



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD DE COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO:**

**DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS PARA EL  
DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS**

**Autor:** Cristina Valenciano Atienza

**Tutor:** Elena de la Cuesta Elósegui

**Convocatoria:** Febrero 2018

## ÍNDICE

---

<b>I.</b>	<b>Resumen</b> .....	3
<b>II.</b>	<b>Introducción</b> .....	3
	- Mecanismo de acción antidiabético.....	5
	- Diabetes y riesgo de cáncer colorrectal.....	8
<b>III.</b>	<b>Objetivos</b> .....	9
<b>IV.</b>	<b>Material y métodos</b> .....	10
<b>V.</b>	<b>Mecanismo de acción anticancerígeno</b> .....	10
	- Mecanismo de acción PPAR dependiente.....	10
	- Mecanismo de acción PPAR independiente.....	12
<b>VI.</b>	<b>Resultados y discusión</b> .....	12
	- 5-benciliden-2,4-dionas.....	13
	- Tiazolidinas-3,5-disustituidas.....	16
	- Resultados de las modificaciones.....	18
<b>VII.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	19
<b>VIII.</b>	<b>Bibliografía</b> .....	20

## I. RESUMEN

---

Los derivados de tiazolidina 2,4-dionas (TZD) son un grupo de fármacos utilizados principalmente como antidiabéticos orales. Se van a unir a un tipo de receptores nucleares, los receptores PPAR $\gamma$ , los cuales se encuentran ampliamente distribuidos por el organismo. Esta distribución va a favorecer que tengan diversas funciones: desde actividad antiinflamatoria hasta anticancerígena, entre otras.

Estos derivados de TZD han demostrado ser eficaces tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*. La actividad anticancerígena va a desencadenarse por acción dependiente o independiente de dichos receptores.

Se ha evaluado la actividad que pueden tener los diferentes derivados de TZD sobre la proliferación y crecimiento de células tumorales. Estas células además van a tener determinados mecanismos de acción: actúan sobre las cascadas de señalización Raf/Mek/ERK y PI<sub>3</sub>/Akt; también ejercen efecto sobre el receptor IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1).

En esta revisión bibliográfica se va a llevar a cabo una evaluación sobre la influencia de cada uno de los elementos que conforman la estructura de los derivados de TZD en la actividad biológica y las consecuencias que conlleva la modificación estructural de los mismos.

## II. INTRODUCCIÓN

---

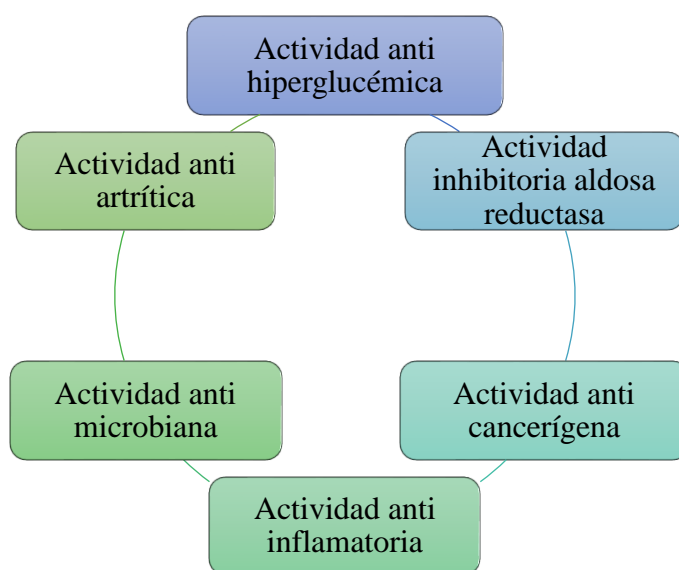
Las tiazolidinas-2,4-dionas (TZDs) fueron los primeros compuestos en los que se visualizó el anillo de tiazol. Estas estructuras representan una clase de fármacos antidiabéticos conocidos como “glitazonas” que mejoran el control glucémico en pacientes diabéticos de tipo II.

Actúan aumentando la acción de la insulina ya que son ligandos (agonistas) de un receptor nuclear conocido como PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*)  $\gamma$ . Cuando lo activan inducen la transcripción de multitud de genes reguladores del metabolismo lipídico con el resultado final de un aumento de la captación muscular de

glucosa y por lo tanto de una disminución de la glucemia. Además de su papel bien conocido en diferentes procesos metabólicos, juegan un papel clave en la adipogénesis y en la sensibilidad a la insulina.<sup>1</sup>

Es precisamente por esta acción sobre la glucemia por lo que se utilizan como fármacos hipoglucemiantes orales (originalmente fueron desarrollados como hipolipemiantes) cuyo mecanismo de acción principal es el aumento de la sensibilidad a la insulina.

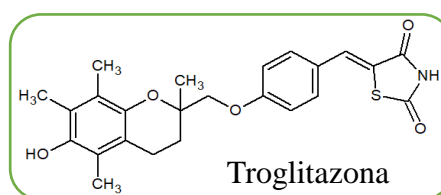
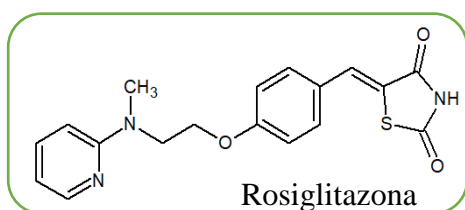
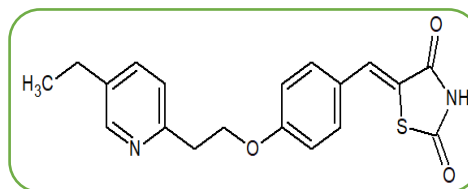
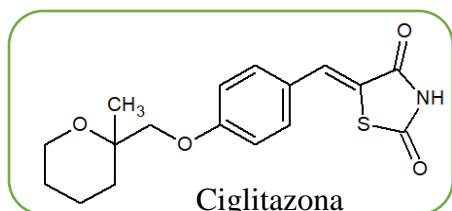
Actúan principalmente (como ya ha sido nombrado anteriormente) por medio de la unión a los PPAR $\gamma$ . Se encuentran involucrados en la diferenciación, distribución del ciclo celular y expresión génica en diferentes tejidos. Además de la unión a estos receptores se pueden unir a otros muchos. Es por esta razón que van a ser multifuncionales.<sup>2</sup>



Aunque el receptor de más interés es el PPAR $\gamma$ , puesto que son los receptores diana de estas moléculas, existen otras subfamilias del mismo. Se expresan principalmente en adipocitos, músculo esquelético e hígado; además de otros tejidos como mama, colon, próstata y macrófagos. Se tienen evidencias de la influencia de los PPAR $\gamma$  en el metabolismo de la glucosa y lípidos.

Con la unión del ligando, el receptor PPAR $\gamma$  heterodimeriza con el receptor X de retinoide (RXR), se produce la translocación al núcleo y posteriormente se da la transactivación de múltiples genes involucrados en el metabolismo.

El complejo transcripcional activado se une a los elementos de respuesta de PPAR $\gamma$  y recluta proteínas coactivadoras de tal manera que se piensa que proporciona una especificidad biológica esencial para lograr obtener un compuesto biológicamente activo.<sup>3</sup>



La primera de estas tiazolidinadionas fue la **Ciglitazona**, la cual demostró una disminución de la glucemia en modelos animales, pero con poco efecto clínico.

Posteriormente se lanzó al mercado la **Troglitazona**, pero fue retirada a los 3 años porque era responsable de muchos casos de hepatotoxicidad.<sup>4</sup> También se encuentran disponibles la **Rosiglitazona** y la **Pioglitazona**. Fueron aprobadas en Europa como agentes de segunda línea, restringidas a terapia combinada. En Estados Unidos se ha permitido su uso como agentes de primera línea en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

A nivel pancreático, las glitazonas producen un aumento en la síntesis y en el contenido de insulina en los islotes pancreáticos, estimulando así la respuesta secretora. Inducen una recuperación del patrón pulsátil de secreción de insulina y reducen el contenido de grasa en islotes (alrededor del 52% en la concentración de triglicéridos).<sup>2</sup>

### **MECANISMO DE ACCIÓN ANTIDIABÉTICO**

La diabetes es una enfermedad crónica en la cual el cuerpo no puede regular la cantidad de azúcar en la sangre. La insulina es una hormona producida por el páncreas

para controlar el azúcar en la sangre. La diabetes puede ser causada por muy poca producción de insulina, resistencia a la insulina o ambas.

Las personas con diabetes presentan niveles altos de azúcar en sangre debidos a que su cuerpo no puede movilizar el azúcar desde la sangre hasta el músculo y a las células de grasa para quemarla o almacenarla como energía y/o porque el hígado produce demasiada glucosa y, por tanto, la secreta en sangre. Esto se debe a que:

- El páncreas no produce suficiente insulina
- Las células no responden de manera normal a la insulina

Puede haber dos tipos de diabetes. Las causas y los factores de riesgo son diferentes para cada uno de los tipos:

**DIABETES TIPO I.** Se puede presentar a cualquier edad, pero se diagnostica con mayor frecuencia en niños, adolescentes o adultos jóvenes. En esta enfermedad, el cuerpo no produce o produce muy poca cantidad de insulina. Esto se debe a que las células pancreáticas que producen la insulina dejan de trabajar. Se necesitan inyecciones diarias de insulina. La causa exacta es desconocida.

**DIABETES TIPO II.** Es mucho más común. Generalmente se presenta en la edad adulta, pero debido a las altas tasas de obesidad, ahora se están diagnosticando con esta enfermedad a niños y adolescentes. Algunas personas con diabetes tipo II no saben que padecen esta enfermedad. Con este tipo de diabetes, el cuerpo es resistente a la insulina y no la utiliza con la eficacia que debería.<sup>5</sup>

Las TZD se distribuyen en 3 tejidos fundamentalmente, que son el hígado, tejido adiposo y músculo. En todos los niveles en los que actúa se llega a una mejora en la sensibilidad a la insulina.

El receptor es más abundante en el tejido adiposo con respecto a los otros tejidos nombrados. Van a ejercer su acción desensibilizante de la insulina por medio del incremento de expresión de los receptores PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo. Gracias a esto, se producirá como consecuencia un aumento de la masa de tejido adiposo subcutáneo además de un aumento en número de los adipocitos.

El incremento de la expresión de los receptores PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo tiene como resultado un incremento del consumo de ácidos grasos y almacenamiento (disminución, por tanto, de los niveles de ácidos grasos circulantes) por el aumento de

transcripción de la proteína transportadora de ácidos grasos y el acetyl-coenzima A sintetasa.

Esta disminución de niveles de ácidos grasos libres circulantes protege a las células  $\beta$  pancreáticas, al hígado y al músculo esquelético de sus efectos tóxicos mejorando así la sensibilidad a la insulina.

Una de las complicaciones a largo plazo más común que sufren los pacientes diabéticos es el **desarrollo del cáncer**. La diabetes y el cáncer son enfermedades frecuentes de enorme impacto sanitario en todo el mundo. Los datos epidemiológicos sugieren que hay una asociación entre la incidencia del cáncer y la diabetes. Las personas con diabetes tipo II tienen mayor riesgo de padecer muchas de las formas del cáncer.

Debido a que la insulina es producida por las células  $\beta$  pancreáticas y transportada a través de la vena porta hacia el hígado, tanto éste como el páncreas están expuestos a altas concentraciones de insulina producida endógenamente. Factores relacionados con la diabetes, como es la esteatosis, hígado graso no alcohólico y cirrosis, también pueden aumentar la susceptibilidad al cáncer hepático.

Aún no se sabe si la asociación entre diabetes y cáncer es **directa** (debido a la hiperglucemia), si la diabetes es un **marcador de factores biológicos** subyacentes que alteran el riesgo de cáncer (resistencia a la insulina o hiperinsulinemia) o si la asociación de ambas es **indirecta** y debida a factores de riesgo comunes como por ejemplo la obesidad.

Otra de las cuestiones que está tratándose de responder es si el riesgo de cáncer **se relaciona con la duración de la diabetes** y si se puede complicar más aún por el tratamiento con los múltiples fármacos a menudo necesarios para tratar la diabetes.

Los posibles factores de riesgo comunes para el cáncer y la diabetes son la edad, el sexo, la obesidad, la actividad física, la alimentación, el alcohol y el tabaquismo.<sup>6</sup>

Por todo esto, una de las asociaciones más potencial y comúnmente estudiadas es la existente entre la coexistencia de Diabetes Mellitus tipo 2 con el riesgo de aparición de cáncer (diferentes tipos de cáncer).<sup>2</sup>

Aun así, las concentraciones requeridas para generar un efecto anticancerígeno son considerablemente menores que para efectuar la actividad hipoglucémica.<sup>7</sup>

## DIABETES Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

La asociación entre la diabetes y el aumento de riesgo de padecer cáncer colorrectal está fuertemente respaldado por numerosas fuentes de información.



Aunque en la gran mayoría de los estudios no se distingue entre diabetes tipo I y tipo II, se ha podido comprobar que el riesgo de padecer este tipo de cáncer se da más en casos de Diabetes Mellitus tipo II.

Existen múltiples factores de riesgo que pueden originar un proceso de hiperinsulinemia. Estos son, entre otros, la obesidad, la inactividad, los hábitos de nutrición y la hiperglucemia. Cuando se ha establecido un estado de hiperinsulinemia, se generan una serie de procesos que conllevará al desarrollo y crecimiento celular.<sup>8</sup>

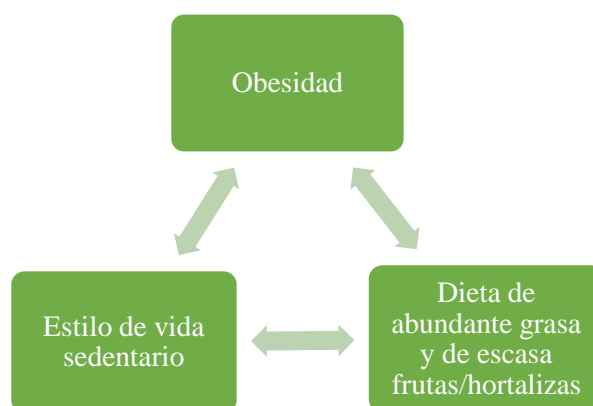
El factor de crecimiento insulínico es una hormona polipeptídica segregada en múltiples tejidos por efecto de la hormona de crecimiento (GH). Es responsable de parte de las acciones de la GH y además tiene efecto hipoglucemiante y anabolizante.

En esencia, el IGF-1 es un factor anabolizante o factor de crecimiento y puede actuar a diferentes niveles metabólicos.

- **METABOLISMO PROTEICO.** Reduce la proteólisis y estimula la síntesis proteica cuando la oferta de aminoácidos es adecuada
- **METABOLISMO MUSCULAR.** Aumenta la masa muscular. La GH aumenta la captación de aminoácidos por el músculo por un efecto, al menos en parte, no mediado por IGF-1. Es por esto que ambas sustancias tienen un efecto sinérgico en el aumento de la masa muscular
- **UTILIZACIÓN DE GLUCOSA.** La IGF-1 aumenta la utilización de glucosa estimulando su captación periférica e inhibe la producción de glucosa hepática. Tiene un efecto antidiabetogénico o hipoglucemiante similar al de la insulina.<sup>9</sup>



En los estudios llevados a cabo, no existía apenas diferencia entre cada estudio acerca del riesgo de CCR de acuerdo al sexo y el subtipo de cáncer asociado. Esto puede deberse a que los tamaños de muestra son pequeños y por tanto, los resultados que se obtienen son estadísticamente insuficientes y poco significativos.



A su vez, la hiperinsulinemia característica de la diabetes puede mediar el efecto que se produce como consecuencia del estilo de vida sedentario asociado al riesgo de CCR. Esto se debe a dos hechos importantes:

- La obesidad abdominal y la inactividad física son independientes de la resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia
- Los elevados niveles de insulina (hiperinsulinemia) puede estimular el crecimiento de tumores colorrectales

Estos hechos están respaldados además por otros múltiples estudios que refuerzan que la inactividad física está asociada al incremento de riesgo de CCR.

La contribución de la hiperinsulinemia al CCR se debe a dos mecanismos principales:

- Estimulación directa del crecimiento celular
- Síntesis de ADN en células epiteliales colónicas, tanto sanas como cancerígenas.<sup>8</sup>

### III. OBJETIVOS

---

- Conocer los aspectos más relevantes sobre el mecanismo de acción de las TZD, tanto antidiabético como anticancerígeno
- Realizar una evaluación de la estructura adecuada de dichas estructuras para una buena actividad anticancerígena diferenciada de la antidiabética

- Explicar los motivos de las modificaciones en la estructura para esa actividad
- Encontrar múltiples moléculas que puedan garantizar una actividad innovadora

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

---

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda en diferentes bases de datos con el objetivo de obtener artículos científicos recientes y relacionados con el tema tratado en el presente artículo.

Las bases de datos utilizadas han sido: PubMed, Google Académico, MedLine y Scifinder. Algunos de los artículos escogidos pertenecen a revistas científicas como *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Biorganic and Medicinal Chemistry* y *Journal of Medicinal Chemistry*.

## V. MECANISMO DE ACCIÓN ANTICANCERÍGENO

---

Gran cantidad de estudios han demostrado la eficacia de las tiazolidinadionas en supresión tumoral en modelos in vitro e in vivo.

El mecanismo de acción anticancerígena de las tiazolidinadionas puede ser dependiente o independiente de los receptores PPAR $\gamma$ <sup>3</sup>

### *MECANISMOS DE ACCIÓN PPAR $\gamma$ -DEPENDIENTE*

Las tiazolidinas activan los receptores PPAR $\gamma$  y se da como consecuencia de ello una heterodimerización con el receptor X de retinoide (RXR) seguido de un reclutamiento de una serie de coactivadores junto con disociación de corepresores. Esto provoca en última instancia la apoptosis.<sup>9</sup>

Este mecanismo está constituido por dos acciones principales:

#### *1. Apoptosis o muerte celular programada*

Está favorecida por dos hechos simultáneos que consisten en la disminución de determinadas proteínas anti apoptóticas y el aumento de proteínas pro apoptóticas.

Una de estas proteínas que ha sido nombrada es la PTEN (es un supresor tumoral). Las integrinas son las principales proteínas de adhesión y señalización celular que interviene en la migración e invasión celulares. También son capaces de desencadenar una gran variedad de vías de transducción de señales y regulan:

- La organización del citoesqueleto
- La expresión de determinados y específicos genes
- La apoptosis o muerte celular programada

En consecuencia, se cree que las integrinas desempeñan un papel importante en el desarrollo embrionario y en la biología del cáncer.<sup>2</sup>

La función de las integrinas puede estar regulada negativamente por el supresor tumoral recientemente descubierto PTEN, una proteína homóloga con restos proteicos tirosin fosfatasa y tensina. El gen de PTEN se encuentra mutado en una amplia gama de cánceres humanos. Inhibe la migración e invasión celulares por medio de la defosforilación directa de dos proteínas clave, antagonizando así las interacciones de las integrinas con la matriz extracelular y las vías de señalización que desencadenan estas integrinas.

Al encontrarse inhibida la acción de las integrinas, es entonces cuando puede desencadenarse la apoptosis.

## ***2. La detención del crecimiento por acción directa sobre el ciclo celular***

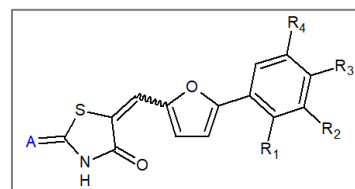
Esta acción sobre las células cancerígenas puede darse por:

- Reducción del desarrollo de tumores debido a la detención de la proliferación de estas células
- Control del ciclo celular
- Disminución de los niveles de proteína ciclina activada que regula el avance del ciclo celular (disminuirá el avance del ciclo celular).<sup>11</sup>

## MECANISMOS DE ACCIÓN PPAR $\gamma$ -INDEPENDIENTE

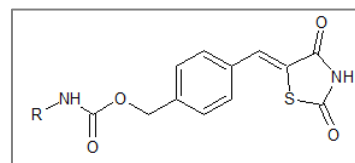
Se ha llevado a cabo el diseño de múltiples posibles estructuras que pueden ejercer efecto como inhibidores de la proliferación y diferenciación de células cancerígenas por un mecanismo independiente a la unión del receptor de PPAR $\gamma$ .

### 1. ACCIÓN SOBRE EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF-1)



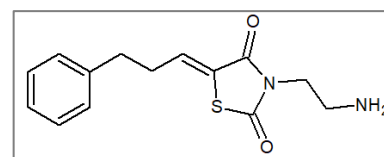
El receptor de IGF-1 es un receptor perteneciente a la familia de las tirosina quinasa y actúa como un mediador crítico de proliferación y supervivencia. Es el receptor responsable del crecimiento y desarrollo normales, pero en cánceres humanos está sobreexpresado, siendo además el principal responsable de la tumorigénesis.

### 2. 5-BENZILIDEN-2,4-DIONAS



Estos derivados son de gran importancia sobre la acción anti cancerígena ya que, se ha observado en múltiples estudios que actúan frente a 7 líneas celulares cancerígenas diferentes por lo que pueden utilizarse como terapia quimioterápica.

### 3. DERIVADOS QUE ACTÚAN FRENTE LAS CASCADAS DE RAF/MEK/ERK Y PI3/AKT



Estas vías son las responsables de la promoción de la supervivencia de las células cancerígenas. Es por eso que uno de los objetivos clínicos consista en la búsqueda de una estrategia innovadora de acción frente a estas cascadas.<sup>2</sup>

## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La combinación de **dos grupos farmacóforos** en una misma molécula es una estrategia efectiva y comúnmente utilizada en la actualidad en la medicina química para la búsqueda de nuevos compuestos que sean activos.<sup>12</sup>

## 5-BENCILIDEN-2,4-DIONAS

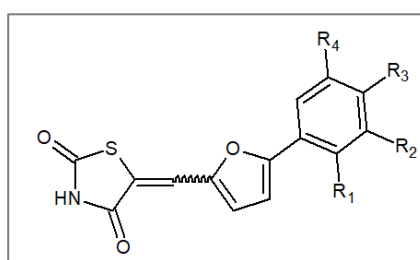
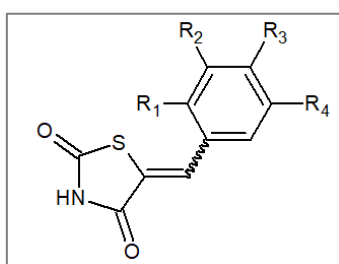
El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) pertenece al grupo de receptores de tipo tirosina quinasa y juega un papel fundamental en la cascada de señalización que involucra al crecimiento, proliferación y muerte celular.<sup>2</sup>

Dado que estos receptores se encuentran sobreexpresados en presencia de cánceres humanos, también se va a producir un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de colon, próstata, mama y pulmón.

La señalización mediada por este receptor, incluye la activación de las rutas sintéticas **PI3/Akt** y **Raf/Mek/ERK**. La inhibición de estas vías hace a este receptor de tipo quinasa una diana prometedora para la terapia anticancerígena.

Se está analizando desde diferentes enfoques la posible inhibición de la actividad del receptor de IGF-1R, el cual incluye, entre otros, anticuerpos monoclonales del dominio extracelular del mismo.

Sumado a los análisis de estructura-actividad biológica llevados a cabo sobre las diversas moléculas, se realiza un ensayo de bioactividad de dos análogos de las tiazolidinadionas y también se reportan aquellos inhibidores de baja potencia.



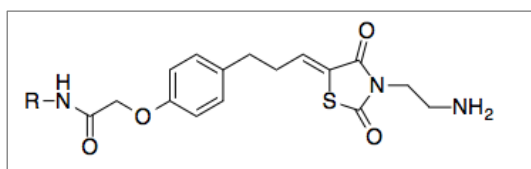
Se ha visto que el doble puente isomérico de la estructura no afecta de forma notable a la actividad de ambos derivados, probablemente atribuible a la distribución casi-simétrica de la estructura y de los elementos que conforman el puente de hidrógeno en la propia estructura de TZD. Asumiendo entonces, que para la fijación de la molécula en dicho sitio de unión del IGF-1R, este puente de hidrógeno es esencial.

El mantenimiento de la actividad en ambos isómeros se piensa que es debido a que la potencia y selectividad de inhibición frente al IGF-1R es la misma en ellos.

Estos estudios servirán para futuros ensayos como base sobre la cual poder volver a realizar modificaciones y así desarrollar nuevas estructuras que puedan ser posibles agentes inhibidores de dichos receptores útiles en la terapia anticancerígena.<sup>12</sup>

Los análogos bencilidénicos de Troglitazona y Ciglitazona han demostrado ser más potentes que sus respectivas moléculas de procedencia en lo que a la supresión de la proliferación de células cancerígenas respecta. Este hecho es el que ha promovido el desarrollo de los nuevos análogos:

- Análogos con un **doble enlace adyacente al anillo de TZD**. Mejora la selectividad de la actividad frente al cáncer
- Un **grupo carbonilo con un enlace amida** como unión entre la rama lipofílica y la porción arílica. Esta modificación se establece con el objetivo de obtener un perfil metabólico más amplio



Estos derivados fueron evaluados *in vitro* en 7 líneas celulares:

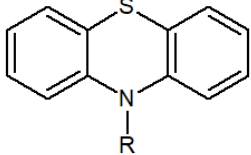
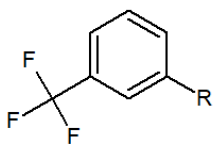
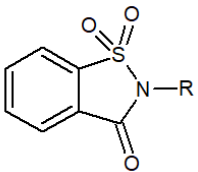
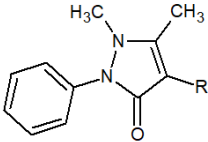
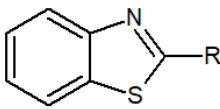
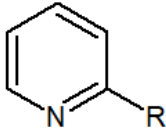
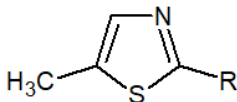
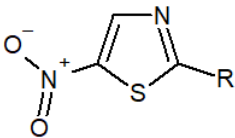
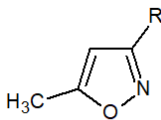
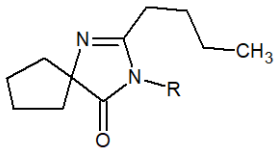
Cáncer de pulmón	Cáncer de mama	Cáncer oral	Cáncer nasofaríngeo
Cáncer de próstata	Hepatocarcinoma	Leucemia	

La evaluación de los derivados *in vitro* se llevó a cabo por medio de espectrofotometría de la siguiente manera:

- Control negativo. No tratados con agentes probados
- Control positivo. Tratados con **Doxorubicina**, un agente anticancerígeno

Para el análisis de los datos, se emplearon los valores de GI<sub>50</sub> (inhibición del 50% de crecimiento) y el TGI (inhibición del crecimiento total) en cada una de las líneas celulares descritas. Los resultados obtenidos se clasifican en función de la puntuación de cada una de las moléculas frente a cada línea celular. Esto se traduce en determinar si son **sensibles** (valores negativos) y si son **activos biológicamente** (logaritmos  $\leq -4$ ).

A continuación se van a indicar las estructuras que han sido llevadas a estudio por su posible actividad anticancerígena. Se muestran los radicales que se adicionan sobre la estructura general base (es común para todas estas estructuras).

R	ESTRUCTURA	R	ESTRUCTURA	R	ESTRUCTURA
1		5		8	
2		6		9	
3		7		10	
4					

Los **resultados del estudio *in vivo*** demostraron que estos radicales presentaron actividad favorable frente a determinados procesos proliferativos en comparación con el anticancerígeno de referencia. Las líneas cancerígenas frente a las que más se actúa es el cáncer de pulmón, de mama y proliferación celular frente a la leucemia.

El compuesto 5 se descubrió que fue más potente frente a la leucemia que el propio control positivo anticancerígeno (Doxorubicina).

Ninguno de los compuestos mostró citotoxicidad en cáncer hepático. Esto puede atribuirse a que el enlace amida que presentan las moléculas es fácilmente metabolizable en el organismo ya que va a escindirse por las amidasas hepáticas, dejándolas inactivadas.<sup>7</sup>

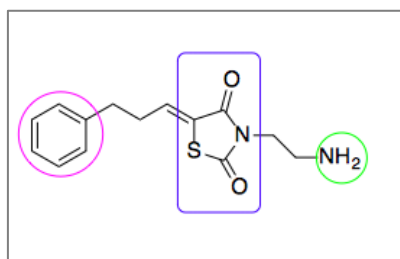
## THIAZOLIDINADIONES 3,5-DISUSTITUIDAS

Este tipo de estructuras son utilizadas para actuar coordinadamente promoviendo la supervivencia de las células cancerígenas.

Diversos estudios demuestran efectos sinérgicos al actuar de forma conjunta frente a ambas cascadas de señalización ya que desencadenan la muerte celular por interrupción concomitante de las dos vías tanto en ensayos *in vivo*, como *in vitro*.

A continuación se va a establecer un análisis SAR (relación estructura-actividad) para arrojar luz sobre las características estructurales críticas para la actividad biológica en estas estructuras.

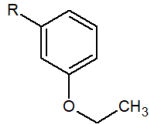
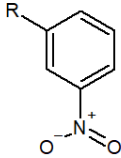
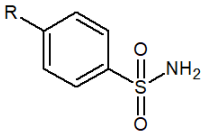
Se establecen modificaciones en la molécula representada a la derecha y se evalúan diferentes factores de la misma para determinar dónde reside esa clave de la actividad biológica. En concreto, todos los compuestos fueron objeto de estudio por su posible efecto inhibitorio sobre la línea celular de la leucemia para tratar de identificar los compuestos activos.



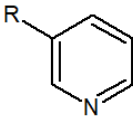
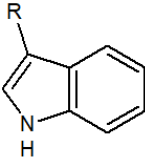
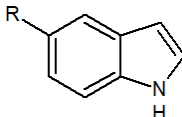
### DOMINIO 1. CORRESPONDIENTE AL GRUPO FENILO.

R	ESTRUCTURA	R	ESTRUCTURA	R	ESTRUCTURA
2		5		8	
3		6		9	

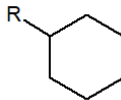
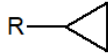


<b>4</b>		<b>7</b>		<b>10</b>	
----------	---	----------	---	-----------	---

Con la modificación de estos radicales se lleva a cabo una evaluación electrostática y estática de los sustituyentes del anillo de fenilo y con ello, determinar la influencia de cada uno de ellos para la actividad anticancerígena.

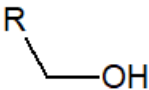

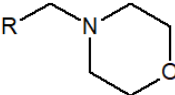
<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>
<b>11</b>		<b>12</b>		<b>13</b>	

Examinar si la sustitución desde el punto de vista bioisotérico del anillo de benceno por un anillo de piridina o anillo indólico va a ser tolerado o podrá generar una mejora en la actividad (para mayor o menor especificidad y/o eficacia).

<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>
<b>14</b>	H	<b>15</b>		<b>16</b>	

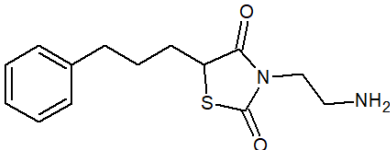
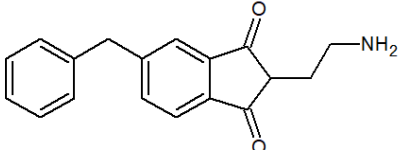
Ayuda a determinar la importancia y el rol que tiene el anillo aromático. Se procede a la sustitución del anillo aromático para determinar si la presencia del mismo es esencial o no para la proliferación celular.

#### DOMINIO 2. CORRESPONDIENTE AL GRUPO ETILAMINA

<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>R</b>	<b>ESTRUCTURA</b>
<b>17</b>		<b>18</b>		<b>19</b>	

Evalúa si la amina primaria es esencial para la actividad o si, por el contrario, la presencia de grupos con interacciones por puentes de hidrógeno que sean similares, podría mantener la misma actividad y con la misma eficacia.

### DOMINIO 3. CORRESPONDIENTE AL ANILLO DE TZD.

R	ESTRUCTURA	R	ESTRUCTURA
20		21	

Se pretende investigar el papel del doble puente exocíclico del anillo de TZD. Si la sustitución del anillo por otra estructura o, en su defecto, la eliminación del doble enlace adyacente a este anillo tiene importancia o, si es esencial para la actividad de la molécula.

### RESULTADOS DE LAS MODIFICACIONES

Los compuestos comprendidos entre 14 y 21, no mostraron ningún tipo de actividad frente a la inhibición del crecimiento celular a concentraciones superiores a 30  $\mu\text{M}$ , lo cual implica que el **anillo aromático de TZD** y el **doble puente exocíclico** son esenciales para la actividad biológica

El compuesto 15 exhibió una **inhibición del crecimiento mejorada** en comparación con el agente de referencia. Esto destaca el papel que ejerce el impedimento estérico (el efecto se produce cuando el volumen ocupado por parte de una molécula impide que otra parte de la misma interaccione): el fenilo es plano mientras que el anillo de ciclohexano no lo es ya que puede presentar diferentes conformaciones (mesa, bota u otra transición).

Adicionalmente, el anillo de **ciclopropano** presente en el compuesto 16 ha mostrado una disminución en la inhibición del crecimiento celular.

Los compuestos 2-5 cuyos sustituyentes son **donadores de electrones** ( $\text{NO}_2$ ) mostraron también una disminución de la inhibición del crecimiento celular en comparación con la molécula de referencia.

La introducción de un sustituyente tal como es la **sulfonamida** en posición *para* con respecto a 1, lleva a una pérdida total de actividad (es el caso de 9 y 10). Esto puede indicar que las interacciones proteicas debidas a este resto sulfonamida frente a las debidas a otro grupo estérico demuestra una potencia comparable a 1.

También cabe destacar la disminución en la inhibición de crecimiento celular observada con la sustitución del grupo fenilo por una **piridina** o un anillo **indólico**.

El reemplazo del grupo NH<sub>2</sub> de la etilamina por un grupo **carboxilo** o una **amina terciaria** disminuye o hace perder totalmente la actividad biológica lo que hace que la presencia de la amina primaria sea importante para la misma.

La sustitución por un grupo ácido, puede, sin embargo, mantener la actividad biológica.<sup>14</sup>

## VII. CONCLUSIONES

---

Las tiazolidinadionas son unas estructuras que, aunque fundamentalmente se utilizaban como antidiabéticos, ha quedado demostrado en múltiples estudios su acción anticancerígena

Se unen a los receptores PPAR $\gamma$ , los cuales se encuentran altamente distribuidos en el organismo y esto hace que presenten también gran cantidad de efectos secundarios por falta de especificidad de acción de las mismas que conlleva la toxicidad. Precisamente debido a estas reacciones adversas, se llevan a cabo modificaciones estructurales de las moléculas (focalizando en cada análisis diferentes partes de la misma) para intentar conseguir una acción que sea específica.

Se concluyen los estudios con que para la actividad biológica son necesarios:

- El anillo aromático de TZD junto con el doble enlace adyacente a esta estructura
- La presencia de impedimento estérico para la interacción con el receptor
- La presencia del grupo fenilo y no sustitución por anillos de piridina o indólicos
- El mantenimiento del grupo amida

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

---

1. S. Yasmin, V. Jayaprakash, "Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present" *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *126*, 879-893.
2. V. S. Jain, Dh. K. Vora, C. S. Ramaa "Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications" *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1599-1620.
3. F-Sh Chou, P-Sh Wang, S. Kulp, J. J. Pinzone "Effects of Thiazolidinediones on Differentiation, Proliferation, and Apoptosis" *Mol. Cancer. Res.* **2007**, *5*, 523-530.
4. Sudipta Saha, Lee Sun New, Han Kiat Ho, Wai Keung Chuir, Eric Chun Yong Chan. "Direct toxicity effects of sulfo-conjugated troglitazone on human hepatocytes". *Toxicology Letters* **195**, **2010**, 135-141
5. MedLine Plus: Enciclopedia Médica. Medlineplus.gov (**2017**). Diabetes Disponible: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001214.htm> [online]
6. Intramed.net (**2017**). Asociación entre diabetes y cáncer – Artículos – Intramed. Disponible: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=66352> [online].
7. V. Patil, K. Tilekar, S. Mehendale-Munj, R. Mohan, C.S. Ramaa, "Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives" *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4539-4544.
8. M. Erbach, H. Mehnert, O. Schnell, "Diabetes and risk for colorrectal cáncer" *J. Diabetes Complicat.* **2012**, *26*, 50-55.
9. Carmelo Blanquicett, Jesse Roman and C. Michael Hart. "Thiazolidinediones as anti-cancer agents". NIH Public Access. Department of Medicine, Emory University and Atlanta Veterans Affairs Medical Centers, Atlanta. *Cancer Ther.* **2008**, *6(A)*: 25-34.
10. M. Conchillo, J. Prieto, J. Quiroga, "Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) y cirrosis hepática" *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2007**, *99* (3), Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082007000300007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000300007).
11. M. Tamura, J. Gu Huan, K. M. Yamada "PTEN gene and integrin signaling in cáncer" *J. Nat. Cancer Inst.* **1999**, *91*, 1820-1828
12. R. Romagnoli, P. G. Baraldi, M. K. Salvador, M. E. Camacho, J. Balzarini, J. Bermejo, F. Estévez, "Anticancer activity of novel hybrid molecules containing 5-benzylidene thiazolidine-2,4-dione" *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 544-557.
13. X. Liu, H. Xie, Ch. Luo, L. Tong, Y. Wang, T. Peng, J. Ding, H. Jiang, H. Li, "Discovery and SAR of Thiazolidine-2,4-dione Analogues as Insuline-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Inhibitors via Hierarchical Virtual Screening" *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2661-2665.
14. K. Liu, W. Rao, H. Parikh, Q. Li, T. L. Guo, S. Grant, G. E. Kellogg, Sh. Zhang, "3-5-Disubstituted-thiazolidine-2,4-dione analogs as anticancer agents: Design, synthesis and biological characterization" *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 125-137.