



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Derivados de Indol-3-sustituidos con Fragmentos Tiocianato y
Selenocianato: Síntesis, Caracterización y Potencial Antifúngico

TESIS

Para obtener el título de:
Licenciado en Química

Presenta:
Miguel Sánchez de Angel

Directores de Tesis:

Dra. Penélope Merino Montiel

Dra. Mónica Martínez Montiel

Puebla, Puebla

Diciembre 2024

Contenido

Abreviaturas.....	4
1. RESUMEN.....	7
2. RELACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS PREPARADOS	8
2.1. Tio(Seleno)cianatos derivados de los butanoatos de bromo 2a-d.....	8
2.2. Tio(Seleno)cianatos derivados de los propanoatos de bromo 2e-h.....	8
3. INTRODUCCIÓN.....	9
3.1. Indol.....	9
3.2. El papel del indol en la salud	11
3.3. Infecciones por hongos.....	12
3.4. <i>Candida albicans</i>	13
3.5. El Azufre (S) y derivados como alternativa en el tratamiento de infecciones por hongos.	21
3.6. El Selenio (Se) y derivados como alternativa en el tratamiento de infecciones por hongos.	23
4. FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS	25
5. ANTECEDENTES	27
5.1. Indoles-análogos.....	27
5.2. Derivados conteniendo azufre.....	32
5.3. Derivados conteniendo selenio.....	34
OBJETIVO GENERAL	36
OBJETIVOS PARTICULARES	36
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	37
6.1. Síntesis de tiocianatos y selenocianatos derivados del ácido indol-3-butírico y propiónico	37
7. ENSAYOS BIOLÓGICOS	54
7.1. Predicción de las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de Tiocianato y Selenocianato.....	54
8. ENSAYO DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR-DOCKING	69
8.1. Influencia del grupo éster en el acoplamiento molecular	78
8.2. Interacciones de los grupos Tiocianato y Selenocianato en el acoplamiento molecular.	80
8.3. Efecto en la ΔG obtenida con los compuestos tiocianato y selenocianato.....	81
8.4. Relación de la ΔG y la longitud de la cadena	86

9. CONCLUSIONES	88
10. PARTE EXPERIMENTAL	90
10.2. Materias primas	91
10.2.1. Método general para la preparación de los butanoatos y propanoatos de bromo	91
10.2.2. Método general para la preparación de los tiocianatos 2a-h.	96
10.2.3. Método general para la preparación de los Selenocianatos 3a-h.	100

Abreviaturas

°C	Grados Celsius
µm	micrómetros
4-Cl-IAA	Ácido 4-cloroindol-3-acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ADME	Administración/absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALS3	Proteína 3 de secuencia similar a la aglutinina
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATP	Adenosín trifosfato
BBB	Barrera hematoencefálica
BITC	Isotiocianato de bencilo
BTC	Tiocianato de bencilo
CVV	Candidiasis Vulvovaginal
Cyp450	Citocromo P450
CYR1	Adenil ciclasa
D	Doblete
ECE1	Gen de la extensión de la proteína de elongación celular
EFG1	Factor de transcripción
ELF	Líquido del revestimiento epitelial
ERG1	Codificante de la proteína Escuelano epoxidasa
ERG11	Gen promotor de la proteína Lanesterol-14-α-desmetilasa
FLC	Fluconazol
FUR1	Codificante de Uracilo fosforribosiltransferasa
g	Gramos
GI	Gastrointestinal
GNAT	N-acetiltransferasa
HDAC	Histonas desacetiladas
Her2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

HWP1	Proteína de la pared hifal 1
IAA	Ácido indolacético
IBA	Ácido indol-3-butírico
IFP	Infecciones fúngicas profundas
IFS	Infecciones fúngicas superficiales
IFSb	Infecciones fúngicas subcutáneas
INPt	Inhibidor no peptídico
IPA	Ácido indol-3-propiónico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LogP	Coefficiente de Partición octanol-agua
<i>m</i>	Multiplete
mL	Mililitros
mM	Milimoles
ng	Nanogramos
NH ₄ SCN	Tiocianato de amonio
NLF	Líquido del revestimiento nasal
NMT	N-miristoiltransferasa
<i>o</i>	orto
<i>p</i>	Para
PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa
P-gp	Glicoproteína P
PM	Peso molecular
ppm	Partes por millón
RAS1	Proteína GTPasa (guanosina trifosfatasa)
RL	Enlaces rotables
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RSeCN	Selenocianatos orgánicos
<i>s</i>	Singulete
SAHA	Ácidos Hidroxámicos Suberoilánilida
SAR	Relaciones de Estructura-Actividad
SeNP	Nanopartículas de Selenio
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SN2	Sustitución nucleofílica bimolecular

t	Triplete
TGI	Tracto gastrointestinal
TP53	Gen supresor de tumores
TPSA	Área superficial polar topológica
UFC	Unidades formadoras de colonias
VDW	van Der Waals
VIH	Virus de la inmunodeficiencia Humana

1. RESUMEN

La presente Tesis de Licenciatura se desarrolló en el laboratorio de Síntesis y Modificación de Productos Naturales de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

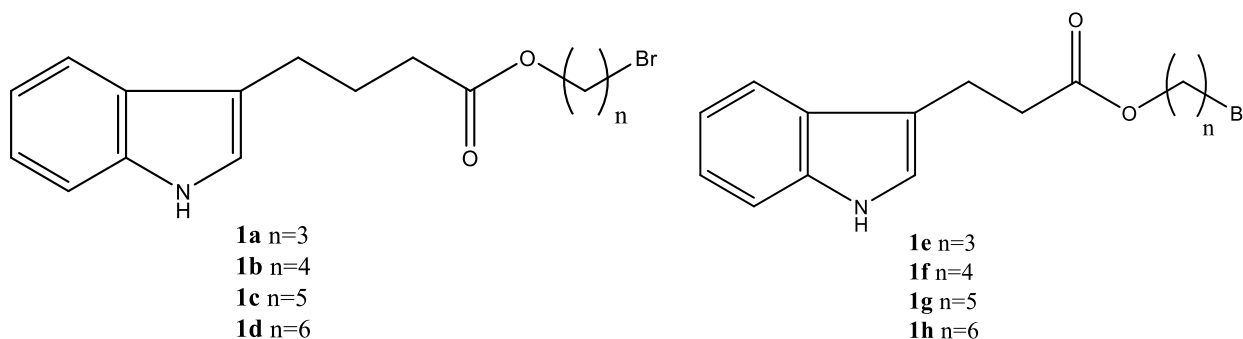
En esta tesis se llevó a cabo la síntesis, caracterización y evaluación biológica de compuestos tiocianato (**2a-h**) y selenocianato (**3a-h**) con potencial actividad antifúngica y antineoplásica. Los compuestos fueron diseñados para evaluar su inhibición sobre la enzima *N*-miristoiltransferasa (NMT), utilizando herramientas *in silico* como PASS Online, SwissADME y acoplamiento molecular (MOE). La caracterización estructural confirmó la presencia de los grupos funcionales clave mediante técnicas espectroscópicas.

Las predicciones farmacocinéticas mostraron que los selenocianatos tienen mejor permeabilidad en la barrera hematoencefálica (BBB), lo que sugiere su potencial en aplicaciones neurológicas, mientras que los tiocianatos destacaron por su acción protectora en membranas mucosas. Los análisis de interacción metabólica revelaron que los tiocianatos inhiben isoformas importantes del citocromo P450, mientras que los selenocianatos, especialmente el compuesto **3e**, mostraron menor inhibición, lo cual favorece su perfil farmacológico.

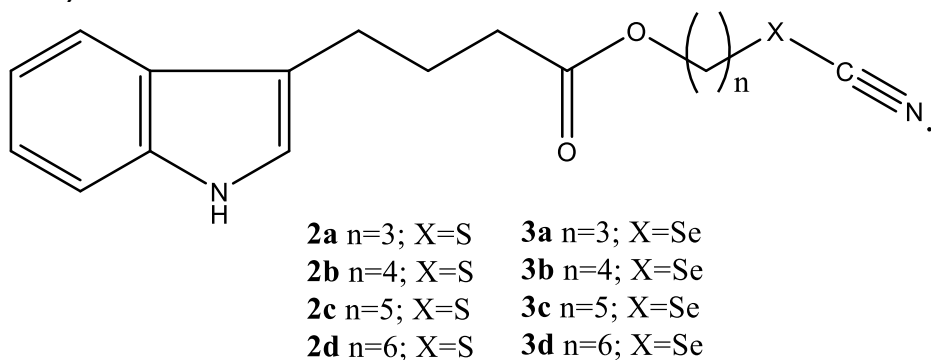
El *docking* molecular evidenció que la interacción areno-areno con el residuo Tyr225 es esencial para la estabilización de los compuestos en el sitio activo de la NMT. Los compuestos selenocianato demostraron una mayor afinidad de unión debido a la polarizabilidad del selenio, siendo el compuesto **3d** el más prometedor con una ΔG negativa significativa. Los resultados sugieren que estos compuestos podrían tener aplicaciones como agentes anticancerígenos, antifúngicos y neuroprotectores, abriendo nuevas posibilidades para su optimización y desarrollo como fármacos.

2. RELACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS PREPARADOS

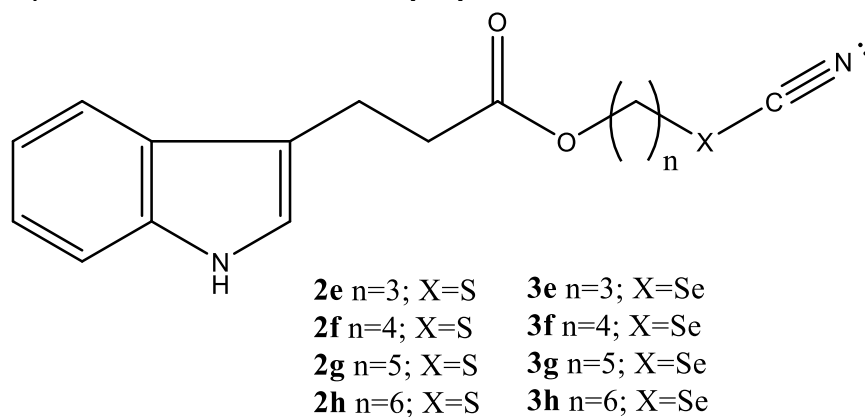
Butanoatos de bromo **1a-d** derivados del ácido indol-3-butírico y propanoatos de bromo **1e-h** derivados del ácido indol-3-propiónico.



2.1. Tio(Seleno)cianatos derivados de los butanoatos de bromo **2a-d**.



2.2. Tio(Seleno)cianatos derivados de los propanoatos de bromo **2e-h**.



3. INTRODUCCIÓN

3.1. Indol

La formación del indol, uno de los sistemas de anillos heterocíclicos más importantes, se logra al fusionar un anillo de benceno con las posiciones 2 y 3 de un anillo de pirrol. El indol es un anillo heterocíclico benzofusionado ampliamente presente en la naturaleza, encontrado en numerosos productos naturales bioactivos y compuestos farmacéuticos. En los últimos años, ha habido un interés creciente en desarrollar nuevos métodos para la funcionalización selectiva de sitios específicos dentro del núcleo del indol.¹ (**Figura 3.1.1.**)

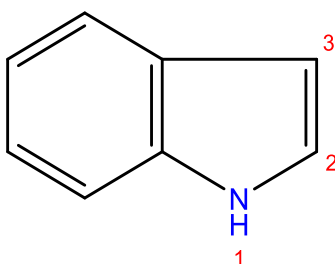


Figura 3.1.1. Estructura del indol.

Entre las amplias funciones que desempeña este heterociclo, se encuentra su participación en las plantas como una hormona vegetal conocida como auxina. Las auxinas son hormonas vegetales que desempeñan un papel central en el control del crecimiento y desarrollo de las plantas en diferentes condiciones ambientales. Incluso a bajas concentraciones, estas pueden regular la expresión génica a través de factores de transcripción específicos y proteínas que se modulan a las respuestas ambientales en la cascada de señalización.² Estructuralmente, poseen una sustitución del protón en la posición 3 del indol por un grupo alquilo cuya cadena termina en un ácido carboxílico. A continuación, se muestran las auxinas más comunes. (**Figura 3.1.2.**)

1. Davies, H. M., & Spangler, J. E. (2013). Reactions of Indoles with Metal-Bound Carbenoids. En *Advances in heterocyclic chemistry* (pp. 43-72). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-408100-0.00002-1>

2. Gomes, G. L. B., & Scortecci, K. C. (2021). Auxin and its role in plant development: structure, signalling, regulation and response mechanisms. *Plant Biology*, 23(6), 894-904. <https://doi.org/10.1111/plb.13303>

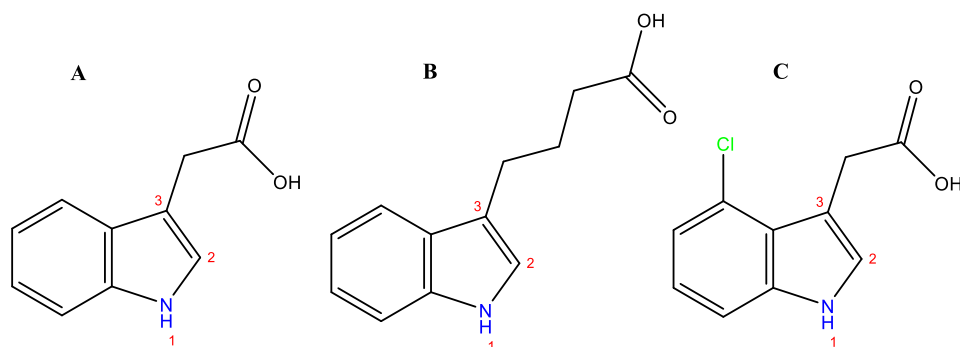


Figura 3.1.2. Estructura de las auxinas. **A)** -Ácido indolacético (IAA), **B)** -Ácido indol-3-butírico (IBA) y **C)** -Ácido 4-cloroindol-3-acético (4-CL-IAA).

En la **Figura 3.1.2.** se muestran las estructuras del ácido indolacético (IAA) **A**, el ácido indol-3-butírico (IBA) **B** y el ácido 4-cloroindol-3-acético (4-Cl-IAA) **C**. La auxina IAA es un regulador del crecimiento vegetal que afecta la división y proliferación celular.³ La auxina IBA afecta el enraizamiento, la epinastia de las hojas, división celular, flexión del tallo y es un precursor de la auxina que se convierte en IAA en un proceso de β -oxidación peroxisomal.^{4,5} La auxina 4-Cl-IAA es más activa en algunos bioensayos que la auxina IAA, sin embargo, la evidencia aún es limitada para comprender su papel como hormona vegetal.⁶

Además, las auxinas desempeñan un papel fundamental en la tolerancia de las plantas al estrés abiótico, al reducir los efectos tóxicos de metales pesados como el plomo (Pb) y el zinc (Zn) y al facilitar la adaptación a cambios de temperatura, lo que promueve el crecimiento vegetal.⁷ Asimismo, contribuyen a la respuesta frente al estrés biótico, al intervenir en la interacción con plagas y enfermedades, aunque su acción puede estar asociada con un fenotipo susceptible a ciertos patógenos que infectan a la planta.⁸

3. Tampakaki, A., Hatziloukas, E., Panopoulos, N. (2009). Plant pathogens, bacterial. En *Elsevier eBooks* (pp. 655-677). <https://doi.org/10.1016/b978-012373944-5.00346-1>

4. Strader, L. C., Bartel, B. (2011). Transport and Metabolism of the Endogenous Auxin Precursor Indole-3-Butyric Acid. *Molecular Plant*, 4(3), 477-486. <https://doi.org/10.1093/mp/ssr006>

5. Damodaran, S., Strader, L. C. (2019). Indole 3-Butyric Acid Metabolism and Transport in *Arabidopsis thaliana*. *Frontiers In Plant Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00851>

6. Tivendale, N. D., Davidson, S. E., Davies, N. W., Smith, J. A., Dalmais, M., Bendahmane, A. I., Quittenden, L. J., Sutton, L., Bala, R. K., Signor, C. L., Thompson, R., Horne, J., Reid, J. B., Ross, J. J. (2012). Biosynthesis of the Halogenated Auxin, 4-Chloroindole-3-Acetic Acid. *Plant Physiology*, 159(3), 1055-1063. <https://doi.org/10.1104/pp.112.198457>

7. Fässler, E., Evangelou, M. W., Robinson, B. H., Schulin, R. (2010). Effects of indole-3-acetic acid (IAA) on sunflower growth and heavy metal uptake in combination with ethylene diamine disuccinic acid (EDDS). *Chemosphere*, 80(8), 901-907. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.04.077>

8. Horgan, F. G., Quiring, D. T., Lagnaoui, A., Pelletier, Y. (2008). Effects of altitude of origin on trichome-mediated anti-herbivore resistance in wild Andean potatoes. *Flora*, 204(1), 49-62. <https://doi.org/10.1016/j.flora.2008.01.008>

3.2. El papel del indol en la salud

La investigación del indol también se ha centrado en el ámbito de la salud debido a sus diversas propiedades farmacológicas. Un ejemplo destacado es el ácido indol-3-propiónico (IPA), representado en la Figura 3.2.1, el cual ha demostrado en bioensayos su participación en la regulación de funciones clave del sistema inmunológico,⁹ nervioso, gastrointestinal y cardiovascular.¹⁰ Además, el IPA actúa como ligando del receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), presente en las células epiteliales del colon, cuya activación está asociada con efectos antiinflamatorios y anticancerígenos.¹¹

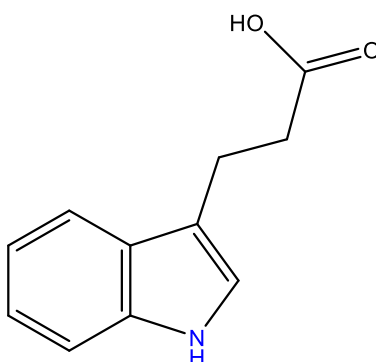


Figura 3.2.1. Estructura química del ácido indol-3-propiónico (IPA).

En los últimos años, la creciente incidencia de infecciones fúngicas, impulsada por la resistencia emergente a múltiples fármacos, ha generado la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas a través de diversos mecanismos de acción.¹² En este contexto, compuestos como la estreptoclorina y la pimprina, que contienen el andamio estructural del indol, han mostrado una notable actividad antifúngica. Estos compuestos han demostrado eficacia contra patógenos como *Pythium*

9. Garcez, M. L., Tan, V. X., Heng, B., Guillemin, G. J. (2020). Sodium Butyrate and Indole-3-propionic Acid Prevent the Increase of Cytokines and Kynurenine Levels in LPS-induced Human Primary Astrocytes. *International Journal Of Tryptophan Research*, 13, 117864692097840. <https://doi.org/10.1177/1178646920978404>

10. Konopelski, P., Mogilnicka, I. (2022). Biological Effects of Indole-3-Propionic Acid, a Gut Microbiota-Derived Metabolite, and Its Precursor Tryptophan in Mammals' Health and Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(3), 1222. <https://doi.org/10.3390/ijms23031222>

11. Sivaprakasam, S., Bhutia, Y., Ramachandran, S., & Ganapathy, V. (2017). Cell-Surface and Nuclear Receptors in the Colon as Targets for Bacterial Metabolites and Its Relevance to Colon Health. *Nutrients*, 9(8), 856. <https://doi.org/10.3390/nu9080856>

12. Moradi S, Azerang P, Khalaj V, Sardari S. (2013). Antifungal Indole and Pyrrolidine-2,4-Dione Derivative Peptidomimetic Lead Design Based on In Silico Study of Bioactive Peptide Families. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 5(1), 42 <https://doi.org/10.1134/s0040363612080103>

dissimile, *Botrytis cinerea*, *Zymoseptoria tritici*, *Pyricularia oryzae*, *Fusarium culmorum* y *Rhizoctonia solani*, destacándose como prometedoras opciones para el control de estas infecciones.¹³

3.3. Infecciones por hongos

Los hongos son organismos eucariontes que constituyen un complejo fascinante de organismos. Se calculan alrededor de 200 000 especies y viven en los medios más variados. Solo alrededor de 400 son necesariamente patógenos para mamíferos, y unos pocos cientos son oportunistas.¹⁴ Estos últimos suelen encontrarse como miembros del microbiota humano residente o como saprófitos en el ambiente. Con la alteración de las defensas del huésped, llegan a causar infecciones que varían desde afección en la piel/mucosas hasta enfermedades sistémicas que ponen en peligro la vida.

¹⁵ Cuando el parásito ocasiona una enfermedad declarada en cualquier individuo expuesto, se llama patógeno.

Las infecciones por hongos pueden ocurrir en la superficie de la piel, uñas o las membranas mucosas, debajo de la piel o dentro de otros órganos del cuerpo como el cerebro, los pulmones el cerebro o corazón.¹⁶ Dependiendo de la zona infectada, la infección se clasificará de la siguiente forma:

- **Infecciones fúngicas superficiales (IFS):** Afectan las uñas, la piel y las membranas mucosas (como la boca, garganta o vagina). Algunos ejemplos de IFS son la tiña,¹⁷ onicomicosis¹⁸ y candidiasis.¹⁹

13. -Zhang, M., Mulholland, N., Beattie, D., Irwin, D., Gu, Y., Chen, Q., Yang, G., & Clough, J. (2013). Synthesis and antifungal activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl)-indoles and 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl)methyl-indoles. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 63, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.038>

14. -Arenas Guzmán, R. (2014). *Micología médica ilustrada* (5.ª ed.). McGraw-Hill Interamericana Editores

15. Alspaugh, J. A., Steinbrink, J. N. (2022). Hongos oportunistas: Candida, Aspergillus, zigomicetos y Pneumocystis en K. J. Ryan (Ed.), *Microbiología Médica*, (8ª ed.). McGraw Hill Education Inc.

16. *Fungal infections (Mycosis)*. (2024, 1 mayo). Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24401-fungal-infections-mycosis>

17. *Tiña (corporal) - Síntomas y causas - Mayo Clinic*. (2022, 26 abril). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/ringworm-body/symptoms-causes/syc-20353780>

18. Relloso, S., Arechavala, A., Guelfand, L., Maldonado, I., Walker, L., Agorio, I., Reyes, S., Giusiano, G., Rojas, F., Flores, V., Capece, P., Posse, G., Nicola, F., Tutzer, S., Bianchi, M. (2011). Onicomicosis: estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico. *Revista Iberoamericana de Micología*, 29(3), 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2011.11.003>

19. Vigezzi, C., Riera, F. O., Rodriguez, E., Icely, P. A., Miró, M. S., Figueredo, C. M., Caeiro, J. P., Sotomayor, C. E. (2020). Candidiasis invasora: un enfoque a la infección en el sistema nervioso central. *Revista Argentina de Microbiología*, 53(2), 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.06.003>

- **Infecciones fúngicas subcutáneas (IFSb):** La infección se localiza por debajo de la piel si el hongo entra en un corte o herida. Provoca erupciones, úlceras y otros síntomas. La esporotricosis,²⁰ cromablastomicosis y micetoma²¹ son algunos ejemplos de IFSb.
- **Infecciones fúngicas profundas (IFP):** Estos hongos pueden encontrarse no solo en la piel, sino también en los pulmones, la sangre, el tracto urinario o incluso el cerebro. Algunas de estas infecciones son oportunistas, lo que implica que generalmente afectan a personas con sistemas inmunológicos debilitados.²²

La epidemiología de las enfermedades fúngicas ha evolucionado significativamente en las últimas décadas. Sin embargo, los principales patógenos responsables de la mayoría de los casos graves continúan siendo *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, hongos dimórficos como *Histoplasma*, y *Mucormyces*.²³ Estas infecciones afectan principalmente a pacientes con sistemas inmunológicos comprometidos, donde pueden progresar rápidamente, generando alta morbilidad y mortalidad. A pesar de su impacto clínico, las infecciones fúngicas han sido frecuentemente subestimadas en las políticas de salud pública, y la financiación para su investigación sigue siendo considerablemente menor en comparación con la destinada a patógenos con tasas de mortalidad similares.²⁴

3.4. *Candida albicans*

Las levaduras son hongos unicelulares muy abundantes en la naturaleza y se encuentran tanto en suelo, plantas (semillas, frutas, etc.) como en el intestino u otros órganos en animales.²⁵ Las especies de *Candida* crecen como células de 4 a 6 µm, redondas u ovaladas, por gemación. Sin embargo, debido a su naturaleza polimórfica, algunas especies responden a estímulos ambientales²⁶ desarrollándose de manera diferente, como la formación de hifas durante la infección,¹⁵ como se muestra en la Figura 3.4.1.

20 World Health Organization: WHO. (2023, 15 noviembre). *Esporotricosis*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sporotrichosis>

21. Vergidis, P. (2023, 9 septiembre). *Mycetoma*. MSD Manual Professional Edition. <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/fungi/mycetoma>

22. *Fungal infections (Mycosis)*. (2024b, mayo 1). Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24401-fungal-infections-mycosis>

23. Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R., Denning, D. (2017). Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal Of Fungi*, 3(4), 57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>

24. Rodrigues, M. L., Nosanchuk, J. D. (2020). Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 14(2), e0007964. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007964>

25. *Extensión FIQ . UNL – Mundo microscópico I: la levadura*. (s. f.). <https://www.fiq.unl.edu.ar/culturacientifica/extension-fiq/mundo-microscopico-i-la-levadura/>

26. Childers, D. S., Avelar, G. M., Bain, J. M., Larcombe, D. E., Pradhan, A., Budge, S., Heaney, H., Brown, A. J. P. (2019). Impact of the Environment upon the *Candida albicans* Cell Wall and Resultant Effects upon Immune Surveillance. *Current Topics In Microbiology And Immunology*, 297-330. https://doi.org/10.1007/82_2019_182

La identificación de los hongos del género *Candida* se basa en la combinación de características bioquímicas, enzimáticas y morfológicas, por ejemplo, la asimilación de carbohidratos, capacidad de fermentación y la capacidad de producir hifas, tubos germinales y clamidoconidias.¹⁵

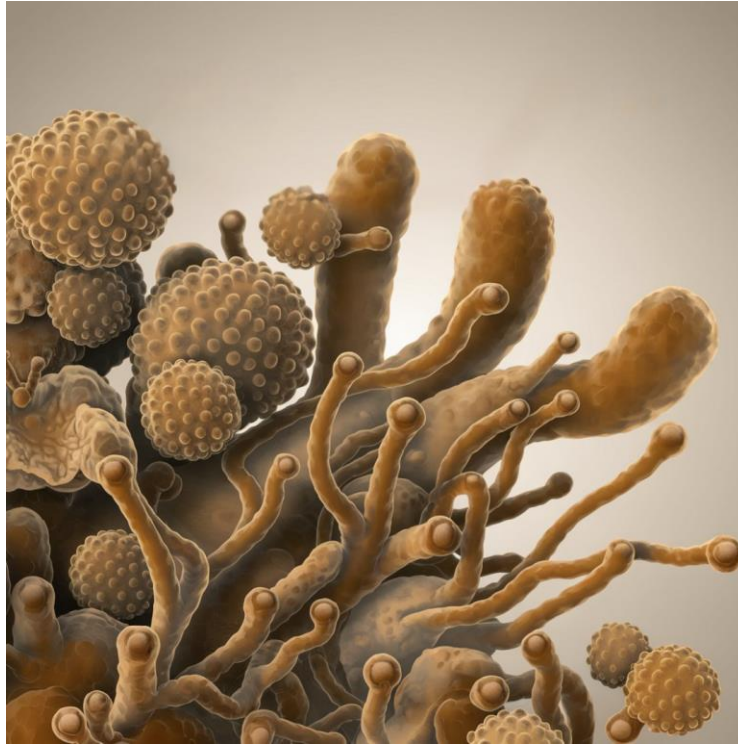


Figura 3.4.1. Polimorfismo de *Candida spp.* Representación de las diferentes formas de crecimiento de las especies de *Candida*.

Candida albicans pertenece al clado CTG de las *Saccharomycotina*, una subdivisión (subfilo) de la división (filo) *Ascomycota*²⁷ en el reino fungi (**Figura 3.4.2.**). Es célula eucariota, es decir, posee núcleo y orgánulos envueltos por una membrana. Además, son resistentes a buena parte de los antibióticos conocidos.²⁸

27. McLaughlin, D. J., Kumar, T. K. A., Blackwell, M., Letcher, P. M., Roberson, R. W. (2015). 9 Subcellular Structure and Biochemical Characters in Fungal Phylogeny. En *Springer eBooks* (pp. 229-258). https://doi.org/10.1007/978-3-662-46011-5_9

28. *Candidiasis - empíreo diagnóstico molecular - diagnóstico de VIH y ETS.* (2022, 30 julio). Empíreo Diagnóstico Molecular - Diagnóstico de VIH y ETS. <https://www.empireo.es/enfermedadestransmisionsexual/candidiasis/>

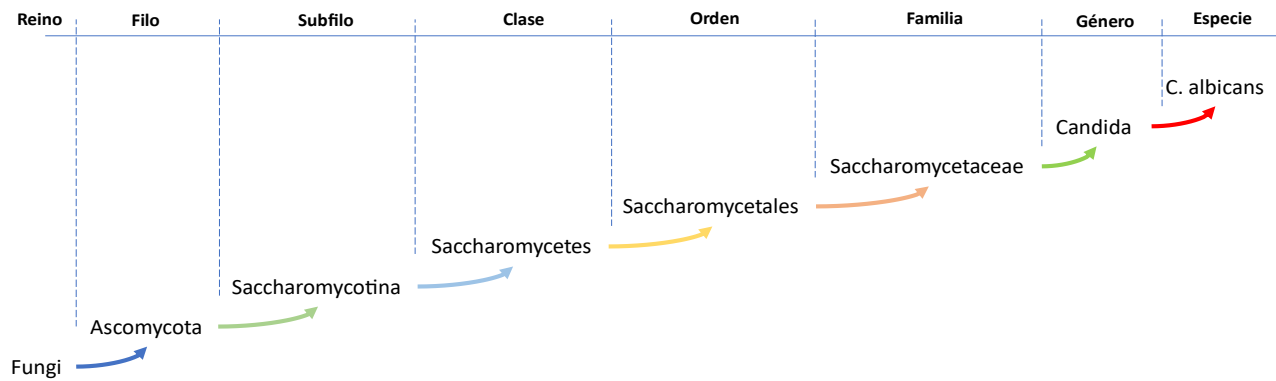


Figura 3.4.2. Clasificación taxonómica de *Candida Albicans*.²⁹

Otras especies del género *Candida* incluyen *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. lusitanae*, entre otras, ya que existen cerca de 200 especies conocidas. Sin embargo, *C. albicans* es la más frecuentemente aislada debido a su alta prevalencia en los seres humanos. Esta especie desempeña un papel importante en procesos de fermentación y asimilación de nutrientes. Además, se encuentra en la mucosa genital femenina, donde contribuye a estabilizar la microflora comensal, mantener el pH adecuado y regular el sistema inmunológico.²⁹

Existe evidencia que *C. albicans* tiene una amplia variedad de mecanismos que regulan su biología sexual. Originalmente se designó al género *Candida* como organismos asexuales, sin embargo, ahora se reconoce que este clado contiene especies totalmente sexuales o especies parasexuales.³⁰

Pfaller y col. en 2010 informaron sobre resultados del programa ARTEMIS DISK, uno de los programas de vigilancia de hongos más completos y de mayor duración. Los resultados de este estudio de vigilancia mundial de antifúngicos, cuyas muestras fueron obtenidas de pacientes de hospitales, mostraron que el 65.3% de las especies aisladas pertenecían a *Candida albicans* (Figura 3.4.3.). Un total de 256,882 aislamientos de *Candida spp.* fueron recolectados de 41 países y probados en 142 sitios de estudio durante un periodo de 10 años (1997-2007). Se aislaron un total de 31 especies diferentes, siendo *C. albicans* la más común.^{31,32}

29. Mantilla-Florez, Y. F., Tuta-Quintero, E., Brito-Rodriguez, A. J., Clavijo-Moreno, L. C. (2021). Candidiasis y candida albicans. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 61(3), 391-400. <https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.613.003>

30. Alby, K., Bennett, R. J. (2010). Sexual reproduction in the *Candida* clade: cryptic cycles, diverse mechanisms, and alternative functions. *Cellular And Molecular Life Sciences*, 67(19), 3275-3285. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0421-8>

31. Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Gibbs, D. L., Newell, V. A., Ellis, D., Tullio, V., Rodloff, A., Fu, W., & Ling, T. A. (2010). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *Journal Of Clinical Microbiology*, 48(4), 1366-1377. <https://doi.org/10.1128/jcm.02117-09>

32. Turner, S. A., Butler, G. (2014). The *Candida* Pathogenic Species complex. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, 4(9), a019778. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019778>

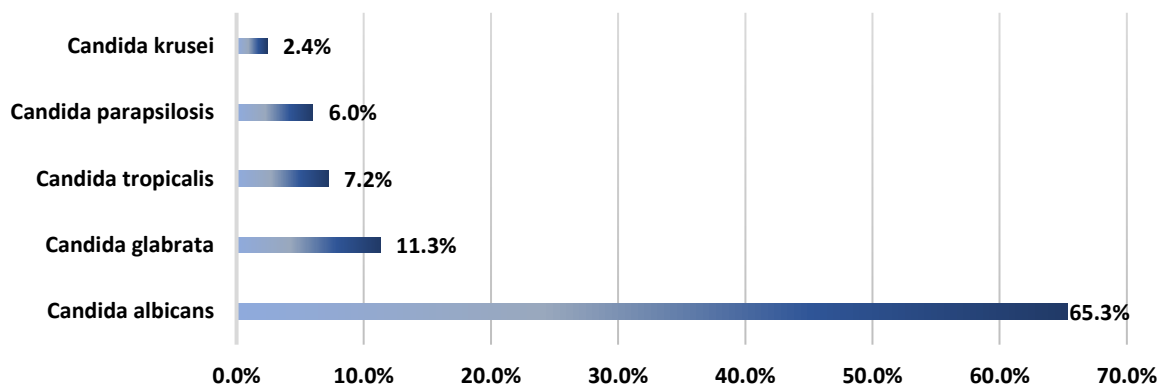


Figura 3.4.3. Presencia en porcentaje de las especies Candida.³¹

En 2024, David W. Denning presentó una revisión exhaustiva sobre la incidencia y mortalidad mundial de las enfermedades fúngicas graves. Basándose en datos de población en riesgo para estimar la incidencia anual entre 2019 y 2021, así como en una extensa revisión bibliográfica de estudios publicados entre 2010 y 2023, se estimó una incidencia anual de 6.5 millones de infecciones fúngicas invasivas y 3.8 millones de muertes relacionadas.³³ La Figura 3.4.4 proporciona un desglose detallado de los tipos de infecciones y sus tasas de mortalidad asociadas.

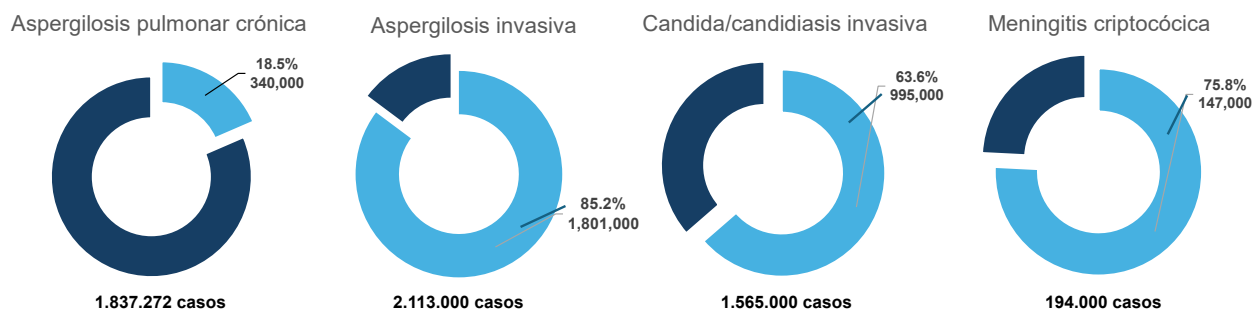


Figura 3.4.4. Porcentaje de mortalidad anual por infecciones fúngicas.

Las estimaciones precisas de enfermedades fúngicas específicas son fundamentales para la planificación de estrategias de salud pública, la implementación de diagnósticos efectivos, el acceso a antifúngicos, el desarrollo de nuevos tratamientos y la respuesta ante el creciente problema de la resistencia a los antifúngicos. Sin embargo, persisten importantes vacíos en los datos disponibles, en parte debido a la limitada vigilancia que se realiza en pocos países y para un reducido número de enfermedades fúngicas. Por ello, es imperativo mejorar las prácticas de diagnóstico, optimizar la prescripción y administración de antifúngicos, minimizar las muertes asociadas, reducir el uso

33. Denning, D. W. (2024). Global incidence and mortality of severe fungal disease. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00692-8)

innecesario de antibacterianos y antifúngicos, y enfrentar las infecciones provocadas por hongos resistentes.³³

El desarrollo de infecciones vaginales causadas por hongos del género *Candida* afecta alrededor del 70-75% de las mujeres en edad reproductiva con al menos un episodio en su vida.³⁴ Entre un 85% y un 95% de los aislamientos corresponden a *C. albicans*, y los aislamientos restantes pertenecen a otras especies del género, dentro de las cuales la más común es *C. glabrata*.³⁵ Afecta principalmente a mujeres en edades entre 20 y 45 años,³⁶ y el riesgo de desarrollar alguna infección aumenta en función de varios factores, tales como al presentar enfermedades inmunosupresoras (VIH), el embarazo, diabetes mellitus (DM), el comportamiento higiénico y otros factores, incluido el sobrepeso, periodo premenstrual, calor, humedad, uso de anticonceptivos y ropa interior de materiales sintéticos.^{31,37}

Una revisión de artículos entre 2005 y 2015 mostraron que el 51.1% de casos aislados de 4,103 pacientes con sospecha de candidiasis, padecían candidiasis superficial. Los datos encontraron que la forma clínica más común era la candidiasis genital (47.81%) seguida de la candidiasis oral, onicomicosis e infecciones cutáneas (Figura 3.4.5.).

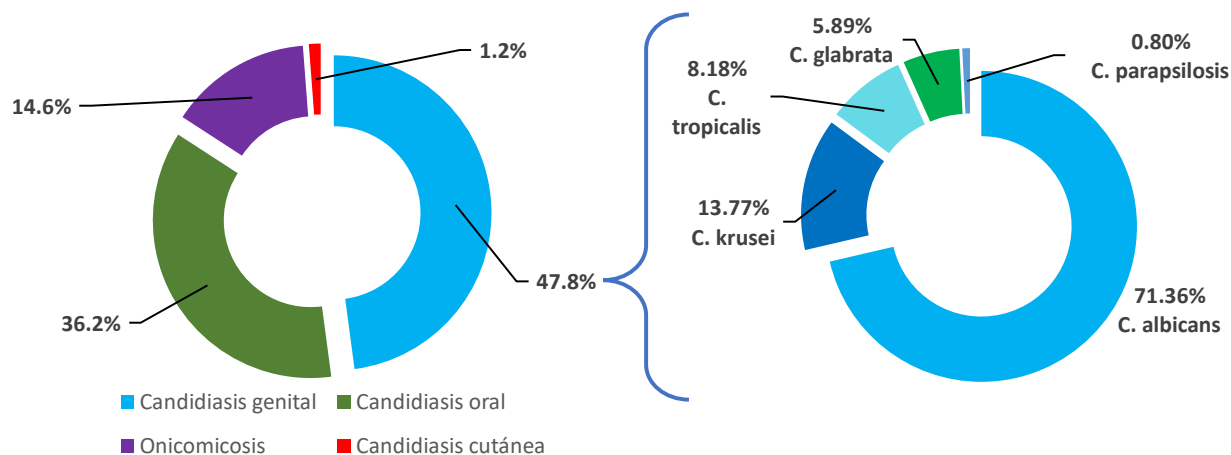


Figura 3.4.5. Presencia de tipos candidiasis en pacientes aislados.

34. Salih R., Haddad A., Hassan A. (2021). Prevalence of vulvovaginal Candidiasis and its association with Contraceptives. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 40(6). <https://doi.org/10.5281/zenodo.5224567>

35. Miró, M. S., Rodríguez, E., Vigezzi, C., Icely, P. A., De Freitas Araújo, M. G., Riera, F. O., Vargas, L., Abiega, C., Caeiro, J. P., Sotomayor, C. E. (2017). Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos. *Revista Iberoamericana de Micología*, 34(2), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.11.006>

36. Arroyo-Fajardo, A., Juan-Delgado, M. F. S., & García-Rodríguez, J. (2017). Vaginitis por *Candida glabrata*: ¿la gran olvidada? *Revista Iberoamericana de Micología*, 34(4), 246. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2017.01.001>

37. Felipe González, N., Santisteban Gómez, A. L., Ortiz Sánchez, Y., Pérez Marin, D., González Rodríguez, M. R. (2019). Factores de riesgo asociados a infección vaginal en mujeres embarazadas. *Multimed*, 23(3), 430-446. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000300430&lng=es&tlng=es.

En México entre el 15 y 19% de las vaginitis son causadas por *C.albicans*.³⁸ En 2017 se realizó un estudio a 412 mujeres, de las cuales el 25% de ellas dio positivo a la prueba de *Candida albicans*. El restante 75% correspondía a otras especies de *Candida* y bacterias.³⁹

En el tracto genital femenino, el crecimiento de *Candida albicans*, un hongo oportunista, está regulado por el microbiota residente, compuesta principalmente por bacilos grampositivos del género *Lactobacillus*. *Lactobacillus* desempeña un papel clave en el mantenimiento del equilibrio del microbiota vaginal mediante la producción de compuestos antimicrobianos, como peróxido de hidrógeno, ácido láctico y bacteriocinas, así como por la competencia por los sitios de adhesión al epitelio vaginal.⁴⁰ Sin embargo, este equilibrio puede alterarse por diversos factores fisiológicos o ambientales.

C. albicans emplea múltiples mecanismos de patogenicidad, entre ellos la evasión de las respuestas inmunes del huésped, la transición morfológica de levadura a hifa, y la invasión a través de factores asociados a las hifas, como moléculas de adhesión y la secreción de enzimas hidrolíticas.⁴¹ Mientras que en su forma de levadura es una parte normal del microbioma humano, su transición a la forma de hifa representa un cambio hacia un estado patógeno, como se ilustra en la Figura 3.4.6.⁴²

Tiene una interacción compleja con el huésped a través de la pared celular, que es la estructura principal en contacto con el huésped. La pared celular del hongo protege a las células del estrés ambiental, incluidos cambios drásticos de temperatura, cambios osmóticos, deshidratación y respuesta inmune. Entre los componentes más críticos de la pared celular se encuentran la quitina, el glucano y las manoproteínas.⁴³

38. Rivera-Sánchez, R., Flores-Paz, R., Arriaga-Alba, M. (2006). Identificación de especies de *Candida* causantes de vaginitis en la población mexicana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24(10), 634-636. <https://doi.org/10.1157/13095375>

39. Sánchez-Hernández, J. A., González-Belén, L., Rojas-Valderrama, K., & Muñoz-Zurita, G. (2017). Prevalencia de *Candida albicans* y su relación con cambios en el pH vaginal. *Atención Familiar*, 24(1), 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.af.2017.01.003>

40. Borges, S., Silva, J., & Teixeira, P. (2013). The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, 289(3), 479-489. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3064-9>

41. Wilson, D., Thewes, S., Zakikhany, K., Fradin, C., Albrecht, A., Almeida, R., Brunke, S., Grosse, K., Martin, R., Mayer, F., Leonhardt, I., Schild, L., Seider, K., Skibbe, M., Slesiona, S., Waechtler, B., Jacobsen, I., & Hube, B. (2009). Identifying infection-associated genes of *Candida albicans* in the postgenomic era. *FEMS Yeast Research*, 9(5), 688-700. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2009.00524.x>

42. Mayer, F. L., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2), 119-128. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>

43. Chaffin, W. L. (2008). *Candida albicans* Cell wall proteins. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*, 72(3), 495-544. <https://doi.org/10.1128/mubr.00032-07>

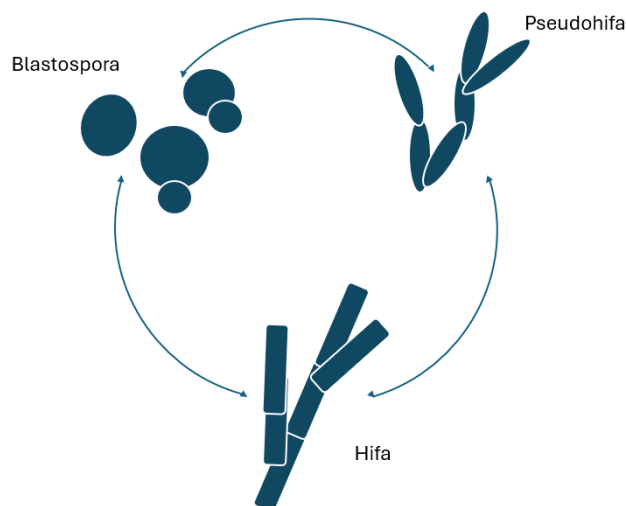


Figura 3.4.6. *Candida albicans* en varias formas morfológicas.

En su forma de hifa invade las células epiteliales y endoteliales mediante dos mecanismos distintos: penetración activa y endocitosis inducida.⁴⁴ La endocitosis inducida está mediada por la invasión de hifas y depende de la actividad del huésped, mientras que la penetración activa depende de la actividad fúngica (Figura 3.4.7).⁴⁵

En la invasión mediante endocitosis inducida, *C. albicans* estimula las células epiteliales para que produzcan estructuras similares a pseudópodos que rodean el hongo y provocan su absorción. Este mecanismo invasivo altamente efectivo se desencadena predominantemente por la interacción entre una adhesina fúngica (Proteína 3 de secuencia similar a aglutinina, Als3) y la E-cadherina humana o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (Her2)⁴⁶ en las células epiteliales. Tales interacciones estimulan el reordenamiento de actina en las células huésped y la posterior internalización de células fúngicas.⁴⁴

44. Maza, P. K., Bonfim-Melo, A., Padovan, A. C. B., Mortara, R. A., Orihaza, C. M., Ramos, L. M. D., Moura, T. R., Soriani, F. M., Almeida, R. S., Suzuki, E., & Bahia, D. (2017). *Candida albicans*: The Ability to Invade Epithelial Cells and Survive under Oxidative Stress Is Unlinked to Hyphal Length. *Frontiers In Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01235>

45. Lugo Casas, J. (2021). *Respuesta inmune y resistencia a antimicóticos en infecciones vaginales causadas por Candida albicans*. [Trabajo de grado, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca]. Repositorio digital de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. <https://repositorio.unicolmayor.edu.co/handle/unicolmayor/5604>

46. Meseguer, M. R. N., Lisbona, L. Y., Blázquez, B. S., Díez, M. M. M., Gutiérrez, S. M., Franco, R. C., Pérez, B. S., Alvarez, M. G., Ferrández, M. C. S., & Urizar, J. L. M. (2013). Valor pronóstico de los receptores hormonales, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, ciclinas D1 y D2, B-Cell Lymphoma2 y ciclooxigenasa-2 en pacientes jóvenes con cáncer de mama. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 56(5), 242-247. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2012.07.010>

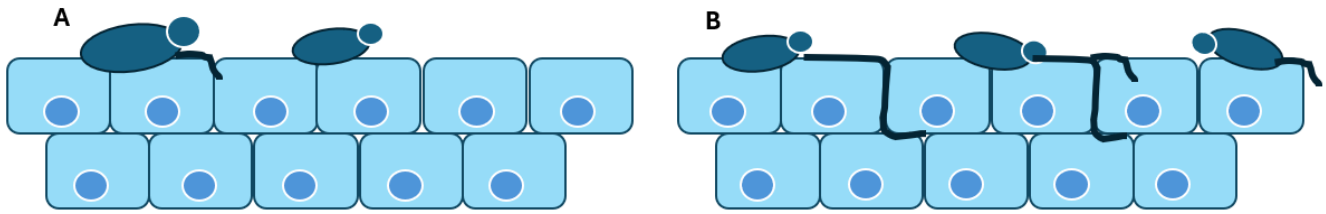


Figura 3.4.7. Presentación esquemática de A) adherencia y colonización, y B) penetración e invasión de *C. albicans*.

La mayoría de las infecciones por *C. albicans* están asociadas con su capacidad para formar biopelículas.

La formación de biopelículas ocurre en cuatro etapas principales (Figura 3.4.8.):

- 1. Adherencia a una superficie.** Los factores que contribuyen a esta etapa es la expresión de proteínas para la adhesión y la invasión, adhesinas como Als3 y Hwp1.⁴⁷
- 2. Proliferación para formar una capa basal de células de anclaje.** Esta etapa se ve reforzada por una temperatura mayor a 37°C, un pH alcalino que favorece el crecimiento de hifas,⁴² suero y altas concentraciones de CO₂.⁴⁸ Además, una diferencia notable es el aumento en la concentración de quitina; mientras que en forma de levadura hay niveles del 1 al 2% en peso, en hifas este aumenta hasta el 10 y 20%.⁴⁹
- 3. Producción de matriz extracelular.** Los componentes de esta matriz incluyen polisacáridos, ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y otras biomoléculas. Estos elementos pueden clasificarse en dos categorías principales: aquellos asociados a la superficie celular y los que se secretan de forma extracelular.⁵⁰
- **4. Dispersión y formación de una nueva biopelícula.** Se liberan nuevas levaduras para iniciar la adherencia de una nueva biopelícula.

47. Deorukhkar, S. C. (2017). Virulence Traits Contributing to Pathogenicity of Candida Species. *Journal Of Microbiology & Experimentation*, 5(1). <https://doi.org/10.15406/jmen.2017.05.00140>

48. Basso, V., D'Enfert, C., Znaidi, S., & Bachellier-Bassi, S. (2018). From Genes to Networks: The Regulatory Circuitry Controlling *Candida albicans* Morphogenesis. *Current Topics In Microbiology And Immunology*, 61-99. https://doi.org/10.1007/82_2018_144

49. Garcia-Rubio, R., De Oliveira, H. C., Rivera, J., & Trevijano-Contador, N. (2020). The Fungal Cell Wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* Species. *Frontiers In Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02993>

50. Karygianni, L., Ren, Z., Koo, H., & Thurnheer, T. (2020). Biofilm Matrixome: Extracellular Components in Structured Microbial Communities. *Trends In Microbiology*, 28(8), 668-681. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.016>

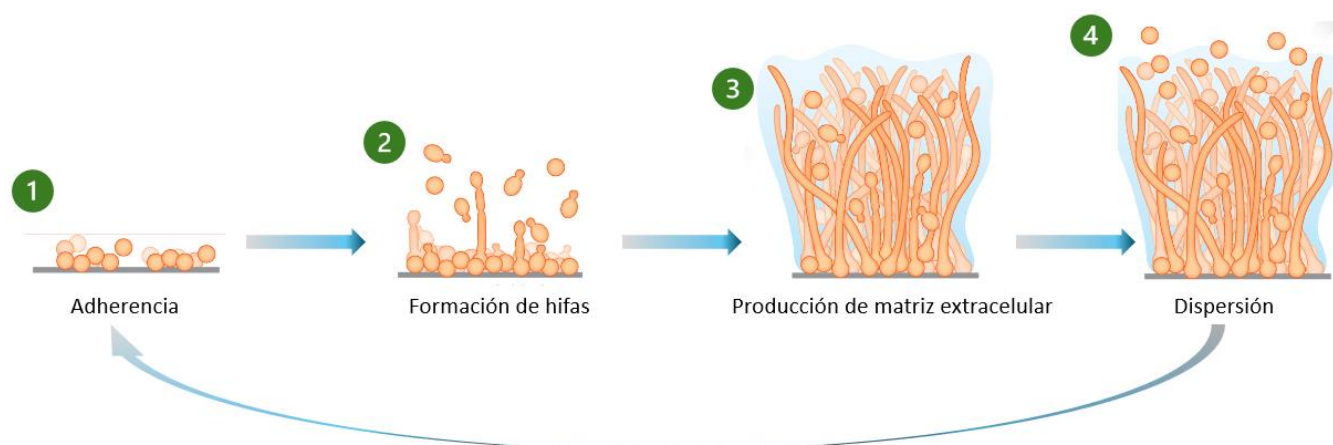


Figura 3.4.8. Etapas en la formación de biopelículas.

Las formas morfológicas presentes en las etapas de biopelículas son reversibles, lo cual permite adaptarse en función a las condiciones de su entorno, así como contra del estrés debido a la respuesta inmune del huésped. Además de estos factores de virulencia, varios rasgos de aptitud influyen en la patogenicidad de los hongos, como lo es la absorción de diferentes compuestos como fuentes de carbono y nitrógeno; y absorción de metales trazas esenciales, por ejemplo, hierro (Fe), zinc (Zn), cobre (Cu) y manganeso (Mn).⁴²

3.5. El Azufre (S) y derivados como alternativa en el tratamiento de infecciones por hongos.

El azufre es un elemento altamente versátil, ampliamente utilizado en diversos campos biomédicos debido a sus propiedades únicas, como actividades antimicrobianas, antioxidantes y antitumorales.⁵¹ Además, desempeña un papel crucial en los mecanismos de defensa de las plantas contra plagas y enfermedades, formando parte de los metabolitos secundarios como componente estructural.⁵² El azufre posee propiedades antifúngicas, antibacterianas y queratolíticas, lo que ha facilitado su uso en el tratamiento de trastornos dermatológicos como el acné vulgar, la rosácea, la dermatitis seborreica, la caspa y las verrugas.⁵³ Estudios sobre su acción antifúngica han impulsado la síntesis de diversos

51. Ilardi, E. A., Vitaku, E., & Njardarson, J. T. (2013). Data-Mining for Sulfur and Fluorine: An Evaluation of Pharmaceuticals To Reveal Opportunities for Drug Design and Discovery. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 57(7), 2832-2842. <https://doi.org/10.1021/jm401375q>

52. Admin. (2024, 15 mayo). El Azufre en campo: aliado natural para la protección de cultivos - Doctor Agro. *Doctor Agro*. <https://doctoragro.pe/blog/el-azufre-en-campo/>

53. Gupta A. K., Nicol K. (2004). The use of sulfur in dermatology. *Journal of Drugs in Dermatology*, 3(4), 427-431.

compuestos diseñados para inhibir el crecimiento y la infección de hongos, con aplicaciones no solo en la agricultura, sino también en tratamientos clínicos para humanos.

El azufre elemental también ha demostrado su eficacia al inhibir la cadena de transporte de electrones en *Saccharomyces cerevisiae*, lo que reduce la producción de ATP y afecta negativamente el metabolismo de la glucosa.⁵⁴ Estas propiedades posicionan al azufre como una alternativa prometedora para el tratamiento de infecciones como vaginitis,⁵⁵ esofagitis⁵⁶ y otros síndromes clínicos asociados, incluidos neumonía, absceso hepático, infecciones genitourinarias, peritonitis, celulitis, fiebre y shock séptico causados por este hongo.⁵⁷

La combinación del azufre con otros agentes farmacológicos ha demostrado potenciar su actividad antifúngica.⁵³ Por ejemplo, la combinación de miconazol y azufre en concentraciones de 5 mg/g y 7.5 mg/g, respectivamente, produjo un halo de inhibición de 30.3 mm y una ausencia total de crecimiento de colonias de *Trichophyton mentagrophytes* (0 UFC/mL). En comparación, el uso exclusivo de azufre a una concentración de 30 mg/g generó un halo de inhibición significativamente menor, de 4.83 mm, y un crecimiento residual de 34 UFC/mL.⁵⁸

El tiocianato (SCN) es un grupo funcional presente en diversos compuestos que han demostrado una significativa capacidad antifúngica frente a levaduras como *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Rhodotorula glutinis*.⁵⁹ Además, las aplicaciones del azufre en la salud incluyen la síntesis de nanopartículas (SNP) recubiertas con quitosano, las cuales también presentan propiedades antifúngicas. Estas propiedades dependen no solo de la estructura química de los compuestos, sino también de factores físicos como la forma y el tamaño de las nanopartículas.⁶⁰ Sin

54. Wang, T., Yang, Y., Liu, M., Liu, H., Liu, H., Xia, Y., & Xun, L. (2022). Elemental Sulfur Inhibits Yeast Growth via Producing Toxic Sulfide and Causing Disulfide Stress. *Antioxidants*, 11(3), 576. <https://doi.org/10.3390/antiox11030576>

55. Sobel, J. D., Vazquez, J., Lynch, M., Meriwether, C., & Zervos, M. J. (1993). Vaginitis Due to *Saccharomyces cerevisiae*: Epidemiology, Clinical Aspects, and Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 16(1), 93-99. <https://doi.org/10.1093/clinids/16.1.93>

56. Kliemann, D. A., Antonello, V. S., Severo, L. C., & Pasqualotto, A. C. (2011). *Saccharomyces cerevisiae* oesophagitis in a patient with oesophageal carcinoma. *The Journal Of Infection In Developing Countries*, 5(06), 493-495. <https://doi.org/10.3855/jidc.1630>

57. Goebel, C. S., De Mattos Oliveira, F., & Severo, L. C. (2013). Infección por *Saccharomyces cerevisiae*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 30(3), 205-208. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.03.001>

58. Endrawati, D., Ermayati, E., Suherman, S., Kusumaningtyas, E., & Ahmad, R. Z. (2023). Antifungal Combination of Miconazole and Sulfur for the Treatment of Dermatophytosis. En *Proceedings of the 1st International Conference for Health Research – BRIN (ICHR 2022)* (pp. 807-813). https://doi.org/10.2991/978-94-6463-112-8_73

59. Mares, D., Romagnoli, C., Donini, A., & Bruni, A. (1996). Antifungal properties of 3-methyl-5-aminoisoxazole-4-thiocyanate on four yeasts: an unusual dose-dependent effect on *Rhodotorula glutinis* Harrison. *Canadian Journal Of Microbiology*, 42(2), 191-195. <https://doi.org/10.1139/m96-029>

60. Kim, Y. H., Kim, G. H., Yoon, K. S., Shankar, S., & Rhim, J. (2020). Comparative antibacterial and antifungal activities of sulfur nanoparticles capped with chitosan. *Microbial Pathogenesis*, 144, 104178. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104178>

embargo, el manejo de infecciones fúngicas sigue siendo complejo debido a la falta de protocolos estándar para los tratamientos.

3.6. El Selenio (Se) y derivados como alternativa en el tratamiento de infecciones por hongos.

El selenio (Se) es un oligoelemento esencial en la dieta, conocido por su papel antioxidante y por ser un componente clave de numerosas proteínas con funciones catalíticas y estructurales.⁶¹ Recientemente, ha generado gran interés debido a su potencial terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades,⁶² destacándose por su efecto citotóxico, lo que ha impulsado investigaciones en aplicaciones oncológicas.⁶³

Este elemento forma parte de las selenoproteínas, un grupo de enzimas y proteínas cuya función incluye la producción de ADN, la defensa antioxidante, la protección contra el daño celular y la modulación de la respuesta inmunológica.^{64,65} Se anticipa que, con una mayor comprensión de la biología y bioquímica del selenio, en los próximos años se desarrollarán nuevos agentes farmacéuticos basados en este elemento, con un alto potencial terapéutico para tratar diversas enfermedades humanas.⁶⁶

La integración del átomo de selenio en compuestos químicos, especialmente orgánicos, ha potenciado significativamente sus bioactividades.⁶¹ Por ejemplo, derivados de selenio de los ácidos hidroxámicos suberoilánilida (SAHA) han demostrado eficacia en la inhibición de histonas desacetilasas

61. Messarah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., Abdennour, C., Bouzerna, N., Boulakoud, M. S., & Feki, A. E. (2010). Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. *Experimental And Toxicologic Pathology*, 64(3), 167-174. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.08.002>

62. Debnath, S., Agarwal, A., Kumar, N. R., & Bedi, A. (2022). Selenium-Based Drug Development for Antioxidant and Anticancer Activity. *Future Pharmacology*, 2(4), 595-607. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol2040036>

63. Forootanfar, H., Adeli-Sardou, M., Nikkhoo, M., Mehrabani, M., Amir-Heidari, B., Shahverdi, A. R., & Shakibaie, M. (2013). Antioxidant and cytotoxic effect of biologically synthesized selenium nanoparticles in comparison to selenium dioxide. *Journal Of Trace Elements In Medicine And Biology*, 28(1), 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.07.005>

64. Vinceti, M., Filippini, T., Del Giovane, C., Dennert, G., Zwahlen, M., Brinkman, M., Zeegers, M. P., Horneber, M., D'Amico, R., & Crespi, C. M. (2018). Selenium for preventing cancer. *Cochrane Library*, 2020(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005195.pub4>

65. Guisbiers, G., Lara, H. H., Mendoza-Cruz, R., Naranjo, G., Vincent, B. A., Peralta, X. G., & Nash, K. L. (2016). Inhibition of *Candida albicans* biofilm by pure selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids. *Nanomedicine Nanotechnology Biology And Medicine*, 13(3), 1095-1103. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.10.011>

66. May, S. W. (2002). Selenium-based pharmacological agents: an update. *Expert Opinion On Investigational Drugs*, 11(9), 1261-1269. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.9.1261>

(HDAC) para el tratamiento del melanoma.⁶⁷ Asimismo, se han desarrollado nuevos análogos de 5,7-dibromoisatina con propiedades antiproliferativas, como se ilustra en la Figura 3.6.1.

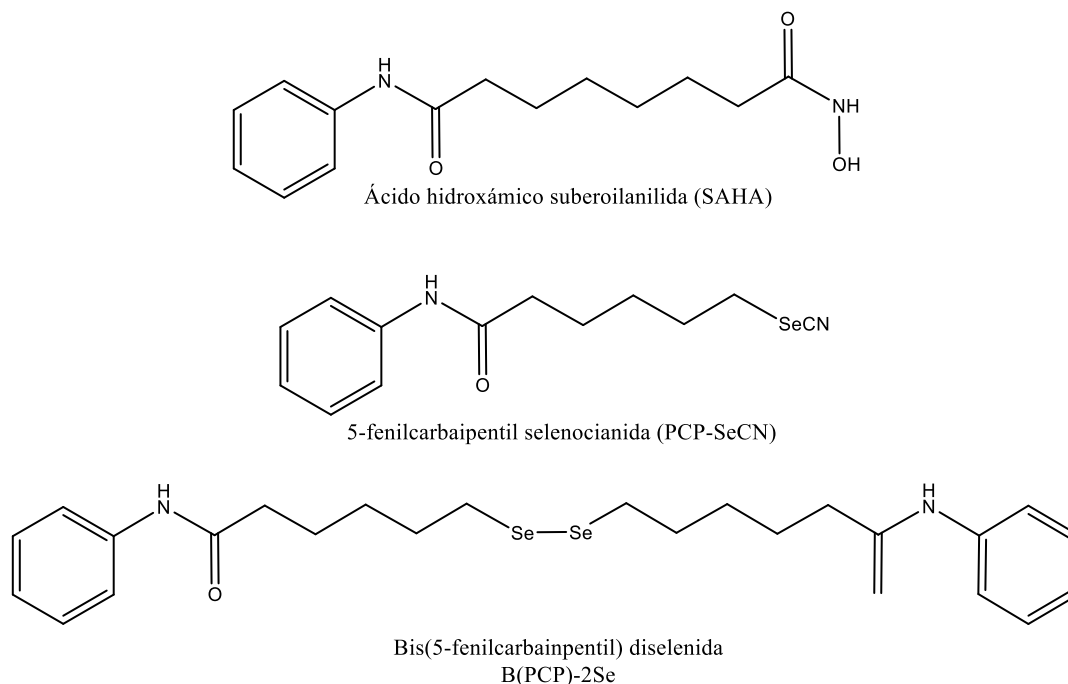


Figura 3.6.1. Selenoderivados de SAHA.

El Se tiene importantes propiedades antimicrobianas, ya que se ha expuesto su eficacia para inhibir el crecimiento de hongos y bacterias; por ejemplo, el selenato de sodio (Na_2SeO_4), inhibe completamente el crecimiento de *Fusarium sp.* y *Alternaria brassicicola*.

En dermatología, el selenio también tiene aplicaciones relevantes, especialmente en el tratamiento de la caspa y ciertas infecciones del cuero cabelludo, como la dermatitis seborreica. El sulfuro de selenio, un compuesto ampliamente utilizado, ayuda a aliviar el picor, la irritación y el enrojecimiento asociados con estas afecciones. Este medicamento actúa como un agente antiinfeccioso, inhibiendo el crecimiento de la levadura responsable de la infección y contribuyendo a restaurar la salud del cuero cabelludo.⁶⁸

Los compuestos que contienen selenio (Se) han emergido como agentes terapéuticos prometedores para el tratamiento de diversas enfermedades. Los avances en investigación han permitido ampliar significativamente el conocimiento sobre las complejas propiedades químicas y las

67. Gowda, R., Madhunapantula, S. V., Desai, D., Amin, S., & Robertson, G. P. (2012). Selenium-containing histone deacetylase inhibitors for melanoma management. *Cancer Biology & Therapy*, 13(9), 756-765. <https://doi.org/10.4161/cbt.20558>

68. Choulis, N. (2014). Miscellaneous Drugs, Materials, Medical Devices and Techniques. En *Side effects of drugs annual* (pp. 725-746). <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63407-8.00049-6>

actividades biológicas del selenio, especialmente cuando este elemento se incorpora en moléculas bioactivas, potenciando sus efectos terapéuticos.⁶⁹

4. FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS

La levadura dimórfica *Candida albicans* ha sido reconocida como un patógeno humano cada vez más importante, especialmente en huéspedes inmunocomprometidos debido a la edad avanzada, la infección o la terapia inmunosupresora.⁷⁰ Es un hongo oportunista que existe como comensal inofensivo en los tractos gastrointestinales y genitourinario. En las últimas dos décadas hemos sido testigos de una enorme cantidad de actividades de investigación sobre este patógeno que conducen a la comprensión de la interacción huésped-parásito, las infecciones y la propagación de enfermedades. Sin duda, comprender el estilo de vida completo de *C. albicans* será útil para el desarrollo de fármacos antimicóticos.⁷¹

En comparación con los agentes antibacterianos, la disponibilidad de agentes antifúngicos para el tratamiento de infecciones por hongos es significativamente menor. Esto se debe principalmente al hecho de que los hongos son eucariotas, por lo tanto, su similitud entre la estructura celular y las vías de biosíntesis y sus homólogos mamíferos dificultan identificar objetivos farmacológicos para matar selectivamente a los hongos patógenos sin toxicidad para el huésped.^{72,73} Comprender los mecanismos de acción de los diferentes agentes antimicrobianos es un requisito previo importante para comprender los mecanismos de resistencia. De hecho, en muchos casos el esclarecimiento de los mecanismos de resistencia ha permitido o ha mejorado nuestra comprensión de mecanismos de acción específicos.⁷⁴

69. Hou, W., & Xu, H. (2022). Incorporating Selenium into Heterocycles and Natural Products—From Chemical Properties to Pharmacological Activities. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 65(6), 4436-4456. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01859>

70. McCullough, M., Ross, B., & Reade, P. (1996). *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 25(2), 136-144. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(96\)80060-9](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(96)80060-9)

71. Kabir, M. A., Hussain, M. A., & Ahmad, Z. (2012). *Candida albicans*: A Model Organism for Studying Fungal Pathogens. *ISRN Microbiology*, 2012, 1-15. <https://doi.org/10.5402/2012/538694>

72. Tsui, C., Kong, E. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2016). Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathogens And Disease*, 74(4), ftw018. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw018>

73. Mathé, L., & Van Dijck, P. (2013). Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms. *Current Genetics*, 59(4), 251-264. <https://doi.org/10.1007/s00294-013-0400-3>

74. Ghannoum, M. A., & Rice, L. B. (1999). Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 501-517. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.4.501>

Los agentes antifúngicos se clasifican según su objetivo celular y su modo de acción. Actualmente, solo hay 5 clases de fármacos disponibles para el tratamiento de infecciones por hongos: azoles, polienos, equinocandinas, alilaminas y análogos de pirimidina.

Tabla 4.1. Clases de agentes antifúngicos.

Clases de medicamentos antimicóticos	Ejemplos	Mecanismos de acción	Medios de resistencia de <i>Candida albicans</i>
Azoles	Fluconazol ⁷⁵	Inhibición de lanosterol 14- α -desmetilasa. Inhibe la síntesis del ergosterol	Expresión regulada al alza de genes ERG
	Miconazol ⁷⁶		Mutación de las enzimas de síntesis de ergosterol
	Ketoconazol ⁷⁷		
Polienos	Anfotericina B ⁷⁸	Se une al ergosterol en las membranas celulares de los hongos; forma poros de transmembrana y la membrana pierde integridad, alterando el gradiente iónico	Sustitución de esteroides de membrana celular
Equinocandinas	Caspofungina ⁷⁹	Inhibición de la $\beta(1,3)$ -d-glucano sintasa. Interfiere con la síntesis de la pared celular	Expresión regulada al alza de genes de biosíntesis de glucanos
	Micafungina ⁸⁰		
	Anidulafungina ⁸¹		
Análogos de pirimidina	Flucitosina ⁸²	Inhibe la síntesis de ADN y ARN dentro de las células fúngicas	Mutaciones en las enzimas que catalizan el análogo de pirimidina, como FUR1

75. Grayson, M. L., Cosgrove, S., Crowe, S. M., Hope, W., McCarthy, J. S., Mills, J., Mouton, J. W., & Paterson, D. L. (2017). Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edition. In *Kucers' the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition* (pp. 1-4841). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315152110>

76. Mueller, R. S. (2008). Topical dermatological therapy. En *Elsevier eBooks* (pp. 546-556). <https://doi.org/10.1016/b978-070202858-8.50026-9>

77. Sinawe, H., & Casadesus, D. (2023, 26 junio). *Ketoconazole*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559221/>

78. Cavassin, F. B., Baú-Carneiro, J. L., Vilas-Boas, R. R., & Queiroz-Telles, F. (2021). Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections. *Infectious Diseases And Therapy*, 10(1), 115-147. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00382-7>

79. Letscher-Bru, V., & Herbrecht, R. (2003). Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(3), 513-521. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg117>

80. Jarvis, B., Figgitt, D. P., & Scott, L. J. (2004). Micafungin. *Drugs*, 64(9), 969-982. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464090-00004>

81. Kofla, G., & Ruhnke, M. (2011). Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis - review of the literature. *European Journal Of Medical Research*, 16(4), 159. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-16-4-159>

82. Vermes, A. (2000). Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(2), 171-179. <https://doi.org/10.1093/jac/46.2.171>

Alilaminas	Terbinafina ⁸³	Inhibición de la escuelano epoxidasa (ERG1 biosíntesis de erogsterol)	Mutaciones en el gen ERG1 Regulación positiva de las bombas de salida de drogas
-------------------	---------------------------	---	--

En la Tabla 4.1 se observan ejemplos de medicamentos para el tratamiento en la eliminación de hongos. Además, estos medicamentos pueden clasificarse en función de sus similitudes estructurales. Por ejemplo, el fluconazol, miconazol y ketoconazol comparten en su estructura grupos azoles. Y otros medicamentos como la caspofungina, micafungina y anidulafungina comparten entre ellos el lipopéptido equinocandina. Conocer las relaciones de estructura-actividad (SAR) ha impulsado guías en el esfuerzo sintético de los químicos medicinales y priorizar la adquisición de nuevos derivados químicos en el descubrimiento de fármacos.⁸⁴

Encontrar nuevos grupos funcionales que actúen sobre los sitios deseados es un desafío en el diseño de medicamentos, ya que los fármacos pueden iniciar, inhibir, modular o potenciar la actividad basal de las células para producir efectos fisiológicos.⁸⁵ Además, los mecanismos de resistencia del propio patógeno es otro factor importante, estos mecanismos pueden ir desde un cambio en las membranas celulares, hasta la síntesis de proteínas que destruyan al medicamento.

5. ANTECEDENTES

5.1. Indoles-análogos

Dentro del limitado arsenal antifúngico, los compuestos azólicos son la clase más utilizada para tratar las infecciones por *Candida*. Los antimicóticos azol, como el fluconazol, suelen ser el tratamiento

83. Ryder, N. (1989). The mechanism of action of terbinafine. *Clinical And Experimental Dermatology*, 14(2), 98-100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1989.tb00900.x>

84. Gianti, E., & Zauhar, R. J. (2020). Structure–activity relationships and drug design. En *Elsevier eBooks* (pp. 129-153). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820007-0.00007-6>

85. Kenakin, T. (2009). Quantifying Biological Activity in Chemical Terms: A Pharmacology Primer To Describe Drug Effect. *ACS Chemical Biology*, 4(4), 249-260. <https://doi.org/10.1021/cb800299s>

preferido para muchas infecciones, ya que son económicos, presentan una toxicidad limitada y están disponibles para administración oral.

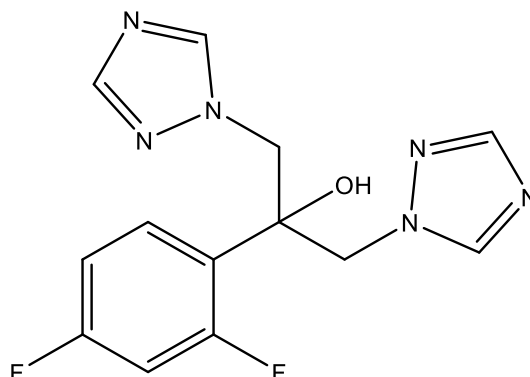


Figura 5.1.1. Estructura del Fluconazol (FLC).

El fluconazol (FLC, Figura 5.1.1.) inhibe la lanosterol-14- α -desmetilasa, codificada por el gen ERG11, bloqueando la conversión de lanosterol a ergosterol, lo que produce una alteración en la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas, que es una enzima implicada en la biosíntesis del esteroide ergosterol de membrana.⁸⁶ Sin embargo, existe una amplia documentación sobre la resistencia intrínseca y desarrollada a los antifúngicos azoles entre varias especies de *Candida*.⁸⁷ Tabla 5.1.1.

Tabla 5.1.1. Rangos de CIM de fluconazol y valores de corte epidemiológicos para especies de *Candida*.⁹⁸

Especies de <i>Candida</i> (n° de aislados analizados)	Rango MIC1 (modo)	Porcentaje de aislamientos resistentes
<input type="checkbox"/> <i>C. albicans</i> (5265)	<input type="checkbox"/> 0.06 - \geq 128 (0.12)	<input type="checkbox"/> 3.5
<input type="checkbox"/> <i>C. glabrata</i> (7538)	<input type="checkbox"/> 0.12 - \geq 128 (4)	<input type="checkbox"/> 7.8
<input type="checkbox"/> <i>C. krusei</i> (1075)	<input type="checkbox"/> 0.25 - \geq 128 (16)	<input type="checkbox"/> 96.6
<input type="checkbox"/> <i>C. parapsilosis</i> (6023)	<input type="checkbox"/> 0.06 - \geq 128 (0.5)	<input type="checkbox"/> 3.4
<input type="checkbox"/> <i>C. tropicalis</i> (3748)	<input type="checkbox"/> 0.06 - \geq 128 (0.25)	<input type="checkbox"/> 2.3

Shen y col. en 2024 sintetizaron nuevos derivados de azol unidos a restos indol y evaluaron la actividad antifúngica *in vitro*. Todos los compuestos combinados con un derivado de FLC (fluconazol) mostraron una buena actividad contra *Candida albicans*.

86. Oxman, D. A., Chow, J. K., Frenzl, G., Hadley, S., Hershkovitz, S., Ireland, P., McDermott, L. A., Tsai, K., Marty, F. M., Kontoyiannis, D. P., & Golan, Y. (2010). Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(7), 1460-1465. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq136>

87. Whaley, S. G., Berkow, E. L., Rybak, J. M., Nishimoto, A. T., Barker, K. S., & Rogers, P. D. (2017). Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Frontiers In Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02173>

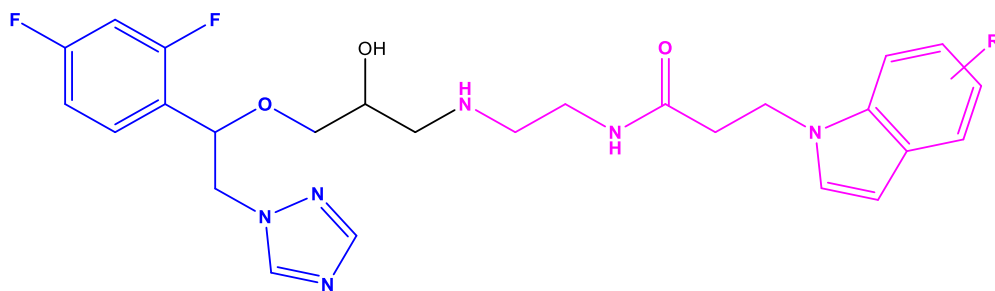


Figura 5.1.2. Derivado de FLC unido a indol.

Además, un estudio preliminar del mecanismo de acción de estos compuestos indicó que esta combinación podría inhibir la formación de biopelículas, así como destruir la integridad de la estructura de la membrana celular y función mitocondrial.⁸⁸

En *C. albicans*, el ergosterol (Figura 5.1.3.) es un lípido anfipático de la membrana plasmática esencial en las interacciones con las células huésped, en particular, las respuestas inmunes del huésped.⁸⁹ Por lo tanto, las enzimas de la vía biosintética del ergosterol son objetivos importantes de varias clases de antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por *C. albicans*, y entre ellos, los polienos y los azoles tienen una posición dominante.

Los polienos como la anfotericina B actúan a nivel del ergosterol uniéndose firmemente a esta molécula. Este efecto daña la membrana plasmática celular, lo que provoca una fuga de iones intracelulares. Los azoles como el fluconazol, itraconazol o voriconazol inhiben el citocromo P450 (Erg11p).⁹⁰

88. Shen, Y., Pan, M., Gao, H., Zhang, Y., Wang, R., Li, J., & Mao, Z. (2024). New azole derivatives linked to indole/indoline moieties combined with FLC against drug-resistant *Candida albicans*. *RSC Medicinal Chemistry*, 15(4), 1236-1246. <https://doi.org/10.1039/d4md00021h>

89. Serrano, A., Basante-Bedoya, M. A., Bassilana, M., & Arkowitz, R. A. (2023). A live-cell ergosterol reporter for visualization of the effects of fluconazole on the human fungal pathogen *Candida albicans*. *mBio*, 14(6). <https://doi.org/10.1128/mbio.02493-23>

90. Nakayama, H., Izuta, M., Nakayama, N., Arisawa, M., & Aoki, Y. (2000). Depletion of the Squalene Synthase (ERG9) Gene Does Not Impair Growth of *Candida glabrata* in Mice. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 44(9), 2411-2418. <https://doi.org/10.1128/aac.44.9.2411-2418.2000>

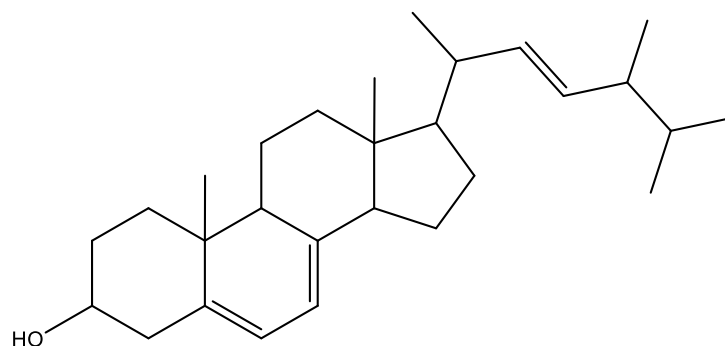


Figura 5.1.3. Estructura del ergosterol.

Fabrice Pagniez y col. en 2020, reportaron que el compuesto **8g** (Figura 5.1.4.), el cual consta de tres elementos importantes; un fragmento heterocíclico de triazol, un anillo de benceno orto/para di sustituido, y el indol con unión a través del átomo de nitrógeno endocíclico, en concentraciones de 4 ng/mL, inhibió la producción de ergosterol en un 82% y demostró un efecto inhibitor moderado sobre la actividad similar a la fosfolipasa A2, siendo este último un supuesto factor de virulencia.⁹¹

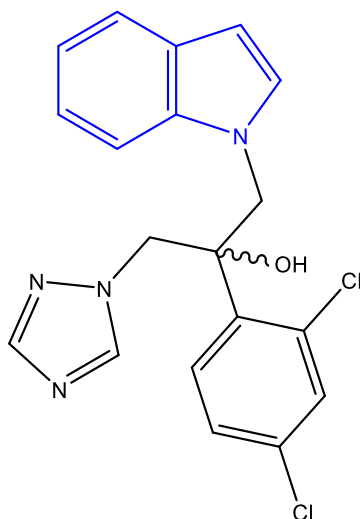


Figura 5.1.4. Derivado de indol con actividad antifúngica.

La capacidad de *C. albicans* para formar biopelículas en superficies bióticas y abióticas es un factor que contribuye significativamente a la robustez de esta levadura. El proceso inicial de adherencia comienza cuando las células se adhieren entre sí, al igual que en superficies duras o blandas.⁹² El proceso Ras-cAMP-PKA (Figura 5.1.5.) es una vía de señalización que desempeña un papel clave en la

91. Pagniez, F., Lebouvier, N., Na, Y. M., Ourliac-Garnier, I., Picot, C., Borgne, M. L., & Pape, P. L. (2020). Biological exploration of a novel 1,2,4-triazole-indole hybrid molecule as antifungal agent. *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*, 35(1), 398-403. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1705292>

92. Gulati, M., & Nobile, C. J. (2016). *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes And Infection*, 18(5), 310-321. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.01.002>

regulación de múltiples rasgos importantes para la virulencia de *C. albicans*, como el crecimiento celular, la reproducción, el desarrollo de biopelículas con sus transiciones entre hifa-levadura-pseudohifa.⁹³ Es por eso la intención en diseñar fármacos que inhiban este proceso en el que compuestos activos ataquen una o varias fases de esta vía de señalización.

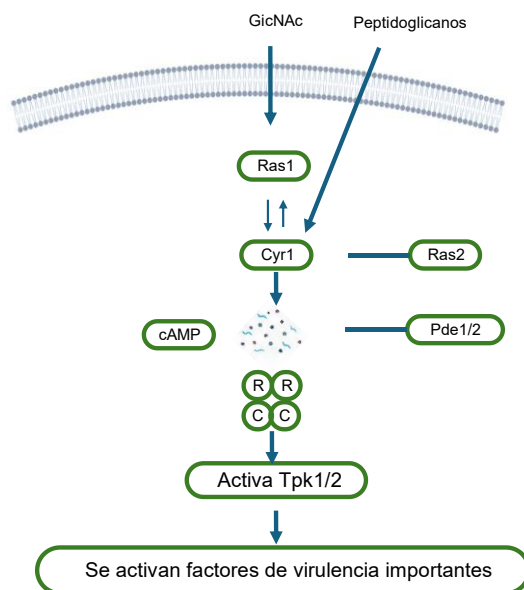


Figura 5.1.5. Regulación ambiental del crecimiento celular, transiciones morfológicas y formación de biopelículas a través de la vía Ras/cAMP/PKA. Huang G.et al. 2019.⁹³

Jia y col. en 2022 sintetizaron una serie de derivados de indol y evaluaron su actividad antifúngica in vitro contra *C. albicans*. La síntesis se llevó a cabo mediante el tratamiento del 1H-indol con acrilato de metilo en presencia de DBU usando acetonitrilo como disolvente, seguido de la adición de etilendiamina sobre el éster y finalmente el acoplamiento con diversos aldehídos dieron origen a las nuevas bases de Schiff con buenos rendimientos globales (Esquema 5.1.1).

93. Huang, G., Huang, Q., Wei, Y., Wang, Y., & Du, H. (2018). Multiple roles and diverse regulation of the Ras/cAMP/protein kinase A pathway in *Candida albicans*. *Molecular Microbiology*, 111(1), 6-16. <https://doi.org/10.1111/mmi.14148>

seguido de agitación con tiocianato de potasio. Estos complejos fueron evaluados frente a diversas especies de hongos, destacando su notable actividad antifúngica. En particular, mostraron una inhibición del crecimiento superior al 80% en cepas de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*, además de inhibir el crecimiento de hifas de *Aspergillus fumigatus* en más del 90%. Adicionalmente, los complejos no presentaron toxicidad hacia líneas celulares del huésped, lo que resalta su potencial terapéutico.⁹⁵

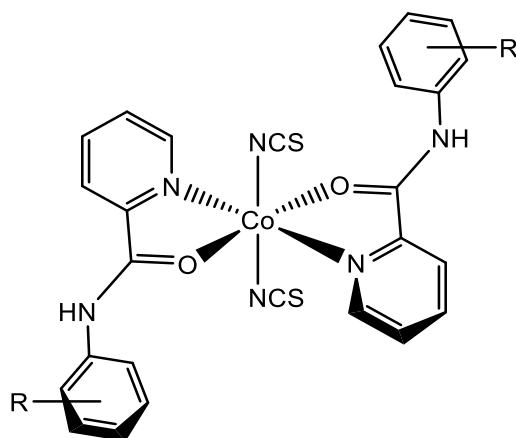


Figura 5.2.1. Isómero de $[(L)_2 CoX_2]$

El tiocianato (SCN) es un pseudohaluro tiolato de naturaleza fuertemente ácida, que se encuentra de manera ubicua en los fluidos extracelulares de los mamíferos, incluidos el plasma, la saliva, el líquido del revestimiento epitelial de las vías respiratorias (ELF), el líquido del revestimiento nasal (NLF), la leche, las lágrimas y los jugos gástricos, con concentraciones que varían entre 0.01 y 3 mM. El SCN puede ingresar al organismo a través de la dieta (como en vegetales crucíferos) o ser sintetizado a partir de cianuro mediante enzimas sulfurtransferasas, como la rodanas mitocondrial y la mercaptopyruvato sulfurtransferasa citosólica. Investigaciones recientes han demostrado que el SCN puede potenciar la actividad antifúngica al formar hipotiocianito (HOSCN), el cual inhibe eficazmente el crecimiento de hongos orales como *Candida albicans*. Además, se ha observado que el HOSCN puede prevenir infecciones virales en células gingivales a concentraciones fisiológicas, lo que resalta su importancia en la defensa del huésped.⁹⁶

El uso del azufre en forma de grupos tiocianato, tanto en compuestos organometálicos como en combinación con enzimas bacterianas, ha demostrado ser una estrategia prometedora para combatir patógenos como *Candida albicans*. Además, la química orgánica ha logrado avances significativos al

95. Ghandhi, L. H. D., Bidula, S., Pask, C. M., Lord, R. M., & McGowan, P. C. (2021). Bis(N-picolinamido)cobalt(II) Complexes Display Antifungal Activity toward *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *ChemMedChem*, 16(20), 3210-3221. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100159>

96. Chandler, J. D., & Day, B. J. (2012). THIOCYANATE: A potentially useful therapeutic agent with host defense and antioxidant properties. *Biochemical Pharmacology*, 84(11), 1381-1387. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.029>

incorporar el grupo tiocianato en diversas estructuras orgánicas, explorando su potencial como tratamiento eficaz para infecciones fúngicas.

5.3. Derivados conteniendo selenio

Los compuestos derivados de selenio han despertado un creciente interés en el ámbito biomédico debido a sus notables propiedades bioactivas. Este elemento, esencial en diversos procesos fisiológicos, se integra en moléculas orgánicas e inorgánicas, potenciando su capacidad antioxidante, anticancerígena y antimicrobiana. A medida que avanza el conocimiento sobre su química y mecanismos de acción, se han explorado aplicaciones terapéuticas innovadoras en áreas como el tratamiento de infecciones fúngicas, enfermedades inflamatorias y cáncer, posicionando al selenio como un componente clave en el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos.

Guisbiers G. y colaboradores (2017) sintetizaron nanopartículas de selenio (SeNP) utilizando la técnica de ablación con láser en pulsos en agua desionizada, obteniendo partículas mayoritariamente esféricas. Evaluaron su capacidad de inhibición contra *Candida albicans* en tres lotes distintos. La muestra 1 consistió en SeNP recién sintetizadas, la muestra 2 incluyó SeNP de menor tamaño, y la muestra 3 presentó SeNP cristalinas, obtenidas tras un calentamiento a 90 °C durante 2 horas para inducir la transición de fase amorfa a trigonal. Las SeNP demostraron inhibir la formación de biopelículas mediante alteraciones en la membrana celular de la levadura, causando su plegamiento y encogimiento. Se logró una inhibición del 50 % de la biopelícula con solo 25 ppm, destacándose que la cristalinidad y el tamaño de las partículas son factores clave para su eficacia.⁶⁵

Los Selenocianatos orgánicos (RSeCN) forman una clase interesante de compuestos con una reactividad química pronunciada y también actividades biológicas extraordinarias.⁹⁷ Los compuestos de selenio desempeñan un papel importante en biología, donde a menudo se asocian con una pronunciada actividad antioxidante. La citotoxicidad a menudo selectiva es interesante desde una perspectiva bioquímica y farmacéutica.⁹⁸

Sarfraz M. y colaboradores (2023) llevaron a cabo la síntesis de una serie de selenocianatos bencílicos (Figura 5.3.1) y evaluaron su actividad antifúngica frente a los hongos *Verticillium dahliae*, *V. longisporum*, *Alternaria brassicicola* y *Botrytis cinerea*. Para este estudio, se emplearon concentraciones de 4 mM, incubando las placas durante una semana a 22 °C, tras lo cual se fotografiaron para medir los

97. Karmaker, P. G., & Huo, F. (2022). Organic Selenocyanates: Rapid Advancements and Applications in the Field of Organic Chemistry. *Asian Journal Of Organic Chemistry*, 11(8). <https://doi.org/10.1002/ajoc.202200226>

98. Du, P., Viswanathan, U. M., Xu, Z., Ebrahimnejad, H., Hanf, B., Burkholz, T., Schneider, M., Bernhardt, I., Kirsch, G., & Jacob, C. (2014). Synthesis of amphiphilic seleninic acid derivatives with considerable activity against cellular membranes and certain pathogenic microbes. *Journal Of Hazardous Materials*, 269, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.01.014>

halos de inhibición. Adicionalmente, se sintetizaron los compuestos BTC (tiocianato de bencilo) y BITC (isotiocianato de bencilo) con el fin de comparar su actividad biológica frente a la de los selenocianatos. En las pruebas antifúngicas, el compuesto 3 demostró una inhibición total frente a *V. dahliae* y *V. longisporum*. Asimismo, el compuesto 2 logró una inhibición total contra *V. dahliae* (Figura 5.3.3, inciso a). Por el contrario, los compuestos BTC y BITC resultaron ineficaces en los ensayos de inhibición realizados con cada uno de los hongos evaluados en el estudio.⁹⁹

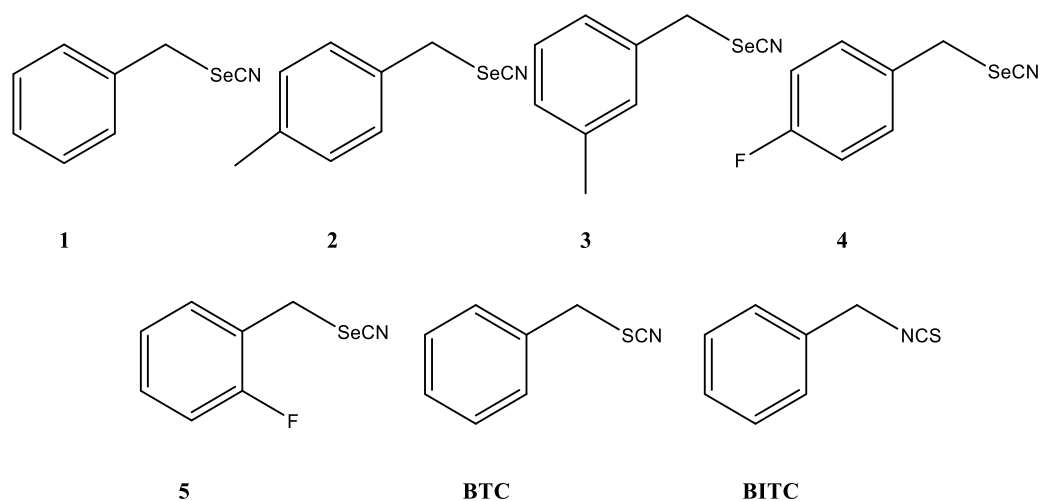


Figura 5.3.1. Selenocianatos bencilicos.

99. Sarfraz, M., Nasim, M. J., Gruhlke, M. C. H., Handzlik, J., & Jacob, C. (2023). To Cut the Mustard: Antimicrobial Activity of Selenocyanates on the Plate and in the Gas Phase. *Antibiotics*, 12(2), 290. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020290>

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar derivados de indol 3-sustituidos con fragmentos de tiocianato y selenocianato, y evaluar su potencial antifúngico.

OBJETIVOS PARTICULARES

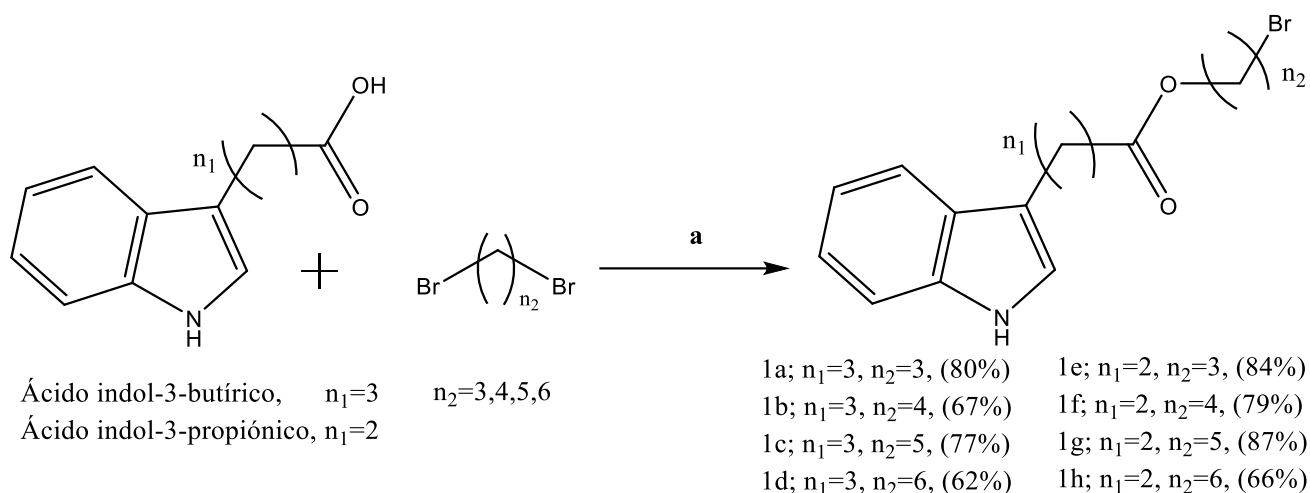
1. Realizar la reacción de esterificación a partir del ácido indol-3-butírico y del ácido indol-3-propiónico.
2. Sintetizar los compuestos derivados de tiocianato y selenocianato.
3. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante métodos físicos y espectroscópicos.
4. Evaluar *in silico* las propiedades fisicoquímicas y ADME de los compuestos sintetizados
5. Realizar el *Docking molecular* de los compuestos obtenidos frente a la enzima *N*-miristoiltransferasa (NMT) utilizando el software MOE.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Síntesis de tiocianatos y selenocianatos derivados del ácido indol-3-butírico y propiónico

En el siguiente trabajo de tesis se presenta la síntesis de derivados de indol-3-sustituidos, incorporando fragmentos tiocianato y selenocianato a través de un linker tipo éster con diversas longitudes.

En la primera etapa de la ruta sintética se realizó la síntesis de ésteres derivados de indol conteniendo bromo en el extremo de la cadena carbonada. Para ello se trataron los ácidos comerciales indol 3-butírico e indol-3-propiónico con dibromoalcanos de diferentes longitudes de cadena en presencia de K_2CO_3 para dar los ésteres bromados **1a-h** con buenos rendimientos (Esquema 6.1.).



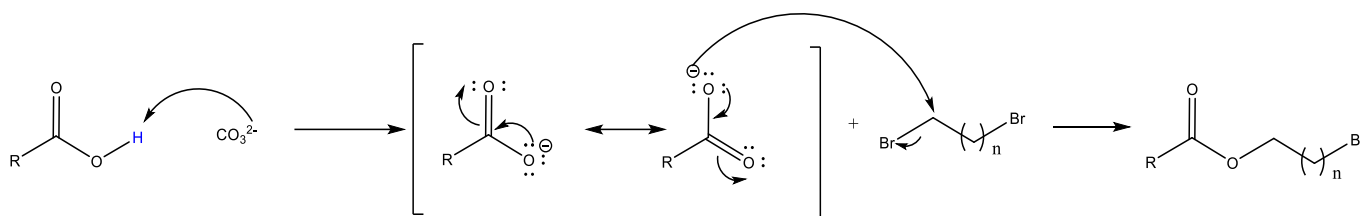
Esquema 6.1. Síntesis de los bromoésteres **1a-h**. Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , CH_3CN , reflujo, 24 h.

En este caso, la reacción se llevó a cabo a través de la formación de un carboxilato, derivado de un ácido carboxílico que actúa como nucleófilo. Debido a que los carboxilatos están estabilizados por resonancia, presentan una nucleofilia y basicidad débiles, lo que impide la ocurrencia de reacciones secundarias de eliminación.¹⁰⁰

El mecanismo de reacción para los compuestos de la primera serie **1a-h** consiste en que el ión carbonato extrae el protón del ácido carboxílico generando un ión carboxilato que se estabiliza por resonancia. Posteriormente el ión carboxilato desplaza un bromo del dibromoalcano mediante una reacción SN_2 , generando la función éster con la introducción de una cadena carbonada (Esquema 6.2.).

100. Klein, D., (2012). *Organic Chemistry [Química Orgánica]*. New York: John Wiley & Sons.

Para garantizar la monosustitución del dibromoalcano, se utilizó un exceso de este compuesto, lo que permitió obtener el producto monosustituído como mayoritario. Los compuestos **1a-h** se obtuvieron con rendimientos de entre el 62 y el 87%.



Esquema 6.2. Mecanismo de reacción en la síntesis de los butanoatos y propanoatos de bromo con cadenas alquílicas de distintas longitudes.

Los compuestos fueron caracterizados mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear. A modo de ejemplo, se muestra el espectro de $^1\text{H-RMN}$ correspondiente al compuesto 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 4''-bromobutilo **1b**, en el cual se identifican las señales características del núcleo indólico y la cadena alquílica. En el espectro, la señal de N-H del indol se observa como un singulete bien definido a 8.03 ppm, mientras que el protón H-2' del anillo aromático aparece como un doblete a 6.92 ppm, reflejando el acoplamiento característico dentro del sistema aromático.

Adicionalmente, los protones metilénicos de la cadena alquílica, H-1'' y H-4'', muestran señales simples a 4.05 y 3.37 ppm, respectivamente, cada una con una integración correspondiente a dos protones, lo que confirma su entorno químico esperado. Estas señales son coherentes con la estructura propuesta del compuesto. La Figura 6.1 ilustra el espectro completo, destacando las regiones más relevantes para la identificación estructural del compuesto.

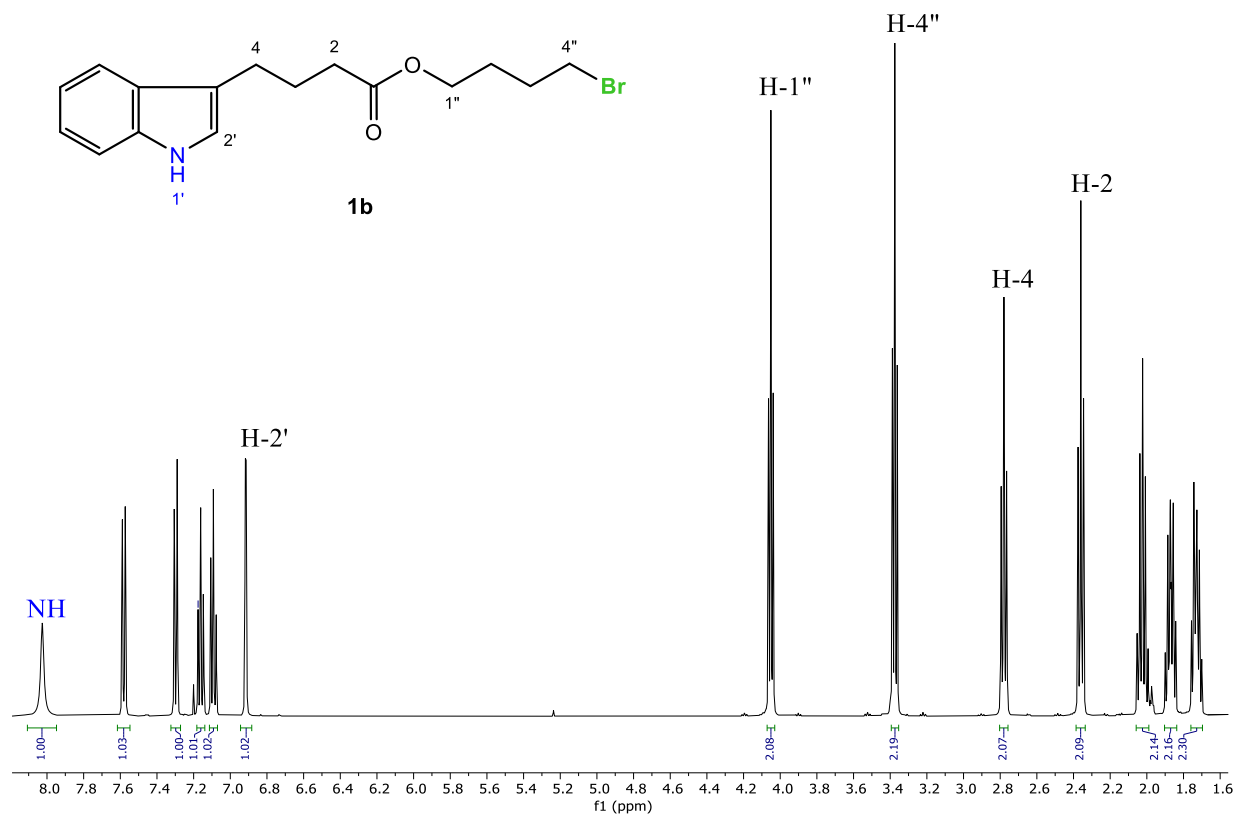


Figura 6.1. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del producto **1b**.

En el espectro de RMN de ¹³C del compuesto 4-(1H-indol-3'-il)butanoato de 4''-bromobutilo (**1b**), se identifican las señales correspondientes a los carbonos del sistema aromático del núcleo indólico, así como a los grupos funcionales y la cadena alquílica presentes en la molécula (Figura 6.2).

En el núcleo indólico, los carbonos aromáticos C-2' y C-3' generan señales a 121.78 ppm y 111.04 ppm, respectivamente, valores característicos de carbonos aromáticos desprotegidos dentro de un anillo conjugado. La señal del grupo carbonilo (C-1) aparece a 173.7 ppm, lo que confirma su naturaleza como un carbono altamente desprotegido debido a la resonancia con el oxígeno del grupo éster.

Por su parte, los carbonos de la cadena alquílica muestran señales características en el espectro. El carbono C-1'' (adyacente al oxígeno) aparece a 63.2 ppm, mientras que el carbono terminal C-4'' (adyacente al bromo) se observa a 33.1 ppm. Estas señales reflejan los desplazamientos químicos esperados debido a los efectos de los átomos electronegativos cercanos, como el oxígeno y el bromo, que inducen una desprotección significativa en estos carbonos.

Este análisis confirma la asignación estructural del compuesto, y las señales observadas en el espectro son consistentes con la disposición de los grupos funcionales y la cadena alquílica en la molécula.

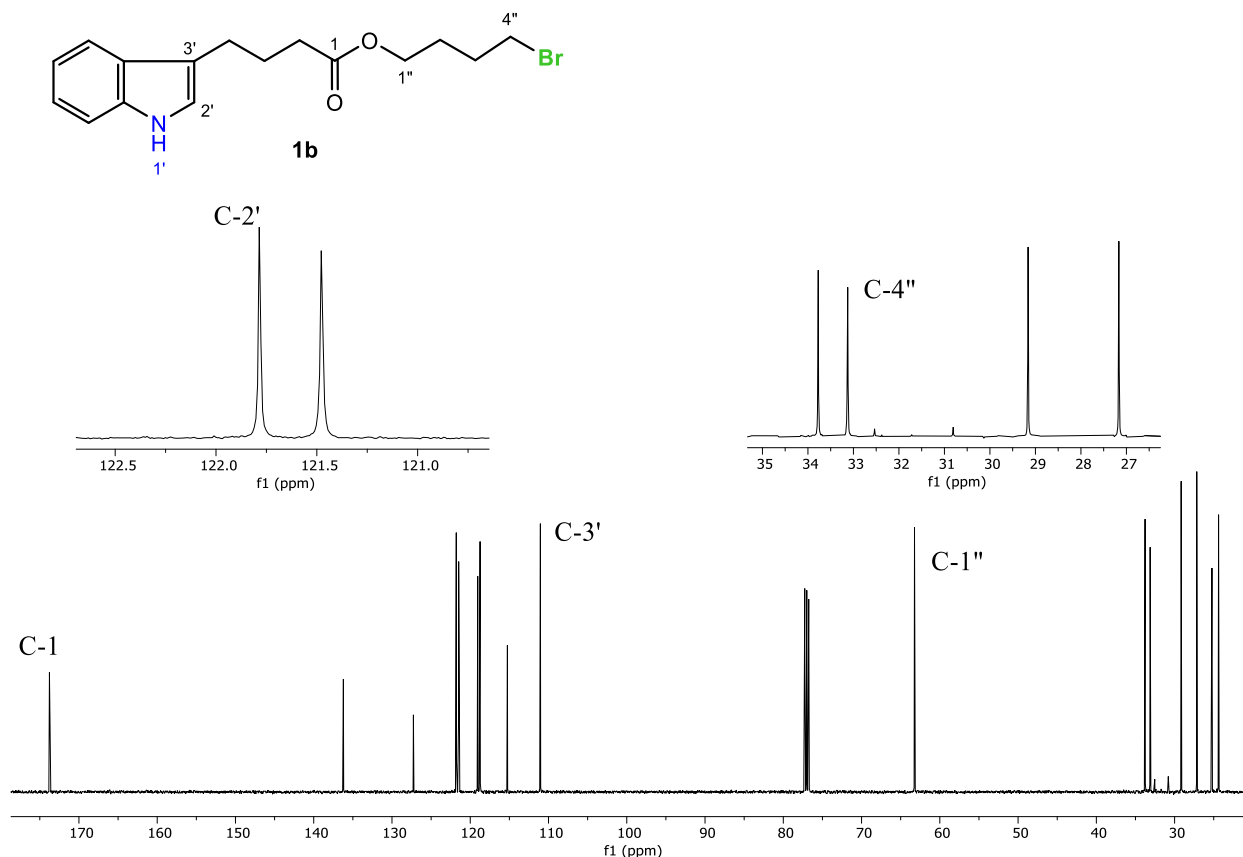


Figura 6.2. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del producto **1b**.

El mismo patrón de señales observado en los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H del compuesto 4-(1H-indol-3-yl)butanoato de 4''-bromobutilo (**1b**) se repitió para los compuestos **1a**, **1c** y **1d**. En los espectros de ^{13}C -RMN, las señales características de los carbonos aromáticos del núcleo indólico (C-2' y C-3'), el grupo carbonilo del éster (COO), y los carbonos de la cadena alquílica presentaron desplazamientos químicos coherentes con las estructuras propuestas. De manera similar, en los espectros de ^1H -RMN se observaron señales consistentes, como las correspondientes al protón N-H del indol y a los protones de la cadena alquílica, con integraciones y patrones de acoplamiento en línea con lo esperado para estos compuestos. Estos resultados confirman la identidad estructural y la similitud en los entornos químicos de los derivados sintetizados.

Para el compuesto 3-(1H-indol-3-yl)propanoato de 3''-bromopropilo (**1e**), se obtuvieron desplazamientos característicos en el espectro de ^1H -RMN (Figura 6.3), confirmando la estructura del producto. Las señales asociadas al sistema aromático del indol incluyen el protón de la amina N-H, que aparece como una señal simple bien definida a 8.04 ppm, y el protón H-2', que se observa como una señal doble en 6.85 ppm debido a los acoplamientos esperados en este tipo de sistemas.

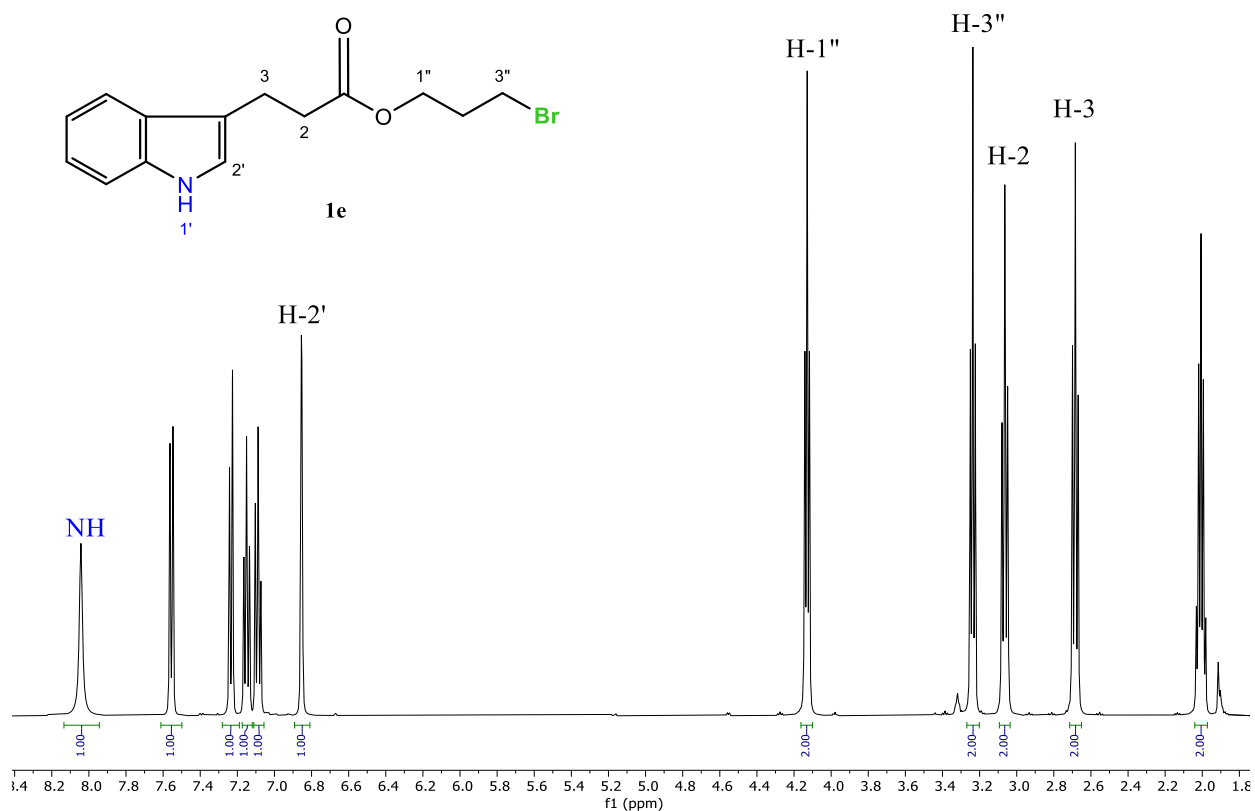


Figura 6.3. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **1e**.

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 3-(1*H*-indol-3'-il)propanoato de 3''-bromopropilo (**1e**) (Figura 6.4) se identificaron señales características que corresponden a diferentes grupos funcionales y regiones de la molécula. Las señales asociadas al sistema aromático del indol se observaron en 121.7 ppm y 114.2 ppm, correspondientes a los carbonos C-2' y C-3', respectivamente, lo que es consistente con su carácter aromático y su entorno químico.

La señal del grupo carbonilo (C-1) aparece claramente en 173.2 ppm, confirmando la presencia del enlace éster en la estructura. Adicionalmente, los carbonos de la cadena alquílica muestran desplazamientos químicos en 61.9 ppm y 34.7 ppm, correspondientes a C-1'' y C-3'' respectivamente, lo que respalda la estructura propuesta para este compuesto. Estas asignaciones están en concordancia con las propiedades esperadas para los desplazamientos de los carbonos en posiciones cercanas a grupos electronegativos como el bromo o el grupo carbonilo.

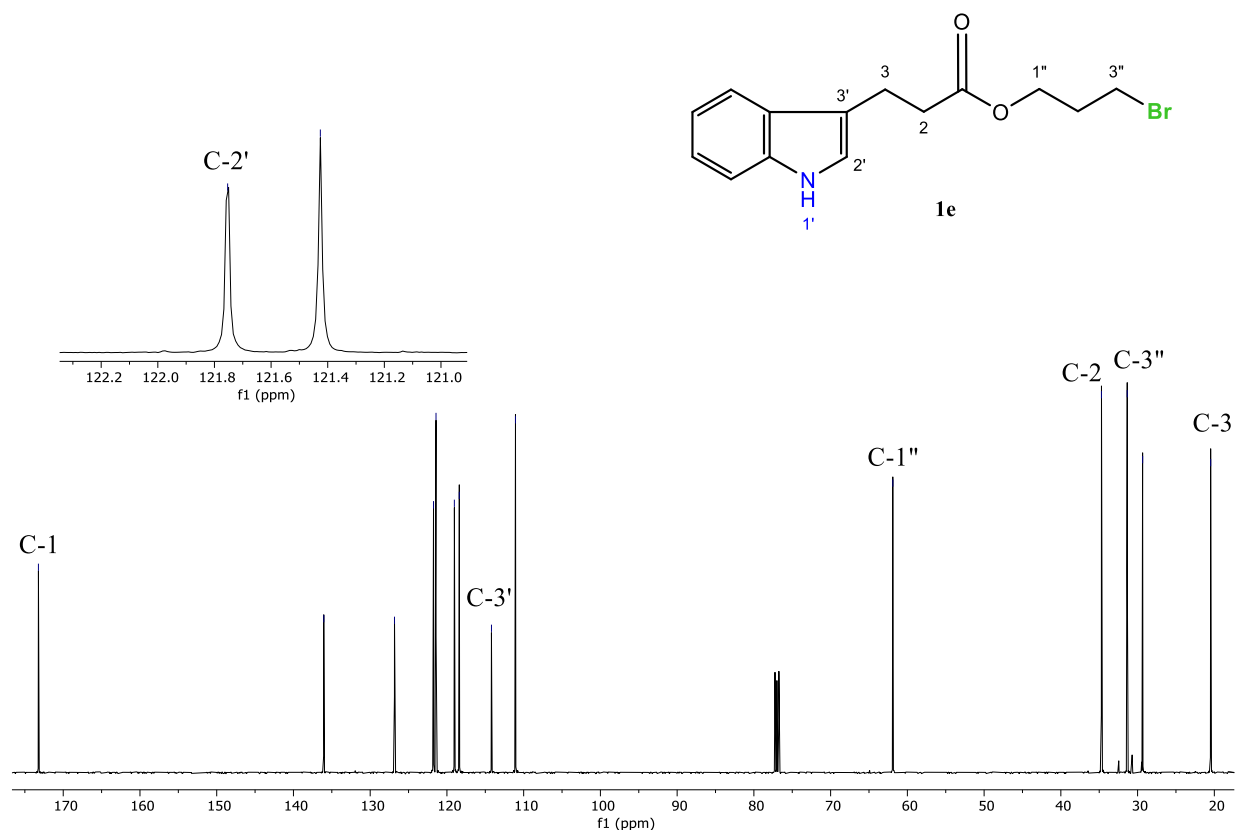
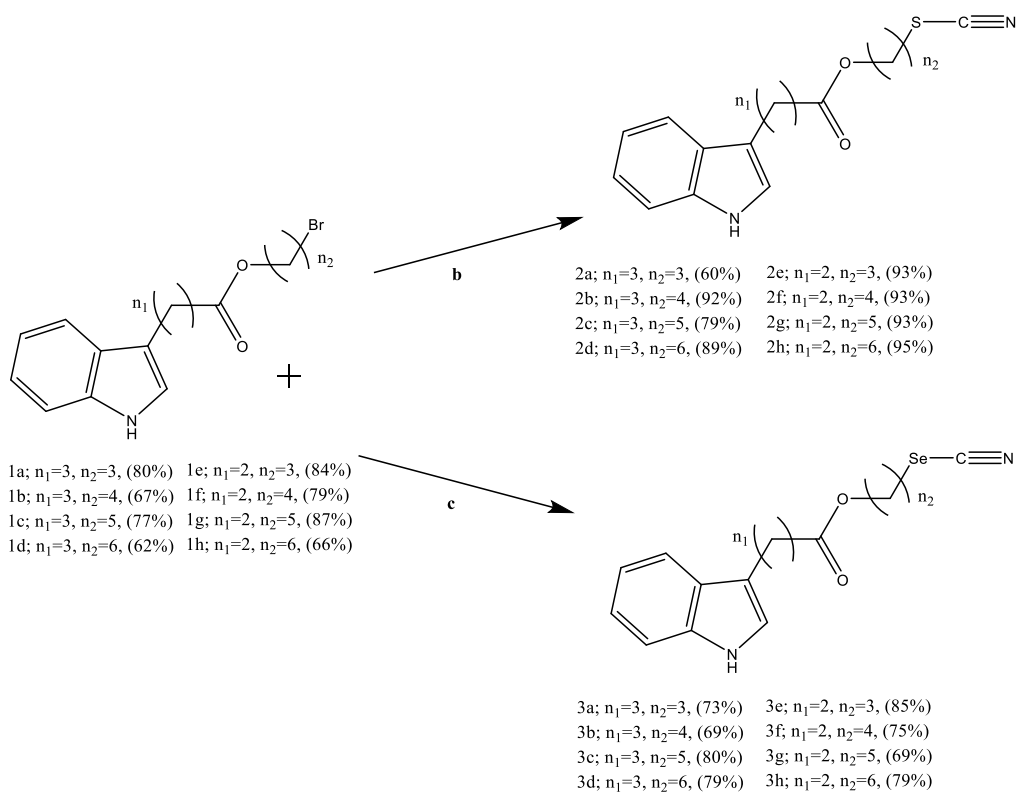


Figura 6.4. Espectro ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **1e**.

Las señales descritas previamente en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN confirman la correcta formación del compuesto 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 3''-bromopropilo (**1e**). Asimismo, estas señales son representativas y consistentes para los compuestos análogos **1f**, **1g** y **1h**, lo que respalda la identidad estructural de toda esta serie de derivados.

A continuación, se procedió a la síntesis de los tiocianatos derivados de indol. Para ello, los bromuros **1a-h** fueron tratados con KSCN bajo condiciones de reflujo, obteniéndose los tiocianatos **2a-h** con rendimientos que oscilaron entre el 60% y el 95%. De manera similar, se empleó la misma estrategia para la obtención de los selenocianatos: los compuestos **1a-h** se trataron con KSeCN, lo que resultó en la formación de los selenocianatos **3a-h** con rendimientos del 69% al 85%. El proceso se presenta en el Esquema 6.4.

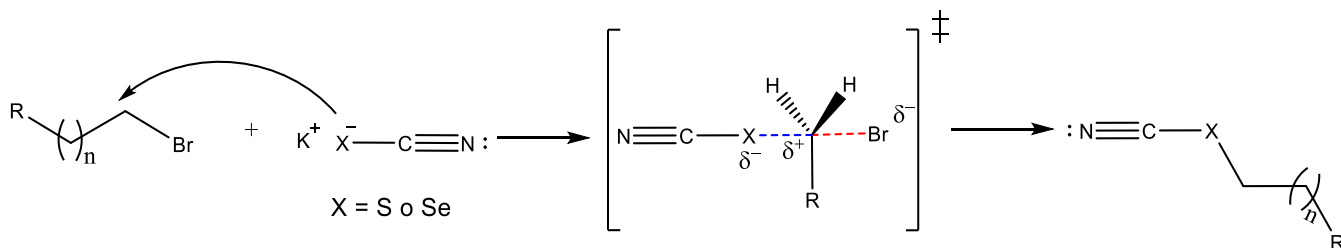


Esquema 6.4. Obtención de tio(seleno)cianatos **2a-h** y **3a-h**. b) KSCN, CH₃CN, reflujo, 4 h; c) KSeCN, CH₃CN, reflujo, 4 h.

El mecanismo de reacción propuesto para la obtención de los compuestos tiocianatos y selenocianatos se presenta en el esquema 6.5. En este proceso, el bromo actúa como un grupo saliente eficiente, lo que favorece la sustitución nucleofílica por el ion tiocianato o selenocianato. Aunque la reacción procede mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), la inversión de configuración no es relevante debido a la ausencia de centros estereogénicos en los sustratos empleados.

Tras la finalización de la reacción, el tratamiento de purificación consistió en eliminar el exceso de disolvente acetonitrilo mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna utilizando hexano como fase móvil inicial, seguido de un sistema binario hexano/acetato de etilo (8:2) para optimizar la elución.

En el caso específico de los selenocianatos (**3a-h**), se tomaron precauciones adicionales para evitar la fotodegradación de los productos, debido a su sensibilidad a la luz. Para ello, todo el material de vidrio empleado fue envuelto en papel aluminio. Durante el monitoreo de las reacciones mediante cromatografía de capa fina, no se observaron señales de formación de subproductos, lo que eliminó la necesidad de tratamientos adicionales para la purificación de los compuestos.



Esquema 1.5. Mecanismo SN2 para la síntesis de Tio(Seleno)cianatos **2a-h** y **3a-h**.

Los compuestos tiocianatos (**2a-h**) y selenocianatos (**3a-h**) fueron caracterizados mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), confirmando su estructura química y verificando la correcta sustitución del grupo bromo por los grupos tiocianato o selenocianato. Como ejemplo representativo, en la Figura 6.5 se muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto **2b**, el cual evidencia las señales características del sistema indólico. La señal correspondiente al protón NH se encuentra en 7.97 ppm como una señal simple, mientras que el protón H-2' aparece como una señal doble a 6.93 ppm, valores típicos de este tipo de estructura aromática.

En cuanto a la cadena alquílica, se observa que el desplazamiento químico del protón H-1" se conserva en 4.03 ppm, lo cual indica que este entorno no se ve afectado por la reacción. Sin embargo, un cambio significativo se detecta en el desplazamiento del protón H-4", que en el compuesto **1b** aparece a 3.37 ppm y en el compuesto **2b** se desplaza a 2.88 ppm. Este desplazamiento a menor frecuencia sugiere la deslocalización electrónica asociada con la sustitución del bromo por el grupo tiocianato, confirmando así que la reacción se llevó a cabo de manera exitosa.

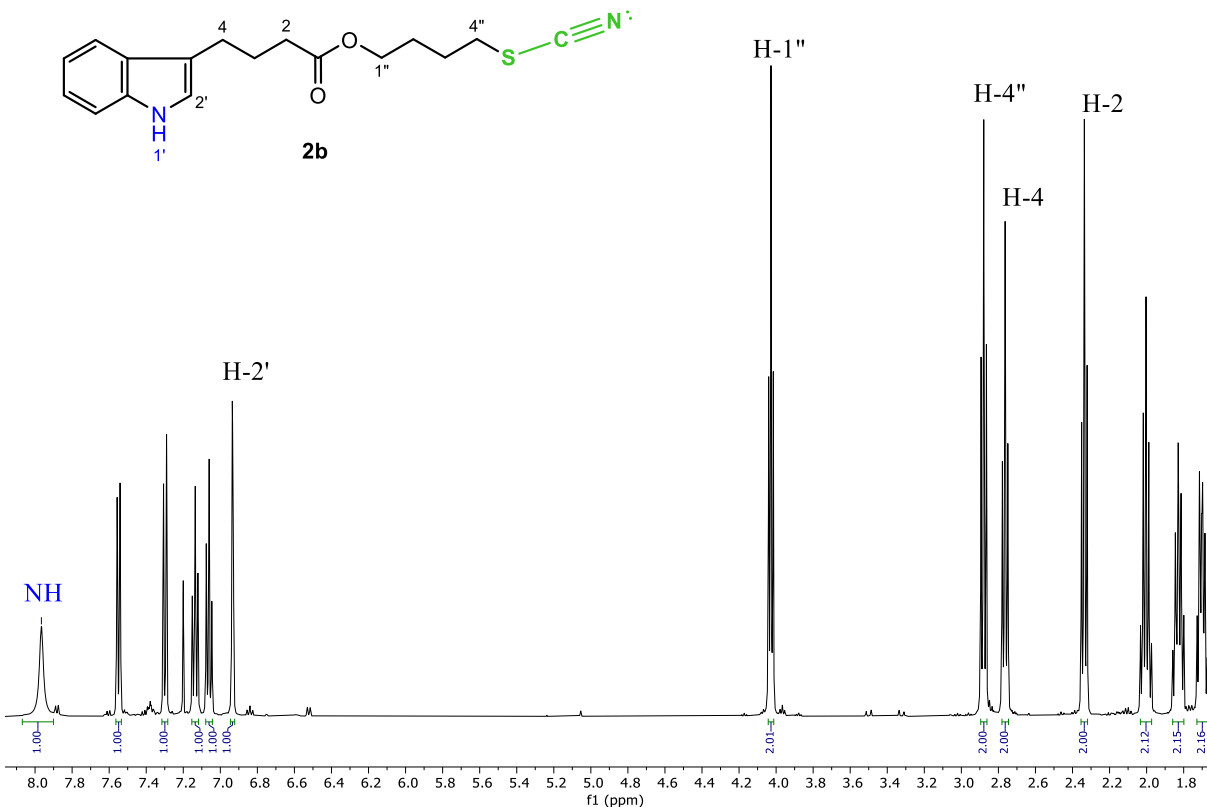


Figura 6.5. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del producto **2b**.

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **2b** (Figura 6.6), se identificaron las señales características del núcleo indólico, específicamente los carbonos aromáticos C-2' y C-3', localizados a 121.9 y 111.0 ppm, respectivamente. Estos valores concuerdan con los reportados para estructuras similares, confirmando la conservación del sistema aromático tras la reacción.

Un punto clave en la caracterización es la señal observada en 112.0 ppm, la cual corresponde al carbono del grupo tiocianato (SCN). Este desplazamiento es indicativo de la naturaleza electrónica del grupo y confirma su incorporación exitosa en la molécula. Adicionalmente, el análisis revela un cambio significativo en el desplazamiento del carbono C-4'' de la cadena alquílica, el cual aparece en 33.1 ppm. Este corrimiento se atribuye al efecto inductivo del grupo tiocianato, que modifica el entorno electrónico del carbono en cuestión.

En conjunto, los datos espectroscópicos respaldan la formación del compuesto **2b**, evidenciando no solo la incorporación del grupo funcional tiocianato, sino también los cambios electrónicos asociados que son consistentes con la estructura propuesta. Este análisis es representativo de los espectros obtenidos para los demás compuestos de la serie **2a-h**, consolidando la validez de la metodología sintética empleada y los productos generados.

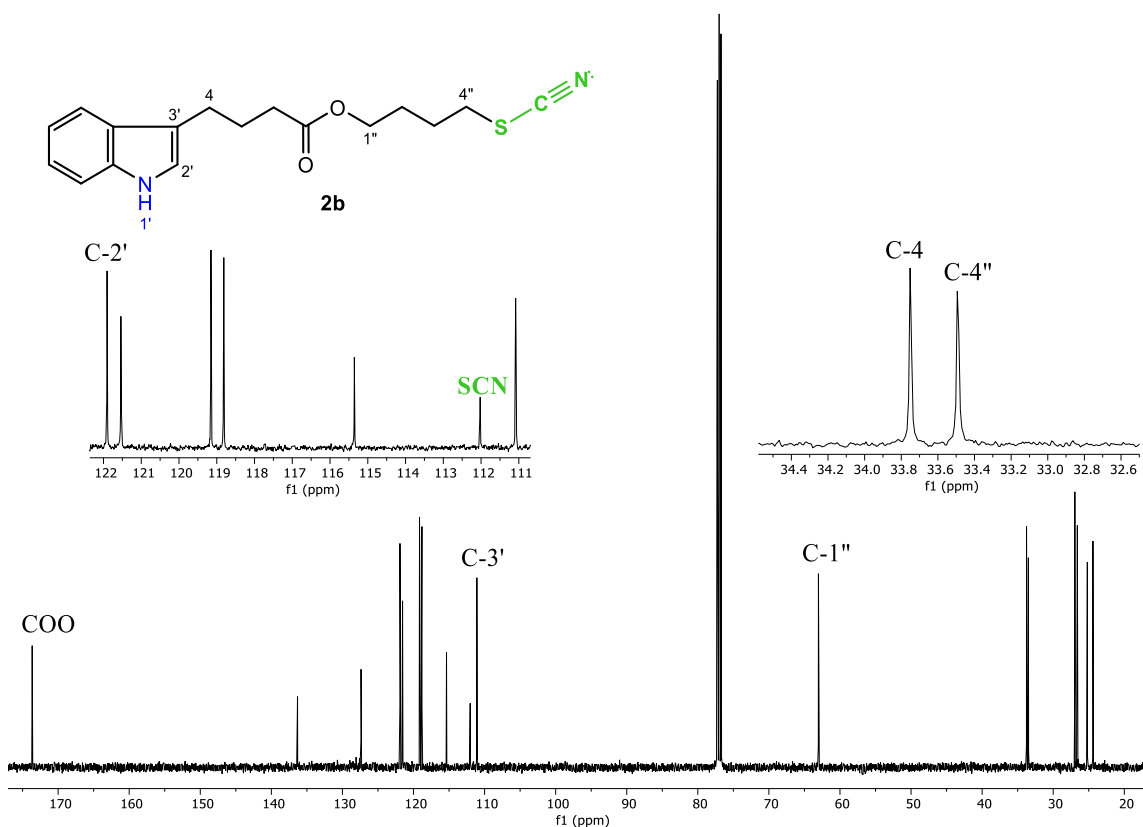


Figura 6.6. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del producto **2b**.

Para los tiocianatos derivados de los propanoatos de bromo, se muestra como ejemplo el compuesto **2e**. En la Figura 6.7, se presentan los desplazamientos químicos característicos del núcleo indólico, donde se identifica la señal correspondiente al protón NH a 8.03 ppm como una señal simple y la señal del protón aromático H-2' a 6.94 ppm como una señal doble, confirmando la preservación del sistema indólico.

En la cadena alquílica, la señal de H-3'' se observa en 2.69 ppm, lo que evidencia la influencia electrónica del grupo tiocianato (SCN). Asimismo, los protones metilénicos del 4-(1'*H*-indol-3-ilo)butanoato de 4''-tiocianatobutilo (**2e**) H-2 y H-3 aparecen en 3.06 ppm y 2.63 ppm, respectivamente, como señales múltiples. Estas señales confirman la estructura esperada del compuesto **2e** y reflejan las interacciones electrónicas dentro del esqueleto molecular.

Los resultados observados para el compuesto **2e** son consistentes con los datos obtenidos para otros derivados de la serie, consolidando la correcta funcionalización de la molécula y el éxito en la incorporación del grupo tiocianato mediante la metodología propuesta.

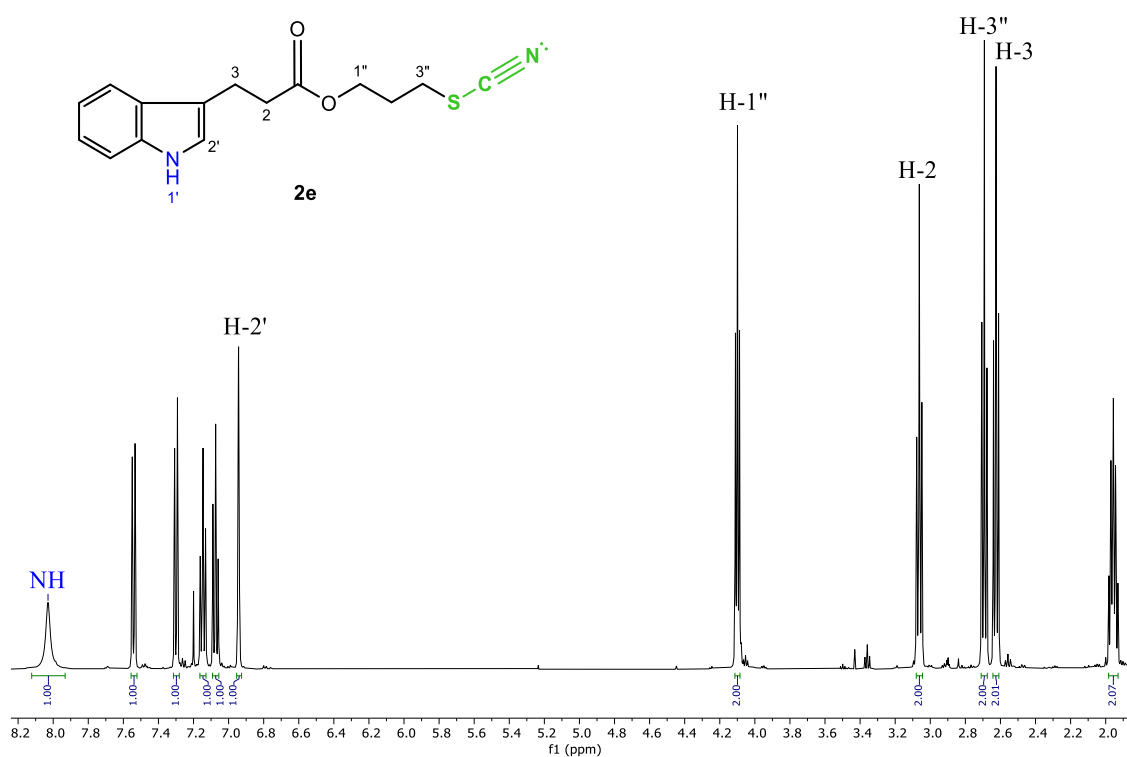


Figura 6.7. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **2e**.

El espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **2e** confirma la estructura esperada a través de los desplazamientos químicos característicos. En la Figura 6.8, se observa la señal correspondiente al grupo carbonilo (C-1) en 173.1 ppm, confirmando la presencia del éster propionato.

Los carbonos aromáticos del núcleo indólico C-2' y C-3' muestran desplazamientos en 122.0 y 111.2 ppm, respectivamente, consistentes con el sistema aromático característico del indol. Por otro lado, la señal principal asociada al grupo tiocianato (SCN) se encuentra en 111.9 ppm, lo que evidencia la correcta funcionalización de la molécula con dicho grupo funcional.

En la cadena alquílica, los carbonos C-1'' y C-3'' presentan desplazamientos a 61.2 ppm y 30.3 ppm, respectivamente, lo que es consistente con la presencia del grupo tiocianato y su influencia electrónica sobre la estructura.

Estos resultados, junto con los datos de ^1H -RMN previamente descritos, confirman la correcta síntesis y funcionalización del compuesto **2e** y respaldan la eficacia del procedimiento empleado para obtener los derivados tiocianato de los propanoatos de bromo.

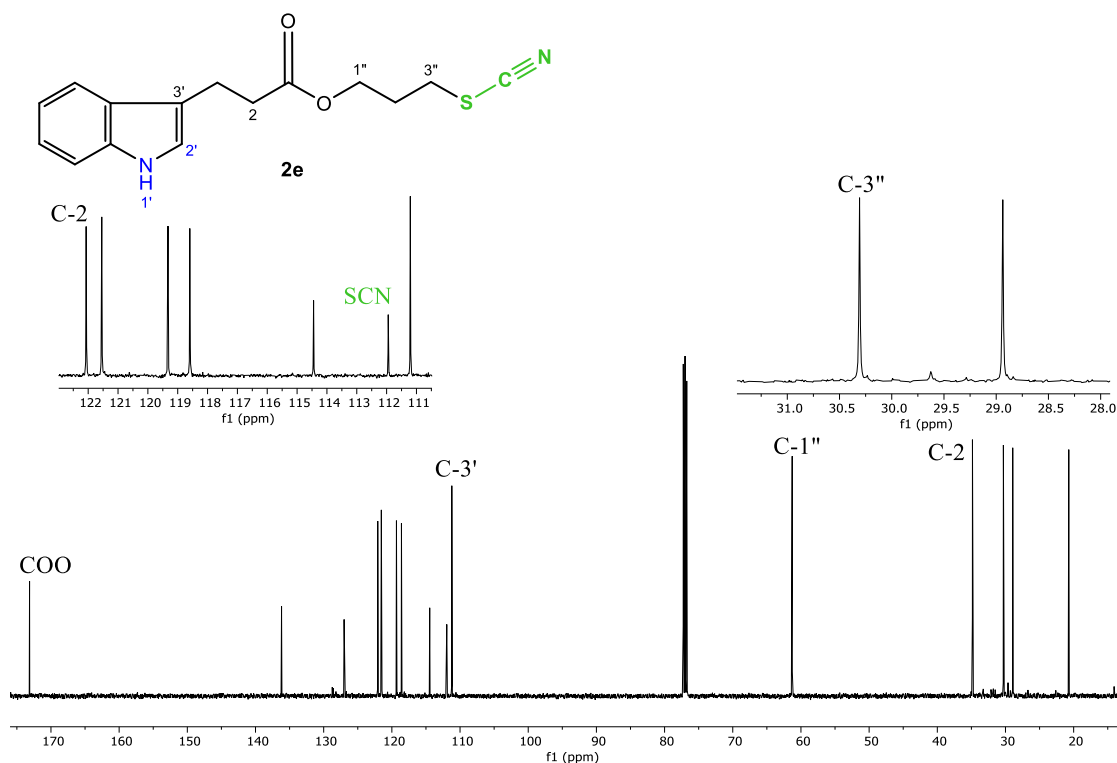


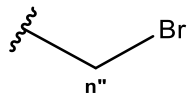
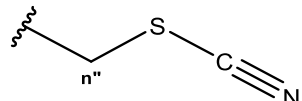
Figura 6.8. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **2e**.

Los datos recopilados en la Tabla 6.1 reflejan los desplazamientos químicos característicos en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN para los compuestos **1a-h** (ésteres de bromo) y **2a-h** (tiocianatos). Estos valores ofrecen información clave sobre la modificación estructural ocurrida durante la sustitución nucleofílica.

En el caso de los desplazamientos de ^{13}C -RMN, los carbonos cercanos al grupo saliente (bromo) en los ésteres de bromo presentan señales en el rango de 33.1 a 33.8 ppm, mientras que los correspondientes en los tiocianatos se observan ligeramente desplazados hacia valores más bajos, en el intervalo de 33.3 a 33.7 ppm. Este pequeño cambio es consistente con la diferencia en la naturaleza electrónica entre el átomo de bromo y el grupo tiocianato (SCN).

Por otro lado, los desplazamientos de ^1H -RMN muestran una diferencia más significativa. En los ésteres de bromo, las señales de los protones cercanos al bromo aparecen entre 3.20 y 3.39 ppm, mientras que en los tiocianatos, dichas señales se encuentran desplazadas hacia frecuencias más bajas, entre 2.69 y 2.89 ppm.

Tabla 6.1. Desplazamiento de ^1H y ^{13}C cercanos al bromo (ésteres de bromo) y al SCN (tiocianato).

							
Ésteres de bromo				Tiocianatos			
Compuesto	Señal	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)	Compuesto	Señal	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
1a	3''	33.7	3.39	2a	3''	33.6	2.89
1b	4''	33.1	3.37	2b	4''	33.4	2.88
1c	5''	33.3	3.20	2c	5''	33.6	2.84
1d	6''	33.8	3.34	2d	6''	33.7	2.83
1e	3''	31.3	3.24	2e	3''	30.3	2.69
1f	4''	33.1	3.30	2f	4''	33.3	2.74
1g	5''	33.5	3.30	2g	5''	33.5	2.73
1h	6''	33.7	3.34	2h	6''	33.7	2.82

Los datos obtenidos a partir de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C confirman la correcta síntesis de los derivados selenocianatos (**3a-h**), mostrando desplazamientos característicos asociados a la sustitución del grupo bromo por el grupo selenocianato (SeCN).

En el caso del compuesto **3a**, los desplazamientos observados en el espectro de ^1H -RMN (Figura 6.9) destacan las señales correspondientes al indol, con N-H a 7.99 ppm y H-2' a 6.92 ppm. El protón H-3'', ubicado próximo al grupo selenocianato, muestra un desplazamiento en 2.97 ppm, indicando la influencia electrónica del nuevo grupo funcional.

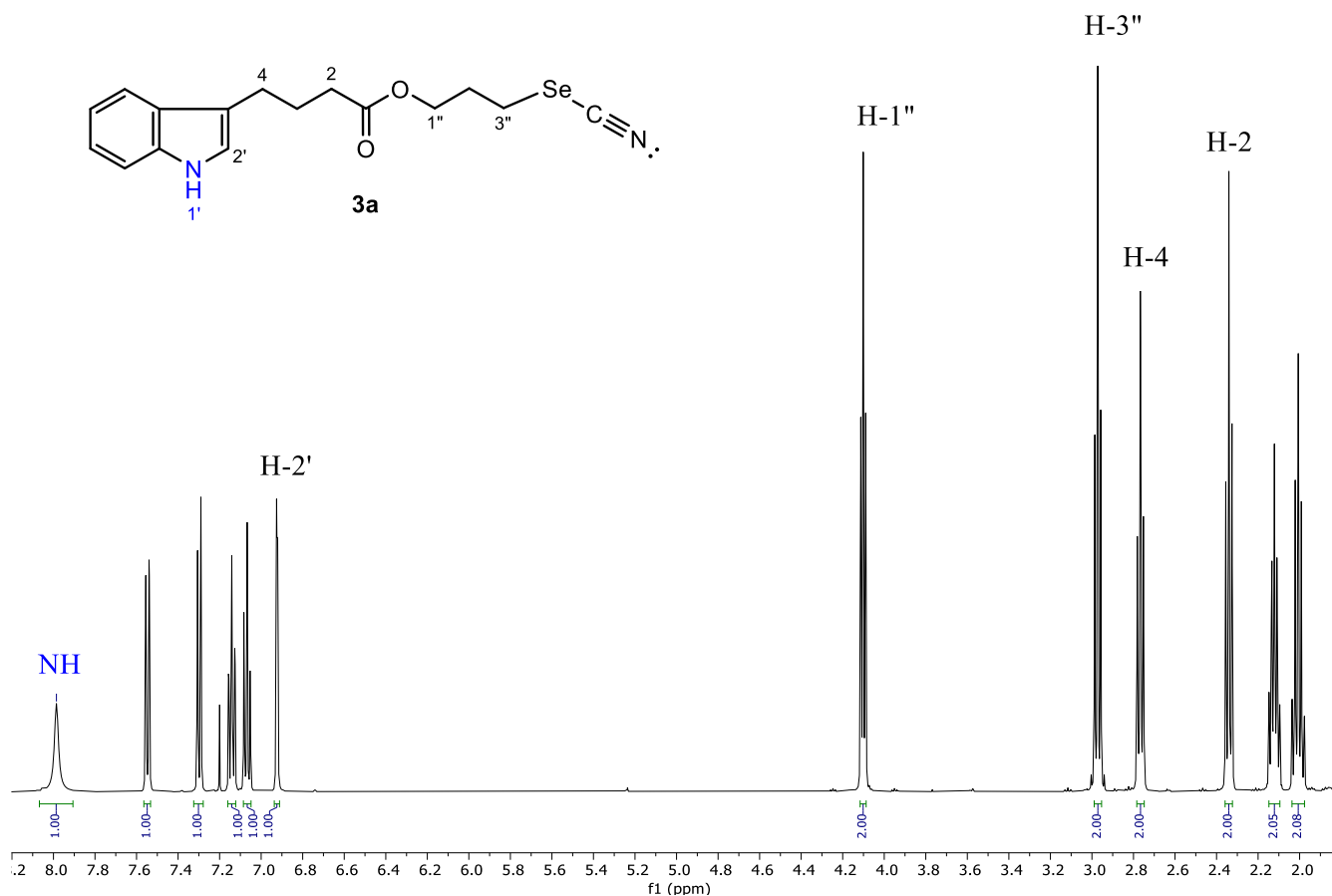


Figura 6.9. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **3a**.

Por su parte, el espectro de ¹³C-RMN (Figura 6.10) para el compuesto **3a** evidencia señales características del sistema aromático del indol en 121.9 ppm (C-2') y 111.1 ppm (C-3'). La señal correspondiente al carbono del grupo SeCN se encuentra en 101.3 ppm, mientras que C-3'', cercano al grupo funcional, aparece desplazado a 29.7 ppm. Estas observaciones corroboran la sustitución del bromo por el grupo selenocianato.

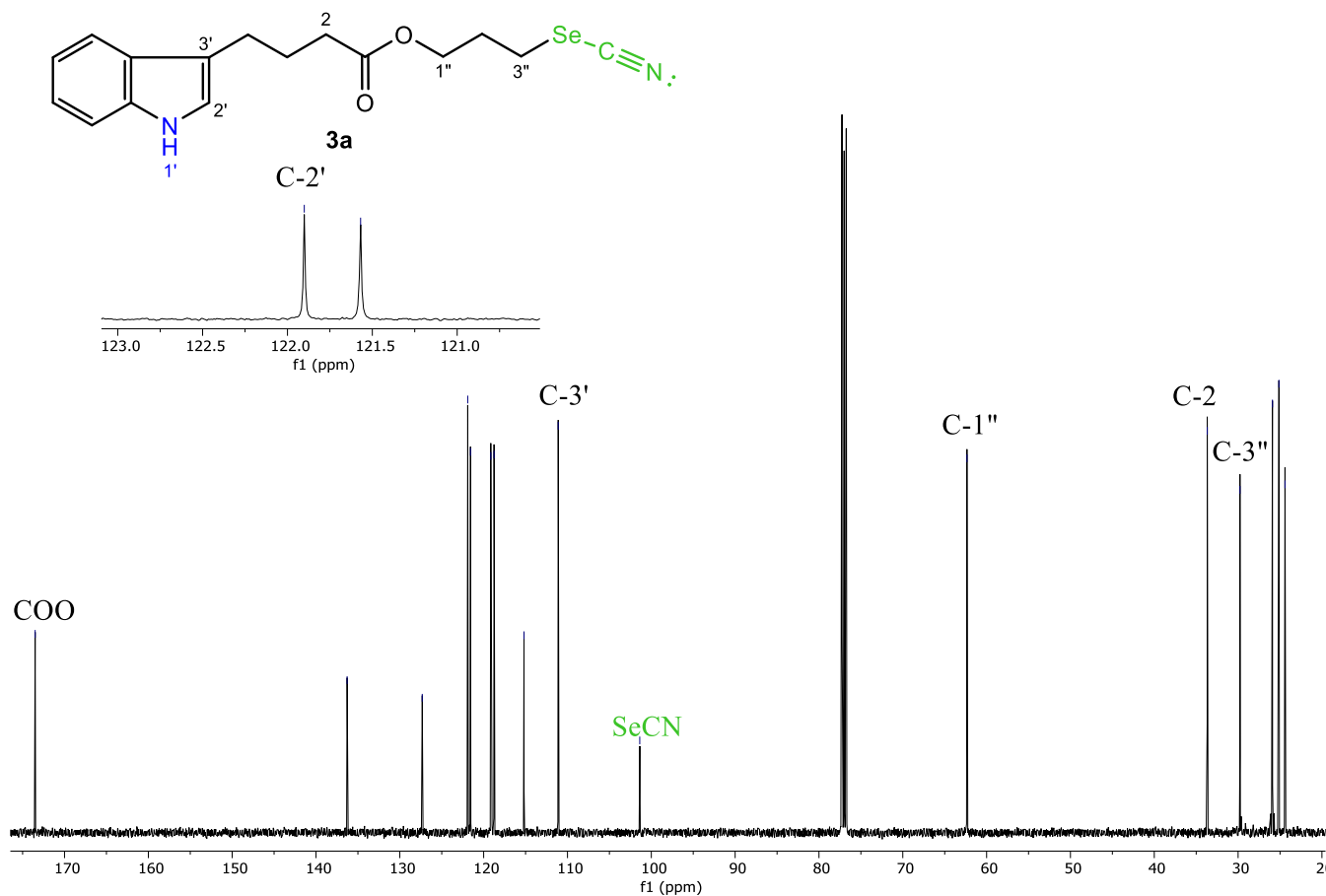


Figura 6.10. Espectro de ^{13}C -RMN (127.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **3a**.

Para los compuestos derivados de los propanoatos de bromo, como el **3g**, los espectros de RMN (Figuras 6.11 y 6.12) presentan señales consistentes con las modificaciones esperadas. En el espectro de ^1H -RMN, las señales correspondientes al indol (N-H y H-2') aparecen a 8.13 y 6.93 ppm, respectivamente. Los protones de los metilenos H-3 y H-2 muestran desplazamientos en 3.07 y 2.70 ppm, mientras que H-5'', próximo al grupo SeCN, aparece a 2.80 ppm.

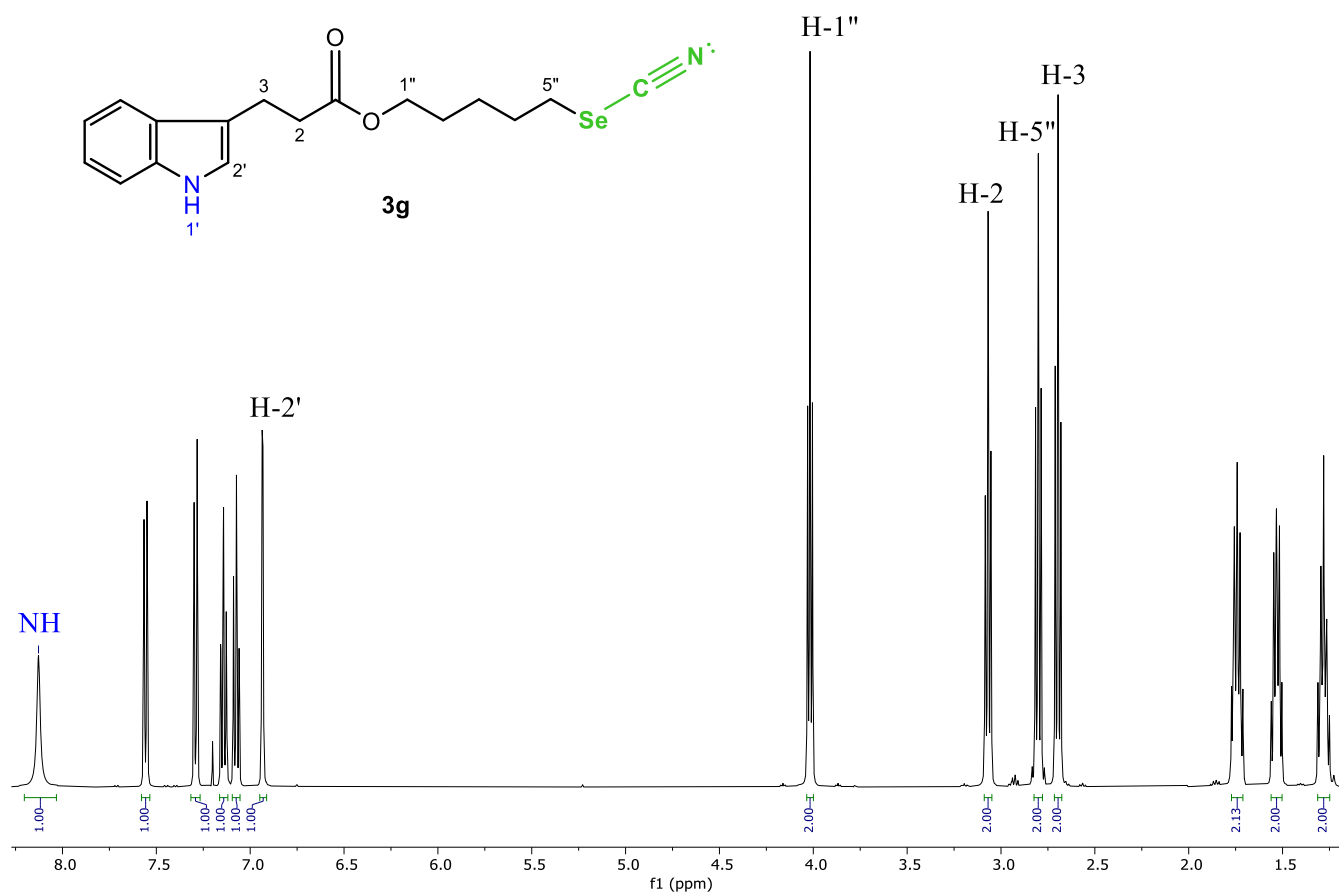


Figura 6.11. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **3g**.

En el espectro de ^{13}C -RMN de **3g**, la señal principal del grupo SeCN se observa en 101.6 ppm. Los carbonos C-5'' y C-1 aparecen a 30.2 ppm y 173.3 ppm, respectivamente, confirmando la incorporación del grupo selenocianato.

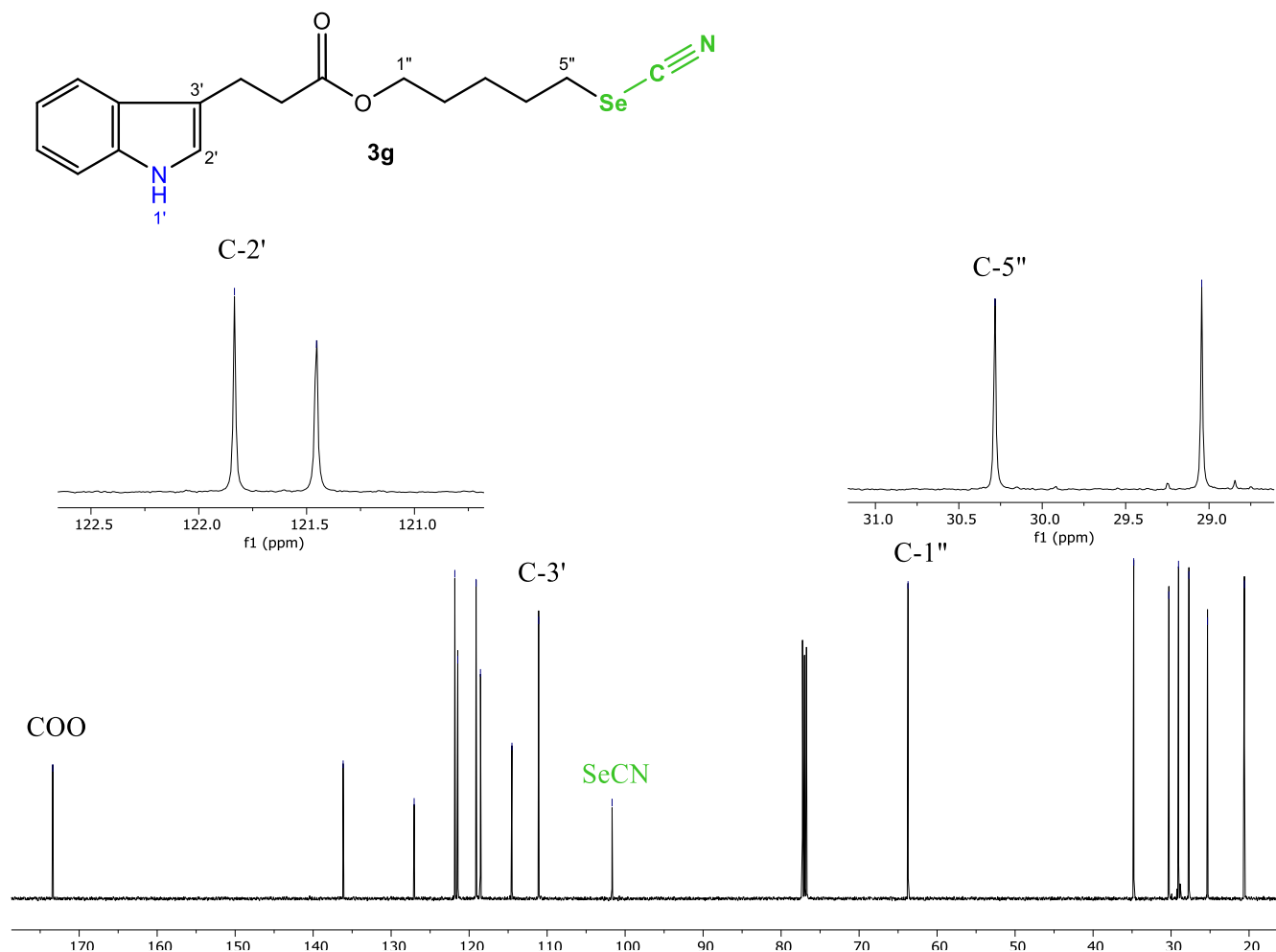
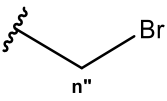
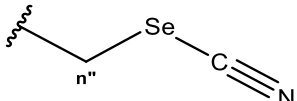


Figura 6.12. Espectro ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) del compuesto **3g**.

Como se resume en la Tabla 6.2, los desplazamientos químicos de los carbonos cercanos al grupo funcional muestran una tendencia clara. Para la serie de ésteres de bromo (**1a-h**), los desplazamientos de ^{13}C -RMN se encuentran en el rango de 33.1 a 33.8 ppm, mientras que para los selenocianatos (**3a-h**), estas señales aparecen desplazadas hacia valores más bajos, entre 28.8 y 30.6 ppm. Este cambio es atribuible a la menor electronegatividad del selenio en comparación con el bromo.

En cuanto a ^1H -RMN, los compuestos **1a-h** presentan señales entre 3.20 y 3.39 ppm para los protones cercanos al bromo. En contraste, los derivados selenocianatos (**3a-h**) muestran desplazamientos en un rango menor, de 2.93 a 2.97 ppm, lo que también refleja el efecto electrónico del grupo SeCN .

Tabla 6.2. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C cercanos al bromo (ésteres de bromo) y al SeCN (selenocianato).

							
Ésteres de bromo				Selenocianatos			
Compuesto	Señal	^{13}C / ppm	^1H /ppm	Compuesto	Señal	^{13}C /ppm	^1H /ppm
1a	3''	33.7	3.39	3a	3''	29.7	2.97
1b	4''	33.1	3.37	3b	4''	28.8	2.95
1c	5''	33.3	3.20	3c	5''	30.3	2.93
1d	6''	33.8	3.34	3d	6''	30.6	2.93
1e	3''	31.3	3.24	3e	3''	29.7	2.70
1f	4''	33.1	3.30	3f	4''	28.7	2.82
1g	5''	33.5	3.30	3g	5''	30.2	2.80
1h	6''	33.7	3.34	3h	6''	30.5	2.88

7. ENSAYOS BIOLÓGICOS

7.1. Predicción de las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de Tiocianato y Selenocianato

La quimioinformática es una rama especializada de la bioinformática que se centra en la aplicación de herramientas computacionales diseñadas para facilitar la recuperación de datos relacionados con compuestos químicos, la identificación de posibles objetivos farmacológicos y la realización de estudios de simulación.¹⁰¹ El desarrollo de la química combinatoria y las tecnologías de detección de alto rendimiento (HTS) a principios de la década de 1990 permitió la síntesis y evaluación de enormes bibliotecas de compuestos en un periodo de tiempo relativamente corto. Sin embargo, muchos de estos compuestos fallaron en los procesos de optimización debido a deficiencias en sus propiedades farmacocinéticas. Por ello, fue necesario desarrollar estrategias alternativas que permitieran seleccionar series apropiadas de compuestos, eliminar estructuras inadecuadas y, de esta forma, ahorrar tiempo y recursos significativos.¹⁰²

Para la aprobación de un nuevo fármaco, es fundamental contar con una descripción cuantitativa del destino final de la molécula en el cuerpo humano. A diferencia de muchos estudios de farmacología clínica realizados durante el desarrollo de medicamentos, el análisis de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME) proporciona un conjunto detallado de datos que describe cómo el

101. Kumar, R., Lathwal, A., Nagpal, G., Kumar, V., & Raghav, P. K. (2021). Impact of chemoinformatics approaches and tools on current chemical research. En *Elsevier eBooks* (pp. 1-26). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821748-1.00001-4>

102. Yusuf, M., Hardianto, A., Muchtaridi, M., Nuwarda, R. F., & Subroto, T. (2018). Introduction of Docking-Based Virtual Screening Workflow Using Desktop Personal Computer. En *Elsevier eBooks* (pp. 688-699). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809633-8.20277-x>

organismo procesa el fármaco.¹⁰³ ADME evalúa la disposición del compuesto farmacéutico dentro del cuerpo, y estos cuatro criterios influyen en los niveles plasmáticos, la exposición del fármaco a los tejidos y, en última instancia, el rendimiento y la actividad farmacológica del compuesto. Este proceso es esencial, ya que permite descartar candidatos con propiedades inadecuadas en las primeras etapas del descubrimiento de fármacos.¹⁰⁴

Una herramienta clave en este ámbito es la regla de cinco de Lipinski, también conocida como regla de cinco de Pfizer. Esta regla general se utiliza para evaluar la semejanza con un fármaco y determinar si un compuesto químico con una actividad farmacológica o biológica específica posee propiedades químicas y físicas adecuadas para ser administrado por vía oral en humanos.¹⁰⁵ Las reglas son las siguientes:

- Menos de 5 donantes de enlaces de hidrógeno.
- Menos de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno.
- Peso molecular menor a 500 g/mol.
- Coeficiente de partición octanol-agua (CLogP) menor a 5 o MLogP (Moriguchi) menor a 4.15.

Si un compuesto viola más de una de estas reglas, se considera de alto riesgo en términos de biodisponibilidad oral. Sin embargo, estas reglas deben interpretarse como una guía flexible y no como un conjunto de criterios estrictos aplicables universalmente en el descubrimiento de fármacos.^{106,107}

En el presente trabajo de tesis, se han empleado diversas herramientas informáticas para predecir propiedades farmacocinéticas en los compuestos sintetizados. A continuación, se presentan las predicciones realizadas sobre los derivados de tiocianato (**2a-h**) y selenocianato (**3a-h**) obtenidos a partir del ácido indol-3-butírico y del ácido indol-3-propiónico, respectivamente (Figura 7.1.1).

103. Spracklin, D. K., Chen, D., Bergman, A. J., Callegari, E., & Obach, R. S. (2020). Mini-Review: Comprehensive Drug Disposition Knowledge Generated in the Modern Human Radiolabeled ADME Study. *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 9(8), 428-434. <https://doi.org/10.1002/psp4.12540>

104. Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances In Drug Safety*, 4(1), 5-7. <https://doi.org/10.1177/2042098612469335>

105. Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today Technologies*, 1(4), 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>

106. Mahgoub, R. E., Atatreh, N., & Ghattas, M. A. (2022). Using filters in virtual screening: A comprehensive guide to minimize errors and maximize efficiency. En *Annual reports in medicinal chemistry* (pp. 99-136). <https://doi.org/10.1016/bs.armc.2022.09.002>

107. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1-3), 3-25. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(96)00423-1)

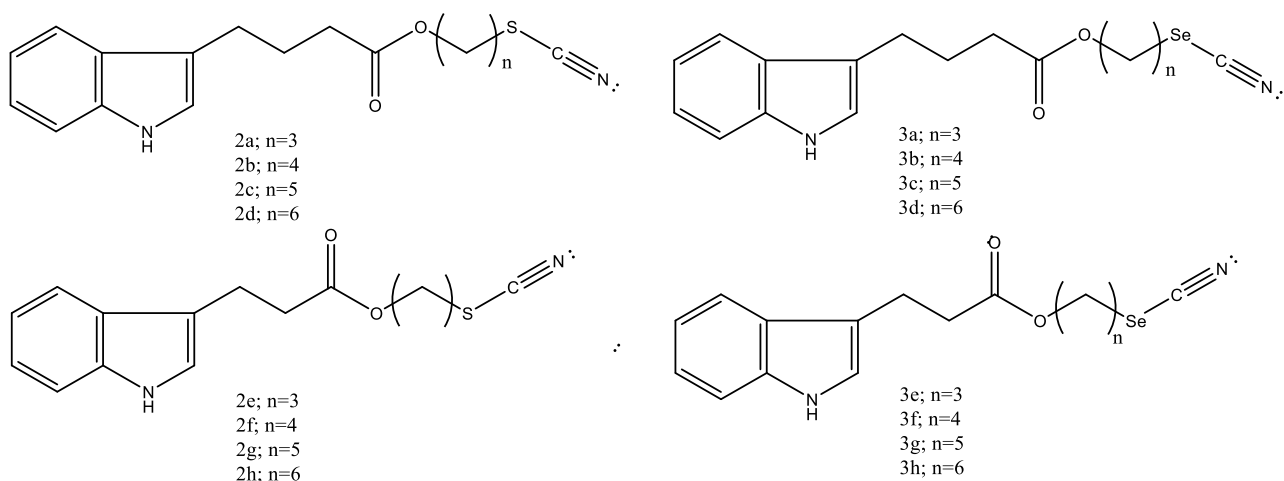


Figura 7.1.1. Estructura de los Tiocianato (**2a-h**) y Selenocianato (**3a-h**) sometidas a predicciones de sus propiedades fisicoquímicas.

Se empleó el programa Molinspiration que proporciona distintas herramientas químioinformáticas y permite el cálculo de diversas propiedades necesarias en estudios QSAR, permitiendo de esta manera el acceso a predicción teórica de la actividad biológica del compuesto sometido a estudio. En la Tabla 7.1.1. se muestran los datos básicos de los compuestos tiocianato y selenocianato, arrojados por el programa: LogP, TPSA, número de átomos, peso molecular (MW, g/mol), y el número de violaciones de las propiedades fisicoquímicas.

Tabla 7.1.1. Datos del programa Molinspiration para los Tiocianatos (**2a-h**) y Selenocianatos (**3a-h**)

Compuesto	LogP	TPSA Å	No. de átomos	MW g/mol	No. de violaciones
2a	3.18	65.89	21	302.4	0
2b	3.02	62.12	22	318.44	0
2c	3.95	65.89	23	330.45	0
2d	4.46	65.89	24	344.48	0
2e	2.91	65.89	20	288.37	0
2f	3.18	65.89	21	302.4	0
2g	3.68	65.89	22	316.43	0
2h	4.19	65.89	23	330.45	0
3a	3.29	65.89	21	349.29	0
	3.56	65.89	22	363.32	0

3b					
3c	4.07	65.89	23	377.35	0
3d	4.58	65.89	24	391.37	0
3e	3.02	65.89	20	335.26	0
3f	3.29	65.89	21	349.29	0
3g	3.80	65.89	22	363.32	0
3h	4.30	65.89	23	377.35	0

Muchos de los procesos relacionados a la disponibilidad de un fármaco dependen de la habilidad o no de la misma para travesar las membranas biológicas, requiere que la estructura tenga propiedades que impartan solubilidad tanto en un medio hidrofóbico, así como en agua.¹⁰⁸ El coeficiente de partición octanol-agua (LogP) se utiliza en estudios QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) y en el diseño racional de fármacos como medida de hidrofobicidad molecular. La hidrofobicidad afecta la absorción de fármacos, así como la biodisponibilidad, el metabolismo de las moléculas y su toxicidad.

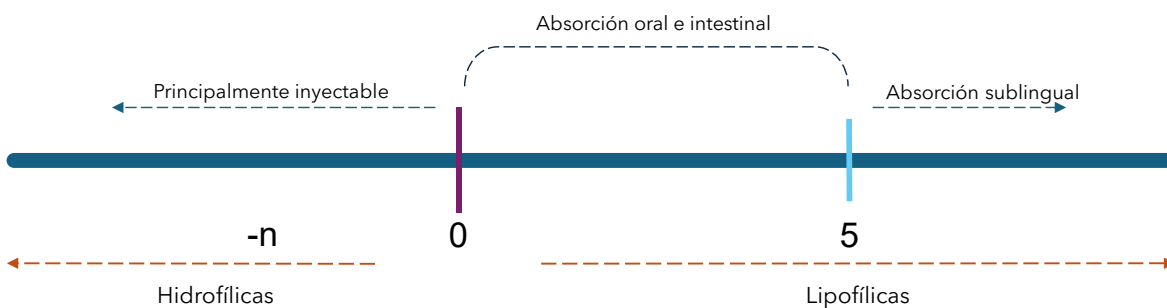


Figura 7.1.2. Propiedades de compuestos según su LogP.

LogP es una medida crítica que no solo determina qué tan bien se absorberá, transportará y distribuirá un fármaco en el cuerpo, sino que también dicta como se debe formular y dosificar un fármaco.¹⁰⁹ El parámetro LogP debe tener un valor inferior a 5 para considerar una hidrofobicidad y lipofilidad adecuada; en la Tabla 7.1.1. se observa que todos los compuestos cumplen con esta regla,

108. Rice, J. E. (2014). Partition coefficients. En *Elsevier eBooks* (pp. 85-92). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800739-6.00005-x>

109. Velmourougane, G. (2022, 7 junio). *Understanding Lipinski's Rule of 5 and the Role of LogP Value in Drug Design and Development*. Sai Life Sciences. <https://www.sailife.com/understanding-lipinskis-rule-of-5-and-the-role-of-logp-value-in-drug-design-and-development/>

marcando un intervalo de 2.91 a 4.58. No obstante, al emplear MLogP que establece un valor máximo de 4.15, los compuestos **2d**, **2h**, **3d** y **3h** obtienen valores de 4.46, 4.19, 4.58 y 4.30 respectivamente, superando el valor teórico. Estos compuestos corresponden a los más grandes en cadena lo cual influye directamente en los valores obtenidos.

Los valores obtenidos de LogP muestran un incremento proporcional al número de carbonos en la cadena alquílica, es decir, el aumento en la cadena alquílica hace que los compuestos sean menos afines en sistemas acuosos y el comportamiento tiende a ser más lipofílico. Encontrar un equilibrio entre una propiedad hidrofílica y lipofílica es importante, ya que si un fármaco posee una baja solubilidad acuosa y alta lipofilidad (LogP alto) verá comprometida su biodisponibilidad y afectará la eficacia terapéutica.

Otro parámetro importante es el Área de Superficie Polar (*TPSA*, *Topological Polar Surface Area*) definida como la cantidad de superficie que surge de los átomos polares (átomos de nitrógeno y oxígeno) junto con sus átomos de hidrogeno unidos.¹¹⁰ Las moléculas con una superficie polar superior a los 140 Å² tienden a tener dificultades para atravesar las membranas celulares, lo que limitaría su capacidad para alcanzar sus objetivos en el cuerpo.¹¹¹ Los compuestos de tiocianato (**2a-h**) y selenocianato (**3a-h**) mostrados en la Tabla 7.1.1. presentan valores de TPSA de 62.12-65.89 Å². La TPSA arrojada se encuentra por debajo del límite, lo que sugiere un buen comportamiento teórico para permear distintas barreras biológicas. Incluso, se ha reportado que las moléculas con un TPSA inferior a 90 Å², pueden penetrar la barrera hematoencefálica y así actuar sobre receptores del Sistema Nervioso Central (SNC).¹¹²

El peso molecular de los tiocianatos (**2a-h**) y selenocianatos (**3a-h**) oscila entre 288.37 y 391.37 g/mol, encontrándose por tanto por debajo del rango establecido en las reglas de Lipinski. Esto favorece a la propiedad de permear distintas barreras biológicas y llegar al sitio diana del fármaco.

Otro programa que se ha empleado en esta Tesis es SwissADMe (<http://www.swissadme.ch/index.php>), permite calcular descriptores fisicoquímicos, así como predecir

110. Gillet, V., & Leach, A. (2007). Chemoinformatics. En *Elsevier eBooks* (pp. 235-264). <https://doi.org/10.1016/b0-08-045044-x/00085-7>

111. Pajouhesh, H., & Lenz, G. R. (2005). Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx*, 2(4), 541-553. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.4.541>

112. Hitchcock, S. A., & Pennington, L. D. (2006). Structure–Brain exposure relationships. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 49(26), 7559-7583. <https://doi.org/10.1021/jm060642i>

parámetros ADME, propiedades farmacocinéticas, naturaleza similar a un fármaco y compatibilidad química medicinal.¹¹³

Tabla 7.1.2. Propiedades fisicoquímicas de Tiocianatos(2a-h) y Selenocianatos(3a-h).

Compuesto	Fórmula	No. de átomos arom.	No. de enlaces rotables	No. aceptores H⁺	No. de H⁺ donantes
2a	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	9	9	3	1
2b	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	9	10	3	1
2c	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₂ S	9	11	3	1
2d	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ N ₂ S	9	12	3	1
2e	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₂ S	9	8	3	1
2f	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	9	9	3	1
2g	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	9	10	3	1
2h	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₂ S	9	11	3	1
3a	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂ Se	9	9	3	1
3b	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ N ₂ Se	9	10	3	1
3c	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₂ Se	9	11	3	1
3d	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ N ₂ Se	9	9	3	1
3e	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₂ Se	9	8	3	1
3f	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₂ Se	9	9	3	1
3g	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ N ₂ Se	9	10	3	1
3h	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₂ Se	9	11	3	1

Tomando los criterios de ADME, y siguiendo las reglas de Lipinski, se establece que un fármaco activo por vía oral no debe tener más de 5 donantes de enlaces de hidrógeno y más de 10 aceptores de

113. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach. *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 54(12), 3284-3301. <https://doi.org/10.1021/ci500467k>

enlaces de hidrógeno.¹¹⁴ En la Tabla 7.1.2 se muestra que todos los compuestos de tiocianato (**2a-h**) y selenocianato (**3a-h**) poseen 3 grupos aceptores y 1 grupo donante de enlaces de hidrógeno, lo cual está en el rango de las reglas de Lipinski. Los 3 grupos aceptores en la estructura corresponderían al nitrógeno del indol, el nitrógeno del cianato y el grupo éster. El grupo que actúa como donante de enlaces de hidrógeno correspondería de igual forma al nitrógeno del indol, ya que posee un hidrógeno ácido (Figura 7.1.3).

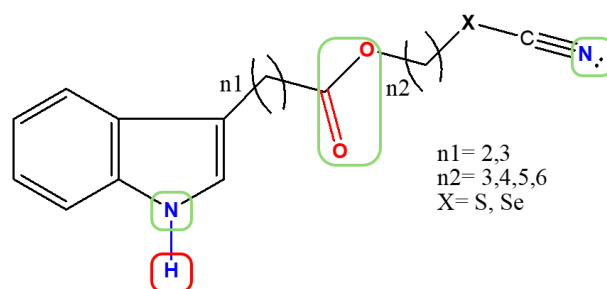


Figura 7.1.3. Estructura general de compuestos Tio(Seleno)cianatos. Recuadro verde: grupos aceptores de enlaces de hidrógeno. Recuadro rojo: hidrógeno donante.

Las reglas de Veber establecen que la biodisponibilidad de un compuesto no deberá poseer más de 10 enlaces rotables (RL) y una TPSA mayor a 140 Å².¹¹⁵ La plataforma SwissADME también nos proporciona el número de RL para cada uno de los compuestos, estos datos se observan en la Tabla 7.1.2. Al poseer cadenas alquílicas largas, el número de RL será mayor, acercándose al límite que establece la regla. Los compuestos **2a**, **2e-f**, **3a**, **3d-f** son aquellos que poseen el número de RL= 8 y 9; permaneciendo dentro de la regla de Veber lo que teóricamente favorecería su biodisponibilidad oral. Los compuestos **2c-d**, **2g-h**, **3c**, **3h** poseen 11 y 12 RL, estos últimos compuestos no cumplirían la regla de Veber.

El parámetro LogP se calculó adicionalmente (Tabla 7.1.3) y se observa que para los tiocianatos (**2a-h**) el compuesto **2d**, que corresponde a la cadena más grande, posee el valor numérico mayor de su serie. Caso contrario con el compuesto **2e**, con la cadena más pequeña, obtiene el menor valor de su serie. Para los Selenocianato (**3a-h**), el compuesto **3d** obtiene el valor mayor y el compuesto **3e** el valor menor de su serie. Este cálculo adicional de LogP también se encuentra en los límites que establece las Reglas de Lipinski.

114. Agarwal, N., Bajpai, A., & Gupta, S. P. (2013). A Quantitative Structure-Activity Relationship and Molecular Modeling Study on a Series of Heteroaryl- and Heterocyclyl-Substituted Imidazo[1,2-a]Pyridine Derivatives Acting as Acid Pump Antagonists. *Biochemistry Research International*, 2013, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/141469>

115. Soares, A. C. G., Sousa, G. H. M., Calil, R. L., & Trossini, G. H. G. (2023). Absorption matters: A closer look at popular oral bioavailability rules for drug approvals. *Molecular Informatics*, 42(11). <https://doi.org/10.1002/minf.202300115>

Tabla 7.1.3. Propiedades lipofílicas de los compuestos Tiocianato (**2a-h**) y Selenocianato (**3a-h**).

Compuesto	Log P _{o/w} (iLOGP)	Log P _{o/w} (XLOGP3)	Log P _{o/w} (WLOGP)	Log P _{o/w} (MLOGP)	Log P _{o/w} (SILICOS -IT)	Consenso Log P _{o/w}
2a	2.57	3.68	3.64	2.59	4.22	3.34
2b	3.11	4.04	4.03	2.83	4.62	3.73
2c	2.66	4.40	4.42	3.07	5.02	3.91
2d	3.69	4.75	4.81	3.30	5.43	4.39
2e	2.42	3.13	3.25	2.34	3.83	2.99
2f	2.91	3.49	3.64	2.59	4.22	3.37
2g	3.10	3.85	4.03	2.83	4.62	3.69
2h	3.32	4.20	4.42	3.07	5.02	4.01
3a	0.00	3.16	3.03	1.80	3.13	2.22
3b	0.00	3.51	3.42	2.04	3.53	2.50
3c	0.00	4.06	3.81	2.28	3.93	2.82
3d	0.00	4.60	4.20	2.51	4.34	3.13
3e	0.00	2.80	2.64	1.55	2.73	1.94
3f	0.00	3.16	3.03	1.80	3.13	2.22
3g	0.00	3.70	3.42	2.04	3.53	2.54
3h	0.00	4.24	3.81	2.28	3.93	2.85

En la Tabla 7.1.4 se muestra el cálculo de solubilidad en agua (LogS) empleando dos modelos distintos; LogS (ESOL) y LogS (Ali-04). Tanto para los compuestos de tiocianato (**2a-h**) y selenocianato (**3a-h**) siguiendo el modelo ESOL, la solubilidad oscila en *Soluble* y *Moderadamente Soluble*. Se observa que para los compuestos con una n = 5, 6 (Figura 7.1.4.), estos se clasifican principalmente en moderadamente soluble debido que poseen la cadena alquílica más grande. Los compuestos con n = 3, 4 se clasifican como solubles, pues poseen cadenas alquílicas cortas.

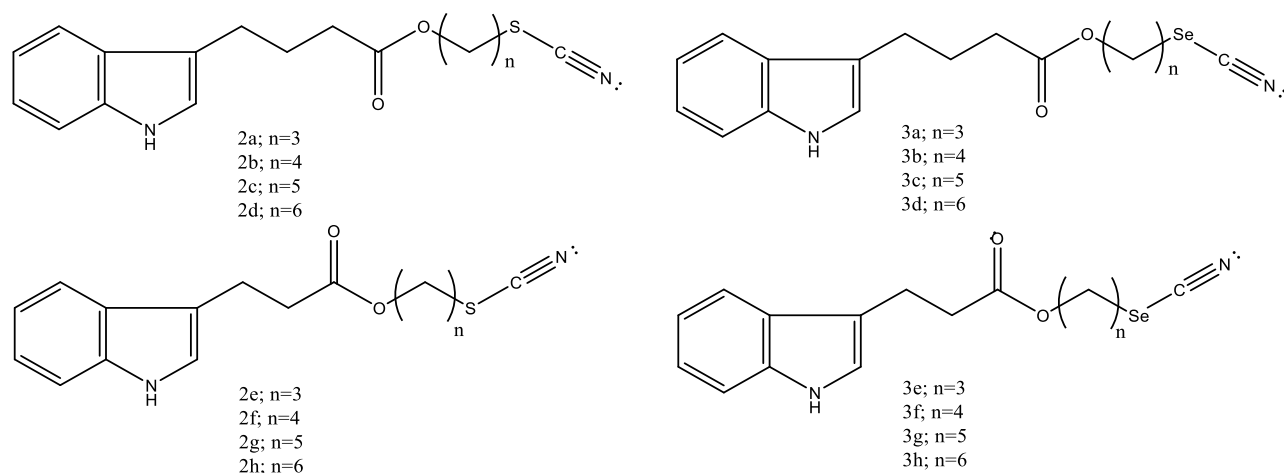


Figura 7.1.4. Estructura de los Tiocianato (**2a-h**) y Selenocianato (**3a-h**) sometidas a predicciones de sus propiedades fisicoquímicas.

Los fármacos que tienen poca solubilidad acuosa tienen una tasa de absorción más lenta, lo que puede provocar una biodisponibilidad inadecuada. La absorción del fármaco a través de una dosis oral se basa en la desintegración de pequeños fragmentos que puedan disolverse y pasar a los canales acuosos para la absorción del TGI (tracto gastrointestinal) al torrente sanguíneo.¹¹⁶ Buscar optimizar la solubilidad de un compuesto en función de distintos parámetros farmacocinéticos, beneficiaría la biodisponibilidad y llegar a los sitios objetivos de los compuestos.

Tabla 7.1.4. Cálculo de la solubilidad en agua de los compuestos Tiocianato (**2a-h**) y Selenocianato (**3a-h**).

Compuesto	Log S (ESOL)	Solubilidad	Clase	Log S (Ali)	Solubilidad	Clase
2a n=3	-3.76	5.30e-02 mg/mL; 1.75e-04 mol/l	Soluble	-5.28	1.57e-03 mg/mL ; 5.19e-06 mol/L	Moderadamente soluble
2b n=4	-3.99	3.24e-02 mg/mL ; 1.02e-04 mol/L	Soluble	-5.66	6.95e-04 mg/mL ; 2.20e-06 mol/L	Moderadamente soluble
2c n=5	-4.22	1.97e-02 mg/mL ; 5.97e-05 mol/l	Moderadamente soluble	-6.03	3.07e-04 mg/mL ; 9.29e-07 mol/L	Poco soluble
2d n=6	-4.45	1.21e-02 mg/mL ; 3.52e-05 mol/L	Moderadamente soluble	-6.40	1.39e-04 mg/mL ; 4.03e-07 mol/L	Poco soluble
2e n=3	-3.40	1.14e-01 mg/mL ;	Soluble	-4.71	5.57e-03 mg/mL ;	Moderadamente soluble

116. Molestreet. (2022, 31 octubre). 4 Factors Affecting Solubility of Drugs | Ascendia Pharmaceuticals. *Ascendia Pharma*. <https://ascendiaipharma.com/newsroom/2021/07/05/factors-affecting-drug-solubility>

		3.94e-04 mol/L			1.93e-05 mol/L	
2f n=4	-3.64	6.98e-02 mg/mL ; 2.31e-04 mol/L	Soluble	-5.09	2.47e-03 mg/mL ; 8.17e-06 mol/L	Moderadamente soluble
2g n=5	-3.87	4.27e-02 mg/mL ; 1.35e-04 mol/L	Soluble	-5.46	1.09e-03 mg/mL ; 3.46e-06 mol/L	Moderadamente soluble
2h n=6	-4.10	2.63e-02 mg/mL ; 7.97e-05 mol/L	Moderadamente soluble	-5.82	4.95e-04 mg/mL ; 1.50e-06 mol/L	Moderadamente soluble
3a n=3	-3.72	6.66e-02 mg/mL ; 1.91e-04 mol/L	Soluble	-4.21	2.13e-02 mg/mL ; 6.11e-05 mol/L	Moderadamente soluble
3b n=4	-3.95	4.11e-02 mg/mL ; 1.13e-04 mol/L	Soluble	-4.58	9.62e-03 mg/mL ; 2.65e-05 mol/L	Moderadamente soluble
3c n=5	-4.30	1.89e-02 mg/mL ; 5.00e-05 mol/L	Moderadamente soluble	-5.15	2.69e-03 mg/mL ; 7.12e-06 mol/L	Moderadamente soluble
3d n=6	-4.65	8.76e-03 mg/mL ; 2.24e-05 mol/L	Moderadamente soluble	-5.71	7.66e-04 mg/mL ; 1.96e-06 mol/L	Moderadamente soluble
3e n=3	-3.49	1.09e-01 mg/mL ; 3.25e-04 mol/L	Soluble	-3.84	4.84e-02 mg/mL ; 1.44e-04 mol/L	Soluble
3f n=4	-3.72	6.66e-02 mg/mL ; 1.91e-04 mol/L	Soluble	-4.21	2.13e-02 mg/mL ; 6.11e-05 mol/L	Moderadamente soluble
3g n=5	-4.07	3.12e-02 mg/mL ; 8.58e-05 mol/L	Moderadamente soluble	-4.77	6.11e-03 mg/mL ; 1.68e-05 mol/L	Moderadamente soluble
3h n=6	-4.41	1.45e-02 mg/mL ; 3.85e-05 mol/L	Moderadamente soluble	-5.33	1.75e-03 mg/ml ; 4.63e-06 mol/L	Moderadamente soluble

La absorción gastrointestinal (GI) es uno de los factores clave que rigen la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral. Además de ser la vía preferente de los pacientes, se estima que un 90 % de los fármacos administrados se absorben en el intestino delgado. Un fármaco puede absorberse mediante difusión pasiva a través de membranas de las células intestinales, permeación

para-celular o mediante un transporte activo mediado por un portador.^{117,118} No obstante, los desafíos que presentan la absorción intestinal van desde transportadores de eflujo en la membrana intestinal, la capa mucosa, degradación enzimática y uniones estrechas en el revestimiento intestinal.¹¹⁹

Uno de los obstáculos más difíciles a los que se ha enfrentado la industria farmacéutica en los últimos años ha sido la resistencia a los medicamentos.¹²⁰ En el tejido sano, la P-gp (Glucoproteína P) controla la tasa de absorción celular de sustancias extrañas, su distribución y su eliminación, por lo que posee la capacidad de influir directamente en las propiedades ADME de los fármacos, afectando su eficacia y su biodisponibilidad.¹²¹ Los sitios de unión dentro de P-gp pueden acomodar una gran variedad de compuestos con estructuras diversas, lo que ocasiona que numerosos fármacos sean sustratos.¹²⁰

Los cálculos *in silico* (Tabla 7.1.5) revelaron que los tiocianatos (**2a-h**) y selenocianatos (**3a-h**) presentan una alta absorción gastrointestinal (GI), que es la principal área de absorción de los fármacos orales. Además, no actúan como sustrato de la glucoproteína P (P-gp), por lo que en teoría no habría resistencia a los compuestos.

La barrera hematoencefálica (BBB) es una unidad microvascular que regula selectivamente la permeabilidad de los fármacos al cerebro.¹²² El endotelio capilar cerebral, pericitos estrechamente asociados, astrocitos y terminaciones neuronales desempeñan juntos un papel en la protección del cerebro contra compuestos exógenos y endógenos,^{123,124} Los compuestos tiocianato (**2a-h**) en la prueba *in silico* (Tabla 7.1.5) señala que no tienen permeación en la barrera hematoencefálica (BBB), mientras que los selenocianatos (**3a-h**) si permean la BBB.

117. Kong, R. (2005). 17 LC/MS application in high-throughput adme screen. En *Separation science and technology* (pp. 413-446). [https://doi.org/10.1016/s0149-6395\(05\)80061-3](https://doi.org/10.1016/s0149-6395(05)80061-3)

118. Azman, M., Sabri, A. H., Anjani, Q. K., Mustaffa, M. F., & Hamid, K. A. (2022). Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery. *Pharmaceuticals*, 15(8), 975. <https://doi.org/10.3390/ph15080975>.

119. *Chemical Digestion and Absorption: A Closer Look | Anatomy and Physiology II*. (s. f.). <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/chemical-digestion-and-absorption-a-closer-look/>

120. Juvale, I. I. A., Hamid, A. A. A., Halim, K. B. A., & Has, A. T. C. (2022). P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon*, 8(6), e09777. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09777>

121. Finch, A., & Pillans, P. (2014). P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian Prescriber*, 37(4), 137-139. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2014.050>

122. Geldenhuys, W. J., Mohammad, A. S., Adkins, C. E., & Lockman, P. R. (2015). Molecular Determinants of blood-brain Barrier Permeation. *Therapeutic Delivery*, 6(8), 961-971. <https://doi.org/10.4155/tde.15.32>

123. Abbott, N. J., Patabendige, A. A., Dolman, D. E., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2009). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology Of Disease*, 37(1), 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>

124. Cohen, Z., Ehret, M., Maitre, M., & Hamel, E. (1995). Ultrastructural analysis of tryptophan hydroxylase immunoreactive nerve terminals in the rat cerebral cortex and hippocampus: their associations with local blood vessels. *Neuroscience*, 66(3), 555-569. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00625-f](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00625-f)

A pesar de que esta prueba *in silico* arroja que los tiocianatos (**2a-h**) no permean la BBB, Hitchcock E. A en 2008 estudió previamente que los compuestos que sigan las reglas de TPSA< 90, HBD<3, cLogP=2-5 y MW<450 Da, tienen mayor probabilidad de poseer propiedades de permeabilidad BBB favorables.¹²⁵ Comprender la naturaleza y el papel de los transportadores de absorción y eflujo de BBB sigue siendo claramente un área importante y emergente en la síntesis de fármacos con propiedades neurológicas.¹¹²

Tabla 7.1.5. Farmacocinética de los Tiocianato (**2a-h**) y Selenocianato (**3a-h**).

Compuesto	Absorción GI	Permeable BBB	Substrato P-gp	Inhib. CYP1A2	Inhib. CYP2C19	Inhib. CYP2C9	Inhib. CYP2D6
2a	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
2b	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
2c	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
2d	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
2e	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
2f	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
2g	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
2h	Alto	No	No	Si	Si	Si	Si
3a	Alto	Si	No	Si	Si	No	Si
3b	Alto	Si	No	Si	Si	No	Si
3c	Alto	Si	No	Si	Si	No	Si
3d	Alto	Si	No	Si	Si	No	Si
3e	Alto	Si	No	Si	No	No	No
3f	Alto	Si	No	Si	Si	No	Si
3g	Alto	Si	No	Si	Si	No	Si
3h	Alto	Si	No	Si	Si	No	Si

El metabolismo es una de las vías de eliminación más importantes y representa la principal ruta de eliminación del 75% de los fármacos. Entre las enzimas principales involucradas en el metabolismo

125. Hitchcock, S. A. (2008). Blood–brain barrier permeability considerations for CNS-targeted compound library design. *Current Opinion In Chemical Biology*, 12(3), 318-323. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.03.019>

encontramos a las enzimas Citocromo P450 (CYP450).¹²⁶ Estas son esenciales para la desintoxicación de sustancias químicas extrañas y el metabolismo de los fármacos. Hay más de 50 enzimas CYP450, pero las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A5 metabolizan el 90% de los medicamentos.¹²⁷ Las enzimas del citocromo P450 pueden ser inhibidas o inducidas por fármacos, lo que da lugar a interacciones farmacológicas clínicamente significativas que pueden provocar reacciones adversas imprevistas o fracasos terapéuticos.¹²⁸

Al observar la Tabla 7.1.5 se muestra que los compuestos de tiocianato (**2a-h**) presentaron inhibición con las isoformas de CYP1A2, 2C19, 2C9, 2D6. Por otra parte, se ha reportado que estas isoformas logran metabolizar fármacos con estructuras heterociclos similares y/o derivadas del indol, al igual que sustratos con especies de azufre. Algunos ejemplos de estos sustratos o fármacos que poseen el heterociclo indol son la melatonina, metiocarb, triptófano, serotonina, entre otras.¹²⁹⁻¹³²

La isoforma CYP2C9 metaboliza los fármacos en la fase 1 y desempeña una función importante en la oxidación de compuestos tanto xenobióticos como endógenos. Se ha estimado que esta isoforma es responsable de la eliminación metabólica del 15-20% de todos los fármacos sometidos a metabolismo.^{133,134} La Tabla 7.1.5 muestra que los compuestos selenocianato (**3a-h**) no inhiben la isoforma CYP2C9 y pueden ser metabolizados. El compuesto **3e** es el que menos muestra inhibición con las isoformas, a excepción de la CYP1A2.

Otro programa que se utilizó fue PASS Online (www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php), el cual es un software diseñado para evaluar el potencial biológico general de una molécula similar a un

126. Di, L. (2014). The role of drug metabolizing enzymes in clearance. *Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology*, 10(3), 379-393. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.876006>

127. Wilkinson, G. R. (2005). Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *New England Journal Of Medicine*, 352(21), 2211-2221. <https://doi.org/10.1056/nejmra032424>

128. Lynch T., Price A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*. 76(3), 391-6. PMID: 17708140.

129. Daly, A., Rettie, A., Fowler, D., & Miners, J. (2017). Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *Journal Of Personalized Medicine*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.3390/jpm8010001>

130. Obach, R. S., & Isoherranen, N. (2021). Pathways of drug metabolism. En *Elsevier eBooks* (pp. 151-168). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819869-8.00001-x>

131. Van Booven, D., Marsh, S., McLeod, H., Carrillo, M. W., Sangkuhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2010). Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenetics And Genomics*, 20(4), 277-281. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e3283349e84>

132. Wagner, K., Vito, S., Inceoglu, B., & Hammock, B. D. (2014). The role of long chain fatty acids and their epoxide metabolites in nociceptive signaling. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 113-115, 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2014.09.001>

133. Gray, I. C., Nobile, C., Muresu, R., Ford, S., & Spurr, N. K. (1995). A 2.4-Megabase Physical Map Spanning the CYP2C Gene Cluster on Chromosome 10q24. *Genomics*, 28(2), 328-332. <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1149>

134. Ali Z. K, Kim R. J, Ysla F. M. (2009). CYP2C9 polymorphisms: considerations in NSAID therapy. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*. 12(1), 108-114. PMID: 19152219.

fármaco. Este programa proporciona predicciones simultáneas de varias actividades biológicas basadas en la estructura del compuesto. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 7.1.6

Tabla 7.1.6. Resultados arrojados en la plataforma PASS Online para los compuestos Tiocianato (**2a-h**).

Actividad Farmacológica	Compuestos de tiocianato							
	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h
Antiisquemia Cerebral	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mucositis	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Citoprotector	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Condiciones Preneoplásicas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Protector Mucomembranoso	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inhibidor De Gastrina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anti-Ulcerativo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inhibidor De 3'-Desmetilstairosporina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nootrópico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estimulante De Liberación De Histamina	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X
Antiviral (Picornavirus)	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓

En la Tabla 7.1.6, se observa que los compuestos tiocianato (**2a-h**) tienen potencial biológico para la mucositis, podría actuar como citoprotector, protector mucomembranoso, inhibidor de gastrina, tratamiento de condiciones preneoplásicas y anti ulcerativo. Por ejemplo, en la Candidiasis oral el hongo *Candida albicans* se acumula en el revestimiento de la boca, afectando las encías, las amígdalas o la parte posterior de la garganta. En casos graves, por lo general vinculados con el cáncer o un sistema inmunitario debilitado a raíz del VIH o SIDA, las lesiones pueden propagarse hacia el esófago presentando dificultad para tragar y dolor.¹³⁵ Los compuestos tiocianato (**2a-h**), en base a la predicción de PASS Online, podrían presentarse como una buena alternativa para el tratamiento de las lesiones en membranas mucosas ya sea estomacal, gastrointestinal, esófago o vaginal.

135. Onishi, A., Iwasaku, M., Sato, A., & Furukawa, T. A. (2015). Interventions for the management of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Cochrane Library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011938>

Algo interesante sobre los resultados de los tiocianatos arrojados por el software es su potencial biológico como nootrópico, Tabla 7.1.6. Los nootrópicos, también conocidos como estimulantes de la memoria, son fármacos que elevan ciertas funciones mentales humanas, tales como la cognición, memoria, inteligencia, creatividad, motivación, atención y concentración.¹³⁶

Tabla 7.1.7. Resultados arrojados en la plataforma PASS Online para los compuestos Selenocianato (**3a-h**).

Actividad Farmacológica	COMPUESTOS DE SELENOCIANATO							
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
Antineoplásico (non-small cell lung cancer)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Quimioprotector	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Antineoplásico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estimulante de histamina	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓
Antioxidante	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Potenciador de la expresión TP53	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Eliminador de radicales libres	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Antineoplásico (lung cancer)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inhibidor De 3'-Desmetilstairosporina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Agonista de la apoptosis	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anticarcinógeno	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

En la Tabla 7.1.7 los compuestos selenocianato (**3a-h**) mostraron una predicción dirigida mayormente a la prevención del desarrollo de cáncer, tal como su potencial biológico antineoplásico, quimioprotector, agonista de la apoptosis, anticarcinógeno. Por ejemplo, TP53 es un tipo de gen llamado “supresor de tumores”, es decir, entrega instrucciones para fabricar proteínas que controlan la rapidez con la que crecen y se dividen las células al producir nuevas células. Las proteínas TP53 también ayudan a detener el crecimiento de células anormales.¹³⁷

136. Lanni, C., Lenzken, S. C., Pascale, A., Del Vecchio, I., Racchi, M., Pistoia, F., & Govoni, S. (2008). Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacological Research*, 57(3), 196-213. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.02.004>

137. Prueba genética TP53 (proteína tumoral 53). (s. f.). <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-genetica-tp53-proteina-tumoral-53/#:~:text=TP53%20es%20un%20tipo%20de,el%20crecimiento%20de%20c%C3%A9lulas%20anormales.>

Cada vez hay más pruebas que sugieren que los compuestos con selenio pueden servir de agente preventivo y también en el tratamiento de distintos cánceres, donde la combinación de otros medicamentos podría aumentar su eficacia.^{138,139} Y esto se ve reflejado en los resultados arrojados en la Tabla 7.1.7.

8. ENSAYO DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR-DOCKING

***N*-miristoiltransferasa (NMT)**

La *N*-miristoiltransferasa (NMT) es una enzima del tipo Transferasa, este tipo de enzimas catalizan la transferencia de grupos funcionales como metilo, hidroximetilo, glicosilo, acilo, acetilo, alquilo, fosfatos, entre otros. Están involucrados en cientos de vías bioquímicas diferentes a lo largo de la biología y son parte integral de distintos procesos.¹⁴⁰ Específicamente NMT pertenece a la superfamilia de enzimas GNATs, enzimas que transfieren el grupo acetilo desde moléculas de acetil-CoA a un grupo amino terminal. Se ha observado que el 40-50% de las proteínas de levadura pueden sufrir este tipo de transferencias del grupo acetilo, lo que reafirma la importancia de estas enzimas. NMT es monomérica y consta de una lámina beta en forma de silla de montar flanqueada por hélices, Figura 8.1. Existe una pseudosimetría doble con regiones correspondientes a las porciones N y C-terminales de la enzima. La N-terminal forma el sitio de unión de miristoil-CoA, mientras la mitad C-terminal forma la porción principal del sitio de unión del péptido.^{3,141} NMT se encuentra en el citoplasma para mayor alcance de distintas proteínas, además, existe evidencia que también está presente en el retículo endoplasmático.¹⁴²

138. Jiang, J., Chen, B., Tang, B., & Wei, Q. (2023). Selenium in Prostate Cancer: Prevention, Progression, and Treatment. *Pharmaceuticals*, 16(9), 1250. <https://doi.org/10.3390/ph16091250>

139. Brozmanová J. (2011). Selén a rakovina: od prevencie k liecbe [Selenium and cancer: from prevention to treatment]. *Klinicka onkologie Journal*, 24(3), 171-9. Slovak. PMID: 21717786.

140. Paul, P. E. V., Sangeetha, V., & Deepika, R. G. (2018). Emerging Trends in the Industrial Production of Chemical Products by Microorganisms. En *Elsevier eBooks* (pp. 107-125). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816328-3.00009-x>

141. Arnold, R. J., Polevoda, B., Reilly, J. P., & Sherman, F. (1999). The Action of N-terminal Acetyltransferases on Yeast Ribosomal Proteins. *Journal Of Biological Chemistry*, 274(52), 37035-37040. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.52.37035>

142. Boutin, J. A. (1997). Myristoylation. *Cellular Signalling*, 9(1), 15-35. [https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(96\)00100-3](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(96)00100-3)

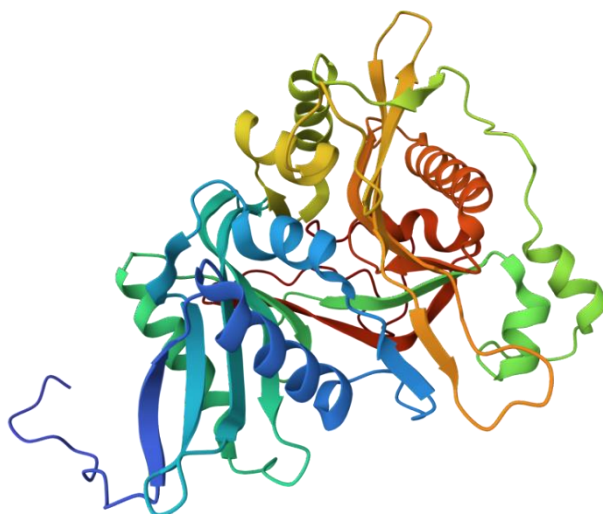


Figura 8.1. Estructura cristalográfica de N-miristoiltransferasa de *Cándida Albicans* (Imagen obtenida de <https://www.rcsb.org/PDB:1IYL>).¹⁴³

NMT cataliza la transferencia del miristato de ácido graso de la miristoil-CoA (Figura 8.2.) al residuo de glicina N-terminal mediante un enlace amida de una variedad de proteínas eucariotas y virales.^{144,145} Esta transferencia se hace mediante la N-miristoilación, es decir, una acilación absolutamente específica del amino N-terminal en las proteínas.^{142,146}

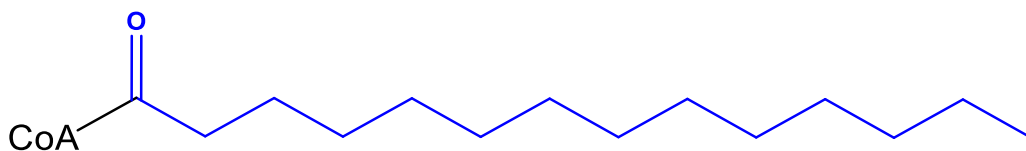


Figura 8.2. Estructura de la Miristoil-CoA. Grupo miristato destacado en color azul.

El Esquema 8.1. muestra el proceso de la N-miristoilación; inicia con la eliminación de la metionina mediante la metionina-aminopeptidasa para revelar un residuo de glicina en el extremo N. Luego la NMT cataliza la transferencia del miristato de la Miristoil-CoA al extremo del residuo N terminal

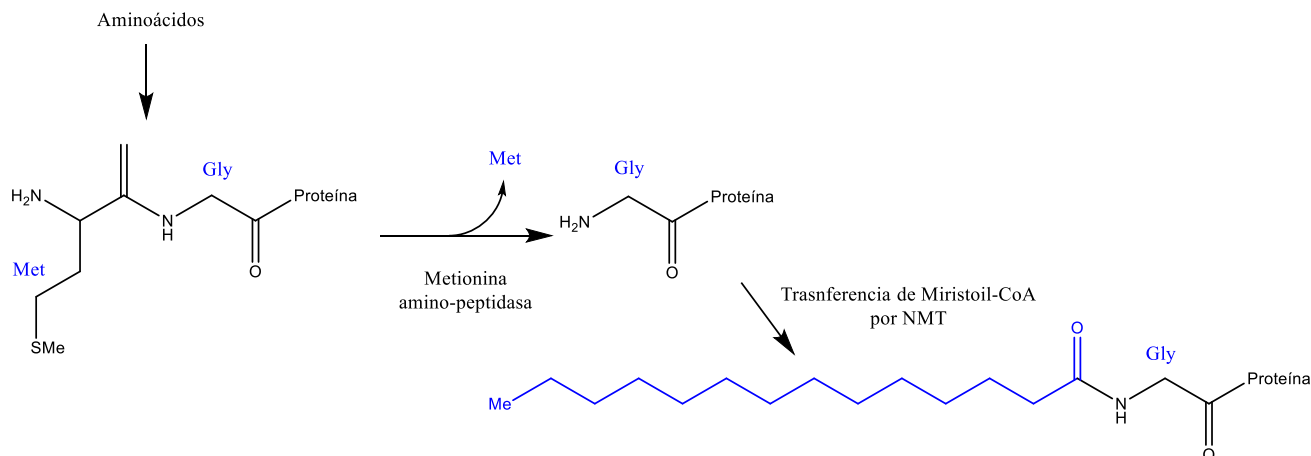
143. Bank, R. P. D. (s. f.). *RCSB PDB - 1IYL: Crystal Structure of Candida albicans N-myristoyltransferase with Non-peptidic Inhibitor*. <https://www.rcsb.org/structure/1IYL>

144. Bhatnagar, R. S., Fütterer, K., Waksman, G., & Gordon, J. I. (1999). The structure of myristoyl-CoA:protein N-myristoyltransferase. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular And Cell Biology Of Lipids*, 1441(2-3), 162-172. [https://doi.org/10.1016/s1388-1981\(99\)00155-9](https://doi.org/10.1016/s1388-1981(99)00155-9)

145. Sogabe, S., Masubuchi, M., Sakata, K., Fukami, T. A., Morikami, K., Shiratori, Y., Ebiike, H., Kawasaki, K., Aoki, Y., Shimma, N., D'Arcy, A., Winkler, F. K., Banner, D. W., & Ohtsuka, T. (2002). Crystal Structures of *Candida albicans* N-Myristoyltransferase with Two Distinct Inhibitors. *Chemistry & Biology*, 9(10), 1119-1128. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(02\)00240-5](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(02)00240-5)

146. Goyal, R., & Ramakrishnan, V. (2022). Peptide-based antibiotics. En *Elsevier eBooks* (pp. 79-103). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-99917-5.00004-4>

de la glicina. La *N*-miristoilación es esencial para el correcto funcionamiento y localización de varias proteínas de señalización.¹⁴⁷



Esquema 8.1. Proceso de la *N*-miristoilación para la incorporación del miristato al residuo de glicina *N*-terminal.

NMT no requiere ningún cofactor ni modificaciones postraduccionales.¹⁴⁸ La enzima sigue un mecanismo de reacción Bi-Bi, es decir, una reacción que utiliza dos sustratos para producir dos productos. El mecanismo es el siguiente: NMT se une a miristoil-CoA formando un complejo binario, los cambios conformacionales asociados con la ligación dan como resultado la generación de un sitio de unión de péptido funcional y la formación de un complejo ternario miristoil-CoA:NMT:péptido, luego ocurre la catálisis y la liberación del producto.^{149,150} La Figura 8.3 muestra más detallado el ciclo catalítico de NMT.

147. Van Valkenburgh, H. A., & Kahn, R. A. (2002). Coexpression of Proteins with Methionine Aminopeptidase/or N-Myristoyltransferase in Escherichia coli to Increase Acylation Homogeneity of Protein Preparations. *Methods In Enzymology On CD-ROM/Methods In Enzymology*, 186-193. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(02\)44715-5](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(02)44715-5)

148. Farazi, T. A., Waksman, G., & Gordon, J. I. (2001). The Biology and Enzymology of Protein N-Myristoylation. *Journal Of Biological Chemistry*, 276(43), 39501-39504. <https://doi.org/10.1074/jbc.r100042200>

149. Lodge, J. K., Jackson-Machelski, E., Devadas, B., Zupec, M. E., Getman, D. P., Kishore, N., Freeman, S. K., McWherter, C. A., Sikorski, J. A., & Gordon, J. I. (1997). N-Myristoylation of Arf proteins in Candida albicans: an in vivo assay for evaluating antifungal inhibitors of myristoyl-CoA:protein N-myristoyltransferase. *Microbiology*, 143(2), 357-366. <https://doi.org/10.1099/00221287-143-2-357>

150. Copeland, R. A. (2023). ENZYME REACTIONS WITH MULTIPLE SUBSTRATES. En *Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis* (3.^a ed., pp. 401-417). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119793304.ch13>

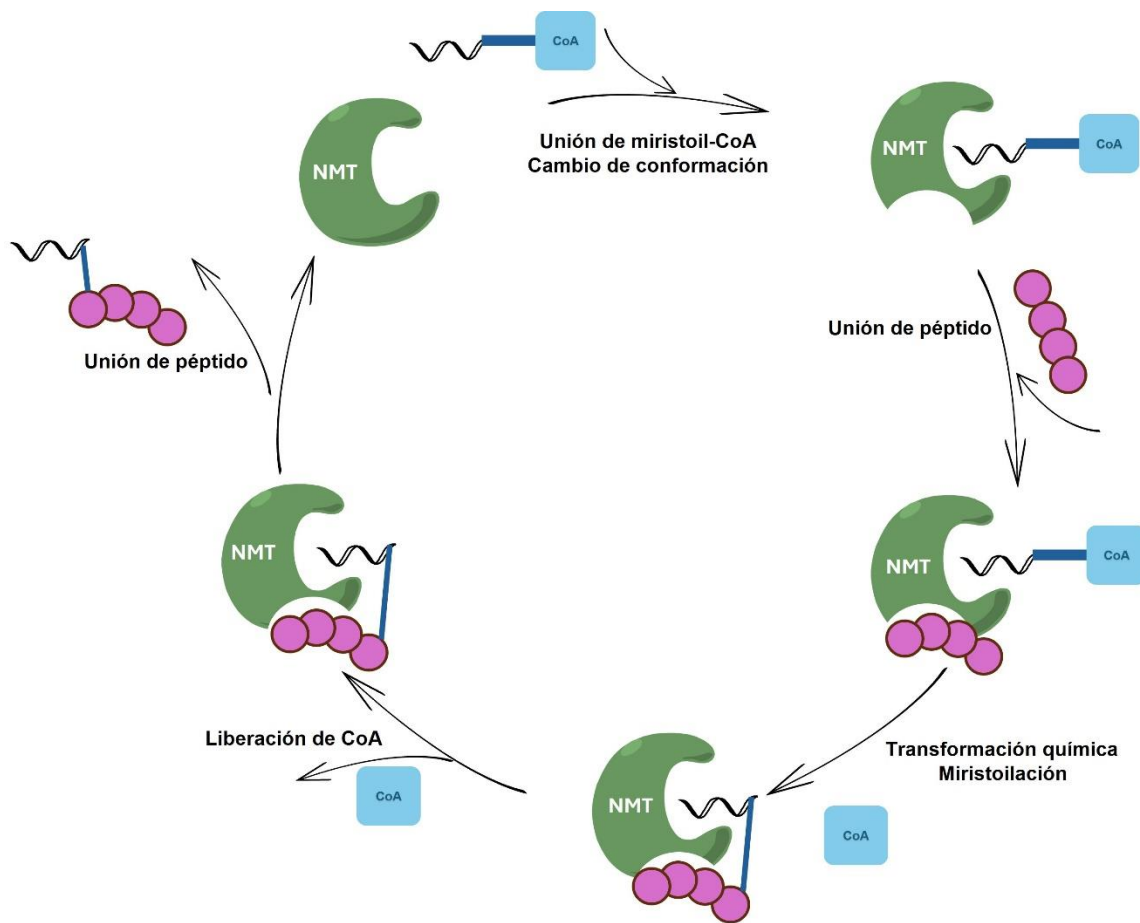


Figura 8.3. Ciclo catalítico de NMT. Esquema modificado de Saleem J., Shanmugarajan et al. 2024.¹⁵¹

El grupo miristoilo actúa como un anclaje hidrofóbico a la membrana celular, de igual forma la fracción lipídica fomenta las interacciones proteína-proteína y mejora la estabilidad de las proteínas.¹⁵² La orientación a la membrana y la función de muchas proteínas en una variedad de cascadas de transducción de señales y otras funciones críticas dependen de NMT.¹⁵³ Estas razones y los estudios genéticos han revelado que esta enzima es importante para la viabilidad y la supervivencia de varios patógenos fúngicos, como *Candida albicans*.¹⁵⁴ Se han identificado diferentes clases de inhibidores de NMT, incluidos análogos de miristato y miristoil-CoA, derivados de miristoilpéptidos y sus análogos

151 Saleem J., Dhivya S. et al.; Totational desing, synthesis, analysis and antifungal activity of novel myristic acid derivates as N-myristoyltransferase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, **2024**, 5, 137568.

152. Patrick, G. L. (2020). Transferases and their inhibition. En *Elsevier eBooks* (pp. 433-458). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-101210-9.00012-3>

153. Fang, W., Robinson, D. A., Raimi, O. G., Blair, D. E., Harrison, J. R., Lockhart, D. E. A., Torrie, L. S., Ruda, G. F., Wyatt, P. G., Gilbert, I. H., & Van Aalten, D. M. F. (2015). N-Myristoyltransferase Is a Cell Wall Target in *Aspergillus fumigatus*. *ACS Chemical Biology*, *10*(6), 1425-1434. <https://doi.org/10.1021/cb5008647>

154. Dabade, S. J., Mandloi, D., Bajaj, A. V., & Thakur, A. (2020). In silico evaluation of inhibitory potential of novel triazole derivatives against therapeutic target myristoyl-CoA: protein N-myristoyltransferase (NMT) of *Candida albicans*. *Network Modeling Analysis In Health Informatics And Bioinformatics*, *9*(1). <https://doi.org/10.1007/s13721-020-00265-4>

de histidina. Todos los NMTs estudiados muestran preferencia por miristoil-CoA. Sin embargo, tienen especificidades de sustrato peptídico divergentes. Por lo tanto, los derivados peptídicos ofrecen la oportunidad de generar inhibidores selectivos de especies.¹⁴⁸

En la presente Tesis de Licenciatura se hace el estudio de acoplamiento molecular sobre el sitio de unión peptídico de NMT con distintos ligandos de Tio(Seleno)cianatos con el fin de encontrar la serie de compuestos que inhiban la actividad catalítica de NMT.

La estructura cristalina de la N-miristoiltransferasa se obtuvo de Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) con los códigos PDB: 1IYL. El acoplamiento molecular se realizó con el software Molecular Operating Environment (<https://www.chemcomp.com/MOE%20v2020.0901>).

Para la realización del Docking Molecular, los ligandos **2a-h** y **3a-h** se construyeron con el software *ChemDraw Professional 16.0*. Para cada uno de los ligandos se generaron 100 repeticiones y se destacaron las 10 primeras poses. Se inspeccionaron visualmente las mejores posturas de unión y los valores obtenidos de $\Delta G = \text{kcal/mol}$ fueron informados. Las representaciones gráficas de ligandos se crearon en MOE.

Inhibidor no peptídico (INPt)

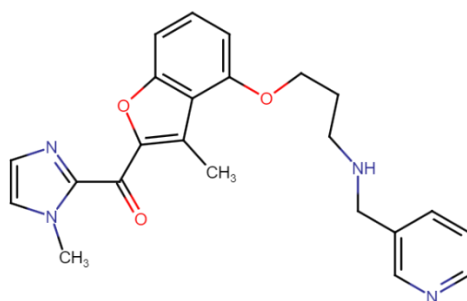


Figura 8.4. Estructura química del inhibidor no peptídico.

La bolsa del sitio de unión del inhibidor está compuesta por residuos aromáticos Tyr107, Phe115, Phe117, Tyr119, Phe176, Tyr225, Phe240, Tyr256, Tyr335, Phe339 y Tyr354. Se supone que los residuos Tyr225, Phe117 y Phe339 son importantes no solo para la arquitectura del sitio de unión sino también para la unión del inhibidor¹⁴⁵ (Figura 8.2).

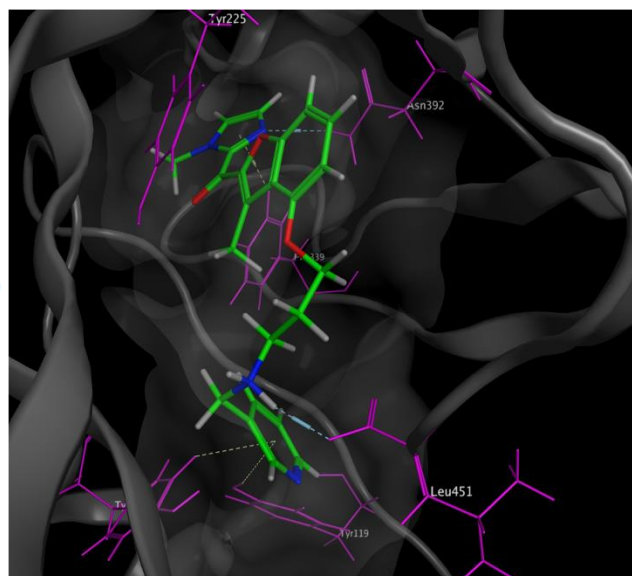
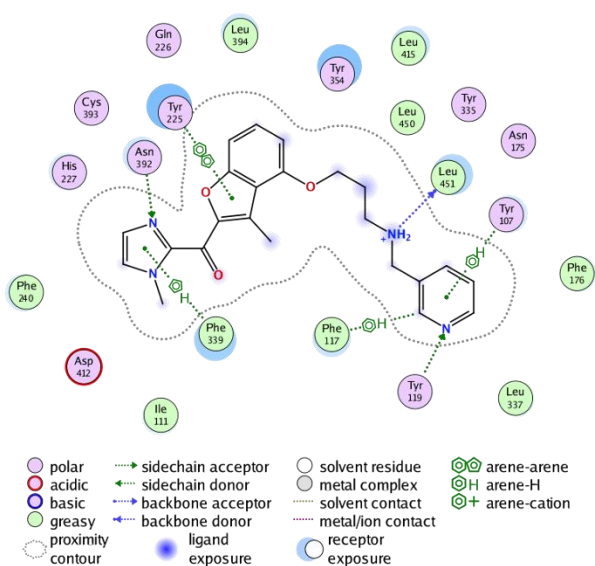


Figura 8.5. Sitio de unión del inhibidor no peptídico (INPt) en la N-miristoltransferasa.

Las interacciones electrostáticas y de van der Waals (VDW) dominan las energías de unión entre el ligando y el receptor. Las fuerzas de VDW están relacionados con la forma complementaria entre el sitio de unión del ligando y el receptor, mientras que la interacción electrostática es la interacción Coulómbica entre sus cargas atómicas parciales, por lo que las cargas atómicas desempeñan un papel importante en la determinación de la energía de enlace y las estructuras de enlace.¹⁵⁵ Entre las interacciones, los enlaces de hidrógeno desempeñan un papel central en la estructura, función y dinámica de los sistemas químicos y biológicos, además, estas interacciones pueden deberse a aceptores poco convencionales tales como las areno-H.¹⁵⁶ En la Figura 8.5. se observa el anillo de imidazol unido por el extremo 2 del benzofurano forma un tipo de interacción areno-H con el aminoácido Phe339, y la piridina forma la misma interacción areno-H con los aminoácidos Tyr107 y Try119. La interacción areno-areno del furano con el aminoácido Tyr225 es indispensable en la inhibición debido a que estas interacciones, al igual que las cadenas laterales de Phe, Trp e His, están involucradas en distintos fenómenos como el reconocimiento molecular, lo que genera un interés en el desarrollo de fármacos.^{157,158}

155. Wang, J., Kollman, P.A. and Kuntz, I.D. (1999), Flexible ligand docking: A multistep strategy approach. *Proteins*, 36, 1-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0134\(19990701\)36:1<1::AID-PROT1>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0134(19990701)36:1<1::AID-PROT1>3.0.CO;2-T)

156. Egli, M., & Sarkhel, S. (2006). Lone Pair–Aromatic Interactions: To Stabilize or Not to Stabilize. *Accounts Of Chemical Research*, 40(3), 197-205. <https://doi.org/10.1021/ar068174u>

157. Avasthi, K., & Kumar, A. (2013). ChemInform Abstract: Arene–Arene Interactions and Application of Unimolecular Models for Their Understanding. *ChemInform*, 44(21). <https://doi.org/10.1002/chin.201321273>

158. Andersson, C. D., Mishra, B. K., Forsgren, N., Ekström, F., & Linusson, A. (2020). Physical Mechanisms Governing Substituent Effects on Arene–Arene Interactions in a Protein Milieu. *The Journal Of Physical Chemistry B*, 124(30), 6529-6539. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c03778>

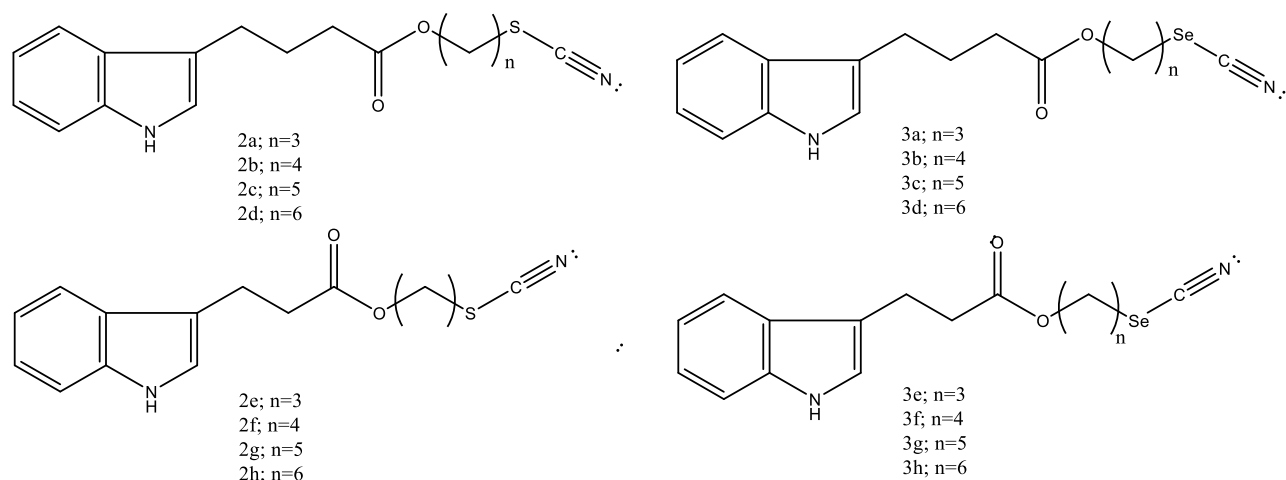


Figura 8.6. Compuestos con tiocianato y selenocianato.

Los compuestos tiocianato **2a-h** y selenocianato **3a-h** (Figura 8.6.) se sometieron al acoplamiento molecular *in silico* y las observaciones demuestran que las interacciones hidrofóbicas que componen la bolsa del sitio se presentan en cada uno de los compuestos sintetizados. En la Tabla 8.1. se muestran las interacciones principales que presenta **INPt** y se comparan con las interacciones de los tiocianato (**2a-h**) y selenocianato (**3a-h**), con el fin de verificar qué interacciones se conservan o se adicionan.

Tabla 8.1. Datos de ΔG e interacciones del inhibidor no peptídico y ligandos.

Ligando	ΔG Unión (kcal/mol)	Interacción areno-H	Interacción areno-areno	Interacciones hidrofóbicas	Otras
INPt	-8.9203	Phe339, Tyr119, Tyr107	Tyr225	Leu337, Phe176, Leu451, Leu450, Leu394, Ile111, Phe240,	Asn392, Leu451
2a	-7.4384	Tyr354	Tyr225	Leu337, Leu415, Leu394, Phe117, Phe123, Phe176, Leu450	Tyr119, Leu351
2b	-7.4939		Tyr225	Leu337, Phe176, Ile111, Phe117, Phe115, Leu350, Val390, Phe240, Phe123, Leu394, Phe339, Val108, Leu415	Tyr119, Leu451
2c	-7.7517	Tyr354	Tyr225	Val449, Phe240, Phe123, Ile111, Val108, Leu450, Phe176, Leu415, Leu337, Leu355	Tyr119, Leu451, Thr211
2d	-7.7326	Asn392	Tyr225	Leu450, Leu337, Ile111, Phe176, Val108, Phe123, Phe240, Leu415, Leu394	Cys393, Thr211
2e	-7.1476	Tyr354	Tyr225	Leu415, Phe240, Leu450, Ile111, Phe356, Leu355, Phe176, Leu337, Val449	Leu394, Asn399, Cys396
2f	-7.3513		Tyr225	Leu337, Leu350, Leu415, Phe115, Leu450, Val390, Leu394, Ile352, Phe240, Phe176, Ile111	Asn392
2g	-7.8468	Tyr354	Tyr225	Leu337, Leu450, Ile111, Leu394, Phe176, Val108, Leu415, Phe123, Phe240	Tyr119

2h	-8.0425		Tyr225	Leu450, Leu337, Ile111, Val449, Phe240, Leu355, Leu415, Val108	Cys396, Asn399, Leu394
3a	-7.3236	His227	Tyr225	Ile111, Phe176, Phe123, Leu415, Leu450, Phe240, Leu394, Leu337	Tyr119, Leu451
3b	-7.9891	Tyr354	Tyr225	Phe176, Phe123, Leu451, Leu450, Phe240, Ile111, Leu394, Leu337	Tyr119
3c	-8.16	Tyr225, Asp110		Phe339, Leu451, Val449, Leu450, Leu355, Leu415, Phe117, Val108, Ile111	Asp412, Leu394, Cys396
3d	-8.5048	Asn392	Tyr225	Leu394, Leu451, Phe176, Phe123, Val108, Leu337, Phe117, Leu415, Leu450	Tyr119, Thr211, Cys393
3e	-7.3184		Tyr225	Leu394, Ile352, Phe339, Val390, Leu450, Phe240, Phe115, Phe117	Asn392, Ile111
3f	-7.6543		Tyr225	Leu394, Leu415, Leu337, Leu451, Phe176, Phe123, Phe117, Leu450	Tyr119, Asn175
3g	-7.7073		Tyr225	Leu394, Leu415, Phe117, Leu337, Leu450, Val108	Leu451, Thr211
3h	-8.0813	Leu394, Tyr354		Phe176, Val108, Leu337, Phe415, Phe240, Ile111, Val449, Leu355	Leu351, Leu450

Como primera observación los datos mostraron que la energía libre de unión (ΔG°) es negativa, lo que indica que el proceso de unión fue termodinámicamente favorable y espontáneo. Se observa una buena conservación de las interacciones areno-areno con la Tyr225 en los compuestos **2a-h**, **3a-b** y **3d-g**. Esta interacción se forma mediante el fenol de la Tyr225 y el indol de los Tio(Seleno)cianatos, la estabilización se logra gracias al alineamiento simétrico cara-cara entre los dos sistemas aromáticos que permite estados de baja energía.¹⁵⁹ A modo de ejemplo se muestra el acoplamiento 3D del compuesto **2e**, que muestra este tipo de alineación cara-cara, Figura 8.7.

159. Ninković, D. B., Andrić, J. M., Malkov, S. N., & Zarić, S. D. (2014). What are the preferred horizontal displacements of aromatic–aromatic interactions in proteins? Comparison with the calculated benzene–benzene potential energy surface. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16(23), 11173-11177. <https://doi.org/10.1039/c3cp54474e>.

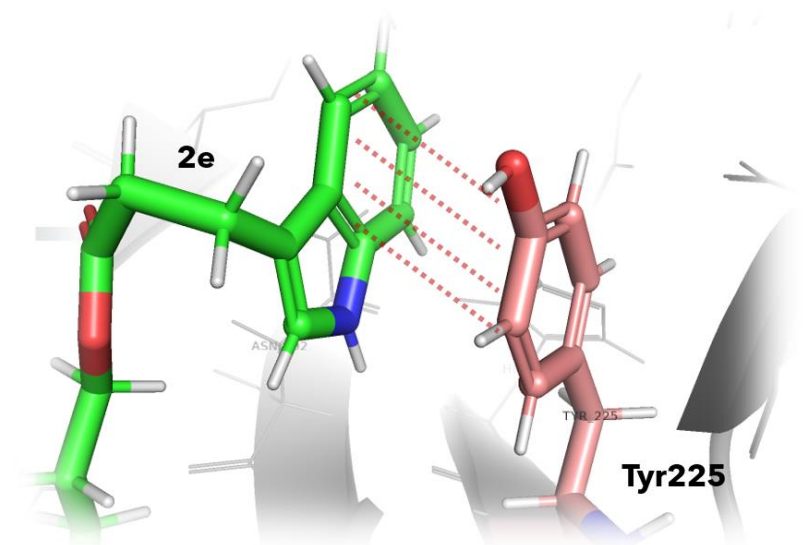


Figura 8.7. Representación 3D del Tiocianato **2e**. Alineación simétrica **cara-cara** del indol con Tyr225, recuadro blanco

Continuando con la Tabla 8.1., la Tyr225 en el compuesto **3c** cambia el tipo de interacción de areno-areno por areno-H. El compuesto **3h** no conserva la interacción areno-areno de Tyr225, en su lugar, los aminoácidos Tyr354 y Leu394 forman interacciones areno-H con el sistema aromático indol.

La interacción areno-H por el aminoácido Phe339 que se presenta en INPt no se conserva para los ligandos y pasa a formar interacciones hidrofóbicas en los compuestos **2b**, **3c** y **3e**. Los compuestos **2a**, **2c**, **2e**, **2g**, **3b** y **3h** forman una interacción areno-H con la Tyr354 y esta se crea por la donación del protón del aminoácido al sistema aromático del indol. A modo de ejemplo se muestra las interacciones del compuesto **3b** en la siguiente Figura 8.8.

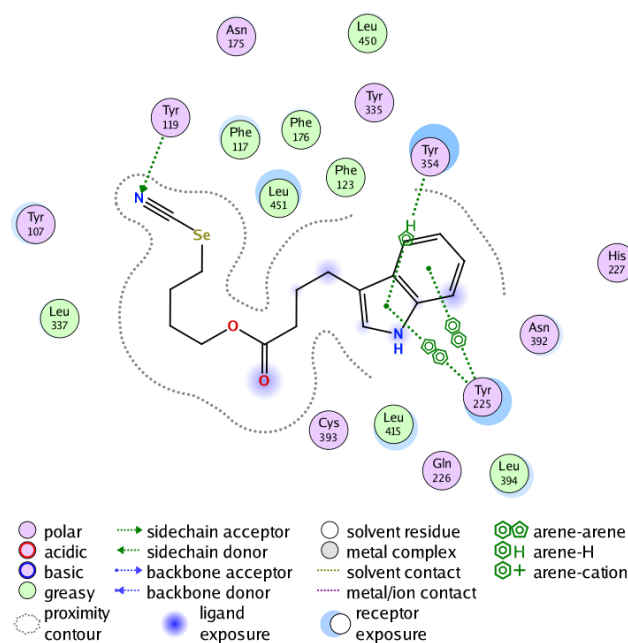


Figura 8.8. Representación 2D del Selenocianato **3b**. Interacciones en el acoplamiento molecular.

En el compuesto INPt el aminoácido Asn392 actúa como un aceptor de la cadena lateral formando el complejo imidazol-Asn392 (Figura 8.5.), sin embargo, en los compuestos **2d** y **3d** esta interacción pasa a ser un areno-H, formando el complejo indol-Asn392 gracias a la donación de protón del aminoácido al sistema π del indol.

8.1. Influencia del grupo éster en el acoplamiento molecular

El grupo éster al tener la densidad electrónica negativa, favorece las interacciones principalmente con protones de algunos aminoácidos.

Tabla 8.1.1. Aminoácidos que interactúan con el grupo éster.

Ligando	2c	2d	3e	3d	3g
Aminoácido que interactúa con éster	Thr211	Thr211	Ile111	Thr211	Thr211

El grupo hidroxilo de los aminoácidos tiene una gran influencia en la estructura de los grupos, además, lo protones del hidroxilo y la amina de la Treonina (Thr) favorecen fuerzas de interacción tipo London,¹⁶⁰ los compuestos que se muestran en la Tabla 8.1.1 son ejemplo de las fuerzas que forma

160. Ge, P., Luo, G., Luo, Y., Huang, W., Xie, H., Chen, J., & Qu, J. (2018). Molecular understanding of the interaction of amino acids with sulfuric acid in the presence of water and the atmospheric implication. *Chemosphere*, 210, 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.07.014>

estas interacciones. Por otro lado, se ha observado que estas interacciones se deben también a la longitud de la cadena. *Wongprasert T. y col. en 2024* observaron un comportamiento en el que los ésteres de cadena larga mostraron una mejor afinidad de unión general que los ésteres de cadena corta.¹⁶¹ En la Figura 8.1.1. se muestran los compuestos que presentan un tipo de interacción por parte del grupo éster de la tabla anterior.

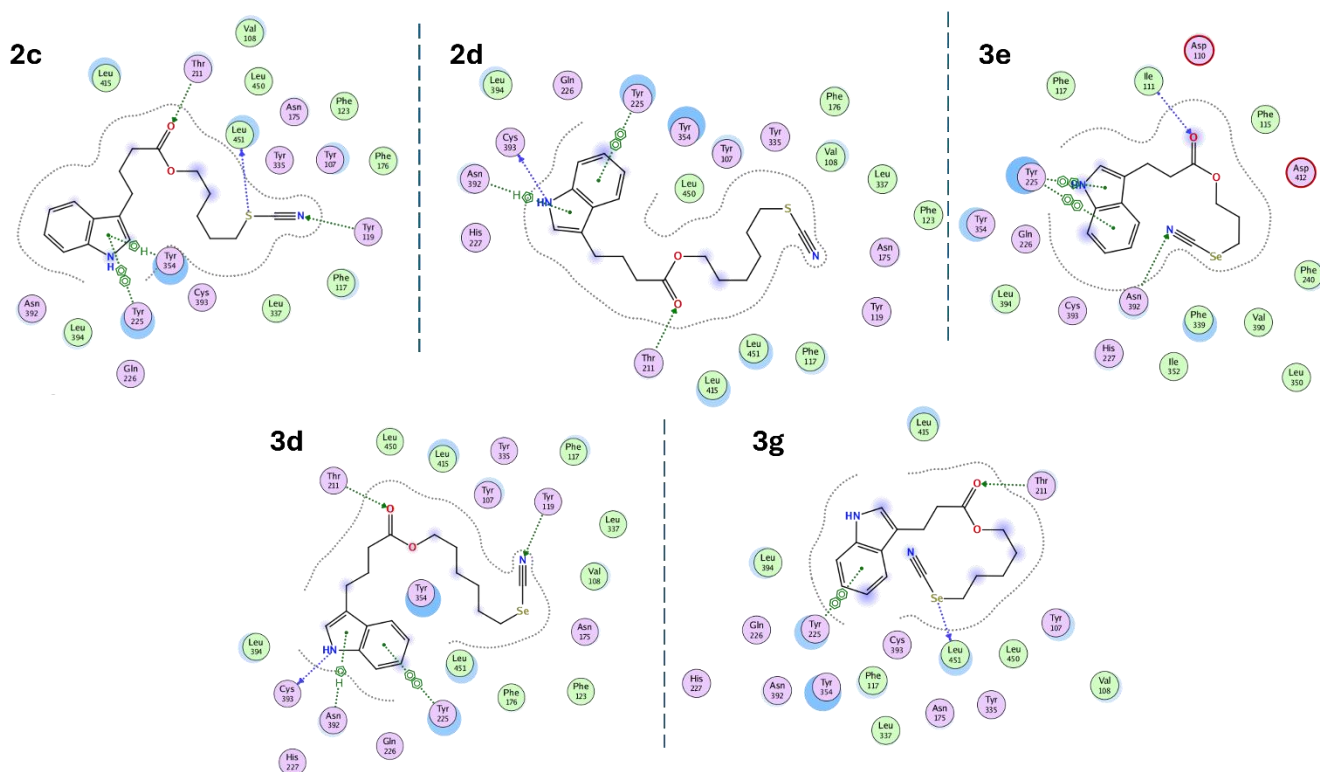


Figura 8.1.1. Representación 2D de compuestos que muestran interacciones del grupo éster.

En la Figura 8.1.1 observamos que la mayoría de los compuestos que forman interacciones del tipo éster-aminoácido son aquellos que involucran cadenas largas. En el siguiente Figura 8.1.2. podemos visualizar mejor el efecto en la fuerza de unión ΔG (kcal/mol) en función del tamaño de la cadena. Este comportamiento se aprecia mejor para los compuestos de Selenocianato **3e**, **3g** y **3d**.

161. Wongprasert, T., Mathatheeranan, P., Chen, X., Vilaivan, T., Suriya, U., Rungrotmongkol, T., & Suppavorasatit, I. (2024). Molecular interactions by thermodynamic and computational molecular docking simulations of selected strawberry esters and pea protein isolate in an aqueous model system. *LWT*, 198, 115964. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.115964>

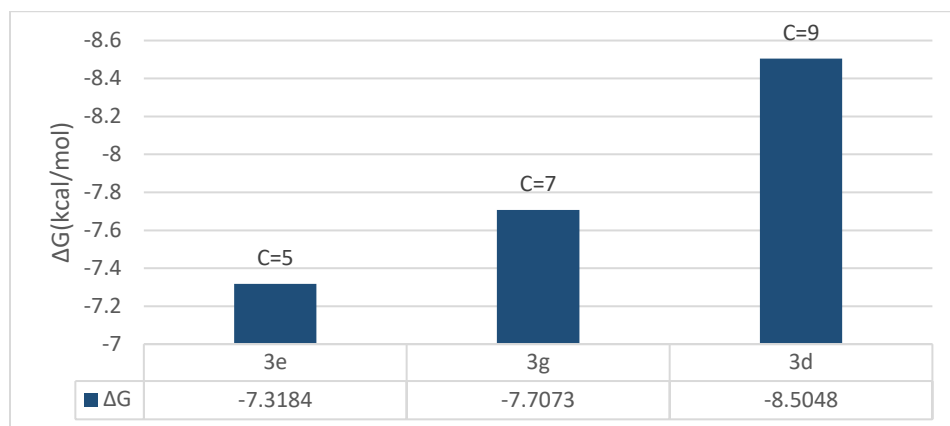


Figura 8.1.2. Relación de ΔG en función del tamaño de la cadena del éster.

La leyenda en la parte superior de cada barra en la Figura 8.1.2. indica el número de carbonos presentes en su cadena. Existe una diferencia de 2 carbonos entre los compuestos, y esa diferencia refleja el valor obtenido en la ΔG . Este comportamiento permitiría establecer criterios posteriores en el desarrollo de fármacos para la inhibición de la *N*-miristoiltransferasa (**NMT**).

8.2. Interacciones de los grupos Tiocianato y Selenocianato en el acoplamiento molecular.

Con la revisión de las interacciones que presentan los compuestos **2a-h** y **3a-h**, se ha podido identificar los principales aminoácidos que presentan algún tipo de interacción sobre los grupos tiocianato y selenocianato.

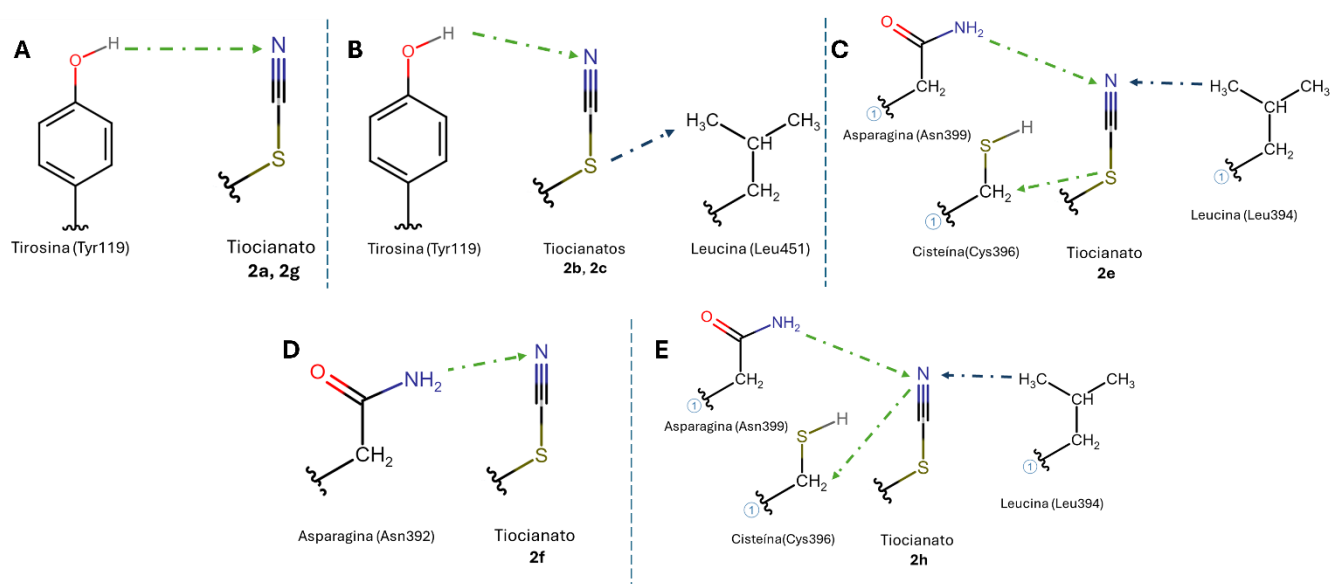


Figura 8.2.1. Interacción de los aminoácidos sobre el grupo Tiocianato para los compuestos **2a-h**.

La Figura 8.2.1. muestra los principales aminoácidos que forman interacciones con el grupo tiocianato (SCN). La tirosina (Tyr119), leucina (Leu451/394), cisteína (Cys396) y asparagina (Asn392/399).

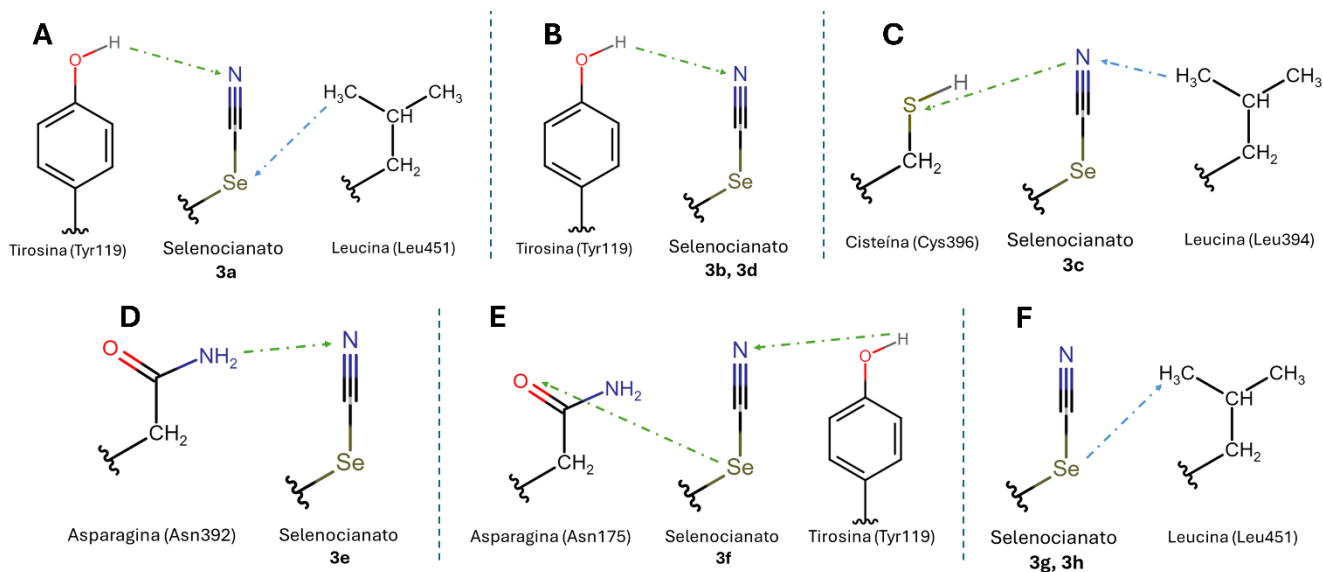


Figura 8.2.2. Interacción de los aminoácidos sobre el grupo Selenocianato para los compuestos **3a-h**.

La leucina (Leu451/394), tirosina (Tyr119), cisteína (Cys396), asparagina (Asn392/175), son los principales aminoácidos que forman interacciones con el grupo SeCN, Figura 8.2.2.

Anteriormente en el ligando cristalográfico se observó que la Tyr119 interactúa como aceptor de la cadena lateral con el nitrógeno de la piridina de INPt (Figura 8.5). De igual manera esta interacción la encontramos en los ligandos Tio(Seleno)cianatos **3a-b**, **3d**, **3f**, **2a-c** y **2g**. Por tanto, es posible que la Tyr119 sea esencial para el reconocimiento y unión de los ligandos.

8.3. Efecto en la ΔG obtenida con los compuestos tiocianato y selenocianato.

La cadena alquílica, como los átomos electronegativos, tiene un efecto variable sobre la actividad biológica, pero el efecto de los átomos electronegativos sobre el sitio de unión tiende a ser altamente preferido en las interacciones por encima de la cadena alquílica.¹⁶² Este efecto que tiene los átomos electronegativos es ayudado, no solo por su propia naturaleza, sino también de las propiedades electronegativas de sus átomos vecinos. Esto resultará en fuerzas de unión distintas para cada ligando.

162. Kumer, A., & Khan, M. W. (2021). The effect of alkyl chain and electronegative atoms in anion on biological activity of anilinium carboxylate bioactive ionic liquids and computational approaches by DFT functional and molecular docking. *Heliyon*, 7(7), e07509. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07509>

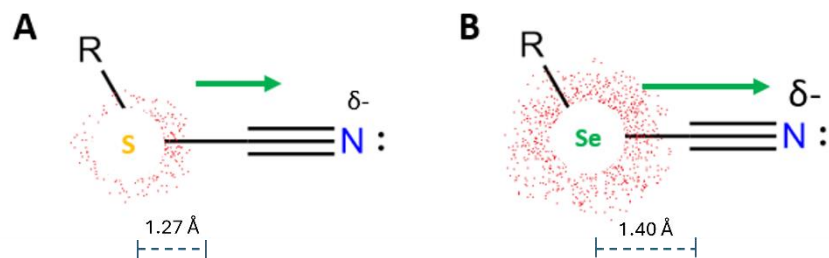


Figura 8.3.1. Diferencia del radio atómico del azufre y el selenio. A: Tiocianato; B: Selenocianato.

El poder de un átomo en una molécula para atraer densidad de electrones hacia sí mismo es lo que conocemos como electronegatividad. Esta no tiene unidades, pero la escala de Pauling se utiliza a menudo para indicar valores asignados de electronegatividad.¹⁶³ En la escala de Pauling, el Azufre tiene una electronegatividad de 2.58, mientras que la del Selenio es 2.55.¹⁶³ El radio atómico es inversamente proporcional al valor de la electronegatividad, el azufre y el selenio tienen un radio atómico de 1.27 Å y 1.40 Å, respectivamente¹⁶³ (Figura 8.3.1.).

El nitrógeno al tener una electronegatividad mayor de 3.04, éste tendrá mayor efecto sobre las densidades electrónicas del azufre y selenio. Esto ocasiona una polarización en dirección hacia el nitrógeno, y el efecto será más para los compuestos selenocianato. La polarización hacia el nitrógeno ocasiona que las interacciones de este átomo con los residuos de los aminoácidos sean mayores, y por tanto la ΔG disminuirá más. En la Figura 8.3.2. se muestra el valor de ΔG obtenida por MOE. Se comparan los valores obtenidos de los compuestos **2a-d** y **3a-d**. Las columnas en azul marino son de los compuestos de Tiocianato (**2a-d**) y las columnas en verde son de Selenocianato (**3a-d**).

163. Prof Mark Winter, University of Sheffield. (s. f.). *WebElements Periodic Table » Periodicity » Electronegativity (Pauling) » Periodic table gallery*. Copyright 2024 Prof Mark Winter. https://www.webelements.com/periodicity/eneg_pauling/

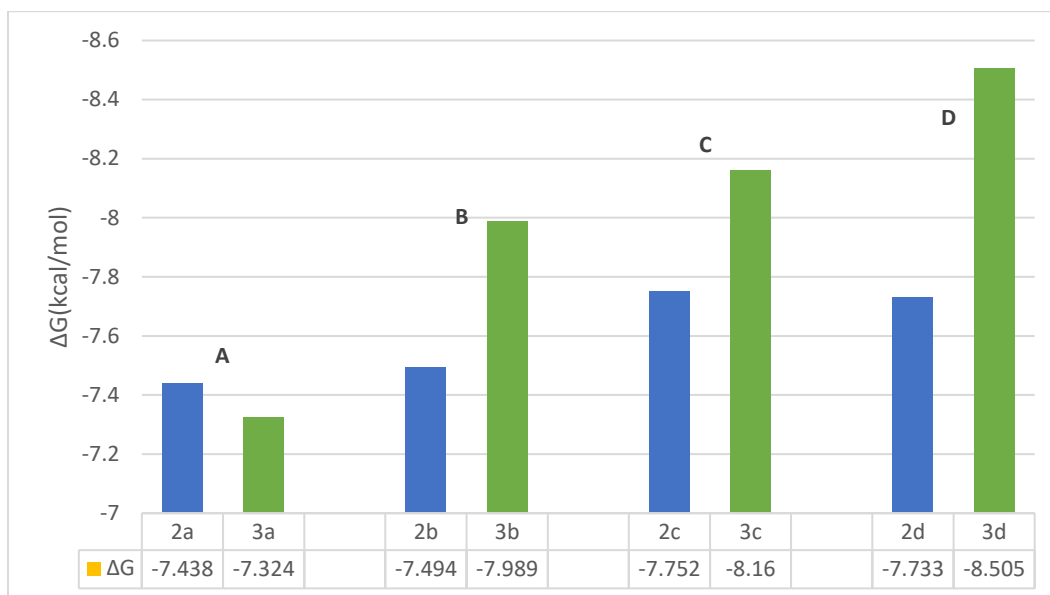


Figura 8.3.2. Efecto en la ΔG comparado entre compuestos tiocianato y selenocianato para los derivados del ácido indol-3-butírico. Grupo A: compuestos **2a** y **3a**; Grupo B: compuestos **2b** y **3b**; Grupo C: compuestos **2c** y **3c**; Grupo D: compuestos **2d** y **3d**.

Los resultados ilustrados en la Figura 8.3.2. muestran que los grupos **B**, **C** y **D** presentan una diferencia ΔG de -0.495 kcal/mol, -0.408 kcal/mol y -0.772 kcal/mol, respectivamente. Todos los compuestos en los grupos **A-D** de la Figura 8.3.2. comparten la interacción del heterociclo indol con la Tyr225. Esta interacción areno-areno estabiliza la unión, de tal forma que funciona como un anclaje de los compuestos. Otra interacción que se comparte es la Tyr119 con el nitrógeno del tiocianato y selenocianato, sin embargo, los compuestos **3c** y **2d** no la mantienen. En su lugar, la Leu394 y Cys396 son los que forman una nueva interacción.

La tendencia observada de ΔG en la Figura 8.3.2. muestra que el selenio contribuye a mejores interacciones con los residuos de aminoácidos ya sea conservadas o nuevas. Pero este comportamiento no es igual para el grupo **A**. Un análisis 3D de las interacciones que conforman este grupo muestran algo importante. Hemos visto que las interacciones areno-areno del heterociclo indol estabilizan la unión con el receptor, sin embargo, esta estabilización puede verse afectada si existe una gran nube π rica en electrones en un solo lado de la cara del indol. En la Figura 8.3.3: **A** se observa que la His227 y Try225 se posicionan en un solo lado, ocasionando cierta repulsión del indol debido a la gran nube electrones. Por otro parte se observa en la Figura 8.3.3: **B**, que la Tyr225 y Tyr354 se posicionan en lados opuestos al indol mejorando la estabilización del compuesto.

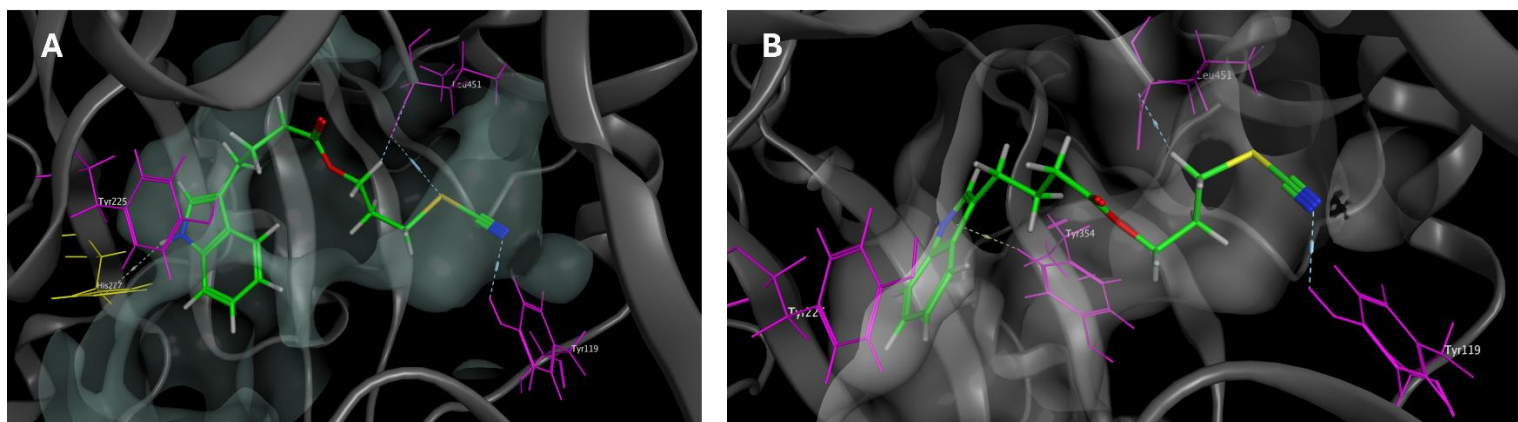


Figura 8.3.3. Representación 3D de las interacciones ligando-receptor. A: compuesto **3a** selenocianato; B: compuesto **2a** tiocianato.

Ahora en la siguiente Figura 8.3.4. se comparan los valores obtenidos de ΔG de los compuestos selenocianato y tiocianato, derivados del ácido indol-3-propiónico. Se observa el mismo comportamiento general en el que los compuestos de selenocianato obtienen un mejor resultado en comparación con los tiocianatos.

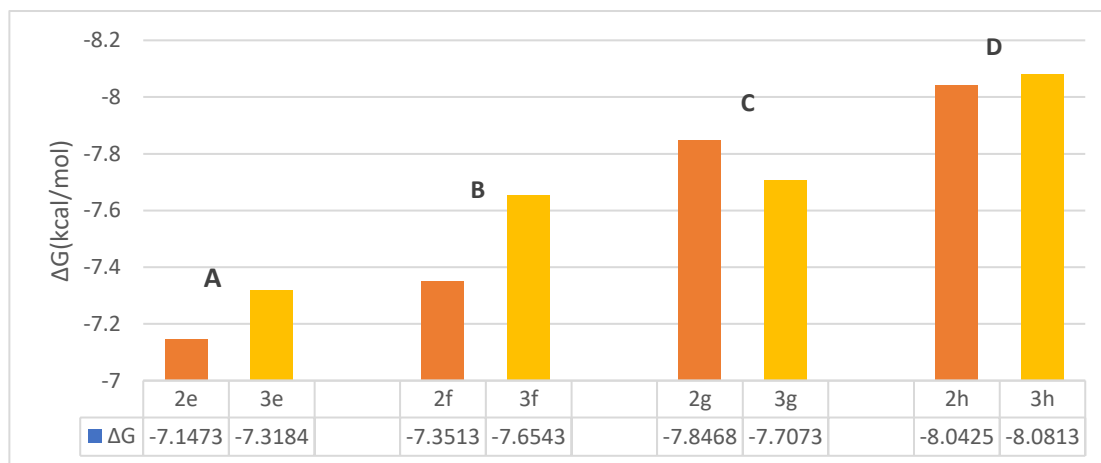


Figura 8.3.4. Efecto en la ΔG comparado entre compuestos tiocianato y selenocianato para los derivados del ácido indol-3-propiónico. Grupo A: compuestos **2e** y **3e**; Grupo B: compuestos **2f** y **3f**; Grupo C: compuestos **2g** y **3g**; Grupo D: compuestos **2h** y **3h**.

Los grupos **A** y **B** de la Figura anterior que corresponden a los compuestos **3e** y **3f** agregan nuevas interacciones que ayudan a una ΔG menor en comparación con sus análogos **2e** y **2f**. En la Figura 6.3.5. se observan todas las interacciones que forman los compuestos en el sitio de unión. El compuesto **3e** estabiliza el indol mediante la Tyr225, el nitrógeno del selenocianato actúa como aceptor de la cadena lateral con Asn392 y el oxígeno del éster es donador con Ile111 (Figura 8.3.5.; **A**). Estas características benefician a que **3e** sea más afín al sitio de unión que **2e**, esencialmente por la naturaleza electrónica del grupo selenocianato.

Para el siguiente grupo **B** Figura 8.3.5, el compuesto **3f** posee una interacción como aceptor por parte del nitrógeno del selenocianato con Tyr119, es donador de la cadena lateral mediante Se-Asn175 y se estabiliza el indol también por Tyr225.

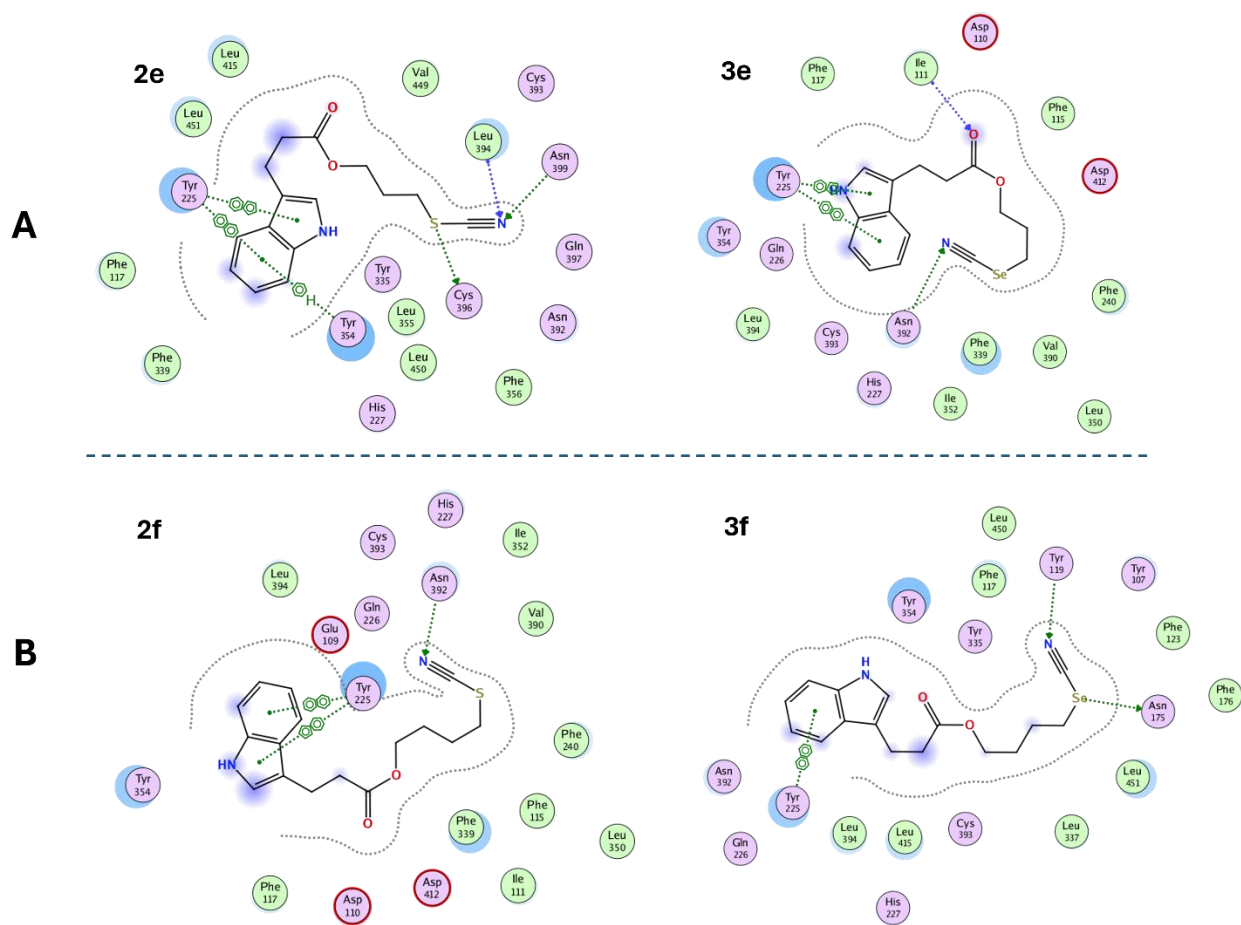


Figura 8.3.5. Grupo A: compuestos **2e** y **3e**; Grupo B: compuestos **2f** y **3f**.

En la Figura 8.3.6. que se presenta a continuación, **3g** mantiene una interacción mediante Se-Leu451, sin embargo, el nitrógeno de este selenocianato no forma ninguna interacción, tal como lo hace su análogo **2g**. Esto indica que las interacciones con el nitrógeno tienen mayor influencia sobre ΔG que aquellas que se forman con azufre (S) o selenio (Se), este efecto se ve reflejado en los valores de la Figura 8.3.4. grupo **C**.

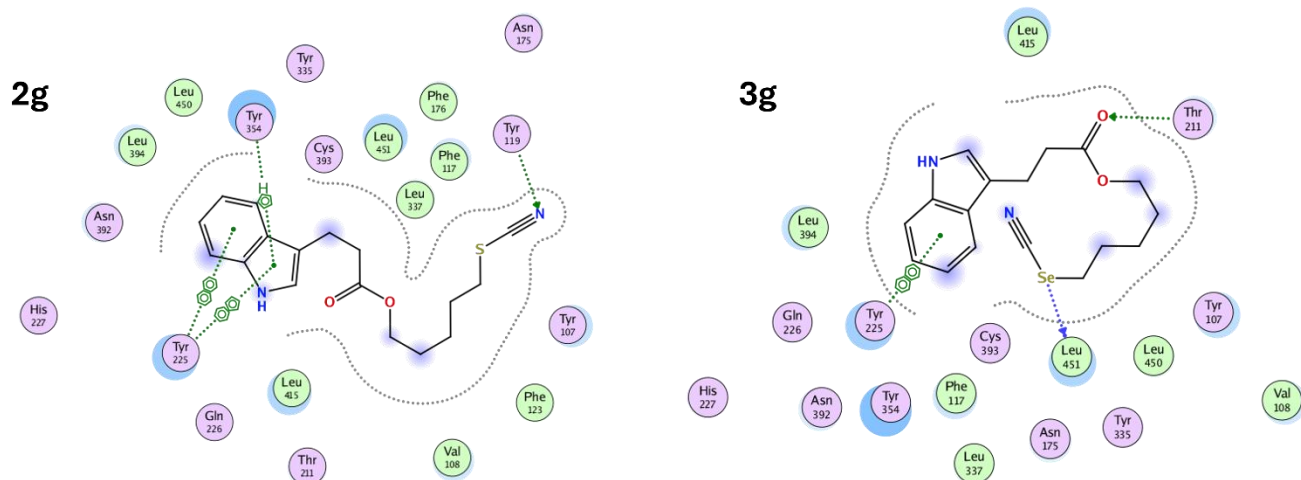


Figura 8.3.6. Compuesto tiocianato **2g**, compuesto selenocianato **3g**.

8.4. Relación de la ΔG y la longitud de la cadena

La longitud de la cadena de los átomos de carbono que funcionan como enlazadores influye directamente en la potencia de las moléculas. Por lo tanto, la longitud del conector puede afectar la potencia inhibitoria al cambiar la posición de los aceptores del enlace H en el sitio de unión del ligando.¹⁶⁴ Los valores obtenidos muestran que la longitud de la cadena es inversamente proporcional a la ΔG reflejada en las interacciones para cada uno de los compuestos **2a-h** y **3a-h** (Figura 8.4.1).

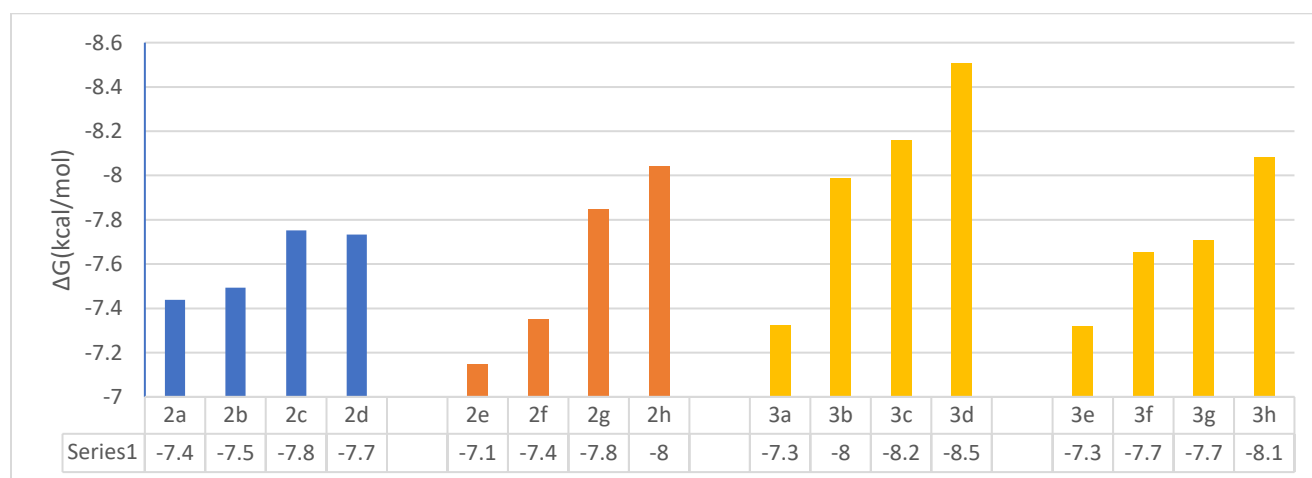


Figura 8.4.1. Efecto de la longitud de cadena en los valores de ΔG .

164. Meza-Ireta, S. A., Colin-Lozano, B., Merino-Montiel, P., Vega-Báez, J. L., & Montiel-Smith, S. (2022). Molecular Docking Studies of Estrone-Coumarin Derivatives as Aromatase and 17β -HSD1 Inhibitors Related to Hormone Receptor Positive (HR+) Breast Cancer. *Advances In Enzyme Research*, 10(04), 83-100. <https://doi.org/10.4236/aer.2022.104006>

El estudio *in silico* al sitio de unión de NMT para los compuestos Tiocianato y Selenocianato, muestra que aquellos compuestos con una longitud de cadena mayor obtendrán mejores resultados de acoplamiento al sitio de unión y, por tanto, estos podrían competir contra **INPt**. Además, la diferencia en las energías de ΔG entre los Tiocianato (**2a-h**) y Selenocianato (**3a-h**) muestra que las especies con selenio muestran mejores resultados de acoplamiento.

En la Figura 8.4.2 se observa que el compuesto **3d** es el que presenta la mejor ΔG de acoplamiento. Se muestran las interacciones representadas en 2D y 3D del compuesto **3d**. Como hemos mencionado anteriormente, la interacción areno-areno que se generan por Tyr225 es indispensable para la estabilización en el sitio de unión, ya que funciona como anclaje del ligando. En este caso la interacción areno-areno se forma por el complejo indol-Tyr225. Se observa la interacción del grupo éster con el residuo aminoácido Thr211. El análisis entre las fuerzas de acoplamiento de las especies que poseen azufre contra aquellas que poseen selenio mostraron que el selenio mejora las fuerzas de unión del ligando gracias a que la densidad electrónica se polariza más hacia el nitrógeno, lo que refuerza las interacciones que se generan con el fragmento cianato.

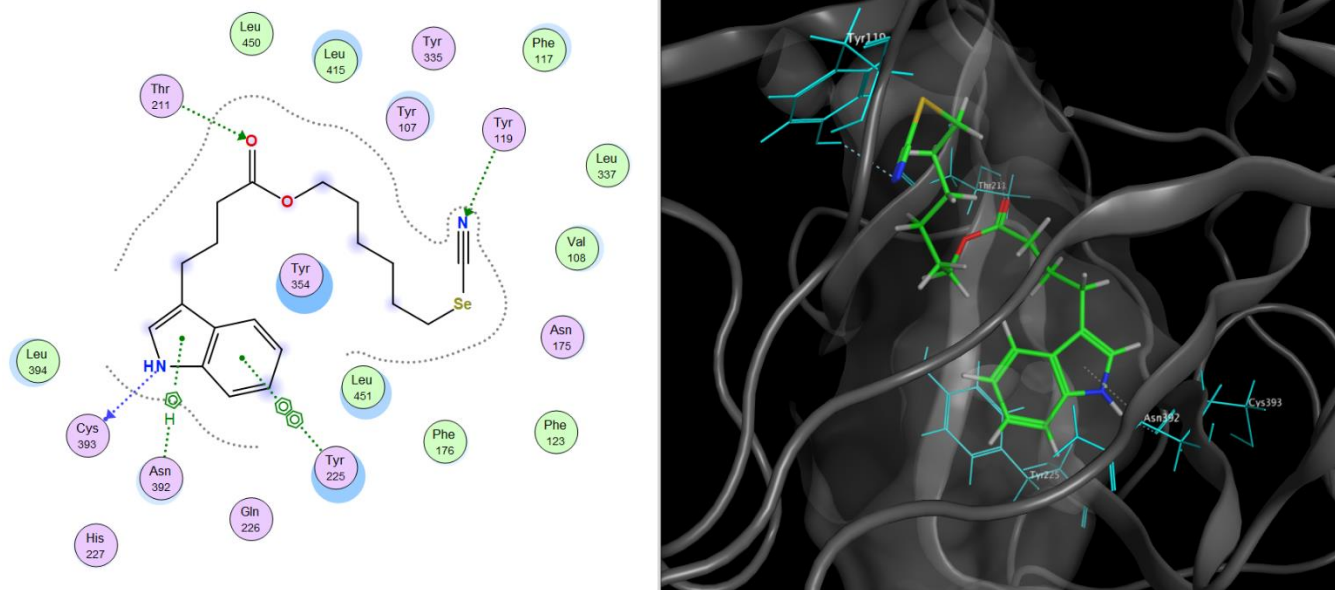


Figura 8.4.2. Representación 2D y 3D del compuesto **3d** y sus principales interacciones.

Una superposición 2D de ligando cristalográfico INPt y el compuesto **3d** nos permite observar con qué aminoácidos comparten ambos interacción y cuales no se conservaron (Figura 8.4.3). El indol del compuesto **3d** y el benzofurano de INPt están ubicados en la misma región de la bolsa de unión, siendo estabilizados mediante la interacción areno-areno de Tyr225. El nitrógeno de selenocianato y la piridina forman interacciones con Tyr119.

Debido a que la Tyr225 funciona como un fuerte punto de anclaje para los sistemas aromáticos, el poseer una cadena larga de carbonos en **3d** permite más flexibilidad y libertad para acoplarse mejor en el sitio de unión y proporciona que el grupo éster y selenocianato puedan alcanzar interacciones que no se lograrían si tuviéramos una cadena de carbonos corta. Al comparar las energías de unión de INPt y **3d**, se obtienen valores de -8.9203 kcal/mol y -8.5048 kcal/mol, respectivamente.

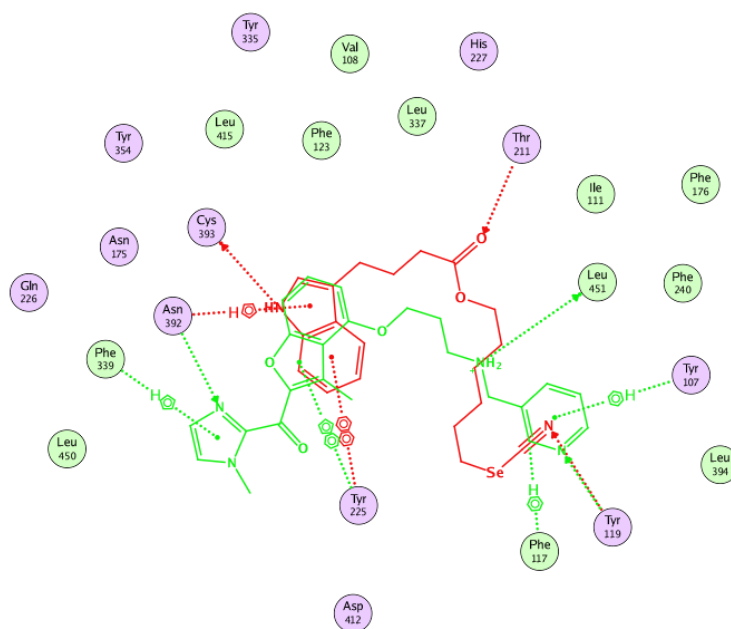


Figura 8.4.3. Superposición 2D del ligando cristalográfico **INPt** (verde) y pose acoplada de selenocianato **3d** (rojo).

9. CONCLUSIONES

Los compuestos tiocianato (**2a-h**) y selenocianato (**3a-h**) fueron sintetizados y caracterizados exitosamente, confirmando la incorporación de los grupos funcionales clave mediante técnicas espectroscópicas, lo que permitió una evaluación precisa de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas.

Los cálculos *in silico* predijeron una alta absorción gastrointestinal para ambos grupos de compuestos. Aunque los tiocianatos (**2a-h**) no mostraron permeación en la barrera hematoencefálica (BBB), los selenocianatos (**3a-h**) sí lo hicieron, lo que los posiciona como candidatos prometedores para aplicaciones neurológicas. Además, ninguno de los compuestos mostró potencial de resistencia al no ser sustratos de la glucoproteína P (P-gp).

Los compuestos tiocianato inhibieron las isoformas CYP1A2, 2C19, 2C9 y 2D6, mientras que los selenocianatos mostraron menor inhibición, especialmente el compuesto **3e**, destacándose como un posible candidato para evitar interacciones metabólicas adversas. Esto sugiere que los compuestos selenocianato podrían tener un perfil metabólico más favorable para el desarrollo de fármacos.

Los tiocianatos mostraron predicciones como citoprotectores y antiulcerativos, con un potencial significativo para el tratamiento de lesiones mucosas y condiciones preneoplásicas. Por otro lado, los selenocianatos destacaron por su actividad antineoplásica, agonista de apoptosis y quimioprotectora, lo que refuerza su relevancia en la prevención y tratamiento del cáncer.

El *docking* molecular reveló que los compuestos tiocianato y selenocianato presentan energías de unión negativas, lo que indica un proceso de unión favorable. La interacción areno-areno con Tyr225 resultó crucial para la estabilización de los ligandos en el sitio activo de la NMT, funcionando como un anclaje esencial.

Los compuestos selenocianato mostraron una mayor afinidad de unión debido a la mayor polarizabilidad del selenio, lo que fortaleció las interacciones con los aminoácidos clave, como Tyr119 y Tyr225. En particular, el compuesto **3d** presentó la mejor energía libre de acoplamiento (ΔG), con interacciones adicionales que favorecen su unión.

Los resultados indican que los compuestos con mayor longitud de cadena en sus grupos éster presentan una mejor afinidad de unión, lo que podría guiar futuros esfuerzos de optimización estructural para mejorar la actividad inhibitoria de la NMT.

Los compuestos sintetizados no solo presentan propiedades estructurales y funcionales prometedoras para el desarrollo de fármacos antifúngicos y anticancerígenos, sino que también ofrecen un marco de referencia para diseñar nuevos compuestos con aplicaciones en enfermedades neurológicas, cáncer y trastornos asociados con la mucosa.

10. PARTE EXPERIMENTAL

10.1. Métodos generales

Para la **cromatografía en capa fina** (c.c.f.) con fines cualitativos se emplearon placas cromatográficas de gel de sílice sobre aluminio (E. Merck Sílica gel 60 F₂₅₄) con un espesor de 0.25 mm. La visualización de los compuestos se llevó a cabo mediante exposición a luz UV ($\lambda = 254$ nm) e inmersión en revelador de vainillina, seguido de calentamiento: Vainillina (10%) en EtOH con H₂SO₄ al 1%).

Para la **cromatografía en columna** se empleó como relleno gel de sílice (E. Merck Sílica gel 60; tamaño de partícula 40–63 μm), usando la fase móvil indicadas en cada caso. La elución se realizó utilizando presión asistida.

Los **puntos de fusión** se han medido en un aparato analógico Prendo modelo PF-420, tensión: 120 Vca, frecuencia: 60Hz, corriente: 3A, potencia: 360 W.

Los **espectros de RMN** se registraron en espectrómetros *Bruker Avance-500* y *Bruker Ascend 500* (500.13 MHz para ¹H y 125.77 MHz para ¹³C). Como disolventes deuterados se ha empleado CDCl₃, los espectros se calibraron usando las señales del disolvente como referencias internas.¹⁶⁵ Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, y las constantes de acoplamiento (*J*), en Hz. La asignación de las señales de los espectros de ¹H se realizaron usando experimentos monodimensionales (¹H, ¹³C). Las abreviaturas empleadas en la descripción de la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete) y m (multiplete).

Las **Propiedades Físicoquímicas y ADME** de los compuestos sintetizados se estimaron en los programas informáticos de libre acceso:

- SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) en este programa obtenemos las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, similitud con fármacos y compatibilidad con la química farmacéutica mediante los parámetros ADME, los cuales se evalúan de manera separada mediante métodos específicos.
- Molinspiration (<https://www.molinspiration.com>) ofrece herramientas quimioinformáticas y permite el cálculo de diversas propiedades necesarias en estudios QSAR (Quantitative

165. Fulmer, G. R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J. E., & Goldberg, K. I. (2010). NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics*, 29(9), 2176–2179. <https://doi.org/10.1021/om100106e>

estructure-activity relationship) lo que nos permite el acceso a predicciones teóricas de la actividad biológica de los compuestos sintetizados.

- PASS online (<https://www.way2drug.com/PASSOnline/index.php>) este es un software en donde nos proporciona predicciones simultaneas de varias actividades biológicas basadas en la estructura del compuesto.

Para el **Docking Molecular** la estructura molecular cristalina de la enzima N-miristoiltransferasa (NMT) fue obtenida de la página de libre acceso Protein Data Bank (PDB) <https://www.rcsb.org/> mediante el código **1IYL** con su ligando R64 (INPt, Inhibidor no peptídico) con una resolución de 2.20 Å realizando el ensayo de acoplamiento molecular en el software Molecular Operating Environment (MOE) (<https://chemcomp.com/MOE v2020.0910>)

Para la preparación de la proteína se eliminaron las moléculas que no son esenciales para las interacciones químicas. Los átomos de hidrogeno, las cargas y la minimización de energía se ajustaron con el campo de fuerza AMBER10 y el modelo R.field de MOE.

Los ligandos Tiocianato (2a-h) y Selenocianato (3a-h) se diseñaron en el software ChemDraw Professional 16.0. mientras que la ionización y minimización de energía se llevaron a cabo en un campo de fuerza AMBER10

Para seleccionar la mejor pose de acoplamiento, se empleó el método *Triangle Matcher*, y las puntuaciones se calcularon con la función *London ΔG* . Se generaron 100 repeticiones, cada una con 100 poses de unión del ligando cristalográfico con la diana molecular.

La selección final de las mejores poses consideró las interacciones clave, como las interacciones con aminoácidos implicados en la actividad inhibitoria de la enzima, la formación de puentes de hidrógeno, la superposición con el ligando cristalográfico y la energía de unión más baja (ΔG).

10.2. Materias primas

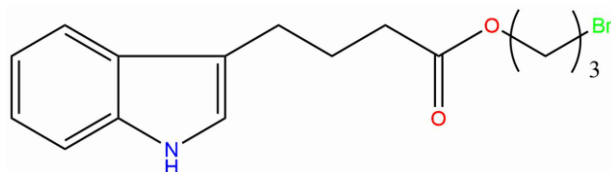
10.2.1. Método general para la preparación de los butanoatos y propanoatos de bromo

En un matraz de fondo redondo, se combinó una mezcla de ácido indol-3-butírico o ácido indol-3-propiónico (0.3 g, 1 equiv.) con K_2CO_3 (1.5 equiv.) y acetonitrilo (5 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, se adicionó el correspondiente dibromoalcano (4 equiv.) y la reacción se mantuvo a 90 °C durante 12 horas. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina.

Una vez completada la reacción, el exceso de acetonitrilo se eliminó utilizando un rotavapor. El producto obtenido se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 × 20 mL).

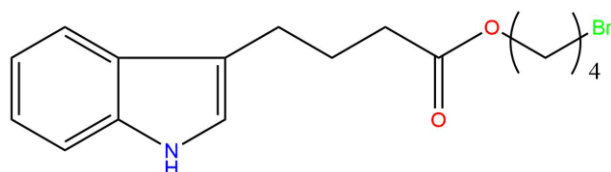
Finalmente, el producto indólico fue purificado mediante cromatografía en columna, empleando como fase móvil una mezcla de hexano y acetato de etilo (9:1).

10.2.1.1. 4-(1'*H*-Indol-3'-il)butanoato de 3''-bromopropilo (1a)



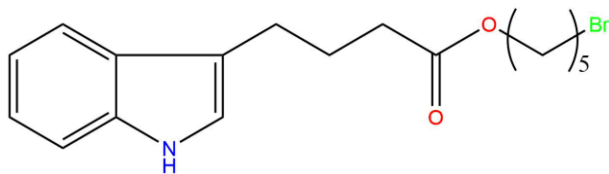
Se empleó ácido indol-3-butírico (300 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv.), 1,3-dibromopropano (0.6 mL, 5.9 mmol, 4.0 equiv.), K_2CO_3 (304 mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1a** como un sólido blanco. Rendimiento: 384 mg (80%). P.f.:58.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H, N-H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH-4'), 7.15 (tm, 1H, ArH-6'), 7.07 (tm, 1H, ArH-5'), 6.93 (d, 1H, H-2'), 4.14 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-1''), 3.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-3''), 2.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4''), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2''), 2.09 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-3), 2.01 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2'') ppm; ^{13}C -NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.60 (C=O), 136.26 (C-7a), 127.32 (C-3a), 121.90 (C-2'), 121.49 (C-5'), 119.55 (C-4'), 118.80 (C-6'), 115.35 (C-7'), 111.07 (C-3'), 61.92 (C-1''), 33.72 (C-3), 31.55 (C-3''), 29.49 (C-2''), 25.23 (C-1'), 24.41 (C-2') ppm. Calculado para $C_{15}H_{18}O_2NBr$ ($[M+Na]^+$): 323.0521.

10.2.1.2. 4-(1'*H*-Indol-3'-il)butanoato de 4''-bromobutilo (1b)



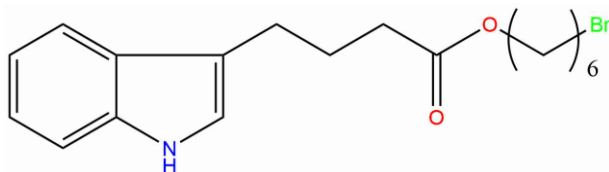
Se empleó ácido indol-3-butírico (300 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv.), 1,4-dibromobutano (0.70 mL, 5.9 mmol, 4.0 equiv.), K_2CO_3 (304 mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1b** como un líquido/aceitoso amarillo. Rendimiento: 334 mg (67%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H, NH), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 4.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1''), 3.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-4''), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.02 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.87 (p, 2H, H-2''), 1.73 (p, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.77 (s, C=O), 136.21 (s, C-7a), 127.27 (s, C-3a), 121.78 (s, C-2), 121.48 (s, C-5), 119.04 (s, C-4), 118.74 (s, C-6), 115.25 (s, C-7), 111.04 (s, C-3), 63.24 (s, C-1''), 33.77 (s, C-3'), 33.13 (s, C-4''), 29.16 (s, C-2''), 27.17 (s, C-3''), 25.23 (s, C-1'), 24.38 (s, C-2') ppm. Calculado para $C_{16}H_{20}O_2NBr$ ($[M+Na]^+$): 337.0677. Encontrado: 337.0683

10.2.1.3. 4-(1'*H*-Indol-3'-il)butanoato de 5''-bromopentilo (1c)



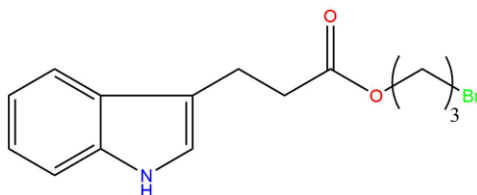
Se empleó ácido indol-3-butírico (300 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv.), 1,5-dibromopentano (0.8 mL, 5.9 mmol, 4.0 equiv), K₂CO₃ (304 mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1c** como un líquido/aceitoso. Rendimiento: 401 mg (77%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H, NH), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6'), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-5'), 6.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-2'), 3.91 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1''), 3.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5''), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-4), 2.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 1.91 (m, 2H, H-3), 1.67 (m, 2H, H-2''), 1.45 (m, 2H, H-4''), 1.30 (m, 2H, H-3'') ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 173.76 (s, C=O), 136.11 (s, C-7a), 127.13 (s, C-3a), 121.53 (s, C-2), 121.43 (s, C-5), 118.80 (s, C-4), 118.54 (s, C-6), 114.93 (s, C-7), 110.96 (s, C-3), 63.81 (s, C-1''), 33.70 (s, C-3'), 33.39 (s, C-5''), 31.98 (s, C-2''), 27.49 (s, C-4''), 25.17 (s, C-1'), 24.33 (s, C-2'), 24.25 (s, C-3'') ppm. Calculado para C₁₇H₂₂O₂NBr ([M+Na]⁺): 351.0834, Encontrado: 351.0837

10.2.1.4. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 6''-bromohexilo (1d)



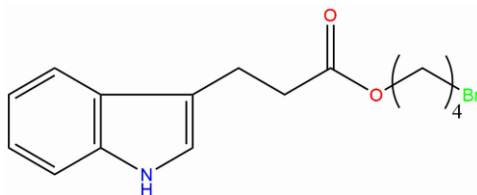
Se empleó ácido indol-3-butírico (300 mg, 1.47 mmol, 1.0 equiv.), 1,6-dibromohexano (0.9 mL, 5.9 mmol, 4.0 equiv), K₂CO₃ (304 mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1d** como un líquido/aceitoso amarillo. Rendimiento: 337 mg (62%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H, NH), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6'), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5'), 6.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 4.04 (td, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 2H, H-1''), 3.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-6''), 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-4), 2.37 (td, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 2H, H-2), 2.03 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3), 1.80 (p, 2H, H-2''), 1.59 (p, 2H, H-5''), 1.41 (p, 2H, H-3''), 1.32 (p, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H, H-4'') ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 173.85 (s, C=O), 136.20 (s, C-7a), 127.24 (s, C-3a), 121.67 (s, C-2), 121.43 (s, C-5), 118.94 (s, C-4), 118.66 (s, C-6), 115.18 (s, C-3), 111.00 (s, C-7), 64.09 (s, C-1''), 33.82 (s, C-6''), 33.66 (s, C-3'), 32.41 (s, C-2''), 28.28 (s, C-5''), 27.59 (s, C-3''), 25.27 (s, C-4''), 24.98 (s, C-1'), 24.35 (s, C-2') ppm. Calculado para C₁₈H₂₄O₂NBr ([M+Na]⁺): 365.0990. Encontrado: 365.1011.

10.2.1.5. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 3''-bromopropilo (1e).



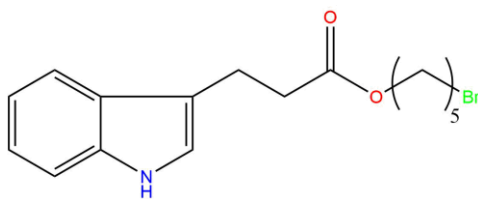
Se empleó ácido indol-3-propiónico (300 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.), 1,3-dibromopropano (0.6 mL, 6.3 mmol, 4.0 equiv), K_2CO_3 (327 mg, 2.3 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1e** como un sólido blanco. Rendimiento: 414 mg (84%). P.f.: 55.5°C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.85 (s, 1H, H-2'), 4.13 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-1''), 3.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-3''), 3.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-2), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-3), 2.01 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-2'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.24 (s, C=O), 136.05 (s, C-7a), 126.84 (s, C-3a), 121.75 (s, C-2), 121.43 (s, C-5), 119.04 (s, C-4), 118.39 (s, C-6), 114.20 (s, C-3), 111.07 (s, C-7), 61.90 (s, C-1''), 34.71 (s, C-2'), 31.35 (s, C-3''), 29.35 (s, C-2''), 20.48 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{14}H_{16}O_2NBr$ ($[M+Na]^+$): 309.0364

10.2.1.6. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 4''-bromobutilo (1f)



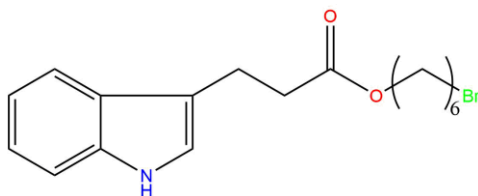
Se empleó ácido indol-3-propiónico (300 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.), 1,4-dibromobutano (0.7 mL, 6.3 mmol, 4.0 equiv), K_2CO_3 (327 mg, 2.3 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1f** como un sólido blanco. Rendimiento: 406 mg (79%). P.f.: 69.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-1''), 3.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-4''), 3.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-2), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-3), 1.76 (m, 2H, H-2''), 1.67 (dt, $J = 12.7, 6.5$ Hz, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.36 (s, C=O), 136.25 (s, C-7a), 127.15 (s, C-3a), 122.08 (s, C-2), 121.40 (s, C-5), 119.34 (s, C-4), 118.69 (s, C-6), 114.91 (s, C-3), 111.11 (s, C-7), 63.33 (s, C-1''), 34.94 (s, C-2'), 33.11 (s, C-4''), 29.16 (s, C-2''), 27.25 (s, C-3''), 20.68 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{15}H_{18}O_2NBr$ ($[M+Na]^+$): 323.0521, Encontrado: 323.0515

10.2.1.7. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 5-bromopentilo (1g)



Se empleó ácido indol-3-propiónico (300 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.), 1,5-dibromopentano (0.8 mL, 6.3 mmol, 4.0 equiv), K_2CO_3 (327 mg, 2.3 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1g** como un sólido blanco. Rendimiento: 466 mg (87%). P.f.: 47.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H, NH), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1''), 3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-5''), 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-2), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-3), 1.76 (m, 2H, H-2''), 1.55 (m, 2H, H-4''), 1.36 (m, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.48 (s, C=O), 136.08 (s, C-7a), 126.95 (s, C-3a), 121.80 (s, C-2), 121.39 (s, C-5), 119.07 (s, C-4), 118.49 (s, C-6), 114.47 (s, C-3), 111.05 (s, C-7), 63.97 (s, C-1''), 34.82 (s, C-2'), 33.52 (s, C-5''), 32.06 (s, C-2''), 27.56 (s, C-4''), 24.38 (s, C-3''), 20.54 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{16}H_{20}O_2NBr$ ($[M+Na]^+$): 337.0677. Encontrado: 337.0674.

10.2.1.8. 3-(1'H-indol-3'-il)propanoato de 6-bromohexilo (1h)



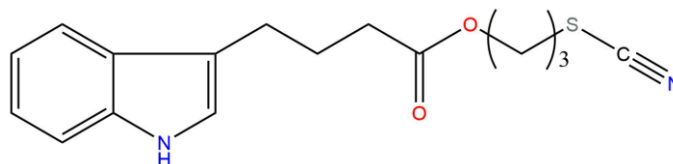
Se empleó ácido indol-3-propiónico (300 mg, 1.58 mmol, 1.0 equiv.), 1,6-dibromohexano (0.9 mL, 6.3 mmol, 4.0 equiv), K_2CO_3 (327 mg, 2.3 mmol, 1.5 equiv.), acetonitrilo (5 mL). Se obtuvo **1h** como un sólido blanco. Rendimiento: 364 mg (66%). P.f.: 77.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H, NH), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.17 (t, $J = 11.1, 3.9$ Hz, 1H, H-6'), 7.11 (t, $J = 11.0, 3.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 4.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1''), 3.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6''), 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-2), 2.70 (t, 2H, H-3), 1.77 (p, 2H, H-2''), 1.56 (p, 2H, H-5''), 1.37 (p, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 2H, H-3''), 1.25 (p, 2H, H-4'') ppm; ^{13}C -NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.51 (s, C=O), 136.13 (s, C-7a), 127.00 (s, C-3a), 121.82 (s, C-2), 121.38 (s, C-5), 119.09 (s, C-4), 118.52 (s, C-6), 114.58 (s, C-3), 111.06 (s, C-7), 64.19 (s, C-1''), 34.85 (s, C-2'), 33.74 (s, C-6''), 32.42 (s, C-2''), 28.27 (s, C-5''), 27.59 (s, C-3''), 24.94 (s, C-4''), 20.57 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{17}H_{22}O_2NBr$ ($[M+Na]^+$): 351.0834, Encontrado: 351.828

10.2.2. Método general para la preparación de los tiocianatos 2a-h.

A una disolución de los productos **1a-h** (1 equiv.) en acetonitrilo se le añade KCNS (1.5 equiv.). La reacción se pone en agitación por 10 minutos hasta obtener una solución homogénea. La mezcla resultante se mantiene agitando y se lleva la temperatura a 70°C con reflujo durante 5 horas. La reacción se monitorea con cromatografía en placa fina.

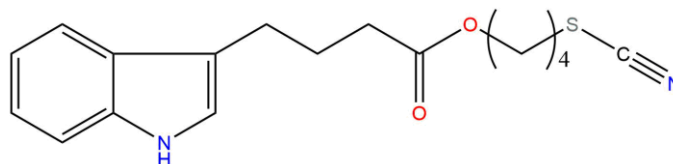
Finalizada la reacción, se evapora el exceso de acetonitrilo en el rotavapor y se purifica por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt 85:15 →7:3)

10.2.2.1. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 6''-bromohexilo (2a)



Se empleó el producto **1a** (100 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (43 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2a** como un sólido amarillo. Rendimiento: 55 mg (60%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5'), 6.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 4.10 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-1''), 2.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-3''), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-4), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), **2.05 (dd, *J* = 13.1, 6.1 Hz, 2H, H-3), 2.0 (dd, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 2H, H-2'')** ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 173.48 (s, C=O), 136.25 (s, C-7a), 127.29 (s, C-3a), 121.87 (s, C-2), 121.56 (s, C-5), 119.12 (s, C-4), 118.74 (s, C-6), 115.14 (s, C-7), 111.89 (s, SC≡N), 111.09 (s, C-3), 61.27 (s, C-1''), 33.62 (s, C-3'), 30.60 (s, C-3''), 28.92 (s, C-2''), 25.11 (s, C-1'), 24.38 (s, C-2') ppm. Calculado para **C₁₆H₁₈O₂NBr** ([M+Na]⁺): 302.1089. Encontrado: 302.1084.

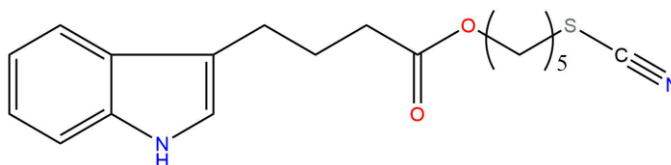
10.2.2.2. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 4''-tiocianatobutilo (2b)



Se empleó el producto **1b** (114 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (50 mg, 0.5 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2b** como un líquido aceitoso. Rendimiento: 99 mg (92%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 4.03 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H,

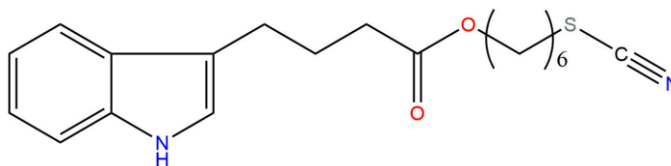
H-1"), 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-4"), 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.0 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 1.83 (m, 2H, H-2"), 1.70 (dt, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 2H, H-3") ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.65 (s, C=O), 136.32 (s, C-7a), 127.38 (s, C-3a), 121.90 (s, C-2), 121.54 (s, C-5), 119.15 (s, C-4), 118.81 (s, C-6), 115.36 (s, C-7), 112.02 (s, SC \equiv N), 111.08 (s, C-3), 63.03 (s, C-1"), 33.75 (s, C-3'), 33.49 (s, C-4"), 26.95 (s, C-2"), 26.61 (s, C-3"), 25.20 (s, C-1'), 24.41 (s, C-2') ppm. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 316.1245. Encontrado; 316.1247.

10.2.2.3. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 5"-tocianatopentilo (2c)



Se empleó el producto **1c** (108 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (43 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2c** como un líquido aceitoso. Rendimiento: 81 mg (79%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.0 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5'), 6.92 (s, 1H, H-2'), 4.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1"), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-5"), 2.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.0 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.78 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H, H-2"), 1.59 (m, 2H, H-4"), 1.43 (m, 2H, H-3") ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.73 (s, C=O), 136.29 (s, C-7a), 127.35 (s, C-3a), 121.84 (s, C-2), 121.47 (s, C-5), 119.09 (s, C-4), 118.77 (s, C-6), 115.38 (s, C-7), 112.21 (s, SC \equiv N), 111.06 (s, C-3), 63.68 (s, C-1"), 33.84 (s, C-3'), 33.69 (s, C-5"), 31.78 (s, C-2"), 29.44 (s, C-4"), 27.89 (s, C-3"), 25.27 (s, C-1'), 24.42 (s, C-2') ppm. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 330.1402, Encontrado: 330.1405.

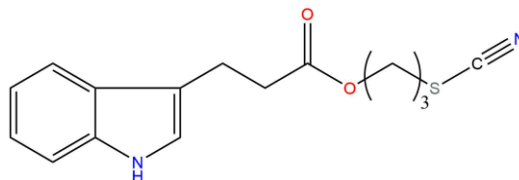
10.2.2.4. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 6"-tocianatohexilo (2d)



Se empleó el producto **1d** (117 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (45 mg, 0.47 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2d** como un sólido blanco. Rendimiento: 98 mg (89%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H, NH), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 4.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1"), 2.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-6"), 2.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.01 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.74 (m, 2H, H-2"), 1.58 (m, 2H, H-5"), 1.39 (m, 2H, H-3"), 1.32 (m, 2H, H-4") ppm;

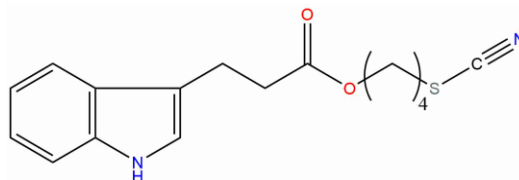
^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.80 (s, C=O), 136.25 (s, C-7a), 127.30 (s, C-3a), 121.76 (s, C-2), 121.46 (s, C-5), 119.01 (s, C-4), 118.73 (s, C-6), 115.30 (s, C-7), 112.36 (s, $\text{SC}\equiv\text{N}$), 111.06 (s, C-3), 63.94 (s, C-1''), 33.85 (s, C-3'), 33.71 (s, C-6''), 29.64 (s, C-2''), 28.27 (s, C-3''), 27.44 (s, C-5''), 25.28 (s, C-4''), 25.23 (s, C-1'), 24.39 (s, C-2') ppm. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 344.1558

10.2.2.5. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 3''-tiocianatopropilo (2e)



Se empleó el producto **1e** (103 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (48 mg, 0.49 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2e** como un sólido amarillo. Rendimiento: 89 mg (93%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H, NH), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-4'), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.94 (s, 1H, H-2'), 4.10 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-1''), 3.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3''), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-3), **1.96 (dt, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 2H, H-2'') ppm**; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.14 (s, C=O), 136.18 (s, C-7a), 127.00 (s, C-3a), 122.07 (s, C-2), 121.55 (s, C-5), 119.33 (s, C-4), 118.59 (s, C-6), 114.45 (s, C-7), 111.95 (s, $\text{SC}\equiv\text{N}$), 111.21 (s, C-3), 61.28 (s, C-1''), 34.85 (s, C-2'), 30.31 (s, C-3''), 28.94 (s, C-2''), 20.72 (s, C-1') ppm. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 288.0932

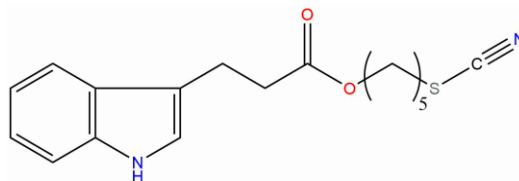
10.2.2.6. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 4''-tiocianatobutilo (2f)



Se emplea el producto **1f** (102.8 mg, 0.317 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (46 mg, 0.475 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2f** como un sólido amarillo. Rendimiento: 89 mg (93%). P.f.: 43.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 4.02 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-1''), 3.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-4''), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), **1.68 (m, 2H, H-2''), 1.63 (dd, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 2H, H-3'') ppm**; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.34 (s, C=O), 136.16 (s, C-7a), 127.05 (s, C-3a), 121.92 (s, C-2), 121.48 (s, C-5), 119.19 (s, C-4), 118.58 (s, C-6), 114.53 (s, C-7), 112.18 (s, $\text{C}\equiv\text{N}$), 111.12 (s, C-3), 63.09 (s, C-1''), 34.88 (s, C-2'), 33.31

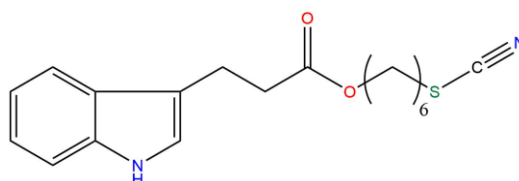
(s, C-4"), 26.82 (s, C-2"), 26.43 (s, C-3"), 20.62 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{16}H_{18}O_2N_2S$ ($[M+Na]^+$): 302.1089. Encontrado: 302.1087

10.2.2.7. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 5"-tocianato pentilo (2g)



Se emplea el producto **1g** (108 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (42 mg, 0.48 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2g** como un sólido blanco. Rendimiento: 95 mg (93%). P.f.: 38.0 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.29 (d, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1"), 3.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-5"), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.68 (dt, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 2H, H-2"), 1.53 (m, 3H, H-4"), 1.29 (m, 2H, H-3") ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.42 (s, C=O), 136.15 (s, C-7a), 127.06 (s, C-3a), 121.91 (s, C-2), 121.44 (s, C-5), 119.18 (s, C-4), 118.60 (s, C-6), 114.61 (s, C-7), 112.38 (s, C≡N), 111.10 (s, C-3), 63.73 (s, C-1"), 34.80 (s, C-2'), 33.57 (s, C-5"), 29.39 (s, C-2"), 27.82 (s, C-3"), 24.26 (s, C-4"), 20.62 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{17}H_{20}O_2N_2S$ ($[M+Na]^+$): 316.1245.

10.2.2.8. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 6"-tocianato hexilo (2h)



Se emplea el producto **1h** (100 mg, 0.283 mmol, 1 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSCN (41 mg, 0.424 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **2h** como un sólido blanco. Rendimiento: 89 mg (95%). P.f.: 66.5 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 4.0 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1"), 3.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-6"), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.71 (m, 2H, H-2"), 1.53 (dd, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 2H, H-5"), 1.34 (m, 2H, H-3"), 1.23 (m, 2H, H-4") ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.45 (s, C=O), 136.21 (s, C-7a), 127.09 (s, C-3a), 121.89 (s, C-2), 121.42 (s, C-5), 119.16 (s, C-4), 118.58 (s, C-6), 114.68 (s, C-7), 112.40 (s, C≡N), 111.10 (s, C-3), 64.01

(s, C-1''), 34.88 (s, C-2'), 33.71 (s, C-6''), 29.62 (s, C-2''), 28.25 (s, C-5''), 27.40 (s, C-3''), 25.11 (s, C-4''), 20.62 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{18}H_{22}O_2N_2S$ ($[M+Na]^+$): 330.1402.

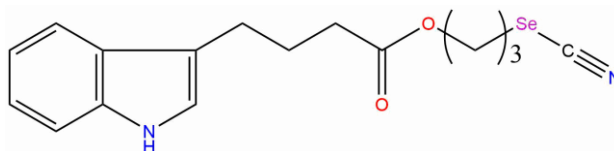
10.2.3. Método general para la preparación de los Selenocianatos 3a-h.

El compuesto KSeCN es fotosensible por lo tanto los matraces de reacción, tubos de ensayo, matraces de concentración, columna de cromatografía, fueron cubiertos con papel aluminio.

A una disolución de los productos **1a-h** (1.0 equiv.) en acetonitrilo se le añade KSeCN (1.5 equiv.). La reacción se pone en agitación por 10 min hasta obtener una solución homogénea. La mezcla resultante se mantiene agitando y se lleva la temperatura a 70°C durante 4 h. Se monitorea con cromatografía en placa fina.

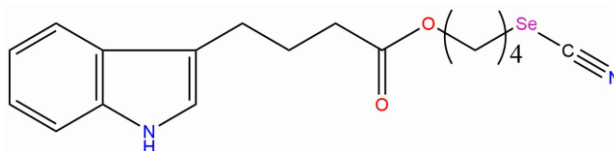
Finalizada la reacción, se evapora el exceso de acetonitrilo en el rotavapor y se purifica por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt 85:15 →7:3)

10.2.2.9. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 3''-selenocianatopropilo (**3a**)



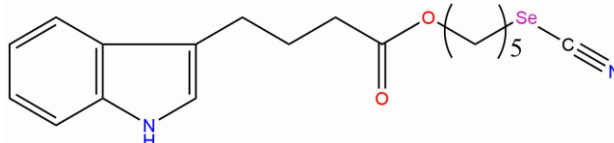
Se empleó el producto **1a** (68 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (45 mg, 0.313 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3a** como un sólido amarillo. Rendimiento: 54 mg (73%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.10 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-1''), 2.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3''), 2.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), **2.12 (m, 2H, H-3)**, **2.01 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2'')** ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, $CDCl_3$) δ 173.50 (s, C=O), 136.29 (s, C-7a), 127.33 (s, C-3a), 121.90 (s, C-2), 121.57 (s, C-5), 119.15 (s, C-4), 118.76 (s, C-6), 115.19 (s, C-7), 111.10 (s, C-3), 101.38 (s, C \equiv N), 62.34 (s, C-1''), 33.68 (s, C-2'), 29.78 (s, C-3''), 25.90 (s, C-2''), 25.13 (s, C-4'), 24.40 (s, C-1') ppm. Calculado para $C_{16}H_{18}O_2N_2Se$ ($[M+Na]^+$): 350.0533. Encontrado: 350.0555.

10.2.2.10. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 4''-selenocianatobutilo (**3b**)



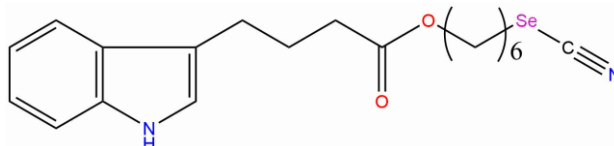
Se empleó el producto **1b** (100 mg, 0.295 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (63 mg, 0.442 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3b** como un sólido amarillo. Rendimiento: 74 mg (69%). P.f.: 35.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.03 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-1'), 2.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4''), 2.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.01 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 1.90 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H, H-2''), 1.69 (dt, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.66 (s, C=O), 136.30 (s, C-7a), 127.35 (s, C-3a), 121.86 (s, C-2), 121.55 (s, C-5), 119.11 (s, C-4), 118.78 (s, C-6), 115.28 (s, C-7), 111.08 (s, C-3), 101.32 (s, C \equiv N), 63.00 (s, C-1''), 33.74 (s, C-3'), 28.82 (s, C-4''), 28.05 (s, C-2''), 27.53 (s, C-3''), 25.19 (s, C-1'), 24.39 (s, C-2') ppm. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{Se}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 364.0690. Encontrado: 364.0688.

10.2.2.11. 4-(1'*H*-indol-3'-il)butanoato de 5''-selenocianatopentilo (**3c**)



Se empleó el producto **1c** (97 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (61 mg, 0.42 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3c** como un líquido aceitoso. Rendimiento: 83 mg (80%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (m, 1H, H-6'), 7.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1''), 2.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-5''), 2.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.01 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.85 (dt, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 2H, H-2''), 1.60 (m, 2H, H-4''), 1.42 (m, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.74 (s, C=O), 136.29 (s, C-7a), 127.35 (s, C-3a), 121.84 (s, C-2), 121.49 (s, C-5), 119.08 (s, C-4), 118.77 (s, C-6), 115.37 (s, C-7), 111.07 (s, C-3), 101.47 (s, C \equiv N), 63.71 (s, C-1''), 33.85 (s, C-3'), 30.38 (s, C-5''), 29.14 (s, C-2''), 27.83 (s, C-4''), 25.53 (s, C-3''), 25.28 (s, C-1'), 24.42 (s, C-2') ppm. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{Se}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 378.0846. Encontrado: 378.0858.

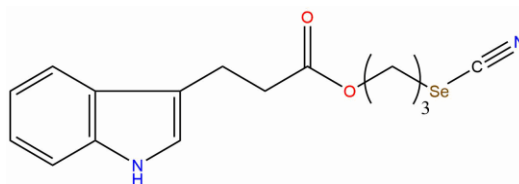
10.2.2.12. 4-(1'*H*-indol-3'-il)-butanoato de 6''-selenocianatohexilo (**3d**)



Se empleó el producto **1d** (85 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (58 mg, 0.4 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3d** como un líquido aceitoso. Rendimiento: 84 mg (79%). ^1H NMR (500

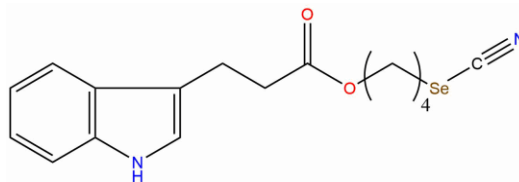
MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5'), 6.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1''), 2.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-6''), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-4), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.0 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3), 1.82 (m, 2H, H-2''), 1.58 (m, 2H, H-5''), 1.39 (m, 2H, H-3''), 1.32 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 2H, H-4'') ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 173.79 (s, C=O), 136.30 (s, C-7a), 127.36 (s, C-3a), 121.83 (s, C-2), 121.46 (s, C-5), 119.08 (s, C-4), 118.78 (s, C-6), 115.42 (s, C-7), 111.07 (s, C-3), 101.56 (s, C≡N), 63.98 (s, C-1''), 33.89 (s, C-3'), 30.64 (s, C-6''), 29.28 (s, C-2''), 28.63 (s, C-3''), 28.33 (s, C-5''), 25.32 (s, C-4''), 25.22 (s, C-1'), 24.43 (s, C-2') ppm. Calculado para C₁₉H₂₄O₂N₂Se ([M+Na]⁺): 392.1003. Encontrado: 392.1010.

10.2.2.13. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 3''-selenocianatopropilo (3e)



Se empleó el producto **1e** (106 mg, 0.343 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (74 mg, 0.515 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3e** como un líquido aceitoso. Rendimiento: 98 mg (85%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5'), 6.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 4.08 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-1''), 3.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-3''), 2.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, H-3), 2.01 (m, 2H, H-2'') ppm; ¹³C NMR (127.5 MHz, CDCl₃) δ 173.16 (s, C=O), 136.12 (s, C-7a), 126.96 (s, C-3a), 121.98 (s, C-2), 121.60 (s, C-5), 119.26 (s, C-4), 118.55 (s, C-6), 114.31 (s, C-7), 111.19 (s, C-3), 101.55 (s, C≡N), 62.29 (s, C-1''), 34.83 (s, C-2'), 29.70 (s, C-3''), 25.56 (s, C-2''), 20.67 (s, C-1') ppm. Calculado para C₁₅H₁₆O₂N₂Se ([M+Na]⁺): 336.0377. Encontrado: 336.0380.

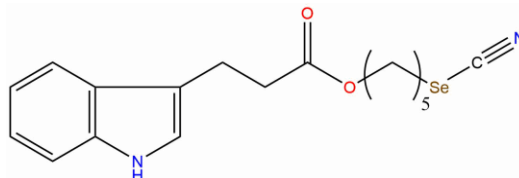
10.2.2.14. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 4''-selenocianatobutilo (3f)



Se empleó el producto **1f** (100 mg, 0.308 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (66 mg, 0.462 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3f** como un líquido aceitoso. Rendimiento: 81 mg (75%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5'), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-2'), 4.03 (t, *J* = 6.2 Hz,

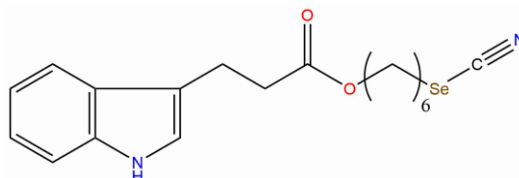
2H, H-1''), 3.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4''), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.75 (dt, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 2H, H-2''), 1.62 (dt, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.34 (s, C=O), 136.17 (s, C-7a), 127.08 (s, C-3a), 121.95 (s, C-2), 121.50 (s, C-5), 119.22 (s, C-4), 118.61 (s, C-6), 114.58 (s, C-7), 111.13 (s, C-3), 101.50 (s, C \equiv N), 63.09 (s, C-1''), 34.89 (s, C-2'), 28.74 (s, C-4''), 27.97 (s, C-2''), 27.43 (s, C-3''), 20.65 (s, C-1') ppm. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{Se}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 350.0533. Encontrado: 350.0526

10.2.2.15. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 5''-selenocianatopentilo (3g)



Se empleó el producto **1g** (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (63 mg, 0.442 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3g** como un líquido aceitoso. Rendimiento: 74 mg (69%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1''), 3.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-5''), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.74 (dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 2H, H-2''), 1.53 (m, 2H, H-4''), 1.28 (m, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR (127.5 MHz, CDCl_3) δ 173.39 (s, C=O), 136.15 (s, C-7a), 127.05 (s, C-3a), 121.83 (s, C-2), 121.45 (s, C-5), 119.11 (s, C-4), 118.55 (s, C-6), 114.51 (s, C-7), 111.09 (s, C-3), 101.67 (s, C \equiv N), 63.72 (s, C-1''), 34.79 (s, C-2'), 30.28 (s, C-5''), 29.04 (s, C-2''), 27.71 (s, C-4''), 25.33 (s, C-3''), 20.60 (s, C-1') ppm. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{Se}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 364.0690. Encontrado: 364.0697.

10.2.2.16. 3-(1'*H*-indol-3'-il)propanoato de 6''-selenocianatohexilo (3h)



Se empleó el producto **1h** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), acetonitrilo (2 mL), KSeCN (60 mg, 0.42 mmol, 1.5 equiv.). Se obtuvo **3h** como un sólido amarillo. Rendimiento: 84 mg (79%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-1''), 3.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2), 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-6''), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.76 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 2H, H-2''), 1.53 (m, 2H, H-5''), 1.32 (m, 2H, H-4''), 1.23 (m, 2H, H-3'') ppm; ^{13}C NMR

(127.5 MHz, CDCl₃) δ 173.45 (s, C=O), 136.17 (s, C-7a), 127.05 (s, C-3a), 121.82 (s, C-2), 121.43 (s, C-5), 119.10 (s, C-4), 118.53 (s, C-6), 114.57 (s, C-7), 111.09 (s, C-3), 101.72 (s, C≡N), 64.01 (s, C-1''), 34.85 (s, C-2'), 30.55 (s, C-6''), 29.22 (s, C-2''), 28.49 (s, C-5''), 28.22 (s, C-3''), 25.02 (s, C-4''), 20.59 (s, C-1') ppm. Calculado para **C₁₈H₂₂O₂N₂Se** ([M+Na]⁺): 378.0846. Encontrado: 378.0853.