



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

---

---

**FACULTAD DE FARMACIA**

**“Diseño y síntesis de tiazolidindionas liberadoras de óxido nítrico como agentes multifuncionales para la diabetes y sus complicaciones vasculares”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

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

**P R E S E N T A:**

**L. F. LEILANI ABRIL PASTOR SALGADO**

**Director de tesis: Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez**

Cuernavaca, Morelos

2022



Cuernavaca, Morelos a 9 de febrero de 2022  
Folio: FF/M/SI/ CIP /MF/021/2022

**L.F. LEILANI ABRIL PASTOR SALGADO  
ALUMNA DE MAESTRÍA EN FARMACIA**

**P R E S E N T E**

Por este medio le informo que Sesión Ordinaria del Consejo Interno de Posgrado (CIP), celebrada el día 9 de febrero de 2022, se analizó su solicitud para la asignación de la Comisión Revisora y Jurado para la tesis titulada “**Diseño y síntesis de tiazolidindionas liberadoras de óxido nítrico como agentes multifuncionales para la diabetes y sus complicaciones vasculares**”. Así, tomando en cuenta su propuesta de posibles sinodales, el CIP designó a los siguientes investigadores como integrantes de la Comisión Revisora de tesis y jurado de examen de grado:

Dr. Samuel Enoch Estrada Soto	<b>Presidente</b>
Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia	<b>Secretaria</b>
Dra. Yoshajandith Aguirre Vidal	<b>Vocal 1</b>
Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa	<b>Suplente 1</b>
Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez	<b>Suplente 2</b>

Se le solicita entregar el manuscrito de tesis para revisión a esta comisión 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. Sergio Alcalá Alcalá**  
Jefe del Posgrado en Farmacia

ccp: archivo.

Dr. Samuel Enoch Estrada Soto; Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia; Dra. Yoshajandith Aguirre Vidal; Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa; Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa; Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

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

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

### Sello electrónico

**SERGIO ALCALA ALCALA | Fecha:2022-02-14 09:06:50 | Firmante**

PsQxGTf0aLD0mfNCK77fssuM+mMzV4fURTGcWelgl5mXhyU9ODTFwV3Uy461/cF4fFo+7fF3WYTes1qeVNubJg2ggWCrc6jIbi/Uk4qHy1C8Dar8rnw12XMOQkHEJaTzv9QyaH  
CRC31XpOpKppap8rDlkFOFjQ95LyU+ZRmT5VIskUhZN513rxDsDI93/d4TTJkeAwCc2jI+WRWXYBG76ORuVXhe36D6E2Gw5w5h2k0h5z0mMHqxzr2RobMm7uVsVq8TbhZ9t4s  
gOKJxDffCFjIbKl4qKVL/iHhair9iDoFqyxqDvHvJ0PklkC1MuMSfaOrosLySng0mMZKXGRg==

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



[5rxwKYCJn](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/nj7xwJpbcm0kcutwazTyBY0hsGWAC7ch>



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

Nombre del alumno: Leilani Abril Pastor Salgado

Título de la tesis: **“Diseño y síntesis de tiazolidindionas liberadoras de óxido nítrico como agentes multifuncionales para la diabetes y sus complicaciones vasculares”**

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia  
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

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

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta  
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

27 Abril del 2022

\_\_\_\_\_  
Dr. Samuel Enoch Estrada Soto

\_\_\_\_\_  
Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

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

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

### Sello electrónico

**SAMUEL ENOCH ESTRADA SOTO** | Fecha:2022-05-05 11:21:57 | Firmante

hci7FX4rVXIHRdRd17DPzki5vT0/ROuinZDTcStOYwxrjKAXAjFFe7+KfzLQogb2aadno7OUInfRwTRb7f3yppl6uCX7hiKA8fQjELIf3N9UOupRGmXNIN3XciRUA3iPJa36OWzfi4XK/NcNFkxvCUEbvL7AzUp/QeL/jhKpZWkRHZTQl5MzUQ3pLFKJdztwvM1fZqdpSjPeujTKNabWF7XYSbpBsJ19CBvzvA8LI9B16q5BanYG+Ny9Nva0zZMchjhoqeJ2+VT6hbe+Anle3xTNQikgW9hYdXu9U8JORMXB5Qix5JY+yivztJhcjia0PyabdBjsg5+wBCcka8d8fA==

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



**S65nNXfoE**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/NtV4tQ98Owp3JC6M0NjLoqfk3cgyM0Ap>



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

Nombre del alumno: Leilani Abril Pastor Salgado

Título de la tesis: **“Diseño y síntesis de tiazolidindionas liberadoras de óxido nítrico como agentes multifuncionales para la diabetes y sus complicaciones vasculares”**

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia  
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia

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

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta  
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

29 Abril del 2022

\_\_\_\_\_  
Dra. Diana Lizbeth Gómez Galicia

\_\_\_\_\_  
Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

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

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

### Sello electrónico

**DIANA LIZBETH GOMEZ GALICIA** | Fecha:2022-05-04 15:09:31 | Firmante

HrdlusXxgLGX0I8MHMDuRR54Uyls0e5Xqu5M26TWzHfRfWXe76PlyXk/d2LPEMBaTvFpx8EL3U1K9ku0xlW9ax8YfmItdGSQX59yJsSofojtRGWMSOH626BxUd2+9rwgYV2AW16YGfWfQw+Gx6pelgjjnq3sw4flvZsEfq3jVMQLtIUmg82PgrJ1xpFuZmi+jr99/sD8WbxuZmZnOFHIMoRkfQafCRaZI856eERV5/9Dg7p/1hTlbP40Nz1nO/d30/dwd8pR8ppqoLnjnUG61Mg8HSeJsZfuLlJWHQmQoUZUffj88zzRK2GwEXqsK95wEEWaawuC56LvLU583s4l9Dg==

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



**p9TOYSBGc**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/TPukSQJpk8p4fZt4RkaOOpTvMligLfY>



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

Nombre del alumno: Leilani Abril Pastor Salgado

Título de la tesis: **“Diseño y síntesis de tiazolidindionas liberadoras de óxido nítrico como agentes multifuncionales para la diabetes y sus complicaciones vasculares”**

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia  
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Yoshajandith Aguirre Vidal

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

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta  
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8 Abril del 2022

\_\_\_\_\_  
Dra. Yoshajandith Aguirre Vidal

\_\_\_\_\_  
Fecha





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

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

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

### Sello electrónico

YOSHAJANDITH AGUIRRE VIDAL | Fecha:2022-05-04 16:20:16 | Firmante

o3AdEm9xYKHp1Vja7DVOJvputVmncnEgZOD+/EBTNKZyV+YCBmy2nVn2mBiUS9jyUdYUD9qov3fjHnQsX0TbD2kqEzXaOVIHIP5RT/8wgV77HcPvdYX5fyASzcPLUPIQacNnhZfRHrrbYQbpoKS+HVx0EIKc8YFGXTIVMUn1qnyyLI+9kFrclDrcHdZAHZB7MChIQfVgFOXG1vpQxAUQj6Pj2/JwjiVNP6cMGIgTYu7o0a1kX0j6a0FqIZws51tSNd/MH0tj9Kxv/K7mV6yrlxGzQAY0SsNQwraaZgGGVsZfxmyw8iuKDYjsQPS2SyB4nTJ+AOSokrmHESi0h3b1g==

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



[kJ512pXYC](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/HIINT12zQf5tnVAdkDSREW5W6W1Js1cd>



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

Nombre del alumno: Leilani Abril Pastor Salgado

Título de la tesis: **“Diseño y síntesis de tiazolidindionas liberadoras de óxido nítrico como agentes multifuncionales para la diabetes y sus complicaciones vasculares”**

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia  
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa

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

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta  
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

28 Abril del 2022

\_\_\_\_\_  
Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa

\_\_\_\_\_  
Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

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

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

### Sello electrónico

**SERGIO NEMORIO HIDALGO FIGUEROA** | Fecha:2022-05-04 19:10:42 | Firmante

IIAWvt5YaqcU+qXLS3r/koZDwEqD/ZvxqoSO6eBCVNxlc2U0+ZYzi3ffH6lJO04IDRB25UnxWhe95EvhCsrduHU6h1ViEbw9eebsKfSfQwfOMBAL2L+NThL4JnmilMurqqXsEdagFE  
Cj20Gk7BcH5xmaSTQHR8f0JBEZejniJcmavVF2DZA0QIKKBv+WqQv/FarJ+5fGeKN2Gnp4GVnfrX4+uiJvI2eys/gxHZM2TjoNFBt0I3Ksryb4+rniXFBVI+FEkQ1NiBwZRqxLhUq78k  
0OEXUlaKHOKZyJI9G302NSGfaaBzZ2zj8MDW1FnXZuzpjG1TVaFHR/2IXWgxUvxw==

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



[M2tgrF8hL](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/QIZ2nQwiYvNMtsMma3aUIK1Sh2ZAF9uk>



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

Nombre del alumno: Leilani Abril Pastor Salgado

Título de la tesis: **“Diseño y síntesis de tiazolidindionas liberadoras de óxido nítrico como agentes multifuncionales para la diabetes y sus complicaciones vasculares”**

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia  
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez

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

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta  
 Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8 Abril del 2022

\_\_\_\_\_  
Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez

\_\_\_\_\_  
Fecha



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

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

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

### Sello electrónico

**JUAN GABRIEL NAVARRETE VAZQUEZ** | Fecha:2022-05-04 15:55:46 | Firmante

i57Wd5yn2EILZIIIfcZAKFQvepuMT3olz8eJKY2Lny078aL2W/7nDeQQ2yIRjNMpphV9n2dlwpLHHesoGujqZM3NhJxrhPSi0iJWIK4JxhayawvE4K8WqVlr3TOb+PQxzm1PhCEVlr0bKbk6g7aC4wmEasMr0dUNgVK1ih7yhAWI+NMuFJwe76lqEpK1Kf9182OLm41qldlbyAgONMDW/ZxpMQ/zbtTfIX0xBQ2xbltIIIEK6AycC8R6lHxPo/KTV+N42HGT7F0DkZKxKaZPFV1K088huuzJsMsybzIjVX88+HG6Vuc0CmZG4ByA1RGtJgQvtDOGUMllvgDQ0lkOog==

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



[btF4udRA8](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Facl6RfUzXcyeHv90o3iCJ7g7iGF1WM6>





## AGRADECIMIENTOS

A **CONACyT** por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación en ciencia básica 2015, número **253814**.

A **CONACyT** por la beca de maestría con el número CVU **1044530**

Al financiamiento interno otorgado por la **Facultad de Farmacia** de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) para la realización de este proyecto.

Al **Dr. Emanuel Hernández Núñez** y la **Dra. Gloria Ivonne Hernández Bolio** del Departamento de Recursos de Mar en CINVESTAV, unidad Mérida por la colaboración en los análisis espectroscópicos y espectrométricos.

Al M. en F. **Luis Arias Duran** por su colaboración en la realización de los ensayos *ex vivo* de evaluación del efecto vasorelajante e *in vivo* antihipertensivos.

A la M. en F. **Yelzyn Galván Ciprés** por su colaboración en los ensayos *in vivo* antidiabéticos y su orientación en el desarrollo del proyecto de maestría.

Al comité tutorial: **Dr. Samuel Enoch Estrada Soto** y **Dra. Blanca Iris Colín Lozano** por el apoyo brindado durante los tutorales y su orientación para el desarrollo del proyecto.

Al **Dr. Gabriel Navarrete Vázquez** por brindarme su confianza para trabajar en el Laboratorio 5 y realizar un proyecto durante mi estancia en la maestría. Por su tiempo y dedicación para el desarrollo del proyecto.



## Índice de contenidos

Índice de contenidos .....	2
Índice de compuestos sintetizados.....	5
Abstract.....	6
Resumen .....	7
Abreviaturas.....	8
1. Introducción .....	9
2. Antecedentes .....	10
2.1 Diabetes tipo 2 (DT2).....	11
2.3 Insulina y resistencia a la insulina.....	11
2.4 Tratamiento para la diabetes tipo 2.....	14
2.4.1 Tiazolidindionas .....	18
2.4.1.1 Receptores activadores del proliferador de peroxisomas.....	19
2.4.1.2 Mecanismo de activación de PPAR $\gamma$ .....	20
2.5 Complicaciones de la DT2.....	21
2.6 Complicaciones vasculares en la DT2 .....	22
2.6.1 Fisiología de los vasos sanguíneos y arterias.....	22
2.6.2 Óxido nítrico .....	23
2.6.3 Disfunción endotelial.....	24
2.6.4 Fisiopatología de las complicaciones vasculares de la DT2.....	24
3. Justificación .....	27
4. Hipotesis .....	27
5. Objetivos.....	28
5.1 Objetivo general: .....	28
5.2 Objetivos específicos: .....	28
6. Consideraciones químico-farmacéuticas del diseño molecular .....	29
7. Metodología .....	33
7.1 Parte química .....	34
7.1.3 Metodología general para la síntesis de compuestos <b>LAPS 1-8</b> .....	34
7.2 Parte <i>in silico</i> .....	36



7.2.1	Predictor del Espectro de Actividad Biológica para Sustancias (PASS, por sus siglas en inglés <i>Prediction of Activity Spectra for substances</i> ) .....	36
7.2.2	AdmetSAR.....	37
7.2.3	Osiris DataWarrior .....	38
7.2.4	ACD/Tox Suite .....	38
7.2.5	Cribado virtual inverso con el servidor Dia-DB .....	39
7.2.5	Acoplamiento molecular dirigido con MOE .....	40
7.3	Parte farmacológica .....	42
7.3.1	Análisis de consenso farmacológico para la selección de un candidato computacional (hit) .....	42
7.3.2	Ensayos <i>ex vivo</i> : Determinación del efecto vasorrelajante mediante un ensayo <i>ex vivo</i> de tejido aislado de aorta de rata .....	42
7.3.4	Evaluación del efecto antidiabético en modelo no insulino dependiente: .	44
7.3.5	Ensayo <i>in vivo</i> antihipertensivo.....	45
8.	Resultados y discusión .....	46
8.1	Parte química .....	46
8.1.2	Síntesis de precursores y compuestos finales de la serie A <b>LAPS 1-4</b> .	46
8.1.2.1	Método general de síntesis de los precursores <b>LAPS 20-23</b> .....	46
8.1.2.2	Método general de síntesis de los precursores nitrooxialquilo <b>LAPS 24-27</b> .....	47
8.1.3	Método general de síntesis de los compuestos finales <b>LAPS 1-4</b> .....	48
8.1.3	Síntesis de precursores y compuestos finales de la serie A <b>LAPS 5-8</b> .	49
8.1.3.1	Método general de síntesis de los precursores <b>LAPS 28-31</b> .....	49
8.1.3.2	Método general de síntesis de los precursores nitrooxialquilo <b>LAPS 32-35</b> .....	50
8.1.3.3	Método general de síntesis de los compuestos finales <b>LAPS 5-8</b> .....	51
8.1.4	Caracterización estructural de los compuestos finales <b>LAPS 1-8</b> .....	52
	Asignación de los acoplamientos $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>LAPS-6</b> .....	53
	Espectro de resonancia magnética nuclear de protón $^1\text{H}$ de <b>LAPS-6</b> .....	53
	Espectro de resonancia magnética nuclear de protón $^{13}\text{C}$ de <b>LAPS-6</b> .....	55
	Espectro de masas (EM-IE) del compuesto LAPS-6.....	57
	Asignación de los desplazamientos $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de los compuestos <b>LAPS 1-8</b> ..	58
8.2	Parte <i>in silico</i> .....	66



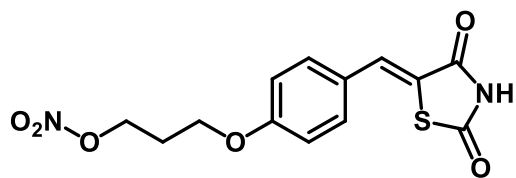


8.2.1	Predicador del Espectro de Actividad Biológica para Sustancias (PASS, por sus siglas en inglés <i>Prediction of Activity Spectra for substances</i> ) .....	66
8.2.2	Predicción de las propiedades farmacocinética con el servidor AdmetSAR .....	68
8.2.3	Predicción de efectos toxicológicos con OSIRIS DataWarrior .....	70
8.2.4	Predicción de efectos toxicológicos con ACD/ToxSuite .....	71
8.2.4.1	Probabilidad de bloqueo de canales hERG .....	71
8.2.4.2	Probabilidad de toxicidad aguda de la serie de compuestos (DL <sub>50</sub> ) con ACD/ToxSuite .....	72
8.2.5	Acoplamiento molecular inverso con el servidor Dia-DB .....	74
8.2.6	Acoplamiento molecular refinado con MOE .....	76
8.3	Parte Farmacológica.....	79
8.3.1	Análisis de Consenso farmacológico.....	79
8.3.2	Curvas concentración respuesta del efecto vasorrelajante mediante un ensayo <i>ex vivo</i> de tejido aislado de aorta de rata.....	81
8.2.3	Ensayo antihipertensivo del compuesto <b>LAPS-6</b> .....	84
8.2.4	Ensayo antidiabético agudo del compuesto <b>LAPS-6</b> .....	86
8.2.5	Ensayo antidiabético agudo del compuesto <b>LAPS-2</b> .....	87
9.	Conclusiones .....	88
10.	Perspectivas.....	89
11.	Parte experimental .....	90
11.1	Instrumentación .....	90
11.2	Cromatografía en capa fina y columna .....	90
11.3	Parte química .....	91
	Síntesis del compuestos finales <b>LAPS 1-8</b> .....	91
	Síntesis de los precursores .....	99
12.	Espectros .....	114
	Bibliografía .....	130

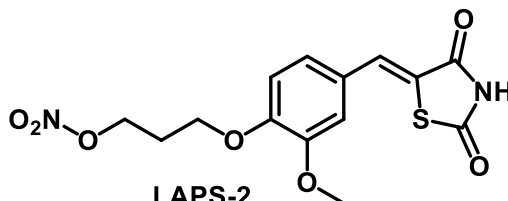


## Índice de compuestos sintetizados

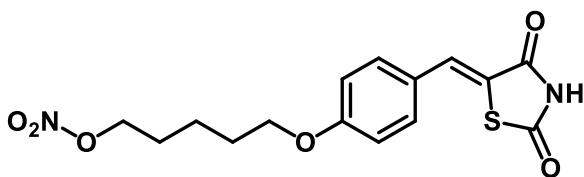
### a) Compuestos finales



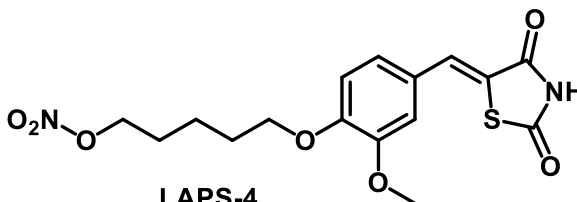
LAPS-1



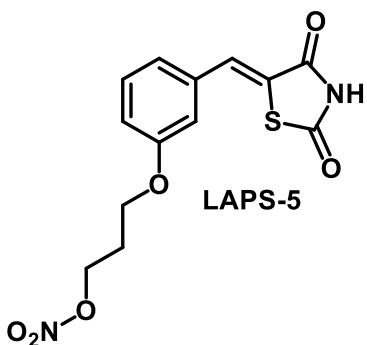
LAPS-2



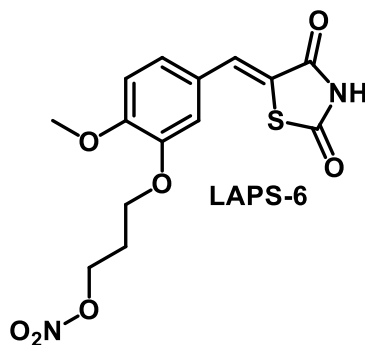
LAPS-3



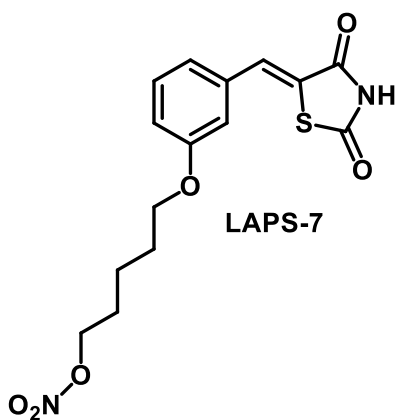
LAPS-4



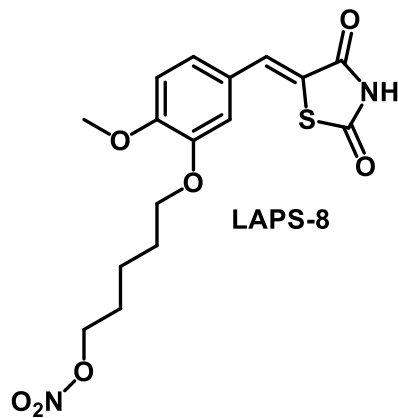
LAPS-5



LAPS-6



LAPS-7



LAPS-8



## Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic degenerative disease in which the body is unable to regulate glucose levels, due to insulin resistance or a relative insulin deficiency due to an insulin secretion defect, leading patients to a condition called hyperglycemia. Mortality in T2D is due to microvascular and macrovascular complications, approximately 70% to 80% of patients die as a result of these complications, which are due to altered vascular responses due to chronic hyperglycemia conditions in T2D. In this project, the design and synthesis of the **LAPS 1-8** series of thiazolidinedione-type compounds with nitrooxyalkyl groups was carried out by a three-step synthetic pathway, subsequently purified and characterized by spectroscopic and spectrometric techniques.

A pharmacological consensus analysis was performed on the **LAPS 1-8** series using several chemoinformatics tools, identifying compounds **LAPS-2**, **LAPS-5** and **LAPS-6** as computational hits, and these were tested *ex vivo* to evaluate the vasorelaxant effect.

The three compounds evaluated in *ex vivo* vasorelaxant effect assays were those having a relaxant effect in the presence and absence of vascular endothelium, being compound **LAPS-6** the most effective and potent. Due to compound **LAPS-6** was the most active in *ex vivo* rat aorta assays, a trial was conducted to evaluate its antihypertensive effect in a spontaneously hypertensive rat model (SHR), where compound **LAPS-6** had a 10% systolic and 20% diastolic pressure lowering effect. The compounds **LAPS-2** and **LAPS-6** were evaluated in an acute assay in a non-insulin-dependent murine model, where both showed antihyperglycemic activity by achieving from 10% to 40% glucose reduction. These bioactive compounds are considered to have a multitarget effect with potential use in diabetes and vascular complications.



## Resumen

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad crónica degenerativa donde el cuerpo es incapaz de regular los niveles de glucosa y se debe una resistencia a la insulina o a una deficiencia relativa de insulina llevando a los pacientes a una condición llamada hiperglucemia. La mortalidad de la DT2 se debe a las complicaciones microvasculares y macrovasculares; aproximadamente del 70% al 80% de los pacientes fallecen a consecuencia de estas complicaciones, que se deben a una alteración en las respuestas vasculares debido a las condiciones de hiperglucemia crónica en la DT2. Para este proyecto se realizó el diseño y la síntesis de la serie de compuestos **LAPS 1-8** de tipo tiazolidindionas con grupos nitrooxialquílicos mediante una ruta de síntesis de 3 pasos, posteriormente fueron purificados y caracterizados por técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

A la serie **LAPS 1-8** se le realizó un análisis de consenso farmacológico para el cual se utilizaron diversas herramientas quimioinformáticas, identificando así a los compuestos **LAPS-2**, **LAPS-5** y **LAPS-6** como *hits* computacionales y estos fueron ensayados *ex vivo* para evaluar el efecto vasorrelajante.

Los tres compuestos evaluados en ensayos *ex vivo* de efecto vasorrelajante donde los compuestos tienen un efecto relajante en presencia y ausencia de endotelio vascular, siendo el compuesto **LAPS-6** más eficaz y más potente. Debido a que el compuesto **LAPS-6** fue el más activo en los ensayos *ex vivo* de aorta de rata se hizo un ensayo para evaluar su efecto antihipertensivo en un modelo de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), donde el compuesto **LAPS-6** tuvo un efecto de disminución de la presión sistólica del 10% y diastólica del 20%. Los compuestos **LAPS-2** y **LAPS-6** fueron evaluados mediante un ensayo agudo en un modelo murino no insulino dependiente, donde ambos tuvieron actividad antihiperglicemiante al lograr una reducción de glucosa del 10% al 40%. Estos compuestos bioactivos mostraron un efecto *multitarget* con potencial para su uso en diabetes y complicaciones vasculares



## **Abreviaturas**

AGE- productos finales de glicación avanzada

ANOVA- Análisis de varianza

CCF- Cromatografía en capa fina

cGMP- Guanosinmonofosfato cíclico

DDP-4- Dipeptilpeptidasa-4

DI- Dinitrato de isosorbida

DT2- Diabetes tipo 2

eNOS- Sintasa óxido nítrico endotelial

GLP-1- Péptido similar al glucagón

GTP- Guanosin trifosfato

hERG- Human ether-a-go-go-related gene

IRS- Sustrato del receptor de insulina

NO- Óxido nítrico

PASS- Prediction of Activity Spectra for substances

PPAR- Receptor activador del proliferador de peroxisomas

PVAT- Tejido adiposo perivascular

RMN- Resonancia Magnética Nuclear

ROS- Especies reactivas de oxígeno

sGC-Guanilato ciclasa

SGLT2- Contranportador sodio-glucosa

SHR- Ratas espontáneamente hipertensas

TZD- Tiazolidindionas



## 1. Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica-degenerativa en la que el cuerpo es incapaz de regular adecuadamente los niveles de glucosa en la sangre, debido a una falta relativa o absoluta de la insulina. Cuando la glucosa no puede entrar a las células, su concentración en sangre aumenta, causando una condición llamada hiperglicemia. 537 millones de personas en el mundo padecen diabetes según estadísticas del 2021, México ocupa el 6° lugar entre los países con mayor número de personas con diabetes con 12.8 millones de personas.<sup>1-2</sup> La mortalidad asociada a la diabetes tipo 2 (DT2) se debe principalmente a las complicaciones micro (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria y artropatía periférica) estas complicaciones en conjunto son las principales causas de insuficiencia renal, ceguera adquirida, diversas neuropatías y accidentes cerebrovasculares que terminan con la vida de los pacientes. Los factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones son un mal control glucémico, la dislipidemia, el tiempo de la enfermedad e hipertensión.<sup>3</sup> Los mecanismos de complicaciones vasculares crónicas se deben a una alteración en las respuestas vasculares debido a las condiciones de hiperglucemia crónica, aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno, la disminución de los niveles de óxido nítrico (NO) y aumento de productos finales de glicación avanzada (AGE). Estas complicaciones vasculares son la primer causa de morbilidad y mortalidad en las personas con DT2.<sup>4-5</sup> Numerosos estudios han demostrado que controlar los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes puede prevenir o ralentizar el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares como enfermedad coronaria o cerebrovascular. La hipertensión es un factor de riesgo para este tipo de enfermedades en las personas con DT2, por lo que los pacientes deben monitorear su presión arterial constantemente y los que presenten una presión sistólica >140 mmHg y diastólica de >90 mmHg deben recibir tratamiento para reducir las complicaciones microvasculares y los eventos de enfermedades cardiovasculares.<sup>6</sup> Debido a esto, es importante desarrollar nuevos agentes farmacológicos que puedan emplearse en el tratamiento integral de la DM2, teniendo efecto multitarget sobre las condiciones de hiperglucemia e hipertensión.



## 2. Antecedentes

La diabetes es un trastorno metabólico multifactorial caracterizado por una hiperglucemia crónica. Esto puede ser por la nula producción de insulina por el páncreas o porque la secreción de insulina es ineficiente para mantener los niveles de glucosa en los parámetros fisiológicos, causando hiperglucemia el cual es el indicador principal de esta enfermedad. Los síntomas habituales son la poliuria, polidipsia y polifagia estos a consecuencia de la hiperglucemia, además los pacientes presentan pérdida de peso a pesar de la polifagia.<sup>1-7</sup> Esta enfermedad se puede clasificar en distintos tipos:

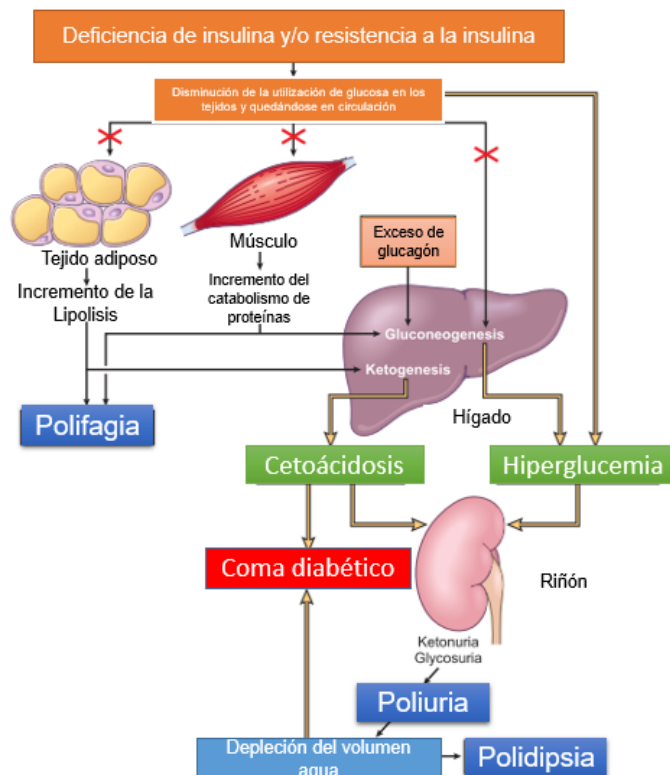
- Diabetes tipo 1: En este tipo de diabetes células beta ( $\beta$ ) del páncreas, se dañan de tal manera que se produce poca o nula de insulina., matan los islotes, lo que lleva a una dependencia de la insulina para los pacientes y se ven afectados durante toda la vida. Este tipo de diabetes se diagnostica con mayor frecuencia en niños o adultos jóvenes. Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen que usar insulina inyectable para controlar los niveles de glucosa en la sangre.<sup>1</sup>
- Diabetes Tipo 2: Es un trastorno metabólico complejo que va desde una resistencia a la insulina con una deficiencia relativa de insulina hasta un defecto de secreción de insulina con o sin resistencia a la insulina. Este tipo representa el 90% de las estadísticas de personas con diabetes y también se caracteriza por su comienzo en la vida adulta de los pacientes.<sup>8</sup>
- Diabetes gestacional: Las embarazadas que corren un alto riesgo de padecer diabetes gestacional se encuentran las mayores de 25 años o más, las que tienen un peso corporal anormal, aquellas con antecedentes de prediabetes o antecedentes familiares de diabetes. Este tipo de diabetes se presenta entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, surge debido a una disminución en la producción de insulina debido a la alta producción de hormonas en la placenta.<sup>8</sup>
- Diabetes MODY: se define como un trastorno heterogéneo desarrollado debido a mutaciones heterocigóticas monogénicas en uno de por lo menos 6 genes diferentes y se define como la DT2 de los jóvenes ya que ocurre en



pacientes menores a 25 años en etapas como la infancia, adolescencia o el inicio de la vida adulta.<sup>9</sup>

## 2.1 Diabetes tipo 2 (DT2)

Este tipo de diabetes representa el 90% de las estadísticas. Los pacientes con DT2 tienen la disminución de la respuesta biológica a la insulina, denominada resistencia a la insulina periférica, que afecta a diferentes órganos, incluyendo el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, por lo que los pacientes presentan una hiperglucemia y una hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina es un sello de este tipo de diabetes. Los antecedentes familiares juegan un papel importante en el desarrollo de la DT2.<sup>10-11</sup> Los síntomas característicos son polifagia, poliuria y polidipsia y se explican en la **Figura 1**



**Figura 1** Secuencia de desórdenes metabólicos subyacentes a las manifestaciones clínicas de la diabetes.<sup>11</sup>

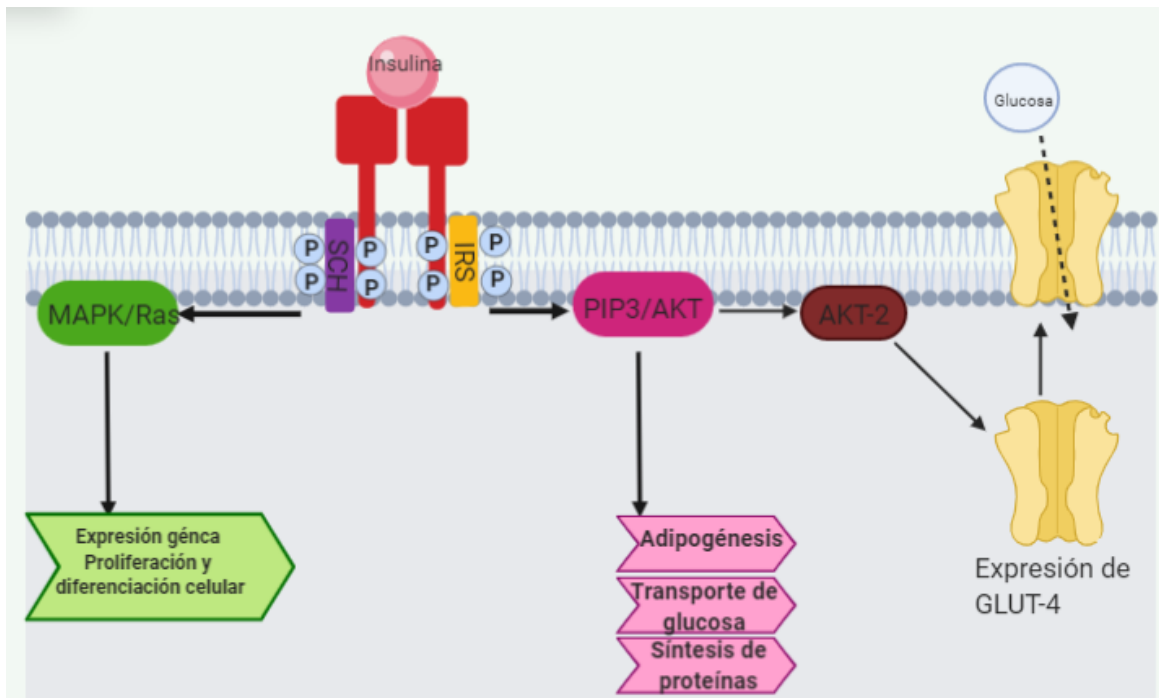
## 2.3 Insulina y resistencia a la insulina

La insulina para que lleve a cabo su acción debe unirse a su receptor de insulina que pertenece a los receptores con actividad intrínseca de tirosina cinasa (Tyr). La unión de la insulina a la subunidad alfa del receptor genera cambios





conformacionales que inducen su actividad catalítica y su autofosforilación de varios residuos de Tyr localizados en la región citosólica de la subunidad beta. Una vez fosforilados los residuos son reconocidos por diferentes proteínas adaptadoras, entre las cuales están las de la familia del sustrato receptor de insulina (IRS) de las cuales IRS-1 y IRS-2 constituyen los dos principales sustratos para la etapa inicial de la señalización de la insulina (**Figura 2**). Las acciones de la insulina se llevan a cabo mediante la activación de dos vías principales de señalización: la vía del fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/akt también llamada proteína cinasa B (PKB), esta vía es la responsable de las acciones metabólicas, se han identificado tres isoformas de AKT (AKT1, 2 Y 3) la AKT-2 desempeña un papel en la señalización de la insulina ya que su activación lleva a la incorporación de glucosa en el musculo y tejido adiposo a través de la translocación de GLUT-4, y la vía de las cinasas activadas por mitogeno/RAS (MAPK/Ras) que regula la expresión genética y los efectos mitogénicos asociados a la insulina.<sup>12</sup>

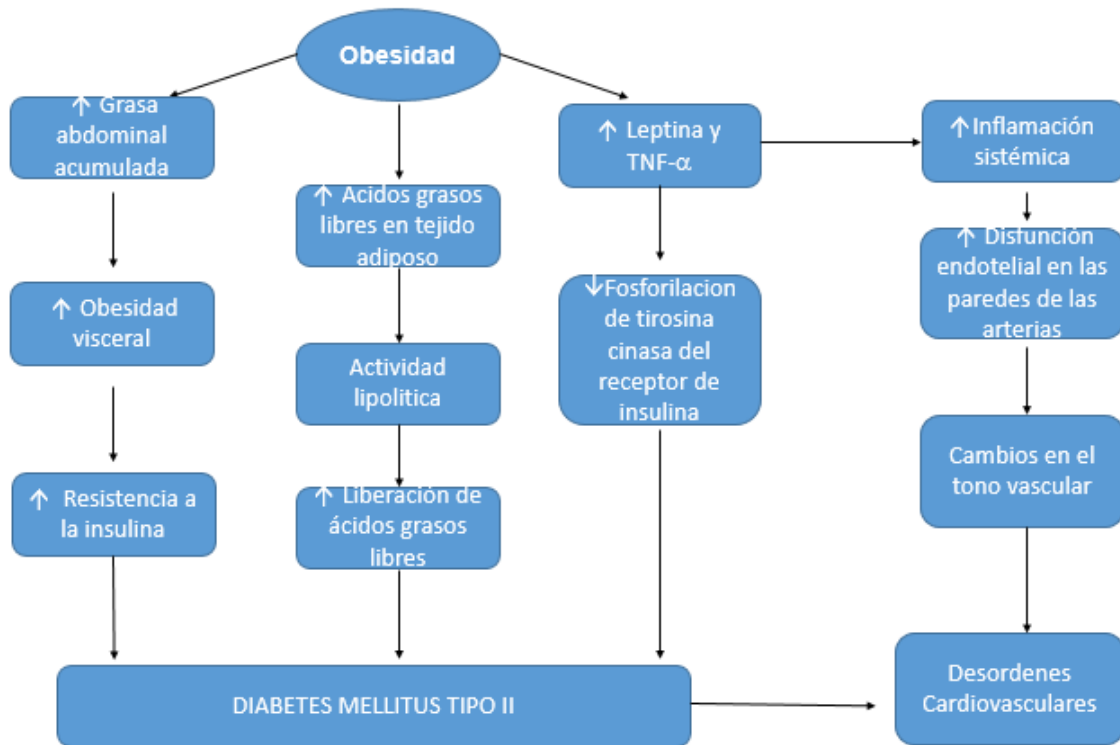


**Figura 2** Receptor de insulina y las vías de señalización. (Adaptado de<sup>12</sup>)



El desarrollo de la resistencia a la insulina es principalmente en el músculo esquelético y el hígado, esto se debe a una reducción de la capacidad de las células beta de secretar suficiente insulina para compensar esta resistencia a la insulina esto se asocia con defectos en la capacidad de la insulina para estimular la translocación del GLUT-4 a la membrana plasmática y facilitar el transporte de la glucosa. Esto es causado por distintas alteraciones que pueden darse por mutaciones y/o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina o de moléculas efectoras de esta vía.<sup>13</sup>

La obesidad tiene una relación con la diabetes, especialmente la DT2 debido a que es un factor de riesgo y seguido del desarrollo de la resistencia a la insulina. Esto debido a que hay una relación entre la resistencia a la insulina y la grasa visceral acumulada en pacientes con obesidad (**Figura 3**). Esto debido a que los adipocitos viscerales liberan hormonas que inducen la condición de la resistencia a la insulina y esto genera un estado inflamatorio crónico. Los adipocitos viscerales tienen una actividad lipolítica con una alta actividad de liberación de ácidos grasos libres y esto puede afectar las acciones de la insulina. En las personas con obesidad los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres se elevan lo que ha demostrado que tienen papel significativo para el desarrollo de resistencia a la insulina. Los adipocitos liberan una serie de adipocinas como la leptina, adiponectina, resistina y visfatina, así como citoquinas y quimiocinas como el TNF- $\alpha$ , IL-6 que son las que conllevan al desarrollo de patogénesis de la diabetes, inflamación y aterosclerosis, debido a que estas adipocinas en el tejido adiposo conducen a un estado sub-crónico inflamatorio y esta condición es clave para el desarrollo de la resistencia a la insulina.<sup>14</sup>



**Figura 3** Relación entre la obesidad y la DT2 (Modificado de<sup>14</sup>)

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia están relacionadas con la hipertensión, esto debido a la disfunción endotelial dada a la resistencia a la insulina en la cual las células endoteliales tienen una disfunción en la generación de óxido nítrico (NO) o por la disociación de la sintasa óxido nítrico endotelial. Este proceso lleva a la hipoxia e inhibición de la angiogénesis. La resistencia a la insulina endotelial también da lugar a una mayor liberación de endotelina-1 (ET-1), que causa hipertrofia cardíaca y fibrosis.<sup>15-16</sup>

## 2.4 Tratamiento para la diabetes tipo 2

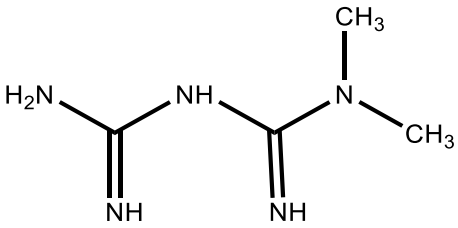
El control de la diabetes generalmente comienza con el cambio en estilo de vida y la dieta. Esto debe ser seguido por un antidiabético oral inicial y/o una combinación de antidiabéticos estos se dividen en las siguientes familias por sus mecanismos farmacológicos<sup>17</sup> (**Figura 4**) :

- 1) Sensibilizadores de insulina: Biguanidas y Tiazolidindionas
  - 1.1) Biguanidas: Metformina



La metformina es el medicamento más antiguo usado en el tratamiento de la DT2. Es un fármaco multitarget debido a que tiene múltiples mecanismos de acción. Sus efectos antihiper glucémicos se producen principalmente por la reducción directa o indirecta de la producción hepática de glucosa y por un aumento de la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos. Principalmente el mecanismo se da por la activación de la proteína cinasa de AMP (AMPK), que es una enzima que regula el estado energético celular mejorando la sensibilidad a la insulina a través de los efectos sobre el metabolismo de las grasas.<sup>18</sup>

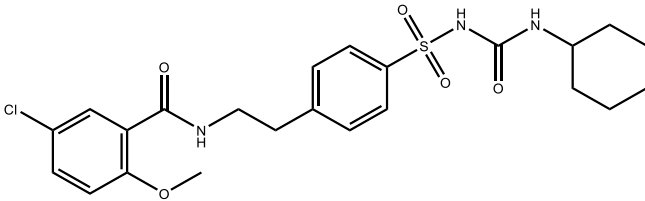
**Tabla 1** Metformina estructura y dosis

Biguanida	Estructura	Dosis
Metformina		500mg al día

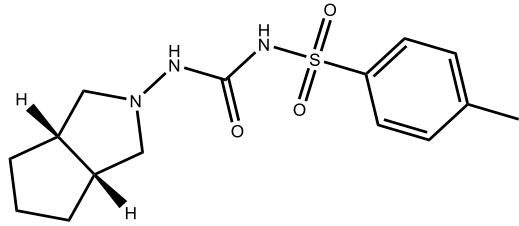
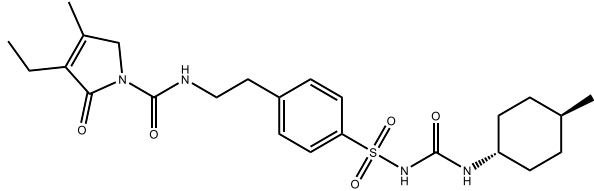
## 2) Secretagogos de insulina: Sulfonilureas

Las sulfonilureas son secretagogos de insulina, se unen al receptor de sulfonilurea SUR-1 en la membrana de la célula  $\beta$ -pancreática, bloqueando así el canal ATP asociado a  $K^+$ . El bloqueo de estos canales conduce a la despolarización de la membrana celular y a la apertura de los canales de  $Ca^{2+}$ , y como resultado fusión de los gránulos de insulina con la membrana para que la insulina sea liberada.<sup>19</sup> En este grupo se encuentran: glibenclamida, gliclazida y glimepirida (**Tabla 2**)

**Tabla 2** Sulfonilureas utilizadas en la terapéutica, estructura y dosis

Sulfonilurea	Estructura	Dosis
Glibenclamida		5 mg cada 24 horas

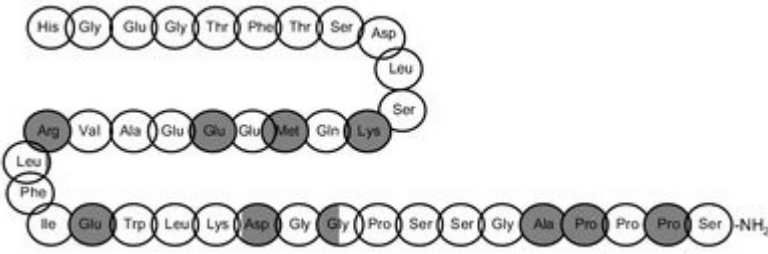
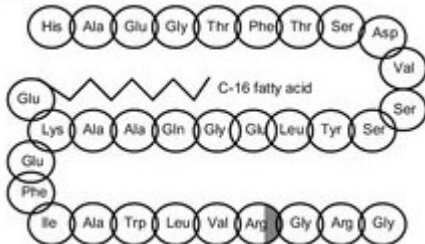


Gliclazida		120mg cada 24 horas
Glimepirida		1 mg cada 24 horas

### 3) Moduladores del sistema de incretinas: Agonistas GLP-1 e Inhibidores de la DDP-4

3.1 Agonistas de GLP-1: GLP-1 es un péptido secretado en las células epiteliales del intestino en respuesta a nutrientes como glucosa y grasa. GLP-1 es una incretina que aumenta la secreción de insulina por parte de células  $\beta$  del páncreas en respuesta a la glucosa, pero no produce hipoglucemia. Los agonistas de GLP-1 son administrados por inyecciones subcutáneas, para su uso está aprobado la Exenatida y Liraglutida.<sup>20-21</sup> (**Tabla 3**)

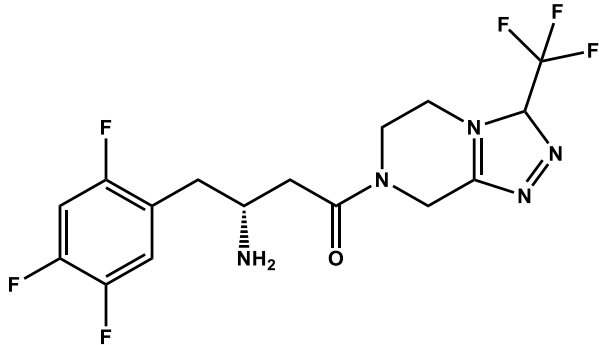
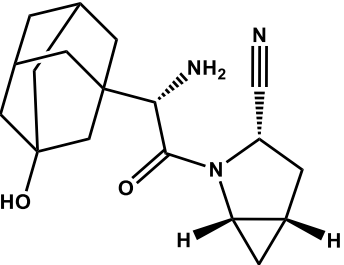
**Tabla 3** Agonistas de GLP-1 , estructura y dosis.

Agonista GLP-1	Estructura del péptido	Dosis
Exenatida		2mg por día.
Liraglutida		0.6 mg por día.



3.2 Inhibidores de la DDP-4: DDP-4 es una peptidasa que está presente en la superficie de la células endoteliales y epiteliales. Esta incretina se libera y regula la homeostasis de la glucosa. Cuando se inhibe la DDP-4 se aumenta la síntesis de insulina y se disminuye la liberación de glucagón. Los inhibidores de la DDP-4 aprobados por la FDA son la Sitagliptina y Saxagliptina.<sup>22</sup>(**Tabla 4**)

**Tabla 4** Inhibidores de la DDP-4, estructura y dosis.

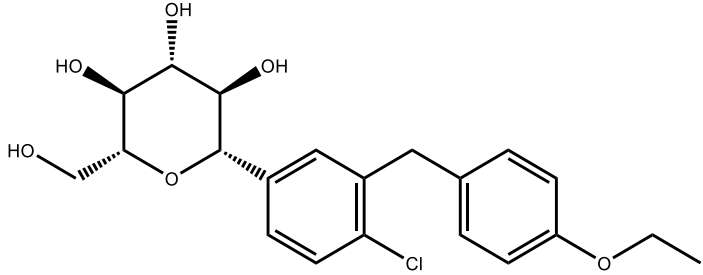
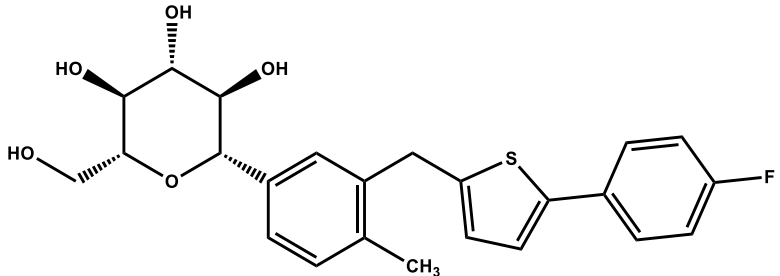
Inhibidor de la DDP-4	Estructura	Dosis
Sitagliptina		50 mg cada 24 horas
Saxagliptina		5mg cada 24 horas

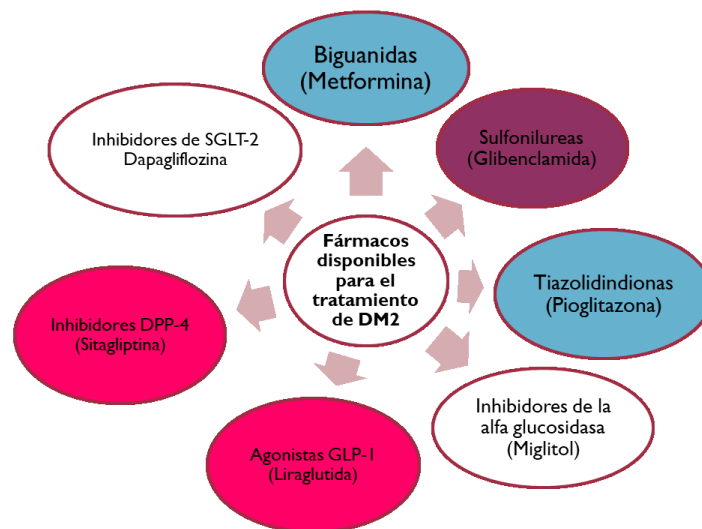
#### 4) Otros mecanismos: Inhibidores de SGTL-2

4.1 Inhibidores de SGLT-2: Son inhibidores de la reabsorción renal de glucosa, los SGLT-2 están localizados en los túbulos renales proximales. Usar los inhibidores de SGLT-2 tiene eficacia en disminuir la glucosa y se reduce el % de hemoglobina glucosilada. Los que están aprobados por la EMA: Dapagliflozina y Canagliflozina.<sup>20</sup> (**Tabla 5**)



**Tabla 5** Inhibidores de SGLT-2, estructura y dosis

Inhibidor de SGLT-2	Estructura	Dosis
Dapagliflozina		10 mg cada 24 horas
Canagliflozina		300mg cada 24 horas



**Figura 4** Clasificación de los fármacos disponibles para el tratamiento de la DMII de acuerdo al mecanismo de acción (Modificada de<sup>17</sup>)

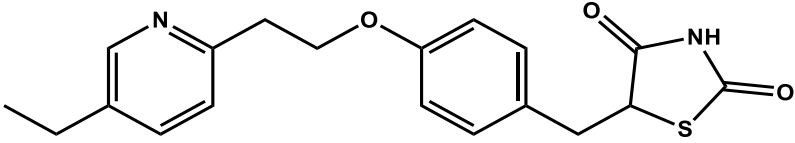
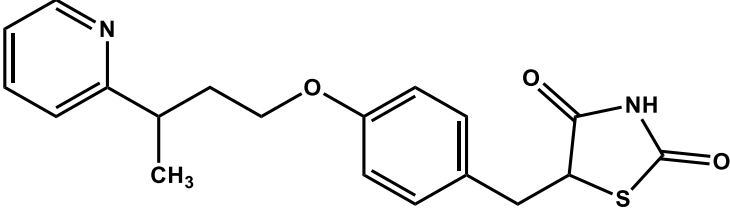
### 2.4.1 Tiazolidindionas

Son sensibilizadores de insulina, actúan como agonistas del receptor PPAR- $\gamma$ . Estos receptores se encuentran en músculo, tejido adiposo e hígado. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) pertenecen a la superfamilia



de los controles hormonales nucleares de los genes implicados en la diferenciación celular. Desempeñan un papel importante en la regulación en la homeostasis de lípidos, glucosa y energía. Existen tres isotipos: PPAR $\alpha$ , PPAR  $\gamma$  y PPAR $\beta/\delta$ . Cada isotipo regula genes diana específicos de los tejidos que actúan como sensores de lípidos y reguladores en la homeostasis de la glucosa. PPAR- $\gamma$  controla la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y sirve como diana terapéutica importante para el tratamiento de la diabetes tipo 2, debido a que estimulan la utilización y captación de la glucosa por que aumentan expresión de GLUT-4 En esta familia se encuentran: pioglitazona y rosiglitazona (**Tabla 3**).<sup>23</sup>

**Tabla 6** Tiazolidindionas comercialmente disponibles, estructura y dosis

TZD	Estructura	Dosis
Pioglitazona		15-45mg al día
Rosiglitazona		2-8mg al día

#### 2.4.1.1 Receptores activadores del proliferador de peroxisomas

El proliferador de peroxisomas pertenece a la superfamilia de los controles hormonales nucleares de los genes implicados en la diferenciación celular. Desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis de lípidos, glucosa y energía. El papel de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) en numerosas enfermedades crónicas como la diabetes, el cáncer y la aterosclerosis inflamatoria está bien establecido. Los PPARs se expresan en las células cardiovasculares (células endoteliales, células del músculo liso vascular y monocitos/macrófagos) mejorando la disfunción endotelial mediante efectos antioxidantes, antiinflamatorios, anti proliferativos, anti hipertróficos y antifibróticos.<sup>23-24</sup>





Existen tres isotipos que han sido identificadas sobre los PPAR's:

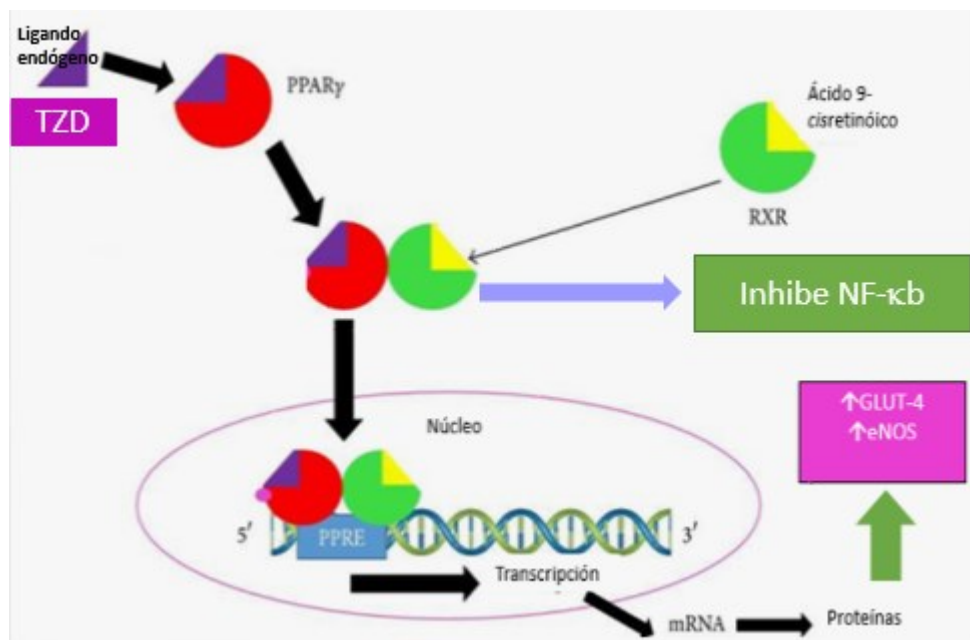
- PPAR- $\alpha$  : Esta expresado en hepatocitos, cardiomiocitos, enterocitos y células renales del tubo proximal. Esta altamente expresado en tejidos que están involucrados en la oxidación de ácidos grasos. Su activación conduce al metabolismo de lípidos.
- PPAR- $\beta/\delta$  : Expresado en el musculo esquelético y los macrófagos. Su activación conduce a una incrementar la sensibilidad de la insulina.
- PPAR- $\gamma$  : Expresado mayormente en tejido adiposo y hepatocitos, su activación lleva a aumentar la acción de la insulina en el tejido sensible a la insulina mediante la reducción de la producción hepática de glucosa y la mejora de captación de glucosa periférica mediante la expresión de GLUT-4, siendo una importante diana terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo 2. También tiene un papel crítico en los problemas cardiovasculares. En las lesiones ateroscleróticas, PPAR- $\gamma$  están muy expresadas y su activación mejora los efectos inflamatorios en las células cardiovasculares. PPAR- $\gamma$  conduce a la regulación de la expresión de eNOS en las células endoteliales, aumentando así la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO).<sup>23-25</sup>

#### **2.4.1.2 Mecanismo de activación de PPAR $\gamma$**

Cuando el ligando endógeno o exógeno se une a PPAR $\gamma$  se traslada al núcleo para heterodimerizarse con otro receptor nuclear: el receptor retinoide X (RXR), este receptor va a formar un heterodimero con el ácido 9-cisretinoico. Las regiones específicas del ADN de los genes diana a los que se unen el heterodimero, se denominan elementos de respuesta a la hormona proliferadora de peroxisomas (PPRE). En los PPRE se encuentran los promotores de los genes que responden a PPAR $\gamma$ , este proceso activa la transcripción de varios genes implicados en los procesos fisiológicos como la expresión de GLUT-4 y la enzima óxido nítrico sintasa endotelial. **(Figura 5)** <sup>26-27</sup> Cuando las tiazolidindionas activan a PPAR $\gamma$  y se forma



el heterodimero con el RXR surge una serie de respuestas que como resultado se inhibe el factor nuclear-kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) y como consecuencia se produce la inhibición de la expresión citoquinas inflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-6,) de la resistencia a la insulina y formación de la placa ateromatosa y disfunción endotelial de los vasos sanguíneos (ICAM-1 y VACM-1). Por lo que el tratamiento TZD puede mejorar la disfunción endotelial, y proporcionan una estrategia potencial para prevenir y tratar las complicaciones vasculares diabéticas.<sup>28</sup>



**Figura 5** Mecanismo de activación del receptor PPAR- $\gamma$  <sup>25</sup>

## 2.5 Complicaciones de la DT2

Las complicaciones crónicas de la DT2 se deben principalmente a la hiperglucemia y pueden ser clasificadas en dos tipos:

- Microvasculares:
  - a) Nefropatía: Es el daño renal que involucra a los capilares que rodean a la nefrona, esta constituye la principal causa de enfermedad renal en pacientes con DT2, esto conlleva a una proteinuria en los pacientes.



- b) Retinopatía: Es la causa principal del desarrollo de ceguera en pacientes con DT2. La hiperglucemia genera la microangiopatía y fuga vascular en el ojo lo que da lugar a un edema y posteriormente un glaucoma.
- c) Neuropatía: Es conducción nerviosa reducida que se manifiesta como una disminución de la sensación, entumecimiento y el dolor en extremidades, se debe a una disfunción en los vasos sanguíneos y capilares.<sup>29</sup>
- Macrovasculares: Este tipo de complicaciones se considera la principal causa de muerte en la diabetes, de acuerdo a las estadísticas 1 de cada 3 pacientes desarrolla estas complicaciones y representan el 30-40% de las muertes. Los trastornos macrovasculares más comunes en la diabetes son la aterosclerosis y la arteriosclerosis, aunque también los pacientes pueden desarrollar enfermedad cerebrovascular y llevarlos a un derrame cerebral.<sup>5</sup>

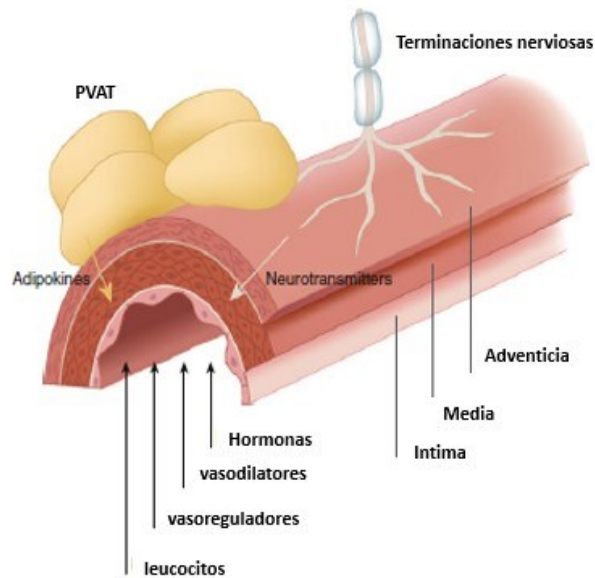
## **2.6 Complicaciones vasculares en la DT2**

### **2.6.1 Fisiología de los vasos sanguíneos y arterias**

Los vasos sanguíneos y arterias están compuestos por tres capas: la túnica íntima, la túnica media y la túnica adventicia. La íntima de las arterias sanas es principalmente una capa continua de células endoteliales, que impide la coagulación intravascular, regula el transporte de fluidos y solutos de la sangre a los tejidos y viceversa, y controla el reclutamiento de leucocitos y el tono vascular. El endotelio es considerado el regulador de las paredes vasculares, las células endoteliales liberan diversos vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), prostaglicinas y bradicinina. La liberación NO por parte de las células endoteliales produce que el tono vascular se mantenga constante y antagoniza una serie de sustancias vasoconstrictoras también liberadas por el endotelio. Siendo el NO el regulador más importante. La media está formada por múltiples capas de células musculares lisas (SMC) incrustadas en colágeno, alternadas por capas de elastina. La adventicia es un tejido fibroso que contiene fibroblastos y pequeños vasos que nutren las células externas de las grandes arterias. En su exterior, se prolonga de forma difusa en una capa de tejido adiposo perivascular (PVAT) que proporciona adipocinas vasorreguladoras a las arterias y arteriolas (**Figura 6**). En las arterias



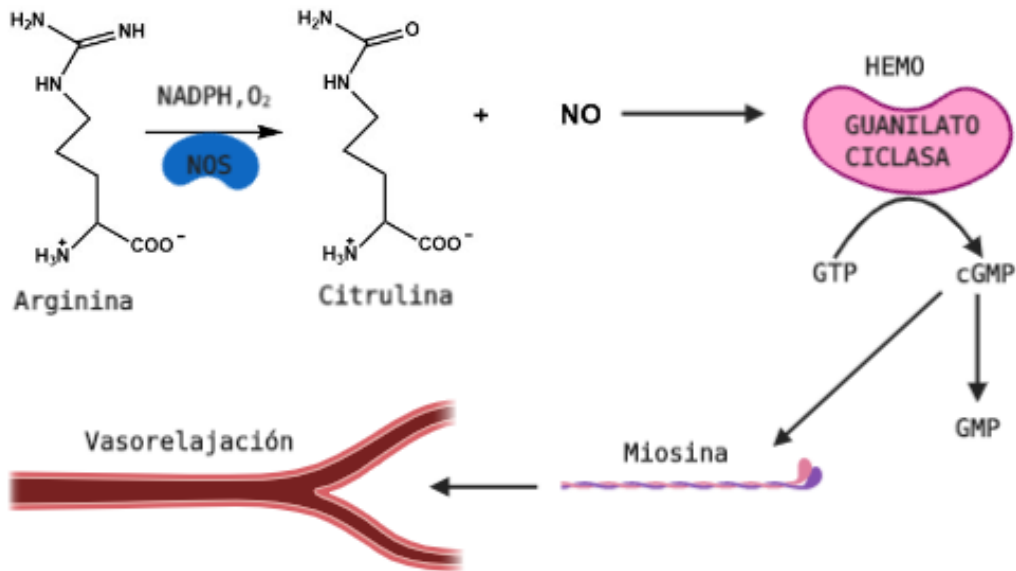
ateroscleróticas, la íntima está engrosada por la acumulación de lipoproteínas y células cargadas de lípidos debajo del endotelio.<sup>30</sup>



**Figura 6** Estructura de los vasos sanguíneos.

### 2.6.2 Óxido nítrico

El óxido nítrico es el mejor regulador en la homeostasis vascular, actúa de distintas maneras para regular el tono vascular. Los niveles de NO producidos por la célula endotelial juegan un papel clave en el mantenimiento de la vasorrelajación al ejercer sus efectos sobre las células del músculo vascular liso, el estado de contracción define el tono vascular. La vía para la producción de NO comienza cuando la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) que está expresada en el endotelio convierte la L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico (NO), posteriormente el NO se difunde a la capa lisa muscular para activar la Guanilato ciclasa (sGC) que convierte al guanosin trifosfato (GTP) en guanosinmonofosfato cíclico (cGMP), el cGMP lleva a la desfosforilación de la miosina de los músculos lo que conlleva a una vasorrelajación y así regulando el tono vascular <sup>31-32</sup>(Figura 7)



**Figura 7** Vía de producción y acción del óxido nítrico. <sup>32</sup>

### 2.6.3 Disfunción endotelial

El desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras provoca una disfunción del endotelio. Esto está estrictamente relacionado en la diabetes tipo 2, debido a que la hiperglucemia conduce a una activación del estrés oxidativo con una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la sobreproducción de ROS es un factor fundamental en el desarrollo de complicaciones vasculares diabéticas porque es exacerbada la disfunción de NO. Esto debido a la disminución de la capacidad de biodisponibilidad de NO, a causa de la reducción de la generación de NO y/o el aumento del consumo de NO por parte del anión superóxido debido al estrés oxidativo y una disminución en la producción de la eNOS. El paciente entra en un estado de disfunción endotelial y esto desencadena a una disminución de la vasorelajación del endotelio causada por la actividad reducida de NO conlleva a los pacientes con DT2 a desarrollar aterosclerosis, trombosis, hipertensión, y enfermedad cerebrovascular.<sup>33-34</sup>

### 2.6.4 Fisiopatología de las complicaciones vasculares de la DT2

Las complicaciones vasculares se deben principalmente a dos factores: hiperglicemia, aterosclerosis y glicación. La aterosclerosis que es la formación de placas en las arterias coronarias, se considera un promotor de estas complicaciones, es un proceso complejo que conlleva la acumulación de lípidos, la



activación de citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo, la activación de células endoteliales, hiperactividad plaquetaria; estos procesos conducen a una disfunción endotelial. La glicación de los componentes de los vasos sanguíneos en la DT2 es cuando alteran las estructuras vasculares llevando también a una disfunción endotelial, que da lugar a un desequilibrio importante en la producción de factores endógenos derivados del endotelio que intervienen de forma fundamental en la regulación de la función cardiovascular.<sup>35</sup>

En condiciones de hiperglucemia aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el aumento de ROS en la vasos sanguíneos y arterias puede inducir daños en las células endoteliales mediante vías diferentes:

- 1) La activación de cuatro vías bioquímicas: la vía del poliol, la vía de la proteína quinasa C (PKC), la vía de los productos finales de glicación avanzada (AGE) y la vía de la hexosamina.
- 2) La alteración de los factores de crecimiento y las citoquinas liberadas por las células endoteliales de crecimiento y citoquinas.
- 3) Síndrome metabólico y cambios epigenéticos anormales.<sup>36</sup>

En conjunto con la hiperglucemia exceso de ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina aumentan el estrés oxidativo, estos en conjunto alteran la proteína quinasa C y aumentan la producción de productos de glicación avanzada en el endotelio. Como consecuencia, se produce una disminución de la síntesis de óxido nítrico, lo que provoca anomalías en la función de las células endoteliales vasculares. La interrupción de la señalización de la proteína quinasa C provoca una disminución de la vasodilatación, un deterioro en la angiogénesis y un aumento de la adhesión de los leucocitos a las células vasculares al inhibir la señalización de la PI3K. La activación de los productos de glicación avanzada aumenta la producción de superóxido endotelial, lo que disminuye la activación de la sintasa de NO y apaga la producción de NO. Estos mecanismos moleculares dan lugar una baja translocación del transportador de glucosa GLUT-4 aumentando así la hiperglucemia. En estas condiciones también aumenta el activador de plasminógeno PAI-1 y el fibrinógeno y reduce las concentraciones del activador



tisular del plasminógeno, lo que facilita la trombosis vascular. La disfunción endotelial y el deterioro de la producción de NO es un sello de las enfermedades vasculares por lo que actualmente se buscan agentes terapéuticos que puedan aumentar su producción o la señalización de la vía de producción para así restaurar la función vascular.<sup>37-38</sup>



### 3. Justificación

La diabetes tipo 2 (DT2) es una de las enfermedades crónico degenerativas con mayor prevalencia mundial y nacional representando un serio problema para el sector salud y si bien actualmente existen numerosas opciones terapéuticas, estas carecen actividad sobre las diversas complicaciones como las micro y macro vasculares, que son asociadas a altas tasas de mortalidad en los pacientes con DT2. Por estas razones, es importante generar moléculas *multitarget*, que posean una actividad agonista sobre el receptor PPAR $\gamma$  con posibles efectos antihiperlipémicos y de sensibilización a la insulina, y que además estimulen la biodisponibilidad de óxido nítrico mediante la activación de eNOS. Dado su diseño, estos compuestos a su vez serán liberadores de  $\cdot\text{N}=\text{O}$  que es clave para la función del endotelio y de esta manera se puede prevenir el desarrollo de complicaciones vasculares. Se pretende generar una serie de moléculas que logren disminuir la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y prevenir las complicaciones vasculares; con esto dando una opción de moléculas bioactivas *multitarget* para el posible tratamiento de esta enfermedad y sus complicaciones.

### 4. Hipotesis

Los compuestos diseñados y sintetizados serán ligandos de los receptores PPAR $\gamma$  en ensayos *in silico* e *in vitro* y además serán liberadores de óxido nítrico, generando un efecto multitarget para el tratamiento dual de la diabetes y prevenir la disfunción endotelial que conlleva a las complicaciones vasculares.





## 5. Objetivos

### 5.1 Objetivo general:

- Diseñar, sintetizar una serie de 8 compuestos de tipo nitrooxoalquilbencilidentiazolidindionas (**LAPS 1-8**) y evaluar *in silico*, *in vitro* e *in vivo* la actividad antidiabética, vasodilatadora y antihipertensiva de los mejores candidatos.

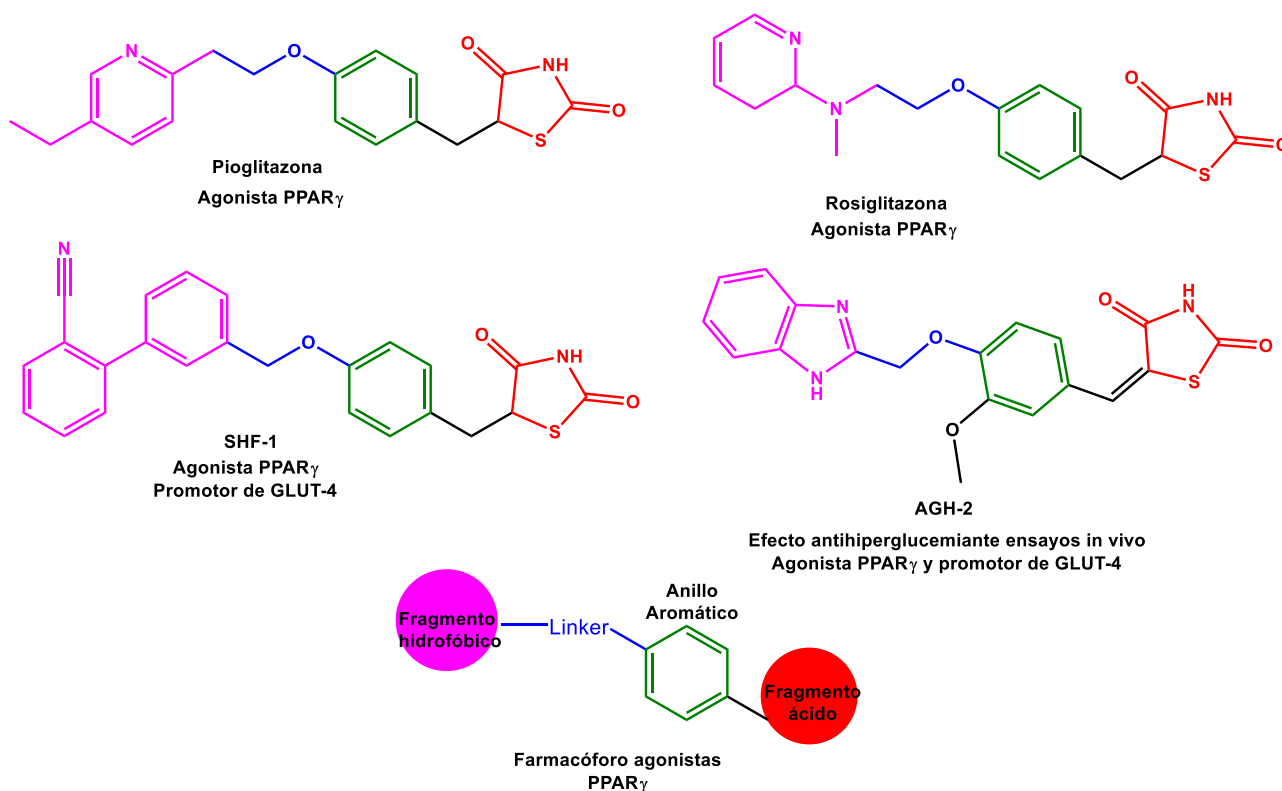
### 5.2 Objetivos específicos:

- Preparar 8 compuestos (**LAPS 1-8**) de tipo nitrooxoalquilbencilidentiazolidindionas.
- Caracterizar los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas (RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y espectrométricas (EM-EI).
- Realizar el estudio de acoplamiento molecular inverso sobre diferentes dianas implicadas en la DT2 y acoplamiento molecular refinado de los compuestos y sus metabolitos sobre PPAR- $\gamma$
- Efectuar ensayos *in vitro* en aorta funcional de rata para evaluar el efecto vasorrelajante de los compuestos.
- Determinar la actividad antidiabética y antihipertensiva de los compuestos mediante ensayos *in vivo*



## 6. Consideraciones químico-farmacéuticas del diseño molecular

Se tomó como modelo las moléculas: Pioglitazona, Rosiglitazona, SHF-1 y AGH-2 debido a que presentan actividad sobre el receptor PPAR $\gamma$  (Figura 8). Estas moléculas presentan el farmacóforo para agonistas de este receptor reportado en la literatura y en ensayos *in vivo* e *in vitro*.<sup>39-40</sup> El farmacóforo es el conjunto de características estéricas y electrónicas necesarias para asegurar las interacciones supramoleculares óptimas con un blanco terapéutico biológico específico y desencadenar (o bloquear) una respuesta biológica.<sup>41</sup>



**Figura 8** Moléculas agonistas de PPAR $\gamma$  y farmacóforo de este receptor.

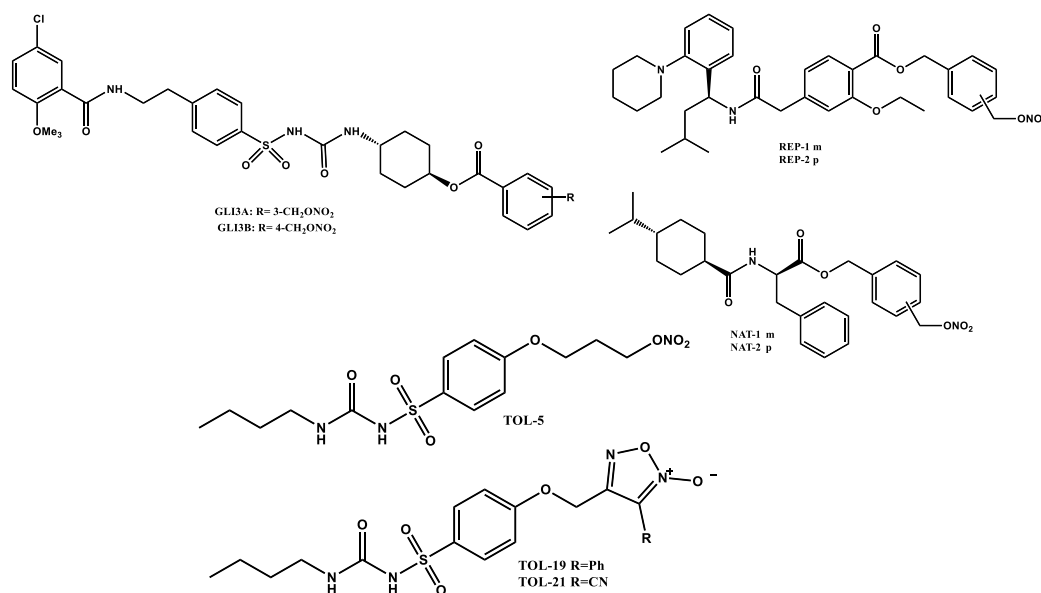
El farmacóforo de agonistas PPAR $\gamma$  consta de 4 partes<sup>42</sup>:

- Fragmento ácido: Tipo tiazolidindiona o ácido carboxílico
- Anillo aromático
- Espaciador (Linker): Tipo éter
- Fragmento hidrofóbico



## Diseño de Antidiabéticos donadores de óxido nítrico (NO)

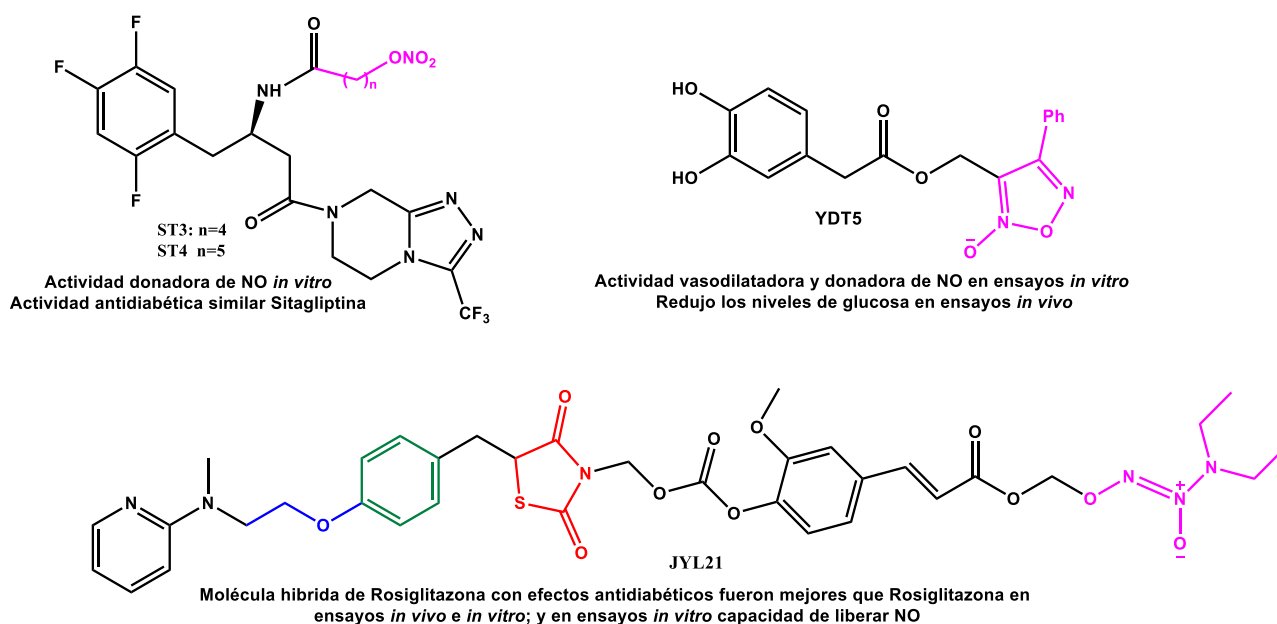
El desarrollo de compuestos bioactivos con actividad *multitarget*; que muestren efectos antidiabéticos y que al mismo tiempo sean donadores de óxido nítrico, ha sido ampliamente investigado (**Figura 9**). La adición un fragmento liberador de NO a fármacos conocidos se ha utilizado con frecuencia como estrategia racional y versátil, con el fin de enriquecer la propiedad farmacológica fundamental de un determinado fármaco con las propiedades biológicas adicionales del NO, como los derivados de glibenclamida **GLI3A** y **GLI3B** que fueron de las primeras de moléculas antidiabéticas donadoras de NO que presentaron el efecto hipoglucemiante debido a la propiedad ser secretagogos de la insulina, como otros efectos cardiovasculares garantizados por el NO liberado por el fragmento nitrooxi.<sup>43</sup> Las moléculas **REP-1**, **REP-2**, **NAT-1** y **NAT-2** son híbridos de las meglinitidas, estos híbridos son compuestos bioactivos que conservan las propiedades antidiabéticas, debido a su mecanismo de acción al ser secretagogos de insulina; además de tener un fragmento con la capacidad de ser donador de NO.<sup>34</sup> Las moléculas **TOL-5**, **TOL19** y **TOL-21** que tienen el fragmento de la tolbutamida confiriéndole propiedades antidiabéticas al ser secretagogo de insulina y un fragmento de furoxano que es donador de NO<sup>44</sup>



**Figura 9** Moléculas bioactivas con actividad antidiabética y propiedad de ser donadores de NO.



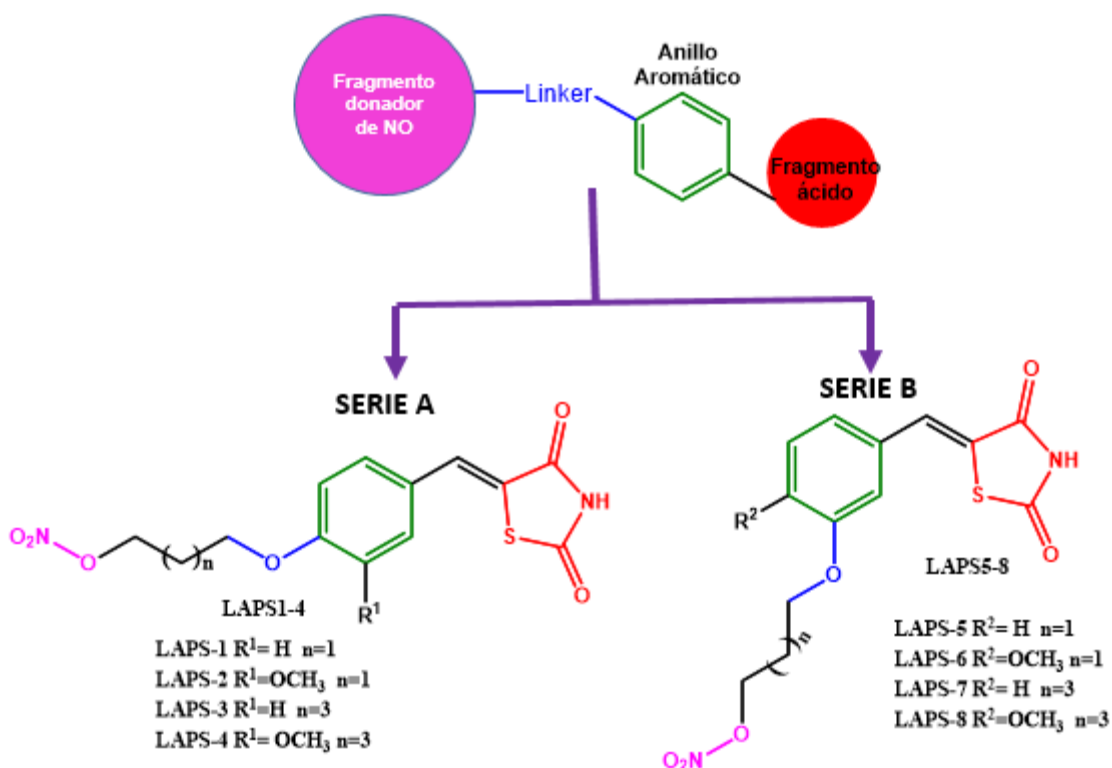
Las terapias antidiabéticas se centran principalmente en el control de los niveles de glucosa en sangre, es por eso que se busca el diseño de moléculas *multitarget* debido a que la diabetes tipo 2 conduce frecuentemente a complicaciones vasculares y es necesario tratarlas simultáneamente. En este proyecto nos enfocaremos en incrementar la cantidad de óxido nítrico (NO) biodisponible, esto debido a que es necesario para la protección del endotelio vascular y así retardar las complicaciones vasculares.<sup>45-46</sup> Se usará el farmacóforo de agonistas PPAR $\gamma$  y la parte hidrofóbica constará de un fragmento donador de NO, tomando evidencia de actividad en los ensayos de las moléculas **ST3**, **ST4**, **YDT-5** y **JYL-5** (Figura 10).<sup>45-46-47</sup>



**Figura 10** Moléculas con actividad liberadora de NO



Con base en las evidencias de estas moléculas se decidió proponer un farmacóforo para la serie de compuestos **LAPS 1-8** (Figura 11) en el cual el fragmento hidrofóbico será un fragmento donador de óxido nítrico, proponiendo así una serie de compuestos *multitarget* con actividad antidiabética y protección endotelial mediante la liberación de NO, por lo que se espera que la serie provea de candidatos a agentes terapéuticos duales.



**Figura 11** Patrón farmacofórico propuesto para la serie de compuestos **LAPS 1-8**



## 7. Metodología

La metodología del proyecto se divide en tres partes:

- 1) Parte química: La síntesis química fue realizada en el Laboratorio 5 de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la tutoría del Dr. Gabriel Navarrete Vázquez, comprende el diseño molecular, la síntesis química, mientras que la caracterización molecular por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se llevó a cabo en colaboración con el Dr. Emmanuel Hernández Núñez del CINVESTAV-Depto. De Recursos del Mar Mérida.
- 2) Parte *in silico*: El análisis Quimioinformático se efectuó en el Laboratorio 5, Química Farmacéutica, de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la tutoría del Dr. Gabriel Navarrete Vázquez. Se utilizaron diferentes herramientas de portales gratuitos y algunos de licencia como admetSAR, ACD/ToxSuite y DataWarrior para determinar los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos de las series de compuestos. Se evaluó el perfil farmacodinámico de los compuestos finales con un acoplamiento molecular inverso con el servidor Dia-DB, y de acuerdo a los resultados obtenidos se realizó un acoplamiento molecular dirigido con AutodockVina.
- 3) Parte farmacológica:
  - 3.1) Determinación del efecto vasorelajante en un modelo *ex vivo* de aorta de rata y ensayo *in vivo* antihipertensivo con ratas SHR, se realizó en colaboración con el Dr. Samuel Estrada Soto y el M.F. Luis Duran Arias de la Facultad de Farmacia de la UAEM
  - 3.2) Generación de un modelo murino no insulino dependiente y evaluación del efecto antidiabético en modelo no insulino dependiente con un ensayo agudo para probar la actividad antihiperlipémica en colaboración y tutoría de la M.en F. Yelzyn Galván Ciprés del Laboratorio 5 Química Farmacéutica, de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

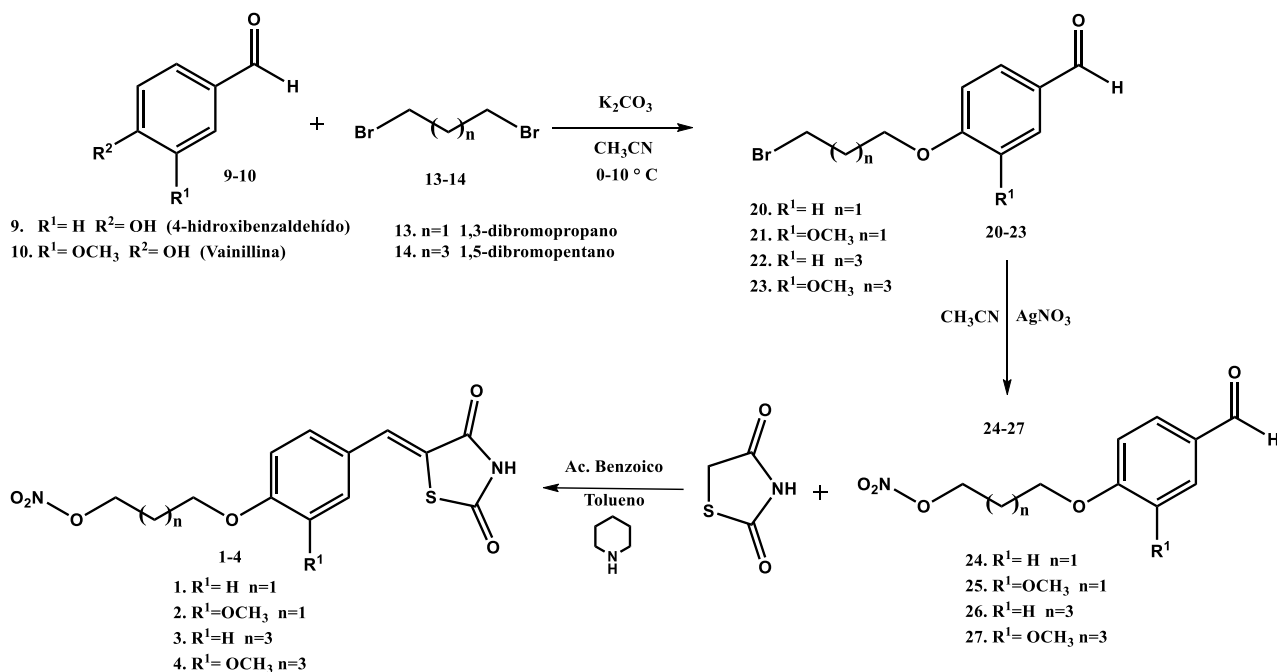


## 7.1 Parte química

### 7.1.3 Metodología general para la síntesis de compuestos LAPS 1-8

La ruta de síntesis química para la obtención de las Tiazolidindionas de la serie A y serie B se esquematiza a continuación:

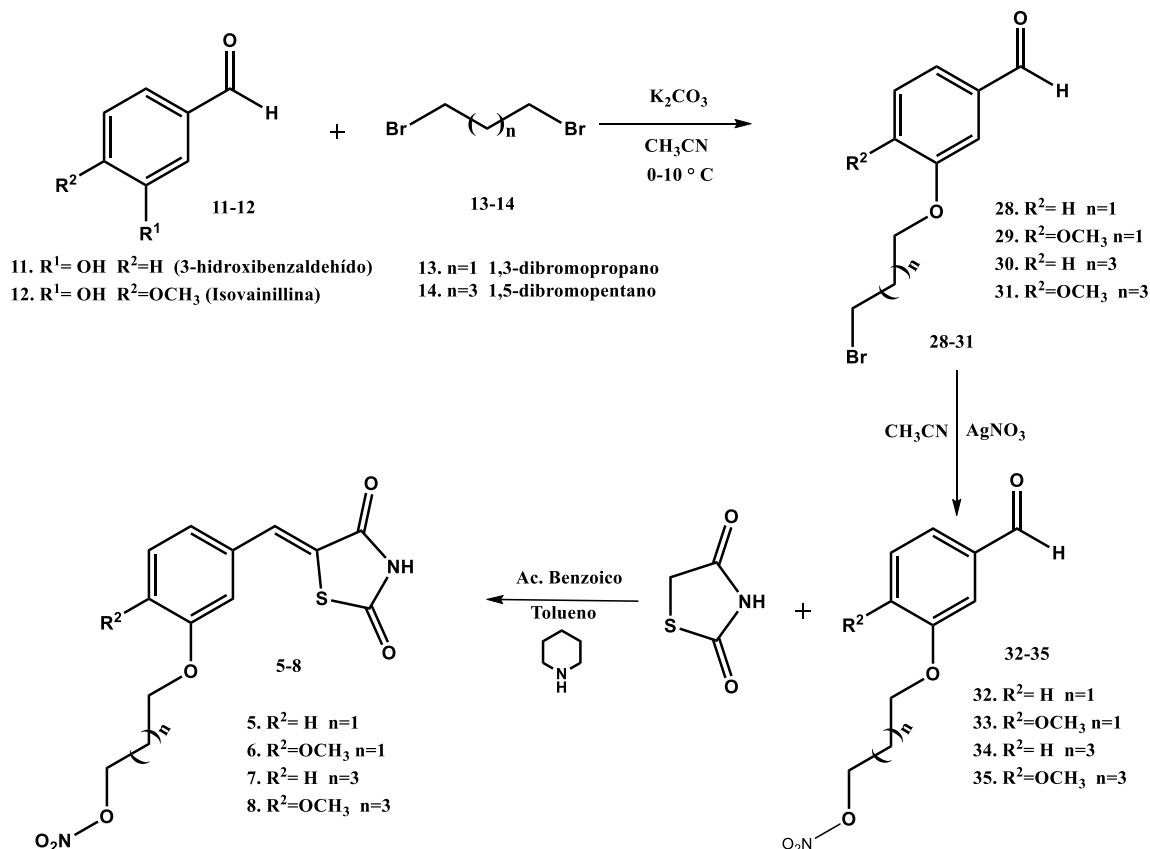
- A) Para la primera serie se realizaron reacciones de tipo  $SN_2$  donde se partió del 4-hidroxibenzaldehído (**9**) y el 1,3-dibromopropano (**13**) para obtener el precursor monoeter **20**. Se hizo otra reacción con **9** y 1,5-dibromopropano (**14**) para obtener el precursor monoeter **22**. A partir de la Vainillina (**10**) se hizo reaccionar con 1,3-dibromopentano (**13**) para obtener el precursor **21**. Para obtener el precursor **23** se hizo reaccionar la vainillina con el 1,5-dibromopentano. Los precursores **20-23** de tipo monobromuro de alquilo se les realizó una reacción de sustitución con nitrato de plata en acetonitrilo como disolvente para obtener los precursores nitrooxialquilo **24-27**; en esta reacción se utilizó en un sistema cerrado con temperatura y presión controladas usando el equipo Monowave50 de Anton Paar. Finalmente, para obtener las Tiazolidindionas se hizo una condensación de Knoevenagel de los precursores **24-27** con la tiazolidindiona y benzoato de piperidinio para tener los compuestos de la serie A: **LAPS 1-4**. (**Esquema 1**)



### Esquema 1 Ruta de síntesis de compuestos de la serie A LAPS 1-4

B) Para serie B se realizaron reacciones de tipo  $SN_2$  donde se partió del 3-hidroxibenzaldehído (11) y el 1,3-dibromopropano (13) para obtener el precursor 28. Se hizo otra reacción con 11 y 1,5-dibromopropano (14) para obtener el precursor 30. La isovainillina (12) se hizo reaccionar con 1,3-dibromopentano (13) para obtener el precursor 29. Para obtener el precursor 31 se hizo reaccionar la isovainillina (12) con el 1,5-dibromopentano (14). A los precursores 28-31 de tipo monobromuro de alquilo se les realizó una reacción con nitrato de plata similar a las anteriores para obtener los precursores nitrooxialquilo 32-35 usando el equipo Monowave50. Finalmente, para obtener las Tiazolidindionas se hizo una condensación de Knoevenagel de los precursores 32-35 con la tiazolidindiona y benzoato de piperidinio para tener los compuestos de la serie B LAPS 5-8. (Esquema 2)





Esquema 2 Ruta de síntesis de compuestos de la serie B LAPS 5-8

## 7.2 Parte *in silico*

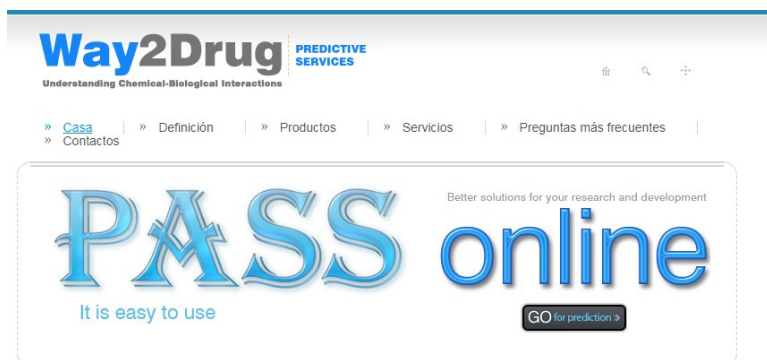
Se utilizaron diferentes herramientas de portales gratuitos y algunos de licencia adquirida para determinar *in silico* los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos de la serie de compuestos **LAPS 1-8**. Se simuló el perfil farmacodinámico de los compuestos finales con un acoplamiento molecular inverso y acoplamiento molecular dirigido con estas herramientas quimioinformáticas.

### 7.2.1 Predictor del Espectro de Actividad Biológica para Sustancias (PASS, por sus siglas en inglés *Prediction of Activity Spectra for substances*)

PASS es un servidor web gratuito que nos ofrece la predicción de actividades biológicas, <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> (Figura 12) Para tener acceso



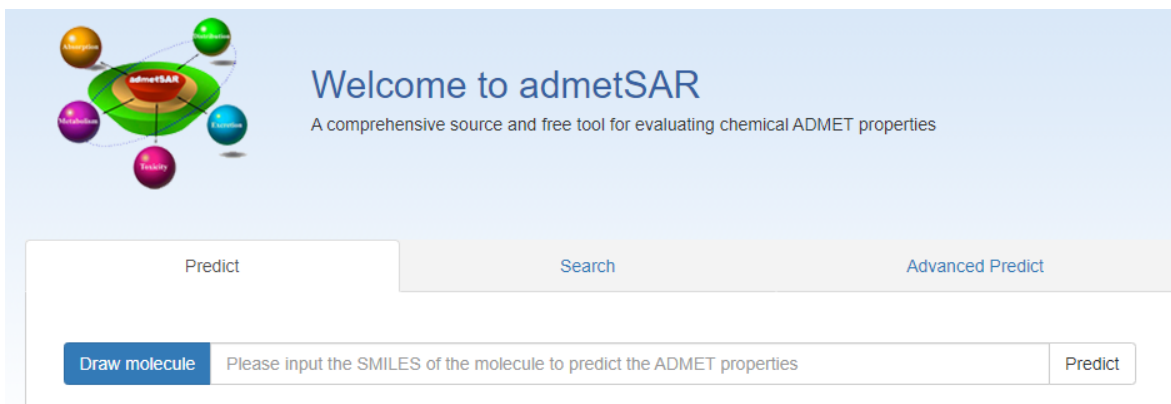
a la herramienta es necesario crear un usuario para poder realizar la predicción con la estructura del compuesto. El resultado obtenido se basa en el análisis de las relaciones estructura actividad de la base de datos de este servidor, los cuales son alrededor de 250 000 e incluyen fármacos, candidatos a fármacos y compuestos tóxicos.<sup>48</sup>



**Figura 12** Servidor PASS online

### 7.2.2 AdmetSAR

Herramienta quimio informática gratuita disponible en la web que nos permite calcular las probabilidades de las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) de los compuestos. El cálculo de estas propiedades es fundamental para el desarrollo de fármacos y su evaluación de riesgos ambientales. Muchos candidatos a medicamentos han sido rechazados en las etapas de ensayos clínicos debido a las propiedades ADMET, es por eso que es necesario conocer las propiedades de los compuestos a desarrollar en la etapa inicial de la investigación.<sup>49</sup> Este servidor cuenta con una base de datos extraído de publicaciones científicas a través de Pubmed y Google Scholar, para realizar los perfiles ADMET de los compuestos. <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2> (**Figura 13**)



**Figura 13** Interfaz del servidor admetsAR

### 7.2.3 Osiris DataWarrior

Es un programa Quimioinformático gratuito y público, para la visualización y análisis de estructuras(**Figura 14**). Predice propiedades fisicoquímicas y otras propiedades directamente de la estructura química, mediante la introducción del código SMILE a la plataforma. Los riesgos de toxicidad se predicen por fragmentos estructurales recopilados en una base de datos y un algoritmo. Los resultados son visualizados mediante en una escala de colores de semáforo, los efectos de riesgo se muestran en rojo y los que están libres de alertas se muestran en verde, sin embargo, esto no indica que los compuestos estén libres de alguna alerta toxicológica.<sup>50</sup>Este programa nos da una probabilidad y nos da una pauta del comportamiento de los compuestos. El programa al ser gratuito se puede descargar en el link: <http://www.openmolecules.org/datawarrior.html> y posteriormente se tiene que instalar para ser usado, además cuenta con un manual de usuario para facilitar su uso.



**Figura 14** Logo de programa Osiris DataWarrior

### 7.2.4 ACD/Tox Suite

Es un programa que requiere de licencia para su uso. Este programa nos permite la predicción de múltiples criterios de toxicidad: bloqueo de canales hERG, inhibición de diversas familias del CYP450, toxicidad aguda y DL<sub>50</sub> (**Figura 15**). Las



predicciones que realiza se basan en su base de datos, a la molécula de interés la comparan mediante un estudio de estructura-actividad (QSAR por sus siglas en inglés Quantitative Structure-Activity Relationships) Es importante evaluar los compuestos con estos criterios ya que nos da un panorama de cómo se podría comportar el compuesto en una evaluación *in vivo*.

The screenshot displays the ACD/Tox Suite interface. On the left is a sidebar with navigation options: Batch Calculations, HERG Inhibitors, Trainable Models, P450 Inhibitors, Acute Toxicity, LD50, Categories, and Hazards. The main window is titled 'Predicted Values - Lethal Dose (LD50, mg/kg)'. It features a chemical structure of a compound and a table of predicted values.

Species/Administration route	LD50 (mg/kg)	Reliability (R1)
Mouse/Intraperitoneal	690	Moderate(0.54)
Mouse/Oral	1200	Moderate(0.52)
Mouse/Intravenous	410	Moderate(0.56)
Mouse/Subcutaneous	3400	Moderate(0.62)
Rat/Intraperitoneal	550	Moderate(0.56)
Rat/Oral	3000	Borderline(0.33)

Below this is a section for 'Experimental Values for Similar Structures' with a table of five related compounds:

Mouse/Intraperitoneal	Mouse/Oral	Mouse/Intravenous	Mouse/Subcutaneous	Rat/Intraperitoneal	Rat/Oral
Succinamic acid, N-(3,4-dimethylphenyl)- CAS: 69317-61-9 LD50: 1000 mg/kg Similarity index: 0.72	Benzamide, 2-methyl- CAS: 7055-03-9 LD50: 200 mg/kg Similarity index: 0.63	Succinamic acid, N-(4-methylphenyl)- CAS: 520 mg/kg Similarity index: 0.61	Succinamic acid, N-(4-hydroxyphenyl)- CAS: 1300 mg/kg Similarity index: 0.58	Succinamic acid, N-(4-hydroxyphenyl)- CAS: 1300 mg/kg Similarity index: 0.58	Benzoic acid, p-(p-chlorophenyl)- CAS: 100278-24-8 LD50: 1000 mg/kg Similarity index: 0.57

Figura 15 Interfaz de ACD/ToxSuite

### 7.2.5 Cribado virtual inverso con el servidor Dia-DB

Es una herramienta químico informática gratuita, que es una base de datos de fármacos, candidatos a fármacos, moléculas experimentales y proteínas relacionadas con la diabetes. Este servidor ofrece tres tipos de diferentes herramientas:

- 1) Consulta: Tiene una base de datos sobre información de medicamentos aprobados o experimentales para el tratamiento de la diabetes.
- 2) Acoplamiento molecular inverso: Realiza un acoplamiento molecular inverso con un conjunto de proteínas; 17 involucradas en la diabetes, con el objetivo de identificar el potencial de los compuestos.
- 3) Similitud 3D: Similitud de los compuestos consultados con los compuestos bioactivos presentes en la base de datos DIA-DB.



La herramienta utilizada fue el cribado virtual inverso, para realizarlo se tiene que enviar la molécula con el código SMILES o dibujar la estructura en el servidor y posteriormente añadir una dirección de correo electrónico para que los resultados sean notificados mediante una liga de enlace donde se mostrarán los resultados del acoplamiento inverso en una tabla en un orden ascendente con la afinidad de enlace del acoplamiento. <http://bio-hpc.ucam.edu/dia-db/>



**Figura 16** Logo del servidor Dia-DB

### **7.2.5 Acoplamiento molecular dirigido con MOE**

El acoplamiento molecular dirigido nos permite buscar una conformación y posición del ligando en el sitio activo de la diana y permitir conocer interacciones que efectúa la molécula con los aminoácidos del blanco farmacológico. Para realizar este proceso automatizado se utilizó el programa MOE, por sus siglas en ingles *Molecular Operating Environment* (**Figura 17**), que permite realizar el estudio de acoplamiento molecular entre la proteína y un ligando específico. Para poder utilizar este programa es necesario comprar la licencia con la cual se cuenta en Laboratorio 5 de Química Farmacéutica.

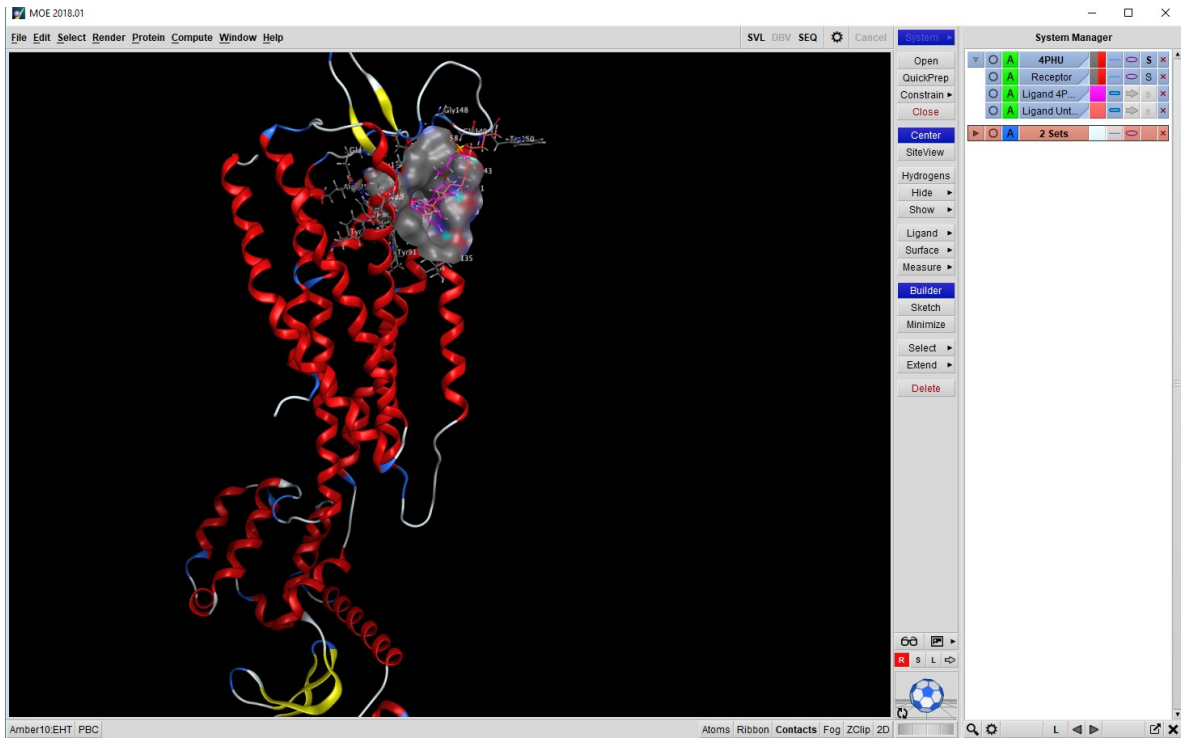


Figura 17 Interfaz del programa MOE



## 7.3 Parte farmacológica

### 7.3.1 Análisis de consenso farmacológico para la selección de un candidato computacional (hit)

Para poder elegir la prioridad de evaluación de la serie de compuestos en un modelo *in vivo* se realizó un análisis de consenso farmacológico, el cual consiste en evaluar y tabular diferentes predicciones para comparar y elegir la a los compuestos más seguros. Los parámetros para este análisis comprenden:

- Predicciones farmacodinámicas (PASSonline, DIA-DB y acoplamiento molecular refinado)
- Predicciones farmacocinéticas (Molinspiration y admetSAR)
- Predicciones toxicológicas (admetSAR, Osiris DataWarrior, y ACD/ToxSuite)

### 7.3.2 Ensayos *ex vivo*: Determinación del efecto vasorrelajante mediante un ensayo *ex vivo* de tejido aislado de aorta de rata

- **Obtención de aorta torácica de rata**

Para la obtención de los segmentos de aorta, las ratas fueron sacrificados en una cámara de éter etílico, posteriormente, se realizó la disección abdominal para extraer la aorta torácica, la cual se limpió de manera cuidadosa de tejido conectivo, con el fin de evitar daño al tejido muscular y endotelial, una vez limpia la aorta fue cortada en segmentos de 3-5 mm de longitud. Por otro lado, para los segmentos de aorta que se empleó libre de endotelio este fue retirado de manera mecánica.

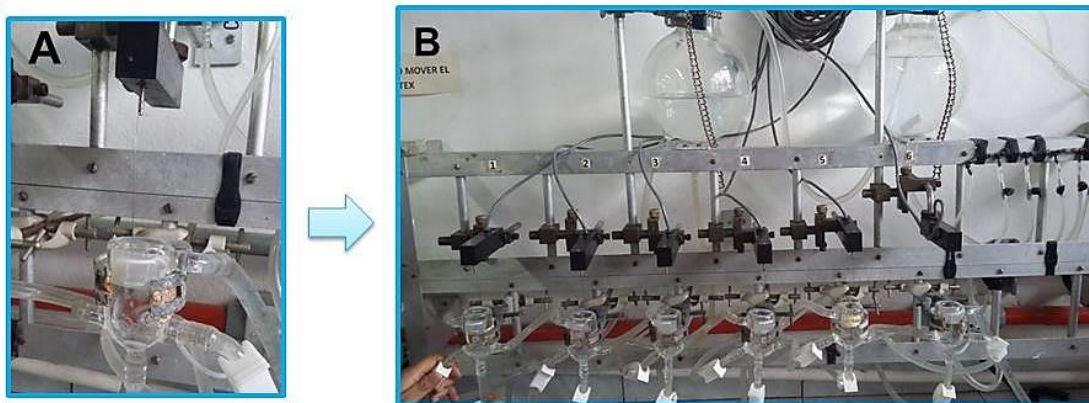
- **Sistema de determinación del efecto vasorrelajante, registro de datos**

Para determinar el efecto vasorrelajante, los anillos previamente cortados y limpios se colocaron en 10 mL de solución de Ringer-Krebs [(NaCl (118 mM), glucosa (11.4 mM), NaHCO<sub>3</sub> (25 mM), KCl (4.7 mM), MgSO<sub>4</sub> (1.2 mM), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.2 mM), EDTA (0.026 mM), CaCl<sub>2</sub> (2.5 mM)], a pH 7.4 y con un burbujeo constante de una mezcla gaseosa O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (95:5%), la solución se mantuvo a 37°C, con un baño recirculador.

Cada anillo se colocó en la cámara de incubación unida, por un lado, con ayuda de un gancho al extremo de la cámara y, por otro lado, a un transductor de fuerza



Grass-FT03 (Astromed, West Warwick, RI, EE. UU.) conectados a un Analizador MP100 (Biopac Instruments, Santa Bárbara, CA, EE. UU (Figura 18)

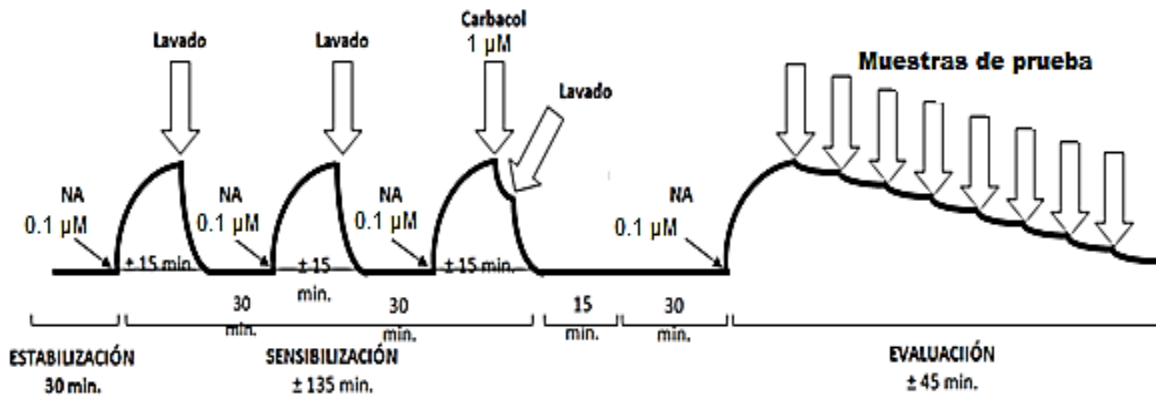


**Figura 18** Sistema de determinación del efecto vasorrelajante. **A:** Cámara de incubación en condiciones fisiológicas, **B:** Transductor de fuerza Grass modelo FT 03. <sup>51</sup>

- **Evaluación del efecto vasorrelajante.**

Los anillos fueron sometidos a una tensión basal inicial de 3 gramos de fuerza y se dejó un período de estabilización aproximado de 30 minutos. Posteriormente, el tejido fue sensibilizado durante 15 minutos con NA 0.1  $\mu\text{M}$  a intervalos de 30 minutos (por triplicado). Después de cada estimulación el tejido fue lavado con solución de Krebs, para recuperar el nivel basal de la tensión. Por otro lado, para los tejidos que requirieron la presencia y ausencia de endotelio, se verificó mediante la adición de carbacol 1  $\mu\text{M}$ , antes del último lavado en la tercera contracción. El tejido previamente sensibilizado con y sin endotelio según el caso, fue puesto en contacto con las diferentes concentraciones de las muestras de prueba obtenidas por prioridad para su evaluación mediante el Análisis de consenso farmacológico **LAPS-2**, **LAPS-5**, **LAPS-6**, y **LAPS-7** de forma acumulativa en  $\frac{1}{4}$  de logaritmo (**Figura 19**)





**Figura 19** Proceso preparación del experimento para la evaluación del efecto vasorrelajante en anillos de aorta de rata contraídos con NA 0.1  $\mu\text{M}$

Se obtuvieron curvas concentración-respuesta para cada anillo. Se determinó la acción relajante de las muestras de prueba comparando la contracción muscular antes y después de la adición de las muestras de prueba, para esto se utilizó el programa AcqKnowledge (BIOPAC, INC, USA).

Se utilizó como control positivo en presencia de endotelio, carbacol, un agonista muscarínico que activa al receptor de acetilcolina del sistema nervioso parasimpático y para la ausencia de endotelio se empleó nifedipina un bloqueador de canales de calcio. El vehículo para las muestras de prueba fue DMSO (cuyo efecto sobre el tejido no es significativo a concentraciones máximas del 10%)<sup>52</sup>

#### **7.3.4 Evaluación del efecto antidiabético en modelo no insulino dependiente:**

Para generar modelo de diabetes no insulino dependiente se usaron ratones macho CD1, fueron puestos en ayuno 10 horas y se les administró una dosis de 30mg/kg de peso de nicotinamida vía intraperitoneal (IP), 15 minutos después de la administración, una dosis de 30mg/kg de peso de estreptozotocina disuelta en un buffer de citratos (ácido cítrico-citrato de sodio) pH 4.5. Se dejó transcurrir una semana, se pusieron en ayuno los ratones 6 horas y se monitorearon los niveles de glucosa mediante una punción en la cola y con ayuda de un glucómetro portátil. Para poder dar por hecho que el modelo fue inducido con éxito; los niveles de glucosa en ayuno deben ser mayor 150 mg/dL.<sup>53-54</sup>



Para la valuación del efecto antidiabético en un modelo agudo se utilizaron los ratones inducidos con éxito. El grupo de ratones se mantuvo en ayuno por 10 horas y fueron monitoreados sus niveles de glucosa al tiempo cero. Los ratones diabetizados se dividieron en 3 grupos:

1. Control: Se administró por vía oral Tween 80 al 10%.
2. Glibenclamida: Se administró por vía oral una dosis de 20 mg/kg.
3. Compuesto candidato de la serie **LAPS 1-8**: Se administró por vía oral una dosis de 100mg/kg el compuesto elegido por prioridad mediante el análisis de consenso farmacológico

Se hizo un monitoreo de la medición de los niveles de glucosa en sangre realizando una punción en la cola de cada ratón a las horas 0, 1, 3, 5 y 7 con la ayuda de un glucómetro portátil.

### **7.3.5 Ensayo *in vivo* antihipertensivo**

Se usaron ratas SHR (modelo de ratas espontáneamente hipertensas), se registró el peso de la rata, su presión sistólica y diastólica y su frecuencia cardiaca en el tiempo inicial. Se obtuvieron las presiones basales con ayuda de un Sistema no invasivo de análisis de presión arterial NI BP® acoplado a un sistema de calentamiento LE 5640/6® (BIOPAC® Data Acquisition Systems, USA). Se realizarán las mediciones por triplicado para cada uno de los animales durante el experimento. Se utilizarán dos grupos: control positivo (Losartán) y el compuesto candidato de la serie **LAPS 1-8**, estos grupos en una dosis de 50mg/kg-100 mg/kg en una administración única por Vía oral utilizando como vehículo agua destilada y Tween 80 al 10%. Se tomará la presión a 1, 3, 5 y 7 horas de administración única. Posteriormente se hará el porcentaje de variación de este parámetro con respecto al valor inicial y un análisis estadístico de los datos mediante un análisis de varianza (ANOVA de dos vías) comparando contra el grupo blanco.<sup>55</sup>



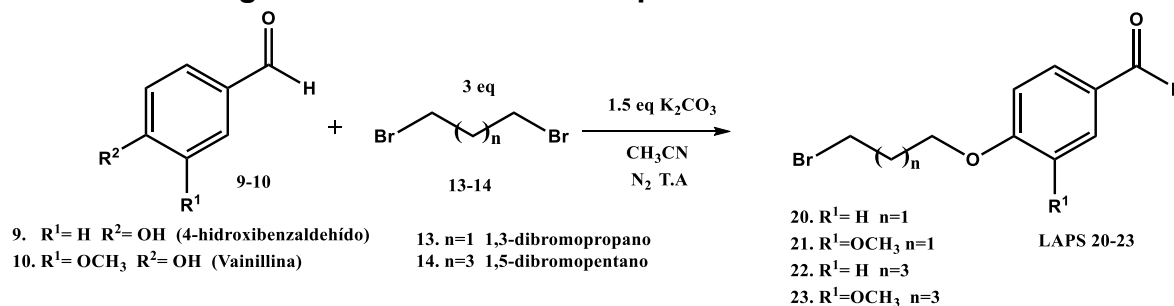
## 8. Resultados y discusión

### 8.1 Parte química

Se sintetizaron 24 compuestos en total, siendo 16 precursores y 8 compuestos finales serie A (**LAPS 1-4**) y serie B (**LAPS 5-8**), cuyas rutas de síntesis se describen a continuación:

#### 8.1.2 Síntesis de precursores y compuestos finales de la serie A **LAPS 1-4**

##### 8.1.2.1 Método general de síntesis de los precursores **LAPS 20-23**

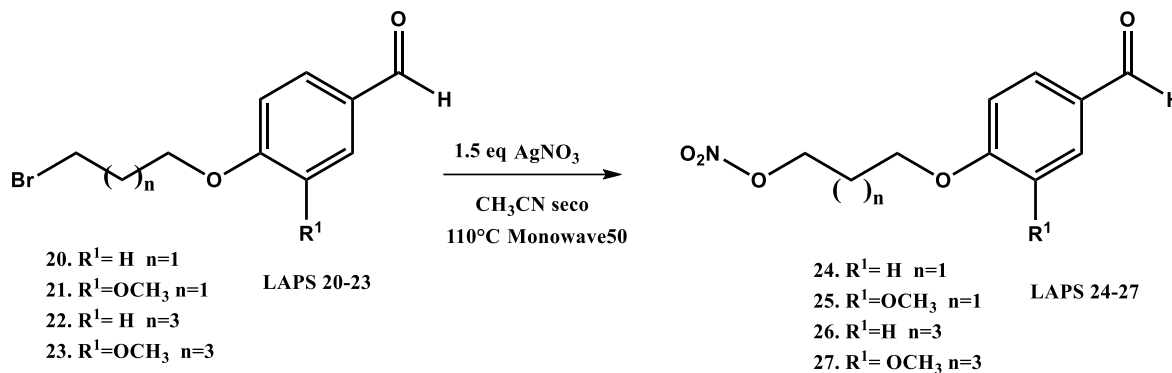


**Esquema 3** Ruta de síntesis de los precursores **LAPS 20-23**

En un matraz bola de 25mL de una boca acoplado con un embudo de adición por presiones igualadas y agitación magnética, se añadió un equivalente del aldehído correspondiente (4-hidroxibenzaldehído o Vainillina) disuelto en 2mL de acetonitrilo y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio manteniéndose en agitación por 45 minutos. Por otro lado, en el embudo se adicionaron 5mL de acetonitrilo con 3 equivalentes del halogenuro de alquilo correspondiente (1,3-dibromopropano o 1,5-dibromopentano), posterior a los 45 minutos se inició la adición gota a gota. Terminada la adición se cambió el embudo por una columna Vigreux para montar las condiciones de ambiente de nitrógeno. Los precursores de obtuvieron en tiempos de reacción de 9 a 11 horas. Posteriormente se rotaevaporó el disolvente obteniendo los precursores en estado líquidos, se les hizo una extracción con acetato de etilo/agua con exceso de carbonato de calcio. Los precursores **LAPS 20-23** e se obtuvieron en estado líquido se decidió almacenarlos en viales ámbar y en el congelador. Para comprobar que realmente se había obtenido los compuestos esperados se mandaron a pruebas de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y masas por EM-IE, en la parte de anexos se describen las señales obtenidas para cada precursor y su metodología de cada precursor.



### 8.1.2.2 Método general de síntesis de los precursores nitrooxialquilo LAPS 24-27

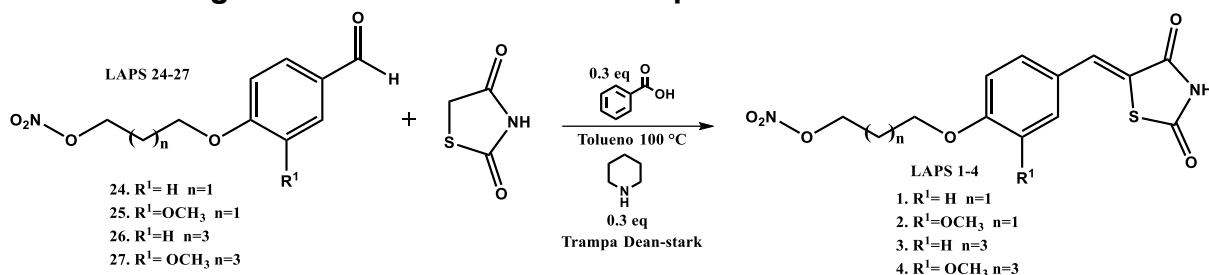


Esquema 4 Ruta de síntesis de precursores LAPS 24-27

Para la síntesis de precursores nitrooxialquilo se utilizó el equipo Monowave50, que es un aparato que permite realizar reacciones en condiciones en un sistema cerrado con temperatura y presión controladas, optimizando la obtención de los precursores en tiempos menores. En el reactor de vidrio del aparato se puso el precursor correspondiente (**LAPS 24-27**) en 2mL de acetonitrilo seco y se adicionaron los 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se cerró el reactor con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema sellado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de 110°C y 5 mbar de presión, obteniendo en 10 minutos (5 ciclos) los precursores, los cuales se obtuvieron en estados físicos tipo líquidos. Estos precursores se purificaron mediante cromatografía en columna utilizando los sistemas de elución gradualmente Hexano:Acetato 90:10, Hexano:Acetato 80:20, Hexano:Acetato 70:30. En la parte de anexos se describen su metodología de cada precursor.



### 8.1.3 Método general de síntesis de los compuestos finales LAPS 1-4



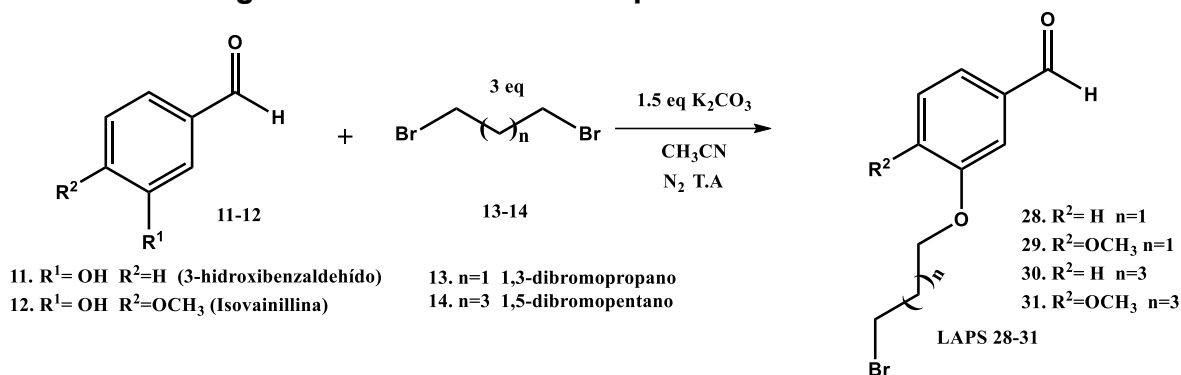
Esquema 5 Ruta de síntesis de los compuestos finales LAPS 1-4

En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor (**LAPS 24-27**) disuelto en 1mL de tolueno seco, se adicionó 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 4 horas. Posteriormente se rotaevaporó el disolvente y se obtuvieron desde productos sólidos hasta resinas, cada compuesto se purificó de acuerdo al estado físico que presentaron, en los anexos se describe la metodología de purificación de cada compuesto.



### 8.1.3 Síntesis de precursores y compuestos finales de la serie A LAPS 5-8

#### 8.1.3.1 Método general de síntesis de los precursores LAPS 28-31

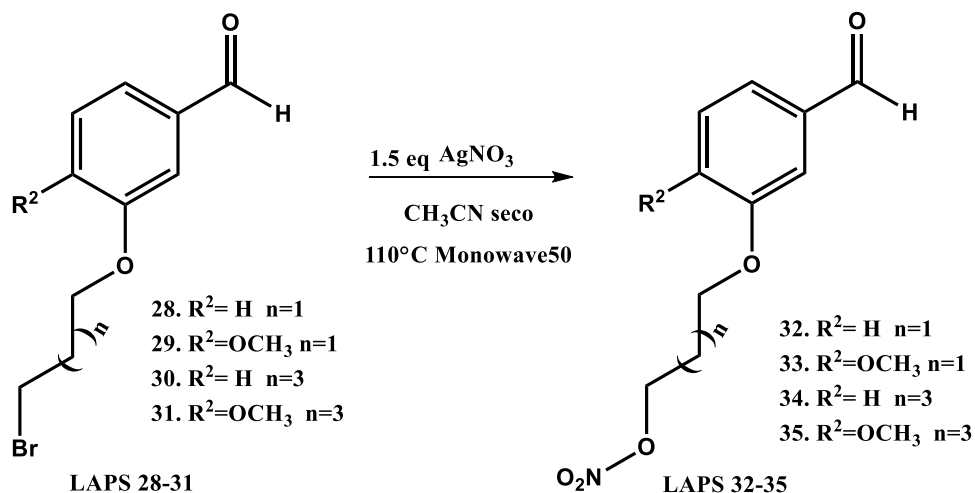


Esquema 6 Ruta de síntesis de los precursores LAPS 28-31

En un matraz bola de 25ml de una boca acoplado con un embudo de adición por presiones igualadas y agitación magnética, se añadió un equivalente del aldehído correspondiente (3-hidroxibenzaldehído o Isovainillina) disuelto en 2mL de acetonitrilo y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio manteniéndose en agitación por 45 minutos. Por otro lado, en el embudo se adicionaron 5mL de acetonitrilo con 3 equivalentes del halogenuro de alquilo correspondiente (1,3-dibromopropano o 1,5-dibromopentano), posterior a los 45 minutos se inició la adición gota a gota. Terminada la adición se cambió el embudo por una columna Vigreux para montar las condiciones de ambiente de nitrógeno. Los precursores se obtuvieron en tiempos de reacción de 14 a 15 horas. Posteriormente se rotaevaporó el disolvente obteniendo los precursores en estado líquidos, se les hizo una extracción con acetato de etilo/agua con un exceso de carbonato de calcio. Los precursores **LAPS 28-31** se obtuvieron en estado líquido se decidió almacenarlos en viales ámbar y en el congelador. Para comprobar que realmente se había obtenido los compuestos esperados se mandaron a pruebas de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y masas por EM-IE, en la parte de anexos se describen las señales obtenidas para cada precursor y su metodología.



### 8.1.3.2 Método general de síntesis de los precursores nitrooxialquilo LAPS 32-35

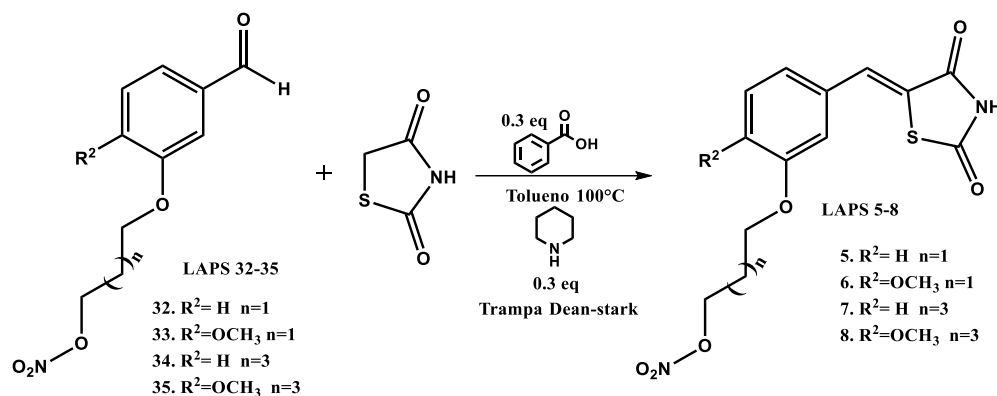


Esquema 7 Ruta de síntesis de los precursores LAPS 32-35

Para la síntesis de precursores nitrooxialquilo se utilizó el equipo Monowave50, de forma similar que en los anteriores experimentos, optimizando la obtención de los precursores en tiempos menores. En el reactor de vidrio del aparato se puso el precursor correspondiente (**LAPS 32-35**) en 2mL de acetonitrilo seco y se adicionaron los 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se cerró el reactor con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema sellado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de 110°C y 5mbar de presión. Obteniendo en 10 minutos (5 ciclos) los precursores, los cuales se obtuvieron en estados físicos tipo líquidos, estos precursores se purificaron mediante cromatografía en columna utilizando los sistemas de elución gradualmente Hexano:Acetato 90:10, Hexano:Acetato 80:20, Hexano:Acetato 70:30. En la parte de anexos se describen su metodología de cada precursor.



### 8.1.3.3 Método general de síntesis de los compuestos finales LAPS 5-8



**Esquema 8** Ruta de síntesis de los compuestos finales **LAPS 5-8**

En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor (**LAPS 32-35**) disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adicono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 4 horas. Posteriormente de rotaevaporó el disolvente y se obtuvieron desde productos sólidos hasta resinas, cada compuesto se purifico de acuerdo al estado físico que presentaron, en los anexos se describen la metodología de purificación de cada compuesto.





**Tabla 7 Resultados de la síntesis de los compuestos finales LAPS 1-8**

Compuesto	Peso molecular g/mol	Rendimiento aislado %	Estado físico	Punto de fusión °C
LAPS-1	324.3	15.0%	Sólido café claro	151.3-153.9
LAPS-2	354.3	20.1%	Sólido amarillo	172.6-175.5
LAPS-3	352.3	40.5%	Sólido café	121.5-124.7
LAPS-4	382.3	19.8%	Sólido amarillo	124.6-129.1
LAPS-5	324.3	11.3%	Sólido beige	105.9-108.2
LAPS-6	354.3	38.8%	Sólido amarillo	123.1-126.4
LAPS-7	352.3	32.7%	Sólido café	119.9-123.5
LAPS-8	382.3	7.0%	Sólido amarillo	129.9-132.1

#### **8.1.4 Caracterización estructural de los compuestos finales LAPS 1-8**

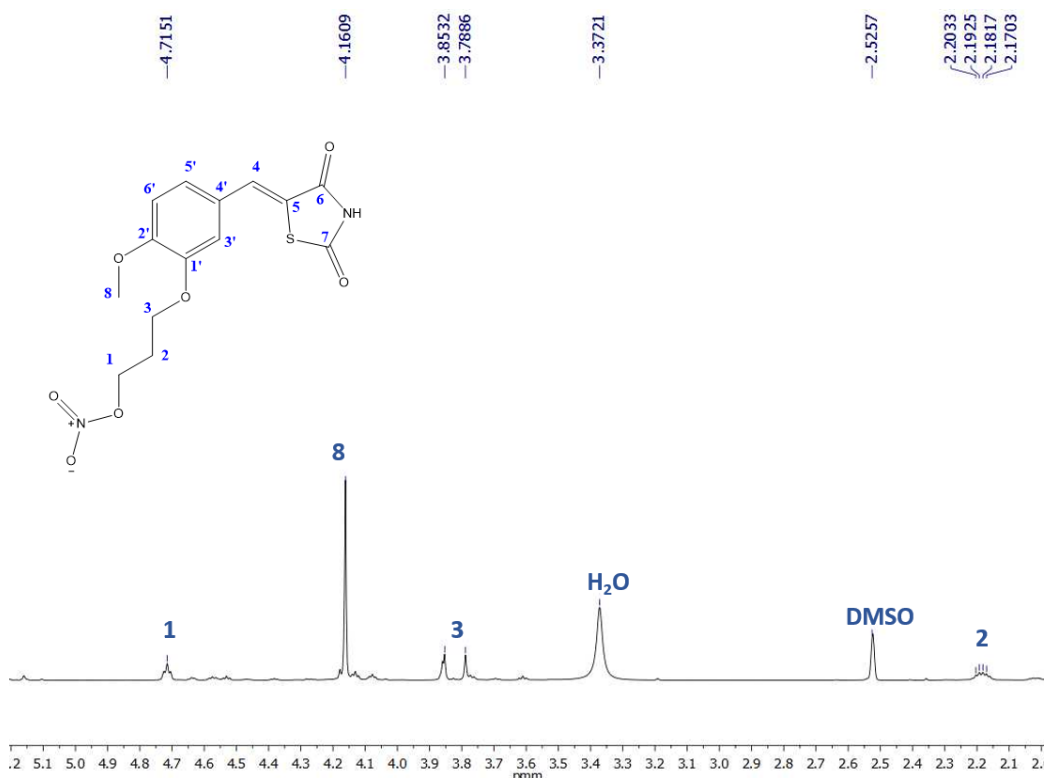
Tras haber sintetizado y purificado los compuestos **LAPS 1-8** estos fueron caracterizados mediante Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas. A continuación, se describen los espectros de **LAPS-6** que fue el compuesto que se priorizo en los ensayos biológicos.



## Asignación de los acoplamientos $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto LAPS-6

### Espectro de resonancia magnética nuclear de protón $^1\text{H}$ de LAPS-6

En la **Figura 20** se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ ) en la región de 5ppm a 2ppm del compuesto **LAPS-6**

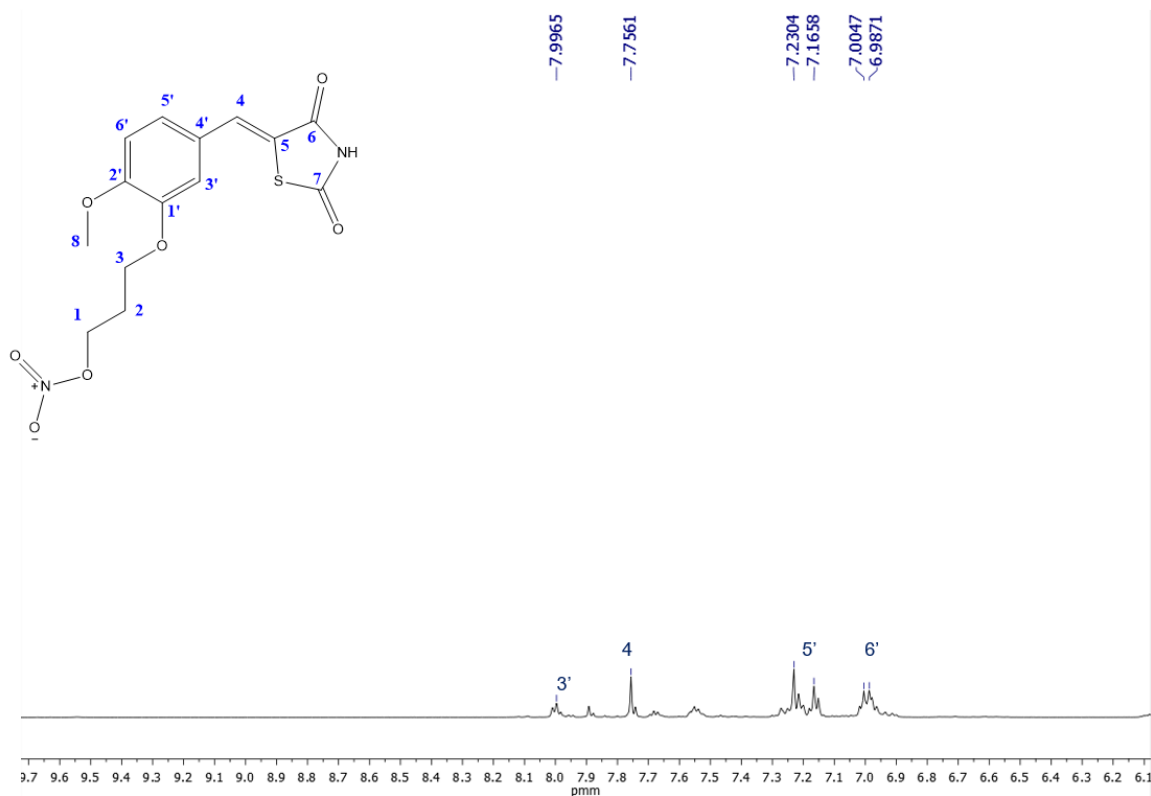


**Figura 20** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ ) de 5ppm a 2ppm del compuesto **LAPS-6**

En la **Figura 20** se observa el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ ) en la región de 5ppm a 2ppm del compuesto **LAPS-6**. En 2.2 ppm se observa una señal que integra para dos protones y corresponde los hidrógenos de la posición 2 de la cadena alquímica, en 3.85ppm se muestra una señal doble que integra para dos protones y corresponde a los hidrógenos del metileno de la posición 3 de la cadena y son desplazados por su cercanía con el oxígeno, en 4.16ppm se tiene una señal que integra para tres protones que es un singulete característico de los  $\text{CH}_3$  y este corresponde al metoxilo de la posición 8, en 4.71ppm se tiene una señal que integra para dos protones y corresponde a los de la posición 1 que son desplazados por su cercanía con el nitro-éster.



En la **Figura 21** se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) en la región de 9ppm a 6ppm del compuesto **LAPS-6**.



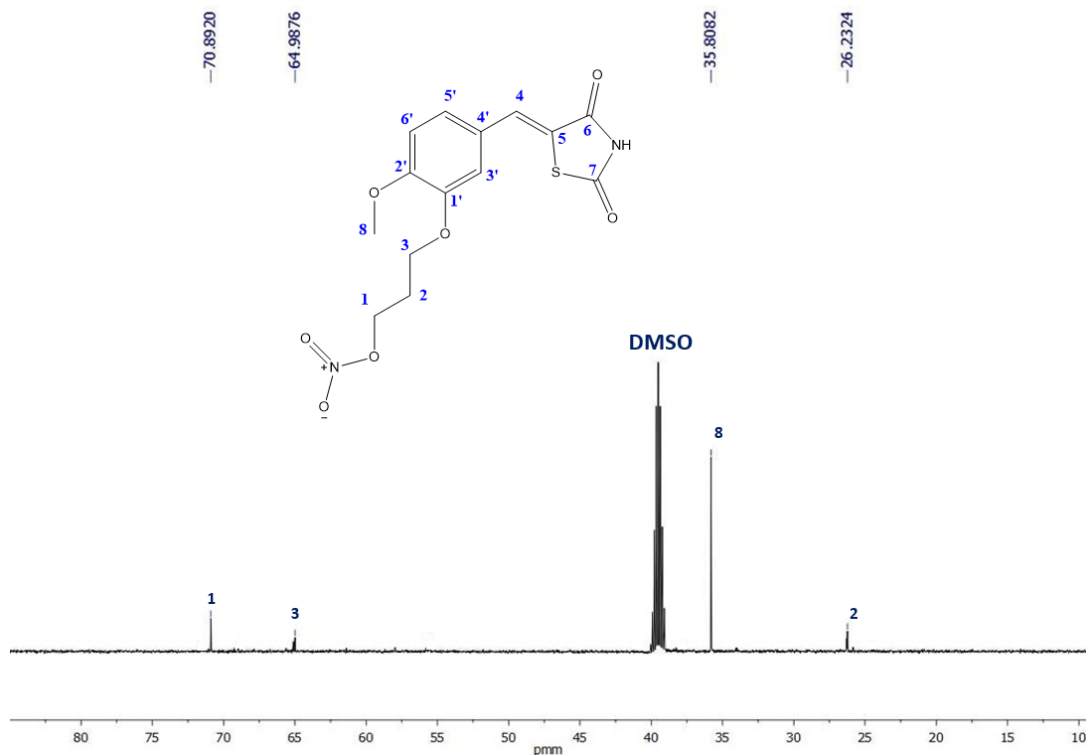
**Figura 21** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 9ppm a 6ppm del compuesto **LAPS-6**.

En 7.00ppm se muestra una señal que integra para un protón y corresponde al de la posición 6' del anillo aromático, en 7.23ppm se observa una señal que integra para un protón y corresponde al de la posición 5' del anillo aromático, en 7.75ppm se tiene una señal que integra para un protón y corresponde al protón vinílico de la posición 4 del enlace entre el anillo y la TZD, en 7.99ppm se tiene una señal que integra para un protón y corresponde al de la posición 3' del anillo aromático.



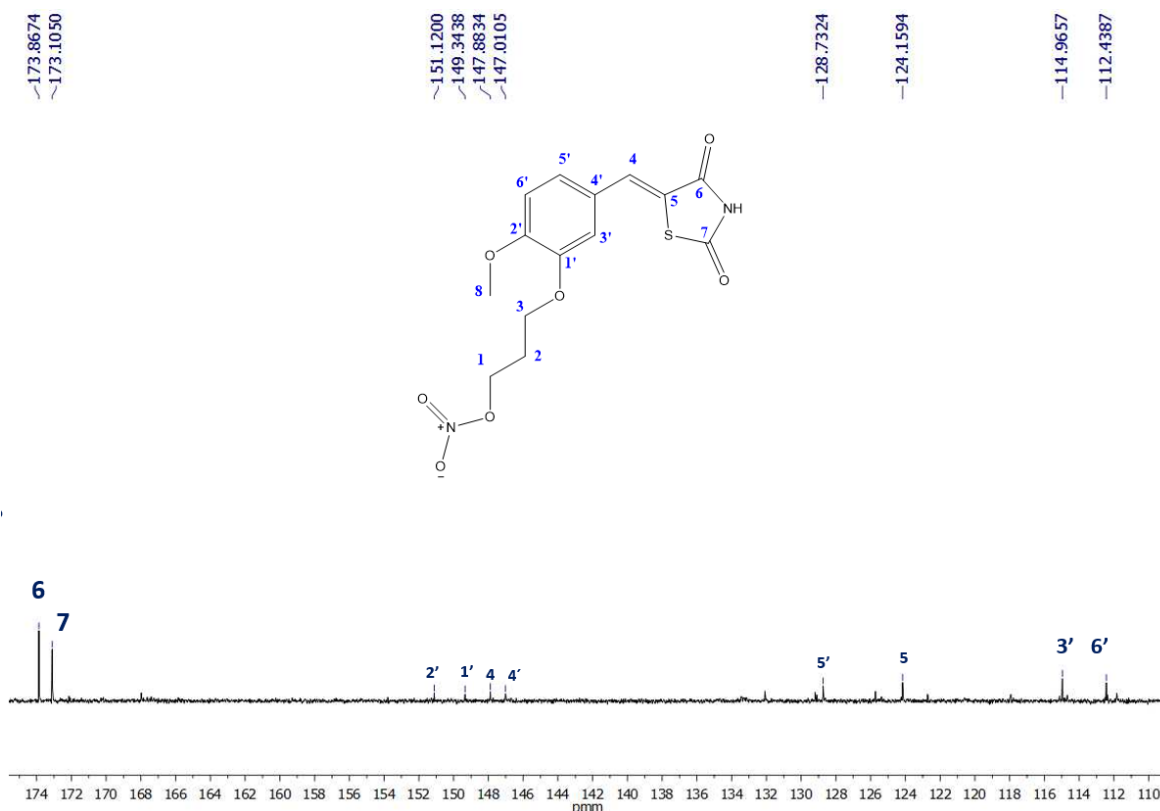
## Espectro de resonancia magnética nuclear de protón $^{13}\text{C}$ de LAPS-6

En la **Figura 22** se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ ) en la región de 80ppm a 10ppm del compuesto **LAPS-6**



**Figura 22** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO}_{d6}$ ) de 80ppm a 10ppm del compuesto **LAPS-6**

En la **Figura 22** se observan las señales de los carbonos alifáticos, en 26.2 ppm se tiene una señal que corresponde al C-2 de la cadena alifática, en 35.8 ppm una señal alargada característica de los metilos y corresponde al C-8 que es un metoxilo, en esta parte se observa la señal del DMSO con su patrón de desdoblamiento característico. En 64.9 ppm se muestra una señal que corresponde al C-3 de la cadena alifática y que aparece en este rango debido a que es desplazado por su cercanía con el oxígeno del éter, finalmente en 70.8 ppm se tiene una señal que corresponde al C-1 que está más desplazado por su cercanía con el oxígeno del nitroso-éster.



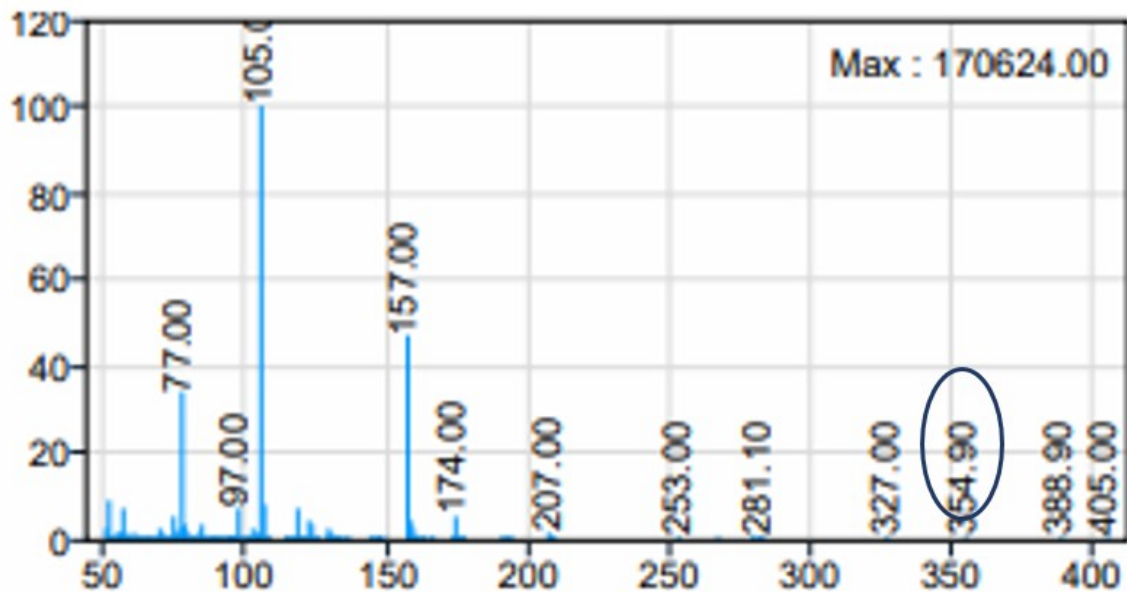
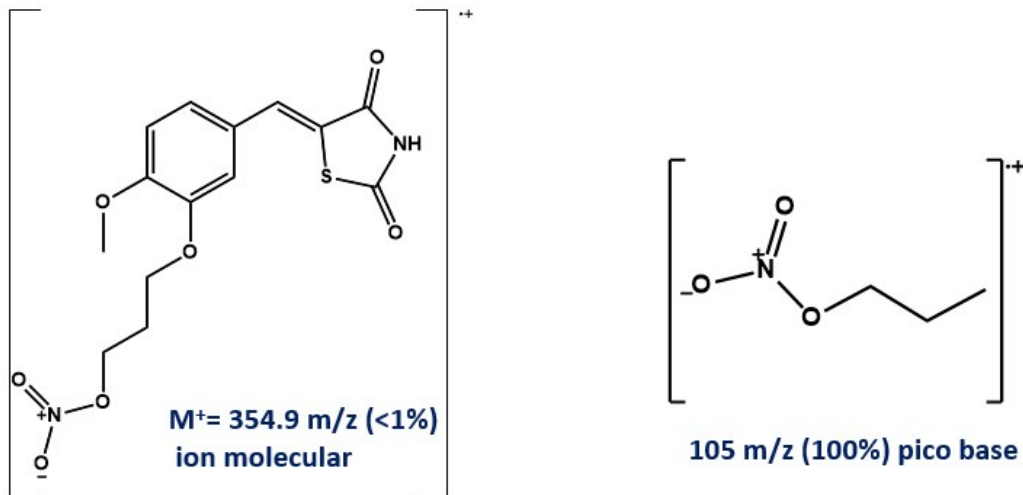
**Figura 23** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de 174ppm a 110ppm del compuesto **LAPS-6**

En la **Figura 23** se observa el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **LAPS-6** en la región que va de 175 ppm a 110ppm. En 112.4 ppm se tiene la señal de C-6' y a 114.9 ppm la señal de C-3' que aparecen en la región de los carbonos correspondientes al anillo de benceno. En 124.1 ppm se tiene una señal que corresponde a C-5 que es el carbono cuaternario del anillo de tiazolidindiona. En 128.7ppm se tiene una señal que corresponde al C-5' del anillo aromático. En 147.0 ppm se tiene una señal pequeña que es característica de los carbonos cuaternarios y que corresponde a C-4' del anillo, en 147.8 ppm una señal que corresponde al C-4 del enlace entre el anillo aromático y la TZD. En 149.1 ppm una señal pequeña característica de carbono cuaternario correspondiente al C-1' del anillo aromático y aparece hasta este rango debido a que es desplazada por su cercanía con el oxígeno, al igual que la señal de 151.1 ppm corresponde al C-2' también es carbono cuaternario y es desplazado por el sustituyente. En 173.8ppm y 173.1 ppm se tiene las señales de los carbonilos C-6 y C-7 del anillo. Se obtuvieron 14 señales de carbono que son las esperadas para el compuesto **LAPS-6**.



### Espectro de masas (EM-IE) del compuesto LAPS-6

En la **Figura 8** se tiene el espectro de masas (IE) del compuesto **LAPS-6**, se tiene el  $M^+$  en 354.9 m/z con una abundancia relativa de <1%. En 105m/z se tiene el pico base con una abundancia relativa del 100% que corresponde al fragmento de los carbonos con el nitro-éster resultante de la ruptura del enlace éter.



**Figura 24** Espectro de masas (EM-IE) del compuesto **LAPS-6**



## Asignación de los desplazamientos $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ de los compuestos LAPS 1-8

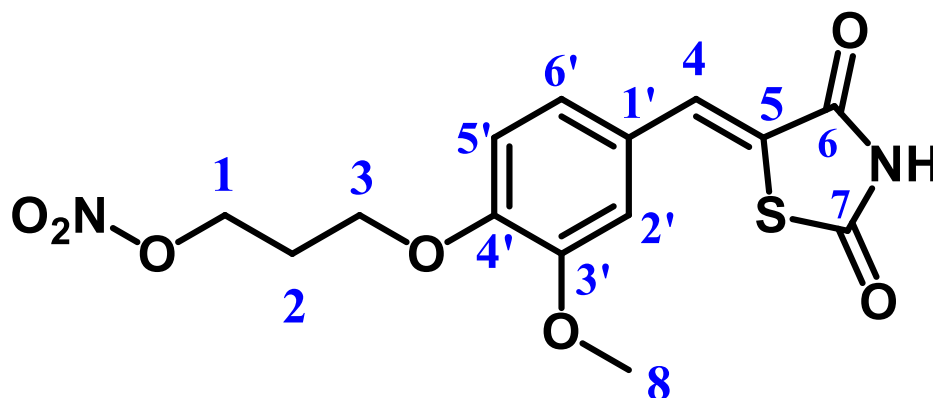
**Tabla 8** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  para LAPS-1

LAPS-1

Posición	$^1\text{H}$
	$\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
1	4.19 ( <i>dd</i> , 2H)
2	2.35 ( <i>m</i> , 1H)
3	3.95 ( <i>dd</i> , 2H)
4	7.26 ( <i>s</i> , 1H)
5	-----
6	-----
7	-----
1'	-----
2'	7.45 ( <i>d</i> , 2H, $J=8.0\text{Hz}$ )
3'	7.00 ( <i>d</i> , 2H, $J=8.0\text{Hz}$ )
4'	-----
5'	7.00 ( <i>d</i> , 2H, $J=8.0\text{Hz}$ )
6'	7.45 ( <i>d</i> , 2H, $J=8.0\text{Hz}$ )



**Tabla 9** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para LAPS-2



**LAPS-2**

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	4.15 ( <i>t</i> , 2H)	66.1
2	2.26 ( <i>m</i> , 2H)	31.7
3	3.65 ( <i>t</i> , 2H)	66.1
4	7.74 ( <i>s</i> , 1H)	132.0
5	-----	120.6
6	-----	167.9
7	-----	167.3
8	3.82 ( <i>s</i> , 3H)	55.6
1'	-----	125.9
2'	7.20 ( <i>d</i> , 3H)	113.2
3'	-----	149.1
4'	-----	149.7
5'	7.20 ( <i>d</i> , 3H)	113.6
6'	7.20 ( <i>d</i> , 3H)	123.6





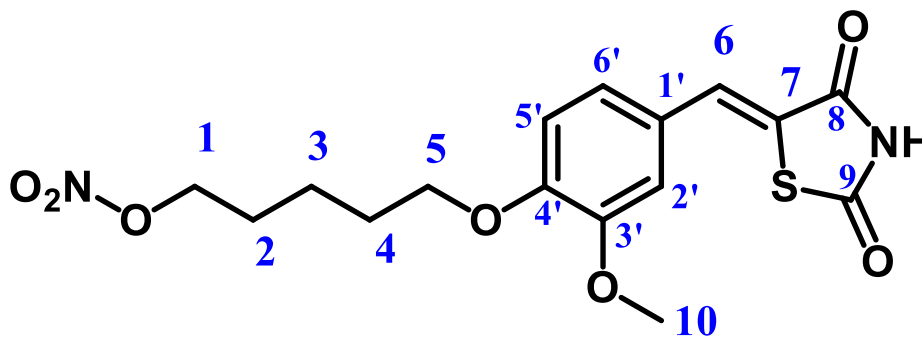
**Tabla 10** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para LAPS-3

**LAPS-3**

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)
1	4.04 ( <i>t</i> , 2H)	73.7
2	1.86-1.53 ( <i>m</i> , 6H)	27.6
3	1.86-1.53 ( <i>m</i> , 6H)	24.19
4	1.86-1.53 ( <i>m</i> , 6H)	31.8
5	3.55 ( <i>t</i> , 2H)	67.6
6	7.73 ( <i>s</i> , 1H)	120.45
7	-----	116.2
8	-----	167.8
9	-----	168.0
1'	-----	125.4
2'	7.54 ( <i>d</i> , 1H, $J=8.7\text{Hz}$ )	132.0
3'	7.08 ( <i>d</i> , 1H, $J=8.7\text{Hz}$ )	115.3
4'	-----	160.3
5'	6.91 ( <i>d</i> , 1H, $J=8.6\text{Hz}$ )	115.3
6'	7.45 ( <i>d</i> , 1H, $J=8.7\text{Hz}$ )	132.0



**Tabla 11** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para LAPS-4

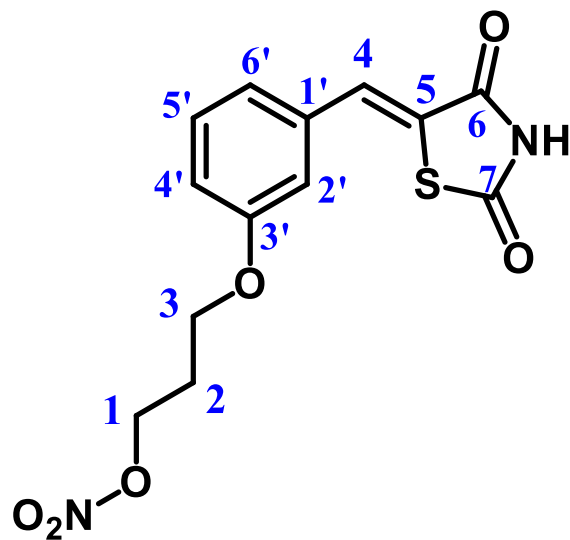


**LAPS-4**

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	4.09 (t, 2H)	68.6
2	1.95-1.64(m, 6H)	32.3
3	1.95-1.64(m, 6H)	28.1
4	1.95-1.64(m, 6H)	24.1
5	3.44 (t, 2H)	33.4
6	7.26 (s, 1H)	149.6
7	-----	134.6
8	-----	167.4
9	-----	167.0
10	3.91 (s, 3H)	55.99
1'	-----	150.9
2'	6.99 (s, 1H)	112.8
3'	-----	125.7
4'	-----	119.3
5'	7.11 (d, 1H, J=9 Hz)	112.5
6'	6.94 (d, 1H, J=8 Hz)	124.8



**Tabla 12** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para LAPS-5.

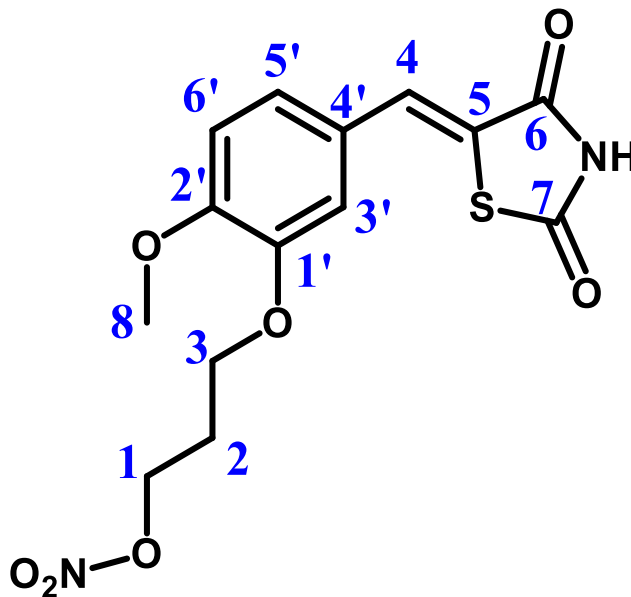


**LAPS-5**

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	4.1 ( <i>t</i> , 2H)	68.3
2	2.2 ( <i>m</i> , 2H)	31.6
3	3.6 ( <i>t</i> , 2H)	65.5
4	7.7 ( <i>s</i> , 1H)	130.4
5	-----	123.8
6	-----	167.7
7	-----	167.1
1'	-----	134.4
2'	7.18 ( <i>d</i> , 1H)	116.8
3'	-----	158.7
4'	7.09 ( <i>dd</i> , 1H)	115.7
5'	7.45 ( <i>t</i> , 2H)	131.6
6'	7.45 ( <i>t</i> , 2H)	122.0



**Tabla 13** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para LAPS-6

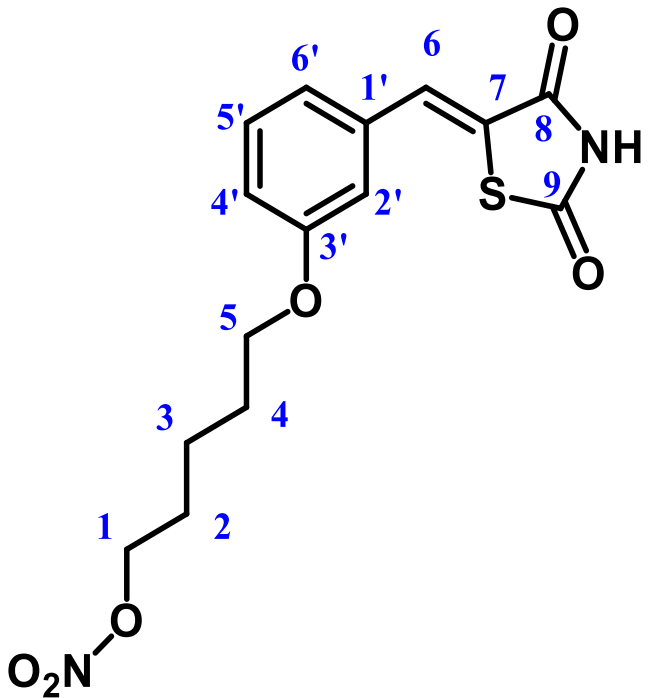


**LAPS-6**

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	4.7 ( <i>t</i> , 3H)	70.8
2	2.2 ( <i>m</i> , 2H)	26.2
3	3.8 ( <i>dd</i> , 2H)	64.9
4	7.7 ( <i>s</i> , 3H)	147.8
5	-----	124.1
6	-----	173.8
7	-----	173.1
8	4.16 ( <i>s</i> , 3H)	35.8
1'	-----	149.1
2'	-----	151.1
3'	7.99 ( <i>d</i> , 1H)	114.9
4'	-----	147.0
5'	7.23-7.16 ( <i>dd</i> , 1H, $J=8.4\text{Hz}$ )	128.7
6'	7.00-6.98 ( <i>m</i> , 1H, $J=10\text{Hz}$ )	112.4



**Tabla 14** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para LAPS-7

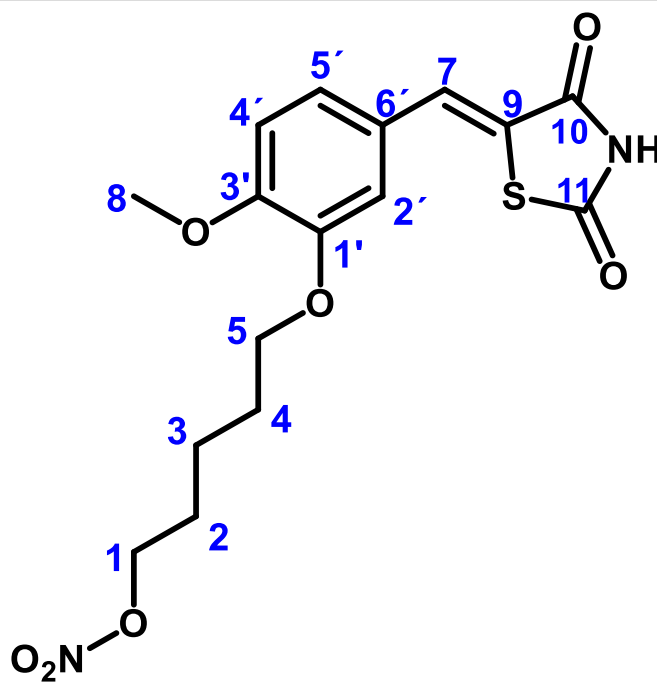


**LAPS-7**

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	4.00 ( <i>t</i> , 2H)	67.3
2	1.95-1.64 ( <i>m</i> , 6H)	27.8
3	1.95-1.64 ( <i>m</i> , 6H)	24.5
4	1.95-1.64 ( <i>m</i> , 6H)	31.9
5	3.45 ( <i>t</i> , 2H)	33.2
6	7.73 ( <i>s</i> , 1H)	158.9
7	-----	129.7
8	-----	167.3
9	-----	167.8
1'	-----	132.1
2'	7.41 ( <i>s</i> , 1H)	115.0
3'	-----	134.1
4'	7.36 ( <i>t</i> , 1H, $J=8\text{Hz}$ )	115.0
5'	7.08 ( <i>d</i> , 1H, $J=8\text{Hz}$ )	122.1
6'	6.99 ( <i>dd</i> , 1H $J=2\text{Hz}$ )	116.3



**Tabla 15** Desplazamientos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para LAPS-8



**LAPS-8**

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)
1	4.02 (t, 2H)	68.1
2	1.90-1.15 (m, 2H)	31.9
3	1.90-1.15 (m, 2H)	24.3
4	1.90-1.15 (m, 2H)	27.6
5	3.58 (t, 2H)	55.7
7	7.72 (s, 1H)	148.0
8	3.84 (s, 1H)	35.0
1'	-----	150.8
2'	7.20 (s, 1H)	112.2
3'	-----	150.8
4'	7.18 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$ )	114.4
5'	7.14 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$ )	123.6
6'	-----	131.6
9	-----	125.8
10	-----	168.3
11	-----	181.1



## 8.2 Parte *in silico*

### 8.2.1 Predictor del Espectro de Actividad Biológica para Sustancias (PASS, por sus siglas en inglés *Prediction of Activity Spectra for substances*)

Los porcentajes de probabilidad que el servidor nos arroja son dados de acuerdo a una comparación de la estructura de las moléculas con la base de datos del servidor, utilizando una probabilidad de tipo Bayesiana.

**Tabla 1** Resultados de la predicción de porcentajes de probabilidad de actividad de inactividad de la serie A de compuestos LAPS 1-4 Pa=Probabilidad de actividad Pi=Probabilidad de Inactividad

Actividad SERIE A	LAPS-1		LAPS-2		LAPS-3		LAPS-4	
	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>
Antidiabético	<b>67%</b>	0.7%	<b>60%</b>	0.1%	<b>63%</b>	0.1%	<b>55%</b>	0.1%
Agonista PPARs	<b>27%</b>	0.5%	<b>22%</b>	0.6%	<b>22%</b>	0.6%	<b>17%</b>	0.8%
Agonista PPAR $\gamma$	<b>37%</b>	0.4%	<b>32%</b>	0.5%	<b>32%</b>	0.5%	<b>27%</b>	0.6%
Donador de óxido nítrico	<b>33%</b>	0.1%	<b>26%</b>	0.1%	<b>32%</b>	0.1%	<b>25%</b>	0.1%
Vasodilatador	<b>44%</b>	0.2%	<b>51%</b>	0.2%	<b>43%</b>	0.1%	<b>49%</b>	0.2%
Vasoprotector	<b>43%</b>	0.6%	<b>41%</b>	0.6%	<b>52%</b>	0.3%	<b>50%</b>	0.3%



**Tabla 2** Resultados de la predicción de porcentajes de probabilidad de actividad de inactividad de la serie B de compuestos LAPS 5-8 Pa=Probabilidad de actividad Pi=Probabilidad de Inactividad

Actividad	LAPS-5		LAPS-6		LAPS-7		LAPS-8	
	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>
Antidiabético	<b>63%</b>	0.1%	<b>56%</b>	0.1%	<b>62%</b>	0.1%	<b>55%</b>	0.1%
Agonista PPARs	<b>32%</b>	0.5%	<b>17%</b>	0.8%	<b>22%</b>	0.7%	<b>17%</b>	0.8%
Agonista PPAR $\gamma$	<b>9%</b>	0.6%	<b>28%</b>	0.6%	<b>31%</b>	0.5%	<b>27%</b>	0.1%
Donador de óxido nítrico	<b>30%</b>	0.1%	<b>26%</b>	0.1%	<b>29%</b>	0.1%	<b>25%</b>	0.1%
Vasodilatador	<b>43%</b>	0.3%	<b>48%</b>	0.2%	<b>44%</b>	0.2%	<b>49%</b>	0.2%
Vasoprotector	<b>48%</b>	0.4%	<b>48%</b>	0.4%	<b>50%</b>	0.3%	<b>50%</b>	0.3%

De acuerdo a los resultados obtenidos (**Tabla 1 y Tabla 2**) del servidor PASS, la serie de compuestos **LAPS 1-8** tiene probabilidades muy altas de comportarse como antidiabéticos, vasodilatadores, y vasoprotectores. Además, presentaron probabilidades medias de ser Agonistas de los receptores PPAR en especial de PPAR $\gamma$  y de ser donadores de óxido nítrico. Con estas predicciones y con base en el diseño molecular se espera que los compuestos tengan la actividad biológica propuesta.





## 8.2.2 Predicción de las propiedades farmacocinética con el servidor AdmetSAR

En este servidor podemos evaluar las probabilidades de parámetros de farmacocinética, así como también de toxicidad. Para realizar estas probabilidades el servidor lo lleva a cabo mediante un estudio de relación estructura-actividad (SAR) contra la cantidad de los compuestos que tienen descritos en su base de datos.

**Tabla 3** Predicciones de absorción, metabolismo y toxicidad de la serie de compuestos **LAPS 1-8**

Propiedad ADMET	Valor / Probabilidad							
	LAPS-1	LAPS-2	LAPS-3	LAPS-4	LAPS-5	LAPS-6	LAPS-7	LAPS-8
<b>ABSORCION</b>								
Absorción intestinal humana	(+) 0.9707	(+) 0.9707	(+) 0.9707	(+) 0.9707	(+) 0.9707	(+) 0.9707	(+) 0.9707	(+) 0.9707
Absorción oral humana	(+) 0.7714	(+) 0.7714	(+) 0.6857	(+) 0.6857	(+) 0.6714	(+) 0.7571	(+) 0.6143	(+) 0.7000
<b>METABOLISMO</b>								
Sustrato de glicoproteína-P	(-) 0.8815	(-) 0.6404	(-) 0.8732	(-) 0.6315	(-) 0.8308	(-) 0.6439	(-) 0.8162	(-) 0.6264
Inhibidor de glicoproteína-P	(-) 0.8704	(-) 0.8445	(-) 0.6156	(-) 0.5148	(-) 0.8047	(-) 0.6829	(-) 0.6004	(-) 0.5603
Sustrato CYP3A4	(+) 0.6194	(+) 0.6429	(+) 0.6284	(+) 0.6463	(+) 0.6394	(+) 0.6377	(+) 0.6478	(+) 0.6460
Sustrato CYP2C9	(-) 0.8038	(-) 0.8038	(-) 0.8038	(-) 0.8038	(-) 0.8038	(-) 0.8038	(-) 0.8030	(-) 0.8038
Sustrato CYP2D6	(-) 0.8446	(-) 0.8446	(-) 0.8446	(-) 0.8446	(-) 0.8446	(-) 0.8446	(-) 0.8446	(-) 0.8446
<b>TOXICIDAD</b>								



Carcinogenicidad	(-) 0.8109	(-) 0.8109	(-) 0.8109	(-) 0.8109	(-) 0.8109	(-) 0.8109	(-) 0.8109	(-) 0.8109
Mutagenicidad (AMES)	(+) 0.5800	(+) 0.5600	(+) 0.5300	(+) 0.5300	(+) 0.5500	(+) 0.5700	(+) 0.5200	(+) 5400

En la **Tabla 3** se muestran los resultados de absorción de la serie de compuestos **LAPS 1-8**, los cuales tienen buenas probabilidades de presentar absorción por la vía oral y absorción intestinal de acuerdo a estas estimaciones. En cuanto a las predicciones de metabolismo, los compuestos tuvieron buenas probabilidades de no ser sustratos ni inhibidores de glicoproteína P, que es una bomba de eflujo de fármacos, por lo que con estas predicciones se espera que no presenten problema de resistencia a fármacos por la glicoproteína P. En cuanto a la probabilidad de ser sustratos de alguna isoforma del CYP450, los compuestos tuvieron una probabilidad media de ser metabolizados por el CYP3A4 que es la isoforma más abundante de esta familia y la encargada de biotransformar a la mayoría de los fármacos, por lo que se realizaron ensayos *in silico* posteriores con otros servidores quimioinformáticos para evaluar y corroborar este parámetro. En las predicciones de Toxicidad los compuestos tuvieron altas probabilidades de no ser carcinogénicos, sin embargo, presentaron una alerta media de ser mutagénicos en la prueba de AMES, esto se le atribuye a la presencia del grupo nitro en la estructura de los compuestos, esta alerta se tomará en cuenta para el análisis de consenso farmacológico.



### 8.2.3 Predicción de efectos toxicológicos con OSIRIS DataWarrior

Programa computacional que predice posibles efectos toxicológicos de la molécula: mutagenicidad, tumorigénico, efectos reproductivos e irritante. La predicción se da en un código de color de escala de semáforo. Este programa compara un grupo de compuestos tóxicos y un conjunto de compuestos no tóxicos, se basa en un conjunto pre-calculado de un fragmento estructural.

**Tabla 4** Probabilidad de toxicidad con el programa OSIRIS

Riesgos de toxicidad	LAPS-1	LAPS-2	LAPS-3	LAPS-4	LAPS-5	LAPS-6	LAPS-7	LAPS-8	Pioglitazona
Mutagenicidad	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Tumorigenicidad	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Irritante	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Efectos reproductivos	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Como se muestra en la **Tabla 4**, ninguno de los compuestos de la serie **LAPS 1-8** tiene alertas de ser mutagénico, tumorigénico, irritante o con efectos reproductivos a largo plazo. Esto es muy importante tomar en cuenta en el diseño de moléculas bioactivas; si tuviera alguna probabilidad de poseer las alertas antes mencionadas se tendrá que tomar en cuenta para la evaluación en los ensayos biológicos, pero en este caso los compuestos no muestran alerta alguna, y se prevé que sean más



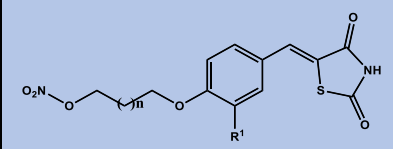
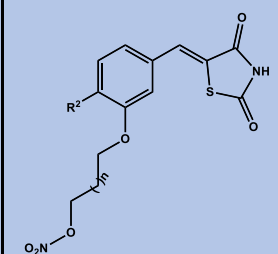
seguros que Pioglitazona debido a que esta molécula presenta una alerta alta de tener efectos reproductivos.

## 8.2.4 Predicción de efectos toxicológicos con ACD/ToxSuite

### 8.2.4.1 Probabilidad de bloqueo de canales hERG

Los canales hERG son propensos a interactuar con fármacos lipofílicos básicos causando cardiotoxicidad, son importantes debido regulan la repolarización de la acción ventricular moviendo el ion  $K^+$  que prolonga la duración del intervalo QT. Estos provocan severos efectos cardiacos y esto puede generar fibrilación ventricular y arritmias.<sup>56</sup>

Tabla 5 Probabilidad de bloqueo de canales hERG de la serie de compuestos LAPS 1-8

<b>Compuestos Serie A</b> 	<b>% Probabilidad de bloqueo de canales hERG</b>	<b>Compuestos Serie B</b> 	<b>% Probabilidad de bloqueo de canales hERG</b>
<b>LAPS-1</b> R <sup>1</sup> = H n=1	16%	<b>LAPS-5</b> R <sup>2</sup> = H n=1	22%
<b>LAPS-2</b> R <sup>1</sup> =OCH <sub>3</sub> n=1	16%	<b>LAPS-6</b> R <sup>2</sup> =OCH <sub>3</sub> n=1	21%
<b>LAPS-3</b> R <sup>1</sup> =H n=3	45%	<b>LAPS-7</b> R <sup>2</sup> = H n=3	37%
<b>LAPS-4</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> n=3	46%	<b>LAPS-8</b> R <sup>2</sup> =OCH <sub>3</sub> n=3	35%

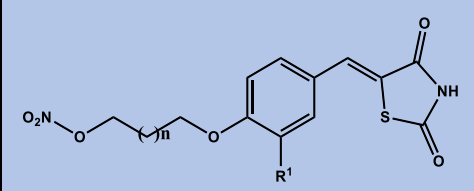


<b>CLORFENAMINA</b>	93%	
---------------------	-----	--

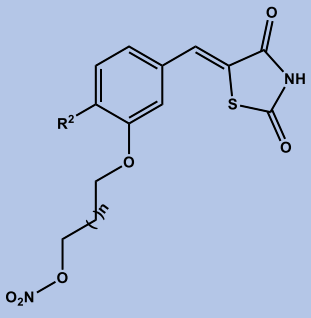
De acuerdo con los resultado de la **Tabla 5**, los compuestos **LAPS-1**, **LAPS-2**, **LAPS-5**, **LAPS-6**, **LAPS-7** Y **LAPS-8** tienen muy bajas probabilidades de bloquear los canales hERG por lo que se espera que no causen cardiotoxicidad. Por otro lado, los compuestos **LAPS-3** y **LAPS-4** tienen probabilidades medias de ser bloqueadores de canales hERG sin embargo no se descarta la evaluación de estos compuestos debido a que se toma como control a clorfenamina que es un antihistamínico usado actualmente en la terapéutica y es un conocido bloqueador de estos canales, por lo que esta alerta moderada se tendrá en cuenta para el Análisis de consenso farmacológico.

#### 8.2.4.2 Probabilidad de toxicidad aguda de la serie de compuestos (DL<sub>50</sub>) con ACD/ToxSuite

**Tabla 6** Probabilidad de toxicidad aguda de la serie de compuestos **LAPS 1-8**

Compuestos Serie A 	DL <sub>50</sub> mg/kg				Categoría OECD
	Ratón		Rata		
	IP	Oral	IP	Oral	
<b>LAPS-1</b> R <sup>1</sup> = H n=1	570	1300	170	470	3-4
<b>LAPS-2</b> R <sup>1</sup> =OCH <sub>3</sub> n=1	570	1200	200	510	3-4
<b>LAPS-3</b> R <sup>1</sup> =H n=3	620	1200	170	570	3-4
<b>LAPS-4</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> n=3	640	1200	200	630	3-4



<b>Compuestos Serie B</b> 	<b>DL<sub>50</sub> mg/kg</b>				<b>Categoría OECD</b>
	<b>Ratón</b>		<b>Rata</b>		
	<b>IP</b>	<b>Oral</b>	<b>IP</b>	<b>Oral</b>	
<b>LAPS-5</b> R <sup>2</sup> = H n=1	730	1300	170	500	3-4
<b>LAPS-6</b> R <sup>2</sup> =OCH <sub>3</sub> n=1	550	1100	200	550	3-4
<b>LAPS-7</b> R <sup>2</sup> = H n=3	650	1200	170	530	3-4
<b>LAPS-8</b> R <sup>2</sup> =OCH <sub>3</sub> n=3	660	1200	200	590	3-4
<b>Pioglitazona</b>	440	1900	400	1100	3-4

Las dosis letales medias obtenidas para la serie de compuestos **LAPS 1-8** con el programa ACD/TOX SUITE (**Tabla 6**) caen en un rango de categoría OECD 3-4 que significa: TOXICIDAD MODERADA, este rango es donde se encuentra la mayoría de los fármacos disponibles en el mercado. De acuerdo a los resultados obtenidos se requieren dosis altas para la vía oral y vía IP para causar toxicidad aguda en ratones y rata, por lo que estos valores nos dan una pauta de un rango de dosis en los posteriores ensayos biológicos en modelos murinos.



### 8.2.5 Acoplamiento molecular inverso con el servidor Dia-DB

Servidor web y base de datos de dominio público que realiza un acoplamiento molecular inverso en un conjunto de dianas terapéuticas protéicas que son claves para el tratamiento de la diabetes. Los resultados en la **Tabla 7**, muestran que fueron las de mayor afinidad para las dianas terapéuticas como PPAR $\gamma$  y GPR40. Lo que nos da una pauta de que estas moléculas puedan tener buena afinidad al sitio de reconocimiento de ligandos de los receptores PPAR $\gamma$ , por lo que a partir de estos resultados se harán acoplamientos moleculares dirigidos hacia los receptores con mejor afinidad para ver las interacciones en el sitio activo de los receptores y como interaccionan con los aminoácidos de estos mismos.

**Tabla 7** Energías de afinidad de la serie **LAPS 1-8** con las diferentes dianas que realiza el servidor DIA-DB

Proteína	Código PDB	kcal/mol							
		LAPS-1	LAPS-2	LAPS-3	LAPS-4	LAPS-5	LAPS-6	LAPS-7	LAPS-8
Peroxisoma proliferador-activado receptor gamma	2FVJ	-8	-8.2	-8.2	-8.2	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9
Free Fatty acid receptor 1/ GPR40	4PHU	-7.9	-7.8	-8.4	-8	-8.3	-8.3	-8.6	-8.2
Aldosa reductasa	3G5E	-7.7	-7.8	-7.9	-7.8	-9	-9	-8.9	-9.1
Corticoesteroide 11-beta-deshidrogenasa isoenzima 1	4K1L	-7.5	-7.8	-7.4	-7.7	-7.4	-7.4	-7.8	-7.8
Peroxisoma proliferador-activado receptor delta	3PEQ	-7.4	-7.3	-7.5	-7.5	-7.6	-7.6	-7.7	-7.7



<b>Dipeptidil peptidasa 4</b>	4A5S	-7.4	-7.4	-7.9	-7.5	-7.4	-7.4	-7.1	-7.6
<b>Glucocinasa</b>	3IMX	-7.4	-7.5	-7.1	-7.8	-8.1	-8.1	-8.1	-7.8
<b>Precursor pancreático alfa-amilasa</b>	4GQR	-7.2	-7	-7.4	-6.7	-7.1	-7.1	-6.9	-6.9
<b>Maltasa-glucoamilasa intestinal</b>	3L4Y	-7	-7.8	-6.6	-6.6	-6.4	-6.4	-6.7	-6
<b>Tirosina-proteína fosfatasa no receptor tipo 9</b>	4GE6	-6.8	-6.9	-7	-7	-7	-7	-6.5	-6.8
<b>Glucógeno fosforilasa (Isoforma del hígado)</b>	3DDS	-6.7	-6.8	-6.9	-7	-7.8	-7.8	-7.8	-7.1
<b>Precursor receptor de insulina</b>	3EKN	-6.5	-6.4	-6.3	-6	-6.3	-7.8	-6.1	-6.9
<b>Peroxisoma proliferador-activado receptor alfa</b>	3FEI	-6.4	-6.1	-7.4	-7.1	-6.4	-6.5	-6.9	-6.9
<b>Receptor nuclear subfamilia 5 grupo A miembro 2</b>	4DOR	-6.1	-5.9	-6.3	-6.4	-6.1	-6.3	-6.3	-6.6





## 8.2.6 Acoplamiento molecular refinado con MOE

Para realizar el acoplamiento molecular refinado se utilizó el programa MOE. La estructura cristalizada utilizada para el receptor de PPAR- $\gamma$  fue el PDB:5U5L. Debido a la estructura de tipo éster de nitrooxi de la serie de compuestos se decidió realizar el acoplamiento molecular con el metabolito de tipo alcohol, debido a que cuando las moléculas tienen contacto con las esterasas del plasma se metabolizan a esta forma. Se realizó un acoplamiento para validar el ligando cocrystalizado (Rosiglitazona) obteniendo un RMSD de 0.0054 Å<sup>2</sup>, después de la validación se realizó el acoplamiento de los metabolitos (**LAPS 1-8M**) de la serie **LAPS 1-8** donde se realizaron 50 repeticiones de cada metabolito de las moléculas y se seleccionó la mejor pose con las mejores interacciones. En la **Tabla 8** se muestran los resultados obtenidos

**Tabla 8** Energías de unión de los metabolitos de la serie **LAPS 1-8**, su energía de unión, constante de afinidad y las interacciones con aminoácidos de importancia.

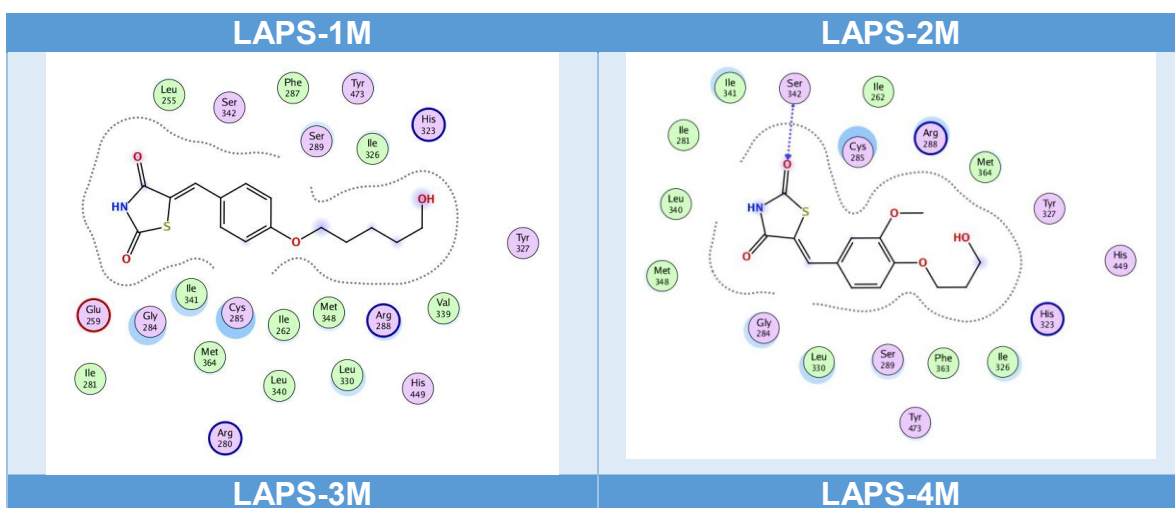
Metabolito	$\Delta G$ MOE Kcal/mol	Ki $\mu M$	Interacciones con los aminoácidos de importancia farmacofórica MOE
<b>LAPS-1M</b>	-7.52	3.17	His449, Tyr473, His223, Ser289, Arg280, Arg288, Met348 y Ser342
<b>LAPS-2M</b>	-7.25	5.00	His449, Tyr473, His223, Ser289, Arg288, Met348 y Ser342
<b>LAPS-3M</b>	-7.53	3.12	His449, Tyr473, Ser289, Arg280, Arg288, Met348 y Ser342
<b>LAPS-4M</b>	-8.00	1.41	His449, Tyr473, His223, Ser289, Arg288, Met348 y Ser342
<b>LAPS-5M</b>	-6.71	12.41	His449, Tyr473, His 223, Arg288 y Ser342
<b>LAPS-6M</b>	-7.09	6.55	His449, Tyr473, His223, Ser289, Arg288, Met348 y Ser342
<b>LAPS-7M</b>	-7.36	3.84	His449, Tyr473, His223, Ser289, Arg288, Met348 y Ser342
<b>LAPS-8M</b>	-8.36	0.070	His449, Tyr473, Ser289, Arg288, Met348 y Ser342

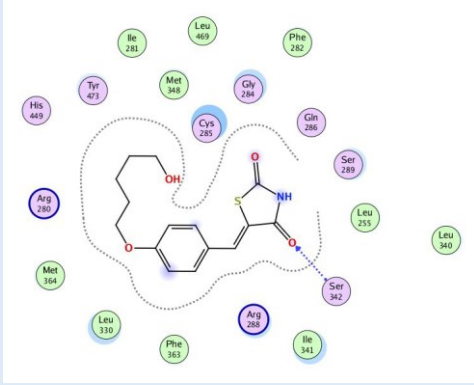
El sitio de activación del receptor PPAR- $\gamma$  tiene forma de brazo en Y, este a su vez este puede dividirse en tres secciones:<sup>57</sup>



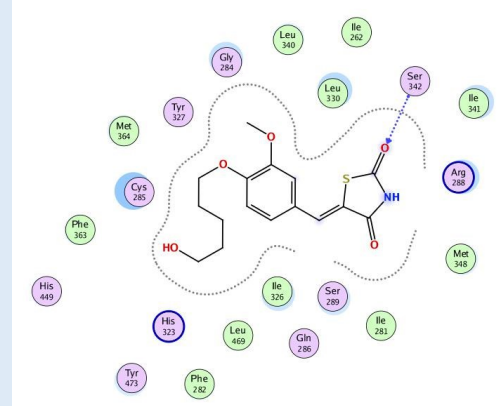
- Cavity 1: activator function where the polar head fragment of the synthesized molecules and the necessary amino acids are: His-449, Tyr-473, His-323 and Ser-289.<sup>58</sup>
- Cavity 2 (hydrophobic): with which the fragment of the aromatic ring of the ligands will interact, and it is composed of the amino acids: Arg-280, Glu-258 and Met-348
- Cavity 3 (entry, to the receptor): will interact with the hydrophobic part of the molecule with the amino acids: Arg-288, Met-364, Ile326.<sup>58</sup> In this cavity the interaction with Ser342 is key, as this interaction is key in the partial agonists of PPAR- $\gamma$ <sup>59</sup>

De acuerdo con los resultados del acoplamiento molecular con el programa MOE podemos observar que los metabolitos desnitrados de las moléculas conservan las interacciones necesarias para activar al receptor PPAR- $\gamma$ , aunque la energía de unión fue menor que las moléculas sin metabolizar cabe destacar que los metabolitos presentan interacción con Ser-342 que es característica de los agonistas parciales, se busca que los compuestos sean agonistas parciales debido que los agonistas totales tienen efectos secundarios como pérdida ósea, edema y aumento del riesgo cardiovascular. A continuación, se muestran las figuras de los diagramas 2D del docking con los metabolitos en el programa:

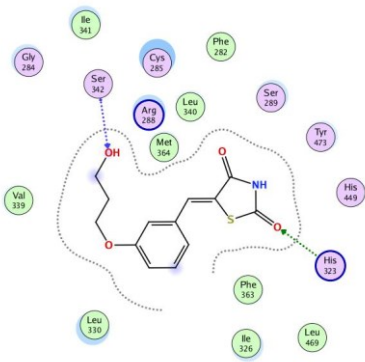




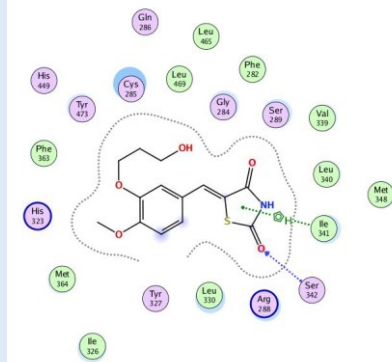
LAPS-5M



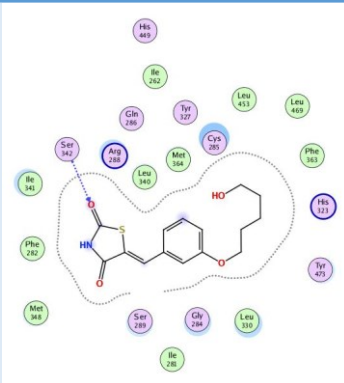
LAPS-6M



LAPS-7M



LAPS-8M





## 8.3 Parte Farmacológica

### 8.3.1 Análisis de Consenso farmacológico

Este análisis combina los resultados de los diversos cálculos *in silico* y su argumento es que cuantos más cálculos coincidan en que un compuesto es activo, con baja toxicidad y con un perfil farmacocinético adecuado, más confiable será la selección/discriminación de dicho compuesto bioactivo (para sintetizarlo y que muestre un comportamiento farmacológico).<sup>54</sup>

Para este análisis se usa un semáforo de colores para indicar las alertas estructurales de los compuestos, siendo el color **verde** para los resultados ideales, **amarillo** para resultados aceptables y **rojo** para valores que representan una alerta de seguridad.

**Tabla 9** Análisis de consenso farmacológico de la serie de compuestos **LAPS 1-8**

	LAPS-1	LAPS-2	LAPS-3	LAPS-4	LAPS-5	LAPS-6	LAPS-7	LAPS-8
<b>Propiedades Biofarmacéuticas</b>								
Lipinski	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Veber	✓	TPSA 144.98 A <sup>2</sup>	✓	TPSA 144.98 A <sup>2</sup>	✓	TPSA 144.98 A <sup>2</sup>	✓	TPSA 144.98 A <sup>2</sup>
Log S/ Solubilidad	-3.35 soluble	-3.44 soluble	-3.83 soluble	-3.91 soluble	-3.35 soluble	-3.44 Soluble	-3.83 soluble	-3.91 soluble
LogD <sub>7.4</sub>	1.27	1.27	1.94	1.94	1.30	1.28	1.95	1.96
<b>Propiedades Farmacodinámicas y ADMET</b>								
Pass-Online	Agonista a PPAR <sub>γ</sub>  37%	Agonista a PPAR <sub>γ</sub>  32%	Agonista a PPAR <sub>γ</sub>  32%	Agonista a PPAR <sub>γ</sub>  27%	Agonista PPAR <sub>γ</sub>  9%	Agonista a PPAR <sub>γ</sub>  28%	Agonista a PPAR <sub>γ</sub>  31%	Agonista PPAR <sub>γ</sub>  27%
Docking con Dia-DB (kcal/mol)	PPAR <sub>γ</sub> -8	PPAR <sub>γ</sub> -8.2	PPAR <sub>γ</sub> -8.2	PPAR <sub>γ</sub> -8.2	PPAR <sub>γ</sub> -7.9	PPAR <sub>γ</sub> -7.9	PPAR <sub>γ</sub> -7.9	PPAR <sub>γ</sub> -7.9



Docking metabolitos con MOE (kcal/mol)	$\Delta G = -7.52$ Ki=3.17 $\mu M$	$\Delta G = -7.25$ Ki=5.00 $\mu M$	$\Delta G = -7.53$ Ki=3.12 $\mu M$	$\Delta G = -8.00$ Ki=1.41 $\mu M$	$\Delta G = -6.71$ Ki=12.7 $\mu M$	$\Delta G = -7.09$ Ki=6.55 $\mu M$	$\Delta G = -7.36$ Ki=3.84 $\mu M$	$\Delta G = -8.36$ Ki=0.070 $\mu M$
ADMET-SAR	AMES	AMES	AMES	AMES	AMES	AMES	AMES	AMES
OSIRIS								
ACD/ToxSuite			Canales HERG	Canales HERG				
Prioridad de síntesis química y evaluación en ensayos <i>in vivo</i>	VI	III	VII	VIII	II	I	V	IV

Como podemos observar en la **Tabla 9**, los perfiles obtenidos de acuerdo al análisis de consenso farmacológico son adecuados, ya que no muestran alertas **altas** de toxicidad. Los perfiles de los compuestos son parecidos, esto debido a la similitud entre las estructuras. Los compuestos **LAPS-4** y **LAPS-5** tuvieron una variación debido a que presentan una alerta moderada en el bloqueo de canales hERG, sin embargo, por esta propiedad no son descartados para su evaluación, solamente son discriminados a ser evaluados después de los que presentan los mejores perfiles. Al obtener predicciones muy similares en los compuestos, la decisión de prioridad para llevar a cabo la síntesis química y posteriormente los ensayos biológicos se tomó en cuenta con los resultados del acoplamiento molecular refinado de sus metabolitos. Como se mencionó en el apartado de resultados los compuestos tuvieron interacciones con aminoácidos de importancia para desencadenar la respuesta biológica del receptor PPAR $\gamma$ , sin embargo algunos compuestos tuvieron más interacciones con el receptor que otros y mejor energía de unión, lo que nos da una pauta a esperar que se tenga una mejor respuesta con PPAR $\gamma$  debido a las interacciones. La decisión de prioridad fue con base en el criterio de este conjunto de cálculos, como se observa en la **Tabla 9** se hizo una prioridad de síntesis. Sin embargo, en cuanto a la viabilidad y el tiempo de obtención



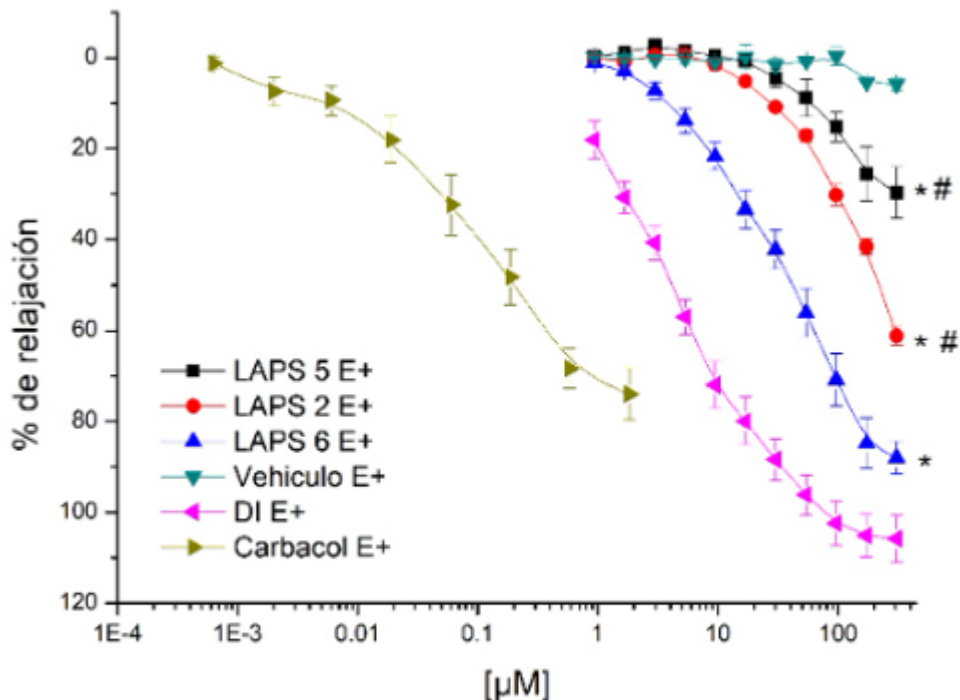
de síntesis se evaluaron, primeramente los compuestos **LAPS-6**, **LAPS-2** y **LAPS-5** en los ensayos *ex vivo*.

### 8.3.2 Curvas concentración respuesta del efecto vasorrelajante mediante un ensayo *ex vivo* de tejido aislado de aorta de rata

Se evaluaron los compuestos **LAPS-2**, **LAPS-5** y **LAPS-6** a una concentración experimental de forma acumulativa en  $\frac{1}{4}$  de logaritmo [0.933  $\mu$ M a 307.78  $\mu$ M], con presencia (E+) de endotelio. En la **Gráfica 1** se muestran los resultados del porcentaje de relajación y la comparación con los controles: carbacol y dinitrato de Isosorbida (liberador de óxido nítrico). En la **Tabla 10** se tienen los valores del efecto máximo y la concentración efectiva de los compuestos. Las moléculas evaluadas tuvieron una relajación en presencia de endotelio con un efecto máximo ( $E_{max}$ ) hasta del 92%, para el compuesto **LAPS-6** con un efecto máximo del  $92.74 \pm 3.19\%$  y una concentración efectiva de  $31.57 \pm 3.67 \mu$ M, siendo este compuesto el más eficaz y más potente de los tres evaluados. Los compuestos son comparados con dinitrato de isosorbida que es un donador de óxido nítrico en la práctica terapéutica.

**Tabla 10** Datos obtenidos de la curva de concentración-respuesta de los compuestos **LAPS-2**, **LAPS-5**, **LAPS-6** y **DI** (dinitrato de isosorbida)

Compuesto	Efecto Máximo $E_{max}$ (%)	Concentración efectiva $CE_{50}$ ( $\mu$ M)
<b>LAPS-2</b>	$61.1\% \pm 1.9$	$98.47 \pm 2.36$
<b>LAPS-5</b>	$29.65\% \pm 7.63$	$84.40 \pm 3.16$
<b>LAPS-6</b>	$92.74\% \pm 3.19$	$31.57 \pm 3.67$
<b>DI</b>	$100\% \pm 5.18$	$3.89 \pm 3.83$

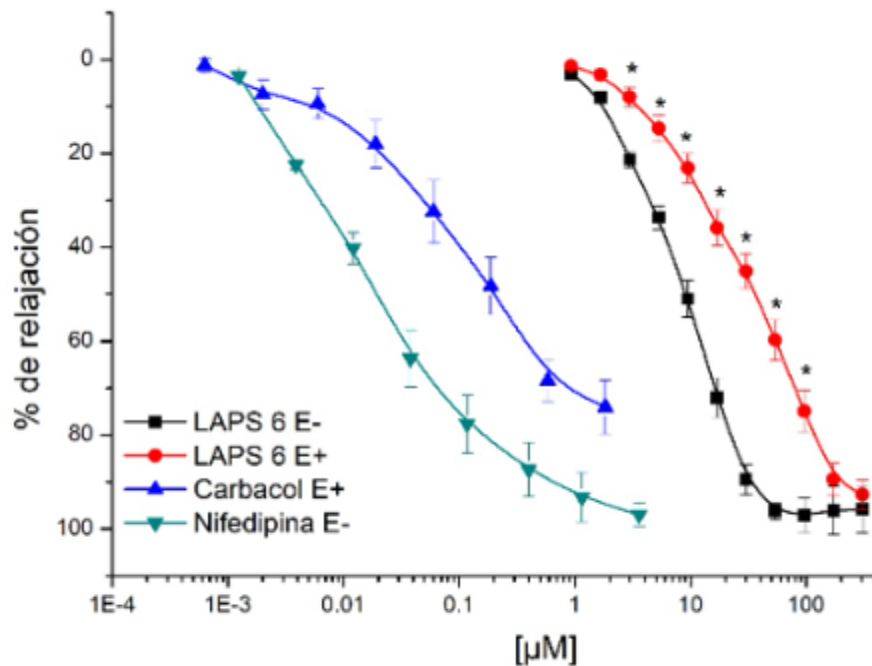


\* $p < 0.05$  LAPS 2,5,6 vs DI # $p < 0.05$  LAPS 6 vs LAPS 2 y 5

Anova 2 vías comparativa de Bonferroni

**Gráfica 1** Curva de concentración- respuesta del compuestos **LAPS-2**, **LAPS-5**, **LAPS-6** y **DI** (dinitrato de isosorbida)

Debido a que el compuesto **LAPS-6** fue el más eficaz y más potente en presencia de endotelio se hizo la evaluación sin presencia de endotelio para evaluar su efecto relajante (**Gráfica 2**). En presencia de endotelio (E+) **LAPS-6** tiene un efecto máximo de  $E_{max}=92.74\% \pm 3.19\%$  y una concentración efectiva de  $EC_{50}=31.57 \pm 3.67\mu M$ . En ausencia de endotelio (E-) tiene un  $E_{max}=95.85\% \pm 5.06\%$  y una  $EC_{50}=8.04 \pm 3.84 \mu M$ . El compuesto **LAPS-6** alcanza un porcentaje de relación hasta del  $>92\%$  en presencia y ausencia de endotelio, lo que nos sugiere que el mecanismo de relajación del musculo liso no depende de la presencia de endotelio.

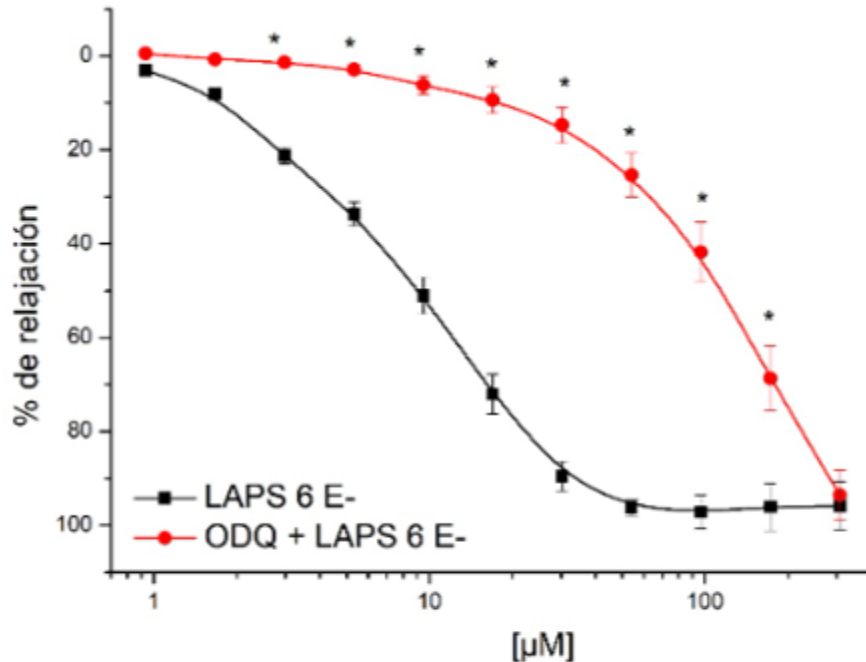


\*P<0.05 ANOVA 2 vías con comparativa de Bonferroni.  
LAPS-6 (E+) vs LAPS-6 (E-)

**Gráfica 2** Curva de concentración- respuesta del compuesto **LAPS-6** en presencia y ausencia de endotelio.

Para establecer el mecanismo de relajación del compuesto **LAPS-6** se utilizó ODQ que es un inhibidor de la Guanilato ciclasa que es una enzima que es activada por el óxido nítrico que es clave para la relación del musculo liso. Se incubaron los anillos de aorta de rata sin presencia de endotelio con el ODQ ( $10\mu\text{M}$ )<sup>60</sup> y se evaluó el compuesto **LAPS-6**. Como se observa en la **Gráfica 3**, en presencia de ODQ no presenta efecto de relajación el compuesto **LAPS-6** lo que nos sugiere que este compuesto al ser liberador de óxido nítrico necesita a la enzima Guanilato ciclasa para poder producir el efecto de relajación.



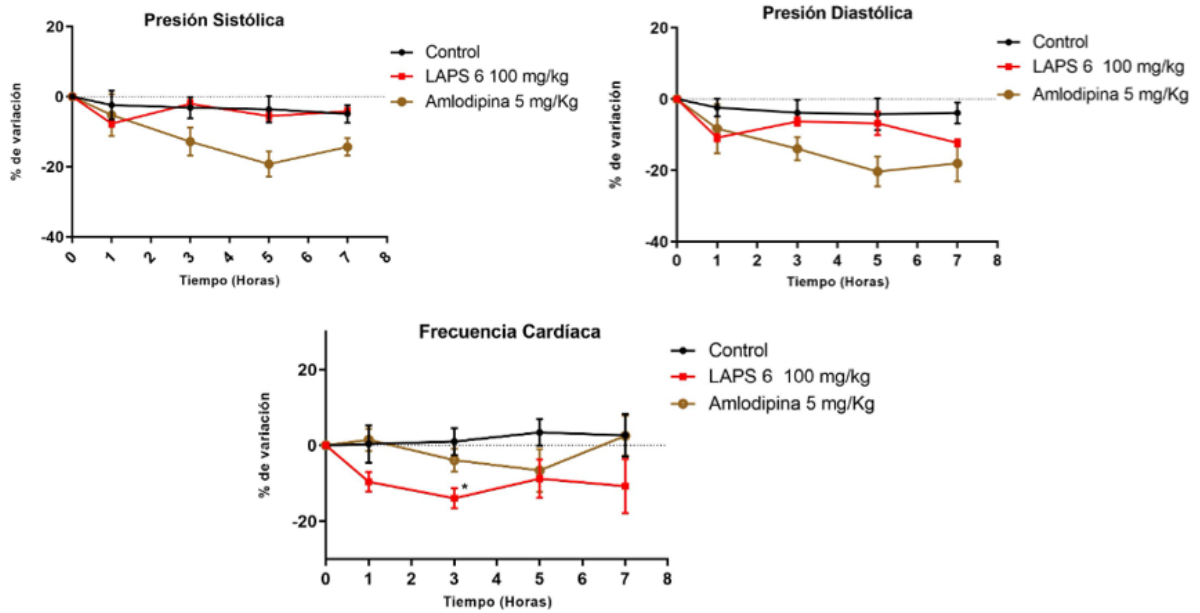


\*P<0.05 ANOVA 2 vías con comparativa de Bonferroni.  
LAPS-6 (E-) vs ODQ LAPS-6 (E-)

**Gráfica 3** Curva de concentración- respuesta del compuesto **LAPS-6** en ausencia de endotelio con ODQ y sin ODQ.

### 8.2.3 Ensayo antihipertensivo del compuesto LAPS-6

Debido a que el compuesto **LAPS-6** fue el más eficaz y más potente en los ensayos *ex vivo* de relajación de aorta de rata, además que se contaba con la cantidad de compuesto suficiente para evaluarlo en el modelo de ratas SHR, se utilizó una dosis de 100mg/kg de peso. En la **Gráfica 4**, se observa que el compuesto **LAPS-6** ejerce un efecto en la presión sistólica y diastólica de 10% y 20% de disminución respectivamente a la hora 1 del ensayo, posteriormente a las siguientes horas se pierde el efecto. Por otra parte, en cuanto a la frecuencia cardiaca el compuesto **LAPS-6** tiene un efecto de disminución con una diferencia estadísticamente significativa en comparación del grupo control y el grupo tratado con Amlodipina.

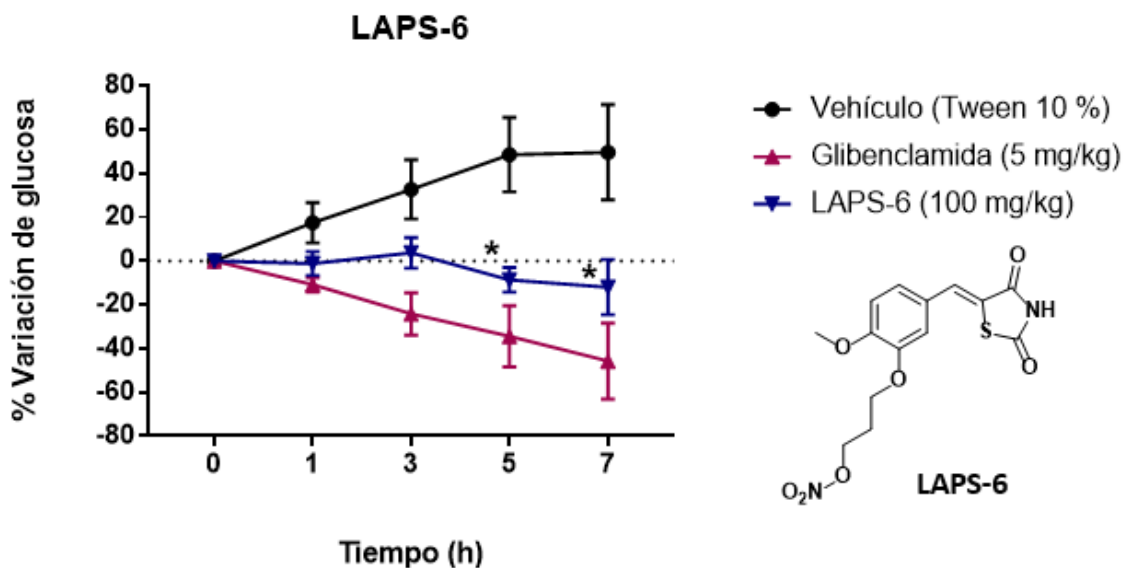


**Gráficas 4** Curvas de efecto de porcentaje de variación de presión sistólica, presión diastólica y frecuencia cardíaca del compuesto **LAPS-6**, control y Amlodipina



### 8.2.4 Ensayo antidiabético agudo del compuesto LAPS-6

Se evaluó el efecto antidiabético del compuesto **LAPS-6** a una dosis de 100mg/kg, con una suspensión de 35mg/kg en 1000  $\mu$ L de Tween al 10% en un modelo no insulino dependiente con 6 ratones macho CD1 de 30g de peso promedio. Para el ensayo, los ratones se mantuvieron en ayuno por 10 horas y se administró el compuesto por vía intragastrica con ayuda de una sonda metálica. Se monitoreó la glucosa a la hora 0, 1, 3, 4, 5 y 7 mediante la obtención de sangre por medio de una punción de cola y un glucómetro portátil. Se realizó un análisis de los datos con el grupo vehículo y glibenclamida, donde se obtuvo una gráfica de curso temporal con el porcentaje de variación de glucemia (**Gráfica 5**). En la hora 5 y 7 del ensayo se observa una variación de glucosa del 10% con una diferencia estadísticamente significativa. El compuesto **LAPS-6** al ser una tiazolidindiona se espera que tenga efecto antihiper glucemiante al activar el receptor PPAR $\gamma$ , por lo que la acción de este tipo de compuestos es de tiempo prolongado y es posible que se observe hasta después de las 7 horas de ensayo.

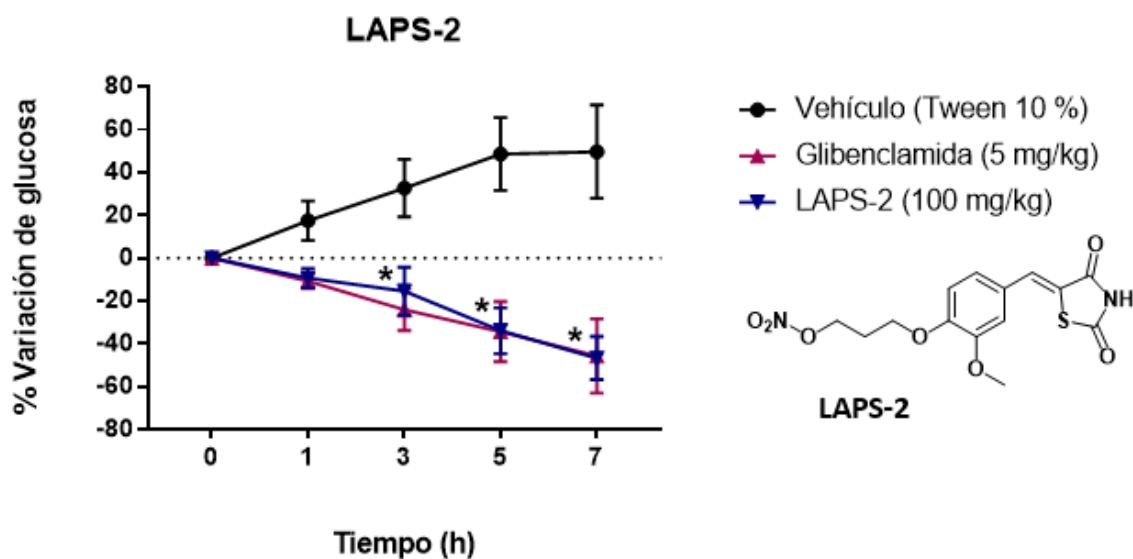


**Gráfica 5** Curva de % de variación de la glucosa del compuesto **LAPS-6**, Tween 10% y glibenclamide.



### 8.2.5 Ensayo antidiabético agudo del compuesto LAPS-2

Se evaluó el efecto antidiabético agudo del compuesto **LAPS-2** en un modelo no insulino dependiente de igual forma que el experimento previamente descrito para **LAPS-6**. En la **gráfica 6** se puede observar que a la hora 3 del ensayo se muestra un porcentaje de variación de la glucosa del 10%, mientras que a la hora 5 disminuye la concentración de glucosa en sangre con un porcentaje de 20% y para la hora 7 la variación fue del 40%. Este compuesto **LAPS-2** mostró una diferencia estadísticamente significativa al grupo Vehículo y tiene un comportamiento similar al de glibenclamida.



**Gráfica 6** Curva de % de variación de la glucosa del compuesto **LAPS-2**, Tween 10% y glibenclamida

Con estos resultados podemos observar que los compuestos seleccionados y jeraquizados mostraron efecto antidiabético *in vivo* al ser administrados de forma oral, por lo cual se infiere que presentan una absorción adecuada para poder llegar hasta su sitio de acción.



## 9. Conclusiones

- Los compuestos prioritarios en el análisis *in silico* de consenso farmacológico **LAPS-2** y **LAPS-6**, se sintetizaron, caracterizaron y evaluaron en el ensayo *ex vivo* vasorrelajante, donde mostraron un efecto máximo ( $E_{max}$ ) de hasta 92% con ausencia y presencia de endotelio vascular, siendo el compuesto **LAPS-6** más eficaz y potente, y de acuerdo con los bioensayos *ex vivo* con el inhibidor ODQ, el mecanismo de relajación sugiere que es debido a la liberación de óxido nítrico como lo plantea su diseño molecular.
- En el ensayo agudo antidiabético en un modelo murino no insulino dependiente, los compuestos **LAPS-2** y **LAPS-6** tuvieron un efecto antihiperglucemiante además de tener actividad vasorrelajante en los ensayos *ex vivo* por lo que son considerados compuestos bioactivos con un efecto multitarget con posible uso experimental en la diabetes y sus complicaciones vasculares.



## 10. Perspectivas

- Corroborar el perfil toxicológico de los compuestos **LAPS-2** y **LAPS-6** de manera experimental.
- Obtener la  $DE_{50}$  del compuesto **LAPS-6**.



## 11. Parte experimental

### 11.1 Instrumentación

Para llevar a cabo las reacciones necesarias para la síntesis de los compuestos, se requirió de una parrilla de calentamiento equipada con agitación magnética de la marca Science Med®, el reactor de síntesis Monowave50 de la marca Anton Paar®, tubos de ensaye del equipo Mowave50 acoplados con tapón con teflón, matraces bola de 5, 10, y 50 mL acoplados con agitadores, refrigerantes en posición de reflujo y usando la trampa Dean-Stark. Para evaporar los disolventes empleados se le dio uso a un rotaevaporador marca Büchi® acoplado a vacío con una bomba de alto vacío de la marca Büchi®. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stanford Research System, modelo EZ-Melt®. Los espectros de resonancia magnética nuclear y de masas se obtuvieron gracias a la colaboración con el Dr. Emanuel Hernández Núñez del Departamento de Recursos del Mar, CINVESTAV, unidad Mérida

Todos los programas utilizados, a excepción de ACD/ToxSuite y MOE, que requieren una licencia disponible en el laboratorio 5, fueron instalados o ejecutados en una laptop HP® con sistema operativo Windows 10 de 64 bits, procesador Intel® core i5.

### 11.2 Cromatografía en capa fina y columna

Para el seguimiento de las reacciones se empleó la técnica de cromatografía por capa fina. Además, para la purificación de algunos compuestos se llevó a cabo cromatografías de columna utilizando los sistemas de elución que se muestran en la siguiente tabla:

#### SISTEMAS DE ELUCION EMPLEADOS

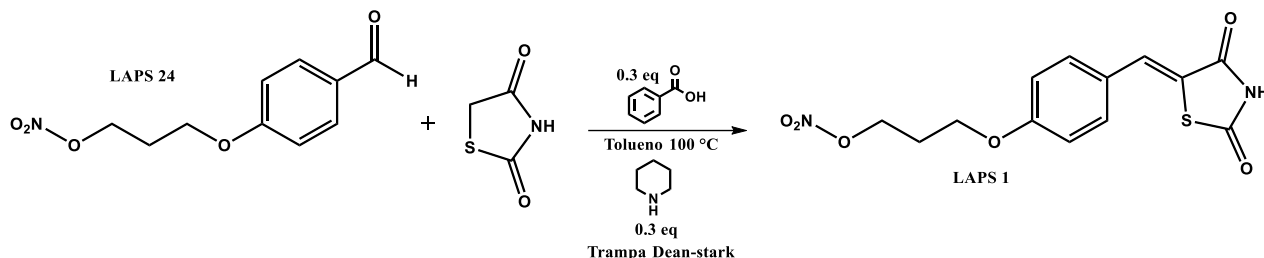
Sistema	Proporción	Composición
I	9:1	Hexano:Acetato de etilo
II	8:2	Hexano:Acetato de etilo
III	7:3	Hexano:Acetato de etilo
IV	6:4	Hexano:Acetato de etilo
V	99:1	Diclorometano:Metanol



## 11.3 Parte química

### Síntesis del compuestos finales LAPS 1-8

#### Síntesis del compuesto final Nitrato de (5Z(3-(4-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi)) propilo LAPS-1



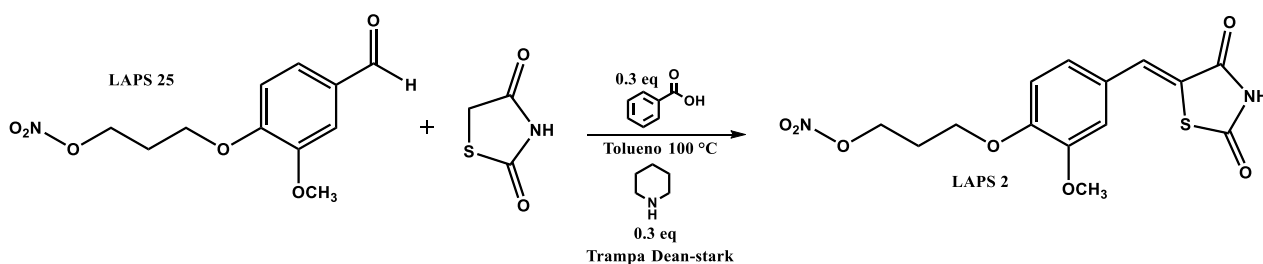
En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 24** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 3 horas, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo una pasta café a la cual se le adiciono 2ml de agua fría; precipitando un sólido café. El sólido se filtró utilizando un embudo büchner. Se dejó secar el sólido por 24 horas y se hizo posteriormente un repulpe utilizando etanol frío, se filtró utilizando un embudo büchner y haciendo lavados con etanol frío. Se obtuvo un sólido café con un punto de fusión de 151.3-153.9°C y un rendimiento del 15%

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-1** δ: 7.45 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.26 (s, 1H), 4.19 (dd, 2H), 3.95 (dd, 2H), 2.35 (m, 1H).





## Síntesis del compuesto Nitrato de (5Z(3-(4-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden) metil)-2-metoxifenoxi) propilo LAPS-2



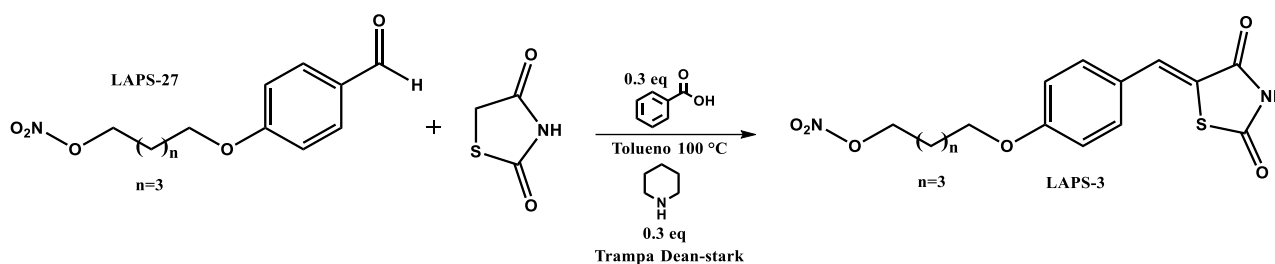
En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 25** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 3 horas, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo una resina café a la cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:agua. El producto se concentraba en la fase orgánica la cual se rotaevaporó el disolvente y se obtuvo una resina café. Para purificar el producto se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución I y II y finalmente se obtuvo un sólido amarillo con un punto de fusión de 172.6-175.5°C y un rendimiento del 20.1%

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-2** δ: 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, 3H), 4.19 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 2.26 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-2** δ: 167.9 (C=O), 167.3 (C=O), 149.7 (C-4'), 149.1(C-3'), 132.0 (C-4), 125.9 (C-1'), 123.6 (C-6'), 120.6 (C-5), 113.6 (C-5'), 113.2 (C-2'), 66.1 (C-1), 55.6 (C-8), 31.7 (C-2).



## Síntesis del compuesto final Nitrato de (5Z(5-(4-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden) metil)fenoxi) pentilo LAPS-3



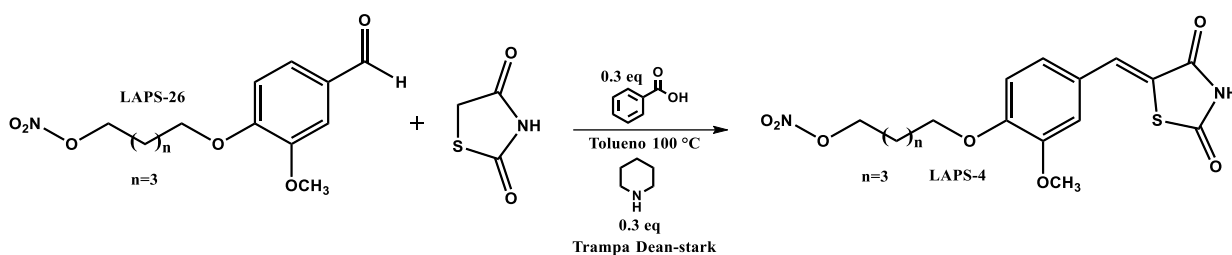
En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 27** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 3 horas y 30 minutos, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo un sólido café, el cual se le hizo lavados con agua fría, se filtró el sólido en un embudo büchner. Se dejó secar el producto por 24 horas y se le hizo un repulpe con etanol, obteniendo un sólido café con punto de fusión de 121.5-124.7 °C con un rendimiento del 40.5%.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAPS-3** δ: 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.45 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.08 (d, 1H, J=8.7H), 6.91 (d, 1H, J=8.6Hz), 4.04 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 1.86-1.53 (m, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAPS-3** δ:168.0 (C=O), 167.8 (C=O), 160.3 (C-4'), 132.0 (C-4' y C-2')), 125.4 (C-1'), 120.45 (C-6), 116.2 C-7), 115.3 (C-5' y C-3'), 73.7 (C-1), 67.6 (C-5), 31.8 (C-4), 27.6 (C-2), 24.19 (C-3).



## Síntesis del compuesto final Nitrato de (5Z(5-(4-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil)-2-metoxifenoxi) pentilo LAPS-4



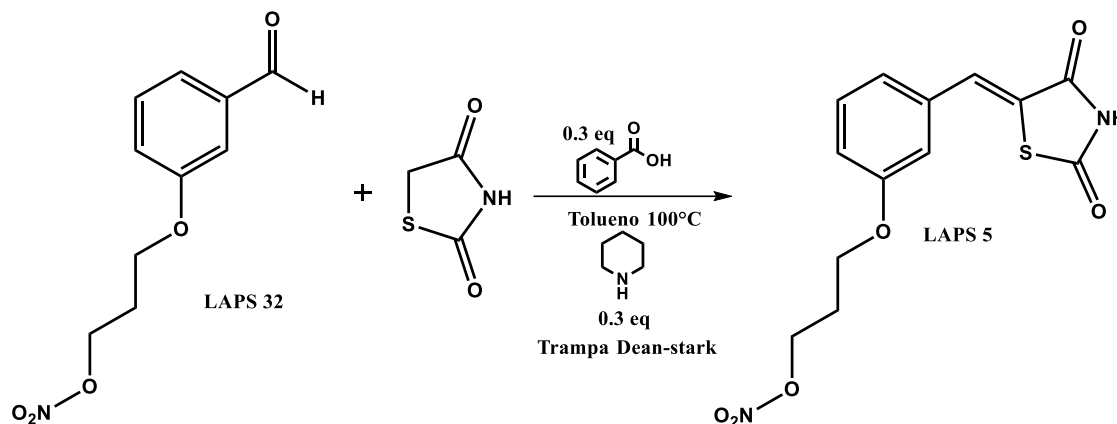
En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 26** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 3 horas, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo una pasta amarilla, el cual se le hizo lavados con agua fría y precipito un sólido amarillo, se filtró el sólido en un embudo büchner. Se dejó secar el producto por 24 horas y se le hizo un repulpe con etanol, obteniendo un sólido amarillo con punto de fusión de 124.6-129.1°C con un rendimiento del 19.8%.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-4** δ: 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J=9 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8 Hz), 4.09 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 1.95-1.64(m, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-4** δ: 167.4 (C=O), 167.4 (C=O), 167.0 (C-9), 150.9 (C-1'), 149.6 (C-6), 134.6 (C-7), 125.7(C-3'), 124.8(C-6'), 119.3 (C-4'), 112.8 (C-2'), 112.5 (C-5'), 68.6 (C-1), 55.9 (C-10), 33.4 (C-5), 32.3 (C-2), 28.1 (C-3), 24.1 (C-4).



### Síntesis del compuesto final Nitrato de (5Z(3-(3-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5iliden)metil)fenoxi) propilo LAPS-5



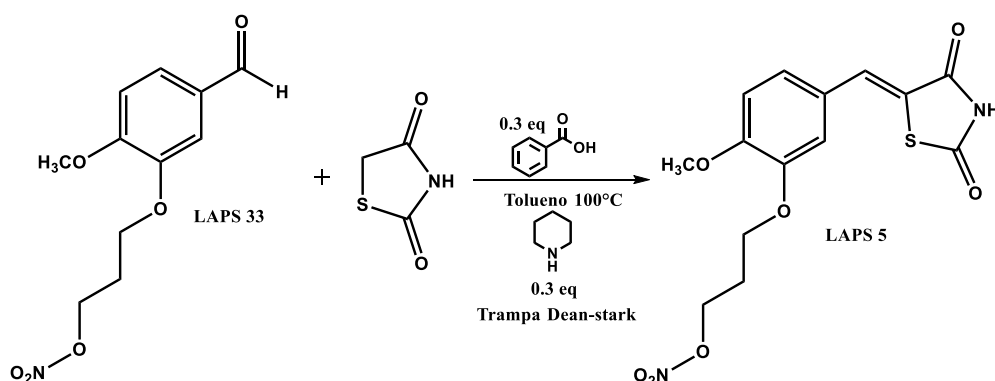
En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 32** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 4 horas, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo una resina café a la cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:agua. El producto se concentraba en la fase orgánica la cual se rotaevaporó el disolvente y se obtuvo una resina café. Para purificar el producto se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución I, II y III, finalmente se obtuvo un sólido beige con un punto de fusión de 105.9-108.2°C y un rendimiento del 11.3%

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAPS-5** δ: 7.7 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.2 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAPS-5** δ: 167.7 (C=O), 167.1 (C=O), 158.7 (C-3'), 134.4 (C-1'), 131.6 (C-5'), 130.4 (C-4), 123.8 (C-5), 122.0 (C-6'), 116.8 (C-2'), 115.7 (C-4'), 68.3 (C-1), 65.5 (C-3), 31.6 (C-2).



## Síntesis del compuesto final Nitrato de (5Z(3-(3-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5iliden)metil)-2-metoxifenoxi) propilo LAPS-6



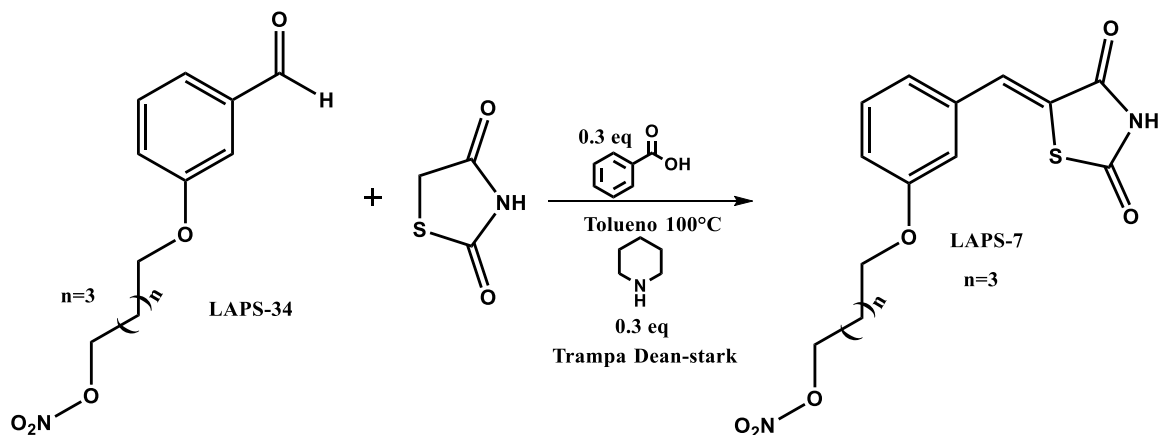
En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 33** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 4 horas, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo una resina café a la cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:agua. El producto se concentraba en la fase orgánica la cual se rotaevaporó el disolvente y se obtuvo una resina café. Para purificar el producto se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución I, II y III, finalmente se obtuvo un sólido amarillo con un punto de fusión de 123.1-126.4°C y un rendimiento del 38.8%.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-6** δ: 7.99 (*d*, 1H), 7.7 (*s*, 3H), 7.23 (*dd*, 1H, *J*=8.4Hz), 7.00 (*m*, 1H, *J*=10Hz), 4.7 (*t*, 3H), 4.16 (*s*, 3H), 3.8 (*dd*, 2H), 2.2 (*m*, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-6** δ: 173.8 (C=O), 173.1 (C=O), 151.1 (C-2'), 149.1(C-1'), 147.8 (C-4), 147.0 (C-4'), 128.7 (C-5'), 124.1 (C-5), 114.9 (C-3'), 112.4 (C-6'), 70.8 (C-1), 64.9 (C-3), 35.8 (C-8), 26.2 (C-2).



## Síntesis del compuesto final Nitrato de (5Z(5-(3-((-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil)fenoxi) pentilo LAPS-7



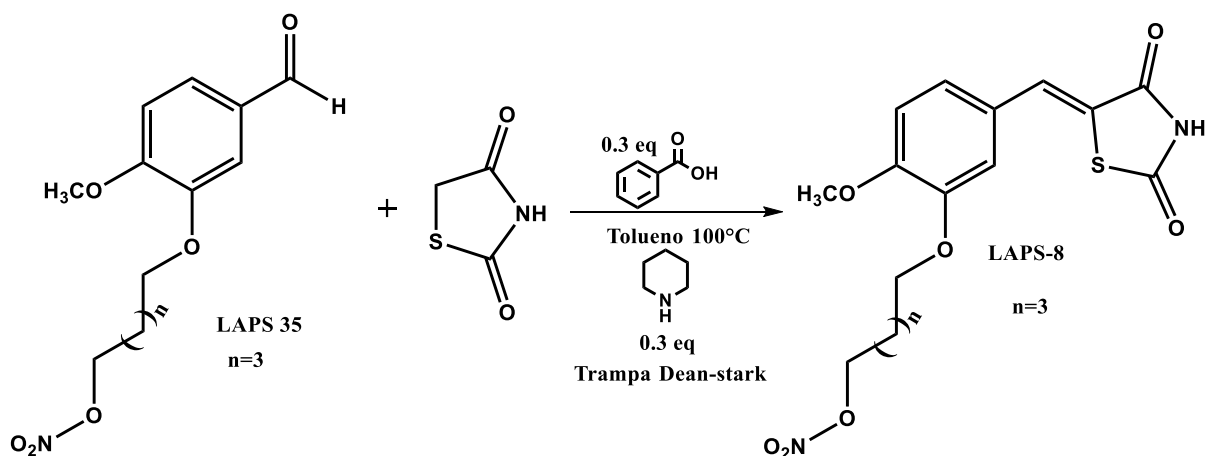
En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 34** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 4 horas, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo una resina café a la cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:agua. El producto se concentraba en la fase orgánica la cual se rotaevaporó el disolvente y se obtuvo una pasta café. Para purificar el producto se hizo un repulpe con etanol frío y consecuente a esto precipitaba a un sólido, finalmente se obtuvo un sólido café con un punto de fusión de 119.9-123.5°C y un rendimiento del 32.7%.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAPS-7**  $\delta$ : 7.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.99 (dd, 1H  $J=2\text{Hz}$ ), 4.00 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 1.95 (m, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) LAPS-7**  $\delta$ : 167.8 (C=O), 167.3 (C=O), 158.9 (C-6), 134.1 (C-3'), 132.1 (C-1'), 129.7 (C-7), 122.1 (C-5'), 116.3 (C-6'), 115.0 (C-4', C-2'), 67.3 (C-1), 33.2 (C-5), 31.9 (C-4), 27.8 (C-2), 24.5 (C-3).



## Síntesis del compuesto final Nitrate de (5Z(5-(5-(-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil)-2-metoxifenoxi) pentilo LAPS-8



En un matraz de 25ml de una boca, acoplado con agitación magnética, parrilla de calentamiento con baño de aceite, trampa de Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se añadió 1 equivalente del precursor **LAPS 35** disuelto en 1ml de Tolueno seco, se adiciono 1 equivalente de la 2,4-tiazolidindiona, 0.3 equivalentes de ácido benzoico y 0.3 equivalentes de piperidina. Una vez concluida la adición se llevó a calentamiento hasta alcanzar los 100°C durante 4 horas, se monitoreo la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV. Una vez terminada la reacción de rotaevaporó el disolvente, se obtuvo una pasta café a la cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:agua. El producto se concentraba en la fase orgánica la cual se rotaevaporó el disolvente y se obtuvo una pasta café. Para purificar el producto se hizo un repulpe con etanol frío y consecuente a esto precipitaba a un sólido, finalmente se obtuvo un sólido amarillo con un punto de fusión de 129.9-132.1°C y un rendimiento del 7.0%.

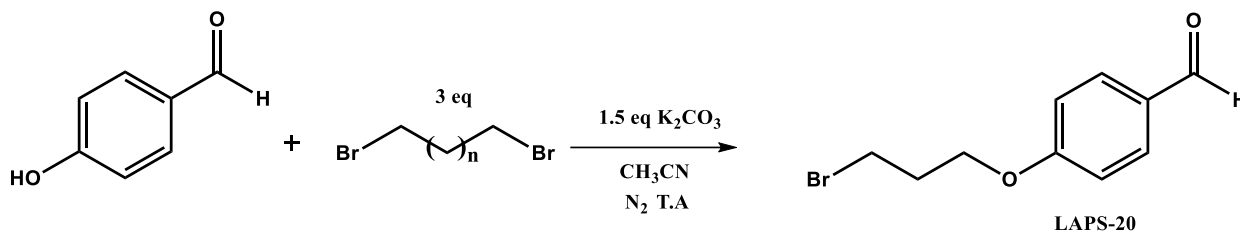
**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-8** δ: 7.72 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.14 (d, 1H, J=8.5Hz), 4.02 (t, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.58 (t, 2H), 1.90-1.15 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) LAPS-8** δ: 181.1 (C=O), 168.3 (C=O), 150.8 (C-1', C-3'), 148.0 (C-7), 131.6 (C-6'), 125.8 (C-9), 123.6 (C-5'), 114.4 (C-4'), 112.2 (C-2'), 68.1 (C-1), 55.7 (C-5), 35.0 (C-8), 31.9 (C-2), 27.6 (C-4), 24.3 (C-3).



## Síntesis de los precursores

### Síntesis del precursor 4-(3-bromopropoxi)benzaldehído (LAPS-20)



En un matraz bola de 10mL de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de 4-hidroxibenzaldehído y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3mL de acetonitrilo. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acopló al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2mL de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,3-dibromopropano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acopló una columna vigreux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 9 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema de elución V. Al observar por la CCF la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido amarillo al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se extrajo en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido amarillo.

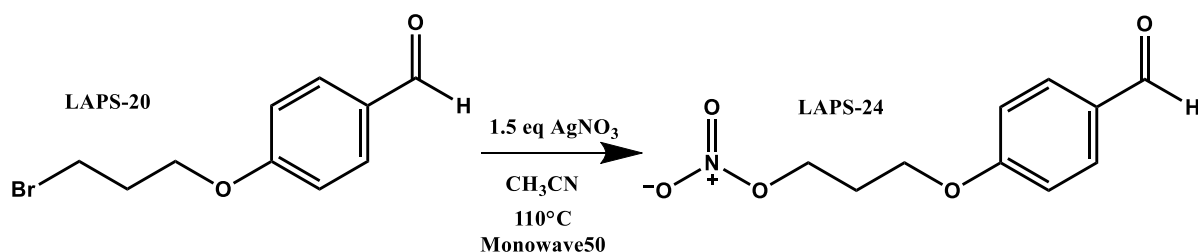
**RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ) del precursor LAPS-20**  $\delta$ : 9.86 (s, 1H), 7.83 (d, 2H,  $J=8.4Hz$ ), 7.00 (d, 2H,  $J=8.2Hz$ ), 4.18 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.33 (t, 2H).

**EM (IE):**  $m/z$  (% int. rel). 244 ( $M^+$ , 50%), 121(100%)





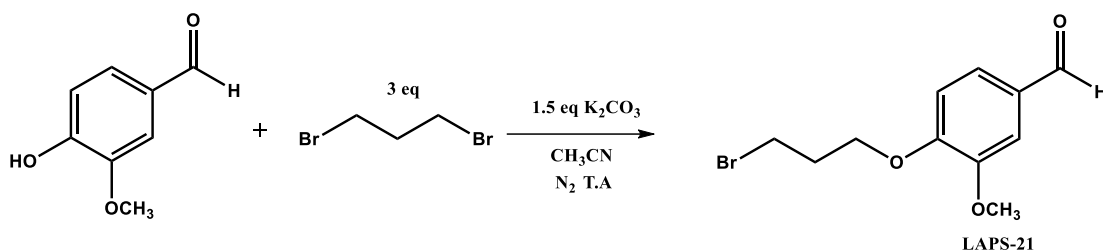
## Síntesis del precursor Nitrato de 3-(4-formilfenoxi) propilo LAPS-24



En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-20** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de 110°C y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido naranja. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de líquido amarillo, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.



## Síntesis del precursor 4-(3-bromopropoxi)metoxibenzaldehído LAPS-21



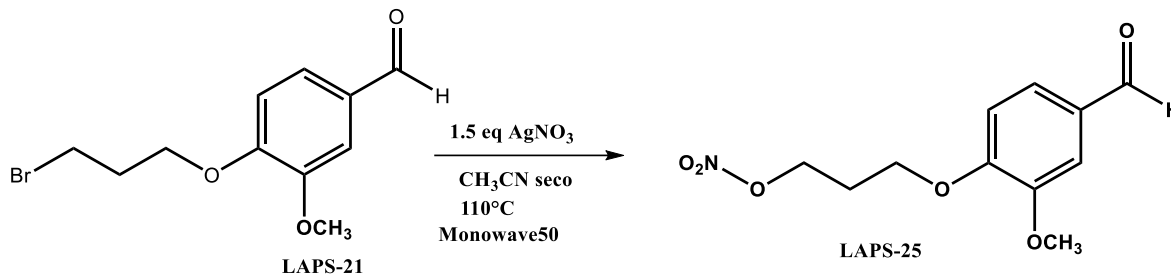
En un matraz bola de 10ml de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de vainillina y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3ml de acetonitrilo. Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acoplo al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2ml de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,3-dibromopropano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acoplo una columna vigreux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 10 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema de elución V. Al observar por la CCF la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido amarillo al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se extrajo en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido amarillo.

**RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ) del precursor LAPS-21**  $\delta$ : 9.84 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.95 (d, 2H), 2.34 (m, 2H), 4.23 (d, 2H).

**EM (IE):**  $m/z$  (% int. rel). 244 ( $M^+$ , <1%), 151(100%)



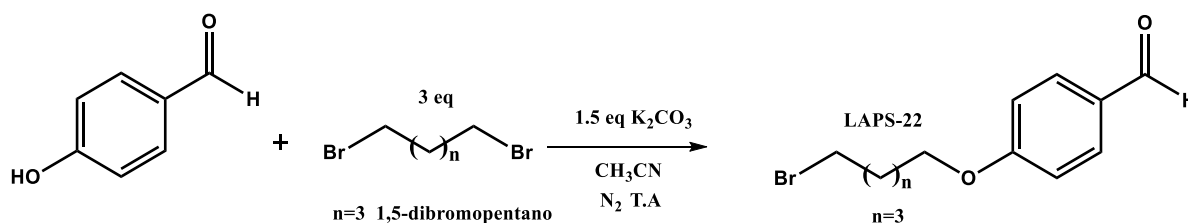
## Síntesis del precursor Nitrato de 3-(4-formil-2-metoxifenoxi)propilo LAPS-25



En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-21** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de 110°C y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido naranja. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de sólido amarillo, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.



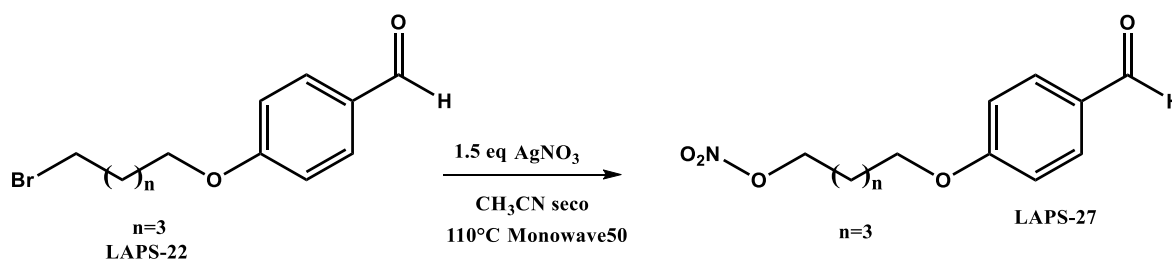
## Síntesis del compuesto 4-((5-bromopentil)oxi)benzaldehído LAPS-22



En un matraz bola de 10ml de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de 4-hidroxibenzaldehído y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3ml de acetonitrilo. Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acoplo al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2ml de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,5-dibromopentano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acoplo una columna vigreux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 7 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema de elución V. Al observar por la CCF la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido amarillo al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se extrajo en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido blanco.

**RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ) del precursor LAPS-22  $\delta$ : 9.88 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.25 (t, 2H).**

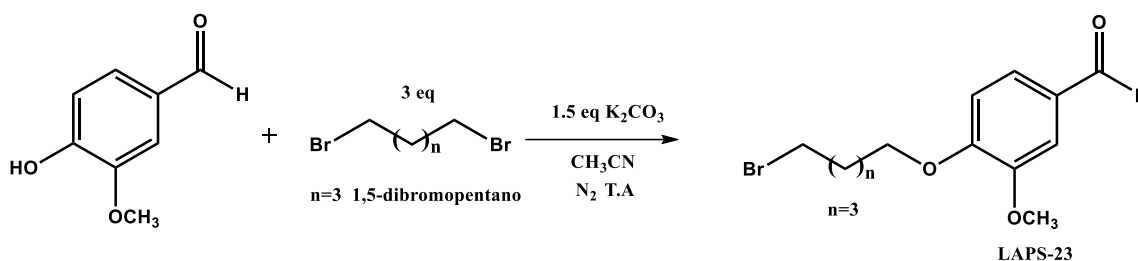
## Síntesis del compuesto Nitrato de 5-(4-formilfenoxi)pentilo LAPS-27





En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-22** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de 110°C y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido café. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de líquido amarillo, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.

### Síntesis del precursor 4-((5-bromopentil)oxi)-3-metoxibenzaldehido LAPS-23



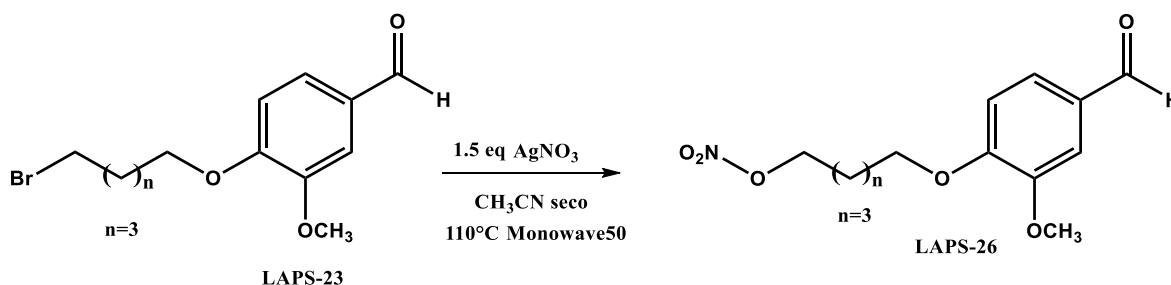
En un matraz bola de 10ml de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de vainillina y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3ml de acetonitrilo. Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acoplo al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2ml de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,5-dibromopentano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acoplo una columna vigreux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 11 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el



sistema de elución V. Al observar por la CCF la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido amarillo al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se extrajo en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) LAPS-23** δ: 9.83 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 1.89 (dd, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.25 (t, 2H).

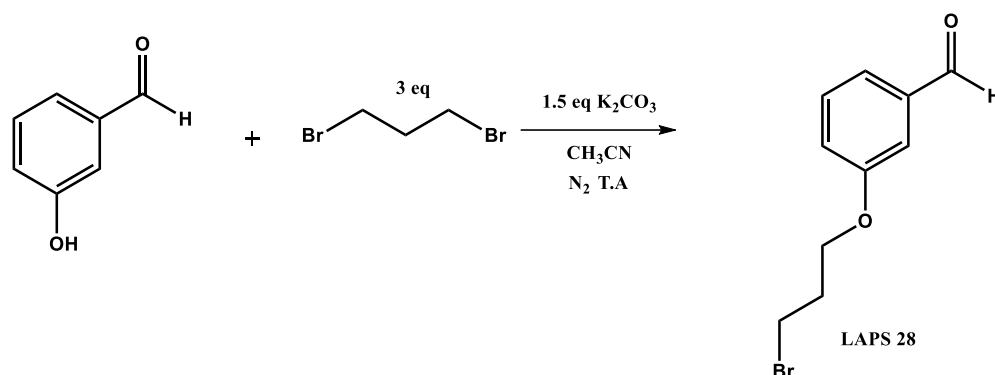
### Síntesis del precursor Nitrato de 5-(4-formil-2-metoxifenoxi)pentilo LAPS-26



En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-23** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de 110°C y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido naranja. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de líquido amarillo, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.



### Síntesis del precursor 3-(3-bromopropoxi)benzaldehído LAPS-28



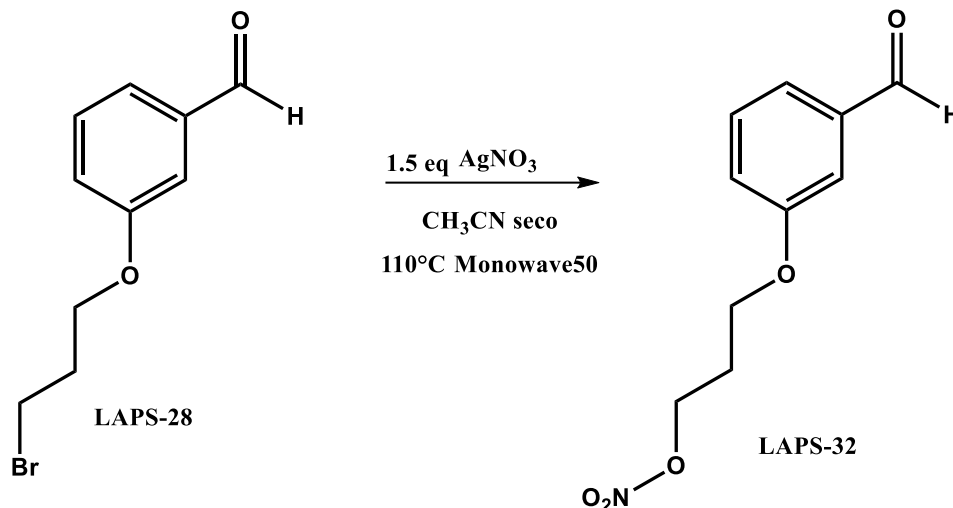
En un matraz bola de 10ml de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de 3-hidroxibenzaldehído y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3ml de acetonitrilo. Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acoplo al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2ml de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,5-dibromopropano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acoplo una columna vigreaux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 14 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema de elución V. Al observar por la CCF la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido amarillo al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo: Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se extrajo en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido amarillo.

**RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ) LAPS-28**  $\delta$ : 9.95 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.02 (m, 2H).

**EM (IE):**  $m/z$  (% int. rel). 244 ( $M^+$ , 50%), 121.1 (100%)



## Síntesis del precursor Nitrato de 3-(3-formilfenoxi)propilo LAPS-32

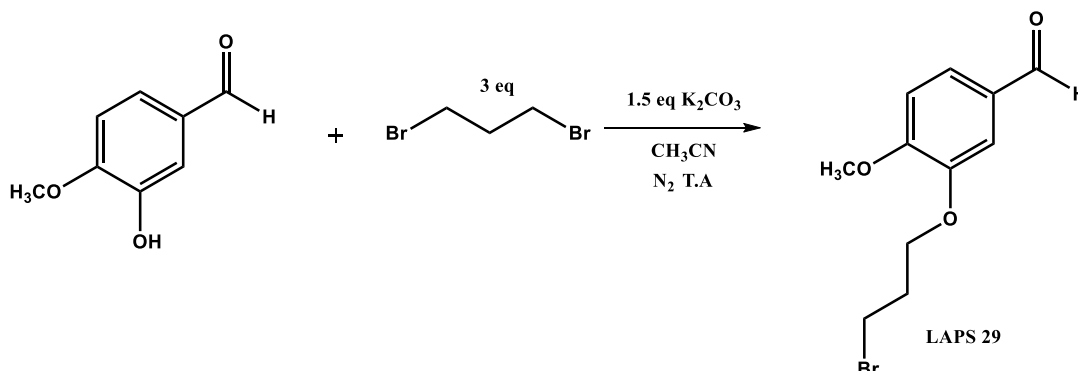


En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-28** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de  $110^\circ\text{C}$  y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido café. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de líquido amarillo, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.





### Síntesis del precursor 3-(3-bromopropoxi)-4-metoxibenzaldehído LAPS-29

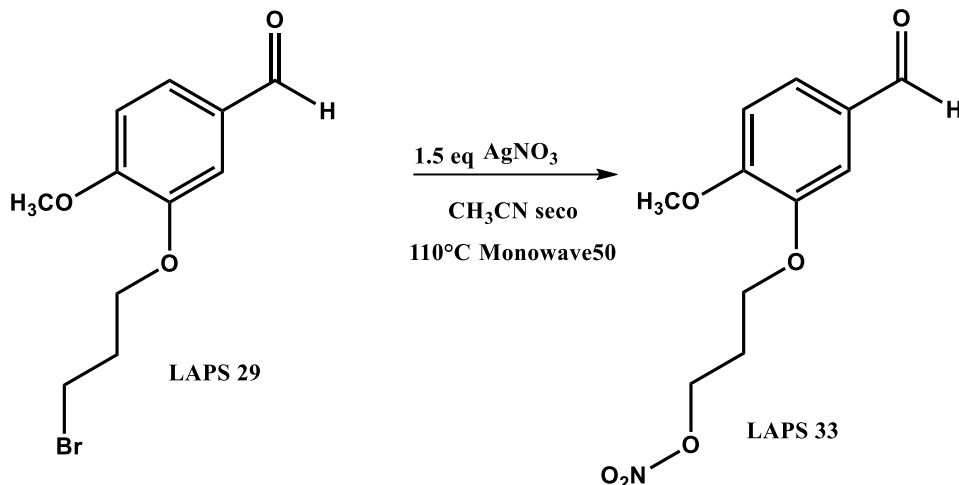


En un matraz bola de 10ml de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de isovainillina y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3ml de acetonitrilo. Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acoplo al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2ml de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,5-dibromopropano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acoplo una columna vigreaux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema de elución V. Al observar por la CCF se observaba la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido beige al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo: Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se quedaba en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido blanco.

**RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ) LAPS-29**  $\delta$ : 9.82 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.1 (d, 2H), 3.53 (t, 2H) 3.09 (s, 3H), 2.32 (m, 2H).



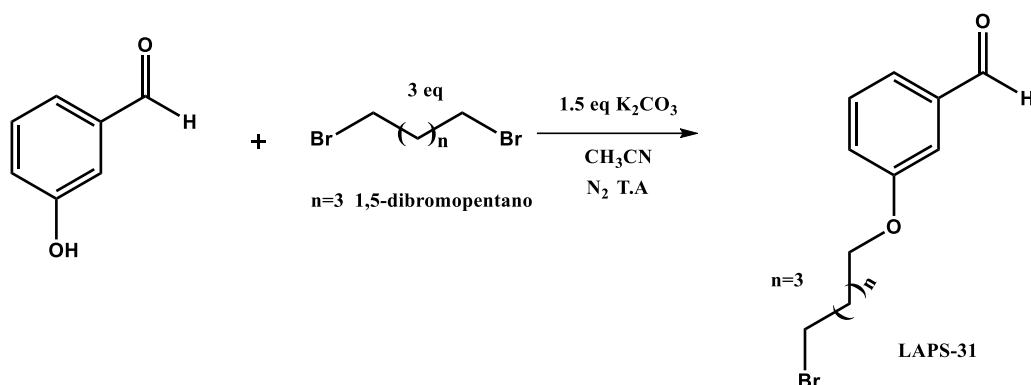
## Síntesis del precursor Nitrato de 3-(5-formil-2-metoxifenoxi)propilo LAPS-33



En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-29** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de  $110^\circ\text{C}$  y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido naranja. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de líquido amarillo, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.



### Síntesis del precursor 3-((5-bromopentil)oxi)benzaldehído LAPS-31

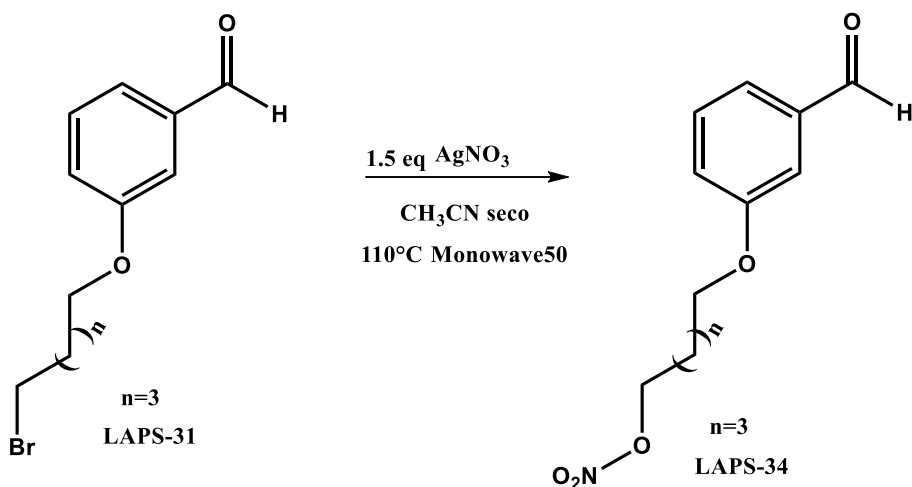


En un matraz bola de 10ml de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de 3-hidroxibenzaldehído y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3ml de acetonitrilo. Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acoplo al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2ml de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,5-dibromopentano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acoplo una columna vigreux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema de elución V. Al observar por la CCF la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido beige al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se extrajo en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido blanco.

**RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ) LAPS-31**  $\delta$ : 9.98 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.26 (t, 2H).



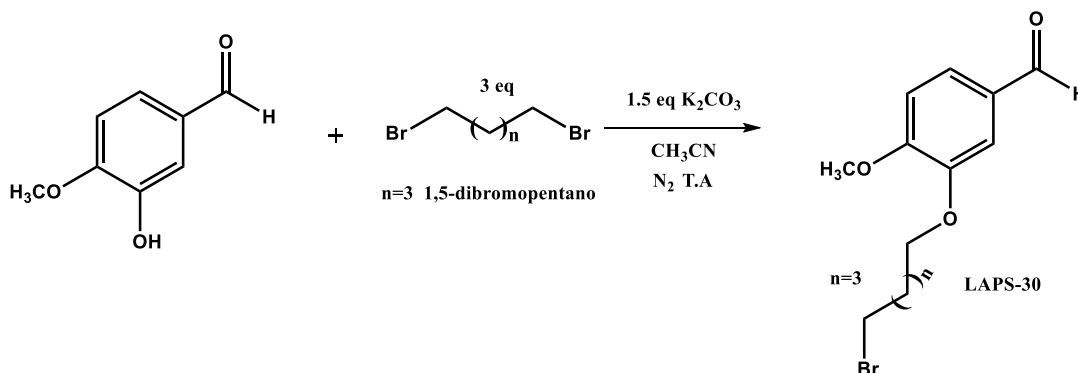
### Síntesis del precursor Nitrato de 5-(3-formilfenoxi)pentilo LAPS-34



En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-31** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de 110°C y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido café. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de líquido naranja, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.



### Síntesis del precursor 3-((5-bromopentil)oxi)-4-metoxibenzaldehído LAPS-30

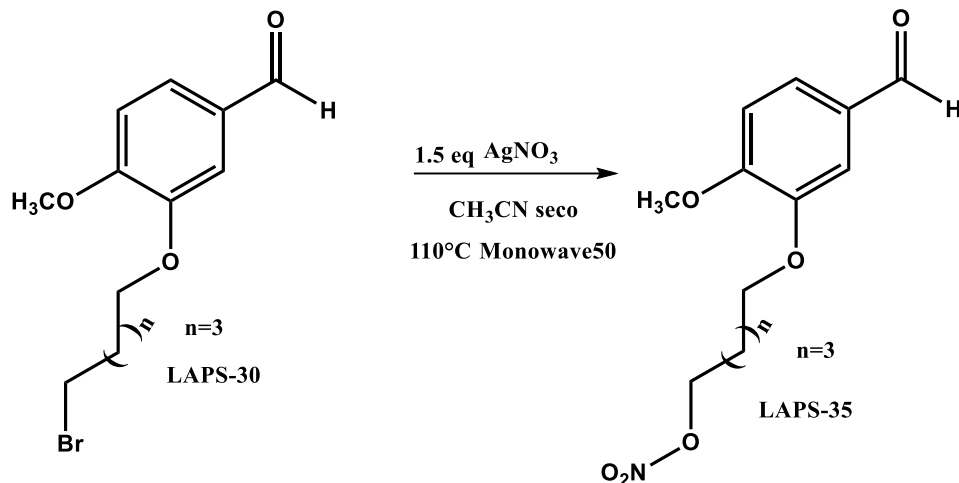


En un matraz bola de 10ml de una boca acoplado con agitación magnética, se añadió 1 equivalente de isovainillina y 1.5 equivalentes de carbonato de potasio disueltos en 3ml de acetonitrilo. Esta mezcla se agito a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se acoplo al matraz un embudo de presiones igualadas que contenía 2ml de acetonitrilo con 3 equivalentes de 1,5-dibromopentano, se añadió esta mezcla gota a gota al matraz. Al terminar de añadir se acoplo una columna vigreux al matraz y las condiciones para mantener una atmosfera de nitrógeno. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 13 horas y la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (CCF) utilizando el sistema de elución V. Al observar por la CCF la mancha correspondiente al precursor se detuvo la agitación y se rotaevaporó el disolvente. Se obtuvo un líquido beige al cual se le hizo una extracción con acetato de etilo:Agua (agua con carbonato de sodio), el precursor se extrajo en la fase orgánica la cual se concentró el disolvente y se obtuvo un líquido amarillo.

**RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ ) LAPS-30**  $\delta$ : 9.97 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.26 (t, 2H).



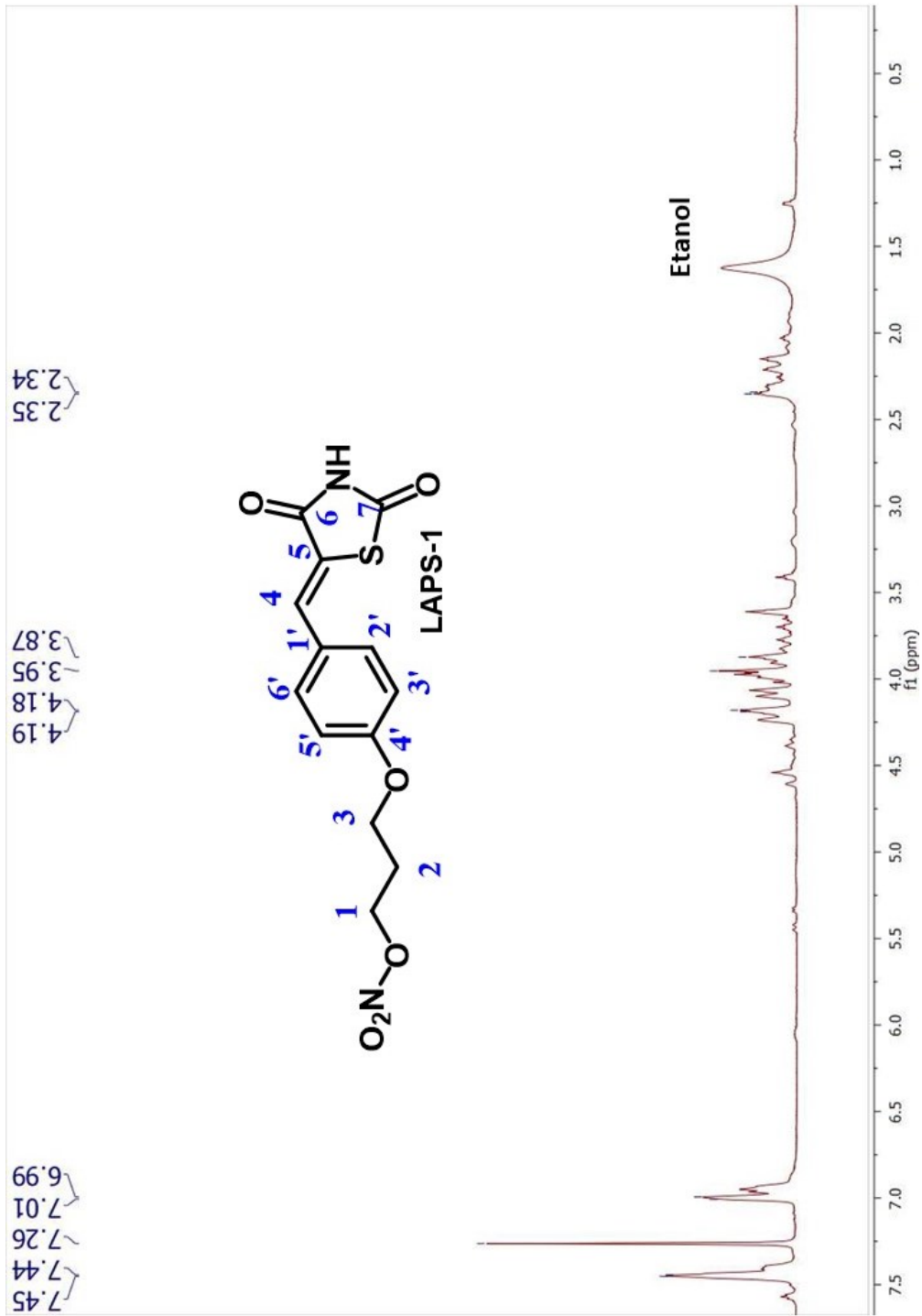
## Síntesis del precursor Nitrato de 5-(5-formil-2-metoxifenoxi)pentilo LAPS-35



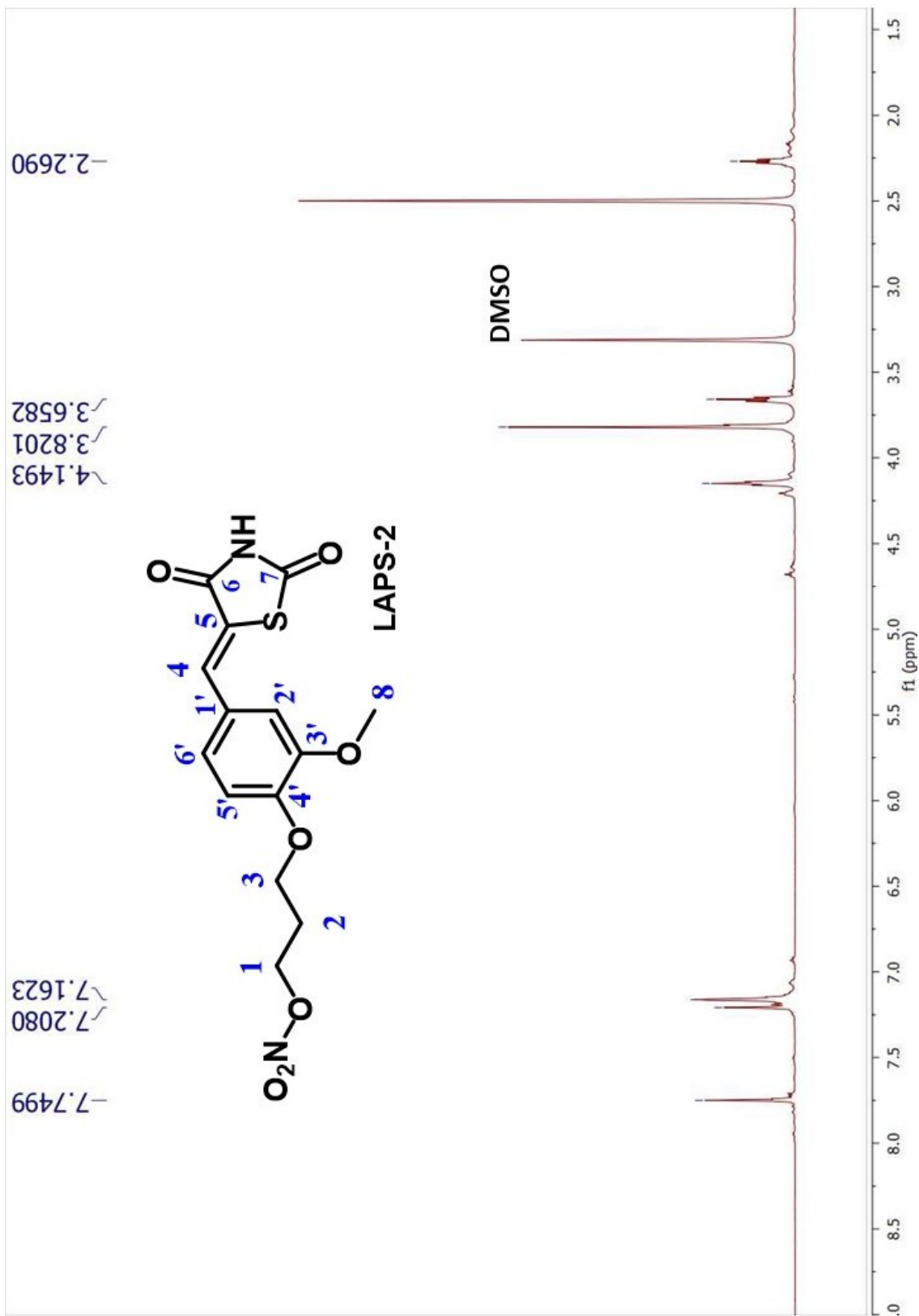
En un tubo de ensaye del aparato se puso el precursor **LAPS-30** en 2ml de acetonitrilo seco y se adicionaron 1.5 equivalentes de nitrato de plata. Se tapó el tubo con el tapón y capa de teflón especial para el aparato para el sistema cerrado. Se corrieron 5 ciclos de 2 minutos para alcanzar una temperatura de  $110^\circ\text{C}$  y 5mbar de presión, en cada ciclo se monitoreaba la reacción mediante CCF utilizando el sistema de elución IV hasta observar la mancha del precursor esperado. Una vez terminados los 5 ciclos, mediante un embudo con celita se filtró la reacción y el producto se rotaevaporó el disolvente, se le hizo posteriormente una extracción utilizando un embudo de separación con acetato de etilo: agua. El precursor se favorecía en la fase orgánica, la cual se rotaevaporó y se obtuvo un líquido café. Para purificar el precursor se hizo una cromatografía en columna, utilizando como sistemas de elución el I, II y III sucesivamente. Se obtuvo el precursor en estado físico de líquido amarillo, el cual se almaceno en el refrigerador y en un frasco ámbar lo más pronto para evitar su degradación y posteriormente continuar la siguiente reacción.



## 12.Espectros

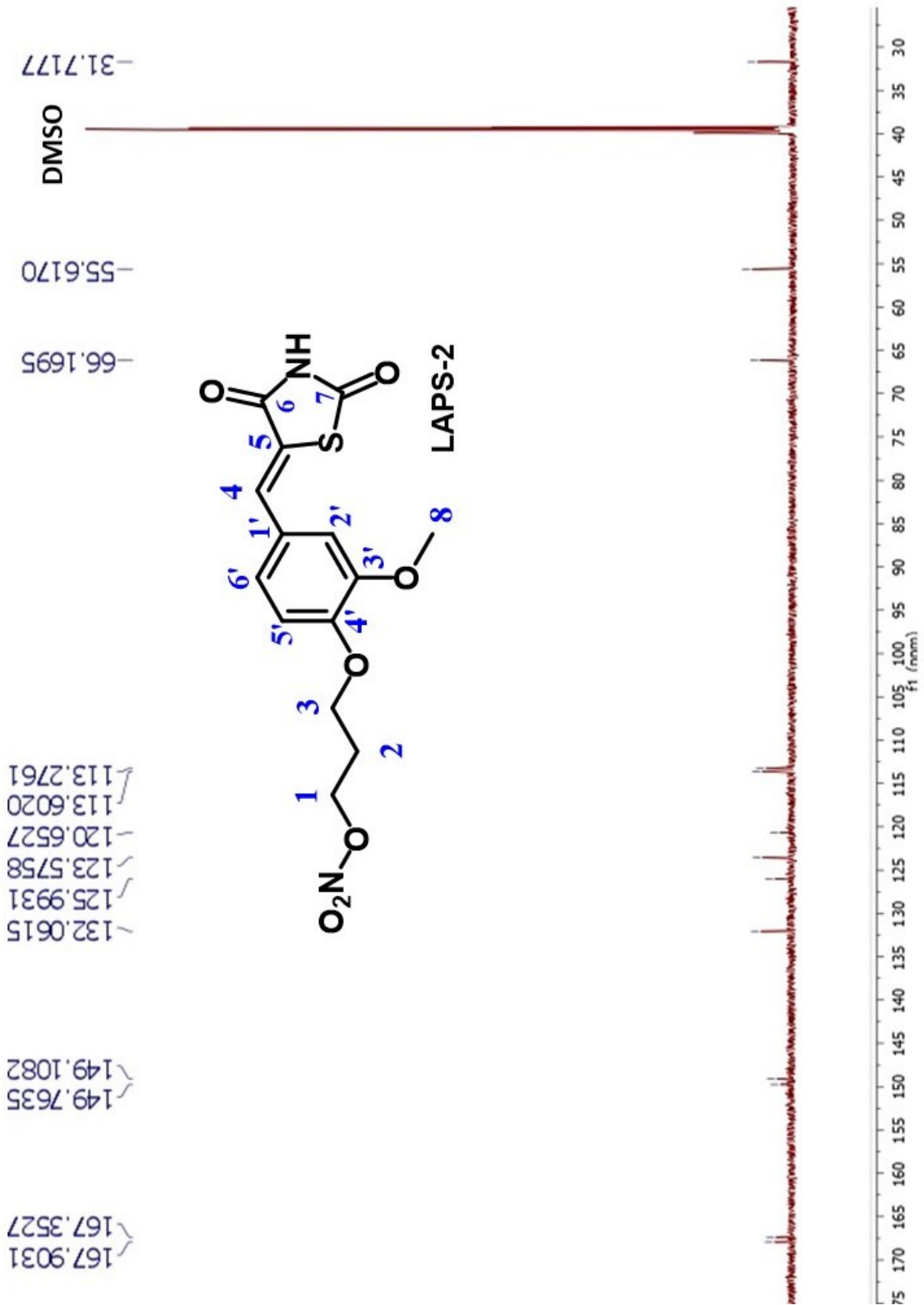


Espectro 1 LAPS-1: RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz DMSO-d<sub>6</sub>

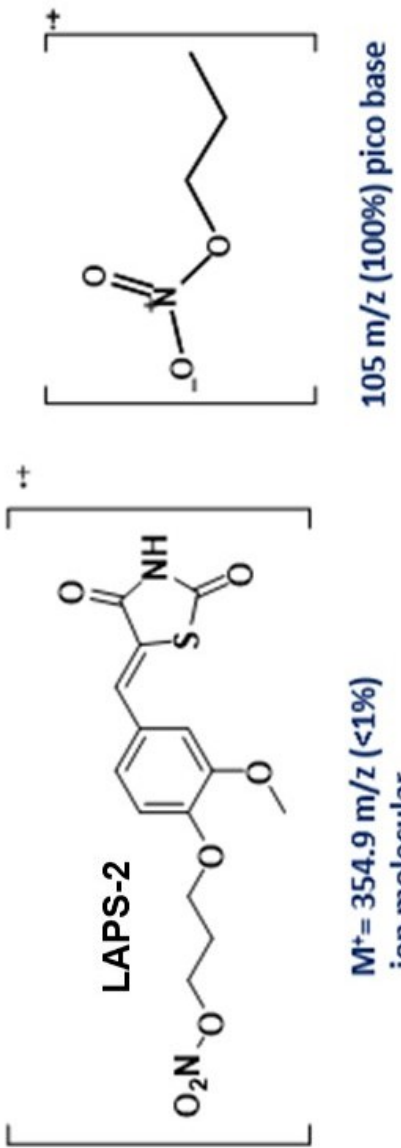


Espectro 2 LAPS-2: RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



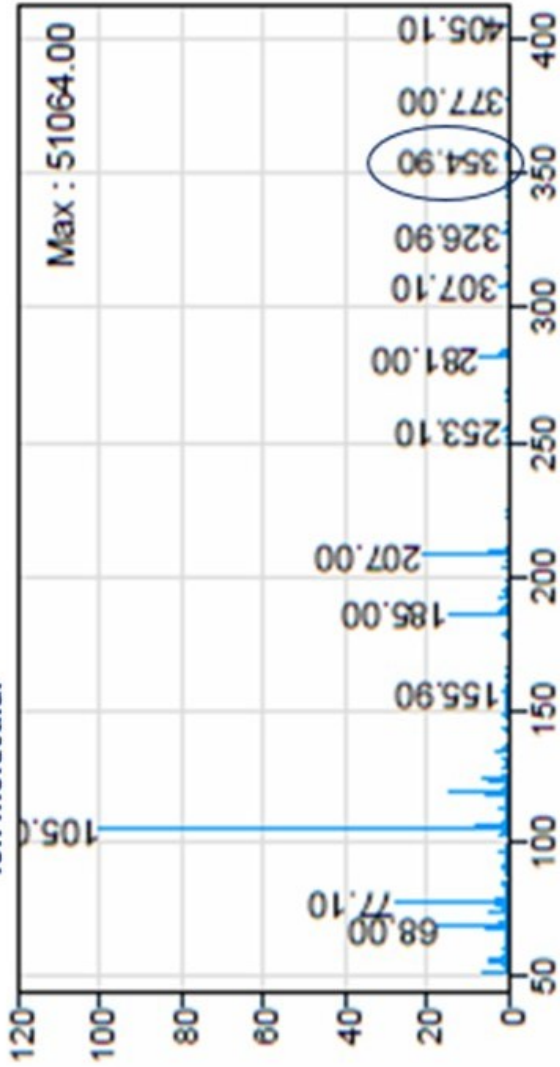


**Espectro 3 LAPS-2: RMN <sup>13</sup>C, 150 MHz DMSO-d<sub>6</sub>**

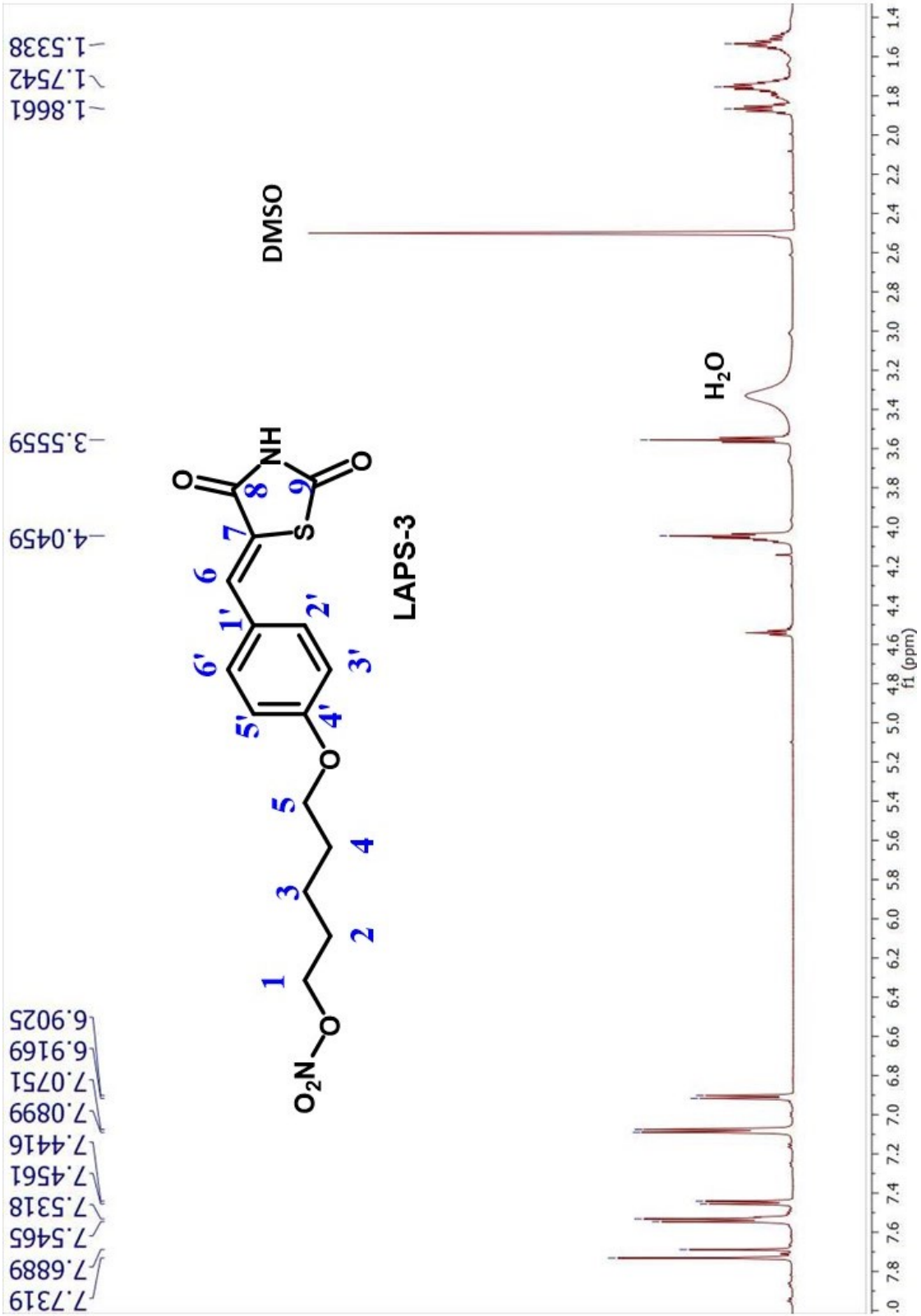


$105\ m/z\ (100\%)$  pico base

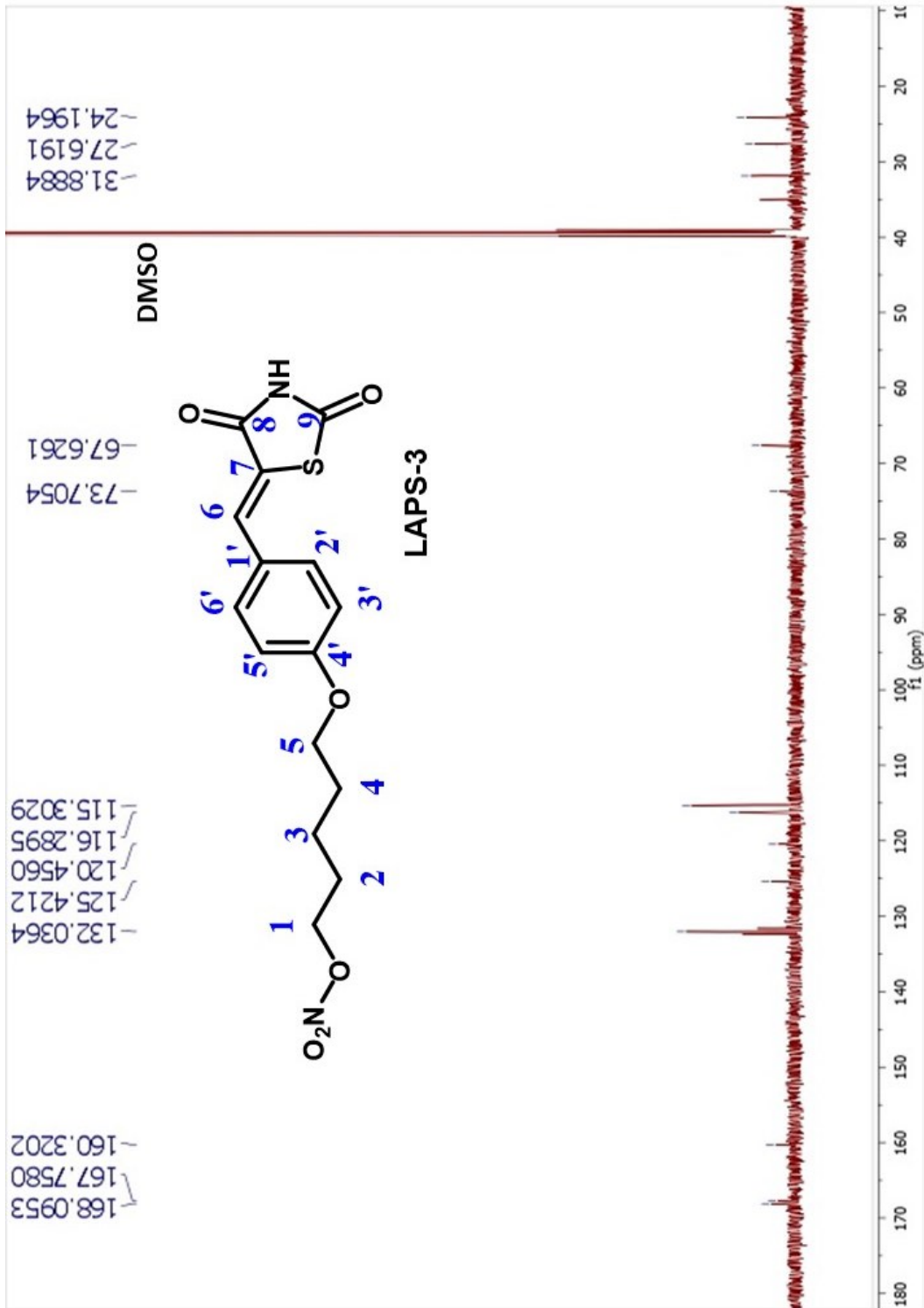
$M^+ = 354.9\ m/z$  (<1%)  
ion molecular



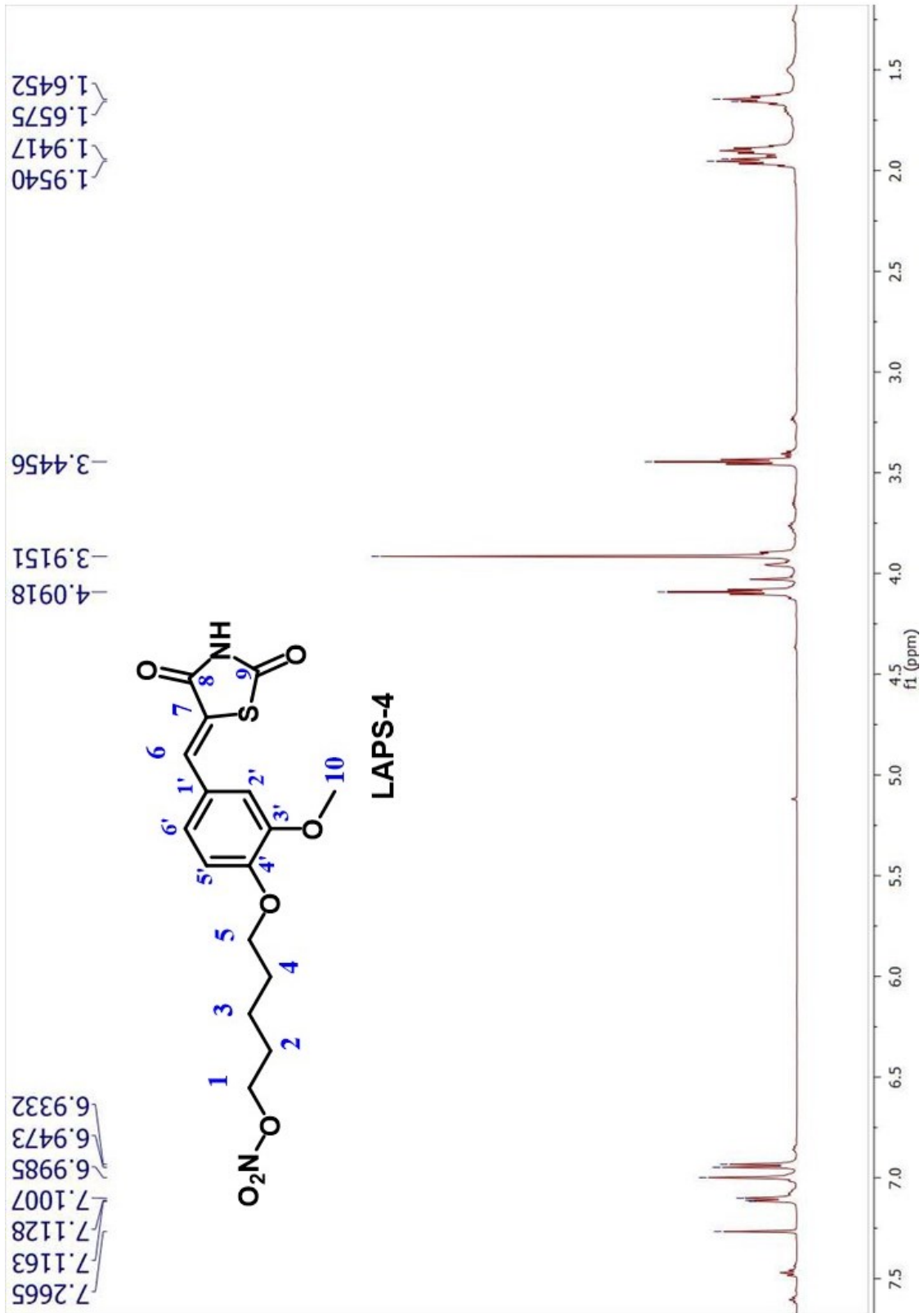
**Espectro 4 LAPS-2: EM-IE**



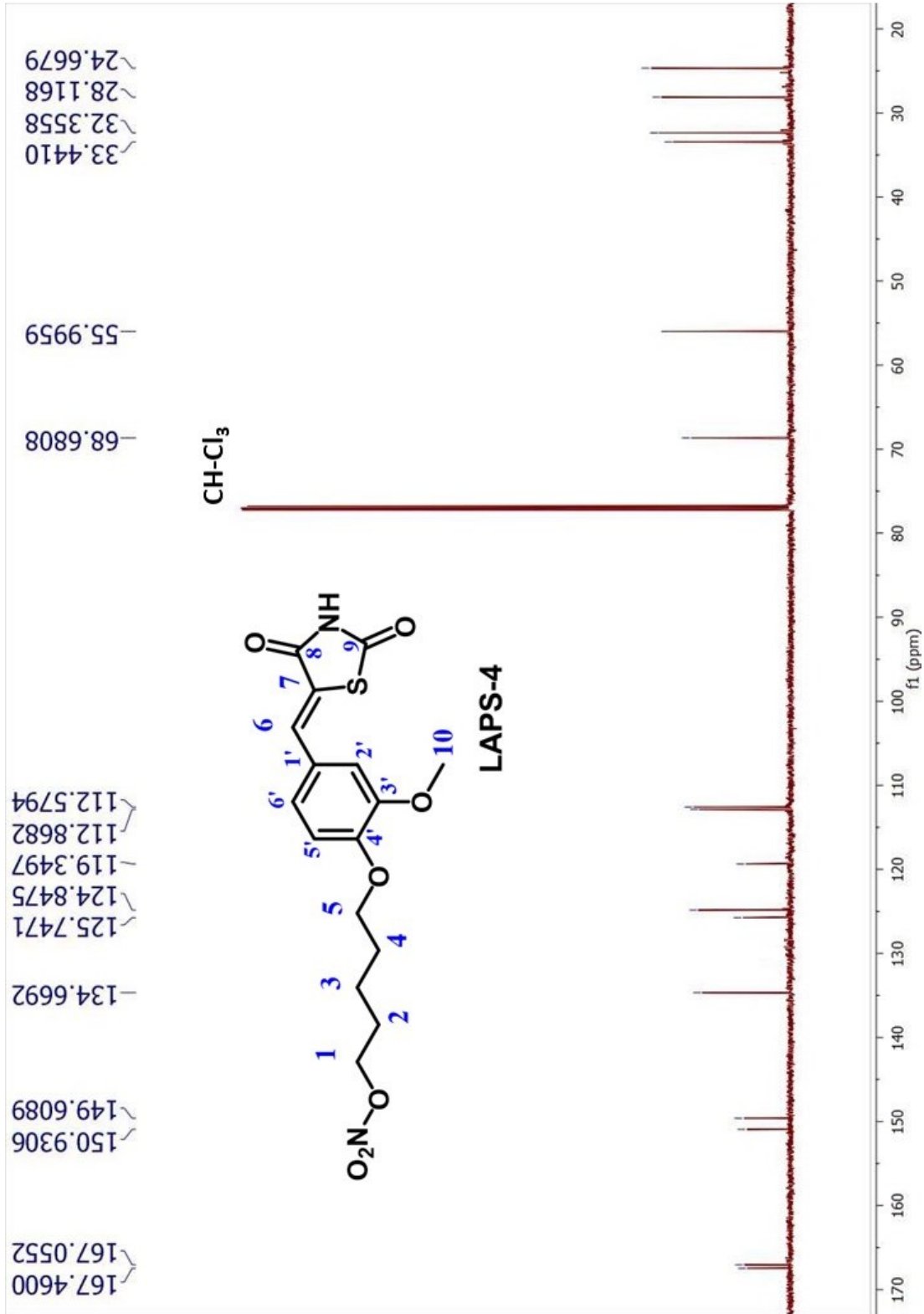
Espectro 5 LAPS-3: RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



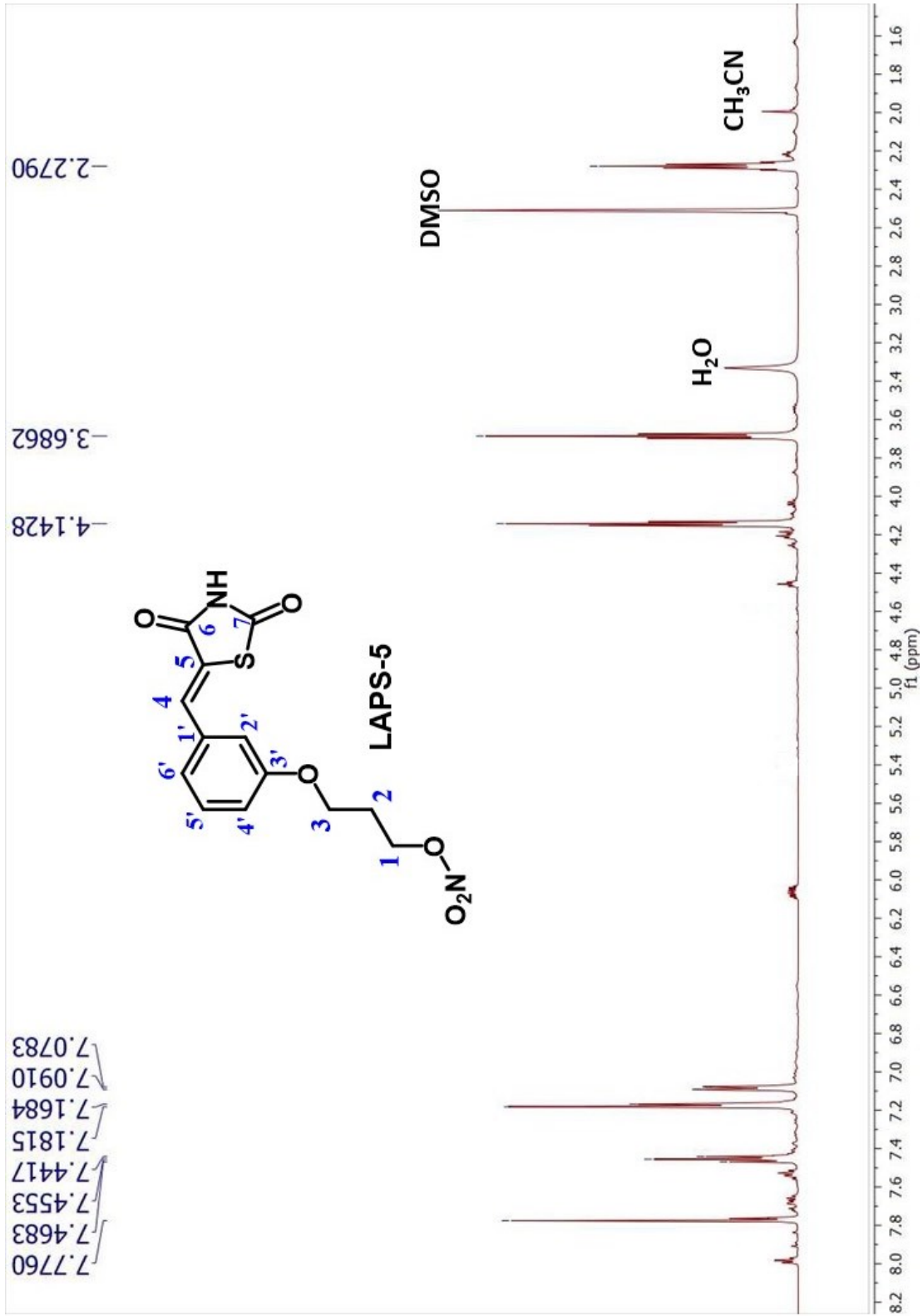
Espectro 6 LAPS-3: RMN  $^{13}\text{C}$ , 150 MHz DMSO- $\text{d}_6$



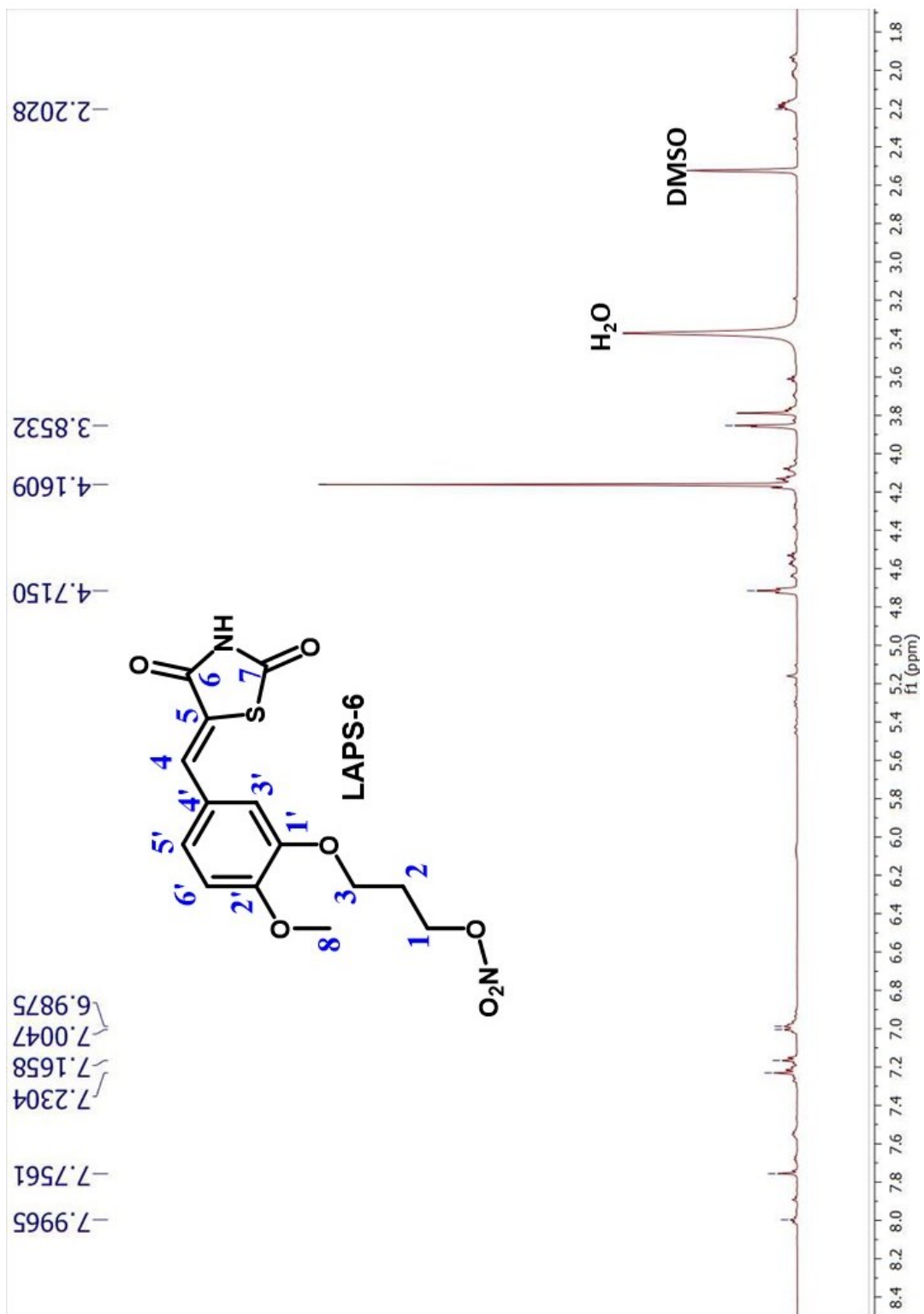
Espectro 7 LAPS-4: RMN  $^1\text{H}$ , 600 MHz DMSO- $\text{d}_6$



Espectro 8 LAPS-4: RMN <sup>13</sup>C, 150 MHz CD-Cl<sub>3</sub>

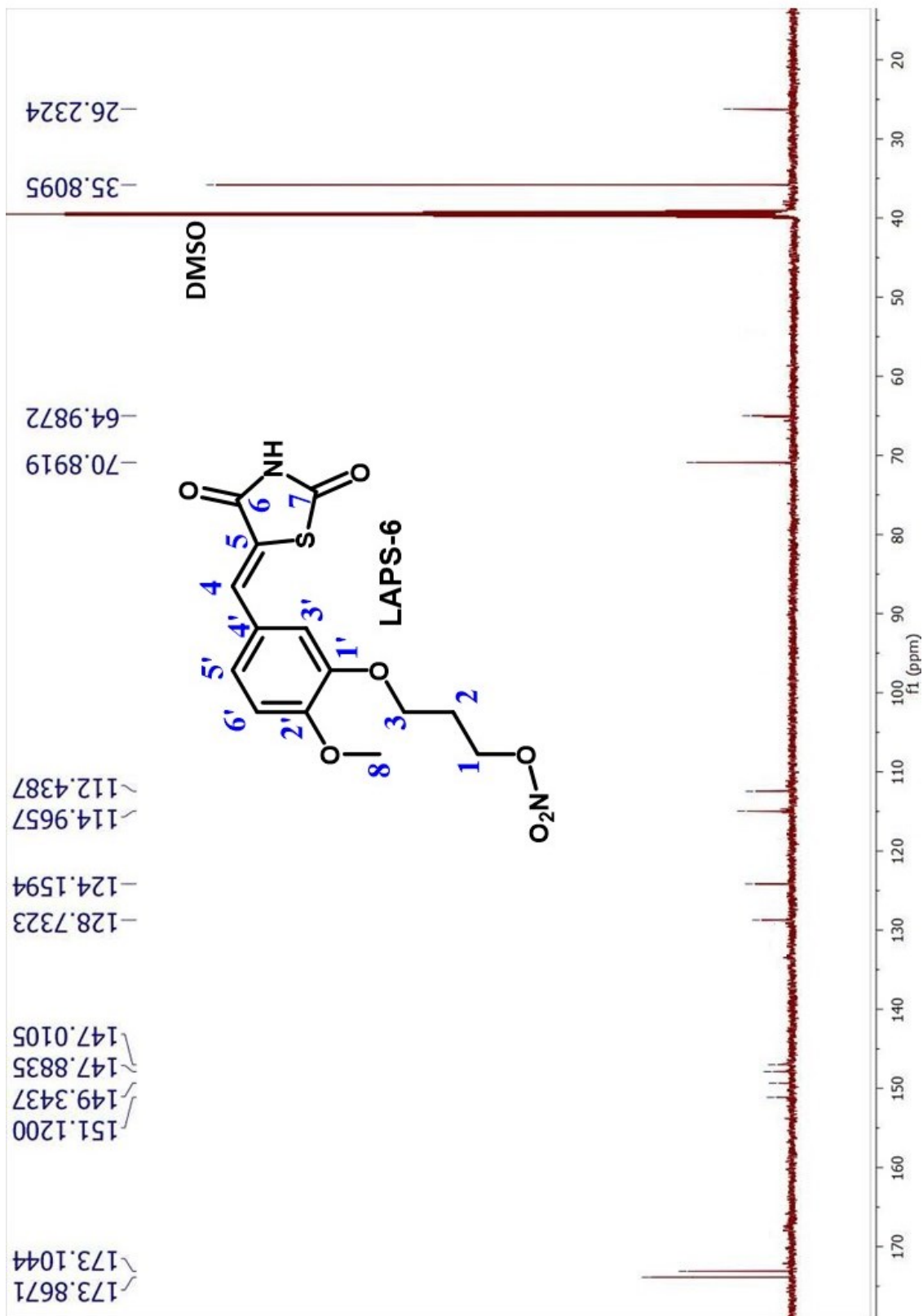


Espectro 9 LAPS-5: RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz DMSO-d<sub>6</sub>

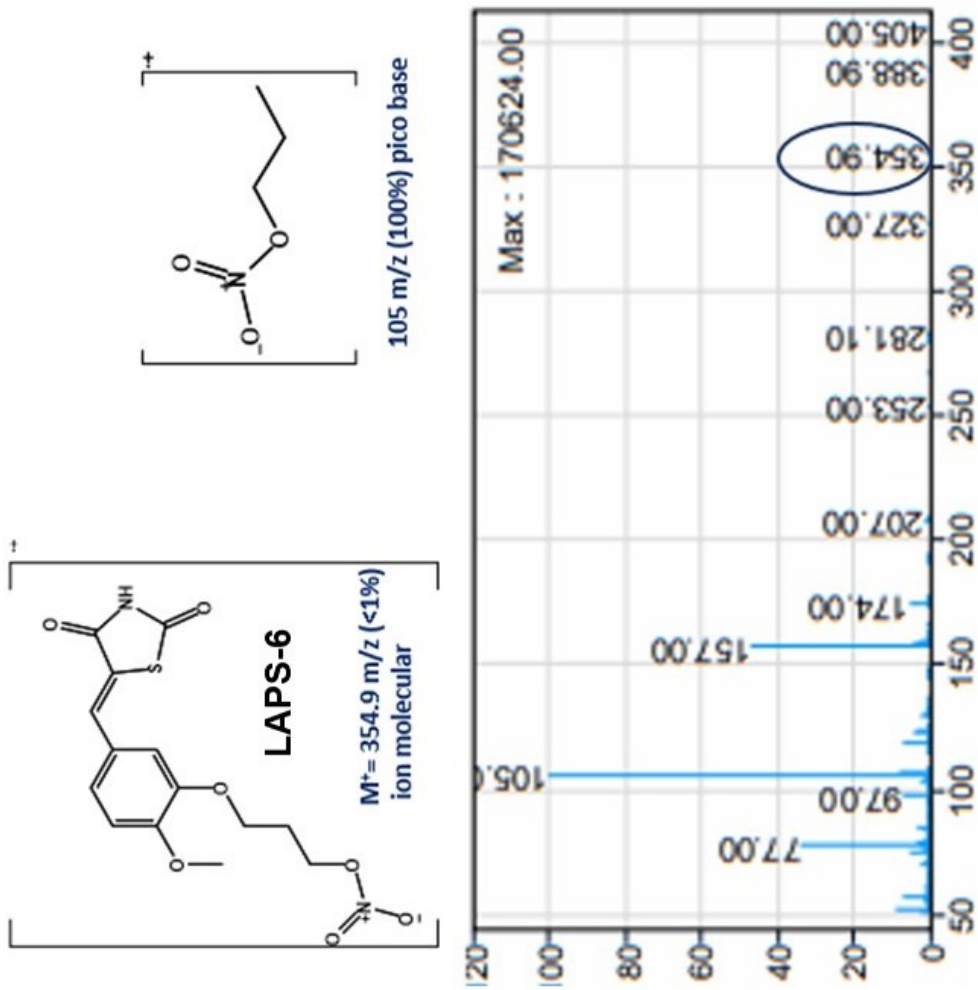


Espectro 10 LAPS-6: RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz DMSO-d<sub>6</sub>

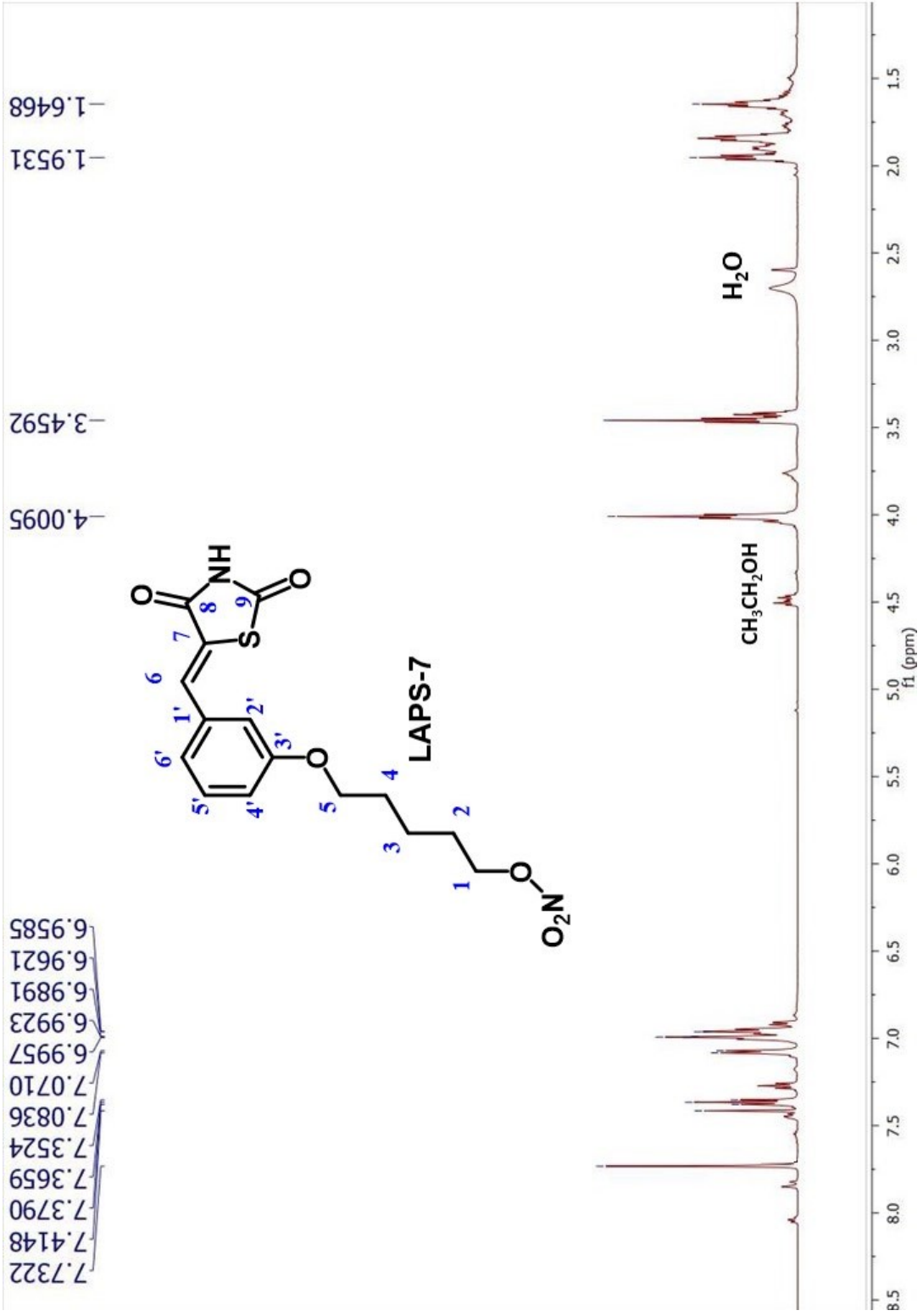




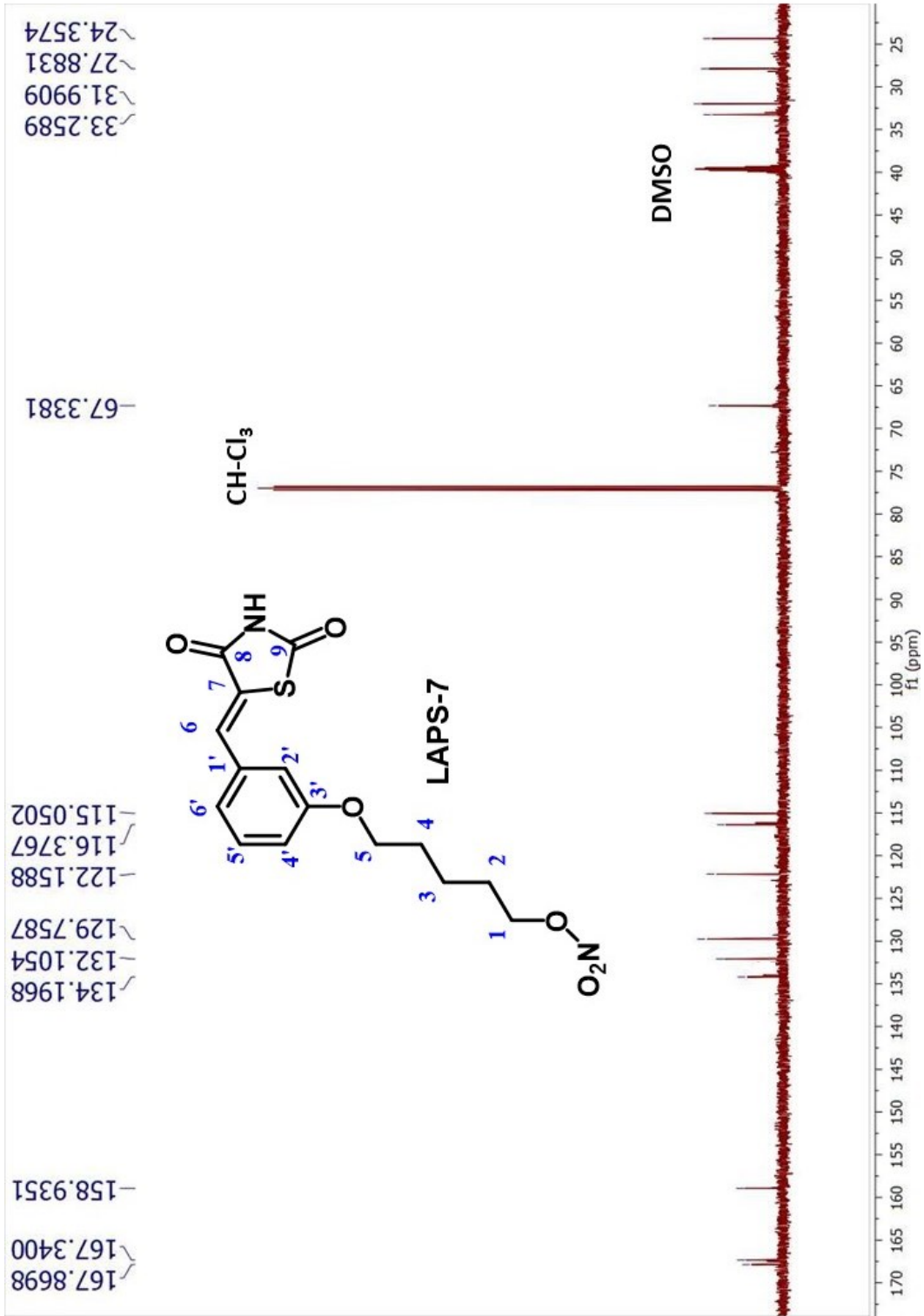
**Espectro 11 LAPS-6: RMN <sup>13</sup>C, 150 MHz DMSO-d<sub>6</sub>**



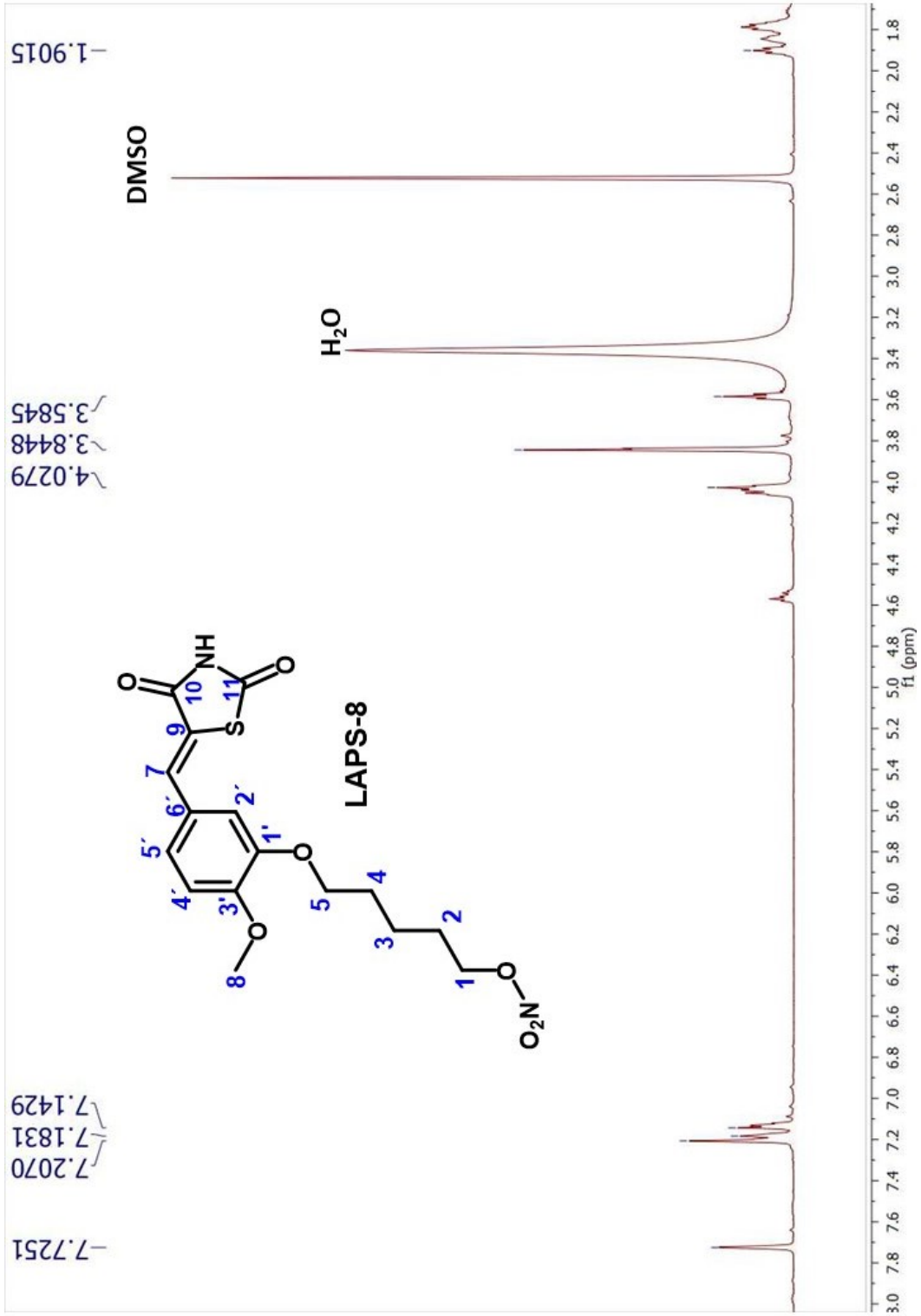
Espectro 12 LAPS-6: EM-IE



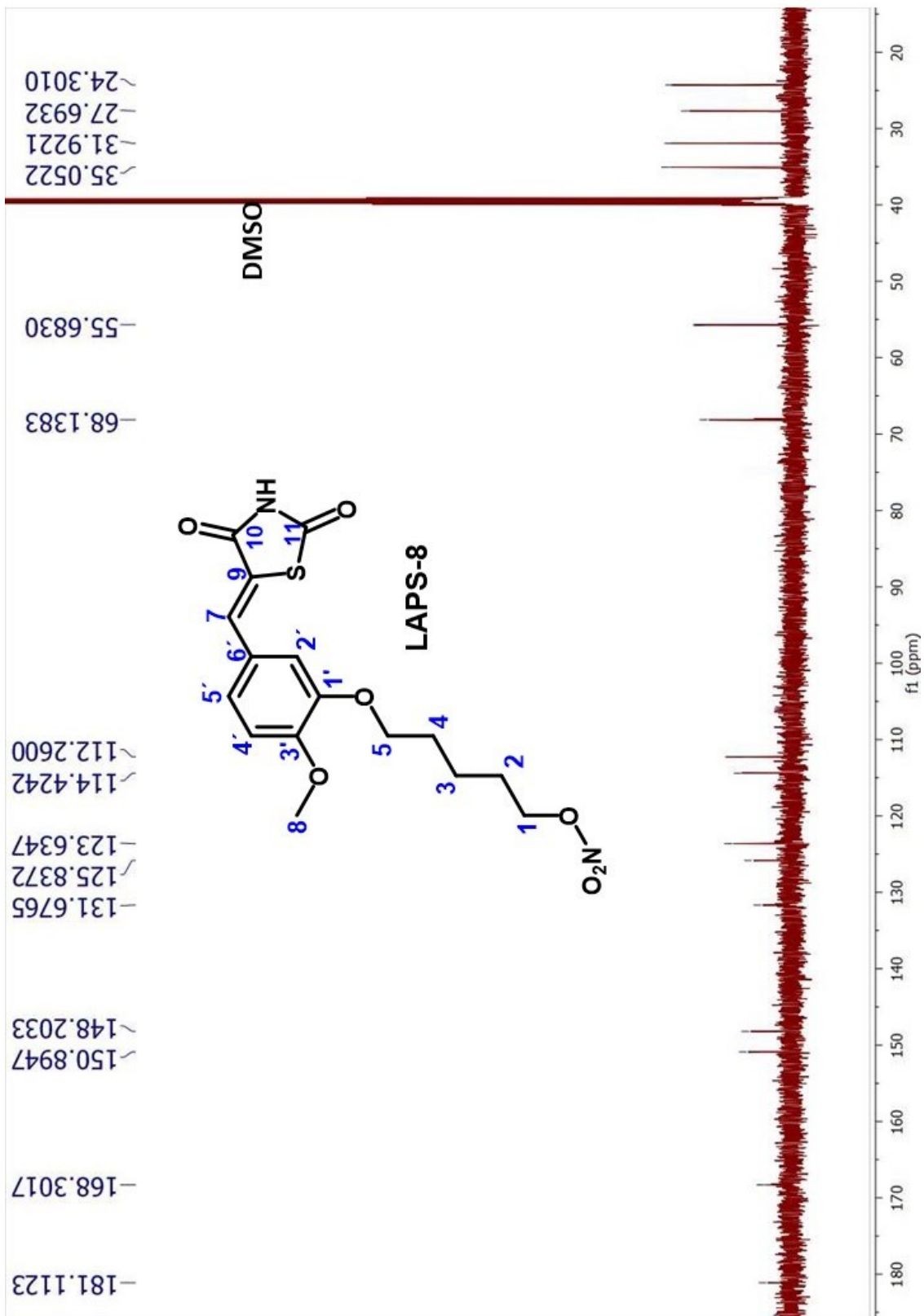
**Espectro 13 LAPS-7: RMN <sup>1</sup>H, 600 MHz DMSO-d<sub>6</sub>**



**Espectro 14 LAPS-7: RMN <sup>13</sup>C, 150 MHz DMSO-d<sub>6</sub>**



Espectro 15 LAPS-8: RMN  $^1\text{H}$ , 600 MHz  $\text{DMSO-d}_6$



Espectro 16 LAPS-8: RMN <sup>13</sup>C, 150 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



## Bibliografía

- (1) Fid, D. E. L. A. *Atlas de La Diabetes de La Fid*; 2019.
- (2) Boles, A.; Kandimalla, R.; Reddy, P. H. Dynamics of Diabetes and Obesity: Epidemiological Perspective. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* **2017**, 1863 (5), 1026–1036.
- (3) Rawshani, A.; Rawshani, A.; Franzén, S.; Sattar, N.; Eliasson, B.; Svensson, A.-M.; Zethelius, B.; Miftaraj, M.; McGuire, D. K.; Rosengren, A.; et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2018**, 379 (7), 633–644.
- (4) Bensimhon, H. F.; Cavender, M. A. Hypertension Treatment in Diabetes Focus on Heart Failure Prevention Diabetes Hypertension Heart Failure. **2019**, 15, 551–563.
- (5) Alloubani, A.; Saleh, A.; Abdelha, I. Hypertension and Diabetes Mellitus as a Predictive Risk Factors for Stroke. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2018**.
- (6) Association, A. D. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* **2018**, 41 (January), S86–S104.
- (7) Lammert, E.; Zeeb, M. *Metabolism of Human Diseases*, 1st ed.; Physiology, I. of M., Ed.; Springer US, 2014.
- (8) Ekoé, J. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 2nd ed.; Elsevier Inc.: Montreal, 2018.
- (9) Siddiqui, K.; Musambil, M.; Nazir, N. Maturity Onset Diabetes of the Young ( MODY ) — History , First Case Reports and Recent Advances. *Gene* **2014**.
- (10) F.DODS, R. *UNDERSTANDING DIABETES*; John Wiley: Canada, 2013.
- (11) Jahangir, M. Type 2 Diabetes. *Epidemiol. Diabetes* **2019**.
- (12) Guti, C.; Roura-guiberna, A.; Olivares-reyes, A. Mecanismos Moleculares de La Resistencia a La Insulina : Una Actualización. **2017**, 2–10.
- (13) Henriksen, E. J. *Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes*, 2nd ed.; Elsevier Inc., 2019.
- (14) Nurul, M.; Hussain, S.; Sarwar, S. How the Association between Obesity and Inflammation May Lead to Insulin Resistance and Cancer. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2019**, 13.
- (15) Huang, J.; Hung, L. Insulin Resistance and Cardiomyopathy. *Cardiology* **2013**, No. December.
- (16) Aroor, A. R.; Mandavia, C. H. Insulin Resistance and Heart Failure : Molecular Mechanisms. *Heart Fail. Clin.* **2012**, 8 (4), 609–617.



- (17) Kumar, A.; Bharti, S. K.; Kumar, A. Therapeutic Molecules against Type 2 Diabetes: What We Have and What Are We Expecting? *Pharmacol. Reports* **2017**, *69* (5), 959–970.
- (18) Salvatore, T.; Pafundi, P. C.; Morgillo, F.; Di Liello, R.; Galiero, R.; Nevola, R.; Marfella, R.; Monaco, L.; Rinaldi, L.; Adinolfi, L. E.; et al. Metformin: An Old Drug against Old Age and Associated Morbidities. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2020**, *160*, 108025.
- (19) Upadhyay, J.; Polyzos, S. A.; Perakakis, N.; Thakkar, B.; Paschou, S. A.; Katsiki, N.; Underwood, P.; Park, K.-H.; Seufert, J.; Kang, E. S.; et al. Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes: An Update. *Metabolism* **2017**, *78*, 13–42.
- (20) Brown, E.; Heerspink, H. J. L.; Cuthbertson, D. J.; Wilding, J. P. H. SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Established and Emerging Indications. *Lancet* **2021**, *398* (10296), 262–276.
- (21) Knop, F. K.; Hansen KB; Knop, F. K. Incretin Mimetics: A Novel Therapeutic Option for Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **2010**, *3*, 155–163.
- (22) Gerich, J. DPP-4 Inhibitors: What May Be the Clinical Differentiators? *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2010**, *90* (2), 131–140.
- (23) Mirza, A. Z.; Althagafi, I. I.; Shamshad, H. Role of PPAR Receptor in Different Diseases and Their Ligands: Physiological Importance and Clinical Implications. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**.
- (24) Cheung, B. M. Y.; Li, C. Diabetes and Hypertension: Is There a Common Metabolic Pathway? *Curr. Atheroscler. Rep.* **2012**, *14* (2), 160–166.
- (25) Aléman-González-Duhart, D.; Tamay-Cach, F.; Álvarez-Almazán, S. Current Advances in the Biochemical and Physiological Aspects of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Thiazolidinediones. *PPAR Res.* **2016**, *2016*, 14–17.
- (26) Grygiel-górniak, B. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Ligands : Nutritional and Clinical Implications – a Review. *Nutr. J.* **2014**, *17*, 1–10.
- (27) Rudnicki, M.; Tripodi, G. L.; Ferrer, R.; Boscá, L.; Pitta, M. G. R.; Pitta, I. R.; Abdalla, D. S. P. New Thiazolidinediones Affect Endothelial Cell Activation and Angiogenesis. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *782*, 98–106.
- (28) Zhang, Y.; Zhan, R. X.; Chen, J. Q.; Gao, Y.; Chen, L.; Kong, Y.; Zhong, X. J.; Liu, M. Q.; Chu, J. J.; Yan, G. Q.; et al. Pharmacological Activation of PPAR Gamma Ameliorates Vascular Endothelial Insulin Resistance via a Non-Canonical PPAR Gamma-Dependent Nuclear Factor-Kappa B Trans-Repression Pathway. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *754*, 41–51.
- (29) Habtermariam, S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Complications. In *Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases*; Elsevier Ltd, 2019; pp 69–88.





- (30) Wilson, S. H.; Lerman, A. Function of Vascular Endothelium. *Hear. Physiol. Pathophysiol.* **2001**, *4*, 473–480.
- (31) Mónica, F. Z.; Bian, K.; Murad, F. *The Endothelium-Dependent Nitric Oxide – CGMP Pathway*, 1st ed.; Elsevier Inc., 2016; Vol. 77.
- (32) Gresele, P.; Momi, S.; Guglielmini, G. Nitric Oxide-Enhancing or -Releasing Agents as Antithrombotic Drugs. *Biochem. Pharmacol.* **2019**, *166* (March), 300–312.
- (33) Yamagishi, S.; Maeda, S.; Matsui, T.; Ueda, S.; Fukami, K.; Okuda, S. Role of Advanced Glycation End Products ( AGEs ) and Oxidative Stress in Vascular Complications in Diabetes ☆. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* **2012**, *1820* (5), 663–671.
- (34) Digiacomo, M.; Martelli, A.; Testai, L.; Lapucci, A.; Breschi, M. C.; Calderone, V.; Rapposelli, S. Synthesis and Evaluation of Multi-Functional NO-Donor / Insulin-Secretagogue Derivatives for the Treatment of Type II Diabetes and Its Cardiovascular Complications. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 8–14.
- (35) Pang, M.; Li, Y.; Gu, W.; Sun, Z. Recent Advances in Epigenetics of Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus Epigenetics in Diabetic. *Hear. Lung Circ.* **2020**, *1* (August), 1–11.
- (36) Paul, S.; Ali, A.; Katare, R. Molecular Complexities Underlying the Vascular Complications of Diabetes Mellitus – A Comprehensive Review. *J. Diabetes Complications* **2020**, *34* (8), 107613.
- (37) Henning, R. J. Type-2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Future Cardiol.* **2018**, *14*, 491:509.
- (38) Buys, E. S.; Zimmer, D. P.; Chickering, J.; Graul, R.; Chien, Y. T.; Profy, A.; Hadcock, J. R.; Masferrer, J. L.; Milne, G. T. Discovery and Development of next Generation SGC Stimulators with Diverse Multidimensional Pharmacology and Broad Therapeutic Potential. *Nitric Oxide - Biol. Chem.* **2018**, *78* (March), 72–80.
- (39) Gutierrez-Hernández, A.; Galván-Ciprés, Y.; Domínguez-Mendoza, E. A.; Aguirre-Vidal, Y.; Estrada-Soto, S.; Almanza-Pérez, J.; Navarrete-Vázquez, G. Design, Synthesis, Antihyperglycemic Studies, and Docking Simulations of Benzimidazole-Thiazolidinedione Hybrids. *J. Chem.* **2019**, 2019.
- (40) Hidalgo-Figueroa, S.; Navarrete-Vázquez, G.; Estrada-Soto, S.; Giles-Rivas, D.; Alarcón-Aguilar, F. J.; León-Rivera, I.; Giacomán-Martínez, A.; Miranda Pérez, E.; Almanza-Pérez, J. C. Discovery of New Dual PPAR $\gamma$ -GPR40 Agonists with Robust Antidiabetic Activity: Design, Synthesis and in Combo Drug Evaluation. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *90*, 53–61.
- (41) Buckle, D. R.; Erhardt, P. W.; Ganellin, C. R.; Kobayashi, T.; Perun, T. J.; Proudfoot, J. Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). **2013**, *85* (8), 430.
- (42) 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 $\gamma$  and GLUT-4 Modulator with Hypoglycemic Effect. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (18), 4575–4579.
- (43) Calderone, V.; Rapposelli, S.; Martelli, A.; Digiacomio, M.; Testai, L.; Torri, S.; Marchetti, P.; Breschi, M. C.; Balsamo, A. NO-Glibenclamide Derivatives: Prototypes of a New Class of Nitric Oxide-Releasing Anti-Diabetic Drugs. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17* (15), 5426–5432.
- (44) Tamboli, Y.; Lazzarato, L.; Marini, E.; Guglielmo, S.; Novelli, M.; Beffy, P.; Masiello, P.; Fruttero, R.; Gasco, A. Synthesis and Preliminary Biological Profile of New NO-Donor Tolbutamide Analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (11), 3810–3815.
- (45) Xie, Y.; Shao, L.; Wang, Q.; Bai, Y.; Chen, Z.; Li, N.; Xu, Y. Nitric Oxide Release, and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition of Sitagliptin Derivatives as New Multifunctional Antidiabetic Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett. Synth.* **2018**, *28* (October), 3731–3735.
- (46) Xie, Y.; Shao, L.; Wang, Q.; Bai, Y.; Li, N.; Yang, G.; Li, Y. Design, Synthesis and Evaluation of Phenylfuroxan Nitric Oxide-Donor Phenols as Potential Anti-Diabetic Agents. *Bioorg. Chem.* **2019**, *89* (May).
- (47) Liu, J.; Huang, Z.; Ma, W.; Peng, S.; Li, Y.; Miranda, K. M.; Tian, J.; Zhang, Y. Design and Synthesis of Rosiglitazone-Ferulic Acid-Nitric Oxide Donor Trihybrids for Improving Glucose Tolerance. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 650–665.
- (48) Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., P. V. . PASS Online. *Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource.* 2014.
- (49) 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**, *52* (11), 3099–3105.
- (50) Sander, T.; Freyss, J.; Von Korff, M.; Rufener, C. DataWarrior: An Open-Source Program for Chemistry Aware Data Visualization and Analysis. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55* (2), 460–473.
- (51) Estrada-Soto, S.; González-Trujano, M. E.; Rendón-Vallejo, P.; Arias-Durán, L.; Ávila-Villarreal, G.; Villalobos-Molina, R. Antihypertensive and Vasorelaxant Mode of Action of the Ethanol-Soluble Extract from *Tagetes Lucida* Cav. Aerial Parts and Its Main Bioactive Metabolites. *J. Ethnopharmacol.* **2021**, *266* (May 2020).
- (52) Vergara-Galicia, J.; Ortiz-Andrade, R.; Castillo-España, P.; Ibarra-Barajas, M.; Gallardo-Ortiz, I.; Villalobos-Molina, R.; Estrada-soto, S. Antihypertensive and Vasorelaxant Activities of *Laelia Autumnalis* Are Mainly through Calcium Channel Blockade ☆. *Vascul. Pharmacol.* **2008**, *49*, 26–31.
- (53) Herrera-Rueda, M. Á.; Tlahuext, H.; Paoli, P.; Giacomani-Martínez, A.; Almanza-Pérez, J. C.; Pérez-Sánchez, H.; Gutiérrez-Hernández, A.; Chávez-Silva, F.;



Dominguez-Mendoza, E. A.; Estrada-Soto, S.; et al. Design, Synthesis, in Vitro, in Vivo and in Silico Pharmacological Characterization of Antidiabetic N-Boc-L-Tyrosine-Based Compounds. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *108* (September), 670–678.

- (54) Effect, A.; Alberto, E.; Galv, Y.; Miranda-gonz, C.; Col, B.; Hern, E.; Hern, G. I.; Palomino-hern, O.; Navarrete-vazquez, G. Simulations of Acid Bioisosteres with a Validated In Vivo. **2021**.
- (55) Hidalgo-Figueroa, S. DISEÑO, SÍNTESIS, BIOEVALUACIÓN Y ESTUDIOS DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE AZA Y TIAZAHETEROCICLOS PARA EL TRATAMIENTO EXPERIMENTAL DE LA DIABETES E HIPERTENSIÓN. **2013**.
- (56) Kudaibergenova, M.; Perissinotti, L. L.; Noskov, S. Y. Lipid Roles in HERG Function and Interactions with Drugs. *Neurosci. Lett.* **2018**, No. January, 0–1.
- (57) Guasch, L.; Sala, E.; Valls, C. Structural Insights for the Design of New PPARgamma Partial Agonists with High Binding Affinity and Low Transactivation Activity. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2011**, *25*, 717–728.
- (58) Jain, V. S.; Vora, D. K.; Ramaa, C. S. Thiazolidine-2,4-Diones: Progress towards Multifarious Applications. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21* (7), 1599–1620.
- (59) Colín-Lozano, B.; Estrada-Soto, S.; Chávez-Silva, F.; Gutiérrez-Hernández, A.; Cerón-Romero, L.; Giacomán-Martínez, A.; Almanza-Pérez, J. C.; Hernández-Núñez, E.; Wang, Z.; Xie, X.; et al. Design, Synthesis and in Combo Antidiabetic Bioevaluation of Multitarget Phenylpropanoic Acids. *Molecules* **2018**, *23* (2), 1–16.
- (60) Sánchez-Recillas, A.; Estrada-Soto, S.; Navarrete-Vázquez, G.; Millán-Pacheco, C.; Ortiz-Andrade, R.; Villalobos-Molina, R.; Ibarra-Barajas, M.; Gallardo-Ortiz, I. A. Functional Relaxant Effect of 6,7-Dipropoxy-2H-Chromen-2-One Is Mainly by Calcium Channel Blockade in Ex Vivo Assay of Tracheal Rings. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28* (8), 1197–1204.