
RESUMEN	1
ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Enfermedad de Chagas	6
1.2. Farmacología	9
1.3. Desarrollo racional de nuevos fármacos	12
1.3.1. Biosíntesis de esteroides de membrana	12
1.3.2. Tripanotona reductasa	14
1.3.3. Enzimas glicolíticas	18
1.3.4. Acidocalcisomas	20
1.3.5. Trans-sialidasa	22
1.3.6. Cisteína proteasas	23
1.4. Cruzipaína como blanco terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Chagas	
1.4.1. Aspectos generales	24
1.4.2. Expresión y localización celular	25
1.4.3. Rasgos estructurales	26
1.4.4. Importancia funcional de cruzipaína	31
1.4.5. Inhibidores de cruzipaína	33
2. ANTECEDENTES, PROPUESTA DE TRABAJO Y OBJETIVOS	
2.1. Antecedentes	39
2.2. Propuesta de Trabajo	44
2.3. Objetivos	45
3. QUÍMICA	
3.1. Diseño de compuestos híbridos derivados del sistema bezofuroxano y 1,3-dióxido de 2,2-dimetil-2H-benzimidazol	48
3.2. Síntesis del intermedio común 5(6)-bromometilbenzofuroxano	51
3.3. Síntesis de hidrazonas	52
3.4. Síntesis de tioureas	54
3.5. Síntesis de carbodiimidas	56
3.6. Síntesis de benzofuroxanos portadores de la funcionalidad aldehído [5-(<i>O</i> -alquil)benzofuroxanos]	59

3.7. Síntesis de arilguanidinas	61
3.7.1. Intento de síntesis de bis-arilguanidinas utilizando aminas primarias	62
3.7.2. Síntesis de carboxamidinas a partir de aminas secundarias	66
3.8. Síntesis de compuestos híbridos derivados del sistema benzofuroxano	
3.8.1. Síntesis de compuestos híbridos derivados de benzofuroxano conteniendo agrupamientos amidinohidrazona, tio- y semicar- bazona [<i>Serie I</i>]	70
3.8.2. Síntesis de compuestos híbridos derivados de benzofuroxano conteniendo agrupamientos carboxamidina [<i>Serie II</i>]	72
3.9. Síntesis de compuestos híbridos derivados del sistema 1,3-dióxido de 2 <i>H</i> benzimidazol	77
3.9.1. Síntesis de compuestos híbridos derivados de 1,3-dióxido de 2 <i>H</i> benzimidazol conteniendo agrupamientos amidinohidrazona, tio- y semicarbazona	78
3.9.2. Síntesis de compuestos híbridos derivados de 1,3-dióxido de 2 <i>H</i> benzimidazol conteniendo agrupamientos carboxamidina [<i>Serie II</i>]	80
4. EVALUACIÓN BIOLÓGICA	
4.1. Evaluación de la actividad frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> y estudio de citotoxicidad en células mamíferas	85
4.2. Estudios de inhibición de cruzipaína	94
5. ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN INHIBIDOR-CRUZIPAÍNA POR RMN Y DOCKING	
5.1. Estudio de la interacción inhibidor-cruzipaína por resonancia magnética nuclear	106
5.2. Estudio teórico de la interacción inhibidor-cruzipaína mediante <i>docking</i>	111
6. CONCLUSIONES	
6.1. Química	119
6.2. Evaluación biológica	
6.2.1. Evaluación de la actividad frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> y estudio de citotoxicidad en células mamíferas	120
6.2.2. Estudios de inhibición de cruzipaína	121
6.3. Estudio de la interacción inhibidor-cruzipaína por RMN y <i>Docking</i>	122

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Química. Aspectos generales	125
7.2. Preparación de <i>N</i> -óxido de 5(6)-metilbenzo[1,2- <i>c</i>]1,2,5-oxadiazol	124
7.3. Preparación de <i>N</i> -óxido de 5(6)-(bromometil)benzo[1,2- <i>c</i>]1,2,5-oxadiazol	126
7.4. Preparación de hidrazonas	126
7.5. Preparación de tioureas	127
7.6. Preparación de carbodiimidias	128
7.7. Preparación de carboxamidinas	129
7.8. Preparación de 5(6)-[<i>O</i> -aril]benzofuroxanos	131
7.9. Preparación de compuestos híbridos derivados de benzofuroxano conteniendo agrupamientos amidinohidrazona, tio- y semicarbazona	133
7.10. Preparación de compuestos híbridos derivados de 1,3-dióxido de benzimidazol conteniendo agrupamientos amidinohidrazona, tio- y semicarbazona	137
7.11. Preparación de compuestos híbridos derivados del sistema benzofuroxano conteniendo agrupamientos carboxamidina	142
7.12. Preparación de compuestos híbridos derivados de 1,3-dióxido de benzimidazol conteniendo agrupamientos carboxamidina	144
7.13. Evaluación biológica frente a <i>Trypanosoma cruzi</i>	146
7.14. Ensayo de citotoxicidad inespecífica frente a macrófagos	146
7.15. Ensayo de lisis de eritrocitos humanos	147
7.16. Purificación de cruzipaína	148
7.17. Ensayo de inhibición de cruzipaína	149
7.18. Estudios de la interacción ligando-cruzipaína por RMN	149
7.19. Estudios teóricos	151
7.20. Estudios de reconocimiento molecular (<i>docking</i>)	151