



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Inhibidores de la aromatasas no esteroideos

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ALEJANDRO GÓMEZ GARCÍA



Ciudad Universitaria, CD. MX.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Perla Carolina Castañeda López
VOCAL: Francisco Hernández Luís
SECRETARIO: Elena Guadalupe Ramírez López
1er. SUPLENTE: José Luis Medina Franco
2° SUPLENTE: María Eugenia Mendoza Jasso

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Facultad de Química,
Departamento de Farmacia, Conjunto E, Laboratorio 121.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Francisco Hernández Luis

SUSTENTANTE:

Alejandro Gómez García

Agradecimientos

Expreso mi más profundo agradecimiento a la máxima casa de estudios, la UNAM, me faltarían palabras para describir en todo lo que he recibido de ella. Agradezco a la Facultad de Química por haberme brindado una formación profesional de excelencia, por haberme permitido conocer a personas que admiro y son mi ejemplo a seguir. A mis profesores por todo su conocimiento y su experiencia brindados, a mis amigos, por haber hecho de esta experiencia algo inolvidable que siempre recordaré con mucho cariño, gracias, porque en cada uno de ustedes siempre encontré algún nuevo aprendizaje desde lo más pequeño hasta lo más grande.

Índice general

Abreviaturas y acrónimos.....	I
Índice de figuras	II
Índice de tablas	IV
1. Introducción	1
1.1. Marco referencial	1
1.2. Planteamiento del problema.....	5
1.3. Objetivos	6
1.4. Hipótesis.....	6
1.5. Metodología	6
2. La búsqueda de inhibidores de aromatasa	7
2.1. La enzima aromatasa (CYP19A1).....	7
2.2. Los inhibidores de aromatasa	8
2.2.1. Tipo 1.....	9
2.2.2. Tipo 2.....	10
2.2.3. 1° Generación	10
2.2.4. 2° Generación	10
2.2.5. 3°Generación.....	11
2.3. Efectos secundarios.....	12
2.4. Pruebas biológicas.....	13
2.4.1. Agua tritiada	13
2.4.2. Producto fluorescente.....	13
2.4.3. ELISA	13
2.5. Inhibidores de la aromatasa no esteroideos reportados entre el 2009 y 2016.....	14
2.5.1. Derivados de quinolina (Yin, L et al., 2013)	14
2.5.2. Derivados de quinolina (Ferlin et al., 2013)	15
2.5.3. Derivados de isoflavona (Bonfield et al., 2012).....	20
2.5.4. Derivados del flavano (Prachyawarakorn et al., 2013)	24
2.5.5. Derivados de cumarina (Stefanachi et al., 2011)	26
2.5.6. Derivados del letrozol (Woo, et al., 2013).....	30
2.5.7. Derivados del letrozol (Wood et al., 2010)	33
2.5.8. Derivados de letrozol (Woo et al., 2011).....	36

2.5.9.	Derivados del letrozol (Woo et al., 2010).....	38
2.5.10.	Derivados del letrozol (Wood et al., 2011)	41
2.5.11.	Derivados de 1, 2, 3 triazol (Pingaew et al., 2015)	44
2.5.12.	Derivados de indol-imidazol (Wang et al., 2013)	48
2.5.13.	Derivados de casimiroina (Maiti et al., 2009).....	50
2.5.14.	Derivados de xantona (Gobbi et al., 2010).....	52
2.5.15.	Inhibidores estructuralmente variables (Caporuscio et al., 2011)	55
2.5.16.	Derivados de androstenediona (Neves et al., 2009)	57
2.5.17.	Metabolitos del tamoxifeno (Lu et al., 2012).....	59
3.	Discusión	63
3.2.	Compuestos con una potencia relativa menor al letrozol	69
3.3.	Compuestos con una potencia relativa similar al letrozol	70
3.4.	Compuestos con una potencia relativa mayor al letrozol.....	71
3.5.	Compuestos prometedores, cuya potencia relativa con respecto al letrozol no es posible calcular	73
4.	Conclusiones.....	74
5.	Bibliografía.....	76

Abreviaturas y acrónimos

Ala	Alanina
Arg	Arginina
CI ₅₀	Concentración inhibitoria 50
CYP19A1	Citocromo P450 de la familia 19, subfamilia A y forma individual 1
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
ER	Receptor de estrógenos
Glu	Ácido glutámico
Her2 / neu	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
Leu	Leucina
Met	Metionina
Phe	Fenilalanina
PR	Receptor de progesterona
Ser	Serina
SERMs	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
TRPA1	Canal iónico receptor de potencial transitorio, miembro A ₁
Val	Valina

Índice de figuras

Fig. 1. Incidencia por cada 100 000 habitantes; en México, de tumor maligno de mama en población con edad a partir de los 20 años, en el periodo comprendido entre 2007 y 2015.	1
Fig. 2. Incidencia por cada 100 000 habitantes; en México, de tumor maligno de mama en población con edad a partir de los 20 años, en el año de 2015.	2
Fig. 3. Tendencia de la incidencia del cáncer de mama invasivo y no invasivo en mujeres en Estados Unidos 1975 – 2012.....	2
Fig. 4. Estructura cristalina de la aromatasa.	8
Fig. 5. Inhibidores de la aromatasa esteroideos y no esteroideos	9
Fig. 6. Estructuras químicas del letrozol, vorozol y estructura general de los derivados de quinolina reportados por Yin, L et al., 2013.....	14
Fig. 7. Estructura general de las fenilpirroloquinolinonas y de los derivados de quinolina reportados por Ferlin et al., 2013.....	16
Fig. 8. Derivados de quinolina reportados por Ferlin et al., 2013.....	17
Fig. 9. Acoplamiento molecular de 8B en el sitio activo de la aromatasa.....	19
Fig. 10. Estructura de la isoflavona y estructura general de las 3 series de derivados diseñados por Bonfield et al., 2012.....	20
Fig. 11. Acoplamiento molecular de 1C7, 1C8, 2C1, 2C7 y 3C2 en el sitio activo de la aromatasa (Bonfield et al., 2012).....	23
Fig. 12. Estructura del flavano y de sus derivados aislados de la raíz de <i>Desmos cochinchinensis</i>	24
Fig. 13. Acoplamiento molecular de 1D1, 1D2, 2D2 y 2D3 en el sitio activo de la aromatasa (Prachyawarakorn et al., 2013).	26
Fig. 14. Estructura de la cumarina y la estructura general de los derivados de cumarina reportados por Stefanachi et al., 2011.	27
Fig. 15. (A) Acoplamiento molecular de 1E1 y 1E14 en el sitio activo de la aromatasa (Stefanachi et al., 2011). (B) Acoplamiento molecular de los 2 enantiómeros que corresponden a 1E29	29
Fig. 16. Estructura del prototipo a partir del cual se sintetizaron los derivados del letrozol reportados por Woo, et al., 2013.....	30
Fig. 17. Actividad inhibitoria de la aromatasa de los derivados del letrozol reportados por Woo, et al., 2013.	32
Fig. 18. Acoplamiento molecular de 1F5 y 6F en el sitio activo de la aromatasa (Woo, et al., 2013).....	33
Fig. 19. Estructura del letrozol y estructura general de los derivados del letrozol reportados por Wood et al., 2010.	33
Fig. 20. Acoplamiento molecular de 1G4 y androstenediona en el sitio activo de la aromatasa (Wood et al., 2010).....	36
Fig. 21. Estructura del letrozol y estructura general de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2011.....	36
Fig. 22. Estructura del letrozol y estructura general de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2010.....	38
Fig. 23. Estructura del letrozol, vorozol y compuestos reportados por Wood et al., 2011.	41
Fig. 24. Acoplamiento molecular de los 2 isómeros que conforman a 1J4 (Wood et al., 2011).	43
Fig. 25. Estructuras de los derivados de 1, 2, 3 triazol (Doiron et al., 2011), (Pingaew et al., 2014a, 2014b), (Pingaew et al., 2015).	44

Fig. 26. Acoplamiento molecular de 3K3 en el sitio activo de la aromatasa (Pingaew et al., 2015).....	48
Fig. 27. Estructura del compuesto reportado por L��z�� et al., 2006 y estructura general de los derivados de indol-imidazol reportados por Wang et al., 2013.....	48
Fig. 28. Estructura de la casimiroina y sus derivados reportados por Maiti et al., 2009.....	50
Fig. 29. Estructura de la xantona, estructura del inhibidor de la aromatasa reportado por Recanatini et al., 2001 y estructura general de los derivados de xantona reportados por Gobbi et al., 2010.....	52
Fig. 30. Estructuras químicas de los inhibidores de la aromatasa estructuralmente variables reportados por Caporuscio et al., 2011.....	55
Fig. 31. Acoplamiento molecular de 15O , 2O , 5O , 3O y 12O en el sitio activo de la aromatasa (Caporuscio et al., 2011).....	57
Fig. 32. Estructura de los 6 inhibidores de la aromatasa esteroideos y sus estructuras superpuestas.....	58
Fig. 33. Estructura de los metabolitos del tamoxifén reportados por Lu et al., 2012.....	60
Fig. 34. Acoplamiento molecular de 4Q en el sitio activo de la aromatasa (Lu et al., 2012).....	62
Fig. 35. Acoplamiento molecular de la androstenediona y el letrozol en el sitio activo de la aromatasa (Wood et al., 2011).....	63
Fig. 36. Estructura de los inhibidores de la aromatasa más potentes reportados entre el 2009 y 2016.....	68
Fig. 37. Estructura de los compuestos con una potencia relativa similar al letrozol.....	70
Fig. 38. Estructura de los compuestos con una potencia relativa mayor al letrozol.....	72
Fig. 39. Estructura de compuestos muy potentes, cuya potencia relativa con respecto al letrozol no es posible calcular.....	74

Índice de tablas

Tabla 1. Probabilidad de desarrollar cáncer de mama, en mujeres de Estados Unidos, de acuerdo a la edad.....	3
Tabla 2. Estimación de la cantidad de casos de cáncer en mujeres, que ocurrirán en 2017 en Estados Unidos, de acuerdo al sitio corporal.....	3
Tabla 3. Inhibidores de la aromatasa clasificados por su generación.....	9
Tabla 4. Inhibición de la actividad de la aromatasa en preparaciones de células enteras y células disruptas.....	12
Tabla 5. Valores de CI_{50} de los derivados de quinolina reportados por Yin, L et al., 2013.	14
Tabla 6. Valores de CI_{50} de los derivados de quinolina reportados por Ferlin et al., 2013.....	18
Tabla 7. Valores de CI_{50} de los derivados de isoflavona reportados por Bonfield et al., 2012. ...	21
Tabla 8. Valores de CI_{50} de los derivados de flavano reportados por Prachyawarakorn et al., 2013.....	24
Tabla 9. Valores de CI_{50} de los derivados de cumarina reportados por Stefanachi et al., 2011.	27
Tabla 10. Valores de CI_{50} de los derivados del letrozol reportados por Woo, et al., 2013.....	30
Tabla 11. Valores de CI_{50} de los derivados del letrozol reportados por Wood et al., 2010.....	34
Tabla 12. Valores de CI_{50} de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2011.....	37
Tabla 13. Valores de CI_{50} de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2010.....	39
Tabla 14. Valores de CI_{50} de los derivados del letrozol reportados por Wood et al., 2011.....	42
Tabla 15. Valores de CI_{50} de los derivados de 1, 2, 3 triazol reportados por Pingaew et al., 2015.	44
Tabla 16. Valores de CI_{50} de los derivados de indol-imidazol reportados por Wang et al., 2013.	49
Tabla 17. Valores de CI_{50} de los derivados de casimiroina reportados por Maiti et al., 2009.	51
Tabla 18. Valores de CI_{50} de los derivados de xantona reportados por Gobbi et al., 2010.	53
Tabla 19. Valores de CI_{50} de los inhibidores de la aromatasa estructuralmente variables reportados por Caporuscio et al., 2011.....	56
Tabla 20. Valores de CI_{50} de los derivados de androstenediona reportados por Neves et al., 2009.....	58
Tabla 21. Valores de CI_{50} de los metabolitos del tamoxifén reportados por Lu et al., 2012.	61
Tabla 22. Inhibidores de la aromatasa más potentes reportados entre el 2009 y 2016.....	64

1. Introducción

1.1. Marco referencial

El término cáncer hace referencia a un grupo de lesiones neoplásicas. Una neoplasia se define como la proliferación anormal de un tejido, en el que la regulación de la expresión de los genes esta alterada (Pitot, 2005). El cáncer de mama a nivel mundial es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en mujeres y es la neoplasia que causa la mayor cantidad de muertes en mujeres (DeSantis et al., 2014).

De acuerdo a estadísticas del INEGI, en México entre 2007 y 2015, los casos de cáncer de seno en mujeres han ido aumentando progresivamente (**Fig. 1**), además, en 2015, la incidencia de casos fue mayor en las mujeres que se encuentran en la postmenopausia a comparación de las mujeres que se encuentran en la premenopausia (**Fig. 2**). Según las estadísticas de la Sociedad Americana del Cáncer, la incidencia del cáncer de seno en mujeres en Estados Unidos de edad mayor a 50 años, desde 1975 hasta 2012 ha aumentado de manera gradual, el cáncer de seno en mujeres menores de 50 años ha mantenido casi la misma incidencia (**Fig. 3**) Además la Sociedad Americana del Cáncer estima que la probabilidad de desarrollar cáncer de seno aumenta con la edad, siendo las mujeres postmenopáusicas, las que poseen mayores probabilidades de desarrollar la enfermedad con respecto a las mujeres premenopáusicas (**Tabla 1**). Para 2017 se estima que la neoplasia más frecuente en mujeres estadounidenses ocurrirá en el seno, ocupando un 30% del total de los casos de cáncer estimados (**Tabla 2**).

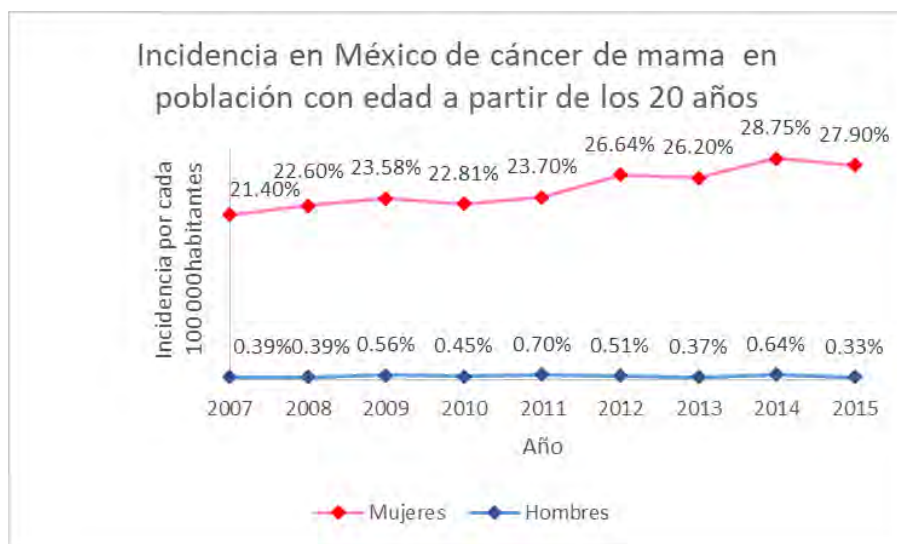


Fig. 1. Incidencia por cada 100 000 habitantes; en México, de tumor maligno de mama en población con edad a partir de los 20 años, en el periodo comprendido entre 2007 y 2015. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Aguascalientes. 2016.

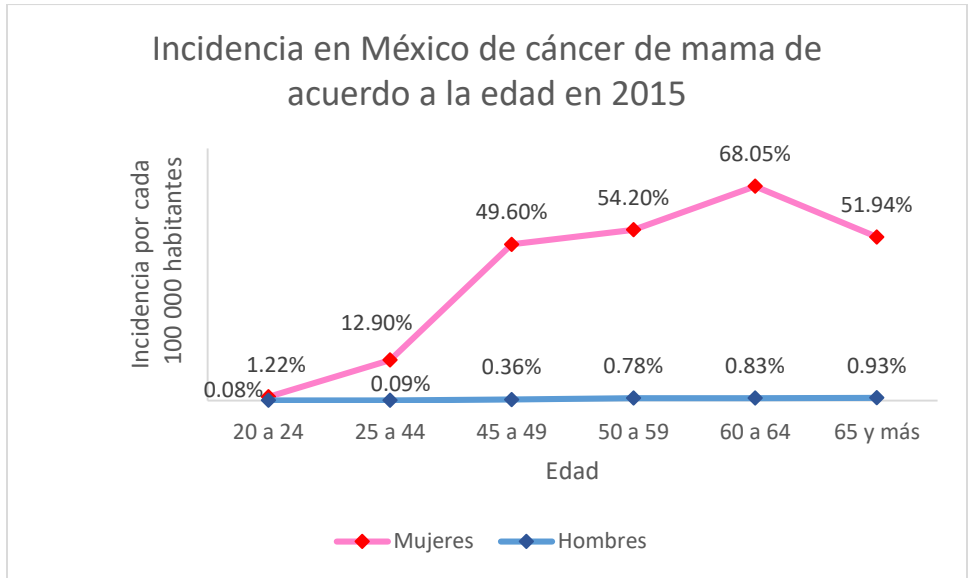


Fig. 2. Incidencia por cada 100 000 habitantes; en México, de tumor maligno de mama en población con edad a partir de los 20 años, en el año de 2015. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Aguascalientes. 2016.

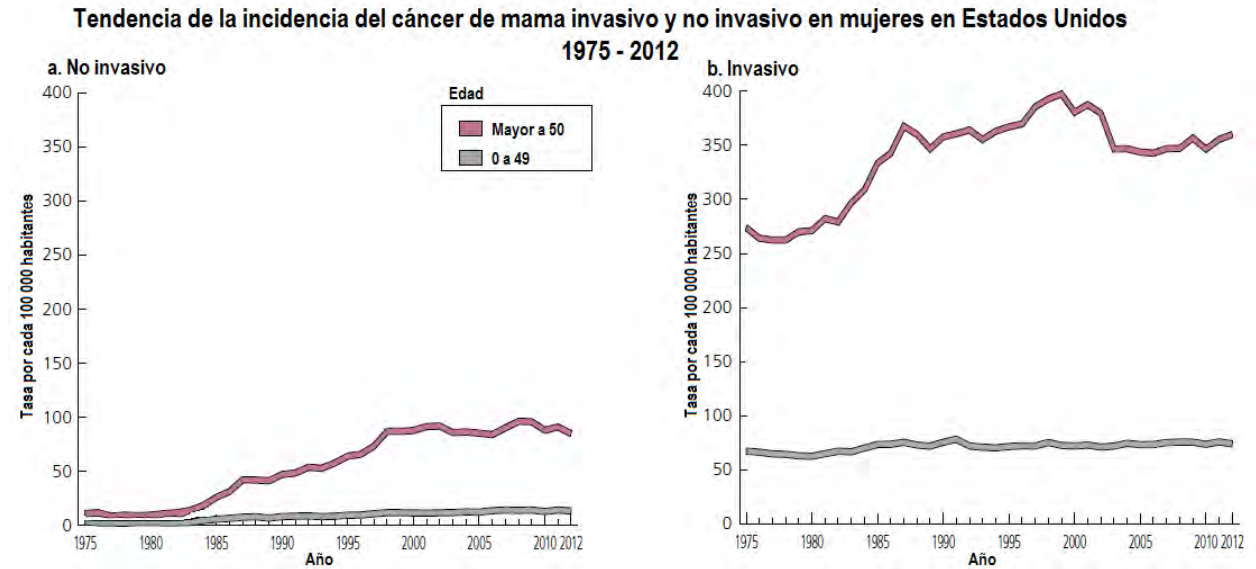


Fig. 3. Tendencia de la incidencia del cáncer de mama invasivo y no invasivo en mujeres en Estados Unidos 1975 – 2012. (a) Incidencia de cáncer de mama no invasivo en mujeres, por cada 100 000 habitantes en los Estados Unidos en el periodo comprendido entre 1975 y 2012. (b) Tasa de incidencia de cáncer de mama invasivo en mujeres, por cada 100 000 habitantes en los Estados Unidos en el periodo comprendido entre 1975 y 2012. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.

Tabla 1


Probabilidad de desarrollar cáncer de mama, en mujeres de Estados Unidos, de acuerdo a la edad.

Si tu edad actual es...	La probabilidad de desarrollar cáncer de mama en los próximos 10 años es:	1 por cada:
20	0.1%	1 674
30	0.4%	225
40	1.4%	69
50	2.3%	44
60	3.5%	29
70	3.9%	26
Riesgo durante toda la vida	12.3%	8

American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.

Tabla 2

Estimación de la cantidad de casos de cáncer en mujeres, que ocurrirán en 2017 en Estados Unidos, de acuerdo al sitio corporal.

	Sitio	Número de casos estimados	Porcentaje de los casos estimados
	Seno	257 710	30%
	Pulmón y bronquios	105 510	12%
	Colon y el recto	64 010	8%
	Útero	61 380	7%
	Tiroides	42 470	5%
	Melanoma	34 940	4%
	Linfoma no Hodgkin	32 160	4%
	Leucemia	25 840	3%
	Páncreas	25 700	3%
	Riñón y pelvis renal	23 380	3%
	Otros	179 530	21%
Todos los sitios	852 630	100%	

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society, 2017.

El cáncer de seno se clasifica de acuerdo a si se encuentran o no sobreexpresados ciertos receptores; receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2 / neu), los cuales son dianas biológicas que pueden ser utilizadas para el tratamiento del cáncer de seno (Cancer Genome Atlas Network, 2012). Si el receptor se encuentra sobreexpresado, se dice que el cáncer de seno es positivo para alguno de los receptores: (ER⁺), (PR⁺) y (Her2⁺), sino se encuentra sobreexpresado se dice que el cáncer es negativo para alguno de los receptores: (ER⁻), (PR⁻) y (Her2⁻). Los 3 receptores se encuentran implicados en la proliferación celular. A continuación se habla brevemente de cada uno de ellos.

Con respecto a (Her2 / neu), actualmente existen terapias contra cáncer de seno que tienen como diana este receptor. Por ejemplo, trastuzumab es un anticuerpo monoclonal el cual se une a las células con sobreexpresión de (Her2/neu), lo cual tiene como consecuencia la muerte de la célula; otro ejemplo es lapatinib, el cual se une a (Her2/neu), de manera que impide que se active su cascada de señalización.

Se ha observado de manera recurrente en el cáncer de mama del tipo receptor de estrógeno positivo (ER⁺), que los compuestos que tienen un efecto agonista sobre el receptor de progesterona tienen un efecto benéfico sobre la salud del paciente, por lo cual se plantea utilizarlos como terapia adyuvante, en las terapias que tienen como diana el receptor de estrógenos, el acetato de megestrol es un agonista del receptor de progesterona, el cual es utilizado en la clínica para tratar el cáncer de seno con metástasis (Carrol et al., 2016).

Cuando el cáncer de seno es del tipo (ER⁺) se recurre al grupo de compuestos llamados moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), dentro de los cuales el tamoxifen es el más utilizado en la clínica. Los (SERMs) poseen un efecto antagonista en el (ER) del tejido mamario, mientras que poseen un efecto agonista en los (ER) localizados en otros sitios como son el sistema cardiovascular y los huesos (Jordan, 2003a, 2003b). Por lo anterior el uso de (SERMs) conlleva algunas desventajas como son el aumento en la incidencia de cáncer de endometrio (Vanleeuwen, 1994) otra desventaja es que después de un tiempo del tratamiento se puede desarrollar resistencia a la terapia (Clarke et al., 2003; Ring et al., 2004).

Otra diana hacia la cual se enfoca la terapéutica actual para tratar el cáncer de seno, es la enzima aromatasa, la cual se encarga de la conversión de andrógenos a estrógenos (Yadav et al., 2015); estos últimos están involucrados en la progresión de los tumores (ER⁺), tanto en las mujeres que no se encuentran en la menopausia, como en las que se encuentran en la postmenopausia. Sin embargo, únicamente se utilizan los inhibidores de la aromatasa en las mujeres que están en la

postmenopausia, esto debido a que su uso durante la premenopausia traería como consecuencia un efecto contrario al esperado; un aumento en el nivel de estrógenos, esto debido a que los estrógenos se producen principalmente en los ovarios en las mujeres que aún no se encuentran en la menopausia, la administración de un inhibidor de la aromatasa en ellas causaría inicialmente una disminución en la cantidad de estrógenos, a lo cuál la hipófisis respondería de manera contraproducente con un aumento en las señales que tienen como objetivo la producción de estrógenos y andrógenos en los ovarios; los andrógenos son los precursores de los estrógenos, así como un aumento en la producción de la enzima aromatasa (Files et al., 2010). En la postmenopausia los ovarios son incapaces de producir estrógenos, razón por la cual los inhibidores de la aromatasa solamente se utilizan durante la postmenopausia, en la cual la producción de estrógenos reside en el hígado, la piel y el tejido adiposo (Files, 2010; Kulendran et al., 2009). Los inhibidores de la enzima aromatasa se dividen por su estructura en 2 grupos; esteroideos y no esteroideos, estos últimos han resultado ser más potentes, de hecho el inhibidor de la aromatasa más potente que actualmente se utiliza en clínica; el letrozol, es de tipo no esteroideo (Miller, 2008).

1.2. Planteamiento del problema

Actualmente se utilizan los inhibidores de la aromatasa para tratar el cáncer de seno en mujeres postmenopáusicas, sin embargo, alrededor del 20% de las pacientes que fueron diagnosticadas con la enfermedad en una etapa temprana, a pesar de ser tratadas con inhibidores de la aromatasa, sufren una recaída que puede ocurrir años o décadas después del diagnóstico (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2011). También se sabe que existen mecanismos de resistencia que disminuyen la efectividad del tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer de mama (ER⁺) (Ma et al., 2015). Adicionalmente existen eventos adversos graves relacionados al uso de los inhibidores de la aromatasa que actualmente se utilizan en la clínica; pérdida total de estrógenos en el cuerpo, dolor de articulaciones, osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea (Ghosh et al., 2016). Por las estadísticas presentadas al principio, la resistencia al tratamiento (Ma et al., 2015) y los eventos adversos graves (Ghosh et al., 2016), actualmente existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de la aromatasa, en especial los de tipo no esteroideo, ya que han resultado ser más potentes que los de estructura esteroidea (Miller, 2008).

1.3. Objetivos

Identificar los inhibidores de la aromatasa no esteroideos más potentes que fueron reportados en la literatura científica en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2016.

Determinar si en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2016 han sido desarrollados inhibidores de la aromatasa no esteroideos más potentes que el letrozol.

1.4. Hipótesis

En el periodo comprendido entre los años 2009 y 2016 han sido desarrollados inhibidores de la aromatasa no esteroideos, con una potencia mayor al letrozol.

1.5. Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva, en la cual se utilizó como recurso electrónico el buscador de información de la Dirección General de Bibliotecas UNAM, para localizar los artículos científicos y libros. Posteriormente dentro del buscador, se seleccionaron ciertos artículos científicos y/o libros que se creía tendrían una aportación a la elaboración del presente trabajo. Los libros se descargaron dentro del mismo buscador de información de la Dirección General de Bibliotecas UNAM, así como algunos artículos científicos. Los artículos que no se podían descargar dentro del buscador, se descargaron a través de la base de datos ScienceDirect. Los artículos que no se encontraban en la base de datos ScienceDirect se descargaron directamente de la página de internet de la revista en la cual fue publicado el artículo. También se obtuvieron algunos artículos científicos a través de la base de datos PubMed.

A partir de los artículos en los que se reportó la síntesis y evaluación biológica de compuestos no esteroideos con actividad inhibitoria de la aromatasa entre los años 2009 y 2016, se llevó a cabo la selección de los artículos que reportaron los compuestos más potentes; en total se seleccionaron 17 publicaciones.

De cada uno de los 17 artículos seleccionados se presentan, los criterios en los que se basó cada autor para seleccionar los compuestos que serían sintetizados, su estructura química, la actividad inhibitoria sobre la enzima aromatasa, la explicación y discusión de los resultados por parte de los autores de los artículos y la imagen del estudio de acoplamiento molecular; en caso de existir.

Se llevó a cabo la selección de 2 a 3 de los compuestos más potentes reportados en los artículos (**Tabla 22**), y en el apartado de discusión se ahonda sobre estos compuestos.

Adicionalmente, se recurrió a las páginas electrónicas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía y de la Sociedad Americana del Cáncer para obtener información estadística con respecto al cáncer de seno.

2. La búsqueda de inhibidores de aromatasa

2.1. La enzima aromatasa (CYP19A1)

Antes del 2009 se habían hecho muchos intentos para purificar a la enzima aromatasa de placenta humana y sistemas de expresión recombinantes. Todos los esfuerzos iniciales para cristalizarla fracasaron (Nakajin, et al., 1986; Kellis y Vickery, 1987; Amarneh y Simpson, 1995; Hong, et al., 2008). Por décadas su estructura cristalina fue desconocida, hasta que a principios de 2009 se logró elucidar su estructura (**Fig. 4a**), se purificó de la placenta humana junto con su sustrato natural la androstenediona (Ghosh, et al., 2009). Detalles de su estructura y la orientación de su sustrato natural; la androstenediona, en el sitio activo (**Fig.4b**) se encuentran ahora disponibles en la literatura (Ghosh et al., 2010; Ghosh et al., 2011; Praporski, et al., 2009; Hong et al., 2009).

La enzima aromatasa (CYP19A1) es parte de la superfamilia citocromo P450, la cual se compone por un grupo de enzimas constituidas por hemoproteínas con actividad mono-oxigenasa. Su actividad es la oxidación de un sustrato cuyo producto conserva uno de los 2 átomos de oxígeno molecular. Pertenece a la familia protéica 19, subfamilia A, forma individual 1. En su sitio activo se localiza el grupo prostético hemo, el cual se encuentra constituido por una porfirina en cuyo centro se encuentra un átomo de hierro. Además, el sitio activo está conformado mayormente por aminoácidos no polares (Ghosh, et al., 2009).

Es bien conocido el papel de la enzima aromatasa en la conversión de andrógenos a estrógenos; convierte la androstenediona a estrona y la testosterona a estradiol (Yadab et al., 2015). El cáncer de mama se caracteriza por la sobreexpresión de la aromatasa en el tejido mamario, que se considera la región principal en la cual se expresa (Miller et al., 1997).

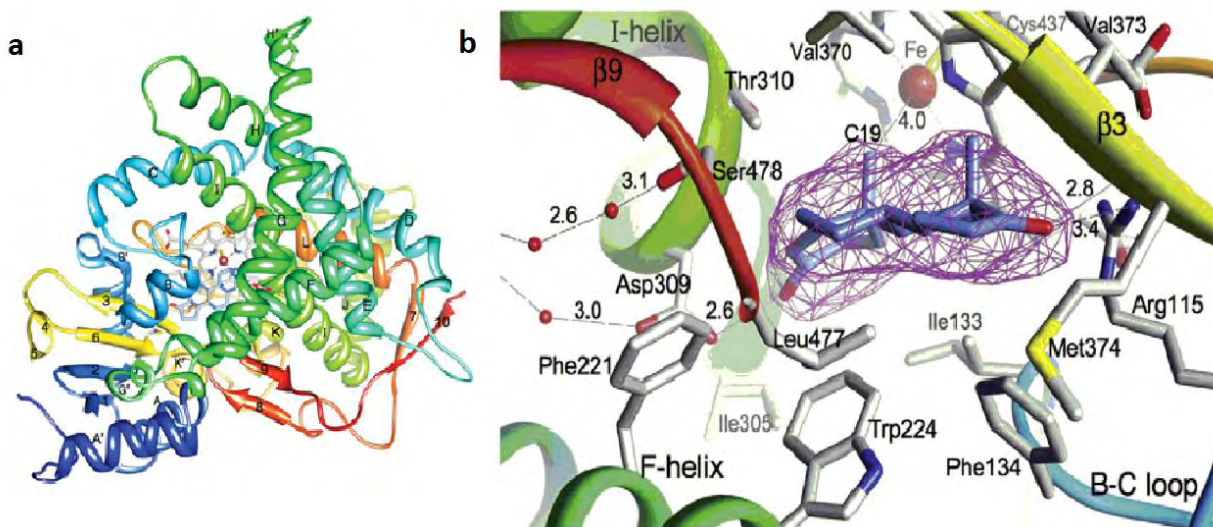


Fig. 4. Estructura cristalina de la aromatasa. (a) Estructura cristalina de la aromatasa placentaria, las hélices α están marcadas con las letras A-L, las hebras β están numeradas del 1 al 10 (Ghosh, et al., 2009). (b) El sitio activo de la aromatasa visto de cerca, mostrando su unión con la androstenediona (Ghosh, et al., 2009).

2.2. Los inhibidores de aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa (**Fig. 2**), se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción y estructura en tipo 1 y 2. Los de tipo 1 son de estructura esteroidea y los de tipo 2 presentan una naturaleza estructural no esteroidea; ambos tipos poseen mecanismos de acción diferentes. También se clasifican de acuerdo al orden en el que fueron apareciendo; 1°, 2° y 3° generación (**Tabla 3**).

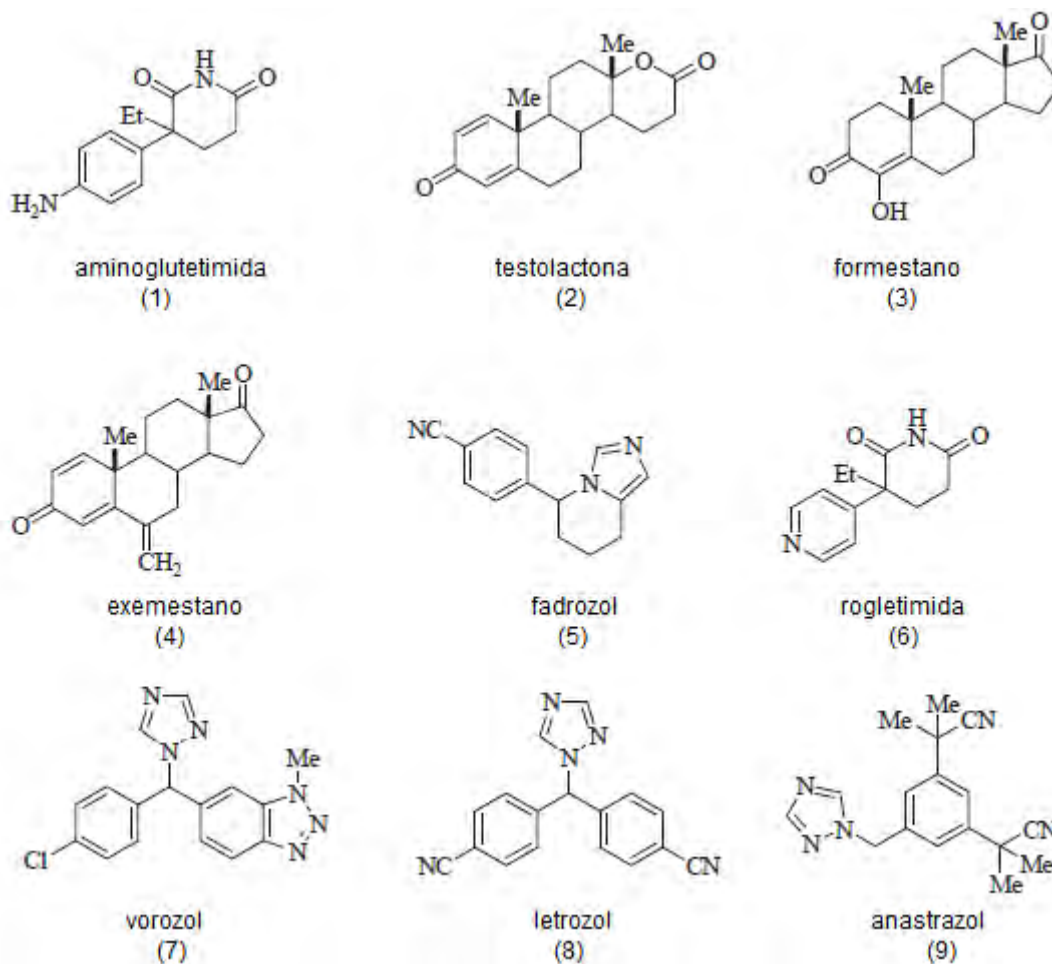


Fig. 5. Inhibidores de la aromatasa esteroideos (2-4) y no esteroideos (1, 5-9).

Tabla 3

Inhibidores de la aromatasa clasificados por su generación.

Generación	Tipo 1 (Esteroides)	Tipo 2 (No esteroideos)
1°	testolactona (2)	aminoglutetimida (1)
2°	formestano (3)	fadrozol (5) rogletimida (6)
3°	exemestano (4)	vorozol (7) letrozol (8) anastrozol (9)

2.2.1. Tipo 1

Son inhibidores competitivos; es decir, se unen en el sitio activo de la enzima, tienen similitud estructural con el sustrato endógeno y actúan como inhibidores suicidas (Brueggemeier et al.,

2006; Lonning, 2000). Algunos son el formestano y el exemestano, los cuales tienen una actividad inhibitoria insignificante *per se*, pero al unirse al sitio catalítico de la enzima, se metabolizan en intermediarios que se unen irreversiblemente al sitio activo de la enzima, bloqueando así su actividad (Miller y Jackson, 2003). Estos agentes se han denominado inhibidores suicidas. Tales inhibidores son particularmente específicos ya que inactivan sólo la enzima para la cual son sustratos metabólicos. La reanudación de la producción de estrógenos depende de la síntesis de nuevas moléculas de aromatasa (Miller, 2008).

2.2.2. Tipo 2

Actúan principalmente como inhibidores competitivos formando un enlace de coordinación entre uno de los heteroátomos (O, N y S) presentes en la estructura del inhibidor y el grupo prostético hemo de la aromatasa (Dutta y Pant, 2008). Estructuralmente la mayoría son azoles (Miller, 2008). Su efecto es usualmente reversible y depende de la presencia continua del inhibidor (Miller, 2008). Algunos de estos compuestos pueden carecer de especificidad, inhibiendo otras enzimas pertenecientes al citocromo P450 (Ghosh et al., 2016). Debido a que la secuencia de aminoácidos de la aromatasa es distinta de otros miembros de la familia del citocromo P450, se han podido desarrollar fármacos con selectividad hacia la aromatasa, permitiendo una inhibición más específica (Miller, 2008).

2.2.3. 1° Generación

En años recientes los ensayos clínicos han empleado fármacos diseñados específicamente como inhibidores de la aromatasa. En un inicio se utilizaron testolactona y aminoglutetimida, sin el conocimiento de que tenían la propiedad de inhibir la aromatasa (Segaloff, 1982). Por ejemplo, la testolactona se administró como un andrógeno (Segaloff et al., 1962) y aminoglutetimida se introdujo como una forma de adrenalectomía médica (Griffiths et al., 1973; Lipton y Santen, 1974; Newsome et al., 1977). Aunque se demostró que los primeros inhibidores de la aromatasa producían inhibición de la enzima y beneficios terapéuticos en pacientes con cáncer de mama (Miller, 1989), no eran particularmente potentes, carecían de especificidad, y a menudo producían efectos secundarios no relacionados a la privación de estrógeno.

2.2.4. 2° Generación

De entre los inhibidores de la aromatasa de la próxima generación en alcanzar la clínica, los más notables fueron el fármaco esteroideo formestano y el imidazol no esteroideo, fadrozol. Formestano fue uno de aproximadamente 200 compuestos que fueron específicamente diseñados y seleccionados como inhibidores de la aromatasa por los doctores Harry y Angela Brodie en la década de 1970 (Brodie et al., 1977; Schwarzel et al., 1973). Se observó que era

convertido por la enzima aromatasa a intermediarios reactivos que se unían irreversiblemente a la enzima y producía una inactivación dependiente del tiempo de la actividad de la aromatasa (Brodie et al., 1977; Brodie et al., 1981). Fue alrededor de 60 veces más potente que la aminoglutetimida en la inhibición de la actividad aromatasa en microsomas placentarios (Miller y Jackson, 2003). Sin embargo, cuando se administró por vía oral, fue observada una actividad biológica pobre (Cunningham et al., 1987; Dowsett et al., 1989; MacNeil et al., 1995). Esto resultó de la glucuronidación del grupo 4-hidroxi, a través del metabolismo hepático de primer paso, por lo cual los estudios se centraron en la administración intramuscular del fármaco, la cual es la forma de administración preferida, ya que se evita el metabolismo hepático (Miller, 2008).

También se desarrollaron inhibidores de segunda generación de tipo II con mayor selectividad y potencia que sus homólogos de primera generación. Por ejemplo, el fadrozol es un imidazol derivado de la aminoglutetimida que inhibe la aromatasa en la placenta humana y el ovario de roedor con una potencia aproximadamente 400-1000 veces mayor que la aminoglutetimida (Miller, 2008). A concentraciones que inhiben al máximo la aromatasa, a diferencia de la aminoglutetimida, el fármaco tuvo efectos relativamente pequeños en otras enzimas del citocromo P450 (Miller, 2008). Esto significaba que el fármaco podría administrarse a pacientes sin la necesidad de reemplazo de glucocorticoides, ya que otras enzimas del citocromo P450 están involucradas en la síntesis de glucocorticoides.

Mientras que el fadrozol es un compuesto altamente potente, tiene un tiempo de vida media relativamente corto, lo que explica su pobre actividad *in vivo* en comparación con los inhibidores de triazol que se eliminan más lentamente (Lonning et al., 1991). También se han planteado dudas sobre la especificidad del fadrozol, ya que puede suprimir la síntesis de cortisol y aldosterona (Demers et al., 1990; Stein et al., 1990), aunque estos efectos pueden no ser de importancia clínica (Dowsett et al., 1994). En la actualidad, este compuesto se utiliza ampliamente sólo en Japón. Cabe destacar que la rogletimida también se considera dentro de los compuestos de 2° generación, sin embargo, su baja potencia causó su fracaso en los estudios clínicos (MacNeil, 1992).

2.2.5. 3° Generación

Estos inhibidores de la aromatasa incluyen el anastrozol, letrozol y exemestano, el vorozol se retiró tempranamente de la clínica a pesar de ser muy potente y específico (Van der Wall et al., 1993; Wouters et al 1994). Tanto el letrozol como el anastrozol son triazoles que tienen un anillo aromático plano que proporciona un adecuado acoplamiento con el sitio de unión al sustrato de la enzima. Adicionalmente, hay una porción dentro de la estructura de anillo que forma un enlace

de coordinación con el hierro del grupo hemo de la aromatasa, además, inhibe eficazmente las reacciones de hidroxilación necesarias para la aromatización. La combinación de la unión al grupo hemo y la unión al sitio activo proporcionan una alta potencia y una mayor especificidad. El exemestano es un análogo andrógeno que inactiva la aromatasa de la misma manera que el formestano.

El anastrozol, el letrozol y el exemestano son todos sustancialmente más potentes que la aminoglutetimida en términos de inhibición de la actividad de aromatasa *in vitro* (**Tabla 4**). Mientras que las concentraciones de fármaco requeridas son del orden de micromolar para aminoglutetimida, las de letrozol, anastrozol y exemestano son nanomolares. Los perfiles farmacocinéticos superiores de fármacos de tercera generación también significan que son aún más eficaces *in vivo* (Miller, 2008). En este sentido, las dosis diarias de miligramo de anastrozol, letrozol y exemestano inhiben eficazmente la aromatización y los estrógenos circulantes pueden caer por debajo de niveles detectables (Lonning, 1996).

Tabla 4

Inhibición de la actividad de la aromatasa en preparaciones de células enteras y células disruptas.

	Microsomas placentarios		Homogeneizado de células de cáncer de seno		Cultivo de fibroblastos mamarios	
	Cl ₅₀ (nM)	Potencia relativa	Cl ₅₀ (nM)	Potencia relativa	Cl ₅₀ (nM)	Potencia relativa
Aminoglutetimida	3000	1	4500	1	8000	1
Anastrozol	12	250	10	450	14	570
Letrozol	12	250	2.5	1800	0.8	10 000
Formestano	50	60	30	150	45	180
Exemestano	50	60	15	300	5	1600

Miller W.R. In *Aromatase Inhibitors*,2; Barrington J.A.; Birkhäuser: Germany,2008; p 9.

2.3. Efectos secundarios

El dolor en las articulaciones es su efecto secundario más frecuente (Hiscox et al., 2010; Bauer y Bryce, 2012), cuyo mecanismo subyacente es desconocido. Se sugiere que pueden actuar sobre el receptor TRPA1, la vía más importante involucrada en la transmisión del dolor y la inflamación neurogénica (Fusi et al., 2014). Según un hallazgo reciente, la reducción del dolor articular se observó con el ejercicio en pacientes con cáncer de mama que estaban en la terapia de inhibidores de la aromatasa (News medical, 2013). Otro efecto secundario reportado son los sofocos, pero su incidencia parece ser comparable a los sofocos producidos por el tamoxifeno (Yadav et al., 2015). Pérdida total de estrógenos en el cuerpo, dolor de articulaciones,

osteoporosis y pérdida de densidad mineral ósea son los eventos adversos relacionados a los inhibidores de la aromatasa de 3° generación (Ghosh et al., 2016).

2.4. Pruebas biológicas

A continuación se presentan brevemente las pruebas biológicas que se llevaron a cabo para determinar la actividad inhibitoria de la aromatasa, alguna de las 3 pruebas se utilizó en los 17 artículos que se presentan a continuación, en cada artículo se especifica que prueba se llevó a cabo.

2.4.1. Agua tritiada

El ensayo se lleva a cabo ya sea con testosterona o androstenediona radio marcadas. Ambos son substratos de la aromatasa y en su sitio activo se lleva a cabo la reacción de aromatización, la cual libera agua tritiada ($^3\text{H}_2\text{O}$), la cantidad liberada puede ser cuantificada con un espectrómetro de centelleo y es inversamente proporcional a la actividad de la aromatasa (Hartmann et al., 1986).

2.4.2. Producto fluorescente

El ensayo utiliza 7-metoxi-trifluorometilcumarina, el cual en el sitio activo de la aromatasa es desmetilado y convertido a un producto fluorescente, la intensidad de la fluorescencia puede ser cuantificada con un espectrofluorómetro y es proporcional a la actividad de la aromatasa. En los casos en los que la fluorescencia intrínseca del compuesto del ensayo se traslapa con la fluorescencia del producto de la reacción, se utiliza dibencilfluoresceína la cual es convertida por la aromatasa a fluoresceína (Bonfield et al., 2012).

2.4.3. ELISA

En el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) se utiliza como substrato de la aromatasa; androstenediona, la cual es convertida a estrona, la cual es reconocida por un anticuerpo, el tipo de (ELISA) a emplear para cuantificar estrona puede variar dependiendo la compañía con la cual se adquiere el equipo para llevar a cabo la prueba (Ohno et al., 2004).

2.5. Inhibidores de la aromatasa no esteroideos reportados entre el 2009 y 2016

2.5.1. Derivados de quinolina (Yin, L et al., 2013)

Estos compuestos se diseñaron con base en las estructuras del vorozol y letrozol, conservando ambos anillos aromáticos unidos por un carbono, sin embargo, en uno de los anillos aromáticos un carbono es sustituido con un nitrógeno, en la posición 3-piridil o 4-piridil (**Fig. 6**).

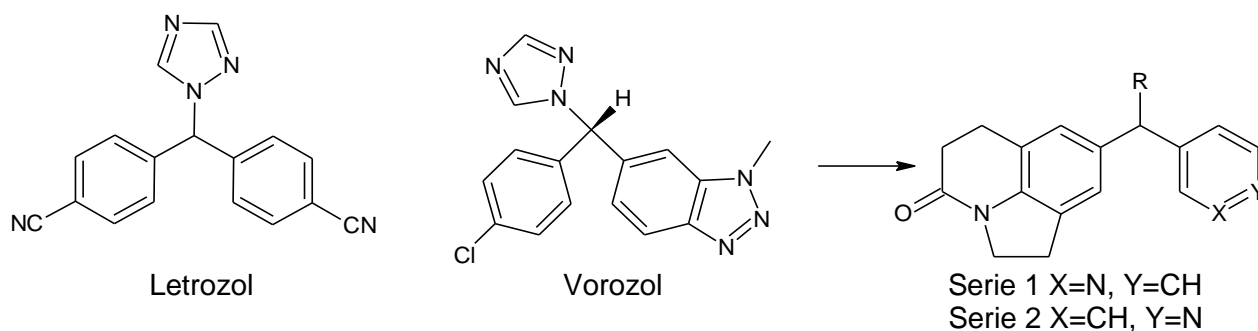
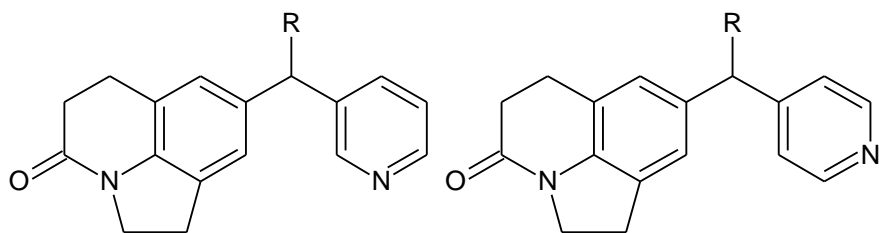


Fig. 6. Estructuras químicas del letrozol, vorozol y estructura general de los derivados de quinolina reportados por Yin, L et al., 2013.

Tabla 5

Valores de Cl_{50} de los derivados de quinolina reportados por Yin, L et al., 2013.



Serie 1

Serie 2

Compuesto	R	Cl_{50}^a , (nM)	Compuesto	R	Cl_{50}^a , (nM)
1A1	OH	>5000	2A7	Ph	105
1A2	H	3340	2A8	Ph, OH	880
1A3	=CH ₂	>5000	2A9	2- CH ₃ OPh	81
1A4	CH ₃	>5000	2A10	3- CH ₃ OPh	59
1A5	Ph	2130	2A11 ^b	4- CH ₃ OPh	124
1A6	2-CH ₃ OPh	3660	2A(+) 11 ^c	4- CH ₃ OPh	273
1A7	3- CH ₃ Ph	>5000	2A(-) 11 ^d	4- CH ₃ OPh	92

1A8	3-CIPh	1350	2A12	3-FPh	74
1A9	4-FPh	140	2A13	4-FPh	116
2A1	OH	>5000	2A14	3-CIPh	19
2A2	H	2130	2A15	4-CIPh	55
2A3	=CH ₂	565	2A16	3-CH ₃ Ph	32
2A4	CH ₃	1500	2A17	3,5-diCF ₃ Ph	246
2A5	<i>i</i> -Pr	889	fadrozol		41
2A6	c-Hex	74	letrozol		36

^a Se llevó a cabo el ensayo de determinación de agua tritiada, por triplicado, la desviación estándar relativa es menor al 25%. ^b Mezcla racémica. ^c Enantiómero dextrógiro. ^d Enantiómero levógiro.

Los compuestos de la serie 1, 3-piridil **1A1-1A8**, mostraron una inhibición débil o nula de la aromatasa, independientemente de sus sustituyentes. Una excepción fue el compuesto **1A9** con (4-FPh) que mostró una mayor potencia (CI₅₀ = 140 nM). Por otro lado los compuestos de la serie 2, 4-piridil **2A1 – 2A17**, resultaron ser inhibidores más potentes. A medida que el volumen de los sustituyentes aumentó, de hidrógeno **2A2** a metilo **2A4**, isopropilo **2A5** y ciclohexilo **2A6**, el valor de la CI₅₀ disminuyó a 1500, 889 y 74 nM, respectivamente. Además, la introducción del grupo fenilo resultó en una fuerte inhibición de la aromatasa con CI₅₀ desde 19 a 124nM. Los compuestos 2- y 3- metoxi - sustituidos, **2A9** y **2A10** (CI₅₀ de 81 y 59 nM), mostraron una inhibición mayor a comparación de **2A7** que no posee sustituciones (CI₅₀ = 105 nM), mientras que el análogo 4-CH₃O, **2A11** exhibió una inhibición ligeramente disminuida (CI₅₀ = 124 nM). Se observó que los compuestos más potentes resultaron ser **2A14** y **2A16**, incluso resultaron ser más potentes que los compuestos de referencia fadrozol y letrozol (Yin, L et al., 2013). Como se pudo observar, el nitrógeno en la posición 4-piridil es fundamental para la actividad de las moléculas. Además, los sustituyentes halógenos que le confieren una menor polaridad a la molécula mejoran la potencia, recuérdese que el sitio activo de la aromatasa en su mayoría se compone de aminoácidos no polares (Ghosh, et al., 2009).

2.5.2. Derivados de quinolina (Ferlin et al., 2013)

El diseño de los compuestos se hizo con base en los derivados de fenilpirrolquinolinona descubiertos hace algunos años, los cuales poseen propiedades antimitóticas, en específico el 2-fenilpirrol-[2,3-h]quinolin-4-ona (**2-PPyQ**), el cual además de poseer propiedades antimitóticas, es capaz de inhibir a la aromatasa. Se cree que su grupo carbonilo interactúa con la aromatasa, por lo cual se introdujeron grupos imidazoilmetil y triazoilmetil en la posición 4, con el fin de mejorar la interacción con la enzima (**Fig. 7**).

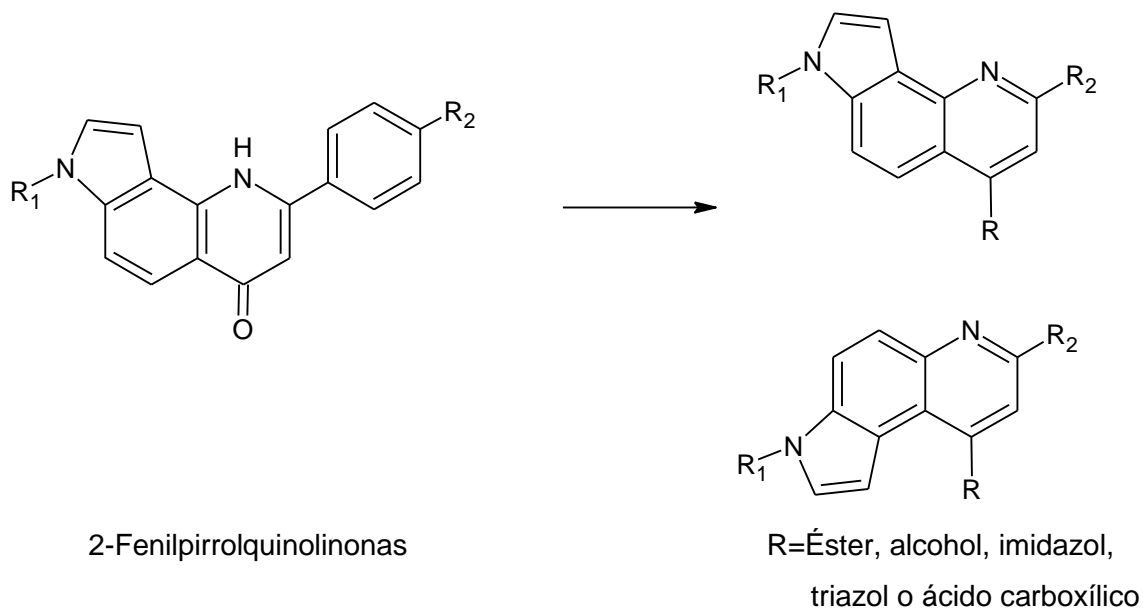
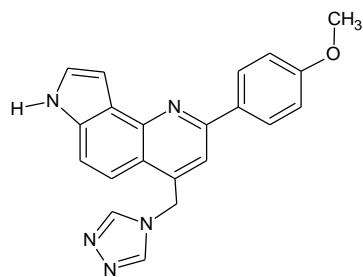
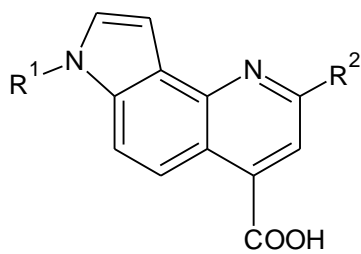


Fig. 7. Estructura general de las fenilpirroloquinolinonas y de los derivados de quinolina reportados por Ferlin et al., 2013.

1B1 – 1B4	2B1 – 2B4	3B1 – 3B4
R ₁ , R ₂	R ₁ , R ₂	R ₁ , R ₂
1B1 R ₁ : H R ₂ : Ph	2B1 R ₁ : H R ₂ : Ph	3B1 R ₁ : H R ₂ : Ph
1B2 R ₁ : H R ₂ : p-OCH ₃ -Ph	2B2 R ₁ : H R ₂ : p-OCH ₃ -Ph	3B2 R ₁ : H R ₂ : p-OCH ₃ -Ph
1B3 R ₁ : C ₂ H ₅ R ₂ : Ph	2B3 R ₁ : C ₂ H ₅ R ₂ : Ph	3B3 R ₁ : C ₂ H ₅ R ₂ : Ph
1B4 R ₁ : H R ₂ : Me	2B4 R ₁ : H R ₂ : Me	3B4 R ₁ : H R ₂ : Me

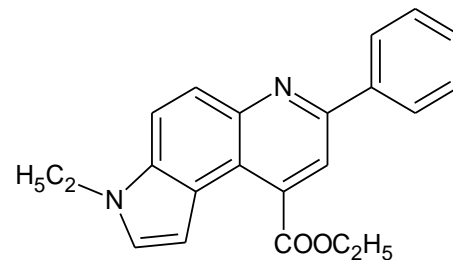


4B



5B1 – 5B2

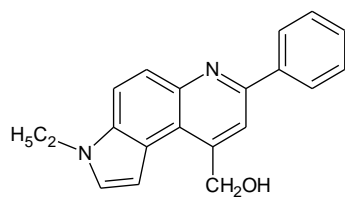
R₁, R₂



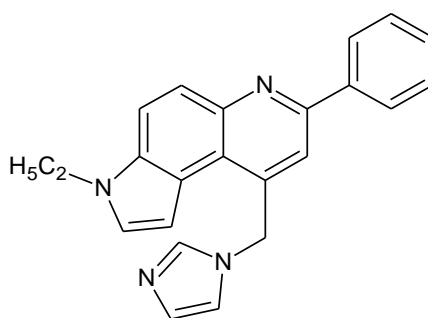
6B

5B1 R₁: H R₂: p-OCH₃-Ph

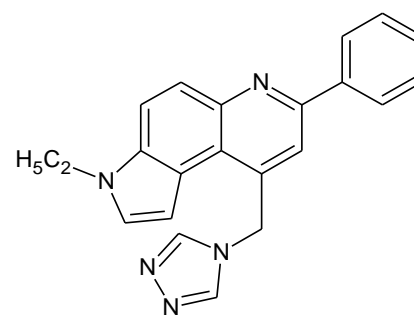
5B2 R₁: H R₂: CH₃



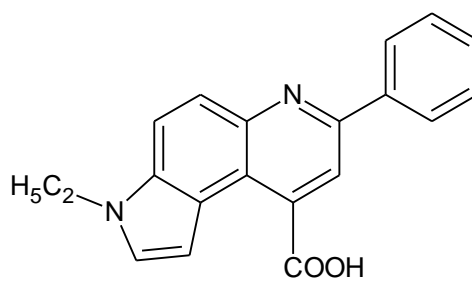
7B



8B



9B



10B

Fig. 8. Derivados de quinolina reportados por Ferlin et al., 2013.

Tabla 6Valores de CI_{50} de los derivados de quinolina reportados por Ferlin et al., 2013.

Compuesto	R ₁	R ₂	CI ₅₀ ^a , (nM)
Éster			
1B1	H	Ph	>10000
1B2	H	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	>10000
1B3	C ₂ H ₅	Ph	>10000
1B4	H	CH ₃	>10000
Alcohol			
2B1	H	Ph	2112 ± 187
2B2	H	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	922 ± 85
2B3	C ₂ H ₅	Ph	>10000
2B4	H	CH ₃	4152 ± 212
7B	-	-	>1000
Imidazol			
3B1	H	Ph	11.4 ± 1.5
3B2	H	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	454 ± 36
3B3	C ₂ H ₅	Ph	5.3 ± 0.6
3B4	H	CH ₃	6.0 ± 0.7
8B	-	-	3.1 ± 0.3
Triazol			
4B	-	-	>10000
9B	-	-	13.3 ± 1.5
Ácido carboxílico			
5B1	H	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	>10000
5B2	H	CH ₃	6195 ± 256
10B	-	-	1472 ± 53
2-PPyQ	-	-	590 ± 29
letrozol	-	-	3.4 ± 0.5

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación del producto fluorescente, por duplicado, se presentan los datos con su respectivo error estándar de la media.

Los ésteres etílicos **1B1-1B4** fueron ineficaces para inhibir a la aromatasa ($CI_{50} > 10000$ nM). Entre los derivados de alcoholes, **2B2** ($CI_{50} = 922$ nM, $R_2 = p$ -OCH₃-Ph) fue el más activo, seguido

por **2B1** ($Cl_{50} = 2112$ nM, $R_2 = \text{Ph}$) y **2B4** ($Cl_{50} = 4152$ nM, $R_2 = \text{CH}_3$); nótese que conforme disminuye el volumen del sustituyente en R_2 , disminuye la actividad. Los otros dos derivados, **2B3** y **7B**, resultaron ser inactivos ($Cl_{50} > 10000$ nM). Los derivados de imidazol fueron los compuestos más activos, **3B1**, **3B3**, **3B4** y **8B** tan potentes (Cl_{50} entre 3.1 y 11.4 nM) como letrozol ($Cl_{50} = 3.4$ nM), a excepción del compuesto **3B2** ($IC_{50} = 454$ nM). Los dos derivados de triazol **4B** y **9B** mostraron efectos opuestos; mientras que **9B** fue muy activo ($Cl_{50} = 13,3$ nM), **4B** fue inactivo ($Cl_{50} > 10000$ nM). Finalmente, entre los ácidos carboxílicos **5B1**, **5B2** y **10B** sólo el último resultó ser activo ($Cl_{50} = 1472$ nM).

Se observó que la estrategia de sustituir el grupo carbonilo en la posición 4 de la **2-PPyQ** por grupos imidazoilmetil y triazoilmetil mejoró la interacción con la aromatasa, ya que la Cl_{50} de los compuestos con dichos sustituyentes es menor que la Cl_{50} de la **2-PPyQ**, quizás debido a que estos forman un enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo.

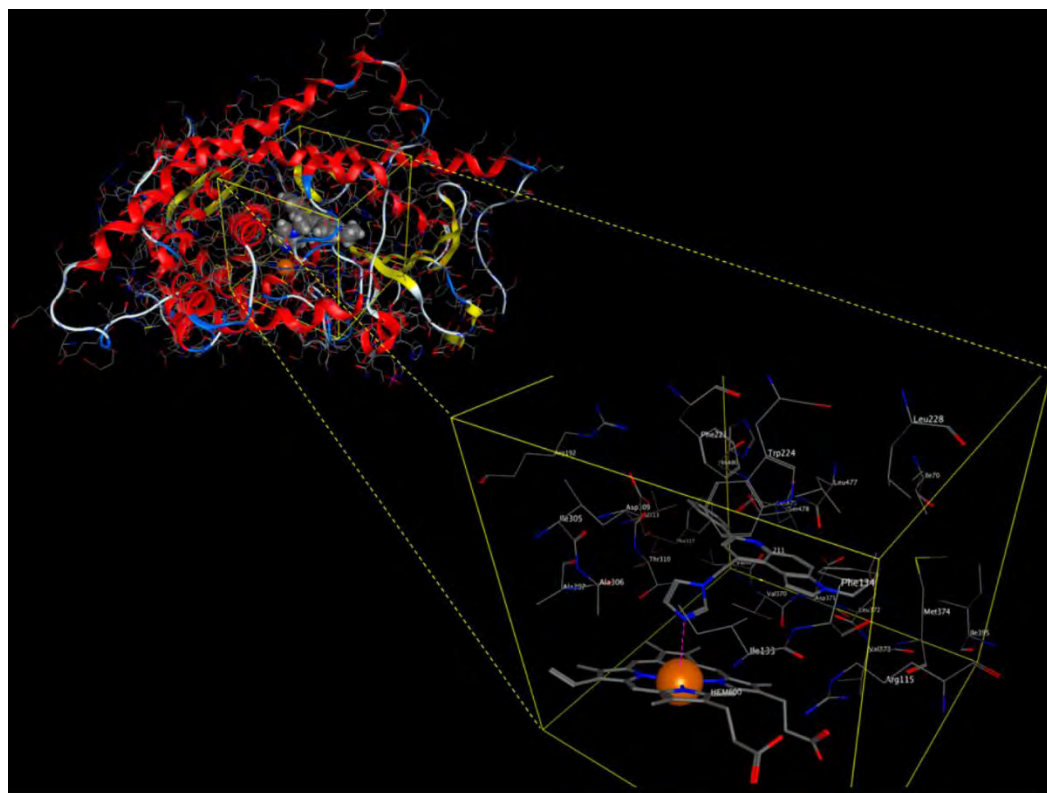


Fig. 9. Acoplamiento molecular de **8B** en el sitio activo de la aromatasa, se observa que un nitrógeno del imidazol forma un enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo (Ferlin et al., 2013).

2.5.3. Derivados de isoflavona (Bonfield et al., 2012)

Se tiene reportado que compuestos del tipo isoflavona poseen actividad inhibitoria sobre la aromatasa, los compuestos se diseñaron en base al sitio activo de la aromatasa, para que interaccionaran de manera hidrofóbica, ya que es altamente hidrofóbico el sitio activo de la aromatasa, debido a que es dominado por aminoácidos no polares, también se diseñaron compuestos con grupos metoxi, para que estos interactuaran mediante puentes de hidrógeno con el sitio activo, por último se diseñaron isoflavonoides con heteroátomos para que estos pudieran interactuar con el átomo de hierro del grupo hemo (**Fig. 10**).

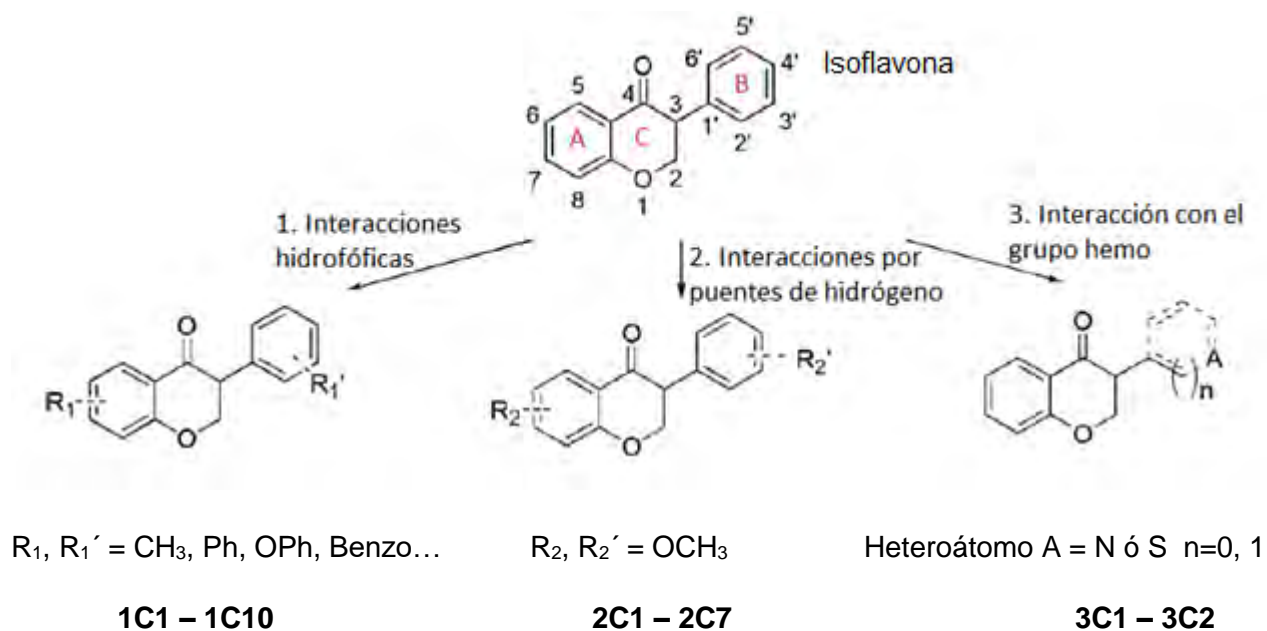
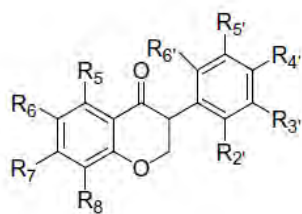


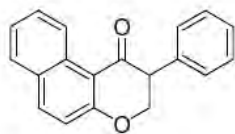
Fig. 10. Estructura de la isoflavona y estructura general de las 3 series de derivados diseñados por Bonfield et al., 2012.

Tabla 7

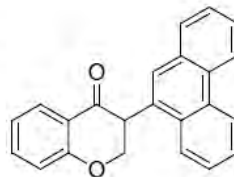
Valores de Cl_{50} de los derivados de isoflavona reportados por Bonfield et al., 2012.



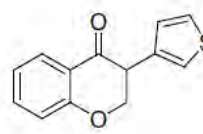
1C1-1C6, 1C8, 1C9



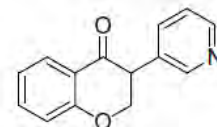
1C7



1C10



3C1



3C2

2C1-2C7, 4C1-4C4

Comp.	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₂ '	R ₃ '	R ₄ '	R ₅ '	R ₆ '	Cl_{50}^a , (μM)
1C1	H	H	H	H	H	H	H	H	H	29 ± 4
1C2	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	44 ± 11
1C3	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H	18 ± 7
1C4	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H	N.D. ^b
1C5	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	H	20±7
1C6	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	41±7
1C7	Benzo		H	H	H	H	H	H	H	20 ± 9
1C8	H	H	H	H	H	H	OPh	H	H	2.4 ± 2.2
1C9	H	H	H	H	H	H	Ph	H	H	Inactivo
1C10	H	H	H	H	9'Fenantril	-	-	-	-	Inactivo
2C1	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	0.26 ± 0.06
2C2	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	41 ± 16
2C3	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	N.D. ^b
2C4	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	97 ± 70
2C5	H	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	99 ± 27
2C6	H	H	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	24 ± 14
2C7	H	H	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	11 ± 7
3C1	H	H	H	H	3'-Tiofeno	-	-	-	-	30 ± 9
3C2	H	H	H	H	3'-Piridil	-	-	-	-	5.8 ± 1.8
4C1	H	F	H	H	H	H	H	H	H	32 ± 7
4C2	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H	5.1 ± 3.4

4C3	H	Br	H	H	H	H	H	H	H	29 ± 10
4C4	H	^t Bu	H	H	H	H	H	H	H	61 ± 15

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación del producto fluorescente, por triplicado, se muestra el valor de la desviación estándar. ^b No determinado. Los compuestos emitieron fluorescencia, la cual interfirió con el ensayo.

Interacciones hidrofóbicas

Se introdujo un grupo metilo en los anillos A o B, teniendo a **1C3** y **1C5** como los inhibidores más potentes, CI_{50} 18 y 20 μ M respectivamente, sin embargo la presencia y posición del grupo metilo no influyó significativamente la actividad inhibitoria con respecto a **1C1**. La inclusión del grupo bencilico en **1C7** incremento ligeramente la potencia inhibitoria, en comparación a **1C1**. De acuerdo con los compuestos con OPh y Ph, **1C8** y **1C9**, tienen actividades inhibitorias totalmente distintas, ya que **1C8** (CI_{50} = 2.4 μ M) tiene una potencia 12 veces mayor a **1C1**, mientras que **1C9** resultó ser inactivo. Esto es debido a que **1C8** tiene una mayor flexibilidad lo que le permite tener mejores interacciones π - π , esto se confirmo con el estudio de acoplamiento molecular (**Fig. 11**).

Interacciones por puente de hidrógeno

Se introdujo el grupo metoxilo en distintas posiciones para que el oxígeno interaccionara por puente de hidrógeno con el sitio activo de la aromatasas, de estos compuestos el más potente fue **2C1**. Se observó en un principio que la introducción de grupos metoxi en el anillo B no tuvo efectos benéficos **2C4-2C6**, sin embargo, el compuesto dimetilado **2C7** tuvo una CI_{50} = 11 μ M, el estudio de acoplamiento molecular indicó que su oxígeno carbonílico podría interaccionar con el hierro del grupo hemo (**Fig. 11**).

Interacciones con el grupo hemo

El compuesto con tiofeno **3C1**, no exhibió un aumento significativo en la actividad inhibitoria con respecto a **1C1**, sin embargo el compuesto con una piridina **3C2** presentó un incremento significativo en la actividad inhibitoria (CI_{50} = 5.8 μ M), el estudio de acoplamiento molecular indicó que el nitrógeno interactúa con el hierro del grupo hemo (**Fig. 11**).

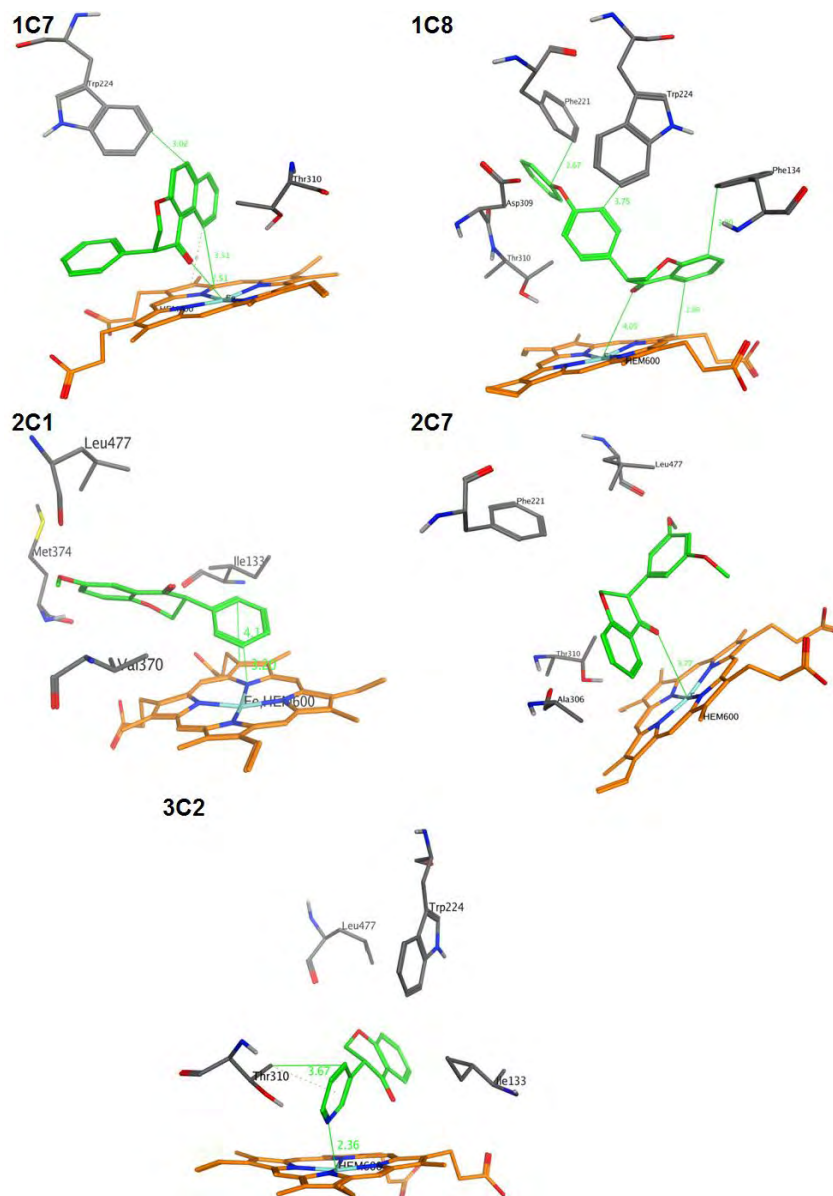


Fig. 11. Acoplamiento molecular de 1C7, 1C8, 2C1, 2C7 y 3C2 en el sitio activo de la aromatasa (Bonfield et al., 2012).

2.5.4. Derivados del flavano (Prachyawarakorn et al., 2013)

Previamente se había reportado que en las hojas de la planta *Desmos cochinchinensis* se encuentran derivados de flavonoides que poseen actividad inhibitoria sobre la aromatasa (Bajgai et al., 2011), por lo cual se procedió a buscar en la raíz de la misma planta más inhibidores de la aromatasa, se descubrió que los compuestos de la raíz son más potentes que los aislados previamente de las hojas (**Fig. 12**).

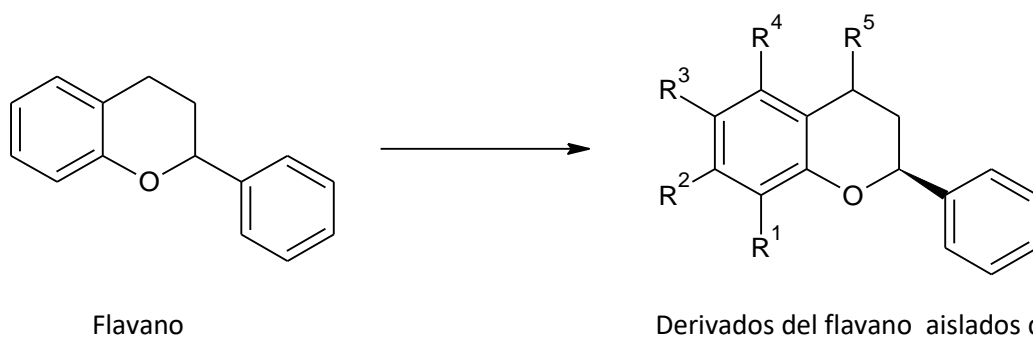
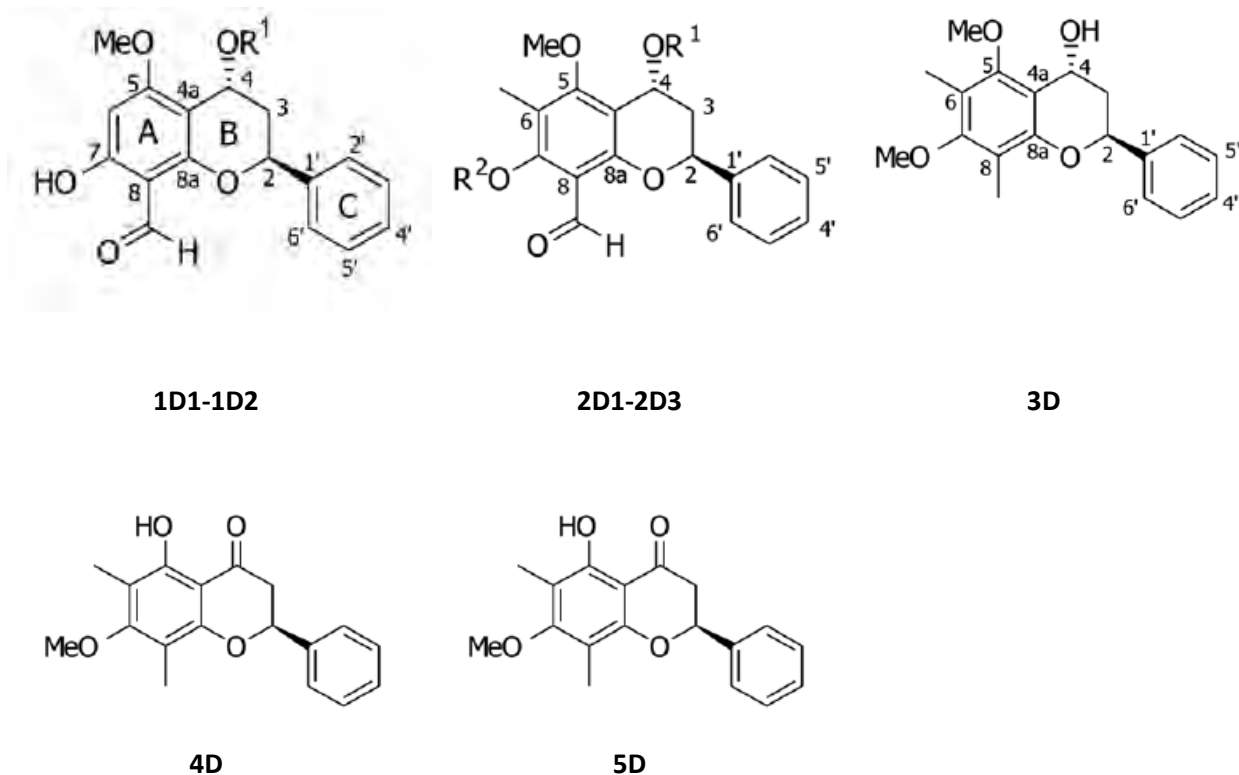


Fig. 12. Estructura del flavano y de sus derivados aislados de la raíz de *Desmos cochinchinensis*.

Tabla 8

Valores de Cl_{50} de los derivados de flavano reportados por Prachyawarakorn et al., 2013.



Compuesto	R ¹	R ²	Cl ₅₀ ^a , (nM)
1D1	H	-	40.0 ± 20.0
1D2	CH ₃	-	90.0 ± 30.0
2D1	H	CH ₃	1010 ± 40
2D2	H	H	80.0 ± 10.0
2D3	CH ₃	H	150 ± 30.0
3D	-	-	10700 ± 200
4D	-	-	>12500
5D	-	-	600 ± 100
letrozol	-	-	1.1 ± 0.2

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación del producto fluorescente, por triplicado, se muestra el valor promedio con su respectiva desviación estándar.

Se observó que los compuestos más potentes fueron **1D1**, **1D2** y **2D2**, cuyas Cl₅₀ fueron de 40, 90 y 80 nM, respectivamente. El resto de los compuestos resultaron ser mucho menos potentes. De acuerdo al estudio de acoplamiento molecular del compuesto más potente **1D1**, el grupo hidroxilo que se encuentra en el C-7, interacciona mediante la formación de 2 puentes de hidrógeno con Met374 y Arg115, mientras que el hidroxilo que se encuentra en C-4 y el aldehído en C-8, no interaccionan mediante puentes de hidrógeno con el sitio activo de la aromatasa (**Fig. 13**). También se observó que el hidroxilo en el C-7 de **1D2**, interacciona mediante dos puentes de hidrógeno, de manera débil con Met374, la interacción con Arg115 es más fuerte (**Fig. 13**). A pesar de que **2D2**, posee un metilo en el C-6 a diferencia de **1D1** y **1D2** que poseen un hidrógeno, encaja de la misma manera en el hueco en donde se unen **1D1** y **1D2**. Sin embargo, es mayor la distancia de los puentes de hidrógeno que forma **2D2** con Met374 y Arg115.

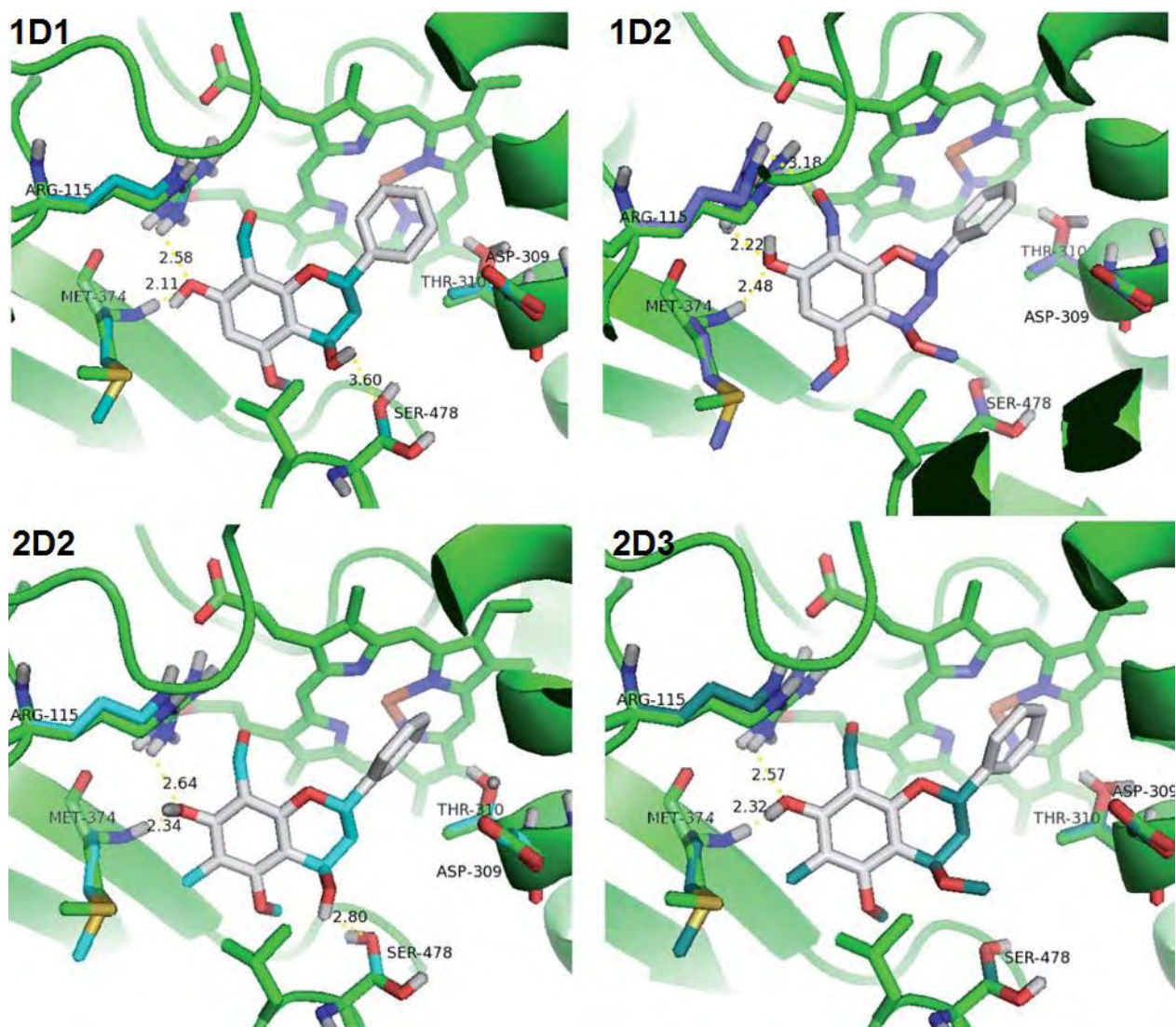


Fig. 13. Acoplamiento molecular de 1D1, 1D2, 2D2 y 2D3 en el sitio activo de la aromatasa (Prachyawarakorn et al., 2013).

2.5.5. Derivados de cumarina (Stefanachi et al., 2011)

El mismo equipo de trabajo previamente había diseñado inhibidores de la aromatasa derivados de la cumarina (Leonetti et al., 2004; Berman et al., 2003). Los resultados de los 2 estudios sugirieron que compuestos 4-imidazolilmetil-7-sustituidos son candidatos para la síntesis de nuevos inhibidores de la aromatasa.

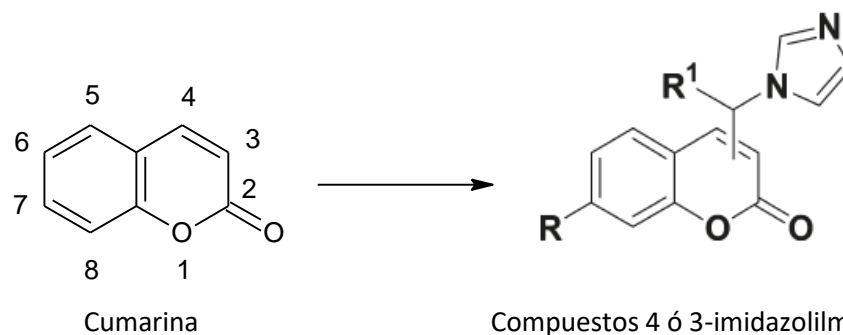
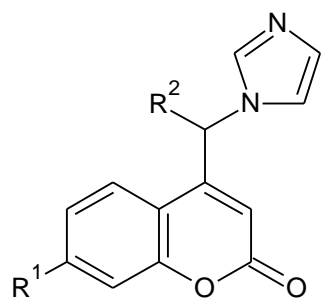


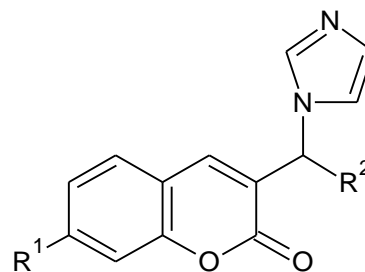
Fig. 14. Estructura de la cumarina y la estructura general de los derivados de cumarina reportados por Stefanachi et al., 2011.

Tabla 9

Valores de CI_{50} de los derivados de cumarina reportados por Stefanachi et al., 2011.



1E1-1E33



2E1

Compuesto	R ¹	R ² ^b	CI ₅₀ ^a , (μM)
1E1	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	0.150
1E2	3'-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.114
1E3	3'-FC ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.113
1E4	3'-ClC ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.130
1E5	3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.235
1E6	3'-OCF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.207
1E7	3'-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.141
1E8	4'-FC ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.267
1E9	4'-ClC ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.178
1E10	4'-OCH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.127
1E11	4'-OCF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ O	H	0.481
1E12	3',5'-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ O	H	0.169

1E13	3',4'-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ O	H	0.165
1E14	C ₆ H ₅ O	H	0.051
1E15	3'-FC ₆ H ₄ O	H	0.072
1E16	3'-ClC ₆ H ₄ O	H	0.072
1E17	3'-OCH ₃ C ₆ H ₄ O	H	0.292
1E18	4'-CH ₃ C ₆ H ₄ O	H	0.690
1E19	4'-ClC ₆ H ₄ O	H	0.112
1E20	4'-CNC ₆ H ₄ O	H	0.164
1E21	4'-COCH ₃ C ₆ H ₄ O	H	0.296
1E22	4'-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄ O	H	0.081
1E23	3',5'-F ₂ C ₆ H ₃ O	H	0.070
1E24	3',4'-F ₂ C ₆ H ₃ O	H	0.047
1E25	C ₆ H ₅ NH	H	0.105
1E26	HO	H	3.75
1E27	CH ₃ O	H	0.280
1E28	CH ₃ O	C ₆ H ₅	0.455
1E29	C ₆ H ₅ O	C ₆ H ₅	0.067
1E30	3',4'-F ₂ C ₆ H ₃ O	C ₆ H ₅	0.317
1E31	C ₆ H ₅ O	4-ClC ₆ H ₄	0.532
1E32	C ₆ H ₅ O	4-CNC ₆ H ₄	4.01
1E33	CH ₃ O	H	2.82
2E1	C ₆ H ₅ O	C ₆ H ₅	0.313

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada, por triplicado, se presentan los datos con su respectivo error estándar de la media.^b Los compuestos cuyo grupo R² les da el carácter de quirales fueron probados como una mezcla racémica.

Como se mencionó anteriormente, el equipo de trabajo había desarrollado inhibidores de la aromatasa, de los cuales **1E1** y **1E14** resultaron ser los más potentes, por lo cual se desarrollaron 2 series de compuestos (**1E2 – 1E13**) 7-benciloxi-4-imidazolilmetilcumarina, cuyo prototipo fue **1E1** y (**1E15 – 1E24**) 7-fenoxi-4-imidazolilmetilcumarina, cuyo prototipo fue **1E14**.

Los derivados (**1E2 – 1E13**) 7-benciloxi tuvieron valores de Cl₅₀ entre 0.113 y 0.481μM. En comparación con el compuesto de referencia **1E1**, los derivados meta-sustituídos **1E2**, **1E3** y **1E4** y el derivado para-sustituído mostraron ligeramente una mayor afinidad a la aromatasa. Los derivados para-sustituídos fueron menos activos que los correspondientes análogos meta-sustituídos (comparar **1E8** contra **1E3**, **1E9** contra **1E4** y **1E11** contra **1E6**), lo que puede indicar

una reducida accesibilidad para las moléculas con sustituyentes en posición para. De hecho **1E11** fue el compuesto menos activo de la serie, el cual posee el sustituyente más voluminoso en posición para. **1E12** y **1E13** mostraron ligeramente una menor actividad inhibitoria con respecto a la referencia de la serie **1E1**.

Los derivados (**1E15 – 1E24**) 7-fenoxi tuvieron valores de CI_{50} entre 0.0047 y 0.690 μM . Solo un compuesto de la serie, que fue, el derivado 3,4-difluorofenoxi **1E24** mostró ligeramente una mayor potencia que la referencia **1E14** (0.047 contra 0.051 μM). Como se observó en la serie pasada, el compuesto con cloro en la posición meta **1E16**, mostró una mayor afinidad que el compuesto con cloro en la posición para **1E19**. En esta serie no se observaron claras tendencias electrónicas, hidrofóbicas y de impedimento estérico sobre la afinidad a la enzima.

El efecto favorable de los sustituyentes lipofílicos fue bastante evidente en los sustituyentes en la posición 7, comparando la afinidad de 7-OH (**1E26**, CI_{50} =3.75 μM), 7-OMe (**1E27**, CI_{50} =0.280 μM) y 7-OPh (**1E14**, CI_{50} = 0.051 μM).

Adicionalmente al compuesto de referencia **1E14** se le agregó un grupo fenilo al puente de metileno en la posición 4, lo cual mantuvo casi sin cambios la CI_{50} (**1E29**, CI_{50} = 0.067 μM vs CI_{50} = 0.051 μM of **1E14**).

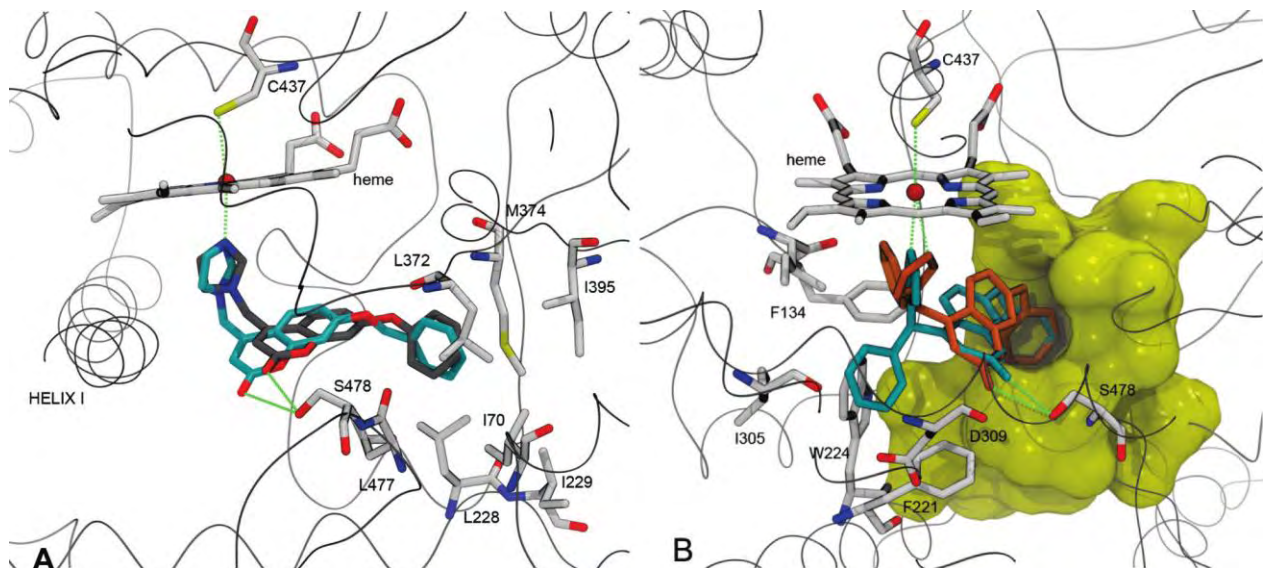
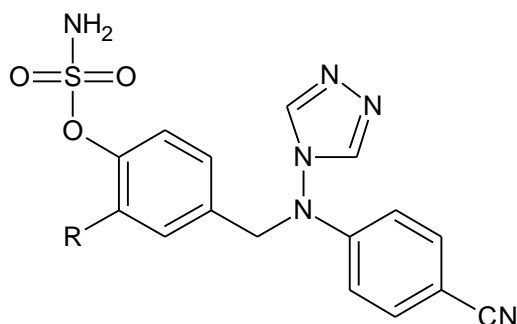


Fig. 15. (A) Acoplamiento molecular de **1E1** (gris) y **1E14** (azul) en el sitio activo de la aromatasa (Stefanachi et al., 2011). (B) Acoplamiento molecular de los 2 enantiómeros R- (azul) y S- (anaranjado) que corresponden a **1E29**, la superficie amarilla representa la superficie de van der Waals de los aminoácidos resaltados en (A) (Stefanachi et al., 2011).

2.5.6. Derivados del letrozol (Woo, et al., 2013)

El grupo de investigación que llevó a cabo la síntesis de los inhibidores de la aromatasas, previamente había desarrollado inhibidores con la estructura de la **Fig. 16**, (Woo et al., 2003; 2007; Bubert et al., 2008; Wood et al., 2005). A partir de dicho prototipo en esta publicación se sintetizaron nuevos compuestos para expandir la serie de compuestos previamente desarrollados. Se puede observar que la estructura del prototipo es muy parecida a la del letrozol.



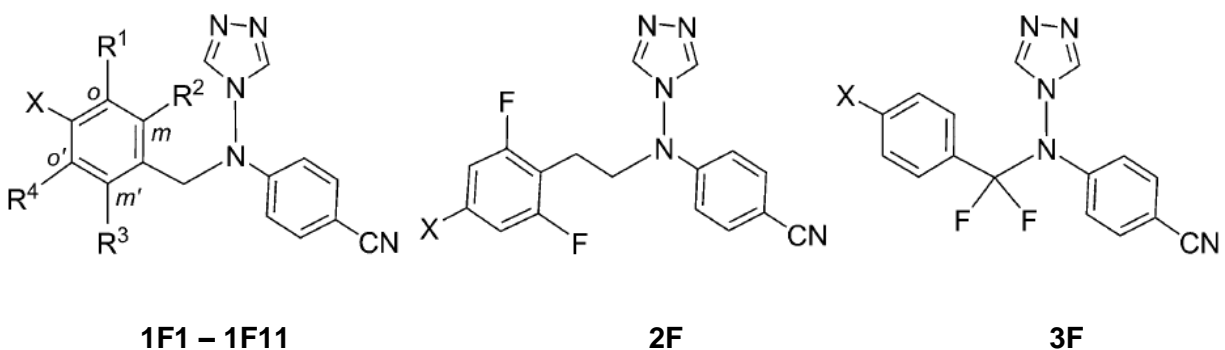
Sulfamato de 4- {[4 -cianofenil) (4H-1,2,4-triazol-4- il) amino] metil}fenil

R = H, F, Cl, Br

Fig. 16. Estructura del prototipo a partir del cual se sintetizaron los derivados del letrozol reportados por Woo, et al., 2013.

Tabla 10

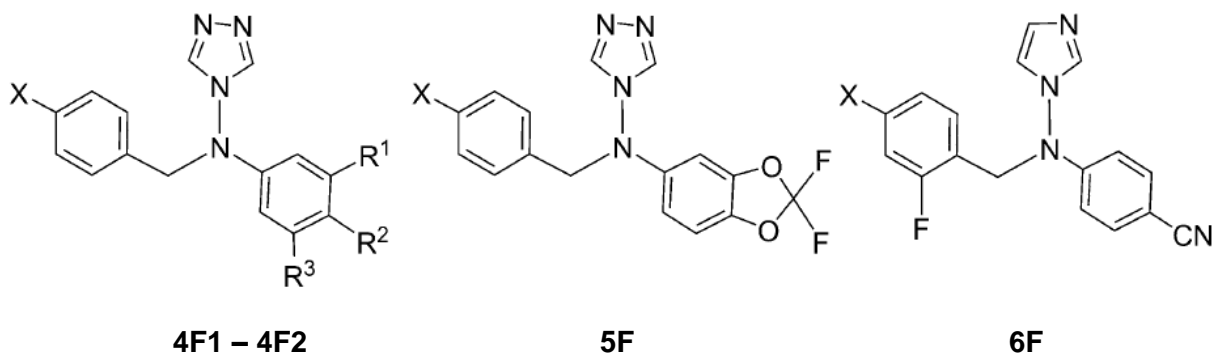
Valores de Cl_{50} de los derivados del letrozol reportados por Woo, et al., 2013.



1F1 – 1F11

2F

3F



X=OSO₂NH₂

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Cl ₅₀ ^a , (nM)
1F1	H	H	H	H	100
1F2	F	H	H	H	12
1F3	Cl	H	H	H	2.3
1F4	Br	H	H	H	0.82
1F5	H	F	H	H	39 ± 2.8
1F6	H	F	F	H	1.3 ± 0.3
1F7	F	F	H	H	7.1 ± 1.7
1F8	F ₂ HC	H	H	H	4.4 ± 0.1
1F9	H	Cl	H	H	18 ± 2
1F10	H	Cl	Cl	H	0.6 ± 0.1
1F11	H	Br	H	H	2.6 ± 0.3
2F	-	-	-	-	4 ± 0.72
3F	-	-	-	-	1013 ± 13
4F1	H	H	H	-	2483 ± 189
4F2	F	H	F	-	760 ± 110
5F	-	-	-	-	4060 ± 260
6F	-	-	-	-	0.2 ± 0.01
Letrozol ^b	-	-	-	-	0.89 nM

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada, por triplicado, se presentan los datos con su respectivo error estándar. ^b El valor de Cl₅₀ se obtuvo de (Wood et al., 2005) en donde se llevó a cabo el mismo ensayo biológico.

El compuesto más potente fue el imidazol **6F** (Cl₅₀ = 0.2nM), cuya potencia fue similar a la del letrozol (Cl₅₀ = 0.89nM, células JEG-3) (Wood et al., 2005). Al llevar a cabo el estudio de acoplamiento molecular de **6F** y su derivado triazol **1F5** (Cl₅₀ = 39nM), se observó que ambos se

unen a la enzima de una manera casi idéntica (**Fig. 18**). La excepcional potencia de **6F** puede ser atribuida a la fuerte interacción que existe entre el nitrógeno sp^2 del imidazol y el átomo de hierro del grupo hemo. Su gran potencia no es inesperada, esto debido a que el imidazol ($PK_{BH^+} = 7.0$) es una base de Lewis más fuerte que el triazol ($PK_{BH^+} = 2.2$), por tanto, el par de electrones solitarios en el nitrógeno sp^2 del imidazol tienen una mayor disponibilidad para interactuar con el hierro del grupo hemo, a comparación del triazol. Se puede observar en la (**Fig. 17**) como fue la actividad inhibitoria de la aromatasa en el resto de los compuestos.

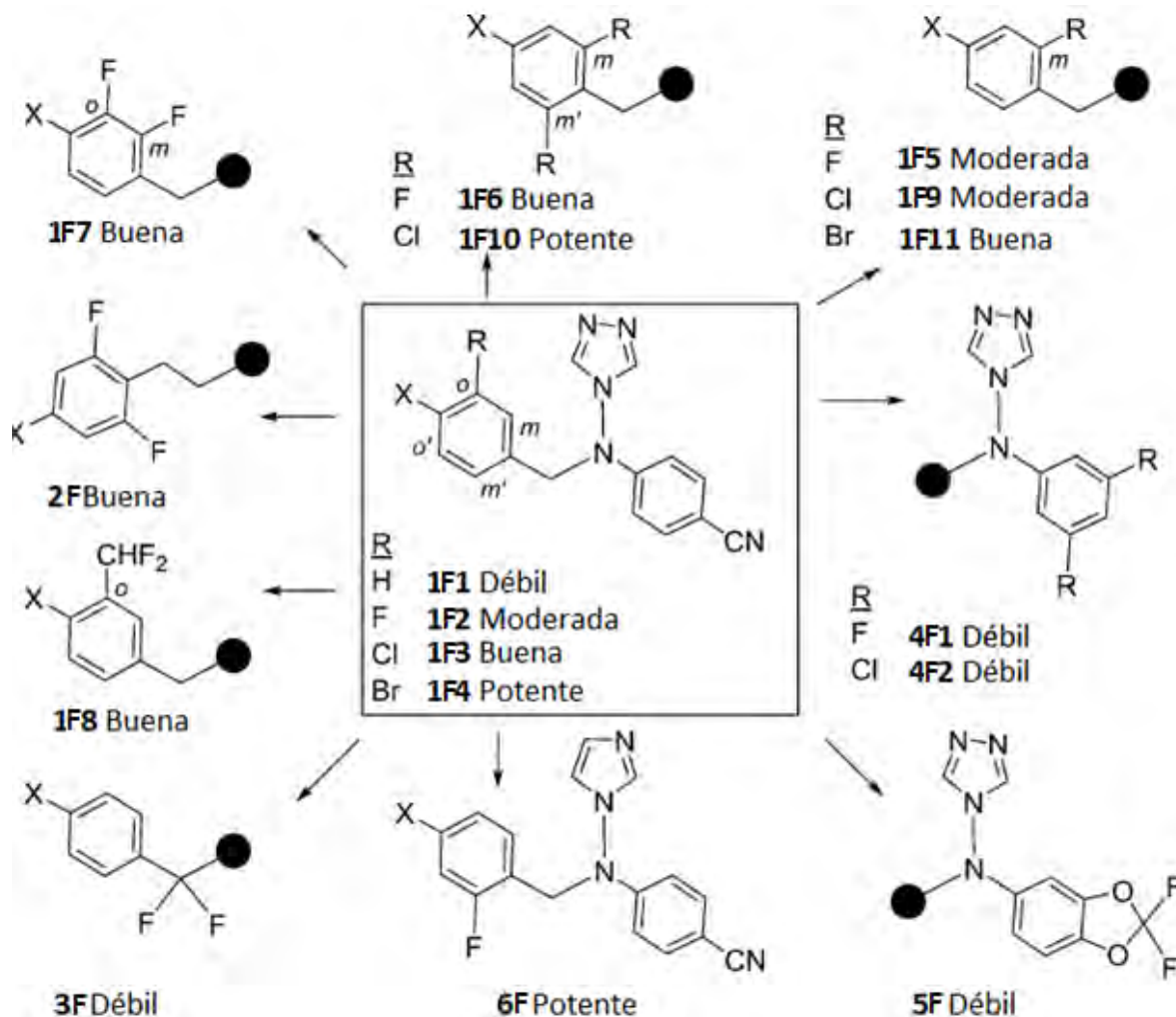


Fig. 17. Actividad inhibitoria de la aromatasa de los derivados del letrozol reportados por Woo, et al., 2013. Débil ($CI_{50} \geq 100nM$), moderada (10 - 100nM), buena (1 - 10nM) y potente (< 1 nM). X= OSO_2NH_2 .

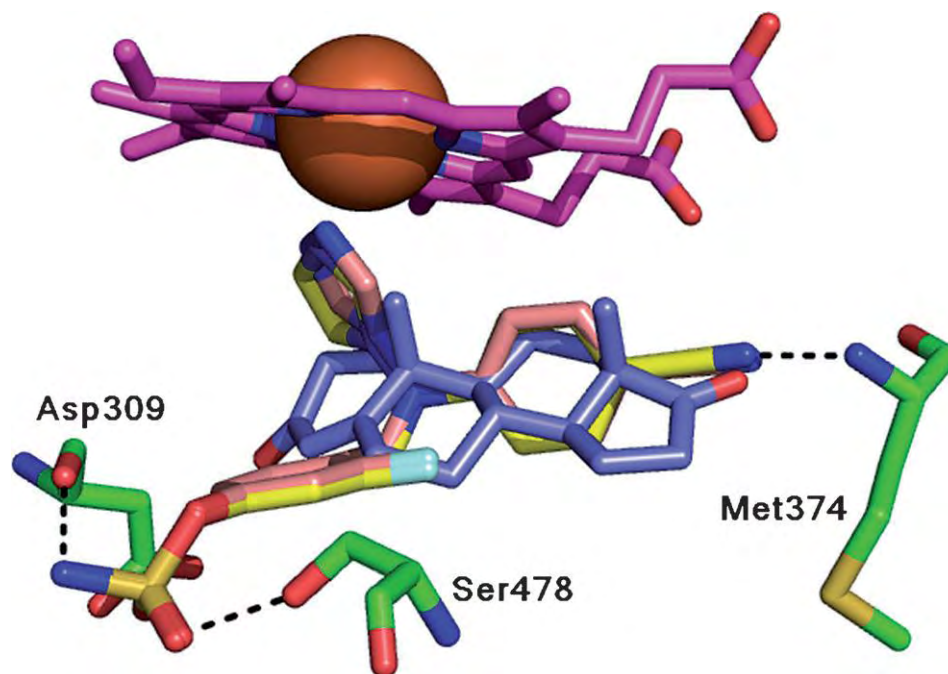


Fig. 18. Acoplamiento molecular de **1F5** (átomos de carbono rosas) y **6F** (átomos de carbono amarillos) en el sitio activo de la aromatasa (Woo, et al., 2013).

2.5.7. Derivados del letrozol (Wood et al., 2010)

Para el diseño de estos inhibidores de la aromatasa se partió de la estructura del letrozol, de la cual se conservó el triazol y el benzonitrilo (**Fig. 19**), el resto de la estructura se modificó introduciendo anillos bicíclicos. Se desarrollaron 2 series de compuestos, la primera **1G1 a 1G7**, la cual posee un sulfamato en su estructura, la segunda serie **2G1 – 2G9**, la cual posee un hidroxilo en su estructura.

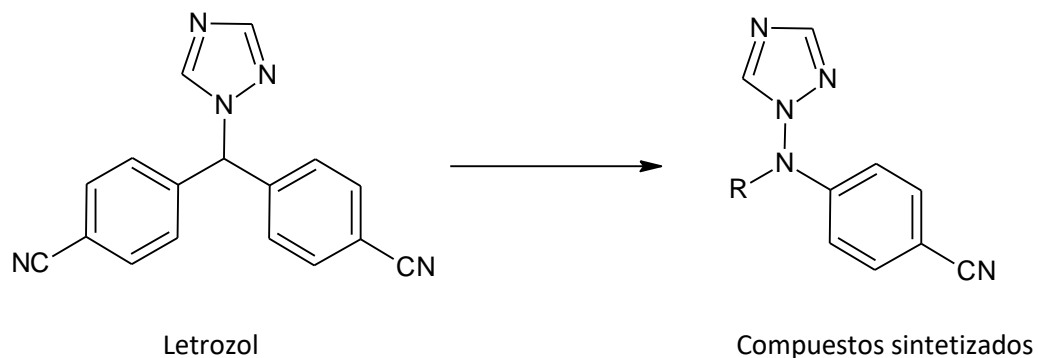
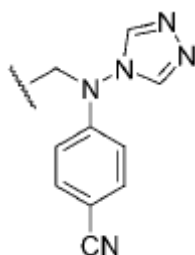


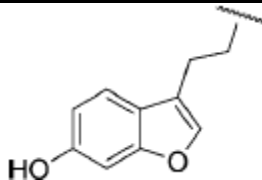
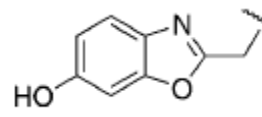
Fig. 19. Estructura del letrozol y estructura general de los derivados del letrozol reportados por Wood et al., 2010.

Tabla 11

Valores de Cl_{50} de los derivados del letrozol reportados por Wood et al., 2010.



Comp.	X=OSO ₂ NH ₂	Cl ₅₀ ^a , (nM)	Comp.	X=OSO ₂ NH ₂	Cl ₅₀ ^a , (nM)
1G1^b		5.2 ± 2.1	2G1		0.25 ± 0.04
1G2		31 ± 2	2G2		14 ± 0.8
1G3		2.1 ± 1.0	2G3		3.8 ± 0.9
1G4		0.25 ± 0.05	2G4		0.1 ± 0.06
1G5		2.7 ± 1.6	2G5		3.2 ± 0.9
1G6		2.3 ± 0.2	2G6		1.5 ± 0.1
1G7		4.0 ± 0.42	2G7		16.0 ± 2.6

2G8		1.5 ± 0.21
2G9		16 ± 1.4

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada., por triplicado, se presentan los datos con su respectivo error estándar. ^b **1G1** se probó como una mezcla racémica. ^c X=OSO₂NH₂.

En cuanto a la serie 1 (**1G1** a **1G7**) se observó que al cambiar el anillo de tetrahidronaftaleno **1G1** (Cl₅₀ = 5.2nM) a naftaleno **1G2** (Cl₅₀ = 31nM), disminuyó la actividad inhibitoria de la aromatasa. Además los 2 derivados halogenados de naftaleno; **1G3** y **1G4**, son más potentes que su homólogo no halogenado **1G2** y el derivado con bromo **1G4** resultó ser el compuesto más potente de la serie. También se observó que los compuestos indólicos **1G5** y **1G6** tuvieron casi la misma potencia. El benzofurano **1G7** presentó casi la misma potencia que los compuestos indólicos.

En cuanto a la serie 2 (**2G1** – **2G9**), se presentaron casi las mismas tendencias que en la serie 1; al cambiar el anillo de tetrahidronaftaleno **2G1** (Cl₅₀ = 0.25nM) a naftaleno **1G2** (Cl₅₀ = 14nM), disminuyó la actividad inhibitoria de la aromatasa. Los 2 derivados halogenados de naftaleno **2G3** y **2G4** son más potentes que su homólogo no halogenado **2G2** y el derivado con bromo **2G4** resultó ser el compuesto más potente de la serie. El derivado indólico **2G7** y benzoxazólico **2G9** no resultaron ser muy potentes.

El estudio de acoplamiento molecular de **1G4**, el compuesto más potente de la serie 1, sugirió que el benzonitrilo ocupa un área similar a la que ocupa el oxígeno en el C-17 del sustrato natural androstenediona, interactúa mediante puente de hidrógeno con Met374, lo cual simula una de las interacciones naturales que la aromatasa tiene con la androstenediona con el oxígeno en el C-17. **1G4** también interactúa por puentes de hidrógeno con Glu483 y Arg192 (**Fig. 20**).

Solo se reportó el estudio de acoplamiento molecular del segundo compuesto más potente **1G4**, en el artículo no se reportó el estudio de acoplamiento molecular del compuesto más potente **2G4**.

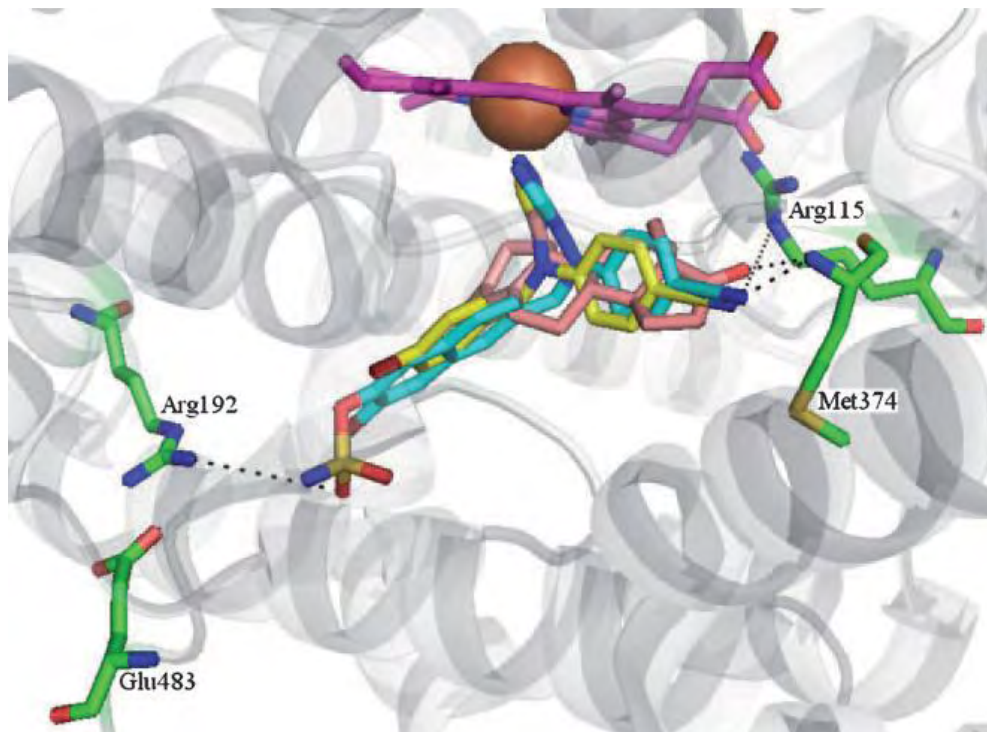


Fig. 20. Acoplamiento molecular de **1G4** (azul) y androstenediona (rosa) en el sitio activo de la aromatasa (Wood et al., 2010).

2.5.8. Derivados de letrozol (Woo et al., 2011)

A partir de la estructura del letrozol se desarrollaron una serie de inhibidores de la aromatasa, en la **Fig. 21** se aprecia la porción estructural del letrozol que se conservó, en R¹ se llevó a cabo la introducción de un grupo bencilo y en R² se introdujo un fenilo.

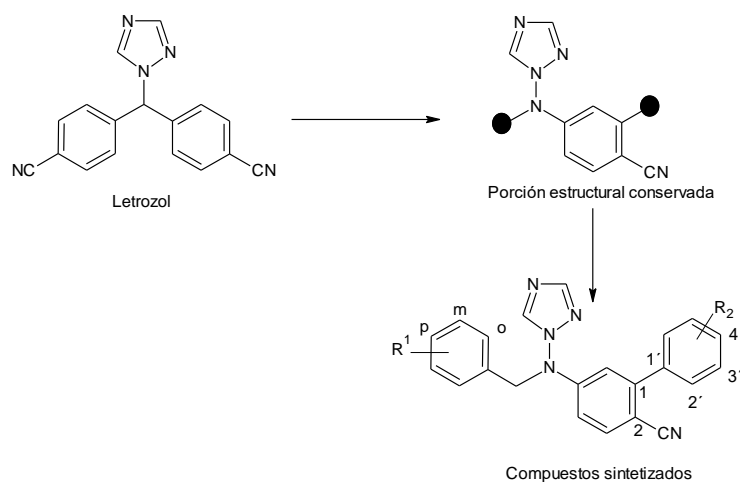
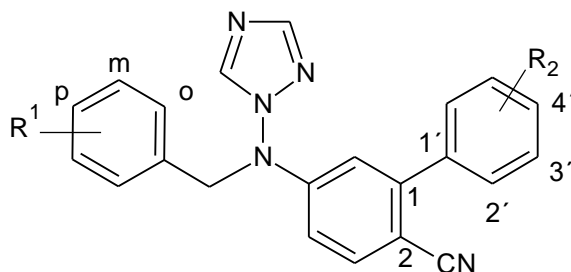


Fig. 21. Estructura del letrozol y estructura general de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2011.

Tabla 12

Valores de Cl_{50} de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2011.



Compuesto	R ¹	R ²	Cl ₅₀ ^a , (nM)
1H1	H	4'-OSO ₂ NH ₂	0.1 ± 0.02
1H2	Br	4'-OSO ₂ NH ₂	0.05 ± 0.01
2H1	<i>p</i> -OSO ₂ NH ₂	H	0.21 ± 0.02
2H2	<i>p</i> -OSO ₂ NH ₂ , <i>m</i> -F	H	0.15 ± 0.03
2H3	<i>p</i> -OSO ₂ NH ₂ , <i>m</i> -Cl	H	0.015 ± 0.005
2H4	<i>p</i> -OSO ₂ NH ₂ , <i>m</i> -Br	H	0.018 ± 0.01
3H1	<i>p</i> -OSO ₂ NH ₂	4'-OMe	0.015 ± 0.001
3H2	<i>p</i> -OSO ₂ NH ₂	4'-F	0.47 ± 0.18
3H3	<i>p</i> -OSO ₂ NH ₂	4'-CN	0.75 ± 0.005

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada., por triplicado, se presentan los datos con su respectivo error estándar.

De acuerdo a **1H1** ($Cl_{50} = 0.1\text{nM}$) y **1H2** ($Cl_{50} = 0.05\text{nM}$), se observó que el compuesto halogenado **1H2** posee una mayor potencia que el compuesto no halogenado **1H1**. De acuerdo a los compuestos **2H1–2H4**, se observó que la introducción de un halógeno en el anillo aromático en posición meta mejoró la potencia, incluso llegando a cantidades de la Cl_{50} del orden de picomolar, esto se puede deber a la disminución de la polaridad causada por el halógeno. Aún no es clara la razón por la cual **3H1** también alcanzó una potencia del orden de picomolar, ya que no contiene un halógeno adyacente a la sulfonamida como **2H2–2H4**. Una explicación tentativa es que el grupo metoxi contribuye significativamente a la unión del compuesto al sitio activo de la aromatasa. **3H2** y **3H3** tienen en común que poseen grupos electroattractores en R², su baja potencia puede deberse a que interfieren con la capacidad aceptora de puentes de hidrógeno del nitrógeno del nitrilo en la posición 2, la cual ha sido considerada como un importante factor para la fuerte unión de los inhibidores de la aromatasa no esteroideos con la enzima. No se reportó el estudio de acoplamiento molecular.

2.5.9. Derivados del letrozol (Woo et al., 2010)

A partir de la estructura del letrozol se sintetizaron derivados bifenílicos, los cuales carecen de la porción benzonitrilo, además, dentro de las series de compuestos reportados se modificó la posición del grupo nitrilo con el fin de observar el efecto sobre la CI_{50} .

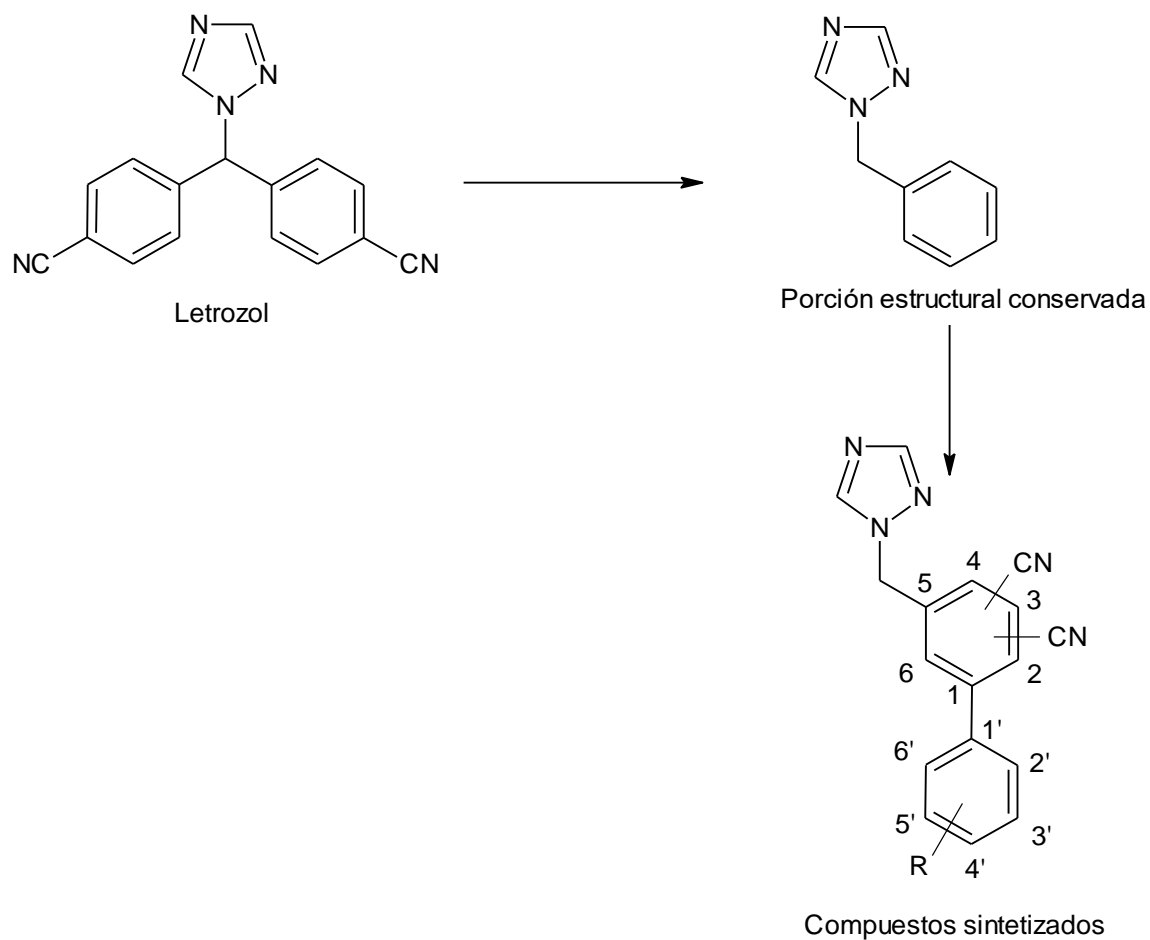
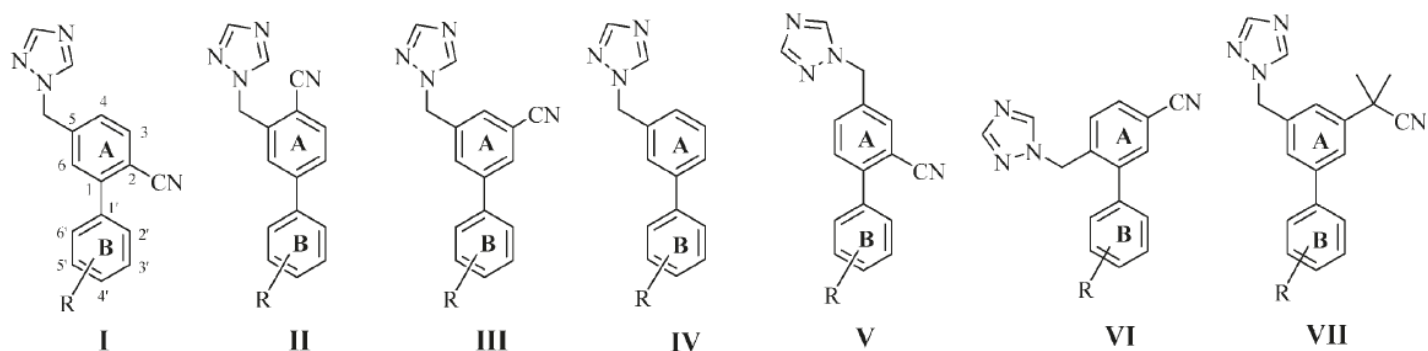


Fig. 22. Estructura del letrozol y estructura general de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2010.

Tabla 13

Valores de Cl_{50} de los derivados del letrozol reportados por Woo et al., 2010.



Grupo estructural	Compuesto	R	Cl_{50}^a , (nM) ó % de inhibición @ 10 μ M
I	1I1	4'-OSO ₂ NH ₂	2.0 ± 0.20
	1I2	4'-OSO ₂ N(CH ₃) ₂	0.50 ± 0.05
	1I3	3'-Cl, 4'-OSO ₂ NH ₂	0.50 ± 0.01
	1I4	3'-Cl, 4'-OSO ₂ N(CH ₃) ₂	2.40 ± 1.0
	1I5	3'-OSO ₂ NH ₂ , 4'-Cl	0.35 ± 0.07
II	2I1	3'-OSO ₂ NH ₂	63.4 ± 2.1%
	2I2	4'-OSO ₂ NH ₂	176 ± 25
	2I3	3'-Cl, 4'-OSO ₂ NH ₂	146 ± 11
III	3I1	4'-OSO ₂ NH ₂	280 ± 10
	3I2	3'-Cl, 4'-OSO ₂ NH ₂	80 ± 18
IV	4I1	4'-OSO ₂ NH ₂	275 ± 6
	4I2	3'-Cl, 4'-OSO ₂ NH ₂	70 ± 5
V	5I1	4'-OSO ₂ NH ₂	284 ± 26
	5I2	3'-Cl, 4'-OSO ₂ NH ₂	571 ± 53
VI	6I1	3'-Cl, 4'-OSO ₂ NH ₂	1.90 ± 0.06

VII	711	4'-OSO ₂ NH ₂	17.5 ± 2.0
	712	3'-Cl, 4'-OSO ₂ NH ₂	0.3 ± 0.1
		Anastrazol	1.5 ± 0.5
		Letrozol ^b	0.89 ± 0.13

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada., por triplicado, se presentan los datos con su respectivo error estándar. ^b La CI₅₀ obtuvo de Jackson et al., 2008.

De acuerdo con los compuestos del grupo estructural **I**, la introducción de un átomo de cloro en posición orto al grupo sulfamato en el C-3' de **111** (CI₅₀ = 2nM), trajo como consecuencia una mejora en la potencia del compuesto resultante **113** (CI₅₀ = 0.5nM). Además, la *N, N*- dimetilación del sulfamato en **111** (CI₅₀ = 2nM), para obtener **112** (CI₅₀ = 0.5nM), aumentó la potencia, sin embargo al llevar a cabo la *N, N*- dimetilación del sulfamato en **113** (CI₅₀ = 0.5nM), para obtener **114** (CI₅₀ = 2.40nM), disminuyó la potencia. No es clara la razón por la cual se da este último efecto. Se observó también que de este grupo de compuestos **I**, **115** (CI₅₀ = 0.35nM) presentó la mayor potencia, el cual posee un R = 3'-OSO₂NH₂, 4'-Cl.

De acuerdo con los compuestos de los grupos estructurales **II**, **III**, **IV** y **V** se observó que todos ellos son poco potentes, lo cual indica que no es adecuado modificar la posición *para* del metiltriazol con respecto al nitrilo, ni tampoco es adecuado eliminar el nitrilo del anillo aromático.

De acuerdo con el compuesto del grupo estructural **VI**, **611** (CI₅₀ = 1.90nM), al tener de nuevo el metiltriazol en posición *para* al nitrilo se obtuvo un valor de CI₅₀ similar al obtenido en los compuestos del grupo **I**, (CI₅₀ = 0.35 – 2.40nM).

De acuerdo con los compuestos del grupo estructural **VII**, se observó que la introducción de un átomo de cloro en posición orto al grupo sulfamato en el C-3' de **711** (CI₅₀ = 17.5nM), trajo como consecuencia una mejora en la potencia del compuesto resultante **712** (CI₅₀ = 0.3nM). Este es el mismo efecto observado en los compuestos del grupo **I**, **111** y **113**, que se mencionó anteriormente. Y de nuevo una disminución en la polaridad como consecuencia de la introducción de un átomo de cloro es probablemente la razón del aumento en la potencia.

2.5.10. Derivados del letrozol (Wood et al., 2011)

De nuevo se tomó como base la estructura del letrozol para diseñar una serie de compuestos inhibidores de la aromatasa, se estudió el efecto del reemplazo del grupo nitrilo en uno de los anillos aromáticos del letrozol por átomo de cloro y en el otro anillo aromático el reemplazo del grupo nitrilo por un átomo de bromo o de hidrógeno, además, se llevó a cabo la introducción de un sulfamato. Adicionalmente, se llevó a cabo la adición de un puente de metileno y etileno. También se sintetizó un compuesto tomando como base la estructura del vorozol, en el cuál se sustituyó el átomo de cloro por un sulfamato.

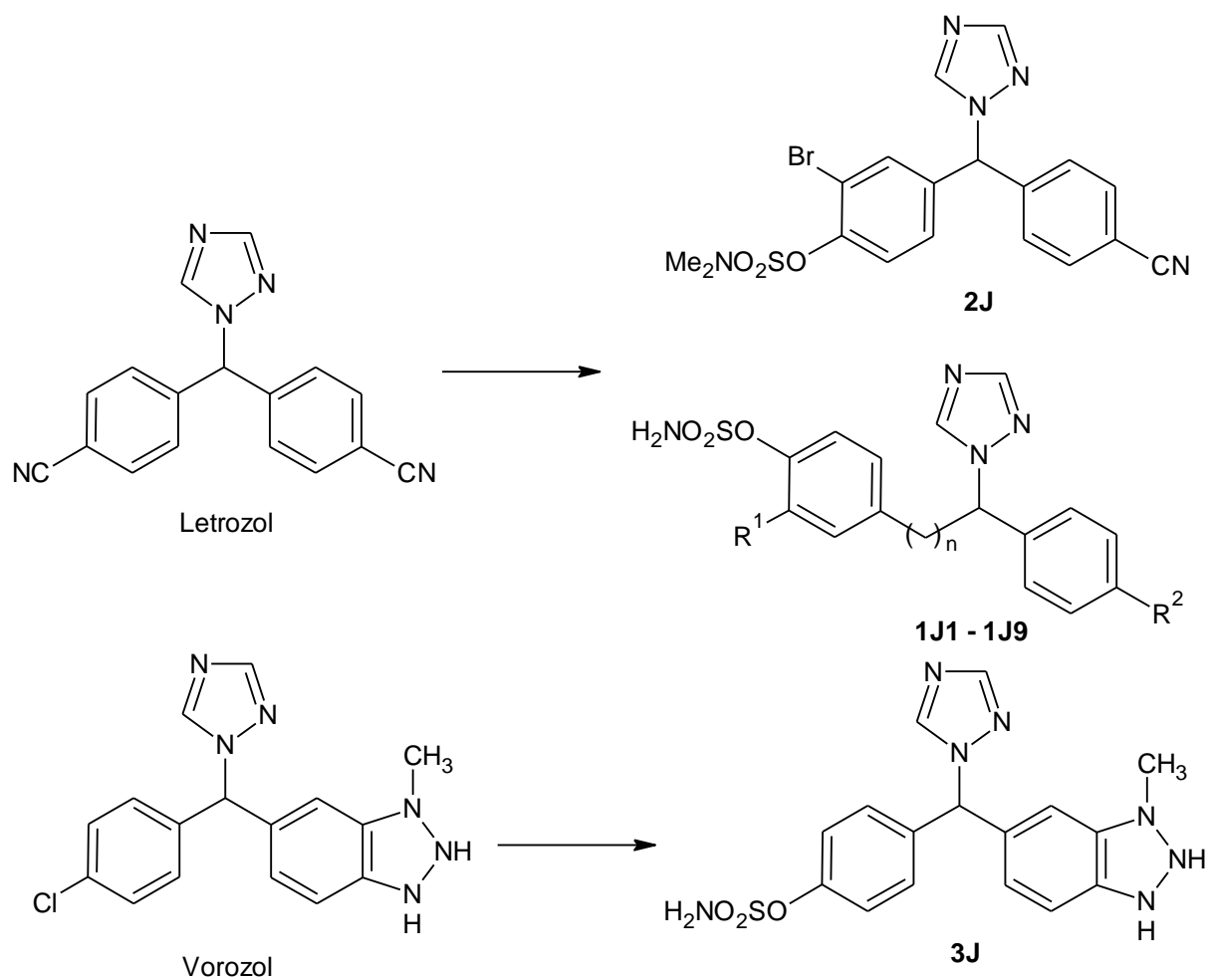
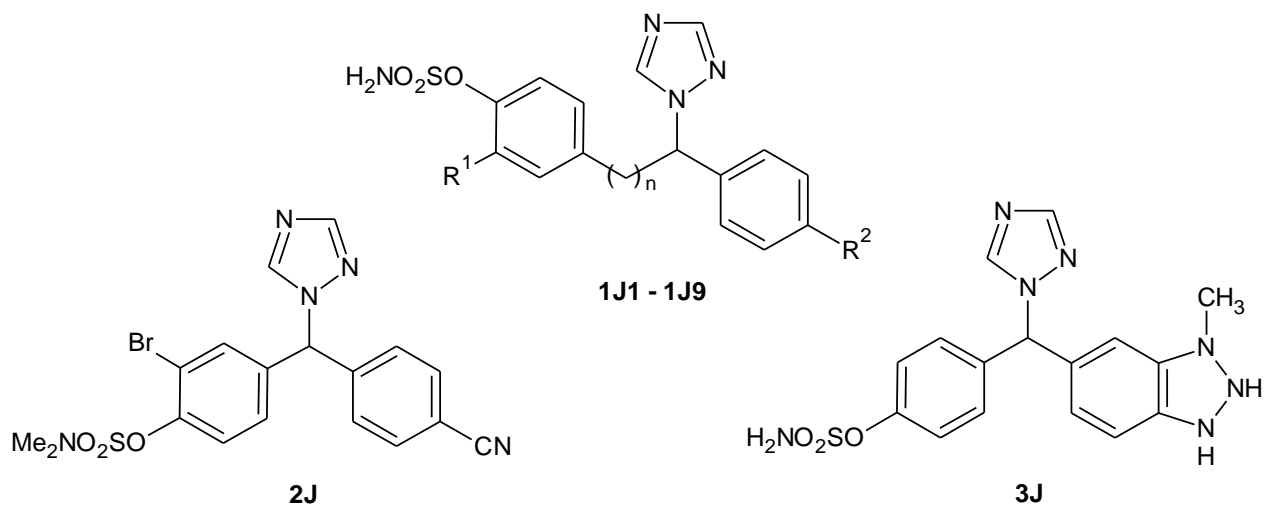


Fig. 23. Estructura del letrozol, vorozol y compuestos reportados por Wood et al., 2011.

Tabla 14

Valores de Cl_{50} de los derivados del letrozol reportados por Wood et al., 2011.



Compuesto	R ¹	R ²	n	Cl_{50}^a , (nM)
1J1	Br	CN	0	3.0 ± 0.1
1J2	Br	Cl	0	2.5 ± 0.7
1J3	H	CN	1	2.8 ± 0.2
1J4	Br	CN	1	0.87 ± 0.21
1J5	H	CN	2	0.22 ± 0.01
1J6	Br	CN	2	0.12 ± 0.02
1J7	H	Cl	1	39 ± 10
1J8	Br	Cl	1	1.4 ± 1.1
1J9	H	CN	0	13 ± 4
2J	-	-	-	23.04 ± 2.92
3J	-	-	-	29 ± 10
letrozol ^b	-	-	-	0.89 ± 13

^a Se llevó a cabo el ensayo de agua tritiada, en células JEG3, por triplicado, se incluye la desviación estándar. ^b El valor de Cl_{50} fue tomado de Wood et al., 2005.

De acuerdo con los compuestos **1J1** (Cl_{50} = 3.0nM) y **1J2** (Cl_{50} = 2.5nM), no se observó un efecto significativo en la Cl_{50} al haber reemplazado el nitrilo en R₂ de **1J1** por un átomo de cloro. Esto a pesar de que se conoce la importancia de posicionar un donador de electrones en las moléculas relacionadas al letrozol, en la posición en que se encuentra R².

El efecto que ejerció el conector entre el metiltriazol y uno de los anillos aromáticos se pudo observar en 3 series de compuestos. 1) **1J9** ($Cl_{50} = 13nM$, $n=0$), **1J3** ($Cl_{50} = 2.8nM$, $n=1$) y **1J5** ($Cl_{50} = 0.22nM$, $n=2$); 2) **1J1** ($Cl_{50} = 3.0M$, $n=0$), **1J4** ($Cl_{50} = 0.87nM$, $n=1$) y **1J6** ($Cl_{50} = 0.12nM$, $n=2$) y 3) **1J2** ($Cl_{50} = 2.5M$, $n=0$) y **1J8** ($Cl_{50} = 1.4nM$, $n=1$). En cada serie se observó que el aumento en la longitud del conector (n), resultó en un incremento de la potencia.

Adicionalmente se observó que los compuestos con un halógeno en posición orto al sulfamato exhibieron una mayor potencia; comparar **1J3** ($Cl_{50} = 2.8nM$) contra **1J4** ($Cl_{50} = 0.87nM$) y **1J7** ($Cl_{50} = 39nM$) contra **1J8** ($Cl_{50} = 1.4nM$).

El compuesto que contenía *N,N*-dimetilsulfamato **2J** ($Cl_{50} = 23.04nM$) fue menos potente que su contraparte desmetilada **1J1** ($Cl_{50} = 3.0nM$), a pesar del incremento en la liposolubilidad que confiere la dimetilación, la cual, normalmente beneficia la actividad inhibitora de la aromatasa.

El compuesto **3J** ($Cl_{50} = 29nM$) se diseñó a partir del vorozol, cuyo átomo de cloro fue sustituido por un sulfamato. Este compuesto mostró ser menos potente a comparación de los otros compuestos reportados.

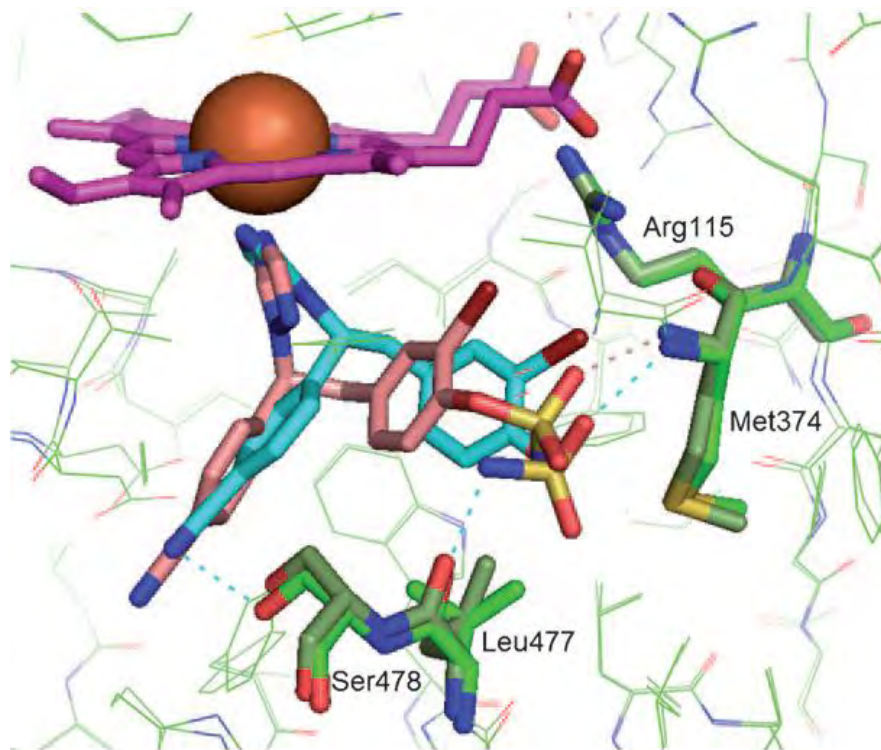


Fig. 24. Acoplamiento molecular de los 2 isómeros que conforman a **1J4**; R- (azul) y S- (rosa) (Wood et al., 2011).

2.5.11. Derivados de 1, 2, 3 triazol (Pingaew et al., 2015)

Se sintetizaron 3 series de compuestos, su diseño se hizo con base a 2 estructuras sintetizadas previamente. La primera de ellas fue reportada por Doiron et al., 2011, la cual resultó ser la más potente dentro de los triazoles 1,4-disustituídos ($Cl_{50} = 1.36\mu\text{M}$). La otra estructura había sido sintetizada por el grupo de investigación de Pingaew et al., 2014a, 2014b, la cual mostró actividad citotóxica contra 4 líneas celulares de cáncer.

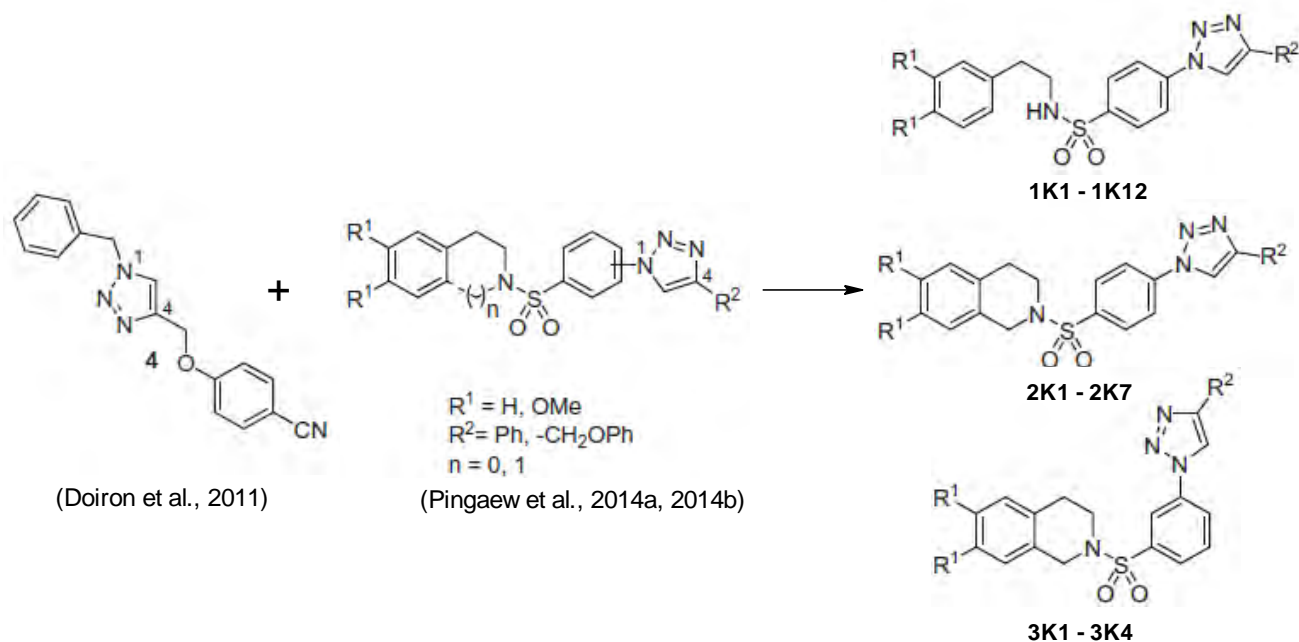
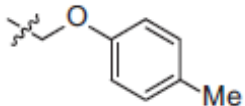
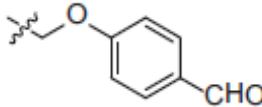
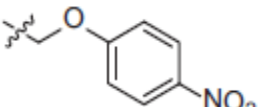
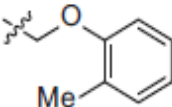
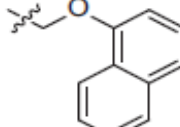
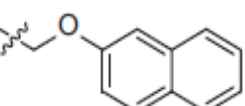
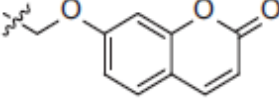
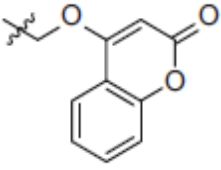
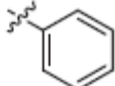
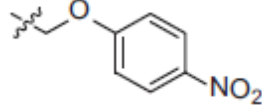
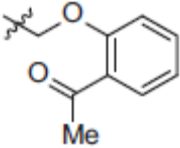


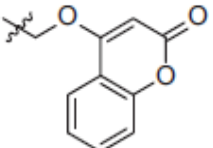
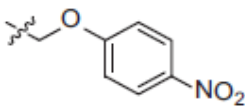
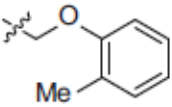
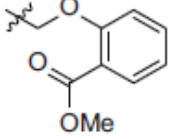
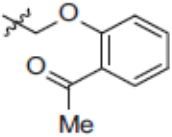
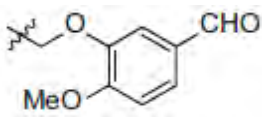
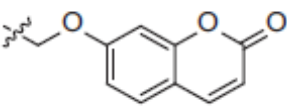
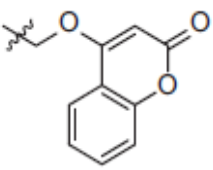
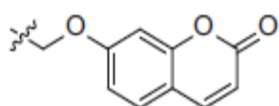
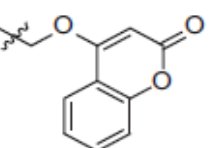
Fig. 25. Estructuras de los derivados de 1, 2, 3 triazol (Doiron et al., 2011), (Pingaew et al., 2014a, 2014b), (Pingaew et al., 2015).

Tabla 15

Valores de Cl_{50} de los derivados de 1, 2, 3 triazol reportados por Pingaew et al.

Compuesto	R^1	R^2	Cl_{50}^a , (μM)
1K1	H		>12.5
1K2	H		9.4 ± 1.6

1K3	H		8.0 ± 0.2
1K4	H		7.9 ± 0.7
1K5	H		2.9 ± 0.1
1K6	H		3.4 ± 0.1
1K7	H		3.4 ± 1.5
1K8	H		1.3 ± 0.4
1K9	H		>12.5
1K10	H		1.8 ± 0.5
1K11	OCH ₃		4.6 ± 2.0
1K12	OCH ₃		2.7 ± 0.1
2K1	H		>12.5

2K2	H		>12.5
2K3	OCH ₃		>12.5
2K4	OCH ₃		>12.5
2K5	OCH ₃		>12.5
2K6	OCH ₃		>12.5
2K7	OCH ₃		>12.5
3K1	H		^b
3K2	H		>12.5
3K3	OCH ₃		0.2 ± 0.1
3K4	OCH ₃		1.8 ± 0.2

letrozol

0.0033 ± 0.0004

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada, por triplicado, se presentan los datos con su respectivo error estándar. ^b El compuesto fue insoluble en el medio de la prueba.

De acuerdo a los compuestos de la primera serie **1K1 – 1K12**, **1K1** ($Cl_{50} > 12.5\mu M$) presentó la menor potencia; sin embargo, los triazoles que contenían un fenoximetilo en R^2 (**1K2 – 1K6**), mostraron una Cl_{50} con un rango entre 2.9 – 9.4 μM . Dentro de estos compuestos, el análogo 4-nitrofenoximetilo, **1K5**) presentó la mayor potencia ($Cl_{50} = 2.9\mu M$). Cuando se reemplazó el grupo fenilo de **1K2** ($Cl_{50} = 9.4\mu M$) por un grupo naftelenil, como se observa en **1K7** ($Cl_{50} = 3.4\mu M$) y **1K8** ($Cl_{50} = 1.3\mu M$) y por un 4-cumarinilo se observa en **1K10** ($Cl_{50} = 1.8\mu M$), se presentó un incremento en la potencia. La introducción de un grupo metoxilo en **1K1** ($Cl_{50} > 12.5\mu M$) en R^1 aumentó la potencia como se observa en **1K11** ($Cl_{50} = 4.6\mu M$) y **1K12** ($Cl_{50} = 2.7\mu M$), respectivamente.

De acuerdo a los compuestos de la segunda serie **2K1 – 2K7** ($Cl_{50} > 12.5\mu M$), se observó una baja potencia a lo largo de toda la serie de análogos.

De acuerdo a los compuestos de la tercera serie **3K1 – 3K4**, se encontraron 2 muy potentes: **3K3** ($Cl_{50} = 0.2\mu M$) y **3K4** ($Cl_{50} = 1.8\mu M$). **3K3** resultó ser el compuesto más potente de las 3 series.

Los resultados indican que la adición de grupos metoxilo en R^1 aumenta la actividad de los triazoles de la primer y tercer serie.

Se llevó a cabo el estudio de acoplamiento molecular con el compuesto más potente **3K3** y se observó que es capaz de interactuar mediante puentes de hidrógeno con Met374 y Ser478 a través del oxígeno de la sulfonamida y a través del oxígeno del metoxilo de R^2 (**Fig. 26**).

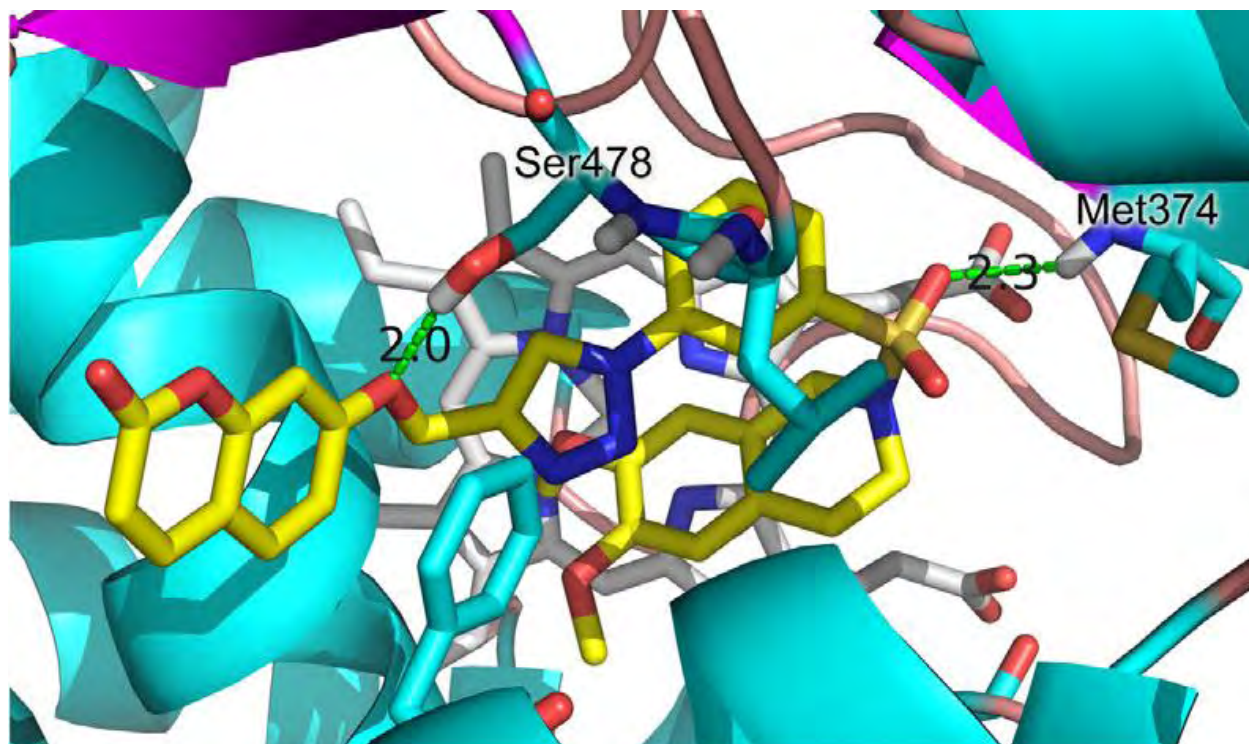


Fig. 26. Acoplamiento molecular de **3K3** en el sitio activo de la aromatasa, los carbonos del grupo hemo se encuentran representados de color blanco (Pingaew et al., 2015).

2.5.12. Derivados de indol-imidazol (Wang et al., 2013)

Los derivados de indol-imidazol fueron diseñados con base al compuesto reportado por Lézé et al., 2006 (**Fig. 27**), el cual resultó ser el derivado de indol más potente de su respectiva serie. Se conservó la porción estructural del imidazol ya que se cree que esta interactúa con el hierro del grupo hemo. Además, se modificó la disposición espacial del indol y el imidazol.

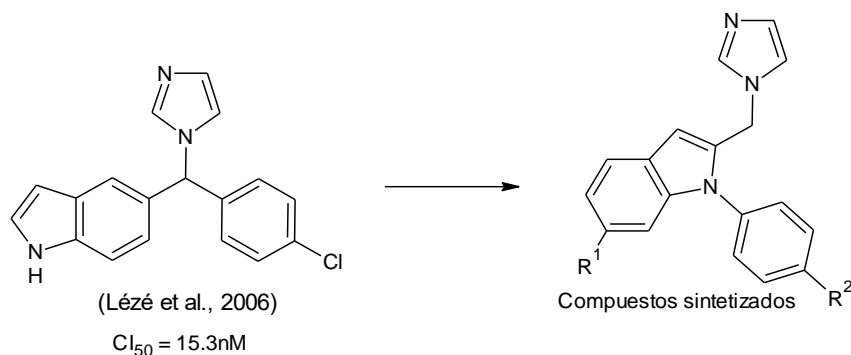
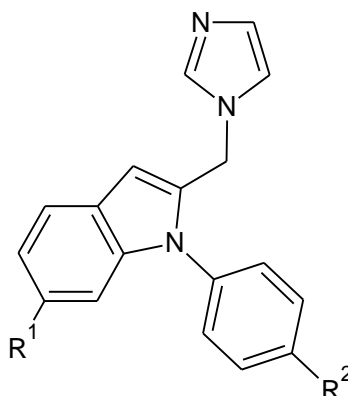


Fig. 27. Estructura del compuesto reportado por Lézé et al., 2006 y estructura general de los derivados de indol-imidazol reportados por Wang et al., 2013. La Cl₅₀ se determinó a partir de la fracción microsomal de tejido placentario humano.

Tabla 16Valores de CI_{50} de los derivados de indol-imidazol reportados por Wang et al., 2013.

Compuesto	R ¹	R ²	CI ₅₀ ^a , (nM)
1L	H	F	9.01 ± 0.62
2L	H	CH ₃	148.93 ± 12.61
3L	H	OCH ₃	77.36 ± 6.31
4L	H	CF ₃	4.93 ± 0.23
5L	H	H	16.58 ± 1.39
6L	CH ₃	H	21.39 ± 1.76
7L	CH ₃	CH ₃	164.01 ± 14.63
8L	CH ₃	OCH ₃	138.72 ± 11.46
9L	CH ₃	F	56.83 ± 5.18
10L	CH ₃	CN	27.01 ± 1.92
11L	OCH ₃	H	6.23 ± 0.51
12L	OCH ₃	F	48.93 ± 4.36
13L	OCH ₃	CF ₃	25.56 ± 2.14
14L	OCH ₃	CN	46.92 ± 4.13
15L	OCH ₃	CH ₃	57.43 ± 4.96
16L	OCH ₃	OCH ₃	111.09 ± 10.47
17L	Cl	OCH ₃	203.34 ± 18.91
18L	Cl	CH ₃	235.33 ± 22.49
x19L	Cl	Cl	217.43 ± 20.67
letrozol	-	-	16.53 ± 1.24

^a Se llevó a cabo el ensayo de ELISA, por triplicado, los datos se presentan con su respectivo error estándar.

En general se observa que la potencia disminuye cuando el protón de R¹ es remplazado por grupos voluminosos; sin embargo, **11L** (CI₅₀ = 16.58nM), representa una excepción. Los resultados muestran que la adición de grupos electroattractores en R² mejora la potencia inhibitoria de la aromatasa, mientras que la adición de grupos donadores de electrones la disminuyen. Se observó que **5L** (CI₅₀ = 16.58nM), cuyos sustituyentes son R¹=R²=H, mostró una potencia similar al letrozol (CI₅₀ = 16.53nM). Por otra parte, **4L** (CI₅₀ = 4.93nM), R²=CF₃, mostró la mayor potencia inhibitoria, una potencia 3 veces mayor que letrozol. No se menciona más información al respecto de la molécula más potente, tampoco se reportó el estudio de acoplamiento molecular de los compuestos.

2.5.13. Derivados de casimiroina (Maiti et al., 2009)

Los compuestos sintetizados se diseñaron a partir de la estructura de la casimiroina (**Fig. 28**), la cual es una sustancia que se encuentra en las semillas del zapote blanco, que es una fruta producida por *Casimiroa edulis*. Se ha reportado que la casimiroina potencialmente puede inhibir la carcinogénesis en células de glándulas mamarias de ratón (Ito et al., 1998).

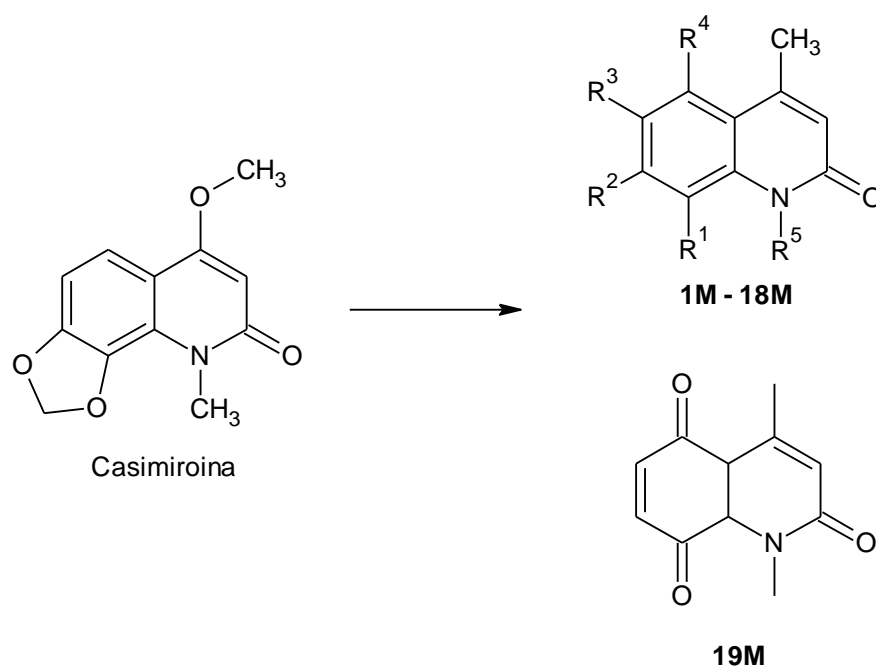
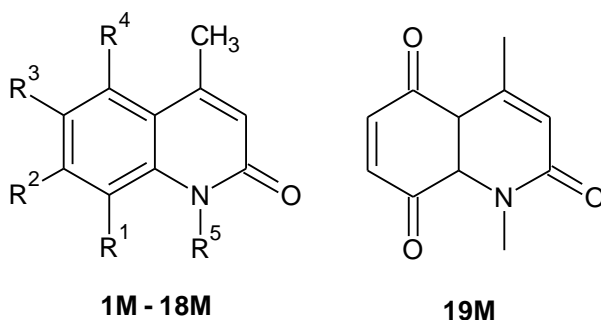


Fig. 28. Estructura de la casimiroina y sus derivados reportados por Maiti et al., 2009.

Tabla 17

Valores de Cl_{50} de los derivados de casimiroina reportados por Maiti et al., 2009.



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Cl ₅₀ ^a , (μM)
1M	-OCH ₂ O-	-	H	H	H	>98.49
2M	-OCH ₂ O-	-	H	H	CH ₃	1.25 ± 0.03
3M	H	H	H	H	H	>125.7
4M	H	H	H	H	CH ₃	>115.6
5M	OCH ₃	H	H	H	H	>105.8
6M	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	2.02 ± 0.1
7M	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	31.5 ± 3.1
8M	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CH ₃	5.76 ± 0.07
9M	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	>91.29
10M	OCH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	0.96 ± 0.02
11M	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	26.8 ± 13.77
12M	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	0.96 ± 0.01
13M	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	18.47 ± 3.7
14M	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	2.72 ± 0.02
15M	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	14.8 ± 0.65
16M	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	0.10 ± 0.01
17M	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	5.68 ± 0.24
18M	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	0.76 ± 0.02
19M	-	-	-	-	-	>98.4
casimiroina	-	-	-	-	-	3.92 ± 0.67
aminoglutetimida	-	-	-	-	-	0.27

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación del producto fluorescente, por duplicado, los datos se muestran con su respectivo error estándar.

Los análogos de la casimiroina mostraron una buena potencia, a excepción de algunos compuestos sin *N*-metilación (**1M**, **3M**, **5M** y **9M**) y dos compuestos *N*-metilados (**4M** y **19M**). El remplazo del grupo 6-metoxilo de la casimiroina por un grupo metilo incrementó la potencia (**2M**, $Cl_{50} = 1.2\mu M$). La eliminación del anillo de dioxol tuvo como consecuencia compuestos inactivos (**3M** y **4M**). La introducción de un grupo metoxilo en R^1 restableció la potencia inhibitoria (**6M**, $Cl_{50} = 2.02\mu M$); sin embargo, el análogo **5M** resultó ser inactivo. El análogo dimetoxilo **9M** ($R^1=R^3=OCH_3$) resultó ser inactivo, pero su congénere *N*-metilado **10M** ($Cl_{50} = 0.96\mu M$) mostró una gran potencia. Todos los demás análogos sin *N*-metilación (**11M**, **13M**, **15M** y **17M**) y *N*-metilados (**12M**, **14M**, **16M** y **18M**) mostraron una tendencia similar a la mostrada por los análogos dimetoxilados **7M** y **8M**, en la cual los compuestos *N*-metilados son más potentes. La potencia de **10M**, **12M** y **18M** fue casi la misma que **16M** ($Cl_{50} = 0.10\mu M$) el cuál fue el compuesto que presentó la mayor potencia.

De acuerdo a los resultados, la *N*-metilación y la adición de grupos metoxilo contribuyen a aumentar la potencia.

2.5.14. Derivados de xantona (Gobbi et al., 2010)

Las xantonas son un grupo de compuestos de origen natural los cuales pueden interactuar con distintas dianas biológicas. Previamente, el grupo de investigación de Recanatini et al., 2001 había sintetizado, a partir de la estructura de la xantona, inhibidores de la aromatasa, donde **1N1** resultó ser el compuesto más potente. A partir de **1N1** se sintetizo una nueva serie de compuestos en los cuales se estudió la modificación de la posición del imidazol, el grupo nitro, el remplazo del oxígeno por azufre y la remoción de la cetona.

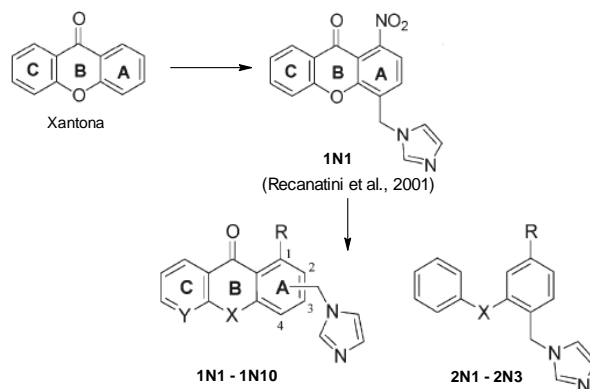
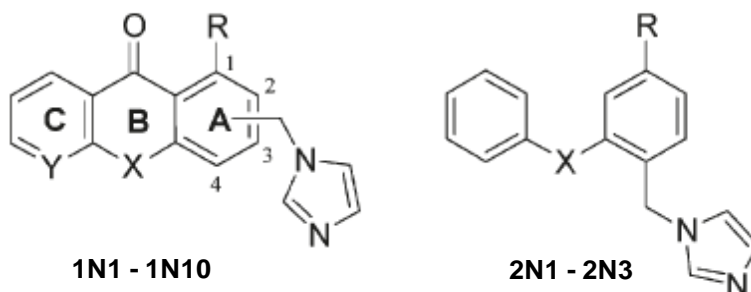


Fig. 29. Estructura de la xantona, estructura del inhibidor de la aromatasa reportado por Recanatini et al., 2001 y estructura general de los derivados de xantona reportados por Gobbi et al., 2010.

Tabla 18

Valores de Cl_{50} de los derivados de xantona reportados por Gobbi et al., 2010.



Comp.	Posición del CH ₂ -imidazol	R	X	Y	Cl_{50}^a , (nM)
1N1	4	1-NO ₂	O	CH	40
1N2	4	2--NO ₂	O	CH	53
1N3	4	3--NO ₂	O	CH	1900
1N4	4	1--NO ₂	S	CH	16.5
1N5	4	1--NO ₂	O	N	101
1N6	4	H	O	CH	17
1N7	4	H	S	CH	3.98
1N8	3	H	O	CH	390
1N9	2	H	O	CH	7900
1N10	1	H	O	CH	150
2N1	-	NO ₂	O	-	11.45
2N2	-	NO ₂	S	-	5.59
2N3	-	H	O	-	389.2
fadrozol	-	-	-	-	52

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada, por triplicado, la desviación estándar es del $\pm 5\%$.

Influencia del heteroátomo en la potencia de los compuestos

La inserción de diferentes heteroátomos (X, Y) en las moléculas, manteniendo el grupo nitro en la misma posición que el compuesto inicial **1N1**, modificó la potencia inhibitoria. Con respecto a **1N1** ($Cl_{50} = 40nM$), la introducción de un nitrógeno para dar el compuesto **1N5** ($Cl_{50} = 101nM$),

causó una caída en la potencia, mientras que la introducción de un azufre **1N4** ($IC_{50} = 16.5nM$) aumentó la potencia, probablemente debido a una disminución en la polaridad de la molécula.

Influencia del grupo nitro en el anillo A

En los compuestos **1N1–1N3**, De acuerdo a la distancia relativa entre el grupo imidazol y el grupo nitro, se observó que el acercamiento del grupo nitro hacia el imidazol desde la posición 1 hacia la posición 3 tuvo como consecuencia una disminución en la potencia. Con respecto a **1N6** y **1N7**, la remoción del grupo nitro tuvo como consecuencia compuestos potentes, esto puede deberse al impedimento estérico generado por este grupo; además, se cree que el oxígeno de la cetona interacciona mediante puente de hidrógeno con la enzima, entonces el grupo nitro interferiría con dicha interacción. También se observó que **1N7**, cuyo heteroátomo es un azufre, fue más potente, quizás de nuevo por una disminución en la polaridad de la molécula.

Relación espacial entre la cetona y el imidazol

De entre los compuestos **1N8 – 1N10**, en los cuales se modificó la posición del imidazol, se observó que la posición en la cual se tuvo la mayor potencia fue en la 1, en la cual el imidazol se encuentra más cerca de la cetona; sin embargo en ninguna de estas posiciones aumentó la potencia con respecto a **1N**, por lo cual la posición 4 es la ideal para colocar al imidazol.

Influencia de la flexibilidad conformacional y la importancia del grupo nitro en los derivados difenil-eter y tioeter

Finalmente se removió la cetona, manteniendo el grupo nitro para dar como resultado compuestos más flexibles **2N1** y **2N2**, los cuales resultaron ser potentes, al compararlos con **1N1–1N4**, claramente se observa que un incremento en la flexibilidad mejoró la potencia en ambas moléculas. Sin embargo, estos compuestos más flexibles no resultaron ser más potentes que **1N7**. Se observó también la importancia del grupo nitro como aceptor de puentes de hidrógeno ya que al ser removido en **2N3** se perdió potencia con respecto a **2N1** y **2N2**. De nuevo se observó que el heteroátomo de azufre aumentó la potencia, con respecto al heteroátomo de oxígeno.

Se cree que **1N7** fue el compuesto más potente debido a que se conservó la cetona la cual probablemente interacciona mediante puente de hidrógeno con la enzima, además, posee como heteroátomo azufre el cual le confiere una menor polaridad a la molécula con respecto al oxígeno. Al conservar el imidazol en la posición 4, la más alejada de la cetona, evita que el imidazol pueda interferir con las interacciones por puente de hidrógeno de la cetona.

2.5.15. Inhibidores estructuralmente variables (Caporuscio et al., 2011)

Se llevó a cabo una búsqueda de compuestos en bases de datos de compuestos comercialmente disponibles y se seleccionaron aquellos que cumplieran con la regla de Lipinski y que poseían un grupo imidazol o triazol. Los compuestos que poseían más de 10 enlaces rotables y 2 centros quirales, fueron descartados. Posteriormente se adquirieron comercialmente y se probaron en contra de la enzima aromatasa como inhibidores potenciales.

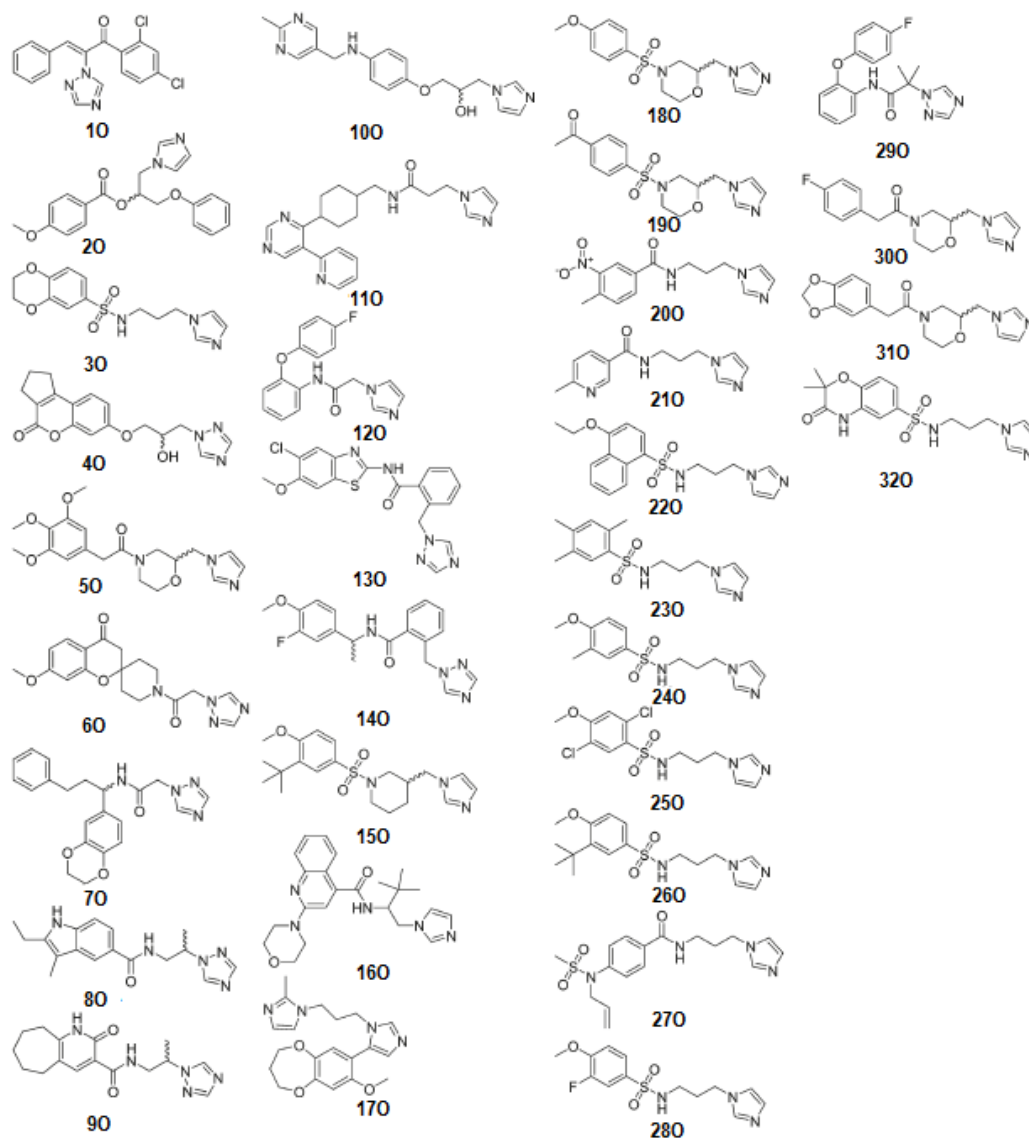


Fig. 30. Estructuras químicas de los inhibidores de la aromatasa estructuralmente variables reportados por Caporuscio et al., 2011.

Tabla 19

Valores de CI_{50} de los inhibidores de la aromatasa estructuralmente reportados por Caporuscio et al., 2011.

Compuesto	CI_{50}^a , (nM)	Compuesto	CI_{50}^a , (nM)
10	441	180	78.8
20	16.5	190	66.5
30	119	200	1000
40	21700	210	10600
50	59.2	220	761
60	5790	230	172
70	991	240	61.6
80	10600	250	63.7
90	>25000	260	440
100	3500	270	2500
110	3100	280	100
120	248	290	13200
130	- ^b	300	34.5
140	3100	310	46.7
150	9.4	320	449
160	- ^c	letrozol	4.2
170	498		

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación del producto fluorescente. ^b Insoluble ^c Inactivo. Todos los compuestos quirales se utilizaron como mezclas racémicas.

Los compuestos **20** ($CI_{50} = 16.5\text{nM}$) y **150** ($CI_{50} = 9.4\text{nM}$) resultaron ser los más potentes, donde su potencia es comparable a la del letrozol ($CI_{50} = 4.2\text{nM}$). De acuerdo al estudio de acoplamiento molecular del compuesto **20**, se observó que el sustituyente *p*-metoxilo interacciona mediante puente de hidrógeno con el grupo amino de Met374 y la porción *p*-metoxifenilo interacciona con la porción hidrofóbica conformada por Ile133, Val370, Leu372, Val373, Met374, y Leu477. De acuerdo al estudio de acoplamiento molecular del compuesto **150**, el grupo metoxilo puede interaccionar débilmente mediante puente de hidrógeno con Met374 (3.5 Å), mientras que la porción ter-butilmtoxifenilo interactúa con Phe134, Val370, Leu372, Val373, Met374, y Leu477. También se observó que **20** y **150** se unen de manera similar a la aromatasa, además, muestran una buena complementariedad estérica y electrónica con el sitio activo de la aromatasa, y su

grupo imidazol interactúa con el hierro del grupo hemo. Además, ambos interactúan mediante puente de hidrógeno con Met374.

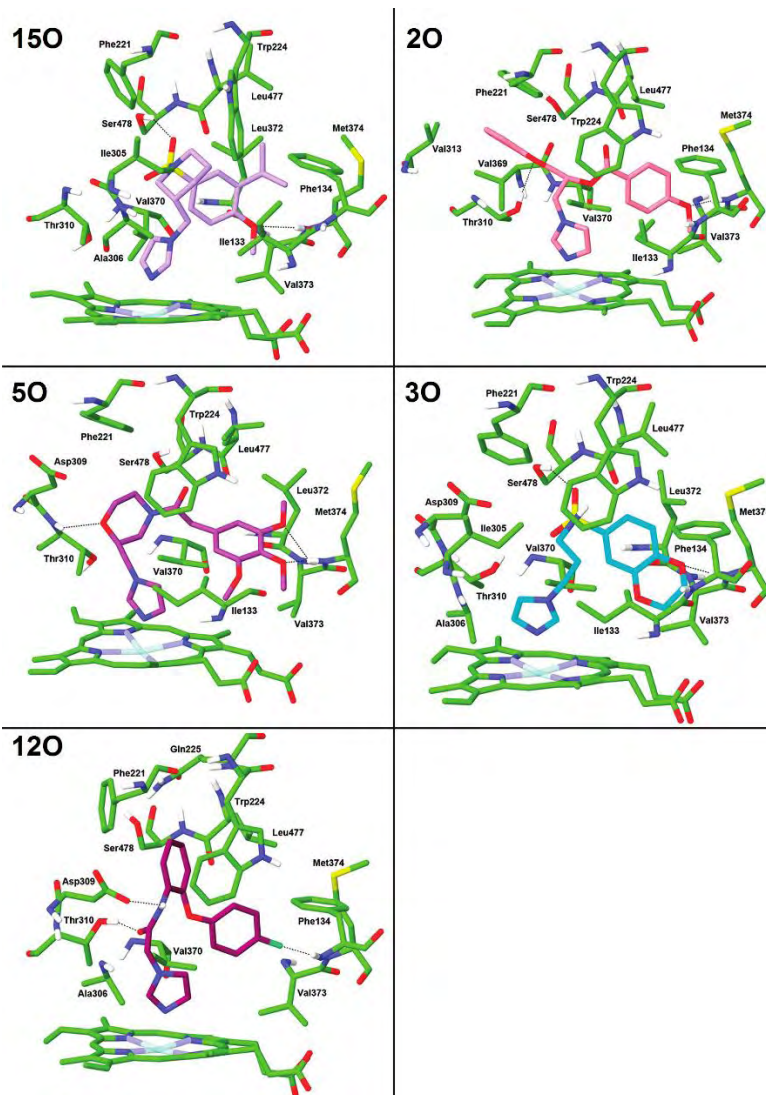


Fig. 31. Acoplamiento molecular de **150**, **20**, **50**, **30** y **120** en el sitio activo de la aromatasa (Caporuscio et al., 2011).

2.5.16. Derivados de androstenediona (Neves et al., 2009)

Los derivados de la androstenediona con insaturaciones en las posiciones Δ^1 , Δ^6 y $\Delta^{1,6}$ y sustituciones 6-alkil/6-fenilo se encuentran dentro de los inhibidores de la aromatasa esteroideos más potentes (**Fig. 32**). Se observó cuáles eran sus características comunes y a partir de ellas se llevó a cabo la búsqueda de compuestos en la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer; se seleccionaron aquellos que poseían características similares, además,

debían cumplir con la regla de Lipinski. Los compuestos que poseían más de 8 enlaces rotables fueron descartados.

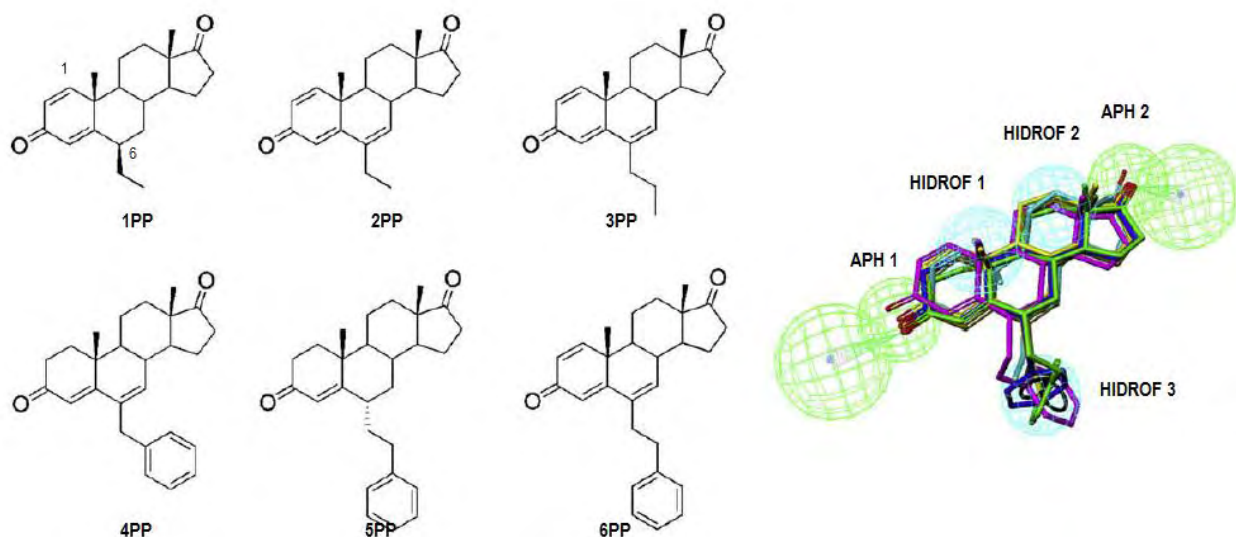
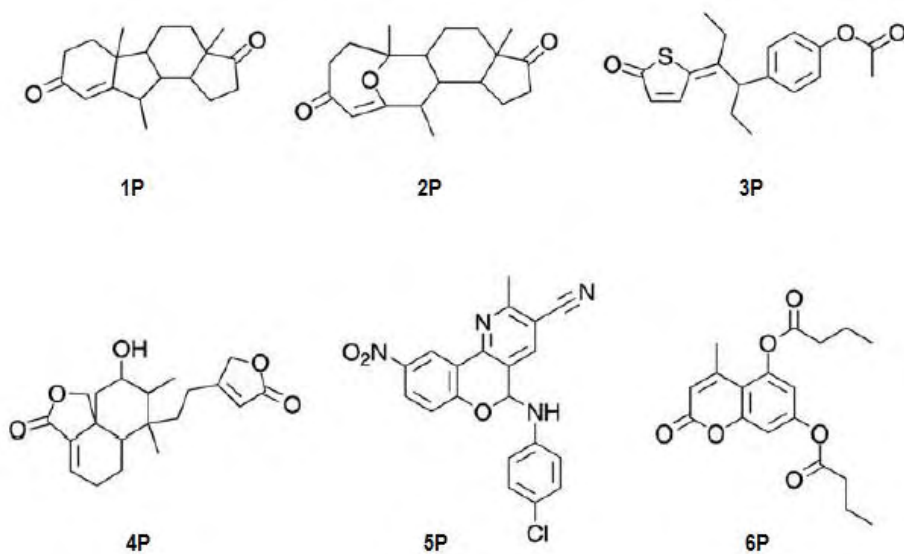


Fig. 32. Estructura de los 6 inhibidores de la aromatasa esteroideos y sus estructuras superpuestas. Sus características comunes son: 2 aceptores de puente de hidrógeno (APH1 y APH2, verde) y 3 grupos hidrofóbicos (HIDROF 1, HIDROF 2 e HIDROF 3, azul).

Tabla 20

Valores de Cl_{50} de los derivados de androstenediona reportados por Neves et al., 2009.



Compuesto	CI ₅₀ ^a , (μM)
1P	0.274 ± 0.004
2P	9.8 ± 0.2
3P	15.5 ± 0.1
4P	126 ± 15
5P	0.678 ± 0.007
6P	176 ± 3
aminoglutetimida	10.0 ± 0.1
formestano	0.092 ± 0.004

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada, por triplicado, los datos se presentan con su respectivo error estándar.

Los compuestos **2P** (CI₅₀ = 9.8μM) y **3P** (CI₅₀ = 15.5μM) presentaron una potencia similar al inhibidor de la aromatasas de primera generación, aminoglutetimida (CI₅₀ = 10.0μM). Los compuestos **1P** (CI₅₀ = 0.274μM) y **5P** (CI₅₀ = 0.678μM) presentaron una CI₅₀ en el rango nanomolar de 36 y 15 veces, respectivamente, y más potentes que la aminoglutetimida. Sin embargo, resultan ser menos potente que el inhibidor de segunda generación formestano (CI₅₀ = 0.092μM).

2.5.17. Metabolitos del tamoxifeno (Lu et al., 2012)

Se sintetizaron compuestos que se sabe son metabolitos del tamoxifén, los cuáles surgen a partir de reacciones metabólicas de hidroxilación y/o *N*-desalquilación del tamoxifeno. **3Q** y **4Q** corresponden a mezclas de isómeros *E* y *Z* que no fueron separados (**Fig. 33**). Se probó la capacidad de los compuestos sintetizados para inhibir la enzima aromatasas.

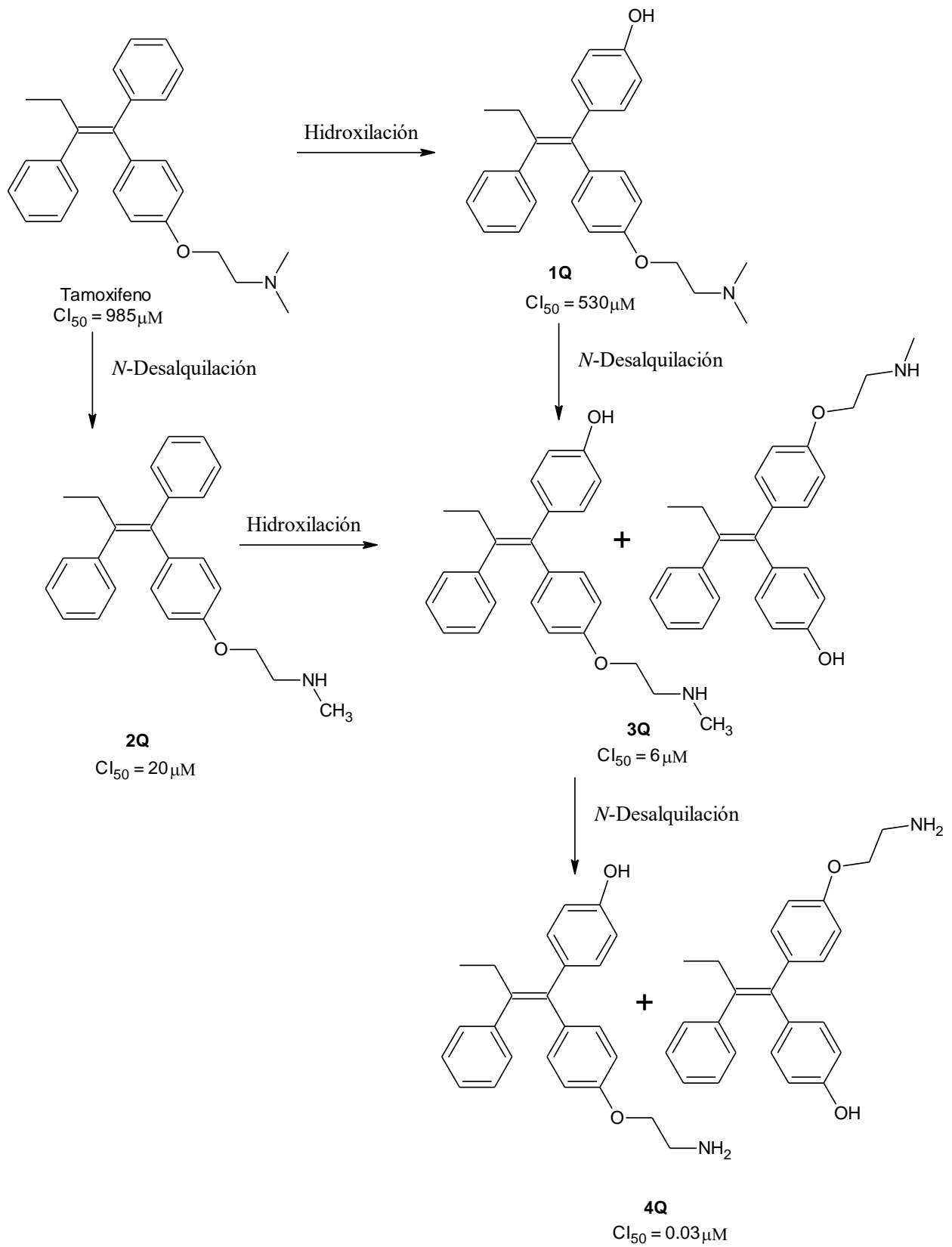


Fig. 33. Estructura de los metabolitos del tamoxifén reportados por Lu et al., 2012.

Tabla 21

Valores de CI_{50} de los metabolitos del tamoxifén reportados por Lu et al., 2012.

Compuesto	CI_{50}^a , (μM)
1Q	530
2Q	20
3Q^b	6
4Q^b	0.03
tamoxifeno	985

^a Se llevó a cabo el ensayo de cuantificación de agua tritiada. ^b Sus valores de IC_{50} se determinaron a partir de mezclas no separadas de isómeros *E* y *Z*.

Los resultados indican que la secuencial hidroxilación y *N*-desalquilación del tamoxifeno aumentan la potencia inhibitoria de estos compuestos sobre la enzima aromatasa. Al comparar **2Q** ($CI_{50} = 20\mu m$) y **3Q** ($CI_{50} = 6\mu M$) se observó que existe una contribución positiva a la potencia, debida a la hidroxilación de **2Q**; el estudio de acoplamiento molecular sugiere que esto puede ser consecuencia de la interacción por puente de hidrógeno que existe entre el fenol de **3Q** y el oxígeno carbonílico de Met374.

El estudio de acoplamiento molecular de los 2 isómeros más potentes **4Q**, mostró que el grupo amino de ambos isómeros interacciona mediante puente de hidrógeno con un oxígeno carbonílico de Ala306, lo cual sugiere que la pérdida de potencia observada con la metilación de la amina puede ser resultado de una disminución en la capacidad de actuar como donadora de un átomo de hidrógeno hacia el oxígeno carbonílico de Ala306. También se observó que en ambos isómeros **4Q**, el grupo fenilo no sustituido y el grupo etilo se encuentran enterrados en una cavidad hidrofóbica, por lo cual se sugiere que un intercambio entre ambos grupos no tendrá un efecto significativo en la actividad.

Por lo tanto, se sugiere que se podría desarrollar una nueva serie de compuestos derivados del tamoxifeno con una potencia similar o mayor a **4Q**, siempre y cuando conserven las interacciones por puente de hidrógeno con Met374 y Ala 306.

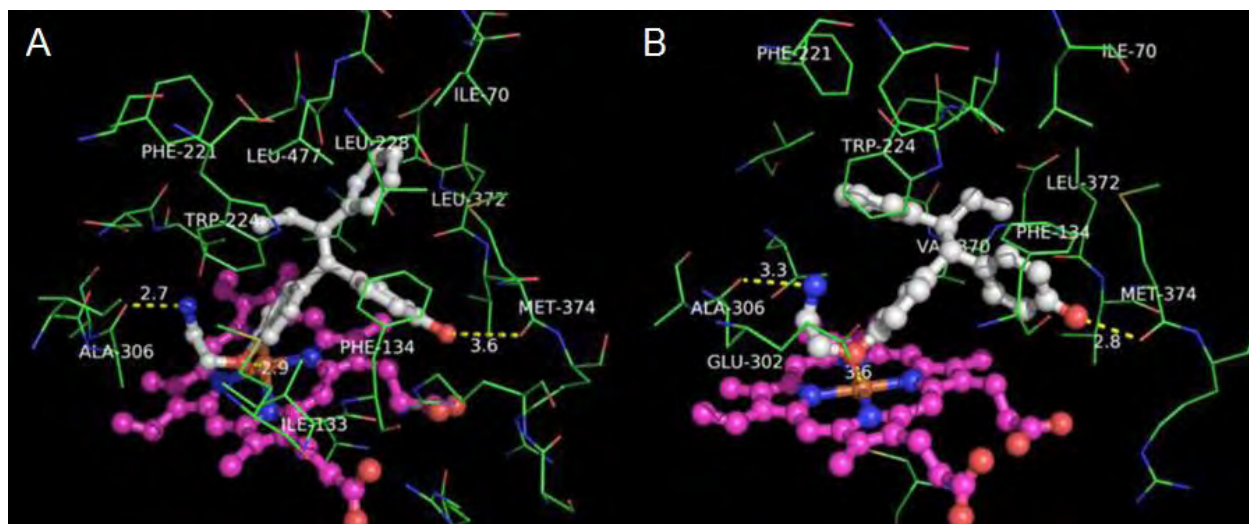


Fig. 34. Acoplamiento molecular de **4Q** en el sitio activo de la aromatasa (A) isómero *E*, (B) isómero *Z* (Lu et al., 2012). Los átomos de carbono del grupo hemo se encuentran representados de color magenta.

3. Discusión

Se escogieron los compuestos más potentes reportados en cada uno de los artículos (**Tabla 22**), cuya estructura se encuentra en la **Fig. 36**, sobre ellos trata este el siguiente apartado. En primera instancia, es necesario saber cual es la razón por la que se cree que el letrozol es el inhibidor de la aromatasa no esteroideo más potente utilizado en la clínica. El acoplamiento molecular con la aromatasa muestra que el triazol se orienta perpendicularmente hacia el hierro del grupo hemo, de tal manera que uno de los nitrógenos puede formar un enlace de coordinación con el átomo de hierro (**Fig. 35**) (Wood et al., 2011). Adicionalmente el nitrógeno de sus 2 grupos benzonitrilo interactúa mediante puente de hidrógeno con los aminoácidos Met374 y Ser478 (Wood et al., 2011).

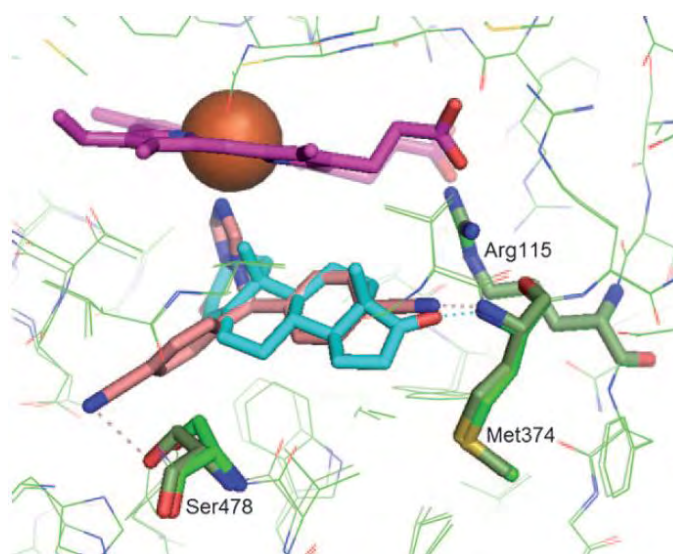


Fig. 35. Acoplamiento molecular de la androstenediona (color rosa) y el letrozol (color azul), en el sitio activo de la aromatasa (Wood et al., 2011).

Dentro de los compuestos elegidos (**Tabla 22**), (**Fig. 36**), se encuentran los de menor potencia, cuya CI_{50} fue reportada en unidades de micromolar, los cuales corresponden a los derivados de isoflavona (Bonfield et al., 2012), los derivados de 1, 2, 3 triazol (Pingaew et al., 2015), los derivados de casimiroina (Maiti et al., 2009) y los derivados de androstenediona (Neves et al., 2009). Los derivados de cumarina (Stefanachi et al., 2011); **1E14** ($CI_{50}=0.051\mu M$), **1E23** ($CI_{50}=0.070\mu M$), **1E24** ($CI_{50}=0.047\mu M$) y adicionalmente el metabolito de tamoxifeno (Lu et al., 2012) **4Q** ($CI_{50}=0.03\mu M$) son la excepción. Esto se puede deber a que los derivados de cumarina **1E14**,

1E23 y **1E24** imitan algunas de las interacciones que tiene el letrozol en el sitio activo, como se puede apreciar en el acoplamiento molecular de **1E14** (**Fig. 15**); uno de los nitrógenos del imidazol interactúa mediante un enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo y el oxígeno de la cetona interactúa mediante puente de hidrógeno con el aminoácido Ser478, al igual que el letrozol. En cuanto a **4Q**, como se puede observar en el estudio de acoplamiento molecular, su oxígeno del grupo éter podría formar un enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo y además interactúa mediante puente de hidrógeno con sus grupos hidroxilo y amino con los aminoácidos Met374 y Ala306, respectivamente (**Fig. 34**).

Tabla 22

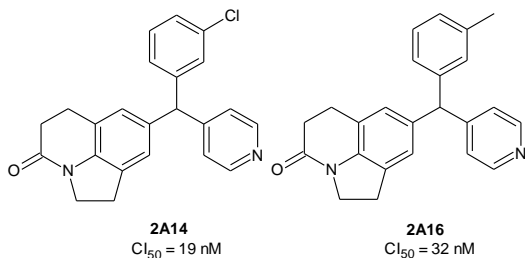
Inhibidores de la aromatasa más potentes reportados entre el 2009 y 2016.

Clase de compuesto	Compuesto	CI ₅₀	CI ₅₀ del letrozol	Potencia relativa ^a	Prueba biológica
Derivados de quinolina ^c	2A14	19 nM	36 nM	1.89	Agua tritiada
	2A16	32 nM		1.13	
Derivados de quinolina ^d	3B1	11.4 nM	3.4 nM	0.29	Producto fluorescente
	3B3	0.64 nM		0.64	
	3B4	6 nM		0.56	
	8B	3.1 nM		1.10	
Derivados de isoflavona ^e	1C8	2.4 μM	- ^b		Producto fluorescente
	2C1	0.26 μM			
	3C2	5.8 μM			
Derivados del flavano ^f	1D1	40 nM	1.1 nM	0.03	Producto fluorescente
	1D2	90 nM		0.02	
	2D2	80 nM		0.01	
Derivados de cumarina ^g	1E14	0.051 μM	- ^b		Agua tritiada
	1E23	0.070 μM			
	1E24	0.047 μM			
Derivados del letrozol ^h	1F4	0.82 nM	0.89 nM	1.09	Agua tritiada
	1F10	0.6 nM		1.48	
	6F	0.2 nM		4.45	
Derivados del letrozol ⁱ	2G1	0.25 nM	- ^b		Agua tritiada
	2G4	0.1nM			

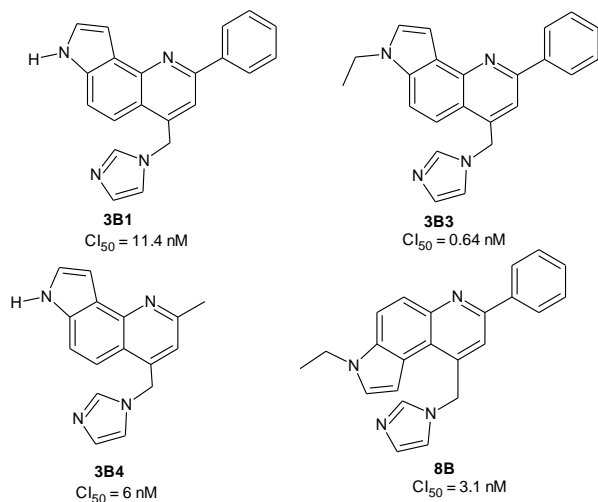
	2G6	1.5 nM			
Derivados de letrozol ^j	2H3	0.015 nM	- ^b		Agua tritiada
	2H4	0.018 nM			
	3H1	0.015 nM			
Derivados del letrozol ^k	1I2	0.5 nM	0.89 nM	1.78	Agua tritiada
	1I3	0.5 nM		1.78	
	7I2	0.3 nM		3.00	
Derivados del letrozol ^l	1J4	0.87 nM	0.89 nM	1.02	Agua tritiada
	1J5	0.22 nM		4.05	
	1J6	0.12 nM		7.42	
Derivados de 1, 2, 3 triazol ^m	1K8	1.3 μM	0.0033 μM	0.003	Agua tritiada
	3K3	0.2 μM		0.010	
	3K4	1.8 μM		0.002	
Derivados de indol-imidazol ⁿ	1L	9.01 nM	16.53 nM	1.83	ELISA
	4L	4.93 nM		3.35	
	11L	6.23 nM		2.65	
Derivados de casimiroina ^o	12M	0.96 μM	- ^b		Producto
	16M	0.10 μM			fluorescente
	18M	0.76 μM			
Derivados de xantona ^p	1N7	3.98 nM	- ^b		Agua tritiada
	2N1	11.45 nM			
	2N2	5.59 nM			
Inhibidores estructuralmente variables ^q	2O	16.5 nM	4.2	0.25	Producto
	15O	9.4 nM		0.45	fluorescente
	30O	34.5 nM		0.12	
Derivados de androstenediona ^r	1P	0.274 μM	- ^b		
	5P	0.678 μM			
Metabolitos del tamoxifeno ^s	3Q	6 μM	- ^b		Agua tritiada
	4Q	0.03 μM			

^a Potencia relativa= (CI₅₀ letrozol)/(CI₅₀ compuesto). ^b No se utilizó letrozol como compuesto de referencia. ^c (Yin, L et al., 2013). ^d (Ferlin et al., 2013). ^e (Bonfield et al., 2012). ^f (Prachyawarakorn et al., 2013). ^g (Stefanachi et al., 2011). ^h (Woo, et al., 2013). ⁱ (Wood et al., 2010) ^j (Woo et al., 2011). ^k (Woo et al., 2010). ^l (Wood et al., 2011). ^m (Pingaew et al., 2015). ⁿ (Wang et al., 2013). ^o (Maiti et al., 2009). ^p (Gobbi et al., 2010) ^q (Caporuscio et al., 2011). ^r (Neves et al., 2009). ^s (Lu et al., 20

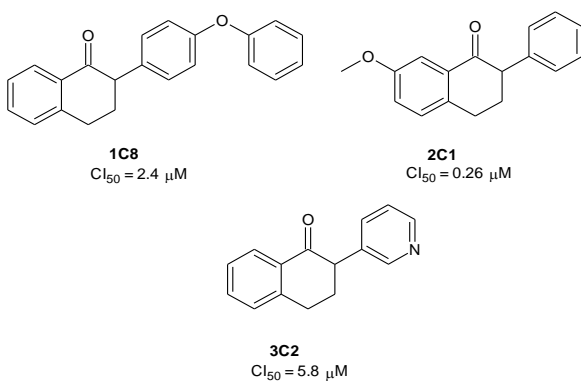
Derivados de quinolina ^a



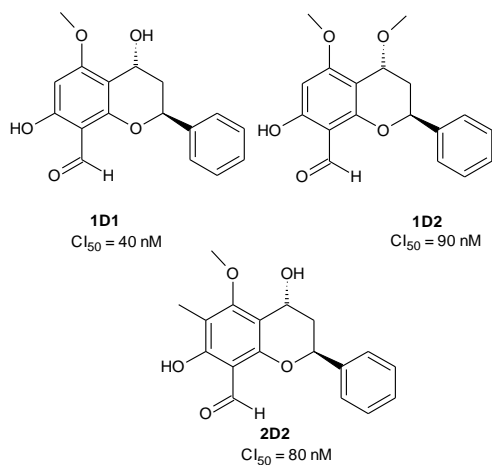
Derivados de quinolina ^b



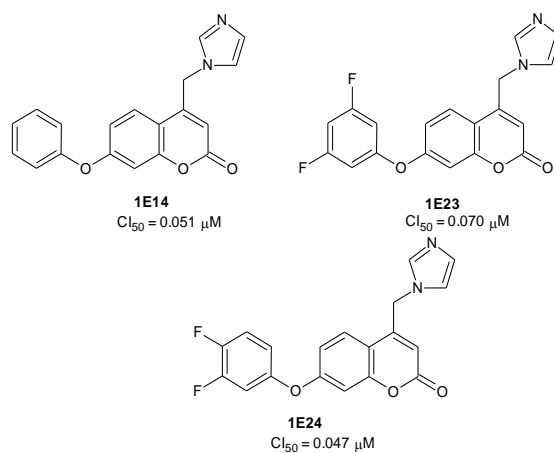
Derivados de isoflavona ^c



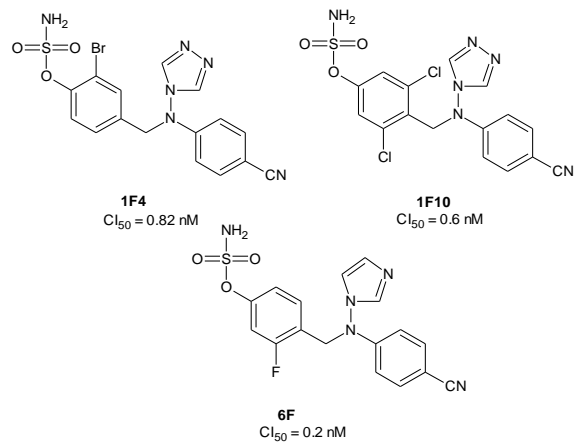
Derivados del flavano ^d



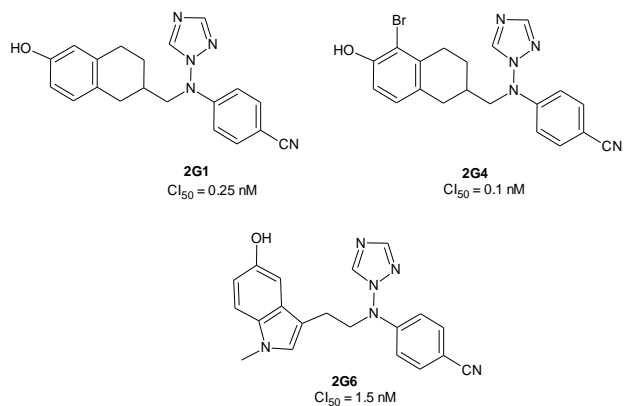
Derivados de cumarina ^e



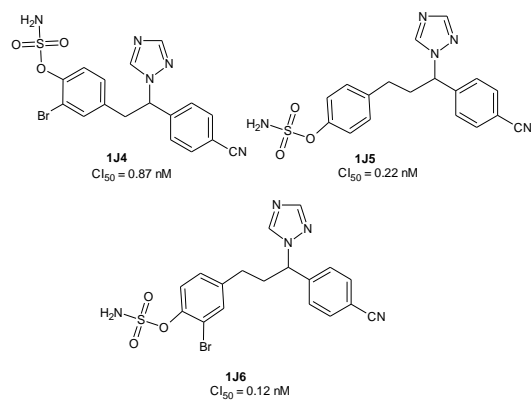
Derivados del letrozol ^f



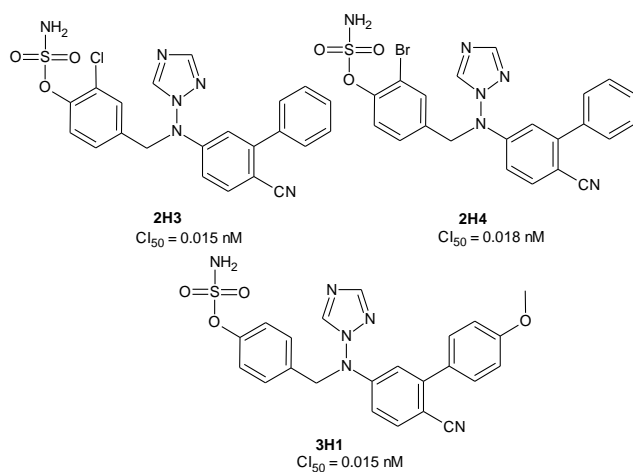
Derivados del letrozol ^g



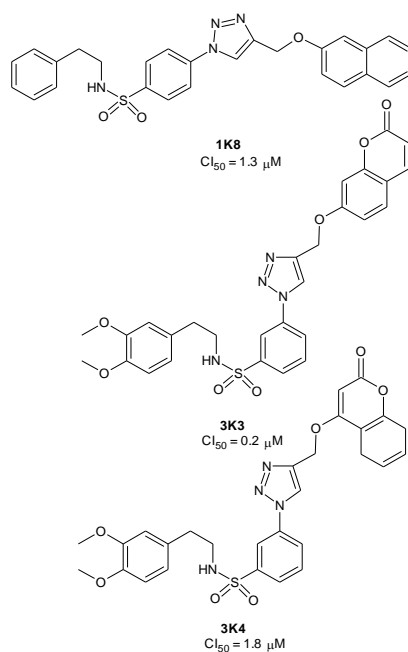
Derivados del letrozol ^j



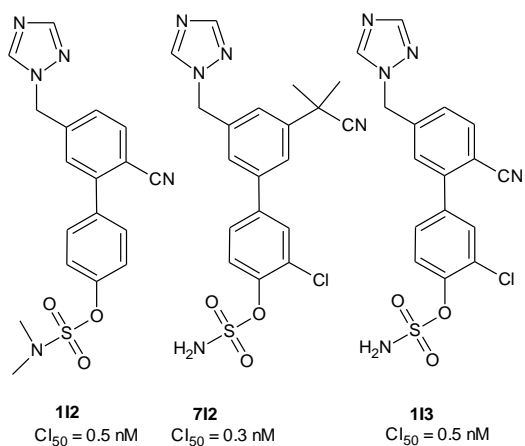
Derivados de letrozol ^h



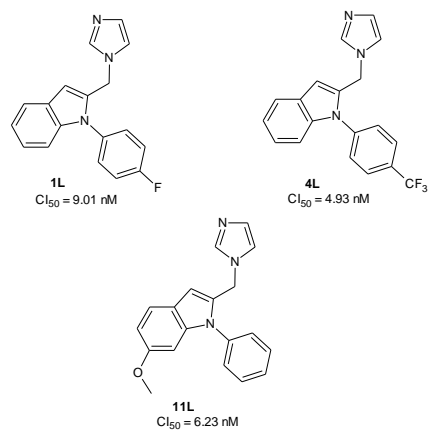
Derivados de 1,2,3 triazol ^k



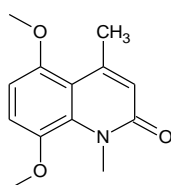
Derivados del letrozol ⁱ



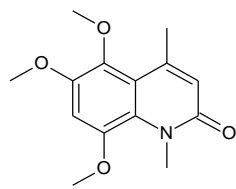
Derivados de indol-imidazol ^l



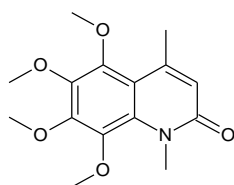
Derivados de casimiroina ^m



12M
Cl₅₀ = 0.96 μM

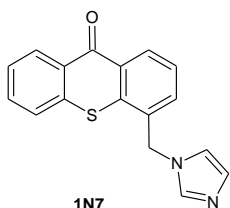


16M
Cl₅₀ = 0.10 μM

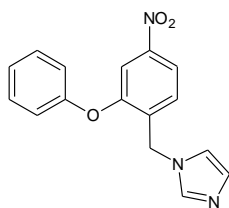


18M
Cl₅₀ = 0.76 μM

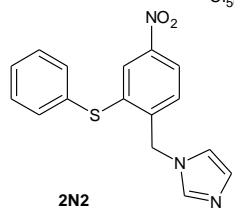
Derivados de xantona ⁿ



1N7
Cl₅₀ = 3.98 nM

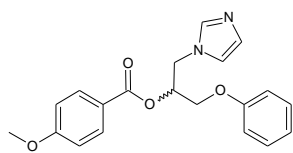


2N1
Cl₅₀ = 11.45 nM

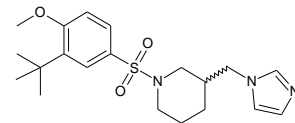


2N2
Cl₅₀ = 5.59 nM

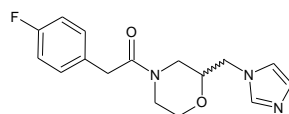
Inhibidores estructuralmente variables ^o



20
Cl₅₀ = 16.5 nM

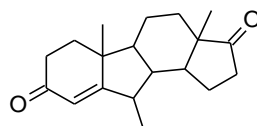


150
Cl₅₀ = 9.4 nM

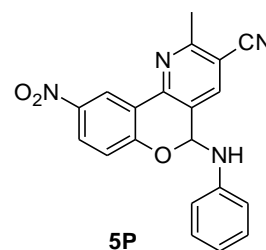


300
Cl₅₀ = 34.5 nM

Derivados de androstenediona ^p

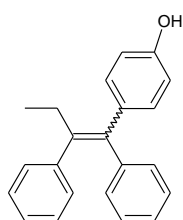


1P
Cl₅₀ = 0.274 μM

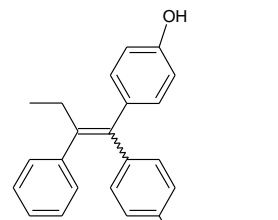


5P
Cl₅₀ = 0.678 nM

Metabolitos del tamoxifén ^q



3Q
IC₅₀ = 6 μM



4Q
IC₅₀ = 0.03 μM

Fig. 36. Estructura de los inhibidores de la aromatasa más potentes reportados entre el 2009 y 2016. ^a (Yin, L et al., 2013). ^b (Ferlin et al., 2013). ^c (Bonfield et al., 2012). ^d (Prachyawarakorn et al., 2013). ^e (Stefanachi et al., 2011). ^f (Woo, et al., 2013). ^g (Wood et al., 2010). ^h (Woo et al., 2011). ⁱ (Woo et al., 2010). ^j (Wood et al., 2011). ^k (Pingaew et al., 2015). ^l (Wang et al., 2013). ^m (Maiti et al., 2009). ⁿ (Gobbi et al., 2010). ^o (Caporuscio et al., 2011). ^p (Neves et al., 2009). ^q (Lu et al., 2012).

En cuanto a los compuestos menos potentes cuya Cl₅₀ fue reportada en unidades de micromolar, que se encuentran en la **Tabla 22**, el estudio de acoplamiento molecular de los derivados de isoflavona (Bonfield et al., 2012), muestra que no poseen interacciones mediante puente de hidrógeno con los aminoácidos del sitio activo de la aromatasa (**Fig. 11**). De acuerdo a los

derivados de 1, 2, 3 triazol (Pingaew et al., 2015), se reportó el estudio de acoplamiento molecular de **3K3**, se puede observar que interacciona mediante puente de hidrógeno con los mismos aminoácidos que interacciona el letrozol; Met 374 y Ser478, sin embargo, al ser un compuesto muy grande, se observa que una parte de su estructura se interpone entre el triazol y el grupo hemo (**Fig. 26**), a pesar de que no se llevó a cabo el estudio de acoplamiento molecular de **3K4** y **3K3**, es probable que podrían tener las mismas interacciones anteriormente mencionadas. No se reportó estudio de acoplamiento molecular de los derivados de casimiroina (Maiti et al., 2009). Sin embargo, se observó que la *N*-metilación y la adición de grupos metoxilos contribuyen a aumentar la potencia. De la misma manera, no se reportó el estudio de acoplamiento molecular de los derivados de androstenediona (Neves et al., 2009), probablemente porque resultaron ser mucho menos potentes que el letrozol.

Posteriormente se encuentran los compuestos cuya CI_{50} se reportó en unidades de nanomolar. 9 de los 17 artículos que fueron presentados utilizan al letrozol como compuesto de referencia y reportan su CI_{50} , lo cual permite comparar la potencia de los compuestos reportados en cada uno de los 9 artículos con respecto a la del letrozol, mediante el cálculo de la potencia relativa, [Potencia relativa con respecto al letrozol = $(CI_{50} \text{ letrozol}) / (CI_{50} \text{ compuesto})$]. Los compuestos que poseen una potencia relativa menor a 1 tienen una menor potencia que el letrozol, entre más pequeño sea el valor, menos potente será el compuesto, una potencia relativa igual a uno significa que el compuesto posee la misma potencia que el letrozol, si el valor es mayor a uno significa que el compuesto es más potente que el letrozol, entre más grande sea el valor numérico, más potente será el compuesto.

3.2. Compuestos con una potencia relativa menor al letrozol

De entre los compuestos que poseen una potencia relativa menor al letrozol se encuentran los derivados del flavano (Prachyawarakorn et al., 2013) y los inhibidores estructuralmente variables (Caporuscio et al., 2011). En el estudio de acoplamiento molecular se observó que los derivados del flavano (Prachyawarakorn et al., 2013) interaccionan con al menos 2 de los siguientes aminoácidos: Met374, Ser478 y Arg115 (**Fig. 13**): sin embargo, no interaccionan mediante un enlace de coordinación con el hierro, lo cual podría explicar su menor potencia con respecto al letrozol. En cuanto a los inhibidores estructuralmente variables (Caporuscio et al., 2011), el estudio de acoplamiento molecular indica que los 2 compuestos más potentes interaccionan mediante un enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo, a través de su grupo imidazol, además, de interaccionar mediante puente de hidrógeno con 2 aminoácidos, nótese que el compuesto más potente **15O** interacciona con los mismos aminoácidos que el letrozol Met374 y

Ser478 (**Fig. 31**). Sin embargo, los autores señalan que la interacción con Met374 es débil debido a que la longitud del puente de hidrógeno es de 3.5 Å.

3.3. Compuestos con una potencia relativa similar al letrozol

En la **Fig. 37** se aprecian los compuestos con una potencia relativa similar al letrozol, entre ellos se encuentran derivados de quinolina (Yin, L et al., 2013), (Ferlin et al., 2013) y derivados del letrozol (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011). En cuanto a los derivados del letrozol nótese que **1J4** y **1F4** básicamente poseen una estructura muy similar al letrozol y por tanto se esperaría que se acomoden del mismo modo en el sitio activo de la aromatasa, además, el acoplamiento molecular de **1J4** (**Fig. 24**) muestra las mismas interacciones que posee el letrozol en el sitio activo (puentes de hidrógeno con Met374, Ser478 y enlace de coordinación con el hierro), lo cual explicaría la potencia relativa muy similar al letrozol en ambos compuestos. Para los 2 derivados de quinolina **2A16** y **8B**, se cree que logran su potencia gracias a interacciones no polares, ya que el sitio activo de la aromatasa se compone mayormente por aminoácidos no polares (Ghosh, et al., 2009).

Compuestos con una potencia relativa similar al letrozol

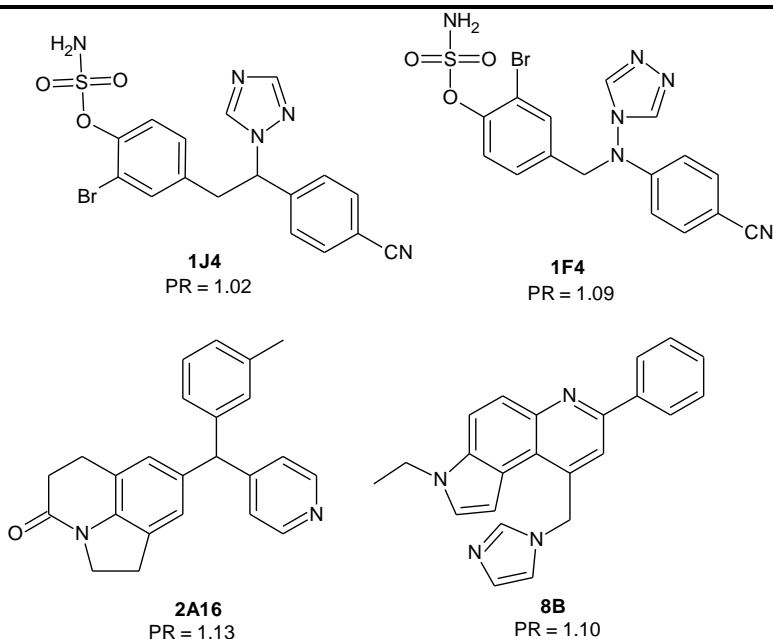


Fig. 37. Estructura de los compuestos con una potencia relativa similar al letrozol.

3.4. Compuestos con una potencia relativa mayor al letrozol

En cuanto a los compuestos que poseen una potencia relativa mayor al letrozol (**Fig. 38**) se encuentran los derivados del letrozol **1F10**, **1J5**, **6F** y **1J6** (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011). En cuanto a estos derivados de letrozol, en primera instancia se observa que todos poseen un grupo sulfamato, esto debido a que se cree que interacciona mediante puente de hidrógeno con Met374 (Wood et al., 2011), como puede apreciarse en la **Fig. 24**. Adicionalmente poseen un halógeno en el mismo anillo aromático en que se encuentra el grupo sulfamato, ya que se observó que son más potentes los compuestos con un halógeno en dicho anillo aromático a comparación de los compuestos no halogenados, lo cual es atribuido a la disminución en la polaridad de la molécula (Wood et al., 2011). También se observa que la sustitución del puente de metileno por un puente de etileno aumentó la potencia de estos compuestos, esto puede deberse a que de esta manera el grupo sulfamato se encuentra más cerca de Met374 y por tanto se hace más fuerte la interacción por puente de hidrógeno (**Fig. 24**). Por último, estos derivados del letrozol conservan la porción benzonitrilo y el triazol, por tanto se cree conservan la interacción por puente de hidrógeno con Ser478 y el enlace de coordinación con el hierro. En resumen, se cree que estos derivados de letrozol poseen una potencia relativa mayor al letrozol debido a que la interacción con Met374 es más fuerte, además, una mejor interacción no polar con el sitio activo de la aromatasa, debida a la presencia del halógeno que le confiere una menor polaridad a la molécula y la conservación del triazol el cual interacciona con el hierro del grupo hemo mediante un enlace de coordinación.

Con potencia relativa mayor al letrozol se encuentra de nuevo un derivado de quinolina (Yin, L et al., 2013) **2A14**, nótese que a diferencia de **2A16**; el cual fue clasificado con potencia relativa similar al letrozol, fue remplazado un grupo metilo en el anillo aromático por un átomo de cloro lo cual disminuye la polaridad de la molécula y por tanto mejoraría la interacción con los aminoácidos no polares del sitio activo de la aromatasa, además, recuérdese que en ambos derivados de quinolina es fundamental el hidrógeno en la posición 4-piridil para la actividad de ambas moléculas, ya que la ausencia de dicho nitrógeno causa una disminución considerable de la actividad.

También se encuentran con potencia relativa mayor al letrozol, otros derivados del letrozol en cuya estructura hay un bifenílo **1I2**, **1I3** y **7I2** (Woo et al., 2010) y los derivados de indol-imidazol **1L**, **11L** y **4L** (Wang et al., 2013), sin embargo no fue reportado el estudio de acoplamiento molecular en ambos casos. Se aprecia que estos compuestos conservan el grupo imidazol o triazol, con la intención de formar un enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo. En

cuanto a los derivados de letrozol bifenílicos (Woo et al., 2010), nuevamente se observa la presencia de un grupo sulfamato, el cual potencialmente podría interactuar mediante puente de hidrógeno con el sitio activo de la aromatasa, adicionalmente, la alta potencia de estos compuestos también podría ser causa del grupo bifenilo, el cual potencialmente podría tener interacciones hidrofóbicas con el sitio activo de la aromatasa. De acuerdo a los derivados de indol-imidazol (Wang et al., 2013), se cree que las interacciones no polares explican en gran parte su gran potencia, el núcleo de indol y el grupo fenilo son serían la fuente de interacciones hidrofóbicas con el sitio activo, adicionalmente, se observó que la colocación de grupos electroattractores en el grupo fenilo aumenta la potencia de los compuestos, lo cual puede ser atribuido a la disminución en la polaridad del grupo fenilo.

Compuestos con una potencia relativa mayor al letrozol

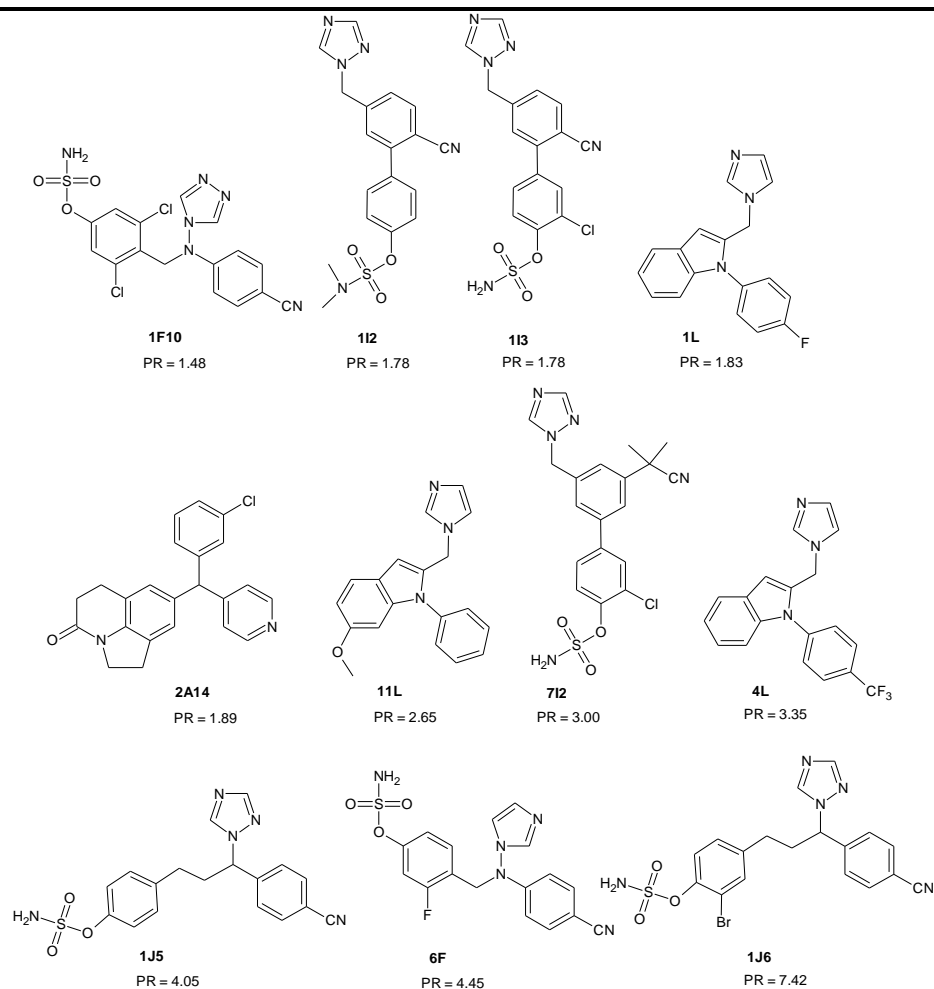


Fig. 38. Estructura de los compuestos con una potencia relativa mayor al letrozol.

3.5. Compuestos prometedores, cuya potencia relativa con respecto al letrozol no es posible calcular

Se encuentran los compuestos cuya potencia relativa con respecto al letrozol no fue posible calcular (**Fig. 39**), debido a que no se reportó en los respectivos artículos la potencia del letrozol como referencia. Primero se encuentran los derivados del letrozol **2G6**, **2G1** y **2G4** (Wood et al., 2010), dentro de los cuales los compuestos más potentes son los que poseen en su estructura un tetrahidronaftaleno; se observó que los compuestos con tetrahidronaftaleno resultaron ser más potentes que los compuestos con naftaleno, hay que recordar que el tetrahidronaftaleno es menos polar que el naftaleno, adicionalmente, **2G4** que posee un grupo electroattractor adyacente al tetrahidronaftaleno y resultó ser más potente que **2G1** que no posee un grupo electroattractor, lo anterior indica que de nuevo las interacciones no polares juegan un papel importante en este grupo de compuestos.

Por último se encuentran los compuestos más potentes que fueron reportados de entre todos los artículos; los derivados de letrozol **2H4**, **2H3** y **3H1** (Woo et al., 2011) (**Fig. 39**). Estructuralmente son muy similares a los derivados de letrozol **1F10**, **1J5**, **6F** y **1J5** (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011), los cuales se mencionaron en los compuestos con potencia relativa mayor al letrozol. Se observa de nuevo la presencia del sulfamato, la presencia de un halógeno en el mismo anillo aromático en que se encuentra el sulfamato y un puente de metileno, hay que recordar que se mencionó que este tipo de compuestos, se cree son muy potentes debido a una disminución en la polaridad como consecuencia de la presencia del halógeno en el anillo aromático y un aumento en la fuerza de interacción por puente de hidrógeno del sulfamato con Met374, debida al puente de metileno, ya que este causaría que el grupo sulfamato se encuentre más cerca de Met374. También conservan el triazol el cual debería formar un enlace de coordinación con el hierro y el grupo benzonitrilo el cual debería formar un enlace de hidrógeno con Ser478. Adicionalmente estos compuestos poseen un grupo fenilo unido al grupo benzonitrilo, el cual se piensa es el responsable de la excepcional potencia de estos compuestos, ya que dicho grupo fenilo es lo que los diferencia estructuralmente a los derivados del letrozol **1F10**, **1J5**, **6F** y **1J5** cuya potencia es menor (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011). El grupo fenilo tendría como consecuencia una mayor no polar con el sitio activo de la aromatasa, lo cual explicaría su altísima potencia.

Compuestos prometedores, cuya potencia relativa con respecto al letrozol no es posible calcular

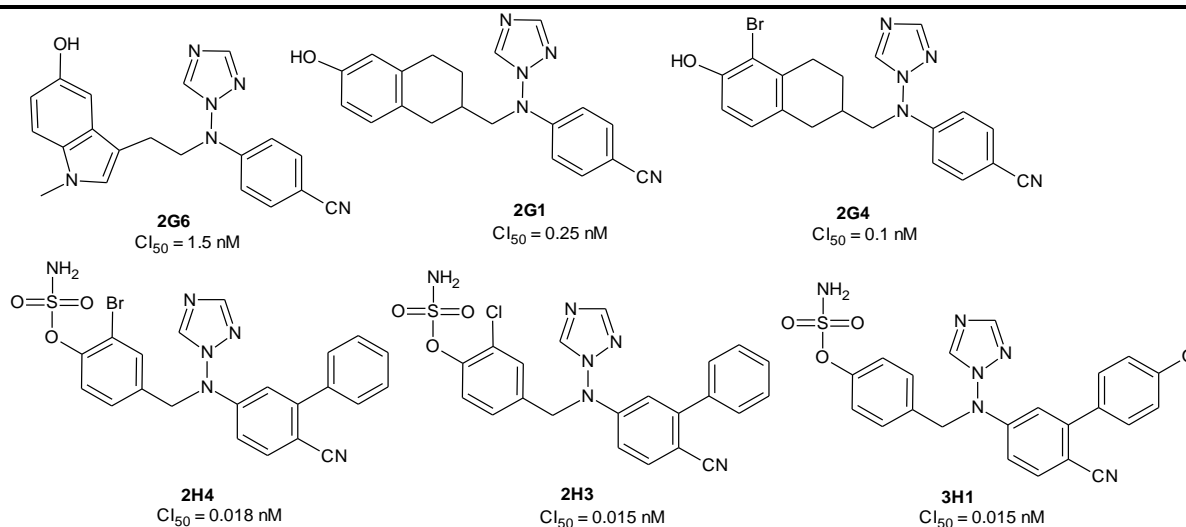


Fig. 39. Estructura de compuestos muy potentes, cuya potencia relativa con respecto al letrozol no es posible calcular.

4. Conclusiones

A través de una revisión bibliográfica exhaustiva se identificaron los inhibidores de la aromatasa más potentes que fueron desarrollados en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2016, los cuales se encuentran reportados en 17 artículos y corresponden a compuestos derivados de quinolina (Yin, L et al., 2013) (Ferlin et al., 2013), isoflavona (Bonfield et al., 2012), flavano (Prachyawarakorn et al., 2013), cumarina (Stefanachi et al., 2011), letrozol (Woo, et al., 2013) (Wood et al., 2010) (Woo et al., 2011) (Woo et al., 2010) (Wood et al., 2011), 1, 2, 3 triazol (Pingaew et al., 2015), indol-imidazol (Wang et al., 2013), casimiroina (Maiti et al., 2009), xantona (Gobbi et al., 2010), compuestos estructuralmente variables (Caporuscio et al., 2011), derivados de androstenediona (Neves et al., 2009) y metabolitos del tamoxifeno (Lu et al., 2012).

De entre los compuestos que se presentan en este trabajo se encuentran los de menor potencia, con respecto al resto, cuya IC_{50} fue reportada en unidades de micromolar, los cuales corresponden a los derivados de isoflavona (Bonfield et al., 2012), derivados de 1, 2, 3 triazol (Pingaew et al., 2015), derivados de casimiroina (Maiti et al., 2009) y los derivados de androstenediona (Neves et al., 2009). La baja potencia con respecto a los demás compuestos, es atribuida a nulas interacciones por puente de hidrógeno (Bonfield et al., 2012) o una nula interacción mediante enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo (Pingaew et al., 2015).

A través de la determinación de la potencia relativa del letrozol se identificaron los compuestos que tienen una menor potencia, una potencia similar y una potencia mayor con respecto al letrozol.

Los compuestos con potencia relativa menor al letrozol corresponden a los derivados del flavano (Prachyawarakorn et al., 2013) y los inhibidores estructuralmente variables (Caporuscio et al., 2011). La potencia relativa menor al letrozol, se atribuye a una nula interacción mediante un enlace de coordinación con el hierro (Prachyawarakorn et al., 2013) e interacciones mediante puente de hidrógeno con aminoácidos que no son Met374 y Ser478 (Caporuscio et al., 2011).

Los compuestos con una potencia relativa similar al letrozol, corresponden a derivados de quinolina (Yin, L et al., 2013), (Ferlin et al., 2013) y derivados del letrozol (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011). La potencia relativa similar al letrozol, se atribuye a interacciones que corresponden a las mismas que posee el letrozol en el sitio activo, las cuales son enlaces por puente de hidrógeno con Met374 y Ser478 y enlace de coordinación con el hierro del grupo hemo (Wood et al., 2011).

Los compuestos con una potencia relativa mayor al letrozol, corresponden a derivados del letrozol (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011), (Woo et al., 2010), un derivado de quinolina (Yin, L et al., 2013) y derivados de indol-imidazol (Wang et al., 2013). La potencia relativa mayor al letrozol se atribuye a una menor polaridad que el letrozol (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011), (Yin, L et al., 2013), una mayor cercanía del enlace por puente de hidrógeno con Met374 (Wood et al., 2011), el enlace por puente de hidrógeno con Ser478 (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011) y el enlace de coordinación con el hierro (Woo, et al., 2013), (Wood et al., 2011).

Los compuestos en los que no fue posible calcular la potencia relativa con respecto al letrozol, pero resultan ser muy potentes, son derivados del letrozol (Wood et al., 2010), (Woo et al., 2011), dentro de los cuales se encuentran los compuestos más potentes reportados a lo largo de los artículos expuestos (Woo et al., 2011), cuya potencia se atribuye a que tienen las características estructurales que poseen los compuestos con una potencia relativa mayor al letrozol; mayor cercanía del enlace por puente de hidrógeno con Met374, el enlace por puente de hidrógeno con Ser478, el enlace de coordinación con el hierro, sin embargo, su excepcional potencia se atribuye al grupo fenilo unido al grupo benzonitrilo, el cual confiere una mayor lipofilidad (Woo et al., 2011).

5. Bibliografía

Amarneh, B.; Simpson, E.R. Expression of a recombinant derivative of human aromatase P450 in insect cells utilizing the baculovirus vector system. *Mol. Cell Endocrinol.* **1995**, 109, R1-R5;

American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures -2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society, 2017.

Bajgai, S. P.; Prachyawarakorn, V.; Mahidol, C.; Ruchirawat S.; Kittakoop, P. Hybrid flavan-chalcones, aromatase and lipoxygenase inhibitors, from *Desmos cochinchinensis*. *Phytochemistry.* **2011**, 72, 2062–2067.

Bauer, J.; Bryce, P.; Hadji. Aromatase inhibitor-associated bone loss and its management with bisphosphonates in patients with breast cancer. *Breast Cancer; Targets Ther.* **2012**, 4, 91-101.

Berman, H.; Henrick, K.; Nakamura, H. Announcing the worldwide Protein Data Bank. *Nat. Struct. Biol.* **2003**, 10, 980.

Bonfield, K.; Amato, E.; Bankemper, T.; Agard, H.; Steller, J.; Keeler, J. M.; Roy, D.; McCallum, A.; Paula, S.; Ma, L. Development of a New Class of Aromatase Inhibitors: Design, Synthesis and Inhibitory Activity of 3-Phenylchroman-4-One (Isoflavanone) Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2603–2613.

Brodie, A.M.; Garnett, W.M.; Hendrickson, J.R.; Tsai-Morris, C.H.; Marcotte, P.A.; Robinson, C.H. Inactivation of aromatase in vitro by 4-hydroxy-4-androstene-3,17-dione and 4-acetoxy-4-androstene-3,17-dione and sustained effects in vivo. *Steroids.* **1981**, 38, 693–702.

Brodie, A.M.; Schwarzel, W.C.; Sheikh, A.A.; Brodie, H.J. The effect of an aromatase inhibitor, 4-hydroxyandrostenedione, on estrogen-dependent processes in reproduction and breast cancer. *Endocrinology.* **1977**, 110, 1684–1695.

Brueggemeier, R.W. Update on the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* **2006**, 7, 1919-1930.

Bubert, C.; Woo, W.L.; Sutcliffe, B.O.; Mahon, F.M.; Chander, K.S.; Purohit, A. M.; Reed, J.; Potter, L.V. Synthesis of Aromatase Inhibitors and Dual Aromatase Steroid Sulfatase Inhibitors by Linking an Arylsulfamate Motif to 4-(4 H-1,2,4-triazol-4-ylamino)benzotrile: SAR, Crystal Structures, in vitro and in vivo Activities. *ChemMedChem* **2008**, 3, 1708 –1730.

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. **2012**, 490, 61-70.

Caporuscio, F.; Rastelli, G.; Imbriano, C.; Del Rio, A. Structure-Based Design of Potent Aromatase Inhibitors by High- Throughput Docking. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4006–4017.

Carrol, J. S.; Hickey, T.E.; Tarulli, G. A.; Williams, M.; Tilley, W. D. Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*. **2016**, 17, 54-64.

Clarke, R; Liu, M.C.; Bouker, K.B.; Gu, Z.P.; Lee, R.Y.; Zhu, Y.L.; Skaar, T.C.; Gomez, B.; O'Brien, K.; Wang, Y.; Hilakivi-Clarke, L. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene*. **2003**, 22, 7316-7339.

Cunningham, D.; Powles, T.J.; Dowsett, M; Hutchison, G.; Brodie, A.M.; Ford, H.T.; Gazet, J.C.; Coombes, R.C. Oral 4-hydroxyandrostenedione, a new endocrine treatment for disseminated breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1987**, 20, 253–255.

Demers, L.M.; Melby J.C.; Wilson, T.E.; Lipton, A.; Harvey, G.A.; Santen, R.J.; The effects of CGS 16949A, an aromatase inhibitor on adrenal mineralocorticoid biosynthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1990**, 70, 1162–1166.

DeSantis, C.E.; Lin, C.C.; Mariotto, A.B.; Siegel, R. L.; Stein, K.D.; Kramer, J.L.; Alteri, R.; Robbins, A.S.; Jemal, A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *Ca-Cancer J. Clin.* **2014**, 64, 252-271.

Doiron, J.; Saultan, A. H.; Richard, R.; Touré, M. M.; Picot, N.; Richard, R.; Cuperlovic -Culf, M.; Robichaud, G. A.; Touaibia, M. Synthesis and structure–activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4010.

Dowsett, M. Cunningham, D.C.; Stein, R.C.; Evans. S.; Dehennin, L.; Hedley, A.; Coombes, R.C. Dose-related endocrine effects and pharmacokinetics of oral and intramuscular 4 - hydroxyandrostenedione in postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Res.* **1989**, 49, 1306–1312.

Dowsett, M.; Smithers, D.; Moore, J.; Trunet, P.F.; Coombes, R.C.; Powles, T.J.; Rubens, R.; Smith, I.E. Endocrine changes with the aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride in breast cancer. *Eur. J. Cancer.* **1994**, 30, 1453–1458.

DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00072#pharmacology> (accedido marzo 07, 2017).

DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01259#pharmacology> (accedido marzo 07, 2017).

Dutta, U.; Pant, K. Aromatase inhibitors: past, present and future in breast cancer therapy. *Med. Oncol.* **2008**, *25*, 113-124.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* **2011**, *378*, 771–784.

Ferlin, M. G.; Carta, D.; Bortolozzi, R.; Ghodsi, R.; Chimento, A.; Pezzi, V.; Moro, S.; Hanke, N.; Hartmann, R. W.; Basso, G.; Viola, G. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Azolymethylpyrroloquinolines as Nonsteroidal Aromatase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7536–7551.

Files, J. A.; Ko, M. G.; Pruthi, S. Managing Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Survivors: Not Just for Oncologists. *Mayo Clin Proc.* **2010**, *85*, 560-566.

Fusi, C.; Materazzi, S.; Benemei, S.; Coppi, E.; Trevisan, G.; Marone, I.M.; Minocci, D.; De Logu, F.; Tuccinardi, T.; Tommaso, M.R.; Susini, T.; Moneti, G.; Pieraccini, G.; Geppetti, P.; Nassini, R. Steroidal and non-steroidal third-generation aromatase inhibitors induce pain-like symptoms via TRPA1. *Nat. Comm.* **2014**, 1-14.

Ghosh, D.; Griswold, J.; Erman, M.; Pangborn, W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature.* **2009**, *457*, 219-224.

Ghosh, D.; Griswold, J.; Erman, M.; Pangborn, W. X-ray structure of human aromatase reveals an androgen-specific active site. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *118*, 197-202.

Ghosh, D.; Jiang, W.; Lo, J.; Egbuta, C. Higher order organization of human placental aromatase. *Steroids.* **2011**, *76*, 753-758.

Ghosh, D.; Lo, J.; Egbuta, C. Recent Progress in the Discovery of Next Generation Inhibitors of Aromatase from the Structure–Function Perspective. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5131-5148.

Gobbi, S.; Zimmer, C.; Belluti, F.; Rampa, A.; Hartmann, R. W.; Recanatini, M.; Bisi, A. Novel Highly Potent and Selective Nonsteroidal Aromatase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation and Structure-Activity Relationships Investigation. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5347–5351.

Griffiths, C.T.; Hall, T.C.; Saba, Z.; Barlow, J.J.; Nevinny, H.B. Preliminary trial of aminoglutethimide in breast cancer. *Cancer.* **1973**, *32*, 31–37.

Hartmann, R. W.; Batzl, C. Aromatase inhibitors. Synthesis and evaluation of mammary tumor inhibiting activity of 3-alkylated 3-(4-aminophenyl)piperidine-2,6-diones. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1362-1366.

Hiscox, S.; Barrett-Lee, P.; Borley, A.C.; Nicholson, R.I. Combining Src inhibitors and aromatase inhibitors: A novel strategy for overcoming endocrine resistance and bone loss. *Eur. J. Cancer.* **2010**, 46, 2187-2195.

Hong, Y.; Cho, M.; Yuan, Y.C.; Chen, S. Molecular basis for the interaction of four different classes of substrates and inhibitors with human aromatase. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 75, 1161-1169.

Hong, Y.; Li, H.; Ye, J.; Miki, Y.; Yuan, Y.; Sasano, H.; Evans, D.B.; Chen, S. Epitope Characterization of an Aromatase Monoclonal Antibody Suitable for the Assessment of Intratumoral Aromatase Activity. *PLoS One.* **2009**, 30, 8050.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del... día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Aguascalientes. 2016.

Ito, A.; Shamon, L. A.; Yu, B.; Mata-Greenwood, E.; Lee, S. K.; van Breemen, R. B.; Mehta, R. G.; Farnsworth, N. R.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. Antimutagenic Constituents of *Casimiroa edulis* with Potential Cancer Chemopreventive Activity. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 3509–3516.

Jackson, T.; Woo, L. W. L.; Trusselle, M. N.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. Non-steroidal aromatase inhibitors based on a biphenyl scaffold: synthesis, in vitro SAR, and molecular modelling. *ChemMedChem* **2008**, 3, 603–618.

James, V.H.; McNeill, J.M.; Lai, L.C.; Newton, C.J.; Ghilchik, M.W.; Reed, M.J. Aromatase activity in normal breast and breast tumor tissues: In vivo and in vitro studies. *Steroids.* **1987** 50, 269-279.

Jordan, V.C. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions, *J. Med. Chem.* **2003a**, 46, 883-908.

Jordan, V.C. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 2. Clinical considerations and new agents. *J. Med. Chem.* **2003b**, 46, 1081-1111.

Kellis, J.T.; Vickery, L.E. Purification and characterization of human placental aromatase cytochrome P-450. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 4413-4420.

Kulendran, M.; Salhab, M.; Mokbel, K. Oestrogen-synthesising enzymes and breast cancer. *Anticancer Res.*, **2009**, 29, 1095- 1109.

Leonetti, F.; Favia, A.; Rao, A.; Aliano, R.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. W.; Carotti, A. Design, synthesis, and 3D QSAR of novel potent and selective aromatase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6792–6803.

Lézé, M.-P.; LeBorgne, M.; Pinson, P.; Paluszczak, A.; Duflos, M.; Le Baut, G.; Hartmann, R. W. Synthesis and biological evaluation of 5-[(aryl)(1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-indoles: potent and selective aromatase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1134-1137.

Lipton, A.; Santen, R.J. Medical adrenalectomy using aminoglutethimide and dexamethasone in advanced breast cancer. *Cancer.* **1974**, 33, 503–512.

Lonning, P.E. New aromatase inhibitors and pure oestrogen antagonists in gynaecological and breast cancer. *Eur. J. Cancer.* **2000**, 36, 81-91.

Lonning, P.E. Pharmacology of new aromatase inhibitors. *The Breast.* **1996**, 5, 202–208.

Lonning, P.E.; Jacobs, S.; Jones, A. Haynes, B.; Powles, T.J.; Dowsett, M. The influence of CGS 16949A on peripheral aromatisation in breast cancer patients. *Br. J. Cancer.* **1991**, 63, 789–793.

Lu, W. J.; Xu, C.; Pei, Z.; Mayhoub, A. S.; Cushman, M.; Flockhart, D. A. The Tamoxifen Metabolite Norendoxifen Is a Potent and Selective Inhibitor of Aromatase (CYP19) and a Potential Lead Compound for Novel Therapeutic Agents. *Breast Cancer Res. Treat.* **2012**, 133, 99–109.

Ma, C. X.; Reinert, T.; Chmielewska, I.; Ellis M. J. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2015**, 15, 261-275.

MacNeill F.A.; Jones, A.L.; Jacobs, S.; Lønning, P.E.; Powles, T.J.; Dowsett, M. The influence of aminoglutethimide and its analogue rogletimide on peripheral aromatisation in breast cancer. *Br. J. Cancer.* **1992**, 66, 692–697.

MacNeill, F.A.; Jacobs, S.; Dowsett, M.; Lonning, P.E.; The effects of oral 4-hydroxyandrostenedione on peripheral aromatisation in post-menopausal breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1995**, 36, 249–254.

Maiti, A.; Reddy, P. V.; Sturdy, M.; Marler, L.; Pegan, S. D.; Mesecar, A. D.; Pezzuto, J. M.; Cushman, M. Synthesis of Casimiroin and Optimization of Its Quinone Reductase 2 and Aromatase Inhibitory Activities. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1873–1884.

Miller W.R. In *Aromatase Inhibitors*,2; Barrington J.A.; Birkhäuser: Germany,2008; pp 2-14.

Miller, W.R. Aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* **1989**, 16, 83–93.

Miller, W.R.; Jackson, J. The therapeutic potential of aromatase inhibitors. *Expert Opin. Invest. Drugs.* **2003**, 12, 337–351.

Miller, W.R.; Jackson, J. The therapeutic potential of aromatase inhibitors. *Expert Opin. Invest. Drugs.* **2003**, 12, 337–351.

Miller, W.R.; Mullen, P.; Sourdain, P.; Watson, C.; Dixon, J.M.; Telford, J. Regulation of aromatase activity within the breast. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1997**, 61, 193-202.

Nakajin, S.; Shinoda, M.; Hall, P.F. Purification to homogeneity of aromatase from human placenta. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, 134, 704-710.

Neves, M. A.; Dinis, T. C.; Colombo, G.; Sa e Melo, M. L. An Efficient Steroid Pharmacophore-Based Strategy to Identify New Aromatase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4121–4127.

News Medical. <http://www.news-medical.net/news/20131213/Breast-cancer-survivorstaking-Also-may-experience-reduction-in-joint-pain-on-exercising.aspx> (Accedido el 12Ene2017).

Newsome, H.H.; Brown, P.N.; Terz, J.J.; Lawrence, W. Medical and surgical adrenalectomy in patients with advanced breast carcinoma. *Cancer.* **1977**, 39, 542–546.

Ohno, K.; Araki, N.; Yanase, T.; Nawata, H.; Iida, M. A Novel Nonradioactive Method for Measuring Aromatase Activity Using a Human Ovarian Granulosa-Like Tumor Cell Line and an Estrone ELISA. *Toxicol. Sci.* **2004**, 82, 443.

Pingaew, R.; Mandi, P.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Design, synthesis and molecular docking studies of novel N-benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-based triazoles with potential anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2014b**, 81, 192.

Pingaew, R.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Synthesis and cytotoxicity of novel 4-(4-(substituted)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-phenethylbenzenesulfonamides. *Med. Chem. Res.* **2014a**, 23, 1768.

Pingaew, R.; Prachayasittikul, V.; Mandi, P.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Synthesis and Molecular Docking of 1,2,3-Triazole-Based Sulfonamides as Aromatase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3472–3480.

Pitot, H. C.; Dragan I. P. In *Fundamentos de Toxicología*. Klaassen C. D.; Watkins J. B. Mc Graw Hill: Madrid, 2005; p 118.

Prachyawarakorn, V.; Sangpetsiripan, S.; Surawatanawong, P.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. Flavans from *Desmos Cochinchinensis* as Potent Aromatase Inhibitors. *MedChemComm.* **2013**, *4*, 1590–1596.

Praporski, S.; Ng, S.M.; Nguyen, A.D.; Corbin, C.J.; Mechler, A. Zheng, J.; Conley, A.J.; Martin, L.L. Organization of Cytochrome P450 Enzymes Involved in Sex Steroid. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 33224-33232.

Recanatini, M.; Bisi, A.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Valenti, P.; Palzer, M.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. W. A new class of nonsteroidal aromatase inhibitors: design and synthesis of chromone and xanthone derivatives and inhibition of the P450 enzymes aromatase and 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 672–680.

Ring, A.; Dowsett, M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr-Relat Cancer.* **2004**, *11*, 643-658.

Schwarzal, W.C.; Kruggel, W.; Brodie, H.J. Studies on the mechanisms of estrogen biosynthesis. 8. The development of inhibitors of the enzyme system in human placenta. *Endocrinology.* **1973**, *92*, 866–880.

Segaloff, A. Testololactone: clinical trials. *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3387–3388.

Segaloff, A.; Weeth, J.B.; Meyer, K.K.; Rongone, E.L.; Cunningham, M.E. Hormonal therapy in cancer of the breast. 19. Effect of oral administration of Δ 1-testololactone on clinical course and hormonal excretion. *Cancer.* **1962**, *15*, 633–635.

Stefanachi, A.; Favia, A. D.; Nicolotti, O.; Leonetti, F.; Pisani, L.; Catto, M.; Zimmer, C.; Hartmann, R. W.; Carotti, A. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Imidazolyl Derivatives of 4,7-Disubstituted Coumarins as Aromatase Inhibitors Selective over 17- α -Hydroxylase/C17-20 Lyase. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1613–1625.

Stein, R.C.; Dowsett, M.; Hedley, A.; Ford, H.T.; Gazet, J.C.; Coombes, R.C. Preliminary study of the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women with aromatase inhibitor CGS 16949A. *Cancer Res.* **1990**, 50, 1381–1384.

Van der Wall, E.; Donker, T.H.; Frankrijker, E.; Nortier, H.W.; Thijssen, J.H.; Blankenstein, R.A. Inhibition of the in vivo conversion of androstenedione to estrone by the aromatase inhibitor vorozole in healthy postmenopausal women. *Cancer Res.* **1993**, 53, 4563–4566.

Vanleeuwen, F.E.; Benraadt, J.; Coebergh, J.W.; Kiemeney, L.A.; Gimbrere, C.H.; Otter, R.; Schouten, L.J.; Damhuis, R.A.; Bontenbal, M.; Diepenhorst, F.W.; Vandenbeltdusebout, A.W.; Vantinteren, H. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast-cancer. *Lancet.* **1994**, 343, 448-452.

Wang, R.; Shi, H. F.; Zhao, J. F.; He, Y. P.; Zhang, H. B.; Liu, J. P. Design, Synthesis and Aromatase Inhibitory Activities of Novel Indole-Imidazole Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1760–1762.

Woo, L. W.; Bubert, C.; Purohit, A.; Potter, B. V. Hybrid Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors with Exquisite Picomolar Inhibitory Activity. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 243–247.

Woo, L. W.; Bubert, C.; Sutcliffe, B. O.; Smith, A.; Chander, K.S.; Mahon, F.M.; Purohit, A.; Reed, J.M.; Potter, L.V. Dual aromatase-steroid sulfatase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3540 – 3560.

Woo, L. W.; Jackson, T.; Putey, A.; Cozier, G.; Leonard, P.; Acharya, K. R.; Chander, S. K.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. Highly Potent First Examples of Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors Based on a Biphenyl Template. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2155–2170.

Woo, L. W.; Sutcliffe, B. O.; Bubert, C.; Grasso, A.; Chander, K. S.; Purohit, A. Reed, J. M.; Potter, L. V. First Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3193 –3196.

Woo, L. W.; Wood, P. M.; Bubert, C.; Thomas, M. P.; Purohit, A.; Potter, B. V. Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Derivatives of the Dual Aromatase-Sulfatase Inhibitor 4-[[{(4-Cyanophenyl)(4h-1,2,4-Triazol-4-Yl)Amino]Methyl}Phenyl Sulfamate. *ChemMedChem.* **2013**, 8, 779–799.

Wood, M.P.; Woo, L. W.; Humphreys, A.; Chander, K.S.; Purohit, A.; Reed, J.M.; Potter, L. V. A letrozole-based dual aromatase–sulphatase inhibitor with in vivo activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, 94, 123 –130.

Wood, P. M.; Woo, L. W.; Labrosse, J. R.; Thomas, M. P.; Mahon, M. F.; Chander, S. K.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. Bicyclic Derivatives of the Potent Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitor 2-Bromo-4-[[4-(4-Cyanophenyl)(4h-1,2,4-Triazol-4-Yl)- Amino]Methyl]Phenylsulfamate: Synthesis, SAR, Crystal Structure, and in Vitro and in Vivo Activities. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1577– 1593.

Wood, P. M.; Woo, L. W.; Thomas, M. P.; Mahon, M. F.; Purohit, A.; Potter, B. V. Aromatase and Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors from the Letrozole and Vorozole Templates. *ChemMedChem*. **2011**, *6*, 1423–1438.

Wood, P.M.; L. Woo, W.L.; Humphreys, A.; Chander, S.K.; Purohit, A.; Reed, M.J.; Potter, B. V. L. A letrozole-based dual aromatase–sulphatase inhibitor with in vivo activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *94*, 123 –130.

Wouters, W.; Snoeck, E.; De Coster, R. Vorozole, a specific non-steroidal aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res. Treat.* **1994**, *30*, 89–94.

Yadav, M.R.; Barmade, M.A.; Tamboli, R. S.; Murumkar, P.R. Developing steroidal aromatase inhibitors-an effective armament to win the battle against breast cáncer. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *105*, 1-38.

Yin, L.; Hu, Q.; Hartmann, R. W. Tetrahydropyrroloquinolinone Type Dual Inhibitors of Aromatase/Aldosterone Synthase as a Novel Strategy for Breast Cancer Patients with Elevated Cardiovascular Risks. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 460–470.