



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de análogos de adipoRon que incorporan los anillos de piperazina y de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

REPORTE DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B SEBASTIÁN MARTÍNEZ FLORES

Dr. José Ignacio Regla Contreras

FES Zaragoza, UNAM

Ciudad de México, junio de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis de Fármacos de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación de la FES Zaragoza UNAM, bajo la dirección del Dr. José Ignacio Regla Contreras con el apoyo financiero proporcionado por DGAPA, proyecto **PAPIIT IN225916** y por la beca de maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT, No. De Becario: 603683**).

Agradecimientos

Al **Dr. José Ignacio Regla Contreras**, por asesorarme y apoyarme durante la realización de este trabajo y de gran parte de mi vida académica.

Al **H. Jurado**: Dr. Rafael Castillo Bocanegra, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Dr. Jaime Escalante García, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet y Dr. Fernando León Cedeño por su atención y comentarios valiosos.

Al **Instituto de Química**, por la realización de la espectroscopía.

A la **USAI**, por el apoyo en la realización de la espectroscopía.

Al **Dr. Manuel López Ortiz** por sus valiosos consejos.

Al **CONACyT**, por la beca otorgada (No. De Becario: **603683**).

Al **Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo** y a sus alumnos, **M. en C. Alejandro**

Eduardo Aguilera Cruz y Alberto Tapia Barcenás, por su apoyo incondicional en la realización de la espectroscopía.

A la **Dra. Lourdes Castillo Granada**, por la realización de la espectroscopía de infrarrojo mediante el proyecto **PAPIME PE206115**.

Abreviaturas

[M+H]⁺: masa molecular más un protón.

AcOEt: Acetato de etilo

CC: cromatografía en columna

CCF: cromatografía en capa fina

DART⁺= análisis directo en tiempo real en modo positivo

DMF: dimetilformamida

EM: espectroscopia de masas

eq: equivalentes

Hep: heptano

IGF: intercambio de grupo funcional

IR: espectroscopia de infrarrojo

m/z= relación masa-carga

MeOH: metanol

MHz: megahertz

mmol: milimol

p. de f.: punto de fusión

RMN ¹³C: resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H: resonancia magnética nuclear de hidrógeno

t. a: temperatura ambiente

δ: desplazamiento químico, ppm

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o bien, cuando el organismo no puede utilizar eficientemente la insulina que produce. El aumento de glucosa en sangre es un efecto común de la diabetes, lo cual, con el tiempo, puede causar daño al corazón, los riñones, vasos sanguíneos, ojos y nervios.¹

Clasificación de la diabetes

La diabetes puede ser clasificada en:

1. Diabetes tipo 1. Esta es caracterizada por la producción insuficiente de insulina en el cuerpo. Las personas que sufren este tipo de diabetes requieren administración diaria de insulina para regular sus niveles de glucosa en sangre.
2. Diabetes tipo 2. Ésta es resultado de la ineficacia del cuerpo para usar la insulina. Este tipo de diabetes es la presente en la mayoría de personas que padecen esta enfermedad en el mundo.
3. Intolerancia a la glucosa. Es un caso intermedio entre niveles normales de glucosa en sangre y diabetes.
4. Diabetes gestacional. Es una condición temporal que ocurre durante el embarazo, que puede causar diabetes tipo 2.²

Impacto económico.

La diabetes representa una gran carga económica para el sistema de salud y la economía a nivel mundial. Esta carga puede ser medida por medio de los costos médicos directos, costos indirectos asociados con la pérdida de productividad, mortalidad prematura y el impacto negativo que tiene la diabetes sobre el producto interno bruto.

En lo que se refiere a gastos médicos directos asociados con la diabetes, se incluyen los gastos para prevenir y tratar esta enfermedad y sus complicaciones. Éstos incluyen atención ambulatoria y cuidado de emergencia; atención hospitalaria; medicamentos y suplementos médicos, como inyecciones y consumibles para el automonitoreo, y cuidados a largo plazo.

Se ha estimado que el costo global directo de la diabetes a nivel mundial es de más de 827 billones de dólares.³ La Federación Internacional de Diabetes estima que el gasto mundial de la diabetes se ha triplicado en el periodo de 2003-2013, esto como resultado del aumento de número de personas con diabetes y el incremento en el gasto per cápita del tratamiento de la diabetes.⁴

Aunque la atención hospitalaria y ambulatoria son importantes factores en el aumento de costos, otro factor que contribuye a este aumento es el gasto en medicamentos patentados y de marca utilizados para tratar a personas con

diabetes, incluidos tanto tratamientos orales modernos, como insulina para la diabetes tipo 2. A pesar de esto, ninguna de estas preparaciones han sido incluidas aún en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, porque hay evidencia de que estos proveen poca a nula ventaja respecto a otros medicamentos genéricos más baratos.⁵

AdipoRon, un compuesto oralmente activo para el tratamiento potencial de la diabetes tipo 2.

En 2013, Okada-Iwabu y colaboradores⁶ encontraron un compuesto que actúa sobre receptores de Adiponectina 1 y 2 (AdipoR1 y AdipoR2), al que llamaron AdipoRon (Figura 1). Esta sustancia representa un acercamiento distinto al tratamiento farmacológico de la diabetes debido a que, al igual que la adiponectina, disminuye la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa en ratones. El efecto sensibilizador de la insulina parece deberse a la activación de los receptores AdipoR1 y AdipoR2, causando el aumento en la oxidación de los ácidos grasos a través de la activación de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y también vía el receptor de peroxisoma activado por proliferador (PPAR)- α . Además, cuando se administró oralmente a ratones obesos, se produjo un descenso de los niveles de glucosa en plasma tal y como lo haría la inyección de adiponectina intraperitoneal.⁶ Se espera que en los últimos años, se desarrollen fármacos que actúen sobre los receptores AdipoR para que puedan ser empleados para el tratamiento de pacientes con diabetes.⁷

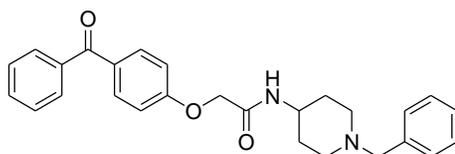


Figura 1 Estructura de AdipoRon.

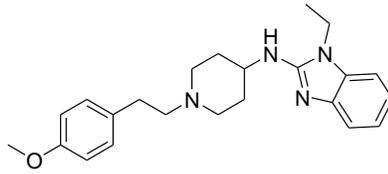
Posterior al descubrimiento de AdipoRon, se investigaron sus posibles aplicaciones como agente terapéutico debido a la importancia biológica que tienen los receptores AdipoR. Como resultado de la investigación del AdipoRon, hoy en día, se ha propuesto que el AdipoRon podría ser usado para la prevención de la aterosclerosis o del cáncer colorrectal.^{8,9}

Reemplazo de 4-aminopiperidina por piperazina.

El núcleo de 4-aminopiperidina forma parte de la estructura de diversos fármacos que presentan diferentes actividades farmacológicas (Tabla 1), entre ellos, se encuentran: Aztemizol (antihistamínico), Fentanilo (analgésico), Cleboprida (Antihemético), e Indoramida (antihipertensivo).¹⁰ Sin embargo, con el objetivo de

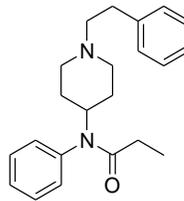
Actividad farmacológica
Antihistamínico

Estructura



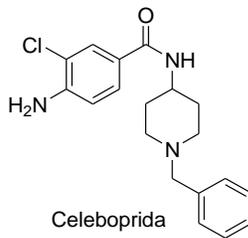
Aztemizol

Analgésico



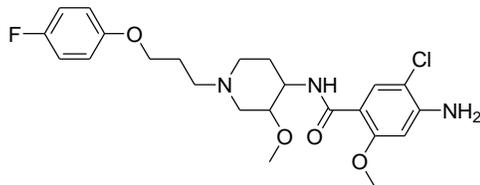
Fentanilo

Antihemético



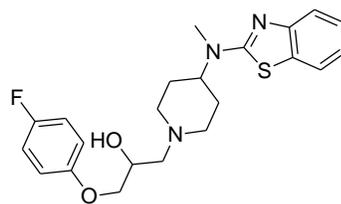
Celeboprida

Gastroprocinético



Cisapride

Nootrópico



Sabeluzol

Antihipertensivo.

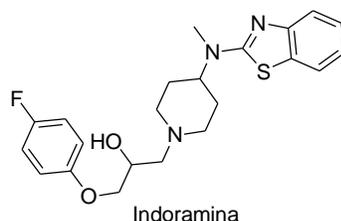


Tabla 1. Fármacos que contienen el núcleo de 4-aminopiperidina

obtener compuestos análogos, se han sintetizado compuestos que reemplazan el núcleo de 4-aminopiperidina por un núcleo de piperazina. Los resultados no sólo indican que estos análogos poseen el efecto deseado, sino que, en ocasiones, poseen mayor actividad o bien, menor toxicidad (Tabla 2).^{11,12}

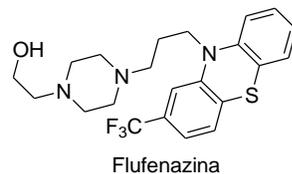
Compuesto con 4-aminopiperidina	Análogo con piperazina	Actividad biológica
		Inhibidor de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
		Antimalárico

Tabla 1. Compuestos propuestos en los que se reemplaza el anillo de 4-aminopiperidina por piperazina

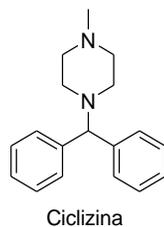
La piperazina tiene gran importancia en la química medicinal. Los derivados de piperazina muestran diversas actividades biológicas como antidepresivas, anticancerígenas, antihelmínticas, antipalúdicas, anticonvulsivas, etc.(Tabla 2).¹³

Actividad Farmacológica

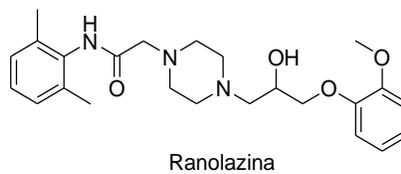
Antipsicótico



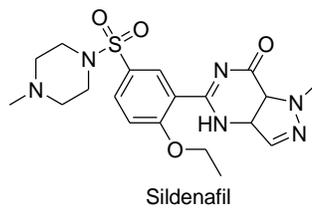
Antihistamínico



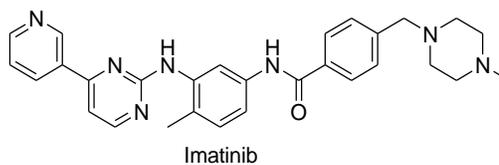
Antianginoso



Disfunción eréctil



Anticancerígeno



Antihelmíntico

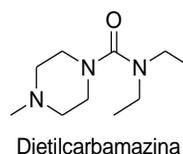


Tabla 2. Fármacos que incluyen el anillo de piperazina en su estructura

Por otro lado, el sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano ha demostrado que al reemplazar al anillo de piperazina, puede dar compuestos que, además de presentar la misma actividad, pueden tener mejor interacción con los receptores. Los ejemplos más citados de compuestos biológicamente activos que incluyen el sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano son el análogo diazabicyclico de la dietilcarbamazina y el danofloxacino (Figura 2).^{14,15}

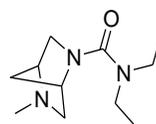
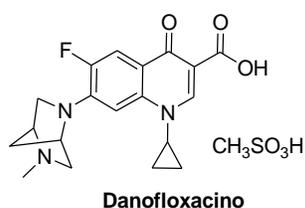


Figura 2 Compuestos con el sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano que muestran actividad biológica

El grupo de investigación del Dr. Regla ha reportado en los últimos años, casos exitosos en los que los compuestos que incluyen el sistema (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano poseen una mayor actividad biológica que sus análogos de piperazina (Figura 3).¹⁶⁻¹⁸

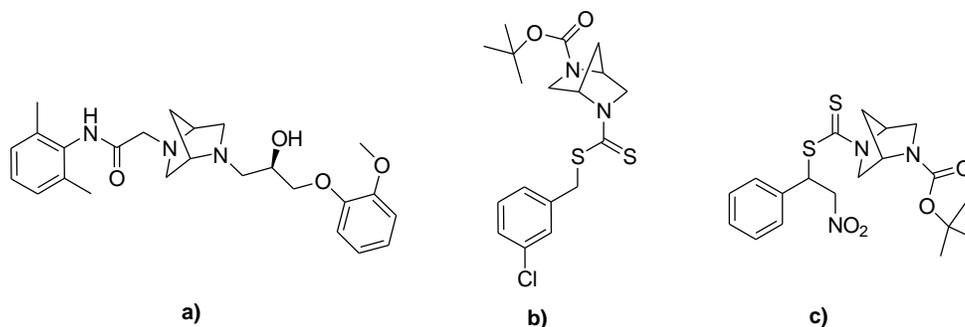


Figura 3. Compuestos con mayor actividad biológica que sus análogos de piperazina.

Con base en lo anterior, en este trabajo se plantea la síntesis de análogos de AdipoRon que incluyan los anillos de piperazina y (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano en lugar de 4-aminopiperidina, esto con el objetivo de obtener análogos de AdipoRon que posean la misma actividad biológica y evaluar la importancia que tiene el reemplazo del anillo de 4-aminopiperidina en la actividad biológica del AdipoRon (Figura 4).

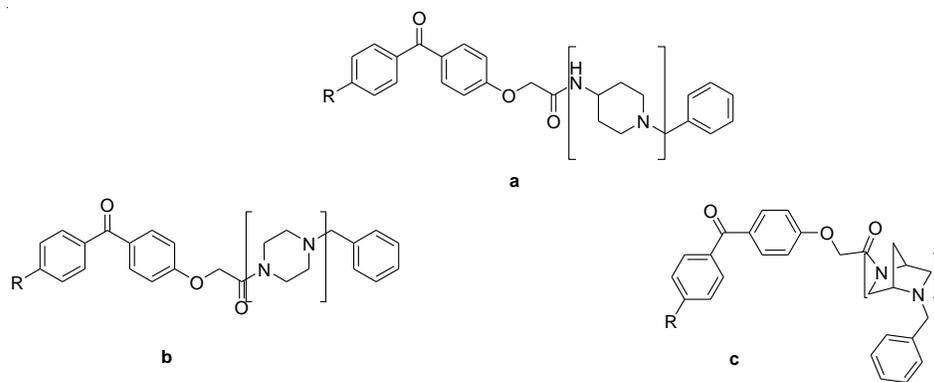


Figura 4. a. AdipoRon, b. Análogo piperazínico de AdipoRon, c. Análogo diazabíclicico de AdipoRon

Objetivo

- Sintetizar compuestos análogos de AdipoRon que incluyan piperazina y (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

Objetivos específicos:

- Sintetizar al menos 1.5 gramos de cada compuesto final para su evaluación biológica.

Análisis retrosintético

En el análisis retrosintético, el grupo funcional clave puede ser la amida. Para sintetizar estas amidas, es posible partir del ácido carboxílico y la correspondiente amina, empleando agentes acoplantes diversos como diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro de tionilo cloruro de pivaloilo, entre otros. El ácido carboxílico, **b**, mediante un intercambio de grupo funcional (IGF), se puede obtener del éster metílico correspondiente, **d**. En seguida, tras la ruptura de **d** en el enlace carbono-oxígeno alfa al carbonilo, se tiene que **d** puede obtenerse a partir de la correspondiente 4-hidroxibenzofenona, **e**, y la reacción de sustitución nucleofílica sobre bromo acetato de metilo. La 4-hidroxibenzofenona podría obtenerse fácilmente mediante un IGF a partir de la 4-metoxibenzofenona, **f**. Por último, el compuesto **f**, podría obtenerse a partir del cloruro de benzoilo correspondiente y anisol (Figura 5).

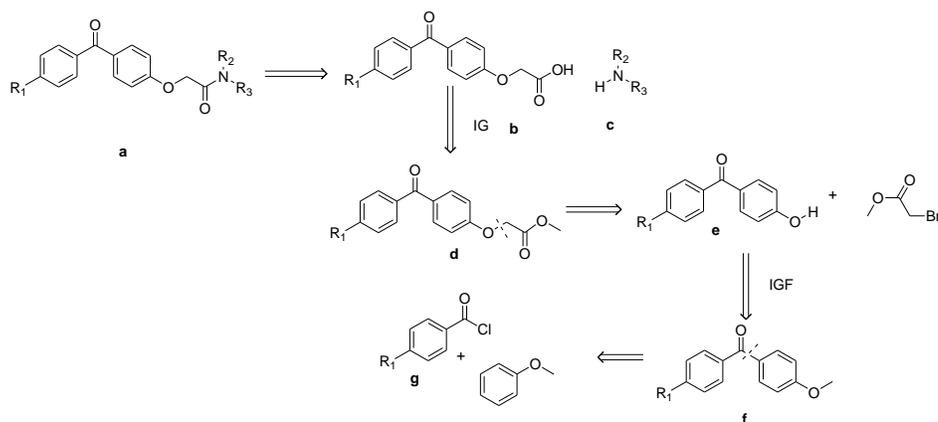


Figura 5. Análisis retrosintético para la obtención de los compuestos

Resultados y discusión

La obtención de las 4-metoxibenzofenonas se logró con buen rendimiento (84.5-99 %) mediante acilación de Friedel-Crafts de anisol con los correspondientes cloruros de benzoilo (Figura 4) siguiendo las metodologías reportadas.¹⁹

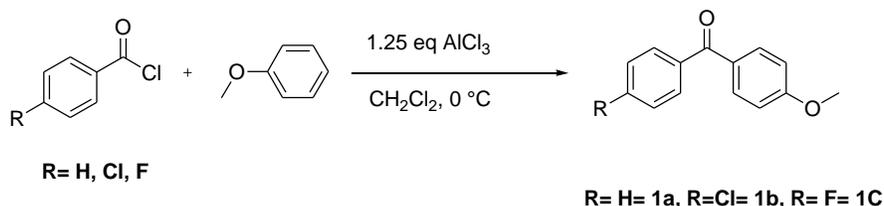


Figura 6. Síntesis de las 4-metoxibenzofenonas.

Las 4-metoxibenzofenonas fueron desmetiladas empleando cloruro de aluminio bajo calentamiento a reflujo de tolueno en atmósfera de nitrógeno con muy buenos rendimientos (93.9-99 %) empleando la metodología reportada (Figura 7).¹⁹

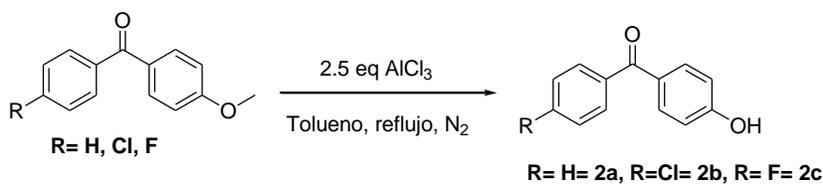


Figura 7. Síntesis de las 4-hidroxibenzofenonas.

La alquilación con bromoacetato de metilo fue realizada reproduciendo las metodologías reportadas, con ligeros cambios en el aislamiento y la purificación.⁶ Para la obtención del compuesto **3a**, se empleó acetona como disolvente, dos equivalentes de bromoacetato de metilo y dos equivalentes de carbonato de potasio. La reacción procedió a temperatura ambiente (t.a), obteniendo el producto alquilado con buen rendimiento (90.2 %). Por otro lado, los compuestos **3b** y **3c** fueron obtenidos siguiendo la metodología reportada por Izerman¹⁹, para lo cual, se calentó **2b** y **2c** por 30 minutos en presencia de DMF a 60 °C, empleando dos equivalentes de carbonato de potasio y dos equivalentes de bromoacetato de metilo, obteniendo así rendimientos buenos (92.2-95 %). A diferencia de lo reportado en la metodología original, el tiempo de reacción fue más corto (Figura 8).

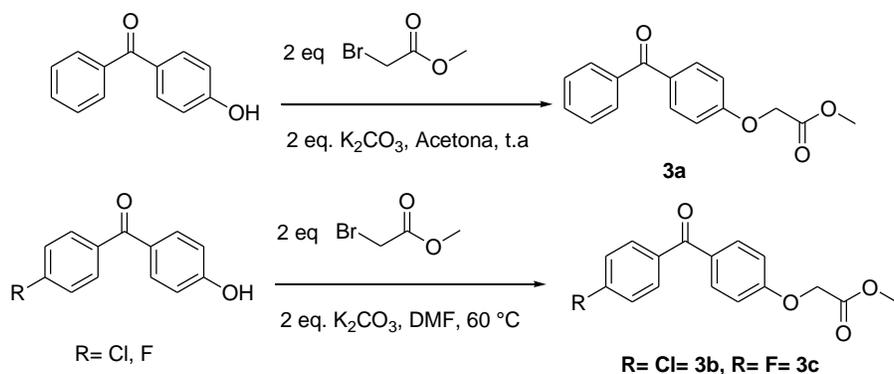


Figura 8. Alquilación de las 4-hidroxibenzofenonas

Para la hidrólisis del éster metílico **3a** se emplearon dos equivalentes de hidróxido de sodio en una mezcla de THF/H₂O (1:1), a temperatura ambiente. Debido a la baja solubilidad en THF de **3b** y **3c**, no pudieron ser hidrolizados por el método anterior, por lo que, con el propósito de favorecer la reacción se empleó como disolvente una mezcla de acetona-agua 1:1, en lugar de THF, manteniendo los dos equivalentes de hidróxido de sodio. Bajo estas condiciones, la reacción de hidrólisis de los ésteres **3b** y **3c** se logró con buenos rendimientos (92.2-95 %) (Figura 9).

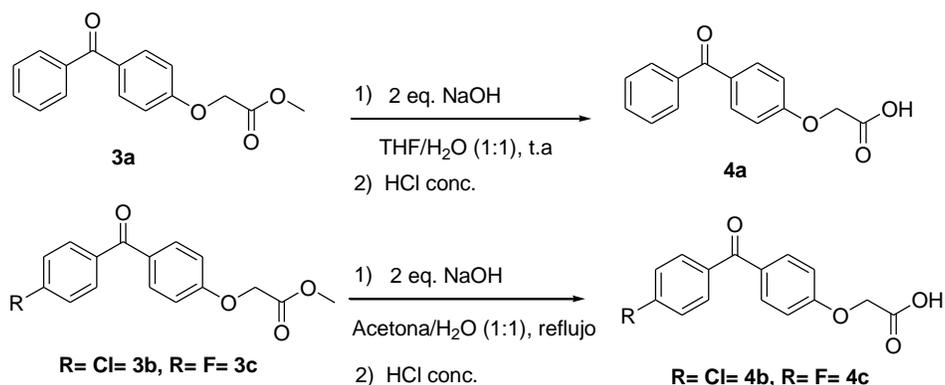


Figura 9. Hidrólisis de los ésteres metílicos 3a-3b.

El paso final fue la síntesis de las amidas, la cual se llevó a cabo mediante el acoplamiento de los ácidos carboxílicos y las aminas correspondientes (1-bencil-4-aminopiperidina, 1-bencilpiperazina o (1*S*,4*S*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano) a través del anhídrido mixto, empleando cloruro de pivaloilo y trietilamina en diclorometano seco. Los mejores resultados de esta reacción se obtuvieron al añadir la amina directamente a la mezcla de reacción. Los rendimientos que se obtuvieron fueron aceptables (43.4-86.9 %). Cabe destacar que el rendimiento de la reacción para obtener AdipoRon fue superior al reportado en la literatura.²⁰

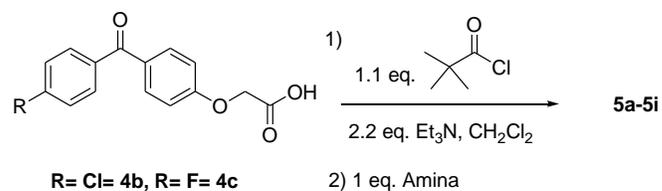


Figura 10. Síntesis de las amidas mediante el acoplamiento de los ácidos carboxílicos con las aminas correspondientes vía anhídrido mixto.

Compuesto	Rendimiento (%)	Estructura
5a	81.6	
5b	86.9	
5c	78.4	
5d	72.4	
5e	66.8	
5f	67.4	

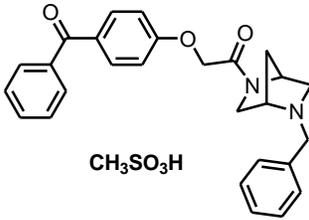
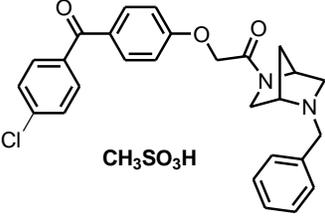
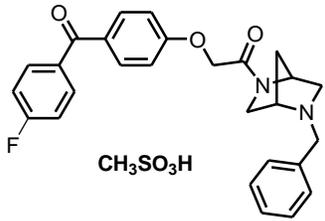
5g	46.8	 <chem>CC1(C)N(CCN1C2=CC=CC=C2)COC(=O)C3=CC=C(C=C3)OC(=O)C4=CC=CC=C4</chem> $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$
5h	43.4	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)OC(=O)C3=CC=CC=C3OC(=O)C4=CC=CC=C4N5C6(C)N(CCN6)C5</chem> $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$
5i	44.4	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)C2=CC=C(C=C2)OC(=O)C3=CC=CC=C3OC(=O)C4=CC=CC=C4N5C6(C)N(CCN6)C5</chem> $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$

Tabla 2. Compuestos finales, **5a-5i**.

Todos los compuestos fueron caracterizados por RMN de carbono e hidrógeno, espectroscopía de IR y análisis de masas de baja resolución por DART⁺ de todos los compuestos finales.

Conclusión

Se logró la obtención de AdipoRon y ocho análogos mediante una ruta sintética que ofrece rendimientos globales aceptables (29.2-76.8 %). Además, fue posible obtener la cantidad necesaria de cada compuesto para su evaluación biológica que se realizará en el laboratorio de la Dra. Vanessa López Guerrero en la Facultad de Nutrición de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Sección experimental

Todos los reactivos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich®. Los puntos de fusión fueron determinados mediante un aparato de puntos de fusión Krüss. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos mediante los equipos Bruker Avance (300 MHz) y Varian VNMRS (400 MHz). Las muestras se disolvieron CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$, usando como referencia interna tetrametilsilano. Los espectros de IR fueron realizados en un espectrómetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two. La espectrometría de masas se obtuvo mediante un espectrómetro de masas JEOL-JMS-T100LC AccuTOF LC. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas recubiertas con gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV254) y se visualizaron con luz UV, vapores de yodo o disolución de KMnO_4 . La purificación por cromatografía en columna de los compuestos se realizó empleando gel de sílice (0.040-0.060 mm, malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GMBH & Co. y se usó AcOEt como fase móvil. El (1*S*,4*S*)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano se preparó de acuerdo con la metodología reportada por Melgar y colaboradores.²¹ La 1-bencilpiperazina se preparó siguiendo el método descrito por Ning²² y colaboradores; el producto se comparó mediante cromatografía en capa fina (fase móvil: CH_2Cl_2 :MeOH;9:1, revelando con vapores de yodo) con una muestra de referencia.

Procedimiento general para la obtención de **1a-1c**

En un matraz de fondo redondo de 250 se colocaron 50 mmol del cloruro de benzoilo adecuado, 62.5 mmol de anisol y 200 ml de diclorometano seco. La mezcla de reacción se enfrió entre 0 y 5 °C y poco a poco se adicionaron 62.5 mmol de AlCl_3 . Una vez finalizada la adición, se agitó por 15 minutos, verificando el término de la reacción por CCF (Hep:AcOEt; 5:1, se visualizó con luz UV). Se vertió la mezcla de reacción sobre 200 ml de hielo y 50 ml de HCl 10 %. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. Los correspondientes productos crudos se recrystalizaron de metanol.

1a. 4-(metoxifenil)fenilmetanona. A partir de 12 g de producto crudo se obtuvieron 8.8 g (83 %), p. de f.: 60.7 °C (reportado²³: 61-62.5 °C). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 – 7.72 (m, 4H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 195.52, 163.22, 163.20, 138.28, 132.53, 131.85, 130.15, 129.70, 128.15, 113.53, 77.32, 77.00, 76.69, 55.47. IR: ν_{max} cm^{-1} 3061.5, 1647.41, 1595.32, 144.82, 1259.38, 1169.02, 1022.09, 842.54, 738.86, 589.87.

1b.(4-clorofenil)(4-metoxifenil)metanona. A partir de 15 g de producto crudo se obtuvieron 12.2 g(98.9 %), p. de f.: 126.3 °C (reportado²⁴: 125-126°C). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H),

7.01 – 6.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 194.23, 163.37, 138.24, 136.55, 132.42, 131.12, 129.78, 129.77, 128.49, 113.66, 77.31, 77.00, 76.68, 55.50. IR: ν_{max} cm^{-1} 3015.9, 1637.7, 1596.84, 1250.51, 1170.56, 1028.33, 853.35758.45, 678.65, 469.20.

1c.(4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metanona. A partir de 12 g de producto crudo se obtuvieron 8.5 g (73.9 %), p. de f.: 95.5 °C (reportado²⁵: 89-91 °C). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (dt, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 4H.): δ 7.20 – 7.08 (m, 2H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 194.23, 166.29, 165.03 ($^1J_{\text{C-F}} = 255$ Hz), 163.24, 134.43 ($^3J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 132.37, 132.29, 132.25 ($^3J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 115.51 ($^2J_{\text{C-F}} = 22.22$ Hz), 113.61, 55.48. IR: ν_{max} cm^{-1} 3020.2, 1638.37, 1594.89, 1257.46, 1148.17, 1027.54, 855.90, 841.60, 681.39, 500.96.

Procedimiento general para la obtención de **2a-2c**.

En un matraz de fondo redondo 100 ml, se colocaron los compuestos **1a-1c**, se adicionaron 2.5 equivalentes de cloruro de aluminio y 5 volúmenes de tolueno seco. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmosfera de N_2 por 2 h, verificando el término de la reacción por CCF (Hep:AcOEt; 5:1, se visualizó con luz UV). Se enfrió y se vertió sobre 10 volúmenes de hielo y 5 volúmenes de HCl 10 %. Se filtró, se lavó con agua hasta la eliminación de ácido, se secó al vacío a 40 °C. El producto crudo, se calentó a reflujo con 10 volúmenes de heptano, se filtró y secó cada uno de los compuestos, obteniéndolos así en su forma pura.

2a. (4-hidroxifenil)(fenil)metanona. A partir de 9 g de producto crudo se obtuvieron 7.7 g de producto (93.9 %), p. de f.: 131.7 °C (reportado²⁶: 132-135 °C). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.73 (m, 4H), 7.57 (dd, $J = 10.6, 4.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 6.72 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 196.42, 160.37, 138.06, 133.02, 132.11, 129.80, 128.23, 115.28. IR: ν_{max} cm^{-1} 3125.28, 1631.49, 1285.06, 694.60, 507.11.

2b. (4-clorofenil)(4-hidroxifenil)metanona. A partir de 11.5 g de producto crudo, se obtuvieron 11.3 g (99 %), p. de f.: 177.1 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 5.88 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 194.54, 159.96, 138.40, 136.35, 132.79, 131.16, 129.82, 128.54, 115.26, 77.30, 77.18, 76.98, 76.66. IR: ν_{max} cm^{-1} 3321.97, 1643.01, 1311.80, 1013.27, 765.60.

2c.(4-fluorofenil)(4-hidroxifenil)metanona. A partir de 8 g de producto crudo se obtuvieron 7.6 g (98 %), p. de f.: 68.6 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 – 7.67 (m, 4H), 7.22 – 7.09 (m, 2), 6.97 – 6.81 (m, 2H), 5.92 (s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 194.37, 165.1 ($^1J_{\text{C-F}} = 255$ Hz), 159.84, 134.23 ($^3J_{\text{C-F}} = 3.03$ Hz) 132.74, 130.03, 115.36 ($^2J_{\text{C-F}} = 22.22$ Hz), 115.21. IR: ν_{max} cm^{-1} 3158.72, 1635.48, 1145.92, 837.89, 580.84.

3a.2-(4-benzoilfenoxi)acetato de metilo. Se disolvió 7.6 g del compuesto **2a** con 150 ml de acetona, se adicionaron 2 equivalentes de K_2CO_3 y 2 equivalentes de bromoacetato de metilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, verificando el término de la reacción por CCF (Hep:AcOEt; 3:1, se visualizó con solución de $KMnO_4$). La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y se lavó con 2 volúmenes de acetona. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se recrystalizó de metanol, obteniendo así 9.3 g de compuesto puro (90.2 %), p. de f.: 101.8 °C. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.75 (dt, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ 195.41, 168.72, 161.12, 137.96, 132.51, 132.04, 131.14, 129.74, 128.20, 114.09, 65.06, 52.42. IR: ν_{max} cm^{-1} 3050, 1750.91, 1638.57, 1593.33, 1205.68, 1080.49, 694.37.

3b y 3c. Se disolvieron los compuestos **2b-2c** con 5 volúmenes de DMF, se agregaron 2 equivalentes de carbonato de potasio y 2 equivalentes de bromoacetato de metilo. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 30 minutos, verificando el término de la reacción por CCF (Hep:AcOEt; 3:1, se visualizó con solución de $KMnO_4$). Se adicionaron 10 volúmenes de agua y se agitó por 5 minutos. Se filtró y se lavó con 10 volúmenes de agua. Una vez secos, el compuesto **3b** fue recrystalizado de metanol y el compuesto **3c** se obtuvo en forma pura.

3b.2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]acetato de metilo. A partir de 11.2 g de **2b** se obtuvieron 13 g de producto (95 %), p. de f.: 184.2 °C. RMN 1H (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.77 – 7.66 (m, 4H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 193.28, 168.77, 161.36, 137.08, 136.27, 132.09, 131.19, 129.73, 128.61, 114.53, 64.66, 51.95. IR: ν_{max} cm^{-1} 2958.1, 1969.10, 1638.20, 1213.82, 1080.84, 857.06, 758.74, 476.35.

3c. 2-[4-(4-fluorobenzoil)fenoxi]acetato de metilo. A partir de 7.5g de **2c** se obtuvieron 9.9 g de producto (92.2 %), p. de f.: 180.2 °C. RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.83 – 7.67 (m, 4H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 193.07, 168.77, 164.39 ($^1J_{C-F} = 249$ Hz), 134.15, 132.18 ($^3J_{C-F} = 9.05$ Hz), 132.00, 130.00, 115.52 ($^2J_{C-F} = 21.75$ Hz), 114.49, 64.68, 51.92. IR: ν_{max} cm^{-1} 2966.9, 1752.12, 1647.89, 1149.33, 1080.51, 766.98, 505.05.

4a.Ácido2-(4-benzoilfenoxi)acético. En un matraz de fondo redondode 250 ml se colocaron 9.1 g (33.6 mmol) del compuesto **3a**, se agregó 5 volúmenes de THF, 5 volúmenes de agua y 2 equivalentes de NaOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, verificando el término de la reacción por CCF (Hept:AcOEt; 3:1, se visualizó con luz UV). Se acidificó hasta pH 1-2 con HCl 10 %. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con agua y se secó a 50 °C por 24h, obteniendo así 8.5 g (99 %), p. de f.:157.4 °C (reportado: 151-153 °C). RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.18 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 – 7.61 (m,

3H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 194.87, 170.20, 161.90, 138.12, 132.53, 130.28, 129.73, 128.91, 114.86, 65.02. IR: ν_{max} cm^{-1} 3050, 2993, 1737.02, 1712.18, 1651.86, 1594.23, 1244.05, 690.57, 614.25.

4b y 4c. En un matraz bola de 250 ml se colocaron los compuestos **3b-3c**, se agregaron 10 partes de acetona, 10 partes de agua y 2 equivalentes de NaOH. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, verificando el término de la reacción por CCF (Hep:AcOEt; 3:1, se visualizó con luz UV). Se acidificó hasta pH 1-2 con HCl concentrado. Se filtró y se lavó con agua. Los productos fueron secados al vacío a 50 °C por 24 h, obteniendo así los productos puros.

4b. Ácido2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]acético. A partir de 12.8 g de **3b** se obtuvieron 11.4 g de producto (95 %), p. de f.: 184.2 °C. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.78 – 7.65 (m, 4H), 7.63 – 7.56 (m, 4H), 7.12 – 7.02 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 3.64 (Intercambio con H_2O). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 193.29, 169.67, 161.59, 137.04, 136.34, 132.07, 131.16, 129.54, 128.59, 114.49, 64.63. IR: ν_{max} cm^{-1} 2912.37, 1735.94, 1647.42, 1595.86, 1242.46, 764.68, 476.47.

4c. Ácido2-[4-(4-fluorobenzoil)fenoxi]acético. A partir de 9.8 g de **3b** se obtuvieron 8.6 g de producto (92.25 %), p. de f.: 180.2 °C. RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.84 – 7.67 (m, 4H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.71 (Intercambio con H_2O). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 193.08, 169.69, 164.36 ($^1\text{J}_{\text{C-F}} = 249$ Hz), 161.45, 134.19, 132.16 ($^3\text{J}_{\text{C-F}} = 9.00$ Hz), 129.78, 115.50 ($^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21.75$ Hz), 114.43, 64.62. IR: ν_{max} cm^{-1} 3063.2, 2914.3, 1734.8, 1654.61, 1244.85, 765.89, 590.70, 496.40.

Procedimiento general para la obtención de **5a-i**

Se pesaron 10 mmol del ácido carboxílico (**4a-4c**), se adicionaron 100 ml de diclorometano y 2.2 equivalentes de Et_3N . La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se adicionó 1.1 equivalentes de cloruro de pivaloilo. Se agitó magnéticamente por 10-15 minutos, verificando por CCF (Hep:AcOEt; 3:1) la formación del anhídrido mixto matando la reacción en metanol. Posteriormente, se agregó 1 equivalente de 1-bencil-4-aminopiperidina (**5a-5c**), 1-bencilpiperazina (**5d-5f**) o (1S,4S)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (**5g-5i**) y se agitó magnéticamente la mezcla de reacción por 30 minutos, verificando el término de la reacción por CCF (Hep:AcOEt; 3:1, se visualizó con luz UV). La mezcla de reacción se lavó con 10 volúmenes de agua. La fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. Los productos crudos **5d-5f** fueron recristalizados de acetato de etilo y el resto de los productos fueron purificados por cromatografía en columna.

5a. AdipoRon. 4.5 g de producto crudo, se purificaron por cromatografía en columna (fase móvil: AcOEt, 10 partes de gel de sílice Flash), obteniendo así 3.5 g

(81.6 %), p. de f.: 100.3 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 21.1, 10.6 Hz, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 195.30, 166.59, 160.36, 137.97, 137.82, 132.64, 132.17, 131.51, 129.74, 129.09, 128.26, 128.24, 127.14, 114.22, 67.24, 62.89, 52.06, 46.23, 31.97. IR: ν_{\max} cm⁻¹ 3312.99, 2931.66, 2800.5, 1649.90, 1601.32, 1258.81, 1147.69, 733.00, 696.16, 507.28. EM (DART⁺, [M+H]⁺) = m/z 429.

5b. 4.8 de producto crudo, se purificaron por cromatografía en columna (Fase móvil: AcOEt, 10 partes de gel de sílice Flash), obteniendo así 4 g de producto (86.9%), p. de f.: 104.5 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.05 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 21.5, 10.6 Hz, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 194.06, 166.77, 160.49, 138.58, 136.08, 132.51, 131.16, 129.89, 128.84, 128.60, 128.20, 114.36, 67.03, 62.16, 51.73, 45.52, 30.80. IR: ν_{\max} cm⁻¹ 3317, 2936.2, 1640.58, 1601.54, 1256.31, 1089.49926.35, 459.77, 697.24. 473.28. EM (DART⁺, [M+H]⁺) = m/z 463, 465.

5c. 4.5 g de producto crudo se purificaron por cromatografía en columna (Fase móvil: AcOEt, 10 partes de gel de sílice Flash), obteniendo así 3.5 g de producto (78.4 %), p. de f.: 130.4 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 – 7.72 (m, 4H), 7.35 – 7.23 (m, 5H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 2H), 3.53 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 193.82, , 166.63, 165.19 (¹J_{C-F}= 255.53 Hz), 160.42, 137.29, 134.04, 134.01, 132.47, 132.32 (³J_{C-F}= 9.09 Hz), 131.45, 129.50, 129.30, 128.33, 128.28, 127.49, 127.32, 115.43 (²J_{C-F}= 22.22 Hz), 114.34, 67.29, 62.67, 51.87, 46.15, 31.72. IR: ν_{\max} cm⁻¹ 3298.97, 2942.25, 2800.5, 1649.05, 1600.77, 1258.84, 766.73, 698.85, 589.00. EM (DART⁺, [M+H]⁺) = m/z 447.

5d. 4.5 g de producto crudo se recrystalizaron de AcOEt, obteniendo así 3 g de producto (72.4 %), p. de f.: 121.8 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 27.0, 8.6 Hz, 5H), 6.99 (dd, J = 8.3, 3.5 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.82 – 3.50 (m, 6H), 2.55 (s, 4H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 195.43, 165.60, 161.31, 137.98, 132.55, 132.03, 130.99, 129.75, 129.11, 128.37, 128.20, 127.41, 114.18, 67.37, 62.71, 52.97, 52.54, 45.19, 42.05. IR: ν_{\max} cm⁻¹ 3028.2, 2914.3, 1652.72, 1594.89, 1244.90. 694.73, 602.10, 493.72. EM (DART⁺, [M+H]⁺) = m/z 415.

5e. 4.3 g de producto crudo se recrystalizaron de AcOEt, obteniendo así 3 g de producto (66.8 %), p. de f.: 135.3 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.00 (s, 2H),

4.77 (s, 2H), 3.81 – 3.58 (m, 6H), 2.59 (s, 4H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 194.14, 165.60, 161.34, 138.48, 136.19, 132.45, 131.18, 130.74, 129.59, 128.61, 128.56, 128.08, 114.28, 67.33, 62.35, 52.63, 52.19, 44.79, 41.35. IR: ν_{max} cm^{-1} 3392.43, 2936.2, 2800.5, 1644.86, 1596.40, 1242.75, 928.97, 762.85, 695.85, 476.06. EM (DART $^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) = m/z 449, 451.

5f. 4.9 g de producto crudo se recrystalizaron de AcOEt, obteniendo así 2.9 g de producto (67.4 %), p. de f.: 103.5 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 – 7.72 (m, 4H), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.46 (d, J = 4.4 Hz, 4H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 193.96, 165.59, 165.12 ($^1\text{J}_{\text{C-F}}$ = 255.53 Hz), 161.38, 134.18 ($^3\text{J}_{\text{C-F}}$ = 3.03 Hz), 132.38, 132.27, 130.91, 129.12, 128.38, 127.43, 115.35 ($^2\text{J}_{\text{C-F}}$ = 22.22 Hz), 114.29, 67.40, 62.72, 52.98, 52.55, 45.20, 42.07. IR: ν_{max} cm^{-1} 2940.6, 2774.2, 1664.12, 1596.28, 1216.36, 1149.03, 766.61, 701.70, 587.36, 498.97. EM (DART $^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) = m/z 433.

5g. 4.5 g de producto crudo, se purificaron por cromatografía en columna (fase móvil: AcOEt, 10 partes de gel de sílice Flash), obteniendo así 2g (46.8 %). Se disolvió en 10 ml de diclorometano, agregó un equivalente de ácido metanosulfónico y se evaporó hasta sequedad para formar la sal. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11.14 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 16.2, 8.6 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.83 (dd, J = 21.3, 11.9 Hz, 3H), 4.40 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.34 – 4.15 (m, 2H), 3.96 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.63 – 3.53 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (t, J = 14.6 Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 195.50, 195.32, 167.13, 165.55, 161.15, 160.67, 137.86, 137.68, 132.73, 132.54, 132.27, 132.10, 131.47, 131.00, 130.50, 130.18, 129.96, 129.73, 129.57, 129.52, 129.48, 128.30, 128.22, 114.20, 114.10, 67.89, 67.34, 63.57, 61.46, 60.59, 60.35, 56.77, 55.03, 39.40, 33.10. IR: ν_{max} cm^{-1} 3460.6, 3009.7, 2970, 1648.30, 1596.39, 1445.10, 1146.94, 1036.98, 699.38, 522.72. EM (DART $^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) = m/z 427.

5h. 4.9 g de producto crudo se purificaron por cromatografía en columna (fase móvil: AcOEt, 10 partes de gel de sílice Flash), obteniendo así 2 g de producto (43.4 %). Se disolvió en 10 ml de diclorometano, agregó un equivalente de ácido metanosulfónico y se evaporó hasta sequedad para formar la sal. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.98 (s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (dt, J = 19.0, 6.8 Hz, 3H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.32 (m, 5H), 7.09 – 6.89 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.98 – 4.75 (m, 3H), 4.45 – 4.23 (m, 3H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.10 (ddd, J = 39.6, 25.5, 11.0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 194.23, 167.28, 161.40, 138.44, 136.17, 132.68, 132.60, 132.37, 131.25, 131.17, 130.73, 130.66, 130.53, 130.32, 130.16, 130.10, 130.01, 129.63, 129.55, 129.04, 128.97, 128.66, 128.62, 128.57, 128.53, 114.42, 114.37, 114.27, 114.20, 67.08, 63.87, 61.45, 60.57, 59.33, 59.22, 56.69, 55.04, 49.57, 45.28, 39.40, 37.15, 32.82. IR: ν_{max} cm^{-1} 2966.9, 1648.46, 1596.20, 1457.59, 1230.39, 1149.38, 1036.41, 926.39, 851.95, 762.62, 551.28. EM (DART $^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) = m/z 461, 463.

5i. 4.9 g de producto crudo se purificaron por cromatografía en columna (fase móvil: AcOEt, 10 partes de gel de sílice Flash), obteniendo así 1.96 g de producto (44.4 %). Se disolvió en 10 ml de diclorometano, agregó un equivalente de ácido metanosulfónico y se evaporó hasta sequedad para formar la sal. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.89 (s, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 4H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 5.00 – 4.72 (m, 3H), 4.54 – 4.15 (m, 4H), 3.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.21 – 1.96 (m, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): 194.06, 167.35, 166.37, 164.76 ($^1\text{J}_{\text{C-F}}=255.53$ Hz), 161.24, 160.49, 134.05 ($^3\text{J}_{\text{C-F}}= 3.03$ Hz), 133.79, 132.65, 132.58, 132.37, 132.32, 132.29, 131.54, 131.00, 130.79, 130.71, 130.64, 130.36, 130.23, 130.19, 130.06, 130.00, 129.93, 129.72, 129.57, 129.25, 128.98, 128.87, 115.62, 115.40, 115.43 ($^2\text{J}_{\text{C-F}}= 22.22$ Hz), 114.30, 114.19, 114.12, 77.33, 77.21, 77.01, 76.69, 67.96, 67.36, 67.12, 63.98, 63.63, 62.45, 61.47, 61.14, 60.53, 59.62, 59.38, 59.26, 56.72, 56.40, 55.01, 54.65, 49.63, 45.30, 39.38, 38.35, 37.15, 35.25, 34.77, 32.80. IR: ν_{max} cm^{-1} 3010.35, 1649.54, 1598.04, 1457.32, 1223.69, 1147.55, 1036.74, 928.00, 766.95, 511.11. EM (DART $^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) = m/z 445.

Referencias

1. Alberti, K. G. M. M.; Zimmet, P. Z. *Diabet. Med.***1998**, 15 (7), 539–553.
2. Bellamy, L.; Casas, J.-P.; Hingorani, A. D.; Williams, D. *Lancet***2009**, 373 (9677), 1773–1779.
3. Risk, N. C. D.; Collaboration, F. *Lancet***2008**, 387 (10027), 1513–1530.
4. *IDF Diabetes Atlas*, Sixth.; Guariguata, L., Nolan, T., Beagley, J., Linnenkamp, U., Olivier, J., Eds.; International Diabetes Federation, 2013.
5. White, J. R. *Diabetes Spectr.***2014**, 27 (2), 82–86.
6. Okada-Iwabu, M.; Toshimasa, Y.; Iwabu, M.; Honma, T.; Hamagami, K.; Matsuda, K.; Tanabe, H.; Kimura-Someya, T. *Nature***2013**, 503, 493–499.
7. Okada-Iwabu, M.; Iwabu, M.; Ueki, K.; Yamauchi, T.; Kadowaki, T. *Diabetes Metab. J.***2015**, 39 (5), 363–372.
8. Esfahani, M.; Shabab, N.; Saidijam, M. *Iran. J. Basic Med. Sci.***2017**, 20 (2), 107–109.
9. Malih, S.; Najafi, R. *Tumor Biol.***2015**, 36, 6673–6675.
10. Sun, H.; Scott, D. O. *ACS Med. Chem. Lett.***2011**, 2 (8), 638–641.
11. Vilums, M.; Zweemer, A. J. M.; Dekkers, S.; Askar, Y.; De Vries, H.; Saunders, J.; Stamos, D.; Brussee, J.; Heitman, L. H.; Ijzerman, A. P. *Bioorganic Med. Chem. Lett.***2014**, 24 (23), 5377–5380.
12. Roman, G.; Crandall, I. E.; Szarek, W. A. *ChemMedChem***2013**, 8 (11), 1795–1804.
13. Shaquiquzzaman, M.; Verma, G.; Marella, A.; Akhter, M.; Akhtar, W.; Khan, M. F. araz; Tasneem, S.; Alam, M. M. umtaz. *Eur. J. Med. Chem.***2015**, 102, 487–529.
14. Sturm, P. A.; Henry, D. W.; Thompson, P. E.; Zeigler, J. B.; McCall, J. W. J. *Med. Chem.***1974**, 17 (5), 481–487.
15. Braish, T. F. *Org. Process Res. Dev.***2009**, 13, 336–340.

16. López-Ortiz, M.; Monsalvo, I.; Demare, P.; Paredes, C.; Mascher, D.; Hernández, C.; Hernández, M.; Regla, I. *Chem. Biol. Drug Des.***2014**, 83 (6), 710–720.
17. Laskar, S.; Sánchez-Sánchez, L.; López-Ortiz, M.; López-Muñoz, H.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez, A. T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.***2017**, 32 (1), 1129–1135.
18. Laskar, S.; Sánchez-Sánchez, L.; Flores, S. M.; López-Muñoz, H.; Escobar-Sánchez, M. L.; López-Ortiz, M.; Hernández-Rodríguez, M.; Regla, I. *Eur. J. Med. Chem.***2018**, 146, 621–635.
19. Yu, Z.; Van Veldhoven, J. P. D.; 't Hart, I. M. E.; Kopf, A. H.; Heitman, L. H. *Eur. J. Med. Chem.***2015**, 106, 50–59.
20. Dib, J.; Schlörer, N.; Schänzer, W.; Thevis, M. *J. Mass Spectrom.***2015**, 50 (2), 407–417.
21. Melgar-Fernández, R.; González-Olvera, R.; Olivares-Romero, J. L.; González-López, V.; Romero-Ponce, L.; Ramírez-Zárate, M. D. R.; Demare, P.; Regla, I.; Juaristi, E. *European J. Org. Chem.***2008**, Núm. 4, 655–672.
22. Si, W.; Zhang, T.; Zhang, L.; Mei, X.; Dong, M.; Zhang, K.; Ning, J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.***2016**, 26 (9), 2380–2382.
23. (23) Chodroff, S.; Klein, H. C. *J. Am. Chem. Soc.***1948**, 70 (4), 1647–1648.
24. Carson, J. R.; Davis, N. M. *J. Org. Chem.***1981**, 46, 839–843.
25. Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron.* **2007**, 63 (52), 12917–12926.
26. Jeon, H.-K.; Sarma, S. N.; Kim, Y.-J.; Ryu, J.-C. *Toxicology***2008**, 248 (2–3), 89–95.