



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN FARMACIA

P R E S E N T A:

L.F. CARLOS CLAVERÍE GARCÍA

Director de tesis: Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez



Cuernavaca, Morelos 2019.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UAEM
*Facultad
de Farmacia*
Conocimiento al servicio de la salud

FACULTAD DE FARMACIA

Consejo Interno de Posgrado

MAESTRÍA EN FARMACIA

Cuernavaca, Morelos a 01 de febrero de 2019
Folio: FF/D/SAC/ CIP /MF/006/2019

L.F. CARLOS CLAVERÍE GARCÍA
ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA
P R E S E N T E

Por este medio le informo que, con base en la propuesta hecha en su solicitud, el Consejo Interno de Posgrado le asigno el siguiente jurado para evaluar la tesis "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS" Quedando integrado su comité de la siguiente manera:

DICTAMEN: Se asignó el siguiente jurado

PRESIDENTE: Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

SECRETARIO: Dra. Blanca Iris Colín Lozano

VOCAL 1: Dr. Marco Antonio Loza Mejía

VOCAL 2: Dra. Natividad Sara Concepción García

VOCAL3: Dra. Vanessa López Guerrero

Se le solicita entregar las tesis al jurado designado y dar fluidez a los trámites como se indica en el manual de procedimientos.

Esperando que esta resolución sea en beneficio de su desempeño académico, y sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

Atentamente
Por una humanidad culta
Una universidad de excelencia

Dr. Julio César Rivera Leyva.

Jefatura de Posgrado



ccp: archivo: Dr. Samuel Enoch Estrada Soto, Dra. Blanca Iris Colín Lozano, Dr. Marco Antonio Loza Mejía, Dra. Natividad Sara Concepción García, Dra. Vanessa López Guerrero

**UA
EM**

AGRADECIMIENTOS

A **CONACyT** por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación para la educación en ciencia básica 2015, número 253814 y por la beca otorgada para estudios de maestría (CVU/Becario): 825070.

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. Carlos Alejandro Nava Zuazo** y al **Dr. Miguel Ángel Herrera Rueda** de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) y al **Dr. Emanuel Hernández Nuñez** del Departamento de Recursos del Mar CINVESTAV Unidad Mérida por la colaboración en la obtención de los espectros de los análisis espectroscópicos y espectrométricos.

Al **M.C. Fernando Prieto Martínez** de la Universidad Autónoma de México (UNAM) por su apoyo en el análisis de los acoplamientos moleculares realizados para este proyecto.

Al **Dr. Samuel Enoch Estrada Soto**, así como a la **M.F. Fabiola Chávez Silva** y a la **L.F. Katia Gisela Ornelas Mendoza** por la colaboración en la realización de los ensayos *in vivo*.

Al comité revisor: **Dr. Samuel Enoch Estrada Soto**, **Dra. Blanca iris Colín Lozano**, **Dra. Natividad Sara Concepción García Jiménez**, **Dr. Marco Antonio Loza Mejía** y **Dra. Vanessa López Guerrero** por sus observaciones y tiempo invertido en la revisión de este proyecto de investigación.

Un agradecimiento muy especial a mí maestro el **Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez** por el honor de formar nuevamente parte de su grupo de trabajo, por sus enseñanzas dentro y fuera de laboratorio, así como su dedicación a mi persona para perfeccionar y ampliar mis conocimientos, mostrándome y reafirmando el camino que debo seguir para forjar a las nuevas generaciones con su fuerza y pasión por la academia e investigación.



DEDICATORIAS

Doy gracias a mi dios Jesucristo, mi maestro de maestros por la vida que me da todos los días para aprender más y más acerca de la ciencia y de la vida que me rodea, así, para alcanzar sabiduría y perfeccionamiento.

A mis padres, mis eternos maestros, mi padre **Carlos Claverie Jiménez**, mi madre **Sonia G. García Silva** por su amor incondicional, sabiduría de vida, sus incontables correcciones que me han hecho madurar y seguir creciendo. Los amo y los adoro, de aquí hasta más allá de la eternidad. A mi hermana **Michelle Claverie García** mi gran amiga y compañera como te he dicho múltiples veces eres ese otro lado de la vida que me hace sentir y abrirme a todos y cada uno de mis sentidos para apreciar en toda plenitud la vida.

A mi segunda casa que me acogió todos los días (24/7) de 9 de la mañana a 9 de la noche el Laboratorio 5 de química farmacéutica de la Facultad de Farmacia, así como a mis compañeros que hicieron amena y divertida mi estancia, y de la misma forma recuerdos y crónicas imborrables de cada uno de ellos: M.F. Luis Alberto Melo Hernández, M.F. Carlos Martínez Conde, M.F. Diana Mosso González, Dra. Blanca Iris Colín Lozano, Dr. Miguel Herrera Rueda, M.F. Thalía Delgado Aguilar, L.F. Carlos Cristian Miranda González, L.F. Josué Martínez Miranda, L.F. Yelzyn Dolores Galván Ciprés, L.F. Karina García Téllez y a los próximos L.F. Leilani Abril Pastor Salgado, Norma Angélica Hernández Martínez y Jorge Luis Ortiz Díaz.

Mi maestro el Dr. J. Gabriel Navarrete Vázquez por permitirme nuevamente estar en su grupo de trabajo y subir el peldaño de maestro. Le agradezco sus enseñanzas, la pasión por su profesión y su sabiduría que impulsa a sus estudiantes a perfeccionarse. A mi persona me motiva la dedicación y tiempo que le da a cada alumno dentro del laboratorio, con su enseñanza académica y personal, como su pasión por sus cátedras, lo cual me motiva a querer alcanzarlo, pero sin olvidar que soy su eterno estudiante.



“Levantate una y otra vez hasta que los corderos se conviertan en leones.”

-Robin Hood

“Aún no puedo llamar Excalibur a esta espada, todavía debo afilarla hasta el límite, deberá afilarse tanto como mi corazón y mi alma me lo permitan.”

-Cid de Capricornio



ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | I |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | II |
| ÍNDICE DE ESQUEMAS..... | III |
| ÍNDICE DE ESPECTROS..... | IV |
| ABREVIATURAS..... | V |
| ÍNDICE DE COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS..... | VI |
| RESUMEN..... | VII |
| ABSTRACT..... | VIII |
| 1.INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2.ANTECEDENTES..... | 2 |
| 2.1. Diabetes y sus características..... | 2 |
| 2.2. Sintomatología de la Diabetes mellitus tipo II..... | 3 |
| 2.3. Criterios y Diagnóstico de Diabetes mellitus tipo II..... | 4 |
| 2.4. La insulina y su importancia en la Diabetes mellitus tipo II..... | 6 |
| 2.4.1. Resistencia a la insulina y su mecanismo molecular..... | 7 |
| 2.5. Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus tipo II..... | 7 |
| 2.6. Blancos terapéuticos en investigación actual para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo II..... | 9 |
| 2.6.1. Aldosa reductasa..... | 9 |
| 2.6.2. PTP-1B..... | 11 |
| 3.JUSTIFICACIÓN..... | 14 |
| 4.HIPÓTESIS..... | 15 |
| 5.OBJETIVOS..... | 15 |
| 5.1. Objetivo general..... | 15 |
| 5.2. Objetivos específicos..... | 15 |
| 6. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO MOLECULAR..... | 16 |
| 6.1. Diseño de los compuestos ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 16 |
| 6.2. Reglas de Lipinski y Veber..... | 19 |
| 7. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL..... | 21 |
| 7.1. Parte Química..... | 22 |
| 7.1.1. Retrosíntesis de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 22 |
| 7.1.2. Síntesis química de los precursores arilmetiloxibenzaldehídos, (Z)-5-bencilidentiazolidin-2,4-dionas {(5Z)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de etilo y compuestos finales ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 23 |
| 7.2. Parte computacional..... | 25 |
| 7.2.1. PASS Online (Prediction of Activity Spectra Substances)..... | 25 |
| 7.2.2. admetSAR..... | 26 |
| 7.2.3. OSIRIS Property Explorer (Organic Chemistry Portal)..... | 26 |
| 7.2.4. Molinspiration..... | 28 |
| 7.2.5. Swiss Target Prediction..... | 29 |
| 7.2.6. ACD/Toxsuite..... | 29 |
| 7.2.7. DIA-DB..... | 31 |
| 7.2.8. Acoplamiento molecular..... | 32 |
| 7.3. Parte <i>in vivo</i> | 34 |
| 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 35 |



ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| 8.1. Síntesis de los compuestos CGC-1 a 6 | 35 |
| 8.1.1. Síntesis de precursores de tipo arilmetiloxibenzaldehídos..... | 36 |
| 8.1.2. Síntesis de precursores de tipo (Z)-5-bencilidentiazolidindionas..... | 37 |
| 8.1.3. Síntesis de precursores de tipo {(5Z)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il} acetato de etilo | 39 |
| 8.1.4. Síntesis de compuestos finales de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 41 |
| 8.2. Caracterización estructural..... | 45 |
| 8.2.1. Resonancia Magnética Nuclear ¹ H y ¹³ C..... | 45 |
| 8.2.2. Espectrometría de Masas..... | 56 |
| 9. PARTE IN SILICO | 57 |
| 9.1. Predicción de la actividad biológica de los compuestos finales CGC-1 a 6 mediante el programa PASS Online..... | 57 |
| 9.2. admetSAR..... | 58 |
| 9.3. OSIRIS (Organic Chemistry Portal)..... | 60 |
| 9.4. Swiss Target Prediction..... | 62 |
| 9.5. ACD/Toxsuite..... | 62 |
| 9.5.1. Inhibición de las isoformas de CYP450..... | 62 |
| 9.5.2. Bloqueo de canales hERG..... | 64 |
| 9.5.3. Toxicidad aguda..... | 64 |
| 10. ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE LOS ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS SOBRE ALDOSA REDUCTASA Y PTP-1B | 67 |
| 10.1. Análisis de los compuestos CGC-1 a 6 mediante el servidor DIA-DB..... | 67 |
| 10.2. Acoplamiento molecular de los compuestos CGC-1 a 6 hacia aldosa reductasa..... | 68 |
| 10.3. Acoplamiento molecular de los compuestos CGC-1 a 6 hacia PTP-1B..... | 72 |
| 10.4. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos CGC-1 a 6 para la selección de hits computacionales seguros..... | 78 |
| 10.5. Parte <i>in vivo</i> | 81 |
| 10.5.1. Evaluación del efecto antidiabético del compuesto CGC-2 en un modelo murino no insulino dependiente..... | 81 |
| 10.5.2. Evaluación del efecto antidiabético del compuesto CGC-4 en un modelo murino no insulino dependiente..... | 82 |
| 11. CONCLUSIONES | 83 |
| 12. PERSPECTIVAS | 84 |
| 13. PARTE EXPERIMENTAL | 85 |
| 13.1. Instrumentación..... | 85 |
| 13.2. Cromatografía..... | 85 |
| 13.3. Síntesis de los compuestos finales CGC-1 a 6 mediante hidrólisis básica | 86 |
| 13.3.1. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1)..... | 86 |
| 13.3.2. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-2)..... | 87 |
| 13.3.3. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-3)..... | 88 |
| 13.3.4. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-4)..... | 89 |
| 13.3.5. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-5)..... | 90 |
| 13.3.6. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-6)..... | 91 |



ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--|-----|
| 13.4. Síntesis de los precursores CGC-28 a 33 mediante sustitución nucleofílica bimolecular (SN²) | 92 |
| 13.4.1. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28)..... | 92 |
| 13.4.2. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-29)..... | 93 |
| 13.4.3. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-30)..... | 94 |
| 13.4.4. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-31)..... | 95 |
| 13.4.5. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-32)..... | 96 |
| 13.4.6. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-33)..... | 97 |
| 13.5. Síntesis de los precursores CGC-13 a 18 mediante la condensación de Knoevenagel | 98 |
| 13.5.1. Síntesis de (Z)-4'-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-13)..... | 98 |
| 13.5.2. Síntesis de (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14)..... | 99 |
| 13.5.3. Síntesis de (Z)-5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-15)..... | 100 |
| 13.5.4. Síntesis de (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-16)..... | 101 |
| 13.5.5. Síntesis de (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-17)..... | 102 |
| 13.5.6. Síntesis de (Z)-5-(4-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-18)..... | 103 |
| 13.6. Síntesis de los precursores CGC-7 a 12 mediante sustitución nucleofílica bimolecular (SN²) | 104 |
| 13.6.1. Síntesis de 4'-((4-formilfenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-7)..... | 104 |
| 13.6.2. Síntesis de 4'-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (CGC-8)..... | 105 |
| 13.6.3. Síntesis de 4'-(naftalen-1-il)metoxi)benzaldehído (CGC-9)..... | 106 |
| 13.6.4. Síntesis de 4'-(quinolin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-10)..... | 107 |
| 13.6.5. Síntesis de 4'-(piridin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-11)..... | 108 |
| 13.6.6. Síntesis de 4-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-12)..... | 109 |
| 13.7. Síntesis de la materia prima 2-clorometil-[1 <i>H</i>]-bencimidazol mediante la condensación de Phillips..... | 110 |
| 14. ESPECTROS | 111 |
| 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 175 |



ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Estadística de pacientes diabéticos a nivel mundial y por región del año 2017 y 2045..... | 3 |
| Figura 2. Reacción de Maillard, que consiste en la reacción del aldehído de glucosa con grupos amino libres de la hemoglobina para la formación de bases de Schiff (aldimina) y para su posterior transposición de Amadori a la formación de una cetoamina (hemoglobina glicosilada)..... | 5 |
| Figura 3. Acción de la insulina en el ser humano..... | 6 |
| Figura 4. Estructura tridimensional de la enzima aldosa reductasa..... | 9 |
| Figura 5. Ruta de los polioles..... | 10 |
| Figura 6. Actividad <i>in vitro</i> de compuestos tipo (Z)-5-ariliden-2,4-tiazolidindionas..... | 11 |
| Figura 7. Estructura tridimensional de la enzima PTP-1B..... | 12 |
| Figura 8. Actividad <i>in vitro</i> de compuestos tipo ácidos (5-ariliden-4-oxo-2-tioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 13 |
| Figura 9. Patrón farmacofórico unificado de compuestos antidiabéticos afines a aldosa reductasa y PTP-1B..... | 16 |
| Figura 10. Estructura química de los compuestos finales CGC 1 a 6 | 18 |
| Figura 11. Programa PASS Online..... | 25 |
| Figura 12. Constructor molecular OSIRIS..... | 28 |
| Figura 13. Software molinspiration y cálculo de las reglas de Lipinski y Veber..... | 28 |
| Figura 14. Software Swiss Target Prediction y su análisis de un compuesto bioactivo..... | 29 |
| Figura 15. ACD/Toxsuite y sus respectivas secciones de análisis..... | 30 |
| Figura 16. Evaluación del servidor DIA-DB..... | 32 |
| Figura 17. Ejemplo de validación por el método de desviación media estándar (RMSD). Se muestra el <i>redocking</i> del inhibidor IDD-594 en la estructura de aldosa reductasa (PDB: 1US0)..... | 33 |
| Figura 18. Serie de compuestos precursores y finales..... | 35 |
| Figura 19. Espectro de RMN ¹ H de protones del carbono β del ácido carboxílico y espaciador metileno del compuesto final CGC-2 | 46 |
| Figura 20. Espectro de RMN ¹ H, expansión de la zona aromática, metileno y protón del ácido carboxílico del compuesto final CGC-2 | 47 |
| Figura 21. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto final CGC-2 , observándose las señales para el carbono 11 correspondiente al carbono β y el carbono del espaciador metileno..... | 48 |
| Figura 22. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto final CGC-2 , observándose las señales correspondientes a la región aromática, metileno y carbonilos..... | 49 |
| Figura 23. Espectro de masas por FAB ⁺ del compuesto final CGC-2 | 56 |
| Figura 24. <i>PLIF</i> de los compuestos CGC-1 a 6 obtenido de las poses de Autodock VINA..... | 69 |
| Figura 25. A) Mapa bidimensional del compuesto CGC-1 con el programa MOE. Esta pose muestra en general el modo de unión de los compuestos. B) Mapa bidimensional del compuesto CGC-1 con el programa MOE, haciéndose un acoplamiento molecular dirigido sobre el sitio de unión a aniones..... | 71 |
| Figura 26. PLIF del sitio ortostérico de PTP-1B de los compuestos CGC-1 a 6. A) Autodock VINA. B) MOE..... | 75 |
| Figura 27. PLIF del sitio alostérico de PTP-1B de los compuestos CGC-1 a 6. A) Autodock VINA B) MOE..... | 76 |
| Figura 28. A) Mapa bidimensional del compuesto CGC-2 con el programa MOE. Esta pose muestra en general el modo de unión de los compuestos en el sitio alostérico de PTP-1B. B) Mapa bidimensional del compuesto CGC-3 con el programa MOE sobre el sitio alostérico de PTP-1B. C) Mapa bidimensional del compuesto CGC-4 con el programa MOE sobre el sitio alostérico de PTP-1B..... | 77 |
| Figura 29. Efecto del compuesto CGC-29 a dosis única (100 mg/kg) en un modelo murino no insulino dependiente..... | 81 |
| Figura 30. Efecto del compuesto CGC-31 a dosis única (100 mg/kg) en un modelo murino no insulino dependiente..... | 82 |



ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Clasificación de la Diabetes mellitus..... | 2 |
| Tabla 2. Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus tipo II..... | 8 |
| Tabla 3. Resultados de molinspiration de los compuestos finales CGC-1 a 6 | 20 |
| Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos del programa admetSAR..... | 26 |
| Tabla 5. Parámetros calculados por el programa OSIRIS..... | 27 |
| Tabla 6. Ejemplos de programas utilizados en protocolos de acoplamiento molecular..... | 33 |
| Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas de los precursores de tipo arilmetiloxibenzaldehídos..... | 37 |
| Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de los precursores de tipo (Z)-5-bencilidentiazolidindionas..... | 39 |
| Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas de los precursores de tipo {(5Z)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de etilo..... | 41 |
| Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 45 |
| Tabla 11. Desplazamientos químicos de ¹ H y ¹³ C del compuesto CGC-1 | 50 |
| Tabla 12. Desplazamientos químicos de ¹ H y ¹³ C del compuesto CGC-2 | 51 |
| Tabla 13. Desplazamientos químicos de ¹ H y ¹³ C del compuesto CGC-3 | 52 |
| Tabla 14. Desplazamientos químicos de ¹ H y ¹³ C del compuesto CGC-4 | 53 |
| Tabla 15. Desplazamientos químicos de ¹ H y ¹³ C del compuesto CGC-5 | 54 |
| Tabla 16. Desplazamientos químicos de ¹ H y ¹³ C del compuesto CGC-6 | 55 |
| Tabla 17. Actividades biológicas relacionadas con la diabetes mellitus tipo II de los compuestos finales CGC-1 a 6 en PASS Online..... | 57 |
| Tabla 18. Propiedades farmacocinéticas de los compuestos finales CGC-1 a 6 | 58 |
| Tabla 19. Resultados de los compuestos finales CGC-1 a 6 del programa OSIRIS..... | 60 |
| Tabla 20. Swiss Target Prediction de los compuestos finales CGC-1 a 6 | 62 |
| Tabla 21. Porcentaje de inhibición de isoformas CYP450 de los compuestos finales CGC-1 a 6 | 63 |
| Tabla 22. Probabilidad de bloqueo de los canales hERG de los compuestos finales CGC-1 a 6 (<i>ki</i> <10μM)..... | 64 |
| Tabla 23. Toxicidad aguda de los compuestos finales CGC-1 a 6 | 65 |
| Tabla 24. Clasificación de toxicidad de la OECD..... | 65 |
| Tabla 25. Energías de unión de los compuestos finales CGC-1 a 6 del servidor DIA-DB..... | 67 |
| Tabla 26. Resumen estadístico obtenido con Autodock VINA para los compuestos de la serie CGC-1 a 6 . La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses..... | 69 |
| Tabla 27. Resumen estadístico obtenido con MOE para los compuestos de la serie CGC-1 a 6 . La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses..... | 70 |
| Tabla 28. Resumen estadístico obtenido con Autodock VINA del sitio ortostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie CGC-1 a 6 . La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses..... | 73 |
| Tabla 29. Resumen estadístico obtenido con Autodock VINA del sitio alostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie CGC-1 a 6 . La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses..... | 73 |
| Tabla 30. Resumen estadístico obtenido con MOE del sitio ortostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie CGC-1 a 6 . La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses..... | 73 |
| Tabla 31. Resumen estadístico obtenido con MOE del sitio alostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie CGC-1 a 6 . La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses..... | 74 |
| Tabla 32. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos finales CGC-1 a 6 | 79 |
| Tabla 33. Sistemas de elución con su respectiva composición y proporción..... | 85 |



ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Análisis retrosintético de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 22 |
| Esquema 2. Ruta de síntesis para la obtención de los derivados de ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 24 |
| Esquema 3. Ruta de síntesis para la obtención del 2-clorometil-[1 <i>H</i>]-bencimidazol..... | 25 |
| Esquema 4. Síntesis de los precursores de tipo arilmetiloxibenzaldehídos (CGC-7 a 12)..... | 36 |
| Esquema 5. Síntesis de los precursores de tipo (<i>Z</i>)-5-bencilidentiazolidindionas (CGC-13 a 18)..... | 38 |
| Esquema 6. Síntesis de los precursores de tipo {(5 <i>Z</i>)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il} acetato de etilo (CGC-28 a 33)..... | 40 |
| Esquema 7. Hidrólisis básica para la obtención de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 42 |
| Esquema 8. Sustitución nucleofílica bimolecular de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 42 |
| Esquema 9. Tercer ruta de síntesis para la obtención de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.... | 43 |
| Esquema 10. Hidrólisis básica con NaOH en una mezcla etanol/agua..... | 43 |
| Esquema 11. Hidrólisis básica con LiOH/agua y dioxano para la obtención de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos..... | 44 |



ÍNDICE DE ESPECTROS

| | |
|---|-----|
| Espectro 1. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1)..... | 111 |
| Espectro 2. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1)..... | 112 |
| Espectro 3. EM-FAB ⁺ del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1)..... | 113 |
| Espectro 4. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-2)..... | 114 |
| Espectro 5. RMN ¹³ C 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-2)..... | 115 |
| Espectro 6. EM-FAB ⁺ del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-2)..... | 116 |
| Espectro 7. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-3)..... | 117 |
| Espectro 8. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-3)..... | 118 |
| Espectro 9. EM-FAB ⁺ del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-3)..... | 119 |
| Espectro 10. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-4)..... | 120 |
| Espectro 11. RMN ¹³ C 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-4)..... | 121 |
| Espectro 12. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-5)..... | 122 |
| Espectro 13. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-5)..... | 123 |
| Espectro 14. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-6)..... | 124 |
| Espectro 15. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-6)..... | 125 |
| Espectro 16. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28)..... | 126 |
| Espectro 17. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28)..... | 127 |
| Espectro 18. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28)..... | 128 |
| Espectro 19. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-29)..... | 129 |
| Espectro 20. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-29)..... | 130 |
| Espectro 21. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-29)..... | 131 |
| Espectro 22. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-30)..... | 132 |
| Espectro 23. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-30)..... | 133 |



ÍNDICE DE ESPECTROS

| | |
|---|-----|
| Espectro 24. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-30)..... | 134 |
| Espectro 25. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-31)..... | 135 |
| Espectro 26. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-31)..... | 136 |
| Espectro 27. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-31)..... | 137 |
| Espectro 28. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-32)..... | 138 |
| Espectro 29. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-32)..... | 139 |
| Espectro 30. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-32)..... | 140 |
| Espectro 31. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-33)..... | 141 |
| Espectro 32. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-33)..... | 142 |
| Espectro 33. RMN ¹ H 400 MHz del compuesto (Z)-4'-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-13)..... | 143 |
| Espectro 34. RMN ¹³ C 100 MHz del compuesto (Z)-4'-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-13)..... | 144 |
| Espectro 35. EM-FAB ⁺ del compuesto (Z)-4'-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-13)..... | 145 |
| Espectro 36. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14)..... | 146 |
| Espectro 37. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14)..... | 147 |
| Espectro 38. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14)..... | 148 |
| Espectro 39. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-15)..... | 149 |
| Espectro 40. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-15)..... | 150 |
| Espectro 41. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-15)..... | 151 |
| Espectro 42. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-16)..... | 152 |
| Espectro 43. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-16)..... | 153 |
| Espectro 44. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-16)..... | 154 |
| Espectro 45. RMN ¹ H 600 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-17)..... | 155 |
| Espectro 46. RMN ¹³ C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-17)..... | 156 |
| Espectro 47. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-17)..... | 157 |
| Espectro 48. RMN ¹ H 400 MHz del compuesto (Z)-5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-18)..... | 158 |
| Espectro 49. RMN ¹³ C 100 MHz del compuesto (Z)-5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-18)..... | 159 |
| Espectro 50. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-18)..... | 160 |



ÍNDICE DE ESPECTROS

| | | |
|---------------------|---|-----|
| Espectro 51. | RMN ¹ H 600 MHz del compuesto 4'-((4-formilfenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-7)... | 161 |
| Espectro 52. | EM-FAB ⁺ del compuesto 4'-((4-formilfenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-7)..... | 162 |
| Espectro 53. | RMN ¹ H 600 MHz del compuesto 4'-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (CGC-8)..... | 163 |
| Espectro 54. | EM-IE del compuesto 4'-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (CGC-8)..... | 164 |
| Espectro 55. | RMN ¹ H 600 MHz del compuesto 4'-(naftalen-1-il)metoxi)benzaldehído (CGC-9)..... | 165 |
| Espectro 56. | EM-IE del compuesto 4'-(naftalen-1-il)metoxi)benzaldehído (CGC-9)..... | 166 |
| Espectro 57. | RMN ¹ H 600 MHz del compuesto 4'-(quinolin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-10)..... | 167 |
| Espectro 58. | EM-IE del compuesto 4'-(quinolin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-10)..... | 168 |
| Espectro 59. | RMN ¹ H 600 MHz del compuesto 4'-(piridin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-11)..... | 169 |
| Espectro 60. | EM-IE del compuesto 4'-(piridin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-11)..... | 170 |
| Espectro 61. | RMN ¹ H 400 MHz del compuesto 4-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-12).. | 171 |
| Espectro 62. | EM-IE del compuesto 4-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-12)..... | 172 |
| Espectro 63. | RMN ¹ H 600 MHz del compuesto 2-clorometi-[1 <i>H</i>]-bencimidazol..... | 173 |
| Espectro 64. | EM-IE del compuesto 2-clorometi-[1 <i>H</i>]-bencimidazol..... | 174 |

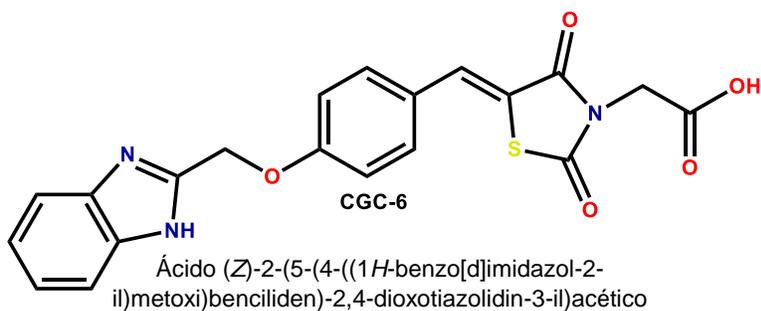
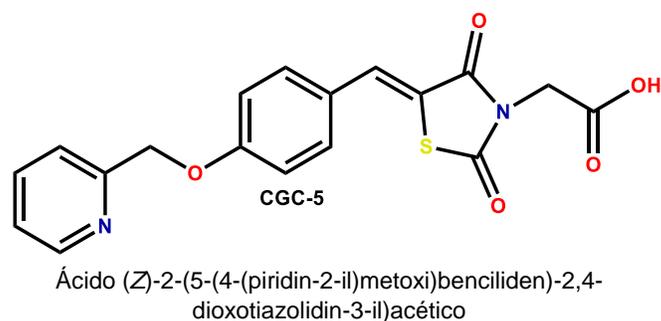
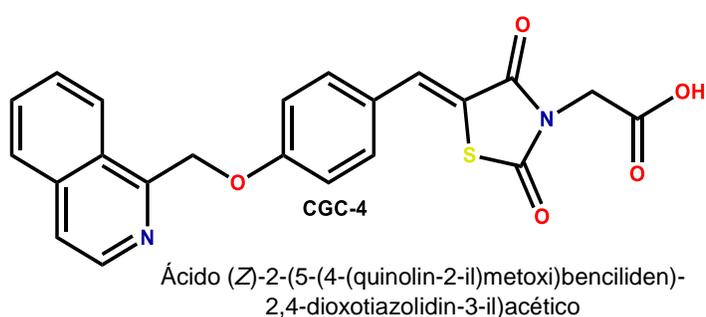
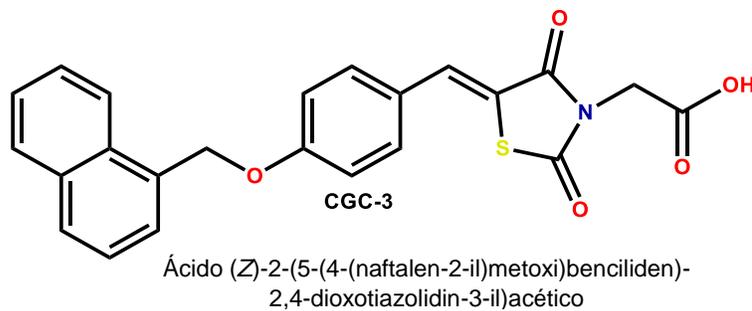
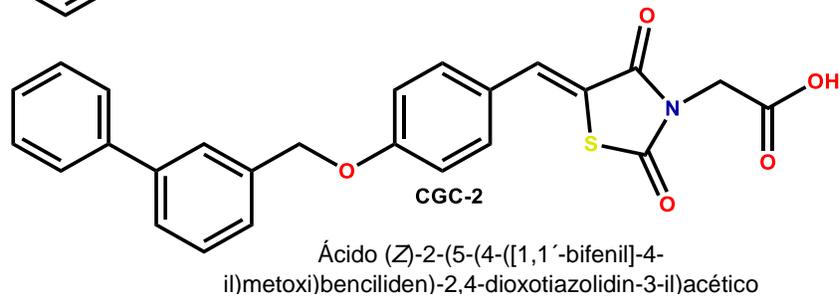
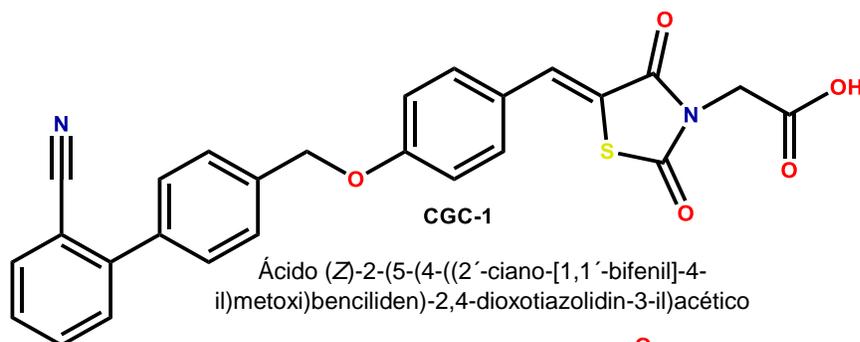


ABREVIATURAS

| | |
|---------------------------------|--|
| AGE | Productos avanzados de glicación |
| Akt | Proteína cinasa B |
| DAG | Diacilglicerol |
| DHA | Ácido docosahexanóico |
| GIP | Péptidoinsulíntrópico dependiente de glucosa |
| GLP-1 | Péptido similar a glucagón tipo 1 |
| GPR40 | Receptor acoplado a proteína G tipo 40 |
| GLUT-4 | Transportador de glucosa 4 |
| HDL | Lipoproteínas de alta densidad |
| hERG | <i>Human Ether-a-go-go related gene</i> |
| IP₃ | Inositol trifosfato |
| IR | Receptor de insulina |
| JAK | Janus cinasas |
| LDL | Lipoproteínas de baja densidad |
| LepR | Receptor de leptina |
| MAPK | Proteínas mitógenicas activadas por cinasas |
| PASS | Predicción de espectro de actividad de sustancias |
| PI3-K | Fosfatidilinositol-3-cinasas |
| PTP-1B | Proteína tirosina fosfatasa- 1B |
| PTK | Proteína tirosina cinasa |
| MAPK | Proteínas mitogénicas activadas por cinasas |
| PASS | Predicción de espectro de actividad de sustancias |
| PLIF | Huella digital de interacciones proteína-ligando |
| PPAR-γ | Receptor activado por el proliferador de peroxisomas |
| PTP-1B | Proteína tirosina fosfatasa- 1B |
| PTK | Proteína tirosina cinasa |
| QSAR | Relación cuantitativa estructura actividad |
| SAR | Relación estructura actividad |
| SN² | Sustitución nucleofílica bimolecular |
| STAT-3 | Transductor de señales y activador de la transcripción 3 |
| TNF | Factor de necrosis tumoral |
| TLR | <i>Toll-like receptors</i> |
| TZD | Tiazolidindionas |
| VLDL | Lipoproteínas de muy baja densidad |



ÍNDICE DE COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS



RESUMEN

La Diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa de múltiples trastornos metabólicos en carbohidratos, lípidos y proteínas. La Federación Internacional de Diabetes reportó en el año 2017 alrededor de 425 millones de pacientes diabéticos, estimándose que para el año 2045 se tengan 629 millones de casos. El tratamiento farmacológico hacia cada una de las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad ya es ineficaz por lo que se deben buscar nuevas entidades químicas que sean polifarmacológicas, capaces de promover tanto la secreción como la sensibilización de la insulina. Blancos terapéuticos como las enzimas aldosa reductasa y PTP-1B se encuentran fuertemente implicadas en la inhibición en la unión de insulina hacia su receptor y hacia el uso de la vía de polioles como ruta secundaria en obtención de energía generando productos avanzados de glicación (AGE's). En este trabajo químico-farmacéutico se diseñaron y se sintetizaron 6 compuestos de tipo ácido 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos los cuales contienen un patrón farmacofórico unificado de compuestos antidiaabéticos como inhibidores duales de las enzimas aldosa reductasa y PTP-1B. Todos los compuestos fueron sintetizados, purificados y analizados mediante técnicas de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas. El uso de múltiples programas quimiocomputacionales, bases de datos y acoplamiento molecular determinaron que estos compuestos muestran un buen perfil fisicoquímico, farmacocinético, farmacodinámico, baja toxicidad y mediante un análisis de consenso farmacológico se determinó que 2 compuestos muestran los mejores perfiles (**CGC-2** y **CGC-4**). Se hizo un ensayo *in vivo* en un modelo de diabetes no insulino dependiente eligiéndose los ésteres etílicos **CGC-29** y **CGC-31** como potenciales profármacos, debido a que los ésteres presentan metabolismo vía hidrólisis formando el ácido carboxílico el cual es su forma bioactiva (estos últimos no tienen una buena biodisponibilidad). Los resultados revelaron para ambos compuestos una disminución de glucosa a la primera hora mostrando un efecto sostenido a las horas 3, 5 y 7 teniendo un comportamiento distinto a Glibenclamida (hipoglucemiante) y parecido a Pioglitazona (sensibilizador de la insulina).

Las entidades **CGC-2** y **CGC-4** en su forma de ésteres etílicos (profármacos) pueden ser utilizados como tratamiento experimental en la Diabetes mellitus tipo II.



ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic degenerative disease of multiple metabolic disorders in carbohydrates, lipids and proteins. The International Diabetes Federation reported around 425 million diabetic patients in 2017, with an estimated 629 million cases by 2045. The pharmacological treatment of each of the diverse clinical manifestations of the disease is already ineffective, so new chemical entities should be sought that are polypharmacological, capable of promoting both the secretion and sensitization of insulin. Therapeutic targets such as the enzymes aldose reductase and PTP-1B are strongly involved in inhibiting the binding of insulin to its receptor and the use of the polyol pathway as a secondary route for obtaining energy by generating advanced glycation products (AGE's). In this chemical-pharmaceutical work, 6 compounds of the 2-(2,4-dioxothiazolidin-3-yl)acetic acid type were designed and synthesized, which contain a unified pharmacoforic pattern of antidiabetic compounds as dual inhibitors of the enzymes aldose reductase and PTP-1B. All the compounds were synthesized, purified and analyzed by means of nuclear magnetic resonance techniques and mass spectrometry. The use of multiple chemocomputational programs, databases and molecular coupling determined that these compounds show a good physicochemical profile, pharmacokinetic, pharmacodynamic, low toxicity and by means of a pharmacological consensus analysis it was determined that 2 compounds show the best profiles (**CGC-2** and **CGC-4**). An in vivo test was performed on a non-insulin-dependent diabetes model, choosing the ethyl esters **CGC-29** and **CGC-31** as prophylactic potentials, due to the fact that the esters present metabolism via hydrolysis forming carboxylic acid which is their bioactive form (the latter do not have good bioavailability). The results revealed for both compounds a decrease in glucose at the first hour showing a sustained effect at hours 3, 5 and 7 having a behavior different from Glibenclamide (hypoglycemic) and similar to Pioglitazone (insulin sensitizer).

CGC-2 and **CGC-4** entities in the form of ethyl esters (prodrugs) can be used as experimental treatment in type II diabetes mellitus.



1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus es una patología multifactorial crónico-degenerativa que afecta vías metabólicas relacionadas a carbohidratos, lípidos y proteínas, lo cual conlleva a un deterioro en la secreción y/o acción de la insulina, manifestándose en altas concentraciones de glucosa en sangre. Conforme al paso del tiempo el paciente va generando complicaciones de alto riesgo como son enfermedades cardiovasculares, retinopatías, nefropatías entre otros. El paciente debe seguir un tratamiento farmacológico complementado con dieta balanceada y ejercicio.¹⁻³ La Federación Internacional de Diabetes reportó en el año 2017 alrededor de 425 millones de pacientes diabéticos, estimándose que para el año 2045 se tengan 629 millones de casos.¹ Razón por la que se han generado múltiples tratamientos farmacológicos, sin embargo, no son efectivos frente a todas las manifestaciones clínicas lo cual conlleva a una polifarmacia. Se han identificado blancos terapéuticos implícitos en la diabetes mellitus como aldosa reductasa, enzima de primer paso en la ruta de los polioles que reduce glucosa a sorbitol y mediante la sorbitol deshidrogenasa formando fructosa como producto final, promoviendo el desarrollo de retinopatías, neuropatías y nefropatías. Su inhibición permite que no se formen productos avanzados de glicación y evita el estrés oxidativo.

La enzima PTP-1B tiene su principal función en la inactivación del receptor de insulina al desfosforilar residuos de tirosina que se encuentran en dicho receptor, así como el receptor de leptina. Su inhibición aumenta la sensibilidad a la insulina y leptina observándose niveles bajos de glucosa y niveles bajos de lípidos.

Las tiazolidindionas y sus derivados de ácidos carboxílicos han demostrado tener una actividad farmacológica como inhibidores de las enzimas aldosa reductasa y PTP-1B siendo buenas alternativas en la diabetes mellitus.

El objetivo de este proyecto es el diseñar y sintetizar agentes novedosos de tipo tiazolidindionas acoplados a ácidos carboxílicos con propiedades antidiabéticas y evaluar *in silico* su afinidad como ligandos de ambas enzimas, así como determinar su actividad antihiper glucemiante *in vivo*.



2. ANTECEDENTES

2.1 Diabetes y sus características

La Diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa de múltiples trastornos metabólicos en carbohidratos, lípidos y proteínas. El principal antecedente de la enfermedad es la resistencia a la insulina que ocurre cuando se presenta una secreción parcial o nula de la hormona y su manifestación clínica son los altos niveles de glucosa en sangre.¹⁻³

El paciente diabético presenta una sintomatología clásica de desórdenes heterogéneos como poliuria (orinar en exceso), polidipsia (sed excesiva), polifagia (apetito abundante); Por ende, hay pérdida de peso y masa muscular. Con el paso del tiempo el paciente sufre de otras complicaciones destacando la degeneración de la vista formando retinopatías, la presencia de glucosa en la orina (glucosuria) lo cual conlleva a nefropatías, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias y neuropatías.¹⁻⁵

Se destacan algunos tipos de diabetes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la Diabetes mellitus.¹⁻³

| Tipo | Características |
|-------------|--|
| I | Enfermedad autoinmune que se caracteriza por la destrucción de las células β de los islotes de Langherhans llevando a una absoluta deficiencia de la insulina. |
| II | Una pérdida progresiva de la secreción a la insulina de las células β llevando a la resistencia a la insulina e hiperglucemia caracterizado por una sintomatología clásica: poliuria, polifagia, polidipsia y pérdida de peso injustificada. |
| Gestacional | Insuficiencia adaptativa de la gestante provocando una deficiencia de la insulina, el cual se manifiesta en el segundo o tercer trimestre del embarazo. |

La Federación Internacional de Diabetes en el año 2017 estimó un total de 425 millones de casos y previniendo que para el año 2045 sean un aproximado de 629 millones de casos estimándose al alza, siendo el 90 % de los casos de diabetes mellitus tipo II. México, el año pasado se ubicó en el 5° lugar con 12 millones de pacientes y para el año 2045 se encontrará en el 4° lugar con 21.8 millones de pacientes diabéticos (**Figura 1**).¹



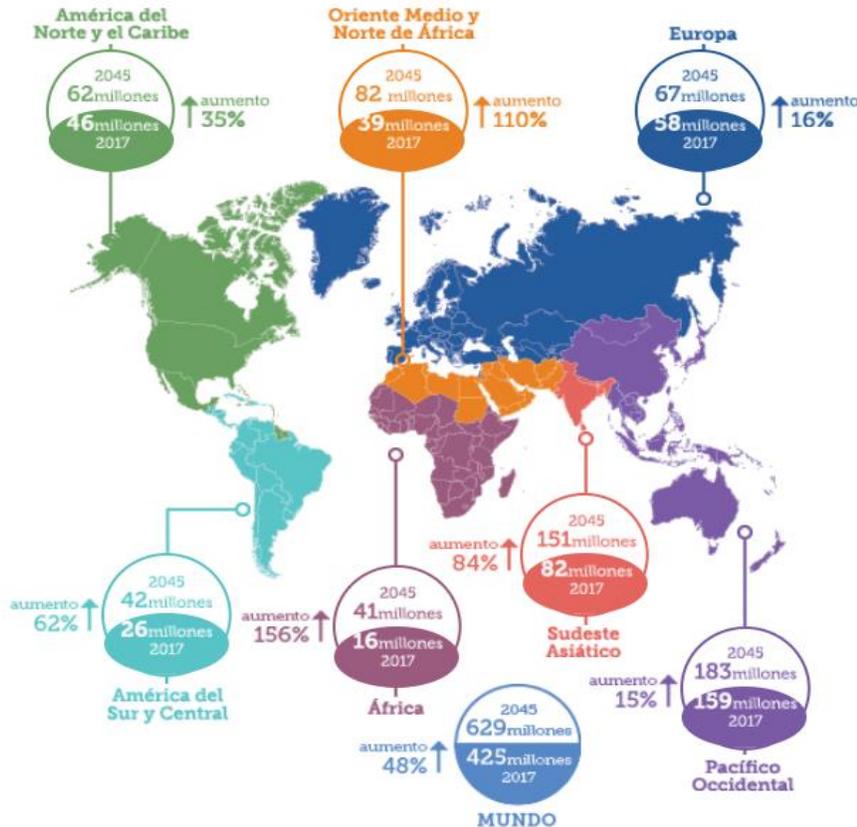


Figura 1. Estadística de pacientes diabéticos a nivel mundial y por región del año 2017 y 2045.¹

2.2. Sintomatología de la Diabetes mellitus tipo II

La sintomatología del paciente diabético de este tipo gira en torno a los elevados niveles de glucosa en sangre debido a una falta de sensibilidad de la insulina hacia los tejidos periféricos y su acción se ve impedida. A este evento significativo se le llama resistencia a la insulina. Desencadenando una hiperinsulinemia, la cual lleva al favorecimiento en la producción de triglicéridos en hígado, descenso en los niveles de HDL aumentando las concentraciones de VLDL y LDL por lo que impide la captación de ácidos grasos libres, habiendo defectos en el transportador GLUT-4, afectando el transporte de glucosa.

Esto se traduce en manifestaciones clínicas como poliuria en donde el paciente tiene una micción exacerbada debido a un deterioro de los túbulos renales; La polidipsia la cual causa una sed constante debido a la pérdida de líquidos, pérdida de peso, y masa muscular. Por lo anterior, el paciente debe comer con una mayor frecuencia a esto se le llama polifagia.

En las nefropatías hay daño en riñones donde los capilares alrededor de los glomérulos se encuentran dañados, por lo tanto, el aparato de filtración mezcla la glucosa con la orina encontrándose creatinina en la orina del paciente.



Por último, las enfermedades cardiovasculares en donde se pueden apreciar pacientes con desórdenes como hipertensión, accidentes cerebrovasculares y enfermedades coronarias.

2.3. Criterios y Diagnóstico de Diabetes mellitus tipo II⁶⁻⁸

La Asociación Americana de Diabetes establece 4 principales pruebas de diagnóstico de la diabetes mellitus:

- **Prueba de tolerancia a la glucosa oral:** Se miden niveles de glucosa en ayuno y posterior (2 horas) a una carga de solución de glucosa (75 g), con el objetivo de saber si se metaboliza adecuadamente la glucosa en el organismo. Se muestran los siguientes parámetros y valores de diagnóstico de esta prueba:
 - a) **Valor normal:** ≤ 140 mg/dL de glucosa.
 - b) **Diagnóstico de diabetes mellitus:** ≥ 200 mg/dL de glucosa.
- **Glucosa plasmática en ayuno:** Prueba que consiste tomar una muestra de sangre al paciente con un previo ayuno de 8 horas
 - a) **Valor normal:** 70-100 mg/dL de glucosa.
 - b) **Diagnóstico de diabetes mellitus:** ≥ 126 mg/dL de glucosa.
- **Glucosa plasmática aleatoria:** Se toma una muestra de sangre al paciente en cualquier momento del día.
 - a) **Valor normal:** ≤ 140 mg/dL de glucosa.
 - b) **Diagnóstico de diabetes mellitus:** ≥ 200 mg/dL de glucosa.
- **Hemoglobina glicosilada:** Prueba que mide la fijación de glucosa en la hemoglobina y el promedio de niveles de glucosa en sangre en un intervalo de 2 a 3 meses debido a que los eritrocitos pasan por procesos de lisis.
 - a) **Valor normal:** A1C de 4.0-5.6 %.
 - b) **Diagnóstico de diabetes mellitus:** A1C ≥ 6.5 %.

La glicosilación de las proteínas sucede a través de la reacción de la glucosa con grupos amino libres de la N-terminal y residuos internos de lisina de las cadenas de polipéptidos que componen a la hemoglobina, formándose una base de Schiff llamado también aldimina que sufre una transposición de Amadori para formar una cetoamina, a esta reacción se le conoce como reacción de Maillard (**Figura 2**). Las proteínas glicosiladas sufren posteriormente reacciones de deshidratación, oxidación y de unión cruzada con colágeno que derivan en la formación de



enlaces entre aldehídos y otros carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos formando productos avanzados de glicación (AGE).⁴

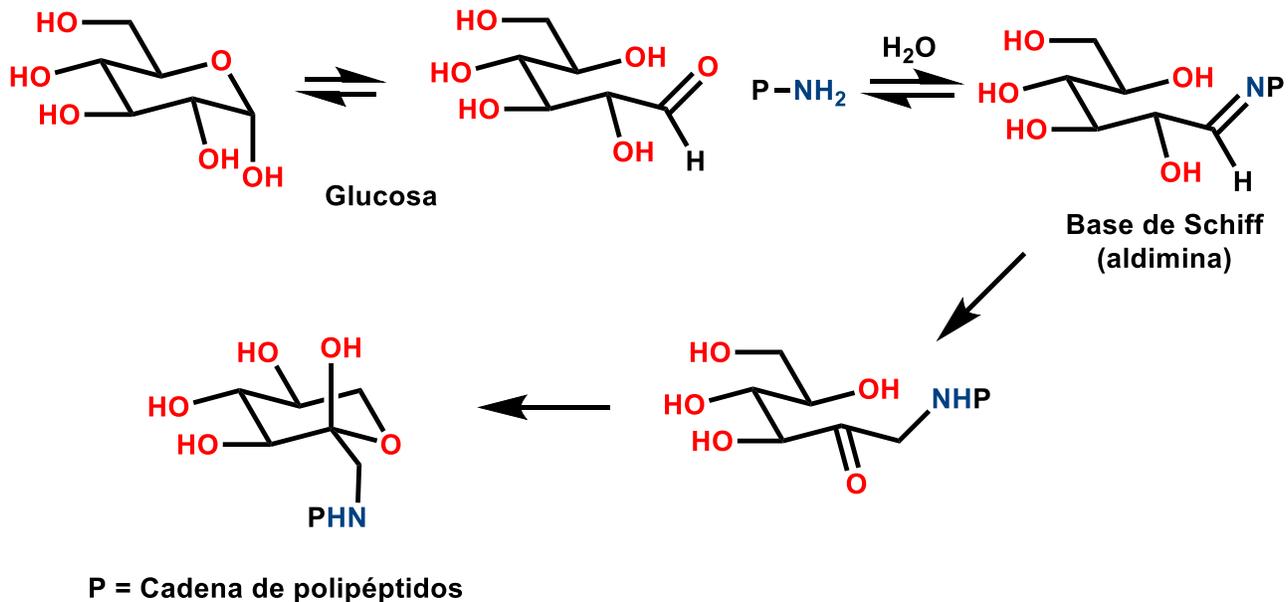


Figura 2. Reacción de Maillard, que consiste en la reacción del aldehído de glucosa con grupos amino libres de la hemoglobina para la formación de bases de Schiff (aldimina) y para su posterior transposición de Amadori a la formación de una cetoamina (hemoglobina glicosilada).⁴

Sin embargo, existen casos en donde las alteraciones en las concentraciones de glucosa en ayuno o en tolerancia a la glucosa no cumplen con los criterios de diagnóstico de diabetes mellitus tipo II, sin embargo, se presenta una predisposición para el desarrollo de la enfermedad a este concepto se le conoce como prediabetes. Siendo 3 criterios definidos por la Asociación Americana de Diabetes:

- **Glucosa plasmática en ayunas:**
 - a) **Valor de prediabetes:** 100-125 mg/dL de glucosa.
- **Hemoglobina glicosilada:**
 - a) **Valor de prediabetes:** A1C de 5.7-6.4 %
- **Tolerancia a la glucosa oral:**
 - a) **Valor de prediabetes:** 140-199 mg/dL de glucosa.



2.4. La insulina y su importancia en la Diabetes mellitus tipo II

La insulina es una hormona fundamental en la homeostasis de la glucosa debido a que elimina glucosa en tejido muscular y tejido adiposo. Otra acción importante de esta hormona es el suprimir la producción de glucosa en hígado a través de mecanismos bioquímicos como la glucogenólisis y gluconeogénesis. Por otra parte, la insulina regula el metabolismo de lípidos incrementando la síntesis de ácidos grasos, aumentando la esterificación de ácidos grasos libres y disminuyendo la lipólisis (**Figura 3**).¹ Existen 3 vías que son activadas por la insulina: la primera es la ruta de la fosfatidilinositol-3-cinasa la cual media los efectos metabólicos de la insulina previamente mencionados, cuando el receptor de la insulina (IR) es fosforilado se une a PI3-K activándolo. La segunda vía es la de las proteínas cinasas B, esta vía regula los efectos de la insulina sobre el transporte de glucosa, síntesis de glucógeno, síntesis de proteínas, lipogénesis y supresión de la gluconeogénesis hepática. La última vía es la de las MAP-K que se encuentran asociados a la diferenciación y desarrollo celular.⁹

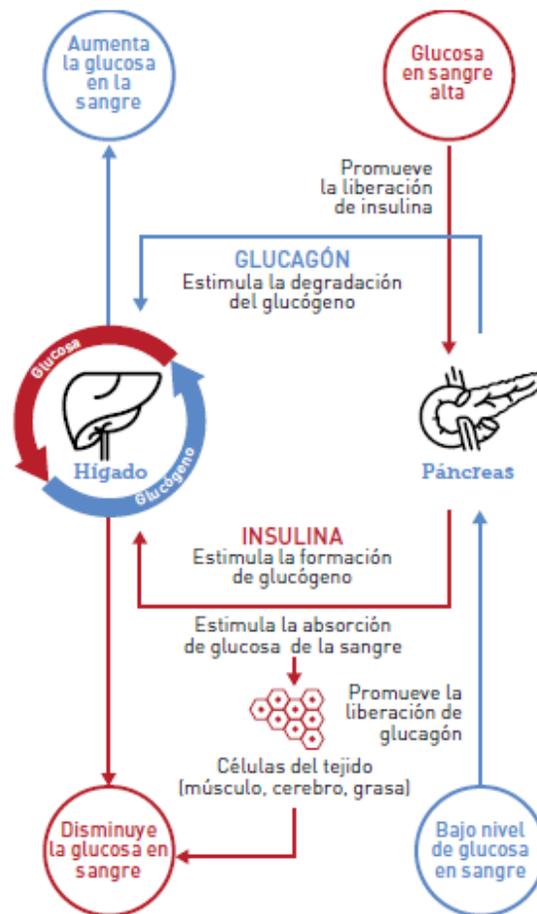


Figura 3. Acción de la insulina en el ser humano.¹



2.4.1. Resistencia a la insulina y su mecanismo molecular⁹⁻¹¹

Es definida como una condición patofisiológico en el que no hay un efecto adecuado de insulina sobre tejidos periféricos como hígado, músculo y tejido adiposo. Por lo tanto, las células β pancreáticas secretan más insulina para evitar la hiperglucemia. La deficiencia en la señalización de la insulina obedece a múltiples alteraciones como la disminución del número de receptores de insulina y su actividad catalítica, así como el aumento de fosforilaciones en los residuos de Ser/Thr del receptor de insulina, habiendo un aumento en la actividad de fosfatasas en los residuos de Tyr, principalmente de PTP-1B, la cual participa en la desfosforilación del receptor, así como la disminución de la actividad de las Akt y PI3K, afectando la expresión y función de GLUT-4. Provocando una reducción en la incorporación de glucosa en tejido muscular y adiposo alterando el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Por otra parte, se tienen estudios clínicos que indican que la obesidad promueve una serie de alteraciones en tejido adiposo, hepático y muscular. Lo cual conlleva a una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado, observándose una expansión en el tejido adiposo, alteración en la secreción de adipocinas, citocinas proinflamatorias y una excesiva liberación de ácidos grasos libres, modificando la respuesta inflamatoria, así como el metabolismo lipídico en tejido muscular y hepático.

Las citocinas proinflamatorias que son secretadas por el tejido adiposo y macrófagos son: TNF- α , interleucinas 6, 18 y 1 β , los cuales contribuyen a un estado de inflamación local y generalizado en la obesidad. Estas alteraciones en el sistema inmune activan a los macrófagos a través de receptores de tipo Toll (TLR) el cual participa de forma intrínseca a través de mecanismos de inducción de un estado inflamatorio crónico induciendo a largo plazo resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II.

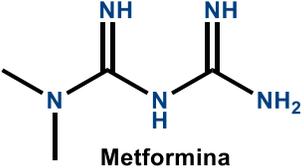
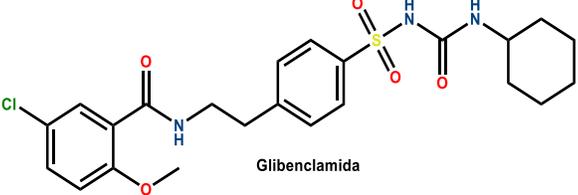
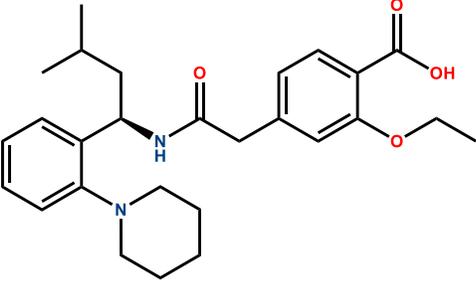
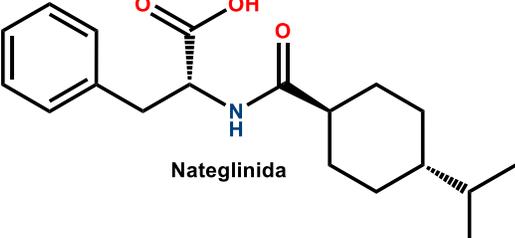
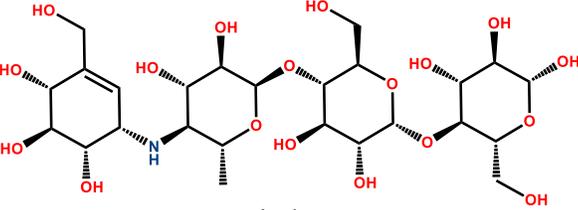
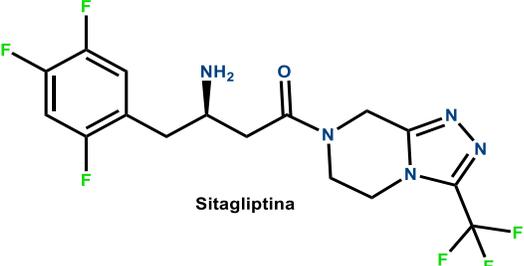
2.5. Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus tipo II

Existe una variedad de antidiabéticos orales que apoyan significativamente el tratamiento del paciente diabético a controlar de forma significativa sus concentraciones de glucosa (**Tabla 2**).



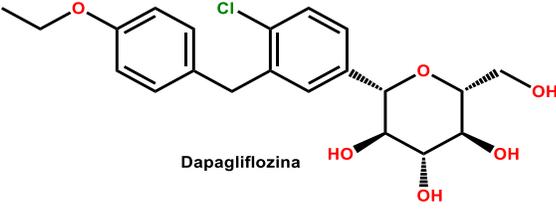
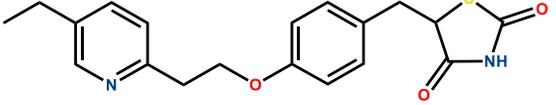
ANTECEDENTES

Tabla 2. Tratamiento farmacológico de la Diabetes mellitus tipo II.¹²

| Grupo Farmacológico | Mecanismo de acción | Fármaco representativo |
|---|---|---|
| Biguanidas | Disminución en la producción de glucosa en el hígado mediante la vía de AMPK y disminución de la gluconeogénesis en riñones. Asociado a la absorción de glucosa en sangre disminuyendo la concentración de glucagón en plasma. |  <p style="text-align: center;">Metformina</p> |
| Sulfonilureas | Liberación de insulina por el páncreas uniéndose a receptores SUR-1 que se vinculan a canales de K ⁺ sensibles a ATP cerrando su paso permitiendo la entrada de iones de Ca ²⁺ para su posterior exocitosis de insulina. Disminución de glucagón sérico (a largo plazo) contribuyendo a su efecto hipoglucemiante. |  <p style="text-align: center;">Glibenclamida</p> |
| Meglitinidas | Moduladores de insulina regulando la salida de potasio siendo de similitud en mecanismo de acción a las sulfonilureas, sin embargo, a diferencia de las sulfonilureas pueden unirse en 2 sitios de unión diferentes. |  <p style="text-align: center;">Repaglinida</p> |
| Derivados de la D-fenilalanina | Estimula la liberación rápida y transitoria de insulina en las células β pancreáticas, al momento de cerrar los canales de potasio sensibles a ATP de igual forma restaura de modo parcial la liberación de insulina. Se puede dar en combinación con metformina ejerciendo efecto sobre la hiperglucemia posprandial, sin embargo, ejerce un efecto mínimo en ayuno. |  <p style="text-align: center;">Nateglinida</p> |
| Inhibidores de las α-glucosidasas | Retrasan la digestión y absorción de almidones y disacáridos mediante una inhibición competitiva y reversible de las α-glucosidasas. La inhibición de esta clase de enzimas permite reducir al mínimo la digestión en zonas altas intestinales y por ende la absorción de almidones y disacáridos llegando a la porción distal del intestino delgado disminuyendo glucemias posprandiales esto permite un ahorro de insulina. |  <p style="text-align: center;">Acarbosa</p> |
| Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) | Aumentan la concentración de GLP-1 y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), incrementando la concentración de insulina el cual reduce las fluctuaciones de glucosa posprandial, y reducción de concentración de glucagón. |  <p style="text-align: center;">Sitagliptina</p> |



ANTECEDENTES

| | | |
|--|---|--|
| <p>Inhibidores del transportador renal de glucosa</p> | <p>Un adulto sano filtra 180 g de glucosa el cual es reabsorbida a la circulación casi en su totalidad excretándose por la orina menos del 1 %, esto se debe por proteínas transmembranales llamados co-transportadores de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT-2). En cambio, en un paciente diabético las células epiteliales se engrosan provocando que la glucosa se reabsorba en mayor concentración provocando hiperglucemia. Estos fármacos inhiben la reabsorción renal permitiendo una mayor excreción.</p> |  <p>Dapagliflozina</p> |
| <p>Tiazolidindionas</p> | <p>Actúan sobre el receptor activado por el proliferado de peroxisomas gamma (PPAR-γ), intervienen en el metabolismo de lípidos y glucosa. Ejercen su efecto sobre tejido adiposo estimulando la captación y uso de glucosa, así como la síntesis de hormonas lipídicas o citocinas y proteínas reguladoras de energía.</p> |  <p>Pioglitazona</p> |

2.6. Blancos terapéuticos en investigación actual para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo II

2.6.1. Aldosa reductasa

Es una aldo-ceto reductasa citosólica compuesto de 315 aminoácidos, la coenzima NADPH se encuentra localizada por encima de las α hélices y hojas β plegadas. Su sitio catalítico se conforma de residuos no polares, el anillo de nicotinamida de NADPH o NADP⁺ se encuentra unido al residuo Tyr 48 e His110 (**Figura 4**).



Figura 4. Estructura tridimensional de la enzima aldosa reductasa.



Aldosa reductasa es un enzima de primer paso en la ruta de los polioles que convierte glucosa a sorbitol como primer paso de la ruta antes mencionada y utiliza NADPH como catalizador. El sorbitol es un osmolito que equilibra la presión osmótica extracelular de sales acorde a la osmolaridad en la orina, es decir, aldosa reductasa tiene un papel fundamental en la homeostásis renal. ¹⁷⁻²¹

La ruta de lo polioles es una ruta metabólica de 2 pasos cuyo objetivo es reducir glucosa en sorbitol cuyo destino final es la conversión de fructosa. El primer paso de la reacción consiste en la reducción de glucosa a sorbitol catalizada por la enzima aldehído deshidrogenasa y la coenzima NADPH y el segundo paso es que el sorbitol es oxidado a fructosa a partir de la sorbitol deshidrogenasa y NAD⁺ (**Figura 5**).¹⁷⁻²¹

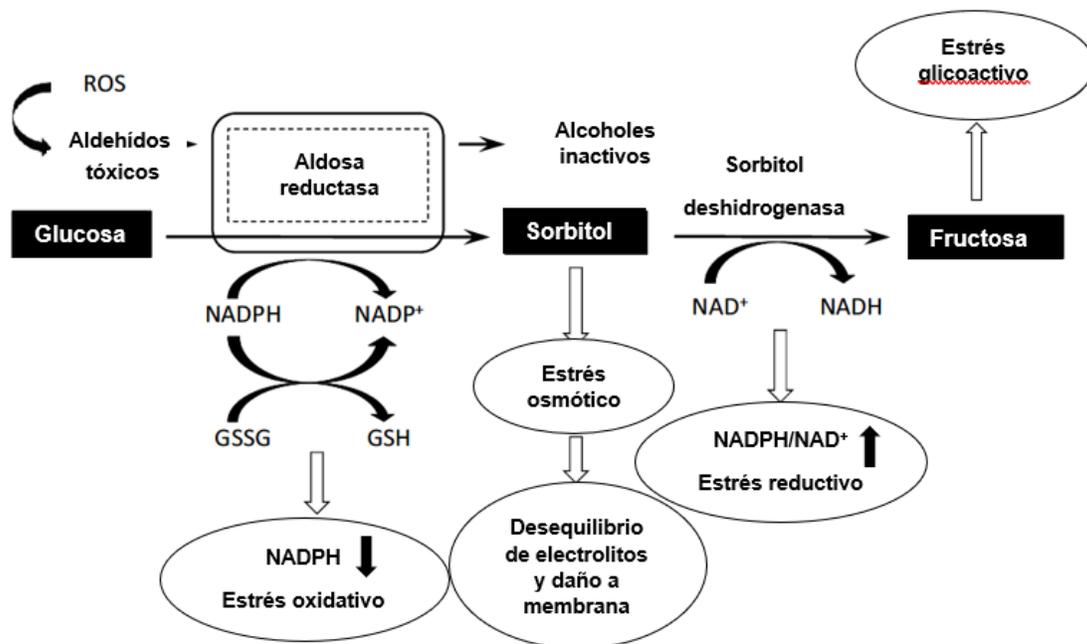


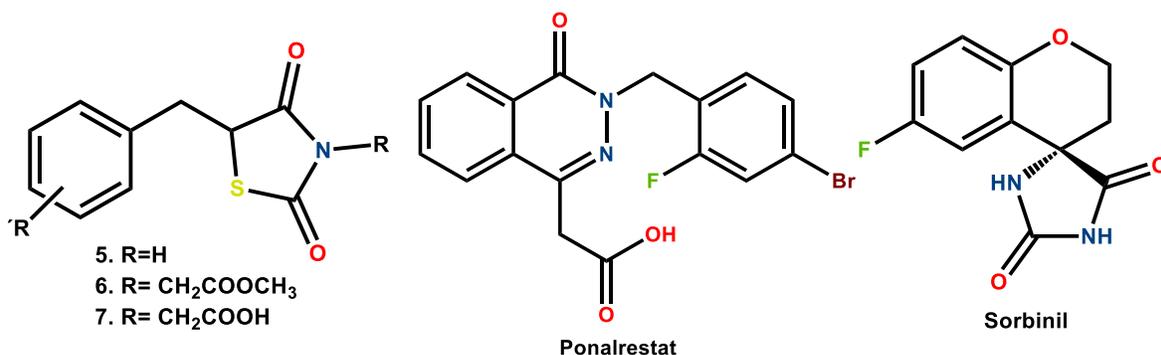
Figura 5. Ruta de los polioles. Modificado de ¹⁷

Aldosa reductasa convierte especies reactivas de oxígeno a aldehídos tóxicos para inactivarlos a alcoholes, sin embargo, en caso de una hiperglucemia aldosa reductasa reduce la capacidad antioxidante de las células, el sorbitol es un polirol y no atraviesa la membrana con facilidad lo cual conduce a un estrés osmótico su acumulación conduce a la formación de retinopatías, nefropatías y neuropatías. Se han reportado que derivados de tiazolidin-2,4-dionas como agentes duales insulinosensibilizadores e inhibidores de este blanco terapéutico.

Compuestos de tipo (Z)-5-ariliden-2,4-tiazolidindionas poseen una estructura privilegiada para actuar como inhibidores ya que están conformados por una región lipofílica aromática y una



región ácida la cual contiene un protón ácido que forma puentes de hidrógeno. Sin embargo, la *N*-sustitución en el anillo de la tiazolidin-2,4-diona con una cadena de ácidos carboxílico de tipo acético ha mejorado su potencia como inhibidor de 10 a 100 veces que los compuestos de tipo ésteres metílicos, Sorbinil y Ponalrestat (Figura 6).¹⁸



| R' | Compuesto | CI ₅₀ ^a |
|--|-------------|-------------------------------|
| 3-OC ₆ H ₅ | 5a | 78.9 (62.3-99.9) |
| 4-OC ₆ H ₅ | 5b | 40.4 (34.8-47.1) |
| 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 5c | 31.4 (29.4-33.5) |
| 4-C ₆ H ₅ | 5d | 65.8 (47.8-90.7) |
| 3-OCH ₃ | 5e | 16 % (50 μM) |
| 4-OCH ₃ | 5f | 21 % (50 μM) |
| 3-OC ₆ H ₅ | 6a | 26 % (50 μM) |
| 4-OC ₆ H ₅ | 6b | 1 % (50 μM) |
| 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ | 6c | 24% (50 μM) |
| 4-C ₆ H ₅ | 6d | 15 % (50 μM) |
| 3-OCH ₃ | 6e | 21.1 (16.4-27.0) |
| 4-OCH ₃ | 6f | 24 % (50 μM) |
| 3-OC ₆ H ₅ | 7a | 1.01 (0.92-11.1) |
| 4-OC ₆ H ₅ | 7b | 2.83 (2.68-3.00) |
| 4-C ₆ H ₅ | 7d | 1.68 (1.09-2.59) |
| 3-OCH ₃ | 7e | 2.96 (2.37-3.70) |
| 4-OCH ₃ | 7f | 1.07 (0.96-1.20) |
| 4-OH | 7g | 2.10 (1.81-2.43) |
| Control | Sorbinil | 3.42 (3.81-3.46) |
| | Ponalrestat | 0.08 (0.0073-0.087) |

^aCI₅₀ (μM) o % inhibición a una concentración dada

Figura 6. Actividad *in vitro* de compuestos tipo (Z)-5-aryliden-2,4-tiazolidindionas. Modificado de ¹⁸

2.6.2. PTP-1B

La proteína tirosina fosfatasa 1B es una enzima que cataliza la desfosforilación de las tirosinas fosfatadas y se encuentra en el citoplasma en el retículo endoplásmico. Estructuralmente se encuentra conformada por regiones C-terminal ricas en prolinas y otras regiones no polares, cuya secuencia hidrofóbica se encuentra insertado en la membrana del retículo endoplásmico (Figura



7).¹⁶ PTP-1B es una enzima de regulación negativa la cual se ha observado tiene implicaciones en la resistencia a la insulina y obesidad. En la señalización de la insulina cuando esta se une a su receptor, las tirosinas cinasas son activadas por la autofosforilación de tres clusters del IR, induciendo la activación secuencial de la fosfatidilinositol 3-cinasa y AKT, provocando la translocación de transportadores de glucosa a la superficie de la célula y estimulación de la síntesis de glucógeno. Por lo tanto, es importante inhibir la actividad de los fosfatos de la pTyr del receptor de insulina ya que evita la entrada de glucosa a la célula.²²⁻³⁰



Figura 7. Estructura tridimensional de la enzima PTP-1B.¹⁶

Con respecto a la señalización de leptina, esta hormona controla la ingesta de alimentos y balance energético la cual es secretada por el tejido adiposo blanco y marrón que almacenan lípidos, triglicéridos y colesterol esterificado. El tejido adiposo blanco no se limita únicamente a solo almacén, también funge como secretor de leptina y adipocinas como adiponectina, IL-6 y TNF- α . En individuos obesos, los niveles de leptina en sangre se elevan actuando en el hipotálamo y cerebro regulan el peso molecular y gasto energético. El receptor de leptina (LepR) regula la señalización de las Janus cinasas (JAK) y PTK las cuales se encuentran localizadas en el citoplasma; la leptina se une a su receptor causando que las JAK2 se autofosforilen y activen haciendo que los residuos de tirosina se fosforilen en la región del citoplasma de LepR iniciando una cascada de señalización que involucra a la familia STAT. Específicamente STAT 3 y 5, una



ANTECEDENTES

vez fosforilados por JAK2, se dimerizan y se translocan en el núcleo induciendo la transcripción de genes involucrados en esta vía.²²⁻³⁰

Agentes de tipo ácidos (5-ariliden-4-oxo-2-tioxotiazolidin-3-il)acéticos se han observado mediante estudios estructura actividad (SAR), que tienen actividad como inhibidores de la enzima PTP-1B, sin embargo, también tienen actividad sobre aldosa reductasa teniendo el mismo tipo de actividad farmacológica. Presentando el mismo patrón farmacofórico, es decir, que este tipo de agentes farmacológicos se presentan como agentes duales siendo inhibidores de PTP-1B y aldosa reductasa (**Figura 8**).³⁰

| R' | X | Compuesto | PTP1B CI_{50} (μ M) | AR CI_{50} (μ M) |
|------------|------|--|----------------------------|-------------------------|
| 1 | S | 4-OC ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 63.9 ± 2.0 | 0.060 ± 0.004 |
| 2 | S | 3-OC ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 86.8 ± 3.2 | 0.025 ± 0.002 |
| 3 | S | 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 56.0 ± 1.0 | 0.052 ± 0.003 |
| 4 | S | 3-OCH ₂ C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 43.1 ± 1.5 | 0.053 ± 0.004 |
| 5 | S | 3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ | n.d | 0.078 ± 0.007 |
| 6 | S | 4-OCH ₂ CONH ₂ -C ₆ H ₄ | 10% ^b | 0.194 ± 0.011 |
| 7 | S | 3-OCH ₂ CONH ₂ -C ₆ H ₄ | 716.5 ± 136 | 0.064 ± 0.005 |
| 8 | S | 3-OCH ₃ , 4-OCH ₂ CONH ₂ -C ₆ H ₃ | 378 ± 23 | 0.228 ± 0.012 |
| 9 | S | 4-OCH ₃ , 3-OCH ₂ CONH ₂ -C ₆ H ₃ | 679 ± 184 | 0.228 ± 0.012 |
| 10 | S | C ₆ H ₅ CH=CH | 171 ± 27 | 0.125 ± 0.009 |
| 11 | S | 4-O(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 49.4 ± 1.0 | 0.025 ± 0.010 |
| 12 | S | 3-O(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 32.5 ± 1.1 | 0.040 ± 0.004 |
| 13 | S | 3-OCH ₃ , 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 54.1 ± 1.0 | 0.040 ± 0.004 |
| 14 | O | 4-O(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 63.8 ± 2.6 | 0.364 ± 0.049 |
| 15 | O | 3-OCH ₃ , 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ -C ₆ H ₃ | 151 ± 51 | 0.323 ± 0.033 |
| 16 | O | 3-O(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ | 12.4 ± 0.8 | 0.276 ± 0.029 |
| 17 | =NPh | 3-OCH ₃ , 4-OCH ₂ C ₆ H ₅ -C ₆ H ₃ | 10.6 ± 0.4 | 1.41 ± 0.126 |
| Epalrestat | - | - | - | 0.102 ± 0.005 |
| Vanadato | - | - | 0.4 ± 0.01 | - |

^a Valores expresados como desviación estándar
^b % de inhibición en presencia del compuesto 6 a una concentración de 300 μ M
n.d. = no determinado

Figura 8. Actividad *in vitro* de compuestos tipo ácidos (5-ariliden-4-oxo-2-tioxotiazolidin-3-il)acéticos.

Modificado de ³



3. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes mellitus II es una enfermedad cuya prevalencia se encuentra latente en nuestros tiempos, siendo en el año 2017 alrededor de 425 millones de pacientes fueron reportados por la FID, estimándose que para el año 2045 se tengan 629 millones de casos. El tratamiento para dicha enfermedad incluye alimentación y ejercicio complementado con un tratamiento farmacológico cuya desventaja es la polifarmacia, el cual desencadena múltiples reacciones adversas por lo cual se deben diseñar agentes terapéuticos polifarmacológicos (multitarget) disminuyendo la polifarmacia del tratamiento.

Las tiazolidindionas son parte del grupo farmacológico para el tratamiento de la DM II, cuya desventaja han sido sus efectos adversos que incluyen hepatotoxicidad, fracturas óseas y la probabilidad de presentar cáncer de vejiga, quedando únicamente pioglitazona en el mercado y cuya existencia se encuentra frágil por presentar efectos adversos serios.

Las TZD y sus derivados han demostrado tener afinidad hacia múltiples blancos terapéuticos relacionados con la DM II: PPAR- γ , Aldosa reductasa y PTP-1B. Para el caso de las dos últimas enzimas abordadas en este proyecto, las TZD y sus derivados presentan actividad como inhibidores los cuales son una alternativa terapéutica para la DM II.

Se contribuye de esta manera con este proyecto en el diseño y síntesis de moléculas (TZD y sus derivados) afines a múltiples blancos terapéuticos importantes y novedosos en la DM II brindando un tratamiento integral.



4. HIPÓTESIS

Los derivados de ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos poseerán afinidad virtual simultánea a 2 dianas terapéuticas implicadas en la DM II (aldosa reductasa y PTP-1B) y se comportarán como agentes antihiper glucemiantes en un modelo de diabetes murino no insulino dependiente.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Sintetizar y evaluar *in silico* e *in vivo* el efecto antidiabético de derivados de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.

5.2. Objetivos específicos

- Diseñar, sintetizar y purificar 6 derivados de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos (**CGC-1 a 6**).
- Caracterizar los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas (RMN de ^1H y ^{13}C) y espectrométricas (EM) modalidad IE y FAB⁺.
- Realizar estudios *a priori* de acoplamiento molecular de los compuestos **CGC 1-6** vs. aldosa reductasa y PTP-1B.
- Llevar a cabo un análisis de consenso farmacológico predictivo para evaluar el perfil de los compuestos **CGC-1 a 6** y hacer la elección del o los candidatos que serán ensayados *in vivo* (*hit* computacional seguro).
- Efectuar ensayos *in vivo* del (los) *hit* (s) computacional (es) seguro (s) a través de un modelo murino de diabetes no insulino dependiente para evaluar su efecto antihiper glucemiante y determinar su potencial como *hit* experimental.



6. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO MOLECULAR

6.1. Diseño de los compuestos ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos

El patrón farmacofórico de estos compuestos se basa en ligandos agonistas de los receptores PPAR- γ , de igual forma se ha observado que este mismo patrón farmacofórico tiene afinidad sobre múltiples blancos terapéuticos como las enzimas aldosa reductasa y PTP-1B. Este patrón farmacofórico unificado está formado por un anillo aromático, un espaciador flexible unido a un heteroátomo (átomo de oxígeno), una región hidrofóbica conformado por un anillo heterocíclico o carbocíclico, un espaciador que une al anillo aromático cuyo carbono tiene una hibridación de tipo sp^2 con la región ácida o polar conformado por el anillo de tiazolidin-2,4-diona (**Figura 9**).³¹⁻

39

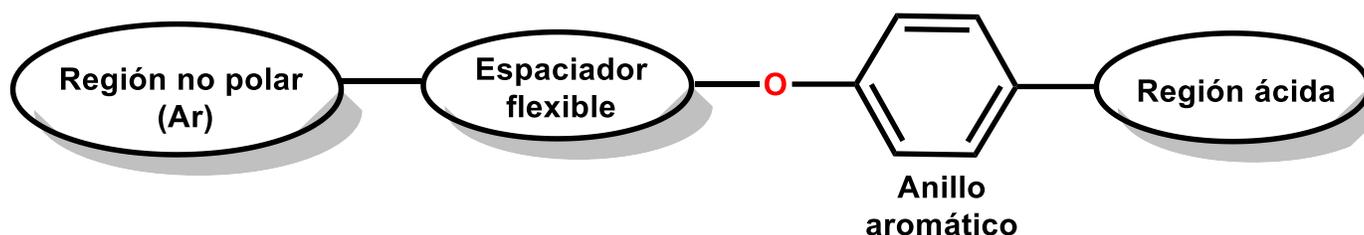


Figura 9. Patrón farmacofórico unificado de compuestos antidiabéticos afines a aldosa reductasa y PTP-1B.

Cada elemento que conforma el patrón farmacofórico tiene una función propia que sustenta la importancia de su uso para el desarrollo de nuevas entidades químicas³¹:

- **Región ácida:** La región ácida del patrón farmacofórico es el fragmento que interactúa sobre el sitio de reconocimiento de enzimas y receptores debiéndose a que los ligandos endógenos son ácidos grasos de cadena larga. La tiazolidin-2,4-diona con extensión de la imida a un ácido carboxílico establece múltiples interacciones electrostáticas y puente de hidrógeno ofreciendo una mejor actividad sobre los blancos terapéuticos abordados en este proyecto.
- **Anillo aromático:** La sustitución dentro del anillo aromático en posiciones *-orto*, *-meta* y *-para* definirá la potencia de la molécula. En posición *-para* mejora la actividad farmacológica y en posiciones *-orto* y *-meta* disminuye. Otro punto a favor del anillo aromático es su naturaleza plana teniendo interacciones débiles tipo π - π que tiene sobre el sitio activo de la diana terapéutica.³⁵
- **Espaciador flexible:** Le confiere a la estructura grados de libertad promoviendo mayores interacciones débiles. El átomo de oxígeno permite dirigir la orientación de la molécula sobre su sitio activo. El incremento en el número de carbonos promueve un aumento de actividad al tener más grados de libertad.



CONSIDERACIONES DEL DISEÑO MOLECULAR

- **Región no polar:** En esta parte mantiene interacciones con residuos de aminoácidos no polares en su sitio alostérico, estos anillos pueden ser heterocíclicos, carbocíclicos o anillos fusionados. Anillos de 5 o 6 miembros han demostrado actividad antihiper glucemiante como son: 2-Bifenilcarbonitrilo,⁵⁸ Fenilbencilo,⁵⁰ Naftaleno,⁵⁰ Quinolina,⁵⁰ Piridina⁵⁰ y Bencimidazol.⁵⁹

Estudios de relación estructura actividad (SAR) sobre derivados de tipo 5-ariliden-2,4-tiazolidindionas muestran una actividad farmacológica sobre dos blancos terapéuticos: aldosa reductasa y PTP-1B en estudios *in vitro*, sin embargo, al derivatizar la imida añadiendo un ácido acético aumenta de sobremanera su capacidad como inhibidor sobre ambos blancos terapéuticos, es decir, que la generación de identidades químicas de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos se muestran como potenciales inhibidores duales. En estudios de acoplamiento molecular se pueden apreciar en aldosa reductasa que son afines sobre su sitio activo conformado por los residuos Trp 111, Thr 113, Phe 122, Ala 299, Leu 300 y Ser 302 y en el sitio catalítico de PTP-1B con Arg 24, Ala 27, Arg 254, Met 258 y Gly 259. Lo cual quiere decir que el anillo de tiazolidin-2,4-diona presenta una orientación crucial en ambas dianas terapéuticas estableciendo interacciones completas.³⁰

Por lo que, bajo un diseño racional, y las bases anteriormente mencionadas, se presentan a continuación los compuestos que se sintetizaron conservando el patrón farmacofórico unificado de compuestos antidiabéticos (**Figura 10**).



CONSIDERACIONES DEL DISEÑO MOLECULAR

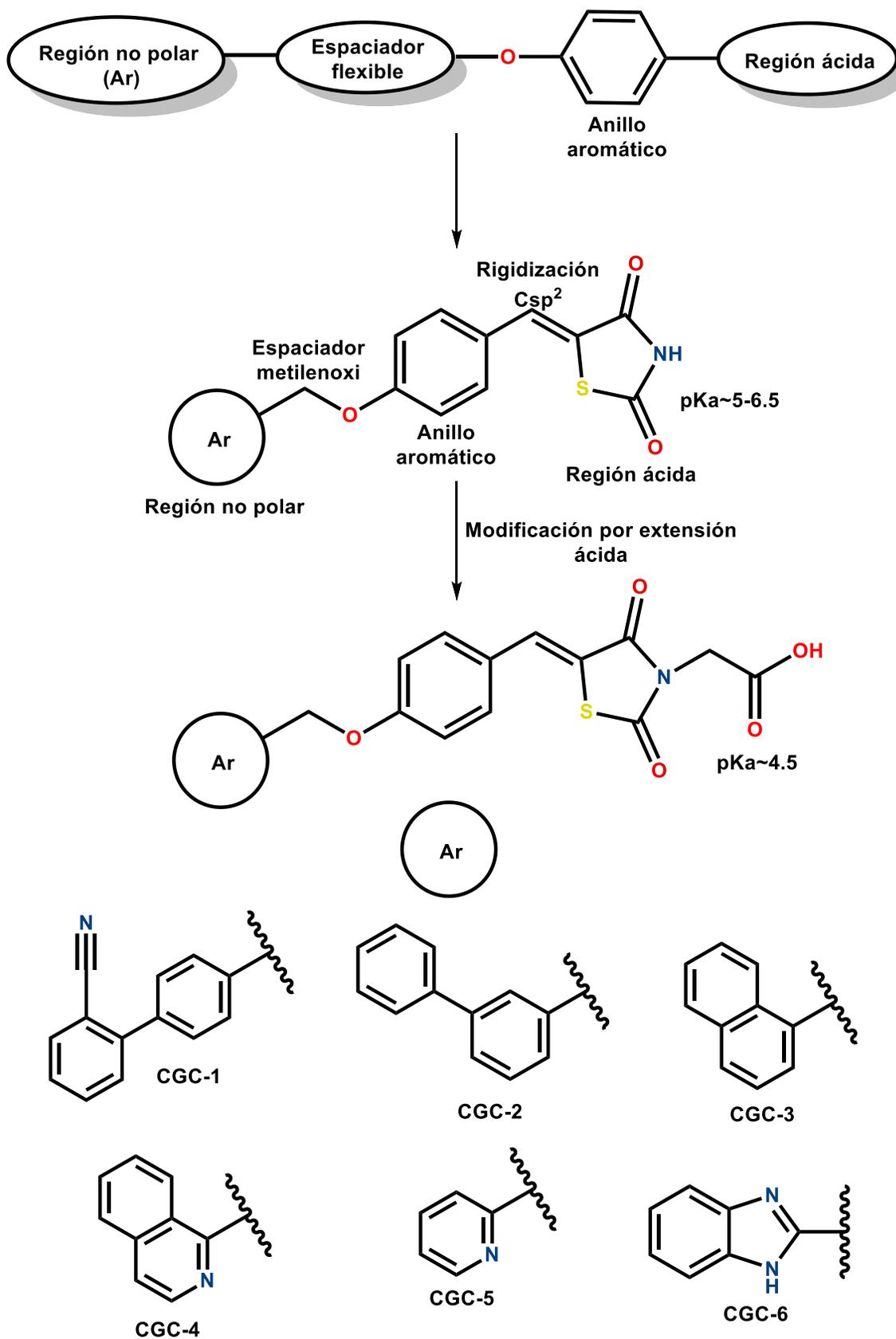


Figura 10. Estructura química de los compuestos finales CGC-1 a 6.



6.2. Reglas de Lipinski y Veber

Las reglas de Lipinski son parámetros fundamentales en el diseño de compuestos bioactivos, los cuales miden propiedades fisicoquímicas como peso molecular, liposolubilidad, donadores y aceptores de puentes de hidrógenos. El peso molecular se relaciona con el tamaño de la molécula, es decir, entre mayor sea el peso molecular, difícilmente difundirá de forma pasiva a través de la membrana celular y su solubilidad será menor. La liposolubilidad al incrementarse disminuirá la solubilidad acuosa de la molécula significando una reducción en su absorción, con respecto a los donadores y aceptores de puentes de hidrógeno, al incrementar esta condición, limita su permeabilidad de forma pasiva a través de la membrana celular, por lo cual en el diseño racional de compuestos bioactivos deben seguir las siguientes condiciones:

- Peso molecular < 500.
- Log p < 5
- Donadores de puentes de hidrógeno (nON) < 10
- Aceptores de puentes de hidrógeno (nOHNH) < 5.

Si se violan 2 parámetros de estas reglas se descarta el compuesto bioactivo ya que puede presentar problemas de absorción o permeabilidad.⁴⁰

Las reglas de Veber señalan factores que afectan a la biodisponibilidad de entes moleculares siendo la premisa que entre mayor flexibilidad presente la molécula, menor probabilidad de actividad en vía oral. El área polar superficial (TPSA) es otro parámetro importante ya que puede utilizarse en cuestión de la permeabilidad del compuesto bioactivo en la membrana celular, es decir, a mayor área polar superficial, tendrá una mayor dificultad de permear en la bicapa lipídica. Estas son los parámetros que seguir de estas reglas:

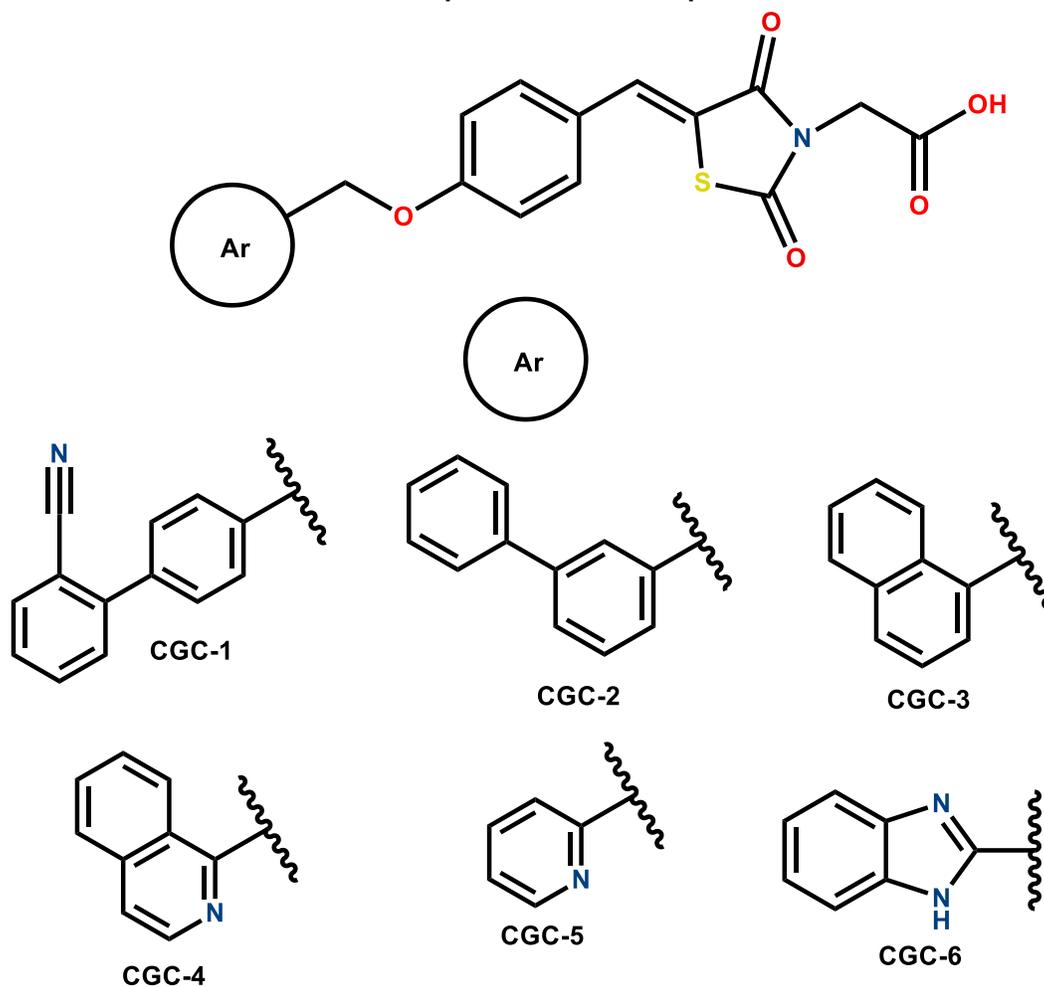
- Enlaces rotables < 10.
- TPSA < 140 Å.

Se midieron estos parámetros en el servidor web molinspiration que mide las reglas de Lipinski y Veber presentando a continuación los siguientes resultados (**Tabla 3**).^{40,41}



CONSIDERACIONES DEL DISEÑO MOLECULAR

Tabla 3. Resultados de molinspiration de los compuestos finales CGC-1 a 6.



| Compuesto | Peso molecular (<500) | Log P (<5) | nON (<10) | nOHNH (<5) | Enlaces rotables (<10) | Área polar superficial (<140 Å) | Violaciones (<2) |
|-------------------|-----------------------|------------|-----------|------------|------------------------|---------------------------------|------------------|
| CGC-1 | 470 | 3.19 | 7 | 1 | 7 | 109.40 | 0 |
| CGC-2 | 445 | 3.06 | 6 | 1 | 7 | 85.61 | |
| CGC-3 | 419 | 2.86 | 6 | 1 | 6 | 85.61 | |
| CGC-4 | 420 | 2.52 | 7 | 1 | 6 | 98.50 | |
| CGC-5 | 370 | 2.12 | 7 | 1 | 6 | 98.50 | |
| CGC-6 | 409 | 2.04 | 8 | 2 | 6 | 98.50 | |
| Epalrestat | 319 | 2.44 | 4 | 1 | 4 | 59.30 | |
| Vanadato | 99 | 4.08 | 3 | 0 | 0 | 57.20 | |

Los compuestos **CGC-1 a 6** no presentan violaciones a ningún parámetro, por lo tanto, se espera una buena permeabilidad y biodisponibilidad similares a Epalrestat (Inhibidor de la enzima Aldosa reductasa) y Vanadato (inhibidor de la enzima PTP-1B).



7. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

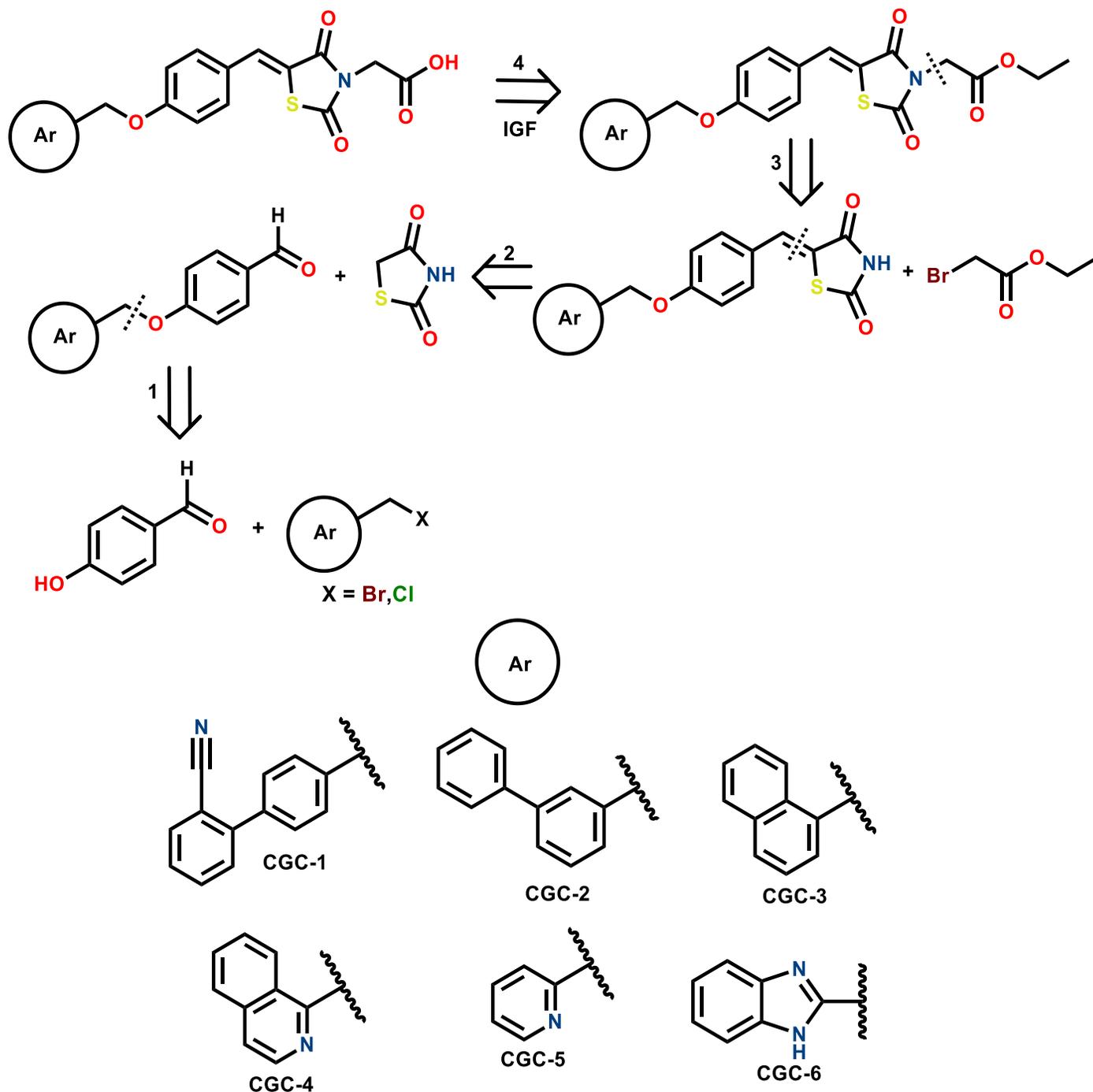
- **Parte Química:** Fue realizado en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), en la Facultad de Farmacia en el Laboratorio 5 a cargo del **Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez**. La obtención de los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) fueron facilitados por el **Dr. Carlos Alejandro Nava Zuazo** de la industria farmoquímica Signa S.A. de C.V., el **Dr. Miguel Ángel Herrera Rueda** del Centro de investigaciones Químicas de la UAEM y el **Dr. Emanuel Hernández Núñez** del Departamento de Recursos del Mar CINVESTAV Unidad Mérida que proporcionaron los espectros de masas por impacto electrónico.
- **Parte *in silico*:** En el área computacional del laboratorio de química farmacéutica se hace el análisis en dos formas: *a priori* el cual se refiere a los cálculos farmacodinámicos realizados para determinar si la molécula posee o no la actividad biológica deseada usando bases de datos y programas quimiocomputacionales como **PASS Online (Prediction of Activity Spectra of Substances)** para la predicción de la actividad biológica de los compuestos. **admetSAR** mide la probabilidad de parámetros farmacocinéticos como absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad. **OSIRIS** es un programa explorador de propiedades tóxicas midiendo 4 parámetros: mutagenicidad, tumorigenicidad, irritabilidad y efectos en el aparato reproductor. **Molinspiration** es un software que calcula las reglas de Lipinski y Veber. **Swiss Target Protein** el cual nos indicia a que blanco terapéutico es más afín. **ACD/Toxsuite** software que calcula toxicidad aguda y **DIA-DB** un servidor que realiza acoplamiento molecular inverso sobre 16 blancos terapéuticos involucrados en la diabetes mellitus. El análisis *a posteriori*, una vez que se conoce la actividad biológica (*in vitro* e *in vivo*), de la molécula o moléculas en cuestión, siendo el acoplamiento molecular sobre las dianas terapéuticas propuestas para su estudio en este proyecto usando el programa **Autodock VINA y MOE**. Así mismo se utilizaron ambos programas para la obtención de los mapas bidimensionales. Este análisis fue realizado por el **M.C. Fernando Prieto Martínez** de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de México (UNAM).
- **Parte *in vivo*:** La determinación de la actividad farmacológica se hizo mediante la colaboración del grupo de trabajo del laboratorio 12 de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos dirigido por el **Dr. Samuel Enoch Estrada Soto** bajo la asesoría de la **M.F. Fabiola Chávez Silva** y la **L.F. Katia Gisela Ornelas Mendoza**.



7.1 Parte Química

7.1.1. Retrosíntesis de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos

Se observa en el **Esquema 1** el siguiente análisis retrosintético:



Esquema 1. Análisis retrosintético de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.



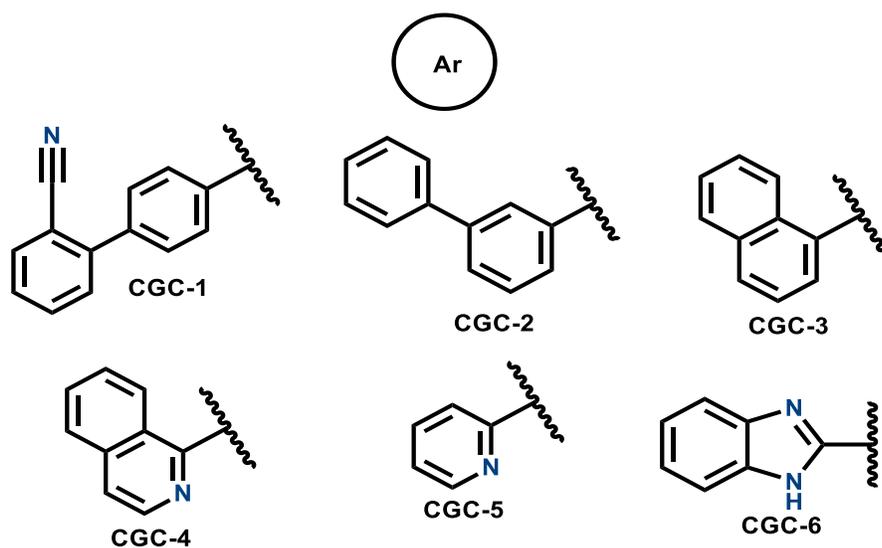
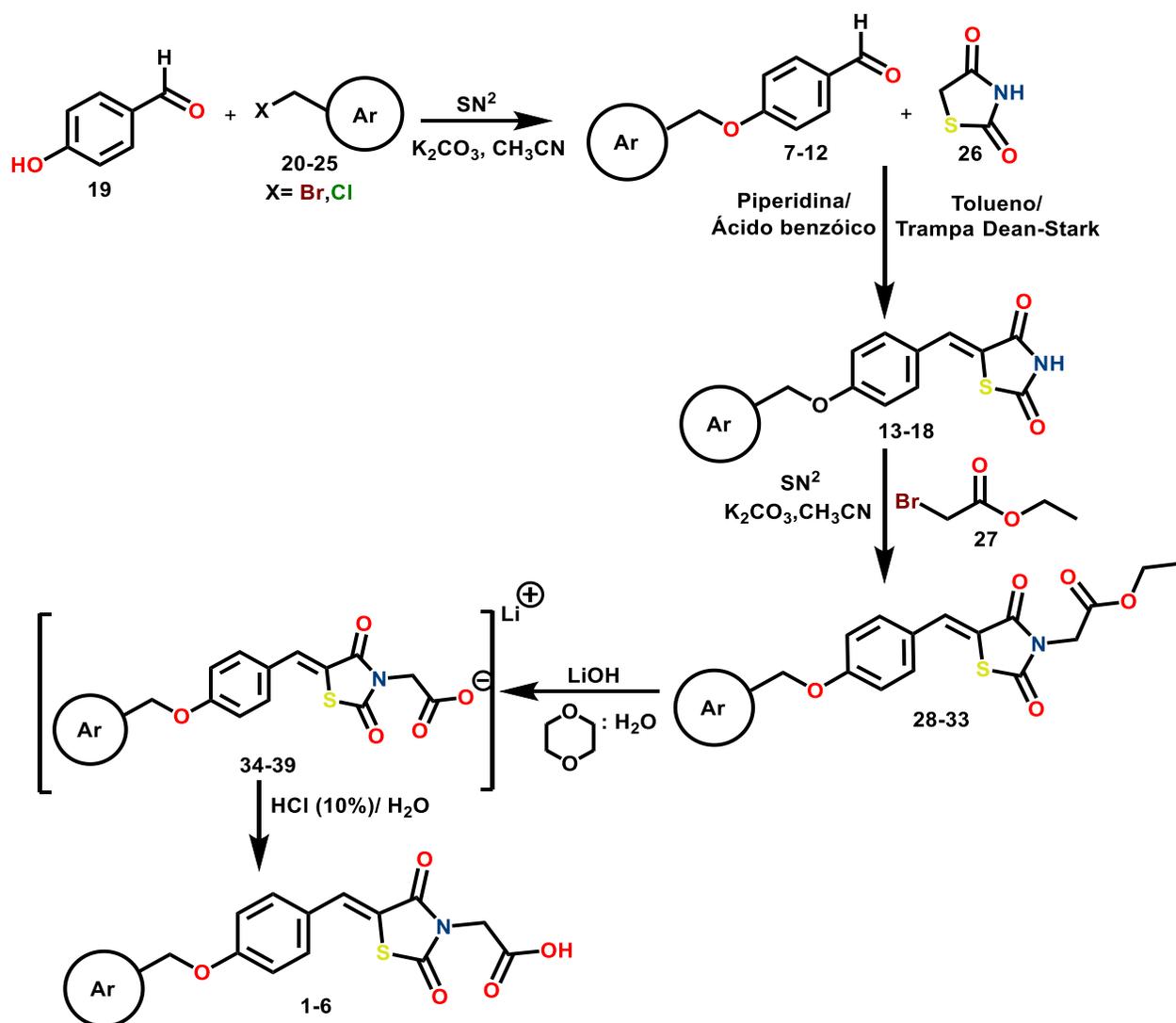
- En **4** se hace un intercambio de grupo funcional ácido carboxílico por su éster etílico correspondiente.
- En **3** se hace una desconexión de la extensión de la unión de la imida del anillo de tiazolidin-2,4-diona con el acetato de etilo, obteniendo la (*Z*)-5-benciliden-tiazolidin-2,4-diona con su éter del halogenuro metilarilo correspondiente y el 2-bromoacetato de etilo.
- En **2** se hace una desconexión en el anillo bencilidénico y la tiazolidin-2,4-diona, obteniendo el arilmetiloxibenzaldehído correspondiente a su halogenuro metilarilo correspondiente y la tiazolidin-2,4-diona.
- En **1** se hace una desconexión en la función éter, generando los halogenuros de metil aril correspondientes (algunos en forma de clorhidrato) y el 4-hidroxibenzaldehído.

7.1.2. Síntesis química de los precursores arilmetiloxibenzaldehídos, (*Z*)-5-bencilidentiazolidin-2,4-dionas, {(5*Z*)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de etilo y compuestos finales ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos

Los precursores arilmetiloxibenzaldehídos (**7-12**) se obtuvieron mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (SN²) entre 4-hidroxibenzaldehído (**19**) y los halogenuros de metilarilo debidamente sustituidos (**20-25**) con carbonato de potasio y acetonitrilo como disolvente. Posteriormente, los precursores (**7-12**) se hicieron reaccionar mediante una condensación de Knoevenagel empleando tiazolidin-2,4-diona (**26**) como reactivo principal en una mezcla de ácido benzoico con piperidina y tolueno como disolvente, de esta manera se obtuvieron los precursores de tipo (*Z*)-5-bencilidentiazolidin-2,4-dionas (**13-18**). La síntesis de los derivados de tipo, {(5*Z*)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de etilo (**28-33**) se obtuvieron a partir de los precursores (**13-18**) en una reacción de tipo SN² con bromoacetato de etilo (**27**) y carbonato de potasio y acetonitrilo como disolvente. La obtención de los compuestos finales se hizo con los precursores (**28-33**) con hidróxido de litio en una mezcla de dioxano y agua en una proporción (3:1) formando el ión carboxilato (**34-39**) para cada precursor, finalmente se añadió gota a gota ácido clorhídrico al 10%, midiendo el pH mediante tiras reactivas hasta llegar a un rango de acidez de 3 a 5 (**Esquema 2**). Adicionalmente se obtuvo la materia prima 2-clorometil-[1*H*]-bencimidazol (**25**) para la generación de los precursores (**12,18** y **33**) y compuesto final **CGC-6**. Se hizo una condensación de Phillips con *o*-fenilendiamina (**34**) y ácido monocloroacético (**35**) en una mezcla con ácido clorhídrico al 70% v/v, posterior a su obtención se neutralizó con hidróxido de amonio gota a gota en un baño de hielo (**Esquema 3**).

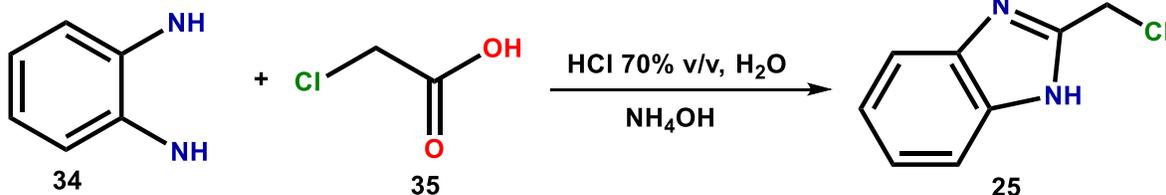


METODOLOGIA EXPERIMENTAL



Esquema 2. Ruta de síntesis para la obtención de los derivados de ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il) acéticos.





Esquema 3. Ruta de síntesis para la obtención del 2-clorometil-[1H]-bencimidazol.

7.2. Parte computacional

7.2.1. PASS Online (Prediction of Activity Spectra Substances)

El software predice o estima la actividad biológica de compuestos bioactivos creando un perfil de actividad sobre múltiples blancos terapéuticos, basándose en la relación estructura actividad (SAR) de otras moléculas registradas en su base de datos. El programa hace la categoría de activo (Pa) o inactivo (Pi), esto tiene un 95 % de probabilidad de precisión, el análisis se basa bajo las siguientes premisas:

- **Si el Pa>0.7:** Significa que la molécula que se está analizando presenta actividad biológica significando que existen agentes farmacéuticos similares en su base de datos que son análogos a ese compuesto bioactivo
- **Si el 0.5<Pa<0.7:** Significa que el compuesto bioactivo no es muy conocido y por lo tanto no será análogo a algún agente farmacéutico conocido.
- **Si el Pa<0.5:** Significa que la molécula analizada no comparte alguna similitud con agentes farmacéuticos en su base de datos. Interpretándose que el compuesto bioactivo es una nueva clase de molécula para actividades biológicas que se deseen analizar.

Cabe mencionar que las actividades farmacológicas de estas entidades químicas a analizar pueden ser agonistas o antagonistas, bloqueadores o inhibidores hacia enzimas o receptores específicos (Figura 11).⁵⁵

Screenshot of the PASS Online web interface showing a list of predicted activities for a compound. The interface includes a search bar, a 'Predict' button, and a table of results.

| Pa | Pi | Activity |
|-------|-------|--|
| 0,776 | 0,014 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,658 | 0,004 | Metabolic disease treatment |
| 0,633 | 0,002 | Aldose reductase inhibitor |
| 0,633 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| 0,613 | 0,004 | Acid phosphatase inhibitor |
| 0,579 | 0,014 | Antidiabetic |
| 0,547 | 0,003 | Antinephritic |
| 0,546 | 0,005 | Antidiabetic symptomatic |
| 0,496 | 0,003 | Dual specificity phosphatase inhibitor |
| 0,472 | 0,002 | Dual specificity phosphatase 1 inhibitor |

Figura 11. Programa PASS Online.



7.2.2. admetSAR

Software que permite el cálculo de las propiedades farmacocinéticas de compuestos bioactivos a analizar. El cálculo de estas propiedades permite comprender el comportamiento de un compuesto bioactivo en el organismo, es decir mide la relación estructura actividad (SAR) para su mejor análisis. El programa crea un perfil con 22 propiedades cualitativas, en la **Tabla 4** se observan algunos de los siguientes parámetros a medir.^{43,44}

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos del programa admetSAR.

| Parámetro farmacocinético | Modelo |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| Absorción | Absorción en el intestino humano |
| | Permeabilidad Caco-2 |
| | Sustrato de glicoproteína-P |
| | Barrera hematoencefálica |
| Metabolismo Sustrato o inhibidor | CYP1A2 |
| | CYP2C9 |
| | CYP2D6 |
| | CYP2C19 |
| | CYP3A4 |
| Toxicidad | Canales hERG |
| | Toxicidad de AMES |
| | Carcinogénesis |
| | Toxicidad en pez |
| | Toxicidad en abejas melíferas |

7.2.3. OSIRIS Property Explorer (Organic Chemistry Portal)

Es un constructor molecular que calcula y analiza mediante ensayos de riesgo a toxicidad parámetros fisicoquímicos y farmacológicos basados en su relación estructura actividad. En la **Tabla 5 y Figura 12** se detallan los siguientes parámetros.⁴⁵



Tabla 5. Parámetros calculados por el programa OSIRIS.⁴⁵

| Ensayos de riesgo a toxicidad | |
|--|---|
| <p>El programa analiza los riesgos de toxicidad de los compuestos bioactivos los cuales son indicativos que pueden producir daño en 4 categorías específicas: Mutagenicidad, Tumorigenicidad, Irritante y efectos en el aparato reproductor y las alertas emitidas se dan bajo un semáforo indicándonos en verde que no hay riesgo, en amarillo de mediano riesgo y roja de alto riesgo.</p> | |
| Parámetros fisicoquímicos | |
| cLogP | <p>El coeficiente de partición mide la hidrofobicidad de un compuesto bioactivo, es decir, es un indicativo de que una molécula atraviese la bicapa lipídica en el cual valores menores de 5 tendrán una buena probabilidad de ser absorbidos.</p> |
| LogS | <p>El coeficiente de solubilidad acuosa afecta en la absorción y distribución de un compuesto bioactivo, el que se tenga una baja solubilidad acuosa significa una pobre absorción y distribución. El 80 % de los fármacos en el mercado tienen una solubilidad mayor a -4.</p> |
| Peso Molecular | <p>El optimizar la actividad de compuestos bioactivos hace que aumente su peso molecular, el que se tenga un peso molecular alto es poco absorbido y por ende dificultad a que lleguen a su sitio de acción.</p> |
| Parámetros farmacológicos | |
| Druglikeness | <p>Es el equilibrio de diversas propiedades moleculares, así como características estructurales las cuales determinan si el compuesto diseñado tiene propiedades similares a fármacos existentes.</p> |
| Drug-score | <p>Es la calificación del compuesto bioactivo el cual se debe a la contribución de todos los parámetros calculados por el software el cual si da una calificación de 1.0 no presenta riesgo, sí es de 0.8 es de mediano riesgo y de 0.6 o menor es de alto riesgo.</p> |



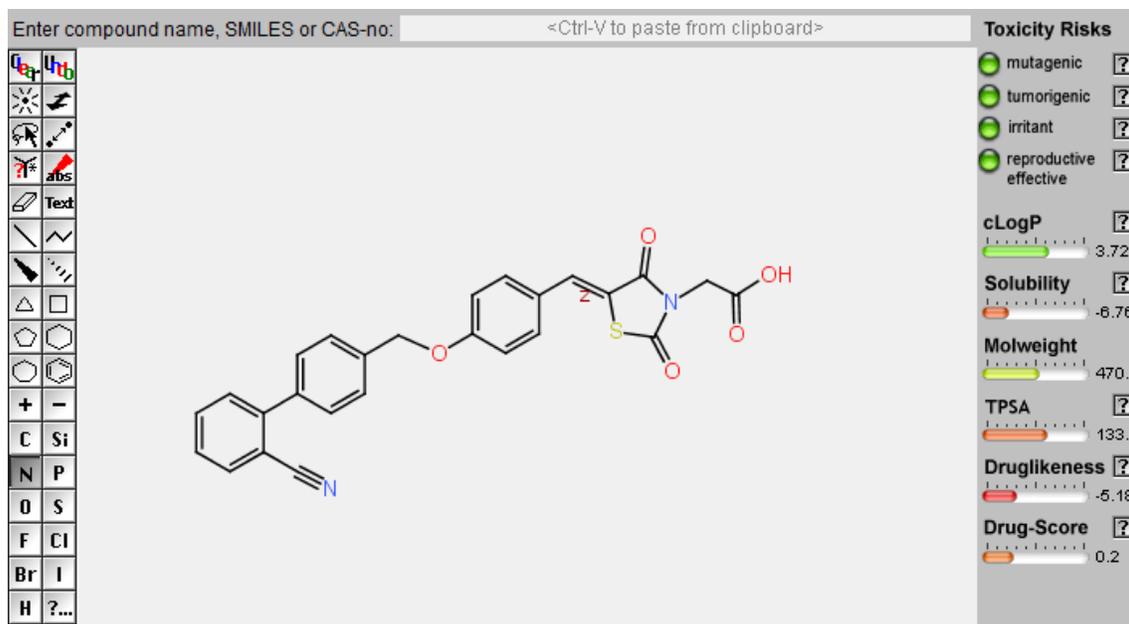


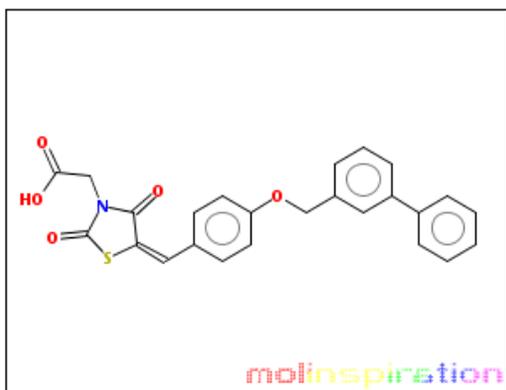
Figura 12. Constructor molecular OSIRIS.

7.2.4. Molinspiration

El software calcula las reglas de Lipinski y reglas de Veber, además de propiedades fisicoquímicas como área polar superficial, de la misma forma el software predice bioactividad de blancos terapéuticos que incluyen ligando de GPCR, inhibidores de cinasas, moduladores de canales iónicos y receptores nucleares (Figura 13).⁴⁶

molinspiration

miSMILES: O=C(O)Cn4c(=O)sc(=Cc3ccc(OCc2ccccc1c1ccccc1)c2)cc3)c4=O



[Molinspiration property engine](#) v2018.10

| | |
|-----------------------------|--------|
| miLogP | 4.22 |
| TPSA | 85.61 |
| natoms | 32 |
| MW | 445.50 |
| nON | 6 |
| nOHNH | 1 |
| nviolations | 0 |
| nrotb | 7 |
| volume | 381.90 |

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

[Get 3D geometry](#) BETA

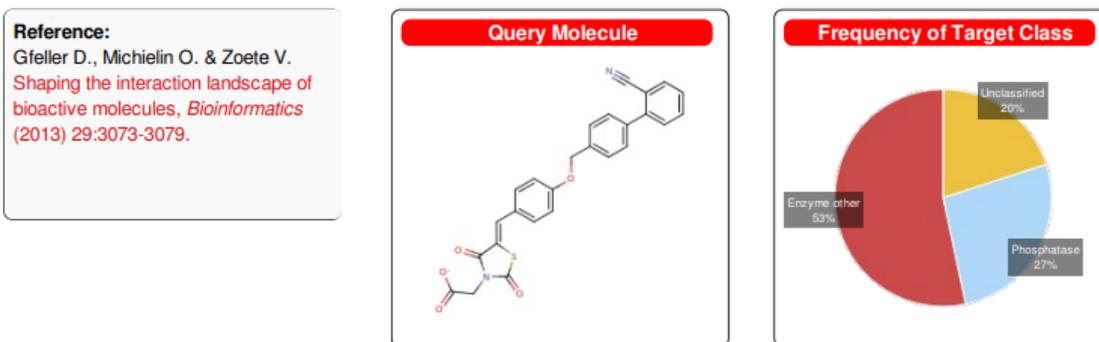
Figura 13. Software molinspiration y cálculo de las reglas de Lipinski y Veber.



7.2.5. SwissTarget Prediction

Este software permite conocer a que blancos o dianas terapéuticas los compuestos bioactivos son más afines, comparando en su base de datos las estructuras moleculares ya registradas, observándose para cada blanco una barra y en color verde su avance. Se puede apreciar también una gráfica circular (**Figura 14**) la forma que se presenta la información al usuario, que para su beneficio puede descargar un archivo en formato pdf con el compuesto bioactivo analizado.⁴⁷

SwissTargetPrediction report:



| Target | Uniprot ID | Gene code | ChEMBL ID | Probability | # sim. cmpds (3D / 2D) | Target Class |
|--|------------|-----------|---------------|---|------------------------|-----------------|
| Muscleblind-like protein 1 | Q9NR56 | MBNL1 | CHEMBL1293317 | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 2 / 69 | Unclassified |
| Muscleblind-like protein 2 (by homology) | Q5VZF2 | MBNL2 | | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 2 / 69 | Unclassified |
| Muscleblind-like protein 3 (by homology) | Q9NUK0 | MBNL3 | | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 2 / 69 | Unclassified |
| Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2 (by homology) | P17706 | PTPN2 | CHEMBL3807 | <div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div> | 21 / 39 | Tyr Phosphatase |

Figura 14. Software Swiss Target Prediction y su análisis de un compuesto bioactivo.

7.2.6. ACD/Toxsuite

Es un programa cuya metodología consiste en el cálculo y análisis de propiedades toxicológicas de moléculas que se deseen analizar. El programa realiza ensayos de toxicidad mediante un análisis QSAR comparando en su base de datos moléculas ya registradas (**Figura 15**). Se analiza:

- Inhibición de isoformas de CYP450.
- Bloqueo de canales hERG.
- Predicción de toxicidad aguda mediante el cálculo de la dosis letal media (DL₅₀).



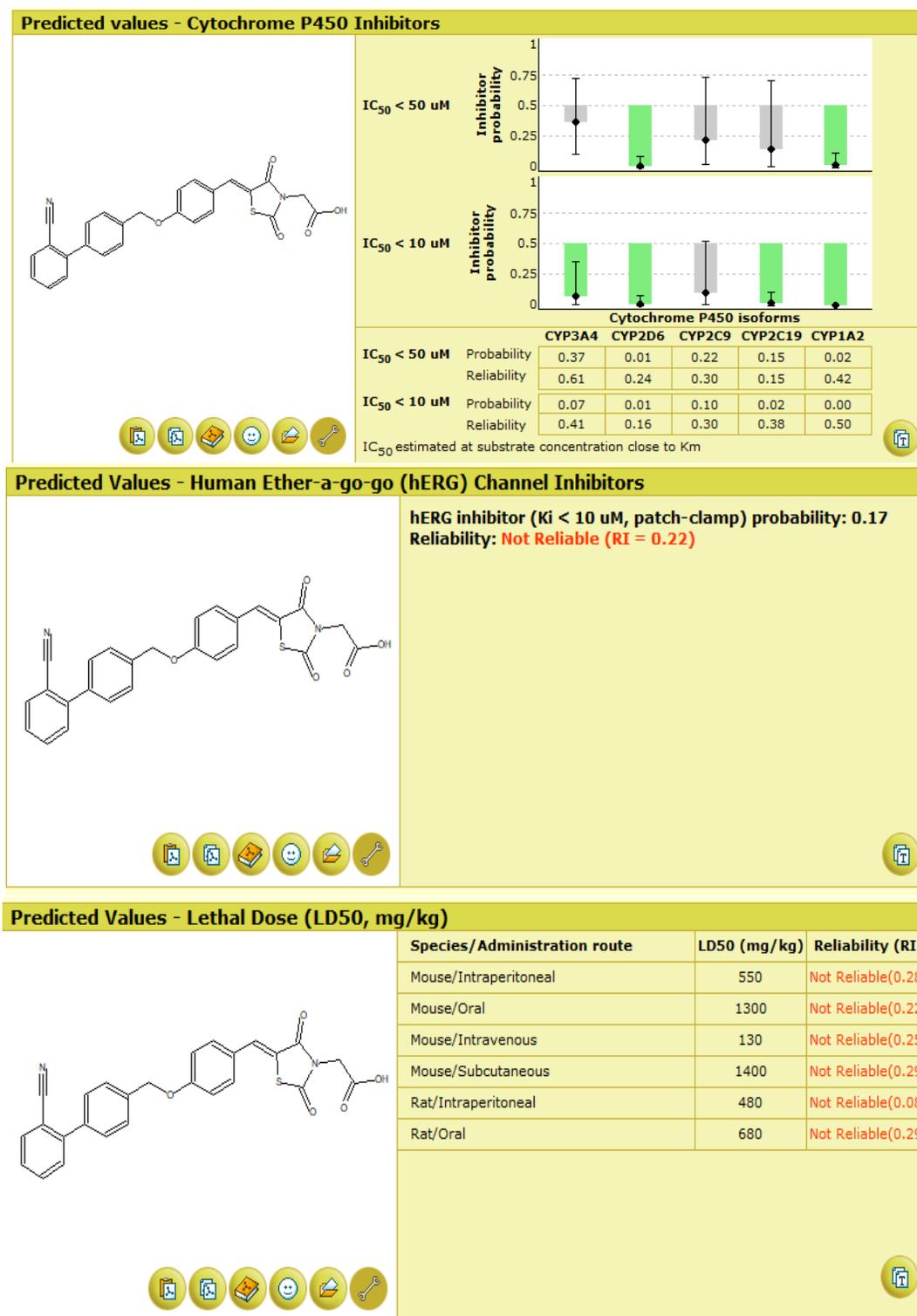


Figura 15. ACD/Toxsuite y sus respectivas secciones de análisis.



7.2.7. DIA-DB

Es un servidor web el cual es usado como herramienta de investigación en el desarrollo de compuestos bioactivos con potencial actividad antidiabética comparando su actividad con otros compuestos conocidos. Provee información importante si la molécula a analizar tiene potencial actividad como antidiabético. Su algoritmo consiste en que la base de datos establecida compara la nueva estructura con toda la biblioteca molecular que tiene a su disposición, con ello le permite al usuario saber el potencial efecto antidiabético que tiene su compuesto. Posteriormente realiza el acoplamiento molecular inverso sobre 18 blancos terapéuticos implicados en la diabetes mellitus , especificando en un mapa bidimensional el tipo de interacciones que presenta la molécula sobre sus blancos terapéuticos, un mapa tridimensional con la disposición espacial de la molécula sobre las dianas terapéuticas de forma individual, éstas dianas terapéuticas son obtenidas del *Protein Data Bank* (PDB) y por último proporciona la energía de unión o *score* del compuesto bioactivo **(Figura 16)**.^{48,49}

Los blancos terapéuticos analizados son:

- Aldosa reductasa
- PTP-1B
- GPR-40
- Isoformas de PPAR (α, γ, δ)
- Dipeptidilpeptidasa IV
- Glucocinasa
- 11 β -HSD1
- Receptor del ácido retinóico RxR α
- Amilasa α -pancreática
- Proteína de unión a retinol
- Maltasa-glucoamilasa intestinal
- Isoforma 4 de la Piruvato deshidrogenasa cinasa
- Receptor homólogo nuclear hepático 1
- Receptor de cinasa de insulina
- Glucógeno fosforilasa hepática
- Fructosa-1,6-bifosfatasa



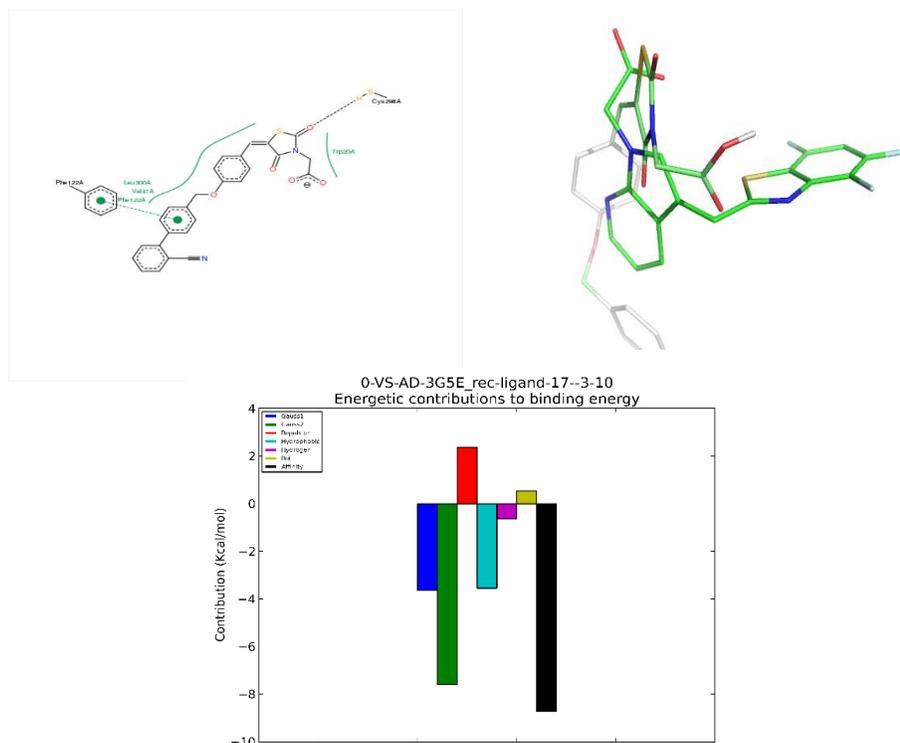


Figura 16. Evaluación del servidor DIA-DB.

7.2.8. Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular automatizado (*Docking*) es una técnica de modelado molecular que permite la simulación del reconocimiento molecular. Esto implica la descripción del complejo enzima-ligando, mediante diversas consideraciones y aproximaciones. Este proceso puede dividirse en dos pasos principalmente: Se inicia una búsqueda conformacional del ligando y a continuación, estos conformémeros se prueban dentro de la cavidad de la enzima (*Posing*); el segundo paso consiste en la evaluación energética de estos acoplamientos (*Scoring*).

La búsqueda conformacional puede hacerse por diversos algoritmos, en general, estos algoritmos se enfocan en la obtención de poses diversas y representativas. Por otro lado, la evaluación o *scoring* se realiza mediante una función matemática. Esta puede estar derivada de aproximaciones físicas (campos de fuerza), datos experimentales (funciones empíricas) o de potenciales atómicos estadísticos (funciones basadas en conocimiento). Algunos ejemplos de programas y sus respectivos algoritmos se presentan en la **Tabla 6**.



Tabla 6. Ejemplos de programas utilizados en protocolos de acoplamiento molecular.

| Programa | Algoritmo de búsqueda | Tipo de función de puntaje |
|----------|---------------------------|----------------------------|
| DOCK | Anclaje creciente | Basada en campo de fuerza |
| MOE | Triángulos farmacofóricos | Basada en campo de fuerza |
| VINA | Búsqueda local | Empírica |
| PLANTS | Metaheurístico | Empírica |

En este proyecto se utilizaron los programas con los cuales se realizó la validación correspondiente. En breve, dicha validación corresponde al acoplamiento de la enzima en estudio con un ligando de referencia, generalmente estas estructuras proceden del *Protein Data Bank* (PDB). Se considera como validación al proceso de acoplar nuevamente el ligando de referencia y comparándolo con su conformación co-cristalizada evaluando la desviación entre conformaciones y la presencia de interacciones farmacofóricas (**Figura 17**).

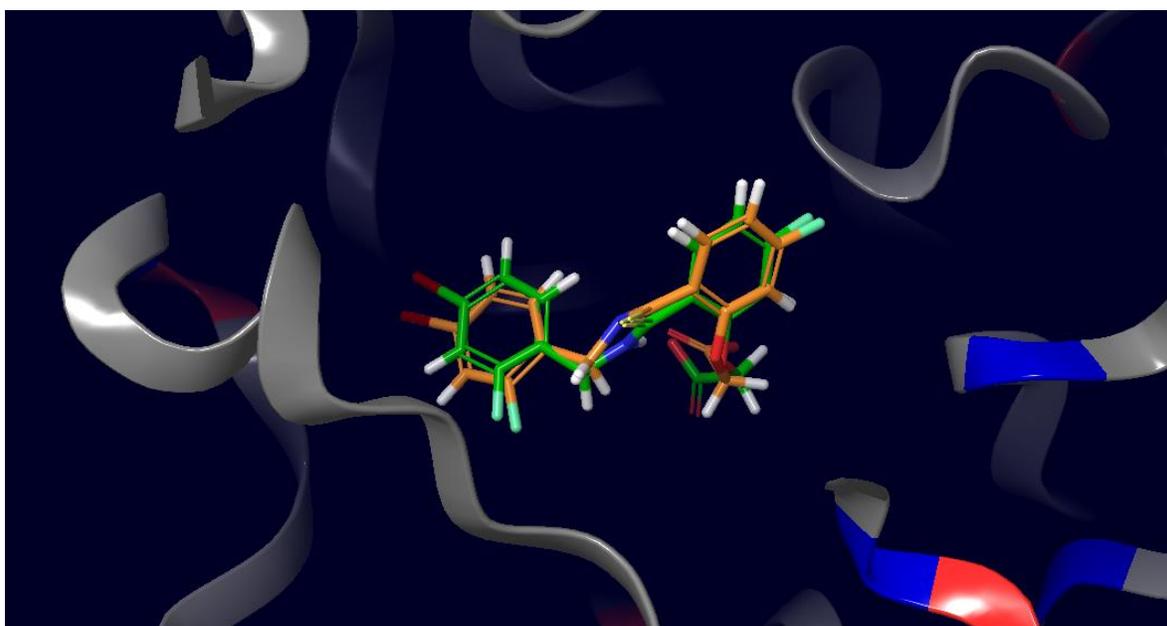


Figura 17. Ejemplo de validación por el método de desviación media estándar (RMSD). Se muestra el *redocking* del inhibidor IDD-594 en la estructura de aldosa reductasa (PDB: 1US0).

En términos prácticos el acoplamiento es una herramienta computacional que se utiliza para la identificación de ligandos potenciales *in silico*. Esto resulta bastante útil en situaciones de optimización o priorización al realizar pruebas *in vitro* o *in vivo* a posteriori. Existen diversos ejemplos en la literatura donde el acoplamiento se ha usado con éxito en el desarrollo e identificación de compuestos bioactivos.



7.3. Parte *in vivo*

Un modelo murino no insulino dependiente es realizado con el uso de estreptozotocina disuelta en un buffer de citratos a pH 4.5 y nicotinamida disuelta en solución fisiológica isotónica. Se colocan los ratones en un ayuno por 16 horas, posterior a ello se hace una inyección intraperitoneal de 100 mg/kg de estreptozotocina y 15 minutos después se hace otra administración intraperitoneal de 40 mg/kg de nicotinamida. Se mide la glucosa en los ratones para confirmar la hiperglucemia en un periodo de 14 días por un glucómetro y finalmente se eligen los ratones que tengan una glucemia mayor a 200 mg/dL y con ello poder evaluar la acción hipoglucémica o antihiperglucémica de los compuestos bioactivos.⁵⁰



8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. Síntesis de los compuestos CGC-1 a 6

Se sintetizaron un total de 24 compuestos los cuales se dividen en 18 compuestos precursores (6 compuestos de tipo arilmetiloxibenzaldehídos, 6 compuestos de tipo (*Z*)-5-bencilidentiazolidin-2,4-dionas y 6 compuestos de tipo {(5*Z*)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de etilo) y 6 compuestos finales de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos (Figura 18).

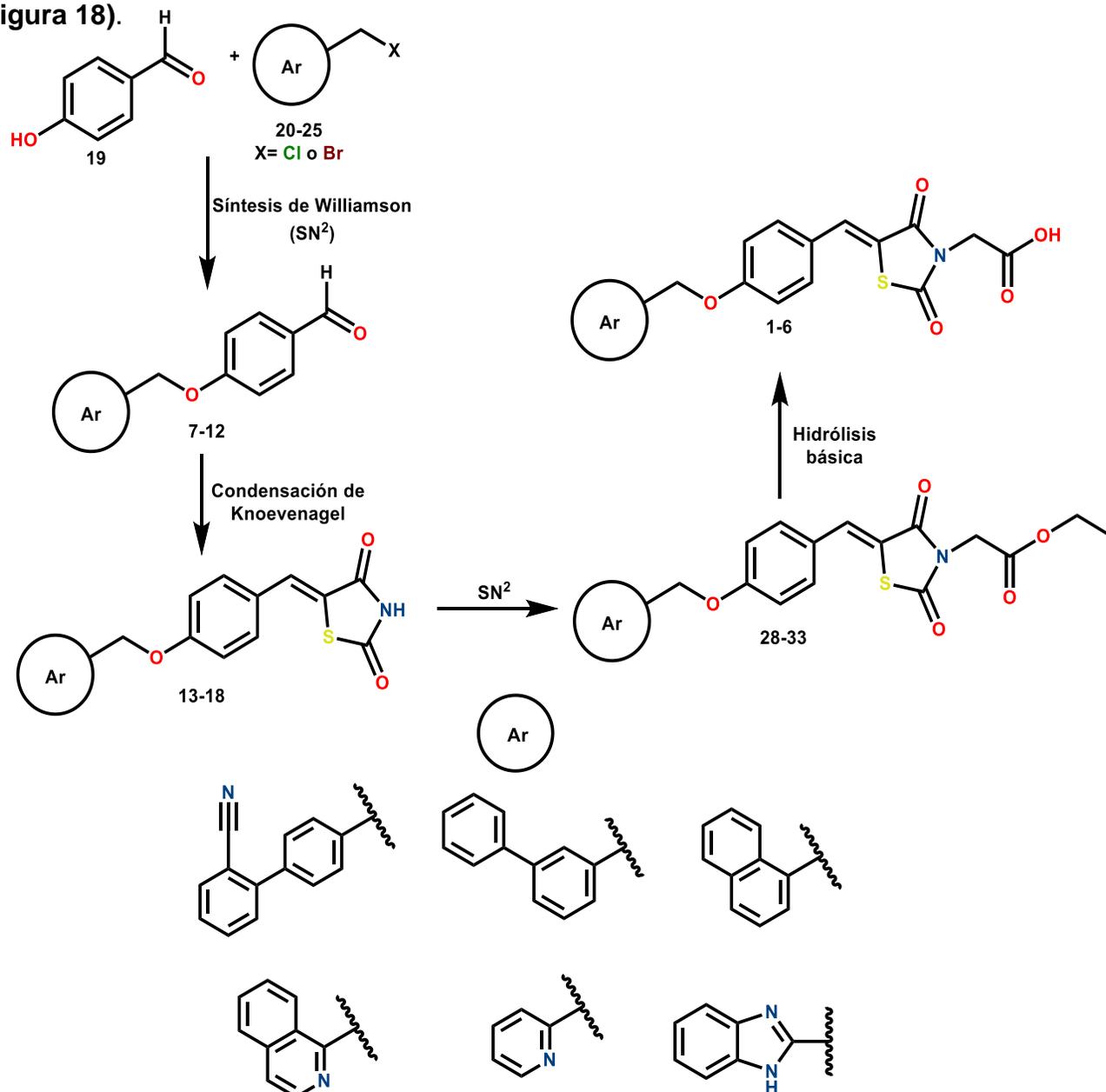
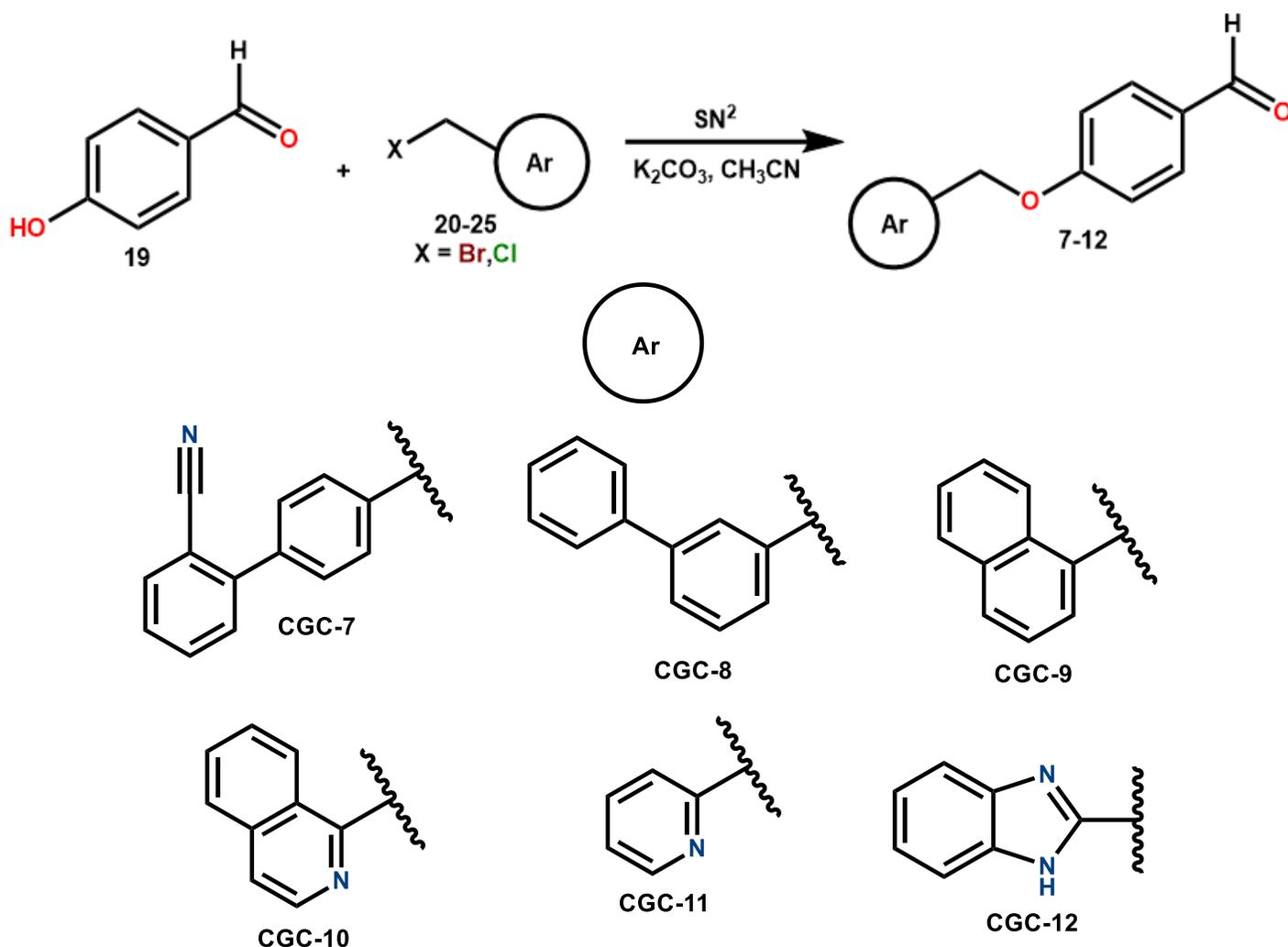


Figura 18. Serie de compuestos precursores y finales.



8.1.1. Síntesis de los precursores de tipo arilmetiloxibenzaldehídos

La síntesis de estos primeros precursores ocurre mediante una síntesis de Williamson la cual es una reacción S_N2 formando un enlace de tipo éter con el anillo cicloarilo correspondiente, cuyos reactivos son los halogenuros de metilarilo adecuadamente sustituidos (**20-25**) con el 4-hidroxibenzaldehído (**19**) mezclados en una base no nucleofílica (carbonato de potasio) y disuelto en acetonitrilo. De esta forma se obtuvieron los precursores de tipo arilmetiloxibenzaldehídos adecuadamente sustituidos en la región del arilo (**Esquema 4**).

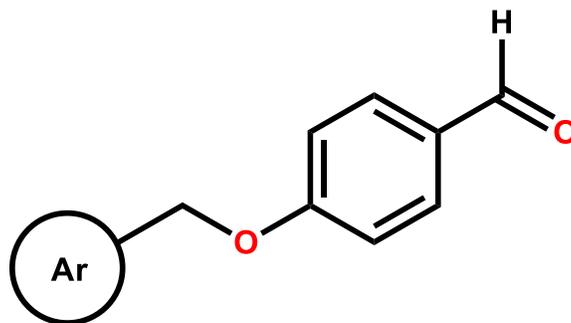


Esquema 4. Síntesis de los precursores de tipo arilmetiloxibenzaldehídos (**CGC-7 a 12**).

En la **Tabla 7** se muestran las propiedades de los primeros precursores **CGC-7 a 12**. En su forma física se obtuvieron como cristales o sólidos, con tiempos de reacción que van de 5 a 14 horas, también se observan rendimientos del 55 al 95% siendo de medianos a muy buenos y puntos de fusión característicos de pureza.



Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas de los precursores de tipo arilmetiloxibenzaldehídos.



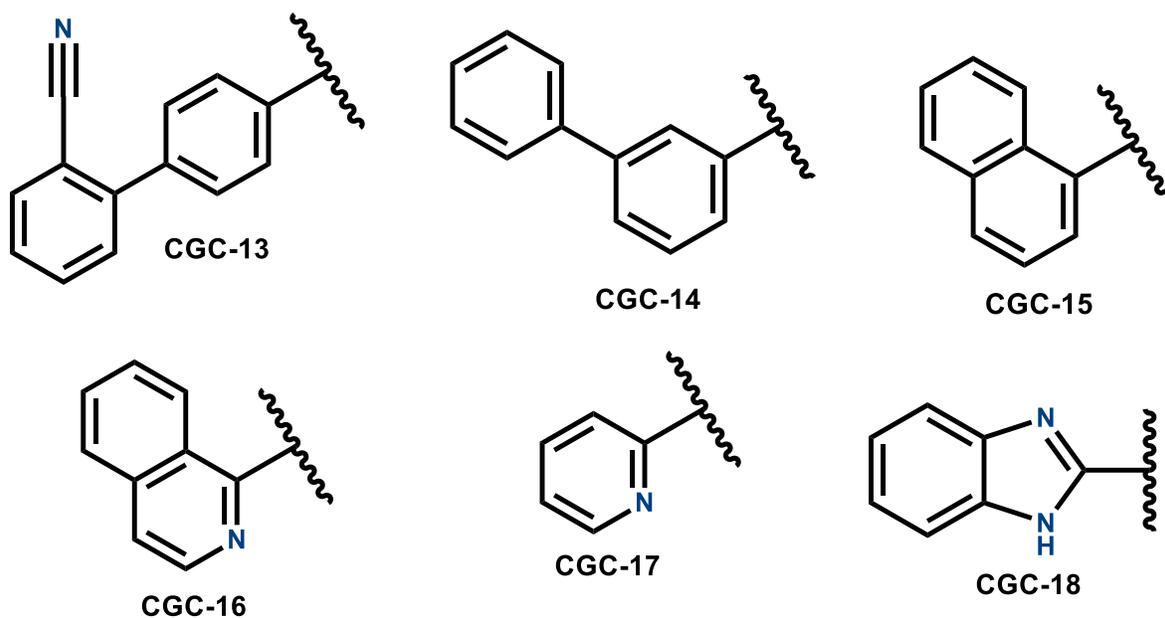
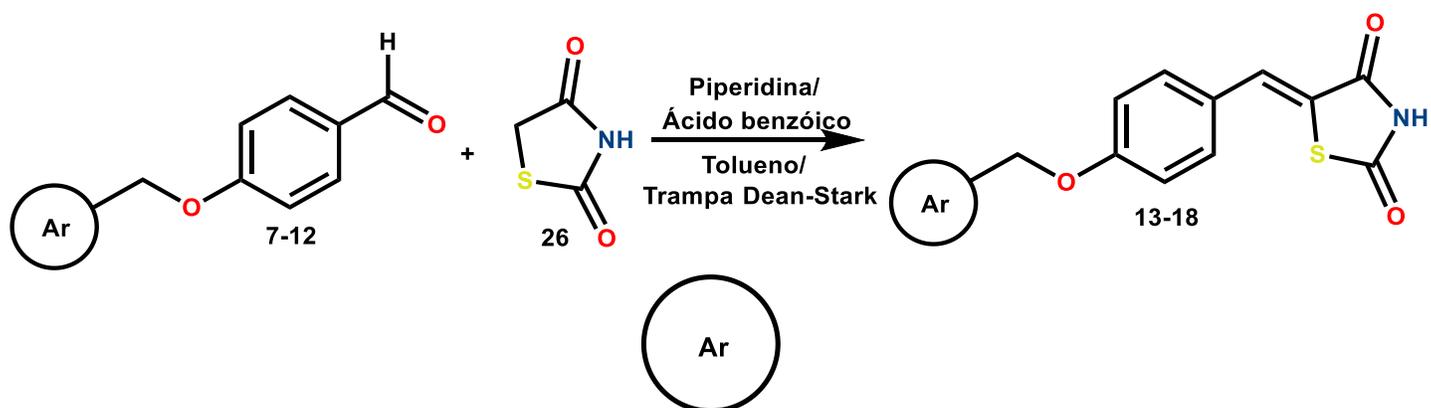
| Compuesto | Ar | Tiempo de reacción (h) | Rendimiento (%) | Punto de fusión (°C) | Apariencia física |
|-----------|---------------------------|------------------------|-----------------|----------------------|--|
| CGC-7 | 4'-bifenil-2-carbonitrilo | 5 | 84 | 145.3-146.8 | Cristales blancos en forma de aguja |
| CGC-8 | 3-bifenilo | 5 | 70 | 66.3-66.7 | Cristales blancos en forma de aguja |
| CGC-9 | 1-naftilo | 5 | 55 | 107.6-108.5 | Sólido color blanco |
| CGC-10 | 2-quinolinilo | 14 | 68 | 81.3-82.3 | Sólido color café claro |
| CGC-11 | 2-piridinilo | 5 | 55 | 90.2-90.4 | Cristales color café en forma de aguja |
| CGC-12 | 2-bencimidazolilo | 14 | 95 | 179.5-181.2 | Sólido color café claro |

8.1.2. Síntesis de precursores de tipo (Z)-5-bencilidentiazolidindionas

Posterior a la obtención del primer bloque de precursores (7-12), se hicieron reaccionar para obtener los precursores de tipo (Z)-5-bencilidentiazolidindionas (13-18) mediante una condensación de Knoevenagel. Consistiendo en una mezcla de cada uno de los precursores (7-12) con la 1,3-tiazolidin-2,4-diona, piperidina, ácido benzoico disuelto en tolueno (Esquema 5).

En el matraz bola en donde se adicionan las materias primas se encuentra conectado a una trampa Dean-Stark la cual contiene tolueno, cuya función es atrapar agua en forma de una mezcla azeotrópica con el tolueno, el cual se condensa en la trampa siendo el agua con mayor densidad que el tolueno quedando en el fondo de la trampa y recirculando el tolueno en otro conducto que comunica al matraz bola alimentando la reacción con tolueno.



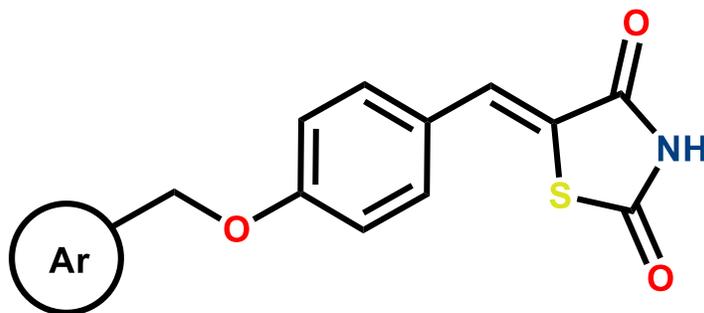


Esquema 5. Síntesis de los precursores de tipo 5-bencilidientiazolidindionas (CGC-13 a 18).

En la **Tabla 8** se muestran las propiedades de estos segundos precursores obtenidos, los cuales se obtuvieron en forma de sólidos, con tiempos de reacción que van de 8 y 14 horas, también se observan rendimientos del 73 al 87%, siendo de buenos a muy buenos y puntos de fusión característicos de pureza.



Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de los precursores de tipo (Z)-5-bencilidientiazolidindionas.

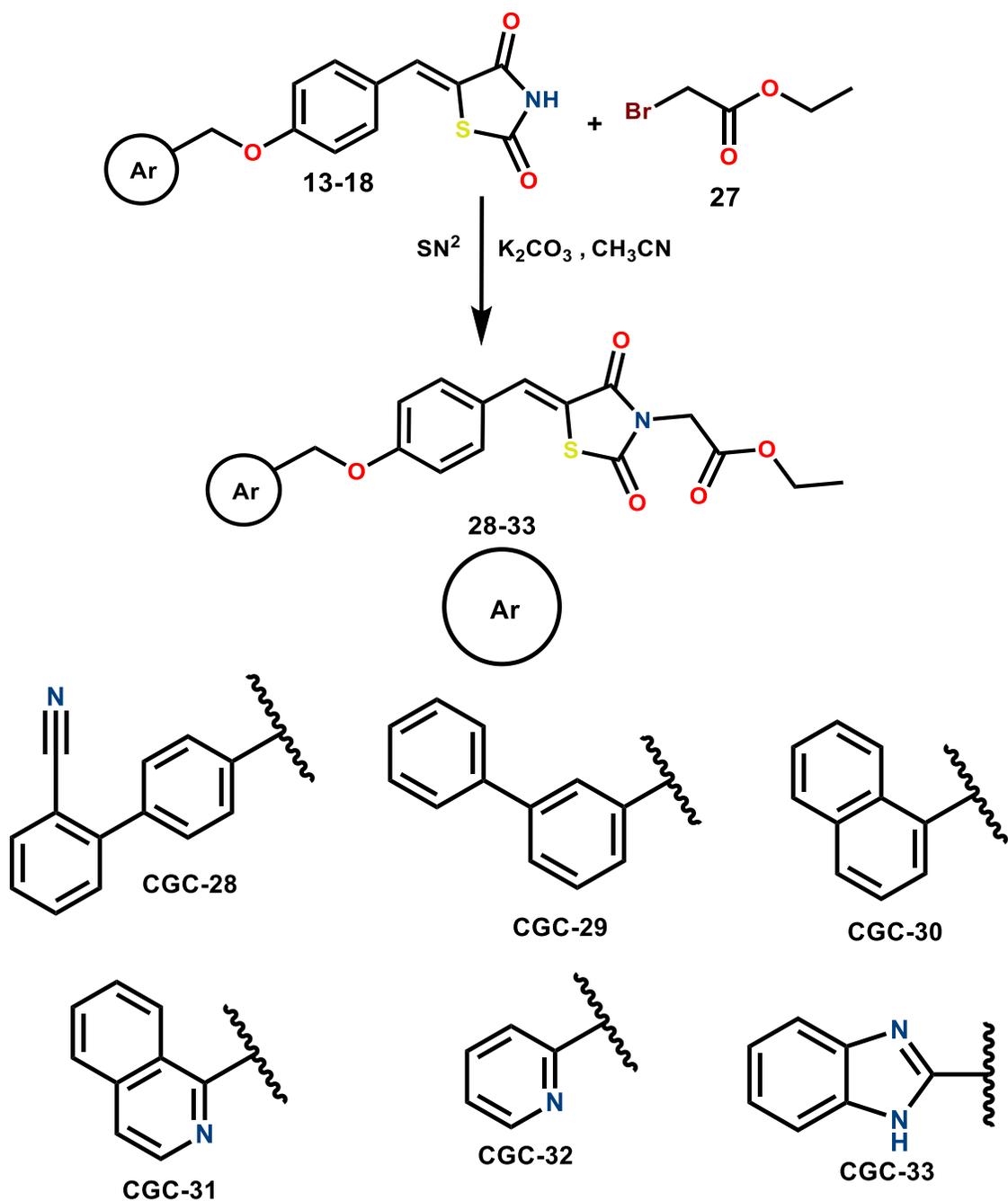


| Compuesto | Ar | Tiempo de reacción (h) | Rendimiento (%) | Punto de fusión (°C) | Apariencia física |
|---------------|---------------------------|------------------------|-----------------|----------------------|------------------------------|
| CGC-13 | 4'-bifenil-2-carbonitrilo | 8 | 80 | 239.5-240.0 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-14 | 3-bifenilo | 8 | 77 | 218.9-219.2 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-15 | 1-naftilo | 8 | 79 | 241.4-241.8 | Sólido color amarillo fuerte |
| CGC-16 | 2-quinolinilo | 8 | 79 | 223.5-224.2 | Sólido color amarillo fuerte |
| CGC-17 | 2-piridinilo | 8 | 87 | 235.1-236.2 | Sólido color amarillo fuerte |
| CGC-18 | 2-bencimidazolilo | 8 | 73 | 256.3-259.1 | Sólido color amarillo oscuro |

8.1.3. Síntesis de precursores de tipo {(5Z)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il} acetato de etilo

El tercer bloque de precursores se obtuvo mediante una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N²) con el protón de la imida, extendiendo la región ácida del anillo de tiazolidin-2,4-diona formando ésta última serie de precursores **(28-33)**. Se usan como reactivos los precursores **(13-18)** con bromoacetato de etilo **(27)** y carbonato de potasio disuelto en acetonitrilo **(Esquema 6)**.



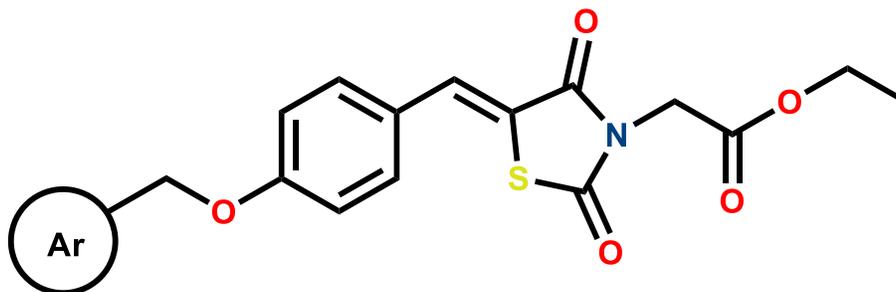


Esquema 6. Síntesis de los precursores de tipo {(5Z)-5-[4-(ariloxi)benziliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il} acetato de etilo (CGC-28 a 33).

En la **Tabla 9** se muestran las propiedades de los últimos precursores obtenidos, se obtuvieron sólidos, con tiempos de reacción de 8 horas. Observándose muy buenos rendimientos del 89 al 94% y puntos de fusión característicos de pureza.



Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas de los precursores de tipo {(5Z)-5-[4-(ariloxi)benciliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}acetato de etilo.



| Compuesto | Ar | Tiempo de reacción (h) | Rendimiento (%) | Punto de fusión (°C) | Apariencia física |
|-----------|---------------------------|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------------|
| CGC-28 | 4'-bifenil-2-carbonitrilo | 8 | 94 | 192.4-193.0 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-29 | 3-bifenilo | 8 | 92 | 123.1-123.4 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-30 | 1-naftilo | 8 | 90 | 172.9-174.2 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-31 | 2-quinolinilo | 8 | 89 | 142.8-143.6 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-32 | 2-piridinilo | 8 | 93 | 127.3-127.8 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-33 | 2-bencimidazolilo | 8 | 93 | 271.6-272.3 | Sólido color amarillo claro |

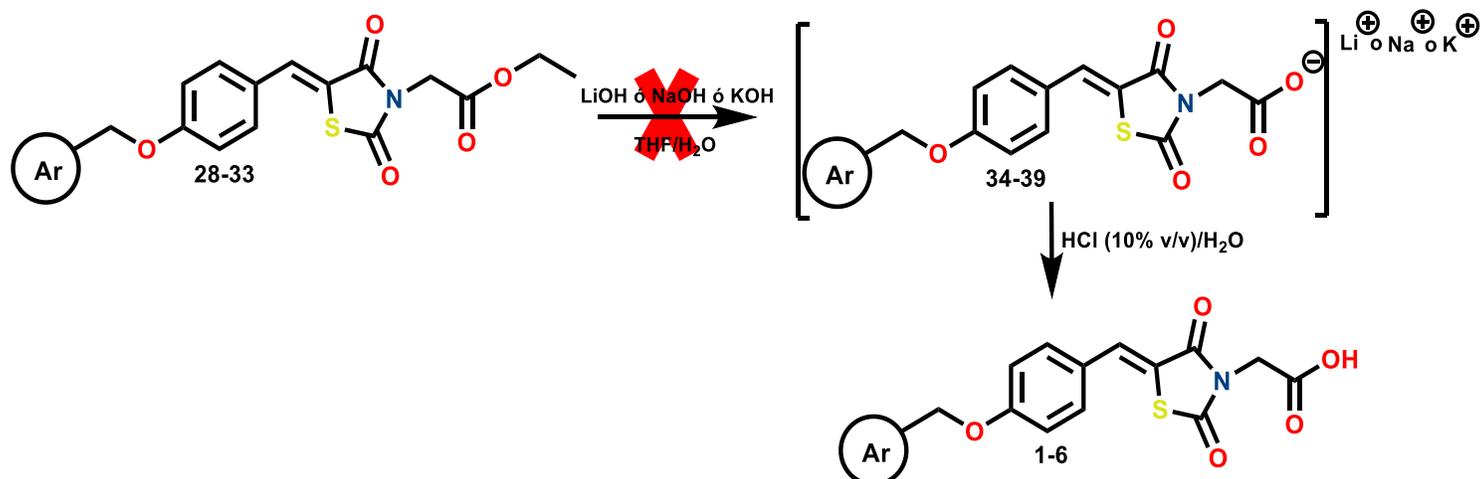
8.1.4. Síntesis de compuestos finales de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.

Para obtener la ruta de síntesis óptima para la generación de los compuestos finales **CGC-1 a 6** se exploraron 5 rutas previas de síntesis para su obtención.

- a) Se hizo una hidrólisis básica usando los precursores (**28-33**) en una mezcla de agua e hidróxido de litio en una proporción 3:1 y tetrahidrofurano como disolvente en un matraz bola. Se calentó en un baño de aceite, dejándose por un tiempo de 4 horas, monitoreando su progreso mediante CCF, no se observó avance de ello, por lo que se dejó más tiempo y agregando 2 equivalentes más de hidróxido de litio, se observó una diferencia en el avance del producto sobre el acetato comparado. Se rotaevaporó la mezcla de disolventes a sequedad y se llevó a pH ácido. El análisis espectroscópico reveló que la molécula obtenida no correspondía al producto esperado (**Esquema 7**).

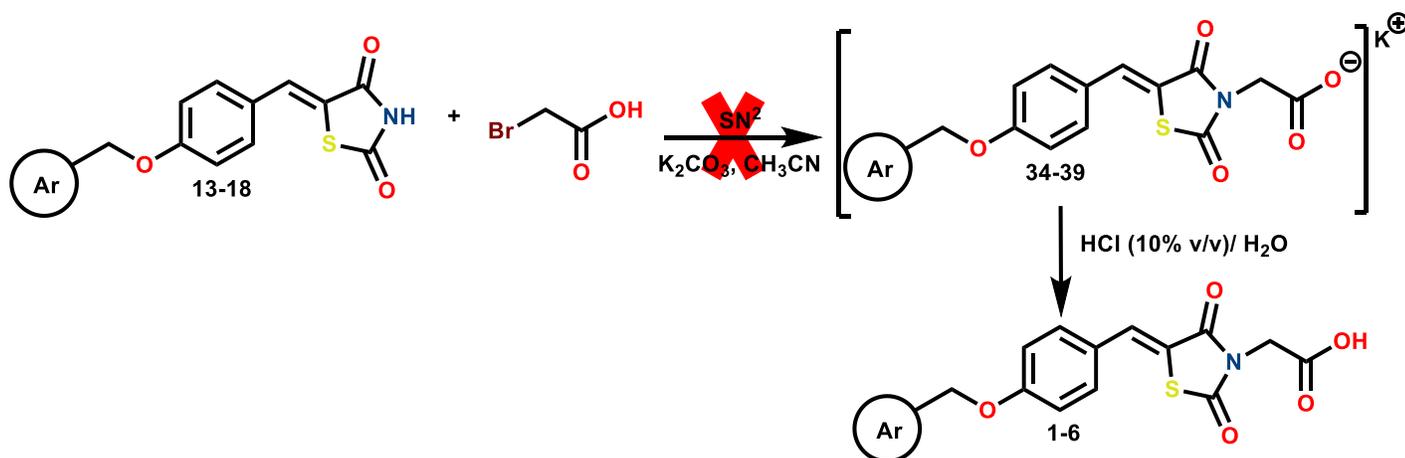


RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 7. Hidrólisis básica para la obtención de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.

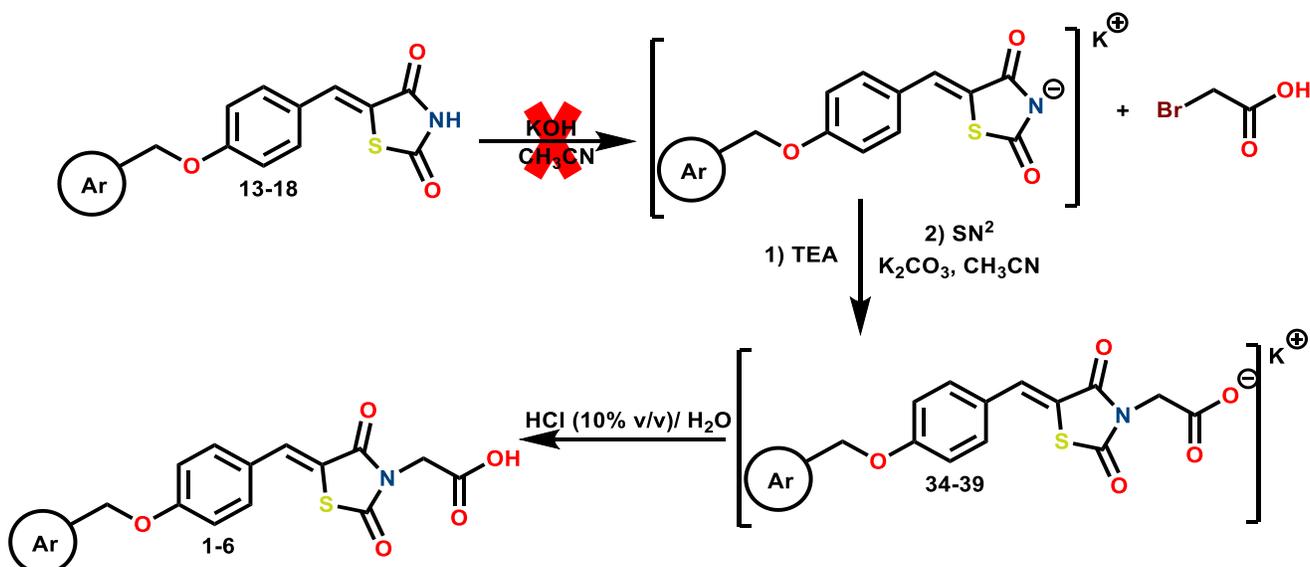
b) La segunda ruta de síntesis fue el uso de los precursores (13-18) con ácido α -bromoacético el cual mediante una sustitución nucleofílica bimolecular con carbonato de potasio y acetonitrilo como disolvente. Se rotaevaporó la mezcla de disolventes a sequedad y se llevó a pH ácido. El producto de la reacción se caracterizó mediante análisis espectroscópico y reveló que la molécula obtenida no correspondía al producto esperado (**Esquema 8**).



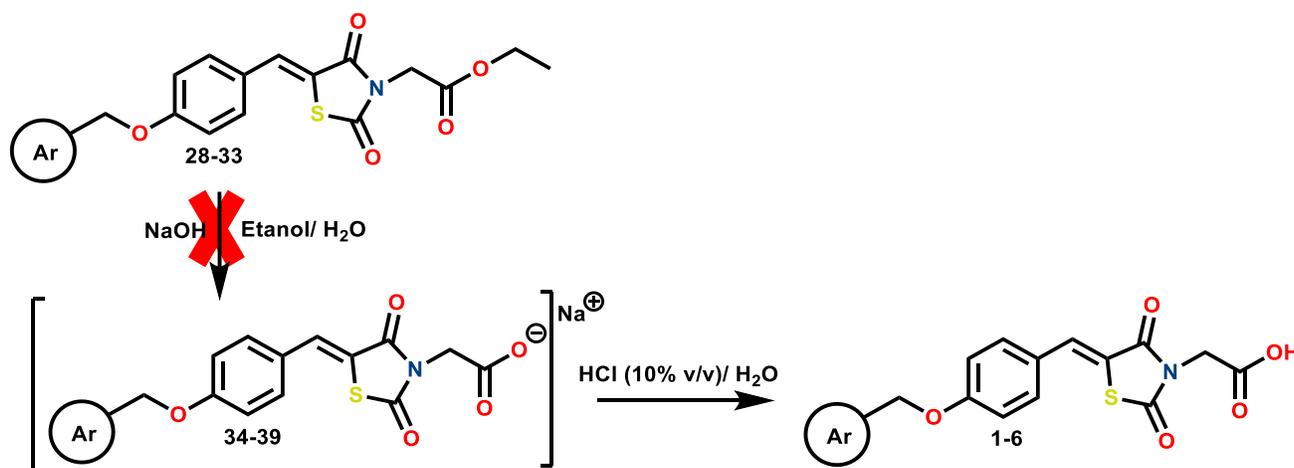
Esquema 8. Sustitución nucleofílica bimolecular de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.

c) La tercera ruta de síntesis constó de una S_{N}^2 con los precursores (13-18) utilizando ácido α -bromoacético e hidróxido de potasio disuelto en acetonitrilo, con el fin de formar el ión iminio posteriormente se retiró el baño de hielo y se agregó trietilamina. Se rotaevaporó la mezcla de disolventes a sequedad y se llevó a pH ácido. El producto de la reacción se caracterizó mediante un análisis espectroscópico, reveló que la molécula obtenida no correspondía al producto esperado (**Esquema 9**).

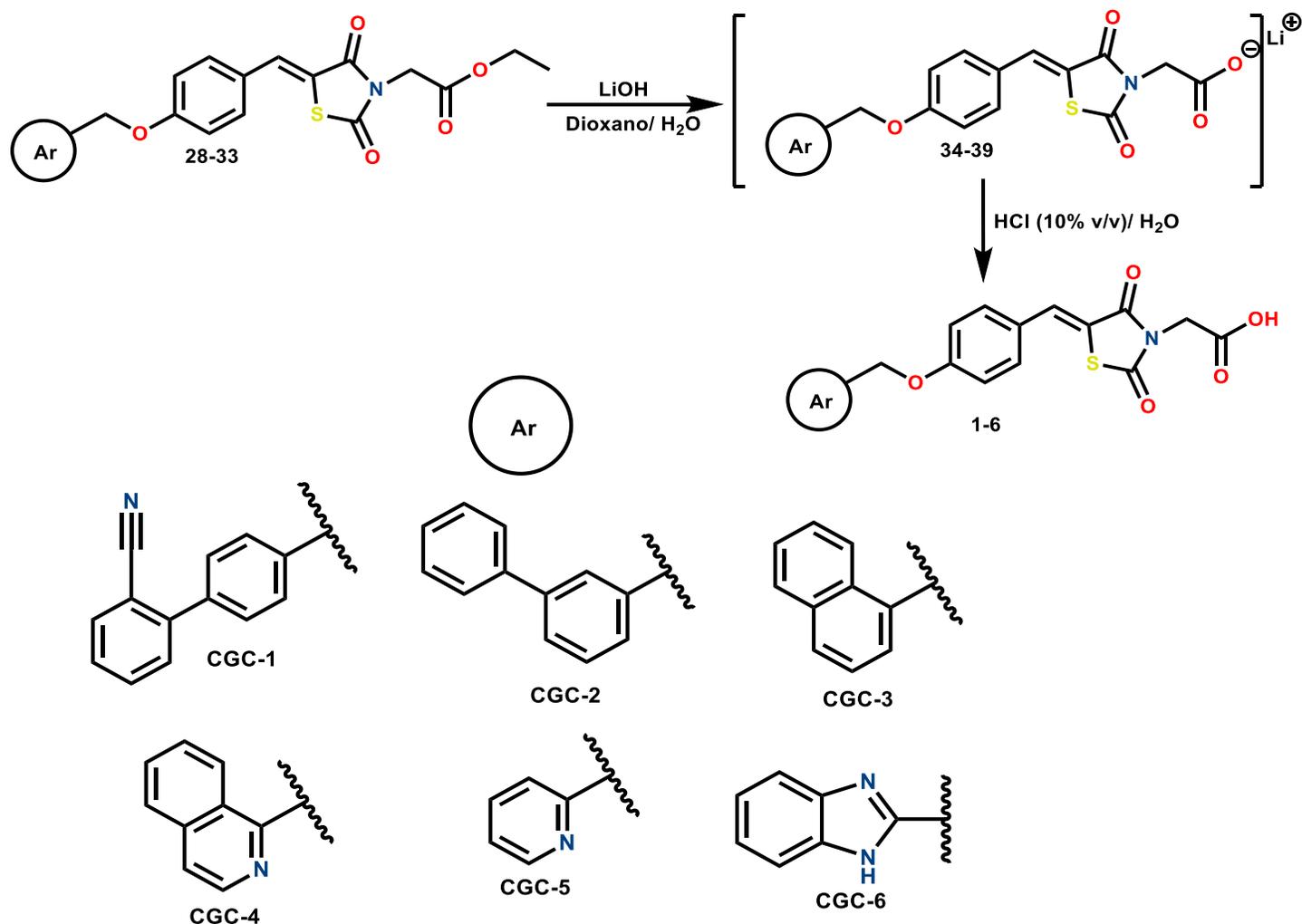




d) Como cuarta ruta de síntesis se volvió a la hidrólisis básica con hidróxido de sodio en una mezcla de etanol y agua en una proporción 3:1, usando los precursores (28-33) en un matraz bola. Se calentó en un baño de aceite, dejándose por un tiempo de 4 horas, monitoreando su progreso mediante CCF, no se observó avance de ello, por lo que se dejó más tiempo y agregando 2 equivalentes más de hidróxido de litio, se observó una diferencia en el avance del producto sobre el acetato comparado, se rotaevaporó la mezcla de disolventes a sequedad y se llevó a pH ácido. El análisis espectroscópico reveló que la molécula obtenida no correspondía al producto esperado, debido a una probable transesterificación retornando a su forma anterior (Esquema 10).



e) Se hizo una hidrólisis básica usando los precursores (**28-33**) en una mezcla de agua e hidróxido de litio (6 equivalentes) en una proporción 3:1 y dioxano como disolvente en un matraz bola. Se calentó en un baño de aceite, dejándose por un tiempo de 4 horas, monitoreando su progreso mediante CCF, observándose una diferencia en el avance del producto sobre el acetato comparado, se rotaevaporó la mezcla de disolventes a sequedad y se llevó a pH ácido. El análisis espectroscópico reveló que la molécula obtenida correspondía al producto esperado.

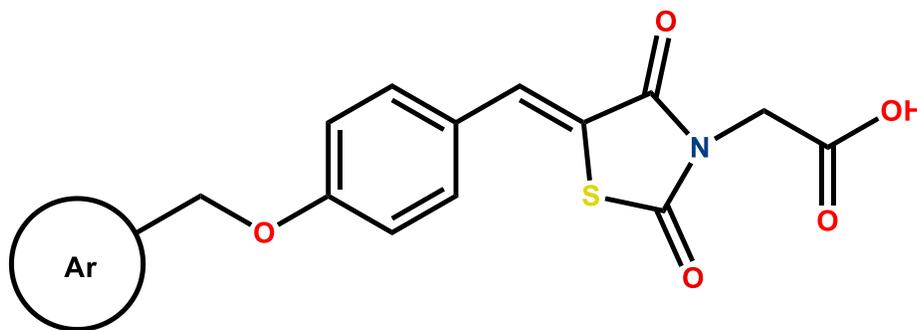


Esquema 11. Hidrólisis básica con hidróxido de litio/agua y dioxano para la obtención de los ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.

En la **Tabla 10** se muestran las propiedades de los últimos precursores obtenidos en los cuales se obtuvieron sólidos, con tiempos de reacción de 4 horas, también se observan rendimientos del 66 al 94% siendo de medianos a buenos y puntos de fusión característicos de pureza.



Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.



| Compuesto | Ar | Tiempo de reacción (h) | Rendimiento (%) | Punto de fusión (°C) | Apariencia física |
|-----------|---------------------------|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------------|
| CGC-1 | 4'-bifenil-2-carbonitrilo | 4 | 87 | 147.0-149.1 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-2 | 3-bifenilo | 4 | 75 | 133.5-135.6 | Sólido color amarillo claro |
| CGC-3 | 1-naftilo | 4 | 94 | 137.6-139.8 | Sólido color verde claro |
| CGC-4 | 2-quinolinilo | 4 | 60 | 134.3-136.5 | Sólido color verde claro |
| CGC-5 | 2-piridinilo | 4 | 68 | 141.8-144.0 | Sólido color café claro |
| CGC-6 | 2-bencimidazolilo | 4 | 66 | 187.7-190.0 | Sólido color café claro |

8.2. Caracterización estructural

Una vez que los compuestos fueron sintetizados, se llevaron a su identificación estructural mediante el uso de técnicas como resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C así como espectrometría de masas.

8.2.1. Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C

Se analizará a manera de ejemplo al compuesto **CGC-1** mostrando las señales características de esta estructura química. Se pueden observar los protones del carbono β del ácido carboxílico en 4.67 ppm, mientras que los protones del metileno del espaciador arilmetoxi se aprecian como un singulete en 5.16 ppm (**Figura 19**).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

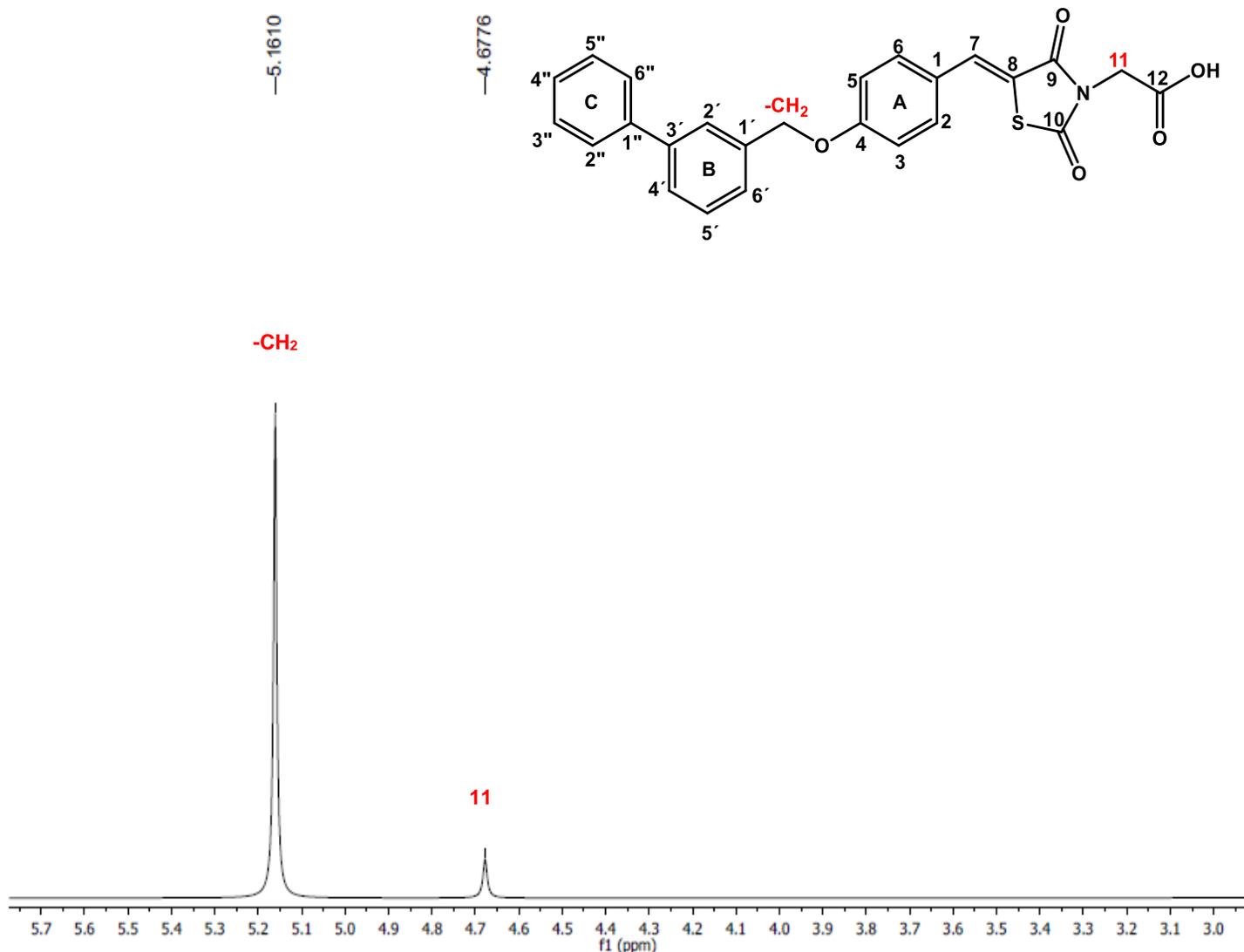


Figura 19. Espectro de RMN ^1H de protones del carbono β del ácido carboxílico y espaciador metileno del compuesto final CGC-2.

A continuación, se presenta la expansión del espectro de resonancia de ^1H en la zona aromática del compuesto **CGC-2** en el cual se puede observar en el anillo A dobletes de los protones 3A y 5A en 6.99 ppm con una constante de acoplamiento orto ($J_o = 7.8$ Hz) y de los protones 2A y 6A en 7.14 ppm con una constante de acoplamiento orto ($J_o = 8.0$ Hz). Hacia el anillo B del bifénilo observamos las señales de anillo de los protones 2' como un singulete en 7.84 ppm, el protón 4' en forma de doblete en 7.67 ppm con una constante de acoplamiento orto ($J_o = 7.2$ Hz), el protón 5' se puede encontrar de 7.58-7.64 ppm como triplete mientras que el protón 6' se puede apreciar como un doblete en 7.63 ppm con una constante de acoplamiento orto ($J_o = 7.56$ Hz). En el anillo C se puede apreciar a 7.59 ppm el protón 2'' como un doblete con una constante de acoplamiento



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

orto ($J_o = 8.22$ Hz), el protón 3'' y 5'' se localizan como un multiplete en 7.58-7.64 ppm, el protón 4'' se localiza en 7.67 ppm como un doblete con una constante de acoplamiento orto ($J_o = 7.2$ Hz) y el protón 6'' se localiza como un doblete en 7.63 ppm con una constante de acoplamiento orto ($J_o = 8.22$ Hz). El protón 7 se localiza como singulete en 7.68 ppm y por último el protón del -OH se localiza como singulete en 9.84 ppm (**Figura 20**).

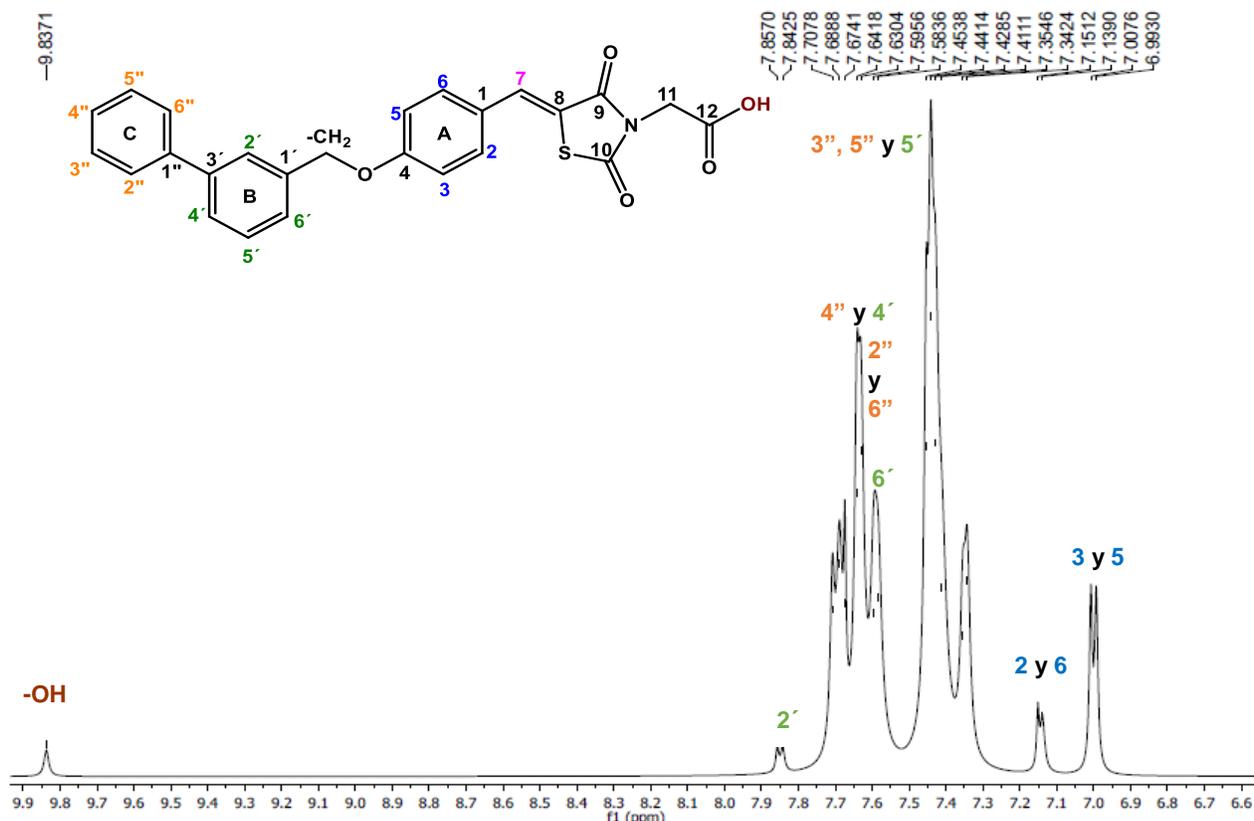


Figura 20. Espectro de RMN ^1H , expansión de la zona aromática, metileno y protón del ácido carboxílico del compuesto final CGC-2.

Se presenta la RMN de ^{13}C de éste mismo compuesto final el cual se observan la señal del carbono β al carbonilo (carbono 11) en 41.5 ppm y una señal de 69.6 ppm correspondiente al carbono del metoxiaril (**Figura 21**).



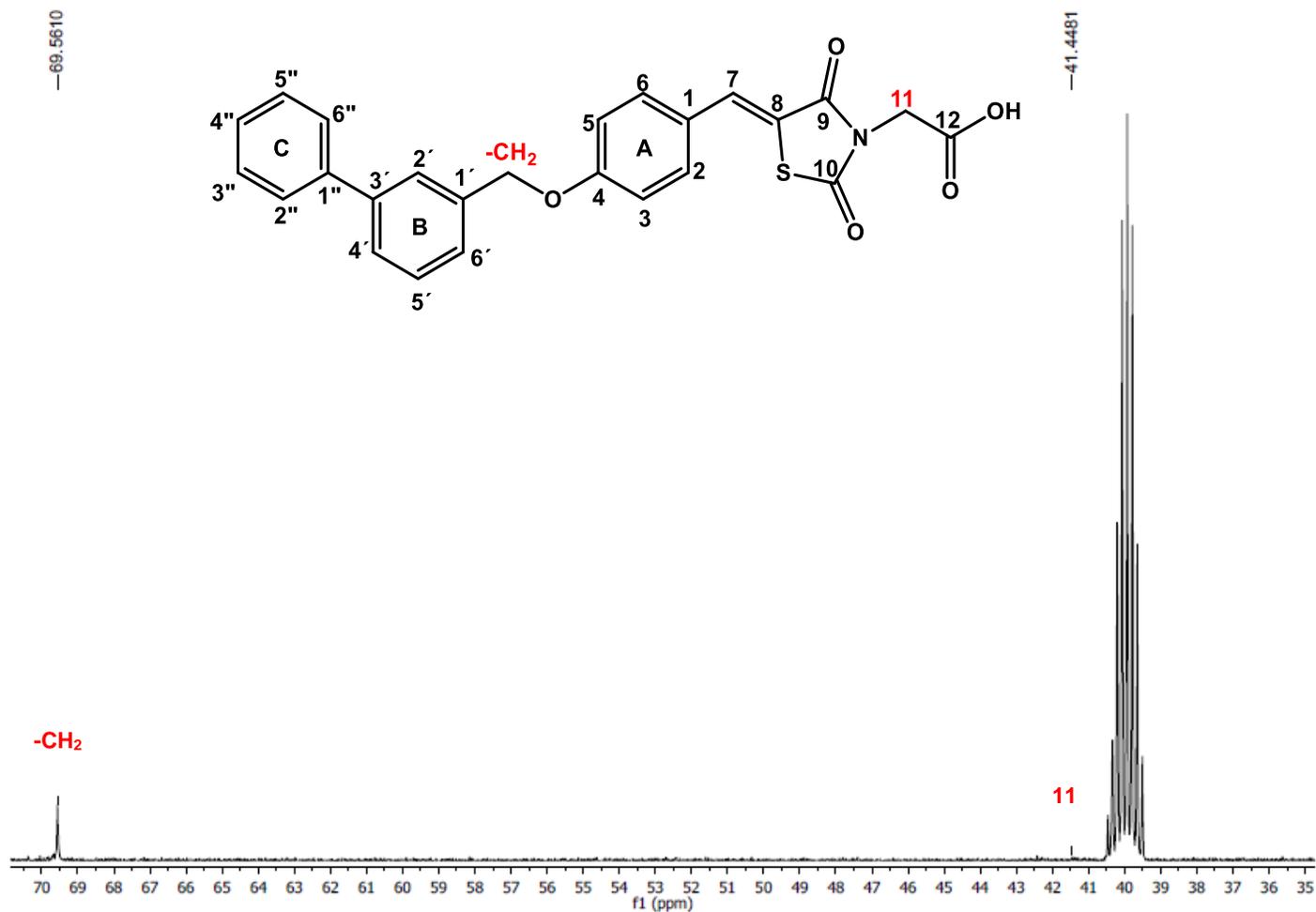


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto final CGC-2, observándose las señales para el carbono 11 correspondiente al carbono β y el carbono del espaciador metilenoxi.

El análisis hacia las demás regiones que corresponden a **CGC-2** se puede observar el carbonilo que conforma el ácido carboxílico en 171.2 ppm, al igual que los carbonilos de la tiazolidin-2,4-diona, el carbono 9 en 167 ppm y el carbono 10 en 168 ppm, se pueden apreciar los 23 átomos de carbono correspondientes al compuesto final **CGC-2** (Figura 22).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

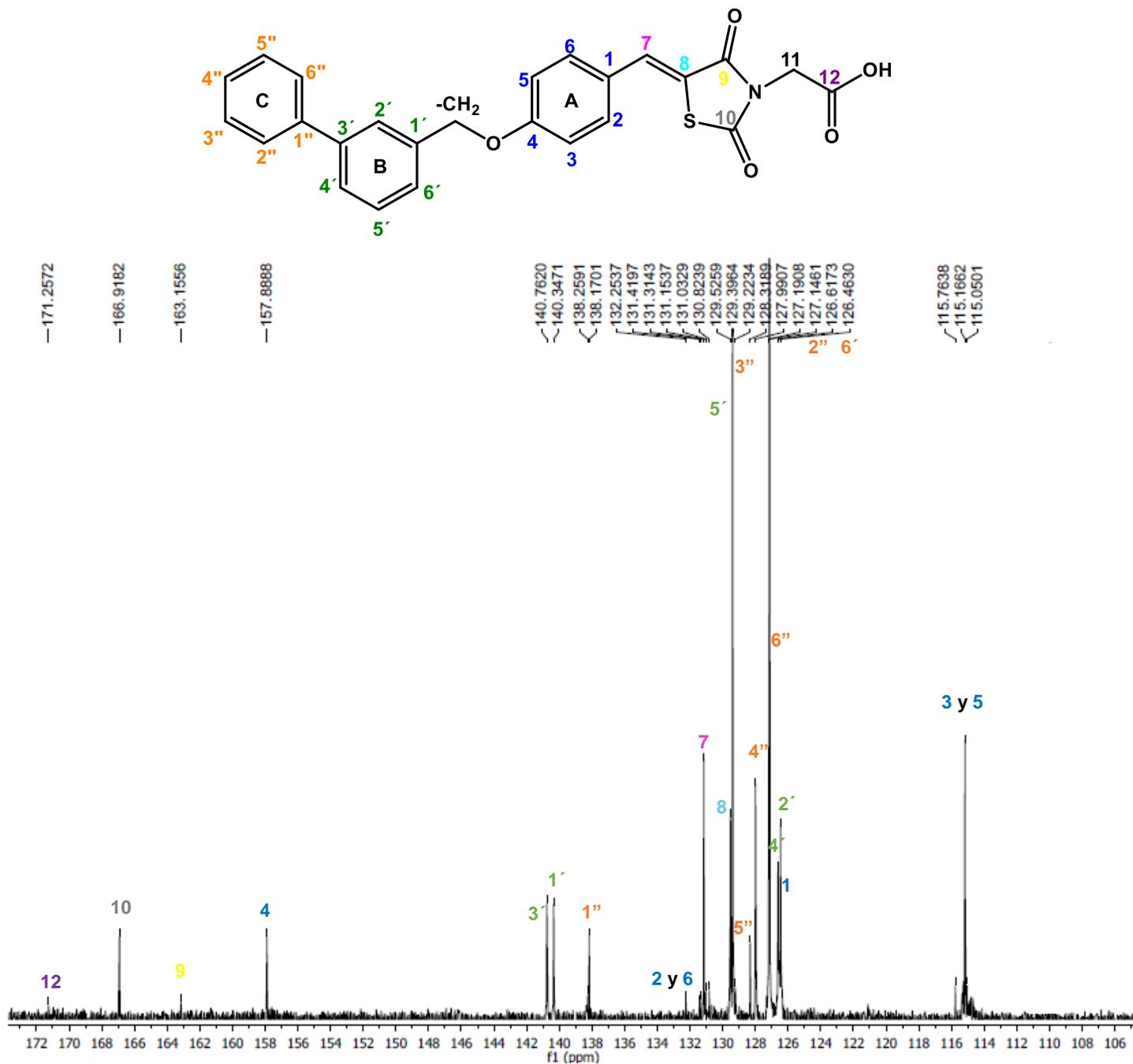
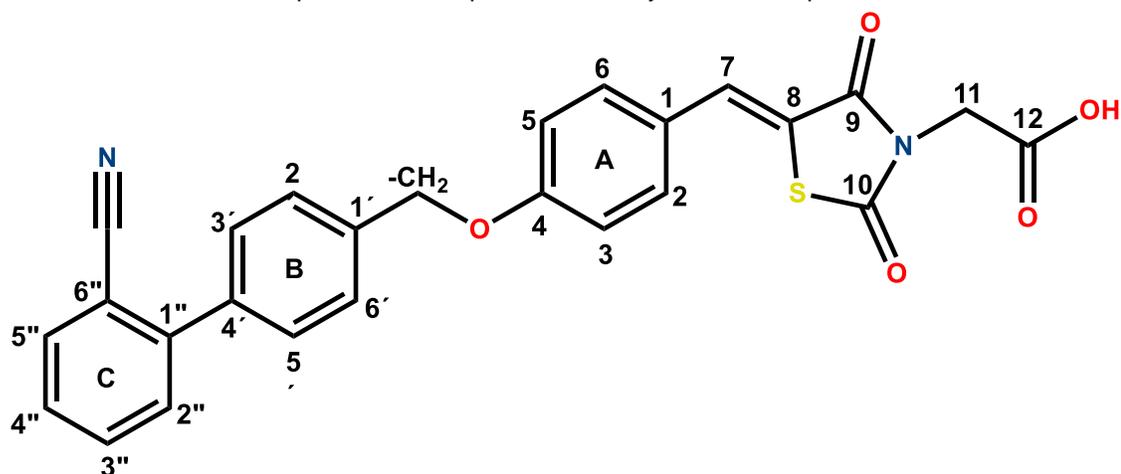


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto final CGC-2, observándose las señales correspondientes a la región aromática, metileno y carbonilos.

En las **Tablas 11 a 16** se muestran los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de la serie de compuestos **CGC-1 a 6**.



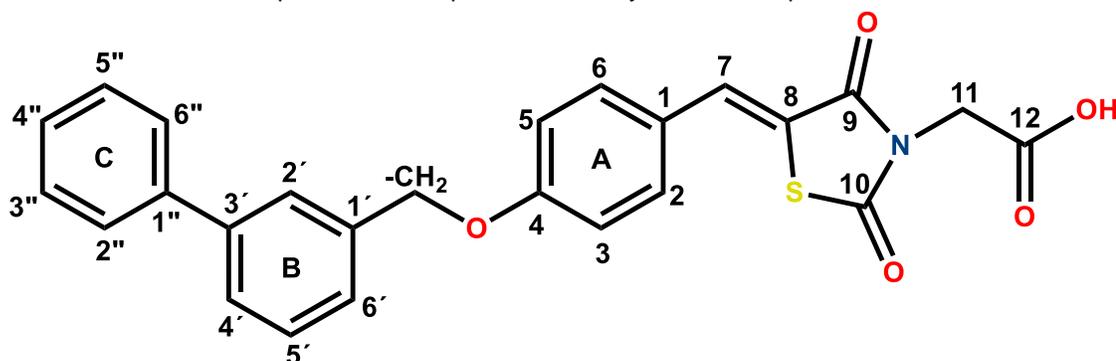
Tabla 11. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C del compuesto CGC-1.



| Posición | δ ^1H (600 MHz) (δ ,m,H,J) | δ ^{13}C (150 MHz) |
|------------------|---|------------------------------------|
| A | | |
| 1 | - | 128.5 |
| 2 | 7.17, d, 2H, $J_o= 8.46$ | 132.3 |
| 3 | 7.26, d, 2H, $J_o= 8.50$ | 115.0 |
| 4 | - | 157.2 |
| 5 | 7.26, d, 2H, $J_o= 8.50$ | 115.0 |
| 6 | 7.17, d, 2H, $J_o= 8.46$ | 132.3 |
| 7 | 7.79, s, 1H | 132.0 |
| 8 | - | 129.2 |
| 9 | - | 166.3 |
| 10 | - | 167.1 |
| 11 | 4.73, s, 2H | 45.0 |
| 12 | - | 168.5 |
| -OH | 9,88 | - |
| -CH ₂ | 5.19, s, 2H | 69.1 |
| B | | |
| 1 | - | 137.8 |
| 2 | 7.66, d, 2H, $J_o= 8.16$ | 128.6 |
| 3 | 7.60, d, 2H, $J_o= 8.24$ | 128.5 |
| 4 | - | 137.6 |
| 5 | 7.60, d, 2H, $J_o= 8.24$ | 128.5 |
| 6 | 7.66, d, 2H, $J_o= 8.16$ | 128.6 |
| C | | |
| 1 | - | 144.6 |
| 2 | - | 110.6 |
| 3 | 7.63, d, 1H, $J_o= 7.62$ | 134.0 |
| 4 | 7.58, t 1H, $J_o= 7.68$ | 157.2 |
| 5 | 7.77, t, 1H, $J_o= 7.74$ | 131.9 |
| 6 | 7.80, d, 1H, $J_o= 7.86$ | 132.3 |
| C≡N | - | 118.9 |



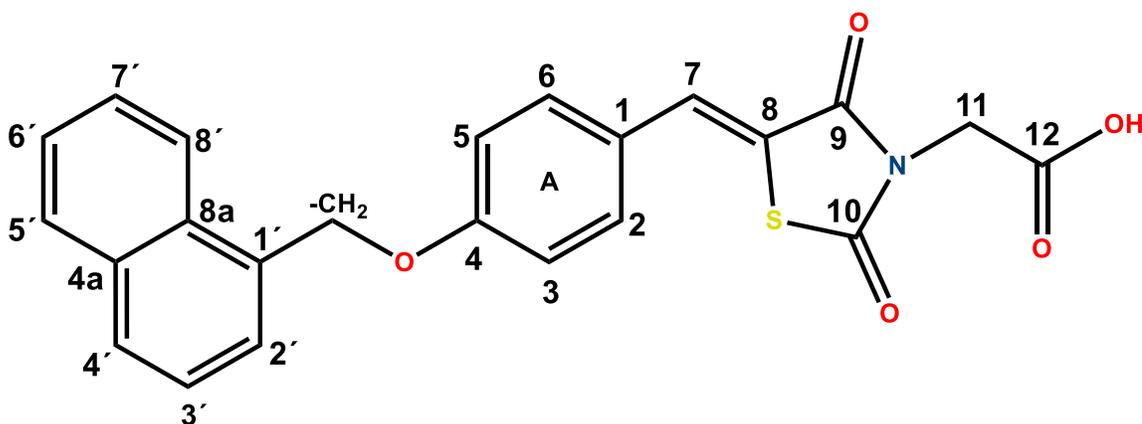
Tabla 12. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C del compuesto CGC-2.



| Posición | δ ^1H (600 MHz) (δ ,m,H,J) | δ ^{13}C (150 MHz) |
|------------------|---|------------------------------------|
| A | | |
| 1 | - | 126.6 |
| 2 | 7.14, d, 2H, $J_o= 8.04$ | 132.2 |
| 3 | 6.99, d, 2H, $J_o= 7.80$ | 115.0 |
| 4 | - | 158.0 |
| 5 | 6.99, d, 2H, $J_o= 7.80$ | 115.0 |
| 6 | 7.14, d, 2H, $J_o= 8.04$ | 132.2 |
| B | | |
| 7 | 7.68, s, 1H | 131.4 |
| 8 | - | 129.5 |
| 9 | - | 163.1 |
| 10 | - | 167.0 |
| 11 | 4.66, s, 2H | 41.4 |
| 12 | - | 171.2 |
| -OH | 9,84 | - |
| -CH ₂ | 5.16, s, 2H | 69.5 |
| C | | |
| 1' | - | 140.3 |
| 2' | 7.84, s, 1H | 126.5 |
| 3' | - | 140.8 |
| 4' | 7.67, d, 2H, $J_o= 7.20$ | 127.1 |
| 5' | 7.58-7.64, m, 3H | 129.5 |
| 6' | 7.63, d, 1H, $J_o= 7.56$ | 126.4 |
| C | | |
| 1'' | - | 138.3 |
| 2'' | 7.59, d, 2H, $J_o= 8.22$ | 127.2 |
| 3'' | 7.58-7.64, m, 3H | 129.4 |
| 4'' | 7.67, d, 2H, $J_o= 7.20$ | 128.3 |
| 5'' | 7.58-7.64, m, 3H | 129.4 |
| 6'' | 7.59, d, 1H, $J_o= 8.22$ | 127.2 |



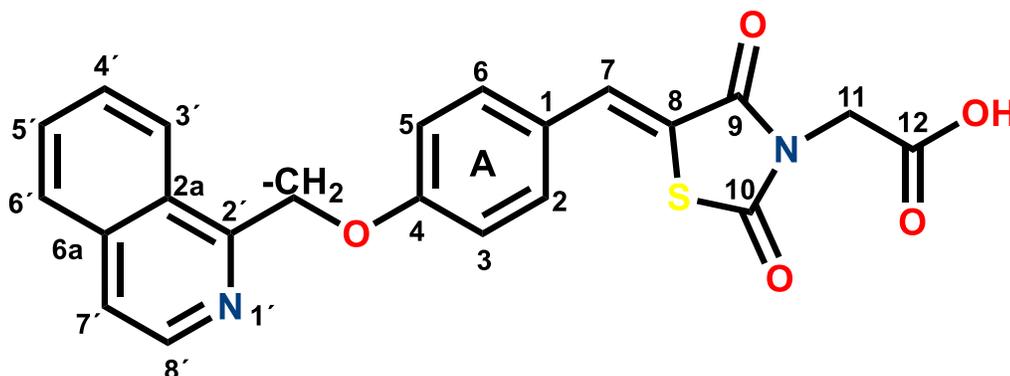
Tabla 13. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C del compuesto CGC-3.



| Posición | δ ^1H (600 MHz) (δ ,m,H,J) | δ ^{13}C (150 MHz) |
|------------------|---|------------------------------------|
| 1 | - | 125.8 |
| 2 | 7.17, d, 2H, $J_o=8.46$ | 132.6 |
| 3 | 6.96, d, 2H, $J_o=8.46$ | 114.7 |
| 4 | - | 158.0 |
| 5 | 6.96, d, 2H, $J_o=8.46$ | 114.7 |
| 6 | 7.17, d, 2H, $J_o=8.46$ | 132.6 |
| 7 | 7.70, s, 1H | 132.2 |
| 8 | - | 129.1 |
| 9 | - | 167.0 |
| 10 | - | 170.8 |
| 11 | 4.72, s, 2H | 42.4 |
| 12 | - | 171.3 |
| -OH | 9,85 | - |
| -CH ₂ | 5.52, s, 2H | 68.2 |
| Naftaleno | | |
| 1' | - | 133.7 |
| 2' | 7.66, d, 1H, 6.9 | 127.0 |
| 3' | 7.51, t, 1H, $J_o=7.56$ | 125.8 |
| 4' | 7.92, d, 1H, 8.52 | 129.0 |
| 4a | - | 133.6 |
| 5' | 7.97, d, 1H, 7.86 | 128.9 |
| 6' | 7.58-7.55, m, 2H | 126.4 |
| 7' | 7.58-7.55, m, 2H | 126.9 |
| 8' | 8.08, d, 7.97 | 124.3 |
| 8a | - | 131.6 |



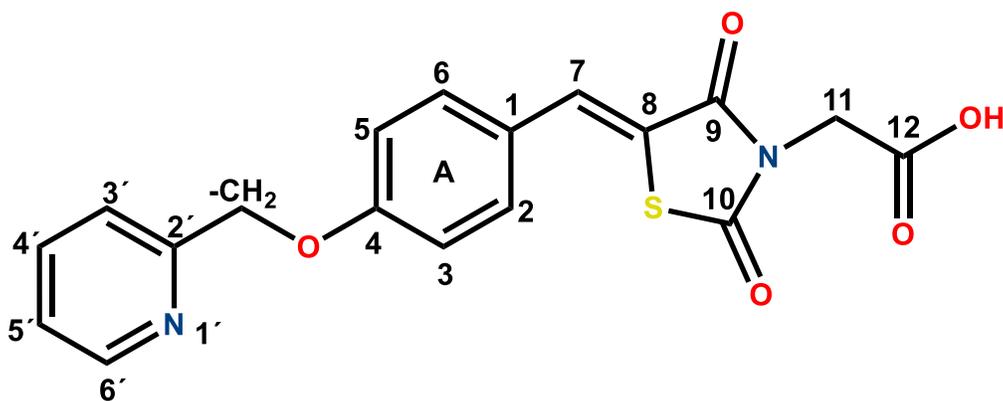
Tabla 14. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C del compuesto CGC-4.



| Posición | δ ^1H (600 MHz) (δ ,m,H,J) | δ ^{13}C (150 MHz) |
|------------------|---|------------------------------------|
| 1 | - | 127.6 |
| 2 | 7.15, d, 2H, $J_o= 8.34$ | 132.5 |
| 3 | 6.92, d, 2H, $J_o= 8.82$ | 114.7 |
| 4 | - | 158.0 |
| 5 | 6.92, d, 2H, $J_o= 8.82$ | 114.7 |
| 6 | 7.15, d, 2H, $J_o= 8.34$ | 132.5 |
| 7 | 7.69, s, 1H | 131.5 |
| 8 | - | 129.3 |
| 9 | - | 167.0 |
| 10 | - | 168.5 |
| 11 | 4.65, s, 2H | 42.4 |
| 12 | - | 170.5 |
| -OH | 9,83 | - |
| -CH ₂ | 5.35, s, 2H | 71.2 |
| Quinolina | | |
| 2' | - | 157.6 |
| 2a | - | 129.8 |
| 3' | 7.67, d, 2H, $J_o= 8.40$ | 120.0 |
| 4' | 8.00, d, 2H, $J_o= 8.46$ | 137.4 |
| 5' | 7.99, d, 1H, $J_o= 8.16$ | 129.5 |
| 6' | 7.62, d, 1H, $J_o= 7.14$ | 126.4 |
| 6a | - | 147.3 |
| 7' | 7.75, m, 3H, $J_o= 8.34$ | 132.1 |
| 8' | 8.38, d, 2H, $J_o= 8.52$ | 128.3 |



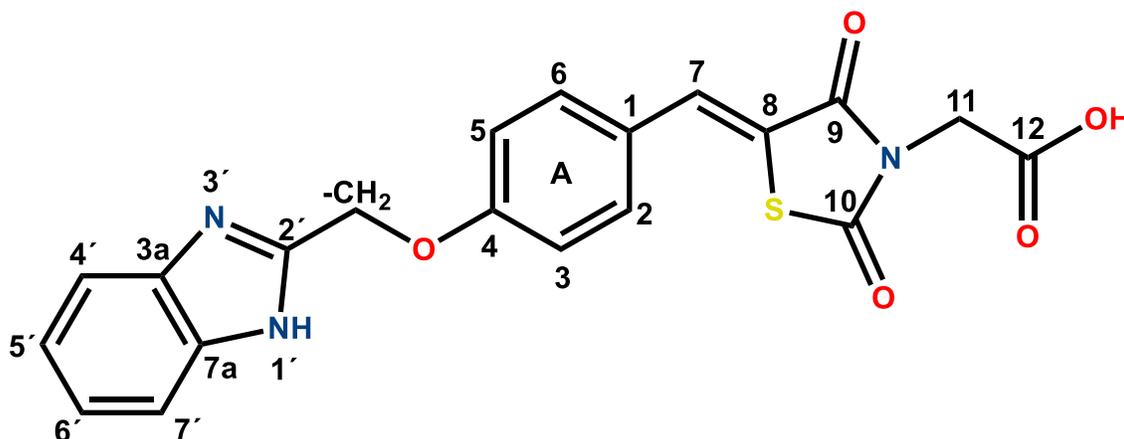
Tabla 15. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C del compuesto CGC-5.



| Posición | δ ^1H (600 MHz) (δ ,m,H,J) | δ ^{13}C (150 MHz) |
|------------------|---|------------------------------------|
| 1 | - | 127.0 |
| 2 | 7.15, d, 2H, $J_o= 8.34$ | 132.5 |
| 3 | 6.92, d, 2H, $J_o= 8.82$ | 114.7 |
| 4 | - | 158.0 |
| 5 | 6.92, d, 2H, $J_o= 8.82$ | 114.7 |
| 6 | 7.15, d, 2H, $J_o= 8.34$ | 132.5 |
| 7 | 7.69, s, 1H | 131.5 |
| 8 | - | 129.3 |
| 9 | - | 167.0 |
| 10 | - | 168.5 |
| 11 | 4.65, s, 2H | 42.4 |
| 12 | - | 170.5 |
| -OH | 9,84 | - |
| -CH ₂ | 5.35, s, 2H | 71.2 |
| Piridina | | |
| 2' | - | 157.0 |
| 3' | 7.48, d, 2H, $J_o= 7.53$ | 137.4 |
| 4' | 7.84, d, 2H, $J_o= 7.62$ | 123.4 |
| 5' | 7.32, m, 3H, $J_o= 7.45$ | 122.1 |
| 6' | 8.67, d, 1H, $J_m= 4.55$ | 149.5 |



Tabla 16. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C del compuesto CGC-6.



| Posición | δ ^1H (600 MHz) (δ ,m,H,J) | δ ^{13}C (150 MHz) |
|---------------------|---|------------------------------------|
| 1 | - | 122.4 |
| 2 | 7.55, d, 2H, $J_m=1.60$ | 132.5 |
| 3 | 7.22, d, 2H, $J_m=1.60$ | 115.0 |
| 4 | - | 159.6 |
| 5 | 7.22, d, 2H, $J_m=1.60$ | 115.0 |
| 6 | 7.55, d, 2H, $J_m=1.60$ | 132.5 |
| 7 | 7.70, s, 1H | 132.6 |
| 8 | - | 128.3 |
| 9 | - | 169.6 |
| 10 | - | 172.4 |
| 11 | 4.65, s, 2H | 42.0 |
| 12 | - | 173.0 |
| -OH | 9.85 | - |
| -NH | 10.38 | - |
| -CH ₂ | 5.37, s, 2H | 64.3 |
| Bencimidazol | | |
| 2' | - | 150.0 |
| 3a | - | 138.3 |
| 4' | 7.53, d, 2H, $J_m= 3.60$ | 116.0 |
| 5' | 7.15, m, 3H, $J_m= 2.40$ | 122.5 |
| 6' | 7.15, m, 3H, $J_m= 3.60$ | 149.5 |
| 7' | 7.62, d, 2H, $J_m= 3.60$ | 114.8 |



8.2.2. Espectrometría de Masas

A continuación, se muestra la caracterización del compuesto **CGC-2** por espectrometría de masas por FAB⁺ (**Figura 23**). Se puede observar en el compuesto **CGC-2** el pico base $m/z=154$ correspondiente a la fragmentación del anillo de bifenilo y el espaciador metilenoxi. Se puede observar de la misma forma con abundancia relativa del 1% una relación $m/z=405$ correspondiente a la fragmentación del segundo anillo del bifenilo.

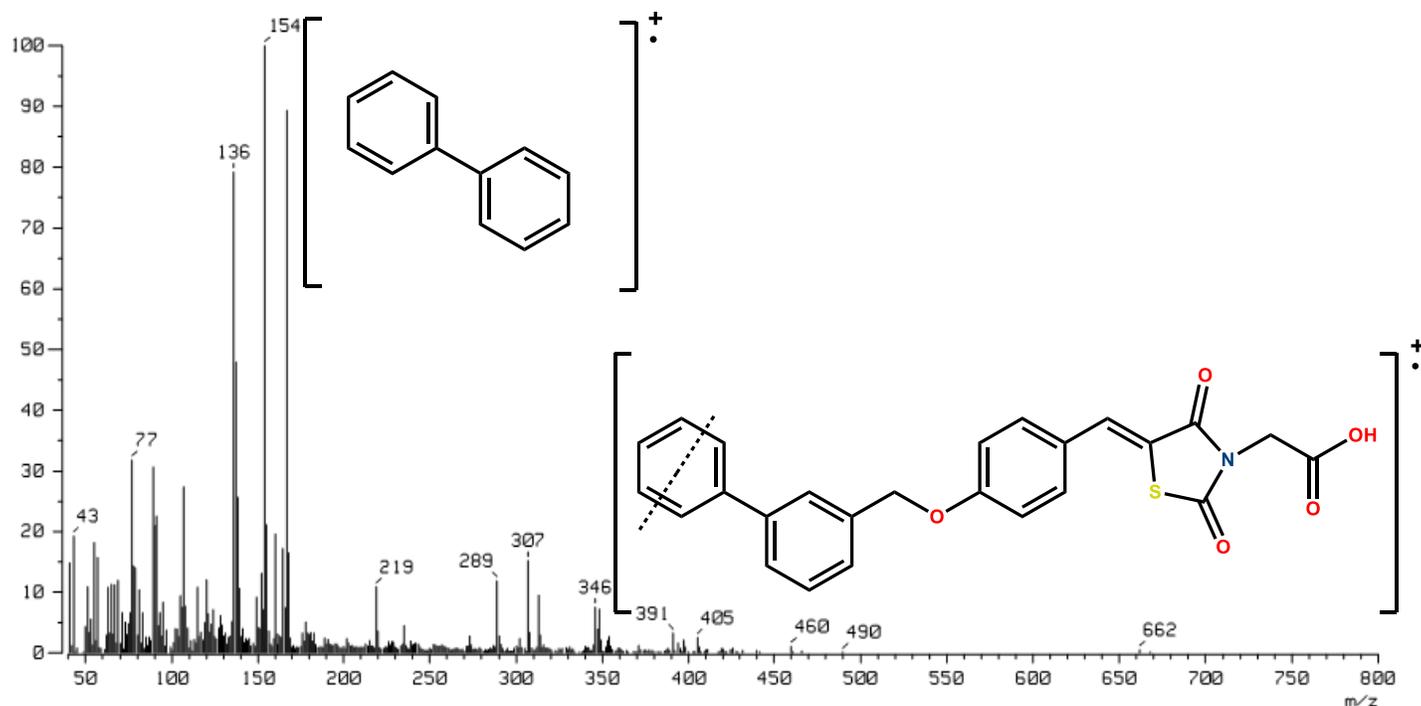


Figura 23. Espectro de masas por FAB⁺ del compuesto final **CGC-2**.



9. PARTE *IN SILICO*

9.1. Predicción de la actividad biológica de los compuestos finales CGC-1 a 6 mediante el programa PASS Online

Se calculó la actividad biológica de los compuestos finales, checando su actividad como antidiabéticos e inhibidores de las enzimas aldosa reductasa y PTP-1B (**Tabla 17**).

Tabla 17. Actividades biológicas relacionadas con la diabetes mellitus tipo II de los compuestos finales **CGC-1 a 6** en PASS Online.

| Actividad | Compuesto | Pa (%) | Pi (%) |
|-------------------------------|-----------|--------|--------|
| Antidiabético | CGC-1 | 58 | 1.4 |
| | CGC-2 | 60 | 1.2 |
| | CGC-3 | 63 | 1.2 |
| | CGC-4 | 56 | 1.6 |
| | CGC-5 | 57 | 1.4 |
| | CGC-6 | 55 | 5.9 |
| Inhibidor de aldosa reductasa | CGC-1 | 63 | 0.2 |
| | CGC-2 | 72 | 0.2 |
| | CGC-3 | 70 | 0.2 |
| | CGC-4 | 60 | 0.2 |
| | CGC-5 | 58 | 0.2 |
| | CGC-6 | 36 | 0.5 |
| Inhibidor de PTP-1B | CGC-1 | 19 | 1.4 |
| | CGC-2 | 22 | 1.0 |
| | CGC-3 | 19 | 1.0 |
| | CGC-4 | 15 | 2.1 |
| | CGC-5 | 13 | 2.7 |
| | CGC-6 | 13 | 5.5 |

Los resultados arrojados por el programa PASS Online muestran que todos los compuestos se presentan como antidiabéticos en una mediana probabilidad y de la misma forma muestran que el blanco terapéutico más afín para estos compuestos es aldosa reductasa. Hacia PTP-1B, muestran bajas probabilidades de actividad, pero no se descartan estos compuestos para pruebas *in vitro* sobre esta diana, por el contrario, muestra que no se han reportado en su base de datos compuestos similares de este proyecto. Con respecto a PTP-1B, se ha descrito previamente la extensión de la amida de la tiazolidin-2,4-diona con un ácido carboxílico ha demostrado tener actividad *in vitro* como inhibidor dual de aldosa reductasa y PTP-1B³⁰, por lo que el resultado que arroja PASS Online detalla que no se han reportado en su base de datos este tipo de estructuras con base en lo anterior es necesario escudriñar más a fondo otros programas quimiocomputacionales y bases de datos para conocer su afinidad sobre esta diana terapéutica.



9.2. admetSAR

La farmacocinética es un parámetro muy importante para la comprensión de mecanismos de acción de un fármaco o en este caso de un compuesto activo con relación a su estructura-actividad, siendo de utilidad para su posterior evaluación en múltiples pruebas in vitro e in vivo. En la **Tabla 18** se detalla el análisis farmacocinético de los compuestos finales **CGC-1 a 6** los cuales se midieron parámetros como absorción intestinal humana, permeabilidad en células Caco-2, glicoproteína-P o proteína relacionada a resistencia de fármacos, así como biotransformación de fármacos donde la familia de citocromo P450 es de vital importancia, midiendo su actividad como inhibidor o sustrato; por otro lado, se predijo su toxicidad mediante prueba de AMES, si es o no carcinógeno y toxicidad en abejas melíferas.

Tabla 18. Propiedades farmacocinéticas de los compuestos finales **CGC-1 a 6**.

| Modelo | Compuesto | Resultado | Probabilidad |
|--|--------------|-----------|--------------|
| Absorción | | | |
| Absorción en intestino humano | CGC-1 | + | 0.9765 |
| | CGC-2 | + | 0.9884 |
| | CGC-3 | + | 0.9873 |
| | CGC-4 | + | 0.9840 |
| | CGC-5 | + | 0.9828 |
| | CGC-6 | + | 0.9837 |
| Sustrato de Glicoproteína-P | CGC-1 | - | 0.8120 |
| | CGC-2 | - | 0.8678 |
| | CGC-3 | - | 0.8851 |
| | CGC-4 | - | 0.9026 |
| | CGC-5 | - | 0.9044 |
| | CGC-6 | - | 0.8682 |
| Metabolismo | | | |
| 3A4 (sustrato) | CGC-1 | + | 0.6421 |
| | CGC-2 | + | 0.5828 |
| | CGC-3 | + | 0.6097 |
| | CGC-4 | + | 0.5943 |
| | CGC-5 | + | 0.5511 |
| | CGC-6 | + | 0.5995 |
| 2D6 (sustrato) | CGC-1 | - | 0.8529 |
| | CGC-2 | - | 0.8613 |
| | CGC-3 | - | 0.8417 |
| | CGC-4 | - | 0.8690 |
| | CGC-5 | - | 0.8864 |
| | CGC-6 | - | 0.8613 |
| 2C9 (sustrato) | CGC-1 | - | 0.7953 |
| | CGC-2 | - | 0.7939 |
| | CGC-3 | - | 0.8032 |
| | CGC-4 | - | 0.8137 |
| | CGC-5 | - | 0.8119 |
| | CGC-6 | - | 0.8068 |



| Toxicidad | | | |
|-------------------------------|-------|---|--------|
| Toxicidad de AMES | CGC-1 | - | 0.6100 |
| | CGC-2 | - | 0.6600 |
| | CGC-3 | + | 0.5100 |
| | CGC-4 | - | 0.6500 |
| | CGC-5 | - | 0.7400 |
| | CGC-6 | - | 0.6400 |
| Carcinogénesis | CGC-1 | - | 0.7576 |
| | CGC-2 | - | 0.7576 |
| | CGC-3 | - | 0.7954 |
| | CGC-4 | - | 0.8608 |
| | CGC-5 | - | 0.8387 |
| | CGC-6 | - | 0.9006 |
| Toxicidad en abejas melíferas | CGC-1 | - | 0.5280 |
| | CGC-2 | + | 0.5168 |
| | CGC-3 | + | 0.6880 |
| | CGC-4 | + | 0.6123 |
| | CGC-5 | - | 0.5135 |
| | CGC-6 | + | 0.5575 |

Los resultados de admetSAR arrojan que estos compuestos tienen altas probabilidades de absorberse en el intestino humano. Por otra parte, mostraron altas probabilidades de no ser sustrato de glicoproteína-P que es una proteína de eflujo de fármacos, causando resistencia a ellos.⁵¹

En la parte de metabolismo o biotransformación de fármacos, todos los compuestos finales son sustratos de la isoforma 3A4 en medianas probabilidades. En la parte de toxicidad se puede apreciar que el compuesto final **CGC-3** es tóxico en la prueba de AMES en medianas probabilidades. Los compuestos **CGC-1 a 6** no son carcinogénicos con altas probabilidades, con respecto a toxicidad en abejas melíferas 4 de 6 compuestos son tóxicos para estas especies ya que cuando se desechan de forma incorrecta se van hacia los mantos acuíferos, las abejas toman del agua contaminada y perecen, esto ha sucedido a lo largo del tiempo reduciendo su población de forma significativa y son de vital importancia por sus características polinizadoras.



9.3. OSIRIS (Organic Chemistry Portal)

Este programa quimiocomputacional predice propiedades toxicológicas como mutagenicidad, tumorigenicidad, irritante cutáneo y efectos en el aparato reproductor. Por otro lado, predice propiedades fisicoquímicas como solubilidad acuosa y lipofilicidad y por último parámetros farmacológicos que comparan el compuesto a analizar con fármacos en el mercado (*druglikeness* y *drugscore*). En la **Tabla 19** se observan las calificaciones arrojados por OSIRIS, en el cual se detallan como semáforo el nivel de toxicidad como color verde (aceptable), amarillo (riesgo moderado) y rojo (alto riesgo).

Tabla 19. Resultados de los compuestos finales **CGC-1 a 6** del programa OSIRIS.

| Parámetro | Compuesto | Resultado |
|----------------------------------|------------------|-----------|
| | Toxicidad | |
| Mutágeno | CGC-1 | Verde |
| | CGC-2 | Verde |
| | CGC-3 | Amarillo |
| | CGC-4 | Verde |
| | CGC-5 | Verde |
| | CGC-6 | Verde |
| Tumorigeno | CGC-1 | Verde |
| | CGC-2 | Verde |
| | CGC-3 | Rojo |
| | CGC-4 | Verde |
| | CGC-5 | Verde |
| | CGC-6 | Verde |
| Irritante | CGC-1 | Verde |
| | CGC-2 | Verde |
| | CGC-3 | Verde |
| | CGC-4 | Verde |
| | CGC-5 | Verde |
| | CGC-6 | Verde |
| Aparato reproductor | CGC-1 | Verde |
| | CGC-2 | Verde |
| | CGC-3 | Verde |
| | CGC-4 | Verde |
| | CGC-5 | Verde |
| | CGC-6 | Verde |
| Parámetros fisicoquímicos | | |
| cLogP | CGC-1 | 3.95 |
| | CGC-2 | 4.42 |
| | CGC-3 | 3.41 |
| | CGC-4 | 2.52 |
| | CGC-5 | 1.28 |
| | CGC-6 | 2.04 |



| | | |
|--|--------------|-------|
| Solubilidad ($\mu\text{g/mL}$) | CGC-1 | 190 |
| | CGC-2 | 400 |
| | CGC-3 | 640 |
| | CGC-4 | 5760 |
| | CGC-5 | 57210 |
| | CGC-6 | 520 |
| Propiedades farmacológicas | | |
| Druglikeness | CGC-1 | 5.18 |
| | CGC-2 | 0.66 |
| | CGC-3 | 0.78 |
| | CGC-4 | 0.65 |
| | CGC-5 | 0.50 |
| | CGC-6 | 0.03 |
| Drugscore | CGC-1 | 0.20 |
| | CGC-2 | 0.31 |
| | CGC-3 | 0.17 |
| | CGC-4 | 0.40 |
| | CGC-5 | 0.60 |
| | CGC-6 | 0.60 |

Acerca de las alertas toxicológicas, el compuesto **CGC-3** mostró 2 clases de alertas, de moderado riesgo como mutágeno y de alto riesgo como tumorigeno, siendo el único compuesto a descartar hacia futuras evaluaciones. Con respecto al análisis fisicoquímico en el parámetro de lipofilicidad (cLogP) se muestran buenos valores de lipofilicidad menores a 5 los cuales muestran una buena permeabilidad, este programa detalla que la solubilidad de estos compuestos es buena. Se puede inferir que los compuestos **CGC-1 a 6** presentan buenas características farmacocinéticas disminuyendo de esta forma su biotransformación. El *druglikeness* como se mencionó con anterioridad equilibra diversas propiedades moleculares, así como sus características estructurales a partir de fragmentos lipofílicos de fármacos existentes en el mercado, no presentan valores altos, llegando a la conclusión que los fragmentos lipofílicos con excepción de **CGC-1** no se encuentran existentes en el mercado, y se podrían tomar a consideración para futuras evaluaciones. Por último, el *drugscore* muestra la calificación acorde a todos los parámetros que evalúa, para estos compuestos pueden ser de alto y mediano riesgo, sin embargo, no puede descartarse ya que en la literatura se ha analizado y observado que estos compuestos presentan muy buena actividad como inhibidores, por lo que se tendría que evaluar en otros programas quimiocomputacionales descartando o no otros candidatos.



9.4. Swiss Target Prediction

Los compuestos **CGC-1 a 6** mostraron una afinidad calculada sobre las enzimas aldosa reductasa y PTP-1B. Estos compuestos finales muestran una tendencia hacia la familia de las fosfatasas (**Tabla 20**).

Tabla 20. Swiss Target Prediction de los compuestos finales **CGC-1 a 6**.

| Compuestos | Dianas terapéuticas |
|------------|---------------------------|
| CGC-1 | Aldosa reductasa y PTP-1B |
| CGC-2 | |
| CGC-3 | |
| CGC-4 | |
| CGC-5 | |
| CGC-6 | |

9.5. ACD/Toxsuite

Este software comercial calcula una diversidad de parámetros toxicológicos fundamentales tales como:

- Inhibición de isoformas de CYP450.
- Bloqueo de canales hERG.
- Toxicidad aguda.

9.5.1. Inhibición de las isoformas de CYP450

La biotransformación de fármacos es un proceso fundamental que consiste en que un fármaco que es liposoluble, bajo una serie de transformaciones, se convierta en metabolitos que sean hidrosolubles y sean desechados en orina o en heces. Este proceso se da en órganos como hígado, intestino, riñones, pulmones entre otros órganos. Principalmente se dan reacciones de oxidación-reducción e hidrólisis, sin embargo, algunos fármacos pueden inhibir estas isoformas, ocurriendo un cambio completo en el comportamiento de otras isoformas las cuales pueden generar metabolitos que sean tóxicos y por ende desplazarse hacia otras vías de biotransformación llamadas de conjugación o de fase II. Esto genera una serie de metabolitos tóxicos o conjugados y puede causar estragos en el organismo, por lo cual el estudio de la inhibición de isoformas importantes como 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 y 1A2 son esenciales para comprender si los compuestos bioactivos pueden inhibirlos. En la **Tabla 21** se detalla el porcentaje de inhibición de los compuestos **CGC-1 a 6** ($CI_{50} < 10 \mu M$).⁵¹⁻⁵⁶



Tabla 21. Porcentaje de inhibición de las isoformas CYP450 de los compuestos finales **CGC-1 a 6**.

| | | |
|-------------|--------------------|-----------|
| 3A4 | CGC-1 | 7 |
| | CGC-2 | 8 |
| | CGC-3 | 7 |
| | CGC-4 | 10 |
| | CGC-5 | 8 |
| | CGC-6 | 12 |
| | Clotrimazol | 85 |
| 2D6 | CGC-1 | 1 |
| | CGC-2 | 2 |
| | CGC-3 | 2 |
| | CGC-4 | 1 |
| | CGC-5 | 1 |
| | CGC-6 | 2 |
| | Clotrimazol | 7 |
| 2C9 | CGC-1 | 10 |
| | CGC-2 | 12 |
| | CGC-3 | 16 |
| | CGC-4 | 11 |
| | CGC-5 | 10 |
| | CGC-6 | 16 |
| | Clotrimazol | 41 |
| 2C19 | CGC-1 | 2 |
| | CGC-2 | 5 |
| | CGC-3 | 4 |
| | CGC-4 | 5 |
| | CGC-5 | 2 |
| | CGC-6 | 4 |
| | Clotrimazol | 80 |
| 1A2 | CGC-1 | 0 |
| | CGC-2 | 0 |
| | CGC-3 | 1 |
| | CGC-4 | 1 |
| | CGC-5 | 2 |
| | CGC-6 | 2 |
| | Clotrimazol | 12 |

Los compuestos **CGC-1 a 6** muestran muy bajas probabilidades de inhibición de las isoformas de CYP450 comparados con clotrimazol (antifúngico de uso clínico) como control positivo. La isoforma que tuvo un mayor porcentaje de inhibición es el 2C9 con porcentajes mayores a 10, sin embargo, no representa alguna clase de alerta, por lo que estos compuestos muestran ser seguros para hacerse otro tipo de estudios se espera no presenten interacciones fármaco-fármaco.



9.5.2. Bloqueo de canales hERG

La medición de este parámetro involucra cardiotoxicidad y es parte fundamental en el descubrimiento de nuevas entidades moleculares. Los canales hERG se relacionan con los canales de potasio que se encuentran en los miocitos. Cuando estos canales se ven bloqueados ocurren arritmias y una potencial muerte, de manera más específica, cuando ocurre un cambio en el ritmo cardiaco, provoca un síndrome de prolongación del intervalo QT. Cuando un fármaco bloquea estos canales de potasio específicos para hERG, existe un bloqueo de iones de potasio de los miocitos, lo cual causa un retraso en la repolarización del miocito haciendo que ocurra el fenómeno anteriormente mencionado.

En la **Tabla 22** se muestran los resultados de porcentaje de inhibición de canales hERG de los compuestos **CGC-1 a 6**.

Tabla 22. Probabilidad de bloqueo de los canales hERG de los compuestos finales **CGC-1 a 6** ($k_i < 10 \mu\text{M}$).

| Compuesto | Probabilidad de bloqueo de los canales hERG |
|---------------------|---|
| CGC-1 | 17 % |
| CGC-2 | 13 % |
| CGC-3 | 4 % |
| CGC-4 | 2 % |
| CGC-5 | 1 % |
| CGC-6 | 2 % |
| Clorfenamina | 93 % |

Los compuestos **CGC-1 a 6** no presentan alertas con respecto al bloqueo de los canales hERG, se utilizó clorfenamina como control positivo. La presencia de un ácido carboxílico como extensión del anillo de tiazolidin-2,4-diona confiere a esta clase de compuestos una baja de probabilidad como bloqueadores de estos canales. Esto debiéndose a que los ácidos carboxílicos a pH fisiológico se encuentran ionizados, por lo tanto, en esta forma no existen interacciones con el canal hERG.

9.5.3. Toxicidad aguda

Éste último parámetro que ofrece ACD/Toxsuite permite comprender el comportamiento de un compuesto bioactivo si se realizaran en pruebas *in vivo* y determinar de esta forma la dosis letal media (DL₅₀) (mg/kg). Esto se determina si el compuesto se administra por vía oral e intraperitoneal en un modelo murino tanto en ratas y ratones. Los resultados arrojados por el programa se comparan con parámetros establecidos por la OECD (Organization for Economic



Co-operation and Development), determinándose la clasificación de toxicidad. En la **Tabla 23** se pueden observar los resultados de toxicidad aguda de los compuestos **CGC-1 a 6** y en la **Tabla 24** la clasificación de toxicidad de la OECD.

Tabla 23. Toxicidad aguda de los compuestos finales **CGC-1 a 6**.

| Compuesto | DL ₅₀ (mg/kg) | Categoría |
|---|--------------------------|-----------|
| Modelo: Rata administración vía oral | | |
| CGC-1 | 680 | IV |
| CGC-2 | 800 | IV |
| CGC-3 | 230 | IV |
| CGC-4 | 1000 | IV |
| CGC-5 | 510 | IV |
| CGC-6 | 680 | IV |
| Modelo: Rata administración vía intraperitoneal | | |
| CGC-1 | 480 | IV |
| CGC-2 | 330 | IV |
| CGC-3 | 160 | IV |
| CGC-4 | 250 | IV |
| CGC-5 | 600 | IV |
| CGC-6 | 570 | IV |
| Modelo: Ratón administración vía oral | | |
| CGC-1 | 1300 | IV |
| CGC-2 | 2400 | V |
| CGC-3 | 1700 | IV |
| CGC-4 | 1500 | IV |
| CGC-5 | 1600 | IV |
| CGC-6 | 2600 | V |
| Modelo: Ratón administración vía intraperitoneal | | |
| CGC-1 | 550 | IV |
| CGC-2 | 420 | IV |
| CGC-3 | 520 | IV |
| CGC-4 | 440 | IV |
| CGC-5 | 380 | IV |
| CGC-6 | 560 | IV |

Tabla 24. Clasificación de toxicidad de la OECD.

| Categoría | Rango de DL ₅₀ | Clasificación |
|-----------|-------------------------------------|--------------------|
| I | < 5 mg/kg | Altamente tóxico |
| II | 5 ≤ DL ₅₀ ≤ 50 mg/kg | Muy tóxico |
| III | 50 ≤ DL ₅₀ ≤ 300 mg/kg | Tóxico |
| IV | 300 ≤ DL ₅₀ ≤ 2000 mg/kg | Toxicidad moderada |
| V | DL ₅₀ > 2000 mg/kg | Sin peligro |

Los resultados hacia este parámetro demuestran que los compuestos **CGC-1 a 6** podrían administrarse en cualquier modelo murino de forma oral e intraperitoneal ya que se encuentran en una categoría IV y V siendo de toxicidad moderada o sin peligro.



Normalmente los fármacos que se encuentran en el mercado se encuentran en categoría III-IV de la OECD siendo tóxicos o de toxicidad moderada, por lo que estos compuestos podrían posicionarse de forma segura en la realización de las pruebas *in vivo* y determinar una dosis efectiva, así como la administración si sea oral o intraperitoneal.



10. ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE LOS ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS SOBRE ALDOSA REDUCTASA y PTP-1B

Se hizo un análisis *a posteriori* de los compuestos **CGC-1 a 6**, el cual consiste en realizar el acoplamiento molecular correspondiente sobre las dianas terapéuticas propuestas para este proyecto, En principio se debe hacer una validación de las proteínas a analizar con su respectivo ligando co-cristalizado el cual se puede descargar del portal *Protein Data Bank* (PDB), esto con el fin de saber hacia donde los nuevos ligandos pueden acoplarse apropiadamente a su sitio de unión.

10.1. Análisis de los compuestos CGC-1 a 6 mediante el servidor DIA-DB

DIA-DB es un servidor exclusivo de dianas terapéuticas implicadas en la diabetes mellitus tipo II siendo un total de 18 blancos terapéuticos analizados, realiza un cribado molecular inverso. En la **Tabla 25** se detallan las energías de unión que arroja DIA-DB contra las 3 dianas seleccionadas para esta investigación.

Tabla 25. Energías de unión de los compuestos finales **CGC-1 a 6** del servidor DIA-DB.

| Blanco terapéutico | Compuesto | Energía de unión (kcal/mol) |
|--------------------|-----------|-----------------------------|
| Aldosa reductasa | CGC-1 | -9.3 |
| | CGC-2 | -10.8 |
| | CGC-3 | -10.3 |
| | CGC-4 | -10.9 |
| | CGC-5 | -8.8 |
| | CGC-6 | -9.8 |
| PTP-1B | CGC-1 | -8.3 |
| | CGC-2 | -8.3 |
| | CGC-3 | -8.8 |
| | CGC-4 | -8.4 |
| | CGC-5 | -7.4 |
| | CGC-6 | -8.0 |

Los datos obtenidos nos indican que todos los compuestos finales presentan una buena energía de unión sobre los 2 blancos terapéuticos, un rango de energías de unión óptima es de -7 a -12 kcal/mol representan uniones débiles como puentes de hidrógeno, interacciones de tipo van der Waals. Con base en lo arrojado se hará un acoplamiento molecular de los compuestos **CGC-1 a 6** hacia los 2 blancos terapéuticos propuestos para este proyecto.



10.2. Acoplamiento molecular de los compuestos CGC-1 a 6 hacia aldosa reductasa

Como parte del protocolo del acoplamiento molecular sobre aldosa reductasa se realizó la validación correspondiente. Esto consistió en el *redocking* del inhibidor IDD594, sobre la estructura con el código PDB: 1US0. Una vez que se determinó la coincidencia entre poses ($\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$) se realizó el acoplamiento molecular con los compuestos **CGC-1 a 6**.

Como se ha comentado, el sitio catalítico de aldosa reductasa se forma cuando la co-enzima NADPH ocupa la cavidad que le corresponde (pliegue barril-TIM). Esto provoca que los residuos Trp 20, Tyr 48, His 110 y Trp 111 formen junto con la co-enzima una cavidad conocida como el sitio de unión de aniones. Diversos estudios han reportado la poca movilidad que posee esta región y han sugerido enfocar el diseño de ligandos en compuestos hidrofóbicos.⁶⁰

Esto se debe a que la región comprendida en los residuos Val 297 a Leu 300 forman una región secundaria denominada sitio de selectividad.⁶¹ Adicionalmente, se ha observado que Leu 300 actúa como “portero” alterando la forma y el tamaño de esta región secundaria permitiendo el ajuste inducido de ligandos.⁶²

Por lo anterior, aldosa reductasa resulta un sistema interesante para el desarrollo de nuevos protocolos y métodos *in silico*.⁶³ En particular, en el presente trabajo se realizaron dos protocolos de acoplamiento sobre aldosa reductasa: uno convencional y otro con restricciones espaciales y farmacofóricas. Este último se utiliza principalmente para el acoplamiento de fragmentos o subestructuras cuyo modo de unión ya está bien conocido y caracterizado.⁶⁴

Para el protocolo convencional se usó Autodock VINA, este programa se ha usado en el estudio de diversos sistemas protéicos y enzimáticos en presencia de ligandos.⁶⁵⁻⁶⁷

En general, Autodock VINA posee una capacidad predictiva significativa que en diversos estudios se ha observado alrededor del 65 al 70%^{68,69}, en la **Tabla 26** se presentan los valores de puntaje para la serie **CGC-1 a 6**.



ACOPLAMIENTO MOLECULAR

Tabla 26. Resumen estadístico obtenido con Autodock VINA para los compuestos de la serie **CGC-1 a 6**. La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses.

| Compuesto | CGC-1 | CGC-2 | CGC-3 | CGC-4 | CGC-5 | CGC-6 |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| Resumen de estadística | | | | | | |
| Mín | -10.65 | -12.62 | -11.46 | -10.54 | -9.19 | -11.02 |
| 1Q | -10.25 | -11.92 | -10.41 | -10.0 | -8.50 | -10.16 |
| Media | -9.44 | -11.36 | -9.66 | -9.47 | -7.84 | -9.63 |
| 3Q | -8.70 | -10.72 | -8.67 | -8.70 | -7.03 | -8.10 |
| Máx | -8.30 | -10.03 | -8.18 | -8.19 | -6.85 | -8.42 |
| SD | 0.84 | 0.78 | 1.06 | 0.75 | 0.80 | 0.80 |

Debido a que los compuestos **CGC-1 a 6** presentan el mismo fragmento base ((ácido-dioxotiazolidin-3-il)acético) se espera que tengan el mismo modo de unión.⁷⁰

Por lo anterior, se realizó el acoplamiento molecular obteniendo 25 poses de cada compuesto. De esta manera se obtienen en total 150 poses para el fragmento base. Utilizando el programa MOE se calculó la huella digital de interacción (*PLIF*, por sus siglas en inglés). Las huellas digitales moleculares son representaciones usadas ampliamente en estudios quimioinformáticos.⁷¹⁻⁷⁴ En el caso del *PLIF*, se codifica la información de interacción que recupera MOE para cada una de las poses. Obteniendo así un histograma de contactos que permite identificar el modo de unión conservado de los compuestos **CGC-1 a 6** (Figura 24).

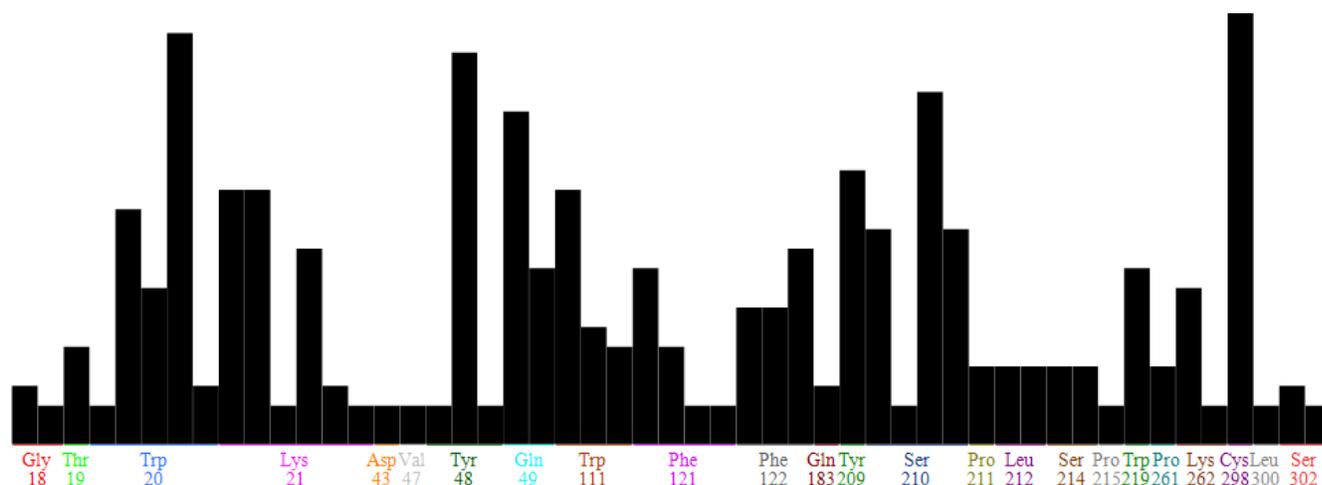


Figura 24. *PLIF* de los compuestos **CGC-1 a 6** obtenido de las poses de Autodock VINA.



Del análisis de este modo de unión se determinó que los compuestos de la serie **CGC-1 a 6** ocupan parte de la cavidad de la co-enzima de aldosa reductasa. Se observan interacciones con residuos polares y cargados que interaccionan con los grupos fosfato de la co-enzima. Además, la naturaleza de interacción con Tyr 48 es por apilamiento y no por puente de hidrógeno como se esperaría para la presencia del grupo carboxilato. El motivo de este comportamiento es la ausencia de la co-enzima y la consideración del mismo en el acoplamiento.

Por ello, se decidió un protocolo adicional dirigido, esta herramienta computacional se utiliza para poner restricciones espaciales y acoplar una subestructura con base en una referencia. Esto se realizó mediante el programa MOE donde se obtuvo una sola pose de la unión del carboxilato con Tyr 48 e His 110. Para permitir un mejor acoplamiento se utilizó el algoritmo de ajuste inducido permitiendo la movilidad de residuos vecinos al ligando (6 Å). En la **Tabla 27** se presentan los valores de puntaje de la serie de compuestos **CGC-1 a 6**.

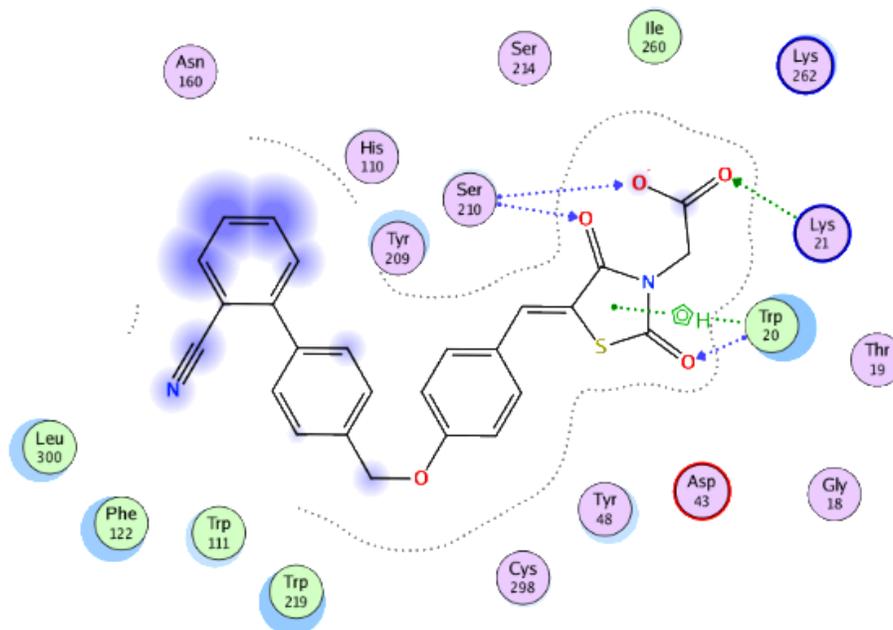
Tabla 27. Resumen estadístico obtenido con MOE para los compuestos de la serie **CGC-1 a 6**. La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses.

| Compuesto | CGC-1 | CGC-2 | CGC-3 | CGC-4 | CGC-5 | CGC-6 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Resumen de estadística | | | | | | |
| Mín | -7.16 | -8.31 | -7.10 | -7.06 | -6.87 | -7.06 |
| 1Q | -6.77 | -7.28 | -6.65 | -6.58 | -6.32 | -7.03 |
| Media | -6.74 | -7.33 | -6.67 | -6.60 | -6.37 | -6.82 |
| 3Q | -6.58 | -7.0 | -6.52 | -6.41 | -6.22 | -6.57 |
| Máx | -6.54 | -6.90 | -6.46 | -6.38 | -6.22 | -6.46 |
| SD | 0.25 | 0.57 | 0.25 | 0.27 | 0.27 | 0.27 |

La diferencia entre los valores obtenidos es debido a la naturaleza de las funciones de puntaje, así como el sitio de anclaje recuperado por cada programa. Por esta razón, los valores obtenidos con MOE son ligeramente más bajos. En particular, esta disminución es debida que parte de los compuestos queda expuesta al solvente resultando en menos interacciones posibles (**Figura 25**). En general, este comportamiento puede explicar la potencia de otros compuestos reportados como inhibidores de aldosa reductasa.⁷⁵



A)



B)

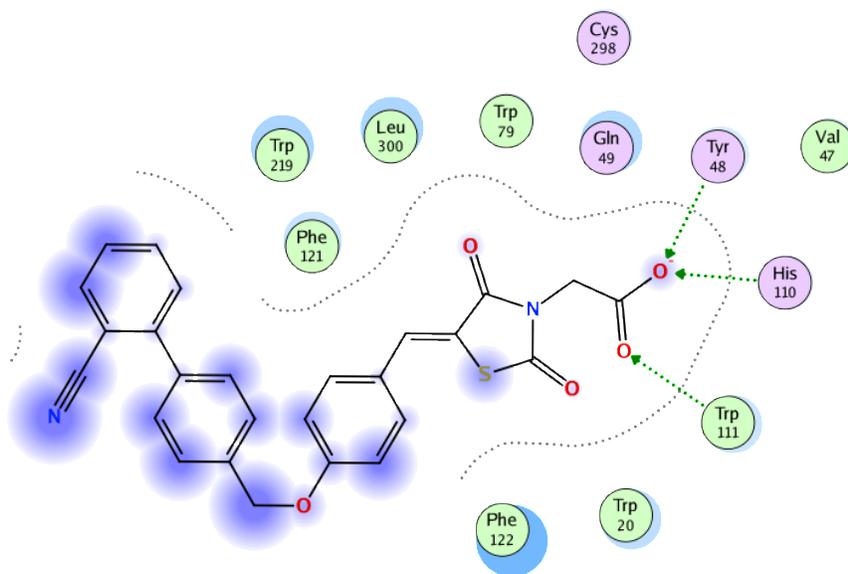


Figura 25. A) Mapa bidimensional del compuesto **CGC-1** con el programa MOE. Esta pose muestra en general el modo de unión de los compuestos. B) Mapa bidimensional del compuesto **CGC-1** con el programa MOE, haciéndose un acoplamiento molecular dirigido sobre el sitio de unión de aniones.



10.3. Acoplamiento molecular de los compuestos CGC-1 a 6 hacia PTP-1B

Similar al caso de aldosa reductasa, PTP-1B posee algunas características estructurales que deben tomarse en cuenta durante el modelado molecular. En primera instancia, el sitio catalítico se encuentra bastante conservado entre las isoformas de PTP. Dicho sitio comprende una región de unión a fosfatos (Asp 181, Cys 215, His 214 y Arg 221), en particular, se sabe que la Cys 215 se encuentra en su forma de tiolato siendo así el residuo catalítico principal.⁷⁶ Sumado a lo anterior la enzima PTP-1B posee dos conformaciones: abierta y cerrada.⁷⁷

Ese cambio conformacional se debe al movimiento del *loop* WPD, al moverse esta región cambia la orientación entre Asp 181, Cys 215 y Arg 221.⁷⁸ En 2003, Wiessman *et. al.* reportaron la existencia de una cavidad alostérica, así como una serie de compuestos que podían interactuar en esa región. Estructuralmente esta región comprende parte del *loop* WPD y la hélice α -7.^{79,80}

Por todo lo anterior se decidió hacer protocolos de acoplamiento convencional sobre ambos sitios de PTP-1B, a fin de determinar si existe alguna preferencia de sitio para los compuestos **CGC-1 a 6**. Nuevamente se hizo uso de Autodock VINA y MOE para tratar de obtener consenso sobre las interacciones posibles en ambos sitios. Cada protocolo se validó mediante el *redocking* del inhibidor co-cristalizado, tal como en el caso anterior.

Para el acoplamiento ortostérico se utilizó la estructura con el código **PDB: 1PTV**, la proteína se preparó con MOE ya que esta estructura es un mutante del residuo Cys 215 por una serina. Para el acoplamiento alostérico se tomó de base la estructura **PDB: 1T4J**, además se añadió la hélice α -7 ya que está ausente en la estructura cristalográfica, dicha hélice se tomó de la estructura **PDB: 2F6F**, una estrategia similar se ha reportado anteriormente en la literatura.⁷⁹

A continuación, se muestran los valores de puntaje obtenidos en Autodock VINA para las regiones alostérica y ortostérica, así como los obtenidos en MOE para estas mismas (**Tabla 28 a la 31**).



ACOPLAMIENTO MOLECULAR

Tabla 28. Resumen estadístico obtenido con Autodock VINA del sitio ortostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie **CGC-1 a 6**. La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses.

| Compuesto | CGC-1 | CGC-2 | CGC-3 | CGC-4 | CGC-5 | CGC-6 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Resumen de estadística | | | | | | |
| Mín | -8.24 | -9.42 | -8.28 | -8.49 | -8.39 | -8.89 |
| 1Q | -7.57 | -8.15 | -8.04 | -8.28 | -8.04 | -8.68 |
| Media | -7.38 | -8.16 | -7.47 | -8.06 | -7.71 | -8.40 |
| 3Q | -7.01 | -7.94 | -6.96 | -7.85 | -7.34 | -8.20 |
| Máx | -6.88 | -7.76 | -6.86 | -7.72 | -7.23 | -7.98 |
| SD | 0.43 | 0.47 | 0.58 | 0.28 | 0.45 | 0.33 |

Tabla 29. Resumen estadístico obtenido con Autodock VINA del sitio alostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie **CGC-1 a 6**. La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses.

| Compuesto | CGC-1 | CGC-2 | CGC-3 | CGC-4 | CGC-5 | CGC-6 |
|------------------------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|
| Resumen de estadística | | | | | | |
| Mín | -12.11 | -11.70 | -9.83 | -10.50 | -8.78 | -10.09 |
| 1Q | -11.69 | -10.70 | -9.71 | -10.07 | -8.28 | -9.38 |
| Media | -11.41 | -10.60 | -9.37 | -9.63 | -8.15 | -9.22 |
| 3Q | -10.95 | -10.30 | -9.15 | -9.27 | -7.91 | -8.82 |
| Máx | -10.87 | -9.94 | -9.02 | -8.86 | -7.89 | -8.70 |
| SD | 0.41 | 0.48 | 0.31 | 0.50 | 0.31 | 0.42 |

Tabla 30. Resumen estadístico obtenido con MOE del sitio ortostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie **CGC-1 a 6**. La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses.

| Compuesto | CGC-1 | CGC-2 | CGC-3 | CGC-4 | CGC-5 | CGC-6 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Resumen de estadística | | | | | | |
| Mín | -7.47 | -7.26 | -7.28 | -7.90 | -7.65 | -7.98 |
| 1Q | -6.93 | -6.92 | -6.29 | -7.33 | -7.24 | -7.35 |
| Media | -6.55 | -6.50 | -5.85 | -7.02 | -7.03 | -7.19 |
| 3Q | -6.20 | -5.99 | -5.24 | -6.81 | -6.96 | -6.99 |
| Máx | -5.36 | -5.34 | -5.01 | -6.14 | -6.04 | -6.40 |
| SD | 0.63 | 0.61 | 0.68 | 0.48 | 0.38 | 0.37 |



Tabla 31. Resumen estadístico obtenido con MOE del sitio alostérico de PTP-1B para los compuestos de la serie **CGC-1 a 6**. La estadística se obtuvo a partir de 25 poses de cada compuesto, con un total de 150 poses.

| Compuesto | CGC-1 | CGC-2 | CGC-3 | CGC-4 | CGC-5 | CGC-6 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Resumen de estadística | | | | | | |
| Mín | -8.64 | -8.61 | -7.92 | -8.11 | -7.82 | -7.46 |
| 1Q | -7.97 | -8.36 | -7.40 | -7.54 | -7.08 | -6.99 |
| Media | -7.19 | -7.99 | -7.11 | -7.05 | -6.59 | -6.81 |
| 3Q | -6.48 | -7.60 | -6.80 | -6.50 | -5.87 | -6.56 |
| Máx | -6.35 | -7.09 | -6.25 | -6.18 | -5.42 | -6.15 |
| SD | 0.79 | 0.45 | 0.48 | 0.59 | 0.69 | 0.35 |

En general, los compuestos de la serie **CGC-1 a 6** mostraron buena interacción en ambos sitios. En el sitio ortostérico la mayoría de estas fueron con los residuos catalíticos (Cys 215 y Arg 221). De nueva cuenta se mostró una diferencia en el perfil de interacción que puede explicarse por la función de puntaje en ambos programas. En particular, la interacción con Asp 181 se nota más marcada en Autodock VINA, pero esto puede deberse a la conformación cerrada del *loop* WPD. De acuerdo a los *PLIF*, otros puntos de interacción son Tyr 46 y Asp 48, se ha sugerido que estas interacciones secundarias pueden proveer un modo de unión más estable.⁸¹

En la **Figura 26** se muestran los perfiles de interacción de la serie de compuestos **CGC-1 a 6** tanto para Autodock VINA y MOE del sitio ortostérico.



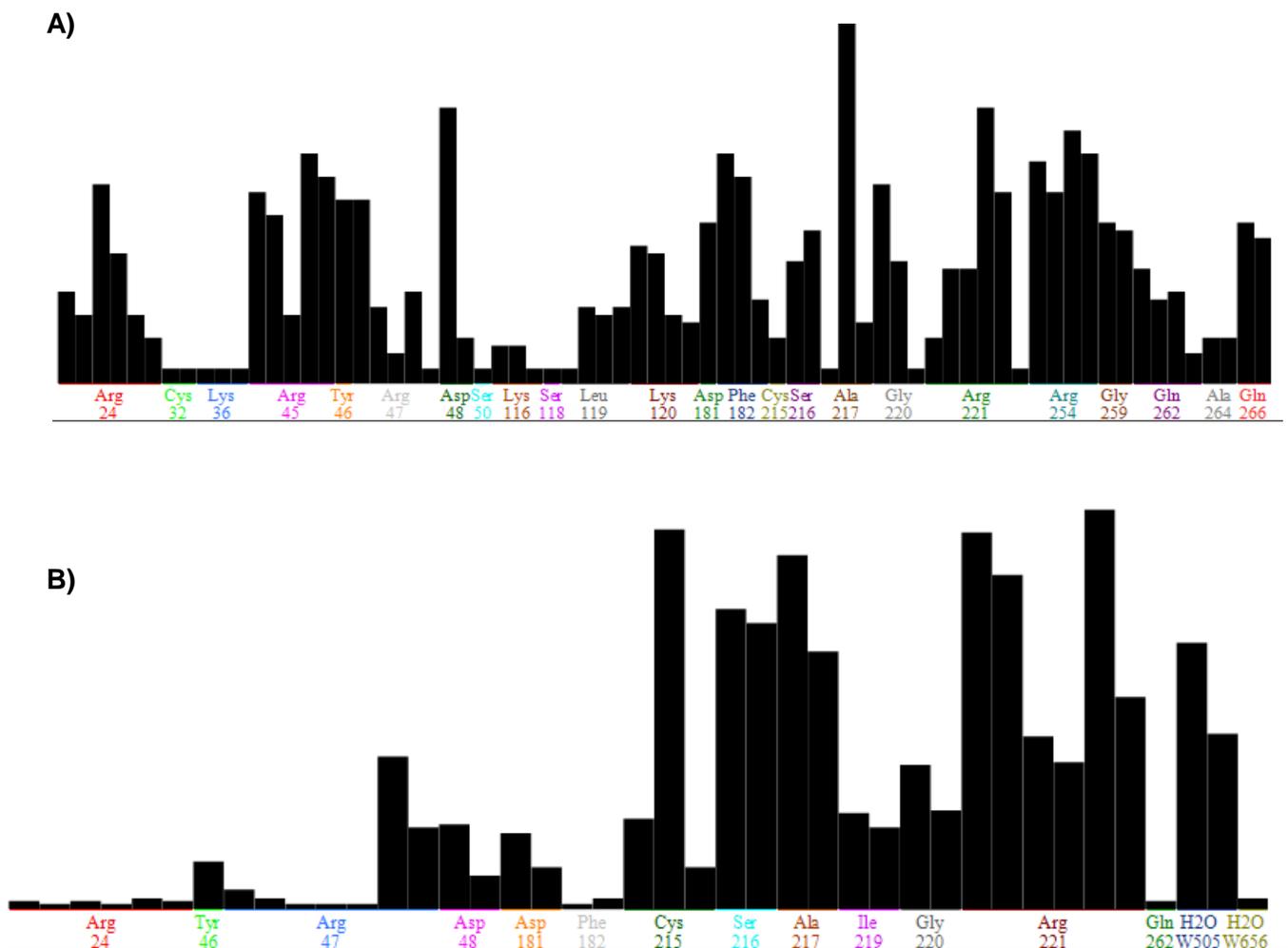


Figura 26. PLIF del sitio ortostérico de PTP-1B de los compuestos **CGC-1 a 6**. A) Autodock VINA. B) MOE.

Por otro lado, el acoplamiento alostérico arrojó un mejor puntaje en ambos programas. En general se sabe que la naturaleza de esta cavidad es mayoritariamente hidrofóbica, en la estructura de referencia las interacciones principales son de apilamiento con Phe 196 y Phe 280. No obstante, debido a la ausencia de la hélice α -7 existirán otras interacciones que estabilicen al ligando. En la **Figura 27** se muestran los perfiles de interacción para el sitio alostérico de PTP-1B.



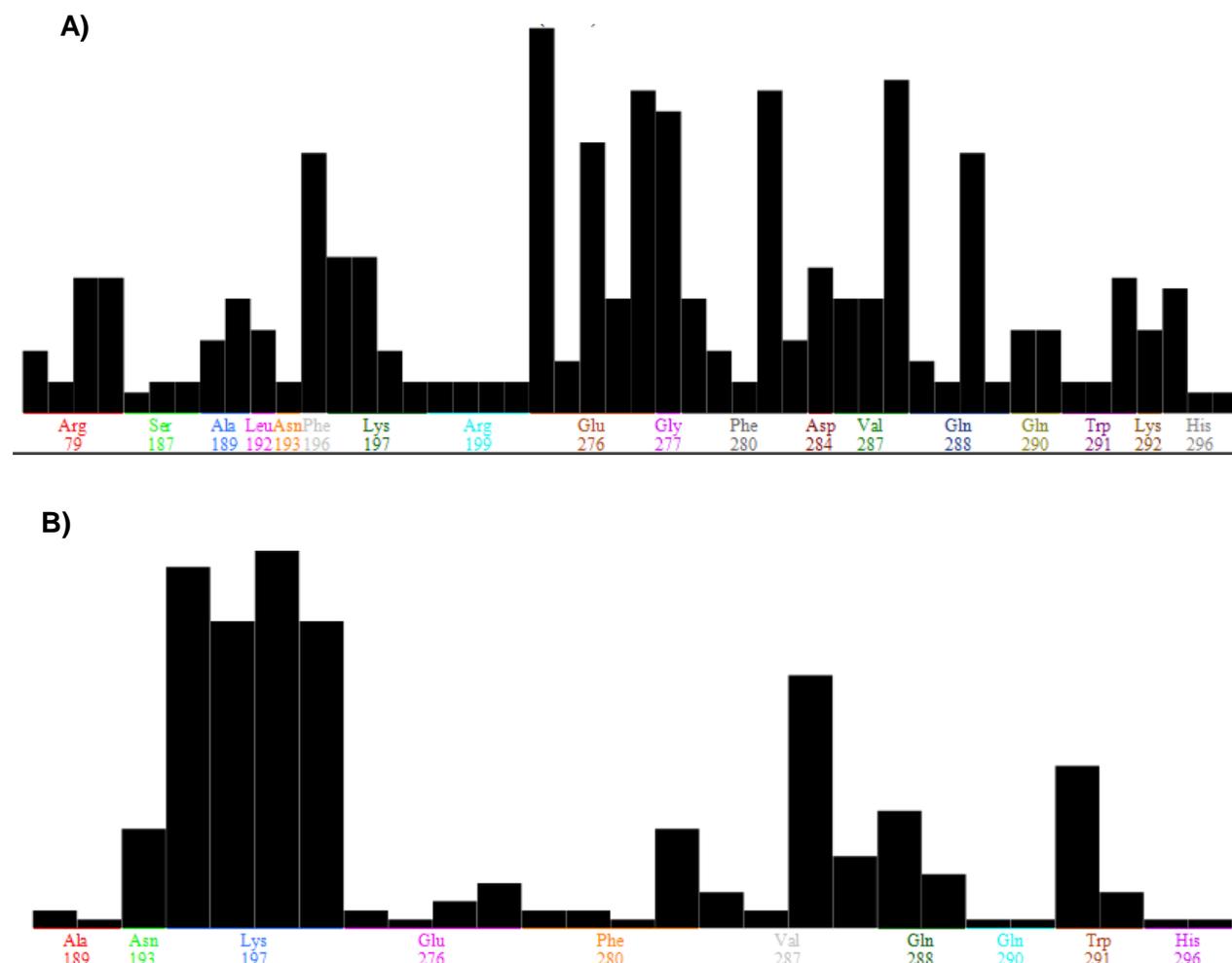


Figura 27. PLIF del sitio alostérico de PTP-1B de los compuestos **CGC-1 a 6**. A) Autodock VINA. B) MOE.

Se puede observar que el mayor punto de interacción por consenso es la Lys 197, la cual interactúa con el fragmento del ácido dioxotiazolidin-3-il)acético (**Figura 28**). Este contacto se ha presentado en otros inhibidores alostéricos, y se relaciona a la restricción de movimiento del *loop* WPD.⁸²

En cuanto a contactos polares polares, destaca la interacción con Glu 276 que también está presente en la estructura de referencia. Las interacciones adicionales son Val 287, Glu 288, Trp 291 e His 296. Estas se han observado en estudios de dinámica molecular y efectivamente sirven para estabilizar al ligando en el sitio alostérico.⁸¹



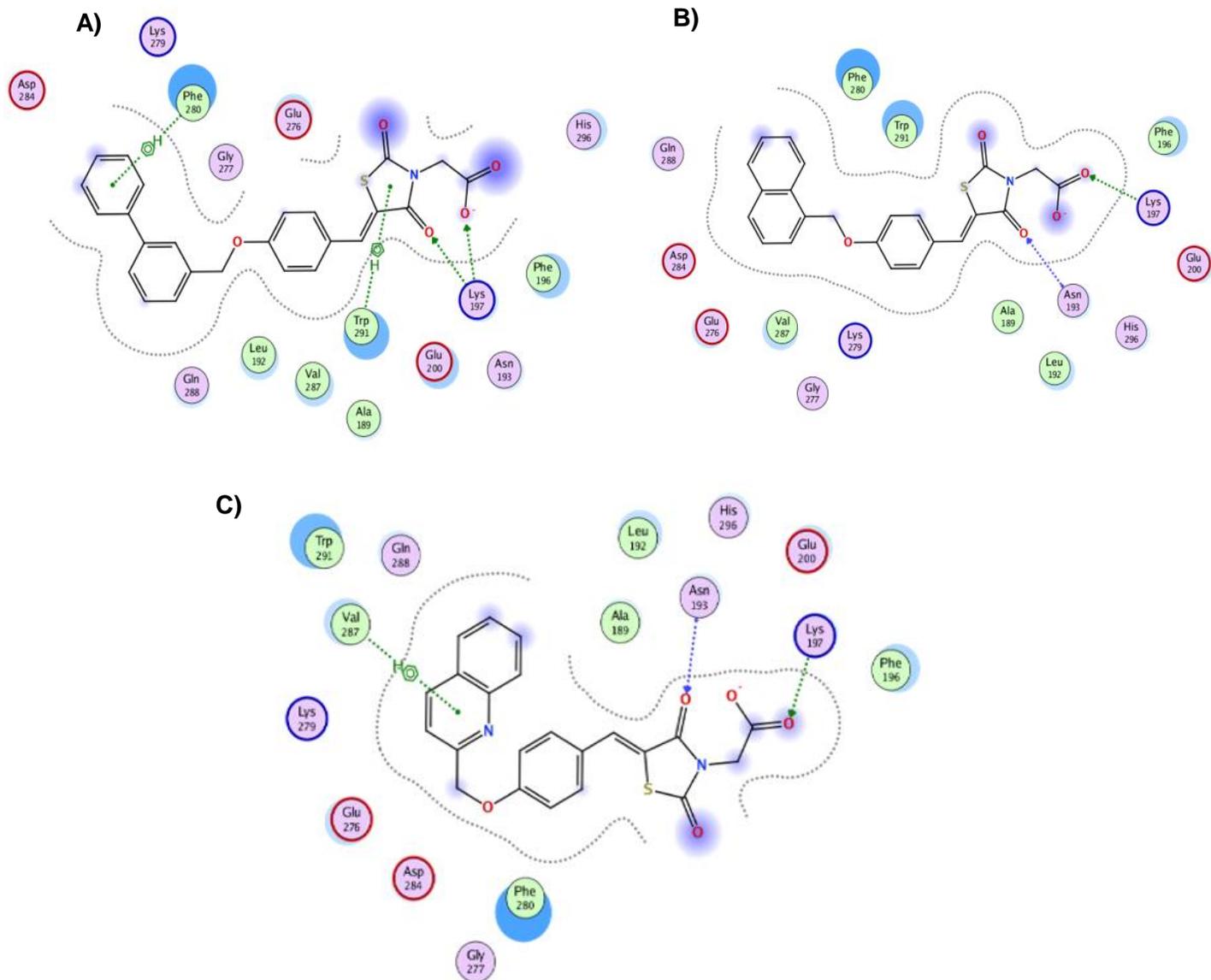


Figura 28. A) Mapa bidimensional del compuesto **CGC-2** con el programa MOE. Esta pose muestra en general el modo de unión de los compuestos en el sitio alostérico de PTP-1B. B) Mapa bidimensional del compuesto **CGC-3** con el programa MOE sobre el sitio alostérico de PTP-1B. C) Mapa bidimensional del compuesto **CGC-4** con el programa MOE sobre el sitio alostérico de PTP-1B.

De estos resultados es posible inferir que los compuestos sintetizados en este trabajo tienen buena probabilidad de inhibir PTP-1B, con una posible preferencia por la inhibición alostérica, que se ve favorecida por su estructura hidrofóbica.





10.4. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos CGC-1 a 6 para la selección de *hits* computacionales seguros

Este análisis permite seleccionar uno o varios compuestos de tipo “*hits* computacionales seguros”, los cuales se evaluarán *in vivo* e *in vitro* convirtiéndose en *hits* experimentales. El argumento del análisis de consenso farmacológico es: que cuantos más cálculos coinciden en que un compuesto es activo, con baja toxicidad y perfil farmacocinético adecuado, más confiable es la selección/discriminación de dicho compuesto (para sintetizarlo y que muestre un comportamiento farmacológico adecuado). Por lo tanto, un compuesto que tiene puntuaciones altas de una colección de predicciones farmacológicas múltiples, es más probable que se comporte como un buen inhibidor / agonista / antagonista en un ensayo biológico que un compuesto que muestre puntuación alta en una sola predicción.

Con ello se evaluará la actividad de los compuestos **CGC-1 a 6** hacia los blancos aldosa reductasa y PTP-1B como inhibidores duales. Para su interpretación se utilizaron los siguientes criterios de semáforo:

- **Verde (Muy satisfactorio):** Si se presentan un número menor o igual a dos alertas.
- **Amarillo (Satisfactorio):** Si se presentan entre 3 y 5 alertas.
- **Rojo (Poco satisfactorio):** Si se presentan un número mayor o igual a 6 alertas.

La **Tabla 32** muestra los resultados del análisis de consenso farmacológico de la serie de compuestos **CGC-1 a 6**.



ANÁLISIS DE CONSENSO FARMACOLÓGICO

Tabla 32. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos finales **CGC-1 a 6**.

| Compuesto | | CGC-1 | CGC-2 | CGC-3 | CGC-4 | CGC-5 | CGC-6 |
|---|----------------------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Propiedades fisicoquímicas | | | | | | | |
| Log P | | 3.19 | 3.06 | 2.86 | 2.52 | 2.12 | 2.04 |
| Solubilidad acuosa | | | | | | | |
| Reglas de Lipinski | | | | | | | |
| Parámetros farmacocinéticos | | | | | | | |
| Absorción | | | | | | | |
| Sustrato de glicoproteína-P | | | | | | | |
| Inhibidor de CYP2C9 | | | | | | | |
| Inhibidor de CYP2D6 | | | | | | | |
| Inhibidor de CYP3A4 | | | | | | | |
| Parámetros toxicológicos | | | | | | | |
| Mutágeno | | | | | | | |
| Carcinógeno | | | | | | | |
| Bloqueador de canales hERG | | | | | | | |
| Parámetros farmacodinámicos | | | | | | | |
| PASS Online | Antidiabético | 58 % | 60 % | 58 % | 56 % | 57 % | 55 % |
| | Aldosa reductasa | 63 % | 72 % | 70 % | 60 % | 58 % | 36 % |
| | PTP-1B | 19 % | 22 % | 22 % | 15 % | 13 % | 13 % |
| Swiss Target Prediction | | Aldosa reductasa y PTP-1B | | | | | |
| Acoplamiento molecular | | | | | | | |
| Aldosa reductasa | Autodock VINA | | | | | | |
| | MOE | | | | | | |
| PTP-1B | Sitio alostérico | Autodock VINA | | | | | |
| | | MOE | | | | | |
| | Sitio ortostérico | Autodock VINA | | | | | |
| | | MOE | | | | | |
| Antecedentes experimentales de compuestos análogos | | | | | | | |
| Ensayo <i>in vivo</i> | | Activo | Activo | Activo | Activo | Activo | Activo |
| Resultado | | | | | | | |

El análisis de consenso farmacológico determinó que la serie de compuestos **CGC-1 a 6** son satisfactorios, son compuestos con permeabilidad muy satisfactoria, sin embargo, de solubilidad acuosa satisfactoria y poca satisfactoria para el compuesto **CGC-1** determinándose en el sistema biofarmacéutico de clase II (alta permeabilidad y baja solubilidad) y sin ninguna violación a las reglas de Lipinski. Con respecto a la farmacocinética parámetros como absorción gastrointestinal estos compuestos son muy satisfactorios y no son sustratos de glicoproteína-P conocido por su función de multiresistencia a fármacos y eflujo, en cuestión a la biotransformación de fármacos ninguno mostro alguna clase de alerta como inhibidores de citocromos particulares e importantes. Con respecto al análisis toxicológico el único que mostró dos alertas fue el compuesto **CGC-3** como mutágeno y carcinógeno, lo cual para estos fines no se tomará en cuenta más no



ANÁLISIS DE CONSENSO FARMACOLÓGICO

descartado, ya que podemos apreciar fármacos en el mercado que contienen el anillo de tipo 1-naftilo como es el caso del naproxeno. Ninguno de los compuestos mostró cardiotoxicidad que se relaciona con arritmias e infartos.

Con respecto a la farmacodinamia la serie de compuestos **CGC-1 a 6** muestran un buen puntaje de actividad como antidiabéticos e inhibidores duales. Finalmente, en el acoplamiento molecular hacia aldosa reductasa se analizó en Autodock VINA y MOE los cuales mostraron ser muy satisfactorios en Autodock VINA y satisfactorios en MOE. Hacia PTP-1B mostrado en la discusión previamente mencionado existe una preferencia hacia el sitio alostérico que al ortostérico bajo el criterio de ambos programas.

Bajo los criterios anteriormente discutidos, los compuestos **CGC-2 (sustituyente bifenilo)** y **CGC-4 (sustituyente quinolina)** son los mejores candidatos. Debido a que presentan un rango ideal en absorción intestinal y por ende un equilibrio en solubilidad y permeabilidad por difusión pasiva, el metabolismo es minimizado y su unión a enzimas metabólicas es baja.

Por otro lado, se eligieron los ésteres etílicos como potenciales profármacos debido a que los ésteres presentan metabolismo acelerado por hidrólisis formando el ácido carboxílico, siendo este su forma bioactiva y estos últimos no tienen una buena biodisponibilidad oral.⁵⁷



10.5. Parte *in vivo*

Se evaluó *in vivo* la actividad antidiabética en un modelo murino no insulino dependiente. Se administró a una dosis única de 100 mg/kg por vía oral en ambos compuestos (**CGC-2** y **CGC-4**). Se utilizó como control hipoglucémico a Glibenclamida (secretagogo de insulina) (5mg/kg) y Pioglitazona como sensibilizador a la insulina (30 mg/kg).

10.5.1. Evaluación del efecto antidiabético del compuesto **CGC-2** en un modelo murino no insulino dependiente

Se evaluó el efecto antidiabético del compuesto **CGC-2** en su forma de profármaco éster etílico (**CGC-29**), el cual se puede observar en la **Figura 29**. Dicho compuesto muestra actividad a la primera hora, lo cual podría ser indicativo de que el éster etílico se hidrolizó rápidamente formando el ácido carboxílico, su forma bioactiva. El compuesto **CGC-29** muestra un comportamiento similar a Glibenclamida y Pioglitazona siendo estadísticamente significativo desde la primera hora hasta la séptima hora, con un mayor efecto antidiabético a la tercera hora bajando los niveles de glucosa a un 50% y con un efecto sostenido a la quinta y séptima hora en que finalizó el experimento.

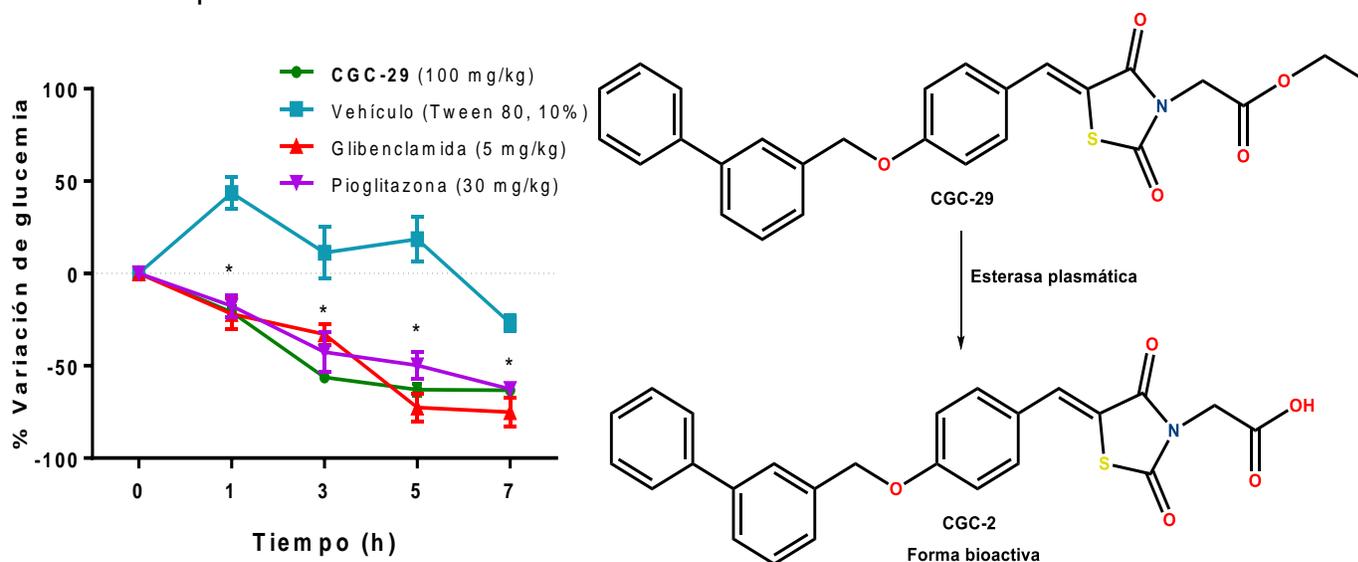


Figura 29. Efecto del compuesto **CGC-29** a dosis única (100 mg/kg) en un modelo murino no insulino dependiente.

Cabe mencionar que, Glibenclamida se caracteriza por ser un fármaco secretagogo de insulina, sin embargo, su uso puede generar hipoglucemia en el paciente diabético. Por otro lado, Pioglitazona es un sensibilizador de la insulina la cual actúa a nivel nuclear, motivo que su efecto



sea tardío. El compuesto **CGC-29** muestra un efecto característico de insulinsensibilizador (antihiperglucemiante) compartiendo este mismo patrón farmacofórico y por ende teniendo un efecto similar a Pioglitazona a la séptima hora.

10.5.2. Evaluación del efecto antidiabético del compuesto CGC-4 en un modelo murino no insulino dependiente

Se evaluó el compuesto **CGC-4** en su forma de profármaco éster etílico (**CGC-31**), el cual puede apreciarse en la **Figura 30**. El efecto se muestra desde la primera hora de forma idéntica al compuesto **CGC-29** teniendo efectos estadísticamente significativos hasta la séptima hora. Se observa que **CGC-31** se comporta como Pioglitazona lo cual podría deberse a que este compuesto mimetiza su región no polar con el anillo de quinolina, al ser un benzólogo de la piridina presente en Pioglitazona puede reforzar las interacciones con el sitio blanco, manifestándose un efecto antidiabético.

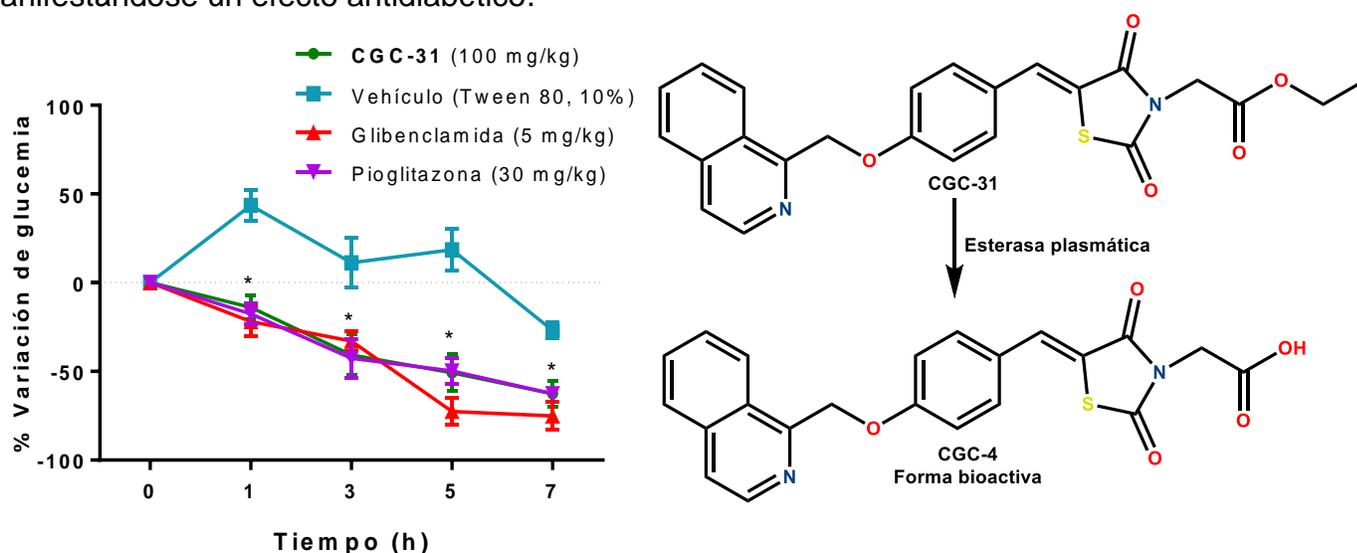


Figura 30. Efecto del compuesto **CGC-31** a dosis única (100 mg/kg) en un modelo murino no insulino dependiente.

En ambos compuestos se puede observar una disminución de la glucemia desde la primera hora, lo que significa que hubo una hidrólisis extensa formando el ácido carboxílico (su forma bioactiva), detallándose de la misma forma un efecto sostenido antihiperglucémico, similar a la Pioglitazona y corroborando la acción sensibilizadora de la insulina.



11. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron y se caracterizaron mediante RMN ^1H y ^{13}C 19 compuestos precursores y 6 compuestos finales de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos.
- El análisis de consenso farmacológico determinó que los compuestos **CGC-2** y **CGC-4** fueron seleccionados como los mejores candidatos para su evaluación *in vivo* (*hits* computacionales seguros).
- Los compuestos **CGC-2** y **CGC-4** en su forma de profármaco éster etílico demostraron un efecto antihiper glucémico sostenido en ensayos *in vivo* en ratones diabetizados, siendo estadísticamente significativos durante las 7 horas de la evaluación, convirtiéndose en *hits* experimentales.
- La serie de compuestos de tipo ácidos 2-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)acéticos se comportaron como inhibidores duales *in silico* de las enzimas aldosa reductasa y PTP-1B, corroborando su efecto antihiper glucémico mediante un ensayo antidiabético agudo en ratones.



12. PERSPECTIVAS

- Determinar la CI_{50} de los compuestos **CGC-1 a 6** para aldosa reductasa y PTP-1B como inhibidores duales.
- Diseñar y sintetizar compuestos con actividad antidiabética cuya región polar consista en carbociclos de tipo bifenilo y azaheterociclos de tipo quinolina entre otros.
- Determinar la DE_{50} de los compuestos **CGC-2** y **CGC-4** en futuras pruebas antihiperoglucémicas.



13. PARTE EXPERIMENTAL

13.1. Instrumentación

Se utilizó la parrilla de calentamiento con agitación magnética de la marca VELP SCIENTIFICA®.

Se utilizó un matraz bola de 50 mL con barra de agitación magnética.

Para evaporación de los disolventes se utilizó un rotaevaporador de marca BÜCHI R-200 acoplado a vacío con una bomba marca Vacuubrand® ME 2C y cuando se utilizó alto vacío se requirió de la bomba BÜCHI V-700. Para la medición del punto de fusión, se empleó el aparato de la marca Stanford Research System, modelo EZ-Melt®.

Los reactivos de la marca Sigma-Aldrich® fueron los siguientes:

- 4-hidroxibenzaldehído (50 g, \$654 pesos)
- 4'-bromometil-2-bifenilcarbonitrilo (5 g, \$1896 pesos)
- Bromuro de 3-fenilbencilo (5 g, \$1300 pesos)
- 2-clorometil naftaleno (5 g, \$ 3290 pesos)
- Clorhidrato de 2-clorometilquinolina (25 g, \$2586 pesos)
- Clorhidrato de 2-clorometilpiridina (25 g, \$1872 pesos)
- Tiazolidin-2,4-diona (25 g, \$1562 pesos)
- Bromoacetato de etilo (100 g, \$840 pesos)

13.2 Cromatografía

La identificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina (CCF) con placas de aluminio con sílice de 2.5 x 4 cm, y para su visualización se utilizó una cámara UV-254/366 nm (UVGL-25 Compact UV Lamp) para la elución de las placas cromatográficas se utilizaron los sistemas que se muestran a continuación (**Tabla 33**).

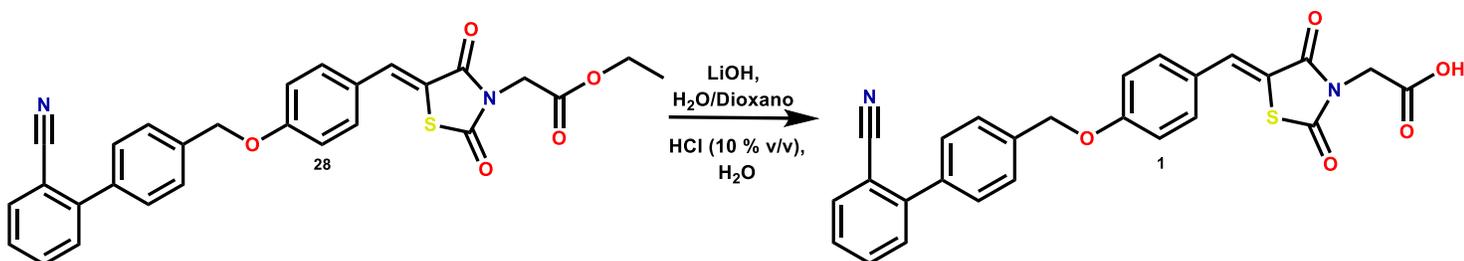
Tabla 33. Sistemas de elución con su respectiva composición y proporción.

| Sistema | Composición | Proporción |
|---------|---------------------------------------|------------|
| I | CH ₂ Cl ₂ :MeOH | 95:5 |
| II | CH ₂ Cl ₂ :MeOH | 98:2 |
| III | Hex:AcOEt | 60:40 |



13.3. Síntesis de los compuestos finales CGC-1 a 6 mediante hidrólisis básica

13.3.1. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se agregaron 0.350 g (0.7 mmol, 1 equivalente) de **28**, adicionándose en una proporción 3:1 de dioxano/agua como disolvente (10 mL). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 0.101 g de LiOH (4.2 mmol, 6 equivalentes) mezclado con gotas de agua hasta su completa disolución y se agregó al matraz bola con una pipeta Pasteur gota a gota de la disolución y posterior a ello se elevó la temperatura a 100 °C a reflujo por 4 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua, gotas de HCl (10% v/v) (observándose la formación de un precipitado color amarillo) y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema II. Una vez obtenido el producto se rotaevaporó casi a sequedad, se colocó el matraz bola de 50 mL en un baño de hielo. Se adicionó 1 mL de agua y se dejó en agitación. Se agregó gota a gota de HCl (10% v/v) midiendo el pH mediante tiras reactivas hasta llegar a un rango de pH de 3-5, en el cual se observó la formación de un precipitado color amarillo claro. Finalmente se obtuvo el producto por filtrado al vacío con un rendimiento del 87 % y un rendimiento global del 86.25 % con punto de fusión de 147.0-149.1 °C.

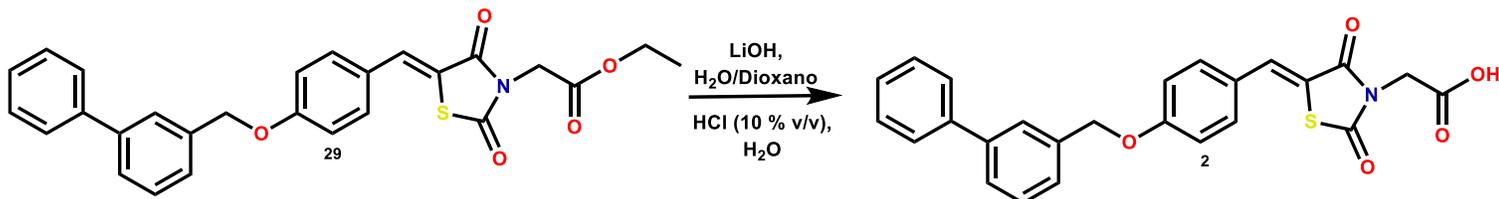
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.17 (d, 2H, $J_o = 8.46, 2A$), 7.26 (d, 2H, $J_o = 8.50, 3A$), 7.26 (d, 2H, $J_o = 8.50, 5A$), 7.17 (d, 2H, $J_o = 8.46, 6A$), 7.79 (s, 1H, 7), 4.73 (s, 2H, 11), 9.88 (OH), 5.19 (s, 2 H, -CH₂), 7.66 (d, 2H, $J_o = 8.16, 2B$), 7.60 (d, 2H, $J_o = 8.24, 3B$), 7.60 (d, 2H, $J_o = 8.24, 5B$), 7.66 (d, 2H, $J_o = 8.16, 6B$), 7.63 (d, 1H, $J_o = 7.62, 3C$), 7.58 (t, 1H, $J_o = 7.68, 4C$), 7.77 (t, 1H, $J_o = 7.74, 5C$), 7.80 (d, 1H, $J_o = 7.86, 6C$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 128.5 (C-1A), 132.3 (C-2A), 115.0 (C-3A), 157.2 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.3 (C-6A), 132.0 (C-7), 129.2 (C-8), 166.3 (C-9), 167.1 (C-10), 45.0 (C-11), 168.5 (C-12), 69.1 (-CH₂), 137.8 (C-1B), 128.6 (C-2B), 128.5 (C-3B), 137.6 (C-4B), 128.5 (C-5B), 128.6 (C-6B), 144.6 (C-1C), 110.6 (C-2C), 134.0 (C-3C), 157.2 (C-4C), 131.9 (C-5C), 132.3 (C-6C), 118.9 (CN) ppm.

EM (FAB⁺): 460 m/z



13.3.2. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-2)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se agregaron 0.150 g (0.3 mmol, 1 equivalente) de **29**, adicionándose en una proporción 3:1 de dioxano/agua como disolvente (6 mL). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 0.045 g de LiOH (1.8 mmol, 6 equivalentes) mezclado con gotas de agua hasta su completa disolución y se agregó al matraz bola con una pipeta Pasteur gota a gota de la disolución y posterior a ello se elevó la temperatura a 100 °C a reflujo por 4 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua, gotas de HCl (10% v/v) (observándose la formación de un precipitado color amarillo) y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema II. Una vez obtenido el producto se rotaevaporó casi a sequedad, después se colocó el matraz bola de 50 mL en un baño de hielo. Se adicionó 1 mL de agua y se dejó en agitación. Se agregó gota a gota de HCl (10% v/v) midiendo el pH mediante tiras reactivas hasta llegar a un rango de pH de 3-5, el cual se observó la formación de un precipitado color amarillo claro. Finalmente se obtuvo el producto por filtrado al vacío con un rendimiento del 75 % y un rendimiento global del 78.5 % con punto de fusión de 133.5-135.6 °C.

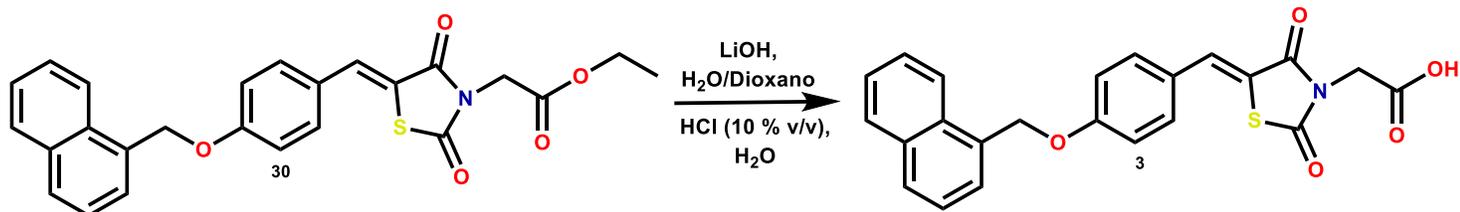
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.14 (d, 2H, $J_o = 8.04, 2A$), 6.99 (d, 2H, $J_o = 7.80, 3A$), 6.99 (d, 2H, $J_o = 7.80, 5A$), 7.14 (d, 2H, $J_o = 8.04, 6A$), 7.68 (s, 1H, 7), 4.66 (s, 2H, 11), 9.84 (OH), 5.16 (s, 2H, -CH₂), 7.84 (s, 1H, 2B), 7.67 (d, 2H, $J_o = 7.20$), 7.58-7.64 (m, 3H, 5B), 7.63 (d, 1H, $J_o = 7.56, 6B$), 7.59 (d, 2H, $J_o = 8.22, 2C$), 7.58-7.64 (m, 3H, 3C), 7.67 (d, 2H, $J_o = 7.20, 4C$), 7.58-7.64 (m, 3H, 5C), 7.63 (d, 1H, $J_o = 8.22, 6C$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 126.6 (C-1A), 132.2 (C-2A), 115.0 (C-3A), 158.0 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.2 (C-6A), 131.4 (C-7), 129.5 (C-8), 163.1 (C-9), 167.0 (C-10), 41.4 (C-11), 171.2 (C-12), 69.5 (-CH₂), 140.3 (C-1B), 126.5 (C-2B), 140.8 (C-3B), 127.1 (C-4B), 129.5 (C-5B), 126.4 (C-6B), 138.3 (C-1C), 127.2 (C-2C), 129.4 (C-3C), 128.3 (C-4C), 129.4 (C-5C), 127.2 (C-6C) ppm.

EM (FAB⁺): 405 m/z



13.3.3. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-3)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se agregaron 0.300 g (0.67 mmol, 1 equivalente) de **30**, adicionándose en una proporción 3:1 de dioxano/agua como disolvente (10 mL). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se añadieron 0.100 g de LiOH (4.1 mmol, 6 equivalentes) mezclado con gotas de agua hasta su completa disolución y se agregó al matraz bola con una pipeta Pasteur gota a gota de la disolución y posterior a ello se elevó la temperatura a 100 °C a reflujo por 4 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua, gotas de HCl (10% v/v) (observándose la formación de un precipitado color verde) y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema II. Una vez obtenido el producto se rotaevaporó casi a sequedad, después se colocó el matraz bola de 50 mL en un baño de hielo. Se adicionó 1 mL de agua y se dejó en agitación. Se agregó gota a gota de HCl (10% v/v) midiendo el pH mediante tiras reactivas hasta llegar a un rango de pH de 3-5. El cual se observó la formación de un precipitado color verde claro. Finalmente se obtuvo el producto por filtrado al vacío con un rendimiento del 94 % y un rendimiento global del 79.5 % con punto de fusión de 137.6-139.8 °C.

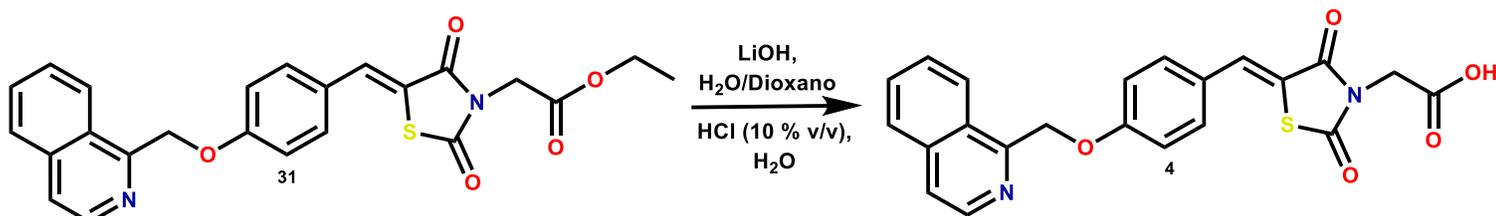
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.17 (d, 2H, $J_o = 8.46, 2A$), 6.96 (d, 2H, $J_o = 8.46, 3A$), 6.96 (d, 2H, $J_o = 8.46, 5A$), 7.17 (d, 2H, $J_o = 8.46, 6A$), 7.70 (s, 1H, 7), 4.72 (s, 2H, 11), 9.85 (OH), 5.52 (s, 2H, -CH₂), 7.94 (d, 1H, $J_o = 7.56, 1'$), 7.64 (d, 2H, 3'), 7.93 (d, 2H, 4'), 7.89 (d, 1H, $J_o = 7.91, 5'$), 7.63 (d, 1H, $J_o = 7.56, 6'$), 7.48 (m, 3H, 7'), 8.08 (d, 1H, $J_o = 7.97, 8'$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 125.8 (C-1A), 132.6 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.6 (C-6A), 132.2 (C-7), 129.1 (C-8), 167.0 (C-9), 170.8 (C-10), 42.4 (C-11), 171.3 (C-12), 68.2 (-CH₂), 126.4 (C-1'), 140.6 (C-2'), 126.8 (C-3'), 127.1 (C-4'), 132.8 (C-4a), 129.5 (C-5'), 126.4 (C-6'), 128.3 (C-8'), 131.6 (C-8a) ppm.

EM (FAB+): 391 m/z



13.3.4. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-4)



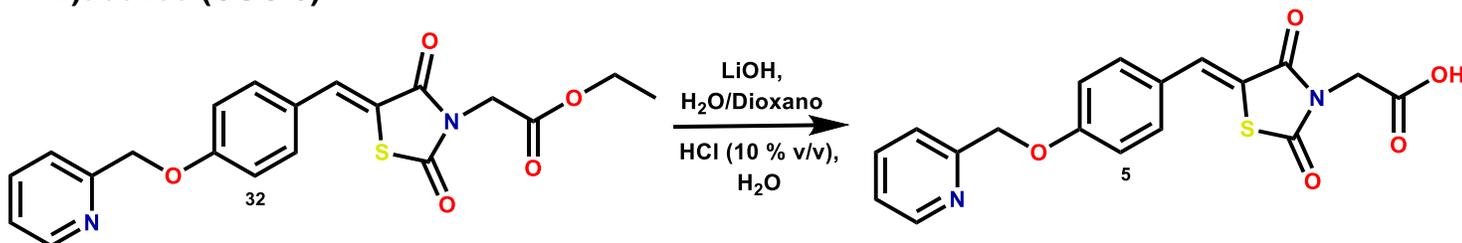
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se agregaron 0.400 g (0.67 mmol, 1 equivalente) de **31**, adicionándose en una proporción 3:1 de dioxano/agua como disolvente (10 mL). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se añadieron 0.281 g de LiOH (11.7 mmol, 6 equivalentes) mezclado con gotas de agua hasta su completa disolución y se agregó al matraz bola con una pipeta Pasteur gota a gota de la disolución y posterior a ello se elevó la temperatura a 100 °C a reflujo por 4 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua, gotas de HCl (10% v/v) (observándose la formación de un precipitado color verde) y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema II. Una vez obtenido el producto se rotaevaporó casi a sequedad, después se colocó el matraz bola de 50 mL en un baño de hielo. Se adicionó 1 mL de agua y se dejó en agitación. Se agregó gota a gota de HCl (10% v/v) midiendo el pH mediante tiras reactivas hasta llegar a un rango de pH de 3-5. El cual se observó la formación de un precipitado color verde claro. Finalmente se obtuvo el producto por filtrado al vacío con un rendimiento del 94 % y un rendimiento global del 79.5 % con punto de fusión de 134.3-136.5 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 2A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 3A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 5A$), 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 6A$), 7.69 (s, 1H, 7), 4.65 (s, 2H, 11), 9.83 (OH), 5.52 (s, 2H, -CH₂), 7.67 (d, 2H, $J_o = 8.40, 3'$), 8.00 (d, 2H, $J_o = 8.46, 4'$), 7.99 (d, 2H, $J_o = 8.16, 5'$), 7.62 (d, 1H, $J_o = 7.14, 6'$), 7.75 (m, 3H, $J_o = 8.34, 7'$), 8.38 (d, 2H, $J_o = 8.52, 8'$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 127.6 (C-1A), 129.8 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.5 (C-6A), 131.5 (C-7), 129.3 (C-8), 167.0 (C-9), 168.5 (C-10), 42.4 (C-11), 170.5 (C-12), 71.2 (-CH₂), 157.6 (C-2'), 120.0 (C-3'), 137.4 (C-4'), 129.8 (C-4a), 129.5 (C-5'), 126.4 (C-6'), 132.1 (C-7'), 128.3 (C-8'), 147.3 (C-6a) ppm.



13.3.5. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-5)



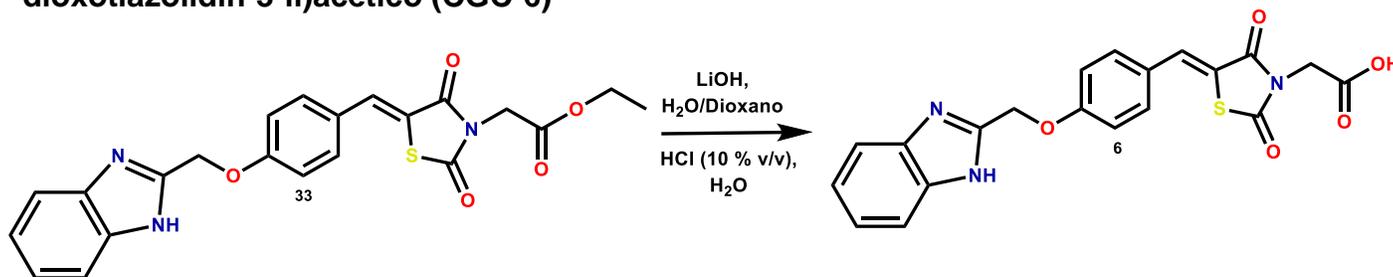
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se agregaron 0.350 g (0.88 mmol, 1 equivalente) de **32**, adicionándose en una proporción 3:1 de dioxano/agua como disolvente (10 mL). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se añadieron 0.126 g de LiOH (5.25 mmol, 6 equivalentes) mezclado con gotas de agua hasta su completa disolución y se agregó al matraz bola con una pipeta Pasteur gota a gota de la disolución y posterior a ello se elevó la temperatura a 100 °C a reflujo por 4 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua, gotas de HCl (10% v/v) (observándose la formación de un precipitado color café) y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema II. Una vez obtenido el producto se rotaevaporó casi a sequedad, después se colocó el matraz bola de 50 mL en un baño de hielo. Se adicionó 1 mL de agua y se dejó en agitación. Se agregó gota a gota de HCl (10% v/v) midiendo el pH mediante tiras reactivas hasta llegar a un rango de pH de 3-5, el cual se observó la formación de un precipitado color café claro. Finalmente se obtuvo el producto por filtrado al vacío con un rendimiento del 68 % y un rendimiento global del 75.8 % con punto de fusión de 141.8-144.1 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 2A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 3A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 5A$), 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 6A$), 7.69 (s, 1H, 7), 4.65 (s, 2H, 11), 9.84 (OH), 5.35 (s, 2H, -CH₂), 7.48 (d, 2H, $J_o = 7.53, 3'$), 7.84 (d, 2H, $J_o = 7.84, 4'$), 7.32 (d, 2H, $J_o = 7.45, 5'$), 8.67 (d, 1H, $J_m = 4.55, 6'$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 127.0 (C-1A), 132.5 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.5 (C-6A), 131.5 (C-7), 129.3 (C-8), 167.0 (C-9), 168.5 (C-10), 42.4 (C-11), 170.5 (C-12), 71.2 (-CH₂), 157.0 (C-2'), 137.4 (C-3'), 123.4 (C-4'), 122.1 (C-5'), 149.5 (C-6') ppm.



13.3.6. Síntesis del ácido (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-6)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se agregaron 0.300 g (0.70 mmol, 1 equivalente) de **33**, adicionándose en una proporción 3:1 de dioxano/agua como disolvente (10 mL). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se añadieron 0.126 g de LiOH (4.1 mmol, 6 equivalentes) mezclado con gotas de agua hasta su completa disolución y se agregó al matraz bola con una pipeta Pasteur gota a gota de la disolución y posterior a ello se elevó la temperatura a 100 °C a reflujo por 4 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua, gotas de HCl (10% v/v) (observándose la formación de un precipitado color café) y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema II. Una vez obtenido el producto se rotaevaporó casi a sequedad, después se colocó el matraz bola de 50 mL en un baño de hielo. Se adicionó 1 mL de agua y se dejó en agitación. Se agregó gota a gota de HCl (10% v/v) midiendo el pH mediante tiras reactivas hasta llegar a un rango de pH de 3-5, el cual se observó la formación de un precipitado color café claro. Finalmente se obtuvo el producto por filtrado al vacío con un rendimiento del 68 % y un rendimiento global del 81.8 % con punto de fusión de 187.7-190.0 °C.

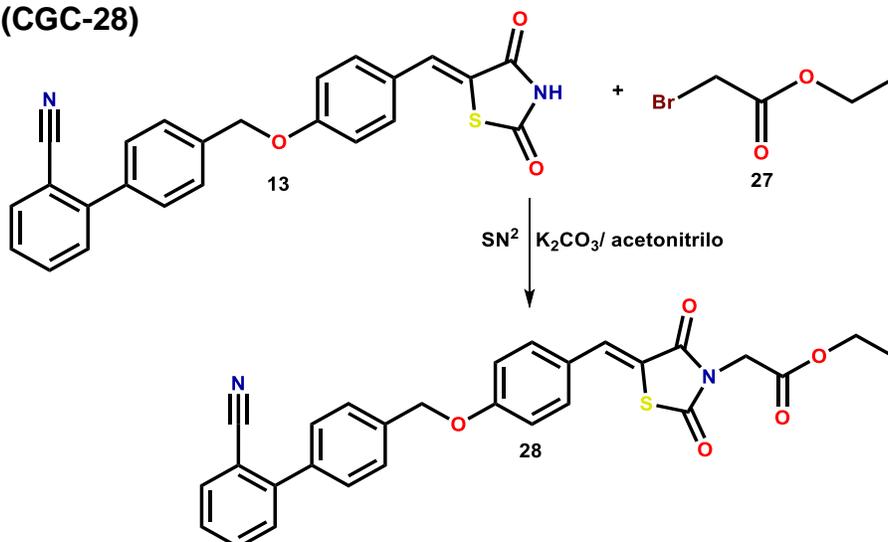
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.55 (d, 2H, $J_m = 1.60, 2A$), 7.22 (d, 2H, $J_m = 1.60, 3A$), 7.22 (d, 2H, $J_m = 1.60, 5A$), 7.55 (d, 2H, $J_m = 1.60, 6A$), 7.70 (s, 1H, 7), 4.65 (s, 2H, 11), 10.38 (NH), 9.85 (OH), 5.37 (s, 2H, -CH₂), 7.53 (d, 2H, $J_m = 3.60, 4'$), 7.15 (m, 3H, $J_m = 2.40, 5'$), 7.15 (m, 3H, $J_m = 3.60, 6'$), 7.62 (d, 2H, $J_m = 3.60, 7'$) ppm .

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 122.4 (C-1A), 132.5 (C-2A), 115.0 (C-3A), 159.6 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.5 (C-6A), 132.6 (C-7), 128.3 (C-8), 169.6 (C-9), 172.4 (C-10), 42.0 (C-11), 173.0 (C-12), 64.3 (-CH₂), 150.0 (C-2'), 138.3 (C-3'), 116.0 (C-4'), 122.1 (C-5'), 149.5 (C-6'), 114.8 (C-7') ppm.



13.4. Síntesis de los precursores CGC-28 a 33 mediante sustitución nucleofílica bimolecular (SN²)

13.4.1. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.600 g (1.46 mmol, 1 equivalente) de **13**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.422 g de K₂CO₃ (3.05 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 241 μL de bromoacetato de etilo (2.18 mmol, 1.5 equivalentes) con una micropipeta de 1000 μL gota a gota en agitación y posterior a ello se elevó la temperatura a 90 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema III. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para su purificación y posteriormente se filtró al vacío obteniendo un sólido amarillo claro. Se obtuvo un rendimiento del 91 % y un rendimiento global del 86 % con punto de fusión de 192.4-193.0 °C.

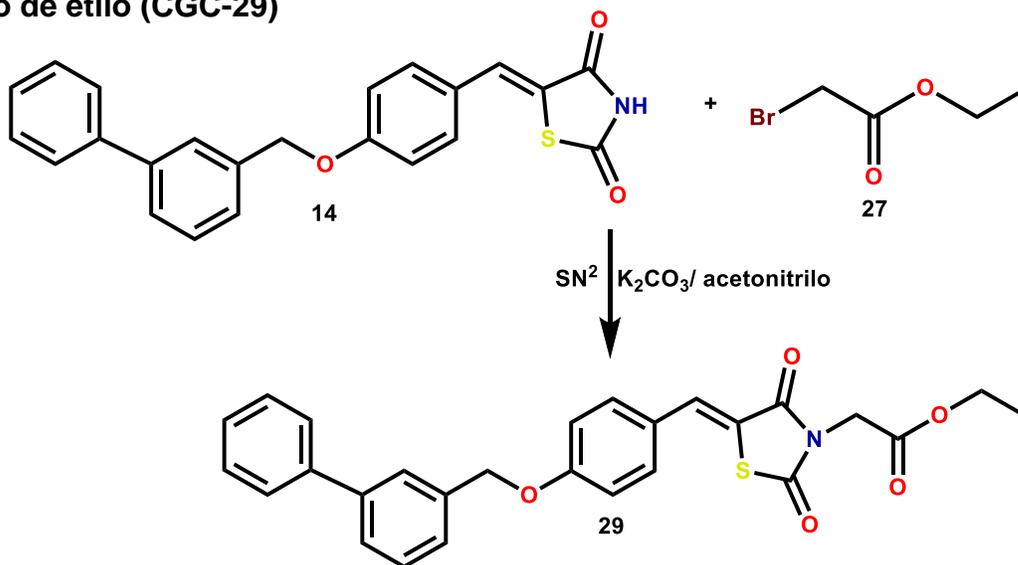
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 2A), 7.26 (d, 2H, J_o = 8.50, 3A), 7.26 (d, 2H, J_o = 8.50, 5A), 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 6A), 7.79 (s, 1H, 7), 4.73 (s, 2H, 11), 4.11 (c, 2H, 13), 1.18 (d, 3H, 14), 5.19 (s, 2H, -CH₂), 7.66 (d, 2H, J_o = 8.16, 2B), 7.60 (d, 2H, J_o = 8.24, 3B), 7.60 (d, 2H, J_o = 8.24, 5B), 7.66 (d, 2H, J_o = 8.16, 6B), 7.63 (d, 1H, J_o = 7.62, 3C), 7.58 (t, 1H, J_o = 7.68, 4C), 7.77 (t, 1H, J_o = 7.74, 5C), 7.80 (d, 1H, J_o = 7.86, 6C) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 128.5 (C-1A), 132.3 (C-2A), 115.0 (C-3A), 157.2 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.3 (C-6A), 134.0 (C-7), 129.2 (C-8), 166.3 (C-9), 167.1 (C-10), 45.0 (C-11), 168.5 (C-12), 62.3 (C-13), 14.1 (C-14), 69.1 (-CH₂), 137.8 (C-1B), 128.6 (C-2B), 128.5 (C-3B), 137.6 (C-4B), 128.5 (C-5B), 128.6 (C-6B), 144.6 (C-1C), 110.6 (C-2C), 134.0 (C-3C), 157.2 (C-4C), 131.9 (C-5C), 132.3 (C-6C), 118.9 (CN) ppm.

EM (IE) : 473 m/z.



13.4.2. Síntesis del (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il) acetato de etilo (CGC-29)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.350 g (0.9 mmol, 1 equivalentes) de **14**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.262 g de K_2CO_3 (1.89 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 150 μ L de bromoacetato de etilo (1.35 mmol, 1.5 equivalentes) con una micropipeta de 1000 μ L gota a gota en agitación y posterior a ello se elevó la temperatura a 90 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema III. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para su purificación y posteriormente se filtró al vacío obteniendo un sólido amarillo claro. Se obtuvo un rendimiento del 92 % y un rendimiento global del 79.7 % con punto de fusión de 123.1-123.4 °C.

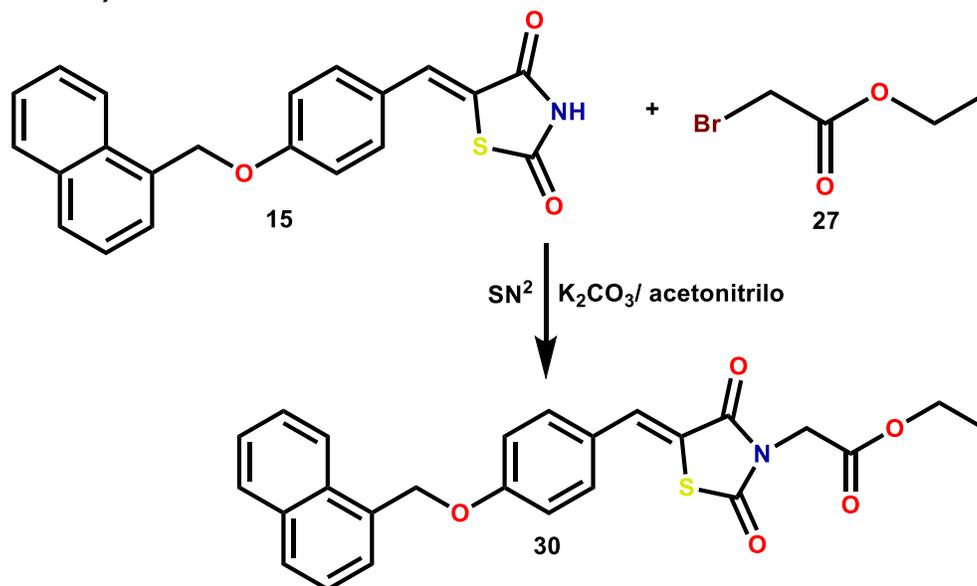
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.14 (d, 2H, J_o = 8.04, 2A), 6.99 (d, 2H, J_o = 7.80, 3A), 6.99 (d, 2H, J_o = 7.80, 5A), 7.14 (d, 2H, J_o = 8.04, 6A), 7.68 (s, 1H, 7), 4.66 (s, 2H, 11), 4.11 (c, 2H, 13), 1.18 (d, 3H, 14), 5.16 (s, 2H, -CH₂), 7.84 (s, 1H, 2B), 7.67 (d, 2H, J_o = 7.20), 7.58-7.64 (m, 3H, 5B), 7.63 (d, 1H, J_o = 7.56, 6B), 7.59 (d, 2H, J_o = 8.22, 2C), 7.58-7.64 (m, 3H, 3C), 7.67 (d, 2H, J_o = 7.20, 4C), 7.58-7.64 (m, 3H, 5C), 7.63 (d, 1H, J_o = 8.22, 6C) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 126.6 (C-1A), 132.2 (C-2A), 115.0 (C-3A), 163.1 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.2 (C-6A), 134.5 (C-7), 129.5 (C-8), 167.0 (C-9), 168.0 (C-10), 41.4 (C-11), 171.2 (C-12), 62.3 (C-13), 14.1 (C-14), 69.5 (-CH₂), 140.3 (C-1B), 126.5 (C-2B), 140.8 (C-3B), 127.1 (C-4B), 129.5 (C-5B), 126.4 (C-6B), 138.3 (C-1C), 127.2 (C-2C), 129.4 (C-3C), 128.3 (C-4C), 129.4 (C-5C), 127.2 (C-6C) ppm.

EM (IE): 448 m/z



13.4.3. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-30)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.350 g (0.96 mmol, 1 equivalente) de **15**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.262 g de K₂CO₃ (1.89 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 160 µL de bromoacetato de etilo (1.45 mmol, 1.5 equivalentes) con una micropipeta de 1000 µL gota a gota en agitación y posterior a ello se elevó la temperatura a 90 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema III. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para su purificación y posteriormente se filtró al vacío obteniendo un sólido amarillo claro. Se obtuvo un rendimiento del 90 % y un rendimiento global del 79 % con punto de fusión de 172.9-174.2 °C.

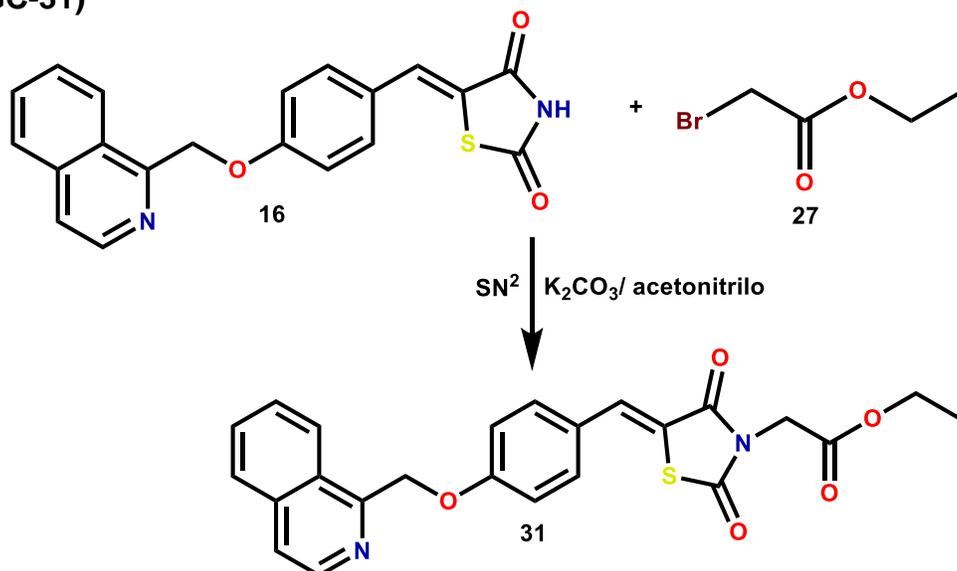
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 2A), 6.96 (d, 2H, J_o = 8.46, 3A), 6.96 (d, 2H, J_o = 8.46, 5A), 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 6A), 7.70 (s, 1H, 7), 4.72 (s, 2H, 11), 4.11 (c, 2H, 13), 1.18 (d, 3H, 14), 5.52 (s, 2H, -CH₂), 7.94 (d, 1H, J_o = 7.56, 1'), 7.64 (d, 2H, 3'), 7.93 (d, 2H, 4'), 7.89 (d, 1H, J_o = 7.91, 5'), 7.63 (d, 1H, J_o = 7.56, 6'), 7.48 (m, 3H, 7'), 8.08 (d, 1H, J_o = 7.97, 8') ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 125.8 (C-1A), 132.6 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.6 (C-6A), 132.2 (C-7), 129.1 (C-8), 167.0 (C-9), 170.8 (C-10), 42.4 (C-11), 171.3 (C-12), 62.3 (C-13), 14.1 (C-14), 68.2 (-CH₂), 126.4 (C-1'), 140.6 (C-2'), 126.8 (C-3'), 127.1 (C-4'), 132.8 (C-4a), 129.5 (C-5'), 126.4 (C-6'), 128.3 (C-8'), 131.6 (C-8a) ppm.

EM (IE): 429 m/z.



13.4.4. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-31)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.350 g (0.96 mmol, 1 equivalente) de **16**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.280 g de K_2CO_3 (2.02 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 160 μ L de bromoacetato de etilo (1.44 mmol, 1.5 equivalentes) con una micropipeta de 1000 μ L gota a gota en agitación y posterior a ello se elevó la temperatura a 90 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica. Se hizo la placa cromatográfica y se eluyó con el sistema III. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para su purificación y posteriormente se filtró al vacío obteniendo un sólido amarillo claro. Se obtuvo un rendimiento del 90 % y un rendimiento global del 79 % con punto de fusión de 142.8-143.6 °C.

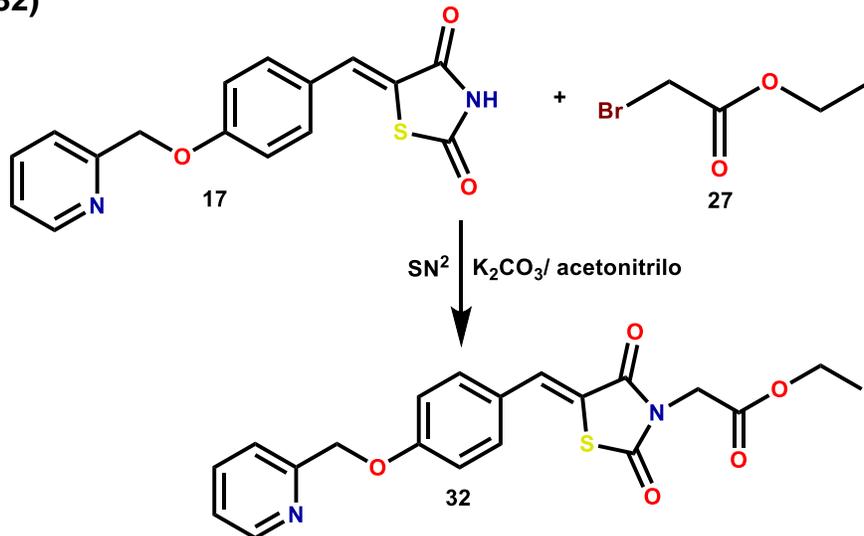
RMN¹H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 2A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 3A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 5A$), 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 6A$), 7.69 (s, 1H, 7), 4.65 (s, 2H, 11), 4.11 (c, 2H, 13), 1.18 (d, 3H, 14), 5.52 (s, 2H, -CH₂), 7.67 (d, 2H, $J_o = 8.40, 3'$), 8.00 (d, 2H, $J_o = 8.46, 4'$), 7.99 (d, 2H, $J_o = 8.16, 5'$), 7.62 (d, 1H, $J_o = 7.14, 6'$), 7.75 (m, 3H, $J_o = 8.34, 7'$), 8.38 (d, 2H, $J_o = 8.52, 8'$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 127.6 (C-1A), 132.5 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.5 (C-6A), 131.5 (C-7), 129.3 (C-8), 167.0 (C-9), 168.5 (C-10), 42.4 (C-11), 170.5 (C-12), 62.3 (C-13), 14.1 (C-14), 71.2 (-CH₂), 157.6 (C-2'), 120.0 (C-3'), 137.4 (C-4'), 129.8 (C-2a), 129.5 (C-5'), 126.4 (C-6'), 132.1 (C-7'), 128.3 (C-8'), 147.3 (C-6a) ppm.

EM (IE): 355 m/z.



13.4.5. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-32)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.350 g (1.12 mmol, 1 equivalente) de **17**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.325 g de K₂CO₃ (2.35 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 185 µL de bromoacetato de etilo (1.68 mmol, 1.5 equivalentes) con una micropipeta de 1000 µL gota a gota en agitación y posterior a ello se elevó la temperatura a 90 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema III. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para su purificación y posteriormente se filtró al vacío obteniendo un sólido amarillo claro. Se obtuvo un rendimiento del 93 % y un rendimiento global del 78.3 % con punto de fusión de 127.3-123.8 °C.

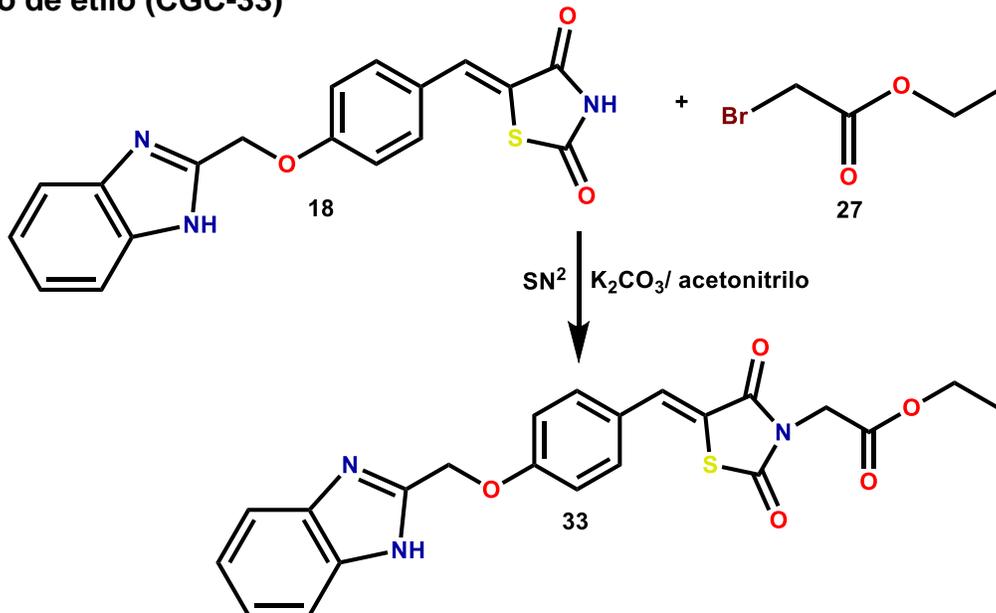
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.15 (d, 2H, J_o = 8.34, 2A), 6.92 (d, 2H, J_o = 8.82, 3A), 6.92 (d, 2H, J_o = 8.82, 5A), 7.15 (d, 2H, J_o = 8.34, 6A), 7.69 (s, 1H, 7), 4.65 (s, 2H, 11), 4.11 (c, 2H, 13), 1.18 (d, 3H, 14), 5.35 (s, 2H, -CH₂), 7.48 (d, 2H, J_o = 7.53, 3'), 7.84 (d, 2H, J_o = 7.84, 4'), 7.32 (d, 2H, J_o = 7.45, 5'), 8.67 (d, 1H, J_m = 4.55, 6') ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 127.0 (C-1A), 132.5 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.5 (C-6A), 131.5 (C-7), 129.3 (C-8), 167.0 (C-9), 168.5 (C-10), 42.4 (C-11), 170.5 (C-12), 62.3 (C-13), 14.1 (C-14), 71.2 (-CH₂), 157.0 (C-2'), 137.4 (C-3'), 123.4 (C-4'), 122.1 (C-5'), 149.5 (C-6') ppm.

EM (IE): 398 m/z.



13.4.6. Síntesis de (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-33)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.350 g (1.12 mmol, 1 equivalente) de **18**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.288 g de K₂CO₃ (2.08 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 165 µL de bromoacetato de etilo (1.49 mmol, 1.5 equivalentes) con una micropipeta de 1000 µL gota a gota en agitación y posterior a ello se elevó la temperatura a 90 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema III. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para su purificación y posteriormente se filtró al vacío obteniendo un sólido amarillo. Se obtuvo un rendimiento del 93 % y un rendimiento global del 79 % con punto de fusión de 127.3-123.8 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.55 (d, 2H, *J_m* = 1.60, 2A), 7.22 (d, 2H, *J_m* = 1.60, 3A), 7.22 (d, 2H, *J_m* = 1.60, 5A), 7.55 (d, 2H, *J_m* = 1.60, 6A), 7.70 (s, 1H, 7), 4.65 (s, 2H, 11), 4.11 (c, 2H, 13), 1.18 (d, 3H, 14), 5.37 (s, 2H, -CH₂), 7.53 (d, 2H, *J_m* = 3.60, 4'), 7.15 (m, 3H, *J_m* = 2.40, 5'), 7.15 (m, 3H, *J_m* = 3.60, 6'), 7.62 (d, 2H, *J_m* = 3.60, 7') ppm.

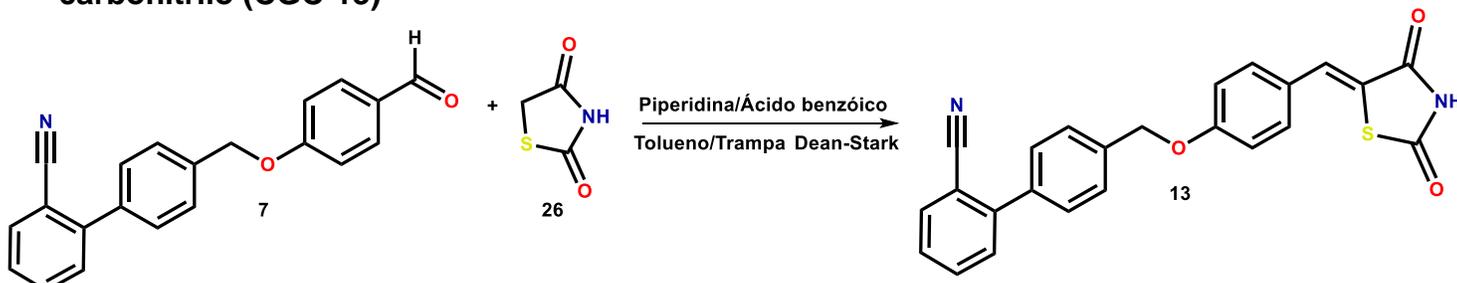
RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 122.4 (C-1A), 132.5 (C-2A), 115.0 (C-3A), 159.6 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.5 (C-6A), 132.6 (C-7), 128.3 (C-8), 169.6 (C-9), 172.4 (C-10), 42.0 (C-11), 173.0 (C-12), 62.3 (C-13), 14.1 (C-14), 64.3 (-CH₂), 150.0 (C-2'), 138.3 (C-3'), 116.0 (C-4'), 122.1 (C-5'), 149.5 (C-6'), 114.8 (C-7') ppm.

EM : -



13.5. Síntesis de los precursores CGC-13 a 18 mediante la condensación de Knoevenagel

13.5.1. Síntesis de (Z)-4'-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-13)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se agregaron 0.600 g (1.91 mmol, 1 equivalente) de **7**, adicionándose tolueno como disolvente (25 mL) y 0.247 g de tiazolidin-2,4-diona (2.10 mmol, 1.1 equivalentes) y 0.0935 g de ácido benzoico (0.76 mmol, 0.4 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 80 °C, posteriormente se agregaron 75 μ L de piperidina (0.73 mmol, 0.4 equivalentes) con una micropipeta de 200 μ L, se coloca en la boca del matraz bola la trampa Dean-Stark con tolueno y se coloca el condensador sobre la trampa y se calienta a 120 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica y se eluyó con el sistema II. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de repulpado para su purificación con acetato de etilo y se volvió a filtrar obteniendo el sólido. Se obtuvo un rendimiento del 80 % y un rendimiento global del 82 % con punto de fusión de 239.5-240.0 °C.

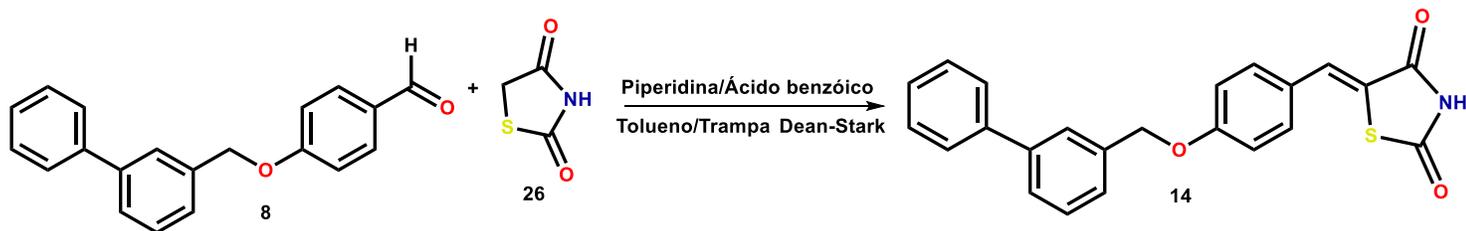
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 2A), 7.26 (d, 2H, J_o = 8.50, 3A), 7.26 (d, 2H, J_o = 8.50, 5A), 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 6A), 7.79 (s, 1H, 7), 5.19 (s, 2H, -CH₂), 7.66 (d, 2H, J_o = 8.16, 2B), 7.60 (d, 2H, J_o = 8.24, 3B), 7.60 (d, 2H, J_o = 8.24, 5B), 7.66 (d, 2H, J_o = 8.16, 6B), 7.63 (d, 1H, J_o = 7.62, 3C), 7.58 (t, 1H, J_o = 7.68, 4C), 7.77 (t, 1H, J_o = 7.74, 5C), 7.80 (d, 1H, J_o = 7.86, 6C) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 128.5 (C-1A), 132.3 (C-2A), 115.0 (C-3A), 157.2 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.3 (C-6A), 134.0 (C-7), 129.2 (C-8), 166.3 (C-9), 167.1 (C-10), 69.1 (-CH₂), 137.8 (C-1B), 128.6 (C-2B), 128.5 (C-3B), 137.6 (C-4B), 128.5 (C-5B), 128.6 (C-6B), 144.6 (C-1C), 110.6 (C-2C), 134.0 (C-3C), 157.2 (C-4C), 131.9 (C-5C), 132.3 (C-6C), 118.9 (CN) ppm.

EM (IE): 427 m/z.



13.5.2. Síntesis de (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.200 g (0.76 mmol, 1 equivalente) de **8**, adicionándose tolueno como disolvente (25 mL) y 0.090 g de tiazolidin-2,4-diona (0.29 mmol, 1.1 equivalentes) y 0.034 g de ácido benzoico (0.28 mmol, 0.4 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 80 °C, posteriormente se agregaron 28 μ L de piperidina (0.28 mmol, 0.4 equivalentes) con una micropipeta de 200 μ L, se coloca en la boca del matraz bola la trampa Dean-Stark con tolueno y se coloca el condensador sobre la trampa y se calienta a 120 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo una placa cromatográfica y se eluyó con el sistema II. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de repulpado para su purificación con acetato de etilo y se volvió a filtrar obteniendo el sólido. Se obtuvo un rendimiento del 77 % y un rendimiento global del 73.5 % con punto de fusión de 218.9-219.2 °C.

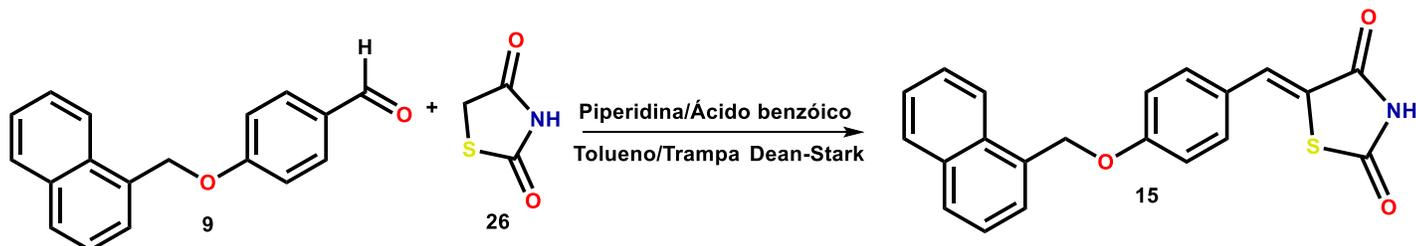
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.14 (d, 2H, J_o = 8.04, 2A), 6.99 (d, 2H, J_o = 7.80, 3A), 6.99 (d, 2H, J_o = 7.80, 5A), 7.14 (d, 2H, J_o = 8.04, 6A), 7.68 (s, 1H, 7), 5.16 (s, 2H, -CH₂), 7.84 (s, 1H, 2B), 7.67 (d, 2H, J_o = 7.20), 7.58-7.64 (m, 3H, 5B), 7.63 (d, 1H, J_o = 7.56, 6B), 7.59 (d, 2H, J_o = 8.22, 2C), 7.58-7.64 (m, 3H, 3C), 7.67 (d, 2H, J_o = 7.20, 4C), 7.58-7.64 (m, 3H, 5C), 7.63 (d, 1H, J_o = 8.22, 6C) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 126.6 (C-1A), 132.2 (C-2A), 115.0 (C-3A), 163.1 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.2 (C-6A), 134.5 (C-7), 129.5 (C-8), 167.0 (C-9), 168.0 (C-10), 69.5 (-CH₂), 140.3 (C-1B), 126.5 (C-2B), 140.8 (C-3B), 127.1 (C-4B), 129.5 (C-5B), 126.4 (C-6B), 138.3 (C-1C), 127.2 (C-2C), 129.4 (C-3C), 128.3 (C-4C), 129.4 (C-5C), 127.2 (C-6C) ppm.

EM (IE): 355 m/z.



13.5.3. Síntesis de (Z)-5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-15)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.300 g (1.14 mmol, 1 equivalente) de **9**, adicionándose tolueno como disolvente (25 mL) y 0.147 g de tiazolidin-2,4-diona (1.25 mmol, 1.1 equivalentes) y 0.055 g de ácido benzoico (0.45 mmol, 0.4 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 80 °C, posteriormente se agregaron 45 μ L de piperidina (0.45 mmol, 0.4 equivalentes) con una micropipeta de 200 μ L, se coloca en la boca del matraz bola la trampa Dean-Stark con tolueno y se coloca el condensador sobre la trampa y se calienta a 120 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo la placa cromatográfica y se eluyó con el sistema II. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de repulpado para su purificación con acetato de etilo y se volvió a filtrar obteniendo el sólido. Se obtuvo un rendimiento del 79 % y un rendimiento global del 67 % con punto de fusión de 241.4-241.8 °C.

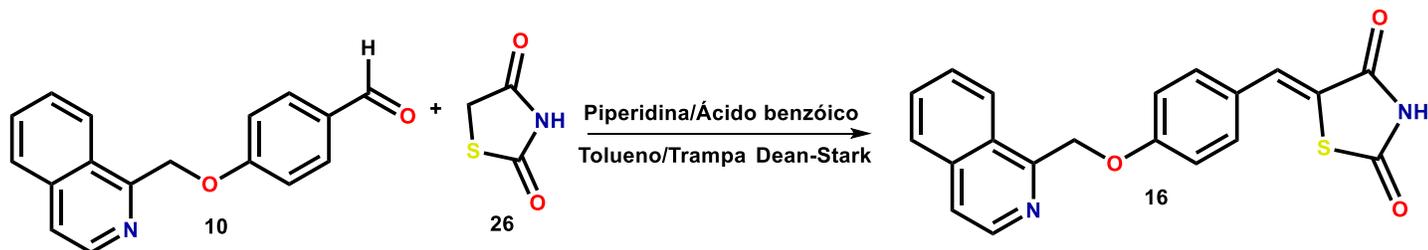
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 2A), 6.96 (d, 2H, J_o = 8.46, 3A), 6.96 (d, 2H, J_o = 8.46, 5A), 7.17 (d, 2H, J_o = 8.46, 6A), 7.70 (s, 1H, 7), 5.52 (s, 2H, -CH₂), 7.94 (d, 1H, J_o = 7.56, 1'), 7.64 (d, 2H, 3'), 7.93 (d, 2H, 4'), 7.89 (d, 1H, J_o = 7.91, 5'), 7.63 (d, 1H, J_o = 7.56, 6'), 7.48 (m, 3H, 7'), 8.08 (d, 1H, J_o = 7.97, 8') ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 125.8 (C-1A), 132.6 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.6 (C-6A), 132.2 (C-7), 129.1 (C-8), 167.0 (C-9), 170.8 (C-10), 68.2 (-CH₂), 126.4 (C-1'), 140.6 (C-2'), 126.8 (C-3'), 127.1 (C-4'), 132.8 (C-4a), 129.5 (C-5'), 126.4 (C-6'), 128.3 (C-8'), 131.6 (C-8a) ppm.

EM (IE): 330 m/z.



13.5.4. Síntesis de (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-16)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.300 g (1.14 mmol, 1 equivalente) de **10**, adicionándose tolueno como disolvente (25 mL) y 0.147 g de tiazolidin-2,4-diona (1.25 mmol, 1.1 equivalentes) y 0.055 g de ácido benzoico (0.45 mmol, 0.4 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 80 °C, posteriormente se agregaron 45 μ L de piperidina (0.45 mmol, 0.4 equivalentes) con una micropipeta de 200 μ L, se coloca en la boca del matraz bola la trampa Dean-Stark con tolueno y se coloca el condensador sobre la trampa y se calienta a 120 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo la placa cromatográfica y se eluyó con el sistema II. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de repulpado para su purificación con acetato de etilo y se volvió a filtrar obteniendo el sólido. Se obtuvo un rendimiento del 79 % y un rendimiento global del 73.5 % con punto de fusión de 223.5-224.2 °C.

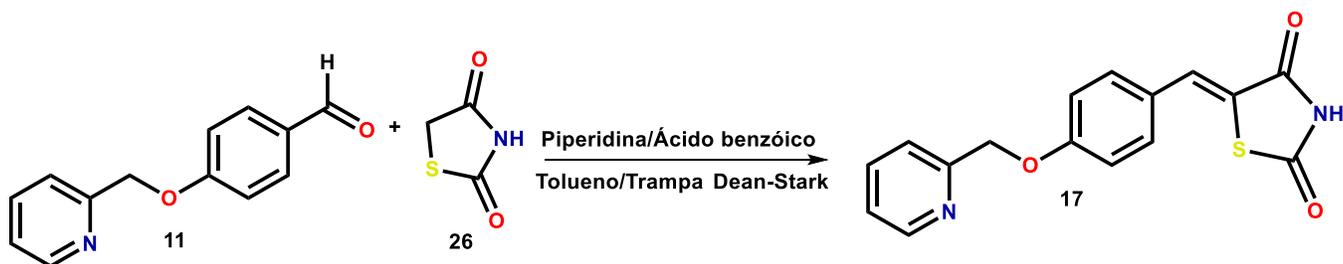
RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 2A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 3A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 5A$), 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 6A$), 7.69 (s, 1H, 7), 4.65 (t, 2H, 11), 5.52 (s, 2H, -CH₂), 7.67 (d, 2H, $J_o = 8.40, 3'$), 8.00 (d, 2H, $J_o = 8.46, 4'$), 7.99 (d, 2H, $J_o = 8.16, 5'$), 7.62 (d, 1H, $J_o = 7.14, 6'$), 7.75 (m, 3H, $J_o = 8.34, 7'$), 8.38 (d, 2H, $J_o = 8.52, 8'$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 127.6 (C-1A), 132.5 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.5 (C-6A), 131.5 (C-7), 129.3 (C-8), 167.0 (C-9), 168.5 (C-10), 71.2 (-CH₂), 157.6 (C-2'), 120.0 (C-3'), 137.4 (C-4'), 129.8 (C-2a), 129.5 (C-5'), 126.4 (C-6'), 132.1 (C-7'), 128.3 (C-8'), 147.3 (C-6a) ppm.

EM (IE): 355 m/z.



13.5.5. Síntesis de (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-17)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.200 g (0.93 mmol, 1 equivalente) de **11**, adicionándose tolueno como disolvente (25 mL) y 0.131 g de tiazolidin-2,4-diona (1.11 mmol, 1.1 equivalentes) y 0.046 g de ácido benzoico (0.37 mmol, 0.4 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 80 °C, posteriormente se agregaron 37 μ L de piperidina (0.37 mmol, 0.4 equivalentes) con una micropipeta de 200 μ L, se coloca en la boca del matraz bola la trampa Dean-Stark con tolueno y se coloca el condensador sobre la trampa y se calienta a 120 °C a reflujo por 8 horas. Se hizo la placa cromatográfica y se eluyó con el sistema II. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de repulpado para su purificación con acetato de etilo y se volvió a filtrar obteniendo el sólido. Se obtuvo un rendimiento del 87 % y un rendimiento global del 71 % con punto de fusión de 235.1-236.2 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 2A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 3A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 5A$), 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 6A$), 7.69 (s, 1H, 7), 5.35 (s, 2H, -CH₂), 7.48 (d, 2H, $J_o = 7.53, 3'$), 7.84 (d, 2H, $J_o = 7.84, 4'$), 7.32 (d, 2H, $J_o = 7.45, 5'$), 8.67 (d, 1H, $J_m = 4.55, 6'$) ppm.

RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 127.0 (C-1A), 132.5 (C-2A), 114.7 (C-3A), 158.0 (C-4A), 114.7 (C-5A), 132.5 (C-6A), 131.5 (C-7), 129.3 (C-8), 167.0 (C-9), 168.5 (C-10), 71.2 (-CH₂), 157.0 (C-2'), 137.4 (C-3'), 123.4 (C-4'), 122.1 (C-5'), 149.5 (C-6') ppm.

EM (IE): 237 m/z.



13.5.6. Síntesis de (Z)-5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-18)



En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.300 g (1.19 mmol, 1 equivalente) de **12**, adicionándose tolueno como disolvente (25 mL) y 0.153 g de tiazolidin-2,4-diona (1.30 mmol, 1.1 equivalentes) y 0.058 g de ácido benzoico (0.47 mmol, 0.4 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 80 °C, posteriormente se agregaron 47 μ L de piperidina (0.47 mmol, 0.4 equivalentes) con una micropipeta de 200 μ L, se coloca en la boca del matraz bola la trampa Dean-Stark con tolueno y se coloca el condensador sobre la trampa y se calienta a 120 °C a reflujo por 14 horas. Se hizo la placa cromatográfica y se eluyó con el sistema II. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color amarillo, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de repulpado para su purificación con acetato de etilo y se volvió a filtrar obteniendo el sólido. Se obtuvo un rendimiento del 87 % y un rendimiento global del 84 % con punto de fusión de 256.3-259.1 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.55 (d, 2H, $J_m = 1.60, 2A$), 7.22 (d, 2H, $J_m = 1.60, 3A$), 7.22 (d, 2H, $J_m = 1.60, 5A$), 7.55 (d, 2H, $J_m = 1.60, 6A$), 7.70 (s, 1H, 7), 5.37 (s, 2H, -CH₂), 7.53 (d, 2H, $J_m = 3.60, 4'$), 7.15 (m, 3H, $J_m = 2.40, 5'$), 7.15 (m, 3H, $J_m = 3.60, 6'$), 7.62 (d, 2H, $J_m = 3.60, 7'$) ppm.

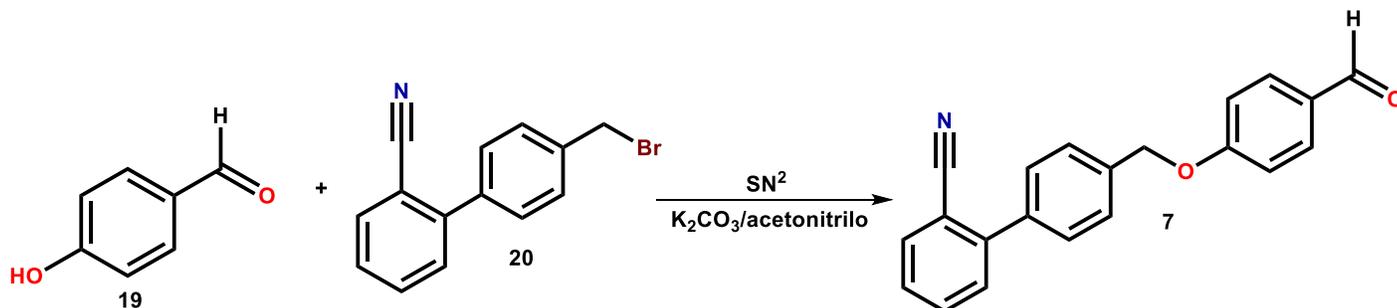
RMN¹³C (150 MHz, DMSO-d₆) δ : 122.4 (C-1A), 132.5 (C-2A), 115.0 (C-3A), 159.6 (C-4A), 115.0 (C-5A), 132.5 (C-6A), 132.6 (C-7), 128.3 (C-8), 169.6 (C-9), 172.4 (C-10), 64.3 (-CH₂), 150.0 (C-2'), 138.3 (C-3'), 116.0 (C-4'), 122.1 (C-5'), 149.5 (C-6'), 114.8 (C-7') ppm.

EM (IE): 276 m/z.



13.6. Síntesis de los precursores CGC-7 a 12 mediante sustitución nucleofílica bimolecular (SN²)

13.6.1. Síntesis de 4'-((4-formilfenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-7)



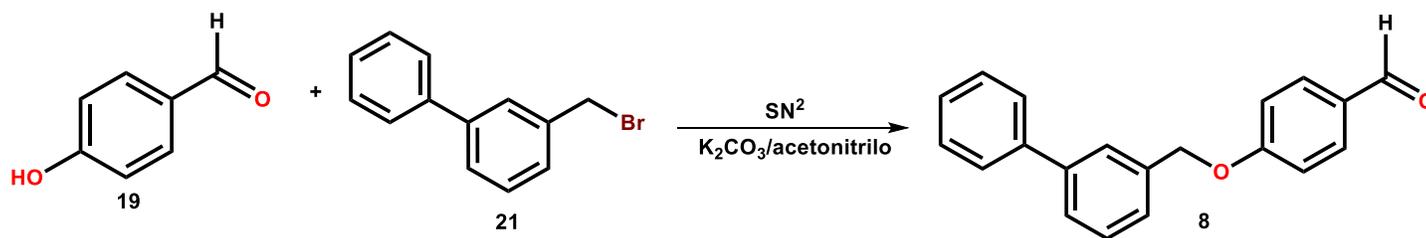
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se adicionaron 0.500 g (4.1 mmol, 1 equivalente) de **19**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 1.7 g de K₂CO₃ (12.3 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 1.14 g de 4'-bromometil-2-bifenilcarbonitrilo (4.18 mmol, 1 equivalente) y se calienta a 90 °C a reflujo por 5 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema I. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color blanco, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de recristalización con metanol obteniéndose cristales blancos en forma de "aguja". Se obtuvo un rendimiento del 84 % y con punto de fusión de 145.3-146.8 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.17 (d, 2H, J_o= 8.46, 2A), 7.26 (d, 2H, J_o= 8.50, 3A), 7.26 (d, 2H, J_o= 8.50, 5A), 7.17 (d, 2H, J_o= 8.46, 6A), 7.79 (s, 1H, 7), 5.19 (s, 2H, -CH₂), 7.66 (d, 2H, J_o= 8.16, 2B), 7.60 (d, 2H, J_o= 8.24, 3B), 7.60 (d, 2H, J_o= 8.24, 5B), 7.66 (d, 2H, J_o= 8.16, 6B), 7.63 (d, 1H, J_o= 7.62, 3C), 7.58 (t, 1H, J_o= 7.68, 4C), 7.77 (t, 1H, J_o= 7.74, 5C), 7.80 (d, 1H, J_o= 7.86, 6C), 9.88 (s, 1H, CHO) ppm.

EM (FAB+): 314 m/z.



13.6.2. Síntesis de 4'-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (CGC-8)



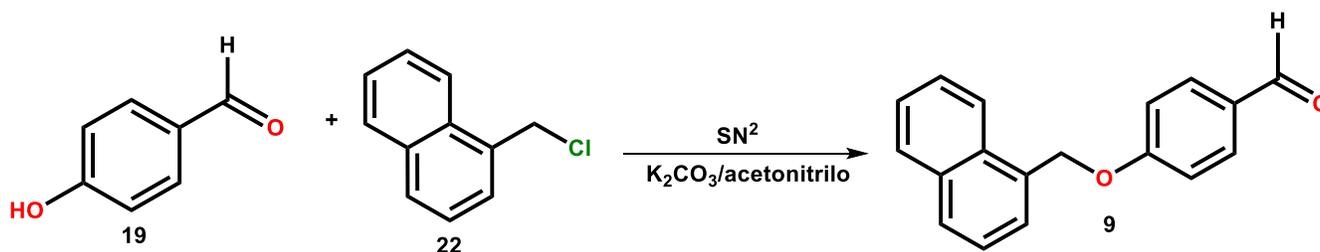
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.250 g (2.04 mmol, 1 equivalente) de **19**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.594 g de K₂CO₃ (4.30 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 0.556 g de bromuro de 3-fenilbencilo (2.25 mmol, 1 equivalente) y se calienta a 90 °C a reflujo por 5 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye un poco de del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema I. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color blanco, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de re-cristalización con metanol obteniéndose cristales blancos en forma de “aguja”. Se obtuvo un rendimiento del 70 % y con punto de fusión de 66.3-67.3 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.14 (d, 2H, J_o= 8.04, 2A), 6.99 (d, 2H, J_o= 7.80, 3A), 6.99 (d, 2H, J_o= 7.80, 5A), 7.14 (d, 2H, J_o=8.04, 6A), 7.68 (s, 1H, 7), 5.16 (s, 2H, -CH₂), 7.84 (s, 1H, 2B), 7.67 (d, 2H J_o= 7.20), 7.58-7.64 (m, 3H, 5B), 7.63 (d, 1H, J_o= 7.56, 6B), 7.59 (d, 2H, J_o= 8.22, 2C), 7.58-7.64 (m, 3H, 3C), 7.67 (d, 2H, J_o= 7.20, 4C), 7.58-7.64 (m, 3H, 5C), 7.63 (d, 1H, J_o= 8.22, 6C), 9.88 (s, 1H, CHO) ppm.

EM (IE): 287 m/z.



13.6.3. Síntesis de 4'-(naftalen-1-il)metoxi)benzaldehído (CGC-9)



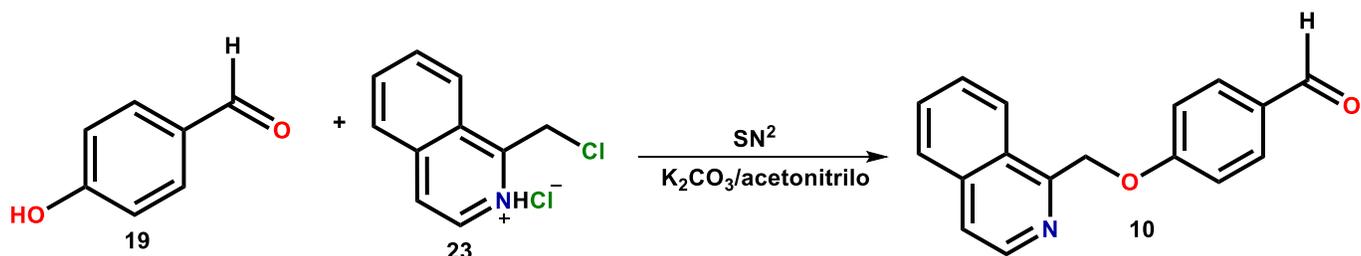
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.350 g (2.86 mmol, 1 equivalente) de **19**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.831 g de K_2CO_3 (6.01 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 0.506 g de 1-clorometil naftaleno (2.86 mmol, 1 equivalente) y se calienta a 90 °C a reflujo por 5 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema I. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color blanco, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de re-cristalización con metanol obteniéndose un sólido blanco. Se obtuvo un rendimiento del 68 % y con punto de fusión de 107.6-108.5 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.17 (d, 2H, $J_o = 8.46, 2A$), 6.96 (d, 2H, $J_o = 8.46, 3A$), 6.96 (d, 2H, $J_o = 8.46, 5A$), 7.17 (d, 2H, $J_o = 8.46, 6A$), 7.70 (s, 1H, 7), 5.52 (s, 2H, $-CH_2-$), 7.94 (d, 1H, $J_o = 7.56, 1'$), 7.64 (d, 2H, 3'), 7.93 (d, 2H, 4'), 7.89 (d, 1H, $J_o = 7.91, 5'$), 7.63 (d, 1H, $J_o = 7.56, 6'$), 7.48 (m, 3H, 7'), 8.08 (d, 1H, $J_o = 7.97, 8'$), 9.88 (s, 1H, CHO) ppm.

EM (IE): 262 m/z.



13.6.4. Síntesis de 4'-(quinolin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-10)



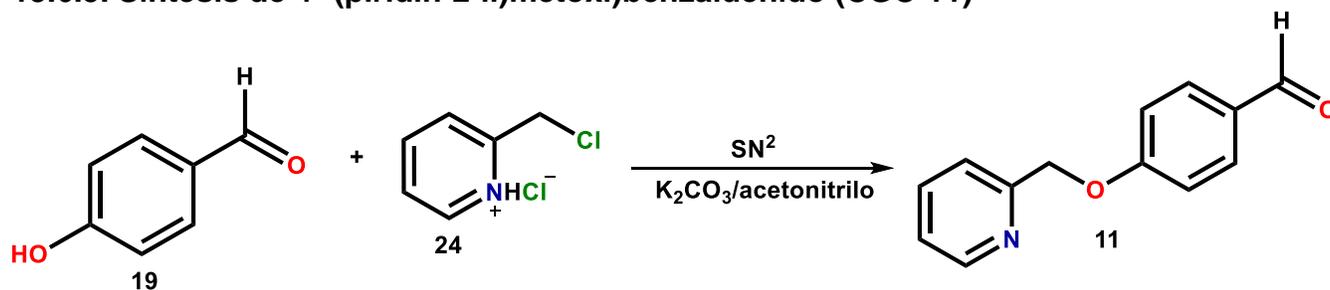
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.250 g (2.04 mmol, 1 equivalente) de **19**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.848 g de K_2CO_3 (6.13 mmol, 3 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 0.438 g de clorhidrato de 2-clorometil quinolina (2.04 mmol, 1 equivalente) y se calienta a 90 °C a reflujo por 14 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema I. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color café, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío, una vez seco el sólido se hizo la técnica de recristalización con metanol obteniéndose un sólido color café claro. Se obtuvo un rendimiento del 68 % y con punto de fusión de 81.3-82.3 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 2A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 3A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 5A$), 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 6A$), 7.69 (s, 1H, 7), 4.65 (t, 2H, 11), 5.52 (s, 2H, -CH₂), 7.67 (d, 2H, $J_o = 8.40, 3'$), 8.00 (d, 2H, $J_o = 8.46, 4'$), 7.99 (d, 2H, $J_o = 8.16, 5'$), 7.62 (d, 1H, $J_o = 7.14, 6'$), 7.75 (m, 3H, $J_o = 8.34, 7'$), 8.38 (d, 2H, $J_o = 8.52, 8'$), 9.88 (s, 1H, CHO)

EM (IE): 263 m/z.



13.6.5. Síntesis de 4'-(piridin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-11)



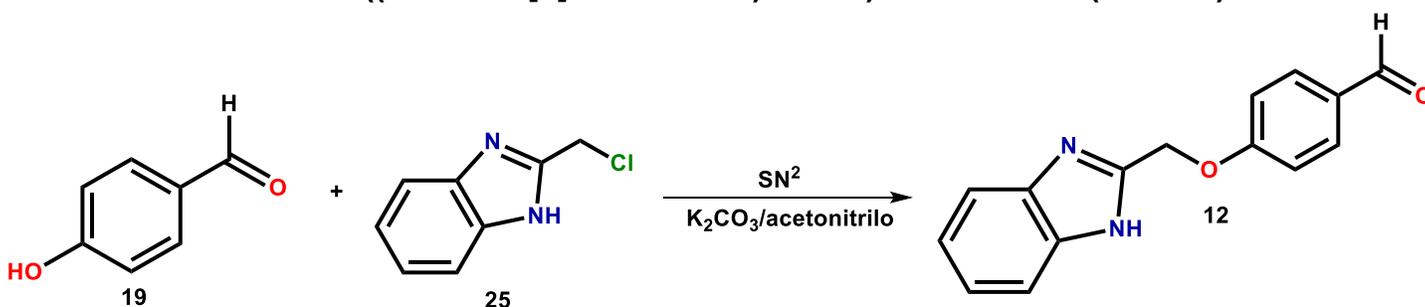
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.300 g (2.45 mmol, 1 equivalente) de **19**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 1.02 g de K_2CO_3 (7.38 mmol, 3 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 0.443 g de clorhidrato de 2-clorometil piridina (2.70 mmol, 1 equivalente) y se calienta a 90 °C a reflujo por 5 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto reacción, agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema I. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color café, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío. Una vez seco el sólido se hizo la técnica de re-cristalización con metanol obteniéndose cristales color café en forma de “aguja”. Se obtuvo un rendimiento del 55 % y con punto de fusión de 90.2-90.4 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 2A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 3A$), 6.92 (d, 2H, $J_o = 8.82, 5A$), 7.15 (d, 2H, $J_o = 8.34, 6A$), 7.69 (s, 1H, 7), 5.35 (s, 2H, -CH₂), 7.48 (d, 2H, $J_o = 7.53, 3'$), 7.84 (d, 2H, $J_o = 7.84, 4'$), 7.32 (d, 2H, $J_o = 7.45, 5'$), 8.67 (d, 1H, $J_m = 4.55, 6'$), 9.88 (s, 1H, CHO) ppm.

EM (IE): 212 m/z.



13.6.6. Síntesis de 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-12)



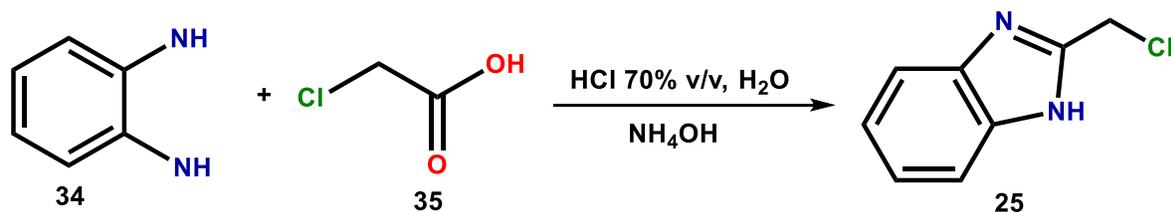
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 0.300 g (2.45 mmol, 1 equivalente) de **19**, adicionándose acetonitrilo como disolvente (25 mL) y 0.712 g de K_2CO_3 (5.15 mmol, 2.1 equivalentes). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 0.448 g de 2-clorometil bencimidazol (2.70 mmol, 1 equivalente) y se calienta a 90 °C a reflujo por 14 horas. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye un poco de la reacción con agua y acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica y se eluyó con el sistema I. Se rotaevaporó a sequedad, formando un sólido color café, se lavó con agua fría para remoción de impurezas y se filtró al vacío obteniéndose un sólido color café claro. Se obtuvo un rendimiento del 95 % y con punto de fusión de 179.5-181.2 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.55 (d, 2H, $J_m = 1.60, 2A$), 7.22 (d, 2H, $J_m = 1.60, 3A$), 7.22 (d, 2H, $J_m = 1.60, 5A$), 7.55 (d, 2H, $J_m = 1.60, 6A$), 7.70 (s, 1H, 7), 5.37 (s, 2H, -CH₂), 7.53 (d, 2H, $J_m = 3.60, 4'$), 7.15 (m, 3H, $J_m = 2.40, 5'$), 7.15 (m, 3H, $J_m = 3.60, 6'$), 7.62 (d, 2H, $J_m = 3.60, 7'$), 9.88 (s, 1H, CHO) ppm.

EM (IE): 282 m/z.



13.7. Síntesis de la materia prima 2-clorometi-[1H]-bencimidazol mediante la condensación de Phillips



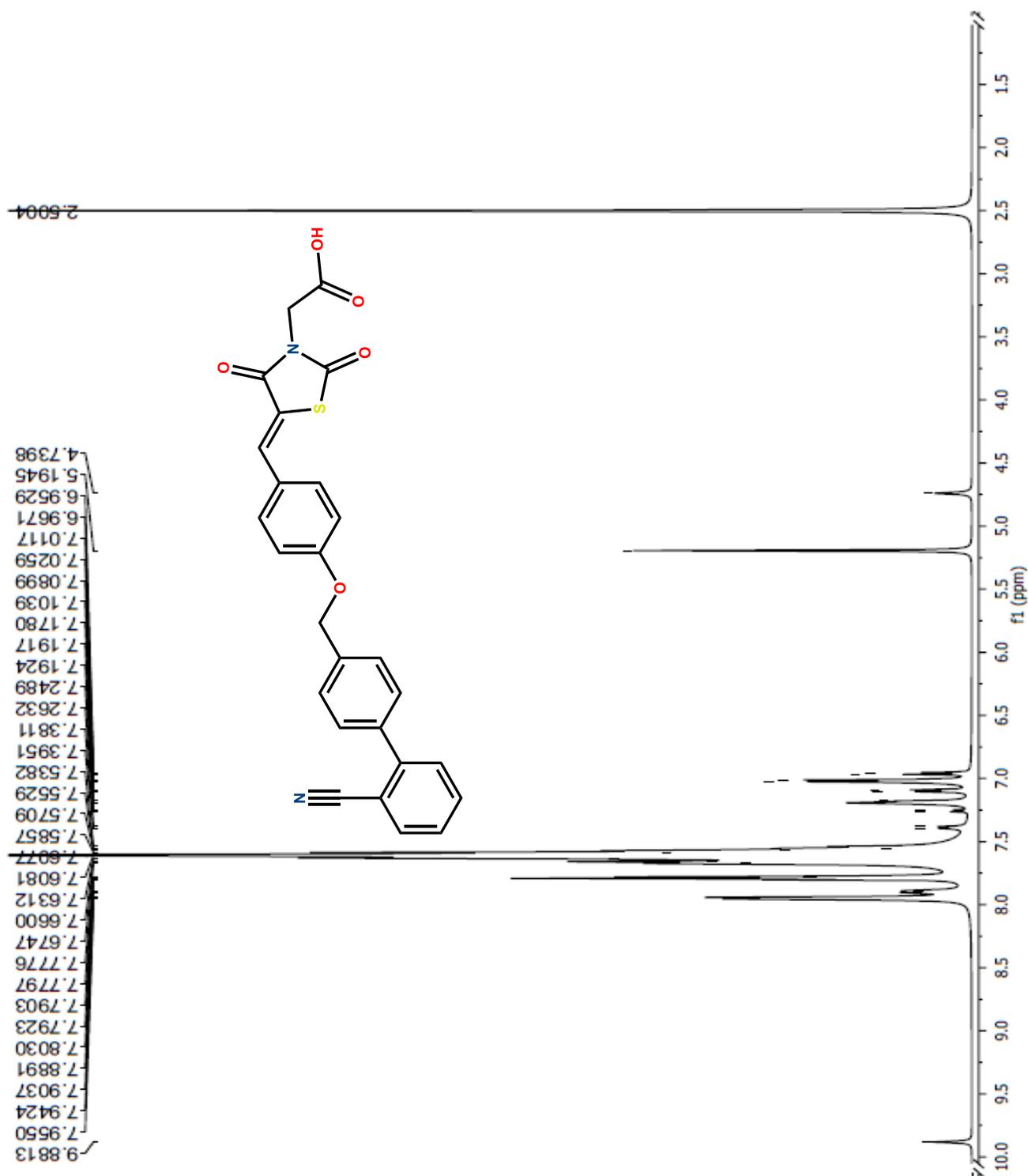
En un matraz bola de 50 mL equipado con agitación magnética se añadieron 1 g (9.24 mmol, 1 equivalente) de **34**, adicionándose HCl (70 %v/v) /H₂O como disolvente (10 mL). Se dejó en agitación en un baño de aceite por 30 minutos a 60 °C, posteriormente se agregaron 1.31 g de ácido monocloroacético (13.9 mmol, 1.5 equivalentes) y se calienta a 90 °C a reflujo por 10 horas, el cual se torna de color morado. Se hizo una placa cromatográfica preparando la muestra en un tubo de ensaye con un poco del producto de reacción, agua y agregando gota a gota de hidróxido de amonio hasta formarse un precipitado color amarillo y agregando acetato de etilo, tomándose únicamente la fase orgánica, se hizo la placa y se eluyó con el sistema II. Se deja enfriar la reacción por un momento y se coloca el matraz bola en un baño de hielo agregando 5 ml de agua y se deja en agitación, se agrega gota a gota de hidróxido de amonio hasta que vire a un color amarillo formándose un precipitado, llevando el pH a 9. Se obtuvo un rendimiento del 95 % y con punto de fusión de 146.1-147.5 °C.

RMN¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.92(s, 1H, -CH₂), 7.19-7.22 (m, 2H, 5' y 6'), 7.55-7.57 (m, 2H, 4' y 7') ppm.

EM (IE): 282 m/z.



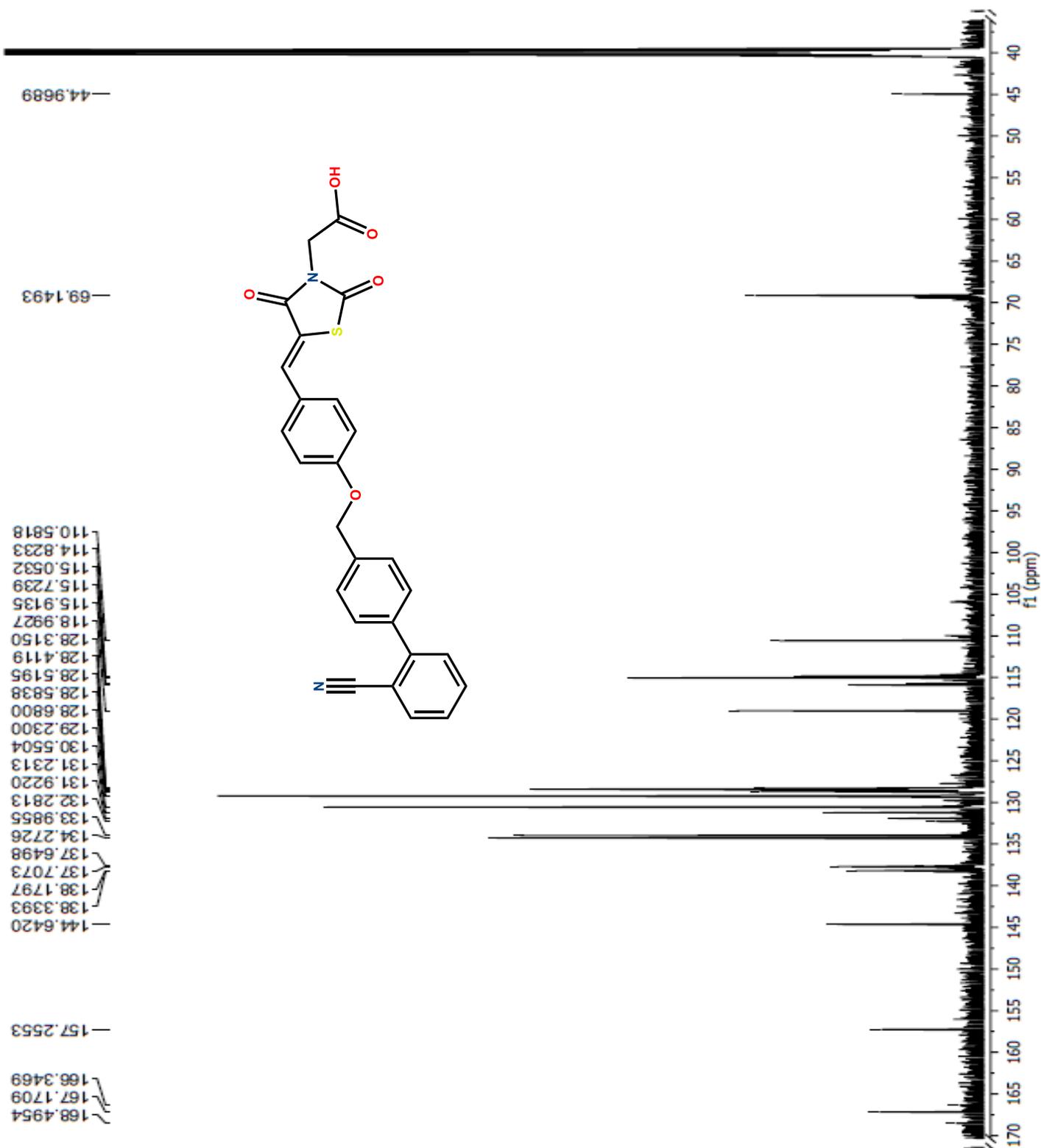
14. ESPECTROS



Espectro 1. RMN¹H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1).

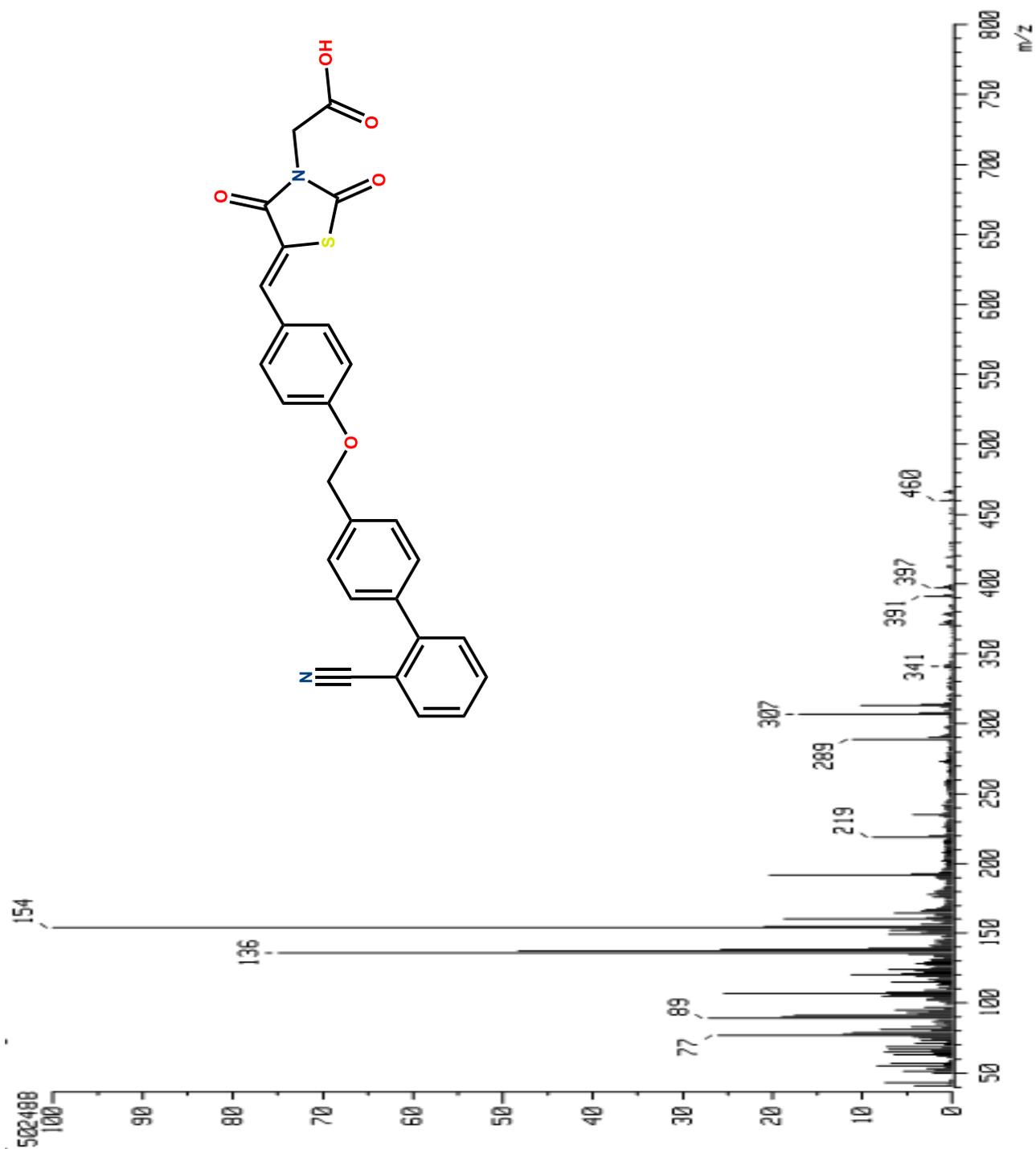


ESPECTROS



Espectro 2. RMN¹³C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1).

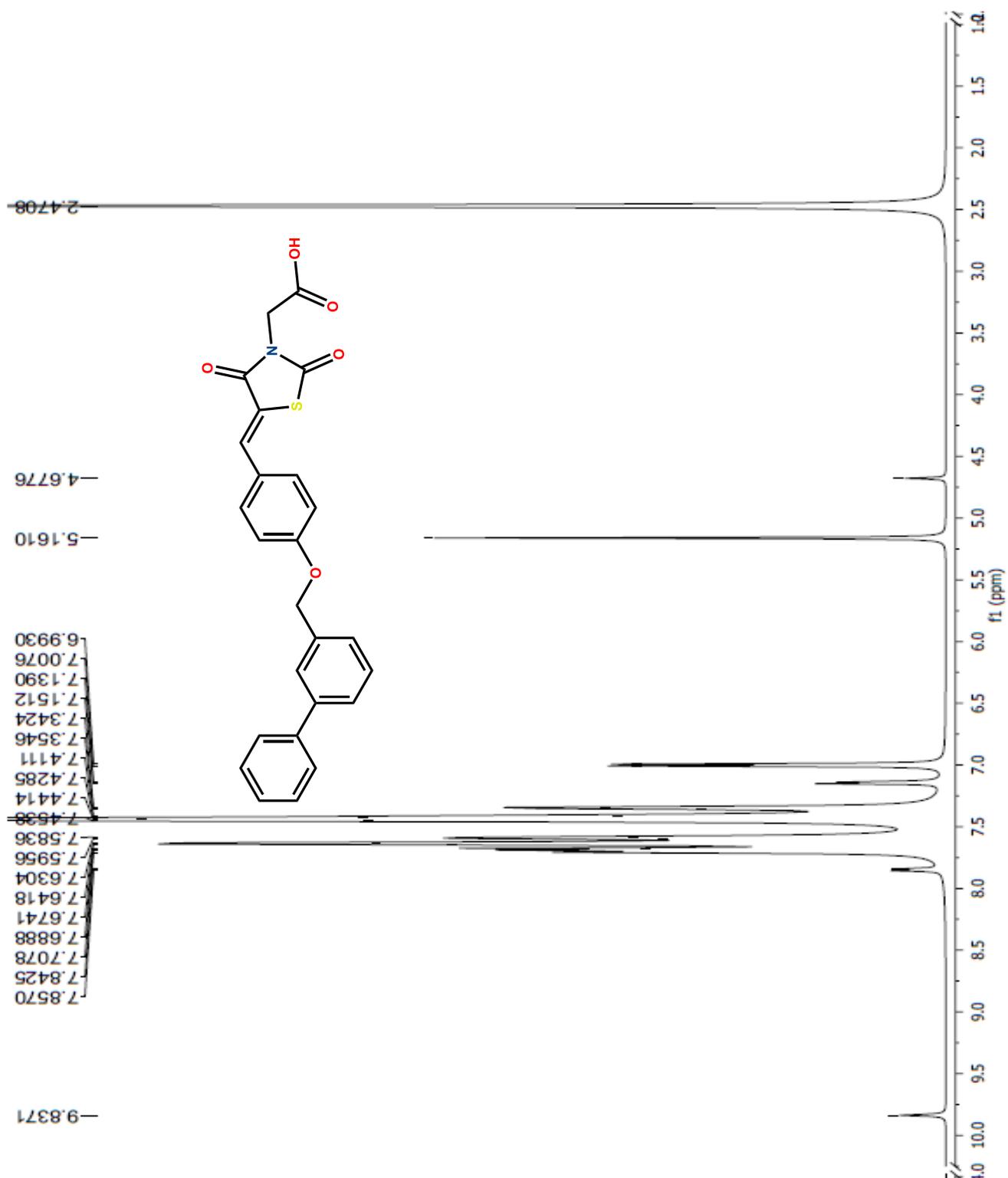




Espectro 3. EM-FAB⁺ del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-1).



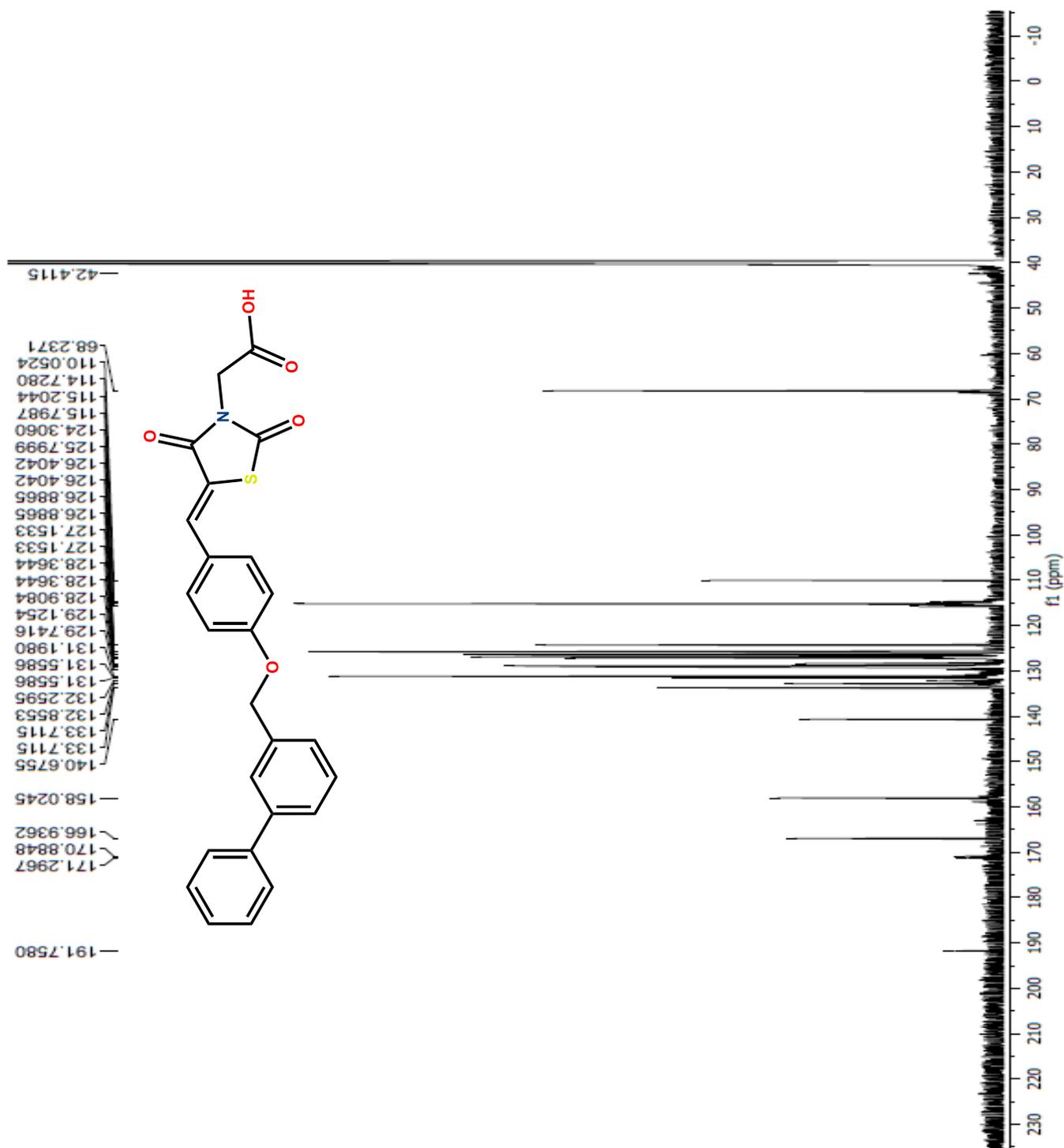
ESPECTROS



Espectro 4. RMN¹H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (**CGC-2**).

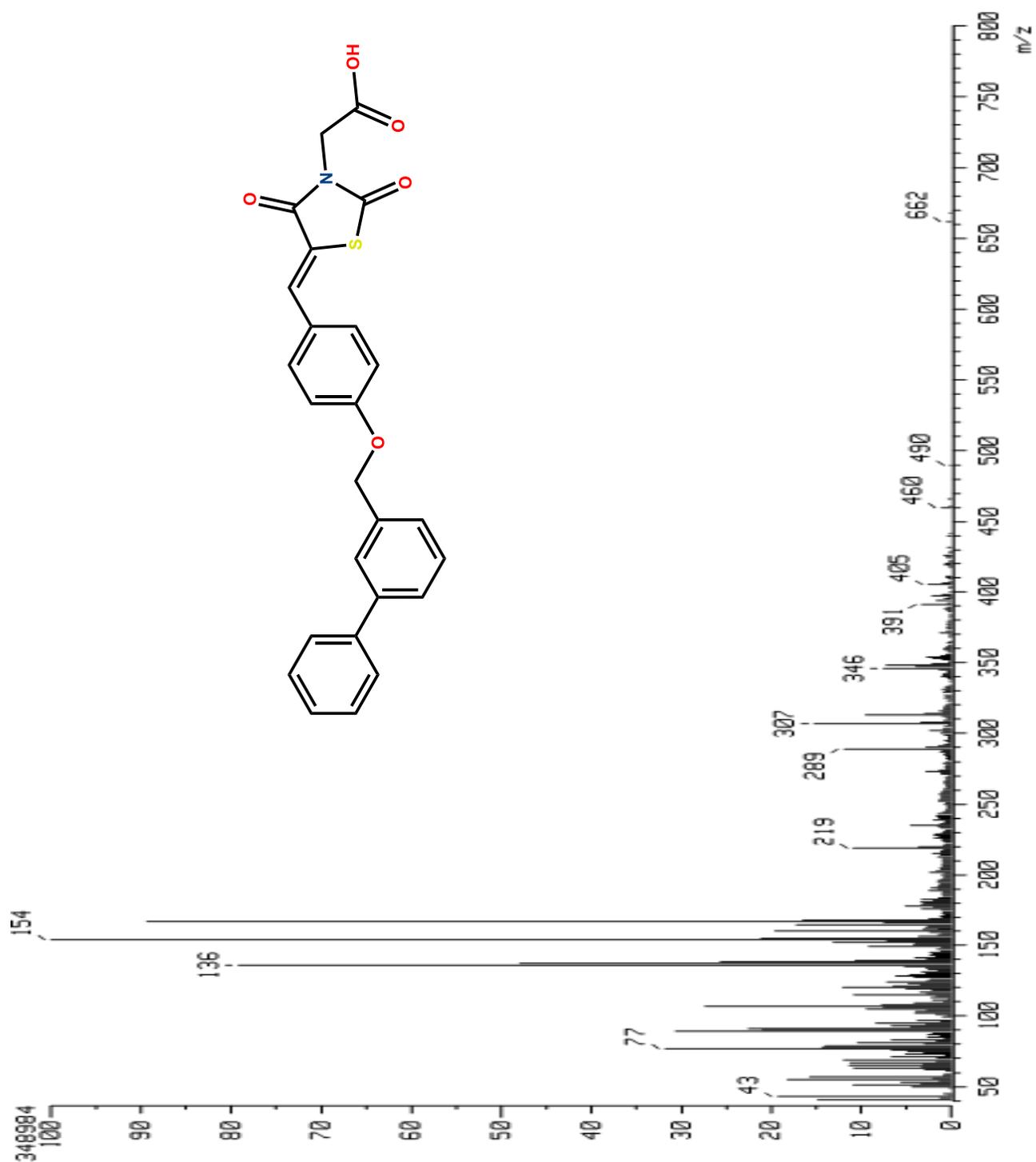


ESPECTROS



Espectro 5. RMN¹³C 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benziliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (**CGC-2**).

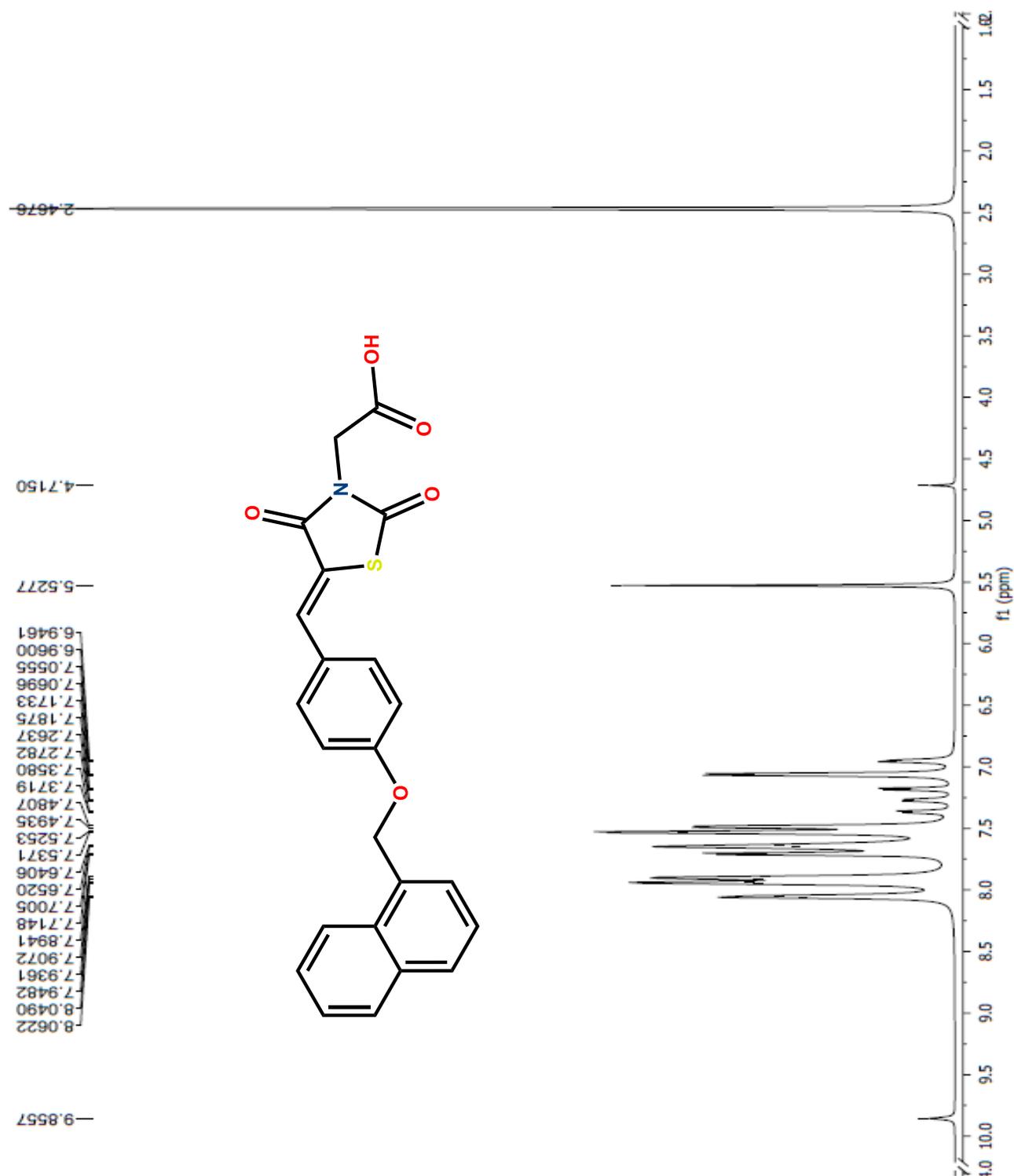




Espectro 6. EM-FAB⁺ del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-2).



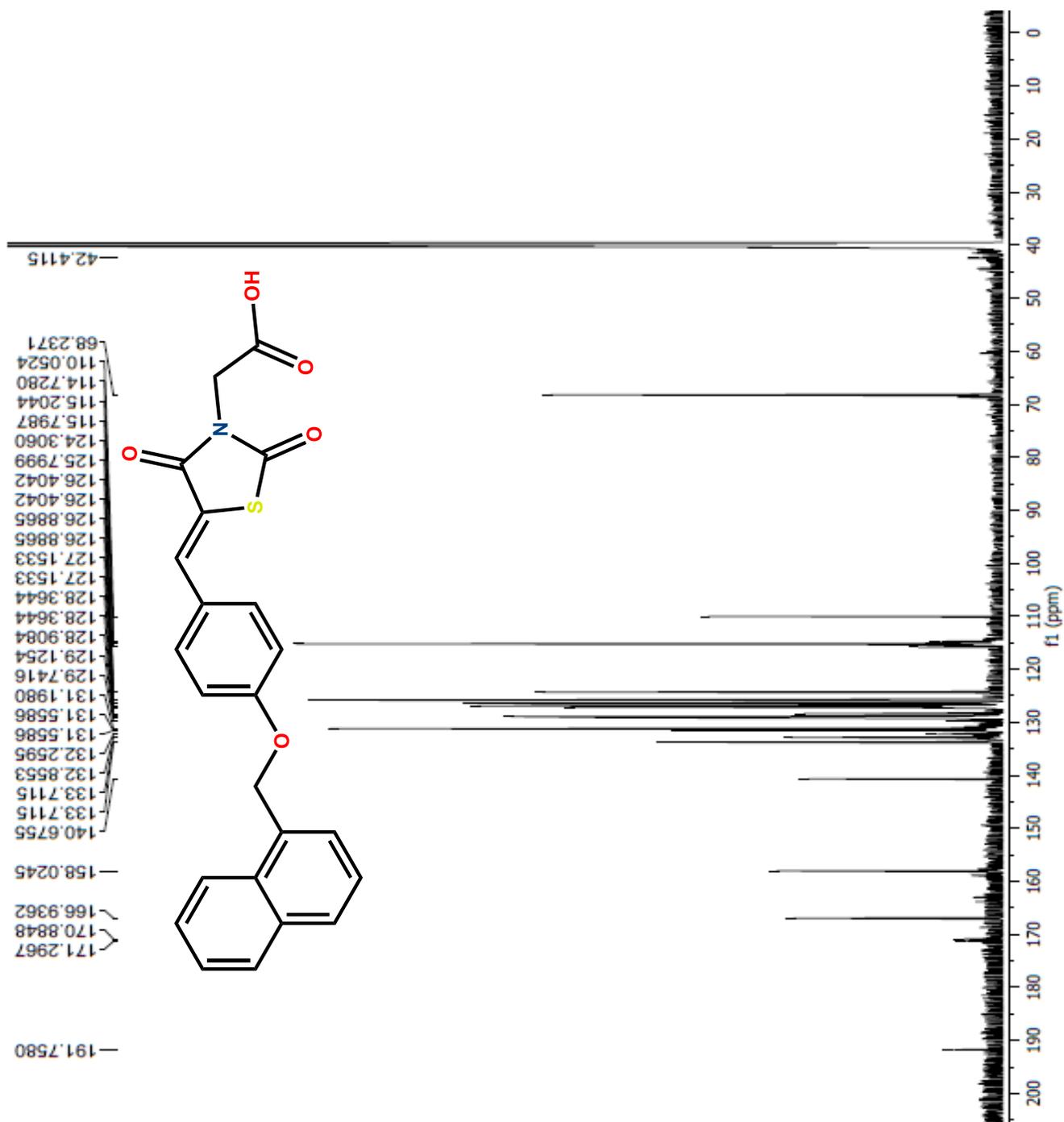
ESPECTROS



Espectro 7. RMN¹H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4- dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-3).

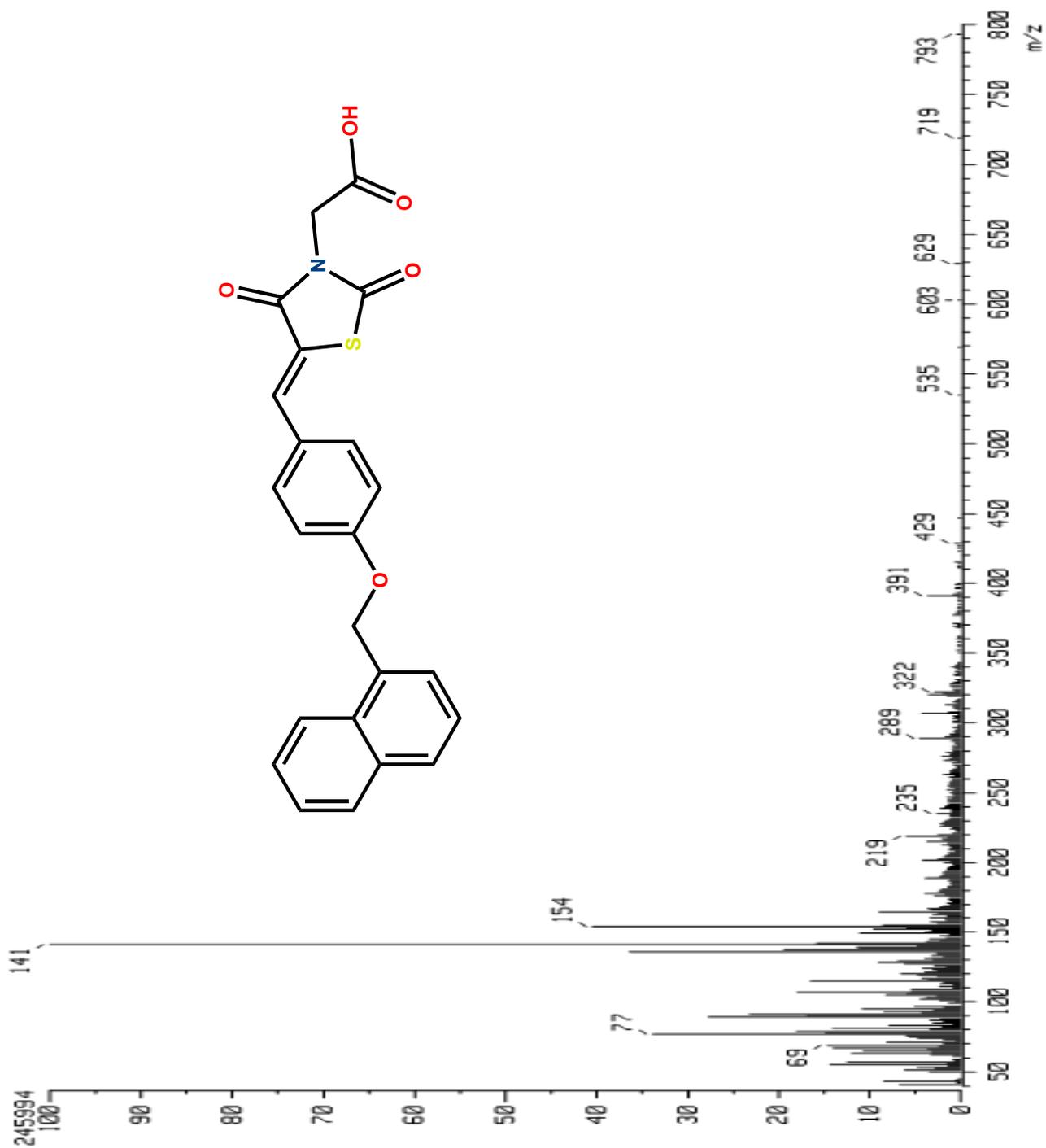


ESPECTROS



Espectro 8. RMN¹³C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (**CGC-3**).

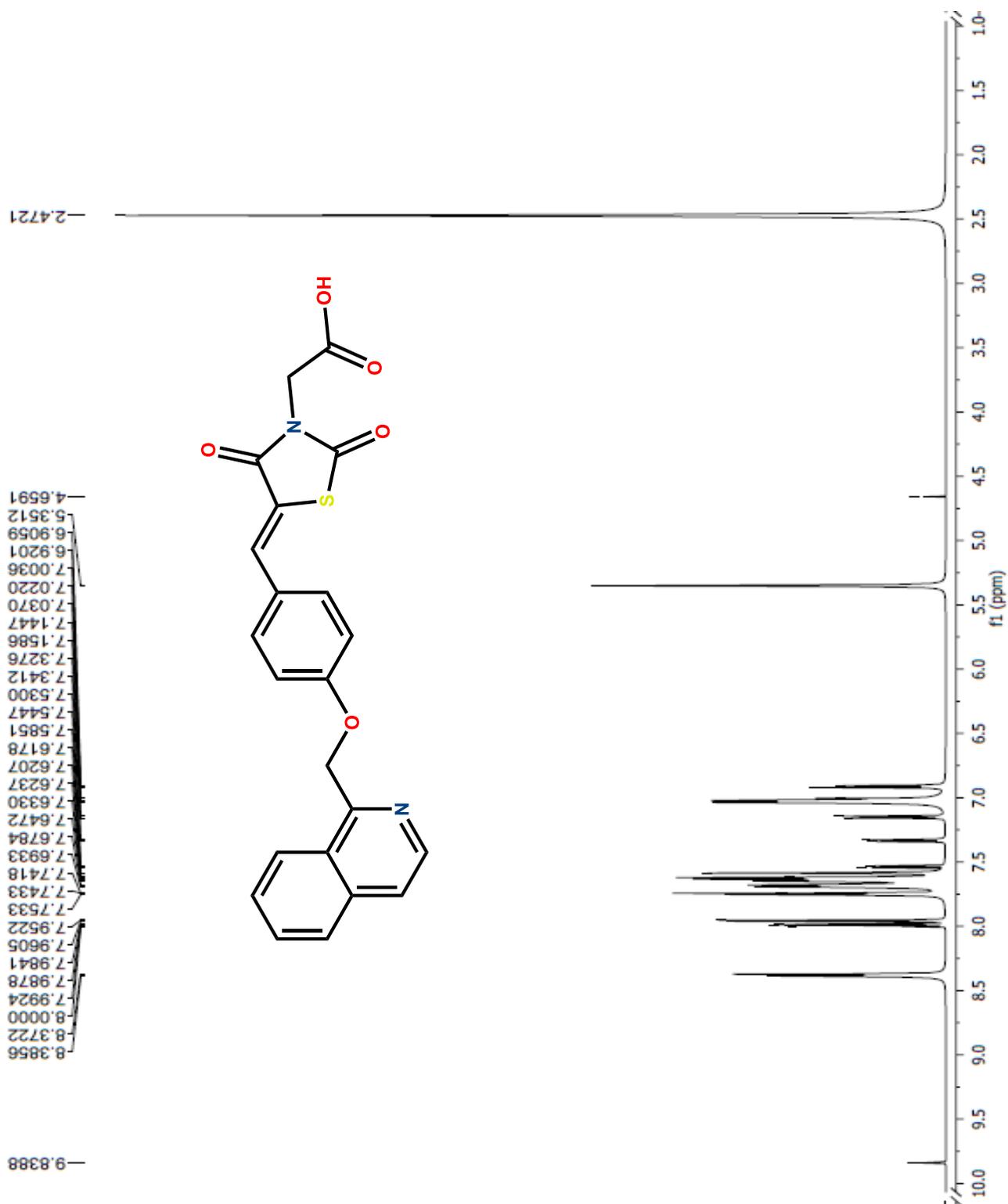




Espectro 9. EM-FAB⁺ del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-3).

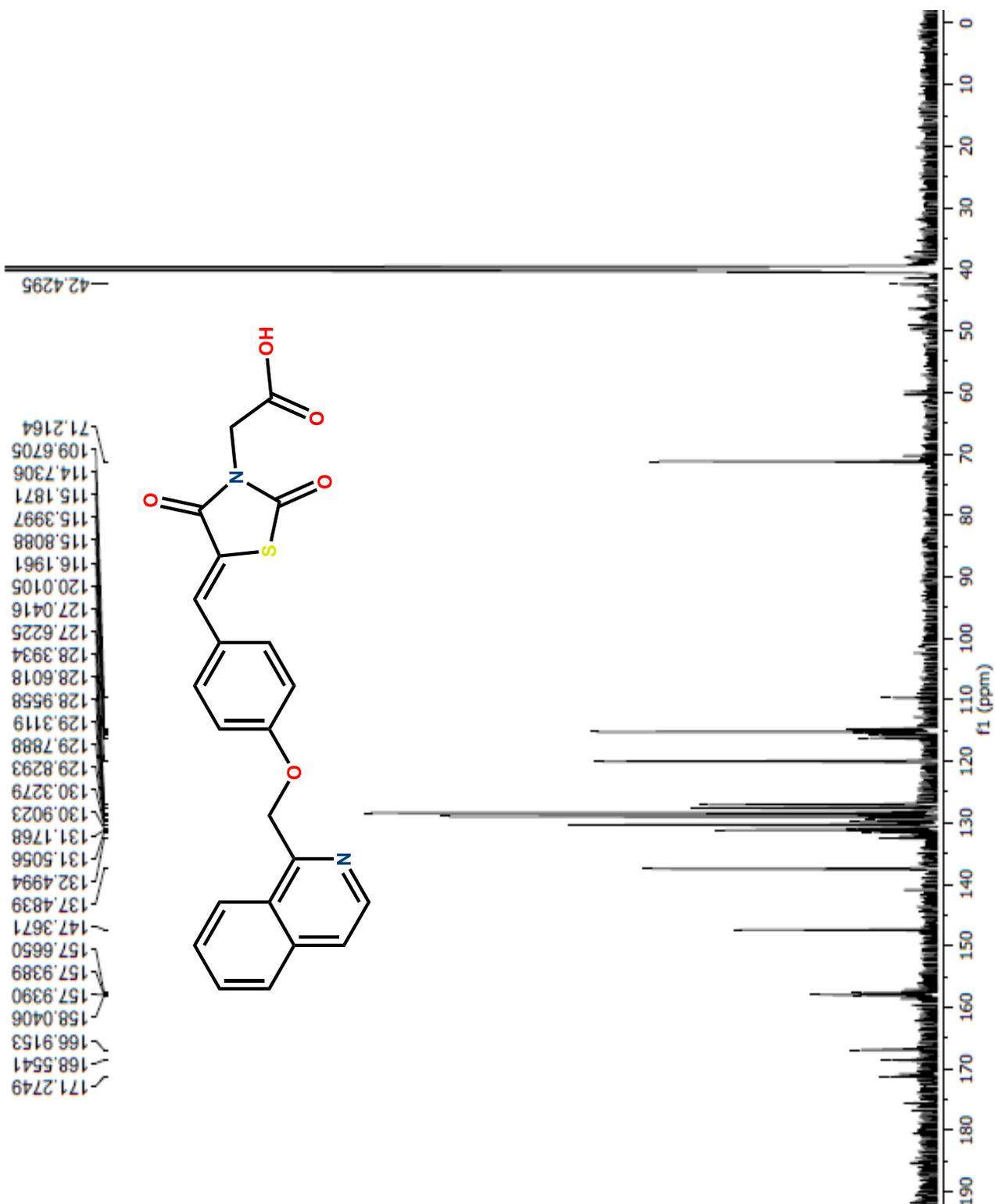


ESPECTROS



Espectro 10. RMN¹H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-4).

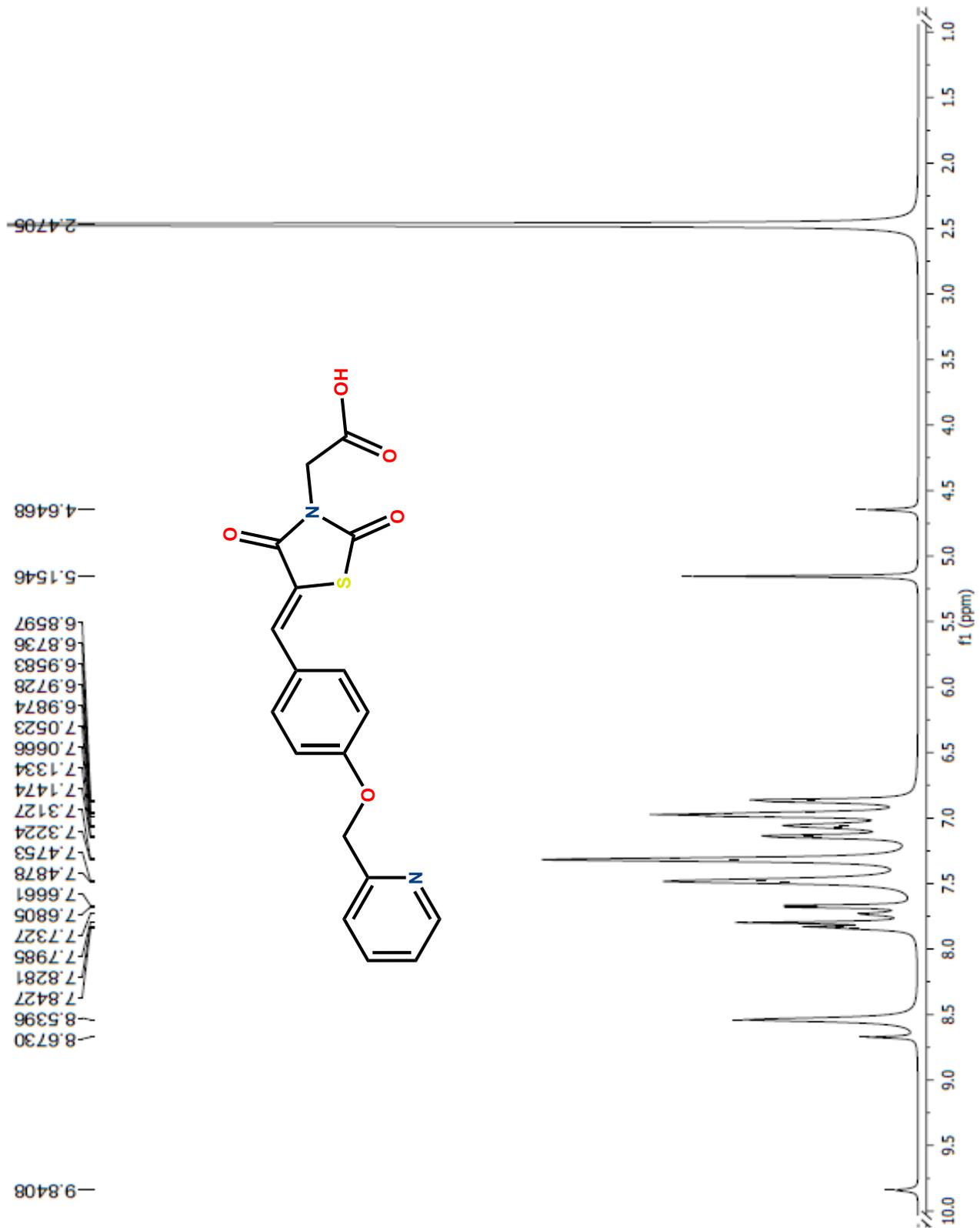




Espectro 11. RMN¹³C 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-4).



ESPECTROS



Espectro 12. RMN¹H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-5).



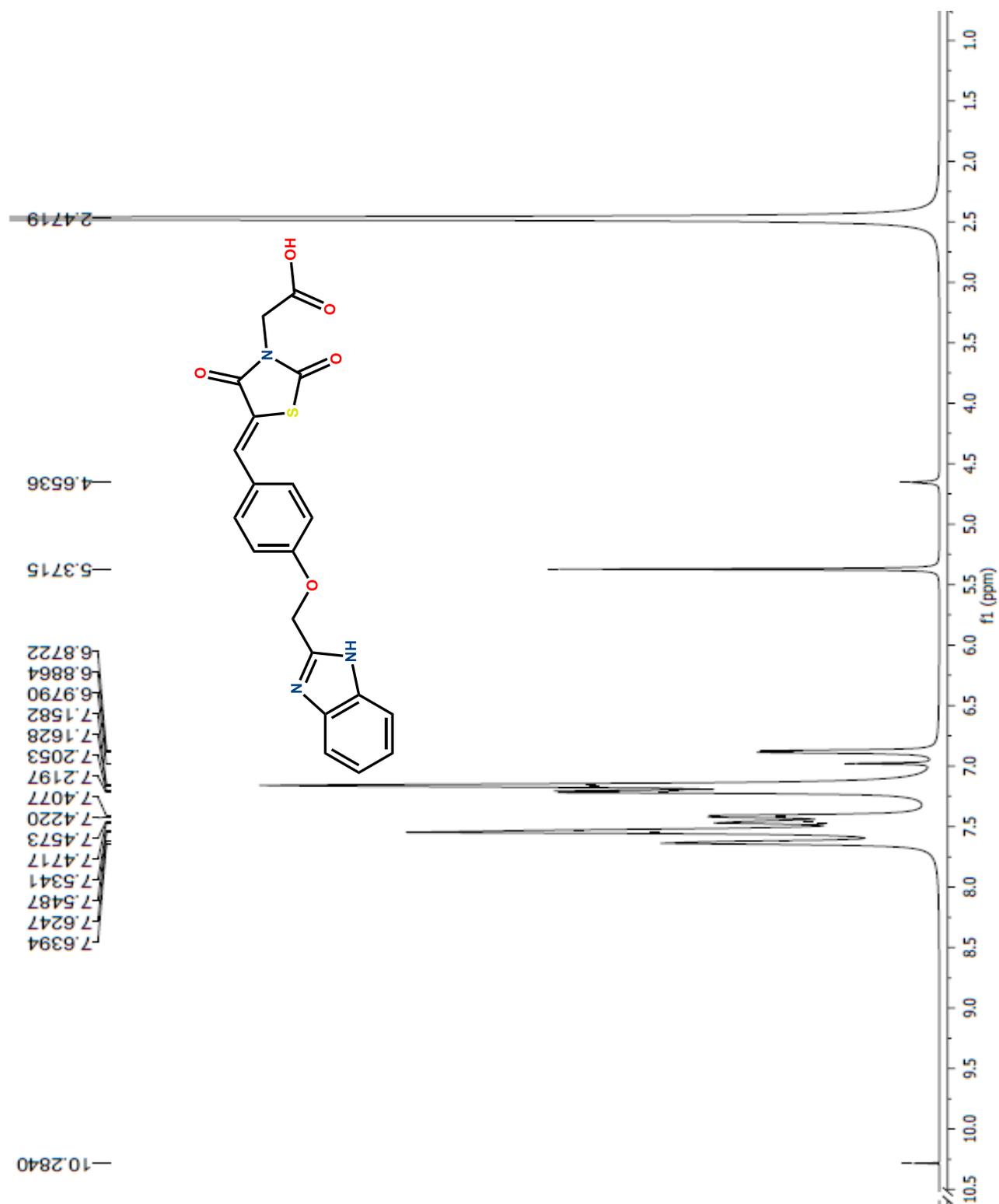
ESPECTROS



Espectro 13. RMN¹³C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-5).

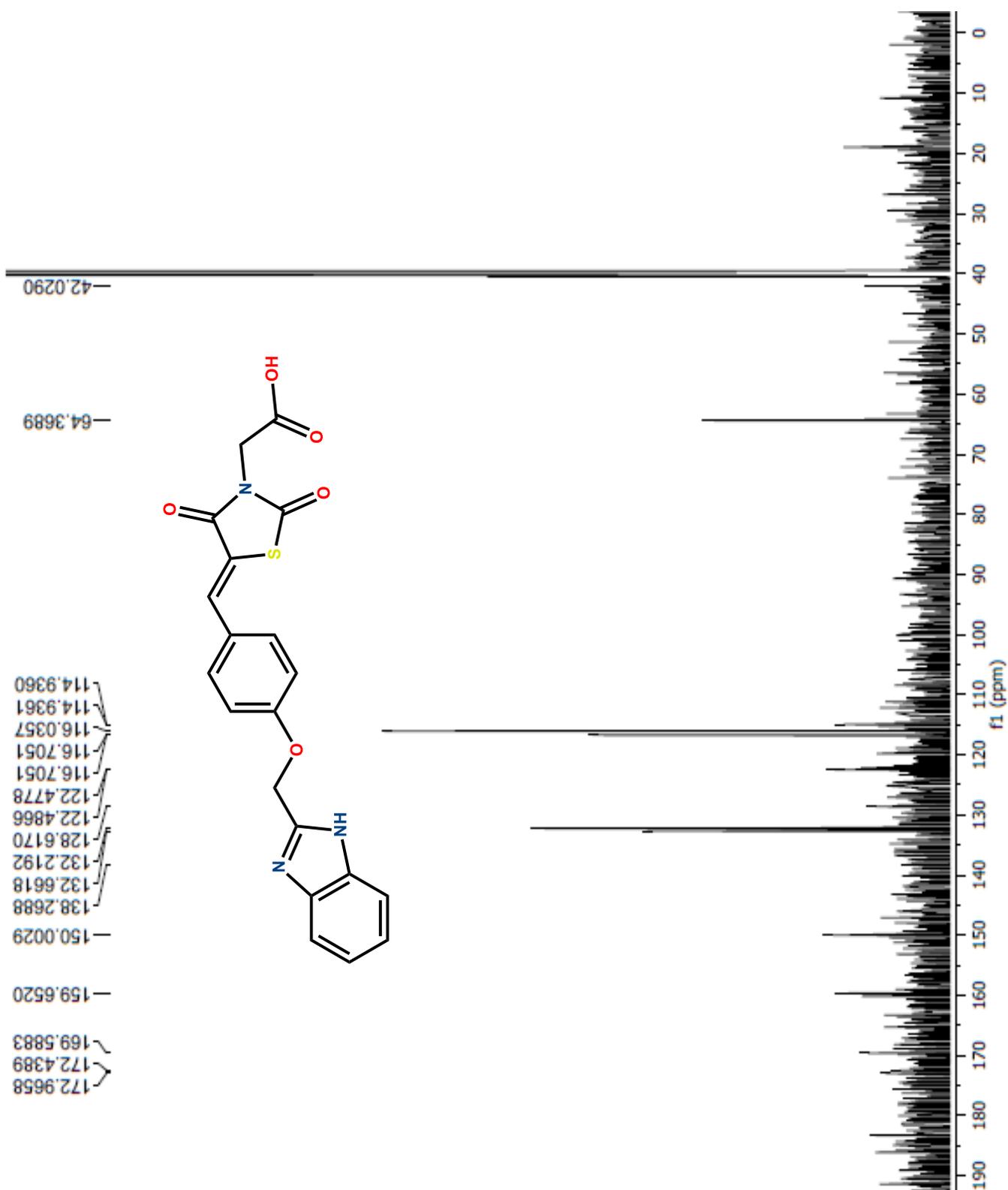


ESPECTROS



Espectro 14. RMN¹H 600 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benzylidene)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (**CGC-6**).

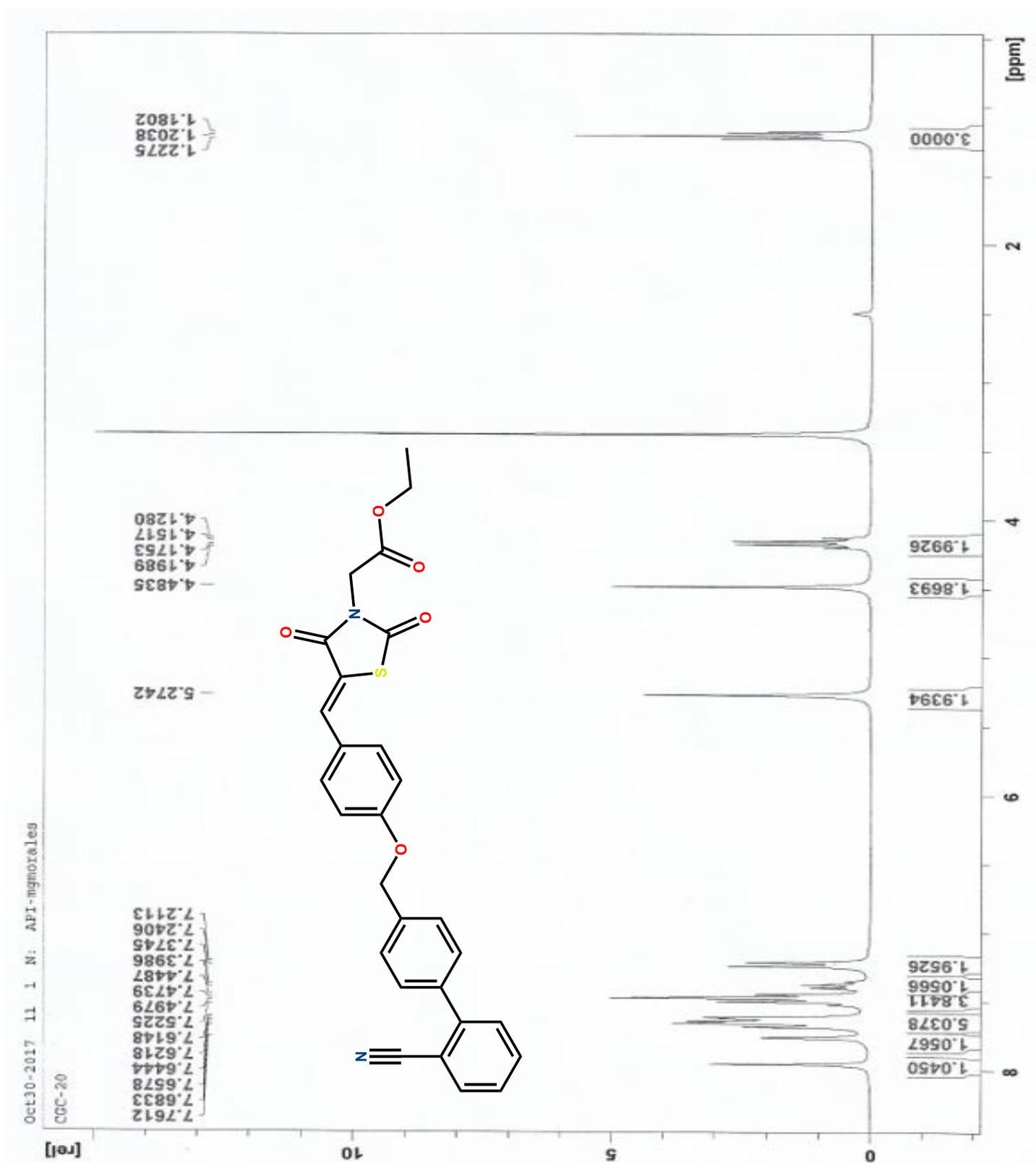




Espectro 15. RMN¹³C 150 MHz del compuesto ácido (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (CGC-6).

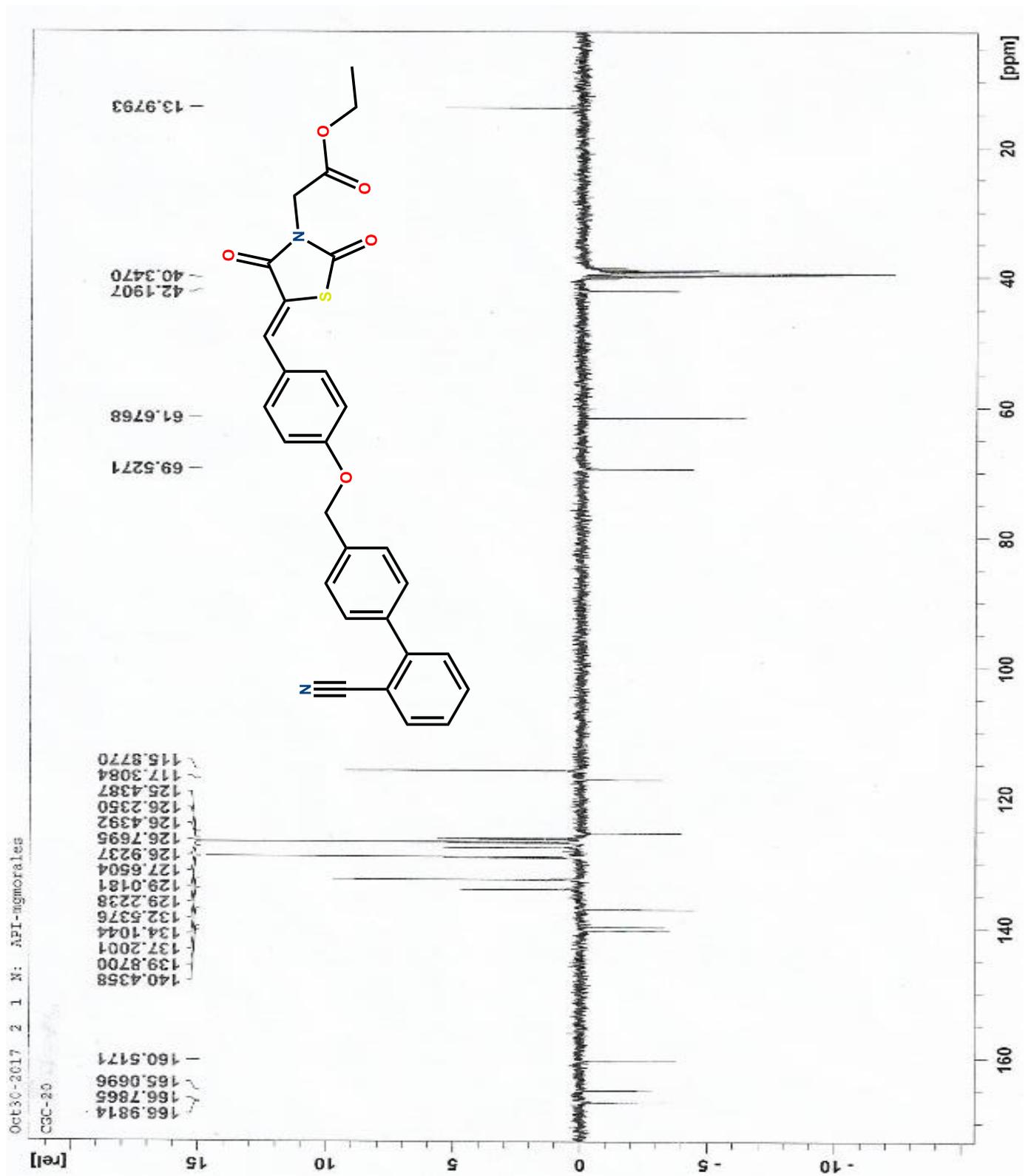


ESPECTROS



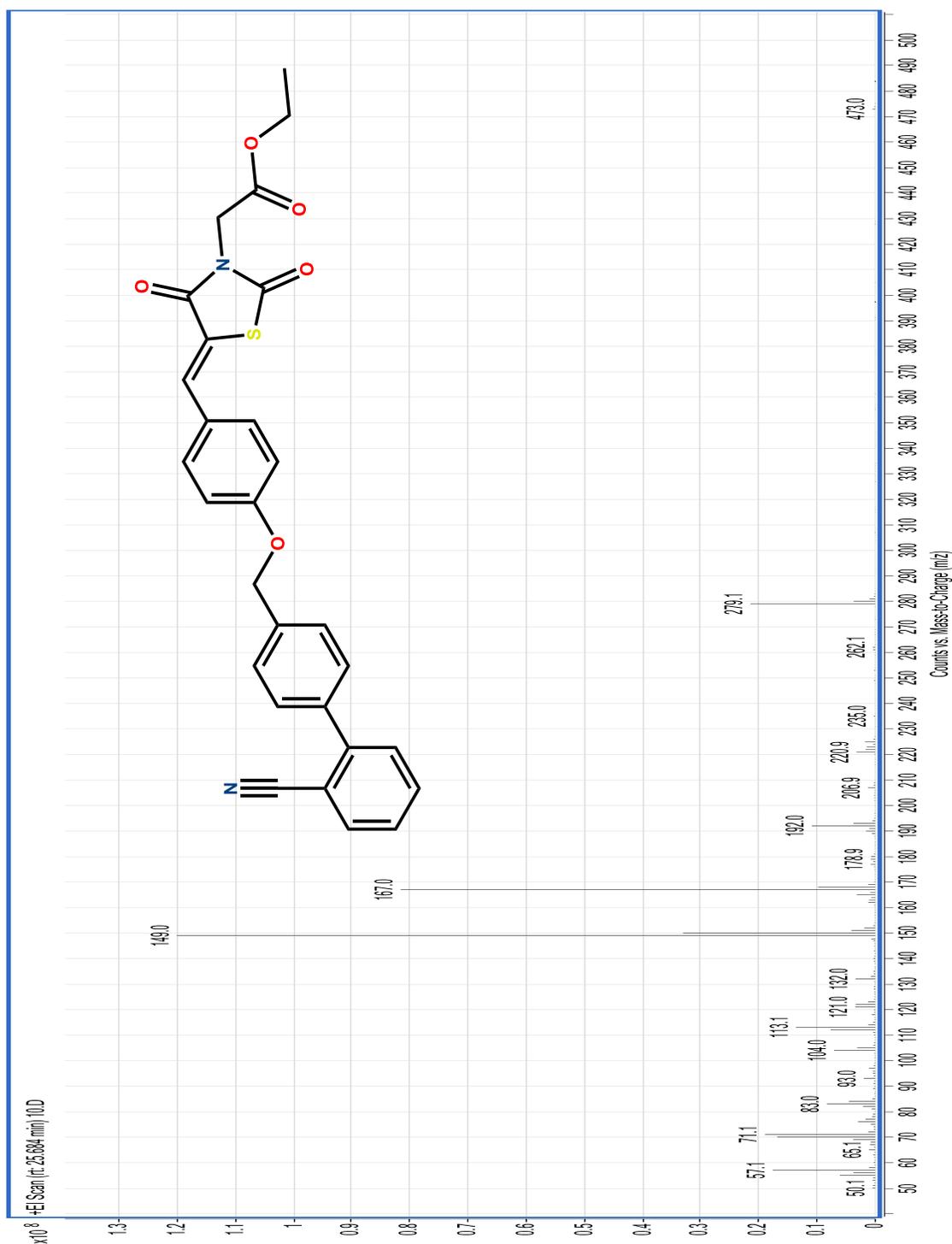
Espectro 16. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28).





Espectro 17. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28).

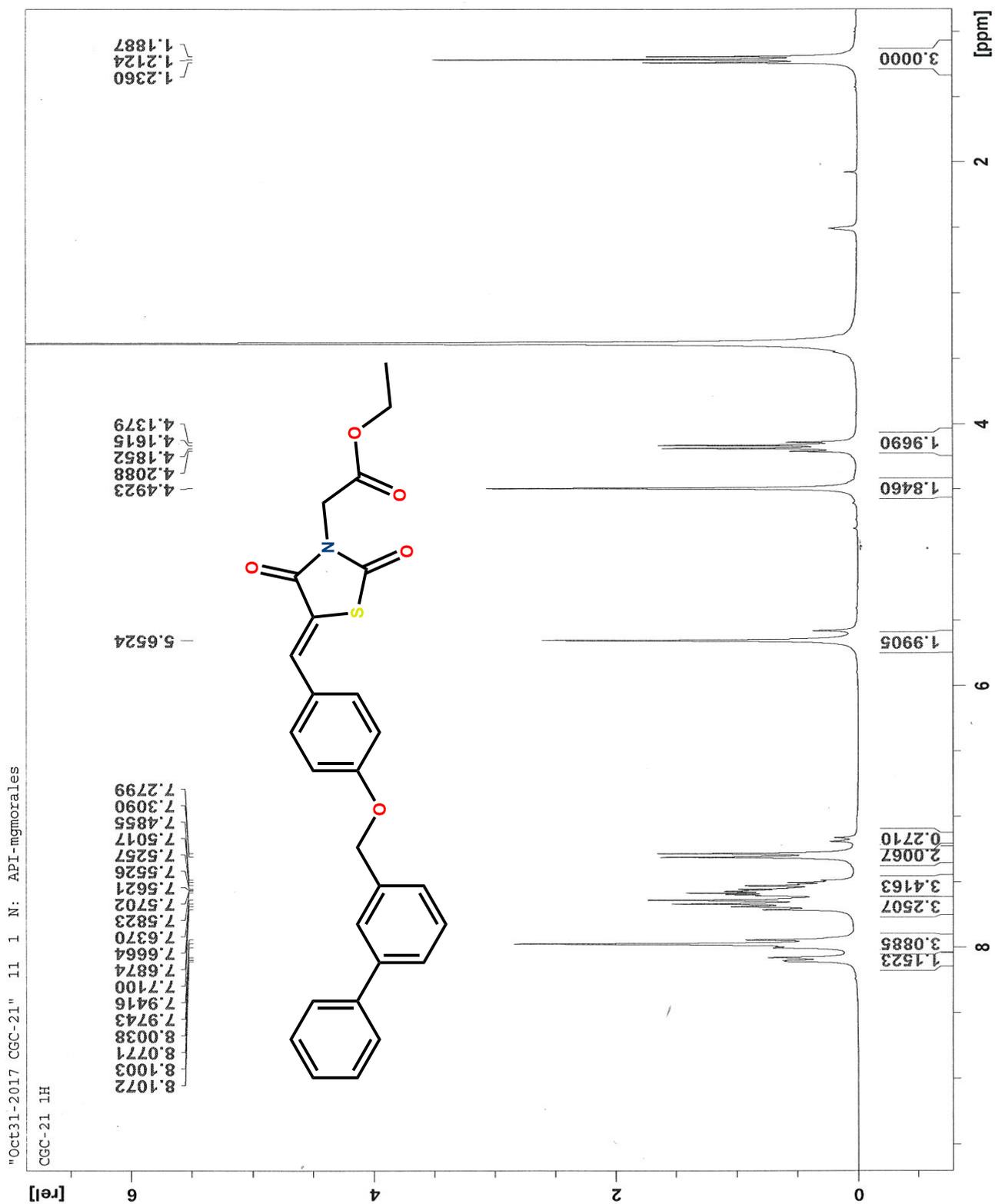




Espectro 18. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-28).

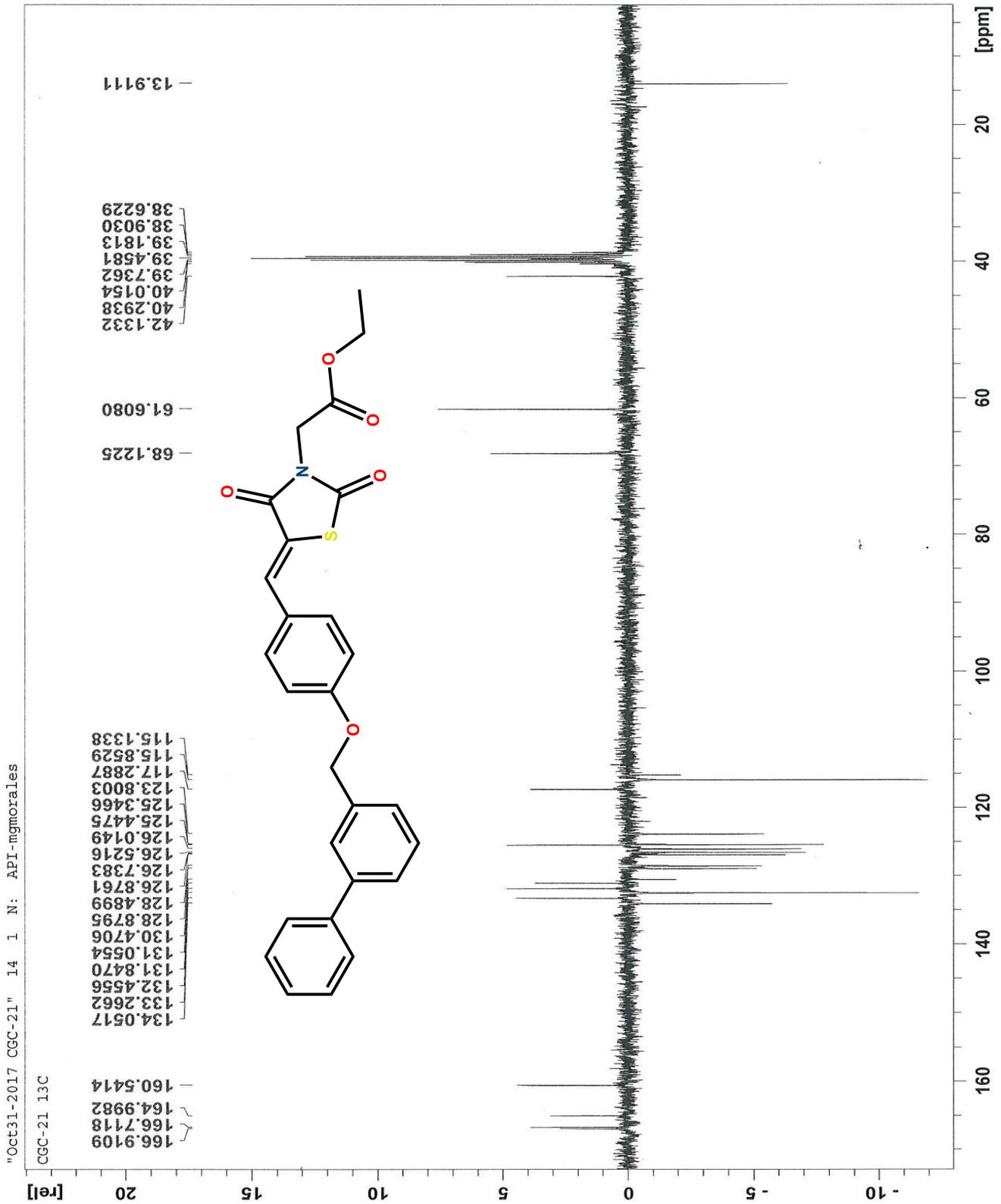


ESPECTROS



Espectro 19. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-29).



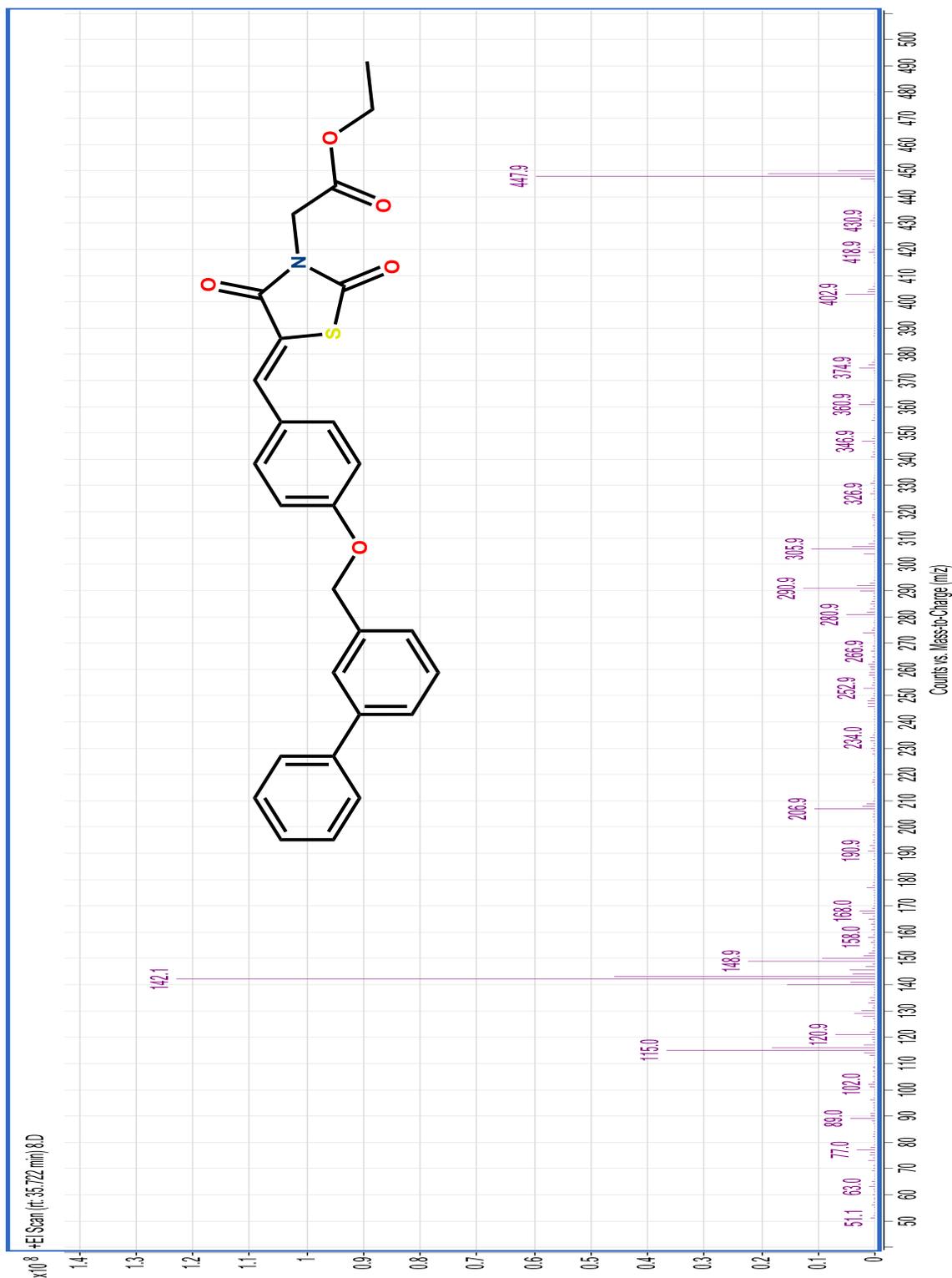


"Oct31-2017 CGC-21" 14 1 N: API-mgmorales

CGC-21 13C

Espectro 20. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (**CGC-29**).

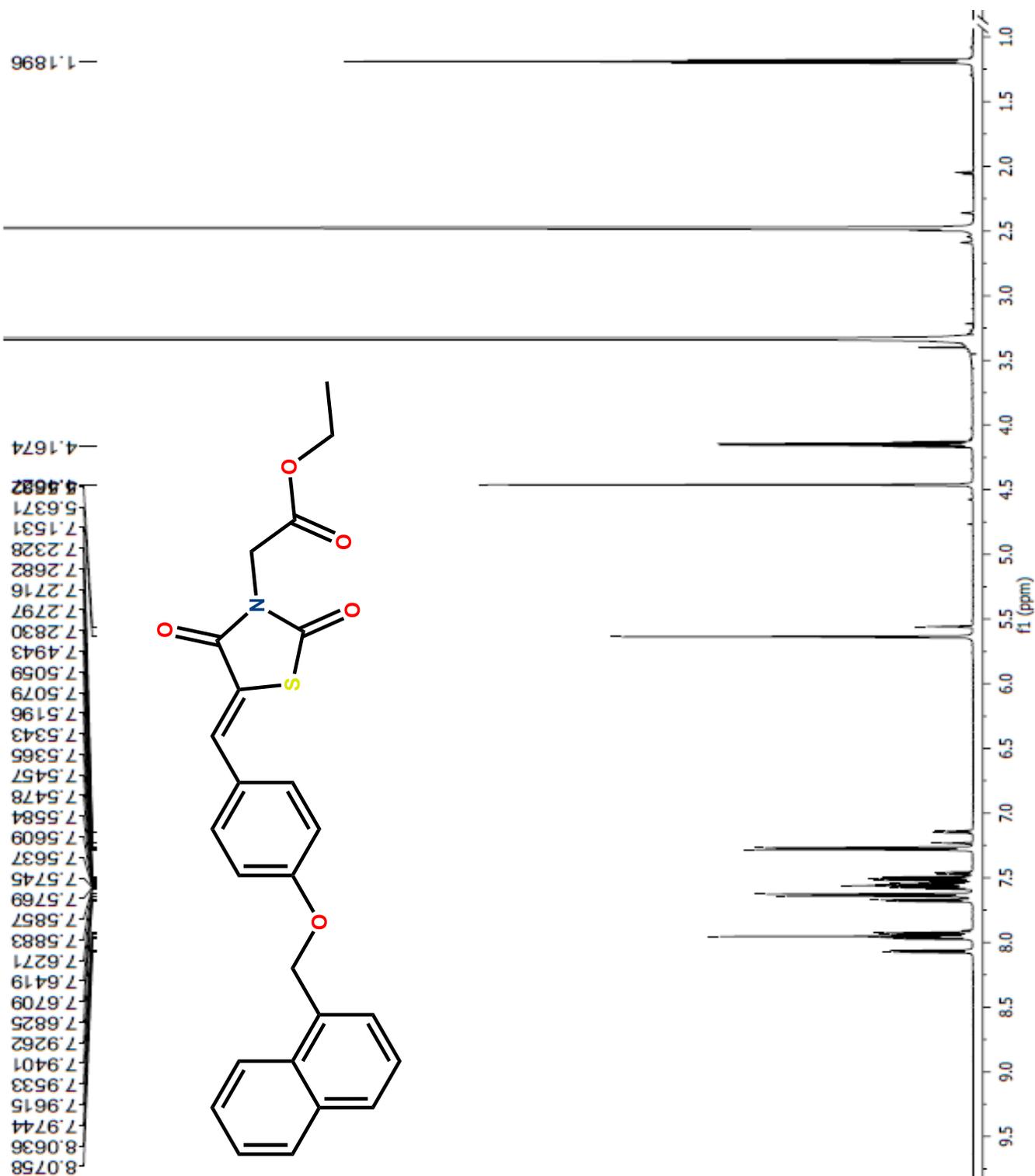




Espectro 21. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-29).



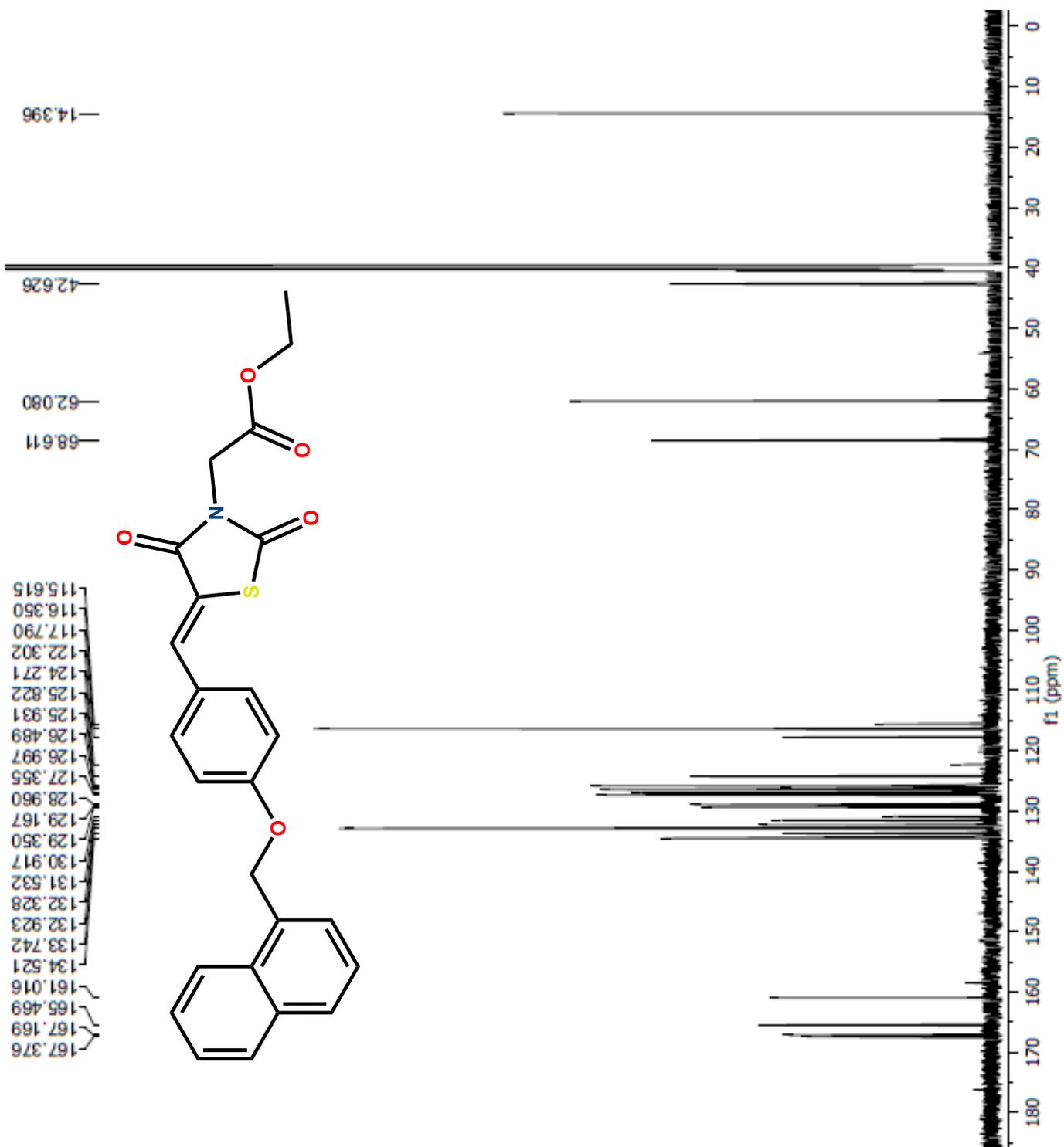
ESPECTROS



Espectro 22. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-30).

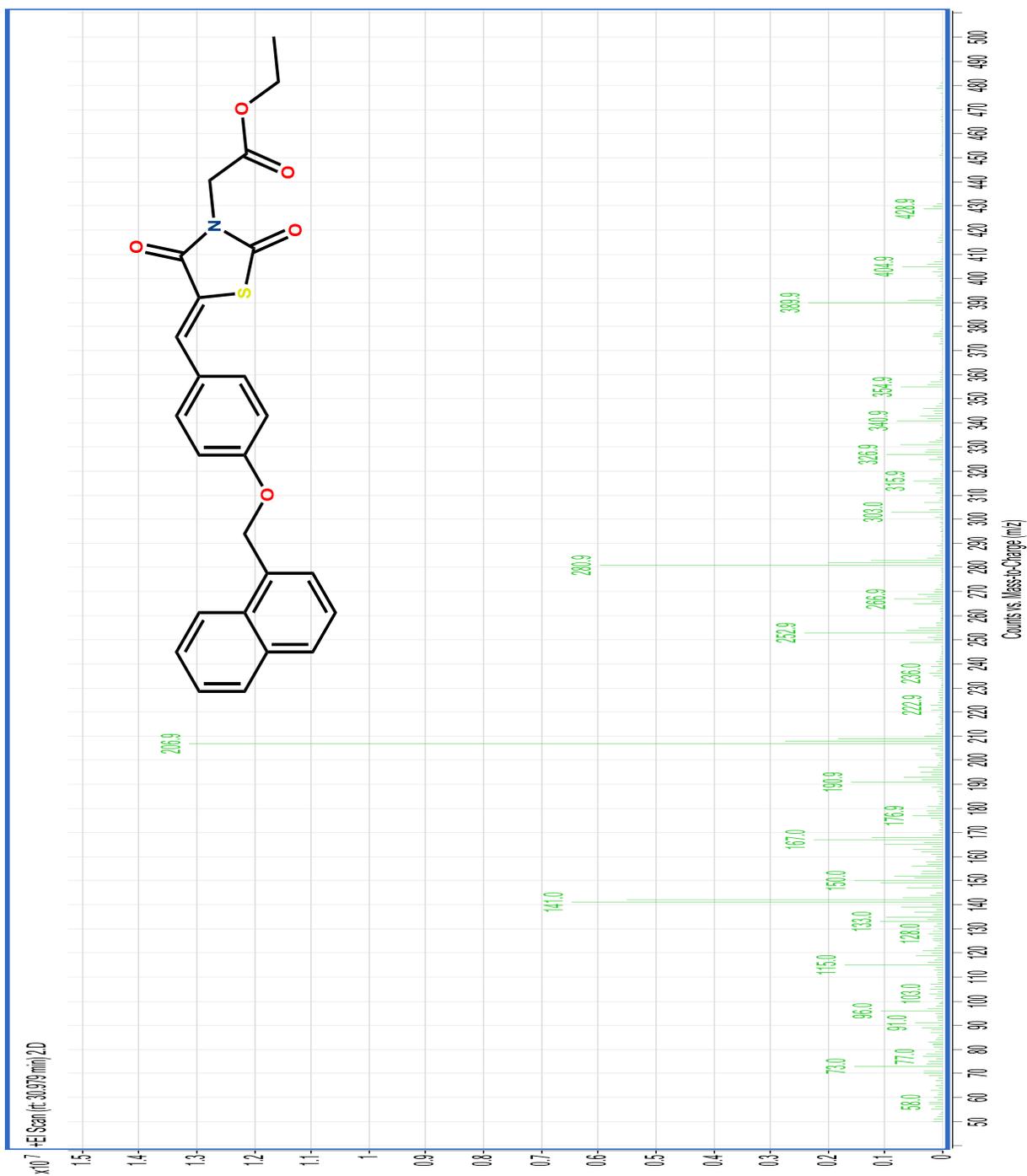


ESPECTROS



Espectro 23. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)-2,4- dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (**CGC-30**).

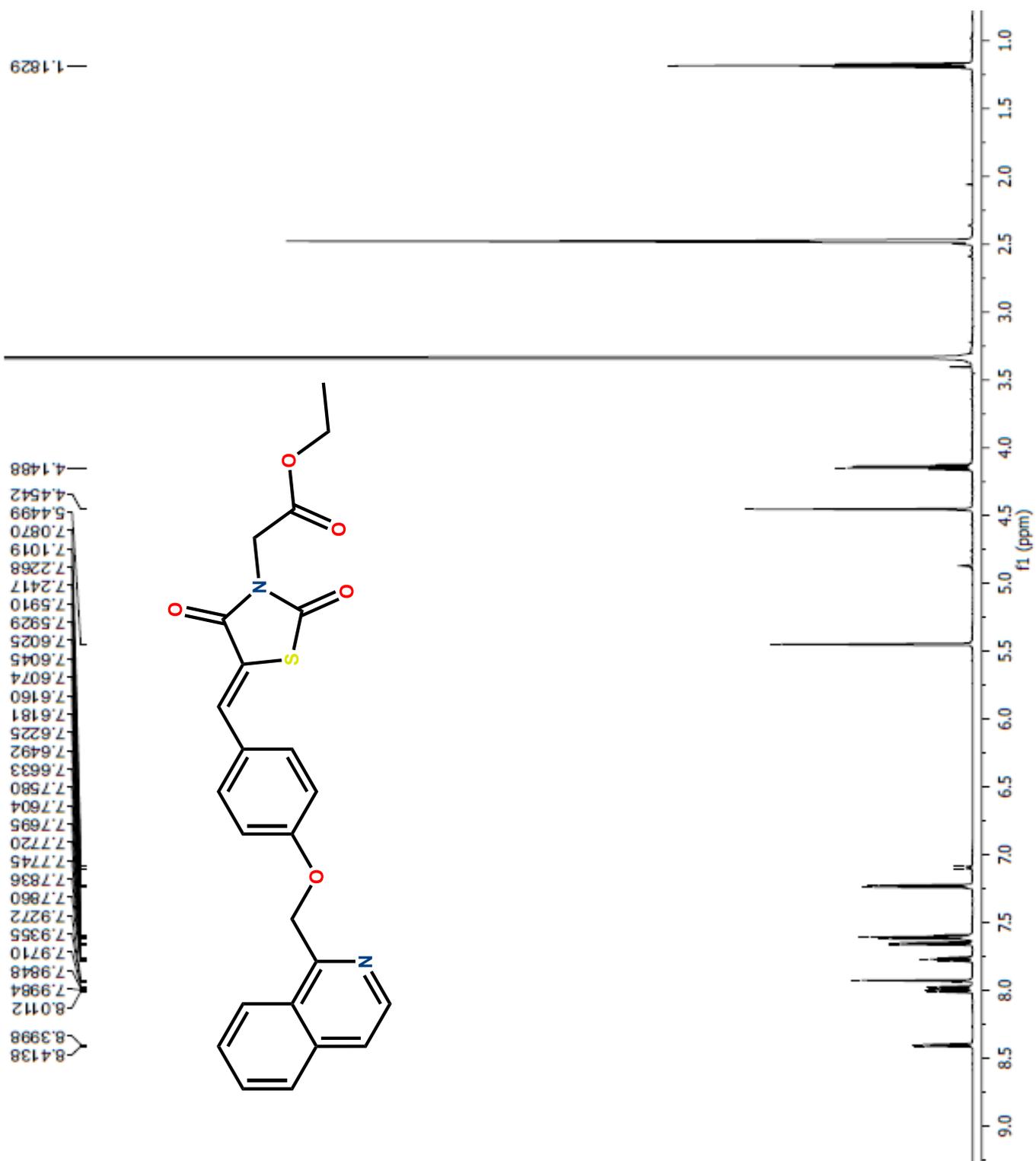




Espectro 24. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (**CGC-30**).



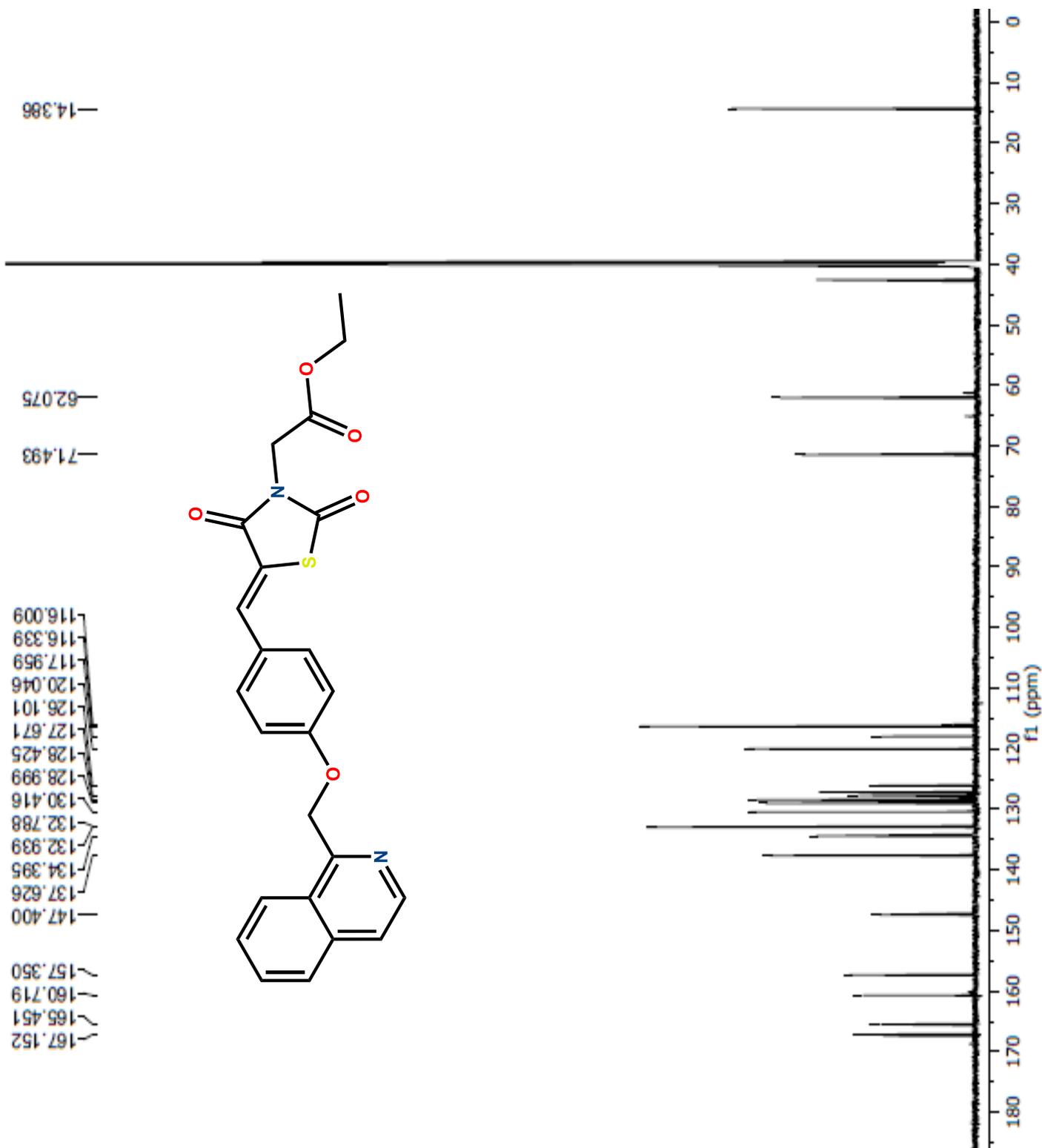
ESPECTROS



Espectro 25. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)enciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-31).

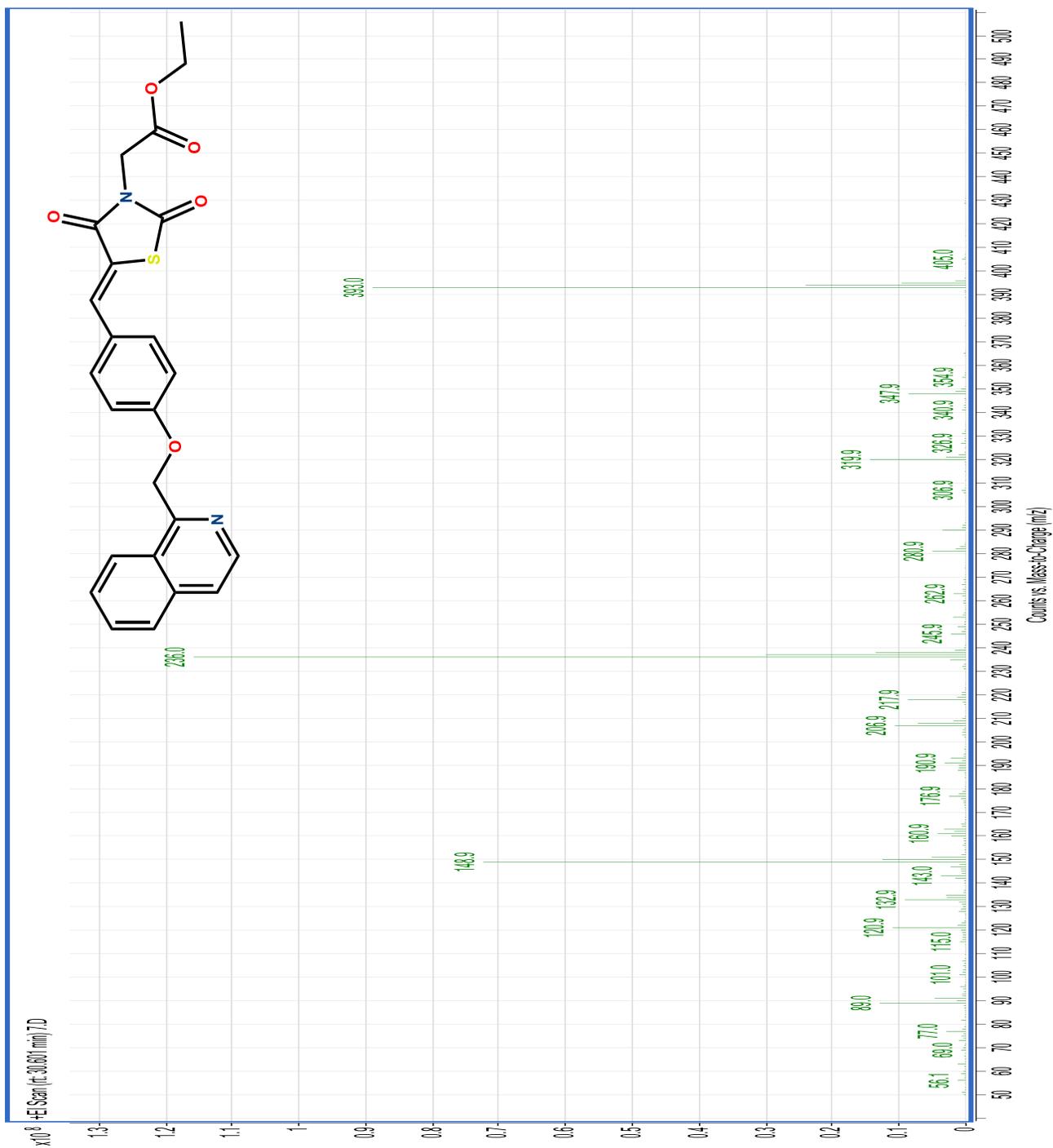


ESPECTROS



Espectro 26. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (*Z*)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (**CGC-31**).

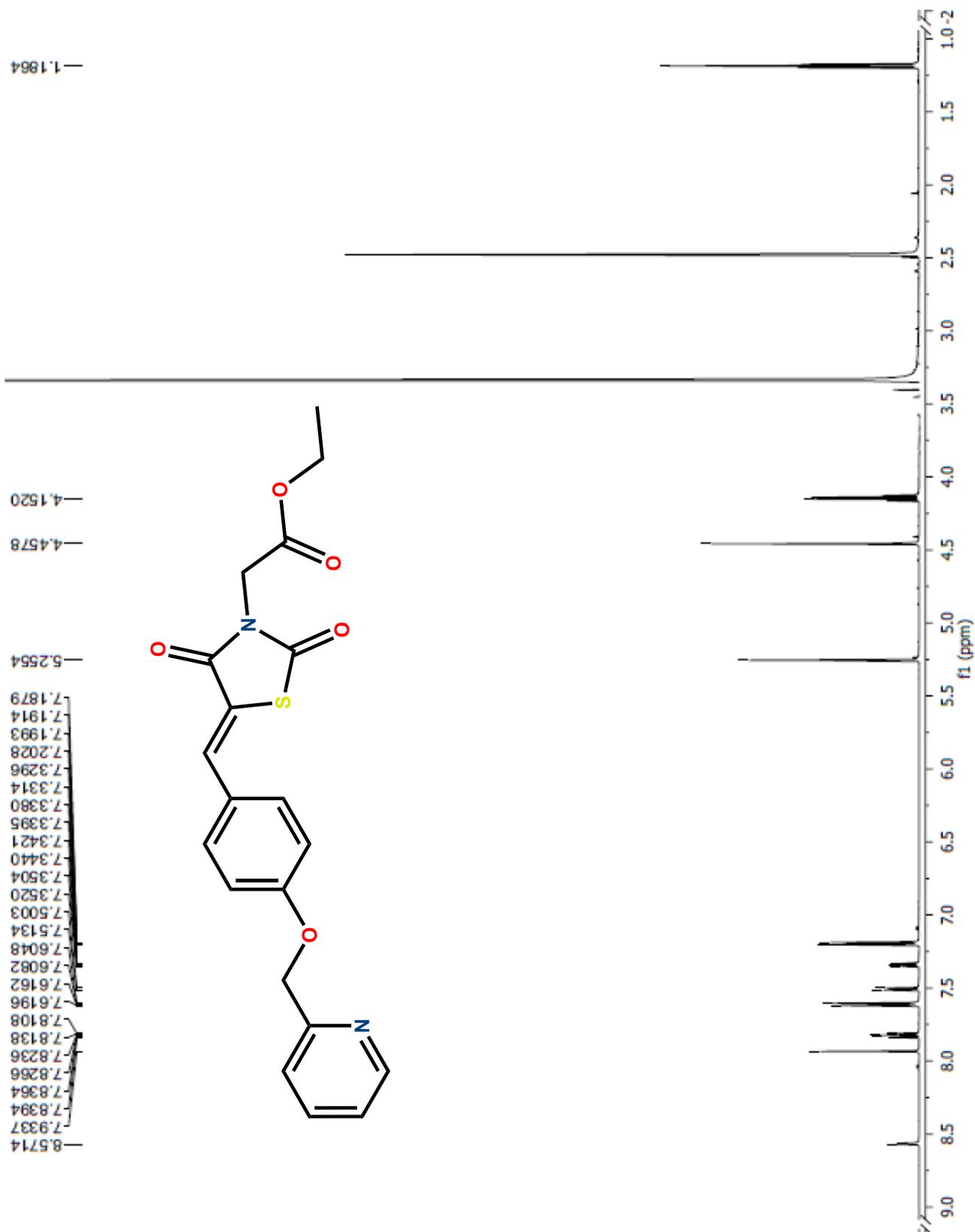




Espectro 27. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il) acetato de etilo (CGC-31).



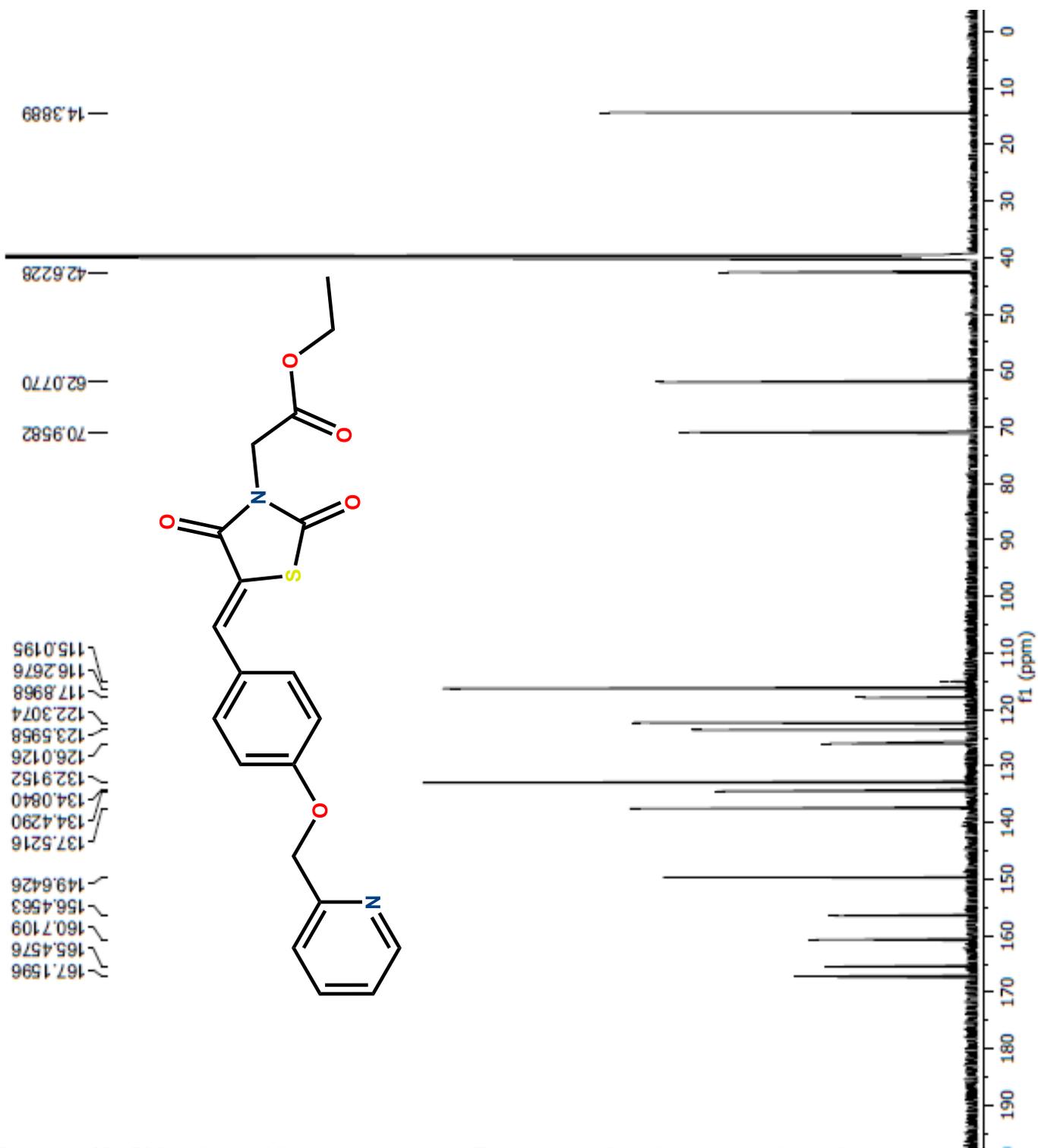
ESPECTROS



Espectro 28. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-32).

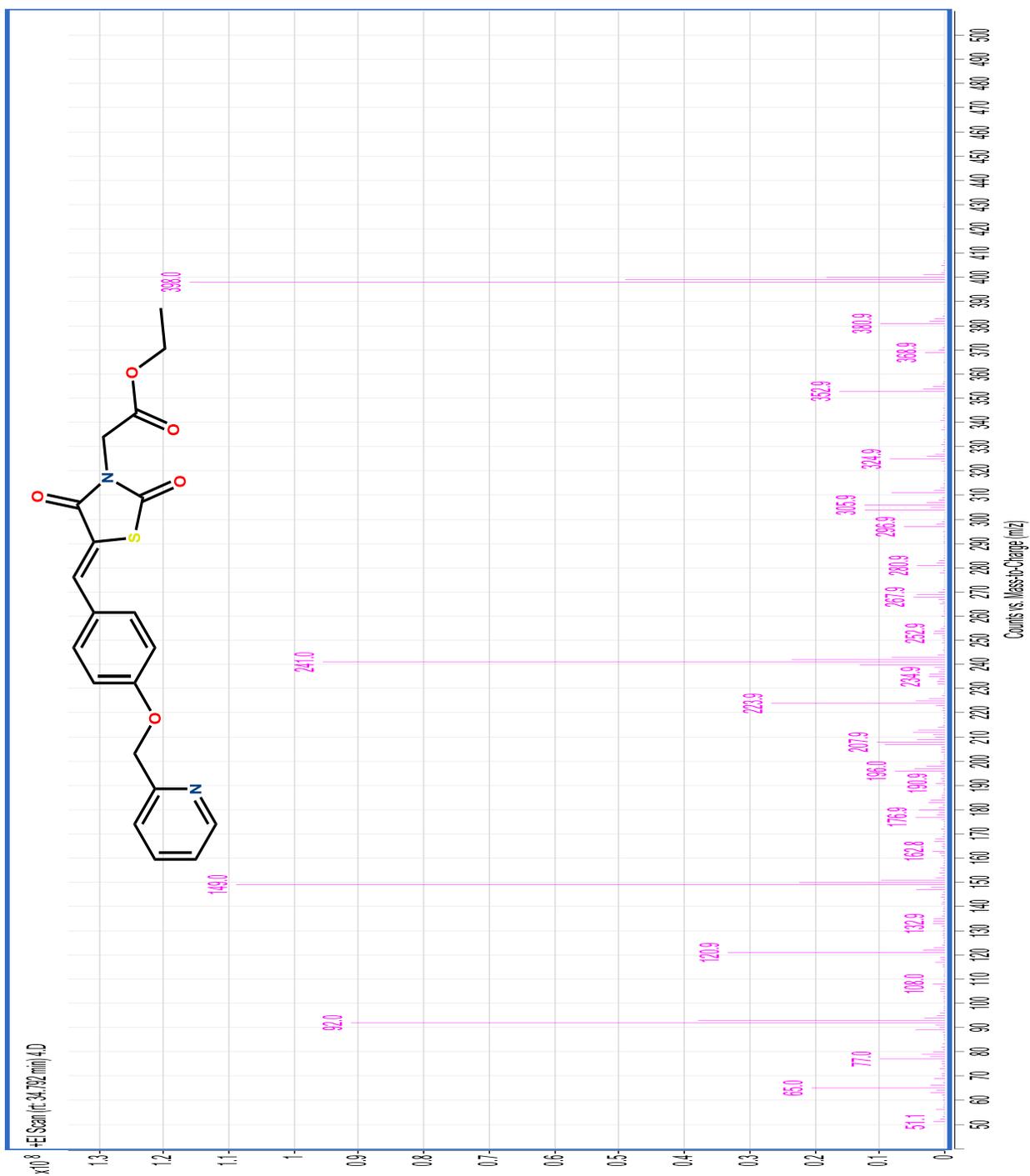


ESPECTROS



Espectro 29. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benziliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-32).

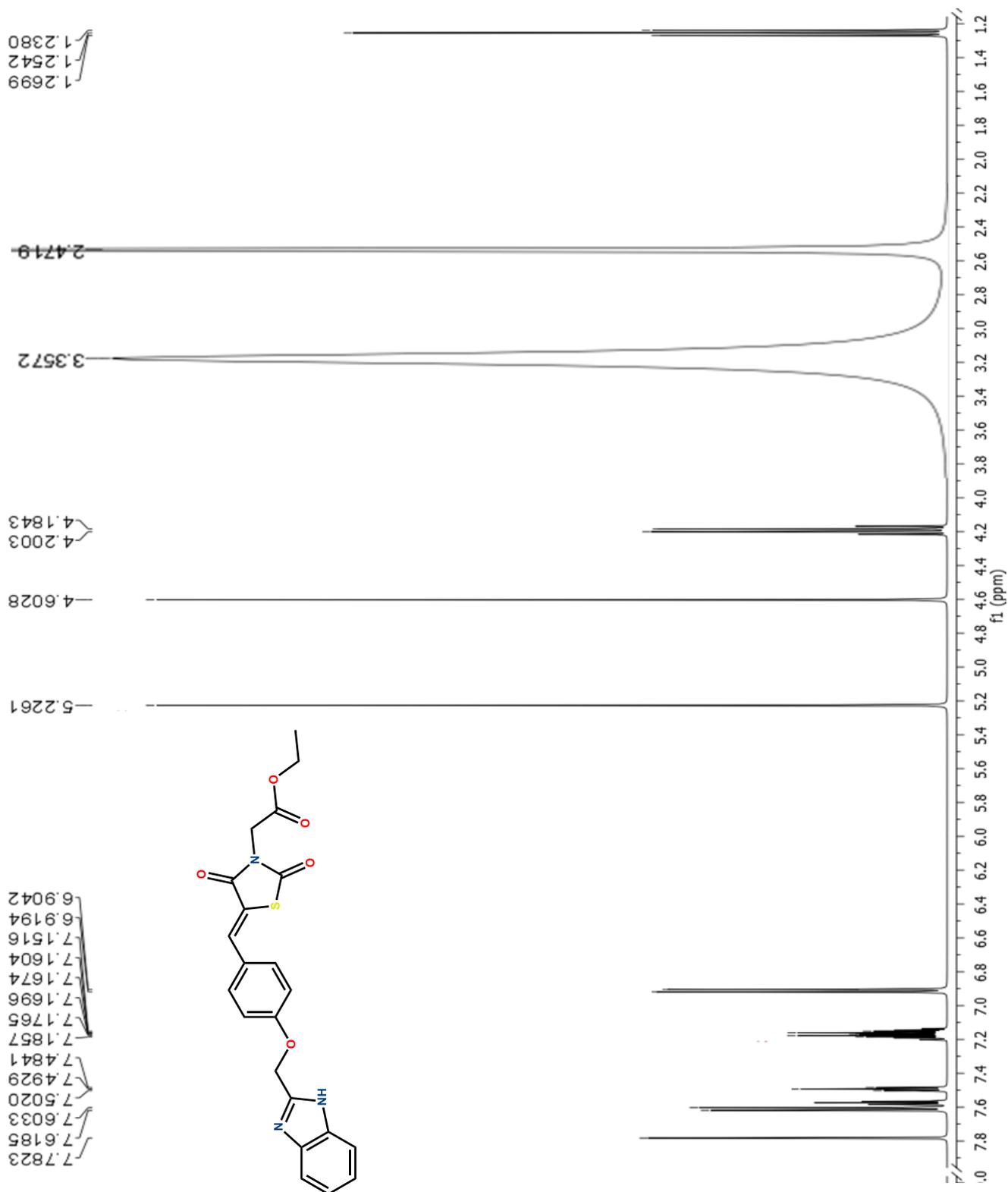




Espectro 30. EM-IE del compuesto (Z)-2-(5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato etilo (CGC-32).



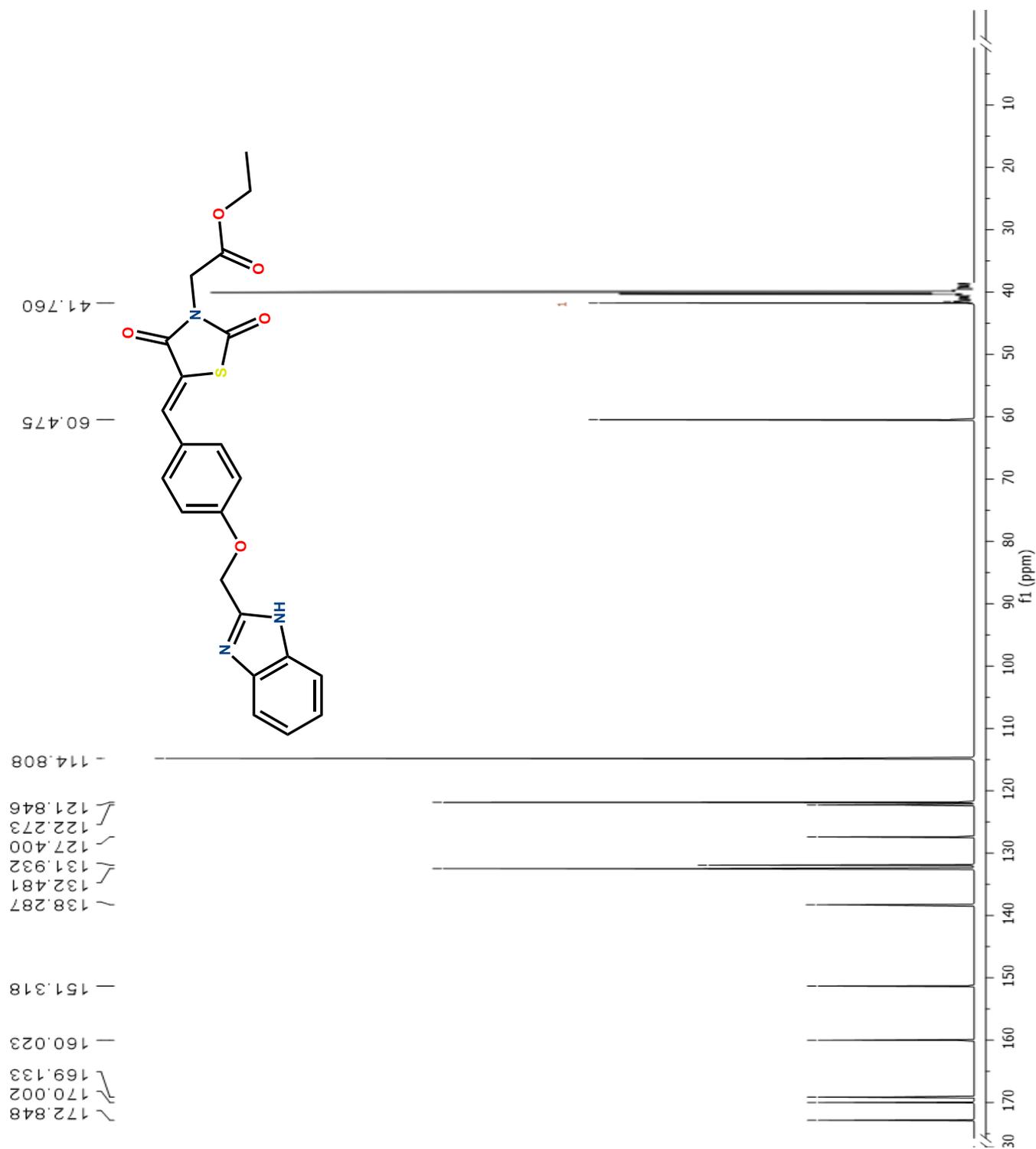
ESPECTROS



Espectro 31. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-33).

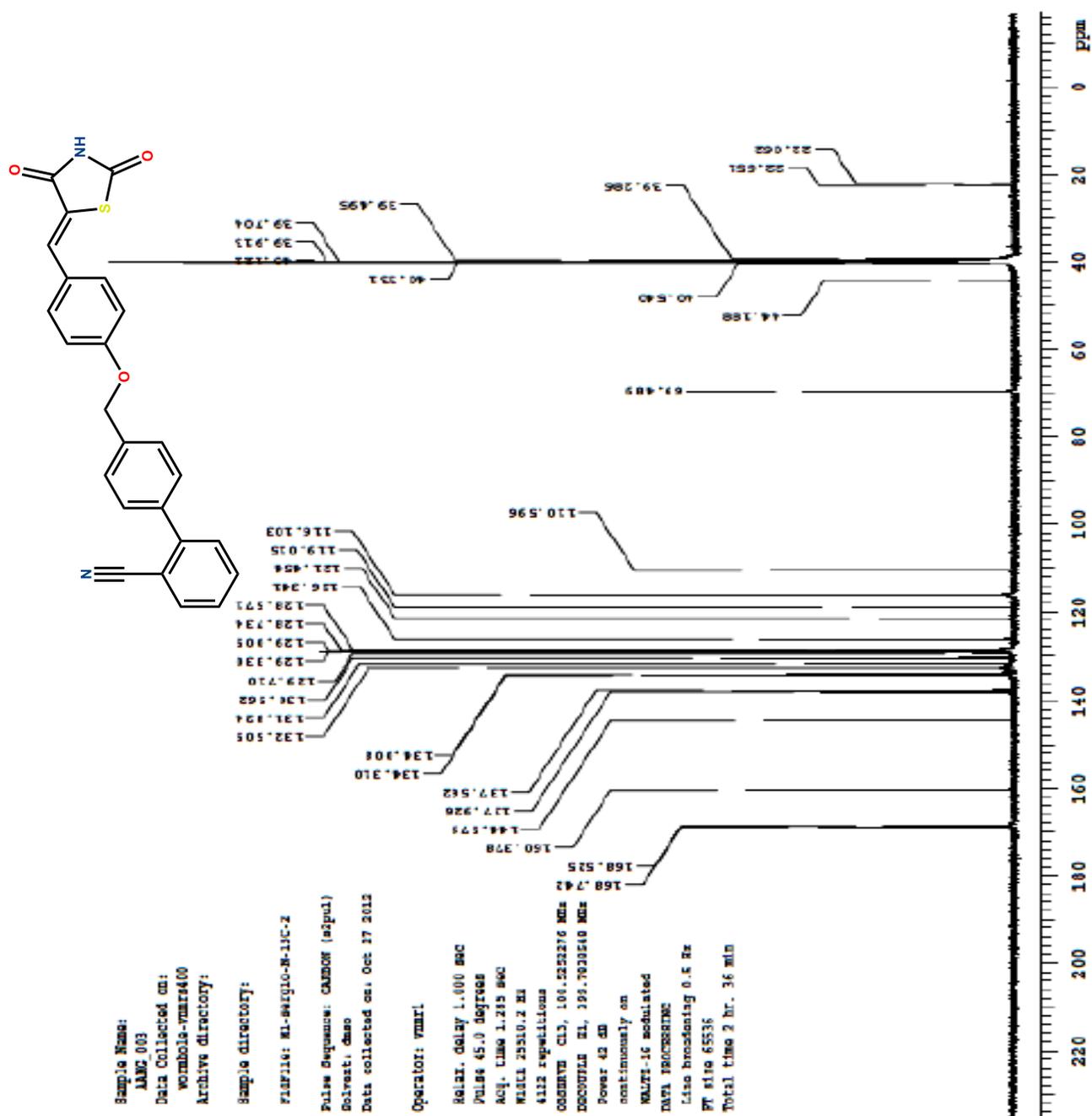


ESPECTROS



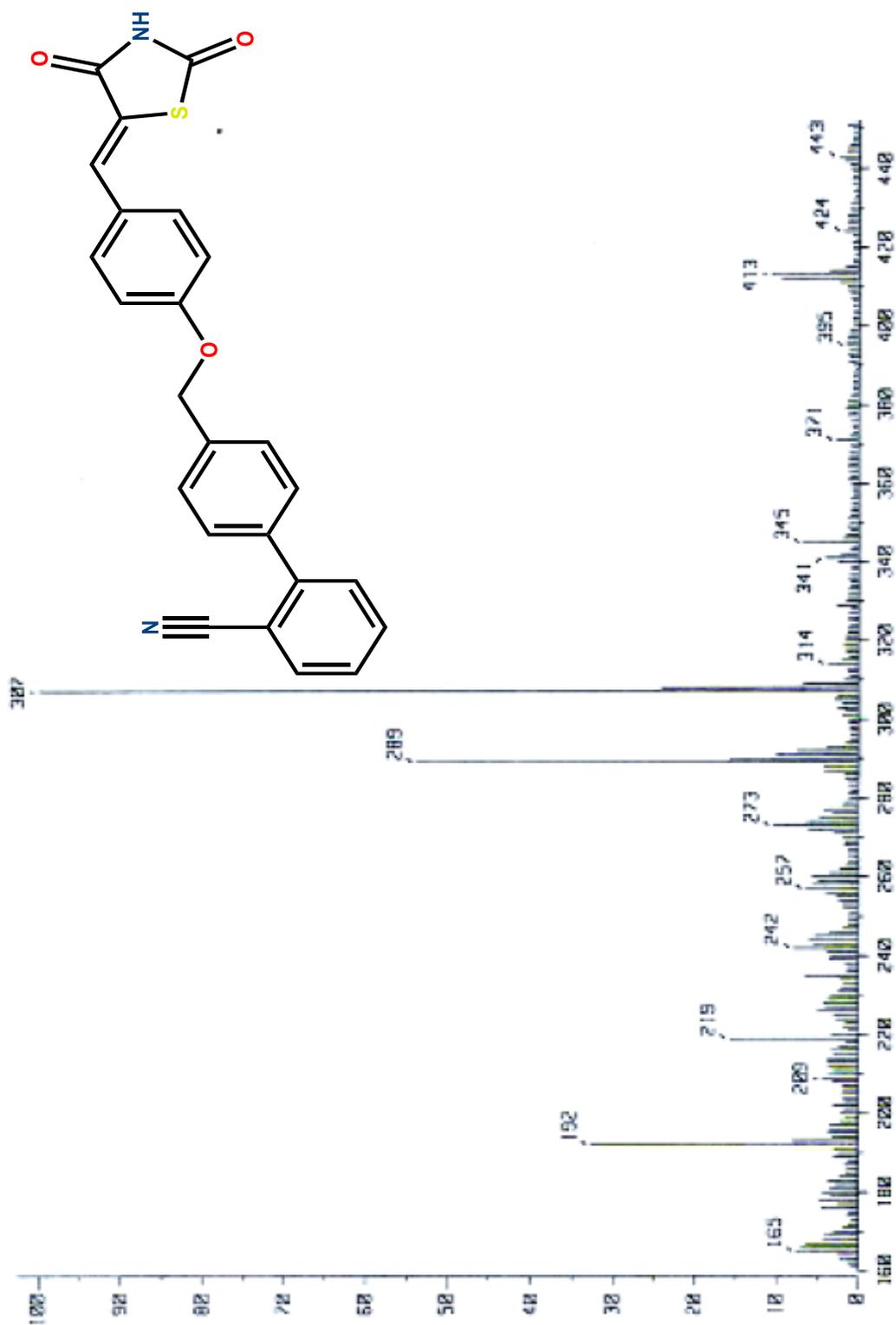
Espectro 32. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-2-(5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de etilo (CGC-33).





Espectro 34. RMN¹³C 100 MHz del compuesto (Z)-4'-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-13).⁵⁸

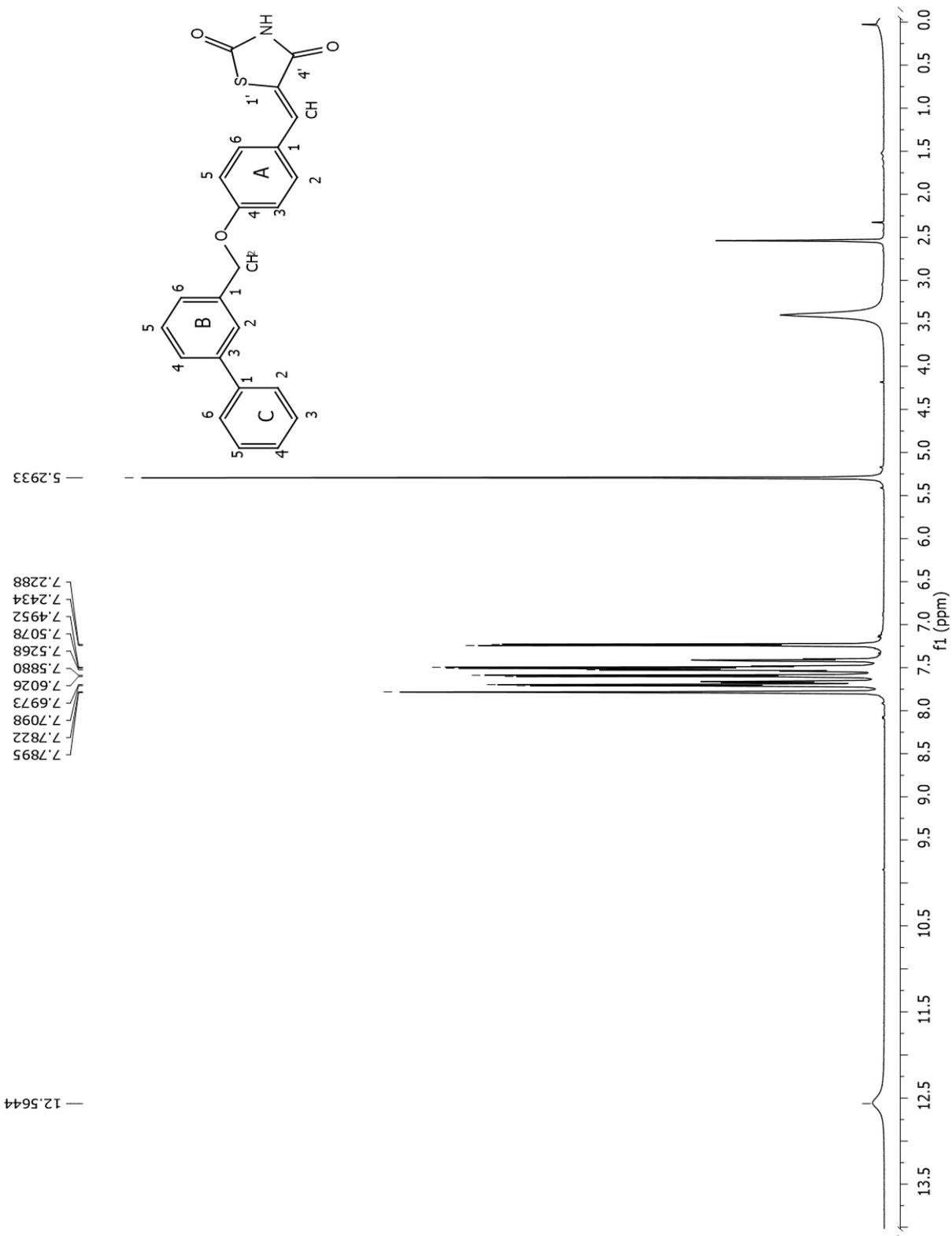




Espectro 35. EM-FAB⁺ del compuesto (Z)-4'-((4-((2,4-dioxotiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-13).⁵⁸



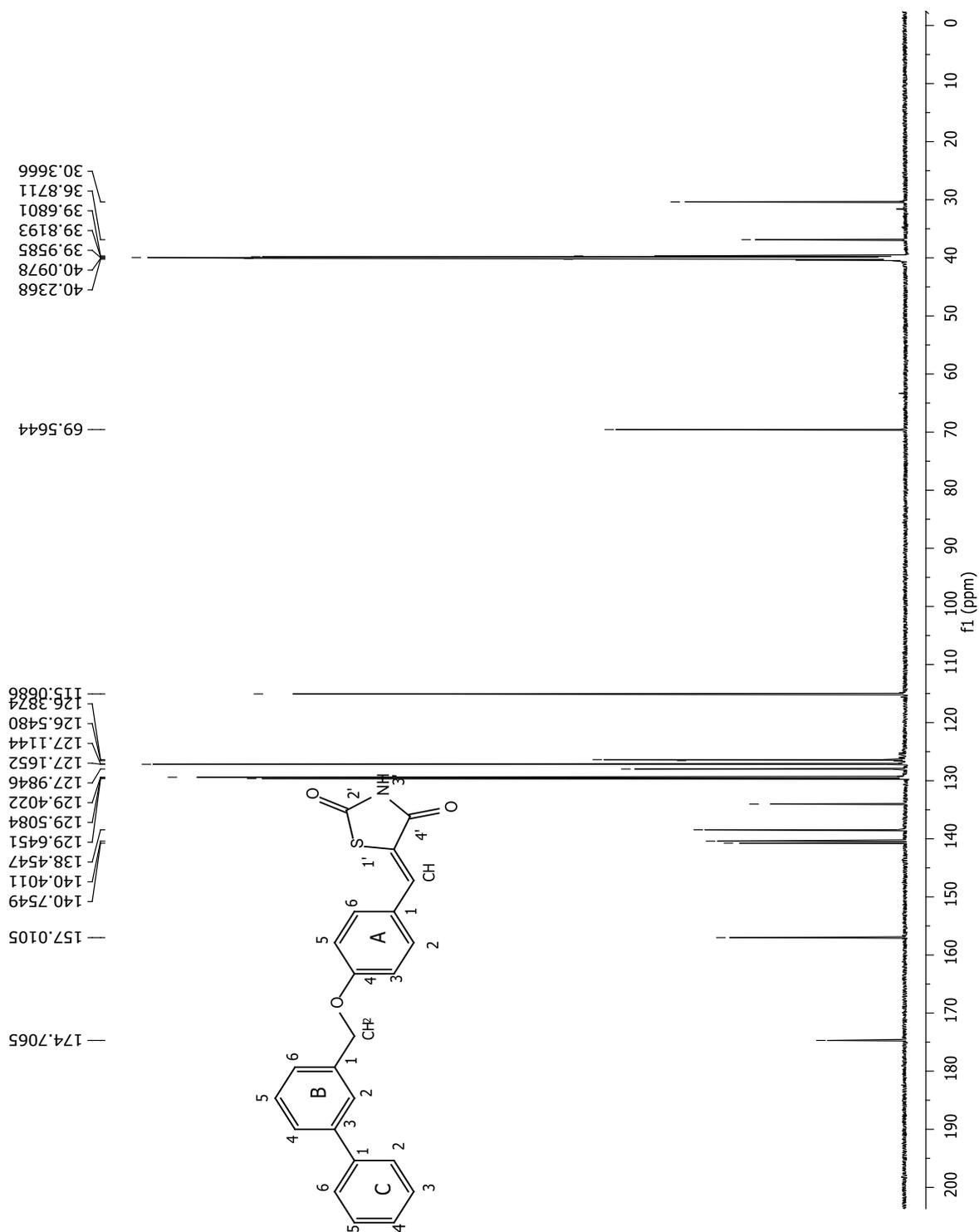
ESPECTROS



Espectro 36. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-yl)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14).⁵⁰



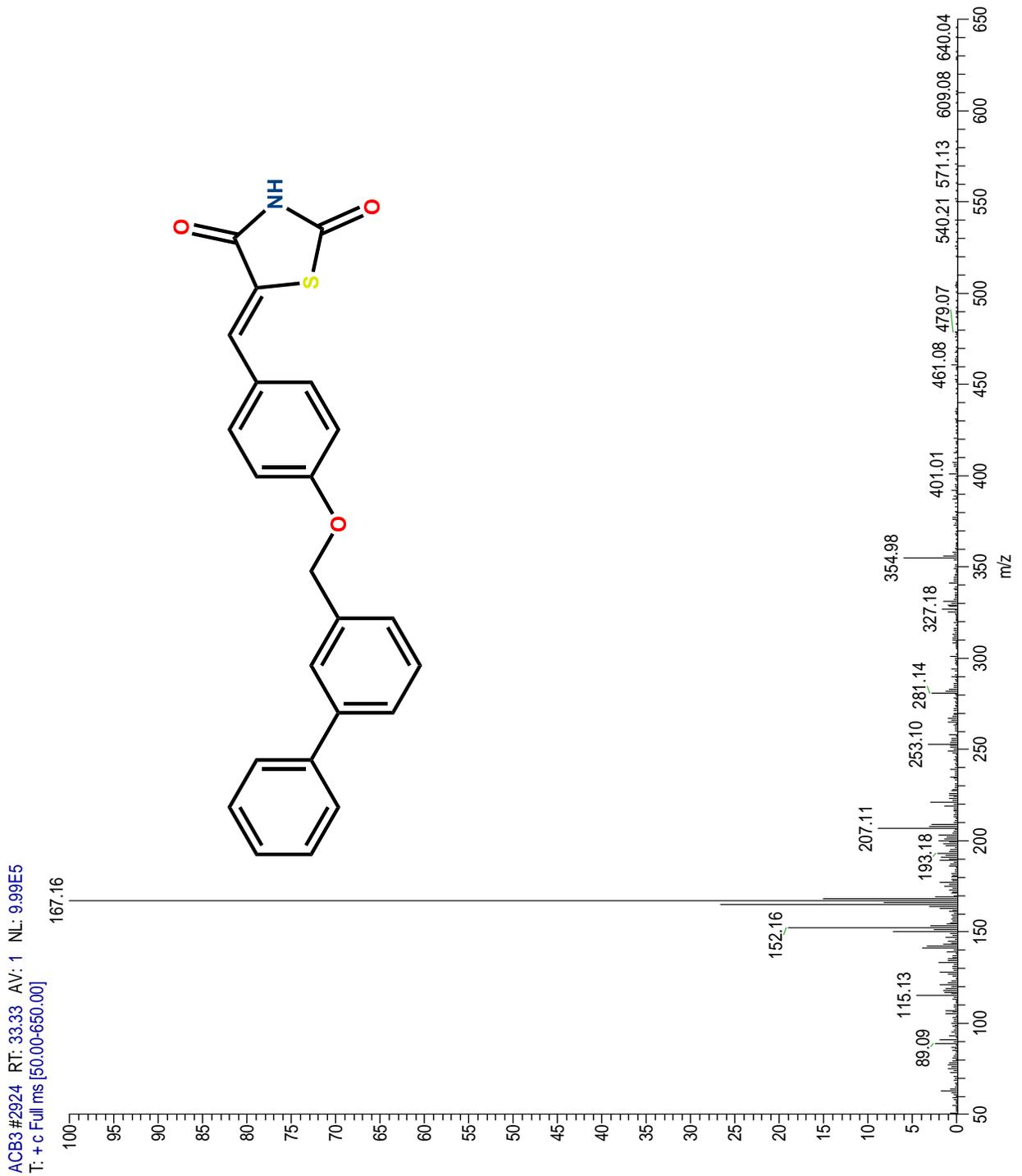
ESPECTROS



Espectro 37. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-yl)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14).⁵⁰



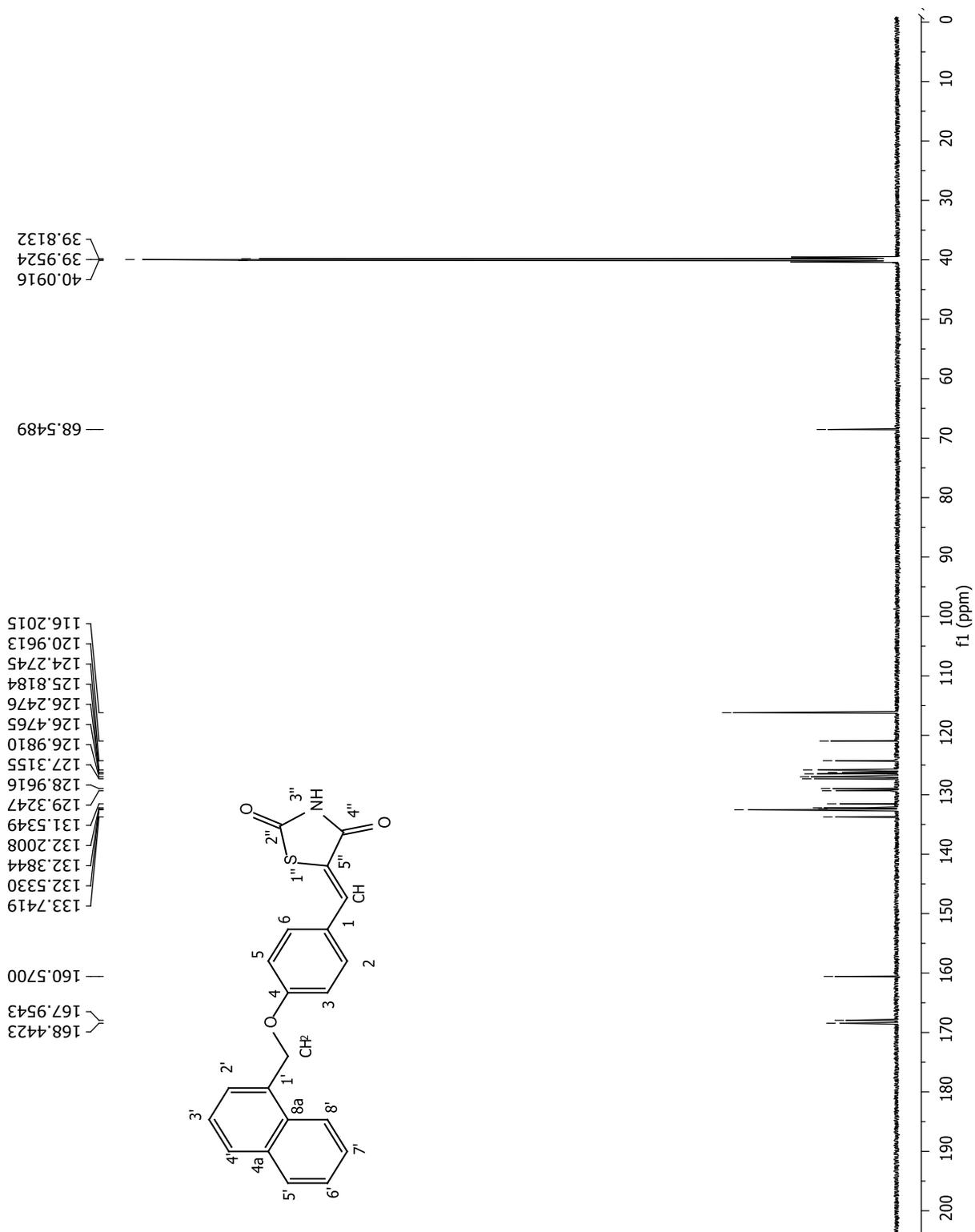
ESPECTROS



Espectro 38. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-yl)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-14).⁵⁰

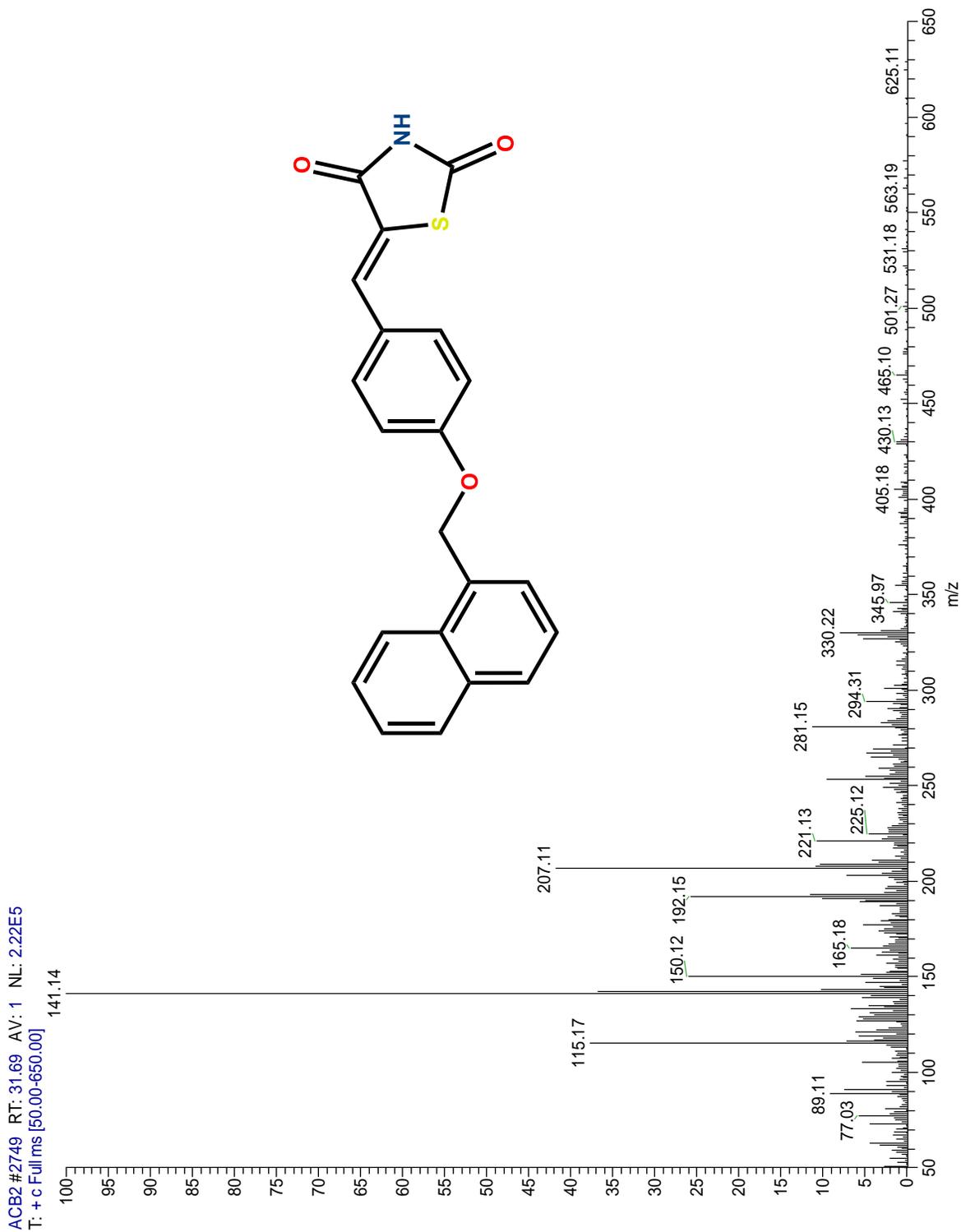


ESPECTROS



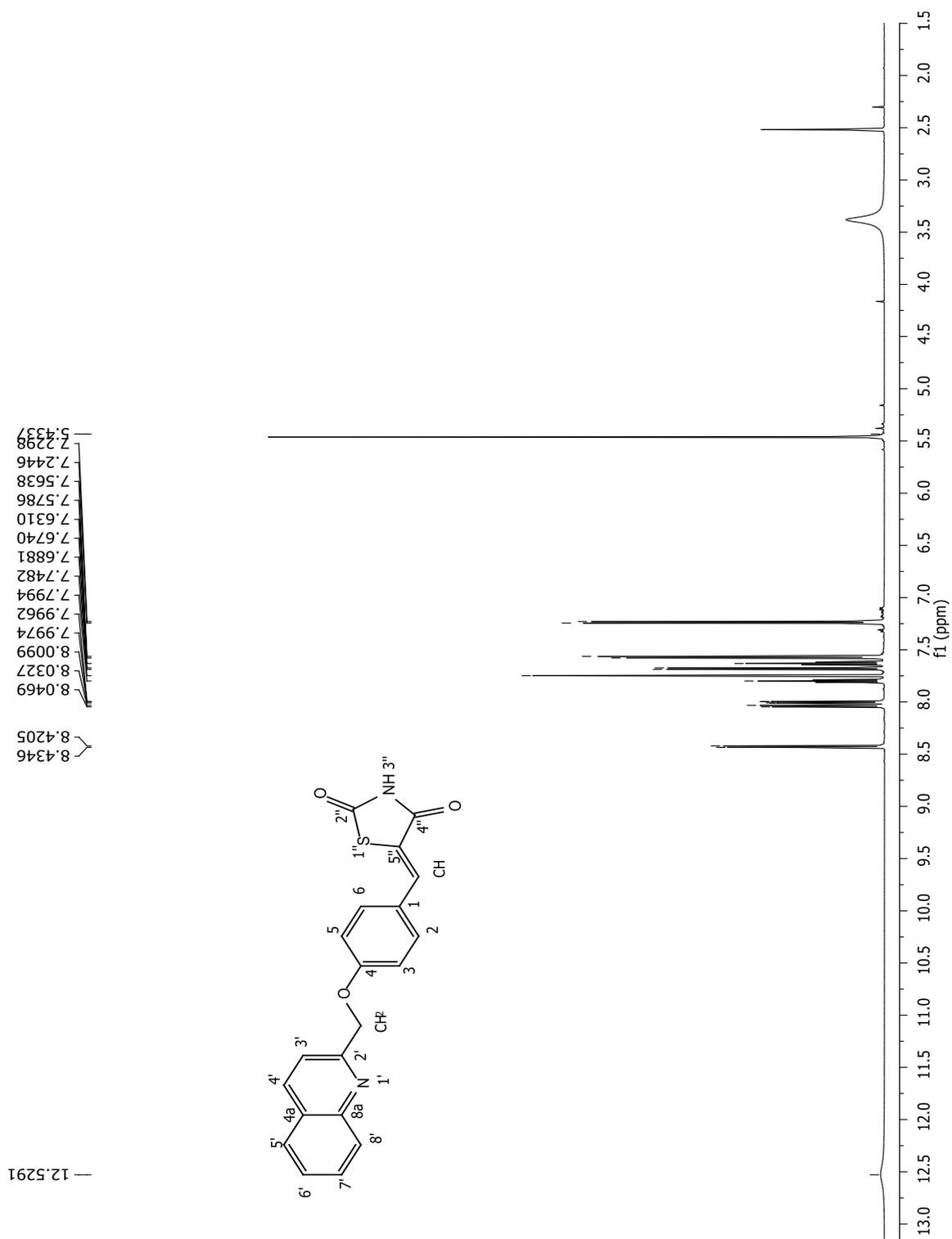
Espectro 40. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-15).⁵⁰

ESPECTROS



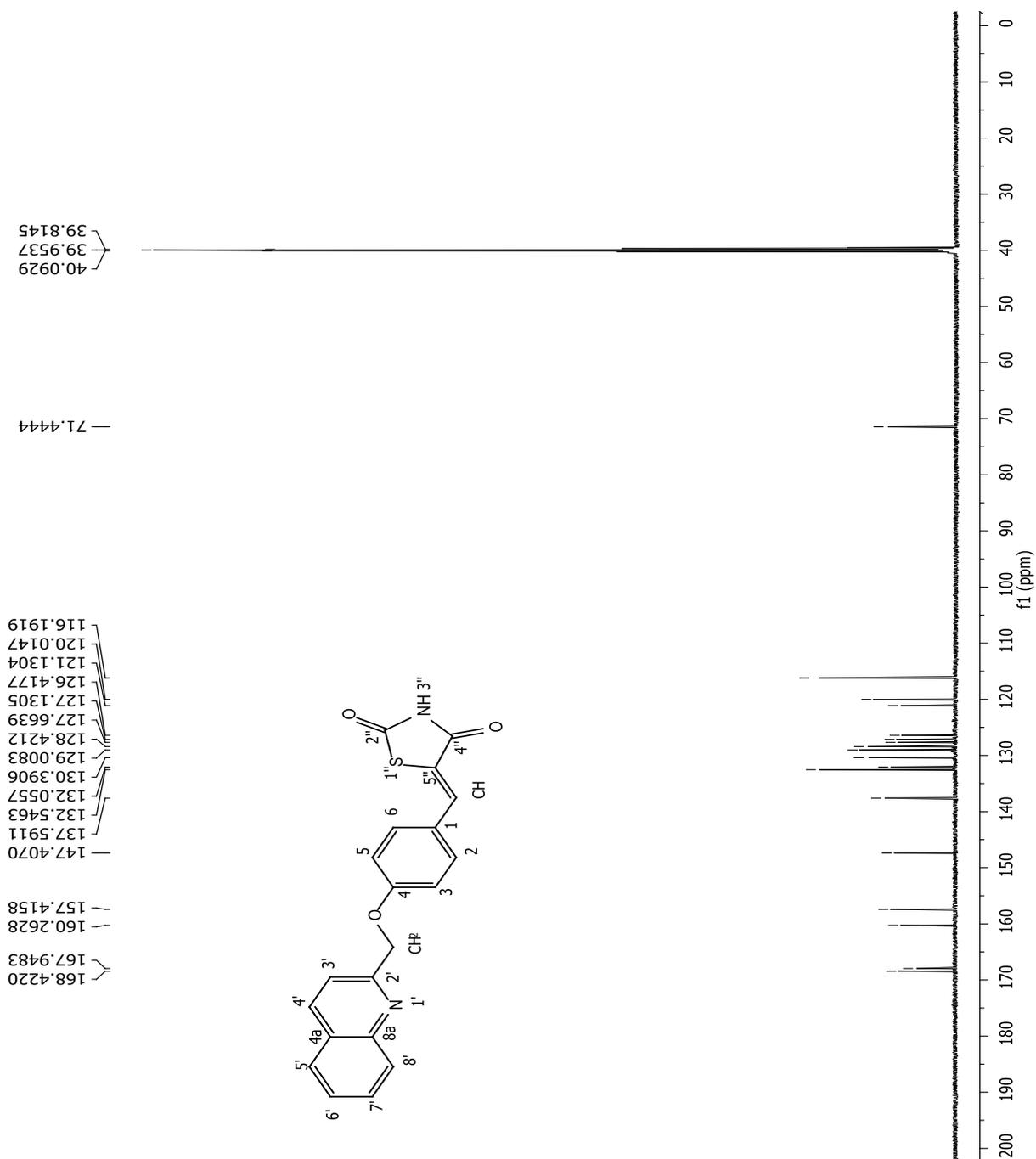
Espectro 41. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-(naftalen-1-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-15).⁵⁰

ESPECTROS



Espectro 42. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benziliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-16).⁵⁰

ESPECTROS

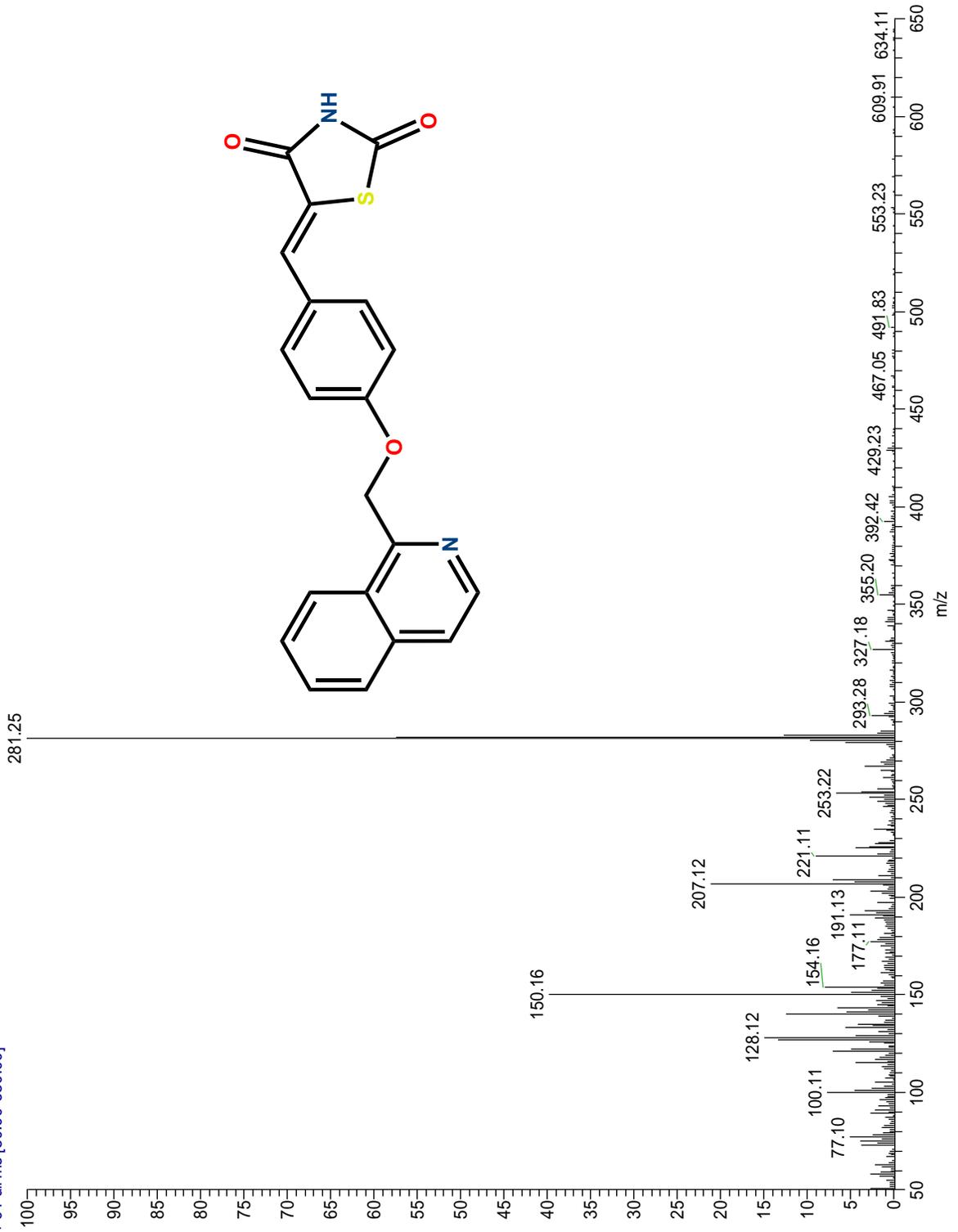


Espectro 43. RMN ^{13}C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)enciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-16).⁵⁰



ESPECTROS

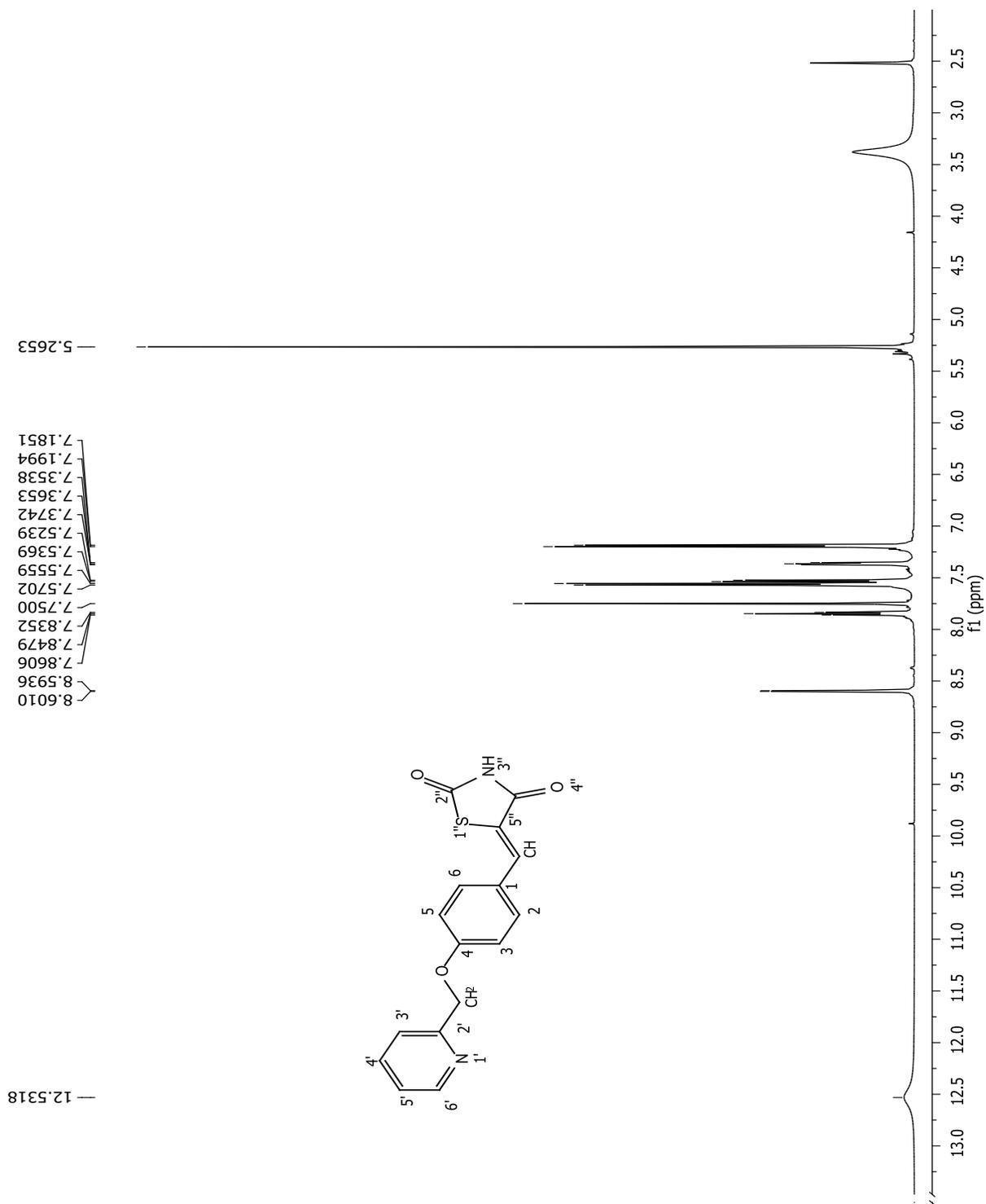
ACB1 #2431 RT: 28.81 AV: 1 NL: 2.03E5
T: + c Full ms [50.00-650.00]



Espectro 44. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-(quinolin-2-il)metoxi)benziliden)thiazolidin-2,4-diona (CGC-16).⁵⁰



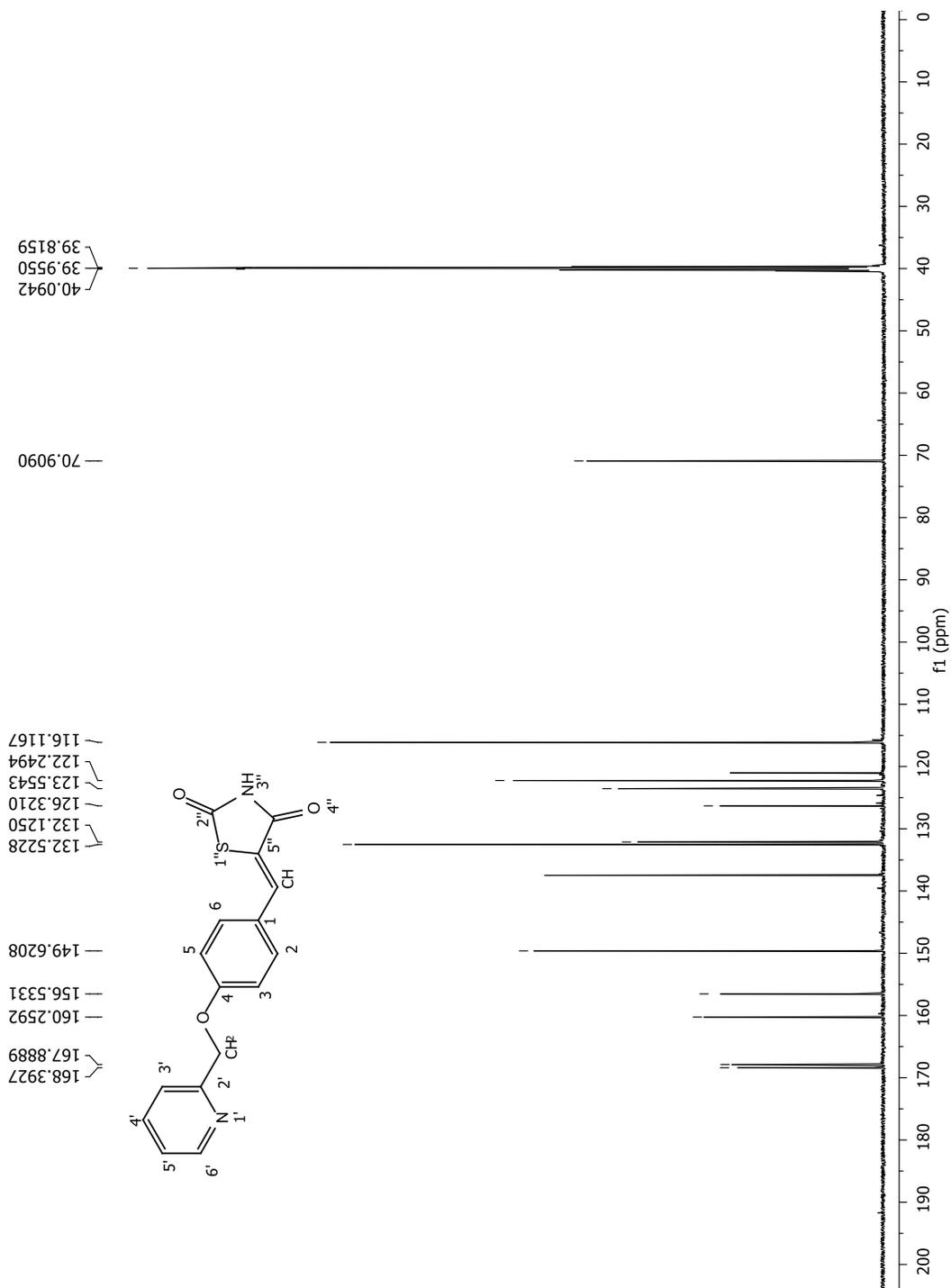
ESPECTROS



Espectro 45. RMN¹H 600 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (**CGC-17**).⁵⁰

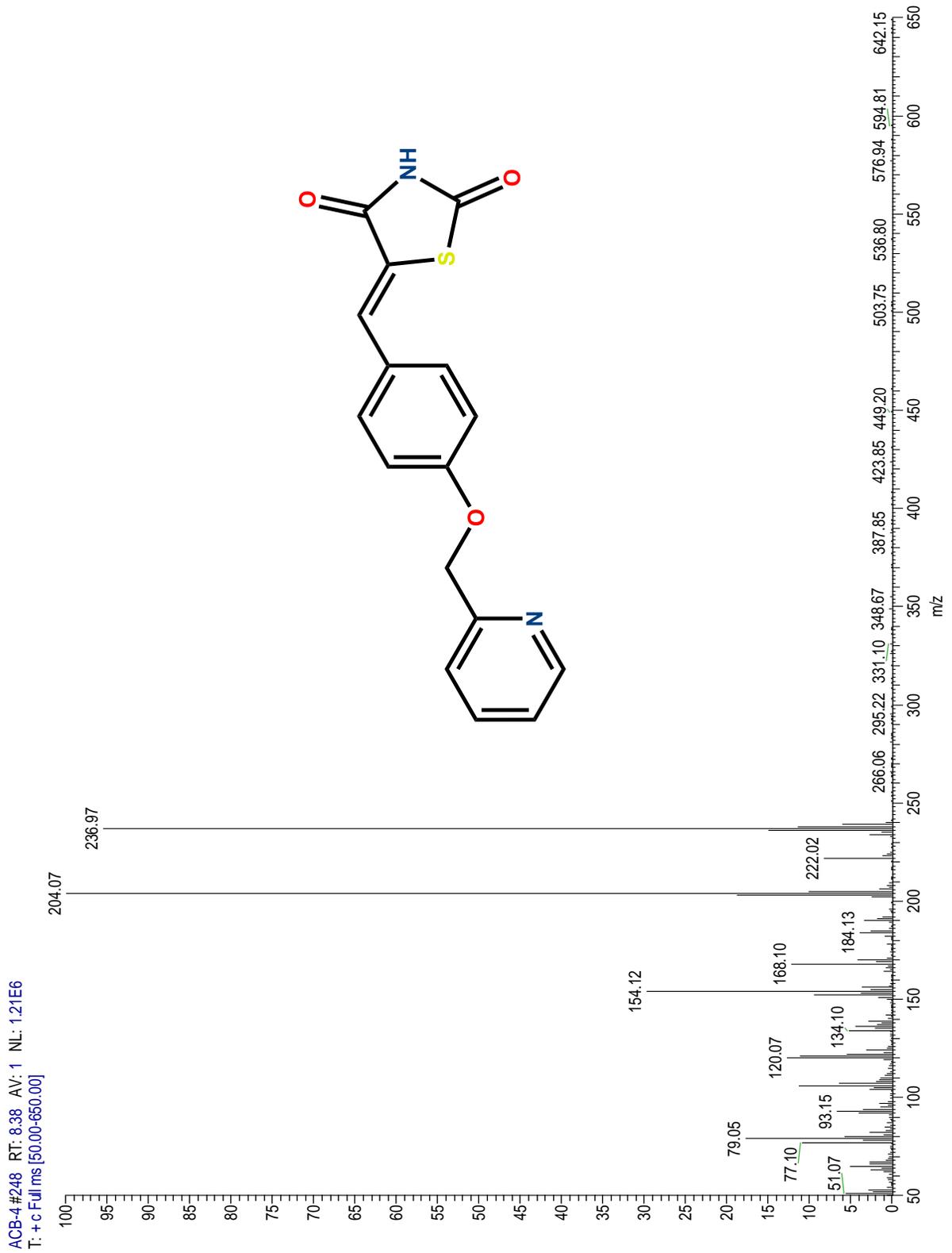


ESPECTROS



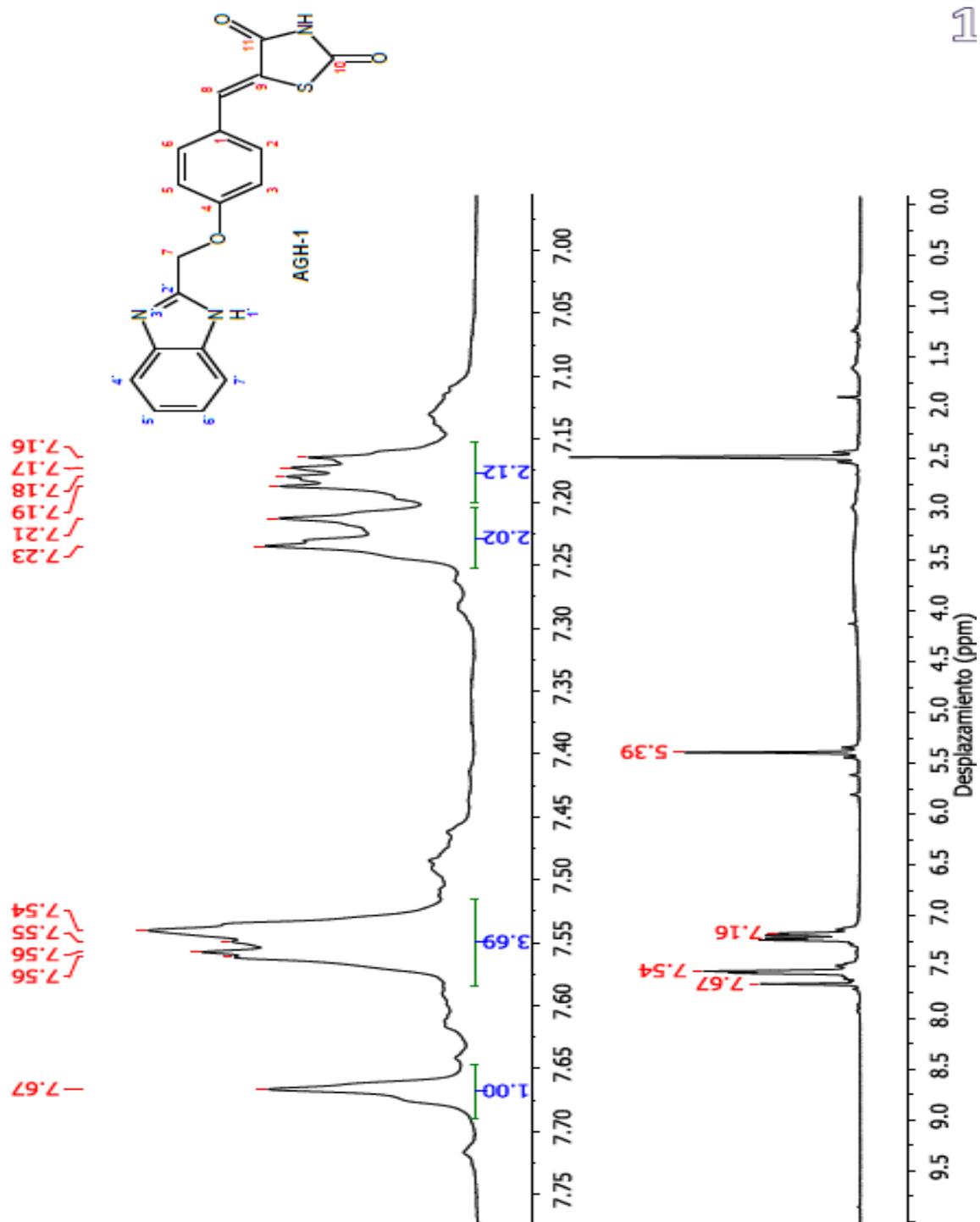
Espectro 46. RMN¹³C 150 MHz del compuesto (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benciliden)tiiazolidin-2,4-diona (CGC-17).⁵⁰

ESPECTROS



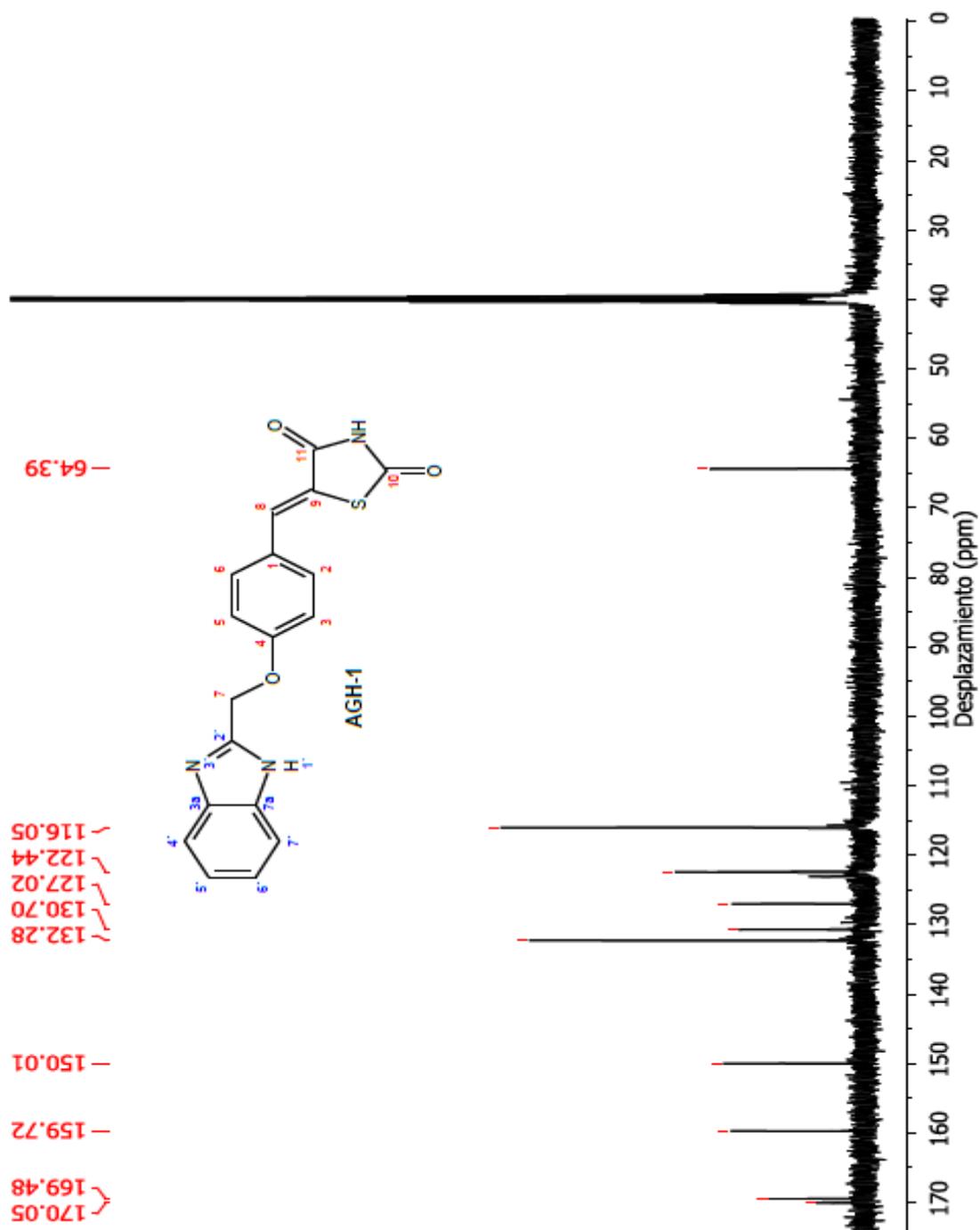
Espectro 47. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-(piridin-2-il)metoxi)benziliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-17).⁵⁰





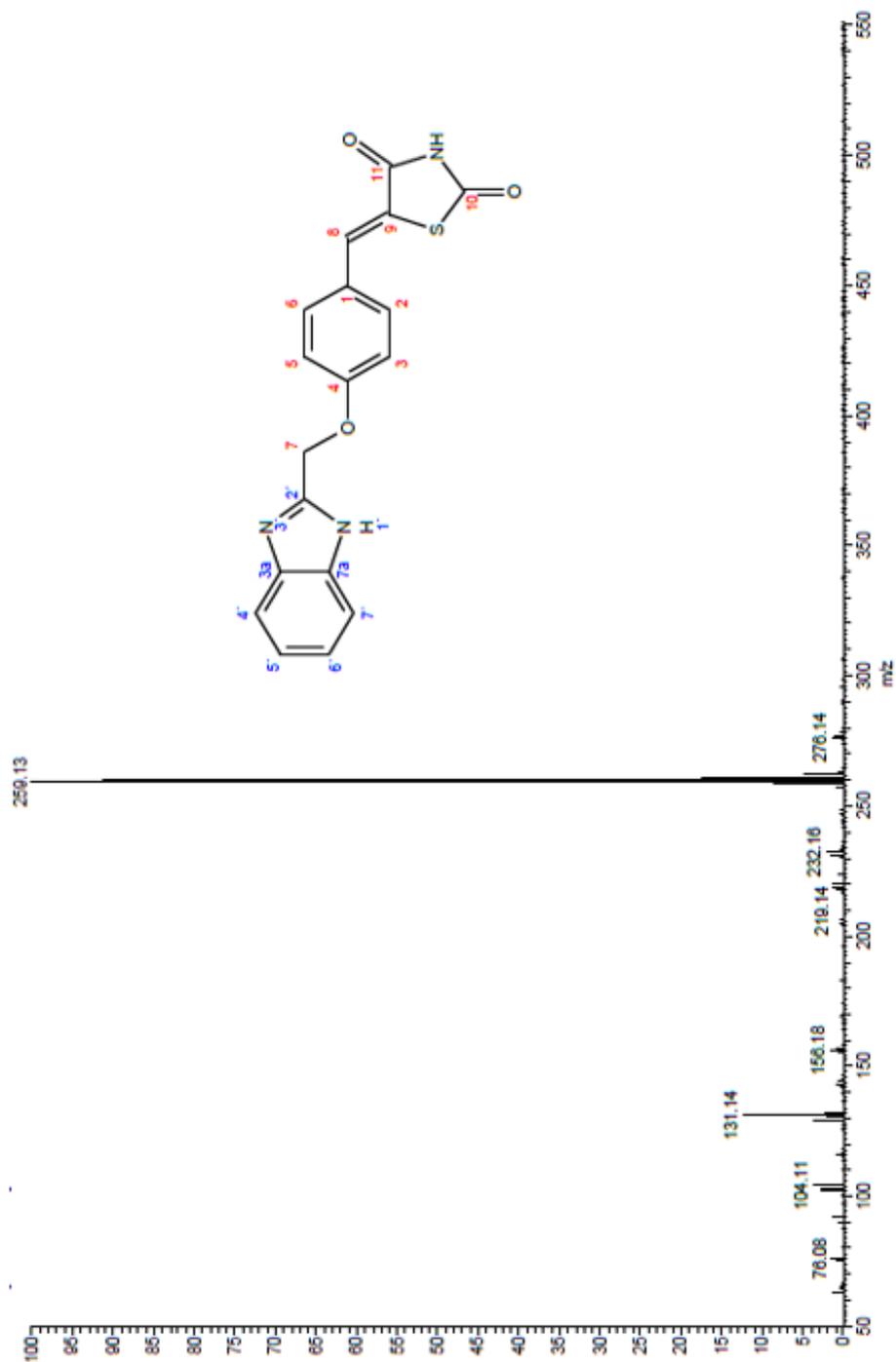
Espectro 48. RMN ^1H 400 MHz del compuesto (Z)-5-(4-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)tiazolidin-2,4-diona (CGC-18).⁵⁹





Espectro 49. RMN¹³C 100 MHz del compuesto (Z)-5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benciliden)tiiazolidin-2,4-diona (CGC-18).⁵⁹

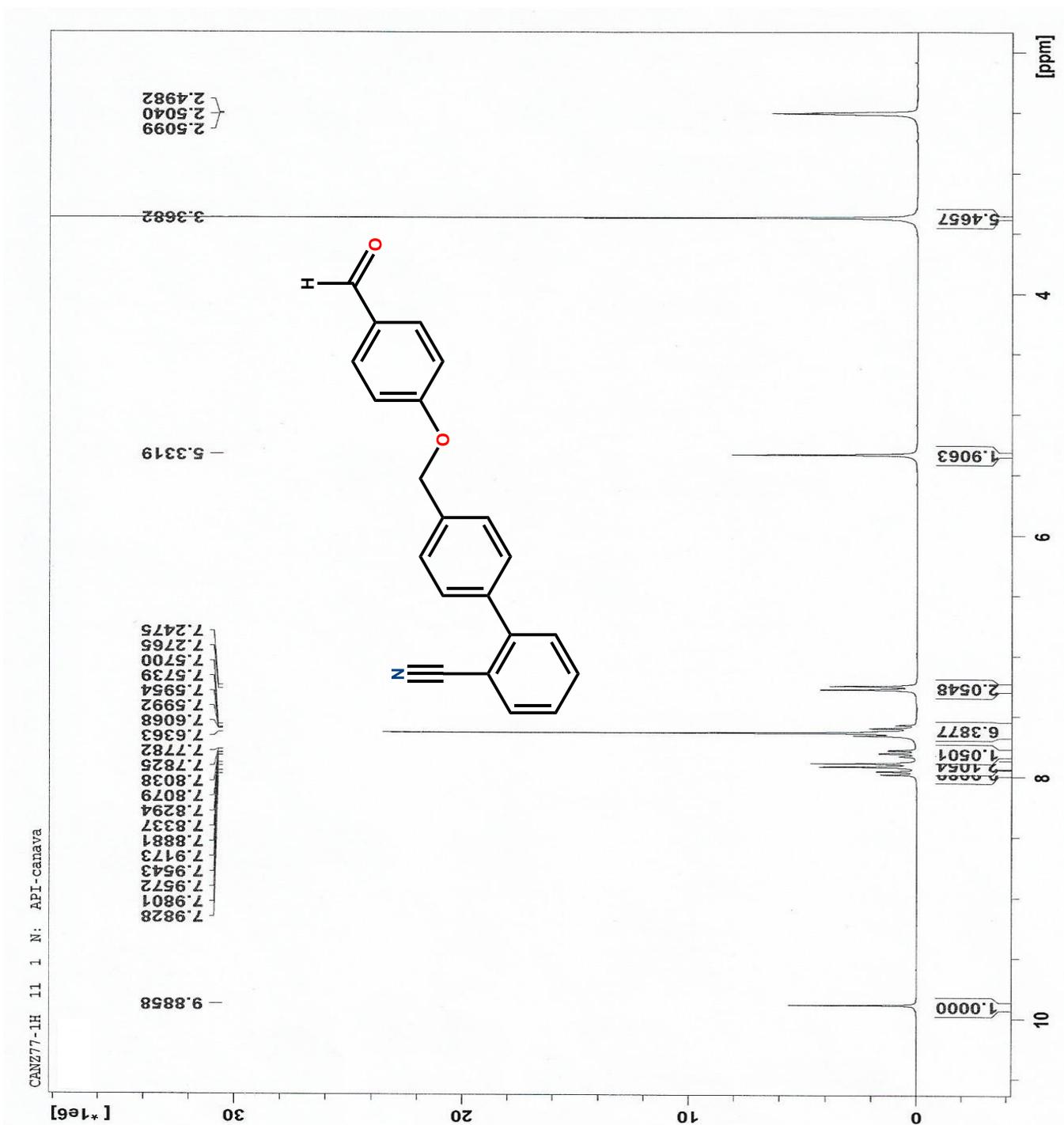
ESPECTROS



Espectro 50. EM-IE del compuesto (Z)-5-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)enciliden)thiazolidin-2,4-diona (**CGC-18**).⁵⁸

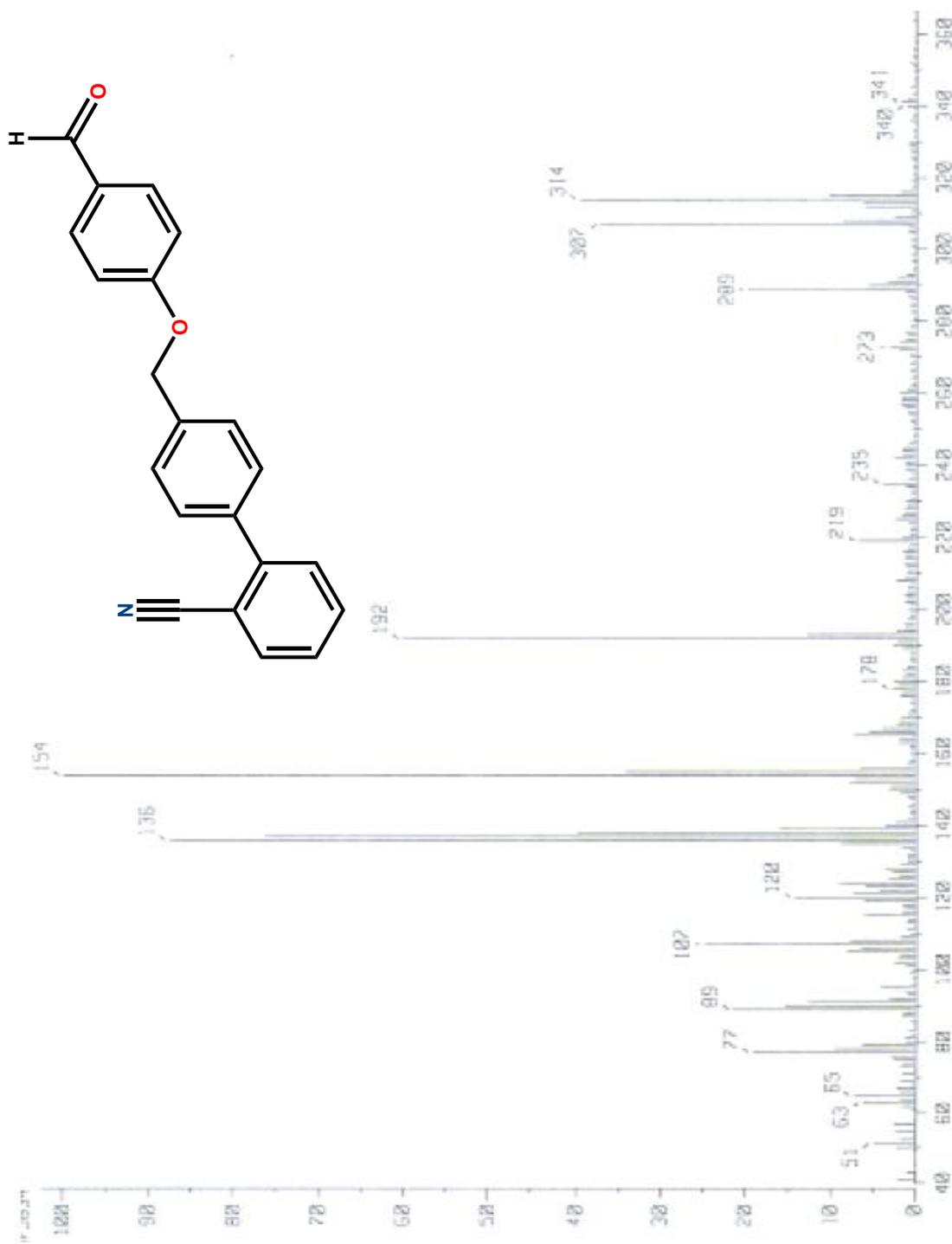


ESPECTROS



Espectro 51. RMN¹H 600 MHz del compuesto 4'-((4-formilfenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-7).

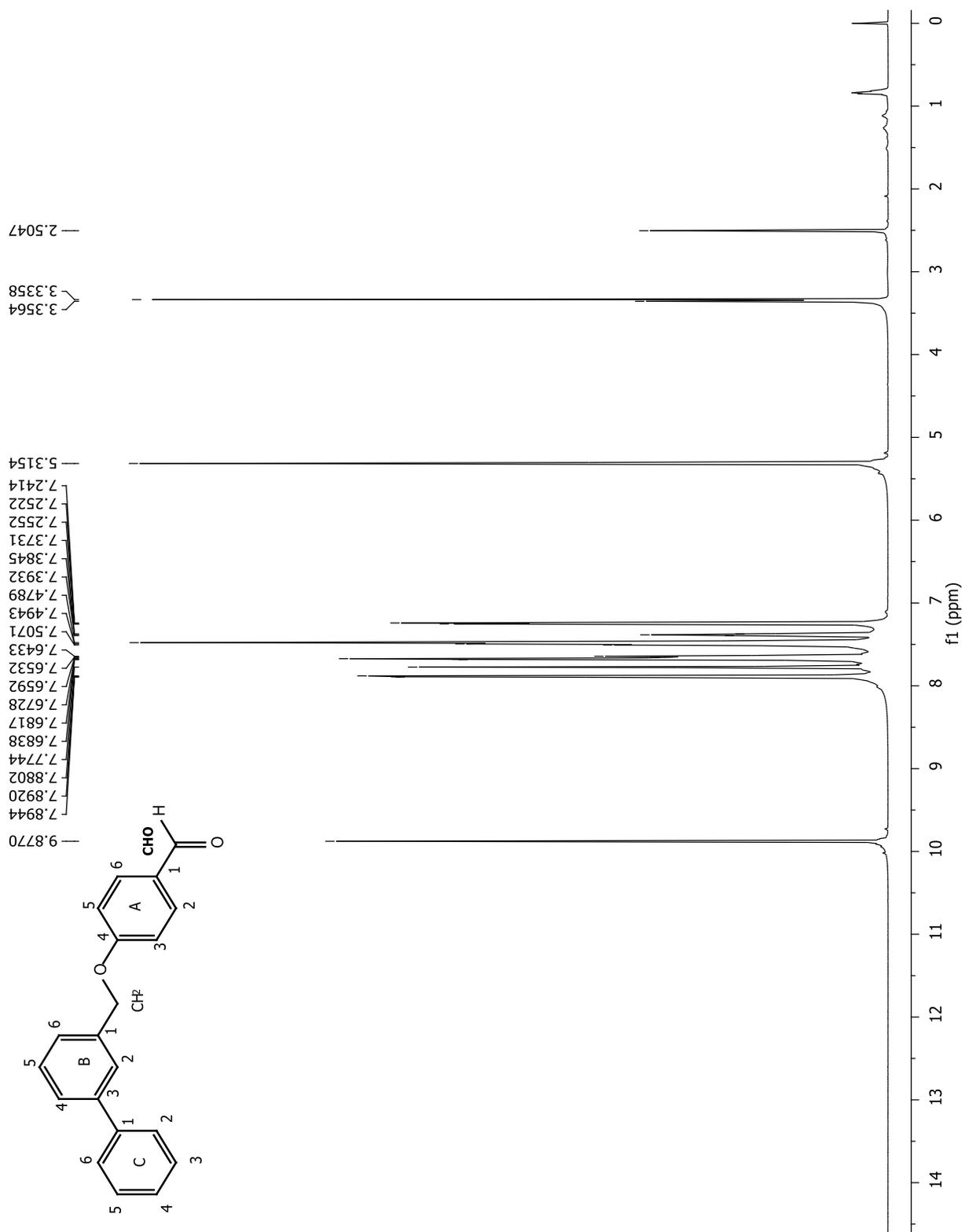




Espectro 52. EM-FAB⁺ del compuesto 4'-((4-formilfenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (CGC-7).⁵⁸

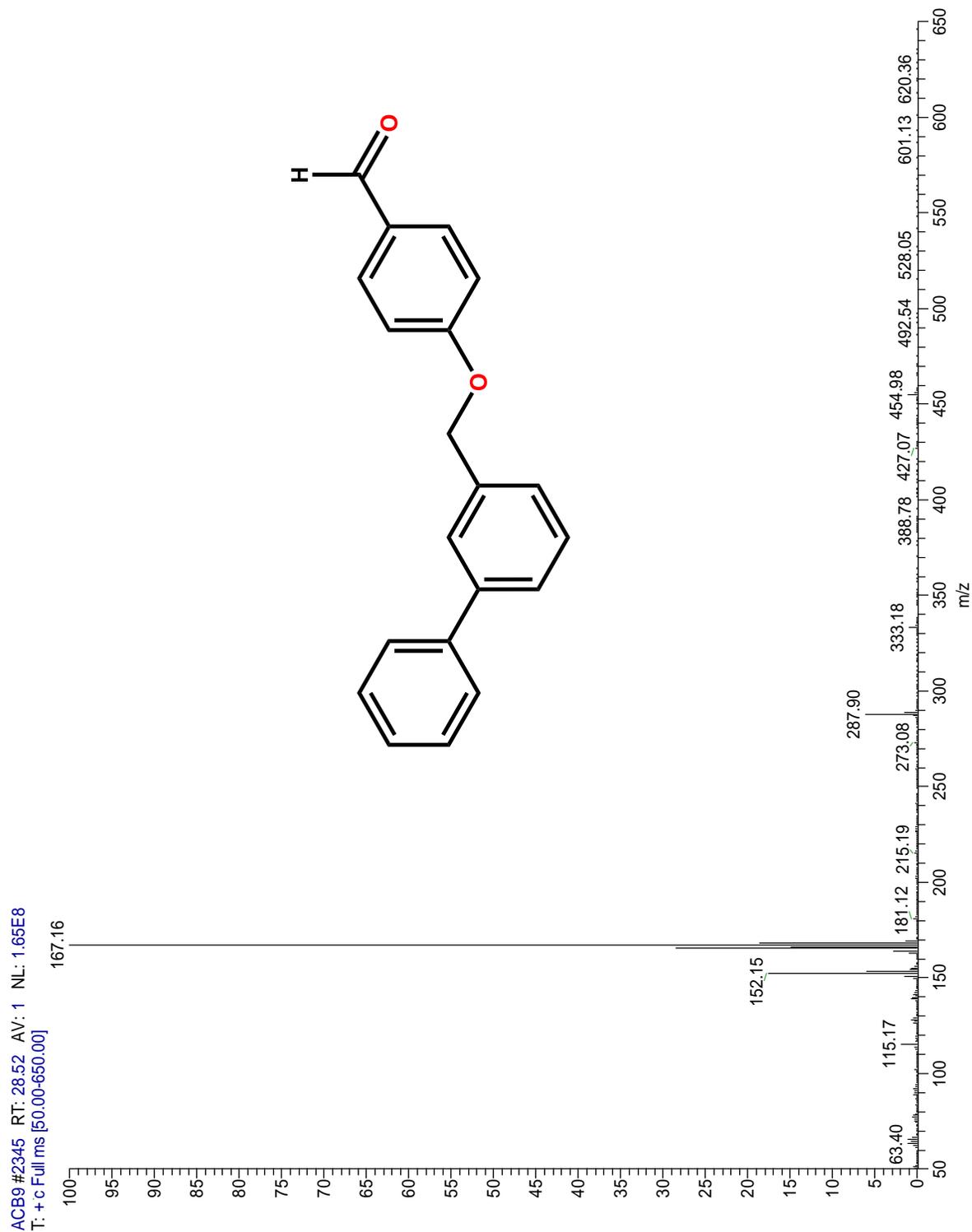


ESPECTROS



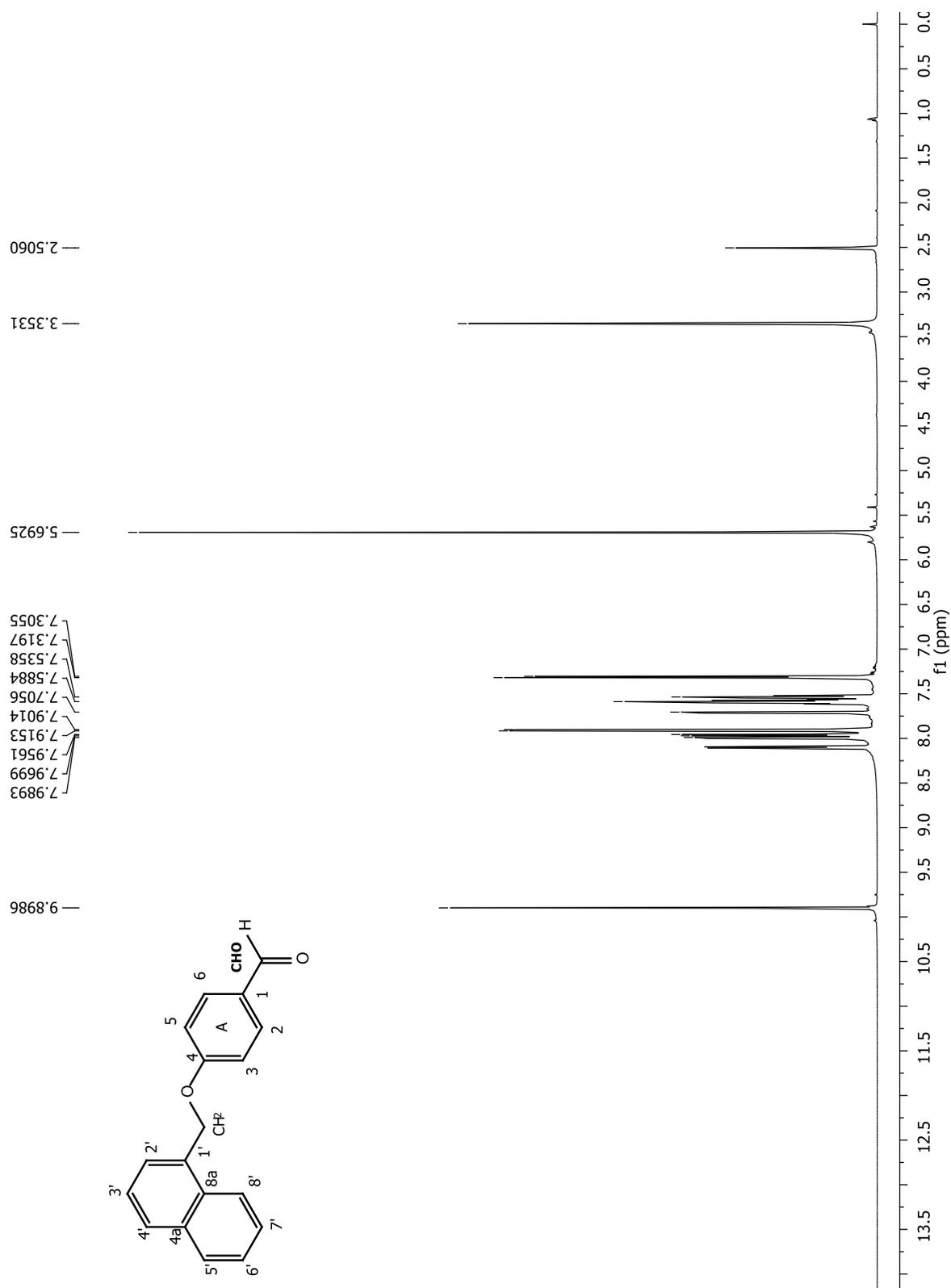
Espectro 53. RMN¹H 600 MHz del compuesto 4'-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (**CGC-8**).⁵⁰

ESPECTROS



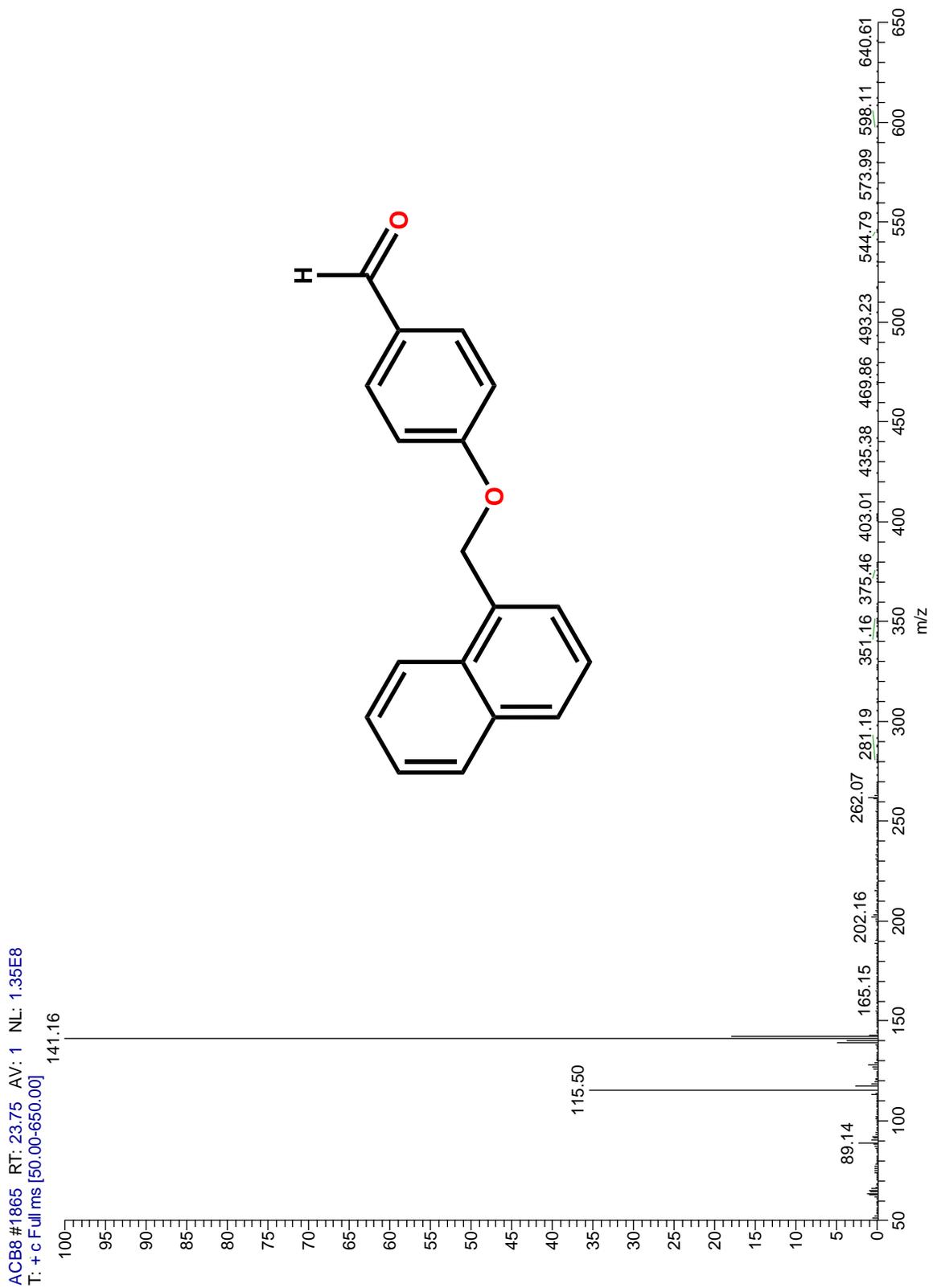
Espectro 54. EM-IE del compuesto 4'-([1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (CGC-8).⁵⁰

ESPECTROS



Espectro 55. RMN¹H 600 MHz del compuesto 4'-(naftalen-1-il)metoxibenzaldehído (CGC-9).⁵⁰

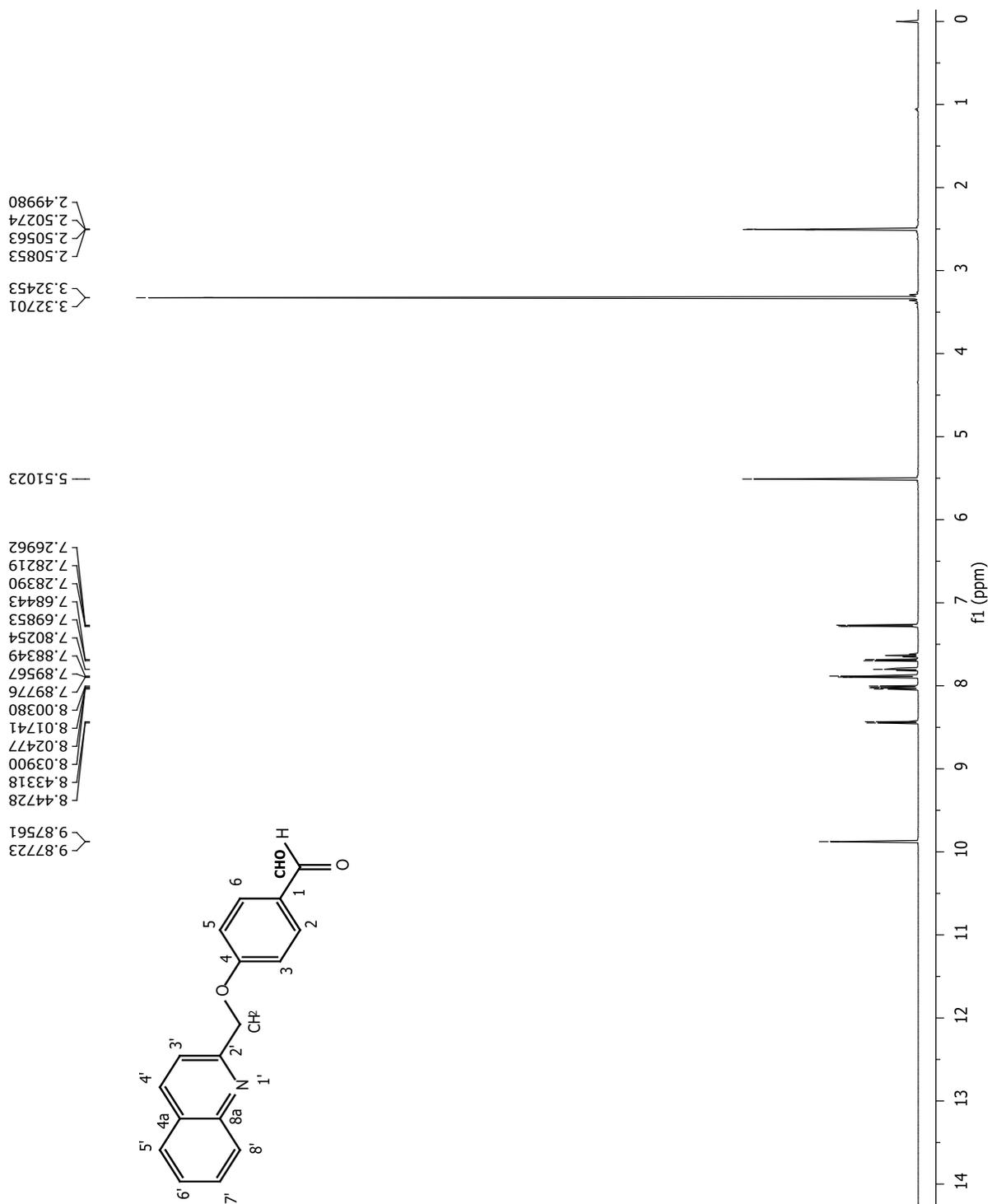




Espectro 56. EM-IE del compuesto 4'-(naftalen-1-il)metoxibenzaldehído (CGC-9).⁵⁰

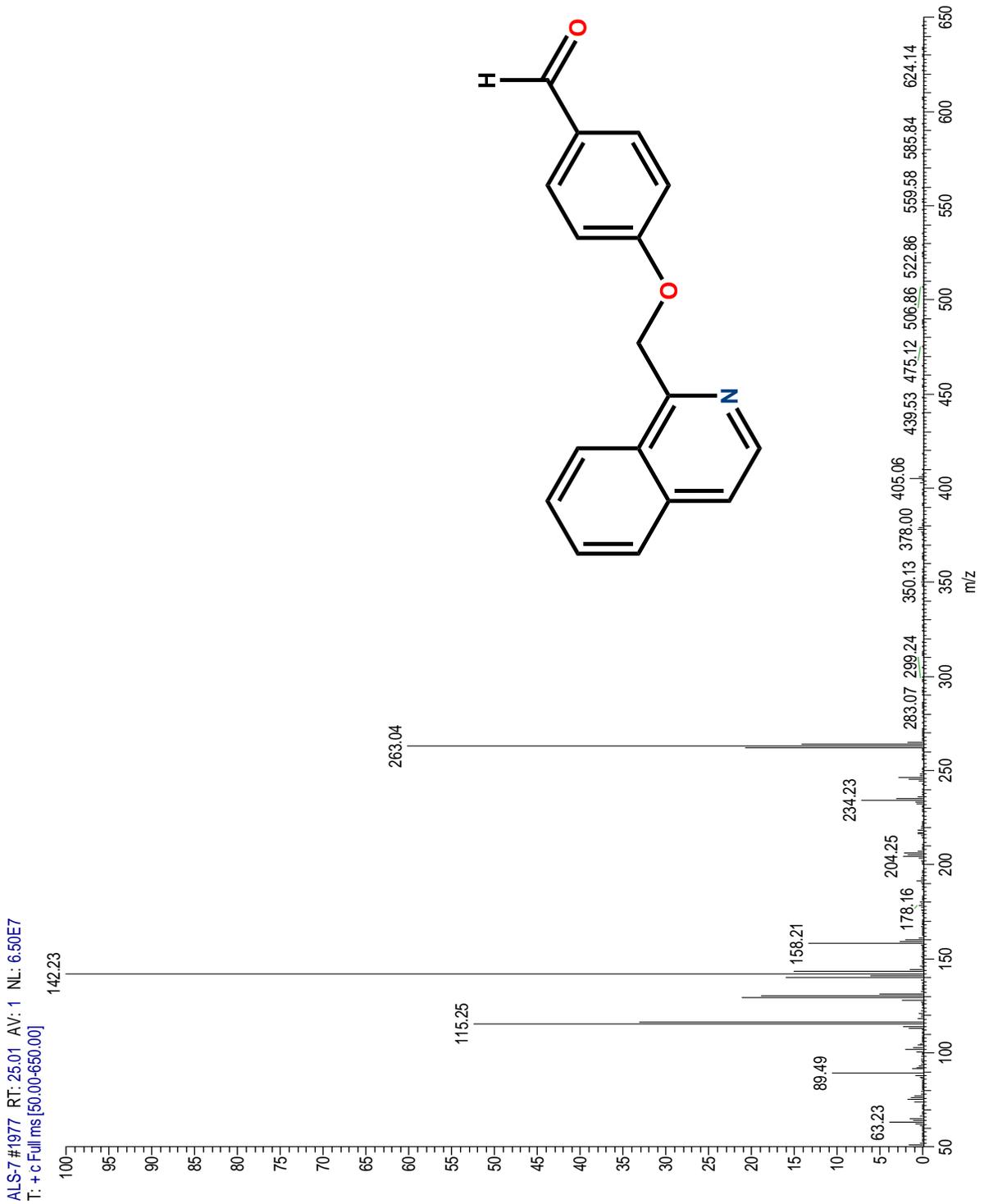


ESPECTROS



Espectro 57. RMN¹H 600 MHz del compuesto 4'-(quinolin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-10).⁵⁰

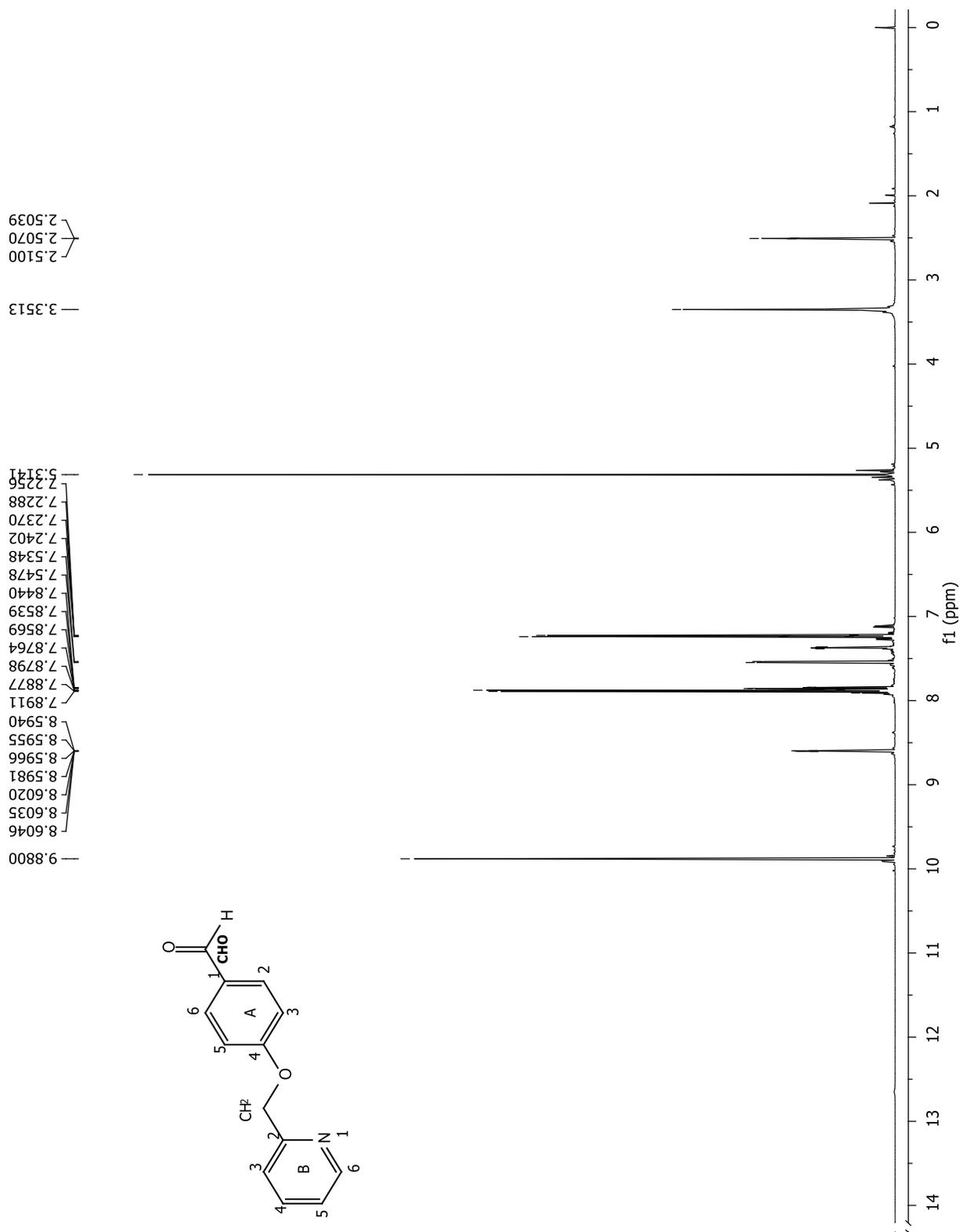




Espectro 58. EM-IE del compuesto 4'-(quinolin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-10).⁵⁰

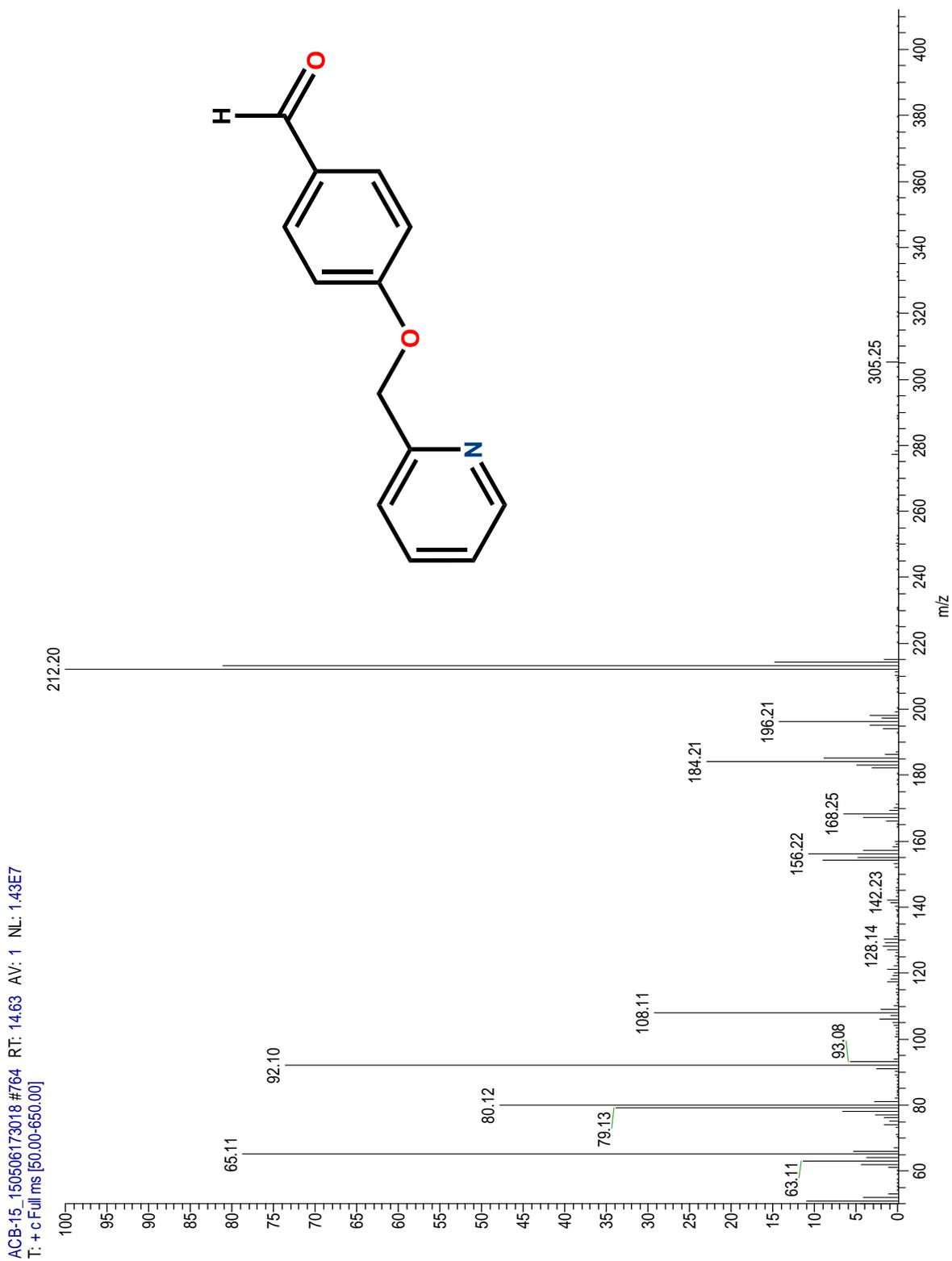


ESPECTROS



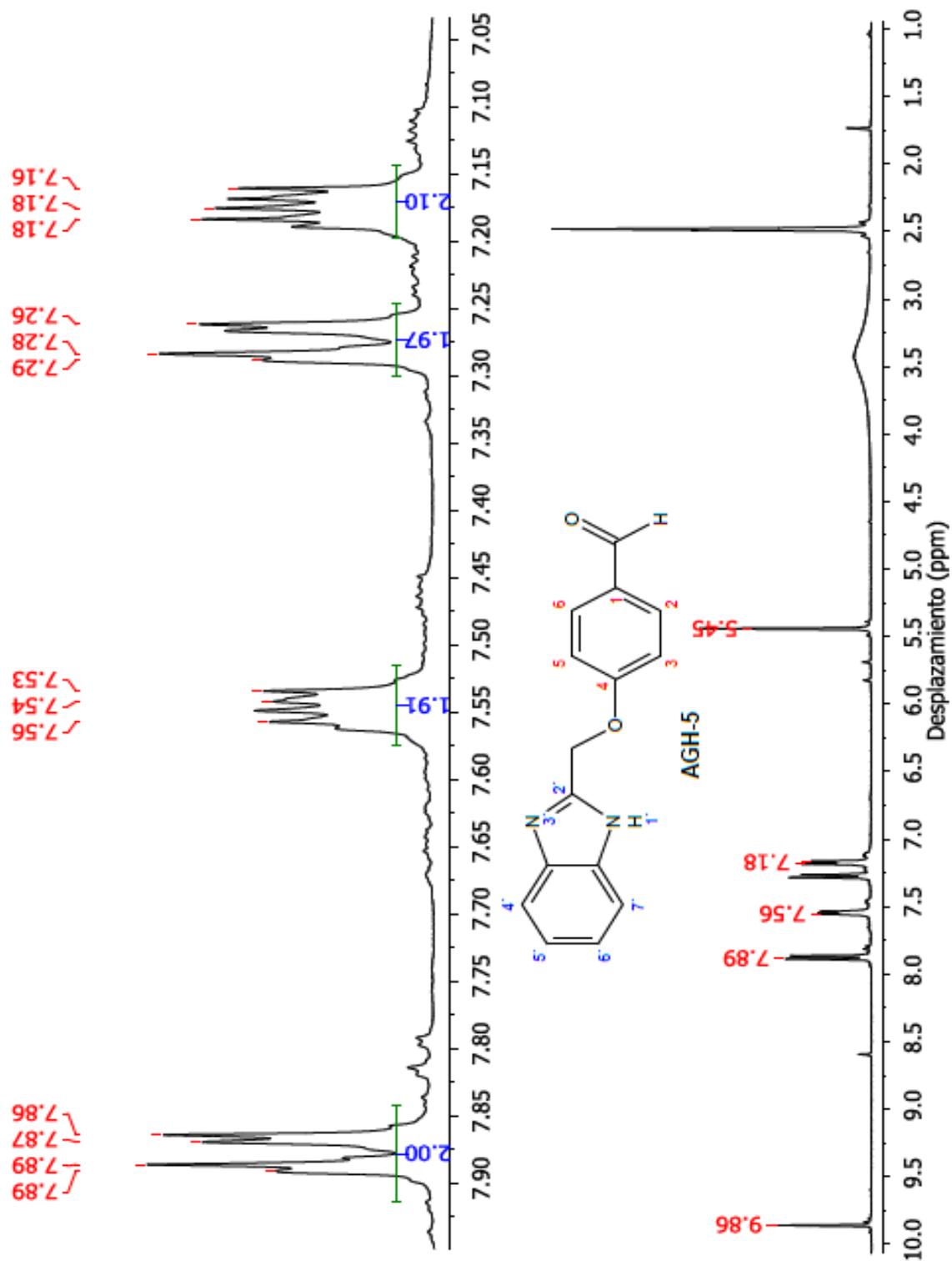
Espectro 59. RMN¹H 600 MHz del compuesto 4'-(piridin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-11).⁵⁰





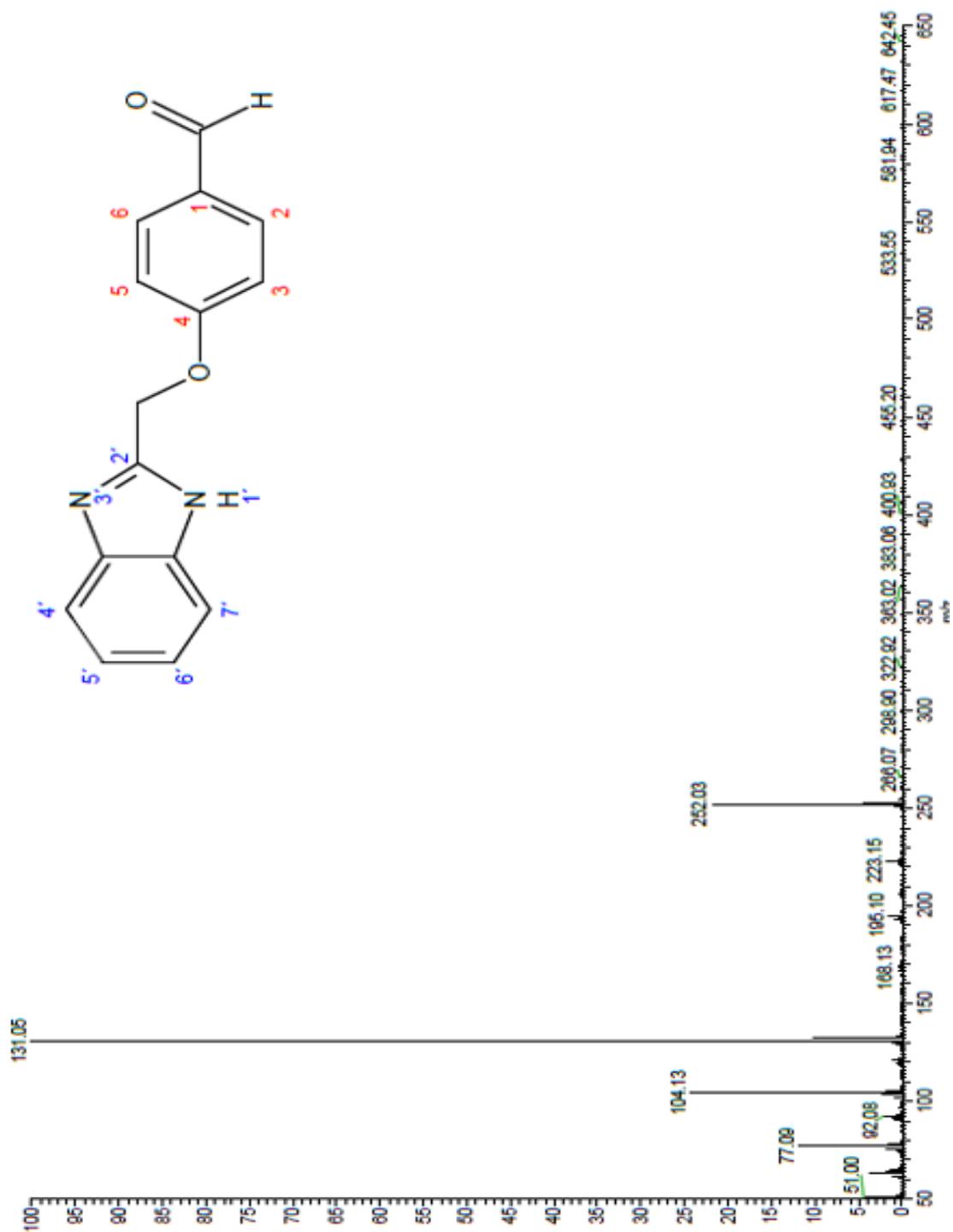
Espectro 60. EM-IE del compuesto 4'-(piridin-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-11).⁵⁰





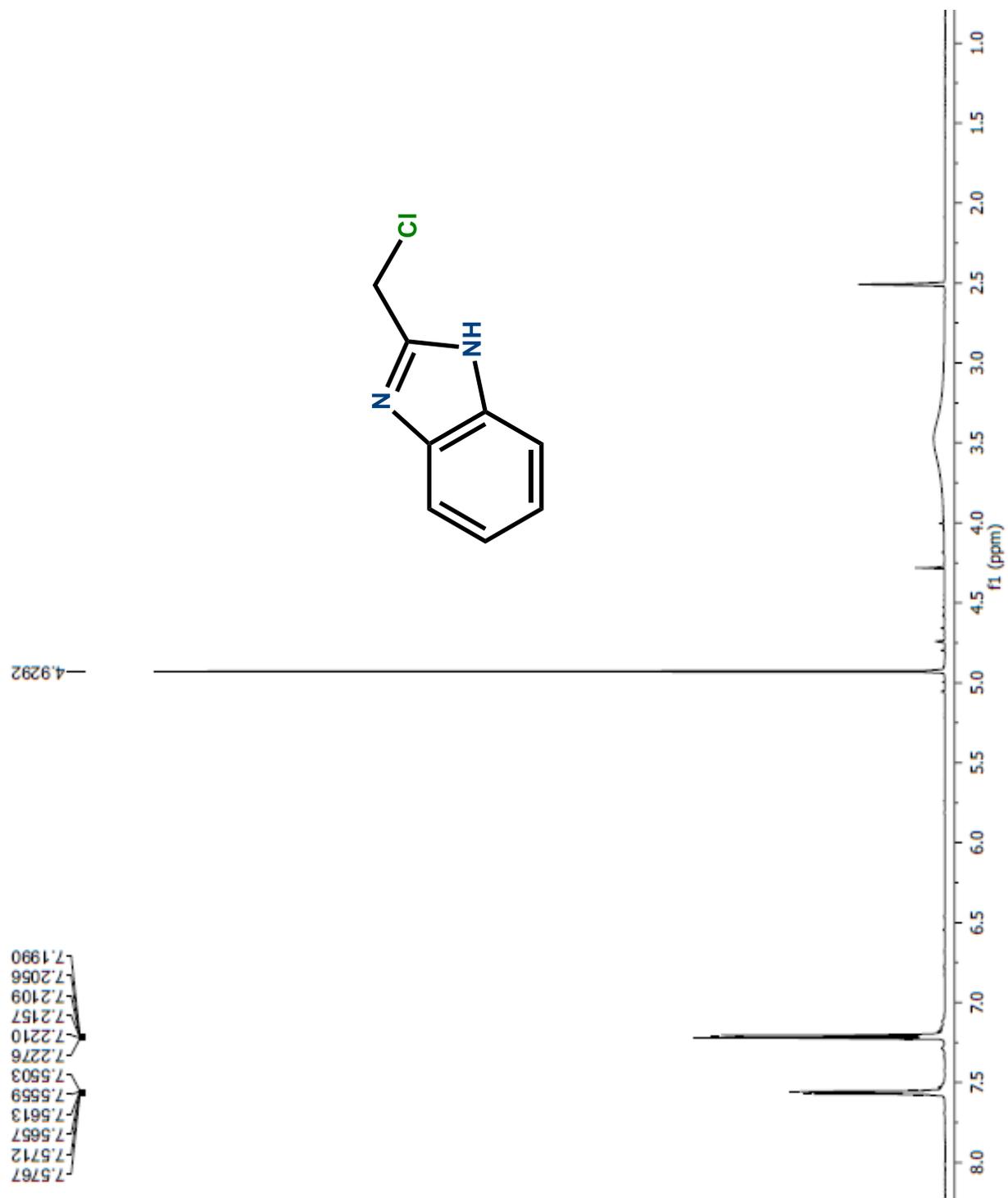
Espectro 61. RMN¹H 400 MHz del compuesto 4-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-12).⁵⁹





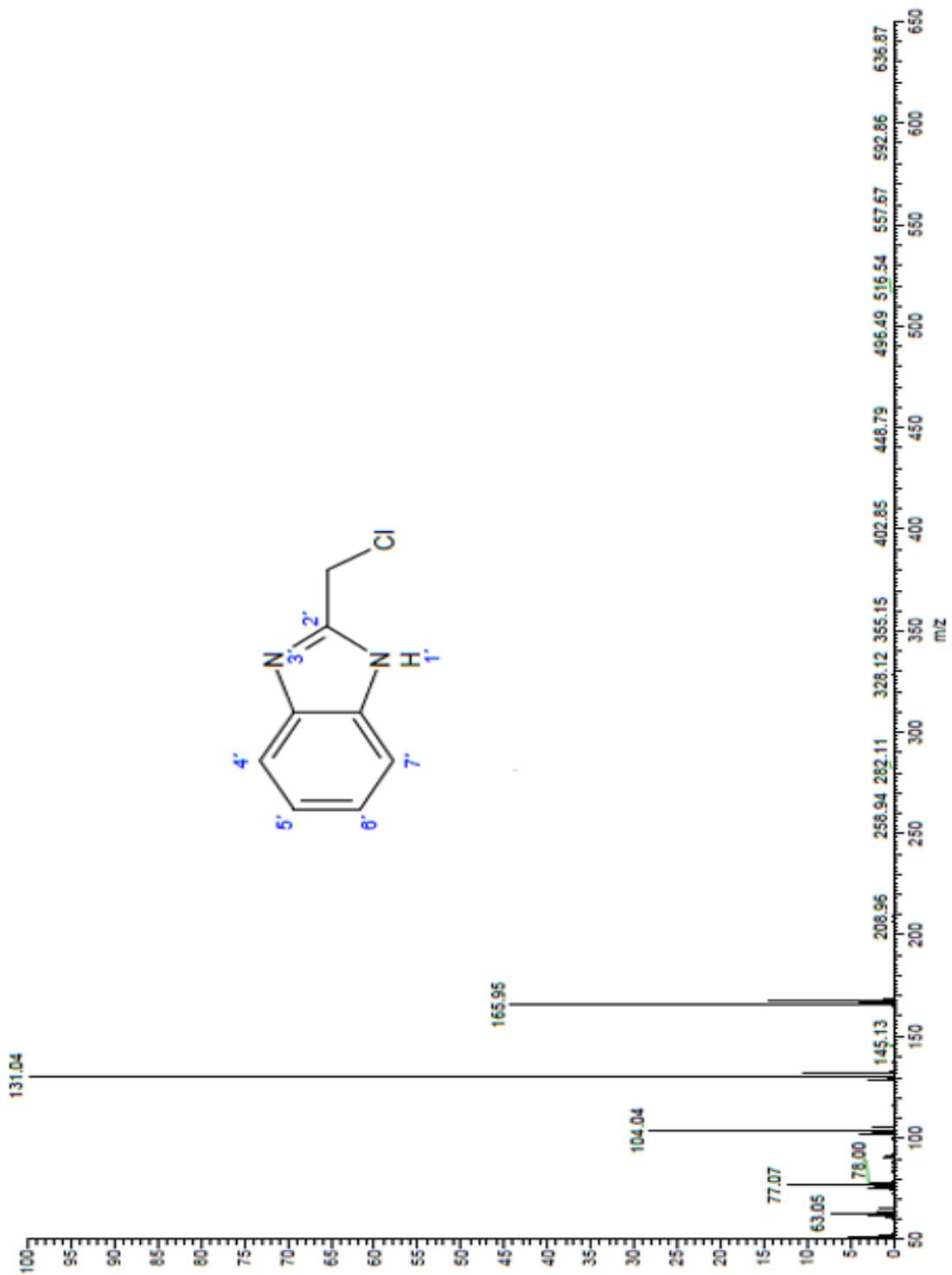
Espectro 62. EM-IE del compuesto 4-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metoxi)benzaldehído (CGC-12).⁵⁹





Espectro 63. RMN¹H 600 MHz del compuesto 2-clorometil-[1H]-bencimidazol.





Espectro 64. EM-IE del compuesto 2-clorometil-[1H]-bencimidazol.



15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Federación internacional de Diabetes 8ª edición, pp. 9-150, **2018**.
- 2) Diabetes Care, Standards of Medical care in diabetes of the American Diabetes Association, **2018**, volume 41, supplement 1, pp. 9-172.
- 3) Claverie García, C., Preparación de Azahomólogos de Ciglitazona y predicción *in silicio* de su interacción con 4 dianas terapéuticas implicadas en la Diabetes Mellitus tipo 2, Tesis de licenciatura, Facultad de Farmacia, **2016**.
- 4) Dods Richard, F., Understanding Diabetes: A biochemical perspective. Wiley, **2013**, capítulos 4-8.
- 5) Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D., and Unakalamba, C.B., The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Journal of Physiology and Pathophysiology*, **2013**, 4 (4), 46-57.
- 6) Guyton & Hall, Fisiología Médica, 13ª edición, Elsevier, **2016**, capítulo 78.
- 7) Standards of Medical Care in Diabetes. The Journal of clinical and applied research and education, **2018**, **41**,S13.
- 8) Martínez Conde, C., Preparación y Evaluación Farmacológica de Análogos de Metformina y Adiporon, Tesis de Maestría, facultad de Farmacia, **2018**.
- 9) Reza, M., Khosrow, A., Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease, *Clinical Biochemistry*, **2009**, 42, 1331-1346.
- 10) Guzmán-Flores, J.M., López-Briones S., Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, *Gac Med Mex.* **2012**; 148:381-9.
- 11) Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., Olivares-Reyes, J.A., Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización, *Gac Med Mex.* **2017**; 153:214-28.
- 12) Bertram, G. Katzung M.T., Farmacología básica y clínica 12ª edición, McGraw- Hill (LANGE), **2012**, capítulo 41.
- 13) Upadhyay, J., Polyzos, S.A., Perakakis, N., Thakkar, B., Paschou, S.A., Katsiki, N., Underwood, P., Park, K.H., Seufert, J., Kang, E.S., Sternthal, E., Karagiannis, A., Mantzoros, C.S. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update, *Elsevier, Metabolism clinical and experimental* 78, **2018**, 13-42.
- 14) Zema, M.J., Colesevelam hydrochloride: evidence for its use in the treatment of hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus with insights into mechanism of action, *Core Evid.*, **2012**; 7: 61–75.
- 15) Escalada, S.M., Rodríguez, S., Inhibidores de la reabsorción renal de glucosa: una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus, *Av Diabetol.* **2010**, 26:370-2.
- 16) Protein Data Bank (PDB), investigado el día 5 de octubre, **2018**, 1 página, <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
- 17) Ajmer Singh, G., Shashikant, B., Deepti, P., Viney, L., Bhupinder, S.S., Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2016**, 16, 120-162.
- 18) Rakowitz, D., Maccari, R., Ottana, R., Vigorita, M.G., *In vitro* aldose reductase inhibitory activity of 5-benzyl-2,4-thiazolidinediones. *Bioorg. Med.Chem.* 14 (**2006**) 567–574.
- 19) Costantino, L., Rastelli, G., Vianello, P., Cignarella, G., Barlocco, D., Diabetes complications and their potential prevention: Aldose reductase inhibition and other approaches, *Wiley Online Library, Med Res Rev*, 19, **1999**, No. 1, 3-23.
- 20) Petrash, J.M., All in the family: aldose reductase and closely related aldoketo Reductases, *CMLS Cell. Mol. Life Sci.* 61, **2004**, 737-749.
- 21) Bhawna, V., Manjinder, S., Maninder, K., Malkeet, S.B., Amteshwar, S.J., Om, S., Baldev S., Aldose reductase inhibitors for diabetic complications: Receptor induced atom-based 3D-QSAR analysis, synthesis and biological evaluation, *Journ. Mol. Graphs. Mod.* 59, **2015**, 59–71.
- 22) Cho, H., Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) an obesity, 1er edición; *Elsevier.*, **2013**, 91.
- 23) Bakke, J., Haj F.G., Protein-tyrosine phosphatase 1B substrates and metabolic regulation, *Semin Cell Dev Biol.* **2015** 37:58-65.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 24) Ramírez-Espinosa, J.J., Rios M.Y., López-Martínez, S., López-Vallejo, F., Medina-Franco, J.L., Paoli, P., Camici, G., Navarrete-Vázquez, G., Ortiz-Andrade, R., Estrada-Soto, S., Antidiabetic activity of some pentacyclic acid triterpenoids, role of PTP-1B: *in vitro*, *in silico*, and *in vivo* approaches. *Eur J. Med. Chem.* **2011** 46(6):2243-51.
- 25) Wang, Z., Liu Z., Lee, W., Kim, S.N., Yoon, G., Cheon, S.H., Design, synthesis and docking study of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014** 1;24(15):3337-40.
- 26) Koren, S., Fantus, I.G., Inhibition of the protein tyrosine phosphatase PTP1B: potential therapy for obesity, insulin resistance and type-2 diabetes mellitus. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, 621-40.
- 27) Thareja, S., Aggarwal, S., Bhardwaj, T.R., Kumar, M., Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors: a molecular level legitimate approach for the management of diabetes mellitus. *Med Res Rev.* **2012**, 459-517.
- 28) Sant, K. V., Suresh, T., Molecular docking assisted 3D-QSAR study of benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives as PTP-1B inhibitors for the management of Type-2 diabetes mellitus. *RSC Adv.* **2016**.
- 29) Johnson, T.O., Ermolieff, J., Jirousek, M.R., Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes. *Nat Rev Drug Discov.* **2002**, 696-709.
- 30) Maccari, R., Del Corso, A., Paoli, P., Adornato I., Lori, G., Balestri, F., Cappiello, M., Naß, A., Wolber, G., Ottanà, R., An investigation on 4-thiazolidinone derivatives as dual inhibitors of aldose reductase and protein tyrosine phosphatase 1B, in the search for potential agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Bioorg Med Chem Lett.* **2018** (23-24):3712-3720.
- 31) Jain, V.S., Vora, D.K., Ramaa, C.S., Thiazolidine-2,4-diones: progress towards multifarious applications. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 1, 21(7):1599-620.
- 32) Bhattarai, B.R., Kafle, B., Hwang, J.S., Ham, S.W., Lee, K.H., Park, H., Han, I.O., Cho, H., Novel thiazolidinedione derivatives with anti-obesity effects: dual action as PTP1B inhibitors and PPAR- γ activators. *Bioorg Med Chem Lett.* **2010**, 15, 20(22):6758-63.
- 33) Prasanna, A.D., Sainath, B.A., Design and synthesis of novel thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents. *Journ. Saudi Chem. Soc.*, **2016**, Volume 20, Supplement 1, Pages S196-S201.
- 34) Ibrahim, M.K., Eissa, I.H., Alesawy, M.S., Metwaly, A.M., Radwan, M.M., ElSohly, M.A., Design, synthesis, molecular modeling and anti-hyperglycemic evaluation of quinazolin-4(3H)-one derivatives as potential PPAR γ and SUR agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 1;25(17):4723-4744
- 35) Nanjan, M.J., Mohammed, M., Prashantha Kumar, B.R., Chandrasekar M.J.N., Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg. Chem.* **2018**, 77:548-567.
- 36) Yasmin, S., Jayaprakash, V., Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 27, 126:879-893.
- 37) Chadha, N., Bahia, M.S., Kaur, M., Silakari, O., Thiazolidine-2,4-dione derivatives: programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 1, 23(13):2953-74.
- 38) Jain, A.K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S.K., Agrawal, R.K., Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 1, 20(11):3378-95.
- 39) Maccari, R., Ciurleo, R., Giglio, M., Cappiello, M., Moschini, R., Corso, A.D., Mura, U., Ottanà, R., Identification of new non-carboxylic acid containing inhibitors of aldose reductase. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 1, 18(11):4049-55.
- 40) Li Di, Kerns, E. H., Drug-Like Properties: Concepts, structure, design and methods from ADME to toxicity optimization, *Elsevier*, **2016**, 2nd edition: pp 547.
- 41) Madrigal Angulo, J.L., Diseño síntesis y evaluación del efecto antidiabético de análogos de thiazolidin-2,4-diones como posibles agonistas duales PPAR α/γ . *Tesis de maestría*, Facultad de Farmacia, **2015**.
- 42) 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. *Chem. Het. Com.* June, **2014**, Volume 50, Issue 3, pp 444-457.
- 43) <http://lmmd.ecust.edu.cn:8000> (admetSAR)
- 44) Cheng, F., Li, W., Zhou, Y., Shen, J., Wu, Z., Liu, G., Lee, P.W., Tang, Y., admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Inf Model.* **2012**, Nov 26;52(11):30,99-105.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 45) <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> (OSIRIS)
- 46) www.molinspiration.com
- 47) <http://www.swisstargetprediction.ch/>
- 48) Sánchez-Pérez, H., Muñoz, A., Peña-García, J., Den-Haan, H., Bekas, N., Katsikoudi, A., Tzakos, A.G., Pérez-Sánchez, H., "DIA-DB: a web-accessible database for the prediction of diabetes drugs DOI: 10.1007/978-3-319-16480-9_63, **2015**, In book: *Bioinformatics and Biomedical Engineering*, Chapter: 63, Publisher: Springer International Publishing, Editors: Francisco Ortuño, Ignacio Rojas, pp.655-663.
- 49) <http://bio-hpc.eu/software/dia-db/>
- 50) Colin Lozano, B. I., Diseño, Síntesis y Bioevaluación antidiabética in combo de Bneciliden-1,3-Tiazolidin-2,4-dionas y derivados del Ácido Fenilpropanóico. Tesis de Doctorado, Facultad de Farmacia, **2018**.
- 51) Di, Li, Kerns, E., Drug-Like Properties Concepts, Structure, Design, and Methods from ADME to Toxicity Optimization, *Elsevier*, **2016**, capítulo 23, pag 331.
- 52) Cairns, D., Essentials of Pharmaceutical chemistry, 3rd edition, **2008**, 105-131, *Pharmaceutical press*, London.
- 53) Rees, D.C., Congreve M., Murray C.W., Carr R. Fragment-based lead discovery. *Nat Rev Drug. Discov.* **2004**, 360.
- 54) Graham, L.P., An Introduction to Medicinal Chemistry, 5th edition, *Oxford*, **2013**, 189-214, United Kingdom.
- 55) Wermuth G.C., The practice of medicinal chemistry. 3rd edition, *Elsevier*, **2008**, pp.275. China.
- 56) Silverman, B.R., Holladay, W.M., The Organic chemistry of drug design and drug action, 3rd edition, *Academic Press*, pp.60-61.
- 57) Navarrete-Vázquez, G., Torres-Gómez, H., Hidalgo-Figueroa, S., Ramírez-Espinosa, J.J., Estrada-Soto, S., Medina-Franco, J.L., León-Rivera, I., Alarcón-Aguilar, F.J., Almanza-Pérez, J.C., Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies of a PPAR γ and GLUT-4 modulator with hypoglycemic effect. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, Sep, 15;24(18):4575-4579.
- 58) Hidalgo Figueroa, S.N., Diseño, síntesis, bioevaluación y estudios de acoplamiento molecular de aza y tiazaheterociclos para el tratamiento experimental de la diabetes e hipertensión, *tesis de Doctorado*, facultad de Farmacia, **2013**.
- 59) Gutierrez Hernández, A.A., "Diseño, síntesis y evaluación *in vitro* e *in silico* de análogos de Rivoglitazona como agonistas duales PPAR- α/γ ", *tesis de Licenciatura*, Facultad de Farmacia, **2015**.
- 60) Quattrini L., La Motta C., Aldose reductase inhibitors: 2013-present, *Journ.Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29:3, 199-213, **2019**.
- 61) El-Sayed S., Metwally K., El-Shanawani A.A., Abdel-Aziz L.M., El-Rashedy A.A., Soliman M.E.S., Quattrini L., Coviello V., la Motta C., Quinazoline-based rhodanine-3-acetic acid as potent aldose reductase inhibitors: Synthesis, functional evaluation and molecular modeling study, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2017**; 27(20): 4760-4764.
- 62) Rastelli G., Constantino L., Molecular dynamics simulations of the structure of aldose reductase complexed with the inhibitor tolrestat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**; 8(6):641-646.
- 63) Sotriffer A.C., Krämer O., Klebe K., Probing flexibility and "induced-fit" phenomena in aldose reductase by comparative crystal structure analysis and molecular dynamics simulations, *Proteins.Structure.Function.Bioinformatics.*, **2004**; 1 (56): 52-66.
- 64) Anighoro A., Bajorath J., Three-Dimensional Similarity in Molecular Docking: Prioritizing Ligand Poses on the Basis of Experimental Binding Modes, *J. Chem. Inf. Model.*, **2016**, 56 (3), pp 580–587.
- 65) Kukol A., Consensus virtual screening approaches to predict protein ligands, *Eur J Med Chem.* **2011**;46(9):4661-4.
- 66) Najmeh F., Sattarinezhad E., Bordbar A.K., Identification of new 2,5-diketopiperazine derivatives as simulataneous effective inhibitors of $\alpha\beta$ -tubulin and BCRP proteins: Molecular docking Structure-Activity Relationships and virtual consensus docking studies, *Journ. Mol. Struct.*, **2017**, 1137 (5), pp 362-372.
- 67) Palestro P.H., Gavernet L., Estiu L.G., Blanch Bruno L.E., Docking applied to the prediction of the affinity of compounds to P-Glycoprotein, **2014**, 2014 (358425), pp.10.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 68) Houston D.R., Walkinshaw M.D., Consensus Docking: Improving the Reliability of Docking in a Virtual Screening Context, *J. Chem. Inf. Model.*, **2013**, 53 (2), pp 384–390.
- 69) Wang Z., Huiyon S., Xiaojun Y., Dan L., Lei X., Youyong L., Sheng T., Tingjun H., Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein–ligand complexes: the prediction accuracy of sampling power and scoring power, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, 18, 12964-12975.
- 70) Maggiora G., Vogt M., Stumpfe D., Bajorath J., Molecular Similarity in Medicinal Chemistry, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57 (8), pp 3186–3204.
- 71) Da C., Kireev D., Structural Protein–Ligand Interaction Fingerprints (*SPLIF*) for Structure-Based Virtual Screening: Method and Benchmark Study, *J. Chem. Inf. Model.*, **2014**, 54 (9), pp 2555–2561.
- 72) Gonczarek A., Tomczak J.M., Zaręba S., Kaczmar J., Dąbrowski P, Walczak M.J., Interaction prediction in structure-based virtual screening using deep learning, *Comput Biol Med.* **2018** ;100:253-258.
- 73) McInnes C., Virtual screening strategies in drug discovery, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2007**, 11(5):494-502.
- 74) Medina Franco J.L, Méndez Lucio O., Martinez Mayorga K., The interplay between molecular modeling and chemoinformatics to characterize protein-ligand and protein-protein interactions landscapes for drug discovery, *Adv Protein Chem. Struct. Biol.* **2014**;96:1-37.
- 75) Kerru N., Singh-Pillay A., Awolade P., Singh P., Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review, *Eur J Med Chem.* **2018**;152:436-488.
- 76) Shinde R.N., Kumar G.S., Eqbal S., Sobhia M.E., Screening and identification of potential PTP1B allosteric inhibitors using *in silico* and *in vitro* approaches. *PLoS ONE* **2018**; 13(6): e0199020.
- 77) Xi C., Qiang G., Changgen F., Xia L., Qian Z. Investigation of selective binding of inhibitors to PTP1B and TCPTP by accelerated molecular dynamics simulations, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2018**.
- 78) Jinyan C., Lin Z., Weiye T., Potent protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibiting constituents from *Anoectochilus chapaensis* and molecular docking studies, *Pharmaceutical Biology*, 2015; 53:7,1030-1034.
- 79) Farshid Z., Maryam L., Omolbanin S., Zahra N., Jafar S., Flavonoids as potent allosteric inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B: molecular dynamics simulation and free energy calculation, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2018**; 36:15, pp.4126-4142.
- 80) Wiesmann C., Barr J.K., Kung J., Jiang Z., Erlanson A.D., Wang S., Fahr J.B., Zhong M., Taylor L., Randal M., McDowell S.R., Hansen K.S., Allosteric inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B, *nature structural & molecular biology*,**2004**; 11:8, pp.730-737.
- 81) Rajendra K., Ranajit N.S., Dara A., Sobhia E.M., Probing Interaction Requirements in PTP1B Inhibitors: A Comparative Molecular Dynamics Study, *J. Chem. Inf. Model.*, **2010**; 50 (6), pp 1147–1158.
- 82) Sarath K.B., Nabajyoti G., Sudhagar S., Velusamy S.M., Baddireddi S.L., Molecular Dynamics Approach to Probe the Allosteric Inhibition of PTP1B by Chlorogenic and Cichoric Acid, *J. Chem. Inf. Model.*, **2012**; 52 (8), pp 2004–2012.





La Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C.
otorga el presente RECONOCIMIENTO a:
**Carlos Claverie García, Gabriel Navarrete
Vázquez**

Por haber obtenido el **TERCER LUGAR** del:

Premio NACIONAL 
Q.F.B. SANTIAGO MAZA

En la categoría **Maestría**,
con la presentación del trabajo:

**Síntesis y simulación Farmacológica *in silico* de Ácidos 2-(2,4-
Dioxotiazolidin-3-il)acéticos**

dentro del:



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

**LI Congreso Nacional de
CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

PUERTO VALLARTA 2018


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


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

Septiembre 2018, Puerto Vallarta, Jalisco.

QFA0010



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

LI Congreso Nacional de CIENCIAS FARMACÉUTICAS



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

RECONOCIMIENTO a:

Carlos Claverie García, Gabriel Navarrete Vázquez

Por la presentación del trabajo:
**Síntesis y simulación Farmacológica in silico de Ácidos 2-(2,4-
Dioxotiazolidin-3-il)acéticos**

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

Septiembre 2018, Puerto Vallarta, Jalisco.

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



La Asociación Farmacéutica Mexicana. A.C.

otorga la presente

CONSTANCIA

CARLOS CLAVERÍE GARCÍA

Por su asistencia al:



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

**LI Congreso Nacional de
CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

Septiembre 2018, Puerto Vallarta, Jalisco.

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

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



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química



Otorga la presente:

Constancia

A:

Carlos Claverie García, Gabriel Navarrete Vázquez

Por su participación en la exposición de carteles del IV Simposio "Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos" con el trabajo titulado:

"Síntesis y Evaluación Farmacológica In silico de Ácidos 2-(2,4-Dioxofiazolidin-3-il)acéticos"

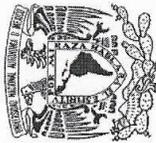
Realizado los días 13, 14 y 15 de junio de 2018 en la Facultad de Química

"Por Mi Raza Hablará El Espíritu"

Ciudad Universitaria, CdMx, a 14 de junio de 2018.

Dr. Andrés Navarrete Castro
Jefe Depto. De Farmacia

Dr. Alfonso S. Lira Rocha
Comité Organizador



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química



Otorga la presente:

Constancia

A:

Carlos Claverie García

Por su asistencia al:

IV Simposio

"Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos"

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

"Por Mi Raza Hablará El Espíritu"

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

Dr. Andrés Navarrete Castro
Jefe Depto. De Farmacia

Dr. Alfonso S. Lira Rocha
Comité Organizador



La Universidad Autónoma del Estado de Morelos a través del Cuerpo Académico *Farmacia Clínica y Diagnóstico Molecular* de la Facultad de Farmacia

Otorga la presente

CONSTANCIA

a

Carlos Claverie García

Por su asistencia al V Coloquio de Obesidad y Diabetes, realizado en la Facultad de Farmacia de la UAEM el 13 de abril de 2018

Dr. Cairo Toledano Jaimes
Responsable del C.A. Farmacia
Clínica y Diagnóstico Molecular





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS
A través de la Facultad de Farmacia



Hace constar que el:

L.F. CARLOS CLAVERÍE GARCÍA

Participó en el ciclo de seminarios de la Facultad de Farmacia
con la ponencia:

**“Síntesis y Evaluación farmacológica de los Ácidos 2-
(2,4-Dioxotiazolidin-3-il) acéticos”**

Cuernavaca, Morelos a 09 de abril de 2018.

Dr. Efrén Hernández Baltazar
Director de la Facultad de Farmacia





Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química



Otorga la presente

CONSTANCIA

A:
Claverie García Carlos

Por su asistencia al:

**"Tercer Simposio de Tendencias Actuales en la
Búsqueda y Desarrollo de Fármacos"**

Realizado los días 14, 15 y 16 de junio de 2017 en la Facultad de Química

"Por mi raza hablará el espíritu"

Ciudad Universitaria, D.F. a 16 de junio de 2017.

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha
Comité Organizador

Dr. Andrés Navarrete Castro
Jefe del Departamento de Farmacia



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química



Otorga la presente

CONSTANCIA

A:

Carlos Claverie García

Por su asistencia al:

"Curso-Taller Básico de Modelado Molecular"

Realizado los días 14 y 16 de junio de 2017 en la Facultad de Química

"Por miraza hablará el espíritu"

Ciudad Universitaria, D.F. a 16 de junio de 2017.

Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha
Comité Organizador

Dr. Andrés Navarrete Castro
Jefe del Departamento de Farmacia

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

Nombre del alumno: Carlos Claverie García

Nombre de la tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

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

La tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS"

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

27/03/2019

Fecha

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

Nombre del alumno: Carlos Claverie García

Nombre de la tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS".

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

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

La tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS".

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):


Dra. Blanca Iris Colín Lozano

04/04/19
Fecha

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

Nombre del alumno: Carlos Claverie García

Nombre de la tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS"

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

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

La tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS"

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dr. Marco Antonio Loza Mejía

21/03/2019

Fecha

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

Nombre del alumno: Carlos Claverie García

Nombre de la tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS".

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

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

La tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS".

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dra. Natividad Sara Concepción García

2 - Abril 2019.

Fecha

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

Nombre del alumno: Carlos Claverie García

Nombre de la tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS".

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

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

La tesis: "SÍNTESIS Y EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE ÁCIDOS 2-(2,4-DIOXOTIAZOLIDIN-3-IL)ACÉTICOS".

Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):



Dra. Vanessa López Guerrero

08 de Abril de 2019

Fecha