



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FARMACIA

PRESENTA

L.F. SAMANTHA JUÁREZ CRUZ

Director de tesis: Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez



Cuernavaca, Morelos. 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



L.F. SAMANTHA JUÁREZ CRUZ
ALUMNA DE MAESTRÍA EN FARMACIA

PRESENTE

Por este medio le informo que el Consejo Interno de Posgrado (CIP), en su Sesión Ordinaria del 18 de enero de 2023, designó a los siguientes sinodales como integrantes de la Comisión Revisora y Jurado para la tesis titulada “**Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes**”.

Sinodal

Presidente	Dr. Jesús Rivera Islas
Secretario	Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza
Vocal 1	Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa
Suplente 1	Dr. Julio César Almanza Pérez
Suplente 2	Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez

Adscripción

Facultad de Farmacia-UAEM
Facultad de Farmacia-UAEM
IPICYT
UAM-Iztapalapa
Facultad de Farmacia-UAEM

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.

Nota (Art. 74 RGEP-UAEM): Los sinodales tendrán un plazo máximo de 20 días hábiles contados a partir de la recepción del documento de tesis para entregar los comentarios de la revisión y para emitir un voto aprobatorio o negatorio. En caso de condicionar el voto a la entrega de un documento en el que el tesista deberá solventar lo revisado, este contará con un plazo no mayor a 20 días hábiles, contados a partir de la notificación del primer dictamen emitido, para integrar las correcciones señaladas, una vez fenecido dicho plazo el sinodal emitirá el voto aprobatorio o negatorio que corresponda.

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
Por una humanidad culta
Una universidad de excelencia

DR. SERGIO ALCALÁ ALCALÁ
Jefatura de Posgrado

ccp: archivo.

Dr. Jesús Rivera Islas; Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza; Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa; Dr. Julio César Almanza Pérez;
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:2023-01-21 13:43:52 | Firmante

gVCUroGzOxUk4lnM0eQ+fmNQlcHBS7lGGXnUqePsgVrHfoZJkTkhnsMw4B/j6aOV428s7GQ0cLwfGdl6aEUUgEvx8dZ+nSJBdgo85U6aQw8tzfwZ/WvDvS65UZqDGd1iFEIHdUjzhx4RT9APDUKApE97FkxmL9tBl9RTCjj2+cDM8BPSfoUj0/Z+ilpg6LHGelPEQjcWYtFXxVkrOTa26vBpunZPngctC3DJAP/wlA2Rx/0NdCvVWhmqapFboVYthGLfSBXsVAeAtq6BHjR/5Qg1Uk59Ry6LdgunfSJGHF9JOM+lnTEqMuGj3WoSV3MIEEmf3Rx8MQhdaWG6ZIX7g==

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



1iK37PqQ4

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/gRjnXqHXKMdVIByzVqBFXTgI0lpau2By>





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:2023-02-28 11:46:57 | Firmante

k4w+xfVjxiz4cCJ/zBLrldf+H20kd1efwH8G4FM3eff8tGxOv5+1kQGAN1ei+a2FcDEicBD4pg/cdkcS9AEJPQTY2S9k8ZhJLro5L1nq+kDpLvBKSf+2NxG6Mg9x2EGQUzTMTTrksG3twJX+OfRzELEYerxbYQHLSX8/wdNhSrkghPTKI7qxS6rTtvF6JGMQA6Jn0RKpyUleu5yiNLVhTVLBd2P9VP3cV00zVqWos1yKd9qnHxZFTYeVXq+X5zVWvKxKv86zPDIW8YSsRN9x+Umw+rbKmxYWhQxmtxlhFnEeCBoe9JRP9zQHm8GVgFfz/MsFDs45fItDysOGMtGrnyX/g==

JULIO CESAR ALMANZA PEREZ | Fecha:2023-02-28 11:50:30 | Firmante

XLiweRH+qsK7oURSiV8RggQvW/xpg/3/DbcJDEhSKjj8ypalhNG1ZK1KwpDamRHcYeiWfLDjkh9/OESIGAY0BatS77lulwTu2oRF9qmTysEdXVwq+InuVl8VHl4vx04U6WsaXUQkLQum4t92OId9MgIfZbWvtG3mfU/ySZQzglOUd/KqjC0UmFJH0TCTfK0mn84YnwwO5OnOqGCAr6j4uDubT/MG1QfVhX3t2czGdzUQCxBgHtdOtXxwDg+r/LrUnZ7PZC32AJT+k5/9bMKZm/Ot71YM4r14BIZuwBc0pi9iBDEOur00zzVsWJ7bYzLqSiwPEhTT/qFw7GUnNng==

JESSICA NAYELLI SANCHEZ CARRANZA | Fecha:2023-02-28 11:52:33 | Firmante

lu1/rxzyoEwDYb6gOAPvj9TTVie/4psn7OTIrryf6nJbkr99EmiFdIEvcuPBnduWH2/rehM8wQmEPHxMziHra4OghzXGJWkAUkukwSSPole2kJ+BDXyqYWnJ/9mSN1YwjHA3p2wWfyoqjSh2qQtLFIpSXiYPHhgOf3AmwSOKc680L+CCsNPBfjWeSTsALBhjmFl6kV73MqhShj/SfzR5LZfjlb/iXwFczN3PjSjL0TlwQOFizGJdDCE+hETgso6T65O/oYaI8Ux6YxQDeZ4INUitH6FI6ug1WvQDTnOld1pwjU+bm4ZCBIQhA3Vh6dEpdnSpQsZ1Hhql60/Ew==

JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2023-03-01 09:29:32 | Firmante

5Sve+6hifvwxV/XyVCq3FNQaxR4rZ5XTmn8dCn3im1Wd82dg7tEyVxGooVw3uYtGM4p8wJl3dq4wYUuc7oU03tUAsdDFnAVWZkbn0DtnvG9DjP7T34b2G0sO7UQdyMZ+QQnkGEDb732+cbKddgUhsqRn7apPBuiW0CwK0fCOBxZ8R5wQo72Syl7oSyIMtyDILyMjEh+S78o9SI03nGJ4IDimrGZqFfZ4TmdFwd9qe9NV9BFEJ+rhk/jtNXGGfosQDY3q8niYWMEwNNIJSUeHzNVj/7fG4x0v+ymfmgD/tgTDIWIYPUw2Qo4z1qrYClmLmxMa6GPXkPI0RF8CfAPQ==

SERGIO NEMORIO HIDALGO FIGUEROA | Fecha:2023-03-01 20:21:20 | Firmante

U1u1dRwJYxIjCXuHCluGO2ZxPrYcPC4YNBIL3F4j5pvF7VceAJHqZ979a1ce68aqX9Zx2uDXpRe2ZU34a4DMsosz5JYQ0g9DONd/ipwwrCwy/hkvBKuw+3amG+lzVWbgU1ds80DskZu6g74rFgOWRUxUrCtKujwx2mO2C24AAyX27Mb4Noje48dtYhh3xpCGbwync/CuF9Wezscpp8NU/wVXwKQVr2HeMN0nG2wblOhIDzLUXQP1mHSfqa1h0Z2ye+bDJK+fT/79eFQh8QqXPOgrp6TRIiWroJ9xsvLu28T9W2e3NSY7Uv0EnwoOzHXns2pFhAedgB6medoSlrW==

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



YMTCuF3r7

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/h5ltwOjtGYkXS6TaEykrz92UJCEyiu>



AGRADECIMIENTOS

A **CONACyT** por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación en ciencia básica 2015, número **253814** y por la beca de maestría 2021-2023 con el número de apoyo **792535**.

A la **Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)** que me forjó en estos años de licenciatura y maestría como una profesional.

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

Al **Dr. Samuel E. Estrada Soto** y al **Lic. J. Martín Mundo Campuzano** por su colaboración en los ensayos *in vivo* para este trabajo y su orientación durante la realización de estos.

Al Dr. **Julio C. Almanza** por su colaboración en los ensayos *in vitro* para este trabajo y su orientación para este mismo.

Al comité tutorial: **Dr. Rodrigo Aguayo Ortiz, Dr. Samuel E. Estrada Soto y Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez** por sus observaciones y comentarios en cada una de las sesiones de tutorales.

Al comité revisor: **Dr. Jesús Rivera Islas, Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza, Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa, Dr. Julio Cesar Almanza Pérez y Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez** por el apoyo brindado y el tiempo dedicado a realizar las observaciones necesarias.

Finalmente, agradezco al **Dr. Gabriel Navarrete**, por haberme brindado su confianza al aceptarme para formar parte de su equipo de trabajo y que día con día me ha impulsado a mejorar y a dar siempre más de mí. Por sus enseñanzas y consejos, es un gran ser humano. ¡Muchas gracias!

DEDICATORIAS

A Dios por darme la sabiduría suficiente para desarrollarme en las áreas científicas, por permitirme concluir satisfactoriamente este proyecto.

A mi madre Alejandra Cruz que ha sido siempre mi ejemplo a seguir, mi mayor admiración y amor a ella. Mi padre Francisco Juárez por su apoyo en mi carrera y desarrollo profesional.

A mi hermana Montse, quien fue de gran apoyo y ha sido orgullo en mi familia, te quiero mucho.

A mis compañeros de generación Normita y Georgy, qué hubiera sido de mi sin ustedes y su apoyo en las buenas en las malas y en las mas jodidas. Me alegra haberlos tenido en estos mas de dos años, los quiero muchos amigos.

A mis compañeros del L-5 Abraham, Conde, Normita, Georgy, Ahilyn, Fer y Wendy quienes estuvieron apoyándome y que hicieron mas amena mi estancia en el laboratorio, por sus risas y conocimientos.

INDICE

ABREVIATURAS.....	8
ÍNDICE DE COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS	15
ÍNDICE DE COMPUESTOS PRECURSORES SINTETIZADOS	17
.....	17
RESUMEN.....	18
ABSTRACT	19
1. INTRODUCCIÓN.....	21
2. ANTECEDENTES.....	22
Definición y Clasificación	22
Epidemiología y Prevalencia	23
Diabetes tipo 2	24
Prediabetes.....	24
Complicaciones y riesgos	24
Signos y síntomas	26
Fisiopatología de la DT2.....	27
Mecanismo de secreción de la insulina	27
Receptor de insulina	28
Señalización de la insulina	29
Resistencia a la insulina	29
Tratamiento.....	30
Tratamiento no Farmacológico	31
Tratamiento Farmacológico	31
Inhibidores de la gluconeogénesis hepática (Biguanidas)	31
Sulfonilureas	32
Glinidas o Meglitinidas.....	33
Inhibidores de α -glucosidasas.....	33
Análogos de GLP-1	34
Inhibidores de DPP-4.....	35
Inhibidores del transportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT-2).....	35
Tiazolidindionas (TZDs)	36
Nuevos Blancos terapéuticos para el tratamiento de la DT2	37
Enzima Aldosa Reductasa (AR).....	37
Inhibidores de la enzima Aldosa Reductasa (ARIs)	37
Proteína fosfatasa de Tirosina 1 β (PTP1 β).....	38
Inhibidores de la enzima proteína fosfatasa de Tirosina	38
Polifarmacia en el tratamiento de la DT2.....	39
GPR40 (FFAR-1)	39
Ligandos endógenos y sintéticos de GPR40	39
Mecanismo molecular de GPR40	40
PPARs	41
Ligandos endógenos de PPAR γ	42
Mecanismo de molecular de PPAR γ	42
Ligandos sintéticos de PPAR γ	43
Actividad biológica de Barbituratos	44
Actividad de los barbitúricos.....	44
Bencilidenbarbituratos con actividad sobre PPAR γ	45

Actividad biológica de Hidantoínas	45
3. JUSTIFICACIÓN	47
4. HIPÓTESIS	47
5. OBJETIVOS	48
Objetivo particular.....	48
Objetivos particulares.....	48
6. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO MOLECULAR.....	49
Bases Farmacofóricas.....	49
Bioisosterismo	50
Propiedades Físicoquímicas	55
7. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	57
Parte Computacional (<i>in Silico</i>)	59
Predicciones computacionales.....	59
Predictor de Espectro de Actividad Biológica para Sustancias, (PASS, por sus siglas en inglés Prediction of Activity Spectra for Substances)	59
admetSAR.....	60
Swiss ADME.....	62
Swiss Target Prediction	63
Pre-ADMET	64
ACD/ToxSuite	65
OSIRIS Data Warrior	66
Acoplamiento Molecular.....	68
Acoplamiento molecular sobre PPAR γ y GPR-40	69
Validación del Acoplamiento Molecular	70
Análisis de permeabilidad en el servidor PerMM	70
Elaboración del Análisis del Consenso Farmacológico.....	71
Parte Química	72
Retrosíntesis.....	72
Síntesis Química	74
Metodología para la síntesis de los compuestos precursores JCS 1-13.....	74
Metodología para la síntesis de los compuestos finales JCS 1-6	75
Metodología para la síntesis de los compuestos finales JCS 7-12	75
Caracterización estructural de los compuestos precursores y finales.....	76
Parte Farmacológica.....	76
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	81
Parte Computacional (<i>in silico</i>)	81
Perfil Farmacodinámico	81
Perfil Biofarmacéutico.....	83
Perfil Farmacocinético	86
Perfil Toxicológico	88
Acoplamiento molecular.....	91
Validación del acoplamiento molecular	91
Análisis en de permeabilidad en el servidor PerMM	96
Análisis de Consenso Farmacológico	100
Parte Química	102
Síntesis de compuestos precursores	102
Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(quinolin-2-il-metoxi)benzaldehído.....	102
Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzaldehído.....	102

Síntesis del compuesto 4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenzaldehído	103
Síntesis de 4'-((4-formil-2-metoxifenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo	104
Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benzaldehído	104
Optimización de la Síntesis de 3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benzaldehído	105
Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehído	106
Optimización de la síntesis de 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1il)etoxi)benzaldehído.....	107
Síntesis de compuestos finales de la serie B.....	108
Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benciliden)pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-triona	108
Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benciliden)pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-triona	109
Síntesis del compuesto 5-(4-([1,1'-bifenil]-3ilmetoxi)-3-metoxibenciliden) pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-triona.....	109
Síntesis del compuesto 4'-((2-metoxi-4-((2,4,6-trioxotetrahidropirimidin-5(2 <i>H</i>)-iliden)metil)fenoxi)metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo	110
Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benciliden)pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-triona ..	111
Síntesis de compuestos finales de la serie H	111
Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benzyliden)imidazolidin-2,4-dione	111
Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benciliden) imidazolidin-2,4-diona.....	112
Síntesis del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden) imidazolidin-2,4,-diona .	113
Síntesis del compuesto (Z)-4'-((2,5-dioximidazolidin-4-iliden)metil)-2-metoxifenoxi) metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo	113
Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(2-morpholinoetoxi)benciliden)imidazolidin-2,4-dione	114
Identificación y caracterización estructural de los compuestos sintetizados.	116
Caracterización del compuesto precursor JCS-13	116
Caracterización del compuesto precursor JCS-14	119
Caracterización del compuesto precursor JCS-15	122
Caracterización del compuesto precursor JCS-16.....	125
Caracterización del compuesto precursor JCS-17	128
Caracterización del compuesto precursor JCS-18.....	131
Caracterización del compuesto Final JCS-1	134
Caracterización del compuesto final JCS-2.....	138
Caracterización del compuesto final JCS-3.....	142
Caracterización del compuesto final JCS-4.....	146
Caracterización del compuesto final JCS-5.....	150
Caracterización del compuesto final JCS-7.....	154
Caracterización del compuesto final JCS-8.....	158
Caracterización del compuesto final JCS-9.....	162
Caracterización del compuesto final JCS-10.....	166
Caracterización del compuesto final JCS-11.....	170
Parte Farmacológica	174
9. CONCLUSIONES.....	179
10. PERSPECTIVAS	180
11. PARTE EXPERIMENTAL	181
PARTE QUÍMICA.....	182
Síntesis de compuestos finales JCS.....	182
Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benciliden) pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-triona (JCS-1).....	182

Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)enciliden) pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)triona (JCS-2).....	183
Síntesis del compuesto 5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden) pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)triona (JCS-3).....	184
Síntesis del compuesto 4'-((2-metoxi-4-((2,4,6-trioxotetrahidropirimidin-5(2 <i>H</i>)-iliden)metil)fenoxi)metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (JCS-4).....	185
Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)enciliden)pirimidin-2,4,6-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)triona (JCS-5).....	186
Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benzyliden)imidazolidin-2,4-dione (JCS-7).....	187
Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)enciliden) imidazolidin-2,4-diona (JCS-8).....	188
Síntesis del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden) imidazolidin-2,4-diona (JCS-9).....	189
Síntesis del compuesto (Z)-4'-((2,5-dioxoimidazolidin-4-iliden)metil)-2-metoxifenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (JCS-10).....	190
Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(2-morpholinoetoxi)enciliden)imidazolidin-2,4-dione.....	191
Síntesis de precursores.....	192
Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(quinolin-2-il-metoxi)benzaldehído (JCS-13).....	192
Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzaldehído (JCS-14).....	193
Síntesis del compuesto 4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenzaldehído (JCS-15).....	194
Síntesis de 4'-((4-formil-2-metoxifenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (JCS-16).....	195
Optimización de la Síntesis de 3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benzaldehído (JCS-17).....	197
Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehído (JCS-18).....	198
Optimización de la Síntesis de 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehído (JCS-18).....	199
REFERENCIAS.....	200
12. ESPECTROS.....	210
13. ANEXOS.....	240

ABREVIATURAS

ADMET	Procesos farmacocinéticos (Administración, distribución, metabolismo, Excreción y Toxicología)
AGA	Alteración de la Glucosa en Ayunas
AR	Enzima Aldosa Reductasa
ARIs	Inhibidores de Aldosa Reductasa
CINVESTAV	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
cLog P	Coefficiente de Partición
CPT1	Carnitina aciltransferasa
CTG	Curva de Tolerancia a la Glucosa
CYP450	Citocromo P-450
DAG	Diacilglicerol
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPP-4	Dipeptidilpeptidasa-4
DT1	Diabetes Tipo 1
DT2	Diabetes Tipo 2
EC₅₀	Concentración Efectiva Media
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
EPA	Ácido Eicosapentanoico
ES	Efecto secundario
FFAR1	Receptor de Ácidos Grasos Libres tipo 1
FF-UAEM	Facultad de Farmacia-Universidad Autónoma del Estado de Morelos
GAPDH	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
GLP-1	Péptido semejante al glucagón
GPI	Péptido insulínico dependiente de glucosa
GPR40	Receptor acoplado a proteína G tipo 40
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
hERG	human Ether-a-go-go related gene
HIA	Absorción intestinal humana
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IE-EM	Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico
IL	Interleucina
IP₃	Inositol 1,4,5 trifosfato
IRS-1	Sustrato del receptor de insulina tipo 1
K_{ATP}	Canal de potasio dependiente de ATP
MDR1	Multidrug Resistance Mutation 1
MHCII	Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II
MOE	Molecular Operating Environment
NAD⁺	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

OMS	Organización Mundial de Salud
OECD	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
PASS	Prediction of Activity Spectra for Substances
PerMM	Predictor de Permeabilidad
PGp	Glicoproteína P
PI₃K	Fosfatidilinositol-3-quinasa
pKa	Logaritmo de la constante de ionización
PPAR	Receptor Activado por el Proliferador de Peroxisomas
Ppm	Partes por millón
PTP	Proteína Fosfatasa de Tirosina
RE	Retículo Endoplásmico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMSD	Root Mean Square Deviation
RZG	Rosiglitazona
SAR	Structure Activity Relationship
SEM	Error estándar de la media
SGLT-2	Cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2
SIB	Swiss Institute of Bioinformatics
SN²	Sustitución Nucleofílica bimolecular
SUR-1	Receptor de sulfonilureas tipo 1
TAG	Tolerancia Anormal de la Glucosa
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
tPSA	Area polar superficial
TZD	Tiazolidindiona
Tyr	Tirosina
UAEM	Universidad Autónoma el Estado de Morelos

Índice de Esquemas

Esquema 1	Estadísticas mundiales de incidencias de diabetes	16
Esquema 2	Complicaciones, Signos y Síntomas de la Diabetes	18
Esquema 3	Mecanismo de secreción de la insulina	20
Esquema 4	Receptor de Insulina	21
Esquema 5	Tejido adiposo sano e hipertrofiado	22
Esquema 6	Biguanidas	24
Esquema 7	Sulfonilureas	25
Esquema 8	Meglitinidas	26
Esquema 9	Inhibidores de α -glucosidasas	26
Esquema 10	Secuencia de Exenatida	27
Esquema 11	Inhibidores de DPP-4	28
Esquema 12	Inhibidores de SGLT-2	28
Esquema 13	Tiazolidindionas	29
Esquema 14	Vía metabólica de los polioles	30
Esquema 15	Inhibidores de Aldosa Reductasa	30
Esquema 16	Inhibidores de PTP1 β	31
Esquema 17	Agonistas de GPR40	32
Esquema 18	Mecanismo molecular de GPR40	33
Esquema 19	Ligandos endógenos de GPR40	34
Esquema 20	Mecanismos implicados en el agonismo de PPAR γ	35
Esquema 21	Ligandos sintéticos de PPAR γ	36
Esquema 22	Fármacos barbitúricos	36
Esquema 23	Moléculas de referencia derivados del ácido barbitúrico que poseen actividad sobre PPAR γ	37
Esquema 24	Fármacos que poseen el anillo de hidantoína y una actividad terapéutica distinta	37
Esquema 25	Farmacóforo unificado de compuestos duales antidiabéticos	40
Esquema 26	Patrón farmacofórico presente en moléculas con actividad dual	41
Esquema 27	Consideraciones estructurales basadas en agonistas experimentales duales	43
Esquema 28	Moléculas de referencia para el diseño moléculas de JCS 1-12	44
Esquema 29	Consideraciones moleculares para la región hidrofóbica	45
Esquema 30	Interfaz de programa Molinspiration Cheminformatics	30
Esquema 31	Interfaz del programa PASS Online	31
Esquema 32	Interfaz del predictor admetSAR	32
Esquema 33	Interfaz del programa SwissADME	33
Esquema 34	Interfaz del programa Swiss Target Prediction	34
Esquema 35	Interfaz del programa Pre-ADMET	35
Esquema 36	Interfaz del programa ACD/Tox Suite	36
Esquema 37	Interfaz del programa OSIRIS Data Warrior	37
Esquema 38	Interfaz del programa MOE	38
Esquema 39	Interfaz del servidor PerMM	60

Esquema 40	Retrosíntesis de la serie B	62
Esquema 41	Retrosíntesis de la serie H	63
Esquema 42	Síntesis de compuestos precursores JCS 13-18	64
Esquema 43	Síntesis de los compuestos finales JCS 1-6	64
Esquema 44	Síntesis de los compuestos finales JCS 7-12	65
Esquema 45	Distribución porcentual de las principales familias del CYP450 encargadas de metabolizar fármacos.	73
Esquema 46	Validación de PPAR γ con Rosiglitazona (visualización 2D y 3D)	77
Esquema 47	Validación de GPR-40 con TAK 875 (visualización en 2D y 3D)	77
Esquema 48	Acoplamiento de JCS-4 con PPAR γ (visualización en 2D y 3D)	78
Esquema 49	Acoplamiento de JCS-10 con PPAR γ (visualización en 2D y 3D)	79
Esquema 50	Acoplamiento de JCS-10 con GPR40 (visualización en 2D y 3D)	80
Esquema 51	Acoplamiento de JCS-9 con GPR40 (visualización en 2D y 3D)	81
Esquema 52	Representación 3D de la unión de JCS-9 en la membrana, así como diagrama energético de permeabilidad	83
Esquema 53	Representación 3D de la unión de JCS-3 en la membrana, así como diagrama energético de permeabilidad	83
Esquema 54	Representación 3D de la unión de JCS-2 en la membrana, así como diagrama energético de permeabilidad.	84
Esquema 55	Representación 3D de la unión de JCS-5 y 11 en la membrana	84
Esquema 56	Moléculas experimentales a nivel in vivo que han tenido actividad biológica y poseen el bifenilcarbonitrilo como sustituyente.	85
Esquema 57	Síntesis del compuesto precursor JCS-13	87
Esquema 58	Síntesis del compuesto precursor JCS-14	87
Esquema 59	Síntesis del compuesto precursor JCS-15	88
Esquema 60	Síntesis del compuesto precursor JCS-16	89
Esquema 61	Síntesis del compuesto precursor JCS-17	89
Esquema 62	Síntesis del compuesto precursor JCS-17 utilizando el reactor Monowave	90
Esquema 63	Síntesis del compuesto precursor JCS-18	91
Esquema 64	Síntesis del compuesto precursor JCS-18 utilizando el reactor Monowave	92
Esquema 65	Síntesis del compuesto final JCS-1	93
Esquema 66	Síntesis del compuesto final JCS-2	94
Esquema 67	Síntesis del compuesto final JCS-3	94
Esquema 68	Síntesis del compuesto final JCS-4	95
Esquema 69	Síntesis del compuesto final JCS-5	95
Esquema 70	Síntesis del compuesto final JCS-6	96
Esquema 71	Síntesis del compuesto final JCS-8	96
Esquema 72	Síntesis del compuesto final JCS-9	97
Esquema 73	Síntesis del compuesto final JCS-10	98

Índice de Tablas

Tabla 1	Tipos de Diabetes	15
Tabla 2	Propiedades fisicoquímicas de Bioisómeros ácidos	42
Tabla 3	Propiedades Fisicoquímicas que relacionan los postulados de Lipinski y Veber	47
Tabla 4	Perfil Farmacodinámico	69
Tabla 5	Perfil Biofarmacéutico	70
Tabla 6	Perfil Farmacocinético de Absorción	72
Tabla 7	Perfil Farmacocinético de Metabolismo de CYP's	73
Tabla 8	Perfil Toxicológico	75
Tabla 9	Clasificación de sustancias según la OECD	75
Tabla 10	Toxicidad relacionada a la DL ₅₀	76
Tabla 11	Resultados del acoplamiento molecular sobre PPAR γ	78
Tabla 12	Resultados del acoplamiento molecular sobre GPR40	80
Tabla 13	Resultados de scoring de unión a membrana y coeficientes de permeabilidad de los compuestos JCS 1-12 en el servidor PerMM	82
Tabla 14	Análisis de Consenso Farmacológico	86
Tabla 15	Propiedades fisicoquímicas de los precursores JCS 13-18	92
Tabla 16	Propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales.	99
Tabla 17	Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-13	101
Tabla 18	Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-14	104
Tabla 19	Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-15	107
Tabla 20	Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-16	110
Tabla 21	Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-1	114
Tabla 22	Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-2	118
Tabla 23	Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-3	121
Tabla 24	Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-4	124
Tabla 25	Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-5	127
Tabla 26	Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-8	130
Tabla 27	Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-9	133

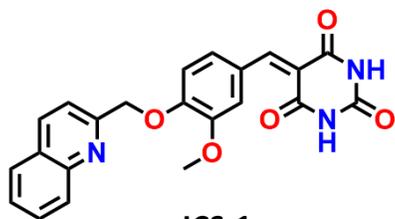
Índice de Espectros

Espectro 1	Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor JCS-13	100
Espectro 2	Espectro de masas del compuesto precursor JCS-13	102
Espectro 3	Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor JCS-14	103
Espectro 4	Espectro de masas del compuesto precursor JCS-14	105
Espectro 5	Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor JCS-15	106
Espectro 6	Espectro de masas del compuesto precursor JCS-15	108
Espectro 7	Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor JCS-16	109
Espectro 8	Espectro de masas del compuesto precursor JCS-16	111
Espectro 9	Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-1	113
Espectro 10	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-1	113
Espectro 11	Espectro de masas del compuesto final JCS-1	114
Espectro 12	Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-2	114
Espectro 13	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-2	116
Espectro 14	Espectro de masas del compuesto final JCS-2	117
Espectro 15	Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-3	119
Espectro 16	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-3	119
Espectro 17	Espectro de masas del compuesto final JCS-3	120
Espectro 18	Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-4	120
Espectro 19	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-4	123
Espectro 20	Espectro de masas del compuesto final JCS-4	123
Espectro 21	Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-5	125
Espectro 22	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-5	126
Espectro 23	Espectro de masas del compuesto final JCS-5	126
Espectro 24	Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-8	128
Espectro 25	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-8	129
Espectro 26	Espectro de masas del compuesto final JCS-8	130
Espectro 27	Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-10	131
Espectro 28	Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-10	133
Espectro 29	Espectro de masas del compuesto final JCS-10	134
Espectro 30	RMN ^1H del compuesto JCS-1 (600MHz, DMSO-d6)	167
Espectro 31	RMN ^{13}C del compuesto JCS-1 (150MHz, DMSO-d6)	168
Espectro 32	Espectro de EM del compuesto JCS-1 (Técnica: IE)	169
Espectro 33	RMN ^1H del compuesto JCS-2 (600MHz, DMSO-d6)	170
Espectro 34	RMN ^{13}C del compuesto JCS-2 (150MHz, DMSO-d6)	171
Espectro 35	Espectro de EM del compuesto JCS-2 (Técnica: IE)	172
Espectro 36	RMN ^1H del compuesto JCS-3 (600MHz, DMSO-d6)	173
Espectro 37	RMN ^{13}C del compuesto JCS-3 (150MHz, DMSO-d6)	174
Espectro 38	Espectro de EM del compuesto JCS-3 (Técnica: IE)	175
Espectro 39	RMN ^1H del compuesto JCS-4 (600MHz, DMSO-d6)	176
Espectro 40	RMN ^{13}C del compuesto JCS-4 (150MHz, DMSO-d6)	177
Espectro 41	Espectro de EM del compuesto JCS-4 (Técnica: IE)	178

Espectro 42	RMN ¹ H del compuesto JCS-5 (600MHz, DMSO-d6)	179
Espectro 43	RMN ¹³ C del compuesto JCS-5 (150MHz, DMSO-d6)	180
Espectro 44	Espectro de EM del compuesto JCS-5 (Técnica: IE)	181
Espectro 45	RMN ¹ H del compuesto JCS-8 (600MHz, DMSO-d6)	182
Espectro 46	RMN ¹³ C del compuesto JCS-8 (150MHz, DMSO-d6)	183
Espectro 47	Espectro de EM del compuesto JCS-8 (Técnica: IE)	184
Espectro 48	RMN ¹ H del compuesto JCS-10 (600MHz, DMSO-d6)	185
Espectro 49	RMN ¹³ C del compuesto JCS-10 (150MHz, DMSO-d6)	186
Espectro 50	Espectro de EM del compuesto JCS-10 (Técnica: IE)	187
Espectro 51	RMN ¹ H del compuesto JCS-13 (600MHz, DMSO-d6)	188
Espectro 52	Espectro de EM del compuesto JCS-13 (Técnica: IE)	189
Espectro 53	RMN ¹ H del compuesto JCS-14 (600MHz, DMSO-d6)	190
Espectro 54	Espectro de EM del compuesto JCS-14 (Técnica: IE)	191
Espectro 55	RMN ¹ H del compuesto JCS-15 (600MHz, DMSO-d6)	192
Espectro 56	Espectro de EM del compuesto JCS-15 (Técnica: IE)	193
Espectro 55	RMN ¹ H del compuesto JCS-16 (600MHz, DMSO-d6)	194
Espectro 56	Espectro de EM del compuesto JCS-16 (Técnica: IE)	195

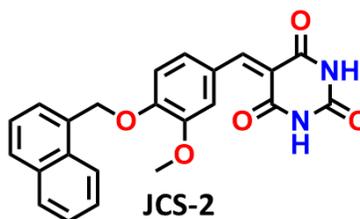
ÍNDICE DE COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS

Serie B



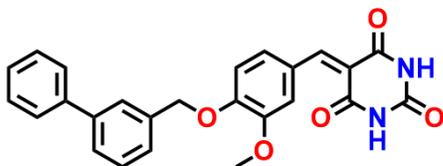
JCS-1

5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi) benziliden) pirimidin-2,4,6 (1H,3H,5H)-triona



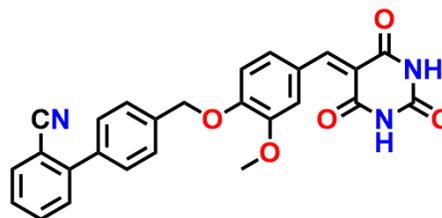
JCS-2

5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi) benziliden) pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona



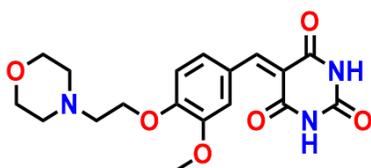
JCS-3

5-(4-([1,1'-bifenil]-3ilmetoxi)-3-metoxibenziliden) pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona



JCS-4

4'-((2-metoxi-4-((2,4,6-trioxotetrahidropirimidin-5(2H)-iliden)metil)fenoxi)metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

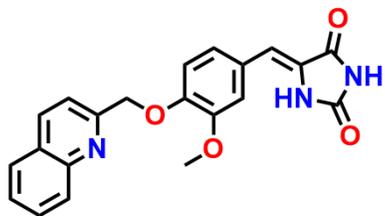


JCS-5

5-(3-metoxi-4-(-2morfolinetoxi) benziliden) pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona

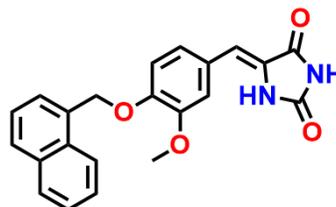
ÍNDICE DE COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS

Serie H



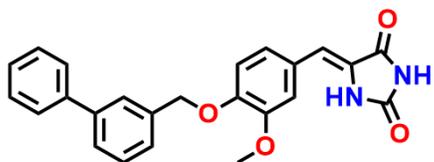
JCS-7

(Z)-5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benziliden)imidazolidin-2,4-diona



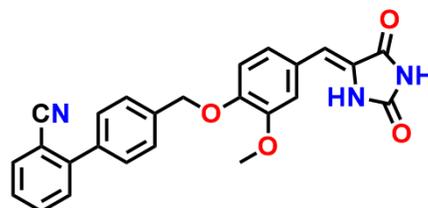
JCS-8

(Z)-5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benziliden)imidazolidin-2,4-diona



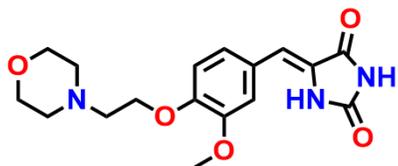
JCS-9

(Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden)imidazolidin-2,4-diona



JCS-10

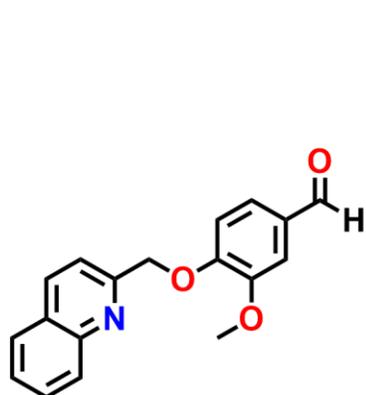
(Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden)imidazolidin-2,4-diona



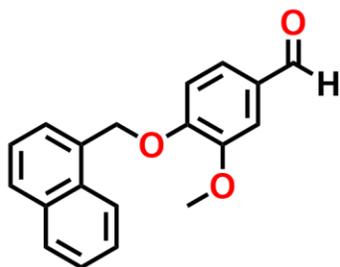
JCS-11

(Z)-5-(3-metoxi-4-(2-morpholinoetoxi)benciliden)imidazolidin-2,4-diona

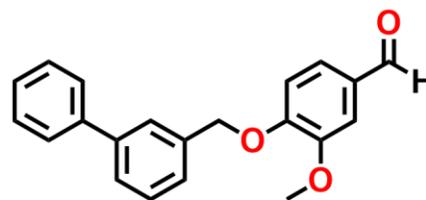
ÍNDICE DE COMPUESTOS PRECURSORES SINTETIZADOS



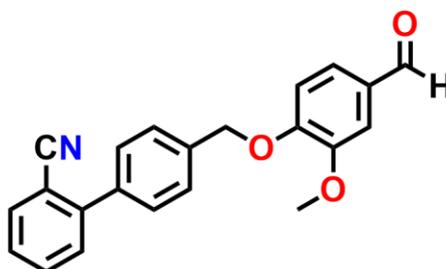
JCS-13
3-metoxi-4-(quinolin-2-il-metoxi)
benzaldehído



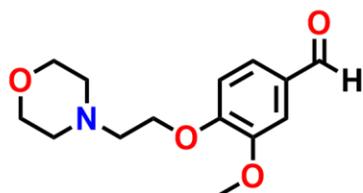
JCS-14
3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)
benzaldehído



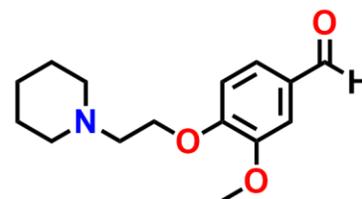
JCS-15
4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxi
benzaldehído



JCS-16
4'-((4-formil-2-metoxifenoxi)metil)-
[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo



JCS-17
3-metoxi-4-(2-
morfolinetoxi)benzaldehído



JCS-18
3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-
il)etoxi)benzaldehído

RESUMEN

La Diabetes tipo 2 (DT2) es un conjunto de síndromes de tipo metabólico crónico degenerativo, caracterizada principalmente por una hiperglucemia que además causa un daño vascular generalizado. Es considerada como un problema de salud pública a nivel mundial.

En este proyecto se planteó el desarrollo de la síntesis y caracterización de una serie de compuestos denominados **JCS 1-12** de tipo barbituratos e hidantoínas con posible efecto antidiabético sobre PPAR γ y GPR-40, que puedan generar alternativas para el tratamiento experimental y eficaz de la DT2. Las consideraciones para llevar a cabo un diseño racional que permita combinar patrones farmacofóricos, hacer uso del bioisosterismo y el reemplazo biosinonímico, conducen esta búsqueda hacia nuevas moléculas, las cuales puedan mejorar la actividad biológica multitarget. Se realizó un análisis de consenso farmacológico que contempla la evaluación de propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas, biofarmacéuticas y Toxicológicas de cada compuesto (**JCS 1-12**). Con la finalidad de identificar hits computacionales, utilizando un semáforo de colores. Se propuso una síntesis de dos pasos para la obtención de los compuestos. El primer paso fue una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular también conocida como síntesis de Williamson, seguido de una reacción de tipo Condensación de Knoevenagel. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía flash y repulpe. La identidad de los compuestos fue confirmada mediante métodos espectroscópicos y espectrométricos (RMN: ^1H , ^{13}C y EM:IE). En la parte *in vivo* se evaluaron los compuestos hits computacionales seguros **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** en un ensayo de curva de tolerancia a la glucosa en ratones normoglucémicos. Los compuestos **JCS-2** y **4** mostraron un efecto antihiperoglucémico desde la primera media hora después de la administración. Gracias al enfoque multidisciplinario que conlleva la evaluación *in Silico* y el análisis de consenso farmacológico *a priori* fue posible seleccionar con mayor probabilidad de éxito los compuestos con propiedades farmacológicas adecuadas y que conserven la actividad terapéutica de interés, como se observó en los ensayos *in vivo* de este trabajo.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic and degenerative metabolic syndrome. Characterized mainly by hyperglycemia, which causes generalized vascular damage. It is considered a worldwide public health problem.

In this project, the development of the synthesis and characterization of a series of compounds designated **JCS 1-12** (barbiturates and hydantoins) with possible anti-diabetic effect on PPAR γ and GPR-40 was a proposal to generate alternatives for the effective treatment of TD2. The considerations to develop a rational design that allows combining pharmacophoric patterns, using bioisosterism and scaffold hopping replacement, lead this search towards new molecules, which can improve the multitarget biological activity.

A pharmacological consensus analysis was performed, including the evaluation of PK, PD, BP and Tox properties of each compound (**JCS 1-12**). To identify computational hits, a color stoplight was proposed.

A two-step synthesis was planned to obtain the compounds. The first step was a bimolecular nucleophilic substitution reaction (Williamson synthesis), followed by a Knoevenagel condensation type reaction. Purification of the compounds was carried out by flash chromatography and warm washing. The identity of the compounds was confirmed by spectroscopic and spectrometric methods (NMR: ^1H , ^{13}C and EIMS).

In the *in vivo* evaluation, the selected safe computational hits **JCS-1**, **JCS-2** and **JCS-4** were evaluated in a glucose tolerance curve assay. Compounds **JCS-2** and **4** showed an antihyperglycemic effect from the first half hour after administration. Thanks to the multidisciplinary approach involving *in Silico* evaluation and the pharmacological consensus analysis, it was possible to select compounds with a higher probability of success with suitable pharmacological properties and retaining the therapeutic activity of interest as observed in the *in vivo* assays performed in this work.

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes se define como un conjunto de síndromes metabólicos crónicos y degenerativos que se caracteriza principalmente por la elevación de los niveles de glucosa en sangre y que provoca causa un daño vascular generalizado. Es considerada como un problema de salud pública a nivel mundial.¹

La Diabetes Tipo 2 se caracteriza por generar una resistencia a la insulina en varios tejidos periféricos como el hígado, el músculo y el tejido adiposo, y por provocar alteración de la secreción de insulina debido a un daño en las células β del páncreas. Por ello, también se conoce como “no insulino dependiente”. Este tipo de diabetes representa la mayoría de los casos a nivel mundial, y de los cuales México ocupa el sexto lugar.² Las complicaciones reportadas por diabetes son múltiples; el impacto benéfico de un tratamiento adecuado, como la dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y evitar el consumo de tabaco y alcohol puede retrasar su aparición.

Actualmente, existe una amplia variedad de fármacos para el tratamiento de la DT2. Sin embargo, suelen ser poco eficientes en la terapéutica, debido a que solamente alivian ciertos síntomas de la enfermedad, lo que conduce a una polifarmacia. Por tal razón, es de suma importancia continuar con la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que puedan brindar un tratamiento integral para los pacientes con DT2.

Uno de los objetivos que la química farmacéutica se plantea para el tratamiento de la DT2 no solamente es disminuir los niveles altos niveles de glucosa, sino también abordar las dislipidemias y algunas otras enfermedades asociadas, como la obesidad y la hipertensión.³ Las consideraciones para llevar a cabo un diseño racional que permita combinar patrones farmacofóricos, hacer uso del bioisosterismo y el reemplazo biosinonímico, conducen esta búsqueda hacia nuevas moléculas multitarget.

Por lo tanto, el valor en este proyecto plantea el desarrollo de la síntesis y caracterización de una serie de compuestos denominados **JCS 1-12** de tipo barbituratos e hidantoínas con probable afinidad y modulación sobre los blancos terapéuticos PPAR γ y GPR-40 y que pueda generar alternativas para el tratamiento experimental de la DT2.

2. ANTECEDENTES

Definición y Clasificación

La diabetes es una enfermedad crónica de tipo metabólica caracterizada por una deficiencia en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambos. El efecto principal de la diabetes no controlada es la hiperglucemia que se describe como el aumento de glucosa en la sangre.^{4,5}

La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daños a largo plazo. Estos daños, también se definen como complicaciones de tipo macro y microvasculares. Asociado a lo anterior, el retraso del diagnóstico también pone en peligro la vida del paciente, así como el fracaso de las terapias actuales aunado a los costos financieros del tratamiento de esta enfermedad.⁶

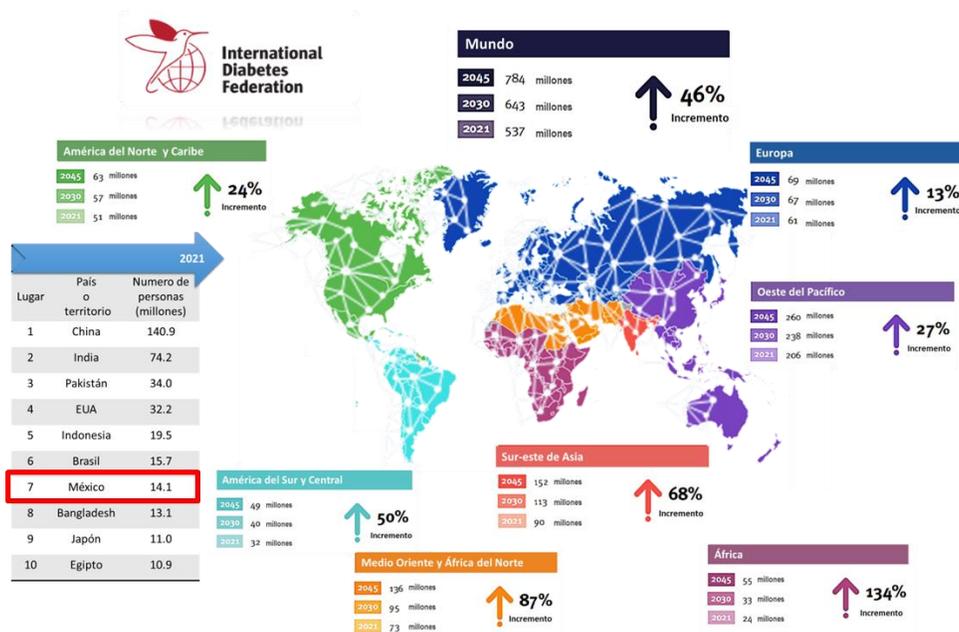
La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) reconocen tres principales tipos de diabetes de las cuales destacan la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 y la diabetes gestacional. Así mismo, se agrupan “otros” tipos de diabetes como un cuarto grupo (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tipos de Diabetes

Tipo de diabetes	Características principales
Diabetes tipo 1	Causada por una reacción autoinmunitaria manifestada en las células β del páncreas. En consecuencia, estas pierden su capacidad de producir insulina. Puede ser de origen genético y es controlada con la administración diaria de insulina. ^{4,8}
Diabetes tipo 2	Está relacionada con otras enfermedades metabólicas como obesidad y sobrepeso, el 90% de los casos de diabetes la representa. Es caracterizada por presentar resistencia a la insulina. Se controla con medicamentos hipoglucemiantes y en algunos casos es necesario la administración de insulina. ⁹
Diabetes gestacional	Se presenta durante el embarazo generalmente en la semana 24 y es provocada por ciertas hormonas probablemente de la placenta que inhiben la función de la insulina. Las mujeres con obesidad o sobrepeso tienen mayor probabilidad de desarrollarla. ^{4,8}
Otros	Son poco comunes y relacionan distintos parámetros, por ejemplo, defectos genéticos en la función de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, inducidas por fármacos u otras sustancias químicas. ⁸

Epidemiología y Prevalencia

Las últimas estadísticas de la actual 10ª edición del Atlas de Diabetes confirman que ésta es una de las emergencias sanitarias mundiales de más rápido crecimiento del siglo XXI **Esquema 1**. La Federación Internacional de Diabetes (IDF), estimó que en 2021 el número de personas con diabetes fue de 537 millones; de los cuales corresponden a personas en edad activa entre 20-79 años. Se estima que esta cifra alcanzará los 643 millones en 2030 y si la tendencia continua habrá alrededor de 783 millones de adultos con diabetes en 2045.¹



Esquema 1. Estadísticas mundiales de incidencias de diabetes.

Tomado de la 10ª edición del Atlas de Diabetes.

Hoy en día, México se encuentra en el sexto lugar dentro de los 10 primeros países con mayor incidencia de Diabetes (**Esquema 1**). En el año 2021, se reportaron alrededor de 14.1 millones de personas que presentan una alteración en la tolerancia a la glucosa. Cabe mencionar que las estadísticas estiman para el 2045 un total de 21.2 millones de personas con diabetes en México; conservando el sexto lugar, pero con una cifra casi duplicada de lo que ahora prevalece.¹

Hoy en día, los estilos de vida poco saludables son prevalentes entre niños y adultos mexicanos, propiciando un aumento importante de la obesidad y sobrepeso; puntos principales que son factor de riesgo modificable de la diabetes.⁷

Diabetes tipo 2

La DT2 es una enfermedad multifactorial que se describe como síndrome heterogéneo dentro de la homeostasis de glucosa, asociada con la secreción y acción alteradas de insulina. La DT2 representa alrededor del 90% de los casos de diabetes, el otro 10% es caracterizado principalmente por DT1, la diabetes gestacional y otros. Se piensa que la obesidad es la causa primaria de la diabetes.^{1,8,9}

La DT2 se produce cuando la acción de la insulina no es suficiente para mantener los niveles de glucosa en plasma en los parámetros normales. Esta última incapacidad se produce principalmente en los músculos, el hígado y el tejido adiposo. La acción de la insulina consiste en el efecto combinado de las concentraciones de insulina en el plasma (determinado por la función de las células β pancreáticas) y la sensibilidad a la insulina de los tejidos clave a la que está dirigida (hígado, musculo esquelético, y tejido adiposo). En el hígado, la insulina normalmente suprime la liberación de glucosa. Sin embargo, en pacientes con DT2 estos sitios de regulación sufren alteraciones variables.^{1,8,10}

Prediabetes

La “prediabetes” es un término de uso cada vez más frecuente para las personas con tolerancia anormal a la glucosa (TAG) o con alteración de la glucosa en ayunas (AGA). Implica un riesgo de desarrollo posterior de la DT2 y complicaciones metabólicas. Los términos “hiperglucemia no diabética” e “hiperglucemia intermedia” también se usan como alternativas para describir dichas afecciones propias de altos niveles altos de glucosa en sangre, pero se encuentran por debajo del umbral de diagnóstico de la diabetes (HbA1c 5.7-6.4%, glucosa casual 100-125mg/dL).^{1,11}

Complicaciones y riesgos

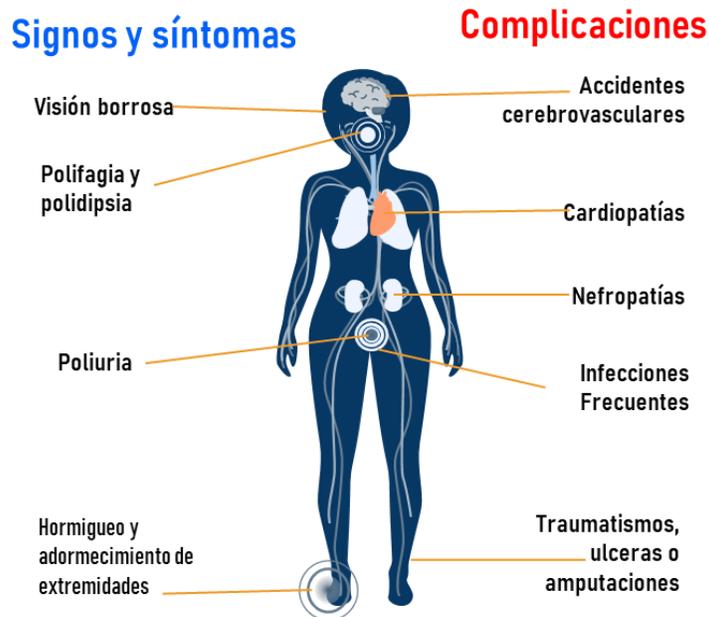
La DT2 es una enfermedad crónica asociada con una disminución de la esperanza de vida de diez años. Esto se debe en parte a una serie de complicaciones

asociadas, de tipo macro y microvasculares. Los altos niveles de glucosa en sangre duplican el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV).¹²

La hiperglucemia es asociada a un conjunto común de otros factores de riesgo de tipo metabólico subyacentes, entre los cuales destacan hipertensión, dislipidemias, retinopatías, nefropatías, accidentes cerebrovasculares y la obesidad abdominal

Esquema 3. Asociado al cambio de presión por neuropatía motora y la disminución del flujo sanguíneo por ECV, dan lugar a la aparición de lesiones o úlceras inducidas por traumatismos menores que pasan desapercibidos. Esta situación conlleva un riesgo de amputación elevado. El riesgo aumenta drásticamente por el tabaquismo y los niveles bajos de actividad física. Algunas otras complicaciones incluyen acantosis nigricans, disfunción sexual e infecciones frecuentes.^{7,13}

En los pacientes con DT2, estas complicaciones a largo plazo pueden estar ya presentes en el momento del diagnóstico, mientras que, en el caso de la DT1, se pueden presentar en la primera etapa de la enfermedad (5 años). Por tanto, la detección y tratamiento tempranos son importantes para prevenir la progresión de las ECV.^{13,14}



Esquema 2. Complicaciones, Signos y Síntomas de la Diabetes.
Modificado de Lehrke M., Marx N. (2017).

Signos y síntomas

La DT2 puede aparecer con síntomas similares a los de la DT1, por lo general los pacientes que desarrollan el tipo 2 suelen padecer estos síntomas de manera tardía (**Esquema 3**). De acuerdo con la IDF, resulta difícil diagnosticar con precisión el momento exacto de la aparición de la enfermedad. En consecuencia, esto genera que el periodo de prediagnóstico sea prolongado y probable que hasta un tercio de la población con diabetes sea tratada de manera incorrecta con algún tratamiento. Cuando la enfermedad no es diagnosticada a tiempo, el paciente puede presentar complicaciones como las anteriormente descritas.

Los síntomas clásicos de la diabetes se deben primordialmente a los altos niveles de glucosa en la sangre. Entre los cuales se encuentra la glucosuria, debido a que en el túbulo distal no es posible reabsorber grandes cantidades de glucosa, al existir un exceso de ésta, es filtrada y eliminada en orina. A su vez, esta pérdida provoca un desequilibrio de diuresis osmótica o también conocida como poliuria, caracterizada por múltiples micciones durante el día y la noche. Por consiguiente, los pacientes suelen perder grandes cantidades de líquidos, lo que conlleva a una polidipsia (aumento de sed). Asimismo, a pesar de existir elevadas concentraciones de glucosa en sangre, estas cantidades no son utilizadas para un metabolismo energético, por lo que únicamente es almacenada en el organismo y por ende existe un menor almacenamiento tanto de proteínas como de lípidos (pérdida de peso); a pesar de que existir una ingesta elevada de alimento (polifagia). Otros síntomas que se presentan comúnmente en el diagnóstico incluyen una historia de visión borrosa, picazón, neuropatía periférica, infecciones recurrentes y fatiga.

Los pacientes que presentan estos síntomas suelen manifestar ya un daño de hasta el 50% en las células β -pancreáticas en los exámenes de rutina. Muchas personas, sin embargo, no tienen síntomas durante los primeros años por lo cual es importante diagnosticar a tiempo.¹⁵

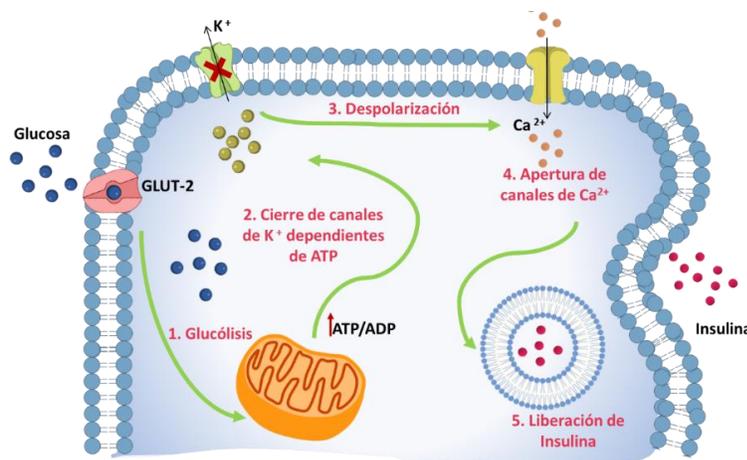
Fisiopatología de la DT2

Como anteriormente se había mencionado, en la DT2 existe una deficiencia en la sensibilidad de las células β del páncreas a la glucosa, junto con la pérdida de la capacidad de respuesta a otros estímulos, tales como las hormonas gastrointestinales insulínótropas y la señalización neuronal. Retardando así la secreción de la insulina de manera ineficiente y aumentando las concentraciones de glucosa en sangre. A su vez, produce una falla en la contención de la liberación de glucosa hepática durante el ayuno.

Mecanismo de secreción de la insulina

El mecanismo de liberación de insulina está a cargo de las células β del páncreas y es dependiente de glucosa. Dicho proceso comienza al incrementar la captación de glucosa tipo 2 (GLUT-2). Esta se metaboliza a por la vía de la glucólisis para producir piruvato y a través del ciclo de Krebs generar adenosín trifosfato (ATP), aumentando la proporción ATP/ADP dentro de la célula.

Esta relación entre ATP/ADP al estar incrementando, promueve el cierre de canales de K^+ dependientes de ATP (K_{ATP}). Esto genera, la despolarización de la membrana y por consiguiente la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. El Ca^{2+} migra al interior de la célula y promueve la liberación de la insulina mediante la fusión de los gránulos de almacenamiento a través de la membrana celular (**Esquema 3**).

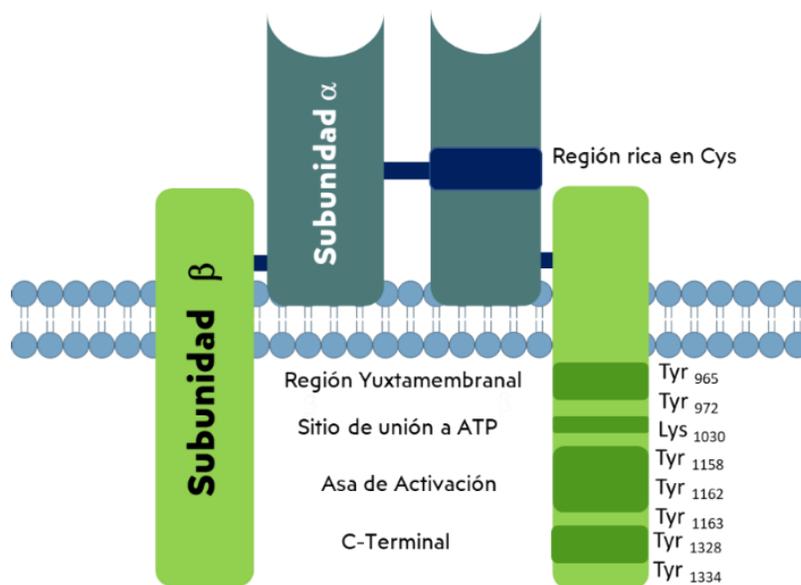


Esquema 3. Mecanismo de secreción de la insulina.
Modificado de G. Katzung B. Farmacología: Básica y Clínica

Receptor de insulina

Las acciones de la insulina son anabólicas, principalmente para promover la captura, utilización y almacenamiento de los nutrientes principales: glucosa, lípidos y aminoácidos. La acción de la insulina promueve la glucogénesis, lipogénesis y la síntesis de proteínas.

El receptor de insulina es una glucoproteína heterotetramérica, pertenece a la familia de receptores de factores de crecimiento con actividad intrínseca de cinasas de Tyr, los cuales al ser estimulados por su ligando se autofosforilan. Este receptor está conformado por un dímero de subunidades α/β , donde las subunidades α se encuentran al exterior, mientras que las β tienen una porción extracelular, una transmembranal y una intracelular en donde se localiza el dominio con actividad de cinasa de Tyr. Ambas subunidades se unen a través de puentes disulfuros (**Esquema 4**). En las subunidades α se encuentran las regiones de unión a la insulina, mientras que las subunidades β de este receptor poseen un dominio con actividad tirosina cinasa.¹⁶



Esquema 4. Receptor de Insulina.

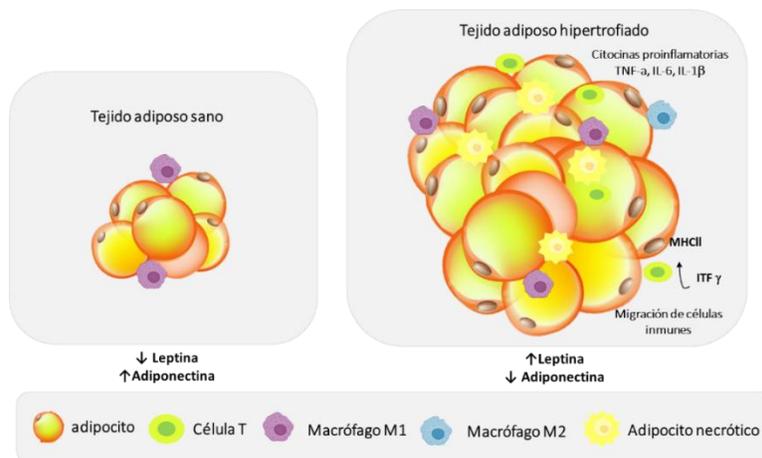
Modificado de Bases Moleculares de Las Acciones de La Insulina (2008).

Señalización de la insulina

Al ser reconocida la insulina por su receptor activa una serie de señalizaciones a través de diversas cascadas de actividad. Iniciando con la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) en los residuos de tirosina de las subunidades β en tejidos primarios como músculo esquelético y tejido adiposo; mientras que en hígado se fosforila el sustrato del receptor de insulina 2 (IRS-2). De manera consecuente, se activa la enzima fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) la cual estimula la traslocación del transportador de glucosa (GLUT-4) hacia la membrana. Este a su vez internaliza la glucosa a la célula, normalizando las concentraciones plasmáticas. No obstante, en la DT2, esta vía ha sido modificada generando a su vez una serie de mecanismos que modifican la señalización incorrecta de la insulina. Se han descrito diversos mecanismos, dentro de los cuales se asocia principalmente el aumento de ácidos grasos libres.^{9,17,18}

Resistencia a la insulina

El aumento del tejido adiposo en un organismo está relacionado directamente con un proceso inflamatorio crónico, que si bien, no es de alto grado, está dirigido a la generación de resistencia a la insulina. Este proceso se define como la incapacidad de la insulina de generar una respuesta. Esta resistencia implica alteraciones en los pasos de señalización desde el inicio de la fosforilación del receptor hasta la traslocación del transportador GLUT-4.⁹



Esquema 5. Tejido adiposo sano e hipertrofiado.
Modificado de Colín-Lozano B. (2018).

Los lípidos intracelulares y sus subproductos pueden tener efectos que impiden la señalización correcta. Al existir altos niveles de ácidos grasos se generan una serie de mecanismos en los adipocitos donde se almacenan con mayor frecuencia, provocando estrés celular que, mantiene un acaparamiento de macrófagos y linfocitos. Las adipocitocinas, favorecen la producción de TNF- α , IL-6, IL-1 β y la expresión de MHCII (**Esquema 5**); lo que plantea la condición de que los propios adipocitos activan la respuesta inmune. Los linfocitos infiltrados predisponen a las poblaciones de macrófagos en el tejido adiposo, a una cascada proinflamatoria asociada con la resistencia a la insulina.^{19,20}

Los mecanismos anteriores provocan una activación en el RE, el cual a su vez activa a NF- $\kappa\beta$, conocido como un factor de transcripción que participa en la respuesta inmune y de inflamación. El NF- $\kappa\beta$ activa una serie de citocinas proinflamatorias, pero también suprime a otras como la adiponectina en relación inversa, así como con los transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT-4) en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2.

Al incrementar la captura de glucosa por las células del endotelio en el tejido adiposo, existe un incremento de especies reactivas de oxígeno en mitocondrias, causando daño y activando vías de inflamación. El daño endotelial en el tejido adiposo provoca quimiotaxis de macrófagos e incrementa aún más la respuesta inflamación. La resistencia a la insulina en el músculo esquelético e hígado genera mecanismo ectópico acumulando ácidos grasos, así como sus productos metabólicos tales como diacilglicerol (DAG) y acetilcoenzima A, incrementan la expresión de TNF- α , inhibiendo las fosforilaciones de IRS-1, incluso cuando la insulina ya se haya unido al receptor, disminuyendo la traslocación de GLUT-4.²¹

Tratamiento

El tratamiento tiene la finalidad de mantener una homeostasis de los procesos metabólicos, aliviar síntomas, prevenir y/o tratar las complicaciones metabólicas e incrementar la calidad de vida de los pacientes. Para el tratamiento de la diabetes se plantean dos tipos de tratamientos.

Tratamiento no Farmacológico

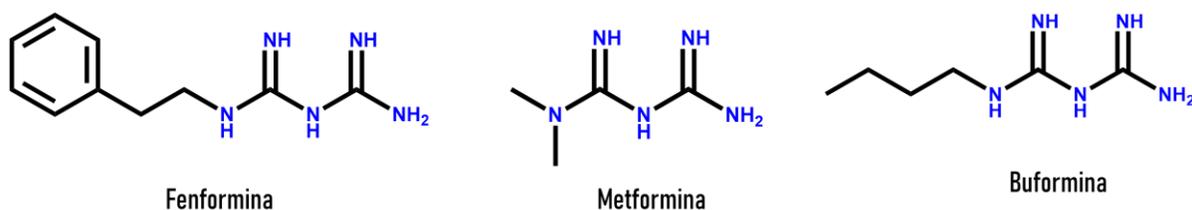
Consiste en llevar a cabo un cambio de hábitos que requieren planes de alimentación adecuada, un control de peso corporal y un programa de actividad física constante. A pesar de que este tratamiento se requiere en todos los pacientes, en la mayoría de los casos, cuando existe ya una resistencia a la insulina, no es suficiente para poder controlar los altos niveles de glucosa ni para disminuir la resistencia esta. ^{11,22}

Tratamiento Farmacológico

Dentro de la terapéutica de la diabetes, este otro tratamiento proporciona diversas alternativas para el control de la DT2. La variabilidad de tratamientos orales debe de ser administrada de acuerdo con las necesidades fisiológicas del paciente para llevar a cabo un correcto control de la glucemia.

Inhibidores de la gluconeogénesis hepática (Biguanidas)

De acuerdo con las diversas guías y estándares para el tratamiento de la DT2, este grupo de fármacos son de primera elección. Esto debido al modo de acción con el que se caracterizan, no representan riesgos de hipoglucemias y son prescritos para pacientes obesos ya que reducen masa corporal. Introducidas en 1957. No obstante, hoy en día solo se encuentra metformina, ya que las otras provocaban acidosis láctica. No obstante, metformina también produce este tipo de efecto adverso en menor proporción, pero no ha sido retirada ya que es la única alternativa dentro del grupo de las biguanidas (**Esquema 6**).

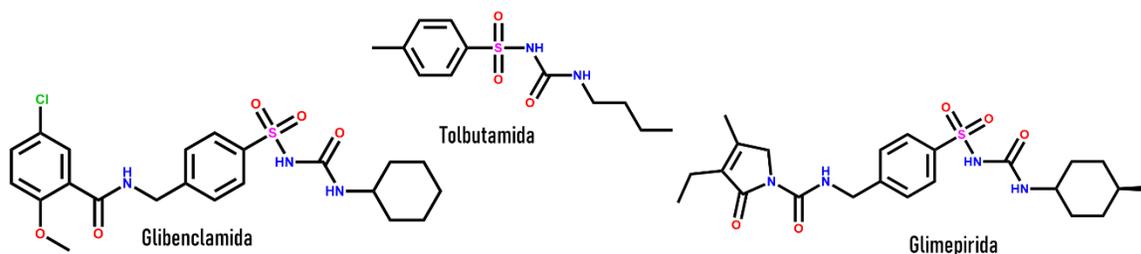


Esquema 6. Biguanidas

Esta clase, presentan acciones farmacológicas como antihiperglucemiantes sensibilizadores de insulina, ya que inhiben la gluconeogénesis hepática e incrementan la captura de glucosa en tejidos periféricos tales como hígado y músculo.²³ Activan a AMPK, modificando acciones metabólicas tales como la disminución de la actividad de la acetil-CoA carboxilasa, disminuye la acción de malonil-CoA, limitando la biosíntesis de ácidos grasos y aumentando carnitina aciltransferasa (CPT1) la cual modera el transporte de ácidos grasos hacia la mitocondria para la subsecuente oxidación.^{24,25}

Sulfonilureas

Este grupo de fármacos fueron los primeros antidiabéticos orales utilizados para la terapia de la DT2. A comparación de las biguanidas, estos son considerados hipoglucemiantes ya que son secretagogos de insulina. La primera generación incluye tolbutamida, carbutamida, clopropamida y tolazamida (año: 1955). La segunda generación se introdujo a la práctica clínica 15 años después, siendo glibenclamida, glimepirida, glipizisa y gliclazida (**Esquema 7**).²⁶

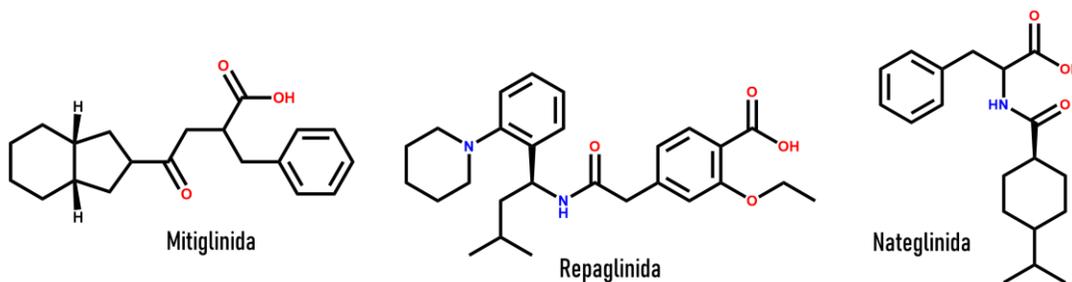


Esquema 7. Sulfonilureas

Actúan directamente sobre los canales de K_{ATP} que son bloqueados en las células β pancreáticas. Las sulfonilureas se unen al receptor 1 de sulfonilureas (SUR-1), provocando así una despolarización de la membrana, seguido la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y la subsecuente liberación de los gránulos de insulina. A pesar de ser eficaces en la terapéutica su uso se ha limitado, debido a los riesgos cardiovasculares que representan. Asimismo, la hipoglucemia y el aumento de peso corporal los convierten efectos adversos que deben de considerarse antes de la prescripción de estos agentes.^{23,26}

Glinidas o Meglitinidas

Las Meglitinidas son fármacos secretagogos de insulina, definidos como hipoglucemiantes. Actúan de manera similar a las sulfonilureas. Entre estas se encuentran Repaglinida, Mitiglinida que son derivados del ácido benzoico y Nateglinida derivado de fenilalanina (**Esquema 8**).



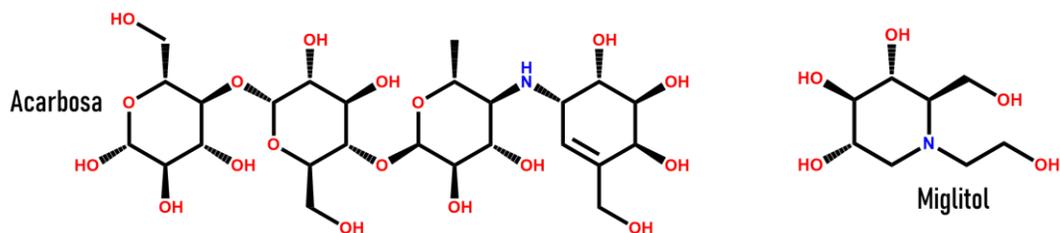
Esquema 8. Meglitinidas

Las Meglitinidas son agentes que actúan como las sulfonilureas. No obstante, se unen a un sitio alostérico de SUR-1 en los canales de K_{ATP} , bloqueándolos. Debido a que poseen una acción rápida y un tiempo de vida corto, están indicadas para la hiperglucemia postprandial ya que también su actividad es dependiente de glucosa. Esto asegura el riesgo de padecer hipoglucemia como ES. Este tipo de antidiabéticos, se prescriben para pacientes que no han logrado mantener un plan de comidas regular y que poseen problemas renales.²⁶

Inhibidores de α -glucosidasas

Este grupo de fármacos incluye la acarbosa y el miglitol (**Esquema 9**) como principales. Este tipo de terapia posee un mecanismo de acción al ser inhibidores competitivos y reversibles de enzimas α -glucosidasas presentes en intestino. Estas se encargan de metabolizar oligosacáridos que se ingieren en la dieta y transformarlos en carbohidratos más sencillos, como obtención de energía para el organismo.

Dichos inhibidores retrasan y limitan la absorción de los oligosacáridos, disminuyendo la glucemia posprandial. Reducen considerablemente el porcentaje de HbA1c hasta en un 0.8% en sangre. Así también, reducen la captación de triglicéridos en adipocitos y la lipogénesis hepática.^{23,27}



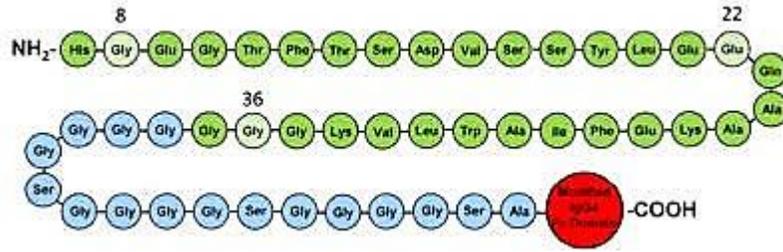
Esquema 9. Inhibidores de α -glucosidasas

Por otro lado, se observa disminución de glucosa en orina, mejora en la actividad del transportador GLUT-4 en músculo esquelético y una disminución de los productos finales de glicación avanzada (AGEs).^{23,28} Debido al mecanismo de acción de este grupo, es posible asegurar que no habrá un efecto de hipoglucemia. No obstante, los principales efectos adversos que se describen son distensión abdominal, diarrea, flatulencias.²⁷

Análogos de GLP-1

Las incretinas son hormonas capaces de incrementar la secreción de insulina dependiente de los niveles de glucosa, el GLP-1 y GPI. Son secretadas tras la ingesta de carbohidratos. Poseen un efecto como secretagogos de la insulina. Se le atribuyen efectos inhibitorios de la secreción de glucagón, reduciendo así la gluconeogénesis en hígado. Poseen un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) corto, debido a que son inactivados por la DPP-4. Por tal razón, se han diseñado moléculas de tipo análogos de GLP-1 que mantengan el tiempo de vida media con mayor duración. Su mecanismo se basa en una actividad de tipo incretino-mimética, al uniéndose a los receptores de GLP-1 en las células β pancreáticas. Se ha reportado que también reduce el vaciamiento gástrico y la ingesta de alimentos ya que produce sensación de saciedad. No obstante, sus ES son muy característicos como las náuseas, vómitos y cefaleas.^{23,29}

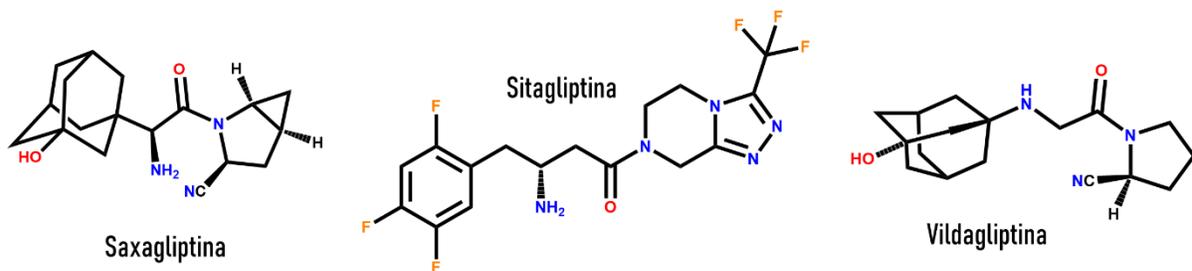
En el **Esquema 10**, se muestra la secuencia estructural de la Exenatida, primer análogo de GLP-1, péptido de 39 aminoácidos, obtenido por síntesis química de manera integral. Aislado en un principio como exedin-4 de la saliva del lagarto *Heloderma suspectum*, mejor conocido como monstruo de Gila.³⁰



Esquema 10. Secuencia de Exenatida

Inhibidores de DPP-4

Este grupo se fundamenta con el principio anterior y son descritos en la literatura como potenciadores de incretinas. Su mecanismo, es inhibir de manera reversible a la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4, incrementando considerablemente las concentraciones de incretinas, así como su $t_{1/2}$. Suprimen la secreción de glucagón (inhibe la producción hepática de glucosa), mejoran la sensibilidad de insulina y retrasan el vaciamiento gástrico. Su prescripción es bastante común en conjunto con los análogos de incretinas. Entre este grupo se encuentran Sitagliptina, Saxagliptina, Vildagliptina, (**Esquema 11**) Alogliptina y Linagliptina aprobados entre los años 2006 y 2013 en Estados Unidos. Sus principales ES son cefaleas, irritación de garganta, rinorrea y molestias abdominales.²⁹

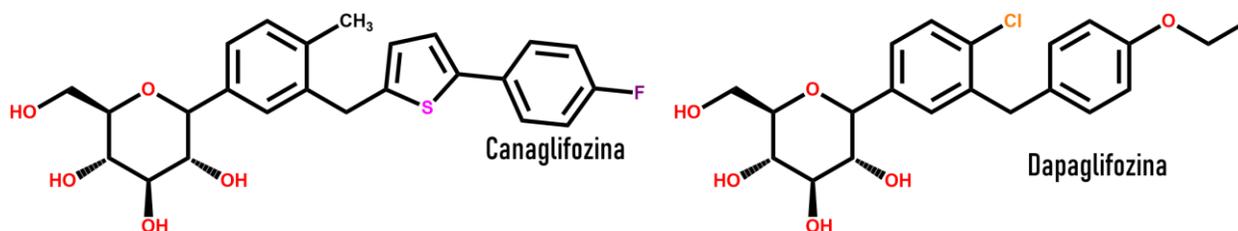


Esquema 11. Inhibidores de DPP-4

Inhibidores del transportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT-2)

Dentro de las condiciones fisiológicas en un paciente sano, los riñones filtran alrededor de 180 g de glucosa al día, excretándose a través de la orina menos del 1% de la glucosa que es filtrada. Esta es reabsorbida a través del SGLT-2 ubicado en el túbulo distal, ampliamente expresado en las células del riñón.³¹

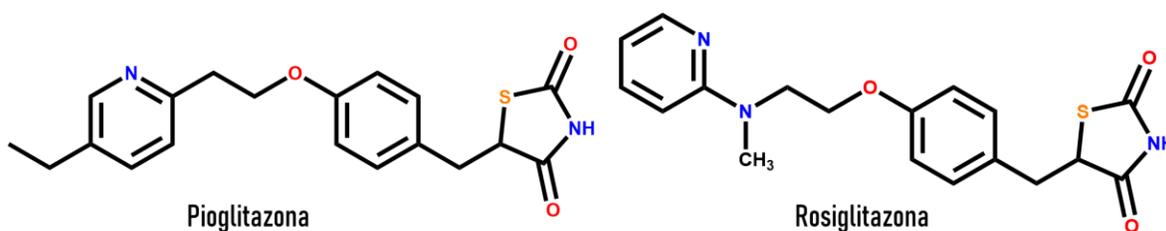
Se plantea un mecanismo de acción el cual inhiba al transportador y no se reabsorban las concentraciones de esta. Dentro de este grupo se encuentran la Canaglifozina, Dapaglifozina y Empaglifozina. Actualmente los dos primeros son los únicos disponibles en el mercado (**Esquema 12**). Sus principales ES se relacionan con cetoacidosis e infecciones en el tracto urinario.^{23,32}



Esquema 12. Inhibidores de SGLT-2

Tiazolidindionas (TZDs)

También son conocidos como glitazonas, lo componen Rosiglitazona y Pioglitazona (**Esquema 13**), la primera de ellas una vez retirada por presentar efectos adversos cardiotoxicos. No obstante, tuvieron que contemplarla nuevamente en la terapia ya que no existen más alternativas terapéuticas para este grupo. No obstante, la FDA ha puesto restricciones para la prescripción de esta.²⁹



Esquema 13. Tiazolidindionas

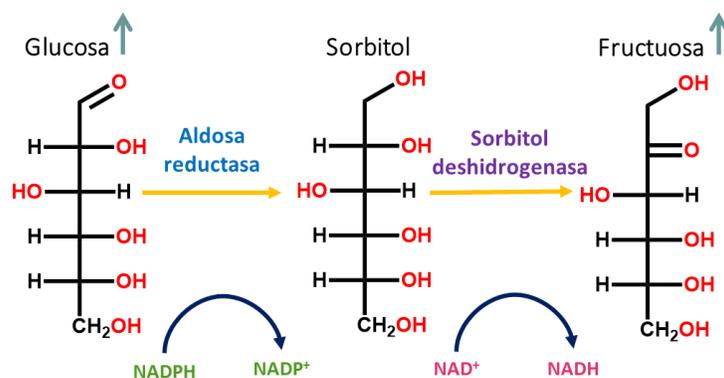
Las TZDs son moléculas que actúan mejorando la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético como principales tejidos. Esta actividad es provocada por la unión a los receptores activados por el proliferador de peroxisomas-gamma (PPAR γ), los cuales se describen más adelante.

Nuevos Blancos terapéuticos para el tratamiento de la DT2

Debido a que la diabetes es considerada como una enfermedad de tipo multifactorial, se han identificado diversas dianas moleculares que son relevantes para su estudio. Con la finalidad de diseñar y desarrollar nuevas moléculas que aborden vías metabólicas para tratar las complicaciones que representa la DT2.

Enzima Aldosa Reductasa (AR)

Es una aldo-ceto reductasa expresada en tejidos como ojo, riñón y nervios periféricos, donde la captación de glucosa es independiente de insulina. Cuando existe DT2, la AR se sobreexpresa y el metabolismo a través de la vía de los polioles incrementa.³³ La primer reacción consiste en transformar la glucosa a sorbitol usando NADPH como cofactor y transformar el sorbitol a fructosa con la consecuente reducción de NAD⁺ (**Esquema 14**). El sorbitol es incapaz de traspasar membranas, esto incrementa la presión osmótica y provoca inflamación crónica, causando complicaciones microvasculares como formación de cataratas entre otras.³⁴ El segundo paso es la transformación de sorbitol a fructosa usando NAD⁺, causando la inhibición de GAPDH, aumentando las concentraciones de triosas fosfato, los cuales son intermediarios altamente reactivos y generan productos avanzados de glicación (AGEs) así como estrés oxidativo.^{33,35}



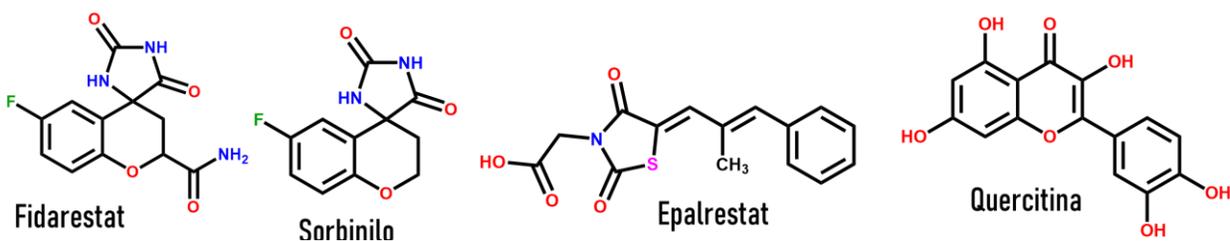
Esquema 14. Vía metabólica de los polioles. Modificado de Chen et al.

Inhibidores de la enzima Aldosa Reductasa (ARIs)

A pesar de su amplio estudio, su desarrollo se ha complicado debido a problemas farmacocinéticos y la eficacia mínima a nivel *in vivo*.¹⁸ Los primeros ARIs fueron

estructuras de tipo flavonoide, tales como la quercetina (**Esquema 15**). Posteriormente se desarrollaron moléculas de tipo 2-tioxo-1,3-tiazolidin-4-ona N-sustituidos como el Epalrestat.³⁶ Este es el único fármaco (ARIs) aprobado y comercializado para el tratamiento de la neuropatía diabética. Su uso es restringido en algunos países como Japón e India.³⁷

La investigación de Sorbinilo, fue abandonada durante las pruebas clínicas debido a reacciones de hipersensibilidad. El Fidarestat mostró mejor eficacia y selectividad que Sorbinilo, incluso mostró efectos clínicos notables en el tratamiento de la neuropatía diabética.^{38,39} Sin embargo, se han desarrollado bioisómeros de tipo tiazolidindiona y ácidos carboxílicos.⁴⁰⁻⁴²



Esquema 15. Inhibidores de Aldosa Reductasa

Cabe mencionar que también los ARIs han demostrado que previenen eventos inflamatorios, lo que sugiere que estos pudieran optimizarse para enfermedades como artritis reumatoide, sepsis e incluso cancer.^{18,43}

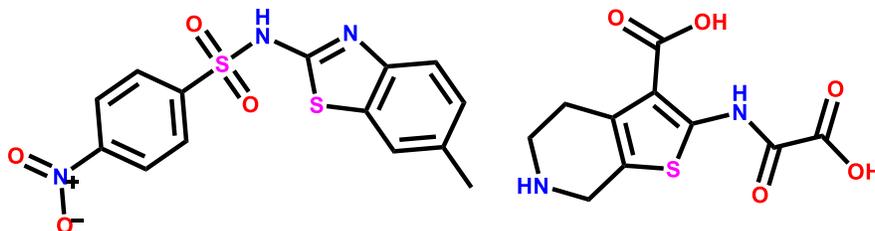
Proteína fosfatasa de Tirosina 1 β (PTP1 β)

Se trata de una enzima perteneciente a la familia de las fosfatasas. Este grupo de regula de manera negativa la señalización de la insulina llevando a cabo defosforilaciones tanto del receptor de insulina como del IRS. Su actividad se ha relacionado con la generación de resistencia a la insulina.⁴⁴ Se ha estudiado que PTP1 β , se expresa en varios tejidos incluyendo músculo esquelético, hígado, tejido adiposo y cerebro. De igual forma se ha observado una sobreexpresión de esta en estados de hiperglucemia.⁴⁵

Inhibidores de la enzima proteína fosfatasa de Tirosina

La inhibición de PTP1 β conduce tanto a un incremento en la sensibilidad a la insulina como leptina, esto la convierten en un blanco de estudio (**Esquema 16**).

Se han identificado algunas moléculas que actúan como inhibidores. El ácido ursólico es uno de ellos, el cual ha demostrado actividad tanto *in silico* como *in vitro* e *in vivo*.^{46,47}



Esquema 16. Inhibidores de PTP1 β

Polifarmacia en el tratamiento de la DT2

La polifarmacia ha sido definida como “el consumo simultaneo de tres o más medicamentos”. Implicando mayor complejidad del manejo en la terapia clínica, así como un mayor riesgo de presentar efectos adversos. La DT2 ha sido una enfermedad la cual asocia otras complicaciones de tipo metabólico degenerativas. El paciente que la padezca llevará a cabo una polifarmacia por el resto de su vida, ya que una única terapia no ofrece un tratamiento integral.⁴⁸

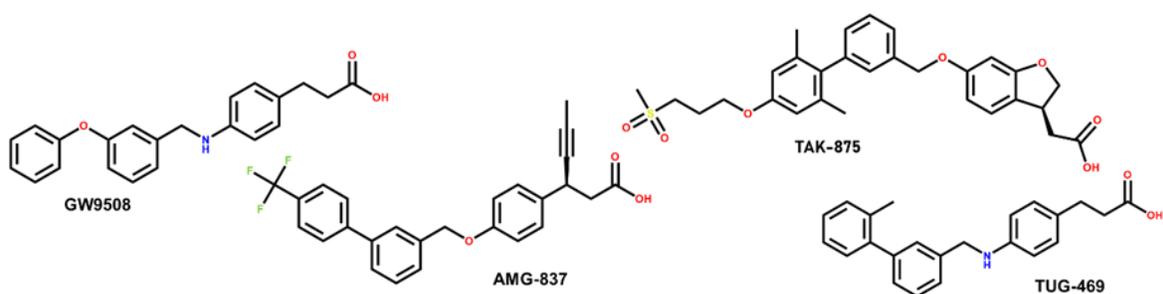
GPR40 (FFAR-1)

Es un receptor de siete dominios transmembranales acoplado a proteína G heterotrimérica ($G\alpha_{q/11}$) de clase A. Expresado ampliamente en las células β pancreáticas, en células enteroendócrinas y en cerebro.⁴⁹⁻⁵¹ Es también conocido como receptor de ácidos grasos libres (FFAR-1). Su principal característica es que favorece la liberación de insulina bajo condiciones de hiperglucemia, causando un efecto antihiperglucemiante y evita la hipoglucemia.⁵²

Ligandos endógenos y sintéticos de GPR40

Es sensible a ligandos endógenos como los ácidos grasos de cadena larga y mediana, tales como el ácido decanoico, el ácido linoleico (LA) y el DHA, agonistas totales que se unen al sitio ortoestérico. La región ácida es parte del fundamental para llevar a cabo el agonismo del receptor.⁵³ Existen también agonistas totales de tipo sintéticos como **AM1638** y **AM-5262**.⁵⁴ Gran variedad de ligandos sintéticos se unen al sitio alostérico, **TAK-875** es uno de los más

representativos de su grupo. Fue un compuesto experimental diseñado por laboratorios Takeda que llegó a fases clínicas III. También se han desarrollado derivados de ácidos fenilpropanoico como **GW9508**.⁵⁵ En 2012, Christiansen y colaboradores, reportan una serie de compuestos basados en **TUG-469**, **TAK875**, y **GW9508**, moléculas agonistas representativos experimentales de FFAR-1 (**Esquema 17**).⁵⁶ Aunado a lo anterior, dichas estructuras se describieron como compuestos susceptibles a sufrir β oxidación. Tomando en cuenta esta situación, surge el diseño de **AMG-837**.^{57,58}

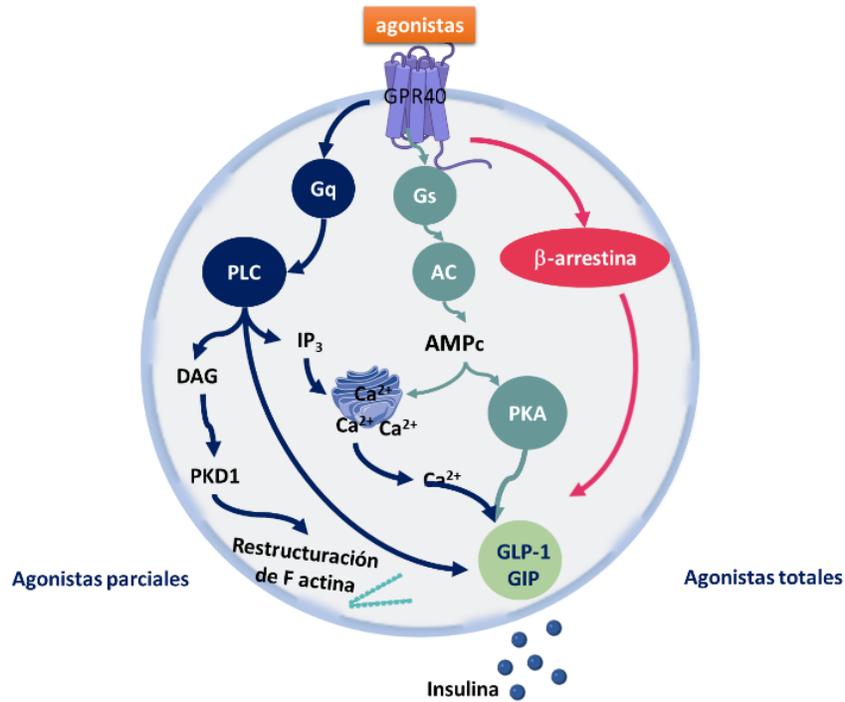


Esquema 17. Agonistas de GPR40

Mecanismo molecular de GPR40

Al unirse el ligando a GPR40, se lleva a cabo un intercambio de GDP por GTP, la subunidad α se disocia de la subunidad β/γ , provocando una hidrólisis causada por la fosfolipasa al fosfatidilinositol 4.5-bifosfato y segundos mensajeros DAG e IP_3 . DAG activa a la proteína quinasa C, mientras IP_3 moviliza el Ca^{2+} almacenado en RE. Esto es dependiente de DAG, posterior se activa la quinasa PKD1 sensible a este. Se promueve la restructuración de fibras de F-actina, lo que permite la traslocación de gránulos de insulina.^{49,59}

Este mecanismo implica tanto la liberación de la insulina dependiente de glucosa, así como la secreción de GLP-1 y GIP, optando efectos miméticos de incretinas, disminuyendo de niveles de glucagón, pérdida de peso, saciedad y cardioprotección (**Esquema 18**).



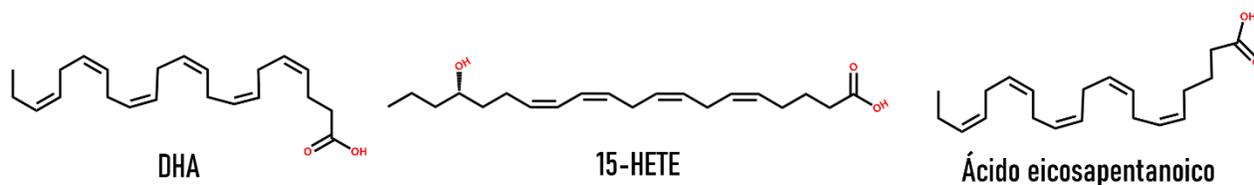
Esquema 18. Mecanismo molecular de GPR40.
Modificado de Colín-Lozano B. (2018)

PPARs

Son parte de una superfamilia de receptores hormonales de tipo nucleares. Se clasifican en tres isoformas PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ . Participan como factores de transcripción en la regulación de la expresión de genes, los cuales están involucrados en el metabolismo de glucosa y lípidos, así como en la proliferación y diferenciación celular. Son identificados como dianas terapéuticas de gran interés para el ámbito y desarrollo farmacéutico.⁶⁰ En este proyecto se señaló a la isoforma γ , ya que el agonismo de este receptor interviene en una mejora de la sensibilidad de la insulina. A su vez se subdivide en PPAR- γ 1 en células β -pancreáticas, el bazo, intestino y tejido adiposo blanco; y PPAR- γ 2 en el tejido adiposo pardo. Los agonistas tradicionales son agonistas totales que se describen como insulinosensibilizadores. No obstante, se han asociado con cardiotoxicidad, aumento de peso, edema entre otros como cáncer al ser proliferador.^{60,61} Este proyecto plantea el diseño de agonistas de tipo parcial.

Ligandos endógenos de PPAR γ

PPAR γ posee un gran número de ligandos endógenos ácidos, de los cuales, destacan el DHA, EPA, ácido araquidónico y ácido linoleico (**Esquema 19**). Se reportan también algunas otras moléculas como los eicosanoides, endocannabinoides, fosfolípidos, productos derivados de la oxidación de proteínas de baja densidad (LDL) como el ácido hidroxieicosatetraenoico (15-HETE).^{62,63}

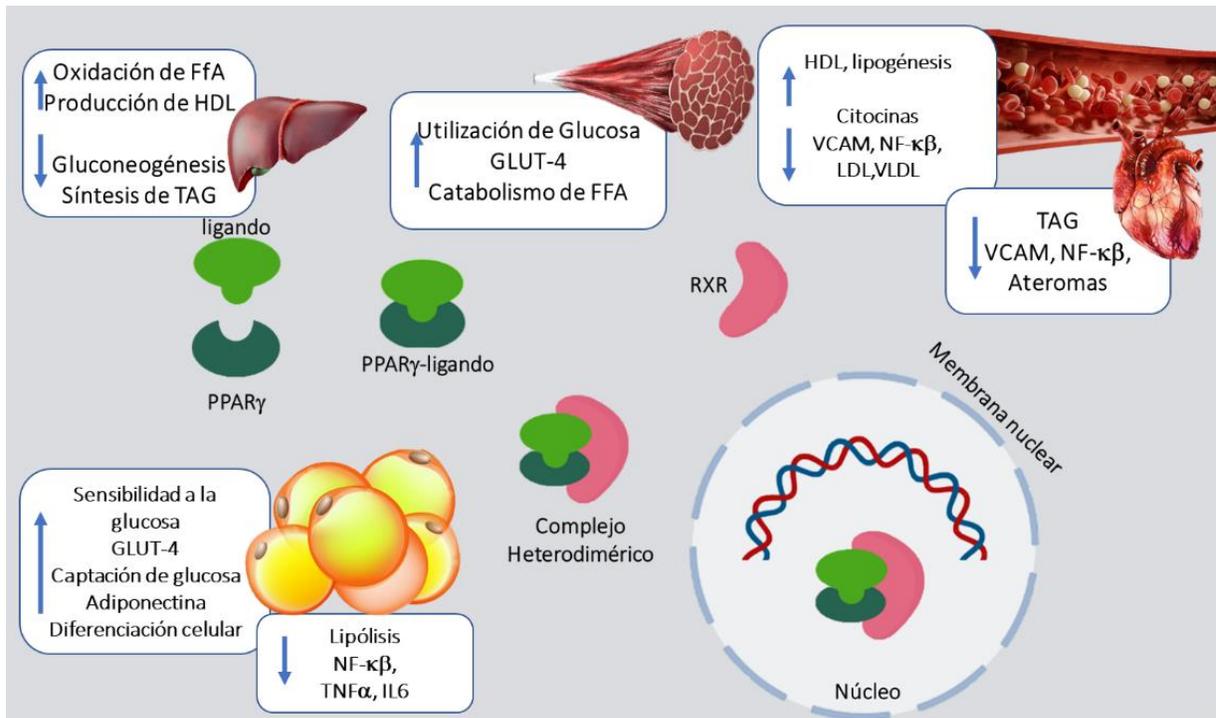


Esquema 19. Ligandos endógenos ácidos de GPR40

Mecanismo de molecular de PPAR γ

PPAR γ reconoce a su ligando (endógenos o sintéticos) y forma un complejo heterodimérico con el RXR que con lleva a cabo una traslocación hacia el interior del núcleo y subsecuentemente un arreglo dentro de la regulación del proceso de transcripción genética. El reconocimiento de PPAR γ puede activar o suprimir algunos genes de interés.⁶⁴ Al ser activado PPAR γ , favorece el almacenamiento de ácidos grasos libres en adipocitos, incrementa la sensibilidad a la insulina y la expresión de GLUT-4 en tejidos periféricos tales como adiposo y muscular, consiguiente en un aumento de la captación de glucosa plasmática.⁶³ PPAR regula procesos relacionados con la inflamación. Uno de ellos es que modula de manera negativa a NF- κ B factor nuclear que promueve la transcripción de citocinas proinflamatorias como TNF- α que participa en la resistencia a la insulina vía Ser/Thr, IL-6 e IL-1 β .^{62,64} Por otro lado, en el tejido adiposo PPAR γ aumenta la lipoproteína lipasa y la termogenina mitocondrial (UCP-1). Asimismo, la activación de este receptor contribuye a la disminución de adipocitocinas como la resistina e incremento de la adiponectina. A nivel endotelial disminuye la producción de

moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y quimiotácticas (**Esquema 20**).

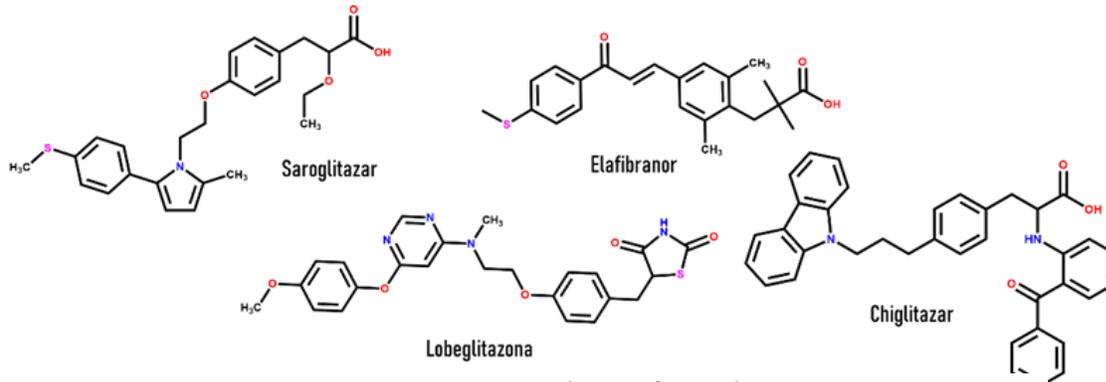


*Esquema 20. Mecanismos implicados en el agonismo de PPARγ.
Modificado de Colín-Lozano B. (2018).*

Ligandos sintéticos de PPARγ

Existen diversas moléculas agonistas sintéticos de los PPARs, un ejemplo de ellos es Saroglitazar y Lobeglitazona que actúan de manera dual sobre PPAR α/γ (**Esquema 21**).⁶⁵ Otro ejemplo es Elafibranor, molécula experimental, la cual contempla en su estructura un ácido carboxílico como bioisómero de la tiazolidindiona. Chinglitazar agonista Pan de PPARs de configuración restringida con activaciones de transcripción moderadas, que se encuentra en fases clínicas nivel III.^{66,67}

Los nuevos enfoques, han permitido un desarrollo de compuestos dirigidos a este sitio blanco sin los problemas asociados por los cuales las primeras TZDs se retiraron del uso clínico; esto debido al conocimiento tanto de la estructura como de los mecanismos transcripcionales de los PPARs.⁶⁸



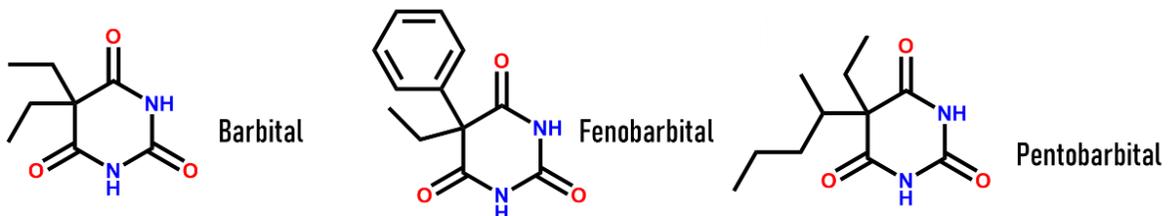
Esquema 21. Ligandos sintéticos de PPAR γ

Actividad biológica de Barbituratos

En este proyecto se planteó trabajar con estructuras derivadas del ácido barbitúrico, teniendo en cuenta que son reemplazos bioisostérico en la estructura farmacofórico de agonistas relevantes para el tratamiento de la DT2. A continuación se describen algunas de ellas.

Actividad de los barbitúricos

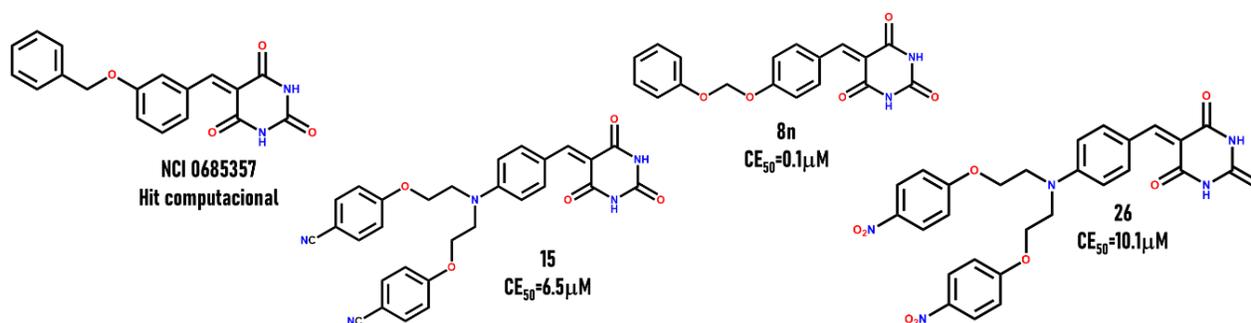
Los compuestos conocidos como barbital, fenobarbital y pentobarbital (**Esquema 22**), poseen una actividad hipnótica y sedante, actúan como agonistas del receptor GABA_A. Una de las características farmacofóricas esenciales de este grupo para mostrar efecto sobre el SNC es la hibridación sp^3 en el carbono 5 (C-5) del anillo en donde se sustituye doblemente con grupos alquilo y/o arilo, los cuales favorecen la interacción con el receptor GABA_A. La ausencia de uno de los sustituyentes o el cambio de hibridación en el C-5 del ácido barbitúrico generan compuestos inactivos sobre el receptor GABA.



Esquema 22. Fármacos Barbitúricos

Bencilidenbarbituratos con actividad sobre PPAR γ

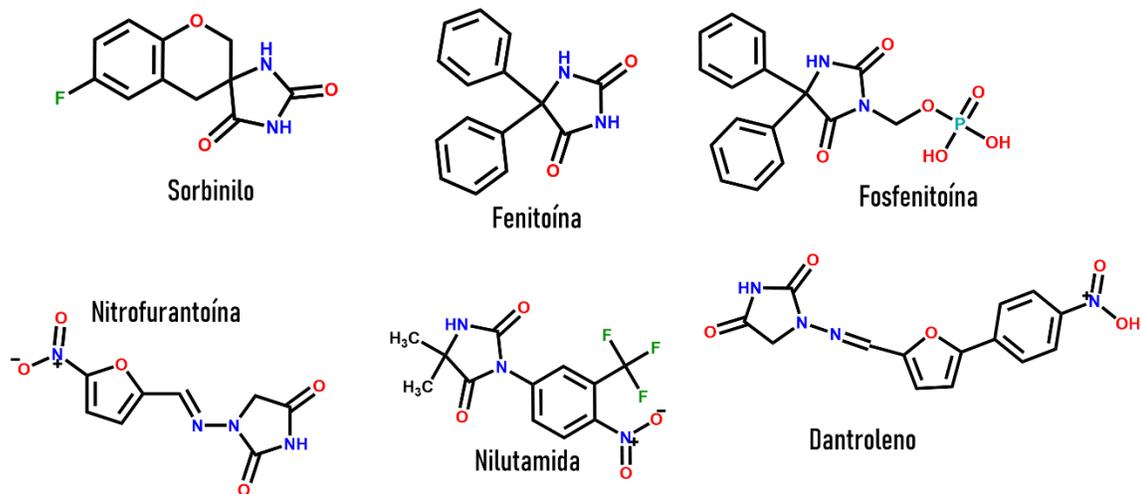
En 2008, Sundriyal y colaboradores reportaron actividad a nivel *in vitro*, en sus moléculas análogas de **NCI0685357**; molécula de tipo hit derivado del ácido bencilidenbarbitúrico con efecto sobre PPARs (**Esquema 23**).⁶⁹ La molécula más prometedora fue **8n** con una $CE_{50} = 0.1 \mu M$, la cual conserva la característica ácida del anillo del ácido barbitúrico que reconoce el sitio de unión y posee una hibridación sp^2 en el C-5. En 2015 Vaibhav y colaboradores diseñaron un grupo de derivados con una conformación tipo Y, ellos reportan que los que están simétricamente sustituidos presentan mayor actividad sobre PPAR γ . Tal es el caso de dos moléculas con sustituyentes de tipo nitrobencilo (**26**) y cianofenilo (**15**).⁷⁰



Esquema 23. Moléculas de referencia derivados del ácido barbitúrico que poseen actividad sobre PPAR γ

Actividad biológica de Hidantoínas

A lo largo del tiempo se han estudiado diversos compuestos estructurales que poseen el anillo de hidantoína, que poseen actividad sobre múltiples dianas terapéuticas; se denomina como una estructura de tipo scaffold privilegiado.⁷¹ Anteriormente se describieron inhibidores de AR, el sorbinilo es uno de ellos. En la terapéutica existen fármacos que contemplan en sus estructuras a este scaffold (**Esquema 24**); tales como la fenitoína y la fosfenitoína anticonvulsivos. Existe también la nilutamida, para el tratamiento del cáncer de próstata. Por otro lado, la nitrofurantoína, un antimicrobiano utilizado en infecciones urinarias y dantroleno utilizado como relajante muscular.^{72,73}



Esquema 24. Fármacos que poseen el anillo de hidantoína y una actividad terapéutica distinta.

3. JUSTIFICACIÓN

La DT2 se encuentra entre las primeras diez causas de muerte en nuestro país, esto debido a que está relacionada con otras complicaciones de tipo metabólicas como obesidad e hipertensión. Dichas condiciones requieren ser tratadas con diversos fármacos (polifarmacia) que deberán suministrarse de por vida ya que esta enfermedad solamente es controlada. La terapia farmacológica actual debe ser monitoreada debido a que genera gran cantidad de efectos adversos y en algunos casos ha tenido que ser retirada ya que representa una terapia poco integra para el paciente. Por lo antes mencionado, la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la diabetes sigue siendo relevante.

Este proyecto quimio-farmacéutico pretende aportar compuestos bioactivos, los cuales puedan actuar de manera simultánea (polifarmacología) en dos principales blancos terapéuticos relacionados con la DT2.

4. HIPÓTESIS

La serie de barbituratos **JCS 1-6** y de hidantoínas **JCS 7-12** poseerán actividad antidiabética debido a su naturaleza ácida y al ser bioisómero de las tiazolidindionas presentarán afinidad dual sobre los blancos terapéuticos PPAR γ y GPR40.

5. OBJETIVOS

Objetivo particular

- Diseñar dos series de compuestos de tipo barbiturato (**JCS 1-6**) e hidantoína (**JCS 7-12**), evaluar su perfil farmacológico *in silico* y analizar mediante un consenso farmacológico los resultados, para priorizar la síntesis de los mejores candidatos experimentales que sean seleccionados para ensayos antidiabéticos *in vitro* e *in vivo*.

Objetivos particulares

- ✓ Diseñar una serie de compuestos de tipo barbiturato (**JCS1-6**) y de tipo hidantoína (**JCS 7-12**) que conserven patrones farmacofóricos ácidos de compuestos antidiabéticos experimentales.
- ✓ Evaluar *in silico* las propiedades ADMET de los compuestos **JCS 1-12** así como su espectro de actividad e interactividad farmacológica relacionada con la DT2.
- ✓ Realizar el acoplamiento molecular de los compuestos **JCS 1-12** sobre los blancos PPAR γ y GPR40.
- ✓ Elaborar un análisis de consenso farmacológico que compare los resultados de cada perfil farmacológico evaluado *in silico* y seleccionar los mejores candidatos de la serie **JCS 1-12**.
- ✓ Sintetizar y purificar los compuestos candidatos a prioridad de las series de barbituratos **JCS 1-6** e hidantoínas **JCS 7-12**.
- ✓ Caracterizar los compuestos candidatos sintetizados a prioridad utilizando técnicas espectroscópicas (RMN de ^1H y ^{13}C) y espectrométricas (IE-EM).
- ✓ Realizar ensayos *in vitro* e *in vivo* que confirmen la actividad antidiabética de los compuestos candidatos seleccionados.

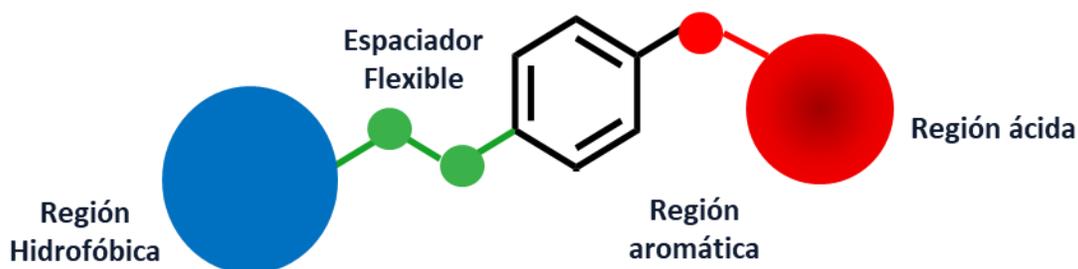
6. CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO MOLECULAR

Las consideraciones que se tuvieron en cuenta para el diseño de los compuestos **JCS 1-12** fueron bajo los siguientes criterios quimio-farmacéuticos:

- ✓ Bases farmacofóricas
- ✓ Bioisosterismo
- ✓ Propiedades fisicoquímicas

Bases Farmacofóricas

Para el diseño racional de los compuestos se plantearon conformaciones que conservan el patrón farmacofórico unificado de compuestos agonistas duales sobre PPAR γ y GPR40 (**Esquema 25**).⁷⁴ De acuerdo con la definición de la IUPAC, un farmacóforo se describe como "un conjunto de características estéricas y electrónicas que es necesario para asegurar la óptima interacción supramolecular con un blanco biológico específico y para activar (o bloquear) su respuesta biológica".⁷⁵ Este concepto refiere también al reconocimiento molecular de la diana terapéutica en cuestión.

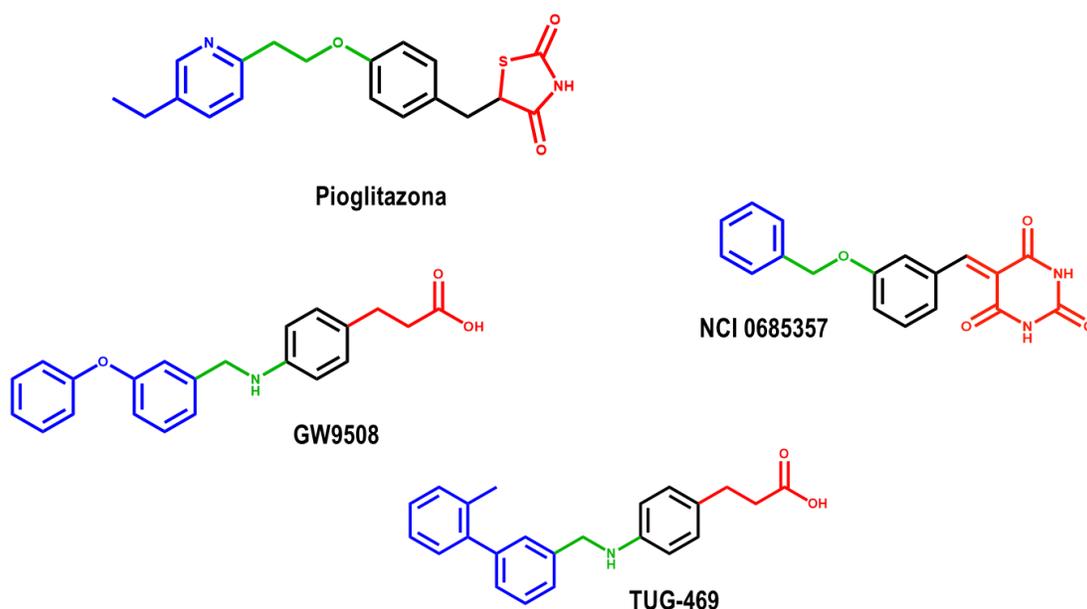


Esquema 25. Farmacóforo unificado de compuestos duales antidiabéticos.

Este farmacóforo consta de una región ácida misma que presentan los agonistas endógenos (ácidos grasos) que a su vez se describe como un grupo ionizable y que interactúa con aminoácidos de carácter básico del sitio activo para ambos receptores. Esta región ácida es la más importante del farmacóforo ya que mimetiza a los ligandos endógenos. La región ácida está estrechamente unida a una aromática la cual le confiere mantener interacciones de tipo $\pi\pi$. Esta se une directamente a un espaciador flexible "semirrígido", el cual le confiere flexibilidad

(grados de libertad) a la molécula para poder adoptar una conformación tipo “U” la cual le permita ensamblarse al sitio activo de las dianas terapéuticas. Finalmente, se contempla una región hidrofóbica la cual le permita mantener interacciones de tipo no polares con la parte auxofórica del receptor.

En el **Esquema 26**, se muestran moléculas agonistas tanto para PPAR γ como para GPR40 que anteriormente se describen y mantienen este patrón farmacofórico, incluso el fármaco Pioglitazona que se utiliza en la terapéutica.



Esquema 26. Patrón farmacofórico presente en moléculas con actividad dual.

Bioisosterismo

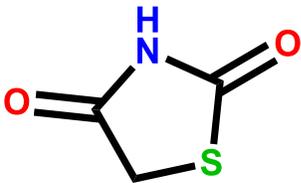
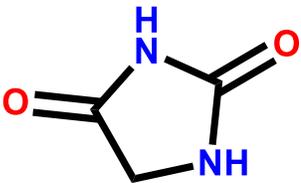
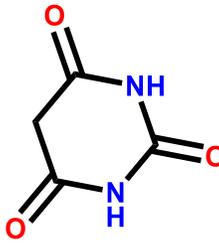
Además de contemplar el patrón farmacofórico, en este proyecto se tuvieron en cuenta reemplazos bioisotéricos. Los bioisótero se definen como grupos que pueden reemplazarse por otros en una molécula y que mantengan la actividad biológica deseada. Los bioisóteros pueden tener características tanto químicas como físicas similares y diferir entre uno o más átomos. El reemplazo bioisotérico generalmente se lleva a cabo para mejorar propiedades biológicas o farmacodinámicas.⁷⁶

Durante los últimos años se han realizado diversas modificaciones para la región ácida. Estos cambios se han descrito en la literatura como reemplazos

bioisostéricos. donde se han sustituido anillos de tiazolidindiona entre otros como los ácidos carboxílicos, debido a que también se ha descrito que grupos más polares que las tiazolidindionas favorecen la actividad antidiabética.⁷⁷ Ballatore y colaboradores concluyen que como cualquier reemplazo isostérico se deben contemplar otras propiedades tales como términos de tamaño, geometría, distribución de cargas, acidez y lipofilia ya que de estas dependerá la unión con la correspondiente contraparte (receptor) para el éxito de la estrategia.

En la **Tabla 2**, se muestran las principales características fisicoquímicas de bioisómeros ácidos que se contemplaron para el diseño de los compuestos de tipo hidantoína, los cuales se comparan con el anillo de tiazolidindiona, que como se describe en la literatura ha sido scaffold notable en el diseño de compuestos antidiabéticos.⁷⁸

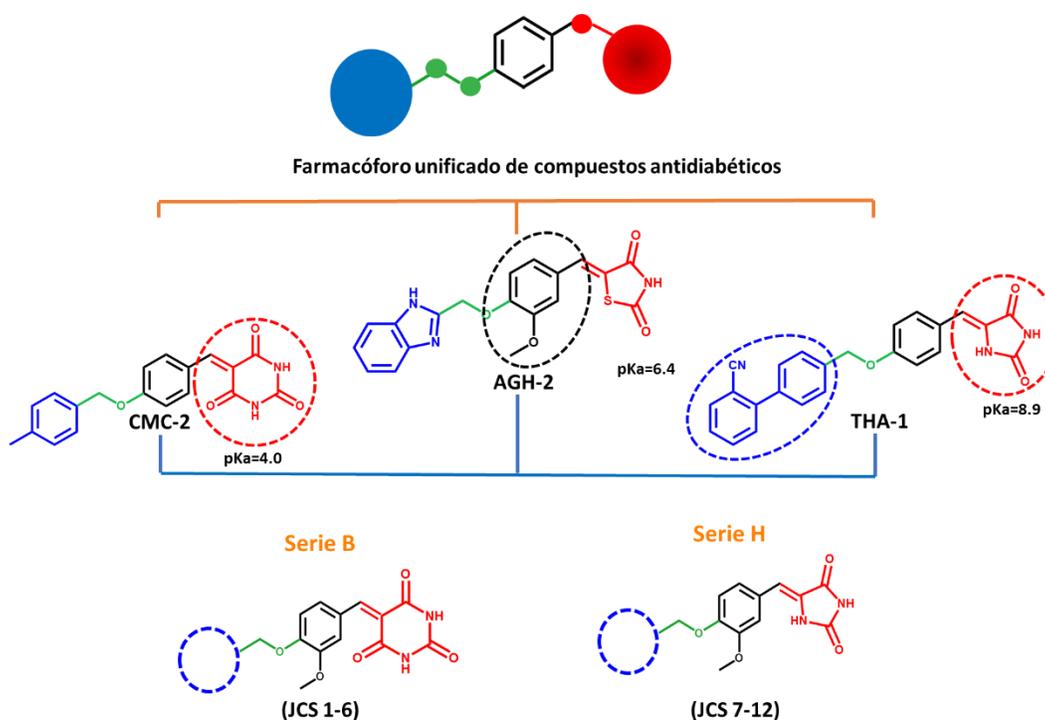
Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de Bioisómeros ácidos.

Bioisómeros ácidos			
Propiedad Físicoquímica	Tiazolidindiona	Hidantoína	Ác Barbitúrico
			
pKa	6.4	8.9	4.0
log P	-0.33	-1.07	-1.48
tPSA	46.17	58.20	75.27
Volumen (A ³)	87.09	81.37	100.35

En la tabla anterior se compararon propiedades fisicoquímicas particulares de cada uno de los anillos de ácido barbitúrico y de su homólogo inferior la hidantoína con el anillo de tiazolidindiona. En ella podemos apreciar que el pKa del ácido barbitúrico está por debajo del de la tiazolidindiona y el de la hidantoína por arriba debido a que solo uno de sus hidrógenos es ácido. Por otro lado, el logaritmo del

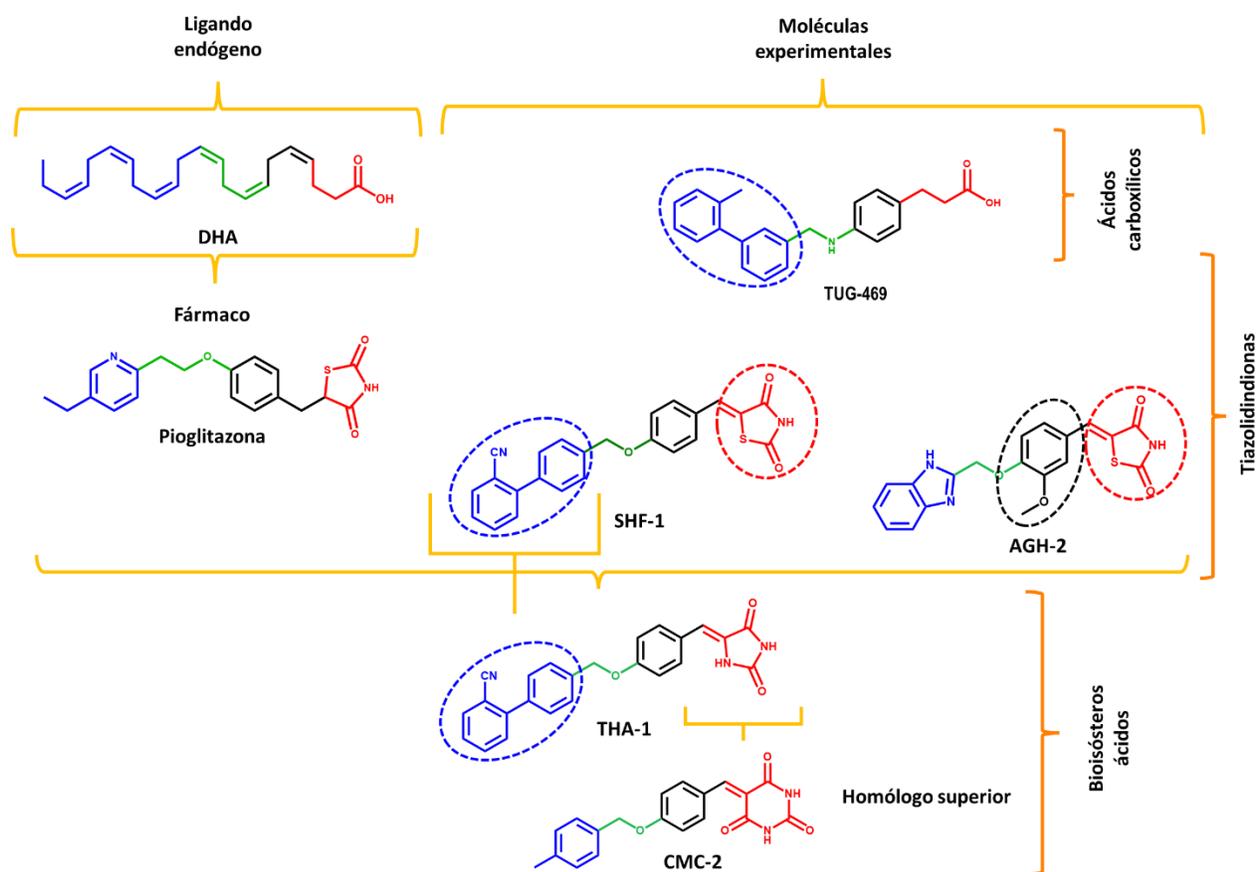
coeficiente de partición es mayor que el de tiazolidindiona para ambos bioisosteros; así como el área polar superficial (tPSA). Finalmente, el volumen de hidantoína es muy similar al de la tiazolidindiona ya que ambos son anillos de 5 miembros, mientras que el volumen del ácido barbitúrico es mayor al de tiazolidindiona.

Teniendo en cuenta lo anterior, se propuso el diseño de dos series de compuestos para este proyecto; la serie B (**JCS 1-6**) de tipo barbiturato y la serie H (**JCS 7-12**) de tipo hidantoína, el homólogo inferior del ácido barbitúrico; conservando patrones farmacofóricos característicos de las moléculas **AGH-2**, **CMC-2** y **THA-1**, agonistas duales (**Esquema 27**). Moléculas que han demostrado aumentar *in vitro* la expresión relativa del RNAm de PPAR γ , tener interacciones con PPAR γ y GPR40 en ensayos *in silico* y disminuir los niveles de glicemia plasmática en modelos murinos respectivamente.⁷⁹⁻⁸¹ Asimismo, se planteó conservar el cambio bioisostérico del grupo tiazolidindiona por el anillo del ácido barbitúrico y el de hidantoína como en las moléculas **CMC-2** y **THA-1** respectivamente.



Esquema 27. Consideraciones estructurales basadas en agonistas experimentales duales.

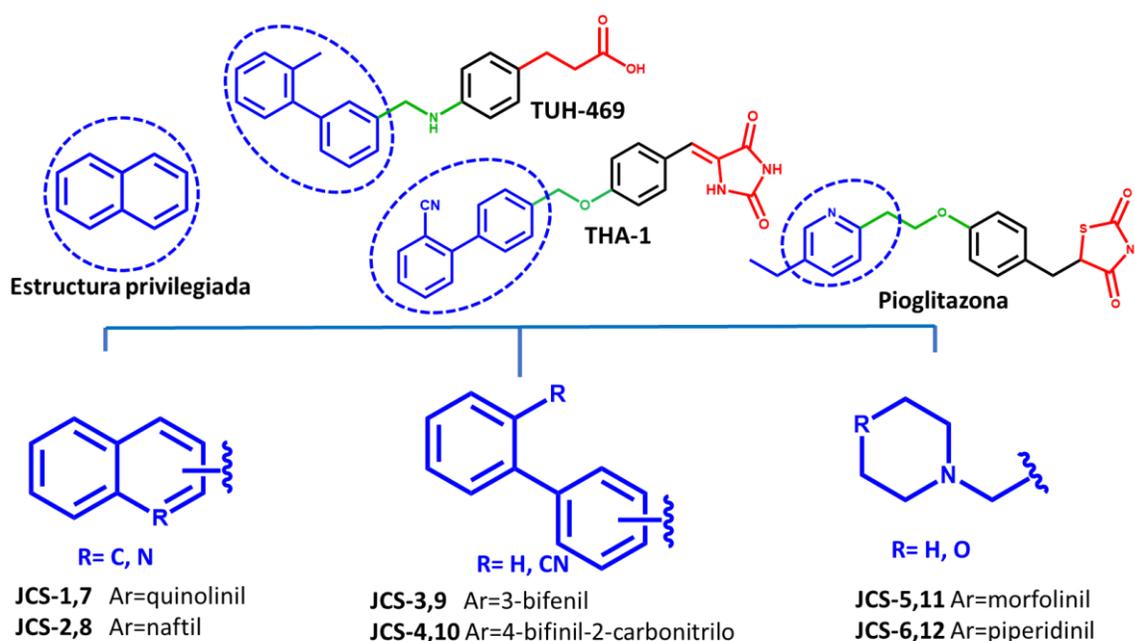
Partiendo de las moléculas de referencia, tales como los ligandos endógenos (ácido docosaheptaenoico, DHA), así como la del fármaco pioglitazona, y las moléculas **SHF-1** y **AGH-2** de tipo tiazolidindiona, al igual que **CMC-2** y **THA-1**; mantienen dichos patrones farmacofóricos (**Esquema 28**), se espera que los compuestos **JCS 1-12** expresen la misma actividad sobre PPAR γ y GPR40. ^{3,79-81}



Esquema 28. Moléculas de referencia para el diseño moléculas de **JCS 1-12**.

Para la región aromática se decidió conservar el reemplazamiento no clásico de hidrógeno por el grupo metoxilo como la molécula **AGH-2**. De igual forma, el principio de vinilología se aplicó para mantener la comunicación electrónica entre la región ácida y la región aromática, además de restringir los grados de libertad de los anillos.

Debido a que los ligandos endógenos de ambas dianas moleculares son ácidos grasos de cadena larga o mediana, se procuró mantener esta distancia similar en el diseño de los compuestos **JCS 1-12**. Para la parte del espaciador flexible se decidió conservar la distancia de dos átomos siendo uno de ellos oxígeno. Para la región hidrofóbica se propusieron seis sustituyentes que pudiesen mantener interacciones en el sitio auxofórico de PPAR γ y GPR40 en cada serie (**Esquema 29**).



Esquema 29. Consideraciones moleculares para la región hidrofóbica.

En el caso de los compuestos **JCS 4** y **JCS 10**, se tomó el fragmento de bifenilcarbonitrilo del compuesto **SHF-1** y **THA-1**. De igual forma para **JCS 3** y **9** se conservó el bifenilo, pero esta vez sustituido en posición 3 como lo mantiene la estructura del compuesto **TUG-469**. Para los compuestos **JCS 6** y **12**, la región hidrofóbica fue sustituida por el anillo de piperidina reemplazando a la piridina que conserva la estructura de Pioglitazona manteniendo anillos de 6 átomos, pero quitando la aromaticidad. Para **JCS 5** y **11**, de igual forma se añadió el anillo de morfolina (6 átomos) el cual posee O como grupo electro-atractor. Para el caso de los compuestos **JCS 1** y **7** se introdujo el anillo de quinolina que es benzólogo de piridina (grupo presente en la Pioglitazona); mientras que para **JCS 2** y **8** se decidió reemplazar por el anillo de naftaleno, al ser una estructura privilegiada

descrita en la literatura, ya forma parte estructural de distintos fármacos que se encuentran en el mercado.⁸²

Finalmente se contempló un enlace de tipo bencilideno que une a la región aromática con la región ácida. Este doble enlace, le confiere una hibridación sp^2 al carbono 5 (C5) del anillo del ácido barbitúrico, característica que le impide la unión sobre el receptor GABAA, evitando efectos adversos sobre el SNC. En este proyecto no es de nuestro interés que los compuestos de la serie B (**JCS 1-6**) de tipo barbituratos actúen en el SNC por lo cual se estableció mantener ese doble enlace. Tanto para los barbituratos como para las Hidantoínas se conservó el bencilideno, ya que los compuestos de referencia también lo poseen, además de ser característicos para agonistas parciales.

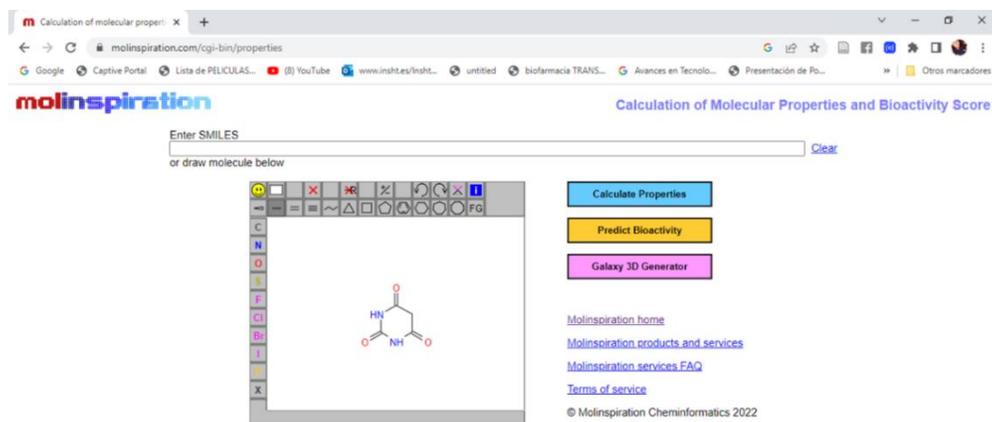
Propiedades Fisicoquímicas

Parte de las consideraciones del diseño de los compuestos **JCS 1-12** fueron los postulados de Lipinski y Veber, las cuales establecen parámetros que se rigen como reglas básicas con la finalidad de aumentar la probabilidad de que las moléculas propuestas posean un perfil biofarmacéutico apropiado.

Las reglas de Lipinski, de múltiplos de 5 o del #5, consta de los primeros 4 parámetros establecidos en la **Tabla 4**.⁸³ Mientras que las reglas de Veber establecen parámetros relacionados con el número de enlaces rotables y al área polar superficial (tPSA). Donde se establece un peso molecular <500 , $\log P <5$, aceptores de puentes de H <10 , donadores de puentes de H <5 , número de enlaces rotables <10 y un área polar superficial entre 100-140 Å.

Estos postulados se ajustan como características particulares de moléculas que opten por un transporte (permeación) pasivo sobre las membranas biológicas a nivel farmacodinámico.⁸³

Para llevar a cabo el análisis de dichas propiedades, se llevó a cabo el uso de una plataforma computacional (en línea: www.molinspiration.com), conocida como Molinspiration Cheminformatics, la cual a partir de la estructura 2D de las moléculas permite calcular sus propiedades (**Esquema 30**).



Esquema 30. Interfaz de programa Molinspiration Cheminformatics.

A continuación, se muestra una tabla con cada una de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos **JCS 1-12**.

Tabla 3. Propiedades Fisicoquímicas que relacionan los postulados de Lipinski y Veber

Compuesto	Peso molecular	Log P	Aceptores H	Donadores H	Enlaces rotables	tPSA	Violaciones a la regla
JCS-1	403.39	1.62	8	2	5	114.16	0
JCS-2	402.41	2.69	7	2	5	101.26	0
JCS-3	428.44	3.31	7	2	6	101.26	0
JCS-4	453.45	3.04	8	2	6	125.06	0
JCS-5	375.38	-0.18	9	2	6	113.73	0
JCS-6	373.41	0.88	8	2	6	104.50	0
JCS-7	375.38	2.06	7	2	5	97.08	0
JCS-8	374.40	3.14	6	2	5	84.19	0
JCS-9	400.43	3.75	6	2	6	84.19	0
JCS-10	425.44	3.48	7	2	6	107.98	0
JCS-11	347.37	0.26	8	2	6	96.66	0
JCS-12	345.40	1.32	7	2	6	87.43	0

De acuerdo con la **Tabla 3**, no existen violaciones a ninguno de los postulados, por lo que se espera posean probabilidades con un buen perfil biofarmacéutico, esto relacionado a una buena permeabilidad y absorción pasiva. Estos resultados preliminares permiten continuar con los cálculos *in silico*.

7. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

La metodología de este proyecto se divide en tres partes que a continuación se describen detalladamente.

Parte computacional (*in silico*)

La parte *in silico* consistió en el uso de diversos programas quimioinformáticos, los cuales ofrecen una elección útil en el desarrollo de compuestos con un posible perfil farmacológico aceptable. Por lo tanto, haciendo uso de estas herramientas se llevó a cabo la predicción del perfil farmacodinámico, la predicción de algunos parámetros farmacocinéticos y toxicológicos; predicción del perfil biofarmacéutico y además se llevó a cabo el acoplamiento molecular en el Laboratorio 5 de la FF-UAEM bajo la dirección del Dr. J. Gabriel Navarrete Vázquez y el Dr. Rodrigo Aguayo Ortiz.

Parte química

Esta parte refiere a la metodología empleada para el diseño, la retrosíntesis y la síntesis de los compuestos, que se llevó a cabo en el Laboratorio 5 de la FF-UAEM bajo la dirección del Dr. J. Gabriel Navarrete Vázquez.

La obtención de espectros de RMN (^1H y ^{13}C) y los espectros de masas (IE) fueron facilitados por el Dr. Emanuel Hernández en colaboración con la Dra. Gloria I. Hernández Bolio del departamento de Recursos del Mar CINVESTAV. La interpretación y caracterización de los resultados se realizó en el L-5 de la FF-UAEM.

Parte Farmacológica

In vitro

Comprende las metodologías para llevar la evaluación a nivel celular (*in vitro*) sobre la expresión de receptores PPAR γ y su producto de activación GLUT-4, así como GPR40 y la expresión de la insulina. Dichas evaluaciones se llevaron a cabo en colaboración bajo la dirección del Dr. Julio C. Almanza Pérez del Laboratorio de Farmacología, del Deto. Ciencias de la Salud (UAM Iztapalapa).

In vivo

Esta parte consistió en el uso y experimentación con dos distintas cepas de animales de laboratorio modelos murinos normoglucémicos (ICR-CD1 y C57BL/6) en donde se evaluaron los compuestos Hits candidatos computacionales de Consenso Farmacológico. La determinación de efecto antihiper glucemiante fue realizada a cabo en colaboración con el Dr. Samuel E. Estrada Soto del Laboratorio 12 de la FF-UAEM bajo la asesoría del L.F. Martín Mundo Campuzano.

Parte Computacional (*in Silico*)

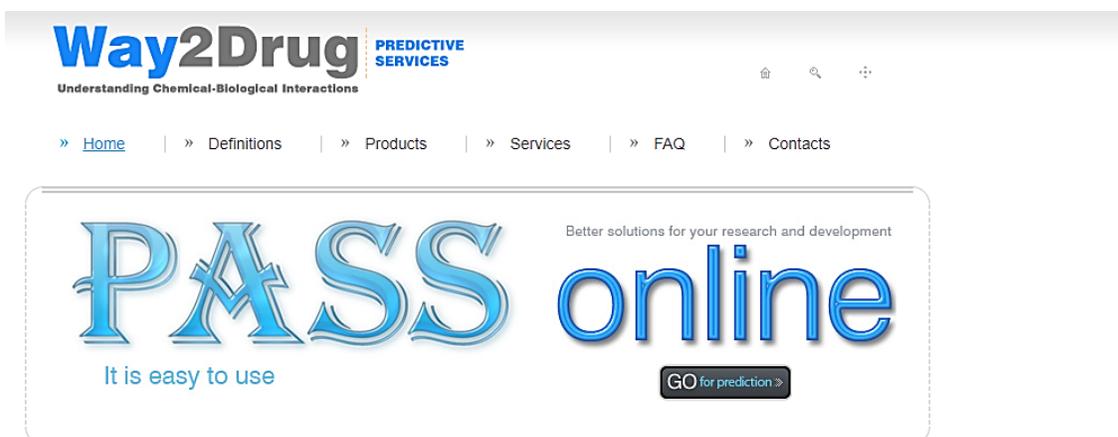
Predicciones computacionales

Como anterior se mencionó, esta parte *in silico* consistió en el uso de diversos programas quimioinformáticos, dichas herramientas computacionales disminuyen tanto el tiempo como los costos de investigación.^{84,85}

Por lo tanto, haciendo uso de estas mismas se llevó a cabo la predicción del perfil farmacodinámico (espectro de actividad en PASS y posible interacción en SwissTargetPrediction y admetSAR); la predicción de algunos parámetros farmacocinéticos (admetSAR, SwissADME y preADMET) y toxicológicos (ACD/Tox. Suite, preADMET, admetSAR y Osiris DataWarrior); predicción del perfil biofarmacéutico (SwissADME), análisis y visualización de la translocación pasiva de los compuestos a través de la membrana lipídica (PerMM) y además el acoplamiento molecular sobre las dianas de interés (MOE). A continuación, se describe detalladamente el uso de cada una de estas herramientas.

Predictor de Espectro de Actividad Biológica para Sustancias, (PASS, por sus siglas en inglés Prediction of Activity Spectra for Substances)

El programa PASS Online está disponible en la web (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>) y fue diseñado como un predictor de actividades biológicas, basado en la relación estructural de las moléculas (**Esquema 31**). Esto hace posible que se puedan predecir actividades de compuestos que aún no han sido sintetizados y únicamente de manera virtual llevar a cabo el cálculo a través de la plataforma. Dichas estimaciones están basadas en estudios de Relación Estructura Actividad también conocidos como SAR por sus siglas en inglés (Structure-Activity Relationships), los cuales relacionan alrededor de 300,000 moléculas experimentalmente evaluadas que comprueban tener actividad biológica y se basan en distintas relaciones estructurales que guardan en común. Asimismo, se llevan a cabo la elaboración de bases de datos de estas mismas para luego ser comparadas con otras nuevas moléculas de interés.⁶⁸



Get more information

about **biological potential** of your compounds.

PASS Online predicts over 4000 kinds of biological activity, including pharmacological effects, mechanisms of action, toxic and adverse effects, interaction with metabolic enzymes and transporters, influence on gene expression, etc.

Esquema 31. Interfaz del programa PASS Online

admetSAR

Se trata de una base de datos de acceso libre en línea (<http://mmd.ecust.edu.cn/admetsar2/>), la cual guarda información nuevamente en relación estructural y de actividad de una gran cantidad de fármacos, pesticidas, productos químicos de tipo industriales y otros como aditivos alimentarios, siendo alrededor de más de 96 000 compuestos en una sola base de datos (**Esquema 32**). Esta plataforma es capaz de almacenar, seleccionar y administrar parámetros farmacocinéticos que están relacionados a los procesos de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) descritos ampliamente en la literatura. admetSAR posee 45 tipos de proteínas, especies, organismos y propiedades asociadas a los procesos ADMET, los cuales resultan relevantes durante el desarrollo y descubrimiento de moléculas con posible actividad biológica que puedan llegar a ser candidatos a fármacos.⁸⁶

The screenshot displays the admetsAR web interface, which is a comprehensive tool for evaluating chemical ADMET properties. The interface is divided into several sections:

- Navigation:** Home, Search, Predict, Download, and About buttons are visible at the top.
- Search Section (b):**
 - Basic Search:** Fields for CAS RN (60-79-2), Common Name (aspirin), IUPAC Name, and SMILES (CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O) are present.
 - Similarity Search:** A similarity slider is set to 0.9, and a chemical structure of aspirin is shown.
 - Advanced Search:** Fields for Mol Weight Range, LogP Range, HSA Range, HBD Range, and TPSA Range are available.
- Predict Section (c):**
 - Model:** Blood-Brain Barrier (Model_A_555_1).
 - Input SMILES Here:** CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O.
 - Results:** A table showing ADMET Predicted Profile with columns for Model, Actual, and Probability.

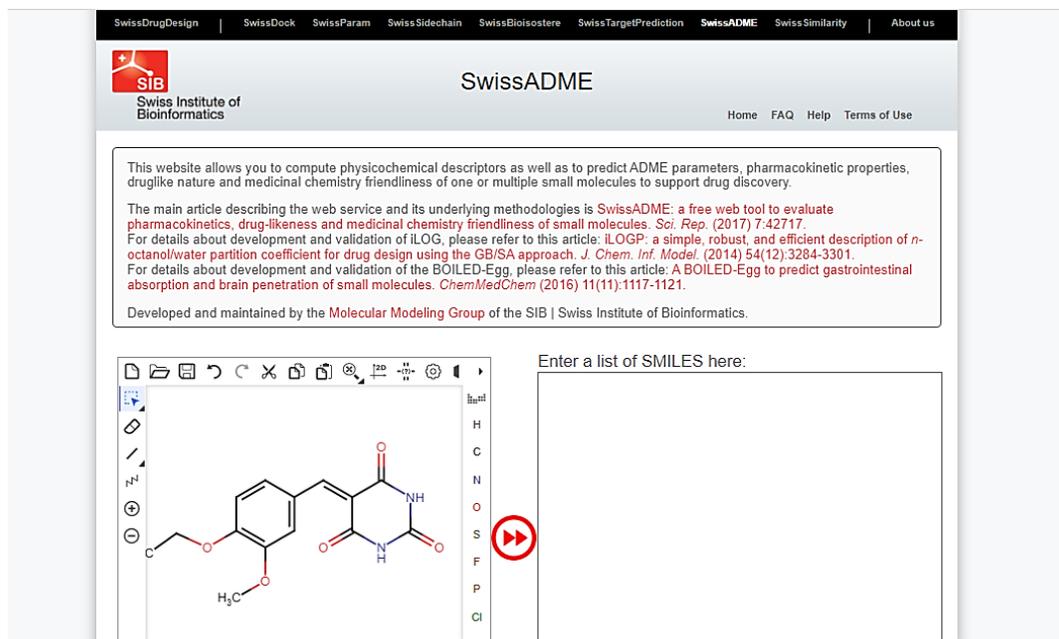
Esquema 32. Interfaz del predictor admetsAR.

La interfaz de admetsAR, se utilizó principalmente para predecir propiedades farmacocinéticas y de toxicidad intrínseca de cada uno de los compuestos, tales como:

- Absorción intestinal humana (HIA)
- Ser sustrato de glicoproteína P (PGp)
- Ser inhibidor de principales isoformas de CYP450
- Carcinogénesis
- Genotoxicidad (Test de AMES)
- Cardiotoxicidad (Bloqueo de canales hERG)
- Interacción endócrina (PPAR γ)

Swiss ADME

Swiss ADME es una plataforma web del Instituto de Tecnología Bioinformática de Suiza (SIB, por sus siglas en inglés SUR), de libre acceso (<http://www.swissadme.ch/>), en la cual es posible calcular predicciones farmacocinéticas relacionadas con los principales parámetros ADME (**Esquema 33**).



Esquema 33. Interfaz del programa SwissADME

De igual forma, brinda predicciones de carácter fisicoquímico las cuales forman parte importante durante el diseño y desarrollo de nuevos compuestos bioactivos. Estas propiedades, nos permiten identificar los compuestos dentro del sistema de clasificación biofarmacéutica. Aunado a ello nos presenta cálculos que establecen los postulados de Lipinski y Veber; así como algunas alertas de tipo estructural establecidas por la Química Farmacéutica.⁸⁷ Dentro de los parámetros de interés en esta plataforma, se enlistan los siguientes:

- Postulados de Lipinski
- Postulados de Veber
- Consenso de logaritmo de partición (cLogP)
- Solubilidad

- Dificultad de obtención (síntesis)
- Absorción intestinal humana (HIA)
- Ser sustrato de glicoproteína P (PGp)
- Ser inhibidor de principales isoformas de CYP450

Swiss Target Prediction

Así como Swiss ADME, este servidor pertenece nuevamente al Instituto de Tecnología Bioinformática de Suiza (SIB) y es de acceso libre en línea (<http://www.swisstargetprediction.ch/>). Swiss Target Prediction como su nombre lo indica nos brinda predicciones de una posible interacción con más de 3000 dianas terapéuticas establecidas en su base de datos. No es específica como en el caso de PASS online, pero nos predice una posible probabilidad de que los compuestos de interés sean ligandos o no de una diana en específico. Asimismo, nos proporciona diversas dianas moleculares no solamente de la especie humana (*Homo sapiens*) sino también de dos especies de roedores (*Mus musculus*) y (*Rattus norvegicus*) muy comunes dentro de la experimentación para el desarrollo de nuevos fármacos (**Esquema 34**).

Esquema 34. Interfaz del programa Swiss Target Prediction

Cabe mencionar que algunas de las predicciones que realiza este servidor son basadas en la homología proteica de las dianas moleculares. Por tal razón este servidor podría estar generando un estudio de tipo high-throughput screening inverso. Sin embargo, para las moléculas nuevas resulta una desventaja en cuanto a la precisión ya que únicamente es una comparación estructural mas no un anclaje dirigido a la proteína en particular.⁸⁸

Pre-ADMET

Se trata de un servidor libre en línea (<https://preadmet.bmdrc.kr/description-of-preadmet/>), el cual se basa en la predicción de diversas propiedades de tipo farmacocinético y toxicológico (ADMET). Utiliza más de 2500 descriptores moleculares, los cuales permiten brindar un análisis completo de las propiedades de interés a partir del constructor molecular en 2D o la lectura de archivos MOL (**Esquema 35**). Se basa principalmente en la relación estructura actividad biológica que posee su base de datos, obtenida de estudios experimentales a nivel *in vitro* e *in silico*.⁸⁹

The screenshot shows the Pre-ADMET web application interface. At the top, there is a blue navigation bar with links for Druglikeness, ADME Prediction, Toxicity Prediction, Molecular descriptors, MDL format, Log In, Register, and IonicLiquid. Below this is the Pre-ADMET logo and contact information: Tel: +82-32-212-9550 / Fax: +82-32-212-9572, webmaster@bmdrc.org, and the address: 209, Veritas A Hall, Yonsei University 85 Songdogwahak-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21983, Republic of Korea. A secondary navigation bar includes Home, About, Druglikeness, ADME, Toxicity, Community, and Commercial. The main content area is titled "Welcome to the PreADMET" and describes the application as a web-based tool for predicting ADME data and building drug-like libraries. It lists three main prediction categories: Drug-Likeness Prediction (Lipinski's rule, lead-like rule, Drug DB like rule), ADME Prediction (caco-2, MDCK, BBB, HIA, plasma protein binding and skin permeability data), and Toxicity Prediction (Ames test and rodent carcinogenicity assay). On the right, a "Lastest News" section features four news items with small thumbnail images: "G-SFED and Human Nephrotoxicity models will be added in Aug 2017" (Jan 24, 2017), "PreADMET Ver 2.1 is coming soon in this month" (Jan 9, 2015), "[2008/11] PreADME is one of the most popular sites by Cheminformatics.org" (Nov 27, 2008), and "[2008/10] New release of PreADMET v2.0 windows version" (Oct 27, 2008). A fifth news item, "[2008/09] New PreADMET web site", is partially visible at the bottom.

Esquema 35. Interfaz del programa Pre-ADMET

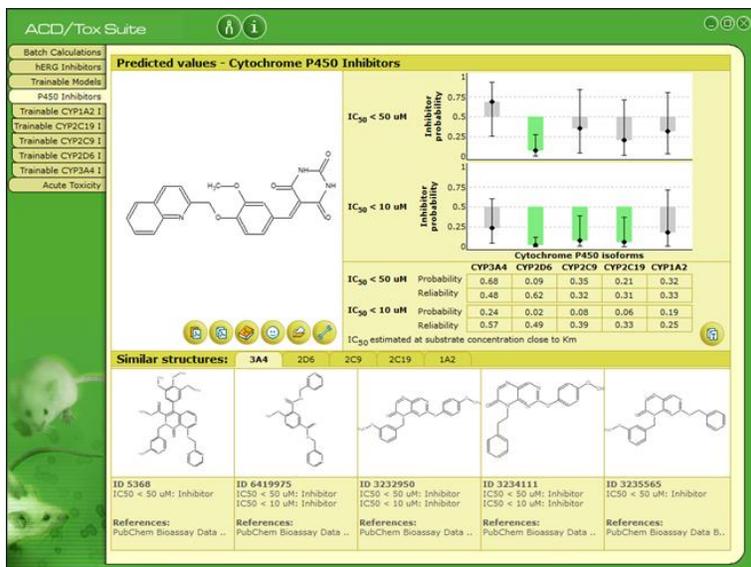
Dentro de los parámetros de interés que se obtuvieron de esta plataforma están los siguientes:

- Absorción intestinal humana (HIA)
- Ser sustrato de glicoproteína P (PGP)
- Carcinogénesis
- Genotoxicidad (Test de AMES)
- Cardiotoxicidad (Bloqueo de canales hERG)

ACD/ToxSuite

ACD/ToxSuite es programa comercial el cual requiere de una licencia para su uso, este programa es proporcionado por ACD/Labs y Pharma Algoritmo (**Esquema 36**). Dicho software, es una colección de módulos basados en el análisis de similitud, tomando en cuenta la relación estructural de un nuevo compuesto con los de la base de datos ya establecidos de manera experimental relacionando parámetros de valoración básicos de toxicidad.⁹⁰ Los siguientes parámetros toxicológicos fueron los que se calcularon de manera prioritaria:

- ✓ Bloqueo de canales hERG (cardiotoxicidad)
- ✓ Predicción de la toxicidad aguda mediante el cálculo de la dosis letal media (DL₅₀).
- ✓ Inhibición de principales isoformas de citocromos encargadas del metabolismo de fármacos.



OSIRIS Data Warrior

OSIRIS es uno de los exploradores que se encuentra fácilmente en la web y es de libre acceso (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>), pertenece al portal de química orgánica, Organic Chemistry Portal (**Esquema 37**). En este podemos introducir los compuestos de interés mediante un constructor molecular o bien insertando el código smiles respectivo para cada molécula. OSIRIS predice propiedades cuasifármaco (druglikeness) utilizando una base de datos de alrededor de 5300 moléculas los cuales se comparan de manera estructural con los compuestos de interés.⁹¹

Dentro de los parámetros que se desean obtener de este explorador se encuentran los siguientes:

- Carcinogénesis
- Genotoxicidad (Test de AMES)

The screenshot displays the OSIRIS Data Warrior interface. At the top, there is a text input field for 'Enter compound name, SMILES or CAS-no:' containing the SMILES string: 1CC(C[C@H]1C(=O)OC)OC2=NS3=C(C=CC(=C3)OC)N=C2CCCCC4CC4)N. Below the input field is a vertical toolbar with various icons for molecular construction, including atoms, bonds, and rings. To the right of the main workspace is a 'Toxicity Risks' panel with several metrics and their corresponding values:

Parameter	Value
mutagenic	?
tumorigenic	?
irritant	?
reproductive effective	?
cLogP	4.37
Solubility	-2.08
Molweight	546.0
TPSA	138.5
Druglikeness	-20.11
Drug-Score	0.27

At the bottom of the interface, there is a copyright notice: 'Data Property Explorer, 2001-2014 Thomas Sander (thomas.sander@actelion.com)'.

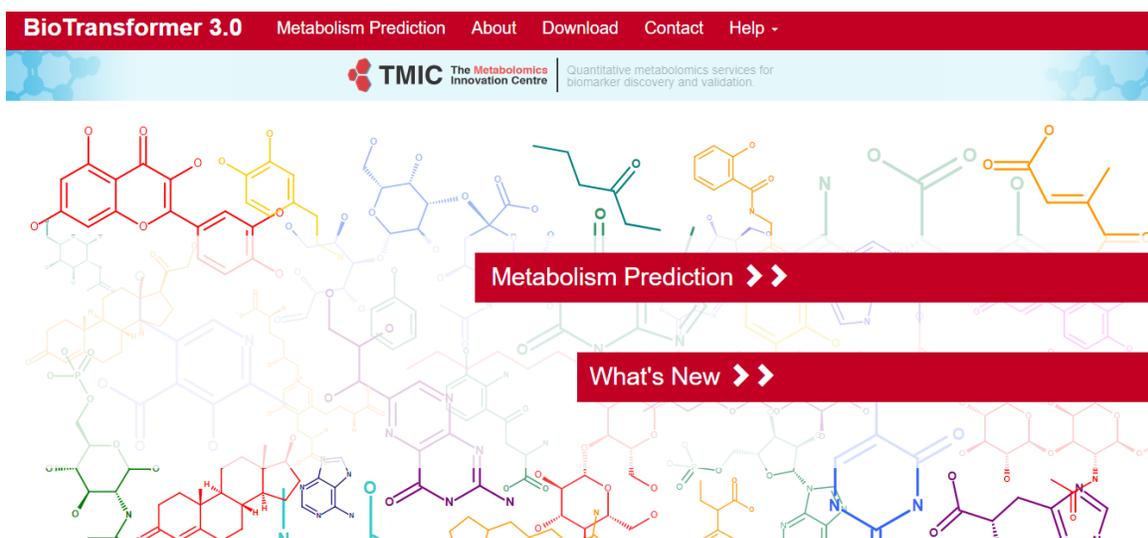
Esquema 37. Interfaz del programa OSIRIS Data Warrior

Biotransformer 3.0 Predicción de metabolitos

Parte del perfil farmacocinético de un compuesto es su metabolismo. Para ello es esencial no solo saber por qué vía metabólica será biotransformado sino conocer las principales estructuras que pudiesen ser metabolitos. Esto con la finalidad de conocer más acerca de sus posibles acciones dentro del organismo ya sean tóxicas o que incluso mantengan la actividad terapéutica deseada.

Biotransformer 3.0 es una herramienta químico-informática de libre acceso **Figura 16** que se utiliza para la predicción de moléculas pequeñas *in silico*. Los usuarios pueden identificar los metabolitos de su interés también llamados xenobióticos en mamíferos, el programa utiliza un sistema basado de tres componentes principales

- una base de datos de biotransformaciones (denominada MetXBioDB) que contiene anotaciones detalladas de reacciones metabólicas confirmadas experimentalmente
- una base de conocimientos sobre reacciones que contiene reglas genéricas de biotransformación, reglas de preferencia y otras restricciones para la predicción del metabolismo,
- un motor de razonamiento que implementa algoritmos genéricos y específicos de los transformadores para la predicción y selección de metabolitos.



Esquema 38. Interfaz de BioTransformer 3.0

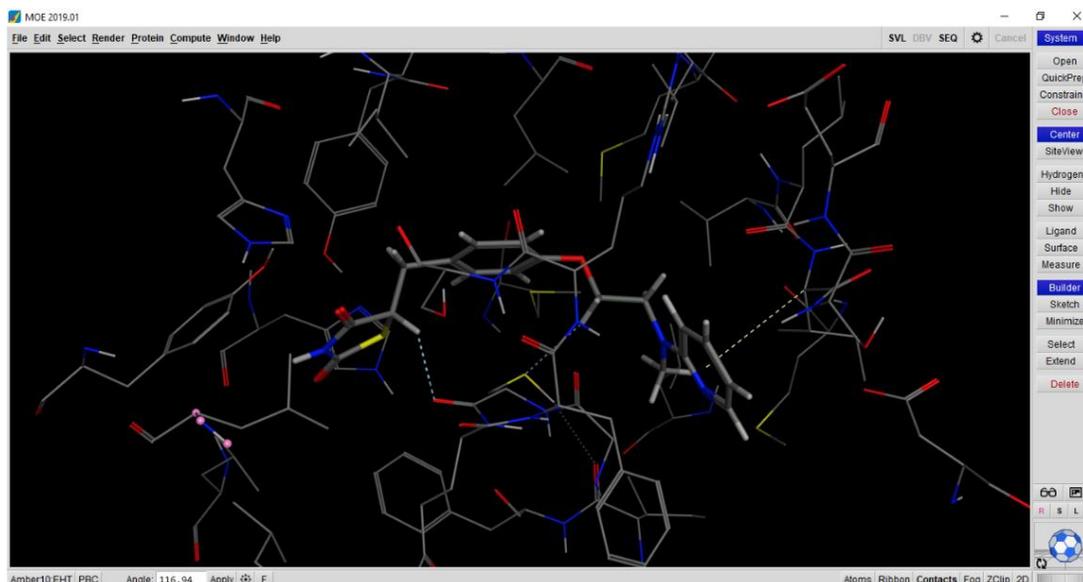
Acoplamiento Molecular

El acoplamiento molecular es una metodología que consiste en buscar la conformación y posición óptima de un ligando dentro de una diana molecular. Dicha herramienta estratégica permite predecir la estructura tridimensional y la energía de un complejo (ligando-receptor), estableciendo coordenadas en el espacio entre átomos para así predecir tanto el anclaje (docking) como el puntaje (scoring) o valor que mida la interacción entre ambos.⁹²

El fundamento de esta técnica está basado en la conformación del ligando y su orientación hacia un posible sitio o cavidad de unión activo (binding site). Así también, la energía de unión (ΔG) que se calculará deberá contemplar aproximaciones de tipo estéricas, electrostáticas, de rigidez, interacciones como formaciones de puentes de hidrógeno, de tipo hidrofóbicas, así como la desolvatación y factores entrópicos.

El objetivo principal del acoplamiento molecular es brindar una predicción del complejo ligando-receptor mediante una serie de cálculos. El docking molecular se conforma de 2 pasos esenciales, el primero consiste en llevar a cabo un muestro de conformaciones del ligando en el sitio activo del receptor y el segundo en el discernimiento entre estas conformaciones a través de la puntuación dada. Idealmente se prefiere que los algoritmos permitan esa reproducibilidad en el modo de unión experimental y la función de puntuación de cada conformación.⁹³

En este proyecto se utilizó el programa MOE (por sus siglas en inglés Molecular Operating Environment) para llevar a cabo el acoplamiento molecular. Este programa, requiere de una licencia comercial para su uso el cual ofrece diversas herramientas para llevar a cabo el acoplamiento molecular (**Esquema 38**). Brinda visualizaciones de interacción tipo ligando-receptor tanto en 2D como en 3D. Asimismo, permite caracterizar las condiciones del receptor y poder diseñar nuevas estructuras *in silico*, entre otras funciones características del software.⁹⁴



Esquema 39. Interfaz del programa MOE

Acoplamiento molecular sobre PPAR γ y GPR-40

Para llevar a cabo el acoplamiento molecular primeramente se seleccionó de la base de datos Protein Data Bank (PDB) la estructura cristalizada (<https://www.rcsb.org/>). Para de PPAR γ , se seleccionó el PDB: 4EMA que viene cocrystalizada con Rosiglitazona como ligando agonista dual que se encuentra disponible aún en el mercado. Por otro lado, para GPR-40 se seleccionó el PDB: 4PHU la cual contempla cocrystalizado junto a ella a TAK-875 como ligando molécula que demostró actividad frente a GPR-40 como agonista.^{95,96}

Dichas proteínas se prepararon en el programa MOE anteriormente descrito, en el cual se minimizó la energía y se eliminó al solvente (H₂O). Así mismo, para el caso de los ligandos (Rosiglitazona y TAK-875) se llevó a cabo su minimización y se contempló su estado de ionización de acuerdo con las condiciones de pH fisiológico. A su vez se agregaron únicamente los hidrógenos polares y el resto se eliminó, así como los ligandos cocrystalizados que no eran de interés. MOE contempla varias corridas para cada experimento y cada una de éstas señala una posible pose o modo de unión.

El número de corridas fue de 100 para cada uno de los ligandos, así como para las validaciones. Una vez terminado el acoplamiento, los resultados se agruparon con sus valores de RMSD en un rango menor a 2 Å. Las visualizaciones en 2D y 3D se realizaron con MOE.

Validación del Acoplamiento Molecular

La validación se llevó a cabo en MOE, partiendo de las interacciones de importancia que el ligando cocrystalizado conserva con aminoácidos propios del sitio de unión de cada proteína. Con la finalidad de que los parámetros que se eligen en el programa sean capaces de llevar a cabo el acoplamiento molecular y reproducirlo nuevamente con la estructura cocrystalizada que se plantea estudiar, tomando en cuenta los modos de unión de cada ligando el cual conserve un RMSD menor a 2Å.

Análisis de permeabilidad en el servidor PerMM

El servidor web PerMM (**Esquema 39**) brinda a los usuarios en línea un método computacional que calcula las energías de unión de moléculas a las membranas, así como coeficientes de permeabilidad. Este servidor apoya al análisis computacional durante las primeras etapas del desarrollo de moléculas con potencial terapéutico en su optimización relacionado con la permeabilidad celular. La base de datos complementaria PerMM permite comparar los coeficientes de permeabilidad determinados computacional y experimentalmente de más de 500 compuestos en diferentes sistemas de membranas. El sitio web y la base de datos son de libre acceso en <https://permm.phar.umich.edu/>.⁹⁷

En este proyecto contemplamos evaluar la permeabilidad (*in silico*) de las moléculas de interés, GPR40 al ser un receptor acoplado a la membrana incrementa la importancia de este análisis computacional.

PerMM server and database
Permeability of Molecules across Membranes

UNIVERSITY OF MICHIGAN | COLLEGE OF PHARMACY | LOMIZE GROUP

Search molecules by name

HOME ABOUT PerMM SERVER DOWNLOAD PerMM FILES CONTACT US ACKNOWLEDGMENTS

Groups (4)
Classes (13)
Membrane Systems (11)
Molecules (507)

Permeability of Molecules across Membranes (PerMM) server and database

The PerMM web server is a computational tool for theoretical assessment of passive permeability of molecules across the lipid bilayer. The underlying thermodynamics-based method is based on inhomogeneous solubility-diffusion theory and operates with atomic 3D structures of solutes and the anisotropic solvent model of the DOPC bilayer characterized by transbilayer profiles of dielectric and hydrogen-bonding capacity parameters. The PerMM method calculates membrane binding affinity, energy profiles along the bilayer normal, and permeability coefficients of diverse molecules across different membranes. Calculated permeability coefficients reproduce experimental data for diverse membrane systems, such as BLM ($R^2=0.88$, $RMSE=1.15$ log units), PAMPA ($R^2=0.75$, $RMSE=1.59$ log units), BBB ($R^2=0.69$, $RMSE=0.87$ log units), and Caco-2/MDCK cells ($R^2=0.52$, $RMSE=0.89$ log units).

The PerMM database collects computationally-generated data along with experimental permeability coefficients obtained for artificial and natural membranes, including BLM, PAMPA, Caco-2/MDCK cells, and BBB. It currently contains ~500 molecules, ranging from small organic compounds to natural products of diverse chemical structures. The database provides downloadable coordinate files and interactive visual information to represent optimal localization and translocation pathways of molecules across the lipid bilayer. Presented data allow assessment of the contribution of the passive diffusion to transport of drugs and other compounds across biological membranes.

In citing the PerMM method and database please refer to

Lomize AL [ID](#), Pogozeva ID [ID](#). **Physics-based method for modeling passive membrane permeability and translocation pathways of bioactive molecules.** *J Chem Inf Model.* 51:3198-3213. [PubMed](#) [ID](#)

Lomize AL [ID](#), Hage JM [ID](#), Schnitzer K [ID](#), Golobokov K [ID](#), LaFaive MB [ID](#), Forsyth AC [ID](#), Pogozeva ID [ID](#). **PerMM: A web tool and database for analysis of passive membrane permeability and translocation pathways of bioactive molecules.** *J Chem Inf Model.* 59:3094-3099. [PubMed](#) [ID](#)

© 2019 The Regents of the University of Michigan | [License](#) [ID](#)

Esquema 40. Interfaz del servidor PerMM.

Para llevar a cabo el cálculo se estableció la temperatura corporal (en °K) y el pH sanguíneo, se trabajó con archivos .pdb de coordenadas de cada compuesto JCS 1-12. Se optó por el Método de arrastre (Drag method) ya que es el recomendado, en donde la molécula es arrastrada a través de la membrana con una minimización local de la energía con respecto a las variables rotacionales de la molécula en cada punto $z + \Delta z$, partiendo de la orientación rotacional óptima encontrada en el punto z anterior. Este método produce una curva de energía asimétrica y permite una estimación más precisa de la barrera de energía transmembrana.

Los cálculos tardaron de 1 a 4 minutos, dependiendo del número de conformaciones incluidas en el archivo de coordenadas de entrada y del tamaño de la molécula. Cada resultado se recibió por correo en formato de archivo con coordenadas y también se pudo visualizar en el servidor.

Elaboración del Análisis del Consenso Farmacológico

El argumento del análisis de consenso farmacológico es que cuantos más cálculos coincidan en que un compuesto es activo, posea baja toxicidad y un perfil farmacocinético adecuado, más confiable es la selección/discriminación de dicho compuesto bioactivo. Por lo tanto, un compuesto que presenta puntuaciones altas

en una colección de predicciones farmacológicas múltiples tiene una mayor probabilidad de ser un buen inhibidor/agonista/antagonista en experimentación.⁷⁴ Todos los cálculos *in Silico* se llevaron a cabo por triplicado utilizando los programas anteriormente mencionados. Esto con la finalidad de reducir el error intraexperimental ya que cada servidor o programa tiene sus propios algoritmos. Si un programa predice que un compuesto tendrá una buena absorción intestinal y otro completamente distinto lo confirma corresponde a una mayor probabilidad de que un tercero lo confirme. En este análisis se trabajó con un semáforo de colores que indica probabilidades muy satisfactorias (verde), satisfactorias (amarillo) y poco satisfactorias (rojo) para poder ir calificando e identificando cada propiedad. Una vez obtenidos todas las predicciones de cada uno de los perfiles farmacéuticos (propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, propiedades toxicológicas y perfil biofarmacéutico) de los compuestos **JCS 1-12**, se llevó a cabo el análisis de consenso farmacológico, en donde se seleccionaron los compuestos Hits computacionales a prioridad para llevar a cabo su síntesis química y su evaluación farmacológica.

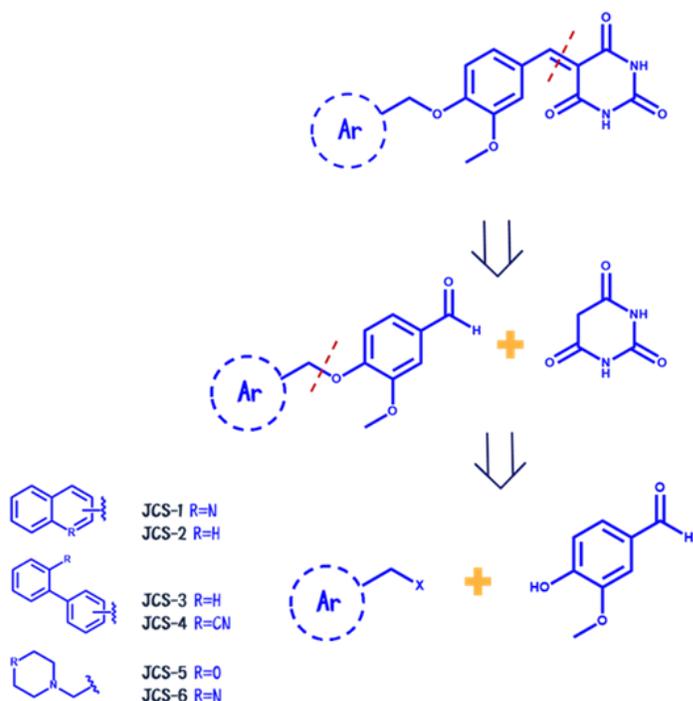
Parte Química

Retrosíntesis

Para la obtención de los compuestos finales tanto de para la serie de barbituratos **JCS 1-6** como para la de hidantoínas **JCS 7-12**, se requiere de una buena planeación de la síntesis química a realizar. Para ello, es necesario conocer las materias primas y las condiciones óptimas y necesarias para la obtención de un compuesto precursor o final. En este análisis se busca que a partir de las moléculas finales se realicen una serie de desconexiones transformando la molécula en otras de tipo precursoras más sencillas y asequibles de manera comercial y/o sintética. Esta técnica fue desarrollada por el profesor Elías J. Corey, quien en 1990 ganó el Premio Nobel de Química por sus adelantos en dicha teoría y metodología en la síntesis química.⁹⁸

En el **esquema 40** se ejemplifica la retrosíntesis para la serie B, donde a partir de un compuesto final se realizó una primera desconexión en el enlace bencilideno para generar un precursor de tipo aldehídico y la materia prima de tipo ácido barbitúrico.

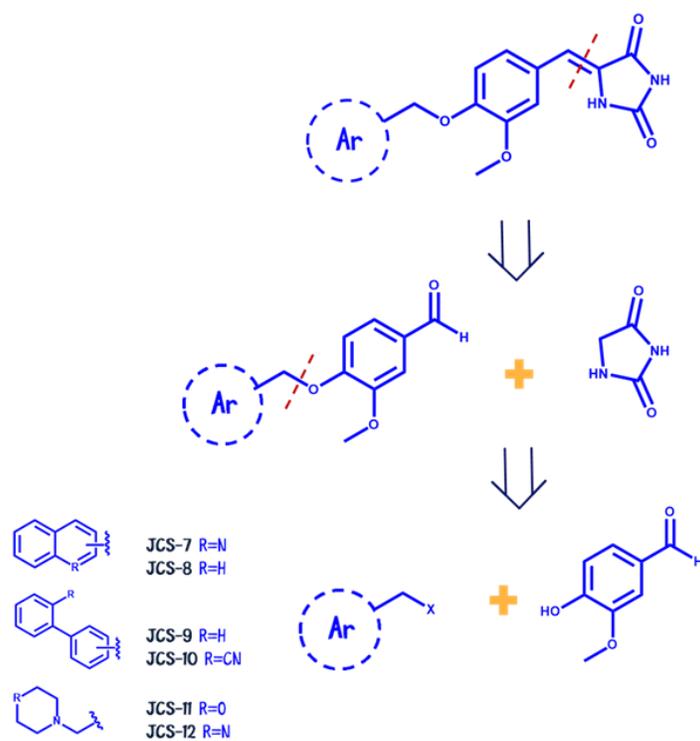
A continuación, se realizó una desconexión entre el carbono y el oxígeno del enlace de tipo éter para obtener al 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído o mejor conocido como vainillina, así como los halogenuros de metilarilo y/o hemimostazas



Esquema 41. Retrosíntesis de la serie B

nitrogenadas debidamente sustituidos.

Por otro lado, para la serie H (**Esquema 41**), se plantea la retrosíntesis donde a partir de un compuesto final, se realizó una primera desconexión en el enlace vinílico para generar un precursor de tipo aldehídico y la materia prima hidantoína. Asimismo, se realizó una desconexión entre el carbono y el oxígeno del enlace de tipo éter para obtener al 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), así como los halogenuros de metilarilo y hemimostazas nitrogenadas debidamente sustituidos.



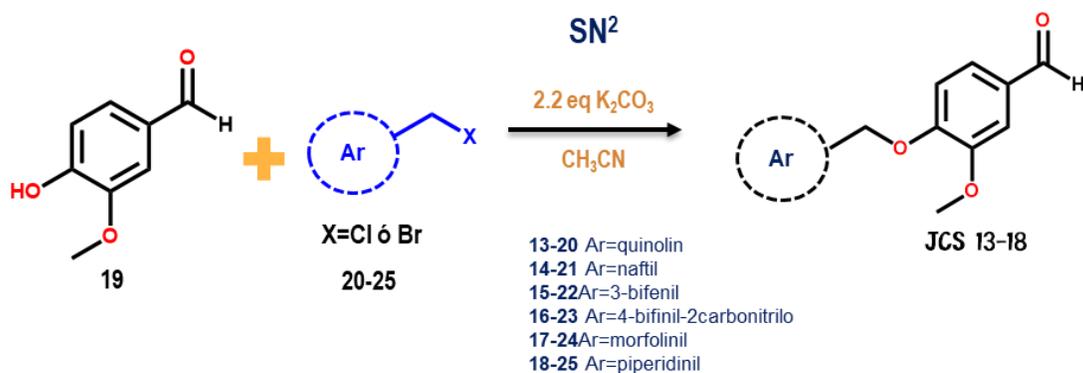
Esquema 42. Retrosíntesis de la serie H.

Síntesis Química

La síntesis de los compuestos **JCS 1-12** se dividieron respectivamente para cada serie según correspondieran en Barbituratos (**JCS 1-6**) e Hidantoínas (**JCS 7-12**).

Metodología para la síntesis de los compuestos precursores JCS 1-13

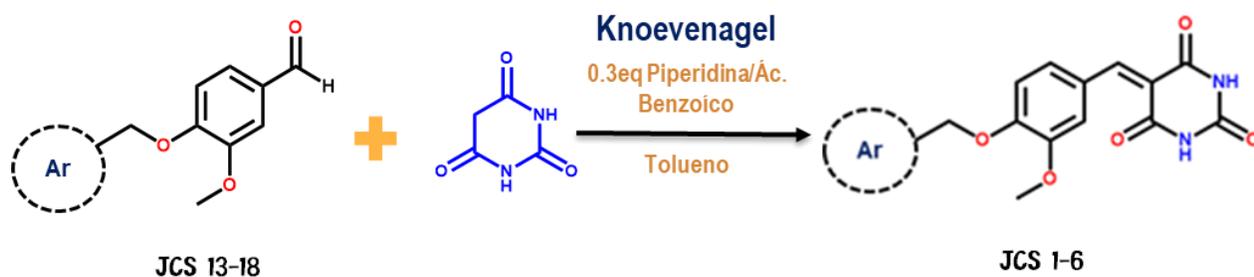
Para esta primera serie, se comenzó con una SN2 partiendo del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**19**) en presencia de carbonato de potasio como base para la formación del fenolato, el cual es el responsable de llevar a cabo el ataque nucleofílico una vez agregado el halogenuro debidamente sustituido. Dicha reacción se realizó en acetonitrilo como disolvente en condiciones de reflujo, utilizando también atmósfera de nitrógeno y cubriéndola de la luz para evitar que el aldehído se oxide (**Esquema 42**).



Esquema 43. Síntesis de compuestos precursores JCS 13-18

Metodología para la síntesis de los compuestos finales JCS 1-6

Como se observa en la **Esquema 43** para la serie B, a partir de los compuestos precursores (**JCS 13-18**) se hicieron reaccionar a través de la condensación de Knoevenagel utilizando como materia prima ácido barbitúrico en presencia de piperidina y ácido benzoico en tolueno anhidro como disolvente para generar la serie B de tipo barbituratos **JSC 1-6**.



Esquema 44. Síntesis de los compuestos finales JCS 1-6

Metodología para la síntesis de los compuestos finales JCS 7-12

Asimismo, para la serie H partiendo de los compuestos precursores (**JCS 13-18**) se hicieron reaccionar a mediante una condensación de Knoevenagel utilizando esta vez como materia prima al anillo de hidantoína en presencia de piperidina y

Cultivo Celular de 3T3-L1

Fueron sembradas en placa de 6 posos Fibroblastos 3T3-L1 (9×10^5 células por pozo, Corning Incorporated, NY, USA) en medio DMEM adicionado con 25 mM de glucosa, 10% de suero fetal bovino (v/v), 1 mM de piruvato sódico, 2 mM de glutamina, 0.1 mM de aminoácidos no esenciales, y gentamicina, bajo una atmósfera humidificada al 5% de CO₂, a 37°C. Después de dos días de confluencia, las células se diferenciaron fenotípicamente a adipocitos con 0.5 mM de 3-isobutil-1-metilxantina, 0.25 µM de acetato de dexametasona, y 0.8 µM de insulina por 48 h, para finalizar insulina sola por 48 h más. El medio de cultivo sin insulina fue reemplazado cada dos días durante 8 días de diferenciación.⁹⁶ En un lapso de 24 h, se determinó el efecto de los compuestos sobre la expresión relativa de PPAR γ y GLUT-4.

Aislamiento de RNA total y cuantificación de la expresión de RNA's mensajeros.

El ARN se aisló de las células que previamente se cultivaron, se usó el reactivo de aislamiento TriPure (Invitrogen). La absorbancia se midió a 260 y 280 nm para cada muestra de ARN y la relación de absorbancia fue de 1.9 0.2. Para confirmar la integridad del ARN, 1 µg fue corrido en gel de agarosa al 1%. El ARN se reveló con bromuro de etidio y se visualizó usando el Image Gel-Logic 212 Pro (Kodak/Caarestream). No se detectó ARN degradado. Dos microgramos del ARN total se transcribieron inversamente usando el ImProm II reverse transcription system (Promega, Madison, WI, USA). Veinte microlitros de la reacción se incubaron en un termociclador (BioProducts, West Palm Beach, FL, USA), bajo las siguientes condiciones de ciclos: incubación a 25 °C por 5 min, hasta 42 °C por 55 min. La enzima fue inactivada a 70°C, por 15 min, y finalmente las muestras se enfriaron a 4°C, por 5 min. Un volumen 1/10 de cada reacción fue amplificado usando SYBR Green master mix (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) conteniendo 0.5 mM de cebadores personalizados de PPAR γ (F-CCAGAGTCTGCTGATCTGCG; R-GCCACCTCTTTGCTCTGCTC; Gene Bank NM_011146.1), GLUT-4 (FGATTCTGCTGCCCTTCTGTC; R ATTGGACGCTCTCTCTCAA; Gene Bank NM_009204.2), así como la enzima de

iniciación rápida, buffer para PCR y 3.5 mM MgCl₂, en un volumen final de 10 µL, las reacciones fueron medidas en un Rotor- Gene de tiempo-real (Corbett Life Science, Concorde NSW, Australia). La PCR se llevó a cabo usando las siguientes condiciones de ciclos: pre-incubación y desnaturalización a 95 °C durante 10 min. El umbral de ciclos (Ct) se midió usando tubos separados y por duplicado. La identidad y pureza de los productos de ampliación fue monitoreada por electroforesis en gel de agarosa al 2%. La curva de fusión se analizó al inicio de la amplificación siguiendo las condiciones tal cual lo indica la compañía (Thermo scientific). Para asegurar la calidad de las mediciones, cada ensayo incluyó un control negativo para cada gen. La cantidad de ARNm de cada adipocito se normalizó de acuerdo con la cantidad de ARNm ribosomal que codifica para la proteína 36B4 F-AAGCGCGTCCTGGCATTGTCT; RCCGCAGGGGCAGCAGTGGT; Gene Bank NM_007475.2).

Los valores de ΔCt se calcularon en cada muestra de cada gen de interés como se menciona a continuación: Ct gen de interés – Ct gen de referencia (β - actina como el gen de referencia, el cual se mantuvo estable durante todo el experimento). Los cambios relativos en los niveles de expresión de un gen en específico ($\Delta\Delta Ct$) son calculados como ΔCt del grupo prueba menos ΔCt del grupo control y entonces presentado $2^{-\Delta\Delta Ct}$. 99

Evaluación Farmacológica *In vivo*

Se trabajó con dos cepas de ratones normoglucémicos macho ICR-CD1 y C57BL/6 con pesos entre 30 y 40 g. Se agruparon en grupos de n=6. Estos fueron mantenidos bajo condiciones estándar de laboratorio (ciclos 12 h día/noche, 25°C, humedad 45-65%). Todos los procedimientos fueron conducidos de acuerdo con la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, la cual establece Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.⁹⁹

Evaluación de curva de tolerancia a la glucosa (CTG)

La CTG es un método de análisis clínico que proporciona la evaluación de cómo es que la glucosa se comporta en un organismo y se distribuye desde la sangre hacia los distintos tejidos. Esta es una de las pruebas preliminares que se utilizan para el diagnóstico de diabetes.¹⁰⁰

Para esta evaluación se contemplaron los compuestos **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** que resultaron como candidatos hits computacionales del Consenso farmacológico. Debido a las propiedades fisicoquímicas relacionadas con su solubilidad se formularon suspensiones de cada uno de los compuestos utilizando como vehículo el tween 80 al 10% (agua:tween 80). Asimismo, se trabajó con un control negativo, que consta simplemente de la administración del vehículo (tween 80). Por otro lado, se trabajó también un control positivo, utilizando el fármaco Glibenclamida (10 mg/kg) de tipo hipoglucemiante.

El ensayo consistió en dejar a los ratones 8 h en ayunas. Se les hizo una punción en la cola para obtener muestra de sangre y se midió la glucosa en ayunas con ayuda de un glucómetro (Accu-Chek, Performa; Roche). Después de verificar que las mediciones de glucosa se encontraran por debajo de 100mg/dL, se procedió a administrar a los distintos grupos los compuestos **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** a una dosis de 100mg/kg con ayuda de una cánula intragástrica. Asimismo, se administró el control positivo y el negativo en las mismas condiciones a los demás grupos respectivamente.

Transcurridos los primeros 30 min después de la administración se volvieron a medir las glucosas, tomando muestra de sangre de la vena caudal, tiempo cero (T0). Se administró una solución de glucosa (vía IG) a una dosis de 2g/kg para cada ratón. Pasando 30 minutos se midieron las glucosas así mismo a los 60, 90 y

120 minutos posteriores, para evaluar el comportamiento de los niveles de glucosa en sangre. Los valores se expresaron como media \pm SEM.

Al finalizar el ensayo se graficaron los resultados como puntos de dispersión, evaluando las variaciones de glucosa contra el tiempo. Para la significancia estadística, se llevó a cabo un análisis de tipo ANOVA de dos vías y una prueba post Hoc de Bonferroni, donde $p < 0.05$.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Parte Computacional (*in silico*)

Se llevó a cabo un análisis de las propiedades farmacodinámicas, biofarmacéuticas, farmacocinéticas y toxicológicas, utilizando los programas anteriormente descritos los cuales coinciden con dichos parámetros farmacológicos de los compuestos a analizar. Es por ello por lo que se decidió llevar a cabo un análisis de consenso por triplicado para cada propiedad del perfil farmacológico que pudiera llevarnos a una conclusión precisa de cada predicción. Esto quiere decir que con diferentes programas o softwares los cuales poseen distintos algoritmos se calcule una probabilidad en cada perfil y pueda compararse con otros algoritmos distintos los cuales lleguen a un mismo resultado y se pueda aumentar la probabilidad de éxito de una buena elección o discriminación de resultados, estimando la varianza del error de una mejor manera.

Perfil Farmacodinámico

Para esta parte se trabajó con el programa PASS el cual nos indicó probabilidades de actividad del interés del proyecto, tales como antidiabéticas, promotoras de insulina, agonistas de PPAR γ y que pudieran ser moléculas indicadas para el tratamiento en la sintomatología de la DT2. Por otro lado, comparamos los resultados que nos arroja la plataforma *Swiss Target Prediction* la cual, proporciona probabilidades de interacción con PPAR γ y GPR-40 como posibles proteínas que puedan reconocer a los ligandos. Finalmente, de la plataforma de admetSAR arroja una probabilidad relacionada con una interacción de tipo endócrina con PPAR γ que, si bien lo toma como una alerta toxicológica¹⁰¹, nosotros podemos discernir e interpretar que dichos compuestos están dirigidos hacia este blanco terapéutico con fines particulares que ya se ha descrito con anterioridad en las consideraciones para el diseño.

En la **Tabla 4**, podemos apreciar los resultados arrojados por los tres servidores que se utilizaron para describir las propiedades del perfil farmacodinámico de los compuestos de la serie de Barbituratos **JCS 1-6** y la serie de Hidantoínas **JCS 7-**

12. Cabe mencionar que se tomaron como controles positivos a Pioglitazona y TAK-875 para PPAR γ y GPR-40 respectivamente.

Tabla 4. Perfil Farmacodinámico

Predictor	PASS Online				Swisstarget Prediction		admetSAR
	Probabilidad de actividad (%)				Propabilidad de Interacción		PI (%)
Compuesto	AD	PrIn	Agonista PPAR γ	T.S.D.	GPR40	PPAR γ	PPAR γ
	Serie de barbituratos						
JCS-1	---	29.1	---	25.1	---		77.6
JCS-2	---	26.1	---	31.5			70.9
JCS-3	---	31.5	---	29.9			77.5
JCS-4	18.5	---	---	23	---		78.7
JCS-5	---	---	---	32	---		52.9
JCS-6	---	28.6	---	29.7	---	---	55.0
	Serie de Hidantoínas						
JCS-7	---	26.2	6.2	30.6		---	74.4
JCS-8	---	---	---	37		---	68.2
JCS-9	---	28	---	35		---	72.5
JCS-10	---	---	---	29	---	---	81.4
JCS-11	---	---	---	36.9	---	---	45.8
JCS-12	---	25.6	---	34.1	---	---	42.4
Pio	97.6	32.3	94.2	70.3			87.0
TAK-875	43.9	---	6.2	24.9		---	63.6

AD= antidiabético, PrIn=Promotor de insulina, T.S.D.= tratamiento para la sintomatología diabética, PI=probabilidad de interacción, Pio=pioglitazona, ---=no existe algún resultado.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la **Tabla 4**, el compuesto **JCS-4** tuvo probabilidades de ser antidiabético. Por otro lado, los demás destacan por poseer probabilidades más altas de ser promotores de insulina. La plataforma nos muestra que únicamente el compuesto **JCS-7** tiene probabilidad de ser agonista de PPAR γ ; esto no quiere decir que los demás compuestos serán inactivos o no presenten buenos resultados frente a esta diana.

Este programa trabaja con una base de datos ya establecida con moléculas que demuestran de manera experimental dichas acciones. Por lo que si no existe una relación estructura actividad con algún barbiturato o hidantoína que posean alguna actividad sobre PPAR γ o GPR-40 en la base de datos, los resultados son nulos. Sin embargo, estos resultados los podemos comparar contra el resultado de probabilidades medias que todos los compuestos **JCS 1-12** poseen para el tratamiento de la sintomatología de la Diabetes.

Por otro lado, la plataforma de *Swiss Target Prediction*, mostró que existe una probabilidad de interacción para GPR-40 como para PPAR γ , destacando al compuesto **JCS-2** el cual posee probabilidades con ambas dianas moleculares.

Finalmente, el tercer resultado esta vez con admetSAR, arrojó probabilidades completamente altas a comparación de los dos primeros, de poseer alguna interacción con PPAR γ , lo cual resulta favorable ya que podemos confirmar que existe una posibilidad de interacción con la diana terapéutica en particular. De acuerdo con los resultados obtenidos del perfil farmacodinámico, es posible destacar al compuesto **JCS-2** de la serie de los barbituratos y al compuesto **JCS-7** de la serie de las hidantoínas; los cuales cumplen con la mayoría de las probabilidades tanto de actividad, así como de interacción.

Perfil Biofarmacéutico

Para poder llevar a cabo la formación de la siguiente **Tabla 5** se llevó a cabo el uso de la plataforma Swiss ADME, la cual nos brinda propiedades de tipo farmacocinéticas y fisicoquímicas de los compuestos. Se obtuvieron únicamente las últimas, para poder crear la siguiente tabla con relación al perfil biofarmacéutico, utilizando como controles nuevamente a TAK-875 y Pioglitazona.

Tabla 5. Perfil Biofarmacéutico

Parámetro	Lipinski	Veber	Consenso Log P	Solubilidad	síntesis
Compuesto					
JCS-1			2.13	+++	2.95
JCS-2			2.64	+++	2.64
JCS-3			3.14	+++	3.24
JCS-4			2.93	+++	3.33
JCS-5			0.42	++++	2.99
JCS-6			1.28	++++	3
JCS-7			3.11	+++	3.46
JCS-8			2.96	+++	3.25
JCS-9			3.41	+++	3.46
JCS-10			3.2	+++	3.51
JCS-11			0.74	+++++	3.25
JCS-12			1.6	++++	3.21
TAK-875			4.83	++	4.52
Pioglitazona			3.11	+++	3.46

++++=alta solubilidad, +++=buena solubilidad, ++=baja solubilidad



En la **Tabla 5** podemos observar que los compuestos **JSC 1-12** cumplieron con los postulados de Lipinski, los cuales nos brindan una perspectiva de que los estos podrían tener propiedades fisicoquímicas compatibles para un buen perfil biofarmacéutico. A su vez, ambas series cumplieron con los postulados de Veber, relacionados con el número de enlaces rotables menor a 10, así como el área polar superficial (tPSA) menor a 140Å.

Por otro lado, Swiss ADME nos proporcionó un consenso relacionado al Coeficiente de partición (Log P), el cual de acuerdo con los postulados de Lipinski nos recomiendan se menor a 5. No obstante, nosotros dirigimos la preferencia de esta característica fisicoquímica hacia un rango entre 2 a 3 unidades logarítmicas. Esto debido a la lipofilia que puedan presentar los compuestos de acuerdo con las consideraciones quimiofarmacéuticas anteriormente descritas. A su vez, esto va de la mano con el resultado de solubilidad. Los compuestos **JCS 1-4** y **JCS 7-10** destacan por poseer valores adecuados de Log P y se encuentran dentro del rango de poseer buena solubilidad. Sin embargo, si comparamos a los compuestos **JCS 5-6** y **JCS11-12** los cuales tienen probabilidades de poseer muy buena solubilidad, pero un coeficiente muy bajo, lo cual podría representar una alerta ya que requieren de una mayor lipofilicidad para poder ser absorbidos de una mejor manera. Otro claro ejemplo es el mismo TAK-875 el cual posee un valor de coeficiente de partición por arriba de 3.5 y la alerta nuevamente en la solubilidad resulta ser baja. Lo ideal sería que los compuestos tuvieran buena solubilidad y buena lipofilia para que puedan permear en las membranas biológicas, clasificándolos así en el grupo I dentro del cuadro biofarmacéutico. Con los resultados obtenidos en la tabla de perfil biofarmacéutico, es posible considerar a los compuestos **JCS 5-6** y **JCS11-12** en el grupo III, ya que poseen buenas probabilidades de una solubilidad alta, pero podrían presentar problemas de permeabilidad. El resto podría clasificarse entre el grupo I y grupo II dentro del sistema biofarmacéutico.

Finalmente, dentro de este perfil biofarmacéutico (**Tabla 5**), la plataforma Swiss ADME clasifica la dificultad de síntesis para obtener cada uno de los compuestos en un rango del 1 al 5 siendo 1=fácil y 5=difícil de obtener. Sin embargo, los compuestos se encuentran dentro de los valores deseados para llevar a cabo una síntesis apropiada que se pueda llevar a cabo con los recursos disponibles dentro del laboratorio.

Perfil Farmacocinético

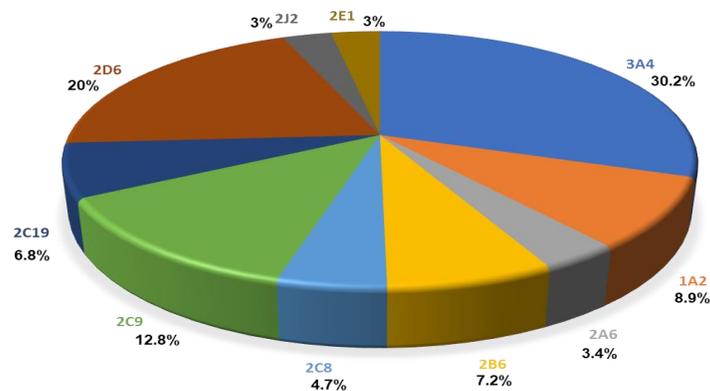
En cuanto a los resultados obtenidos con relación a las propiedades farmacocinéticas, se evaluaron distintos aspectos divididos en dos grupos. El primero de ellos enfocado al proceso de absorción en donde se utilizaron los programas admetSAR, Swiss ADME y pre-ADMET. El segundo grupo contempló parámetros de tipo metabólico donde se involucra la probabilidad de inhibición de las principales isoformas de CYP450, utilizando los programas ADC/Tox Suite, admetSAR y Swiss ADME.

En la **Tabla 6**, los compuestos **JCS 1-12** tuvieron probabilidades muy satisfactorias de ser absorbidos en el intestino (HIA). Además, destacaron por poseer probabilidades bajas de ser sustratos de glicoproteína P (PGp), proteína de eflujo ampliamente descrita en la literatura y relacionada con la generación de resistencia a múltiples fármacos (MDR1).¹⁰²

Tabla 6. Perfil Farmacocinético de Absorción

Parámetro	HIA			PGp		
	admetSAR	Swiss ADMET	pre ADMET	admetSAR	Swiss ADMET	pre ADMET
JCS-1	99	***	95	41	-	-
JCS-2	99	***	96	50	-	-
JCS-3	99	***	96	42	-	-
JCS-4	99	***	97	48	-	-
JCS-5	99	***	87	47	+	-
JCS-6	99	***	92	59	+	-
JCS-7	99	***	95	23	-	-
JCS-8	99	***	95	32	-	-
JCS-9	99	***	95	34	-	-
JCS-10	99	***	95	41	-	-
JCS-11	99	***	92	39	+	-
JCS-12	99	***	93	50	+	-
TAK-875	96	***	99	30	+	-
Pio	95	*	97	44	-	-

***=buena absorción, *moderada absorción, (+) =probabilidad positiva, (-) =nula probabilidad



Esquema 46. Distribución porcentual de las principales familias del CYP450 encargadas de metabolizar fármacos. Modificado de Zanger y Schwab, 2013.

Por otro lado, los resultados obtenidos para el perfil farmacocinético que relaciona a las principales isoformas del citocromo CYP450 encargadas del metabolismo de fármacos (**Esquema 45**); fueron favorables ya que mantienen probabilidades bajas de ser inhibidores de alguna de estas (**Tabla 7**).^{103,104}

Tabla 7. Perfil Farmacocinético Metabolismo de CYP's

Predictores	JCS-1	JCS-2	JCS-3	JCS-4	JCS-5	JCS-6	JCS-7	JCS-8	JCS-9	JCS-10	JCS-11	JCS-12	TAK-875	PGZ
3A4														
ACD/Tox	24	19	21	19	3	3	35	25	30	25	4	4	22	35
admetSAR	27	15	25	33	8	6	62	56	62	69	29	25	40	37
SwissADMET	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
2D6														
ACD/Tox	2	4	5	1	3	10	4	7	6	3	5	17	3	4
admetSAR	8	9	8	8	13	10	12	14	12	11	12	11	80	11
SwissADMET	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+
2C9														
ACD/Tox	8	12	7	7	1	1	10	11	9	9	1	1	10	15
admetSAR	47	41	33	33	38	41	34	33	39	40	30	33	63	34
SwissADMET	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
2C19														
ACD/Tox	6	6	7	2	0	0	18	12	17	6	1	1	8	13
admetSAR	35	31	20	21	22	23	35	33	36	33	21	11	69	36
SwissADMET	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
2C19														
ACD/Tox	19	22	3	8	2	1	38	34	24	3	5	2	7	0
admetSAR	46	48	50	49	17	16	57	67	52	50	22	21	84	39
SwissADMET	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-
1A2														

Los resultados obtenidos en los distintos programas fueron satisfactorios para la mayoría de los compuestos. Como se puede observar en la Tabla 8, los compuestos **JCS 1-6** pertenecientes a la serie de barbituratos, poseen bajas probabilidades de ser inhibidores de alguna de las principales isoformas del citocromo. Por otro lado, es posible apreciar en la tabla que los compuestos **JCS 7-10** tuvieron probabilidades medias de ser inhibidores principalmente de CYP 3A4 y CYP1A2. Esto no es un resultado que no sea satisfactorio, pero se debe considerar ya que al ser inhibida alguna de estas familias, podrían aparecer en algún momento de su administración, interacciones. Éstas podrían ser de tipo fármaco-fármaco o fármaco-alimento. No obstante, cabe mencionar que los porcentajes son menores al control TAK-875 y similares a Pioglitazona, por lo cual es favorable poder apreciar dichos resultados.

Perfil Toxicológico

Así como fue posible el análisis de los perfiles farmacéuticos anteriormente descritos es necesario poder predecir de igual forma la caracterización toxicológica de cada uno de los compuestos **JCS 1-12**. Para ello, se ocuparon los programas tales como ACD/Tox Suite, admetSAR, pre-ADME y Osiris. En la **Tabla 8** podemos apreciar los resultados que se obtuvieron para cada compuesto.

En cuanto a las probabilidades de cardiotoxicidad, los compuestos arrojaron resultados poco satisfactorios en la predicción del bloqueo de los canales hERG. Sin embargo, estas predicciones son valores altos debido a que existe una relación estructura actividad de bloqueo, relacionadas con las aminas que puedan encontrarse en las estructuras de los compuestos.

Por otro lado, en cuanto a Mutagenicidad (AMES) y carcinogénesis, ambas series mostraron probabilidades bajas de presentar toxicidad en estas áreas,

Tabla 8. Perfil Toxicológico

coincidiendo los tres programas, por lo cual la estimación es confiable.

Predictor	SERIE DE BARBITURATOS						SERIE DE HIDANTOINAS						CONTROLES	
	JCS-1	JCS-2	JCS-3	JCS-4	JCS-5	JCS-6	JCS-7	JCS-8	JCS-9	JCS-10	JCS-11	JCS-12	TAK-875	Pio
	Bloqueo de canales hERG													
ACD/Tox	32	50	72	79	33	42	45	64	80	83	35	44	10	17
admetSAR	89	85	87	84	66	73	87	81	90	90	69	74	91	87
preADMET	**	**	***	**	*	*	**	***	***	***	*	*	**	*



Predictor	AMES														
	admetSAR	38	57	27	31	31	23	34	59	30	30	36	73	41	50
	preADMET	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
OSIRIS	*	**	*	*	*	*	*	**	*	*	*	*	*	*	



Predictor	Carcinogénesis														
	admetSAR	9	10	22	22	19	12	13	16	20	20	17	12	15	10
	preADMET	*	**	**	**	*	*	*	**	**	**	*	*	**	*
OSIRIS	*	***	*	*	*	*	*	***	*	*	*	*	*	*	



(*) = probabilidad baja, (**) = probabilidad media, (***) = probabilidad alta

Parte del perfil toxicológico que se calculó utilizando el programa de licencia ADC/Tox Suite, abarca un algoritmo para la obtención predictiva de la Dosis Letal media (DL₅₀) por vía oral o también conocida como *per os* y también por vía intraperitoneal. No obstante, nos enfocaremos más a la vía oral ya que Pioglitazona y Rosiglitazona se administran actualmente por esa vía. De acuerdo con la **Tabla 9**, nos indica la clasificación de las sustancias en relación con su DL₅₀ según la OECD.

Tabla 9 Clasificación de sustancias según la OECD

categoría OECD	Rango de DL ₅₀	Clasificación
I	≤5mg/Kg	Altamente tóxico
II	≤50mg/Kg	Muy tóxico
III	≤300mg/Kg	Tóxico
IV	≤2000mg/Kg	Toxicidad moderada
V	>2000mg/kg ≤5000mg/Kg	Sin peligro

Con base en esta clasificación, el programa ADC/Tox Suite arrojó los resultados presentes en la **Tabla 10** donde podemos apreciar que la mayoría de los compuestos caen en la categoría número VI de la OECD, donde la mayoría de los fármacos en el mercado se encuentran, caracterizados con una toxicidad moderada. No obstante, el compuesto **JCS-8** se posicionó en la categoría III, como Tóxico. A pesar de que estos resultados son favorables, es necesario poder confirmar dicha toxicidad con algún experimento a nivel *in vitro* o *in vivo*.

Tabla 10 Toxicidad relacionada a la DL₅₀

Especie y vía de admin.	SERIE DE BARBITURATOS						SERIE DE HIDANTOINAS						CONTROLES	
	JCS-1	JCS-2	JCS-3	JCS-4	JCS-5	JCS-6	JCS-7	JCS-8	JCS-9	JCS-10	JCS-11	JCS-12	PIO	TAK-875
	DL ₅₀ mg/kg													
Rata (P.O.)	4300	2200	4900	1300	2500	2600	1300	320	880	870	949	920	1100	1500
Rata (I.P.)	210	130	230	390	62	53	550	340	600	810	230	200	400	150
Ratón (P.O.)	1600	1600	1600	760	1100	1000	1500	1000	1900	550	1000	1100	1900	1500
Ratón (I.P.)	710	640	630	300	650	560	680	610	470	560	530	480	440	280
OECD	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4

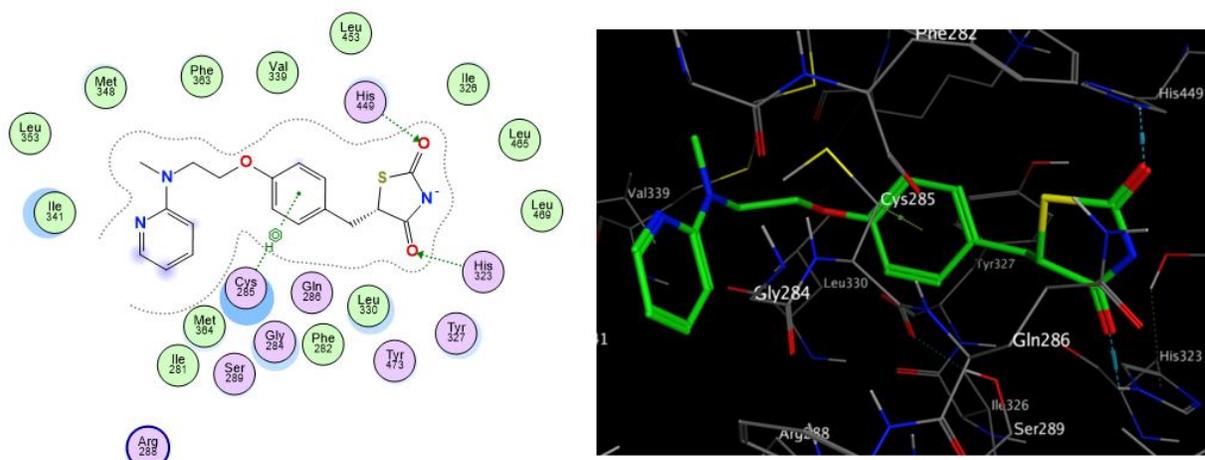


P.O. = per os (vía oral), I.P. = intraperitone

Acoplamiento molecular

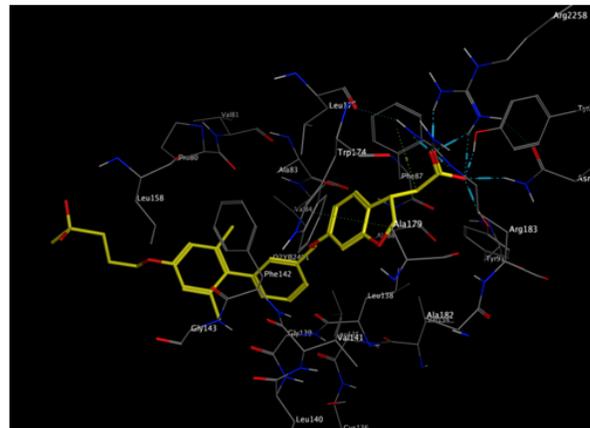
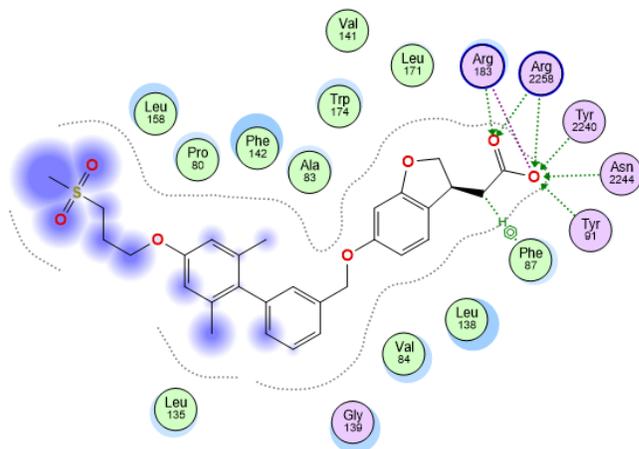
Validación del acoplamiento molecular

Con la finalidad de asegurar una buena metodología para llevar a cabo el acoplamiento molecular de nuestros ligandos, es necesario validar el método. Para ello, se planteó llevar a cabo el docking molecular tanto de PPAR γ (PDB: 4EMA) como de GPR40 (PDB:4PHU) con Rosiglitazona y TAK-875 ligandos cocrystalizados respectivamente. De este modo podemos cerciorarnos de que la metodología es reproducible y confiable, ya que tiene la capacidad de volver a colocar el ligando en el sitio de unión donde viene cocrystalizado. Para los resultados de la validación de PPAR γ con Rosiglitazona utilizando el programa MOE, se observaron las interacciones de importancia para la actividad biológica. En la validación se obtuvieron interacciones con los residuos de aminoácidos His323, His449 e incluso otras interacciones en la región aromática con Cys285 obteniendo un score de -9.49 kcal/mol y RMSD de 0.11Å (**Esquema 46**).



Esquema 47. Validación de PPAR γ con Rosiglitazona (visualización 2D y 3D)

Asimismo, los resultados de la validación de GPR-40 con TAK 875 se aprecian en el **Esquema 47**, donde se aprecian las interacciones de importancia con los residuos de aminoácidos Arg183, Arg2258, Tyr2240, Asn224, Tyr91 y Phe87, obteniendo un score de -10.67 kcal/mol y RMSD de 1.59Å.



Esquema 48. Validación de GPR-40 con TAK 875 (visualización en 2D y 3D)

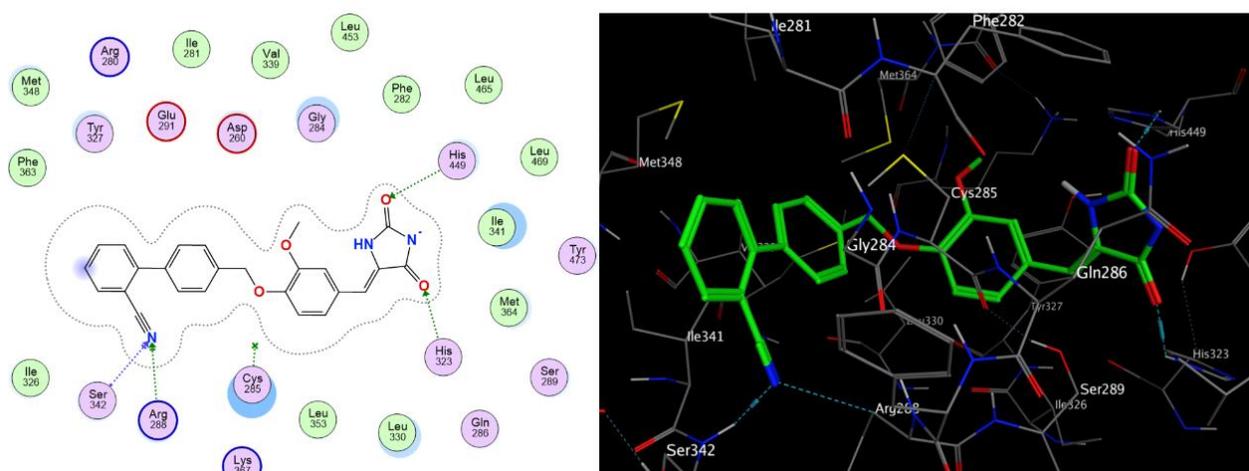
En la **Tabla 11** se presentan los resultados por triplicado del acoplamiento molecular de PPAR γ con los compuestos (**JCS 1-12**) en MOE. En rojo se señalan los mejores scores de cada serie y de cada programa respectivamente.

Tabla 11. Resultados del acoplamiento molecular sobre PPAR γ

Compuesto	Docking 1	Docking 2	Docking 3	Scoring	Ranking
	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)		
JCS-1	-7.57	-7.5	-7.88	-7.65 \pm 0.20	11
JCS-2	-7.85	-7.05	-7.95	-7.62 \pm 0.49	12
JCS-3	-7.88	-8.2	-8.42	-8.17 \pm 0.27	5
JCS-4	-8.64	-9.04	-8.99	-8.89 \pm 0.22	2
JCS-5	-8.03	-7.86	-7.69	-7.86 \pm 0.17	10
JCS-6	-8.06	-7.9	-7.67	-7.88 \pm 0.20	9
JCS-7	-8.01	-8.27	-8.4	-8.23 \pm 0.20	4
JCS-8	-8.47	-7.76	-7.57	-7.93 \pm 0.47	7
JCS-9	-8.78	-8.79	-8.86	-8.81 \pm 0.04	3
JCS-10	-8.75	-9.14	-8.92	-8.94 \pm 0.20	1
JCS-11	-8.13	-8.08	-8.05	-8.09 \pm 0.04	6
JCS-12	-7.79	-7.93	-8.03	-7.92 \pm 0.12	8

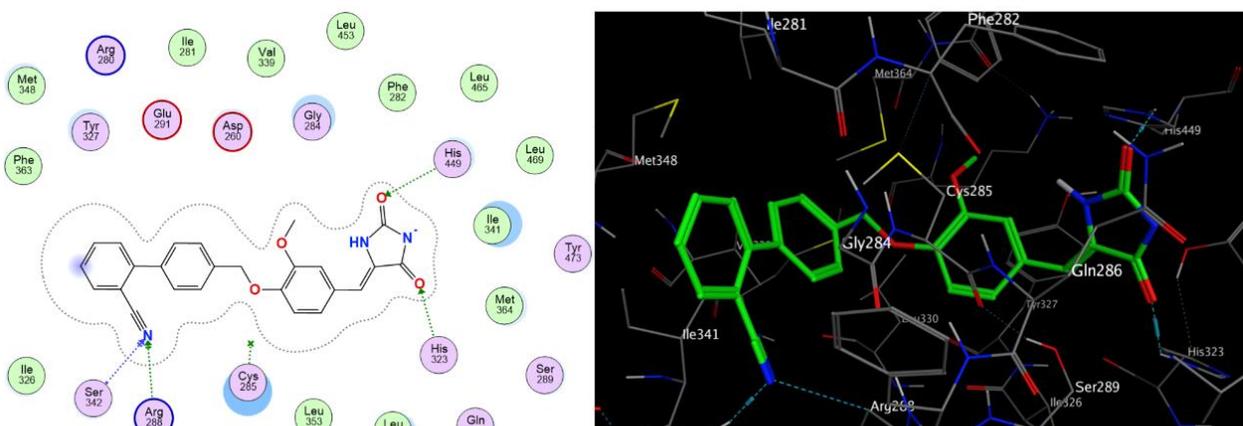
Acoplamiento de los compuestos **JCS1-12** sobre PPAR γ , señalando en casillas rojas a los candidatos con mejores scores siendo **JCS4**, **JCS9** y **JCS10**.

En el **Esquema 48**, podemos apreciar los resultados del acoplamiento molecular en el programa MOE del compuesto **JCS-4** que obtuvo el mejor score de la serie de los barbituratos acoplado a PPAR γ . Se pueden visualizar algunas interacciones polares con los residuos de aminoácidos His323 y Gln286. Además, se observan interacciones en la región auxofórica del receptor con Met346 Arg288 y Ser342, esta última descrita en la literatura como una característica de agonistas parciales de PPAR γ .¹⁰⁵



Esquema 49. Acoplamiento de JCS-4 con PPAR γ (visualización en 2D y 3D)

Por otro lado, en el **Esquema 49**, podemos apreciar los resultados del acoplamiento molecular en el programa MOE del compuesto **JCS-10** que obtuvo el mejor score de la serie de las hidantoínas acoplado a PPAR γ . Se visualizan algunas interacciones polares con los residuos de aminoácidos His449 y His323.



Esquema 50. Acoplamiento de JCS-10 con PPAR γ (visualización en 2D y 3D)

Nuevamente, se observan interacciones en la región auxofórica del receptor con Ser342 y Arg288, tomando en cuenta que la estructura de la región hidrofóbica es exactamente la misma que posee **JCS-4**.

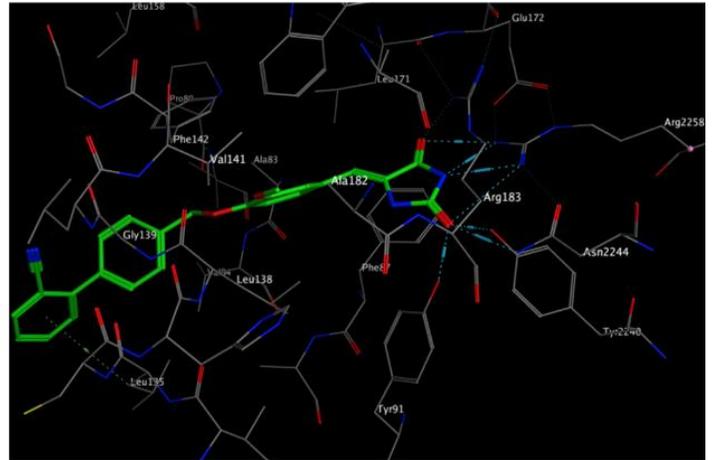
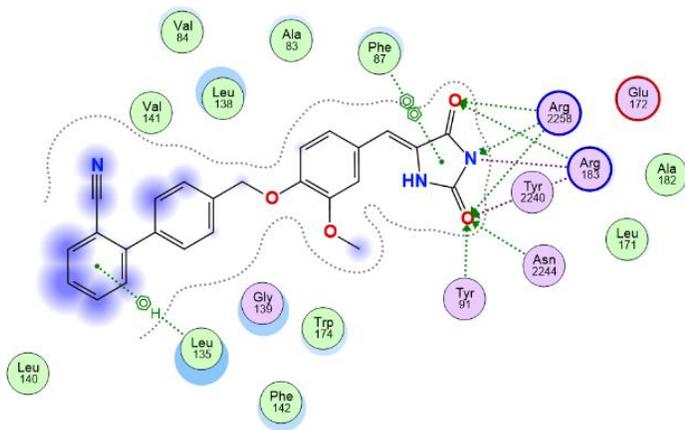
En la **Tabla 12**, se presentan los resultados por triplicado del acoplamiento molecular de GPR40 con los compuestos (**JCS 1-12**) en MOE. En rojo se señalan los mejores scores de cada serie y de cada programa respectivamente.

Tabla 12. Resultados del acoplamiento molecular sobre GPR40

Compuesto	Docking 1 (kcal/mol)	Docking 2 (kcal/mol)	Docking 3 (kcal/mol)	Scoring	Ranking
JCS-1	-7.55	-7.49	-7.55	-7.53 ±0.03	10
JCS-2	-7.64	-7.64	-7.63	-7.64 ±0.01	9
JCS-3	-8.2	-7.66	-8.19	-8.02 ±0.31	7
JCS-4	-7.89	-7.9	-7.9	-7.90 ±0.01	8
JCS-5	-8.17	-8.11	-8.13	-8.14 ±0.03	5
JCS-6	-8.08	-8.13	-7.96	-8.06 ±0.09	6
JCS-7	-8.4	-8.4	-7.97	-8.26 ±0.25	4
JCS-8	-8.6	-8.25	-8.25	-8.37±0.20	3
JCS-9	-8.59	-8.66	-8.24	-8.50 ±0.23	2
JCS-10	-8.53	-8.5	-8.53	-8.52 ±0.02	1
JCS-11	-7.33	-7.22	-7.26	-7.27 ±0.06	11
JCS-12	-7.16	-7.32	-7.28	-7.25 ±0.08	12

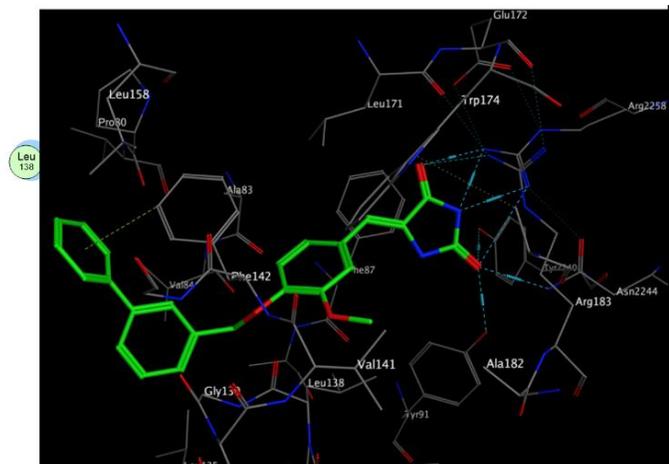
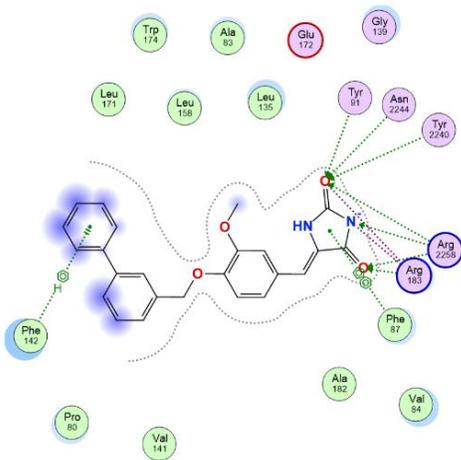
Acoplamiento de los compuestos JCS1-12 sobre GPR40, señalando en casillas rojas a los candidatos con mejores scores siendo JCS8 y nuevamente como en PPARγ destacan JCS9 y JCS10.

De acuerdo con los resultados del acoplamiento sobre GPR40, en el **Esquema 50** podemos apreciar al compuesto **JCS-10** del grupo de las hidantoínas, el cual resultó prometedor tanto para este receptor como para PPARγ. Se observan interacciones con los residuos de Arg2268, Tyr 2240, Arg183 y Asn2244.



Esquema 51. Acoplamiento de **JCS-10** con GPR40 (visualización en 2D y 3D)

Otro de los compuestos que resultaron poseer las mejores energías de unión sobre GPR40 fue el **JCS-9**, el cual conserva interacciones con los residuos de aminoácidos Tyr91, Arg2268, Tyr2240, Arg183 y Asn2244 como principales, así como interacciones en la región hidrofóbica con Phe142, las cuales podemos apreciar en ambas dimensiones en la **Esquema 51**.



Análisis en de permeabilidad en el servidor PerMM

El servidor web PerMM implementa el método computacional basado en la física para la evaluación rápida de permeabilidad pasiva de moléculas similares a fármacos de diferente tamaño y andamiaje a través de membranas artificiales y naturales. El servidor PerMM se basa en cálculos a nivel de la traslocación membranal de bicapas lipídicas de DOPC (dioleifosfatidilcolina), este calcula los coeficientes de permeabilidad intrínseca (a un pH específico) de moléculas neutras y ionizables y permite la visualización del movimiento permeante.

El coeficiente de permeabilidad se calcula para una molécula monomérica que se supone completamente soluble en agua. En este servidor se colocaron archivos en formato (.pdb) de cada molécula con energías minimizadas, teniendo en cuenta parámetros fisiológicos como la temperatura y pH para simular un ambiente corporal.

PerMM calcula las energías de enlace de la membrana (ΔG bind) y los perfiles de energía de transferencia (ΔG transf(z)) de los compuestos permeantes en las membranas, además obtiene sus posiciones espaciales y conformaciones óptimas

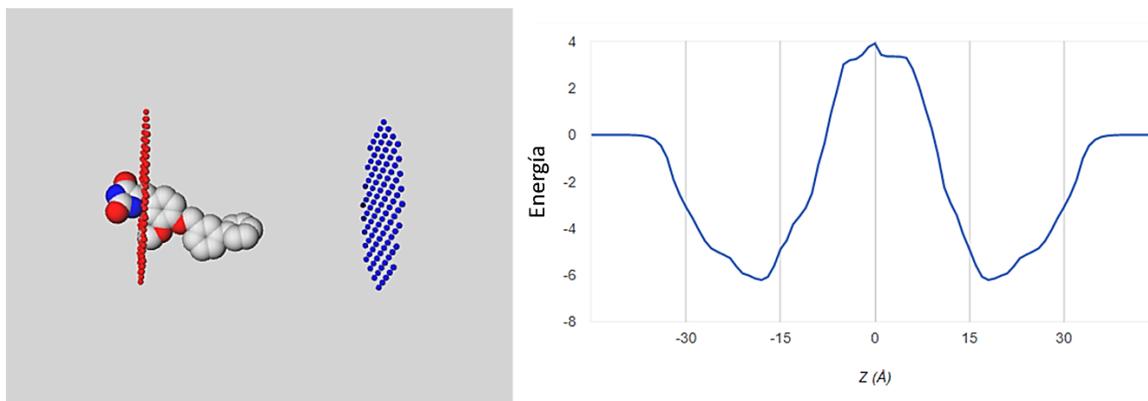
Tabla 13. Resultados de scoring de unión a membrana y coeficientes de permeabilidad de los compuestos JCS 1-12 en el servidor PerMM

Compuesto	Z (Å)	Kcal/mol	Log PerMM
JCS-1	15	-3.99	-6.91
JCS-2	16	-5.44	-4.77
JCS-3	16	-5.91	-4.61
JCS-4	16	-3.66	-6.43
JCS-5	16	-0.09	-9.90
JCS-6	16	-2.52	-7.76
JCS-7	18	-4.14	-5.28
JCS-8	18	-4.80	-3.76
JCS-9	18	-6.24	-3.05
JCS-10	16	-3.67	-4.68
JCS-11	15	-0.43	-8.09
JCS-12	18	-2.69	-6.18
TAK-875	15	-6.18	1.20

durante el movimiento de rotación y traslación a lo largo de la membrana. El estado de un permeante en la membrana se define como su conformación y la posición espacial en la membrana con la menor energía de transferencia.⁹⁷ Es así como se obtuvieron los siguientes resultados que se muestran en la **Tabla 13** en donde se aprecian las mejores energías de unión a membrana que se obtienen al analizar el perfil de permeación de cada molécula de la serie **JCS1-12**. Asimismo, el servidor calculó un coeficiente de permeabilidad Log P que correlaciona con los datos de permeabilidad y las propiedades fisicoquímicas de cada molécula.

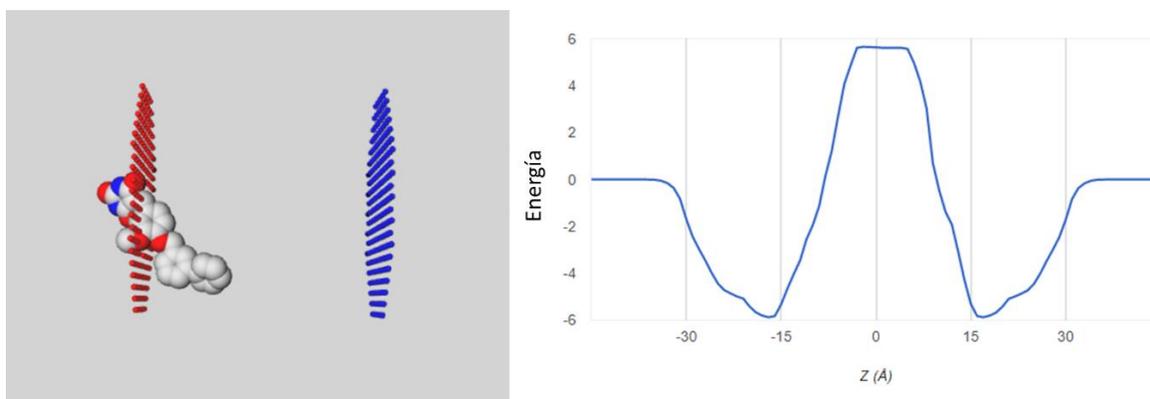
En la **Tabla 13** se representan en casillas rojas los compuestos con las mejores energías de afinidad en la membrana, donde destacamos al compuesto **JCS-9** el cual mantiene una energía de -6.24 incluso mejor que **TAK-875**.

En el **Esquema 52**, es posible apreciar una visualización en 3D de la traslocación del compuesto **JCS-9** del grupo de las hidantoínas en donde se encuentra orientado hacia la parte lipofílica (exterior de la célula), siendo la cabeza ácida la cual interactúa con las cargas de los fosfolípidos. Asimismo, podemos apreciar su diagrama energético, donde se aprecia que a una distancia aproximada de 18 angstroms (Å) el compuesto tiene mayor afinidad.



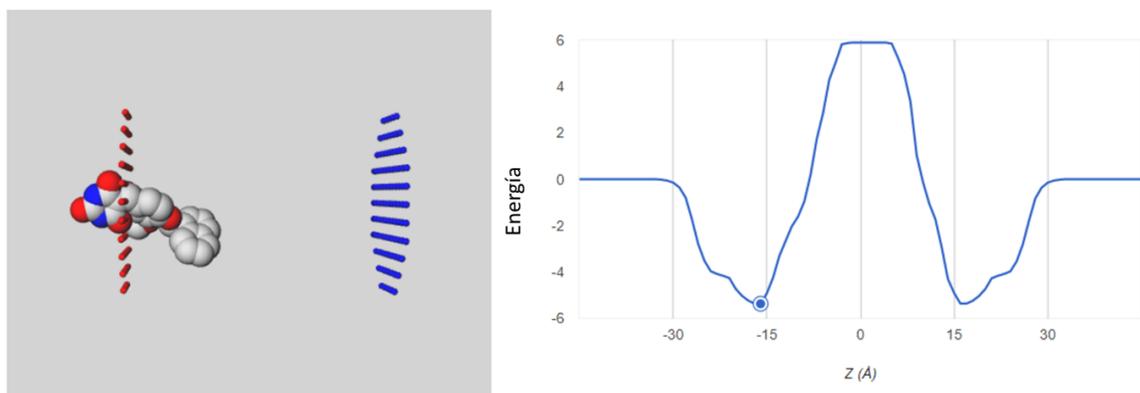
*Esquema 53. Representación 3D de la unión de **JCS-9** en la membrana, así como diagrama energético de permeabilidad.*

Por otro lado, en el **Esquema 53**, se representa en 3D la orientación que tiene el barbiturato **JCS-3**, otro de los compuestos con mejores energías de unión en la membrana y a 16 Å de distancia como se aprecia en el diagrama energético. La membrana mide alrededor de 30 Å, es posible apreciar que la parte ácida de **JCS-2** es afín a la región polar de los fosfolípidos por la orientación que tienen.



*Esquema 54. Representación 3D de la unión de **JCS-3** en la membrana, así como diagrama energético de permeabilidad.*

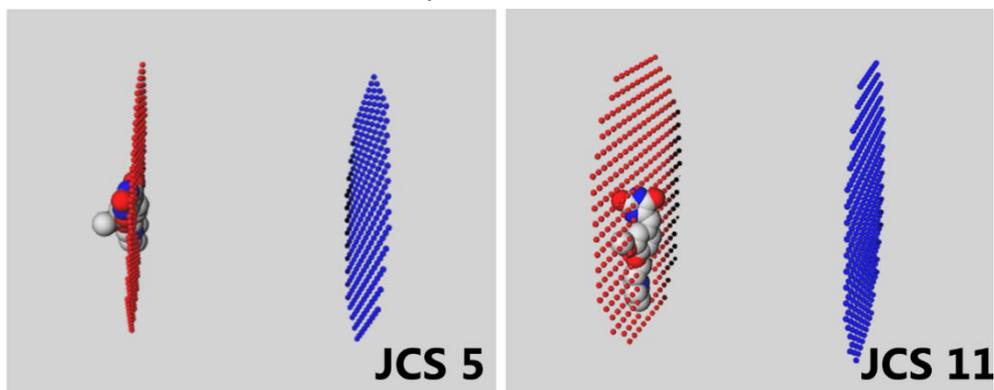
Otro de los compuestos que destacan en ser afines a la membrana es el **JCS-2** el cual presenta también una orientación similar al **JCS-3** ambos de tipo barbituratos, de igual forma se analizó que la distancia es la misma, correspondiente a 16 Å como se puede apreciar en el siguiente **Esquema 54**.



*Esquema 55. Representación 3D de la unión de **JCS-2** en la membrana, así como diagrama energético de permeabilidad.*

De manera generalizada podemos observar que la mayoría de los compuestos mantienen perfiles similares que son posible comparar con distancias muy cercanas entre sí.

El compuesto **JCS 5** de la serie B, así como el **JCS 11** de la serie H difieren un poco en sus diagramas energéticos relacionados a la permeabilidad, esto se discute debido a que entre ellos poseen en su estructura sustituyentes de tipo morfolinas y piperidinas las cuales a pH fisiológico también poseen cargas al tener nitrógenos básicos, por lo cual podrían estar contribuyendo a otro tipo de interacciones. En el **Esquema 55** podemos apreciar su orientación en 3D, correspondiente a lo anteriormente explicado.

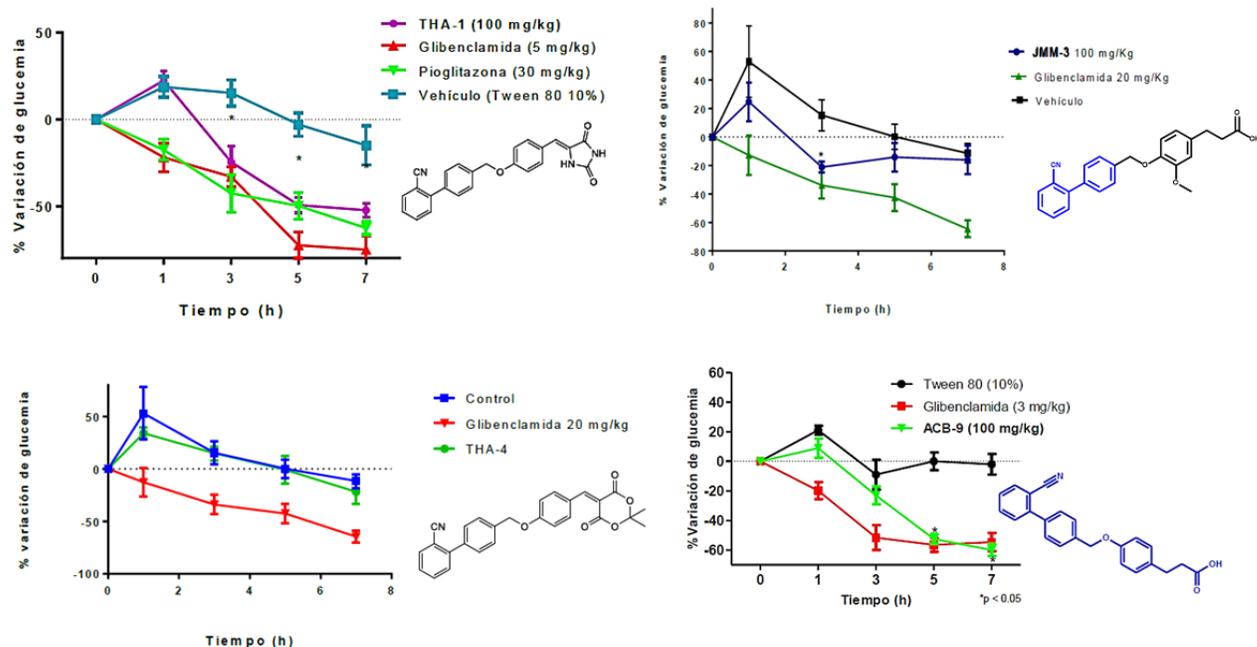


Esquema 56. Representación 3D de la unión de JCS-5 y JCS-11 en la membrana.

Análisis de Consenso Farmacológico

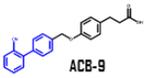
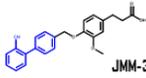
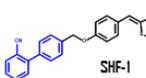
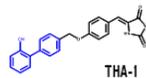
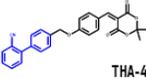
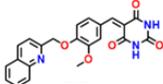
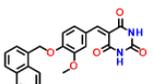
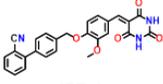
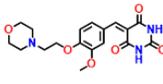
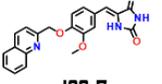
En la **Tabla 14**, se reúnen todos los cálculos que se realizaron elaborando así un análisis de consenso farmacológico *in silico*. Este análisis contempla la evaluación de propiedades farmacodinámicas, algunas propiedades farmacocinéticas, así como la biosimulación predictiva de propiedades toxicológicas y fisicoquímicas relacionadas a los perfiles biofarmacéuticos.

Para la elección o discriminación de los candidatos computacionales se tomó en cuenta también, las actividades biológicas a nivel in vivo que han mostrado moléculas diseñadas en el grupo de investigación (**Esquema 56**).



Esquema 57. Moléculas experimentales a nivel in vivo que han tenido actividad biológica y poseen el bifenilcarbonitrilo como sustituyente.

Tabla 14. Análisis de Consenso Farmacológico.

Propiedad	SERIE DE BARBITURATOS						SERIE DE HIDANTOINAS					
	JCS-1	JCS-2	JCS-3	JCS-4	JCS-5	JCS-6	JCS-7	JCS-8	JCS-9	JCS-10	JCS-11	JCS-12
Farmacodinamia												
Acoplamiento												
Act./Int.												
Farmacocinética												
HIA												
P Gp												
Metabolismo												
CYP's												
Toxicidad												
hERG												
AMES												
Carcinogénesis												
OECD/DL ₅₀												
Propiedades Biofarmacéuticas												
Fisicoquímica												
Actividades Farmacológicas previas (<i>in vivo</i>)												
ACB-9	JMM-3	SHF-1	THA-1	THA-4								
Análisis	1°	3°		2°	5°		4°					
JCS-1												
JCS-1	JCS-2		JCS-4		JCS-5		JCS-7					

A partir de dicho análisis de consenso farmacológico se seleccionaron como mejores candidatos computacionales a prioridad de síntesis y experimentación los compuestos **JCS-1**, **JCS-4** y **JCS-2**.

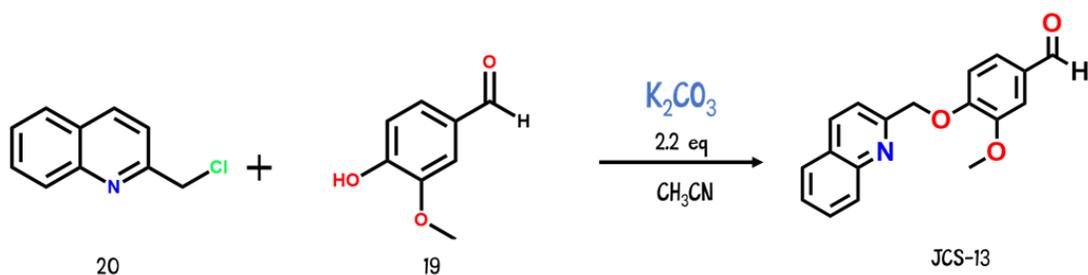
Parte Química

Se realizó la síntesis de 10 compuestos finales en total y 6 compuestos precursores. A continuación, se describe el proceso de síntesis de cada uno de ellos.

Síntesis de compuestos precursores

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(quinolin-2-il-metoxi)benzaldehído

Para la obtención del precursor **JCS-13**, se disolvió vainillina (**19**) en acetonitrilo utilizando un agitador magnético para hacer una mezcla homogénea, seguido de esto se agregó carbonato de potasio y se mantuvo en temperatura alrededor de 45°C durante 30-45min para la formación del fenóxido. Transcurrido este tiempo se agregó la 2-clorometilquinolina (**20**) formando una solución color blanca. Esta reacción se mantuvo tapada con aluminio y bajo condiciones de atmósfera de N₂ y reflujo constante en baño de agua. La reacción se monitoreó utilizando cromatografía en capa fina hasta su término (14h). El producto **JCS-13** resultante es un polvo color gris, el cual se requirió de ser purificado utilizando Cromatografía en Columna tipo Flash, obteniendo así un polvo más claro color beige (**Esquema 57**) y reduciendo el rendimiento a 52%. El punto de fusión para este precursor fue 108.3-109.9°C.



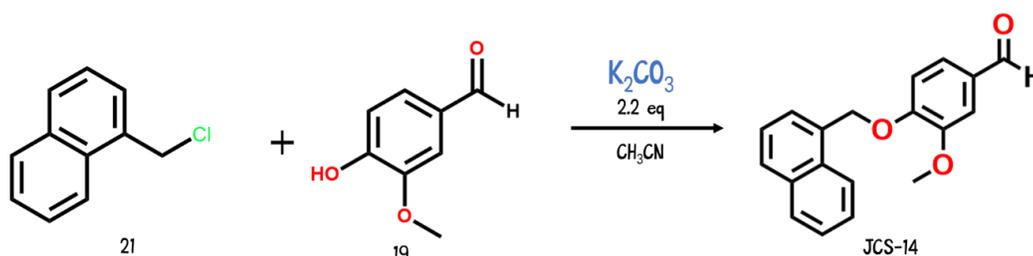
Esquema 58. Síntesis del compuesto precursor JCS-13

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzaldehído

Para la obtención del compuesto precursor **JCS-14**, se disolvió vainillina (**19**) en acetonitrilo utilizando un agitador magnético para hacer una mezcla homogénea, después se agregó carbonato de potasio y se mantuvo a una temperatura alrededor de 45°C durante 30-45min para la formación del fenóxido. Transcurrido

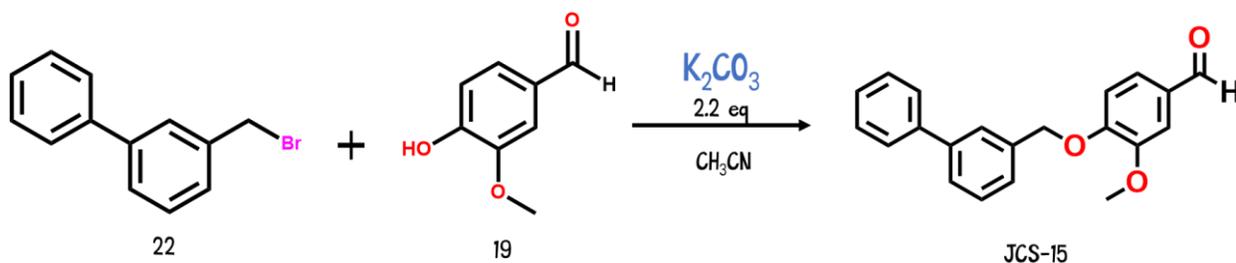
este tiempo se agregó al 2-clorometilnaftaleno (**21**) formando una solución color blanca. Esta reacción se mantuvo tapada con aluminio y bajo condiciones de atmósfera de N₂ y reflujo constante en baño de agua a 60°C. La reacción se monitoreó utilizando cromatografía en capa fina hasta su término (12h). El producto **JCS-14** resultante es un polvo color blanco, el cual posee un punto de fusión de 98.5-99.8°C (**Esquema 58**) con un rendimiento de reacción del 95%.

Síntesis del compuesto 4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenzaldehído



Esquema 59. Síntesis del compuesto precursor **JCS-14**

La obtención del precursor **JCS-15** consistió en disolver la materia prima vainillina (**19**) en acetonitrilo utilizando un agitador magnético para hacer una mezcla homogénea. Asimismo, se agregó carbonato de potasio y se mantuvo a una temperatura alrededor de 45°C durante 30-45min para la formación del fenóxido. después este tiempo se agregó al 3-(bromometil)-1,1'-bifenilo (**22**) formando una solución color blanca. Esta reacción se mantuvo tapada con aluminio y bajo condiciones de atmósfera de N₂ y reflujo constante en baño de agua a 60°C. La reacción se estuvo monitoreando, usando cromatografía en capa fina hasta su término (9h). El compuesto **JCS-15** resultó en un polvo color blanco, el cual posee

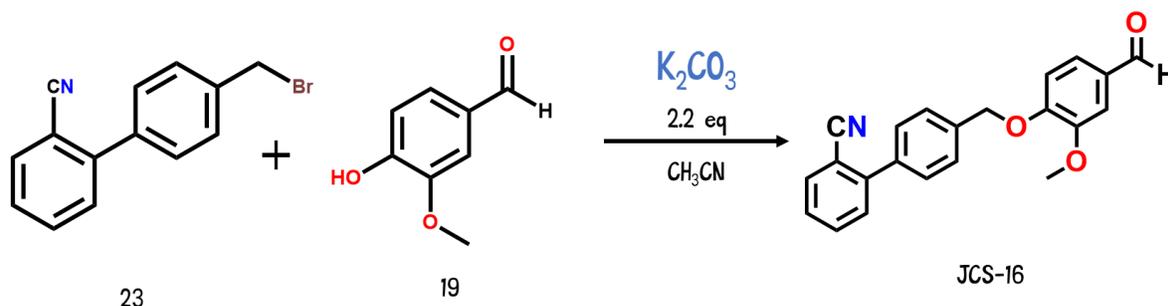


Esquema 60. Síntesis del compuesto precursor **JCS-15**

un punto de fusión de 84.1-85.4°C (**Esquema 59**) con un rendimiento de reacción del 64%.

Síntesis de 4'-((4-formil-2-metoxifenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

Para la obtención del precursor **JCS-16**, se disolvió vainillina (**19**) en acetonitrilo como disolvente utilizando a su vez un agitador magnético para hacer una mezcla homogénea, después se agregó carbonato de potasio y la temperatura se mantuvo en 45°C durante 30-45min para la formación del fenóxido (**Esquema 60**). Seguido de esto se agregó el 4'-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**23**) formando una solución color blanca. Esta reacción se mantuvo tapada con aluminio y bajo condiciones de atmósfera de N₂ y reflujo constante en baño de agua. La reacción se monitoreó utilizando cromatografía en capa fina hasta su término (8 h). El producto **JCS-16** resultante es un polvo fino de color blanco con un rendimiento alto de 93%. El punto de fusión para este precursor fue 161.0-162.3°C.

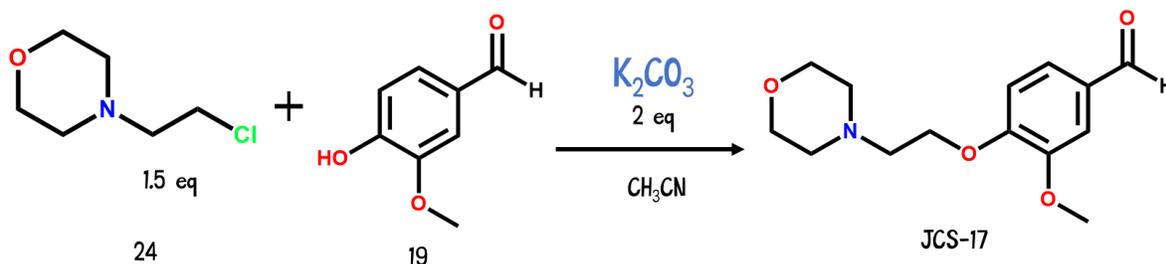


Esquema 61. Síntesis del compuesto precursor JCS-16

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benzaldehído

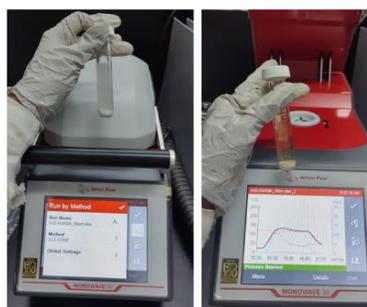
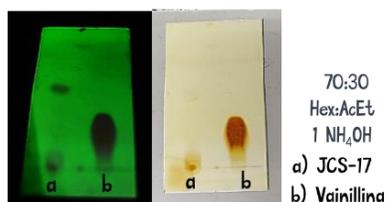
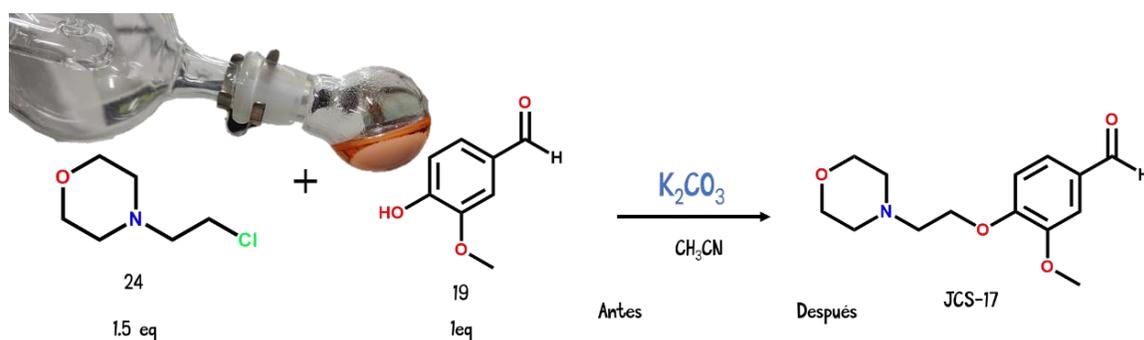
Para la obtención del precursor **JCS-17** (**Esquema 61**), se disolvió vainillina (**19**) en acetonitrilo utilizando un agitador magnético para hacer una mezcla homogénea, seguido de esto se agregó carbonato de potasio y se mantuvo en temperatura alrededor de 45°C durante 30-45min para la formación del fenóxido. Transcurrido este tiempo se agregó 1.5 equivalentes de 4-(2-cloroetil)morfolina (**24**) formando una solución color blanca. Esta reacción se mantuvo tapada con aluminio y bajo condiciones de atmósfera de N₂ y reflujo constante en baño de agua. La reacción se monitoreó utilizando cromatografía en capa fina hasta su

término (18h). El producto **JCS-17** resultante es un polvo color beige. Para su purificación se llevó a cabo un ajuste de pH básico después de rotaevaporar hasta dejar 1/3 del disolvente. Para llevar a cabo una extracción con acetato de etilo, se utilizó como fase acuosa una solución saturada de Na₂CO₃. El acetato de etilo se rotaevaporó a sequedad obteniendo un sólido color blanco con un rendimiento del 84%. Este precursor obtuvo un punto de fusión 268.7-269.9°C.



Optimización de la Síntesis de 3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benzaldehído

El compuesto **JCS 17** también se sintetizó con otra metodología, debido a los problemas que se tenía con el calentamiento convencional. La nueva metodología se llevó a cabo utilizando el reactor Monowave Anton Paar de temperatura y presión controlada.



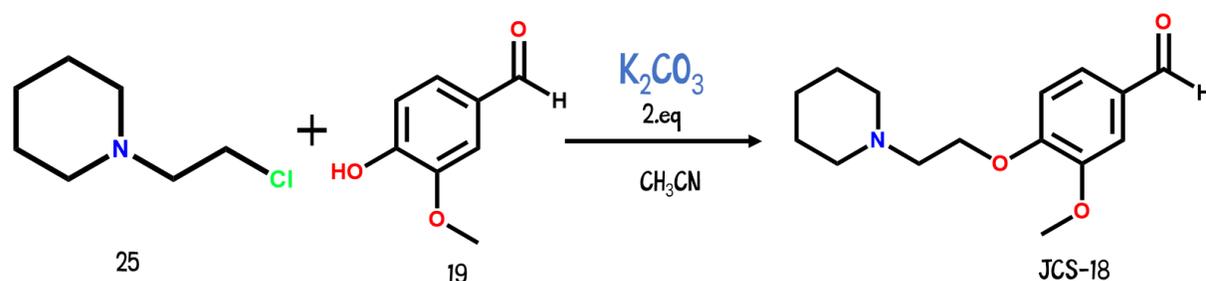
Método
20 min
110 °C

Esquema 64. Síntesis del compuesto precursor **JCS 17** utilizando el reactor Monowave

Las condiciones iniciales se mantuvieron, únicamente se modificó la temperatura a 110°C con 2 ciclos de 10 min ocupando un calentamiento AFAP (As Fast As Possible), obteniendo el producto precursor **JCS 17** en 20 minutos, modificando un poco la característica física ya que esta vez el sólido tenía una apariencia rosa pastel como se muestra en el **Esquema 62** y punto de fusión en un rango entre 268.7-269.9°C. No obstante, el rendimiento disminuyó un poco hasta 62%.

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehído

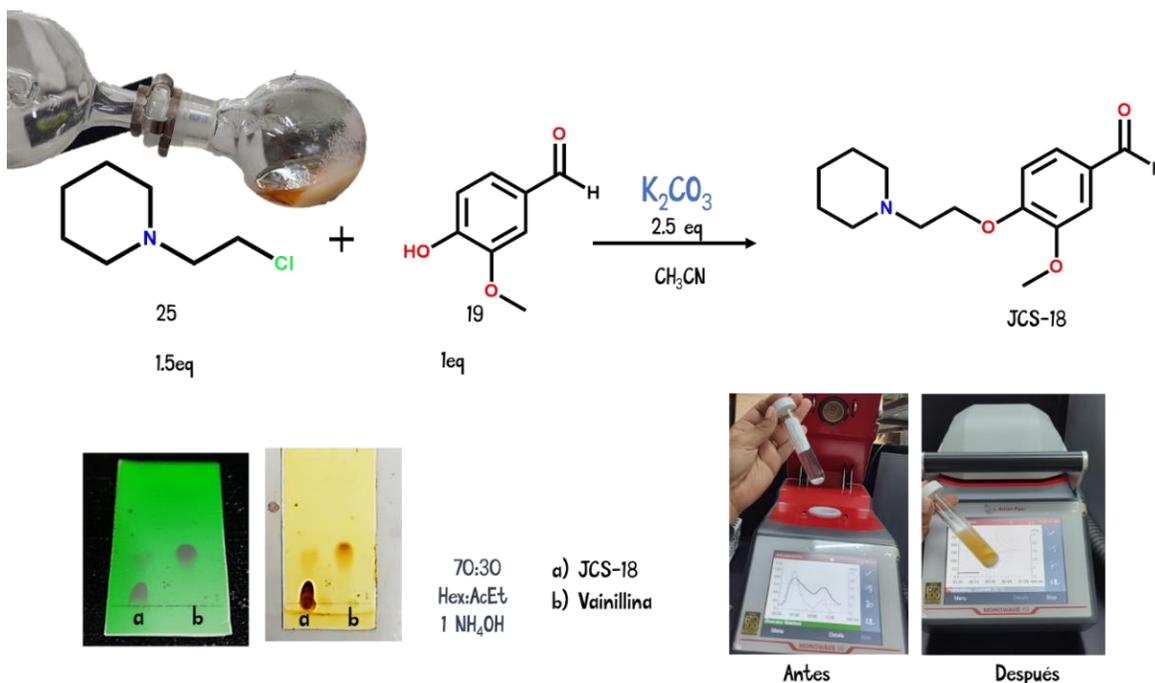
Para la obtención del precursor **JCS-18**, se disolvió vainillina (**19**) en acetonitrilo utilizando agitación para hacer una mezcla homogénea, seguido de esto se agregó carbonato de potasio y se mantuvo en temperatura alrededor de 45°C durante 30-45min para la formación del fenóxido (**Esquema 63**). Transcurrido este tiempo se agregó la 1-(2-cloroetil)piperidina (**25**) formando una solución color blanca. Esta reacción se mantuvo tapada con aluminio y bajo condiciones de atmósfera de N₂ y reflujo constante en baño de agua. La reacción se monitoreó utilizando cromatografía en capa fina hasta su término (16h). El producto **JCS-18** resultante es un polvo color blanco. El compuesto **JCS-18** al igual que el **JCS17** también presentó propiedades de solubilidad similares al carbonato de potasio, por lo cual se trató de la misma manera a la hora de su purificación haciendo una extracción con AcOEt y una solución de agua saturada con Na₂CO₃. El acetato de etilo se rotaevaporó a sequedad obteniendo un sólido color blanco con un rendimiento del 73%. Este precursor obtuvo un punto de fusión mayor a 280°C.



Esquema 65. Síntesis del compuesto precursor **JCS-18**

Optimización de la síntesis de 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1il)etoxi)benzaldehído

Debido a las complicaciones que se tenían en los tiempos de reacción, así como el compuesto **JCS-17**, el precursor **JCS-18** también presentaba características similares al momento de su síntesis. Este compuesto también se decidió obtener por medio del reactor Monowave Anton Paar de temperaturas y presiones controladas. La metodología se mantuvo sin cambio, únicamente se modificó la temperatura a 120°C con 2 ciclos de 5 min ocupando un calentamiento AFAP (As Fast As Possible), obteniendo el producto precursor **JCS 18** en 10 minutos, modificando un poco la característica física ya que esta vez el precursor seguía siendo blanco pero el disolvente se tornaba amarillento como se observa en el **Esquema 64**. Obteniendo un 58% de rendimiento en la reacción. Esto puede deberse porque las cantidades que se colocan en los viales del equipo son muy pequeñas y a la hora de rotaevaporar para purificar se va disminuyendo el rendimiento al tener que trasvasar a otros recipientes como los matraces bola.



Esquema 66. Síntesis del compuesto precursor **JCS 18** utilizando el reactor Monowave

En la siguiente **Tabla 15** se aprecian las características fisicoquímicas de cada uno de los compuestos precursores **JCS 13-18** posterior a su síntesis.

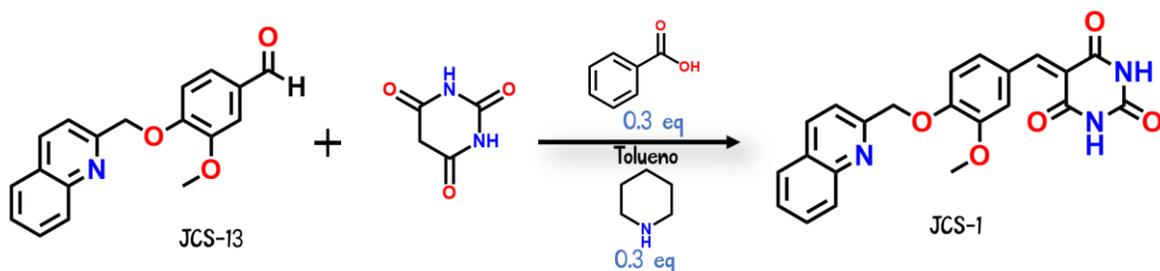
Tabla 15. Propiedades fisicoquímicas de los precursores JCS 13-18

Compuesto	PM (g/mol)	Tiempo de reacción (h)	Condiciones de Reacción	Rendimiento (%)	Estado Físico Sólido (polvo)	Punto de Fusión (°C)
JCS-13	293	14	reflujo	52	beige	108.3-109.9
JCS-14	292	12	reflujo	95	blanco	98.5-99.8
JCS-15	318	9	reflujo	64	blanco	84.1-85.4
JCS-16	343	8	reflujo	93	blanco	161.0-162.3
JCS-17	265	18	reflujo	84	blanco	268.7-269.9
		20 (min)	Monowave	62	rosa pastel	
JCS-18	263	15	reflujo	73	blanco	>280
		10 (min)	Monowave	58	amarillo pastel	

Síntesis de compuestos finales de la serie B

Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benciliden)pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona

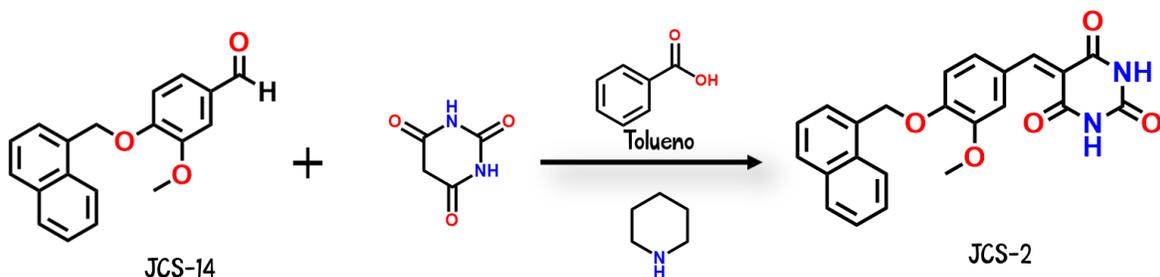
Para la obtención del compuesto final **JCS-1** (**Esquema 65**), se disolvió el precursor **JCS-13** en tolueno, junto con ácido benzoico (30% mol) y ácido barbitúrico (1.1 eq), dejándolos en agitación a temperatura de 60°C durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se añadió gota a gota la piperidina (30% mol). Se colocó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que generó la reacción, la cual duró 10 horas. Al término de la reacción se obtuvo un polvo color amarillo mostaza con un rendimiento de reacción de 90% y un punto de fusión en un rango de pureza de 187.9-189.2°C.



Esquema 67. Síntesis del compuesto final JCS-1

Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benciliden)pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona

Para la obtención del compuesto final **JCS-2** (Esquema 66), se disolvió el precursor **JCS-14** en tolueno, junto con ácido benzoico (30% mol) y ácido barbitúrico, dejándolos en agitación a temperatura de 60°C durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se añadió a la piperidina (30% mol). Se implementó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que generó la reacción, la cual duró 9 horas. Al término de la reacción se obtuvo un polvo color amarillo mostaza con un rendimiento de reacción de 90% y un punto de fusión entre 202.3-204.2°C.

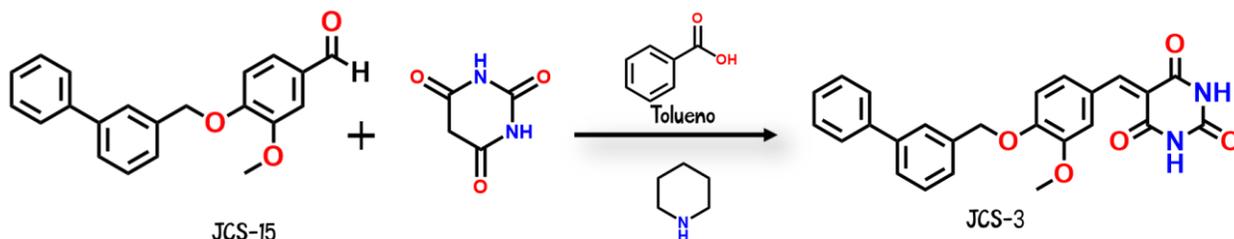


Esquema 68. Síntesis del compuesto final JCS-2

Síntesis del compuesto 5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden)pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona

Para la obtención del compuesto final **JCS-3** (Esquema 67), se disolvió el precursor **JCS-15** en tolueno, junto con ácido benzoico (30% mol) y ácido barbitúrico, dejándolos en agitación a temperatura de 60°C durante 20 minutos.

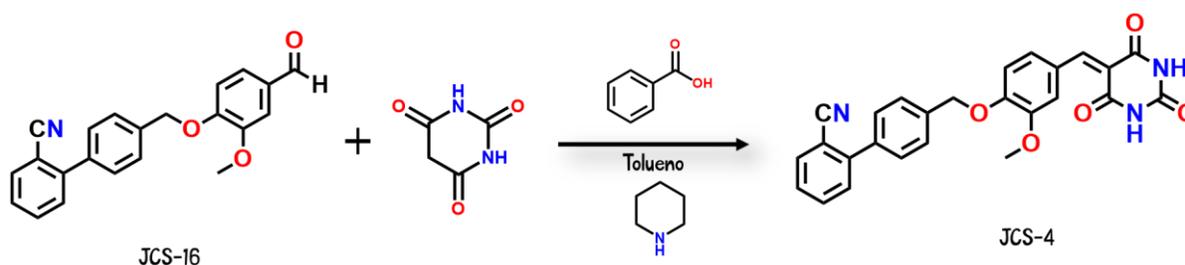
Transcurrido este tiempo se añadió a la piperidina (30% mol). Se implementó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que generó la reacción, la cual duró 10 horas. Al término de la reacción se obtuvo un polvo color amarillo canario con un rendimiento de reacción de 83% y un punto de fusión característico de pureza 173.2-175.4°C.



Esquema 69. Síntesis del compuesto final JCS-3

Síntesis del compuesto 4'-((2-metoxi-4-((2,4,6-trioxotetrahidropirimidin-5(2H)-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

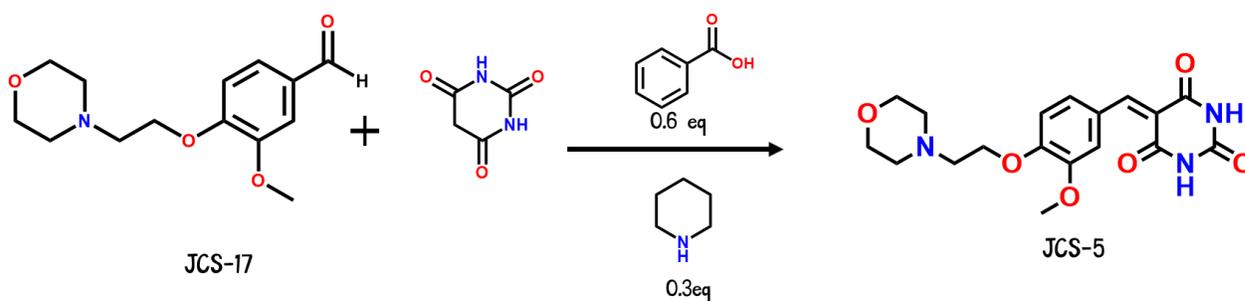
En la **Esquema 68** se representa la obtención del compuesto final **JCS-4**. El precursor **JCS-16** se disolvió en tolueno, junto con ácido benzoico (30% mol) y ácido barbitúrico. Se mantuvo en agitación constante a una temperatura de 60°C por 20 minutos. Después de este tiempo se añadió gota a gota la piperidina (30% mol). Asimismo, se implementó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que produjo la reacción, tardando 7 horas. Al término de la reacción se obtuvo un polvo color amarillo intenso con un rendimiento de reacción de 79% y un punto de fusión entre 239.9-240°C.



Esquema 70. Síntesis del compuesto final JCS-4

Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benziliden)pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona

El precursor **JCS-17** se puso en agitación utilizando tolueno como disolvente, junto con ácido benzoico (60% mol) y 1.5 eq de ácido barbitúrico. Se mantuvo en agitación constante a una temperatura de 60°C por 20 minutos. Después de este tiempo se añadió gota a gota la piperidina (30% mol). Asimismo, se implementó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que produjo la reacción, tardando aproximadamente 17 horas. Al término de la reacción se obtuvo un polvo color beige pálido con un rendimiento de reacción de 68% y un punto de fusión entre 218.3-221.8°C (**Esquema 69**).

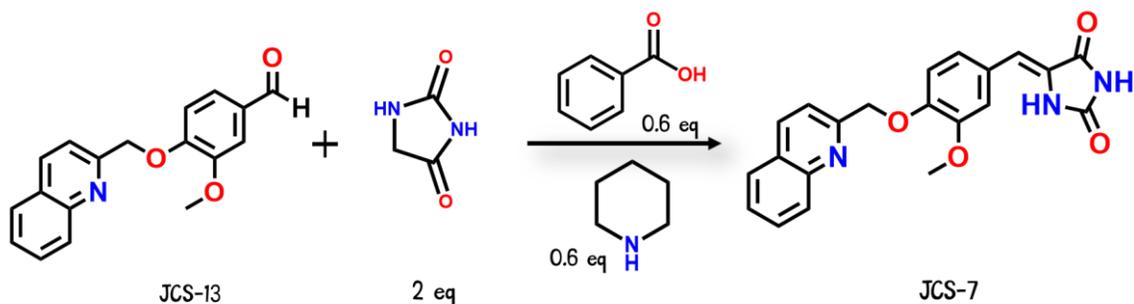


Esquema 71. Síntesis del compuesto final JCS-5

Síntesis de compuestos finales de la serie H

Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benziliden)imidazolidin-2,4-diona

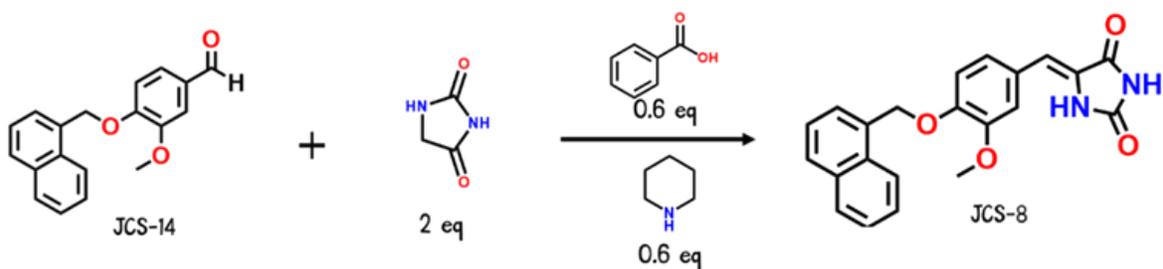
Se colocó la cantidad exacta de precursor obtenido **JCS-13** previamente purificada. Este se disolvió en tolueno y se mantuvo bajo agitación magnética durante 20 minutos a 60 °C, usando ácido benzoico (60% mol) e Hidantoína como se muestra en el **Esquema 70**). Se añadió gota a gota piperidina al 60% mol y se aumentó la temperatura hasta llevar a reflujo, utilizando la trampa de Dean-Stark para la remoción de agua, subproducto de la reacción. Esta tuvo un tiempo aproximado de 12 h. El producto final dio un sólido color amarillo como se aprecia en la **Tabla 16** con punto de fusión de 245.1-247 °C característico de pureza con rendimiento del 62% al tratarlo con un repulpe, esto debido a su limitada solubilidad.



Esquema 72. Síntesis del compuesto final JCS-7

Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benciliden)imidazolidin-2,4-diona

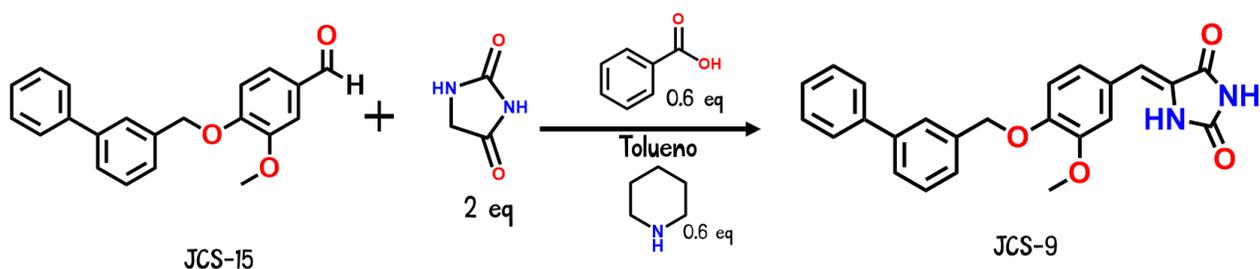
El precursor **JCS-14** se disolvió en tolueno como disolvente y se mantuvo bajo agitación magnética, junto con ácido benzoico (60% mol) e hidantoína (**Esquema 71**). Se mantuvo en agitación constante a una temperatura de 60°C por 20 min. Después de este tiempo se añadió gota a gota la piperidina (60% mol). Asimismo, se implementó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que produjo la reacción, tardando aproximadamente 15 h. El producto dio un sólido color amarillo pálido como se aprecia en la **Tabla 16** con punto de fusión de 233.1-235.2°C característico de pureza y con rendimientos del 66% al lavar con repulpe, debido a su limitada solubilidad.



Esquema 73. Síntesis del compuesto final JCS-8

Síntesis del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden)imidazolidin-2,4,-diona

Se colocó una cantidad exacta de precursor **JCS-15** y se puso en agitación utilizando tolueno como disolvente, junto con ácido benzoico (60% mol) e hidantoína como reactivo en exceso (**Esquema 72**). Todo esto se mantuvo en constante agitación a una temperatura de 60°C durante 20 min. Después de este tiempo se añadió gota a gota la piperidina (60% mol). Se implementó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que produjo la reacción, tardando aproximadamente 12 h. Al término de la reacción se llevó a cabo un repulpe con metanol para eliminar impurezas y subproductos de la reacción. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido con puntos de fusión entre 238.9-241.2 °C característicos de pureza. El rendimiento de reacción fue de 84%.

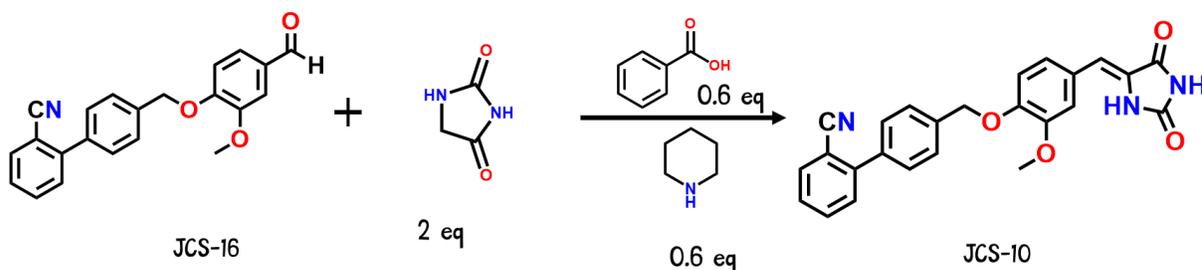


Esquema 74. Síntesis del compuesto final JCS-9

Síntesis del compuesto (Z)-4'-((2,5-dioximidazolidin-4-iliden)metil)-2-metoxifenoxi metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

Se colocó una cantidad exacta de precursor **JCS-16** (**Esquema 73**) que ya se tenía sintetizado previamente y se puso en agitación utilizando tolueno como disolvente, junto con ácido benzoico (60% mol) e hidantoína como reactivo en exceso. Todo esto se mantuvo en constante agitación a una temperatura de 60°C por 20 minutos. Después de este tiempo se añadió gota a gota la piperidina (60% mol). Asimismo, se implementó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que produjo la reacción, tardando aproximadamente 16 horas. Al término de la reacción se llevó a cabo un repulpe con metanol para eliminar ciertas impurezas o subproductos de la reacción. Se

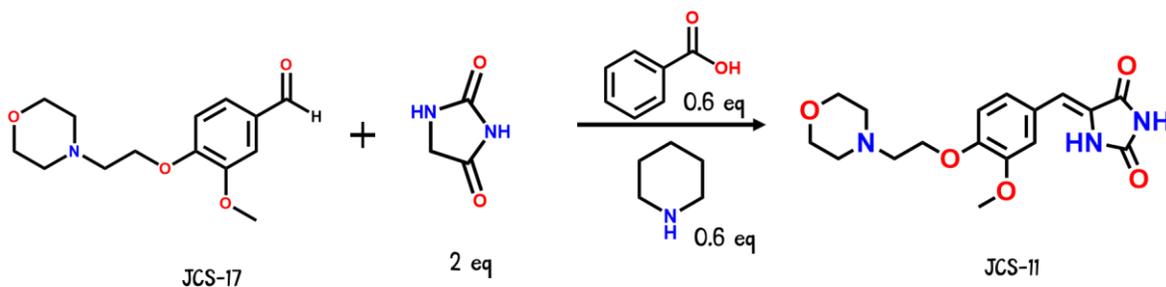
obtuvo un sólido de color amarillo pálido con puntos de fusión entre 226.1-228°C característicos de pureza. El rendimiento de reacción resultó de 76%.



Esquema 75. Síntesis del compuesto final JCS-10

Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(2-morpholinoetoxi)benciliden)imidazolidin-2,4-diona

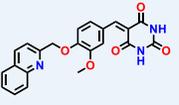
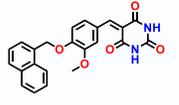
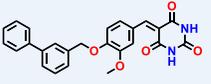
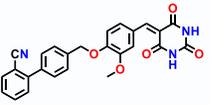
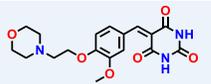
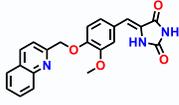
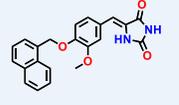
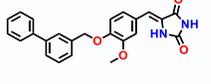
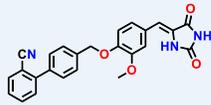
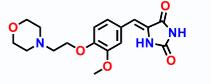
Se colocó una cantidad exacta de precursor **JCS-17** y se puso en agitación utilizando tolueno como disolvente, se agregó ácido benzoico (60% mol) e hidantoína como reactivo en exceso utilizando 2 equivalentes de esta como se muestra en el **Esquema 74**. Todo esto se mantuvo en constante agitación a una temperatura de 60°C durante 20 min. Después de este tiempo se añadió gota a gota la piperidina (60% mol). Se utilizó un sistema a reflujo acoplado a una trampa Dean-Stark para la remoción del agua que produjo la reacción, tardando aproximadamente 10 h. Al término de la reacción se llevó a cabo un repulpe con metanol por duplicado para eliminar impurezas y subproductos de la reacción. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido con puntos de fusión entre 237.3-238.9°C característicos de pureza. El rendimiento de reacción fue de 84%.



Esquema 76. Síntesis del compuesto final JCS-11

Una vez sintetizados los compuestos finales, se establecieron sus principales características fisicoquímicas en la siguiente **Tabla 16**, para poder continuar con su caracterización.

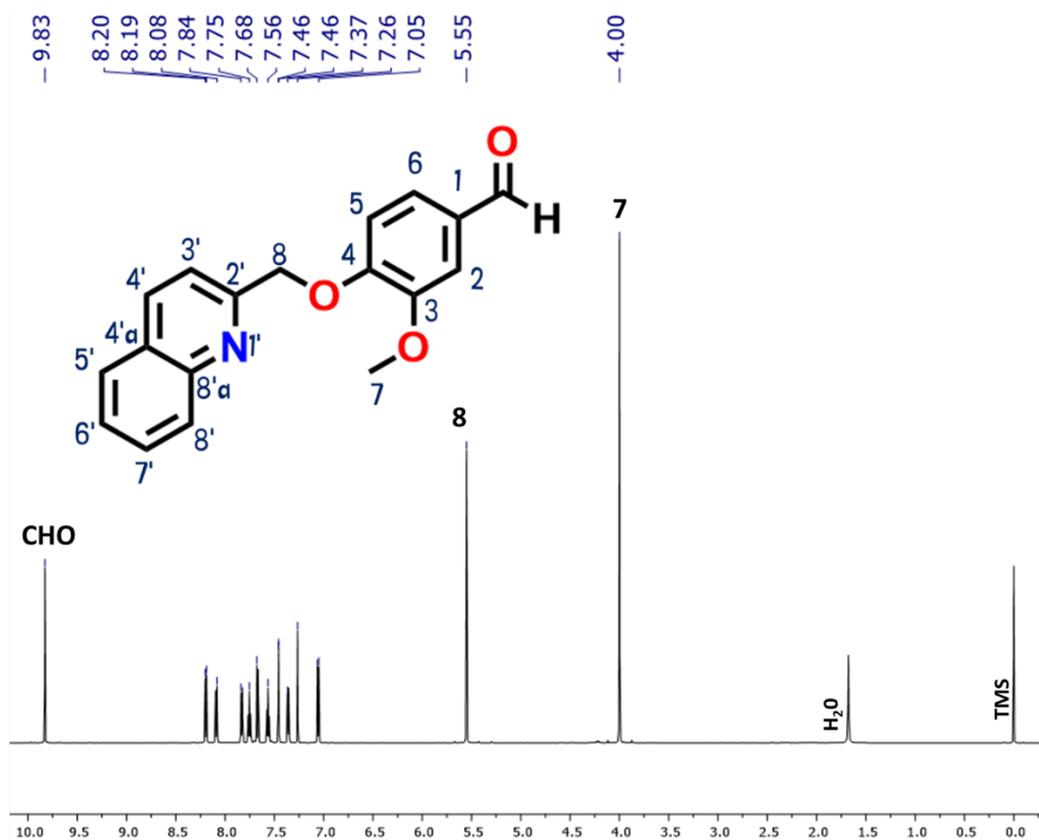
Tabla 16. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales.

Compuesto	PM (g/mol)	Tiempo de reacción (h)	Condiciones de Reacción	Rendimiento (%)	Estado Físico	Punto de Fusión (°C)	Estructura
JCS-1	403	10	reflujo	93		187.9-189.2	
JCS-2	402	9	reflujo	90		202.3-204.2	
JCS-3	318	10	reflujo	83		173.2-175.4	
JCS-4	343	7	reflujo	79		239.9-240	
JCS-5	375	17	reflujo	68		218.3-221.8	
JCS-7	375	12	reflujo	64		245.1-247.8	
JCS-8	374	15	reflujo	66		233.1-235.2	
JCS-9	400	12	reflujo	84		238.9-241.2	
JCS-10	399	16	reflujo	76		226.1-228	
JCS-11	347	10	reflujo	65		237.3-238.9	

Identificación y caracterización estructural de los compuestos sintetizados.

Caracterización del compuesto precursor JCS-13

En el **Espectro 1** se presenta la RMN ^1H del compuesto precursor **JCS-13** donde se destacan las señales principales. Se identificó primeramente la señal del protón característico del aldehído, la cual aparece en 9.83 ppm que por su desplazamiento en frecuencias de campo bajo fue fácil asignar. Asimismo, esta señal se aprecia como un singulete ya que no acopla con ningún protón vecino. Se identificó otra señal desplazada a 4.0 ppm de tipo singulete que integra para 3 protones por lo cual se asignó a los hidrógenos del metoxilo. Además, se asignó al metileno (posición 8), la señal en 5.55 ppm que integra para 2 protones y se aprecia como un singulete ya que no acopla con protones vecinos. En la **Tabla 17**, se visualizan cada una de las señales, así como sus respectivas constantes de acoplamiento según sea el caso.



Espectro 1. Espectro de RMN ^1H del precursor **JCS-13**

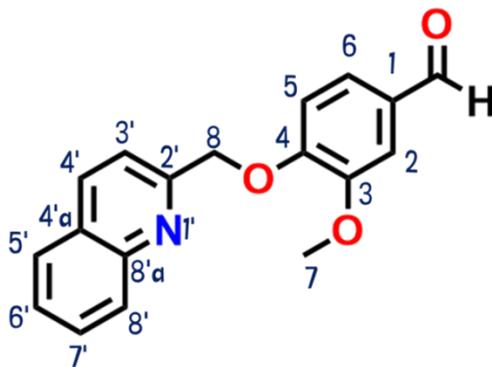
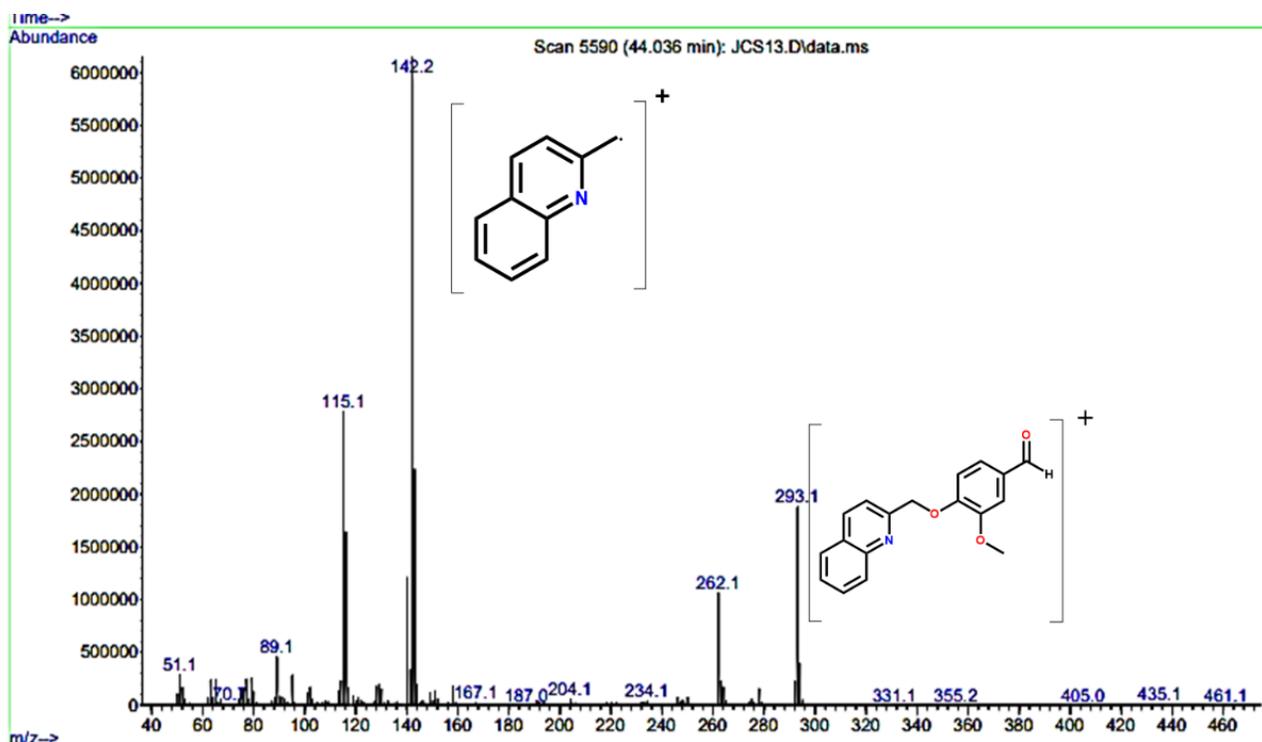


Tabla 17. Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-13

POSICIÓN	¹ H (δ, mult, H, Hz)
CHO	9.87 (s, 1H)
1	-----
2	7.45 (d, 1H, J _m =1.7)
3	-----
4	-----
5	7.05 (d, 1H, J _o =8.22)
6	7.35 (dd, 1H, J _o =7.02, J _m =1.75)
7	3.99 (s, 3H)
8	5.55 (s, 2H)
QUINOLINA	
1'	----
2'	----
3'	8.9(d, 1H, J _o =5.38Hz)
4'	8.19 (d, 1H, J _o =4.98 Hz)
4'b	-----
5'	7.67 (d, 1H, J _o =8.5Hz)
6'	7.56 (m, 1H, J _o =7.8, J _m =1.4)
7'	7.75 (m, 1H, J _o =7.7, J _m =2.5)
8'	7.81 (d, 1H, J _o =8.1)
8a	-----

En la **Tabla 17** se pueden apreciar constantes de acoplamiento correspondientes para los protones aromáticos, como para el protón de la posición 2 que se desplaza a 7.45ppm y presenta una $J_m=1.7$ Hz correspondiente al acoplamiento con el H de la posición 6. Por otro lado, el H-6 acopla con el H-5 en *orto* y H-2 en *meta* y se desplaza a 7.35ppm apreciándose como un doble de dobles con $J_o=7.02$ Hz, $J_m=1.75$ Hz. Por otro lado, se observaron señales características de la quinolina tales como las de las posiciones 3' y 4' las cuales mantienen constantes de acoplamiento $J_o=5.38$ Hz y $J_o=4.98$ Hz características del aza heterociclo por ser pequeñas.

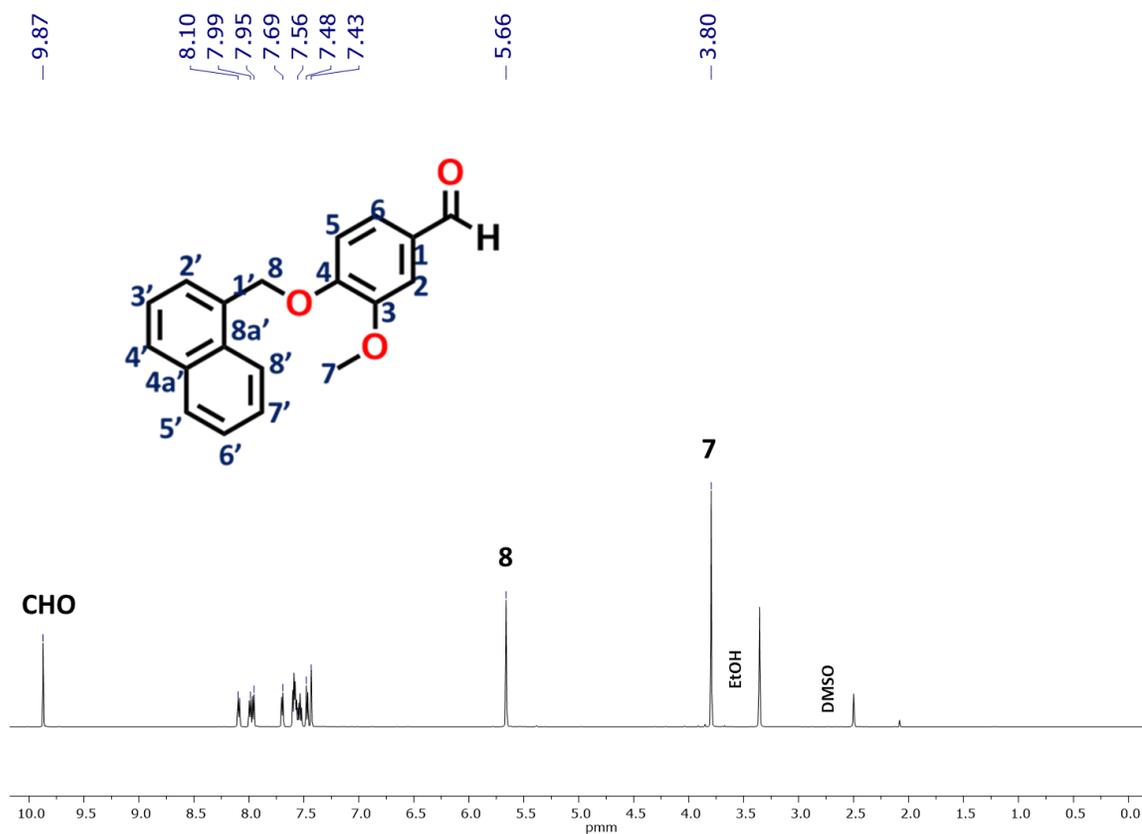
Finalmente, en el **Espectro 2** de EM de ionización por impacto electrónico para el compuesto **JCS-13** se logra observar el ion molecular a pesar de la poca estabilidad de la estructura a una relación $m/z=293.1$. Por otra parte, se logra observar un pico a $m/z=142.2$ con una abundancia relativa al 100% que a su vez representa el pico base, perteneciente a la fragmentación del anillo de quinolina que conecta al espaciador flexible.



Espectro 2. Espectro de Masas del precursor **JCS-13**

Caracterización del compuesto precursor JCS-14

En el **espectro 2** se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto precursor **JCS-14**, donde se destacan las señales principales. Se identificó primeramente el protón característico del aldehído, la cual aparece a frecuencias altas en 9.87 ppm. Asimismo, esta señal se aprecia como un singulete ya que no acopla con ningún protón al estar unido al carbonilo. Otra señal desplazada a 3.80 ppm de tipo singulete que integra para 3 protones se asignó a los hidrógenos del metoxilo H-7. La señal en 5.66 ppm que integra para 2 protones, se asignó a los correspondientes a la posición H-8 del metileno, el cual se aprecia como un singulete ya que no acopla con protones vecinos. En la **Tabla 18**, se visualizan cada una de las señales correspondientes para cada protón.



Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor **JCS-14**

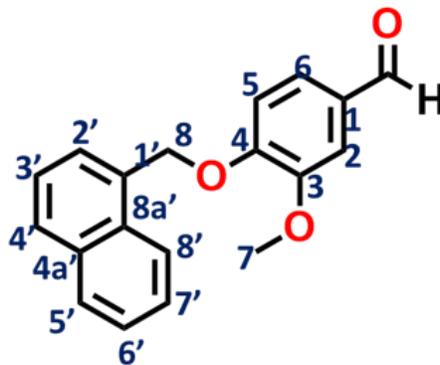
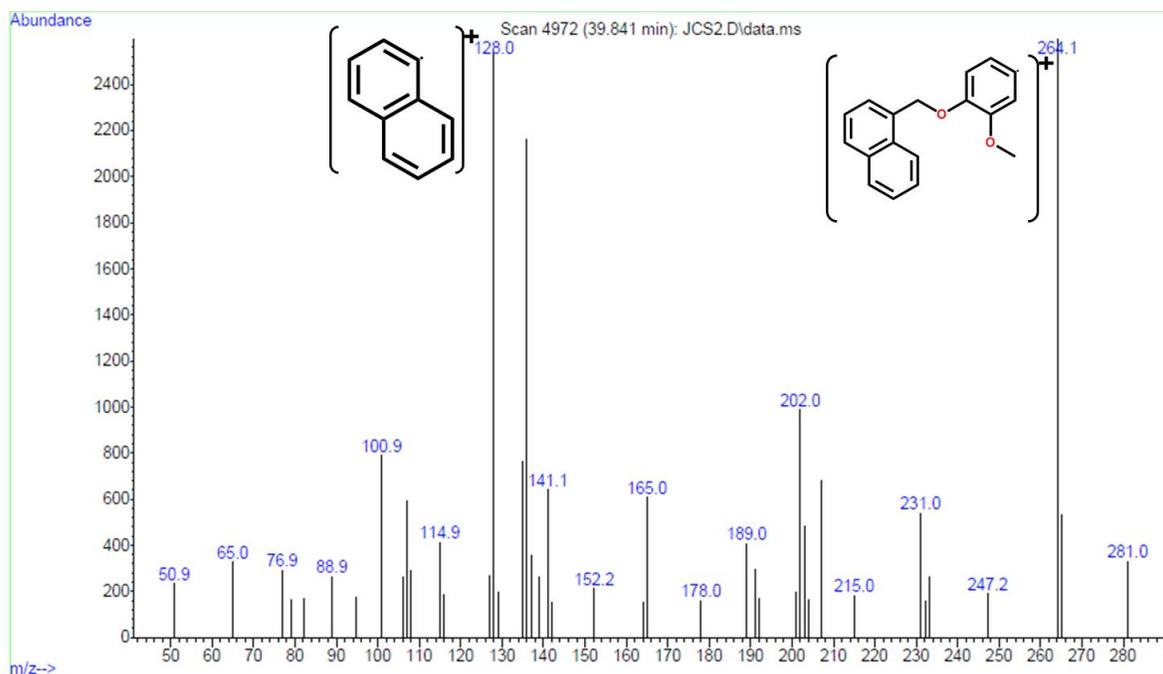


Tabla 18..Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-14

POSICIÓN	¹ H (δ , mult, H, Hz)
CHO	9.87 (s,1H)
1	----
2	7.43 (d,1H, $J_m=2.0$)
3	----
4	----
5	7.47 (d,1H, $J_o=8.28$)
6	7.53 (dd,1H, $J_o=7.02$, $J_m=1.32$)
7	3.74 (s,3H)
8	5.66 (s,2H)
NAFTALENO	
1'	----
2'	7.69 (d,1H, $J_o=6.96$)
3'	6.60 (d,1H, $J_o=5.64$)
4'	7.96 (d,1H, $J_o=8.28$)
4'a	----
5'	7.98 (d,1H, $J_o=7.38$)
6'	7.55 (m,2H)
7'	7.55 (m,2H)
8'	8.09 (d,1H, $J_o=7.86$)
8'a	----

En la **Tabla 18** aprecian constantes de acoplamiento correspondientes para los protones aromáticos, tales como para el protón de la posición 2 que se desplaza a 7.43 ppm y presenta una $J_m=2.0\text{Hz}$ muy parecida al precursor anterior ya que la estructura se conserva. Por otro lado, el protón 6 que acopla con el H-5 en *orto* y H-2 en *meta* se desplaza a 7.53ppm conserva constantes de acoplamiento $J_o=7.02\text{Hz}$, $J_m=1.32\text{ Hz}$. Se observaron señales características del naftaleno tales como las de las posiciones 2', 3', 4', 5' y 6' las cuales mantienen constantes de acoplamiento características en *orto*. En el caso de los protones de las posiciones 6' y 7' se aprecian traslapadas observándose un multiplete, que integra para 2H ya que mantienen acoplamientos con H-5' y H-8' mutuamente.

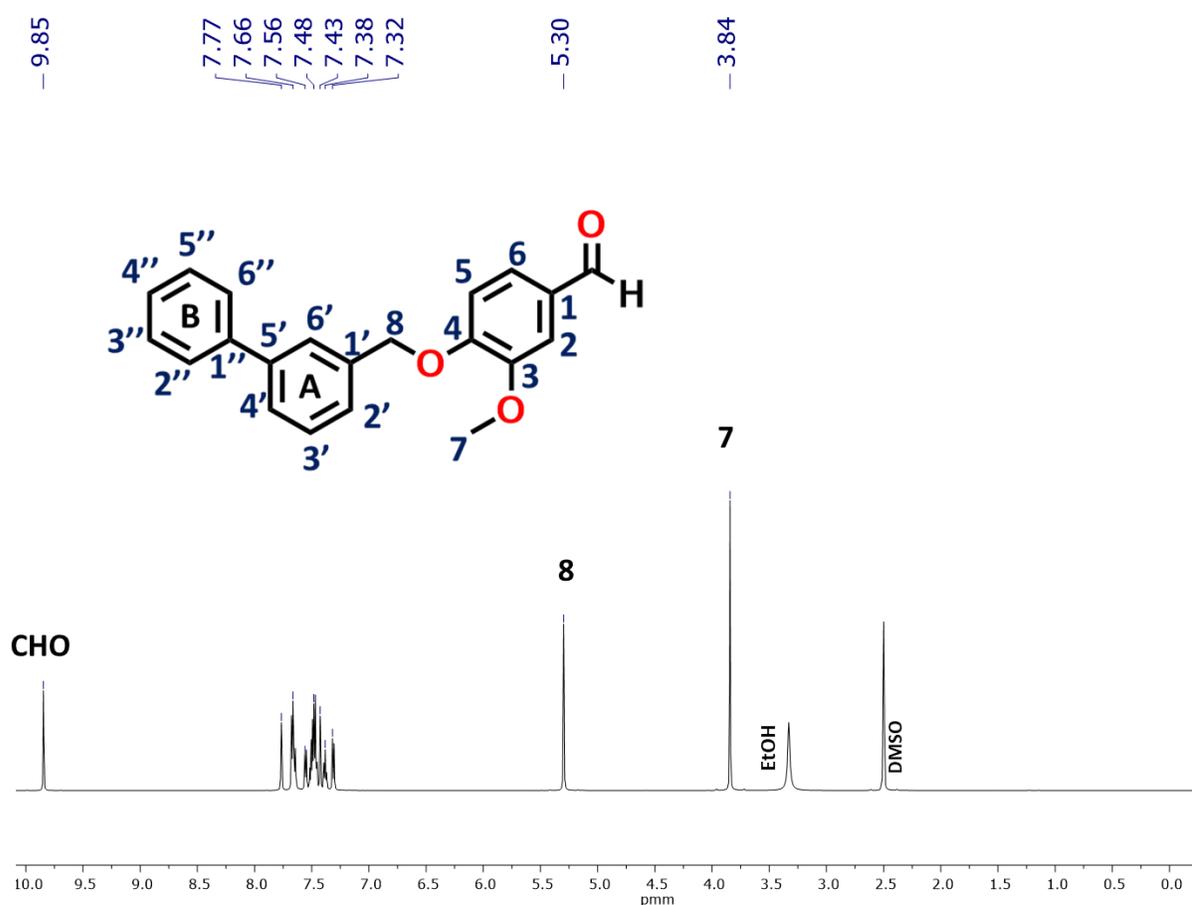
Finalmente, en el **Espectro 4** de EM de ionización por impacto electrónico para el compuesto **JCS-14** se logra observar un pico a $m/z=264$ con una abundancia relativa casi del 100% muy parecido al pico base a $m/z=128$ perteneciente a la fragmentación del anillo de naftaleno que conecta al espaciador flexible.



Espectro 4. Espectro de Masas del precursor **JCS-14**

Caracterización del compuesto precursor JCS-15

En el **espectro 5** se presenta la RMN ^1H del compuesto precursor **JCS-15**. Se identificó en primer lugar, la señal característica del protón característico del aldehído, la cual aparece a frecuencias altas en 9.85 ppm, que como anteriormente se describe como un singulete ya que no acopla con ningún otro protón. Otra señal desplazada a 3.84 ppm de tipo singulete que integra para 3 protones se asignó a los hidrógenos del metoxilo de la posición 7. La señal en 5.30 ppm que integra para 2 protones, se les asignó a los protones correspondientes a la posición 8 del metileno.



Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor **JCS-15**

En la **Tabla 19**, se visualizan cada una de las señales correspondientes para cada protón, así como sus respectivas constantes.

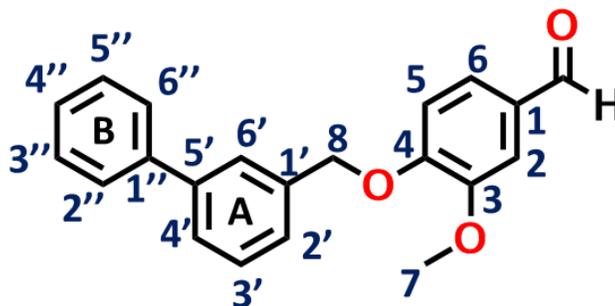


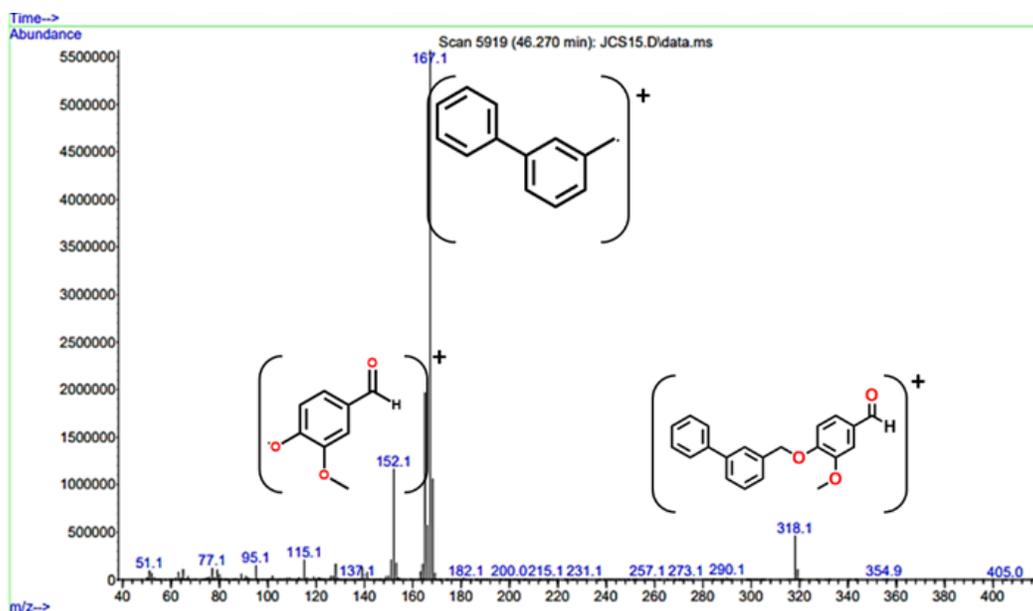
Tabla 19. Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-15

POSICIÓN	¹ H (δ , mult, H, Hz)
CHO	9.84
1	----
2	7.43 (s, 1H)
3	----
4	----
5	7.32 (d, 1H, $J_o=8.52$)
6	7.56 (dd, 1H, $J_o=6.9$, $J_m=0.12$)
7	3.84 (s, 3H)
8	5.29 (s, 2H)
BIFENILO (ANILLO A)	
1'	----
2'	7.38 (t, 1H, $J_o=6.78$)
3'	7.48 (m, 4H)
4'	7.48 (m, 4H)
5'	----
6'	7.77 (s, 1H)
BIFENILO (ANILLO B)	
1''	----
2''	7.66 (m, 3H)
3''	7.48 (m, 4H)
4''	7.66 (m, 3H)
5''	7.48 (m, 4H)
6''	7.66 (m, 3H)

En la **Tabla 19** podemos seguir visualizando señales aromáticas características de los espectros pasados tales como la señal del protón H-6 desplazada a 7.56 ppm que se observa como un doble de dobles que integra para 1H con constantes características $J_o=6.9$ y $J_m=0.12$.

Por otra parte, se observan otras señales características del bifenilo. Estas se encuentran separadas en la tabla para cada uno de los anillos A y B. Por ejemplo, se aprecia una señal de tipo triplete a 7.38 ppm que integra para 1 protón correspondiente al protón del anillo A que está a su vez acoplado con H-3' y H-4'. Se debería apreciar un doble de dobles, sin embargo, solo se puede cuantificar una constante tipo orto $J_o=6.78\text{Hz}$ para el protón más cercano esto puede deberse a que faltó un poco más de tiempo a la hora de analizar o a la resolución del espectro.

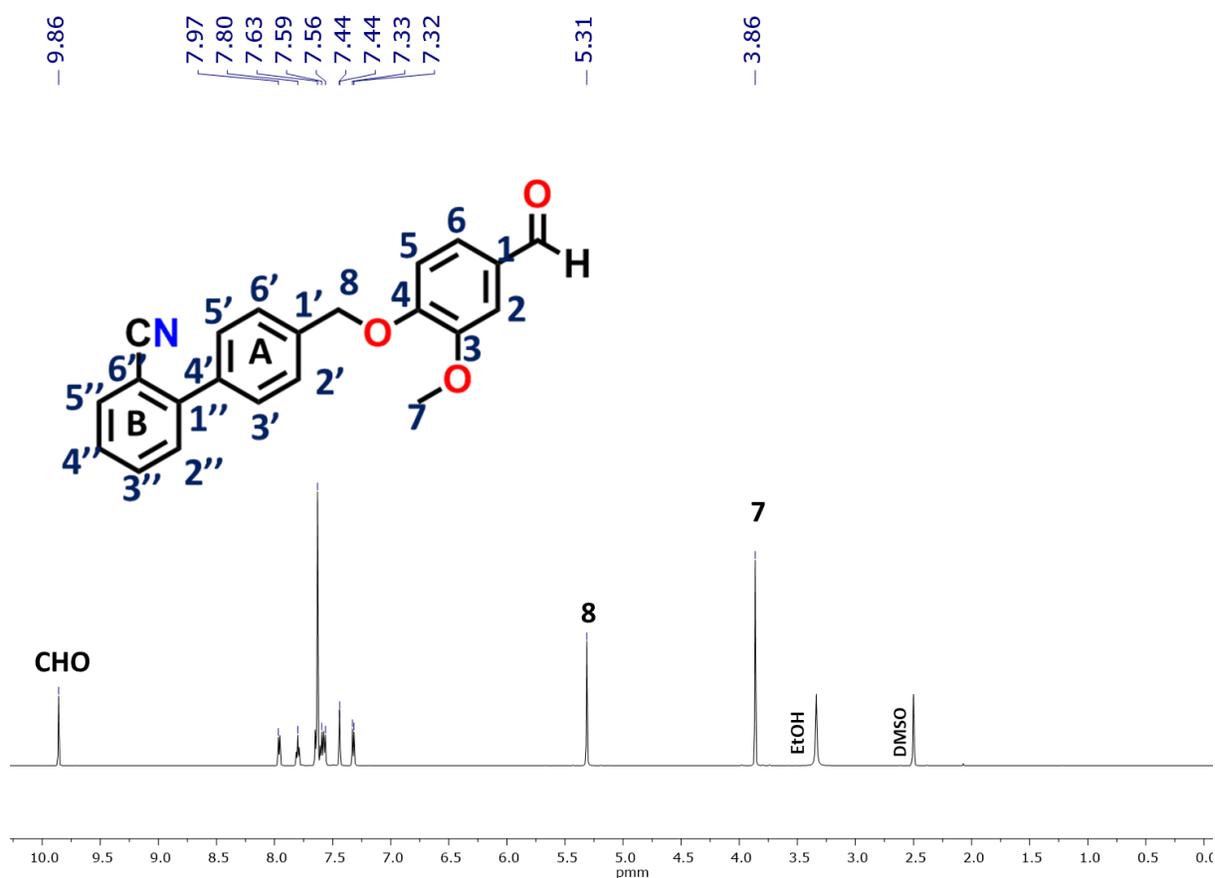
Por otra parte, en el espectro de masas, se pudo observar el ion molecular correspondiente a $m/z=318$ con una abundancia relativa muy pequeña. En el **Espectro 6** se aprecia también el pico base a $m/z=167$ perteneciente a la fragmentación del anillo de bifenilo con la extensión del metileno. Se observa otro fragmento correspondiente a una ruptura en el grupo metoxi del espaciador flexible a $m/z=151$.



Espectro 6. Espectro de masas del precursor JCS-15

Caracterización del compuesto precursor JCS-16

En el **Espectro 7** se presenta la RMN ^1H del compuesto **JCS-16** de tipo precursor. Se identificó en primer lugar, la señal característica del protón característico del aldehído, la cual aparece a frecuencias altas en 9.86 ppm, que como anteriormente se describe como un singulete ya que no acopla con ningún otro protón. Otra señal desplazada a 3.86 ppm de tipo singulete que integra para 3 protones se asignó a los hidrógenos del metoxilo de la posición 7. La señal en 5.31 ppm que integra para 2 protones, se les asignó a los protones correspondientes a la posición 8 del metileno.



Espectro 7. Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor JCS-16

A continuación, en la **Tabla 20** se aprecian cada una de las señales correspondientes a las posiciones del precursor **JCS-16**.

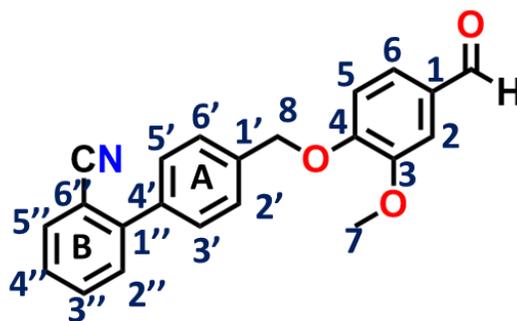


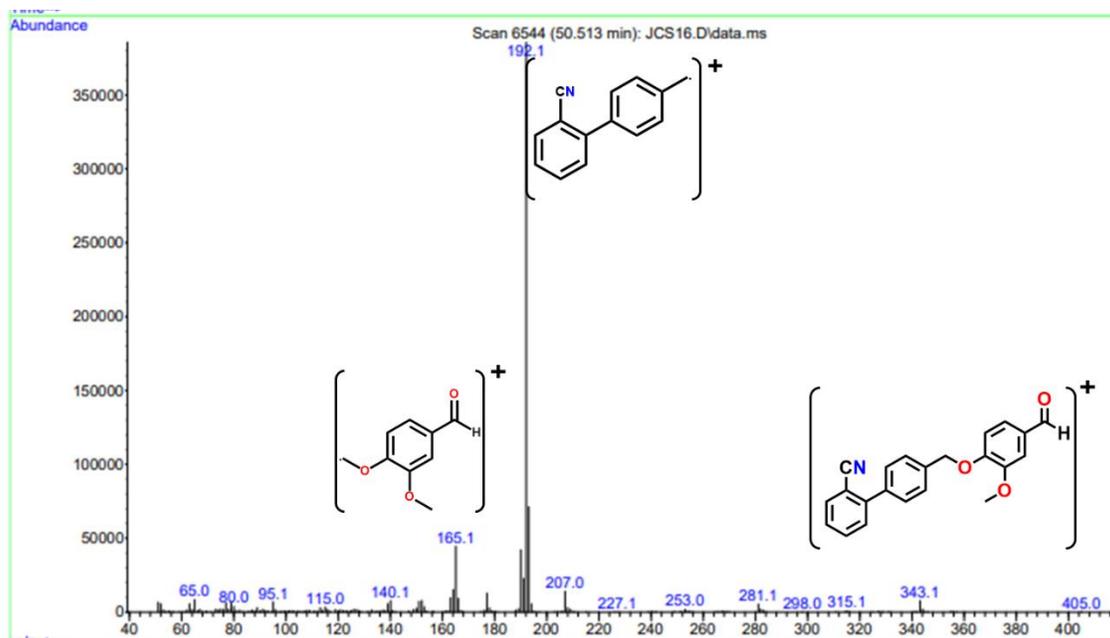
Tabla 20. Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-16

POSICIÓN	¹ H (δ , mult, H, Hz)
CHO	9.85 (s,1H)
1	----
2	7.44 (d,1H, $J_m=1.92$)
3	----
4	----
5	7.32 (d,1H, $J_o=8.22$)
6	7.56 (dd,1H, $J_o=8.4$, $J_m=1.98$)
7	3.86 (s,3H)
8	5.31 (s,2H)
BIFENILO (ANILLO A)	
1'	----
2'	7.63 (m,5H)
3'	7.63 (m,5H)
4'	----
5'	7.63 (m,5H)
6'	7.63 (m,5H)
BIFENILO (ANILLO B)	
1''	----
2''	7.59 (dd,1H, $J_o=7.86$, $J_m=2.82$)
3''	7.63 (m,5H)
4''	7.80 (t,1H, $J_o=7.45$, $J_m=3.36$)
5''	7.97 (d, 1H, $J_o=7.44$)
6''	----
CN	----

En la tabla anterior podemos apreciar señales características de los protones aromáticos que conservan todas las estructuras, tales como 2, 5 y 6 correspondientes al anillo de benceno. No obstante, en este precursor **JCS-16** se pueden observar las señales características del bifenilo que está sustituido con un grupo nitrilo.

Las señales correspondientes para los protones del anillo A son muy parecidas, se esperaba observar una señal para las posiciones 2' y 6' así como para 3' y 5' ya que son protones magnéticamente equivalentes. Sin embargo, las señales salen traslapadas formando un multiplete que incluso integra para 5H, uno de ellos correspondiente a la posición 3'' del anillo B. Se destaca otra señal característica a 7.59 ppm que aparece como doble de dobles y posee constantes $J_o=7.86\text{Hz}$ y $J_m=2.82\text{Hz}$ que corresponde al protón H-2'' que acopla con H-3'', H-4'' e incluso H-5'' del anillo B.

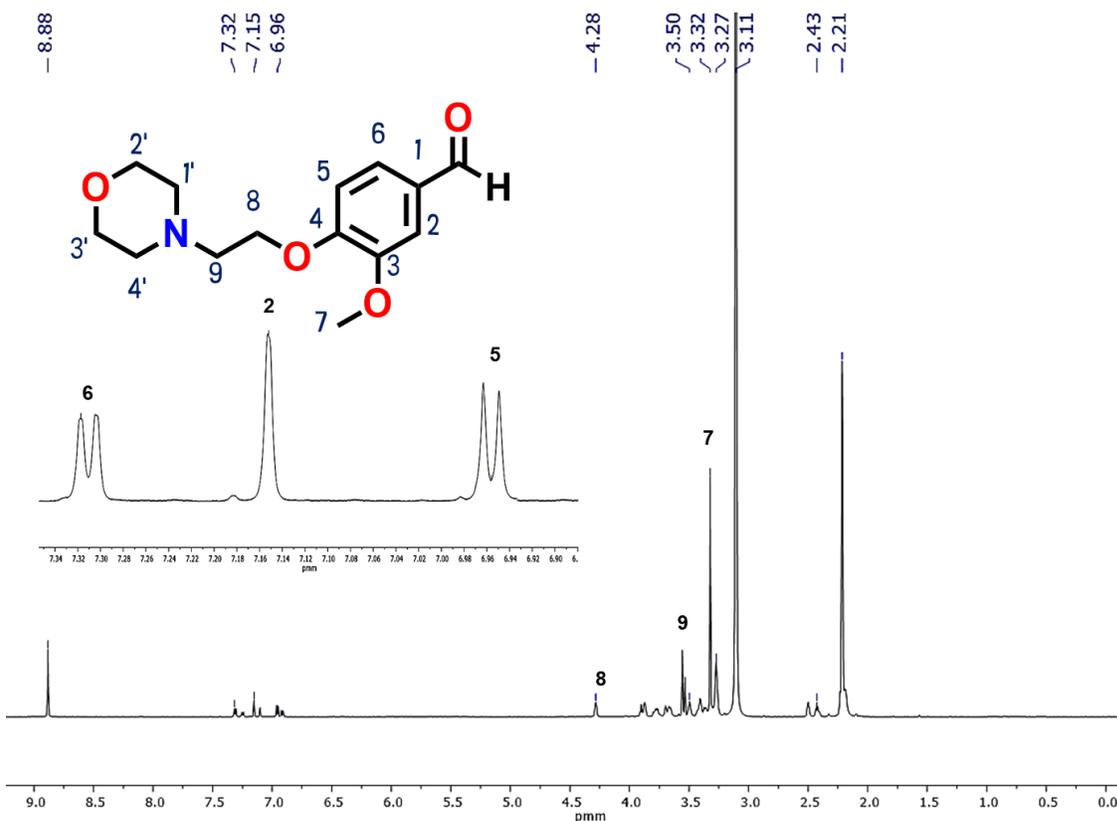
Por otra parte, en el **Espectro 8** de masas, se pudo observar el ion molecular correspondiente a $m/z=343.1$ a pesar de no ser muy estable como se aprecia en su abundancia. Asimismo, se observa como pico base a $m/z=192.1$ a la fragmentación del anillo de bifenilcarbonitrilo con la extensión del metileno. Se observa otro fragmento parecido al que se describe en el **Espectro 6**, $m/z=165.1$



Espectro 8. Espectro de masas del precursor **JCS-16**

Caracterización del compuesto precursor JCS-17

En el **Espectro 9** se presenta la RMN ^1H del compuesto precursor **JCS-17**. Se identificó en primer lugar, la señal característica del protón del aldehído, la cual aparece a frecuencias altas en 8.88 ppm, que como anteriormente se describe como un singulete sin ningún acoplamiento vecino. Otra señal desplazada a 3.32 ppm de tipo singulete que integra para 3 protones correspondientes al metileno de la posición del H-7. La señal en 4.28 ppm que integra para 2 protones, se le asignó a los protones correspondientes a la posición H-8 del etileno distal al oxígeno. Mientras que al etileno proximal se le asignó la señal a frecuencias más bajas. Las señales características para los protones alifáticos del anillo de morfolina se pudieron identificar de igual forma a campo alto.



Espectro 9. Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor **JCS-17**

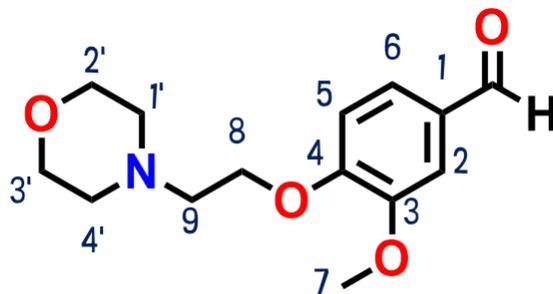
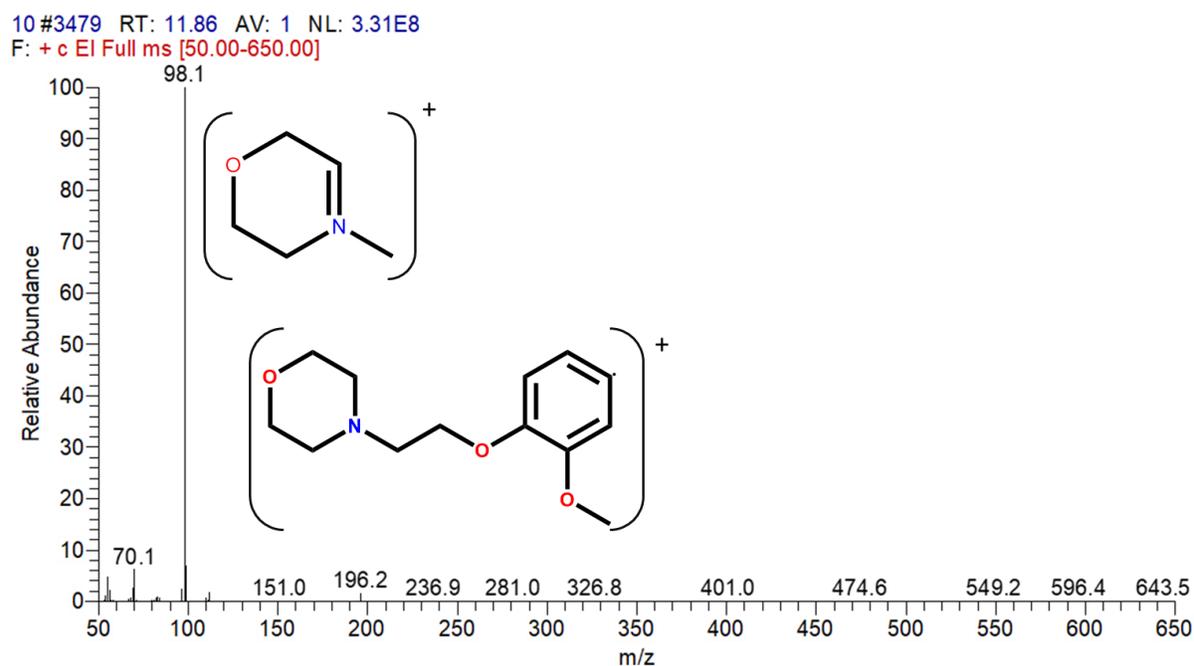


Tabla 21. Desplazamientos químicos del compuesto precursor *JCS-17*

POSICIÓN	¹ H (δ , mult, H, Hz)
CHO	8.88 (s, 1H)
1	-----
2	7.15 (d, 1H, $J_m=1.92$)
3	-----
4	-----
5	6.96 (d, 1H, $J_o=8.28$)
6	7.32 (dd, 1H, $J_o=9.06$, $J_m=1.92$)
7	3.32 (s, 3H)
8	4.28 (t, 2H)
9	3.50 (t, 2H)
MORFOLINA	
1'	3.27 (t, 4H)
2'	2.43 (t, 4H)
3'	2.43 (t, 4H)
4'	3.27 (t, 4H)

En la **tabla 21** anterior se aprecian los desplazamientos de cada una de ellas, donde se observó tanto para los protones de las posiciones 2' y 3' una sola señal a 2.43 ppm, así como para 1' y 4' a 3.27 ppm ya que ambos pares de protones son química y magnéticamente equivalentes.

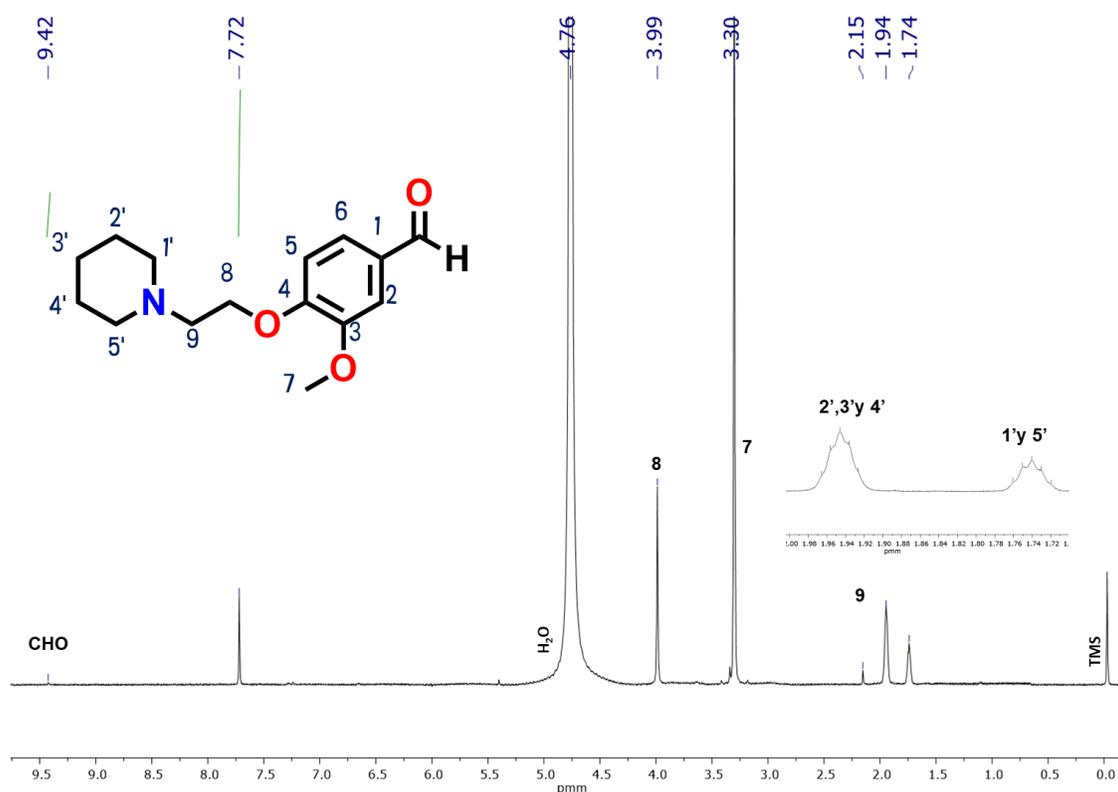
Por otra parte, en el **Espectro 10** correspondiente al precursor **JCS-17** no fue posible observar el ion molecular. Sin embargo, se aprecia un fragmento como pico base con abundancia relativa del 100% a $m/z=98.1$ [M-167.03] correspondiente a una posible ruptura heterolítica en la posición 9 del espaciador flexible. Se observa también un fragmento $m/z=236$ correspondiente a una ruptura homolítica, el fragmento obtenido sufre una ruptura en la posición 1 y correlaciona a la pérdida del grupo aldehído CHO [M-29].



Espectro 10. Espectro de masas del precursor JCS-17

Caracterización del compuesto precursor JCS-18

En el **Espectro 11** se presenta la RMN ^1H del compuesto precursor **JCS-18**. En este se identificó en primer lugar, la señal característica del protón del aldehído, la cual aparece a frecuencias altas en 9.42 ppm, que como anteriormente se describe en los espectros, es un singlete. Se observa otra señal desplazada a 7.72 ppm de tipo singlete que integra para 3 protones correspondientes al anillo aromático. No obstante, se discute que este espectro no tuvo el tiempo suficiente de análisis y por ello se observa una sola señal cuando se esperaban 3 de tipo aromáticas. Las señales alifáticas por otra parte se aprecian mejores, en 3.99 ppm se observa un singlete para 2 protones correspondientes a la posición H-8 del etileno distal al oxígeno. Mientras que al etileno proximal se le asignó la señal a frecuencias más bajas 2.15 ppm. La señal correspondiente al metoxilo se distingue a 3.30 ppm e integra para 3 protones (**Tabla 22**).



Espectro 11. Espectro de RMN de ^1H del compuesto precursor **JCS-18**

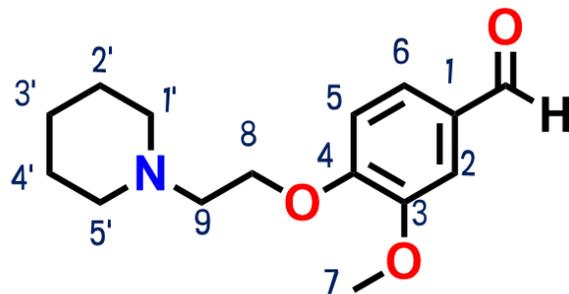
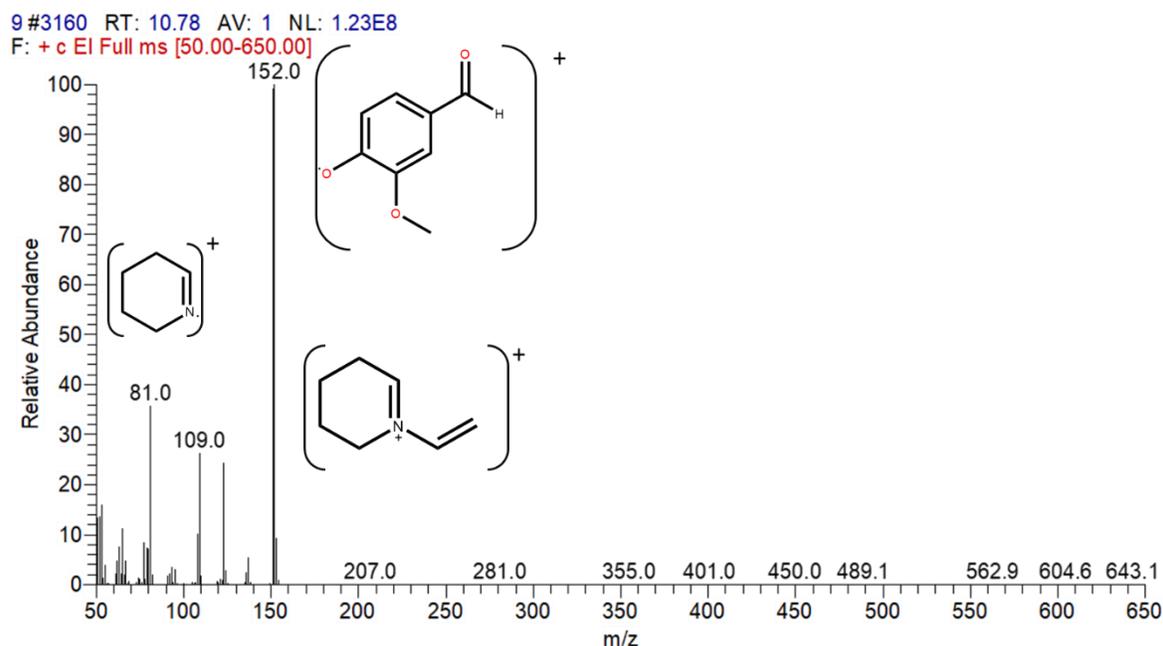


Tabla 22. Desplazamientos químicos del compuesto precursor JCS-18

POSICIÓN	¹ H (δ, mult, H, Hz)
CHO	9.42 (s, 1H)
1	-----
2	7.72 (s, 3H)
3	-----
4	-----
5	7.72 (s, 3H)
6	7.72 (s, 3H)
7	3.30 (s, 3H)
8	3.99 (s, 2H)
9	2.15 (t, 2H)
PIPERIDINA	
1'	1.74(m, 4H)
2'	1.794 (t, 6H)
3'	1.94 (t, 6H)
4'	1.94 (t, 6H)
5'	1.74 (m, 4H)

Las señales características para los protones alifáticos del anillo de morfolina se pudieron identificar de igual forma a campo alto. Se observan como multipletes ya que en su entorno acoplan con más de un protón vecino. No obstante, no se distinguen como tal sus constantes de acoplamiento. Para los protones 1' y 2' se observa un multiplete que integra para 4H entre 1.77-1.72ppm. Mientras que para los protones 2',3' y 4' se aprecia otro singulete que integra esta vez para 6H a 1.98-1.92 ppm a pesar de que los protones de la posición 3' no son ni química ni magnéticamente equivalentes.

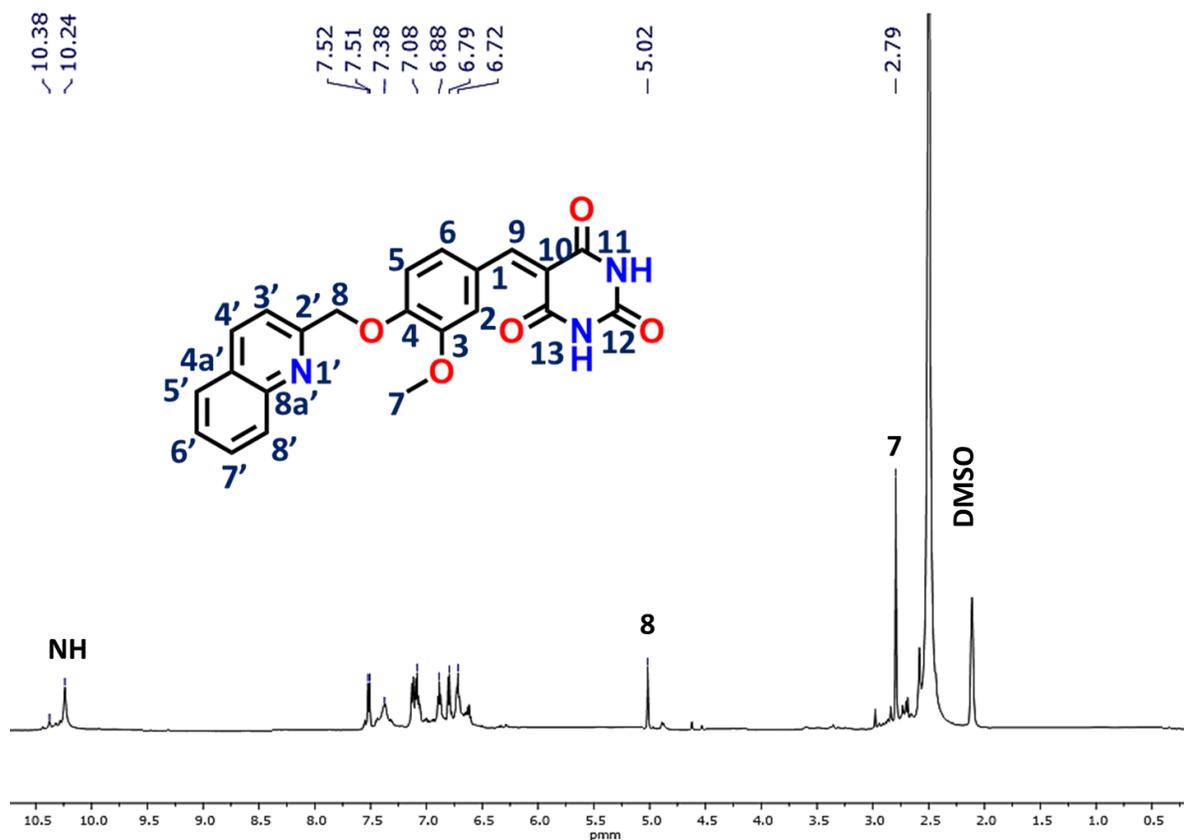
En el **Espectro 12** correspondiente al precursor **JCS-18** fue posible observar como pico base correspondiente a un fragmento $m/z=152.0$ [M-111.15] obtenido posiblemente por una ruptura de tipo homolítica entre el grupo metoxilo del espaciador flexible. Se identificaron también otros fragmentos correspondientes a $m/z=81.0$ [M-182.12] y $m/z=109.0$ [M-154.15] que se obtienen mediante patrones de fragmentación de la región donde el sustituyente de piperidina se reemplaza.



Espectro 12. Espectro de masas del precursor **JCS-18**

Caracterización del compuesto Final JCS-1

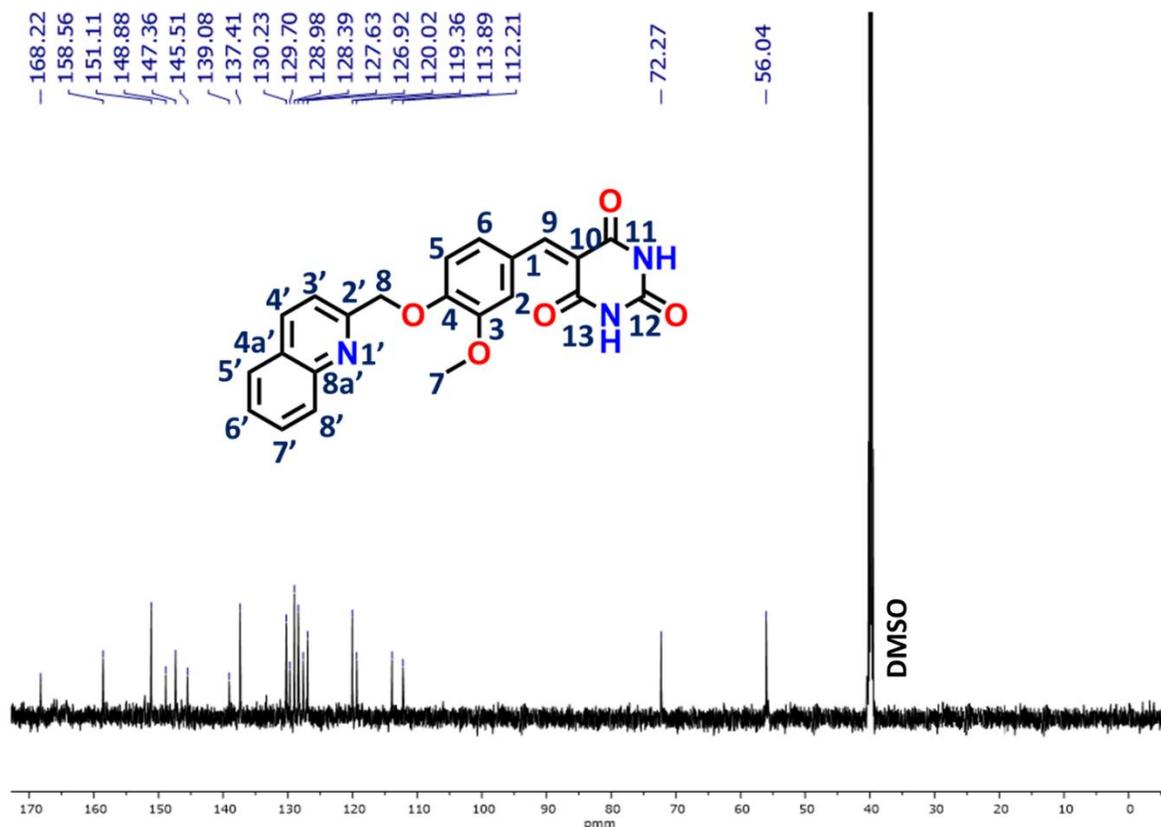
En el **Espectro 13** se presenta la RMN ^1H del compuesto final **JCS-1**, donde se observan las señales características de la molécula. Se observa una señal que traslapa, pero se lograron detectar dos desplazamientos independientes que pertenecen a los protones característicos de las imidas del ácido barbitúrico. Estos aparecen en 10.38 y 10.24 ppm como señales de tipo singulete. Otra señal que se distingue fácilmente a 2.79 ppm de tipo singulete, que integra para 3 protones corresponde a los hidrógenos del metoxilo de la posición 7. La señal en 5.02 ppm que integra para 2 protones y se aprecia como un singulete, corresponde al metileno. La señal esperada correspondiente al metino de la posición 9, se identificó en 7.52 ppm correspondiente a la formación de doble enlace de tipo bencilideno.



Espectro 13. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final **JCS-1**

Por otra parte, en el espectro de ^{13}C (**Espectro 14**), se apreciaron señales correspondientes para **JCS-1**. Destacamos las principales a 56.04 ppm una señal correspondiente al metoxilo de la posición C-7. Seguido de este a 72.27 ppm se observa otra señal que corresponde al metileno de la posición C-8. Una señal característica que esperábamos ver es la de la formación del doble enlace correspondientes a las posiciones C-9 y C-10, estas se identificaron en 151.1 y 119 ppm respectivamente.

Otras señales esperadas fueron las de los carbonos de los carbonilos del ácido barbitúrico. Estas se esperaban en frecuencias altas. Se observaron a 168.2 ppm una señal correspondiente a la posición C-12 que es la más desplazada, así también a 148.8 y 147.3 ppm otras dos señales correspondientes a las posiciones C-10 y C-13. Esto confirmó que la estructura del compuesto **JCS-1** estaba ya sintetizada y purificada (**Tabla 23**).



Espectro 14. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final **JCS-1**

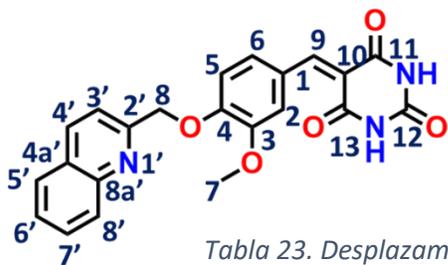
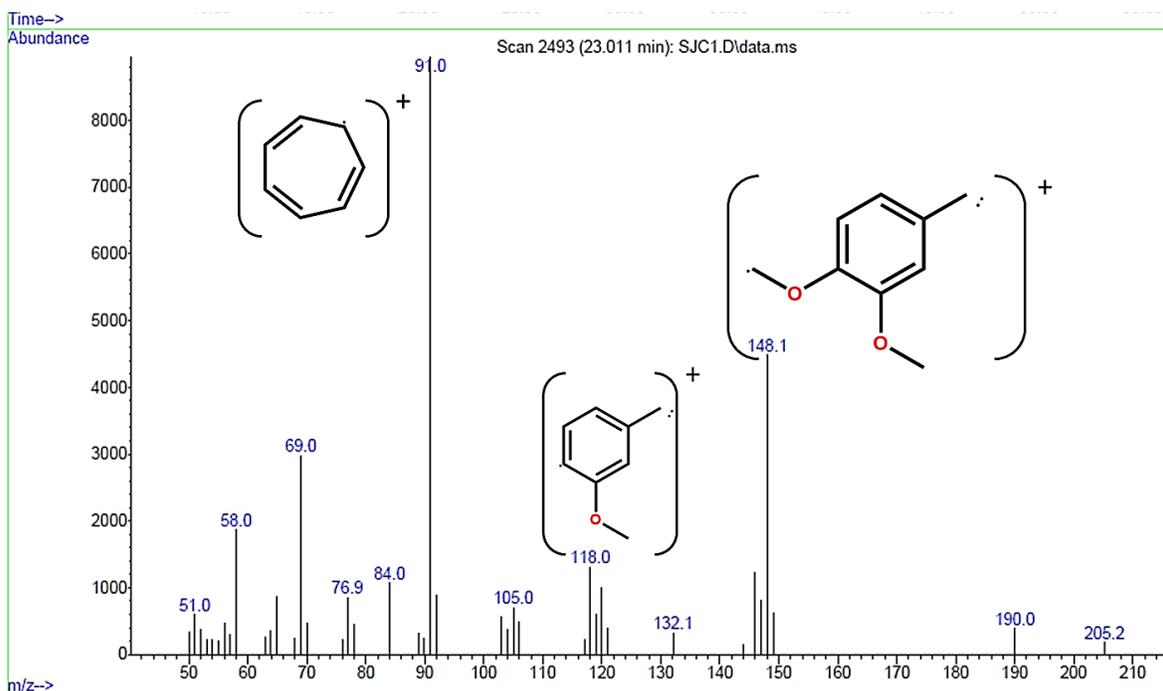


Tabla 23. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-1

POSICIÓN	¹ H (δ, mult, H, Hz)	¹³ C (δ)
1	----	126.9
2	6.72 (t,1H)	112.2
3	----	145.5
4	----	145.5
5	6.79 (d,1H, <i>J</i> _o =7.56)	113.8
6	7.08 (m, 3H)	128.3
7	2.79 (s, 3H)	56.0
8	5.02 (s, 2H)	72.2
9	7.52 (s, 1H)	151.1
10	----	119.3
11	----	148.8
12	----	168.2
13	-----	147.3
NH	10.38 (s, 1H)	-----
NH	10.24 (s, 1H)	-----
QUINOLINA		
1'	----	----
2'	----	158.2
3'	6.88 (t, 1H)	120.0
4'	7.51 (s, 1H)	139.0
4a'	----	----
5'	7.08 (m, 3H)	128.9
6'	7.08 (m, 3H)	127.63
7'	7.38 (ddd, 1H, <i>J</i> _o =6.9)	130.23
8'	7.38 (ddd, 1H, <i>J</i> _o =6.9)	129.7
8a'	----	133.9

Finalmente, en el **Espectro 15** se aprecian los fragmentos principales que se obtuvieron del compuesto final **JCS-1**. No se aprecia el ion molecular. Sin embargo, se puede visualizar el pico base, correspondiente al ion tropilio que se identifica a $m/z=91$ y es característico en las moléculas que poseen el fragmento bencilo [$C_6H_6-CH_2-R$]. A partir de la ionización, se forma este fragmento de tipo catión [$C_6H_6-CH_2^+$] que se reordena en forma de un anillo de 7 miembros, mejor conocido como ion tropilio [$C_7H_7^+$], altamente estable.

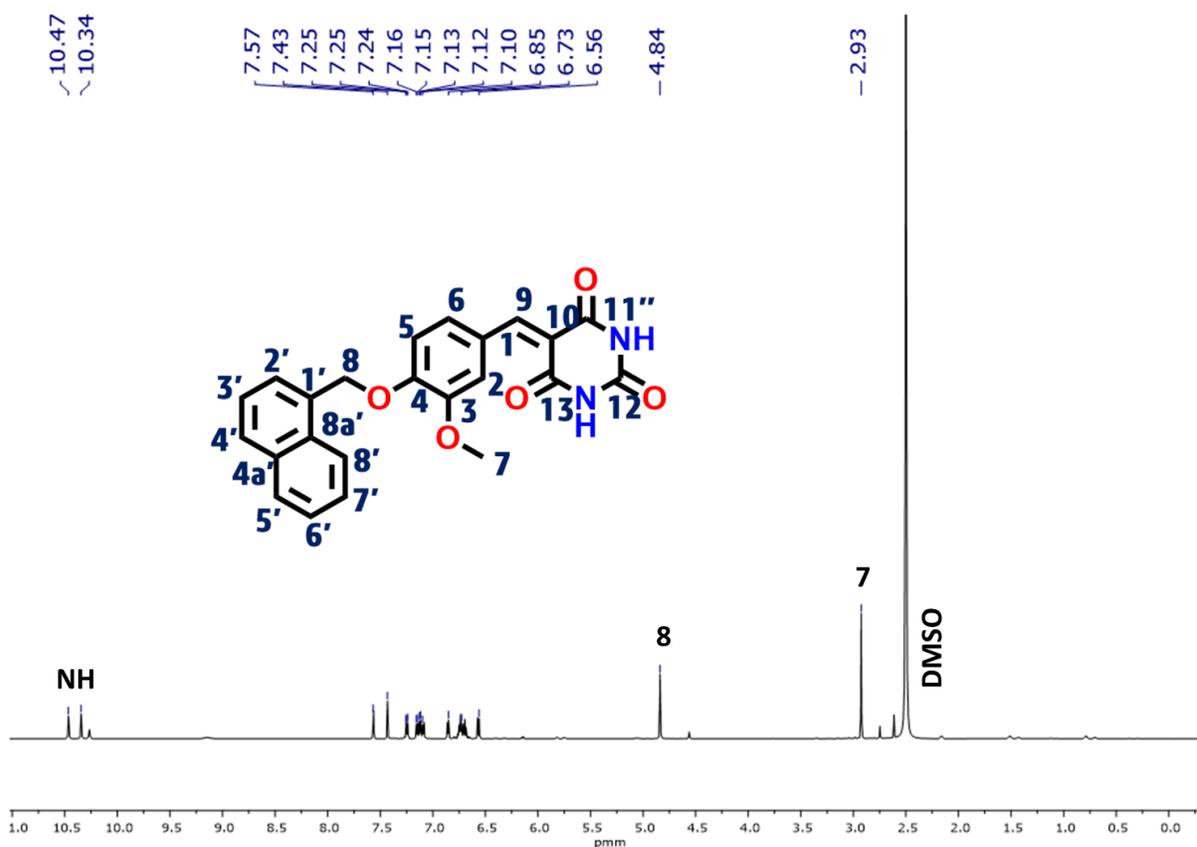
Por otra parte, se observan otros fragmentos en $m/z=148$, correspondiente a la parte de la región aromática que conserva parte del espaciador flexible y el sustituyente de tipo metoxilo en posición meta. Otro de los fragmentos que se identifica fácilmente en $m/z=118$ el cual corresponde al fragmento que se observa siendo parte del anillo aromático con un sustituyente metoxi y el CH que conecta hacia la región ácida.



Espectro 15. Espectro de masas del compuesto **JCS-1**

Caracterización del compuesto final JCS-2

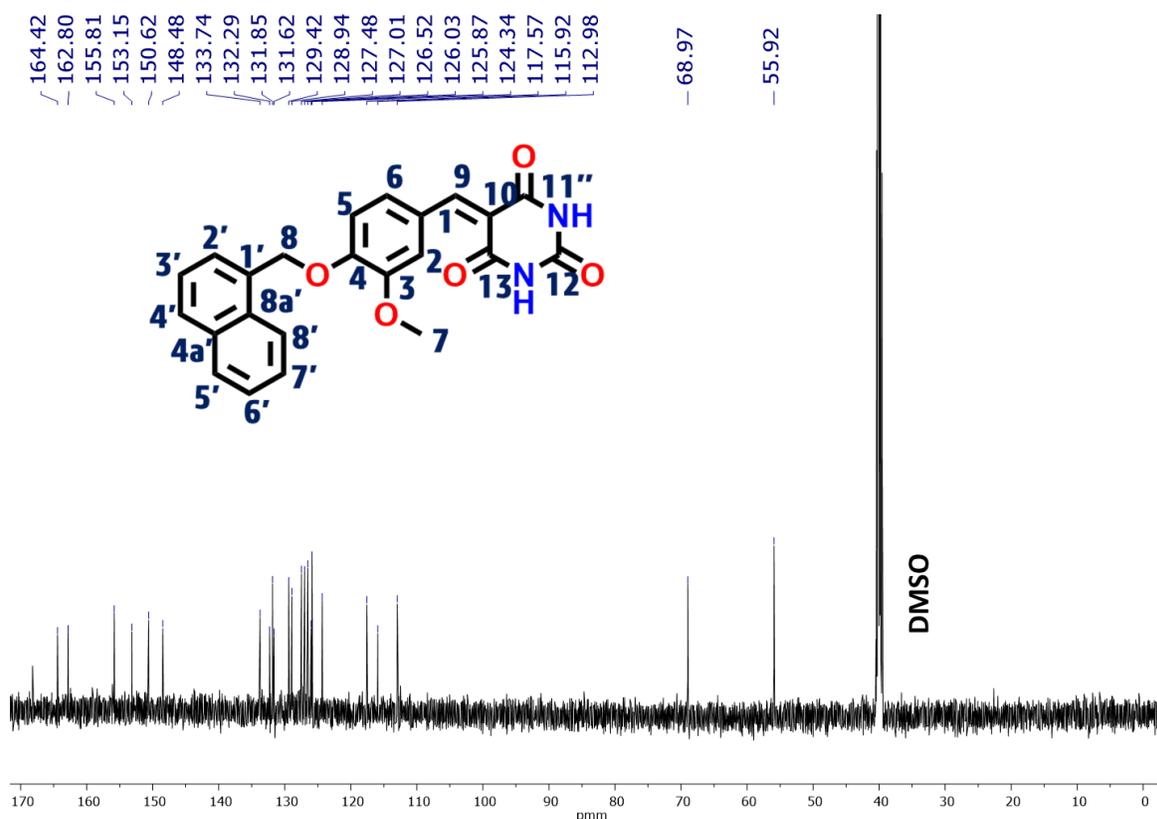
En el **Espectro 16** se presenta la RMN ^1H del compuesto final **JCS-2** donde se observan las señales correspondientes. Se observan dos señales respectivas a los protones característicos de las imidas del ácido barbitúrico, las cuales aparecen en 10.4 y 10.3 ppm en frecuencias altas (campo bajo). Otra señal que se distingue fácilmente desplazada a 2.9 ppm de tipo singulete que integra para 3 protones correspondientes a los hidrógenos del metoxilo. La señal en 4.83 ppm que integra para 2 protones y se aprecia como un singulete, corresponde al metileno de la posición H-8. Asimismo, las señales aromáticas se conservan como en los precursores, con sus respectivos acoplamientos, tanto para el anillo de naftaleno como para el del benceno. La señal que integra para un protón y corresponde a la formación del doble enlace bencilideno de la posición H-9, se observó a 7.43ppm.



Espectro 16. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final **JCS-2**

Asimismo, en el **Espectro 17**, se apreciaron otras señales correspondientes para **JCS-2**. Destacamos las principales a 55.9 ppm un singulete correspondiente al metoxilo de la posición C-7. Seguido de este a 68.9 ppm se observa otra señal que corresponde al metileno de la posición C-8. Las señales características que esperábamos ver correspondiente a las posiciones C-9 y C-10, se identificaron en 153.1 y 117.5 ppm respectivamente, esta última menos desplazada que la del compuesto **JCS-1**, pero confirma la formación del doble enlace de tipo bencilideno.

Otras señales esperadas fueron las de los carbonilos del ácido barbitúrico. Estas se esperaban en frecuencias altas y se observan a 164ppm una señal correspondiente a la posición C-12 que es la más desplazada, así también a 162.8 y 155.8 ppm otras dos señales correspondientes a las posiciones C-10 y C-13. Esto confirmó que la estructura del compuesto **JCS-2** estaba ya sintetizada y purificada (**Tabla 24**).



Espectro 17. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto final JCS-2

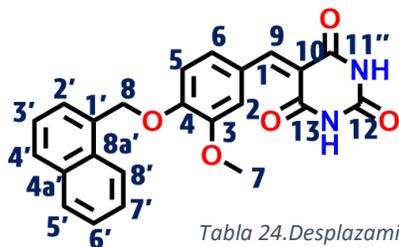
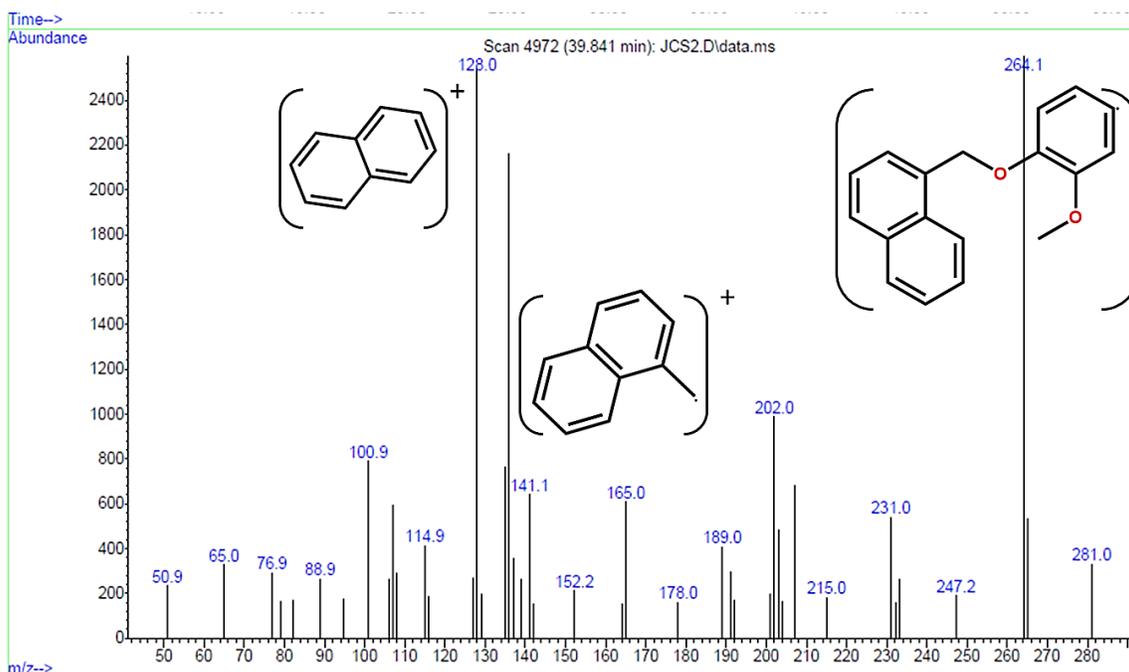


Tabla 24. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-2

POSICIÓN	¹ H (δ , mult, H, Hz)	¹³ C (δ)
1	----	127.0
2	7.57 (d,1H, $J_m=2.1$)	112.9
3	----	150.6
4	----	148.4
5	6.56 (d,1H, $J_o=8.58$)	115.9
6	7.08 (dd,1H, $J_o=6.8, J_m=2.04$)	126.0
7	2.93 (s,3H)	55.9
8	4.84 (s,2H)	68.9
9	7.43 (s,1H)	153.1
10	----	117.5
11	----	162.7
12	----	164.4
13	----	155.8
NH	10.47	-----
NH	10.34	-----
NAFTALENO		
1'	----	131.8
2'	6.85 (d,1H, $J_o=6.96$)	127.4
3'	6.73 (m,3H)	124.3
4'	7.12 (d,1H, $J_o=8.34$)	128.9
4a'	----	133.7
5'	7.16 (m,1H, $J_o=6.78$)	129.4
6'	6.73(m,3H)	125.8
7'	6.73(m,3H)	126.5
8'	7.24 (m,1H, $J_o=7.5$)	131.6
8a'	----	132.2

En el siguiente **Espectro 18**, se aprecian los fragmentos principales del compuesto final **JCS-2**. En donde destacamos a los fragmentos con mayor abundancia relativa correspondientes en $m/z=128$ y $m/z=263$, el primero de ellos perteneciente al catión del sustituyente naftaleno en la región aromática, el segundo fragmento al fragmento que contempla la región del fragmento hidrofóbico, el espaciador flexible y el anillo aromático.

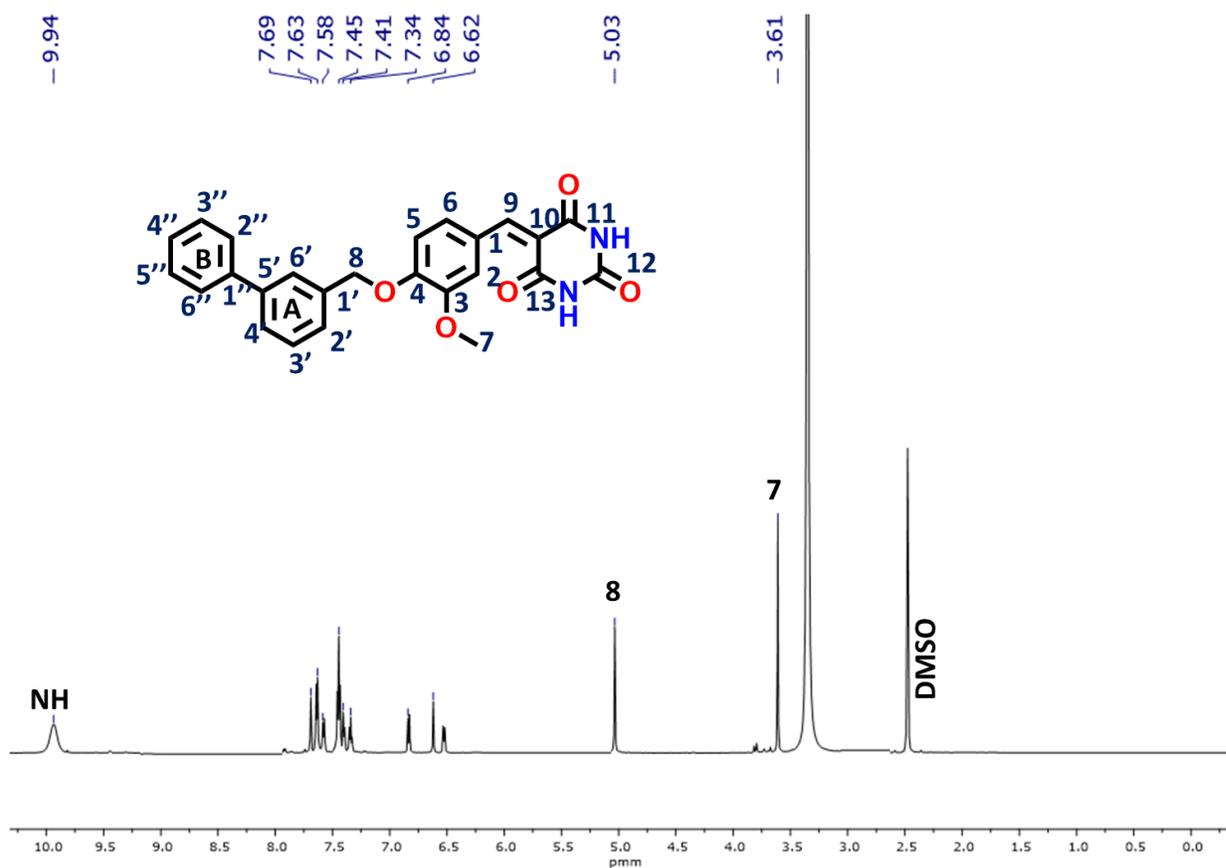
Asimismo, se observa en $m/z=141$ otro fragmento con una menor abundancia relativa correspondiente al anillo de naftaleno unido al metileno formando ahora un catión. En este espectro no se apreció en ion molecular.



Espectro 18. Espectro de Masas del compuesto final JCS-2

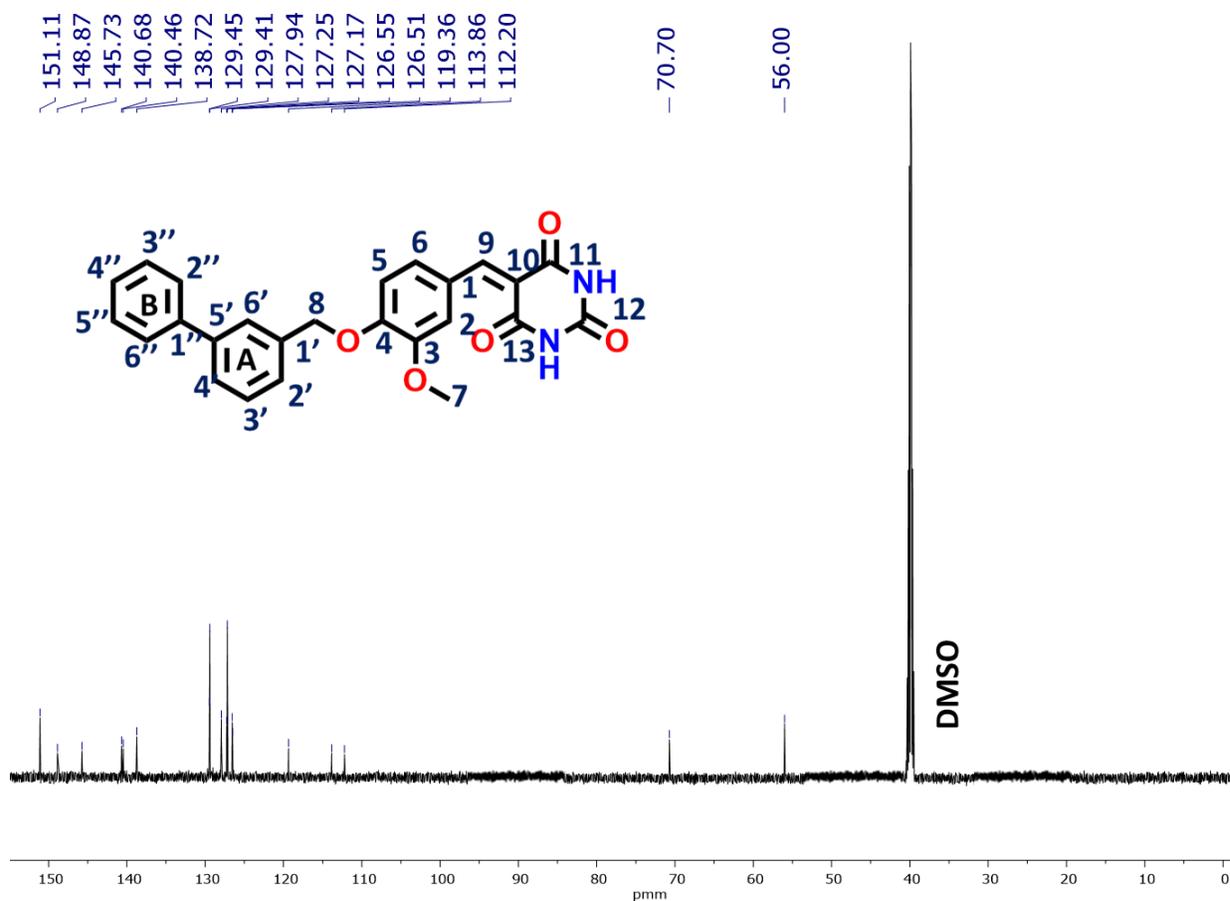
Caracterización del compuesto final JCS-3

En el **Espectro 19** se presenta la de RMN ^1H del compuesto final **JCS-3** donde se observan las señales de los protones característicos. En este caso, se observó solo una señal correspondiente a los dos protones de tipo imida del ácido barbitúrico, esta se desplazó en 9.94 ppm y su integral corresponde a H-2. Las otras señales que se distinguen fácilmente a 3.61 ppm y 5.03 ppm corresponden al metoxilo y metileno de las posiciones H-7 y H-8 respectivamente, ambos de tipo singulete.



Espectro 19. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-3.

La señal correspondiente al protón de la posición H-9 que forma el bencilideno apareció desplazada a 7.68 ppm como un singulete. Esto y la ausencia de las señales del aldehído nos confirman nuevamente la formación del producto **JCS-3** de la condensación de Knoevenagel.



Espectro 20. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-3

En el **Espectro 20** correspondiente a ^{13}C del compuesto final **JCS-3**, se identificaron señales características tales como la señal de los carbonos pertenecientes al anillo del ácido barbitúrico que se unen a oxígenos, estos en las posiciones que mantienen desplazamientos característicos como se observaron en los espectros anteriores. A 151.1ppm se observa una señal para C-11 y C-12, a 148.8 ppm correspondiente a la posición C-12.

Otras señales características que se repiten en la serie B son las de la posición C-10 y C-9. Mientras que a 119 ppm corresponde al C-10 del anillo del ácido barbitúrico que cambia su hibridación a sp^2 . Y otra más que se desplaza a 138 ppm correspondiente a la posición C-9 de este enlace bencilideno. En la siguiente **Tabla 25**, se aprecian los desplazamientos químicos correspondientes para **JCS-3**.

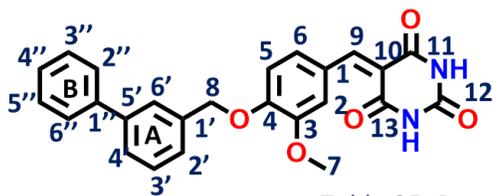
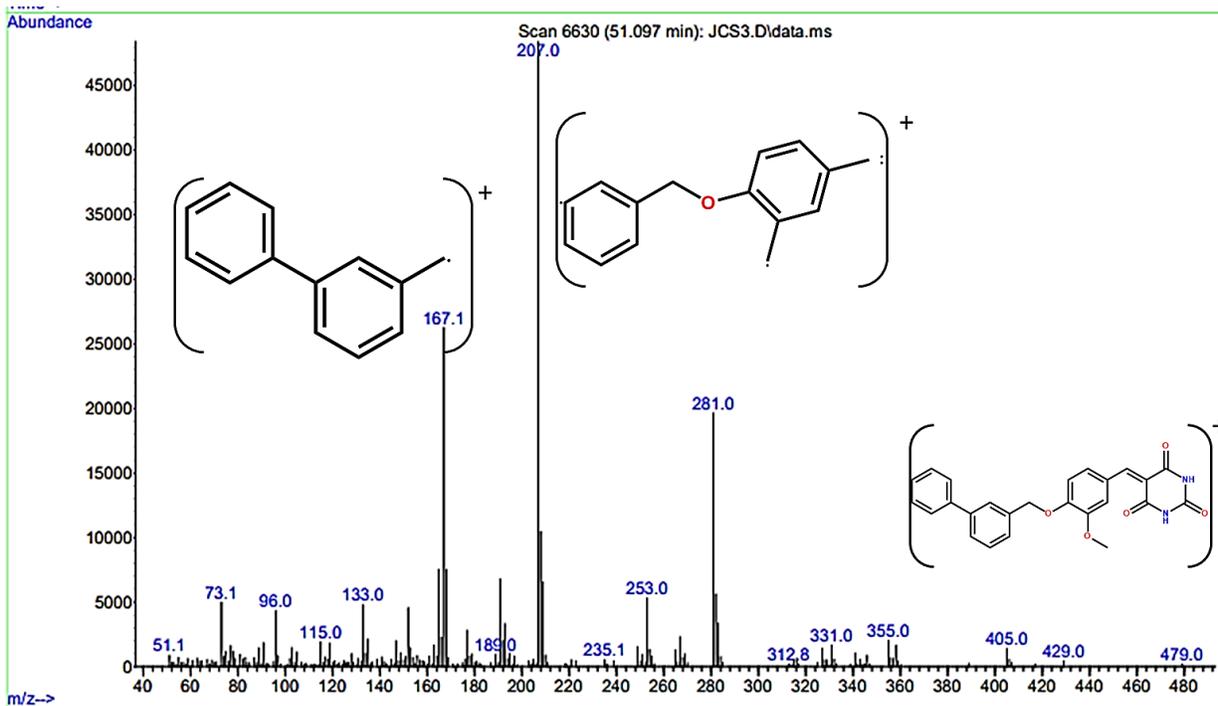


Tabla 25. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-3

POSICIÓN	^1H (δ , mult, H, Hz)	^{13}C (δ)
1	----	----
2	6.62 (s,2H)	112.2
3	----	140.6
4	----	140.4
5	6.84 (d,1H, $J_o=7.62$)	113.8
6	7.41 (d,1H, $J_o=7.32$)	145.7
7	3.61 (s,3H)	55.9
8	5.03 (s, 2H)	70.7
9	7.68 (s, 1H)	138.7
10	----	119.3
11	----	151.1
12	----	148.8
13	----	151.1
NH	9.94 (s, 2H)	----
NH	9.94 (s, 2H)	----
BIFENILO ANILLO A		
1	----	----
2	7.58 (d,1H, $J_o=7.56$)	126.54
3	7.45 (t,3H, $J_o=7.62$)	127.9
4	7.39 (d,1H, $J_o=7.56$)	126.51
5	----	----
6	6.62 (s,2H)	127.2
BIFENILO ANILLO B		
1	----	----
2	7.63 (d,2H, $J_o=7.56$)	127.1
3	7.45 (t,3H, $J_o=7.62$)	129.40
4	7.34 (t,1H, $J_o=7.38$)	129.45
5	7.45 (t,3H, $J_o=7.62$)	129.40
6	7.63 (d,2H, $J_o=7.56$)	127.1

En el siguiente **Espectro 21** de masas es posible apreciar los fragmentos con mayor estabilidad correspondientes al compuesto final **JCS-3** de la serie B. En este espectro podemos apreciar el ion molecular $m/z=429$ correspondiente al catión $[M+1]$.

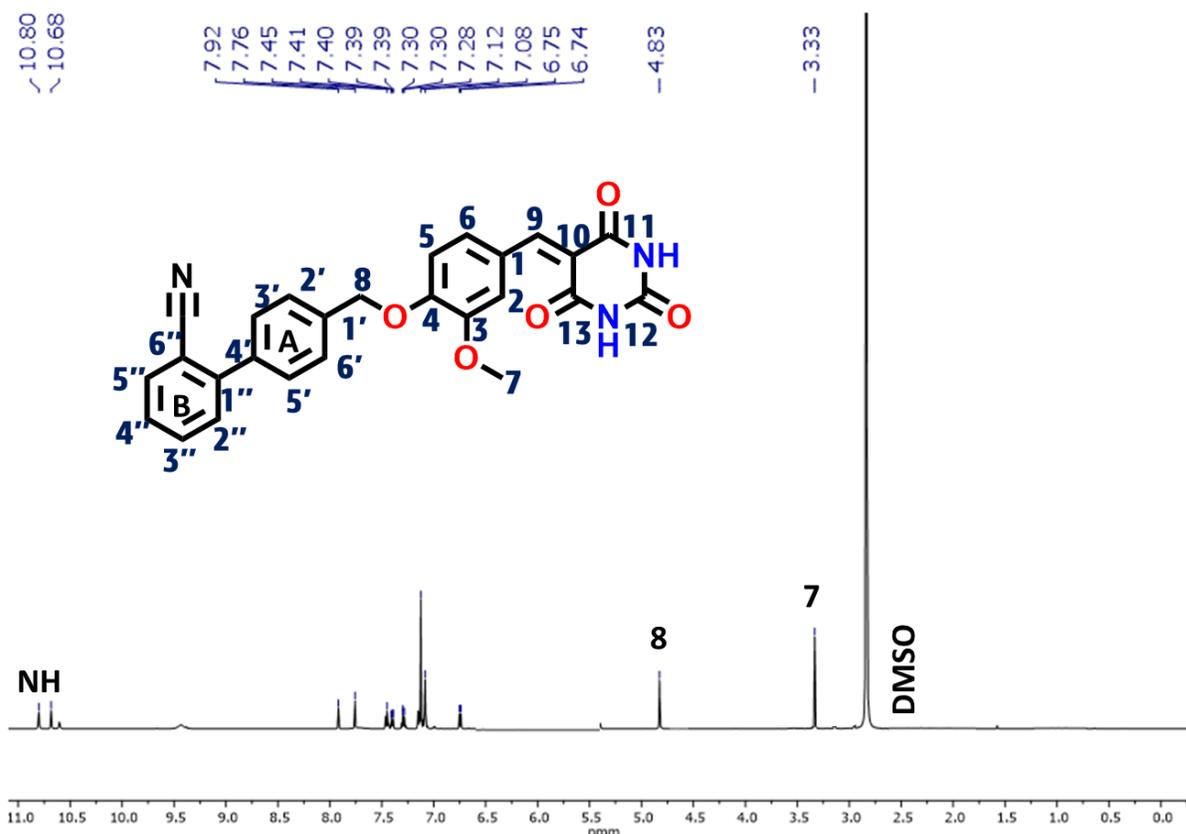
Por otra parte, se visualiza con mayor abundancia relativa un catión fragmentado en $m/z=207$ el cual posee el anillo de la región aromática, el espaciador flexible con un solo anillo del bifenilo y los sustituyentes CH y CH₂ de las posiciones 1 y 3 del anillo. Otra estructura que se identifica en $m/z=167$, corresponde al fragmento del bifenilo unido al metileno correspondiente a una ruptura homolítica $[M-261]$.



Espectro 21. Espectro de masas del compuesto final **JCS-3**

Caracterización del compuesto final JCS-4

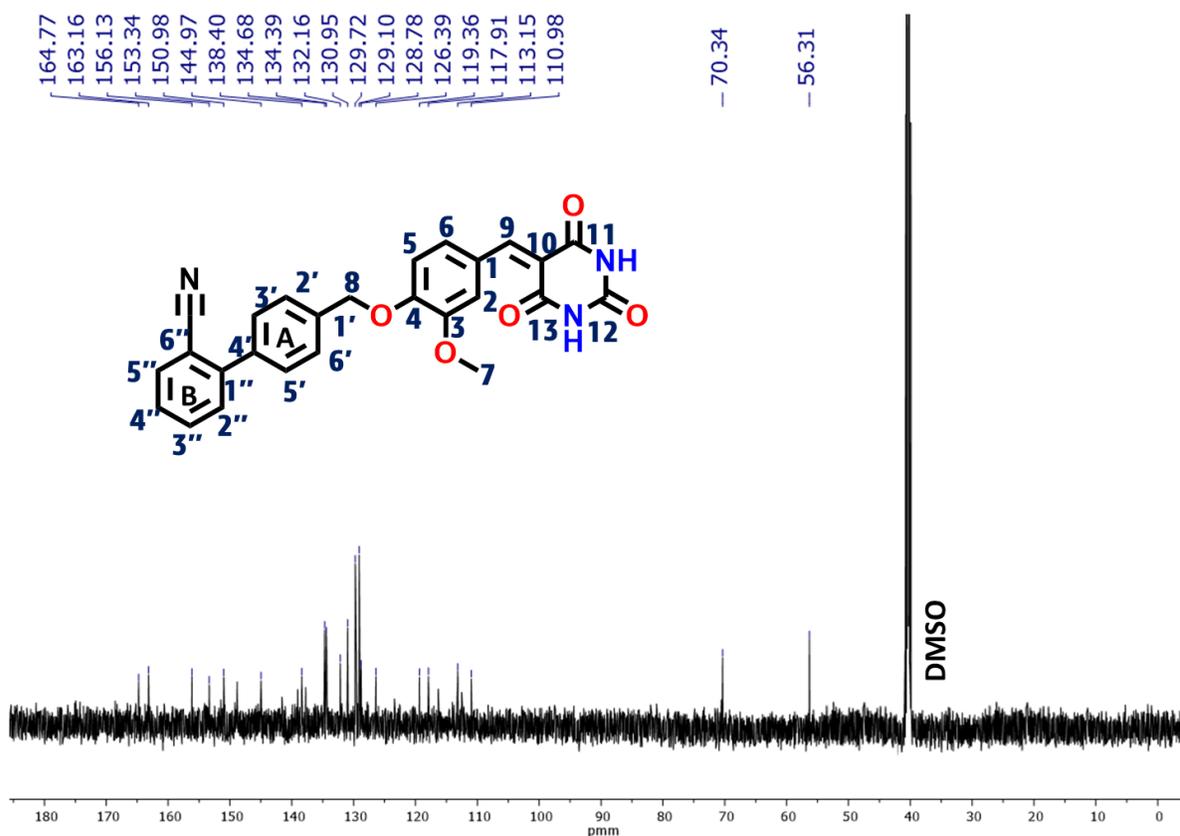
En el **Espectro 22** se presenta la RMN ^1H del compuesto final **JCS-4** donde se observan las señales de los protones característicos. Se observaron dos señales a 10.80 y a 10.68 ppm que corresponden a los protones tipo imidas del anillo del ácido barbitúrico. Asimismo, se aprecian señales en campo alto correspondientes a las posiciones 7 y 8 que se desplazan a 4.83 y 3.33 ppm y que integran para 3H y 2H respectivamente al metoxilo y al metileno. Otra señal por considerar en este espectro del compuesto final **JCS-4** fue la correspondiente a la posición H-9 que se identificó a 7.76 ppm y que corresponde al protón del enlace bencilideno que se forma en la condensación de Knoevenagel.



Espectro 22. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final **JCS-4**.

Por otro lado, en el **Espectro 23** correspondiente a ^{13}C del compuesto final **JCS-4**, se identificaron otras señales características tales como la señal de los carbonos pertenecientes al anillo del ácido barbitúrico que se unen a oxígenos, estos en las posiciones que mantienen desplazamientos característicos como se observaron en los espectros anteriores. A 164.7 ppm se observa una señal para C-12, a 163.1 ppm correspondiente a la posición C-11 y a 156.13 ppm perteneciente a la posición C-13.

Otras señales características de la serie B son las de la posición C-10 y C-9. A 119.3 ppm correspondiente a la primera y otra más que se desplaza a 153.3 ppm correspondiente a la posición 9 del enlace bencilideno. En este espectro se esperó también la señal correspondiente al carbono del grupo nitrilo (CN). Esta se identificó a 117 ppm. En la siguiente **Tabla 26**, se aprecian los desplazamientos químicos correspondientes al compuesto **JCS-4**.



*Espectro 23. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final **JCS-4***

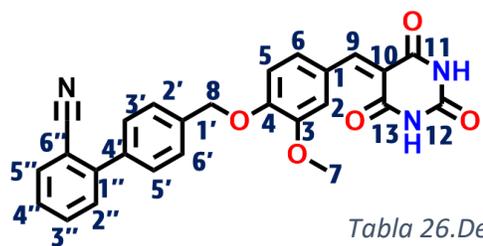
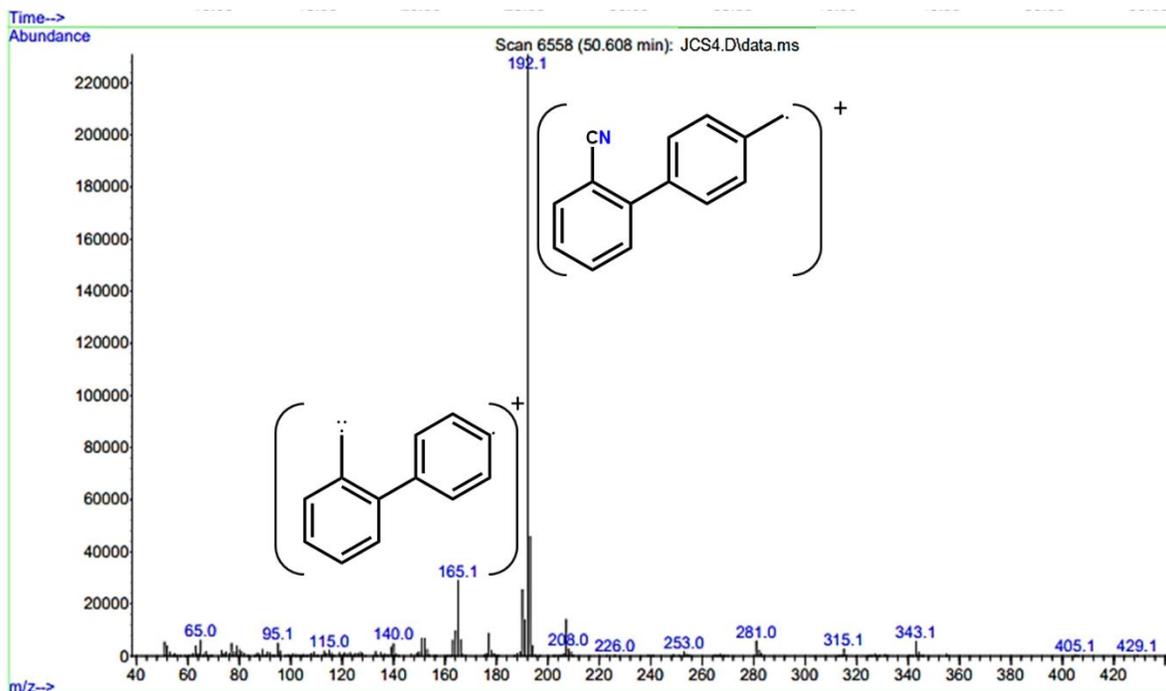


Tabla 26.Desplazamientos químicos del compuesto JCS-4.

POSICIÓN	¹ H (δ, mult, H, Hz)	¹³ C (δ)
1	----	128.7
2	7.29 (m,1H)	113.1
3	----	151.0
4	----	148.7
5	7.76 (d,1H, J _o =8.89)	116.1
6	7.08(d,1H)	126.0
7	3.33 (s,3H)	56.3
8	4.83 (s, 2H)	70.3
9	7.79 (s, 1H)	153.3
10	----	119.3
11	----	163.1
12	----	164.7
13	-----	156.1
NH	10.80	-----
NH	10.68	-----
BIFENILO ANILLO A		
1	----	137.7
2	7.12 (m,4H)	129.7
3	7.12 (m,4H)	129.0
4	7.12 (m,4H)	138.4
5	7.12 (m,4H)	129.0
6	----	129.7
BIFENILO ANILLO B		
1	----	144.9
2	7.41 (ddd,2H)	130.9
3	7.45 (ddd,2H)	134.3
4	7.40 (d,1H, J _o =8.89)	132.1
5	7.92 (dd, 1H)	134.6
6	----	110.9
CN	----	117.9

En el siguiente **Espectro 24**, se aprecian los fragmentos principales que se identificaron a partir de la fragmentación del compuesto final **JCS-4**. En este espectro no se aprecia el ion molecular. No obstante, se aprecia con mayor abundancia relativa en $m/z=192$ [M-262], correspondiente a una posible ruptura homolítica en el metileno que une a la región hidrofóbica con el espaciador flexible de tipo metoxi.

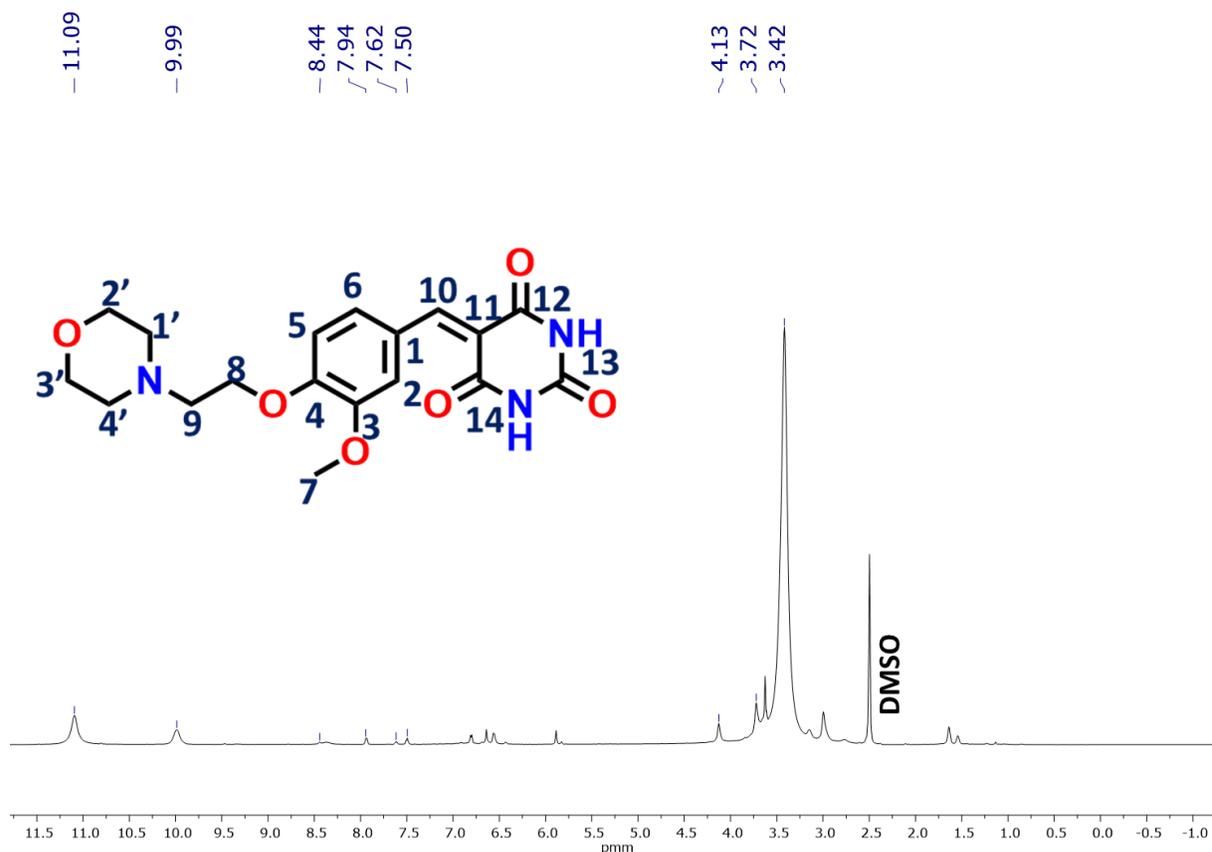


Espectro 24. Espectro de masas del compuesto final **JCS-4**

Por otra parte, se aprecia en $m/z=165$ otro fragmento correspondiente al anillo del bifenilo en donde se podrían presentar rupturas homolíticas en la parte del grupo nitrilo y/o en el anillo aromático del bifenilo que conecta con el espaciador flexible [M-288].

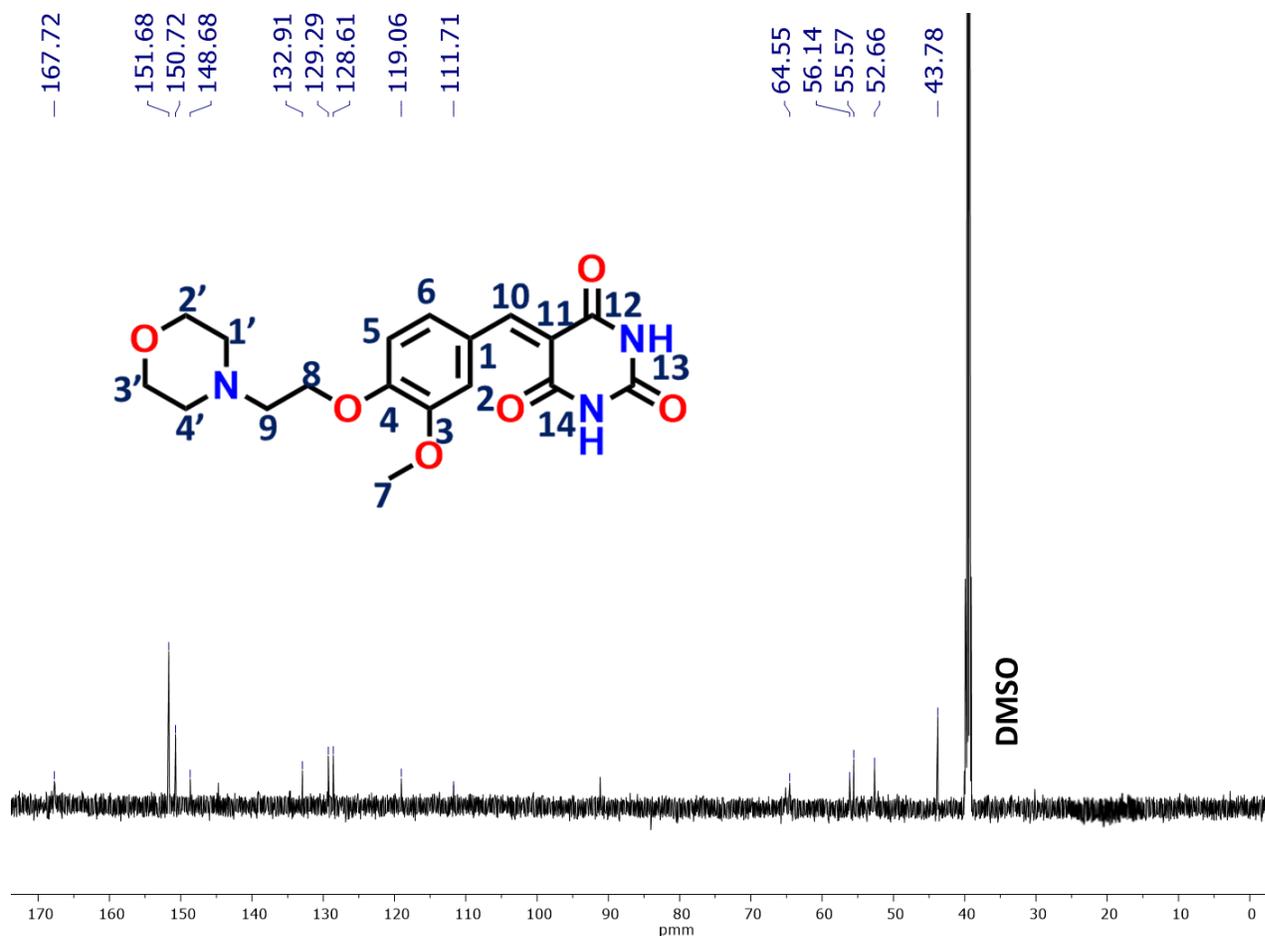
Caracterización del compuesto final JCS-5

En el **Espectro 25** se presenta la RMN ^1H del compuesto final **JCS-5** donde se observan las señales de los protones característicos. En este compuesto, se observaron las señales imidas del anillo ácido un poco más desplazadas entre ellas; una señal a 11.09 ppm y otra a 9.99 ppm correspondientes a los dos protones. Las otras señales de protones alifáticos que se observaban con facilidad en los espectros anteriores en este espectro no son tan visibles porque algunas se traslapan con los acoplamientos de los protones alifáticos del anillo de morfolina.



Espectro 25. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-5

No obstante, se pueden observar a 3.72 ppm una señal de tipo singulete que corresponde al metoxilo de la posición 7. Otra señal característica de protones alifáticos se aprecia a 3.43 ppm como multiplete que integra para 10H correspondiente a los protones de las posiciones H-9 del metileno, H-1', H-2', H-3' y H-4' de las posiciones del anillo de morfolina.



Espectro 26. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-5

Asimismo, para la caracterización del compuesto final **JCS-5** en el **Espectro 26** se identificaron cada uno de los carbonos correspondientes para cada posición. Destacando a 167.7 ppm al carbono de la posición C-13, a 151.6ppm otra señal correspondiente a los carbonos C-12 y C-14, todos ellos pertenecientes al anillo del ácido barbitúrico. Se destacó también a 119.0 ppm la señal correspondiente a la posición C-11 en esta estructura, pero en las anteriores se referenciaba a la posición C-9 correspondiente al carbono con hibridación sp^2 . Asimismo, en la posición C-10 ahora, se identificó a 150.7ppm un carbono correspondiente al enlace bencilideno que conecta la región aromática con la región ácida.

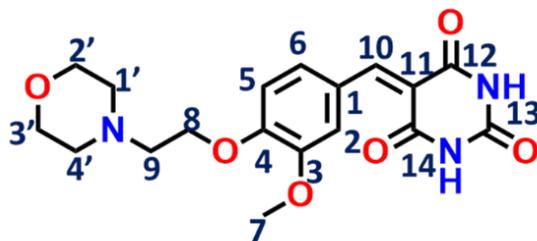
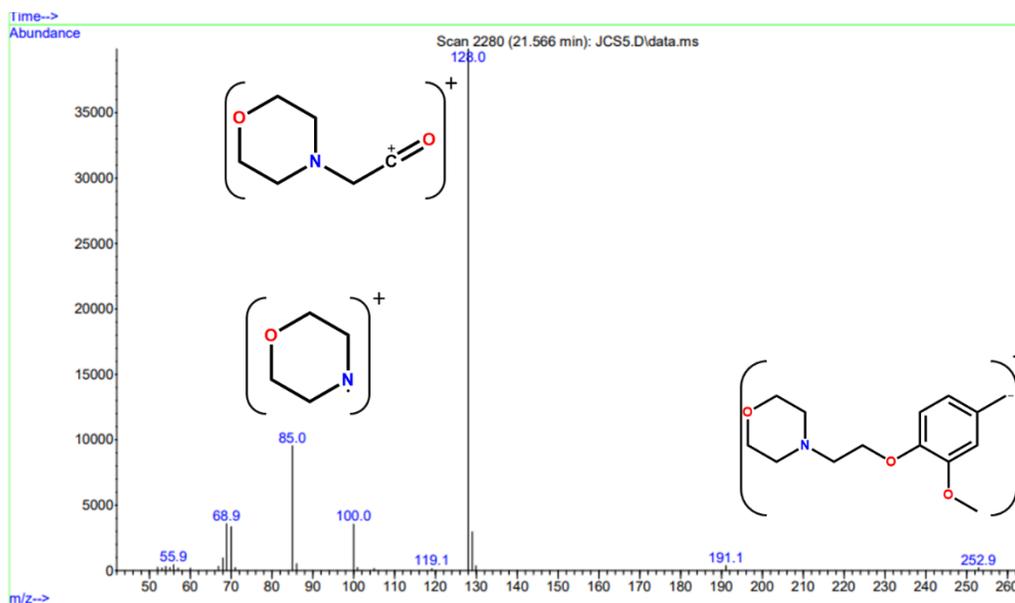


Tabla 27. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-5

POSICIÓN	^1H (δ , mult, H, Hz)	^{13}C (δ)
1	----	132.9
2	7.49 (t,1H)	111.7
3	----	144.7
4	----	148.6
5	7.61(d,1H, $J_o=7.56$)	128.6
6	7.94 (d,1H, $J_o=7.62$)	129.2
7	3.72 (s,3H)	43.7
8	4.12 (t, 2H)	64.55
9	3.41 (m, 10H)	52.66
10	8.44 (s,1H)	150.7
11	----	119.0
12	----	151.6
13	-----	167.7
14	-----	151.6
NH	11.09 (s, 2H)	-----
NH	11.09 (s, 2H)	-----
MORFOLINA		
1'	3.41 (m,10H)	56.1
2'	3.41 (m,10H)	55.5
3'	3.41 (m,10H)	55.5
4'	3.41 (m,6H)	56.1

En el siguiente **Espectro 27**, se pueden apreciar los fragmentos principales que corresponden a la estructura del compuesto final **JCS-5**. En dicho espectro no se aprecia el ion molecular. Sin embargo, se observa como pico base, el fragmento en $m/z=128$ que corresponde a una ruptura homolítica en donde el oxígeno mantiene una estabilidad formando un doble enlace con el carbono de la posición 8 y la carga positiva se conserva debido a la pérdida de los protones $[M-357]$.

De igual forma otro fragmento que se aprecia en $m/z=85$ que pertenece al anillo de morfolina que forma parte del sustituyente hidrofóbico de este compuesto. En $m/z=252.9$ se observa un fragmento que corresponde a la ruptura del compuesto **JCS-5** en el carbono de la posición 11 con una abundancia muy pobre.

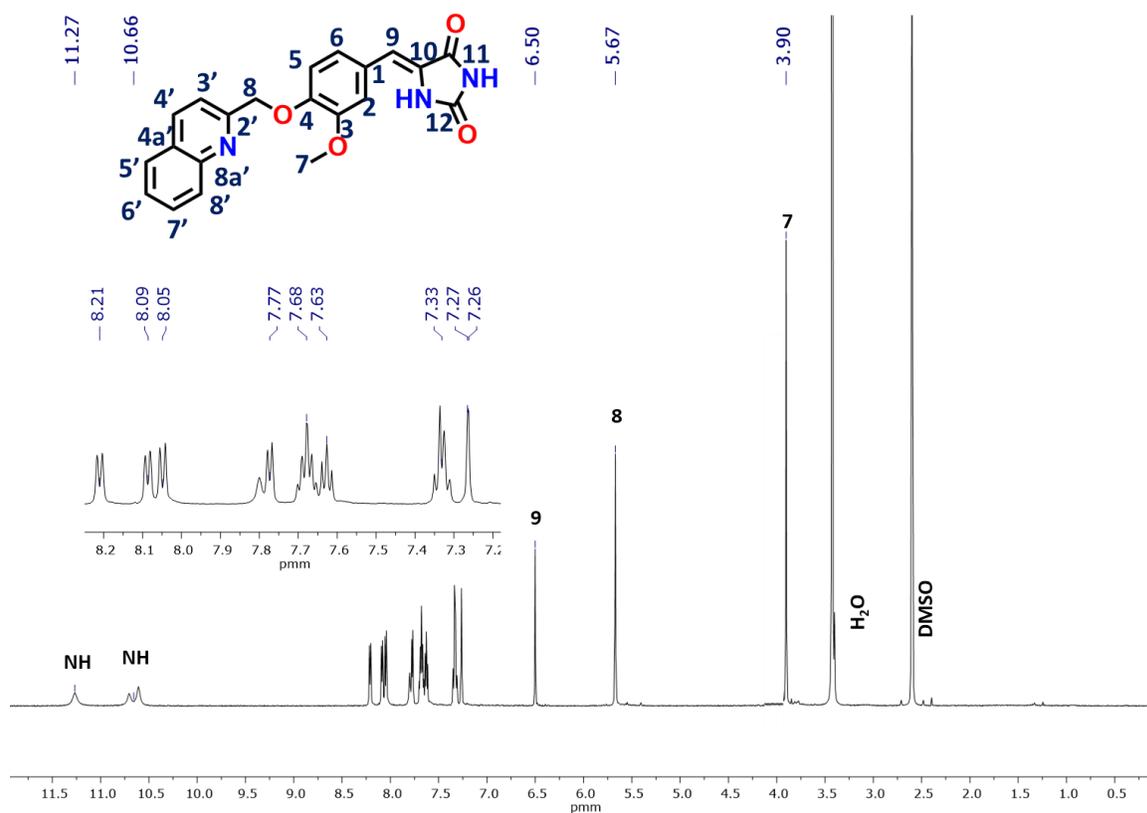


Espectro 27. Espectro de masas del compuesto final JCS-5.

Caracterización del compuesto final JCS-7

En el **Espectro 28** se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto final **JCS-7** donde se observan las señales de los protones característicos. En este compuesto, se observaron las señales del anillo ácido más desplazadas entre ellas, una señal a 11.27 ppm y otra a 10.66 ppm correspondientes a los dos protones imida de tipo hidantoína. Se observaron señales características de protones alifáticos correspondientes a las posiciones del metileno a 5.67 ppm y al metoxilo a 3.97 ppm respectivamente H-8 y H-7. La señal que se aprecia a 6.50 ppm corresponde a la posición del bencilideno H-9 que se desplaza a campo alto, a comparación de los barbituratos las cuales se localizaron casi en la región aromática a campo bajo.

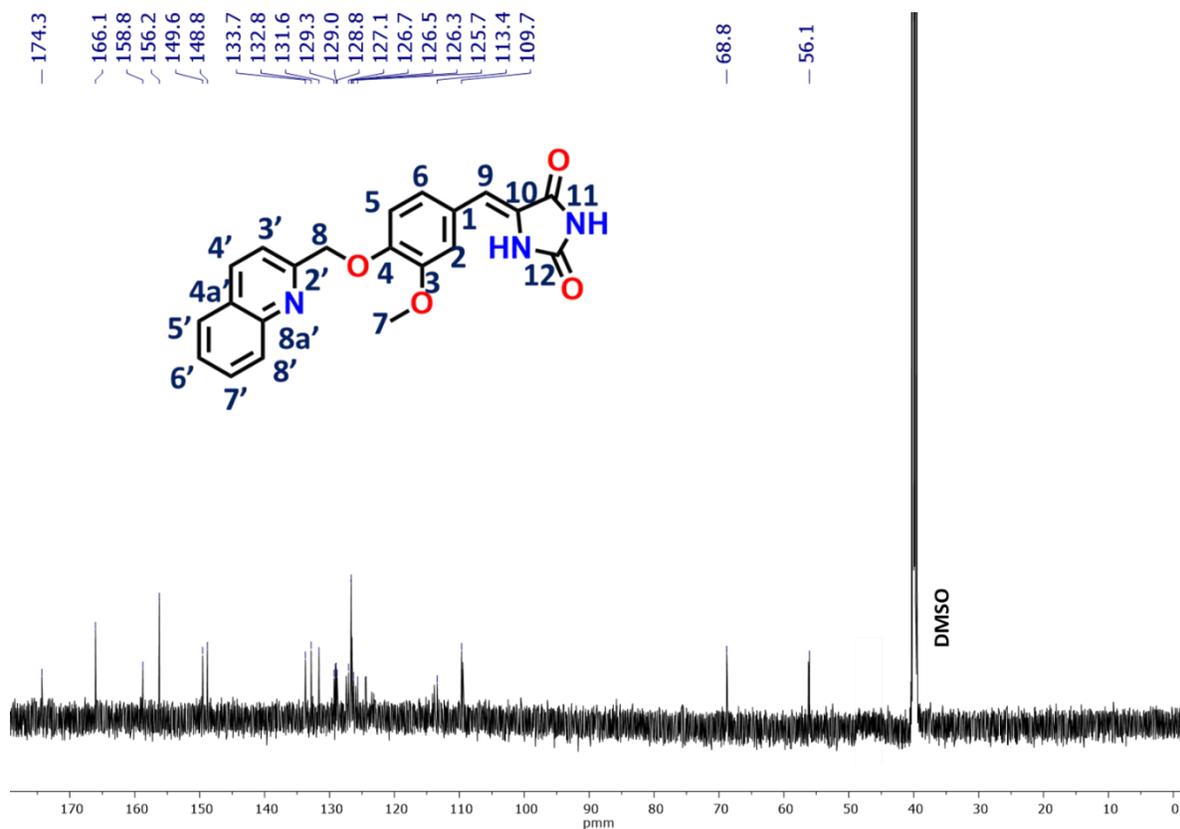
En la **tabla 28** se aprecian con mayor detalle cada uno de los desplazamientos, así como los acoplamientos de cada señal correspondiente al compuesto **JCS-8**.



Espectro 28. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final **JCS-7**

Asimismo, en el **Espectro 29** se aprecian las señales correspondientes al compuesto **JCS-7** pero esta vez de ^{13}C , en donde resaltan las señales particulares de los carbonilos en la parte del anillo de hidantoína. Estos se aprecian en 174.3 y 166.1 ppm y corresponden a las posiciones C-11 y C-12 de los grupos carbonilos respectivamente. Otra señal característica de esta serie es la señal del carbono C-10 a 128.8 ppm, así como a 109.7 ppm, otra señal correspondiente a la posición del carbono C-9. Estos últimos con hibridación sp^2 ya que están formando el doble enlace.

Las señales características de los anillos aromáticos se conservan parecidas al compuesto precursor **JCS-14**. Los carbonos cuaternarios pudieron visualizarse a pesar de su pequeña intensidad en el espectro.



*Espectro 29. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final **JCS-7***

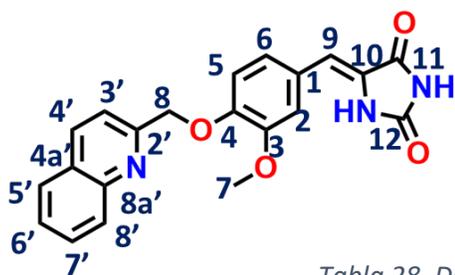


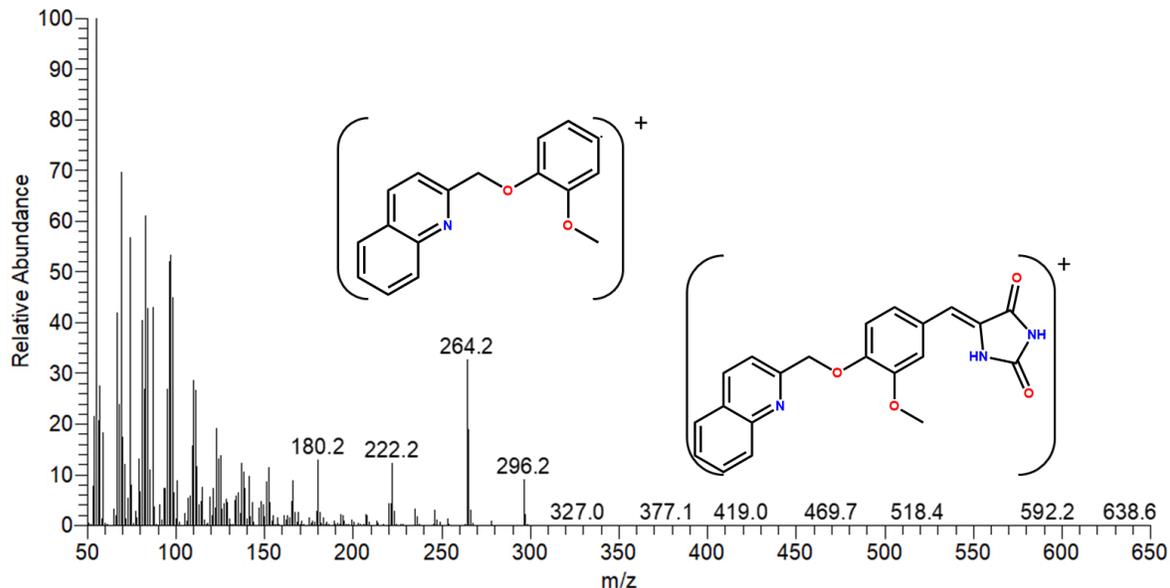
Tabla 28. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-7

POSICIÓN	^1H (δ , mult, H, Hz)	^{13}C (δ)
1	----	126.7
2	7.26 (d, 1H, $J_m = 1.98$)	113.4
3	----	149.6
4	----	148.8
5	7.33 (t, 2H)	126.3
6	7.33 (t, 2H)	125.7
7	3.90 (s, 1H)	56.0
8	5.67 (s, 1H)	68.8
9	6.50 (s, 1H)	109.7
10	----	128.8
11	----	174.3
12	----	158.8
NH	11.26 (s, 1H)	-----
NH	10.65 (s, 1H)	-----
QUINOLINA		
1'	----	-----
2'	----	166.1
3'	7.77 (d, 1H, $J_o = 7.02$)	126.5
4'	8.21 (d, 1H, $J_o = 7.98$)	133.7
4a'	----	129.0
5'	8.04 (d, 1H, $J_o = 8.28$)	129.3
6'	7.62 (t, 1H, $J_o = 7.63$)	127.1
7'	7.67 (ddd, 1H, $J_o = 7.44$, $J_m = 1.98$)	132.8
8'	8.08 (dd, 1H, $J_o = 6.6$, $J_m = 1.86$)	131.6
8a'	----	156.2

En el siguiente **Espectro 30**, se aprecian los principales fragmentos correspondientes a la estructura del compuesto final **JCS-7**. En este espectro se aprecia el ion molecular a $m/z=377$, en una abundancia mínima. Se observa también un fragmento en $m/z=264.2$ que corresponde a una ruptura homolítica en la posición del carbono 1 que conecta con la región ácida, [M-111.02].

Por otro lado, es posible observar otros fragmentos más inestables y con abundancias relativas menores al 15% a $m/z=180.2$ [M-194.8], $m/z=222.2$ [M-152.8] y $m/z=296.2$ [M-78.8].

7#5378 RT: 18.32 AV: 1 NL: 1.45E8
F: + c EI Full ms [50.00-650.00]

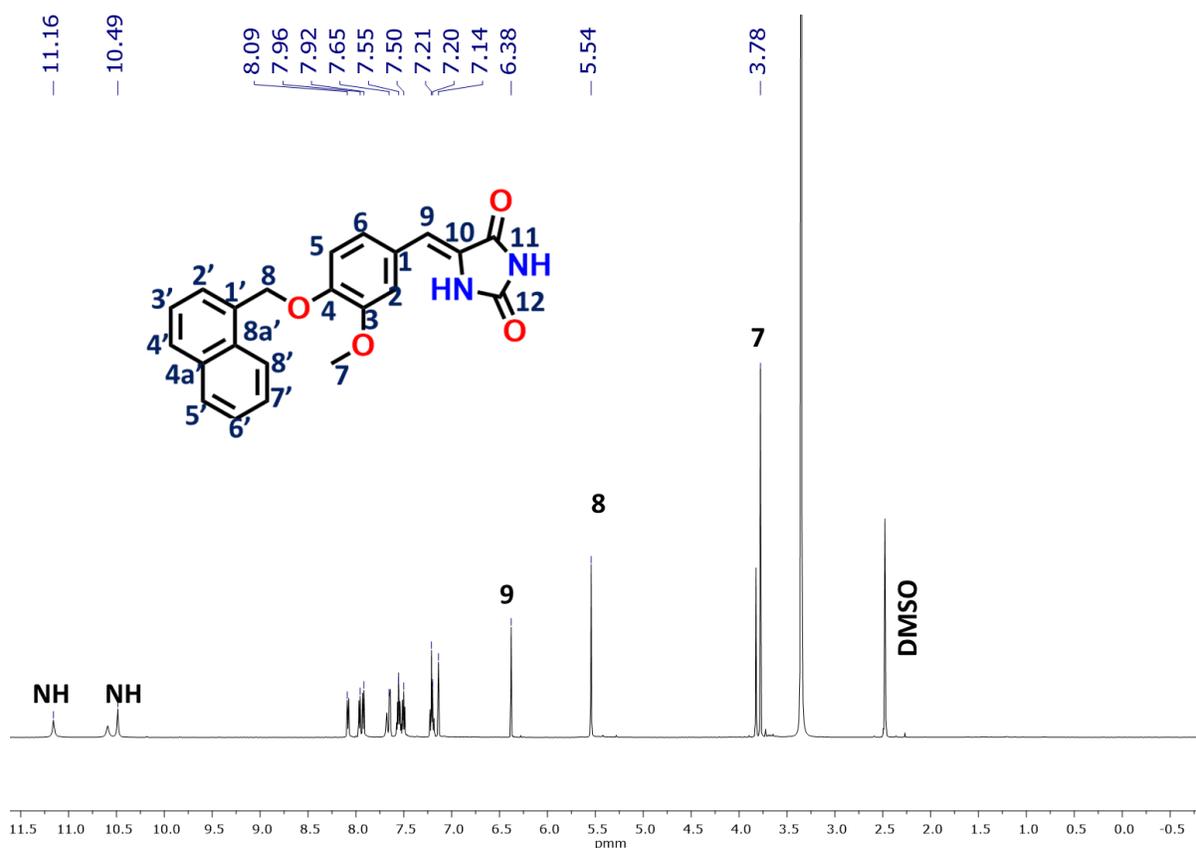


Espectro 30. Espectro de masas del compuesto final **JCS-7**

Caracterización del compuesto final JCS-8

En el **Espectro 31** se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto final **JCS-8** donde se observan las señales de los protones característicos. En este compuesto, se observaron las señales del anillo ácido más desplazadas entre ellas, una señal a 11.16 ppm y otra a 10.48 ppm correspondientes a los dos protones imida. Se observaron señales características de protones alifáticos correspondientes a las posiciones del metileno a 5.54 ppm y al metoxilo a 3.77 ppm respectivamente H-8 y H-7. Se aprecia una señal característica a 6.37 ppm correspondiente a la posición del bencilideno H-9 que se desplaza a campo alto a comparación que con los barbituratos.

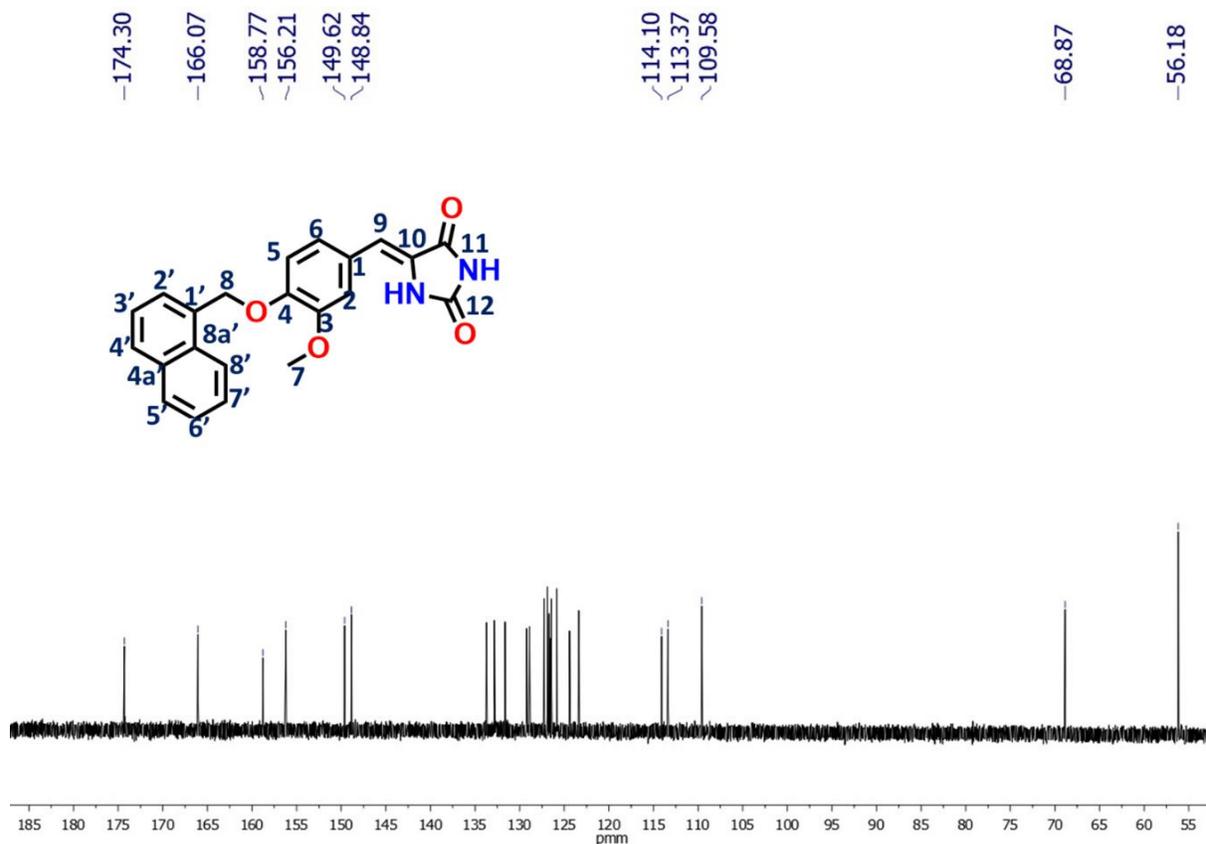
En la **tabla 29** se aprecian con mayor detalle cada uno de los desplazamientos, así como los acoplamientos de cada señal correspondiente al compuesto **JCS-8**.



Espectro 31. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final **JCS-8**

Por otra parte, en el **Espectro 32** se aprecian las señales correspondientes al compuesto **JCS-8** pero esta vez de ^{13}C , en donde destacamos las señales particulares de los carbonilos en la parte del anillo de hidantoína. Estos se aprecian en 174.3 y 166.0ppm y corresponden a las posiciones C-11 y C-12 respectivamente. Otra señal característica de esta serie es la señal del carbono C-10 a 129.2 ppm así como a 109.5 ppm, otra señal correspondiente a la posición del carbono C-9. Estos últimos con hibridación sp^2 ya que están formando el doble enlace.

Las señales características de los anillos aromáticos se conservan parecidas al compuesto precursor **JCS-14**. Los carbonos cuaternarios pudieron visualizarse a pesar de su pequeña intensidad en el espectro.



*Espectro 32. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final **JCS-8***

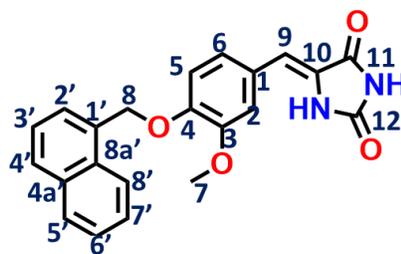
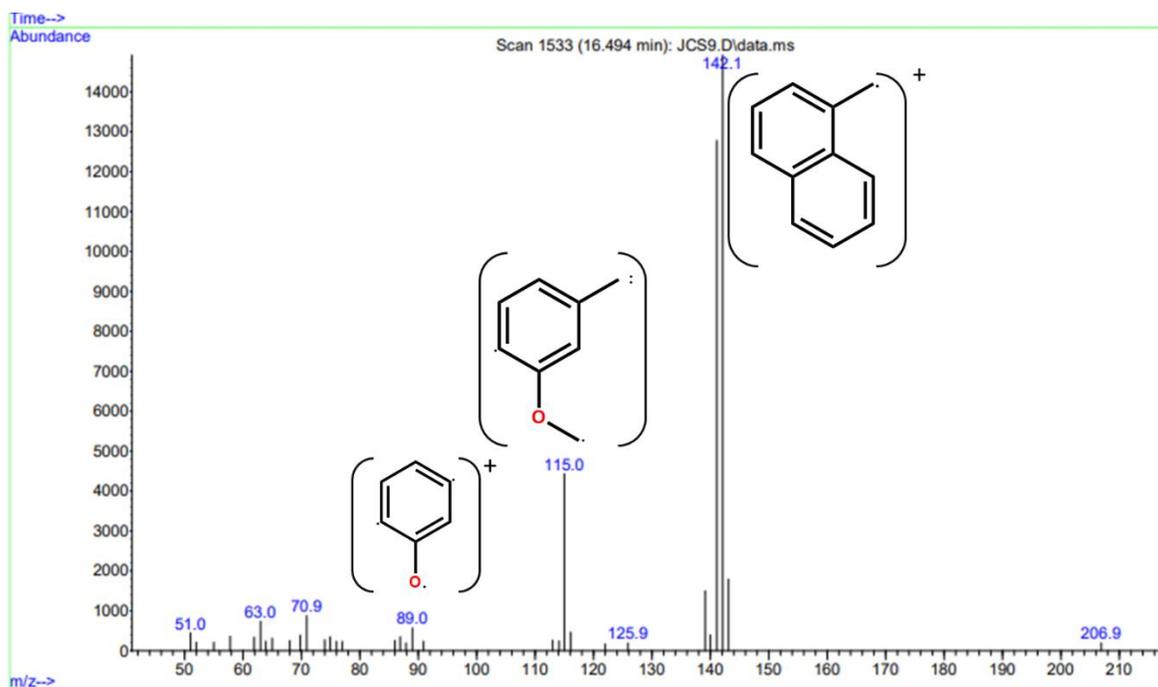


Tabla 29. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-8

POSICIÓN	^1H (δ , mult, H, Hz)	^{13}C (δ)
1	-----	128.9
2	7.13(d,1H, $J_m=1.98$)	113.3
3	-----	158.7
4	-----	156.2
5	7.21(d,1H, $J_o=8.4$)	123.3
6	7.20(dd,1H, $J_o=8.76$, $J_m=1.92$)	114.1
7	3.77 (s,3H)	56.1
8	5.54 (s,2H)	68.8
9	6.37(s,1H)	109.5
10	-----	129.2
11	-----	174.3
12	-----	166.0
NH	11.15 (s,1H)	-----
NH	10.48 (s,1H)	-----
NAFTALENO		
1	----	148.8
2	7.65 (d,1H, $J_o=7.86$)	126.7
3	7.50 (t,1H, $J_o=7.74$)	125.8
4	7.91 (d,1H, $J_o=6.9$)	126.9
4a	-----	133.7
5	7.95 (d,1H, $J_o=7.68$)	127.2
6	7.55 (m,2H)	126.4
7	7.55 (m,2H)	126.4
8	8.08 (d,1H, $J_o=8.76$)	131.64
8a	-----	148.8

En el **Espectro 33** de masas, no fue posible apreciar al ion molecular. Sin embargo, se contemplaron otros fragmentos con estabilidad y abundancia relativa más relevante. Como pico base, se observó en $m/z=142$ al fragmento que corresponde al anillo de naftaleno y el metileno que también se presenta en el **espectro 14** correspondiente al compuesto **JCS-2**.

Por otro lado, se aprecian fragmentos correspondientes a la fragmentación en la región aromática donde se llevan rupturas homolíticas en $m/z=115$ y $m/z=89$.

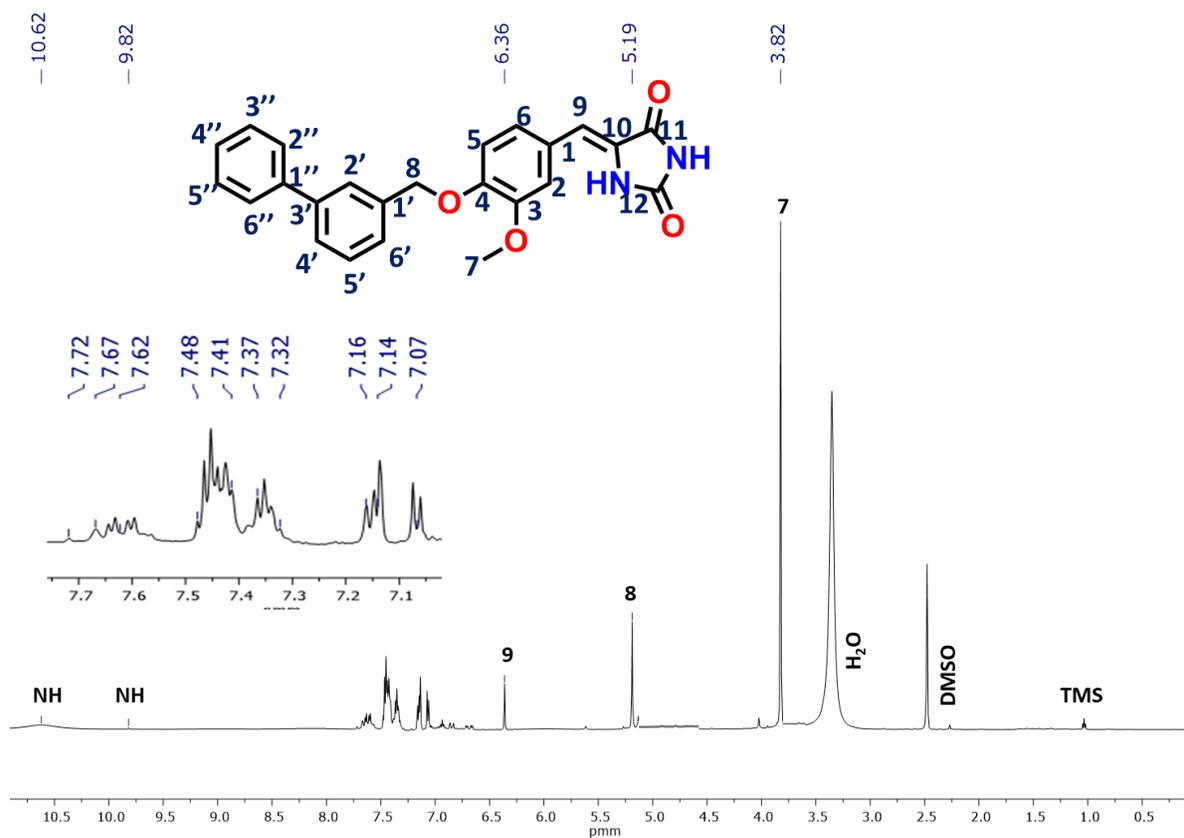


Espectro 33. Espectro de masas del compuesto final JCS-8

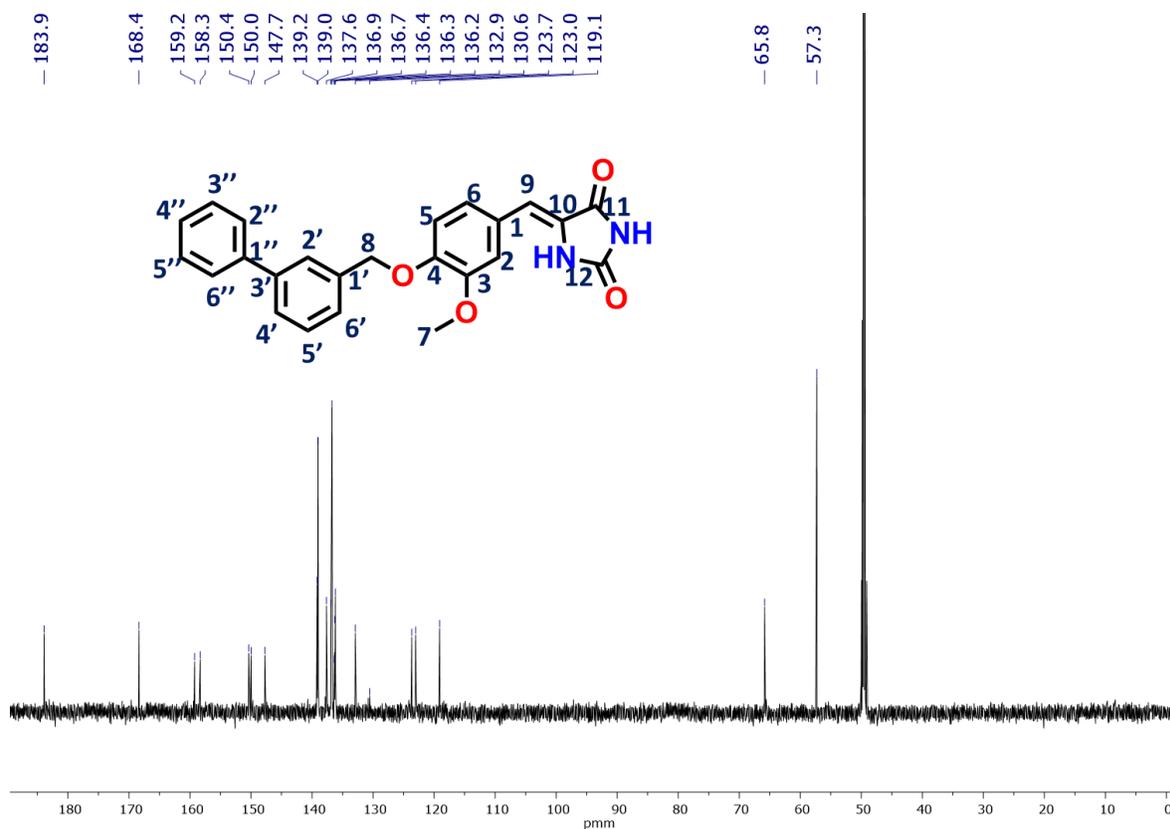
Caracterización del compuesto final JCS-9

En el **Espectro 34** se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto final **JCS-9** donde se observan las señales de los protones característicos de la estructura. Se observaron las señales de los protones imidas del anillo de hidantoína, desplazadas entre ellas, una señal a 10.62 ppm y otra a 9.82 ppm correspondientes a los dos protones. Se observaron señales características de protones alifáticos correspondientes a H-8 y H-7 a 5.19ppm y 3.82ppm respectivamente. Se aprecia una señal característica a 6.36 ppm correspondiente a H-9 del enlace bencilideno.

En la **Tabla 30** se aprecian con mayor detalle cada uno de los desplazamientos para los protones aromáticos del benceno y del bifenilo, así como los acoplamientos de cada señal correspondiente al compuesto **JCS-9**.



Espectro 34. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final **JCS-9**



Espectro 35. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto final JCS-9

En el **Espectro 35** correspondiente a ^{13}C del compuesto final **JCS-9**, se identificaron señales características tales como la señal de los carbonos pertenecientes al anillo de hidantoína que se unen a oxígenos, estos en las posiciones que mantienen desplazamientos característicos a campo bajo, como se observaron en los espectros anteriores. A 183.9 ppm se observa una señal para C-11, a 168.4 ppm correspondiente a la posición C-12.

Otras señales características que se repiten en la serie H son las de la posición C-10 y C-9. Mientras que a 130.6 ppm corresponde al C-10 del anillo de hidantoína que cambia su hibridación a sp^2 . Y otra más que se desplaza a 119.1 ppm correspondiente a la posición C-9 de este enlace bencilideno. En la siguiente **Tabla 30**, se aprecian el total de los desplazamientos químicos correspondientes para **JCS-9**.

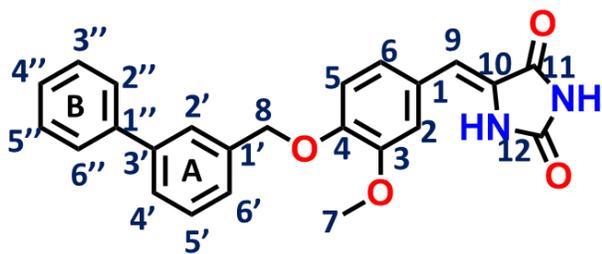
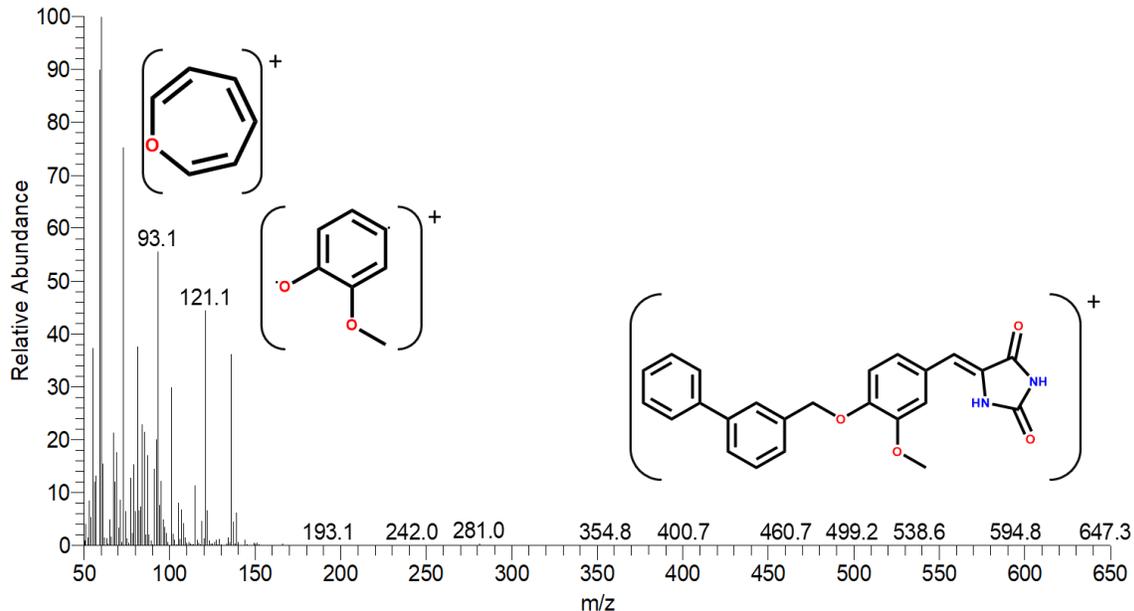


Tabla 30. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-9

POSICIÓN	^1H (δ , mult, H, Hz)	^{13}C (δ)
1	-----	136.4
2	7.11 (s,1H)	123.0
3	-----	159.2
4	-----	158.3
5	7.07 (d,1H, $J_o=8.22$)	123.7
6	7.16 (d,1H, $J_o=7.86$, $J_m=2.04$)	132.9
7	3.82 (s,3H)	57.3
8	5.18 (s, 2H)	65.8
9	6.36 (s, 1H)	119.1
10	-----	130.6
11	-----	183.9
12	-----	168.4
NH	10.61 (s, 1H)	-----
NH	9.81 (s, 1H)	-----
BIFENILO ANILLO A		
1'	----	147.7
2'	7.71 (s,1H)	136.3
3'	----	150.4
4'	7.47-7.41 (m,4H)	136.9
5'	7.47-7.41 (m,4H)	137.6
6'	7.37-7.32 (m,1H)	136.2
BIFENILO ANILLO B		
1''	-----	150.0
2''	7.62 (d,2H, $J_o=7.68$)	139.0
3''	7.47-7.41 (m,4H)	136.7
4''	7.66 (s,1H)	139.2
5''	7.47-7.41 (m,4H)	136.7
6''	7.62 (d,2H, $J_o=7.68$)	139.0

En el **Espectro 36** de masas correspondiente al compuesto final **JCS-9**, se aprecia claramente al ion molecular en una abundancia relativa mínima a $m/z=400.7$. Asimismo, se contemplaron otros fragmentos con estabilidad y abundancia relativa más relevante. Como pico base, se observó en $m/z=93.1$ [M-306.9] al fragmento que corresponde al anillo de benceno y el metoxi que se fragmenta de ambos lados tanto de la región hidrofóbica como de la hidantoina, para formar un tipo de ión tropilio. Por otro lado, se presenta otro fragmento $m/z=121.1$ [M-278.9] que se observó con anterioridad en los espectros anteriores.

emanuel03202307 #2151 RT: 7.35 AV: 1 NL: 2.48E7
 F: + c EI Full ms [50.00-650.00]

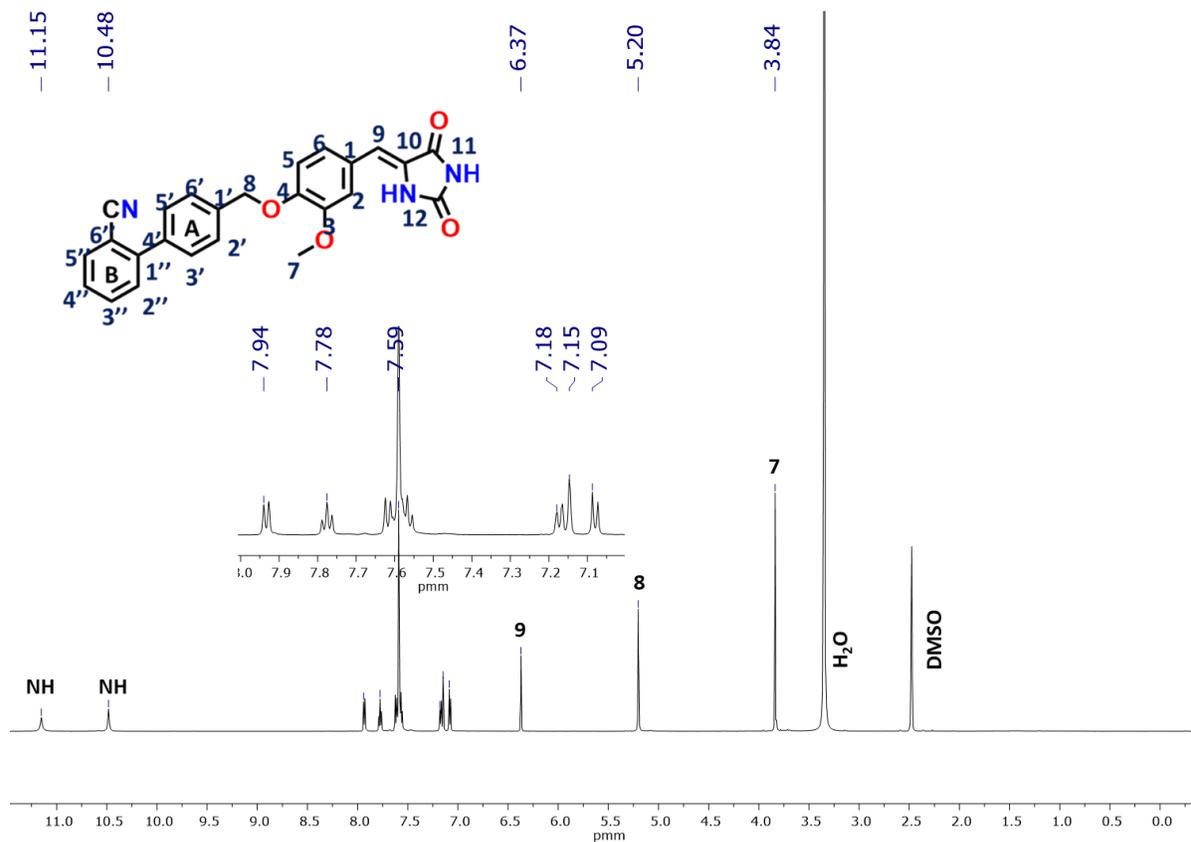


Espectro 36. Espectro de masas del compuesto final JCS-9

Caracterización del compuesto final JCS-10

En el **Espectro 37** se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto final **JCS-10** donde se observan las señales de los protones característicos. Se observaron las señales de los protones imidas del anillo de hidantoína, desplazadas entre ellas, una señal a 11.15 ppm y otra a 10.48 ppm correspondientes a los dos protones, muy parecidas al espectro anterior. Se observaron señales características de protones alifáticos correspondientes a H-8 y H-7 a 5.20ppm y 3.84ppm respectivamente. Se aprecia una señal característica a 6.37 ppm correspondiente a H-9 del enlace bencilideno.

En la **Tabla 31** se aprecian con mayor detalle cada uno de los desplazamientos, así como los acoplamientos de cada señal correspondiente al compuesto **JCS-10**.

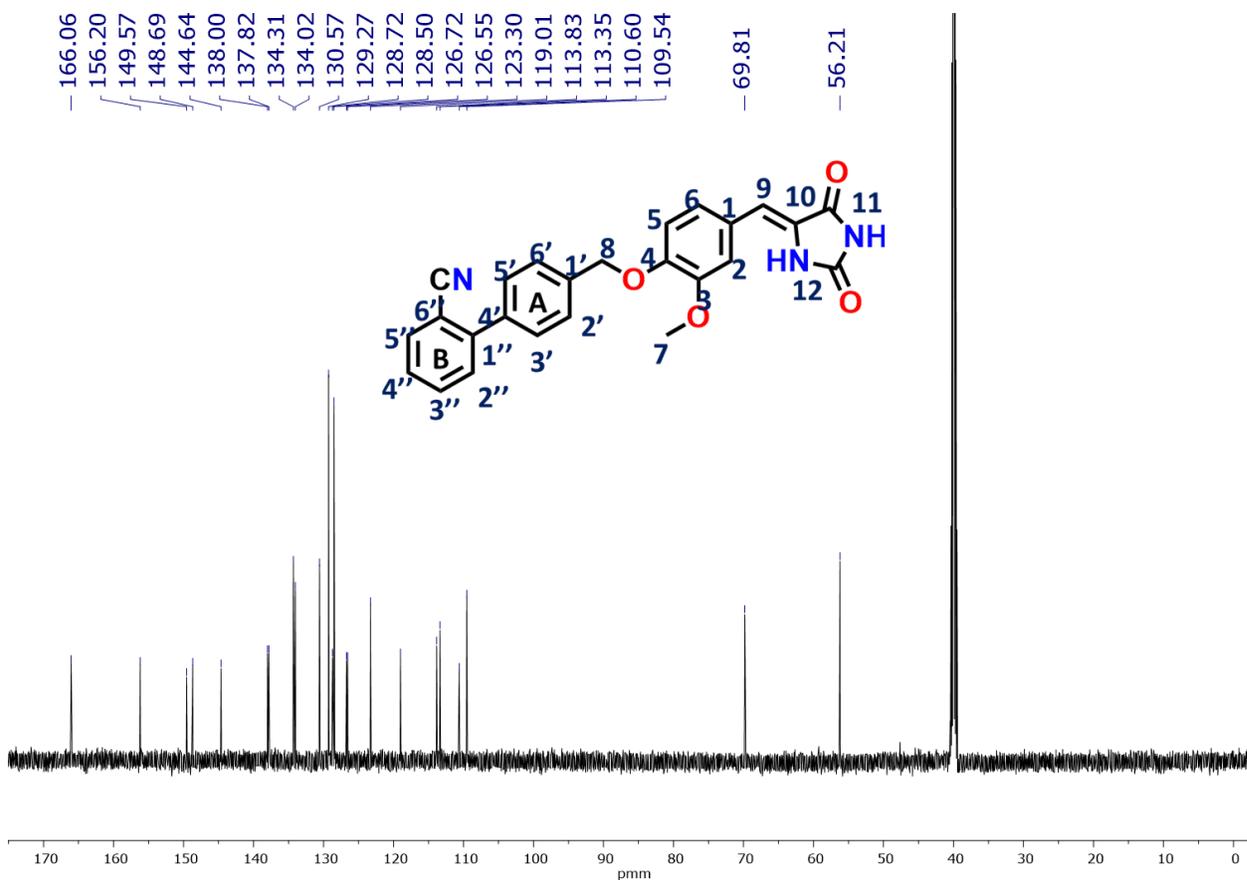


Espectro 37. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-10

En el siguiente **Espectro 38** se aprecian señales correspondientes a los carbonos del compuesto **JCS-10** de la serie H.

Se identificaron, primeramente, las señales correspondientes al anillo de hidantoína, las cuales se distinguen a campo bajo a 166.0 ppm y 156.1 ppm correspondientes a las posiciones C-11 y C-12. Otra señal que se distingue a 123.2 ppm corresponde a la posición C-10 del carbono con hibridación sp² del enlace bencilideno producto de la condensación de Knoevenagel. La señal particular de la posición C-9 de este doble enlace se localizó a 113.3 ppm.

Otra señal particular de este compuesto corresponde al carbono del grupo nitrilo (CN), la cual se localizó a 119 ppm muy parecida al compuesto **JCS-4** del grupo de la serie B con el sustituyente en particular.



Espectro 38. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto final JCS-10

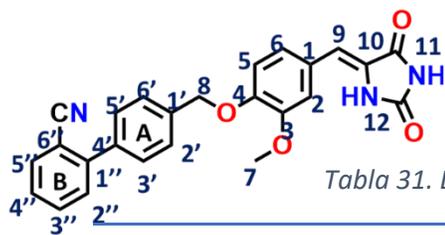
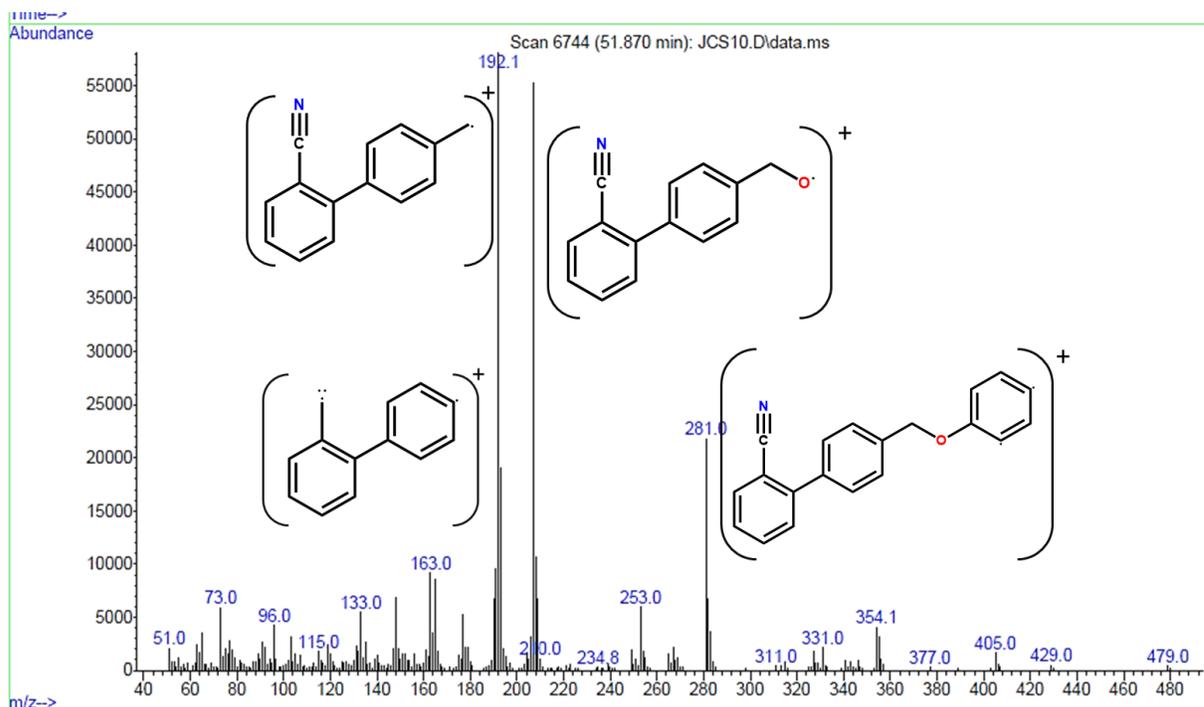


Tabla 31. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-10

POSICIÓN	¹ H	¹³ C
1	----	128.7
2	7.14 (d,1H, J _m =2.04)	110.5
3	----	149.5
4	----	148.6
5	7.08 (d,1H, J _o =8.4)	113.8
6	7.17 (d,1H, J _o =8.34, J _m =2.04)	123.2
7	3.83 (s,3H)	56.2
8	5.20 (s, 2H)	69.8
9	6.37 (s, 1H)	113.3
10	----	123.2
11	----	166.0
12	----	156.1
NH	11.15 (s,1H)	-----
NH	10.48 (s,1H)	-----
BIFENILO ANILLO A		
1	----	137.8
2	7.6 (m, 6H)	126.7
3	7.6 (m, 6H)	134.3
4	----	137.9
5	7.6 (m, 6H)	134.0
6	7.6 (m, 6H)	126.7
BIFENILO ANILLO B		
1	----	144.6
2	7.6 (m, 6H)	126.5
3	7.7 (t,1H, J _o =7.7, J _m =2.6)	129.2
4	7.6 (m, 6H)	128.5
5	7.93 (d,1H, J _o =7.8)	130.5
6	----	109.5
CN	----	119.0

En el siguiente **Espectro 39**, se aprecian los fragmentos correspondientes a la estructura **JCS-10**. En este no se aprecia en ion molecular. Sin embargo el pico base que es característico también en el **Espectro 24** del compuesto **JCS-4** de la serie de los barbituratos. Este se observa en $m/z=192$ 14 corresponde a la ruptura homolítica en la posición 9. Otro fragmento que destaca en abundancia relativa es el correspondiente a una ruptura homolítica en el espaciador de tipo metoxi y corresponde al pico en $m/z=109$.

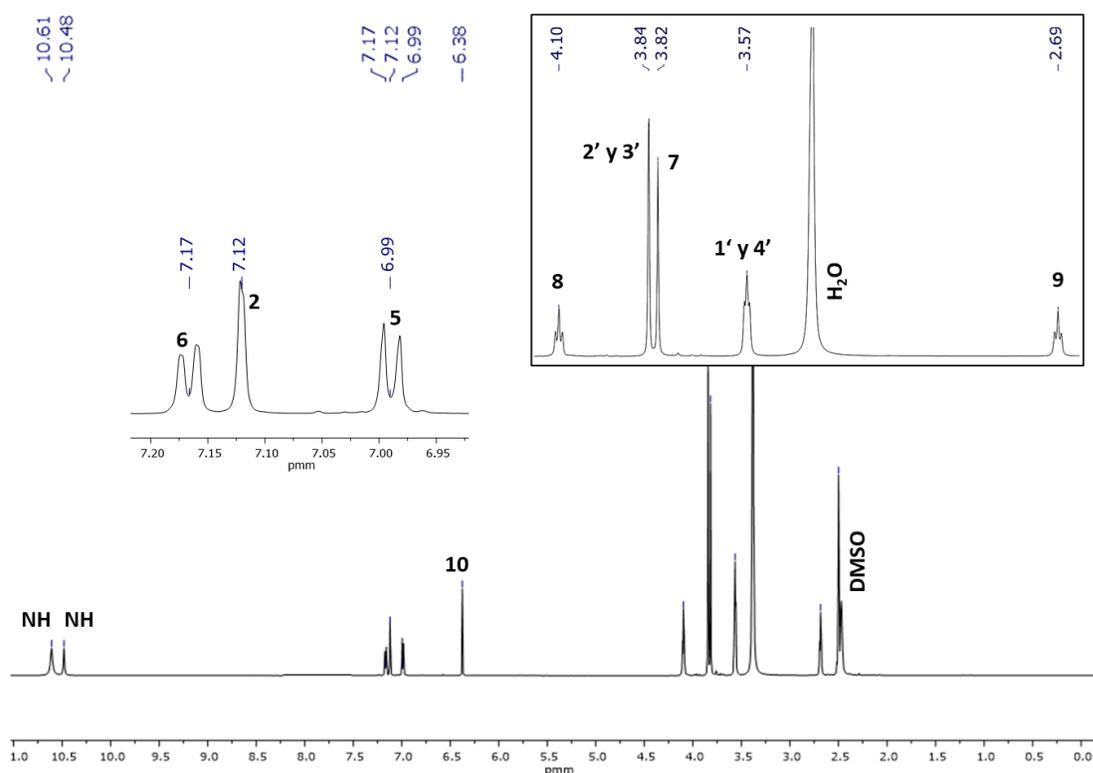
Otros fragmentos se identifican en $m/z=163$ correspondiente al bifenilo, con pérdida del átomo de nitrógeno. Otro fragmento corresponde a dos rupturas de tipo homolíticas en las posiciones 1 y 3 del anillo de benceno que aparece en $m/z=283$ con una abundancia relativa considerable.



Espectro 39. Espectro de masas del compuesto final JCS-10

Caracterización del compuesto final JCS-11

En el **Espectro 40** se presenta la RMN ^1H del compuesto final **JCS-11** donde se observan las señales de los protones característicos. En este compuesto, se observaron las señales imidas del anillo ácido de hidantoína; una señal a 10.61 ppm y otra a 10.48 ppm correspondientes a los dos protones. Las señales aromáticas fueron fáciles de identificar a 7.17 ppm se observa una señal doble que integra para un protón correspondiente al protón H-6, se aprecia a 7.12 ppm un doblete que no se alcanzó a desdoblar en su totalidad con constantes de acoplamiento de tipo meta, correspondientes al protón H-2, por otro último se aprecia una señal doblete a 6.99 ppm que integra para un protón aromático correspondiente a la posición H-5.

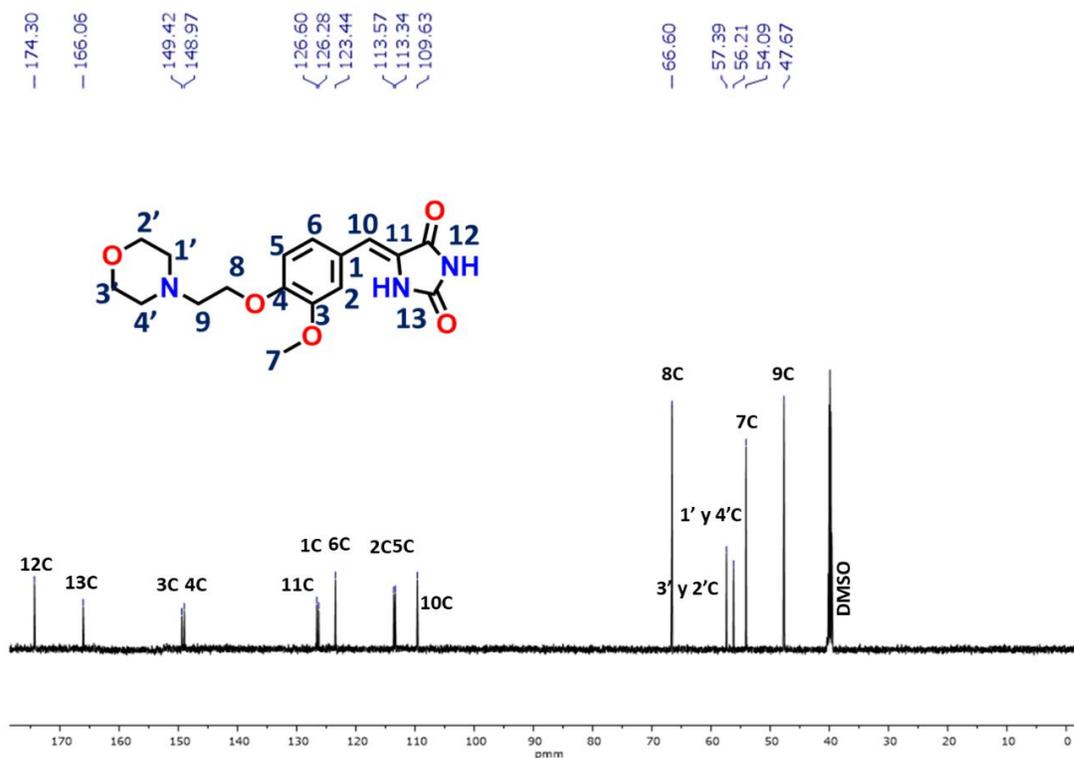


Espectro 40. Espectro de RMN de ^1H del compuesto final JCS-11

Se aprecian otras señales a capo alto, correspondientes para los protones alifáticos destacando a 4.10 ppm un triplete que pertenece al protón H-8 y otra a 2.69 ppm de igual forma triplete, pero esta vez correspondiente al protón H-9. Se aprecia una señal a 3.84 ppm que integra para 4H correspondientes a las

posiciones 2' y 3' del anillo de morfolina. Asimismo, se observa otra señal que integra para 4H, pero esta vez correspondiente a los protones 1' y 4' de morfolina. Ambos pares son química y magnéticamente equivalentes por eso solamente se observan dos señales.

En el **Espectro 41** correspondiente al compuesto final **JCS-11** se aprecian ahora las señales características de carbono, a campo bajo se aprecian dos señales correspondientes a los grupos carbonilos de la hidantoína a 174.3ppm y a 166.06ppm. Se pueden observar señales características del producto final, tales como la señal del C-11 a 126.6 ppm y C-10 a 109ppm (Tabla 32).



Espectro 41. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto final JCS-11

A 57.3ppm se observa una señal correspondiente a característica del anillo de morfolina que corresponde a las posiciones 3' y 2'C, mientras que a 56.2ppm se aprecia una señal que pertenece a las posiciones 1' y 4' de este mismo.

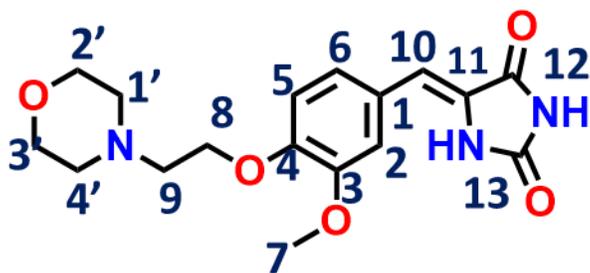
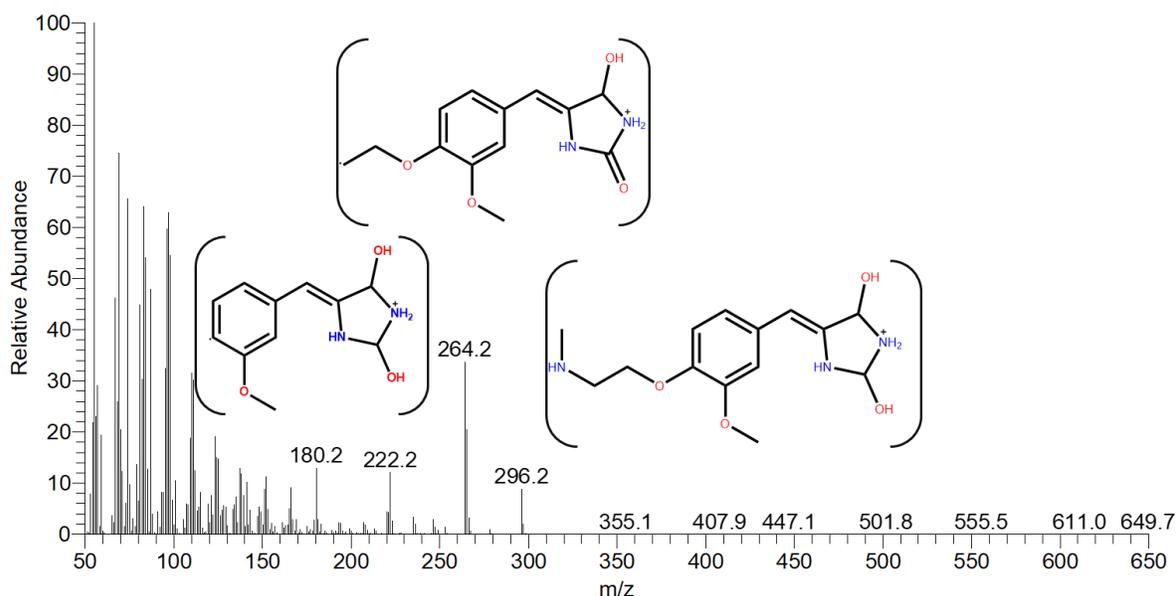


Tabla 32. Desplazamientos químicos del compuesto final JCS-11

POSICIÓN	¹ H	¹³ C
1	----	126.2
2	7.12 (d,1H, $J_m=1.92$)	113.5
3	----	149.4
4	----	148.9
5	6.99(d,1H, $J_o=8.28$)	113.3
6	7.17(dd,1H, $J_o=9.06, J_m=1.93$)	123.4
7	3.82 (s, 3H)	54.0
8	2.69 (t, 2H)	66.6
9	4.10 (t,2H)	47.6
10	6.38 (s,1H)	109.6
11	----	126.6
12	----	174.3
13	-----	166.0
NH	10.61 (s,1H)	-----
NH	10.48 (s,1H)	-----
MORFOLINA		
1'	3.57 (t,4H)	56.2
2'	3.84 (s,4H)	57.3
3'	3.84 (s,4H)	57.3
4'	3.57 (t,4H)	56.2

En **Espectro 42** correspondiente al compuesto **JCS-11** podemos apreciar los fragmentos principales que se identificaron. Destacamos a $m/z=296.2$ un fragmento correspondiente a una ruptura homolítica en el anillo de morfolina con una abundancia relativa menor al 15%. Se aprecia otro fragmento de $m/z= 264.2$ con una abundancia relativa mayor al 30%, producto de una posible ruptura en el etilo que conecta con la morfolina. Finalmente se identificó otro posible fragmento

8 #5471 RT: 18.64 AV: 1 NL: 1.34E8
F: + c EI Full ms [50.00-650.00]



Espectro 42. Espectro de masas del compuesto final JCS-11

Parte Evaluación Farmacológica

Ensayo *In vitro* sobre la expresión de PPAR γ y GLUT-4

Una vez realizados los ensayos de funcionalidad celular, se determinó *in vitro* los efectos de los compuestos **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** sobre PPAR γ , así como el producto de interés que es el cotransportador GLUT-4. En este ensayo se utilizaron adipocitos, los cuales fueron sometidos a los compuestos durante 24 h. A partir de este experimento se cuantificó el RNAm en PCR-RT con respecto al gen 36B4.

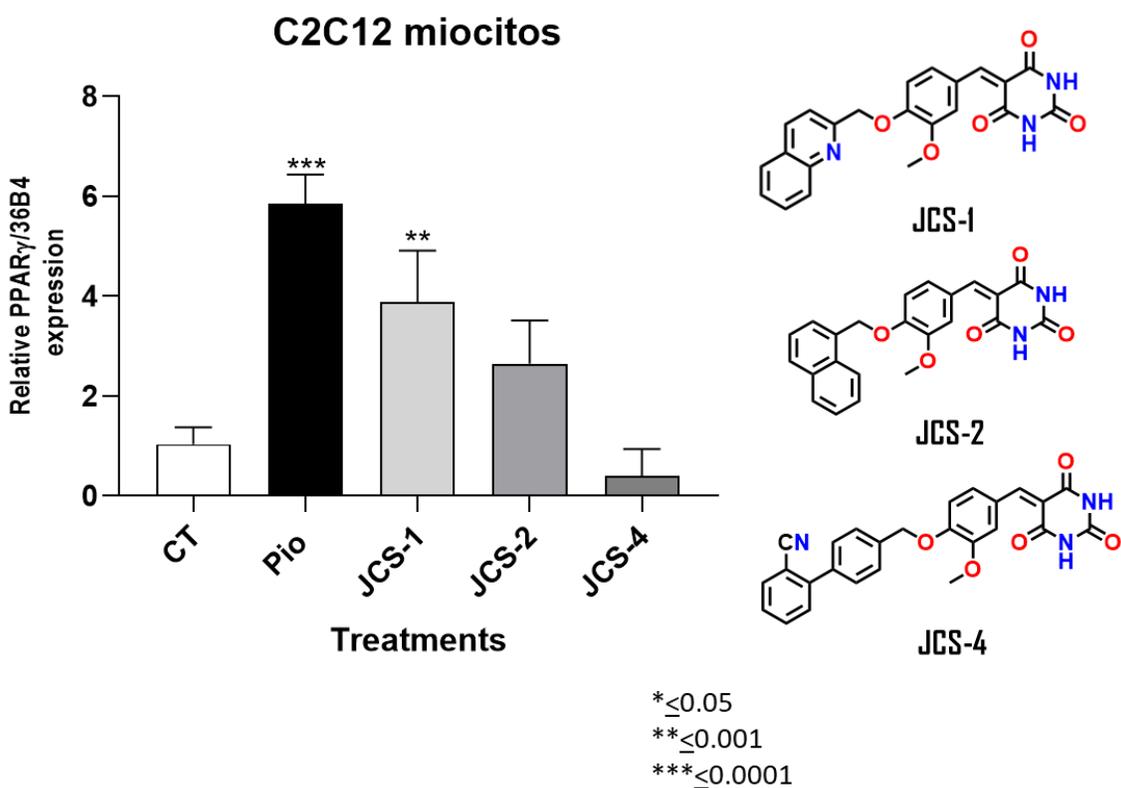


Gráfico 1. Efecto de los compuestos **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** sobre la expresión relativa de PPAR γ

En el **Gráfico 1** se muestran los resultados de la expresión relativa sobre PPAR γ en donde se observa que el compuesto **JCS-1** y **JCS-2** incrementan la expresión relativa de este receptor, destacando al **JCS-1** con una diferencia significativa con respecto al control. El compuesto **JCS-4** no incrementó su expresión de este.

Por otro lado, en el **Gráfico 2** se observó la expresión relativa de GLUT-4. El compuesto **JCS-1** muestra ahora una mayor expresión del cotransportador de glucosa incluso dos cifras significativas comparándolo con el control. El compuesto **JCS-4** y **JCS-2** lo expresan, pero en menor cantidad comparándolos con el control positivo (Pioglitazona). No obstante, la regulación de los niveles de glucosa vía PPAR γ puede estar relacionada por diversas vías.

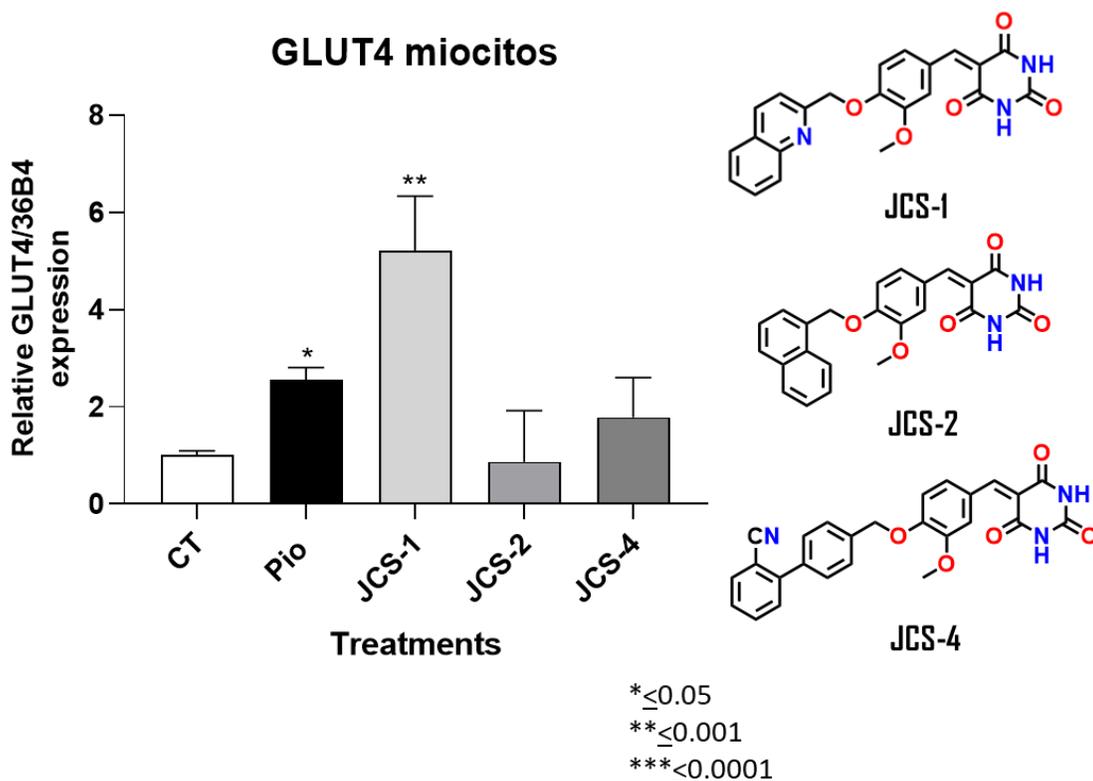


Gráfico 2. Efecto de los compuestos **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** sobre la expresión relativa de GLUT-4

En el siguiente gráfico 3, se observan la expresión relativa esta vez de GPR40 con relación a la exposición de los compuestos experimentales. Esta vez se observó que los tres compuestos favorecen la expresión de GPR40, incluso mejor que Glibenclamida. El compuesto **JCS-2** esta vez expresó de manera significativa, por encima de **JCS-1** y **JCS-4**. Sin embargo, los tres resultan poseer buena afinidad a este, ya que presentan 3 diferencias significativas con respecto al control negativo.

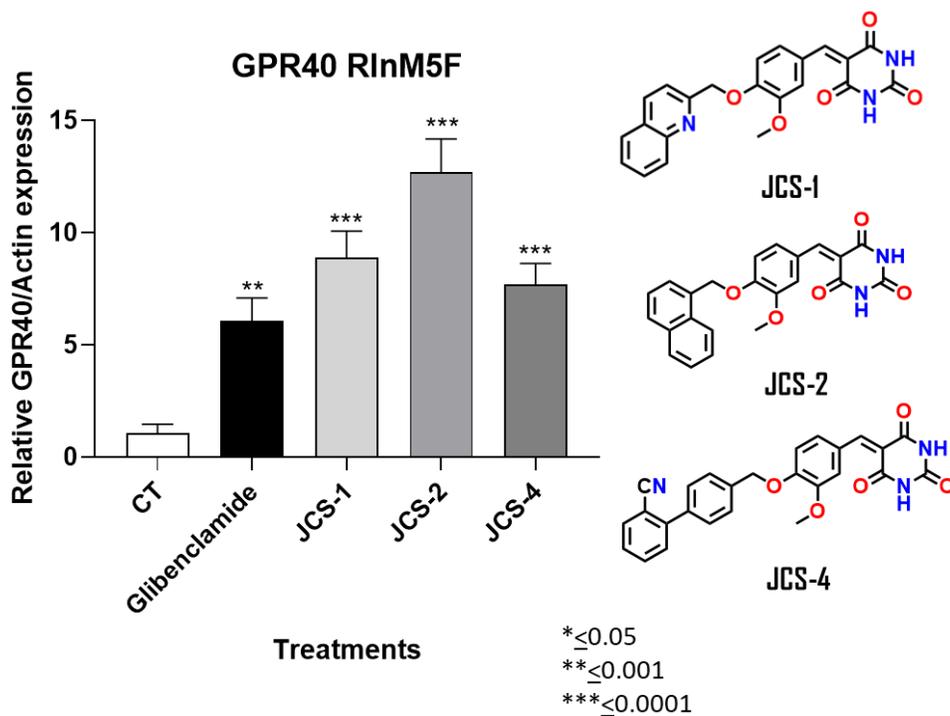


Gráfico 3. Efecto de los compuestos **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** sobre la expresión relativa de **GPR40**

Por otro, en el **Gráfico 4** se encuentran los resultados relacionados con la secreción de la insulina, esta vez en células RInM5F en donde se observa y correlaciona los resultados anteriores del compuesto **JCS-1**. Esta muestra resultados satisfactorios muy parecidos a glibenclamida ya que ambos expresan la insulina con una cifra significativa respecto al control. Los compuestos **JCS-2** y **JCS-4** no expresan significativamente la secreción de insulina.

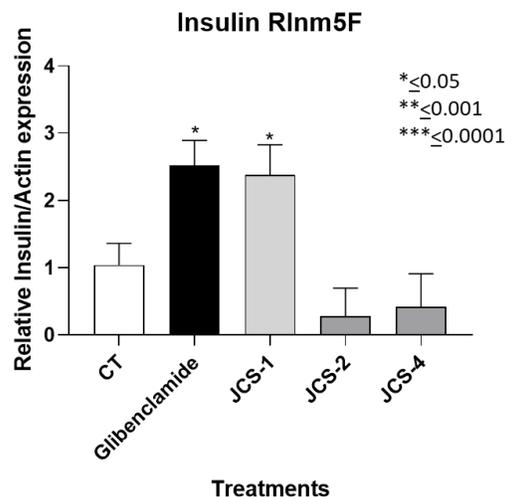


Gráfico 4. Efecto de los compuestos **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4** sobre la expresión relativa de **Insulina**

Evaluación Farmacológica *In vivo*

Se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa (CTG) de los compuestos hits computacionales seguros elegidos mediante Consenso Farmacológico: **JCS-1**, **JCS-2** y **JCS-4**. Este ensayo se llevó a cabo con la finalidad de observar el efecto que provocan frente a un comportamiento de glucosa en sangre, ya sea hipoglucemiante o hiperglucemiante, utilizando 6 animales para cada grupo de estudio.

Como se puede apreciar en el Gráfico 1 (CTG en ratones CD1, normoglucémicos), los compuestos **JCS-4** y **JCS-1** muestran durante los primeros 30 minutos un buen control de la glucemia ya que evitan el pico hiperglucémico, demuestra diferencia del grupo control negativo (vehículo). Asimismo, a los 60 minutos los niveles de glucosa en sangre continúan bajando, este mismo efecto se aprecia a las 2 y 3h. Sin embargo, se observó que el comportamiento no es hipoglucemiante como en el caso de la glibenclamida, por lo cual se destacan los perfiles de ambos compuestos como antihiperglucemiantes.

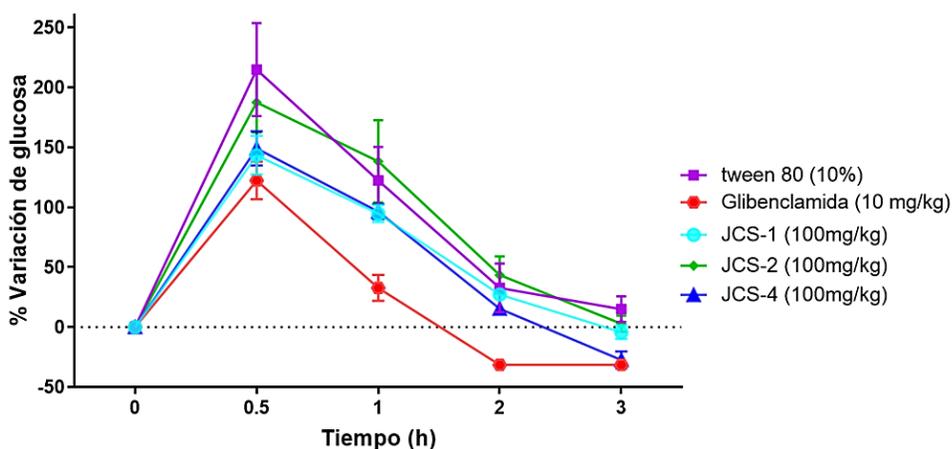


Gráfico 5. Curva de Tolerancia a la Glucosa de los Hits computacionales seguros, con ratones CD1.

Efecto de dosis única en ratones CD1, ANOVA de dos vías, Post Hoc Bonferroni (n=6±SEM, p<0.05)

Por otra parte, en la última hora, el compuesto **JCS-4** continuó bajando los niveles de glucosa incluso a la par de glibenclamida. Esto no es estadísticamente significativo ya que desde el principio no actuó como hipoglucemiante. Es necesario seguir midiendo los niveles por un periodo más prolongado de tiempo ya que se esperaría una tendencia recta a partir de la hora 3 post administración.

Por otra parte, en una segunda curva de tolerancia a la glucosa con ratones C57BL/6 se puede corroborar nuevamente el efecto que se observó en ratones CD1, en donde los compuestos **JCS-4** y **JCS-1** muestran efecto desde los primeros 30 minutos del ensayo. El pico hiperglucémico se logra evitar e incluso es más visible en el **grafico 2**, que en el ensayo anterior. Asimismo, en los siguientes 60 minutos se observa un decremento en la variación de la glucosa y existen diferencias significativas comparadas con el control negativo (vehículo). El compuesto **JCS-4** sigue disminuyendo durante el transcurso del experimento por debajo de los niveles basales a la par de glibenclamida y linagliptina; mientras que **JCS-1** se mantiene estable.

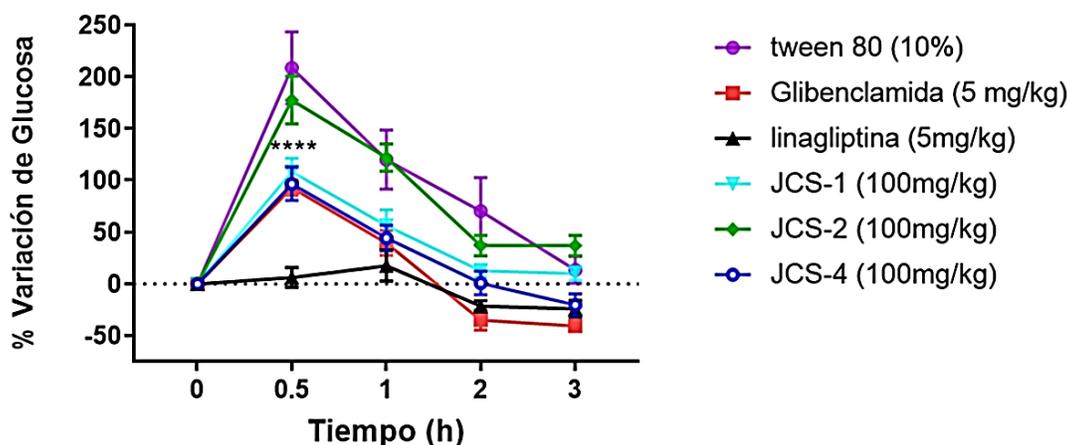


Gráfico 6. Curva de Tolerancia a la Glucosa de los Hits computacionales seguros, con ratones C57BL/6

Efecto de dosis única en ratones C57BL/6, ANOVA de dos vías, Post Hoc Bonferroni (n=6±SEM, p<0.05)

9. CONCLUSIONES

- En este proyecto se realizó un análisis completo a nivel *in silico* de los perfiles farmacológicos (propiedades farmacocinéticas, farmacodinámica, biofarmacéuticas y toxicológicas) de los compuestos diseñados **JCS 1-12**. Gracias a la estrategia del Análisis del Consenso Farmacológico fue posible elegir a prioridad de síntesis y bioevaluación a los compuestos **JCS-1, 4 y 2** como primeros candidatos con los mejores perfiles al ser los hits computacionales seguros obtenidos mediante este análisis.
- Se logró optimizar la síntesis de los compuestos precursores **JCS-17** y **JCS-18**, gracias al uso del reactor de síntesis Monowave Anton Paar, el cual maneja presiones y temperaturas controladas. Los tiempos de reacción se mejoraron hasta 60 veces para **JCS-17** y 90 para **JCS-18**.
- En el ensayo *in vivo*, los compuestos candidatos **JCS-1** y **JCS-4** obtuvieron los mejores perfiles como antihiper glucemiantes en la curva de tolerancia a la glucosa ya que evitaron el pico hiper glucémico desde los primeros 30 minutos del ensayo. Esto demuestra y valida el uso de la biosimulación predictiva en la búsqueda de compuestos con efecto antidiabético.
- En los ensayos *in vitro* se concluye que el compuesto **JCS-1** es afín a ambos blancos terapéuticos tal y como se buscaba en la hipótesis. No obstante, el compuesto **JCS-4** resulta afín únicamente a PPAR γ y **JCS-2** a GPR40, a pesar de esto ambos son secretagogos de insulina y favorecen la disminución del pico hiper glucémico que se observa en los *in vivo*. Se sugiere que **JCS-4** actúe sobre otros receptores relacionados a la disminución de glucosa ya que en ratones sanos actúa casi a la par que **JCS-1** y que si posee afinidad dual.

10. PERSPECTIVAS

- Realizar estudios de toxicidad aguda para determinar la dosis letal media (DL_{50}), así como la dosis efectiva media (DE_{50}) del compuesto **JCS-4**
- Evaluar el compuesto **JCS-4** en un ensayo agudo en un modelo murino no insulino-dependiente.

11. PARTE EXPERIMENTAL

Instrumental

Para realizar la síntesis de los compuestos **JCS 1-5**, **JCS-8** y **JCS-10** se utilizaron reactivos adquiridos de la empresa SIGMA-ALDRICH®.

La síntesis contempló el uso de una parrilla de calentamiento con agitación magnética marca IKA® C-MAG HS4. Matraces bola de 10 y 25 mL acoplados con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y se utilizó una trampa Dean-Stark para la condensación de Knoevenagel.

Asimismo, se ocupó un reactor de presiones y temperaturas controladas de tipo Monowave Anton Paar 50® utilizando viales, agitadores magnéticos y tapones de silicon con septums de teflón especiales para el equipo.

Para evaporar los disolventes se utilizó un Rotavaporador marca BÜCHI B-490 acoplado una bomba de alto vacío marca BÜCHI interface I-300Pro.

Los puntos de fusión de los compuestos sólidos se determinaron utilizando un aparato Stanford Research System, modelo EZ-Melt®

Las páginas web y los programas mencionados en la parte *in silico* (a excepción de ACD/Toxsuite) fueron ejecutados en una laptop Lenovo Ideapad 80XQ con sistema operativo Windows 10 procesador Intel® Celeron® CPU N3350 @ 2.2GHz y 4 GB de memoria RAM.

Cromatografía

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina (CCF), utilizando placas de aluminio de 2.5 x 4 cm cubiertas con sílice Alugram. Los compuestos se eluyeron utilizando una cámara de elución de vidrio con los sistemas siguientes de la **Tabla 28**:

Tabla 33. Sistemas de disolventes utilizados para CCF

Sistema	Disolventes	Proporción
I	Hex: AcEt	70:30
II	CH ₂ Cl ₂ : MetOH	95:5
III	CH ₂ Cl ₂ : MetOH	98:2

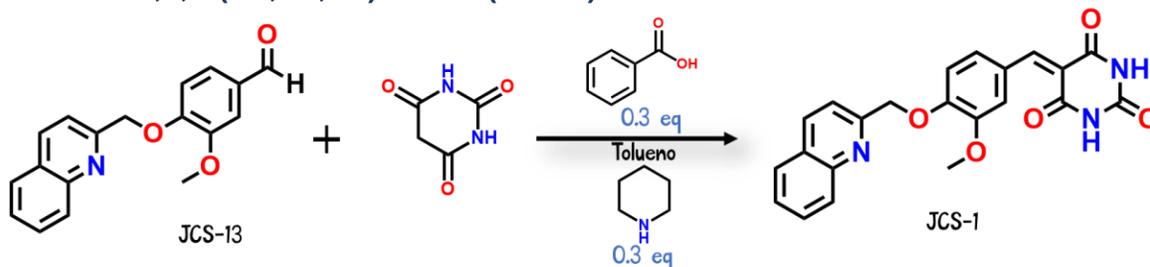
La visualización de los compuestos en CCF se realizó en una cámara de luz

ultravioleta UV-254/366 nm.

PARTE QUÍMICA

Síntesis de compuestos finales JCS

Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)enciliden) pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (JCS-1).

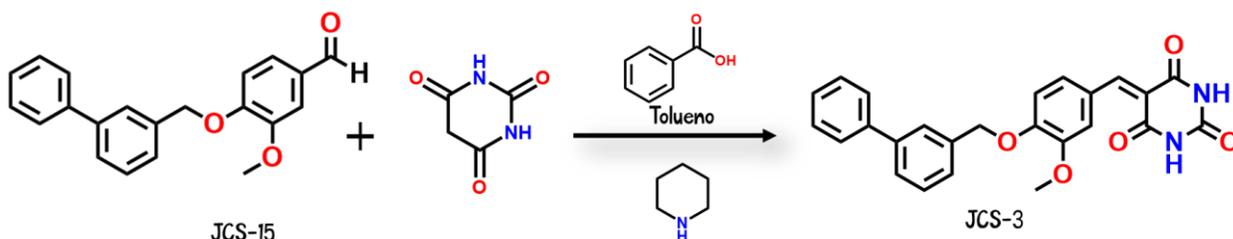


En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 200 mg (0.00068 mol, 1 equiv) de **JCS-13**, 94 mg (0.00074 mol, 1.1 equiv) de ácido barbiturico, y 25 mg (0.00019 mol, 0.3 equiv) de ácido benzoico en 10 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Completado este tiempo, se añadieron 20 μL (17mg, 0.00019 mol, 0.3 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los $\sim 90^{\circ}\text{C}$ manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de AcOEt. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-13**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 10 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido naranja. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de agua fría a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 12h. El producto final fue un polvo color naranja con un rendimiento de 93% y presentó un punto de fusión con descomposición 187.9°C . Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema II. Rendimiento global 52.08%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 2.79 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.79 (d, 1H, $J_o=7.56$), 6.88 (t, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.38 (ddd, 1H, $J_o=6.9$), 7.51 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 56(C7), 72.2(C8), 112.2(C2), 113.8 (C5), 119.3(C10), 120(C3'), 126.9 (C1), 127.63(C6'), 128.3(C6), 128.9(C5'), 129.7(C8'), 130.23(C7'), 133.9(C8a'), 139(C4'), 145.5(C3 y C4), 147.3(C13), 148.8(C11), 151.1(C9), 158.2(C2'), 168.2(C12).

Síntesis del compuesto 5-(4-([1,1'-bifenil]-3ilmetoxi)-3-metoxibenciliden) pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (JCS-3)



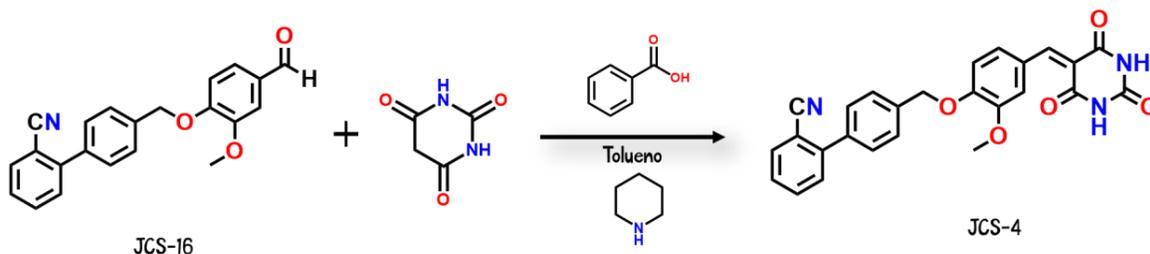
En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 200 mg (0.00062 mol, 1 equiv) de **JCS-15**, 115 mg (0.00094 mol, 1.5 equiv) de ácido barbiturico, y 25 mg (0.00019 mol, 0.3 equiv) de ácido benzoico en 10 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 20 μL (18mg, 0.00019 mol, 0.3 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los $\sim 90^{\circ}\text{C}$ manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de AcOEt. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-15**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 10 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido amarillo. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de agua fría a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 12h. El producto final fue un polvo color amarillo con un rendimiento de 83% y presentó un punto de fusión con experimental de $173.2\text{-}175.4^{\circ}\text{C}$. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema II. Rendimiento global 53.1%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.61 (s,3H), 5.03 (s, 2H), 6.62 (s,2H), 6.84 (d,1H, $J_o=7.62$), 7.34 (t,1H, $J_o=7.38$), 7.39 (d,1H, $J_o=7.56$), 7.41 (d,1H, $J_o=7.32$), 7.45 (t,3H, $J_o=7.62$), 7.58 (d,1H, $J_o=7.56$), 7.63 (d,2H, $J_o=7.56$), 7.69 (s, 1H), 9.94 (s, 2H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 55.9 (C7), 70.7(C8), 112.2 (C2), 113.8 (C5), 119.3 (C10), 126.51 (C4'), 126.54 (C2'), 127.1(C2'' y C6''), 127.2 (C6'), 127.9 (C3'), 129.4 (C3'' y C5''), 129.45 (C4''), 138.7 (C9), 140.4 (C4), 140.6 (C3), 145.7 (C6), 148.8 (C12), 151.1 (C11 y C13).

IE-EM 429.0 [M+1], 207.0 [M-221.14], 167.1 [M-261.04]

Síntesis del compuesto 4'-((2-metoxi-4-((2,4,6-trioxotetrahidropirimidin-5(2H)-iliden)metil)fenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (JCS-4)



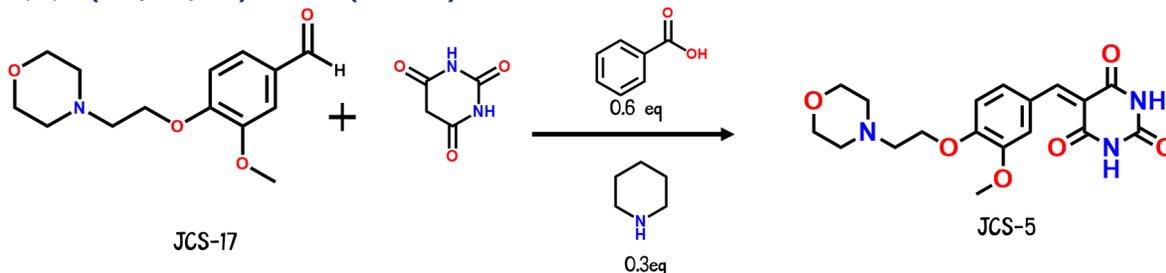
En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 200 mg (0.00058 mol, 1 equiv) de **JCS-16**, 111 mg (0.00087 mol, 1.5 equiv) de ácido barbiturico, y 21 mg (0.00017 mol, 0.3 equiv) de ácido benzoico en 10 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 17 μL (14mg, 0.00017 mol, 0.3 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los $\sim 90^{\circ}\text{C}$ manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de AcOEt. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-15**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 7 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido amarillo canario. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de agua fría a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 12h. El producto final fue un polvo color amarillo canario con un rendimiento de 79% y presentó un punto de fusión con descomposición experimental de $239.9\text{-}240^{\circ}\text{C}$. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema II. Rendimiento global 73.5%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.33 (s,3H), 4.83 (s, 2H), 7.08(d,1H), 7.12 (m,4H), 7.29 (m,1H), 7.40 (d,1H, $J_o=8.89$), 7.41 (ddd,2H), 7.45 (ddd,2H), 7.76 (d,1H, $J_o=8.89$), 7.79 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 10.68 (s,1H), 10.8 (s,1H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 56.3 (C7), 70.3 (C8), 110.9 (C6''), 113.1 (C2), 116.1 (C5), 117.9 (CN), 119.3 (C10), 126 (C6), 128.7 (C1), 129 (C3' y C5'), 129.7 (C2' y C6'), 130.9 (C2''), 132.1 (C4''), 134.3 (C3''), 134.6 (C5''), 137.7 (C1'), 138.4 (C4'), 144.9 (C1''), 148.7 (C4), 150.9 (C3), 153.3 (C9), 156.1 (C13), 163.1 (C11), 164.7 (C12).

IE-EM 192.1 [M-261.03], 165.1 [M-288.03]

Síntesis del compuesto 5-(3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benciliden)pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)triona (JCS-5)



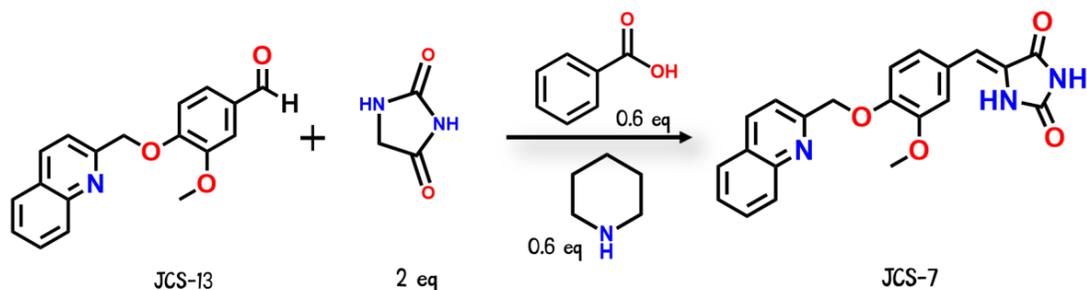
En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 200 mg (0.00076 mol, 1 equiv) de **JCS-17**, 118 mg (0.00130 mol, 1.5 equiv) de ácido barbiturico, y 63 mg (0.00052 mol, 0.6 equiv) de ácido benzoico en 10 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a -60°C durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 25 μL (22 mg, 0.00026 mol, 0.3 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los -90°C manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de AcOEt. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-17**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 17 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido beige pálido. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de MeOH frío a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 12h. El producto final fue un polvo color beige pálido con un rendimiento de 68% y presentó un punto de fusión experimental de $218.3\text{-}221.8^{\circ}\text{C}$. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema I. Rendimiento global 55.7%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.42 (m, 10H), 3.72 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.61 (d, 1H, $J_o=7.56$), 7.94 (d, 1H, $J_o=7.62$), 8.44 (s, 1H), 11.09 (s, 2H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 43.7 (C7), 52.66 (C9), 55.5 (C2' y C3'), 56.1 (C1' y C4'), 64.55 (C8), 111.7 (C2), 119 (C11), 128.6 (C5), 129.2 (C6), 132.9 (C1), 144.7 (C3), 148.6 (C4), 150.7 (C10), 151.6 (C12 y C14), 167.7 (C13).

IE-EM 252.9 [M-122.24], 128.0 [M-247.14], 85.0 [M-290.14].

Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(quinolin-2-ilmetoxi)benzyliden)imidazolidin-2,4-diona (JCS-7)



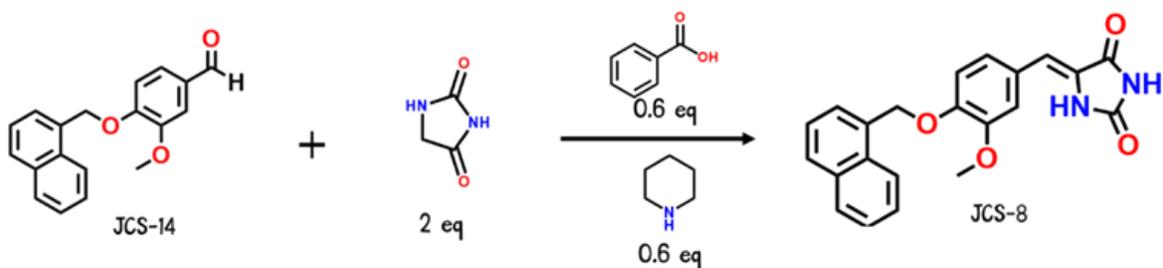
En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 100 mg (0.00034 mol, 1 equiv) de **JCS-13**, 68 mg (0.00068 mol, 2 equiv) de la hidantoína, y 24 mg (0.0002 mol, 0.6 equiv) de ácido benzoico en 8 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 15 μL (17 mg, 0.0002 mol, 0.6 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los $\sim 90^{\circ}\text{C}$ manteniendo la agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de acetona. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-18**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 12 horas la reacción se completó. Se detuvo el calentamiento y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido amarillo. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de MetOH frío a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 12h. Este repulpado se llevó a cabo una segunda vez esta vez con 7 mL de MetOH. El producto final fue un polvo color verde pálido con un rendimiento de 62% y presentó un punto de fusión experimental de 245.1-247. $^{\circ}\text{C}$. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema III. Rendimiento global 32.2%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.90 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, $J_m = 1.98$), 7.33 (t, 2H), 7.62 (t, 1H, $J_o = 7.63$), 7.67 (ddd, 1H, $J_o = 7.44$, $J_m = 1.98$), 7.77 (d, 1H, $J_o = 7.02$), 8.04 (d, 1H, $J_o = 8.28$), 8.08 (dd, 1H, $J_o = 6.6$, $J_m = 1.86$), 8.21 (d, 1H, $J_o = 7.98$), 10.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 56.0 (C7), 68.8 (C8), 109.7 (C9), 113.4 (C2), 125.7 (C6), 126.3 (C5), 126.5 (C3'), 126.7 (C1), 127.1 (C6'), 128.8 (C10), 129.0 (C4a'), 129.3 (C5'), 131.6 (C8'), 132.8 (C7'), 133.7 (C4'), 148.8 (C4), 149.6 (C3), 156.2 (C8a'), 158.8 (C12), 166.1 (C2'), 174.3 (C11).

IE-EM: 377 [M $^+$], 264.2 [M-111.02], 180.2 [M-194.8], 222.2 [M-152.8], 296.2 [M-78.8].

Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)enciliden)imidazolidin-2,4-diona (JCS-8)



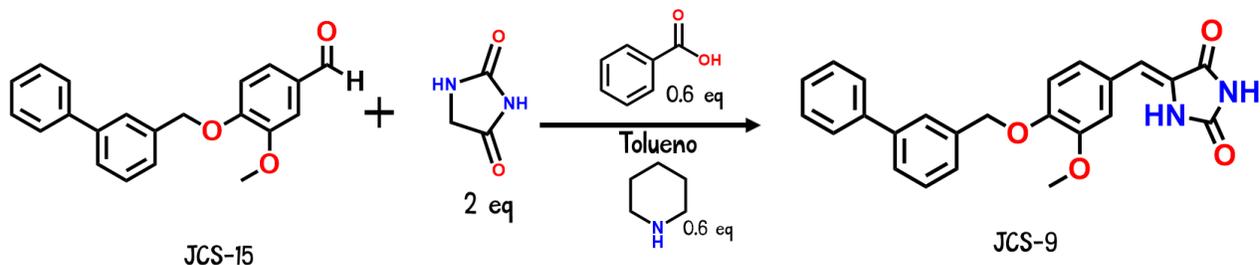
En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 200 mg (0.0006 mol, 1 equiv) de **JCS-14**, 136 mg (0.0012 mol, 2 equiv) de hidantoina, y 43 mg (0.00036 mol, 0.6 equiv) de ácido benzoico en 10 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a -60°C durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 35 μL (30 mg, 0.00036 mol, 0.6 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los -90°C manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de acetona. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-14**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 15 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido amarillo pálido. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de MetOH frío a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 12h. El producto final fue un polvo color amarillo pálido con un rendimiento de 66% y presentó un punto de fusión con descomposición experimental de $233.1\text{-}235.2^{\circ}\text{C}$. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema III. Rendimiento global 62.7%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.77 (s,3H), 5.54 (s,2H), 6.37(s,1H), 7.13(d,1H, $J_m=1.98$), 7.20(dd,1H, $J_o=8.76$, $J_m=1.92$), 7.21(d,1H, $J_o=8.4$), 7.50 (t,1H, $J_o=7.74$), 7.55 (m,2H), 7.65 (d,1H, $J_o=7.86$), 7.91 (d,1H, $J_o=6.9$), 7.95 (d,1H, $J_o=7.68$), 8.08 (d,1H, $J_o=8.76$), 10.48 (s,1H), 11.15 (s,1H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 56 (C7), 68.8 (C8), 109.5 (C9), 113.3, (C2), 114.1 (C6), 123.3 (C5), 125.8 (C3'), 126.4 (C6' y C7'), 126.7 (C2'), 126.9 (C4'), 127.2 (C5'), 128.9 (C1), 129.2 (C10), 131.64 (C8'), 133.7 (C4a'), 148.8 (C1' y C8a'), 156.2 (C4), 158.7 (C3), 166 (C12), 174.3 (C11).

IE-EM 142.1 [M-232.03], 115.0 [M-259.13], 89.0 [M-285.143].

Síntesis del compuesto (Z)-5-(4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenciliden)imidazolidin-2,4,-diona (JCS-9)



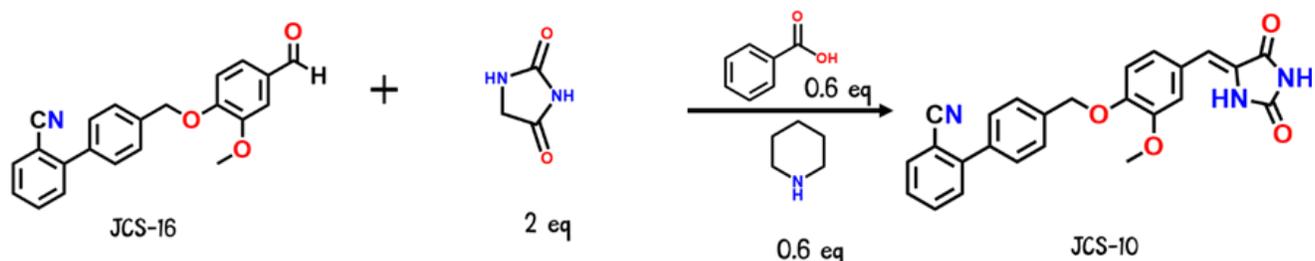
En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 200 mg (0.00062 mol, 1 equiv) de **JCS-15**, 125 mg (0.00124 mol, 2 equiv) de hidantoína, y 45 mg (0.00037 mol, 0.6 equiv) de ácido benzoico en 10 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 36 μL (18mg, 0.00037 mol, 0.3 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los $\sim 90^{\circ}\text{C}$ manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de acetona. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-15**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 12 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido amarillo pálido. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de MetOH frío a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 12h. El producto final fue un polvo color amarillo pálido con un rendimiento de 84% y presentó un punto de fusión experimental de $238.9\text{-}241.2^{\circ}\text{C}$. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema II. Rendimiento global 53.7%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.82 (s,3H), 5.18 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.07 (d,1H, $J_o=8.22$), 7.11 (s,1H), 7.16 (d,1H, $J_o=7.86$, $J_m=2.04$), 7.37-7.32 (m,1H), 7.47-7.41 (m,4H), 7.62 (d,2H, $J_o=7.68$), 7.66 (s,1H), 7.71 (s,1H), 9.81 (s, 1H),10.61 (s, 1H).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 57.3 (C7), 65.8 (C8), 119.1 (C9), 123.0 (C2), 123.7 (C5), 130.6 (C10), 132.9 (C6), 136.2 (C6'), 136.3 (C2'), 136.4 (C1), 137.6 (C5'), 136.7 (C3'' y C5''), 136.9 (C4'),139.0 (C2''), 139.2 (C4''y C6''), 147.7 (C1'), 150.0 (C1''), 150.4 (C3'), 158.3(C4), 159.2(C3), 168.4 (C12),183.9 (C11).

IE-EM 400 [M+], 121.1 [M-278.9], 93.1 [M-306.9]

Síntesis del compuesto (Z)-4'-((2,5-dioxoimidazolidin-4-iliden)metil)-2-metoxifenoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (JCS-10)



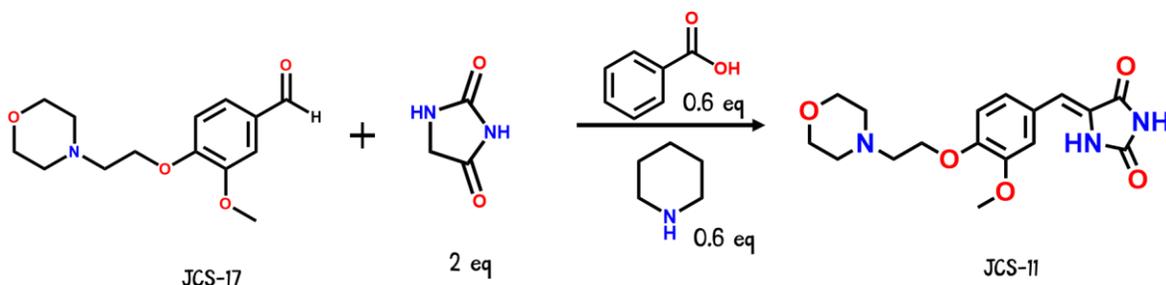
En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 200 mg (0.0005 mol, 1 equiv) de **JCS-16**, 116 mg (0.00116 mol, 2 equiv) de hidantoína, y 42 mg (0.00034 mol, 0.6 equiv) de ácido benzoico en 10 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a $\sim 60^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 34 μL (28mg, 0.00034 mol, 0.6 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los $\sim 90^{\circ}\text{C}$ manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de acetona. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-16**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 12 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido amarillo pálido. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de MetOH frío a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 16h. El producto final fue un polvo color amarillo pálido con un rendimiento de 76% y presentó un punto de fusión experimental de $226.1\text{-}228^{\circ}\text{C}$. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema II. Rendimiento global 70.6%.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.83 (s,3H), 5.20 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.08 (d,1H, $J_o=8.4$), 7.14 (d,1H, $J_m=2.04$), 7.17 (d,1H, $J_o=8.34$, $J_m=2.04$), 7.6 (m, 6H), 7.7 (t,1H, $J_o=7.7$, $J_m=2.6$), 7.93 (d,1H, $J_o=7.8$), 10.48 (s,1H), 11.15 (s,1H)

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 56.2 (C7), 69.8 (C8), 109.5 (C6''), 110.5 (C2), 113.3 (C9), 113.8 (C5), 119 (CN)123.2 (C6 y C10), 126.5 (C2''), 126.7 (C2' y C6'), 128.5 (C4''), 128.7 (C1), 129.2 (C3''),130.5 (C5''), 134 (C5'), 134.3 (C3'), 137.8 (C1'),137.9 (C4'), 144.6 (C1''), 148.6 (C4), 149.5 (C3), 156.1 (C12), 166 (C11).

IE-EM 283.0 [M-142.14], 192.1 [M-233.13], 163.0 [M-261.14], 109 [M-316.14].

Síntesis del compuesto (Z)-5-(3-metoxi-4-(2-morpholinoetoxi)benciliden)imidazolidin-2,4-diona (JCS-11)



En un matraz bola de 25 mL de una boca equipado con calentamiento, agitación magnética, trampa Dean-Stark y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 100 mg (0.00094 mol, 1 equiv) de **JCS-17**, 75 mg (0.002 mol, 2 equiv) de hidantoína, y 27 mg (0.0005 mol, 0.6 equiv) de ácido benzoico en 8 mL de tolueno anhidro, esta mezcla se mantuvo a ~60°C durante 20 minutos. Completado este tiempo se añadieron 41 μL (40 mg, 0.0005 mol, 0.6 equiv) de piperidina y la temperatura se elevó hasta los ~90°C manteniendo agitación constante. La reacción se monitoreó utilizando CCF cada dos horas, para esto se tomó una gota directa de la reacción y se colocó en una placa de toque, donde se esperó hasta que se evaporara todo el disolvente y se agregó una gota de acetona. Posteriormente se tomó la muestra para la elución de la placa, referenciando al precursor **JCS-17**. Se observó la formación de un producto diferente al precursor, y al cabo de 12 horas la reacción se completó. La reacción se detuvo y se esperó hasta que se enfriara la mezcla. Se rotaevaporó todo el disolvente obteniéndose un sólido amarillo pálido. A continuación, este sólido se lavó por repulpado donde se agregaron 10 mL de MetOH frío a un matraz con el sólido en agitación constante, durante unos minutos. Finalmente, el sólido fue recuperado por filtrado al vacío dejándose secar por 16h. El producto final fue un polvo color amarillo pálido con un rendimiento de 76% y presentó un punto de fusión experimental de 237.3-238.9°C. Las placas de CCF fueron eluidas con el sistema III. Rendimiento global 70.6%.

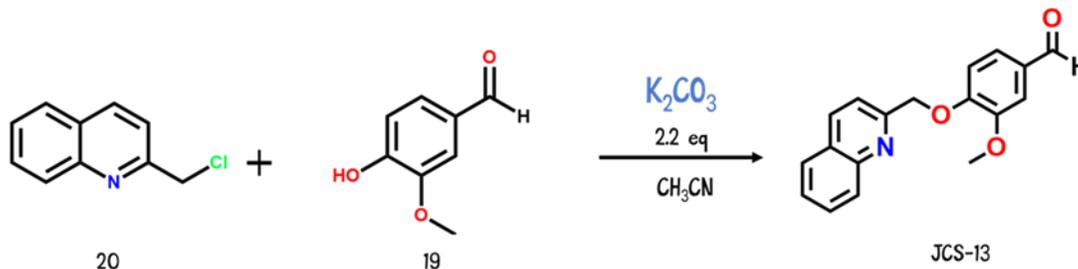
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 2.69 (t, 2H), 3.57 (t, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 4H), 4.10 (t, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, *J_o*=8.28), 7.12 (d, 1H, *J_m*=1.92), 7.17 (dd, 1H, *J_o*=9.06, *J_m*=1.93), 10.48 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆): δ 47.6 (C₉), 54.0 (C₇), 56.2 (C_{1'} y C_{4'}), 57.3 (C_{2'} y C_{3'}), 66.6 (C₈), 109.6 (C₁₀), 113.3 (C₃), 113.5 (C₂), 123.4 (C₆), 126.2 (C₁), 126.6 (C₁₁), 148.9 (C₄), 149.4 (C₃), 166.0 (C₁₃), 174.3 (C₁₂).

IE-EM 296 [M-51.15], 264.2 [M-83.15], 180.2 [M-166.95]

Síntesis de precursores

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(quinolin-2-il-metoxi)benzaldehído (JCS-13)

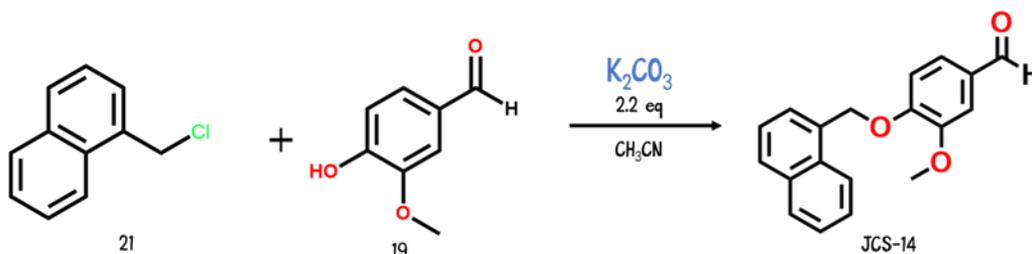


En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante se colocaron 0.5 g (0.0032 mol, 1eq) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**19**), 1.095 g (0.0075 mol, 2.2eq) de K_2CO_3 en 20mL de acetonitrilo seco a $\sim 45^\circ C$ durante 30 minutos para generar el fenolato. Transcurrido la media hora se añadió al matraz 0.635 g (0.0035 mol, 1.1eq) de 2-clorometilquinolina (**20**) y yoduro de potasio en cantidad catalítica. La reacción se estuvo monitoreando con una gota directa de la reacción y haciendo una miniextracción con AcOEt para aplicar un toque en la placa usando CCF (referencia con 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y 2-clorometilquinolina), observando la aparición de subproductos. La reacción fue detenida hasta observar que las materias primas fueron agotadas, además, de observar un el producto; además se efectuó la prueba de $FeCl_3$ para detectar la presencia de fenol (**19**), en coloración azul. Al transcurrir 14h (fin de la reacción) se llevó a rotaevaporar para eliminar el disolvente. Obteniendo un sólido gris, se llevó a cabo un repulpe con agua fría manteniendo agitación constante, seguido de una filtración. Se llevó a cabo una purificación usando columna flash, obteniendo un polvo beige con punto de fusión de $108.3-109.9^\circ C$ y un rendimiento de 52% para el compuesto **JCS-13**. Las placas de CCF fueron eluidas en el sistema I.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.99 (s,3H), 5.55 (s,2H), 7.05 (d,1H, $J_o=8.22$), 7.35 (dd,1H, $J_o=7.02$, $J_m=1.75$), 7.45 (d,1H, $J_m=1.7$), 7.56 (m, 1H, $J_o=7.8$, $J_m=1.4$), 7.67 (d, 1H, $J_o=8.5Hz$), 7.75 (m, 1H, $J_o=7.7$, $J_m=2.5$), 7.81 (d, 1H, $J_o=8.1$), 8.19 (d, 1H, $J_o=4.98$), 8.9(d, 1H, $J_o=5.38$), 9.87 (s,1H).

IE-EM 293.1[M+], 142.2 [M-150.9].

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzaldehído (JCS-14)

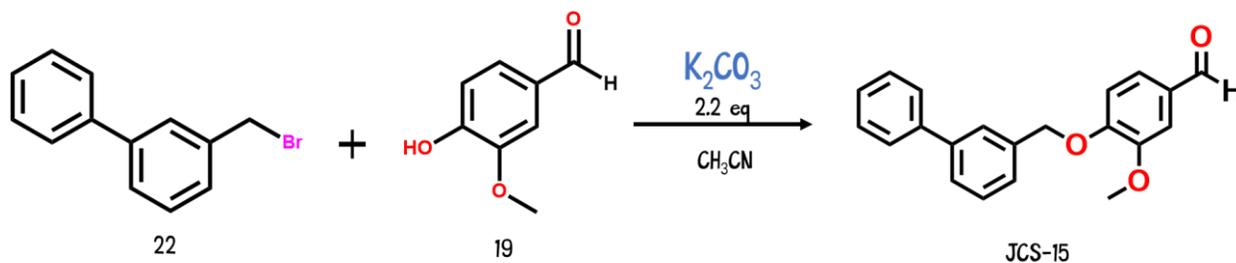


En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante se colocaron 0.335 g (0.0022 mol, 1.2eq) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**19**), 0.547 g (0.0039 mol, 2.2eq) de K_2CO_3 en 20mL de acetonitrilo seco a ~ 60 °C durante 30 minutos para generar el fenolato. Transcurrido la media hora se añadió al matraz 0.5 g (0.0018 mol, 1eq) de 2-clorometilnaftaleno (**21**) y yoduro de potasio en cantidad catalítica. La reacción se estuvo monitoreando con una gota directa de la reacción y haciendo una miniextracción con AcOEt para aplicar un toque en la placa usando CCF (referencia con 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y 2-clorometilnaftaleno), observando la aparición de subproductos. La reacción fue detenida hasta observar que las materias primas fueron agotadas, además, de observar un el producto; además se efectuó la prueba de $FeCl_3$ para detectar la presencia de Fenol (**19**), en coloración azul. Al transcurrir 12h (fin de la reacción) se llevó a rotaevaporar para eliminar el disolvente. Obteniendo un sólido blanco, se llevó a cabo un repulpe con agua fría manteniendo agitación constante para eliminar el carbonato de potasio remanente y después filtrar al vacío obteniendo un sólido blanco con punto de fusión de $98.5-99.8^\circ C$ y un rendimiento de 95% para el compuesto **JCS-14**. Las placas de CCF fueron eluidas en el sistema I.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.74 (s,3H), 5.66 (s,2H), 6.60 (d,1H, $J_o=5.64$), 7.43 (d,1H, $J_m=2.0$), 7.47 (d,1H, $J_o=8.28$), 7.53 (dd,1H, $J_o=7.02$, $J_m=1.32$), 7.55 (m,2H), 7.69 (d,1H, $J_o=6.96$), 7.96 (d,1H, $J_o=8.28$), 7.98 (d,1H, $J_o=7.38$), 8.09 (d,1H, $J_o=7.86$), 9.87 (s,1H).

IE-EM 264.1 [M-264.1], 128.0 [M-164.11].

Síntesis del compuesto 4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetoxi)-3-metoxibenzaldehído



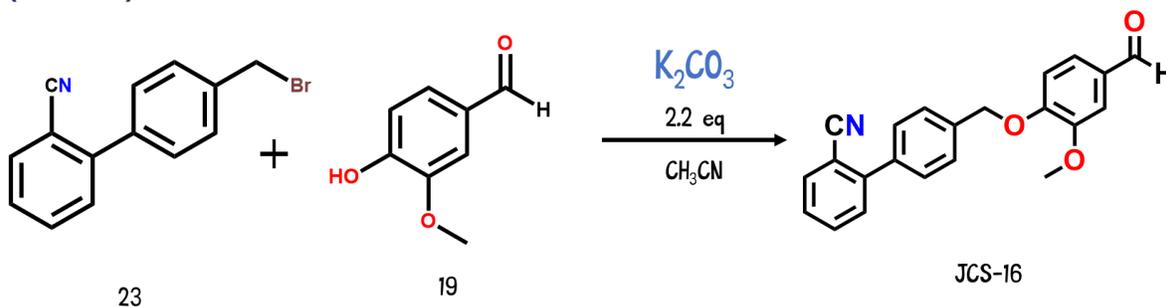
(JCS-15)

En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante se colocaron 0.5 g (0.0032 mol, 1.eq) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**19**), 0.607 g (0.0045 mol, 2.2eq) de K_2CO_3 en 20mL de acetonitrilo seco a ~ 60 °C durante 30 minutos para generar el fenolato. Transcurrido la media hora se añadió al matraz 0.962 g (0.0039 mol, 1.2eq) de 3-(bromometil)-1,1'-bifenilo (**22**) y yoduro de potasio en cantidad catalítica. La reacción se estuvo monitoreando con una gota directa de la reacción y haciendo una miniextracción con AcEt para aplicar un toque en la placa usando CCF (referencia con 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y 3-(bromometil)-1,1'-bifenilo), observando la aparición de subproductos. La reacción fue detenida hasta observar que las materias primas fueron agotadas, además, de observar un el producto; además se efectuó la prueba de $FeCl_3$ para detectar la presencia de Fenol (**19**), en coloración azul. Al transcurrir 9h (fin de la reacción) se llevó a rotaevaporar para eliminar el disolvente. Obteniendo un sólido blanco, se llevó a cabo un repulpe con agua fría manteniendo agitación constante para eliminar el carbonato de potasio remanente y después filtrar al vacío obteniendo un sólido blanco con punto de fusión de $84.1-85.4$ °C y un rendimiento de 64% para el compuesto **JCS-15**. Las placas de CCF fueron eluidas en el sistema I.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.84 (s,3H), 5.29 (s, 2H), 7.32 (d,1H, $J_o=8.52$), 7.38 (t,1H, $J_o=6.78$), 7.43 (s,1H), 7.48 (m,4H),7.56 (dd,1H, $J_o=6.9$, $J_m=0.12$), 7.66 (m,3H), 7.77 (s,1H), 9.84 (s, 1H).

IE-EM 318.1[M+], 167.1 [M-151], 152.1 [M-166].

Síntesis de 4'-((4-formil-2-metoxifenoxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (JCS-16)

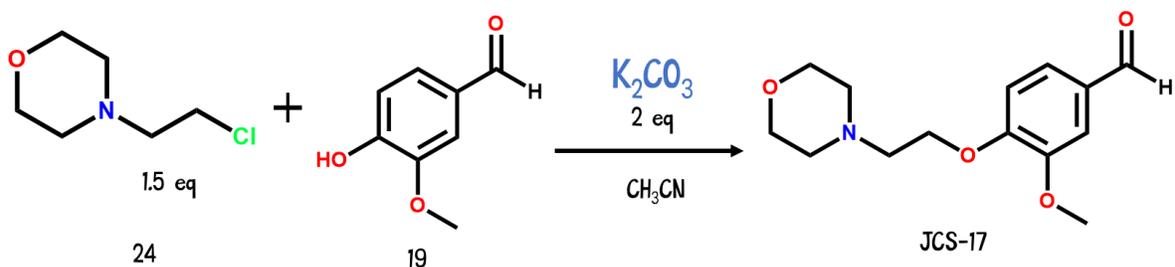


En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante se colocaron 0.305 g (0.002 mol, 1.1.eq) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**19**), 0.552 g (0.004 mol, 2.2eq) de K_2CO_3 en 20mL de acetonitrilo seco a ~ 60 °C durante 30 minutos para generar el fenolato. Transcurrido la media hora se añadió al matraz 0.5 g (0.0018 mol, 1eq) de 4'(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**23**) y yoduro de potasio en cantidad catalítica. La reacción se estuvo monitoreando con una gota directa de la reacción y haciendo una miniextracción con AcOEt para aplicar un toque en la placa usando CCF (referencia con 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y 4'(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo), observando la aparición de subproductos. La reacción fue detenida hasta observar que las materias primas fueron agotadas, además, de observar un el producto; además se efectuó la prueba de $FeCl_3$ para detectar la presencia de Fenol (**19**), en coloración azul. Al transcurrir 8h (fin de la reacción) se llevó a rotaevaporar para eliminar el disolvente. Obteniendo un sólido blanco muy fino, se llevó a cabo un repulpe con agua fría manteniendo agitación constante para eliminar el carbonato de potasio remanente y después filtrar al vacío obteniendo un sólido blanco con punto de fusión de 161.0-162.3°C y un rendimiento de 64% para el compuesto **JCS-16**. Las placas de CCF fueron eluidas en el sistema I.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3.86 (s,3H), 5.31 (s,2H), 7.32 (d,1H, $J_o=8.22$), 7.44 (d,1H, $J_m=1.92$), 7.56 (dd,1H, $J_o=8.4$, $J_m=1.98$), 7.59 (dd,1H, $J_o=7.86$, $J_m=2.82$), 7.63 (m,5H), 7.80 (t,1H, $J_o=7.45$, $J_m=3.36$), 7.97 (d, 1H, $J_o=7.44$), 9.85 (s,1H).

IE-EM 343.1 [M^+], 192.1[$M-151.02$], 165.1 [$M-178.02$].

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benzaldehído (JCS-17)

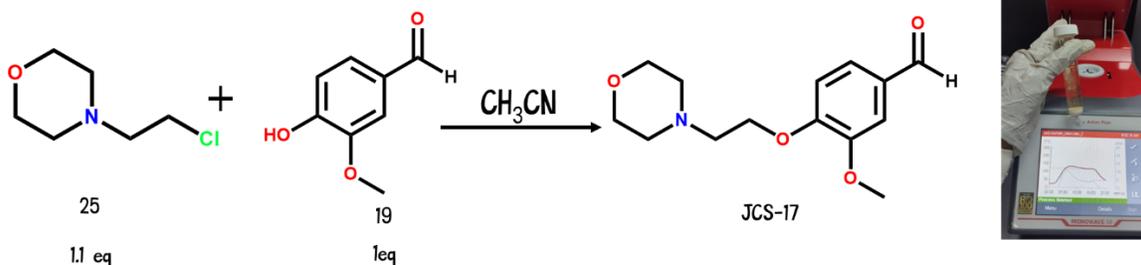


En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante se colocaron 0.5 g (0.0032 mol, 1eq) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**19**), 0.883 g (0.0064 mol, 2 eq) de K_2CO_3 en 20mL de acetonitrilo seco a ~ 60 °C durante 30 minutos para generar el fenolato. Transcurrido la media hora se añadió al matraz 0.777 g (0.0052 mol, 1eq) de 4-(2-cloroetil)morfolina (**24**) y yoduro de potasio en cantidad catalítica. La reacción se estuvo monitoreando con una gota directa de la reacción, dejando secar el acetonitrilo y aplicando una gota de acetona y H_2O para aplicar un toque en la placa cromatográfica (referencia con 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído), observando la aparición de subproductos. La reacción fue detenida hasta observar que la materia prima (**19**) fue agotada, además, de observar un el producto. Se efectuó la prueba de $FeCl_3$ para detectar la presencia de Fenol (**19**), en coloración azul. Al transcurrir 18h (fin de la reacción) se llevó a rotaevaporar hasta dejar un poco del disolvente. Para eliminar el carbonato de potasio remanente, se llevó una extracción por triplicado con AcOEt y H_2O saturada con carbonato de sodio. Se rotaevaporaron las 3 fases orgánicas de AcOEt hasta sequedad, obteniendo un sólido blanco con punto de fusión de $268.7-269.9$ °C y un rendimiento de 84% para el compuesto **JCS-17**. Las placas de CCF fueron eluidas en el sistema III.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 2.43 (t,4H), 3.27 (t,4H), 3.32 (s,3H), 3.50 (t,2H), 4.28 (t,2H), 6.96 (d,1H, $J_o=8.28$), 7.15 (d,1H, $J_m=1.92$), 7.32 (dd,1H, $J_o=9.06$, $J_m=1.92$), 8.88 (s,1H).

IE-EM 236 [M-29], 98.1[M-1670.3].

Optimización de la Síntesis de 3-metoxi-4-(2-morfolinetoxi)benzaldehído (JCS-17)



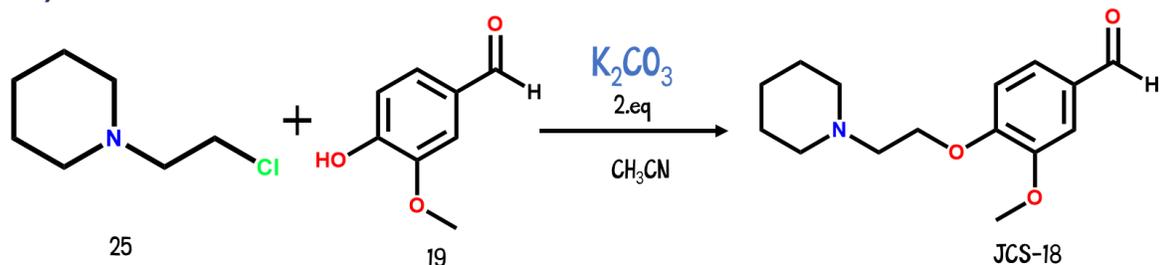
En un vial especial para el equipo Monowave 50, se agregaron 0.150 g (0.00098 mol, 1 eq) de 4-hidroxi-3metoxibenzaldehído y 0.159g (0.00107mol, 1.1 eq) de 4-(2-cloroetil) morfolina en acetonitrilo seco utilizando agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. Se colocó una tapa especial del reactor con septum de teflón para sellar el vial. La reacción se llevó a cabo a 110°C, a 10 bares de presión en ciclos de 10 minutos, utilizando calentamiento AFAP (As Fast As Possible). La reacción se estuvo monitoreando al finalizar cada ciclo usando el sistema III para la elaboración de la CCF. Una vez observado el término de la reacción se obtuvo una tonalidad rosa en el disolvente. Este se transfirió a un matraz de 10 mL para su rotaevaporación a sequedad. Para su purificación el sólido de tonalidad rosa pastel se llevó a repulpe con MetOH dejando en agitación durante 10 min y posteriormente llevar a filtración con vacío. Finalmente, el sólido se dejó secar durante 12 h obteniendo un rendimiento del 62% y puntos de fusión característicos como el compuesto **JCS-17** obtenido por calentamiento convencional.

El tiempo de síntesis se mejoró hasta 54 veces pasando de 18h (1080 min) en calentamiento convencional a 20 minutos en el reactor Monowave 50.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ 2.43 (t,4H), 3.27 (t,4H), 3.32 (s,3H), 3.50 (t,2H), 4.28 (t,2H), 6.96 (d,1H, $J_o=8.28$), 7.15 (d,1H, $J_m=1.92$), 7.32 (dd,1H, $J_o=9.06$, $J_m=1.92$), 8.88 (s,1H).

IE-EM 236 [M-29], 98.1[M-1670.3].

Síntesis del compuesto 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehído (JCS-18)

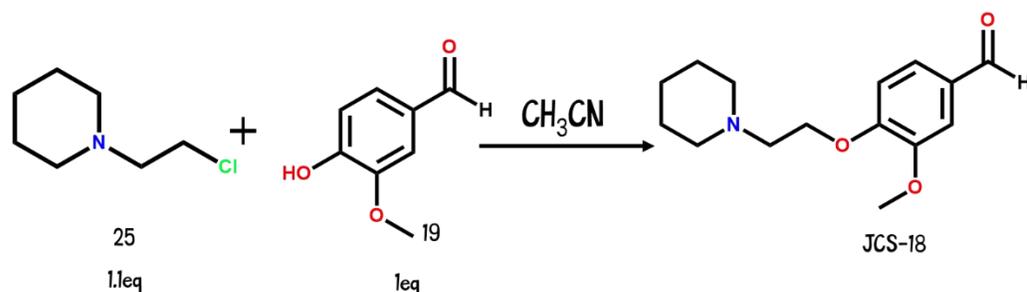


En un matraz bola de 50 mL, equipado con agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y refrigerante se colocaron 0.5 g (0.0032 mol, 1eq) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**19**), 0.883 g (0.0064 mol, 2 eq) de K_2CO_3 en 20mL de acetonitrilo seco a ~ 60 °C durante 30 minutos para generar el fenolato. Transcurrido la media hora se añadió al matraz 0.518 g (0.0052 mol, 1eq) de 1-(2-cloroetil) piperidina (**24**) y yoduro de potasio en cantidad catalítica. La reacción se estuvo monitoreando con una gota directa de la reacción, dejando secar el acetonitrilo y agregando una gota de acetona y H_2O para aplicar un toque en la placa cromatográfica (referencia con 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído), observando la aparición de subproductos. La reacción fue detenida hasta observar que la materia prima (**19**) fue agotada, además, de observar un el producto. Se efectuó la prueba de $FeCl_3$ para detectar la presencia de Fenol (**19**), en coloración azul. Al transcurrir 16h (fin de la reacción) se llevó a rotaevaporar hasta dejar un poco del disolvente. Para eliminar el carbonato de potasio remanente, se llevó una extracción por triplicado con AcOEt y H_2O saturada con carbonato de sodio. Se rotaevaporaron las 3 fases orgánicas de AcOEt hasta sequedad, obteniendo un sólido blanco con punto de fusión es mayor a $280^\circ C$ y un rendimiento de 73% para el compuesto **JCS-18**. Las placas de CCF fueron eluidas en el sistema III.

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 1.74 (m,4H), 1.94 (t,6H), 2.15 (t,2H), 3.30 (s, 3H), 3.99 (s,2H), 7.72 (s,3H), 9.42 (s,1H)

EM-IE: 152.0 [M-111.15], 109.0 [M-154.15], 81.0 [M-182.12]

Optimización de la Síntesis de 3-metoxi-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzaldehído (JCS-18)



En un vial especial para el equipo Monowave 50, se agregaron 0.150 g (0.00098 mol, 1 eq) de 4-hidroxi-3metoxibenzaldehído y 0.159g (0.00107mol, 1.1 eq) de 4-(2-cloroetil) morfolina en acetonitrilo seco utilizando agitación magnética y atmósfera de nitrógeno. Se colocó una tapa especial del reactor con septum de teflón para sellar el vial. La reacción se llevó a cabo a 120°C, a 10 bares de presión en ciclos de 5 minutos, utilizando calentamiento AFAP (As Fast As Possible). La reacción se estuvo monitoreando al finalizar cada ciclo usando el sistema III para la elaboración de la CCF. Una vez observado el término de la reacción se obtuvo una tonalidad amarilla en el disolvente. Este se transfirió a un matraz de 10 mL para su rotaevaporación a sequedad. Para su purificación el sólido blanco se llevó a repulpe con MetOH dejando en agitación durante 10 min y posteriormente llevar a filtración con vacío. Finalmente, el sólido se dejó secar durante 12 h obteniendo un rendimiento del 58% del compuesto **JCS-18** obtenido por calentamiento convencional.

El tiempo de síntesis se mejoró hasta 90 veces pasando de 15h (900 min) en calentamiento convencional a 10 minutos en el reactor Monowave 50.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 1.74 (m,4H), 1.94 (t,6H), 2.15 (t,2H), 3.30 (s, 3H), 3.99 (s,2H), 7.72 (s,3H), 9.42 (s,1H)

EM-IE: 152.0 [M-111.15], 109.0 [M-154.15], 81.0 [M-182.12]

REFERENCIAS

1. Home, Resources, diabetes L with, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas. Accessed May 25, 2022. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Secretaria de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Published online 2018. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
3. Hidalgo-Figueroa S, Navarrete-Vázquez G, Estrada-Soto S, et al. Discovery of new dual PPAR γ -GPR40 agonists with robust antidiabetic activity: Design, synthesis and in combo drug evaluation. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:53-61. doi:10.1016/j.biopha.2017.03.033
4. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl 1):S67-S74. doi:10.2337/dc13-S067
5. Diabetes. Accessed April 20, 2021. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-1200. doi:10.7150/ijms.10001
7. Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. Accessed April 21, 2021. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000800009
8. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151
9. Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 13th ed. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2189>
10. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia.* 2019;62(7):1107-1112. doi:10.1007/s00125-019-4909-y
11. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2018, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Accessed April 26, 2021. <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4215/salud/salud.htm>

12. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. Accessed April 20, 2021. <https://www.diabetesatlas.org/en/>
13. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018;14(6):491-509. doi:10.2217/fca-2018-0045
14. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *American Journal of Cardiology.* 2017;120(1):S37-S47. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.014
15. Olvera-Granados CP. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008;65:19.
16. Olivares Reyes, JA, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares de Las Acciones de La Insulina. *REB 27.* 2008;(1):9-18.
17. G. Katzung B. *Farmacología: Básica y Clínica.* 12a ed.; 2013.
18. Colín-Lozano B. *Diseño, Síntesis y Bioevaluación Antidiabética in Combo de Benciliden-1,3-Tiazolidin-2,4-Dionas y Derivados Del Ácido Fenilpropanoico.* tesis de Doctorado. Universidad Autónoma del Estado de Morelos; 2018.
19. Blancas-Flores G. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2010;67:10.
20. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006
21. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutrición Hospitalaria.* 2009;24(4):415-421.
22. Association AD. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement 1):S3-S3. doi:10.2337/dc20-Sppc
23. Upadhyay J, Polyzos SA, Perakakis N, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism.* 2018;78:13-42. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.010
24. Srivastava RAK, Pinkosky SL, Filippov S, Hanselman JC, Cramer CT, Newton RS. AMP-activated protein kinase: an emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2490-2514. doi:10.1194/jlr.R025882

25. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):143-156. doi:10.1038/nrendo.2013.256
26. Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(1):37-56. doi:10.2174/1568026620666191224141617
27. Standl E, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012 - cardiovascular considerations and trial evaluation. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(3):163-169. doi:10.1177/1479164112441524
28. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. *Rev Med Inv.* 2016;4(1):52-57. doi:10.1016/j.mei.2016.02.002
29. González E del O, Pérez MC, Gumpert SA. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 2008;32(1):1-16.
30. López-Tricas. Exenatida: informe técnico - info-farmacia. Published 2011. Accessed April 29, 2021. <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/exenatida-informe-t>
31. Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L, Cortázar-Benítez F, Aisa-Álvarez A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el. *Med Int Mex.* 2013;29:399-403(4):5.
32. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(10):566-592. doi:10.1038/nrendo.2016.86
33. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Abraham Marcel EA, Yanes Quesada M. Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Revista mexicana de patología clínica.* 2011;58(2):102-107.
34. Chen H, Zhang X, Zhang X, et al. (5-Hydroxy-4-oxo-2-styryl-4H-pyridin-1-yl)-acetic Acid Derivatives as Multifunctional Aldose Reductase Inhibitors. *Molecules.* 2020;25(21):5135. doi:10.3390/molecules25215135
35. Jannapureddy S, Sharma M, Yepuri G, Schmidt AM, Ramasamy R. Aldose Reductase: An Emerging Target for Development of Interventions for Diabetic Cardiovascular Complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:636267. doi:10.3389/fendo.2021.636267

36. Ramirez MA, Borja NL. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(5):646-655. doi:10.1592/phco.28.5.646
37. Identification of 5-arylidene-4-thiazolidinone derivatives endowed with dual activity as aldose reductase inhibitors and antioxidant agents for the treatment of diabetic complications. Accessed October 9, 2022. https://scholar.google.com.py/citations?view_op=view_citation&hl=es&user=mqVSalAAAAAJ&citation_for_view=mqVSalAAAAAJ:M3ejUd6NZC8C
38. Ihm SH, Yoo HJ, Park SW, Park CJ. Effect of tolrestat, an aldose reductase inhibitor, on neutrophil respiratory burst activity in diabetic patients. *Metabolism*. 1997;46(6):634-638. doi:10.1016/s0026-0495(97)90005-6
39. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, et al. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1776-1782. doi:10.2337/diacare.24.10.1776
40. Pitts NE, Vreeland F, Shaw GL, et al. Clinical experience with sorbinil--an aldose reductase inhibitor. *Metabolism*. 1986;35(4 Suppl 1):96-100. doi:10.1016/0026-0495(86)90195-2
41. Maccari R, Vitale RM, Ottanà R, et al. Structure-activity relationships and molecular modelling of new 5-arylidene-4-thiazolidinone derivatives as aldose reductase inhibitors and potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem*. 2014;81:1-14. doi:10.1016/j.ejmech.2014.05.003
42. Prnova MS, Majekova M, Milackova I, et al. [5-(Benzyloxy)-1H-indol-1-yl]acetic acid, an aldose reductase inhibitor and PPAR γ ligand. *Acta Biochimica Polonica*. 2015;62(3):523-528.
43. Akamine EH, Hohman TC, Nigro D, Carvalho MHC, de Cássia Tostes R, Fortes ZB. Minalrestat, an aldose reductase inhibitor, corrects the impaired microvascular reactivity in diabetes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):1236-1242. doi:10.1124/jpet.102.044693
44. Zhang S, Zhang ZY, Zhang S, & Zhang Z. Y. PTP1B as a drug target: recent developments in PTP1B inhibitor discovery. *Drug Discov Today* 12, 373-381. *Drug discovery today*. 2007;12:373-381. doi:10.1016/j.drudis.2007.03.011
45. Liu G, Trevillyan JM. Protein tyrosine phosphatase 1B as a target for the treatment of impaired glucose tolerance and type II diabetes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(11):1608-1616.

46. Ursolic acid derivatives as potential antidiabetic agents: In vitro, in vivo, and in silico studies - PubMed. Accessed October 9, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380400/>
47. Ramírez-Espinosa JJ, Rios MY, López-Martínez S, et al. Antidiabetic activity of some pentacyclic acid triterpenoids, role of PTP-1B: in vitro, in silico, and in vivo approaches. *Eur J Med Chem.* 2011;46(6):2243-2251. doi:10.1016/j.ejmech.2011.03.005
48. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1408-1412. doi:10.2337/diacare.26.5.1408
49. Yamashita T. Dual effects of the non-esterified fatty acid receptor "GPR40" for human health. *Prog Lipid Res.* 2015;58:40-50. doi:10.1016/j.plipres.2015.01.002
50. Khan MZ, He L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. *Neuropharmacology.* 2017;113(Pt B):639-651. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.05.013
51. Nakamoto K, Nishinaka T, Sato N, et al. The activation of supraspinal GPR40/FFA1 receptor signalling regulates the descending pain control system. *Br J Pharmacol.* 2015;172(5):1250-1262. doi:10.1111/bph.13003
52. Krasavin M, Lukin A, Bagnyukova D, et al. Free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists containing spirocyclic periphery inspired by LY2881835. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(21):5481-5494. doi:10.1016/j.bmc.2016.09.004
53. Chen C, Li H, Long YQ. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus: The biological characteristics and the chemical space. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(23):5603-5612. doi:10.1016/j.bmcl.2016.10.074
54. Milligan G, Alvarez-Curto E, Watterson KR, Ulven T, Hudson BD. Characterizing pharmacological ligands to study the long-chain fatty acid receptors GPR40/FFA1 and GPR120/FFA4. *Br J Pharmacol.* 2015;172(13):3254-3265. doi:10.1111/bph.12879
55. Briscoe CP, Peat AJ, McKeown SC, et al. Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):619-628. doi:10.1038/sj.bjp.0706770
56. Christiansen E, Due-Hansen ME, Urban C, et al. Free fatty acid receptor 1 (FFA1/GPR40) agonists: mesylpropoxy appendage lowers lipophilicity and improves ADME properties. *J Med Chem.* 2012;55(14):6624-6628. doi:10.1021/jm3002026

57. X W, T Z, B Y, et al. Synthesis and biological evaluation of phenoxyacetic acid derivatives as novel free fatty acid receptor 1 agonists. *Bioorg Med Chem.* 2014;23(1):132-140. doi:10.1016/j.bmc.2014.11.016
58. Proschak E, Heitel P, Kalinowsky L, Merk D. Opportunities and Challenges for Fatty Acid Mimetics in Drug Discovery. *J Med Chem.* 2017;60(13):5235-5266. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01287
59. Mancini AD, Poitout V. GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes: life after "TAKing" a hit. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(7):622-629. doi:10.1111/dom.12442
60. Hong F, Pan S, Guo Y, Xu P, Zhai Y. PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism. *Molecules.* 2019;24(14). doi:10.3390/molecules24142545
61. Balakumar P, Rose M, Ganti SS, Krishan P, Singh M. PPAR dual agonists: are they opening Pandora's Box? *Pharmacol Res.* 2007;56(2):91-98. doi:10.1016/j.phrs.2007.03.002
62. Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(7):351-363. doi:10.1016/j.tem.2012.05.001
63. Lefterova MI, Haakonsson AK, Lazar MA, Mandrup S. PPAR γ and the global map of adipogenesis and beyond. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(6):293-302. doi:10.1016/j.tem.2014.04.001
64. Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771(8):926-935. doi:10.1016/j.bbaliip.2007.02.013
65. Jain MR, Giri SR, Trivedi C, et al. Saroglitazar, a novel PPAR α/γ agonist with predominant PPAR α activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(3):e00136. doi:10.1002/prp2.136
66. Cai W, Yang T, Liu H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): A master gatekeeper in CNS injury and repair. *Prog Neurobiol.* 2018;163-164:27-58. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.10.002
67. Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem.* 2018;77:548-567. doi:10.1016/j.bioorg.2018.02.009
68. Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA, et al. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chem Heterocycl Comp.* 2014;50(3):444-457. doi:10.1007/s10593-014-1496-1
69. Sundriyal S, Viswanad B, Ramarao P, Chakraborti AK, Bharatam PV. New PPAR γ ligands based on barbituric acid: virtual screening, synthesis and receptor binding

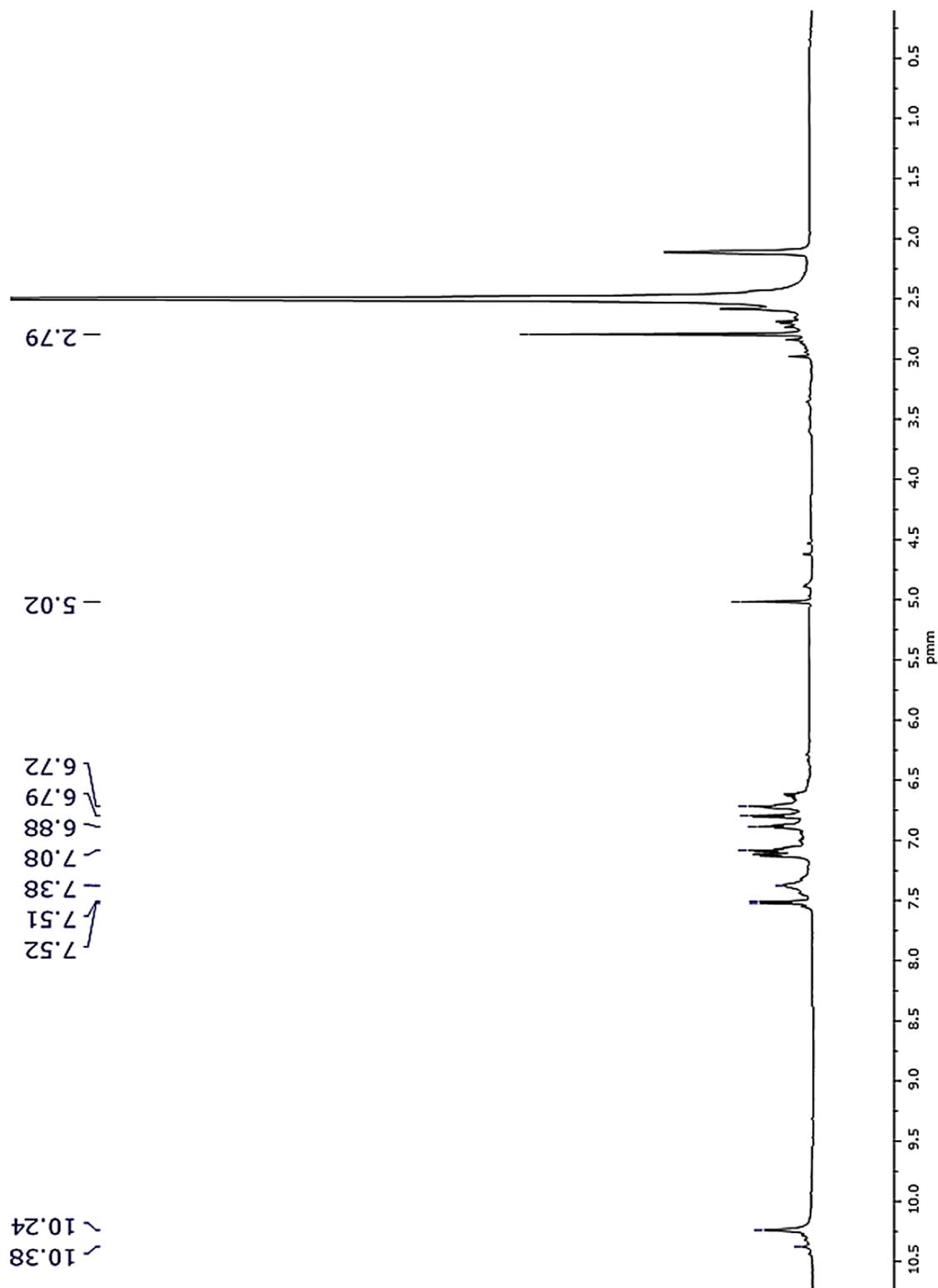
- studies. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18(18):4959-4962. doi:10.1016/j.bmcl.2008.08.028
70. Dixit VA, Rathi PC, Bhagat S, et al. Design and synthesis of novel Y-shaped barbituric acid derivatives as PPAR γ activators. *Eur J Med Chem.* 2016;108:423-435. doi:10.1016/j.ejmech.2015.11.030
71. Mendgen T, Steuer C, Klein CD. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry. *J Med Chem.* 2012;55(2):743-753. doi:10.1021/jm201243p
72. Konnert L, Lamaty F, Martinez J, Colacino E. Recent Advances in the Synthesis of Hydantoins: The State of the Art of a Valuable Scaffold. *Chem Rev.* 2017;117(23):13757-13809. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00067
73. Bioactive Hydantoin Alkaloids from the Red Sea Marine Sponge *Hemimycale arabica* - PMC. Accessed October 11, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663544/>
74. Domínguez-Mendoza EA, Galván-Ciprés Y, Martínez-Miranda J, et al. Design, Synthesis, and In Silico Multitarget Pharmacological Simulations of Acid Bioisosteres with a Validated In Vivo Antihyperglycemic Effect. *Molecules.* 2021;26(4). doi:10.3390/molecules26040799
75. Maldonado Rojas W, Noguera Oviedo K, OliveroVerbel J. ACOPLAMIENTO INVERSO Y MAPEO DE FARMACÓFORO COMO HERRAMIENTAS PARA ENCONTRAR NUEVOS BLANCOS FARMACOLÓGICOS DE COMPUESTOS NATURALES. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.* 2012;36(140):411-420.
76. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). Accessed October 12, 2022. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1351/pac199870051129/html>
77. Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design - Ballatore - 2013 - ChemMedChem - Wiley Online Library. Accessed October 11, 2022. <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cmdc.201200585>
78. Asati V, Mahapatra DK, Bharti SK. Thiazolidine-2,4-diones as multi-targeted scaffold in medicinal chemistry: Potential anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2014;87:814-833. doi:10.1016/j.ejmech.2014.10.025
79. Delgado-Aguilar T. *Síntesis y Evaluación Antidiabética de Hidantoínas y Bioisósteros Ácidos*. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma del Estado de Morelos; 2019.

80. Gutiérrez-Hernández A. *Diseño, Síntesis y Evaluación in Vitro e in Silico de Análogos de Rivoglitazona Como Agonistas Duales PPAR- α / γ* . Tesis de Licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de Morelos; 2014.
81. Martínez-Conde C. *Síntesis y Evaluación in Silico de Benciloxibencilidenbarbituratos Con Afinidad a Múltiples Blancos (Multi Targets) Para El Tratamiento de La Diabetes Mellitus Tipo II*. Tesis de Licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de Morelos; 2015.
82. Makar S, Saha T, Singh SK. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: Sky-high perspective. *Eur J Med Chem.* 2019;161:252-276. doi:10.1016/j.ejmech.2018.10.018
83. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46(1-3):3-26. doi:10.1016/s0169-409x(00)00129-0
84. Medina-Franco JL, Fernández-de Gortari E, Naveja JJ, Medina-Franco JL, Fernández-de Gortari E, Naveja JJ. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación química.* 2015;26(3):180-186. doi:10.1016/j.eq.2015.05.002
85. Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas.* 2018;21(2). doi:10.22201/fesz.23958723e.2018.2.6
86. Cheng F, Li W, Zhou Y, et al. admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. *J Chem Inf Model.* 2012;52(11):3099-3105. doi:10.1021/ci300367a
87. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports.* 2017;7:42717. doi:10.1038/srep42717
88. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules | Nucleic Acids Research | Oxford Academic. Accessed April 16, 2021. <https://academic.oup.com/nar/article/47/W1/W357/5491750>
89. Lee SK, Lee IH, Kim HJ, Chang GS, Chung JE, No KT. The PreADME Approach: Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties. *EuroQSAR Designing Drugs and Crop Protectants: processes, problems and solutions.* 2003;(Blackwell Publishing, Massachusetts, USA.):418-420.
90. ACD/ToxSuite. Published online 2015. www.acdlabs.com

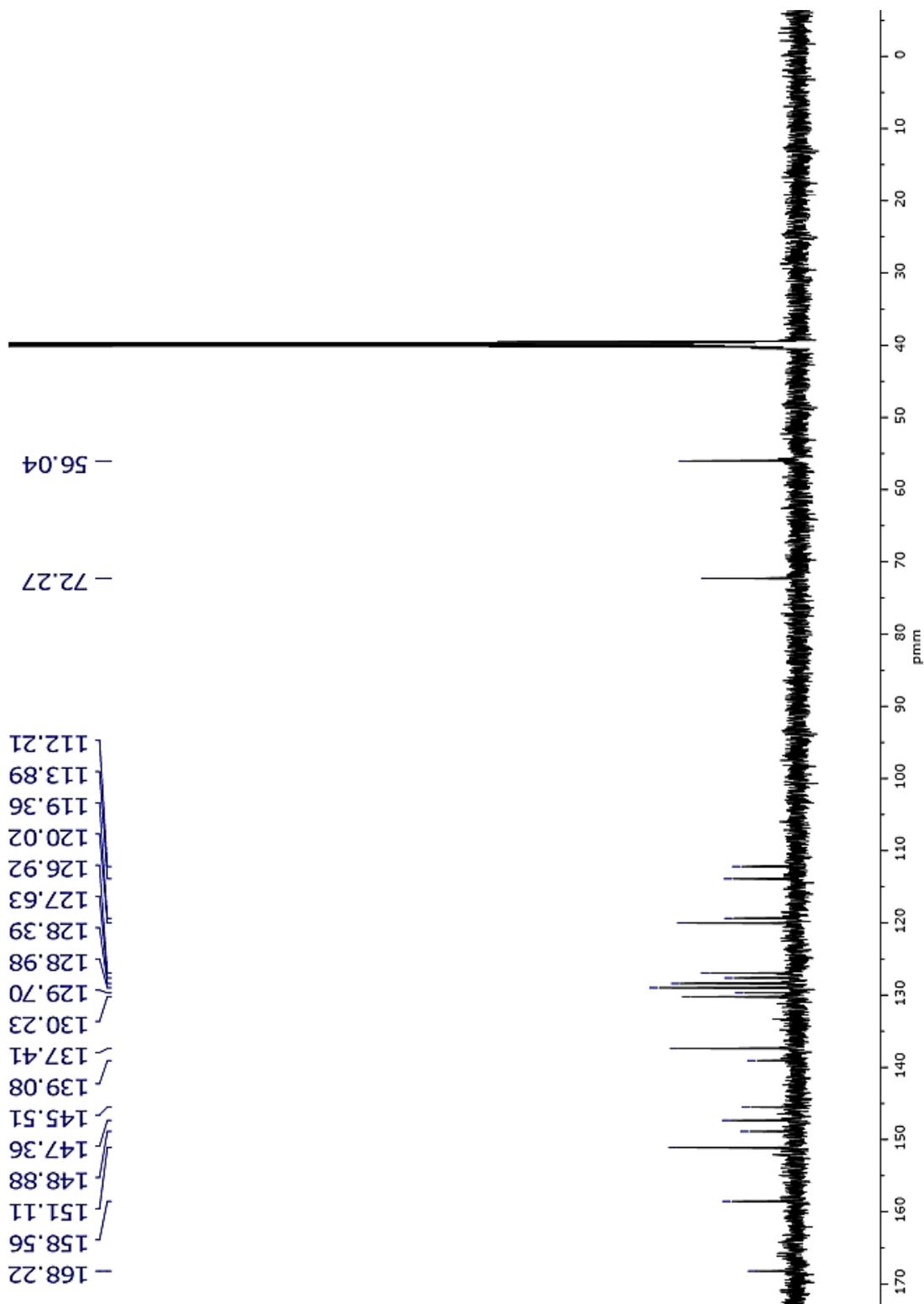
91. Sander T, Freyss J, von Korff M, Rufener C. DataWarrior: an open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. *J Chem Inf Model*. 2015;55(2):460-473. doi:10.1021/ci500588j
92. Saldívar F, Prieto FD, Medina JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México*. 2017;28:51-58. doi:10.1016/j.eq.2016.06.002
93. Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2011;7(2):146-157.
94. MOE (Molecular Operating Environment). https://www.chemcomp.com/MOE-Molecular_Operating_Environment.htm
95. Liberato MV, Nascimento AS, Ayers SD, et al. Medium Chain Fatty Acids Are Selective Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) γ Activators and Pan-PPAR Partial Agonists. *PLOS ONE*. 2012;7(5):e36297. doi:10.1371/journal.pone.0036297
96. Srivastava A, Yano J, Hirozane Y, et al. High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875. *Nature*. 2014;513(7516):124-127. doi:10.1038/nature13494
97. Lomize AL, Hage JM, Schnitzer K, et al. PerMM: A Web Tool and Database for Analysis of Passive Membrane Permeability and Translocation Pathways of Bioactive Molecules. *J Chem Inf Model*. 2019;59(7):3094-3099. doi:10.1021/acs.jcim.9b00225
98. Corey EJ, Cheng XM. *The Logic of Chemical Synthesis*. John Wiley; 1995. Accessed November 19, 2021. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=26278>
99. Muñoz LIO. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-062-ZOO-1999, ESPECIFICACIONES TECNICAS PARA LA PRODUCCION, CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO. Published online 2001:59.
100. Nagy C, Einwallner E. Study of In Vivo Glucose Metabolism in High-fat Diet-fed Mice Using Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and Insulin Tolerance Test (ITT). *JoVE*. 2018;(131):56672. doi:10.3791/56672
101. Sun L, Yang H, Cai Y, Li W, Liu G, Tang Y. In Silico Prediction of Endocrine Disrupting Chemicals Using Single-Label and Multilabel Models. *J Chem Inf Model*. 2019;59(3):973-982. doi:10.1021/acs.jcim.8b00551
102. Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao*. 2006;33(2):93-104. doi:10.1016/S0379-4172(06)60027-9

103. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*. 2018;19(1):38-54. doi:10.2174/1389450118666170125144557
104. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
105. Guasch L, Sala E, Castell-Auví A, et al. Identification of PPARgamma Partial Agonists of Natural Origin (I): Development of a Virtual Screening Procedure and In Vitro Validation. *PLoS One*. 2012;7(11):e50816. doi:10.1371/journal.pone.0050816

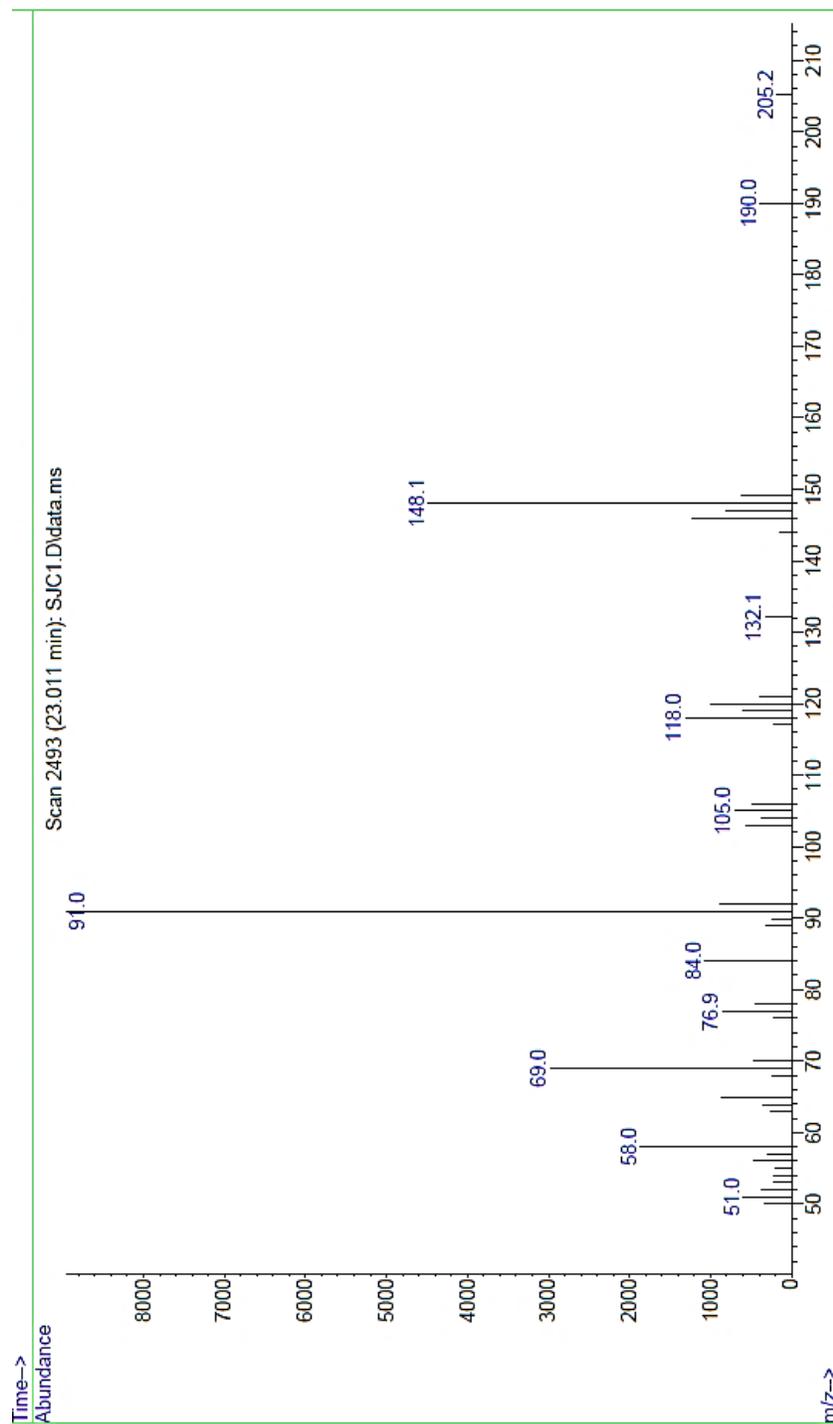
12. ESPECTROS



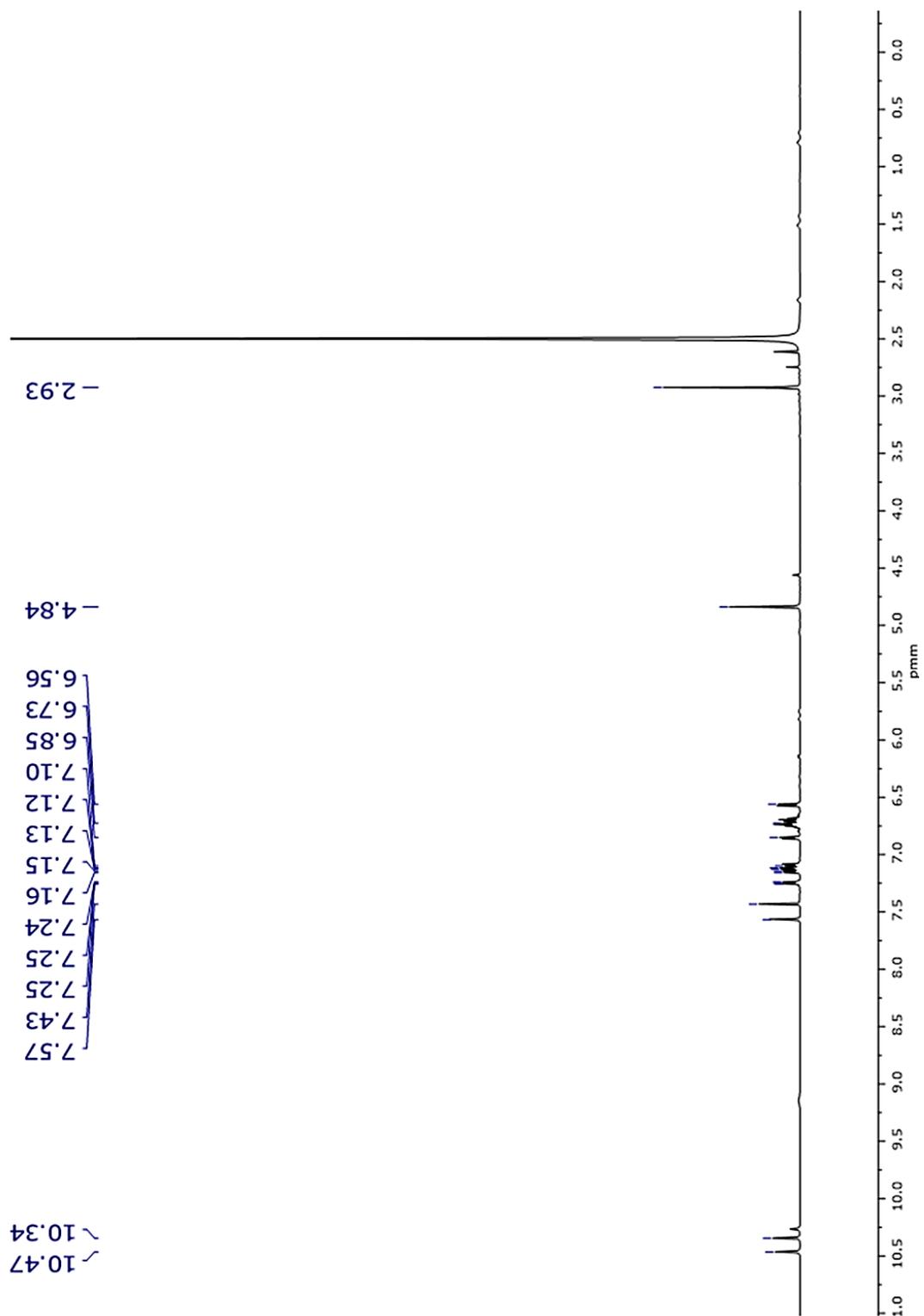
Espectro 43.RMN ^1H del compuesto **JCS-1**(600MHz, DMSO-d6)



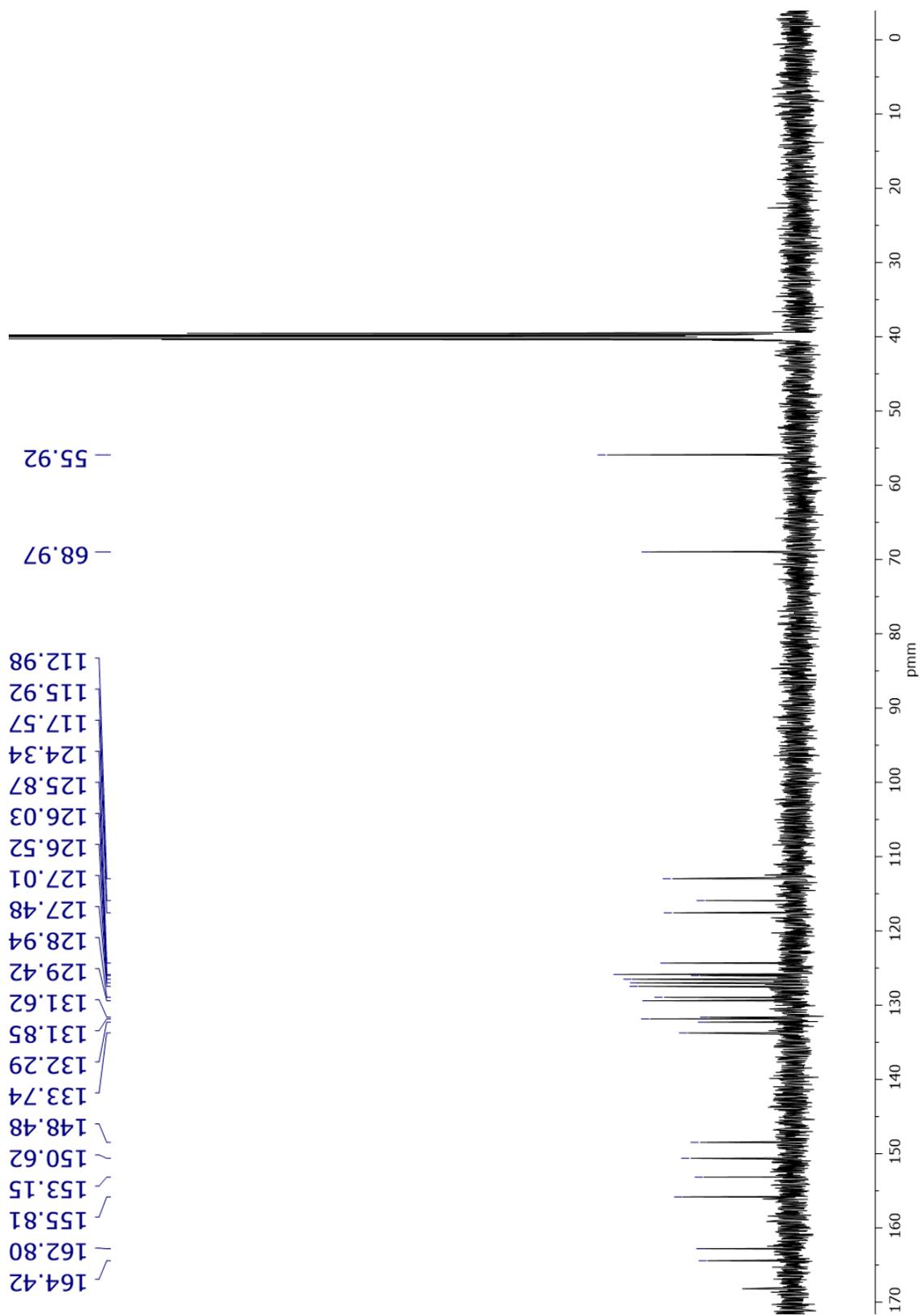
Espectro 44. RMN ^{13}C del compuesto JCS-1(150MHz, DMSO-d6)



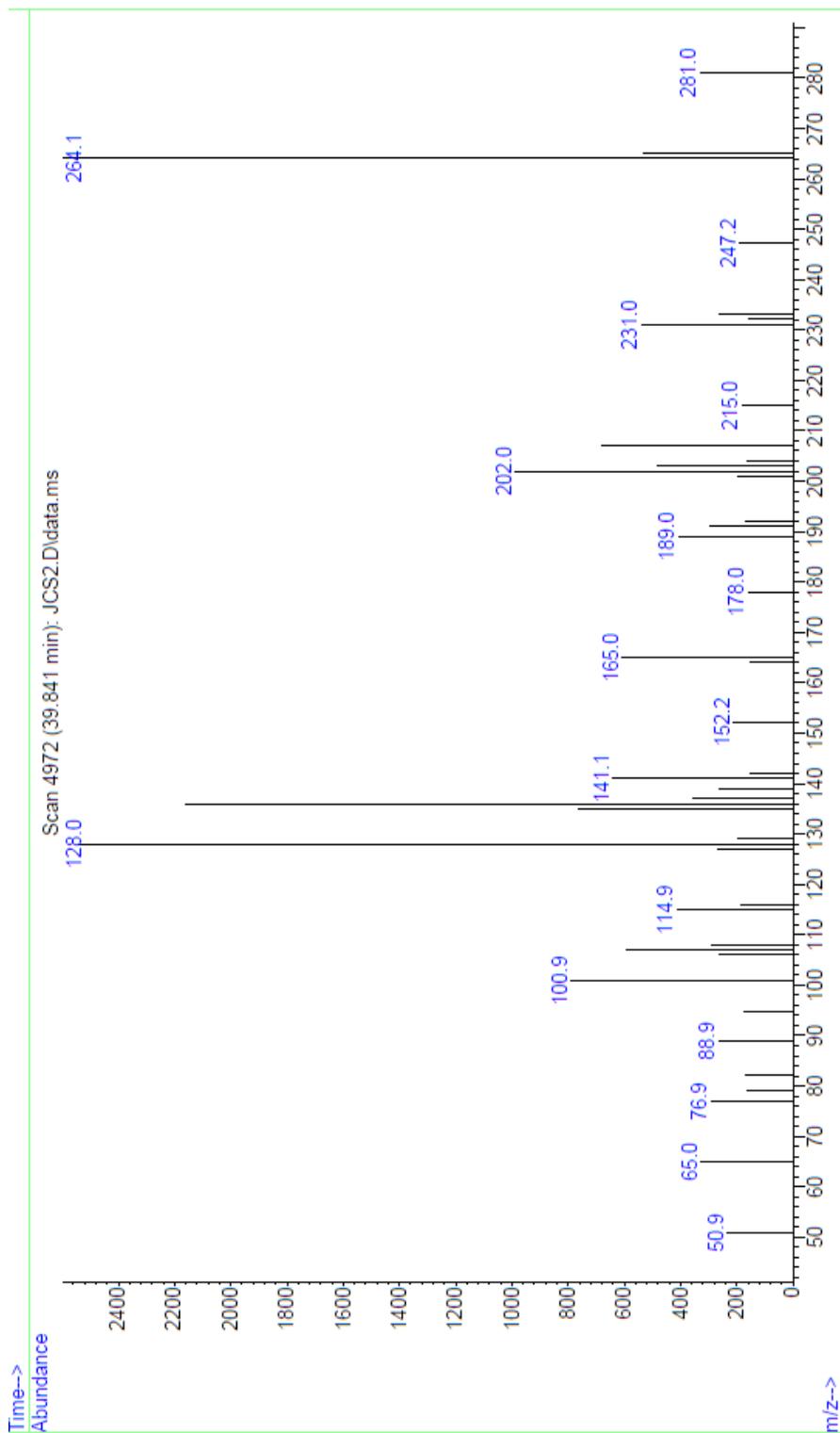
Espectro 45. Espectro de EM del compuesto **JCS-1** (Técnica: IE)



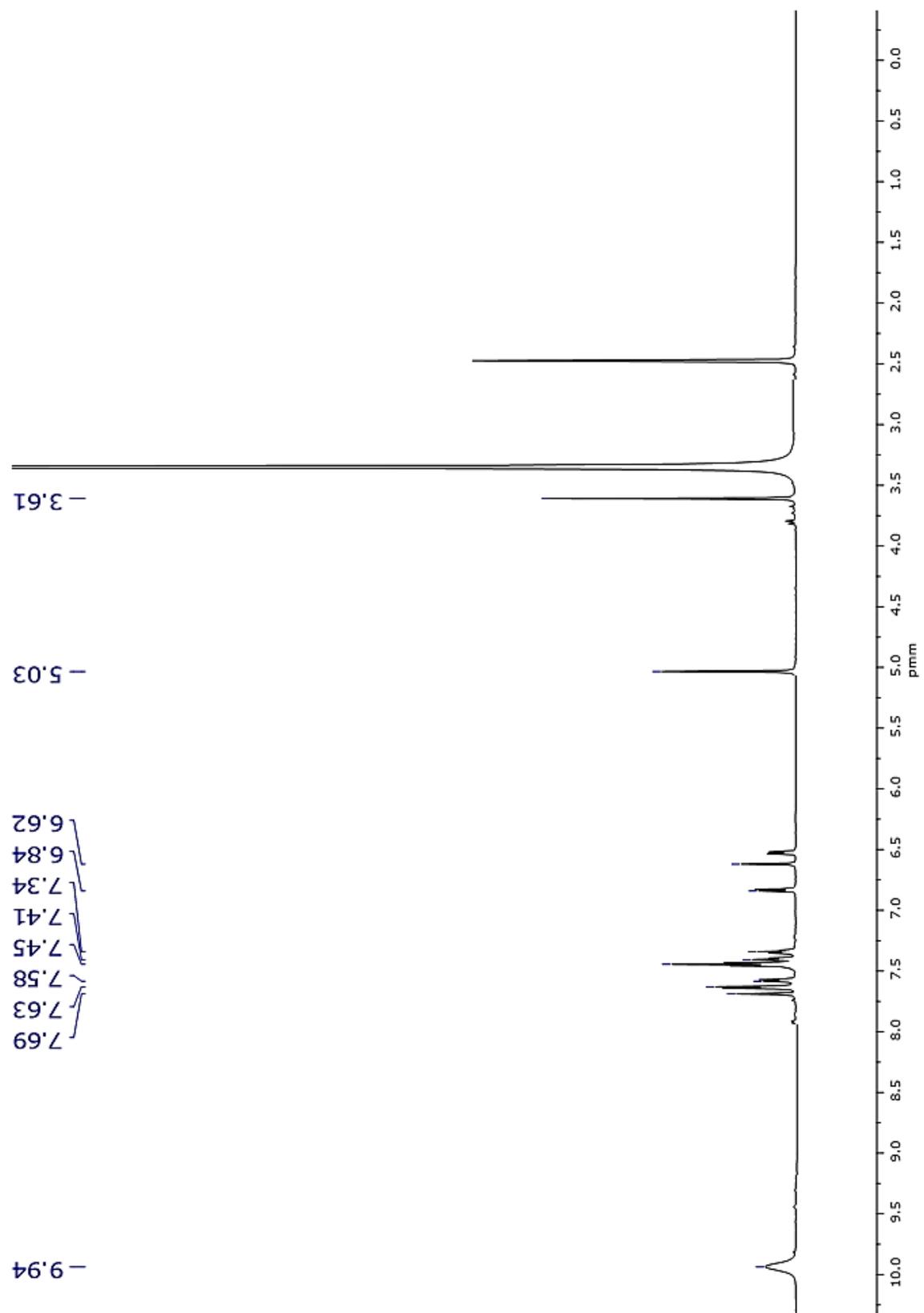
Espectro 46. RMN ^1H del compuesto JCS-2 (600MHz, DMSO-d6)



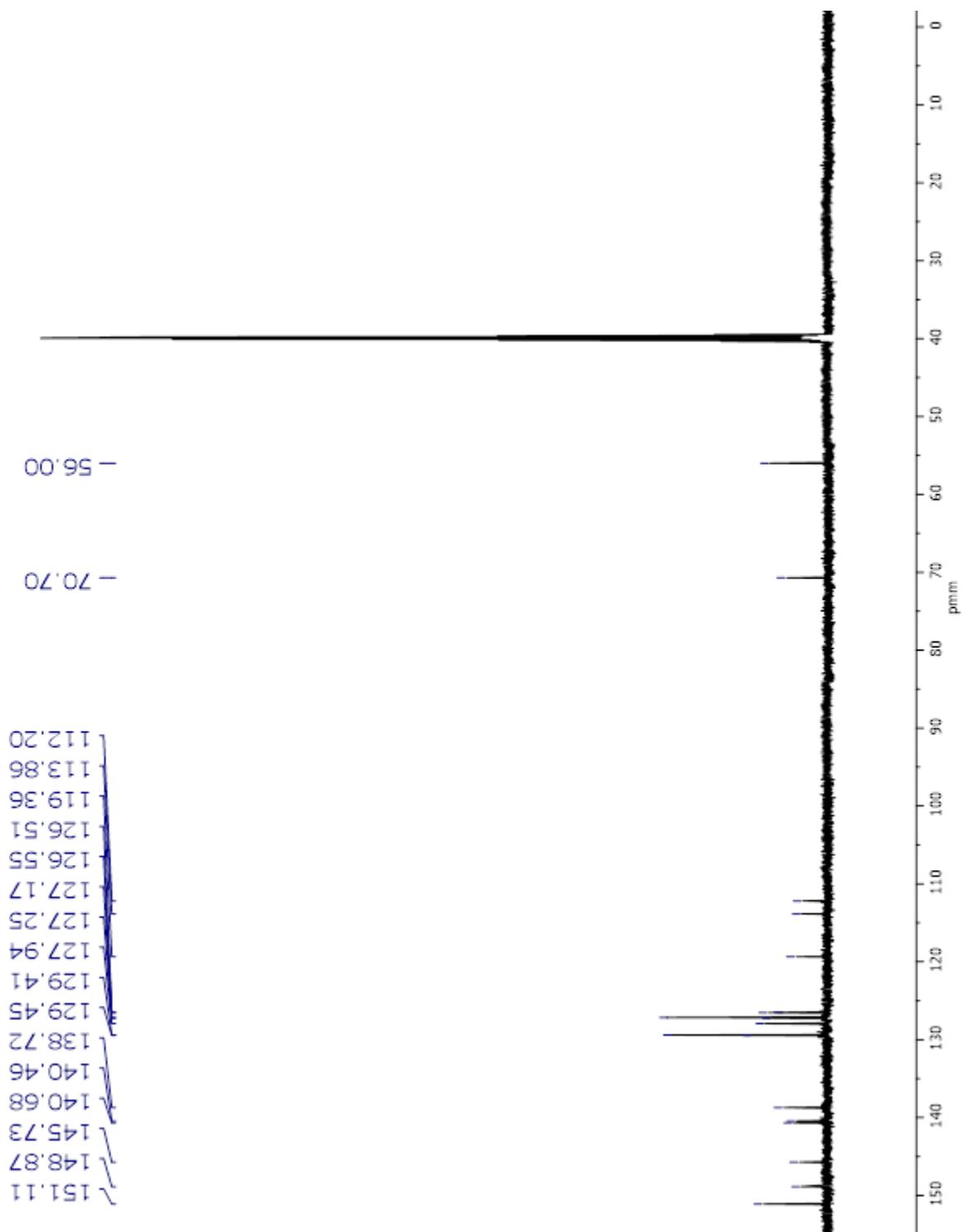
Espectro 47. RMN ^{13}C del compuesto **JCS-2** (150MHz, DMSO-d₆)



Espectro 48. Espectro de EM del compuesto **JCS-2** (Técnica: IE)

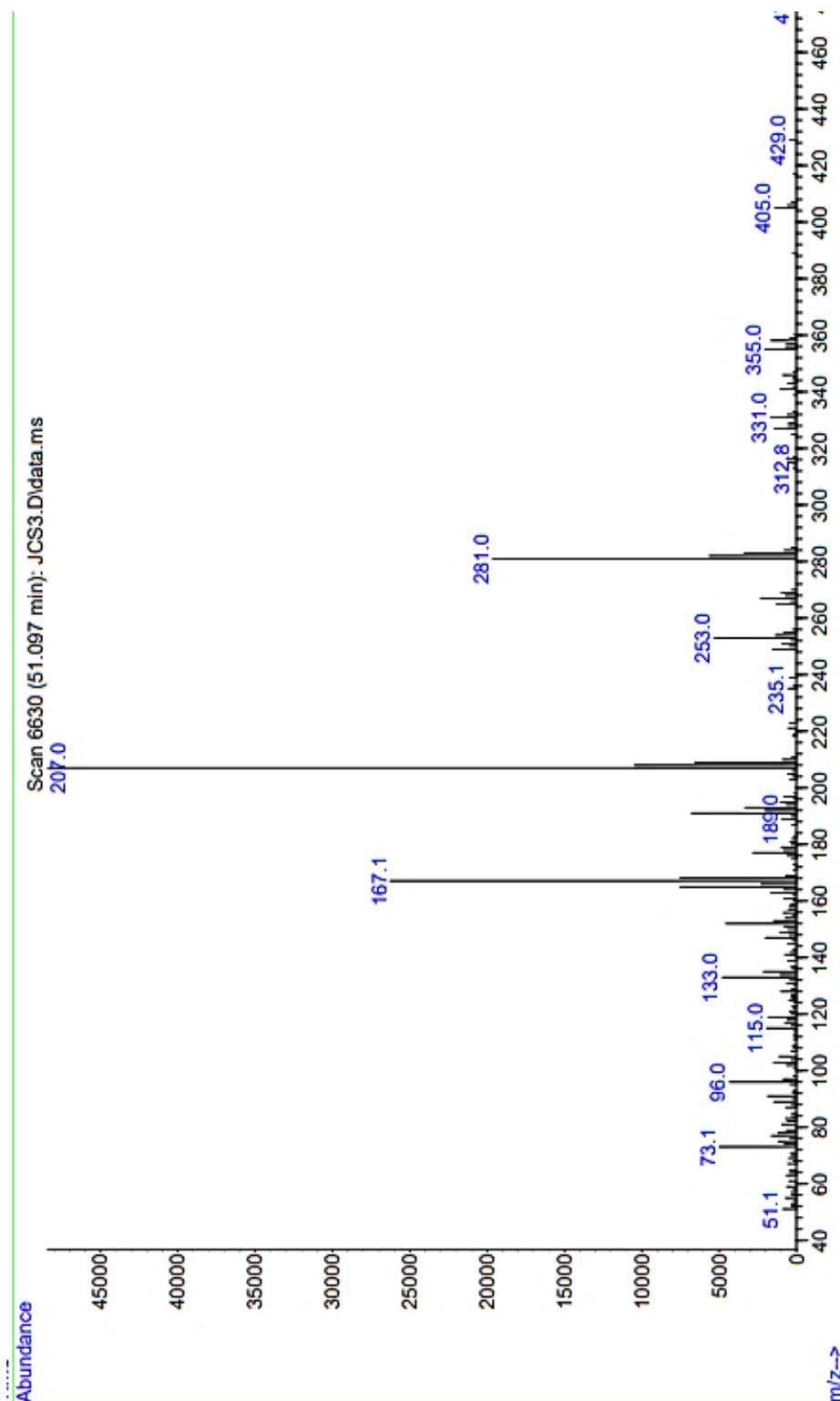


Espectro 49. Espectro de EM del compuesto **JCS-2** (Técnica: IE)

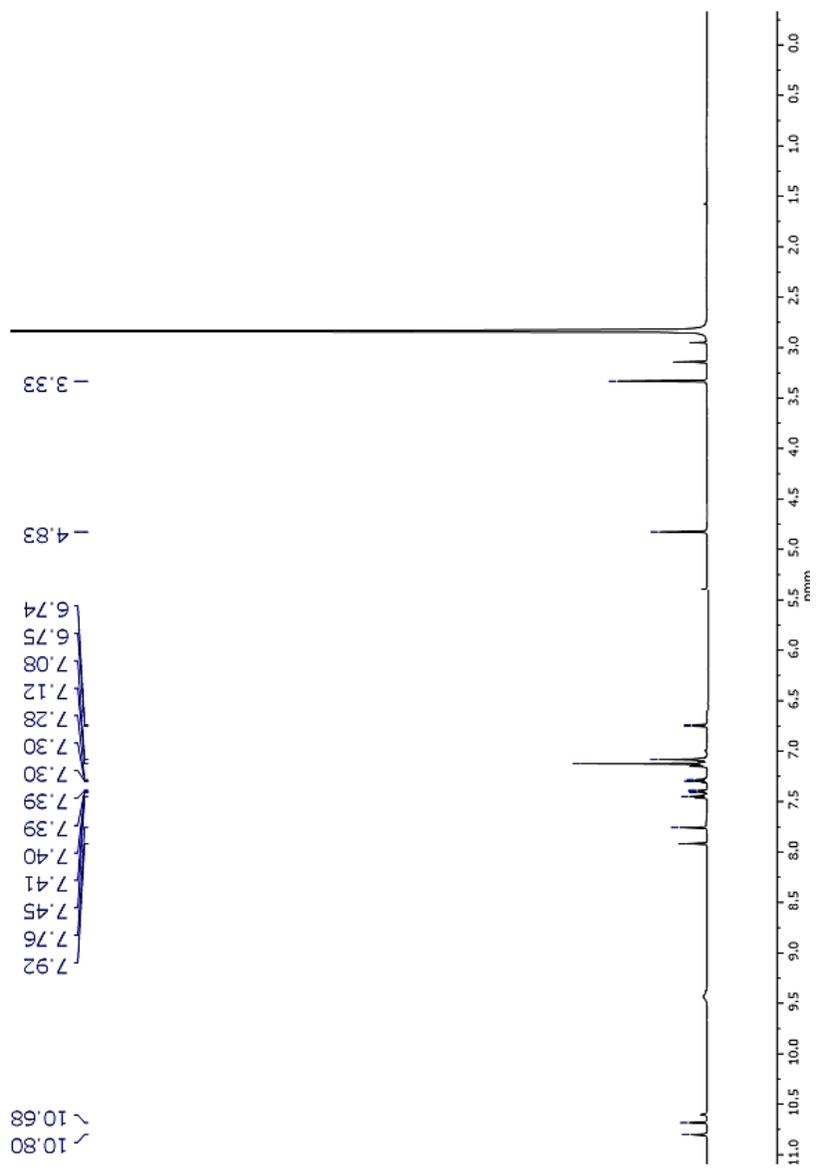


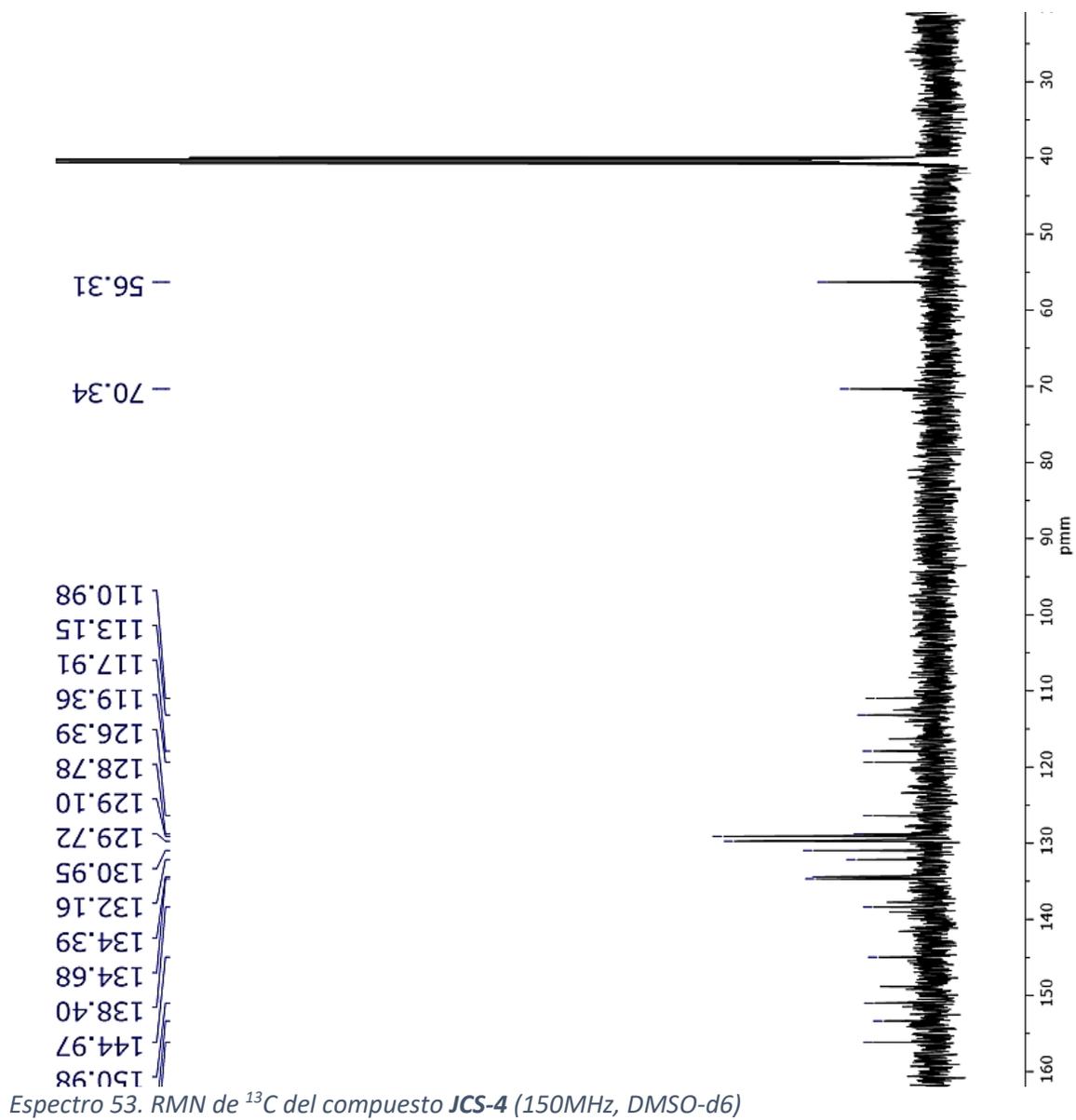
Espectro 50. RMN 13C del compuesto **JCS-3** (150MHz, DMSO-d6)

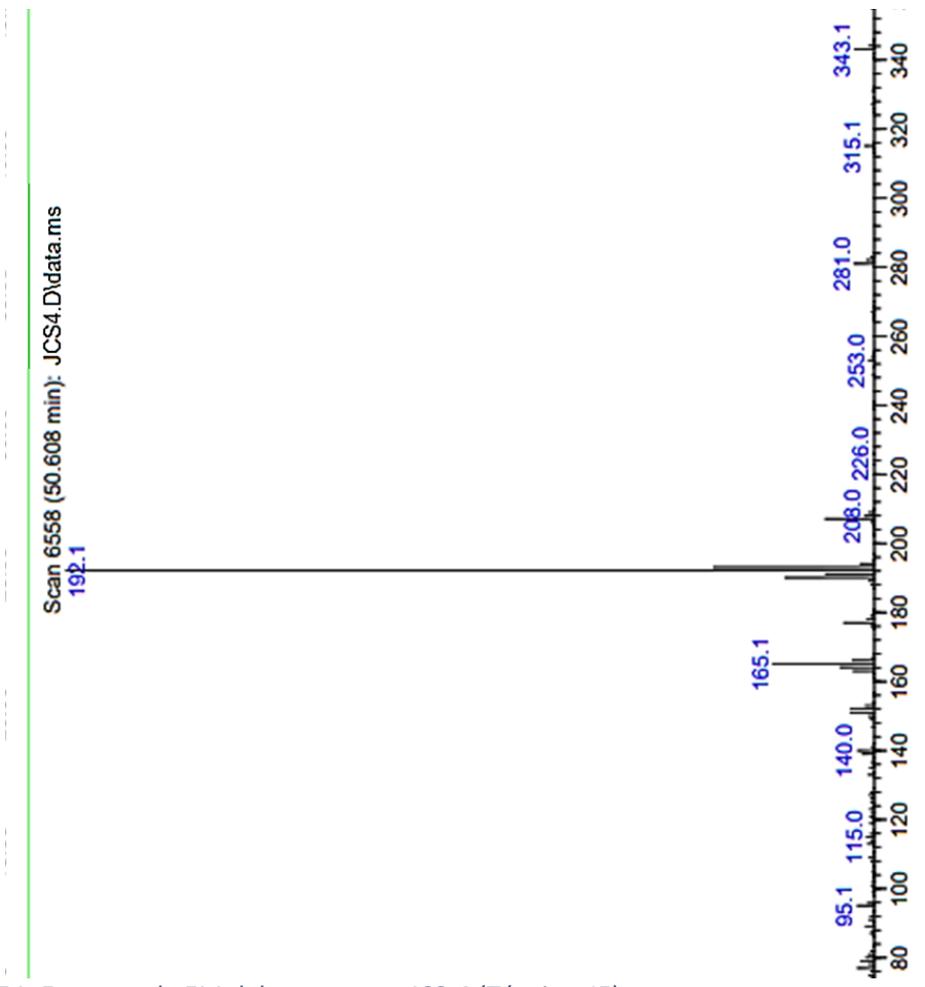
Espectro 51. RMN de ^{13}C del compuesto **JCS-3** (150MHz, DMSO-d6)



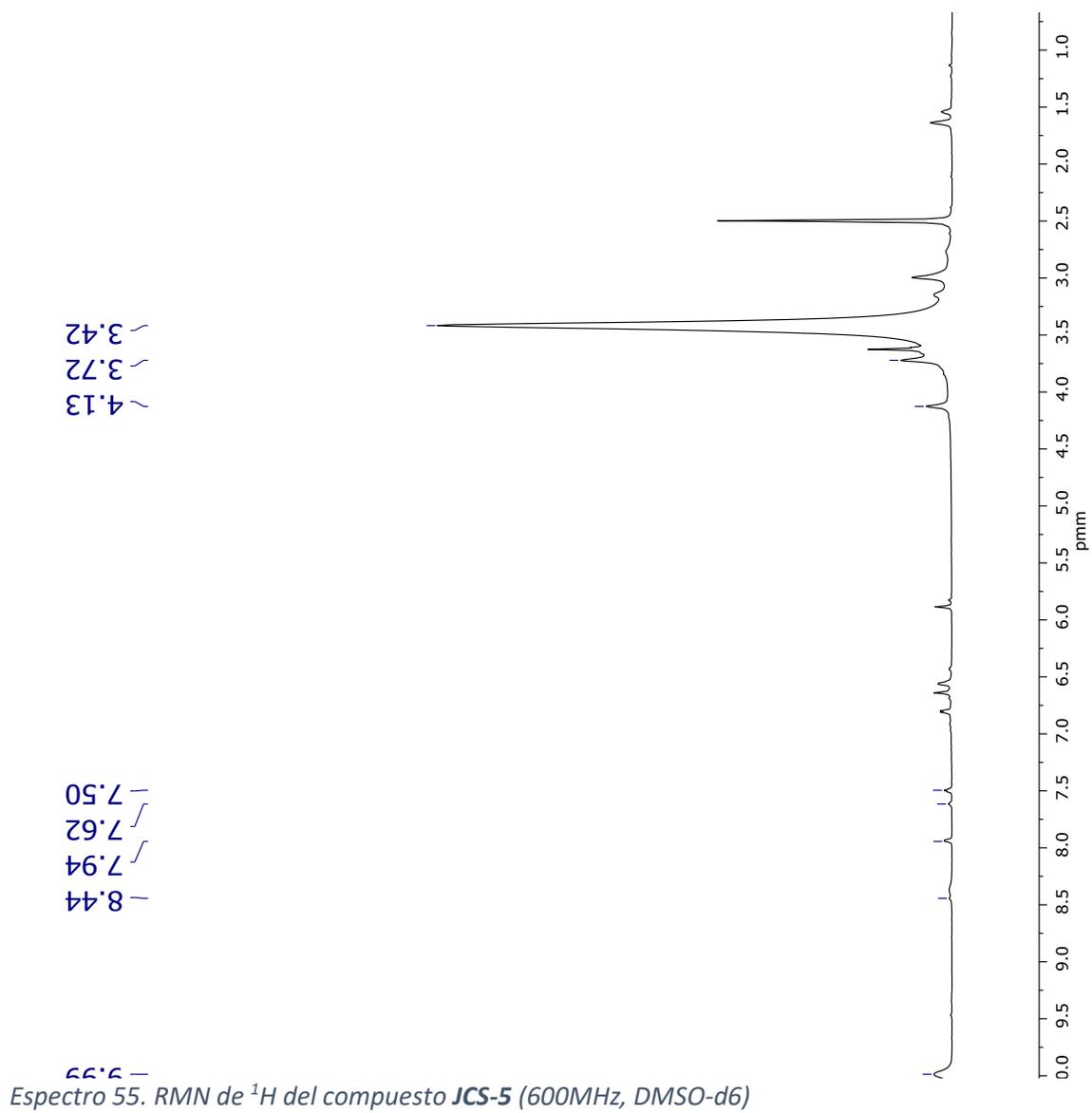
*Espectro 52. RMN de ^1H del compuesto **JCS-4** (600MHz, DMSO-d6)*

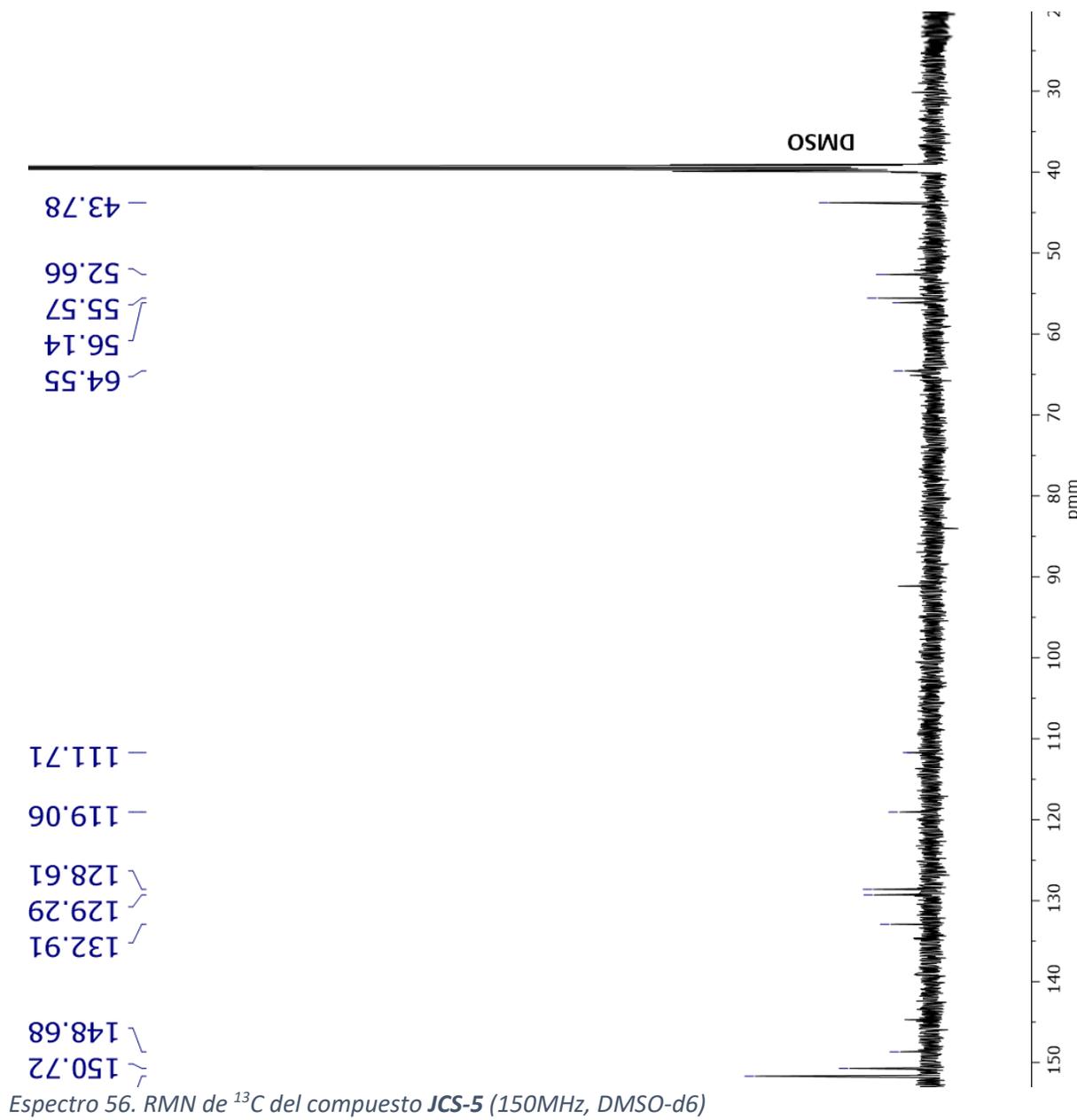


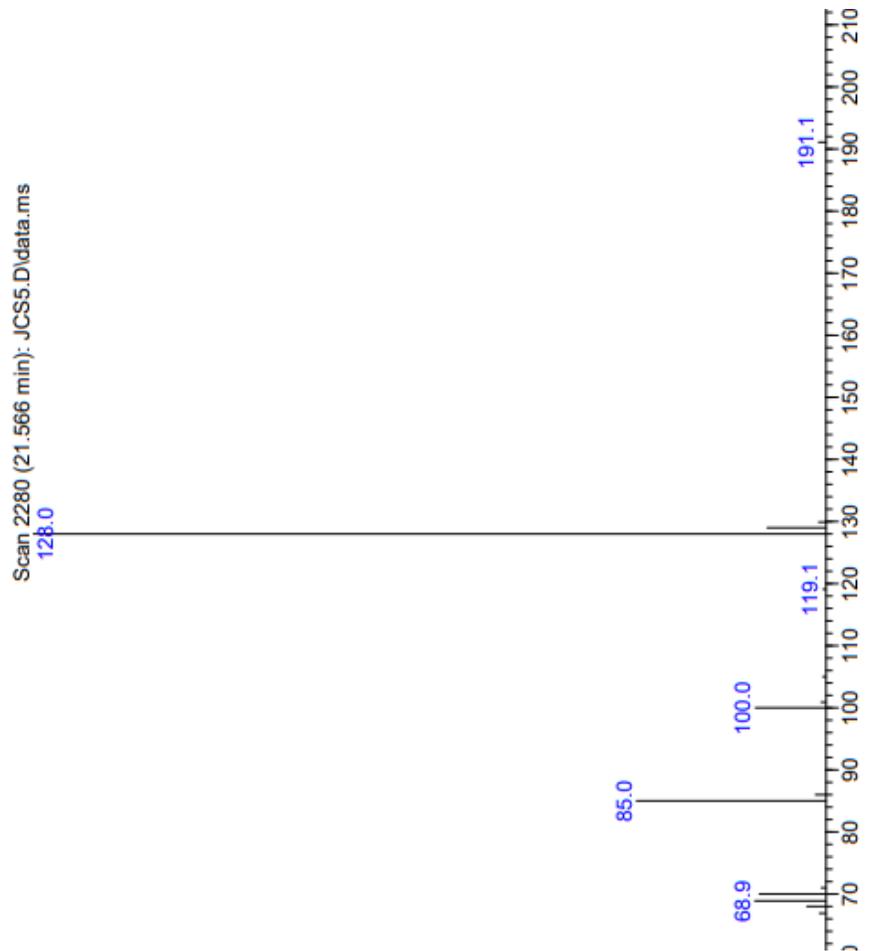




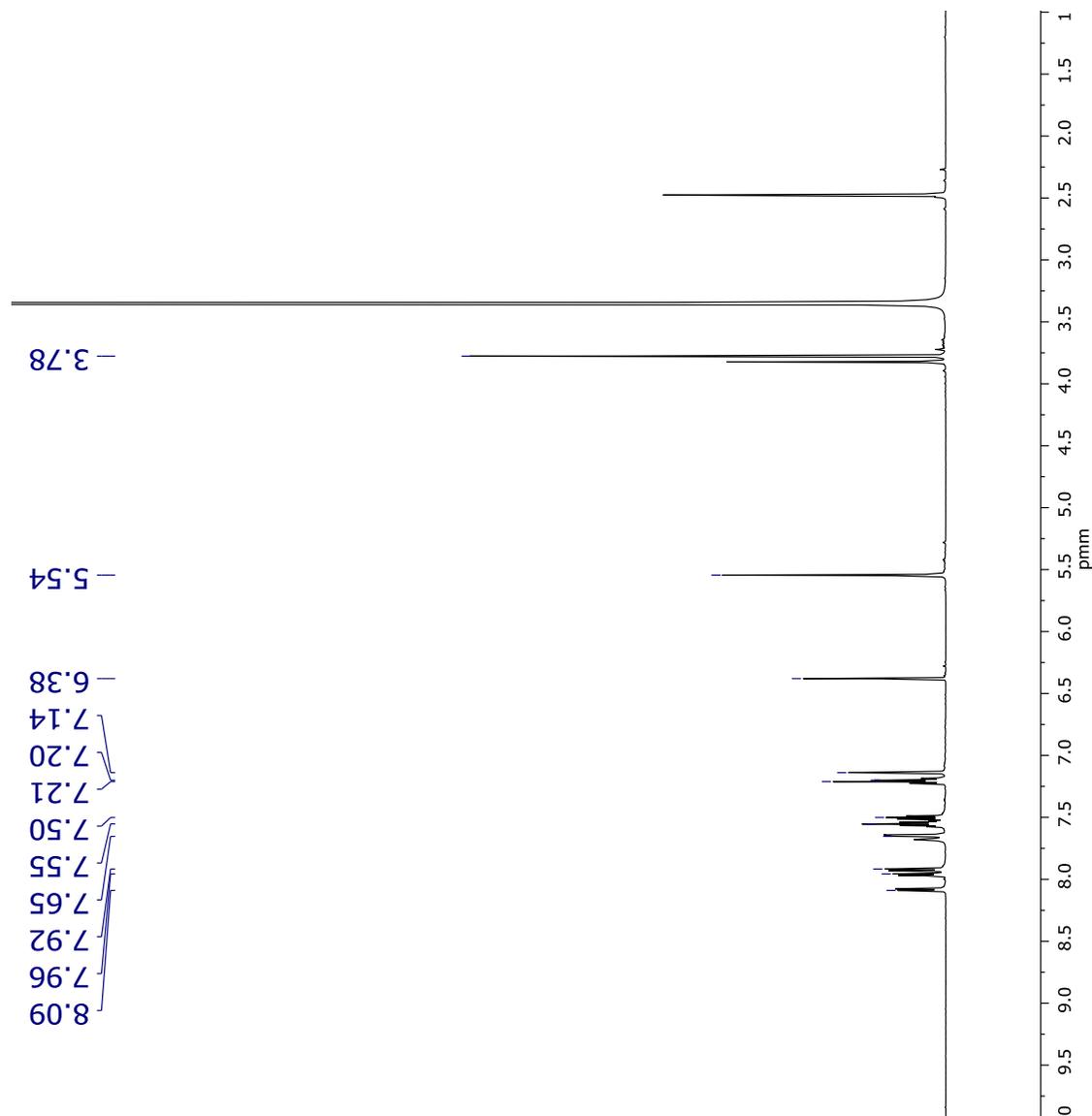
Espectro 54. Espectro de EM del compuesto **JCS-4** (Técnica: IE)



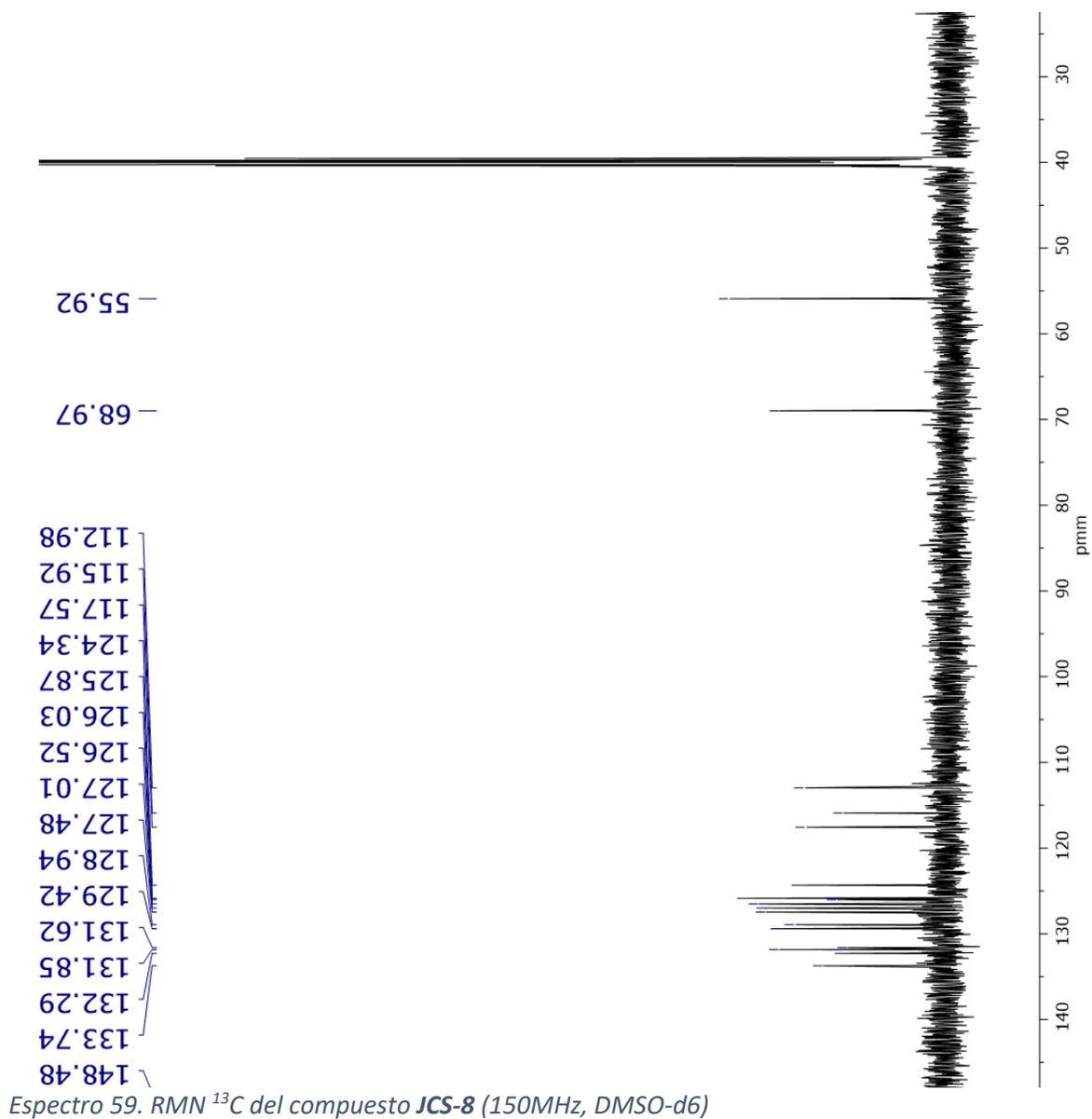


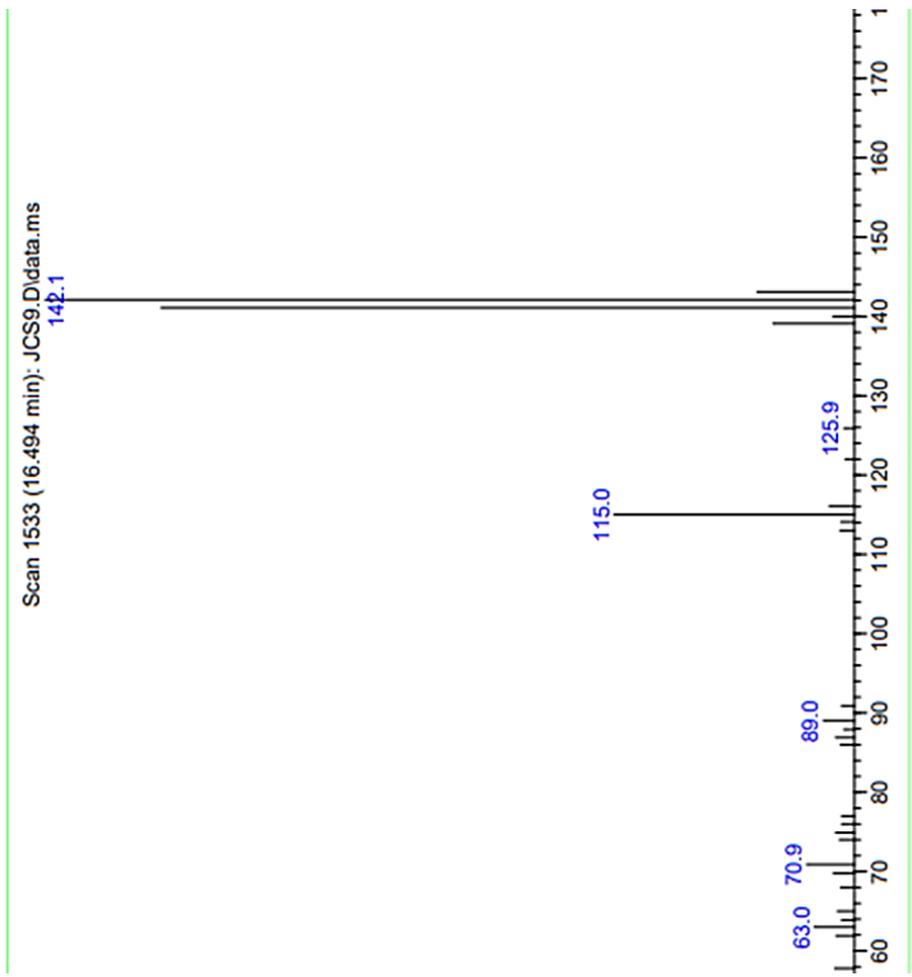


Espectro 57. Espectro de EM del compuesto **JCS-5** (Técnica: IE)

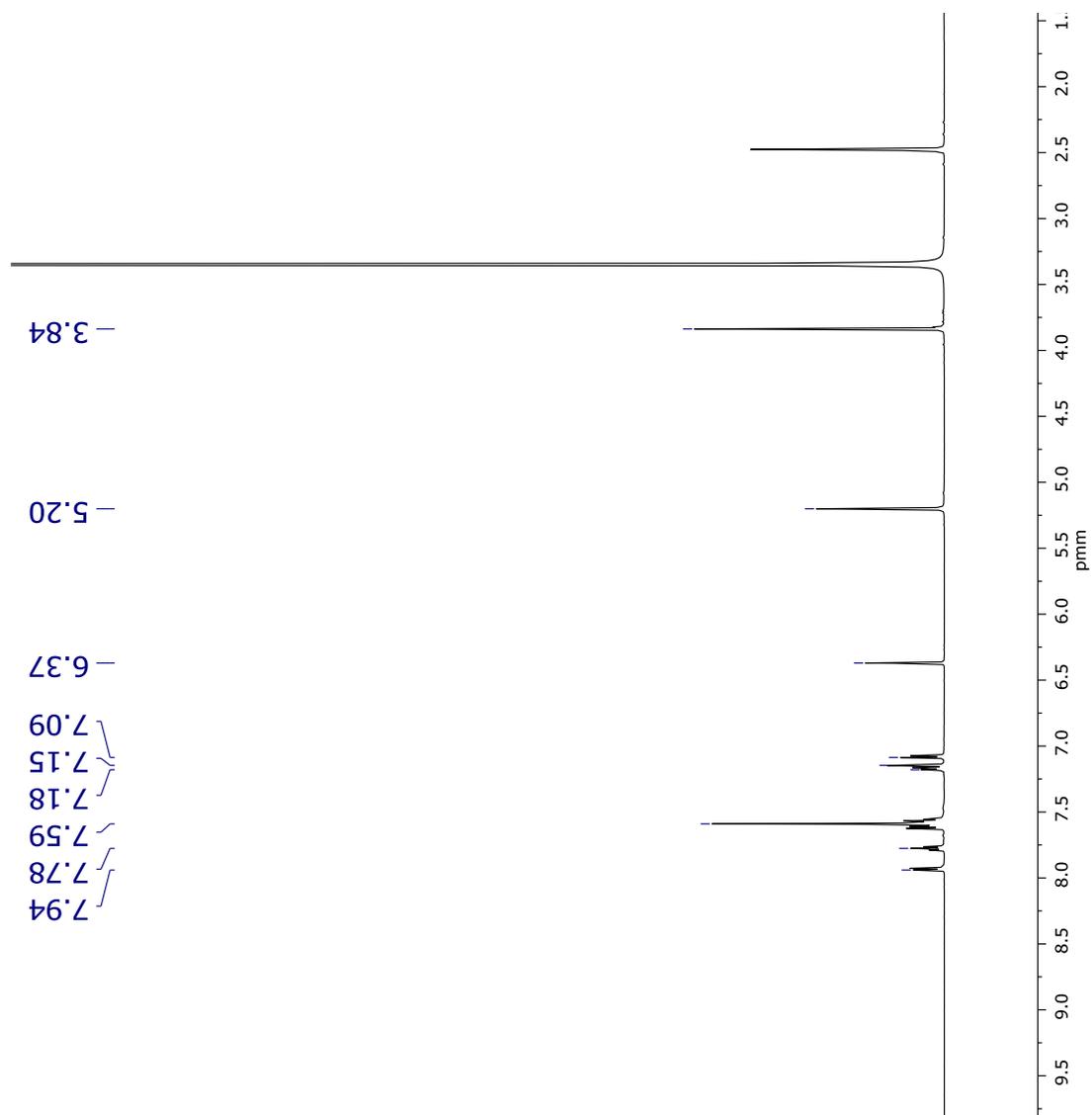


Espectro 58. RMN ^1H del compuesto **JCS-8** (600MHz, DMSO- d_6)

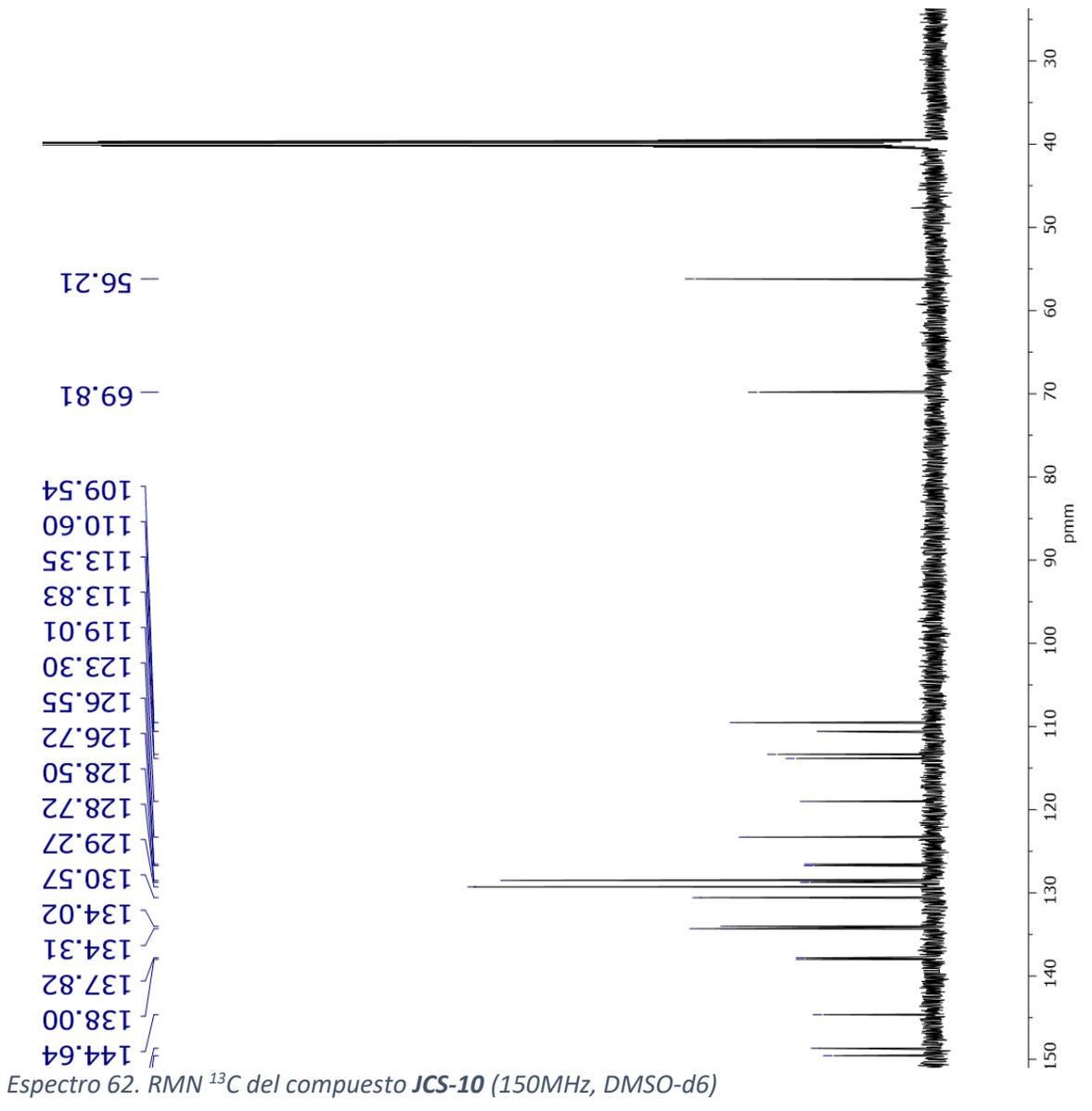




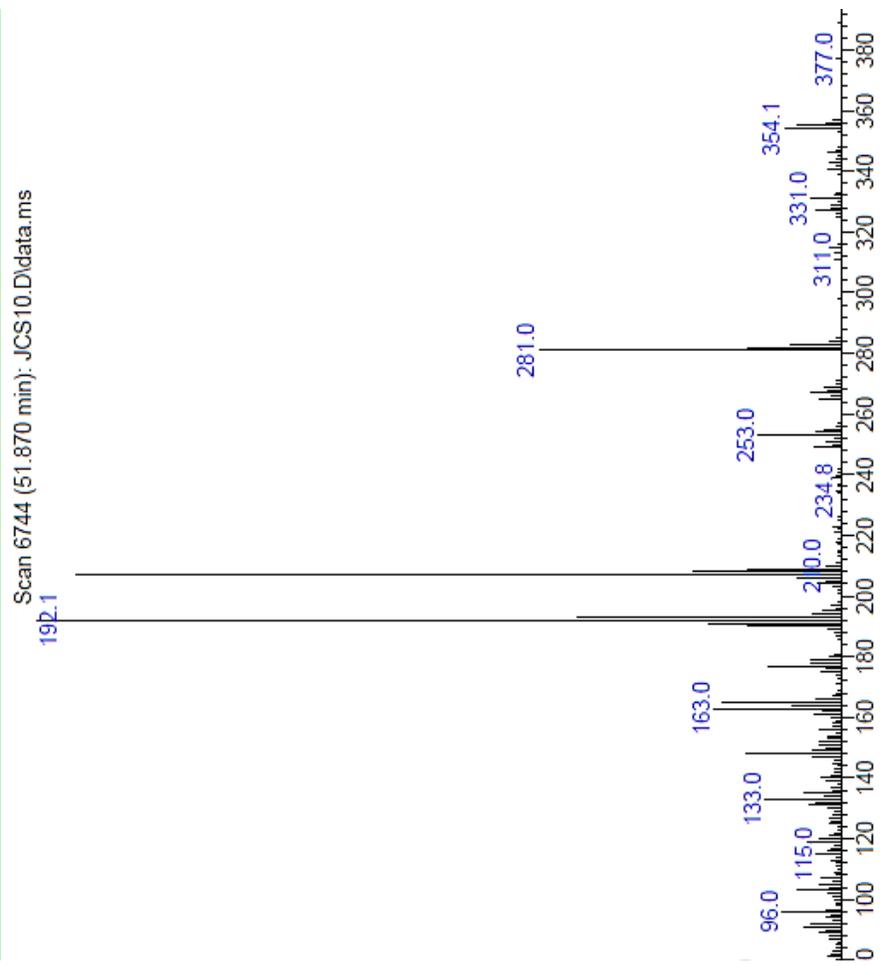
Espectro 60. Espectro de EM del compuesto **JCS-8** (Técnica: IE)



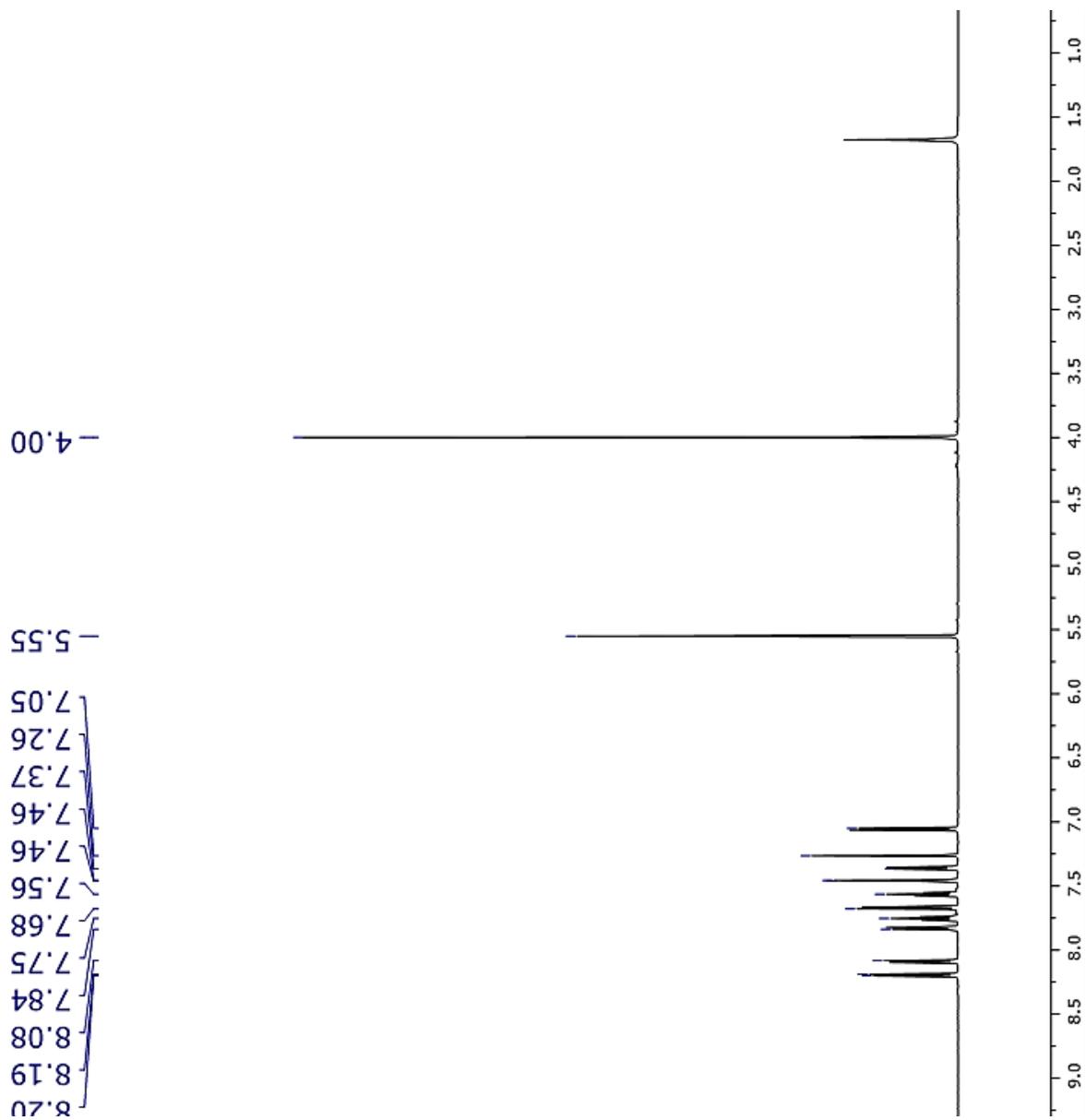
Espectro 61. RMN ^1H del compuesto **JCS-10** (600MHz, DMSO-d6)



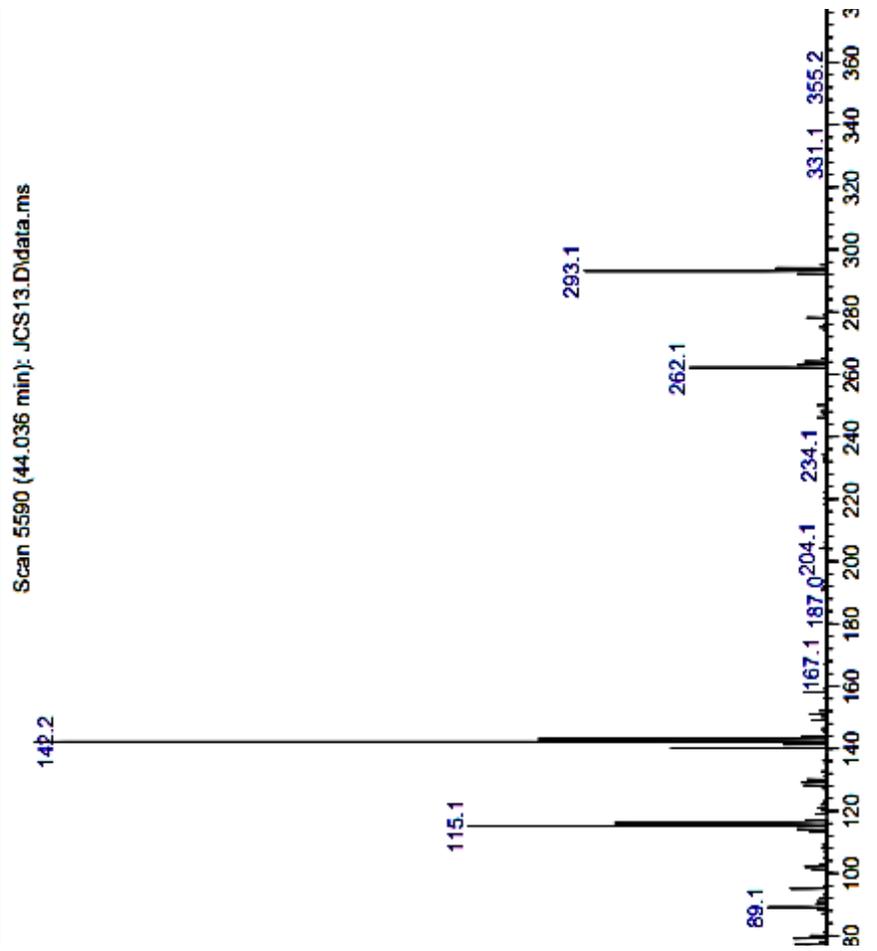
Espectro 62. RMN ^{13}C del compuesto **JCS-10** (150MHz, DMSO-d6)



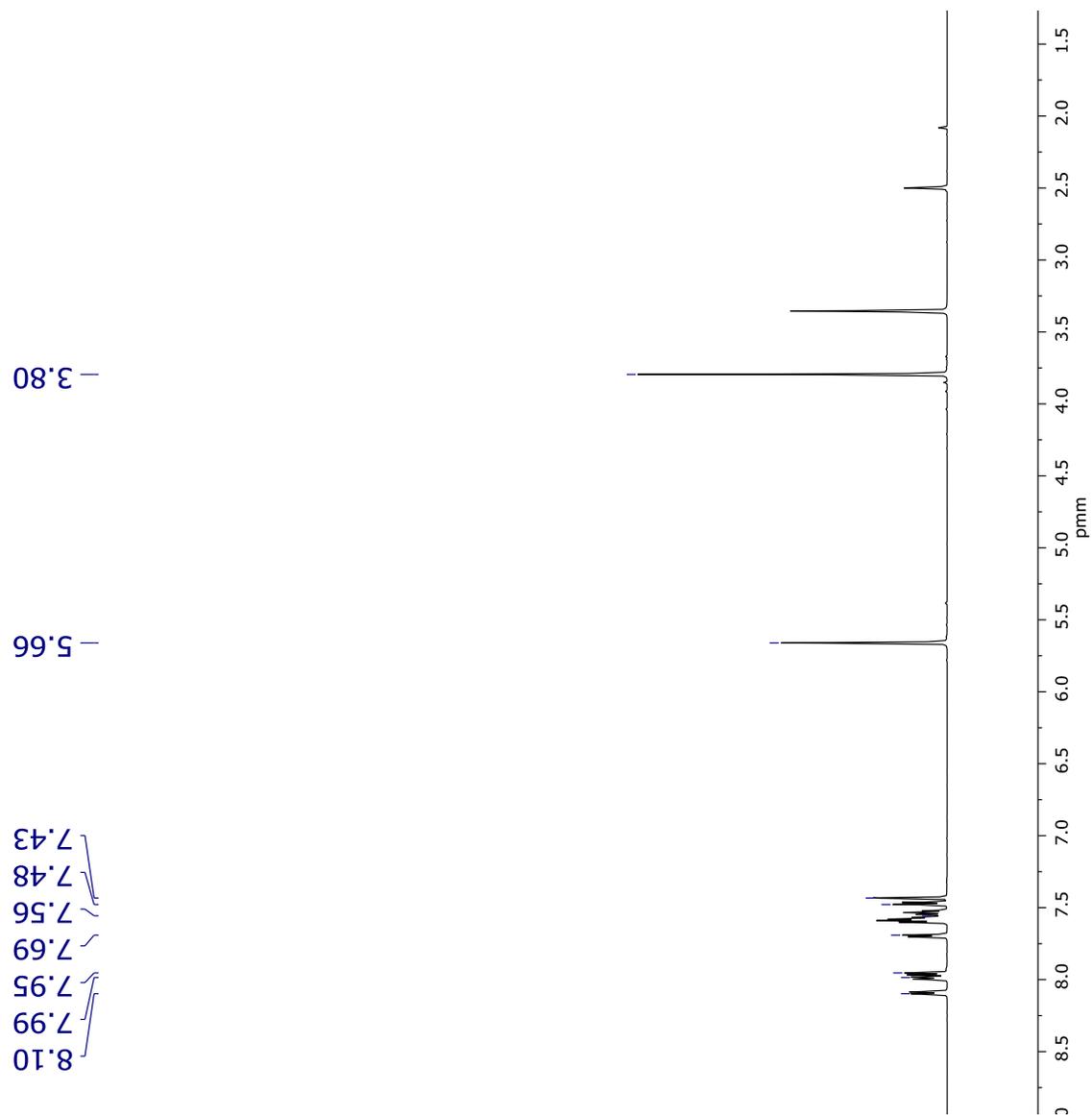
Espectro 63. Espectro de EM del compuesto **JCS-10** (Técnica: IE)



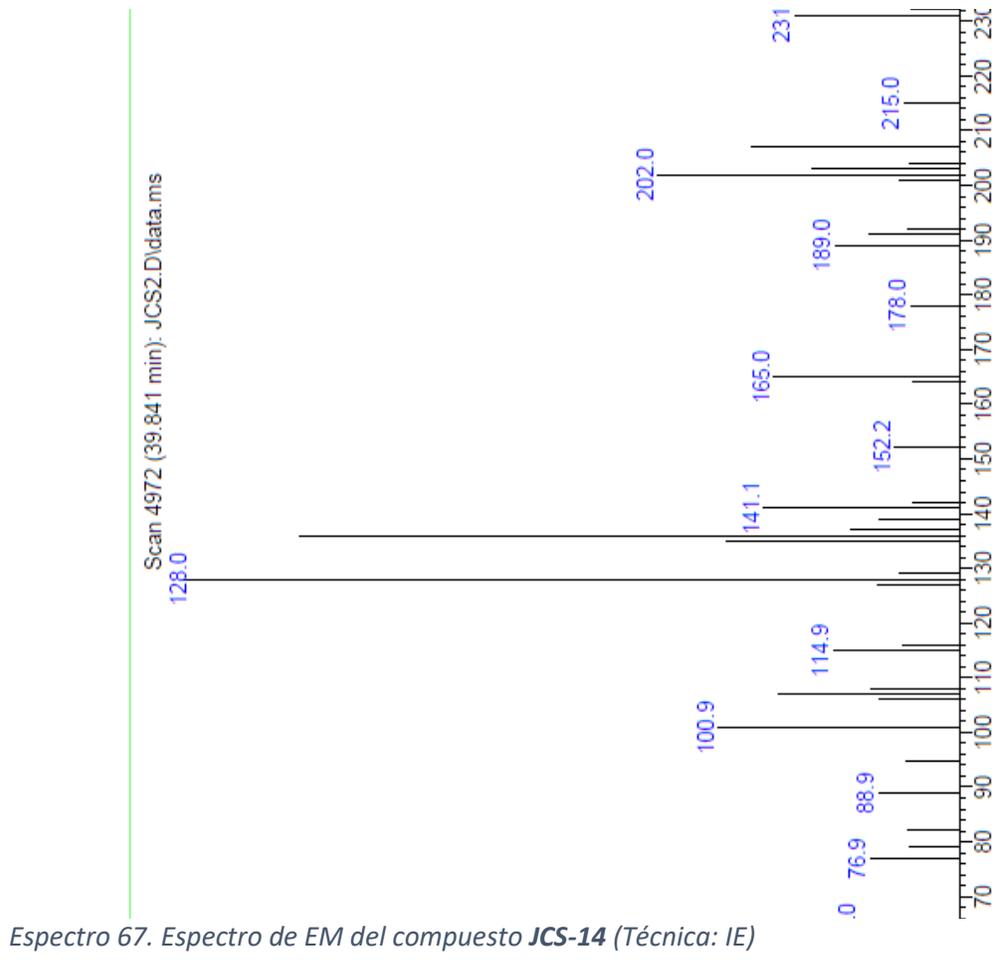
Espectro 64. RMN ^1H del compuesto **JCS-13** (600MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}_6$)



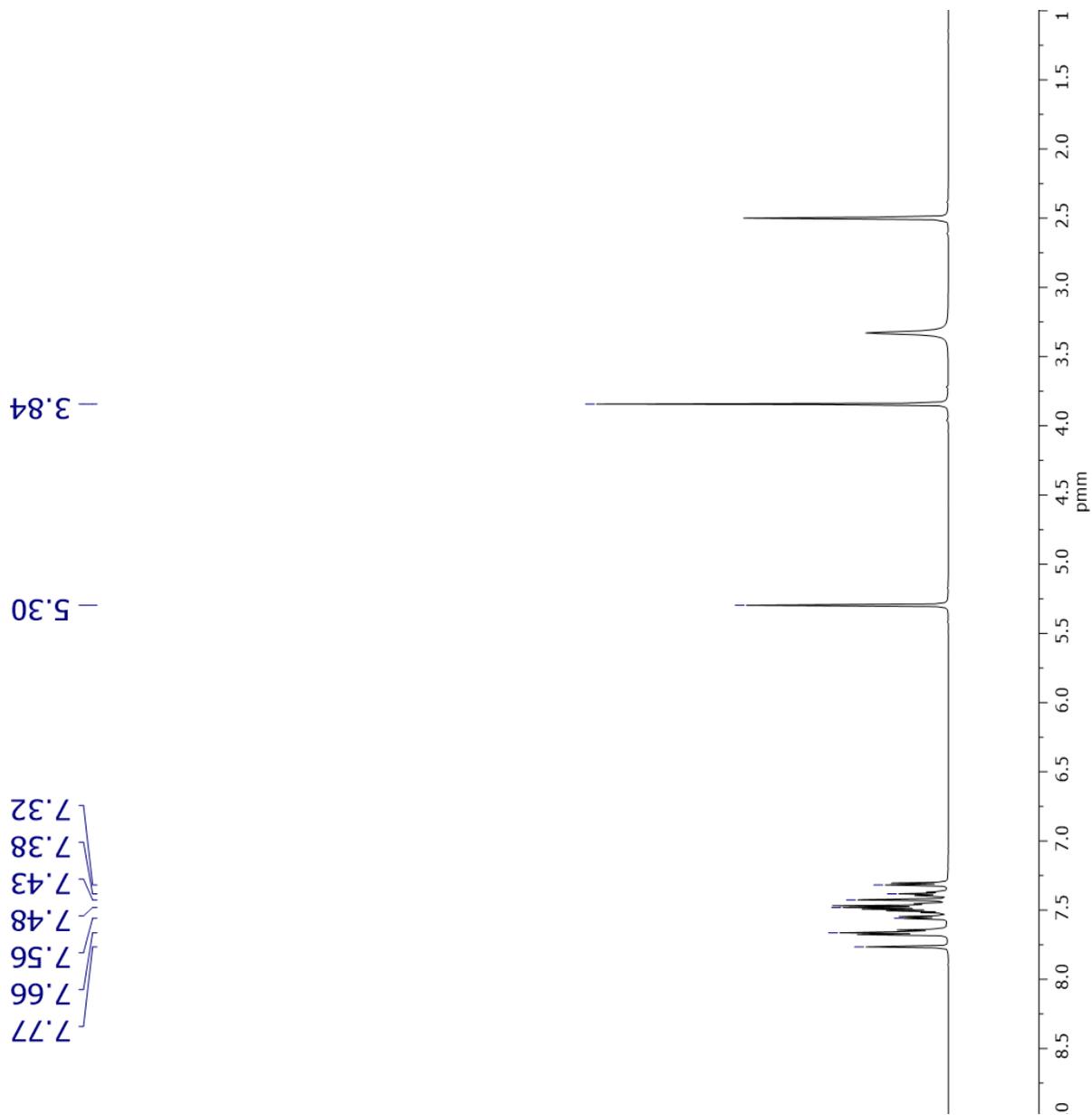
Espectro 65. Espectro de EM del compuesto **JCS-13** (Técnica: IE)



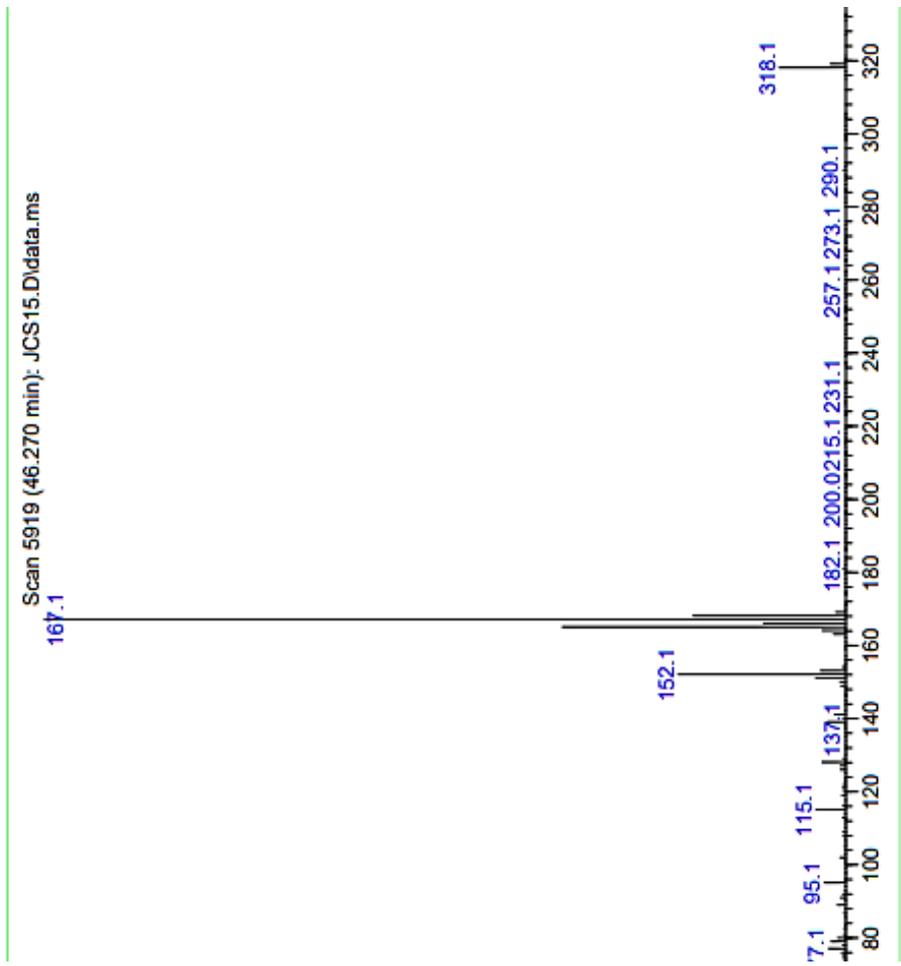
Espectro 66. RMN ^1H del compuesto **JCS-14** (600MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}_6$)



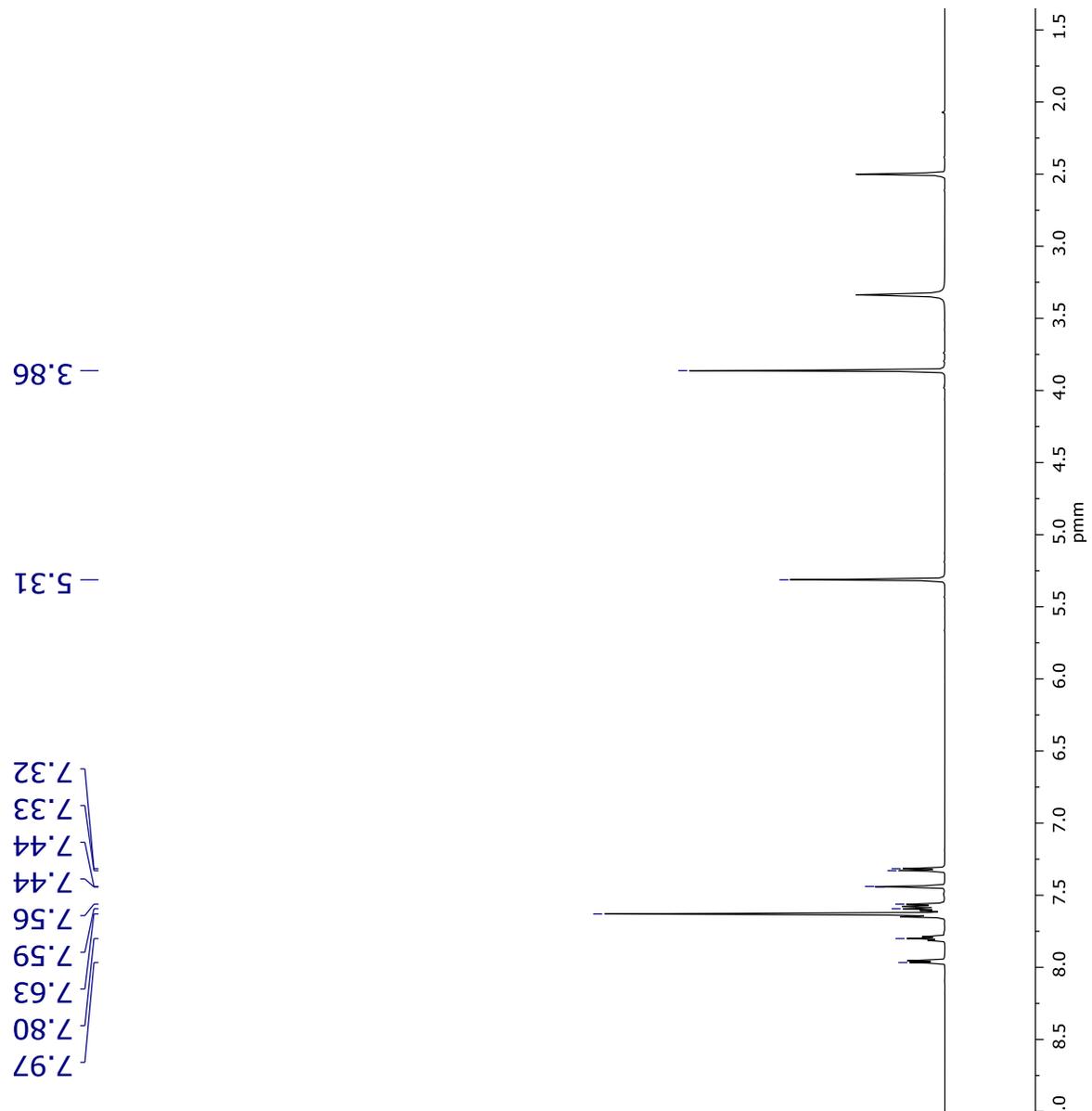
Espectro 67. Espectro de EM del compuesto **JCS-14** (Técnica: IE)



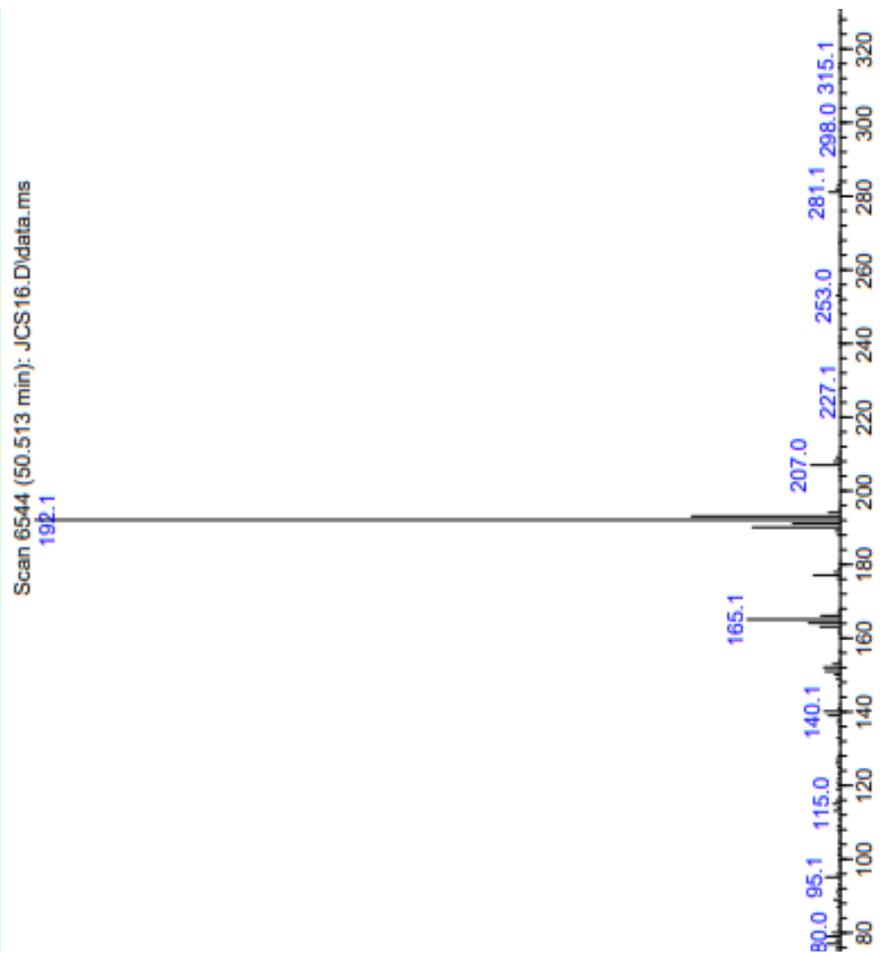
Espectro 68. RMN ^1H del compuesto **JCS-15** (600MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}_6$)



Espectro 69. Espectro de EM del compuesto **JCS-15** (Técnica: IE)



Espectro 70. RMN ¹H del compuesto **JCS-16** (600MHz, CHCl₃-d₆)



Espectro 71. Espectro de EM del compuesto **JCS-16** (Técnica: IE)

13. ANEXOS

- Asistencia y presentación de cartel en el VIII Simposio “Tendencias actuales en la búsqueda y desarrollo de fármacos” los días 22 y 23 de junio de 2022 en modalidad virtual.
- Asistencia y presentación de cartel en la “XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica” los días 25 y 26 de agosto de 2022 en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla.
- Asistencia y presentación de cartel en el “XVI Encuentro de Estudiantes de Farmacia” el día 28 de octubre de 2022 en la Facultad de Farmacia, UAEM.

,

VIII Simposio

Tendencias actuales en la
búsqueda y desarrollo de fármacos

POSGRADOS
EN CIENCIAS
QUÍMICAS
BIOLÓGICAS



Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química
Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Química

Colegio de Química Farmacéutica

Otorgan la presente Constancia a:

Samantha Juárez Cruz, Gabriel Navarrete-Vázquez, Emanuel Hernández-Núñez

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

"Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes"

Realizado los días 22 y 23 de junio de 2022

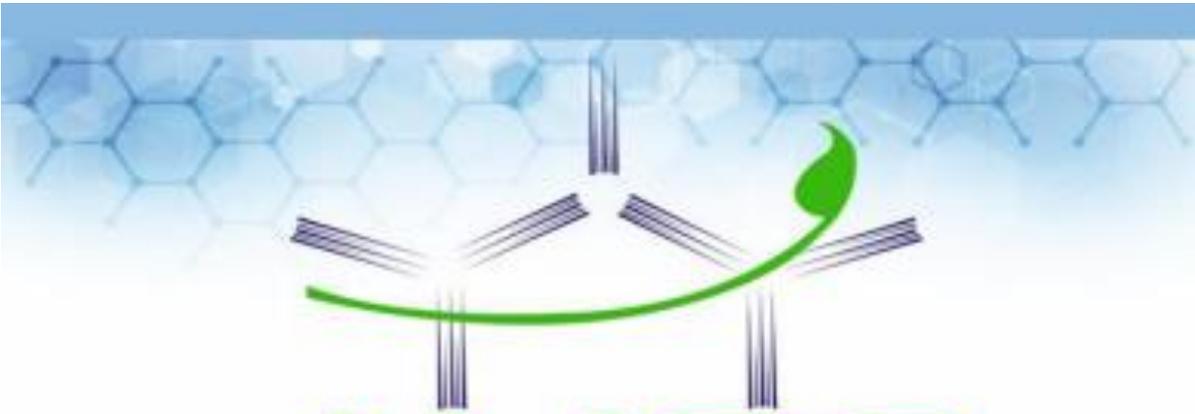
"Por Mi Raza Hablará El Espíritu"

Ciudad Universitaria, CdMX, a 15 de julio de 2022.

Dr. Francisco Hernández Luis
Jefe Depto. de Farmacia

Dr. Alfonso S. Lira Rocha
Comité Organizador

Dr. Antonio Romo Mancillas
Comité Organizador



AMQO
Academia Mexicana de Química Orgánica

Otorga la presente

CONSTANCIA

a:

Samantha Juárez Cruz, Martín Mundo Campuzano,
Emanuel Hernández Núñez, Rodrigo Aguayo Ortiz, Samuel
Estrada Soto y Gabriel Navarrete Vázquez

Por la presentación del cartel titulado:

**“Diseño y Síntesis de Barbituratos e Hidantoínas con
Afinidad Dual Sobre Blancos Terapéuticos Relacionados
con Diabetes”**

En la XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C.



Dra. Ma Guadalupe Hernández Linares
Presidente de la Academia Mexicana de Química Orgánica AC

Puebla, Puebla, 25 y 26 de Agosto de 2022



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

La Facultad de Farmacia a través de la Secretaría de
Investigación y la Jefatura de Posgrado



Organizan la presente

CONSTANCIA

A: Juárez-Cruz Samantha, Aguayo-Ortiz Rodrigo, Hernández-Núñez Emanuel, Hernández-Bollo-Gloria Ivonne, Mundo-Campuzano Martín, Estrada-Soto-Samuel, Navarrete-Vázquez Juan Gabriel

Por la PRESENTACIÓN DEL TRABAJO LIBRE titulado:

“Diseño y obtención de barbituratos e hidantoínas con efecto dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes”

En el marco del



**XVI Encuentro de Estudiantes de
Posgrado en Farmacia**

“Por la excelencia en la Investigación Farmacéutica”

Celebrado el día 28 de octubre 2022

Dra. Judith González Christen
Directora
Facultad de Farmacia

Dra. Dea Herrera Ruiz
Secretaría de Investigación
Facultad de Farmacia

Dr. Sergio Alcalá Alcalá
Jefe de Posgrado en Farmacia



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado



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

Nombre del alumno: Samantha Juárez Cruz

Título de la tesis: “Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes”

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia**
- Doctorado en Farmacia**

Miembro del jurado: Dr. Jesús Rivera Islas

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

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
- Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dr. Jesús Rivera Islas
Firma Jurado

29 de marzo de 2022
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

JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2023-04-04 11:04:34 | Firmante

oyqsUhzwSJblGcmeMLRl7EEcvFoQ3Nue17J9Y+S+O8pq4eRYyxNZB29RcWx4n0qkS+1Movj+7kuKb6Due/NRoEsRLt8WX2KJR6rN6HpE0b9cMx4r+Rlt7iYKvsRq6Aztiohgyht6y2uB2Uthjf0hWC1GXNHLLF/IASNTz42v9/08shmyVlvXzd6DGDEA0qKoaLOsNJYbrfhkMqhvVROtHGStAYwPigr5pcZhJXUG9vJkerE74fAPKxiDKOK1KHCoiNaibJJ3pgaeFZ5Jv1Pbl6fwyxBSD//gSGqAw3QC/2L5eaSKbYnorNQWmfawRnz7fB3x0uJpQAX4i5AM7lhWA==

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



[tR6anUFEQ](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/eHAN6UyvZXxowzjUsA56qu17JzCNEeZZ>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado

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

Nombre del alumno: Samantha Juárez Cruz

Título de la tesis: “Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes”

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza

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

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dra. Jessica Nayelli Sánchez Carranza

Firma Jurado

29 de marzo de 2022

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

JESSICA NAYELLI SANCHEZ CARRANZA | Fecha:2023-03-30 09:37:03 | Firmante

p75ZZN/U63d6RE4yGFv1rZGQwOX8evzRZ1nd/dMo4yjyJaH7B/sTOQiEGSiB4aj29xcMG8uHQX/B5L1L72K4jluRLHNaDDvvyccVV+iJFwwwVtuYU9KeU6cGj0H/EcqHifXqyXAJ39BHJWg5K4k+hQsy0aZk2BEMETqPDBi6urkYzaGJxbE4Df47Fy4Zz9msmYZIE+PSZ73x8R0UqjXZilvebPZqL9ZvDJCryzV+QTJG9fDHoll5cb0KrnjgAycybcOmmKtfUoAXf22B6K4uGt5TeU/CAW40vCTVaZl6MiGpu0ARAEg+TM9onkqX7zX5Yk96iks6BgAEoxG1G2k3A==

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



[dp05ksQKD](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/YkAwlZrBz0tsfWQwPjrBeXmNI85hPpmJ>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado

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

Nombre del alumno: Samantha Juárez Cruz

Título de la tesis: “Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes”

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):

Dr. Sergio Nemorio Hidalgo Figueroa

Firma Jurado

29 de marzo de 2022

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:2023-04-05 23:56:35 | Firmante

H+5KlqSfmJNb8Lh3VOwwOW+OdW93ZViePLCKB9kiUR77PxoUB+7jXP4g2s94HT9Latg3DI6Ta8x9bD8eLdYuxHr3QK8fz+IYypjm5LW1gywHSs1DDKeOoXhsWBleE3IC4QTIE
X01Um8gW2qNkY+UE9jTJRdJ5/77t+9Z8zkGlfeW8XJkmNiHUCbAB/dvSGUJOve96MwypQdCq2eASad67cckZy1vqstQchhgBLfuwg67s9JzeZdzeHfilV0xwo5BvGFHs6ynXv1T60
LIZwRz41139Gj4CvMJjoO+lazp3uGPnwqg0s+Uxe4FBkA3C5QfmZRJryO1xXhgn4RQoMjog==

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



[HxSQctjU9](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/NnG32iZttm9re9GUmHjxmGRjjWw6errW>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado



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

Nombre del alumno: Samantha Juárez Cruz

Título de la tesis: “Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes”

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Julio César Almanza Pérez

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

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (solo en caso de rechazo):

Dr. Julio César Almanza Pérez

Firma Jurado

29 de marzo de 2022

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

JULIO CESAR ALMANZA PEREZ | Fecha:2023-03-30 12:58:17 | Firmante

Ng8PNv5zOrKGDgpvMo3uKAD23yTjiMW9PuiDZc++NuDRor7Dm/+3oONX0okmAjpOWQQ4Mc2BVBftXf9200FqGfAIFXAjgHCSijN8xSN3lspVqP8TicxLa7Cyuzng6NhZYqBq16
F6f1j1ju7+5msUxHQeeQ9i1p+A5EEiZl8D3J5xE84xbpN6KJo+WCl8fPm92mTQ3Rul8QU9Gg5TDGDop9LoritLTWRwZiHbqeMO6oNKW/hSQZQou1Hs3rb0x3hlwwi/AeaiA/8elogo
PM03JCypoTvkiWBwtdZU9RqqoGE0ah4quNynPVqQR/aqUvX4MfSuz9bjuknVFIALeDyZg==

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



[8ZJUyLOMw](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/bHD5nhg71izdzXHzi7a2FcerpTdcGBt4>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

Dirección / Secretaría de Investigación

Jefatura de Posgrado



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

Nombre del alumno: Samantha Juárez Cruz

Título de la tesis: “Diseño y síntesis de barbituratos e hidantoínas con afinidad dual sobre blancos terapéuticos relacionados con diabetes”

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):

Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez
Firma Jurado

29 de marzo de 2022
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:2023-03-29 13:42:56 | Firmante

hXk1cH64aiS0+4wZAHry7wf5eEa/gUo8xJc7mbU8d5HC8TgiOX8/BK/gTp/rlxRyYIXrtxoCS62g8Sdu5PXf6kM4irGI6lqo+/Mh726BteNjwJGsKYRdJM/1vDosAMO3iBPzegBG8JsTRrLihoc/Qd/4XuG4lqi7kAxZhJocfMTJrx/Xa57IdToP5XSN7RobaWs8En5cqpziRa8AH7OkL5GubAa3w3bPel2ihHQUJk65RMjW3KoFLPGY7MZaRtrOWbjHsJnl+Ro/v1NJTeYhO6kv5He4Li5MvU27MMbhoR4ftgTsAog+Rw8LlxpWFRgorFZWTOIfWKLcZUTcaUFosQ==

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



[usMpAioln](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Wsu9uc6LjXgHf4O59qkASV9cB4AQorgS>

