (200 mg/dL)		

Figura 2 Criterios de diagnóstico para diabetes modificado de<sup>1</sup>.

## 2.2 IGT e IFG

La alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) y la alteración de la glucosa en ayunas (IFG) son niveles de glucosa en sangre por encima del rango normal, pero por debajo de los criterios de diagnóstico de diabetes. Esto puede ser de manera aislada o paralela. Una vez que las personas con prediabetes han sido identificadas se les aconseja someterse a un cambio en sus hábitos alimenticios y estilo de vida para reducir la tendencia creciente de diabetes<sup>1</sup>.

## 2.3 Diabetes Tipo 2 (DT2)

la DT2 es una enfermedad conformada por un grupo de alteraciones metabólicas, caracterizadas por hiperglucemia que surge como consecuencia de una deficiencia relativa o absoluta de la secreción de insulina, resistencia a la acción de la insulina o ambas<sup>4, 6</sup>.

## 2.4 Fisiopatología de la DT2

### 2.4.1 Secreción de la insulina

La secreción de insulina se encuentra muy regulada para proporcionar concentraciones estables de glucosa en sangre, tal como se muestra en la **Figura 3**. Existe una serie de eventos moleculares que controlan la secreción de insulina la cual es estimulada por glucosa e inicia con la internalización de ésta a las células beta-pancreáticas a través de GLUT-2. Posteriormente, la glucosa es fosforilada por acción de la enzima glucocinasa convirtiéndose en glucosa-6-fosfato, para ser metabolizada por la vía de la glucólisis y ciclo de Krebs hasta producir ATP. El incremento de ATP/ADP, lleva al cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, induciendo la despolarización de la membrana, permitiendo la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje, provocando la entrada de  $Ca^{2+}$  para iniciar la liberación de gránulos de insulina<sup>7, 8</sup>.

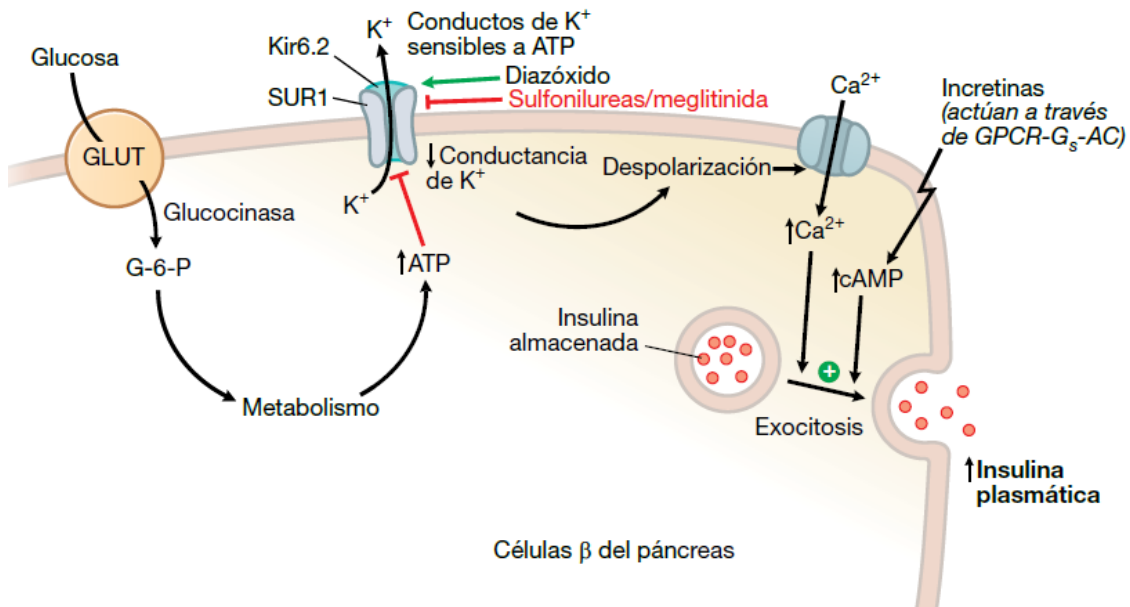


Figura 3 Regulación de secreción de insulina<sup>4</sup>.

#### 2.4.2 Señalización de la insulina.

La insulina es un péptido de 51 aminoácidos producido y secretado por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. Está formada por dos cadenas polipeptídicas, A y B de 21 y 30 aminoácidos, unidas por puentes disulfuro.<sup>9, 10</sup> Para realizar sus acciones biológicas debe de unirse con su receptor, el cual es una glucoproteína integral de membrana, formado por cuatro subunidades enlazadas a través de puentes disulfuro; dos subunidades  $\alpha$ , contiene el sitio de unión para la insulina, se encuentra en el exterior de la membrana celular y dos subunidades  $\beta$ , que tienen un dominio extracelular, una porción transmembranal y una intracelular (**Figura 4**)<sup>11</sup>.

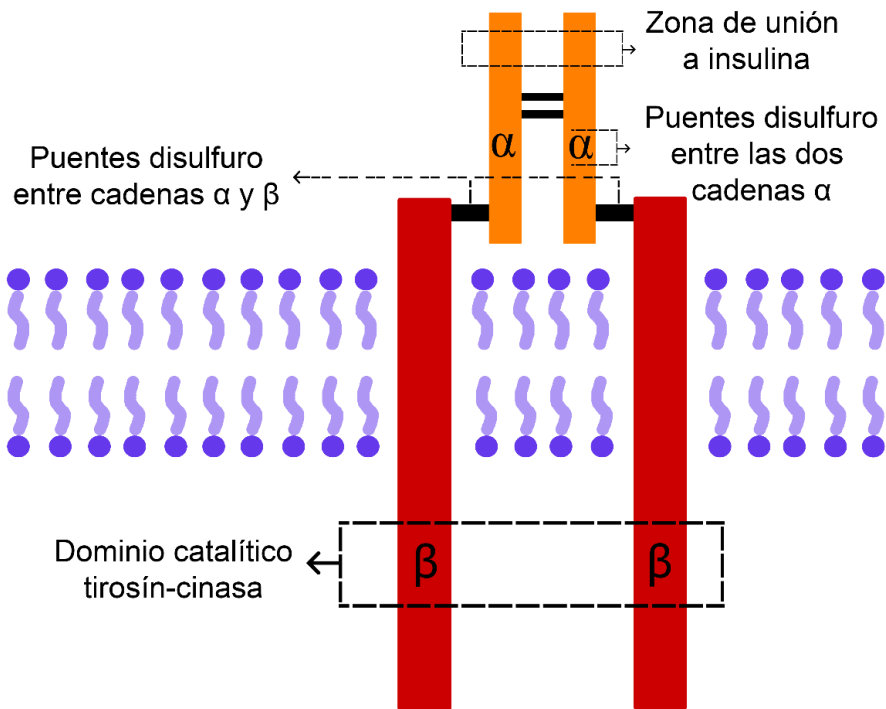


Figura 4 Estructura del receptor de insulina modificado de<sup>10</sup>.

La mayoría de las acciones de la insulina son mediadas por cascadas de señalización intracelular, (**Figura 5**), la cual se activa mediante la unión con su receptor por lo que lleva a una fosforilación inicial del receptor en residuos de tirosina (Tyr) y la asociación de sustratos del receptor de insulina (IRS). Se han identificado cuatro IRS, pero los más estudiados han sido el IRS-1 y el IRS-2; una vez que, sustratos del receptor de insulina1 (IRS-1) es fosforilado, activa a la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI<sub>3</sub>K) el cual fosforila lípidos de membrana como fosfatidilinositol bifosfato (PIP<sub>2</sub>), para la obtención de fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>) y que a su vez activa la enzima PIP<sub>3</sub> cinasa dependiente 1 (PDK-1), activando a otra cinasa llamada proteína cinasa B (PKB ó Akt), ejerce efectos sobre diversas vías que finalmente regulan la homeostasis de lípidos y carbohidratos. La enzima PDK-1, al activar mediante fosforilación a la proteína cinasa C (PKC) y Akt, permiten la fosforilación de vesículas intracelulares que contienen al transportador de glucosa 4 (GLUT-4), para promover la translocación hacia la membrana. El cual transporta la glucosa plasmática al interior de la célula normalizando la glucemia. En la DT2 existe una inadecuada señalización de la insulina que se asocia principalmente al aumento de ácidos grasos libres, por lo que se han descrito múltiples mecanismos<sup>8</sup>.

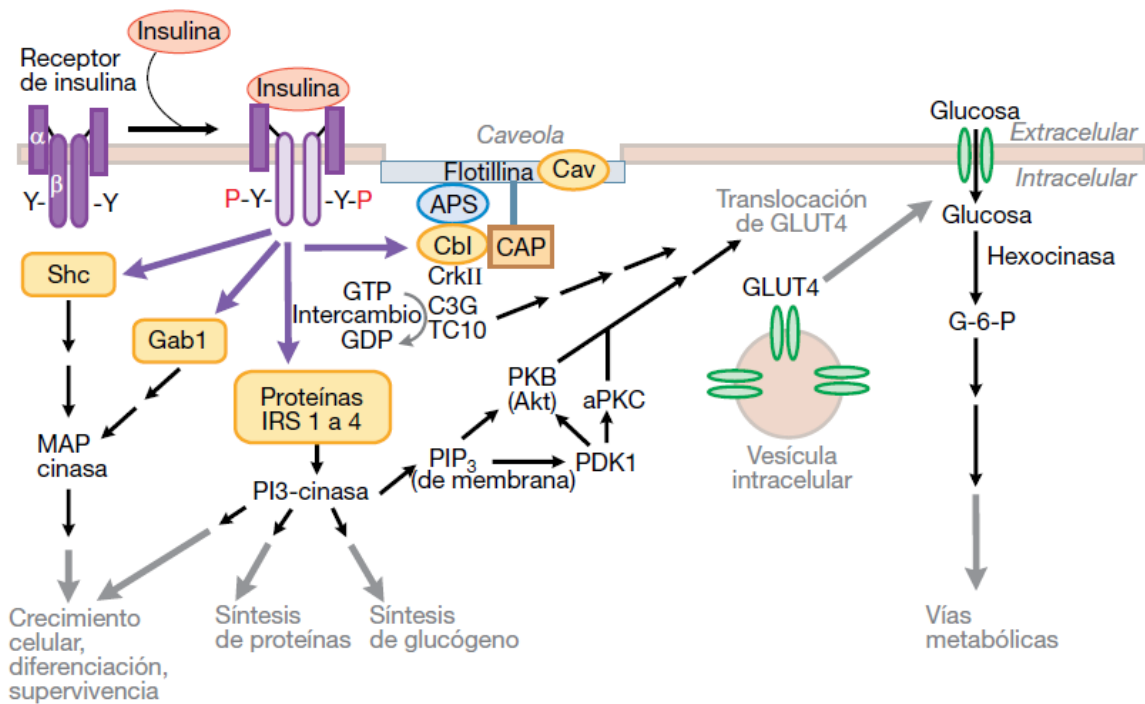


Figura 5 Vía de señalización de la insulina<sup>8</sup>.

### 2.4.3 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina, es la incapacidad de que cantidades normales de insulina logren desencadenar la respuesta esperada, la cual es una característica importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2 (DT2).<sup>12</sup> El avance de la resistencia a la insulina es causada por distintas alteraciones, entre ellas mutaciones y/o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina o de las moléculas efectoras de esta vía. Las alteraciones más comunes de la resistencia a la insulina son:

- Disminución en el número de receptores de insulina y de su actividad catalítica
- Aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr del receptor de insulina y del IRS
- Aumento en la actividad de PTP-1β en residuos de Tyr.
- Disminución de la actividad de las cinasas PI<sub>3</sub>K y Akt.
- Defectos en la expresión y función del GLUT-4<sup>11, 13</sup>.

Las alteraciones anteriores reducen la incorporación de glucosa en el tejido muscular y adiposo lo que promueve modificaciones a nivel metabólico. La



Resistencia a la Insulina se asocia al desarrollo de enfermedad cardiovascular, DT2, cáncer, entre otras enfermedades<sup>13</sup>.

La resistencia a la insulina se puede relacionar con diversas causas y consecuencias: obesidad, un estilo de vida sedentario, envejecimiento, hiperglucemia, diabetes, hipertensión y dislipidemia, que en conjunto reciben el nombre de "síndrome metabólico" (**Figura 6**)<sup>13</sup>.

La obesidad se define como la presencia de cantidad excesiva de grasa corporal o tejido adiposo, que se manifiesta por un incremento del peso corporal asociado a una mayor distribución de tejido adiposo visceral, que es infiltrado con macrófagos y pueden tornarse un sitio de inflamación crónica, la cual contribuye a la resistencia a la insulina y a la disfunción metabólica sistémica. Las adipocinas como leptina, adiponectina y citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-6 también puede causar resistencia sistémica a la insulina<sup>11, 14, 15</sup>.

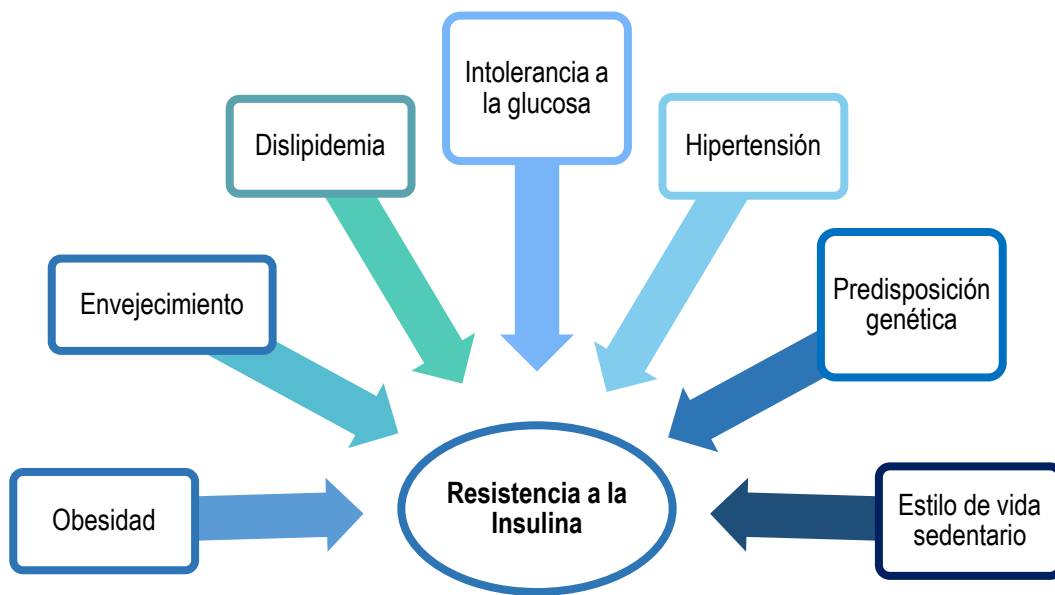


Figura 6 Causas y consecuencias de la Resistencia a la Insulina modificado de<sup>13</sup>

## 2.5 Tratamiento para la DT2

Una vez que se diagnostica DT2, el paciente debe someterse a un tratamiento con el objetivo de conseguir un control clínico y evitar o reducir complicaciones para que las personas con diabetes tipo 2 puedan llevar una vida larga y saludable. Consiste en una triada que se compone de dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico.

### 2.5.1 Ejercicio

La ADA afirma que el ejercicio juega un papel importante en la prevención y control de la diabetes y prediabetes. Tanto el ejercicio aeróbico como el acondicionamiento muscular mejoran la acción de la insulina y puede ayudar con el control de los niveles de glucosa en sangre, lípidos, presión arterial, riesgo cardiovascular, y la calidad de vida del paciente, realizando el ejercicio periódicamente<sup>2</sup>

La contracción muscular aumenta directamente el transporte de glucosa y su metabolismo por un mecanismo insulino-independiente, incrementando la utilización de glucosa en la célula muscular. Esto ocurre por un proceso de transformación de energía en donde el ATP es la molécula intermediaria, que es transformada en energía. Los sustratos metabólicos que permiten la producción de ATP proceden de las reservas del organismo o de la ingestión diaria de alimentos, los más utilizados en las diferentes rutas metabólicas son los hidratos de carbono y las grasas. Los sistemas metabólicos que utiliza el organismo para obtener energía son de tres tipos, primero el sistema de los fosfágenos, segundo la glucólisis anaeróbica y tercero el sistema aeróbico dependiente de oxígeno<sup>16</sup>

La práctica de ejercicio y actividad física regular se relaciona con la disminución de la resistencia a la insulina (RI) y la tolerancia a la glucosa debido a una mayor acción de la insulina del músculo esquelético. Este aumento de la acción de la insulina se asocia con un incremento de los transportadores de glucosa regulables por insulina, GLUT4, y las enzimas responsables de la fosforilación, almacenamiento y oxidación de la glucosa<sup>16, 17</sup>. En pacientes prediabéticos que realizan ejercicio físico aeróbico parece aumentar la sensibilidad a la insulina y revertir total o parcialmente esta condición<sup>2, 18</sup>.

### 2.5.2 Tratamiento farmacológico para la DT2

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la DT2 son los siguientes: insulinas, biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, análogos de meglitinida, inhibidores de DPP-4, agonistas de GLP-1, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas , Análogo del polipéptico amiloide de los islotes, Secuestrador del ácido biliar y agonista de la dopamina. **(Figura 7)**<sup>13, 19</sup>.

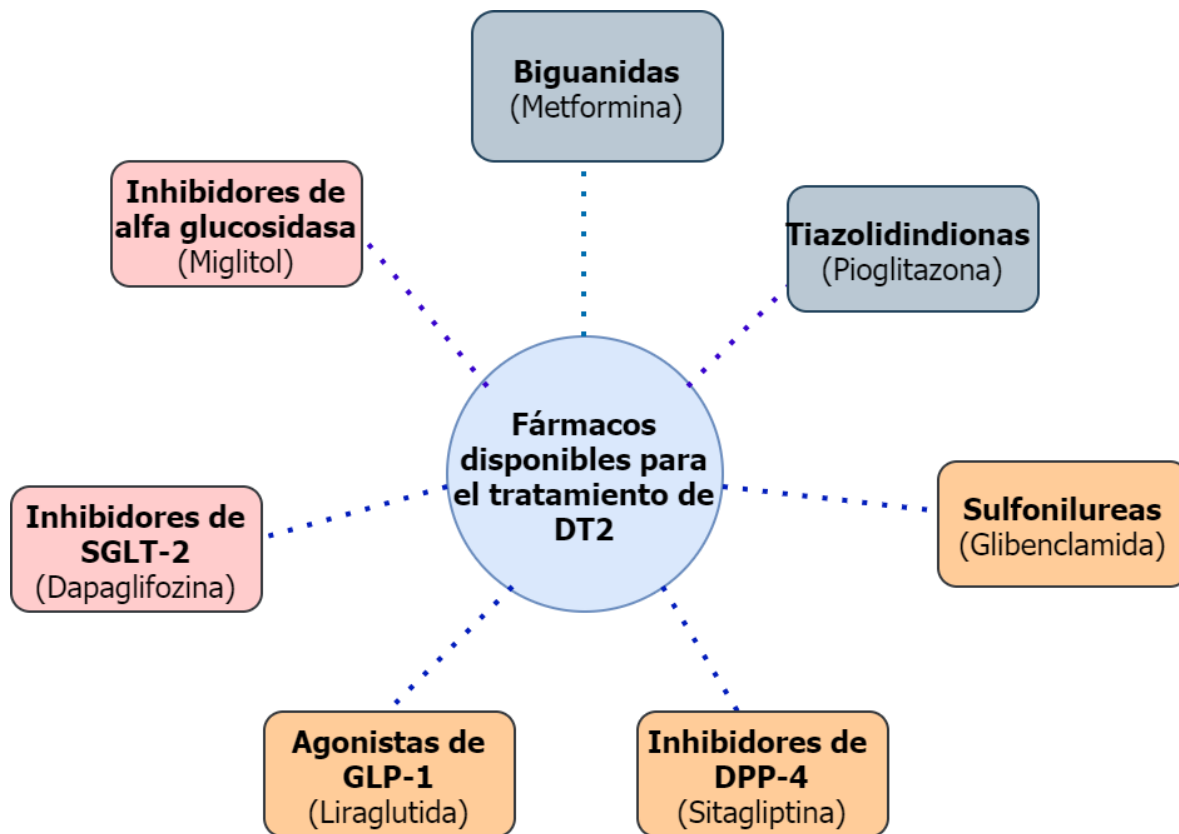


Figura 7 Fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de DT2. Ilustración modificada de <sup>13</sup>

### 2.5.3 Preparaciones de Insulina

Activan el receptor de la insulina, reduciendo la glucosa circulante. Se clasifican según su tiempo de acción:

- De acción rápida: lispro, aspartato, glulisina, inhalado regular.
- De acción corta: regular.
- De Acción intermedia: NPH.
- De acción prolongada: detemir, glargina, degludec.

Su administración es por vía parenteral, presentan algunos efectos adversos, hipoglucemia y aumento de peso<sup>19</sup>.

### 2.5.4 Insulinosensibilizadores

#### 2.5.4.1 Biguanidas

La metformina es el único fármaco del grupo de las biguanidas comercialmente disponible hoy en día para su uso, su estructura se muestra en la **Figura 8**. Actúa aumentando la actividad de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), dicha proteína activada estimula la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa, el metabolismo no oxidativo, reduce la lipogénesis y gluconeogénesis. La metformina es el fármaco con el que se inicia el tratamiento cuando se diagnostica diabetes tipo 2, por ser efectiva, segura, económica además de lograr un control de peso por ser un agente ahorrador de insulina, y no aumenta el peso corporal, ni provoca hipoglucemia, por lo que presenta ventajas sobre la insulina o las sulfonilureas en el tratamiento de la hiperglucemia en personas con DT2. Sin embargo sus principales efectos secundarios son trastornos gastrointestinales y en raras ocasiones acidosis láctica<sup>20</sup>.

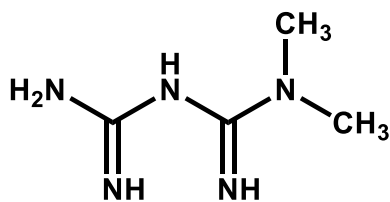


Figura 8 Estructura de la Metformina

#### 2.5.4.2 Tiazolidindionas (TZD)

Son agonistas del receptor PPAR- $\gamma$ , los cuales se expresan principalmente en tejido adiposo con menor expresión en células de músculo cardiaco, estriado y liso, participan en la regulación de los genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Clínicamente la pioglitazona es la única TZD disponible, su estructura se observa en la **Figura 9**, su comercialización ha sido restringida por la FDA, ya que puede causar cáncer de vejiga urinaria<sup>21</sup>. Rosiglitazona y Troglitazona, se retiraron por mostrar trastornos cardiovasculares y hepáticos<sup>22</sup>.

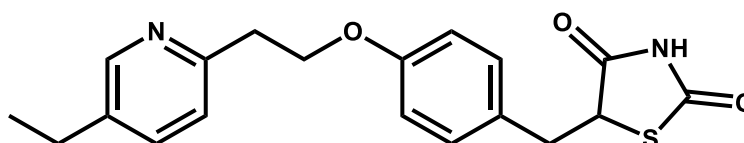


Figura 9 Estructura de Pioglitazona

#### 2.5.5 Secretagogos de insulina

##### 2.5.5.1 Sulfonilureas

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina al unirse al receptor de SUR-1 en la membrana de la célula  $\beta$ -pancreática, bloqueando así el canal ATP asociado a  $K^+$ , causando despolarización de la membrana celular, y una serie de eventos que llevan a la secreción de insulina. Las sulfonilureas son medicamentos específicos para el tratamiento de DT2, siempre y cuando exista función de la célula  $\beta$  y se debe administrar en terapia combinada con otros fármacos orales metformina y tiazolidindionas. Los efectos adversos consisten en una tendencia a producir hipoglucemia y aumento de peso<sup>23</sup>. En este grupo se encuentran: Glibenclamida, Glipizida y Glimpirida. En la **Figura 10** se muestra la estructura de Glibenclamida.

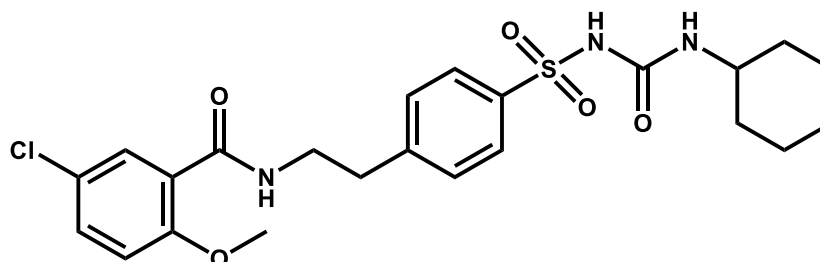


Figura 10 Estructura de Glibenclamida

### 2.5.5.2 Inhibidores de la enzima Dipeptidilpeptidasa-4 (DDP-4)

DPP4 es una enzima que degrada GLP-1 y GIP, al inhibir la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DDP-4) aumentan las hormonas incretinas GLP-1 y GIP, para reducir las fluctuaciones de glucosa postprandial al incrementar la secreción de insulina mediada por glucosa y reducir la concentración de glucagón. Varios fármacos se encuentran en esta familia como: Sitagliptina, Vildagliptina y Saxagliptina<sup>24</sup>. La estructura de sitagliptina se presenta en la **Figura 11**.

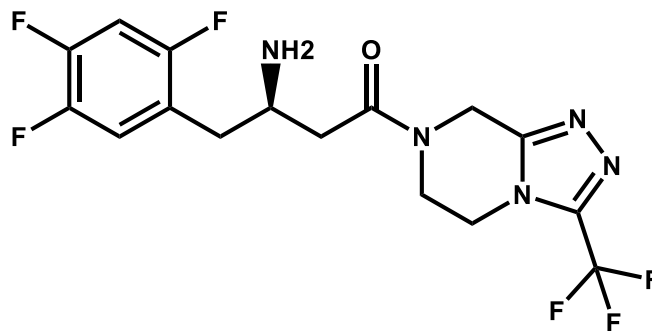


Figura 11 Estructura de Sitagliptina

### 2.5.5.3 Análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)

Las incretinas son hormonas gastro intestinales que se liberan después de los alimentos y que estimulan la secreción de insulina. Las incretinas mejor conocidas son el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Los agonistas se acoplan al receptor GLP-1 para activarse y estimular a las células  $\beta$  del páncreas para estimular la secreción de la insulina. Los fármacos más representativos son: Exenatida y Liraglutida, el cual se muestra a continuación en la **Figura 12**<sup>24</sup>.

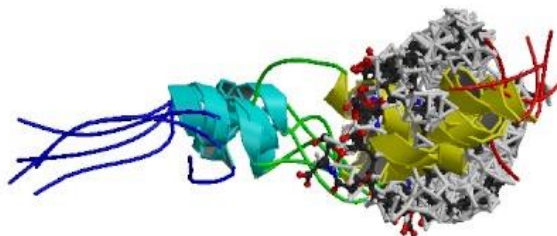


Figura 12 Liraglutida PDB: 4APD

## 2.5.6 Otros mecanismos

### 2.5.6.1 Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2)

Los SGLT-2 reabsorben el 98% de la glucosa filtrada en el túbulo proximal del glomérulo, con la inhibición de estos co-transportadores se incrementa la excreción urinaria de glucosa y con eso disminuye la hiperglucemia. Dapaglifozina, Canaglifozina y Empaglifozina pertenecen a este grupo<sup>25</sup>. La estructura de Dapaglifozina se muestra en la **Figura 13**.

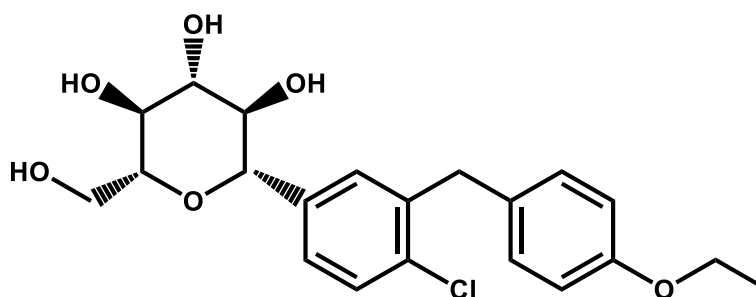


Figura 13 Estructura de Dapaglifozina

### 2.5.6.2 Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas

Inhiben reversiblemente a las enzimas  $\alpha$ -glucosidasas, que se encuentran presentes en el borde del intestino delgado, estas enzimas rompen los oligosacáridos en componentes más pequeños para que puedan entrar fácilmente a circulación. Inhiben la absorción de carbohidratos en el intestino y como resultado disminuye la cantidad absorbida de glucosa en la sangre<sup>13</sup>. En este grupo se encuentran: Acarbosa y Miglitol el cual se muestra en la **Figura 14**.

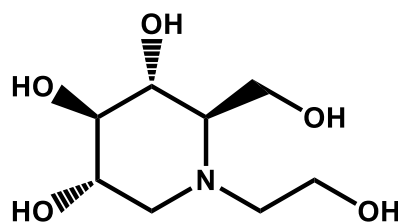


Figura 14 Estructura del Miglitol

## 2.6 Dianas moleculares novedosos en el tratamiento de la DT2

A pesar de que existen diferentes fármacos para el tratamiento de la DT2, desafortunadamente muchos de estos generan efectos adversos además de que no tratan todos los síntomas y complicaciones, por lo que en la actualidad se encuentran en etapas de investigación numerosos compuestos dirigidos a blancos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2, a continuación, se ejemplifican en la **Figura 15**.

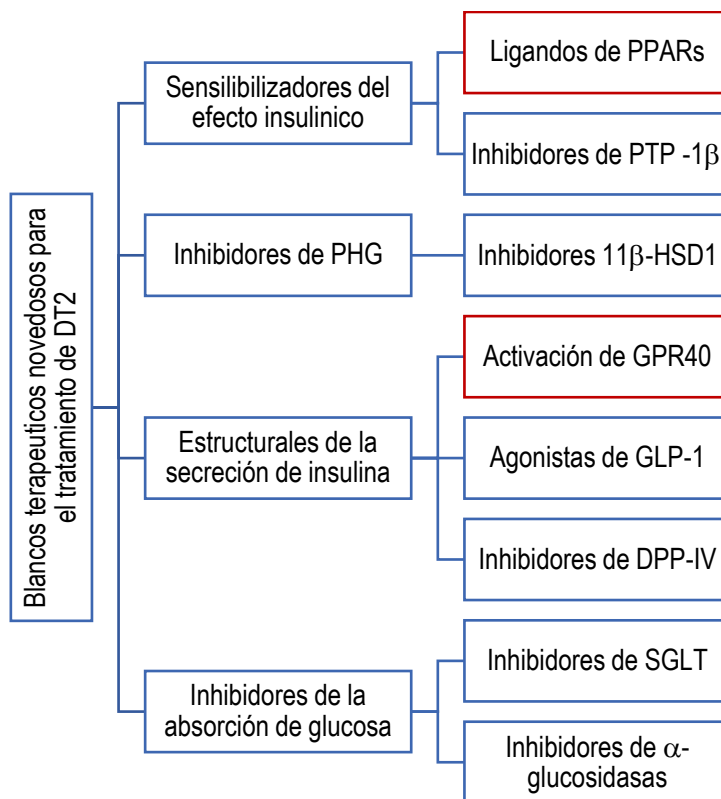


Figura 15 Esquema de diferentes dianas moleculares para el tratamiento de la DT2.



### 2.6.1 GPR40/Receptor de ácidos grasos libres tipo 1 (FFAR1)

En tiempos recientes el receptor de ácidos grasos libres tipo 1 (FFAR1) ha sido estudiado ampliamente, ya que es un receptor dependiente de hiperglucemia<sup>26</sup>. Pertenece a una clase de receptores acoplados a proteínas G. Se encuentra predominantemente en las células  $\beta$  pancreáticas y también en las células enteroendocrinas. Sus ligandos naturales son ácidos grasos saturados e insaturados de cadena media y larga<sup>27, 28</sup>.

La activación de GPR40/FFAR1 ayuda a potenciarla secreción de la insulina mediante el mecanismo que se muestra en la **Figura 16**.

Inicia cuando un ácido graso, ligando endógeno o sintético se une a este receptor y ocurre la activación de la subunidad  $G\alpha_{q11}$  y a su vez activa a la fosfolipasa C (PLC), que hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato para producir diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP3). El IP3 se une a su receptor en el retículo endoplásmico para promover la liberación de calcio intracelular, mientras que DAG activa la proteína cinasa D1 (PKD1) y para que F-actina realice una remodelación en la célula que lleve a la liberación de los gránulos insulina<sup>28 29</sup>.

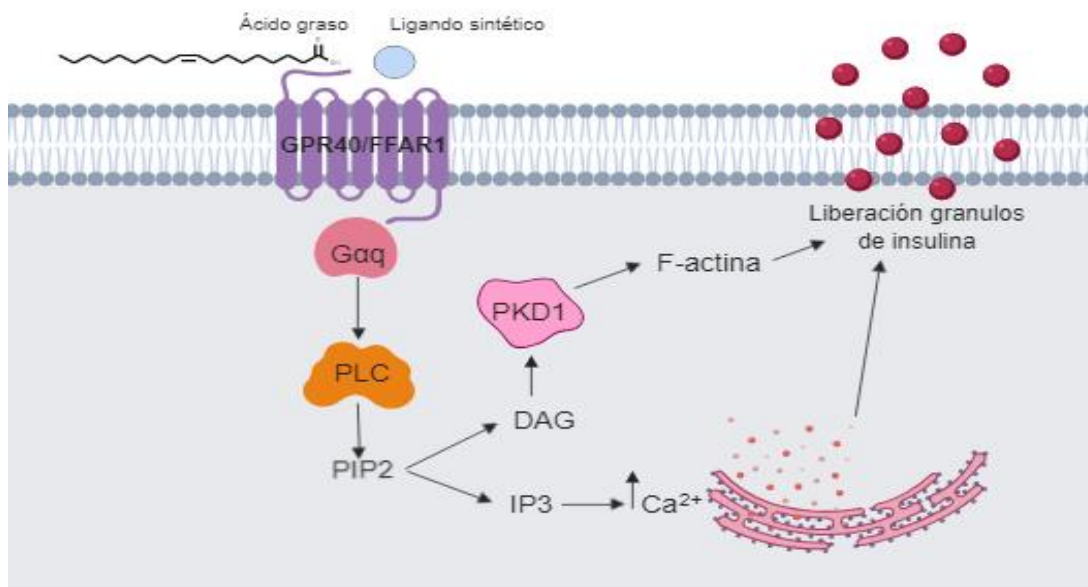


Figura 16 Mecanismo de acción de GPR40<sup>8</sup>.

El descubrimiento de este receptor ha inducido a una gran investigación sobre ligandos que activen FFAR1 con la posibilidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de DT2.

### 2.6.1.1 Ligandos endógenos y sintéticos de GPR40 (FFAR1)

Los ligandos endógenos de GPR40 son ácidos grasos poliinsaturados de cadena media y larga, como el ácido docosahexaenoico (**DHA**), el ácido eicosapentaenoico (**EPA**) y el ácido linoleico, sus estructuras se observan en la **Figura 17**.

Los agonistas antes mencionados son de tipo total y se unen al sitio ortostérico de este receptor<sup>30, 31</sup>.

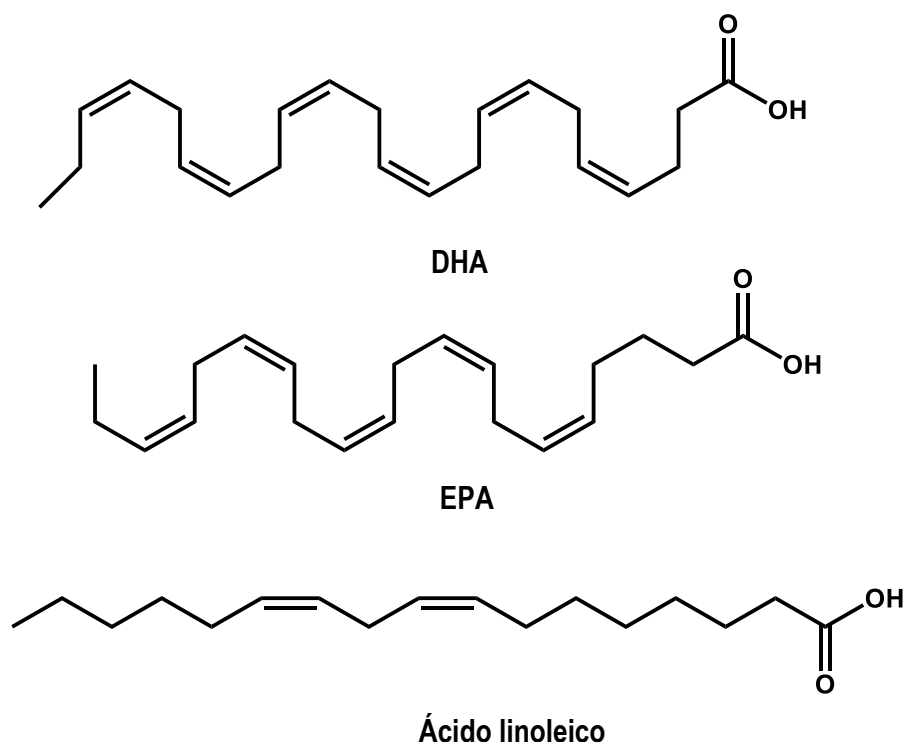


Figura 17 Estructura química de los ligandos endógenos del receptor GPR40<sup>30</sup>

Uno de los ligandos sintéticos más estudiados de GPR40 es **TAK-875** (Fasiglifam) que posee un perfil farmacodinámico y farmacocinético adecuado que le permitió alcanzar estudios de Fase III. No obstante, se suspendió su investigación en el 2013 debido a que se descubrió que produce hepatotoxicidad ligado a la alta lipofilicidad de esta molécula<sup>26, 28, 29</sup>. Por consiguiente, la búsqueda de nuevos agonistas de GPR40 continúa y algunos derivados del ácido 3-fenilpropanoico como **GW9508** han sido identificado como agonistas selectivos de GPR40/FFAR1 con un buen perfil de actividad *in vitro*, y biodisponibilidad oral *in vivo*. Otro compuesto estructuralmente relacionado con el anterior es **TUG-469** que presenta mayor

potencia, selectividad y mejor eficiencia de ligando (LE). En un estudio de Amgen se descubrió **AMG - 837** que presenta un excelente perfil farmacocinético en varias especies con alta biodisponibilidad oral, una vida media larga y un aclaramiento más bajo; a partir de compuesto anterior optimizaron su perfil farmacocinético mediante la introducción de un anillo de isoxazol, para obtener AM - 4668<sup>31</sup>. En la **figura 18** se muestran las estructuras químicas de los compuestos antes mencionados.

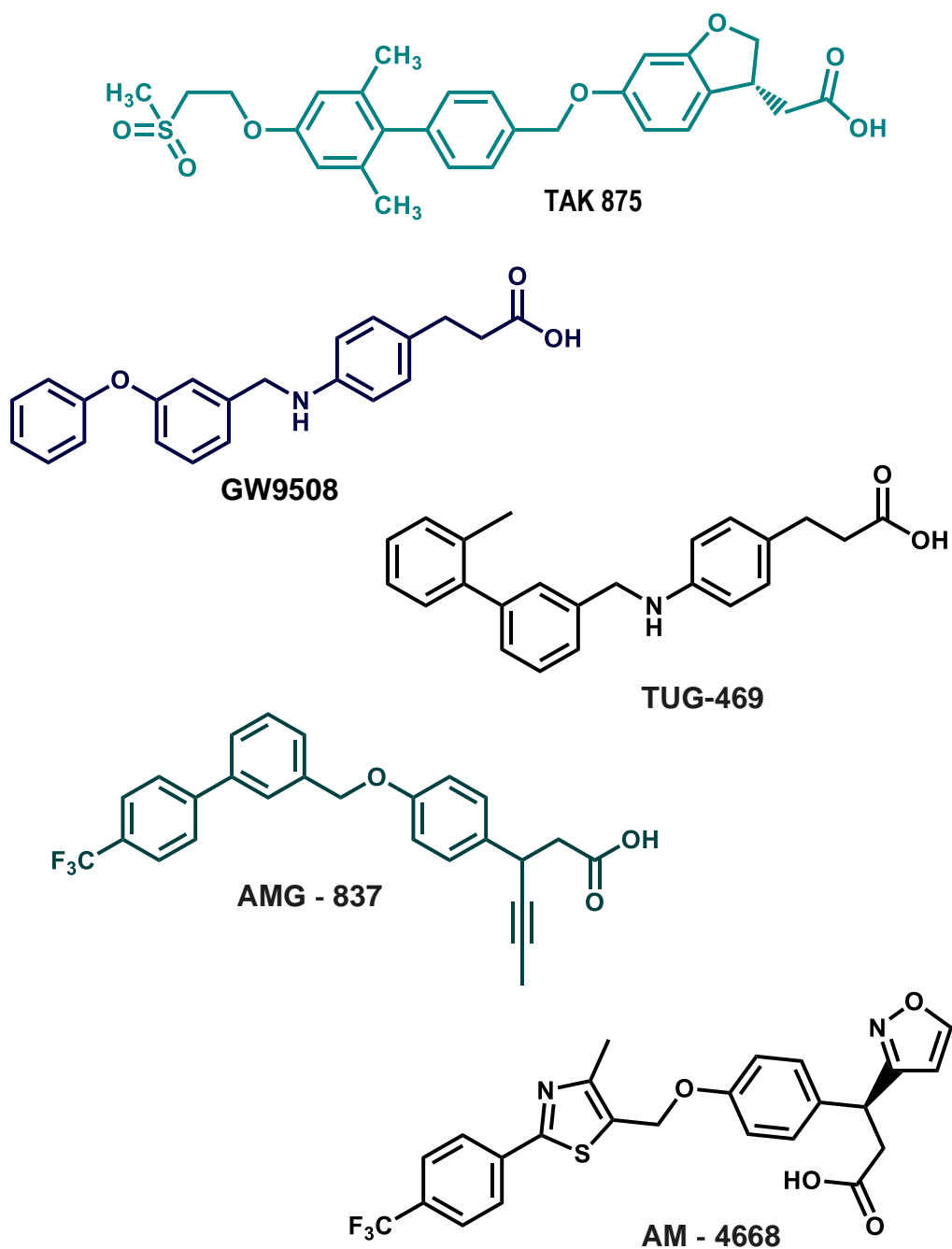


Figura 18 Ligandos sintéticos del receptor GPR40

Hasta el momento se ha llegado a la conclusión, que el uso de heterociclos, así como la introducción de sustituyentes polares, pueden ser explotados para desarrollar compuestos con una menor lipofilia, mejor estabilidad metabólica y potencia adecuada para la actividad agonista en GPR40.

## 2.6.2 Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs)

Los Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs) son una subclase de receptores nucleares, dependientes de ligandos específicos (naturales o sintéticos) provenientes del exterior de la célula y que al activarse regulan la transcripción y son responsables de la expresión de genes involucrados en los procesos de proliferación y diferenciación celular, así como en el metabolismo de lípidos y carbohidratos. Su mecanismo de acción su ilustra en la **Figura 19**. PPAR se une a su ligando y forma un complejo con el receptor retinoide X (RXR) también unido con su ligando que es el ácido-9-cis-retinoico, se translocan hacia el núcleo y aumentan la velocidad de transcripción de estos genes<sup>32, 33 34</sup>.

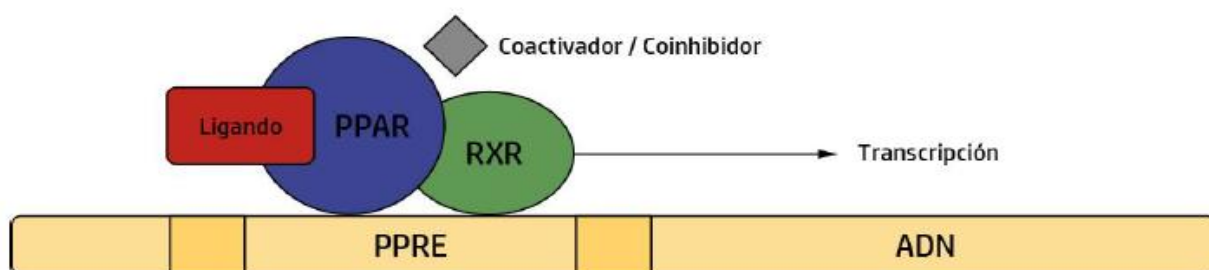


Figura 19 Mecanismo de acción de los PPARs<sup>34</sup>.

Existen tres isotipos para estos receptores,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , cada una de ellas distribuidas en diversos tejidos y en diferentes cantidades, regulan genes específicos de tejidos involucrados en vías biológicas para la homeostasis de lípidos y glucosa<sup>34</sup>.

### 2.6.2.1 PPAR $\gamma$

El isotipo PPAR $\gamma$  se expresa en músculo esquelético, páncreas, hígado y en mayor proporción en tejido adiposo, funcionando como regulador de la adipogénesis y como modulador del metabolismo de los lípidos y la sensibilidad a la insulina, por lo que, se consideran de gran importancia en el tratamiento de la DT2<sup>35</sup>. Como se puede observar en la **Figura 20**, los agonistas de PPAR $\gamma$  como las TZD tienen efectos muy deseables para el tratamiento de la DT2 en diferentes tejidos y niveles.<sup>35</sup>

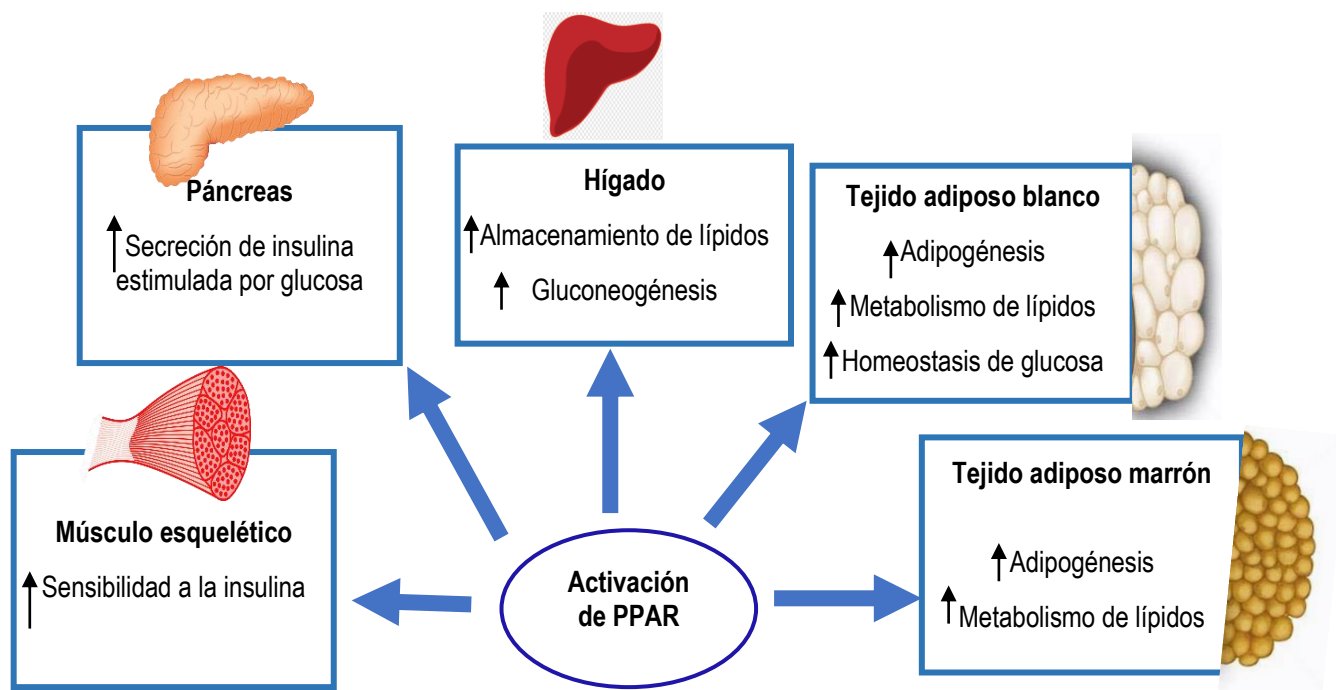


Figura 20 Acciones de PPAR $\gamma$  en diferentes tejidos<sup>35</sup>

### 2.7.2.2 Ligandos endógenos y sintéticos de PPAR $\gamma$

Los PPAR $\gamma$  son activados por ligandos naturales de tipo lipídico como los ácidos grasos poliinsaturados, eicosanoides y sus derivados como el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico (**EPA**), el ácido docosahexaenoico (**DHA**), leucotrienos y prostaglandinas<sup>36 34</sup>.

En la **Figura 21** se muestran algunos de los agonistas sintéticos, como las tiazolidindionas (TZD), relacionados estructuralmente con acciones antidiabéticas *in vivo*. **Rosiglitazona**, **Troglitazona** y **Pioglitazona** son TZD prototipo y han servido como compuestos de referencia para esta clase. Desafortunadamente rosiglitazona y troglitazona fueron retirados del mercado por provocar daños cardiovasculares<sup>34 37</sup>. **MCC- 555** es un homólogo estructural de rosiglitazona y las otras TZD. **KRP-297** se ha utilizado en ensayos que estudian el tratamiento de la dislipidemia y diabetes tipo 2<sup>38</sup>.

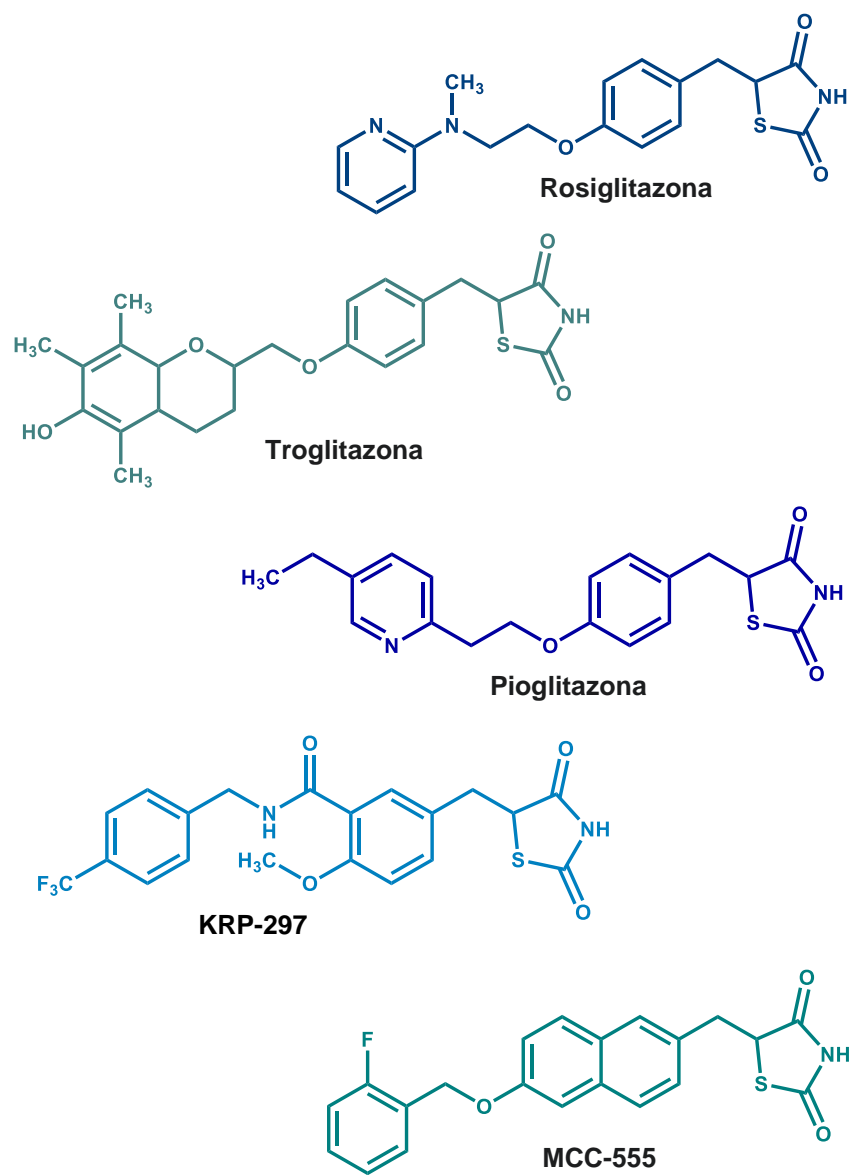


Figura 21 Estructuras químicas de algunos agonistas de PPAR $\gamma$

### 3 JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Tipo 2 es una enfermedad de alta prevalencia en México y en el mundo, se ha relacionado con el envejecimiento de la población, el desarrollo económico, un ritmo de vida sedentario y a un mayor consumo de alimentos no saludables vinculados con la obesidad. Muchos pacientes llegan a desarrollar complicaciones de salud, porque no tienen los cuidados necesarios en su tratamiento farmacológico como en sus hábitos dietéticos. Existe una gran variedad de agentes antidiabéticos en el mercado, muchos de ellos son eficientes, el mejor es metformina, sin embargo, muchos de estos fármacos no son suficientes para atender a todos los pacientes a largo plazo, además no son capaces de tratar todos los síntomas y complicaciones de la enfermedad, generando diversos efectos adversos y algunas de las opciones farmacológicas para el tratamiento de esta enfermedad han sido retiradas del mercado por presentar problemas de toxicidad. Además, la IDF en el 2019 da a conocer que el 10% del presupuesto en salud pública se gasta en abordar esta enfermedad. Esto genera una urgente necesidad en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas las cuales deberán cumplir con la calidad, seguridad y eficacia para poder ser parte del tratamiento de la DT2. De tal forma que contribuyan mejorando la calidad de vida de los pacientes. Este proyecto químico-farmacéutico pretende aportar compuestos bioactivos que actúen sobre blancos terapéuticos novedosos relacionados con la DT2.

## 4 HIPÓTESIS

Los ácidos 2-acilaminotiazol-4-ilacéticos serán ligandos virtuales de los receptores PPAR $\gamma$  y GPR40, debido a su estructura diseñada a partir del patrón farmacofórico unificado de moléculas antihiper glucemiantes; generando compuestos experimentales para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar, sintetizar y evaluar *in silico*, el efecto antihiper glucemiante de los ácidos 2-acilaminotiazol-4-ilacéticos **VGC 1-5**.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar y sintetizar cinco ácidos 2-acilaminotiazol-4-ilacéticos.
- Caracterizar los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y espectrométricas (EM-IE).
- Evaluar *in silico* las propiedades farmacocinéticas, metabólicas y toxicológicas de los compuestos **VGC 1-5**, mediante los programas admetSAR, ACD/Tox Suite, PassOnline
- Realizar el acoplamiento molecular sobre los targets PPAR $\gamma$  y GPR40 de los compuestos **VGC 1-5**.
- Determinar qué compuesto de la serie presenta mejores propiedades mediante un análisis de consenso farmacológico y evaluar su efecto antihiper glucemiante *in vivo*.



## 6 CONSIDERACIONES QUÍMICO FARMACÉUTICAS PARA EL DISEÑO MOLECULAR

Para el diseño molecular de la serie de compuestos **VGC 1-5**, se utilizaron los siguientes criterios químico-farmacéuticos:

- Criterios generales
- Reglas de Lipinski

### 6.1 Criterios generales para el diseño de los compuestos propuestos

Para el Diseño de la serie de compuestos derivados del ácido 2-acilaminotiazol-4-ilacético **VGC 1-5**, se tomó como base el patrón farmacofórico unificado de moléculas que muestran actividad antidiabética, se presenta a continuación en la **Figura 22**.

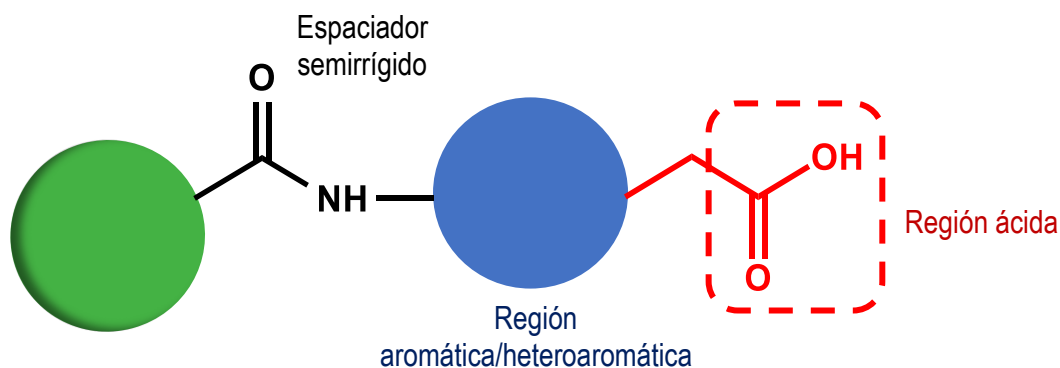


Figura 22 Patrón farmacofórico unificado de moléculas con actividad antidiabética

En la **Figura 23** se muestran algunas moléculas que se tomaron en cuenta para el diseño de **VGC 1-5**. Para la región ácida se tomaron en cuenta a las moléculas **L-796449** y **CCM-2<sup>39</sup>** que son derivados de ácidos fenilacéticos. A estos se les llevó a cabo un intercambio bioisósterico del benceno por el tiazol para conformar a la región aromática/heteroaromática semejante a las moléculas **GMV-7<sup>40</sup>** y **US6281234B**; como espaciador semirrígido se optó por la amida presente en la molécula.

En la región hidrofóbica se utilizaron 5 sustituyentes diferentes que se ilustran en la **Figura 24**, los cuales son 4-fluorofenilo, 2-naftilo y 3,4-diclorofenilo. Estos últimos dos sustituyentes son bioisómeros no clásicos<sup>41</sup>, es decir, son intercambiables y equivalentes en actividad biológica, si existe, y en propiedades fisicoquímicas<sup>42</sup>. Por último, también se decidió incluir los sustituyentes *n*-pentadecilo y *n*-heptadecilo para conformar una cola hidrofoba semejante al ácido palmítico y al ácido esteárico, correspondientemente, ya que estos ácidos se encuentran reportados en la literatura como ligandos endógenos de GPR40<sup>31</sup>.

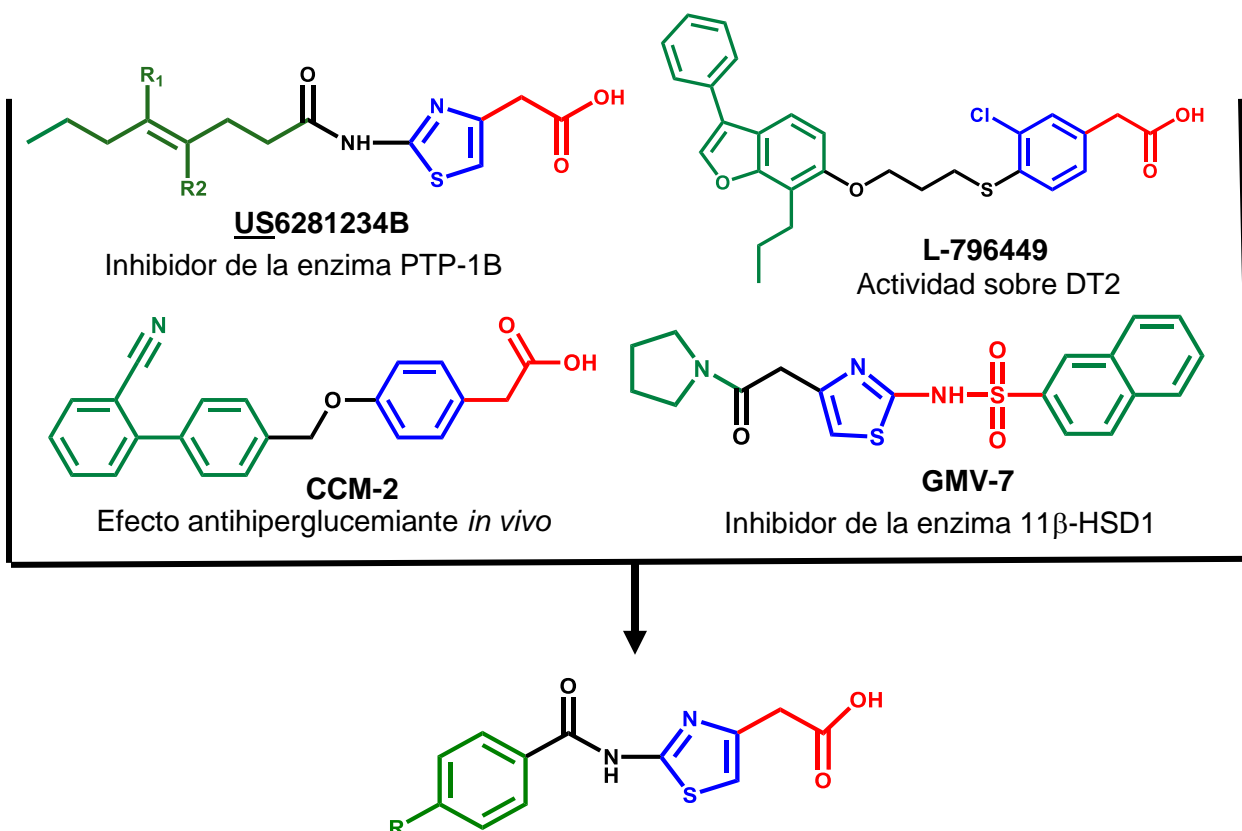


Figura 23 Consideraciones del diseño para la serie VGC

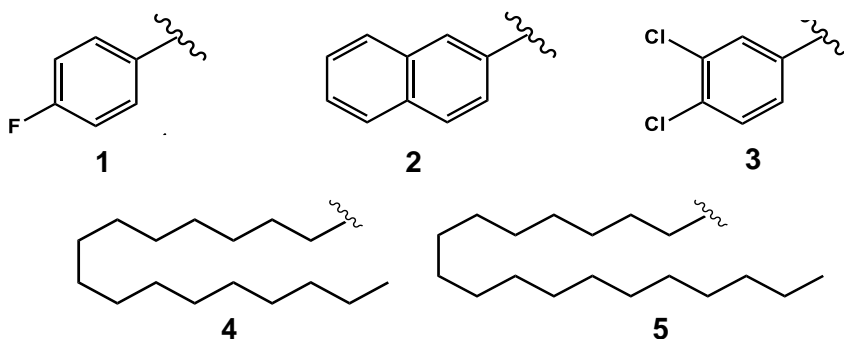


Figura 24 Sustituyentes para la serie VGC 1-5

## 6.2 Reglas de Lipinski

Otra de las consideraciones que se deben de tomar en cuenta para el diseño racional de una serie de compuestos con posible actividad biológica, son los criterios de Lipinski o la regla de los 5's, Estos criterios se han establecido como reglas de gran importancia para mejorar las posibilidades de que las moléculas propuestas no presenten problemas de biodisponibilidad después de su administración por vía oral<sup>43</sup>.

A continuación, se enlistan los postulados de las reglas de Lipinski, en donde un compuesto que presente más de 2 violaciones a cualquiera de los postulados tendrá mayor probabilidad de presentar problemas de absorción y permeabilidad celular.

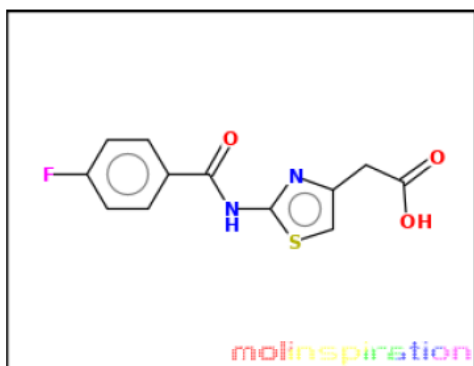
- Menos de 5 donadores de puentes de hidrógeno (OH, NH)
- Un peso molecular menos de 500 g/mol
- Un valor de lipofilicidad, expresado como logP menos de 5.
- Menos de 10 aceptores de puentes hidrógeno (O, N)

Estas propiedades se pueden calcular de manera predictiva mediante diferentes portales químico informáticos en línea como Molinspiration<sup>44</sup>, que se muestra en **Figura 25**.

**molinspiration**

### Calculation of Molecular Properties

miSMILES: O=C(O)Cc2csc(NC(=O)c1ccc(F)cc1)n2  
{2-[(4-Fluorobenzoyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}acetic acid



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

<a href="#">miLogP</a>	1.71
<a href="#">TPSA</a>	79.29
natoms	19
MW	280.28
nON	5
nOHNH	2
nviolations	0
nrotb	4
<a href="#">volume</a>	222.13

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

Figura 25 Programa computacional molinspiration <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>

Se realizó la predicción de cada uno de los postulados de Lipinski de los compuestos finales **VGC 1-5**, obteniendo los resultados que se muestran en la **Tabla 2**.

*Tabla 2 Propiedades de los compuestos finales calculados en el programa Molinspiration*

Compuesto	Log P	M (g/mol)	Aceptores H	Donadores H	Violaciones a la regla
<b>VGC-1</b>	1.71	280.28.	5	4	0
<b>VGC-2</b>	2.73	312.35	5	2	0
<b>VGC-3</b>	2.83	331.18	5	2	0
<b>VGC-4</b>	7.33	397.57	5	2	1
<b>VGC-5</b>	8.30	431.18	5	2	1
<b>Control ideal</b>	<b>&lt;5</b>	<b>&lt;500</b>	<b>&lt;10</b>	<b>&lt;5</b>	<b>&lt;2</b>

De acuerdo con los resultados obtenidos, los compuestos **VGC 1-3** cumplen con las reglas de Lipinski por lo que no se espera que presenten problemas de permeabilidad o absorción tras su administración por vía oral. Por otro lado, los compuestos con las cadenas lipofílicas **VGC 4 y 5** presentan una violación a las reglas, esto se debe al LogP que es mayor a 5 pero a pesar de esto se considera que tendrán una buena absorción y serán permeables a la membrana celular, al igual que los demás compuestos.

## 7 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

El desarrollo experimental de este proyecto se dividió en tres fases:

### **-Fase química**

El diseño y la síntesis de los compuestos **VGC 1-5** fue realizado en el Laboratorio 5 de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (FF-UAEM). El análisis espectroscópico (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) se realizó en colaboración con el Dr. Emmanuel Hernández Núñez del departamento de Recursos del Mar CINVESTAV- Mérida y el Dr. Jaime Escalante García del centro de investigaciones químicas (CIQ-UAEM). El análisis espectrométrico (masas IE) se llevó a cabo en colaboración con la Dra. Gabriela Ávila Villarreal perteneciente al Centro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología (CENIT 2).

### **-Fase computacional (*in silico*)**

Dichos análisis se realizaron en el Laboratorio 5 de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (FF-UAEM)

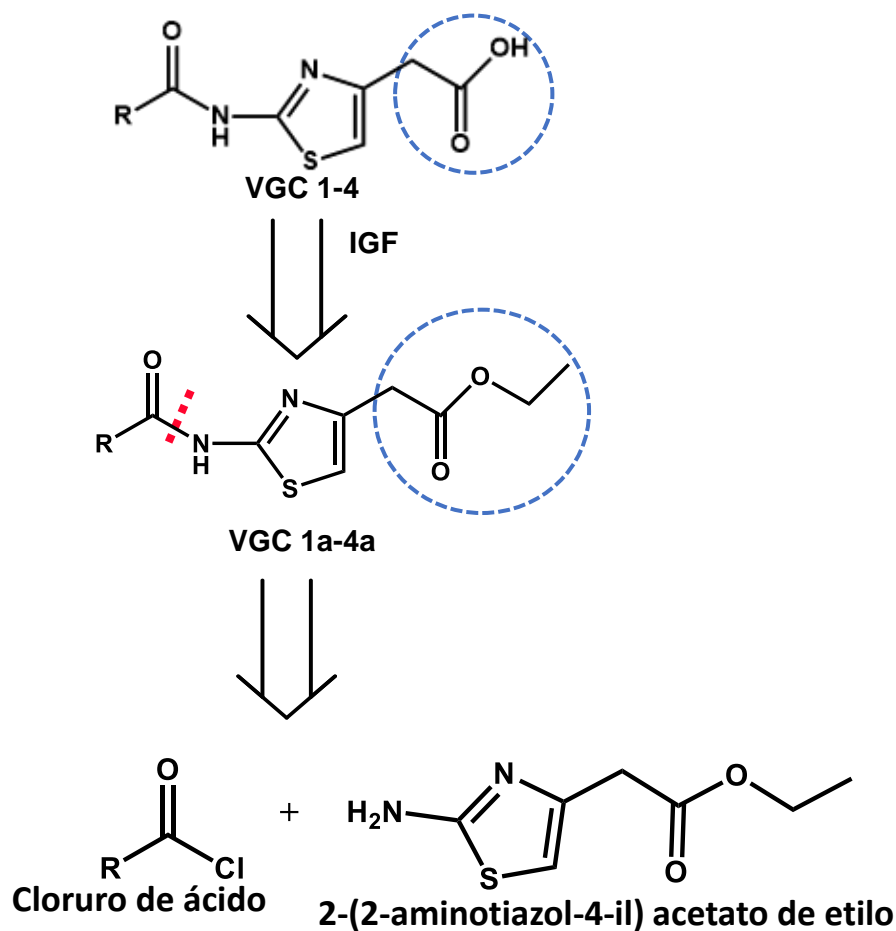
### **-Fase *in vivo***

Se realizó un análisis de consenso (PHACA) que relaciona los resultados *in silico* del serie compuestos **VGC 1-5** para la selección y prioridad del y/o los compuestos a evaluar en la prueba de tolerancia a la glucosa en un modelo murino, bajo la supervisión del Dr. Elix Alberto Domínguez Mendoza y con la asesoría de L.F Yelzyn Galván Ciprés, L.F Cristian Miranda González y el L.F. Josué Martínez Miranda del Laboratorio 5 de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (FF-UAEM)

## 7.1 PARTE QUÍMICA

### 7.1.1 Análisis retrosintético

Antes de llevar a cabo la síntesis de los ácidos 2-acilaminothiazol-4-il acéticos, se realizó un análisis retrosintético que tiene como finalidad establecer las materias primas y la ruta de síntesis. Este análisis se muestra en el **Diagrama 1**.



1. R = 4-Fluorofenilo; 2. R = 2-Naftilo; 3. R = 3,4-Diclorofenilo; 4. R = *n*-pentadecilo 5. R = *n*-heptadecilo

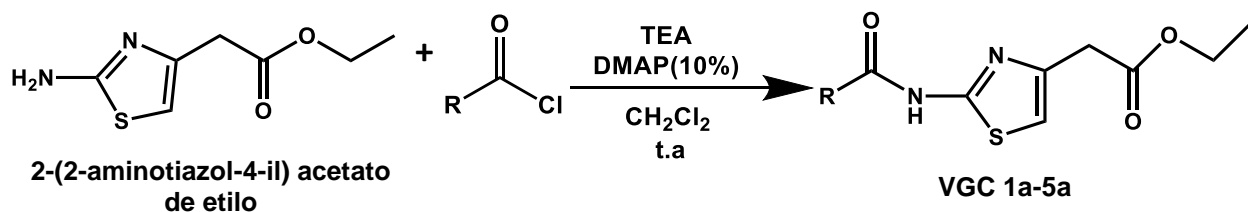
Diagrama 1 Análisis retrosintético

A partir de la estructura del compuesto final, se propuso un intercambio del grupo funcional ácido carboxílico por un grupo éster, para general los compuestos precursores amido-éster **VGC 1a-5a**. Por último, se realizó una desconexión en el enlace amida de los precursores para obtener las materias primas y cloruros de ácido comercialmente disponibles.

## 7.1.2 Síntesis química

### 7.1.2.1 Síntesis general de los precursores VGC 1a-5a

En el **Diagrama 2** se puede observar la síntesis de los cinco precursores. Mediante la amidación de Steglich se hizo reaccionar el 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo con los correspondientes cloruros de ácido en diclorometano como disolvente seco a temperatura ambiente, en presencia de trietilamina como base y DMAP (4-dimetilaminopiridina) como catalizador.

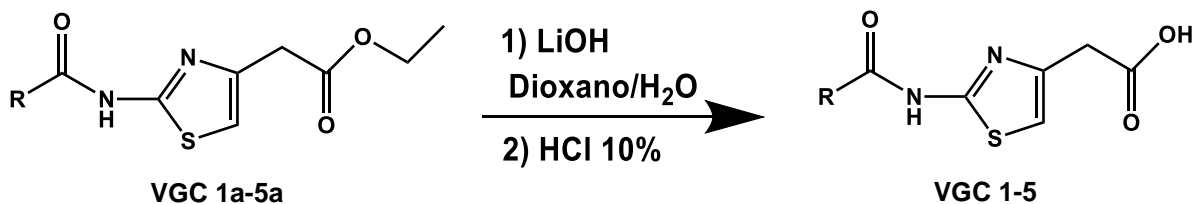


1. R = 4-fluorofenilo; 2. R = 2-naftilo; 3. R = 3,4-diclorofenilo; 4. R = *n*-pentadecilo 5. R = *n*-heptadecilo

Diagrama 2 Amidación de Steglich para la obtención de los precursores VGC 1a-5a

### 7.1.2.2 Síntesis general de los compuestos finales VGC 1-5

Se llevó a cabo una hidrólisis básica selectiva en el grupo éster de los precursores **VGC 1a-5a** con hidróxido de litio como base y una mezcla de dioxano con agua (en proporción 1:3) como disolvente a reflujo. Posteriormente se acidificó con HCl al 10 % v/v para la obtención de los compuestos finales **VGC 1-5**. **Diagrama 3**



1. R = 4-fluorofenilo; 2. R = 2-naftilo; 3. R = 3,4-diclorofenilo; 4. R = *n*-pentadecilo 5. R = *n*-heptadecilo

Diagrama 3 Hidrólisis para la obtención de los compuestos finales VGC-1-5

Posterior a la purificación de los compuestos sintetizados **VGC 1a-5a** y **VGC 1-5**, se realizó su identificación estructural empleando métodos espectroscópicos (RMN) y espectrométricos (masas IE) para corroborar que las estructuras de dichos compuestos correspondían a las de los diseñados.

## 7.2 Fase *in silico* (computacional)

### 7.2.1 PASS: Predicción del espectro de actividad biológica para sustancias

El espectro de actividad de un compuesto químico es el conjunto de diferentes tipos de actividad biológica que reflejan los resultados de la interacción del compuesto con diversas entidades. El servidor en línea PASS es de libre acceso, se puede consultar en <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>. Realiza predicciones simultáneas para diversos tipos de actividades biológicas basándose en la relación estructura actividad de compuestos ya reportados. En PASS, las actividades biológicas se describen en valores estimados de probabilidad de la actividad ( $Pa$ ) o inactividad ( $Pi$ ), entre más cercano a 1 sea el  $Pa$  se tendrá una mayor probabilidad de presentar actividad experimental<sup>45</sup>.

### 7.2.2 Acoplamiento inverso por el servidor DIA-DB.

DIA-DB es una herramienta quimioinformática disponible en la web **Figura 26** para acceder a una base de datos con información de compuestos experimentales y fármacos en el mercado. Esta herramienta ayuda en la detección virtual de una base de datos de diabetes y reduce los gastos de tiempo y dinero relacionados con la experimentación "*in vitro*". Se realizó un acoplamiento inverso sobre 18 dianas terapéuticas relacionadas involucradas en la diabetes, con el objetivo de identificar cuáles son las dianas moleculares por las que se presenta una mayor energía de afinada de los compuestos de interés, y posterior a esto se realizó un acoplamiento molecular.

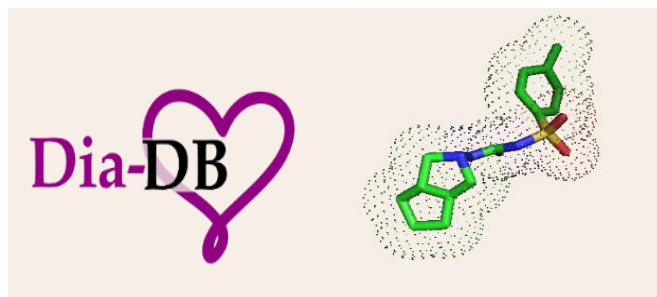


Figura 26 Portal del servidor en línea DIA-DB empleado para la búsqueda de posibles ligandos antidiabéticos (<http://bio-hpc.ucam.edu/dia-db/index.php>).



### 7.2.3 Acoplamiento molecular automatizado

El acoplamiento molecular automatizado o docking, se utilizó para predecir el modo de unión de los compuestos finales sintetizados con las dianas moleculares de interés GPR40 y PPAR $\gamma$ . Este consistió en buscar la conformación y posición óptima de un ligando, dentro de una diana molecular, mediante búsquedas por similitud molecular. Para ello se realizó una validación aplicando el mismo algoritmo sobre el ligando cocrystalizado, para comprobar si es capaz de recuperar el conformero observado experimentalmente. Tiene algunas ventajas como que es relativamente rápido y de bajo costo. Se han desarrollado diversos programas para realizar acoplamiento molecular. En este proyecto se eligió el programa MOE, por sus siglas en inglés (Molecular Operating Environment), que requiere de una licencia, con la cual se cuenta en Laboratorio 5 de Química Farmacéutica<sup>46</sup>.

### 7.2.4 Admet-SAR

Es una base de datos que contiene información que de igual manera se basa en la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) de una variedad de compuestos químicos. Es una herramienta que presenta un conocimiento integral para predecir algunas propiedades relevantes para (ADMET) como absorción, distribución, metabolismo, excreción y problemas de toxicidad, como interacciones fármaco-fármaco de compuestos candidatos a fármacos. Se encuentra disponible en línea (<http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar2/>), proporciona una interfaz so observa en la **Figura 27**, resulta fácil de usar para buscar un perfil químico específico, por medio del número CAS, nombre común y búsqueda de similitud<sup>47</sup>.

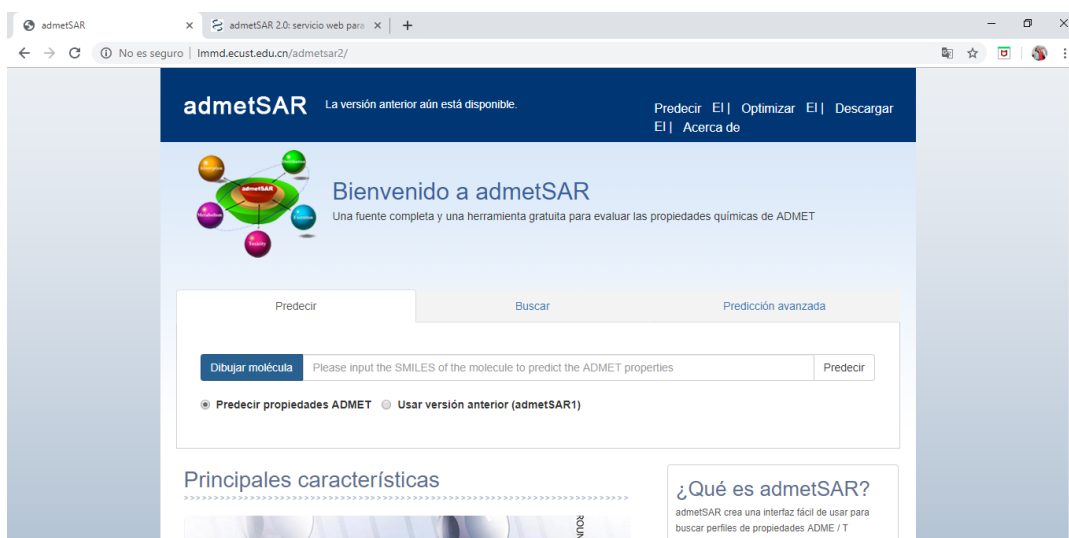


Figura 27 Interfaz del servidor admetSAR

## 7.2.5 SwissADME

Se implementó otro método *in silico* basado en la web, como SwissADME que brinda acceso gratuito a un conjunto de modelos predictivos rápidos, para las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas (**Figura 26**). En la página antes mencionada se muestra un radar acompañado por la estructura, el código SMILE, y algunas propiedades fisicoquímicas: Lipofilia, tamaño, polaridad, flexibilidad, solubilidad. En la misma página nos enseña propiedades farmacocinéticas, como metabolismo por CYP450 y la similitud cualitativa de biodisponibilidad<sup>48</sup>.

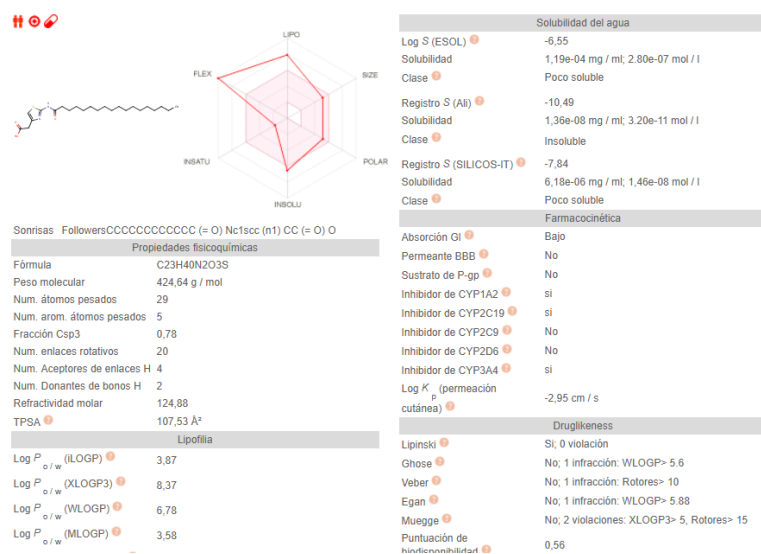


Figura 28 página de datos de SwissADME

## 7.2.6 ACD/ToxSuite: Predicción de la toxicidad aguda

El programa computacional es de carácter comercial por lo que se necesita de una licencia. Permite realizar predicciones tomando en cuenta la estructura química, se calcularon los siguientes parámetros tóxicos<sup>49</sup>.

- Bloqueo de los canales hERG, relacionado con cardiotoxicidad.
- Inhibición de las diversas familias del CYP450
- Predicción de la dosis letal media (DL<sub>50</sub>)

## 7.3 Fase *in vivo*

### 7.3.1 Análisis de consenso farmacológico (PHACA)

Se realizó un análisis de consenso farmacológico para elegir la prioridad de evaluación de la serie de compuestos **VGC 1-5** en una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Esto cual consistió en relacionar los resultados de los cálculos *in silico* obtenidos de:

- Las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas (admet-SAR, Swiss ADME y Swiss TargetPrediction)
- El perfil farmacodinámico (PASSonline, DIA-DB y Docking)
- Predicciones toxicológicas (ACD/ToxSuite y admet-SAR)
- Perfil farmacocinético (Molinspiration y admet-SAR)

### 7.3.2 Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO)

Para la evaluación de los compuestos seleccionados en el (PHACA) se utilizaron ratones macho ICR de 4 – 5 semanas de edad para evaluar los compuestos **VGC-1**, **VGC-1a** y **VGC-2**, mientras que para el compuesto **VGC-4** se utilizaron ratas Wistar hembras de 100 – 200 g. Cada uno de los procedimientos fueron realizados bajo la Norma Oficial Mexicana **NOM-062-ZOO-1999** que establece las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Se formaron 3 grupos con una N = 6.

1. Control negativo: (Tween 80 al 10 %)
2. Control positivo: Glibenclamida a 5 mg/kg
3. Compuesto a evaluar a 100 mg/kg

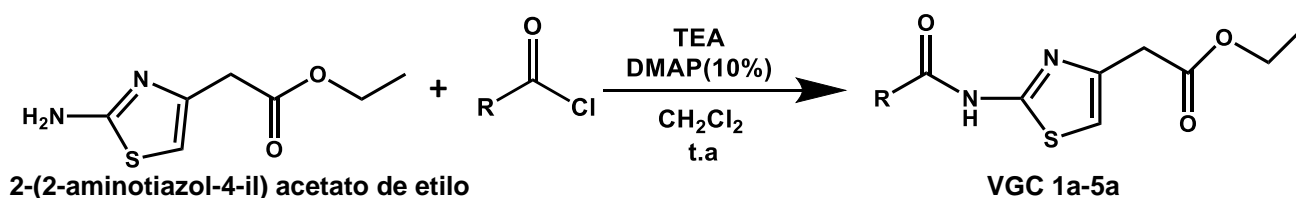
Se administraron por vía oral mediante una cánula. Después de 30 minutos esto se les administró una solución de D-glucosa en una dosis de 2g/kg y se comenzó a medir los niveles de glucosa en sangre los 0, 30, 60 y 120 minutos, realizando una punción en la cola de cada ratón/rata con la ayuda de un glucómetro portátil. Los datos obtenidos se graficaron en el programa estadístico GraphPad Prism para obtener un curso temporal.

## 8 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.1 Parte química

#### 8.1.1 Síntesis general de los compuestos precursores **VGC 1a-5a**

Para la síntesis de los 5 compuestos precursores se utilizó un matraz bola de 10 mL de una boca con agitación magnética, en el cual se agregó 1 equivalente del reactivo 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo y se disolvió en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, el diclorometano debe de estar seco para evitar que el H<sub>2</sub>O hidrolice el cloruro de ácido, después utilizando una jeringa de vidrio se añadieron 1.1 equivalentes de trietilamina, esta es una base débil y también se podría utilizar NaHCO<sub>3</sub>. Se agregó el catalizador 10 % de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) y se dejó en agitación durante 30 minutos (**Diagrama 4**). Posteriormente se colocó el matraz en un baño de hielo y, por otro lado, en un embudo de adición por presiones igualadas acoplado a una trampa de gases, se añadió 1.1 equivalentes de cloruro de ácido sustituido adecuadamente y 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, gota a gota por 20 minutos. Al terminar la adición, se retiró el baño de hielo que se utilizó para enfriar la adición lenta de reactivos en el matraz de una reacción exotérmica. Después se retiró el embudo de adición, colocando en su lugar una columna Vigreux con una trampa de humedad y se dejó en agitación. La reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina (CCF). Al término de la reacción se rotaevaporó y se filtró, obteniendo un sólido.



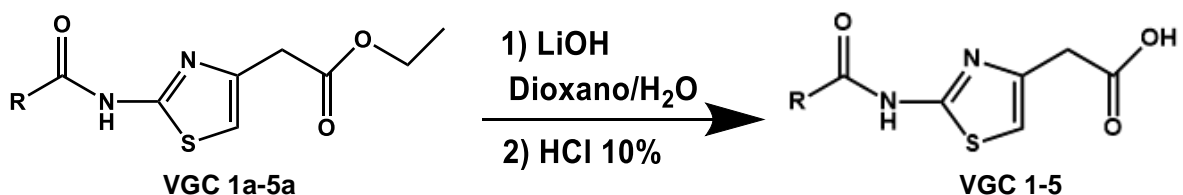
1. R = 4-fluorofenilo; 2. R = 2-naftilo; 3. R = 3,4-diclorofenilo; 4. R = *n*-pentadecilo 5. R = *n*-heptadecilo

*Diagrama 4* Reacción de Steglich para la obtención de los compuestos **VGC 1a-5a**

#### 8.1.2 Síntesis general de los compuestos finales **VGC 1-5**

Para la obtención de los cinco compuestos finales se realizó una hidrólisis básica selectiva para el grupo éster (**Diagrama 5**), se utilizó un matraz bola de 10 mL de una boca, acoplado con agitación magnética, después se añadió 1 equivalente del precursor **VGC 1a-5a** y 1.5 mL de dioxano. Se utilizó el LiOH por su baja solubilidad en disolventes orgánicos y por presentar un enlace iónico débil por lo que se tendrá poca disposición del OH y este hidrolizará primero al enlace más débil que es el

éster. Se agregaron 5 equivalentes de LiOH y 0.5 mL de agua. La reacción se calentó en baño de aceite y se acondiciono en reflujo durante 30 minutos, una vez terminada la reacción, se rotaevaporó el dioxano con una bomba de alto vacío, ya seco se agregó 1 mL de agua fría, se colocó en un baño de hielo con agitación magnética para agregar gota a gota una solución de HCl al 10% v/v hasta llegar a un pH ácido de 3-4, este último paso se realizó para protonar el ion carboxilato y obtener el ácido carboxílico.



1. R = 4-fluorofenilo; 2. R = 2-naftilo; 3. R = 3,4-diclorofenilo; 4. R = *n*-pentadecilo 5. R = *n*-heptadecilo

*Diagrama 5 Hidrolisis básica para la obtención de los compuestos finales VGC 1-5*

En las **tablas 3 y 4** se muestran las propiedades fisicoquímicas de los compuestos precursores **VGC 1a – 5a**, la síntesis de amidas se puede realizar mediante diferentes reacciones, como Schotten-Baumann, en este proyecto se realizó la amidación de Steglich. Los compuestos obtenidos presentaron tiempos de reacción de 20 a 54 horas y rendimientos del 41 % al 93 % que se consideran de moderados a buenos, lo que puede deberse a los tiempos de reacción.

Todos los compuestos se obtuvieron en forma de sólidos a excepción del compuesto **VGC-5a** que es una resina debido a que es un éster y suele ser una característica de estos. Los compuestos se purificaron por recristalización en etanol y cada uno de estos presentaron puntos de fusión en intervalos característicos de pureza, como ya antes se mencionó los compuestos **VGC-2a y VGC-3a** son isómeros, es decir son moléculas que poseen propiedades fisicoquímicas similares<sup>42</sup>, en la tabla anterior se observa punto de fusión similar de 113.4 - 115.1 °C para **VGC-2a** y de 114.2 - 116.4 para **VGC-3a**, siendo intercambiables. Es importante hacer énfasis en la sustitución bioisostérica que es una estrategia de la química farmacéutica para el diseño racional de nuevas moléculas con posible actividad biológica<sup>50</sup>.

Tabla 3 Propiedades fisicoquímicas de los compuestos precursores

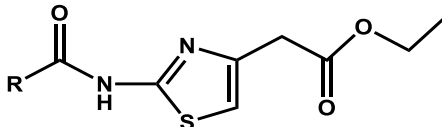
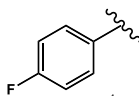
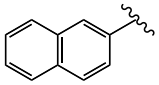
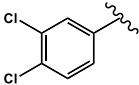
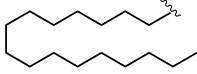
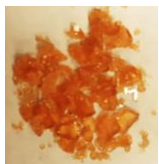



					
Compuesto	PM (g/mol)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)	Estado físico	Punto de fusión (°C)
VGC-1 <sup>a</sup>	308.33	43	50	Cristales naranjas	106.4 – 107.5
VGC-2 <sup>a</sup>	340.39	50	93	Polvo amarillo claro	113.4-115.1
VGC-3 <sup>a</sup>	359.22	54	41	Sólido café claro	114.2 -116.4
VGC-4 <sup>a</sup>	424.64	20	78	Cristales amarillos	65.9-67.2
VGC-5 <sup>a</sup>	452.70	40	86	Resina naranja	ND

Tabla 4 Aspecto físico de los compuestos VGC 1a – 4a

			
<b>VGC-1a</b>	<b>VGC-2a</b>	<b>VGC-3a</b>	<b>VGC-4a</b>
			

En las **tablas 5 y 6** se presentan algunas propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales **VGC 1-5** los cuales fueron obtenidos de manera sólida, presentan tiempos de reacción de 30 a 45 minutos y rendimientos discretos entre 41% y 72%, lo cual puede deberse a diferentes situaciones, a pesar de que se realizó una hidrólisis con LiOH que es exclusivo para hidrolizar ésteres. Este resultado puede deberse al calentamiento reflujo, debido a que la temperatura alcanzada fue de 95° C y probablemente llegó a hidrolizar la amida. También puede ser por un tratamiento inadecuado para obtener los ácidos carboxílicos, por lo que la parte restante permaneciera en las aguas madres. Por otro lado, se purificaron mediante recristalización y presentaron puntos de fusión en intervalos característicos de pureza, resaltando los compuestos **VGC 2 y 3** los cuales presentan puntos de fusión similares, la cual es una característica de los isómeros por lo que presentan propiedades fisicoquímicas equivalentes.

Tabla 5 Propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales

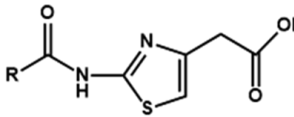
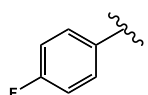
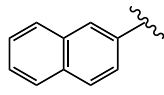
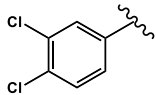
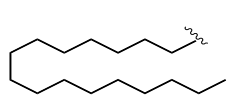
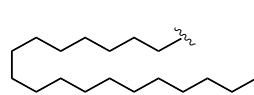





					
Compuesto	PM (g/mol)	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento (%)	Estado físico	Punto de fusión (°C)
<b>VGC-1</b>	280.28	40	41	Polvo blanco	231.4 – 232.9
<b>VGC-2</b>	312.34	40	47	Sólido beige	191.2 -193.3
<b>VGC-3</b>	331.17	45	72	Sólido blanco	193.5-195.9
<b>VGC-4</b>	396.59	30	43	Polvo beige	182.6 -185.2
<b>VGC-5</b>	424.64	30	50	Polvo blanco	191.7-194.1

Tabla 6 Aspecto físico de los compuestos finales **VGC 1-5**

				
<b>VGC-1</b>	<b>VGC-2</b>	<b>VGC-3</b>	<b>VGC-4</b>	<b>VGC-5</b>
				

### 8.1.3 Identificación y caracterización estructural de los compuestos sintetizados

Posterior a la síntesis química y purificación los compuestos precursores **VGC 1a-5a** y finales **VGC 1-5** fueron caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) el cual es un método importante que permiten la corroboración estructural de los compuestos<sup>51</sup>. La Espectrometría de Masas por impacto electrónico se utilizó para determinar el peso molecular y la fragmentación de los compuestos finales **VGC 1-5**.

### 8.1.3.1 Espectroscopia de RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

A continuación, en la **Figura 29**, se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para **VGC-1a**. A 13.17 ppm se observa una señal simple que integra para un protón y corresponde al hidrógeno de la amida, en 8.68 ppm se observa un doble de dobles que integra para dos protones con constantes  $J_{mF} = 5.4$  Hz,  $J_o = 8.8$  Hz y corresponde al H-2' y H-6', a 7.86 ppm se observa doble de dobles, que integra para dos protones con constantes  $J_{oF} = 8.8$  Hz,  $J_o = 8.8$  Hz correspondiente a los hidrógenos H- 3' y H-5', estos aparecen desplazados a campo alto por la elevada electronegatividad del átomo de F, a 7.56 ppm aparece una señal simple que integra para un protón y corresponde al hidrógeno del tiazol. En la parte alifática a 4.60 ppm aparece un cuarteto que integra para dos protones con una constante  $J = 7.5$  Hz y corresponde a H-8 que son los hidrógenos del metileno del éster, en 4.24 ppm se observa una señal simple que integra para dos protones y corresponde a H-6 y por ultimo a 1.69 ppm aparece un triplete que integra para 3 protones con una constante  $J = 7.2$  correspondiente H- 9 de los hidrógenos del metilo.

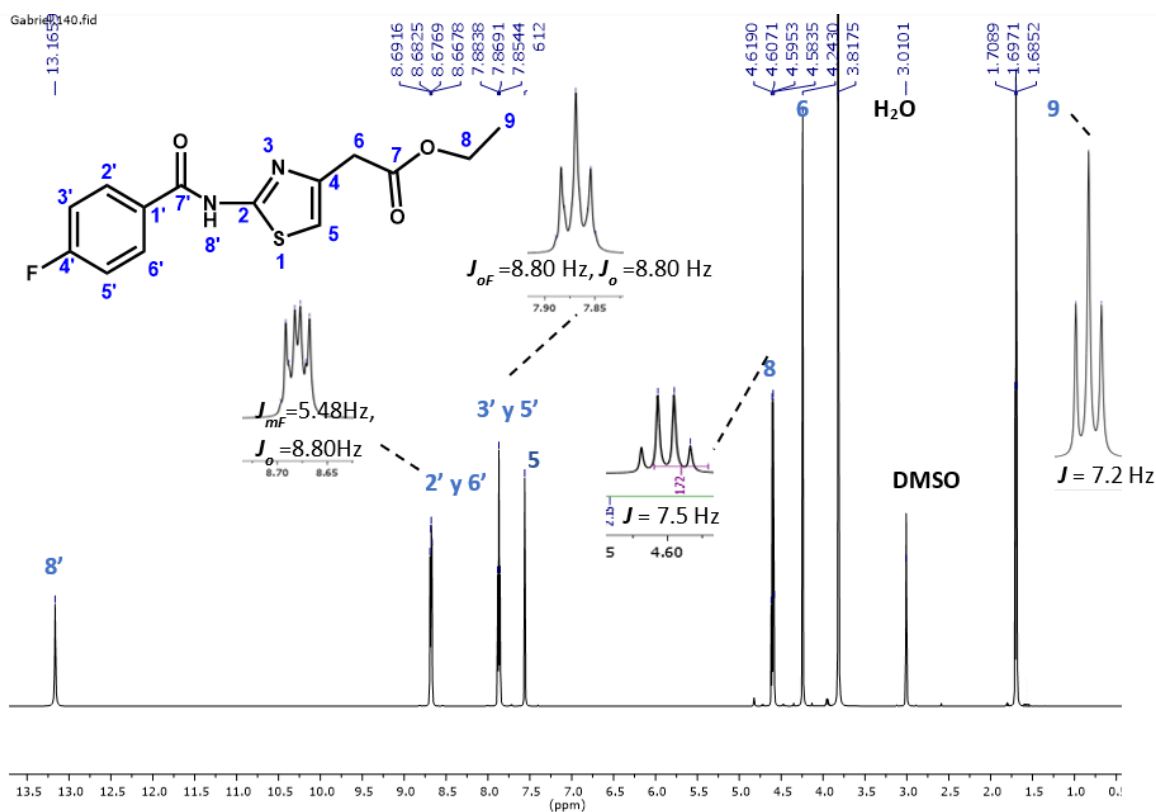


Figura 29 RMN  $^1\text{H}$  del precursor VGC-1a en  $\text{DMSO-d}_6$ , 600MHz.



Para la obtención del compuesto final **VGC-1**, se llevó a cabo la hidrólisis del éster del compuesto **VGC-1a** y se analizó el compuesto ácido **VGC-1** por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . A continuación, se observa el espectro en la **Figura 30**.

Se conservan las señales del espectro en la **Figura 29**, a excepción que a 1.70 ppm y 4.60 ppm se observa la desaparición de las señales que corresponden al metilo y metileno del éster, por lo cual se corrobora la hidrólisis correcta del compuesto final y que no se hidrolizó la amida.

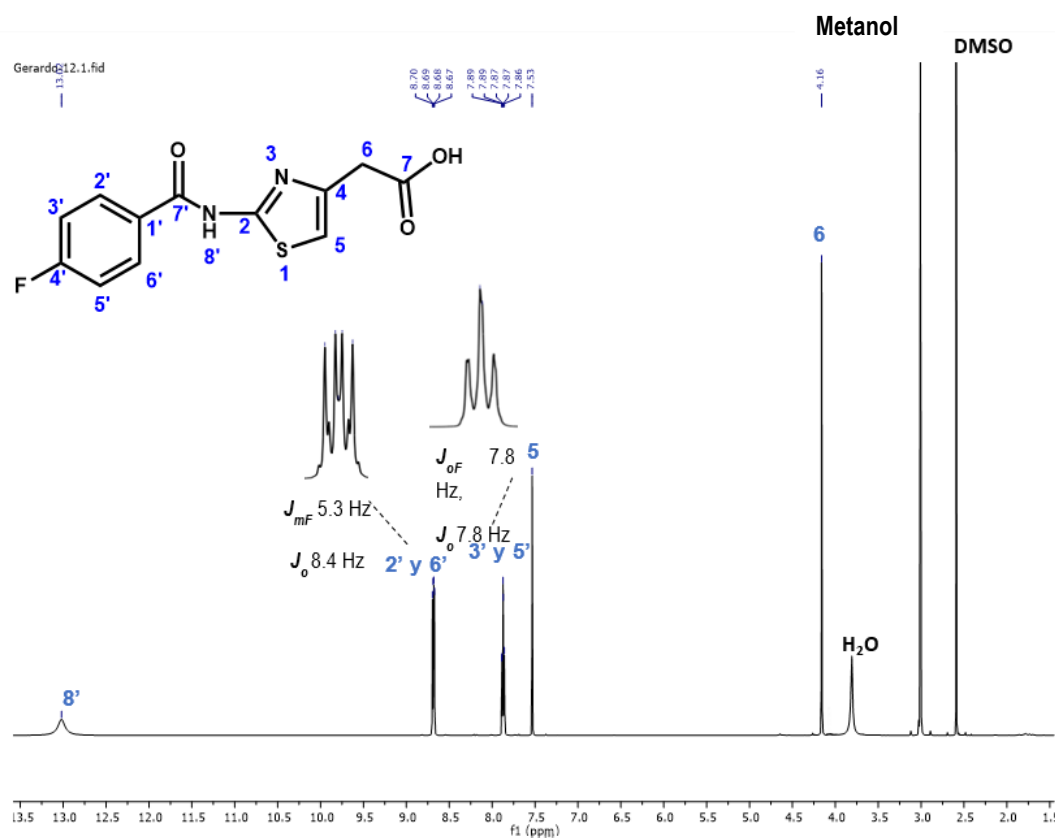


Figura 30 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **VGC-1** en  $\text{DMSO-d}_6$ , 600MHz

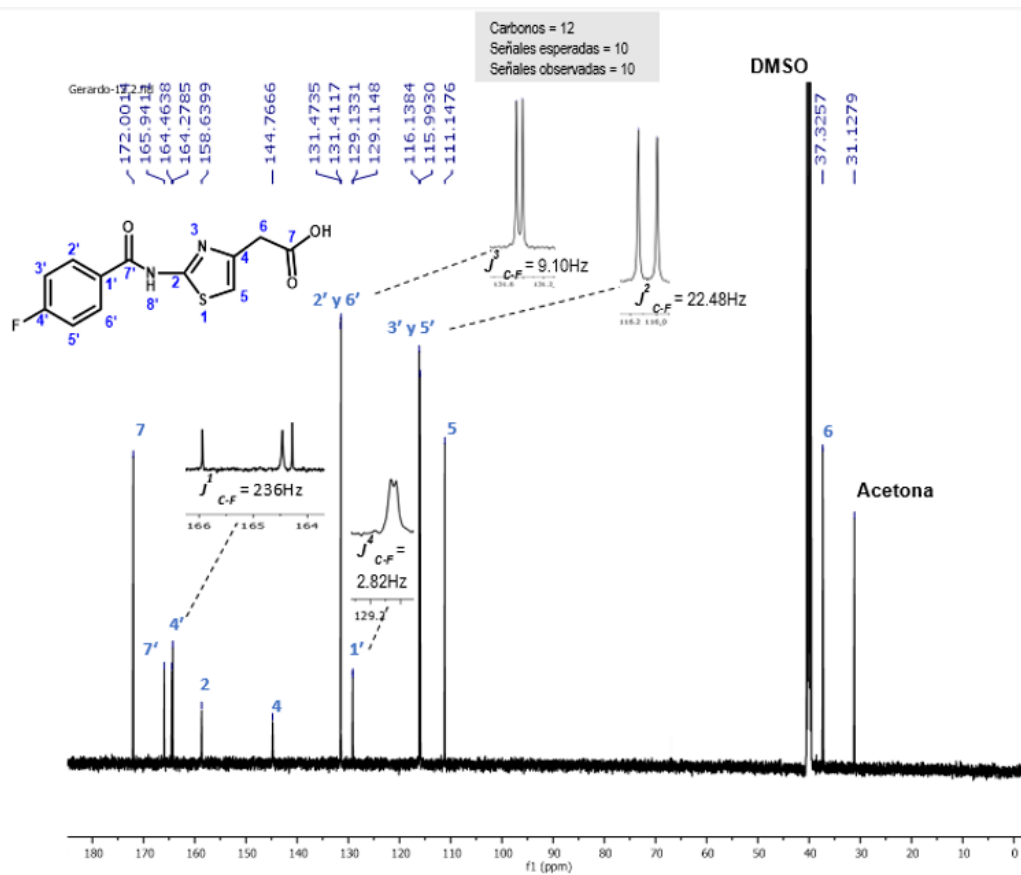


Figura 31 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **VGC-1** en DMSO- $d_6$ , 150MHz

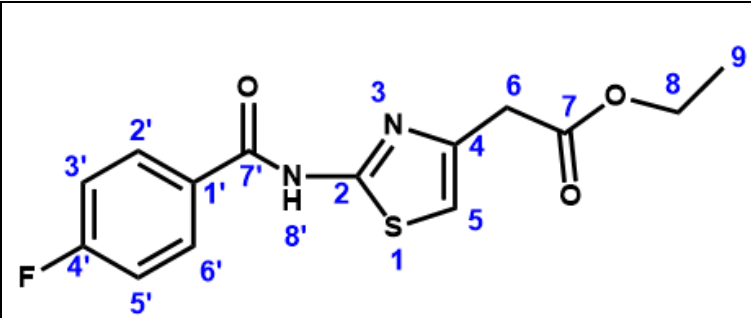
La **Figura 31**, corresponde al espectro de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto final **VGC-1**, se esperaban 10 señales y se observaron 10 señales, en el cual a 172.0 ppm se observa una señal que corresponde al C-7 que es el carbonilo del ácido carboxílico, a 165.9 ppm se observa una señal que corresponde al C-7' que es el carbonilo de la amida, a 164.4 ppm aparece una doble señal con una constante  $J^1_{\text{C-F}} = 236$  Hz que corresponde al C-4' que es carbono ipso, a 158.6 ppm se tiene una señal de carbono cuaternario que corresponde al C-2, a 144.8 ppm aparece una señal de carbono cuaternario correspondiente al C-4, a 131.4 ppm se observa una doble señal con una constante  $J^3_{\text{C-F}} = 9.10$  Hz que corresponde a los C-2' y C-6', a 129.1 ppm aparece una doble señal con una constante  $J^4_{\text{C-F}} = 2.82$  Hz correspondiente a C-1', a 116.1 ppm se tiene una doble señal con una constante  $J^2_{\text{C-F}} = 22.48$  Hz que corresponde a los C-3' y C-5', a 111.1 ppm aparece una señal correspondiente al C-5 del tiazol, por último en la parte alifática se observa a 37.3 ppm la señal del C-6. La presencia del átomo de  $^{19}\text{F}$  activo en RMN y su alineamiento a favor y en contra del campo externo hace que C-4', C-2', C-6', C-3', C-5' y C-1' aparezca como un doblete. Se observan constantes de acoplamiento con el flúor porque  $^{19}\text{F}$  al tener un número atómico impar, posee un momento de spin nuclear de  $\frac{1}{2}$ , además de

tener una abundancia natural alta.<sup>51</sup> Es de suma importancia conocer sobre la caracterización estructural de compuestos fluorados, ya que en el mercado un 20% de fármacos y 28% de agroquímicos contienen Flúor.<sup>52</sup>

Los resultados de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de RMN de los compuestos precursores y finales sintetizados en este proyecto se muestran a continuación en las **Tablas 7 - 13**.

Asignación de los desplazamientos de  $^1\text{H}$  del precursor 2-(2-(4-Fluorobenzamido)tiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-1a)

Tabla 7 Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  para VGC-1a

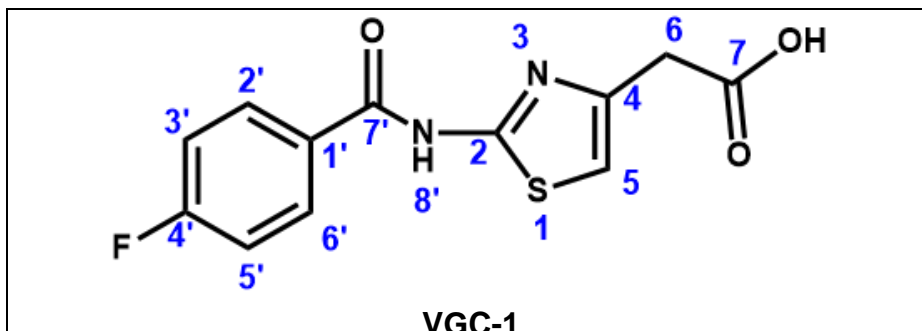


**VGC-1a**

Posición	$^1\text{H}$	
	$\delta$ (ppm) m, H	$J$ (Hz)
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	7.56 (s, 1H)	-
6	4.24 (s, 2H)	-
7	-	-
8	4.60 (q, 2H)	7.5
9	1.69 (t, 3H)	7.2
1'	-	-
2'	8.68 (dd, 2H)	$J_{mF} 5.4, J_o 8.8$
3'	7.86 (dd, 2H)	$J_{oF} 8.8, J_o 8.8$
4'	-	-
5'	7.86 (dd, 2H)	$J_{oF} 8.8, J_o 8.8$
6'	8.68 (dd, 2H)	$J_{mF} 5.4, J_o 8.8$
C=O	-	-
-NH-	13.17 (s, 1H)	-

## Asignación de los desplazamientos de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ Ácido 2-(2-(4-Fluorobenzamido)tiazol-4-il)acético (VGC-1)

Tabla 8 Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para VGC-1

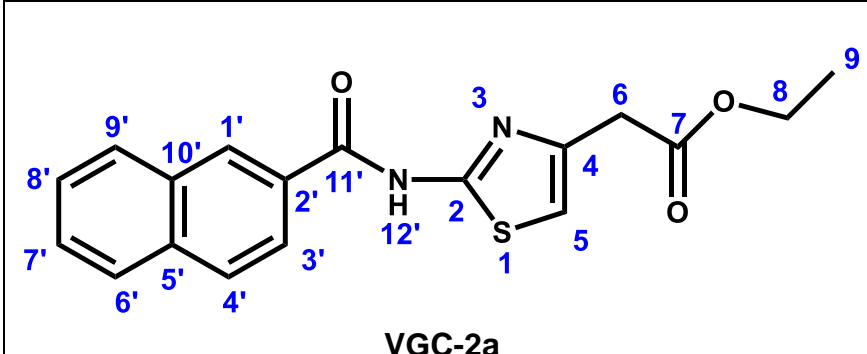


**VGC-1**

Posición	$^1\text{H}$		$^{13}\text{C}$	
	$\delta$ (ppm) m, H	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{C-F}}$ (Hz)
1	-	-	-	-
2	-	-	158.5	-
3	-	-	-	-
4	-	-	144.7	-
5	7.56 (s, 1H)	-	111.1	-
6	4.16 (s, 2H)	-	37.3	-
7	-	-	172.0	-
1'	-	-	129.1	$J^4$ 2.82
2'	8.68 (dd, 2H)	$J_{mF}$ 5.3, $J_o$ 8.4	131.4	$J^3$ 9.10
3'	7.87 (dd, 2H)	$J_{oF}$ 7.8, $J_o$ 7.8	116.0	$J^2$ 22.48
4'	-	-	164.3	$J^1$ 236
5'	7.87 (dd, 2H)	$J_{oF}$ 7.8, $J_o$ 7.8	116.0	$J^2$ 22.48
6'	8.68 (dd, 2H)	$J_{mF}$ 5.3, $J_o$ 8.4	131.4	$J^3$ 9.10
C=O	-	-	165.9	-
-NH-	13.02 (s, 1H)	-	-	-

Asignación de los desplazamientos de  $^1\text{H}$  del precursor 2-(2-(2-Naftamido) tiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-2a)

Tabla 9 Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  para VGC-2a

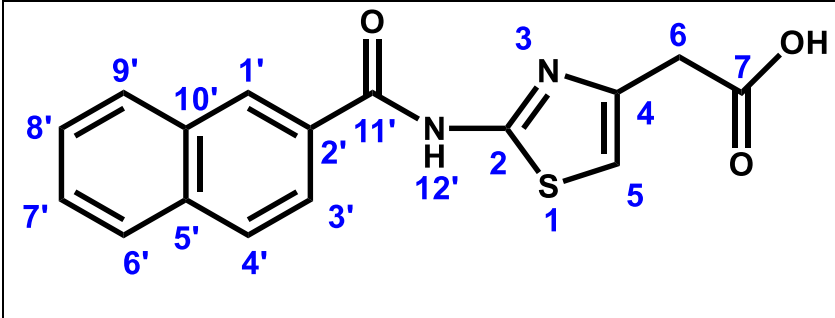


**VGC-2a**

Posición	$^1\text{H}$	
	$\delta$ (ppm) m, H	$J$ (Hz)
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	7.58 (s, 1H)	-
6	4.27 (s, 2H)	-
7	-	-
8	4.61 (q, 2H)	$J$ 7.17
9	1.71 (t, 3H)	$J$ 7.04
1'	8.61 (s, 1H)	-
2'	-	-
3'	8.01 – 8.06 (m)	-
4'	8.19 (d, 1H)	$J_o$ 7.7
5'	-	-
6'	8.11 (d, 1H)	$J_o$ 7.7
7'	8.01 – 8.06 (m)	-
8'	8.01 – 8.06 (m)	-
9'	8.14 (d, 1H)	$J_o$ 7.7
10'	-	-
C=O	-	-
-NH-	9.30 (s, 1H)	-

## Asignación de los desplazamientos de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ Ácido 2-(2-(2-naftamido)thiazol-4-il)acético (VGC-2)

Tabla 10 Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para VGC-2

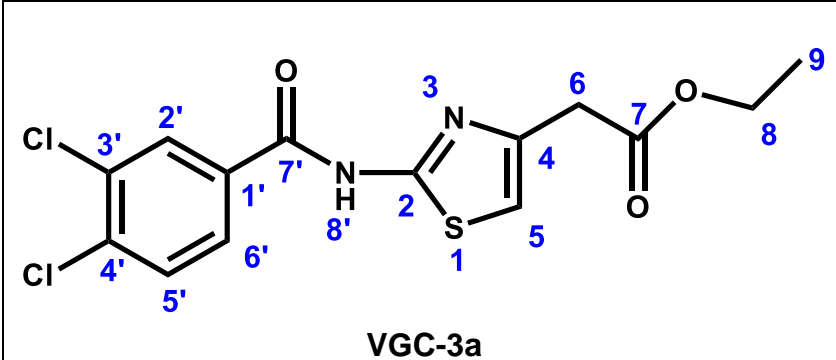


**VGC-2**

Posición	$^1\text{H}$		$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm) m, H	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)
1	-	-	-
2	-	-	158.8
3	-	-	-
4	-	-	144.2
5	7.03 (s, 1H)	-	111.4
6	4.19 (s, 2H)	-	37.1
7	-	-	170.5
1'	8.76 (s, 1H)	-	129.7
2'	-	-	132.6
3'	8.01 - 8.06 (m, 3H)	-	124.7
4'	8.19 (d, 1H)	7.7	128.8
5'	-	-	144.8
6'	8.11 (d, 1H)	7.7	128.1
7'	8.01 - 8.06 (m, 3H)	-	127.2
8'	8.01 - 8.06 (m, 3H)	-	125.6
9'	8.14 (d, 1H)	7.7	128.6
10'	-	-	135.4
C=O	-	-	168.6
-NH-	9.30 (s, 1H)	-	-

Asignación de los desplazamientos de  $^1\text{H}$  del precursor 2-(2-(3,4-diclorobenzamido)thiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-3a)

Tabla 11 Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  para VGC-3a



**VGC-3a**

Posición	$^1\text{H}$	
	$\delta$ (ppm) m, H	$J$ (Hz)
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	7.55 (s, 1H)	-
6	4.24 (s, 2H)	-
7	-	-
8	4.59 (q, 2H)	$J$ 6.3
9	1.70 (t, 3H)	$J$ 6.2
1'	-	-
2'	8.30 (d, 1H)	$J_m$ 2.16
3'	-	-
4'	-	-
5'	7.77 (d, 1H)	$J_o$ 8.47
6'	8.01 (dd, 1H)	$J_m$ 2.41, $J_o$ 8.72
C=O	-	-
-NH-	13.17 (s, 1H)	-



## Asignación de los desplazamientos de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ Ácido 2-(2-(3,4-Diclorobenzamido)thiazol-4-il)acético (VGC-3)

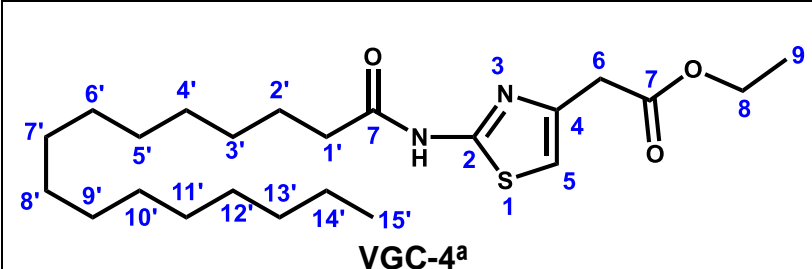
Tabla 12 Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para VGC-3

VGC-3

Posición	$^1\text{H}$		$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm) m, H	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)
1	-	-	-
2	-	-	158.6
3	-	-	-
4	-	-	144.5
5	7.55 (s, 1H)	-	111.3
6	4.23 (s, 2H)	-	37.2
7	-	-	171.9
1'	-	-	135.7
2'	8.84 (d, 2H)	$J_m$ 2.01	129.7
3'	-	-	130.5
4'	-	-	132.0
5'	8.22 (d, 2H)	$J_o$ 8.45	128.8
6'	8.52 (dd, 2H)	$J_m$ 2.46, $J_o$ 8.43	121.3
C=O	-	-	166.0
-NH-	13.02 (s, 1H)	-	-

## Asignación de los desplazamientos de $^1\text{H}$ del precursor 2-(2-palmitamidotiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-4a)

Tabla 13 Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  para VGC-4a



**VGC-4<sup>a</sup>**

Posición	$^1\text{H}$	
	$\delta$ (ppm) m, H	J (Hz)
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	6.95 (s, 1H)	-
6	4.04 (s, 2H)	-
7	-	-
8	4.09 (q, 2H)	7.25
9	1.87 (t, 3H)	7.22
1'	2.40 (t, 2H)	7.17
2'	1.54 (q, 2H)	7.15
3'	1.35 – 1.09 (m)	-
4'	1.35 – 1.09 (m)	-
5'	1.35 – 1.09 (m)	-
6'	1.35 – 1.09 (m)	-
7'	1.35 – 1.09 (m)	-
8'	1.35 – 1.09 (m)	-
9'	1.35 – 1.09 (m)	-
10'	1.35 – 1.09 (m)	-
11'	1.35 – 1.09 (m)	-
12'	1.35 – 1.09 (m)	-
13'	1.35 – 1.09 (m)	-
14'	1.35 – 1.09 (m)	-
15'	0.87 (t, 3H)	6.87
C=O	-	-
-NH-	12.11 (s, 1H)	-

### 8.1.3.2 Espectrometría de masas

A continuación, se muestran los espectros de masas IE de los compuestos finales **VGC 1-3**.

En el espectro de masas IE del compuesto **VGC-1** en la **Figura 32** aparece el ion molecular a una  $m/z$  280 con una abundancia relativa del 3 % que corresponde al compuesto de interés y un pico base con una  $m/z$  157.09 con una abundancia relativa del 100%

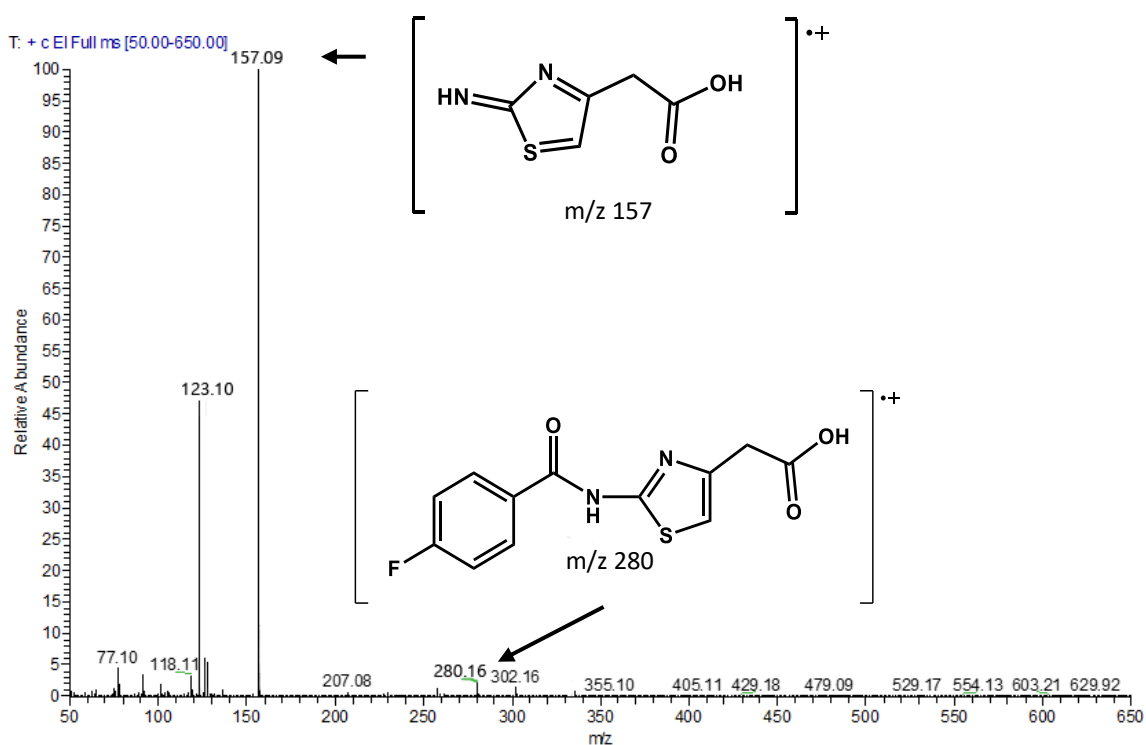


Figura 32 Espectro de EM-IE del compuesto final **VGC-1**

En el espectro de masas IE del compuesto **VGC-2** se muestra en la **Figura 33**, se observa una señal a 312  $m/z$  correspondiente al ion molecular con una abundancia relativa del 1% siendo la masa esperada del compuesto. A 155  $m/z$  se observa el pico base a una abundancia relativa del 100%.

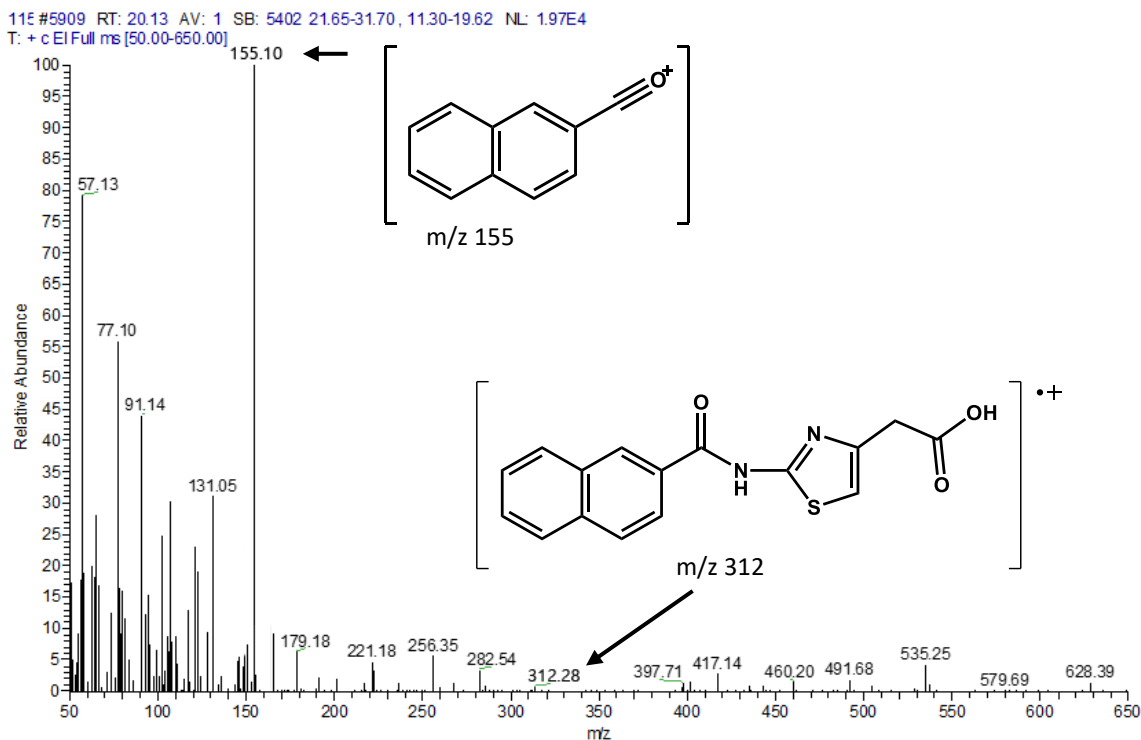


Figura 33 Espectro de EM-IE del compuesto final VGC-2

En la **Figura 34** corresponde al espectro de masas IE del compuesto final **VGC-3** aparece un ion a una m/z 331 con una abundancia relativa del 1 % y un pico base a una m/z 173 con una abundancia relativa del 100 %.

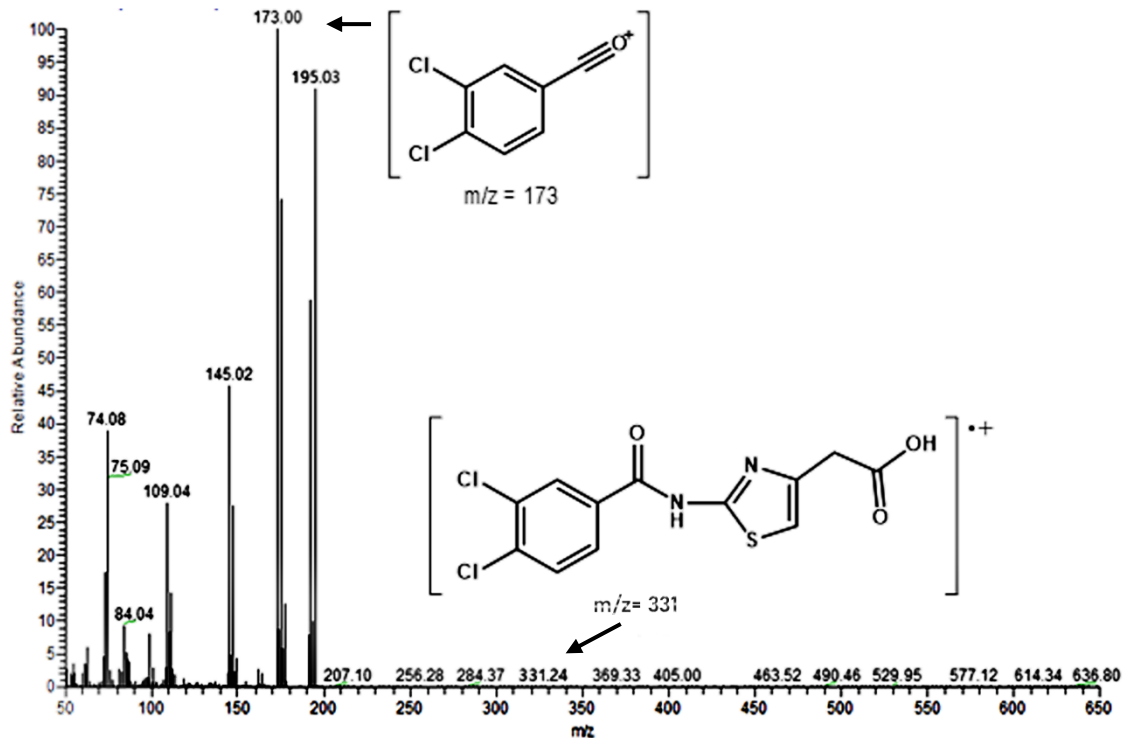


Figura 34 Espectro de EM-IE del compuesto final VGC-3

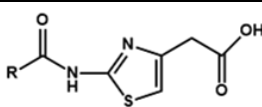
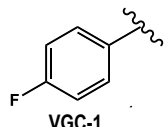
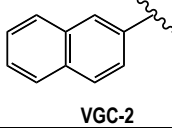
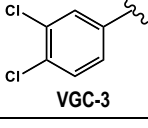
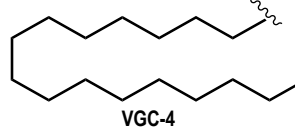
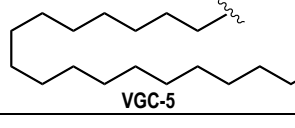
## 8.2 Fase *in silico*

La predicción *in silico* de las propiedades farmacéuticas, farmacocinéticas y de posibles problemas relacionados con estos, se realizaron con herramientas y técnicas computacionales las cuales son confiables y de bajo costo<sup>53</sup>.

### 8.2.1 Predicción del Espectro de Actividad Biológica para Sustancias mediante PASS

En primer lugar, se utilizó el programa computacional PASS online para la predicción de la actividad biológica de los compuestos ácidos 2-acilaminotiazol-4-ilacéticos. PASS online nos proporciona un % de probabilidad de actividad mediante una relación de estructura actividad de acuerdo con su base de datos. Se evaluaron las actividades biológicas como agente antidiabético, agonista de PPAR $\gamma$  y agonista de GPR40 que se relacionan con la actividad esperada en este proyecto.

Tabla 14 Predicción de la actividad biológica de los compuestos VGC 1-5, calculada por el programa PASS

						
Compuesto	Antidiabético		Agonista PPAR $\gamma$		Agonista GPR40	
	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$	$P_a$	$P_i$
 <b>VGC-1</b>	63%	0.9%	10.6%	2.9%	11.0%	3.0%
 <b>VGC-2</b>	63%	1.0%	12.3%	1.9%	5.8%	0.5%
 <b>VGC-3</b>	62%	1.0%	11.7%	2.2%	11.7%	2.2%
 <b>VGC-4</b>	59%	1.2%	8.1%	6.3%	46.7%	5.6%
 <b>VGC-5</b>	59%	1.2%	8.1%	6.3%	6.5%	0.4%
<b>Pioglitazona</b>	97%	0.3%	94.5%	0.2%	-	-

En la **Tabla 14** se exponen las distintas probabilidades de la actividad que podría tener cada uno de los compuestos finales **VGC 1-5**. Se tomó como referencia Pioglitazona agonista de PPAR $\gamma$ , este presenta mejores valores de probabilidad de actuar como antidiabético. De acuerdo con los resultados obtenidos en PASS, todos los compuestos finales presentaron moderadas probabilidades de actividad antidiabética, probabilidades moderadas de ser agonista de PPAR $\gamma$  y de GPR40, lo cual coincide con la hipótesis antes mencionada.

## 8.2.2 Acoplamiento molecular inverso por el servidor DIA-DB

Con el motivo de conocer la posible afinidad hacia los blancos implicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, los compuestos finales **VGC 1-5** fueron analizados por el servidor de libre acceso DIA-DB, el cual realiza un cribado virtual inverso sobre 18 dianas terapéuticas.

Tabla 15 Energías de afinidad de la serie de compuestos **VGC 1-5** sobre 18 dianas terapéuticas

Diana molecular	Código PDB	Score (kcal/mol)				
		VGC-1	VGC-2	VGC-3	VGC-4	VGC-5
GPR40	4PHU	-9	-10.3	-9.3	-7.5	-7.6
Aldosa reductasa	3G5E	-8.3	-9.9	-8.8	-7.9	-8.2
PPAR $\gamma$	2FVJ	-7.9	-9.3	-8	-7.8	-8.1
11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa I	4K1L	-8.2	-9.3	-8.3	-7.6	-7.2
Dipeptidil peptidasa IV (DPPIV)	4A5S	-7.8	-8.9	-7.9	-7.5	-6.8
Glucocinasa	3IMX	-8.2	-9.4	-7.8	-7.5	-7.3
PPAR $\delta$	3PEQ	-7.8	-9.3	-7.6	-6.6	-7.0
Proteína transportadora de retinol tipo IV	2WR6	-8.6	-8.4	-7.9	-6.4	-6.5
$\alpha$ -amilasa pancreática	4GQR	-7	-8.1	-7.6	-6.2	-6.6
Glucógeno fosforilasa	3DDS	7.3	-7.3	-6.9	-6.1	-6.1
Maltasa-glucoamilasa	3L4Y	-6.7	-7.3	-6.3	-6.6	-6.0
Quinasa del receptor de insulina	3EKN	-6.3	-7.6	-5.8	-6.0	-5.9
PTP	4GE6	-7.0	-7.4	-6.9	-7.3	-7.2
Receptor nuclear	4DOR	-6.7	-7.5	-6.4	-7.5	-7.4
Piruvato deshidrogenasa	4MPC	-6.8	-8.1	-7	-6.3	-6.1
PPAR $\alpha$	3FEI	-6.9	-8	-7.1	-6.5	-5.9
Fructosa 1,6-bifosfatsasa	2JJK	-5.3	-5.7	-5.4	-5.0	-5.5

En la **Tabla 15**, todos los compuestos finales presentaron altas energías de afinidad por las dianas moleculares GPR40 y PPAR $\gamma$ , las cuales fueron planteadas en este proyecto y para confirmar esto se realizó un acoplamiento molecular refinado.

## 8.2.3 Acoplamiento molecular con el programa MOE

### 8.2.3.1 Validación del acoplamiento molecular

La validación consiste en evaluar la capacidad del programa y su algoritmo para identificar el modo de unión de una molécula de referencia, en este caso se comparó el sobre posicionamiento del ligando cocrystalizado sobre la proteína de interés obtenida del Protein Data Bank<sup>54</sup>. En la **Tabla 16** se muestran los valores de RMSD obtenidos de la validación del docking sobre GPR40 y PPAR $\gamma$ , en donde se obtuvo un valor de RMSD (desviación de la raíz cuadrada media) menor a 2 Å, este valor muestra la distancia promedio entre todos los átomos de cada modo de unión, lo cual nos indica que el acoplamiento puede considerarse confiable y reproducible.

Tabla 16 Valores obtenidos de RMSD en GPR40 Y PPAR $\gamma$

Proteína	GPR40	PPAR $\gamma$
Ligando	TAK875	Pioglitazona
RMSD	1.27 Å	0.79 Å

### 8.2.3.2 Acoplamiento molecular de los compuestos VGC 1-5 sobre GPR40

Se realizó sobre el sitio de unión del ligando cocrystalizado (TAK-875) y se utilizó la proteína GPR40 PDB (4PHU). En la **tabla 17**, se observan las energías de unión y las constantes de afinidad de los compuestos **VGC 1-5** sobre el sitio activo de GPR40.

Tabla 17 Afinidad de los compuestos VGC 1-5 sobre GPR40

GPR40		
Compuesto	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)	$K_i$ ( $\mu$ M)
VGC-1	-6.6	13.94
VGC-2	-7.3	4.26
VGC-3	-7.2	5.05
VGC-4	-8.6	0.47
VGC-5	-8.4	0.66
TAK875	-9.9	0.05



Se observa que todos los compuestos presentan energías de afinidad moderadas por GPR40, con constantes de afinidad *in silico* en orden micromolar hacia la diana molecular.

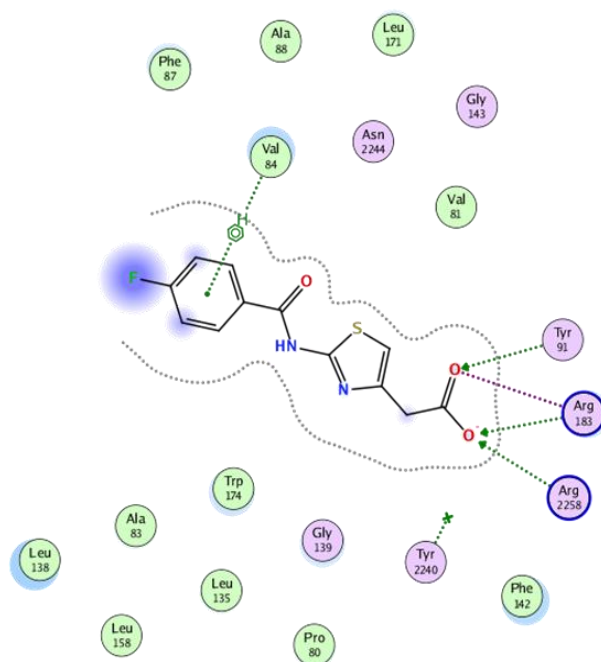


Figura 35 Visualización 2D de las interacciones presentadas por VGC-1 sobre GPR40

En la **Figuras 35-39** se puede observar que todos los compuestos conservan interacciones por puente de hidrógeno con Arg-183, Arg-2258, Tyr-91 y Tyr-2240 con el ácido carboxílico.

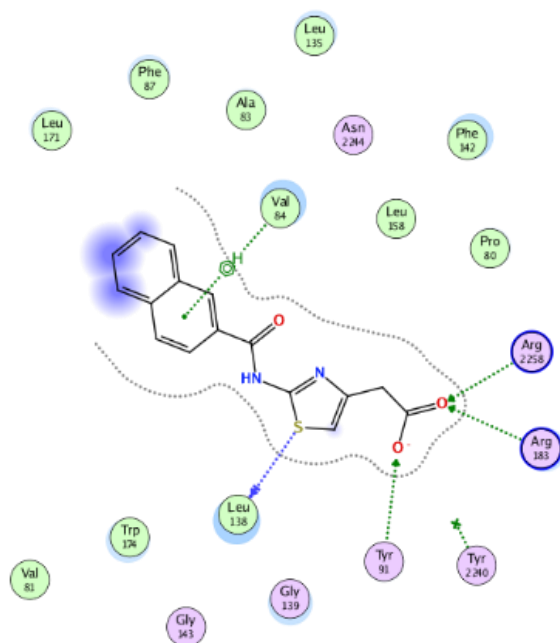


Figura 36 Visualización 2D de las interacciones presentadas por VGC-2 sobre GPR40

Dichas interacciones también las presenta TAK-875 que es un ligando que viene cocristalizado con el receptor GPR40, por lo que se puede inferir que el compuesto se unirá en el mismo sitio y de la misma manera que TAK-875.

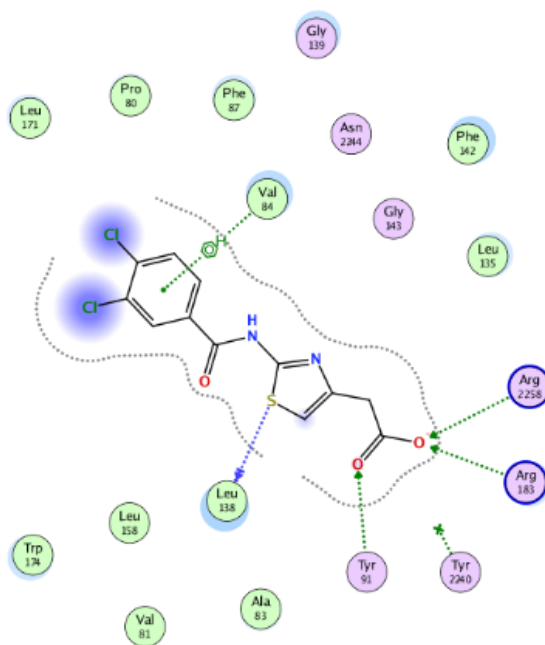


Figura 37 Visualización 2D de las interacciones presentadas por VGC-3 sobre GPR40

Todos los compuestos **VGC 1-5** muestran interacciones adicionales de tipo puente de hidrógeno con Phe-87,  $\pi$ -H con Val-84, de tipo electrostáticas con Leu-138 y Ala-83; de tipo Vander Waals con Phe-142, entre otras.

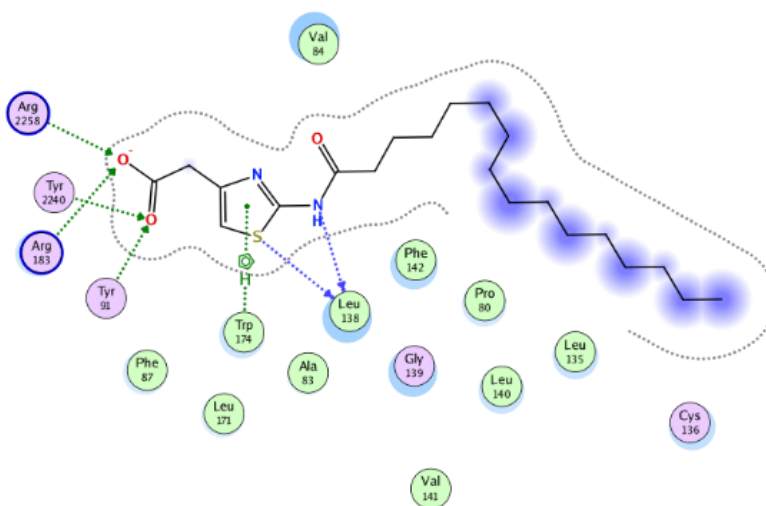


Figura 38 Visualización en 2D de las interacciones presentadas por **VGC-4** sobre GPR40

El compuesto **VGC-2** y **VGC-3** muestran una interacción extra con Gly-343. Mientras que **VGC-4** presenta una interacción con Leu-140 y Cys-136. Por último, **VGC-5** muestra interacciones con Ser-157 y Ser-77.

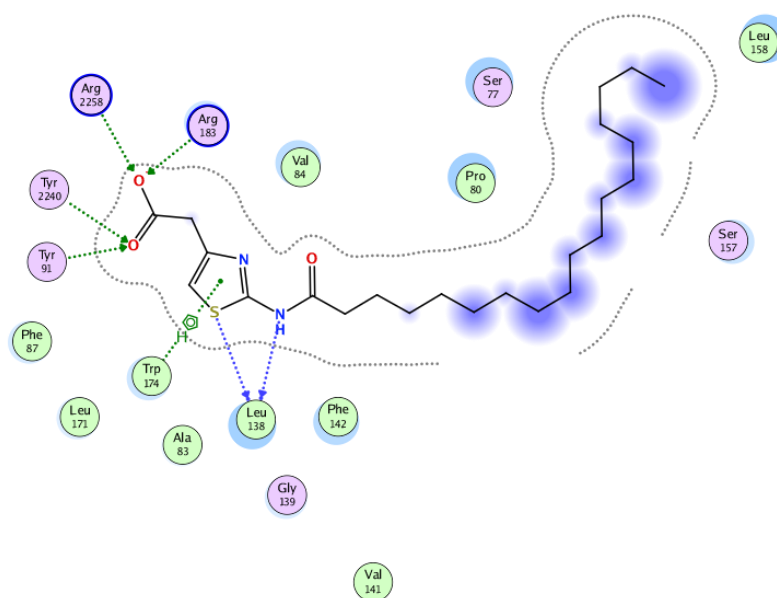


Figura 39 Visualización en 2D de las interacciones presentadas por **VGC-5** sobre GPR40.

### 8.2.3.3 Acoplamiento molecular de los compuestos **VGC 1-5** sobre PPAR $\gamma$

Se llevó a cabo sobre el sitio de unión del ligando cocrystalizado (Pioglitazona) y se utilizó la proteína PPAR $\gamma$  PDB (2FVJ). A continuación, se muestra la **tabla 18**, con las energías de unión y las constantes de afinidad de los compuestos **VGC 1-5** sobre el sitio activo PPAR $\gamma$ .

Tabla 18 Afinidad de los compuestos **VGC 1-5** sobre PPAR $\gamma$

PPAR $\gamma$		
Compuesto	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)	$K_i$ ( $\mu$ M)
<b>VGC-1</b>	-6.4	19.57
<b>VGC-2</b>	-6.9	8.39
<b>VGC-3</b>	-6.8	9.94
<b>VGC-4</b>	-9.4	0.12
<b>VGC-5</b>	-9.1	0.20
<b>Pioglitazona</b>	-7.7	2.16

Se observa que todos los compuestos presentan energías de afinidad moderadas, con constantes de afinidad *in silico* en orden micromolar hacia PPAR $\gamma$ .

En las **Figuras 40-44** se tienen los diagramas visualizados en 2D de los compuestos **VGC 1-5** sobre el sitio activo de PPAR $\gamma$ . Los agonistas parciales se definen como activadores débiles de PPAR $\gamma$  que provocan el mismo patrón de activación y muestran curvas de dosis-respuesta vinculadas con menor potencial de transactivación en comparación con los agonistas totales<sup>55</sup>.

Se puede observar que todos los compuestos presentan interacciones electrostáticas con Arg-288 y de tipo puente de hidrogeno con Ser-342 por lo que pertenecen a los agonistas parciales, ya que esta interacción se conserva en algunos agonistas parciales y no se observa en los agonistas totales. Entre otras interacciones de puente de hidrogeno con Ser-289 y Cys-285<sup>55, 56</sup>.

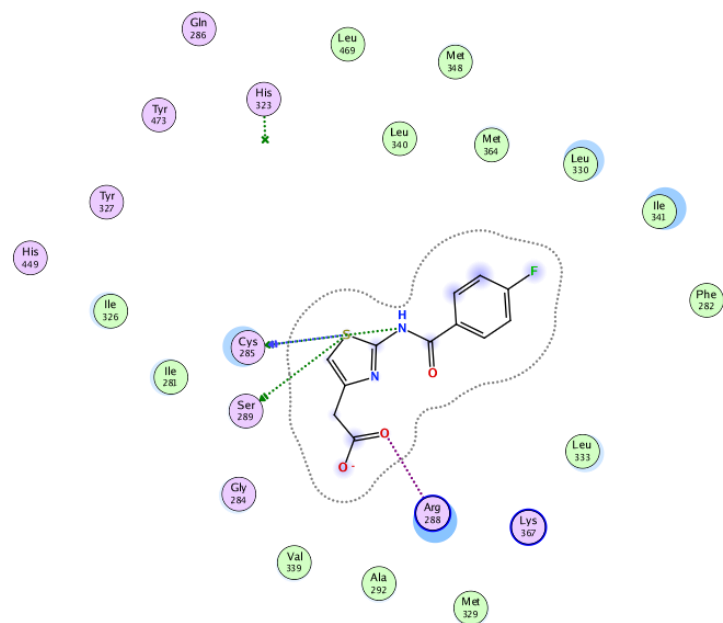


Figura 40 Visualización del diagrama en 2D de las interacciones presentadas por **VGC-1** sobre PPAR $\gamma$ .

Los compuestos **VGC 1-3** interactúa mediante enlaces con His-323, las cuales son importante para la actividad agonista sobre PPAR- $\gamma$ .<sup>57</sup>

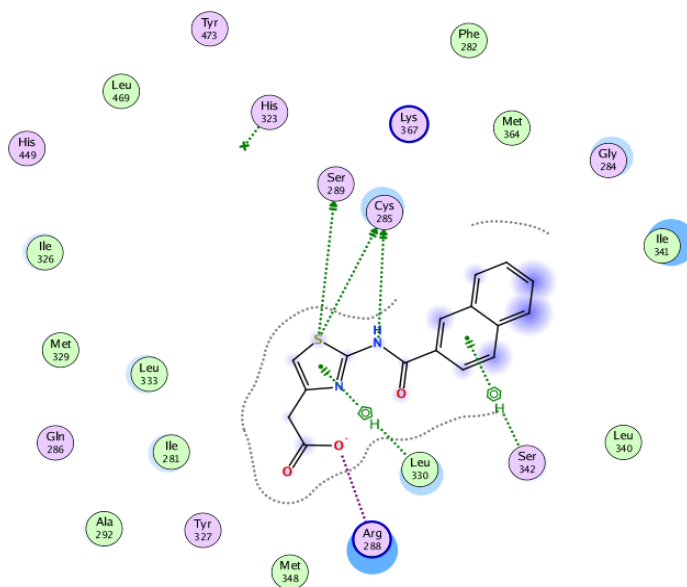


Figura 41 Visualización del diagrama en 2D de las interacciones presentadas por **VGC-2** sobre PPAR $\gamma$ .

El compuesto **VGC-2** interactúa por medio de enlaces de puente de hidrogeno con Ser-342 que es común en la mayoría de los agonistas parciales y presenta una interacción extra  $\pi$ -H con el aminoácido Leu-330.<sup>55</sup>

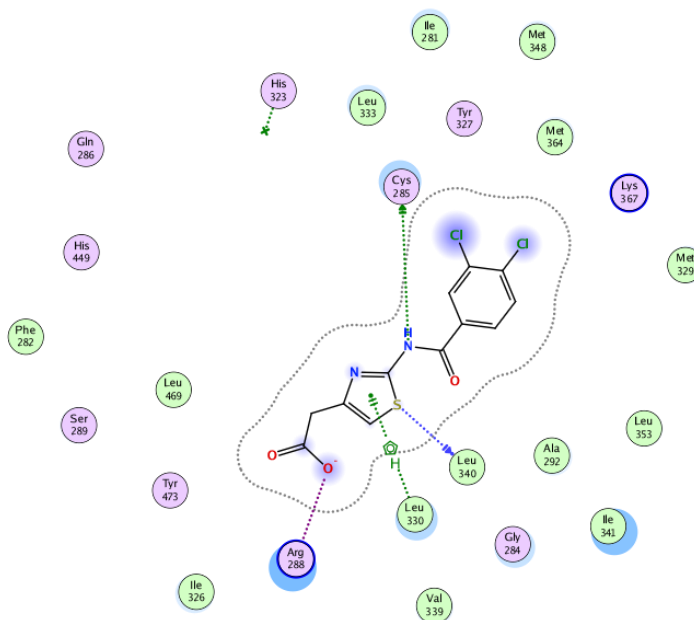


Figura 42 Visualización del diagrama en 2D de las interacciones presentadas por **VGC-3** sobre  $PPAR\gamma$ .

Por otra parte, en el compuesto **VGC-3** se observan interacciones de puente de hidrogeno con Leu-340 y además interactuó con un residuo de aminoácidos clave Leu-330<sup>56, 58</sup>

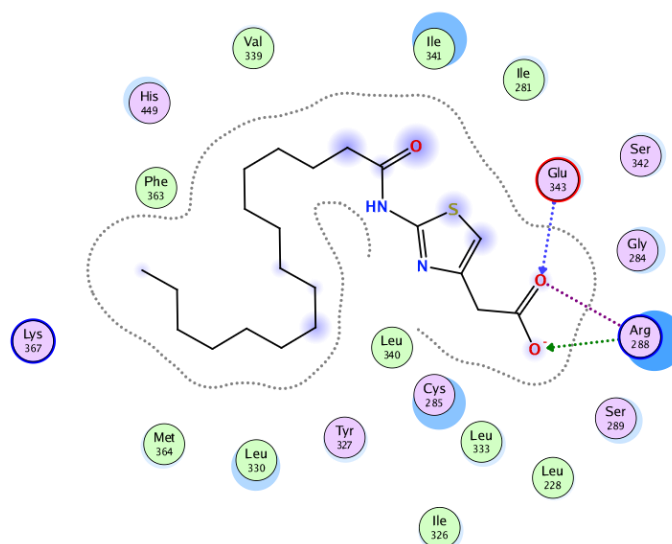


Figura 43 Visualización del diagrama en 2D de las interacciones presentadas por **VGC-4** sobre  $PPAR\gamma$ .

Cabe resaltar que el compuesto **VGC-4** presente interacciones adicionales con Glu-343 y **VGC-5** con Glu-295 y Glu-259 que son esenciales para la activación de este receptor.<sup>57</sup>

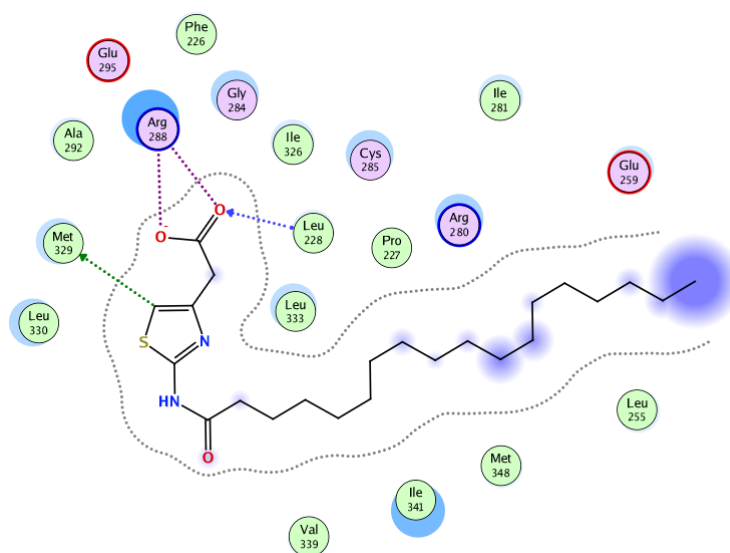


Figura 44 Visualización del diagrama en 2D de las interacciones presentadas por **VGC-5** sobre PPAR $\gamma$ .

## 8.2 Predicción de las propiedades farmacocinéticas por AdmetSAR

La evaluación de las propiedades ADMET de un fármaco forman parte integral del proceso de desarrollo y descubrimiento de un nuevo candidato. Para términos de este proyecto se predijeron dichos parámetros mediante el programa en línea admetSAR, calculados mediante un análisis estructura-actividad de la molécula de interés con otras que se encuentran en una base de datos con resultados experimentales.

En la **tabla 19** se muestran los resultados más importantes y de interés para este proyecto, omitiendo los datos de metabolismo ya que se revisarán más adelante con diferentes herramientas quimioinformáticas.

*Tabla 19 Propiedades farmacocinéticas calculadas por admetSAR para VGC 1-5*

Modelo	Resultado				
	Absorción				
	VGC-1	VGC-2	VGC-3	VGC-4	VGC-5
<b>Absorción intestinal humana</b>	HIA+ 0.8590	HIA+ 0.9335	HIA+ 0.9616	HIA+ 0.8144	HIA+ 0.8144
<b>Sustrato de glicoproteína-P</b>	No sustrato 0.7893	No sustrato 0.7345	No sustrato 0.5320	No sustrato 0.5326	No sustrato 0.5326
	Toxicidad				
<b>Toxicidad AMES</b>	No toxico AMES 0.8926	No toxico AMES 0.7560	No toxico AMES 0.9120	No toxico AMES 0.8295	No toxico AMES 0.8295
<b>Carcinogenicidad</b>	No Carcinogénico 0.8552	No Carcinogénico 0.8799	No Carcinogénico 0.9022	No Carcinogénico 0.9157	No Carcinogénico 0.9157

De acuerdo con los resultados, todos los compuestos muestran una alta probabilidad de absorción intestinal, por lo que podrían ser antidiabéticos orales. Por otro lado, se observan altas probabilidades de no ser sustrato de glicoproteína-P, la cual se encuentra relacionada con la resistencia a fármacos. Mostraron alta probabilidad de no ser tóxicos en la prueba de AMES, por lo que se predice que no serán genotóxicos, es decir no inducen alteraciones en el material genético, relacionado con la producción de condiciones patológicas. Además, tampoco presenta probabilidades altas de ser carcinogénicos.



### 8.2.5 Predicción de la toxicidad aguda: ACD/ToxSuite

Se determinó el perfil toxicológico *in silico* de los compuestos ácidos 2-acilaminotiazol-4-ilacéticos, utilizando el programa ACD/ToxSuite.

Tabla 20 Resultados obtenidos de los compuestos **VGC 1-5** mediante ACD/ToxSuite

Compuesto	Probabilidad de bloqueo de canales hERG (%)	Probabilidad de inhibición de isoformas del CYP450 (%) Cl <sub>50</sub> < 10mM			DL <sub>50</sub> (mg/kg)		Categoría OCDE
		3A4	2D6	2C9	Ratón	Rata	
					Vía Oral	Vía Oral	
<b>VGC-1</b>	57	0	1	1	1700	2200	3 – 4
<b>VGC-2</b>	39	1	1	2	1900	3400	3 – 4
<b>VGC-3</b>	42	1	1	4	1600	3100	4 – 5
<b>VGC-4</b>	21	0	1	1	2500	4000	4 – 5
<b>VGC-5</b>	26	1	2	1	4200	2300	4 – 5
Clorfenamina	93	-	-	-	-	-	-
Ketoconazol	-	-	93	-	-	-	-
Clotrimazol	94	85	-	-	-	-	-

En la **Tabla 20** se muestran las predicciones obtenidas por ACD/ToxSuite. Se evaluó la probabilidad de bloqueo de canales hERG, estos canales se encuentran en el corazón y son responsables de su actividad eléctrica normal, cuando un fármaco o compuesto bloquea estos canales puede generar efectos adversos como las arritmias cardiacas generando cardiotoxicidad, siendo una de las principales razones del retiro de fármacos del mercado<sup>59</sup>. Se observan dos tendencias que los compuestos **VGC-2**, **VGC-4** y **VGC-5** tienen baja probabilidad de bloquear canales hERG, mientras que los compuestos **VGC-1** y **VGC-3** presentan probabilidad moderada de bloquear estos canales que están relacionados con las arritmias cardiacas. Lo anterior se puede atribuir a algunas características estructurales como la lipofilidad y el espaciador flexible. Se tomaron en cuenta algunos fármacos de referencia como clorfenamina y clotrimazol utilizados actualmente en la terapéutica y son inhibidores comprobados de canales hERG. Por otro lado, se calculó la probabilidad de los compuestos diseñados de inhibir las diferentes isoformas del CYP450 involucradas en el metabolismo de fármacos, todos los compuestos muestran bajas probabilidades de inhibir las isoformas CYP3A4, CYP2D6 y

CYP2C9, por lo que no tendrán interacciones fármaco - fármaco cuando estos sean coadministrados<sup>60</sup>.

Se evaluó la predicción de la dosis letal media ( $DL_{50}$ ) es decir, la dosis de una sustancia que ocasiona la muerte del 50% de la población de prueba. Estos cálculos predictivos se realizaron vía oral en ratón y rata, todos los compuestos no presentan diferencias en los valores de  $DL_{50}$  y ninguno está por debajo de 200mg/kg, por lo que podrían ser moléculas seguras. Por último, todos los compuestos **VGC 1-5** se encuentran entre las categorías 3 - 5 de la OCDE, en estas categorías se encuentran la mayoría de los fármacos.

## 8.3 Fase *in vivo*

### 8.3.1 Análisis de consenso farmacológico (PHACA)

A través de un análisis de consenso farmacológico en el que se relacionaron los cálculos de cada una de las herramientas químio-informáticas empleadas para evaluar *in silico* los compuestos finales y de esta manera asignar prioridades a los compuestos a evaluar en el ensayo *in vivo*. Se muestra a continuación la **Tabla 22**, se determinó que el compuesto **VGC-1** presenta buena solubilidad con clasificación I biofarmacéutica, toxicidad baja, así como score moderado de afinidad a PPAR $\gamma$  y GPR40 y presentó altos porcentajes de absorción, mientras que **VGC-2 y VGC-3** muestran una alerta por solubilidad moderada y los compuestos **VGC-4 y VGC-5** debido a su cola hidrofóbica presentan alertas por su baja solubilidad y violación a la regla de Lipinski en el parámetro de logP indicando la dificultad con que un fármaco se transporta en las membranas biológicas, sin embargo, **VGC-4 y VGC-5** presentan una similitud estructural a ligandos endógenos por lo que su transporte será similar al de estos.

El sistema de clasificación biofarmacéutica se basa en algunas propiedades biofarmacéuticas como solubilidad y permeabilidad, los cuales son parámetros importantes que modifican la biodisponibilidad de los principios activos.<sup>61</sup>. A continuación, se muestra en la **tabla 21** la forma de clasificar según sus características. De acuerdo con la clasificación anterior, los compuestos **VGC-1 y VGC-3** se encuentran en la clase I y los compuestos **VGC-2, VGC-4 y VGC-5** en la clase II.

Tabla 21 Sistema de clasificación biofarmacéutica.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Con base en el análisis de consenso anterior, se ordenaron los compuestos siendo el compuesto final **VGC-1** el que presentó mejores propiedades, seguido del compuesto **VGC-2** y finalmente **VGC-4** debido a que se tomó en cuenta sus antecedentes experimentales de compuestos que tienen estas cadenas lipofílicas en ensayos *in vivo*.

Tabla 22 Análisis de consenso farmacológico de la serie VGC 1-5

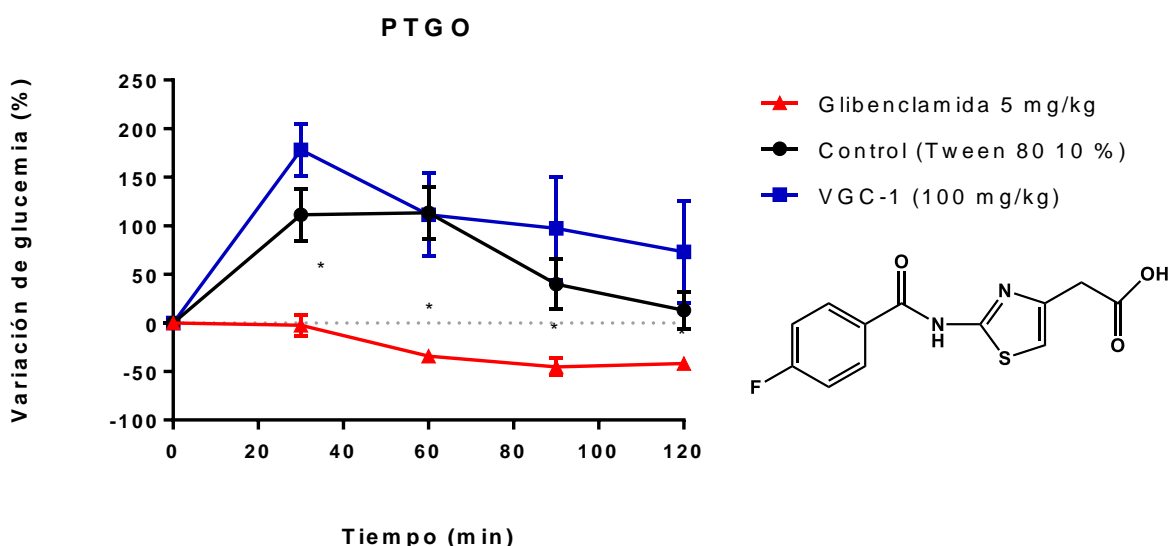
VGC	1	2	3	4	5
<b>Propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas</b>					
Log P	1.71	2.73	2.83	6.97	6.19
Lipinski					
Solubilidad en agua	Alta	Baja	alta	Baja	Baja
Permeabilidad	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Clasificación biofarmacéutica	Clase I	Clase II	Clase I	Clase II	Clase II
<b>Perfil farmacodinámico (Acoplamiento Molecular Automatizado)</b>					
GPR40					
<b>Perfil toxicológico</b>					
Mutagenicidad					
Carcinogenicidad					
Bloqueo de canales hERG					
<b>Perfil farmacocinético</b>					
Absorción					
Sustrato de glicoproteína-P					
Inhibidor de CYP2C9					
Inhibidor de CYP3A4					
Inhibidor de CYP3A4					
<b>Antecedentes experimentales de compuestos análogos</b>					
Ensayo <i>in vivo</i> experimental	No activo	No activo	No activo	Activo	Activo
<b>Calificación</b>					
Resultado					

### 8.3.2 Evaluación *in vivo* del efecto antihiper glucemiante del compuesto VGC-1

Después de seleccionar los compuestos a evaluar mediante el análisis de consenso farmacológico, se realizó la evaluación del compuesto **VGC-1** mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral en ratones macho ICR.

Para la evaluación de este compuesto se utilizó como control positivo al fármaco Glibenclamida es un fármaco hipoglicemiante, disponible actualmente en el mercado, presenta un efecto como secretagogo de insulina, el compuesto **VGC-1** fue administrado vía oral mediante una sonda esófago/gástrica en una dosis exploratoria única de 100 mg/Kg de peso y como control negativo Tween 80 al 10%.

El compuesto **VGC-1** que se observa en la **figura 45**. De acuerdo con los valores obtenidos, los niveles de glucosa aumentaron los primeros 30 minutos debido al estrés provocado al momento de la manipulación, lo cual causa dentro del organismo un aumento en los niveles de cortisol, que posteriormente provocará un aumento en los niveles de glucosa. Presentó una disminución a los 60 minutos y 120 minutos, pero no mostró diferencias estadísticamente significativas comparado con el control negativo. Esto puede deberse a diversos factores como la farmacocinética y la farmacodinamia al ser un ácido carboxílico, ya que para que el compuesto pueda presentar un efecto biológico debe tener un proceso de absorción y distribución antes de interactuar con su sitio diana, por lo que se propuso evaluar el compuesto precursor **VGC-1a**.



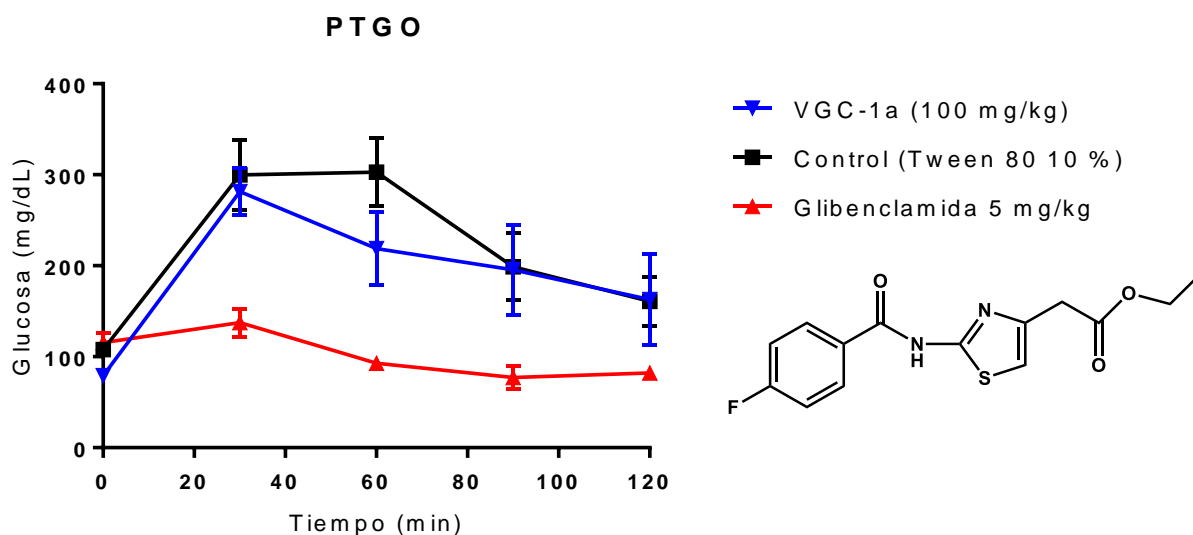
ANOVA de dos vías, post hoc Dunnett ( $n = 6 \pm \text{EEM}$ ,  $p < 0.05$ )

Figura 45 Curva de prueba de tolerancia a la glucosa oral del compuesto **VGC-1**, control y Glibenclamida

### 8.3.3 Evaluación *in vivo* del efecto antihiper glucemiante del compuesto **VGC-1a**

La curva de tolerancia a la glucosa oral para el compuesto precursor **VGC-1a** a través de un modelo de ratón ICR normoglucémicos.

Se observa a continuación en la **Figura 46** que el compuesto no mostró actividad de disminución de glucosa, puede deberse a diversos factores, que por evaluar el profármaco no se lograra hidrolizar en el organismo como se esperaba, además de que posiblemente presentó de forma experimental una mala absorción, distribución, metabolismo o excreción (propiedades ADME).



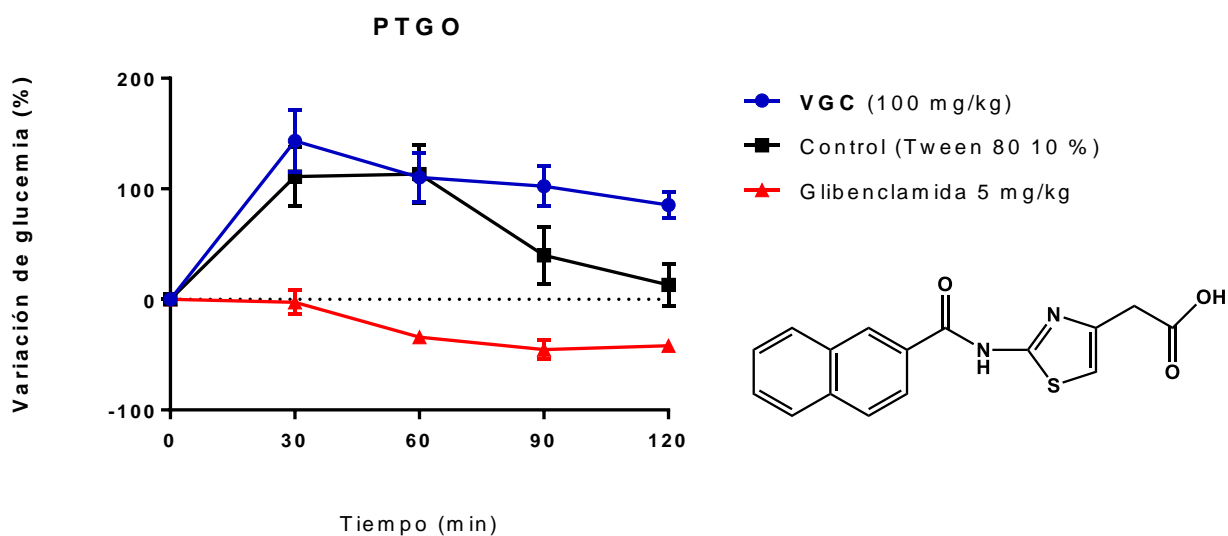
ANOVA de dos vías, post hoc Dunnett ( $n = 6 \pm \text{EEM}$ ,  $p < 0.05$ )

Figura 46 Curva de prueba de tolerancia a la glucosa oral del compuesto **VGC-1a**, control y Glibenclamide

### 8.3.4 Evaluación in vivo del efecto antihiper glucemiante del compuesto **VGC-2**

Se llevó a cabo la curva de tolerancia a la glucosa oral del compuesto **VGC-2** en ratones macho ICR normoglucémicos. Como control positivo se utilizó glibenclamida y como control negativo Tween 80 al 10%,

Se muestra la curva en la **Figura 47**. El compuesto no presentó una disminución de la glucosa, lo cual puede deberse a la baja solubilidad que mostró el compuesto **VGC-2** en el ensayo experimental. La solubilidad es uno de los parámetros más importantes ya que si la molécula no se encuentra en disolución no se logrará absorber en el sistema.



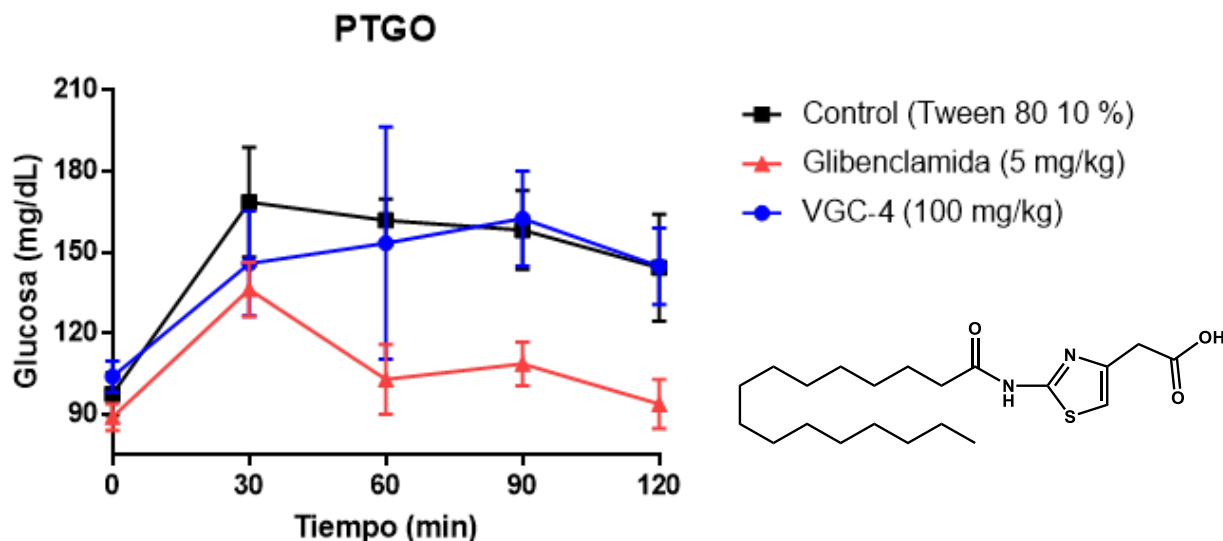
ANOVA de dos vías, post hoc Dunnett ( $n = 6 \pm \text{EEM}$ ,  $p < 0.05$ )

Figura 47 Curva de prueba de tolerancia a la glucosa oral del compuesto **VGC-2**, control y Glibenclamida

### 8.3.5 Evaluación *in vivo* del efecto antihiper glucemiante del compuesto **VGC-4**

Se realizó la evaluación del compuesto **VGC-4** mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral en ratas Wistar hembras normoglucémicas.

Por último, en la **Figura 48** se observa la curva de la prueba. El compuesto mostró una tendencia de actividad antihiper glucemiante a los 30 minutos. Sin embargo, presentó un alto error estándar que pudo deberse a una posible variación idiosincrática entre las ratas Wistar hembras. A pesar de esto el efecto presentado no es tan pronunciado como el de la glibenclamida, en el cual sí existen diferencias significativas entre este grupo con el control, sin embargo, se debe tomar en cuenta que el mecanismo de acción de la glibenclamida es promover la secreción de insulina, es decir, es hipoglucemiante, en cambio **VGC-4**, que fue diseñado para tener un efecto insulinosensibilizante, presenta un comportamiento más característico como antihiper glucemiante, lo cual indica que probablemente sí realice esta actividad sobre las dianas terapéuticas propuestas (GPR40 y PPAR $\gamma$ ).



ANOVA de dos vías, post hoc Dunnett ( $n = 6 \pm \text{EEM}$ ,  $p < 0.05$ )

Figura 48 Curva de prueba de tolerancia a la glucosa oral del compuesto **VGC-4**, control y Glibenclamida



## 9 CONCLUSIONES

- Se sintetizaron los compuestos finales **VGC 1-5** y fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y espectrométricas (EM-IE).
- Los compuestos presentaron probabilidades de actividad biológica relacionadas con el tratamiento de la DT2 y se encuentran dentro de la clasificación biofarmacéutica I y II, presentan toxicidad baja y altos porcentajes de absorción calculados *in silico*.
- La serie **VGC** mostró energías de afinidad moderadas sobre GPR40 y PPAR $\gamma$  mediante un análisis de acoplamiento molecular refinado.
- Los compuestos **VGC-1** y **VGC-4** mostraron una tendencia a disminuir los niveles de glucosa con un comportamiento antihiper glucemiante.

## 10 PERSPECTIVAS

- Realizar ensayos subagudos de la serie de compuestos **VGC 1-5**.
- Realizar ensayos *in vitro* de la serie de compuestos **VGC 1-5** sobre la actividad de translocación de  $\text{Ca}^{2+}$  en células HEK293 que expresan GPR40.

## 11 PARTE EXPERIMENTAL

### 11.1 Instrumentación

Para la síntesis de la serie de compuestos **VGC 1-5**, se utilizó una parrilla de calentamiento con agitación magnética de la marca Science Med y matraces bola de 5, 10 y 25 mL acoplados con una columna vigreux y una trampa de humedad, así como un refrigerante en posición de reflujo para realizar la hidrólisis.

Al finalizar las reacciones, el disolvente se evaporó con el Rotavaporador marca BÜCHI R-200 y una de alto vacío en caso de ser necesario marca BÜCHI R-300.

Para determinar los puntos de fusión de cada uno de los compuestos sintetizados, se utilizó un aparato Stanford Research System, modelo EZ-melt®.

La mayoría de las herramientas quimioinformáticas utilizadas se corrieron en laptop Hp® Pavilion 15, Amd, Ryzen 5 con sistema operativo Windows 7 y linux. Mientras que ACD/ToxSuite y MOE se encuentran disponibles en el L-5, ya que requieren de una licencia.

### 11.2 Cromatografía

Para monitorear el avance de las reacciones se empleó la técnica de cromatografía en capa fina utilizando placas de aluminio cubiertas de sílice de 2.5 x 4 cm. Para revelar las placas cromatográficas se usó una lámpara de luz ultravioleta UV-254/366 nm y por exposiciones a vapores de yodo. Cada una de las placas se eluyeron empleando diferentes sistemas que se muestran en la **Tabla 23**.

*Tabla 23 Sistemas de elución empleados*

Sistema	Composición	Proporción
I	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH	98:2
II	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH	90:10
III	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :MeOH	95:5
IV	Hex:AcOEt	70:30

### 11.3 Reactivos y costo

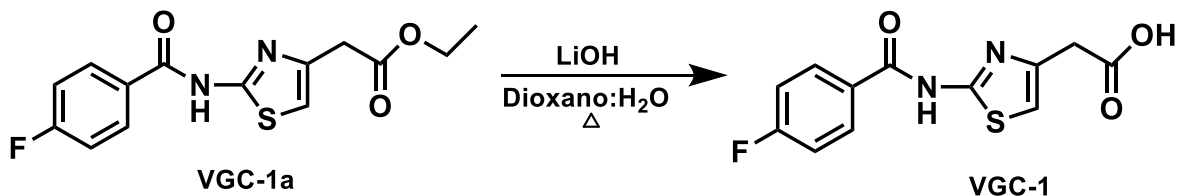
La síntesis de los compuestos de este proyecto se llevó a cabo utilizando reactivos químicos de la marca SIGMA-ALDRICH®, se muestran en la **Tabla 24**.

*Tabla 24 Costos de materias primas utilizadas en el proyecto.*

<b>Nombre</b>	<b>Costo (MXN)</b>	<b>CAS</b>
2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo	1,314.00, 50 g	220558
Cloruro de 4-fluorobenzoilo	3,254.00, 100 g	403-43-0
Cloruro de 2-naftoilo	1,393.00, 10 g	2243-83-6
Cloruro de 3,4-diclorobenzoilo	1,105.00, 25 g	3024-72-4
Cloruro de estearoilo	2,376.00, 5 g	112-76-5
Cloruro de palmitoilo	8,196.00, 500 mL	112-67-4

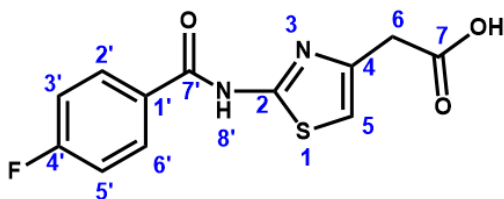
## 11.4 Parte química

### Síntesis del Ácido 2-(2-(4-fluorobenzamido)tiazol-4-il)acético (VGC-1)



En un matraz de 10 mL de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento y refrigerante en posición de reflujo se añadió 0.210 g (0.000681 mol) del precursor **VGC-1a** disuelto en 1.5 mL de dioxano. Posteriormente, se añadieron 5 equivalentes de LiOH y 0.5 mL de H<sub>2</sub>O. Al término de la adición se inició el calentamiento hasta llegar a reflujo a 90 °C durante 40 minutos.

Se monitoreo la reacción por cromatografía de capa fina empleando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción se concentró el disolvente con bomba de alto vacío y se dejó secar en el matraz bola durante 24 horas. Después se agregó 1 mL de agua fría y se colocó en un baño de hielo con agitación magnética para agregar gota a gota una solución de HCl al 10% v/v hasta llegar a un pH ácido de 4, partiendo de un pH inicial básico de 14. Se dejó en agitación durante 10 minutos y después se filtró un sólido blanco con punto de fusión de 231.4-232.9 °C y con un rendimiento del 41%.

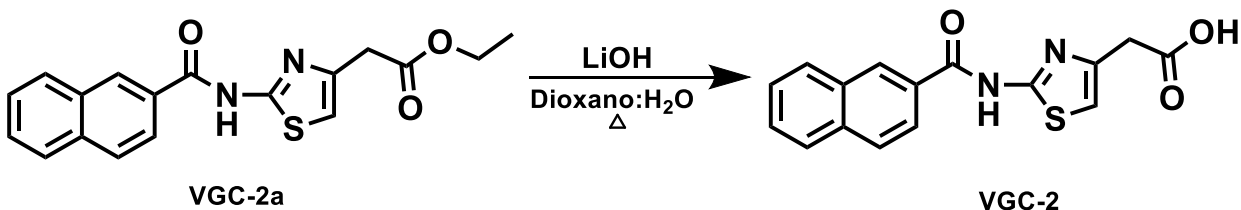


**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 13.02 (s, 1H, NH), 8.68 (dd, 2H,  $J_{mF}$  = 5.3 Hz,  $J_o$  = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.87 (dd, 2H,  $J_{oF}$  = 7.8 Hz,  $J_o$  = 7.8 Hz, H-3', H-5'), 7.56 (s, 1H, H-5), 4.16 (s, 2H, H-6).

**RMN <sup>13</sup>C (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 172.0 (C-7), 165.9 (C=O), 164.3 (d,  $J'$  = 236 Hz, C-4'), 158.5 (C-2), 144.7 (C-4), 131.4 (d,  $J^β$  = 9.1 Hz, C-2', C-6'), 129.1 (d,  $J^α$  = 2.8 Hz, C-1'), 116.0 (d,  $J^β$  = 22.4 Hz C-3', C-5'), 111.1 (C-5), 37.3 (C-6).

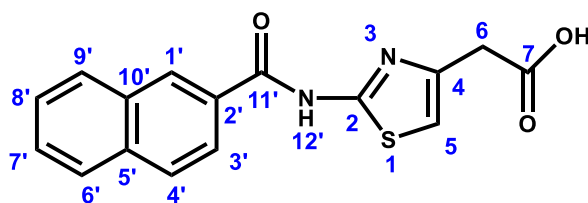
**EM (IE):** m/z 280

## Síntesis del Ácido 2-(2-(2-naftamido)thiazol-4-il)acético (VGC-2)



En un matraz de 10 mL de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento y refrigerante en posición de reflujo se añadió 0.400 g (0.00117 mol) del precursor **VGC-2a** disuelto en 1.5 mL de dioxano. Posteriormente, se añadieron 5 equivalentes de LiOH y 0.5 mL de H<sub>2</sub>O. Al término de la adición se inició el calentamiento hasta llegar a reflujo a 90 °C durante 40 minutos.

Se monitoreo la reacción por cromatografía de capa fina empleando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción se concentró el disolvente con bomba de alto vacío y se dejó secar en el matraz bola durante 24 horas. Después se agregó 1 mL de agua fría y se colocó en un baño de hielo con agitación magnética para agregar gota a gota una solución de HCl al 10% v/v hasta llegar a un pH ácido de 4, partiendo de un pH inicial básico de 14. Se dejó en agitación durante 15 minutos y después se filtró un sólido beige con punto de fusión de 191.2-193.3 °C y con un rendimiento del 47%.

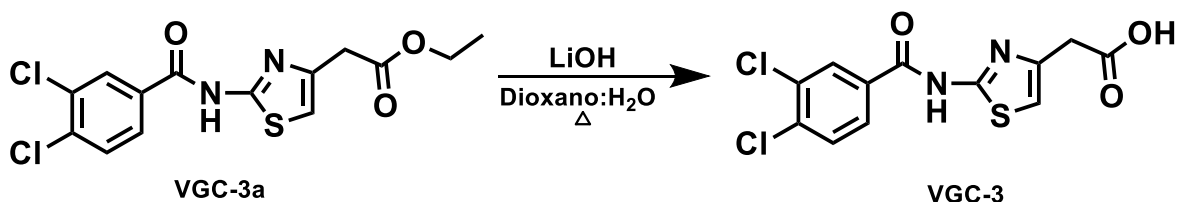


**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*6)**  $\delta$ : 9.30 (s, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, H-1'), 8.19 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-4'), 8.14 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-9'), 8.11 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-6'), 8.01 – 8.06 (m, 3H, H-3', H-7', H-8'), 7.03 (s, 1H, H-5), 4.19 (s, 2H, H-6).

**RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-*d*6)**  $\delta$ : 170.5 (C-7) 168.6 (C=O), 158.8 (C-2), 144.8 (C-5'), 144.2 (C-4), 135.4 (C-10'), 132.6 (C-2'), 129.7 (C-1'), 128.8 (C-4'), 128.6 (C-9'), 128.1 (C-6'), 127.2 (C-7'), 125.6 (C-8'), 124.7 (C-3'), 111.4 (C-5), 37.19 (C-6).

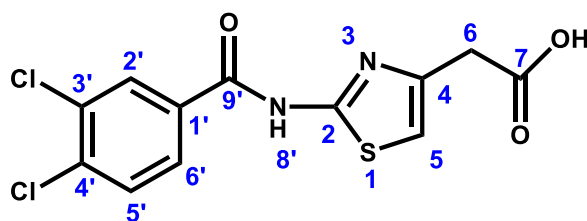
**EM (IE):** m/z 312

### Síntesis del Ácido 2-(2-(3,4-diclorobenzamido)thiazol-4-il)acético (VGC-3)



En un matraz de 10 mL de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento y refrigerante en posición de reflujo se añadió 0.275 g (0.000765 mol) del precursor **VGC-3a** disuelto en 1.5 mL de dioxano. Posteriormente, se añadieron 5 equivalentes de LiOH y 0.5 mL de H<sub>2</sub>O. Al término de la adición se inició el calentamiento hasta llegar a reflujo a 90 °C durante 45 minutos.

Se monitoreo la reacción por cromatografía de capa fina empleando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción se concentró el disolvente con bomba de alto vacío y se dejó secar en el matraz bola durante 24 horas. Después se agregó 1 mL de agua fría y se colocó en un baño de hielo con agitación magnética para agregar gota a gota una solución de HCl al 10% v/v hasta llegar a un pH ácido de 4, partiendo de un pH inicial básico de 14. Se dejó en agitación durante 15 minutos y después se filtró un sólido blanco con punto de fusión de 193.5-195.9 °C y con un rendimiento del 72%.

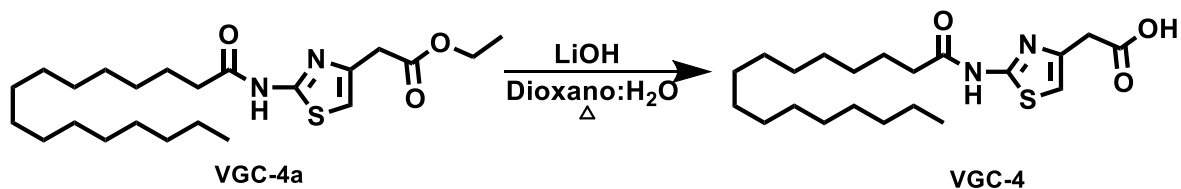


**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 13.0 (s, 1H, NH), 8.84 (d, 2H, *J*<sub>m</sub> = 2.01 Hz, H-2'), 8.52 (dd, 2H, *J*<sub>m</sub> = 2.46 Hz, *J*<sub>o</sub> = 8.43 Hz, H-6'), 8.22 (d, 2H, *J*<sub>o</sub> = 8.45 Hz, H-5'), 7.55 (s, 1H, H-5), 4.23 (s, 2H, H-6).

**RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ: 171.9 (C-7) 166.0 (C=O), 158.6 (C-2), 144.5 (C-4), 135.7 (C-1'), 132.0 (C-4'), 130.5 (C-3'), 129.7 (C-2'), 128.8 (C-5'), 121.3 (C-6'), 111.3 (C-5), 37.26 (C-6).

**EM (IE):** m/z 329

### Síntesis del Ácido 2-(2-palmitamidotiazol-4-il)acético (VGC-4)

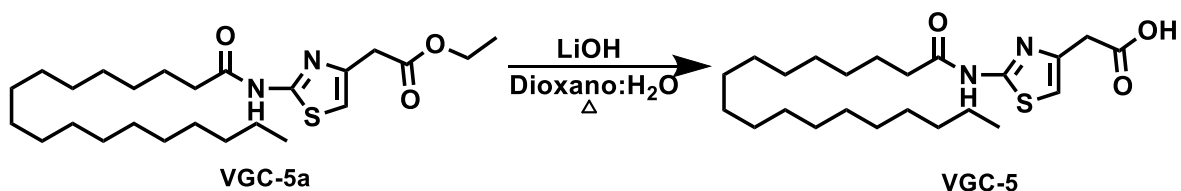


En un matraz de 10 mL de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento y refrigerante en posición de reflujo se añadió 0.200 g (0.000470 mol) del precursor **VGC-4a** disuelto en 1.5 mL de dioxano. Posteriormente, se añadieron 5 equivalentes de LiOH y 0.5 mL de H<sub>2</sub>O. Al término de la adición se inició el calentamiento hasta llegar a reflujo a 90 °C durante 30 minutos.

Se monitoreo la reacción por cromatografía de capa fina empleando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción se concentró el disolvente con bomba de alto vacío y se dejó secar en el matraz bola durante 24 horas. Después se agregó 1 mL de agua fría y se colocó en un baño de hielo con agitación magnética para agregar gota a gota una solución de HCl al 10% v/v hasta llegar a un pH ácido de 4, partiendo de un pH inicial básico de 14. Se dejó en agitación durante 20 minutos y después se filtró un sólido beige con punto de fusión de 182.6 -185.2 °C y con un rendimiento del 43 %.



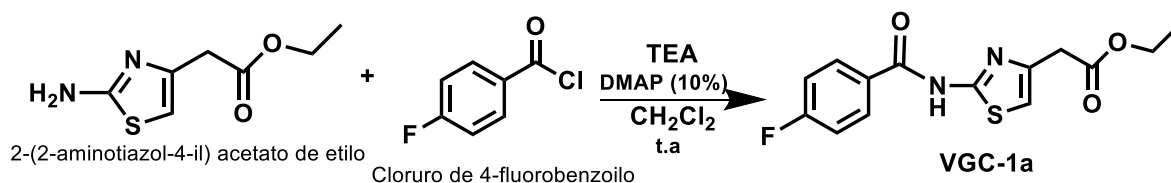
### Síntesis del Ácido 2-(2-estearamidotiazol-4-il)acético (VGC-5)



En un matraz de 10 mL de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento y refrigerante en posición de reflujo se añadió 0.450 g (0.000994 mol) del precursor **VGC-4a** disuelto en 1.5 mL de dioxano. Posteriormente, se añadieron 5 equivalentes de LiOH y 0.5 mL de H<sub>2</sub>O. Al término de la adición se inició el calentamiento hasta llegar a reflujo a 90 °C durante 30 minutos.

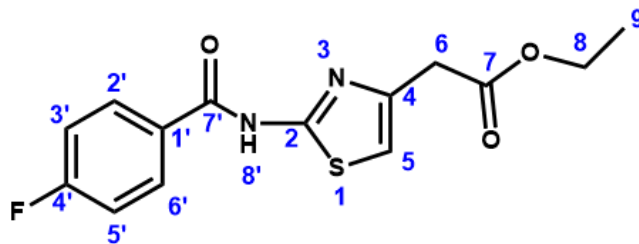
Se monitoreo la reacción por cromatografía de capa fina empleando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción se concentró el disolvente con bomba de alto vacío y se dejó secar en el matraz bola durante 24 horas. Después se agregó 1 mL de agua fría y se colocó en un baño de hielo con agitación magnética para agregar gota a gota una solución de HCl al 10% v/v hasta llegar a un pH ácido de 4, partiendo de un pH inicial básico de 14. Se dejó en agitación durante 20 minutos y después se filtró un sólido beige con punto de fusión de 191.7-194.1 °C y con un rendimiento del 50 %.

## Síntesis del 2-(2-(4-Fluorobenzamido)tiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-1a)



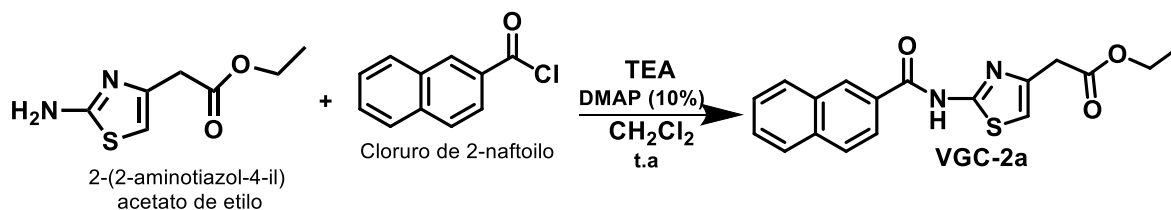
En un matraz bola de 10 mL de una boca con agitación magnética, se agregó 1 equivalente del reactivo 2-(2-aminotiazol-4-il) acetato de etilo y se disolvió en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, posteriormente se añadió 1.1 equivalentes de trietilamina y 10 % de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se colocó el matraz en un baño de hielo y se acoplo a un embudo de adición por presiones igualadas al que se le adicionó 1.1 equivalentes de cloruro de 4-fluorobenzoilo y 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, gota a gota por 20 minutos. Se retiró el baño de hielo y el embudo de adición, colocando en su lugar una columna Vigreux con una trampa de humedad. Se aplicó calor con una pistola de aire hasta reflujo por cinco veces. Se dejó en agitación por 43 horas a temperatura ambiente.

La reacción se monitoreo por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema II. Al término de la reacción se rotaevaporó el disolvente. Se agregó 1 mL de agua fría, se filtró dando como resultado un sólido amarillo que fue purificado mediante recristalización con etanol obteniendo unos cristales color naranja con un punto de fusión de 106.4 – 107.5 °C y un rendimiento del 50 %.



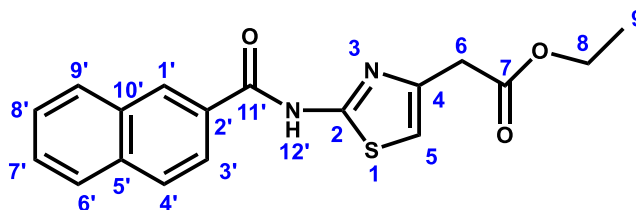
**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 13.17 (s, 1H, NH), 8.68 (dd, 2H,  $J_{mF}$  = 5.4 Hz,  $J_o$  = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.86 (dd, 2H,  $J_{oF}$  = 8.8 Hz,  $J_o$  = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 7.56 (s, 1H, H-5), 4.60 (q, 2H, H-8) 4.24 (s, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-6), 1.69 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-9).

## Síntesis del 2-(2-(2-Naftamido)tiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-2a)



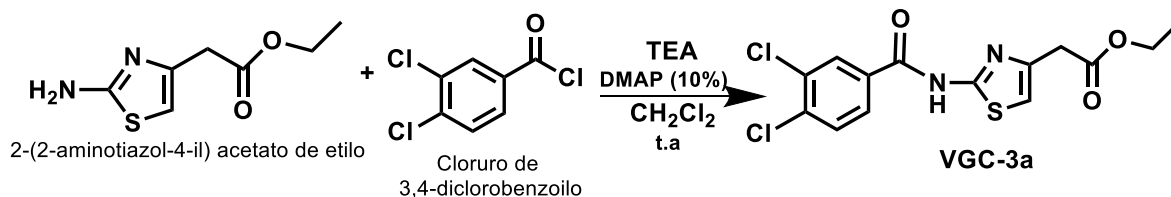
En un matraz bola de 10 mL de una boca con agitación magnética, se agregó 1 equivalente del reactivo 2-(2-aminotiazol-4-il) acetato de etilo y se disolvió en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, posteriormente se añadió 1.1 equivalentes de trietilamina y 10 % de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se colocó el matraz en un baño de hielo y se acoplo a un embudo de adición por presiones igualadas al que se le adicionó 1.1 equivalentes de cloruro de 2-naftoilo y 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, gota a gota por 30 minutos. Se retiró el baño de hielo y el embudo de adición, colocando en su lugar una columna Vigreux con una trampa de humedad. Se dejó en agitación por 50 horas a temperatura ambiente.

La reacción se monitoreo por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema I. Al término de la reacción se rotaevaporó el disolvente. Se agregó 1 mL de agua fría y se filtró. Fue purificado mediante recristalización con etanol, obteniendo un sólido color amarillo claro con un punto de fusión de 113.4-115.1 °C y un rendimiento del 93 %.



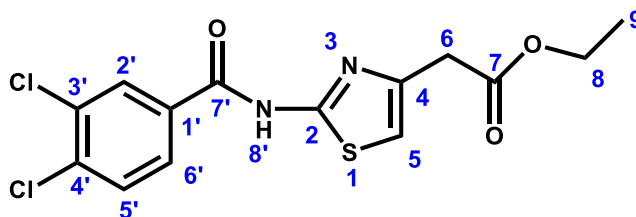
**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )**  $\delta$ : 9.30 (s, 1H, NH), 8.61 (s, 1H, H-1'), 8.19 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-4'), 8.14 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-9'), 8.11 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-6'), 8.01 – 8.06 (m, 3H, H-3', H-7', H-8'), 7.58 (s, 1H, H-5), 4.61 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-8) 4.27 (s, 2H, H-6), 1.71 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz, H-9).

## Síntesis del 2-(2-(3,4-Diclorobenzamido)tiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-3a)



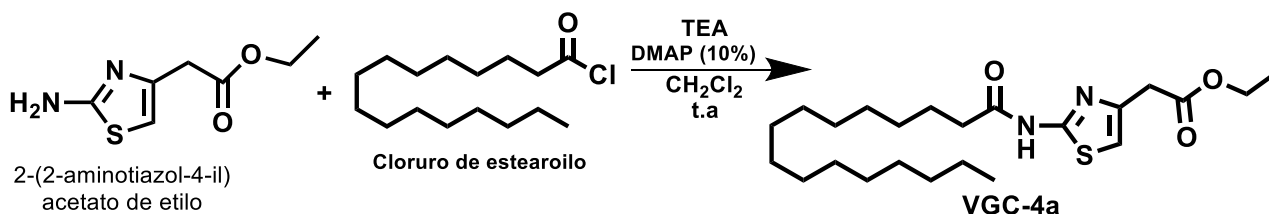
En un matraz bola de 10 mL de una boca con agitación magnética, se agregó 1 equivalente del reactivo 2-(2-aminotiazol-4-il) acetato de etilo y se disolvió en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, posteriormente se añadió 1.1 equivalentes de trietilamina y 10 % de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se colocó el matraz en un baño de hielo y se acopló a un embudo de adición por presiones igualadas al que se le adicionó 1.1 equivalentes de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo y 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, gota a gota por 30 minutos. Se retiró el baño de hielo y el embudo de adición, colocando en su lugar una columna Vigreux con una trampa de humedad. Se dejó en agitación por 54 horas a temperatura ambiente.

La reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema I. Al término de la reacción se rotaevaporó el disolvente. Se agregó 1 mL de agua fría y se filtró. Fue purificado mediante recristalización con etanol, obteniendo un sólido color café claro con un punto de fusión de 114.2 -116.4 °C y un rendimiento del 41 %.



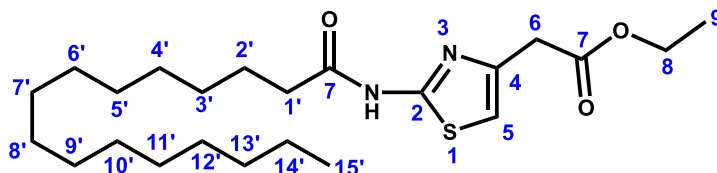
**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$ : 13.17 (s, 1H, NH), 8.30 (d, 2H,  $J_m = 2.1$  Hz, H-2'), 8.01 (dd, 2H,  $J_m = 2.4$  Hz,  $J_o = 8.7$  Hz, H-6'), 7.77 (d, 2H,  $J_o = 8.4$  Hz, H-5'), 7.55 (s, 1H, H-5), 4.59 (q, 2H,  $J = 6.3$  Hz, H-8), 4.24 (s, 2H, H-6), 1.70 (t, 3H,  $J = 6.2$  Hz, H-9).

## Síntesis del 2-(2-Palmitamidotiazol-4-il)acetato de etilo (VGC-4a)



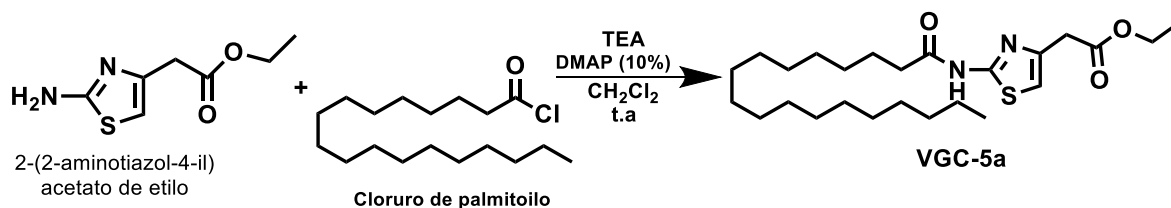
En un matraz bola de 10 mL de una boca con agitación magnética, se agregó 1 equivalente del reactivo 2-(2-aminotiazol-4-il) acetato de etilo y se disolvió en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, posteriormente se añadió 1.1 equivalentes de trietilamina y 10 % de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se colocó el matraz en un baño de hielo y se acoplo a un embudo de adición por presiones igualadas al que se le adicionó 1.1 equivalentes de cloruro de estearoilo y 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, gota a gota por 40 minutos. Se retiró el baño de hielo y el embudo de adición, colocando en su lugar una columna Vigreux con una trampa de humedad. Se dejó en agitación por 20 horas a temperatura ambiente.

La reacción se monitoreo por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema III. Al término de la reacción se rotaevaporó el disolvente. Se trató con agua fría y se llevó a cabo una extracción dando como resultado un sólido café que fue purificado mediante recristalización con etanol, obteniendo cristales amarillos con un punto de fusión de 65.9-67.2 °C y un rendimiento del 78 %.



**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ :** 12.11 (s, 1H, NH), 6.95 (s, 1H, H-5), 4.09 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz, H-8), 4.04 (s, 2H, H-6), 2.40 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-1'), 1.87 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-9), 1.54 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-2'), 1.35 - 1.09 (m, 24H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12', H-13', H-14'), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz, H-15').

## Síntesis del 2-(2-Estearamidotiazol-4-il)acetato de etilo



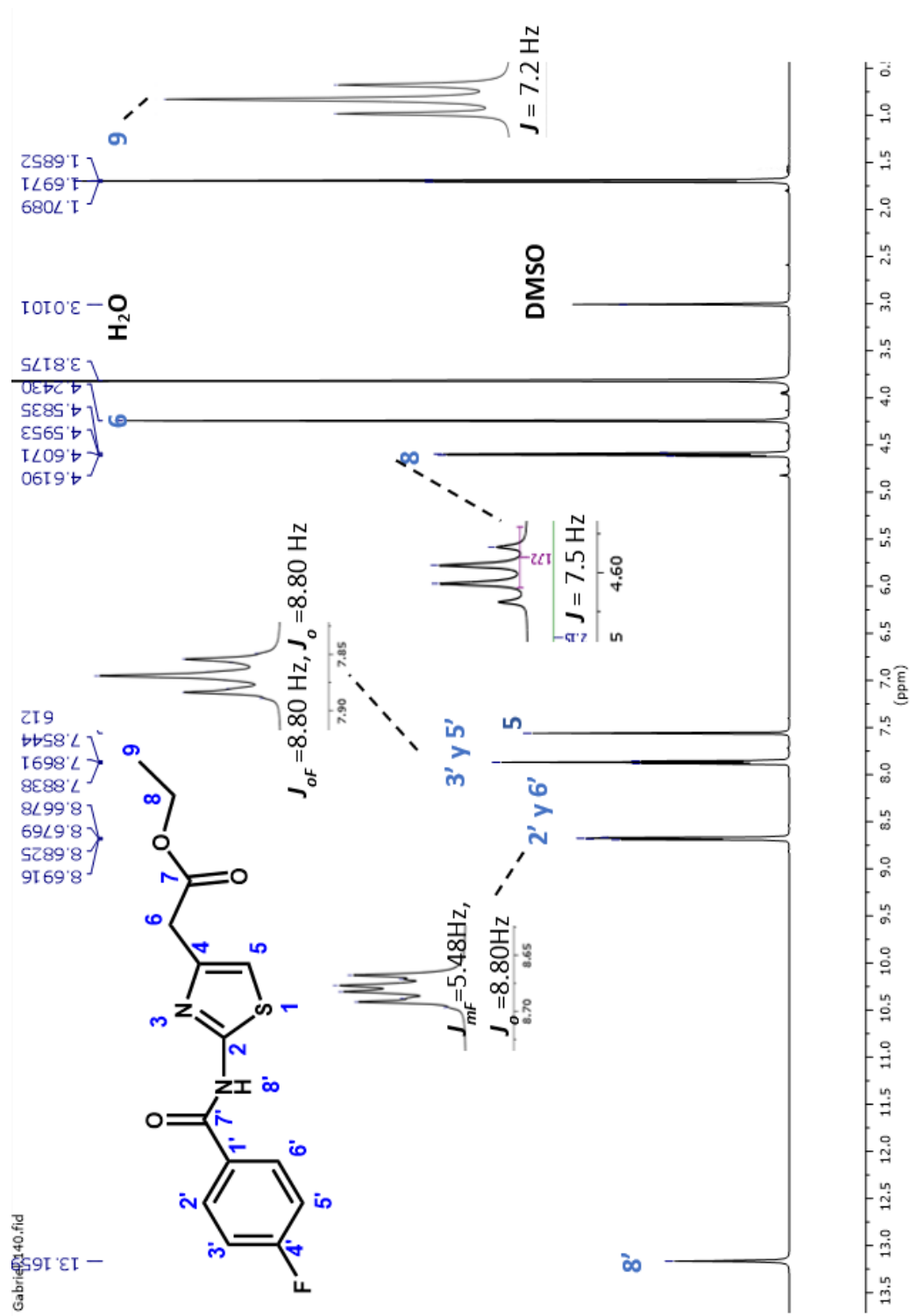
En un matraz bola de 10 mL de una boca con agitación magnética, se agregó 1 equivalente del reactivo 2-(2-aminotiazol-4-il) acetato de etilo y se disolvió en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, posteriormente se añadió 1.1 equivalentes de trietilamina y 10 % de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se colocó el matraz en un baño de hielo y se acoplo a un embudo de adición por presiones igualadas al que se le adicionó 1.1 equivalentes de cloruro de palmitoilo y 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, gota a gota por 40 minutos. Se retiró el baño de hielo y el embudo de adición, colocando en su lugar una columna Vigreux con una trampa de humedad. Se dejó en agitación por 40 horas a temperatura ambiente.

La reacción se monitoreo por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema III. Al término de la reacción se rotaevaporó el disolvente. Se trató con agua fría y se realizó extracción. Fue purificado mediante recristalización con etanol, obteniendo una resina color naranja con un rendimiento del 86 %.

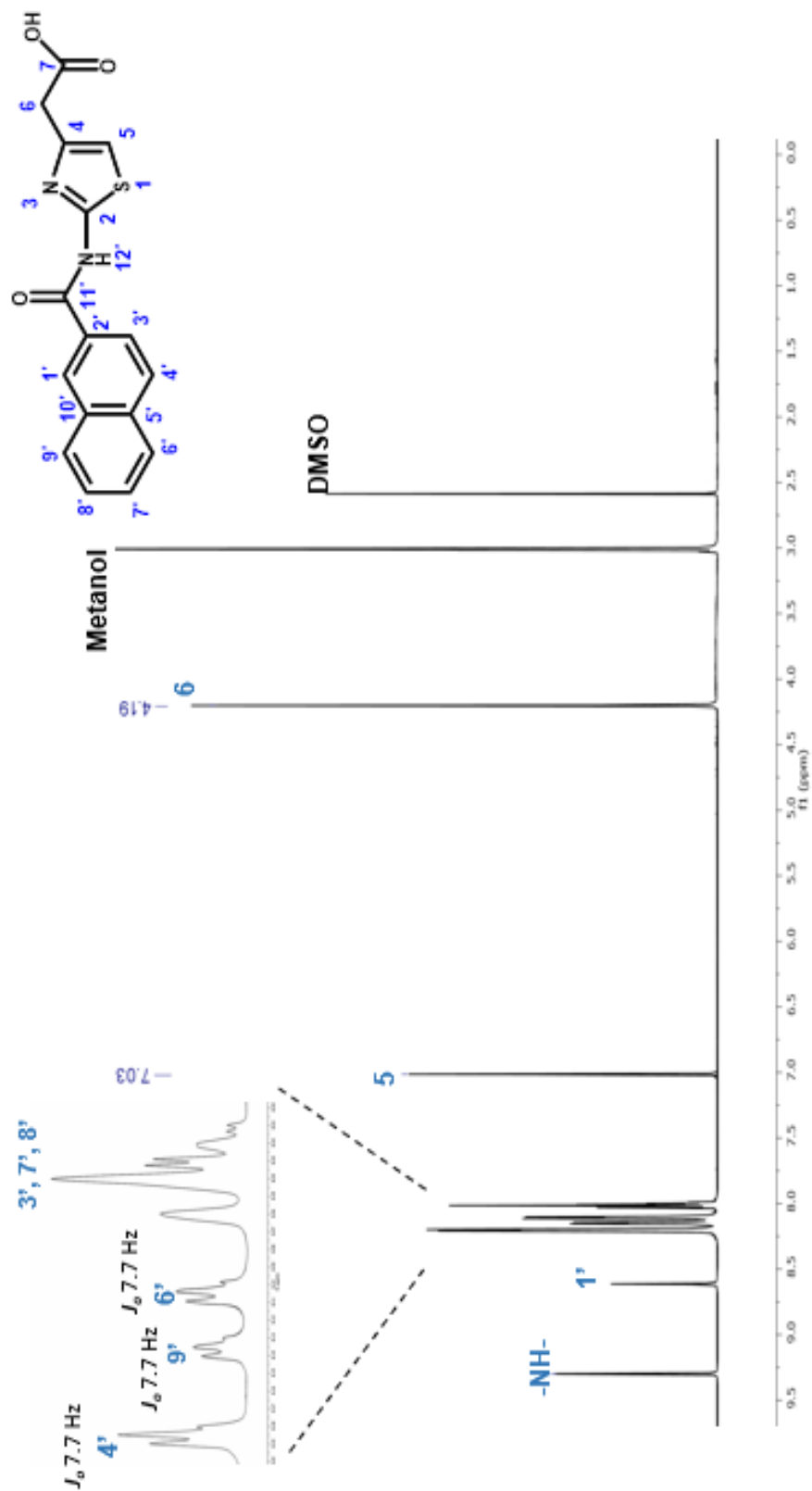




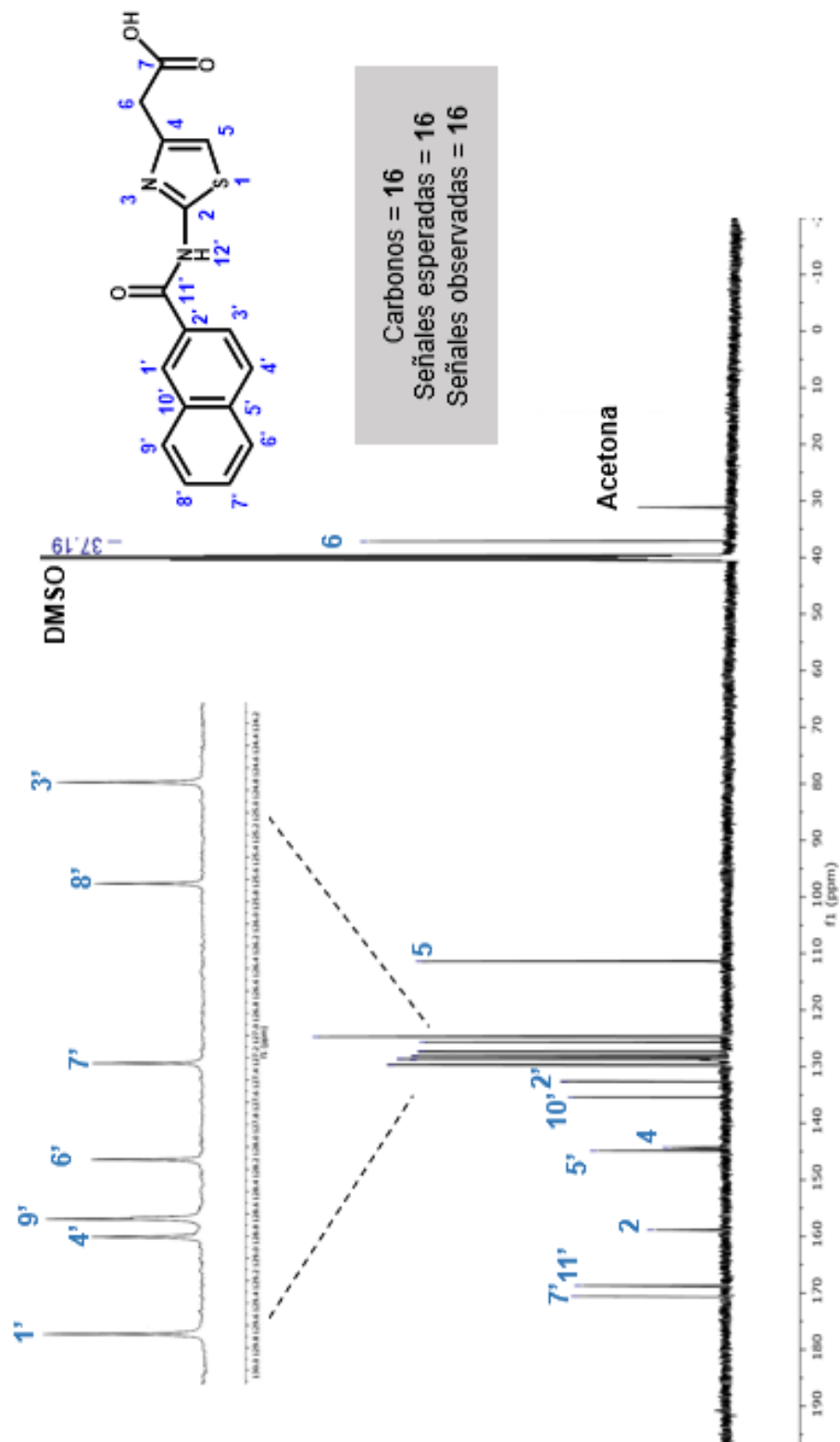




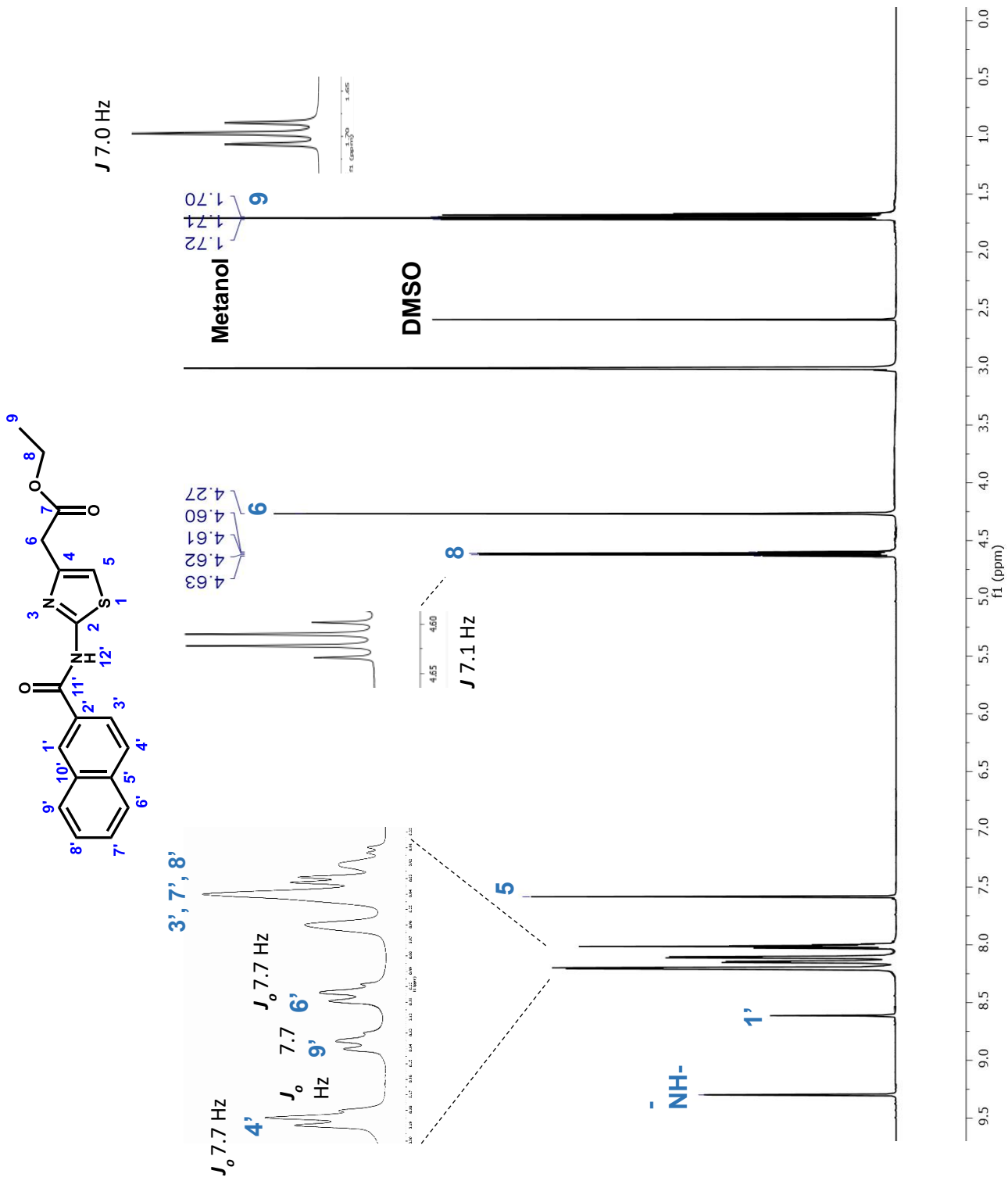
Espectro 3 RMN <sup>1</sup>H del compuesto VGC- 1a en DMSO-d<sub>6</sub> 600MHz



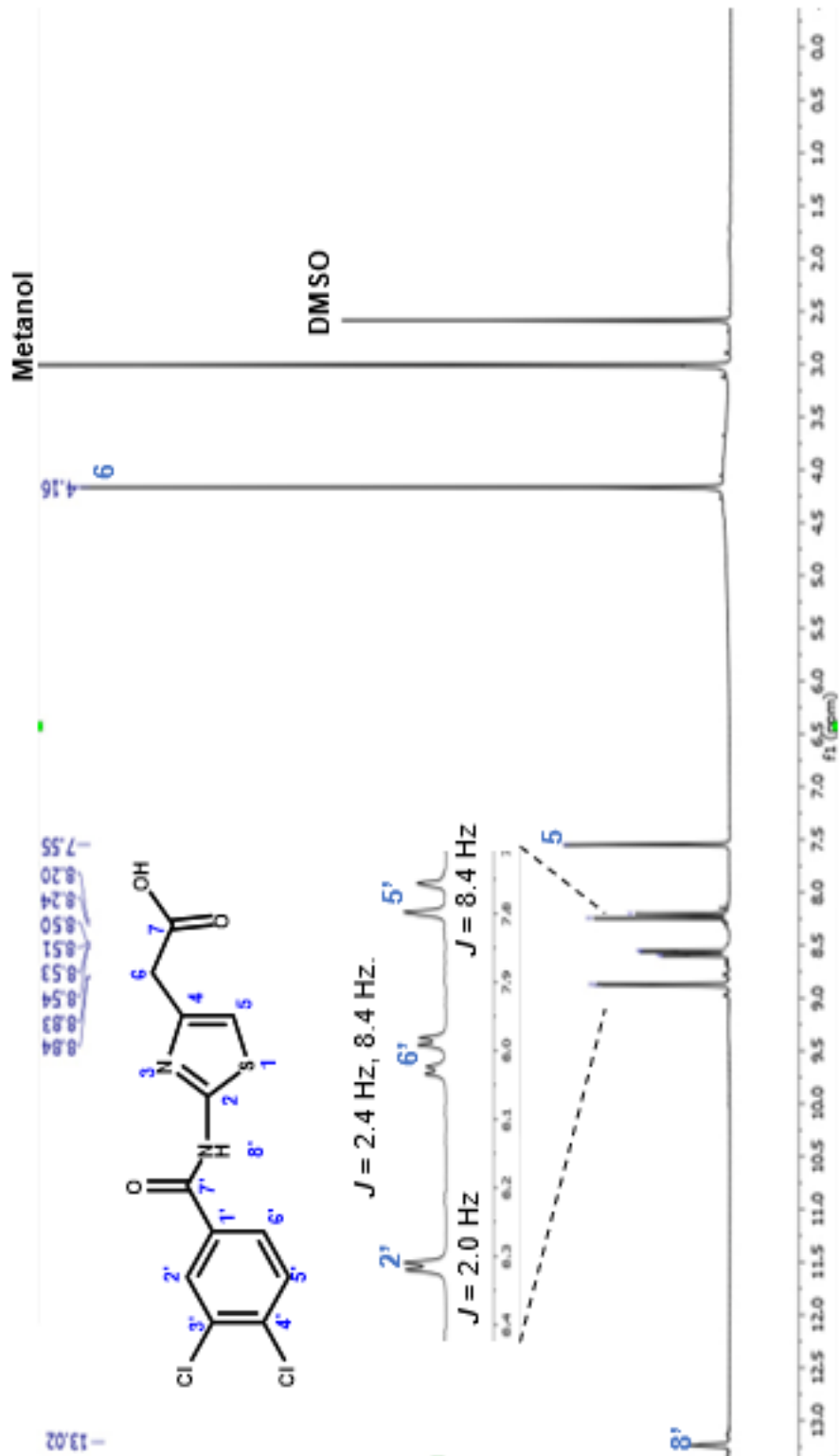
Espectro 4 RMN  $^1\text{H}$  del compuesto VGC-2 en  $\text{DMSO-d}_6$  600MHz



Espectro 5 RMN <sup>13</sup>C del compuesto **VGC-2** en DMSO-d<sub>6</sub> 150MHz

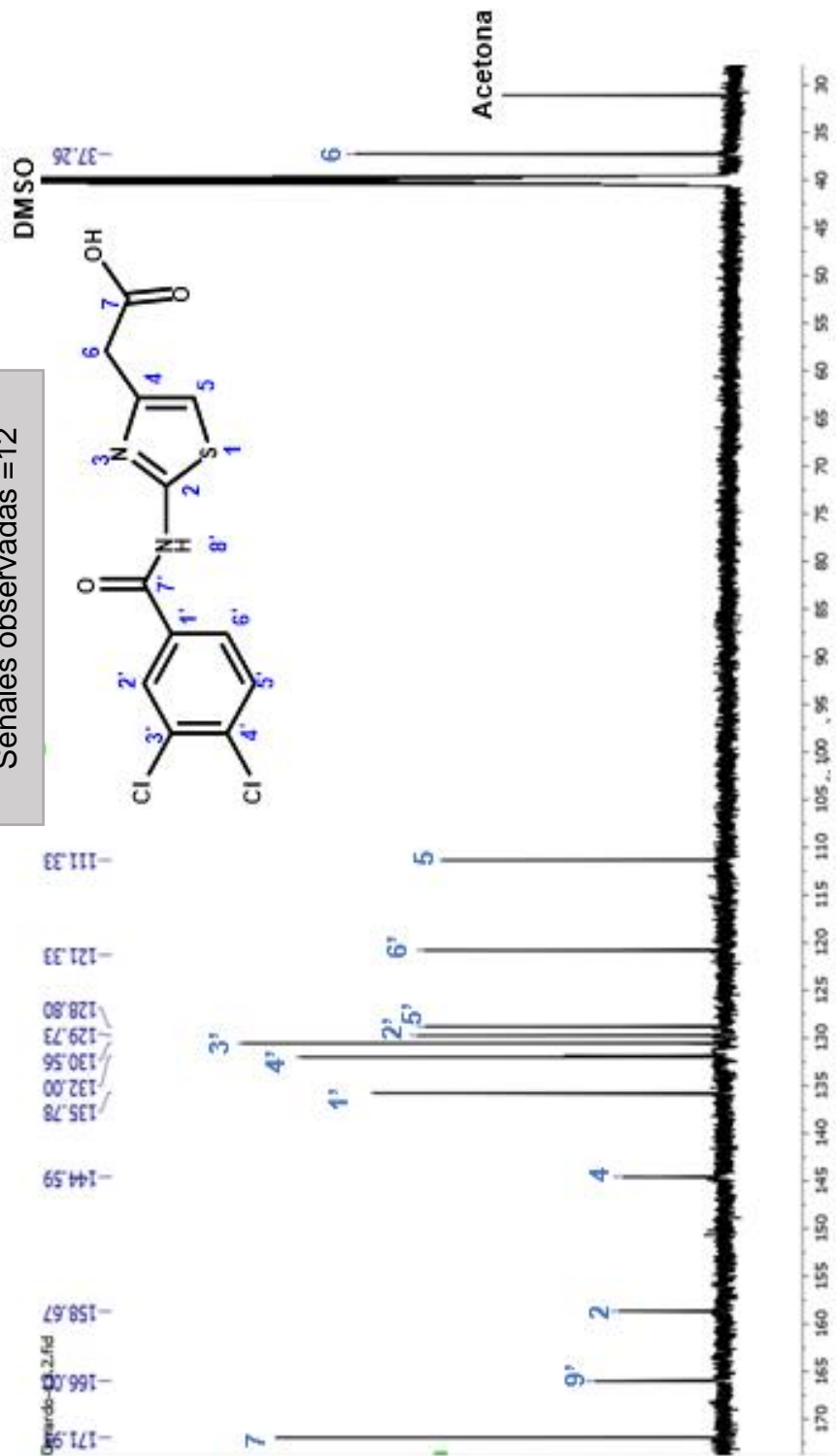


Espectro 6 RMN <sup>1</sup>H del compuesto **VGC-2a** en DMSO-d<sub>6</sub> 600MHz

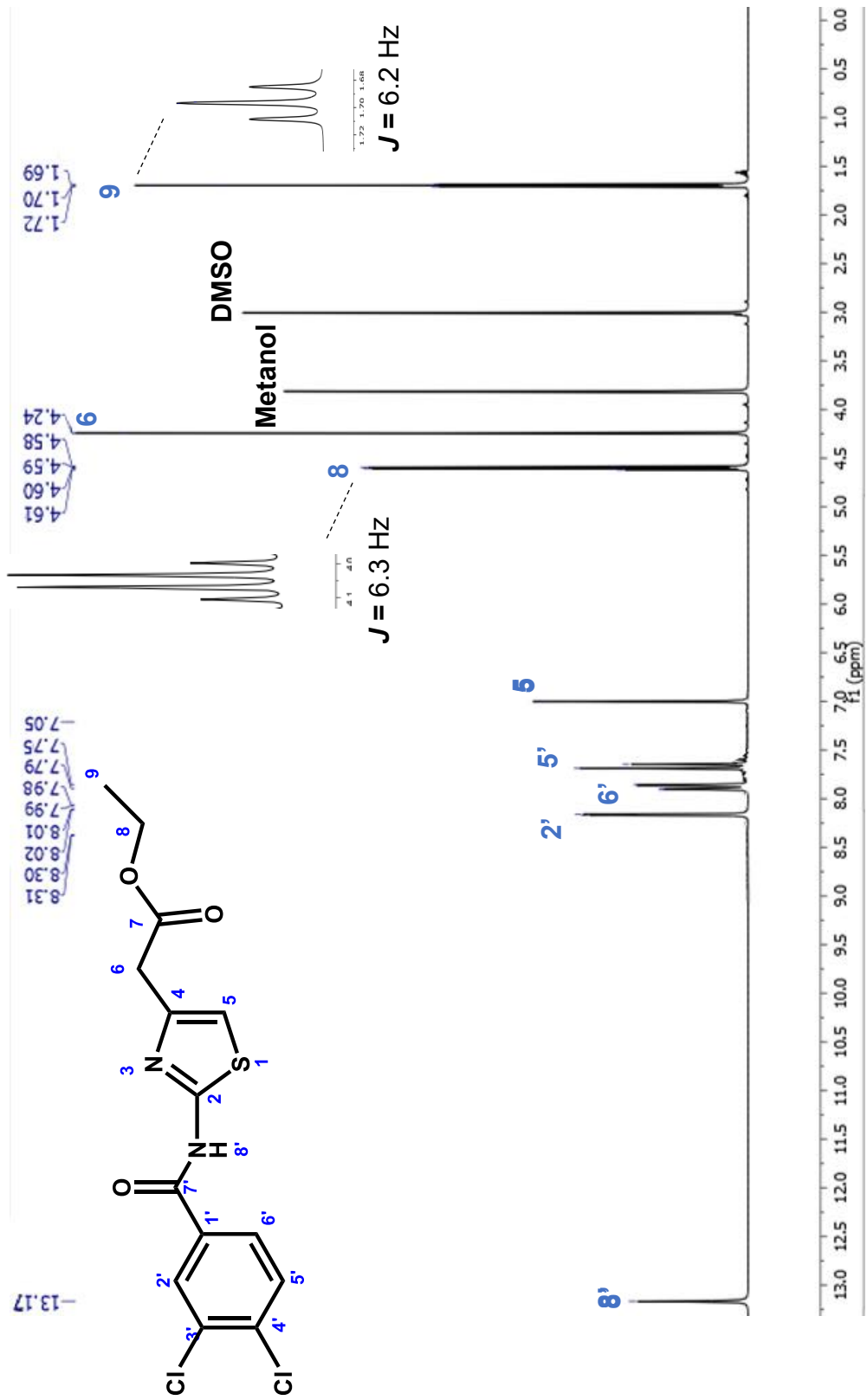


Espectro 7 RMN  $^1\text{H}$  del compuesto VGC-3 en DMSO- $d_6$  600MHz

Carbonos = 12  
 Señales esperadas = 12  
 Señales observadas = 12



Espectro 8 RMN <sup>13</sup>C del compuesto **VGC-3** en DMSO-d<sub>6</sub> 150MHz



Espectro 9 RMN <sup>1</sup>H del compuesto VGC-3a en DMSO-d<sub>6</sub> 600MHz





## 13 REFERENCIAS

1. Federation International Diabetes. *Atlas de la Diabetes*. **2017**.
2. Association American Diabetes. Estándares de atención médica en diabetes. *Diabetes Care*. **2019**;(42):1-184.
3. salud Organización Mundial de la. Enfermedades crónicas y promoción de la salud. **2019**.
4. John E. Hall A. C. G. Tratado de fisiología médica 12<sup>a</sup>. **2011**:2359-2395.
5. salud Secretaria de. NOM-015-SSA2-2010. *Diario Oficial de la Federación*. **2010**;(I):39-41.
6. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J. D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N. H., Cavan D., Shaw J. E., Makaroff L. E. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2019 and 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. **2019**;(128):40-50.
7. Henquin Jean-Claude. The dual control of insulin secretion by glucose involves triggering and amplifying pathways in  $\beta$ -cells. *Diabetes Research and Clinical Practice*. **2011**;(93):27-31.
8. F. Dods Richard. Understanding Diabetes. **2013**;(I):377.
9. Sabapathy Thiru, Helmerhorst Erik, Bottomley Steven, Babaeff Sharon, Munyard Kylie, Newsholme Philip, Mamotte Cyril D. Use of virus-like particles as a native membrane model to study the interaction of insulin with the insulin receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. **2019**;(1861):1204-1212.
10. Deng Yanqiu, Li Bin, Liu Ying, Iqbal Khalid, Grundke-Iqbal Inge, Gong Cheng-Xin. Dysregulation of Insulin Signaling, Glucose Transporters, O-GlcNAcylation, and Phosphorylation of Tau and Neurofilaments in the Brain. *The American Journal of Pathology*. **2009**;(175):2089-2098.
11. Gutiérrez-Rodelo Citlaly, Roura-Guiberna Adriana, Olivares-Reyes Jesús Alberto. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gaceta médica de México*. **2017**;(153):214-228.
12. Ketterer Caroline, Tschritter Otto, Preissl Hubert, Heni Martin, Häring Hans-Ulrich, Fritsche Andreas. Insulin sensitivity of the human brain. *Diabetes Research and Clinical Practice*. **2011**;(93):47-51.
13. Skyler Jay S. Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Treatment Strategies. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2004**;(47):4113-4117.
14. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. **2020**.
15. Verma Shalini, Hussain, M. Ejaz. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. **2017**;(11):73-79.
16. Bastidas Ramírez Blanca Estela; García Bañuelos, Jesús Javier; Rincón Sánchez, Ana Rosa; Panduro Cerda, Arturo. Actividad física y diabetes mellitus tipo 2. *Investigación en salud*. **2001**;(III):49-56.
17. Ivy John L. Role of Exercise Training in the Prevention and Treatment of Insulin Resistance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Sports Medicine*. **1997**;(24):321-336.
18. Gómez-Zorita Saioa, Urdampilleta Aritz. El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*. **2012**;(28):19-26.
19. Katzung Bertram G. Farmacología básica y clínica. *LANGE*. **2013**;(12).

20. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. **2019**;(42):90-102.
21. Alemán-González-Duhart D., Tamay-Cach F., Álvarez-Almazán S., Mendieta-Wejebe J. E. Current Advances in the Biochemical and Physiological Aspects of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Thiazolidinediones. *PPAR Res*. **2016**;(2016):6-20.
22. Serra Sansone María del Pilar. Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular. *Revista Uruguaya de Cardiología*. **2016**;(31):1-25.
23. Pallardo Sánchez L. F. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*. **2008**;(55):17-25.
24. Deshmukh Vinod, Motghare Vijay, Padwal Sudhir, Jaykare Swapnil, Patil Jyoti, Pise Harshal. Newer drugs in the management of diabetes mellitus. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. **2013**;(2):6-7.
25. López-Hernández MA. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina interna de México*. **2017**;(33):363-369.
26. Burant Charles F. Activation of GPR40 as a therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*. **2013**;(36 ):175-177.
27. Eleazu Chinedum, Charles Ayogu, Eleazu Kate, Achi Ngozi. Free fatty acid receptor 1 as a novel therapeutic target for type 2 diabetes mellitus-current status. *Chemico-Biological Interactions*. **2018**;(289):32-39.
28. Hoque Mehboob, Ali Safdar, Hoda Muddasarul. Current status of G-protein coupled receptors as potential targets against type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Biological Macromolecules*. **2018**;(118):2237-2244.
29. Rodrigues Daniel Alencar, Pinheiro Pedro de Sena Murteira, Ferreira Thayssa Tavares da Silva Cunha, Thota Sreekanth, Fraga Carlos Alberto Manssour. Structural basis for the agonist action at free fatty acid receptor 1 (FFA1R or GPR40). *Chemical Biology & Drug Design*. **2018**;(91):668-680.
30. Burant Charles F. Activation of GPR40 as a therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*. **2013**;(36 ):175-179.
31. Milligan G., Alvarez-Curto E., Watterson K. R., Ulven T., Hudson B. D. Characterizing pharmacological ligands to study the long-chain fatty acid receptors GPR40/FFA1 and GPR120/FFA4. *Br J Pharmacol*. **2015**;(172):3254-3265.
32. Alemán-González-Duhart D., Tamay-Cach F., Álvarez-Almazán S., Mendieta-Wejebe J. E. Current Advances in the Biochemical and Physiological Aspects of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Thiazolidinediones. *PPAR Res*. **2016**;(2016):1-7.
33. Chen Yan, Chen Hongmei, Birnbaum Yochai, Nanhwan Manjyot K., Bajaj Mandeep, Ye Yumei, Qian Jinqiao. Aeglitzar, a dual peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  and - $\gamma$  agonist, protects cardiomyocytes against the adverse effects of hyperglycaemia. *Diab Vasc Dis Res*. **2017**;(14):152-162.
34. Grygiel-Górniak Bogna. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications - a review. *Nutrition Journal*. **2014**;(13):1-8.
35. Ahmadian Maryam, Suh Jae Myoung, Hah Nasun, Liddle Christopher, Atkins Annette R., Downes Michael, Evans Ronald M. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. **2013**;(19):557-566.

36. Alemán-González-Duhart D., Tamay-Cach F., Álvarez-Almazán S., Mendieta-Wejebe J. E. Current Advances in the Biochemical and Physiological Aspects of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Thiazolidinediones. *PPAR Res.* **2016**;(2016):1-11.
37. Higgins Linda Slanec, DePaoli Alex M. Selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) modulation as a strategy for safer therapeutic PPAR $\gamma$  activation. *The American Journal of Clinical Nutrition.* **2009**;(91):267-272.
38. Murakami Koji, Tsunoda Masaki, Ide Tomohiro, Ohashi Mitsuo, Mochizuki Toshiro. Amelioration by KRP-297, a new thiazolidinedione, of impaired glucose uptake in skeletal muscle from obese insulin-resistant animals. *Metabolism - Clinical and Experimental.* **1999**;(48):1450-1454.
39. González Carlos Cristian Miranda. Síntesis de derivados del ácido (4-hidroxifenil)acético como inhibidores virtuales de la ptp-1 $\beta$  y aldosa reductasa para el tratamiento experimental de la DM tipo 2". *Tesis de Licenciatura.* **2018**:24-27.
40. Guadalupe. Morales Vilchis María. "Diseño y síntesis de 2-{2-[(a/b-naftilsulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}acetamidas como inhibidores de la enzima 11 $\beta$ -HSD1. Estudios in vitro, in silico e in vivo en un modelo experimental de diabetes mellitus tipo 2". *Tesis de Maestría.* **2012**:34.
41. Navarrete-Vázquez Gabriel, Austrich-Olivares Amaya, Godínez-Chaparro Beatriz, Hidalgo-Figueroa Sergio, Estrada-Soto Samuel, Hernández-Núñez Emanuel, Torres-Gómez Héctor, Schepmann Dirk, Wunsch Bernhard. Discovery of 2-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)acetamide: A selective  $\sigma_1$  receptor ligand with antinociceptive effect. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* **2016**;(79):284-293.
42. Meanwell Nicholas A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry.* **2011**;(54):2529-2591.
43. Lipinski Christopher A., Lombardo Franco, Dominy Beryl W., Feeney Paul J. Enfoques experimentales y computacionales para estimar la solubilidad y la permeabilidad en entornos de descubrimiento y desarrollo de fármacos. *Advanced Drug Delivery Reviews.* **2001**;(46):3-26.
44. Molinspiration. Available from: <https://www.molinspiration.com>.
45. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., Rudik A. V., Druzhilovskii D. S., Pogodin P. V., Poroikov V. V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* **2014**;(50):444-457.
46. Saldívar-González Fernanda, Prieto-Martínez Fernando D., Medina-Franco José L. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química.* **2017**;(28):51-58.
47. van de Waterbeemd Han, Gifford Eric. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nature Reviews Drug Discovery.* **2003**;(2):192-204.
48. SwissADME. Lausanne: Swiss Institute of Bioinformatics;. **2004**:<http://www.swissadme.ch/>.
49. Nikolov Nikolai G., Dybdahl Marianne, Jónsdóttir Svava Ó, Wedebye Eva B. hERG blocking potential of acids and zwitterions characterized by three thresholds for acidity, size and reactivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2014**;(22):6004-6013.

50. Lidia Moreira Lima, Eliezer J. Barreiro. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry*. **2005**;(12):23-49.
51. Donald L. Pavia Gary M. Lampman, George S. Kriz, and James R. Vyvyan. Introduction to spectroscopy  
*Thomson Learning Academic* **2009**:217-273.
52. Wermuth Camille. The practice of Medicinal Chemistry **2008**:982.
53. In Silico Pharmaceutical Property Prediction. *Molecular Pharmaceutics*. **2007**;(4):487-488.
54. Prieto-Martínez Fernando, Medina-Franco Jose. Diseño de fármacos asistido por computadora: Cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. **2018**;(21):1-11.
55. Capelli Davide, Cerchia Carmen, Montanari Roberta, Loiodice Fulvio, Tortorella Paolo, Laghezza Antonio, Cervoni Laura, Pochetti Giorgio, Lavecchia Antonio. Structural basis for PPAR partial or full activation revealed by a novel ligand binding mode. *Scientific Reports*. **2016**;(6):34792.
56. Shen W. y Lu, Y.-H. . . Acoplamiento molecular de flavonoides cítricos con algunos objetivos relacionados con la diabetes. *Revista de Farmacología de Bangladesh*. **2013**;(8):1-15.
57. Guasch L., Sala, E., Valls, C., Blay, M., Mulero, M., Arola, L.,... García-Vallvé, S Conocimientos estructurales para el diseño de nuevos agonistas parciales de PPARgamma con alta afinidad de unión y baja actividad de transactivación. . *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. **2011**;(25):717-728.
58. Xie X., Zhou, X., Chen, W., Long, L., Li, W., Yang, X.,... Wang, L. . L312, un ligando de PPARγ novedoso con potente actividad antidiabética por regulación selectiva. *Biochimica et Biophysica Acta* **2015**;(1850):62-72.
59. Sanguinetti Michael C., Tristani-Firouzi Martin. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. **2006**;(440):463-469.
60. Mostaza José María, Lahoz Carlos, Morales-Olivas Francisco, Pinto Xavier, Tranche Salvador, Suarez-Tembra Manuel, Mantilla Teresa, Rius Joan. Riesgo de interacciones farmacológicas por la coadministración de estatinas con fármacos metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450: estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico. *Medicina Clínica*. **2014**;(143):427-432.
61. Dea Herrera Ruíz. ¿Qué sabe usted acerca de el sistema de clasificación biofarmacéutico? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **2005**;(36):56-58.