

The background of the cover is a detailed black and white illustration of various 19th-century scientific apparatuses. On the left, there is a retort on a stand with a glass tube leading to a bulb. In the center, a large glass flask sits on a tripod stand over a burner. To the right, a complex setup includes a round-bottom flask on a stand, a glass tube leading to a large glass cylinder, and another tube leading to a glass bottle. Further right, there is a glass funnel with a stopcock, and a glass cylinder with a stopcock. At the bottom, there are several glass tubes and a glass cylinder with a stopcock. The entire scene is set against a light beige background.

RETOS ACTUALES DE LA FARMACIA

LEOBARDO MANUEL GÓMEZ OLIVÁN
MARIANA ORTIZ REYNOSO
HARIZ ISLAS FLORES
JONNATHAN G. SANTILLAN BENITEZ
ENRIQUE MORALES ÁVILA

(Coordinadores)



Universidad Autónoma
del Estado de México

DIRECCIÓN DE PUBLICACIONES UNIVERSITARIAS
Editorial de la Universidad Autónoma del Estado de México

Dr. en Ed. Alfredo Barrera Baca
Rector

Dr. en A. José Edgar Miranda Ortiz
Secretario de Difusión Cultural

M. en A. Jorge E. Robles Alvarez
Director de Publicaciones Universitarias

Retos actuales de la farmacia

LEOBARDO MANUEL GÓMEZ OLIVÁN
MARIANA ORTIZ REYNOSO
HARIZ ISLAS FLORES
JONNATHAN GUADALUPE SANTILLÁN BENÍTEZ
ENRIQUE MORALES ÁVILA

(Coordinadores)



Universidad Autónoma del Estado de México

“2019, Año del 75 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM”

Esta obra acreditó el proceso de revisión por pares bajo la modalidad doble ciego, recurriendo a dictaminadores externos a la institución editora.

Primera edición, noviembre 2019

Retos actuales de la farmacia

Leobardo Manuel Gómez Oliván, Mariana Ortíz Reynoso, Hariz Islas Flores,
Jonnathan Guadalupe Santillan Benitez, Enrique Morales Ávila
(Coordinadores)

Universidad Autónoma del Estado de México
Av. Instituto Literario 100 Ote.
Toluca, Estado de México

C.P. 50000

Tel: (52) 722 277 3835 y 36

<http://www.uaemex.mx>



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. Puede ser utilizada con fines educativos, informativos o culturales, siempre que se cite la fuente. Disponible para su descarga en acceso abierto en: <http://ri.uaemex.mx/>

Citación:

Gómez Oliván, Leobardo Manuel; Ortiz Reynoso, Mariana; Islas Flores, Hariz; Santillan Benitez, Jonnathan Guadalupe; Morales Ávila, Enrique (2019). *Retos actuales de la farmacia*, México, Universidad Autónoma del Estado de México.

ISBN: 978-607-633-130-9

Hecho en México

Made in Mexico

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| PRÓLOGO | 11 |
| Variantes genéticas que influyen en el desarrollo de úlcera de pie diabético y neuropatías en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 <i>Claudia Miriam Alonzo De la Rosa,</i> <i>Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez, Miriam Verónica Flores Merino</i> | 13 |
| Polimorfismos de nucleótido único asociados con el tratamiento para carcinoma de células renales metastásico <i>Raúl Gerardo Haro Díaz, Saúl Campos Gómez,</i> <i>Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez, Leobardo Manuel Gómez Oliván</i> | 35 |
| Análisis de expresión génica en líneas celulares de cáncer de mama <i>Rodolfo López Linares, Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez</i> | 59 |
| Polimorfismo del CYP1a1 Ile462Val y su relación con diversos tipos de cáncer ¿Efecto causante o protector? Una revisión <i>Esmeralda Michelle Sánchez Ocampo, Leobardo Manuel Gómez Oliván,</i> <i>Guillermo Elizondo Azuela, Mineko Shibayama Salas</i> | 87 |
| En busca del perfil genético de la preeclampsia <i>Sindy SanJuan Reyes, Leobardo Manuel Gómez Oliván,</i> <i>Jonnathan G. Santillán Benítez, Hariz Islas Flores, Octavio Dublán García</i> | 119 |

Epigenética en cáncer: una oportunidad para la prevención,
tratamiento y nuevas estrategias terapéuticas
*Jesús Enrique Sánchez Flores, Enrique Morales Avila,
Jonnathan G. Santillán Benítez, Hariz Islas Flores* 157

Ecofarmacovigilancia de hipolipemiantes (estatinas y fibratos).
Efectos en organismos acuáticos
*Edgar David González González, Leobardo Manuel Gómez Oliván,
Marcela Galar Martínez, Hariz Islas Flores, María Dolores Hernández Navarro* 179

Tecnovigilancia: el nuevo enfoque del farmacéutico
*Mayred Yeselin León García, Martha Díaz Flores,
Mariana Ortiz Reynoso, Víctor Manuel Elizalde Valdés* 201

Conocimientos, habilidades y actitudes en farmacovigilancia entre
profesionales de la salud y utilidad de las intervenciones educativas
como herramienta de mejora de estos
Jesús Mata Maldonado, Mariana Ortiz Reynoso 223

Ketamina, usos clínicos en humanos
*Mario Ángel Rosas Sánchez, Ma. Victoria Domínguez García,
Miriam V. Flores Merino* 249

Disolución intrínseca: revisión de su utilidad en la industria farmacéutica
Edna Teresa Alcántara Fierro, Mariana Ortiz Reynoso 275

- Evaluación del efecto del aglutinante y la velocidad de agitación de un granulador de alto corte en las características fisicoquímicas de un granulado de valproato de magnesio
Diego Gorostieta Hernández, Mariana Ortiz Reynoso, Martha Díaz Flores, Liliana Schifter Aceves 309
- Estudio comparativo del control de la liberación del valproato de magnesio en matrices hidrofílicas de HPC y HPMC
Wendy C. Sánchez Brito, Mariana Ortiz Reynoso 339
- Cicloadiciones (3 + 2) azida-enolato como herramienta para la obtención de compuestos antifúngicos: síntesis de análogos nucleosídicos y del miconazol
Davir González Calderón, Aydeé Fuentes Benites, Carlos González Romero 375

CICLOADICIONES (3 + 2) AZIDA-ENOLATO COMO HERRAMIENTA PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ANTIFÚNGICOS: SÍNTESIS DE ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS Y DEL MICONAZOL

*Davir González Calderón*¹

*Aydeé Fuentes Benites*¹

Carlos González Romero^{1*}

El diseño y síntesis de compuestos bioactivos asistido por la síntesis orgánica para su posterior evaluación biológica ha sido un continuo quehacer de la química medicinal. En este capítulo, los autores describen novedosos métodos sintéticos para la obtención del núcleo del heterociclo 1, 2, 3-triazol (farmacóforo ampliamente reconocido en la farmacología) investigando su reproducibilidad y alcance en distintos sustratos (grupos funcionales), para posteriormente demostrar su aplicación en la síntesis de nuevas sustancias bioactivas (análogos del miconazol y derivados nucleosídicos), sustancias que fueron evaluadas biológicamente por estudios *in vitro* antimicóticos.

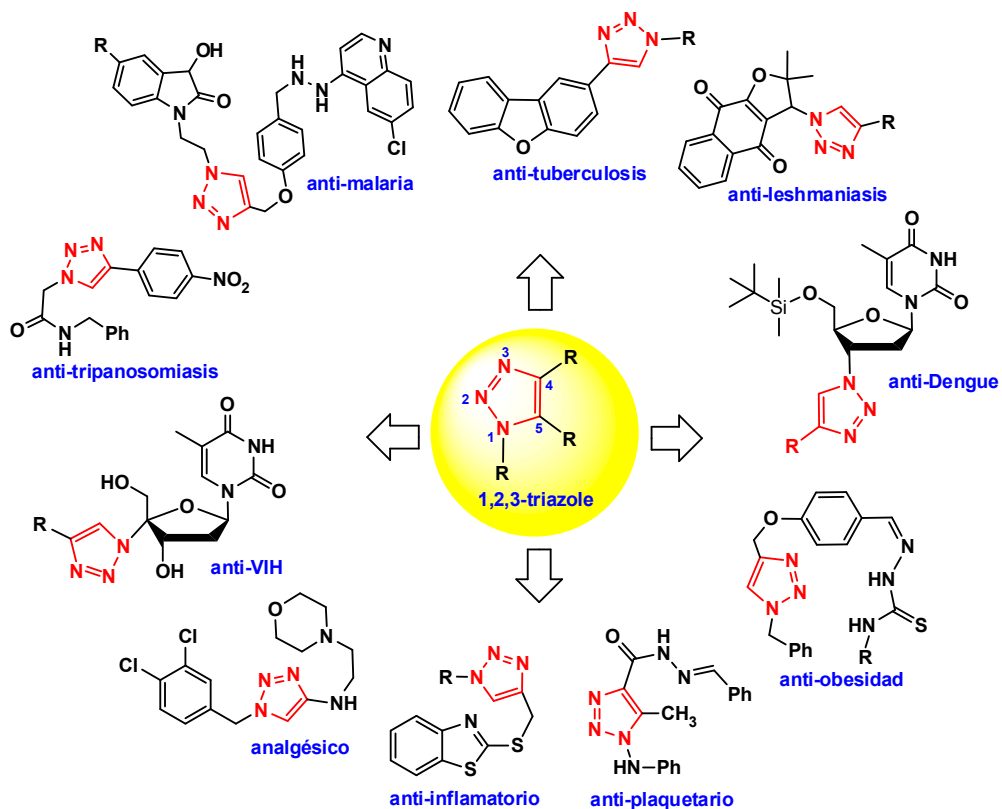
INTRODUCCIÓN

El sistema de anillo de 1, 2, 3-triazol es un farmacóforo importante (Agalave et al., 2011) en la química medicinal. Este heterociclo nitrogenado es muy conocido por su amplia gama de actividad terapéutica y biológica (Zhou et al., 2012), (figura 1) como tratamiento contra la malaria (Kumar et al., 2014), tuberculosis (Yempala et al. 2014), tripanosomiasis (Andrade et al., 2015), leishmaniasis (Guimaraes et al., 2013), VIH (Vernehar et al., 2014), dengue (Vernekar et al., 2015), dolor (analgésico) (Díaz et al., 2015), obesidad (Kinfe et al., 2013), inflamación (Shafi et al., 2012), así como su uso como agente antiplaquetario (Jordão et al., 2009), entre otras aplicaciones (Massarotti et al., 2014).

¹ Universidad Autónoma del Estado de México.

* cgonzalezr@uaemex.mx

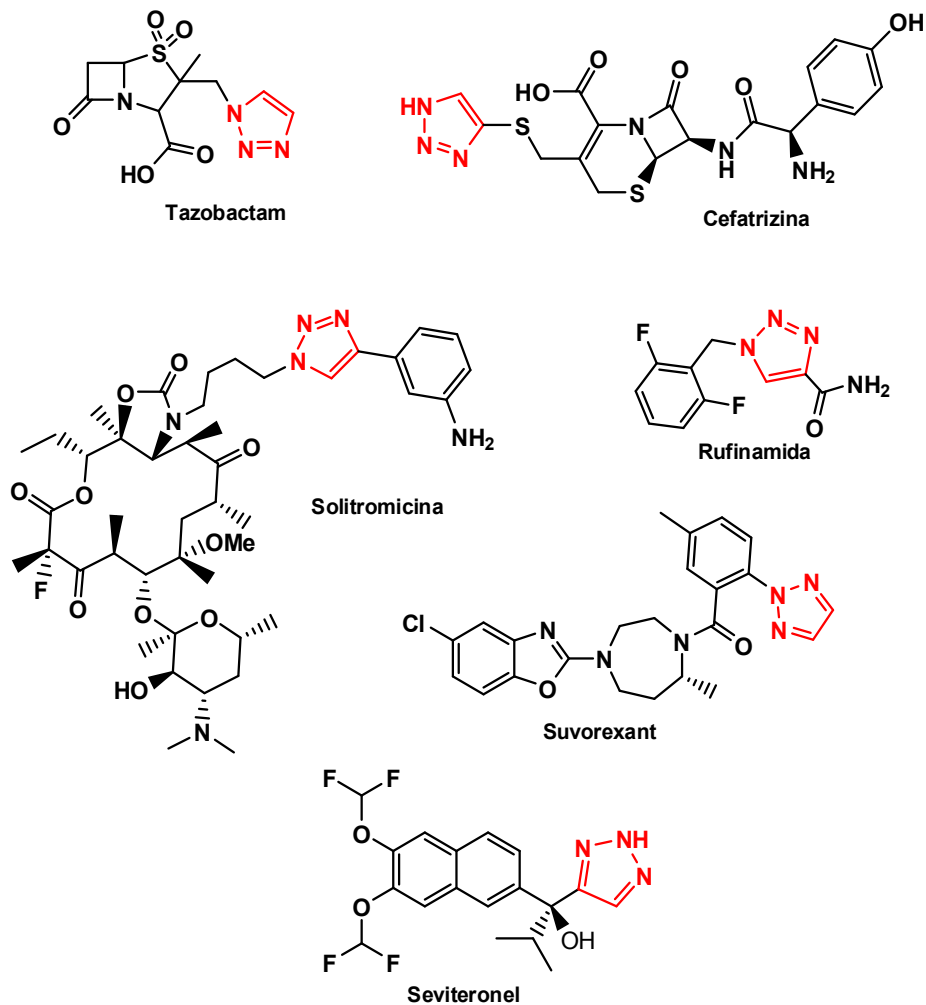
Figura 1. Núcleo del 1, 2, 3-triazole, farmacóforo ampliamente reconocido en la química medicinal



Elaboración propia.

Así mismo, algunos otros compuestos han sido aprobados por la FDA (figura 2), actualmente ya comercializados, tal es el caso del tazobactam, Cefatrizina y salitromicina (antibacterianos), así como la rufinamida (antiepiléptico), suvorexant (antiinsomnio) o el seviteronel (anticancerígeno). Por lo tanto, las investigaciones sobre métodos sintéticos para obtener núcleos de 1, 2, 3-triazoles son cada vez más comunes en la literatura.

Figura 2. Compuestos comerciales (aprobados por la FDA) que contienen el núcleo del triazol

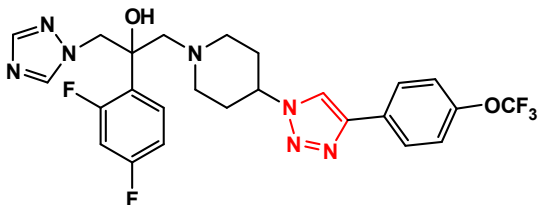
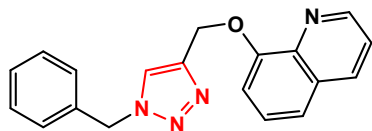


Elaboración propia.

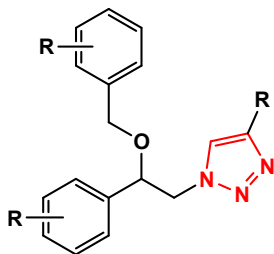
Por otro lado, el estudio de 1, 2, 3-triazoles en la síntesis de antifúngicos (Irfan et al., 2015; Jiang et al., 2014) y muy particularmente de análogos del miconazol (Pericherla et al., 2012; Kim et al., 2012) así como análogos nucleosídicos (Reddy et al., 2010) ha representado un campo continuo de investigación en los últimos años (figura 3).

Figura 3. El estudio de 1, 2, 3-triazoles para la síntesis de antifúngicos y muy particularmente de análogos del miconazol así como análogos nucleosídicos ha representado un campo continuo de investigación en los últimos años

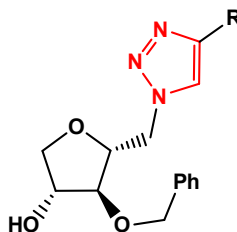
Derivados triazólicos antifúngicos:



Análogos del miconazol:



Análogos nucleosídicos:



Elaboración propia.

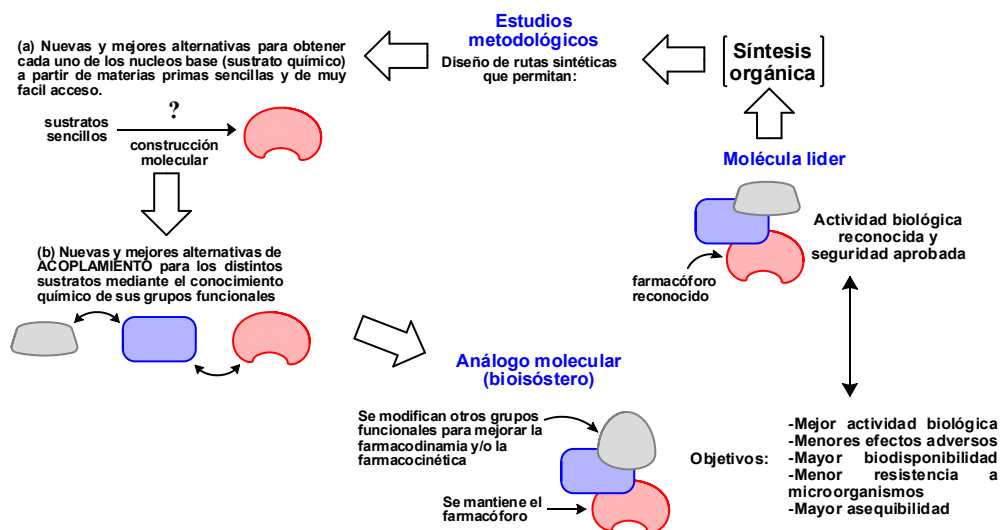
Las enfermedades micóticas ya se reconocen como un problema de salud pública a nivel mundial con mayores tendencias y de incidencia para todas las clases sociales (Benedict et al., 2017; Vallabhaneni et al., 2015). Dicho problema se ve aún más afectado por la resistencia farmacológica de los microorganismos fúngicos (Wiederhold 2017; Perlin et al., 2017; Fisher et al., 2018; Kontoyiannis, 2017). Este hecho ha obligado a la química orgánica medicinal a una continua y obligada búsqueda de nuevos agentes antifúngicos.

Dentro de los desafíos en el diseño de medicamentos, una estrategia utilizada por el químico medicinal es la modificación racional de compuestos líderes (fármacos de patente) en agentes más seguros y clínicamente más eficaces, esto es, la obtención de bioisómeros (figura 4). Un bioisómero se puede considerar como un compuesto resultante del intercambio de un átomo o grupos de átomos (fracción molecular) por otro muy similar. El objetivo de un reemplazo bioisotérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares o mejores al compuesto original para

así mantener o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (Brown et al., 2012; Yao et al., 2017; Moreira Lima et al., 2005; Patani et al., 1996).

Los autores de este trabajo han incursionado en la solución de los problemas antes mencionados mediante la modificación estructural de fármacos líderes (síntesis de sus correspondientes análogos).

Figura 4. El objetivo de un reemplazo bioisotérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares o mejores al compuesto original

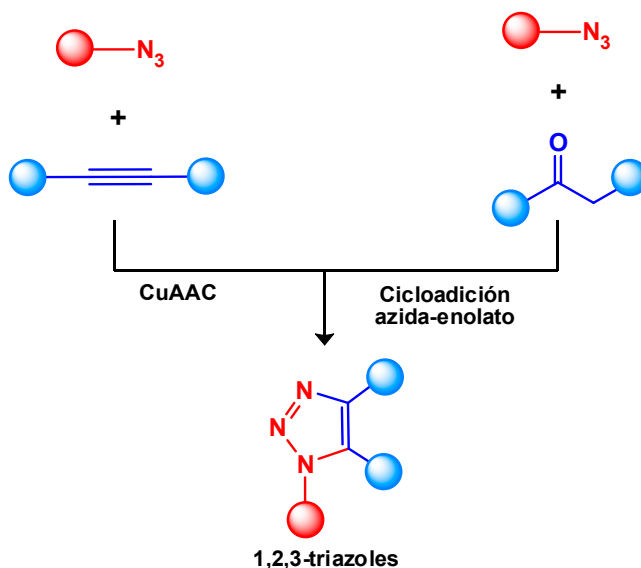


Elaboración propia.

La cicloadición alquino-Azida catalizada por cobre (CuAAC, o comúnmente llamado Click Chemistry) ha sido el método tradicional para obtener 1, 2, 3-triazoles la cual ha sido estudiada y optimizada ampliamente durante los últimos años (véase los siguientes *reviews* para un amplio entendimiento: Singh et al., 2016; Totobenazara y Burke, 2015; Haldón et al., 2015; Hein y Fokin, 2010; Meldal y Tornøe, 2008; Wu y Fokin, 2007; Bock et al., 2006), y su versatilidad se ve reflejada por sus aplicaciones en otros campos, tales como la química medicinal (Pickens, 2018; Thirumurugan et al., 2013; Amblard et al., 2009; Hein et al., 2008) (figura 5). Por otro lado, la cicloadición azida-enolato 1, 3-dipolar ha emergido recientemente como otra alternativa para acceder a tales heterociclos nitrogenados (véase los siguientes *reviews*

para un amplio entendimiento (Lima et al., 2015; John et al., 2015; Ramasastry, 2014), herramienta que también ha comenzado a aplicarse en la síntesis de compuestos bioactivos.

Figura 5. La cicloaddición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC) la cicloaddición de dimroth azida-enolato como métodos eficientes para la obtención de 1, 2, 3-triazoles



Fuente: elaboración propia.

Este capítulo se describe en dos partes, (i) el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis y (ii) su aplicación en el desarrollo de los nuevos compuestos antifúngicos.

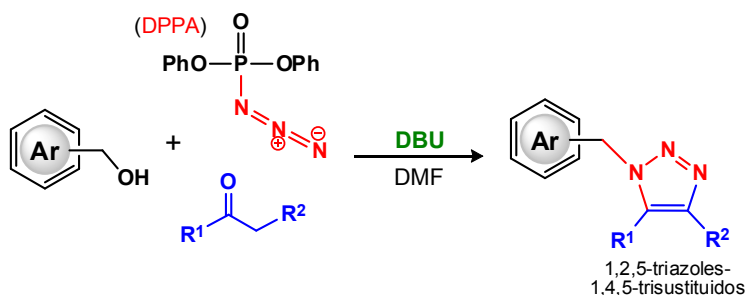
Desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de 1, 2, 3-triazoles vía cicloaddiciones 1, 3-dipolar azida-enolato

Obtención de 1, 2, 3-triazoles-1, 4, 5-trisustituídos a partir de alcoholes bencílicos.

Recientemente (González Calderón et al., 2015), los autores reportaron el desarrollo de un procedimiento simple para preparar de manera eficiente 1, 2, 5-triazoles-1, 4, 5-trisustituídos a partir de alcoholes bencílicos (esquema 6). La presencia de

difenilfosforilazida (DPPA) y cetonas activas (benzoilacetnitrilo, acetoacetato de etilo, dibenzoilmetano y acetilacetona) permitieron la cicloadición azida-enolato (3 + 2) mediante el uso de 1, 8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno (DBU) como base (figura 6). Es así que el alcance de la metodología se demostró mediante la identificación espectroscópica y espectrométrica de diecisiete ejemplos. Dichos alcances permitieron observar el uso de alcoholes bencílicos aromáticos como de algunos heterociclos, así como el uso de alcoholes bencílicos primarios como secundarios.

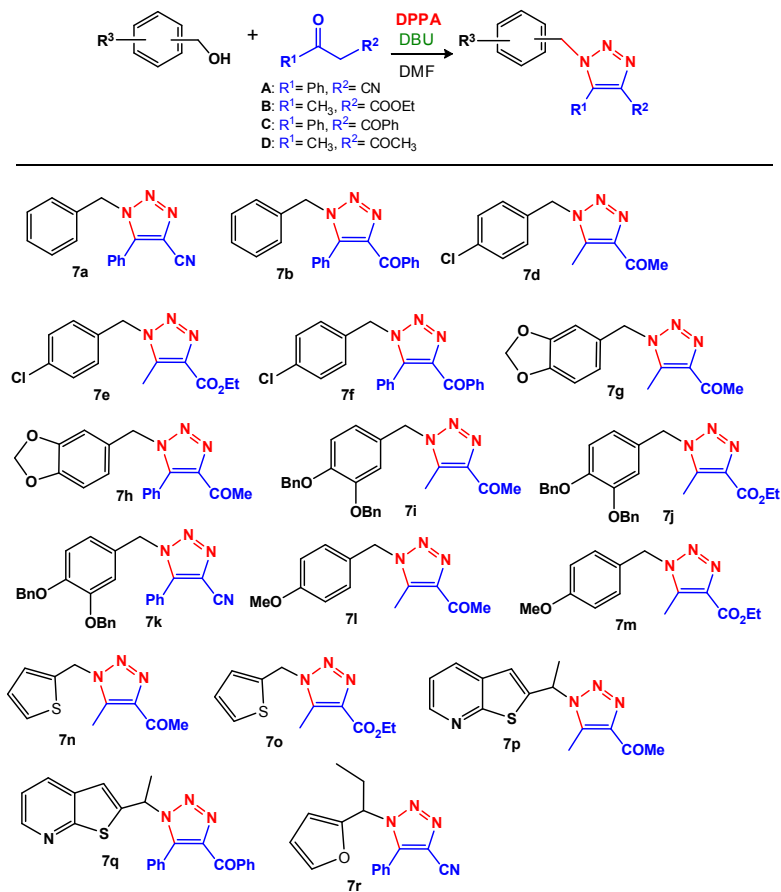
Figura 6. Síntesis de 1, 2, 5-triazoles-1, 4, 5-trisustituídos a partir de alcoholes bencílicos



Elaboración propia.

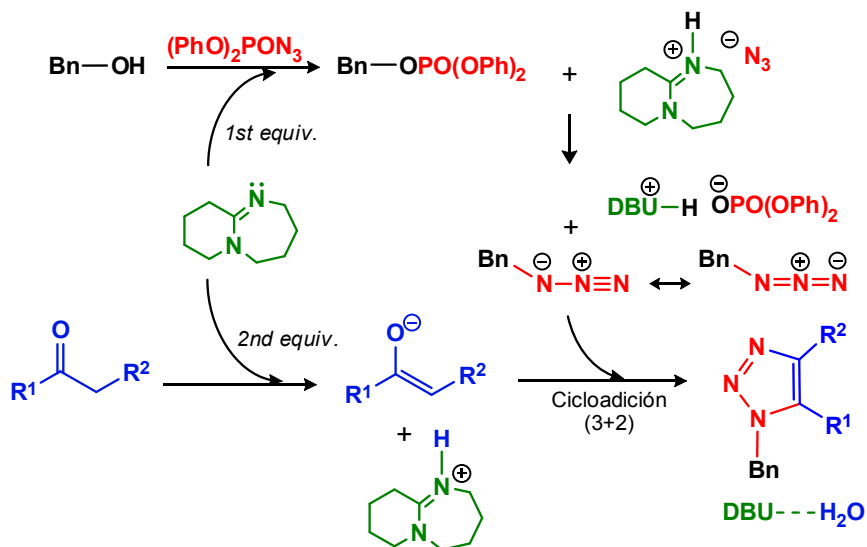
En esta etapa de los estudios, aun no es posible para los autores defender y definir un mecanismo de reacción; sin embargo, en el figura 7, se propone una posible ruta en cuatro pasos. Un equivalente de DBU es necesario para una azidación efectiva, entonces el enolato generado *in situ* por la acción de un segundo equivalente DBU conduce a la cicloadición azida-enolato (3 + 2).

Figura 7. Se demostró la reproducibilidad de la metodología, obteniendo así diecisiete ejemplos que permiten visualizar el alcance del protocolo



Elaboración propia.

Figura 8. Posible mecanismo de reacción propuesto para cicloadición azida-enolato (3 + 2)

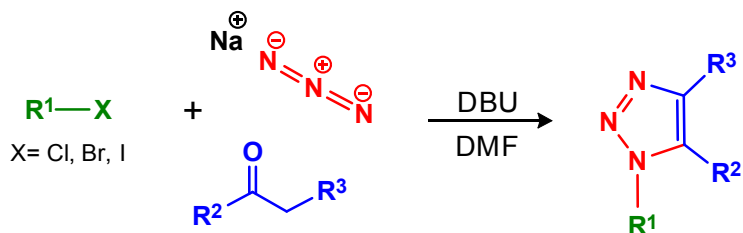


Elaboración propia.

Obtención de 1, 2, 3-triazoles-1, 4, 5-trisustituídos a partir de halogenuros de alquilo

Continuando con la búsqueda de nuevas alternativas de síntesis para los 1, 2, 3-triazoles, los autores han reportado (González Calderón et al., 2015) la preparación de 1, 2, 3-triazoles-1, 4, 5-trisustituídos mediante el acoplamiento de tres componentes: un halogenuro de alquilo, azida de sodio y una cetona activa, a través de la cicloadición 1, 3-dipolar azida-enolato (figura 9).

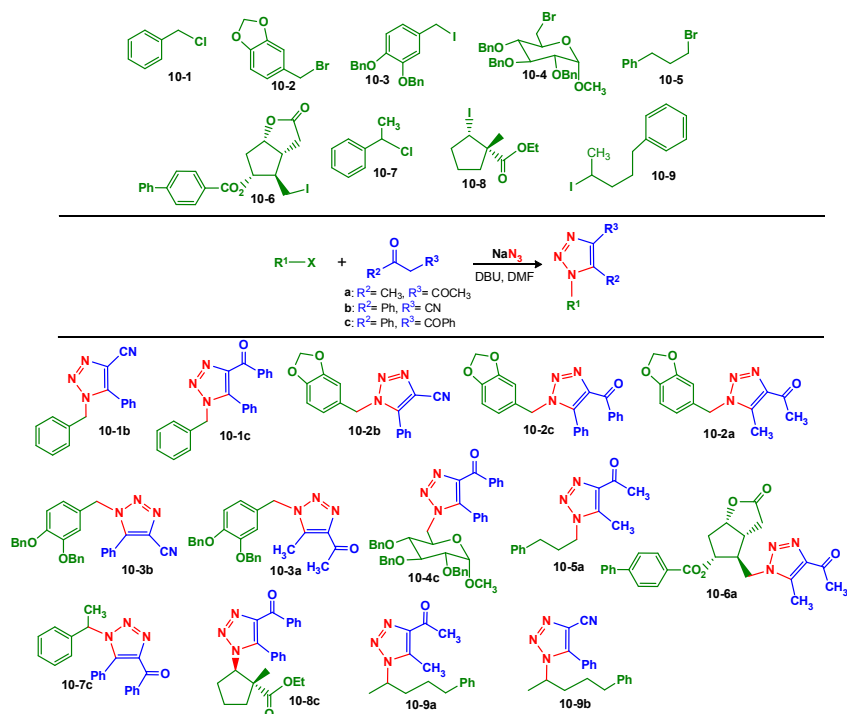
Figura 9. Síntesis de 1, 2, 3-triazoles-1, 4, 5-trisustituídos a partir de halogenuros de alquilo



Elaboración propia.

Esta nueva metodología demostró su eficiencia mediante una amplia variedad de halogenuros de alquilo, incluidos cloruros, bromuros y yoduros, así como derivados primarios y secundarios, como se muestra en la figura 10.

Figura 10. Síntesis de 1, 2, 3-triazoles 1, 4, 5-trisustituídos a partir de halogenuros de alquilo mediante acoplamiento con cetonas activas



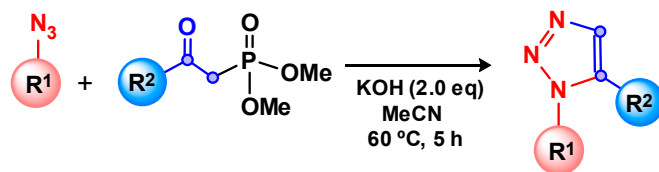
Elaboración propia.

Obtención de 1, 2, 3-triazoles-1, 5-disustituídos a partir de alquil/arilazidas y β -cetofosfonatos

A diferencia de las metodologías anteriores (obtención de triazoles tri-sustituídos), en esta ocasión, los autores desarrollaron una metodología para obtener triazoles disustituídos (posición 1 y 5) (González Calderón et al., 2016) mediante un enfoque simple y eficiente para una síntesis altamente regioselectiva. El acoplamiento a través

de la cicloadición 1, 3-dipolar de aril/alquil azidas y β -cetofosfonatos es promovido por KOH en disolventes grado reactivo (acetonitrilo o tetrahidrofurano) (figura 11).

Figura 11. Síntesis de 1, 2,3-triazoles-1, 5-disustituídos mediante el uso de β -cetofosfonatos

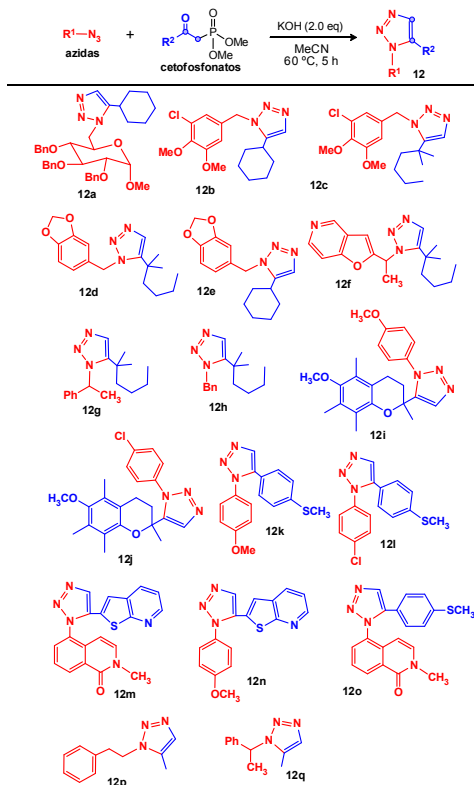


Elaboración propio.

Los alcances de la metodología fueron diversos, los cuales fueron demostrados en azidas alquílicas y arílicas. Así mismo, el uso de sustratos alquílicos como arílicos en los β -cetofosfonatos también fueron evidentes (esquema 12). Se obtuvieron un total de diecisiete compuestos los cuales fueron plenamente identificados por técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

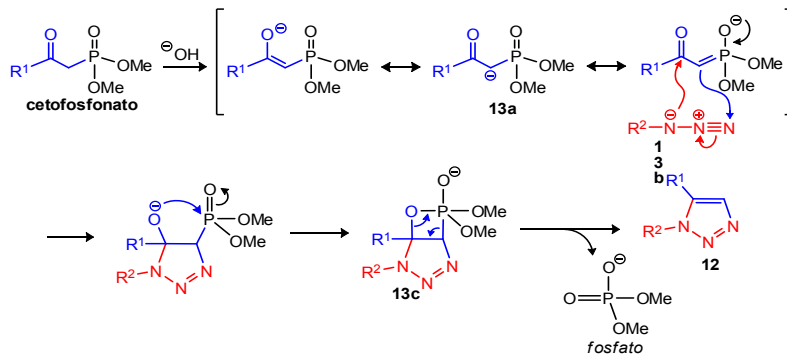
En la figura 13 se muestra un posible mecanismo de reacción. El carbanión fosforilo estabilizado 13a promovido por el grupo hidroxilo permite que el acoplamiento altamente regioselectivo con el grupo azida 13b forme el correspondiente oxafosfetano 13c. La aromatización del anillo produce el producto derivado de fosfato libre, que se separa fácilmente del producto deseado 12 simplemente lavando con agua.

Figura 12. Síntesis de 1, 2, 3-triazoles 1, 4, 5-trisustituídos a partir de aril/alquil azidas y β -cetofosfonatos



Elaboración propia.

Figura 13. Posible mecanismo propuesto para cicloadición azida-enolato (3 + 2)



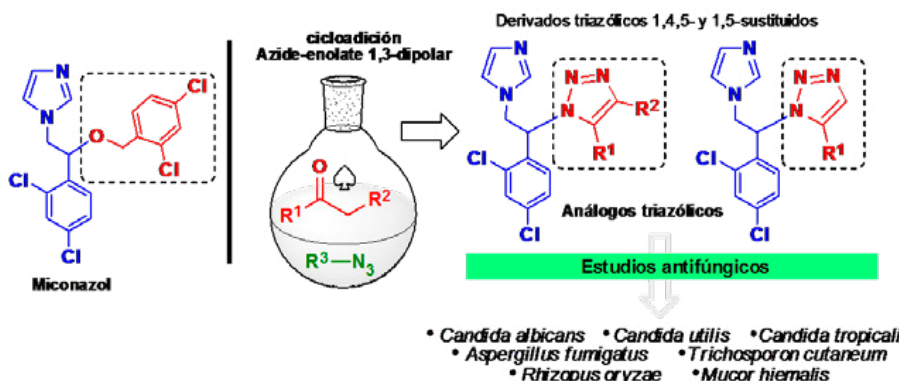
Elaboración propia.

Desarrollo de nuevas moléculas con actividad antifúngica

Obtención de análogos del miconazol

En 2016, los autores describieron la obtención de siete análogos de miconazol que implicaron núcleos de triazol 1, 4, 5-tri y 1, 5-disustituido sintetizados mediante cicloadiciones azida-enolato 1, 3-dipolar (figura 14) (González Calderón et al., 2016).

Figura 14. Resumen gráfico que describe la síntesis y evaluación biológica de análogos del miconazol

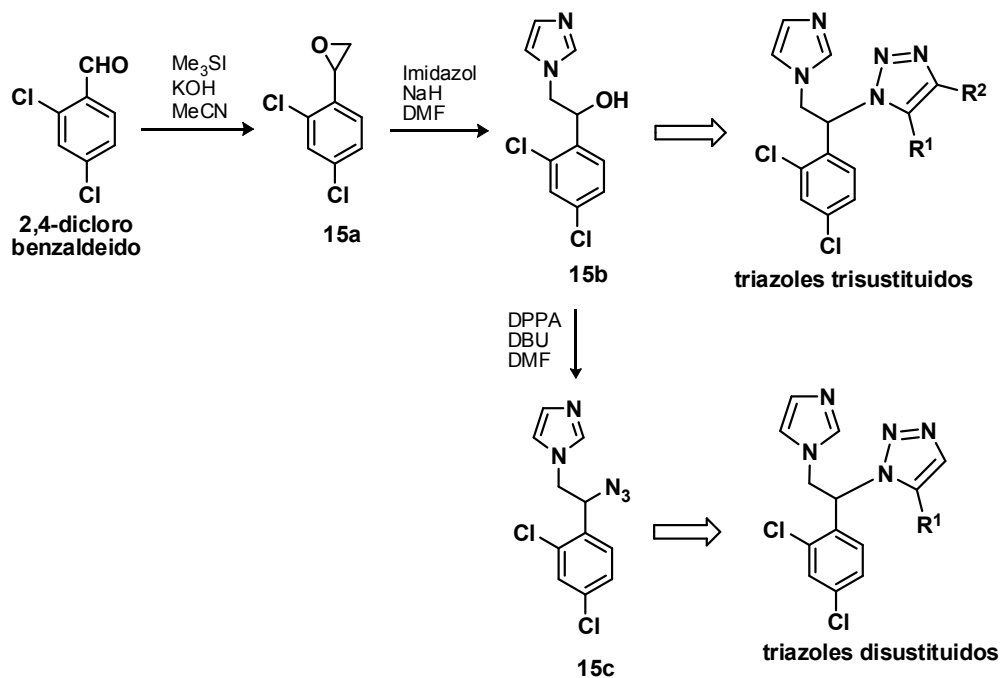


Elaboración propia.

La actividad antifúngica de estos compuestos se evaluó *in vitro* frente a cuatro hongos filamentosos, incluidos *Aspergillus fumigatus*, *Trichosporon cutaneum*, *Rhizopus oryzae* y *Mucor hiemalis*, así como tres especies de *Candida spp.* como ejemplares de levadura.

El estudio empezó con la síntesis del alcohol 15b (figura 15) como intermediario estratégico, el cual se obtuvo a partir del 2, 4-diclorobenzaldehído (comercialmente disponible) vía una epoxidación Corey-Chavkowsky para obtener así el compuesto 15a el cual sufrió una apertura debido a la introducción del heterociclo imidazol.

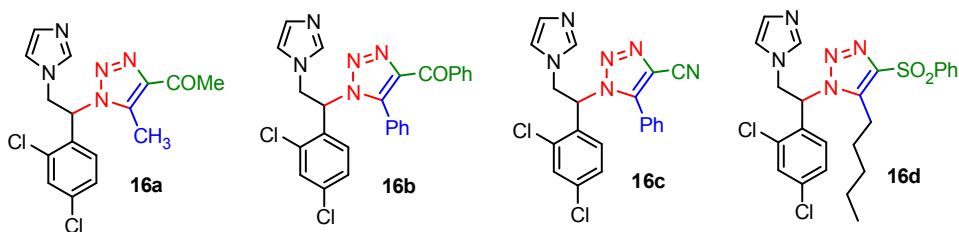
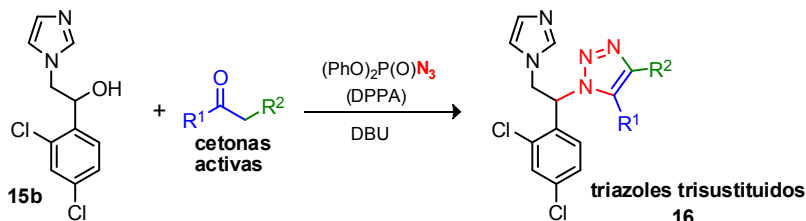
Figura 15. Estrategia sintética para obtener el alcohol (15b) y la azida (15c), plataformas para la obtención de los correspondientes análogos del miconazol



Elaboración propia.

Una vez que se obtuvo el compuesto 15b, este sirvió como plataforma para obtener triazoles trisustituidos análogos del miconazol utilizando la metodología descrita previamente según se discutió en el apartado 2.1 (obtención de 1, 2, 3-triazoles-1, 4, 5-trisustituidos a partir de alcoholes bencílicos). Dicha estrategia sintética permitió el desarrollo de cuatro compuestos análogos del Miconazol según se describe en la figura 16.

Figura 16. Síntesis de triazoles 1, 4, 5-trisustituídos (16) (análogos de miconazol) a partir del alcohol (15b) mediante acoplamiento con cetonas activas



Elaboración propia.

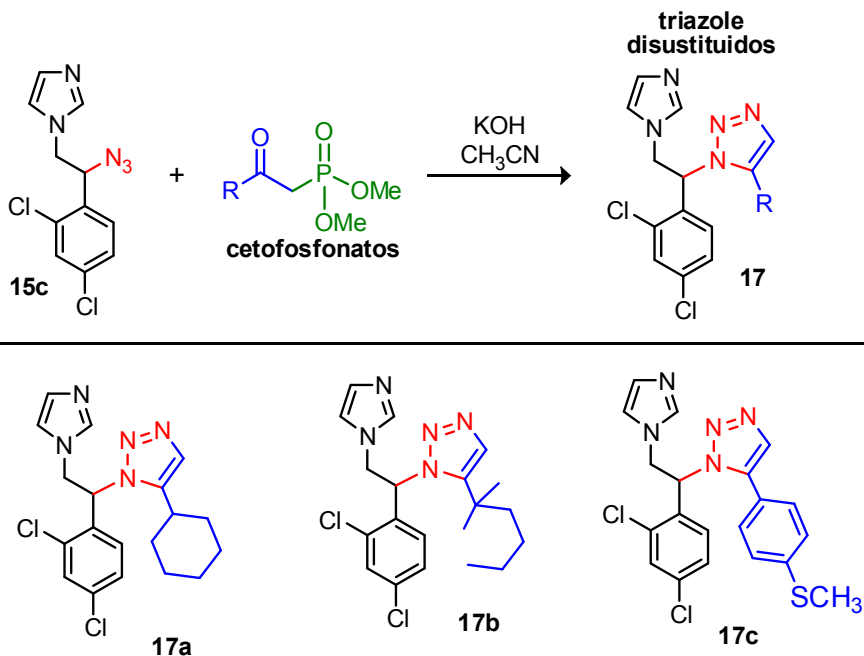
Por otro lado, la subsecuente funcionalización del alcohol 15b, permitió obtener la azida 15c, el cual sirvió como plataforma para llevar a cabo la obtención de triazoles disustituídos análogos del miconazol según la metodología descrita en el apartado 2.3 (obtención de 1, 2, 3-triazoles-1, 5-disustituídos a partir de alquil/arilazidas y β -cetofosfonatos). Dicha estrategia sintética permitió el desarrollo de tres compuestos análogos del miconazol según se describe en la figura 17. Una vez identificados plenamente los análogos del miconazole por métodos espectroscópicos y espectrométricos se procedió a su evaluación antifúngica *in vitro*.

Los compuestos 16a-d y 17a-c se evaluaron para observar una posible actividad antifúngica *in vitro* contra cuatro hongos filamentosos (*Aspergillus fumigatus* ATCC-16907, *Trichosporon cutaneum* ATCC-28592, *Rhizopus oryzae* ATCC-10329 y *Mucor hiemalis* ATCC-8690), así como tres especímenes levaduriformes (*Candida utilis* ATCC-9226, *Candida albicans* ATCC-10231 y *Candida tropicalis* ATCC-13803).

Se adoptaron métodos estandarizados de CLSI para llevar a cabo las pruebas microbiológicas. El método de microdilución M38-A2 (National Committee for Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2002; Barry, 2007; Espinel-Ingroff et al, 2007: 209-241) se utilizó para determinar la susceptibilidad de los hongos

filamentosos; por otro lado, el método M27-A3 CLSI, 2008; Espinel-Ingroff, 2007: 173-208; Fothergill, 2012) se utilizó para la evaluación de las levaduras de *Candida*.

Figura 17. Síntesis de triazoles 1, 5-disustituido (análogos del miconazol) a partir de la azida (15c) mediante su acoplamiento con β -cetofosfonatos



Elaboración propia.

Las actividades antifúngicas de los compuestos evaluados biológicamente se compararon con el itraconazol, un fármaco antifúngico estándar. Los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de los compuestos sintetizados así como del fármacos estándar, están expresados en microgramos por mililitro, los cuales se determinaron en placas de 96 pocillos utilizando medio RPMI 1640 tamponado con MOPS (ácido 3- [N-morfolino] propano sulfónico; Aldrich).

La actividad antifúngica de los compuestos evaluados se resume en la tabla 1. Los compuestos 16b, 16d y 17b mostraron buena actividad contra *C. albicans* y *C. tropicalis* (CMI 0.03, 0.06 y 0.03 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente) en comparación con el itraconazol (CMI 0.03 $\mu\text{g/ml}$). Dichos compuestos demostraron ser "sensibles"¹ según los parámetros de sensibilidad del documento M27-A3 (tabla 2). Por otro lado,

el resultado antifúngico del compuesto 16d mostró que era mejor o comparable al itraconazol frente a los hongos filamentosos de *T. cutaneum*, *R. oryzae* y *M. hiemalis* (CMI 0.12 frente a 1.0; 0.5 frente a 0.5; y 0.25 frente a 1.0 µg/ml, respectivamente). El compuesto 17b demostró una inhibición moderada del crecimiento de *A. fumigatus* (MIC 0.5 µg/ml) en comparación con el medicamento estándar (MIC 0.25 µg/ml). En contraste con los resultados observados para un sustituyente arilo, estos resultados indican claramente que un grupo alquilo en el triazol 5-sustituido promueve la actividad biológica de este tipo de compuesto. Además, el sustituyente probablemente permita una mejor interacción con la enzima 14- α -desmetilasa (P45014DM, CYP51) (Sheng et al., 2006; Ji et al., 2000), lo que lleva a su inhibición selectiva y, por lo tanto, a la inhibición del crecimiento de la célula fúngica.

Tabla 1. Actividades antifúngicas *in vitro* para los compuestos sintetizados (concentración mínima inhibitoria, µg/ml)

| Hongos levaduriformes | Estándar ^a | 16a | 16b | 16c | 16d | 17a | 17b | 17c |
|------------------------------|-----------------------|-----|------|-----|------|------|------|-----|
| <i>Candida utilis</i> | 0.06 | 16 | 16 | 16 | 0.25 | 16 | 2 | 16 |
| <i>Candida albicans</i> | 0.03 | 16 | 0.03 | 16 | 0.06 | 16 | 0.03 | 4 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 0.03 | 16 | 0.06 | 16 | 0.06 | 8 | 0.03 | 1 |
| Hongos filamentosos | | | | | | | | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 0.25 | 16 | 16 | 16 | 2 | 16 | 0.5 | 16 |
| <i>Trichosporon cutaneum</i> | 1 | 16 | 16 | 16 | 0.12 | 16 | 8 | 16 |
| <i>Rhizopus oryzae</i> | 0.5 | 8 | 8 | 16 | 0.5 | 2 | 8 | 16 |
| <i>Mucor hiemalis</i> | 1 | 16 | 16 | 16 | 0.25 | 0.12 | 16 | 16 |

^aItraconazol

Elaboración propia.

¹ “S”, “SDD” y “R” están representados por valores estandarizados (*breakpoints*, valores límite o puntos de corte) utilizados para apreciar el valor clínico del resultado de la prueba antimicótica *in vitro* y predecir la respuesta de los pacientes infectados. La sensibilidad depende de lograr las dosis máximas en plasma (*breakpoints*) para obtener una respuesta óptima. Para itraconazol, una CIM dentro del rango de dosis dependiente de la dosis (SDD) indica la necesidad de concentraciones Plasmáticas de 0.25 a 0.5 mg/ml para una respuesta óptima. Los *breakpoints* para el itraconazol definidos en la literatura se describen en la tabla 2 (Para un mayor entendimiento ver Espinel-Ingroff 2007: 173-208).

Tabla 2. Determinación de sensibilidad para levaduras (conforme al documento M27-A3): Susceptible (S), sensible dependiente de la dosis (SDD) y resistente (R)

| <i>Compuesto</i> | <i>Candida utilis</i> | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida tropicalis</i> |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|
| 16a | R | R | R |
| 16b | R | S | S |
| 16c | R | R | R |
| 16d | SDD | S | S |
| 17a | R | R | R |
| 17b | R | S | S |
| 17c | R | R | SDD |
| Estándar ^a | S | S | S |

^a Itraconazol. Criterio de interpretación: Valores límite (MIC, µg/ml) = 0.12 [S], 0.25–0.5 [SDD], 1 [R]

Elaboración propia.

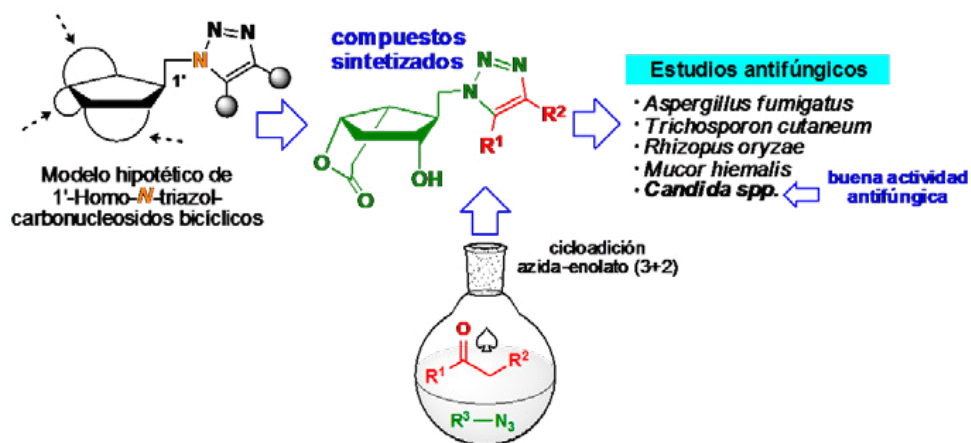
En resumen, la cicloadición 1, 3-dipolar de azida-enolato permitió la síntesis de siete análogos de miconazol con núcleos de triazol 1, 4, 5-tri y 1, 5-disustituido. Los estudios preclínicos mostraron que los compuestos 16b, 16d y 17b tienen un buen alcance contra *C. albicans* y *C. tropicalis*. Se ha demostrado un espectro más amplio de 16d contra hongos filamentosos (*T. cutaneum*, *R. oryzae* y *M. hiemalis*). Debido a la buena/excelente actividad biológica de estos análogos de miconazol demostrada por el contraste con el fármaco de referencia, éstos pueden considerarse como compuestos candidatos para futuros estudios biológicos complementarios.

Obtención de análogos de nucleósidos

En 2016 (González Calderón et al., 2016) los autores reportaron por primera vez un nuevo tipo de compuestos descritos como carbonucleósidos 1'-homo-*N*-1,2,3-triazol-bicíclicos (figura 18).

La cicloadición de azida-enolato (3 + 2) permitió la síntesis de este nuevo tipo de compuesto. La actividad antifúngica se evaluó *in vitro* frente a cuatro hongos filamentosos así como con nueve especies de *Candida spp.*, especímenes levaduriformes.

Figura 18. Resumen gráfico que describe la síntesis y evaluación biológica de análogos nucleosídicos

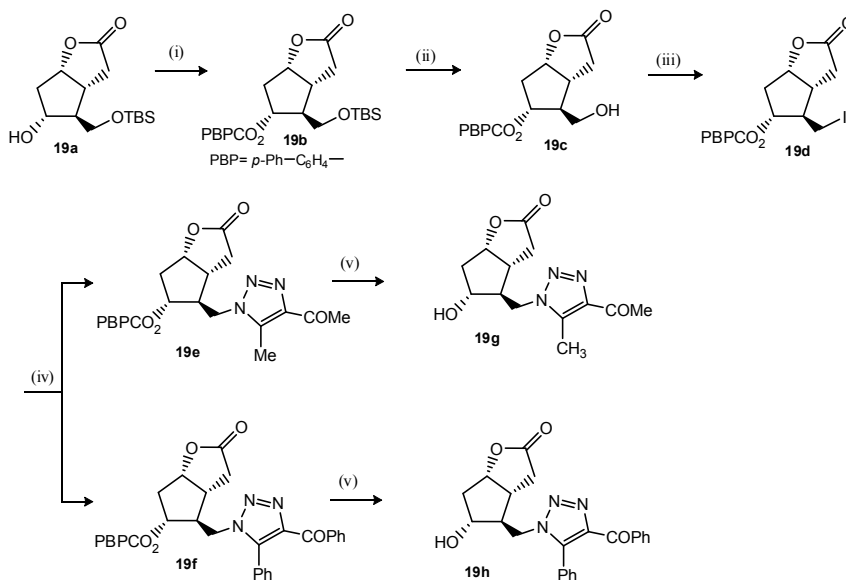


Elaboración propia.

La síntesis involucró el uso de la 'lactona de Corey' 19a (figura 19) como el precursor clave proveedor del anillo de pseudoazúcar (ciclopentano) requerido para la configuración altamente estereoespecífica de todos los grupos funcionales adecuados. Se planificó una estrategia de protección y desprotección conveniente para los alcoholes para la posterior obtención del siguiente intermediario clave 19d (derivado yodado), el cual sirvió como plataforma para la aplicación de la estrategia sintética previamente descrita en el apartado 2.2 (obtención de 1, 2, 3-triazoles-1, 4, 5-trisustituidos a partir de halogenuros de alquilo), esto permitió el desarrollo de dos compuestos análogos nucleosídicos 19g y 19h.

La actividad antifúngica de los compuestos 19g y 19h fueron evaluados *in vitro* contra cuatro hongos filamentosos (*Aspergillus fumigatus* ATCC-16907, *Trichosporon cutaneum* ATCC-28592, *Rhizopus oryzae* ATCC-10329 y *Mucor hiemalis* ATCC-8690), así como para *Candida utilis* ATCC-9226, *Candida albicans* ATCC-10231 y *Candida tropicalis* ATCC-13803 como especímenes levaduriformes. Además, otras cepas para *Candida spp.* (*C. lipolytica*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *Candida famata*) se recolectaron de pacientes hospitalizados y se evaluaron bajo los mismos protocolos de estudio.

Figura 19. Ruta sintética para la obtención de los análogos nucleosídicos



(i) PBCl, Py anh., DCM. (ii) AlCl₃, MeOH, 60 °C. (iii) PPh₃, I₂, Imidazol, MeCN anh. 80 °C. (iv) Para el compuesto **19e**: NaN₃, DMF anh., 60 °C, entonces acetilacetona, DBU, 60 °C. Para el compuesto **19f**: NaN₃, DMF anh, 60 °C, entonces 2-benzolacetofenona, DBU, 60 °C. (v) DBN, MeOH.

Elaboración propia.

Los materiales y métodos para la evaluación biológica de los compuestos **19g** y **19h** son los mismos que para aquellos descritos en la sección 3.1, por lo que se omiten para evitar la redundancia.

La actividad antifúngica de los compuestos evaluados se resume en la tabla 3. Los compuestos **19g** y **19h** mostraron buena actividad en algunas de las cepas de levadura, incluyendo *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. glabrata* y *C. famata*, demostrando sensibilidad de acuerdo con Los parámetros del documento M27-A3 (tabla 4). Sólo se observó una ligera actividad antifúngica contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*. Mientras que hubo una resistencia evidente por *M. hiemalis*, se encontró una ligera actividad contra el resto de los hongos filamentosos analizados (*A. fumigatus*, *T. cutaneum* y *R. oryzae*).

Tabla 3. Actividades antifúngicas *in vitro* para los compuestos sintetizados (concentración mínima inhibitoria, µg/ml)

| Hongos levaduriformes | Estándar ^a | Compuesto 19g | Compuesto 19 h |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|----------------|
| <i>Candida albicans</i> | 0.03 | 0.25 | 2 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 0.25 | 0.5 | 2 |
| <i>Candida utilis</i> | 0.25 | 0.12 | 0.12 |
| <i>Candida lipolytica</i> | 0.03 | 0.12 | 0.12 |
| <i>Candida pseudotropicalis</i> | 0.12 | 0.5 | 1 |
| <i>Candida krusei</i> | 0.25 | 4 | 4 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 0.12 | 2 | 4 |
| <i>Candida glabrata</i> | 0.06 | 0.5 | 0.5 |
| <i>Candida famata</i> | 0.06 | 0.06 | 0.5 |
| Hongos filamentosos | | | |
| <i>Mucor hiemalis</i> | 4 | >16 | >16 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 0.5 | 4 | 8 |
| <i>Trichosporon cutaneum</i> | 2 | 8 | >16 |
| <i>Rhizopus oryzae</i> | 1 | 4 | 8 |

^a Itraconazol

Elaboración propia.

Tabla 4. Determinación de sensibilidad para levaduras (conforme al documento M27-A3): Susceptible (S), sensible dependiente de la dosis (SDD) y resistente (R)

| Hongos levaduriformes | Compuesto 19g | Compuesto 19h | Estándar ^a |
|---------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| <i>Candida albicans</i> | SDD | R | S |
| <i>Candida tropicalis</i> | SDD | R | SDD |
| <i>Candida utilis</i> | S | S | SDD |
| <i>Candida lipolytica</i> | S | S | S |
| <i>Candida pseudotropicalis</i> | SDD | R | S |
| <i>Candida krusei</i> | R | R | SDD |
| <i>Candida parapsilosis</i> | R | R | S |
| <i>Candida glabrata</i> | SDD | SDD | S |
| <i>Candida famata</i> | S | SDD | S |

^a Itraconazol. Criterio de interpretación: Valores límite (MIC, µg/ml) = 0.12 [S], 0.25–0.5 [SDD], 1 [R].

Elaboración propia.

Por último, aunque los valores de CMI reportados para los estándares de referencia no fueron consistentes para los estudios reportados en la sección 3.1 y 3.2 debido al uso

de distintos lotes comerciales del itraconazol (95% y 98% de pureza), tales valores se consideran válidos de manera independiente ya que los ensayos se realizaron siempre por triplicado.

En resumen, se han reportado la primera síntesis de un nuevo tipo de compuestos, *1'-homo-N-1, 2, 3-triazol-carbonucleósidos bicíclicos*, representados por 19g y 19h, que mostraron buena actividad contra algunas de las cepas de levadura probadas. Por otra parte, la cicloadición 1, 3-dipolar azida-enolato se empleó como estrategia sintética. Estos reportes hacen que tales estudios sean un gran avance en el campo de la química de los nucleósidos. El estudio preclínico de estos compuestos muestra un buen alcance antimicótico para *Candida spp.* que representa nuevas pistas para un mayor desarrollo del farmacomodulador en esta serie.

CONCLUSIÓN

En este capítulo se describieron (i) el desarrollo de tres nuevas metodologías de síntesis para la obtención del núcleo del heterociclo *1, 2, 3-triazol* (farmacóforo ampliamente reconocido en la farmacología), y (ii) su aplicación en el desarrollo de los nuevos compuestos antifúngicos (análogos del miconazol y derivados nucleosídicos), sustancias que fueron evaluadas biológicamente por estudios *in vitro* antimicóticos.

Tales metodologías sintéticas (síntesis de triazoles a partir de alcoholes, halogenuros de alquilo y β -cetofosfonatos) se describen como nuevas alternativas para acceder a dichos heterociclos nitrogenados ampliando así la librería de los métodos sintéticos convencionales.

Los estudios biológicos *in vitro* de los análogos del miconazol y nucleosídicos se describen como el primer paso (según protocolos internacionales de desarrollo de fármacos) que sientan las bases, para una continuación a futuro de estudios *in vitro* complementarios (toxicológicos, citotóxicos, genotóxicos, entre otros), así como de estudios *in vivo*. Los compuestos que mostraron actividad biológica prometedora en tales estudios, habrán de considerarse como moléculas líder, sobre los cuales se harán modificaciones estructurales con la intención de optimizar la acción antimicótica.

REFERENCIAS

- Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S., 2011. Click Chemistry: 1, 2, 3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.* 6, 2696–2718.
- Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F., 2009. Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry. *Chem. Rev.* 109, 4207-4220.
- Andrade, P.; Galo, O. A.; Carvalho, M. R.; Lopes, C. D.; CRNAeiro, Z. A.; Sesti-Costa, R.; Borges de Melo, E.; Silva, J. S. y Carvalho, I., 2015. 1, 2, 3-Triazole-based analogue of benzimidazole displays remarkable activity against *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg. Med. Chem.* 23, 6815-6826.
- Barry, A.L., 2007. “An overview of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and its impact on antimicrobial susceptibility tests”, en: Schwalbe, R.; Steele-Moore, L.; Goodwin, A.C. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols. Florida (USA): CRC Press Taylor y Francis Group. pp. 1-6.
- Benedict, K.; Richardson, M.; Vallabhaneni, S.; Jackson, B. D. y Chiller, T., 2017. Emerging issues, challenges, and changing epidemiology of fungal disease outbreaks. *The Lancet Infect. Dis.* 17 (12), 403-411.
- Bock, V. D.; Hiemstra, H. y Van Maarseveen, J. H., 2006. CuI-catalyzed alkyne-azide “Click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *Eur. J. Org. Chem.* 2006 (1), 51-68.
- Brown, N.; Mannhold, R.; Kubinyi, H. y Folkers, G., 2012. Bioisosteres in Medicinal Chemistry, Weinheim (Germany): Wiley-VCH Verlag.
- Díaz, J. L.; Christmann, U.; Fernandez, A.; Torrens, A.; Port, A.; Pascual, R.; Alvarez, I.; Burgueno, J.; Monroy, X.; Montero, A.; Balada, A.; Vela, J. M. y Almansa, C., 2015. Synthesis and structure-activity relationship study of a new series of selective s1 receptor ligands for the treatment of pain: 4-aminotriazoles. *J. Med. Chem.* 58, 2441-2451.
- Espinel Ingroff, A. y Canton, E., 2007. “Antifungal susceptibility testing of filamentous fungi”. Schwalbe, R.; Steele-Moore, L.; Goodwin, A. C. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols, Florida (USA): CRC Press Taylor y Francis Group, pp. 209-241.
- Espinel-Ingroff, A. y Canton, E., 2007. “Antifungal susceptibility testing of yeasts”. Schwalbe, R.; Steele-Moore, L.; Goodwin, A. C. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols. Florida (USA): CRC Press Taylor y Francis Group, pp.173-208. ISBN: 9780824741006.

- Fisher, M. C.; Hawkins, N. J.; Sanglard, D. y Gurr, S. J., 2018. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*. 360 (6390), 739-742.
- Fothergill, A. W., 2012. "Antifungal Susceptibility Testing: Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) methods, Hall, G. S. Interactions of Yeasts, Moulds, and Antifungal Agents". How to Detect Resistance. Switzerland: Springer Science-Business.
- González Calderón, D.; Aguirre De Paz, J. G.; González González, C. A.; Fuentes Benítes, A. y González Romero, C., 2015. A straightforward and versatile approach to the synthesis of 1, 4, 5-trisubstituted 1, 2, 3-triazoles from alkyl halides via a one-pot, three-component reaction. *Tetrahedron Lett.* 56 (13), 1713-1715.
- González Calderón, D.; Fuentes Benítes, A.; Díaz Torres, E.; González González, C. A. y González Romero, C., 2016. Azide-Enolate 1, 3-Dipolar Cycloaddition as an Efficient Approach for the Synthesis of 1, 5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from Alkyl/Aryl Azides and β -Ketophosphonates. *Eur. J. Org. Chem.* 2016 (4), 668-672.
- González Calderón, D.; Mejía Dionicio, M. G.; Morales Reza, M. A.; Ramírez Villalva, A.; Morales Rodríguez, M.; Jauregui Rodríguez, B.; Díaz Torres, E.; González Romero, C. y Fuentes Benítes, A., 2016. Azide-enolate 1,3-dipolar cycloaddition in the synthesis of novel triazole-based miconazole analogues as promising antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.* 112, 60-65.
- González Calderón, D.; Mejía Dionicio, M. G.; Morales Reza, M. A.; Aguirre de Paz, J. G.; Ramírez Villalva, A.; Morales Rodríguez, M.; Fuentes Benítes, A. y González Romero, C., 2016. Antifungal activity of 1'-homo-N-1, 2, 3-triazol-bicyclic carbonucleosides: A novel type of compound afforded by azide-enolate (3 + 2) cycloaddition. *Bioorganic Chemistry*, 69, 1-6.
- González-Calderón, D.; Santillán-Iniesta, I.; González-González, C. A.; Fuentes-Benítes, A. y González-Romero, C., 2015. A novel and facile synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles from benzylic alcohols through a one-pot, three-component system. *Tetrahedron Lett.* 56, 514-516.
- Guimaraes, T. T.; Pinto, M.C.F.R.; Lanza, J. S.; Melo, M. N.; do Monte-Neto, R. L.; de Melo, I. M.; Diogo, E. B.; Ferreira, V. F.; Camara, C. A.; Valença, W. O.; de Oliveira, R. N.; Frezard, F. y Da Silva, E. N., 2013. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and-resistant Leishmania parasites: Synthesis of novel and nor-a-lapachone-based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azidealkyne cycloaddition, *Eur. J. Med. Chem.* 63, 523-530.

- Haldón, E.; Nicasio, M. C. y Pérez, P. J.; 2015. Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Org. Biomol. Chem.* 13, 9528-9550
- Hein, C. D.; Liu, X. M. y Wang, D., 2008. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharm Res.* 25 (10), 2216-2230.
- Hein, J. E. y Fokin, V. V., 2010. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. *Chem. Soc. Rev.* 39, 1302-1315.
- Irfan, M.; Aneja, B.; Yadava, U.; Khan, S. I.; Manzoor, N.; Daniliuc, C. G. y Abid, M., 2015. Synthesis, QSAR and anticandidal evaluation of 1, 2, 3-triazoles derived from naturally bioactive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 93, 246-254.
- Ji, H.; Zhang, W.; Zhou, Y.; Zhang, M.; Zhu, J.; Song, Y.; Lü, J. y Zhu, J., 2000. A threedimensional model of lanosterol 14 α -demethylase of *Candida albicans* and its interaction with azole antifungals. *J. Med. Chem.* 43, 2493-2505.
- Jiang, Z.; Gu, J.; Wang, C.; Wang, S.; Liu, N.; Jiang, Y.; Dong, G.; Wang, Y.; Liu, Y.; Yao, J.; Miao, Z.; Zhang, W.; Sheng, C. (2014). Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1, 2, 3-triazole-piperidine side chains. *Eur. J. Med. Chem.* 82, 490-497.
- John, J.; Thomas y J.; Dehaen, W., 2015. Organocatalytic routes toward substituted 1,2,3-triazoles, *Chem. Commun.* 51, 10797-10806.
- Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Lima, E. S.; De Souza, M. C. B. V.; Carlos, E. C. L. y Castro, H. C.; Geraldo, R. B.; Rodrigues, C. R.; Almeida, M. C. B.; Cunha, A. C., 2009. Synthesis, antiplatelet and in silico evaluations of novel N-substituted-phenylamino-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazides. *Bioorg. Med. Chem.* 17, 3713-3719.
- Kim, S.; Cho, S. N.; Oh, T.; Kim, P., 2012. Design and synthesis of 1H-1,2,3-triazoles derived from econazole as antitubercular agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 6844-6847.
- Kinfe, H. H.; Belay, Y. H.; Joseph, J. S. y Mukwevho, E., 2013. Evaluation of the influence of thiosemicarbazoneetriazole hybrids on genes implicated in lipid oxidation and accumulation as potential anti-obesity agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 5275-5278.
- Kontoyiannis, D. P., 2017. Antifungal Resistance: An emerging reality and a global challenge. *J. Infect. Dis.* 216 (suppl_3), S431-S435.
- Kumar, K.; Pradines, B.; Madamet, M.; Amalvict, R.; Benoit, N. y Kumar, V., 2014. 1H-1, 2, 3-triazole tethered isatin-ferrocene conjugates: synthesis and in vitro antimalarial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 87, 801-804.

- Lima, C. G. S.; Ali, A.; van Berkel, S. S.; Westermann, B. y Paixão, M. W., 2015. Emerging approaches for the synthesis of triazoles: beyond metal-catalyzed and strain-promoted azidealkyne cycloaddition. *Chem. Commun.* 51, 10784-10796.
- Massarotti, A.; Aprile, S.; Mercalli, V.; Del Grosso, E.; Grosa, G.; Sorba, G. y Tron, G. C., 2014. Are 1,4 and 1,5-disubstituted 1, 2, 3-triazoles good pharmacophoric groups?. *Chem. Med. Chem.* 9, 2497-2508.
- Meldal, M.; Tornøe C. W., 2008. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, *Chem. Rev.* 108, 2952-3015.
- Moreira-Lima, L. y Barreiro, E. J., 2005. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Curr. Med. Chem.* 12 (1), 23-49.
- National Committee for Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2008. M27-A3: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Standard. 3th edition, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), 2002. Document M38-A2: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi, Approved Standard. 2° edition, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Patani, G. A. y LaVoie, E. J., 1996. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* 96 (8), 3147-3176.
- Pericherla, K.; Khedar, P.; Khungar, B. y Kumar, A., 2012. Click chemistry inspired structural modification ofazole antifungal agents to synthesize novel 'drug like' molecules. *Tetrahedron Lett.* 53, 6761-6764.
- Perlin, D. S.; Rautemaa Richardson, R. y Alastruey Izquierdo, A., 2017. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *The Lancet Infect. Dis.* 17 (12), 383-392.
- Pickens, C. J.; Johnson, S. N.; Pressnall, M. M.; Leon, M. A. y Berkland, C. J., 2018. Practical Considerations, Challenges, and Limitations of Bioconjugation via Azide-Alkyne Cycloaddition. *Bioconjugate Chem.* 29 (3), 686-701.
- Ramasastry, S. S. V., 2014. Enamine/Enolate-mediated organocatalytic azide-carbonyl [3-2] cycloaddition reactions for the synthesis of densely functionalized 1,2,3-triazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 14310-14312.
- Reddy, R.V.; Reddy, P. V.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K.; Yadav, G.; Srivastava, R. y Shaw, A. K., 2010. Synthesis and biological evaluation of glycal-derived novel tetrahydrofuran 1,2,3-triazoles by 'click' chemistry. *Carbohydr. Res.* 345, 1515-1521.

- Shafi, S.; Alam, M. M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A. M.; Pallu, R. y Alam, M. S., 2012. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and antinociceptive activities. *Eur. J. Med. Chem.* 49, 324-333.
- Sheng, C.; Zhang, W.; Ji, H.; Zhang, M.; Song, Y.; Xu, H.; Zhu, J.; Miao, Z.; Jiang, Q.; Yao, J.; Zhou, Y.; Zhu, J. y Lü, J., 2006. Structure-based optimization of azole antifungal agents by CoMFA, CoMSIA, and molecular docking. *J. Med. Chem.* 49, 2512-2525.
- Singh, M. S.; Chowdhury, S. y Koley, S., 2016. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade. *Tetrahedron.* 72, 5257-5283
- Thirumurugan, P.; Matosiuk, D. y Jozwiak, K., 2013. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical-Biology Applications. *Chem.* 113, 4905-4979.
- Totobenazara, J. y Burke, A. J., 2015. New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: recent advances and applications. *Tetrahedron Lett.* 56, 2853-2859.
- Vallabhaneni, S; Mody, R. K.; Walker, T. y Chiller, T., 2015. The global burden of fungal diseases. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 30, 1-11.
- Vernekar, S. K. V.; Qiu, L.; Zacharias, J.; Geraghty, R. J. y Wang, Z., 2014. Synthesis and antiviral evaluation of 40-(1,2,3-triazol-1-yl)thymidines. *Med. Chem. Commun.* 5, 603-608.
- Vernekar, S. K. V.; Qiu, L.; Zhang, J.; Kankanala, J.; Li, H.; Geraghty, R. J. y Wang, Z., 2015. 50-Silylated 30-1,2,3-triazolyl thymidine analogues as inhibitors of West Nile virus and dengue virus. *J. Med. Chem.* 58, 4016-4028.
- Wiederhold, N. P., 2017. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect. Drug Resist.* 10, 249-259.
- Wu, P. y Fokin, V. V., 2007. Catalytic azide-alkyne cycloaddition: Reactivity and applications. *Aldrichimica Acta*, 40 (1), 7-17.
- Yao, H.; Liu, J.; Xu S.; Zhu Z. y Xu J. (2017). The structural modification of natural products for novel drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 12 (2), 121-140.
- Yempala, T.; Sridevi, J. P.; Yogeewari, P.; Sriram, D. y Kantevari, S., 2014. Rational design and synthesis of novel dibenzo[b,d]furan-1,2,3-triazole conjugates as potent inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Eur. J. Med. Chem.* 71, 160-167.
- Zhou, C. H. y Wang, Y., 2012. Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Curr. Med. Chem.* 19, 239-280.

RETOS ACTUALES DE LA FARMACIA.
de Leobardo Manuel Gómez Oliván,
Mariana Ortíz Reynoso, Hariz Islas Flores,
Jonnathan Guadalupe Santillan Benitez y
Enrique Morales Ávila (Coordinadores), se
terminó de editar en noviembre de 2019. El
cuidado de la edición estuvo a cargo de la
Dirección de Publicaciones Universitarias
de la UAEM.

Editor responsable:
JORGE E. ROBLES ALVAREZ

RETOS ACTUALES DE LA FARMACIA

Retos actuales de la farmacia es un proyecto que está coordinado por Leobardo Manuel Gómez Oliván y un equipo de investigadores que forman parte del claustro de la Facultad de Química en el área de posgrado, ellos han incentivado el espíritu investigador y científico de los estudiantes adscritos al programa para o.

Los capítulos que conforman esta edición son el reflejo de la actividad académica desarrollada en este posgrado en las diferentes áreas de acentuación que lo conforman: farmacia molecular, farmacia social y tecnología farmacéutica.

SDC

AUTONOMÍA
UAEM
75°
ANIVERSARIO