



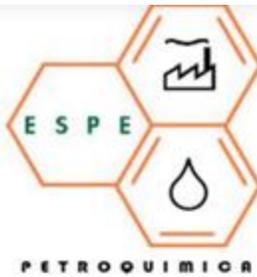
ESPE
UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA



UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS ESPE

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA



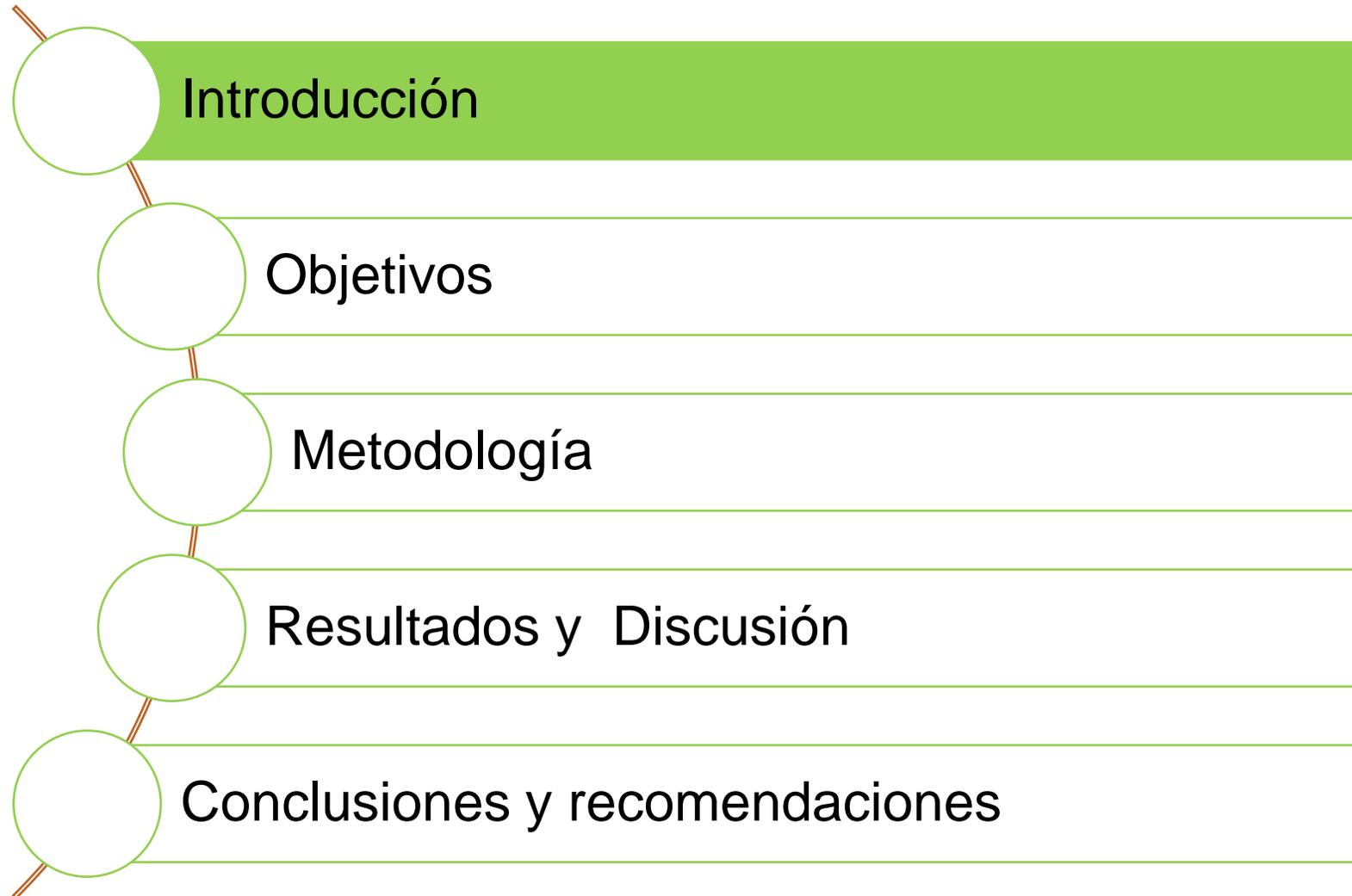
“Estudio computacional de derivados de piperazin-2-ona como *building blocks* en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a lactamas y con potenciales aplicaciones bioactivas”.

Autora: Taco Taco, Diana Estefanía

Tutor: MSc. Robalino Cacuango, Milton Javier

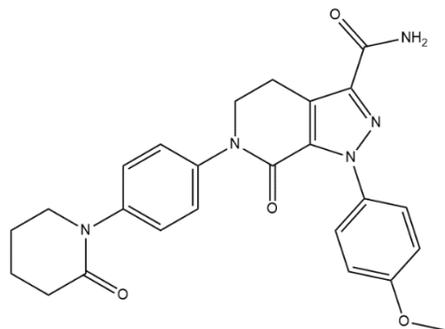


CONTENIDO

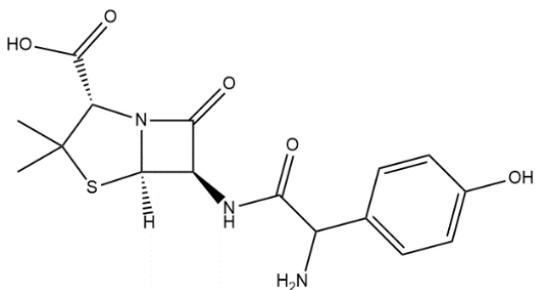


INTRODUCCIÓN

Molécula precursora
(contenedora de piperain-2-ona)



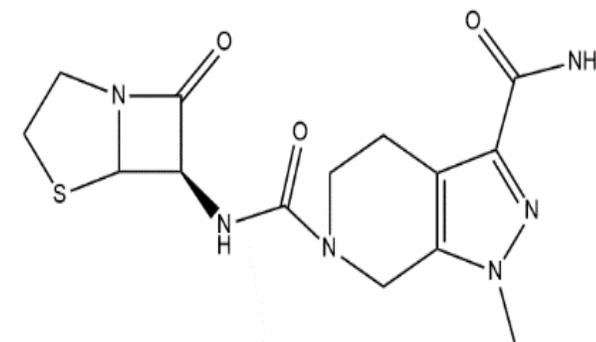
Molécula asociada a lactama



Herramientas computacionales

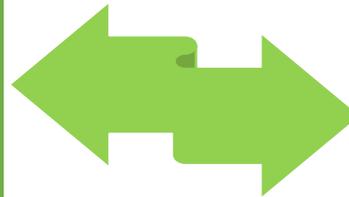


Blanco farmacológico



INTRODUCCIÓN

La **química computacional** es una técnica que permite el estudio de las interacciones moleculares en la determinación, predicción y/o modelación del comportamiento de una sustancia, para la estimación de sus principales propiedades químicas.



El **diseño farmacológico** es fundamental en el diseño, optimización y selección de compuestos con alta actividad biológica, que permite modificar una sustancia mediante la identificación de proteínas y ligandos que permitan alcanzar propiedades terapéuticas deseadas.

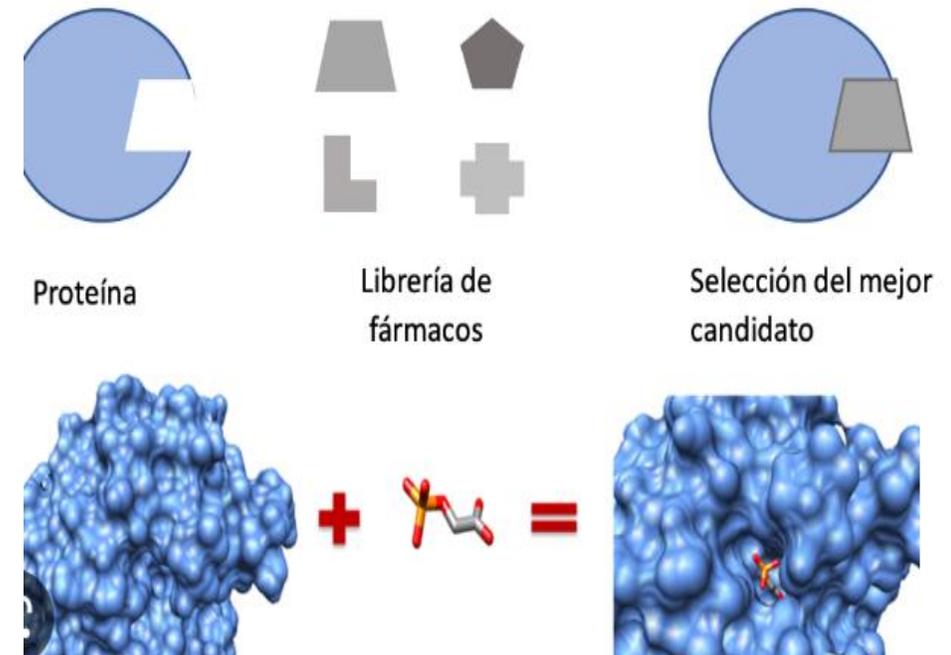
INTRODUCCIÓN

Acoplamiento molecular

- Herramienta de mucha utilidad en la búsqueda y selección virtual de datos con base en la estructura, tanto de ligandos con amplia actividad biológica como de posibles blancos terapéuticos.
- Algoritmo bioinformático que permite predecir y calcular mediante técnicas computacionales, el sitio más favorable de interacción entre un ligando y su blanco proteico.

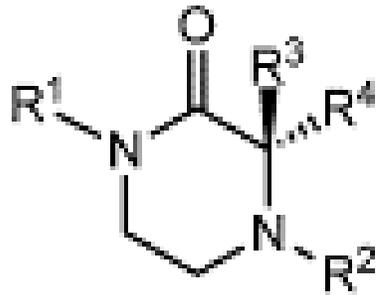
Figura 1

Acoplamiento molecular [1]



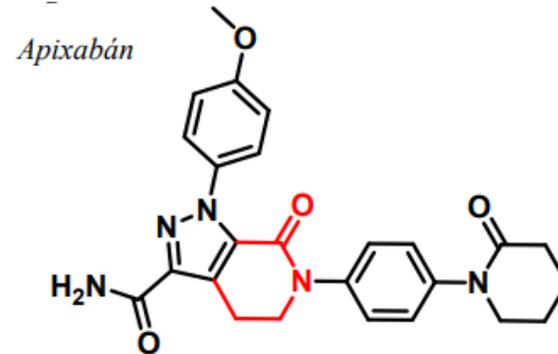
INTRODUCCIÓN

Derivados de piperazine-2-ona

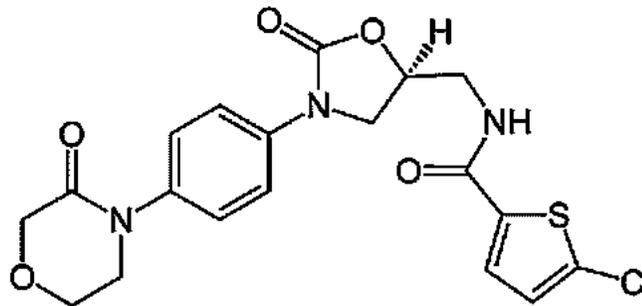


Fragmento bioactivo
(piperazin-2-ona)

APIXABÁN

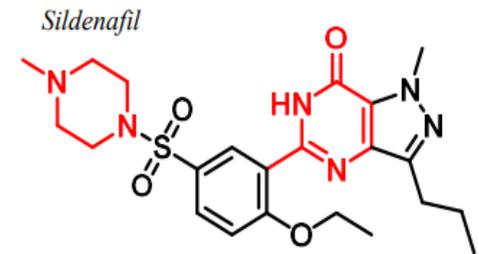


RIVAROXABÁN



Nota. Anticoagulante derivado de piperazin-2-ona
(Santana-Roma, 2020).

SILDENAFIL



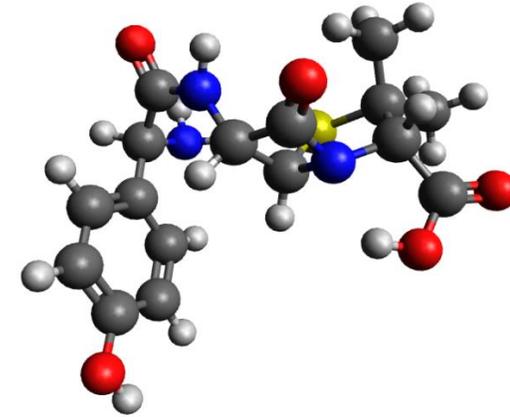
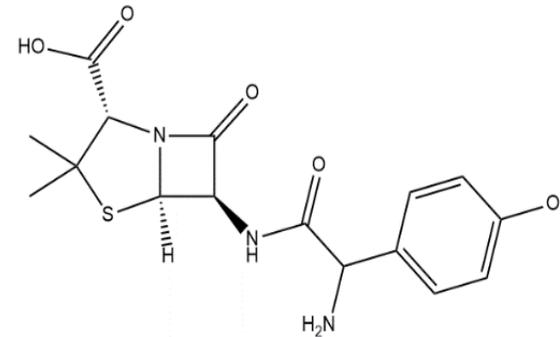
Nota. Medicamento derivado de piperazin-2-ona
(Croom & Curran, 2008).

INTRODUCCIÓN

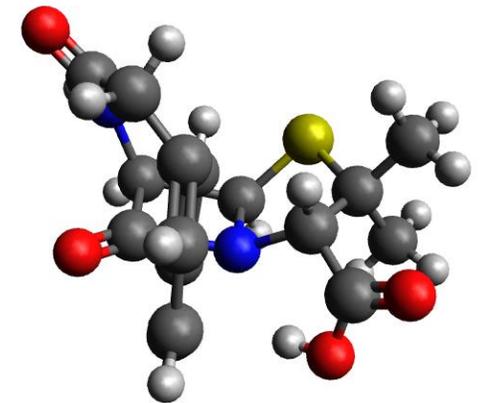
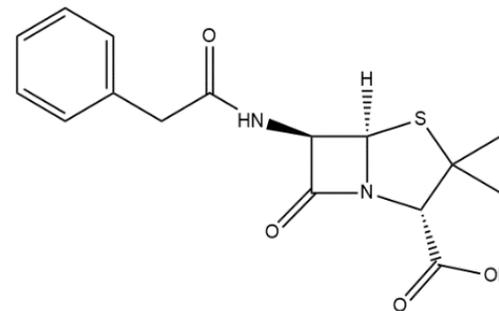
Lactamas

- Amida cíclica, con funcionalidad activa en el grupo carbonilo
- Síntesis a partir de: lactona + amida
- Materia prima utilizada en la obtención de antibióticos (beta-lactámicos)

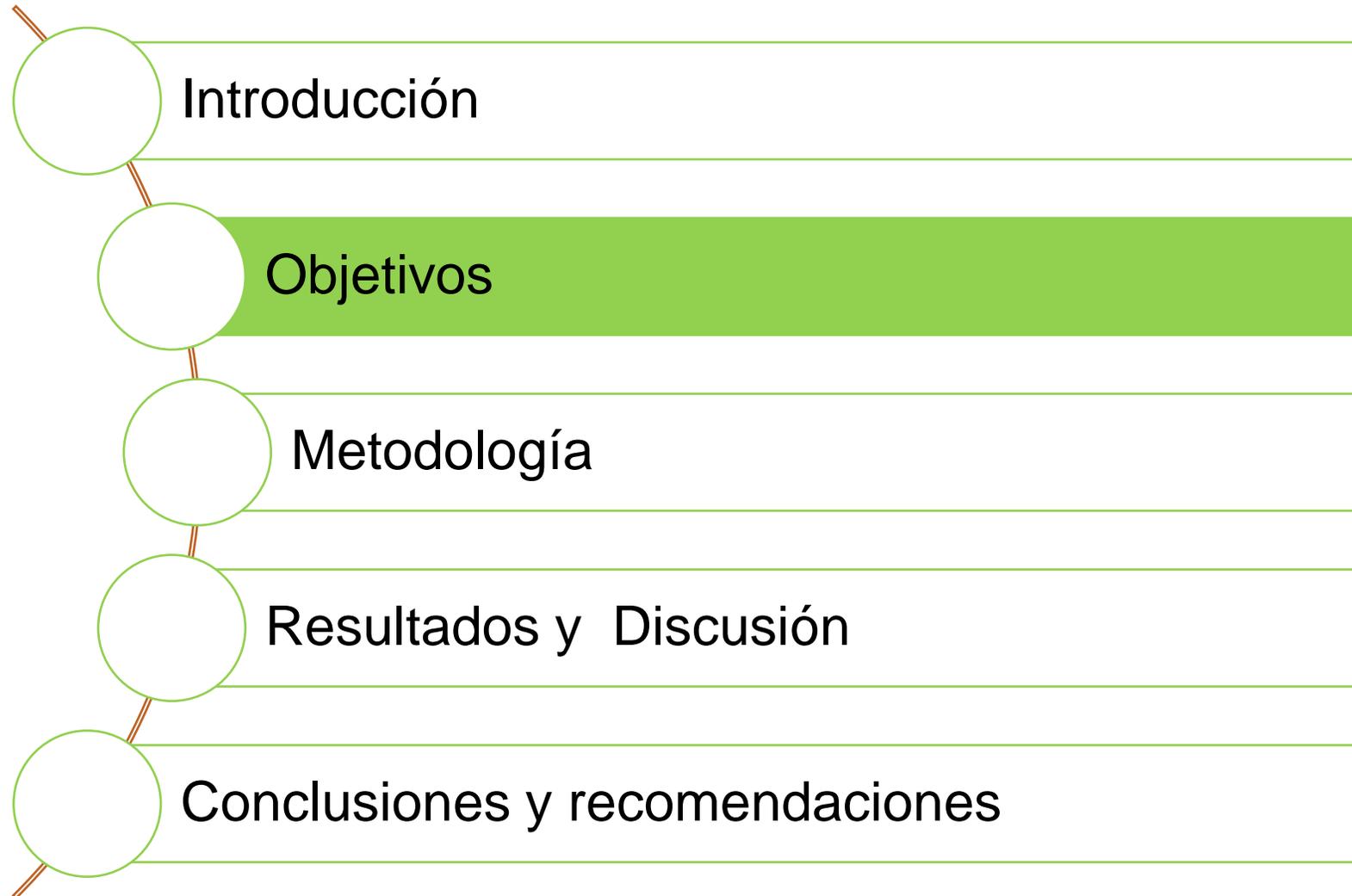
Amoxicilina



Penicilina



CONTENIDO



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

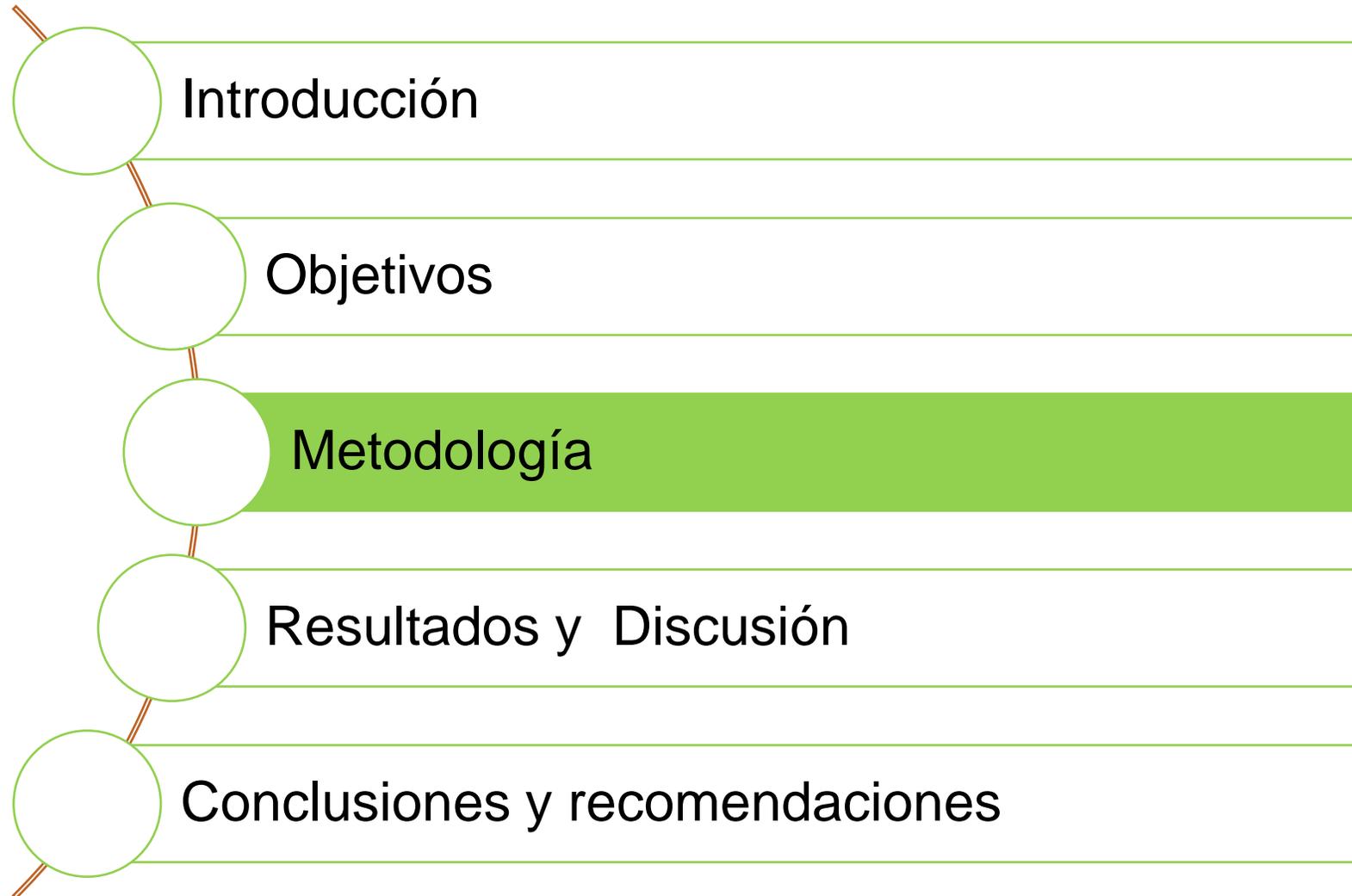
Determinar computacionalmente los potenciales nuevos blancos farmacológicos mediante la variación molecular de compuestos constituidos por fragmentos de piperazin-2-ona asociadas a lactamas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer una lista de potenciales moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio.
- Procesar cada una de las moléculas químicas de origen orgánico.
- Calcular las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante la plataforma SwissADME.
- Obtener las estructuras 3D de las moléculas orgánicas mediante el software Avogadro.
- Construir nuevos y futuros blancos farmacológicos a partir de las moléculas precursoras modificadas por química combinatoria.
- Determinar las propiedades de las combinaciones propuestas.

CONTENIDO



METODOLOGÍA



- **Determinación de potenciales sustancias químicas bioactivas**



- **Procesamiento computacional de moléculas bioactivas precursoras**



- **Cribado Virtual en la plataforma SwissADME y sus aplicativos.**



- **Generación de estructuras químicas en 3D**

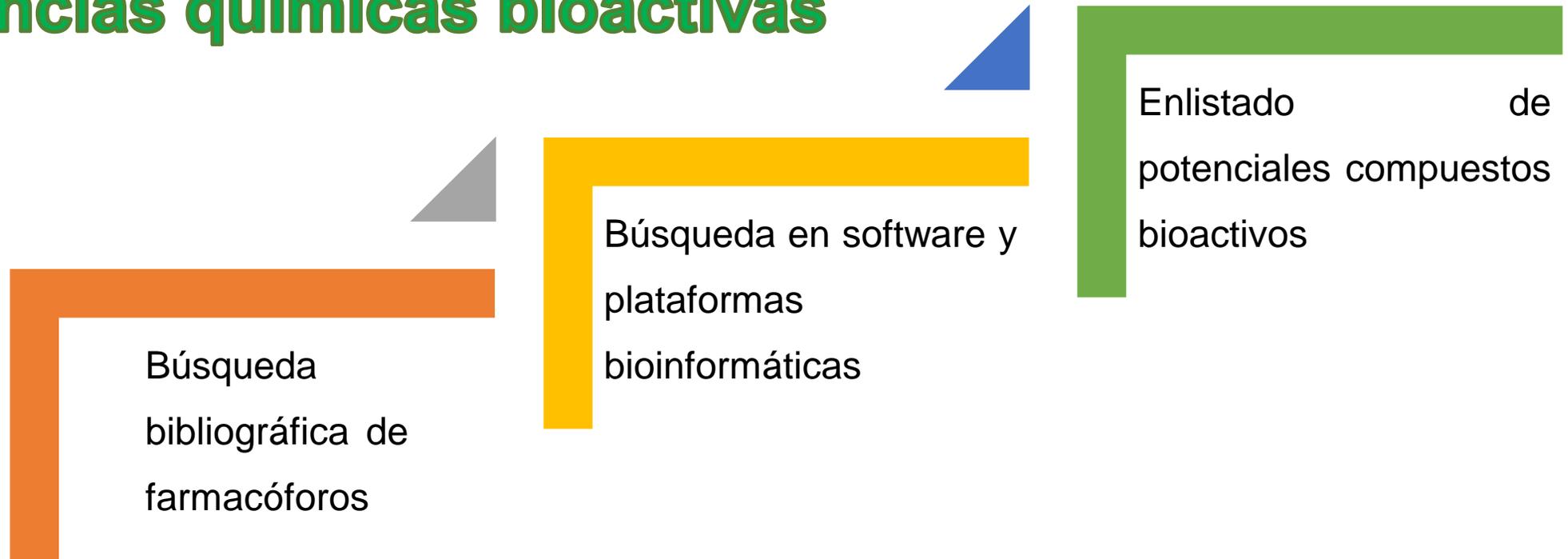


- **Construcción de nuevos blancos farmacológicos**



- **Procesamiento, cribado virtual y construcción 3D de las combinaciones**

Determinación de potenciales sustancias químicas bioactivas



METODOLOGÍA



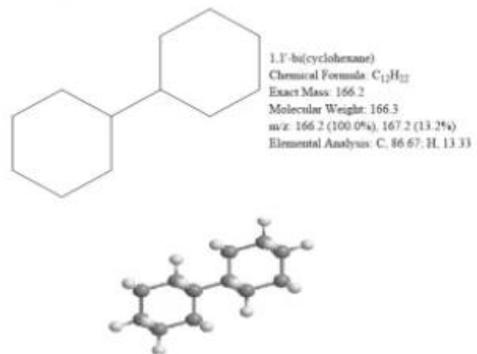
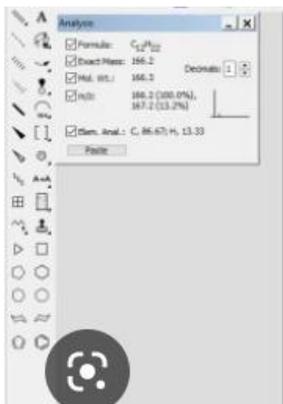
**Procesamiento
computacional de
moléculas bioactivas
precursoras**

Generación del código SMILES

Generación de la estructura
química 2D

Obtención de propiedades
químicas básicas de las
estructuras bioactivas precursoras

Obtención de nomenclatura
IUPAC de la molécula



METODOLOGÍA

Cribado Virtual en la plataforma SwissADME

Determinación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas

SwissADME

Determinación de moléculas similares
Swiss Similarity

Determinación de los blancos farmacológicos
Swiss Target Prediction

Este sitio web le permite realizar un cribado virtual basado en ligandos de varias bibliotecas de moléculas pequeñas, utilizando diferentes enfoques.

Si usa esta herramienta web, por favor, cite el siguiente artículo: Zele, V., Dana, A., Savigny, C., & Michelin, O. SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput-Ligand-Based Virtual Screening. *J. Chem. Inf. Model.*, 2019, 59 (9), 1399-1404.

Elija una molécula pequeña de referencia

Pegue una SONRISA en este cuadro o dibuje la molécula de referencia

Ejemplos

Elija un método y una biblioteca para filtrar

Elija una biblioteca de moléculas pequeñas para cribar y los métodos de cribado en la lista a continuación.

Realizar la proyección

(Proporcione una SONRISA antes de enviar)

Molécula de consulta

Cc1ccc2ccccc2c1

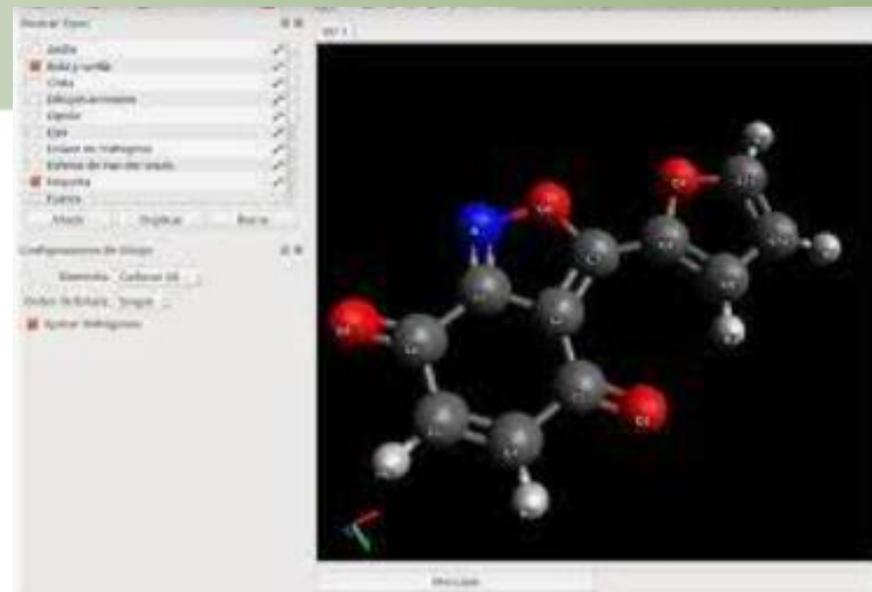
Clases de destino

Top 15
Top 25
Top 50
Todas

Objetivo	Nombre común	ID de Uniprot	ID de ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D / 2D)
Acetilcolinesterasa	DOLOR	P22303	CHEMBL220	Hidrolasa	<div style="width: 100%;"></div>	3 / 12
Receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas	PPARA	G07590	CHEMBL239	Receptor nuclear	<div style="width: 100%;"></div>	1 / 0
Receptor de cannabinoides 2	CNR2	P34872	CHEMBL253	Receptor acoplado a proteínas de la familia Gq	<div style="width: 100%;"></div>	1 / 0
Receptor de serotonina 2a (5-HT2a)	HTR2A	P28223	CHEMBL204	Receptor acoplado a proteínas de la familia Gq	<div style="width: 100%;"></div>	0 / 1
Trombina	F2	P00734	CHEMBL204	Proteasa	<div style="width: 100%;"></div>	0 / 1
Indoleamina 2,3-dioxygenasa	IDO1	P14802	CHEMBL495	Enzima	<div style="width: 100%;"></div>	0 / 5
Receptor de estrógeno alfa	ESR1	P03372	CHEMBL206	Receptor nuclear	<div style="width: 100%;"></div>	0 / 10
Receptor de estrógeno beta	ESR2	G82731	CHEMBL242	Receptor nuclear	<div style="width: 100%;"></div>	0 / 11
Citocromo P450 2A6	CYP2A6	P11509	CHEMBL3262	Citocromo P450	<div style="width: 100%;"></div>	0 / 1

METODOLOGÍA

Generación de estructuras químicas en 3D



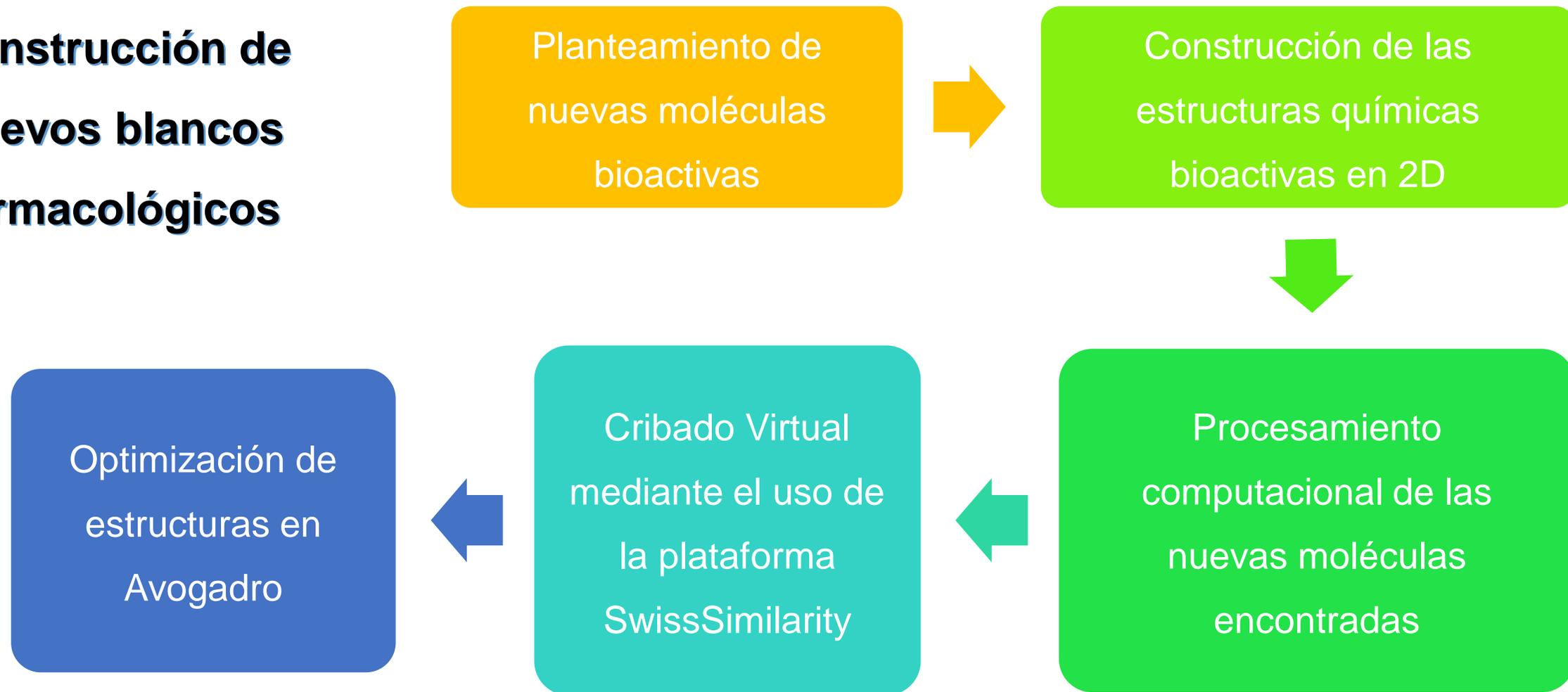
Obtención de estructuras tridimensionales iniciales en el software Avogadro

Optimización de las estructuras finales en el software Avogadro

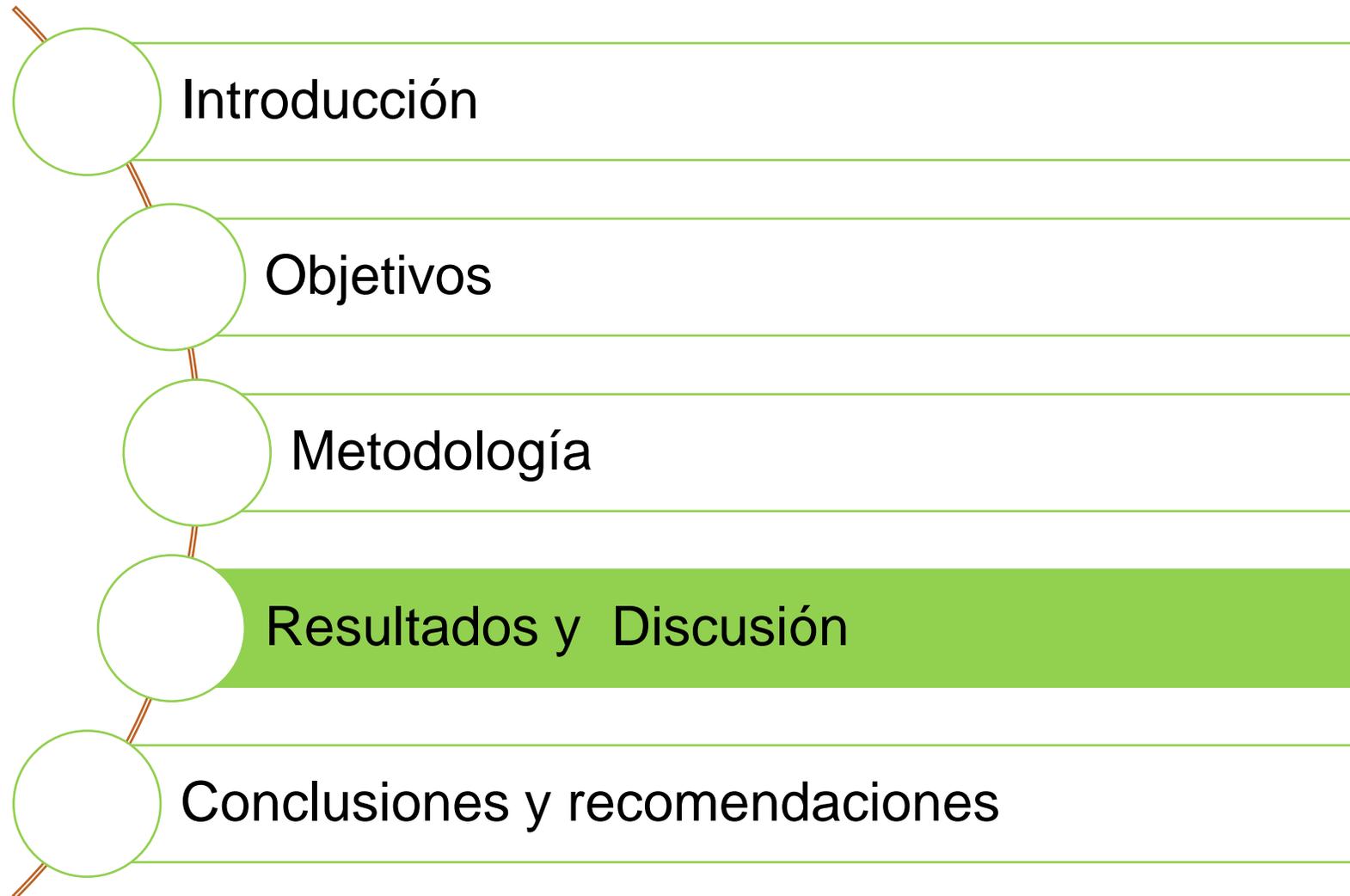
Obtención de las energías de optimización de las moléculas

METODOLOGÍA

Construcción de nuevos blancos farmacológicos



CONTENIDO



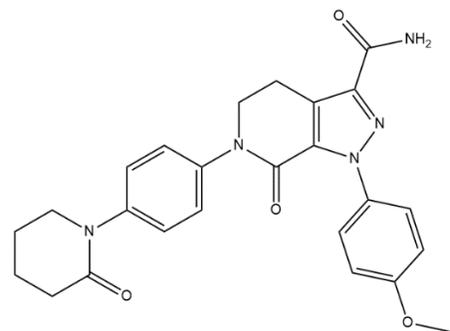
RESULTADOS

Procesamiento y obtención de estructuras químicas 2D

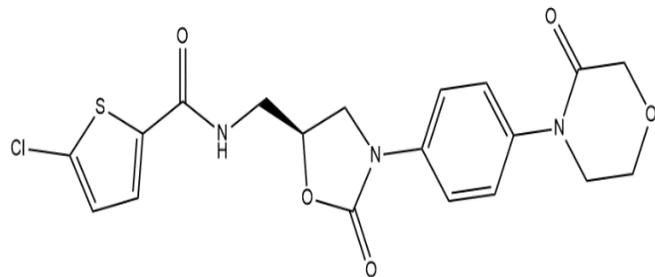
Chem Draw Professional- Precursores

Moléculas precursoras

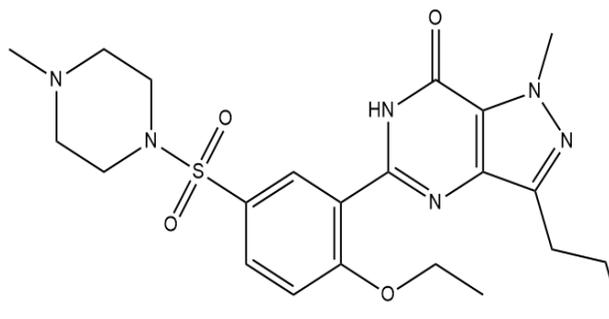
Apixabán



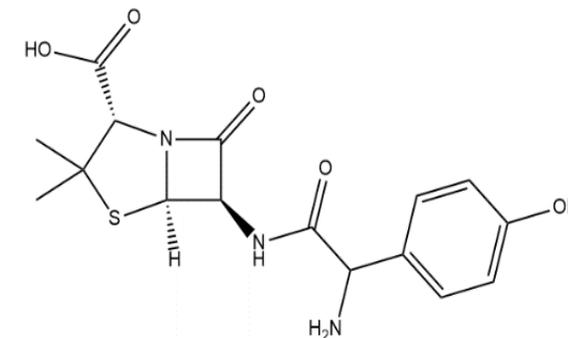
Ribaroxabán



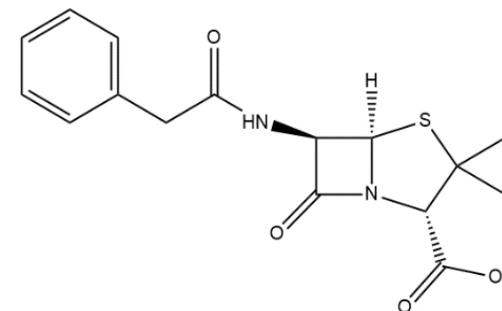
Sildenafil



Amoxicilina



Penicilina



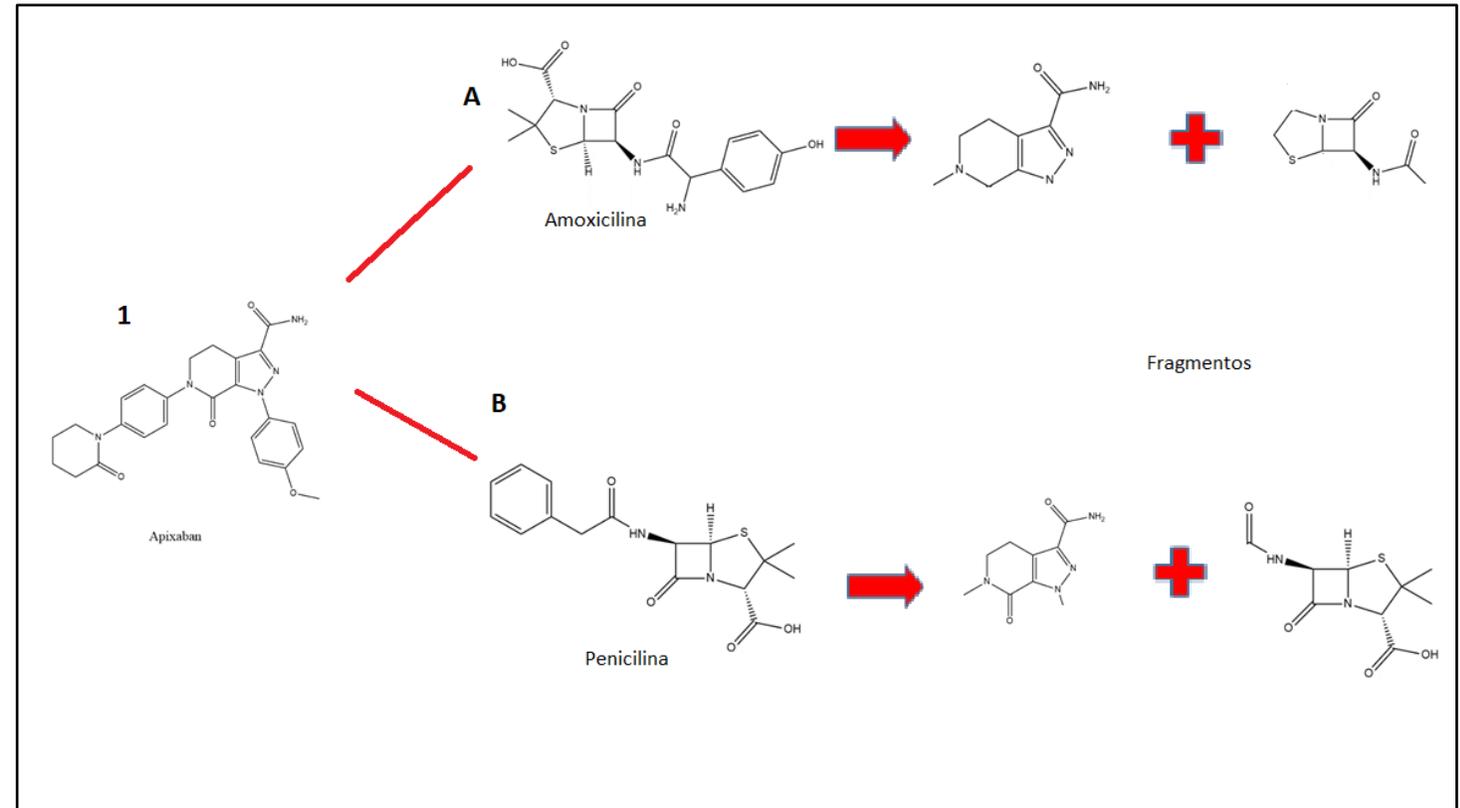
RESULTADOS

• Construcción de nuevos blancos farmacológicos

Combinación de apixabán con amoxicilina y penicilina (1A Y 1B)

Moléculas precursoras

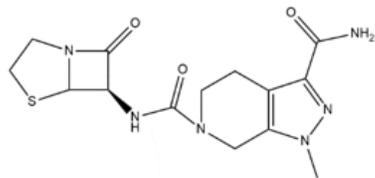
Derivados de la piperazine-2-ona		Moléculas asociadas a lactamas	
1	Apixabán	A	Amoxicilina
2	Ribaroxabán	B	Penicilina
3	Sildenafil		



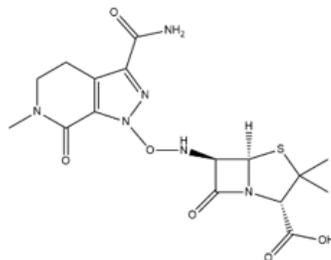
RESULTADOS

Estructuras 2D de las moléculas combinadas

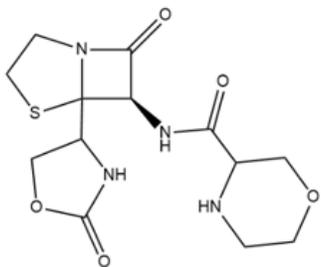
1A (Apixabán+Amoxicilina)



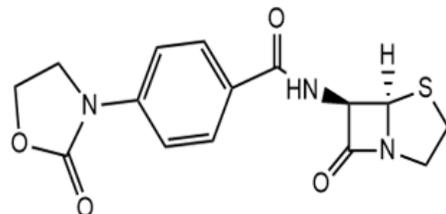
1B (Apixabán+Penicilina)



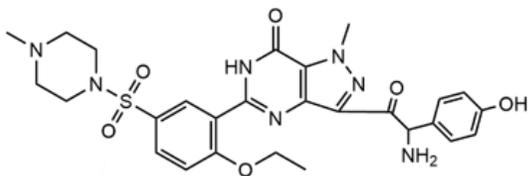
2A (Ribaroxabán+Amoxicilina)



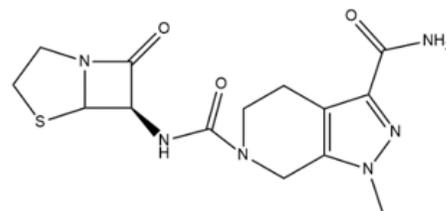
2B (Ribaroxabán+Penicilina)



3A (Sildenafil+Amoxicilina)



3B (Sildenafil+Penicilina)



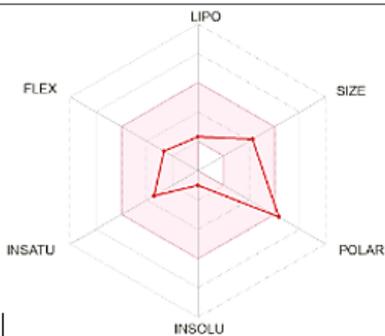
Código SMILES para las combinaciones propuestas

Combinaciones	Código SMILES
1A	<chem>CN1N=C(C(N)=O)C2=C1CN(CC2)C(=O)N[C@H]1C2SCCN2C1=O</chem>
1B	<chem>[H][C@]12SC(C)(C)[C@@H](N1C(=O)[C@H]2NON1N=C(C(N)=O)C2=C1C(=O)N(C)C2)C(O)=O</chem>
2A	<chem>O=C(N[C@@H]1C(=O)N2CCSC12C1COC(=O)N1)C1COCCN1</chem>
2B	<chem>[H][C@]12SCCN1C(=O)[C@H]2NC(=O)C1=CC=C(C=C1)N1CCOC1=O</chem>
3A	<chem>CCOC1=C(C=C(C=C1)S(=O)(=O)N1CCN(C)CC1)C1=NC2=C(N(C)N=C2C(=O)C(N)C2=CC=C(O)C=C2)C(=O)N1</chem>
3B	<chem>CN1N=C(C(N)=O)C2=C1CN(CC2)C(=O)N[C@H]1C2SCCN2C1=O</chem>

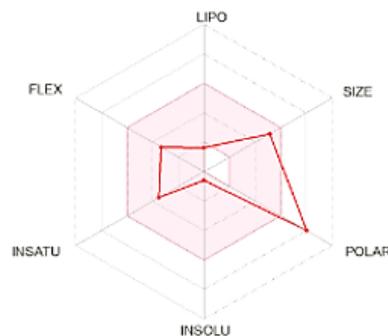
RESULTADOS

Radar de biodisponibilidad para las combinaciones

1A (Apixabán+Amoxicilina)



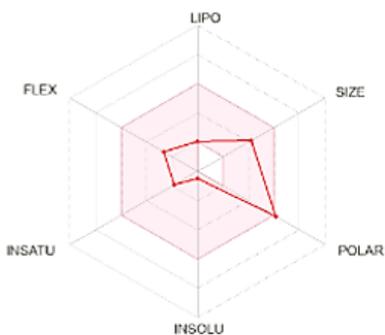
1B (Apixabán+Penicilina)



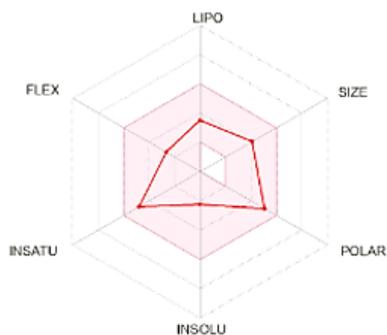
3A (Sildenafil+Amoxicilina)



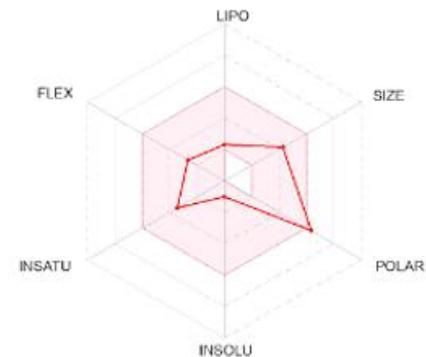
2A (Ribaroxabán+Amoxicilina)



2B (Ribaroxabán+Penicilina)



3B (Sildenafil+Penicilina)



RESULTADOS

Parámetros requeridos para ser un fármaco

Parámetros fármaco-cinéticos	Rangos
XLOGP3	-0,7;-5
PESO MOLECULAR (g/mol)	150-500
TPSA (Å ²)	20-130
HIBRIDACION SP (FRACTION SP3)	Mayor a 0,25
LOG S (ESOL)	-10-0
SEMEJANZA AL "LIDER/referencia"	si
a. PESO MOLECULAR (g/mol)	250-350
b. XLOG P3	0-7
LOG K _p	Más negativo mejor
ACCESIBILIDAD SINTETICA	1-10

PARÁMETROS	APIXABAN-AMOXICILINA (1A)	APIXABAN-PENICILINA (1B)	RIVAROXABAN - AMOXICILINA (2A)	RIVAROXABAN PENICILINA (2B)	SILDENAFIL AMOXICILINA (3A)	SILDENAFIL-PENICILINA (3B)
XLOGP3	-1,44	-2,67	-1,9	0,66	0,74	0,24
PESO MOLECULAR	350,4	424,43	342,37	333,36	581,64	345,38
TPSA	138,86	185,39	134,3	104,25	185,12	121,96
HIBRIDACION SP (FRACTION SP3)	0,57	0,56	0,77	0,4	0,33	0,4
LOG S (ESOL)	-1	-0,59	-0,5	-2,25	-3,76	-2,02
SEMEJANTE AL LIDER			Si			Si
a. PESO MOLECULAR	350,4	424,43	342,37	333,36	581,64	345,38
b. XLOG P3	-1,44	-2,67	-1,9	0,66	0,74	0,24
LOG K _p	-9,46	-10,78	-9,74	-7,86	-9,32	-8,24
ACCESIBILIDAD SINTETICA	3,92	4,97	4,37	3,5	4,77	4,55

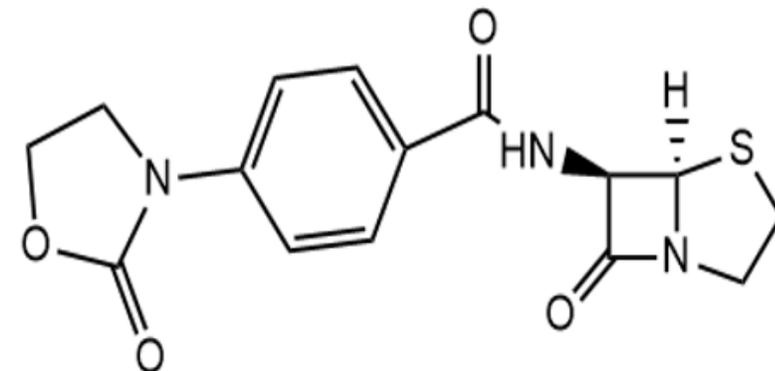
RESULTADOS

Mejor candidato (2B)

Tabla 1
Propiedades químicas básicas

Nomenclatura química	N-((5R,6R)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzamide
Fórmula química	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₄
Peso Molecular (g/mol)	459.51
Análisis Elemental	C, 65.35%; H, 5.48%; N, 15.24%; O, 13.93%
Código SMILES	[H][C@]12SCCN1C(=O)[C@H]2NC(=O)C1=CC=C(C=C1)N1CCOC1=O

2B (Ribaroxabán+Penicilina)



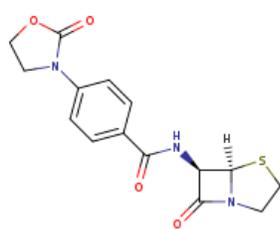
RESULTADOS

Mejor candidato (2B)

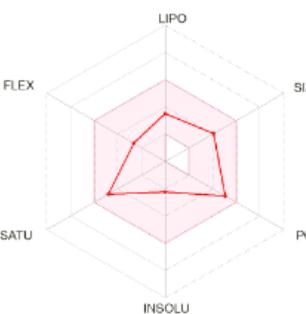
Determinación de propiedades físicoquímicas y farmacocinéticas en SwissADME

Parámetros fármaco-cinéticos	Rangos	2B
XLOGP3	-0,7;-5	0.66
PESO MOLECULAR (g/mol)	150-500	333.36
TPSA (Å ²)	20-130	104.25
HIBRIDACION SP (FRACTION SP3)	Mayor a 0,25	0.40
LOG S (ESOL)	-10-0	-2.25
SEMEJANZA AL "LIDER/referencia"	si	Sí
a. PESO MOLECULAR (g/mol)	250-350	333.36
b. XLOG P3	0-7	0.66
LOG K _p	Más negativo mejor	-7.86
ACCESIBILIDAD SINTETICA	1-10	3.5

Molécula 1
⊞



SONRIS
AS
O=C1OCCN1c1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H]1C(=O)N2[C@@H]1SCC2



Solubilidad del agua	
Registro S (ESOL) [?]	-2.25
Solubilidad	1,87e+00 mg/ml; 5,60e-03 mol/l
Clase [?]	Soluble
Registro S (Ali) [?]	-2.43
Solubilidad	1,25e+00 mg/ml; 3,76e-03 mol/l
Clase [?]	Soluble
Registro S (SILICOS-IT) [?]	-2.42
Solubilidad	1,26e+00 mg/ml; 3,79e-03 mol/l
Clase [?]	Soluble

Farmacocinética	
Absorción gastrointestinal [?]	Alto
permeante BBB [?]	No
Sustrato P-gp [?]	Sí
inhibidor de CYP1A2 [?]	No
inhibidor de CYP2C19 [?]	No
inhibidor de CYP2C9 [?]	No
inhibidor de CYP2D6 [?]	No
inhibidor de CYP3A4 [?]	No
Log K _p (permeación de la piel) [?]	-7,86 cm/s

semejanza a las drogas	
Lipinski [?]	Sí; 0 violación
Ghose [?]	Sí
Véber [?]	Sí
Egan [?]	Sí
muegge [?]	Sí
Puntuación de biodisponibilidad [?]	0,55

Química medicinal	
ESFUERZOS [?]	0 alerta
Brenk [?]	0 alerta
semejanza al plomo [?]	Sí
Accesibilidad sintética [?]	3.50

Propiedades físicoquímicas

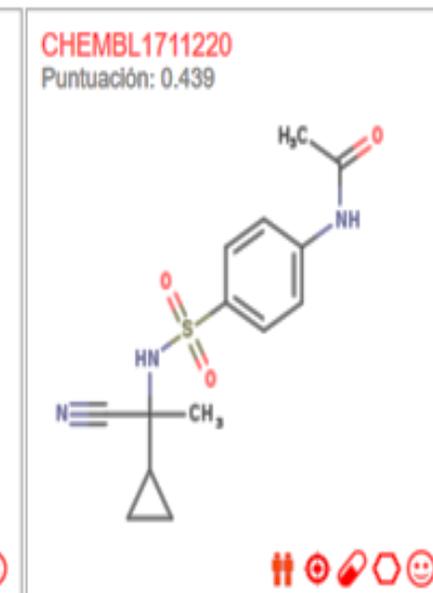
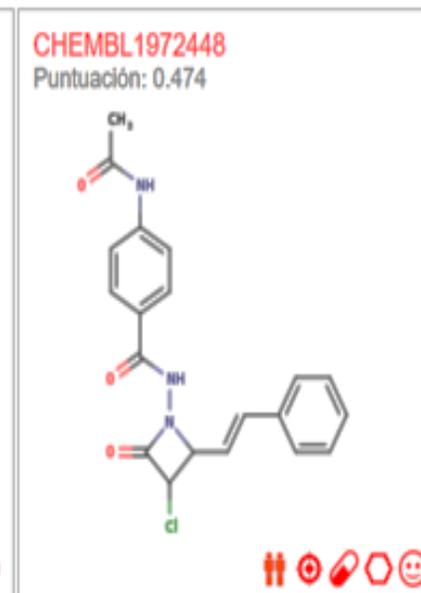
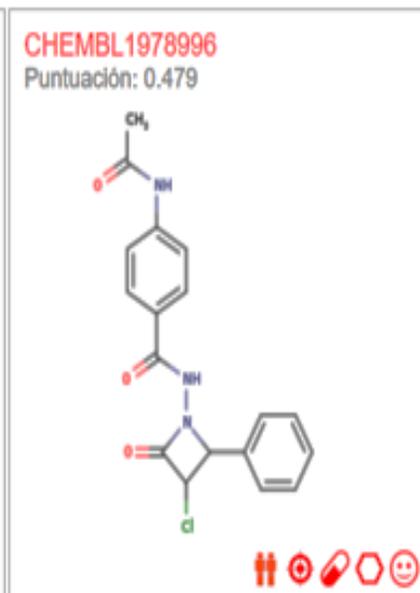
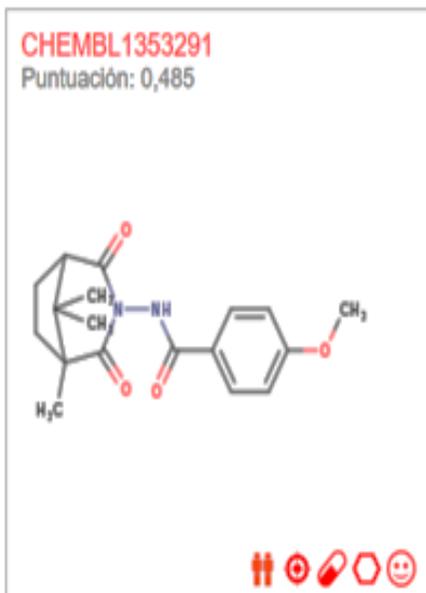
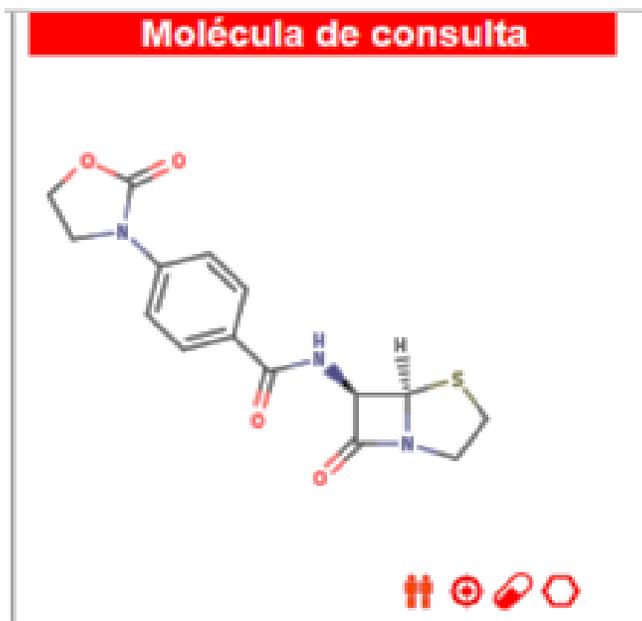
Fórmula	C15H15N3O4S
Peso molecular	333,36 g/mol
número átomos pesados	23
número aroma átomos pesados	6
Fracción Csp3	0.40
número enlaces giratorios	4
número Aceptores de enlaces H	4
número Donantes de bonos H	1
Refractividad molar	90.55
TPSA [?]	104,25Å ²

lipofiliidad

Log P _{o/w} (iLOGP) [?]	2.26
Log P _{o/w} (XLOGP3) [?]	0,66
Log P _{o/w} (WLOGP) [?]	-0.10
Log P _{o/w} (MLOGP) [?]	1.44
Log P _{o/w} (SILICOS-IT) [?]	0,45
Registro de consenso P _{o/w}	0,94

RESULTADOS

Mejor candidato (combinación 2B) –
Determinación de similitud con otras moléculas -SwissSimilarity

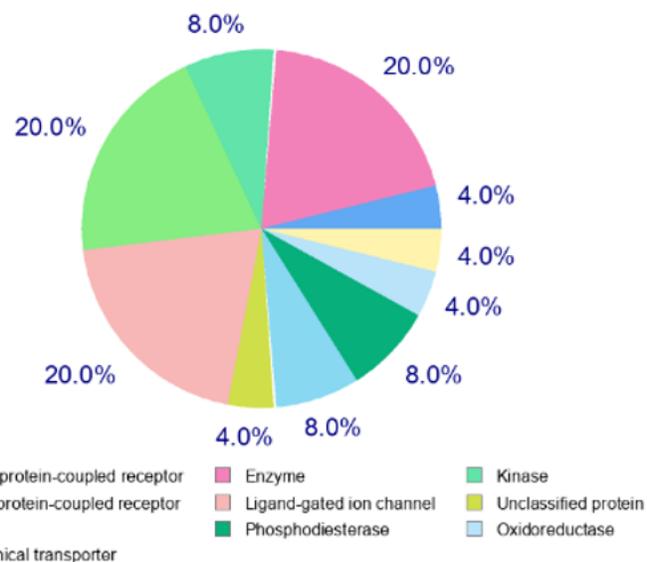


RESULTADOS

Mejor candidato (2B)

Determinación de posibles blancos farmacológicos

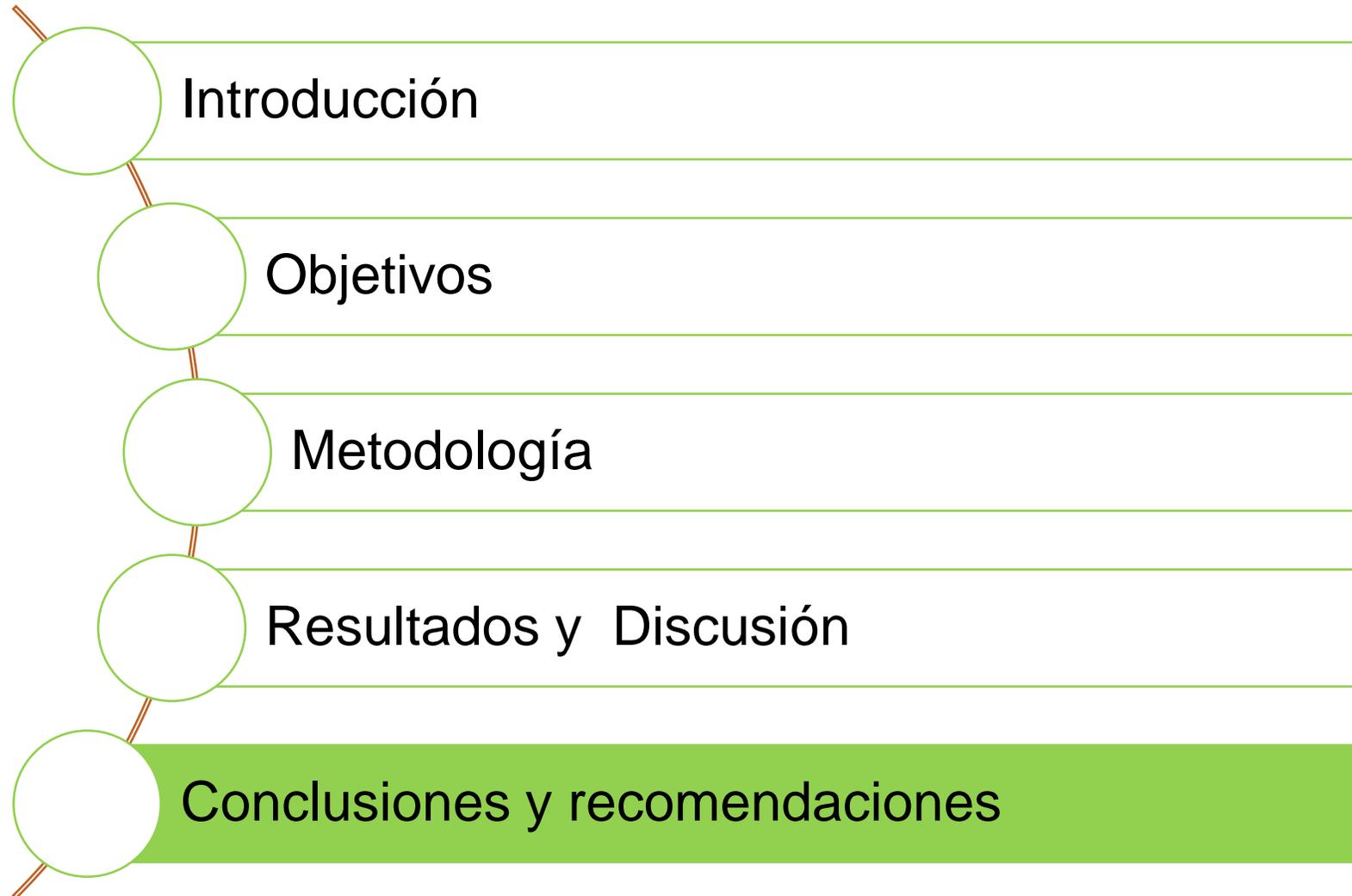
Clases objetivo



Objetivo	Nombre común	Identificación Uniprot	ID de ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D/2D)
Receptor metabotrópico de glutamato 1	GRM1	Q13255	QUÍMICO3772	Receptor acoplado a proteínas de la familia CG	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	135 / 0
Tankyrase-2	TNKS2	Q9H2K2	QUÍMICO6154	Enzima	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	57 / 0
Receptor de tirosina-proteína quinasa FLT3	FLT3	P36888	CHEMBL1974	Quinasa	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	219 / 0
Receptor adrenérgico alfa-1d	ADRA1D	P25100	CHEMBL223	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	65 / 0
Receptor adrenérgico alfa-1b	ADRA1B	P35368	CHEMBL232	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	65 / 0
Receptor de histamina H4	HRH4	Q9H3N8	QUÍMICO3759	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	80 / 0
Nicotinamida fosforribosiltransferasa	NOMBRE	P43490	QUÍMICO1744525	Enzima	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	159 / 0
receptor GABA-A; alfa-3/beta-3/gamma-2	GABRB3 GABRA3 GABRG2	P28472 P34903 P18507	QUÍMICO2094120	Canal iónico activado por ligando	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	177 / 0
receptor GABA-A; alfa-1/beta-3/gamma-2	GABRB3 GABRG2 GABRA1	P28472 P18507 P14867	QUÍMICO2094121	Canal iónico activado por ligando	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	136 / 0
receptor GABA-A; alfa-5/beta-3/gamma-2	GABRB3 GABRG2 GABRA5	P28472 P18507 P31644	QUÍMICO2094122	Canal iónico activado por ligando	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	150 / 0
receptor GABA-A; alfa-2/beta-3/gamma-2	GABRA2 GABRB3 GABRG2	P47869 P28472 P18507	QUÍMICO2094130	Canal iónico activado por ligando	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	175 / 0



CONTENIDO



CONCLUSIONES

- En el presente trabajo se utilizó el cribado virtual de moléculas, como técnica de variación molecular para estudiar los acoplamientos de fragmentos de moléculas que poseen un sitio activo con otras.
- Fármacos derivados de piperazine-2-ona (farmacóforo) como: Apixabán (1), Rivaroxabán (2) y Sildenafil (3), fueron acoplados a lactamas comerciales como: amoxicilina (A) y penicilina (B), para la construcción de las diferentes conformaciones estructurales que permite encontrar nuevos candidatos a blancos farmacológicos.
- La mejor propuesta encontrada es la combinación 2B que se construyó en base a los fragmentos del rivaroxabán y penicilina, porque cumple con los parámetros establecidos para que una sustancia sea considerada un fármaco, alcanzado un peso molecular de 333.36 g/mol; lipofilicidad (XLOGP3) de 0,66; polaridad (TPSA) 194 Å²; solubilidad (log S) de -2.25 y accesibilidad sintética de 3,5.
- Tras el análisis con el aplicativo Swiss Tarjet Prediction se infiere que el principal blanco farmacológico posible es como receptor acoplado a proteínas de la familia CG.
- En base a las funciones principales reportadas para el glutamato se concluye que la molécula encontrada podría ser usada en el desarrollo de fármacos para tratamientos terapéuticos contra la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión y el cáncer de mama

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios que contemplen el uso de un mayor número de moléculas precursoras
- Seleccionar diferentes fragmentos de las moléculas precursoras para la construcción de nuevas moléculas
- Si en primera instancia no se logra cumplir con los requerimientos del radar de biodisponibilidad, se debe realizar un acople diferente en la molécula teniendo en cuenta los demás fragmentos de las moléculas precursoras.
- Es recomendable realizar una investigación de los grupos funcionales bioactivos que pueden ser posibles candidatos para participar en el acoplamiento molecular (diferentes a lactamas), considerando que debe cumplir con los parámetros detallados en la plataforma SwissADME así como con el radar de biodisponibilidad del mismo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ballón , W., & Grados, R. (2019). *Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos*. Obtenido de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652019000200006&script=sci_arttext
- [2] Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos . Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>.

GRACIAS



ESPE
UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA