



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO:

**DISEÑO DE FÁRMACOS BASADO EN LA
ESTRUCTURA DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONA**

Autor: PAULA ANA GARCÍA RODRÍGUEZ

Fecha: JUNIO 2020

Tutor: CARMEN PEDREGAL FREIRE

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. RESUMEN | 3 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 3. OBJETIVOS | 6 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 6 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 6 |
| 5.1 PROPIEDADES QUÍMICAS | 6 |
| 5.2 SÍNTESIS DEL NÚCLEO DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONA (TZD)..... | 8 |
| 5.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE TZD..... | 9 |
| 5.3.1 Sustituciones en la posición -NH del núcleo de TZD | 10 |
| 5.3.2 Sustitución en la posición -CH ₂ del núcleo TZD | 10 |
| 5.4 ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA DE LAS TZDs..... | 11 |
| 5.5 ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA..... | 15 |
| 5.5.1 Mecanismos de acción dependientes de PPAR γ | 15 |
| 5.5.2 Mecanismos de acción independientes de PPAR γ | 16 |
| 5.6 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA..... | 17 |
| 6. CONCLUSIONES | 19 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 19 |

1. RESUMEN

La tiazolidina-2,4-diona (TZD) es un farmacóforo de gran importancia en el descubrimiento de fármacos, cuya estructura química se basa en un anillo heterocíclico de tiazolidina que tiene grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4. Se ha realizado una revisión bibliográfica que evidencia que las modificaciones en el núcleo de TZD han sido la base para el diseño de nuevos agentes implicados en una amplia variedad de condiciones fisiopatológicas; desde complicaciones diabéticas hasta cancerígenas. El análisis de los datos obtenidos ha permitido describir las principales rutas sintéticas y las propiedades químicas más relevantes de las TZDs, así como las modificaciones encaminadas al desarrollo de nuevos derivados. Se han analizado como diana molecular de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, PPAR- γ , y su relación estructura-actividad (SAR). Su amplia distribución en el organismo favorece que tengan múltiples aplicaciones farmacológicas. Los estudios SAR y el conocimiento del mecanismo de acción han sido esenciales para el desarrollo de compuestos TZD responsables de la actividad antidiabética, anticancerígena y antimicrobiana

Palabras clave: TZD, PPAR- γ , antidiabético, anticancerígeno y antimicrobiano.

2. INTRODUCCIÓN

Las **tiazolidinadionas (TZDs)** son ligandos sintéticos de los receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR γ), un miembro de la superfamilia de receptores nucleares, que regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos [1]. PPAR γ y sus moduladores, juegan un papel clave en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, enfermedades gastrointestinales y trastornos genéticos asociados con la homeostasis de la glucosa y la absorción de lípidos [2]. Además de ser una opción terapéutica ventajosa para la diabetes, los agonistas de PPAR γ son una estrategia potencial para el tratamiento de distintas patologías tumorales [3].

Los **derivados de tiazolidina-2,4-dionas** se desarrollan a partir del núcleo de TZD con modificaciones estructurales en las posiciones tercera y quinta, es decir, en el -NH y -CH₂ libres, siendo un gran avance en la investigación de la química médica. La versatilidad del esqueleto ha permitido el diseño de nuevos agentes implicados en una amplia variedad de condiciones fisiopatológicas, siendo las de mayor prevalencia en la sociedad actual, las complicaciones diabéticas y cancerígenas; entre muchas otras actividades biológicas que están siendo investigadas para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos más efectivos [4]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que la cifra anual de muertes relacionadas con las superbacterias resistentes ascenderá a 10 millones en los próximos 35 años, siendo la principal causa de muerte, por encima del cáncer y la diabetes combinados [5]. La resistencia a antibióticos surge de la capacidad de los microorganismos patógenos de inactivar o bloquear los efectos inhibitorios o letales de los agentes antimicrobianos [6]. La búsqueda de nuevos agentes antibacterianos para combatir las infecciones farmacorresistentes es una necesidad urgente para la química medicinal [7]. Esto es debido a que se lleva más de 10 años en establecer la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos, por lo que apremia restablecer y mejorar los antibióticos ya existentes [8]. Múltiples estudios microbiológicos corroboran los diversos grados de inhibición bacteriana de los derivados de tiazolidina-2,4-dionas con las posiciones -NH y -CH₂ sustituidas [9]. Las actividades multi-dianas más importantes de las TZDs pueden observarse en la figura 1.

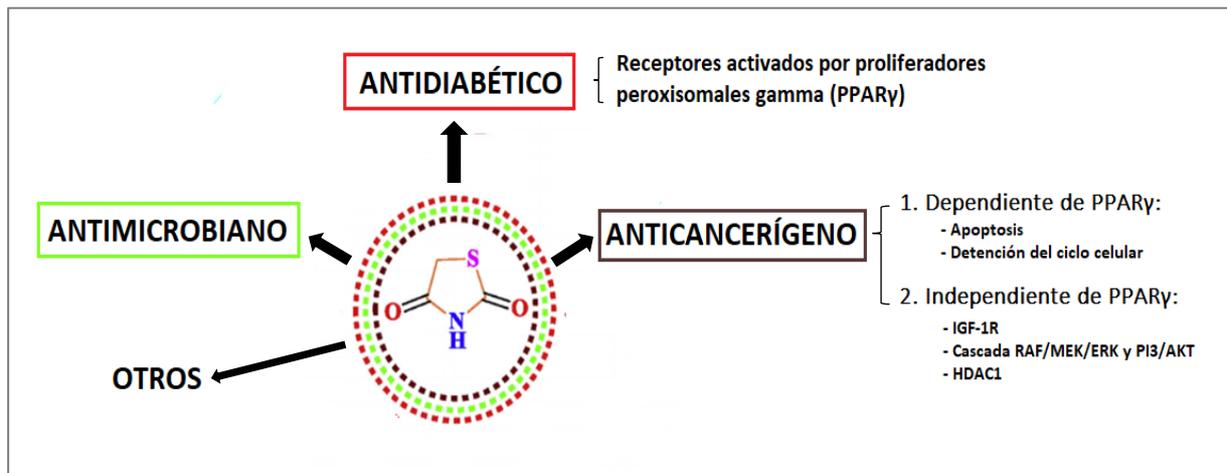


Figura 1: Estructura de tiazolidina-2,4-diona y sus actividades multi-diana. Adaptada de [46].

La **Diabetes Mellitus (DM)** es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un *desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas como resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambos* [10]. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que el número de personas mayores de 65 años que padecen esta enfermedad endocrino-metabólica pasará de 135,6 millones en 2019 a 276,2 millones en 2045, considerándose una emergencia mundial del siglo XXI [11].

La diabetes se puede clasificar en cuatro grandes entidades: diabetes de tipo 1 (DMI), diabetes de tipo 2 (DMII), diabetes gestacional (DG), y los tipos específicos de diabetes mellitus debidos a otras causas [12]. La diferencia entre la DMI y la DMII se basa en la forma de comienzo, la edad de inicio, el grado de pérdida funcional de las células β -pancreáticas, el grado de insulinoresistencia, la presencia de anticuerpos relacionados con la diabetes y en la necesidad del tratamiento con insulina (INS) [13].

Los diabéticos de tipo 1 suelen ser niños y adolescentes que desarrollan una reacción autoinmune en la que el sistema inmunitario ataca a las células β -pancreáticas encargadas de producir insulina [14]. Como consecuencia, el cuerpo no es capaz de producir insulina, por lo que se tendrá que administrar insulina exógena todos los días para controlar los niveles de glucosa en la sangre y así evitar complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética [11]. La diabetes de tipo 2 es más frecuente en adultos con obesidad e inactividad física que presentan una resistencia a la insulina, es decir, existe un déficit progresivo en la secreción y/o acción de la insulina [15]. El tratamiento primario de la DMII consiste en llevar un estilo de vida saludable gracias a la actividad física y a una nutrición adecuada. Cuando las medidas preventivas no son suficientes, se recurre a una terapia farmacológica [16]. Las tres principales familias de anti-diabéticos tienen mecanismos de acción distintos; así las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina endógena, mientras que las biguanidas y las tiazolidinadionas disminuyen la resistencia a la insulina [17].

Los islotes de Langerhans están constituidos por cuatro tipos celulares: células β , α , δ y PP o F, que sintetizan y liberan hormonas como insulina, glucagón, somatostatina y el polipéptido pancreático, respectivamente [18].

La **insulina** se encarga de controlar las funciones energéticas críticas como el metabolismo de la glucosa y de lípidos. Es por ello, que ante una situación de hiperglucemia, la insulina favorece la entrada de glucosa en las células adiposas y musculares con el fin de obtener reservas energéticas a través de la glucogenogénesis [19]. Por otra parte, la insulina es un potente factor de crecimiento a través de la activación de la vía de las MAPK/Ras, que regula la expresión génica y promueve la proliferación, el crecimiento y la diferenciación celular [19]. La DMII se caracteriza por una resistencia a la insulina y la consiguiente hiperinsulinemia que aumenta la probabilidad de desarrollar procesos tumorales al intensificar los efectos mitogénicos. Estos efectos pueden ser causados por la actuación directa sobre los receptores de insulina, promoviendo el crecimiento de las células tumorales, o indirecta a través del receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R) que se encuentra sobreexpresado en varios tipos de cáncer [20].

La diabetes y el **cáncer** son dos enfermedades heterogéneas, multifactoriales, graves y crónicas [17]. Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo de padecer cáncer aumenta en un 20-25% en las personas diabéticas [21]. La diabetes es un factor de riesgo para diferentes tipos de cáncer en función de la localización del tumor; siendo mayor en cáncer de hígado (por la circulación portal que se expone a altas concentraciones de insulina) y en cáncer de páncreas; y relativamente bajo en cáncer colorrectal, endometrial, de mama y vejiga [17]. Sin embargo, la diabetes es un factor de protección para el cáncer de próstata [3]. Distintos factores de confusión como la obesidad, la hiperglucemia y el estrés oxidativo contribuyen a un mayor riesgo de cáncer en diabéticos, por lo que la causa de asociación directa entre estas dos enfermedades sigue siendo objeto de distintas hipótesis. No obstante, la razón de asociación más evidente a nivel experimental y epidemiológica es el potencial efecto de la insulina [17].

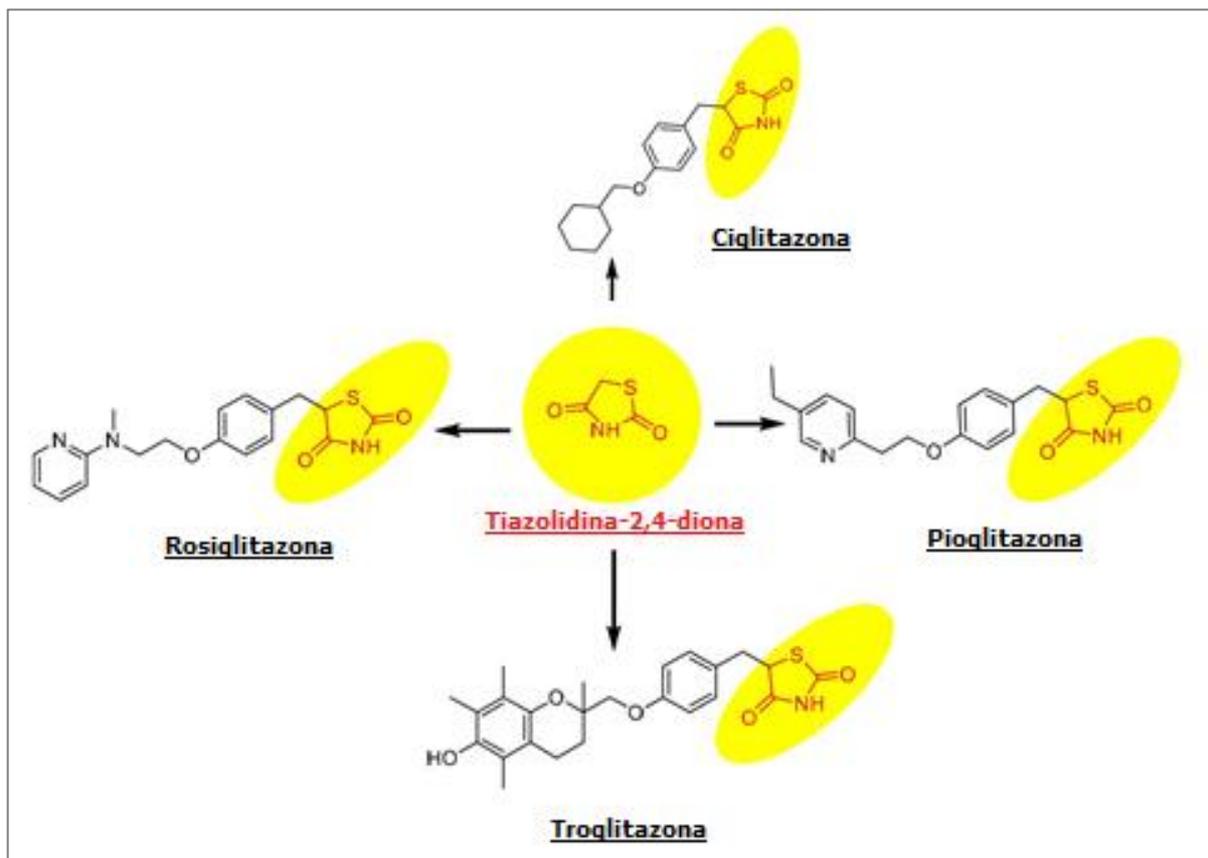


Figura 2: Estructuras químicas derivadas de tiazolidina-2,4-diona [22].

Con el fin de aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina y evitar la hiperinsulinemia, se desarrolla una nueva clase de fármacos conocidos como **tiazolidinadionas** (TZDs) [17]. A principios de 1980 se sintetiza la primera TZD para la evaluación clínica de la hiperglucemia con actividad hipoglucemiante, llamada *Ciglitazona*. Sin embargo, no logró alcanzar los estándares clínicos deseados en modelos animales. Posteriormente, la FDA (*Food and Drugs Administration*) aprobó en 1997 la *Troglitazona* para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, pero fue retirada a los 3 años por problemas de hepatotoxicidad. Para evitar los efectos adversos sobre el hígado se describió la *Pioglitazona* y más tarde la *Rosiglitazona*, pero esta última causaba insuficiencia cardíaca. Ambas están restringidas en Europa a terapia combinada con otros fármacos, pasando a ser fármacos de segunda línea. Todos estos agentes comparten una estructura química parcial común que consiste en un anillo heterocíclico de tipo tiazol y dos grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4, conocida como tiazolidina-2,4-dionas (grupo farmacóforo) y comúnmente llamadas como glitazonas (figura 2) [22].

3. OBJETIVOS

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica de la estructura de tiazolidina-2,4-diona (TZD) para conseguir una mayor comprensión de sus propiedades químicas y establecer diferentes rutas sintéticas del anillo de tiazolidinadiona. La recopilación de esta información ha permitido establecer diferentes modificaciones estructurales en el núcleo con el fin de obtener nuevos derivados de TZD con aplicaciones en la química medicinal. Para ello se realiza una descripción detallada del mecanismo de acción y de la relación estructura-actividad (SAR) de las tiazolidinadionas como agentes antidiabéticos, anticancerígenos y antimicrobianos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución de estos objetivos se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica y una búsqueda minuciosa de la información a través de diversas bases de datos científicas, libros y tesis doctorales. Las bases de datos consultadas para llevar a cabo la investigación han sido *Google scholar*, *ScienceDirect* y *PubMed-NCBI*. Por su riqueza en información y variedad, los artículos científicos en los que se ha basado principalmente este trabajo han sido obtenidos de *Elsevier*. Además, se han revisado páginas web institucionales como es el caso de la OMS para la obtención de datos epidemiológicos y definiciones. Una vez consultada, seleccionada y examinada toda la información necesaria, se llevó a cabo la síntesis y la exposición clara de la misma.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 PROPIEDADES QUÍMICAS

Las tiazolidina-2,4-dionas son derivados del anillo de tiazolidina cuya estructura química se basa en un anillo heterocíclico de tipo tiazol (tres átomos de carbono, uno de azufre y un grupo amino) y grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4, representada en la figura 3 [9].

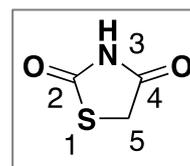


Figura 3: Estructura de tiazolidina-2,4-diona [23].

La molécula es capaz de liberar el hidrógeno del grupo amino en forma de protón, por lo que adquiere un comportamiento de ácido débil con un pK_a de 6,82 [28]. Las distintas propiedades farmacológicas están asociadas a las sustituciones producidas en las posiciones tercera (-NH) y quinta (-CH₂) del núcleo de tiazolidinadiona, que conduce al desarrollo de moléculas biológicamente activas frente a múltiples patologías [22, 9]. La tiazolidina-2,4-diona no sustituida se comporta generalmente como un sólido cristalino blanco con rango de punto de fusión de 120-122 °C y un punto de ebullición de 306 °C [24].

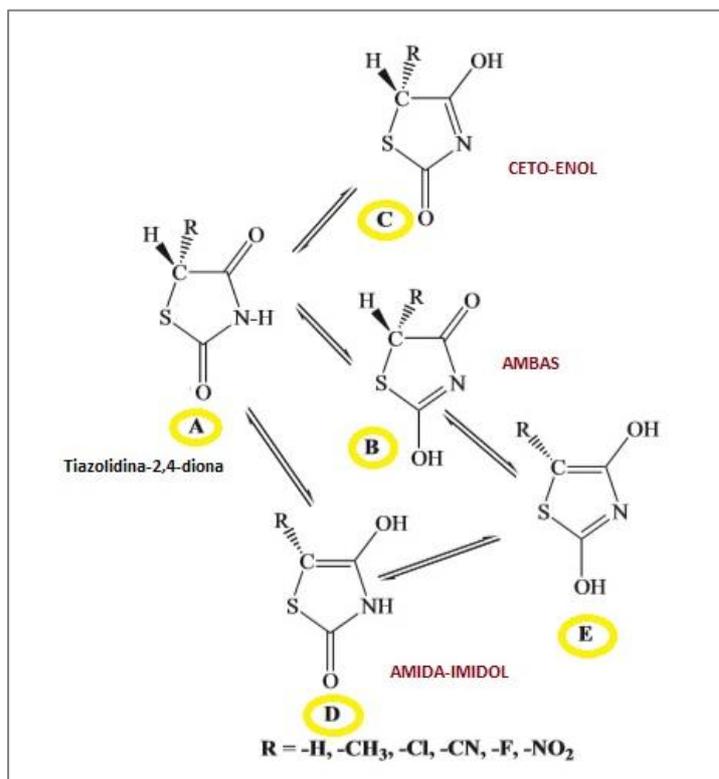


Figura 4: Estructuras tautoméricas de la TZD [27].

Sin embargo, la unión de un grupo alquilo al nitrógeno de la posición tres, disminuye el punto de fusión, haciendo que el compuesto pase a ser oleoso [25]. La presencia de dos grupos carbonilo y un hidrógeno en alfa, permite que la tiazolidina-2,4-diona exista en diferentes formas tautoméricas como se muestra en la figura 4 [26]. La **tautomería** es un tipo especial de isomería, en la que se produce una rápida interconversión de una molécula en sus isómeros, los cuales están en un equilibrio constante. La reacción de tautomería prototrópica consiste en la migración formal de un átomo de hidrógeno o protón, acompañada por una modificación de los enlaces simples y dobles adyacentes, dando como resultado una serie de cambios en la estructura molecular [27].

El heterociclo es capaz de adoptar las formas ceto-enol, amida-imidol o las dos al mismo tiempo, teniendo una estabilidad diferente cada una de ellas. Entre los cinco tautómeros de TZD y sus derivados 5-sustituidos, el tautómero más estable, independientemente del tipo de sustituyente que tenga, corresponde a la forma *ceto* (A). Por lo tanto, el compuesto que mantiene la estructura tiazolidina-2,4-diona será el más abundante. Esta estructura no rígida de los tautómeros de TZD permite que puedan adaptarse a múltiples receptores en los sistemas biológicos, siendo esencial para el desarrollo de profármacos en el campo de la química médica [26, 27]. Los problemas de hepatotoxicidad causada por el átomo de azufre del anillo de TZD junto con los efectos secundarios como cardiotoxicidad, aumento de peso, retención de líquidos y edema, limitan el uso clínico de estos agentes. Con el fin de resolver los efectos adversos mencionados, se desarrollan moléculas más potentes y seguras por sustitución bioisostérica del núcleo de TZD, gracias a su carácter electrofílico y a la posibilidad de establecer enlaces de hidrógeno [26]. **El reemplazo bioisostérico** implica la sustitución de una parte de una molécula bioactiva con una subestructura similar en tamaño y que exhibe propiedades fisicoquímicas análogas. Como resultado se obtienen moléculas estructuralmente distintas, sin embargo, biológicamente similares [28]. La acidez del anillo de tiazolidina-2,4-diona es esencial para su actividad antidiabética, es decir, para aumentar la sensibilidad a la insulina, por lo que se reemplazará con varios grupos ácidos, cíclicos o no cíclicos, como anillos de oxazolidina-2,4-diona, isoxaxolidina-3,5-diona y succinimida como podemos observar en la figura 5 [4].

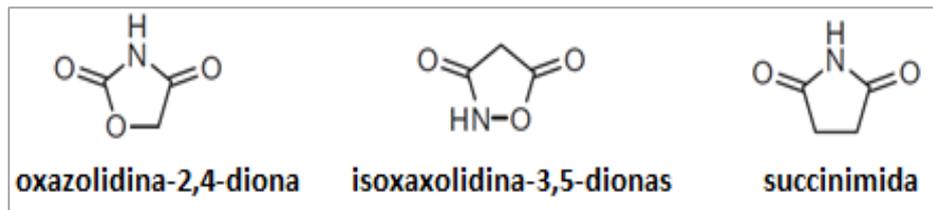


Figura 5: Bioisósteros de la tiazolidina-2,4-diona. Adaptada de [23].

El bioisótero succinimida de TZD conocido como trosuccinimida, comparte una estructura de heterociclo de cinco miembros, tamaño molecular y lipofilia con el anillo de TZD obtenido mediante la sustitución del azufre de TZD por metileno (-CH₂). Este derivado causa una reducción significativa del nivel de glucosa plasmática. Por otro lado, la sustitución del azufre del anillo TZD por un átomo de oxígeno da como resultado el bioisótero oxazolidina-2,4-diona, que tiene una actividad anti hiperglucémica más potente que los derivados de TZD, siendo el isómero “R” más activo que el “S”. El bioisótero isoxazolidina-3,5-diona ha demostrado que aumenta en un 50% la acumulación de triglicéridos, mientras que disminuye en un 25% la glucosa en sangre. Debido a la falta de toxicidad significativa, el compuesto se encontraba en la fase II de un ensayo clínico. Sin embargo, no se pudo confirmar posteriormente su eficacia anti hiperglucémica [4, 26].

5.2 SÍNTESIS DEL NÚCLEO DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONA (TZD)

La síntesis del esqueleto de las tiazolidina-2,4-dionas se ha llevado a cabo de forma convencional a partir de diferentes materiales de partida por reflujo, o por síntesis asistida por microondas [26]. Los distintos procedimientos son los siguientes:

1. El sustrato, sulfuro de carbonilo, reacciona con una amina primaria en presencia de hidróxido de potasio para dar lugar a alquil-carbamotioato. El producto obtenido reacciona con ácido cloroacético para formar tiolcarbamatos, los cuales se ciclan para producir el núcleo de TZD como podemos ver a continuación en la figura 6 [4, 26].

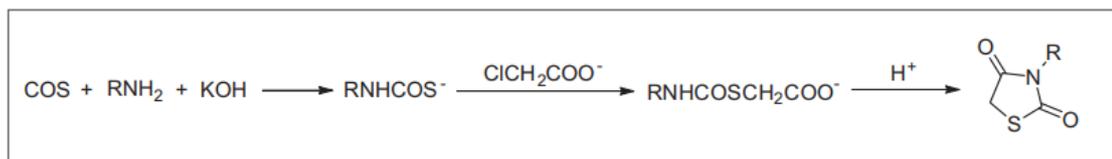


Figura 6: Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando tiocarbamato y ácido cloroacético [4].

2. El protocolo más utilizado para la síntesis de tiazolidinadionas es el reflujo de ácido α -cloroacético y tiourea usando agua como solvente durante 12 horas. Como resultado se forma el intermedio 2-imino-4-tiazolidina que por hidrólisis ácida produce el núcleo de tiazolidinadiona. (Figura 7) [4, 25].

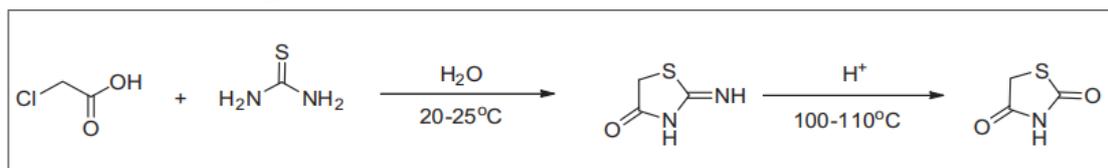


Figura 7: Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando ácido cloroacético y tiourea [4].

3. La síntesis asistida por microondas a baja temperatura del anillo de tiazolidina-2,4-diona ayuda a acelerar la reacción y a aumentar el rendimiento de la reacción mencionada en el punto anterior. El ácido α -cloroacético reacciona con la tiourea a baja temperatura y en agitación para producir un precipitado de 2-imino-4-tiazolidina. El intermedio se irradia con microondas con una potencia de 250 W durante 5 minutos para obtener cristales blancos de TZD. (Figura 8) [4, 29].

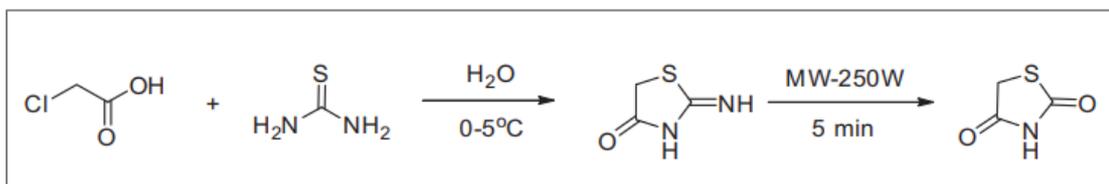


Figura 8: Síntesis de tiazolidina-2,4-diona a partir de ácido cloroacético y tiourea utilizando un microondas [4].

4. En el siguiente protocolo sintético reaccionan la tiosemicarbazona de acetona con el éster del ácido cloroacético en presencia de una base, que en este caso es etóxido sódico, obteniéndose 2-hidrazino-4-tiazolidinona. El intermedio se somete a una hidrólisis suave a través de la adición de ácido clorhídrico diluido, dando lugar al núcleo de Tiazolidinadiona. (Figura 9) [4, 25].

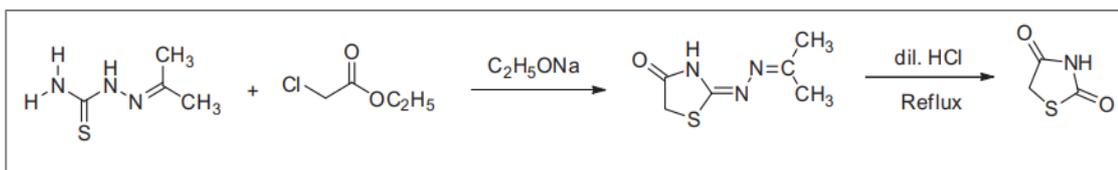


Figura 9: Síntesis de TZD usando tiosemicarbazona de acetona, éster del ácido cloroacético y etóxido sódico [4].

5. Otro método de obtención de tiazolidinadionas consiste en la reacción de cloroacetato de etilo y el nucleófilo, tiocinato de potasio. El intermedio se acidifica con una dilución de ácido clorhídrico, dando lugar al núcleo de TZD. (Figura 10) [4, 26].

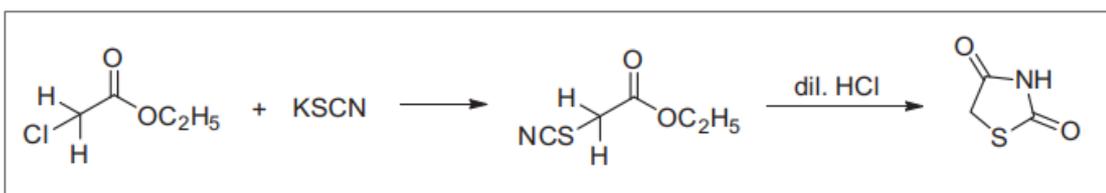


Figura 10: Síntesis de tiazolidina-2,4-diona utilizando cloroacetato de etilo y tiocinato de potasio [4].

5.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE TZD

Los derivados de TZD mantienen, como norma general, el núcleo de tiazolidina-2,4-diona y sus posibles bioisómeros mencionados anteriormente. Las modificaciones estructurales del anillo se producen al incorporar diferentes tipos de sustituyentes en las “posiciones de sustitución”, es decir, en las posiciones libres -NH y -CH₂ del núcleo de TZD, las cuales han sido exploradas para desarrollar una amplia variedad de derivados de tiazolidinadiona [23].

5.3.1 Sustituciones en la posición -NH del núcleo de TZD

La síntesis de derivados N-sustituídos de tiazolidina-2,4-diona se lleva a cabo principalmente por reacciones de alquilación empleando haluros de alquilo o de arilo (figura 11) en presencia de álcalis como carbonato potásico, yoduro de tetrabutilamonio o hidruro de sodio, utilizando acetona o dimetilformida (DMF) como disolvente [4].

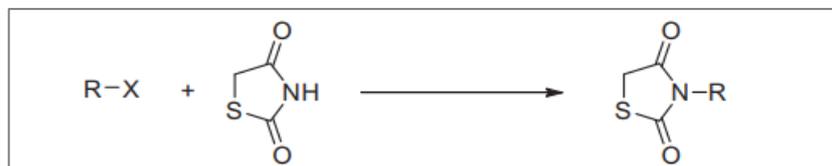


Figura 11: Sustitución en la posición -NH por un grupo alquilo o arilo [4].

5.3.2 Sustitución en la posición -CH₂ del núcleo TZD

Las modificaciones en la tercera posición de las TZDs son debidas a que el protón de la amida es muy ácido a causa de la presencia de los dos grupos carbonilos que se encuentran en ambos lados de la estructura. Esto provoca que la posición -NH libre sea muy reactiva y, por lo tanto, menos selectiva [4].

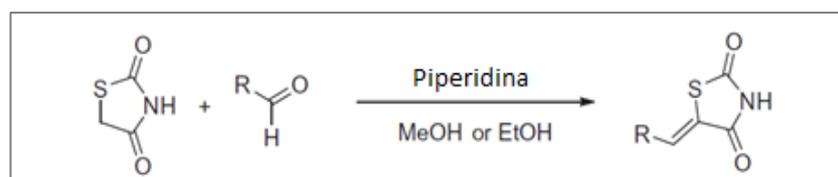


Figura 12: Condensación de *Knoevenagel* de TZD con un aldehído [4].

La condensación *Knoevenagel* del metileno, es decir, de la quinta posición del núcleo de TZD, con aldehídos o cetonas, conduce a la formación de derivados del 5-aryliden-tiazolidina-2,4-dionas [4]. Estas moléculas son de gran interés debido a sus importantes aplicaciones en la industria farmacéutica y a su acción anticancerígena y antimicrobiana [30]. La condensación con aldehídos se lleva a cabo con piperidina en pequeñas gotas, utilizando etanol o metanol como disolvente (figura 12), o acetato de sodio anhidro en ácido acético glacial [4]. La clave de esta reacción es la formación de enlaces carbono-carbono por encima de la condensación promovida por la base o ácido de Lewis [30]. Por otro lado, para la condensación con cetonas se emplean diversos acetatos como acetato de amonio o acetato de piperidina en tolueno o acetato de etilo [4]. Con el fin de disminuir los efectos secundarios del anillo de TZD se desarrollan nuevos derivados de **5-aryliden-tiazolidina-2,4-diona**. Distintos estudios muestran que los análogos bencilideno de la troglitazona y la ciglitazona son más potentes que sus compuestos originales en la supresión de la proliferación celular en células tumorales. Las modificaciones estructurales de estos derivados son la adición de un doble enlace adyacente al núcleo de TZD y la formación de un carbonilo en forma de enlace amida entre la cola lipofílica y la porción arilo para mejorar el perfil metabólico. La ruta sintética de estos derivados de TZD se lleva a cabo en tres pasos. Primero se produce la síntesis de la 5-(4-hidroxibenciliden)-tiazolidina-2,4-diona mediante la reacción de condensación de *Knoevenagel* entre el 4-hidroxibenzaldehído y el núcleo de TZD en condiciones de reflujo en tolueno y con una cantidad catalítica de benzoato de piperidinio. El producto es el intermedio común para la síntesis de estos derivados. Por otro lado, se sintetiza la cola lipófila a partir de varias aminas heteroaromáticas cloroacetiladas o compuestos que contengan un nitrógeno heterocíclico en su estructura. Las fracciones cloroacetiladas se preparan mediante la acetilación de las aminas o imidas con cloruro de cloroacetilo a bajar temperaturas y en condiciones básicas.

Por último, se condensan los intermedios obtenidos en las etapas anteriores y se añade en agitación carbonato potásico y dimetilformamida. Finalmente, se añade agua para obtener el producto en forma de precipitado como se puede ver en la figura 13 [31].

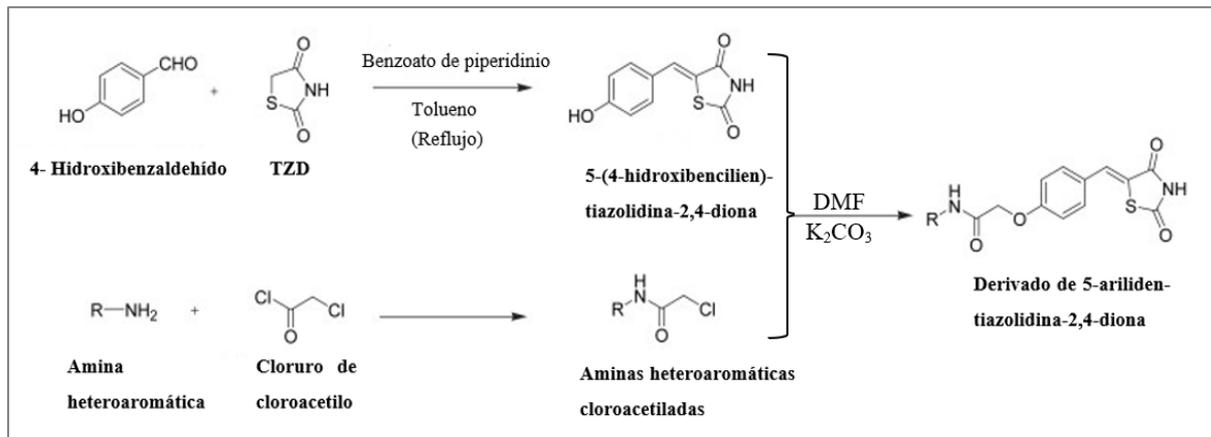


Figura 13: Síntesis de derivados de 5-aryliden-tiazolidina-2,4-diona. Adaptada de [31].

5.4 ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA DE LAS TZDs

Múltiples ensayos experimentales confirman que las tiazolidinadionas actúan directamente como agonistas selectivos de PPAR γ para solventar un defecto primario de la diabetes tipo 2, la resistencia a insulina [30]. Estos fármacos exhiben una alta afinidad por los receptores PPAR (Receptores Activados por Proliferación del Peroxisoma), un grupo de superfamilia de receptores nucleares involucrados en la diferenciación, distribución del ciclo celular y expresión génica en diferentes tejidos [26, 32]. Existen tres isoformas principales de PPAR: PPAR α , PPAR δ/β y PPAR γ , cuya distribución en los tejidos, funciones biológicas, y sus agonistas se muestran en la tabla 1 [22].

Tabla 1: Isoformas de PPAR distribución en los tejidos, funciones biológicas, y sus agonistas. Adaptada de [22]

| ISOFORMAS | LOCALIZACIÓN | FUNCIONES BIOLÓGICAS | AGONISTAS |
|--------------------------------------|---|--|---|
| PPARα | Hígado y tejido adiposo, aunque también se expresa en músculo esquelético, corazón y riñones. | <ul style="list-style-type: none"> - Oxidación de ácidos grasos. - Reducción de la inflamación y de los niveles de triglicéridos de baja densidad (VLDL). - Regulación de la homeostasis energética. | Ácidos grasos insaturados, prostaglandina E, leucotrieno B4 y fibratos. |
| PPARδ/β | En casi todos los tejidos, principalmente en piel, cerebro y tejido adiposo. | <ul style="list-style-type: none"> - Mejora la oxidación de ácidos grasos. - Reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). - Protección ante el desarrollo de tumores. | Ácidos grasos. |
| PPARγ | Células inmunes del tejido adiposo marrón y blanco, macrófagos y músculo esquelético. | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la sensibilidad a insulina. - Favorece el consumo de glucosa y el catabolismo de ácidos grasos. - Diferenciación y proliferación de los adipocitos. - Bloqueo de ciclos celulares y procesos de apoptosis. | Tiazolidinadionas y ácidos grasos insaturados. |

El **mecanismo de acción** consiste en la heterodimerización del PPAR γ con el receptor de retinoides X (RXR) dando lugar a la formación de un complejo de transcripción activo que se une a un elemento de respuesta a proliferadores (PPERs). En ausencia de ligando, los complejos de alta afinidad se forman entre el heterodímero PPAR-RXR y las proteínas co-represoras de receptores nucleares, que impiden la activación transcripcional por el secuestro del heterodímero a partir del promotor [33].

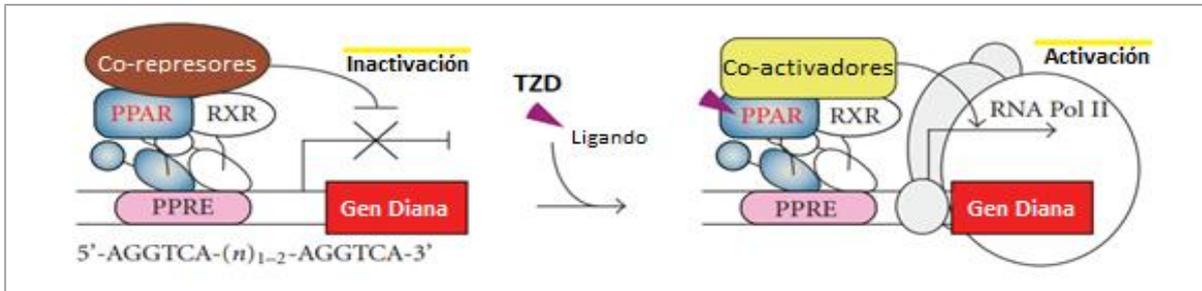


Figura 14: Unión del ligando (TZD) al PPAR γ . Adaptada de [33].

La unión del ligando (TZD) induce un cambio conformacional en el que se desplazan los co-represores, permitiendo la unión del receptor a secuencias específicas del DNA (PPREs) de tal modo que se estimula la transcripción del gen diana. Tanto el heterodímero PPAR-RXR soluble como el unido al DNA, reclutan proteínas co-activadoras de una manera ligando dependiente, que acoplan al complejo receptor de otros componentes de la maquinaria transcripcional [30].

El cambio conformacional inducido por el efecto agonista de las TZDs mejora la expresión de PPAR γ en el tejido adiposo, lo que promueve aún más la absorción y almacenamiento de ácidos grasos a través de la mejora en la transcripción de la proteína transportadora de ácidos grasos (FATP) y acetil-CoA sintetasa [4]. Como resultado, se produce una disminución de los niveles circulantes de ácidos grasos libres que conduce a una reducción de la grasa almacenada en los depósitos de grasa muscular, hepática y visceral, aumentando así la sensibilidad a la insulina y reduciendo los posibles efectos tóxicos asociados.

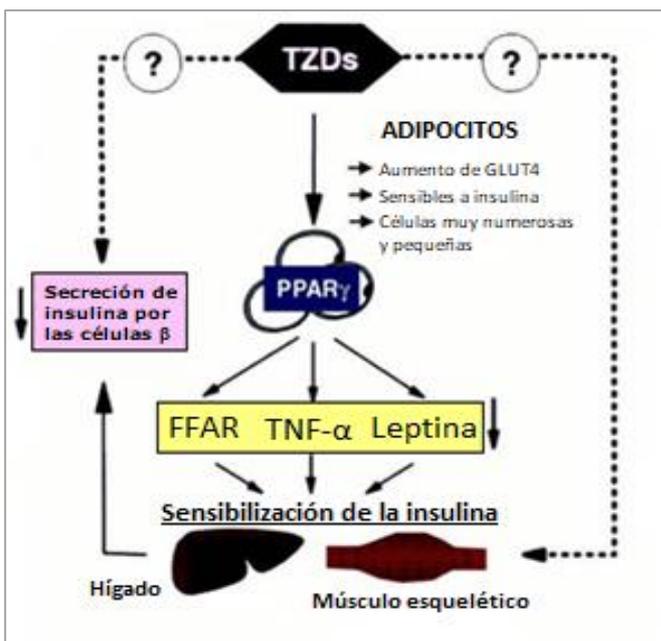


Figura 15: Mecanismo de acción de TZD [36].

El aumento del almacenamiento de los ácidos grasos en los adipocitos subcutáneos produce un fenómeno conocido como *robo de ácidos grasos* [34]. La estimulación del PPAR γ regula la transcripción de genes específicos que conducen a un aumento del número y la afinidad de los receptores insulínicos, especialmente de los transportadores de glucosa GLUT-4. Asimismo, se incrementa la captación periférica de glucosa por parte de la insulina tanto en el tejido adiposo como en el músculo esquelético [35].

El diseño de las tiazolidina-2,4-dionas como farmacóforo se basa en el análisis de los requisitos estructurales de los agonistas de PPAR γ . Los estudios cuantitativos de relación estructura-actividad (**QSAR**) revelan que las tiazolidinadionas poseen un sistema de anillo TZD polar seguido de un metileno como espaciador y un grupo 4-oxibencil para su actividad antidiabética [26]. La estructura generalizada para la clase TZD se dedujo a partir de modificaciones estructurales en la *Ciglitazona* (figura 17), con el fin de obtener una mayor potencia antihiper glucémica [22].

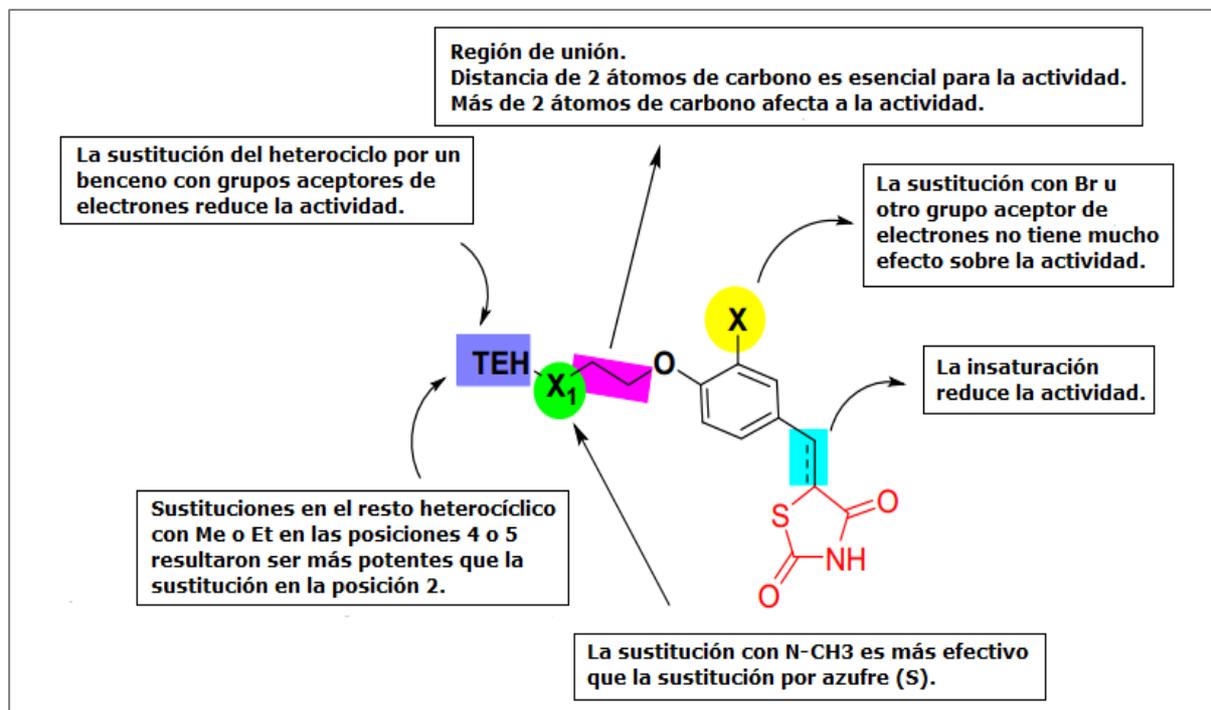
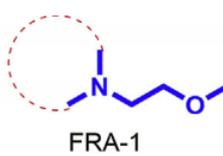
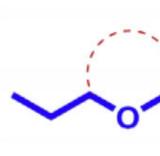
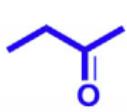
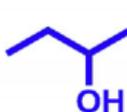
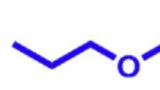
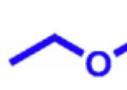


Figura 17: SAR de análogos de TZD a partir de la *Ciglitazona*. Adaptada de [22].

Las modificaciones en la región de unión de la *Ciglitazona* (enlace oximetil) que conecta la bencil-TZD con la cabeza lipófila, dan lugar a distintas estructuras capaces de incrementar o disminuir la actividad terapéutica (tabla 2). Así pues, se deduce que el enlace de oximetil es más potente y muestra unas propiedades farmacocinéticas más favorables al unirse con anillos heteroaromáticos (FRA-1) que con anillos aromáticos como cabeza lipofílica [37].

Tabla 2: Estructuras de enlaces agrupados en función de su potencia antidiabética.

| AUMENTAN LA POTENCIA ANTIDIABÉTICA | | | DISMINUYEN LA POTENCIA ANTIDIABÉTICA |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

El aumento del número de carbonos tras la incorporación de $-CH_2-$ y de $-CH_2-N(R)-$ en la parte lipófila de la estructura de la *Ciglitazona* ha proporcionado el desarrollo de dos candidatos clínicamente útiles como la *Pioglitazona* y la *Rosiglitazona* respectivamente. Con el fin de reducir la flexibilidad del enlace éter, se engloba la función en un ciclo fusionado con el anillo aromático, dando lugar a la *Englitazona*. Además, la sustitución del oxígeno del éter por un grupo carbonilo proporcionó el desarrollo de la *Darglitazona*. Asimismo, algunos fármacos fueron retirados del mercado en la última década al presentar hepatotoxicidad como la *Troglitazona* o cardiotoxicidad como la *Rosiglitazona* [37].

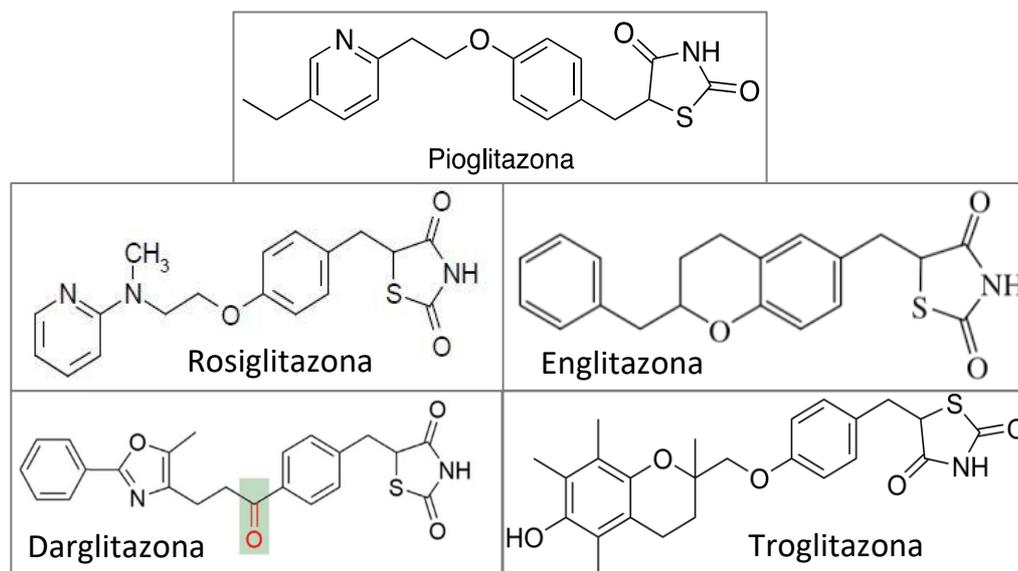


Figura 18: Derivados de *Ciglitazona* [37].

5.5 ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA

La búsqueda de nuevas estrategias quimioterapéuticas específicas y sin efectos adversos para el tratamiento del cáncer ha sido en la última década el foco de la química médica [29]. Los efectos de la hiperglucemia o resistencia a la insulina e hiperinsulinemia han permitido desarrollar distintos mecanismos hipotéticos para la asociación entre la diabetes y el cáncer [17]. En varios modelos *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que las TZDs, además de su acción de sensibilización a la insulina, suprimen el desarrollo de tumores [38].

La actividad antitumoral de las TZDs se lleva a cabo a través de dos mecanismos principales: dependiente o independiente de $PPAR\gamma$ [29].

5.5.1 Mecanismos de acción dependientes de $PPAR\gamma$

Tras la activación de $PPAR\gamma$ por ligandos sintéticos como las tiazolidinas o ligandos endógenos como los ligandos lipófilos naturales (linoleico, linolénico y araquidónico), se forma un complejo heterodímero con receptor de ácido retinoico (RXR) y se transloca al núcleo. Posteriormente, se une a los elementos de respuesta PPAR (PPRE) dentro de un gen diana, iniciando así la transcripción [38]. El complejo $PPAR\gamma$ activado causa el reclutamiento de co-activadores y el desplazamiento de co-represores lo que induce a la detención del ciclo celular y a la apoptosis celular [29]. Esto indica que $PPAR\gamma$ y sus respectivos agonistas pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo, prevención y tratamiento del cáncer [38].

Numerosos estudios demuestran que la **apoptosis** o muerte celular es llevada a cabo por dos procesos simultáneos: la disminución de las proteínas anti-apoptóticas tales como Bcl-2/Bcl-X y survivina y el aumento de los niveles de las proteínas pro-apoptóticas como la p53, la BAD y la PTEN (fosfatasa de doble especificidad) [38].

La proteína PTEN corresponde al homólogo de fosfatasa y tensina en el cromosoma diez que desempeña un papel importante en la supresión tumoral mediada por PPAR γ . Esta proteína se identifica como un gen de susceptibilidad para el síndrome de Cowden (CS), que se caracteriza por carcinoma de mama, tiroides y endometrio. La activación de PPAR γ a través de agonistas sintéticos como la rosiglitazona aumenta los niveles funcionales de la proteína PTEN, que al regular las vías de señalización de las MAP quinasas, induce la apoptosis e inhibe el crecimiento celular. Los estudios *in vivo* sugieren que una alteración genética de PPAR γ conduce al desarrollo de cáncer, mientras que las TZD actúan inhibiendo la progresión del tumor. Por otro lado, PTEN se une a la proteína p53 (supresor de tumores) conocida como *guardián del genoma* para aumentar su estabilidad y llevar a cabo la apoptosis [39].

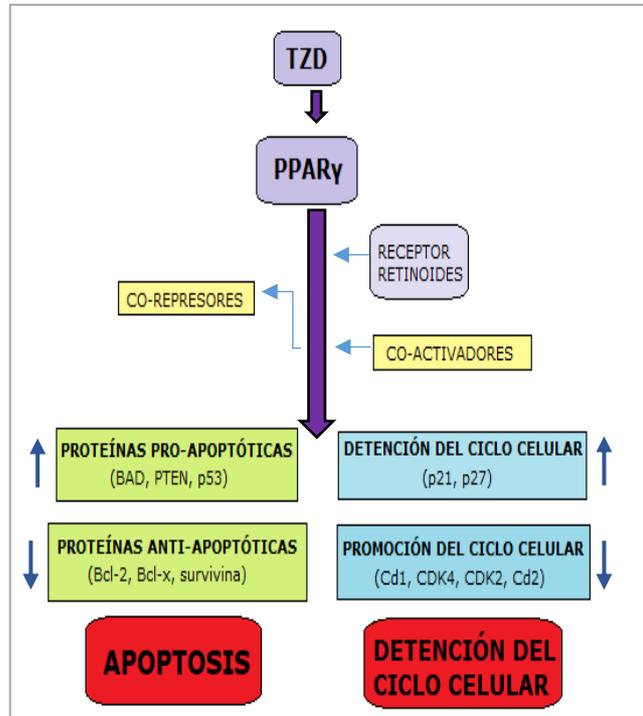


Figura 19: Mecanismos de acción dependientes de PPAR γ . Adaptada de [29].

Además de producir la apoptosis celular, la activación de PPAR γ reduce el desarrollo de tumores mediante la detención de la proliferación de células cancerosas, a través de los efectos en los puntos de control del ciclo celular [29]. Una manera conocida de suprimir las tasas de proliferación es la **detención de la progresión del ciclo celular**. El tratamiento con TZDs no solo disminuye los niveles de ciclinas (oncogenes potenciales), sino que también reduce el antígeno nuclear proliferativo, pRb y Cdk4. Asimismo, aumenta los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina p21 y p27 que inhiben CDK2/4 y CDK2 respectivamente, lo que provoca la detención del ciclo celular [38].

5.5.2 Mecanismos de acción independientes de PPAR γ

Los mecanismos de acción no relacionados con el PPAR γ evidencian la eficacia de las tiazolidinadionas como agentes anticancerígenos al inhibir la proliferación y diferenciación de las células tumorales. Las TZDs actúan como inhibidores selectivos de la señalización del **receptor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R)**, ya que está sobreexpresado en la mayoría de los cánceres y es el responsable de la oncogénesis. El IGF-1R es un receptor de la familia de la tirosina quinasa asociado a un factor de crecimiento que actúa como mediador crítico de la proliferación celular y la supervivencia. Los derivados 5-benciliden tiazolidina-2,4-diona (figura 20) se han desarrollado como los inhibidores más potentes y selectivos del IGF-1R al inhibir 7 líneas celulares cancerígenas diferentes [29].

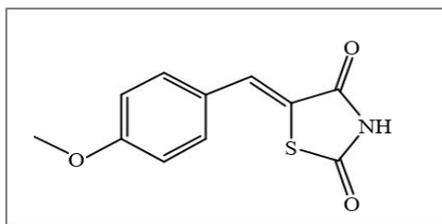


Figura 20: 5-benciliden tiazolidina-2,4-diona con acción inhibitoria de IGF-1R [29].

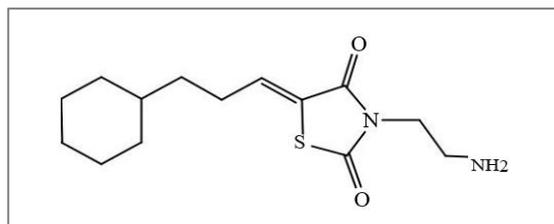


Figura 21: Tiazoldina-2,4-diona-3,5-disustituida con acción inhibitoria de RAF/MEK/ERK y PI3/AKT [29].

La señalización a través de IGF-1R produce la activación de las **cascadas RAF/MEK/ERK y PI3/AKT** implicadas en el crecimiento y supervivencia celular, por lo que la acción inhibitoria de las TZDs sobre dicho receptor será esencial para impedir el desarrollo tumoral [40]. Ambas cascadas cooperan conjuntamente para promover el crecimiento, la transformación y la conservación de las células tumorales. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos compuestos basándose en la inhibición de estas vías representa una estrategia innovadora para el tratamiento de una gran variedad de cánceres. Estos nuevos agentes anticancerígenos son análogos de las tiazolidina-2,4-dionas-3,5-disustituidas, los cuales presentaron mejores efectos antiproliferativos (figura 21) [29].

Por otro lado, la inhibición de la **histona desacetilasa 1 (HDAC1)** tiene un gran valor terapéutico debido a su papel crítico en la diferenciación de celular tumoral en los pacientes con carcinoma hepatocelular [4]. La relación estructura-actividad de los compuestos con un núcleo de TZD como grupo quelante de zinc que inducen la inhibición de la HDAC se puede observar en la figura 22 [29].

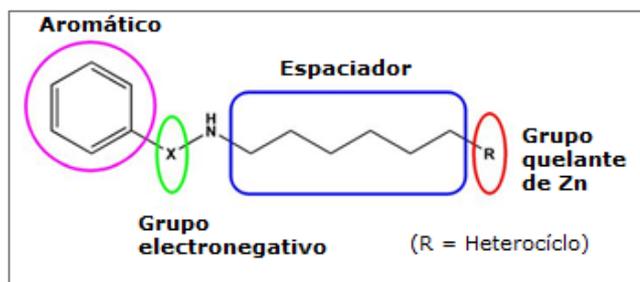


Figura 22: Estructura de los inhibidores de la HDAC1 [29].

5.6 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

El aumento de las infecciones microbianas y el gran desarrollo en la última década de resistencias frente a los fármacos existentes compromete la seguridad y la salud de la población de riesgo como es el caso de los pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, es esencial la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos a través de ensayos microbiológicos [41]. Estos ensayos demostraron que las TZDs muestran una actividad similar a la de los antibióticos como la penicilina, produciendo la inhibición del crecimiento de diversos microorganismos. La penicilina es un antibiótico betalactámico con efectos secundarios graves como anafilaxia y debido a su carácter ácido no se puede administrar por vía oral. Sin embargo, la síntesis de nuevos derivados de tiazolidina-2,4-diona-3,5-disustituidas muestran un beneficio estructural con respecto al anillo heterocíclico de la penicilina, al carecer del carácter ácido. Esto permite su administración por vía oral y disminuye las posibilidades de resistencia [8].

El ensayo microbiológico mínimo se basa en una comparación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un antibiótico de referencia como ciprofloxacino (100 $\mu\text{g/ml}$) y del nuevo fármaco a examinar. La evaluación antimicrobiana de los **derivados de 5-ariliden tiazolidina-2,4-diona N-sustituidos** se estudió contra cepas de *Bacillus subtilis* (bacteria Gram +) y *Escherichia coli* (bacteria Gram -) [8].

Los estudios **SAR** de estos derivados de TZD muestran una notable inhibición de un amplio espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas. Con estos estudios se concluyó que la mejora de la actividad antimicrobiana se debe a [9]:

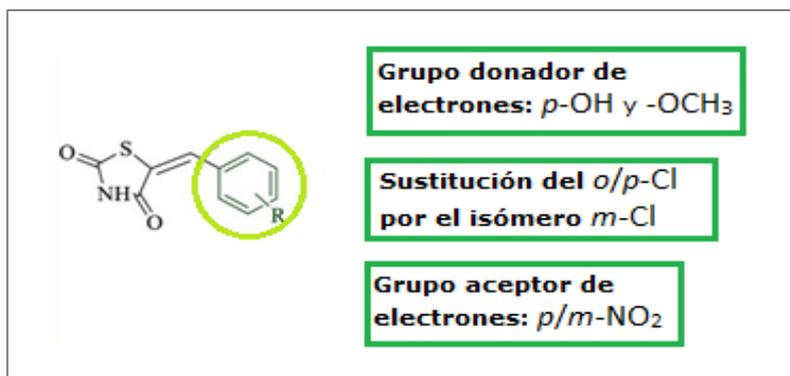


Figura 23: SAR de derivados de 5-benciliden tiazolidina-2,4-diona. Adaptada de [27].

- La introducción de grupos donadores de electrones como *p*-OH (hidroxilo) y (3,4,5-trimetoxi) en el fragmento bencilideno.
- La presencia del radical arilideno en diferentes posiciones del anillo de tiazolidina.
- La sustitución del *o/p*-Cl por el isómero *m*-Cl.
- La introducción de un grupo cloro en la segunda, tercera o cuarta posición del anillo de benceno en comparación con los derivados del arilideno sustituidos por un grupo hidroxilo, metoxi o nitro.
- La presencia de un grupo nitro como aceptor de electrones en la posición para y meta del fragmento bencilideno (*p/m*-NO₂).
- La sustitución bioisostérica de tiocarbonilo en lugar de carbonilo en el anillo de TZD.

La presencia de NO₂ y Cl en los derivados de 5-ariliden tiazolidina-2,4-diona N-sustituidos aumenta el carácter lipofílico y por lo tanto inhibe el crecimiento microbiano al atravesar la membrana citoplasmática y actuar sobre la ruta biosintética de peptidoglucano [42]. El peptidoglucano se sintetiza a través de la polimerización de cadenas lineales de disacáridos interconectadas por un resto peptídico. La formación del enlace peptídico se produce gracias a la acción de MurD (UDP-N-acetilmuramoil-L-alanina: D-glutamato ligasa) que cataliza la incorporación altamente específica de D-glutamato a UDP-N-acetilmuramoil-L-alanina (UMA) en presencia de ATP. Los derivados de TZD exhiben una actividad antimicrobiana al inhibir la ligasa formadora de ADP (MurD) y, por consiguiente, atenuar la síntesis de la pared celular bacteriana [43].

El derivado que ha mostrado una mayor capacidad inhibitoria y por lo tanto una mayor actividad antimicrobiana es el derivado 5-(2,3,5 triclora bencilideno)-4-tioxo tiazolidina-2-ona como se observa en la figura 24 [9]. Estos compuestos no son tóxicos cuando su concentración se encuentra cerca de su efecto antibacteriano [7]. La actividad bactericida de los derivados de tiazolidinadiona depende de la naturaleza de la sustitución en el anillo de TZD heterocíclico en lugar del resto aromático [6]. La adición de largas cadenas alquílicas en el anillo de bencilideno junto a la fijación de más agentes lipofílicos, aumentan la biodisponibilidad y la eficacia del medicamento. Las modificaciones adicionales en el anillo de bencilideno y en la tercera posición (-NH libre) del anillo de tiazolidina-2,4-diona producen compuestos seguros y efectivos en el futuro frente a la resistencia a antibióticos [8].

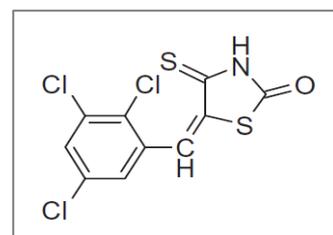


Figura 24: 5-(2,3,5 triclora bencilideno)-4-tioxo tiazolidina-2-ona [27].

6. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos, y tras su posterior análisis cabe destacar la versatilidad de la tiazolidina-2,4-diona con múltiples actividades farmacológicas. Aunque en un principio su único enfoque terapéutico fue como antidiabético, múltiples estudios demuestran que los derivados de TZD exhiben una actividad anticancerígena y antimicrobiana. Los datos obtenidos han sido utilizados para desarrollar la relación estructura-actividad (SAR) y el mecanismo de acción de dichos fármacos con respecto a las actividades biológicas que desempeñan.

Con respecto al tratamiento de la Diabetes Mellitus de tipo II (DMII), el uso de estas moléculas ha supuesto un gran avance en la química medicinal, ya que poseen una actividad hipoglucemiante al disminuir la resistencia a la insulina en hígado y músculo esquelético. Las TZDs son ligandos sintéticos de los receptores PPAR γ , los cuales se encuentran ampliamente distribuidos por el organismo, lo que conlleva a un aumento de los efectos secundarios. Con el fin de evitar la toxicidad y elaborar moléculas clínicamente útiles, se realiza un análisis de las propiedades químicas y las modificaciones estructurales del núcleo de TZD para facilitar el diseño de ligandos más selectivos y potentes. El desarrollo de estos nuevos derivados de TZD ha permitido explorar la actividad anticancerígena como se observa en los derivados de 5-ariliden-tiazolidina-2,4-diona. Los datos obtenidos demuestran que existen dos mecanismos principales dependientes de PPAR γ para el tratamiento del cáncer: la detención del crecimiento celular y la inducción de la apoptosis en las células tumorales. Del mismo modo, los procesos no dependientes de PPAR γ fueron principalmente la inhibición del IGF-1R, que conllevó a la inhibición de las cascadas RAF/MEK/ERK y PI3/AKT, y la inhibición de la HDAC-1. Por último, se evidencia la aplicación bactericida al realizar diversas sustituciones en el anillo de TZD que impiden la correcta síntesis del peptidoglucano.

No obstante, aunque los resultados de las diferentes actividades de las TZDs son muy prometedores, actualmente siguen en estudio para poder mejorar su eficacia y seguridad y, por lo tanto, reducir los posibles efectos adversos derivados de su uso.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Govindarajan R, Ratnasinghe L, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1476-81.
2. Kar K, Krithika U, Mithuna, Basu P, Santhosh Kumar S, Reji A, et al. Design, synthesis and glucose uptake activity of some novel glitazones. *Bioorg Chem* [Internet]. 2014;56:27-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.05.006>
3. Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: Results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Med*. 2007;5:1-7.
4. Chadha N, Bahia MS, et al. Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2015;23(13):2953-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.03.071>
5. Nations U, Assembly G, York N, Humphreys G, Fleck F. United Nations meeting on antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2016;94(9):638-9.
6. Tahlan S, Verma PK. Synthesis, SAR and in vitro therapeutic potentials of thiazolidine-2,4-diones. *Chem Cent J* [Internet]. 2018;12(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0496-0>

7. Trotsko N, Kosikowska U, Paneth A, Plech T, Malm A, Wujec M. Synthesis and antibacterial activity of new thiazolidine-2,4-dione-based chlorophenylthiosemicarbazone hybrids. *Molecules*. 2018;23(5).
8. Sethi NS, Prasad DN, Bhagwat D, Kumari A, Sharma M, Kaundal S. Synthesis, spectral, and pharmacological evaluation of 3 and 5 substituted 2,4-thiazolidinedione derivatives. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(11):363-7.
9. Jain AK, Vaidya A, Ravichandran V, et al. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorganic Med Chem [Internet]*. 2012;20(11):3378-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>
10. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.
11. Edición S. Atlas de la DIABETES de la FID. 2015.
12. Care D, Suppl SS. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes d 2019. 2019;42(January):2018-9.
13. Sanzana G. MG, Durruty A. P. Otros Tipos Específicos De Diabetes Mellitus. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]*. 2016;27(2):160-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.005>
14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1-169 p. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
15. Herrera AA, Enrique P, Soca M, Será CR, Luis A, Soler M, et al. Actualización sobre diabetes mellitus. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2012;16(2).
16. Félix Andrés Reyes Sanamé¹, María Luisa Pérez Álvarez¹, et al. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *CCM*. 2016;20 (1).
17. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG. Diabetes and cancer (1): Evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*. 2012;55(6):1607-18.
18. Cervantes-villagrana RD, Presno-bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol y Nutr [Internet]*. 2013;21(3):98-106. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>
19. Rodelo G, Citlaly, Roura Guiberna Jesús Alberto Olivares Reyes. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update *MEDICAL GAZETTE OF MEXICO REVIEW ARTICLE Correspondence*. *Gac Med Mex*. 2017;153:214-42.
20. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1103-23.
21. Madmoli M. A Systematic Review Study on the Communication between Diabetes and Cancer: The Serious Risk of Cancer in Diabetic Patients. *Int Res Med Heal Sci*. 2019;2(2):1-7.
22. Bansal G, Thanikachalam PV, Maurya RK, Chawla P, Ramamurthy S. An overview on medicinal perspective of thiazolidine-2,4-dione: A remarkable scaffold in the treatment of type 2 diabetes. *J Adv Res [Internet]*. 2020;23:163-205. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.01.008>
23. Navriti Chadha y Om Silakari. Chapter 5: Thiazolidine-2,4-dione: A Potential Weapon for Targeting Multiple Pathological Conditions. En: Om Silakari. *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*. Michelle Fisher. India: Elsevier; 2018. 175-209.
24. Lynch DE, McClenaghan I, Light ME. Redetermination of 1,3-thiazolidine-2,4-dione. *Acta Crystallogr Sect E Struct Reports Online*. 1 de enero de 2001;57(1):o79-80
25. Nirwan S, Chahal V, Kakkar R. Thiazolidinones: Synthesis, Reactivity, and Their Biological Applications. *J Heterocycl Chem*. 2019;56(4):1239-53.

26. Jain VS, Vora DK, Ramaa CS. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorganic Med Chem* [Internet]. 2013;21(7):1599-620. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.029>
27. Safi ZS. A theoretical study on the structure of thiazolidine-2,4-dione and its 5-substituted derivatives in the gas phase. Implications for the thiazolidine-2,4-dione -water complex. *Arab J Chem* [Internet]. 2016;9(5):616-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.03.016>
28. Ertl P. Craig plot 2.0: An interactive navigation in the substituent bioisosteric space. *J Cheminform* [Internet]. 2020;12(1):10-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13321-020-0412-1>
29. Kumar BRP, Nanjan MJ, et al. L. Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2,4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2,4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds. *J Heterocycl Chem* [Internet]. 1 de julio de 2006 [citado 11 de junio de 2020];43(4):897-903. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jhet.5570430413>
30. Murphy GJ, Holder JC. PPAR- γ agonists: Therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21(12):469-74
31. Patil V, Tilekar K, Mehendale-Munj S, Mohan R, Ramaa CS. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2010;45(10):4539-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.014>
32. Carlos A. Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Rev Endocrinol y Nutr Abril-Junio* [Internet]. 2002;10(2):69-76. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2125199700060001
33. Tachibana K, Yamasaki D, et al. The role of PPARs in cancer. *PPAR Res*. 2008;2008
34. Greenfield JR, Chisholm DJ. Thiazolidinediones - Mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2004;27(3):67-70+79.
35. Ignacio López Bilbao la Vieja. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Vol.50/nº2.
36. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest*. 2000;106(11):1305-7
37. Yasmin S, Jayaprakash V. Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2017;126:879-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.020>
38. Blanquicett C, Roman J, Hart CM. Thiazolidinediones as anti-cancer agents. *Cancer Ther* [Internet]. 2008 [citado 11 de junio de 2020];6(A):25-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19079765>
39. Teresi RE, Waite KA. PPAR γ , PTEN, and the fight against cancer. *PPAR Res*. 2008;2008
40. Mughal A, Kumar D, Vikram A. Effects of Thiazolidinediones on metabolism and cancer: Relative influence of PPAR γ and IGF-1 signaling. *Eur J Pharmacol*. 2015;768:217-25
41. Naim MJ, Alam MJ, Ahmad S, Nawaz F, Shrivastava N, Sahu M, et al. Therapeutic journey of 2,4-thiazolidinediones as a versatile scaffold: An insight into structure activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. 2017;218-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.031>
42. De Paiva RKC, Da Silva JF, Moreira HA, Pinto OG, Camargo LTFM, Naves PLF, et al. Synthesis, Antimicrobial Activity and Structure-Activity Relationship of Some 5-Arylidene-thiazolidine-2,4-dione Derivatives. *J Braz Chem Soc*. 2019;30(1):164-72
43. Perdih A, Hodoscek M, Solmajer T. MurD ligase from *E. coli*: Tetrahedralintermediate formation study by hybrid quantum mechanical/molecular mechanical replica path method. *Proteins Struct Funct Bioinforma*. 15 de febrero de 2009;74(3):744-59