

Gabriel Navarrete-Vázquez,^{1,2} Samantha Juárez-Cruz,^{1,2} Abraham Gutiérrez-Hernández,^{1,2} Norma Hernández-Martínez,^{1,2} Carlos Martínez-Conde,^{1,2} Wendy Arratia-Damian,^{1,2} Jorge Ortiz-Díaz,^{1,2} Blanca Colin-Lozano^{1,2}

¹Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

²Grupo FARMACAPS, Farmacéuticos en Divulgación Científica

Quimiofilia, 2022, LA QUIMICA Y LA LUZ
DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla202229QUIMLUZ4349>

Cite este artículo así: APA: Navarrete-Vázquez, G. Juárez-Cruz, S. Gutiérrez-Hernández, A. Hernández-Martínez, N. Martínez-Conde, C. Arratia-Damian, W. Ortiz-Díaz, J. Colin-Lozano, B. (2023) SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS: Crónicas en la obtención de compuestos bioactivos, *Quimiofilia*, 29, 43-49
ACS: Navarrete-Vázquez, G.; Juárez-Cruz, S.; Gutiérrez-Hernández, A.; Hernández-Martínez, N.; Martínez-Conde, C.; Arratia-Damian, W. Ortiz-Díaz, J.; Colin-Lozano, B. *Quimiofilia*, 2023, 29, 43-49
DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla202229QUIMLUZ4349>
Recibido: Abril 27, 2023. Aceptado: Mayo 09, 2023. Publicado: Mayo 30, 2023.

www.quimiofilia.com ISSN: 2683-2364 Registro IMPI: 2052060 QUIMIOFILIA Reserva de derechos al uso exclusivo 2022: 04-2019-062013201300-203

El desarrollo de una nueva molécula bioactiva que posea propiedades farmacológicas deseadas requiere muchos años de investigación (aproximadamente de 15 a 20) y una inversión millonaria que ronda los 1700 millones de dólares.^{1,2} Por lo tanto, hay un interés constante en la búsqueda tecnologías que permitan optimizar la síntesis química y el cribado para identificar nuevos compuestos bioactivos (CB). Los CB son moléculas que se encuentran en investigación preclínica, y se definen como entidades químicas de origen natural, sintético o biotecnológico que muestran algún tipo de actividad farmacológica (terapéutica o tóxica). Se dividen en 3 grupos de acuerdo a su potencia: a) Compuestos activos ordinarios, con potencias entre 10-100 mM; b) compuestos *Hits*, cuya potencia se ubica entre 1 y 10 mM; y c) compuestos líderes, donde su potencia muestra magnitudes en orden nanomolar.¹

SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS:

Crónicas en la obtención de compuestos bioactivos

La síntesis de CB asistida por microondas se considera una tecnología ecológica emergente con procesos químicos respetuosos con el medio ambiente. Este tipo de metodología que permite menores tiempos de reacción y mayores rendimientos bajo irradiación con microondas, en comparación con el método de calentamiento convencional, presenta varias ventajas, como alta eficiencia, rendimiento, selectividad, fácil separación y purificación.

La primera aplicación de la irradiación de microondas en síntesis química usando hornos domésticos, fue publicada a mediados de los años 80 por los grupos de George Majetich y Raymond J. Giguere.³ En los años 90, varios grupos de investigación iniciaron experimentos con síntesis de microondas en ausencia de disolventes para eliminar los desechos químicos.⁴ Desde el año 2000, los reactores de microondas comerciales para la síntesis química han estado disponibles para llevar a cabo las diversas transformaciones químicas en el laboratorio de investigación y su uso es cada vez más frecuente.

Las microondas son una forma de radiación o energía electromagnética. La región de microondas del espectro electromagnético se encuentra entre el infrarrojo y las radiofrecuencias. La onda electromagnética consiste en un campo eléctrico y un campo magnético. En los hornos de microondas típicos, el magnetrón (generador de microondas) produce una longitud de onda de 12.25 cm que corresponde a una frecuencia de 2.45 GHz.⁵

La irradiación de microondas provoca calentamiento por dos mecanismos principales: a) polarización dipolar y b) conducción iónica. Cuando se irradian a frecuencias de microondas, las ondas electromagnéticas pasan a través de los dipolos o iones de la muestra y hacen que las moléculas oscilen. En este proceso, la energía se pierde en forma de calor a través de la fricción molecular. Debido a que la radiación de microondas se introduce en el sistema sin contacto físico directo con los materiales de reacción, esto puede conducir a un aumento homogéneo y rápido de la temperatura en toda la muestra que causa menos formación de subproductos y descomposición de los productos. Todos los solventes y reactivos también absorben la energía de microondas de manera diferente. Debido a esto, los solventes orgánicos se clasifican en tres tipos según su absorción de microondas: baja, media y alta.⁶ Los absorbentes bajos son generalmente hidrocarburos (hexano, tolueno, diclorometano, cloroformo, etc); los absorbentes altos son compuestos más polares como los alcoholes, mientras que los absorbentes medios son: agua, dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, ácido acético, etc.⁷

La radiación con microondas es más eficiente que el calentamiento convencional, ya que son las propias moléculas polares de reactivo las que se calientan, con lo cual se pierde menos energía, debido a que el calentamiento es interno (Figura 1).^{6,7}

La síntesis de CB asistida por microondas proporciona beneficios sobre síntesis convencional, pero también tiene algunas desventajas significativas:

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Mayor velocidad de reacción con menos uso de energía para la reacción química	Reacciones no selectivas: en algunos casos hay formación de productos no deseados o disminución de la selectividad de la reacción. Esto se debe a que la radiación por microondas puede calentar rápidamente los reactivos causando una descomposición térmica.
Calentamiento uniforme y de alta eficiencia en todo el medio de reacción	Dificultades en la optimización: debido a que el efecto de la radiación de microondas en la síntesis orgánica es complejo y depende de varios factores, como la potencia de la radiación, la estructura química de los reactivos y la naturaleza de los disolventes, puede ser difícil optimizar los parámetros de reacción para lograr un rendimiento óptimo.
Selectividad de la reacción química con reproducibilidad mejorada	Costos: requiere el uso de equipos especiales que pueden ser caros, lo que puede restringir su acceso a laboratorios de investigación con presupuestos limitados.
Tiempo de reacción reducido con alto rendimiento y pureza del producto	
Reducción de reacciones secundarias no deseadas	Peligrosidad: existe un mayor riesgo de explosiones y otros accidentes en la manipulación de reacciones.
Reducción en el desperdicio de disolventes y reactivos en el recipiente de reacción de calentamiento	

A continuación, se describe la crónica de la obtención de heterociclos bioactivos en nuestro grupo de investigación, utilizando la síntesis asistida por microondas, usando en un principio hornos de microondas domésticos (cuya reproducibilidad ha sido cuestionada debido al gran número de marcas comerciales) y posteriormente un reactor de microondas para síntesis orgánica marca CEM. En particular se hace énfasis en la síntesis de bencimidazoles y oxadiazoles, los cuales son estructuras privilegiadas en química farmacéutica que muestran diversas actividades farmacológicas: vasorrelajantes,⁸ antiespasmódicos,^{9,10} antituberculosos,¹¹ anticancerígenos,¹² antihipertensivos,¹³ y anti-diabéticos.¹⁴

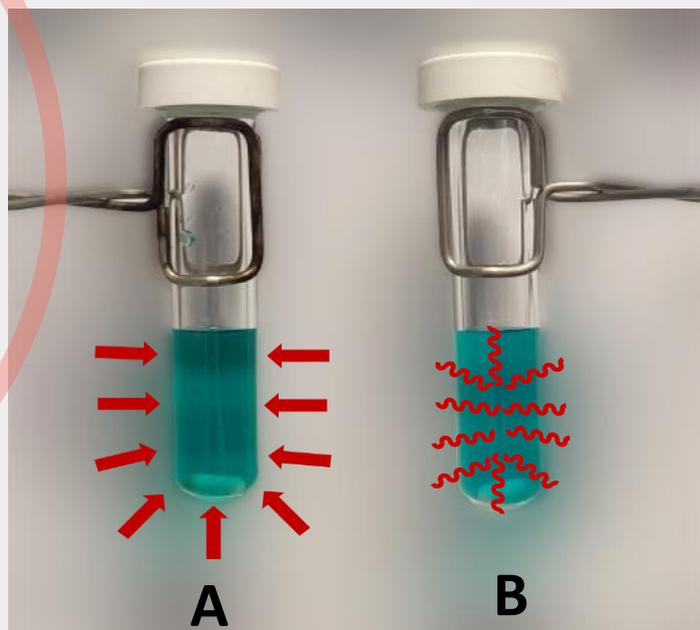


Figura 1. A) Calentamiento convencional. B) Calentamiento con microondas

a) Actividad vasorrelajante de bencimidazoles en anillos aislados de aorta de rata.

En 2006 se diseñaron y sintetizaron una serie de siete compuestos derivados del 1*H*-bencimidazol-2-(*o*, *p*-arilustituido) con varios sustituyentes en las posiciones 5 y 6.⁸ Para la obtención se mezclaron 1.1 equivalentes del aldehído apropiado (en estado líquido), 1.1 equivalentes de metabisulfito de sodio (Figura 2) y se introdujeron en un matraz Erlenmeyer Pyrex abierto. La mezcla se irradió durante 40–50 s en un horno de microondas doméstico marca Samsung, modelo MW1446WC con 1000 W de potencia en ausencia de disolvente y adaptado con un sistema de reflujo con hielo (Figura 3).

Después de la irradiación, la mezcla se vertió sobre agua fría. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y recristalizó de un disolvente apropiado. Todos los compuestos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

La actividad relajante se realizó utilizando el ensayo *in vitro* de anillo de aorta de rata. Los compuestos 2-(5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-il)fenol (**1**) y 2-(4-metoxifenil)-5-nitro-1*H*-bencimidazol (**2**) fueron los más potentes de la serie, mostrando un valor de CI_{50} de 0.95 y 1.41 mM, respectivamente, catalogando al primero como líder y el segundo como *hit*.⁸

b) Actividad espasmolítica de bioisómeros del estilbeno restringidos conformacionalmente.

El gigantol y el resveratrol son dos estilbenoides naturales con efecto espasmolítico en músculo liso intestinal. Basados en ambos, Estrada-Soto et al. (2006) diseñaron y sintetizaron 17 bioisómeros del estilbeno restringidos conformacionalmente en forma de bencimidazoles (Figura 4).⁹

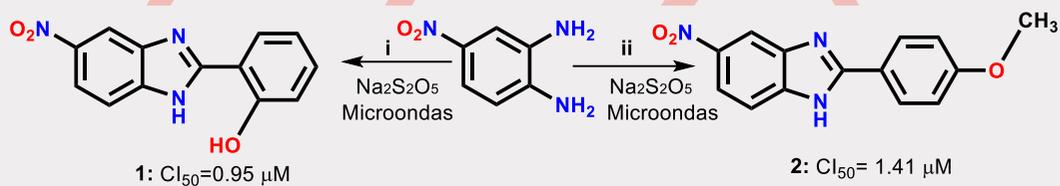


Figura 2. Preparación de los CB 1 y 2. Reactivos utilizados: (i) salicilaldehído (ii) *p*-anisaldehído, ambas reacciones fueron realizadas bajo radiación con microondas y en ausencia de disolvente.



Figura 3. A) Sistema de calentamiento con microondas doméstico. B) Adaptación de un sistema de reflujo con hielo. En el matraz Erlenmeyer está la mezcla de la *o*-fenilendiamina sustituida, el aldehído líquido y el metabisulfito de sodio, en ausencia de disolvente. C) Sistema dentro del horno doméstico.

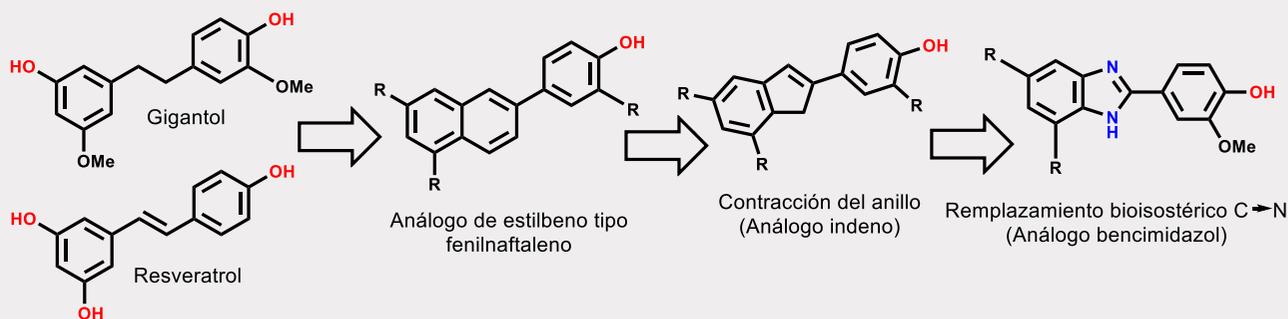
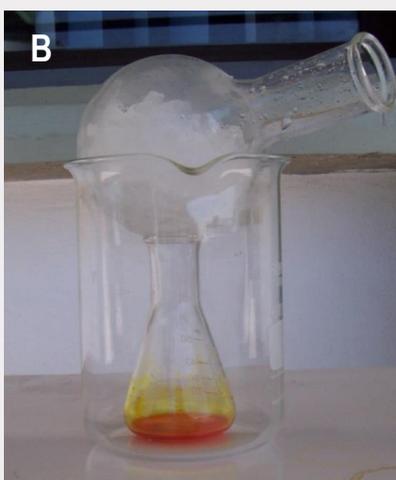


Figura 4. Diseño de los compuestos derivados 2-(alquiloaril)-1H-benzimidazol como bioisómeros restringidos conformacionalmente de los estilbenoides resveratrol y gigantol.

Los compuestos se obtuvieron mediante la reacción de 1,2-fenilendiamina y los aldehídos aromáticos adecuadamente polisustituídos, utilizando metabisulfito de sodio y radiación de microondas (Figura 5). Las reacciones se llevaron a cabo en un horno de microondas doméstico (Samsung MW144WC, 1000 W) en ausencia de disolvente y con tiempos de irradiación de 24-60 s utilizando el método descrito en la Figura 3. Esta metodología se extendió para obtener 35 derivados bencimidazólicos adicionales.¹⁰

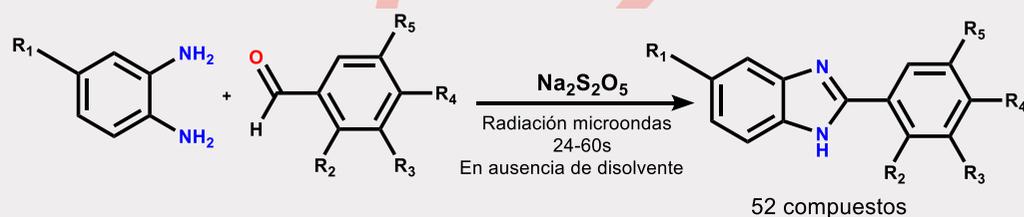


Figura 5. Síntesis de una minibiblioteca de 52 bencimidazoles asistida por microondas.

La actividad espasmolítica se evaluó mediante el ensayo *in vitro* de íleon aislado de rata. Todos los compuestos mostraron un efecto antiespasmódico significativo en función de la concentración. El hit más potente fue el compuesto **3**, con una IC_{50} de 1.19 mM. Algunos de ellos se obtuvieron como sólidos cristalinos que difractaron en Rayos-X de monocristal (Figura 6).⁹

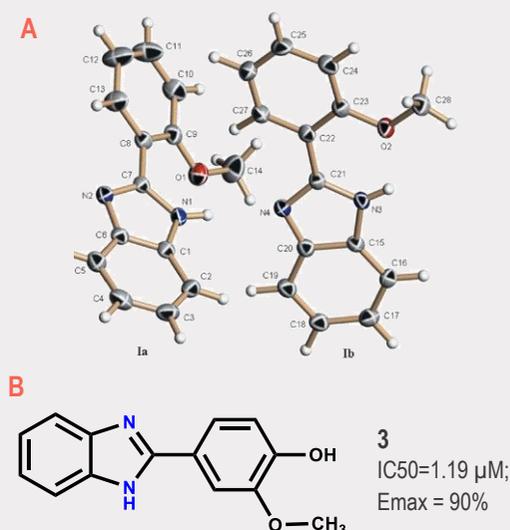


Figura 6. A) La unidad asimétrica de los bencimidazoles obtenidos por irradiación con microondas, que muestra el esquema de etiquetado de átomos. Los elipsoides de desplazamiento se dibujan con un nivel de probabilidad del 50% y los átomos de H se muestran como pequeñas esferas de radios arbitrarios. B) Estructura química del bencimidazol más activo como antiespasmódico.

c) Actividad antimicrobacteriana de piridinas 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il-5-sustituídas)

En 2007, se diseñaron, sintetizaron y evaluaron una serie de doce piridinas unidas en posición 4 con 1,3,4-oxadiazoles sustituidos en posición 2.¹¹ Para la obtención de los compuestos con sustituyentes alifáticos ($-CH_3$, $-CF_3$, $-C_{15}H_{32}$) se mezcló la materia prima común, isoniazida con 1.6 equivalentes del correspondiente ácido carboxílico y una gota de ácido sulfúrico como catalizador (Figura 7). La mezcla se irradió en un horno de microondas doméstico (Samsung MW1446WC, 1000 W) en ausencia de disolvente durante 120 s. Para la obtención de los compuestos con sustituyentes aromáticos, se mezcló isoniazida con 1.6 equivalentes del correspondiente aldehído y se disolvieron en 10 mL de 1,2-dimetoxietano. Se agregó 1 equivalente de metabisulfito de

sodio y la mezcla se colocó en un matraz Erlenmeyer para después irradiarla en un microondas doméstico por 60 s. La mezcla se enfrió y el precipitado fue recogido por filtración para obtener los precursores de tipo N^1 -(arilmileno)isonicotinhidrazidas, los cuales fueron utilizados para continuar con la ruta de síntesis. La oxidación de éstos se efectuó al mezclar cada precursor con 3 equivalentes de permanganato de potasio disueltos en una mezcla acetona/agua (en una proporción 10:2) y fue irradiada con microondas doméstico a 1000 W (Figura 7).

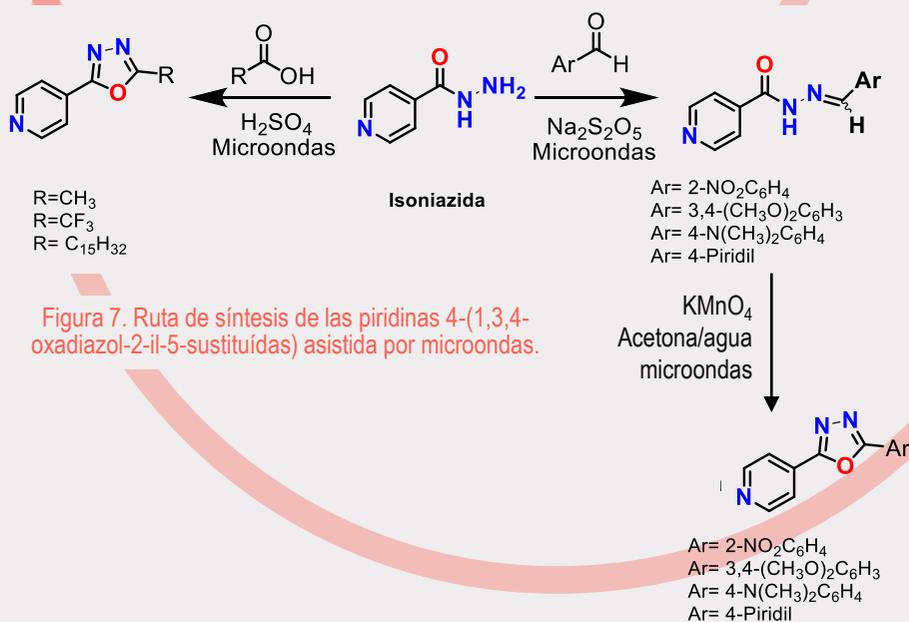


Figura 7. Ruta de síntesis de las piridinas 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il-5-sustituídas) asistida por microondas.

La actividad antimicrobacteriana *in vitro* se realizó mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC) en cinco cepas sensibles y resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*. El compuesto 4-(5-pentadecil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina fue 10 veces más activo que la isoniazida, 20 veces más activo que la estreptomina y 28 veces más potente que el etambutol contra la cepa CIBIN112 resistente a todos los fármacos. Posteriormente su eficacia terapéutica fue evaluada en un modelo murino de tuberculosis pulmonar progresiva.¹¹

d) Actividad citotóxica selectiva de 2-aryl-5(6)-nitro-1H-bencimidazoles.

En 2011, Romero-Castro y colaboradores sintetizaron y evaluaron de forma preliminar una serie de seis derivados del 2-aryl-5(6)-nitro-1H-bencimidazol como potenciales agentes anticancerígenos.¹² Para la obtención de los compuestos se usó 1 eq. de 4-nitro-1,2-fenilendiamina y se mezclaron con 1.1 equivalentes del aldehído apropiado (en estado líquido) y 1.1 equivalentes de metabisulfito de sodio. Se introdujeron en un matraz Erlenmeyer Pyrex acondicionado con reflujo de hielo y la mezcla se irradió en un horno de microondas doméstico (Samsung MW1446WC, 1000 W) en ausencia de disolvente durante 40–50 s. La citotoxicidad se evaluó frente a un panel de siete células neoplásicas humanas mediante el método de ensayo con MTT. El compuesto 2-(4-cloro-3-nitrofenil)-5(6)-nitro-1H-bencimidazol (**4**) fue el más activo de la serie, mostrando un CC_{50} de 28 nM contra la línea celular A549 de adenocarcinoma de pulmón (Figura 8). Este compuesto induce la detención en la fase S del ciclo celular y es un potente inhibidor de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) con una CI_{50} de 0.05 μ M, en

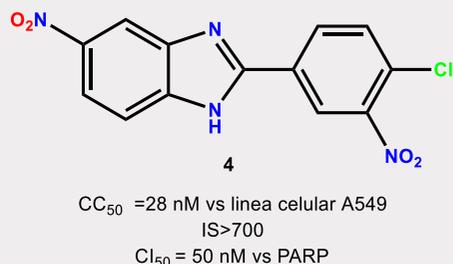


Figura 8. Compuesto citotóxico selectivo más activo contra la línea de adenocarcinoma de pulmón

comparación con la actividad mostrada por el control positivo 3-aminobenzamida (CI_{50} = 28.5 μ M). Este compuesto mostró una actividad citotóxica selectiva *in vitro* (>700) en células no neoplásicas de queratinocitos humanos inmortalizados HaCaT (CC_{50} = 22.2 μ M).¹²

e) Actividad vasorrelajante y efecto antihipertensivo de análogos del pimobendan

El pimobendam es una dihidropiridazona/bencimidazolica que actúa como un sensibilizador del calcio, así como un inhibidor parcial de la fosfodiesterasa PDE-3. Es eficaz tanto en la insuficiencia cardiaca aguda como en la crónica y también provoca vasodilatación periférica. Tomando al pimobendam como punto de partida, Navarrete-Vázquez y colaboradores (2010), diseñaron una serie de 15 compuestos derivados del 1H-benzo[d]imidazol análogos de Pimobendan,¹³ utilizando sustituyentes electroattractores bioisostéricos no clásicos ($-NO_2$ y $-CF_3$) de la piridazinona, como se muestra en la Figura 9.

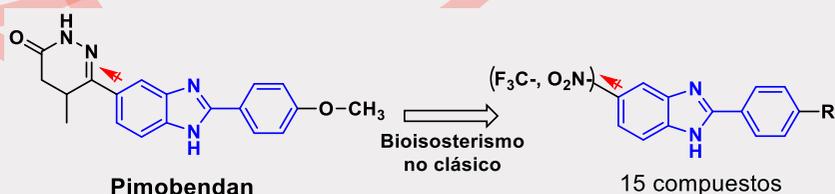
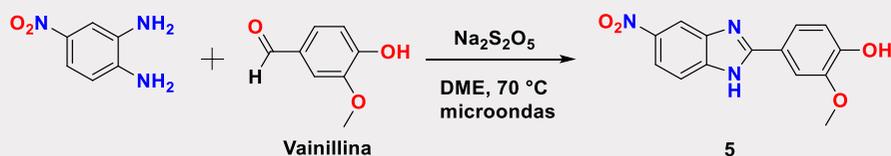


Figura 9. Diseño de los compuestos 1-15 derivados de pimobendan, por bioisosterismo no clásico.

Los compuestos se sintetizaron en un solo paso mezclando 0.0065 moles del 4-nitro-1,2-fenilendiamina, 1.1 equivalentes del aldehído apropiado, 1.1 equivalentes de metabisulfito de sodio y la elección del disolvente y la temperatura se hizo de acuerdo con las condiciones de reacción IV mostradas en la Figura 10. Se exploró el calentamiento por microondas con una variedad de solventes, temperaturas y tiempos para mejorar el rendimiento de los productos.



EXP	TEMP (°C)	TIEMPO	DISOLVENTE	CALENTAMIENTO	RENDIMIENTO (%)
I	50	8 h	dimetilformamida	Convencional	15
II	70	8 h	1,2-dimetoxietano	Convencional	30
III	70	50 seg	1,2-dimetoxietano	Microondas	65
IV	70	90 seg	1,2-dimetoxietano	Microondas	81
V	80	50 seg	1,2-dimetoxietano	Microondas	50

Figura 10. Ruta de síntesis del compuesto 5 bajo el sistema de irradiación por microondas y optimización de las condiciones de reacción.

La reacción se realizó bajo el sistema abierto de irradiación por microondas Discovery Microwave System apparatus CEM, 2450 MHz a 300 W de potencia como se observa en la Figura 11. Se acondicionó con un condensador de reflujo y los ciclos de reacción fueron de 50-90 segundos a una temperatura elegida de 70 °C, usando 1,2-dimetoxietano como disolvente.



Figura 11. Sistema de irradiación por microondas (CEM) abierto, adaptado con un sistema de reflujo.

La actividad vasorrelajante de los compuestos se llevó a cabo empleando anillos de aorta de rata con y sin endotelio; mientras que para la evaluación de la actividad antihipertensiva se evaluó *in vivo* en un modelo de ratas espontáneamente hipertensas. Todos los derivados de tipo nitro fueron más potentes que sus análogos trifluorometilados y exhibieron efectos vasorrelajantes dependientes de la concentración, con $CE_{50} < 5 \mu\text{M}$ catalogándolos como compuestos *hit*, siendo el compuesto 2-metoxi-4-[5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il]fenol (**5**) el más potente de la serie, mostrando un valor de CE_{50} de

1.81 μM y una Emax 91.7% para la respuesta relajante *ex vivo* en anillos aórticos intactos, lo que resultó en una actividad de 2.5 veces mayor en comparación con Pimobendan. La sustitución del grupo $-\text{CF}_3$ en el compuesto **8** por un grupo $-\text{NO}_2$ en el compuesto **7** aumentó la actividad 148 veces; el mismo caso se observó para los pares **5** y **6** (19 veces), considerándose como *activity cliffs* o acantilados de actividad (Figura 12). Los acantilados de actividad se definen como pares o grupos de compuestos estructuralmente similares que son activos contra el mismo objetivo molecular, pero tienen grandes diferencias en su potencia. De estos resultados, se observa que el grupo nitro es esencial para una potente acción vasodilatadora, lo que sugiere un efecto directo en el mecanismo de vasorrelajación.¹³

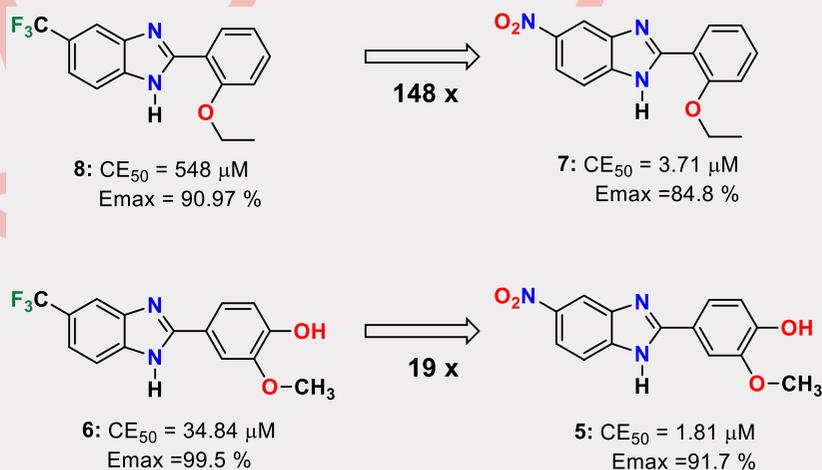


Figura 12. Comparación entre potencia y la estructura química de derivados de Pimobendan seleccionados. Los pares de compuestos **5**, **6** y **7**, **8** se clasifican como *activity cliffs* o acantilados de actividad.

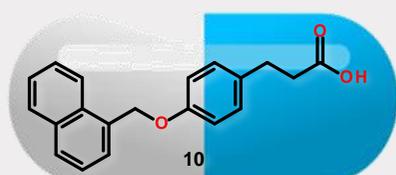
Por último, la actividad antihipertensiva del compuesto **5** se evaluó *in vivo* a una dosis de 25, 50 y 100 mg/kg, utilizando ratas espontáneamente hipertensas (SHR), mostrando un efecto antihipertensivo significativo dependiente de la dosis.¹³

f) Actividad antidiabética de ácidos fenilpropanoicos

En 2018, Colin-Lozano y colaboradores diseñaron y sintetizaron 5 compuestos derivados del ácido fenilpropanoico con diversos sustituyentes en la posición 4 del anillo aromático (bifenilo, naftilo, bifenilcarbonitrilo, quinolinilo y *N*-1,3-benzotiazol-2-il-propionamida).¹⁴ Para la obtención de estos compuestos se necesitó de un precursor común: el ácido *p*-cumárico, el cual se preparó al hacer reaccionar 1 eq. de 4-hidroxibenzaldehído con 1.1 eq. de ácido malónico y 0.1 eq. de *b*-alanina. Estos fueron suspendidos en un matraz de bola con 5 mL de piridina y se llevó a cabo una reacción de Doebner-Knoevenagel con posterior descarboxilación para generar el precursor ácido *p*-cumárico (Figura 13). El matraz fue agitado y calentado mediante un reactor abierto de irradiación por microondas (Discovery Microwave System apparatus, 2450 MHz, 300 W, CEM, Matthews, NC, USA) durante 10 minutos a 70 °C.

La actividad de los compuestos finales sobre 4 dianas terapéuticas involucradas en el desarrollo de la diabetes tipo II fue determinada mediante ensayos *in vitro*. En cuanto al agonismo del receptor de ácidos grasos GPR40, el compuesto ácido 3-[4-(bifenil-3-ilmetoxi)fenil]propanoico fue el más potente

con una CE_{50} de 0.075 μM , posicionándose como un líder experimental. Del mismo modo, para la inhibición de la enzima aldosa reductasa, este compuesto obtuvo una CI_{50} de 8.9 μM . En cuanto a la expresión de PPAR- γ y GLUT-4, el compuesto ácido 3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]propanoico (**10**) aumentó significativamente la expresión sobre PPAR- γ (hasta 3 o 4 veces más activo que pioglitazona, una agonista PPAR γ usado como referencia) y activó al transportador GLUT-4 de manera similar al fármaco de referencia (Figura 14). La actividad antidiabética *in vivo* mostró un efecto hipoglucemiante estadísticamente significativo al igual que la glibenclamida durante el tiempo que duró el experimento.¹⁴



Efecto antidiabético *in vivo*
@ 100 mg/kg P.O.

Agonista líder GPR-40 (CE_{50} = 0.684 μM)

Activador PPAR- γ / GLUT-4

Hit inhibitor de aldosa reductasa (CI_{50} = 7.4 μM)

Figura 14. Compuesto antidiabético más activo, con efecto polifarmacológico *in vitro*.

Bibliografía

1. Navarrete-Vázquez, G. Químico y Farmacéutico ¿Quis sum ergo? *Quimiofilia* **2021**, 23, 57-60. <https://quimiofilia.com/revistas/no-23-organica/>
2. Mullin R. Drug Development Costs About \$1.7 Billion. *Chem. Eng. News* **2003**, 81, 50, 8. <https://doi.org/10.1021/cen-v081n050.p008a>
3. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. Application of commercial microwave-ovens to organic-synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945–4948. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85103-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85103-5)
Majetich, G.; Hicks, R. Applications of microwave-accelerated organic synthesis. *Radiat. Phys. Chem.* **1995**, 45, 4, 567-579. [https://doi.org/10.1016/0969-806X\(94\)00071-Q](https://doi.org/10.1016/0969-806X(94)00071-Q)
5. Sahoo, B.M. Microwave Assisted Drug Synthesis (MADS): A Green Technology in Medicinal Chemistry. *J. App. Pharm.* **2016**, 8: e106. <https://doi.org/10.4172/1920-4159.1000e106>
6. Kappe, C.O.; Dallinger, D.; Murphree, S.S. Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments & Protocols. **2009**, Ed. Wiley VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527623907>
7. Hayes, B.L. Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light. **2002**, CEM Publishing
8. Estrada-Soto, S.; Villalobos-Molina, R.; Aguirre-Crespo, F.; Vergara-Galicia, J.; Moreno-Díaz, H.; Torres-Piedra, M.; Navarrete-Vázquez, G. Relaxant Activity of 2-(Substituted Phenyl)-1H-Benzimidazoles on Isolated Rat Aortic Rings: Design and Synthesis of 5-Nitro Derivatives. *Life Sci* **2006**, 79 (5), 430–435. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.019>
9. Estrada-Soto, S.; Muñoz-Muñiz, O.; Villalobos-Molina, R.; León-Rivera, I.; Aguirre-Crespo, F.; Moreno-Díaz, H.; Navarrete-Vázquez, G. Design, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkyloxyaryl)-1H-benzimidazole derivatives as constrained stilbene bioisosteres. *Bioorg Med Chem Lett.* **2006**, 16 (16):4169-4173. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.05.082>
10. Estrada-Soto, S.; Muñoz-Muñiz, O.; Torres-Piedra, M.; Moreno-Díaz, H. León-Rivera, I.; Tlahuext, H.; Torres-Gómez, H.; Navarrete-Vázquez, G. Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of 2-(Substituted phenyl)-1H-benzimidazole Derivatives. *Synth. Comm.*, **2007**, 37 (17), 2815-2825, <https://doi.org/10.1080/00397910701473325>
11. Navarrete-Vázquez G, Molina-Salinas GM, Duarte-Fajardo ZV, Vargas-Villarreal J, Estrada-Soto S, González-Salazar F, Hernández-Núñez E, Said-Fernández S. Synthesis and antimycobacterial activity of 4-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridines. *Bioorg Med Chem.* **2007**, 15(16):5502-5508. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.053>
12. Romero-Castro, A; León-Rivera, I; Ávila-Rojas, L; Navarrete-Vázquez, G; Nieto-Rodríguez, A. Synthesis and Preliminary Evaluation of Selected 2-Aryl-5(6)-nitro-1H-benzimidazole Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Arch. Pharm. Res.* **2011**, 34 (2), 181-189. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0201-5>
13. Navarrete-Vázquez, G.; Hidalgo-Figueroa, S.; Torres-Piedra, M.; Vergara-Galicia, J.; Cesar Rivera-Leyva, J.; Estrada-Soto, S.; León-Rivera, I.; Aguilar-Guardarrama.; Rios-Gómez, Y.; Villalobos-Molina, R.; Ibarra-Barajas. synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem* **2010**, 18, 3985-3991. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.027>
14. Colín-Lozano, B., Estrada-Soto, S., Chávez-Silva, F., Gutiérrez-Hernández, A., Cerón-Romero, L., Giacomán-Martínez, A., Almanza-Pérez, J. C., Hernández-Núñez, E., Wang, Z., Xie, X., Capiello, M., Balestri, F., Mura, U., Navarrete-Vázquez, G. Design, Synthesis and *in Combo* Antidiabetic Bioevaluation of Multitarget Phenylpropanoic Acids. *Molecules*, **2018**, 23 (2), 340. <https://doi.org/10.3390/molecules23020340>