



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL

Síntesis de derivados de bencimidazol como agonistas duales de los receptores PPAR- γ y GPR40

PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:

Síntesis y modificación estructural de sustancias bioactivas

PRESENTA:

Mitzi López Sánchez
Matrícula: 2183027305

ASESORES:

Dr. Juan Francisco Cortés Benítez 42603

Dra. Karen Rodríguez Villar 40478

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL SERVICIO SOCIAL:

Laboratorio N-015, edificio N, UAM Xochimilco

Fecha de inicio: 31 de octubre de 2022

Fecha de termino: 31 de mayo de 2023

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica en la cual el páncreas no secreta suficiente insulina o el organismo no es capaz de utilizarla eficazmente. Esta enfermedad se caracteriza por altos niveles de glucosa en la sangre. En México, la tasa de mortalidad por diabetes fue de 11.95 personas por cada 10 mil habitantes en 2020 (INEGI, 2021). La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por ser una condición de resistencia a la insulina que está asociada a la disfunción de las células beta. En este proyecto nos hemos enfocado en los receptores PPAR- γ y GPR40 como dianas farmacológicas para DM2.

En particular, PPAR- γ es de gran relevancia en la regulación de la diferenciación de los adipocitos (ADD), la sensibilidad a la insulina, la lipogénesis, el almacenamiento de lípidos y el metabolismo de la glucosa. Mientras que el receptor GPR40 ha sido relacionado con el aumento de la secreción de insulina y los agonistas de este receptor aumentan la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa en modelos *in vitro* e *in vivo* con un mecanismo similar al encontrado con los ácidos grasos. Recientemente, se han reportado derivados del ácido 2-fenilindol-5-propilcarboxílico como agonistas del receptor GPR40. Además, estos compuestos también muestran un ligero efecto agonista sobre el receptor PPAR- γ .

Por lo anterior, nosotros propusimos mediante la estrategia de reemplazo “*scaffold-hooping*” reemplazar el núcleo de indol por el bencimidazol para obtener derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico, los cuales fueron previamente evaluados en estudios de acoplamiento molecular, donde han obtenido buena energía de unión sobre ambos receptores con valores que van de -8.6 hasta -11.3 kcal/mol.

De esta manera, se sintetizaron seis derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico con actividad agonista de los receptores GPR40 y PPAR- γ con sustituyentes en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo bencenoide de la posición 2. Los compuestos fueron obtenidos a partir del ácido 3-fenilpropiónico mediante ocho pasos de reacción con rendimientos globales de 8–10%. Asimismo, fue posible caracterizarlos mediante sus constantes físicas de factor de retención y punto de fusión, y espectroscópicas por Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) y carbono (RMN ^{13}C).

Tabla de contenido

Resumen.....	0
1. Introducción	3
2. Antecedentes	4
2.1. Diabetes Mellitus.....	4
2.2. Diabetes Mellitus tipo 2.....	5
2.3. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2	5
2.4.1 Ligandos de PPAR- γ	7
2.5. Receptor GPR40.....	7
2.5.1 Ligandos de GPR40.....	7
2.6. Diseño de nuevos derivados del ácido 2-fenil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-propilcarboxílico	8
3. Planteamiento del problema y justificación	10
4. Objetivos	10
4.1. Objetivo general	10
4.2. Objetivos específicos.....	10
5. Materiales y Métodos	11
5.1. Ruta general de síntesis	11
5.1.1. Síntesis del ácido 4-nitrofenilpropiónico (2).....	11
5.1.2. Síntesis de 4-nitrofenilpropionato de metilo (3)	12
5.1.3. Síntesis del 4-aminofenilpropionato de metilo (4).....	12
5.1.4. Síntesis del 4-acetamidofenilpropionato de metilo (5).....	12
5.1.5. Síntesis del 4-acetamido-3-nitrofenilpropionato de metilo (6).....	12
5.1.6. Síntesis del 4-amino-3-nitrofenilpropionato de metilo (7).....	13
5.1.7. Síntesis del 3,4-diaminofenilpropionato de metilo (8).....	13
5.1.8 Procedimiento general para la obtención de los compuestos 9a–d	13
5.1.9. Procedimiento general para la obtención de los compuestos 9e y 9f asistido por microondas	14
6. Resultados y discusión	15
6.1. Síntesis química.....	15
6.2. Caracterización por RMN de ejemplos selectos	17
6.2.1 Elucidación estructural de 4-acetamidofenilpropionato de metilo (5)	17
6.2.2 Elucidación estructural de ácido 2-fenil-1 <i>H</i> -bencimidazolpropilcarboxílico (9a).....	18
7. Conclusiones	19
8. Bibliografía	20
Anexo I	22

1. Introducción

La diabetes mellitus, es una enfermedad crónica en la cual el páncreas no secreta suficiente insulina o el organismo no es capaz de utilizarla eficazmente. Esta enfermedad se caracteriza por altos niveles de glucosa en la sangre (OMS, 2022). Actualmente, aproximadamente 422 millones de personas a nivel mundial padecen esta enfermedad y en 2019 esta morbilidad fue la sexta causa de muerte en América. Tan solo en México se estima que en el año 2020 la tasa de mortalidad por diabetes fue de 11.95 personas por cada 10 mil habitantes, lo cual es alarmante porque es la cifra más alta en los últimos 10 años a nivel nacional (INEGI, 2021).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se caracteriza por ser una condición de resistencia a la insulina que está asociada a la disfunción de las células beta (Goyal & Jialal, 2022). Entre los medicamentos usados para esta enfermedad crónica se encuentra la metformina, las sulfonilureas, las meglitinidas, los inhibidores de la DPP-4, los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores del SGLT2, los agonistas de los receptores GIP y GLP-1, la insulina, entre otros. Sin embargo, el tratamiento presenta efectos secundarios que dificultan la adherencia por parte de los pacientes, resultando en la disminución de su salud y en el aumento de los costes sanitarios (Sachdev, 2023; Nombela y Manzeque *et al.*, 2019).

En este sentido, nosotros estamos interesados en otras dianas farmacológicas como son los receptores PPAR- γ y GPR40. En particular, PPAR- γ está expresado principalmente en el tejido adiposo y es de gran relevancia en la regulación de la diferenciación de los adipocitos (ADD), la sensibilidad a la insulina, la lipogénesis, el almacenamiento de lípidos y el metabolismo de la glucosa (Han *et al.*, 2017).

Por otro lado, el receptor GPR40 ha sido relacionado con el aumento de la secreción de insulina, ya que el GPR40 aumenta el calcio intracelular y se encarga de activar a las fosfolipasas a través de G α q/11 para generar diacilgliceroles, lo cual da como resultado el aumento de la secreción de insulina. Los agonistas de este receptor aumentan la secreción de insulina de forma dependiente de glucosa con un mecanismo similar al encontrado con los ácidos grasos (Burant, 2013).

Recientemente, se han reportado derivados del ácido 2-fenilindol-5-propilcarboxílico como agonistas del receptor GPR40 (Yoon *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2021), teniendo además un ligero efecto agonista sobre el receptor PPAR- γ . Por ello, en el presente trabajo se propuso reemplazar el núcleo de indol por el de bencimidazol para obtener derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico, con base en la estrategia de reemplazo “*scaffold-hooping*”. Adicionalmente, se realizaron estudios de acoplamiento molecular que han arrojado que los derivados propuestos tienen una buena energía de unión por ambos receptores con valores que van de -8.6 hasta -11.3 kcal/mol.

2. Antecedentes

2.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica en la cual el páncreas no secreta suficiente insulina o el organismo no es capaz de utilizar eficazmente la insulina que produce y se caracteriza por altos niveles de glucosa plasmática que suelen provocar otras afectaciones en las personas con diabetes como enfermedades del corazón, accidentes cerebrovasculares, enfermedades en los riñones, problemas de ojos, enfermedades dentales, lesiones en los nervios y extremidades inferiores (OMS, 2022; NIDDK, 2016).

Entre los mecanismos por los que la DM se desarrolla se encuentra la glucosilación de proteínas séricas y tisulares, la producción de superóxido, hipertensión, dislipidemias, microtrombosis arteriales, activación de la proteína cinasa C, efectos proinflamatorios y protrombóticos de la hiperglucemia y la hiperinsulinemia y biosíntesis aceleradas de hexosamina y polioliol (Brutsaert, 2022).

De acuerdo con cifras reportadas por la Organización Panamericana de la Salud en 2019, se estimaron 62 millones de personas con DM en las Américas y 284 049 defunciones atribuidas a esta enfermedad; siendo México el segundo país con la tasa de mortalidad más alta en dicha región, como se puede observar en la Figura 1 (OPS, 2021).

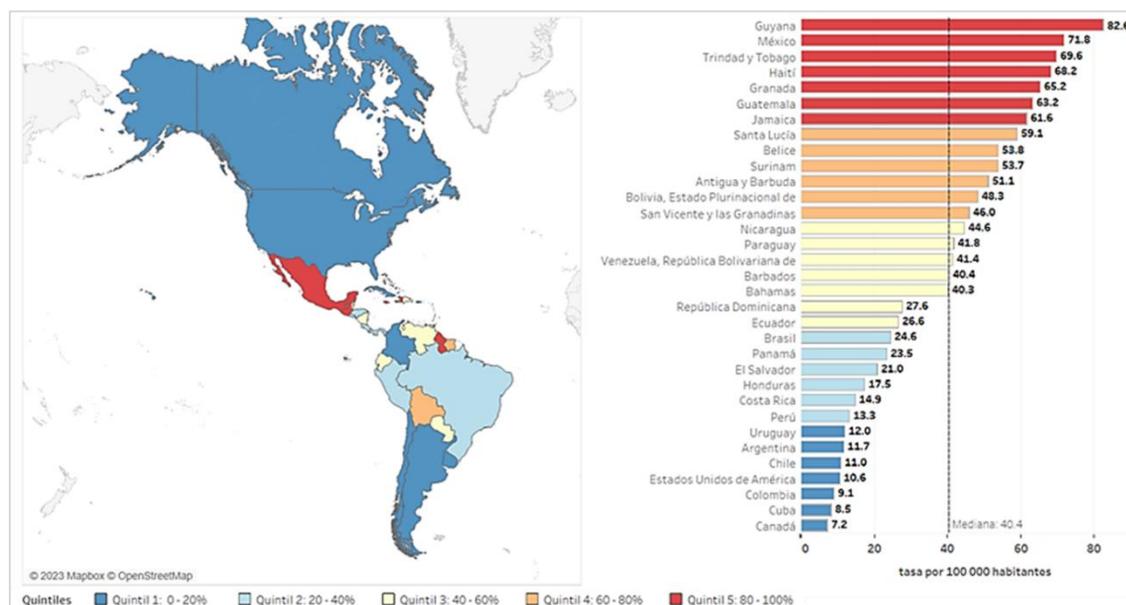


Figura 1. Mapa de tasas de mortalidad de Diabetes Mellitus por país en las Américas en 2019 para ambos sexos. En rojo los países con mayor tasa de mortalidad (OPS, 2021).

2.2. Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes mellitus de acuerdo con su etiología puede clasificarse en tres tipos: la diabetes gestacional, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (DM2), siendo esta última la más frecuente con alrededor de 90% del total de casos. La prevalencia de DM2 es mayor en personas mayores a 45 años, pero a medida que ha aumentado la obesidad, la inactividad física y las dietas altas en calorías, se observa cada vez más en niños, adolescentes y adultos jóvenes (Goyal & Jialal, 2022).

La DM2 se caracteriza por ser una condición de resistencia a la insulina que está asociada a la disfunción de las células beta, ya que conforme la enfermedad progresa, las células beta cambian y la secreción de insulina es incapaz de mantener la homeostasis de la glucosa, lo cual provoca hiperglucemia (Goyal & Jialal, 2022).

Se deben realizar distintas atenciones y medidas con una persona que padece DM2 con el objetivo de controlar sus síntomas, evitar complicaciones y reducir sus afectaciones, para lograr que el paciente pueda tener una buena calidad de vida, entre estas medidas se encuentra normalizar los valores de glucemia (Mediavilla, 2002).

2.3. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Para lograr un tratamiento idóneo de un paciente con DM2, es necesario considerar distintos factores. Se recomienda tener una educación diabetológica, ya sea individual o grupal con el objetivo de la comprensión de la enfermedad y la obtención de las habilidades oportunas para su tratamiento. La dieta es fundamental para su procedimiento, ya que busca proporcionar los nutrientes adecuados para el paciente y normalizar los niveles de lípidos plasmáticos y de la glucemia. El ejercicio también es relevante, puesto que la actividad física aumenta la sensibilidad a la insulina, entre otras ventajas a la salud del paciente. Para los casos en los que sea indicado, es posible la administración de fármacos orales y/o insulina (Mediavilla, 2002)

Entre la medicación usada para esta enfermedad crónica se encuentra la metformina, las sulfonilureas (glibenclamida, glipizida, gliclazida y glimepirida), las meglitinidas (repaglinida y nateglinida), los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina), los agonistas del receptor de GLP-1 (dulaglutida, exenatida, semaglutida y liraglutida), los inhibidores del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina), los agonistas del receptor GLP-1 (exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida y dulaglutida), la insulina, entre otros. Sin embargo, se reporta baja adherencia al tratamiento por la polifarmacología y repetidas toma, así como efectos secundarios que derivan en la disminución de su salud y complicaciones que implican un aumento de los costes sanitarios (WebMD Editorial Contributors, 2020; Nombela *et al.*, 2019). Por lo anterior es de vital importancia continuar con la búsqueda de nuevos compuestos con mecanismos de acción distintos que ofrezcan una alternativa eficaz y segura.

2.4. Receptor PPAR- γ

El receptor PPAR- γ pertenece a la subfamilia de factores de transcripción inducibles por ligando PPAR (subclasificados como alfa, beta y gamma), los cuales controlan la expresión de algunos genes involucrados en la homeostasis metabólica, el metabolismo de lípidos, la glucosa y la energía, la adipogénesis y la inflamación. Además, regulan vías metabólicas implicadas en la patogénesis de ciertas enfermedades metabólicas como la DM2. En particular, el receptor PPAR- γ ha sido el más estudiado y está expresado principalmente en el tejido adiposo y es de gran relevancia en la regulación de la diferenciación de los adipocitos (ADD), la sensibilidad a la insulina, la lipogénesis, el almacenamiento de lípidos y el metabolismo de la glucosa (Han *et al.*, 2017).

El mecanismo en el que actúan los PPAR, es mediante la unión al DNA, resultando en la formación de un heterodímero con un receptor X del ácido retinoico, el cual puede interactuar con secuencias específicas de DNA, también llamados elementos de respuesta de proliferadores de peroxisomas (PPRE), que se localizan en los promotores de los genes diana, lo cual produce la transactivación y transrepresión de diversos genes (Figura 2). Cuando los ligandos se encuentran ausentes, los heterodímeros se asocian con un complejo correpresor que bloquea la transcripción génica (Medina *et al.*, 2000; Tyagi *et al.*, 2011).

Cuando PPAR se une a un ligando, se produce un cambio conformacional en el receptor, lo cual conduce a la disociación de cualquier complejo correpresor (por ejemplo, los que tienen actividad histona desacetilasa) y al reclutamiento de coactivadores. Entre los coactivadores de PPAR γ está CBP (proteína de unión CREB), MED1 (mediador 1), SRC1 (coactivador 1 del receptor de esteroides), SRC2, SRC3 y PGC1 α (Peroxisoma proliferador activado receptor gamma coactivador 1 α) (Tyagi *et al.*, 2011).

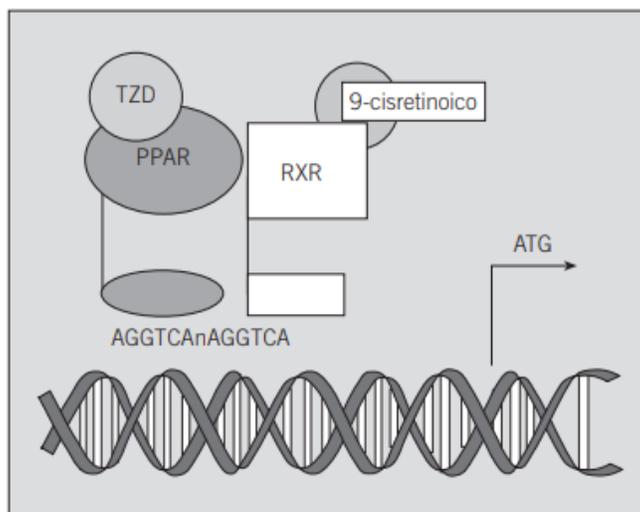
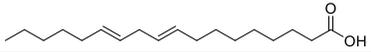
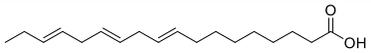
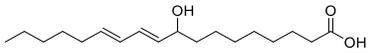
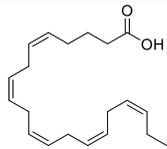
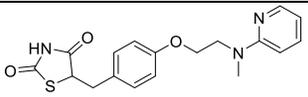
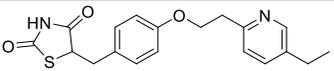


Figura. 2. Heterodimerización del PPAR γ con el receptor del ácido retinoico. (Medina *et al.*, 2000).

2.4.1 Ligandos de PPAR- γ

Se han identificado distintos ligandos de origen natural y sintético para activar a PPAR- γ , entre los que se encuentran las tiazolidinedionas, el ácido linoleico, el ácido linolénico, el ácido 9-hidroxiocetadecadienoico (9HODE) y el ácido eicosapentaenoico (Medina *et al.*, 2000). Entre los fármacos agonistas de PPAR- γ utilizados para tratar la DM2 se encuentran las tiazolidinedionas: rosiglitazona y pioglitazona (Tabla I) (Liu y Wang, 2023).

Tabla I. Ligandos de PPAR- γ , origen y estructura

Ligando	Origen	Estructura
Ácido linoleico	Natural	
Ácido linolénico	Natural	
9HODE	Natural	
Ácido eicosapentaenoico	Natural	
Rosiglitazona	Sintético	
Pioglitazona	Sintético	

2.5. Receptor GPR40

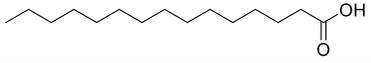
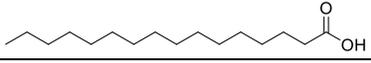
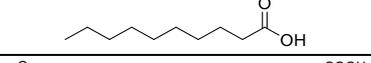
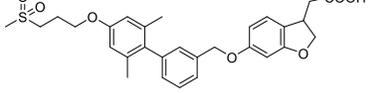
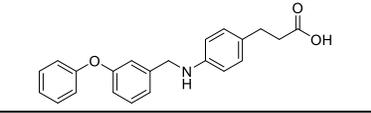
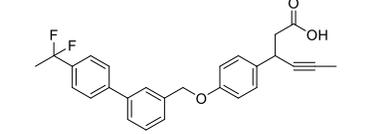
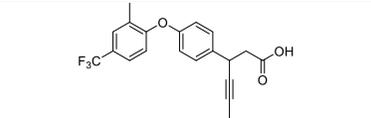
El receptor de ácidos grasos tipo 1 (FFAR1, por sus siglas en inglés) o receptor acoplado a proteína G tipo 40 (GPR40, por sus siglas en inglés) ha sido relacionado con el aumento de la secreción de insulina, debido a que el GPR40 aumenta el calcio intracelular y se encarga de activar a las fosfolipasas por la señalización a través de $G\alpha_q/11$ para generar diacilgliceroles, lo cual da como resultado el aumento de la secreción de insulina. Además, los agonistas de este receptor aumentan la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa, teniendo un mecanismo similar al encontrado con los ácidos grasos; también han demostrado aumentar la secreción de insulina y la disminución de glucosa en la sangre en modelos de roedores con diabetes mellitus tipo 2, sin causar hipoglucemia. A diferencia de algunos fármacos, como la glibenclamida (familia de sulfonilureas) que puede causar hipoglucemia prolongada y conllevar compromiso vital (Burant, 2013; AEP, 2020).

2.5.1 Ligandos de GPR40

Se ha reportado que GPR40 puede ser activado por ácidos grasos libres de cadena media y larga, entre los que se encuentran ácidos grasos saturados y ácidos grasos insaturados,

además, se ha relacionado la actividad agonista del ligando con la longitud de la cadena, siendo el ácido pentadecanoico (C15) y el ácido palmítico (C16) más potentes que el ácido cáprico (C10). De igual manera, entre los agonistas sintéticos para GPR40 se encuentran: TAK-875, GW9508, AMG 837 y ácidos 3-(4-ariloxiaril) propanoicos sustituidos (Tabla II) (Feng *et al.*, 2012; Walsh *et al.*, 2011).

Tabla II. Ligandos de GPR40, origen y estructura

Ligando	Origen	Estructura
Ácido pentadecanoico	Natural	
Ácido palmítico	Natural	
Ácido cáprico	Natural	
TAK-875	Sintético	
GW9508	Sintético	
AMG 837	Sintético	
Ácidos 3-(4-ariloxiaril) propanoicos sustituidos	Sintético	

2.6. Diseño de nuevos derivados del ácido 2-fenil-1H-benzimidazol-5-propilcarboxílico

Zhao *et al.*, propusieron una serie de derivados del ácido 2-fenilindol-5-propilcarboxílico monosustituidos y disustituidos en la posición 2 del anillo del indol como potenciales antidiabéticos, los cuales presentaron actividad agonista sobre el receptor GPR40, que activa las vías Gq y Gs, revelando excelentes efectos de secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS), además de actividad antidibética *in vivo*. Por otro lado, el receptor X al ser también activado por los ácidos grasos, fue una diana de interés para los agonistas GPR40 estudiados en dicho artículo, ya que se han descrito derivados del ácido indol-5-acético y del ácido α -alcoxi-indol-5-propiónico con actividad agonista dual para las dianas ya mencionadas. Asimismo, analizaron la actividad de dichos compuestos para la transactivación de PPAR- γ y comprobar la selectividad sobre GPR40, encontrando que algunos de ellos también poseen actividad agonista sobre el receptor PPAR- γ .

De esta manera, al haber compuestos reportados derivados del ácido 2-fenilindol-5-propilcarboxílico como agonistas del receptor GPR40 (Yoon *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2021) y a su vez con un efecto agonista sobre el receptor PPAR- γ (compuesto **8o**, Figura 3), nosotros propusimos reemplazar el núcleo de indol por el de bencimidazol para tener los derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico **9a-f**, a los cuales se les realizaron estudios de acoplamiento molecular sobre por ambos receptores, encontrando energía de unión similares al compuesto de referencia (Figura 3).

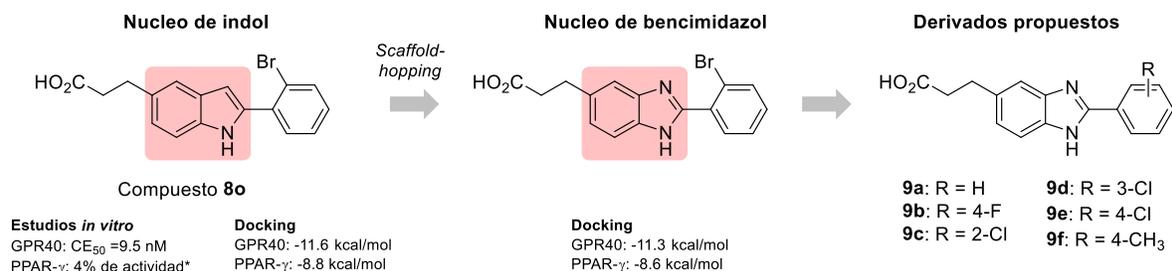


Figura 3. Diseño de derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico **9a-f**.

*actividad respecto al agonista pioglitazona.

3. Planteamiento del problema y justificación

Debido a que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad de alta morbilidad tanto a nivel nacional como internacional, así como el tratamiento actual contra ella puede resultar ineficiente o presentar efectos secundarios, es de gran relevancia el desarrollo de nuevas moléculas para su tratamiento. Para ello, se planteó explorar blancos terapéuticos alternativos que prometen mayor efectividad y menores efectos secundarios; sumado al doble mecanismo de acción que permitiría abarcar los dos principales mecanismos de la DM2. Por lo anterior, en nuestro equipo de trabajo, propusimos sintetizar derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico como agonistas duales de los receptores PPAR- γ y GPR40, los cuales nos permitirán ampliar los conocimientos sobre los requerimientos estructurales necesarios para potenciar la acción dual.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Sintetizar seis derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico con actividad agonista de los receptores GPR40 y PPAR- γ .

4.2. Objetivos específicos

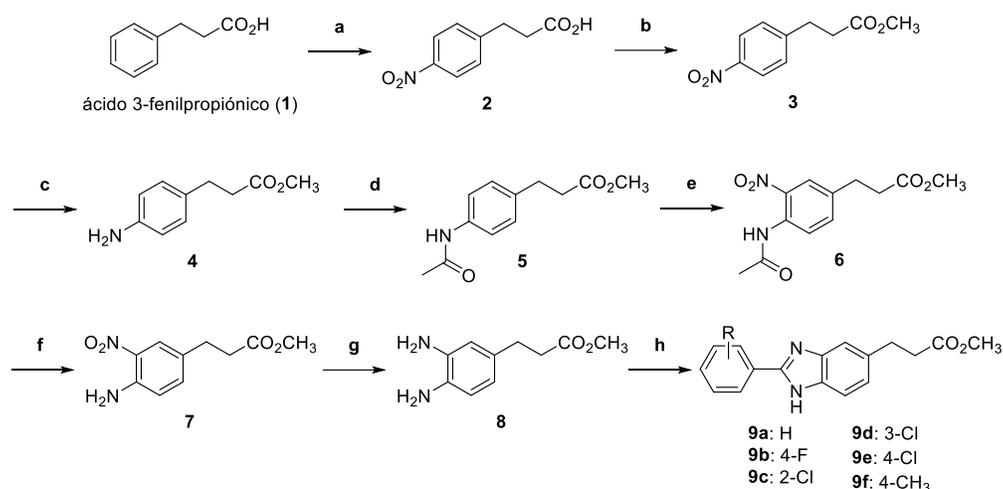
- Sintetizar seis derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico con sustituyentes en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo bencenoide de la posición 2.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por sus constantes físicas de factor de retención y punto de fusión, y espectroscópicas por RMN ^1H y RMN ^{13}C .

5. Materiales y Métodos

Las materias primas e insumos utilizados fueron obtenidos de Sigma-Aldrich, para monitorear las reacciones químicas se recurrió a cromatografía en capa fina (CCF), utilizando placas de aluminio con gel de sílice percolado 60 F254 de 0.2 mm (Sigma-Aldrich). Para la síntesis asistida por microondas se utilizó como fuente de calentamiento un equipo de microondas Anton Paar modelo Monowave 300. El punto de fusión para los compuestos fue obtenido en un equipo BUCHI modelo M-565. Se utilizó un espectrómetro Agilent DD2 (Agilent, Santa Clara, CA, USA) y Bruker Ascend (Bruker, Billerica, MA, USA) para la obtención de los espectros RMN de ^1H y RMN de ^{13}C , a una frecuencia de 600 MHz. Las muestras fueron analizadas empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfóxido- d_6 como disolventes.

5.1. Ruta general de síntesis

La ruta de síntesis de ocho pasos para la obtención de los compuestos **9a-f** se detalla en el Esquema 1, teniendo como material de partida al ácido 3-fenilpropiónico. La obtención de cada uno de los intermediarios y productos finales se detalla en secciones subsecuentes.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: **a)** AcOH/ HNO_3 5-10°C, 3h; **b)** SOCl_2 en MeOH, 0°C, 2h; **c)** Zn, AcOH/EtOH, t.a., 21h; **d)** Anhídrido acético, piridina en DCM, t.a., 1h; **e)** $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, 5°C, 1h; **f)** HCl en MeOH, 70°C, 16h; **g)** Zn, AcOH/EtOH, t.a., 21h; **h)** 1. benzaldehído sustituido, NaHSO_3 , EtOH, 100°C en MO o reflujo, 2. KOH en MeOH, 60°C, 4h.

5.1.1. Síntesis del ácido 4-nitrofenilpropiónico (2)

En un matraz de tres bocas de 100 mL se adicionaron 10 g de ácido 3-fenilpropionico (0.0666 mol) y 23 mL de ácido acético glacial, la solución se enfrió a 5 °C en un baño de hielo. Con ayuda de un embudo de adición, se añadieron gota a gota 19 mL de ácido nítrico (0.4689 mol) revisando que la temperatura no excediera los 5 °C. Al término de la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación constante por 3 h. Posteriormente, la reacción se vertió

sobre 100 mL de hielo y 30 mL de agua. El precipitado formado se filtró al vacío. Se realizaron 3 recristalizaciones a las aguas madres, utilizando Metanol-cloroformo. Se recuperaron 6.3430 g (0.0324 mol) de un sólido color blanco.

5.1.2. Síntesis de 4-nitrofenilpropionato de metilo (3)

En un matraz de 100 mL se adicionó 1 g del compuesto **2** (0.0209 mol) disuelto en 30 mL de metanol, la disolución se enfrió entre 5-10 °C y se adicionaron gota a gota 2.8 mL de cloruro de tionilo. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente y agitación constante por 1.5 h. El metanol se evaporó y al crudo de reacción se le agregaron 50 mL de hielo y 25 mL de agua. El precipitado formado se recuperó por filtración a vacío. Se recuperaron 1.028 g del compuesto **3** (0.0145 mol) como sólido color crema.

5.1.3. Síntesis del 4-aminofenilpropionato de metilo (4)

En un matraz de 500 mL se disolvieron 12.381 g (0.0591 mol) del compuesto **3** en 240 mL de una mezcla etanol/ácido acético (1:1). Posteriormente, se adicionaron 23.61 g de zinc (0.3550 mol) en 6 porciones, una porción cada 20 minutos. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 h. Posteriormente, la reacción se filtró sobre celita para remover los residuos de zinc. El disolvente se evaporó a presión reducida en un rotaevaporador y el crudo de reacción se suspendió en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio al 15% (15 mL), realizando 3 repeticiones. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida en un rotaevaporador. Se recuperaron 9.8 g (0.0546 mol) de un sólido color crema.

5.1.4. Síntesis del 4-acetamidofenilpropionato de metilo (5)

En un matraz de 250 mL se adicionaron 3.762 g (0.0209 mol) del compuesto **4** disueltos en 50 mL de diclorometano y 1.5 mL de piridina. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C sobre un baño de hielo. Con ayuda de un embudo de adición se añadieron gota a gota 1.8 mL (0.0282 mol) de anhídrido acético, revisando que la temperatura no excediera los 5 °C. Terminada la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por 1 h. Terminado este tiempo, a la solución se le realizaron 4 lavados en el siguiente orden: con 100 mL de agua, 100 mL de una solución de ácido clorhídrico al 5%, 100 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 10% y finalmente 100 mL de agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida en un rotaevaporador. Se obtuvieron 3.2 g (0.0145 mol) de un sólido color salmón.

5.1.5. Síntesis del 4-acetamido-3-nitrofenilpropionato de metilo (6)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se adicionaron 3.2 g (0.0145 mol) del compuesto **5** disueltos en 10 mL de ácido sulfúrico, la disolución se enfrió a 5 °C en un baño de hielo. Con ayuda de un embudo de adición se añadió gota a gota una mezcla de 0.9 mL de ácido

nítrico y 1.1 mL de ácido sulfúrico. Posteriormente, la reacción se dejó 3 h con agitación constante a temperatura ambiente. Al término, la mezcla fue neutralizada con carbonato de potasio y se filtró. Seguido de una extracción de las aguas madre utilizando acetato de etilo. La fase orgánica se recuperó y secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida en un rotavaporador. Se obtuvieron 3.8 g (0.0142 mol) del compuesto **6** como un producto pastoso color café que fue usado para la siguiente reacción.

5.1.6. Síntesis del 4-amino-3-nitrofenilpropionato de metilo (7)

En un matraz de fondo redondo 50 mL se disolvieron 0.487 g (0.0018 mol) del compuesto **6** con 13 mL de metanol y 4 mL de ácido clorhídrico. Al matraz se le adaptó un sistema de reflujo y se calentó a 70 °C por 16 h. Pasado este tiempo, se evaporó el metanol a presión reducida en un rotaevaporador y el crudo de reacción se vertió en 5 mL de hidróxido de sodio al 10% p/v. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, realizando 3 repeticiones. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida en un rotaevaporador. Se obtuvieron 0.3561 g (0.0015 mol) de un sólido color amarillo.

5.1.7. Síntesis del 3,4-diaminofenilpropionato de metilo (8)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 0.336 g (0.0014 mol) del compuesto **7** disueltos en una mezcla de 14 mL etanol/ácido acético (1:1). Posteriormente, a esta disolución se le adicionaron 0.5878 g de zinc (0.0089 mol) en 6 porciones, una porción cada 20 minutos. La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente por 3 h. Terminado este tiempo, la reacción se filtró sobre celita para remover los residuos de zinc y se evaporó el etanol a presión reducida en un rotaevaporador. El crudo de reacción se suspendió en acetato de etilo y se lavó con 20 mL de una solución de hidróxido de sodio al 15%. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en un rotaevaporador. Se obtuvieron 0.223 g (0.0011 mol) de un aceite color café.

5.1.8 Procedimiento general para la obtención de los compuestos 9a–d

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 0.51 mmol del benzaldehído adecuado disuelto en 4 mL de una solución de bisulfito de sodio al 40% p/v. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Posteriormente, se añadieron 100 mg (0.51 mmol) de la diamina **8** disuelta en 2 mL de etanol. Se adaptó un sistema de reflujo y se calentó a 100 °C por 16 h. Después de este tiempo, el etanol se evaporó a presión reducida en un rotaevaporador y se realizó una extracción al crudo de reacción con acetato de etilo y agua. La fase orgánica fue recuperada, secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada en un rotaevaporador. El producto se purificó mediante cromatografía en columna abierta de gel de sílice utilizando Hexano:Acetato de etilo (1:1) como fase móvil. Las fracciones que contenían el producto de interés se recolectaron y se concentraron al vacío en un rotaevaporador. El producto obtenido fue disuelto en 15 mL de metanol en un matraz de fondo redondo de 50

mL y se adicionaron 120 mg de hidróxido de potasio, se adaptó un sistema de reflujo y la mezcla se calentó a reflujo por 16 h. El disolvente fue evaporado en un rotaevaporador y se adicionaron 0.5 mL de ácido clorhídrico y 10 mL de diclorometano. El precipitado formado se recuperó por filtración a vacío.

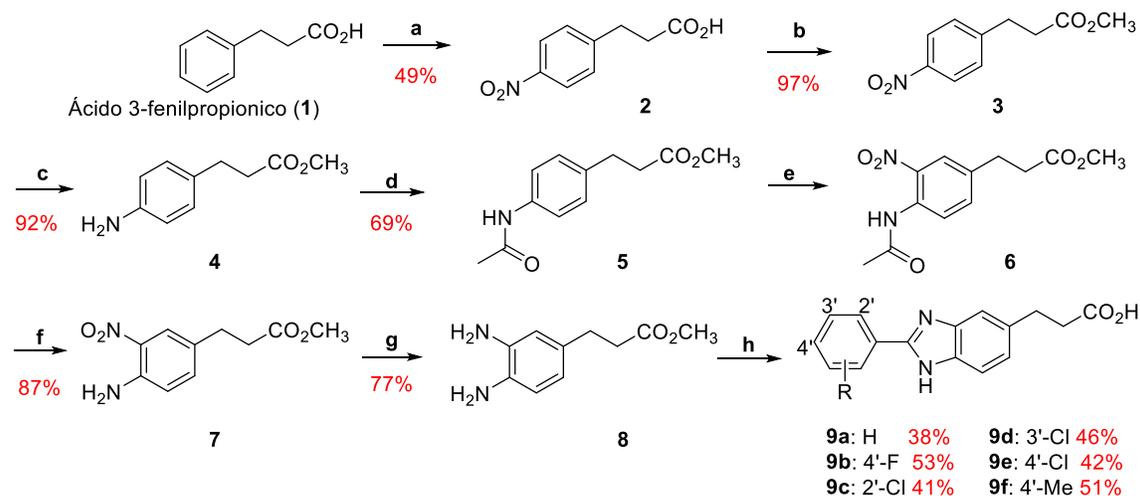
5.1.9. Procedimiento general para la obtención de los compuestos 9e y 9f asistido por microondas

En un tubo de microondas G10 se adicionaron 0.51 mmol del benzaldehído correspondiente disueltos en 2 mL de una solución de bisulfito de sodio al 40%, la mezcla agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Posteriormente, se le añadieron 100 mg (0.51 mmol) del compuesto diamino 8 disueltos en 2 mL de etanol, el vial se calentó a 140 °C usando radiación de microondas por 10 minutos y agitación constante (500 rpm). Al término, el etanol se evaporó a presión reducida en un rotaevaporador y se realizó extracción al crudo de reacción con 20 mL de acetato de etilo y 20 mL de agua; la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente en un rotaevaporador. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna abierta con gel de sílice utilizando Hexano:Acetato de etilo (1:1) como fase móvil. Las fracciones que contenían el producto de interés se recolectaron y se concentraron en un rotaevaporador. El producto obtenido fue disuelto en 15 mL de metanol en un matraz de 50 mL y se adicionaron 120 mg de hidróxido de potasio, se adaptó un condensador y se calentó a reflujo por 16 h. Al finalizar el tiempo de reacción, el disolvente fue evaporado en un rotaevaporador y se le adicionaron 0.5 mL de ácido clorhídrico y 10 mL de diclorometano. El precipitado formado se recuperó por filtración al vacío.

6. Resultados y discusión

6.1. Síntesis química

Los derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico se obtuvieron siguiendo la metodología descrita anteriormente con rendimientos de moderados a buenos en cada etapa de reacción (Esquema 2).



Esquema 2. Reactivos y condiciones: **a)** AcOH/HNO₃ 5-10°C, 3h; **b)** SOCl₂ en MeOH, 5°C a t.a., 2h; **c)** Zn, AcOH/EtOH, t.a., 21h; **d)** Anhídrido acético, piridina en DCM, t.a., 1h; **e)** HNO₃/H₂SO₄, 5°C, 1h; **f)** HCl en MeOH, 70°C, 16h; **g)** Zn, AcOH/EtOH, t.a., 21h; **h)** 1. benzaldehído sustituido, NaHSO₃, EtOH, 100°C en MO o reflujo, 2. KOH en MeOH, 60°C, 4h.

La primera etapa de reacción utilizó como materia prima el ácido fenilpropiónico (**1**), el cual fue nitrado en la posición 4 en presencia de ácido nítrico y ácido acético para obtener el compuesto **2**. El compuesto **2** fue posteriormente esterificado con cloruro de tionilo y metanol para generar el éster intermediario **3**, el cual fue sometido a una reducción con zinc catalizado por ácido acético para obtener la amina **4**. Sin embargo, cuando se monitoreó la reacción, mediante cromatografía de capa fina (CCF), se observó la presencia de dos productos con R_f distintos y cercanos, lo que podría sugerir la presencia del isómero 2-aminofenilpropionato de metilo.

En la siguiente reacción, la amina generada (**4**) se acetilo con anhídrido acético para obtener el intermediario **5**. Posteriormente se realizó una segunda nitración para obtener el 4-acetilamino-3-nitrofenilpropionato de metilo (**6**). Sin embargo, no fue posible calcular el rendimiento de este compuesto al obtener un producto oleoso, lo cual se puede atribuir a remanentes e impurezas generadas por los ácidos usados y anhídrido acético. No obstante, en la CCF se observó como producto único y se decidió usar el crudo en la siguiente reacción.

El intermediario **7** se obtuvo a partir de **6** por hidrólisis en medio ácido para generar la amina libre, la cual se sometió a una segunda reducción del grupo nitro con zinc en presencia de

ácido para obtener al 3,4-diaminofenilpropionato de metilo (**8**). Este compuesto fue un intermediario clave para preparar los compuestos finales al hacerlo reaccionar con diferentes benzaldehídos sustituidos en las posiciones *orto*, *meta* y *para* en presencia de NaHSO₃ para obtener los derivados éster de bencimidazol, por lo cual fue necesario realizar la hidrólisis del éster metílico en medio básico para obtener los productos finales **9a–f**.

De manera particular, la preparación de los bencimidazoles se realizó usando dos metodologías: convencional y asistida por microondas; sin embargo, no se observaron diferencias en el rendimiento de reacción pero si en el tiempo de reacción puesto que paso de 16 h para los compuestos **9a–d** (sistema reflujo) a solo 10 min para los compuestos **9e** y **9f** (calentamiento con microondas), aun cuando los reactivos empleados fueron los mismos, representando una mejora en este rubro. De acuerdo con diversos datos experimentales se ha demostrado que las reacciones químicas asistidas por microondas pueden mejorar su velocidad hasta 1000 veces más que la de los métodos de calentamiento convencionales (Hayes, 2004).

Finalmente, fue posible caracterizar los intermediarios **2–8** y los seis productos finales **9a–f**, mediante su punto de fusión, su factor de retención y su apariencia física (Tabla III).

Tabla III. Resultados de punto de fusión, factor de retención (R_f), apariencia física y rendimiento para los compuestos obtenidos.

ID	Punto de fusión	Sistema en CCF	R _f	Apariencia física	Rendimiento*
2	161-163 °C	5:5 (Hexano:AcOEt)	0.52	Sólido color blanco	49%
3	173-175 °C	7:3 (Hexano:AcOEt)	0.58	Sólido color crema	97%
4		7:3 (Hexano:AcOEt)	0.31	Sólido color crema	92%
5	121-122 °C	5:5 (Hexano:AcOEt)	0.25	Sólido color salmón	69%
6	ND	-	ND	Aceite color café	ND
7	108-110 °C	7:3 (Hexano:AcOEt)	0.37	Sólido color amarillo	87%
8	-	3:7 (Hexano:AcOEt)	0.78	Aceite color café	77%
9a	165-166 °C	AcOEt	0.40	Sólido color crema	38%
9b	203-205 °C	AcOEt	0.42	Sólido color blanco	53%
9c	240-244 °C	AcOEt	0.60	Sólido color blanco	41%
9d	204-206 °C	AcOEt	0.47	Sólido color blanco	42%
9e	230-233 °C	AcOEt	0.45	Sólido color crema	51%
9f	215-217 °C	AcOEt	0.37	Sólido color blanco	38%

ND: no determinado; * Rendimiento de la última etapa de reacción

De acuerdo con lo anterior, se sintetizaron seis productos derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico, cuyos rendimientos globales de reacción oscilaron entre 8 y 10%, dichos rendimientos podrían deberse a la cantidad de pasos de reacción y a los procedimientos realizados de purificación y aislamiento (recristalización, extracción, filtración y cromatografía en columna). No obstante, el paso limitante fue la formación del bencimidazol donde el rendimiento osciló entre 38-53%. Por otro lado, se podría optimizar la ruta de síntesis propuesta, por ejemplo, mejorando los procesos de purificación y aislamiento o mediante la utilización de otros disolventes, ya que pequeñas cantidades de cosolventes, trazas de agua o distintos aditivos pueden tener un efecto drástico sobre la velocidad de reacción, el rendimiento o la selectividad (Burrows *et al.*, 2022).

6.2. Caracterización por RMN de ejemplos selectos

6.2.1 Elucidación estructural de 4-acetamidofenilpropionato de metilo (5)

La asignación de los desplazamientos químicos (δ) de hidrógenos y carbonos para el 4-acetamidofenilpropionato de metilo (5) se realizó identificando primero las señales características del anillo de benceno, las cuales se encuentran entre 7.13 y 7.40 ppm; además, se observaron dos dobletes para este anillo, ya que los hidrógenos 3 y 5 y los hidrógenos 2 y 6 son equivalentes, por lo que estas señales se muestran acorde a la estructura. Posteriormente, se asignó la señal correspondiente al H unido al heteroátomo N en 7.33 ppm y el resto fueron asignados considerando su polaridad, siendo los H en posición 10 los de mayor desplazamiento químico por efecto del O en 3.65 ppm. Para la asignación de los desplazamientos de carbonos el procedimiento fue similar, entre las señales características se encuentran el C1 en 136.63 ppm, el C1' en 168.45 ppm y el C9 en 173.47 ppm. En la Tabla IV, se muestran los desplazamientos químicos (δ) de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto 5 expresados en ppm, la numeración utilizada para los carbonos e hidrógenos se observa en la Figura 4. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto 5 se muestran en el Anexo 1, Figura I.

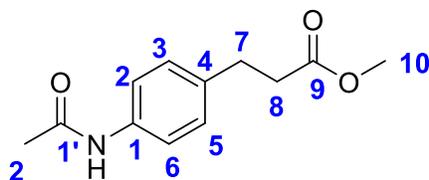


Figura 4. Numeración asignada para señales de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto 5.

Tabla IV. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **5**

Número de H/C	RMN ^1H δ (ppm)	RMN ^{13}C δ (ppm)
1	-	136.63
2	7.40	120.26
3	7.13	128.93
4	-	136.21
5	7.13	128.93
6	7.40	120.26
7	2.6	30.45
8	2.9	35.85
9	-	173.47
10	3.65	51.80
1'	-	168.45
2'	2.1	24.69
N-H	7.33	-

6.2.2 Elucidación estructural de ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazolpropilcarboxílico (**9a**)

Para la asignación de los desplazamientos químicos (δ) de hidrógenos para el ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazolpropilcarboxílico (**9a**) se identificaron las señales características de la estructura, como los hidrógenos del bencimidazol en 7.67 y 8.40 ppm, las tres señales del fenilo en 7.45 (H4'), 7.76 (H2' y H6') y 7.72 ppm (H3' y H5'), el triplete de los H3'' en 2.63 ppm y el triplete de los H4'' en 3.02 ppm. La asignación de los carbonos se realizó considerando la polaridad y las señales características para los grupos funcionales, siendo el C2'' (173.64 ppm) el que presenta mayor desplazamiento químico debido a que es un ácido carboxílico, el C2 tuvo un δ alto por su posición cercana a dos nitrógenos y su sustituyente fenilo, mientras que para los C3'' y C4'' fue de 35.59 y 30.44 ppm respectivamente, al ser carbonos de cadena alifática y sin la presencia de sustituyentes diferentes al H. En la Tabla V se muestran los desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C para el producto final **9a** como ejemplo representativo, la numeración utilizada para los carbonos e hidrógenos se observa en la Figura 5. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **9a** se muestran en el Anexo 1, Figura II.

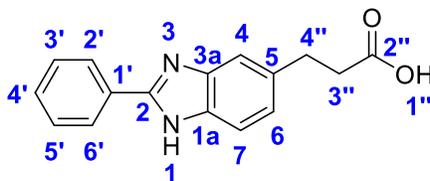
**Figura 5.** Numeración asignada para señales de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **9a**.

Tabla V. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para el compuesto **9a**

ID H/C	RMN ^1H δ (ppm)	RMN ^{13}C δ (ppm)
1	-	-
1a	-	133.16
2	-	148.55
3	-	-
3a	-	139.33
4	7.67, señal simple (1H)	114.23
5	-	132.30
6	7.45, señal doble (1H, $J = 8.4$ Hz)	123.54
7	8.40, señal doble (1H, $J = 6.2$ Hz)	113.07
1'	-	131.04
2'	7.76, señal múltiple (4H)	126.75
3'	7.72, señal múltiple (4H)	128.04
4'	7.45, señal múltiple (4H)	129.64
5'	7.72, señal múltiple (4H)	128.04
6'	7.76, señal múltiple (4H)	126.75
1''	12.24, señal simple (1H)	-
2''	-	173.64
3''	2.63, señal triple (3H, $J = 7.5$ Hz)	35.59
4''	3.02, señal triple (3H, $J = 7.5$ Hz)	30.44

7. Conclusiones

Se realizó la síntesis de seis productos finales derivados del ácido 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-propilcarboxílico, cuyos rendimientos globales oscilaron entre 7.6 y 10.4 %, lo que podría deberse a la presencia de impurezas en los intermediarios, como la formación de isómeros.

Se caracterizó a los productos obtenidos por sus constantes físicas (factor de retención y punto de fusión) y espectroscópicas (Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) y carbono (RMN ^{13}C)), comprobando que los productos corresponden a lo esperado.

8. Bibliografía

1. Burrows, C. J., Harper, J. B., Sander, W., & Tantillo, D. J. (2022). *The Journal of Organic Chemistry*, 87 (3), 1599-1601. DOI: 10.1021/acs.joc.1c03148
2. Brutsaert, E. F. (2023). Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Manual MSD Versión Para Profesionales. <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-la-diabetes-mellitus>
3. Burant C. F. (2013). Activation of GPR40 as a therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 36(2), S175–S179. DOI: 10.2337/dcS13-2037
4. Feng, X., Leng, J., Xie, Z., Li, S., Zhao, W., & Tang, Q. (2012). GPR40: A therapeutic target for mediating insulin secretion (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 30, 1261-1266. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1142
5. Goyal, R., & Jialal, I. (2022). Diabetes Mellitus Type 2. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
6. Han, L., Shen, W. J., Bittner, S., Kraemer, F. B., & Azhar, S. (2017). PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiology*, 13(3), 279-296. DOI:10.2217/fca-2017-0019
7. Hayes B. L. (2004). Recent Advances in Microwave Assisted Synthesis. *Aldrichmicha ACTA*. 37(2), 66-76.
8. INEGI. (2021). *Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes*. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf
9. Liu, J., & Wang, L. (2023). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack. *The Cochrane Library*, 2023(1). DOI: 10.1002/14651858.cd010693.pub6
10. Mediavilla, J. J. (2002). La diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Integral*, 39(1), 25-35. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-resumen-la-diabetes-mellitus-tipo-2-13025480>
11. Medina, G., Sewter, C., & Vidal Puig, A. J. (2000). PPAR γ y tiazolidinedionas, algo más que un tratamiento contra la diabetes. *Medicina Clínica*, 115(10), 392–397. DOI: 10.1016/s0025-7753(00)71569-7
12. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2022). *Síntomas y causas de la diabetes*. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/sintomas-causas>
13. Nombela-Manzanaque, N., Pérez-Arechaederra, D., & Caperos-Montalbán, J. M. (2019). Side effects and practices to improve management of type 2 diabetes mellitus from the viewpoint of patient experience and health care management. A narrative

- review. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 66(10), 596-610. DOI: 10.1016/j.endien.2019.11.005
14. OMS (2022). *Diabetes*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
 15. OPS (2021). *La carga de Diabetes Mellitus*. <https://www.paho.org/es/enlace/carga-diabetes-mellitus>
 16. Sachdev, P. (2023). Type 2 diabetes. <https://www.webmd.com/diabetes/type-2-diabetes>
 17. Tyagi, S., Gupta, P., Saini, A. S., Kaushal, C., & Sharma, S. (2011). The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 2(4), 236–240. DOI: 10.4103/2231-4040.90879
 18. Walsh, S. P., Severino, A., Zhou, C., He, J., Liang, G. B., Tan, C. P., Cao, J., Eiermann, G. J., Xu, L., Salituro, G., Howard, A. D., Mills, S. G., & Yang, L. (2011). 3-Substituted 3-(4-aryloxyaryl)-propanoic acids as GPR40 agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(11), 3390–3394. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.03.114
 19. Yoon, D.-O., Zhao, X., Son, D., Han, J. T., Yun, J., Shin, D., & Park, H.-J. (2017). SAR Studies of Indole-5-propanoic Acid Derivatives To Develop Novel GPR40 Agonists. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 8(12), 1336-1340. DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00460
 20. Zhao, X., Yoon, D.-O., Yoo, J., & Park, H.-J. (2021). Structure–Activity Relationship Study and Biological Evaluation of 2-(Disubstituted phenyl)-indole-5-propanoic Acid Derivatives as GPR40 Full Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(7), 4130-4149. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00031

Anexo I

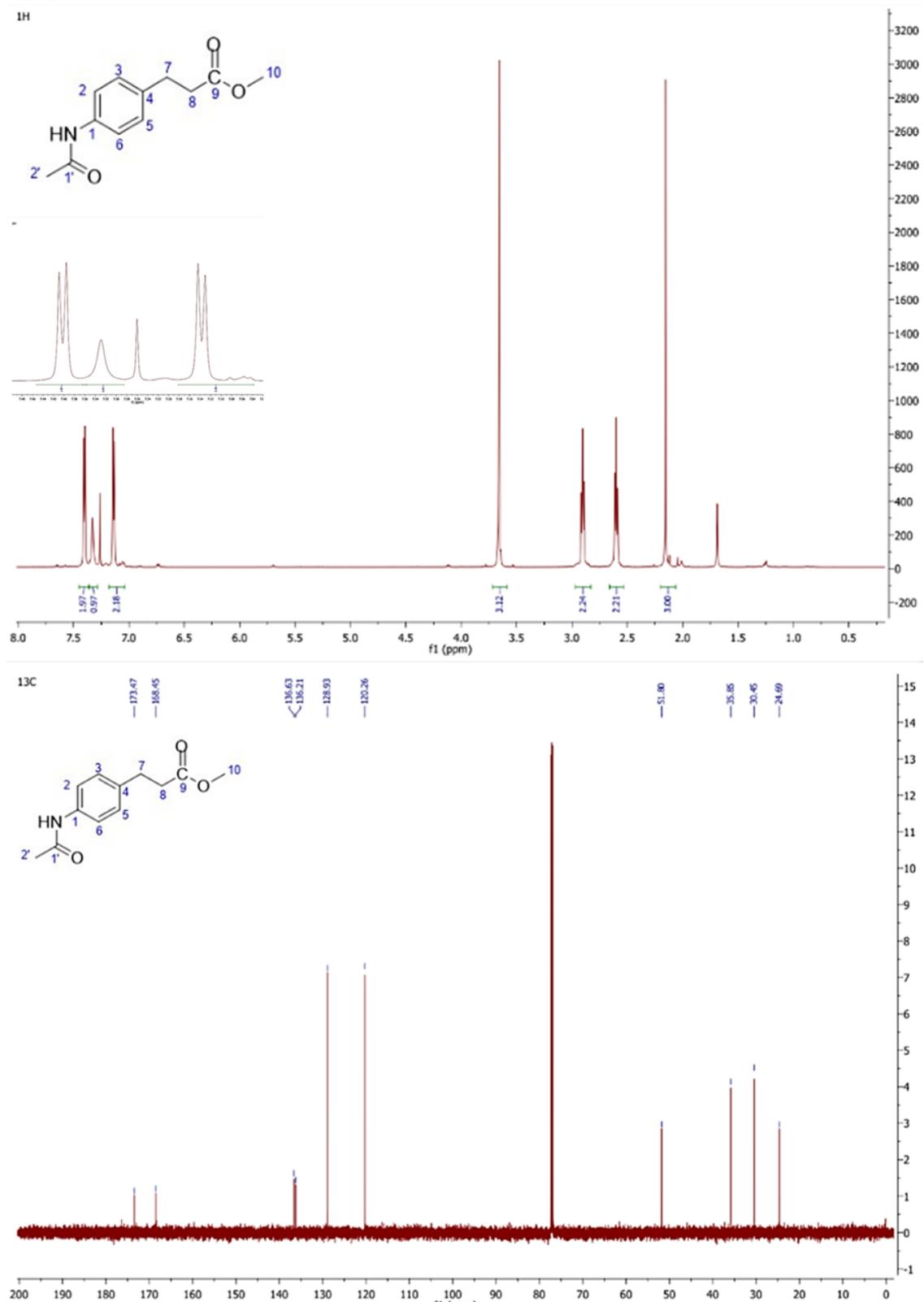


Figura I. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C para el compuesto 5.

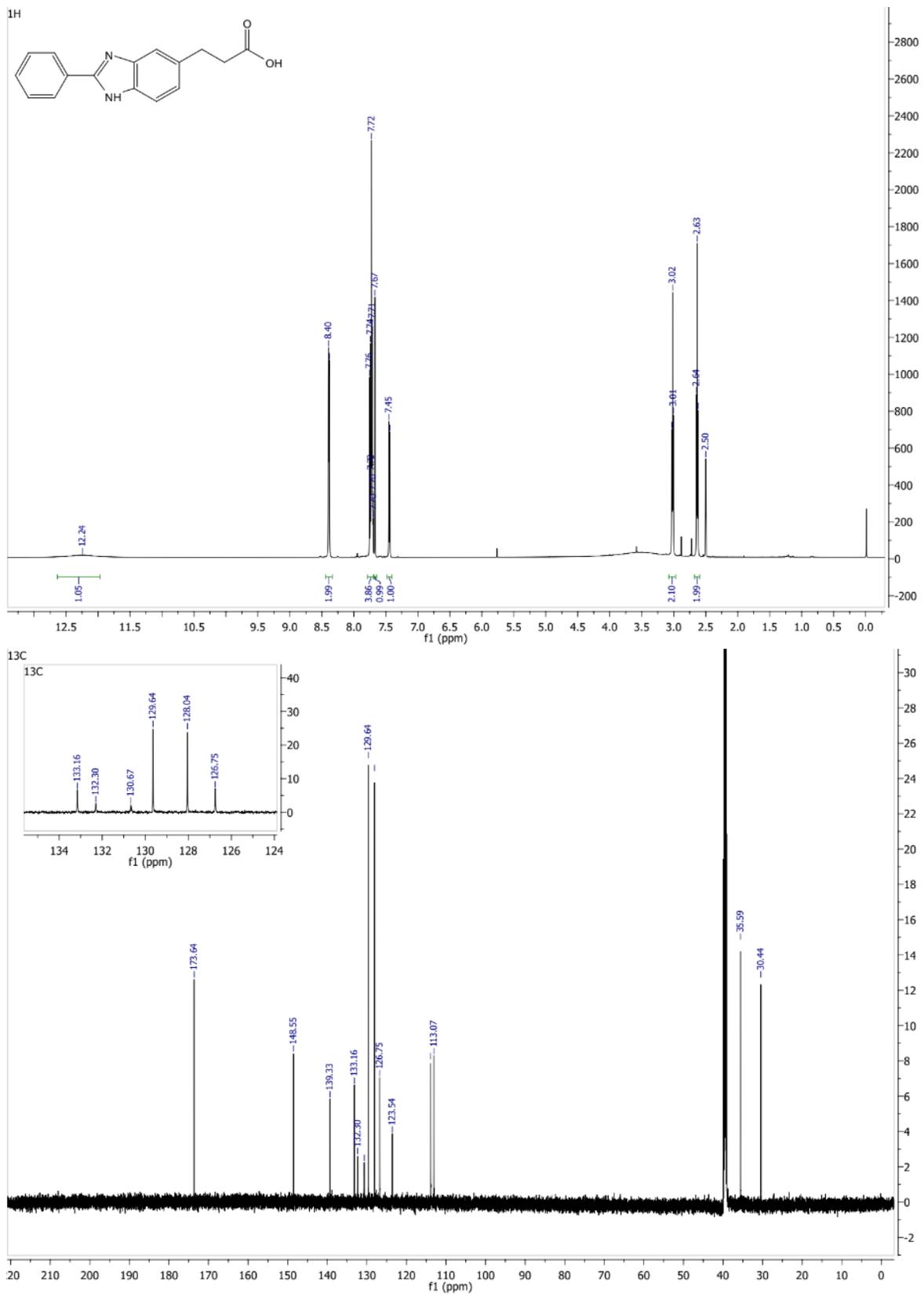


Figura II. Espectro de RMN de ¹H y ¹³C para el compuesto 9a.