



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

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

Autor: Jaime Díaz de la Pinta

Fecha: Junio 2019

Tutor: Elena de la Cuesta Elósegui

Índice

Resumen	2
Abstract	2
1. Introducción	3
2. Objetivos	6
3. Material y métodos	6
4. Resultados y discusión	6
○ Mecanismo de acción antidiabético	6
○ Estructura química de las TZD	8
○ Sitios de unión de la TZD al PPAR γ	8
○ Relación estructura-actividad (SAR)	9
○ Relación Diabetes Mellitus-Cáncer	10
○ Mecanismo de acción anticancerígeno	11
○ Dependiente de PPAR γ	11
○ Independiente de PPAR γ	12
○ Síntesis del núcleo TZD	14
○ Modificaciones estructurales	16
○ Metabolismo TZD	16
○ Reacciones adversas	17
5. Conclusiones	17
6. Bibliografía	18

RESUMEN

Los derivados de tiazolidina-2,4-dionas (TZD) son un grupo de fármacos compuestos por un anillo heterocíclico de tipo tiazol. En un principio fueron desarrollados como antidiabéticos orales para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II, aunque posteriormente se descubrió que tienen multitud de actividades terapéuticas, desde anticancerígena y antimicrobiana hasta antiinflamatoria. Es por esto que se han convertido en una estructura fundamental para el desarrollo de nuevos fármacos.

Las TZD se unen a unos receptores nucleares, los PPAR γ , distribuidos ampliamente en el organismo. Las propiedades más significativas son sus aplicaciones antihiper glucémicas al incrementar la sensibilidad a la insulina sin aumentar la secreción de dicha hormona; y anticancerígena, al frenar el avance del ciclo celular e inducir la apoptosis en las células tumorales, así como a través de otros mecanismos complejos independientes del PPAR γ .

En este trabajo de fin de grado se llevará a cabo una revisión bibliográfica sobre estos fármacos, su mecanismo de acción, síntesis, modificaciones estructurales, reacciones adversas, así como de la relación entre diabetes y cáncer, las dos principales condiciones fisiopatológicas en las que actúan.

ABSTRACT

The thiazolidine-2,4-dione derivatives (TZD) are a group of drugs composed of a thiazole-type heterocyclic ring. Initially, they were developed as oral antidiabetics for Diabetes Mellitus II treatment, although it was later discovered that they have a multitude of therapeutic activities, from anticancer and antimicrobial to anti-inflammatory. That is why they have become a fundamental structure for the development of new drugs.

The TZDs bind to nuclear receptors, the PPAR γ , widely distributed in the body. The most significant properties are its antihyperglycemic applications by increasing insulin sensitivity without increasing its secretion; and anticarcinogenic, by slowing the progression of the cell cycle and inducing apoptosis in tumor cells, as well as through other complex mechanisms independent of PPAR γ .

In this end-of-degree study, a bibliographic review will be carried out on these drugs, their mechanism of action, synthesis, structural modifications, side effects, as well as the relationship between diabetes and cancer, the two main physiopathological conditions in which they act.

1. INTRODUCCIÓN

Las **tiazolidinadionas (TZD)**, también conocidas como glitazonas, son un sistema de anillos heterocíclicos que fueron presentados en los últimos años de la década de los 90, como derivados del anillo de tiazolidina para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II (DMII).¹

Sucesivas investigaciones demostraron que se tratan de unas moléculas con una gran cantidad de aplicaciones terapéuticas: antihiper glucémica, antimicrobiana, anticancerígena, antiviral, antioxidante y antiinflamatoria, entre otras.¹

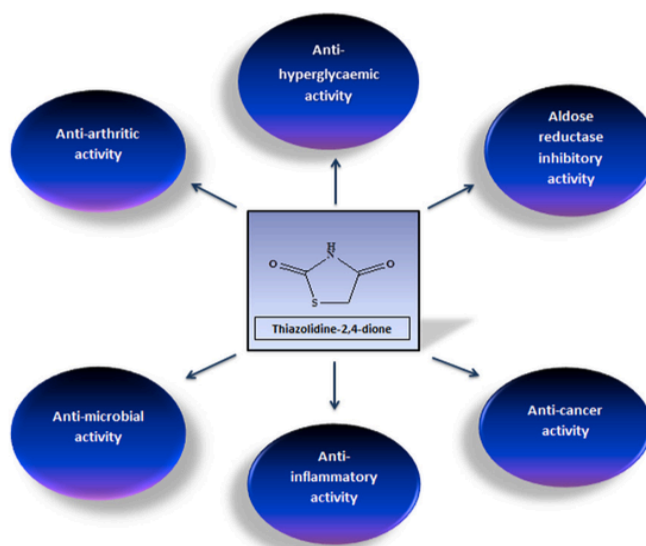


Figura 1. Estructura de tiazolidina-2,4-diona y sus múltiples actividades.

Por la importancia que tienen, en este trabajo se tratarán principalmente su actividad **antidiabética** y **anticancerígena**.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica que se caracteriza por una hiperglucemia crónica debida a defectos en la secreción de insulina, en la acción de ésta sobre los tejidos diana, o ambos.² Se trata de una de las enfermedades más prevalentes a escala mundial con 422 millones de afectados aproximadamente.³

Las personas con diabetes presentan elevados niveles de glucosa en sangre debido a la incapacidad para movilizar el azúcar desde la sangre hacia el músculo esquelético y a los adipocitos para producir energía o almacenarla. Esto se debe a que el páncreas no produce insulina en cantidades adecuadas, o a la resistencia de los tejidos a la acción de la misma.

La regulación de la glucemia se lleva a cabo gracias a dos hormonas secretadas por las células α y β de los islotes de Langerhans pancreáticos: **insulina** y **glucagón**. Cuando los valores de glucosa en sangre son elevados, las células β secretan **insulina**, hormona que aumenta la permeabilidad del hígado y músculo esquelético para favorecer la entrada de glucosa en sus

células disminuyendo los valores plasmáticos; en este caso, se promueve la glucogenogénesis (síntesis de glucógeno a partir de glucosa) para obtener así una reserva energética. Por otra parte, cuando los niveles sanguíneos de glucosa disminuyen, el páncreas secreta **glucagón**, que promueve la glucogenólisis, es decir, la degradación de glucógeno liberando unidades de glucosa a sangre, para el mantenimiento de la normoglucemia.

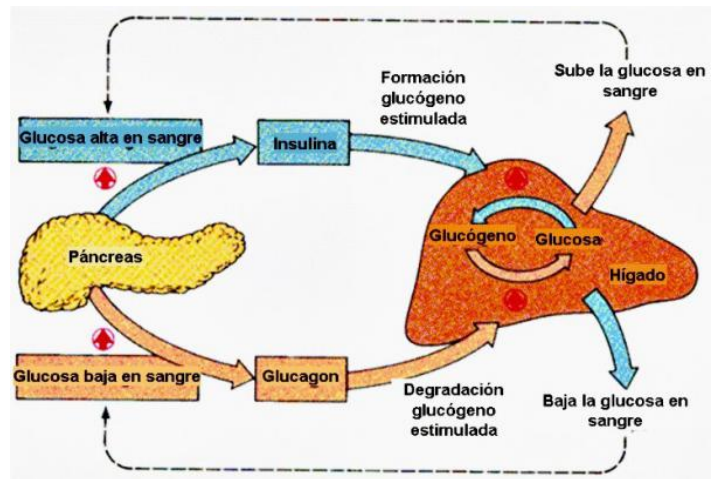


Figura 2. Regulación hormonal de la glucemia.

La diabetes puede ser secundaria a otras enfermedades, como por ejemplo a una pancreatitis crónica o a trastornos que cursan con un aumento de hormonas antagonistas a la insulina, como el síndrome de Cushing (por un aumento del cortisol) o la acromegalia (por un aumento de la hormona de crecimiento). A pesar de esto, la mayor parte de las diabetes son primarias, no están relacionadas con otras patologías.

La **American Diabetes Association (ADA)** diferencia **cuatro tipos** de diabetes, que son: diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional y diabetes secundaria a otras causas.

Los **diabéticos de tipo I** presentan una **destrucción autoinmune de las células β pancreáticas**, encargadas de la producción de insulina, por lo que son totalmente **dependientes de insulina exógena** para evitar así la hiperglucemia grave y cetoacidosis, y representan entre un 5-10 % del total.⁴ Este tipo de diabetes suele afectar a niños, adolescentes y adultos jóvenes. La destrucción de las células β lleva consigo un aumento de los niveles de glucosa y aparecen los síntomas de la deficiencia de insulina: polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso.

Por otra parte, los **diabéticos de tipo II** representan el 90-95% restante, y en ellos existe una **deficiente secreción y/o acción de la insulina**. Es mucho más común y está muy relacionada con la obesidad, dislipemias, hábitos de vida no saludables, entre otros factores.

Suele aparecer mayoritariamente en personas de edad adulta, afectando a entre un 6% y un 20% de la población en países desarrollados, las cuales tienen mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, retinopatías, alteraciones renales y daños en el sistema nervioso.²

En este tipo de diabetes, el riesgo de cetoacidosis es menor que en la de tipo I, aunque las consecuencias clínicas a largo plazo son similares. El objetivo de la terapia es también evitar la hiperglucemia, pero en este caso los pacientes **no son siempre insulino-dependientes**, su tratamiento farmacológico se basa en **hipoglucemiantes orales**, a los que deben añadirse modificaciones en la dieta, ejercicio físico y reducción del peso corporal, con el fin de

disminuir la resistencia a la insulina. Si con la progresión de la enfermedad se va deteriorando la función de las células β pancreáticas, será necesario incorporar insulina exógena para alcanzar niveles adecuados de glucosa en plasma.

En cuanto a la **diabetes gestacional**, se trata de una intolerancia a los glúcidos producida por **primera vez durante la gestación**, que puede ocasionar problemas como macrosomía fetal, distocia de hombros y/o hipoglucemia neonatal. Esta última se debe a que el recién nacido, acostumbrado a producir insulina en grandes cantidades para soportar los elevados niveles de glucosa plasmáticos de la madre, puede tardar unos días en reducir la producción pancreática de insulina, manifestándose así una hipoglucemia neonatal.⁵

Las **TZD** se emplean en el **tratamiento de la DMII** en combinación **con otros antidiabéticos orales**. Esta terapia combinada permite mantener unos niveles adecuados de glucosa en sangre, especialmente cuando el control glucémico es insuficiente a pesar de la administración de la dosis máxima tolerada de otros antidiabéticos, tales como metformina o sulfonilureas.²

Clases de medicamentos	Mecanismo de acción
Sulfonilureas: glimepirida, glipizida, gliburida	Estimulan la secreción de insulina
Glinidas: repaglinida, nateglinida	Estimulan la secreción de insulina
Biguanidas: metformina	Disminuye la producción hepática de glucosa
Tiazolidinadionas: pioglitazona	Disminuyen la resistencia a la insulina al unirse a los PPAR γ en el músculo, hígado y tejido adiposo
Inhibidores de la α-glucosidasa: acarbosa, miglitol	Disminuyen la absorción de glucosa
Inhibidores de la dipeptidilo peptidasa 4: alogliptina, sitagliptina, linagliptina, saxagliptina	Incrementan la liberación de insulina dependiente de glucosa Disminuyen la secreción de glucagón
Miméticos de la incretina: exenatida, liraglutida	Incrementan la liberación de insulina dependiente de glucosa Disminuyen la secreción de glucagón Enlentecen el vaciamiento gástrico Incrementan la saciedad
Inhibidores SGLT2: canagliflozina, dapagliflozina	Incrementan la excreción urinaria de glucosa

Figura 3. Resumen de los medicamentos orales que se emplean para tratar la diabetes.⁵

2. OBJETIVOS

Los objetivos principales de este trabajo son:

1. Elaborar una revisión bibliográfica del mecanismo de acción antidiabético de las TZDs, así como de su estructura química, sitios de unión al PPAR γ y relación estructura-actividad (SAR).
2. Conocer la relación existente entre la Diabetes Mellitus tipo II y el Cáncer, así como el mecanismo de acción anticancerígeno de las TZDs.
3. Comentar la síntesis del núcleo de TZD en el laboratorio y sus posibles modificaciones estructurales.
4. Evaluar el metabolismo de las TZDs y sus reacciones adversas más frecuentes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para elaborar esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda rigurosa en diferentes bases de datos con el fin de obtener así artículos científicos actualizados y relacionados con el tema en el que se centra este trabajo.

Las bases de datos empleadas para la búsqueda han sido Pubmed, Scifinder y Google scholar. Algunos de los artículos escogidos pertenecen a revistas científicas como *Bioorganic and Medicinal Chemistry* y *European Journal of Medicinal Chemistry*, entre otras.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de estos artículos en las bases de datos han sido: “Thiazolidine-2,4-diones”, “Diabetes”, “Antidiabetic”, “Cancer”.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Mecanismo de acción antidiabético

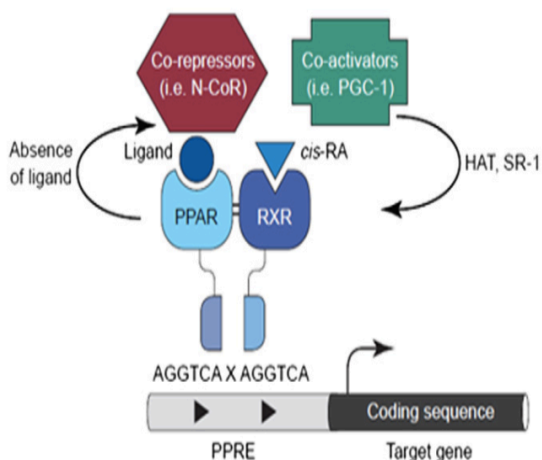


Figura 4. Unión de TZD (ligando) al PPAR γ y la cascada desencadenada.

El mecanismo de acción de las TZDs se basa en que son **agonistas PPAR γ (Receptores Activados por Proliferación del Peroxisoma)**, una subfamilia de receptores nucleares distribuidos por el organismo, son factores de transcripción que se encargan de la regulación de la expresión de genes. Al actuar como ligandos sobre estos receptores nucleares, inducen la transcripción de numerosos genes del metabolismo lipídico y tienen como consecuencia una disminución de la glucosa plasmática y un aumento de la glucosa en el músculo esquelético.

La unión del ligando (TZDs) a la región específica del **PPAR γ** produce el desplazamiento de los **corepresores**, la translocación del receptor al núcleo y su **heterodimerización** con otro receptor nuclear, el receptor de retinoides X (**RXR**). El receptor activado se une a secuencias del **DNA** específicas (PPREs o elementos de respuesta a proliferadores peroximales) estimulando de este modo su transcripción; y recluta proteínas **coactivadoras** (como la PGC-1) que proporcionan una actividad biológica esencial para obtener un compuesto activo.⁶

Como se puede observar en la **figura 5**, las TZDs disminuyen la lipólisis y los ácidos grasos libres protegiendo a las células β , y además:

- **Disminuyen la expresión del TNF α** (factor de necrosis tumoral alfa) en el tejido adiposo, que se encontraba aumentado en aquellos pacientes con DMII que presentan resistencia a la insulina. De esta manera bloquea los efectos inhibitorios del TNF α en la sensibilidad a la insulina, así como la lipólisis producida por el mismo.
- **Disminuyen la expresión de leptina**, aumentando así la secreción de insulina por las células β pancreáticas.
- **Aumentan la expresión de adiponectina**, aumentando así la sensibilidad a la insulina en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético.⁷

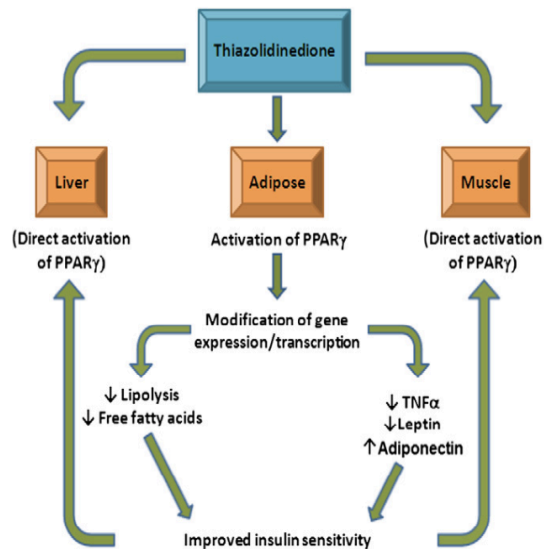


Figura 5. Mecanismo de acción de TZDs.

Hasta ahora, han sido identificadas **tres isoformas de PPAR**: PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , codificadas por distintos genes. La estructura de estos receptores ha sido estudiada mediante cristalografía de rayos X. Además, dentro de los PPAR γ existen también tres isoformas: PPAR γ 1, PPAR γ 2 y PPAR γ 3. El primero y el tercero son similares, mientras que el PPAR γ 2 tiene 30 residuos de aminoácidos extra que le proporcionan una mayor potencia transcripcional.⁶

Los PPAR γ son más abundantes en el tejido adiposo que en el músculo esquelético o en el hígado. Por ello, las TZDs **ejercen su acción** sensibilizante de insulina aumentando la expresión de los PPAR γ **fundamentalmente en el tejido adiposo**; esto hace que aumenten los adipocitos y la masa de tejido adiposo subcutáneo. Se produce un incremento de la absorción y almacenamiento de ácidos grasos al aumentar la transcripción de la proteína transportadora de ácidos grasos y la acil-coenzima A sintetasa.

La disminución de los niveles circulantes de ácidos grasos libres protege a las células β , al hígado y al músculo esquelético de sus efectos tóxicos, **mejorando así la sensibilidad a la insulina**.⁸

El concepto de sensibilizadores de insulina surgió con el descubrimiento de las TZD. En 1982 **Takeda**, la industria farmacéutica más grande de Japón, mientras buscaba un agente para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos, descubrió el compuesto AL-294, el cual no tenía estructura de TZD, pero a partir de éste mediante modificaciones estructurales se llegó a AL-321, que sí tenía ya el anillo de tiazolidinadiona, y que precedió a la **ciglitazona**, molécula capaz de **disminuir los niveles de glucosa sin aumentar la secreción de insulina**, solo aumentando la sensibilidad a la misma. Además, disminuye los niveles de insulina en casos de hiperinsulinemia.

Esto supuso un gran avance en el tratamiento de la DMII, y dio lugar al descubrimiento de sucesivos derivados de TZD y otros heterociclos sensibilizadores de insulina, muy diferentes a los antidiabéticos orales descubiertos hasta entonces.

Estructura química de las TZD

La estructura química de las tiazolidinadionas se basa en un anillo heterocíclico de cinco miembros: **tres carbonos, un azufre y un grupo amino**. Este heterociclo presenta dos grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4. La actividad de estos compuestos radica en este anillo, y a él se irán incorporando estructuras para mejorar su unión al PPAR γ y potenciar su acción. Este núcleo puede ser sustituido tanto en la posición 5 libre, como en la posición 3, donde se encuentra un átomo de nitrógeno con un hidrógeno, el cual puede liberar en forma de protón confiriéndole a esta molécula la propiedad de ácido débil con un pKa de 6,82.

En condiciones normales sin sustituciones, este compuesto es un sólido cristalino de color blanquecino, con un peso molecular de 117,125 gramos/mol; un punto de fusión de entre 120-122 °C y punto de ebullición de 306 °C, y se caracteriza por ser altamente irritable, por lo que se necesita una manipulación muy cuidadosa en el laboratorio.⁹

Sitios de unión de la TZD al PPAR γ

La cristalografía de rayos X ha permitido analizar la estructura del PPAR γ -LBD (dominio de unión al ligando) unido a un derivado de TZD y así conocer que estas moléculas se sirven principalmente de cuatro estrategias para unirse al PPAR γ :

1. **Una región hidrofílica o catiónica**, donde la molécula forma enlaces de hidrógeno con residuos de aminoácidos del receptor.
2. **Una región de unión plana** con un anillo aromático que proporciona interacciones π - π con el receptor.
3. Un elemento importante es el **átomo de oxígeno del éter**, que establece enlaces de hidrógeno con el receptor. Además, la superposición exacta de este átomo ayuda a que la región lipofílica terminal adopte una disposición espacial esencial para su actividad.
4. **Una región lipofílica**, donde es más importante el efecto estérico que las interacciones hidrofóbicas con el receptor. Este sitio es esencial y se han realizado muchas

modificaciones en él con el fin de desarrollar fármacos antihiper glucémicos más potentes.⁸

Relación estructura-actividad (SAR)

Utilizando la **ciglitazona** se realizaron modificaciones en su estructura para intentar conseguir un fármaco con **mayor potencia antidiabética**. Con estos estudios se concluyó que:

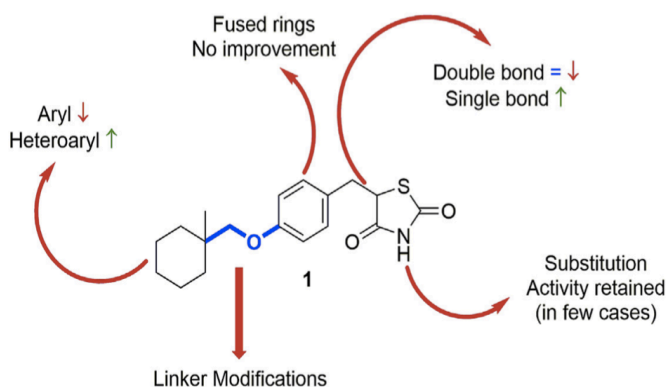
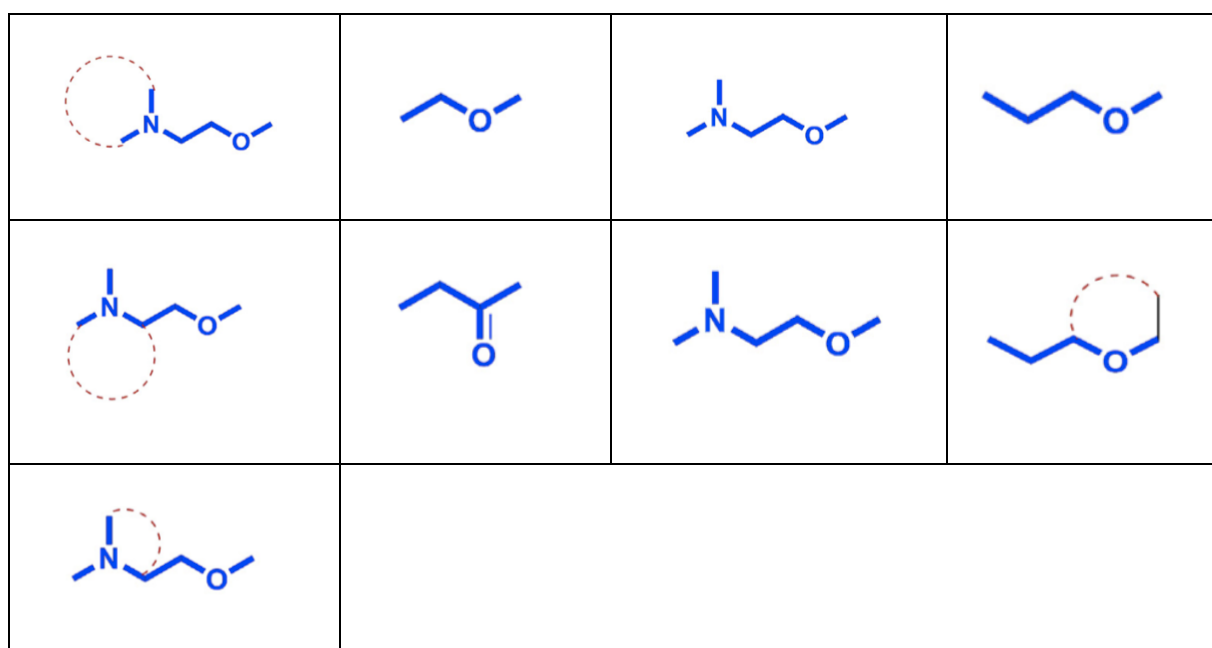


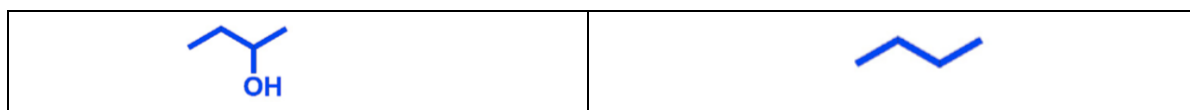
Figura 6. Modificaciones estructurales a partir de la ciglitazona.

- **Sustituciones** en el átomo de **nitrógeno** del anillo de TZD mantuvieron la actividad en pocos casos y con una menor potencia.
- Un doble enlace adyacente al anillo de TZD mantiene o incluso disminuye la actividad antiabética, mientras que el **enlace sencillo** la aumenta.
- La existencia de **anillos fusionados** en la molécula **no mejora** su actividad.
- En la región lipofílica, la presencia de **anillos heterocíclicos** aumenta la actividad.
- La mayor parte de las modificaciones se llevaron a cabo en la **región de unión** (oximetil en el caso de la ciglitazona) de la bencil-TZD con la cabeza lipofílica. Se obtuvieron estructuras que incrementaban la actividad (**A**), mientras que otras la disminuían (**B**).¹⁰

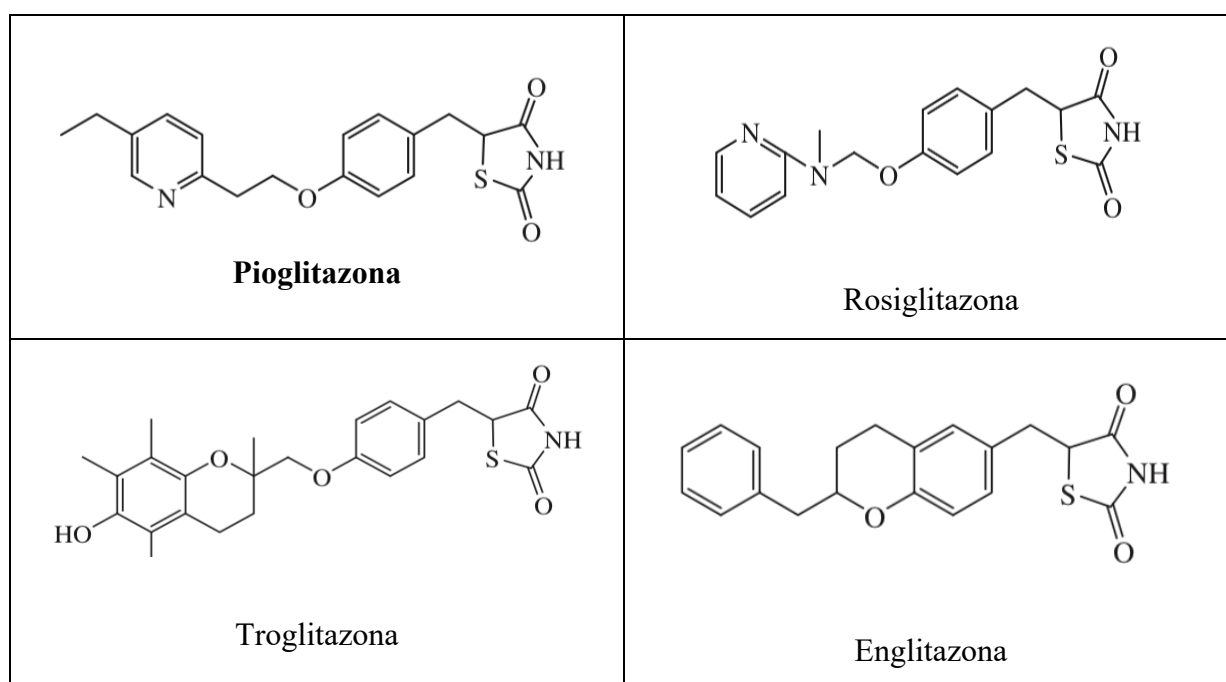
(A) Estructuras en la región de unión que proporcionan mayor potencia antidiabética.



(B) Linkers que disminuyen la actividad antidiabética.



Todas estas variaciones produjeron distintas moléculas, que se desarrollaron para evaluación clínica, como la **pioglitazona**, **rosiglitazona**, **troglitazona** y **englitazona**.



Sin embargo, algunas de ellas no fueron aprobadas para uso clínico, como la englitazona y ciglitazona; otras fueron **retiradas del mercado**, como la troglitazona por problemas de hepatotoxicidad en el año 2000, o la rosiglitazona por su cardiotoxicidad en el 2010. Por tanto, **la única TZD** que se encuentra actualmente en el mercado es la **pioglitazona**.

Relación DMII – Cáncer

Existe una fuerte evidencia de que las personas con DMII tienen **mayor riesgo** de sufrir diferentes tipos de **cáncer**. Los mecanismos que lo producen no están claros, aunque la hipótesis más mantenida indica que la resistencia a la insulina con la hiperinsulinemia secundaria puede tener un efecto mitogénico al activar el receptor del **factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)**.¹¹ Dicho receptor se encuentra sobreexpresado en los cánceres humanos. Se debe tener en cuenta que la insulina se produce en las células β pancreáticas y es transportada hacia el hígado por la vena porta; por lo que ambos órganos están expuestos a elevadas concentraciones de esta hormona.¹²

Se han realizado muchos meta-análisis con el fin de obtener una relación entre ambas patologías, dando como resultado que **la diabetes aumenta el riesgo de cáncer de mama, endometrio, vejiga, hígado, colorrectal y pancreático, y disminuye el riesgo de cáncer de próstata.**¹¹ Lo que aún no se conoce es si dicha relación es **directa**, es decir, debida a la hiperglucemia; o **indirecta**, debida a factores de riesgo comunes a ambas patologías como por ejemplo la obesidad. También se ha valorado si el tratamiento farmacológico para controlar los niveles de glucosa durante tiempos prolongados y la duración de la diabetes puede relacionarse con dicho riesgo.

Los factores de riesgo comunes a la diabetes y al cáncer son la edad, sexo, alimentación, obesidad, ejercicio, tabaquismo y alcohol.¹²

Mecanismo de acción anticancerígeno de las TZD

Mientras que los avances en cirugía y radioterapia han experimentado un gran desarrollo en los últimos años por la mayor incidencia del cáncer, el concepto de la quimioterapia sistémica, específica para células cancerígenas y libre de efectos adversos, sigue siendo algo que mejorar. Muchos estudios tanto in vitro como in vivo han demostrado la eficacia de las tiazolidinadonas en la supresión de tumores.¹³

Las **TZDs** ejercen su acción anticancerígena a través de dos mecanismos principales: **dependiente** de PPAR γ o **independiente** de PPAR γ .

1. Mecanismo dependiente de PPAR γ .

Las TZDs se unen al PPAR γ activándolo, produciendo su heterodimerización con el receptor de retinoides X (RXR), seguido del reclutamiento de coactivadores y la disociación de los correpresores, provocando en último lugar dos efectos, que son la **apoptosis** y la **detención del crecimiento**.

1.1. Apoptosis o muerte celular programada

Se lleva a cabo a través de dos acciones que se dan al mismo tiempo: el aumento de proteínas pro apoptóticas como la p53, la BAD y PTEN, y la disminución de las proteínas anti-apoptóticas como la Bcl-2/Bclx y survivina.¹⁴

La molécula p53 es un supresor de tumores que evita el crecimiento de células anormales. En células sanas, p53 es apenas detectable; en cambio, la mayoría de las células tumorales presentan acumulación de p53.

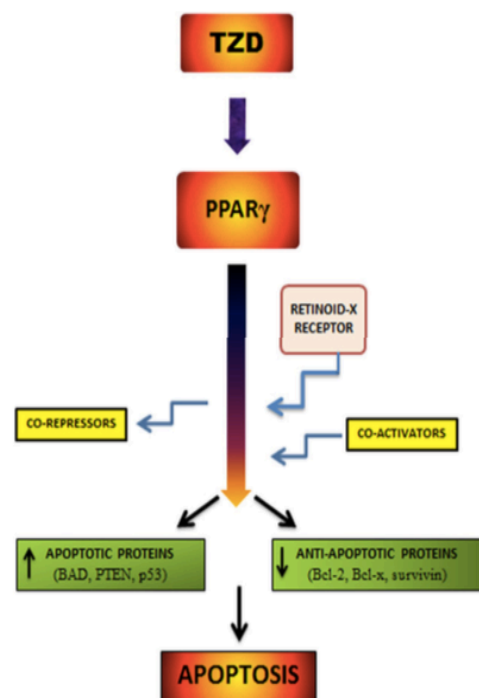


Figura 7. Mecanismo de apoptosis inducida por TZD.

La proteína PTEN es supresora de tumores, se expresa también cuando existe daño celular, bloqueando la supervivencia de la célula mediante p53.

PTEN se une a p53 favoreciendo su estabilidad e impidiendo la actividad inhibitoria de MDM2 (regulador negativo de la p53); de este modo, p53 se mantiene activa para llevar a cabo la apoptosis y así se protege la integridad tanto genómica como cromosómica de la célula y del tejido.

1.2. Detención del crecimiento celular

Se produce mediante acción directa sobre el ciclo celular. La activación del receptor PPAR γ al unirse la TZD hace que disminuyan los niveles de proteína ciclina activada que regula la progresión del ciclo celular, frenando por tanto el avance de dicho ciclo. Estas ciclinas son Cd1, Cdk4, Ciclina E, Cd2 y CDK2.

Además, las TZDs aumentan los niveles de las proteínas p21 y p27, inhibidoras de dichas ciclinas, produciendo la detención del ciclo celular.¹⁵

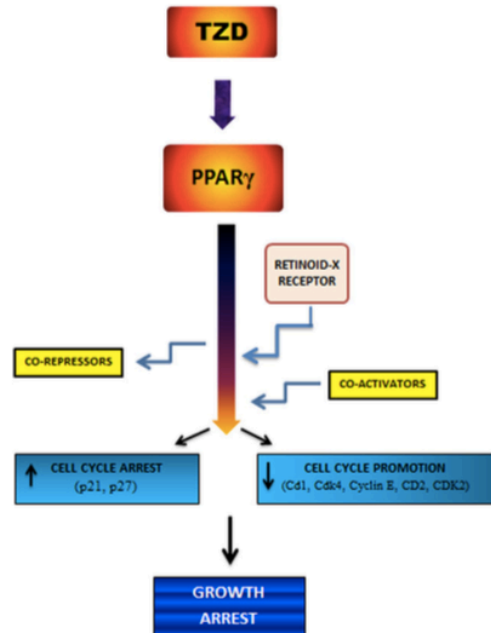


Figura 8. Mecanismo de detención del crecimiento inducido por TZD.

2. Mecanismo independiente de PPAR γ .

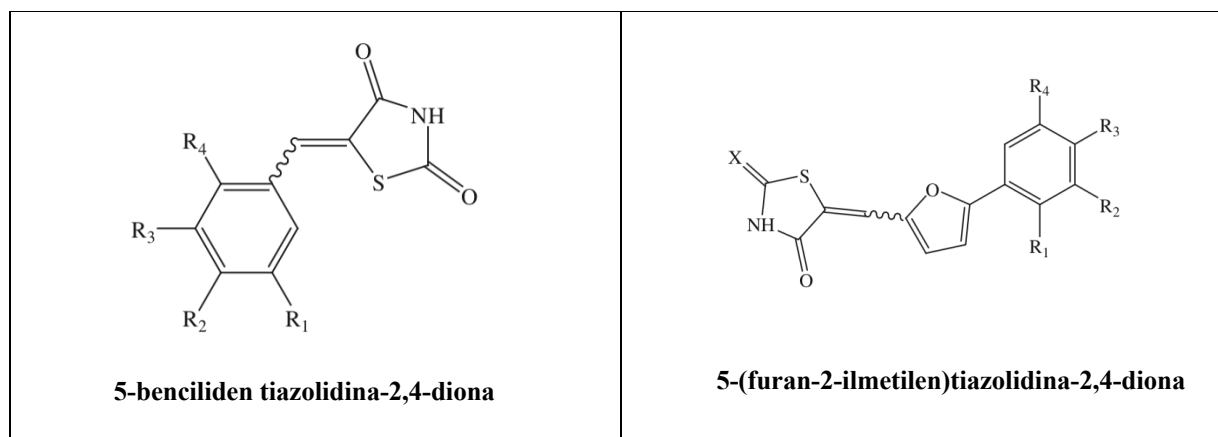
Las TZDs ejercen también sus efectos sobre otros receptores, como son:

2.1. Receptor del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1R).

Este receptor tirosina quinasa tiene un **papel importante en el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis**. Aunque está muy relacionado con el receptor de insulina (IR), tiene una función diferente a éste, que se encargaba de la homeostasis de la glucosa.

Como se ha dicho anteriormente, el IGF-1R se encuentra sobreexpresado en cánceres humanos, siendo responsable de la tumorigénesis. La señalización de este receptor conlleva la activación de la vía PI3K y Raf.¹⁶

Con el fin de obtener moléculas antitumorales se han desarrollado **inhibidores potentes y selectivos del IGF-1R**, como son los derivados 5-benciliden tiazolidina-2,4-diona y los 5-(furan-2-ilmetilen)tiazolidina-2,4-diona.



2.2. Histona desacetilasa (HDAC).

Se han sintetizado moléculas con el anillo de TZD capaces de **inhibir a la histona desacetilasa**, siendo utilizadas como agentes quimioterápicos para el cancer hepático.

Todas ellas tienen la estructura siguiente:

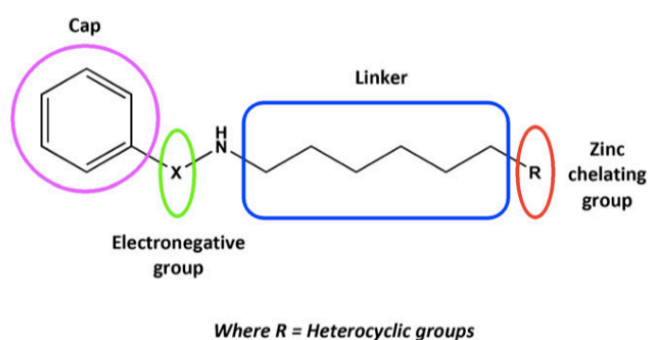
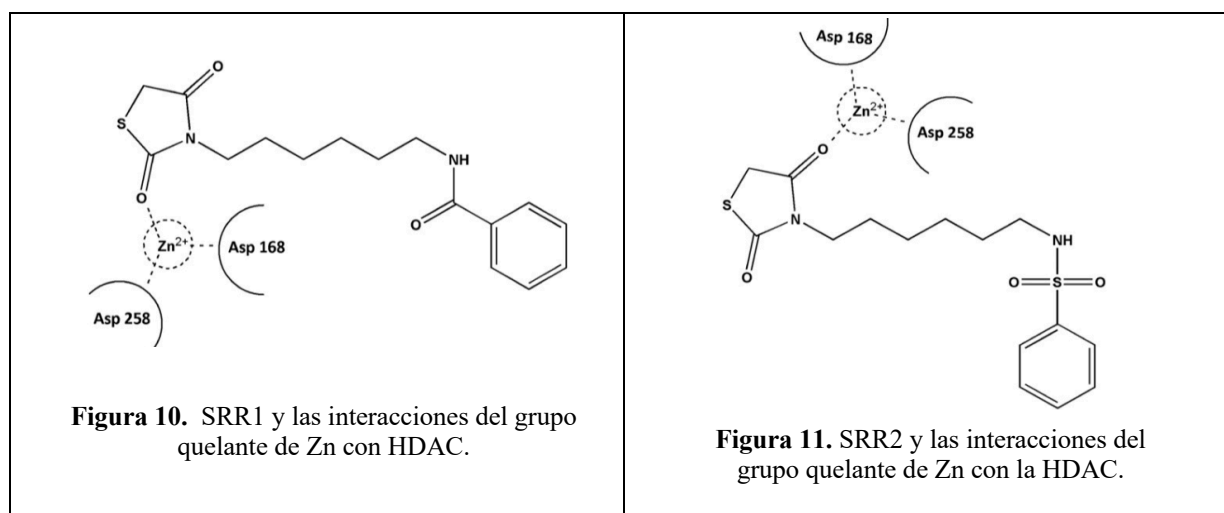


Figura 9. Estructura general de los inhibidores de la histona desacetilasa.

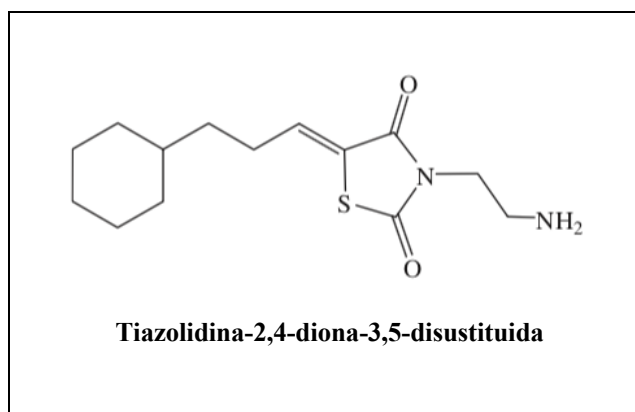
Las dos moléculas que mostraron mayor afinidad para inhibir a dicha enzima son la N-(6-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)hexil)benzamida (SRR1) y la N-(6-(2,4-dioxotiazolidin-3-il)hexil)benzenosulfonamida (SRR2).¹⁷



2.3. Cascadas RAF/MEK/ERK y PI3/AKT

Estas vías de señalización son responsables del crecimiento y supervivencia de las células tumorales. Por ello, en 2012 se buscó una estrategia para desarrollar moléculas anticancerígenas basándose en **inhibidores de estas rutas**. Se trata de las tiazolidina-2,4-dionas-3,5-disustituidas.¹⁸

Tras diversas modificaciones presentó los siguientes, que mostraron unos mejores efectos antiproliferativos:



Síntesis del núcleo de TZD

Se pueden seguir diferentes procedimientos con el fin de obtener el núcleo de tiazolidina-2,4-diona. Algunos de ellos son los siguientes:

1. A partir de sulfuro de carbonilo, una amina primaria e hidróxido de potasio, se consigue un alquilcarbamoato que se hace reaccionar con ácido cloroacético. La ciclación del intermedio obtenido da lugar al núcleo de TZD.¹⁹

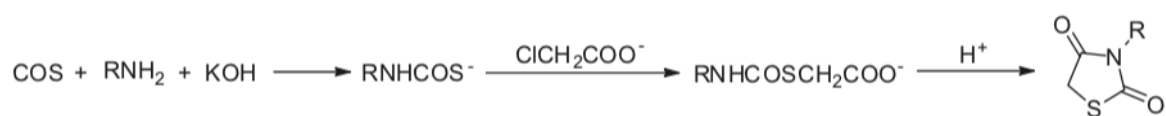


Figura 12. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando tiocarbamato y ácido cloroacético.

2. El protocolo más usado consiste en un reflujo de ácido cloroacético y tiourea durante 12 horas, que da lugar al intermedio 2-imino-4-tiazolidinona, obteniéndose por hidrólisis el núcleo de TZD.²⁰

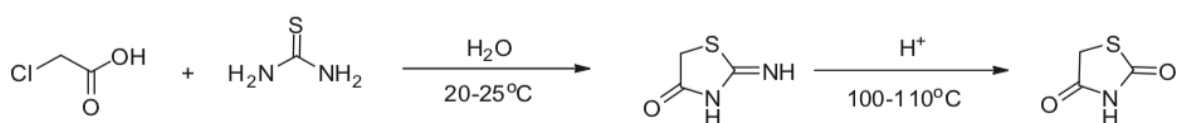


Figura 13. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando ácido cloroacético y tiourea.

3. La reacción anterior puede ser llevada a cabo utilizando un microondas, con el fin de acelerar el proceso y aumentar el rendimiento. Los reactivos e intermedios son los mismos, obteniéndose finalmente el núcleo de TZD.²¹

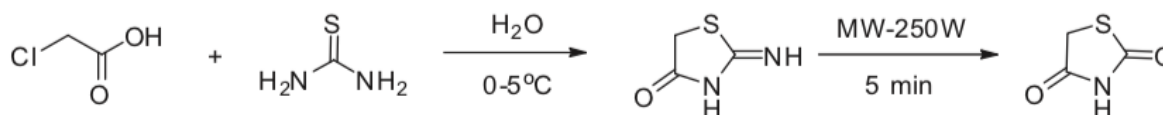


Figura 14. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona en microondas a partir de ácido cloroacético y tiourea.

4. Otro método de obtención se basa en la reacción de tiosemicarbazona de acetona con el éster del ácido cloroacético en presencia de una base (etóxido sódico). El intermedio en este caso es la 2-hidrazino-4-tiazolidinona, que mediante una hidrólisis suave con HCl diluido da lugar al núcleo de TZD.²²

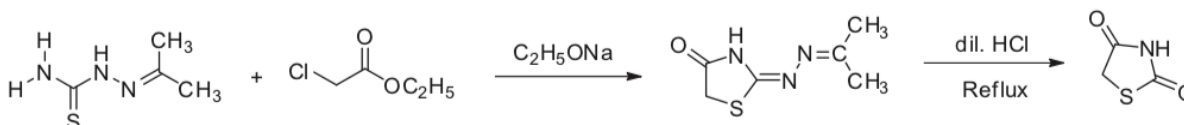


Figura 15. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona utilizando tiosemicarbazona, el éster del ácido cloroacético y etóxido sódico.

5. El último protocolo consiste en la reacción entre cloracetato de etilo y tiocianato potásico (nucleófilo). El intermedio se acidifica con HCl diluido obteniéndose el núcleo de TZD.²³

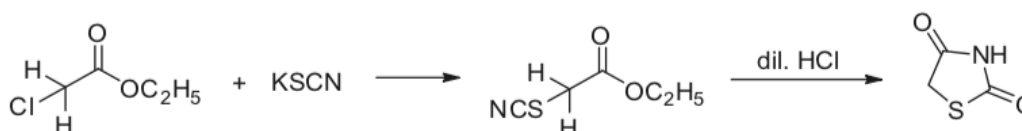


Figura 16. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona utilizando cloracetato de etilo y tiocianato potásico.

Modificaciones estructurales

Los derivados de TZD se obtienen añadiendo radicales en varias posiciones del núcleo: en la posición 3, donde se encuentra el grupo -NH, y la posición 5, que es un grupo -CH₂.²⁴

1. Modificaciones en el grupo -NH

Se realizan mediante reacciones de alquilación, utilizando haluros de alquilo o de arilo en un medio básico, como por ejemplo carbonato potásico, ioduro de tetrabutilamonio e hidruro sódico. Se emplean disolventes como la acetona o DMF.²⁵



Figura 17. Sustitución del -NH por un grupo alquilo o arilo.

2. Modificaciones en el grupo -CH₂

La condensación tipo *Knoevenagel* permite la obtención de estos derivados. Esta se basa en la reacción con aldehídos o cetonas. Con aldehídos se usa piperidina en pequeñas cantidades y etanol o metanol como disolvente, mientras que con cetonas se usan distintos acetatos en tolueno o acetato de etilo.²⁶

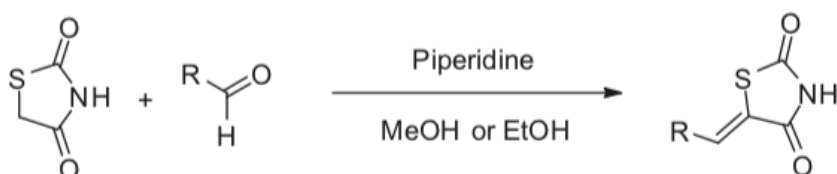


Figura 18. Condensación de *Knoevenagel* de la TZD con un aldehído.

Metabolismo de las TZD

Las TZD son metabolizadas a partir de los citocromos CYP3A4 y CYP2C8 en diferentes etapas, como las reacciones de fase I de oxidación en las que se rompe el heterociclo o reacciones de fase II como glucoronidación y sulfatación. En dichas reacciones se generan metabolitos que son los responsables de la hepatotoxicidad asociada a algunos de estos fármacos, como es el caso de la troglitazona, fármaco retirado en el año 2000 por el descubrimiento de numerosos casos de insuficiencia hepática.²⁷

Reacciones adversas de las TZD

Como se ha mencionado anteriormente, a lo largo de estos años se han desarrollado numerosas TZD, aunque solo tres han sido autorizadas para su comercialización, y dos de éstas han sido retiradas del mercado por sus efectos hepatotóxicos (troglitazona) y cardiotoxicos (rosiglitazona). La única TZD que se encuentra en el mercado es la **pioglitazona** (Actos®).

Sus efectos adversos más frecuentes son aumento de peso, retención de líquidos y riesgo de fracturas óseas:

- **Aumento de peso:** El motivo puede ser la retención de líquidos y el aumento de la masa corporal. Las TZDs promueven la redistribución de ésta última, acumulándose la grasa en el tejido subcutáneo y disminuyendo los depósitos viscerales que tienen un mayor impacto en la salud y se asocian a problemas cardiovasculares. En un estudio clínico en el que se administró a pacientes una dosis de rosiglitazona de 8 mg/día durante 26 semanas, se obtuvo un aumento medio de peso de 3.1 kg cuando se administraba como monoterapia, un aumento de 1.8 kg cuando se combinaba con sulfonilureas, 2.1 kg con metformina y hasta 5.4 kg cuando lo hacía junto con insulina. Un aumento de peso similar se obtuvo en los estudios realizados con pioglitazona.²⁸
- **Retención de líquidos:** La terapia con TZDs puede producir en algunos casos edemas periféricos, debidos a la mejora de la vasodilatación mediada por insulina y la inhibición de vasoconstrictores como la endotelina-1, así como por el incremento en la producción de VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular).²⁹
- **Riesgo de fracturas óseas:** En pacientes con DMII tratados con estos fármacos se ha visto que las TZDs aumentan el riesgo de fracturas óseas, por lo que deben ser utilizadas con precaución, especialmente en mujeres, debido a la mayor incidencia de osteoporosis en estas al disminuir los estrógenos en la menopausia.³⁰

5. CONCLUSIONES

Los derivados de tiazolidinadiona, que surgieron como fármacos antidiabéticos, han resultado tener multitud de aplicaciones terapéuticas, destacando entre ellas la actividad anticancerígena.

Estas moléculas empleadas en el tratamiento de la DMII han supuesto un gran avance, dando lugar a un nuevo concepto, los fármacos sensibilizadores de insulina.

Debido a los resultados negativos obtenidos en algunos casos, como la toxicidad hepática de la troglitazona, y a los efectos adversos como el riesgo de fracturas óseas o el aumento de peso, se han realizado distintas modificaciones estructurales sobre los derivados de estos anillos heterocíclicos.

Además, se han llevado a cabo numerosos estudios sobre los mecanismos por los que las TZDs tienen actividad anticancerígena, obteniéndose dos acciones principales, la detención del crecimiento celular y la inducción de la apoptosis en células tumorales.

Para concluir, la investigación sigue en marcha con el fin de desarrollar nuevos fármacos con el anillo de TZD que presenten una mayor efectividad y menores efectos adversos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. M. J. Naim, Md. J. Alam, S. Ahmad, F. Nawaz, N. Shrivastava, M. Sahu, O. Alam “Therapeutic journey of 2,4-thiazolidinediones as a versatile scaffold: An insight into structure activity relationship” *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *129*, 218-250.
2. R. L. Sawant, S. T. Gade “Synthesis and pharmacological evaluation of 2,4-thiazolidinediones as antidiabetic agents” *World J. Pharm. Res.*, **2018**, *73*, 469-476.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. **2016**. Información disponible en www.who.int/diabetes/global-report/es/.
4. A. R. Saltiel “New perspectives into the Molecular Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes” *Cell Press*. **2001**, *104*, 517-529.
5. K. Whalen, R. Finkel, T. A. Panavelil “Farmacología” Lippincott Illustrated Reviews Series, 6ª ed. , **2016**.
6. N. Thangavel, M. A. Bratty, S. A. Javed, W. Ahsan, H. A. Alhazmi “Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Using Thiazolidinediones: Strategy for Design of Novel Antidiabetic Drugs” *Int. J. Med. Chem.* **2017**, 1-20.
7. M. Diamant, R. J. Heine “Thiazolidinediones in Type 2 Diabetes Mellitus” Review Article Department of Endocrinology, Diabetes Centre, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands. *Curr. Cli. Evi.* **2003**, *63*, 1373-1405.
8. V. S. Jain, Dh. K. Vora, C. S. Ramaa “Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications” *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1599-1620.
9. National Center of Biotechnology information. Pubchem, Open Chemistry Database. Actualizado el 13/05/2017. Creado el 25/03/2005. Información disponible en https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4-thiazolidinedione#section=Top
10. S. Yasmin, V. Jayaprakash, “Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present” *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 879-893.
11. H. Noto, K. Osame, T. Sasazuki, M. Noda “Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus” *Journal of Diabetes and Its Complications.* **2010**, *24*, 345-353.
12. Intramed.net (**2017**). Asociación entre diabetes y cáncer – Artículos – Intramed. Disponible: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=66352> [online].
13. Blanquicett, C.; Roman, J.; Hart, C. M. *Cancer Ther.* **2008**, *6(A)*, 25-34.
14. F. S. Chou, P. S. Wang, S. Kulp, J. Pinzone, *J. Mol. Cancer. Res.* **2007**, *5*, 523-530.
15. S. Wei, J. Yang, S.-L. Lee, S. Kulp, C.-S. Chen, *Cancer Lett.* **2009**, *276*, 119-124

16. X. Liu, H. Xie, C. Luo, L. Tong, Y. Wang, T. Peng et al. "Discovery and SAR of Thiazolidine-2,4-dione Analogues as Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-R1) Inhibitors via Hierarchical Virtual Screening" *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2661-2665.
17. R. Mohan, A. K. Sharma, S. Gupta, C. S. Ramaa, *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1156-1165.
18. K. Liu, W. Rao, H. Parikh, Q. Li, T. L. Guo, S. Grant, G. E. Kellogg, S. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 125-137.
19. S. Kallenberg, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 316-331.
20. O. Bozdogan, G. Ayhan-Kilcigil, M. Tuncbilek, R. Ertan, *Turk. J. Chem.* **1999**, *23*, 163-169.
21. B. R. Prashantha Kumar, A. W. Patel Viral, R. Vadivelan, M. N. Satish Kumar, M. J. Nanjan, *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 2689-2701.
22. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Trans.* **1920**, *117*, 4-11.
23. W. Heintz, *Eur. J. Org. Chem.* **1865**, *136*, 213-223.
24. N. Chadha, M. S. Bahia, M. Kaur, O. Silakari, "Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions" *Bior. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2953-2974.
25. Li, Q.; Al-Ayoubi, A.; Guo, T.; Zheng, H.; Sarkar, A.; Nguyen, T.; Eblen, S.T.; Grant, S.; Kellogg, G. E.; Zhang, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6042-6046.
26. Y. M. Ha, Y. J. Park, J.-A. Kim, D. Park, J. Y. Park, H. J. Lee, J. Y. Lee, H. R. Moon, H. Y. Chung, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 245-252.
27. L. Azoulay, H. Yin, K. B. Fillion, J. Assayag, A. Majdan, M. N. Pollak, S. Suissa, *BMJ* **2012**, *344*, e3645.
28. HE. Lebovitz Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on society. *Diabetes Metab. Res. Rev* **2002**; *18* Suppl. 2; S23-9
29. M. Emoto, T. Anno, Y. Sato, et al. "Troglitazone treatment increases plasma vascular endothelial growth factor in diabetic patients and its mRNA in 3T3-L1 adipocytes." *Diabetes* **2001**; *50*(5): 1166-1170.
30. D. Wolverson, M. M. Blair "Fracture risk associated with common medications used in treating type 2 diabetes mellitus" *Am. J. Health-Syst Pharm.* **2017**, *74*, 1143-1151.