

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA**

Diseño, síntesis y evaluación de derivados de ftalimida y su efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon CaCo-2.

POR:

Q. Héctor Mario Heras Martínez

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN QUÍMICA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

ENERO 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih., a 7 de enero de 2021.
Oficio: 7/CA/SIP/21

Dr. Ildebrando Pérez Reyes
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de Chihuahua
P r e s e n t e:

Los integrantes del comité, informamos a Usted que efectuamos la revisión de la tesis intitulada: **Diseño, síntesis y evaluación de derivados de ftalimida y su efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon CaCo-2**, presentada por el estudiante **Héctor Mario Heras Martínez** alumno del programa de Maestría en Ciencias en Química.

Después de la revisión, indicamos al tesista las correcciones que eran necesarias efectuar y habiéndolas realizado, manifestamos que la tesis, de la cual adjuntamos un ejemplar, ha cumplido con los objetivos señalados por el Comité de Tesis, por lo que puede ser considerada como adecuada para que se proceda con los trámites para la presentación de su Examen de Grado.

Atentamente
“Por la Ciencia para Bien del Hombre”



Dra. Blanca Estela Sánchez Ramírez
Asesora de tesis



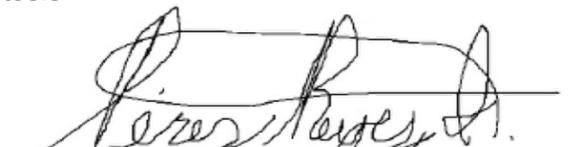
Dr. Víctor Hugo Ramos Sánchez
Asesor de tesis



Dra. Linda Lucila Lucero Landeros Martínez
Asesora de tesis



Dr. David Chávez Flores
Director de tesis



Dr. Ildebrando Pérez Reyes
Secretario de Investigación y Posgrado



***El que suscribe certifica que las firmas que aparecen en esta acta, son auténticas, y las mismas que utilizan los C. Profesores mencionados.

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Circuito Universitario
Campus Universitario #2 C.P. 31125
Tel. +52 (614) 236 6000
Chihuahua, Chihuahua, México
<http://www.fcq.uach.mx>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Diseño, síntesis y evaluación de derivados de ftalimida y su efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon CaCo-2.

POR:

Q. Héctor Mario Heras Martínez

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. DAVID CHÁVEZ FLORES

ASESORES:

DRA. BLANCA ESTELA SÁNCHEZ RAMÍREZ

DRA. LINDA LUCILA LANDEROS MARTÍNEZ

DR. VÍCTOR HUGO RAMOS SÁNCHEZ

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

ENERO 2021



Chihuahua, Chihuahua. 5 de Enero del 2021

D. ILDEBRANDO PÉREZ REYES
SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

Por medio de la presente me permito hacer de su conocimiento que el Alumno **Héctor Mario Heras Martínez**, estudiante de la Maestría en Ciencias en Química, con número de matrícula 288343, ha concluido satisfactoriamente la escritura de la tesis:

“Diseño, síntesis y evaluación de derivados de ftalimida y su efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon CaCo-2.”

Una vez examinada en contenido y estructura por parte de un servidor, he considerado someterlo a su consideración para revisión.

Sin más por el momento y agradeciendo la atención a la presente, quedo de usted.

ATENTAMENTE

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'D' followed by a long, sweeping horizontal stroke.

Dr. David Chávez Flores
Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a mi familia por todo su apoyo, comprensión y dedicación que han puesto a lo largo de mi vida, por no dejarme vencer fácilmente. A mi papa, a mi mamá que siempre me da lo mejor, aún sin yo pedirlo, por estar pendiente de mí en toda ocasión, por ser mi mayor motivación en la vida, simplemente lo mejor de mí vida. A mis hermanos Yazari y Ramis, por su apoyo, empeño y aliento a siempre seguir adelante.

A mi director de tesis, Dr. David Chávez Flores, por todo su apoyo, motivación y comprensión, por siempre ir más allá de sus deberes como profesor e investigador y brindar un gran apoyo a sus alumnos, por permitirnos ser parte de su familia Chávez Research, por dar siempre lo mejor para cada uno y ser parte de cada proyecto. Por siempre creer en mí, por nunca permitir que me rinda y esperar en toda ocasión que demos lo mejor, que dejemos nuestra huella y siempre miremos adelante con ansias de obtener mejores cosas, una mejor vida. Gracias por ser una gran persona.

Agradezco a mi comité de tesis, Dra. Linda Landeros, Dra. Blanca Sánchez, Víctor Ramos, por su gran apoyo, enseñanzas, por la paciencia y dedicación a este proyecto, muchas gracias.

Florida Gulf Coast University, por albergarme como un estudiante más durante mi estancia de investigación el pasado 2020, en especial al Dr. Alejandro Bugarin y a su familia, por su cálida acogida en su hogar, por permitirme aprender grandes cosas y mostrarme que la ciencia no tiene límites, a su vez, por permitirme colaborar en sus proyectos y ser parte de su comunidad científica.

Facultad de Ciencias Químicas, mi alma mater, al Departamento de Investigación y Posgrado, por mostrar apoyo en todo momento, permitirme ser parte de su comunidad estudiantil y científica, es una gran recompensa ser parte de ellos.

A mis compañeros, Denisse, Velvett, Erick y Luis, por ser unos grandes compañeros, unos excelentes estudiantes, gracias por tantas enseñanzas y momentos juntos.

En general a todos mis amigos cercanos, que estuvieron conmigo en cada momento bueno, malo, difícil, en especial a mi Jarely, por ser más que una amiga, por estar siempre ahí, motivarme a no rendirme, por sus regaños, aventuras, momentos juntos, gracias por darme más motivos para seguir adelante.

Por último, pero no menos importante a Conacyt, por creer en las investigaciones de cada joven, por participar arduamente en el desarrollo de la ciencia y tecnología, por el bien del país, por el bien de los jóvenes. Esperemos grandes cosas de cada uno.

¡Orgullo de ser UACH, por la ciencia para el bien del hombre!



ÍNDICE

I-	RESUMEN.....	1
II-	ABSTRACT.....	2
III-	INTRODUCCIÓN.....	3
IV-	ANTECEDENTES	4
	7.1- DESCUBRIMIENTO	5
	7.2- PROPIEDADES DE LOS FÁRMACOS.....	5
	7.2.1- Farmacocinética	6
	7.2.2- La farmacodinamia	6
	7.2.3- Características estructurales de un fármaco y grupos farmacóforos	8
	7.3- BÚSQUEDA DE NUEVOS VECTORES	9
	7.3.1- Derivados de ftalimida	10
	7.3.2- Aplicaciones, síntesis y desarrollo de derivados de ftalimida en el área farmacológica	11
	7.4- DESARROLLO EN QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	12
	7.4.1- Datos que se obtienen mediante el modelado molecular	13
	7.4.2- Propiedades electrónicas obtenidas mediante cálculos computacionales.....	15
	7.4.3- Funciones condensadas Fukui	16
	7.4.4- Interpretación de datos computacionales	18
	7.5- MODELADO MOLECULAR.....	19
	7.5.1- Acoplamiento molecular	19
	7.6- CÁNCER DE COLON	21
	7.6.1- ¿Cómo funcionan el colon y el recto?.....	21
	7.6.2- ¿Cómo comienza el cáncer colorrectal?.....	22
	7.6.3- Propagación del cáncer colorrectal.....	23
	7.6.4- Tipos de cáncer de colon.....	23
	7.6.5- ¿Qué causa el cáncer colorrectal?	24
	7.6.7- Tratamientos.....	25
	7.7- Estadísticas de cáncer de colon	28
V-	HIPÓTESIS.....	30
VI-	JUSTIFICACIÓN	30
VII-	OBJETIVO GENERAL.....	31



VIII-	OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
IX-	MATERIALES Y MÉTODOS	32
	8.1- Estudios químico-cuánticos y acoplamiento molecular (Docking).	32
	8.2- Síntesis química	34
X-	RESULTADOS Y DISCUSIONES	39
	9.1- Modelado molecular	39
	9.2- Acoplamiento molecular (Docking)	56
	9.3- Síntesis y caracterización	70
XI-	CONCLUSIÓN.....	87
XII-	BIBLIOGRAFÍA.....	88
XIII-	ANEXOS	104



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Selección del base funcional en base a su desviación estándar con datos experimentales reportados.	40
Tabla 2. Parámetros de reactividad de los compuestos: (E)-2-(3-(3,4-dihidroxifenil)acriloil)isoindolin-1,3-diona, 2) 2-acetilisoindoline-1,3-diona, 3) N,N'-tiocarbonilbis(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-carbonil)benzamida), 4) 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona), 5) N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida, 6) 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, 7) 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato, 8) 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona, 9) 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona, 10) 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona, 11) (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona, 12) (E)-2-(3-(3,4-dimetoxifenil)acriloil)isoindolin-1,3-diona, 13) 3-(1,3-dioxoisoindolin-3-il)propil (E)-3-(3, 4-dihidroxifenil)acrilato, 14) 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil 3,4,5-trihidroxibenzoato	55
Tabla 3. Interacciones de los ligandos con el sitio activo y sus energías de enlace.	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos. Tomado de Jackeline Marovac (2001)(Marovac, 2001).	4
Figura 2. Representación de las características de un farmacóforo.....	9
Figura 3. Molécula de ftalimida representando sitios propios de un farmacóforo.....	10
Figura 4. Estructura química de Talidomida, desarrollada en 1957 por el científico alemán Harald Stock.....	10
Figura 5. Estructura química de la ftalimida.	11
Figura 6. Síntesis tradicional de ftalimida.....	12
Figura 7. Ftalimida de potasio obtenida a través de la síntesis de Gabriel.	12
Figura 8. Orbitales frontera HOMO - LUMO.....	18
Figura 9. Afinidad entre ligando y receptor.....	20
Figura 10. Representación de interacción ligando - receptor TGF- β	21
Figura 11. Intestino grueso y sus partes.	22
Figura 12. Etapas de los pólipos en cáncer de colorectal.	23
Figura 13. Estructuras químicas de moléculas utilizadas en quimioterapias existentes en la actualidad.	28
Figura 14. Datos experimentales reportados por M. Sarkar (Sarkar, 2008) mediante cristalografía de rayos X para la molécula de ftalimida.	39
Figura 15. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 1) (E)-2-(3-(3,4-dihidroxifenil)acrilil)isoindolin-1,3-diona.....	48
Figura 16. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 2) 2-acetilisoindoline-1,3-diona.....	48
Figura 17. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 3) N,N'-tiocarbonilbis(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-carbonil)benzamida).....	49
Figura 18. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 4) 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).....	49

Figura 19. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 5) N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetamida	50
Figura 20. . Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 6) 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida.....	50
Figura 21. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 7) 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato.....	51
Figura 22. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 8) 2-(benzo[d]thiazol-2-yl)isoindoline-1,3-dione	51
Figura 23. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 9) 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona...	52
Figura 24. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 10) 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona	52
Figura 25. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 11) (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona	53
Figura 26. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 12) 3-(1,3 –dioxoisindolin-3-il)propil (E)-3-(3, 4-dimetoxifenil)acrilato	53
Figura 27. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 13) 3-(1,3 –dioxoisindolin-3-il)propil (E)-3-(3, 4-dihidroxifenil)acrilato	54
Figura 28. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 14) (1,3-dioxoisindolin-2-yl)propil 3,4,5-trihidroxibenzoato	54
Figura 29. Estructura cristalina de la quinasa del receptor I de TGF-beta.	57
Figura 30. Caja de identificación para docking ciego, proteína, ligando.....	59



Figura 31. Identificación del sitio activo ATP con su triada catalítica, aminoácidos TYR249, HIS283 y ASP351, sitio alostérico ALK5 con su triada catalítica, aminoácidos LEU278, ASP281 y SER280.	59
Figura 32. Interacción del ligando 1) 1-(E)-2-(3-(3,4-dihidroxifenil)acrilóil)isoindolin-1,3-diona con el receptor TGF- β quinasa I.	60
Figura 33. Interacción del ligando 2) 2-acetilisoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.	60
Figura 34. Interacción del ligando 3) N,N'-tiocarbonilbis(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-carbonil)benzamida) con la proteína TGF- β quinasa I.	61
Figura 35. Interacción del ligando 4) 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona) con la proteína TGF- β quinasa I.	61
Figura 36. Interacción del ligando 5) 5-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida con el receptor TGF- β quinasa I.	62
Figura 37. Interacción del ligando 6) 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida con el receptor TGF- β quinasa I.	62
Figura 38. Interacción del ligando 7) 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato con la proteína TGF- β quinasa I.	63
Figura 39. Interacción del ligando 8) 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.	63
Figura 40. Interacción del ligando 9) 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.	64
Figura 41. Interacción del ligando 10) 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.	64
Figura 42. Interacción del ligando 11) (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.	65
Figura 43. Interacción del ligando 12) (E)-2-(3-(3,4-dimetoxifenil)acrilóil)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.	65
Figura 44. Interacción del ligando 13) 3-(1,3 -dioxoisoindolin-3-il)propil (E)-3-(3, 4-dihidroxifenil)acrilato con la proteína TGF- β quinasa I.	66



Figura 45. Interacción del ligando 14) 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil 3,4,5-trihidroxibenzoato con la proteína TGF- β quinasa I.....	66
Figura 46. Cromatograma y espectro de UV-Vis de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.	71
Figura 47. Espectro de IR de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.	72
Figura 48. Espectro de ^1H RMN de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.....	72
Figura 49. Espectro ^{13}C NMR de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.	73
Figura 50. Cromatograma y espectro de UV-Vis de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).	74
Figura 51. Espectro IR de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona)	75
Figura 52. Espectro ^1H NMR de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).....	75
Figura 53. Cromatograma y espectro UV-Vis de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato	76
Figura 54. Espectro ^1H NMR de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato	77
Figura 55. Espectro ^{13}C NMR de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato.....	78
Figura 56. Cromatograma y espectro UV-Vis de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.	79
Figura 57. Espectro IR de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.	80
Figura 58. Espectro ^1H NMR de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.....	81
Figura 59. Espectro ^{13}C NMR de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.	82
Figura 60. Cromatograma y espectro UV-Vis de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.	83
Figura 61. Espectro IR de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.	84
Figura 62. Espectro ^1H NMR de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.	85
Figura 63. Espectro ^{13}C NMR de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.	85
Figura 64. Cromatograma representativo de los estándares: 1.578 min cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, 1.734 min Ftalimida, 2.077 min 2-(3-bromopropil)ftalimida, 4.055 min bromuro de geranilo.	104



Figura 65. Cromatograma del estándar a los 2.572 min cloruro de tereftaloilo.	104
Figura 66. Cromatograma del estándar a los 1.822 min de crisina.	105
Figura 67. Espectro de UV de Ftalimida.....	106
Figura 68. Espectro de UV de bromuro de geranilo.	107
Figura 69. Espectro de UV de cloruro de 3,4,5 trimetoxibenzoilo.....	107
Figura 70. Espectro de IR teórico de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.	108
Figura 71. Espectro de IR teórico de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-yl-2(1, 3-dioxindolin-2-il) acetato.	108
Figura 72. Espectro de IR teórico de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).....	109
Figura 73. Espectro de IR teórico de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.	109
Figura 74. Espectro de IR teórico de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona. ...	110



I- RESUMEN

Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos son las encargadas de gobernar el desempeño biológico, en años recientes se estudian moléculas con características únicas que aportan propiedades benéficas a moléculas con actividad biológica, tal es el caso de la ftalimida, cuyas propiedades estructurales están favorecidas al contar con un sitio hidrófobo, aromático, un puente hidrógeno aceptor, un puente hidrógeno donador, propiedades que la vuelven un catión o un anión, que al unirse a una molécula con actividad biológica, potencializa su efecto e incluso aumenta su selectividad. Actualmente se le conoce por su actividad anticancerígena, hipolipemiantes, antimicrobiana, antifúngica y anticonvulsiva. En el presente trabajo se estudiaron computacionalmente 14 derivados de ftalimida usando la química modelo M06/6-311G (d,p) para evaluar el efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon, de los cuales se seleccionaron 5 para ser sintetizados y caracterizados mediante HPLC, RMN y FT-IR. Además, se llevó a cabo un acoplamiento molecular (Docking), utilizando la proteína TGF-beta con el PDB: 1RW8, donde se identificó el sitio activo ATP y ALK5, ambos relacionados con el cáncer. De los 5 derivados seleccionados se obtuvo que el *5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) acetato* presentó una energía de enlace de -12.28 kcal/mol, *2-(3,4,5-trimetxibenzoil)isoindolin-1,3-diona* -8.99 kcal/mol, *N,N 2, 2' tereftaloilbisftalimida* -11.42 kcal/mol, *(Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona* -7.50 kcal/mol y *2-acetilisoindolin-1,3-diona* -7.00 kcal/mol. Las reacciones fueron evaluadas mediante HPLC con una columna Thermo C18 150 x 4.6 mm, 70:30 ACN:H2O (0.1% TFA), 30 °C, longitud de onda 216 nm, obteniendo un alto grado de pureza, confirmando mediante NMR y la formación de nuevos grupos funcionales por FT-IR.



II- ABSTRACT

The physicochemical properties of drugs are responsible for governing biological performance, in recent years molecules with unique characteristics that provide beneficial properties to molecules with biological activity are studied, such is the case of phthalimide, whose structural properties are favored by having a hydrophobic, aromatic site, an acceptor hydrogen bridge, a donor hydrogen bridge, properties that make it a cation or an anion, which when joined to a molecule with biological activity, potentiates its effect and even increases its selectivity. It is currently known for its anticancer, lipid-lowering, antimicrobial, antifungal, and anticonvulsant activity. In the present work, 14 phthalimide derivatives were studied computationally using the model chemistry M06 / 6-311G (d, p) to evaluate the effect on the modulation of apoptosis in colon cancer cells, of which 5 were selected to be synthesized and characterized by HPLC, NMR and FT-IR. In addition, a molecular coupling (Docking) was carried out, using the TGF-beta protein with PDB: 1RW8, where the active site ATP and ALK5, both related to cancer, were identified. Of the 5 selected derivatives, it was obtained that 5-hydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-chromen-7-yl 2- (1,3-dioxoisindolin-2-yl) acetate presented a binding energy of -12.28 kcal / mol, 2- (3,4,5-trimethylbenzoyl) isoindolin-1,3-dione -8.99 kcal / mol, N, N 2, 2'terephthaloylbisphthalimide -11.42 kcal / mol, (Z) -2- (3, 7-dimethylocta-2,6-diene-1-yl) isoindolin-1,3-dione -7.50 kcal / mol and 2-acetylisindolin-1,3-dione -7.00 kcal / mol. The reactions were evaluated by HPLC with a Thermo C18 150 x 4.6 mm column, 70:30 ACN: H₂O (0.1% TFA), 30 ° C, wavelength 216 nm, obtaining a high degree of purity, confirming by NMR and the formation of new functional groups by FT-IR.



III- INTRODUCCIÓN

Las ftalimidias poseen una característica estructural $-\text{CO-N(R)-CO}-$ y un anillo de imida que les ayuda a ser biológicamente activos y farmacéuticamente útil, por ende, las ftalimidias han recibido atención debido a su actividad antagonistas de los receptores de andrógenos, anticonvulsivo, antimicrobiano, hipoglucemiante, antiinflamatorio, antitumoral, ansiolítico en inclusive actividad contra el VIH-1. Las ftalimidias presentan diversas características que lo convierten en un potencial farmacóforo, contando con sitios donadores y aceptores de puentes de hidrógeno, es fácilmente ionizable, contiene un anillo aromático, posee características hidrofóbicas e hidrofílicas dependiendo su estado (amida o ionizado). También se ha incrementado el interés en la utilidad de las ftalimidias y sus derivados debido a su reportada relevancia como inhibidores de la proliferación celular cancerígena (tumores). Una manera de conocer las propiedades estructurales y biológicas de nuevos agentes, es mediante el diseño *in silico*, estudios químico cuánticos, esto mediante química modelo (computacional) a través de su optimización y cálculos de energía mediante la predicción matemática de estructuras estables, obteniendo energías de sus orbitales HOMO – LUMO, se puede definir la sensibilidad que tiene un sistema molecular, tal como experimentar cambios en su densidad electrónica en diferentes sitios de su estructura. Al igual con estudios de acoplamiento molecular (Docking), se convergen con las estructuras de investigación, en donde se realiza la prueba de nuevas propuestas (ligandos) con diversas macromoléculas (proteínas) con determinada función biológica, con ello, es posible predecir las interacciones entre los nuevos ligandos y el sitio activo de la proteína, de esa manera se pueden tamizar grandes cantidades de propuestas y ahorrar tiempo para la investigación.

IV- ANTECEDENTES

Desde la creatividad y el compromiso, investigación y desarrollo en el ámbito de múltiples áreas farmacéuticas. Existe un trabajo en conjunto que nos permite desarrollar terapias medicamentos, drogas, etcétera. Cada tratamiento se inicia a partir de una idea, se mejora y analiza minuciosamente, primero en el laboratorio y, posteriormente, en ensayos clínicos. El hallazgo y diseño de nuevos fármacos en un proceso extenso, generalmente los estudios pasan por diversas etapas que suelen durar de diez a quince años, a partir de la fase inicial, los medicamentos deben cumplir con ciertos lineamientos para poder ser lanzados al mercado, luego de aprobar los ensayos clínicos. (Van Norman, 2016).

(Figura 1)

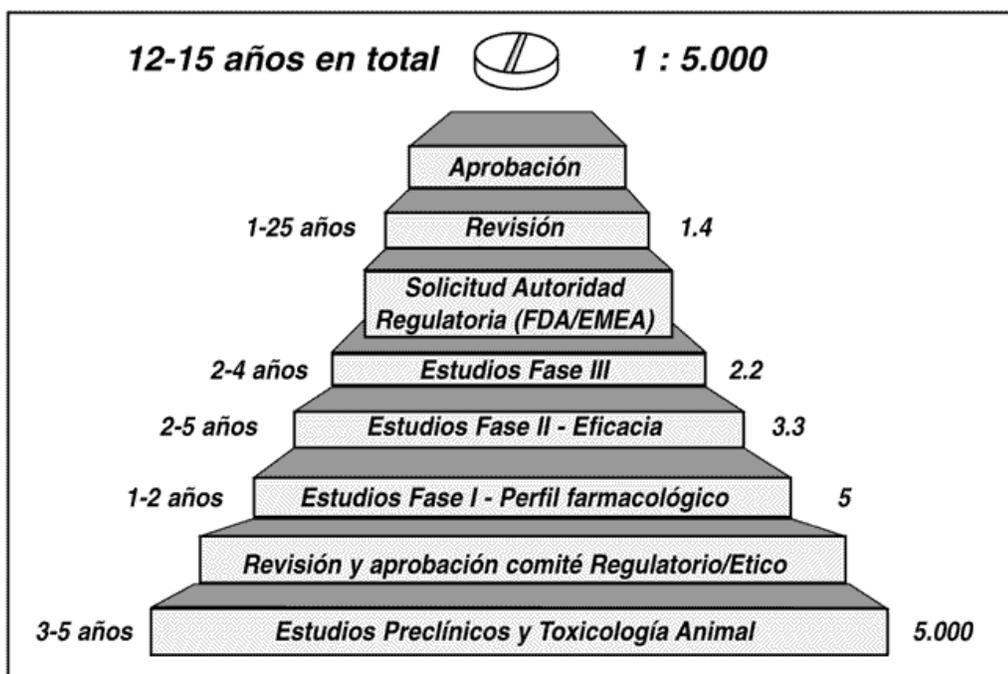


Figura 1. Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos. Tomado de Jackeline Marovac (2001)(Marovac, 2001).

En cada una de las etapas existe un riesgo de que el fármaco estudiado no apruebe las condiciones para continuar con el proceso que exige cada una de las etapas. En tal caso, se puede modificar el compuesto para ser nuevamente analizado o bien, descartarlo por completo (Pease et al., 2017).



7.1- DESCUBRIMIENTO

De acuerdo a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) algunos de los criterios a considerar antes de desarrollar un fármaco eficiente (*Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics*, s. f.; Wallach et al., 2018), se deben considerar los siguientes puntos:

- Mediante la investigación se descubren nuevos fármacos que surgen de conocimientos sobre el proceso de una enfermedad que permiten a los investigadores diseñar un candidato viable para detener o revertir los efectos de la enfermedad.
- Mediante pruebas de compuestos moleculares, se pueden localizar posibles efectos beneficiosos frente a una gran cantidad de enfermedades.
- Tratamientos ya existentes que tienen efectos inesperados y su posible modificación.
- Uso de nuevas tecnologías, como las que proporcionan nuevas formas de orientar productos médicos a sitios específicos dentro del cuerpo o manipular material genético.

En esta etapa del proceso, miles de compuestos pueden ser candidatos potenciales para el desarrollo como tratamiento médico. Sin embargo, después de las primeras pruebas, solo una pequeña cantidad de compuestos parecen prometedores y requieren más estudios (Herder, 2019).

7.2- PROPIEDADES DE LOS FÁRMACOS

Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos son las encargadas de gobernar el desempeño biológico, como la estructura y conformación molecular se pueden definir todas las propiedades físicas, químicas y biológicas que los fármacos pueden poseer, por lo tanto, estudiar estos aspectos es un prerrequisito primordial para desarrollar una formulación y una forma de administración apropiadas; además permite entender mejor las relaciones que existen entre la estructura molecular y el efecto del fármaco (Keiser et al., 2010).



Para ello se generan estudios detallados para promover una mejor interacción del fármaco, en esos estudios están involucradas los siguientes estudios:

7.2.1- Farmacocinética

Está definida como la acción del cuerpo sobre el fármaco, lo que incluye: absorción, distribución, metabolismo y excreción. La cual se constituye por:

- Absorción. Para ingresar al torrente sanguíneo, un fármaco debe ser absorbido de su sitio de administración (oral, sublingual, subcutánea, rectal, nasal, entre otras), a menos que haya sido inyectado directamente al torrente sanguíneo (Hammarlund-Udenaes & Benet, 1989).
- Biodisponibilidad. Es la fracción, cantidad o porcentaje del fármaco al ser administrado que alcanza la circulación general. La biodisponibilidad se define como la unidad (100%) en el caso de administración intravenosa (Dees et al., 2012).
- Bioequivalencia. Es la relación de las concentraciones sanguíneas de dos formulaciones del mismo fármaco. Dos fármacos son farmacéuticamente equivalentes cuando la velocidad y grado de absorción del componente activo en los dos productos no presenta diferencias significativas (Herder, 2019).
- Distribución. La distribución del fármaco en diversos tejidos depende del tamaño del órgano, su circulación sanguínea, solubilidad y fijación a macromoléculas sanguíneas o a un compartimento tisular (Dees et al., 2012).

Por otro lado, deben considerarse los aspectos cinéticos de los procesos LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo, eliminación (Meyer & Maurer, 2014).

7.2.2- La farmacodinamia

Es el estudio de la acción que ejercen los medicamentos en el organismo (Azanza & Montejo, 2008). La mayoría de los fármacos se incorporan en el torrente sanguíneo una vez administrados por vía oral, intravenosa o subcutánea, y se esparcen a través del cuerpo, al tiempo que tienen una interacción con un determinado número de dianas (proteínas). Entre estos destacan:



- Selectividad de la acción farmacológica. En algunos casos los fármacos son poco selectivos, es decir que su acción se dirige a muchos tejidos u órganos, y tienen interacciones con dianas no esperadas (Wallach et al., 2018).
- Receptores. Muchos fármacos se fijan a las células por medio de receptores que se llegan a encontrar superficialmente en éstas. Las células en su mayoría tienen muchos receptores de superficie que permiten que la actividad celular se vea influida por sustancias químicas, como fármacos y hormonas, que se localizan fuera de la célula (Saldívar-González et al., 2017).
- Proteínas (enzimas). Además de los receptores propios de las células, las enzimas son otras dianas importantes para la actuación de los fármacos. Éstas contribuyen a transportar sustancias químicas vitales, la regulación en la velocidad de las reacciones químicas o realizan otras funciones estructurales, ya sean de regulación o de transporte (Peralta-Zaragoza et al., 2001). Mientras que los fármacos dirigidos a los receptores se clasifican en agonistas o antagonistas, los fármacos dirigidos a las enzimas se clasifican en inhibidores o activadores (inductores) (Yakymovych et al., 2002).
- Afinidad y actividad intrínseca. Son propiedades importantes para la acción del fármaco. La afinidad es la atracción o fuerza de enlace entre un fármaco y su objetivo, ya sea un receptor (sitio activo) o una enzima en general. La actividad intrínseca es una medida de la capacidad del fármaco para producir un efecto farmacológico al unirse a su receptor. Los fármacos que activan los receptores (agonistas) tienen ambas propiedades; deben adherirse con eficacia a sus receptores y el complejo fármaco-receptor debe ser capaz de producir una respuesta en la diana (actividad intrínseca). Por otro lado, los fármacos que bloquean los receptores (antagonistas) se adhieren a éstos eficazmente pero tienen escasa o ninguna actividad intrínseca; su función es simplemente impedir la interacción de las moléculas agonistas con sus receptores (Vigorita et al., 2010).
- Potencia y eficacia. La potencia se refiere a la cantidad de fármaco (miligramos, microgramos, etc.) que se necesita para producir un efecto sin daños colaterales (Pease et al., 2017).



Dentro de las propiedades fisicoquímicas (Aliabadi et al., 2015). relacionadas con el desempeño biológico de un fármaco, destacan: Lipofilidad, tamaño molecular, pKa de un ácido o base débil, estabilidad química, estabilidad enzimática y propiedades moleculares específicas como: solubilidad, interacciones moleculares, complejación de fármacos, adsorción, reacciones químicas entre fármacos (Kumar et al., 2010).

7.2.3- Características estructurales de un fármaco y grupos farmacóforos

Una parte esencial de la búsqueda y diseño de fármacos es la predicción del posible acoplamiento o interacción entre moléculas pequeñas y macromoléculas objetivo. Este proceso puede ser realizado empleando el concepto de farmacóforo. De acuerdo con la definición de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés), un farmacóforo es “un conjunto de características estéricas y electrónicas que es necesario para asegurar la óptima interacción supramolecular con un blanco biológico específico y para activar (o bloquear) su respuesta biológica” (Güner & Bowen, 2014).

El concepto farmacóforo se basa en los tipos de interacciones que pueden ser observadas en la inspección molecular, tales como puentes de hidrógeno, la cargas positiva o negativa y regiones hidrofóbicas, por ejemplo, centros de anillos aromáticos (Mortier et al., 2018). El mapeo del farmacóforo es una de las herramientas computacionales más utilizadas y generan un modelo para entender el proceso de la interacción ligando-receptor (Gund, s. f.). Los modelos de farmacóforos son utilizados cuando un compuesto activo se ha identificado, siendo la imagen de estructura 3D de la proteína objetivo o receptor por lo general desconocida (Saldívar-González et al., 2017). Los farmacóforos intentan proveer un molde de tres dimensiones de los grupos funcionales que una molécula debe poseer para ser reconocido por el receptor y generar una interacción favorable. Un mapeo de farmacóforo es una descripción 3D del mismo, que se ha desarrollado mediante la especificación de la naturaleza de las características electrónicas y topológicas claves, así como de su distancia 3D en el mapa (Goodford, 1985).

Las características típicas de un farmacóforo son: es una molécula hidrófoba, aromática, tiene un puente de hidrógeno aceptor y uno donador, además de propiedades que la vuelven un catión o un anión (Mortier et al., 2018) (Figura 2)

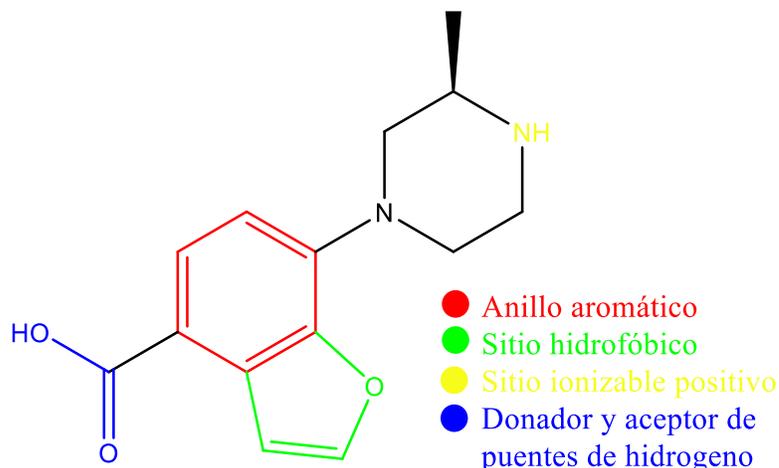


Figura 2. Representación de las características de un farmacóforo.

Las interacciones ligando-receptor son, peculiarmente, polar positivas, polar negativas o hidrofóbicas. Un modelo farmacóforo debe incluir los sitios hidrofóbicos y vectores puente de hidrógeno (Azanza & Montejo, 2008).

Por ello es muy importante conocer moléculas que tengan una función como vector (portador), es decir, posean características propias de un farmacóforo, en años recientes el interés por este tipo de moléculas ha cobrado interés tanto en la química farmacéutica, medicina y química computacional, estudiando desde una perspectiva químico cuántica, minimiza los tiempos de trabajo y contribuye a resultados superiores en base a la teoría basado en práctica (Saldívar-González et al., 2017).

7.3- BÚSQUEDA DE NUEVOS VECTORES

Uno de esos vectores que ha destacado en las últimas dos décadas, es la ftalimida, ya que posee una estructura favorecida, cumpliendo con los requisitos de un farmacóforo (Figura 3)



Figura 3. Molécula de ftalimida representando sitios propios de un farmacóforo.

A raíz de su implementación en el conocido caso de la talidomida (da Costa et al., 2015) (Figura 4), un fármaco utilizado en la década de los 60's, desarrollado por la farmacéutica alemana Grunenthal, para contrarrestar los malestares del embarazo, sin embargo, se descubrió que este compuesto tiene un efecto teratogénico, que causó daños en más de 10,000 bebés, naciendo con focomelia (J. H. Kim & Scialli, 2011), iniciando estudios se descubrió que uno de los enantiómeros de dicho medicamento causaba mutaciones durante la etapa de gestación, por lo cual se retiró del mercado completamente. Esto alentó a los investigadores a estudiar más a detalle los nuevos fármacos, sus posibles efectos y en dado caso, el uso de enantiómeros y sus efectos en el organismo (Tokunaga et al., 2018). Aunque, actualmente la talidomida no resulto del todo dañina, en la actualidad se implementa como tratamiento en quimioterapias de niños con cáncer de médula ósea (Bessmertny & Pham, 2002) o inclusive leucemia (Thomas, 2000) mostrando una alta efectividad y con bajos efectos secundarios. La talidomida también es usada en tratamientos para la lepra, disminuir los síntomas de lupus eritematoso sistémico entre otras enfermedades (Vargesson, 2015).

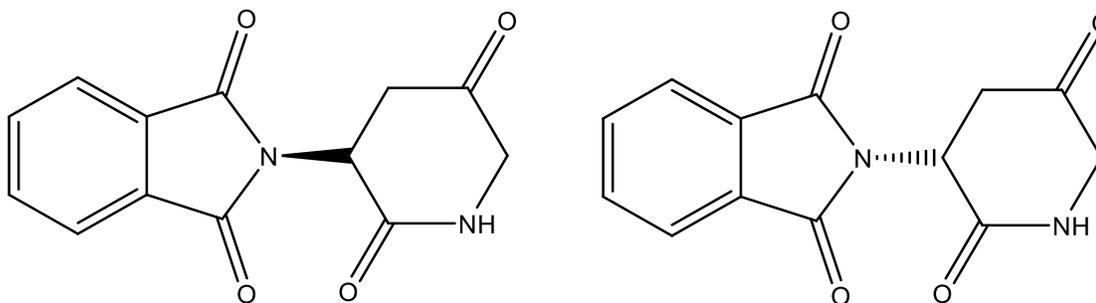


Figura 4. Estructura química de Talidomida, desarrollada en 1957 por el científico alemán Harald Stock.

7.3.1- Derivados de ftalimida

La ftalimida (Figura 5) y sus derivados tienen un amplio uso en el área biológica (Sharma et al., 2010), en años recientes se han desarrollado drogas con actividad antiinflamatoria (Lamie et al., 2015), con actividad anticancerígena (Aliabadi et al., 2015; Guo et al., 2018; Lamie et al., 2015), hipolipemiantes (Chapman et al., 1979), antimicrobianas (Kushwaha & Kaushik, 2016), antifúngicas (Pan et al., 2016), y anticonvulsivas (Iman et al., 2013).

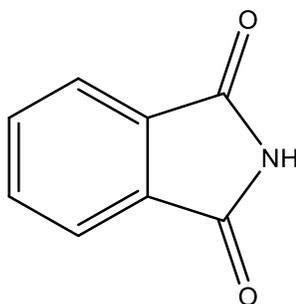


Figura 5. Estructura química de la ftalimida.

La estructura de la ftalimida cumple con las características típicas de un farmacóforo que son: es una molécula hidrófoba, aromática, un puente hidrógeno aceptor, un puente hidrógeno donador, además provee propiedades de un catión o un anión, como se puede observar en la Figura 3, con su anillo aromático cumple la parte hidrófoba, en los grupos carbonilos es el aceptor de puentes de hidrogeno, mientras que por la amida, podemos observar que cuando se encuentra protonada es donador de puente de hidrógeno, mientras que en su forma desprotonada nos encontramos con su forma aniónica y aceptora de puente de hidrógeno, además que es un compuesto fácil de sustituir, aumentando así su potencial farmacóforo (Davood et al., 2012).

7.3.2- Aplicaciones, síntesis y desarrollo de derivados de ftalimida en el área farmacológica

Como ya se viene mencionó con anterioridad, la investigación de derivados de ftalimida en el área farmacéutica, van muy de la mano con los avances tecnológicos, entre ellos el diseño de síntesis efectivas, verdes y rentables, en algunas moléculas se busca obtener la mayor economía atómica, por otro lado se identifican los principales grupos funcionales que brinden mejores interacciones con los sitios de interés, principalmente análogos de aminoácidos (Othman et al., 2019). Estos estudios se han ido puntualizando con el uso de la química computacional, quién brinda información detallada acerca de la estructura,

posición, energías, cargas, propiedades químico-cuánticas, entre otras, lo que reduce en gran medida el tiempo de experimentación (Tlapanco, 2016) y predicción de resultados utilizando softwares de modelado molecular como Autodock, Autodock Vina, BetaDock, Blaster, entre muchos más (Pagadala et al., 2017).

La síntesis de ftalimida ha sido desarrollada por décadas y se han buscado alternativas, como se muestra en Figura 6, es sintetizada a partir de anhídrido ftálico y amoníaco, es la manera más directa de obtener la ftalimida, a su vez, su subproducto es agua. Aunque se utiliza normalmente como su derivado obtenido por la síntesis de Gabriel (Figura 7), ya que es más reactivo y los subproductos obtenidos son menos tóxicos para el medio ambiente, además de aumentar su solubilidad en agua.

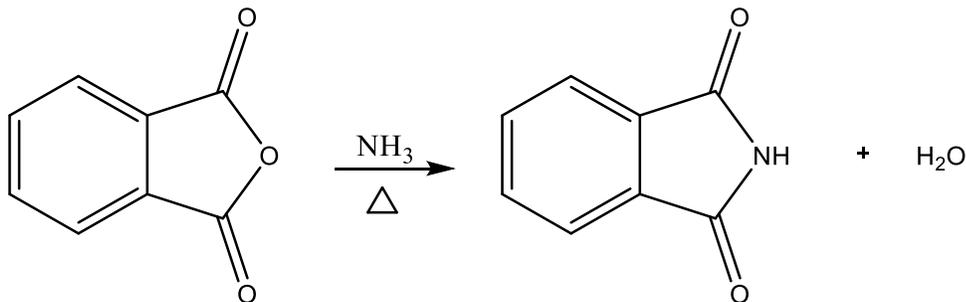


Figura 6. Síntesis tradicional de ftalimida.

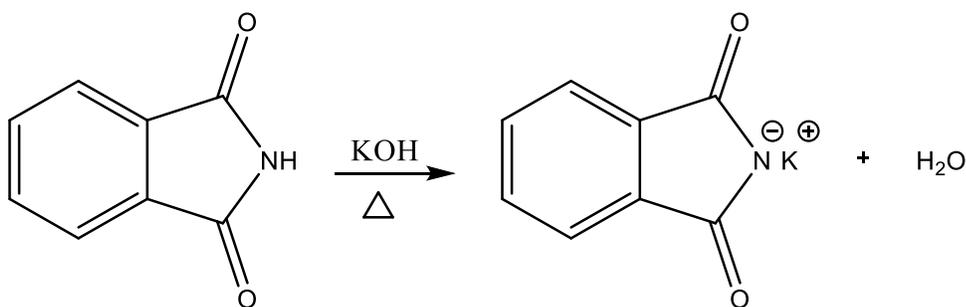


Figura 7. Ftalimida de potasio obtenida a través de la síntesis de Gabriel.

Las alternativas son variadas pero se apuesta en su mayoría a grupos aromáticos (Regal et al., 2019), azoles (Enright et al., 2016), triazoles (Tehrani et al., 2019), imidazoles (Collin et al., 2001), grupos carbonilos (Al-Sehemi et al., 2014), cada uno relacionado con los buenos resultados obtenidos a lo largo de décadas de estudio.

7.4- DESARROLLO EN QUÍMICA COMPUTACIONAL



El modelado computacional comprende a un conjunto de métodos que intentan describir en forma simplificada sistemas y procesos reales aplicando principios físico-matemáticos (Goodford, 1985). Lo cual permite interpretar datos experimentales, entender mecanismos intervinientes en procesos complejos y realizar predicciones.

El descubrimiento de fármacos es un proceso complejo y costoso en el cual convergen diversas áreas del conocimiento (Saldívar-González et al., 2017). En años recientes métodos computacionales se han integrado a este equipo multidisciplinario y su enseñanza en cursos de Química Farmacéutica, lo cual ya es fundamental en un proyecto determinado, la aplicación de estrategias computacionales depende de la información disponible y de los objetivos del estudio. Los métodos computacionales han contribuido, entre otras aplicaciones, al análisis eficiente de datos, a la basta selección de series de compuestos (Mortier et al., 2018) para seleccionar moléculas para su futura evaluación experimental, a la creación de hipótesis para ayudar a entender el mecanismo de acción de fármacos y al diseño de nuevas propuestas (Dasari & Bernard Tchounwou, 2014).

7.4.1- Datos que se obtienen mediante el modelado molecular

La química computacional es una disciplina orientada al desarrollo y al entendimiento de la química, basada en la explotación de las potencialidades de métodos y técnicas computacionales. Los métodos utilizados por la química computacional se crean a partir de la combinación de principios matemáticos con las leyes fundamentales de la física, dando lugar a procesos que adaptados al lenguaje y la eficiencia de un ordenador (programas computacionales), permiten efectuar cálculos con la finalidad de dar solución a problemas químicos específicas en un lapso de tiempo corto para algunos casos (Zhu & Huang, 2015). La relevancia es significativa, por una parte, permite la posibilidad de probar suposiciones teóricas basadas en contextos realísticos, y por otra parte, brinda la posibilidad de imitar o simular completamente sistemas complejos existentes (Badenas, s. f.).

Los modelos y métodos computacionales desarrollados hasta el momento abarcan dos áreas: Mecánica molecular y Mecánica cuántica. La mecánica molecular tiene como base las leyes de la física clásica para predecir la estructura y propiedades de las moléculas.



Sin embargo los métodos fundamentados en ella presentan la gran desventaja de no tratar el comportamiento electrónico (Kohn et al., 1996).

Las principales aplicaciones en química, es obtener las energías de moléculas en estado fundamental, así como la optimización de su geometría (permite obtener una imagen fija en el espacio, característico de una imagen cristalizada), como también predecir sus propiedades físicas y químicas en diferentes ambientes, como solventes y/o estabilidad (Kohn et al., 1996).

Como es conocido, la energía exacta solo es posible obtenerla empleando conjuntos de bases computacionales infinitas, sin embargo, esto no es rentable, por lo que se recurre al uso de conjuntos de base finitas. La magnitud de tales efectos determina la precisión en los cálculos de energías totales. Con la finalidad de evitar o minimizar los efectos de truncación de bases son desarrollados nuevos métodos como el CBS (Complete basis set, por sus siglas en inglés), cuya característica distintiva es la extrapolación de energía empleando conjuntos de bases finitas, permitiendo mejores resultados (Goodford, 1985). Se dice que una geometría molecular esta optimizada cuando sus fuerzas sobre cada átomo son cero; sin embargo, para evitar la identificación prematura de los mínimos, en el caso del software Gaussian incluye criterios que confirman la convergencia (Pagadala et al., 2017) con ello se ha comprobado que pequeños errores en la geometría molecular, conduce a grandes errores en energía en especies químicas con alta contaminación de espín. Esta situación puede complicarse aún más, cuando se estudian estados de transición en reacciones químicas. Mediante la técnica de gradiente se computariza la energía y el gradiente en los diferentes puntos moleculares, el gradiente indica la dirección a lo largo de la superficie molecular donde la energía decrece, localizando así los puntos estacionarios de las estructuras moleculares en el estado basal (Wallach et al., 2018).

Considerando que la Teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) es una excelente herramienta en los cálculos de geometrías optimizadas y frecuencias vibracionales, además que los efectos de contaminación de espín son mínimos o nulos, se optó por combinar los métodos de DFT con los CBS (Josa et al., 2013).



A su vez, investigadores han desarrollado nuevas bases funcionales, ya que se ha demostrado que cada conjunto contribuye de una manera favorable (o desfavorable) a el tipo de experimentaciones que se buscan realizar, tal es el caso del funcional M06, que ha mostrado mejores resultados cuando se emplea para la química farmacéutica en comparativa directa con B3LYP (Badenas, s. f., p. 3), demostrando teóricamente mejores resultados en: interacciones intermoleculares, espectroscopía, transferencia de carga de largo alcance, cinéticas termoquímicas, interacciones no covalentes (Badenas, s. f.; Dror et al., 2009; Goodford, 1985; Gund, s. f.; Josa et al., 2013; Montero, s. f.; Mortier et al., 2018).

7.4.2- Propiedades electrónicas obtenidas mediante cálculos computacionales

Algunas de las propiedades electrónicas obtenidas mediante cálculos computacionales son:

- Frecuencias Vibracionales. Las frecuencias vibracionales dependen de la segunda derivada de la energía respecto a la posición del núcleo, y son determinadas sobre los puntos estacionarios que se obtienen después de la optimización, siendo de gran utilidad en los siguientes propósitos.
- Propiedades Termoquímicas. Estas propiedades determinan cuantitativamente la estabilidad de las moléculas con relación a su energía.
- Reactividad Química. Dentro de la DFT conceptual, dos conceptos clásicos que están muy ligados a la estructura molecular y a la reactividad química son el potencial químico electrónico y las funciones condensadas de Fukui. Por ello las propiedades de reactividad que se estiman teóricamente, parten de estos dos conceptos.
- Afinidad electrónica (A). Se define como la energía liberada cuando se adiciona un electrón al orbital LUMO, de una molécula neutra, es decir, se mide la capacidad de una molécula para aceptar electrones y formar aniones.

$$A = E_{(0)} - E_{(-1)}$$



- Potencial de ionización (I). Indica la cantidad de energía requerida para remover un electrón del orbital de valencia más altamente ocupado (HOMO), es decir, mide la capacidad de una molécula para donar electrones y formar cationes.

$$I = E_{(+1)} - E_{(0)}$$

- Electronegatividad (χ). Es una cantidad que emerge como una derivada de primer orden junto con la densidad electrónica a partir de un número determinado de electrones a un potencial fijo. Fundamentalmente el negativo de la electronegatividad es el potencial químico.

$$\chi = 1/2(I + A)$$

- Dureza (η). Su definición matemática es la segunda derivada de la energía respecto al número de electrones a un potencial externo constante, y representa la resistencia a la liberación de electrones. La dureza modula la electronegatividad de un átomo, grupo o molécula, de acuerdo a la carga del sistema: incrementando el número de electrones en un sistema decreta su electronegatividad y viceversa.

$$\eta = 1/2(I - A)$$

- Electrofilicidad (ω). Este índice de reactividad combina la electronegatividad y la dureza. Mide la máxima transferencia de electrones que se puede dar entre un donador y un aceptor.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

7.4.3- Funciones condensadas Fukui

Mediante expresiones matemáticas, se define la sensibilidad que tiene un sistema molecular a experimentar cambios en su densidad electrónica, en diferentes puntos de su estructura (Arulmozhiraja & Kolandaivel, 1997). En una reacción química, un cambio en el número de electrones involucra la remoción o adición de por lo menos un electrón en los orbitales de valencia o frontera (HOMO y LUMO). De tal manera que mediante las

funciones de Fukui, es posible determinar o predecir los sitios reactivos de una molécula basándose en los cambios de densidad electrónica experimentados por la misma, durante el curso de una reacción (Nataraj et al., 2013). A partir del análisis de Fukui se pueden establecer funciones importantes, que no solo permiten determinar los sitios reactivos, sino también identifican la naturaleza de la reacción, es decir, si es del tipo nucleofílica, electrofílica y/o radical (Allison & Tong, 2013; Arulmozhiraja & Kolandaivel, 1997; Josa et al., 2013; Nataraj et al., 2013; Otero et al., 2007). Las ecuaciones que definen las mencionadas funciones son las siguientes:

$$f_k^+ = q_k(N + 1) - q_k(N) \text{ ataque nucleofílico}$$
$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N - 1) \text{ ataque electrofílico}$$
$$f_k^0 = \frac{q_k(N + 1) - q_k(N - 1)}{2} \text{ ataque radical}$$

Donde: k = es un átomo k -ésimo de una molécula

q_k = población electrónica del k -ésimo átomo

N = número de electrones

7.4.3.1- Análisis poblacional de Hirshfeld (HPA). Mediante este esquema, se lleva cabo una fina disección molecular para obtener fragmentos atómicos bien definidos. A cada uno de estos fragmentos se les estima la densidad electrónica, la deformación que experimentan sus nubes electrónicas cuando son sometidos a un campo eléctrico, determinando sus momentos dipolares y multipolares, así como el potencial electrostático generado. Los valores obtenidos para los fragmentos son establecidos en proporción a los valores que se tendrían si los átomos estuvieran libres, y finalmente son sumariados considerando una integración molecular de todos ellos.

7.4.3.1.1- Potenciales electrostáticos

El mapa de potencial electrostático (MEP) es un método de cartografía del potencial electrostático, es decir, muestra la distribución de carga del sistema. Con esta superficie es posible determinar la forma, el tamaño y la orientación del momento dipolar de la molécula, representando un método visual para comprender la polaridad relativa.

7.4.3.1.2- Orbitales frontera

Adicionalmente, es posible dilucidar cómo las moléculas interactúan entre sí. Los orbitales de frontera, HOMO y LUMO (Figura 8), según la teoría de Fukui, determinan la reactividad de una molécula frente a otra especie (Allison & Tong, 2013). Los orbitales HOMO-1 y LUMO+1 se denominan donante y aceptor, son niveles de energía que se encuentran por debajo y por encima de los niveles principales, respectivamente, pueden ayudar a predecir la estabilidad de una molécula (Abbaz et al., 2019).

- HOMO: Orbital molecular ocupado más alto. El orbital molecular de mayor energía que contiene un par de electrones.
- LUMO: Orbital molecular desocupado más bajo. El orbital molecular de menor energía que no contiene un electrón.

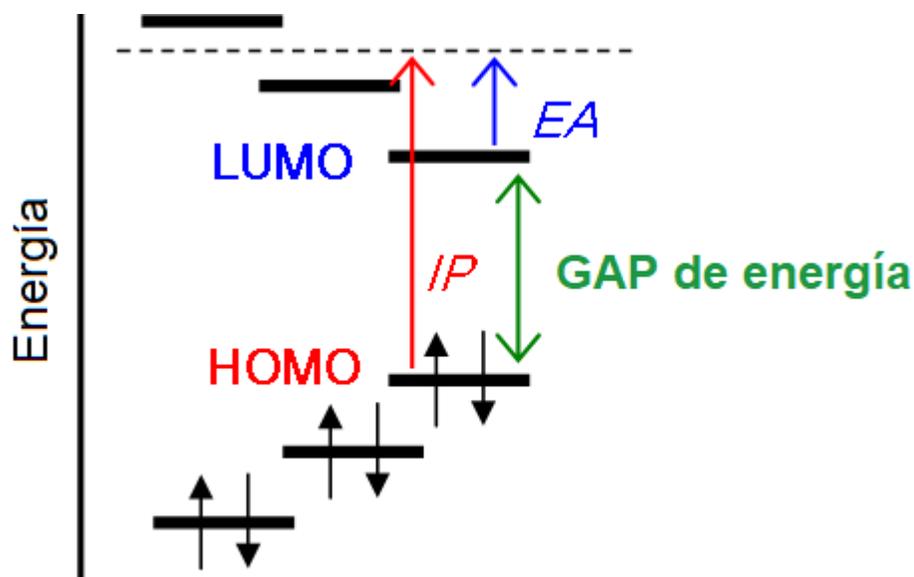


Figura 8. Orbitales frontera HOMO - LUMO

7.4.4- Interpretación de datos computacionales

El objeto de la química computacional es modelar la química real, pero cada nivel de aproximación tiene sus limitaciones. Sin embargo, los errores sistemáticos pueden llegar a anularse cuando se comparan las propiedades de dos moléculas, por ejemplo, por medio del uso de ecuaciones isodésmicas. Conforme los modelos se vuelven más y más sofisticados, se aproximan más a la química real, una vez obtenidos los datos que se

están buscando, se puede emplear esta información para la formación de ligandos estables y sus posibles interacciones con la proteína receptora (Pagadala et al., 2017).

7.5- MODELADO MOLECULAR

El modelado molecular es una técnica computacional que permite estudiar realizar predicciones sobre las posibles interacciones que existen entre un fármaco y su diana, utilizando programas informáticos que representen las estructuras y comportamiento de las moléculas. De esta forma, permite predecir si una molécula va a unirse a un receptor, y por lo tanto si puede ser un punto de partida para el diseño y síntesis de fármacos (Pramod et al., 2016). El modelado molecular estudia la interacción entre un ligando y su receptor mediante el estudio de las fuerzas de unión entre ambas estructuras. Se considera que la unión entre un fármaco (F) y su receptor (R) como una reacción de asociación simple definida por:



$$K = \frac{[FR]}{[F][R]} = \text{Constante de asociación en equilibrio}$$

La constante de asociación es más alta cuanto mayor es la energía que se libera en la interacción entre el fármaco y el receptor. En función del conocimiento de la estructura del fármaco y del receptor existen diferentes técnicas computacionales que se pueden aplicar para que el proceso de descubrimiento sea más sencillo.

7.5.1- Acoplamiento molecular

Dentro de lo que es el Modelado molecular, se le conoce como un método capaz de predecir la conformación más estable de una molécula, al estar presentar interacciones con otra, en este caso, la unión con el sitio activo de una proteína con el propósito de comprender la estabilidad del complejo formado. El saber cuál es la postura y disposición más estable, lo que permite predecir la fuerza o la afinidad entre dos moléculas, por ejemplo, mediante las funciones de puntuación scoring (Jain, 2006). En pocas palabras se puede decir que es una simulación por computadora utilizando un ligando que puede ser candidato para formar un enlace con la diana receptora.

La afinidad entre ligando y receptor refleja el balance existente entre básicamente cuatro factores (Figura 9). En primer lugar, la afinidad depende del conjunto de interacciones establecidas entre los grupos químicos presentes en el ligando con los residuos del receptor. Dichas interacciones comprenden una gama de contribuciones diversa tanto en su contribución energética como en su direccionalidad, incluyendo entre otros puentes salinos, puentes de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo o de Van der Waals (Pagadala et al., 2017). En segundo lugar, la afinidad está afectada por la desolvatación de ligando y receptor en el proceso de formación del complejo. En tercer lugar, la interacción puede conllevar cambios estructurales tanto en el ligando como en el receptor. Finalmente, otro factor a considerar es el cambio entrópico traslacional y rotacional asociado a la formación del complejo, así como a la pérdida de flexibilidad conformacional intramolecular (Saldívar-González et al., 2017) (Figura 10).

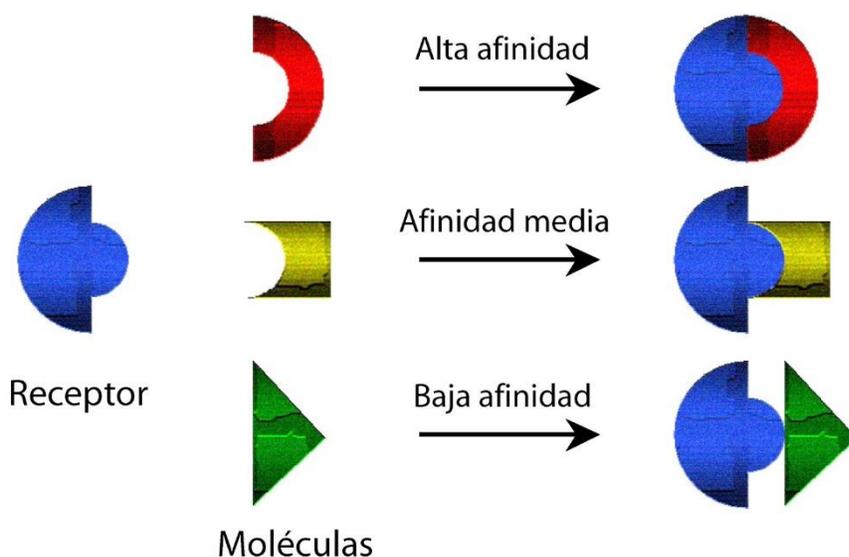


Figura 9. Afinidad entre ligando y receptor

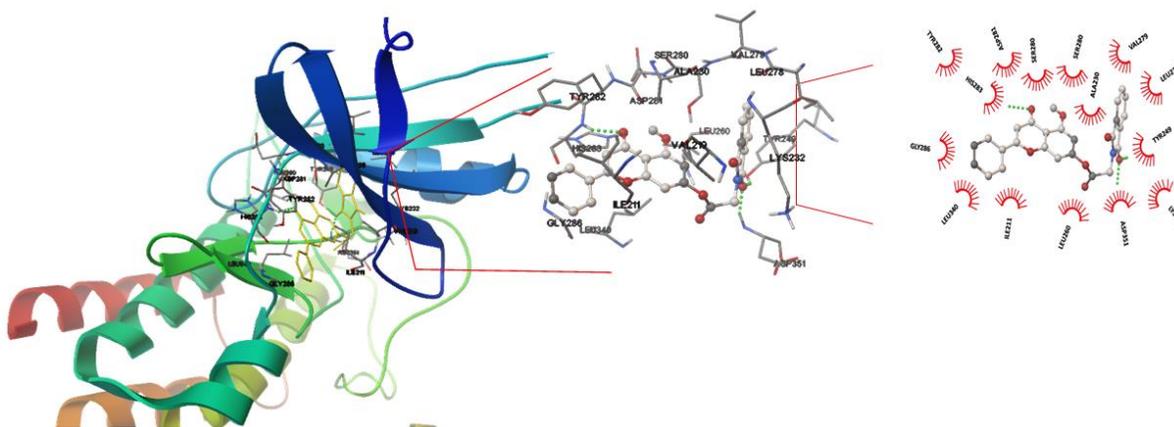


Figura 10. Representación de interacción ligando - receptor TGF- β

7.6- CÁNCER DE COLON

Para comprender el cáncer colorrectal, es útil comprender la estructura y función normales del colon y el recto, que juntos forman el intestino grueso, que es un fragmento del sistema digestivo, también llamado *sistema gastrointestinal*. El intestino grueso está conformado principalmente por el colon, que es un tubo muscular de alrededor de 1,5 metros de largo (Stauffer & Pfeifer, 2020). Las partes del colon reciben el nombre de la forma en que se esparcen los alimentos en ellas.

- Colon ascendente. Comienza desde una pequeña bolsa llamada ciego, donde los alimentos no digeridos ingresan desde el intestino delgado.
- Colon transversal. Atraviesa el cuerpo de derecha a izquierda.
- Colon descendente. Viaja hacia abajo en el lado izquierdo.
- Colon sigmoide debido a que simula una "S". Se une al recto, que luego se une al ano.

Las secciones ascendente y transversal juntas se denominan colon proximal. El colon descendente y sigmoide se llama colon distal (Lee et al., 2016; Stauffer & Pfeifer, 2020).

7.6.1- ¿Cómo funcionan el colon y el recto?

Después de que el colon atraviesa el intestino delgado, absorbe el agua y diversos minerales, entre ellos las sales de los alimentos restantes. Los desechos que quedan

después de atravesar por el colon ingresan al recto, las últimas 6 pulgadas (15 cm) del sistema digestivo. Allí se almacena hasta su paso por el ano (Figura 11). Los músculos en forma de anillo alrededor del ano (también llamados *esfínteres*) evitan que las heces salgan hasta que la evacuación intestinal se relaja.

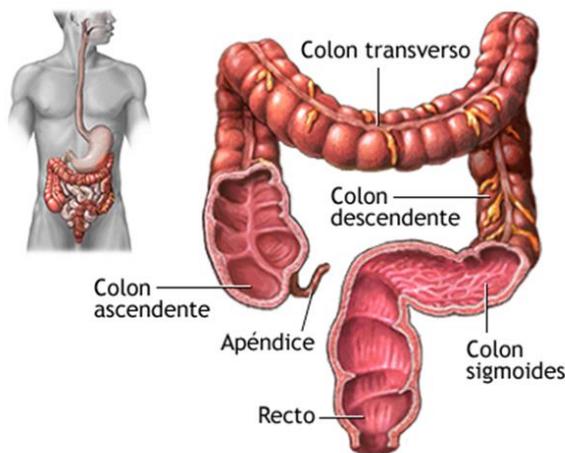


Figura 11. Intestino grueso y sus partes.

7.6.2- ¿Cómo comienza el cáncer colorrectal?

7.6.2.1- Pólipos en el colon o el recto

La mayoría de los cánceres colorrectales comienzan con crecimientos en el revestimiento del colon o del recto. Estos crecimientos se llaman pólipos; ciertos tipos se convertirán en cáncer con el tiempo, aunque no todos. La posibilidad depende del tipo de pólipo («Carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). Informe de ocho casos de autopsias en el Hospital General de México», s. f.) (Figura 12).

Existen diferentes tipos de pólipos (E. Chen & Vaccaro, 2018; Meseeha & Attia, 2020):

- Pólipos adenomatosos (adenomas): a veces se convierten en cáncer. Por tanto, los adenomas se llaman estados precancerosos. Los tres tipos de adenomas son tubulares, vellosos y microtubulares glandulares.
- Pólipos hiperplásicos y pólipos inflamatorios: son más comunes, pero generalmente no se vuelven cancerosos. Algunas personas con pólipos

hiperplásicos grandes (de más de 1 cm) pueden necesitar una colonoscopia para detectar cáncer colorrectal con más frecuencia.

- Pólipos serrados sésiles (SSP) y adenomas serrados tradicionales (TSA): generalmente se consideran adenomas porque aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.

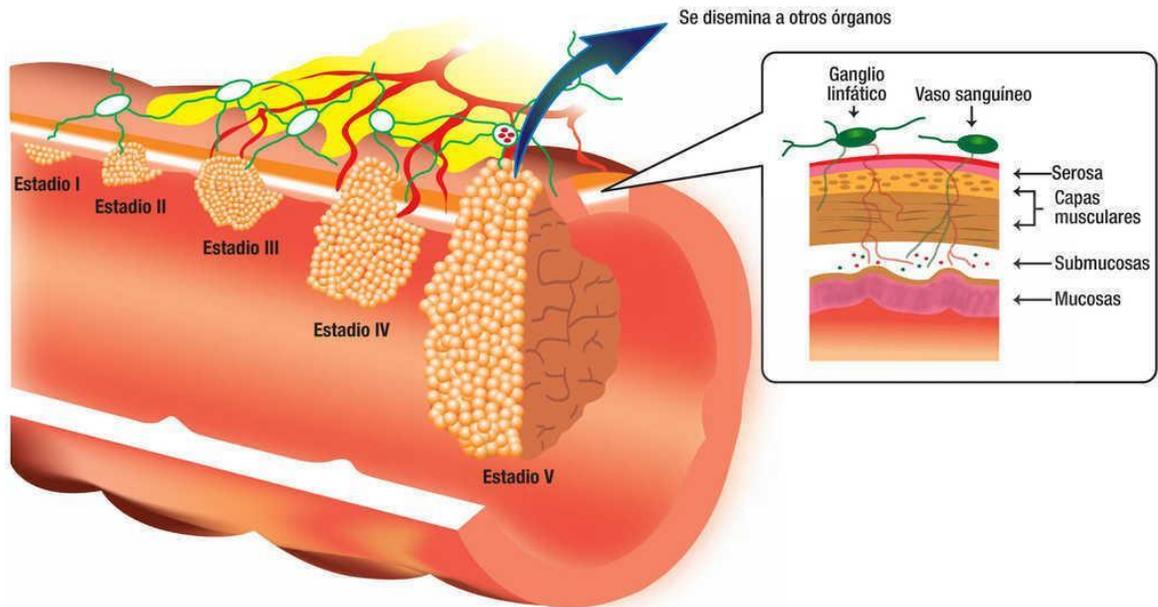


Figura 12. Etapas de los pólipos en cáncer de colorectal.

7.6.3- Propagación del cáncer colorrectal

Si el cáncer se forma en un pólipo, puede extenderse a la pared del colon o recto con el tiempo. Las paredes del colon se componen de muchas capas al igual que el recto. El cáncer colorrectal comienza en la mucosa (capa interna) y tiende a extenderse a través de las demás capas (Bailey et al., 2015). Cuando las células cancerosas están en la pared, pueden desarrollarse hasta convertirse en vasos sanguíneos o vasos linfáticos (pequeños canales que transportan desechos y líquidos). Desde allí, pueden extenderse a los ganglios linfáticos o zonas apartadas del cuerpo (Aune et al., 2011). El grado de diseminación del cáncer colorrectal depende de qué tan profundo crece entre las capas y si se diseminó más allá del colon o del recto.

7.6.4- Tipos de cáncer de colon

En general, los cánceres colorrectales son adenocarcinomas. Estos cánceres comienzan a producir una mucosidad para que lubrique las células dentro del colon y el recto. Cuando los médicos hablan de cáncer colorrectal, casi siempre se refieren a este tipo. Algunos subtipos de adenocarcinoma, como el anillo de sello y el adenocarcinoma mucinoso, pueden tener un peor pronóstico (aparición externa) que otros subtipos de adenocarcinoma (Recio-Boiles & Cagir, 2020).

Otros tipos de tumores menos comunes también pueden comenzar en el colon:

- Tumores carcinoides. Estos comienzan con células que producen hormonas especiales en el intestino.
- Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) comienzan a partir de células especiales en la pared del colon llamadas células intersticiales de Cajal. Algunos son benignos (no cancerosos).
- El linfoma es un cáncer de las células del sistema inmunológico. Comienzan principalmente en los ganglios linfáticos, pero hay registros que aseveran su presencia en el colon, recto u órganos cercanos.
- El sarcoma puede comenzar en los vasos sanguíneos, la capa muscular u otros tejidos conectivos del colon, la pared rectal. Los sarcomas de colon o recto son raros.

7.6.5- ¿Qué causa el cáncer colorrectal?

El cáncer es causado por alteraciones en el ADN de nuestras células (Bailey et al., 2015). El ADN es la sustancia química que forma los genes de las células y controla la forma en que funcionan las células. Generalmente somos similares a nuestros padres porque nuestros padres son la fuente de nuestro ADN. Pero el ADN no solo afecta el cómo nos vemos.

7.6.5.1- Mutación genética

Algunas mutaciones del ADN pueden ocurrir en familias y se encuentran en todas las células humanas y se llaman mutaciones genéticas. Una pequeña parte del cáncer colorrectal se debe a mutaciones genéticas (Fearon & Vogelstein, 1990). Actualmente se



conocen muchos de los cambios en el ADN y sus posibles efectos sobre el crecimiento celular (Hodgkin, 2005; Meyer & Maurer, 2014):

- La poliposis adenomatosa familiar (FAP), la atenuación de FAP (AFAP) y el síndrome de Gardner es originado por alteraciones genéticas dentro del gen APC. El gen APC ayuda con la anulación de tumores.
- El síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario sin poliposis o HNPCC) es principalmente originado por alteraciones genéticas que habitualmente funciona como apoyo para las células como la reparación del ADN dañado.
- El síndrome de Peutz-Jeghers comienza por cambios genéticos en el gen STK11 (LKB1, supresor de tumores).
- La poliposis asociada a MUTYH (MAP) es causada por mutaciones en el gen MUTYH. Las mutaciones en el gen MUTYH implican cómo las células "reparan" o verifican el ADN y reparan los errores durante la división celular.

7.6.5.2- *Mutaciones genéticas adquiridas*

La mayoría de las mutaciones genéticas que conducen al cáncer pueden ser adquiridas, suelen aparecer a lo largo de la vida de una persona y no se transmiten a sus hijos. Estos cambios en el ADN afectan solo a células que provienen de la célula mutada original (Armaghany et al., 2012; Sameer, 2013).

Esto quiere decir que depende del estilo de vida, la alimentación, sedentarismo y todo tipo de actividades u características que puedan modificar el ambiente gastrointestinal sano. Dentro de los alimentos que más destacan en la producción de pólipos cancerosos están, los que contienen altos contenidos de grasas, picantes (irritan las paredes intestinales), alto contenido en sales (sodio), esto atenuado a un poco o nula actividad física, lo cual hace más propenso a adquirir otras enfermedades (Moore et al., 2018; Street, s. f.).

7.6.7- **Tratamientos**

El tratamiento del cáncer de colon en gran medida se basa en la etapa (extensión) del cáncer, aunque otros factores también pueden ser importantes.



Para los pacientes con cáncer de colon que no se ha extendido mucho, la cirugía suele ser el primer tratamiento o el principal. También puede someterse a quimioterapia (llamada terapia adyuvante) después de la cirugía. En la mayoría de los casos, el tiempo de tratamiento adyuvante es de aproximadamente 6 meses (Stein, 2014).

7.6.7.1- Tratamiento del cáncer de colon en etapa cero

Dado que el cáncer de colon en etapa cero no ha progresado más allá del recubrimiento del colon, generalmente se requiere cirugía para extirpar el cáncer. En la mayoría de los casos, esto se puede hacer mediante la extirpación de pólipos o mediante una colonoscopia (resección local) para extirpar el área del tumor canceroso. Si el tumor es muy grande para ser extirpado por medio de resección local, puede ser necesario extirpar parcialmente una parte del colon (colectomía parcial) (Kannan, 2015).

7.6.7.2- Tratamiento del cáncer de colon en etapa I

Los cánceres de colon en etapa I han crecido más profundamente hacia las capas de la pared del colon, pero no se ha extendido fuera del colon en sí. La etapa I incluye cánceres que fueron parte de un pólipo. Si el pólipo se extrajo completamente durante la colonoscopia, sin células cancerosas en los bordes (márgenes) de la muestra obtenida, puede que no sea necesario administrar otro tratamiento (Stein, 2014). Si el cáncer en el pólipo es de alto grado o hay células cancerosas en los bordes del pólipo, podría ser se puede recomendar someterse a más cirugías o quimioterapias preventivas (Makhoul et al., 2015; Moore et al., 2018; Stein, 2014).

7.6.7.3- Tratamiento del cáncer de colon en etapa II

Muchos cánceres de colon en etapa II han crecido a través de la pared del colon y posiblemente a los tejidos circundantes, pero aún no se han extendido a los ganglios linfáticos (Makhoul et al., 2015; Sameer, 2013).

La cirugía para extirpar la sección del colon que presenta anomalías como cáncer (colectomía parcial) junto con los ganglios linfáticos cercanos en la mayoría de los casos, solo esta cirugía es requerida.



No todos los especialistas hacen uso de las quimioterapias para los cánceres de colon en etapa II.

7.6.7.4- Tratamiento del cáncer de colon en etapa III

Los cánceres de colon en etapa III se han extendido hasta los ganglios linfáticos más próximos, pero aún no se han diseminado demasiado lejos hacia otras partes del cuerpo.

El tratamiento habitual para esta etapa consiste de cirugía para extraer la sección del colon que contiene el cáncer (colectomía parcial) junto con los ganglios linfáticos cercanos, seguida de quimioterapia adyuvante, de las más utilizadas son del régimen FOLFOX (5-FU, leucovorín, y oxaliplatino) o el régimen CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino) (Degirmencioglu et al., 2019; Souglakos et al., 2019). (Figura 13)

7.6.7.5- Tratamiento del cáncer de colon en etapa IV

Los cánceres de colon en etapa IV se han propagado desde el colon hasta órganos y tejidos distantes. Comúnmente, el cáncer se puede extender hacia el hígado, aunque se ha encontrado que puede proliferar a otras partes del cuerpo, como pulmones, cerebro, peritoneo o ganglios linfáticos distantes (Stewart et al., 2011).

En la mayoría de los casos, es baja la probabilidad de que la cirugía logre curar estos cánceres. Sin embargo, si se logra detectar a tiempo, como cuando existen pequeñas áreas de difusión (metástasis) en otros órganos y se pueden extraer junto con el cáncer, la cirugía extiende el tiempo de vida de los pacientes, aunque no está exento del resurgimiento del cáncer (Rees et al., 2016; Stewart et al., 2011; Street, s. f.). Esto significaría realizar una operación para eliminar la sección del colon que contiene el cáncer junto con los ganglios linfáticos cercanos, además de la cirugía para eliminar las áreas de propagación del cáncer. Es necesario administrar quimioterapia antes y después de la operación. En caso de no poder extirpar las áreas de difusión por ser muy grandes se puede administrar algún tipo de quimioterapia antes de realizar cualquier cirugía (quimioterapia neoadyuvante) (Walker & Walker, 1999).

La elección de los regímenes dependerá de varios factores, incluyendo cualquier tratamientos administrados y estado de salud en general (Stein, 2014). (Figura 13)

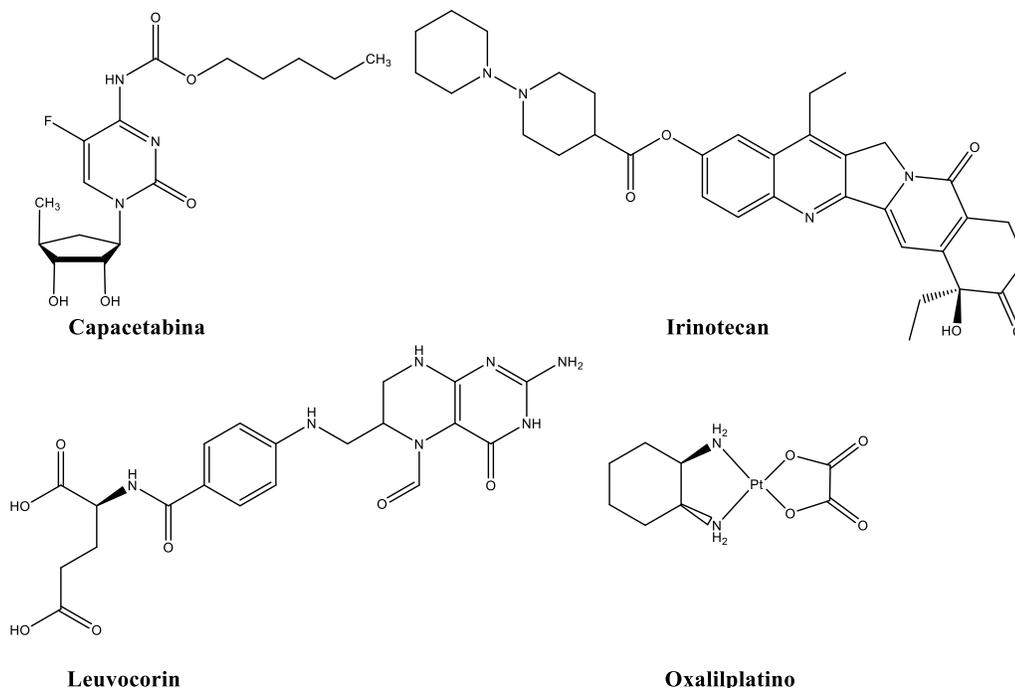


Figura 13. Estructuras químicas de moléculas utilizadas en quimioterapias existentes en la actualidad.

7.6.7.8- Especialistas

Dentro de los principales especialistas dentro del área de cáncer de colon, destacan:

- Un gastroenterólogo: un médico que trata trastornos del tracto gastrointestinal (GI o digestivo).
- Un oncólogo quirúrgico (cirujano oncológico): un médico que usa la cirugía para tratar el cáncer.
- Un cirujano colorrectal: un médico que usa la cirugía para tratar enfermedades del colon y el recto.
- Un oncólogo radiólogo: médico que trata el cáncer con radioterapia.
- Un oncólogo médico: un médico que trata el cáncer con medicamentos como quimioterapia o terapia dirigida.

7.7- Estadísticas de cáncer de colon

Según el Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS), en México, cada año se diagnostican cerca de 15 mil casos nuevos de personas con cáncer de colon y/o recto,



enfermedad que, al tratarse de manera oportuna, permite la curación en nueve de cada 10 casos. Dr. Abelardo Meneses García “Panorama general del cáncer en México”, de manera resumida explica que a nivel mundial el Cáncer ocupa el 1er. lugar registrándose alrededor de 18 millones de casos nuevos, lo que ocasiona que hayan 9.6 millones de muertes por todos los tipos de cáncer existentes. Explica que en América Latina y el Caribe presentan una incidencia de cáncer del 92% (poco más de 1 millón de casos nuevos por año). Basándose en las estadísticas del INEGI, México ocupa el 3er. Lugar, en virtud de que, de cada 100 fallecimientos, 14 son por causa de cáncer, de igual manera se registran 191 mil casos nuevos de cáncer, con 84 mil muertes por los diferentes tipos de cáncer. Haciendo énfasis en que el principal problema de cáncer en México se deriva de la transición epidemiológica ya conocida en donde disminuyen y controlan las enfermedades agudas, respiratorias y digestivas, comenzando a predominar las enfermedades crónicas (*Programa integral de prevención y control de cáncer, 2019*).

La sociedad americana de cáncer, estima que a nivel mundial existe el riesgo de padecer cáncer de colon es de aproximadamente de 1 en 23 (4.4%) para el género masculino y de 1 en 25 (4.1%) para el género femenino. (*Medical Content and News Staff | American Cancer Society, s. f.*).



V- HIPÓTESIS

Moléculas derivadas de ftalimida deberán presentar propiedades citotóxicas contra células de una línea de cáncer de colon (CaCo-2).

VI- JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos con capacidad citotóxica es de gran interés en la actualidad debido a las tasas de mortalidad de todos los tipos de cánceres. La investigación del tratamiento del cáncer es esencial para mejorar los desenlaces de todos los pacientes de cáncer. A pesar de los avances extraordinarios de las últimas décadas en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, aún faltan tratamientos eficaces para algunas formas de la enfermedad, como el cáncer de colon, cáncer de mama, entre otros, lo que incluye la alta demanda de nuevos tratamientos conforme la población mundial se encuentra en crecimiento, lo cual aumenta el factor de riesgo, así como los cambios de estilo de vida juega un rol importante en el desarrollo de nuevas enfermedades o padecimientos, en el año 2018 murieron alrededor 23 millones de personas a causa de diferentes padecimientos de cáncer, de los cuales se estima que alrededor de 900,000 mil personas a causa del cáncer colorrectal, solo por detrás del cáncer de pulmón que en el mismo año presentó 1,761,001 muertes y por delante del cáncer de estómago con 782,685 muertes. Por lo tanto, la investigación sobre el tratamiento del cáncer incluye buscar formas de prevenir o disminuir los efectos secundarios del tratamiento. Es necesario llevar a cabo más investigación para asegurar que todos los pacientes de cáncer cuenten con tratamientos seguros y eficaces, además de la mejor calidad de vida posible.



VII- OBJETIVO GENERAL

Modelar, sintetizar, caracterizar moléculas derivadas de ftalimida.

VIII- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Utilizando el software de simulación de modelado molecular (AutoDock) para la predicción de energía y modos de enlace de las estructuras químicas estructuras químicas derivadas de la ftalimida con potencial actividad citotóxica en células de cáncer de colon CaCo-2.
- Desarrollar las síntesis químicas de 10 compuestos derivados de la ftalimida seleccionados previamente en base a sus buenas características como posibles farmacos, así como su caracterización por RMN, FTIR y HPLC.



IX- MATERIALES Y MÉTODOS

8.1- Estudios químico-cuánticos y acoplamiento molecular (Docking).

Los programas utilizados para el modelado molecular son: Autodock 4.2 con interfaz gráfica ADT 1.4.5 y Gaussian 09W, con interfaz gráfica Gauss View 6.0.

Utilizando una laptop marca HP RT1545, CPU Intel N3540 2.16 GHz, RAM 4 GB y Clúster de cálculo en paralelo modelo X4150 con 2 CPU Intel Xeon Quad-Core E5345 y 8GB (4x2GB) de memoria RAM. 3) Cluster de cálculo en paralelo con dos plataformas twin con procesadores Intel® Xeon E5-2680M (4 procesadores y 8 cores por procesador), 64 GB (8x8GB) de memoria RAM y 4 discos duros de 500GB con interfaz SATA.

Las aplicaciones utilizadas para el análisis de los resultados son: Excel 2019, Origin Pro 2016 y Chem Draw 2015, la base de datos para proteínas Proteín DataBank (PDB).

Se emplea la validación de la química modelo modificando únicamente el funcional con el conjunto de base 6-311G(d,p), los funcionales utilizados son los siguientes: B3LYP, B3PW91, M06-L, M06-H, M06-2x, M06, TPSSH, TPSSTPS, HCTC, PBE1PBE, PBEPBE.

La metodología para el modelado de 10 derivados de ftalimida, se realiza con la química modelo M06/6-311G(d,p) y el modelo de solvatación continua IEFPCM con el solvente DMSO, utilizado para obtener las estructuras optimizadas, calcular sus frecuencias moleculares, así como sus energías con el software Gaussian 09W.

Se calculan los parámetros de reactividad (Potencial de ionización, afinidad electrónica, dureza, electronegatividad, potencial químico y electrofilicidad). (Diagrama 1)

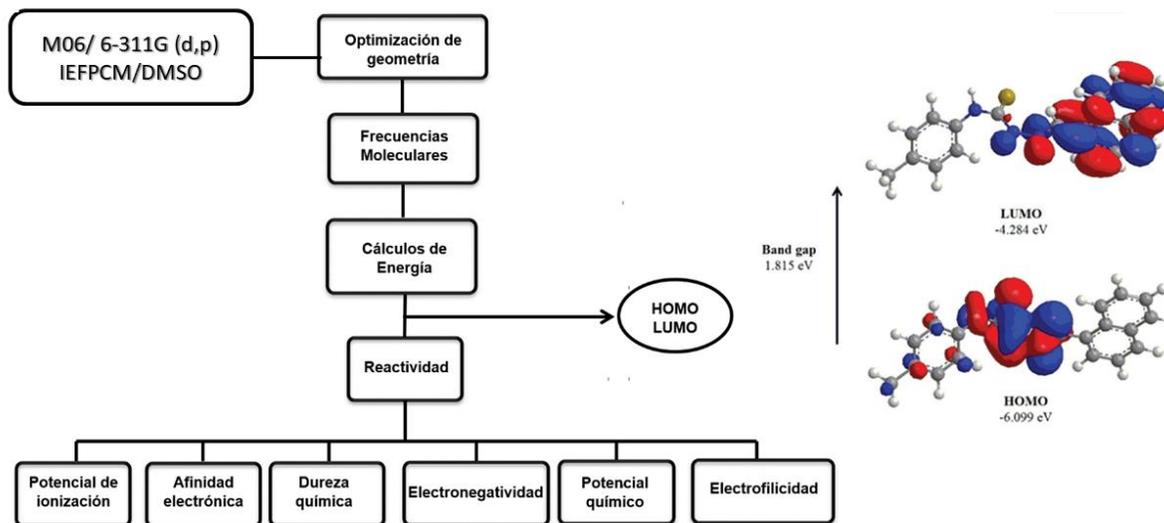


Diagrama 1. Secuencia de pasos a seguir para realizar cálculos en estudios químico – cuánticos

8.1.1- Acoplamiento molecular

Utilizando el software Autodock 4.2 y PyMol v2.4 student, la proteína Factor de Crecimiento Transformante beta (PDB: 1RW8) se obtuvo de Protein Data Bank. Se inicia por la limpieza de la proteína, eliminando los ligandos adquiridos por experimentos realizados por otros autores, se prepara la proteína (limpia, agregan hidrógenos polares e identifica el tamaño de la caja), se prepara el ligando optimizado y se realizan los cálculos de energía. (Diagrama 2)

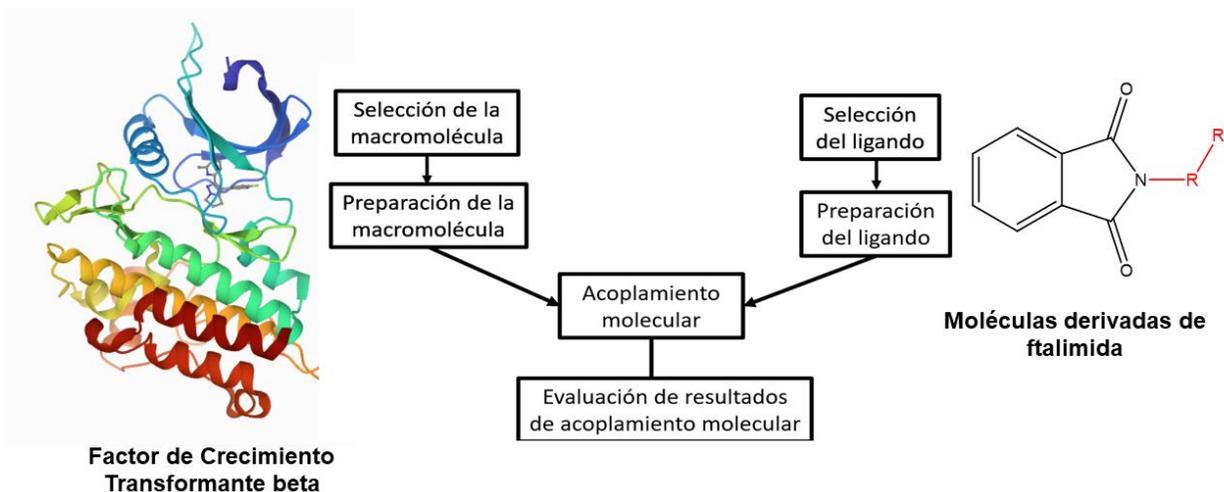


Diagrama 2. Análisis de acoplamientos moleculares ligando-receptor.

8.2- Síntesis química

8.2.1- Reactivos.

Todos los reactivos adquiridos para la síntesis de los compuestos fueron adquiridos de Sigma Aldrich, los solventes utilizados en cromatografía de líquidos de la marca Tedia, el agua desionizada tomada de un equipo Miliaqua, los solventes utilizados para las extracciones de la marca Sigma Aldrich.

8.2.2- Instrumentación y equipos.

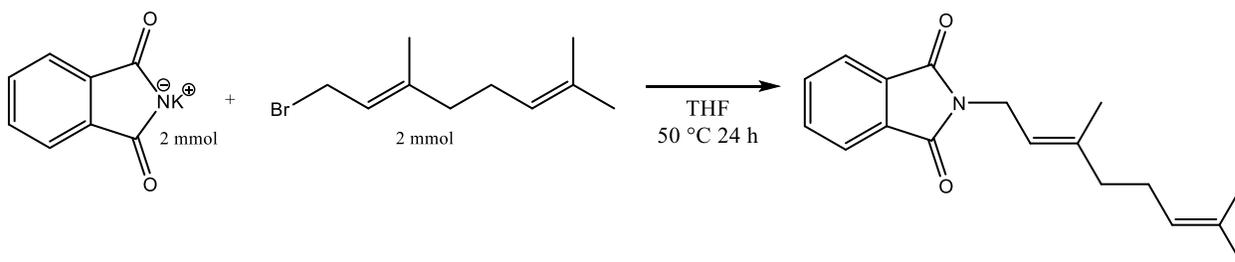
El cromatógrafo de líquidos de alta resolución utilizado es Thermo Scientific Ultimate 3000 con detector de arreglo de diodos (DAD), una columna Thermo C18 150 x 4.6 mm.

Para la caracterización se utilizó un equipo de resonancia magnética nuclear (RMN) Bruker de 400 MHz.

El equipo de FT-IR, Para la caracterización se utilizó un espectrómetro de FT-IR Agilent Technologies Cary 600 series. Las muestras se corrieron sobre un ATR una a la vez efectuando 5 lecturas a cada muestra a una resolución de 1cm⁻¹ en el intervalo de 500-4500cm.

Síntesis de *(E)*-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-yl)isoindolin-1,3-diona.

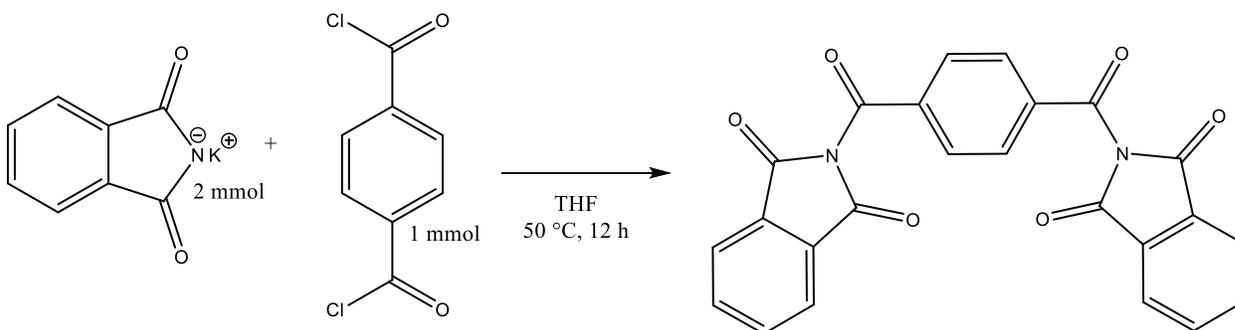
En un matraz bola de fondo plano se agrega ftalimida de potasio (294.2 mg, 2.0 mmol) en 8 mL de tetrahidrofurano seco, se agitó durante 5 minutos y se agregó lentamente bromuro de geranilo (434.4 mg, 2.0 mmol) disuelto en 2 mL de tetrahidrofurano. La reacción se agita durante 16 horas a 60 °C. Después de ese tiempo, se enfría a 0 °C, se realiza un lavado con acetato de etilo (3 x 10 mL) y una solución de agua saturada con Na₂CO₃, se separa la fase orgánica y se evapora el acetato de etilo bajo presión reducida. (Esquema 1).



Esquema 1. Procedimiento para la síntesis de (E)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il) isoindolin-1,3-diona.

Síntesis de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).

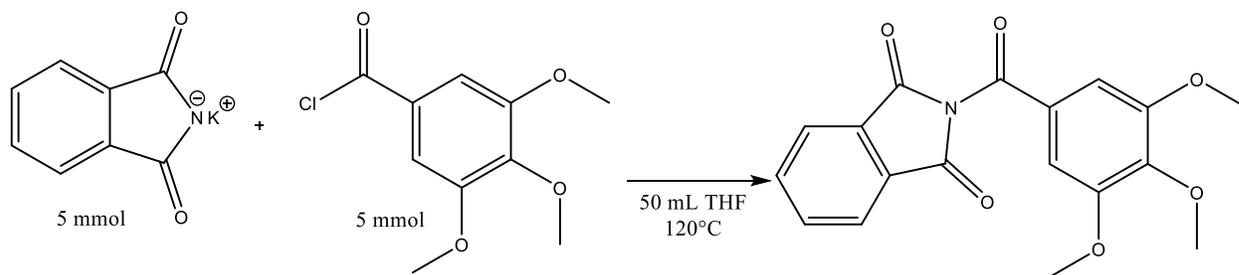
En un matraz bola de fondo plano se agrega ftalimida de potasio (294.2 mg, 2.0 mmol) disueltos en 30 mL de tetrahidrofurano, seguido por la adición lenta de cloruro de tereftaloilo (200 mg, 1 mmol), la reacción se lleva a cabo por 8 horas a 50 °C. Luego de ese tiempo, se evapora el tetrahidrofurano, se extrae con acetato de etilo y agua saturada con Na₂CO₃. Se separa la fase orgánica y el acetato de etilo se evapora bajo presión reducida. (Esquema 2).



Esquema 2. Procedimiento para la síntesis de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).

Síntesis de 2-(3,4,5-trimetxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.

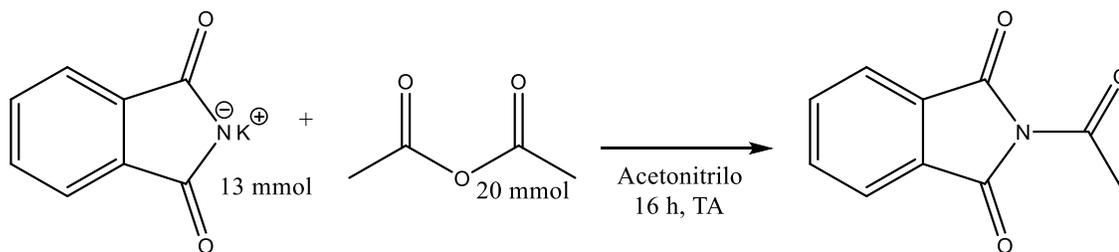
En un matraz bola de fondo plano se agrega ftalimida de potasio (926 mg, 5 mmol) en 50 mL de tetrahidrofurano, seguido por la adición de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (1.150 mg, 5 mmol), se agita por 16 horas a temperatura ambiente. Al cabo de las 12 horas, se extrae con acetato de etilo (3 x 25 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL) para remover los residuos restantes. Se separa la fase orgánica y se evapora el acetato de etilo bajo presión reducida (Esquema 3).



Esquema 3. Procedimiento para la síntesis de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.

Síntesis de 2-acetilisoindolin-1,3-diona.

En un matraz bola de fondo plano se agrega ftalimida de potasio (2.40 g, 13 mmol) en 30 mL de acetonitrilo, seguido por la adición de anhídrido acético (2.0 mL, 20 mmol), se agita por 16 horas a temperatura ambiente. Al cabo de las 16 horas, se extrae con acetato de etilo (3 x 25 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL) para remover los residuos de ácido acético y anhídrido. Se separa la fase orgánica y se evapora el acetato de etilo bajo presión reducida. (Esquema 4).



Esquema 4. Procedimiento para la síntesis de 2-acetilisoindolin-1,3-diona.

Síntesis de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-yl-2(1,3-dioxoindolin-2-il) acetato.

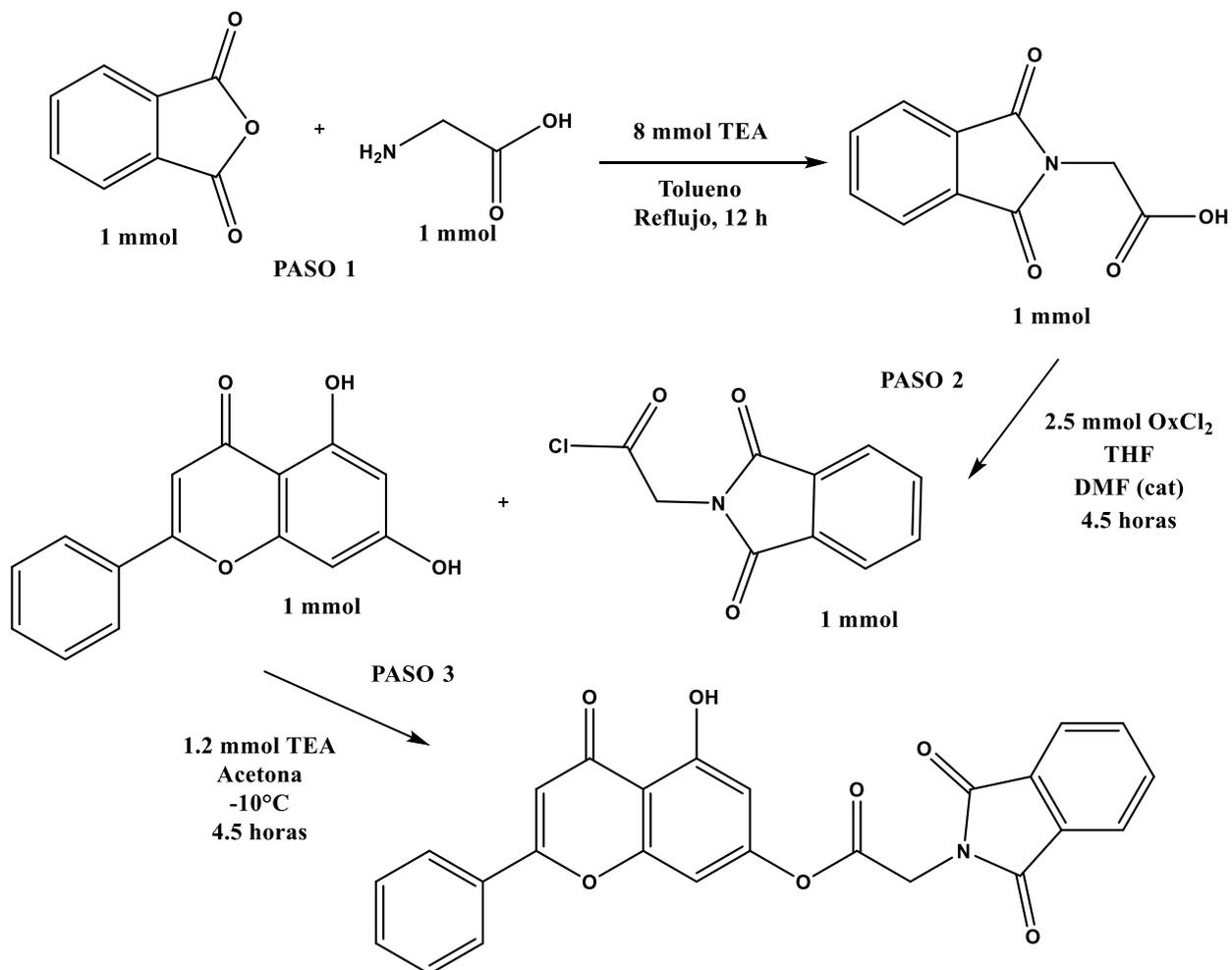
Paso 1. En un matraz bola de fondo plano se agrega anhídrido ftálico (4.44 g, 30 mmol) disuelto en tolueno (50 mL), se agrega glicina (2.25 g, 30 mmol), se le agrega trietilamina



(0.80 mL, 5.7 mmol), la mezcla se agita por 24 horas a 170 °C en reflujo. Al cabo de las 24 horas, se lava con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 20 mL) para eliminar los residuos de anhídrido ftálico y glicina. Se separa la fase orgánica y se evapora el tolueno bajo presión reducida y se obtiene 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) ácido acético.

Paso 2. Una solución de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) ácido acético (205 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), se le agrega lentamente cloruro de oxalilo (0.220 mL, 2.56 mmol), se agregan 3 gotas de N,N-dimetilformamida como catalizador, se agita a 50 °C por 4 horas, se evapora a presión reducida obteniendo cloruro de acetil 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il).

Paso 3. Una solución de cloruro de acetil 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) (223 mg, 1 mmol) en acetona (20 mL) puesto a -10 °C, se le agrega gota a gota una solución de crisina (254.2 mg, 1 mmol) en acetona (10 mL), seguido por la adición gota a gota de trietilamina (0.167 mL, 1.2 mmol), la reacción se agita por 4.5 horas, pasado el tiempo se agregan 10 mL de agua desionizada y se agita por 15 minutos, se realizan lavados con acetato de etilo (3 x 25 mL) y solución saturada de Na_2SO_4 (2 x 10 mL), se evapora la fase orgánica bajo presión reducida, al producto se le realizan lavados con acetona (5 x 20 mL), se filtra y se evapora la acetona en un desecador con presión reducida. (Esquema 5).



Esquema 5. Procedimiento de la síntesis para 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-yl-2(1, 3-dioxindolin-2-il) acetato.

Utilizando un equipo de cromatografía de líquidos UHPLC, de la marca Thermo Scientific Ultimate 300, utilizando una columna Thermo C18 150 x 4.6 mm, se monitorean las reacciones.

X- RESULTADOS Y DISCUSIONES

9.1- Modelado molecular

9.1.1- Análisis estructural

Los cálculos de optimización, frecuencia y energías fueron realizadas en el software Gaussian 9, usando la química modelo M06/6-311G (d, p).

La validación de la química modelo se realizó para la molécula objetivo, “ftalimida” mediante estudios experimentales ya reportados por Moloy Sarkar (Sarkar, 2008) utilizando cristalografía de rayos X, los cuales fueron comparados por medio de la desviación estándar, obtenida de los funcionales B3LYP, B3PW91, M06-L, M06-H, M06-2x, M06, TPSSH, TPSSTPS, HCTC, PBE1PBE, PBEPBE, junto con el conjunto de base 6-311G (d, p) (Tabla 1).

Referencias de distancias de enlace Angstroms Å	
Enlace experimental	Distancia Experimental
O1-C1	1.226
O2-C6	1.209
N1-C1	1.381
N1-C6	1.389
N1-H1	0.86
C7-C8	1.385
C1-C8	1.467
C2-C8	1.38
C6-C7	1.479
C5-C7	1.377
C2-C3	1.378
C2-H2	0.93
C5-C4	1.396
C5-H5	0.93
C3-C4	1.411

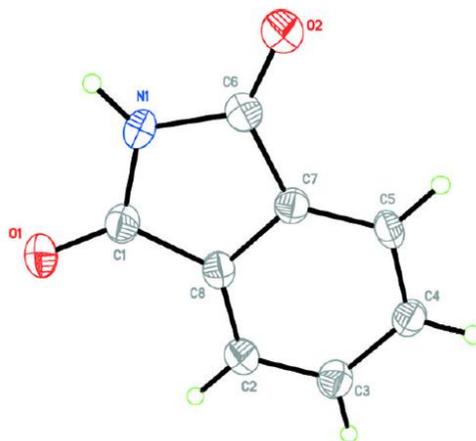


Figura 14. Datos experimentales reportados por M. Sarkar (Sarkar, 2008) mediante cristalografía de rayos X para la molécula de ftalimida.



De acuerdo a la Tabla 1 de las once químicas modelo propuestas, la metodología M06/ 6-311G (d,p) es la mejor debido a que tiene el menor valor de desviación estándar con 0.1620 y considerando lo reportado por Yan Zhao and Donald G. (Zhao & Truhlar, 2008) en donde se explica la mejora de resultados obtenida al utilizar el funcional M06, con el cual se obtiene una mejor espectroscopía, interacciones no covalentes, mejor termoquímica, larga transferencia de carga en los sistemas, lo cual favorece al tipo de estudio que se está realizando con las interacciones intermoleculares.

Tabla 1. Selección del base funcional en base a su desviación estándar con datos experimentales reportados.

Experimentos (6-311G (d,p))												
Enlace reportado	Experimental	B3LYP	B3PW91	M06-L	M06-H	M06-2x	M06	TPSSH	TPSSTPSS	HCTC	PBE1PBE	PBEPBE
O1-C1	1.226	1.2056	1.2041	1.2061	1.19	1.1978	1.1988	1.2101	1.2163	1.2088	1.2021	1.2168
O2-C6	1.209	1.2056	1.2041	1.2061	1.19	1.1978	1.1988	1.2101	1.2163	1.2088	1.2021	1.2168
N1-C1	1.381	1.4017	1.3967	1.4	1.3925	1.3973	1.3976	1.4019	1.4081	1.3978	1.3939	1.4081
N1-C6	1.389	1.4017	1.3967	1.4	1.3925	1.3973	1.3976	1.4019	1.4081	1.3978	1.3939	1.4081
N1-H1	0.86	1.0095	1.0087	1.009	1.0081	1.009	1.0101	1.0104	1.0138	1.0078	1.0079	1.017
C7-C8	1.385	1.3941	1.3915	1.3923	1.3833	1.3875	1.3863	1.3956	1.4006	1.394	1.3897	1.4014
C1-C8	1.467	1.4958	1.4921	1.4867	1.5043	1.4971	1.4878	1.4934	1.4962	1.4908	1.4899	1.4976
C2-C8	1.38	1.3851	1.3833	1.3833	1.3799	1.3817	1.3791	1.3869	1.3908	1.3854	1.3817	1.3913
C6-C7	1.479	1.4958	1.4921	1.4867	1.5043	1.4971	1.4878	1.4934	1.4962	1.4908	1.4899	1.4976
C5-C7	1.377	1.3851	1.3833	1.3833	1.3799	1.3817	1.3791	1.3869	1.3908	1.3854	1.3817	1.3913
C2-C3	1.378	1.3982	1.3958	1.395	1.3943	1.3955	1.3925	1.3992	1.4031	1.3969	1.3944	1.404
C2-H	0.93	1.0834	1.0842	1.085	1.0799	1.0831	1.0854	1.084	1.0865	1.0854	1.084	1.092
C5-C4	1.396	1.3982	1.3958	1.395	1.3943	1.3955	1.3925	1.3992	1.4031	1.3969	1.3944	1.404
C5-H	0.93	1.0834	1.0842	1.085	1.0799	1.0831	1.0854	1.084	1.0865	1.0854	1.084	1.092
C3-C4	1.411	1.3984	1.3963	1.3959	1.3955	1.396	1.3929	1.3999	1.4037	1.3975	1.3952	1.4046
C4-H	0.93	1.0839	1.0848	1.0851	1.0798	1.0832	1.0855	1.0846	1.0871	1.086	1.0845	1.0923
C3-H	0.93	1.0839	1.0848	1.0851	1.0798	1.0832	1.0855	1.0846	1.0871	1.086	1.0845	1.0923
Desv. Est.		0.1652	0.1636	0.1627	0.1669	0.1649	0.1620	0.1646	0.1650	0.1633	0.1630	0.1634



9.1.2- Moléculas estudiadas

Una vez seleccionada la mejor química modelo que representa los datos experimentales reportados por Yan Zhao and Donald G. (Zhao & Truhlar, 2008) se procedió al análisis de los derivados de ftalimida (ligandos) propuestos se presentan en el siguiente listado usando el método de solvatación IEFPCM usando como solvente el DMSO:

Derivado 1. (*E*)-2-(3-(3,4-dihidroxifenil)acriloil)isoindolin-1,3-diona

Derivado 2. 2-acetilisoindoline-1,3-diona

Derivado 3. N,N'-tiocarbonilbis(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-carbonil)benzamida)

Derivado 4. 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona)

Derivado 5. *N*-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida

Derivado 6. 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)acetamida

Derivado 7. 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4*H*-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato

Derivado 8. 2-(benzo[*d*]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona

Derivado 9. 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona

Derivado 10. 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona

Derivado 11. (*Z*)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona

Derivado 12. (*E*)-2-(3-(3,4-dimetoxifenil)acriloil)isoindolin-1,3-diona

Derivado 13. 3-(1,3-dioxoisoindolin-3-il)propil (*E*)-3-(3,4-dihidroxifenil)acrilato

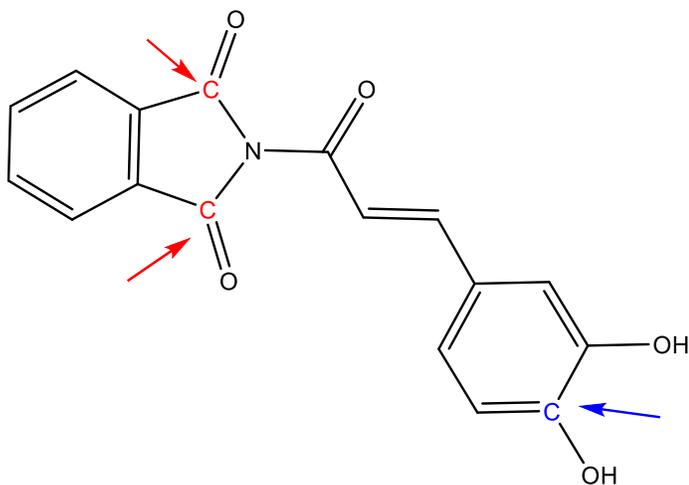
Derivado 14. 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil 3,4,5-trihidroxibenzoato

9.1-3- Funciones condensadas Fukui.

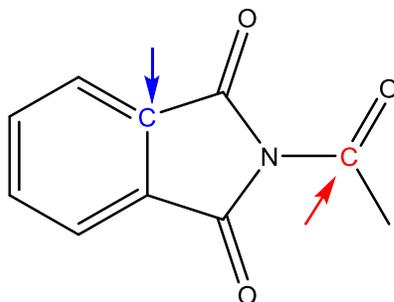
Con la obtención del estado de mínima energía de los derivados de ftalimida, se determinó el sitio de ataque electrofílico (señalado con color azul) y nucleofílico (señalado

con rojo). Los resultados de los condensados de los índices de Fukui se obtuvieron con la distribución de carga de Hirshfeld.

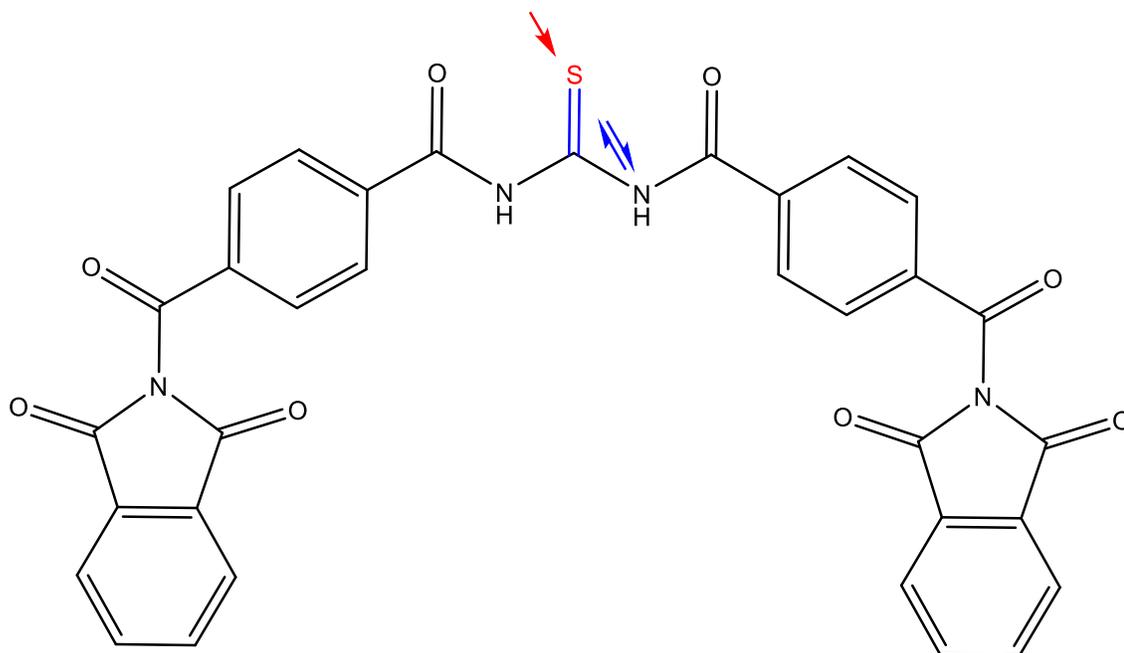
Derivado 1:



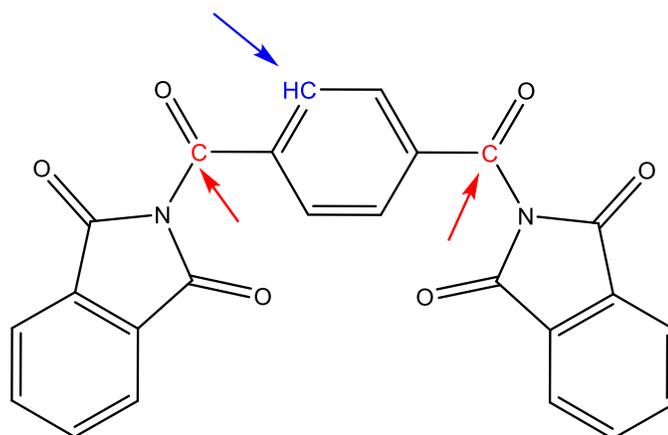
Derivado 2:



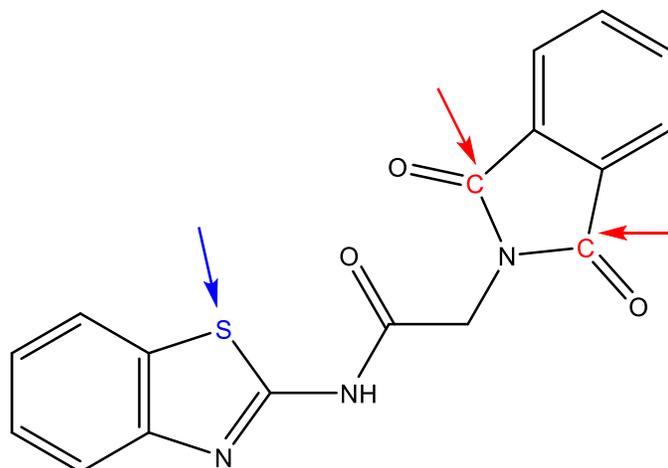
Derivado 3:



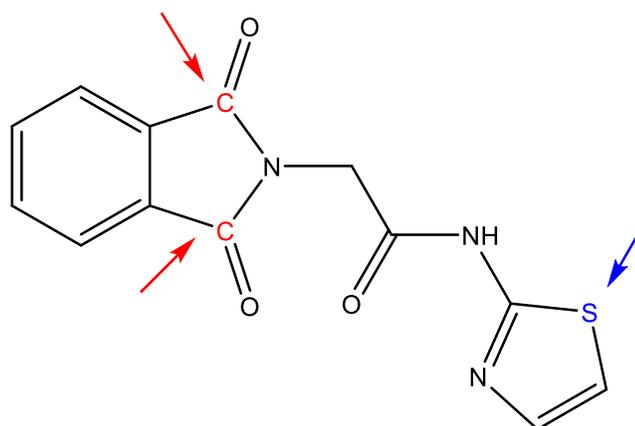
Derivado 4:



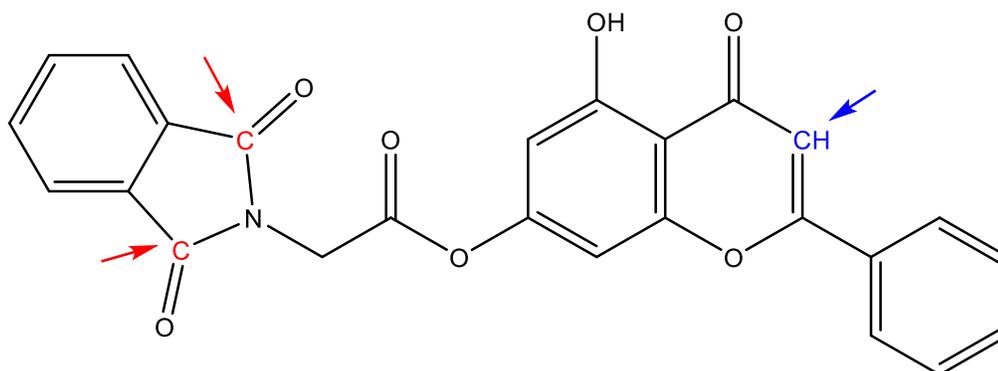
Derivado 5:



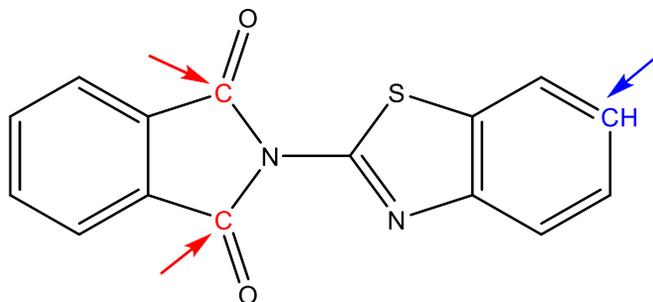
Derivado 6:



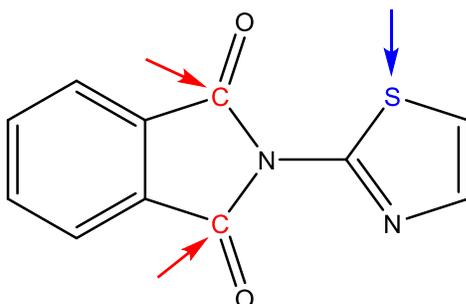
Derivado 7:



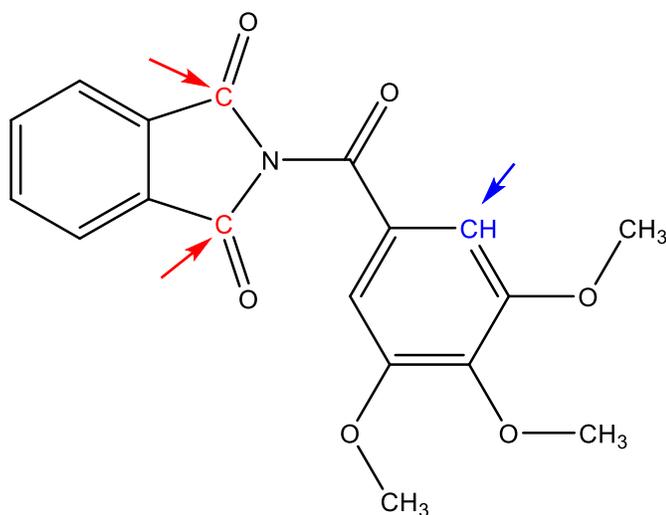
Derivado 8:



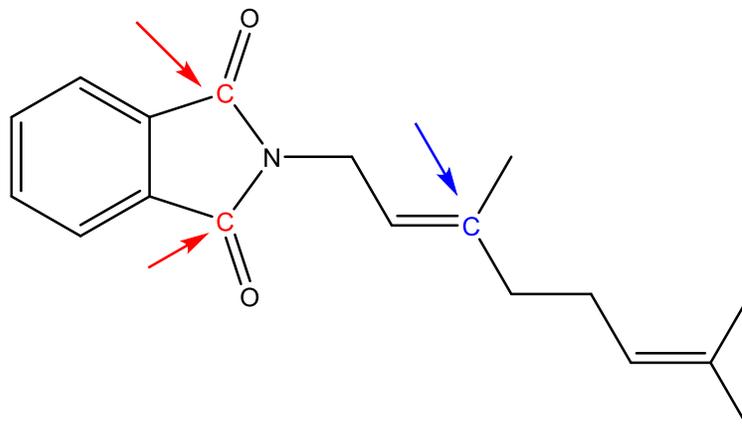
Derivado 9:



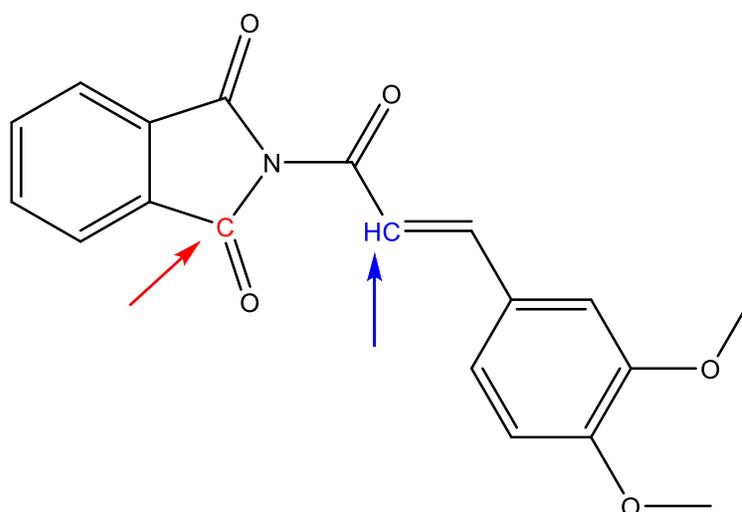
Derivado 10:



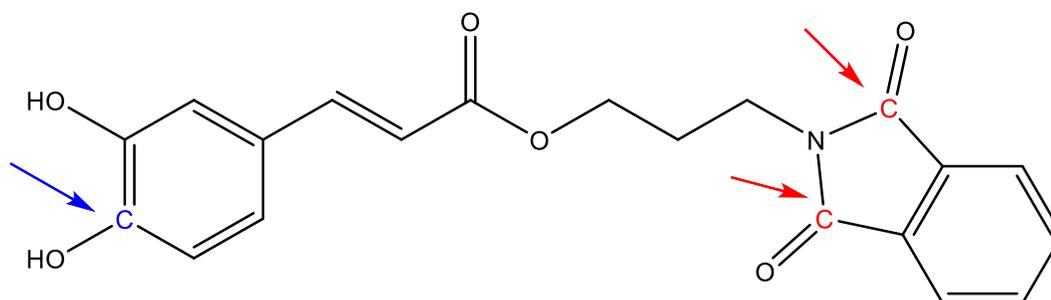
Derivado 11:



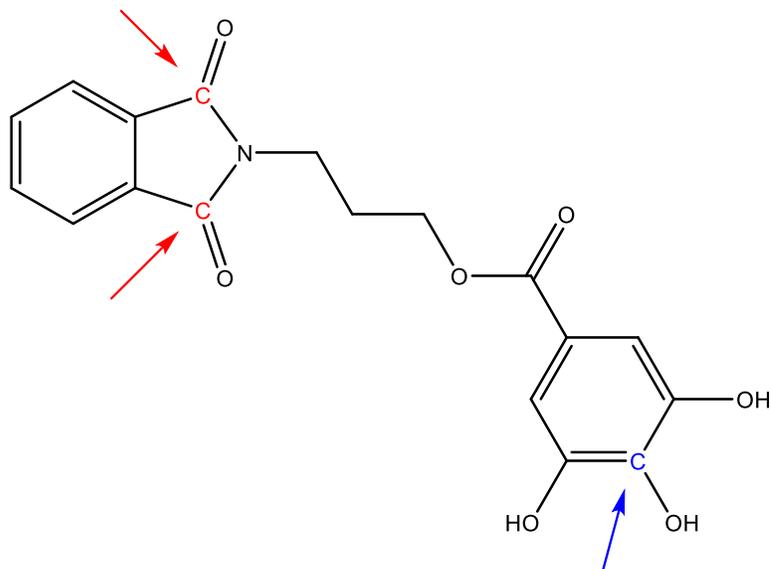
Derivado 12:



Derivado 13:



Derivado 14:



9.1.4- Estudios HOMO-LUMO y mapas de potencial electrostático

La selección computacional de los candidatos a ligandos en ese trabajo se basa en la comparación de las energías entre el Orbital Molecular Ocupado Más Alto (HOMO) y el Orbital Molecular No Ocupado más Bajo (LUMO) basado en las estructuras optimizadas.

Químicamente hablando, se establece que HOMO está directamente con la energía requerida para remover un electrón, *Potencial de Ionización*, mientras que LUMO es la parte aceptora de electrones, *Afinidad electrónica*.

Mientras que con el mapa de potencial electrostático (MPE), descrito por Margarita Vallejos y Nérida Peruchena (Vallejos & Peruchena, 2008), el análisis topológico de la densidad electrónica constituye una excelente herramienta para abordar una investigación profunda de las propiedades de un sistema molecular, basado en la distribución de las cargas a través de la estructura, con ello se pueden predecir las posibles interacciones que se pueden realizar entre el ligando y el receptor, como puentes de hidrógeno aceptor o donador, interacción electrostática o Van der Waals. (Ver figuras 15 – 28).

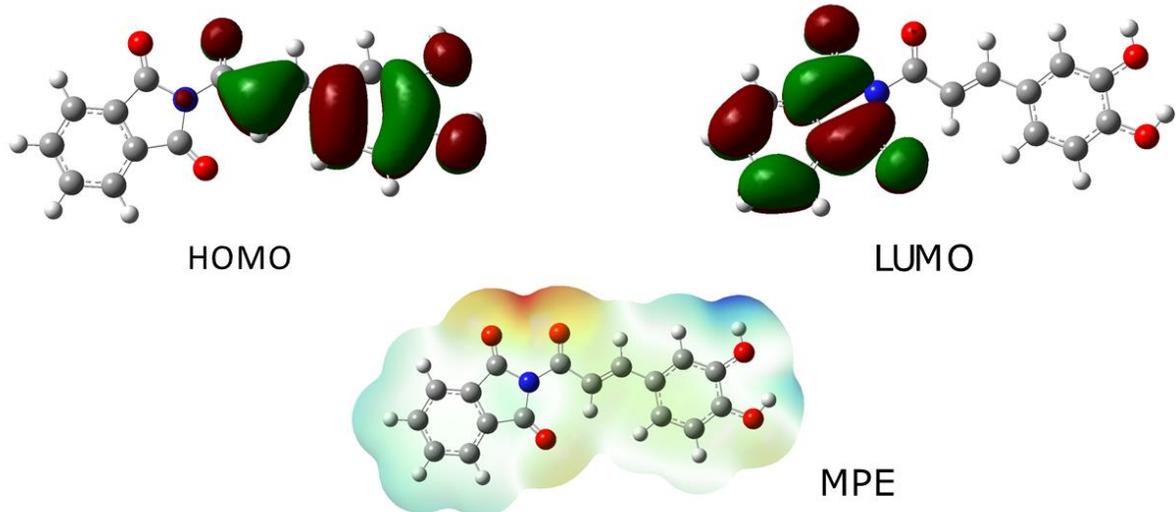


Figura 15. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 1) (E)-2-(3-(3,4-dihidroxifenil)acrilil)isoindolin-1,3-diona

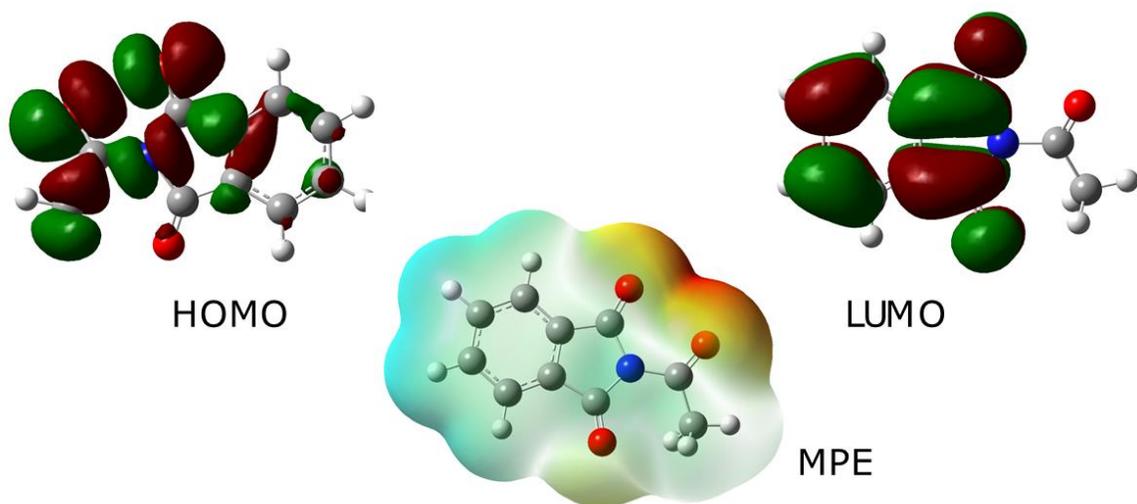


Figura 16. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 2) 2-acetilisoindoline-1,3-diona

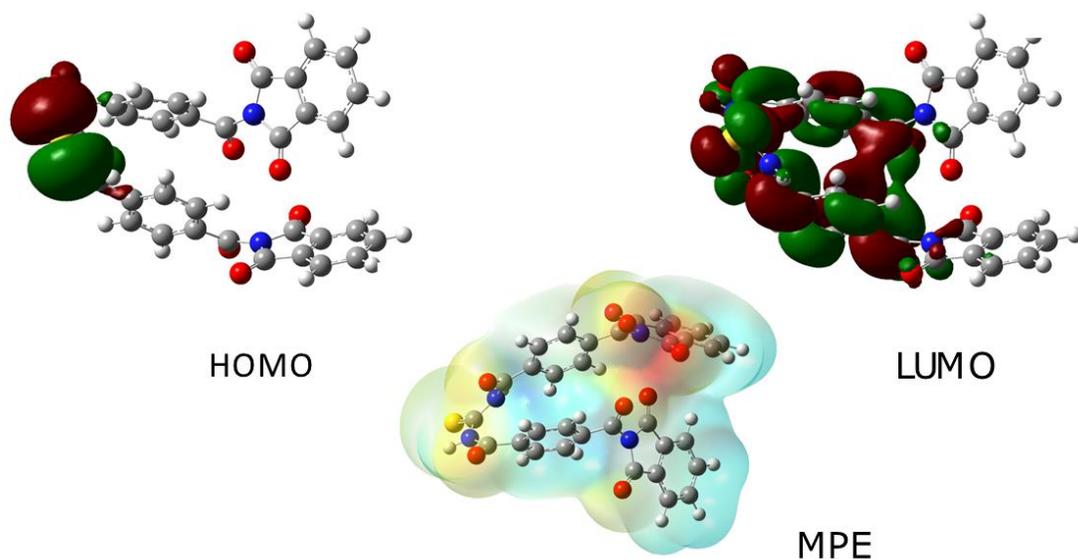


Figura 17. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 3) N,N'-tiocarbonilbis(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-carbonil)benzamida)

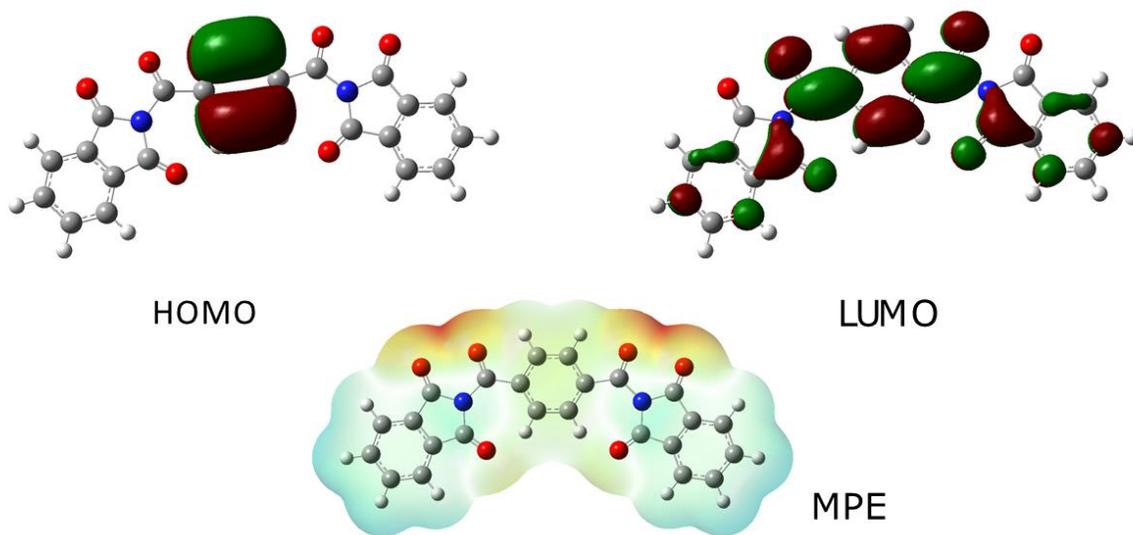


Figura 18. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 4) 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona)

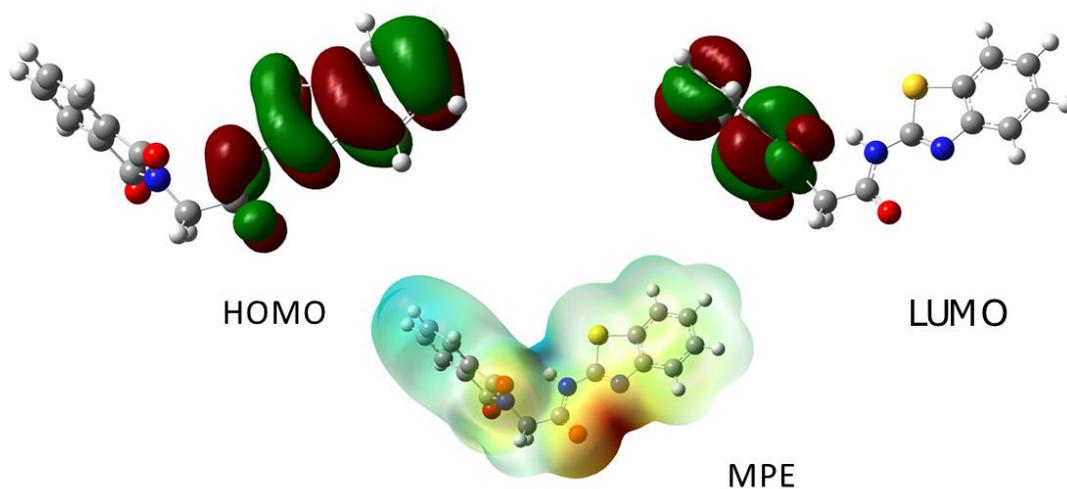


Figura 19. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 5) *N*-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetamida

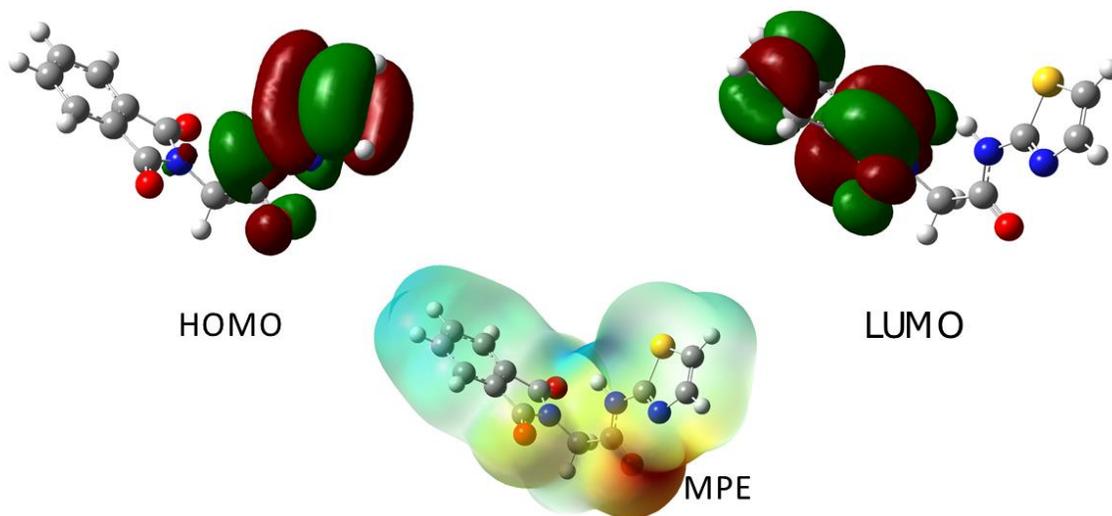


Figura 20. . Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 6) 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-*N*-(tiazol-2-il)acetamida

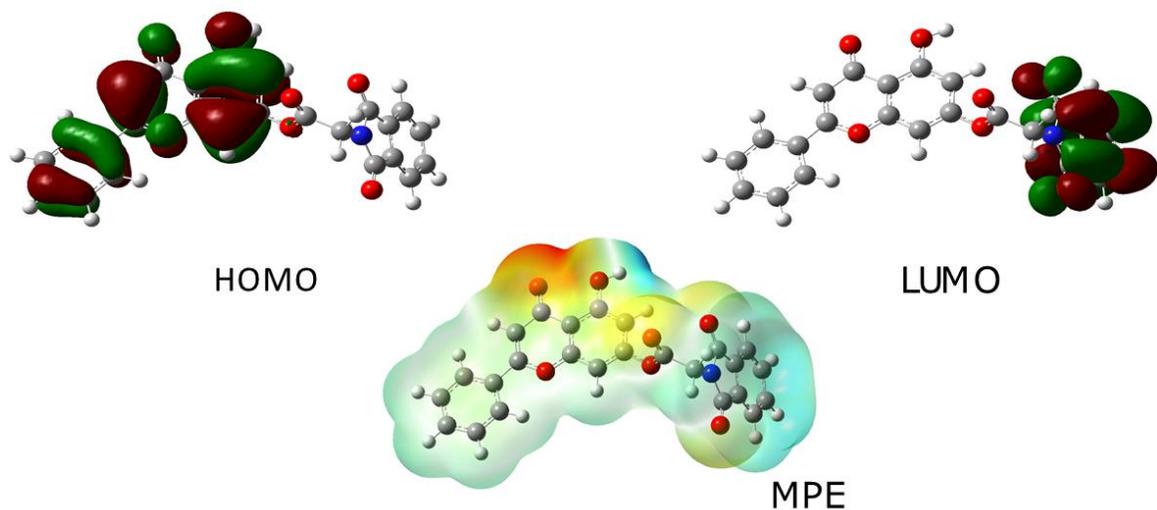


Figura 21. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 7) 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato

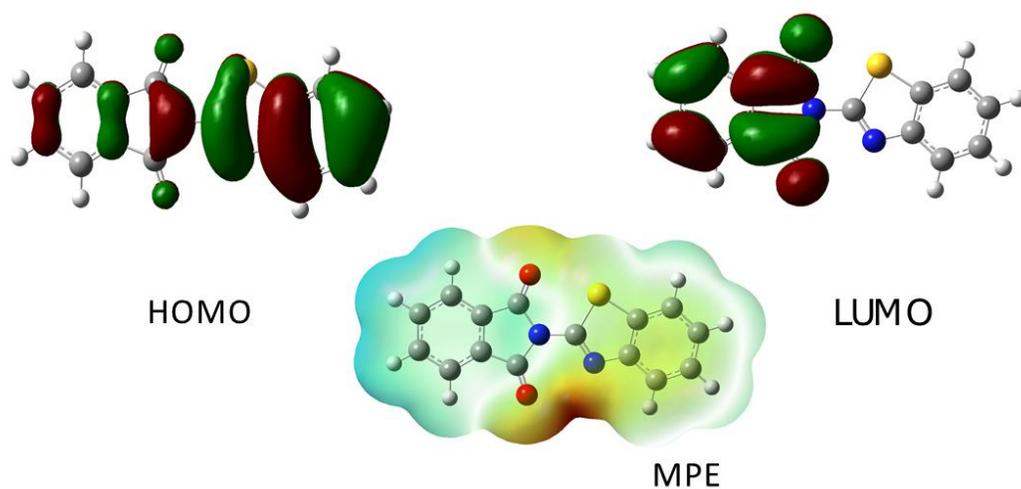


Figura 22. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 8) 2-(benzo[d]thiazol-2-yl)isoindoline-1,3-dione

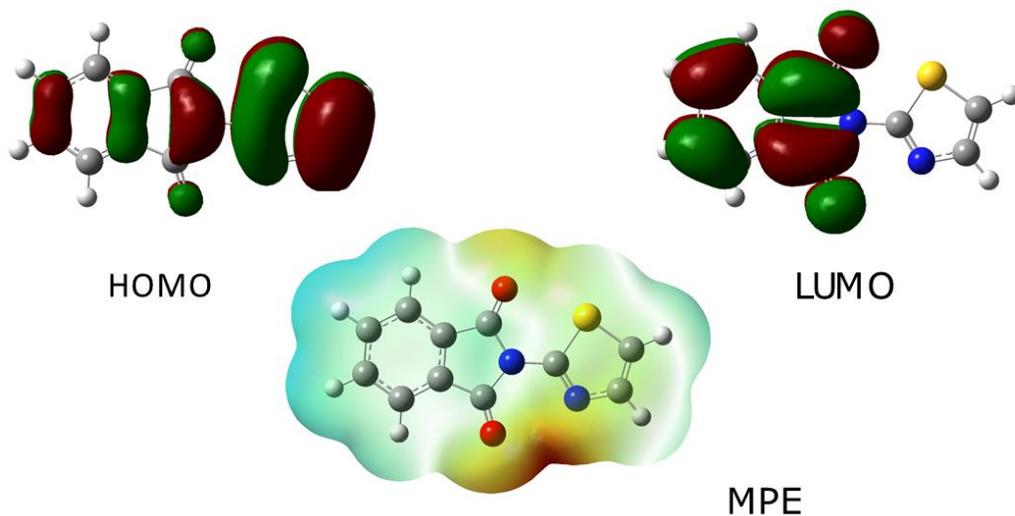


Figura 23. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 9) 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona

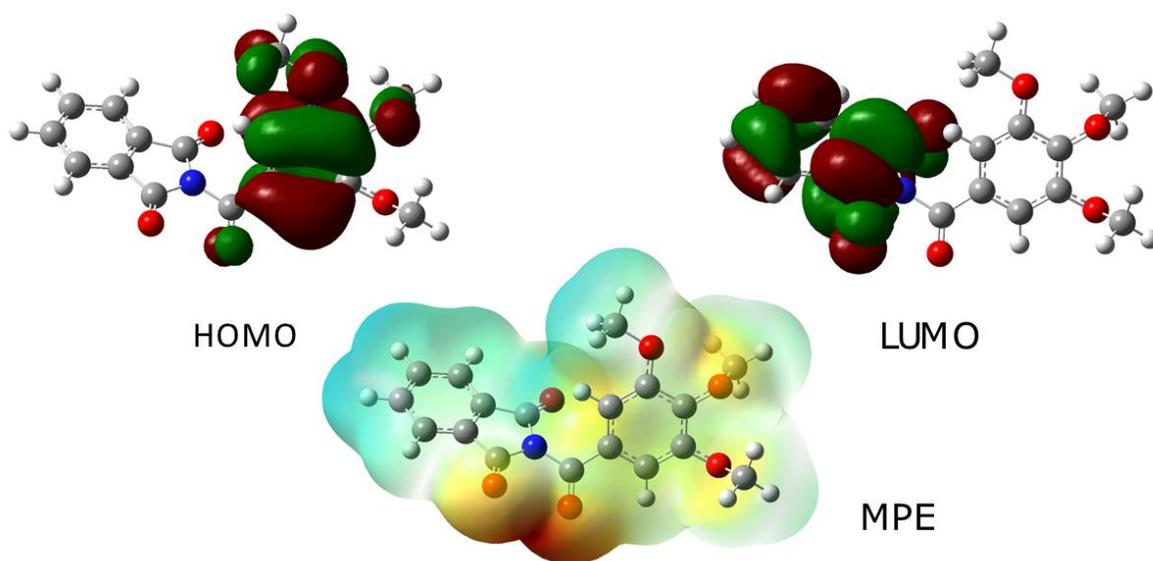


Figura 24. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 10) 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona

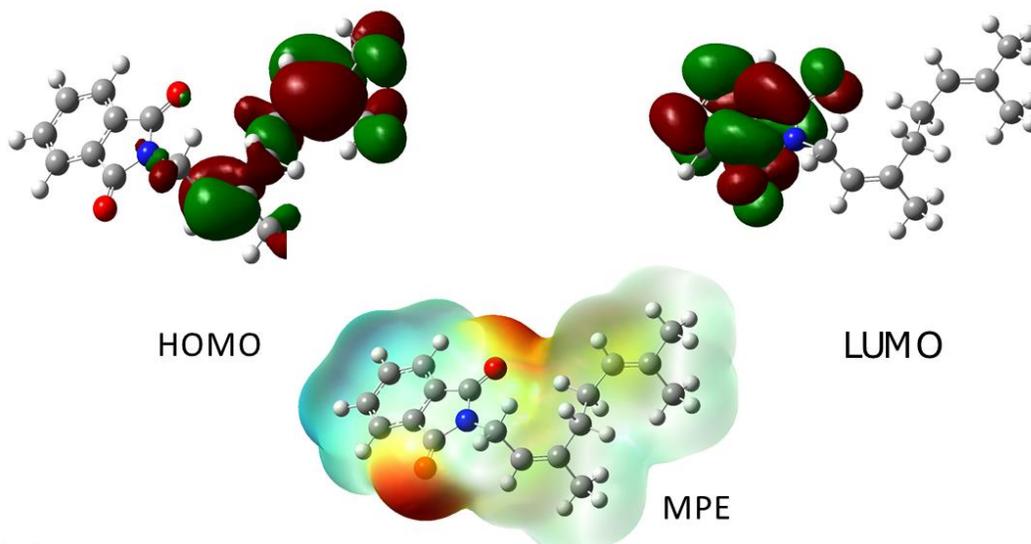


Figura 25. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 11) (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona

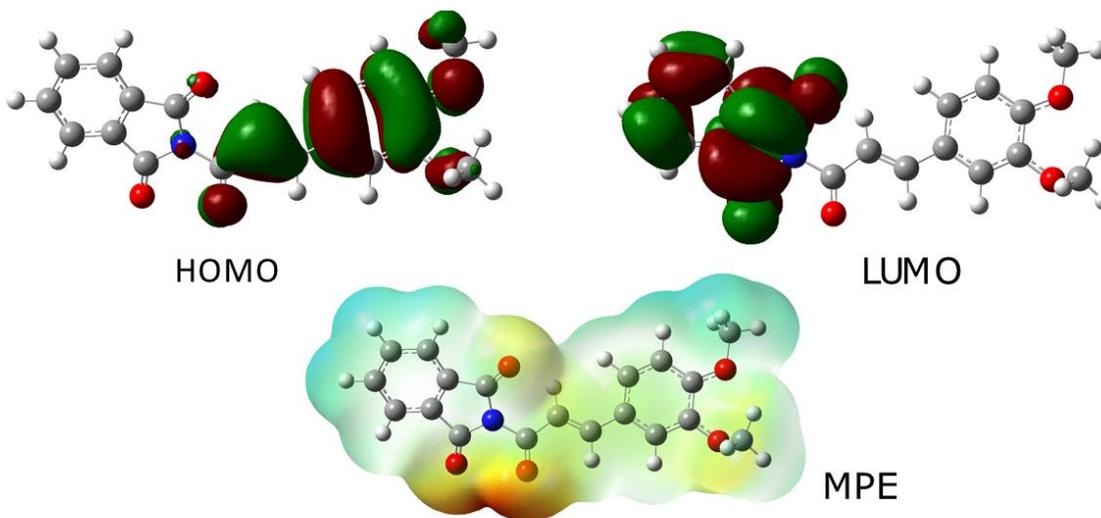


Figura 26. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 12) 3-(1,3-dioxoisoindolin-3-il)propil (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato

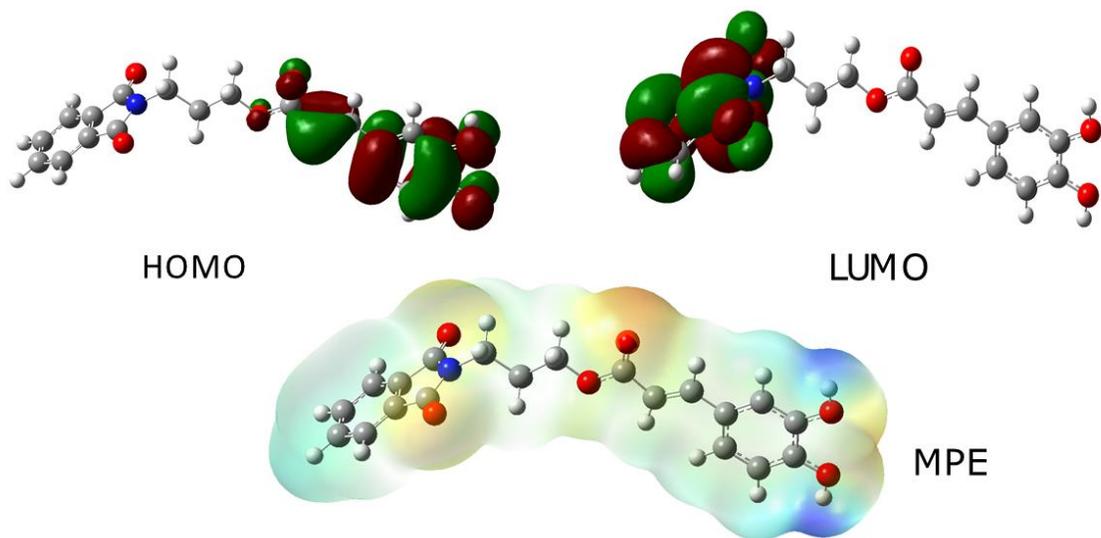


Figura 27. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 13) 3-(1,3 -dioxoisindolin-3-il)propil (E)-3-(3, 4-dihidroxifenil)acrilato

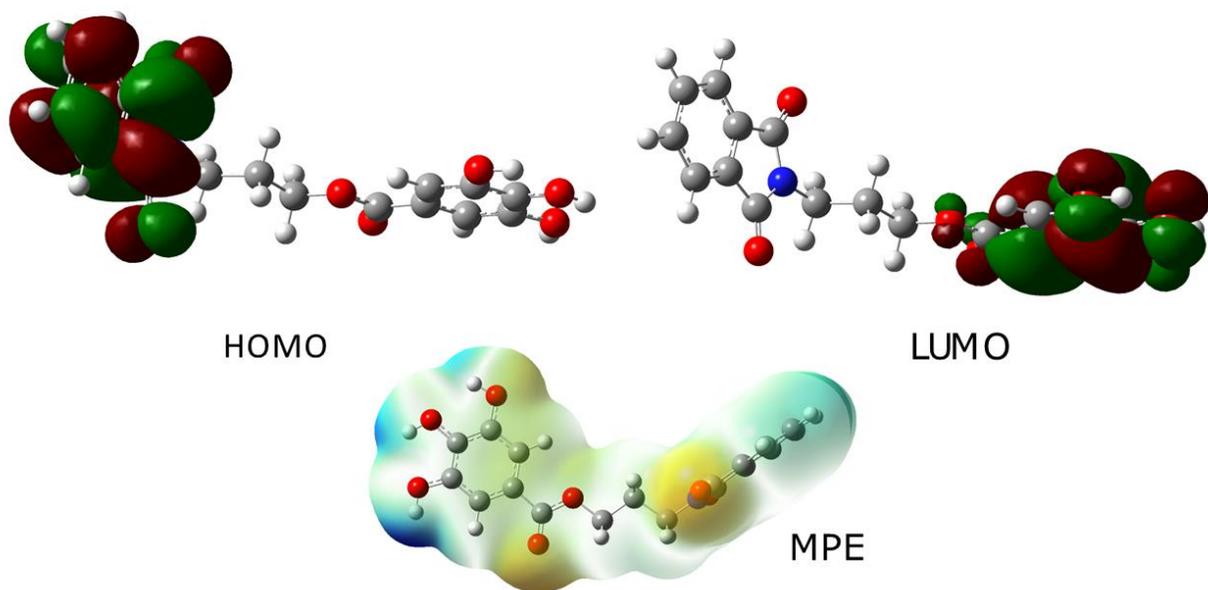


Figura 28. Topologías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO) y mapa de potencial electrostático (MPE) de la molécula 14) (1,3-dioxoisindolin-2-yl)propil 3,4,5-trihidroxibenzoato

9.1.5- Parámetros de reactividad.

Los estudios experimentales para conocer la reactividad química de compuestos orgánicos se llevan a cabo normalmente a través de una serie de reacciones. Si bien los productos de reacción que se obtienen de estos experimentos se pueden predecir de acuerdo con los antecedentes que se tengan, siempre es deseable contar con más elementos para conocer las propiedades de las moléculas. En la Tabla 2 se presentan los parámetros de reactividad Afinidad Electrónica (A), Potencial de Ionización (I), Dureza Química (η), Electronegatividad (χ) y la Electrofilicidad (ω) de las moléculas estudiadas.

Tabla 2. Parámetros de reactividad de los compuestos: (E)-2-(3-(3,4-dihidroxifenil)acriloil)isoindolin-1,3-diona, 2) 2-acetilisoindoline-1,3-diona, 3) N,N'-tiocarbonilbis(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-carbonil)benzamida), 4) 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona), 5) N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetamida, 6) 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, 7) 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato, 8) 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona, 9) 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona, 10) 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona, 11) (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona, 12) (E)-2-(3-(3,4-dimetoxifenil)acriloil)isoindolin-1,3-diona, 13) 3-(1,3-dioxoisoindolin-3-il)propil (E)-3-(3, 4-dihidroxifenil)acrilato, 14) 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil 3,4,5-trihidroxibenzoato

Molécula	Afinidad electrónica A	Potencial de ionización I	Dureza η	Electronegatividad χ	Electrofilicidad ω
1	2.67	6.05	1.69	4.36	5.62
2	2.69	7.79	2.55	5.24	5.39
3	3.11	6.77	1.83	4.94	6.68
4	2.76	7.41	2.33	5.09	5.57
5	2.47	3.53	0.53	3.00	8.53
6	1.85	4.24	1.19	3.04	3.88
7	2.67	6.59	1.96	4.63	5.47
8	2.81	6.57	1.88	4.69	5.84
9	2.76	6.65	1.95	4.71	5.69
10	2.70	6.65	1.98	4.68	5.53
11	2.52	6.46	1.97	4.49	5.12
12	2.67	6.20	1.76	4.43	5.57
13	2.53	6.00	1.73	4.27	5.25
14	2.53	6.33	1.90	4.43	5.17

Los parámetros químicos de reactividad, tales como potencial de ionización (I), la afinidad electrónica (EA), dureza química (η), electronegatividad (χ) y electrofilicidad (ω) se le atribuye a que las interacciones intermoleculares se ven favorecidos cuando los valores obtenidos son altos, tal como se puede observar en el compuesto 5 presenta una menor

dureza y por ende se esto se refleja en la electrofilicidad, ya que tiene la capacidad de desprenderse o donar electrones fácilmente, es central para múltiples aspectos del metabolismo debido a que los grupos tioles pueden oxidarse y reducirse en forma fácil y reversible (Gruhlke & Slusarenko, 2012). Así, como existen especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, el azufre puede formar las llamadas Especies Reactivas de Azufre (RSS, del inglés Reactive Sulfur Species), expresión introducida inicialmente por Jacob *et al.* (Giles et al., 2001) y se le otorga esa facultad a el átomo de azufre por su gran nube electrónica En el caso del compuesto **2** se presenta un mayor potencial de ionización y se establece la relación con la electronegatividad, comprobando los aspectos químicos ya conocidos. Por otro lado, las moléculas que presentan valores altos en sus datos **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13** y **14**, expresan características farmacóforas, sin embargo en cuanto a la dureza química (η), entre más bajo sea el valor, más favorecidas las interacciones, debido a que representa una baja energía para retener electrones en su última capa de valencia, como se mencionó el caso de la molécula **5**, lo cual favorece a tener mayores interacciones, en datos de estudios de Nicolas Otero *et al.* (Otero et al., 2007) y Nataraj Pagadala *et al.* (Pagadala et al., 2017). Y en cuanto a las propiedades electrónicas relacionadas a estudios de química medicinal, las estructuras modificadas, cambian sus conformaciones y densidades electrónicas, lo cual les llega a otorgar mayor respuesta biológica, afirmación realizada en 1977 por Peter Gund (Gund, s. f.).

9.2- Acoplamiento molecular (Docking)

La proteína estudiada fue la de Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (PDB ID: 1RW8), quien regula una amplia gama de procesos biológicos. El TGF- β juega un papel importante en la tumorigénesis y contribuye a las características distintivas del cáncer, incluida la proliferación, invasión y metástasis de tumores, inflamación, angiogénesis y escape de la vigilancia inmunitaria (Figura 29) actualmente existen varios enfoques farmacológicos para bloquear la señalización de TGF- β , como anticuerpos monoclonales, vacunas, oligonucleótidos antisentido e inhibidores de moléculas pequeñas (Herbertz et al., 2015).

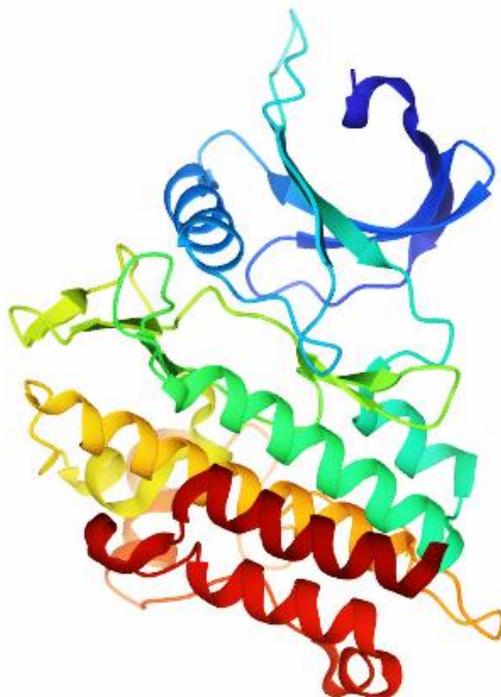


Figura 29. Estructura cristalina de la quinasa del receptor I de TGF-beta.

9.2.1- Docking ciego

Los estudios de Docking Ciego (Figura 30) se emplean para mapear la superficie de respuesta de la macromolécula (proteína) estudiada, así como identificar el sitio activo, que es lo que se requiere para conocer las posibles alteraciones que se puedan presentar, los cálculos se evaluaron con cada derivado de ftalimida propuesto. Como se puede observar en la Figura 31 se identificó el sitio activo relacionado a la vía del ATP que tiene como funciones almacenar en forma de energía potencial química, gran cantidad de energía para las funciones biológicas, respecto a su relación con el cáncer en la investigación realizada por Soo Youl Kim (S.-Y. Kim, 2018) habla acerca de las células cancerosas hipóxicas las cuales usan glucosa para el metabolismo glucolítico y liberan lactato que es utilizado por las células cancerosas oxigenadas. El estudio contrapone el efecto Warburg (Warburg, 1956) quien afirmó el hecho de que la mayor parte de las células cancerosas producen energía principalmente en el citosol, por un proceso de glicólisis anaeróbica por daño irreversible de las mitocondrias es una causa fundamental de cáncer. Sin embargo, estudios recientes revelaron que las mitocondrias en las células cancerosas muestran una función activa de fosforilación oxidativa, aunque



el ciclo del TCA está estancado. También se demuestra que el bloqueo de la producción de NADH citosólico mediante la inhibición del aldehído deshidrogenasa, combinado con la inhibición de la fosforilación oxidativa, resulta en una disminución de hasta un 80% en la producción de ATP, lo que resultó en una regresión significativa del crecimiento tumoral. Esto sugiere una nueva teoría de que la producción de NADH en el citosol juega un papel clave en la producción de ATP a través de la cadena de transporte de electrones mitocondrial en las células cancerosas, mientras que la producción de NADH se ocupa principalmente dentro de las mitocondrias en las células normales.

Por otro lado se localiza el sitio alostérico ALK5 descrita por el trabajo de Stephan Herberz *et al* (Kandagalla et al., 2017), dada como una relación directa a células cancerosas, conocido como receptor de TGF- β tipo I (TGF- β RI), pueden promover la angiogénesis pero tienen diferentes vías de activación intracelular con diferentes efectos sobre la angiogénesis, estudios recientes han demostrado que dos moléculas de ligando de TGF- β se unen como homodímeros a dos moléculas de TGF- β RI y dos de TGF- β RII (es decir, un homodímero unido a un heterotetrámero), creando un complejo heterodímero,. Este complejo fosforila las proteínas intracelulares SMAD2 y SMAD3, activando una cascada de señalización para inducir varias proteínas de transducción nuclear. La inducción de estas proteínas conduce a la proliferación, diferenciación, motilidad, supervivencia y apoptosis celular en las células tumorales, descritas por Rosmary *et al* (Akhurst & Hata, 2012), también se conoce a esta vía de señalización de TGF- β / ALK5 como vía de señalización canónica.

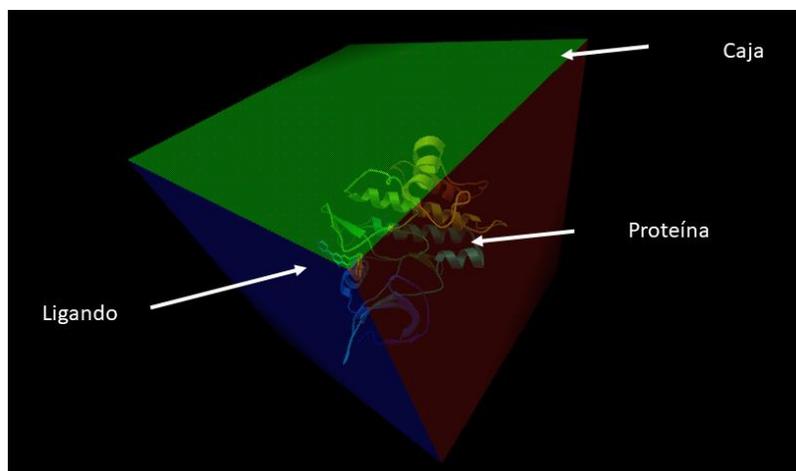
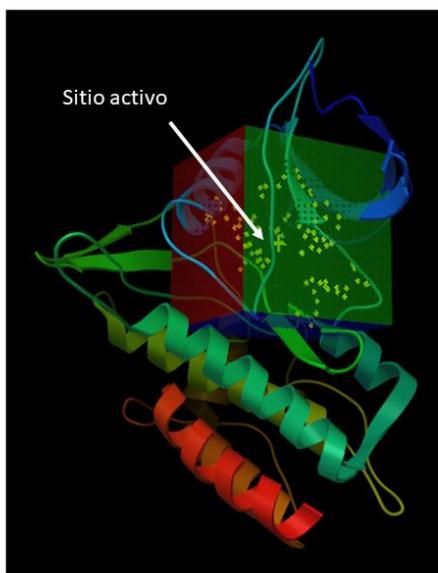


Figura 30. Caja de identificación para docking ciego, proteína, ligando.



Experimental ATP	Experimental ALK5
LYS232, GLU245, TYR249* , SER280, HIS283* , LEU340, ASP351*	LEU278** , HIS283, ASP281** , ALA230, SER280** , LYS232

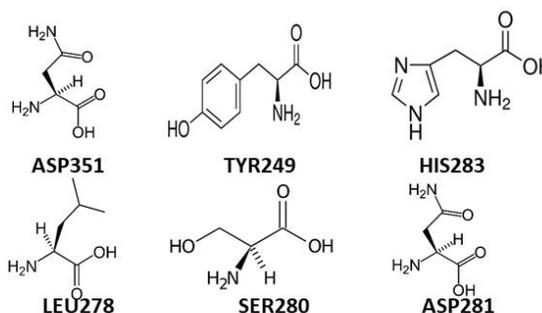


Figura 31. Identificación del sitio activo ATP con su triada catalítica, aminoácidos TYR249, HIS283 y ASP351, sitio alostérico ALK5 con su triada catalítica, aminoácidos LEU278, ASP281 y SER280.

9.2.2- Docking en el sitio activo

En base al sitio activo, se seleccionó el área tridimensional en la proteína con las siguientes características: una caja con dimensiones de $x=62$, $y=56$ y $z=50$, coordenadas $x=10.806$, $y=60.500$ y $z=35.833$, con una resolución o espaciamiento de la cuadrícula (grid) de 0.375 \AA ., para realizar los cálculos interacciones entre las moléculas propuestas y el sitio activo de la proteína TGF- β . (Ver figuras 32 – 45).

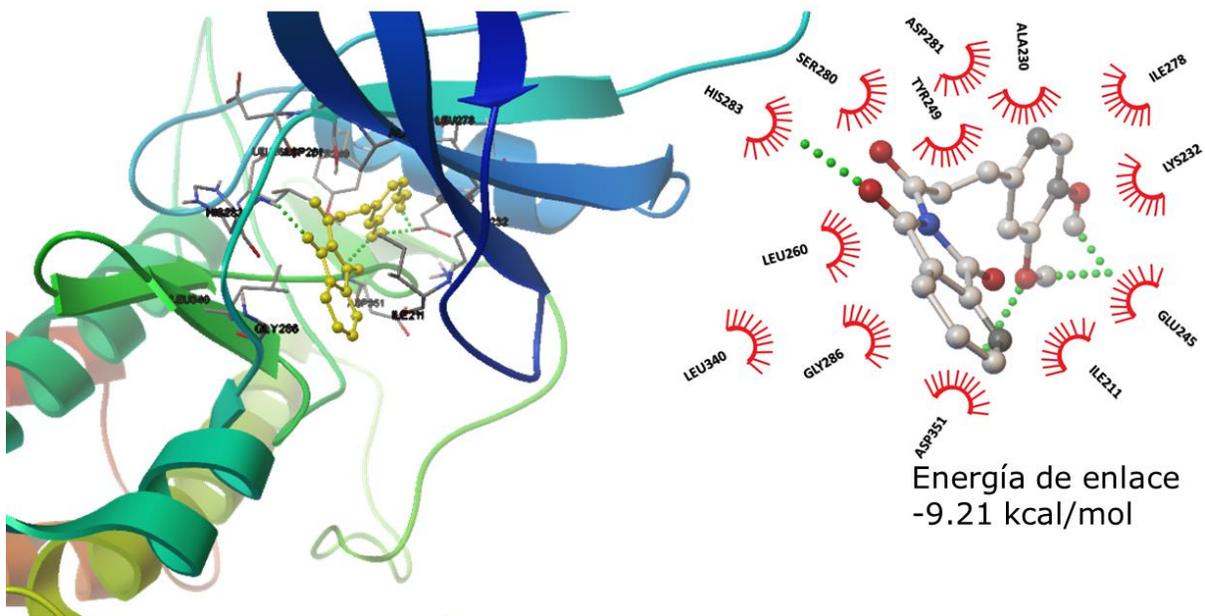


Figura 32. Interacción del ligando 1) 1-(E)-2-(3-(3,4-dihydroxifenil)acrilil)isoindolin-1,3-diona con el receptor TGF- β quinasa I.

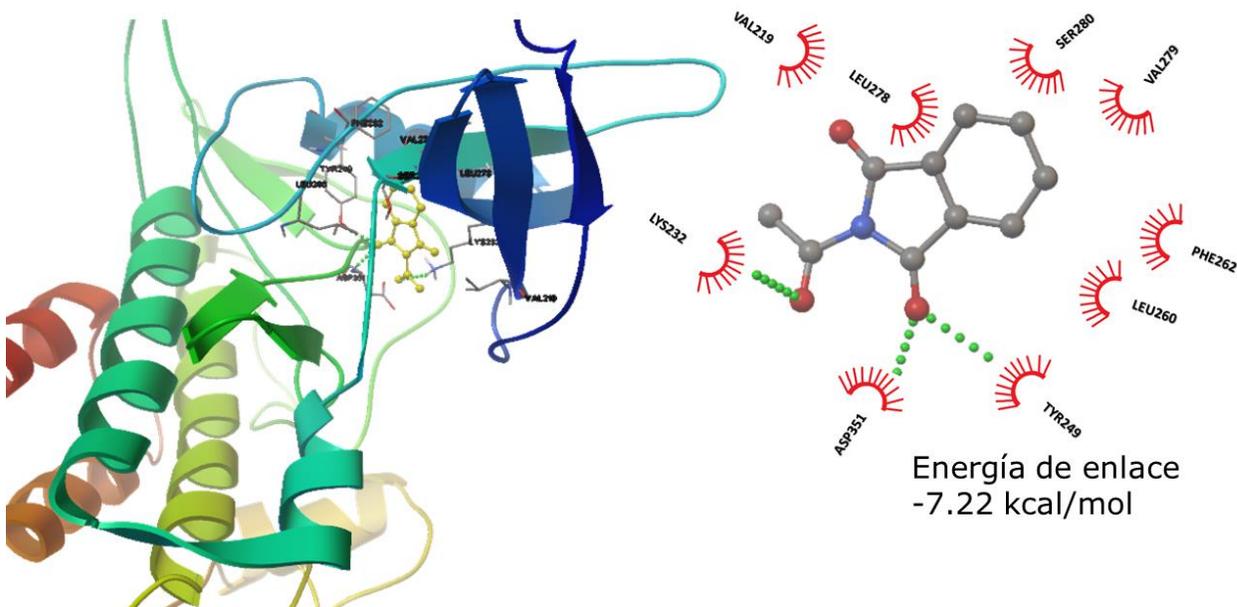


Figura 33. Interacción del ligando 2) 2-acetilisoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.

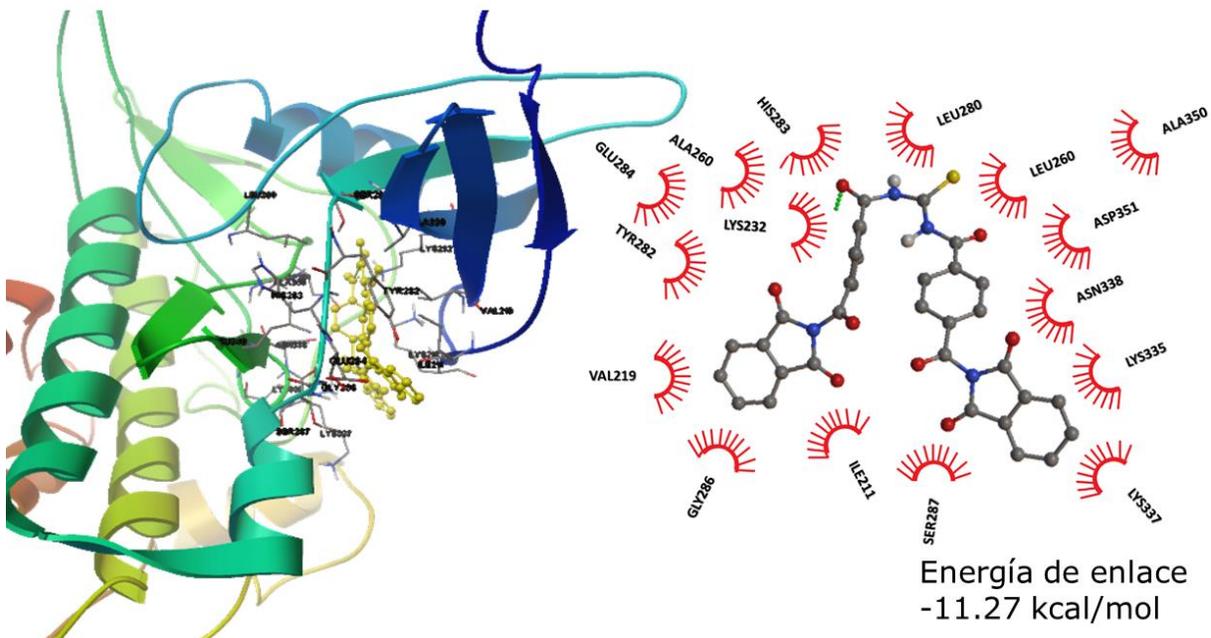


Figura 34. Interacción del ligando 3) N,N'-tiocarbonilbis(4-(1,3-dioxoisindolin-2-carbonil)benzamida) con la proteína TGF- β quinasa I.

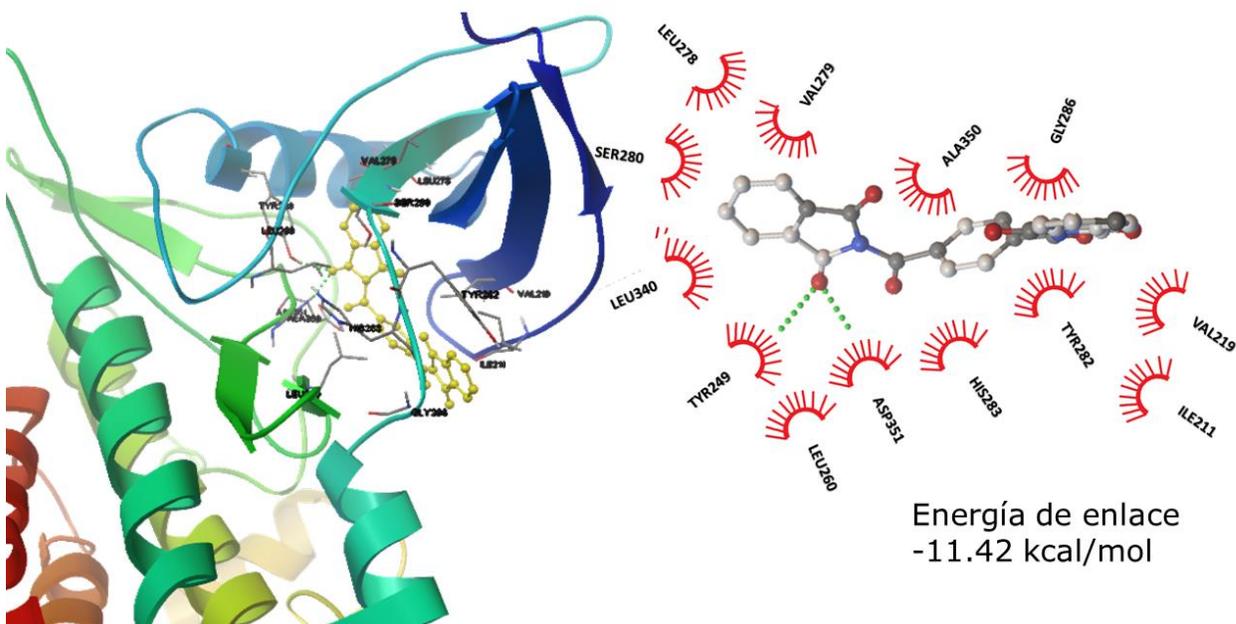


Figura 35. Interacción del ligando 4) 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona) con la proteína TGF- β quinasa I.

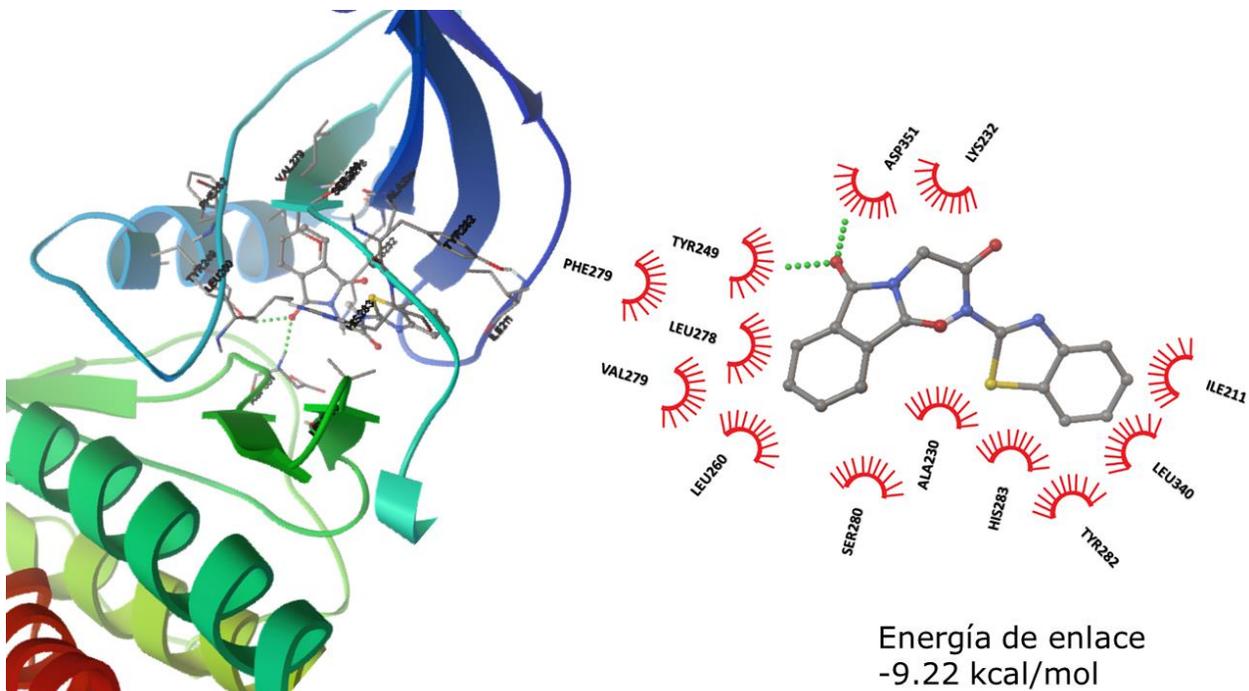


Figura 36. Interacción del ligando 5) 5-N-(benzof[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetamida con el receptor TGF- β quinasa I.

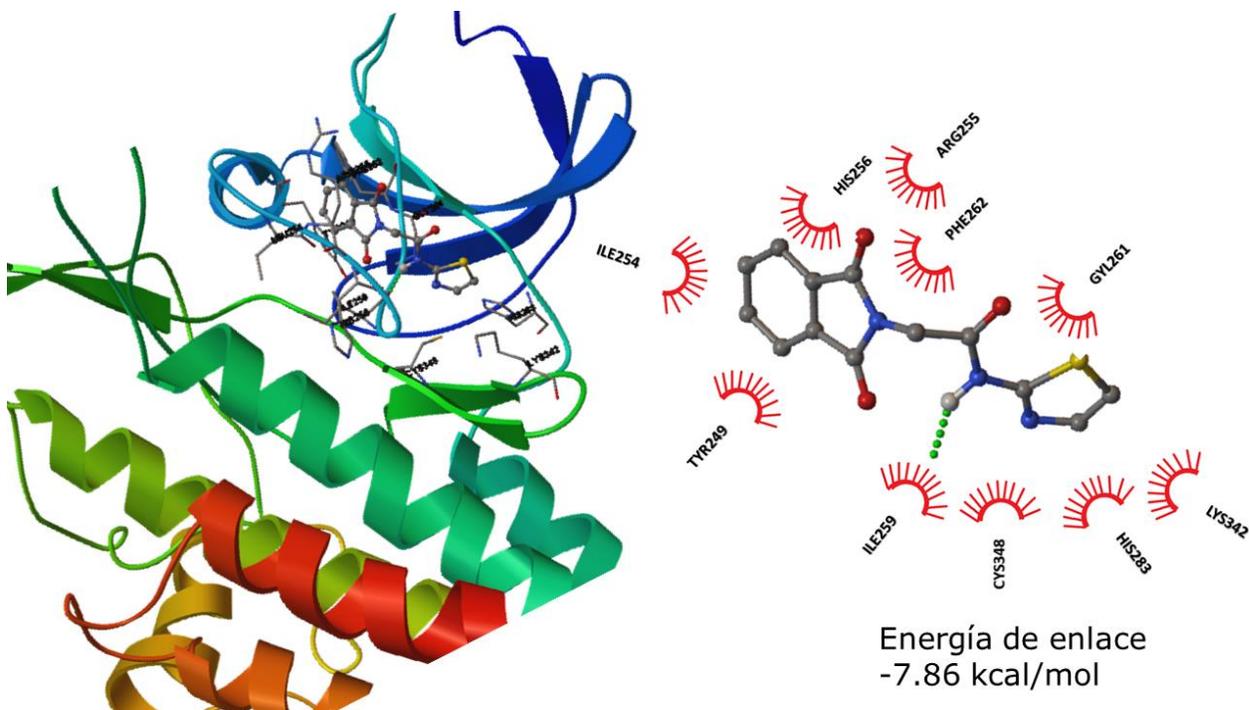


Figura 37. Interacción del ligando 6) 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida con el receptor TGF- β quinasa I.

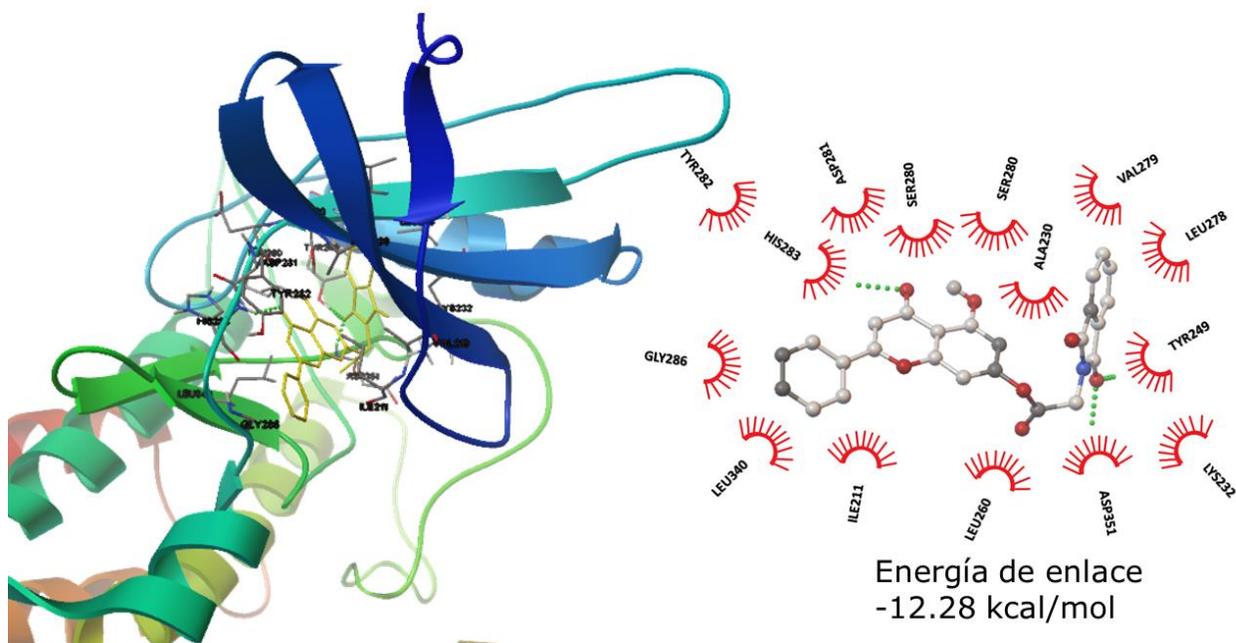


Figura 38. Interacción del ligando 7) 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato con la proteína TGF- β quinasa I.

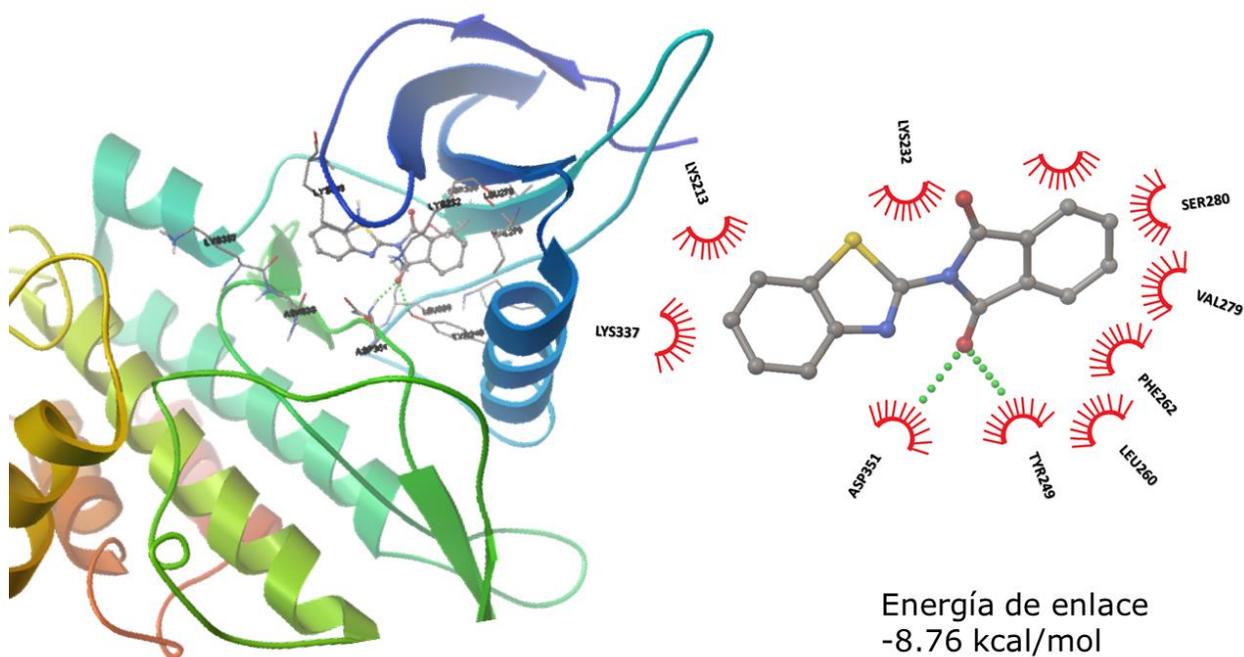


Figura 39. Interacción del ligando 8) 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.

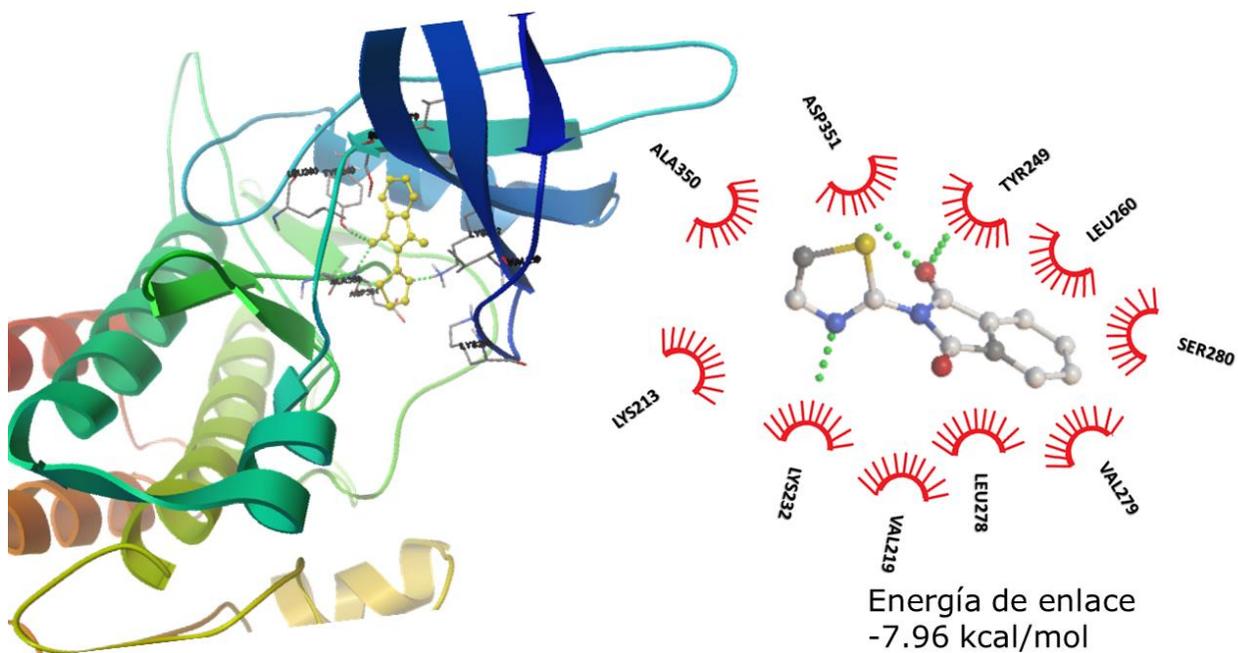


Figura 40. Interacción del ligando 9) 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.

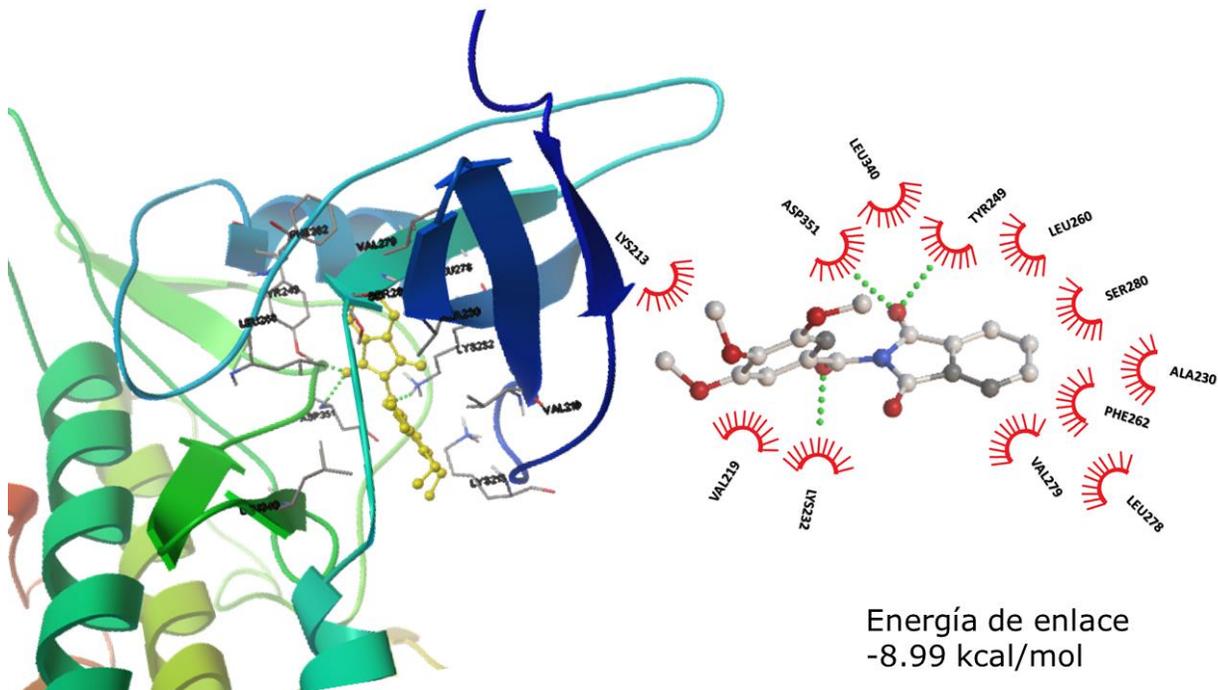


Figura 41. Interacción del ligando 10) 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.

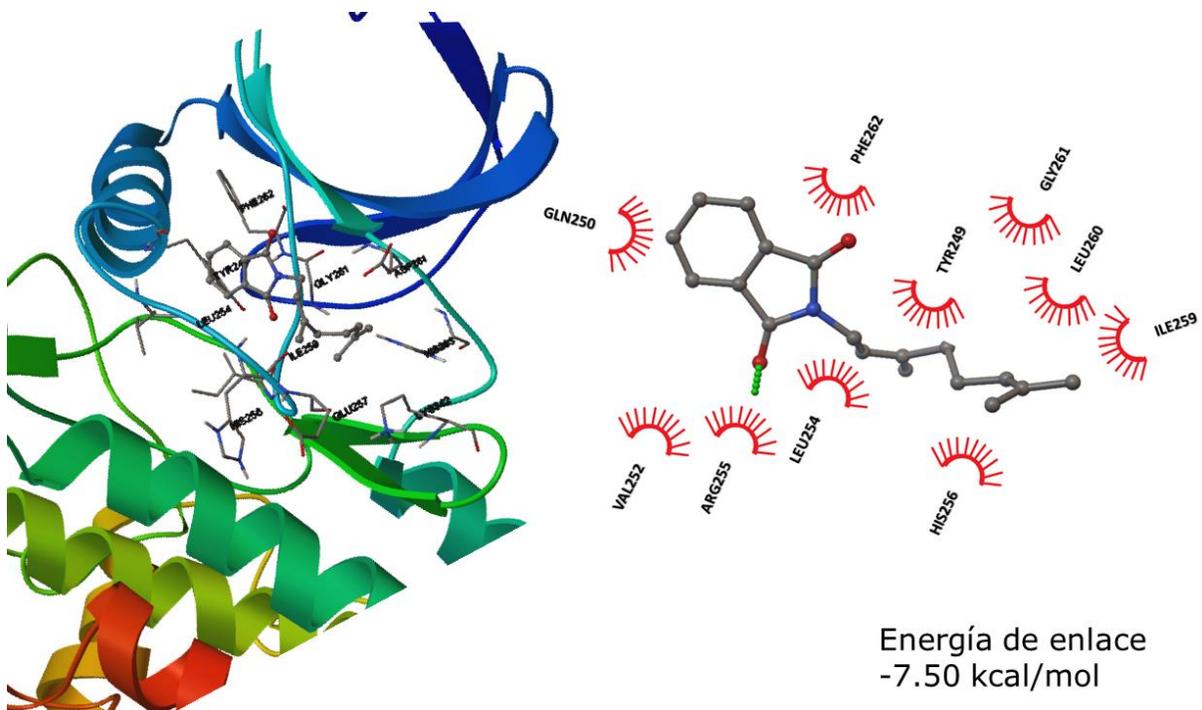


Figura 42. Interacción del ligando 11) (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.

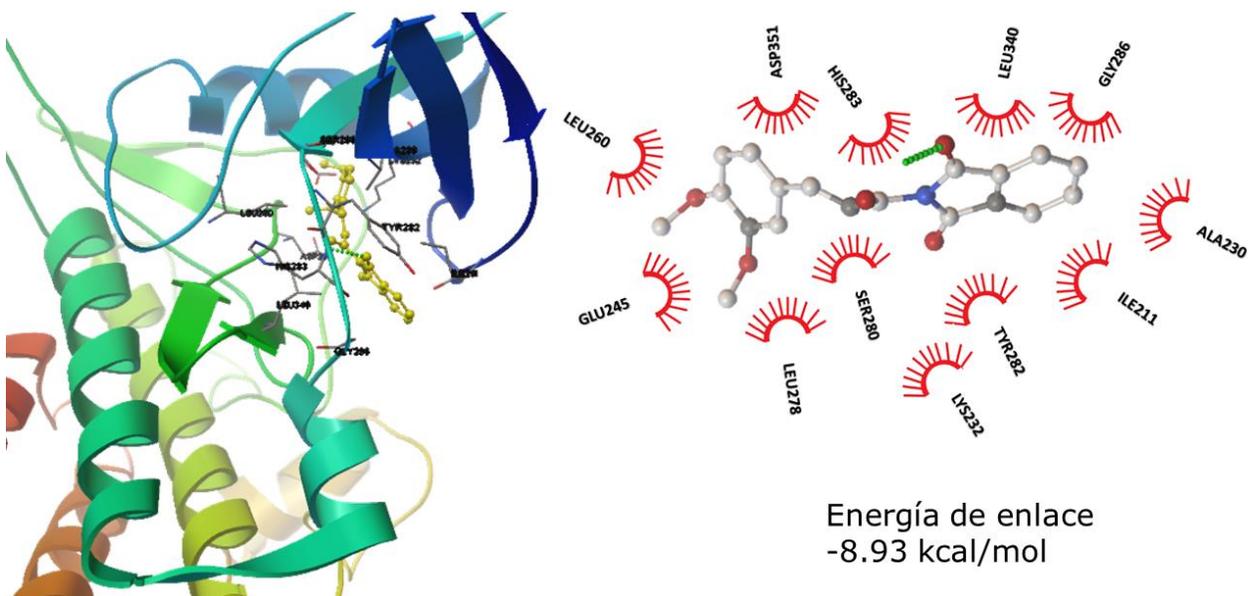
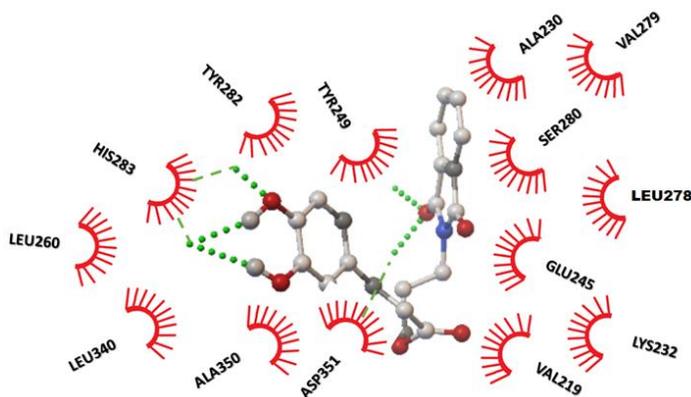
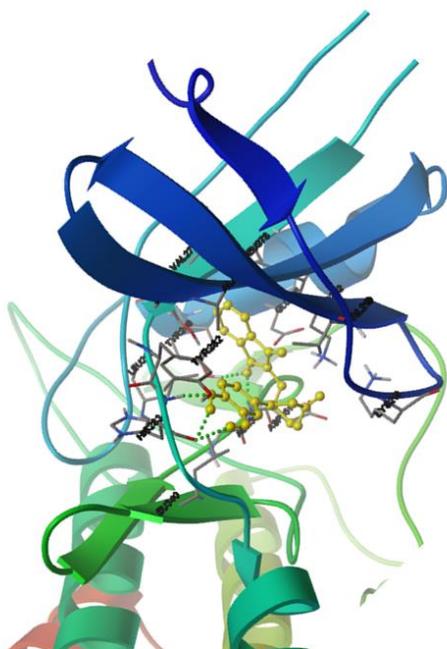
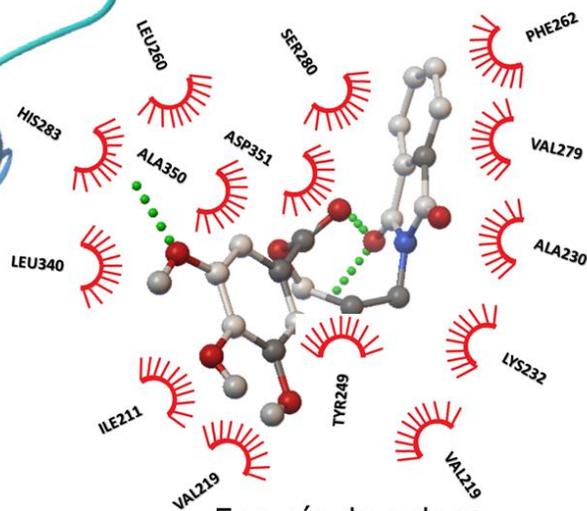
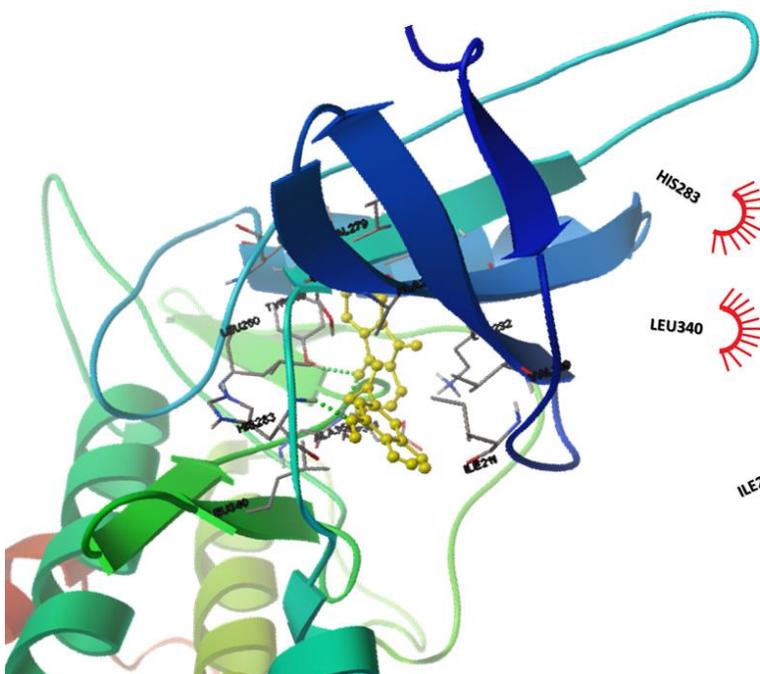


Figura 43. Interacción del ligando 12) (E)-2-(3-(3,4-dimetoxifenil)acrilil)isoindolin-1,3-diona con la proteína TGF- β quinasa I.



Energía de enlace
-9.45 kcal/mol

Figura 44. Interacción del ligando 13) 3-(1,3 –dioxoisindolin-3-il)propil (E)-3-(3, 4-dihroxifenil)acrilato con la proteína TGF-β quinasa I.



Energía de enlace
-8.74 kcal/mol

Figura 45. Interacción del ligando 14) 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil 3,4,5-trihidroxi benzoato con la proteína TGF-β quinasa I.

De acuerdo a la Tabla 3 se pueden observar las interacciones de los ligandos con los aminoácidos del sitio activo de la proteína, así como las interacciones favorables con su triada catalítica que puede inducir a la apoptosis celular, necrosis o puede tener un efecto para detener la proliferación celular del cáncer. Los aminoácidos representados en amarillo corresponden a la triada catalítica ALK5 y en rojo la triada ATP.

Tabla 3. Interacciones de los ligandos con el sitio activo y sus energías de enlace.

Ligando	Energía de enlace kcal/mol	Sitio activo (interacciones)	Experimental ATP	Experimental ALK5
1	-9.21	ILE211, LYS232, GLU245, TYR249 , ALA230, ASP281 , HIS293, SER280 , ILE278, GLY286, LEU340, HIS283 , LEU260, ASP351		
2	-7.22	VAL219, LYS232, TYR249 , LEU260, PHE262, LEU278 , VAL279, SER280 , ASP351		
3	-11.27	VAL219, GLY286, ILE211, SER287, LYS337, LYS335, ASN338, ASP351 , LEU260, ALA350, LEU260, LEU280 , HIS283 , LYS232, ALA260, GLU284, TYR282	LYS232, GLU245, TYR249* , SER280, HIS283* , LEU340, ASP351*	LEU278** , HIS283, ASP281** , ALA230, SER280** , LYS232
4	-11.42	SER280 , LEU340, TYR249 , LEU260, ASP351 , HIS283 , TYR282, ILE211, VAL219, GLY286, ALA350, VAL279, LEU278		



5	-9.22	ASP351, TYR249, PHE262, LEU260, LYS232, LEU340, VAL279, LEU278, HIS283, ILE211, SER280, ALA230, TYR282	
6	-7.86	TYR249, PHE262, ILE259, GLY261, HIS256, ARG255, LEU254, CYS348, HIS283, LYS342	
7	-12.28	ILE211, LEU260, ASP351, LYS232, TYR249, LEU278, VAL279, ALA230, SER280, ASP281, HIS283, TYR282, GLY286, LEU340	
8	-8.76	LYS213, VAL219, TYR249, LEU260, PHE262, LYS232, LEU278, VAL279, SER280, ASN338, LYS337, ASP351	LYS232, GLU245, TYR249*, SER280, HIS283*, LEU340, ASP351*, LEU278**, HIS283, ASP281**, ALA230, SER280**, LYS232
9	-7.96	LYS213, LYS232, VAL219, LEU278, VAL279, SER280, LEU260, TYR249, ASP351, ALA350	
10	-8.99	LYS213, VAL219, LYS232, VAL279, LEU278, PHE262, ALA230, SER280, LEU260, TYR249, LEU340, ASP351	
11	-7.5	TYR249, LEU254, HIS256, VAL252, GLN250, PHE262, GLY261, ILE259, ARG255, LEU260	

12	-8.93	GLU245, LEU278, SER280, LYS232, TYR282, ILE211, ALA230, GLY286, ILE340, HIS283, ASP351, LEU260	
13	-9.45	LEU260, LEU340, ALA350, ASP351, VAL219, LYS232, GLU245, LEU278, SER280, VAL279, ALA230, TYR249, TYR282, HIS283	LYS232, GLU245, TYR249*, SER280, HIS283*, LEU340, ASP351*, LEU278**, HIS283, ASP281**, ALA230, SER280**, LYS232
14	-8.74	ILE211, VAL219, TYR249, VAL219, LYS232, ALA230, VAL279, PHE262, SER280, ASP351, ALA350, LEU260, HIS283, LEU340	

Como se puede observar en la Tabla 3, todos los ligandos propuestos tienen una energía de enlace favorable, siendo el ligando **7** quien presentó la mejor energía de enlace -12.28 kcal/mol, a su vez, tiene interacción con las dos triadas catalíticas presentes en la proteína, ambas relacionadas en el cáncer de colon, como la diferenciación celular, apoptosis y/o necrosis, por otro lado el ligando **4** tiene la segunda mejor energía con -11.42 kcal/mol tiene interacción con la triada catalítica correspondiente a la función del ATP, quien regula la energía para la proliferación celular y tiene función de diferenciación. Aunque el ligando **3** presenta una energía de enlace de -11.27 kcal/mol, no presenta interacciones con todos los aminoácidos de las triadas catalíticas del sitio activo, por lo cual pudiera no tener el efecto que se espera, por otro lado, se encuentra cercano a estos, con estudios experimentales se podría saber el efecto que este ligando pudiera tener. El resto de los ligandos presentan energías favorables, sin embargo, solo los **1, 5, 13** y **14**, presentan interacción con el sitio activo ATP, mientras que los **2, 6, 8, 10, 11** y **12**, presentan solo interacciones medias en los sitios activos, es decir, solo tienen contacto con uno o dos aminoácidos, lo cual puede desencadenar alguna reacción favorable, pero como se hace mención, es necesario estudios más profundos para conocer qué efectos puedan tener.



Estudios realizados para la molécula de crisina y en este estudio el ligando **7**, demuestran como las moléculas derivadas de flavonoides, tienen interacciones favorables en proteínas con funciones biológicas esenciales, tal es el caso de Jie Chen *et al.* (J. Chen et al., 2020; N. Chen et al., 2020) quien realizó estudios con actividad tumoral, estudios de acoplamiento molecular, siendo la crisina una molécula que presenta características farmacóforas, relacionado a sus múltiples grupos funcionales, pudiendo darse puentes de hidrógeno aceptor o donador, abriendo una puerta para la modificación de dicha molécula para optimizar estas interacciones. Los polifenoles tienen años de estudios en la línea celular de cáncer, en años recientes el ácido gálico (Faried et al., 2007; Sagdicoglu Celep et al., 2020; Subramanian et al., 2016) y ácido cafeico (Chiang et al., 2014; Rajendra Prasad et al., 2011; Tang et al., 2017), han presentado gran interés y es por ello que se seleccionaron varios derivados de esta molécula, ligandos **1**, **10**, **12**, **13** y **14**, obteniendo buenos resultados con las modificaciones en su estructura, respecto al modelado molecular se logra apreciar un aumento en la selectividad del sitio activo y una mayor energía de enlace, sustituyendo los grupos hidroxilo por metoxilo, agregando cadenas alquílicas y nuevos grupos funcionales, estudios realizados por Tang *et al.* en ácido cafeico y Faried *et al.* (Faried et al., 2007). Los alcoholes terpenicos han demostrado tener una actividad antimicrobiana, anifúngica y antiinflamatoria, pero por el lado de líneas de cáncer se tienen pocos registros. Minsoo Cho *et al.* en 2016 (CHO et al., 2016) realizó un estudio sobre los datos existentes de geraniol aplicado a la modulación del cáncer y sus vías de desarrollo, en éste estudio se emplea un derivado de geraniol y ftalimida, ligando **11**, en los estudios de acoplamiento molecular los resultados no favorecen a una relación con funciones anticancerígenas, pero en base a reportes en años recientes, esto puede demostrarse experimentalmente y hacer una comparación con datos teóricos.

De las 14 propuestas, se seleccionaron 5 ligandos, cada uno con propiedades diferentes con los estudios computacionales obtenidos, los seleccionados son los ligandos **2**, **4**, **7**, **10** y **11**. Los cuales se sintetizaron, purificaron y caracterizaron por RMN, FT-IR y UHPLC.

9.3- Síntesis y caracterización

Utilizando un equipo de cromatografía de líquidos, Thermo Scientific, se generó un método que permitiera visualizar cada uno de los derivados a analizar, el método utilizado fue utilizando una columna Thermo C18 150 x 4.6 mm, una temperatura de columna de 30 °C, temperatura de auto muestreador 20 °C, volumen de inyección de 5 μ L, una longitud de onda de 215 y 254 nm, fase móvil 90 – 10, acetonitrilo – agua desionizada 0.1% TFA y tiempo de corrida de 8.0 minutos, el cual fue utilizado con los estándares (reactivos iniciales) para comprobar su eficiencia en la detección de cada uno de los compuestos y productos (Anexo 1).

En esta sección se presenta el monitoreo de las reacciones llevadas a cabo, así como su caracterización por UV, RMN y FT-IR.

Compuesto 1 (ligando 2):

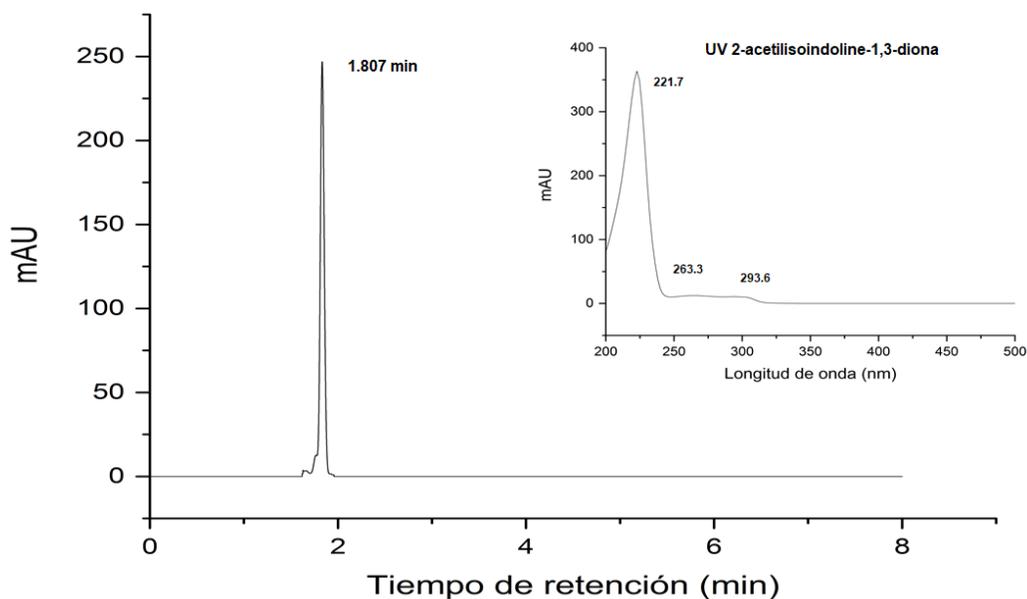


Figura 46. Cromatograma y espectro de UV-Vis de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.

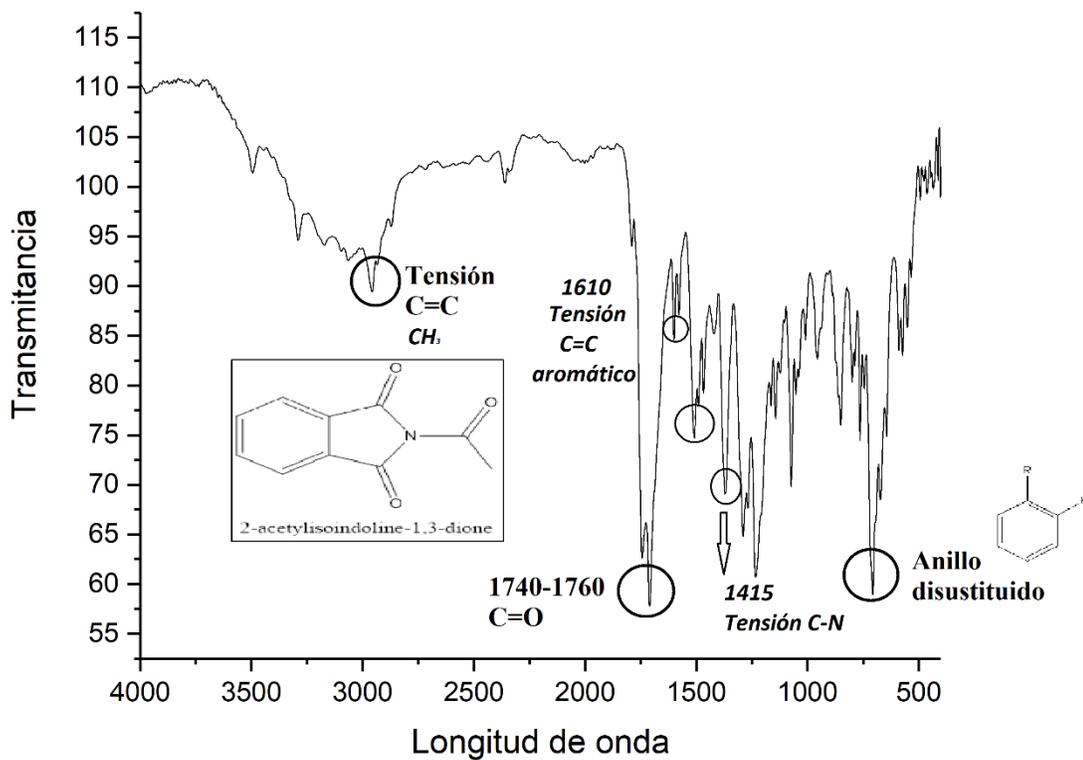


Figura 47. Espectro de IR de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.

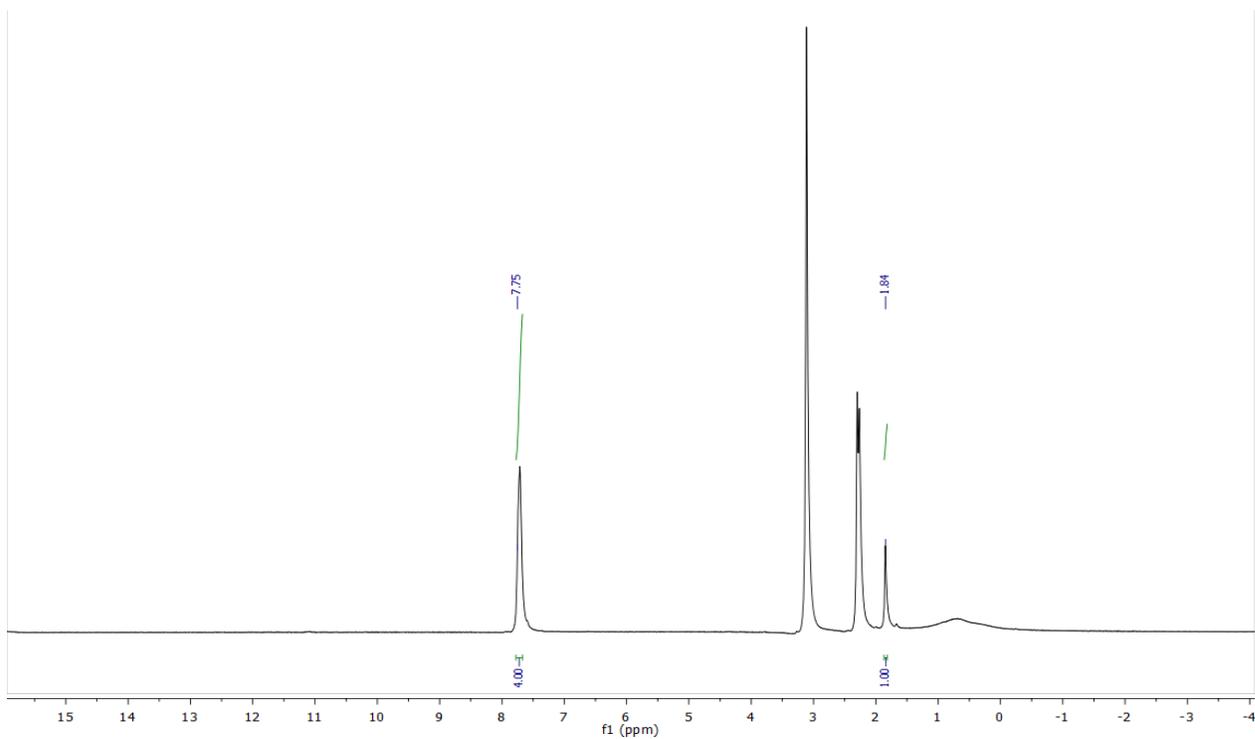


Figura 48. Espectro de ¹H RMN de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.

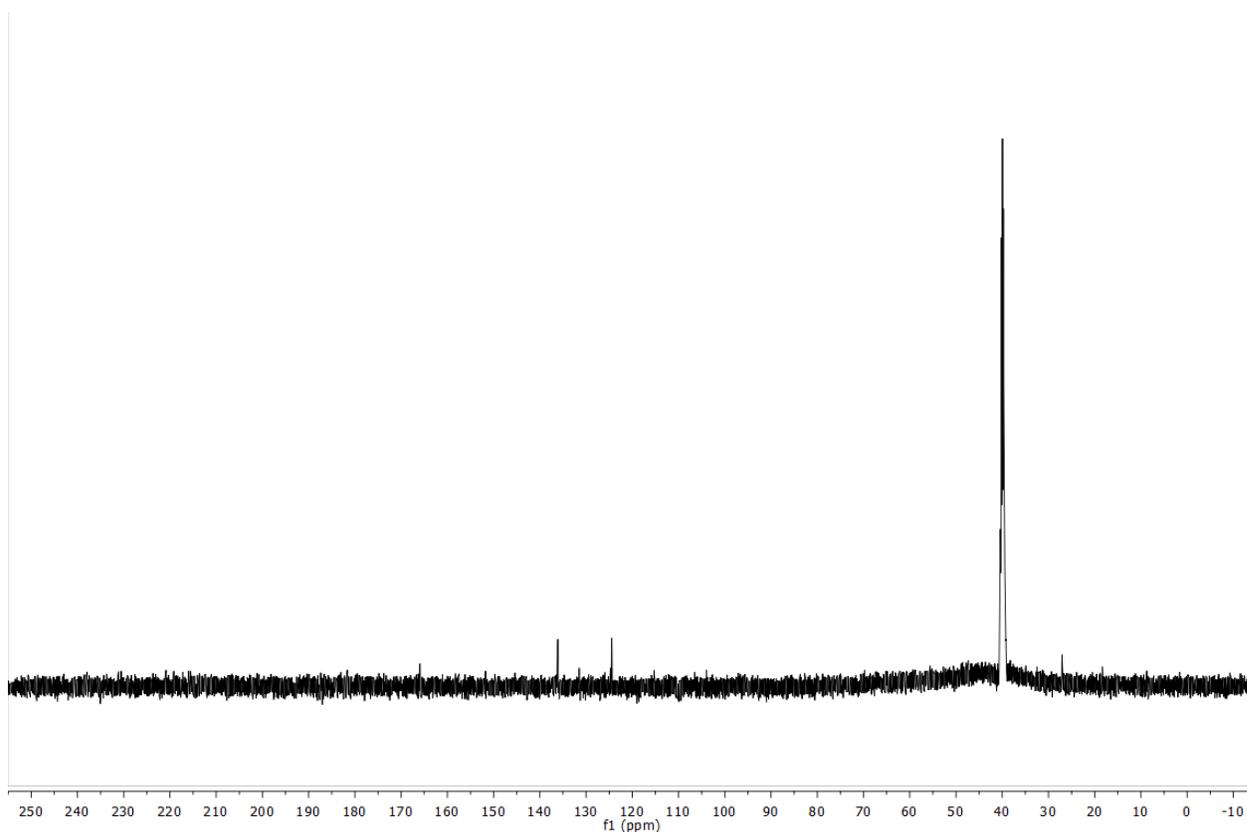


Figura 49. Espectro ^{13}C NMR de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.

La síntesis de 2-acetilisoindoline-1,3-diona, se sintetizó modificando la metodología de Abdullah G *et al.* (Al-Sehemi *et al.*, 2014) la cual fue monitoreada por cromatografía de líquidos, mejorando el rendimiento del 60 al 100%, como se puede apreciar en la figura 46 el cromatograma muestra una única señal, observando una alta pureza, indicando que no es necesaria una purificación extra, teniendo un espectro de UV con una longitud de onda máxima λ_{max} :221 nm, mostrando un cambio en comparación a él reactivo inicial ftalimida de potasio (Anexo 2) con una longitud de onda λ_{max} :215 nm. De igual manera se caracterizó mediante FT-IR (Figura 47), localizando las señales a 1760-1740 cm^{-1} característico de los grupos carbonilo C=O, señal en 740 cm^{-1} para el anillo 1, 2 di sustituido. Por último, mediante RMN ^1H (Figura 48), se pudo comprobar la pureza del compuesto, con la aparición de dos únicas señales en 2.05 ppm del grupo metilo y 7.96, característico del anillo, mediante ^{13}C (Figura 49), se localiza la señal 27.0 ppm para el metilo del grupo acetilo, 169.12 y 178.95 ppm señal de grupos carbonilo y 124.45 y 136.13 de los carbonos aromáticos., ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.05 (s, 1H), 7.96 (s, 4H),

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 27.06, 124.45, 136.13, 169.12, 178.95. IR: 740, 1760-740 cm^{-1} . UV-Vis λ : 221, 263.3, 293.6 nm. Obteniendo un polvo blanco y un rendimiento: 2.45 gr (100%).

Compuesto 2 (ligando 4):

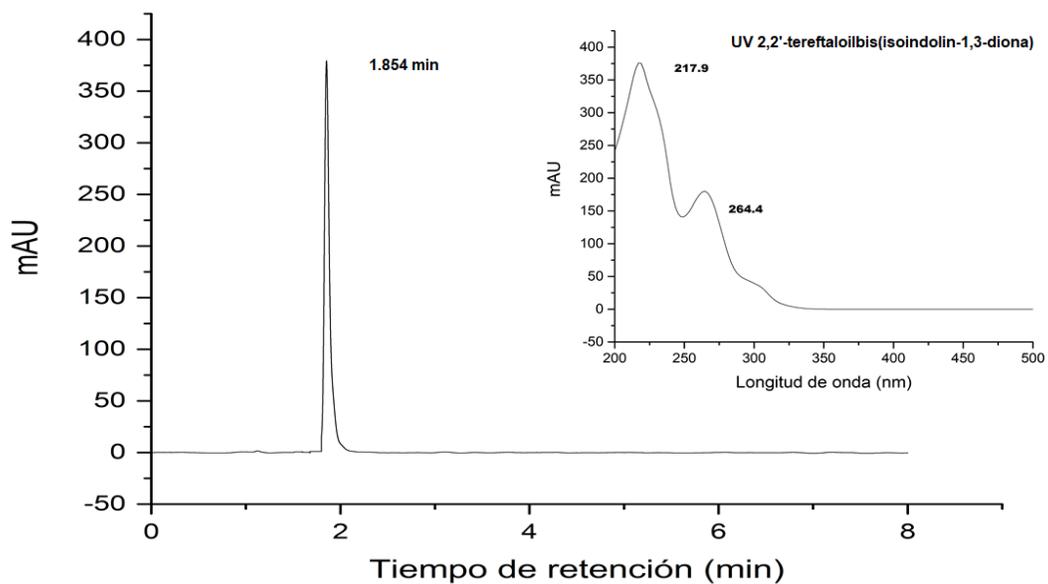


Figura 50. Cromatograma y espectro de UV-Vis de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).

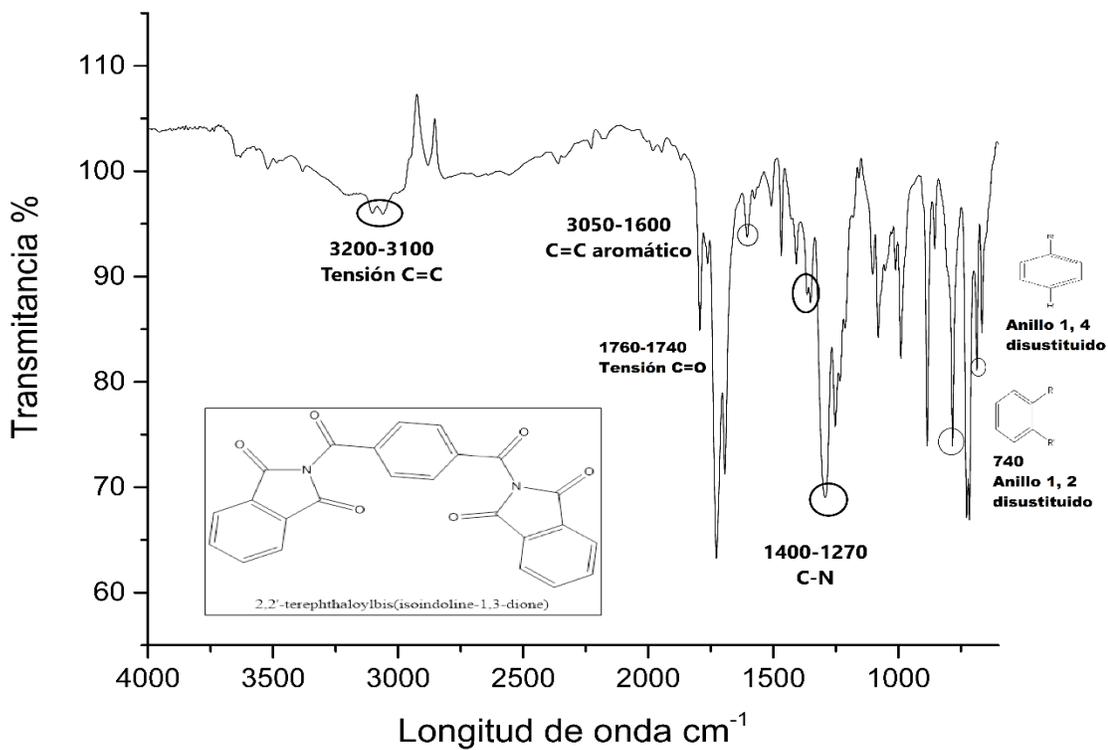


Figura 51. Espectro IR de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona)

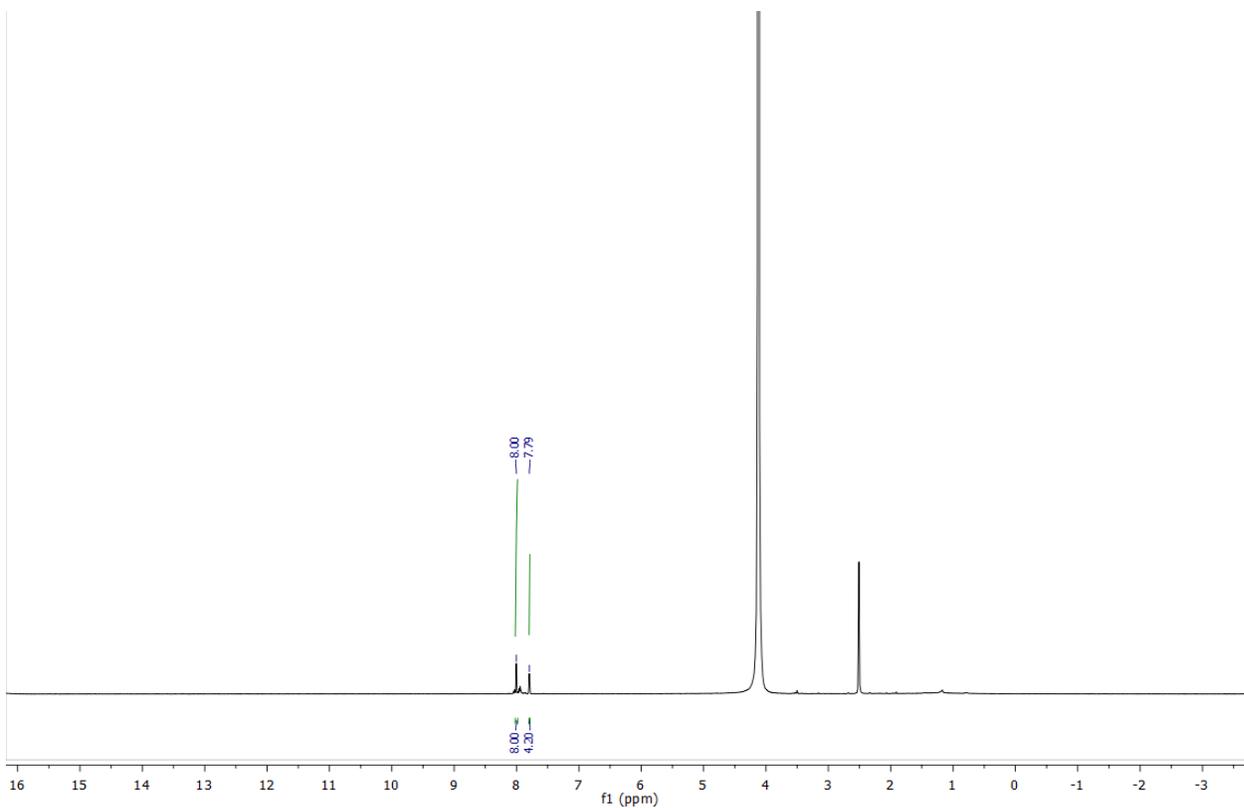


Figura 52. Espectro ^1H NMR de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona)

La síntesis de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona), después del proceso de extracción, fue recristalizado utilizando acetona y agua desionizada en proporciones 1:1 para eliminar posibles residuos de la reacción, después fue monitoreada por cromatografía de líquidos, como se puede apreciar en la figura 50 el cromatograma muestra una única señal a los 1.845 min, observando una alta pureza, no se requirió una purificación extra, teniendo un espectro de UV con una longitud de onda máxima λ_{max} :217.9, mostrando un cambio en comparación con el reactivo inicial ftalimida de potasio y cloruro de tereftaloilo (Anexo 2) con una longitud de onda λ_{max} :215 nm y λ_{max} :256.9 nm respectivamente. Se caracterizó mediante FT-IR (Figura 51), localizando las señales a 1760-1740 cm^{-1} característico de los grupos carbonilo C=O, señal en 740 cm^{-1} para el anillo 1,2 di sustituido, 700 cm^{-1} anillo 1,4 di sustituido, 1400-1270 tensión C-N. Por último mediante RMN ^1H (Figura 52), se pudo comprobar la pureza del compuesto, con la aparición de dos señales en 7.96 y 8.00 ppm, característico de los anillos aromáticos, para tereftaloilo y ftalimida respectivamente. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.05 (s, 1H), 7.96 (s, 4H). IR: 740, 1760-1740, 1400-1270 cm^{-1} , UV-Vis λ_{max} :215 nm y 256.9 nm, obteniendo un polvo blanco con textura arenosa, 360.1 mg (84.9%).

Compuesto 3 (ligando 7):

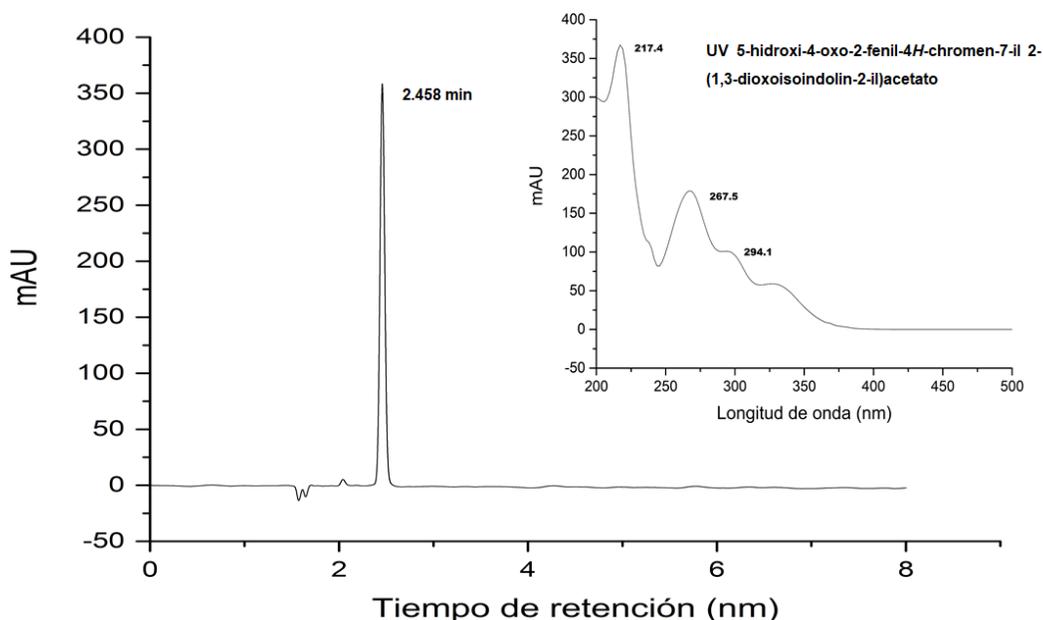


Figura 53. Cromatograma y espectro UV-Vis de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato

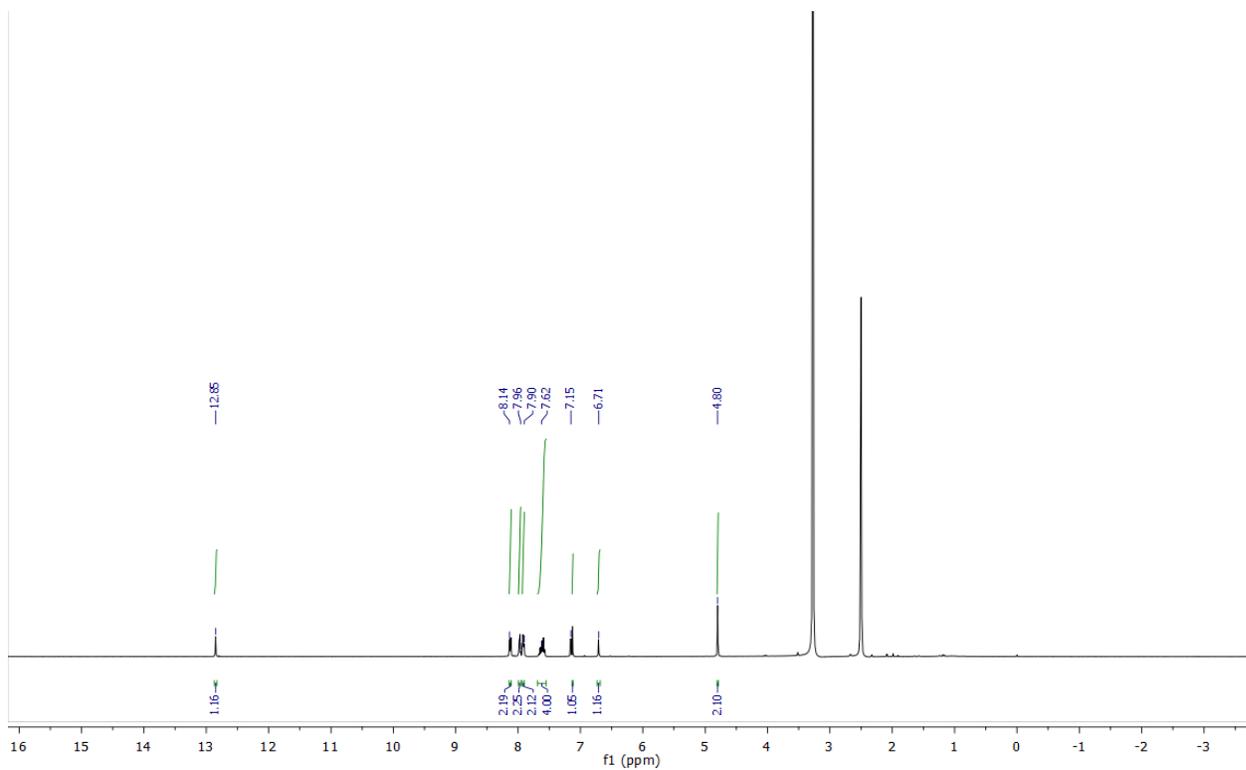
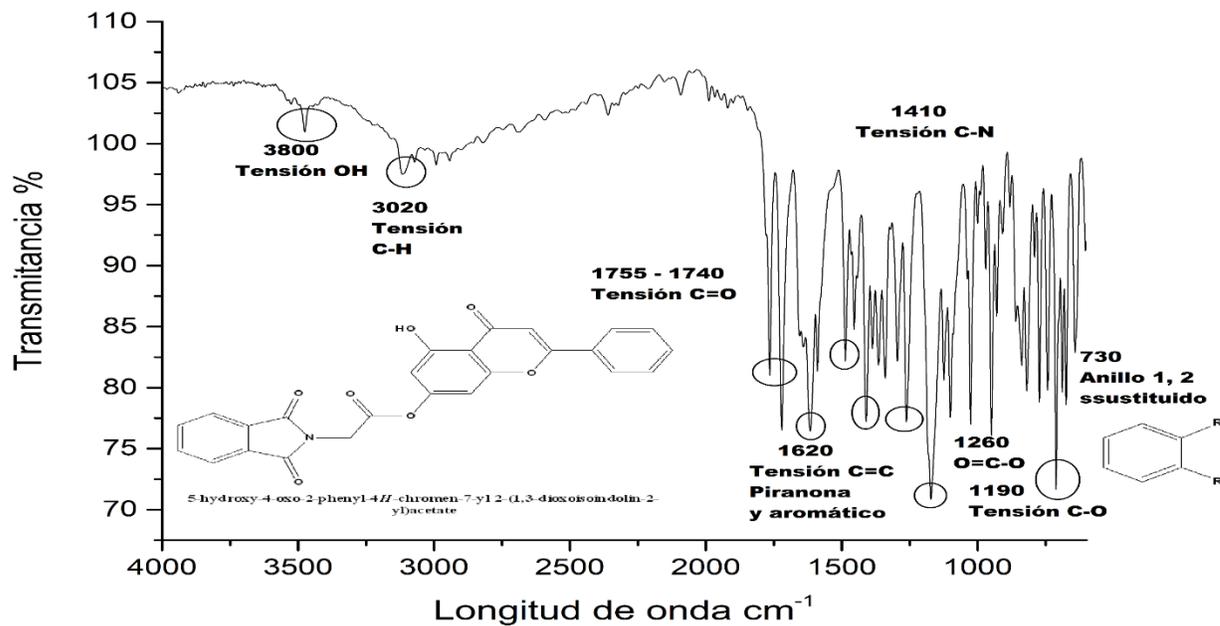


Figura 54. Espectro ^1H NMR de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato

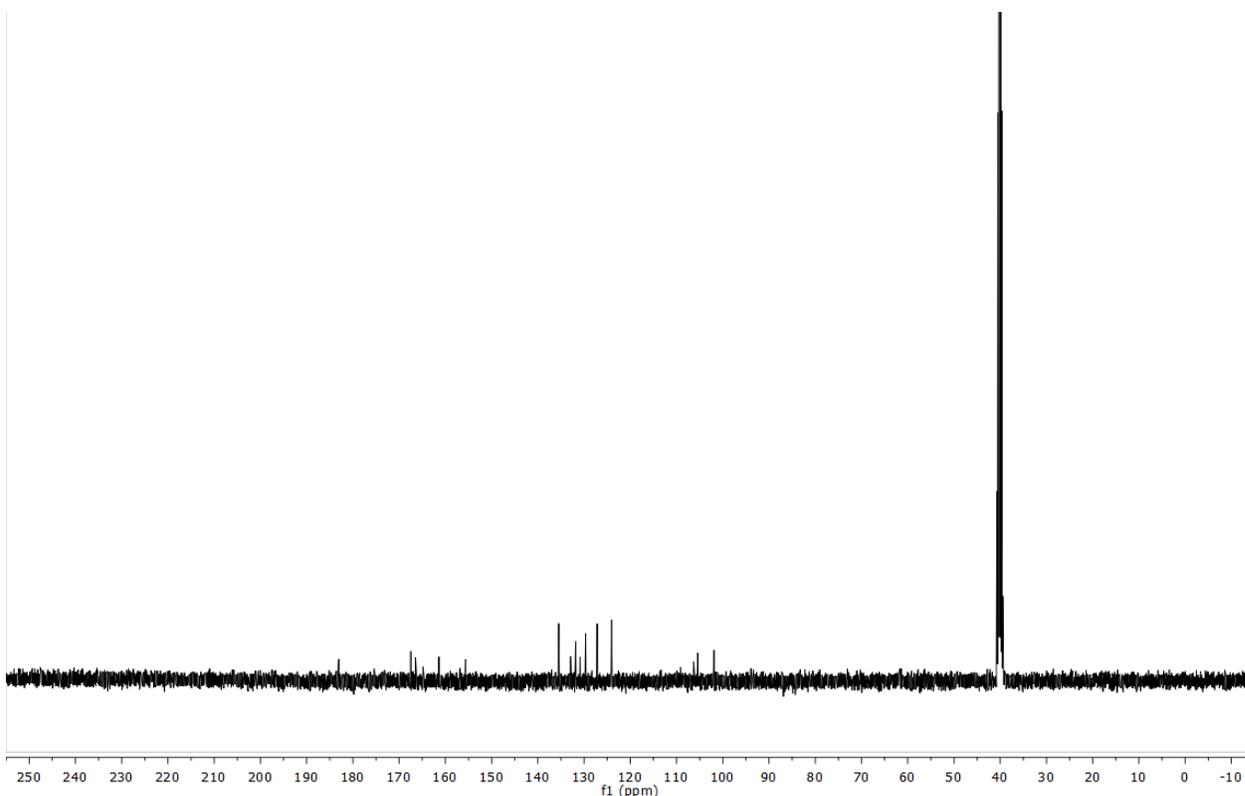


Figura 55. Espectro ^{13}C NMR de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato

La síntesis de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato, modificando la metodología de Ni Chen *et al.* (N. Chen *et al.*, 2020) tomando como referencia los derivados que utilizaron, mejorando los rendimientos de un ± 70 a un 90%, fue lavado y recristalizado empleando acetona y agua desionizada en proporción 1:1, cambiando la textura del producto y eliminando residuos de la reacción, para luego ser monitoreada por cromatografía de líquidos, como se puede apreciar en la Figura 53 el cromatograma muestra una única señal a los 2.458 min, observando una alta pureza, teniendo un espectro de UV con una longitud de onda máxima λ_{max} :217.4 nm, mostrando un cambio en comparación con el reactivo inicial ftalimida de potasio (Anexo 2) con una longitud de onda λ_{max} :215 nm. Se caracterizó mediante FT-IR (Figura 53), localizando la señal a 3800 cm^{-1} para la tensión OH, las señales a $1755\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ característico de los grupos carbonilo C=O, 1410 cm^{-1} tensión C-N, 1260 cm^{-1} tensión CO-O, 1190 cm^{-1} para la tensión C-O, señal en 730 cm^{-1} para el anillo 1,2 di sustituido. Por último, mediante RMN ^1H (Figura 54), se pudo comprobar la pureza del compuesto, con la aparición de señales en 4.80 ppm del enlace N-CH₂-COO-, señal 12.85 correspondiente al OH, y las

señales de la zona aromática 6.71 – 8.14 ppm. Mediante ^{13}C (Figura 55), se localiza las señales más representativas 167.48 ppm para el carbonilo de enlace CH_2COO , 161.45 para el enlace C-OH y 183.05 ppm señal del grupo carbonilo aromático. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.80 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.90 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 12.85 (s, 1H) ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.36, 101.91, 105.44, 124.06, 127.18, 129.66, 130.85, 131.82, 132.91, 135.47, 155.65, 161.40, 166.45, 167.48, 183.05. Obteniendo un polvo amarillo cristalino, 395.1 mg (90%).

Compuesto 4 (ligando 10):

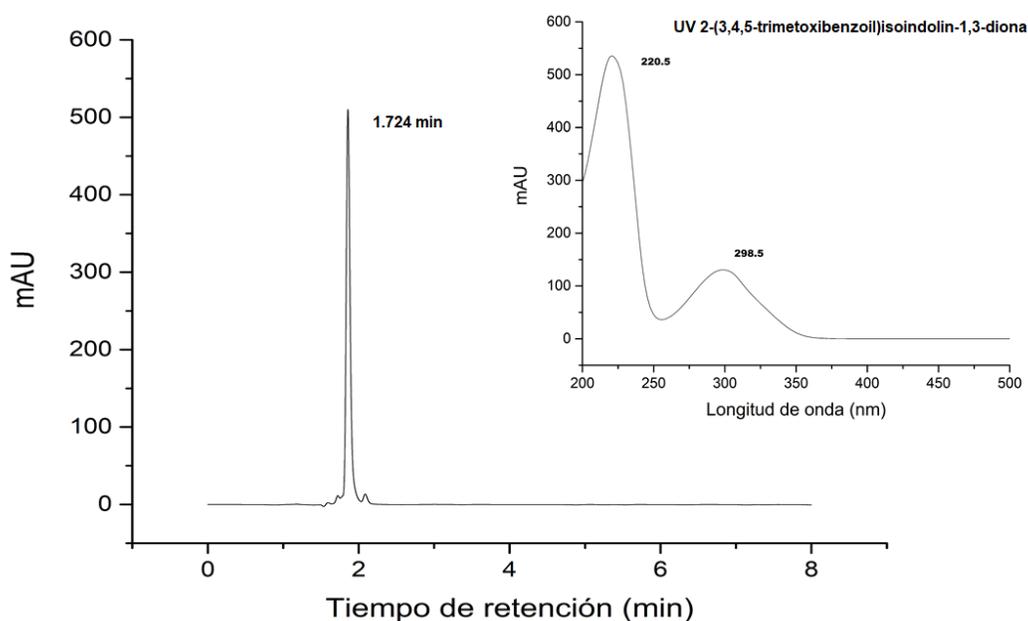


Figura 56. Cromatograma y espectro UV-Vis de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.

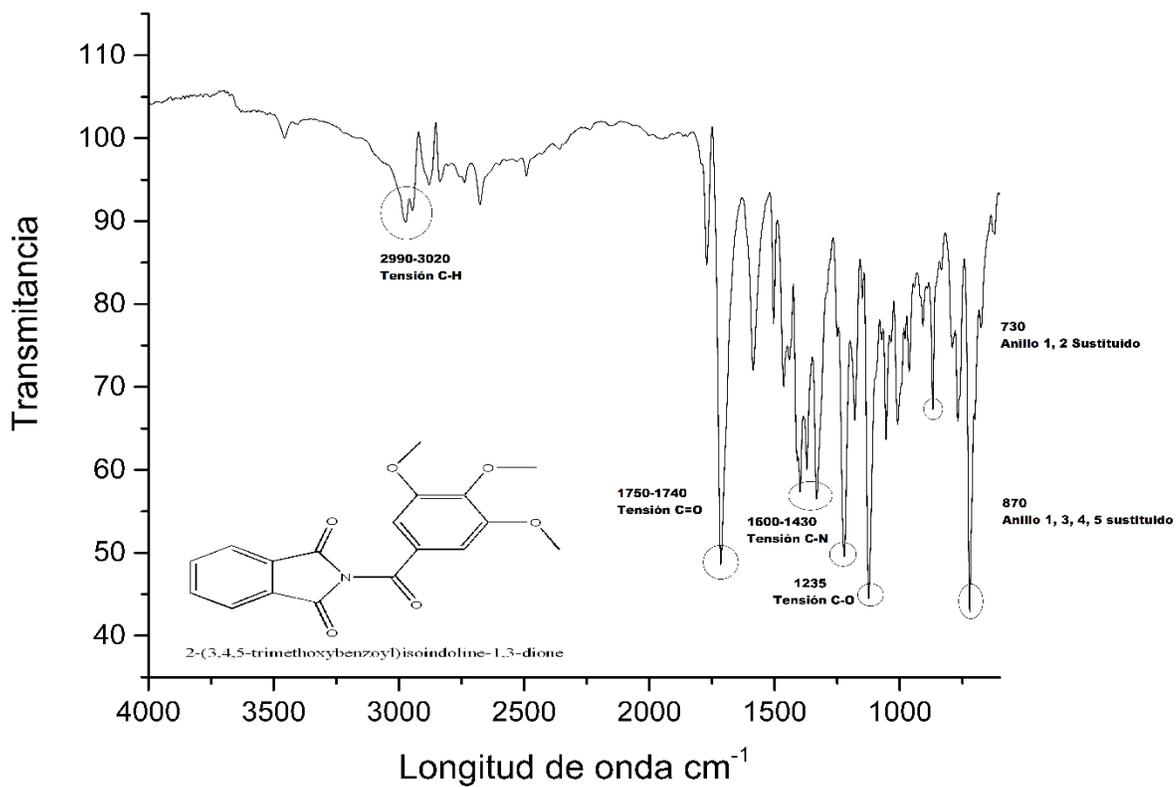


Figura 57. Espectro IR de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.

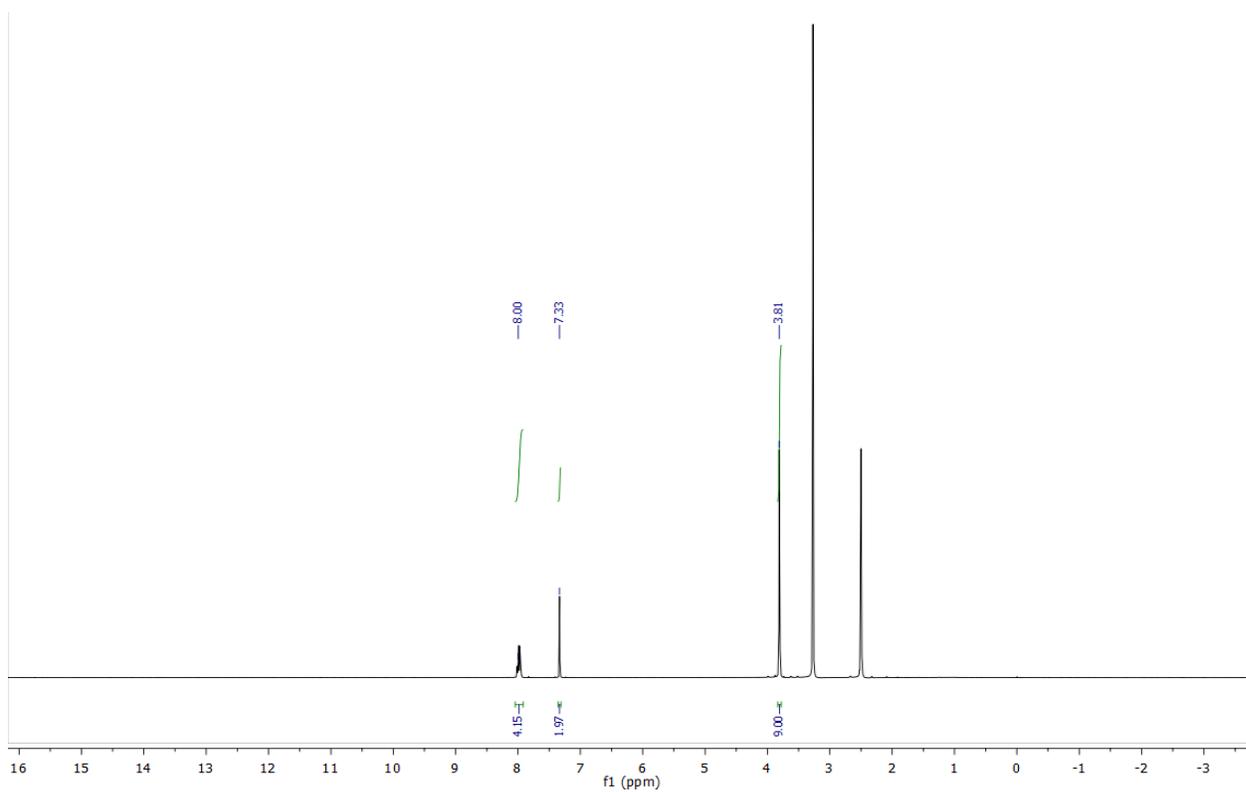


Figura 58. Espectro ^1H NMR de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.

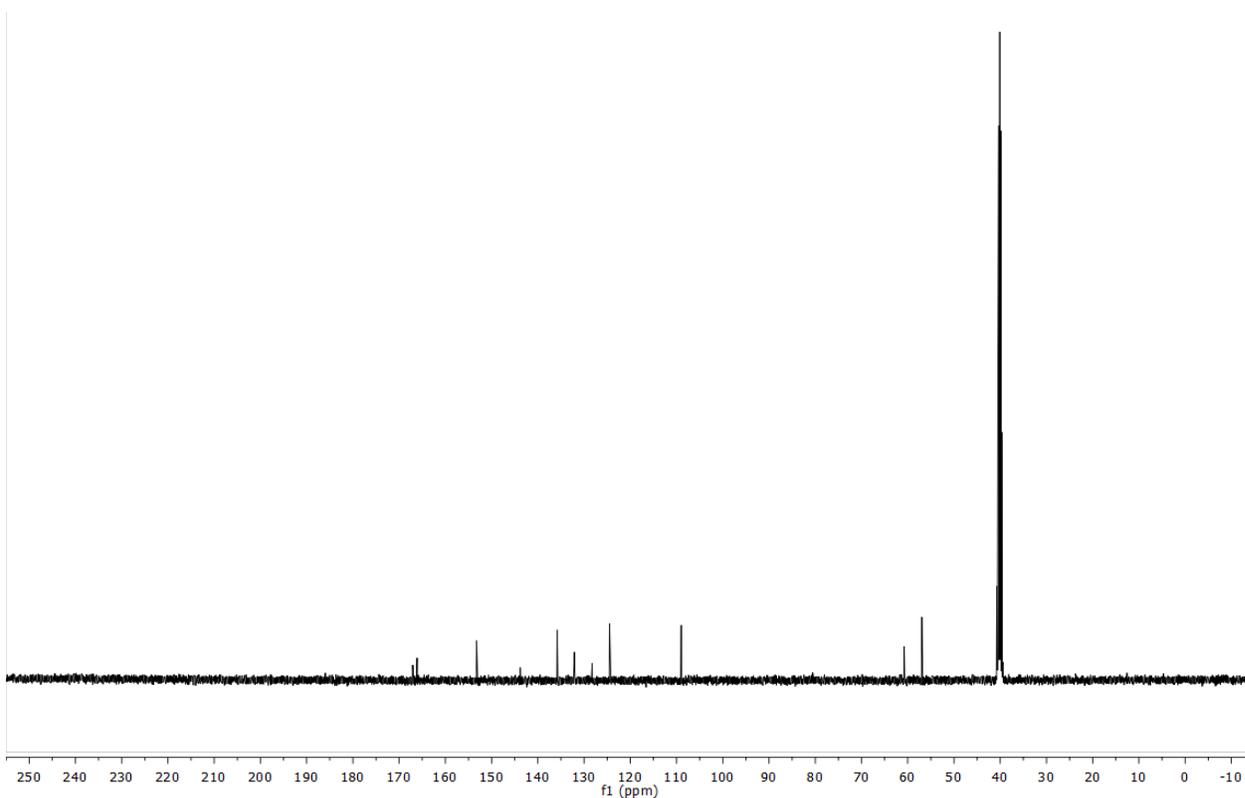


Figura 59. Espectro ^{13}C NMR de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.

La síntesis de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona, fue lavado y recristalizado empleando acetona, agua desionizada e isopropanol, en proporción 1:1:1, cambiando la textura del producto y eliminando residuos de la reacción, mejorando su pureza, para luego ser monitoreada por cromatografía de líquidos, como se puede apreciar en la figura 56 el cromatograma muestra una única señal a los 1.724 min, observando una alta pureza, teniendo un espectro de UV con una longitud de onda máxima λ_{max} :220.5 nm, mostrando un cambio en comparación con el reactivo inicial ftalimida de potasio (Anexo 2) con una longitud de onda λ_{max} :215 nm. Se caracterizó mediante FT-IR (Figura 57), localizando las señales a $1760\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ característico de los grupos carbonilo $\text{C}=\text{O}$, señal en 740 cm^{-1} para el anillo 1,2 di sustituido, 870 cm^{-1} anillo 1,4,5,6 sustituido, $1430\text{-}1270$ tensión C-N e identificando la señal de los metoxilos Me-O a 1235 cm^{-1} . Por último, mediante RMN ^1H (Figura 58), se pudo comprobar la pureza del compuesto, con la aparición de tres únicas señales, singulete 3.81 ppm del enlace metoxilo Ar-O-CH_3 , señal singulete 7.33 ppm correspondiente a los hidrógenos del anillo 1,4,5,6 sustituido, y un multiplete en 8.0 ppm del anillo ftalimida. Mediante ^{13}C (Figura 59), se localiza las señales

más representativas 56.06 y 60.76 ppm para los metoxilos *para* y *meta* respectivamente, 166.12 y 167.06 ppm para los carbonilos y 124.50 ppm señal del enlace N-Ar. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3.81 (s, 9H), 7.33 (s, 2H), 8.00 (s, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 56.95, 60.76, 108.99, 124.50, 128.25, 132.11, 135.83, 143.78, 153.25, 166.12, 167.06. IR: 3020-2990, 1750-1740, 1600-1430, 1235, 870, 730 cm^{-1} . UV-Vis λ_{max} : 220.5 y 298.5. Obteniendo un polvo blanco con textura algodonosa, 297.0 mg (95%).

Compuesto 5 (ligando 11):

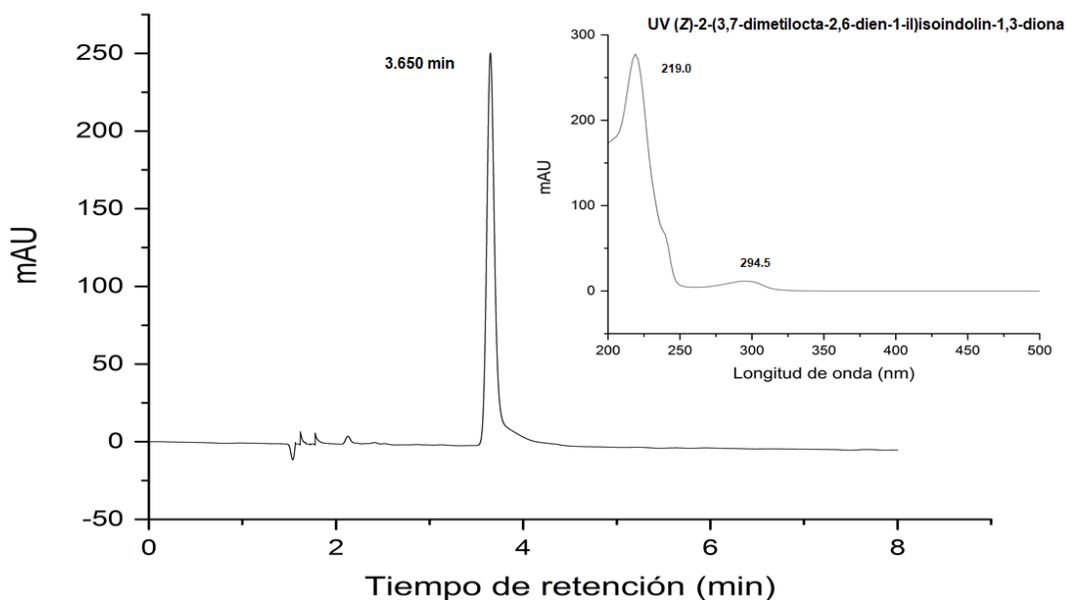


Figura 60. Cromatograma y espectro UV-Vis de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.

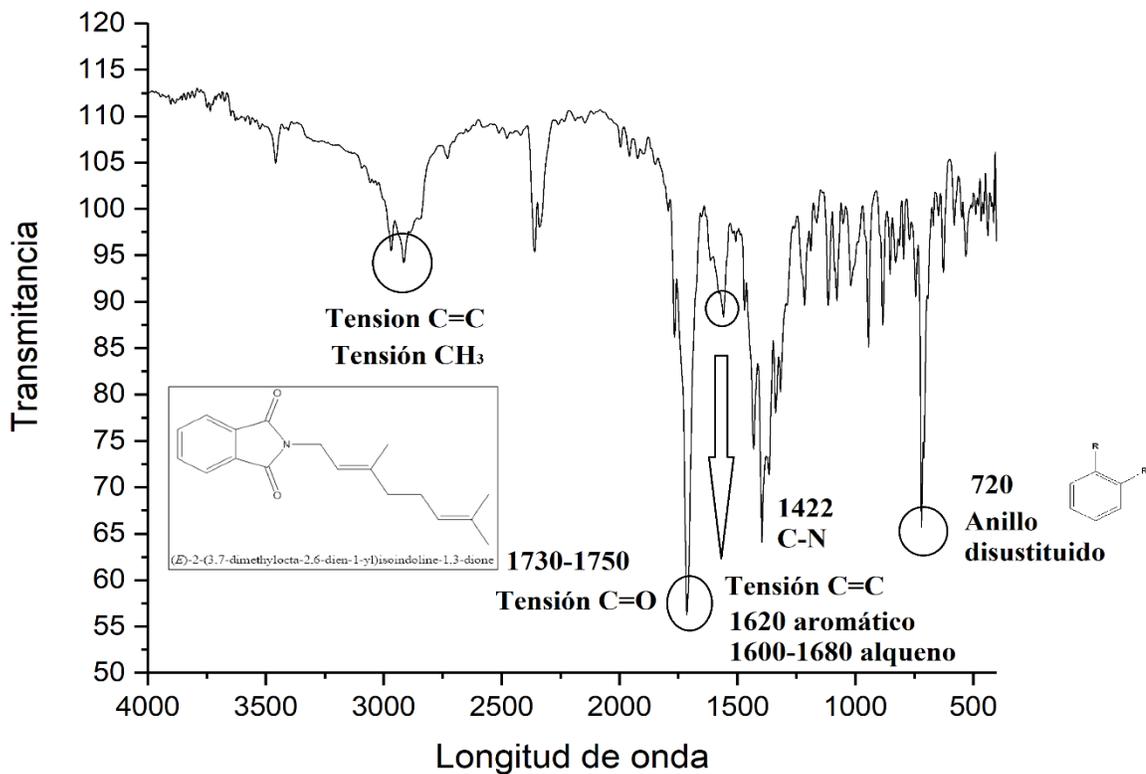


Figura 61. Espectro IR de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.

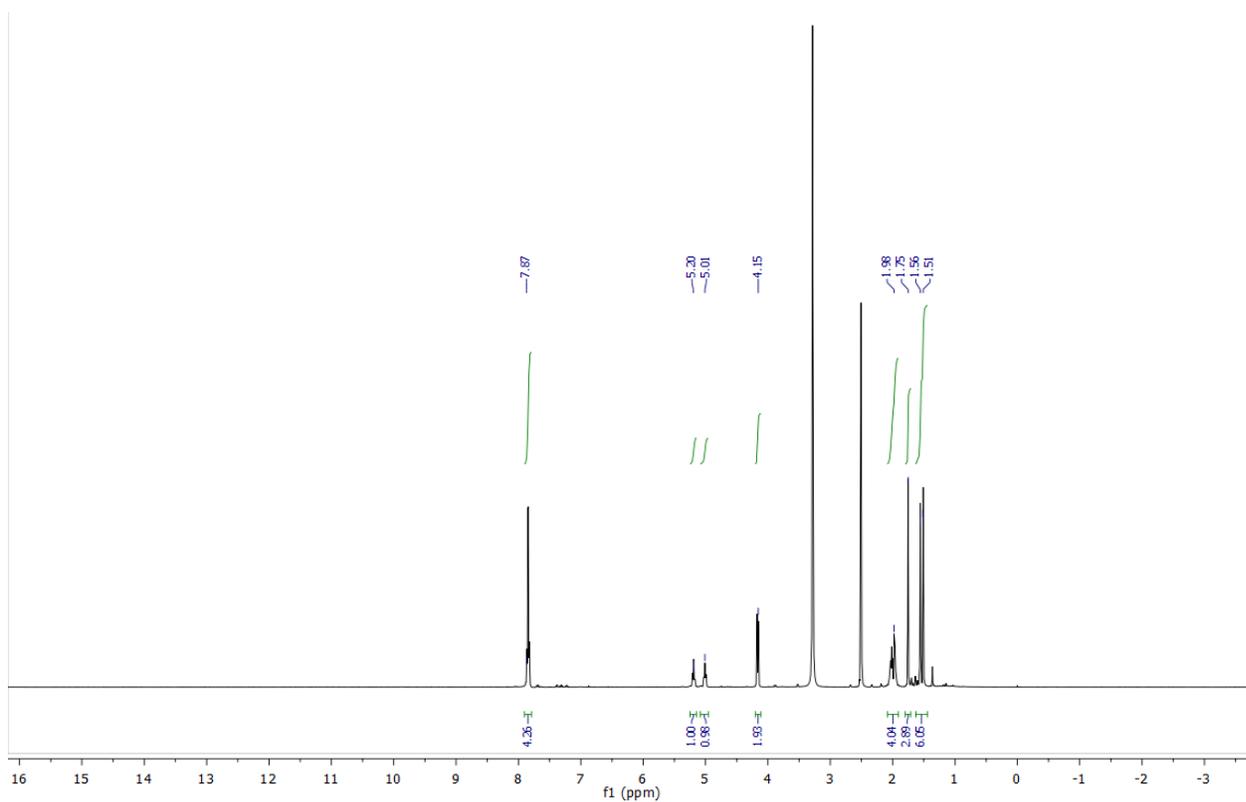


Figura 62. Espectro ^1H NMR de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.

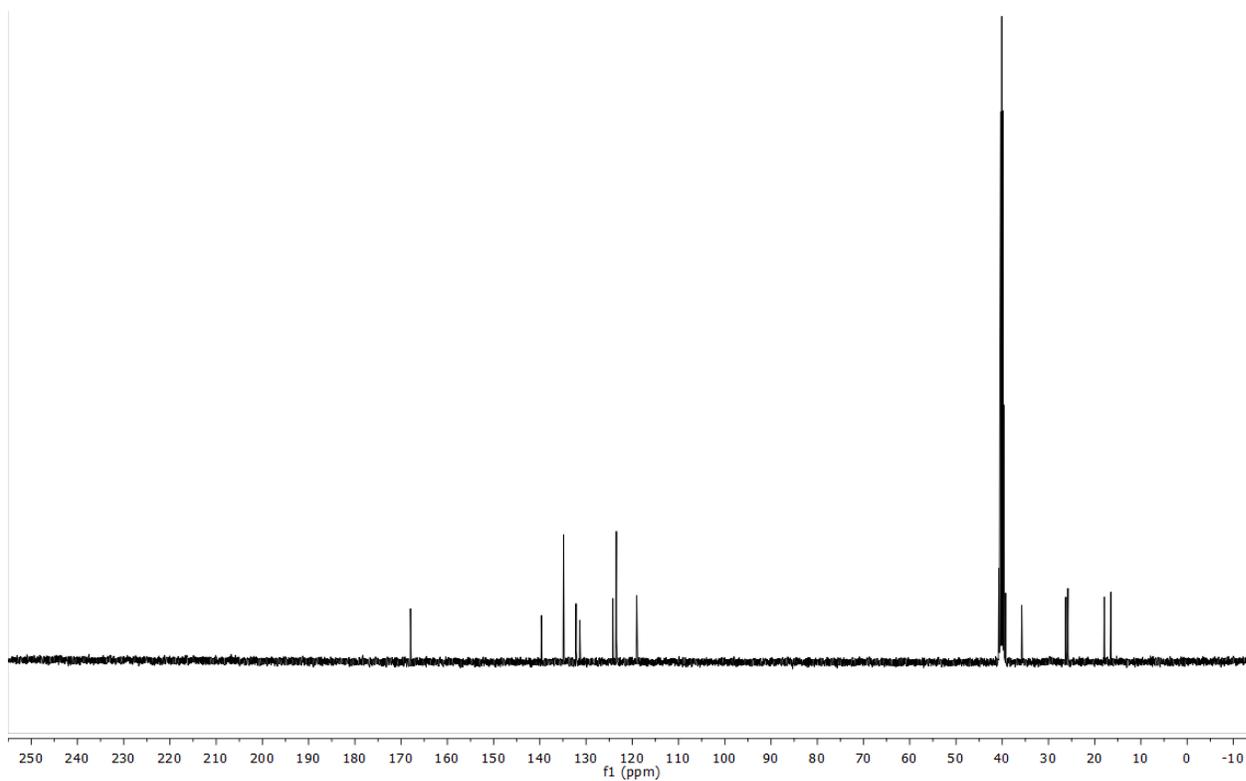


Figura 63. Espectro ^{13}C NMR de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.



La síntesis de (*Z*)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona, se sintetizó a partir de la metodología reportada por Shallu M y Jasvinder Singh (Shallu et al., 2014), aumentando el rendimiento de 86 a 96%, un producto amarillo cristalino con un característico aroma a cítricos, con una alta pureza y no se requirió purificación adicional, se monitorio por cromatografía de líquidos, como se puede apreciar en la figura 60 el cromatograma muestra una única señal a los 3.650 min, observando una alta pureza, teniendo un espectro de UV con una longitud de onda máxima λ_{\max} :219.0 nm, mostrando un cambio en comparación con el reactivo inicial ftalimida de potasio y bromuro de geranilo (Anexo 2) con una longitud de onda λ_{\max} : 215 nm y λ_{\max} : 223.2 nm respectivamente. Se caracterizó mediante FT-IR (Figura 61), localizando las señales a 1750-1730 cm^{-1} característico de los grupos carbonilo C=O, señal en 720 cm^{-1} para el anillo 1,2 di sustituido, 1422-1270 tensión C-N e identificando la señal de los de los alquenos C=CH 1680-1600 cm^{-1} . Por último, mediante RMN ^1H (Figura 62), se pudo comprobar la pureza del compuesto, con la aparición de las señales más representativas, un doble de dobles en 1.53 ppm característico de los metilos en acoplamiento *trans*, singulete 4.16 ppm del nuevo enlace N-CH₂, señal multiplete 7.84 ppm correspondiente a los hidrógenos del anillo ftalimida. Mediante ^{13}C (Figura 63), se localiza las señales más representativas 56.06 y 60.76 ppm para los metoxilos *para* y *meta* respectivamente, 166.12 y 167.06 ppm para los carbonilos y 124.50 ppm señal del enlace N-Ar. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.53 (dd, J = 18.7, 1.4 Hz, 6H), 1.75 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.91 – 2.00 (m, 2H), 2.03 (q, J = 7.2, 6.4 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.01 (ddt, J = 6.9, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 5.19 (tq, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.90 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.51, 17.93, 25.78, 26.25, 35.77, 39.25, 119.05, 123.37, 123.44, 124.20, 131.37, 132.17, 134.77, 134.86, 139.66, 167.98. IR: 1750-1730, 1680-1600, 1422-1270, 720 cm^{-1} . UV-Vis λ_{\max} :219.0 y 294.5 nm Obteniendo un polvo amarillo cristalino 543.6 mg (96%).



XI- CONCLUSIÓN

En conclusión, esta investigación muestra que las moléculas en estudio son viables para estudiarse en pruebas biológicas en base a los datos obtenidos. Las metodologías sintéticas demostraron ser eficientes en base a las altas conversiones en ocasiones cuantitativas. Los datos de FTIR, RMN y HPLC complementados demuestran la formación de los productos esperados. En general esta evaluación preliminar demuestra una respuesta prometedora del método computacional utilizado para derivar puntos importantes de moléculas con posible actividad biológica. Esta información es útil para analizar las dianas proteicas de la proteína TGF- β , cuya relación al cáncer de colon está probada. Además, con la ayuda del programa Gaussian 09W se produjeron 14 modelos de farmacóforos que se pueden utilizar para el acoplamiento y el cribado virtual, así como la investigación de sitios alostéricos de la proteína o interacciones proteína-ligando con la ayuda del programa de acoplamiento molecular Autodock 4.2, el enfoque presentado no solo representa una nueva herramienta para el descubrimiento de fármacos, sino también un valioso instrumento para investigar las posibles interacciones y efectos que las nuevas propuestas puedan presentar. Se analizaron 14 nuevos elementos de las nuevas propuestas y se sintetizaron 5, dos candidatos presentan la mejor interacción ligando-proteína, *5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-chromen-7-il 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato* y *2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona)*, uno con interacción intermedia, *2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona* y dos con interacción *media-baja*, *(Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona* y *2-acetilisoindoline-1,3-diona*, proporcionando una caracterización por resonancia magnética nuclear, cromatografía de líquidos y FT-IR, con buena interpretación de resultados, comprobando por cada uno la alta pureza y la presencia del producto deseado.



XII- BIBLIOGRAFÍA

- Abbaz, T., Bendjeddou, A., & Villemin, D. (2019). *MOLECULAR STRUCTURE, MULLIKEN AND HOMO-LUMO ANALYSIS OF 1,2,4-TRIAZOLO[3,4-B]-1,3,4-THIADIAZINE BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES BASED ON DFT CALCULATIONS*. 12.
- Akhurst, R. J., & Hata, A. (2012). Targeting the TGF β signalling pathway in disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(10), 790-811. <https://doi.org/10.1038/nrd3810>
- Aliabadi, A., Mohammadi-Farani, A., Hosseinzadeh, Z., Nadri, H., Moradi, A., & Ahmadi, F. (2015). Phthalimide analogs as probable 15-lipoxygenase-1 inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40199-015-0118-5>
- Allison, T. C., & Tong, Y. J. (2013). Application of the condensed Fukui function to predict reactivity in core-shell transition metal nanoparticles. *Electrochimica Acta*, 101, 334-340. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2012.12.072>
- Al-Sehemi, A. G., Al-Amri, R. S. A.-A., & Irfan, A. (2014). Selectivities in acylation of primary and secondary amine with diacylaminoquinazolinones and diacylanilines. *INDIAN J. CHEM.*, 7.
- Armaghany, T., Wilson, J. D., Chu, Q., & Mills, G. (2012). *Genetic Alterations in Colorectal Cancer*. 5(1), 9.
- Arulmozhiraja, S., & Kolandaivel, P. (1997). Condensed Fukui function: Dependency on atomic charges. *Molecular Physics*, 90(1), 55-62. <https://doi.org/10.1080/002689797172868>



- Aune, D., Chan, D. S. M., Lau, R., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2011). Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, *343*(nov10 1), d6617-d6617. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6617>
- Azanza, J. R., & Montejo, M. (2008). Farmacocinética y farmacodinamia. Interacciones y efectos secundarios. Comparación con otras equinocandinas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *26*, 14-20. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(08\)76588-1](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(08)76588-1)
- Badenas, F. G. (s. f.). *Métodos computacionales de modelado molecular y diseño de fármacos*. 75.
- Bailey, C. E., Hu, C.-Y., You, Y. N., Bednarski, B. K., Rodriguez-Bigas, M. A., Skibber, J. M., Cantor, S. B., & Chang, G. J. (2015). Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surgery*, *150*(1), 17. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1756>
- Bessmertny, O., & Pham, T. (2002). Thalidomide Use in Pediatric Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, *36*(3), 521-525. <https://doi.org/10.1345/aph.1A098>
- Carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). Informe de ocho casos de autopsias en el Hospital General de México. (s. f.). *Rev Med Hosp Gen Mex*, *6*.
- Chapman, J. M., Cocolas, G. H., & Hall, I. H. (1979). Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives. 1. N-Substituted phthalimide derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, *22*(11), 1399-1402. <https://doi.org/10.1021/jm00197a022>



- Chen, E., & Vaccaro, G. (2018). Small Bowel Adenocarcinoma. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 31(05), 267-277. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660482>
- Chen, J., Wang, Y., Zhao, D., Zhang, L., Zhang, W., Fan, J., Li, J., & Zhan, Q. (2020). Chrysin serves as a novel inhibitor of DGK α /FAK interaction to suppress the malignancy of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Acta Pharmaceutica Sinica B*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.07.011>
- Chen, N., Wang, R., Lu, L.-J., Yan, L.-J., Bai, L.-L., Fu, Y., Wang, Y., Peng, D.-Q., Chen, X., Wang, C.-H., Li, J., & Zhao, K. (2020). Synthesis of chrysin derivatives and screening of antitumor activity. *Journal of Asian Natural Products Research*, 22(5), 444-451. <https://doi.org/10.1080/10286020.2019.1586677>
- Chiang, E.-P. I., Tsai, S.-Y., Kuo, Y.-H., Pai, M.-H., Chiu, H.-L., Rodriguez, R. L., & Tang, F.-Y. (2014). Caffeic Acid Derivatives Inhibit the Growth of Colon Cancer: Involvement of the PI3-K/Akt and AMPK Signaling Pathways. *PLOS ONE*, 9(6), e99631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099631>
- CHO, M., SO, I., CHUN, J. N., & JEON, J.-H. (2016). The antitumor effects of geraniol: Modulation of cancer hallmark pathways (Review). *International Journal of Oncology*, 48(5), 1772-1782. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3427>
- Collin, X., Robert, J.-M., Wielgosz, G., Bobin-Dubigeon, C., Grimaud, N., & Petit, J.-Y. (2001). New anti-inflammatory N-pyridinyl(alkyl)phthalimides acting as tumour necrosis factor- α production inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 11.
- da Costa, P. M., da Costa, M. P., Carvalho, A. A., Cavalcanti, S. M. T., de Oliveira Cardoso, M. V., de Oliveira Filho, G. B., de Araújo Viana, D., Fachine-Jamacaru,



- F. V., Leite, A. C. L., de Moraes, M. O., Pessoa, C., & Ferreira, P. M. P. (2015). Improvement of in vivo anticancer and antiangiogenic potential of thalidomide derivatives. *Chemico-Biological Interactions*, 239, 174-183. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.06.037>
- Dasari, S., & Bernard Tchounwou, P. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364-378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Davood, A., Shafaroodi, H., Amini, M., Nematollahi, A., Shirazi, M., & Iman, M. (2012). Design, Synthesis and Protection Against Pentylene-tetrazole-induced Seizure of N-aryl Derivatives of the Phthalimide Pharmacophore. *Medicinal Chemistry*, 8(5), 953-963. <https://doi.org/10.2174/157340612802084289>
- Dees, E. C., Cohen, R. B., von Mehren, M., Stinchcombe, T. E., Liu, H., Venkatakrishnan, K., Manfredi, M., Fingert, H., Burris, H. A., & Infante, J. R. (2012). Phase I Study of Aurora A Kinase Inhibitor MLN8237 in Advanced Solid Tumors: Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Bioavailability of Two Oral Formulations. *Clinical Cancer Research*, 18(17), 4775-4784. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0589>
- Degirmencioglu, S., Tanriverdi, O., Demiray, A. G., Senol, H., Dogu, G. G., & Yaren, A. (2019). Retrospective comparison of efficacy and safety of CAPOX and FOLFOX regimens as adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer. *Journal of International Medical Research*, 47(6), 2507-2515. <https://doi.org/10.1177/0300060519848258>



- Dror, O., Schneidman-Duhovny, D., Inbar, Y., Nussinov, R., & Wolfson, H. J. (2009). Novel Approach for Efficient Pharmacophore-Based Virtual Screening: Method and Applications. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(10), 2333-2343. <https://doi.org/10.1021/ci900263d>
- Enright, R. N., Grinde, J. L., Wurtz, L. I., Paeth, M. S., Wittman, T. R., Cliff, E. R., Sankari, Y. T., Henningsen, L. T., Tan, C., Scanlon, J. D., & Willoughby, P. H. (2016). Synthesis of N,O-acetals by net amide C N bond insertion of aldehydes into N-acyl phthalimides and N-acyl azoles. *Tetrahedron*, 72(41), 6397-6408. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.041>
- Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics*. (s. f.). 40.
- Faried, A., Kurnia, D., Faried, L., Usman, N., Miyazaki, T., Kato, H., & Kuwano, H. (2007). Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesian herbal medicine, *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines. *International Journal of Oncology*. <https://doi.org/10.3892/ijo.30.3.605>
- Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759-767. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
- Giles, G. I., Tasker, K. M., & Jacob, C. (2001). Hypothesis: The role of reactive sulfur species in oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*, 31(10), 1279-1283. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00710-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00710-9)
- Goodford, P. J. (1985). A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28(7), 849-857. <https://doi.org/10.1021/jm00145a002>



- Gruhlke, M. C. H., & Slusarenko, A. J. (2012). The biology of reactive sulfur species (RSS). *Plant Physiology and Biochemistry: PPB*, 59, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2012.03.016>
- Gund, P. (s. f.). *Three-Dimensional Phannacophoric Pattern Searching*. 27.
- Güner, O. F., & Bowen, J. P. (2014). Setting the Record Straight: The Origin of the Pharmacophore Concept. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(5), 1269-1283. <https://doi.org/10.1021/ci5000533>
- Guo, J., Yang, Y., Wang, N., & Liu, Z. (2018). Synthesis and cytotoxicity screening of derivatives of the simplified ecteinascidin pentacyclic skeleton as anticancer agents. *Tetrahedron Letters*, 59(33), 3202-3205. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.07.027>
- Hammarlund-Udenaes, M., & Benet, L. Z. (1989). Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease—An update. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 17(1), 1-46. <https://doi.org/10.1007/BF01059086>
- Herbertz, S., Sawyer, J. S., Stauber, A. J., Gueorguieva, I., Driscoll, K. E., Estrem, S. T., Cleverly, A. L., Desai, D., Guba, S. C., Benhadji, K. A., Slapak, C. A., & Lahn, M. M. (2015). Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 4479-4499. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86621>



- Herder, M. (2019). Pharmaceutical Drugs of Uncertain Value, Lifecycle Regulation at the US Food and Drug Administration, and Institutional Incumbency. *The Milbank Quarterly*, 97(3), 820-857. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12413>
- Hodgkin, J. (2005). Genetic suppression. *WormBook*. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.59.1>
- Iman, M., Saadabadi, A., & Davood, A. (2013). Docking Studies of Phthalimide Pharmacophore as a Sodium Channel Blocker. *Iran J Basic Med Sci*, 16(9), 6.
- Jain, A. N. (2006). Scoring functions for protein-ligand docking. *Current Protein & Peptide Science*, 7(5), 407-420. <https://doi.org/10.2174/138920306778559395>
- Josa, D., Rodríguez-Otero, J., Cabaleiro-Lago, E. M., & Rellán-Piñeiro, M. (2013). Analysis of the performance of DFT-D, M05-2X and M06-2X functionals for studying $\pi \cdots \pi$ interactions. *Chemical Physics Letters*, 557, 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2012.12.017>
- Kandagalla, S., Sharath, B. S., Bharath, B. R., hani, U., & Manjunatha, H. (2017). Molecular docking analysis of curcumin analogues against kinase domain of ALK5. *In Silico Pharmacology*, 5(1), 15. <https://doi.org/10.1007/s40203-017-0034-0>
- Kannan, U. (2015). Laparoscopic vs open partial colectomy in elderly patients: Insights from the American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program database. *World Journal of Gastroenterology*, 21(45), 12843. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12843>
- Keiser, M. J., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2010). The Chemical Basis of Pharmacology. *Biochemistry*, 49(48), 10267-10276. <https://doi.org/10.1021/bi101540g>



- Kim, J. H., & Scialli, A. R. (2011). Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicological Sciences*, 122(1), 1-6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
- Kim, S.-Y. (2018). Cancer Energy Metabolism: Shutting Power off Cancer Factory. *Biomolecules & Therapeutics*, 26(1), 39-44. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.184>
- Kohn, W., Becke, A. D., & Parr, R. G. (1996). Density Functional Theory of Electronic Structure. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(31), 12974-12980. <https://doi.org/10.1021/jp960669l>
- Kumar, B. R. P., Soni, M., Bhikhalal, U. B., Kakkot, I. R., Jagadeesh, M., Bommu, P., & Nanjan, M. J. (2010). Analysis of physicochemical properties for drugs from nature. *Medicinal Chemistry Research*, 19(8), 984-992. <https://doi.org/10.1007/s00044-009-9244-2>
- Kushwaha, N., & Kaushik, D. (2016). Recent Advances and Future Prospects of Phthalimide Derivatives. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 159-171. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60330>
- Lamie, P., Philoppes, J., El-Gendy, A., Rarova, L., & Gruz, J. (2015). Design, Synthesis and Evaluation of Novel Phthalimide Derivatives as in Vitro Anti-Microbial, Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Agents. *Molecules*, 20(9), 16620-16642. <https://doi.org/10.3390/molecules200916620>
- Lee, T. J. W., Nair, S., Beintaris, I., & Rutter, M. D. (2016). Recent advances in colonoscopy. *F1000Research*, 5, 328. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7567.1>



- Makhoul, R., Alva, S., & Wilkins, K. (2015). Surveillance and Survivorship after Treatment for Colon Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 28(04), 262-270. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564435>
- Marovac, J. (2001). Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: De la molécula al fármaco. *Revista médica de Chile*, 129(1), 99-106. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872001000100015>
- Medical Content and News Staff | American Cancer Society*. (s. f.). Recuperado 12 de diciembre de 2020, de <https://www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-news-staff.html>
- Meseeha, M., & Attia, M. (2020). Colon Polyps. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761/>
- Meyer, M. R., & Maurer, H. H. (2014). Toxicokinetics and Toxicogenetics. En B. Madea (Ed.), *Handbook of Forensic Medicine* (pp. 889-899). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118570654.ch50>
- Montero, J. M. S. (s. f.). *Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results*. 17.
- Moore, K. J., Sussman, D. A., & Koru-Sengul, T. (2018). Age-Specific Risk Factors for Advanced Stage Colorectal Cancer, 1981–2013. *Preventing Chronic Disease*, 15, 170274. <https://doi.org/10.5888/pcd15.170274>
- Mortier, J., Dhakal, P., & Volkamer, A. (2018). Truly Target-Focused Pharmacophore Modeling: A Novel Tool for Mapping Intermolecular Surfaces. *Molecules*, 23(8), 1959. <https://doi.org/10.3390/molecules23081959>



- Nataraj, A., Balachandran, V., & Karthick, T. (2013). Molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity, and first electron excitation), vibrational investigation and theoretical NBO analysis of 2-hydroxy-5-bromobenzaldehyde by density functional method. *Journal of Molecular Structure*, 1031, 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.09.047>
- Otero, N., Mandado, M., & Mosquera, R. A. (2007). Revisiting the calculation of condensed Fukui functions using the quantum theory of atoms in molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 126(23), 234108. <https://doi.org/10.1063/1.2741263>
- Othman, I. M. M., Gad-Elkareem, M. A. M., El-Naggar, M., Nossier, E. S., & Amr, A. E.-G. E. (2019). Novel phthalimide based analogues: Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 1259-1270. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1637861>
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: A review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91-102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
- Pan, L., Li, X., Gong, C., Jin, H., & Qin, B. (2016). Synthesis of N-substituted phthalimides and their antifungal activity against *Alternaria solani* and *Botrytis cinerea*. *Microbial Pathogenesis*, 95, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.04.012>
- Pease, A. M., Krumholz, H. M., Downing, N. S., Aminawung, J. A., Shah, N. D., & Ross, J. S. (2017). Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: Systematic review. *BMJ*, j1680. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1680>



- Peralta-Zaragoza, O., Lagunas-Martínez, A., & Madrid-Marina, V. (2001). Factor de crecimiento transformante beta-1: Estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. *Salud Pública de México*, 43(4), 340-351. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342001000400011>
- Pramod, K., Tahir, Ma., Charoo, N., Ansari, S., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), 129. <https://doi.org/10.4103/2230-973X.187350>
- Programa integral de prevención y control de cáncer.* (2019). <https://www.anmm.org.mx/actas2019/SE-20-marzo-2019.pdf>
- Rajendra Prasad, N., Karthikeyan, A., Karthikeyan, S., & Venkata Reddy, B. (2011). Inhibitory effect of caffeic acid on cancer cell proliferation by oxidative mechanism in human HT-1080 fibrosarcoma cell line. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 349(1-2), 11-19. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0655-7>
- Recio-Boiles, A., & Cagir, B. (2020). Cancer, Colon. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
- Rees, C. J., Bevan, R., Zimmermann-Fraedrich, K., Rutter, M. D., Rex, D., Dekker, E., Ponchon, T., Bretthauer, M., Regula, J., Saunders, B., Hassan, C., Bourke, M. J., & Rösch, T. (2016). Expert opinions and scientific evidence for colonoscopy key performance indicators. *Gut*, 65(12), 2045-2060. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312043>
- Regal, M. K. A., Shaban, S. S., & El-Metwally, S. A. (2019). Facile Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Amino-3-methyl-1-phenyl-1 H -thieno[3,2- c]pyrazole-6-



- carbonitrile and Their Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(1), 226-233. <https://doi.org/10.1002/jhet.3399>
- Sagdicoglu Celep, A. G., Demirkaya, A., & Solak, E. K. (2020). Antioxidant and anticancer activities of gallic acid loaded sodium alginate microspheres on colon cancer. *Current Applied Physics*. <https://doi.org/10.1016/j.cap.2020.06.002>
- Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: Un enfoque computacional. *Educación Química*, 28(1), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>
- Sameer, A. S. (2013). Colorectal Cancer: Molecular Mutations and Polymorphisms. *Frontiers in Oncology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00114>
- Sarkar, M. (2008). 4-Aminophthalimide. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 64(8), o1654-o1654. <https://doi.org/10.1107/S160053680802388X>
- Shallu, Sharma, M. L., & Singh, J. (2014). First total synthesis of a guanidine alkaloid Nitensidine D using immobilized ionic liquid, microwaves and formamidinesulfinic acid. *Journal of Chemical Sciences*, 126(6), 1869-1874. <https://doi.org/10.1007/s12039-014-0723-8>
- Sharma, U., Kumar, P., Kumar, N., & Singh, B. (2010). Recent Advances in the Chemistry of Phthalimide Analogues and their Therapeutic Potential. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 10(8), 678-704. <https://doi.org/10.2174/138955710791572442>
- Souglakos, J., Boukovinas, I., Kakolyris, S., Xynogalos, S., Ziras, N., Athanasiadis, A., Androulakis, N., Christopoulou, A., Vaslamatzis, M., Ardavanis, A.,



- Emmanouilides, C., Bompolaki, I., Kourousis, C., Makrantonakis, P., Christofyllakis, C., Athanasiadis, E., Kentepozidis, N., Karampeazis, A., Katopodi, U., ... Georgoulas, V. (2019). Three- versus six-month adjuvant FOLFOX or CAPOX for high-risk stage II and stage III colon cancer patients: The efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) project. *Annals of Oncology*, 30(8), 1304-1310. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz193>
- Stauffer, C. M., & Pfeifer, C. (2020). Colonoscopy. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559274/>
- Stein, A. (2014). How to select the optimal treatment for first line metastatic colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(4), 899. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i4.899>
- Stewart, C. J. R., Hillery, S., Platell, C., & Puppa, G. (2011). Assessment of Serosal Invasion and Criteria for the Classification of Pathological (p) T4 Staging in Colorectal Carcinoma: Confusions, Controversies and Criticisms. *Cancers*, 3(1), 164-181. <https://doi.org/10.3390/cancers3010164>
- Street, W. (s. f.). *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. 40.
- Subramanian, A. P., Jaganathan, S. K., Mandal, M., Supriyanto, E., & Muhamad, I. I. (2016). Gallic acid induced apoptotic events in HCT-15 colon cancer cells. *World Journal of Gastroenterology*, 22(15), 3952-3961. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i15.3952>



- Tang, H., Yao, X., Yao, C., Zhao, X., Zuo, H., & Li, Z. (2017). Anti-colon cancer effect of caffeic acid p-nitro-phenethyl ester in vitro and in vivo and detection of its metabolites. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07953-8>
- Tehrani, M. B., Emani, P., Rezaei, Z., Khoshneviszadeh, M., Ebrahimi, M., Edraki, N., Mahdavi, M., Larijani, B., Ranjbar, S., Foroumadi, A., & Khoshneviszadeh, M. (2019). Phthalimide-1,2,3-triazole hybrid compounds as tyrosinase inhibitors; synthesis, biological evaluation and molecular docking analysis. *Journal of Molecular Structure*, 1176, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.08.033>
- Thomas, D. A. (2000). Pilot studies of thalidomide in acute myelogenous leukemia, myelodysplastic syndromes, and myeloproliferative disorders. *Seminars in Hematology*, 37, 26-34. [https://doi.org/10.1016/S0037-1963\(00\)90080-5](https://doi.org/10.1016/S0037-1963(00)90080-5)
- Tlapanco, H. D. H. (2016). Experimentos en una ciencia no experimental. *Investigación Económica*, 75(295), 31-91. <https://doi.org/10.1016/j.inveco.2016.03.002>
- Tokunaga, E., Yamamoto, T., Ito, E., & Shibata, N. (2018). Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Scientific Reports*, 8(1), 17131. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6>
- Vallejos, M., & Peruchena, N. M. (2008). Análisis AIM y NBO del enlace de hidrógeno aromático C-H... π en el complejo C₂H₂/C₆H₆. *FACENA*, 22, 43. <https://doi.org/10.30972/fac.2203211>
- Van Norman, G. A. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 1. *JACC: Basic to Translational Science*, 1(3), 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.03.002>



- Vargesson, N. (2015). Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms: Thalidomide-Induced Teratogenesis. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(2), 140-156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
- Vigorita, M. G., Ottana, R., Monforte, F., Maccari, R., Trovato, A., Monforte, M. T., & Taviano, M. F. (2010). ChemInform Abstract: Synthesis and Antiinflammatory, Analgesic Activity of 3,3'-(1,2-Ethanediy)l)-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] Chiral Compounds. Part 10. *ChemInform*, 33(7), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.200207255>
- Walker, E. M., & Walker, S. M. (1999). Evolution of chemotherapy with platinum compounds. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 29(4), 263-274.
- Wallach, J. D., Ciani, O., Pease, A. M., Gonsalves, G. S., Krumholz, H. M., Taylor, R. S., & Ross, J. S. (2018). Comparison of treatment effect sizes from pivotal and postapproval trials of novel therapeutics approved by the FDA based on surrogate markers of disease: A meta-epidemiological study. *BMC Medicine*, 16(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1023-9>
- Warburg, O. (1956). On respiratory impairment in cancer cells. *Science (New York, N. Y.)*, 124(3215), 269-270.
- Yakymovych, I., Engström, U., Grimsby, S., Heldin, C.-H., & Souchelnytskyi, S. (2002). Inhibition of Transforming Growth Factor- β Signaling by Low Molecular Weight Compounds Interfering with ATP- or Substrate-Binding Sites of the TGF β Type I Receptor Kinase †. *Biochemistry*, 41(36), 11000-11007. <https://doi.org/10.1021/bi025936u>



Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 41(2), 157-167.

<https://doi.org/10.1021/ar700111a>

Zhu, G.-M., & Huang, G.-D. (2015). Chemical synthesis, docking studies and biological effects of functionalized 1,3-diaryl-2-propen-1-ones on human colon cancer cells.

Bangladesh Journal of Pharmacology, 10(1), 230-240.

<https://doi.org/10.3329/bjp.v10i1.21699>

XIII- ANEXOS

Anexo 1: Cromatogramas y espectros de UV de estándares (reactivos iniciales).

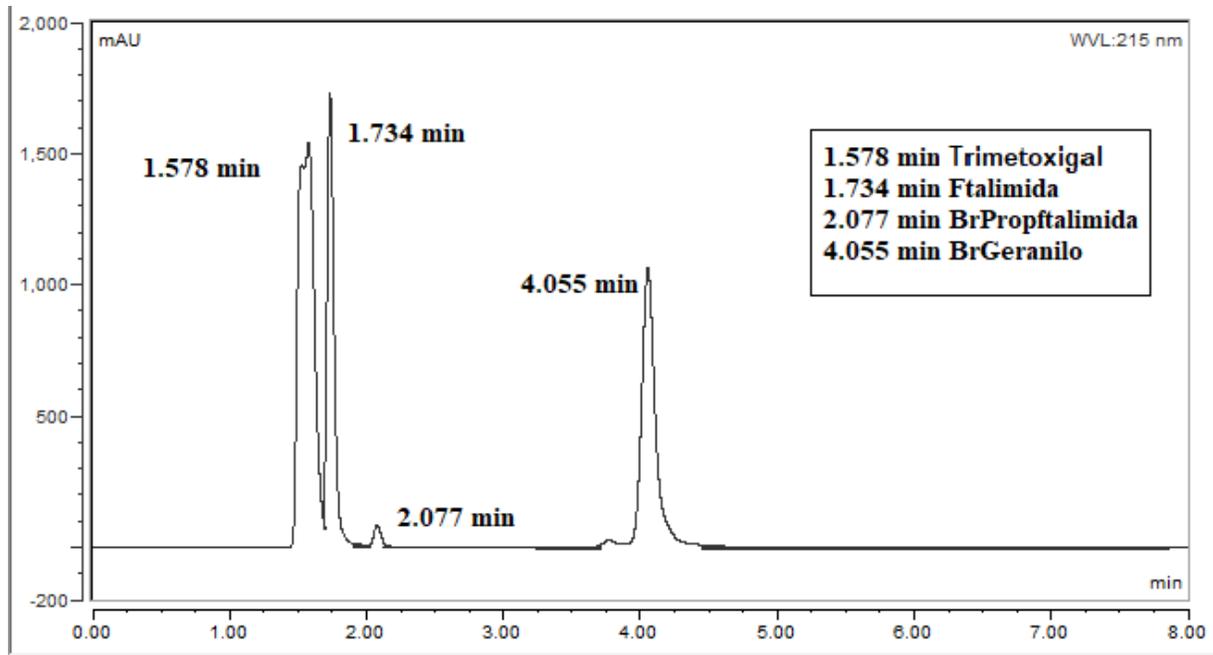


Figura 64. Cromatograma representativo de los estándares: 1.578 min cloruro de 3,4,5 trimetoxibenzoilo, 1.734 min Ftalimida, 2.077 min 2-(3-bromopropil)ftalimida, 4.055 min bromuro de geranilo.

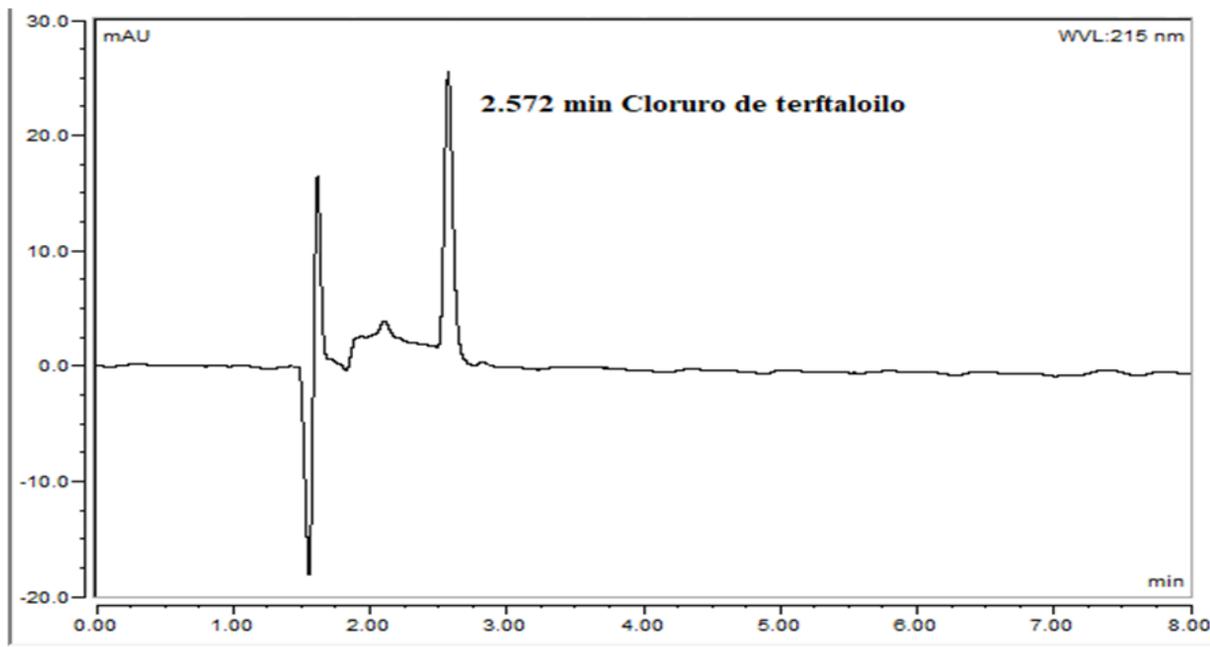


Figura 65. Cromatograma del estándar a los 2.572 min cloruro de tereftaloilo.

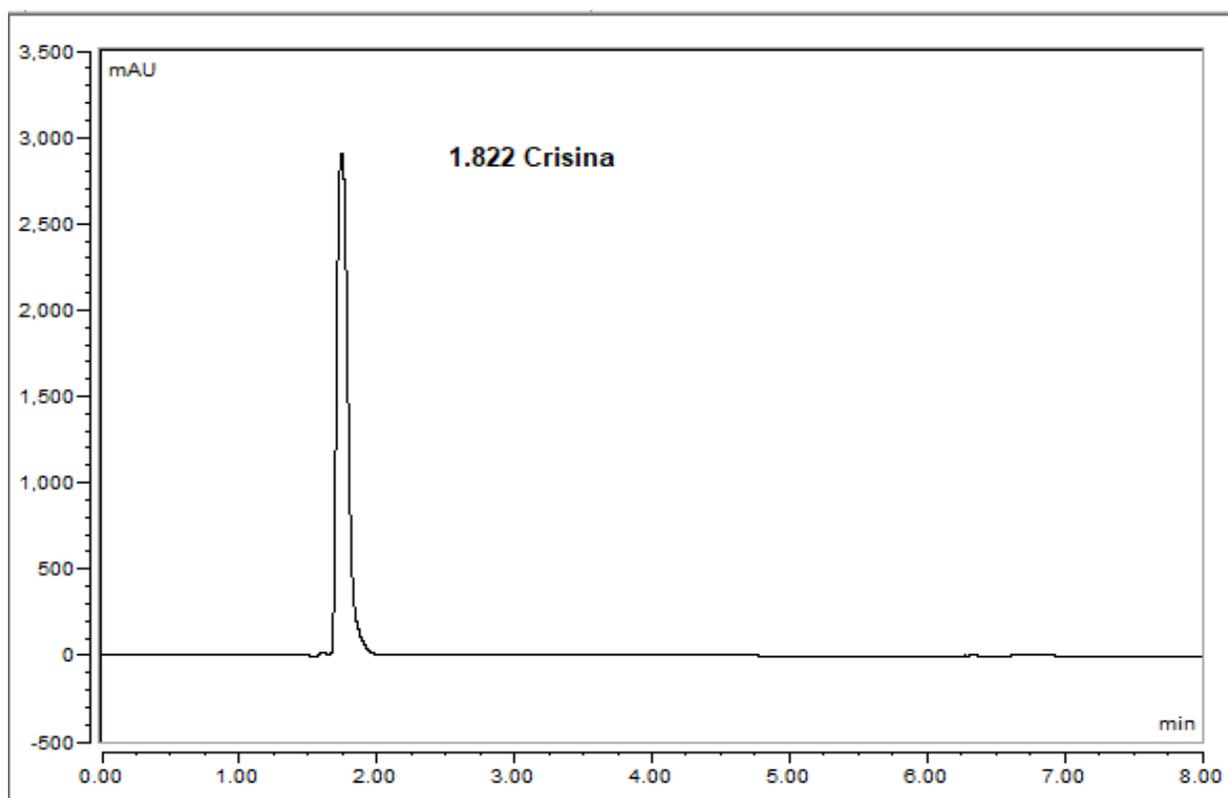


Figura 66. Cromatograma del estándar a los 1.822 min de crisina.

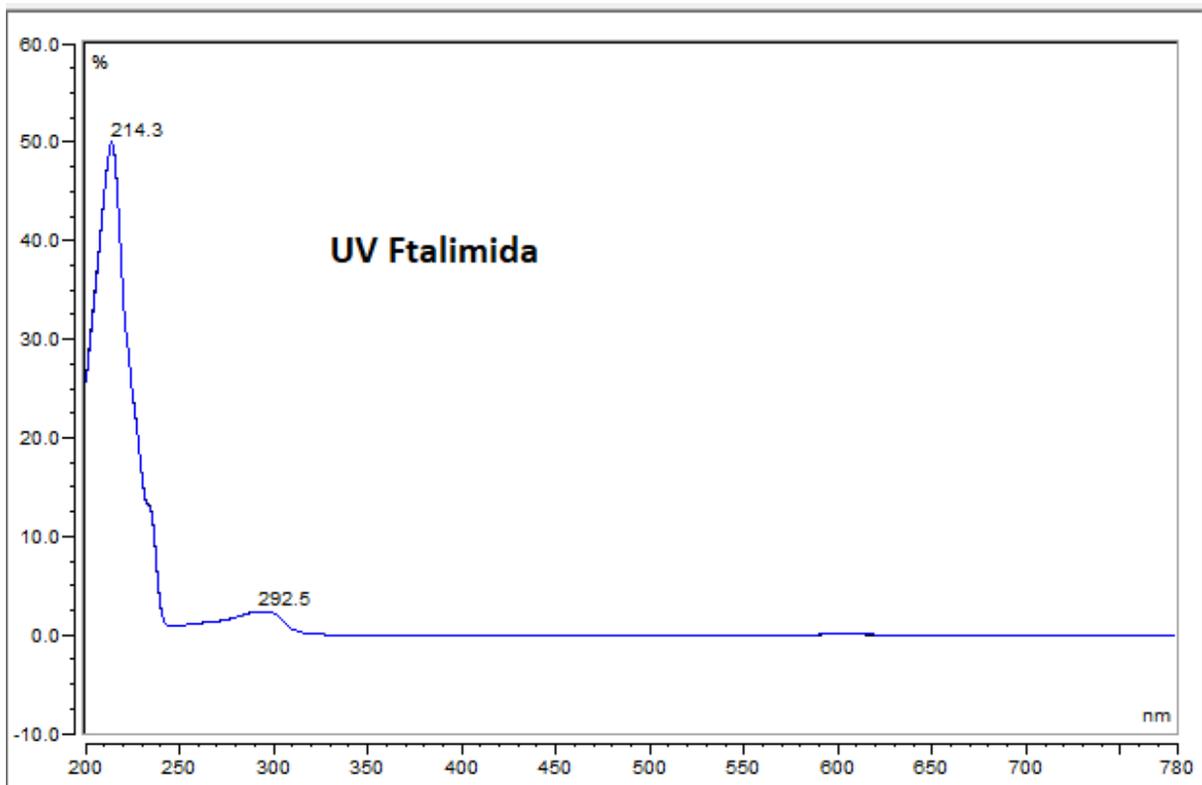


Figura 67. Espectro de UV de Ftalimida.

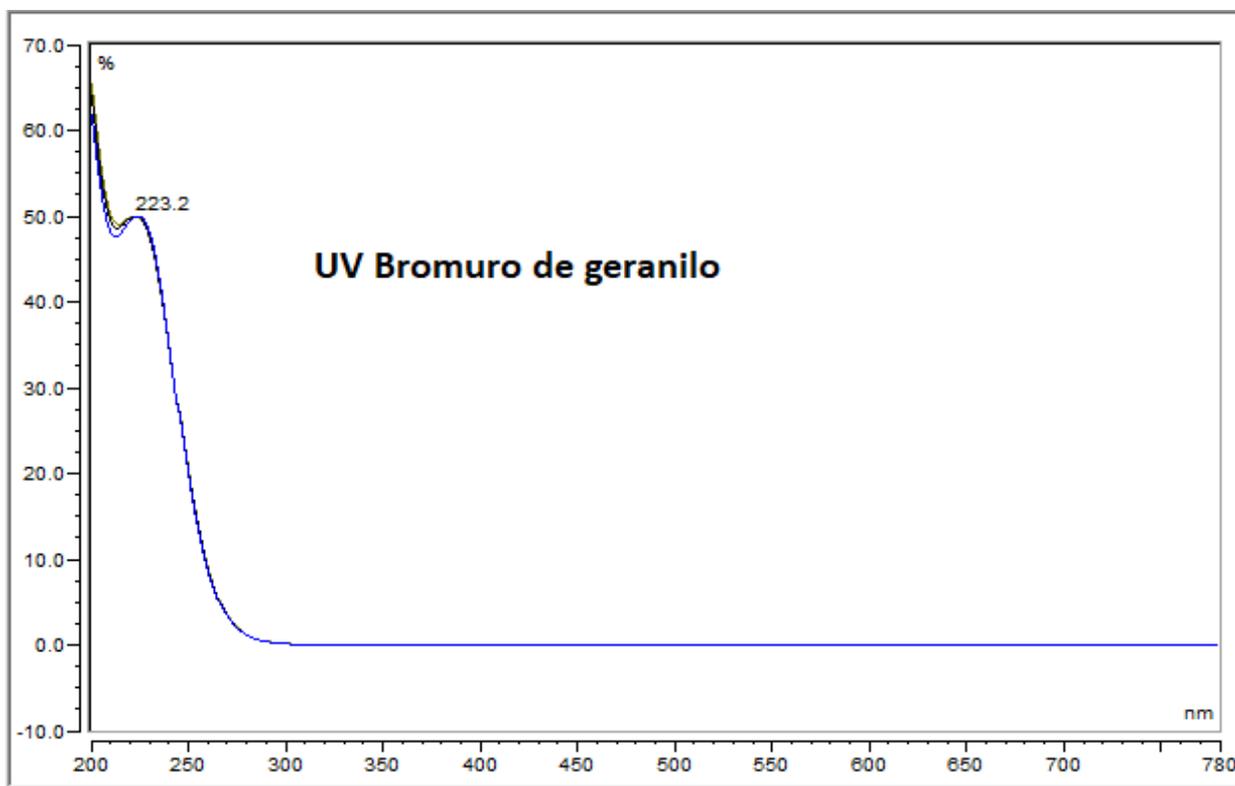


Figura 68. Espectro de UV de bromuro de geranilo.

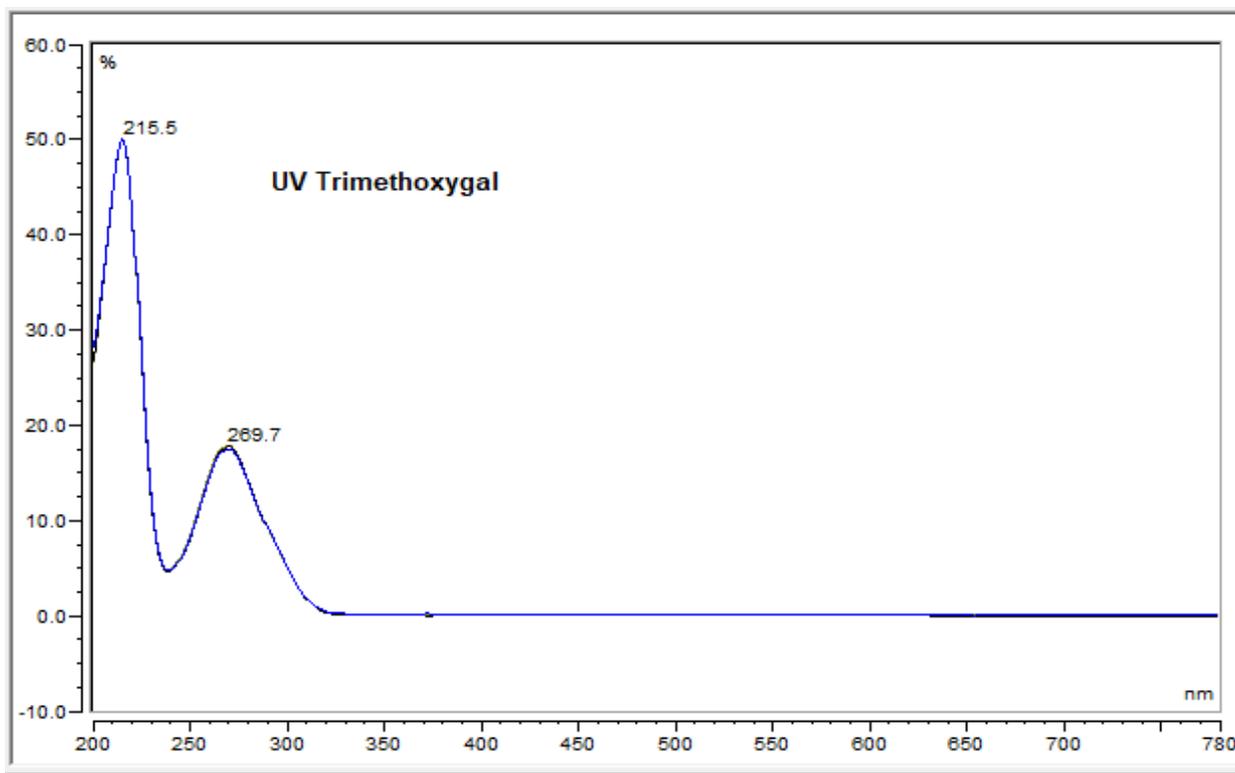


Figura 69. Espectro de UV de cloruro de 3,4,5 trimetoxibenzoilo.

Anexo 2:

Espectros de IR teóricos.

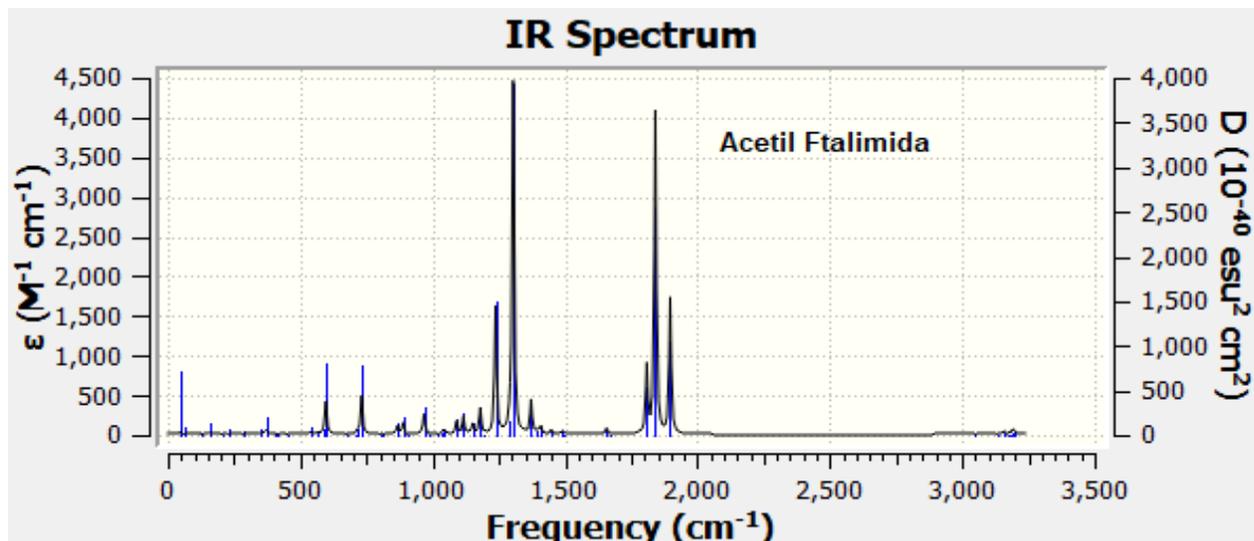


Figura 70. Espectro de IR teórico de 2-acetilisoindoline-1,3-diona.

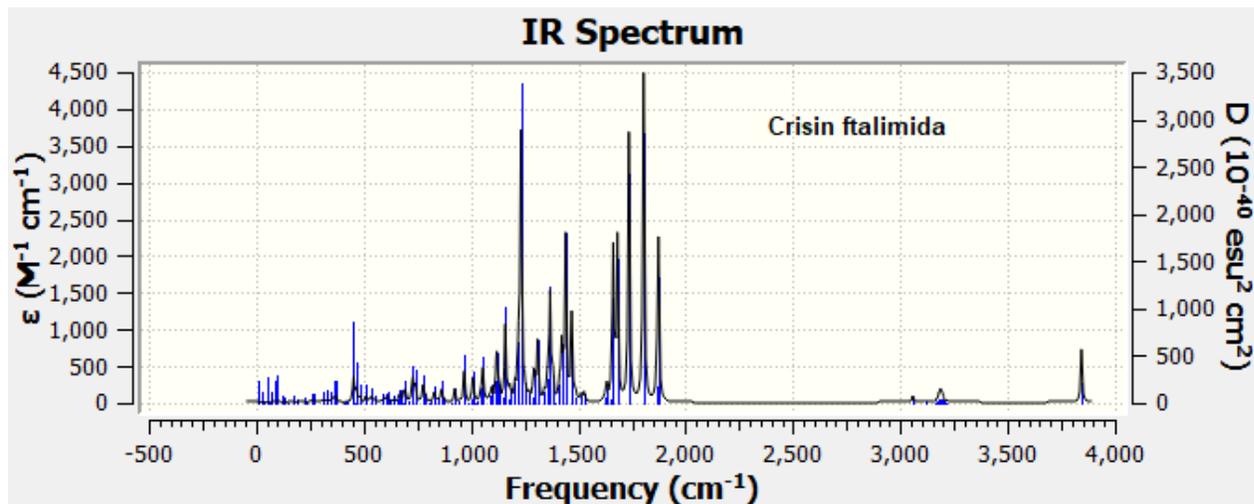


Figura 71. Espectro de IR teórico de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-yl-2(1, 3-dioxoindolin-2-il) acetato.

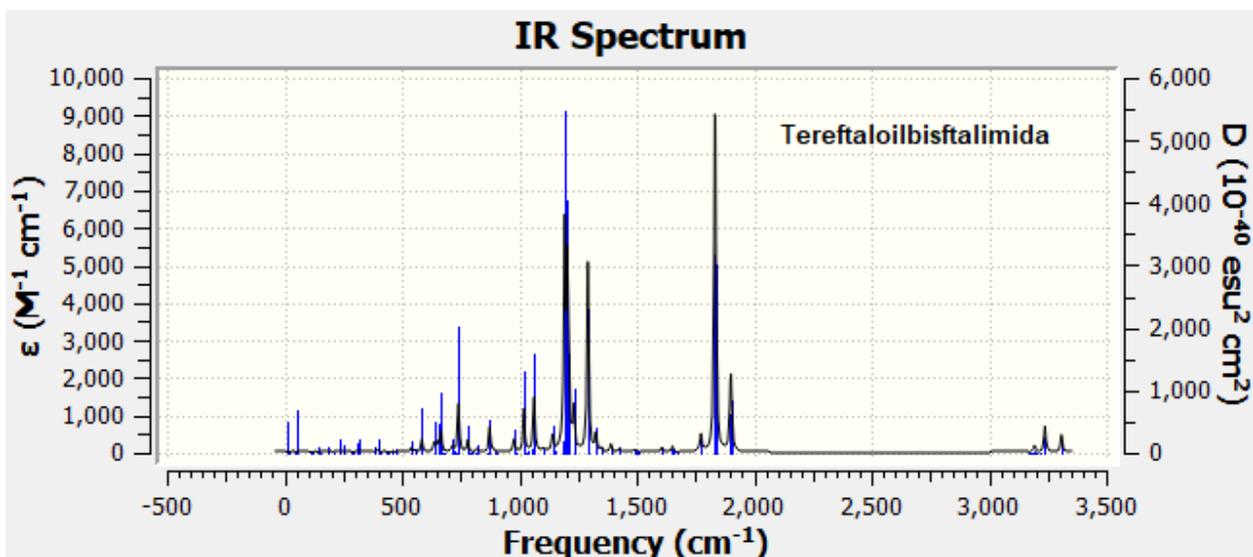


Figura 72. Espectro de IR teórico de 2,2'-tereftaloilbis(isoindolin-1,3-diona).

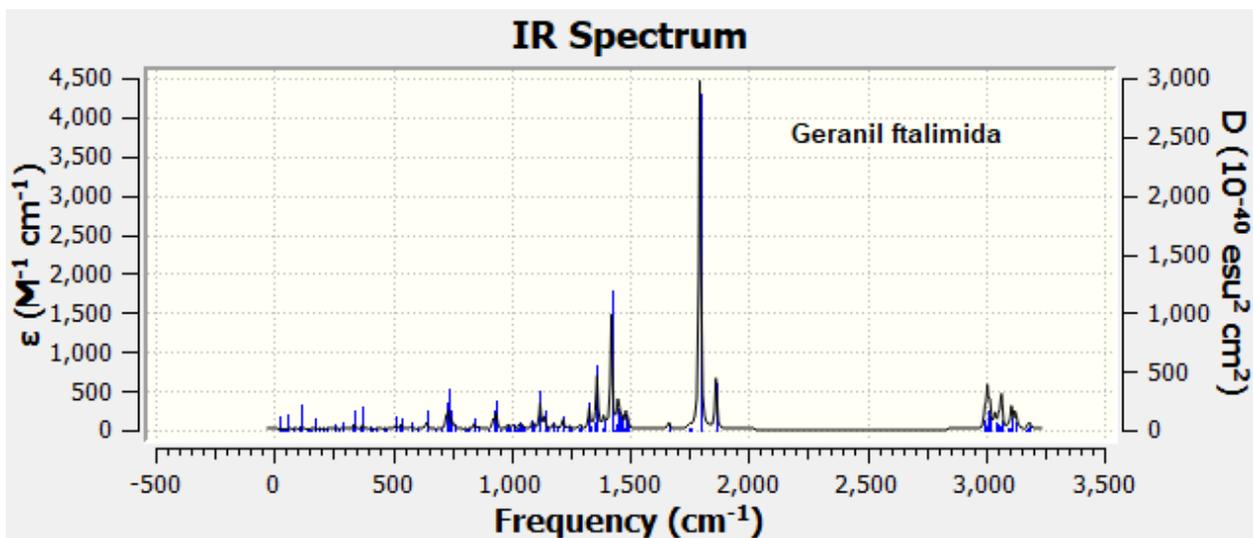


Figura 73. Espectro de IR teórico de (Z)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)isoindolin-1,3-diona.

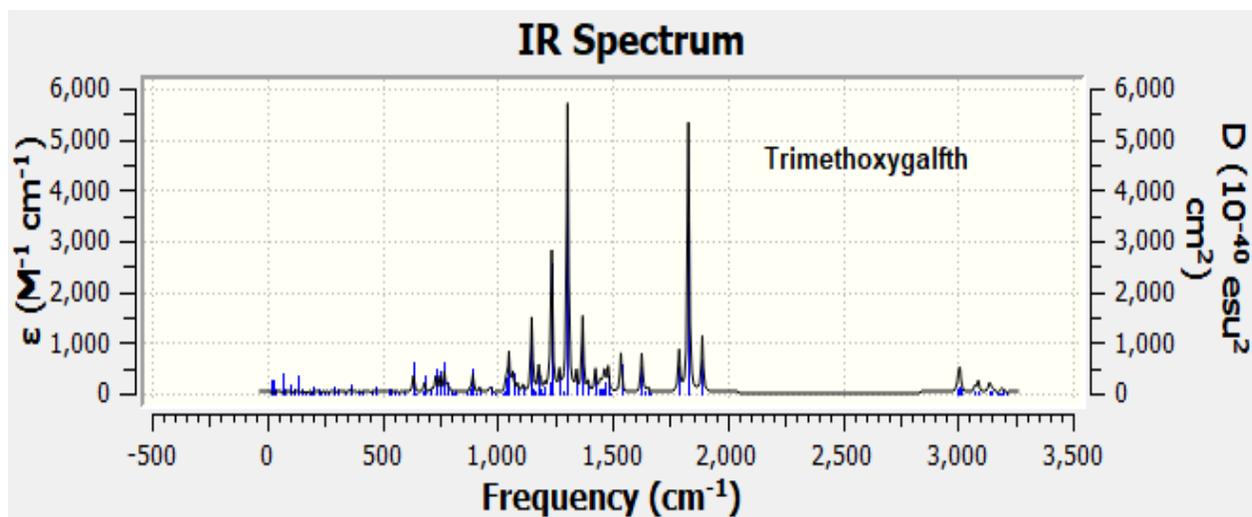


Figura 74. Espectro de IR teórico de 2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)isoindolin-1,3-diona.