

# ÍNDICE

I. CAPITULOS Y SECCIONES	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Revisión bibliográfica	4
3.1. Enfermedades neurodegenerativas	4
3.2. Enfermedad de Alzheimer (EA)	6
3.2.1. Enfermedad de Alzheimer en Chile	7
3.2.2. Tratamiento EA	7
3.3. Acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa	10
3.3.1. Importancia de la acetilcolina y la acetilcolinesterasa	11
3.3.2. ¿Por qué inhibir a la AChE?	12
3.4. Pirazol e indazol	12
3.4.1. Pirazol	12
3.4.1.1. Síntesis de Pirazol	13
3.4.1.2. Propiedades biológicas de los Pirazoles	15
3.4.2. Indazol	17
3.4.2.1. Síntesis del Indazol.	18
3.4.2.2. Propiedades biológicas de los Indazoles	19
3.5. Síntesis asistida por Microondas.	20
4. Objetivos	22
4.1. Objetivo general	22
4.2. Objetivos específicos	22
5. Materiales y métodos	23
5.1. Síntesis de pirazoles e indazoles	23

I. CAPITULOS Y SECCIONES	Página
5.2.1.1. Cromatografía en placa fina (TLC).	24
5.2.1.2. Cromatografía en columna	25
5.3.- Elucidación estructural	25
5.3.1. Resonancia magnética nuclear	25
5.3.2. Espectrometría de masa	26
5.3.3. Espectroscopia infrarroja (IR)	26
5.4. Actividad biológica	26
5.4.1. Actividad antibacteriana	26
5.4.2. Inhibición de las enzimas colinesterasas	28
5.4.3. Actividad antioxidante	29
6. Resultados	31
6.1. Datos espectroscópicos de los compuestos sintetizados.	31
6.2. Actividad antimicrobiana.	38
6.2.1. Ensayo microdilución en microplacas de 96 pocillos	38
6.3. Actividad biológica	43
6.3.1. Inhibición de las enzimas colinesterasas	43
6.3.2. Actividad antioxidante	47
7. Discusión	52
8. Conclusión	56
9. Bibliografía	58

II. FIGURAS	Página
<i>Figura 1. Síntesis de pirazoles por medio de la reacción de Paal Knorr modificada</i>	3
<i>Figura 2. Estructuras químicas de inhibidores de AChE utilizados como tratamiento</i>	8
<i>Figura 3. Estructura química de la Acetilcolina</i>	8
<i>Figura 4. Derivados de azoles.</i>	13
<i>Figura 5. Estructura de <math>\beta</math>-(1-pirazolil)-alanina.</i>	13
<i>Figura 6. síntesis de pirazoles de Pechmann.</i>	14
<i>Figura 7. Síntesis de Paal Knorr modificada para pirazoles.</i>	14
<i>Figura 8. Síntesis de pirazoles a partir de aldehídos <math>\alpha,\beta</math>-insaturados con hidrazina</i>	15
<i>Figura 9. Estructuras de Celebrex, Rimonabant y Sildenafil con el núcleo pirazol</i>	16
<i>Figura 10. Estructura del indazol.</i>	17
<i>Figura 11. Tautomería anular del Indazol</i>	17
<i>Figura 12. Estructuras de Nigellicina, Nigeglanina y Nigellidina.</i>	18
<i>Figura 13. Síntesis de Indazol</i>	18
<i>Figura 14. Síntesis de indazol a través de una N-arilación.</i>	19
<i>Figura 15. Síntesis de indazol a partir de orto-fluor-benzilaldehido</i>	19
<i>Figura 16. Evolución del número de publicaciones sobre reacciones sin disolvente</i>	21
<i>Figura 18. Síntesis de Paal Knorr modificada para pirazoles e indazoles.</i>	23
<i>Figura 19. Radicales para las distintas hidracinas</i>	24
<i>Figura 20. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear(RMN) de protón del compuesto 17.</i>	35
<i>Figura 21. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear(RMN) de protón del compuesto 33.</i>	36
<i>Figura 22. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón del compuesto 51</i>	38

## II. FIGURAS

Página

<i>Figura 23. Estructuras químicas de agentes antioxidantes de referencia</i>	55
<i>Figura 24. Estructura química base de flavonoides</i>	58

III. TABLAS	Página
<b>Tabla 1.</b> Clasificación de las enfermedades neurodegenerativas	5
<b>Tabla 2.</b> Características farmacológicas de los anticolinesterásicos	9
<b>Tabla 3.</b> Protocolo del ensayo de microdilución en placa de 96 pocillos para determinar actividad antibacteriana	28
<b>Tabla 4.</b> Protocolo del ensayo de microdilución para determinar actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa (AChE)	29
<b>Tabla 5.</b> Protocolo de la actividad atrapadora de radicales libres	30
<b>Tabla 6.</b> Características estructurales, punto de fusión en °C y rendimiento de los compuestos sintetizados	31
<b>Tabla 7.</b> Características estructurales, punto de fusión en °C y rendimiento de los compuestos sintetizados	33
<b>Tabla 8.</b> Características estructurales, punto de fusión en °C y rendimiento de los compuestos sintetizados	36
<b>Tabla 9.</b> Valor de MIC para cada microorganismo, expresado en µg/mL	39
<b>Tabla 10.</b> Valor de MIC de la Penicilina G y Streptomycin para cada microorganismo, expresado en µg/mL	42
<b>Tabla 11.</b> Valor de IC <sub>50</sub> para acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, expresado en µg/mL.y µM	43
<b>Tabla 12.</b> Valor de IC <sub>50</sub> para acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa de la Galantamina, expresado en µM	47
<b>Tabla 13.</b> Porcentaje de atrapamiento para cada compuesto.	47
<b>Tabla 14.</b> Valores de IC <sub>50</sub> de agentes antioxidantes de referencia, Catequina y Quercetina, expresados en µg/mL	51