



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO:
DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS
PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS
FÁRMACOS.**

Autor: Daniel de las Heras Sánchez

Tutor: Elena de la Cuesta Elósegui

Convocatoria: Junio 2017

1.- INTRODUCCIÓN

El **síndrome metabólico** se define como un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que conllevan un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus de tipo II, siendo estas enfermedades unas de las principales causas de muerte en las sociedades occidentales.¹ Por esta razón el síndrome metabólico se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Éstos factores de riesgo se pueden resumir en obesidad abdominal, dislipemia, resistencia a la insulina e hipertensión, lo que desencadena en una mayor incidencia de insuficiencia renal, ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares.²

En términos epidemiológicos, el síndrome metabólico en países desarrollados como Estados Unidos presenta una prevalencia estimada del 25% en hombres y el 21% en mujeres; en Europa se estiman valores del 23% de los hombres, y el 12% de las mujeres, y en la población laboralmente activa de España se registra una prevalencia global del 10,2% con un 11,9% en hombres y un 2,4% en mujeres.³ Respecto a los perfiles de edad de los candidatos a padecer el síndrome metabólico, ha ido disminuyendo de forma dramática. En la actualidad, el grupo de riesgo está situado en los 30-35 años.¹



Figura 1. Relación del síndrome metabólico con sus factores de riesgo.

Además de los factores de riesgo no modificables como son la edad o el sexo, este síndrome presenta factores de riesgo modificables asociados a la urbanización, como la alta frecuencia de sobrepeso y los malos hábitos alimenticios. Es preocupante la tendencia actual hacia el sobrepeso, el sedentarismo, los cambios nutricionales y la actividad física disminuida. Una práctica continuada de estos hábitos desencadenará en

el aumento de la obesidad abdominal así como los demás componentes del síndrome metabólico.³

Para el control y tratamiento de este síndrome es imprescindible el establecimiento y mantenimiento de un estilo de vida saludable, lo cual implica una dieta apropiada,⁴ la práctica de ejercicio físico,⁵ tener un peso adecuado y cesar el hábito tabáquico, pero hay ocasiones en las que incluso realizando estas medidas no farmacológicas las medidas son insuficientes. En ese caso se recurre a la intervención farmacológica de los factores constitutivos del síndrome.

Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico han ido variando a lo largo de los años, a mediados del siglo XX el doctor Gerald Raven lo describe como una serie de anormalidades metabólicas, entre las que incluye hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia, todas ellas relacionadas con la resistencia a la insulina y definiéndolo bajo el nombre de “Síndrome X”.¹ A día de hoy, el origen fisiopatológico del síndrome metabólico aún está en discusión. Se ha sugerido que la fisiopatología está basada principalmente en la resistencia a la insulina, como origen del conjunto de anormalidades que conforman el síndrome. Sin embargo han surgido controversias dada la estrecha relación entre la obesidad abdominal y la insulino-resistencia. La obesidad abdominal sería el más importante de los factores de riesgo y el que conllevaría al desencadenamiento de todas las demás anormalidades del síndrome. Esta grasa visceral (traducida en depósitos de tejido graso principalmente en hígado, músculo y páncreas) implica la formación en el tejido graso de sustancias llamadas adipoquinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos, que a su vez van a desencadenar en una insulino-resistencia, hiperinsulinemia, alteraciones en la fibrinólisis y disfunción endotelial

En la actualidad se han publicado diferentes artículos y guías respecto al diagnóstico del síndrome metabólico, en la (tabla 1) se recogen algunos de estos parámetros diagnósticos.

| | ATP III | OMS | AACE | IDF |
|--|----------|----------|------------------|--------------------|
| Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL | X | X | X | X |
| HDL menor de 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres | X | X | X | X |
| Presión arterial mayor de 130/85 mmHg | X | X | X | X |
| Insulino resistencia (IR) | | X | | |
| Glucosa en ayunas mayor de 100 mg/dL | X | | X | X |
| Glucosa 2 h: 140 mg/dL | | | X | |
| Obesidad abdominal | X | | | X |
| Índice de masa corporal elevado | | X | X | |
| Microalbuminuria | | X | | |
| Factores de riesgo y diagnóstico | 3 más IR | Más de 2 | Criterio clínico | Obesidad abdominal |

Tabla 1. Definición Componentes del síndrome metabólico considerando su definición, según la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), Organización Mundial de la Salud (OMS), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), International Diabetes Federation (IDF).

La insulina es una hormona endógena cuya función es descender los niveles de glucosa en sangre, dirigiéndola hacia las células del organismo para elaborar energía. Cuando se tiene diabetes, el cuerpo no puede elaborar energía a través de la ingesta de alimentos y la glucosa permanece en sangre en lugar de penetrar en las células del organismo. La deficiencia de esta hormona y la resistencia a insulina son las causantes de alteraciones metabólicas importantes.

La **resistencia a la insulina** se define como la capacidad reducida de la insulina para actuar de manera efectiva en tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo, hígado), se asocia frecuentemente con la obesidad visceral y suele conducir a un aumento de los valores plasmáticos de glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos (LDL y VLDL) (low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein). En sujetos obesos se produce una hipertrofia en los adipocitos y como consecuencia los hace menos sensibles a la acción de la insulina por lo que liberan más ácidos grasos libres a sangre, debido a que son resistentes a la acción antilipolítica de la insulina. Esto conllevará la acumulación de ácidos grasos libres en los adipocitos y la acumulación ectópica de grasa en el músculo esquelético y en el hígado, donde se provocará una mayor producción de VLDL y como consecuencia una mayor presencia de triglicéridos en plasma. La acumulación de lípidos también inducirá insulino-resistencia debido a la estimulación de la gluconeogénesis hepática y la reducción de la captación de glucosa por inhibición de su principal transportador GLUT 4 en el músculo esquelético. Cuando los valores elevados de glucosa no se pueden compensar por la

secreción de insulina, se produce un fallo en las células β -pancreáticas que acabará provocando insulino-resistencia y diabetes mellitus de tipo II.

El tratamiento farmacológico que modera la hiperglucemia consiste en fármacos antihiperglucemiantes de administración oral (ADO) e insulina. Se distinguen cuatro clases de fármacos en función de su mecanismo de acción:^{6,7}

- Sulfonilureas y glinidas: estimulan la secreción de cantidades mayores de insulina desde el páncreas.
- Biguanidas: disminuyen la producción hepática de glucosa.
- Tiazolidinas: aumentan la sensibilidad frente a la insulina o disminuyen la resistencia a la insulina.
- Inhibidores de la α -glucosidasa: disminuyen la digestión intestinal de los hidratos de carbono complejos, reduciendo la absorción de la glucosa.

Debido a la alta incidencia que presenta este síndrome, se están realizando numerosos esfuerzos desde la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para tratar esta patología. Entre las diferentes dianas terapéuticas para el tratamiento del síndrome metabólico nos centraremos en los receptores activados por proliferados de peroxisomas (PPARs).

Una de las estrategias más utilizadas para el diseño de un nuevo fármaco, es en primer lugar la identificación de la diana terapéutica sobre la que queremos incidir y utilizando el conocimiento de la estructura tridimensional de la misma diseñar moléculas capaces de interaccionar con ellas. Estas dianas están involucradas en procesos fisiológicos o patológicos que se pretende inhibir, potencial o modular. Se ha comprobado que hay enfermedades en las que es realmente interesante atacar a más de una diana, como por ejemplo en la obesidad, por esta razón se está trabajando para encontrar ligandos múltiples que sean capaces de interaccionar al mismo tiempo con más de una diana.

En el paradigma actual del desarrollo de fármacos es muy beneficioso el conocimiento de las interacciones entre la proteína específica sobre la que queremos actuar y las moléculas desarrolladas, ya que ésta información puede ser fundamental para el descubrimiento de fármacos que sean más eficaces en el futuro.

El anillo de tiazol (Figura 2) es un núcleo heterocíclico ampliamente explotado en la química farmacéutica para el diseño de nuevos fármacos implicados en una amplia variedad de condiciones fisiopatológicas. Entre los derivados de tiazolidina-2,4-dionas

podemos encontrar moléculas activas para diferentes patologías como son la diabetes, cáncer, artritis, inflamación, infecciones microbianas, antivirales y melanomas.^{8,9}

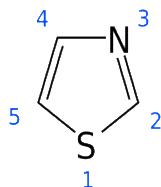


Figura 2. Anillo de tiazol.

Las tiazolidina-2,4-dionas (TZDs) fueron los primeros compuestos en los que se reconoció el anillo de tiazol y sus derivados los primeros ligandos sintéticos que presentaron actividad sobre este receptor. Estas estructuras representan una clase de fármacos antidiabéticos conocidos como “glitazonas” que mejoran el control glucémico en pacientes diabéticos de tipo II, actúan aumentando la acción de la insulina en los músculos esqueléticos, el hígado y el tejido adiposo ya que son ligandos (agonistas) de un receptor nuclear conocido como PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) gamma, cuando lo activan inducen la transcripción de multitud de genes reguladores del metabolismo lipídico con el resultado final de un aumento de la captación muscular de glucosa y por lo tanto de una disminución de la glucemia. Además de su papel bien conocido en diferentes procesos metabólicos, juegan un papel clave en la adipogénesis y en la sensibilidad a la insulina.¹⁰

2.1- RECEPTOR ACTIVADOS POR PROLIFERADORES PEROXISÓMICOS

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares descubiertos en los años noventa, junto con receptores de vitamina D, receptores de retinoides, esteroides y de las hormonas tiroideas.^{10,11,12}

Los receptores PPAR se caracterizan por su capacidad de unirse a secuencias específicas del ADN e inducir o reprimir la transcripción de un gran número de genes que influyen en distintas funciones celulares. Estos receptores se encuentran involucrados en la adipogénesis, el equilibrio energético, la inflamación y el metabolismo de lípidos y glucosa. Convirtiéndolos así en objetivos ideales para el tratamiento de enfermedades tales como altos niveles de triglicéridos, diabetes y en especial para prevenir y controlar los distintos componentes del síndrome metabólico. Recientemente, se ha descrito de las tiazolidinadionas su capacidad de corregir la disfunción endotelial en pacientes insulino-resistentes.¹³

Actualmente se conocen tres subtipos distintos de PPAR: PPAR α , (NR1C1), PPAR (β/δ) (NR1C2) y PPAR γ (NR1C3). Todos son objetivos para el tratamiento del síndrome metabólico. Mientras que los tres comparten un alto nivel de secuencia y homología estructural, cada uno de ellos se caracteriza por un patrón de expresión celular diferencial, una sensibilidad y afinidad variables para distintos ligandos.^{11,13} (Figura 3). Como norma general se puede afirmar que:

- PPAR α : se expresa principalmente en tejido adiposo e hígado, y en menor medida en músculo esquelético, corazón y riñones. Interviene en la reducción de los niveles de triglicéridos de baja densidad (VLDL), en la regulación positiva de los transportadores involucrados en los niveles de colesterol y oxidación de ácidos grasos.
- PPAR γ : se expresa principalmente en tejido adiposo, macrófagos y músculo esquelético. Su activación favorece el aumento de la sensibilidad a insulina del tejido adiposo, músculo esquelético e hígado, además favorece el consumo de glucosa y ácidos grasos. Recientemente se ha demostrado que su expresión en diferentes células inmunes (linfocitos B y T, macrófagos...) está involucrada en enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios, bloqueo de ciclos celulares y apoptosis.
- PPAR β/δ : debido a que se conocen muy pocos ligandos selectivos y de la ubicuidad, ha sido menos estudiada. Su activación mejora la oxidación de ácidos grasos en músculo esquelético, la reducción de triglicéridos y los niveles de proteínas de alta densidad (HDL). Por otro lado ha sido destacada su actividad protectora frente al desarrollo de tumores, especialmente el cáncer de colon.

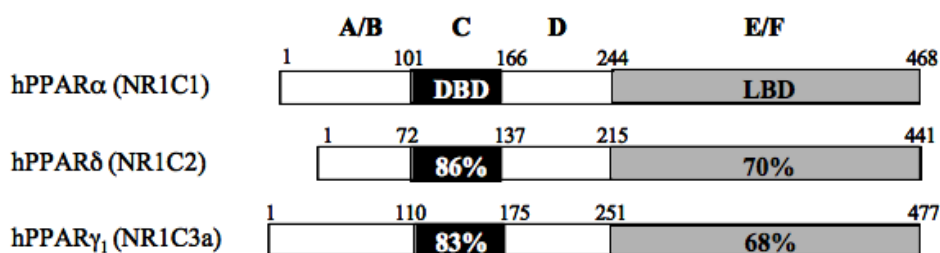


Figura 3. Ilustración general de la estructura general de los receptores PPARs de humano. Los porcentajes se refieren a la homología de secuencia de esa región con respecto a la correspondiente del PPAR α .

La estructura del dominio PPAR γ (Figura 4) comienza con el dominio amino-terminal A/B, contiene la Función de Activación 1 (AF-1) que es independiente del ligando. El dominio N-terminal es seguido por un dominio C que es imprescindible para la unión al ADN (DBD) y es el responsable de la unión del receptor a los elementos de respuesta que están en la región promotora del gen diana. El dominio D une el DBD con el dominio de unión al ligando (LBD), el cual se considera una región flexible y es el lugar de acoplamiento de los diferentes cofactores que controlan la actividad transcripcional. Por ultimo, la estructura del dominio continua con el dominio E/F, portador del extremo C-terminal, está formado por dos dominios principales para la activación de los receptores LBD y el dominio de activación dependiente de ligando (AF-2). Responsables de la actividad de transactivación del receptor dependiente de ligando.

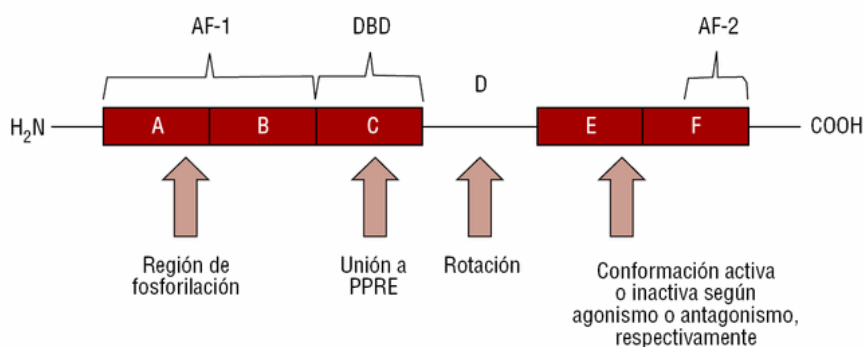


Figura 4. Estructura general del gen PPAR γ en humanos.

2.2- PPAR Y ATEROSCLEROSIS

Si bien el papel de los receptores PPAR en el metabolismo de glucosa y lípidos es bien conocido, su participación en el sistema cardiovascular está recibiendo una atención cada vez más importante. Se cree que la activación de PPAR en el sistema vascular tiene un papel protector frente a la disfunción endotelial, la lipotoxicidad y el estrés oxidativo.¹³

En los últimos años, varios estudios han demostrado el papel clave de los PPAR en la regulación de las funciones vasculares del endotelio, principalmente a través de la reducción del estrés oxidativo endotelial y como consecuencia el aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO).

Por lo tanto, los intentos de aumentar los niveles de NO endógeno y restaurar la actividad NO sintetasa endotelial (eNOS) en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares han atraído gran interés de la industria farmacéutica.¹⁴

Todas las isoformas de PPAR se expresan en el corazón, así como en las células endoteliales y las células del músculo liso vascular, y las alteraciones en los niveles de PPAR o en su funcionalidad causan trastornos en la glucosa y el metabolismo de ácidos grasos que desencadenan varias disfunciones cardíacas y endoteliales.

Una fuerte evidencia apoya la importancia de las funciones biológicas de PPAR α en el sistema cardiovascular. Recientemente se demostró que los bajos niveles de PPAR α contribuyen a la fase temprana de la hipertensión esencial; por lo tanto, la inducción de este receptor nuclear podría conferir protección contra esta condición patológica.¹⁵ Además, la desactivación del PPAR α compromete el equilibrio normal entre la producción de oxidantes y las defensas antioxidantes, contribuyendo a la disfunción cardíaca. Tanto el síndrome metabólico y el envejecimiento son responsables del deterioro de los niveles de PPAR α en el sistema cardiovascular.¹⁶ y la activación farmacológica se puede restaurar a través de fibratos. Dependiendo del agonista utilizado, una consecuencia importante de la activación de PPAR α en el endotelio es también el aumento de la producción de NO mediante el estímulo de la expresión y actividad de eNOS.

En la activación de PPAR γ en pacientes con diabetes mellitus tipo II, se observó una normalización del ritmo circadiano de la presión arterial. Está aumentando la evidencia de que la activación de PPAR γ desempeña un papel esencial en la regulación de la función endotelial vascular a través de diferentes mecanismos, provocando la activación de la eNOS y la generación de NO y conduciendo a una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, principalmente aterosclerosis. Por otra parte, la activación de PPAR γ también podría mejorar la biodisponibilidad de NO reduciendo la generación de aniones de superóxido endotelial y el estrés oxidativo.

1.3- PPAR E HIPERTENSIÓN

Hay estudios en los que se ha observado que algunos agonistas PPAR γ reducen la presión arterial en pacientes diabéticos. El mecanismo responsable del efecto antihipertensivo de los agonistas de PPAR γ todavía se desconoce, aunque existen algunas hipótesis, como son la inhibición de los canales vasculares de calcio, la regulación del sistema renina-angiotensina o la reducción de péptidos vasoactivos como la endotelina.¹³

1.4- MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque su mecanismo de acción no ha sido completamente elucidado. Se ha demostrado que las tiazolidinadionas desencadenan sus acciones farmacológicas mediante la activación del receptor nuclear PPAR γ .²

El receptor adopta su conformación transcripcionalmente activa al producirse la unión con el ligando, y esto permite la interacción con proteínas que se asocian al extremo carboxílico de los receptores nucleares (co-activadores o co-represores). De esta manera se induce la dimerización con el receptor del ácido 9-*cis*retinoico (RXR) y la unión a secuencias de ADN específicas, las cuales constituyen los elementos de respuesta a proliferadores peroximales (PPRE) presentes en la región promotora de los genes diana. La unión del complejo dará lugar a la activación de la transcripción (homeostasis de lípidos o glúcidos) o inhibición de la transcripción (actividad antiinflamatoria) como es el caso del factor nuclear κ B (NF- κ B).

Como resultado disminuyen los niveles de ácidos grasos libres circulantes que protege las células β -pancreáticas, hígado y el músculo esquelético de sus efectos tóxicos. (Figura5).

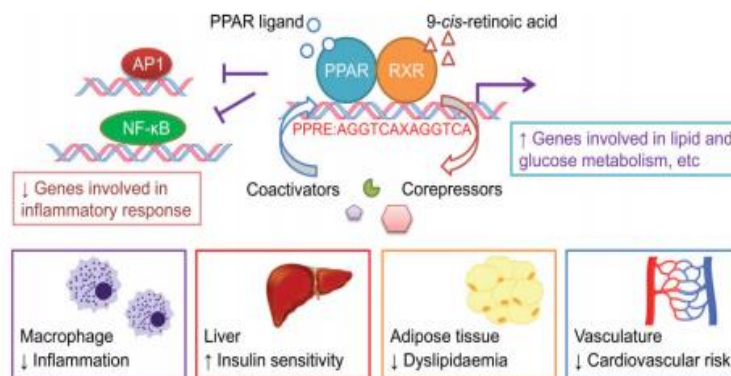


Figura 5. Regulación transcripcional y funciones clave de la familia PPAR. La unión de ligandos a PPAR recluta co-activadores en sustitución de co-represores para inducir transcripción e inhibe otros factores transcripcionales tales como AP-1 y NF- κ B, regulando diferentes funciones.

Los ligandos endógenos para PPAR son ácidos grasos y eicosanoides. Tanto PPAR α como PPAR δ son activados por una amplia variedad de ácidos grasos saturados e insaturados, mientras que PPAR γ sólo interactúa con ácidos grasos poliinsaturados.^{13,17}

Los fármacos que activan PPAR γ ya han sido comercializados, las tiazolidinonas o glitazonas son ligandos específicos del receptor γ funcionan como sensibilizantes de insulina. Actualmente son prescritos para el control de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo II. El problema que presentan estos fármacos es que al activar completamente el ligando PPAR γ presentan numerosos efectos secundarios, debido principalmente a la amplia distribución tisular del ligando, lo que lógicamente dificulta su utilidad terapéutica. Este problema ha impulsado a la búsqueda de nuevos compuestos que activen el ligando PPAR γ pero de una manera selectiva, evitando así muchos de los efectos secundarios.

2.- OBJETIVOS

Para la realización de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica actualizada de los derivados de tiazolidina-2,4-diona y se propusieron los siguientes objetivos:

1. Describir las estrategias de síntesis de estos fármacos.
2. Estudiar la estructura química de los derivados de tiazolidina-2,4-dionas, detallando su unión con el receptor y el grupo farmacóforo.
3. Examinar la situación actual de los derivados de tiazolidina-2,4-diona.
4. Describir los beneficios terapéuticos de los derivados de tiazolidina-2,4-diona en el síndrome metabólico.

3.- METODOLOGÍA

El presente trabajo se realizó mediante la búsqueda de artículos en las principales bases de datos de ámbito científico, tales como NCFI-Pubmed o Medline; así como publicaciones en revistas científicas. Procediendo una vez obtenida toda la información, a sintetizar y seleccionar los aspectos más relevantes.

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

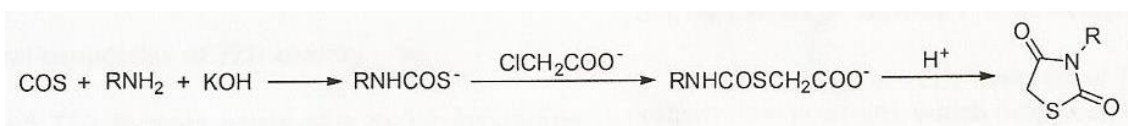
Como se ha comentado anteriormente, el desarrollo de fármacos a día de hoy esta basado principalmente en el conocimiento de las estructuras tridimensionales de los receptores sobre los que queremos actuar. Para conseguir unas moléculas con esos requisitos estructurales específicos utilizamos como herramienta la síntesis orgánica.

4.1- Aproximaciones sintéticas al núcleo de las tiazolidina-2,4-dionas (TZD)

Todas las tiazolidinas empleadas se caracterizan por poseer la estructura de tiazolidina-2,4-diona, pero difieren en sus cadenas laterales (posición 5), que les confiere el perfil farmacológico específico de cada compuesto.⁸

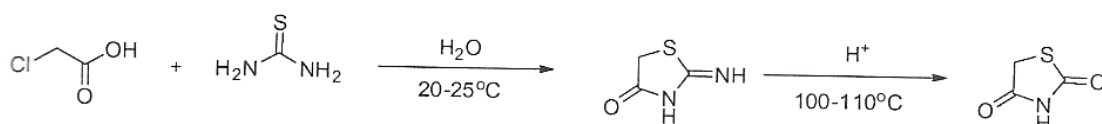
La síntesis del núcleo de tiazolidina-2,4-diona se puede llevar a cabo a partir de diferentes materiales de partida, entre los que podemos encontrar tiocarbamatos, tioureas, tiosemicarbazonas, tiocianatos alcalinos, etc.

La preparación “in situ” del carbamato de alquilo se lleva a cabo haciendo reaccionar sulfuro de carbonilo con una amina primaria en presencia de hidróxido potásico. Estos tiocarbamatos de alquilo se hacen reaccionar posteriormente con ácidos α -haloalcanoicos para producir tiolcarbamatos, que se ciclan para dar el núcleo de tiazolidinadiona. (Esquema 1).



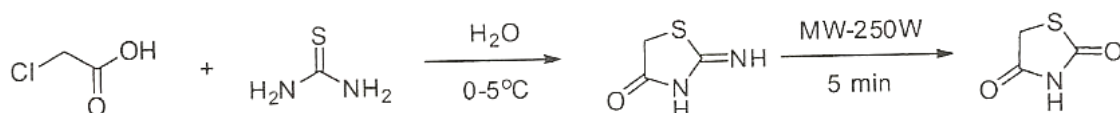
Esquema 1. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando tiocarbamato y ácido cloroacético.

El protocolo sintético más utilizado es el reflujo del ácido α -cloroacético con tiourea durante doce horas, que produce el núcleo de tiazolidinadiona a través del intermedio 2-imino-4-tiazolidina. (Esquema 2).



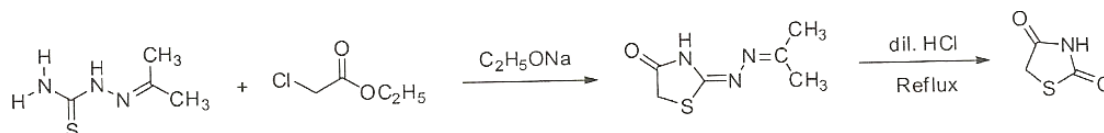
Esquema 2. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando tiourea y ácido cloroacético.

Ésta reacción puede acelerarse adicionalmente usando una técnica asistida por microondas con α -cloroacético. En primer lugar se hace reaccionar el ácido con tiourea a baja temperatura para producir 2-imino-4-tiazolidinona que se irradia más con microondas a 250 W durante 5 minutos para obtener cristales blancos de tiazolidinadiona. (Esquema 3).



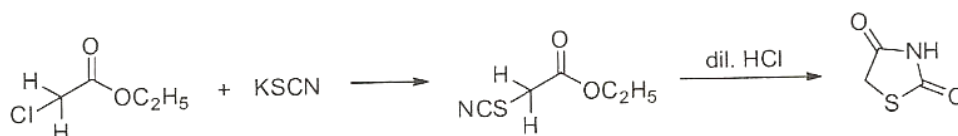
Esquema 3. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona asistida por microondas.

El tercer protocolo sintético es la reacción de la tiosemicarbazona de la acetona con el cloroacetato de etilo en presencia de etóxido de sodio, y da lugar a la 2-hidrazino-4-tiazolidinona además, en presencia de ácido clorhídrico diluido, rinde el núcleo de tiazolidinadiona. (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando tiosemicarbazona cloroacetato de etilo y etóxido de sodio.

Otra forma de obtener el núcleo de tiazolidinadiona incluye la acidificación (con dilución de ácido clorhídrico) del producto obtenido a partir de la reacción química de cloroacetato de etilo con tiocianato de potasio. (Esquema 5).

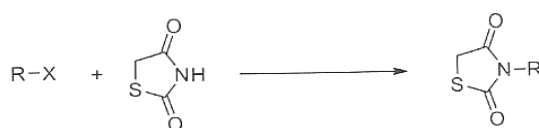


Esquema 5. Síntesis de tiazolidina-2,4-diona usando cloroacetato de etilo y tiocianato potásico.

Las posiciones -NH y -CH₂ libres del núcleo de tiazolidinadionas, las cuales se denominan “posiciones de sustitución” nos otorgan un amplio abanico de posibilidades de derivados de TZD.

4.2- Sustitución del -NH libre del núcleo de tiazolidinadiona

El resto -NH libre de la tiazolidinadiona se alquila principalmente usando haluros de alquilo o arilo en presencia de un álcali que incluye carbonato de potasio, yoduro de tetrabutilamonio o hidruro sódico, usando acetona o DMF como disolvente. (Esquema 6.)



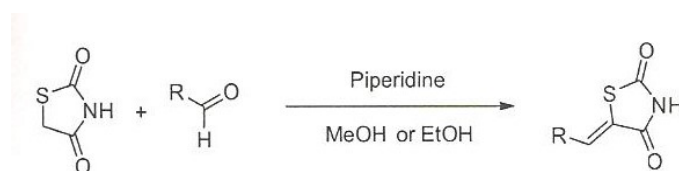
Esquema 6. Sustitución del -NH por un grupo alquilo o arilo.

4.3- Sustitución en el resto -CH₂ libre del núcleo tiazolidinadiona

El resto metileno ha sido sustituido con aldehídos o cetonas que conducen a la formación de derivados de arilideno, a través de la condensación de “*Knoevenagel*”, se ha llevado a cabo la condensación de aldehído y tiazolidinadiona en diferentes condiciones de reacción incluyendo pocas gotas de piridina usando etanol o metanol como disolventes durante 7-42 h, O acetato sódico anhidro en ácido acético glacial, mientras que la condensación de tiazolidinadiona con cetonas se ha llevado a cabo en presencia de acetato amónico, de acetato de piperidinio en tolueno o acetato de etilo.

También se han hecho intentos para desarrollar una condición de reacción ecológica para la condensación de “*Knoevenagel*” usando L-tirosina en agua o *beta* alalina en ácido acético o levadura de panadero en etanol.

Estas reacciones han permitido el acoplamiento de TZDs con diversos derivados de bencilideno, así como otros restos de anillos heterocíclicos.



Esquema 7. Condensación de Knoevenagel de tiazolidina-2,4-diona con el grupo aldehído.

4.4- UNIÓN CON EL RECEPTOR

En cuanto a su unión con el receptor, el núcleo de la tiazolidinadiona se acomoda en una bolsa hidrófila catiónica compuesta principalmente de residuos de aminoácidos polares como Glutamina, Serina o Histidina.

El grupo 2-carbonilo de la tiazolidinadiona interacciona con Gln 286 e Histidina 449. El grupo 4-carbonilo con Ser 289 e His 323, mientras que el grupo amino con el resto hidroxilo del residuo del aminoácido Tyr 437. El anillo aromático central de las moléculas se asienta en el ambiente hidrofóbico compuesto por Cys 285, Ile 326, Leu 330, Leu 340 y (Met364).⁸ (Figura 5).

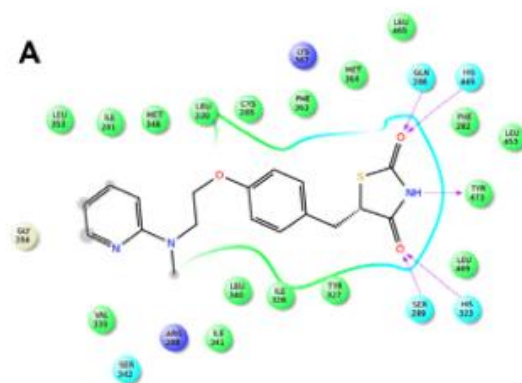


Figura 5. Unión del derivado de tiazolidinadiona a la proteína PPAR γ humana.

El grupo bencilidieno aromático muestra contactos hidrófobos específicamente con el residuo de aminoácido Cys 285 del sitio de construcción PPAR γ . Un enlace éter, que conecta el anillo aromático central y el resto benceno terminal, proporciona una flexibilidad conformacional y diédrica que se requiere para que la molécula alcance una orientación apropiada dentro de la cavidad de unión. La región del sitio de unión próxima al área accesible por disolvente constaba de residuos.

4.5- GRUPO FARMACÓFORO

El grupo farmacóforo de una molécula se define como el fragmento estructural mínimo necesario para que un fármaco presente actividad, es decir la parte de la estructura que interacciona con la diana farmacológica, y que por lo tanto, explica su acción biológica a nivel molecular. (Figura 6).

Su identificación es un paso clave para poder diseñar una nueva molécula. Estudios de relación estructura actividad (SAR) han demostrado la importancia del grupo metileno como espaciador y la presencia necesaria del grupo 4-oxibencil para la actividad hipoglicémica e hipolipidémica. Además se ha demostrado que el anillo de tiazolidina-2,4-diona es importante en la afinidad por el receptor, así el cambio de este por otros anillos conlleva una baja afinidad o la pérdida total de actividad.⁸

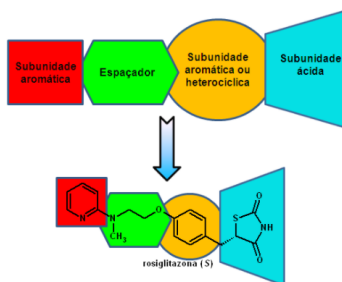


Figura 6. Grupo farmacóforo del ligando PPAR γ

4.6- AGONISTAS DEL PPAR γ

El primer compuesto desarrollado del grupo de las tiazolidinadionas fue la **ciglitazona** (figura 7.), se desarrolló en la década de 1980.^{8,10} Se la considera como el compuesto prototipo de esta familia de fármacos. Demostró una disminución de la glucemia en modelos animales, pero con poco efecto clínico. Este compuesto despertó el interés de los efectos de las tiazolidina-2,4-dionas. Se observó que mejoraba la resistencia a la insulina y reducía la hiperglucemia sin estimular la secreción de insulina. A partir de la ciglitazona se fueron desarrollado una primera generación de este tipo de estructuras moleculares.

Troglitazona (Rezulin®) fue la primera tiazolidinadiona introducida en el mercado mercado estadounidense en 1997 y se retiró en Marzo del 2000 debido a una hepatotoxicidad idiosincrásica rara, pero grave.^{18,19} (Figura 8).

En 1999 se implantaron en el mercado tanto **rosiglitazona** (Avandia®) (Figura 9) como **pioglitazona** (Actos®) (Figura 10). Estos fármacos fueron aprobados en Europa en el año 2000 como fármacos de segunda línea, restringidos a terapia combinada. Rosiglitazona estaba indicada en el tratamiento de segunda línea de la diabetes mellitus de tipo II en pacientes no controlados con los medicamentos de primera línea o intolerantes a los mismos. Ha sido retirada en Europa en el año 2010 por los potenciales riesgos de tipo cardiovascular (aumento de riesgo de sufrir infarto de miocardio)¹². La rosiglitazona y pioglitazona se encuentran comercializadas en la actualidad. Reducen la hiperglucemia sin estimular la secreción de insulina y de hecho disminuyen las concentraciones de insulina. No producen hipoglucemia en monoterapia y precisan de la presencia de insulina para su acción, por ello son insuficientes para el control de la glucemia en modelos de diabetes con insulino-deficiencia. Conforme mejora la insulino-resistencia se exige un menor esfuerzo de las células β y mejora la sensibilidad a la insulina del tejido muscular y adiposo.

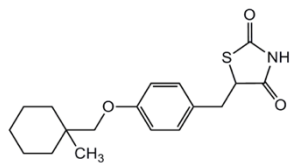


Figura 7. Ciglitazona

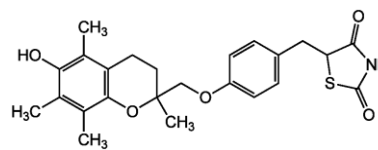


Figura 8. Troglitazona.

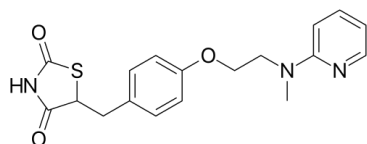


Figura 9. Rosigitazona

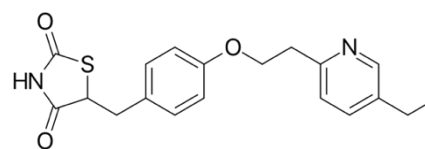


Figura 10. Pioglitazona

El efecto sobre el perfil lipídico plasmático es algo diferente entre ambos fármacos. La rosigitazona aumenta el colesterol total, tanto HDL como LDL sin modificar el índice aterogénico. La pioglitazona disminuye los triglicéridos aproximadamente un 20% y aumenta el HDL en un 10%, por inhibición de la síntesis hepática de triglicéridos y aumento de su aclaramiento periférico. Inicialmente pueden aumentar el LDL colesterol, que parece ser debido a la transformación de las partículas LDL densas y pequeñas en otras mayores menos aterogénicas. Estos fármacos consiguen también reducciones de la tensión arterial de 8 mmHg, así como aumento de la fibrinólisis, mejoría de la función endotelial e inhibición de la proliferación del músculo liso vascular, por lo que se está estudiando su posible efecto antiaterosclerótico independiente de la mejoría de la glucemia. En cuanto su posible toxicidad hepática, motivo por el que se retiraron del mercado otras glitazonas, no parece ocurrir con las tiazolidina-2,4-dionas que actualmente están en el mercado, pero en cualquier caso se recomienda la monitorización de las transaminasas antes del tratamiento, cada 2 meses durante el primer año y cada 6 meses con posterioridad. Por lo que están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática.

Las glitazonas aún presentando todos estos efectos beneficiosos, su aplicación está muy restringida por sus numerosos efectos secundarios. Algunos efectos específicos observados en humanos, especialmente en terapia combinada con insulina, son edema sistémico, incremento de peso (posiblemente menos atenuado con el uso continuado), mayor tasa de fracturas óseas acumulación de líquidos y edema pulmonar, lo que conduce a una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva. No hay que olvidar los efectos hepatotóxicos y cardiotóxicos de algunos derivados de TZDs.

Aunque los efectos adversos mencionados no son muy frecuentes, si son muy peligrosos, particularmente en individuos diabéticos con enfermedad cardiovascular.

Por esta razón se están dedicando ingentes esfuerzos en el diseño y desarrollo de nuevos agonistas de PPAR γ con actividad sensibilizadora a la insulina, pero sin los efectos adversos relacionados con las tiazolidina-2,4-dionas que actualmente están en el mercado.

4.7- Agonistas de PPAR duales

Recientemente un grupo de científicos japoneses, han desarrollado una nueva línea de derivados de tiazolidina-2,4-dionas (5-aryl tiazolidina-2,4-diona).² KRP-297, (Figura 11) es un nuevo agente antidiabético, el primer compuesto con actividad dual PPAR α y PPAR γ . Este compuesto presenta un perfil de eficacia superior a la pioglitazona en la reducción de glucosa, insulina y triglicéridos, como puede observarse en la tabla 2.¹⁹

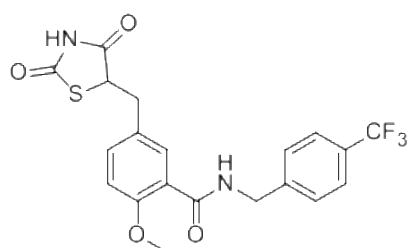


Figura 11. KRP-297

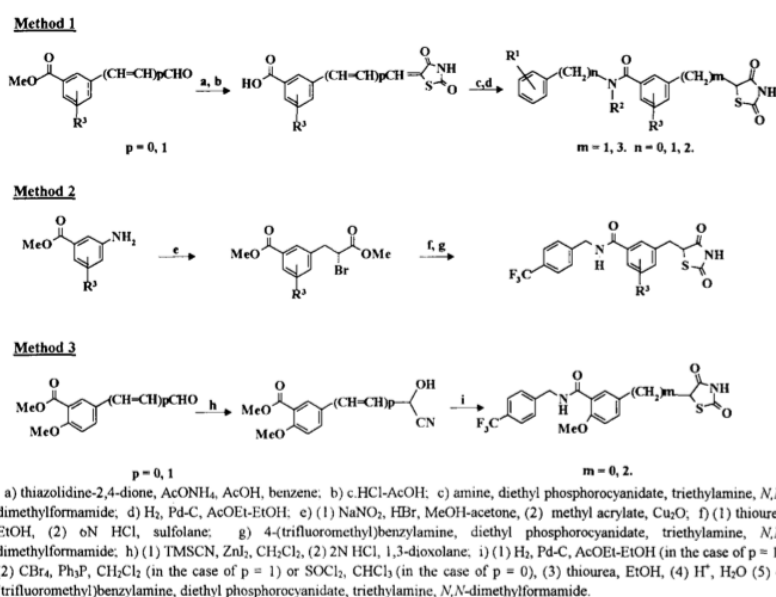
KRP-297 mostró potente actividad antihiper glucémica, antihiperinsulinémica y antihiperlipidémica. Sus actividades fueron superiores a las de la pioglitazona. Estos resultados *in vivo* indicaron claramente que KRP-297 es un agente activo oralmente eficaz que normaliza los niveles de glucosa e insulina. Estudios moleculares y biológicos recientes han revelado que los efectos farmacológicos de KRP-297 se pueden atribuir a su carácter de coligando.

| Compound | Dosage | Rate of decrease (%) | | |
|---------------------|-------------|----------------------|---------|--------------|
| | (mg/kg/day) | Glucose | Insulin | Triglyceride |
| <i>KRP-297</i> | 0.3 | 77 | 55 | 67 |
| | 1 | 78 | 59 | 80 |
| | 3 | 95 | 83 | 122 |
| | 10 | 100 | 87 | 130 |
| <i>Pioglitazone</i> | 3 | 64 | 43 | 85 |
| | 10 | 75 | 41 | 99 |

Tabla 2. Parámetros bioquímicos en ratones *ob/ob* tratados con KRP-297 y pioglitazona.

Vías sintéticas a derivados de 3-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il) metil] benzamida. (Esquema 8).

- **Método 1:** condensación de “*Knoevangel*” de la tiazolidina 2,4-diona con los aldehídos apropiados, seguido por la formación del enlace amida y la reducción subsiguiente proporcionó los derivados de 3 - [(2,4-dioxotiazolidin-5-il) metil] benzamida y 3- [3- (2,4-dioxotiazolidin-5-il) propil] benzamida.
- **Método 2:** Un método alternativo fue la arilación de Meerwein de acrilato de metilo y anilinas en presencia de óxido cuproso, seguido por ciclación con tiourea y enlace amida posterior.
- **Método 3:** El derivado de 3- (2,4-dioxotiazolidin-5-il) benzamida y derivado de 3- [2-(2,4-dioxotiazolidin-5-il)etil] benzamida se prepararon por reacción de aldehídos con cianuro de trimetilsililo, seguido de halogenación. La cianhidrina resultante, sufre una ciclación con tiourea y posterior formación de enlace amida.



Esquema 8. Rutas de síntesis de derivados de 3-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il) metil] benzamida.

5.7- GLITAZARS

Aunque las tiazolidinadionas suprimen la hiperglucemia en pacientes con DM2, no presentan efectos importantes sobre parámetros lipídicos. Por el contrario, los fibratos

(agonistas PPAR α) mejoran la hipertrigliceridemia y los bajos valores de colesterol HDL, pero por el contrario no mejoran la hiperglucemia.¹⁹ Los efectos beneficiosos de una activación conjunta de ambos receptores se demostró mediante la administración combinada de rosiglitazona (PPAR γ) y fenofibrato (PPAR α).²⁰

Se observó que al activar ambos receptores mejoró la sensibilidad a la insulina y se incrementó el catabolismo lipídico, más allá de los efectos observados a través de la activación de ambas isoformas por separado.²¹ Los compuestos representativos con actividad agonista dual PPAR α/γ son conocidos como glitazars. Diseñados para tratar tanto la resistencia a la insulina como los aspectos clave de la dislipemia que contribuyen al alto riesgo de enfermedades cardiovasculares en los diabéticos. Esta molécula no se dirigirá sólo a la dislipemia, sino que también contribuirá a un mejor control glucémico.

Dependiendo de su estructura molecular ejercen diferentes grados de activación en las isoformas de PPAR

Faglitazar, fue el primero en ser desarrollado, se desechó muy temprano en fase de desarrollo secundaria debido a edema significativo.¹⁷ Del mismo modo, ragaglitazar también se cayó en los primeros estudios, debido a su potencial carcinogénico en células uroteliales en modelos de roedores.²² Muraglitazar²³, aunque resultó ser un éxito en la mejora de la sensibilidad a la insulina y el tratamiento de la dislipidemia diabética, se suspendió en 2006 debido a importantes efectos secundarios cardiovasculares. Tesaglitazar²⁵ mostrando una actividad similar fue retirada debido a importantes efectos secundarios y toxicidad renal.

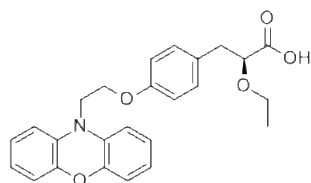


Figura 11. Ragaglitazar

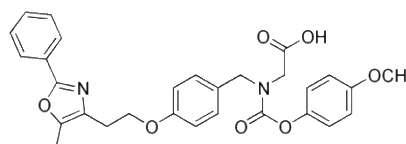


Figura 12. Muraglitazar

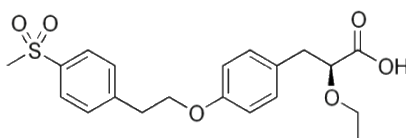


Figura 13. Tesaglitazar

Todos los agonistas PPAR fallidos hasta la fecha son, aparentemente, PPAR γ puros o agonistas dobles PPAR γ preferenciales. En consecuencia, la mayoría de los problemas de seguridad que llevaron a no seguir con su desarrollo están más bien asociados con la sobreactivación de PPAR γ que con la acción sobre la isoforma α . Se han desarrollado nuevos fármacos, que actúan como agonistas parciales de PPAR γ , con el objetivo de tener los efectos beneficiosos al tiempo que disminuyen los efectos adversos. Metaglidasen (Figura 14), un agonista parcial de PPAR γ , es el sensibilizador de insulina más avanzado que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase III. Los resultados de los ensayos clínicos de fase II mostraron que el metaglidasen, un éster de profármaco que se modifica rápida y completamente in vivo a su forma de ácido libre circulante, mejoró significativamente los parámetros metabólicos sin los efectos secundarios de la retención de líquidos/edema o aumento de peso.²⁴

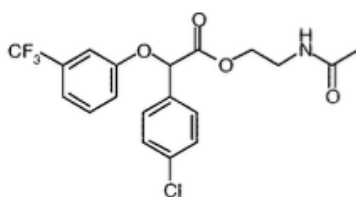


Figura 14. Metaglidasen

5.- CONCLUSIONES

Los derivados de tiazolidinas-2,4-dionas son utilizados para multitud de patologías, aunque la aplicación más conocida de estos fármacos es el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II. Debido a la creciente importancia de la salud pública de la diabetes y los trastornos asociados al síndrome metabólico, se están desarrollando nuevos agonistas de los receptores PPAR. En esta revisión se ha demostrado como los derivados de tiazolidina-2,4-diona son muy útiles en el tratamiento de este síndrome metabólico y de sus complicaciones como arteriosclerosis, hipertensión y resistencia a la insulina. Por lo tanto, estos fármacos son un punto de partida en la búsqueda de alternativas terapéuticas.

Pero estos fármacos presentan el gran inconveniente de que debido a la gran distribución tisular del ligando presentan numerosos efectos secundarios, que han llevado a la retirada del medicamento. En los últimos años la industria farmacéutica ha puesto su interés en el desarrollo de agonistas de acción dual PPAR α/γ ya que consiguen mejorar la sensibilidad a insulina y el perfil lipídico, en mayor medida que

mediante la activación de ambas isoformas por separado. Por lo que podríamos estar ante un gran avance en la fisiopatología de la diabetes. Gracias a la herramienta de la química farmacéutica cada día estamos más cerca de conseguir ese fármaco ideal, debido a los estudios de estructura-actividad que nos permiten conocer mejor a las dianas farmacológicas de nuestro organismo e ir moldeando las moléculas para aumentar su actividad y reducir los efectos secundarios. Aún así, aún queda un largo camino por recorrer.

6.- BIBLIOGRAFÍA

1. J. C. Lizarzabru Robles. Metabolic syndrome: concept and practical application. *An Fac. Med.* **2013**, 74 (4), 315-320.
2. R. C. Desai, W. Han, E. J. Metzger, J. P. Bergman, D. F. Gratale, K. L. MacNaul, J. P. Berger, T. W. Doebber, K. Leung, D. E. Moller, J. V. Heck, S. P. Sahoo. 5-Aryl-Thiazolidine-2,4-diones: Discovery of PPAR dual α/γ Agonists as Antidiabetic Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2795–2798.
3. S. Cardona Velásquez, L. Guzman Vivares, J. A. Cardona Arias Systematization of clinical trials related to treatment of metabolic syndrome, 1980-2015. *Endocrinol Diabetes Nutr.* **2017**, 64 (2), 82-91.
4. C. Vazquez, J. Botella, D. Corella, M. Fiol, M. Lage, E. Lurbe et al. White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: the WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* **2014**, 24 (3) 328-335.
5. S. Blüher, D. Petroff, A. Wagner, K. Warich, R. Gausche, T. Klemm, M. Wagner, A. Keller. The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metabolism.* **2015**, 63(3): 422-30.
6. M. Carretero Colomer. Pioglitazona monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus de tipo II. *Offarm.* **2005**, 24 (2), 112-114.
7. B. Costa. Nuevos enfoques terapéuticos en la diabetes tipo II. *Med Clin (Barc)* **2001**, 117. 137-141.
8. N. Chadha. M. S. Bahia. M. Kaur, O. Silakari. Thiazolidine-2,4-dione derivatives: programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2953-2974.
9. M. J. Naim, M. J. Alam, S. Ahmad, F. Nawaz, N. Shrivastava, M. Sahu, O. Alam. Therapeutic journey of 2,4-thiazolidinediones as a versatile scaffold: An insight into structure activity relationship. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 129, 218-250.
10. S. Yasmin, V. Jayaprakash, Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 126, 879-893.
11. B. Desvergne. W. Wahli. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Nuclear Control of Metabolism. *Endocr. Rev* **1999**, 20 (5), 649-688.
12. B. R. Henke, S. G. Blanchard, M. F. Brackeen, K. K. Brown, J. E. Cobb, J. L. Collins, W. W. Harrington, M. A. Hashim, E. A. Hull-Ryde, I. Kaldor, S. A. Kliewer, D. H. Lake, L. M. Leesnitzer, J. M. Lehmann, J.M. Lenhard, L. A. Orband-Miller, J. F. Miller, R. A. Mook, S. A. Noble, W. Oliver, D. J. Parks, K. D. Plunket, J. R. Szewczyk, T. M. Willson. N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR γ agonists. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J. Med. Chem.* **1998**, 41 (25), 5020–5036.
13. X. Palomer Tarridas. Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR γ *Clin Invest Arterioscl.* **2007**, 19 (4), 191-210.
14. W. S. Cheang, X. T. Tian, W. T. Wong, Y. Huang. The peroxisome proliferator-activated receptors in cardiovascular diseases: experimental benefits and clinical challenges. *Br. J. Pharmacol.* **2015**, 172, 5512–5522.

15. C. Macallini, A. Mollica, R. Amoroso. The positive regulation of eNOS signaling by PPAR agonists in cardiovascular diseases. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. **2017** (DOI 10. 1007/s40256-017-0220-9).
16. Z. Yousefipour, M. Newaz. PPAR α ligand clofibrate ameliorates blood pressure and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sinica*. **2014**, 35,476–82.
17. H. J. Atherton, M. K. Gulston, N. J. Bailey, K-K. Cheng, W. Zhang, K. Clarke, J. L. Griffin. Metabolomics of the interaction between PPAR- α and age in the PPAR- α -null mouse. *Mol. Sys. Biol.* **2009**, 5, 259-268.
18. G. A. Faich, R. H. Moseley Troglitazone (rezulin) and hepatic injury *Pharmacol. and Drug Safety*, **2001**, 10, 537-547.
19. M. Nomura, S. Kinoshita, H. Satoh, T. Maeda, K. Murakami, M. Tsunoda, H. Miyachi, K. Awano. (3-Substituted Benzyl) thiazolidine-2,4-diones as Structurally New Antihyperglycemic agents. *Bioog. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 533.538.
20. S. P. Munigoti, C. V. Harinarayan. Role of glitazars in atherogenic dyslipidemia and diabetes: Two birds with one Stone? *Ind. J. Endocrinol. Metabolism* **2014**, 18 (3), 283-287.
21. G. F. Lewis. Fatty acid regulation of very low density lipoproteins production. *Curr. Opin. Lipidol.* **1997**, 8,146–53.
22. F. L. Egerod, H. S. Nielsen, L. Iversen, I. Thorup, T. Storgaard, M. B. Oleksiewicz. Biomarkers for early effects of carcinogenic dual-acting PPAR agonists in rat urinary bladder urothelium *in vivo*. *Biomarkars*. **2005**,10, 295–309.
23. D. M. Kendall, C. J. Rubin, P. Mohideen, J. M. Ledezine, R. Belderet, J. Grossal et al. Improvement in glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: A double blind, randomized, pioglitazone-comparative study. *Diabetes Care*. **2006**, 29, 1016–23.
24. R. Montanari, F. Saccoccia, E. Scotti, M. Crestani, C. Godio, F. Gilardi, F. Loiodice, G. Fracchiolla, A. Laghezza, P. Tortorella, A. Lavecchia, E. Novellino, F. Mazza, M. Aschi, G. Pochetti. Cristal Structure of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligand binding domain complexed with a novel partial agonist: A new region of the hydrophobic pocket could be exploited for drug desing. *J. Med. Chem* **2008**, 51, 7768-7776.