

**UNIDAD XOCHIMILCO  
CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL  
FC-122 como potencial antidiabético: síntesis y determinación de la  
toxicidad oral aguda**

**PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE  
Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y  
productos biológicos**

**ETAPA DEL PROYECTO GENÉRICO  
Obtención de compuestos orgánicos utilizados en la preparación de  
insumos para la salud**

Presenta:

**Duperou Luna Paulina**

Matrícula: 2173082803

**Asesores:**



Dr. Juan Francisco Cortés Benítez



Dra. Alejandra Chávez Riveros

**Lugar de Realización:**

Vía remota, adscrito al laboratorio N-015, edificio N, UAM  
Xochimilco

**Fecha de Inicio:** 13 de mayo de 2022

**Fecha de Terminación:** 14 de noviembre de 2022

# ÍNDICE

<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes .....</b>	<b>3</b>
2.1 Diabetes Mellitus.....	3
2.2 Diabetes mellitus tipo 2 .....	3
<b>2.3 Diabetes mellitus en el mundo.....</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Diabetes mellitus en México .....</b>	<b>4</b>
<b>2.5 Tratamiento .....</b>	<b>5</b>
2.5.1 $\alpha$ -glucosidasa .....	5
2.5.2 Proteína Tirosina Fosfatasa 1B.....	7
2.6 Ácido ursólico .....	8
2.7 Ácido glicirretínico .....	9
2.8 Compuesto FC-122.....	9
<b>3. Hipótesis.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Justificación .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Objetivos .....</b>	<b>11</b>
5.1 Objetivo general .....	11
5.2 Objetivos específicos .....	11
<b>6. Material y métodos.....</b>	<b>12</b>
<b>6.1 Parte química.....</b>	<b>12</b>
6.1.1 Síntesis .....	12
6.1.2 Caracterización.....	12
6.1.3 Pruebas de solubilidad .....	12
<b>6.2 Parte biológica .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Análisis de resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>7.1 Parte química.....</b>	<b>16</b>
7.1.1 Síntesis .....	16
7.1.2 Caracterización.....	17
7.1.3 Pruebas de solubilidad .....	18
<b>7.2 Parte biológica .....</b>	<b>20</b>
7.2.2 Eutanasia y necropsia de ratas.....	20
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>22</b>

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa aprobados para su uso clínico.....	6
<b>Figura 2.</b> Estructura química del ácido ursólico .....	8
<b>Figura 3.</b> Estructura química de la glicirricina y del ácido glicirretínico .....	9
<b>Figura 4.</b> Estructura química del FC-122 .....	10
<b>Figura 5.</b> Administración de FC-122 vía oral. 2 horas antes de la administración se les retiró el alimento y agua. La administración fue vía oral con ayuda de una cánula .....	13
<b>Figura 6.</b> Numeración asignada para señales de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ para FC-122 .....	17
<b>Figura 7.</b> Necropsia de la Rata 1 (Dosis = 2000 mg/Kg) .....	21
<b>Figura 8.</b> Necropsia de la Rata 3 (Dosis = 175 mg/Kg) .....	21

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Reactivos y condiciones: a) HCl/H <sub>2</sub> O, reflujo, 100 °C, 18 h; b) CrO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , THF, 0°C, 2h; c) THF, NaH, formiato de etilo, 0°C 18 h; d) clorhidrato de p-metilfenilhidrazina, EtOH, 70 °C, 4h. ....	12
<b>Esquema 2.</b> Reactivos, condiciones y rendimientos: a) HCl/H <sub>2</sub> O, reflujo, 100 °C, 18 h; b) CrO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , THF, 0°C, 2 h; c) THF, NaH, formiato de etilo, 0°C 18 h; d) clorhidrato de p-metilfenilhidrazina, EtOH, 70 °C, 4 h. ....	16

## Lista de Diagramas

<b>Diagrama 1.</b> Preparación compuesto/vehículo. Posterior a la obtención de los cálculos de la cantidad de compuesto FC-122 a emplear, se realizó la preparación del vehículo como se muestra en el diagrama, el cual consistió en 3 pasos; la preparación de la solución base, la mezcla de solución base con el compuesto y por último la adición del aceite de Girasol. ....	14
--	----

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Resultados de punto de fusión, factor de retención R <sub>f</sub> y apariencia física de FC-122.....	17
<b>Tabla 2.</b> Desplazamientos químicos de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ ) para FC-122. ....	17
<b>Tabla 3.</b> Pruebas de solubilidad. ....	19
<b>Tabla 4.</b> Observaciones post-administración.....	20
<b>Tabla 5.</b> Eutanasia y necropsia de ratas. ....	20

## Lista de Anexos

### Anexo 1. Tablas

<b>Tabla 1. 1.</b> Tratamientos orales para diabetes mellitus tipo 2 (Hussain et al., 2019). ....	25
---	----

<b>Tabla 1. 2.</b> Clasificación de inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa (Dhameja & Gupta, 2019).....	27
<b>Tabla 1. 3.</b> Clasificación de inhibidores de PTP1B de acuerdo a su naturaleza química (Jones, 2012). .....	33

## **Anexo 2. Figuras**

<b>Figura 2. 1.</b> Estimación de pacientes con diabetes en el mundo en el 2021 según la IDF. Pacientes de 20 a 79 años de edad; Estados Unidos de América (EUA) con 32,215.3 millones de pacientes, India con 74,194.7 millones de pacientes y China con 140,869.6 millones de pacientes (IDF, 2021). .....	36
<b>Figura 2. 2.</b> Estadísticas de mortalidad. Distribución porcentual del total de muertes causadas por DM2 según grupo de edad en México, 2022 (INEGI, 2022). .....	36

## **Anexo 3. RMN**

<b>Figura 3. 1.</b> Espectro de RMN 1H del compuesto FC-122 (600MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ).....	37
<b>Figura 3. 2.</b> Espectro de RMN 13C del compuesto FC-122 (600MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ).....	38

## **Lista de abreviaturas**

AGI: Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa  
AU: Ácido ursólico  
DM: Diabetes mellitus  
DMG: Diabetes mellitus gestacional  
DM1: Diabetes mellitus tipo 1  
DM2: Diabetes mellitus tipo 2  
ECA2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2  
FFA: Liberación de ácidos grasos libres  
F2PMP: Fosfonodifluorometil fenilalanina  
GA: Ácido glicirretínico  
GL: Ácido glicirrónico  
GLUT4: Transportador de glucosa 4  
GRAS: Generalmente Reconocido como Seguro  
IDA: Ingesta Diaria Admisible  
IDF: Federación Internacional de Diabetes  
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía  
IR: Resistencia a la insulina  
NEFA: Ácidos grasos no esterificados  
NIDDM: Diabetes no insulino-dependiente  
OPS: Organización Panamericana de la Salud  
PTP: Proteínas tirosina fosfatasas  
PTP1B: Proteína Tirosina Fosfatasa 1B  
Rf: Factor de retención  
RI: Receptor de insulina  
RMN: Resonancia Magnética Nuclear  
TCPTP: Proteína tirosina fosfatasa de células T  
TG: Tiroglobulina  
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

## Resumen

La diabetes es actualmente la tercera causa de mortalidad en México y su tendencia muestra un incremento progresivo. La DM2 en México representa un reto en cuanto a su prevención, detección y control, ya que al ser una enfermedad crónica-degenerativa, requiere atención y tratamiento permanente. En la actualidad, se dispone de diferentes tipos de hipoglucemiantes orales para el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2, sin embargo, surge la necesidad de la obtención de agentes que mejoren la sensibilidad a la insulina, detengan la insuficiencia progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas y que prevengan o reviertan las complicaciones microvasculares, por ello es importante resaltar dos de los tratamientos existentes; los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa y los inhibidores de PTP1B.

La PTP1B es la principal enzima implicada en la desensibilización del receptor de insulina y se ha convertido en una diana farmacológica para el tratamiento de la diabetes tipo 2, por otra parte, los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa retrasan el proceso de absorción de carbohidratos en el tracto gastrointestinal, de tal forma que los carbohidratos no digeridos se sitúan hacia la parte distal del intestino delgado y el colon, reduciendo la hiperglucemia posprandial. Investigaciones previas han demostrado que algunos productos naturales triterpenos pentacíclicos de tipo oleanano muestran una potente actividad inhibitoria y selectividad contra PTP1B y  $\alpha$ -glucosidasa.

Considerando lo anterior, en este trabajo a partir de la glicirricina como materia prima, se sintetizó en escala a gramos, el ácido (18 $\beta$ )-2'-(4-metilfenil)-11-oxo-2'H-oleano-2,12-dieno-[3,2-c]pirazol-29-oico (con clave FC-122), al igual que se determinó la toxicidad oral aguda con la finalidad de determinar su potencial efecto nocivo en un sistema biológico. El FC-122 ha demostrado tener actividad inhibitoria dual contra las enzimas PTP1B y  $\alpha$ -glucosidasa, con una potencia superior a los compuestos de referencia.

A partir de 4.9 g de glicirricina se obtuvieron 2.8 g del compuesto FC-122, con un rendimiento global del 27%, lo cual dio como resultado una mejora en el proceso de síntesis para la obtención de FC-122. En cuanto a las pruebas toxicológicas en un modelo murino, el compuesto presentó una dosis letal mayor a 2000 mg/kg, sin daño alguno en órganos, por lo que se deduce que el compuesto FC-122 es seguro a las dosis evaluadas.

## 1. Introducción

Aunque se han desarrollado una serie de fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo II, su capacidad para reducir los niveles de glucosa en sangre es limitada, mientras que también se observan varios efectos secundarios. Además, ninguno de los fármacos del mercado se dirige a la mejora de la acción de la parte intracelular del receptor de insulina o la recuperación del mecanismo de transporte de glucosa en células dependientes de GLUT4. La Proteína Tirosina Fosfatasa (PTP1B) es la principal enzima implicada en la desensibilización del receptor de insulina y se ha convertido en una diana farmacológica para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La PTP1B es un miembro importante de las proteínas tirosina fosfatasas (PTP), esta puede regular negativamente la vía de señalización de la insulina. La sobreexpresión de PTP1B podría conducir a una reducción de la fosforilación del receptor de insulina, lo que conlleva a la disminución de captación de glucosa desde el torrente sanguíneo al interior de la célula. Por lo que, el desarrollo de varios inhibidores de PTP1B se ha vuelto cada vez más importante, atrayendo así una atención cada vez mayor en los últimos años. Sin embargo, debido a los hechos de: 1) su efecto de competencia con la proteína tirosina fosfatasa de células T (TCPTP) que tiene alta homología estructural con PTP1B; y 2) la baja biodisponibilidad de muchos candidatos potentes, solo un número muy limitado de inhibidores de PTP1B, incluidos ertiprotafib, trodusquemina y JTT-551, actualmente han ingresado en ensayos clínicos pero no han sido aprobados (Sharma et al., 2020).

Existen extensas investigaciones que han demostrado que algunos productos naturales triterpenos pentacíclicos de tipo oleanano. Muestran una potente actividad inhibitoria y selectividad contra PTP1B. Uno de estos triterpenos es el ácido glicirretínico, el cual se encuentra abundantemente como glicirricina en la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra L.*) (De-La-cruz-martínez et al., 2021). La glicirricina es el principal componente soluble en agua de la raíz de regaliz. Por hidrólisis, libera dos moléculas de ácido D -glucurónico y la aglicona, ácido glicirretínico. Se ha demostrado que tanto la glicirricina como el ácido 18 $\beta$ -glicirretínico poseen varias acciones farmacológicas beneficiosas, que incluyen actividad antiviral, actividad anti hepatotóxica y protección contra trastornos autoinmunes. La glicirricina es bastante eficaz para combatir la hiperglucemia y las complicaciones patológicas asociadas. Los efectos de la glicirricina sobre los cambios asociados con la diabetes son casi comparables con los de la glibenclamida, un fármaco anti-hiperglucémico estándar, lo que sugiere su posible uso como fármaco para prevenir las complicaciones de la diabetes mellitus (Sen et al., 2011). Dicha actividad, ha despertado el interés por obtener derivados a partir de este triterpeno, así como de conocer su toxicidad oral aguda. En el 2000 Gelderen et al., realizaron un estudio con una población de mujeres voluntarias de 19 a 40 años, donde establecieron una ingesta diaria admisible (IDA) de ácido glicirretínico de 2 mg/kg de peso corporal, ya que a esta dosis no se presentaron efectos nocivos en las voluntarias, demostrando que la toxicidad aguda del ácido glicirretínico es relativamente leve, manteniéndolo en un estado "generalmente reconocido como seguro" (GRAS) (Van Gelderen et al., 2000).

Hasta la fecha, no se han reportado derivados semisintéticos del ácido glicirretínico como inhibidores de las enzimas PTP1B y  $\alpha$ -glucosidasa. Recientemente, en el grupo del Dr. Francisco Cortés Benítez, se reportó la síntesis y actividad inhibitoria sobre las enzimas PTP1B y  $\alpha$ -glucosidasa de derivados semisintéticos del ácido glicirretínico con heterocíclicos fusionados al anillo A. De este estudio, se obtuvo el ácido (18 $\beta$ )-2'-(4-metilfenil)-11-oxo-2'H-oleano-2,12-dieno-[3,2-c]pirazol-29-oico (con clave FC-122). Este compuesto, es un inhibidor dual de las enzimas PTP1B y  $\alpha$ -glucosidasa. Su potencia es superior a los compuestos de referencia: ácido ursólico (CI<sub>50</sub> = 5.6  $\mu$ M) y claramina (CI<sub>50</sub> = 13.2  $\mu$ M) como inhibidor de la PTP1B con una CI<sub>50</sub> = 4.8  $\mu$ M. Este compuesto es 5 veces más potente que el fármaco acarbosa (Ki = 26.8  $\mu$ M) como inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa con una Ki = 5.2  $\mu$ M.

Debido a esta actividad dual, el FC-122 se postula como un buen candidato para estudios *in vivo* como antidiabético en un modelo murino. Pero antes, es necesario contar con datos acerca de su seguridad. Por lo cual, es de vital importancia realizar pruebas toxicológicas para determinar los potenciales efectos nocivos del FC-122 en un sistema biológico. Lo cual, puede establecer también, la magnitud del daño en función de la exposición del organismo vivo en estudio (Teitelbaum, 2019).

En los estudios realizados anteriormente, el FC-122 se sintetizó a escala de miligramos a partir del ácido glicirretínico. En el presente trabajo, se reporta la síntesis a escala de gramos del mismo compuesto partiendo de la glicirricina (precursor del ácido glicirretínico). También se reporta la dosis letal oral aguda en un modelo murino, siguiendo el procedimiento N° 425 de la OECD.

## 2. Antecedentes

### 2.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad endocrino-metabólica caracterizada por presentar elevados niveles de glucosa en sangre o hiperglucemia, producida como consecuencia de una deficiente acción o secreción de la insulina (Soca et. al., 2012) de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) define a la insulina como una hormona que regula la glucosa en sangre y a la hiperglucemia, o aumento del nivel de glucosa en sangre como un efecto común de la diabetes no controlada que con el tiempo generará daño en la función e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos (OPS, 2023) llegando a causar complicaciones que amenazan la vida de los pacientes.

En el desarrollo de la DM, se producen distintos procesos patogénicos, en los que podemos encontrar la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con la consiguiente deficiencia de insulina, así como anormalidades que resultan en resistencia a la acción de la insulina. La base de las anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en dicha enfermedad es la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana, acción que resulta de una secreción inadecuada de insulina o de respuestas tisulares disminuidas a la insulina en uno o más puntos en las complejas vías de acción de la hormona. Un paciente diagnosticado con DM suele presentar deterioro de la secreción de insulina y una mala acción de la insulina (resistencia a la insulina) por lo que no queda claro qué anomalía es la causa principal de la hiperglucemia (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2012).

Existen diferentes tipos de diabetes, de los que se destacan la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) la cual se desarrolla en niños y adolescentes. Esta afecta a las células pancreáticas, lo que reduce o altera la producción de la insulina y suele ser propensa a complicaciones como la cetoacidosis (altos niveles de glucosa en sangre y en orina). Por otra parte, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es diagnosticada frecuentemente en personas obesas que presentan resistencia a la insulina (IR). La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa diagnosticada por primera vez durante el embarazo (Padhi et al., 2020)(Soca et. al., 2012). La DM2 la diabetes es el tipo más común, se estima que más del 95% de las personas con diabetes tienen DM2 afectando más principalmente a personas de edad media que sobrepasan los 40 años.

### 2.2 Diabetes mellitus tipo 2

Se conoce que tanto la secreción de insulina como la resistencia a esta han sido elementos importantes en la patogénesis de la DM2. Dentro de esta enfermedad se involucran ciertos mecanismos patogénicos primarios como (Moreno, 2013):

- La disminución progresiva en la función de las células de los islotes pancreáticos, dando como resultado una secreción reducida de insulina y una supresión inadecuada de la secreción de glucagón.
- La resistencia periférica a la insulina genera una disminución de la respuesta metabólica a esta.
- La resistencia de la insulina en el cerebro.
- Aumento de la lipólisis.

A medida que avanza la enfermedad, las células  $\beta$  cambian y la secreción de insulina no puede mantener la homeostasis de la glucosa, lo que produce hiperglucemia (Europe PMC, 2018). Los órganos involucrados en el desarrollo de la DM2 incluyen el páncreas (células  $\beta$  y células  $\alpha$ ), el hígado, el músculo esquelético, los riñones, el cerebro, el intestino delgado y el tejido adiposo (Galicía-García et al., 2020).

Los pacientes con DM2 se caracterizan mayoritariamente por tener un mayor porcentaje de grasa corporal, la cual se encuentra normalmente distribuida en la región abdominal, por lo que en el tejido

adiposo de los pacientes se promueve la resistencia a la insulina a través de varios mecanismos inflamatorios, incluido el aumento de la liberación de ácidos grasos libres (FFA), es así como un impulsor principal en la epidemia de DM2 es el aumento de la población con obesidad derivado a distintos factores como un estilo de vida sedentario y el consumo de dietas hipercalóricas (Chatterjee, et al., 2017).

Cuando se presentan incrementos sostenidos de glucosa en sangre, se producen diversas complicaciones, es por esto que, aunque la diabetes en su origen se considera como una enfermedad endocrina, sus principales manifestaciones son de una enfermedad metabólica. Los síntomas característicos son polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso sin causa aparente; es así como el diagnóstico se efectúa muchas veces de manera fortuita como consecuencia de un análisis ordinario de sangre u orina con resultados anormales. La más frecuente es la aterosclerosis de los vasos sanguíneos, y su localización puede ser miocárdica (infarto), cerebral (accidente cerebrovascular) y vascular periférica (riesgo de amputación de miembros inferiores). Las complicaciones crónicas de los pequeños vasos son principalmente la nefropatía (insuficiencia renal), retinopatía (pérdida de visión central) y neuropatía (pie diabético que se manifiesta por dolor o pérdida de sensibilidad y úlceras en la piel (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2012).

La prevalencia de la DM2, sus complicaciones específicas, así como la presencia de otras enfermedades que suelen acompañar a la DM2 hacen de esta enfermedad uno de los principales problemas sociales, económicos y de salud pública de la actualidad, por lo que se considera como un problema de salud mundial en expansión, estrechamente relacionado con la epidemia de obesidad.

### **2.3 Diabetes mellitus en el mundo**

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (IDF), en el 2021 aproximadamente 537 millones de personas fueron diagnosticadas con diabetes, y se espera que aumente a 784 millones para 2045. Los datos estadísticos sugieren que el número de personas con DM2 está aumentando en todos los países, siendo los países de bajos y medianos ingresos los más afectados, ya que albergan el 77% de la población diabética total. Dicha situación se ha visto afectada por la diabetes no diagnosticada, ya que esta afecta aproximadamente a 183 millones de personas en todo el mundo (IDF, 2021).

El rápido aumento de pacientes con DM2 es uno de los mayores problemas de salud pública en todo el mundo, la diabetes se ha convertido en un importante factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares en los países del sur de Asia, la India y Estados Unidos de Norteamérica, presentando en el 2021 los países con mayores casos de pacientes diagnosticados con DM, posicionándose China como el país con mayores cifras, como se muestra en Anexo 2 (Figura 2. 1. Estimación de pacientes con diabetes en el mundo en el 2021 según la IDF. Pacientes de 20 a 79 años de edad; Estados Unidos de América (EUA) con 32,215.3 millones de pacientes, India con 74,194.7 millones de pacientes y China con 140,869.6 millones de pacientes (IDF, 2021).) (Pandey et al., 2015). Se piensa que la India y China, han estado experimentando una rápida urbanización y un desarrollo económico lo que los ha llevado a una transición en los patrones de nutrición y un estilo de vida sedentario, dando a lugar a trastornos cardiometabólicos.

El gasto sanitario en DM representa el 43 % del total mundial, se estima que en la región NAC (Norte América y el Caribe, considerando a México dentro de esta región) alcanzará los 339 millones de dólares para el 2030 y los 347 millones de dólares para el 2045 (Moreno-Altamirano et al., 2014b).

### **2.4 Diabetes mellitus en México**

Dentro del continente Americano, México seguido de Estados Unidos y Brasil, tienen la mayor prevalencia de DM2. De hecho, nuestro país en el año 1995, ocupaba el noveno lugar con mayor número

de casos de diabetes y se espera que para el año 2030 ocupe el séptimo con casi 18 millones de pacientes con diabetes tipo 2 (Escobedo-De La Peña et al., 2011) lo que muestra el rápido avance de casos por esta enfermedad a nivel nacional. Durante el 2018, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, del total de la población mexicana mayor de 20 años, el 10.32% reportaron un diagnóstico médico previo de DM, siendo 13.22% (5.1 millones) mujeres y 7.75% (3.4 millones) hombres.

De acuerdo con los datos nacionales de mortalidad del año 2020, del total de fallecimientos, el 14% (151,019) corresponden a defunciones por DM, de estas, 52% (78,922) ocurrieron en hombres y 48% (72,094) en mujeres. Estadísticas más recientes mostraron que, en el 2021, el 13 % de las defunciones en México fueron por DM (140,729). Es así como desde el año 2000, la DM ha ocupado los primeros tres lugares como causa de muerte nacional de acuerdo con el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). Por otra parte, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), a pesar de la prevalencia de la hipertensión y obesidad, la DM pasó a ser la tercera causa de defunciones, superada por el COVID19 y enfermedades cardiovasculares, siendo el grupo de adultos mayores la de la mayor mortalidad por diabetes mellitus y de dicho grupo, las más afectadas son mujeres, como se muestra en el Anexo 2 (Figura 2. 2. Estadísticas de mortalidad. Distribución porcentual del total de muertes causadas por DM2 según grupo de edad en México, 2022 (INEGI, 2022).) (Moreno-Altamirano et al., 2014c) (INEGI, 2022).

Por otra parte, las estimaciones de costos por pacientes resultan variables ya que estas van desde 700 hasta 3,200 dólares anuales, lo que corresponde el 5 al 14% del gasto en salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones, inversión que de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, se relaciona directamente con la tasa de mortalidad por esta causa. Por estas razones, la DM2 en México representa un reto en cuanto a su prevención, detección y control, ya que al ser una enfermedad crónica-degenerativa, requiere atención y tratamiento permanente.

## **2.5 Tratamiento**

La alteración de la secreción de la insulina y la resistencia a esta son problemáticas centrales en la DM2, así como al menos otras seis anomalías fisiopatológicas, las cuales contribuyen a la desregulación del metabolismo de la glucosa. Estas múltiples alteraciones patogénicas presentes en la DM2 exigen el uso de múltiples agentes antidiabéticos, usados en la mayoría de los casos en combinación para mantener niveles de glucosa en sangre normales. Es por esto que el tratamiento no solo debe ser eficaz y seguro, sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes. Durante varios años, se han desarrollado varios medicamentos, pero la mayor necesidad es de agentes que mejoren la sensibilidad a la insulina, detengan la insuficiencia progresiva de las células  $\beta$  pancreáticas y que prevengan o reviertan las complicaciones microvasculares (DeFronzo, 2015).

Es por esto que, los tratamientos actuales para la DM2 y obesidad son el ejercicio y el control dietético para aumentar la secreción de insulina y mejorar la sensibilidad a la insulina. En la actualidad, se dispone de diferentes tipos de hipoglucemiantes orales como se muestra en el Anexo 1 (Tabla 1. 1. Tratamientos orales para diabetes mellitus tipo 2 (Hussain et al., 2019).) para el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 (Hussain et al., 2019); para este trabajo es importante resaltar dos de los tratamientos existentes; los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa y los inhibidores de PTP1B.

### **2.5.1 $\alpha$ -glucosidasa**

Los carbohidratos como mono, di y polisacáridos, representan el principal suministro de energía para el ser humano, sin embargo, solo ciertos monosacáridos como la glucosa y fructosa pueden absorberse fácilmente por el intestino delgado; otros componentes de los carbohidratos como el almidón y la sacarosa, tienen que ser descompuestos enzimáticamente en monosacáridos por las  $\alpha$ -glucosidasas antes

de que puedan ser absorbidos, dicha descomposición suele ocurrir en la parte superior del intestino delgado, por lo tanto, en consecuencia de la alta tasa de digestión en la parte superior del intestino delgado, el aumento posprandial de la glucosa en sangre es generalmente rápido y alto después de una carga de carbohidratos (AG, 2010).

Relacionando que que las  $\alpha$ -glucosidasa son las enzimas clave responsables del metabolismo de los carbohidratos, la inhibición de estas debería retrasar la digestión del almidón y la sacarosa y, por lo tanto, regular eventos como la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia. Es así como en 1960 se ha empezado a buscar inhibidores de las enzimas digestivas de carbohidratos, con el objetivo de optimizar farmacológicamente el principio terapéutico de retardar la absorción de carbohidratos (Puls et al., 1977).

### 2.5.1.1 Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa

Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (AGI) son fármacos antidiabéticos orales normalmente empleados para el tratamiento de la DM2, dichos inhibidores retrasan el proceso de absorción de carbohidratos en el tracto gastrointestinal, de tal forma que los carbohidratos no digeridos se sitúan hacia la parte distal del intestino delgado y el colon. Esta clase de fármacos ayudan a reducir la hiperglucemia posprandial (posterior a la ingesta de alimentos) ya que los AGI actúan como inhibidores competitivos de las enzimas en el intestino delgado ralentizando la digestión de carbohidratos (como el almidón), de modo que la glucosa proveniente de los alimentos ingresa al torrente sanguíneo de forma más lenta, reduciendo la hiperglucemia (Padhi et al., 2020).

El aumento máximo de la glucosa en sangre después de una comida usualmente se limita a valores de 30 a 50 mg/dL resultado del equilibrio entre la cantidad de carbohidratos que se absorben en el tracto gastrointestinal y la velocidad a la que son absorbidos por el tracto gastrointestinal, hígado y tejidos periféricos. Los factores que controlan este equilibrio son:

- La fuerza de propulsión de nutrientes a través del tracto gastrointestinal
- La cantidad y cinética de las enzimas digestivas
- La cantidad de insulina secretada
- La capacidad de respuesta del hígado y tejidos periféricos a la insulina secretada.

Aunque la respuesta secretora de insulina a los carbohidratos ingeridos está determinada por el aumento de la glucosa en sangre (Lebovitz, 1997).

La Voglibosa, Miglitol y la Acarbosa (obtenida de *Actinomyces utahensis*) son AGI utilizados para el tratamiento de la DM2 (Figura 1. Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa aprobados para su uso clínico), la acarbosa fue el primer AGI, utilizado como un agente competitivo para la enzima  $\alpha$ - glucosidasa. Sin embargo, los efectos secundarios y las largas rutas sintéticas para acceder a dichos AGI han aperturado la investigación hacia la síntesis de distintas moléculas heterocíclicas, las cuales presentan inhibición contra la enzima  $\alpha$ - glucosidasa, como se muestra en el Anexo 1 (Tabla 1. 2. Clasificación de inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (Dhameja & Gupta, 2019).).

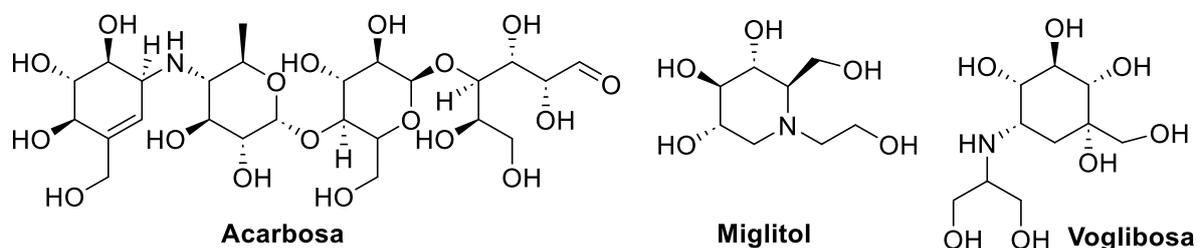


Figura 1. Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa aprobados para su uso clínico

## 2.5.2 Proteína Tirosina Fosfatasa 1B

Como se ha abordado en este trabajo, la DM2 y la obesidad se caracterizan por la resistencia a la hormona de insulina, posiblemente debido a la atenuación o disminución de la señalización de los receptores, es por esto que se espera que los agentes farmacológicos con características inhibitorias correspondientes a los reguladores negativos de las vías de señalización, potencien la acción de la insulina resultando beneficiosos para el tratamiento de la DM2 y la obesidad. Una gran cantidad de datos de estudios de inhibidores químicos y genéticos celulares, bioquímicos, humanos y de ratones han identificado a la proteína PTP1B como un importante regulador negativo de la señalización de insulina, así como se sugiere que la acción de la insulina puede mejorarse mediante la inhibición de PTP1B (Zhang & Lee, 2003).

Se ha especulado que algunas proteínas tirosina fosfatasas (PTP) específicas están involucradas en la desfosforilación, participando en la inactivación del receptor de insulina (RI) y la atenuación de la señal de la insulina, también se ha planteado la hipótesis de que el desequilibrio en la actividad enzimática entre el RI y estas PTP podría ser un factor que contribuya a la resistencia a la insulina observada en DM2 o en la diabetes no insulino dependiente (NIDDM). La inhibición de las PTP específicas para el RI resultaría beneficiosa en el tratamiento de estos padecimientos ya que daría como resultado el mantenimiento de un RI activado y provocando una prolongada señal de insulina (Kennedy & Ramachandran, 2000).

Dentro de la familia de las PTP podemos encontrar a la PTP1B, esta es una fosfatasa no receptora. Esta se purificó por primera vez de la placenta humana hace más de 25 años. La PTP1B, está codificado por el gen *PTPNI*, el cual produce una proteína de 435 aminoácidos con una secuencia hidrofóbica C-terminal que dirige a la PTP1B hacia el retículo endoplásmico. La PTP1B regula muchas vías de señalización, así como puede acceder a sustratos durante endocitosis, biosíntesis y por el movimiento de la red del retículo endoplásmico en regiones especializadas. Los estudios genéticos y bioquímicos establecen que la PTP1B desfosforila distintos receptores, incluido el RI. Es por esto, que PTP1B es un regulador metabólico establecido en mamíferos y una diana farmacológica para el tratamiento de la obesidad y la DM2 (Bakke & Haj, 2015).

### 2.5.2.1 Inhibidores de PTP1B

Los inhibidores de PTP1B poseen valores terapéuticos potenciales para el tratamiento contra la DM2 y la obesidad. Dado que la PTP hidroliza el residuo de tirosina fosforilada (p-Tyr), se han diseñado sustitutos de p-Tyr no hidrolizables como inhibidores de PTP dirigidos al sitio catalítico, como se muestra en el Anexo 1 (Tabla 1. 3. Clasificación de inhibidores de PTP1B de acuerdo a su naturaleza química (Jones, 2012).) donde los inhibidores se clasifican por su naturaleza química que imita el sustrato p-Tyr (Jones, 2012).

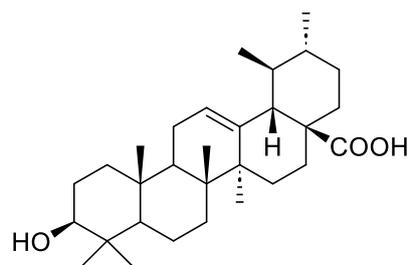
En relación a este trabajo surge el interés por los enfoques terapéuticos basados en productos naturales, ya que proporcionan una fuente atractiva en la búsqueda de nuevos tratamientos seguros, efectivos y relativamente económicos. Los productos naturales que contienen una gran diversidad estructural, han

sido las principales fuentes de agentes bioactivos, por lo se consideran fuentes importantes de nuevos fármacos con actividad inhibidora de PTP1B.

La berberina, un alcaloide de isoquinolina, se distribuye ampliamente en la naturaleza y se ha observado, que posee potentes propiedades antidiabéticas mediante la inhibición de PTP1B, así como la papaverina, un miembro de los alcaloides de isoquinolina (estructuralmente similar a la berberina) exhibe un potente efecto inhibidor contra PTP1B y reduce significativamente el nivel de glucosa en sangre en ayunas *in vivo* (Bustanji et al., 2009). Los 2-arilbenzofuranos, aislados de la corteza del tallo de *Erythrina addisoniae* y el ácido cinámico, aislado de la corteza de *Cinnamomum cassia*, ejercen una actividad inhibidora contra PTP1B. Por otra parte, los flavonoides son compuestos polifenólicos, identificados por poseer actividad inhibidora contra PTP1B. Se ha reportado, que diferentes tipos de flavonoides provenientes de plantas como: los aislados de *Broussonetia papyrifera*, *Glycyrrhiza inflata*, *Morus bombycis*, *Cyclocarya paliurus*, *Tetracera scandens*, *Pongamia pinnata*, entre otros poseen una potente actividad inhibitoria contra PTP1B. También se destacan los terpenos, los cuales son una clase grande y variada de compuestos orgánicos producidos por una amplia variedad de plantas, animales y organismos marinos, de este grupo de compuestos, se ha descubierto que *Acanthopanax koreanum*, *Siegesbeckia glabrescens*, *Cedrela odorata*, *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller y de una variedad de otras fuentes naturales presentan actividad inhibitoria significativa contra PTP1B. También, podemos encontrar otras clases de compuestos naturales, incluidos proteoglicanos, quinolonas, esteroides, compuestos con heteroátomos de nitrógeno o azufre, fenoles, etc., tienen una potente actividad inhibidora contra PTP1B (Tamrakar et al., 2014). El hecho de tener al alcance beneficios que brindan los productos naturales abre el panorama a encontrar compuestos prometedores para el tratamiento de distintas enfermedades, en este caso para el tratamiento de la DM2. Se ha demostrado que el ácido ursólico tiene un impacto beneficioso en la reducción de las concentraciones de glucosa en sangre, al igual que ciertos derivados del ácido ursólico actúan como inhibidores de PTP1B, mejoran la fosforilación de los receptores de insulina y estimulan la absorción de glucosa.

## 2.6 Ácido ursólico

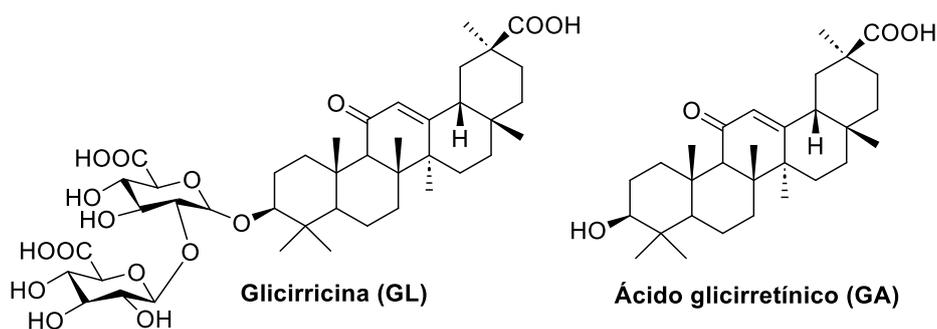
El ácido ursólico (AU) ( $3\beta$ -hidroxi-urs-12-en-28-oico) es un triterpenoide pentacíclico de tipo ursano natural (Figura 2. Estructura química del ácido ursólico), que se ha identificado como un potente inhibidor de PTP1B, el cual está presente en numerosas especies vegetales, este producto natural ha demostrado tener propiedades biológicas como efectos anticancerígenos, antiinflamatorios, antivirales, antimicrobianos, antidiabéticos y cardiovasculares. El AU se ha aislado de varias bayas, en particular de los arándanos (*Vaccinium macrocarpon*) y otras especies de *Vaccinium*, así como de la manzana (*Malus domestica*), hojas de tomillo (*Thymus vulgaris*), hojas de *Origanum vulgare*, hojas de romero (*Rosmarinus officinalis*), hojas y flores de espino (*Crataegus* spp.), hojas y flores de lavanda (*Lavandula angustifolia*), café (*Coffea arábica*), hojas de salvia (*Salvia officinalis*), entre otros. Se ha demostrado mediante estudios *in vitro* e *in vivo* que el AU inhibe los efectos de la  $\alpha$ -amilasa pancreática y también reduce los niveles de glucosa en sangre, este compuesto mostró efectos inhibitorios contra  $\alpha$ -glucosidasa ( $CI_{50} = 12.47$  nM) y glucógeno fosforilasa ( $CI_{50} = 9.0$   $\mu$ M), por otra parte, se demostró que el AU aumenta los niveles de glucógeno hepático y disminuye la concentración de glucosa en plasma por lo que se puede considerar como un agente anti obesidad e hipoglucemiante al reducir la producción endógena de glucosa y la absorción de glucosa, mejorar la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, mejorar la homeostasis de los lípidos. Otro beneficio del AU es que está ha demostrado un perfil de toxicidad muy bajo, protegiendo al hígado del daño oxidativo (Hussain et al., 2017)(Mlala et al., 2019)(Ácido Ursólico | Offarm, 2004)(De-La-cruz-martínez et al., 2021).



**Figura 2.** Estructura química del ácido ursólico

## 2.7 Ácido glicirretínico

El regaliz, la raíz seca y el rizoma de *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza inflata* o *Glycyrrhiza glabra* en la familia Fabaceae, es una medicina herbal tradicional que se utiliza ampliamente en diversas partes del mundo. La glicirricina (GL), es el principal componente bioactivo del regaliz. Se ha demostrado que el GL ejerce efectos terapéuticos sobre la DM2, ya que reduce los niveles de glucosa en sangre, disminuye los niveles de insulina sérica, mejora la sensibilidad a la insulina, mejora la tolerancia a la glucosa y la homeostasis y regula el metabolismo de los lípidos, al igual que el GL muestra efectos beneficiosos sobre las complicaciones diabéticas, como las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, la nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética (Tan et al., 2022). Por hidrólisis, el GL libera dos moléculas de ácido D -glucurónico y el ácido glicirretínico (GA)(Figura 3. Estructura química de la glicirricina y del ácido glicirretínico). La administración oral de 18 $\beta$ -GA (100 mg/kg) aumenta los niveles de insulina y reduce los niveles de glucosa en sangre. Recientemente se ha demostrado que GA reduce la síntesis de lípidos o la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además, ambos epímeros de GA (18 $\alpha$  y 18 $\beta$ ) se han identificado como inhibidores competitivos débiles de PTP1B. Se ha observado que GA puede cruzar la barrera hematoencefálica, propiedad esencial en el contexto de los inhibidores de PTP1B (De-La-cruz-martínez et al., 2021).

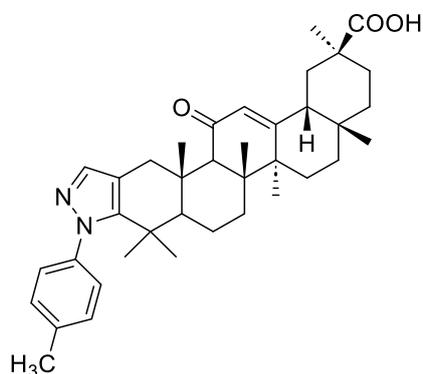


**Figura 3.** Estructura química de la glicirricina y del ácido glicirretínico

## 2.8 Compuesto FC-122

El ácido (18 $\beta$ )-2'-(4-metilfenil)-11-oxo-2'H-oleano-2,12-dieno-[3,2-c]pirazol-29-oico (clave interna FC-122) (Figura 4. Estructura química del FC-122), es un derivado semisintético del ácido glicirretínico recientemente reportado en el grupo de trabajo del Dr. Francisco Cortés Bénitez. Este compuesto, cuenta con un grupo *N*-(4-metilfenil)pirazol fusionado al anillo A del esqueleto triterpénico. El FC-122 tiene actividad dual sobre las enzimas PTP1B y  $\alpha$ -glucosidasa. Adicionalmente, esta actividad resulta de gran interés, ya que este triterpeno semisintético es más potente que el ácido ursólico contra la PTP1B (CI50 = 4.8 vs 5.6  $\mu$ M, respectivamente) y más potente que la acarbosa como inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa (Ki = 5.2 vs 26.8  $\mu$ M, respectivamente) (De-La-Cruz-Martínez et al., 2021; Francisco Cortés-Benítez et al. Patente en trámite, 2022).

El FC-122 sólo ha sido evaluado *in vitro* y al tener las propiedades farmacológicas antes mencionadas, es de nuestro interés realizar los estudios *in vivo* para determinar la eficacia y la toxicidad de este compuesto. Para ello es necesario primero preparar el FC-122 en cantidades suficientes para este tipo de estudios. En este sentido, el FC-122 se ha sintetizado en cantidades de miligramos a partir del ácido glicirretínico usando tres pasos de reacción con un rendimiento global del 17%. En el presente reporte, se pretende escalar el proceso de síntesis a gramos y además optimizar algunos pasos de reacción. También, se pretende usar la glicirricina en vez del ácido glicirretínico como materia prima, ya que es más accesible y barata.



**Figura 4.** Estructura química del FC-122

### **3. Hipótesis**

La síntesis del compuesto FC-122 será escalable, al igual que presentará una baja toxicidad oral en un modelo murino.

### **4. Justificación**

La diabetes es actualmente la tercera causa de mortalidad en México y su tendencia muestra un incremento progresivo. A finales del 2022, la Secretaría de Salud de México realizó un informe epidemiológico de diabetes mellitus donde se registraron más de 75, 500 defunciones por diabetes en el país, para una tasa de mortalidad de 73.6 en mujeres y de 63.4 en hombres, por cada 100, 000 habitantes. La Ciudad de México concentra 12% de las defunciones por diabetes en hombres en el país y su tasa de mortalidad ajustada por edad es la segunda más alta en el país, en las mujeres el 11% de las defunciones es por diabetes (Escobedo-De La Peña et al., 2011)(Secretaría de Salud, 2022).

Desde la génesis de la pandemia en China, varias comorbilidades se han relacionado con la mortalidad por COVID-19, siendo la diabetes una de las más frecuentes, con una prevalencia que varía entre el 7 y el 30%. Los casos fatales de COVID-19 están estrechamente relacionados con el desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la hiperinflamación. La diabetes se asocia con niveles basales reducidos de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), lo que puede llegar a causar una desprotección contra la lesión pulmonar en caso de infección. La obesidad también aumenta el riesgo de muerte en COVID-19, y junto con la diabetes, da como resultado una respuesta inmunitaria desregulada a las infecciones respiratorias (Bellido & Pérez, 2020)(La Peña et al., 2021).

Por otra parte, los costos de atención a dicha enfermedad en México superan los 300 millones de dólares al año y el comportamiento muestra un patrón ascendente para los próximos años, es por esto que sigue siendo muy imperativo y de gran importancia identificar y generar inhibidores duales de PTP1B y  $\alpha$ -glucosidasa potentes y específicos para el tratamiento de la diabetes y obesidad.

### **5. Objetivos**

#### **5.1 Objetivo general**

Llevar a cabo la síntesis del compuesto FC-122 a escala de gramos y evaluar su toxicidad oral aguda en un modelo murino.

#### **5.2 Objetivos específicos**

- Sintetizar 3 g de FC-122 a partir de la glicirricina.
- Caracterizar el compuesto obtenido mediante sus propiedades fisicoquímicas (punto de fusión y cromatografía en capa delgada) y espectrométricas (Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y Carbono 13).
- Evaluar la solubilidad del compuesto obtenido.
- Evaluar la toxicidad oral aguda de FC-122 en ratas hembra de la cepa Wistar.

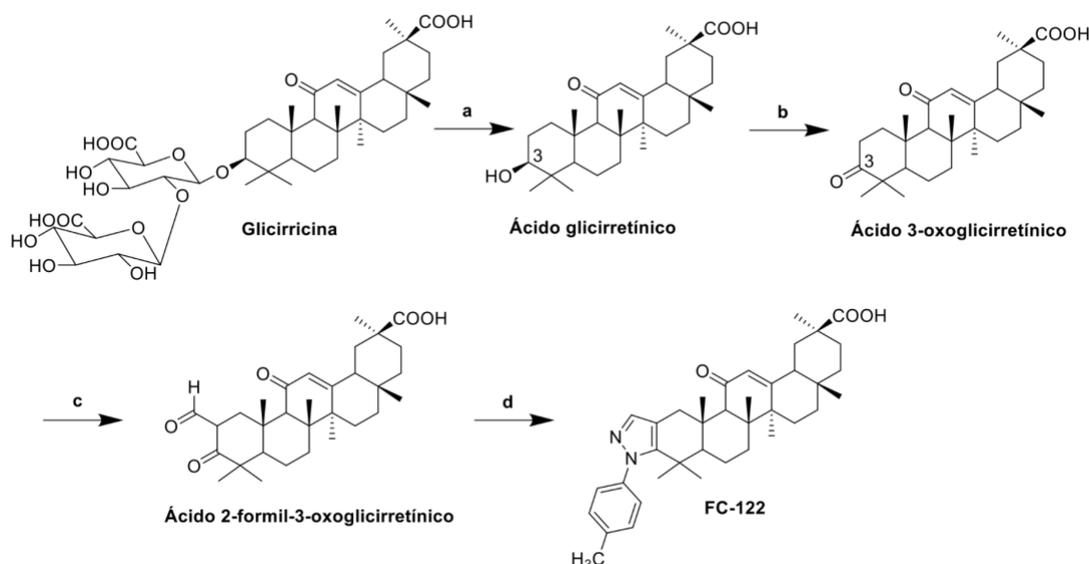
## 6. Material y métodos

### 6.1 Parte química

Todos los productos químicos y materiales de partida se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Toluca MEX, México y St. Louis, MO, EE. UU.). Las reacciones se monitorearon por TLC (cromatografía en capa fina) en placas de gel de sílice percolado 60 F254 de 0.2 mm (Sigma-Aldrich) y se visualizaron por irradiación con una lámpara UV.

#### 6.1.1 Síntesis

La síntesis del compuesto FC-122 se llevó a cabo de acuerdo con el Esquema 1. Reactivos y condiciones: a) HCl/H<sub>2</sub>O, reflujo, 100 °C, 18 h; b) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 0°C, 2h; c) THF, NaH, formiato de etilo, 0°C 18 h; d) clorhidrato de p-metilfenilhidrazina, EtOH, 70 °C, 4h.. Se partió de la glicirricina o GL como materia prima, la cual se hidrolizó en un medio ácido para obtener el ácido glicirretínico. Posteriormente, se llevó a cabo la oxidación del carbinol en la posición C3 de este triterpeno para obtener el ácido 3-oxoglicirretínico. Este intermediario se hizo reaccionar con formiato de etilo e hidruro de sodio en THF como disolvente para obtener el ácido 2-formil-3-oxoglicirretínico. Finalmente, este último se hizo reaccionar con el clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina en etanol como disolvente para obtener el producto de ciclación que tiene por clave FC-122.



**Esquema 1.** Reactivos y condiciones: a) HCl/H<sub>2</sub>O, reflujo, 100 °C, 18 h; b) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 0°C, 2h; c) THF, NaH, formiato de etilo, 0°C 18 h; d) clorhidrato de p-metilfenilhidrazina, EtOH, 70 °C, 4h.

#### 6.1.2 Caracterización

Se obtuvo el punto de fusión del compuesto mediante el equipo BUCHI modelo M-565.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C se determinaron con espectrómetros Agilent DD2 (Agilent, Santa Clara, CA, USA) y Bruker Ascend (Bruker, Billerica, MA, USA), a una frecuencia de 600 MHz para <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón, en relación con el tetrametilsilano (Me<sub>4</sub>Si, δ = 0). La muestra se analizó utilizando dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub> como disolvente.

### 6.1.3 Pruebas de solubilidad

Al compuesto FC-122, se le realizaron pruebas de solubilidad con la finalidad de encontrar un vehículo adecuado para la administración oral en ratas. Dicha prueba, se llevó a cabo a baja escala, contemplando que el compuesto es hidrofóbico se planteó la utilización de Tween 80, DMSO, aceite de girasol, entre otros, como se muestra en la Tabla 3. Pruebas de solubilidad..

## 6.2 Parte biológica

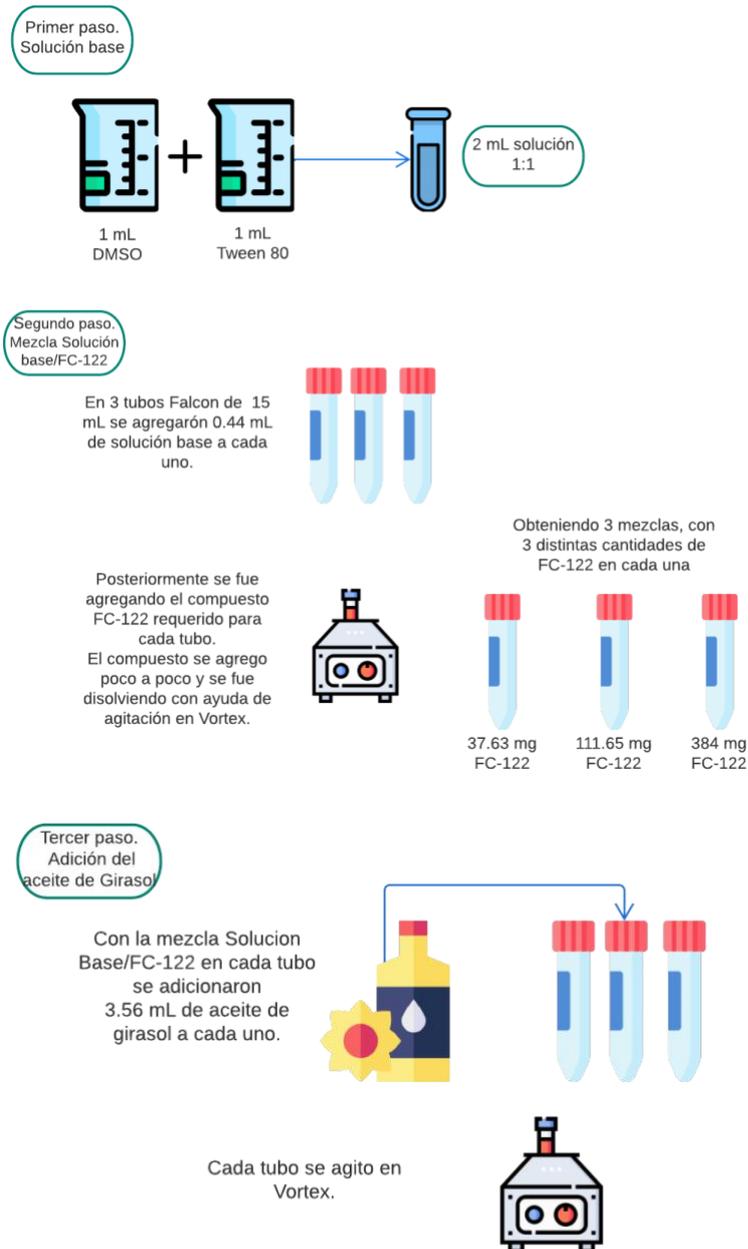
Los estudios se llevaron a cabo en el laboratorio de Investigación en Bioquímica Aplicada, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, bajo la supervisión del Dr. Samuel Álvarez Almazan y el Dr. Feliciano Tamay Cach.

Para este estudio, se contemplaron 5 ratas hembra (peso:  $220 \pm 10$  g; edad: 8 a 12 semanas) de la cepa Wistar, donde 3 ratas fueron evaluadas y las 2 restantes se contemplaron de apoyo. Las ratas fueron mantenidas en cajas de prolipropileno y controladas a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C en ciclos de 12 h de luz/oscuridad y provistas de agua y comida.

El estudio se basó en la Guía número 425 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD). Se administraron 3 ratas, distribuidas al azar, donde se realizó el pesaje correspondiente y los cálculos de dosis para cada pesaje. Se preparó la solución compuesto/vehículo como se muestra en el Diagrama 1. Preparación compuesto/vehículo. Posterior a la obtención de los cálculos de la cantidad de compuesto FC-122 a emplear, se realizó la preparación del vehículo como se muestra en el diagrama, el cual consistió en 3 pasos; la preparación de la solución base, la mezcla de solución base con el compuesto y por último la adición del aceite de Girasol. de acuerdo a la guía las de mayor peso se administraron primero, empezando con una dosis oral de 175 mg/Kg del compuesto FC-122 para la primera rata, 550 mg/Kg del compuesto FC-122 para la segunda rata, 2000 mg/Kg del compuesto FC-122 para la tercera rata (Figura 5. Administración de FC-122 vía oral. 2 horas antes de la administración se les retiró el alimento y agua. La administración fue vía oral con ayuda de una cánula). Posterior a la administración, las ratas se observaron cada 30 min durante las primeras 24 horas y diariamente por 14 días.



**Figura 5.** Administración de FC-122 vía oral. 2 horas antes de la administración se les retiró el alimento y agua. La administración fue vía oral con ayuda de una cánula



**Diagrama 1.** Preparación compuesto/vehículo. Posterior a la obtención de los cálculos de la cantidad de compuesto FC-122 a emplear, se realizó la preparación del vehículo como se muestra en el diagrama, el cual consistió en 3 pasos; la preparación de la solución base, la mezcla de solución base con el compuesto y por último la adición del aceite de Girasol.

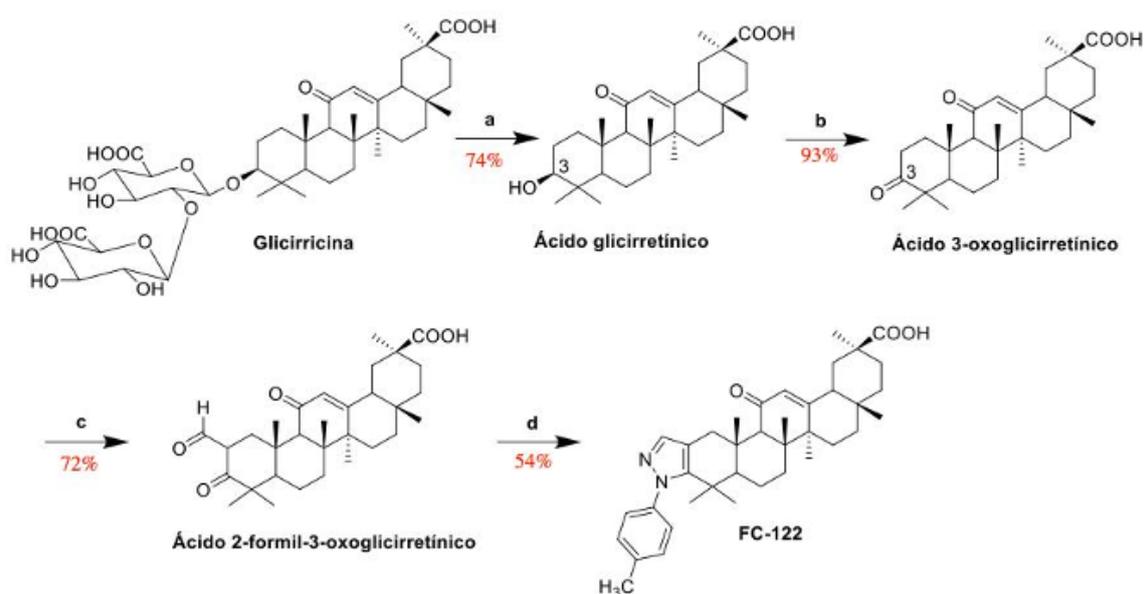


## 7. Análisis de resultados

### 7.1 Parte química

#### 7.1.1 Síntesis

La obtención del compuesto FC-122, se realizó de acuerdo a la metodología descrita en el Esquema 2. Reactivos, condiciones y rendimientos: a) HCl/H<sub>2</sub>O, reflujo, 100 °C, 18 h; b) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 0°C, 2 h; c) THF, NaH, formiato de etilo, 0°C 18 h; d) clorhidrato de p-metilfenilhidrazina, EtOH, 70 °C, 4 h., en donde, a partir de 4.9 g de glicirricina se obtuvo el ácido glicirretínico, este intermediario se obtuvo con un rendimiento del 74%. Posteriormente, la oxidación del ácido glicirretínico a ácido 3-oxoglicirretínico, obteniendo un rendimiento del 93%. Mediante una condensación de Claisen a partir del ácido 3-oxoglicirretínico, se obtuvo el ácido 2-formil-3-oxoglicirretínico con un rendimiento del 72%. A diferencia de lo reportado por De-La-Cruz-Martínez, estos dos últimos pasos de reacción fueron obtenidos en mejores rendimientos y menores tiempos de reacción al sustituir la acetona y el dioxano como disolventes (para la oxidación de Jones y la condensación de Claisen, respectivamente) por el THF. Finalmente, se realizó una ciclación a partir del ácido 2-formil-3-oxoglicirretínico para obtener 2.8 g (54%) del compuesto FC-122. El rendimiento global fue del 27%, el cual es superior al reportado anteriormente (17%) a pesar de que en el presente reporte se utilizó un paso de reacción más (la hidrólisis de la glicirricina). Por esta razón, se puede decir que se mejoró el proceso de síntesis del FC-122.



**Esquema 2.** Reactivos, condiciones y rendimientos: a) HCl/H<sub>2</sub>O, reflujo, 100 °C, 18 h; b) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF, 0°C, 2 h; c) THF, NaH, formiato de etilo, 0°C 18 h; d) clorhidrato de p-metilfenilhidrazina, EtOH, 70 °C, 4 h.

## 7.1.2 Caracterización

Tabla 1. Resultados de punto de fusión, factor de retención Rf y apariencia física de FC-122.

Punto de fusión	Rf (Sistema Hexano:Acetato de etilo 1:1)	Apariencia física
235.7 °C	0.47	Sólido, color crema.

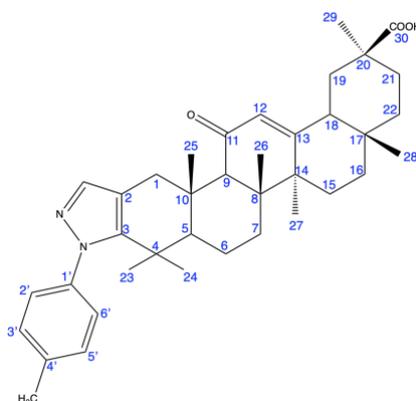


Figura 6. Numeración asignada para señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para FC-122

Tabla 2. Desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ) para FC-122.

Número de H/C	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm)
1	3.57 y 3.55	34.22
2	-	113.39
3	-	139.69
4	-	31.56
5	1.42	53.47
6	1.68 y 1.4	17.82
7	1.69 y 1.3	31.27
8	-	44.63
9	2.39	59.55
10	-	22.31
11	-	198.56
12	5.5	127.41
13	-	170.08
14	-	43.06

15	1.51 y 1.05	26.16
16	1.27 y 1.00	26.16
17	-	29.13
18	2.10	48.06
19	1.80 y 1.40	40.76
20	-	43.04
21	1.99 y 1.71	28.44
22	1.11 y 1.35	37.5
23	1.38	27.79
24	1.38	27.79
25	0.96	20.23
26	0.86	15.39
27	1.3	22.84
28	0.78	25.81
29	1.24	17.89
30	-	177.63
1'	-	138.43
2'	7.24	128.78
3'	7.23	128.91
4'	-	137.47
5'	7.23	128.91
6'	7.24	128.78
<b>Ph-CH<sub>3</sub></b>	2.58	20.23
<b>Pirazol-CH</b>	7.28	144.95
<b>COOH</b>	12.22	-

### 7.1.3 Pruebas de solubilidad

Se realizaron distintas pruebas de solubilidad, en donde, se añadieron 2 mg del compuesto en el disolvente y posteriormente se agitaba en vortex, de esta manera se pudo observar la solubilidad ocupando la menor cantidad posible del compuesto FC-122, en los casos donde hay mayor cantidad de compuesto añadido se realizó el mismo procedimiento, cada 2 mg se aplicaba agitación hasta que el

compuesto ya no se disolvía en el medio. En total se obtuvieron 18 mezclas distintas (Tabla 3. Pruebas de solubilidad.), resultando la mezcla 17 y 18 óptimas para el experimento.

**Tabla 3.** Pruebas de solubilidad.

Número de mezcla	Mezcla	Volumen (µL)	FC-122 (mg)	Eficacia
1	Tween 80	500	2.2	x
2	Aceite de girasol	500	2.6	x
3	Glicerol	500	2.7	x
4	Tween 80 (10%)	500	2.5	x
5	DMSO	650	39.3	✓
6	DMSO (10%)	500	2.4	x
7	DMSO (5%)	500	2.7	x
8	DMSO:Tween 80 Proporción 1:1	1300	39.3	✓
9	Agua destilada	500	2.2	x
10	SSF (solución salina fisiológica)	500	2	x
11	SSF:Tween 80 Proporción 9:1	500	4.7	x
12	Tween 80 (5%)	500	2.1	x
13	DMSO (10%):SSF Proporción 1:9	500	2.7	x
14	Tween 80:SSF Proporción 1:9	500	2.6	x
15	Aceite de girasol:SSF Proporción 1:1	500	2.2	x
16	DMSO (10%):Aceite de girasol Proporción 1:1	500	2.3	x
17	DMSO:Tween 80 Proporción 1:1	1300	95	✓✓
18	Mezcla #17 + Aceite de girasol	Volumen añadido de aceite de girasol: 800 µL	Ya no se agregó más compuesto a la mezcla	✓✓✓

La mezcla de disolventes en la que se presentó una mejor solubilidad del FC-122 fue la #17 (DMSO:Tween 80 en una proporción 1:1), por las propiedades de dichos componentes no resultaba

recomendable su utilización, ya que el DMSO es nocivo y su toxicidad es especialmente importante en individuos con peso menor a 20 Kg, por lo que disolvió la mezcla poco a poco (100 µL) en aceite de girasol, hasta observar que el compuesto precipitaba. El volumen total de aceite de girasol añadido fue de 800 µL, observando estos resultados, la mezcla #18 fue seleccionada como el vehículo óptimo para las pruebas.

## 7.2 Parte biológica

La administración del compuesto FC-122 se hizo en un volumen de 2100 µL de una mezcla DMSO:Tween 80: Aceite de girasol en una proporción 3:3:4.

Se administraron a 3 ratas hembra las siguientes dosis: 384 mg (2000 mg/Kg), 116.6 mg (550 mg/Kg) y 44.97 mg (175 mg/Kg). Como se observa en la Tabla 4. Observaciones post-administración., después de la administración del compuesto FC-122, las ratas presentaron somnolencia dentro de los primeros días y solo se presentó diarrea leve a las dosis de 2000 y 550 mg/Kg. Posterior al tercer día, ninguna presentó anomalías y su comportamiento fue normal.

**Tabla 4.** Observaciones post-administración.

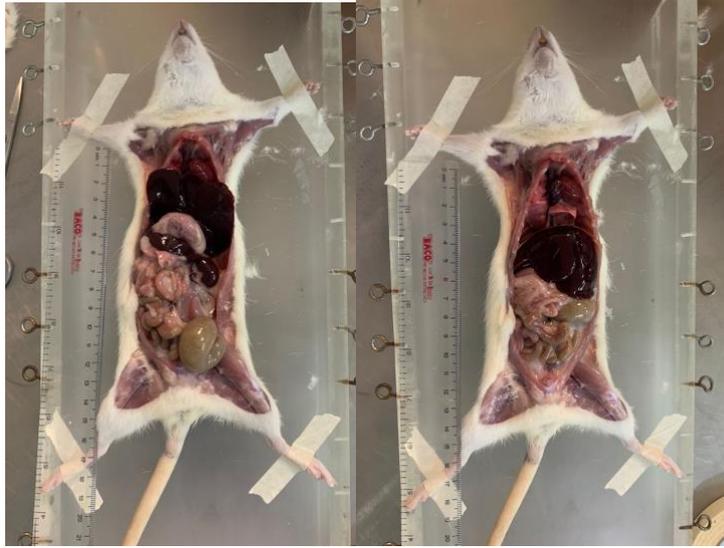
<b>Día</b>	<b>Rata 1 Dosis: 2000 mg/Kg</b>	<b>Rata 2 Dosis: 550 mg/Kg</b>	<b>Rata 3 Dosis: 175 mg/Kg</b>
<b>1 (primeros 30 min)</b>	Aturdida	Aturdida	Aturdida
<b>2-3</b>	Somnolencia Diarrea leve	Somnolencia Diarrea leve	Somnolencia
<b>4-13</b>	Sin anomalías Comportamiento normal	Sin anomalías Comportamiento normal	Sin anomalías Comportamiento normal
<b>14</b>	Día de eutanasia	Día de eutanasia	Día de eutanasia

### 7.2.2 Eutanasia y necropsia de ratas

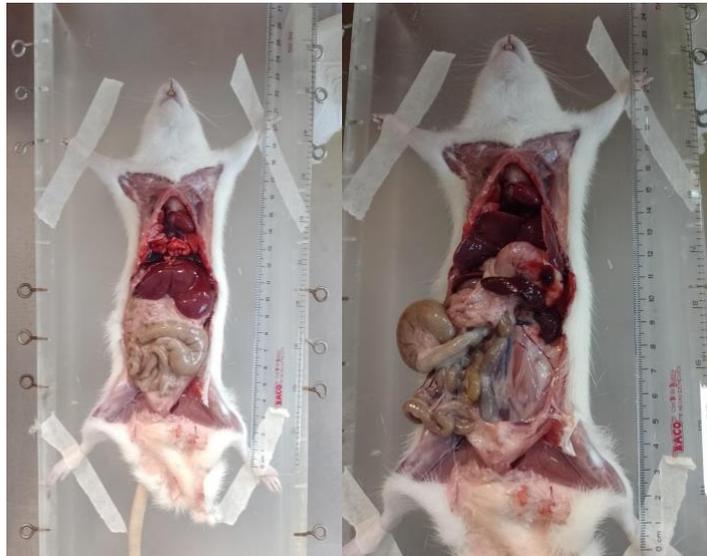
Las ratas se sacrificaron con éter. Al observar que las ratas ya no tenían signos vitales se procedió a realizar la necropsia. En los modelos sacrificados no se observaron hemorragias, ni inflamaciones, ni obstrucciones. Como se puede observar en la Figura 7. Necropsia de la Rata 1 (Dosis = 2000 mg/Kg) y Figura 8. Necropsia de la Rata 3 (Dosis = 175 mg/Kg) todos los órganos presentaban anatomía y color normal, sin daño alguno. Durante el procedimiento se dañó una arteria en la rata administrada con una dosis de 175 mg/Kg.

**Tabla 5.** Eutanasia y necropsia de ratas.

	<b>Rata 1</b>	<b>Rata 3</b>
<b>Dosis</b>	384 mg (2000 mg/Kg)	44.97 (175 mg/Kg)
<b>Día de administración</b>	16 de agosto 2022	22 de agosto 2022
<b>Día de necropsia</b>	30 de agosto 2022	05 de septiembre 2022



**Figura 7.** Necropsia de la Rata 1 (Dosis = 2000 mg/Kg)



**Figura 8.** Necropsia de la Rata 3 (Dosis = 175 mg/Kg)

## **8. Conclusiones**

Se llevó a cabo el escalamiento a gramos del compuesto FC-122, obteniéndose 2.8 g a partir de la glicirricina. Aunque no se obtuvieron los 3 g, la cantidad sintetizada fue suficiente para los ensayos biológicos. Por otro lado, se pudo determinar la toxicidad oral aguda del FC-122 en un modelo murino, en donde se observó que el compuesto en estudio presenta una dosis letal mayor a 2000 mg/kg. Adicionalmente, después de realizar la necropsia de los animales en estudio, se pudo observar que no presentaron daño alguno en órganos, por lo que se puede deducir que el compuesto FC-122 es seguro a las dosis evaluadas.

## Referencias

1. *Ácido ursólico* | *Offarm*. (2004, November 1). <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-acido-ursolico-13069619>
2. AG, H. B. B. (2010). Pharmacology of  $\alpha$ -glucosidase inhibition. *European Journal of Clinical Investigation*, 24(S3), 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb02249.x>
3. Almaguer Herrera, A., Miguel Soca, P., Reynaldo Será, C., Mariño Soler, A., & Oliveros Guerra, R. (2012). Actualización sobre diabetes mellitus. *Correo Científico Médico*, 16(2). Recuperado de <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/507>
4. Bakke, J., & Haj, F. G. (2015). Protein-tyrosine phosphatase 1B substrates and metabolic regulation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 37, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.09.020>
5. Bellido, V., & Pérez, A. (2020). Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*, 67(6), 355–356. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.001>
6. Boada, C. C., & Martínez-Moreno, J. M. (2013). Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. *Nutricion hospitalaria*, 28(2), 78-87.
7. Bustanji, Y., Taha, M. O., Al-masri, I. M., & Mohammad, M. K. (2009). Docking Simulations and in Vitro Assay Unveil Potent Inhibitory Action of Papaverine against Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(4), 640–645. <https://doi.org/10.1248/bpb.32.640>
8. Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239–2251. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30058-2)
9. DeFronzo, R., Ferrannini, E., Groop, L. *et al.* Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15019 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
10. De-La-cruz-martínez, L., Duran-Becerra, C., González-Andrade, M., Páez-Franco, J. C., Germán-Acacio, J. M., Espinosa-Chávez, J., Torres-Valencia, J. M., Pérez-Villanueva, J., Palacios-Espinosa, J. F., Soria-Arteche, O., & Cortés-Benítez, F. (2021). Indole-and pyrazole-glycyrhretinic acid derivatives as ptp1b inhibitors: Synthesis, in vitro and in silico studies. *Molecules*, 26(14). <https://doi.org/10.3390/molecules26144375>
11. Dhameja, M., & Gupta, P. (2019). Synthetic heterocyclic candidates as promising  $\alpha$ -glucosidase inhibitors: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 176, 343–377. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.025>
12. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. (2012, December 10). American Diabetes Association. [https://diabetesjournals.org/care/article/36/Supplement\\_1/S67/27252/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus](https://diabetesjournals.org/care/article/36/Supplement_1/S67/27252/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus)
13. Eleftheriou, P., Geronikaki, A., & Petrou, A. (2019). PTP1b Inhibition, A Promising Approach for the Treatment of Diabetes Type II. *Current topics in medicinal chemistry*, 19(4), 246–263. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190201152153>
14. Escobedo-De La Peña, J., Buitrón-Granados, L. V., Ramírez-Martínez, J. C., Chavira-Mejía, R., Schargrodsky, H., & Champagne, B. M. (2019). Diabetes en México. Estudio CARMELA. *Cirugia y Cirujanos*, 79(5), 424–431.
15. Europe PMC. (2018, July 19). *Europe PMC*. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk513253>
16. Federación Internacional de Diabetes (IDF), Atlas de Diabetes, 10a. edición, 2021. Consultado el 29 de diciembre 2022. <https://diabetesatlas.org/data/en/indicators/1/>
17. Galicia-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
18. Hussain, H., Green, I. R., Abbas, G., Adekenov, S. M., Hussain, W., & Ali, I. (2019). Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors as potential anti-diabetes agents: patent review (2015-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29(9), 689–702. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1655542>
19. Hussain, H., Green, I. R., Ali, I., Khan, I. A., Ali, Z., Al-Sadi, A. M., & Ahmed, I. (2017). Ursolic acid derivatives for pharmaceutical use: a patent review (2012-2016). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 27(9), 1061–1072. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1344219>
20. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Diabetes, publicado 10 de noviembre del 2022. Consultado 04 enero del 2023. <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7746>

21. Jones, R. M. (2012). *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*. Royal Society of Chemistry.
22. Kennedy, B. P., & Ramachandran, C. (2000). Protein tyrosine phosphatase-1B in diabetes. *Biochemical Pharmacology*, 60(7), 877–883. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(00\)00305-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00305-1)
23. La Peña, J. E., Rascón-Pacheco, R. A., De Jesús Ascencio-Montiel, I., González-Figueroa, E., Fernández-Gárate, J. E., Medina-Gómez, O. S., Borja-Bustamante, P., Santillán-Oropeza, J. A., & Borja-Aburto, V. H. (2021). Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients with COVID-19 in Mexico. *Archives of Medical Research*, 52(4), 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.12.002>
24. Lebovitz, H. E. (1997). ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITORS. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 26(3), 539–551. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70266-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70266-8)
25. Mlala, S., Oyedeji, A. O., Gondwe, M., & Oyedeji, O. O. (2019). Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. *Molecules*, 24(15), 2751. <https://doi.org/10.3390/molecules24152751>
26. Moreno-Altamirano, L., García-García, J., Soto-Estrada, G., Capraro, S., & Limón-Cruz, D. (2014b). Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. *Revista Médica Del Hospital General De México*, 77(3), 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2014.07.002>
27. Padhi, S., Nayak, A. K., & Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
28. Pandey, A., Chawla, S., & Guchhait, P. (2015). Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB life*, 67(7), 506–513. <https://doi.org/10.1002/iub.1396>
29. Puls, W., Keup, U., Krause, H. P., Thomas, G., & Hoffmeister, F. (1977). Glucosidase inhibition. *Naturwissenschaften*, 64(10), 536–537. <https://doi.org/10.1007/bf00483562>
30. Sharma, B., Xie, L., Yang, F., Wang, W., Zhou, Q., Xiang, M., Zhou, S., Lv, W., Jia, Y., Pokhrel, L., Shen, J., Xiao, Q., Gao, L., & Deng, W. (2020). Recent advance on PTP1B inhibitors and their biomedical applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 199, 112376. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112376>
31. Secretaría de Salud. Informe Trimestral de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria Diabetes Mellitus Tipo 2. Corte al 09 de enero del 2023. Consultado el 28 de febrero del 2023. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/802702/Informe\\_SVEHDMT2\\_Corte4T2022-.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/802702/Informe_SVEHDMT2_Corte4T2022-.pdf)
32. Sen, S., Roy, M., & Chakraborti, A. S. (2011). Ameliorative effects of glycyrrhizin on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(2), 287–296. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01217.x>
33. Tamrakar, A. K., Maurya, C. K., & Rai, A. K. (2014). PTP1B inhibitors for type 2 diabetes treatment: a patent review (2011 – 2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24(10), 1101–1115. <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.947268>
34. Tan, D., Tseng, H. H. L., Zhong, Z., Wang, S., Vong, C. T., & Wang, Y. (2022). Glycyrrhizic Acid and Its Derivatives: Promising Candidates for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 10988. <https://doi.org/10.3390/ijms231910988>
35. Teitelbaum D.T. (2019). Introducción a la toxicología. Katzung B.G.(Ed.), Farmacología básica y clínica, 14e. McGraw Hill.
36. Van Gelderen, C., Bijlsma, J., Van Dokkum, W., & Savelkoul, T. (2000). Glycyrrhizic acid: the assessment of a no effect level. *Human & Experimental Toxicology*, 19(8), 434–439. <https://doi.org/10.1191/096032700682694251>
37. Zhang, Z. Y., & Lee, S. Y. (2003). PTP1B inhibitors as potential therapeutics in the treatment of Type 2 diabetes and obesity. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 12(2), 223–233. <https://doi.org/10.1517/13543784.12.2.223>

## Anexos

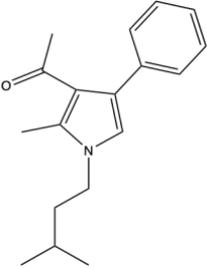
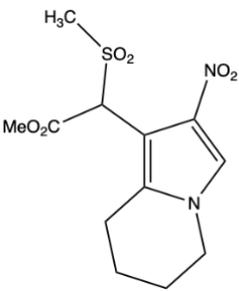
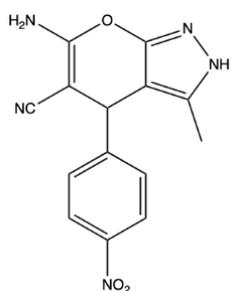
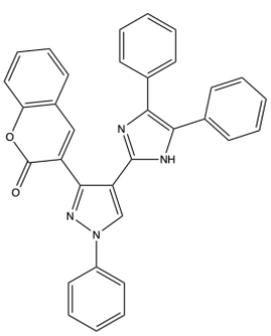
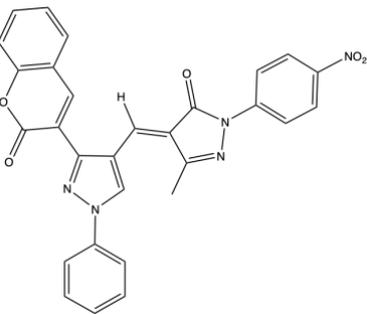
### Anexo 1. Tablas

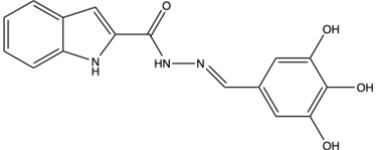
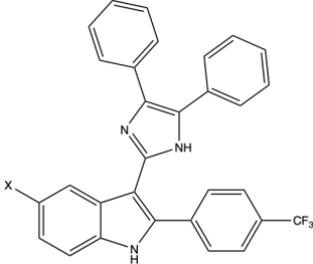
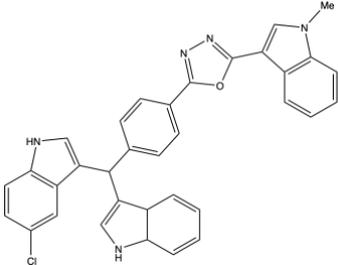
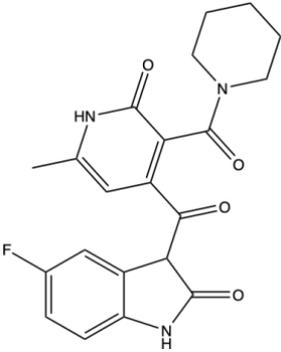
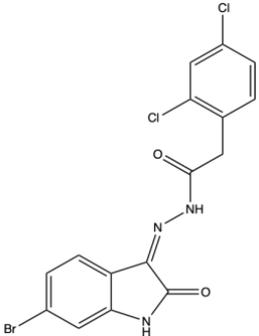
**Tabla 1. 1.** Tratamientos orales para diabetes mellitus tipo 2 (Hussain et al., 2019).

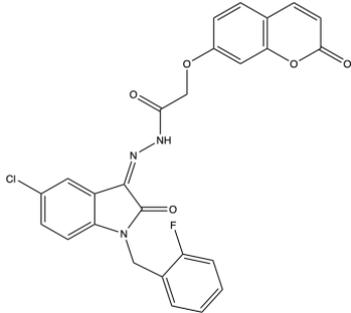
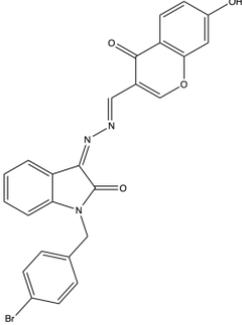
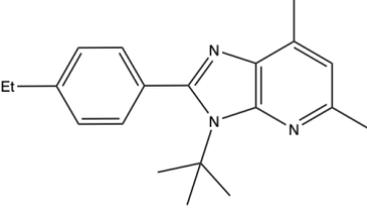
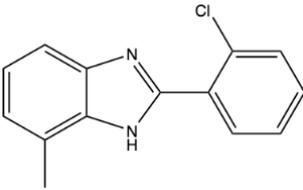
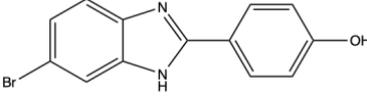
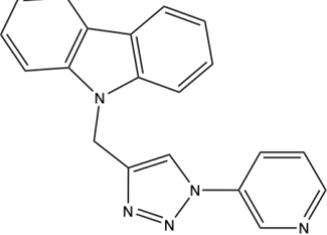
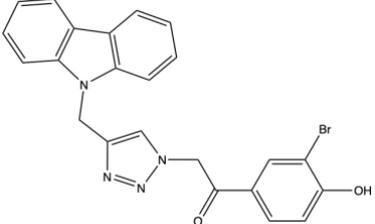
CLASIFICACIÓN	MEDICAMENTOS	ACCIÓN	VENTAJAS	EFECTOS SECUNDARIOS
<b>Meglitinidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Nateglinida</li> <li>▪Repaglinida</li> </ul>	Estimula la liberación de insulina	Actúa rápidamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Hipoglucemia</li> <li>▪Aumento de peso</li> <li>▪Náuseas o vómitos al interactuar con el alcohol.</li> </ul>
<b>Sulfonilureas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Glipizida (Glucotrol)</li> <li>▪Glimepirida (Amaryl)</li> <li>▪Gliburida (DiaBeta)</li> </ul>	Estimula la liberación de insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Bajo costo</li> <li>▪Eficaz para reducir el nivel de azúcar en la sangre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Hipoglucemia</li> <li>▪Aumento de peso</li> <li>▪Erupción cutánea</li> </ul>
<b>Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Saxagliptina (Onglyza)</li> <li>▪Sitagliptina (Januvia)</li> <li>▪Linagliptina (Tradjenta)</li> <li>▪Alogliptina (Nesina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Estimula la liberación de insulina cuando la glucosa en sangre aumenta</li> <li>▪Inhibe la liberación de glucosa del hígado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪No causa aumento de peso</li> <li>▪No causa hipoglucemia (a menos que se combine con insulina o una sulfonilurea)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Infección de las vías respiratorias superiores</li> <li>▪Dolor de garganta</li> <li>▪Dolor de cabeza</li> </ul>
<b>Biguanidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Metformina (Glumetza, Riomet, Fortamet)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Inhibe la liberación de glucosa del hígado</li> <li>▪Mejora la sensibilidad a la insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Muy eficaz</li> <li>▪Puede promover una pérdida de peso leve</li> <li>▪Bajo costo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Náuseas</li> <li>▪Diarrea</li> <li>▪En muy raras ocasiones, la acumulación dañina de ácido láctico (acidosis láctica) cuando se usa en personas con insuficiencia renal o hepática</li> </ul>

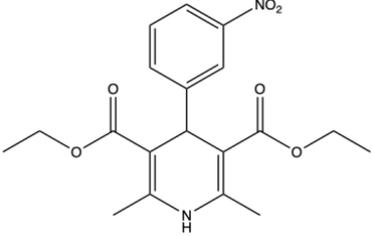
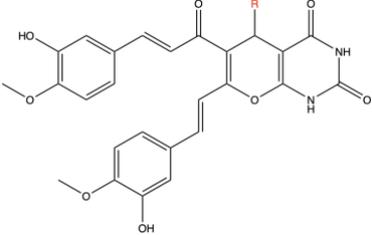
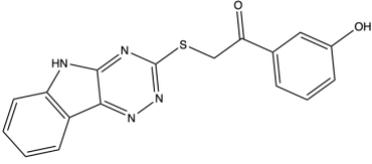
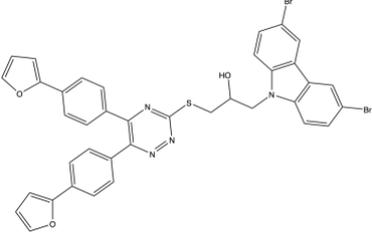
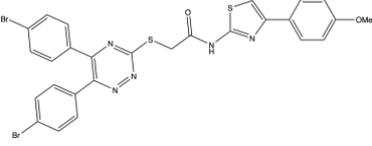
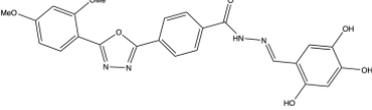
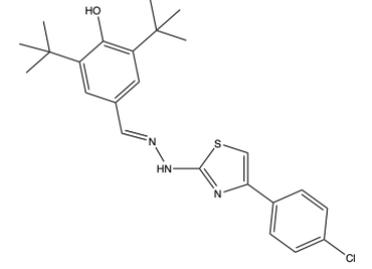
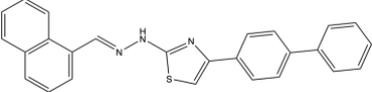
<b>Tiazolidinedionas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Rosiglitazona (Avandia)</li> <li>▪Pioglitazona (Actos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Mejora la sensibilidad a la insulina</li> <li>▪Inhibe la liberación de glucosa del hígado</li> </ul>	<p>Puede aumentar ligeramente las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Aumento de peso</li> <li>▪Insuficiencia cardíaca</li> <li>▪Ataque cardíaco</li> <li>▪Posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona</li> </ul>
<b>Inhibidores de la <math>\alpha</math>-glucosidasa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Acarbosa</li> <li>▪Miglitol (Glyset)</li> </ul>	<p>Desacelera la descomposición de los almidones y algunos azúcares</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪No causa aumento de peso</li> <li>▪No causa hipoglucemia (a menos que se combine con insulina o una sulfonilurea)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Dolor estomacal</li> <li>▪Gases</li> <li>▪Diarrea</li> </ul>
<b>Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Canagliflozin (Invokana)</li> <li>▪Dapagliflozina (Farxiga)</li> <li>▪Empagliflozina (Jardiance)</li> </ul>	<p>Evita que la glucosa sea reabsorbida por los riñones</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Puede ocasionar pérdida de peso</li> <li>▪Puede reducir la presión arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Infecciones de las vías urinarias</li> <li>▪Candidiasis vaginal</li> <li>▪Infección genital grave y poco común</li> </ul>
<b>Secuestradores de ácido biliar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Colesevelam (Welchol)</li> </ul>	<p>Reduce el colesterol y tienen un efecto muy leve en la reducción de la glucosa en sangre cuando se usa en combinación con otros medicamentos para la diabetes</p>	<p>Seguro para personas con problemas hepáticos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Gases</li> <li>▪Estreñimiento</li> <li>▪Indigestión</li> </ul>

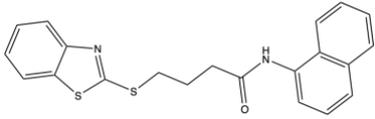
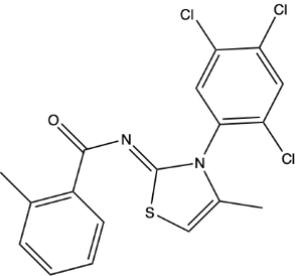
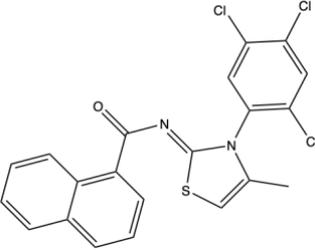
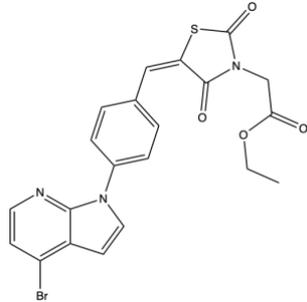
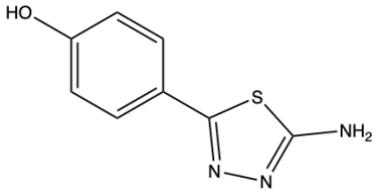
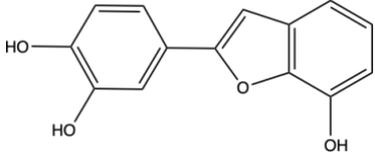
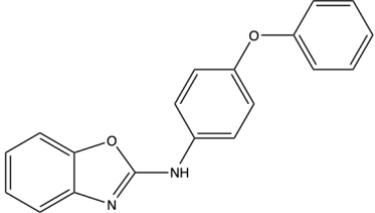
**Tabla 1. 2.** Clasificación de inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (Dhameja & Gupta, 2019).

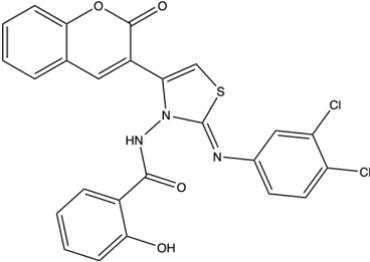
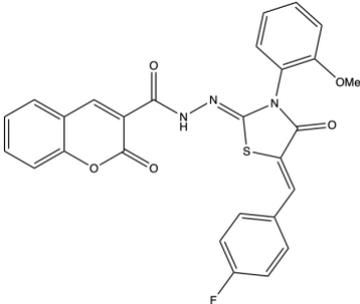
CLASIFICACIÓN	COMPUESTO	CARACTERÍSTICAS
Derivados e híbridos de pirrol		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 0.77 <math>\mu</math>M</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 8 <math>\mu</math>M</li> <li>•Potencial veinticinco veces mayor que el compuesto de referencia (1-desoxinojirimicina).</li> <li>•Inhibidor reversible.</li> <li>•Se demostró con análisis de acoplamiento que este derivado formaba las mismas interacciones que la 1-desoxinojirimicina.</li> </ul>
Derivados e híbridos de pirazol		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Derivado de dihidropirano [2,3-c] pirazol</li> <li>•<math>CI_{50}</math>= 54 <math>\mu</math>M</li> <li>•Inhibidor no competitivo</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 2.7 <math>\mu</math>M</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 2.1 <math>\mu</math>M</li> <li>•Derivado con cumarinil y nitro pirazolona</li> <li>•Energía de enlace de -9.8 kJ/ mol</li> <li>•Inhibidor competitivo</li> </ul>

<p><b>Derivados e híbridos de indol</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 2.3 <math>\mu</math>M</li> <li>•400 veces más potente</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>X: Br •<math>CI_{50}</math>= 5.4 <math>\mu</math>M</li> <li>X: Cl •<math>CI_{50}</math>= 7.1 <math>\mu</math>M</li> <li>•La sustitución con halógenos tiene una influencia positiva en la actividad inhibitoria en este tipo de compuestos.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 2 <math>\mu</math>M</li> <li>•Estudios de acoplamiento muestran que los modos de unión de este derivado y acarbosa son similares, sin embargo, a diferencia de la acarbosa, este compuesto establece una red de interacción preferencial con mayor afinidad de unión <math>\alpha</math>-glucosidasa.</li> </ul>
<p><b>Derivados del oxindol</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 0.64 <math>\mu</math>M</li> <li>•Inhibidor competitivo</li> <li>•Se requiere una dosis al menos cien veces mayor que su concentración <math>CI_{50}</math> respectiva para proporcionar citotoxicidad.</li> </ul>
<p><b>Derivados e híbridos de isatina</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•<math>CI_{50}</math>= 2.2 <math>\mu</math>M</li> </ul>

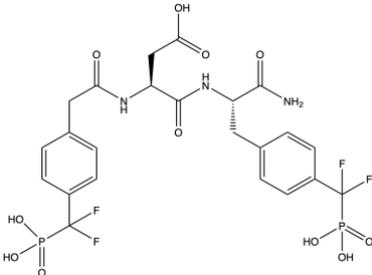
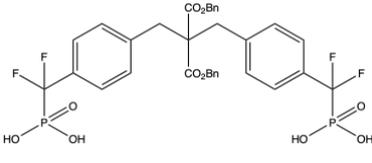
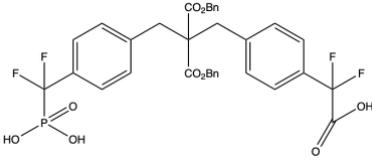
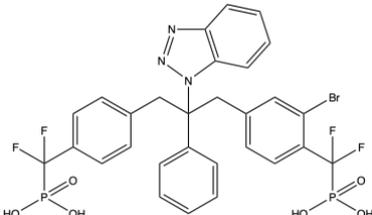
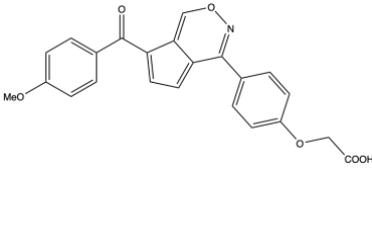
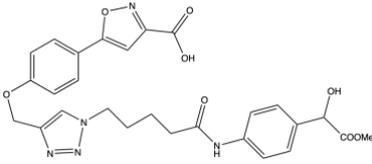
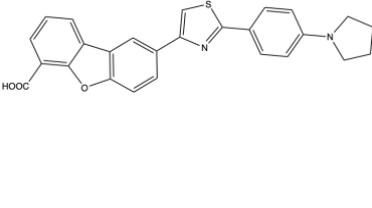
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 2.5 μM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 3.1 μM</li> <li>•Energía de enlace de -8.8 kJ/ mol</li> </ul>
<b>Derivados e híbridos de imidazol y bencimidazol</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.12 μM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 5.3 μM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 8.3 μM</li> <li>•No citotóxico para las líneas celulares de fibroblastos de ratón.</li> </ul>
<b>Derivados e híbridos de triazol</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.8 μM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 1 μM</li> <li>•No citotóxico para las líneas celulares de fibroblastos de ratón.</li> </ul>

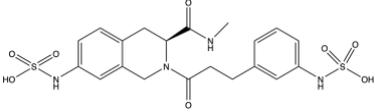
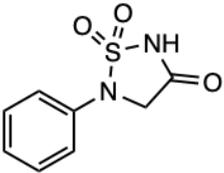
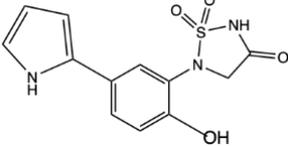
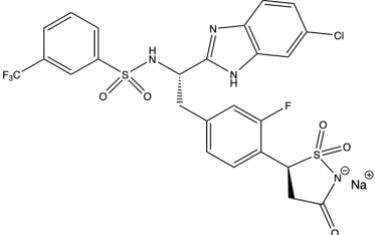
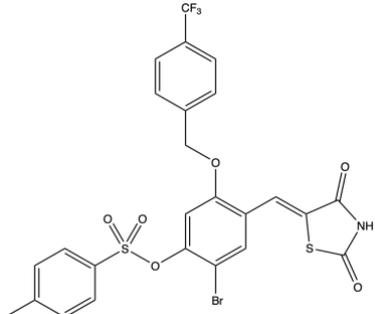
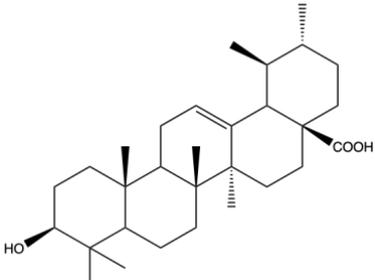
<p><b>Derivados e híbridos de piridina y piperidina</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 35 μM</li> <li>•Inhibidor no competitivo</li> </ul>
<p><b>Derivados e híbridos de pirimidina</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•R: Ph; inhibidor competitivo</li> <li>•R: 4-Cl-Ph; inhibidor mixto</li> <li>•R: 3-NO<sub>2</sub>-Ph; CI<sub>50</sub>= 9.7 μM; inhibidor mixto</li> </ul>
<p><b>Derivados e híbridos de triazina</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 2.4 μM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 4.2 μM</li> <li>•Inhibidor no competitivo</li> <li>•Ki= 4.4 μM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 2.8 μM</li> </ul>
<p><b>Derivados e híbridos de oxadiazol</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 2.6 μM</li> </ul>
<p><b>Derivados e híbridos de tiazol</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 18 μM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 6.2 μM</li> </ul>

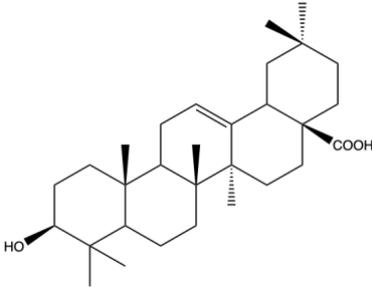
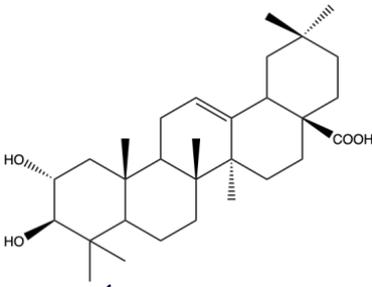
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 10 μM</li> <li>•Inhibidor mixto</li> <li>•Inhibidor selectivo contra PTP1B</li> </ul>
<b>Derivados de tiazolina</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.15 μM</li> <li>•Energía de enlace de -12.17 kJ/mol</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.15 μM</li> <li>•Energía de enlace de -9.35 kJ/mol</li> </ul>
<b>Híbridos de tiazolidinona</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.55 μM (α-glucosidasa)</li> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.85 μM (α-amilasa)</li> </ul>
<b>Derivados de tiadiazol</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 2.3 μM</li> </ul>
<b>Derivados de benzofurano y benzoxazol</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 1.9 μM</li> <li>•Inhibidor mixto</li> <li>•Actividad antioxidante</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 32 μM</li> <li>•Inhibidor no competitivo</li> </ul>

<p><b>Derivados de benzopirona</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.12 μM</li> <li>•No citotóxico</li> <li>•Híbrido de cumarina con tiazol</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 0.09 μM</li> <li>•Inhibidor competitivo</li> <li>•Híbrido de cumarina</li> </ul>

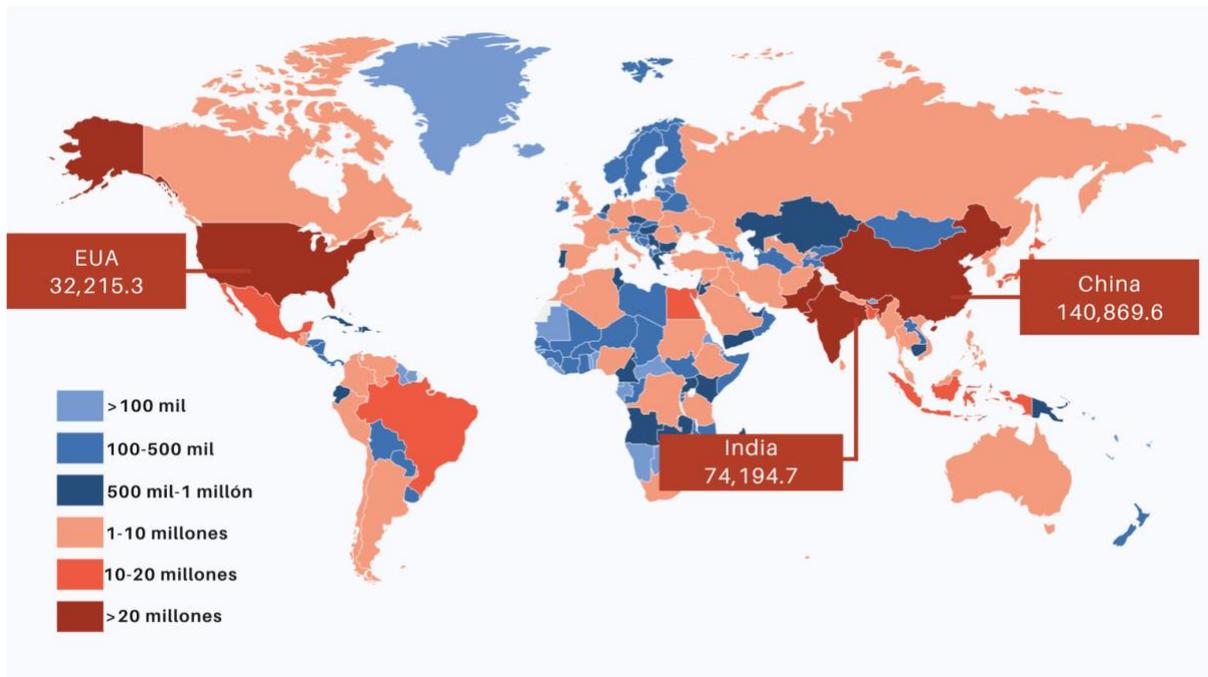
**Tabla 1. 3.** Clasificación de inhibidores de PTP1B de acuerdo a su naturaleza química (Jones, 2012).

CLASIFICACIÓN	COMPUESTO	CARACTERÍSTICAS
<p><b>Ácido fosfónico y derivados de F2PMP</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>K_i = 2.4 \text{ nM}</math></li> <li>• Selectividad de 10 veces sobre Tc-PTP</li> <li>• 70 % de similitud con PTP1B</li> <li>• Naturaleza altamente cargada negativamente</li> <li>• Permeabilidad celular deficiente en condiciones fisiológicas</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos grupos F2PMP</li> <li>• <math>CI_{50} = 60 \text{ nM}</math></li> <li>• Mala farmacocinética</li> <li>• Buena permeabilidad celular</li> <li>• No tiene selectividad sobre Tc-PTP</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un grupo F2PMP</li> <li>• <math>CI_{50} = 40 \text{ nM}</math></li> <li>• Mala farmacocinética</li> <li>• Buena permeabilidad celular</li> <li>• No tiene selectividad sobre Tc-PTP</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>CI_{50} = 5 \text{ nM}</math></li> <li>• No tiene selectividad sobre Tc-PTP</li> </ul>
<p><b>Ácidos carboxílicos</b> Utilizados debido a su gran abundancia, de fácil acceso y manipulación (específicamente el ácido salicílico).</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>CI_{50} = 0.8 \text{ } \mu\text{M}</math></li> <li>• Capaz de normalizar el nivel de glucosa en plasma en ratones a través de administración intravenosa.</li> <li>• Baja biodisponibilidad debido a actividad débil por vía oral.</li> <li>• Buena permeabilidad celular</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>CI_{50} = 4.7 \text{ } \mu\text{M}</math></li> <li>• Especificidad 5 veces sobre Tc-PTP</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>CI_{50} = 82 \text{ nM}</math></li> <li>• Especificidad 20 veces sobre Tc-PTP</li> <li>• Estudios <i>in vivo</i> mostraron el compuesto normalizo la condición hiperglucémica en ratones y redujeron significativamente la glucosa plasmática en ayunas pero</li> </ul>

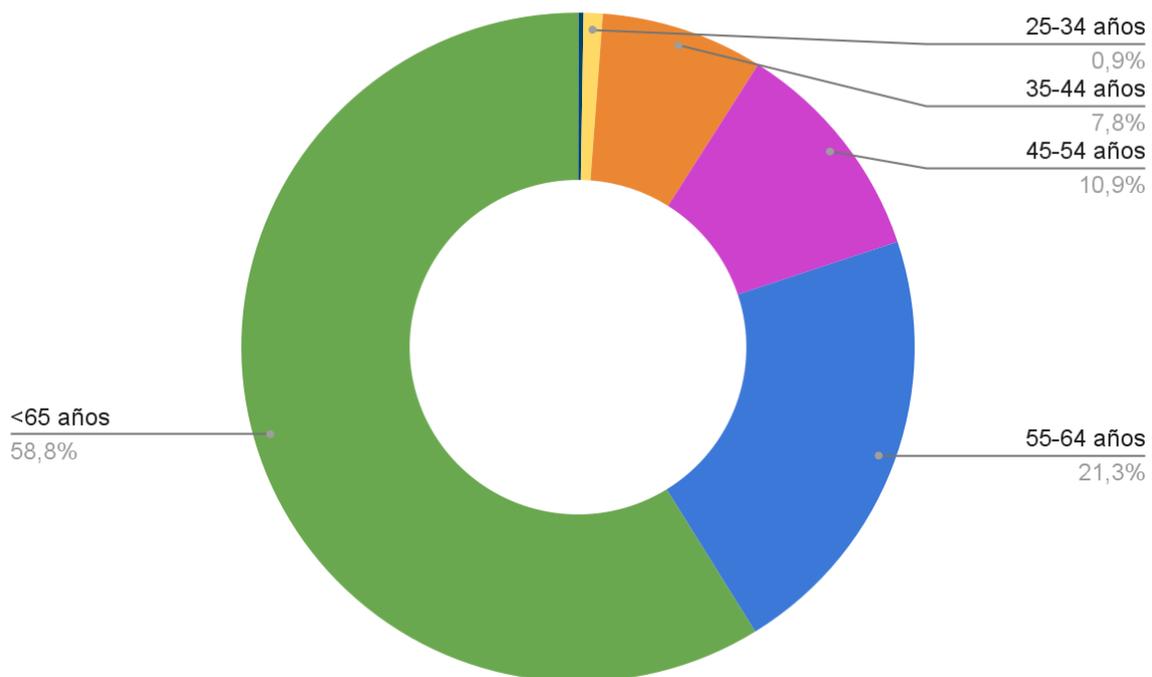
		<p>no los niveles de triglicéridos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Buena permeabilidad celular</li> </ul>
<b>Ácidos sulfónicos</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 4.8 μM</li> <li>•Selectividad sobre Tc-PTP</li> </ul>
<b>Imidas</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Científicos de AstraZeneca identificaron el compuesto 1,2,5-tiadiazolidina-3 uno-1,1-dióxido (TDZ)</li> <li>•CI<sub>50</sub>= 1.6 mM</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Compuesto derivado de TDZ creado por Novatis</li> <li>•CI<sub>50</sub>= 80 nM</li> </ul>
<p>La isotiazolidinona (IZD) es otro tipo de mimético de p-Tyr heterocíclico que difiere de TDZ solo en un átomo, donde el nitrógeno se reemplaza por un carbono.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 10 nM</li> <li>•Buena permeabilidad celular</li> <li>•p-Tyr eficaz para inhibir PTP1B</li> </ul>
<p>La tiazolidinediona (TZD) es el tercer tipo de mimético p-Tyr heterocíclico.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 1.3 μM</li> <li>•Suprime significativamente el aumento de peso y mejora los parámetros sanguíneos como TG, colesterol total y NEFA.</li> <li>•Buena permeabilidad celular y biodisponibilidad.</li> </ul>
<p><b>Productos Naturales</b> Varios productos naturales poseen actividad inhibidora contra PTP1B. Estas moléculas pueden servir como buenos puntos de partida para desarrollar potentes inhibidores de PTP1B derivados de productos naturales.</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Ácido ursólico</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•CI<sub>50</sub>= 3.1 μM</li> <li>•No tiene selectividad con Tc-PTP</li> <li>•Buena permeabilidad celular</li> </ul>

	 <p>Ácido oleanólico</p>	<p>•CI<sub>50</sub>= 3.9 μM</p>
	 <p>Ácido maslínico</p>	<p>•CI<sub>50</sub>= 5.9 μM</p>

## Anexo 2. Figuras



**Figura 2. 1.** Estimación de pacientes con diabetes en el mundo en el 2021 según la IDF. Pacientes de 20 a 79 años de edad; Estados Unidos de América (EUA) con 32,215.3 millones de pacientes, India con 74,194.7 millones de pacientes y China con 140,869.6 millones de pacientes (IDF, 2021).



**Figura 2. 2.** Estadísticas de mortalidad. Distribución porcentual del total de muertes causadas por DM2 según grupo de edad en México, 2022 (INEGI, 2022).

### Anexo 3. RMN

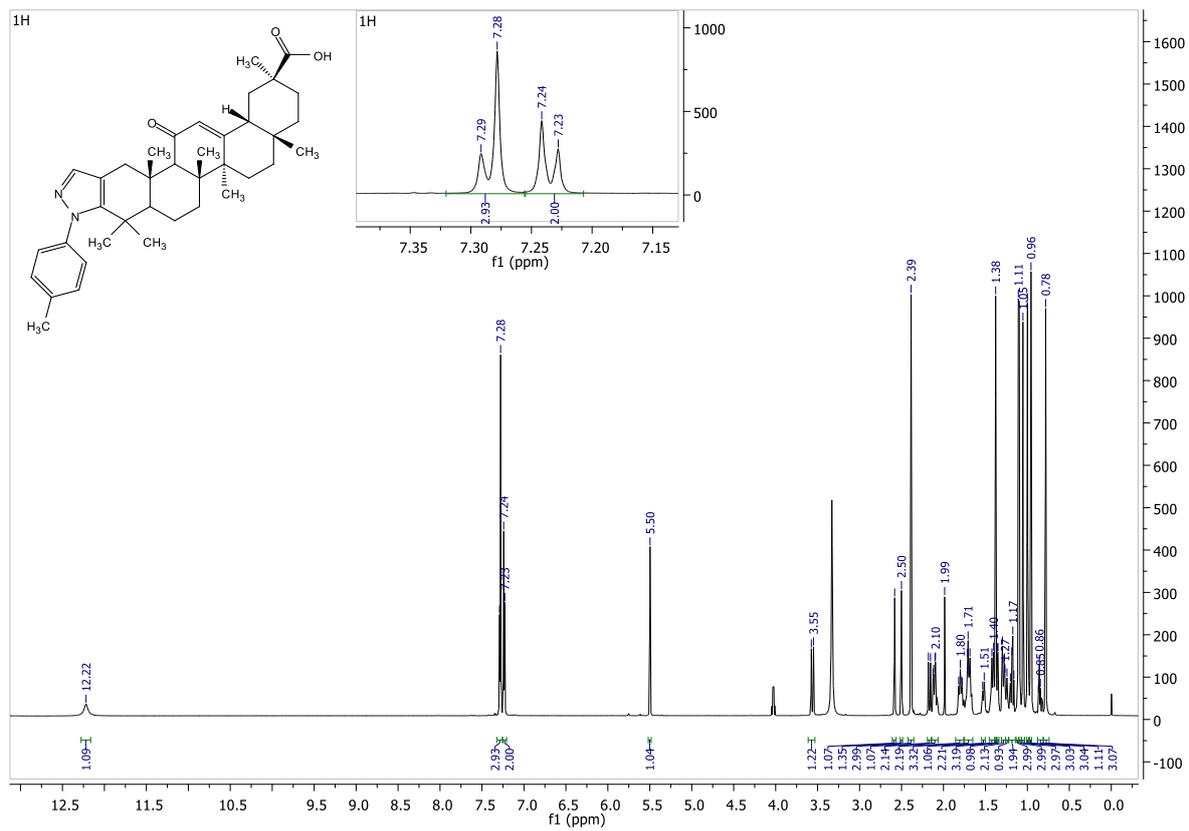
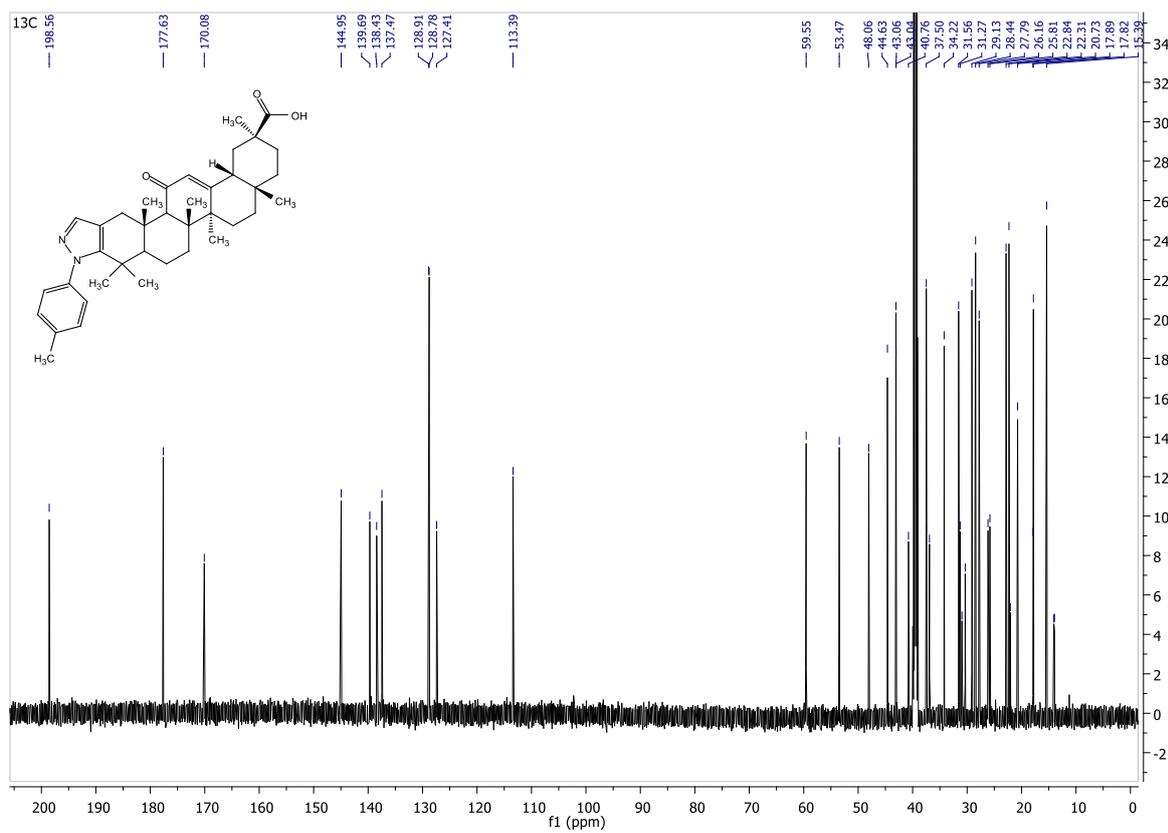


Figura 3. 1. Espectro de RMN 1H del compuesto FC-122 (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)



**Figura 3. 2.** Espectro de RMN 13C del compuesto FC-122 (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)