



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

Galiano Carrillo, Williams Alexis

Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica

Carrera de Petroquímica

Trabajo de Unidad de Integración Curricular, previo a la obtención del título de Petroquímico

Ing. Santana Romo, Fabián Mauricio PhD.

29 de Octubre del 2021

Latacunga



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA  
CARRERA DE PETROQUÍMICA

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación, “**Estudio computacional de derivados de piperazin-2-ona como *building blocks* en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a aminoácidos y con potenciales aplicaciones bioactivas**”, fue realizado por el señor **Galiano Carrillo, Williams Alexis**, el cual ha sido revisado y analizado en su totalidad por la herramienta de verificación de similitud de contenido; por lo tanto cumple con los requisitos legales, teóricos, científicos, técnicos y metodológicos establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, razón por la cual me permito acreditar y autorizar para que lo sustente públicamente.

Latacunga, octubre del 2021.



Firmado electrónicamente por:

FABIAN  
MAURICIO  
SANTANA ROMO

---

Ing. Santana Romo, Fabián Mauricio PhD.

C.C.: 180292513-9



**ESPE**  
UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS  
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA**  
**CARRERA DE PETROQUÍMICA**



**CERTIFICACIÓN URKUND**

**Document Information**

Analyzed document	Galiano Carrillo Williams Alexis.docx (D111385599)
Submitted	8/17/2021 2:38:00 PM
Submitted by	Fabián Santana
Submitter email	fmsantana@espe.edu.ec
Similarity	8%
Analysis address	fmsantana.espe@analysis.orkund.com



Firmado electrónicamente por:  
**FABIAN MAURICIO SANTANA ROMO**

**Sources included in the report**

<b>W</b>	URL: <a href="https://riull.ulb.es/xmlui/bitstream/handle/915/17524/Estrategias%20en%20el%20diseño%20de%20farmacos.pdf?sequence=1">https://riull.ulb.es/xmlui/bitstream/handle/915/17524/Estrategias%20en%20el%20diseño%20de%20farmacos.pdf?sequence=1</a> Fetched: 6/1/2021 9:48:56 AM		1
<b>SA</b>	<b>IntroGeneral .docx</b> Document IntroGeneral .docx (D76005859)		8
<b>SA</b>	<b>TFT_Danny_Patricio_Villamarín_Gaona.docx</b> Document TFT_Danny_Patricio_Villamarín_Gaona.docx (D110403569)		2
<b>SA</b>	<b>2020-05-23 Tesis Carlos completa.docx</b> Document 2020-05-23 Tesis Carlos completa.docx (D74486486)		3
<b>SA</b>	<b>Capítulo 4.docx</b> Document Capítulo 4.docx (D76005858)		3
<b>SA</b>	<b>Capitol 1.docx</b> Document Capitol 1.docx (D76007524)		2
<b>SA</b>	<b>capitol 2.docx</b> Document capitol 2.docx (D76005856)		2
<b>SA</b>	<b>Capitol 3.docx</b> Document Capitol 3.docx (D76005857)		1
<b>SA</b>	<b>casoEstudio (informeResultados).docx</b> Document casoEstudio (informeResultados).docx (D91583894)		1



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

RESPONSABILIDAD DE AUTORÍA

Yo, **Galiano Carrillo, Williams Alexis**, con cédula de ciudadanía n° 17183095-4, declaro que el contenido, ideas y criterios del trabajo de titulación: **“Estudio computacional de derivados de piperazin-2-ona como *building blocks* en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a aminoácidos y con potenciales aplicaciones bioactivas.”** es de mi autoría y responsabilidad, cumpliendo con los requisitos teóricos, científicos, técnicos, metodológicos y legales establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, respetando los derechos intelectuales de terceros y referenciando las citas bibliográficas.

Consecuentemente el contenido de la investigación mencionado es veraz.

Latacunga, octubre de 2021.

\_\_\_\_\_  
Galiano Carrillo, Williams Alexis

C. C.: 171831095-4



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA  
CARRERA DE PETROQUÍMICA

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Yo, **Galiano Carrillo, Williams Alexis**, con cédula de ciudadanía n° 171831095-4, autorizo a la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE publicar el trabajo de titulación: **“Estudio computacional de derivados de piperazin-2-ona como *building blocks* en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a aminoácidos y con potenciales aplicaciones bioactivas.”**; en el Repositorio Institucional, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi responsabilidad.

Latacunga, octubre del 2021.

Galiano Carrillo, Williams Alexis

C. C.: 171831095-4

## Dedicatoria

Este trabajo va dedicado con mucho amor a mi padre William Segundo Galiano Játiva que gracias a su apoyo incondicional y a sus ganas de quererme ver ser un profesional hizo lo que más estuvo a su alcance para poderme permitirme estudiar sin problemas y enseñarme con su gran testimonio que estando de la mano de Dios todo lo que nos pongamos en mente se logra gracias a su poder, a mis abuelitos, a mis hermanos, a mis tíos, a mis sobrinos, a mi madre por siempre entender y comprender mis ausencias y mi falta de tiempo debido a la dedicación que le di a mi hermosa carrera, a mis amigos y compañeros de universidad que siempre estuvieron cuando más los necesitaba, a todos gracias.

A mi evita, princesa mía, churoncita de mi vida que siempre me has acompañado en los estudios desde que naciste, este trabajo es el pequeño reflejo de todo el sacrificio que me propuse cuando orgullosamente fui nombrado como tu padre, te dedico por las incontables cosas que debimos que pasar juntos para poder alcanzar mi título como un profesional, gracias hija por el apoyo, te amo.

Y a ti señor Dios, te dedico cada uno de mis logros, éxitos y bendiciones, ya que solo soy un simple mortal más, al cual has elegido para continuar tu legado, doy un eterno agradecimiento por eso, gracias padre amado.

## Agradecimientos

Quiero en primer lugar agradecer con todo mi corazón a mi padre, señor y rey de todo en este mundo, Dios por permitirme culminar con éxitos y bendiciones mis estudios de pregrado en el área de petroquímica de él son todos sus logros, éxitos y bendiciones, quiero agradecer en especial a la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE extensión Latacunga, por permitirme graduarme como un Ingeniero de la República del Ecuador y confiar en mí para llevar tan grande responsabilidad, agradezco a mi padre señor todo poderoso por permitirme culminar mi carrera profesional, a mi papito William, a mi mamá Maryory, a mi hermana Andreita, a mi niño Toni que le amo con todo mi corazón, a mi bichito que estando lejos me enseñó cual importante es en mi vida, a mi Director de Carrera, profesor y amigo el Dr. Román Rodríguez Maecker que gracias a sus conocimientos, experiencias, consejos y más que nada a su fortaleza, ética y moral para llevar cualquier actividad con su ejemplo y motivarme a ser mejor que el cada día, gracias Dr.

Agradezco profundamente al Dr. Santana Romo Fabian, mi tutor por guiarme en la culminación de este trabajo de titulación, a sus consejos, paciencia y más que nada el tiempo al cual le ha invertido en la guía de este trabajo, gracias Dr, espero en un futuro si se da la oportunidad de realizar trabajos de investigación a su cargo.

Finalmente agradezco a la vida, al momento que tengo en agradecer a cada una de las personas que hicieron posible que hoy me encuentre en esta etapa de mi vida, a cada uno o una que se sienta participe de mi éxito gracias, por siempre confiar en mí.

**Tabla de Contenidos**

<b>Carátula.....</b>	<b>1</b>
<b>Certificación.....</b>	<b>2</b>
<b>Certificación Urkund.....</b>	<b>3</b>
<b>Responsabilidad de Autoría .....</b>	<b>4</b>
<b>Autorización de Publicación.....</b>	<b>5</b>
<b>Dedicatoria.....</b>	<b>6</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>7</b>
<b>Tabla de Contenidos.....</b>	<b>8</b>
<b>Índice de Tablas.....</b>	<b>15</b>
<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>18</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>22</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>23</b>
<b>Generalidades.....</b>	<b>24</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>24</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>26</b>
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>27</b>
<b>Justificación e Importancia.....</b>	<b>28</b>



<b>Objetivos.....</b>	<b>31</b>
<i>Objetivo General.....</i>	<i>31</i>
<i>Objetivos Específicos.....</i>	<i>31</i>
<b>Variables de Investigación .....</b>	<b>32</b>
<i>Variables independientes. ....</i>	<i>32</i>
<i>Variables dependientes.....</i>	<i>32</i>
<b>Fundamentación Teórica .....</b>	<b>33</b>
<b>Aplicaciones Bioactivas .....</b>	<b>33</b>
<i>Tipos de Compuestos Bioactivos .....</i>	<i>33</i>
<i>Usos más representativos.....</i>	<i>35</i>
<b>Compuestos Bioquímicos.....</b>	<b>36</b>
<i>¿Qué es un Compuesto bioquímico?.....</i>	<i>36</i>
<i>Tipos de Compuestos bioquímicos .....</i>	<i>37</i>
Compuestos bioquímicos Orgánicos.....	37
Compuestos bioquímicos Inorgánicos .....	37
<b>Síntesis Química .....</b>	<b>388</b>
<i>¿Qué es la síntesis química? .....</i>	<i>38</i>
<i>Tipos de Reacciones químicas .....</i>	<i>40</i>
<i>Reacciones de Acoplamiento.....</i>	<i>40</i>
<i>Reactivos y catalizadores utilizados.....</i>	<i>41</i>

<b>Building Blocks .....</b>	<b>42</b>
<i>¿Qué son los Building Blocks?.....</i>	<i>42</i>
<i>Aplicaciones biotecnológicas y Usos de los Building Blocks.....</i>	<i>43</i>
<i>Ejemplos de Building Blocks .....</i>	<i>45</i>
<b>Piperazin-2-ona.....</b>	<b>46</b>
<i>Importancia Química .....</i>	<i>46</i>
<i>Estructura Química .....</i>	<i>47</i>
<i>Propiedades Físicas.....</i>	<i>47</i>
<i>Propiedades Químicas.....</i>	<i>49</i>
<b>Derivados Comerciales de Piperazin-2-ona .....</b>	<b>51</b>
<i>Estructura Química. ....</i>	<i>52</i>
<i>Propiedades Químicas de cada fármaco comercial.....</i>	<i>54</i>
<b>Química Computacional.....</b>	<b>56</b>
<i>Cálculo Computacional .....</i>	<i>57</i>
<i>Plataformas Bioinformáticas.....</i>	<i>57</i>
<i>Librerías Químicas .....</i>	<i>58</i>
<i>Variación Molecular.....</i>	<i>59</i>
<i>Optimización de moléculas o estructuras.....</i>	<i>59</i>
Optimización de la geometría molecular .....	59
<i>Ventajas y desventajas de las simulaciones computacionales.....</i>	<i>61</i>
<i>Predicción de la bioactividad basada en blancos moleculares.....</i>	<i>62</i>

Aminoácidos .....	63
<i>Definición</i> .....	63
<i>Clasificación</i> .....	63
<i>Propiedades</i> .....	66
<i>Usos</i> .....	67
Farmacóforo .....	69
<i>¿Qué es un farmacóforo?</i> .....	69
<i>Historia de los farmacoforos</i> .....	70
<i>Uso de los farmacóforos</i> .....	70
Blancos Farmacológicos .....	71
<i>Identificación de Blancos Farmacológicos</i> .....	72
<i>Ejemplos de Blancos Farmacológicos</i> .....	72
Hipótesis .....	74
Metodología de Desarrollo del Proyecto .....	75
Generación de potencial lista de sustancias químicas bioactivas de origen orgánico y sintético que contengan el farmacóforo en estudio ..	75
<i>Búsqueda bibliográfica de los farmacóforos más referenciados</i> .....	75
<i>Búsqueda en plataformas bioinformáticas</i> .....	76
<i>Elaboración de una lista de todos los compuestos bioactivos         posibles de estudio</i> .....	76

Procesamiento de cada una de las moléculas bioactivas, obtención de nomenclatura IUPAC, estructura química 2D, generación de código SMILES, reporte de propiedades químicas de la sustancia bioactiva como fórmula, peso molecular y composición elemental.....	77
<i>Generación de las estructuras químicas bioactivas en 2D.....</i>	<i>77</i>
<i>Procedimiento para obtención de las propiedades básicas de la estructura.....</i>	<i>85</i>
<i>Generación automática de la Nomenclatura IUPAC.....</i>	<i>88</i>
<i>Generación automática del código SMILES.....</i>	<i>89</i>
Familiarización con la interfaz de la plataforma SwissSimilarity.....	92
<i>Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissSimilarity.....</i>	<i>94</i>
Cálculo de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME.....	100
<i>Familiarización con la interfaz de la plataforma SwissADME.....</i>	<i>100</i>
<i>Síntesis de la molécula orgánica a través de su código SMILES ....</i>	<i>102</i>
<i>Obtención, organización de los resultados del procesamiento de cada molécula.....</i>	<i>103</i>
Obtención de las estructuras 3D, configuraciones y conformaciones finales de cada una de las moléculas de estudio mediante el software Avogadro .....	104

<i>Almacenamiento de las estructuras químicas graficadas en pasos anteriores en formato de coordenadas extensión (*.mol).....</i>	104
<i>Procesamiento de cada estructura química para obtener una estructura tridimensional inicial, sin optimizar su estructura, mediante el uso del software Avogadro .....</i>	105
<i>Procesamiento de cada estructura química tridimensional inicial, obteniendo una estructura final optimizada mediante el programa Avogadro 1.2.0.....</i>	110
<i>Reporte de las energías de optimización de cada una de las moléculas orgánicas bioactivas en kJ/mol (<math>\delta E</math>).....</i>	116
<b>Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos de las moléculas bioactivas modificadas por química combinatoria.....</b>	119
<i>Obtención de representaciones estructurales de las nuevas moléculas bioactivas propuestas acompañadas de su respectivo blanco farmacológico .....</i>	121
<b>Análisis y Discusión de Resultados .....</b>	129
<b>Generación de potencial lista de sustancias químicas bioactivas de origen orgánico y sintético que contengan el farmacóforo en estudio ..</b>	129
<b>Procesamiento de cada una de las moléculas químicas, obtención de nomenclatura IUPAC, estructura química 2D, generación de código SMILES, reporte de propiedades químicas de la sustancia bioactiva como fórmula, peso molecular y composición elemental.....</b>	131

<i>Generación de las estructuras químicas bioactivas en 2D</i> .....	131
<i>Obtención, organización y reporte de resultados Nomenclatura IUPAC</i> .....	133
<i>Obtención, organización y reporte de código SMILES</i> .....	134
Obtención, organización y reporte de propiedades químicas de la sustancia bioactiva como fórmula química, peso molecular y composición elemental .....	135
Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissSimilarity .....	138
Cálculo de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME .....	148
Obtención de las estructuras 3D, configuraciones y conformaciones finales de cada una de las moléculas de estudio mediante el software Avogadro .....	165
Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos de las moléculas bioactivas modificadas por química combinatoria .....	172
Conclusiones y Recomendaciones .....	194
Conclusiones .....	197
Recomendaciones .....	197
Bibliografía.....	199

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1</b>	<i>Clasificación de compuestos bioactivos en el reino vegetal.....</i>	25
<b>Tabla 2</b>	<i>Algunas de las sustancias terpénicas encontradas naturalmente .....</i>	34
<b>Tabla 3</b>	<i>Propiedades Físicas computadas de la molécula de piperazin-2-ona .....</i>	48
<b>Tabla 4</b>	<i>Propiedades químicas computadas de molécula de piperazin-2-ona .....</i>	50
<b>Tabla 5</b>	<i>Nombre IUPAC para cada fragmento comercial derivado de piperazin-2-ona .</i>	54
<b>Tabla 6</b>	<i>Formula Química para cada fragmento comercial derivado de piperazin-2-ona.....</i>	55
<b>Tabla 7</b>	<i>Análisis Químico Elemental para cada fragmento comercial derivado de piperazin-2-ona.....</i>	56
<b>Tabla 8</b>	<i>Campos de Fuerza utilizados en la optimización de la geometría molecular ...</i>	60
<b>Tabla 9</b>	<i>Ilustración de los 20 aminoácidos más representativos del cuerpo humano ....</i>	64
<b>Tabla 10</b>	<i>Resumen de las principales aplicaciones de los Aminoácidos .....</i>	68
<b>Tabla 11</b>	<i>Ejemplos de algunos blancos farmacológicos inhibidos por fármacos comerciales .....</i>	73
<b>Tabla 12</b>	<i>Lista de potenciales moléculas químicas comerciales que contienen el farmacóforo en estudio.....</i>	130
<b>Tabla 13</b>	<i>Representación de las estructuras químicas bioactivas en 2D.....</i>	131
<b>Tabla 14</b>	<i>Reporte de nombres IUPAC para cada molécula bioactiva comercial .....</i>	133
<b>Tabla 15</b>	<i>Reporte de los códigos SMILES de cada molécula comercial.....</i>	134
<b>Tabla 16</b>	<i>Reporte de la formula química de las sustancias bioactivas .....</i>	136

<b>Tabla 17</b> <i>Reporte del peso molecular de las sustancias bioactivas</i> .....	137
<b>Tabla 18</b> <i>Reporte del análisis elemental de las sustancias bioactivas comerciales</i> ....	138
<b>Tabla 19</b> <i>Modificación de la estructura base por química combinatoria</i> .....	140
<b>Tabla 20</b> <i>Ventana de resultados para la primera molécula química modificada</i> .....	142
<b>Tabla 21</b> <i>Ventana de resultados para la segunda molécula química modificada</i> .....	143
<b>Tabla 22</b> <i>Ventana de resultados para la tercera molécula química modificada</i> .....	144
<b>Tabla 23</b> <i>Ventana de resultados para la cuarta molécula química modificada</i> .....	145
<b>Tabla 24</b> <i>Ventana de resultados para la quinta molécula química modificada</i> .....	146
<b>Tabla 25</b> <i>Ventana de resultados para la sexta molécula modificada</i> .....	147
<b>Tabla 26</b> <i>Reporte del radar de biodisponibilidad para las moléculas modificadas</i> .....	149
<b>Tabla 27</b> <i>Reporte de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas propuestas</i> ....	151
<b>Tabla 28</b> <i>Reporte de la lipofilia de las moléculas propuestas</i> .....	153
<b>Tabla 29</b> <i>Reporte de la solubilidad en agua de las moléculas propuestas</i> .....	154
<b>Tabla 30</b> <i>Reporte de la solubilidad en agua de las moléculas propuestas</i> .....	157
<b>Tabla 31</b> <i>Reporte de la solubilidad en agua de las moléculas propuestas</i> .....	159
<b>Tabla 32</b> <i>Reporte de la solubilidad en agua de las moléculas propuestas</i> .....	160
<b>Tabla 33</b> <i>Reporte de la solubilidad en agua de las moléculas propuestas</i> .....	161
<b>Tabla 34</b> <i>Reporte de la solubilidad en agua de las moléculas propuestas</i> .....	163
<b>Tabla 35</b> <i>Representación de las estructuras químicas en 3D sin optimizar</i> .....	166
<b>Tabla 36</b> <i>Reporte de las estructuras químicas en 3D optimizadas</i> .....	168
<b>Tabla 37</b> <i>Reporte de los códigos SMILES de la primera molécula bioactiva</i> .....	173



<b>Tabla 38</b> <i>Reporte de los códigos SMILES de la segunda molécula bioactiva.....</i>	176
<b>Tabla 39</b> <i>Reporte de los códigos SMILES de la tercera molécula bioactiva .....</i>	177
<b>Tabla 40</b> <i>Reporte de los códigos SMILES de la cuarta molécula bioactiva .....</i>	180
<b>Tabla 41</b> <i>Proteínas blanco para la quinta molécula bioactiva .....</i>	182
<b>Tabla 42</b> <i>Proteínas blanco para la sexta molécula bioactiva propuesta .....</i>	186
<b>Tabla 43</b> <i>Propiedades básicas de la quinta molécula propuesta .....</i>	190
<b>Tabla 44</b> <i>Propiedades básicas de la sexta molécula propuesta .....</i>	192

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> <i>Beneficios de los Compuestos Bioactivos obtenidos naturalmente</i> .....	35
<b>Figura 2</b> <i>Síntesis Química de Compuestos Bioactivos</i> .....	39
<b>Figura 3</b> <i>Síntesis de la molécula de piperazina</i> .....	42
<b>Figura 4</b> <i>Building Blocks naturales y sintéticos</i> .....	43
<b>Figura 5</b> <i>Compuestos Químicos utilizados como building blocks y sus aplicaciones</i> ....	44
<b>Figura 6</b> <i>Ejemplos Compuestos Químicos utilizados como building blocks</i> .....	45
<b>Figura 7</b> <i>Representación estructural de la molécula de piperazin-2-ona</i> .....	47
<b>Figura 8</b> <i>Representación Estructural de la molécula de Rivaroxabán</i> .....	52
<b>Figura 9</b> <i>Representación Estructural de la molécula de Apixabán</i> .....	53
<b>Figura 10</b> <i>Representación Estructural de la molécula de Sildenafil</i> .....	53
<b>Figura 11</b> <i>Representación Estructural de la molécula de Ciprofloxacina</i> .....	54
<b>Figura 12</b> <i>Representación del Icono en el escritorio del software ChemDraw 20.0</i> .....	78
<b>Figura 13</b> <i>Entorno de Trabajo del Programa ChemDraw 20.0</i> .....	79
<b>Figura 14</b> <i>Ventana para el ingreso del nombre del compuesto</i> .....	80
<b>Figura 15</b> <i>Representación 2D de la molécula ingresada en el programa</i> .....	81
<b>Figura 16</b> <i>Ventana “aplicar los ajustes del documento desde”</i> .....	82
<b>Figura 17</b> <i>Ventana “ajustes del documento”</i> .....	82
<b>Figura 18</b> <i>Ventana “Ejes de los átomos”</i> .....	83
<b>Figura 19</b> <i>Ventana “Dibujo”</i> .....	84

<b>Figura 20</b> <i>Ilustración de la molécula química 2D en formato ACS 1996</i> .....	85
<b>Figura 21</b> <i>Ventana para generar el análisis elemental de la molécula</i> .....	86
<b>Figura 22</b> <i>Ventana “Análisis”</i> .....	87
<b>Figura 23</b> <i>Presentación del análisis químico de la molécula</i> .....	87
<b>Figura 24</b> <i>Ventana “nombre” para generar el nombre IUPAC de la molécula</i> .....	89
<b>Figura 25</b> <i>Ventana “editar” para generar el código SMILES de la molécula</i> .....	90
<b>Figura 26</b> <i>Editor de texto que contiene el código SMILES de la molécula generada</i> ....	91
<b>Figura 27</b> <i>Interfaz de trabajo plataforma bioinformática SwissSimilarity</i> .....	93
<b>Figura 28</b> <i>Selección de librerías plataforma bioinformática SwissSimilarity</i> .....	93
<b>Figura 29</b> <i>Ingreso código SMILES plataforma bioinformática SwissSimilarity</i> .....	95
<b>Figura 30</b> <i>Sketch de dibujo plataforma bioinformática SwissSimilarity</i> .....	96
<b>Figura 31</b> <i>Selección de librería química y método de cribado virtual</i> .....	97
<b>Figura 32</b> <i>Ejemplo generación de resultados del cribado virtual</i> .....	98
<b>Figura 33</b> <i>Herramientas bioinformáticas disponibles para el diseño de fármacos</i> .....	99
<b>Figura 34</b> <i>Logotipo Plataforma Bioinformática Suizo</i> .....	100
<b>Figura 35</b> <i>Interfaz de Inicio Plataforma Bioinformática SwissADME</i> .....	101
<b>Figura 36</b> <i>Versión del programa Avogadro</i> .....	105
<b>Figura 37</b> <i>Selección del tipo de extensión del archivo ChemDraw</i> .....	106
<b>Figura 38</b> <i>Icono programa Avogadro</i> .....	106
<b>Figura 39</b> <i>Interfaz de trabajo programa Avogadro</i> .....	107

<b>Figura 40</b> <i>Abrir nuevo archivo programa Avogadro 1.2.0</i> .....	108
<b>Figura 41</b> <i>Creación de coordenadas 3D sin optimizar programa Avogadro 1.2.0</i> .....	109
<b>Figura 42</b> <i>Representación de la molécula en coordenadas 3D sin optimizar</i> .....	109
<b>Figura 43</b> <i>Ventana de trabajo programa Avogadro 1.2.0</i> .....	110
<b>Figura 44</b> <i>Ventana “abrir archivo” programa Avogadro 1.2.0</i> .....	111
<b>Figura 45</b> <i>Generación de la molécula bioactiva en 3D sin optimizar</i> .....	112
<b>Figura 46</b> <i>Pestaña “herramientas de auto optimización”</i> .....	113
<b>Figura 47</b> <i>Selección del campo de fuerza para la optimización de la molécula en 3D</i>	114
<b>Figura 48</b> <i>Finalización de los cálculos de optimización de la molécula bioactiva</i> .....	114
<b>Figura 49</b> <i>Representación optimizada de la molécula bioactiva en 3D</i> .....	115
<b>Figura 50</b> <i>Pestaña “extensiones” para obtener la energía de optimización</i> .....	116
<b>Figura 51</b> <i>Verificación del fin de los cálculos de optimización</i> .....	117
<b>Figura 52</b> <i>Opción “mecánica molecular” para obtener la energía de optimización</i> .....	118
<b>Figura 53</b> <i>Presentación del valor de energía de optimización teórica calculada</i> .....	118
<b>Figura 54</b> <i>Interfaz de inicio plataforma bioinformática SwissTargetPrediction</i> .....	120
<b>Figura 55</b> <i>Ingreso código SMILES plataforma bioinformática SwissTargetPrediction</i> ..	121
<b>Figura 56</b> <i>Sketch de dibujo plataforma bioinformática SwissTargetPrediction</i> .....	122
<b>Figura 57</b> <i>Selección de la especie de origen del blanco biológico</i> .....	123
<b>Figura 58</b> <i>Activación del botón “Iniciar predicción”</i> .....	123
<b>Figura 59</b> <i>Ventana de resultados plataforma bioinformática SwissTargetPrediction</i> ..	124

<b>Figura 60</b> <i>Presentación del top 15 de proteínas blanco para la molécula bioactiva....</i>	125
<b>Figura 61</b> <i>Presentación del top 25 de proteínas blanco para la molécula bioactiva....</i>	125
<b>Figura 62</b> <i>Presentación del top 50 de proteínas blanco para la molécula bioactiva....</i>	126
<b>Figura 63</b> <i>Botones de trabajo para las distintas plataformas bioinformáticas.....</i>	127
<b>Figura 64</b> <i>Ventana de resultados plataforma bioinformática SwissTargetPrediction ..</i>	128
<b>Figura 65</b> <i>Top 15 de proteínas blanco para la primera molécula bioactiva .....</i>	174
<b>Figura 66</b> <i>Top 25 de proteínas blanco para la primera molécula bioactiva .....</i>	175
<b>Figura 67</b> <i>Top 50 de proteínas blanco para la primera molécula bioactiva .....</i>	175
<b>Figura 68</b> <i>Top 15 de proteínas blanco para la tercera molécula bioactiva .....</i>	178
<b>Figura 69</b> <i>Top 25 de proteínas blanco para la tercera molécula bioactiva .....</i>	178
<b>Figura 70</b> <i>Top 50 de proteínas blanco para la tercera molécula bioactiva .....</i>	179
<b>Figura 71</b> <i>Top 15 de proteínas blanco para la cuarta molécula bioactiva .....</i>	180
<b>Figura 72</b> <i>Top 25 de proteínas blanco para la cuarta molécula bioactiva .....</i>	181
<b>Figura 73</b> <i>Top 50 de proteínas blanco para la cuarta molécula bioactiva .....</i>	181
<b>Figura 74</b> <i>Top 15 para la quinta molécula bioactiva propuesta .....</i>	183
<b>Figura 75</b> <i>Top 25 para la quinta molécula bioactiva propuesta .....</i>	184
<b>Figura 76</b> <i>Top 50 para la quinta molécula bioactiva propuesta .....</i>	185
<b>Figura 77</b> <i>Top 15 para la sexta molécula bioactiva propuesta .....</i>	187
<b>Figura 78</b> <i>Top 25 para la sexta molécula bioactiva propuesta .....</i>	188
<b>Figura 79</b> <i>Presentación top 50 para la sexta molécula propuesta .....</i>	189

## Resumen

La presente investigación tiene como objetivo, la revisión exhaustiva de los derivados comerciales que contengan, el fragmento de la molécula de piperazin-2-ona investigada en anteriores investigaciones interdisciplinarias, asociadas con los aminoácidos, con el fin de minimizar los tiempos y recursos al encontrar 4 diferentes moléculas comerciales que mantienen blancos farmacológicos actuales, de igual manera, el presente estudio pretende dar énfasis, en su uso como *building blocks* en reacciones de acoplamiento mediante un cribado virtual de sus propiedades físico-químicas, farmacocinéticas mediante el uso de las plataformas bioinformáticas Suizas: *SwissADME*, *SwissSimilarity*, *SwissTargetPrediction*. Para el desarrollo del estudio químico computacional de: su estructura base, posibles acoplamientos vía síntesis química, generación de las estructura químicas en 2D y 3D de cada una de las moléculas químicas, obtención de código SMILES, reporte de las propiedades químicas básicas como fórmula química, peso molecular, composición elemental, energía de optimización, propiedades que son generadas por medio de cálculos *in silico*, acompañadas de su *target* farmacológico, por lo que se ha generado una lista de 6 compuestos bioactivos de pequeñas moléculas químicas asociadas con los aminoácidos como la serina, teonina, triptófano, lisina, histidina, entre otras y 2 moléculas químicas propuestas que alcanzan un potencial blanco farmacológico bioactivo prediciendo su síntesis química mediante herramientas computacionales.

Palabras Clave:

- **BIOQUÍMICA**
- **AMINOÁCIDOS**
- **FÁRMACOS**
- **PIPERAZIN-2-ONA**

## Abstract

The objective of this research is the exhaustive review of the commercial derivatives that contain, the fragment of the piperazin-2-one molecule investigated in previous interdisciplinary research, associated with amino acids, to minimize time and resources when finding 4 different commercial molecules that maintain current pharmacological targets, in the same way, the present study aims to emphasize their use as building blocks in coupling reactions through virtual screening of their physicochemical and pharmacokinetic properties through the use of bioinformatics platforms. Swiss: SwissADME, SwissSimilarity, SwissTargetPrediction. For the development of the computational chemical study of its base structure, possible couplings via chemical synthesis, generation of the chemical structures in 2D and 3D of each of the chemical molecules, obtaining the SMILES code, reporting the basic chemical properties as a chemical formula, molecular weight, elemental composition, optimization energy, properties that are generated through in silico calculations, accompanied by their pharmacological target, for which a list of 6 bioactive compounds of small chemical molecules associated with amino acids such as serine, threonine, tryptophan, lysine, histidine, among others, and 2 proposed chemical molecules that reach a potential bioactive drug target by predicting their chemical synthesis using computational tools.

Keywords:

- **BIOCHEMISTRY**
- **AMINOACIDS**
- **DRUGS**
- **PIPERAZIN-2-ONE**

## Capítulo 1

### 1. Generalidades

#### 1.1. Introducción

La industria farmacéutica a través de los años ha tomado en cuenta qué, el modelado *in silico* es una herramienta muy valiosa y poderosa, las computadoras han revolucionado la manera en que los ingenieros químicos y de procesos que, realizando la variación de las estructuras moleculares de los compuestos químicos, han conseguido modificar la geometría del compuesto y de esta manera optimizarla para el posterior desarrollo de nuevos fármacos en aplicaciones bioactivas (Finlayson, 2006).

Desarrollos avanzados en las técnicas de química analítica tales como: rayos X, cristalografía, Resonancia Magnética Nuclear (RMN), entre otros. Y a los recientes estudios en el campo de la biología molecular, se ha incrementado de manera repentina la disponibilidad de estructuras 2D y 3D, de las moléculas biológicas más importantes que tienen preferencia para su uso como blanco biológico y realizar los estudios necesarios para su biodisponibilidad (Sahin & Durdagi, 2021).

La selección de moléculas que contengan principios bioactivos, en su mayoría son asociadas con distintas actividades biológicas, tales como: antimicrobianos, antiinflamatorios, antidiabéticos y hasta como anticancerígenos (Silveira, 2015), se lo procesa mediante la: identificación, comparación, similitud y cribado de los farmacóforos disponibles en plataformas bioinformáticas entre los aproximadamente 25.000 compuestos almacenados en las librerías químicas (Liu et al., 2019).

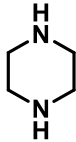
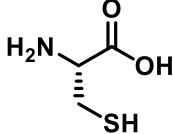
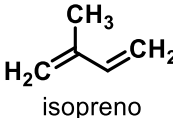
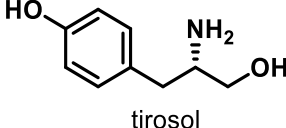


La síntesis de aminoácidos a partir del uso de nuevos reactivos, que se encuentran conformadas por estructuras derivadas de la piperazin-2-ona, demuestran una actividad antiviral sustancial con baja o nula citotoxicidad. En los últimos años se ha incrementado su uso como molécula bioactiva (Silveira, 2015).

A continuación se presenta la siguiente tabla 1, donde se puede observar la clasificación de los compuestos bioactivos, que han sido ampliamente estudiados y que se encuentran dentro del reino vegetal, como además su posible uso con mayor frecuencia en la síntesis química de nuevas moléculas bioactivas para el tratamiento potencial de enfermedades biológicas (Martínez-Navarrete et al., 2008).

**Tabla 1**

*Clasificación de compuestos bioactivos en el reino vegetal*

Tipo de Compuestos Bioactivo	Estructura Química
Compuestos Nitrogenados	 <p data-bbox="1078 1178 1198 1205">piperazina</p>
Compuestos Azufrados	 <p data-bbox="1105 1377 1219 1404">L-cisteina</p>
Compuestos Terpénicos	 <p data-bbox="1089 1514 1187 1541">isopreno</p>
Compuestos Fenólicos	 <p data-bbox="1122 1661 1195 1688">tirosol</p>

*Nota.* En la siguiente tabla 1 se observa, las estructuras químicas de los compuestos bioactivos encontrados en gran variedad en fuentes de alimentos naturales.

La molécula química en estudio, contiene el anillo de piperazina (compuesta por un anillo de 4 carbonos, 2 heteroátomos de nitrógeno y un grupo funcional carbonilo), que ha sido catalogada en los últimos tiempos, como valiosa y privilegiada (Magriotis, 2020).

## **1.2. Antecedentes**

Una rama del estudio de la química, es la química computacional (Finlayson, 2006), la cual se encarga de dar soporte en la resolución de distintos problemas y escenarios que se presentan al momento de predecir o modelar las interacciones tanto físicas y químicas, que presenten las moléculas químicas que se encuentran siendo utilizadas, lo que implica el uso de modelos matemáticos complejos para la estimación de las propiedades requeridas (Kontogeorgis & Gani, 2004).

En las últimas décadas se han realizado distintos esfuerzos en la comprensión y estudio de las diferentes actividades benéficas que los aminoácidos pueden ejercer sobre el organismo, estos incluyen mejoras en la actividad antihipertensiva, hipocolesterolemia, antioxidante, antimicrobiana e inmunomoduladora, así como su efecto opiáceo, coadyuvando en el diseño de potenciales medicamentos con aplicaciones bioactivas, y en el desarrollo de nuevos blancos farmacológicos (Mulero Cánovas et al., 2011).

Su amplia y ventajosa ampliación se debe a que los aminoácidos son building blocks que mejoran la admisibilidad del cuerpo y de las membranas al ser catalogados como monómeros naturales. Los aminoácidos son péptidos bioactivos con un alto valor nutricional, mejoran las funciones del organismo y reducen al mínimo el riesgo de enfermedad, incluyendo la prevención y el tratamiento a largo plazo (Martínez, 2006).

Los importantes descubrimientos realizados respecto a las funciones biológicas que, los aminoácidos y sus metabolitos (el óxido nítrico, las poliamidas, el glutatión formado por glicina, cisteína, glutamato, la taurina, hormonas de la tiroides y la serotonina), desempeñan en el metabolismo humano como precursores en la síntesis de hormonas y sustancias nitrogenadas de bajo peso molecular, lo hacen un elemento versátil como *building block* en la síntesis de proteínas y polipéptidos (Wu, 2009).

### 1.3. Planteamiento del problema

El desarrollo de nuevos fármacos en la actualidad es un gran desafío para la industria farmacéutica, debido en gran medida, a la constante búsqueda de propiedades y actividades en los compuestos químicos que satisfagan las propiedades farmacocinéticas requeridas, tales como: una muy baja o nula toxicidad, que mantengan una buena solubilidad acuosa para administración oral, o que presenten un buen principio activo, entre otras propiedades (Saldívar-González et al., 2017).

Los altos costos en la adquisición de los reactivos, baja disponibilidad de químicos, el inadecuado manejo de los desechos tóxicos producidos, generan daños a largo plazo en el medio ambiente, por lo que los modelos experimentales *in vitro*, utilizados en el diseño de nuevos fármacos han disminuido su popularidad frente a la aplicación de los modelos o cálculos realizados *in silico*.

Las simulaciones o predicciones, se realizan a través de modelos matemáticos complejos y mediante la comparación de las moléculas disponibles en la base de datos, esto permite realizar una búsqueda más efectiva sobre las moléculas químicas con posibles aplicaciones en el desarrollo de un fármaco (Katsila et al., 2016).

Se ha reportado en estudios anteriores, que niveles elevados de aminoácidos o la carencia de ellos, generan desarrollo de factores patógenos como: trastornos neurológicos, estrés oxidativo, enfermedades cardiovasculares, por lo que es necesario un óptimo equilibrio en la ingesta diaria de aminoácidos, es crucial para la correcta homeostasis del cuerpo humano (Wu, 2009).

Mediante el presente trabajo, se pretende aportar con una lista de los fragmentos de las estructuras químicas derivadas de la piperazin-2-ona, que través del uso de métodos computacionales utilizados en la química general, permiten realizar un cribado virtual de las estructuras químicas catalogadas como bioactivas, alojadas en una base de datos de una colección de aproximadamente 376.342 compuestos químicos, todo esto con el objetivo de predecir *targets* potencialmente bioactivos asociados con los aminoácidos (Daina et al., 2019).

#### **1.4. Justificación e Importancia**

Debido a los altos costos que se manejan en los modelos in vitro y que el desarrollo e innovación de nuevos productos elaborados por las farmacéuticas, deben atender diversas patologías presentes en los mecanismos biológicos es cada día más exigente con requerimientos y materiales que se utiliza.

La importancia de este estudio en la actualidad se fundamenta, en la motivación de los investigadores, a mejorar las propiedades y características químicas de los farmacoforos ya propuestos en el mercado a partir del estudio teórico computacional (Santana-Romo, 2020).

Además, que debido a la pandemia global originada por virus del COVID-19, se han implementado distintas alternativas para el uso de métodos o procedimientos que

estén apoyadas bajo recursos tecnológicos: uso de *software* vía computacional, librerías virtuales, base de datos bioactivos, laboratorios virtuales, esto con la finalidad de poner a prueba las habilidades de la ciencia moderna de la química computacional en la predicción de nuevos blancos farmacológicos en el tratamiento de la pandemia global (Altay et al., 2020).

La principal ventaja del uso de la química computacional para la predicción de nuevos objetivos farmacológicos, es que no se requieren de recursos económicos elevados, tampoco se requiere de ordenadores sofisticados que trabajen con los simuladores bioinformáticos, por lo que su aprovechamiento como un método relativamente económico, mejoramiento en el estudio de la química y de acceso libre para el público general, ha motivado en gran manera al incremento intempestivo del manejo de los modelos y cálculos *in silico*, para la estimación de la afinidad de los compuestos químicos, presentan para específicos *targets* moleculares .

Con el presente trabajo de estudio, se pretende solucionar de alguna manera los problemas generados, a partir de las medidas impuestas por la Organización Mundial de la Salud sobre el confinamiento social, para evitar la propagación de nuevas cepas del virus Covid-19, la información que se genere a partir de esta investigación podrá utilizarse para predecir nuevas aplicaciones bioactivas en objetivos moleculares asociados con los aminoácidos.

Los trabajos de experimentación que se desarrollan a través de los métodos computacionales, permiten grandes avances en distintos campos de la química pura, la incorporación de cálculos *in silico* (Guajardo, 2016), en el área de la química médica, demuestran una vez más su capacidad y versatilidad frente a otros modelos propuestos actualmente.

Consecuentemente, en la presente investigación se requiere aportar al campo de la química medicinal, química computacional, química pura, para el desarrollo de nuevos blancos farmacológicos generando una potencial lista de las moléculas bioactivas que pueden ser utilizadas como *building blocks* en la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas con los aminoácidos utilizando aproximaciones computacionales para su estimación.

## 1.5. Objetivos

### 1.5.1. *Objetivo General*

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

### 1.5.2. *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, desde su nomenclatura, estructura química 2D, código SMILES y reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental.
- Calcular las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico mediante la plataforma gratuita del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissADME*.
- Calcular las estructuras 3D de cada una de las moléculas orgánicas mediante el *software Avogadro* para la obtención de las configuraciones y conformaciones lineales.
- Predecir nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria.

## **1.6. Variables de Investigación**

### **1.6.1. *Variables independientes***

Variación molecular de las estructuras químicas

### **1.6.2. *Variables dependientes***

Aplicaciones bioactivas en nuevos blancos farmacológicos



## Capítulo 2

### 2. Fundamentación Teórica

#### 2.1. Aplicaciones Bioactivas

Las aplicaciones bioactivas en la actualidad son un campo de estudio emergente y de constante investigación bibliográfica y práctica, debido a las múltiples funciones que se le puede dar a un compuesto químico en específico, detectado en aplicaciones de la biotecnología moderna (Angela A. Meireles et al., 2008).

Esto se debe gracias a los compuestos fitoquímicos o denominados compuestos bioactivos, estos pueden ser encontrados en una amplia variedad de fuentes vegetales tales como los bulbos, las flores, las frutas, semillas, tallos. Son en la actualidad usados en una variedad de formulaciones químicas para varias industrias alimentarias, cosméticas y farmacéuticas (Angela A. Meireles et al., 2008).

Dentro de las distintas aplicaciones que se les pueda dar a las sustancias bioactivas, se nombran algunas de las siguientes como: enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, tratamientos anticancerígenos, disfunciones asociadas a la edad, disminución de niveles de colesterol, problemas de desnutrición, entre otras (Martínez-Navarrete et al., 2008).

##### 2.1.1. *Tipos de Compuestos Bioactivos*

Como vimos en el apartado anterior 2.1, el tipo de aplicación bioactiva que se le puede dar a un compuesto químico en específico, depende de su gran mayoría, de las propiedades químicas que estas posean, el tipo de grupo funcional determina de igual

manera, en que posible tipo de actividad biológica se puede utilizar, analizando en énfasis si estas moléculas son consideradas esenciales o no para el mejoramiento de la salud humana (Martínez-Navarrete et al., 2008).

En la siguiente tabla 2, se puede observar algunas de las sustancias químicas de la familia Terpénica, clasificadas así en el reino vegetal, estos compuestos bioactivos puedan tener un impacto significativo en el tratamiento de enfermedades patógenas (Martínez-Navarrete et al., 2008):

**Tabla 2**

*Algunas de las sustancias terpénicas encontradas naturalmente*

<b>Tipo de Compuesto Bioactivo</b>	<b>Efecto en la Salud</b>
d-limoneno	Disminución de la carcinogenia, disminuye el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
Licopeno	Antioxidante, efecto protector de los tejidos
$\alpha$ y $\beta$ Carotenos	Previenen enfermedades cardiovasculares, disminución de la carcinogenia en próstata, pulmón, intestino
Luteína	Antioxidante, disminuye el cLDL, prevención de enfermedades cardiovasculares

*Nota.* En la siguiente tabla 2 se observa, el papel de los fitoquímicos en la prevención de enfermedades cardiovasculares, problemas de colesterol, reducción de la trombosis, capacidad antioxidante. cLDL: colesterol unido a LDL; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

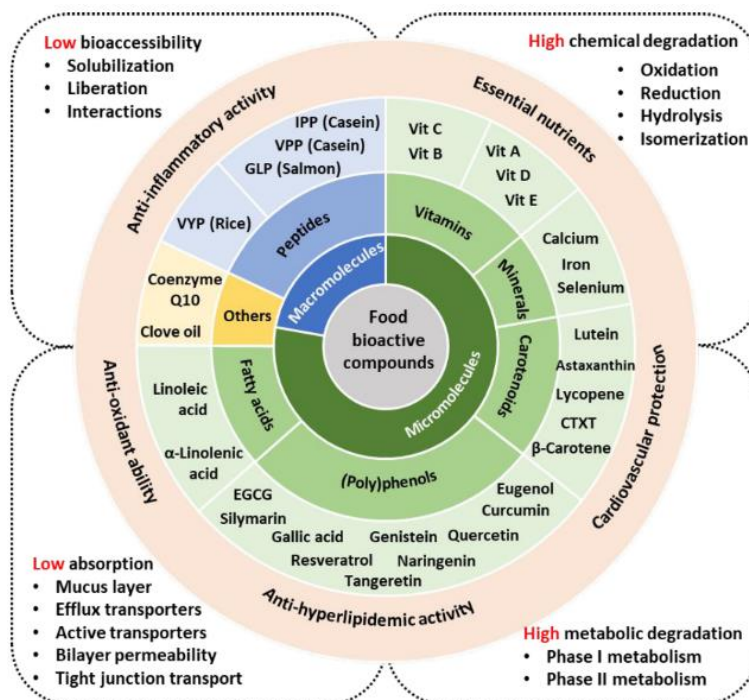
### 2.1.2. Usos más representativos

A lo largo de este estudio se ha revisado y estudiado las aplicaciones de algunos compuestos bioactivos, muchos de los cuales, provienen de distintas fuentes naturales, tales como : las frutas, las verduras, lácteos, huevos, entre otras (Angela A. Meireles et al., 2008).

Como se logra apreciar en la siguiente figura 1, se denotan algunas de las aplicaciones más representativas del uso de las sustancias bioactivas, así como el desafío de alcanzar distintos objetivos a los blancos biológicos (Luo et al., 2020).

**Figura 1**

*Beneficios de los Compuestos Bioactivos obtenidos de fuentes naturales*



*Nota.* El siguiente gráfico 1 representa el beneficio para la salud y los desafíos de los compuestos bioactivos en alcanzar sus actividades biológicas en el cuerpo humano. Tomado de (Luo et al., 2020).

En los últimos años, se han estudiado los compuestos químicos bioactivos y de cómo se realiza la interacción entre las moléculas químicas y las proteínas biológicas del cuerpo humano, estas características dependen de gran proporción de las fuentes naturales de las que son obtenidas (Angela A. Meireles et al., 2008).

Para el caso de las sustancias bioactivas que provienen del fruto de aguacate, las mismas que han sido utilizada en distintas enfermedades patógenas como: enfermedades cardiovasculares, terapias contra el cáncer, disminución de los niveles de triglicéridos, efectos antiparasitarios y antibacterianos (Vivero et al., 2019).

## **2.2. Compuestos Bioquímicos**

Un compuesto químico es aquella molécula conformada por la combinación de uno o varios átomos de un mismo elemento o de otro elemento que se encuentren en la tabla periódica consideradas como bioactivas tales como: el S, N, O, C, dando origen a una estructura más grande y con distintas propiedades bioquímicas y características tanto físicas como químicas (Angela A. Meireles et al., 2008).

### **2.2.1. ¿Qué es un Compuesto bioquímico?**

Pudiendo ser utilizados en tratamiento de enfermedades biológicas y en el control de patógenos, los compuestos bioquímicos pueden ser representados mediante el nombre sistemático de la *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*, generado para identificar la molécula, otra manera de poder representar el compuesto químico es a través de su fórmula molecular y estructural (Angela A. Meireles et al., 2008).

### **2.2.2. Tipos de Compuestos bioquímicos**

Los compuestos bioquímicos orgánicos son aquellas moléculas que se encuentran conformadas en su estructura por carbono e hidrogeno en su mayoría, de origen biológico, se encuentren unidas por lo menos a un heteroátomo de nitrógeno, azufre, fosforo u oxígeno, presentando algún tipo de actividad química interviniendo en el metabolismo de los seres vivos (Martínez-Navarrete et al., 2008).

#### **2.2.2.1. Compuestos bioquímicos Orgánicos**

Los grupos funcionales que conformen la molécula bioquímica orgánica otorgara el tipo de propiedades para facilitar la unión hacia otras sustancias bioactivas. Los principales grupos funcionales que se pueden encontrar son: los alcoholes o hidroxilos, los aldehídos, las cetonas, las aminas, los sulfhidrilos y los ácidos carboxílicos (Martínez-Navarrete et al., 2008).

#### **2.2.2.2. Compuestos bioquímicos Inorgánicos**

En esta categoría se encuentra incluida toda la materia inerte, sales minerales, cristales, el agua, los cuales conforman un papel vital dentro del organismo de los seres vivos, un claro ejemplo se tiene en las reacciones químicas que transcurren a nivel celular, donde se genera o se consume oxígeno y dióxido de carbono, dan lugar a formaciones que son fácilmente de identificar (Wade, Jr., 2008).

Otro compuesto inorgánico considerado de gran importancia para las funciones biológicas es el agua, la cual es el compuesto mayoritario en el cuerpo humano, participando en muchas de las reacciones químicas de los organismos vivos y desempeñando funciones biológicas como (Wade, Jr., 2008):

- Función disolvente
- Medio para reacciones químicas
- Función transportadora
- Función bioquímica
- Función estructural
- Función reguladora de Temperatura

### **2.3. Síntesis Química**

La síntesis química es una de las técnicas más interesantes y de gran ayuda para el estudio de las reacciones químicas, ya que nos permite crear u obtener nuevas moléculas químicas a partir de moléculas base más pequeñas conocidas como precursores químicos. Con el objetivo de crear nuevas sustancias químicas sin generar residuos tóxicos o contaminación al medio ambiente (Wade, Jr., 2008).

#### **2.3.1. ¿Qué es la síntesis química?**

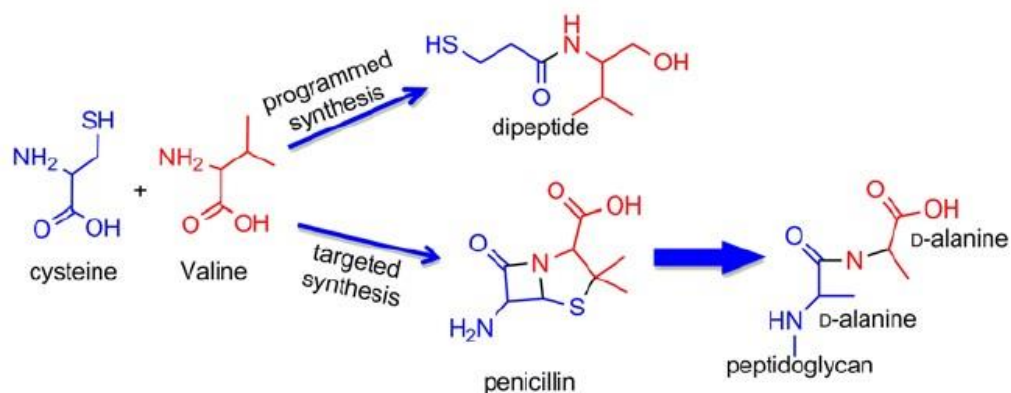
El objetivo principal de la síntesis química es realizar la obtención de nuevas moléculas químicas orgánicas, que pudieren presentar algún tipo de interés en especial para su aplicación bioquímica en áreas como: el farmacéutico, la biología, la ciencia de los materiales, la nanotecnología, la física, aplicando técnicas más económicas y

eficientes en procesos de obtención de sustancias químicas naturales y comerciales disponibles en el mercado actual, permitiendo de esta manera obtener elementos químicos que no pueden encontrarse de forma natural como: los polímeros plásticos, aleaciones de acero, entre otros (Mendoza & Rodríguez-lópez, 2007).

En la siguiente figura 2, se puede observar la síntesis programada de penicilina (inhibidor de la condensación de D-alanina, crucial para proliferación de las bacterias) a partir de moléculas más pequeñas conocidas como aminoácidos (Xu et al., 2013):

**Figura 2**

*Síntesis Química de Compuestos Bioactivos*



*Nota.* El siguiente gráfico 2 representa la síntesis de una  $\beta$ -lactama partir de un enlace péptido formado entre dos aminoácidos, el gráfico es un claro ejemplo de la síntesis objetivo de la penicilina en la naturaleza. Tomado de (Xu et al., 2013).

### **2.3.2. Tipos de Reacciones químicas**

Una reacción química es aquel proceso en donde dos o más sustancias involucradas, mediante la ayuda de un factor energético, permiten que estas sustancias realicen una interacción entre sí, dando lugar a nuevas sustancias químicas denominadas productos, las cuales poseen características diferentes a los reactivos químicos utilizados en un inicio de la reacción química denominados reactivos (Wade, Jr., 2008).

Actualmente en la síntesis orgánica existe una elevada cantidad de opciones o vías de síntesis para aplicar en la construcción de una nueva molécula química como son la formación de enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-heteroátomo, reacciones de reducción-oxidación, reacciones de sustitución nucleófila alifática, sustitución electrófila aromática, reacciones de adición electrófila a alquenos, adición nucleófila al grupo carbonilo, entre otras (Wade, Jr., 2008).

### **2.3.3. Reacciones de Acoplamiento**

Las reacciones de acoplamiento en la síntesis de la química orgánica se refieren al termino en la cual dos fragmentos de distintas macromoléculas se unen entre sí para formar un nuevo enlace entre ellos, lo que da origen a una nueva molécula química, mediante la ayuda de un catalizador que participa en el mecanismo de reacción (Prieto-Martínez & Medina-Franco, 2018).

Estudios preliminares, indican que se ha llevado a cabo la propagación de las reacciones de acoplamiento con reactivos organometálicos y con electrófilos catalizados por metales de transición, en donde se destaca el oro, el paladio, el cobre, el rutenio, el



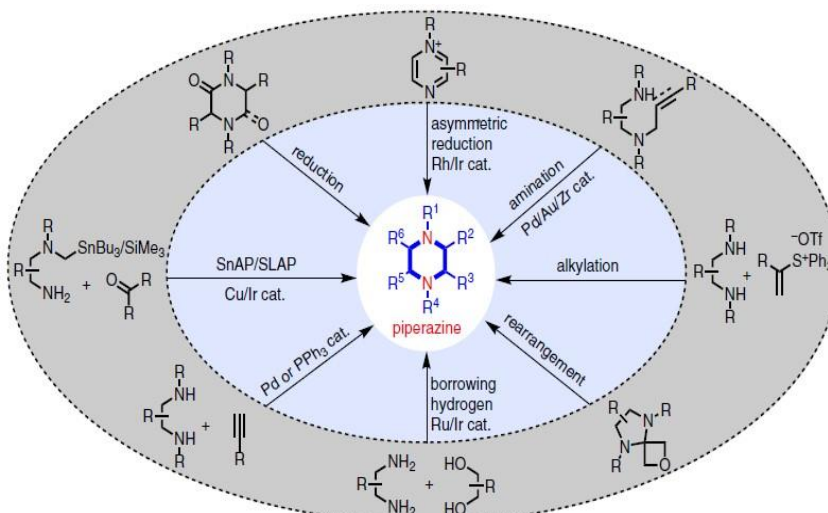
iridio y el zirconio, recientes investigaciones incluyen al hierro, por lo que constituyen parte fundamental en el proceso de formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo (Gettys et al., 2017).

#### **2.3.4. *Reactivos y catalizadores utilizados***

En la actualidad se pueden llevar a cabo las reacciones de acoplamiento con una gran variedad de reactivos y catalizadores organometálicos donde se destacan los metales de transición como: el níquel, el paladio, el hierro, el cobre, el rutenio, el iridio y el zirconio, reactivos electrófilos, reactivos de Grignard. La síntesis de piperazina que son catalizadas por metales de transición proporciona nuevos modos de reacción, nuevos análisis de síntesis de productos bioactivos deseados. Todos estos elementos han demostrado ser catalizadores o nucleófilos adecuados que pueden ser agrupados en función del reactivo y del catalizador a ser utilizado (Gettys et al., 2017).

**Figura 3**

*Síntesis de la molécula de piperazina*



*Nota.* El siguiente gráfico 3 representa los diferentes caminos de reacción que puede tomarse para la síntesis de la molécula de piperazina, así como también los reactivos o precursores químicos que pueden ser utilizados en conjunto con un catalizador para promover la reacción química. Tomado de (Gettys et al., 2017).

## 2.4. Building Blocks

Los *building blocks*, han sido catalogados importantes y fundamentales en la construcción de sistemas y arquitecturas biológicas complejas (Vekariya et al., 2019).

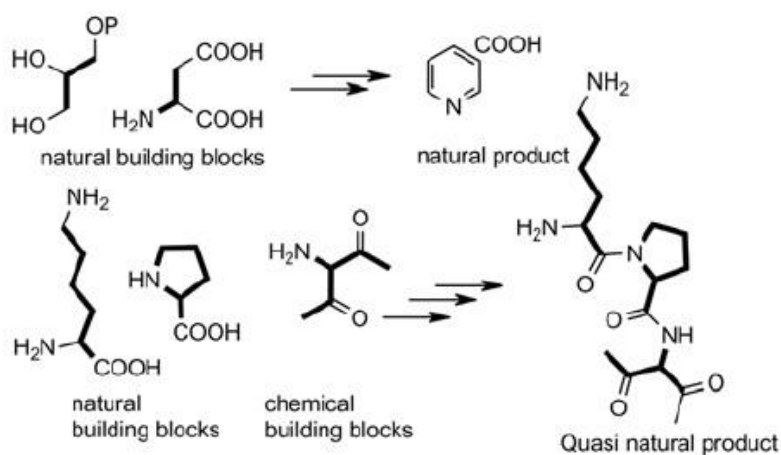
### 2.4.1. ¿Qué son los Building Blocks?

Se refiere al término químico utilizado para identificar los fragmentos de moléculas virtuales obtenidas de macromoléculas bioquímicas activas reales, que presentan grupos funcionales muy reactivos dentro de su estructura (Ciufolini et al.,

1997), por lo que los hacen candidatos ideales para ser utilizados ampliamente en la predicción o en la síntesis de nuevas moléculas bioactivas y al desarrollo de nuevas aplicaciones bioactivas en el metabolismo de los seres vivos (Augeri et al., 2005).

**Figura 4**

*Building Blocks Naturales y Sintéticos*



*Nota.* El siguiente gráfico 4 representa la combinación entre un *building block natural* y un *building block* sintético para conformar una molécula más grande, que presente propiedades bioactivas. Tomado de (Xu et al., 2013).

#### **2.4.2. Aplicaciones biotecnológicas y Usos de los Building Blocks**

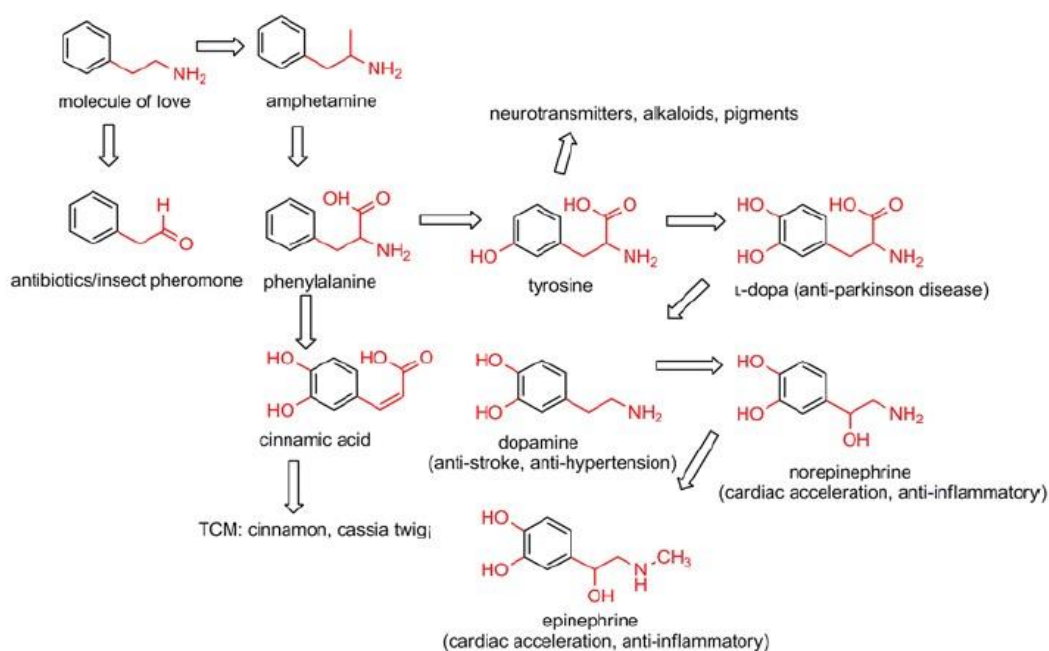
El desarrollo de nuevos procesos y aplicaciones biotecnológicas han sido posible gracias a los building blocks, debido a las propiedades y características que estos fragmentos de moléculas simples poseen. Se puede aprovechar para seleccionar aquellas funcionalidades que sean de mayor relevancia e importancia para el tratamiento de enfermedades o tratamientos biológicos (Xu et al., 2013).

La síntesis de una molécula bioactiva puede ser el conjunto de la suma de propiedades estructurales individuales que pertenecen a cada uno de los *building blocks*, generando una molécula bioactiva más eficiente al momento de poder alcanzar su blanco farmacológico, algunos de los productos naturales como los aminoácidos y los ácidos nucleicos se encuentran conformados por *Building Blocks* (Xu et al., 2013).

En la siguiente figura 5, se puede observar algunos de los *building blocks* de compuestos bioactivos que son altamente selectivos y sus respectivas bioactividades:

**Figura 5**

*Compuestos Químicos utilizados como building blocks y sus aplicaciones*




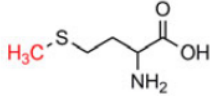
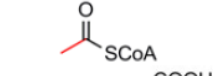

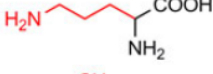

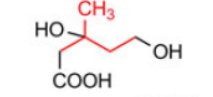
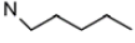
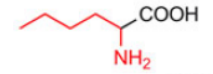

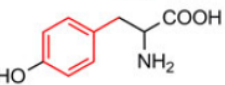
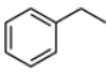
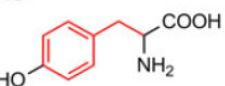
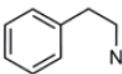
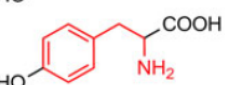
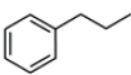
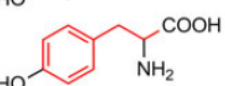
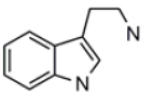
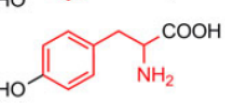
*Nota.* El siguiente gráfico 5 se representa las posibles alternativas en aplicaciones bioactivas que pueden presentar algunos de los *building blocks*, demostrando que muchos de los ligandos actúan sobre múltiples blancos bioactivos. Tomado de (Xu et al., 2013).

### 2.4.3. Ejemplos de Building Blocks

A continuación, se presenta la figura 6 en donde se pueden observar un resumen de algunos de los fragmentos de *building blocks* derivados u obtenidos a través de fuentes naturales (Xu et al., 2013):

**Figura 6**

*Ejemplos Compuestos Químicos utilizados como building blocks*

Chemoyl <sup>®</sup>	Notation	Example building blocks
	C1	
C-C	C2	
	C4N	
	C5	
	C5N	
	C6C1	
	C6C2	
	C6C2N	
	C6C3	
	indole.C2N	

*Nota.* Un chemoyl<sup>®</sup> es la contribución de un *building block* para alcanzar un objetivo o blanco natural. Por ejemplo, X-C es la forma general para un chemoyl de un solo carbono. Tomado de (Xu et al., 2013).

### **2.4.3.1. Piperazin-2-ona**

Es una molécula química bioactiva constituida por un anillo de 6 miembros, 4 átomos de carbono, que contienen en la posición 1 y 4, un heteroátomo de nitrógeno y en la posición 2 de la molécula, un oxígeno unido mediante un doble enlace al carbono, un grupo funcional carbonilo conocido como cetona, de esta manera permite a la molécula química, poseer una alta reactividad y poder ser utilizada en varios fármacos conocidos debido a que posee importantes funciones en el tratamiento de enfermedades del ser humano y predicciones de nuevos blancos biológicos (Gettys et al., 2017).

#### **2.4.3.1.1. *Importancia Química***

La molécula de piperazina es uno de los anillos heterocíclicos más buscados y utilizados en el desarrollo de nuevos fármacos. presentan una amplia gama de actividades farmacológicas debido a que poseen dos heteroátomos de nitrógeno y un grupo funcional carbonilo resonante, lo catalogan como una molécula versátil, funcional e indispensable al momento de desarrollar nuevos agentes terapéuticos.(Girase et al., 2021)

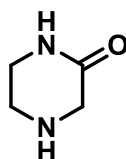
Por lo que se encuentra contenida en la mayoría de medicamentos comerciales, para el tratamiento de enfermedades tales como: la malaria, el cáncer, hongos, utilizado como antibacterial, anticonvulsionante, antidepresivo, analgésico, entre otros (Shaquiquzzaman et al., 2015).

#### 2.4.3.1.2. Estructura Química

En la siguiente figura 7, se puede observar la representación química, y la disposición de los átomos de nitrógeno, carbono, hidrogeno y oxígeno, que presenta la molécula de piperazin-2-ona en su conformación química estructural:

#### Figura 7

*Representación estructural de la molécula de piperazin-2-ona*



piperazin-2-ona

Formula Química:  $C_4H_8N_2O$

Peso Molecular: 100,1210 g/gmol

Análisis Elemental: C, 47.99%; H, 8.05%; N, 27.98%; O, 15.98%

*Nota.* En el siguiente grafico se puede observar la disposición de los átomos de piperazin-2-ona y algunas de las propiedades químicas básicas de la molécula obtenidas mediante el programa *ChemDrawProfessional 20.0*.

#### 2.4.3.1.3. Propiedades Físicas

Las propiedades físicas de la molécula de piperazin-2-ona fueron generadas automáticamente, a partir de la utilización de la plataforma bioinformática *PubChem*, la cual es una base de datos libre para el acceso a la información Química, del Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos y la plataforma bioinformática Suiza *SwissADME* (Daina et al., 2019).

La base de datos nos permite encontrar las propiedades químicas y físicas, actividades biológicas, información de seguridad y toxicidad encontrada en patentes, literatura citada, investigaciones realizadas, entre otras (Álvarez, 2013).

A continuación, se presenta en la tabla 3, un reporte detallado de cada una de las propiedades físicas computadas de la molécula de piperazin-2-ona, que han sido obtenidas de la plataforma *PubChem* del *National Center for Biotechnology Information* del Gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica:

**Tabla 3**

*Propiedades físicas computadas de la molécula de piperazin-2-ona*

Propiedades Físicas		
Nombre	Valor	Descripción
Peso molecular	100.1191	El peso molecular se calcula como la suma de las masas de cada átomo presente en la molécula multiplicada por el número de átomos de ese elemento en la formula molecular
XLogP3	-1.1	Coefficiente de partición Octanol/Agua ( $K_{ow}$ ), computada
Conteo de donadores de enlaces de hidrogeno	2	El número donantes de enlaces de hidrogeno presentes en la estructura
Conteo de aceptadores de enlaces de hidrógeno	2	Numero de aceptores de enlaces de hidrogeno presentes en la estructura
Conteo de enlaces giratorios	0	Es el número de enlaces que permiten la libre rotación de la molécula, definida como el enlace sencillo que no se encuentre en un anillo y el mismo no se encuentre unido a un átomo pesado no terminal
Masa Exacta	100.0636	La masa exacta isotópica de una especie es obtenida sumando las masas de los isótopos individuales de la molécula.



Propiedades Físicas		
Nombre	Valor	Descripción
Masa Monoisotópica	100.0636	Es la suma de las masas de los átomos en una molécula, utilizando la masa no unida en reposo, estado fundamental del isótopo más abundante

*Nota.* En la siguiente tabla se observa, las propiedades físicas computadas de la molécula de piperazin-2-ona. Tomado de *National Center for Biotechnology Information (2021), PubChem Compound Summary for CID 231360, Piperazin-2-one.*

#### 2.4.3.1.4. Propiedades Químicas

Las propiedades químicas de la molécula de piperazin-2-ona fueron generadas automáticamente a partir de la utilización de la plataforma bioinformática *PubChem*, la cual es una base de datos libre para el acceso a la información Química, del Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos y la plataforma bioinformática Suiza *SwissADME* (Daina et al., 2019). La base de datos nos permite encontrar las propiedades químicas y físicas, actividades biológicas, información de seguridad y toxicidad encontrada en patentes, literatura citada, investigaciones realizadas, entre otras (Álvarez, 2013).

**Tabla 4**

*Propiedades químicas computadas de la molécula de piperazin-2-ona*

Propiedades Químicas		
Nombre	Valor	Descripción
Área de Superficie Polar	41.1 Å	Es la cantidad de superficie molecular que surge, a partir de los átomos polares (nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor) presentes en la estructura, enlazados a los átomos de hidrogeno de la molécula
Conteo de átomos Pesados	7	Se define como cualquier átomo distinto al hidrogeno, en una molécula química
Carga Formal	0	Es la diferencia entre el número de electrones de valencia de cada átomo y el número de electrones que se encuentran asociados al átomo
Complejidad	81.8	Define el grado de complejidad de un compuesto químico desde un punto de vista estructural
Conteo de unidades enlazadas covalentemente	1	Es el número de estructuras químicas separadas, no conectadas por enlaces covalente
Conteo de estereocentros de átomo definidos	0	También conocido como centro quiral, unido a cuatro tipos diferentes de átomos en la disposición tetraédrica, pudiendo presentar configuraciones Rectus (R) o Sinistro (S)
Conteo de estereocentros de átomo indefinidos	100.0636	Algunos compuestos como las mezclas racémicas, poseen un estereocentro atómico indefinido, cuya configuración R o S aún no se encuentra definida
Conteo de estereocentros de enlaces definidos	0	Un estereocentro de enlace, es un tipo de enlace no giratorio alrededor del cual dos átomos pueden disponerse de formas diferentes, como cis o trans
Conteo de estereocentros de enlaces indefinidos	0	Algunos compuestos poseen un estereocentro de enlace indefinido, cuya estereoquímica no se encuentra definida específicamente en la molécula

*Nota.* En la siguiente tabla 4 se observa, las propiedades químicas computadas de la molécula de piperazin-2-ona. Tomado de *National Center for Biotechnology Information* (2021), *PubChem Compound Summary for CID 231360, Piperazin-2-one*.

### 2.4.3.2. Derivados Comerciales de Piperazin-2-ona

- **Rivaroxabán**

Uno de los primeros medicamentos inhibidores del factor FXa y el primero en ser aprobado. Es un fármaco inhibidor de administración oral y altamente selectivo, que se utiliza en el tratamiento de la prevención del tromboembolismo venoso en personas adultas, aplicado a pacientes que han sido sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, de igual manera, su estudio se ha enfocado en las posibles aplicaciones en la prevención del ictus, en pacientes que presentan cuadros de fibrilación auricular (Santana-Romo, 2020).

- **Apixaban**

Es un medicamento oral, inhibidor directo del FXa en enfermedades relacionadas con tromboembolismo venoso en adultos y accidentes cerebrovasculares asociados con fibrilación arterial. Utilizado para prevenir coágulos en la sangre o apoplejías en personas con fibrilación atrial, que es una condición en donde el corazón late de manera irregular, lo que aumenta las posibilidades de desarrollo de coágulos en el cuerpo humano ocasionando accidentes cerebrovasculares (Santana-Romo, 2020).

- **Sildenafil**

El Sildenafil es un medicamento comercialmente conocido como Viagra, que inhibe la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), desde su descubrimiento hasta su aprobación por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos del gobierno de

USA) ha sido aplicada comercialmente en tratamientos para combatir la disfunción eréctil, su empleo inapropiado en pacientes, para contrarrestar los efectos de impotencia inducida por el abuso de drogas y alcohol, ha generado casos fatales en el uso de este medicamento (Caffaratti, M.; Briñón et al., 2008).

- **Ciprofloxacina**

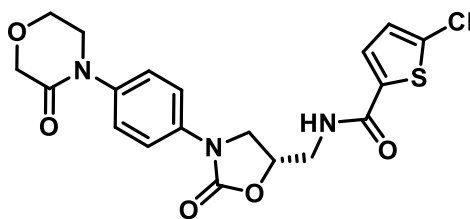
Es un medicamento comercial, administrado oralmente, utilizado para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas causadas por distintas bacterias como la neumonía, la gonorrea, la fiebre tifoidea, cuadros de diarrea infecciosa, infecciones de la piel y enfermedades relacionadas con los huesos, articulaciones, entre otras. Perteneciente a una familia de antibióticos conocidos como fluoroquinolonas, en donde la función es la eliminación de las bacterias que originan infecciones en el cuerpo humano (Crump et al., 1983).

#### 2.4.3.2.1. Estructura Química

- **Rivaroxabán**

#### Figura 8

*Representación Estructural de la molécula de Rivaroxabán*

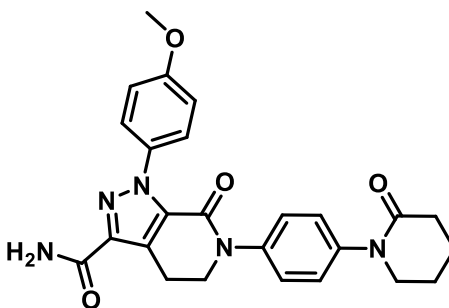


*Nota.* En la siguiente figura 8 representa la estructura química del fármaco comercial que contiene el fragmento de derivado de piperazin-2-ona, generada en el programa *ChemDrawProfessional 20.0*.

- Apixabán

**Figura 9**

*Representación Estructural de la molécula de Apixabán*

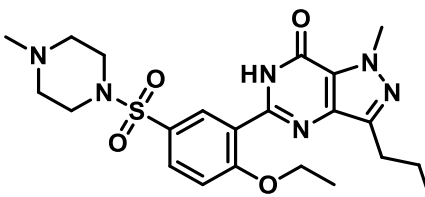


*Nota.* En la siguiente figura 9, representa la estructura química del fármaco comercial que contiene el fragmento del derivado de piperazin-2-ona, generada en el programa *ChemDraw Professional 20.0*.

- Sildenafil

**Figura 10**

*Representación Estructural de la molécula de Sildenafil*

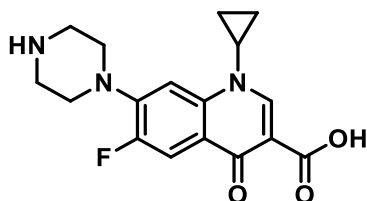


*Nota.* En la siguiente figura 10, representa la estructura química del fármaco comercial que contiene el fragmento del derivado de piperazin-2-ona, generada en el programa *ChemDraw Professional 20.0*.

- Ciprofloxacina

Figura 11

*Representación Estructural de la molécula de Ciprofloxacina*



*Nota.* El siguiente gráfico 11, representa la estructura química del fármaco comercial que contiene el fragmento del derivado de piperazin-2-ona, generada en el programa *ChemDraw Professional 20.0*.

#### 2.4.3.2.3. Propiedades Químicas de cada fármaco comercial

En la siguiente tabla 5, se muestra en detalle un resumen del nombre de la *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)* para cada fármaco comercial que contiene el fragmento bioactivo de la molécula de piperazin-2-ona en estudio, obtenidas a partir del uso del programa *ChemDraw Professional 20.0*.

Tabla 5

*Nombre IUPAC de cada fragmento comercial derivado de piperazin-2-ona*

Nombre IUPAC	Fragmento Comercial
(S) -5-cloro-N - ((2-oxo-3- (4- (3-oxomorfolino) fenil) oxazolidin-5-il) metil) tiofeno-2-carboxamida	Rivaroxabán
1- (4-metoxifenil) -7-oxo-6- (4- (2-oxopiperidin-1-il) fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridina -3-carboxamida	Apixabán

Nombre IUPAC	Fragmento Comercial
5- (2-etoxi-5 - ((4-metilpiperazin-1-il) sulfonil) fenil) -1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d] pirimidin-7-ona	Sildenafil
Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7- (piperazin-1-il) -1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico	Ciprofloxacina

*Nota.* En la siguiente tabla 5 se observa, la nomenclatura propuesta por la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), computadas de los medicamentos comerciales, obtenidas mediante el programa *Chemdraw 20.0*.

En la siguiente tabla 6, se muestra en detalle un resumen de la fórmula química para cada fármaco comercial que contiene el fragmento bioactivo de la molécula de piperazin-2-ona en estudio, obtenidas a partir del programa *ChemDraw Professional 20.0*.

**Tabla 6**

*Fórmula Química para cada fragmento comercial derivado de piperazin-2-ona*

Fórmula Química	Fragmento Comercial
C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	Rivaroxabán
C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	Apixabán
C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	Sildenafil
C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	Ciprofloxacina

*Nota.* En la siguiente tabla 6 se observa, la fórmula química computadas de los medicamentos comerciales, obtenidas mediante el programa *Chemdraw 20.0*.

En la siguiente tabla 7, se muestra en detalle un resumen del análisis elemental químico de cada fármaco comercial que contiene el fragmento bioactivo de la molécula de piperazin-2-ona en estudio, obtenidas a partir del programa *ChemDraw Professional 20.0*.

**Tabla 7**

***Análisis Químico Elemental para cada fragmento comercial derivado de piperazin-2-ona***

<b>Análisis Químico Predictivo</b>	<b>Fragmento Comercial</b>
C, 52.36%; H, 4.16%; Cl, 8.13%; N, 9.64%; O, 18.35%; S, 7.36%	Rivaroxabán
C, 65.35%; H, 5.48%; N, 15.24%; O, 13.93%	Apixabán
C, 55.68%; H, 6.37%; N, 17.71%; O, 13.48%; S, 6.76%	Sildenafil
C, 61.62%; H, 5.48%; F, 5.73%; N, 12.68%; O, 14.49%	Ciprofloxacina

*Nota.* En la siguiente tabla 7 se observa, el análisis químico elemental computados de los medicamentos comerciales, obtenidos mediante el programa *Chemdraw 20.0*.

## **2.5. Química Computacional**

La química computacional también conocida con el nombre de *modelling molecular*, es el conjunto de técnicas y cálculos tanto físicos como químicos para investigar los problemas relacionados con la química en una computadora (Lewars, 2004).



Los métodos utilizados en la química computacional han tenido un importante avance a través del tiempo y han desafiado los retos en los cuales se puede estudiar y predecir el comportamiento químico de un compuesto en el diseño de una aplicación en específica (Keith et al., 2021).

### **2.5.1. *Cálculo Computacional***

Desde el punto de vista de la mecánica cuántica, se han desarrollado importantes herramientas para entender el conjunto de simetrías moleculares que pueden presentar una molécula química, se apoyan en campos de fuerzas basadas en modelos simples de la mecánica clásica (Horn, 2003).

Por lo tanto, a través de los cálculos computacionales se pueden obtener las características relacionadas con las geometrías moleculares, estructuras de transición y mecanismos de reacción en reacciones químicas, obtención de los calores de formación, determinar la estabilidad de las moléculas formadas, determinación de propiedades moleculares como: momento dipolar, polarizabilidad, propiedades magnéticas, propiedades farmacocinéticas, entre otras (Benites, 2013).

### **2.5.2. *Plataformas Bioinformáticas***

Son el desarrollo de herramientas computacionales para la aplicación de cálculos y aproximaciones teóricas de datos obtenidos de diversas áreas como: la medicina, la química pura, la investigación científica, entre otras (Lewars, 2004).

De esta manera las plataformas o herramientas bioinformáticas nos ayudan entender las correlaciones, las estructuras y los patrones de los diversos datos biológicos (Álvarez, 2013).

Mediante la utilización de distintas plataformas bioinformáticas como: *SwissADME*, *SwissSimilarity*, *SwissTargetPrediction* de acceso libre y gratuito , se pretende predecir las propiedades farmacocinéticas mediante un cribado virtual de la molécula base relacionada con los aminoácidos y de encontrar los potenciales blancos farmacológicos, de cada una de las moléculas generadas en el presente estudio (Santana-Romo, 2020).

### **2.5.3. Librerías Químicas**

Las librerías químicas son bases de datos en la cual se almacenan y se comparan constantemente componentes químicos, en donde se detallan las estructuras moleculares, propiedades físicas y químicas, propiedades farmacocinéticas, código SMILES de cada molécula química, entre otras (Irwin et al., 2012).

Con el objetivo de predecir nuevos blancos farmacológicos, su uso en la actualidad se ha incrementado debido a que permite generar una búsqueda y selección de compuestos, de acuerdo a filtros químicos, denominados cribados virtuales, para su posterior conversión en estructuras tridimensionales (Álvarez, 2013).

*Zinc*, *PubChem*, *Chemspider*, *ChEMBL*, *NuBBE*, *ChemBank*, *eMolecules*, *DrugBank*, *Binding DB*, *Protein Data Bank*, son algunas de las librerías químicas utilizadas frecuentemente en el cribado virtual, basados en la estructura química de la molécula base (Álvarez, 2013).

#### 2.5.4. *Variación Molecular*

Esta técnica es utilizada en la predicción de nuevos blancos farmacológicos, donde se toma las características fisicoquímicas de la estructura molecular de un fragmento conocido y anclada a otra molécula con posibles objetivos biológicos seleccionados, lo que permite reunir las propiedades relevantes para la actividad biológica tales como solubilidad, estado de protonación, volumen molecular entre otras, y sintetizar una nueva molécula bioquímica (Álvarez, 2013).

#### 2.5.5. *Optimización de moléculas o estructuras*

La química computacional nos permite modelar moléculas mediante el método de mecánica molecular, que es una técnica para establecer rápida y eficientemente la geometría molecular, las energías moleculares, los espectros vibracionales, formación de estructuras químicas estables en reposo, entre otros (Choque & Nogales, 2019).

La técnica de modelamiento molecular nace como desarrollo en el área de la química teórica lo que permite estudiar distintas propiedades fisicoquímicas e interacciones a un nivel molecular (Horn, 2003).

##### 2.5.5.1. *Optimización de la geometría molecular*

Las herramientas computacionales, tales como el *software Avogadro 1.2.0*, vienen incorporados con distintos campos de fuerza como: **UFF**, **MMF94s**, **MMF94**, **GAFF**, que permiten seleccionar el método más adecuado para alcanzar conformaciones de baja energía potencial, teóricamente la más estable de su forma

nativa, los usos más importantes de la dinámica molecular y la minimización de energía es la estimación de estructuras para potenciales nuevas moléculas (Buchholz et al., 2009).

A continuación, se detalla en la tabla 8, un resumen de la información acerca de los métodos utilizados frecuentemente en el programa *Avogadro 1.2.0*:

**Tabla 8**

*Campos de Fuerza utilizados en la optimización de la geometría molecular*

Campos de Fuerza	Descripción del método
UFF ( <i>Universal Force Field</i> )	Este método reproduce las características estructurales de toda la tabla periódica, optimiza todos los elementos en especial los materiales inorgánicos y organometálicos.
MMFF94 ( <i>Merck Molecular Force Field</i> )	Las funciones de este campo de fuerza molecular se obtuvieron a través de datos de simulación de la química cuántica, funciona bien en la mayoría de compuestos orgánicos en especial: los alcanos, alquenos, alcoholes, fenoles, éteres, aldehídos, cetonas, cetales, amidas, ureas, tioles, haluros, ácidos carboxílicos, hidrocarburos aromáticos y compuestos heterocíclicos
MMF94s ( <i>Merck Molecular Force Field Static</i> )	Este método abarca gran cantidad de compuestos orgánicos, calcula de igual forma, la energía potencial que el método MMFF94, variando solamente en los parámetros de torsión, flexión, y fuera del plano que van a ser utilizados. Por lo que

Campos de Fuerza	Descripción del método
	este método se recomienda para obtener un conjunto de parámetros estáticos y cuando se requiera agregar fuerzas electrostáticas y enlaces tipo hidrogeno.
GAFF ( <i>General Amber Force Field</i> )	Este método se utiliza para optimizar las estructuras geométricas de las drogas o proteínas en común, es un campo de fuerza asistida con refinamiento de energía para cubrir casi todo el espacio químico compuesto por H, C, N, O, S, P, F, Cl, Br, I. Todos los parámetros de longitud de enlace, ángulo de enlace y ángulo de torsión están disponibles o pueden calcularse con reglas empíricas.

*Nota.* En la siguiente tabla 8 se observa, un resumen con la información en detalle de los campos de fuerzas más utilizados en las herramientas de optimización molecular.

Mediante la realización de cálculos computacionales aplicados a los campos de fuerza, se optimiza geoméricamente las moléculas químicas del presente estudio, seleccionando el campo de fuerza, **MMF94s**, que es el método que más se acopla a nuestro objetivo de estudio y optimización, ya que la salida de los parámetros es estática, obteniendo al final del proceso la energía potencial teórica reportada en kJ/mol.

### 2.5.6. *Ventajas y desventajas de las simulaciones computacionales*

Algunas de las ventajas que las simulaciones computacionales pueden ofrecer son las siguientes (Benites, 2013):

- Predicción y síntesis de nuevos fármacos para mejorar la salud de los seres vivos
- Comprender de una mejor manera como puede interactuar las células con los sistemas químicos modelados.
- Bajo costo económico al momento de realizar un experimento *in silico*.
- Los métodos de cálculo computacional disminuyen al mínimo los tiempos de generación de resultados, por lo que se invierte de una mejor manera, el tiempo de investigación del comportamiento químico de diferentes sistemas.
- No generan ningún desecho o desperdicio al medio ambiente durante las experimentaciones que se realizan en comparación con modelos *in vivo*.

Algunas de las desventajas que las simulaciones computacionales pueden ofrecer son las siguientes (Benites, 2013):

- Los métodos de cálculo computacional presentan limitaciones relacionadas con la restricción en cuanto al tamaño del sistema.
- Si no se cuenta con una memoria suficiente en el computador los cálculos podrían requerir de mucho tiempo para ser generados.
- El centro activo de una proteína o sustrato debe ser modelada con precisión para su reacción o acople con la enzima.
- El Análisis e interpretación de los datos obtenidos puede resultar un tanto complejo.

#### **2.5.7. Predicción de la bioactividad basada en blancos moleculares**

Para la predicción de la bioactividad basada en blancos moleculares se parte del planteamiento de que las moléculas similares tienen propiedades similares, por lo que se han aplicado estrategias computacionales, para la síntesis de nuevos farmacóforos, que describan los cambios en la actividad biológica asociados con los cambios en las

estructuras químicas base. Una de las aplicaciones es poder identificar los pequeños cambios que se realizan en la estructura ya que se encuentran asociados a un cambio grande en sus actividades biológicas (Saldívar-González et al., 2017).

## **2.6. Aminoácidos**

### **2.6.1. Definición**

El termino aminoácido se refiere al termino para identificar cualquier molécula o compuesto químico, que contenga el grupo amino y cualquier otro tipo de ácido carboxílico Son importantes para el buen funcionamiento del metabolismo humano, ya que ayudan a digerir y descomponer los alimentos, crecimiento correcto de las células del cuerpo, reparación de tejidos celulares dañados, fuente y reserva de energía química, entre otras (Wade, Jr., 2008).

También se pueden encontrar en la naturaleza más de 300 aminoácidos diferentes disponibles, pero solamente 20 aminoácidos de ellos se encuentran codificados en el código de ADN, por lo tanto son monómeros a partir de los cuales se conformaran moléculas mucho más grandes y complejas, denominadas como proteínas o péptidos (Luque, 2011).

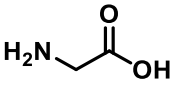
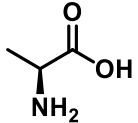
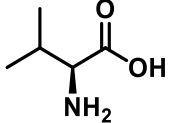
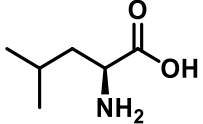
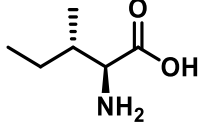
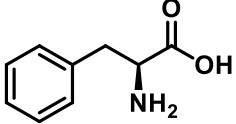
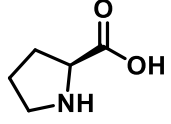
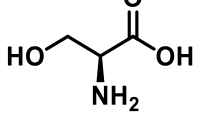
### **2.6.2. Clasificación**

Los aminoácidos pueden ser clasificados y diferenciados entre si mediante la identificación en la estructura de las cadenas laterales que se encuentran unidas al átomo de carbono  $\alpha$ . En la siguiente tabla 6, se puede apreciar la clasificación de los 20

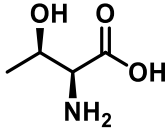
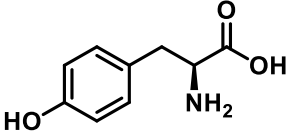
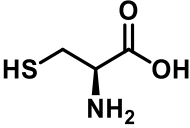
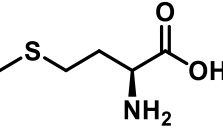
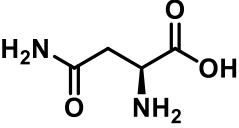
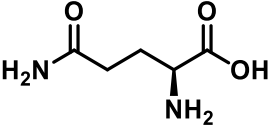
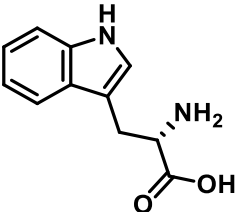
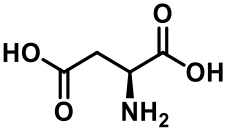
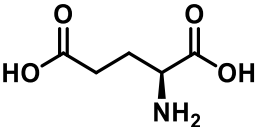
aminoácidos considerados importantes en el buen funcionamiento del cuerpo humano  
(Wade, Jr., 2008):

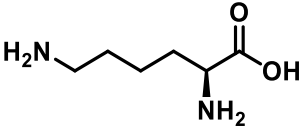
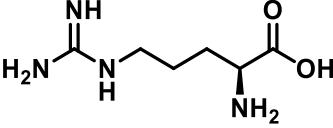
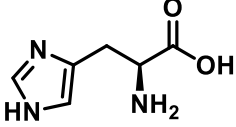
**Tabla 9**

*Ilustración de los 20 aminoácidos más representativos del cuerpo humano*

Nombre	Símbolo	Abreviación	Grupo Funcional	Estructura Química
Glicina	G	Gly	Estructura básica de un aminoácido	
Alanina	A	Ala	Grupo Alquilo	
Valina*	V	Val	Grupo Alquilo	
Leucina*	L	Leu	Grupo Alquilo	
Isoleucina*	I	Ile	Grupo Alquilo	
Fenil alanina*	F	Phe	Grupo Aromático	
Prolina	P	Pro	Estructura cíclica rígida	
Serina	S	Ser	Grupo Hidroxilo	



Nombre	Símbolo	Abreviación	Grupo Funcional	Estructura Química
Teonina*	T	Thr	Grupo Hidroxilo	
Tirosina	Y	Tyr	Grupo Fenólico - OH	
Cisteína	C	Cys	Grupo Tiol	
Metionina*	M	Met	Sulfuro	
Asparagina	N	Asn	Amida	
Glutamina	Q	Gln	Amida	
Triptófano*	W	Trp	Indol	
Ácido Aspártico	D	Asp	Ácido Carboxílico	
Acido Glutámico	E	Glu	Ácido Carboxílico	

Nombre	Símbolo	Abreviación	Grupo Funcional	Estructura Química
Lisina*	K	Lys	Grupo Amino	
Arginina*	R	Arg	Grupo Guanidino	
Histidina*	H	His	Anillo de imidazol	

*Nota.* En la siguiente tabla 9 se observa, un resumen de la clasificación de los aminoácidos esenciales\*, y no esenciales (no necesitan de su ingesta diaria), así como la identificación de su grupo funcional R más representativo de los aminoácidos en detalle. Tomado de (Wade, Jr., 2008).

### 2.6.3. *Propiedades*

Las características o propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos se relacionan directamente con la estructura química que presentan, todos los aminoácidos, sin incluir la glicina, poseen un carbono o centro quiral, por lo que los aminoácidos pueden presentar enantiómeros (Luque, 2011).

Al presentar grupos amino, carboxílico y el grupo funcional R, los aminoácidos son considerados grupos ionizables que actuaran como ácidos o bases débiles. La fuerza que mantiene la molécula al disociarse ( $pK_a$ ), que presenta el grupo carboxilo es de 2 y el grupo amino posee un  $pK_a$  de 10 ( $pK_a$  de un ácido es el valor del pH a la cual existen especies donadores de electrones como especiesceptoras de electrones), por

lo tanto los aminoácidos son sustancias anfóteras pudiendo formar zwitteriones, ion dipolar de un aminoácido formado al disolverse en H<sub>2</sub>O (Luque, 2011).

Otro concepto de vital importancia en el estudio de los aminoácidos es su punto isoeléctrico (pI), el cual considera las propiedades eléctricas de los aminoácidos, definida como el valor de pH al cual se tiene una carga neta de 0, por lo que se puede aseverar que un aminoácido tiene carga positiva a un pH por debajo de su pI y presenta una carga negativa a un pH por un valor superior de su pI, por lo tanto por debajo de su pI predominara la especie protonada cargada positivamente y por otro lado, predominara la especie desprotonada si se tiene un valor por encima de su pI (Luque, 2011).

#### **2.6.4. Usos**

Desde el descubrimiento de los aminoácidos, hasta la actualidad se ha incrementado en gran manera, la gama de utilización de los aminoácidos en aplicaciones industriales. El 60 % de los aminoácidos que se sintetizan son destinados a las industrias de los alimentos como potenciadores de sabor y en la industria de la nutrición como aditivos en los alimentos (Gutiérrez et al., 2020).

El suplemento de algunos aminoácidos en la dieta diaria de los seres humanos, modula la expresión de genes, mejora el crecimiento de músculos, mejora las funciones gastrointestinales, reduce los niveles de grasa corporal dañinas en el cuerpo humano. Importantes hallazgos han definido a los aminoácidos, como fundamentales en la participación en la regulación de vías metabólicas claves para mejorar la salud, la supervivencia, el crecimiento, el desarrollo, la lactancia y la reproducción de los organismos vivos (Gonzales, 1998).

**Tabla 10***Resumen de las Principales aplicaciones de los Aminoácidos*

<b>L-Aminoácidos</b>	<b>Principales Usos</b>
Glicina	Edulcorante, nutrición humana, agente terapéutico uso en cosméticos
Alanina	Edulcorante, nutrición humana y cosméticos
Valina, Leucina, isoleucina y fenilalanina	Saborizante amargo y nutrición humana
Metionina	Nutrición humana y animal, usos terapéuticos en hepatitis, tratamiento de intoxicaciones
Triptófano	Nutrición humana y animal, saborizante amargo
Arginina	Saborizante amargo, nutrición, agente terapéutico en hiperamonemia y en desordenes hepáticos
Histidina	Nutrición humana, agente en úlceras duodenales gástricas, indispensables en la regeneración de hemoglobina
Lisina	Nutrición humana y animal
Ácido Aspártico y Glutámico	Nutrición humana, agente terapéutico, saborizante ácido, cosméticos
Aspartato, cisteína	Acentuadores de sabor, nutrición humana, agente terapéutico
fenilalanina	Edulcorante

*Nota.* En la siguiente tabla 10 se observa, un breve resumen de las principales aplicaciones industriales de los aminoácidos en distintas áreas como la industria alimentaria, para acentuar el sabor de los alimentos procesados, edulcorantes y antioxidantes. Tomado de (Gonzales, 1998).

## 2.7. Farmacóforo

Se define al termino farmacóforo, como el conjunto de rasgos mínimos estéricos y electrónicos que están presentes en una estructura química dada, lo que permiten asegurar, las interacciones optimas supramoleculares entre la molécula y un blanco farmacológico especificado, lo cual iniciara o bloqueara su respuesta biológica, en otras palabras, el farmacóforo podrá ser considerado como el común denominador de un conjunto de moléculas activas (Saldívar-González et al., 2017).

De igual manera, el concepto de farmacóforo se apoya en los tipos de interacciones que se han identificado en el modelamiento molecular siendo estos: los enlaces de hidrogeno, la carga positiva o negativas que poseen las regiones hidrofóbicas e hidrofílicas, si la molecula bioactiva puede considerarse como aceptor o donante de electrones (Mukherjee et al., 2008).

### 2.7.1. *¿Qué es un farmacóforo?*

En la química computacional, los farmacoforos se aprovechan para identificar rasgos esenciales de una o más moléculas con similar actividad biológica cribados virtualmente en una base de datos con moléculas que exhiben semejantes características, de esta manera se puede reposicionar fármacos ya diseñados, permitiendo encontrar nuevas aplicaciones terapéutica para los que fueron diseñados inicialmente (Saldívar-González et al., 2017).

### **2.7.2. Historia de los farmacóforos**

El desarrollo de modelos de farmacóforos fueron realizados hace más de 50 años (Guner, 2005). Pero se ha incrementado su uso actual por los grandes avances en el desarrollo de tecnología en especial, de métodos computacionales que permiten la predicción de nuevas moléculas químicas que contienen farmacóforos ya desarrollados en su estructura, pero con nuevas aplicaciones bioactivas (Katsila et al., 2016).

### **2.7.3. Uso de los farmacóforos**

El reposicionamiento de fármacos es una nueva aplicación de la química computacional, para la búsqueda de nuevas aplicaciones terapéuticas distintas a la que en un principio fue diseñado un fármaco, no necesariamente puede ser administrado bajo la misma dosis que el medicamento original. Con esto se trata de reducir los gastos y tiempos que son invertidos en la investigación de estos productos (Saldívar-González et al., 2017).

El cribado virtual es un filtrado computacional in silico, de sustancias químicas para la selección de nuevos candidatos farmacológicos. Para su posterior evaluación experimental, de esta manera el cribado reduce significativamente el número de ensayos biológicos en comparación si no hubiera una depuración de los compuestos encontrados (Saldívar-González et al., 2017).

Para lograr este objetivo, se han planteado distintas estrategias computacionales que permiten alcanzarlo, una de ellas es primero partir de la hipótesis de que las sustancias químicas que son similares, poseerán propiedades químicas similares (Guner, 2005).

Un ejemplo de aquella hipótesis es el desafío de posicionar el compuesto olsalazina, que es un antiinflamatorio aprobado en su uso médico, como un potencial anticancerígeno. La olsalazina fue cribada e identificada como un agente hipometilante, mediante la búsqueda de similitud asistida por computador en la plataforma bioinformática *DrugBank* (Méndez-Lucio et al., 2014).

## **2.8. Blancos Farmacológicos**

Los blancos farmacológicos son proteínas que se unen a otro compuesto químico conocido como ligando mediante un enlace covalente, con gran afinidad molecular por la proteína e iniciando la respuesta bioquímica (Méndez-Lucio et al., 2014).

Entre las ventajas y las posibles aplicaciones de los métodos de acoplamiento molecular se ha contribuido de manera importante en la detección de blancos terapéuticos desconocidos, identificar los blancos potenciales responsables de la toxicidad y efectos secundarios en el medicamento, así como la exploración de mecanismos moleculares de compuestos bioactivos extraídos de fuentes naturales (Rojas & Oviedo, 2012).

La mayor parte de los blancos farmacológicos conocidos también como dianas biológicas, son derivadas del genoma humano o pueden pertenecer a organismos patógenos, un ejemplo común son las proteínas, los ácidos nucleicos, enzimas, canales iónicos y receptores (Landry & Gies, 2008).

### **2.8.1. Identificación de Blancos Farmacológicos**

Dentro de las herramientas computacionales más comunes se encuentran el diseño basado en la estructura del blanco molecular, conocida como acoplamiento inverso Proteína-ligando (Guner, 2005). Generalmente estas interacciones unen moléculas flexibles dentro de una representación específica y rígida del receptor (proteína), en la actualidad estas aproximaciones se realizan mediante cálculos computacionales (Rojas & Oviedo, 2012).

El Enfoque del acoplamiento inverso o reverso, es utilizado, por lo tanto, para la búsqueda principal de posibles proteínas blanco para moléculas pequeñas con actividad biológica conocida (Rojas & Oviedo, 2012). Se emplea métodos de acoplamiento molecular entre las estructuras que se encuentran almacenadas en una base de datos de proteínas, con cavidad y un ligando específico (Li et al., 2006).

Los resultados con la mayor interacción posible entre proteína y ligando permiten identificar nuevas moléculas con potenciales aplicaciones bioactivas (Rojas & Oviedo, 2012).

### **2.8.2. Ejemplos de Blancos Farmacológicos**

La mayor parte de los blancos farmacológicos pueden ser estimulados o inhibidos dependiendo de la característica del ligando escogido, el ligando se ancla directamente al sitio activo de la proteína, de esta manera puede producir un cambio en su comportamiento o función biológica (Landry & Gies, 2008).



En la siguiente tabla 11, se pueden observar un resumen de los blancos farmacológicos, residuos de proteínas que interaccionan en el sitio activo de unión con los compuestos químicos bioactivos (Rojas & Oviedo, 2012):

**Tabla 11**

*Ejemplos de algunos blancos farmacológicos inhibidos por fármacos comerciales*

<b>Blanco Farmacológico</b>	<b>función</b>	<b>Aplicación Patógena</b>
Aldehído deshidrogenasa	$\text{CH}_3\text{CHO} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$	Miastenia grave
Acetilcolinesterasa	$\text{ACh} \rightarrow \text{acetato} + \text{colina}$	Alcoholismo
Dihidrofolato reductasa DHFR	$\text{FH}_2 \rightarrow \text{FH}_4$	Cáncer, infecciones
Ciclooxigenasa COX	Síntesis de PGs, TXs	Inflamación, dolor, fiebre
Monoaminoxidasa MAO	Metabolismo NTs	Depresión
DOPA descarboxilasa	Metabolismo NTs	Parkinsonismo
Catecol-O- metiltransferasa COMT	Metabolismo NTs	Parkinsonismo
Peroxidasa tiroidea (tiroperoxidasa)	Yoduro tiroglobulina	Hipertiroidismo
Yodotironina-5 desyodinasa	$\text{T}_4 \rightarrow \text{T}_3$	Hipertiroidismo
Anhidrasa carbónica	$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCOOH}$	Glaucoma, epilepsia
Vitamina K epóxido reductasa	Activ. Vitamina K 2,3- epoxido	Coagulación de la sangre
Enzima convertidora ECA	Sist.renina-angiotensina	Hipertensión
Renina	Sist.renina-angiotensina	Hipertensión
HMG-CoA-Reductasa	Biosíntesis de colesterol	Hipercolesterolemia
Xantino oxidasa	Biosíntesis de ácido úrico	Hiperuricemia
Aromatasa	Síntesis de estradiol	Cáncer de mama

<b>Blanco Farmacológico</b>	<b>función</b>	<b>Aplicación Patógena</b>
Fosfodiesterasa 5 (PDE5)	Hidrólisis AMPc y GMPc	Disfunción eréctil
Factor Xa humano	Cascada de coagulación	Trombosis, embolia pulmonar
Timidilato sintetasa TS	Síntesis de ácidos nucleicos	Cáncer, psoriasis
Aspartil proteasa VIH	Procesado polipéptidos virales	SIDA
Transcriptasa VIH	ARN $\longrightarrow$ ADN	SIDA

*Nota.* En la siguiente tabla 11 se presenta los blancos farmacológicos más utilizados para el acople molecular de compuestos bioactivos en su estructura, lo que permite modificar las funciones de la proteína y ayudar a inhibir las enzimas que coadyuvan a la proliferación de las sustancias consideradas patógenas.

## 2.9. Hipótesis

El uso de metodologías computacionales para el estudio estructural de derivados de piperazin-2-ona permitirá la predicción de nuevos blancos farmacológicos con potenciales aplicaciones bioactivas mediante la variación molecular de las estructuras provenientes de un cribado virtual de relación y estructura realizado en plataformas bioinformáticas.

## Capítulo III

### 3. Metodología de Desarrollo del Proyecto

#### 3.1. Generación de potencial lista de sustancias químicas bioactivas de origen orgánico y sintético que contengan el farmacóforo en estudio

Como parte de la presente investigación, se procede a generar una lista que contenga los compuestos químicos bioactivos o farmacóforos incorporados en su cadena estructural, con el objetivo de identificar los posibles compuestos que podrán ser utilizados como *building blocks* en reacciones de acoplamiento, permitiendo de esta manera alcanzar potencialmente un blanco farmacológico sintetizando una nueva molécula química con fragmentos de piperazin-2-ona y residuos de aminoácidos.

##### 3.1.1. Búsqueda bibliográfica de los farmacóforos más referenciados

Se realiza una investigación bibliográfica minuciosa acerca de los componentes activos que conforman los *building blocks* y el análisis de farmacóforos propuestos en investigaciones interdisciplinarias, relacionados con los aminoácidos mediante el uso de recursos tecnológicos como: Google Académico, Proyectos de investigación indexados a la Biblioteca de la Universidad virtual de la ESPE, Búsqueda de patentes en Google Patentes, Revistas y Artículos científicos, plataformas bioinformáticas *on-line*. Todo esto con el posterior objetivo de identificar el fragmento de piperazin-2-ona mediante un cribado virtual de la molécula bioactiva mediante el uso de las distintas plataformas computacionales *online* como: *SwissSimilarity*, *SwissADME*, *SwissTargetPrediction* del Instituto de Bioinformática Suizo, SIB (Zoete et al., 2016).

### **3.1.2. Búsqueda en plataformas bioinformáticas**

Mediante el uso de plataformas bioinformáticas que se encuentran indexadas a distintas bibliotecas o librerías químicas, tal como: *SwissADME*, *SwissSimilarity*, *SwissTargetProtein*, *ZINC*, *National Library of Medicine (NIH)*, *PubChem*. Estas herramientas bioinformáticas contienen albergados millones de compuestos químicos lo que nos permite realizar un cribado virtual de los medicamentos comerciales más utilizados que contengan en su interior el fragmento de piperazin-2-ona, así como también de buscar pequeñas moléculas que contengan aminoácidos en su estructura para una potencial aplicación bioactiva.

### **3.1.3. Elaboración de una lista de todos los compuestos bioactivos posibles de estudio**

Mediante la revisión minuciosa de la bibliografía en servidores de búsqueda, de identificar el farmacóforo de estudio, y de conocer las propiedades fisicoquímicas tanto de la piperazin-2-ona como de los aminoácidos, se procede a realizar la síntesis de las potenciales moléculas bioactivas relacionados con los aminoácidos en el programa ChemDraw Professional 20.0, para posterior generación del código SMILES e ingreso del mismo en plataformas bioinformáticas tales como *SwissSimilarity*, con el objetivo de realizar un cribado virtual, de las moléculas que contienen el fragmento de piperazin-2-ona.

Los potenciales compuestos bioactivos que presenten el fragmento de la piperazin-2-ona y la molécula base que será modificada estructuralmente con los aminoácidos que presenten nuevos blancos bioactivos, se resumen en una tabla de resultados reportadas para su posterior análisis y discusión en el capítulo IV.

### **3.2. Procesamiento de cada una de las moléculas bioactivas, obtención de nomenclatura IUPAC, estructura química 2D, generación de código SMILES, reporte de propiedades químicas de la sustancia bioactiva como fórmula, peso molecular y composición elemental**

Para el análisis computacional de las sustancias químicas bioactivas en estudio, se recurre a la utilización de un *software* de diseño y modelamiento químico conocido como *ChemDraw Professional 20.0*, la herramienta bioinformática coadyuva a la representación química de las moléculas en dos dimensiones (2D), obtener las propiedades químicas básicas de cada molécula bioactiva, entre otras. Todo esto se realiza con el objetivo de poder generar datos y presentarlos en tablas para posterior análisis y comparación de cada molécula bioactiva y su posible aplicación en nuevos blancos farmacológicos.

#### **3.2.1. Generación de las estructuras químicas bioactivas en 2D**

Para la generación de las estructuras en dos dimensiones, se utilizó el *software* de representación química *Chemdraw Professional 20.0*, la cual, mediante sus potentes funciones, se aprovecha la capacidad del programa en generar automáticamente la molécula deseada, a partir del nombre del compuesto bioactivo deseado. Los formatos que el programa ofrece, servirán para posterior utilización en el programa Avogadro (formato: \*.mol). Una vez que se ha graficado las estructuras bioactivas respectivas, se reportan los resultados generados a través de tablas contenidas con la información respecto a cada molécula en estudio. Con el fin de realizar el posterior análisis de la información generada.

A continuación, se determinan los pasos a seguir para generar la estructura química bioactiva en 2D:

1. Se ejecuta el programa de química computacional: *ChemDraw Professional 20.0*, que se encuentra instalada en el escritorio del equipo.

### Figura 12

*Representación del Icono en el escritorio del software ChemDraw 20.0.*

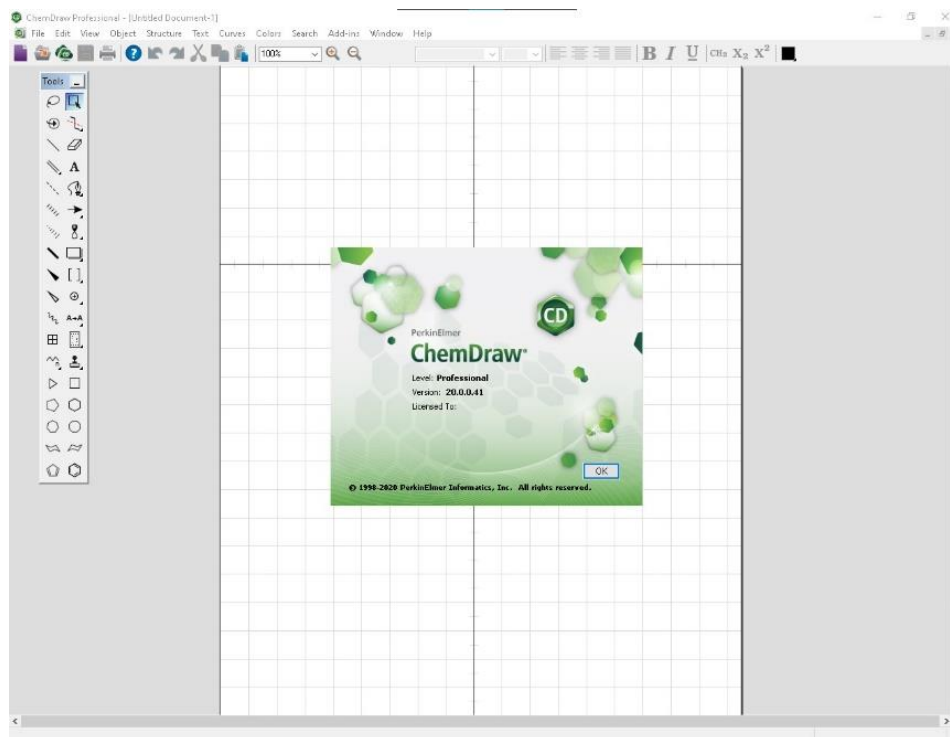


*Nota.* Programa *ChemDraw Professional* versión 20.0

2. Al ejecutarse el programa, aparece la ventana del programa: *ChemDraw Professional*, y su entorno de trabajo.

**Figura 13**

*Entorno de Trabajo del Programa ChemDraw 20.0.*

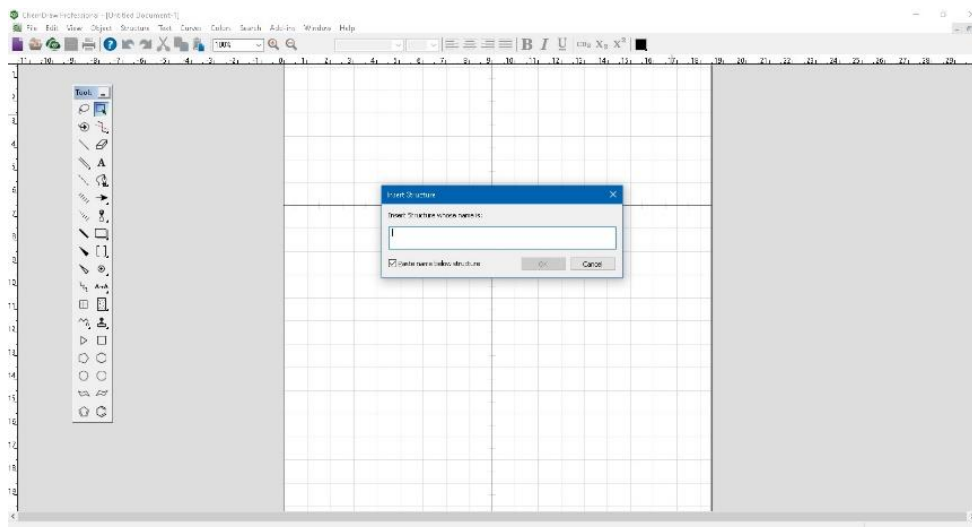


*Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.*

3. Nos dirigimos a la pestaña: “estructura” que se encuentra en la parte superior izquierda, de la barra de menú del programa.
4. Seleccionamos en la opción: “convertir nombre a estructura” o presionamos la combinación de teclas (Shift+Ctrl+N), para agilizar la búsqueda de entre todas las opciones que ofrece el programa *ChemDraw Professional*.

**Figura 14**

*Ventana para el ingreso del nombre del compuesto*



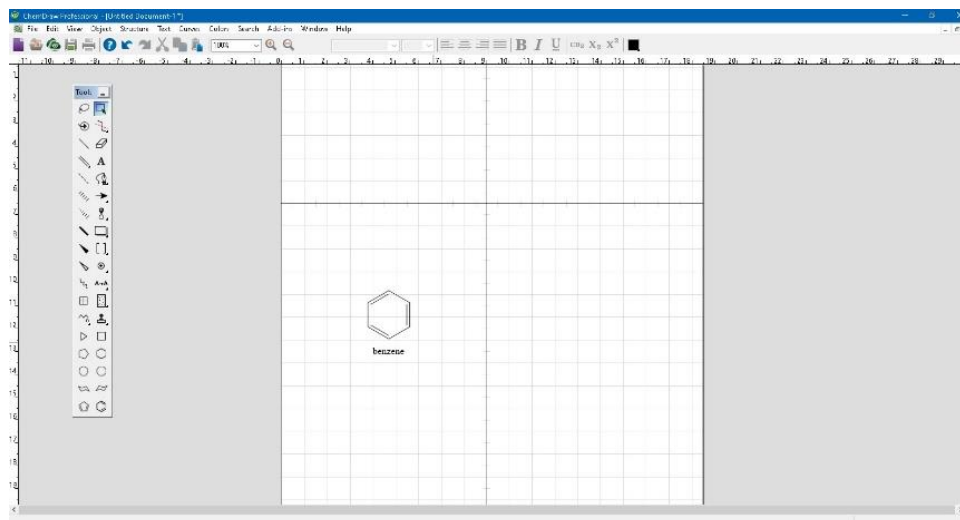
*Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.*

5. Se despliega la siguiente ventana: "insertar estructura", en la cual se ingresa el nombre del compuesto en idioma inglés.



**Figura 15**

*Representación 2D de la molécula ingresada en el programa.*

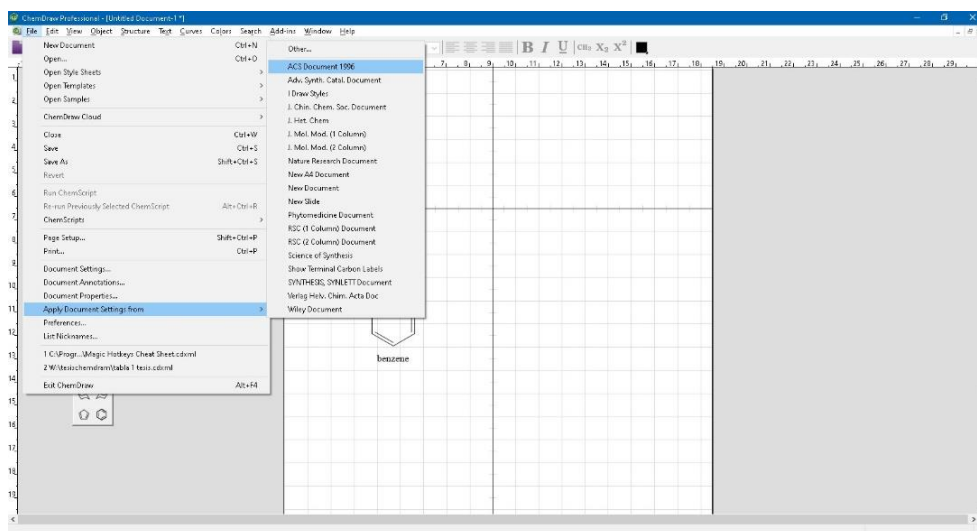


*Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.*

6. Al seleccionar la opción aceptar, se representa automáticamente la molécula bioactiva deseada en formato 2D.
7. Para aplicar el formato de presentación de las estructuras químicas, nos dirigimos a la pestaña: "inicio", y escogemos encima de la opción: "aplicar los ajustes del documento desde", al desplegarse las opciones, escogemos la opción: "ACS Document 1996", que es el formato de presentación de las estructuras químicas.

Figura 16

Ventana “aplicar los ajustes del documento desde”

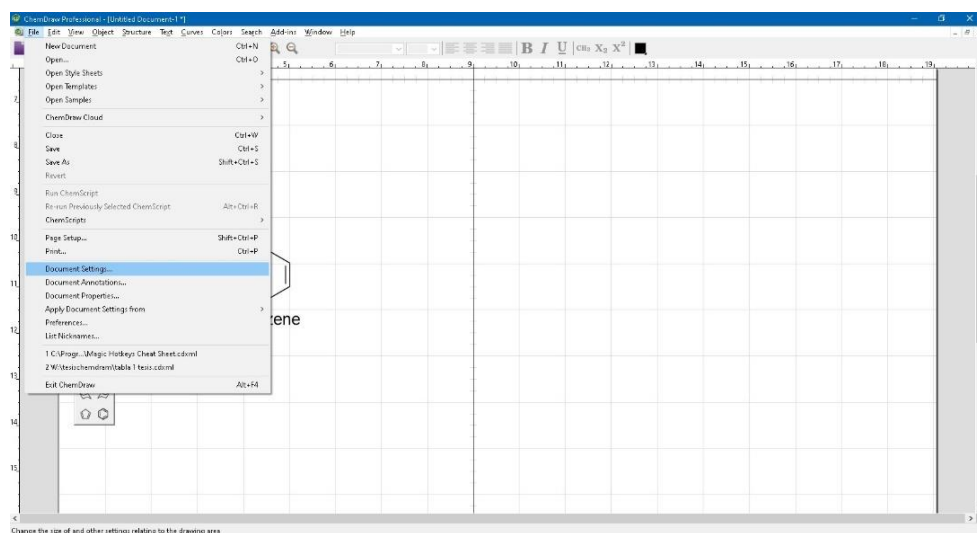


Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.

8. Nos dirigimos nuevamente a la pestaña de “inicio”, y nos dirigimos a la opción: “ajustes del documento”.

Figura 17

Ventana “ajustes del documento”

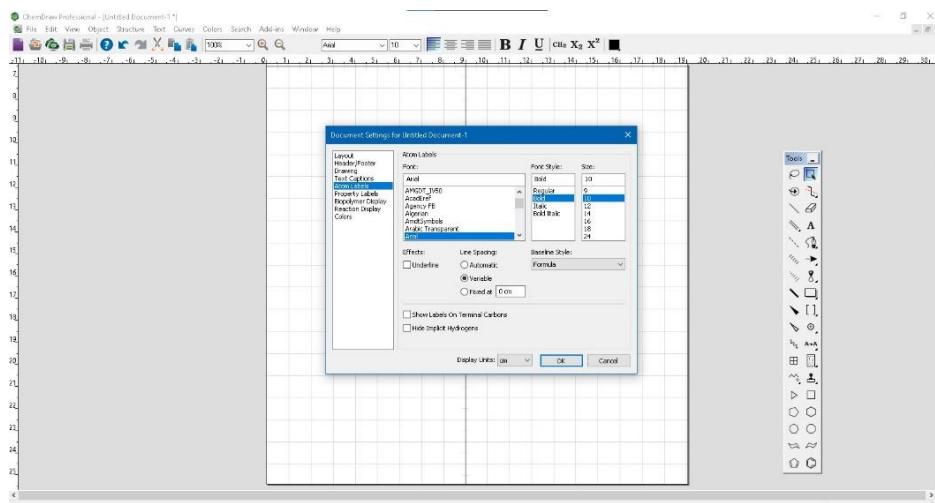


Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.

- Al desplegarse la ventana de trabajo, escogemos en el lado izquierdo de la ventana, la opción: “ejes de los átomos”, y seleccionamos en “estilo de fuente”, se verifica que este activada la opción: “*Bold*”.

**Figura 18**

Ventana “Ejes de los átomos”

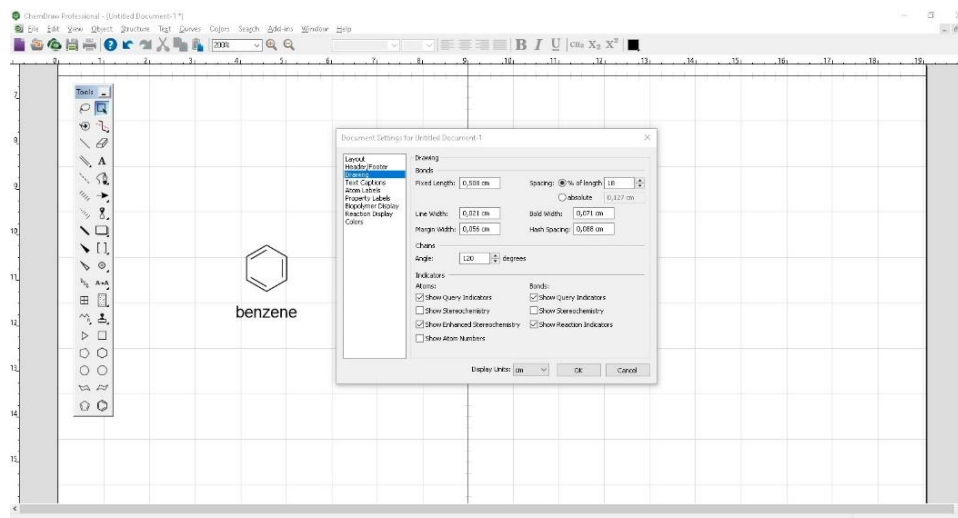


*Nota.* Programa ChemDraw Professional 20.0.

- Escogemos la pestaña de “Dibujo” que se encuentra en la parte izquierda de la ventana, en la casilla denominada “*line width*”, cambiamos los valores a: 0.041 cm.

Figura 19

## Ventana "Dibujo"

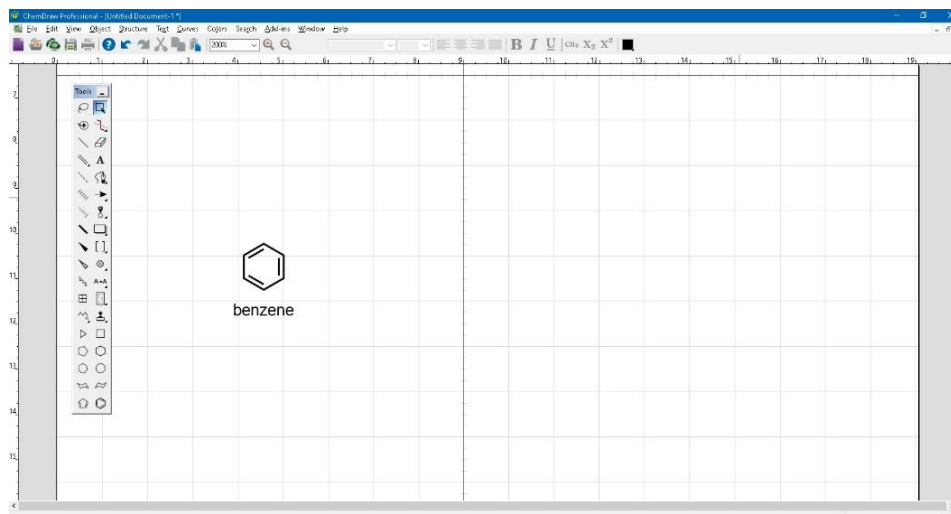


Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.

11. De esta manera, siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, se obtiene el formato de presentación para graficar nuestras estructuras bioactivas en 2D.

**Figura 20**

*Ilustración de la molécula química 2D en formato ACS 1996*



*Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.*

### **3.2.2. Procedimiento para obtención de las propiedades básicas de la estructura**

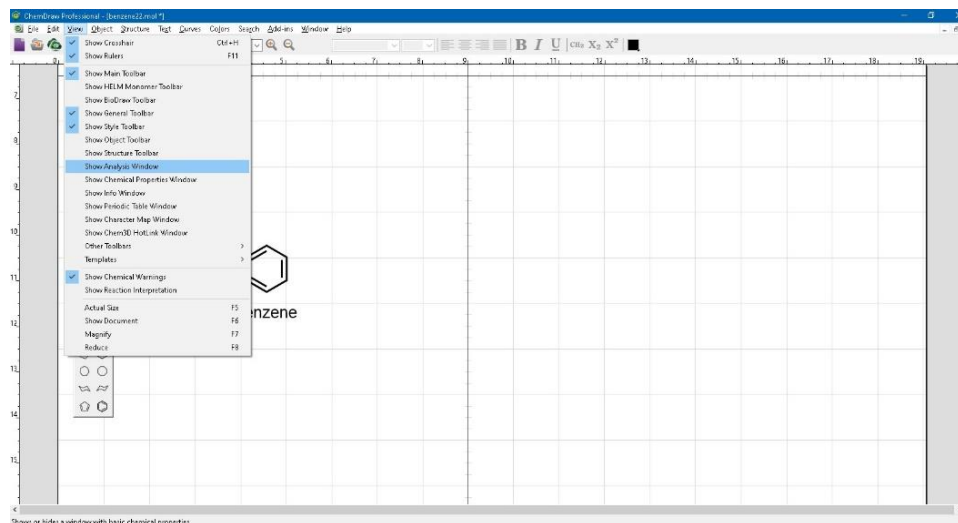
Para generar y poder comparar las propiedades químicas básicas de las moléculas bioactivas, se utiliza el *software* de química computacional *ChemDraw Professional*, el mismo que posee las capacidades tecnológicas requeridas para generar información como: la fórmula general del compuesto, análisis elemental de la molécula, masa molecular del compuesto. Los archivos que se generan se encuentran en dos tipos de formatos que son: MDL Molfile (\*.mol) y ChemDraw (\*.cdx), para cada estructura química bioactiva representada con la herramienta.

A continuación, se presenta el procedimiento para realizar la generación de las propiedades químicas básicas en el *software ChemDraw Professional*:

1. Una vez dibujada la estructura química bioactiva en estudio, nos dirigimos a la pestaña “visualización”, y seleccionamos la opción: “mostrar ventana de análisis”.

Figura 21

Ventana para generar el análisis elemental de la molécula

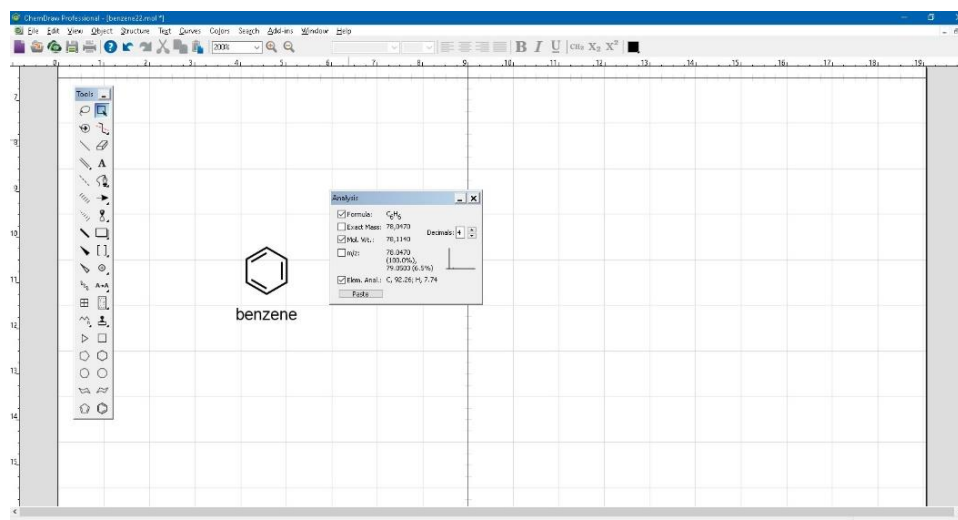


Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.

2. Se despliega una ventana con las propiedades necesarias que vamos a requerir, verificamos que se encuentren activadas las opciones de: "fórmula", "Mol. Wt", "Elem. Anal", se coloca 4 decimales para una mayor resolución en los miligramos en el peso de la molécula.

Figura 22

Ventana "Análisis"

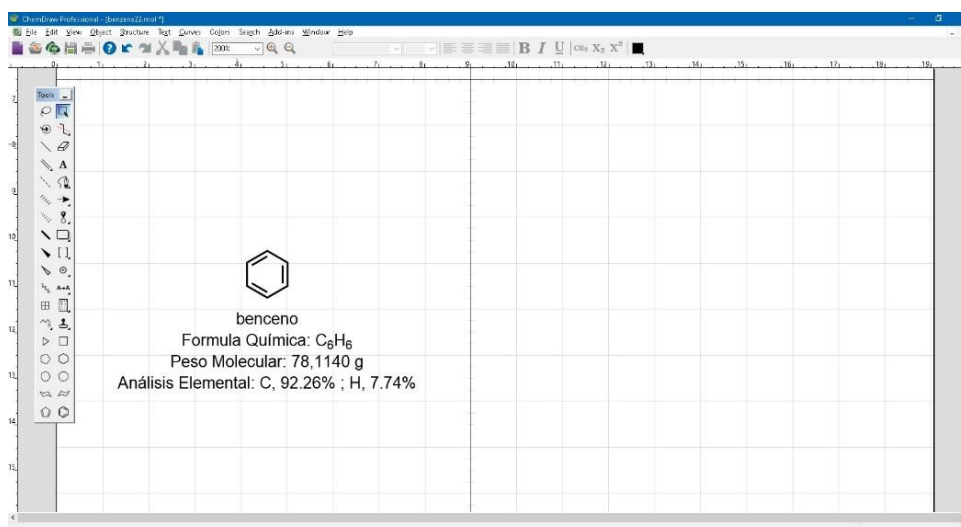


Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.

- Al seleccionar en aceptar, se despliega en la parte inferior de la molécula, las propiedades químicas requeridas.

Figura 23

Presentación del análisis químico de la molécula



Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.

4. Se selecciona el cuadro de texto y se lo edita para su presentación en el idioma español.

### **3.2.3. Generación automática de la Nomenclatura IUPAC**

Para representar la Nomenclatura IUPAC de las moléculas bioactivas, se utiliza el *software* de química computacional *ChemDraw Professional 20.0*, el mismo que posee las capacidades tecnológicas requeridas para generar de una forma automática, la nomenclatura IUPAC de cada una de las moléculas. Los archivos que se generan se encuentran en dos tipos de formatos que son: MDL Molfile (\*.mol) y ChemDraw (\*.cdx), creada para cada estructura química bioactiva representada con la herramienta.

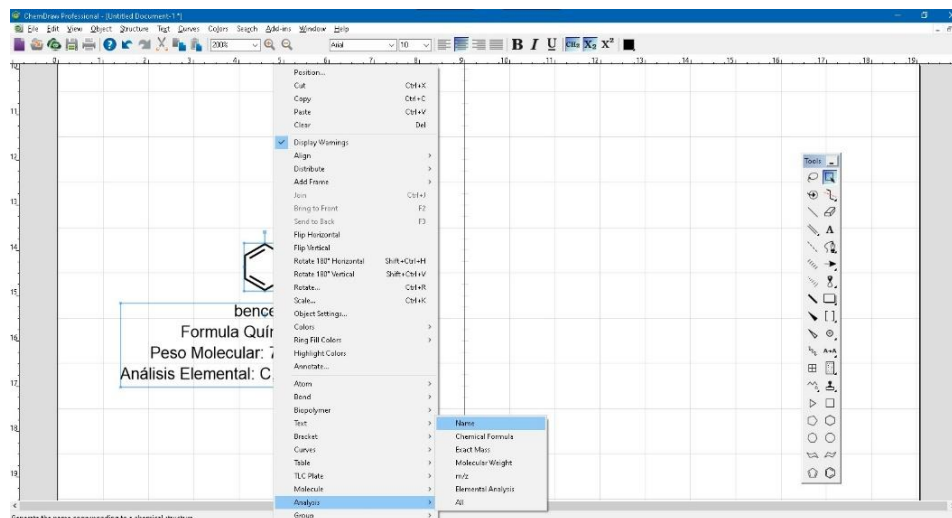
A continuación, se presenta el procedimiento para visualizar la nomenclatura IUPAC en el *software ChemDraw Professional 20.0*:

1. Escogemos la molécula que se encuentra ya graficada, seleccionamos clic derecho, y escogemos la opción de “análisis” al desplegarse las opciones seleccionamos la denominada: “nombre”:



Figura 24

Ventana “nombre” para generar el nombre IUPAC de la molécula



Nota. Programa *ChemDraw Professional 20.0*.

2. Al seleccionar la opción, el *software* genera automáticamente el nombre en formato IUPAC.
3. Para finalizar el proceso, se procede a guardar el archivo en el formato del programa de *Chemdraw (\*.cdx)*.

### 3.2.4. Generación automática del código SMILES

Para representar el código SMILES de la molécula bioactiva, se utiliza el *software* de química computacional *ChemDraw Professional 20.0*, el mismo que posee las capacidades tecnológicas requeridas para generar de una forma automática, el código SMILES de cada una de las moléculas en estudio.

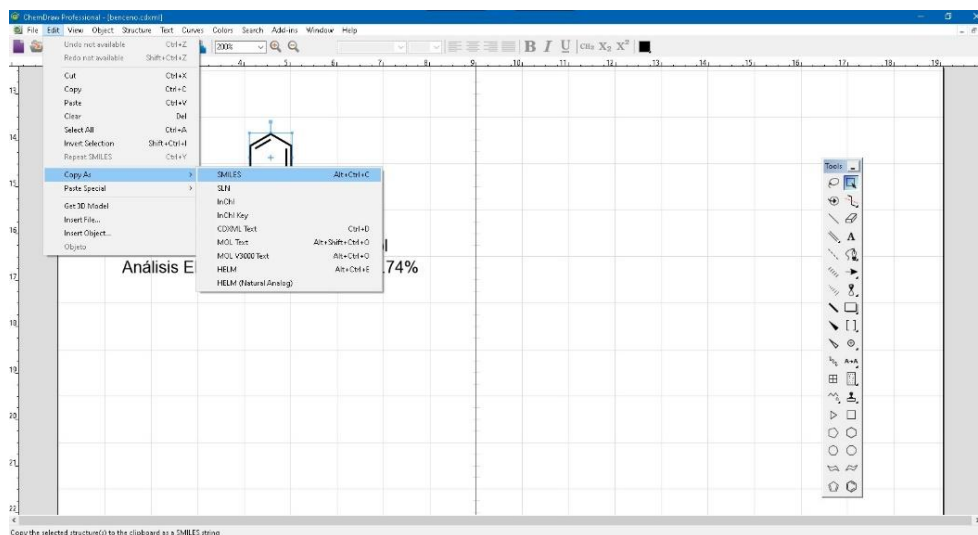
Los archivos que se generan se encuentran en dos tipos de formatos que son: MDL Molfile (\*.mol) y ChemDraw (\*.cdx), creada para cada una de las estructuras químicas bioactivas representadas con la herramienta.

A continuación, se presenta el procedimiento para generar el respectivo código SMILES en el *software ChemDraw Professional 20.0*:

1. Seleccionamos la molécula bioactiva que se requiere generar el respectivo código SMILES.
2. Nos dirigimos hacia la parte superior de la ventana de trabajo y seleccionamos la pestaña: “editar”, dentro de las opciones disponibles, escogemos la opción denominada: “copiar cómo”, y seleccionamos la opción SMILES, también se puede utilizar la combinación de teclas (Alt+Ctrl+C).

## Figura 25

Ventana “editar” para generar el código SMILES de la molécula

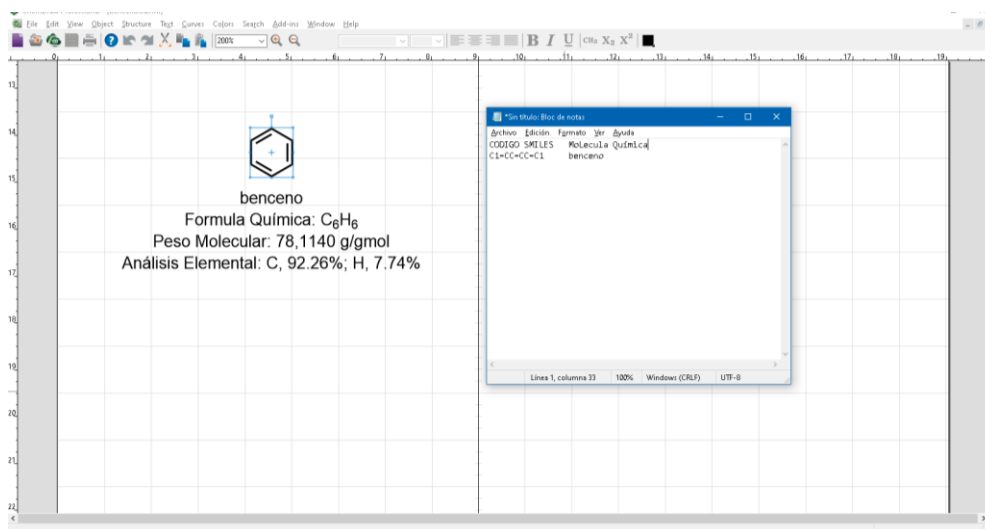


Nota. Programa *ChemDraw Professional 20.0*.

3. Se ejecuta un editor de texto como bloc de notas, para guardar el código SMILES, que ha sido generada de la molécula química.

**Figura 26**

*Editor de texto que contiene el código SMILES de la molécula generada*



*Nota. Programa ChemDraw Professional 20.0.*

### **Obtención, organización y reporte de resultados**

Como se puede observar, se puede aplicar cada uno de los pasos sistemáticos descritos anteriormente, para cada uno de los farmacoforos del presente estudio en conjunto con la aplicación de las distintas herramientas que ofrece el programa *ChemDraw Professional 20.0* para la generación y procesamiento de la molécula química desde su nombre IUPAC, formula química, estructura química 2D, peso molecular, análisis químico elemental, código SMILES de las sustancias bioactivas relacionadas con los aminoácidos.

Para el reporte de los resultados, se logró obtener tres tipos de archivos con extensiones distintas: ChemDraw(\*.cdx), MOL file(\*.mol), Bloc de Notas (\*.txt), todo esto con el objetivo de realizar un posterior cribado virtual en la plataforma bioinformática del Instituto Suizo *SwissSimilarity* y la optimización de las moléculas en el programa *Avogadro*. Para la organización y reporte de los resultados obtenidos se elaboraron tablas de contenido con la información generada, para posterior análisis y discusión que se encuentra en el capítulo IV.

### **3.3. Familiarización con la interfaz de la plataforma *SwissSimilarity***

Para poder realizar el cribado virtual de las posibles moléculas bioactivas se utiliza la herramienta bioinformática que ofrece el Instituto Suizo, *SwissSimilarity*, la misma que posee una gran cantidad de librerías químicas, que almacenan una gran extensión de compuestos químicos utilizados en el desarrollo de fármacos con potenciales aplicaciones bioactivas.

Este método nos permite encontrar la similitud química y la similitud de forma de un score combinado de sus componentes FP2 y ES5D, junto con el uso de otros métodos 2D y 3D, que son implementadas en la herramienta *SwissSimilarity* para cuantificar la similitud molecular de un nuevo compuesto químico sintetizado que contenga el fragmento de piperazin-2-ona relacionado con los aminoácidos.

Figura 27

## Interfaz de trabajo plataforma bioinformática SwissSimilarity

*Nota.* Ingreso de código SMILES en la plataforma bioinformática online SwissSimilarity.

Figura 28

## Selección de librerías plataforma bioinformática SwissSimilarity

	#	Combined	FP2 fingerprints	Electroshape	Spectrophores	Shape-IT	Align-IT
<b>Drugs</b>							
Approved	1'516	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Experimental	4'788	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Investigational	504	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Withdrawn	161	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nutraceuticals	78	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Illicit	169	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Bioactive compounds</b>							
Ligands from the PDB	19'500	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChEMBL (activity<10µM)	177'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChEBI	27'950	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Kinase inhibitors (ChEMBL)	53'800	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
GPCR Ligands (ChEMBL)	140'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
GPCR Ligands (GLASS)	290'700	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
HMDB	39'060	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
<b>Commercially available</b>							
Zinc Drug-Like	10'639'400	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Zinc Lead-Like	4'328'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

*Nota.* Librerías y métodos utilizados para el cribado virtual disponibles en la plataforma bioinformática SwissSimilarity.

### **3.3.1. Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissSimilarity***

Para objeto de nuestro estudio y teniendo en cuenta la naturaleza, de que solo se conocen las estructuras de los compuestos bioactivos sintetizados, se realiza una búsqueda *in silico*, basada en el ligando (similitud molecular con el farmacóforo de estudio), seleccionando los 4 compuestos químicos que demuestran mayor grado de similitud obtenida en la plataforma *SwissSimilarity* (moléculas similares tienen propiedades similares).

A continuación, se presenta el procedimiento en detalle para realizar el cribado virtual y posterior generación de los resultados del grado de similaridad en la plataforma Bioinformática del Instituto Suizo *SwissSimilarity*:

1. Se ingresa el código SMILES de la molécula química que ha sido previamente sintetizada entre los aminoácidos en estudio y el fragmento de piperazin-2-ona realizadas en el programa ChemDraw Professional 20.0.

Figura 29

Ingreso código SMILES plataforma bioinformática SwissSimilarity

**Choose a reference small molecule**

Paste a SMILES in this box, or draw the reference molecule

[H][C@@]12C=C[C@H](O)[C@@H]3OC4=C(O)C=CC5=C4[C@]13C(

Examples: ▼
Clear

**Choose a method and a library to screen**

Choose a library of small molecules to screen and the screening methods in the list below.

**Perform the screening**

Submit

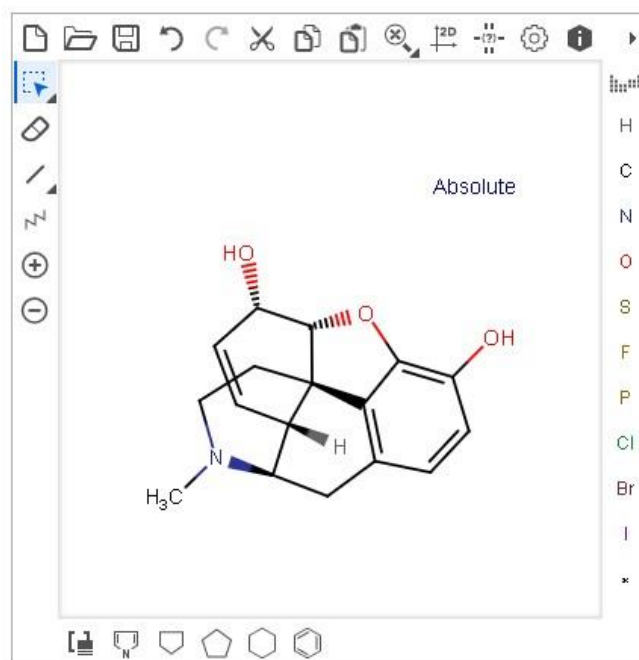
(Provide a SMILES before submitting)

*Nota.* Plataforma bioinformática *SwissSimilarity*.

2. Posterior al ingreso del código SMILES, aparece en la ventana de trabajo, el sketch de dibujo de la molécula de interés, la cual podremos modificar en el caso de tener algún tipo de error o de intentar modificar el tipo de estructura química requerida.

**Figura 30**

Sketch de dibujo plataforma bioinformática *SwissSimilarity*



*Nota.* Plataforma bioinformática *SwissSimilarity*.

3. Se selecciona el tipo de método y la librería química a ser utilizada para realizar el cribado virtual, el tiempo de duración del análisis dependerá de la combinación entre los métodos.



**Figura 31***Selección de librería química y método de cribado virtual*

	#	Combined	FP2 fingerprints	Electroshape	Spectrophores	Shape-IT	Align-IT
<b>Drugs</b>							
Approved	1'516	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Experimental	4'788	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Investigational	504	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Withdrawn	161	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nutraceuticals	78	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Illicit	169	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Bioactive compounds</b>							
Ligands from the PDB	19'500	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChEMBL (activity<10µM)	177'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChEBI	27'950	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Kinase inhibitors (ChEMBL)	53'800	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
GPCR Ligands (ChEMBL)	140'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
GPCR Ligands (GLASS)	290'700	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
HMDB	39'060	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
<b>Commercially available</b>							
Zinc Drug-Like	10'639'400	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Zinc Lead-Like	4'328'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

*Nota.* Plataforma bioinformática *SwissSimilarity*.

- Un tiempo estimado de análisis dependiendo del método seleccionado se puede visualizar, si se deja el puntero del *mouse* de nuestro ordenador, sobre el botón del método correspondiente por un segundo.
- Finalmente, se carga la molécula química en el programa para ser cribada virtualmente, seleccionamos la opción *Submit*, esperamos unos cuantos minutos dependiendo de la complejidad de la molécula química y se obtiene los resultados, esta opción se encuentra solamente disponible una vez seleccionada la librería química y el método a ser utilizado en el filtrado de similitud química *SwissSimilarity*.

Figura 32


Ejemplo generación de resultados del cribado virtual


**Run parameters**





Library screened: ZincLeadLike  
 Screening method: Combined  
 Date: Tue Jul 13 17:09:23 2021

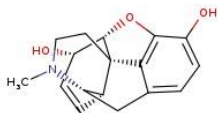

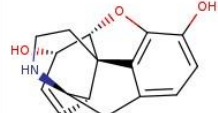
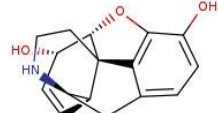




If you publish these results, please, cite the following paper: Zoete, V., Daina, A., Bovigny, C., & Michielin, O. SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening., *J. Chem. Inf. Model.*, **2016**, 56(8), 1399-1404.

**Query Molecule**





**Results** Retrieve data:    

ZINC28256912 Score : 0.996	ZINC39949141 Score : 0.996	ZINC13831510 Score : 0.995	ZINC04102208 Score : 0.995
			
			

*Nota.* Ventana de resultados de la plataforma bioinformática *SwissSimilarity*.

En la presente figura 32, se logra apreciar la ventana de salida de los resultados obtenidos en el cribado virtual de la plataforma *SwissSimilarity*, se visualizan las moléculas más similares al compuesto de referencia, así como también el puntaje de similitud obtenida de la molécula, seleccionando el nombre que se encuentra de color rojo, se puede dirigir hacia los distintos enlaces correspondientes de las librerías químicas donde se encuentra ubicada la molécula de interés (*PubChem*, *ChEMBL*, *DrugBank*, *Zinc*).

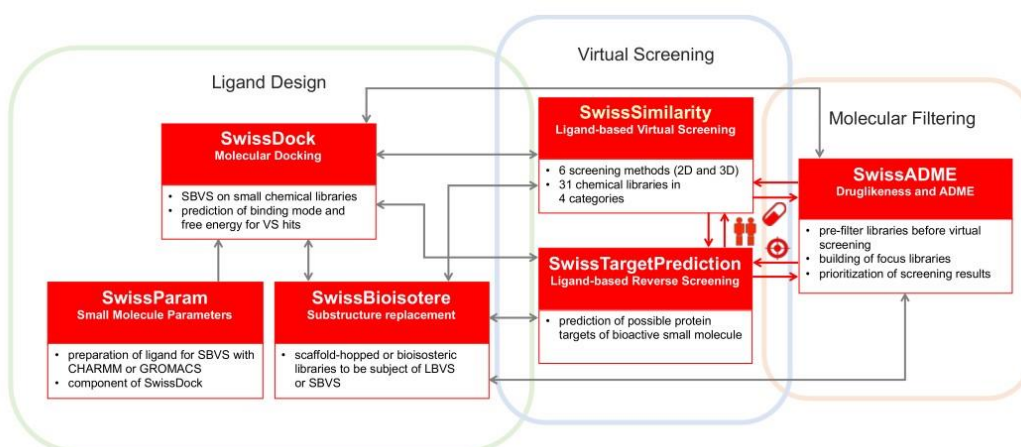
La puntuación de similitud tiene un rango de valores , entre 0 para moléculas totalmente diferentes y 1 para compuestos idénticos, esto corresponde a una puntuación de Tanimoto para huellas dactilares FP2, *Align-IT* y *Shape-IT* y a una

puntuación basada en Manhattan para *Electroshape-5D* y *Spectrophores* (Zoete et al., 2016).

En la parte inferior de la ventana de resultados de las plataformas bioinformáticas se puede observar, una serie de iconos de color rojo, las cuales permiten enviar la molécula que ha sido inicialmente cribada virtualmente, como entrada para las distintas herramientas bioinformáticas tales como: *SwissADME*, *SwissTargetPrediction*, *SwissDock*, *SwissSimilarity* entre otras; diseñadas para la investigación, predicción y desarrollo de nuevos medicamentos con aplicaciones bioactivas desarrolladas por el Instituto de Bioinformática Suizo.

### Figura 33

*Herramientas bioinformáticas disponibles para el diseño de fármacos*



*Nota.* Proyecto *SwissDrugDesign*, herramientas bioinformáticas interrelacionadas que pueden ser accesibles directamente sin ningún registro y sin costo alguno para realizar investigaciones relacionadas con el desarrollo de nuevos medicamentos y descubrimiento de potenciales blancos farmacológicos. Tomado de (Daina & Zoete, 2019).

### 3.4. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissADME*

Para obtener el cálculo automáticamente de las propiedades fisicoquímicas de cada molécula de origen orgánico que contengan el fragmento de piperazin-2-ona como: lipofilia, solubilidad en agua, farmacocinética, Radar de biodisponibilidad, rango apropiado para considerarse apto para atravesar la barrera biológica (*Boiled Egg*), se procede al uso de la plataforma bioinformática del Instituto Suizo *SwissADME*, en la cual se consigue generar un archivo en formato CSV para análisis de cada una de las moléculas químicas asociadas a los aminoácidos con el objetivo de poder organizar y reportar la información suministrada en tablas de contenidos (Daina & Zoete, 2016).

#### 3.4.1. Familiarización con la interfaz de la plataforma *SwissADME*

Para calcular computacionalmente las propiedades farmacocinéticas de cada una de las moléculas químicas relacionadas con los aminoácidos y que contiene el fragmento de piperazin-2-ona presentes en el trabajo de titulación, se procedió a ser uso de la plataforma bioinformática *SwissADME*, que es proporcionada para acceso libre y gratuito por el Instituto de Bioinformática del gobierno suizo.

#### Figura 34

*Logotipo Plataforma Bioinformática Suizo*



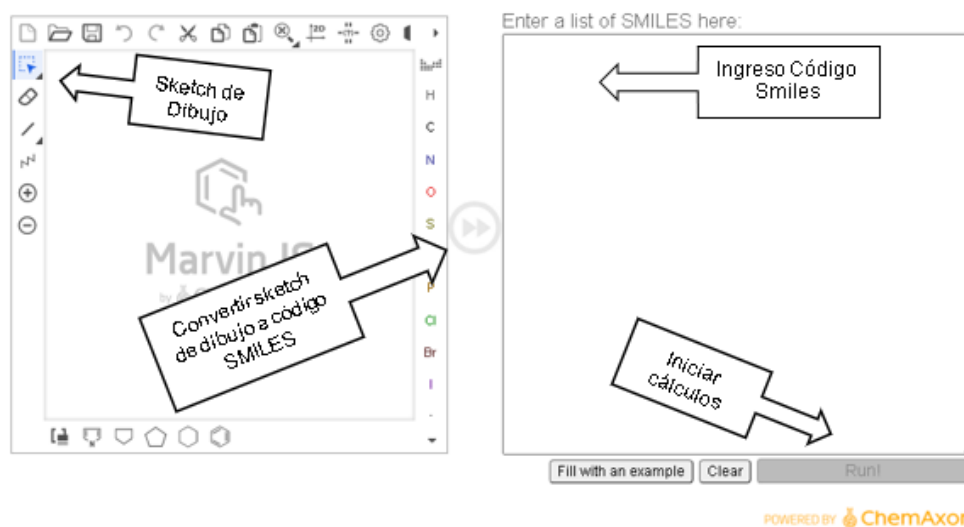
*Nota.* Plataforma del Instituto de bioinformática Suizo *SIB*.

Es una herramienta rápida y eficiente, con un entorno amigable y fácil de recordar lo que le permite estar al alcance de especialistas, así como también de principiantes en el área de la química computacional que requieren predecir rápidamente parámetros fisicoquímicos de entre una gran colección de moléculas químicas bioactivas que soportan los esfuerzos para alcanzar el descubrimiento de nuevos fármacos.

En la siguiente figura 35, se presenta algunas de las principales funciones de la herramienta bioinformática SwissADME.

### Figura 35

#### Interfaz de Inicio Plataforma Bioinformática SwissADME



*Nota.* Ventana de trabajo al momento de inicio, para el ingreso de los datos en la plataforma bioinformática *SwissADME*.

En la parte izquierda de la ventana podemos encontrar las funciones como: dibujar, editar, importar, abrir una estructura molecular desde un archivo, convertir sketch de dibujo a código SMILES. Por otra parte, en la parte derecha de la interfaz de la plataforma, se puede apreciar la entrada de la lista de códigos SMILES.

Si se tienen varias moléculas químicas, se debe añadir una molécula química en cada línea de la ventana, opcionalmente se coloca el nombre del compuesto separada mediante un espacio. Finalmente, en la parte inferior de la interfaz de *SwissADME* se encuentra el botón de comando “*Run*”, el usuario puede empezar el cálculo de las propiedades farmacocinéticas una vez ingresada el código SMILES de la molécula química.

Con la información generada de las moléculas en los pasos sistemáticos descritos en el apartado anterior, para la obtención de las propiedades químicas básicas, se procede a hacer uso de las mismas para poder familiarizarnos con la plataforma *SwissADME* que contiene modelos predictivos rápidos y eficientes para el cálculo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinética, semejanza con medicamentos compatibles en la química medicinal, que también dispone o incluye métodos internos como *Boiled Egg*, *iLogP* y el radar de biodisponibilidad (Daina et al., 2017).

### **3.4.2. Síntesis de cada molécula orgánica a través de su código SMILES**

Para la síntesis de cada una de las moléculas químicas que se encuentran relacionadas con los aminoácidos y que contienen el fragmento de piperazin-2-ona se procede a la utilización del código SMILES generadas en pasos anteriormente descritos, en la cual se realizara un acoplamiento de los residuos de aminoácidos con los fragmentos del farmacóforo en estudio, permitiendo sintetizar una nueva molécula química con potenciales aplicaciones bioactivas.

Para obtener los valores de los parámetros fisicoquímicos de las moléculas químicas generados por la plataforma bioinformática *SwissADME*, existen dos métodos que se describen a continuación:

El primer método consiste en utilizar los códigos SMILES generados a partir de la síntesis de la molécula química que se encuentran relacionadas con los aminoácidos y que contienen el fragmento de piperazin-2-ona en el programa *ChemDraw Professional 20.0*, en donde se han colocado los códigos SMILES en un editor de texto como es el Bloc de notas, para posterior ingreso de los códigos SMILES en la plataforma bioinformática de *SwissADME*.

En el segundo método se puede hacer uso de la herramienta: Sketch de dibujo de la plataforma bioinformática *SwissADME*, en donde se permite realizar un trazo de la estructura química a mano alzada para generar su código SMILES y proceder al cálculo de las propiedades fisicoquímicas de la molécula bioactiva.

### **3.4.3. *Obtención, organización de los resultados del procesamiento de cada molécula***

Posterior ingreso del código SMILES a la plataforma bioinformática *SwissADME* se obtendrá un cálculo estandarizado de las propiedades fisicoquímicas más comunes para los compuestos químicos bioactivos sintetizados. La información generada en la plataforma bioinformática *SwissADME*, se exporta en formato CSV (Excel) para su organización, reporte, análisis y presentación en tablas de contenido que se encuentran en el capítulo IV.

### **3.5. Obtención de las estructuras 3D, configuraciones y conformaciones finales de cada una de las moléculas de estudio mediante el software *Avogadro***

El programa Avogadro nos permite obtener la representación automática 3D, generando dos tipos de archivos (sin optimizar y optimizada) con extensión MDLSDfile (\*.mol) para las moléculas químicas sintetizadas relacionadas con los aminoácidos y que contienen el fragmento de piperazin-2-ona. Con el objetivo en el uso posterior de los archivos generados en el programa *Avogadro*, donde se permite generar las coordenadas del farmacóforo en estudio sin optimizar y optimizado, para posterior análisis y discusión de resultados presentados en el capítulo IV.

#### **3.5.1. Almacenamiento de las estructuras químicas graficadas en pasos anteriores en formato de coordenadas extensión (\*.mol)**

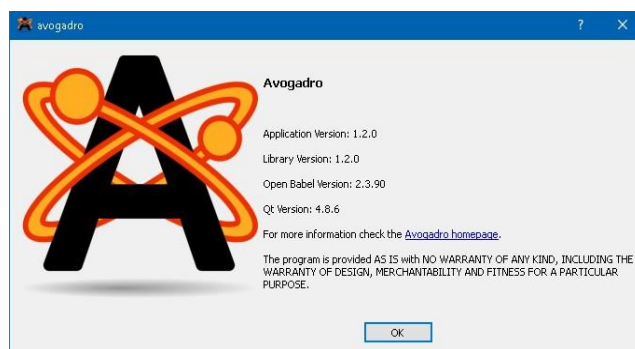
Para el cálculo de la optimización de la geometría molecular del compuesto bioactivo, se hará uso del programa *Avogadro*, para la cual se requiere que los archivos de las moléculas que han sido cribadas virtualmente y que cumplen con el criterio de similitud seleccionado, se encuentren guardadas en extensiones de archivo tipo (\*.mol), con el objetivo de poder graficar la molécula en 3D sin optimizar y optimizada de la molécula bioactiva para su posterior análisis y discusión de resultados.



### 3.5.2. *Procesamiento de cada estructura química para obtener una estructura tridimensional inicial, sin optimizar su estructura, mediante el uso del software Avogadro*

**Figura 36**

*Versión del programa Avogadro*



*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

Para la optimización de las moléculas que son obtenidas en el presente estudio, se utiliza el programa *Avogadro* versión de librería 1.2.0., versión de aplicación 1.2.0.

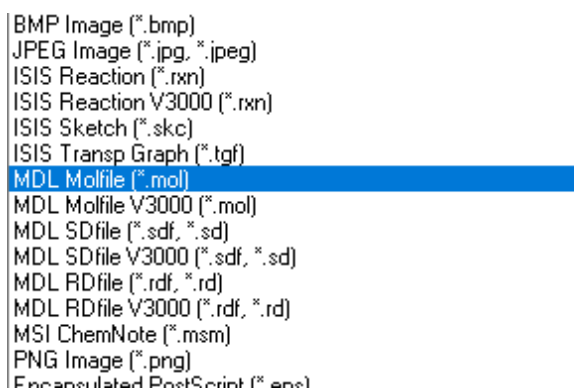
Para obtener la estructura tridimensional inicial de la molécula sin optimizar del compuesto bioactivo, se hará uso del programa *Avogadro 1.2.0*, para la cual se requiere que los archivos de las moléculas que han sido cribadas virtualmente y que cumplen con el criterio de similitud seleccionado, se encuentren guardadas en extensiones de archivo tipo (\*.mol), con el objetivo de poder graficar la molécula en coordenadas 3D sin optimizar.

A continuación, se detalla los pasos para generar la molécula en coordenadas 3D sin optimización de la geometría molecular:

1. Se guarda la molécula sintetizada que contenga el fragmento de piperazin-2-ona relacionada con los aminoácidos en formato de archivo MDL Molfile generados en el programa *ChemDraw Professional 20.0*:

### Figura 37

*Selección del tipo de extensión del archivo ChemDraw*



*Nota.* Opciones para guardar el tipo de extensión del archivo en el Programa *ChemDraw Professional 20.0*.

2. Ejecutamos el programa *Avogadro 1.2.0.*, que se encuentra en el escritorio.

### Figura 38

*Icono programa Avogadro*



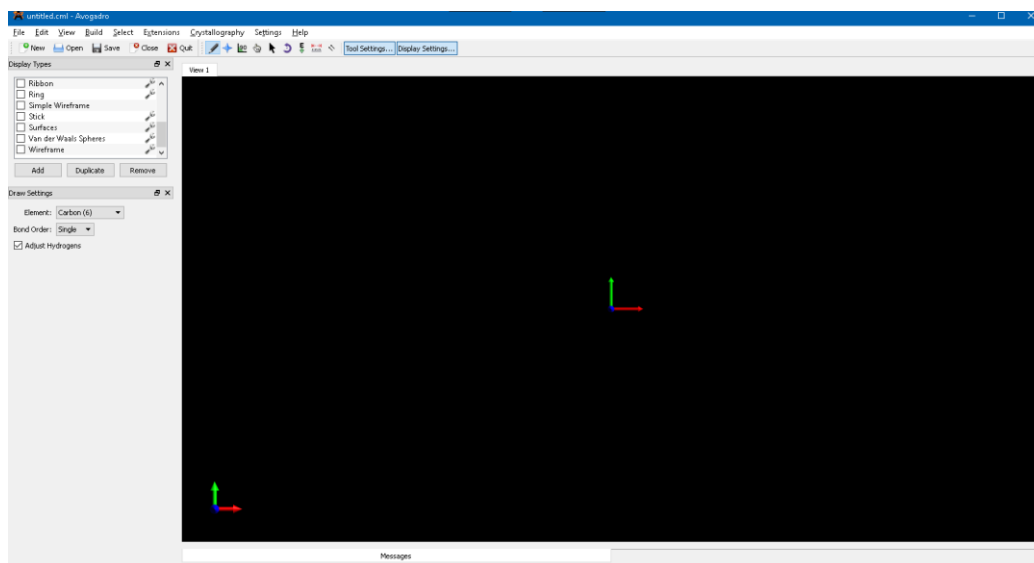
*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro*.

3. Al ejecutar aparece la siguiente ventana con la interfaz de trabajo del programa

*Avogadro:*

### Figura 39

*Interfaz de trabajo programa Avogadro*

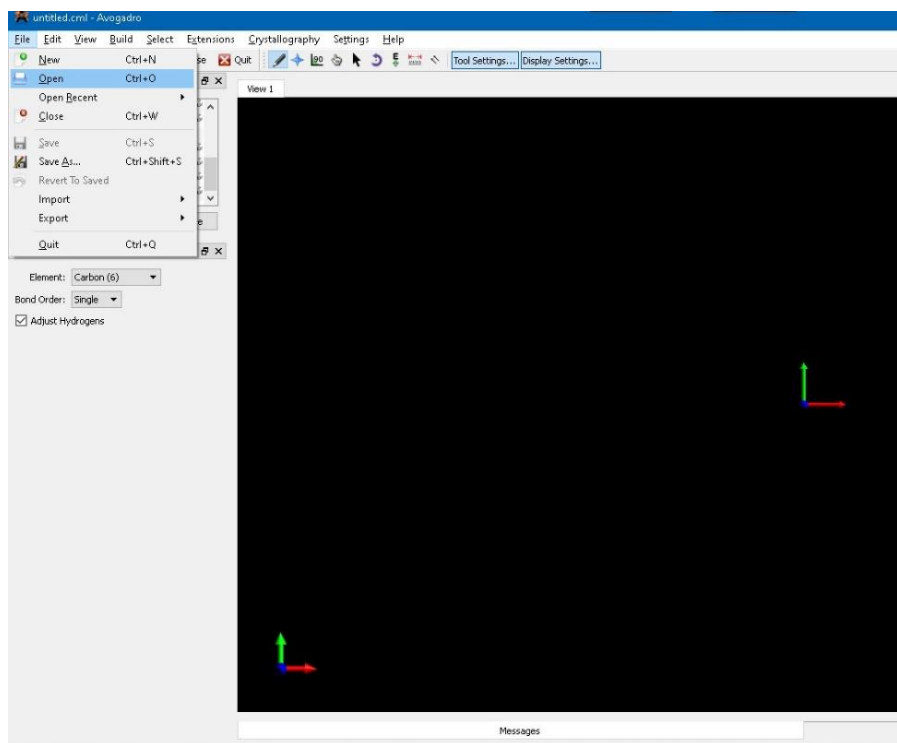


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

4. Nos dirigimos hacia la parte superior de la ventana, en la pestaña “archivo”, y seleccionamos en abrir, también se puede acceder presionando la combinación de teclas: “Ctrl + O”.

**Figura 40**

*Abrir nuevo archivo programa Avogadro 1.2.0*

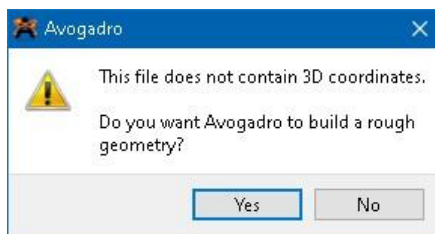


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

5. Se selecciona el archivo con la extensión MDL Molfile (\*.mol) generado mediante el programa *ChemDraw Professional 20.0*.
6. Una vez escogido el archivo damos en la opción aceptar, para generar la molécula 3D sin optimizar.
7. A continuación, el programa nos solicita la creación de coordenadas 3D para poder representar nuestra molécula en la ventana de trabajo del programa *Avogadro 1.2.0*, seleccionamos en sí.

## Figura 41

*Creación de coordenadas 3D sin optimizar programa Avogadro 1.2.0.*

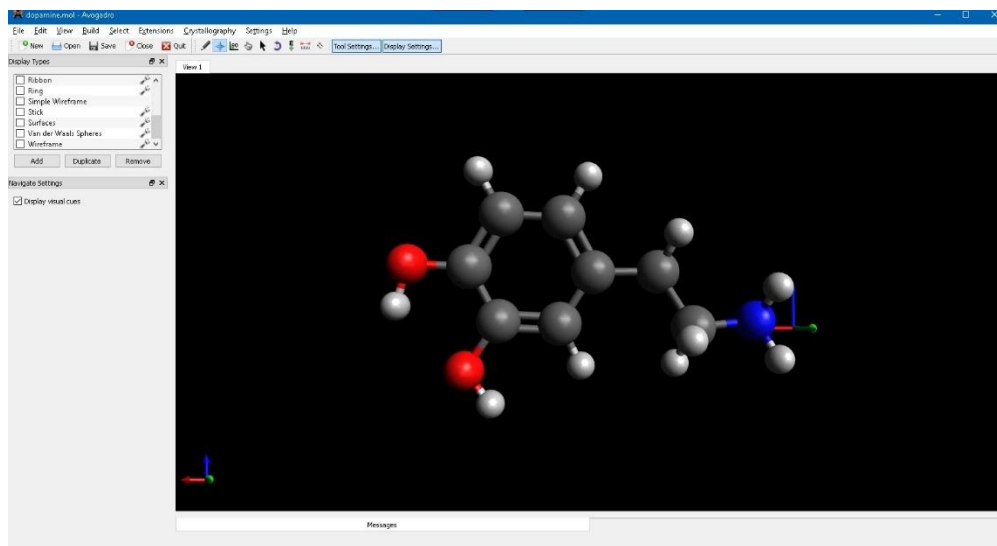


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0.*

- De esta manera queda representada la molécula en el programa *Avogadro 1.2.0*, en sus coordenadas 3D sin optimizar.

## Figura 42

*Representación de la molécula en coordenadas 3D sin optimizar*



*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0.*

### 3.5.3. *Procesamiento de cada estructura química tridimensional inicial, obteniendo una estructura final optimizada mediante el programa Avogadro 1.2.0*

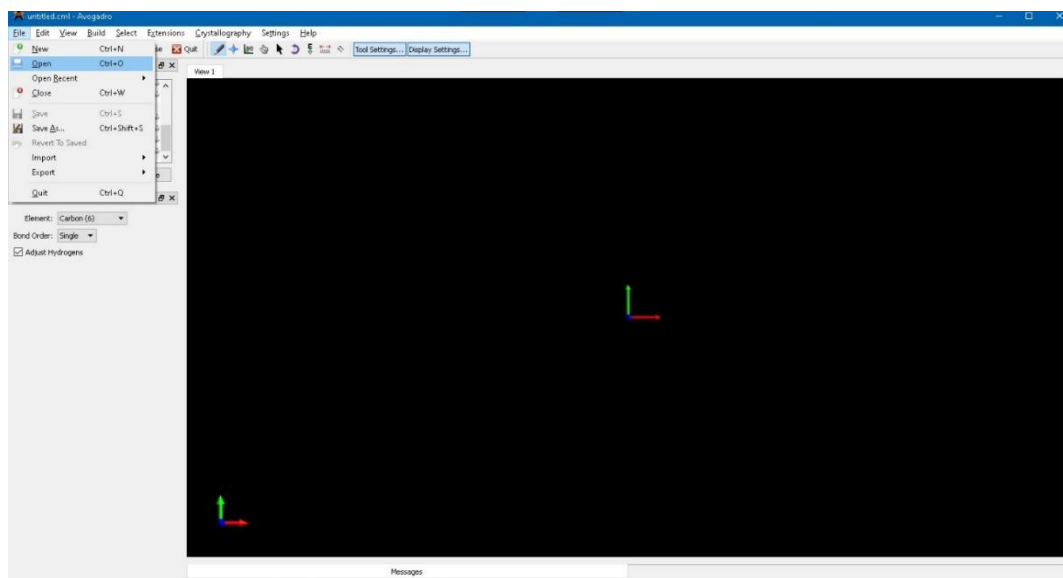
Para obtener la estructura tridimensional final optimizada de la molécula inicial sin optimizar del compuesto bioactivo, se hará uso del programa *Avogadro 1.2.0*, las estructuras finales optimizadas se grabarán en extensiones de archivo tipo MDL Molfile (\*.mol), con el objetivo de poder graficar la molécula en coordenadas 3D optimizadas.

A continuación, se detalla los pasos a seguir para generar la optimización de la molécula inicial en coordenadas 3D:

1. Ejecutamos el programa *Avogadro 1.2.0*.

#### Figura 43

*Ventana de trabajo programa Avogadro 1.2.0*

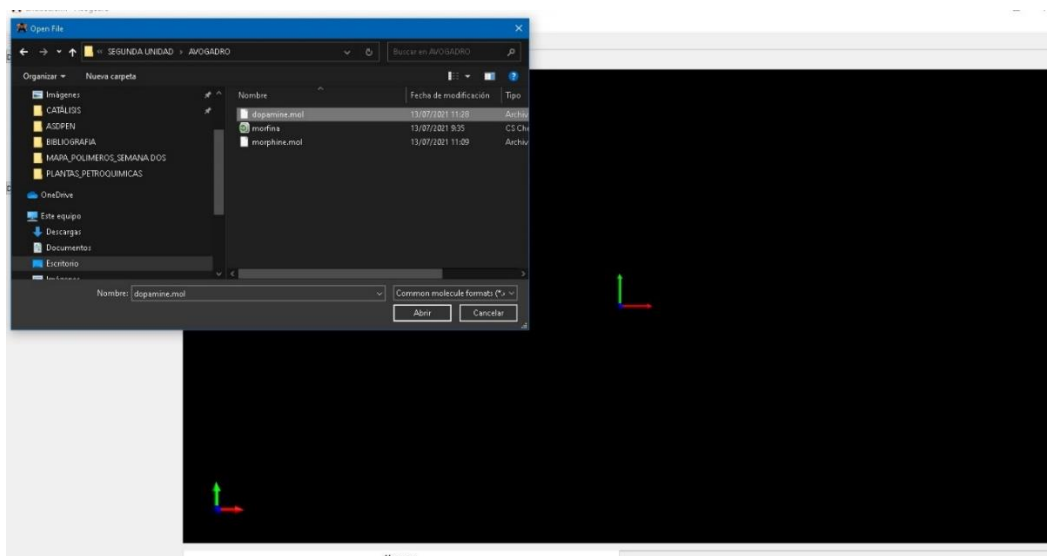


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

2. Nos dirigimos hacia la parte superior de la ventana de trabajo, en la pestaña “archivo”, y seleccionamos en abrir, también se puede acceder presionando la combinación de teclas: Ctrl + O.

#### Figura 44

Ventana “abrir archivo” programa Avogadro 1.2.0

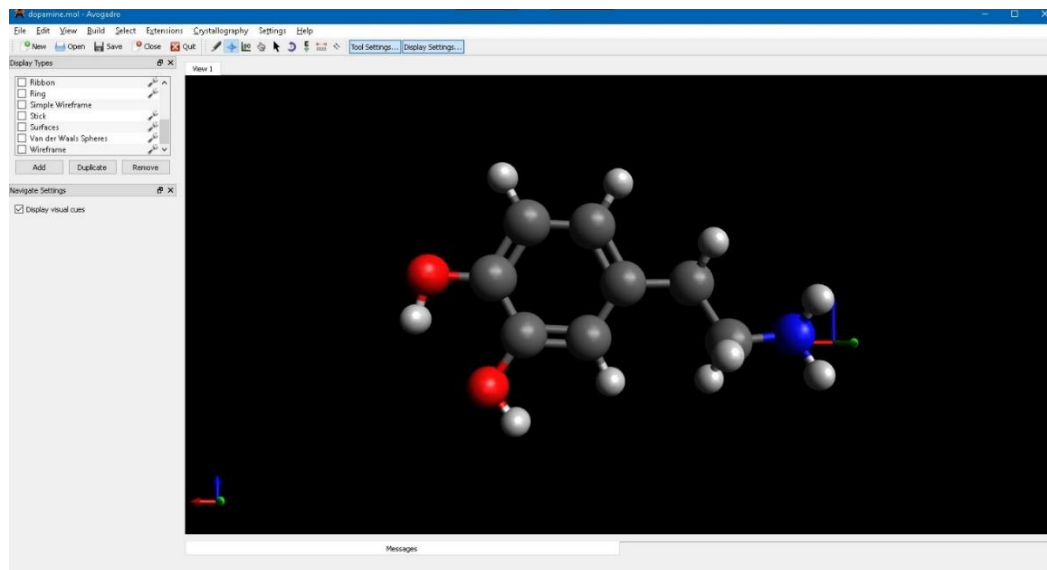


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

3. Se selecciona el archivo con la extensión MDL Molfile (\*.mol) generado en el programa *ChemDraw Professional 20.0*, una vez seleccionado el archivo escogemos en la opción de aceptar, para generar de esta manera la molécula 3D sin optimizar en el software computacional *Avogadro 1.2.0*.

**Figura 45**

*Generación de la molécula bioactiva en 3D sin optimizar*



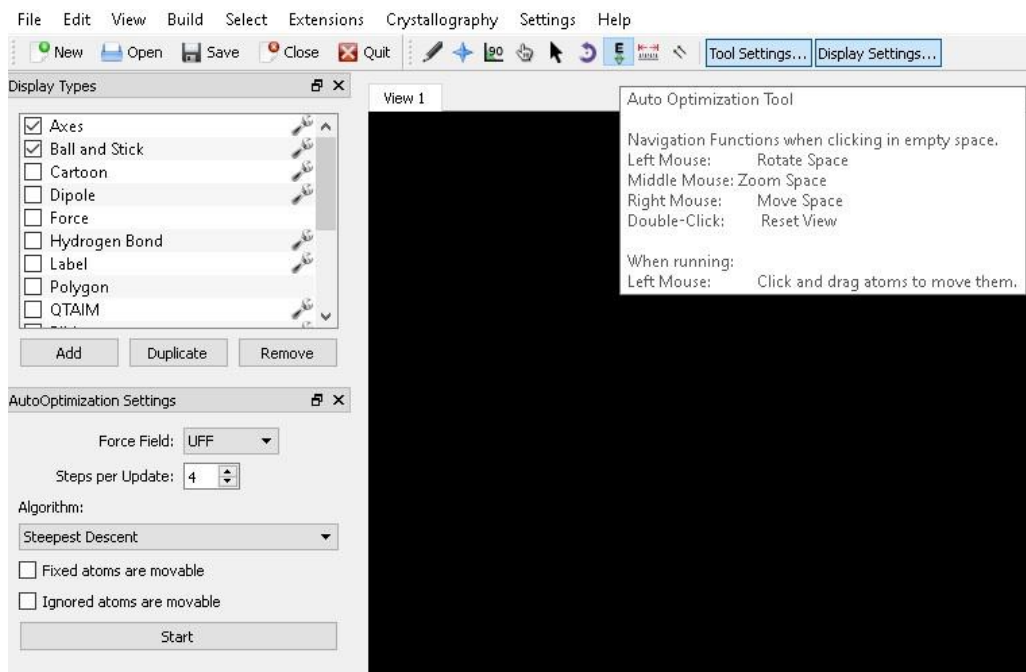
*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

4. Nos dirigimos hacia la parte superior de la barra de herramientas del programa.
5. Seleccionamos en el icono de la opción “herramienta de auto optimización”.



Figura 46

Pestaña “herramientas de auto optimización”

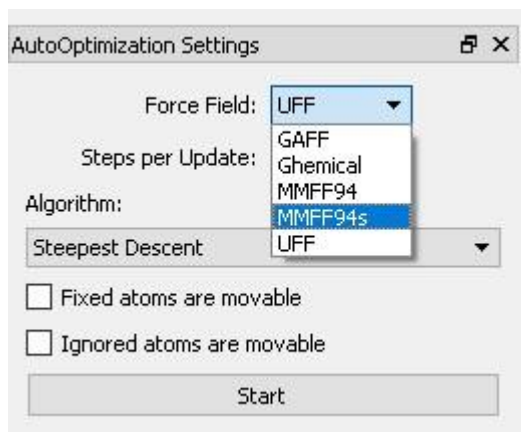


Nota. Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

6. Al seleccionar la opción, aparece en la parte izquierda de la ventana de trabajo un recuadro para seleccionar el tipo de campo de fuerza a ser utilizado.
7. Para efectos de este estudio seleccionamos el tipo de campo de fuerza denominado: **MMFF94s**, la cual es utilizada para modelar compuestos orgánicos, alquenos, alcanos, alcoholes, acetales, mercaptanos, aniones de carboxilato, hidrocarburos aromáticos entre otros, por lo que la elección se ajusta a los parámetros más adecuados para la cual la salida es estática, este campo de fuerza incorpora además cargas electrostáticas y enlaces del tipo puente de hidrógeno.

**Figura 47**

*Selección del campo de fuerza para la optimización de la molécula en 3D*

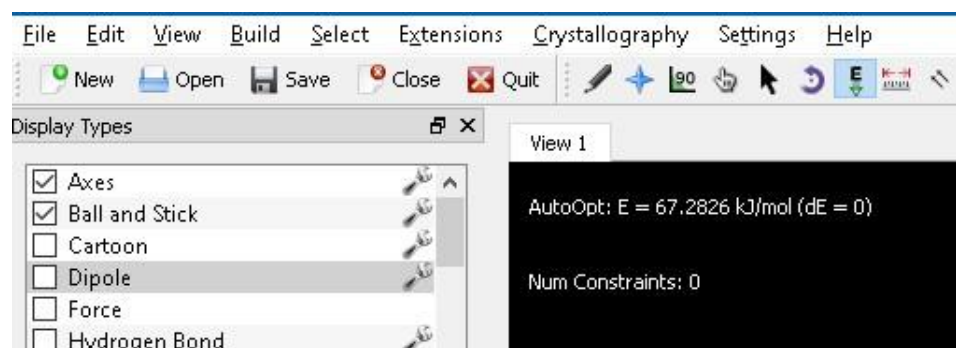


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

8. Escogemos en la opción de “empezar”, para iniciar los cálculos computacionales de optimización en la geometría de la molécula.

**Figura 48**

*Finalización de los cálculos de optimización de la molécula bioactiva*

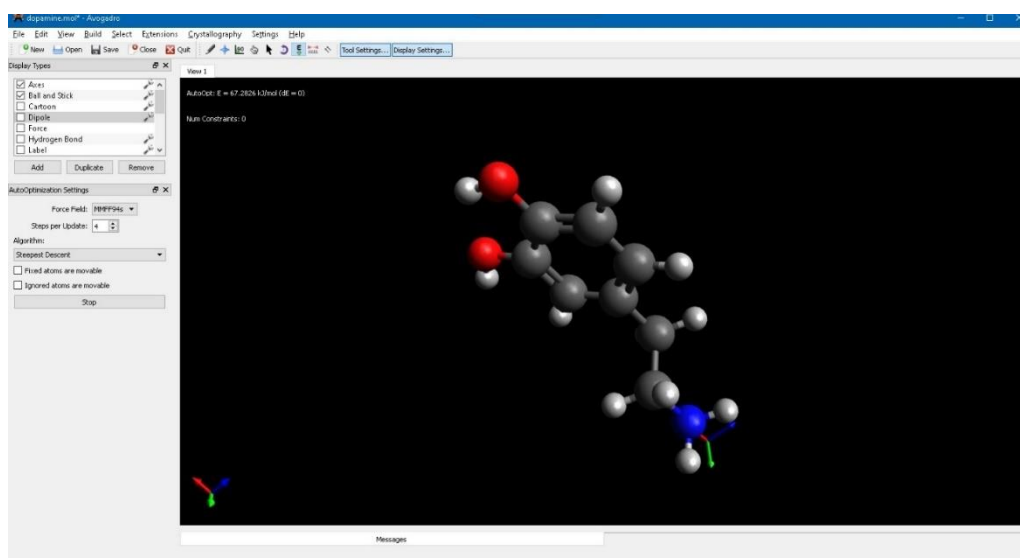


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

- Esperamos unos minutos hasta que el programa haya realizado los cálculos computacionales respecto a la optimización de la geometría de la molécula, se puede comprobar la finalización de los cálculos una vez su  $\delta E$  haya llegado hasta cero ( $\delta E=0$ ).

**Figura 49**

*Representación optimizada de la molécula bioactiva en 3D*



*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*, cuando el valor  $\delta E$  tiene un valor igual a cero ( $\delta E=0$ ).

### 3.5.4. *Reporte de las energías de optimización de cada una de las moléculas orgánicas bioactivas en kJ/mol ( $\delta E$ )*

Para obtener las energías de optimización de cada una de las moléculas orgánicas bioactivas a partir de la optimización de la geometría de la molécula inicial, se hace uso del programa *Avogadro 1.2.0*, las estructuras finales optimizadas obtenidas se grabarán en extensiones de archivo tipo MDL *Molfile* (\*.mol), además de presentar los resultados generados en tablas de contenido. Con el objetivo de reportar las energías de optimización de cada molécula en kJ/mol de una forma clara y organizada para su posterior análisis y discusión propuestos en el capítulo IV.

A continuación, se detalla los pasos a seguir para obtener las energías de optimización de cada una de las moléculas bioactivas:

1. Una vez terminados los cálculos de optimización de la geometría de la molécula, nos dirigimos a la parte superior de la ventana de herramientas, en la pestaña “extensiones”, seleccionamos la opción: “mecánica molecular”.

#### **Figura 50**

*Pestaña “extensiones” para obtener la energía de optimización*

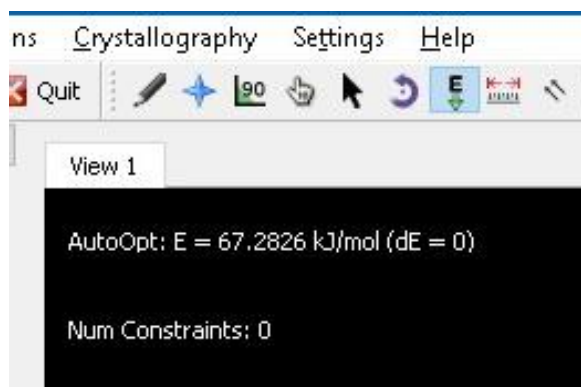


*Nota.* Barra de herramientas del programa de optimización de la geometría molecular, *Avogadro 1.2.0*.

2. Se observa que el valor dE relacionado a los cálculos de la optimización de la geometría molecular alcanzado el valor de 0 ( $\delta E=0$ ) y que no se tiene ninguna restricción molecular por parte del programa.

### Figura 51

*Verificación del fin de los cálculos de optimización*

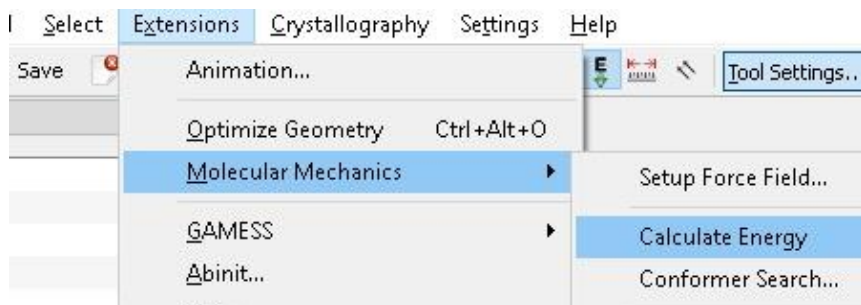


*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*.

3. Finalmente se escoge la opción: “calcular energía”, de la pestaña “mecánica molecular” y se reporta la energía teórica optimizada de la molécula bioactiva para su análisis y discusión propuesto en el capítulo IV.

**Figura 52**

Opción “mecánica molecular” para obtener la energía de optimización



*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0.*

4. Los resultados obtenidos son reportados en kJ/mol para la energía de optimización para su posterior y discusión en comparación con las moléculas 3D sin optimizar.

**Figura 53**

Presentación del valor de energía de optimización teórica calculada



*Nota.* Programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0.*

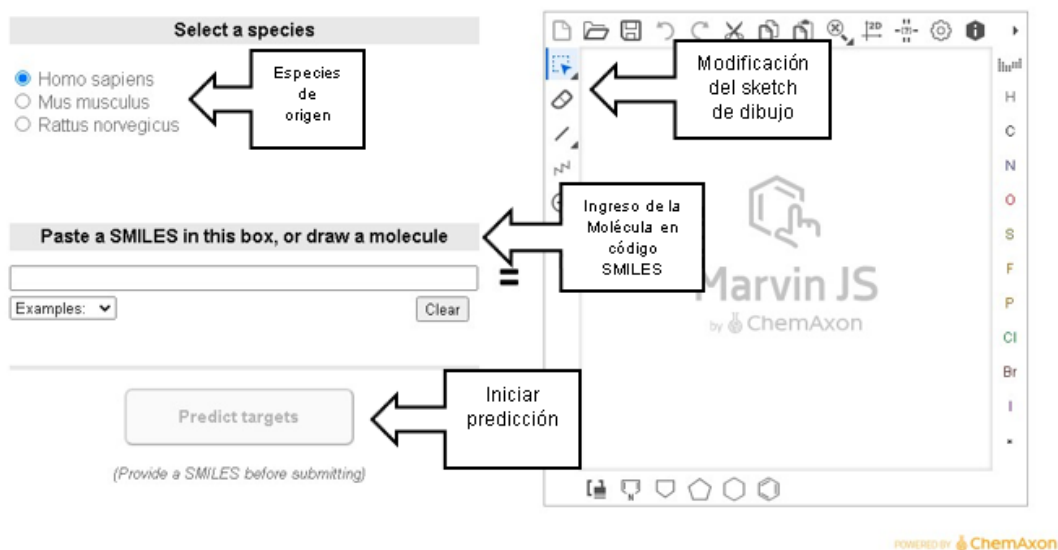
### **3.6. Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos de las moléculas bioactivas modificadas por química combinatoria**

Para la predicción rápida y eficiente de nuevos o futuros blancos farmacológicos, de las moléculas bioactivas modificadas por química combinatoria del presente estudio, se procedió a ser uso de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*, que es una herramienta web en línea, creada por el instituto bioinformático Suizo (SIB), tiene como principal objetivo, la predicción de las proteínas biológicas más probables asociadas a las pequeñas moléculas químicas sintetizadas de estudio, esto se basa en el principio de similitud a través del cribado virtual (Daina et al., 2019).

La presente herramienta bioinformática permite predecir los objetivos macromoleculares biológicos más probables de una molécula pequeña sintetizada o en estudio, que es identificada como bioactiva. Las predicciones se fundamentan en una combinación de similitud 2D y 3D, con una biblioteca incorporada de 370.000 moléculas activas conocidas en más de 3000 proteínas biológicas (Gfeller et al., 2013).

Figura 54

Interfaz de inicio plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*



*Nota.* Ventana de trabajo al momento de inicio, para el ingreso de los datos en la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

Después de haber seleccionado las especies de origen, que en este caso se encuentran clasificados en tres especies, la pequeña molécula bioactiva asociada con los aminoácidos es cargada a la herramienta bioinformática a través de su código *SMILES* que se ubica en la parte izquierda de la ventana, o de igual manera se puede modificar la molécula de interés de ser el caso, utilizando el editor de *sketch* de dibujo *MarvinJS* desarrollado por *Chemaxon* que se ubica en la parte derecha de la ventana.

En la parte inferior de ventana de trabajo también se puede encontrar un botón de "*clear*", el cual nos proporciona eliminar cualquier entrada de datos a la interfaz de trabajo de *SwissTargetPrediction*, el botón para la predicción de blancos biológicos se activa en rojo, una vez que se ha ingresado todos los datos de la molécula identificada como bioactiva.



### 3.6.1. **Obtención de representaciones estructurales de las nuevas moléculas bioactivas propuestas acompañadas de su respectivo blanco farmacológico**

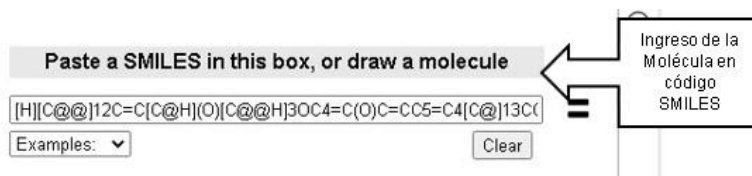
Para la predicción rápida y eficiente de nuevos o futuros blancos farmacológicos, de las moléculas bioactivas modificadas por química combinatoria del presente estudio, se procedió a ser uso de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*, que es una herramienta web en línea, creada por el instituto bioinformático Suizo (SIB), tiene como principal objetivo, la predicción de las proteínas biológicas más probables asociadas a las pequeñas moléculas químicas sintetizadas de estudio, esto se basa en el principio de similitud a través del cribado virtual (Daina et al., 2019).

A continuación, se presenta en detalle los pasos a seguir para el ingreso de la molécula bioactiva en la interfaz de trabajo de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*:

1. Se ingresa el código SMILES de la molécula química que ha sido previamente sintetizada entre los aminoácidos en estudio y el fragmento de piperazin-2-ona realizadas en el programa *ChemDraw Professional 20.0*.

#### Figura 55

*Ingreso código SMILES plataforma bioinformática SwissTargetPrediction*

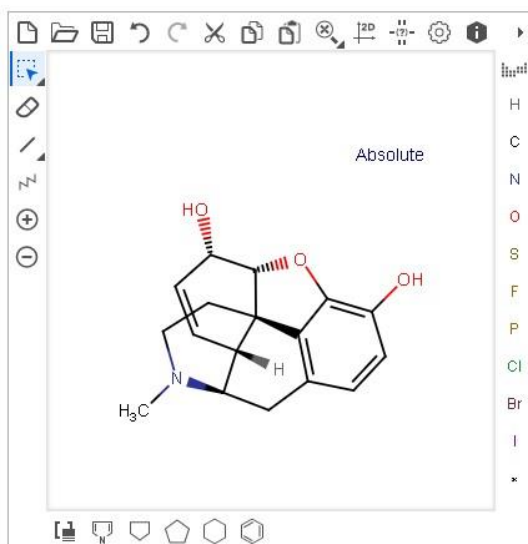


*Nota.* Ventana de trabajo para el ingreso de los datos en la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

2. Posterior al ingreso del código SMILES, aparece en la ventana de trabajo, el sketch de dibujo de la molécula de interés, la cual podremos modificar en el caso de tener algún tipo de error o de intentar modificar el tipo de estructura química requerida.

### Figura 56

Sketch de dibujo plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*



*Nota.* Representación del código *SMILES* de la molécula en la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

3. Seleccionamos el tipo de origen de la especie, el cual pertenece la proteína biológica la cual va ser cribada virtualmente en las librerías incorporadas de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*.

### Figura 57

*Selección de la especie de origen del blanco biológico*

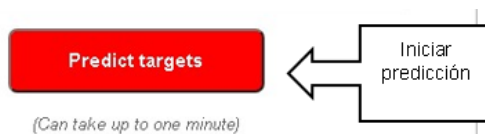


*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

- Al ingresar correctamente los datos de la molécula, el botón de predicción se torna de un color rojo, indicando que se puede iniciar las predicciones de los blancos biológicos que puede presentar la pequeña molécula bioactiva relacionada con los aminoácidos y el fragmento de piperazin-2-ona sintetizada.

### Figura 58

*Activación del botón “iniciar predicción”*



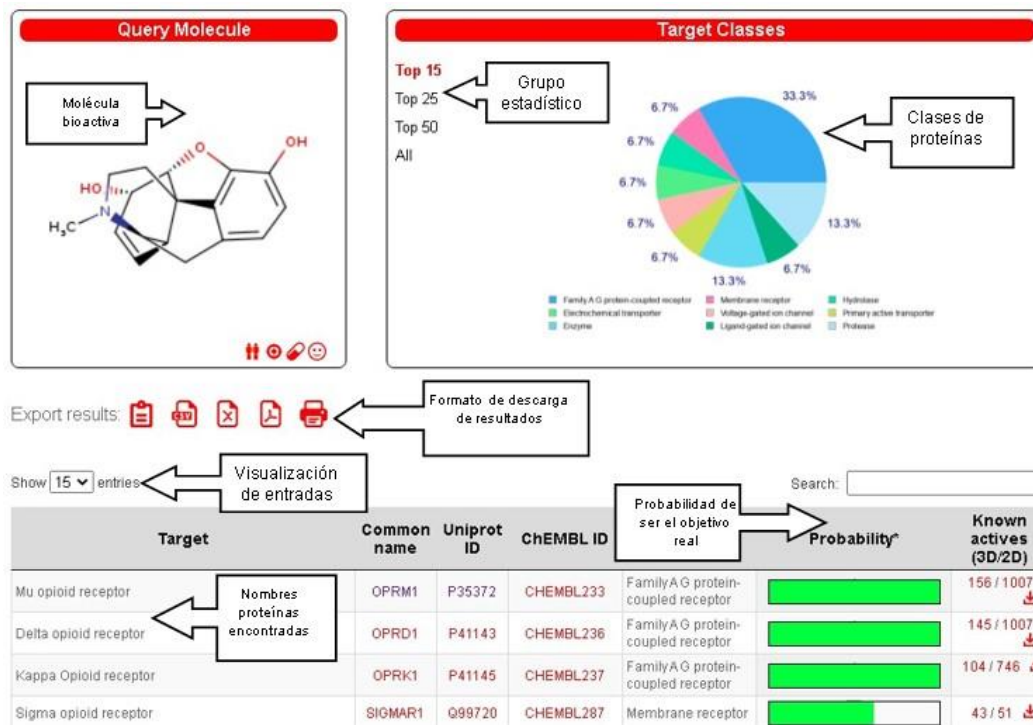
*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

- Esperamos unos minutos para la visualización de los resultados generados por el programa bioinformático de la molécula sintetizada relacionada con los aminoácidos y el fragmento de piperazin-2-ona con los respectivos blanco biológico cribados virtualmente, para el cual la molécula en estudio que se ha ingresado puede contener propiedades biológicas y poseer un tipo de alcance para ser utilizada en el

blanco biológico encontrado por la herramienta bioinformática  
*SwissTargetPrediction*.

**Figura 59**

Ventana de resultados plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*

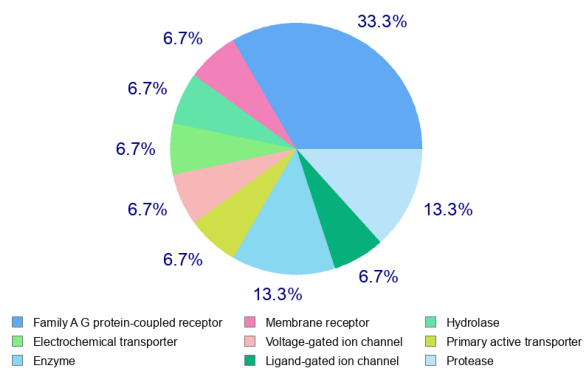


*Nota.* Ventana de resultados en la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

En la parte superior derecha de la ventana de resultados se puede apreciar que la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction* ofrece los resultados encontrados para las proteínas blancos clasificados dentro de los grupos: Top 15, Top 25, Top 50, las cuales tratan de predecir el tipo de proteína usando los porcentajes calculados de todas las proteínas predichas en un número máximo de 100 blancos.

### Figura 60

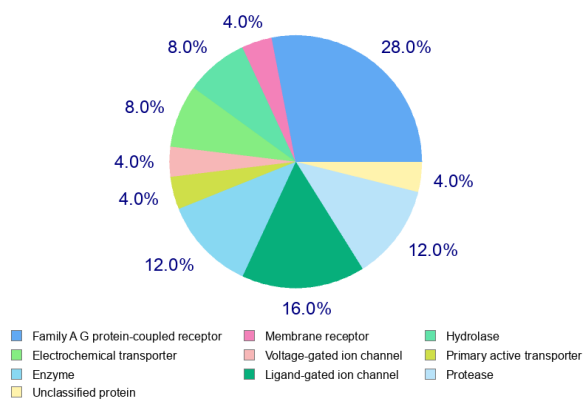
*Presentación del top 15 de proteínas blanco para la molécula bioactiva*



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

### Figura 61

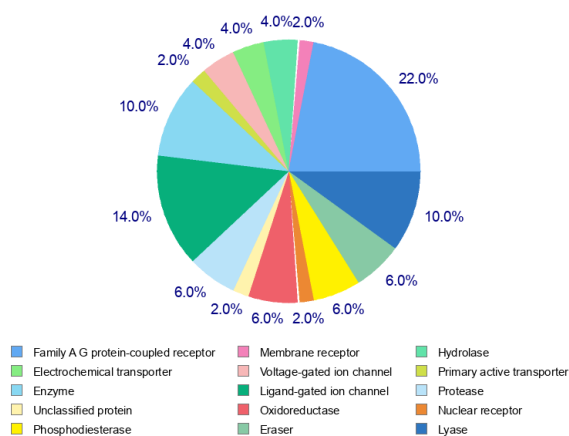
*Presentación del top 25 de proteínas blanco para la molécula bioactiva*



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

## Figura 62

Presentación del top 50 de proteínas blanco para la molécula bioactiva



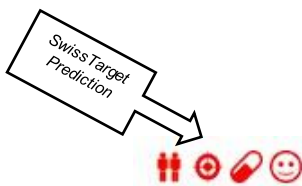
*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

Otra manera de poder generar los resultados de las predicciones realizadas para identificar los nuevos blancos biológicos, es mediante el uso de los botones implementados por el Instituto Bioinformático Suizo (SIB), el cual nos permite tener un entorno amigable de trabajo con las distintas herramientas que ofrecen las plataformas bioinformáticas: *SwissADME*, *SwissSimilarity*, *SwissTargetPrediction*.

1. Una vez obtenido los resultados en la plataforma *SwissSimilarity*, presionamos el botón “*enviar a SwissTargetPrediction*”.

**Figura 63**

*Botones de trabajo para las distintas plataformas bioinformáticas del SIB*

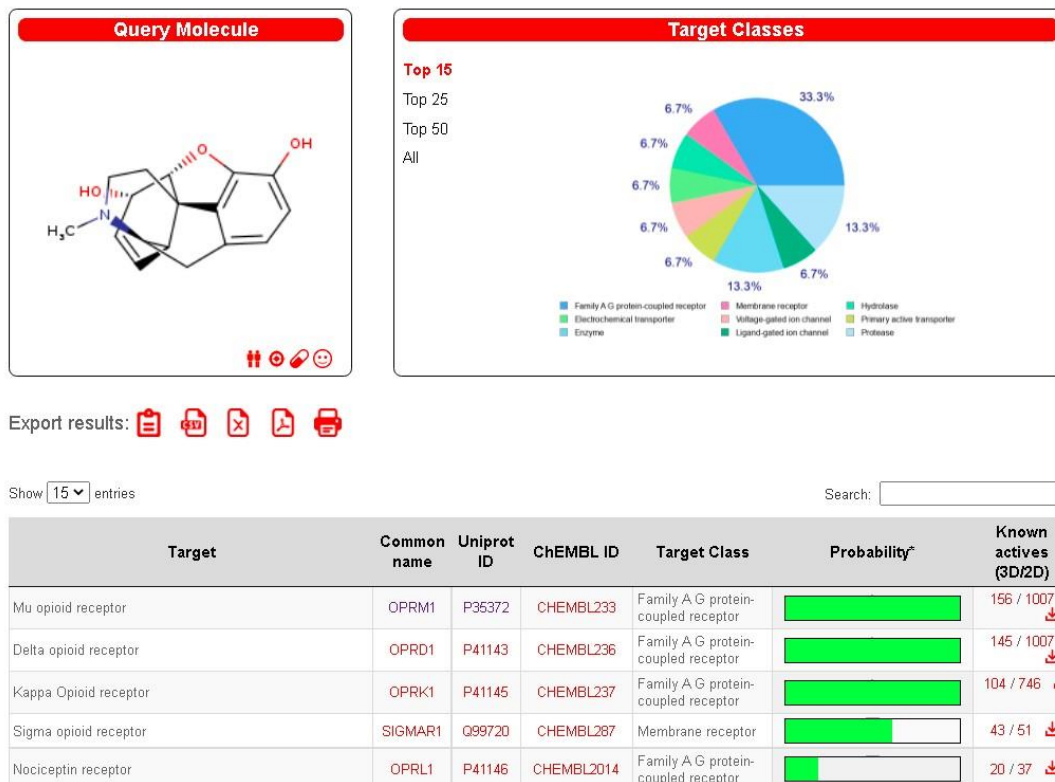


*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la barra de herramientas disponible en la plataforma bioinformática *SwissSimilarity*.

2. Al presionar esta opción, esperamos unos minutos que el programa cargue automáticamente los datos de la molécula bioactiva en la interfaz de trabajo de *SwissTargetPrediction*.

Figura 64

Ventana de resultados plataforma bioinformática SwissTargetPrediction



*Nota.* Resultados de la predicción del blanco biológico a través de la barra de herramientas disponible en la plataforma bioinformática *SwissSimilarity*.

- Se presentan los resultados generados por la plataforma bioinformática *SwissSimilarity*, para su posterior análisis y discusión propuestos en el capítulo IV.



## Capítulo IV

### 4. Análisis y Discusión de Resultados

#### 4.1. Generación de potencial lista de sustancias químicas bioactivas de origen orgánico y sintético que contengan el farmacóforo en estudio

Se realiza una investigación bibliográfica minuciosa acerca de los componentes bioactivos que conforman los *building blocks* y se procede al análisis de los farmacóforos propuestos en investigaciones interdisciplinarias, relacionados con los aminoácidos y el fragmento derivado de piperazin-2-ona, mediante el uso de recursos tecnológicos y plataformas bioinformáticas como: búsqueda de patentes en Google Scholar, Revistas y Artículos científicos propuestos en *Scielo*, *PubChem*, *SwissSimilarity*.

Con el posterior objetivo de identificar si la molécula propuesta derivada de los aminoácidos y el fragmento de piperazin-2-ona, es potencialmente nueva se realiza un cribado virtual de la molécula bioactiva, mediante el uso de las distintas plataformas computacionales *online* como: *SwissSimilarity*, *SwissADME*, *SwissTargetPrediction* del Instituto de Bioinformática Suizo, SIB (Zoete et al., 2016).

Para efectos de este estudio se ha seleccionado la molécula base de Apixaban, que es un fármaco comercial que contiene el fragmento derivado de piperazin-2-ona, la cual mediante la revisión bibliográfica minuciosa se logró comprender como actúa el sitio activo del farmacóforo, composición y conformación química, que mediante una modificación de su estructura molecular se realiza un cribado virtual en las plataformas bioinformáticas del SIB *SwissSimilarity*.

**Tabla 12**

*Lista de potenciales moléculas químicas comerciales que contienen el farmacóforo en estudio*

<b>Nombre</b>	<b>Aplicación Comercial</b>	<b>Referencia</b>
<b>Apixabán</b>	Inhibidor directo del FXa, cascada de coagulación	(Santana-Romo,2020)
<b>Rivaroxabán</b>	Inhibidor directo del FXa, cascada de coagulación	(Santana-Romo,2020)
<b>Sildenafil</b>	Tratamiento de la impotencia sexual, hipertensión arterial pulmonar	(Croom & Curran,2008)
<b>Ciprofloxacina</b>	Agente antimicrobiano, antibiótico, tratamiento de diarreas, tratamiento de infecciones	(Crump et al.,1983)

*Nota.* En la presente tabla 12 se presentan los fármacos comerciales, a partir de una búsqueda minuciosa, de los compuestos químicos que contienen el farmacóforo en estudio y que son utilizados comercialmente para tratar diversas enfermedades, esto nos permite elegir una molécula base con propiedades bioactivas conocidas y realizar las modificaciones estructurales que permitan alcanzar nuevos blancos farmacológicos relacionados con los aminoácidos.

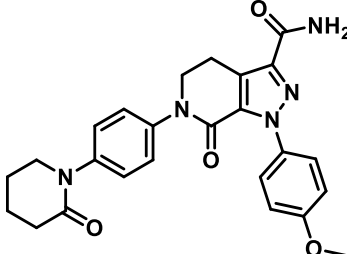
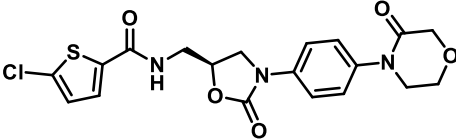
**4.2. Procesamiento de cada una de las moléculas químicas, obtención de nomenclatura IUPAC, estructura química 2D, generación de código SMILES, reporte de propiedades químicas de la sustancia bioactiva como fórmula, peso molecular y composición elemental**

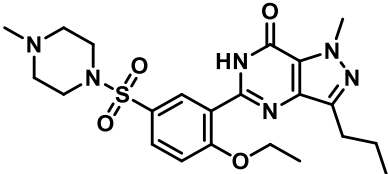
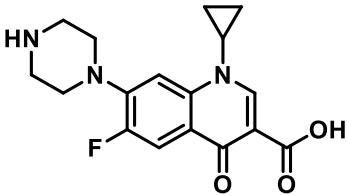
**4.2.1. Generación de las estructuras químicas bioactivas en 2D**

Se puede observar a través de la siguiente tabla 13, la generación de las estructuras químicas bioactivas en 2D que contienen el fragmento de piperazin-2-ona relacionadas con los aminoácidos, generados a partir de la utilización del programa computacional *ChemDraw Professional 20.0.*, la cual permite representar la estructura de cada fármaco comercial y estudiar las cadenas funcionales químicas que la constituyen para posterior modificación de la estructura molecular de la molécula bioactiva acoplándole distintos residuos de aminoácidos.

**Tabla 13**

*Representación de las estructuras químicas bioactivas en 2D*

Nombre	Representación estructural de la molécula	Aplicación Comercial
Apixabán (Santana-Romo, 2020)		Inhibidor directo del FXa, cascada de coagulación
Rivaroxabán (Santana-Romo, 2020)		Inhibidor directo del FXa, cascada de coagulación

Nombre	Representación estructural de la molécula	Aplicación Comercial
Sildenafil (Croom & Curran, 2008)		Tratamiento de la impotencia sexual, hipertensión arterial pulmonar
Ciprofloxacina (Crump et al., 1983)		Agente antimicrobiano, antibióticos, tratamiento de diarreas, infecciones

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir del programa computacional *Chemdraw Professional 20.0*.

Posterior a la representación de las distintas estructuras de los fármacos comerciales que contiene el fragmento de piperazin-2-ona, se puede observar que los fármacos están constituidos por distintos grupos funcionales y heteroátomos incorporados en su estructura que permiten que la molécula química se comporte de una manera bioactiva, pudiendo alcanzar distintos blancos farmacológicos en el metabolismo humano.

En el presente estudio se ha seleccionado la molécula de apixaban, como la molécula base a la cual se le modificara en su estructura molecular, acoplándole distintos aminoácidos considerados como bioactivos que a través del uso de las plataformas bioinformáticas del SIB se pretende predecir nuevas moléculas bioactivas que presenten potenciales blancos farmacológicos.

A continuación, se obtienen las distintas propiedades químicas que pueden ser generadas a partir del uso del programa de graficador computacional químico

*ChemDraw Professional 20.0:*

#### 4.2.2. Obtención, organización y reporte de resultados Nomenclatura IUPAC

Para obtener los nombres mediante la nomenclatura IUPAC, se utiliza el programa *ChemDraw Professional 20.0*. en la cual los fármacos comerciales que contienen el derivado de piperazin-2-ona, son graficados computacionalmente en 2D para la generación de los respectivos nombres en el formato IUPAC, en la siguiente tabla 14, se presenta en resumen la obtención de los resultados obtenidos:

**Tabla 14**

*Reporte de los nombres IUPAC para cada molécula bioactiva comercial*

Nombre	Nomenclatura IUPAC
<b>Apixabán</b> (Santana-Romo, 2020)	1- (4-metoxifenil) -7-oxo-6- (4- (2-oxopiperidin-1-il) fenil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridina -3-carboxamida
<b>Rivaroxabán</b> (Santana-Romo, 2020)	(S) -5-cloro-N - ((2-oxo-3- (4- (3-oxomorfolino) fenil) oxazolidin-5-il) metil) tiofeno-2-carboxamida
<b>Sildenafil</b> (Croom & Curran, 2008)	5- (2-etoxi-5 - ((4-metilpiperazin-1-il) sulfonil) fenil) -1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d] pirimidin- 7-ona
<b>Ciprofloxacina</b> (Crump et al., 1983)	Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7- (piperazin-1-il) -1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir del programa computacional *Chemdraw Professional 20.0*.

### 4.2.3. Obtención, organización y reporte de código SMILES

Para obtener los códigos SMILES de cada molécula bioactiva, se utiliza el programa *ChemDraw Professional 20.0*. en la cual los fármacos comerciales que contienen el derivado de piperazin-2-ona, son graficados computacionalmente para posterior generación de los respectivos códigos SMILES, en la siguiente tabla 15 se presenta en detalle los resultados obtenidos:

**Tabla 15**

*Reporte de los códigos SMILES de cada molécula comercial*

Nombre	Código SMILES
<b>Apixabán</b> (Santana-Romo, 2020)	<chem>COC1=CC=C(N2N=C(C3=C2C(N(C4=CC=C(N5CC CCC5=O)C=C4)CC3)=O)C(N)=O)C=C1</chem>
<b>Rivaroxabán</b> (Santana-Romo, 2020)	<chem>C1C=CC=C(C(NC[C@H]2CN(C3=CC=C(N4CCOC C4=O)C=C3)C(O2)=O)=O)S1</chem>
<b>Sildenafil</b> (Croom & Curran, 2008)	<chem>CN1CCN(CC1)S(=O)(C2=CC(C3=NC4=C(C(N3)=O )N(N=C4CCC)C)=C(OCC)C=C2)=O</chem>
<b>Ciprofloxacina</b> (Crump et al., 1983)	<chem>O=C(O)C1=CN(C2=CC(N3CCNCC3)=C(F)C=C2C1 =O)C4CC4</chem>

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir del programa computacional *Chemdraw Professional 20.0*.

El reporte de cada uno de los códigos SMILES en la tabla 15, de los fármacos comerciales que contienen el derivado de piperazin-2-ona, permite en un paso posterior, realizar las modificaciones estructurales del fármaco, en las distintas herramientas bioinformáticas del SIB, sin la necesidad de tener que volver a graficar la molécula

base, además de la posibilidad de identificar teóricamente como se encuentra conformada la molécula bioactiva, un manejo avanzado del código SMILES permite realizar cambios en su estructura química, con la ventaja de ser mucho más fácil y rápida, de esta manera se puede llegar a sintetizar nuevas moléculas químicas bioactivas acoplando molecularmente residuos de aminoácidos activos.

#### **4.2.4. Obtención, organización y reporte de propiedades químicas de la sustancia bioactiva como fórmula química, peso molecular y composición elemental**

Para estudiar las distintas aplicaciones *in silico*, que se pueden generar a partir del programa computacional *ChemDraw Professional 20.0*, se procede a obtener y reportar cada una de las propiedades químicas básicas de cada fármaco comercial bioactivo como: la fórmula química, el peso molecular del fragmento comercial, la composición elemental química de la estructura bioactiva.

En la siguiente tabla 16, se reportan las fórmulas químicas obtenidas a partir del estudio computacional de cada molécula bioactiva que contiene el derivado de piperazin-2-ona, su análisis y estudio permiten identificar los componentes orgánicos e inorgánicos que conforman la molécula, así como también el número de átomos presentes en la cadena bioactiva.

**Tabla 16**

*Reporte de la formula química de las sustancias bioactivas*

<b>Nombre</b>	<b>Fórmula Química</b>
<b>Apixabán</b> (Santana-Romo, 2020)	$C_{25}H_{25}N_5O_4$
<b>Rivaroxabán</b> (Santana-Romo, 2020)	$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
<b>Sildenafil</b> (Croom & Curran, 2008)	$C_{22}H_{30}N_6O_4S$
<b>Ciprofloxacina</b> (Crump et al., 1983)	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir del programa computacional *Chemdraw Professional 20.0*.

En la siguiente tabla 17, se reportan los pesos moleculares obtenidos a partir del estudio computacional de cada molécula bioactiva que contiene el derivado de piperazin-2-ona, su análisis y estudio permiten predecir la suma de los pesos atómicos de cada átomo que conforman la molécula bioactiva, esto permite generar una estimación del peso molecular que podrían constituir posteriormente las potenciales moléculas propuestas relacionadas con los aminoácidos:



**Tabla 17**

*Reporte del peso molecular de las sustancias bioactivas*

<b>Nombre</b>	<b>Peso molecular g/gmol</b>
<b>Apixabán</b> (Santana-Romo, 2020)	459,5060
<b>Rivaroxabán</b> (Santana-Romo, 2020)	435,8790
<b>Sildenafil</b> (Croom & Curran, 2008)	474,5800
<b>Ciprofloxacina</b> (Crump et al., 1983)	331,3474

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir del programa computacional *Chemdraw Professional 20.0*.

Para efectos de este estudio, se reportan en la siguiente tabla 18, el análisis elemental químico obtenido a partir del estudio computacional de cada molécula bioactiva que contiene el derivado de piperazin-2-ona, su análisis y estudio permiten predecir la composición elemental que conforman la molécula bioactiva comercial, con el objetivo de estimar los componentes químicos que estarán contenidos en la molécula propuesta potencialmente como nueva y relacionada con los aminoácidos:

**Tabla 18**

*Reporte del análisis elemental de las sustancias bioactivas comerciales*

<b>Nombre</b>	<b>Análisis Elemental</b>
<b>Apixabán</b> (Santana-Romo, 2020)	C, 65.35%; H, 5.48%; N, 15.24%; O, 13.93%
<b>Rivaroxabán</b> (Santana-Romo, 2020)	C, 52.36%; H, 4.16%; Cl, 8.13%; N, 9.64%; O, 18.35%; S, 7.36%
<b>Sildenafil</b> (Croom & Curran, 2008)	C, 55.68%; H, 6.37%; N, 17.71%; O, 13.48%; S, 6.76%
<b>Ciprofloxacina</b> (Crump et al., 1983)	C, 61.62%; H, 5.48%; F, 5.73%; N, 12.68%; O, 14.49%

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir del programa computacional *Chemdraw Professional 20.0*.

#### **4.3. Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissSimilarity***

Para efectos de este estudio, se ha elegido la molécula base denominada Apixabán, que contiene en su estructura el derivado de piperazin-2-ona, en la cual la molécula base será modificada por química combinatoria acoplándole los distintos aminoácidos que puedan generar potenciales blancos bioactivos, para realizar el cribado virtual se utiliza la herramienta bioinformática *SwissSimilarity*, la cual nos permite obtener un puntaje de similaridad respecto a la composición estructural que

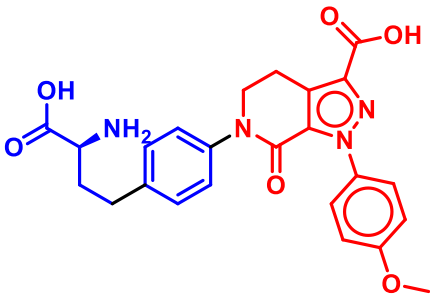
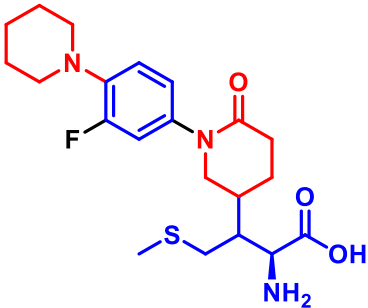
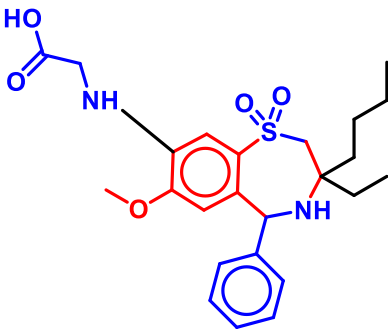
presenta la molécula base que ha sido modificada con los aminoácidos con el fin de conocer si la molécula propuesta es potencialmente nueva o en qué porcentaje de similitud se encuentra a diferencia de las moléculas bioactivas disponibles en la plataforma de *SwissSimilarity*.

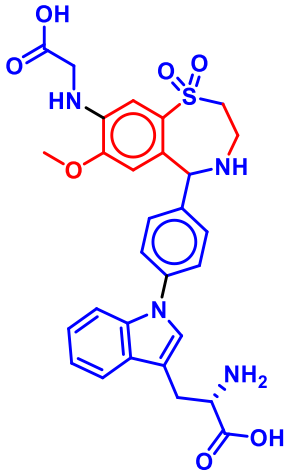
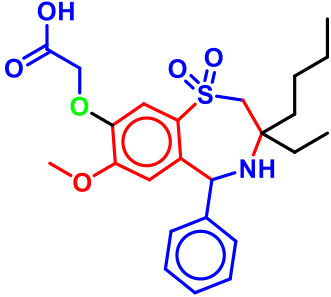
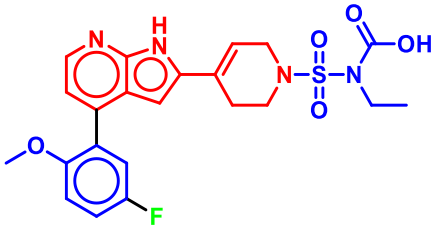
Posterior al análisis de similaridad de la molécula propuesta con las librerías químicas incorporadas de la plataforma *SwissSimilarity*, se realiza la predicción de las propiedades fisicoquímicas, lipofilicidad, solubilidad en agua, farmacocinética, radar de biodisponibilidad, de la molécula propuesta modificada estructuralmente con los aminoácidos, mediante el uso de la plataforma bioinformática *SwissADME*.

En la presente tabla 19, se reporta la molécula base del fármaco comercial, Apixabán, que se ha seleccionado para las modificaciones estructurales pertinentes relacionados con los aminoácidos, mediante el uso del programa *Chemdraw Professional 20.0*, se representa de un color rojo, el fragmento base que contiene el fragmento de apixabán, y de un color azul los fragmentos de residuos de aminoácidos que se han ido acoplado a la molécula base para ir prediciendo cada uno de sus propiedades fisicoquímicas, propiedades farmacocinéticas y sus potenciales blancos farmacológicos, a continuación se reporta las modificaciones estructurales realizadas a la molécula base:

Tabla 19

*Modificación de la estructura base por química combinatoria*

Representación estructural de la molécula modificada con los aminoácidos	Especies Químicas modificadas Involucradas
	<p>bencil alanina glutamato piperazin-2-ona anillos aromáticos Ciclopentadieno</p>
	<p>metionina derivado de piperazin-2-ona ácido butanoico azufre flúor bencil</p>
	<p>glicina ácido carbámico grupo Sulfonil grupo Fenil metilglicina fenilalanina grupo butil grupo etil grupo metóxido metionina derivado de piperazin-2-ona grupo fenilmetanamina</p>

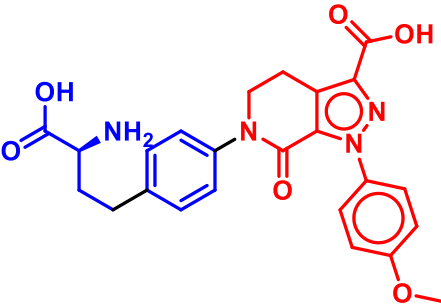
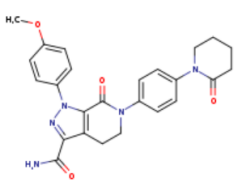
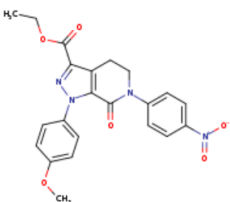
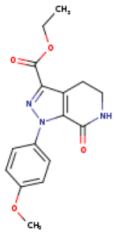
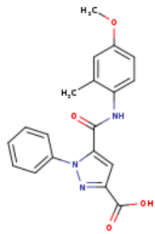
Representación estructural de la molécula modificada con los aminoácidos	Especies Químicas modificadas Involucradas
	<ul style="list-style-type: none"> <li>triptófano</li> <li>grupo metóxido</li> <li>grupo fenilo</li> <li>grupo Sulfonyl</li> <li>metionina</li> <li>glicina</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>triptófano</li> <li>grupo metóxido</li> <li>grupo fenilo</li> <li>grupo metilsulfonyl</li> <li>metionina</li> <li>metilglicina</li> <li>ácido metoxiacético</li> <li>grupo butil</li> <li>grupo etil</li> <li>fenilmetilamina</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>grupo metilsulfonyl</li> <li>ácido etil carbámico</li> <li>piridina</li> <li>flúor</li> <li>grupo metoxifenil</li> <li>metionina</li> <li>glicina</li> </ul>

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir del programa computacional *Chemdraw Professional 20.0*, las especies químicas involucradas son fragmentos o derivados de la molécula de piperazin-2-ona y los residuos de aminoácidos que han sido acoplados a su estructura prediciendo potenciales aplicaciones bioactivas.

A continuación se procede a realizar el respectivo cribado virtual, el cual nos permite identificar si la molécula que se está proponiendo, tiene un valor de similitud con moléculas ya existentes en las librerías químicas de las herramientas bioinformáticas del Instituto Suizo de Bioinformática, esto se realiza para cada una de las moléculas propuestas que han sido modificadas con los residuos acoplados de aminoácidos a la molécula base y que potencialmente pueden generar nuevos blancos farmacológicos, se obtienen los siguientes resultados de la tabla 20:

**Tabla 20**

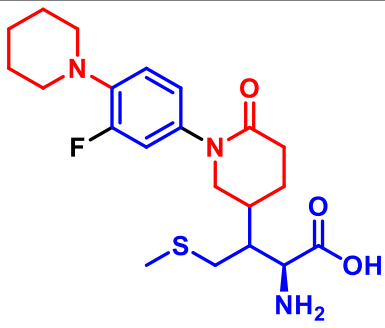
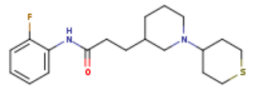
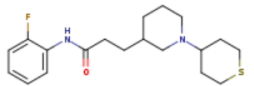
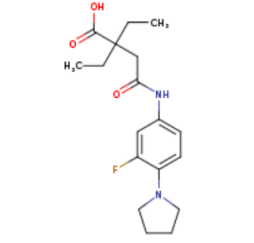
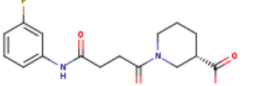
*Ventana de resultados obtenida para la primera molécula química modificada*

<b>Molécula de Interés</b>			
			
<b>Ventana de Resultados Plataforma <i>SwissSimilarity</i></b>			
<p>ZINC11677837 Score : 0.812</p>  <p>⚡ ╕ ⚡ ⚡</p>	<p>ZINC34636684 Score : 0.732</p>  <p>⚡ ╕ ⚡ ⚡</p>	<p>ZINC85224998 Score : 0.645</p>  <p>⚡ ╕ ⚡ ⚡</p>	<p>ZINC95424289 Score : 0.381</p>  <p>⚡ ╕ ⚡ ⚡</p>

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir de la herramienta bioinformática *SwissSimilarity* del Instituto de Bioinformática Suizo (SIB), en la presente tabla 20 se ilustra los 4 primeros resultados obtenidos de la plataforma *SwissSimilarity*.

Tabla 21

Ventana de resultados obtenida para la segunda molécula química modificada

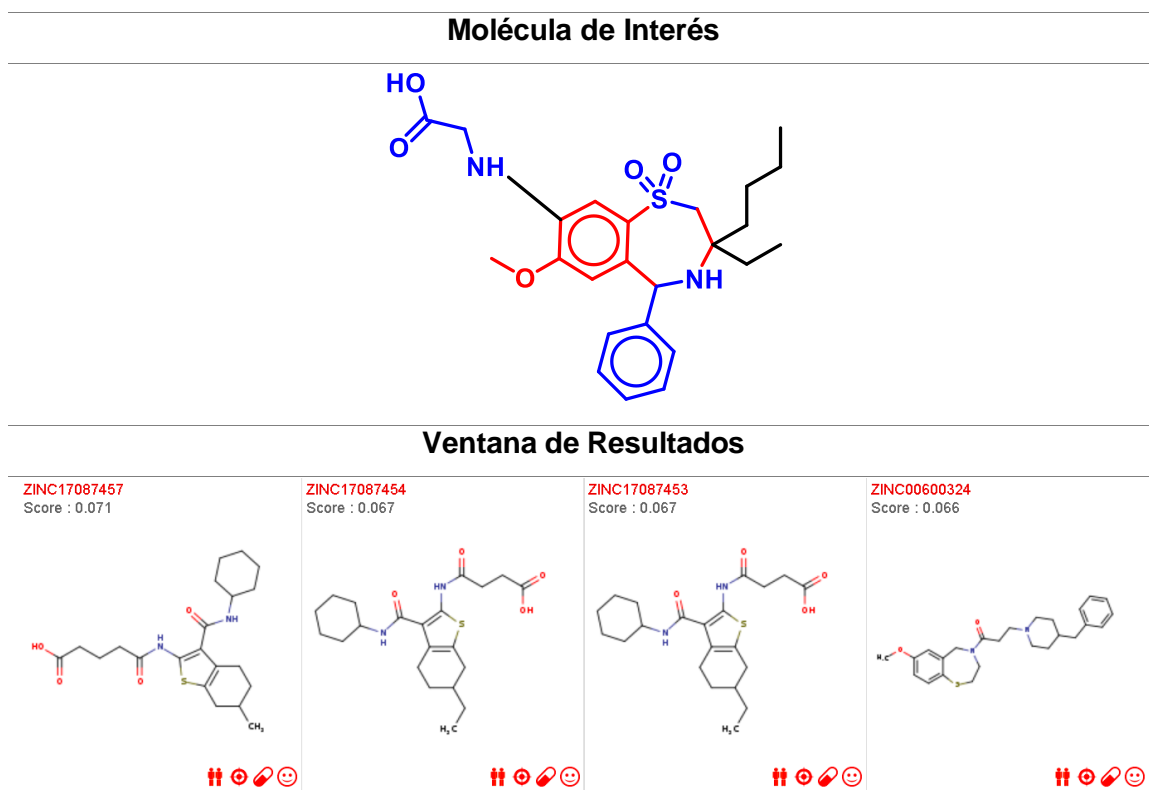
Molécula de Interés			
			
Ventana de Resultados			
<p>ZINC11704709 Score : 0.494</p>  <p>⚡ Ⓡ Ⓢ 😊</p>	<p>ZINC11704700 Score : 0.494</p>  <p>⚡ Ⓡ Ⓢ 😊</p>	<p>ZINC48382486 Score : 0.452</p>  <p>⚡ Ⓡ Ⓢ 😊</p>	<p>ZINC20263180 Score : 0.451</p>  <p>⚡ Ⓡ Ⓢ 😊</p>

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir de la herramienta bioinformática *SwissSimilarity* del Instituto de Bioinformática Suizo (SIB).

Los distintos valores obtenidos en la plataforma bioinformática *SwissSimilarity*, nos permite identificar en que porcentaje de similitud alcanza la molécula química bioactiva que contiene los fragmentos de derivados de piperazi-2-ona y residuos de aminoácidos, por lo que los valores reportados en la tabla 21, nos permiten observar en que porcentaje se ha realizada la modificación de la molécula base propuesta con las moléculas químicas incorporadas en las librerías químicas de *SwissSimilarity*.

Tabla 22

Ventana de resultados obtenida para la tercera molécula química modificada



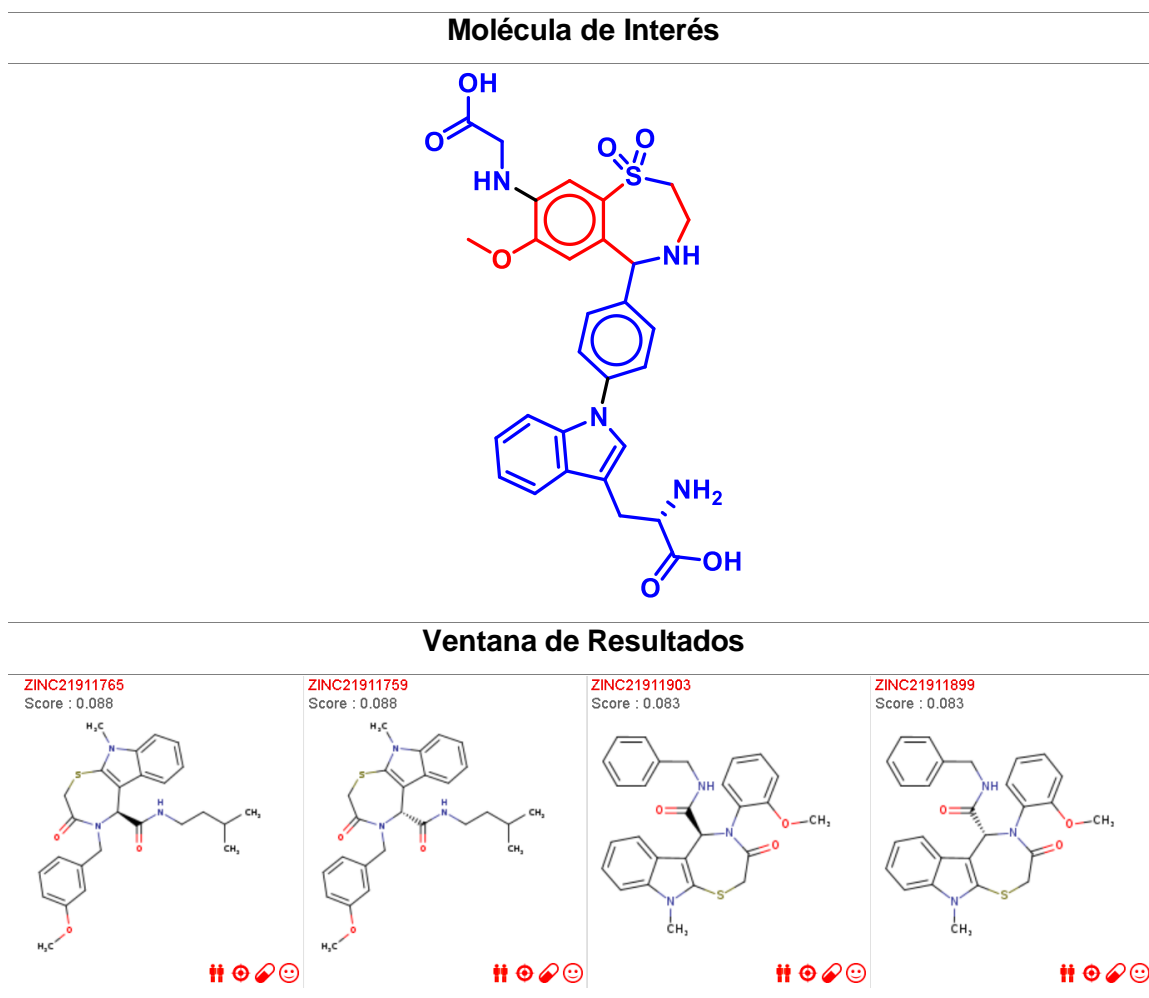
*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir de la herramienta bioinformática *SwissSimilarity* del Instituto de Bioinformática Suizo (SIB).

Los resultados obtenidos en la tabla 22, permiten observar que las modificaciones que se van realizando paulatinamente a la molécula base permiten obtener valores de similitud en el rango inferior del 10% a través del cribado virtual en la plataforma *SwissSimilarity*, por lo que las moléculas modificadas con los aminoácidos propuestas en el presente estudio se pueden considerar potencialmente nuevas.



Tabla 23

Ventana de resultados obtenida para la cuarta molécula química modificada

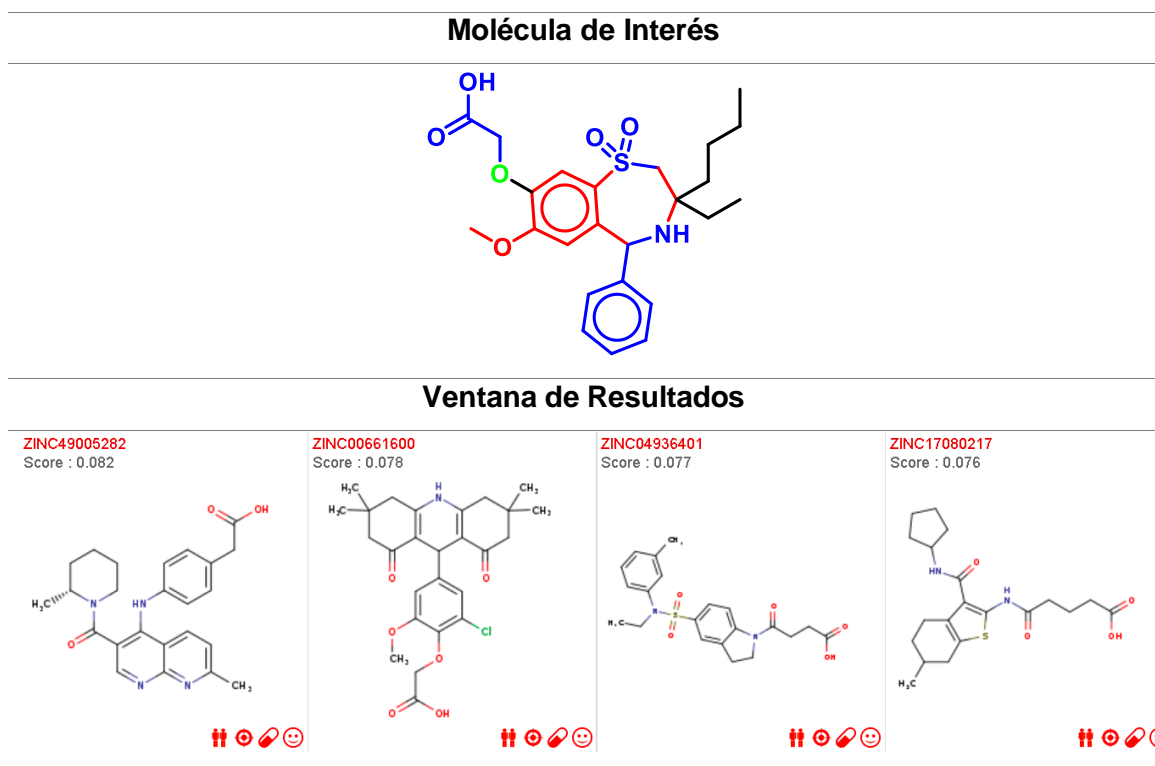


*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir de la herramienta bioinformática *SwissSimilarity* del Instituto de Bioinformática Suizo (SIB).

Durante las distintas modificaciones que se realizan a la estructura base, se incorpora distintos residuos y fragmentos de aminoácidos, modificando la molécula base que contiene el derivado de piperazin-2-ona, se debe tomar en cuenta las distintas características químicas que poseen cada grupo funcional, de tal manera que las moléculas propuestas se encuentren dentro del rango del radar de biodisponibilidad.

Tabla 24

Ventana de resultados obtenida para la quinta molécula química modificada



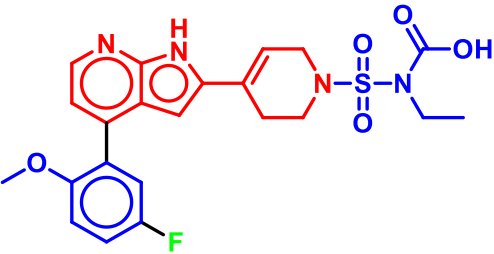
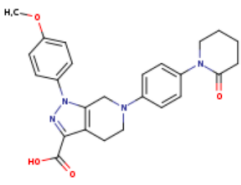
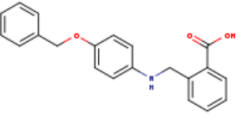
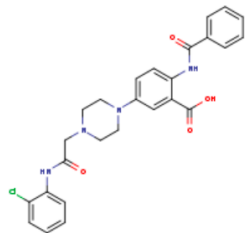
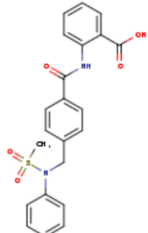
*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir de la herramienta bioinformática *SwissSimilarity* del Instituto de Bioinformática Suizo (SIB).

Conforme avanza el estudio de la molécula modificada propuesta, y de intercambiar las posiciones de los grupos funcionales, realizando la incorporación de residuos de aminoácidos y fragmentos de los residuos de los fármacos comerciales, con el objetivo de que la molécula se encuentre en los rangos para ser considerada una molécula bioactiva con potenciales aplicaciones bioactivas, los valores de similitud que se reportan en la plataforma bioinformática *SwissSimilarity* y en la tabla 24, permiten identificar que la molécula química modificada se encuentra por los valores debajo del 10% de similitud, por lo que se concluye que no genera resultados acerca de la

similitud con otras moléculas químicas bioactivas, por lo que la quinta molécula química propuesta se considera potencialmente nueva.

**Tabla 25**

*Ventana de resultados obtenida para la sexta molécula química modificada*

<b>Molécula de Interés</b>			
			
<b>Ventana de Resultados</b>			
<p>ZINC89228495 Score : 0.032</p>  <p style="text-align: center;">🛒 Ⓡ 🖌️ 😊</p>	<p>ZINC76271533 Score : 0.031</p>  <p style="text-align: center;">🛒 Ⓡ 🖌️ 😊</p>	<p>ZINC64590096 Score : 0.030</p>  <p style="text-align: center;">🛒 Ⓡ 🖌️ 😊</p>	<p>ZINC06161656 Score : 0.029</p>  <p style="text-align: center;">🛒 Ⓡ 🖌️ 😊</p>

*Nota.* Todos los resultados obtenidos son generados a partir de la herramienta bioinformática *SwissSimilarity* del Instituto de Bioinformática Suizo (SIB).

Para la obtención de las dos últimas moléculas bioactivas, se toman fragmentos de la molécula de apixaban, Sildenafil, del ácido carbámico, grupos funcionales butil y etil, metoxianilina, residuos de metionina, glicina, serina, piridina, fenil, flúor con el objetivo de sintetizar una nueva molécula química con potenciales aplicaciones bioactivas, a continuación, se reportan en la tabla 26, los radares de biodisponibilidad para cada una de las moléculas bioactivas propuestas *in silico*:

#### **4.4. Cálculo de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissADME***

Para los resultados obtenidos en la predicción de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissADME*, el análisis y estudio de los resultados obtenidos, permite identificar los parámetros en la que se encuentra la molécula bioactiva propuesta, en el caso de que el radar de biodisponibilidad de la molécula modificada se encuentre fuera del rango establecido por la plataforma bioinformática *SwissADME*, se debe realizar modificaciones estructurales que permitan alcanzar el rango establecido, en un método de prueba y error, se incorpora distintos grupos funcionales relacionados con los aminoácidos, modificando estructuralmente la molécula base inicial, de esta manera se alcanza los parámetros establecidos para considerar la molécula propuesta como candidato a ser un compuesto químico bioactivo o potencial nuevo fármaco, que puede ser administrado en el metabolismo humano.

A la molécula base que contiene el derivado de piperazin-2-ona en un principio, se le incorporo a su cadena, distintos grupos funcionales relacionados con los aminoácidos como la: glicina, leucina, isoleucina, triptófano, fenilalanina, la serina, la metionina, la glutamina, la asparagina, de esta manera se modifica la estructura química base.

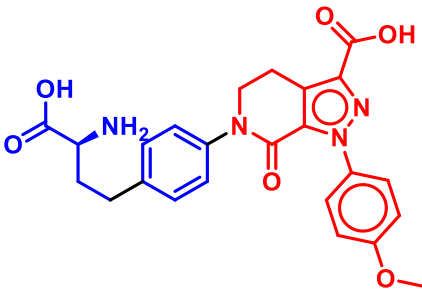
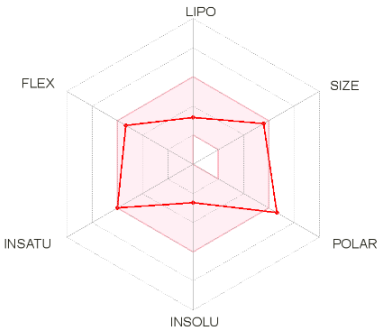
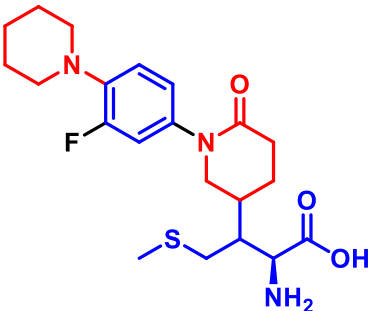
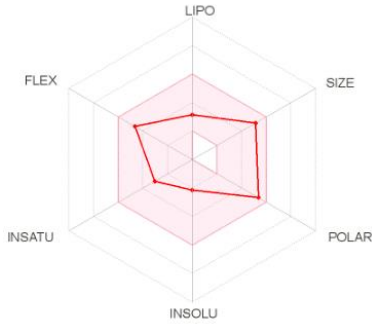
En la siguiente tabla 26, se reporta los resultados obtenidos para cada molécula química propuesta, para su organización y reporte de resultados obtenidos se identifican cada una de las moléculas químicas, se observa que se debe sintetizar una molécula química que se encuentre dentro de los parámetros del radar de

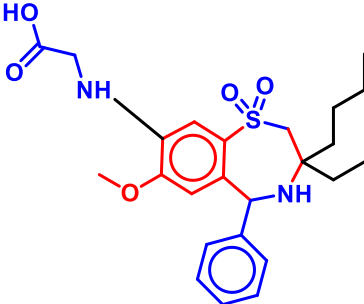
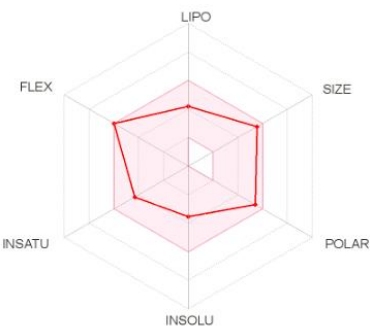
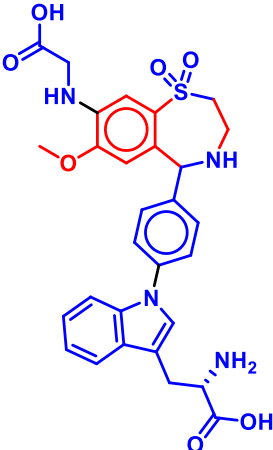
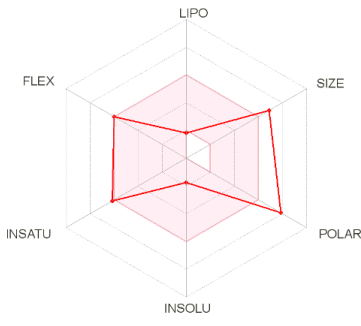
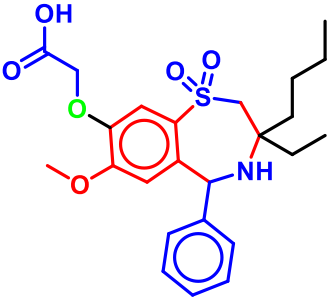
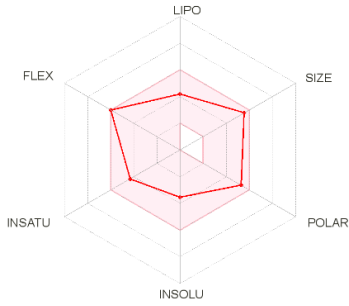
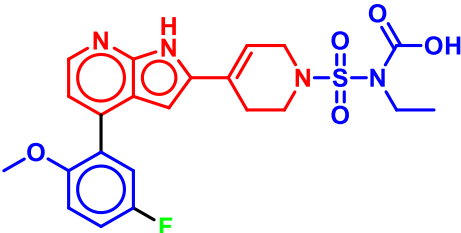
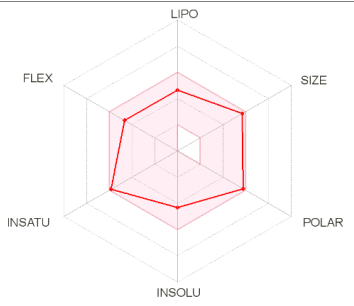
biodisponibilidad establecidos por la plataforma *SwissADME*, para que la molécula química sea administrable oralmente en el metabolismo humano.

En el caso de no obtener una molécula química que se encuentre dentro del rango establecido, se modifica la estructura base inicial o se acopla o retira grupos funcionales a la cadena química nueva que se va a sintetizar, hasta que la misma pueda encontrarse dentro de los rangos permitidos del radar de biodisponibilidad de la plataforma *SwissADME*.

**Tabla 26**

*Reporte del radar de biodisponibilidad para las moléculas modificadas*

ID	Molécula de Interés	Radar de Biodisponibilidad
1A	 <p>Chemical structure of molecule 1A, featuring a piperidine ring with a carboxylic acid group and an amino group, linked to a benzene ring, which is further connected to a complex heterocyclic system including a pyrazole ring and a methoxy group.</p>	 <p>Radar chart for molecule 1A showing scores for LIPO, SIZE, POLAR, INSOLU, INSATU, and FLEX. The scores are generally high, indicating good oral bioavailability.</p>
2A	 <p>Chemical structure of molecule 2A, featuring a piperidine ring with a fluorine atom and a carbonyl group, linked to a benzene ring, which is further connected to a complex heterocyclic system including a piperidine ring and a carboxylic acid group.</p>	 <p>Radar chart for molecule 2A showing scores for LIPO, SIZE, POLAR, INSOLU, INSATU, and FLEX. The scores are generally high, indicating good oral bioavailability.</p>

ID	Molécula de Interés	Radar de Biodisponibilidad
3A		
4A		
5A		
6A		

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas.

Tabla 27

Reporte de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas propuestas

ID	Propiedades fisicoquímicas		ID	Propiedades fisicoquímicas	
1A	Formula	C24H24N4O6	2A	Formula	C21H30FN3O3S
	Molecular weight	464.47 g/mol		Molecular weight	423.54 g/mol
	Num. heavy atoms	34		Num. heavy atoms	29
	Num. arom. heavy atoms	17		Num. arom. heavy atoms	6
	Fraction Csp3	0.25		Fraction Csp3	0.62
	Num. rotatable bonds	8		Num. rotatable bonds	7
	Num. H-bond acceptors	8		Num. H-bond acceptors	5
	Num. H-bond donors	3		Num. H-bond donors	2
	Molar Refractivity	125.78		Molar Refractivity	121.60
TPSA	147.98 Å <sup>2</sup>	TPSA	112.17 Å <sup>2</sup>		
3A	Formula	C24H32N2O5S	4A	Formula	C29H30N4O7S
	Molecular weight	460.59 g/mol		Molecular weight	578.64 g/mol
	Num. heavy atoms	32		Num. heavy atoms	41
	Num. arom. heavy atoms	12		Num. arom. heavy atoms	21
	Fraction Csp3	0.46		Fraction Csp3	0.24
	Num. rotatable bonds	9		Num. rotatable bonds	9
	Num. H-bond acceptors	6		Num. H-bond acceptors	9
	Num. H-bond donors	3		Num. H-bond donors	5
	Molar Refractivity	129.66		Molar Refractivity	156.67
TPSA	113.11 Å <sup>2</sup>	TPSA	181.36 Å <sup>2</sup>		
5A	Formula	C24H31NO6S	6A	Formula	C22H23FN4O5S
	Molecular weight	461.57 g/mol		Molecular weight	474.51 g/mol
	Num. heavy atoms	32		Num. heavy atoms	33
	Num. arom. heavy atoms	12		Num. arom. heavy atoms	15
	Fraction Csp3	0.46		Fraction Csp3	0.27
	Num. rotatable bonds	9		Num. rotatable bonds	7
	Num. H-bond acceptors	7		Num. H-bond acceptors	8
	Num. H-bond donors	2		Num. H-bond donors	2
	Molar Refractivity	126.84		Molar Refractivity	125.63
TPSA	110.31 Å <sup>2</sup>	TPSA	124.21 Å <sup>2</sup>		

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas con un número y una letra.

Para el reporte de las propiedades fisicoquímicas de la tabla 27, de las moléculas propuestas generadas por la plataforma *SwissADME*, la cual nos permite tener un mayor conocimiento de las propiedades que posee la molécula química modificada, respecto a la fórmula química se observa que en la mayoría de compuestos contienen átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, y en menor cantidad átomos de flúor, en relación al peso molecular.

En los resultados generados mediante la plataforma bioinformática *SwissADME*, se pueden identificar la fórmula del componente bioactivo, el peso molecular, el número de átomos pesados de la estructura, la fracción  $Csp^3$  (para la saturación, relación de los carbonos con hibridación  $sp^3$  sobre el total de carbonos de la molécula en general), el número de enlaces rotativos (la molécula no debe ser muy flexible, por lo que no debe tener más de 9 enlaces rotativos), el número de aceptores de hidrógeno, el número de donadores de hidrógeno que permiten identificar los posibles enlaces puentes de hidrógeno que puede conformar la estructura química con la proteína blanco.

La molécula de menor peso molecular es la molécula 2A con: 423,5400 g/mol, la molécula de mayor tamaño es la molécula 4A: con 578,6400 g/mol, el menor valor de saturación es la molécula 4A con: 24%, el mayor valor de saturación es la molécula 2A: 62%, respecto a los enlaces rotativos que contiene la molécula, se repite el valor de:9 entre las moléculas 3A, 4A, 5A, y un valor de: 7 enlaces rotativos para la molécula 2A y 6A.

Para el caso de las moléculas que tienen el mayor valor de potenciales aceptores de hidrogeno con: 9, 8, 8, 7 se encuentran la molécula 4A, 6A,1A y 5A, respectivamente, mientras que con valores de: 5 y 6, para las moléculas 2A y 3A. En relación a los valores de potenciales donadores de átomos de hidrógeno, las moléculas 2A, 5A y 6A, mantienen 2 potenciales donadores de átomos de hidrógeno, mientras que



las moléculas 1A y 3A, se repiten con un valor de 3 donadores de átomos de hidrógeno, el mayor valor es para la molécula 4A con: 5 donadores de átomos de hidrógeno, el reporte de estas variables permite identificar si se pueden formar enlaces o interacciones tipo puente de hidrógeno en los blancos farmacológicos que pueda interactuar la molécula propuesta.

**Tabla 28**

*Reporte de la lipofilia de las moléculas propuestas*

ID	Lipofilia	ID	Lipofilia	
<b>1A</b>	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.30	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.12
	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	0.13	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	-0.01
	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	1.75	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	2.61
	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	-0.89	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	0.32
	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	1.60	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	2.61
	Consensus Log $P_{o/w}$	0.98	Consensus Log $P_{o/w}$	1.73
<b>3A</b>	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.16	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	1.94
	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	1.84	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	-2.33
	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.18	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	2.74
	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	0.14	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	-3.24
	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	3.67	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	1.79
	Consensus Log $P_{o/w}$	2.60	Consensus Log $P_{o/w}$	0.18
<b>5A</b>	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.33	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.00
	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	1.83	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	2.64
	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.34	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.83
	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.36	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.15
	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	3.99	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	1.89
	Consensus Log $P_{o/w}$	3.17	Consensus Log $P_{o/w}$	2.90
<b>2A</b>	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.30	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.12
	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	0.13	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	-0.01
	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	1.75	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	2.61
	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	-0.89	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	0.32
	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	1.60	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	2.61
	Consensus Log $P_{o/w}$	0.98	Consensus Log $P_{o/w}$	1.73
<b>4A</b>	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.16	Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	1.94
	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	1.84	Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	-2.33
	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.18	Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	2.74
	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	0.14	Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	-3.24
	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	3.67	Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	1.79
	Consensus Log $P_{o/w}$	2.60	Consensus Log $P_{o/w}$	0.18

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas.

Para los valores reportados en la tabla 28, para las propiedades de lipofilia, se observan varios valores calculados en base al coeficiente de octanol/agua, se requieren que las moléculas se encuentren dentro del parámetro establecido de la plataforma (valores entre -2 y 5) para considerar que sus propiedades sean afines a las membranas celulares, esta propiedad potencializa la permeabilidad de las propias membranas (Santana-Romo, 2020).

Para las moléculas 1A 2A y 4A, se reportan los valores promedios más bajos con: 0.98, 1,73 y 0.18 respectivamente, mientras que los valores más altos promedios son para las moléculas 3A, 5A y 6A con: 2.60, 3.17 y 2.90, respectivamente.

En la siguiente tabla 29, se observa el reporte de la solubilidad en agua de las moléculas bioactivas propuestas, esta propiedad se encuentra determinada por la cantidad de heteroátomos presentes en la estructura, grupos funcionales con insaturaciones incluyendo además las interacciones del tipo enlace puente de hidrógeno que se realiza entre el entorno y la molécula.

**Tabla 29**

*Reporte de la solubilidad en agua de las moléculas propuestas*

ID	Solubilidad en agua	
1A	Log S (ESOL)	-2.64
	Solubility	1.06e+00 mg/ml ; 2.27e-03 mol/l
	Class	Soluble
	Log S (All)	-2.79
	Solubility	7.47e-01 mg/ml ; 1.61e-03 mol/l
	Class	Soluble
	Log S (SILICOS-IT)	-4.73
	Solubility	8.57e-03 mg/ml ; 1.85e-05 mol/l
	Class	Moderately soluble

ID	Solubilidad en agua	
2A	Log S (ESOL)	-2.15
	Solubility	2.99e+00 mg/ml ; 7.07e-03 mol/l
	Class	Soluble
	Log S (Ali)	-1.90
	Solubility	5.38e+00 mg/ml ; 1.27e-02 mol/l
	Class	Very soluble
	Log S (SILICOS-IT)	-3.70
	Solubility	8.47e-02 mg/ml ; 2.00e-04 mol/l
	Class	Soluble
3A	Log S (ESOL)	-3.54
	Solubility	1.33e-01 mg/ml ; 2.90e-04 mol/l
	Class	Soluble
	Log S (Ali)	-3.84
	Solubility	6.72e-02 mg/ml ; 1.46e-04 mol/l
	Class	Soluble
	Log S (SILICOS-IT)	-7.70
	Solubility	9.30e-06 mg/ml ; 2.02e-08 mol/l
	Class	Poorly soluble
4A	Log S (ESOL)	-1.74
	Solubility	1.04e+01 mg/ml ; 1.80e-02 mol/l
	Class	Very soluble
	Log S (Ali)	-0.94
	Solubility	6.61e+01 mg/ml ; 1.14e-01 mol/l
	Class	Very soluble
	Log S (SILICOS-IT)	-7.22
	Solubility	3.48e-05 mg/ml ; 6.01e-08 mol/l
	Class	Poorly soluble
5A	Log S (ESOL)	-3.54
	Solubility	1.34e-01 mg/ml ; 2.90e-04 mol/l
	Class	Soluble
	Log S (Ali)	-3.77
	Solubility	7.90e-02 mg/ml ; 1.71e-04 mol/l
	Class	Soluble
	Log S (SILICOS-IT)	-7.38
	Solubility	1.91e-05 mg/ml ; 4.14e-08 mol/l
	Class	Poorly soluble

ID	Solubilidad en agua	
6A	Log S (ESOL)	-4.32
	Solubility	2.27e-02 mg/ml ; 4.79e-05 mol/l
	Class	Moderately soluble
	Log S (Ali)	-4.90
	Solubility	5.99e-03 mg/ml ; 1.26e-05 mol/l
	Class	Moderately soluble
	Log S (SILICOS-IT)	-5.59
	Solubility	1.23e-03 mg/ml ; 2.58e-06 mol/l
	Class	Moderately soluble

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas con un número y una letra.

Se observa en la tabla 29, para el reporte de la solubilidad en agua para las moléculas químicas propuestas, la propiedad reportada se ve influenciada por la cantidad de heteroátomos presentes en la molécula química, así como a las insaturaciones presentes en ella, se llega a la conclusión que las moléculas 3A, 4A y 5A son poco solubles, a diferencia de las moléculas 1A, 2A y 6A, consideradas solubles o moderadamente solubles cuando son administrados mediante vía oral.

**Tabla 30**

*Reporte de las propiedades farmacocinéticas de las moléculas propuestas*

ID	Farmacocinética		ID	Farmacocinética	
<b>1A</b>	GI absorption	Low	<b>2A</b>	GI absorption	High
	BBB permeant	No		BBB permeant	No
	P-gp substrate	Yes		P-gp substrate	Yes
	CYP1A2 inhibitor	No		CYP1A2 inhibitor	No
	CYP2C19 inhibitor	No		CYP2C19 inhibitor	No
	CYP2C9 inhibitor	No		CYP2C9 inhibitor	No
	CYP2D6 inhibitor	No		CYP2D6 inhibitor	No
	CYP3A4 inhibitor	No		CYP3A4 inhibitor	No
<b>3A</b>	GI absorption	High	<b>4A</b>	GI absorption	Low
	BBB permeant	No		BBB permeant	No
	P-gp substrate	Yes		P-gp substrate	No
	CYP1A2 inhibitor	No		CYP1A2 inhibitor	No
	CYP2C19 inhibitor	No		CYP2C19 inhibitor	No
	CYP2C9 inhibitor	No		CYP2C9 inhibitor	No
	CYP2D6 inhibitor	Yes		CYP2D6 inhibitor	No
	CYP3A4 inhibitor	Yes		CYP3A4 inhibitor	No
<b>5A</b>	GI absorption	High	<b>6A</b>	GI absorption	Low
	BBB permeant	No		BBB permeant	No
	P-gp substrate	Yes		P-gp substrate	Yes
	CYP1A2 inhibitor	No		CYP1A2 inhibitor	No
	CYP2C19 inhibitor	No		CYP2C19 inhibitor	No
	CYP2C9 inhibitor	No		CYP2C9 inhibitor	Yes
	CYP2D6 inhibitor	Yes		CYP2D6 inhibitor	No
	CYP3A4 inhibitor	Yes		CYP3A4 inhibitor	No

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas.

Los resultados que son obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME* para conocer las propiedades farmacocinéticas, las cuales permiten identificar las propiedades de absorción y permeabilidad dan como resultado que las moléculas 1A, 4A, y 6A son pobremente absorbidas mediante la barrera gastrointestinal, ninguna de las moléculas propuestas bioactivas traspasa la barrera hematoencefálica (BBB permeant) (Santana-Romo, 2020).

Para la interacción con las enzimas del tipo citocromo, las cuales se identifican como responsables en catalizar las reacciones de biotransformación de xenobióticos en el metabolismo humano, las moléculas 1A,2A,4A, no actúan sobre ninguna parte de las enzimas del tipo citocromo, a comparación de las moléculas propuestas 3A, 5A y 6A, que actuaran sobre las membranas de las mitocondrias sobre algunas enzimas del tipo citocromo (Santana-Romo, 2020).

El reporte de la semejanza con drogas que presentan las moléculas bioactivas propuestas, se presentan en la siguiente tabla 31, el parámetro de Lipinski es el más importante para catalogar a una molécula química como un potencial fármaco, sin embargo se debe tener en cuenta los parámetros propuestos por Ghose, Veber y Egan, el parámetro de biodisponibilidad nos permite explicar la velocidad a la cual una especie bioactiva, o un fragmento bioactivo de la molécula (metabolito), accede al sistema circulatorio para alcanzar su lugar o sitio de acción.

**Tabla 31**

*Reporte de la semejanza con drogas de las moléculas propuestas*

ID	Semejanza con drogas	
1A	Lipinski	Yes; 0 violation
	Ghose	Yes
	Veber	No; 1 violation: TPSA>140
	Egan	No; 1 violation: TPSA>131.6
	Muegge	Yes
	Bioavailability Score	0.56
2A	Lipinski	Yes; 0 violation
	Ghose	Yes
	Veber	Yes
	Egan	Yes
	Muegge	Yes
	Bioavailability Score	0.55
3A	Lipinski	Yes; 0 violation
	Ghose	Yes
	Veber	Yes
	Egan	Yes
	Muegge	Yes
	Bioavailability Score	0.55

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas.

Los resultados que se obtienen en la tabla 31, para las predicciones de que las moléculas propuestas mantenga semejanza con drogas, se evalúa con los parámetros de Lipinski, ya que los otros métodos propuestos como Muegge, Veber, Ghose, Egan, los intervalos propuestos son mucho más amplios para poder catalogar una molécula como un potencial fármaco, en el reporte de resultados para las tres primeras moléculas, se observa que la molécula 1A, tiene una violación a los parámetros implementados de Veber y Egan, en la cual la restricción se refiere al área de superficie

topológica, TPSA, el área de superficie polar está relacionada con el transporte molecular pasivo a través de las membranas, lo que permite predecir las propiedades de transporte de los medicamentos en el metabolismo, para el caso de la molécula 1A, el TPSA se encuentra mayor a 140Å Y 131.6 Å, para la molécula 2A propuesta (Lipinski et al., 2012).

En la siguiente tabla 32, se reportan los resultados correspondientes a las siguientes 3 moléculas bioactivas propuestas, en las cuales se observan buenos resultados para las molécula 5A y 6A, respecto a la semejanza con drogas no se tiene ninguna violación de estos parámetros, además de reportar valores de biodisponibilidad establecidos por la plataforma *SwissADME* de entre: 0.55 y 0.56 respectivamente, estableciendo como buenos candidatos a alcanzar su lugar de acción de manera efectiva (Santana-Romo, 2020).

**Tabla 32**

*Reporte de la semejanza con drogas de las moléculas propuestas*

ID	Semejanza con drogas	
4A	Lipinski	No; 2 violations: MW>500, NorO>10
	Ghose	No; 3 violations: MW>480, MR>130, #atoms>70
	Veber	No; 1 violation: TPSA>140
	Egan	No; 1 violation: TPSA>131.6
	Muegge	No; 2 violations: XLOGP3<-2, TPSA>150
	Bioavailability Score	0.17
	5A	Lipinski
Ghose		Yes
Veber		Yes
Egan		Yes
Muegge		Yes
Bioavailability Score		0.55



6A	Lipinski	Yes; 0 violation
	Ghose	Yes
	Veber	Yes
	Egan	Yes
	Muegge	Yes
	Bioavailability Score	0.56

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas.

Para las siguientes moléculas propuestas 4A, 5A y 6A se puede observar en el reporte de la tabla 32, los resultados generados por la plataforma bioinformática *SwissADME*, para la molécula 4A se observa, que genera violaciones en todos sus parámetros de semejanzas con drogas, al ser una molécula muy grande, y al no presentar un buen valor de coeficiente de partición octanol/agua, además de no encontrarse dentro de los en los parámetros de Veber, Egan y Muegge, la molécula se descarta para su uso como una molécula administrable por vía oral y como un potencial fármaco.

### Tabla 33

*Reporte de la química medicinal de las moléculas propuestas*

ID	Química Medicinal	
1A	PAINS	0 alert
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 2 violations: MW>350
	Synthetic accessibility	3.89
2A	PAINS	1 alert: anil_di_alk_A
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
	Synthetic accessibility	4.08

3A	PAINS	0 alert
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 2 violations: MW>350
	Synthetic accessibility	4.73

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas con un número y una letra.

Para los resultados obtenidos mediante la plataforma bioinformática *SwissADME* reportados en la tabla 33, se puede observar que para los resultados de la química medicinal el parámetro más relevante de estudio es que las moléculas propuestas bioactivas no presenten ninguna alerta a este parámetro *PAINS* nos indica que pueden encontrarse fragmentos químicos dentro de la misma molécula química, generando una respuesta muy contraria a los valores teóricos y prácticos, denominados falsos positivos, lo que causaría una respuesta no acorde en el cálculo de la inhibición teórica, de lo que sucedería realmente en el interior de nuestro organismo (Dahlin et al., 2015).

Para el caso de la molécula química bioactiva propuesta 2A, nos indica una alerta de que se encuentra un grupo funcional en su estructura, que puede reaccionar de manera inespecífica con numerosos objetivos biológicos en lugar de alcanzar a un objetivo biológico específico, estos grupos funcionales pueden incluir: isotiazoles, hidroxifenil hidrazonas, curcumina, fenolsulfoamidas, quinonas (Dahlin et al., 2015).

**Tabla 34**

*Reporte de la química medicinal de las moléculas propuestas*

ID	Química Medicinal	
4A	PAINS	0 alert
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 2 violations: MW>350, Rotors>7
	Synthetic accessibility	4.97
5A	PAINS	0 alert
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 2 violations: MW>350
	Synthetic accessibility	4.84
6A	PAINS	0 alert
	Brenk	0 alert
	Leadlikeness	No; 1 violation: MW>350
	Synthetic accessibility	3.83

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos de la plataforma bioinformática *SwissADME*, para una mejor visualización del reporte de resultados, se identifica a cada una de las moléculas bioactivas propuestas con un número y una letra.

Para los resultados obtenidos mediante la plataforma bioinformática *SwissADME*, se puede observar que para los resultados de la química medicinal el parámetro más relevante de estudio es que nuestras moléculas propuestas bioactivas no presenten ninguna alerta a este parámetro, *PAINS* nos indica que pueden encontrarse fragmentos químicos dentro de la misma molécula química, generando una respuesta muy contraria a los valores teóricos y prácticos, denominados falsos positivos, lo que causaría una respuesta no acorde en el cálculo de la inhibición teórica de lo que sucedería en el interior de nuestro organismo (Dahlin et al., 2015).

Por los distintos resultados obtenidos en la tabla 33 y 34, respecto a las moléculas químicas bioactivas generadas a partir de la plataforma bioinformática *SwissADME*, se puede concluir que la molécula 2A, se descarta como un posible candidato para ser considerado como una molécula bioactiva debido a que esta molécula mantiene una alerta en PAINS, generando falsos positivos al momento de conocer los sitios teóricos del sitio de acción de la molécula.

La molécula 4A, se descarta como un posible candidato para ser considerado como un fármaco, por no encontrarse en los parámetros de lipofilia establecidos para ser administrados mediante vía oral.

La molécula 1A, se descarta como un posible candidato para ser considerado como un fármaco, por no encontrarse en los parámetros de lipofilia, respecto a que la molécula química propuesta, mantiene una alerta de no cumplir con la restricción en el parámetro de TPSA  $< 140 \text{Å}^2$ , reportado en la tabla 31.

Respecto a los resultados reportados en la tabla 28, que se han generado de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas 3A, 5A y 6A, se puede observar que cumplen con los parámetros establecidos por la plataforma *SwissADME*, que son los siguientes rangos óptimos para cada propiedad: lipofilicidad: XLOGP3 entre - 0,7 y + 5,0, tamaño: MW entre 150 y 500 g / mol, polaridad: TPSA entre 20 y 130  $\text{Å}^2$ , solubilidad: log S no superior a 6, saturación: fracción de carbonos en la hibridación sp<sup>3</sup> no menos de 0,25, y flexibilidad: no más de 9 enlaces rotativos (Daina et al., 2017).

Para los resultados reportados en la tabla 29, se observa que los valores más altos promedios para el coeficiente de partición octanol/agua (Log P<sub>OW</sub>), son para las moléculas 3A, 5A y 6A, obteniendo un valor promedio, Log P<sub>OW</sub>, de: 2.60, 3.17 y 2.90, respectivamente para cada molécula química propuesta 3A, 5A y 6A.

Para el caso del reporte en la tabla 30, para el cálculo de la solubilidad en agua para las dos moléculas químicas 3A, 5A, se considera que la solubilidad en agua varía dependiendo de la cantidad de heteroátomos, la cantidad de interacciones tipo puente de hidrogeno que pueda generar el entorno con la molecula, y de las insaturaciones presentes en la estructura química, se llega a la conclusión que las moléculas son poco solubles cuando son administrados de forma oral, mientras que a diferencia de la molécula 6A, se tiene que observando y comparando los resultados generados a partir de la plataforma *SwissADME*, la molécula es considerada como medianamente soluble si es administrada bajo vía oral .

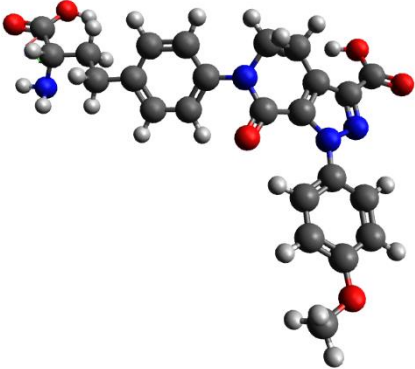
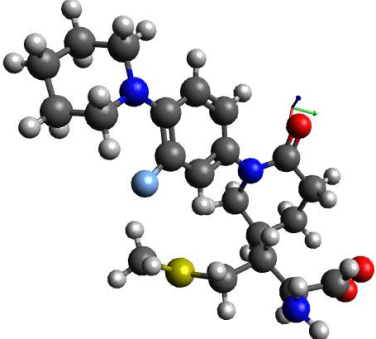
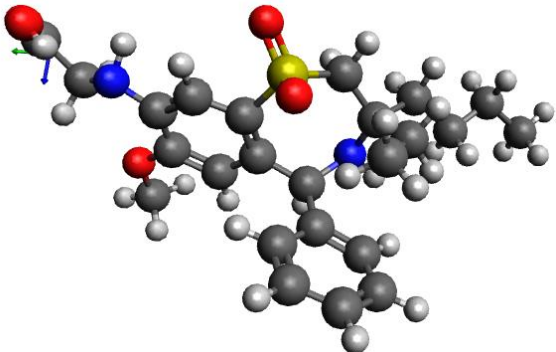
Para efectos de este estudio, se consideran todas las moléculas bioactivas que han sido modificadas en su estructura química acoplando distintos fragmentos de aminoácidos, a continuación, se representan las estructuras 3D obtenidas del programa *Avogadro 1.2.0*:

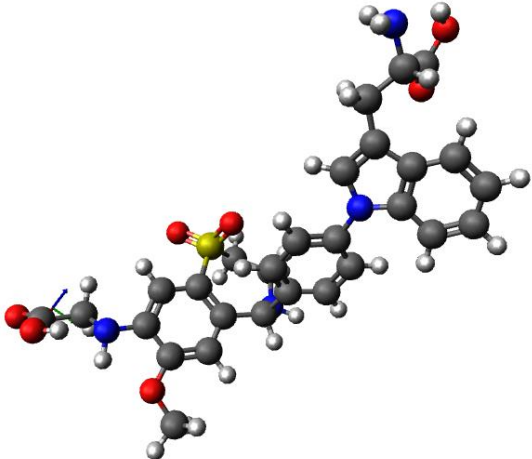
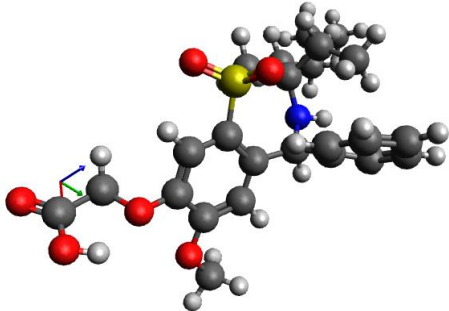
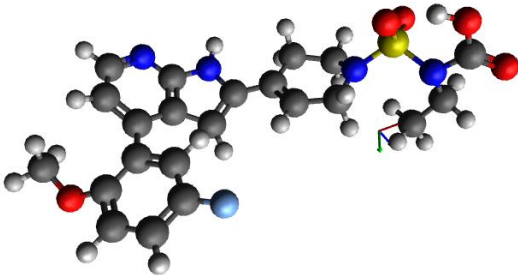
#### **4.5. Obtención de las estructuras 3D, configuraciones y conformaciones finales de cada una de las moléculas de estudio mediante el *software Avogadro***

Para el cálculo de la optimización de la geometría molecular del compuesto bioactivo, se hará uso del programa *Avogadro 1.2.0*, para la cual se requiere que los archivos de las moléculas que han sido cribadas virtualmente y que cumplen con el criterio de similitud seleccionado, se encuentren guardadas en extensiones de archivo tipo (\*.mol), con el objetivo de poder graficar la molécula en 3D sin optimizar y optimizada de la molécula bioactiva, a continuación se reporta en la tabla 35, las estructuras de cada una de las moléculas bioactivas propuestas en 3D sin optimizar su geometría molecular:

Tabla 35

Reporte de las estructuras químicas propuestas en 3D sin optimizar

ID	Molécula 3D sin optimizar	Energía sin Optimizar
1A		564,1570 kJ/mol
2A		490,8720 kJ/mol
3A		599,5370 kJ/mol

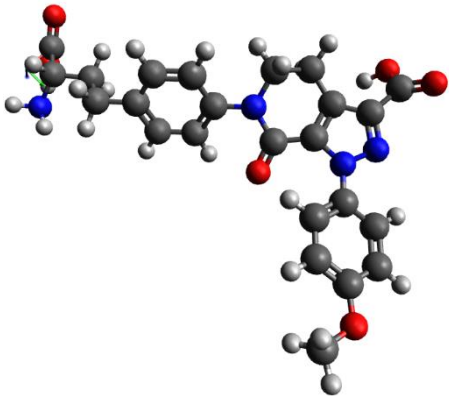
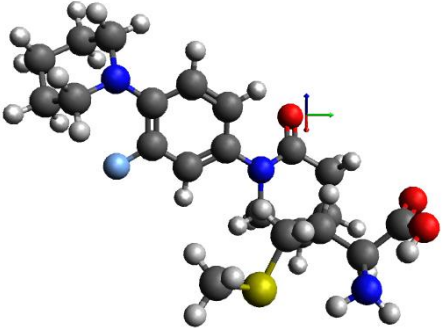
ID	Molécula 3D sin optimizar	Energía sin Optimizar
4A		752,8970 kJ/mol
5A		523,7960 kJ/mol
6A		-770,8810 kJ/mol

*Nota.* Representación de las estructuras 3D sin optimizar obtenidos del programa Avogadro 1.2.0, los átomos de oxígeno se resaltan de color rojo, los átomos de nitrógeno de un color azul, los átomos de hidrógeno de un color gris, los átomos de azufre de un color amarillo verdoso, los átomos de Flúor de un color celeste.

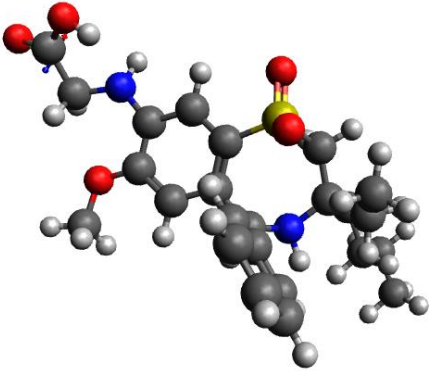
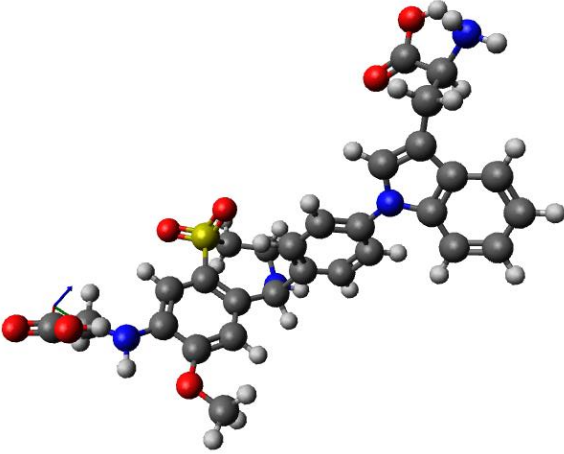
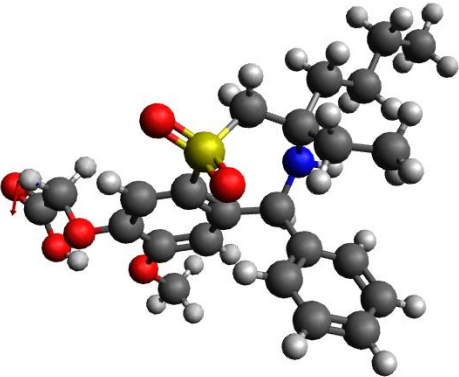
Con el programa *Avogadro* 1.2.0, se pueden obtener las representaciones de las moléculas en 3D, estas representaciones se encuentran sin optimizar por lo que la energía que se reporta de la molécula por parte del programa *Avogadro* 1.2.0, nos permite identificar cuanta energía es necesaria para que la molécula exista como fragmento, en la tabla 35 se reporta la energía de la molécula bioactiva en 3D sin optimizar, así como su representación 3D en el programa *Avogadro* 1.2.0.

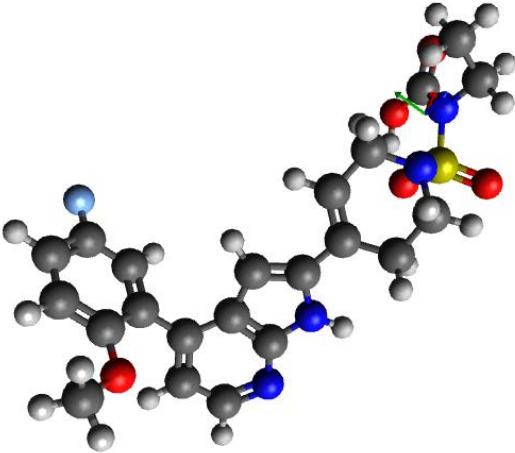
**Tabla 36**

*Reporte de las estructuras químicas propuestas en 3D optimizadas*

ID	Molécula 3D Optimizada	Energía Optimizada
1A		473,7760 kJ/mol
2A		323,1290 kJ/mol



ID	Molécula 3D Optimizada	Energía Optimizada
3A		531,3210 kJ/mol
4A		705,1910 kJ/mol
5A		432,7190 kJ/mol

ID	Molécula 3D Optimizada	Energía Optimizada
6A		-974,8860 kJ/mol

*Nota.* Representación de las estructuras 3D optimizadas junto el valor de la energía de optimización, obtenidas del programa Avogadro 1.2.0. Los átomos de oxígeno se resaltan de color rojo, los átomos de nitrógeno de un color azul, los átomos de hidrógeno de un color gris, los átomos de azufre de un color amarillo verdoso, los átomos de Flúor de un color celeste.

Los resultados que se reportan para la optimización de la energía molecular en la tabla 36, permiten identificar que las estructuras químicas propuestas, pueden mejorar su energía de conformación más estable, optimizando su geometría molecular.

Esto quiere decir que tomando las consideraciones estereoquímicas de la molécula química propuesta, así como su distribución en el espacio, el arreglo de los átomos, o la disposición de las mismas, permiten obtener una estructura con mejores características al momento de acoplarse molecularmente en el blanco farmacológico que se pretende alcanzar en este estudio.

Como se puede observar y analizar en los datos obtenidos respecto a las energías de optimización, para la molécula 1A reportadas en las tablas 35 y 36, se obtuvo una diferencia entre la energía sin optimizar y optimizada con un valor de: 90,3810 kJ/mol.

Como se puede observar y analizar en los datos obtenidos respecto a las energías de optimización, para la molécula 2A, reportadas en las tablas 35 y 36, se obtuvo una diferencia entre la energía sin optimizar y optimizada con un valor de: 167,7430 kJ/mol.

Como se puede observar y analizar en los datos obtenidos respecto a las energías de optimización, para la molécula 3A, reportadas en las tablas 35 y 36, se obtuvo una diferencia entre la energía sin optimizar y optimizada con un valor de: 68,2090 kJ/mol.

Como se puede observar y analizar en los datos obtenidos respecto a las energías de optimización, para la molécula 4A, reportadas en las tablas 35 y 36, se obtuvo una diferencia entre la energía sin optimizar y optimizada con un valor de: 47,7060 kJ/mol.

Como se puede observar y analizar en los datos obtenidos respecto a las energías de optimización, para la molécula 5A, reportadas en las tablas 35 y 36, se obtuvo una diferencia entre la energía sin optimizar y optimizada con un valor de: 91,0770 kJ/mol.

Como se puede observar y analizar en los datos obtenidos respecto a las energías de optimización, para la molécula 6A, reportadas en las tablas 35 y 36, se obtuvo una diferencia entre la energía sin optimizar y optimizada con un valor de: -974,8860 kJ/mol.

Debido a la diferencia entre los valores de las moléculas sin optimizar y optimizadas se concluye que el programa permite ayudar en la optimización de la geometría molecular al momento de formular las especificaciones estereoquímicas de la molécula, como también la adecuada conformación geométrica en el espacio de la molécula química propuesta.

#### **4.6. Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos de las moléculas bioactivas modificadas por química combinatoria**

Para la búsqueda de las potenciales aplicaciones bioactivas que puedan presentar las moléculas sintetizadas bioactivas propuestas, se realiza una predicción de los nuevos blancos farmacológicos mediante la utilización de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, a continuación se reporta en la tabla 37, los códigos SMILES de cada una de las moléculas sintetizadas para posterior ingreso a la plataforma *SwissTargetPrediction*, los resultados obtenidos se reportan para el top 15, top 25 y top 50 para las cuales, la molécula bioactiva alcanzado un posible blanco farmacológico:

**Tabla 37**

Reporte de las proteínas blanco la primera molécula bioactiva

ID	Código SMILES				
1A	<chem>N[C@@H](CCC1=CC=C(N2C(C3N(C4CCC(OC)CC4)NC(C(O)=O)C3CC2)=O)C=C1)C(O)=O</chem>				
Resultados Obtenidos					
Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability <sup>a</sup>
Thrombin and coagulation factor X	F10	P00742	CHEMBL244	Protease	
Thrombin	F2	P00734	CHEMBL204	Protease	
Dihydroorotate dehydrogenase	DHODH	Q02127	CHEMBL1966	Oxidoreductase	
Glutathione S-transferase Pi	GSTP1	P09211	CHEMBL3902	Enzyme	
Coagulation factor VII/tissue factor	F3 F7	P13726 P08709	CHEMBL2095194	Protease	
Coagulation factor VII	F7	P08709	CHEMBL3991	Protease	
Ileal bile acid transporter	SLC10A2	Q12908	CHEMBL2778	Electrochemical transporter	
Indoleamine 2,3-dioxygenase	IDO1	P14902	CHEMBL4685	Enzyme	

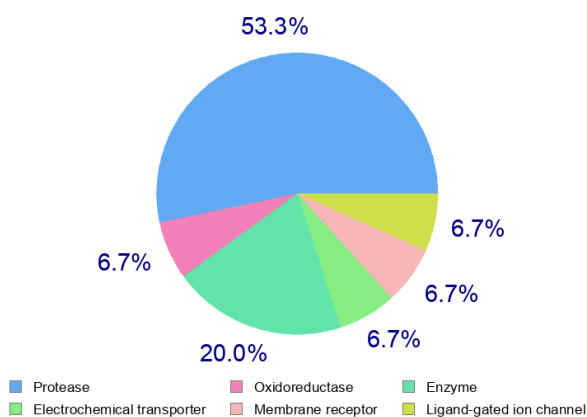
*Nota.* Ventana de resultados obtenidos a partir de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, las moléculas son ingresadas por su código SMILES para un posterior análisis de los potenciales blancos farmacológicos.

Los resultados de los posibles blancos farmacológicos reportados en la tabla 37, para la molécula química propuesta son muy bajos, por lo que se identifica que la primera molécula química bioactiva propuesta, no puede ser asumida como bioactiva para los blancos farmacológicos indicados para el top 15, top 25 y top 50 de proteínas blanco reportadas por la herramienta *SwissTargetPrediction*, se requiere encontrar que los valores se encuentren en un rango superior al 80% para que la molécula sintetizada sea asumida como bioactiva.

A continuación, se presentan los resultados reportados para la predicción de los potenciales blancos farmacológicos que se alcanzan con las propuestas de las moléculas químicas bioactivas que han sido modificados en la estructura molecular manteniendo residuos de aminoácidos con fragmentos de derivados de piperazin-2-ona.

### Figura 65

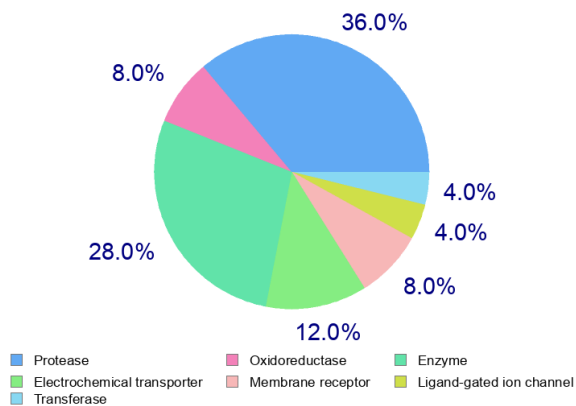
*Presentación del top 15 de proteínas blanco para la primera molécula bioactiva*



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

**Figura 66**

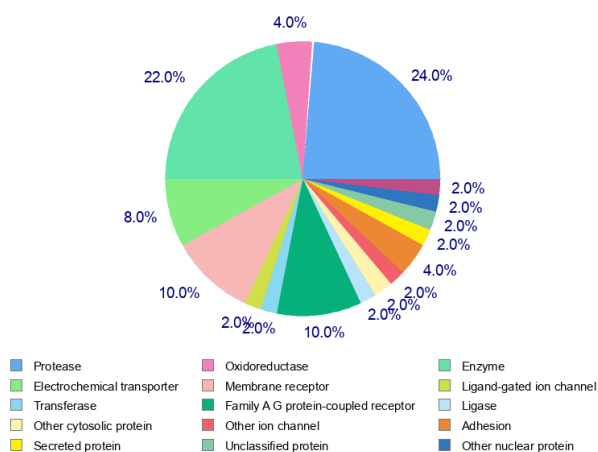
*Presentación del top 25 de proteínas blanco para la primera molécula bioactiva*



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

**Figura 67**

*Presentación del top 50 de proteínas blanco para la primera molécula bioactiva*



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

A continuación, se tiene el reporte en la tabla 38, de la predicción de nuevos blancos farmacológicos para la segunda molécula propuesta relacionada con los aminoácidos, las modificaciones estructurales que se realizan a la molécula influyen directamente el tipo de blanco farmacológico que debe alcanzar la molécula química sintetizada, por lo que se toma en cuenta los resultados obtenidos previamente para continuar con las modificaciones estructurales necesarias que permitan obtener un porcentaje alto de que la molécula sea asumida como bioactiva y sea utilizada como un nuevo fármaco.

**Tabla 38**

*Reporte de las proteínas blanco para la segunda molécula bioactiva*

ID	Código SMILES				
2A	<chem>O=C1CCC(CN1C2=CC(F)=C(C=C2)N3CCCCC3)C([C@H](N)C(O)=O)CSC</chem>				
Resultados Obtenidos					
Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*
Ileal bile acid transporter	SLC10A2	Q12908	CHEMBL2778	Electrochemical transporter	<input type="text"/>
Neutral amino acid transporter B(0)	SLC1A5	Q15758	CHEMBL3562162	Electrochemical transporter	<input type="text"/>
Thrombin	F2	P00734	CHEMBL204	Protease	<input type="text"/>
Insulin-degrading enzyme	IDE	P14735	CHEMBL1293287	Enzyme	<input type="text"/>
Programmed cell death 1 ligand 1	CD274	Q9NZQ7	CHEMBL3580522	Unclassified protein	<input type="text"/>

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos a partir de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, las moléculas son ingresadas por su código SMILES para un posterior análisis de los potenciales blancos farmacológicos.



Los resultados de los posibles blancos farmacológicos reportados en la tabla 38, para la molécula química propuesta son muy bajos, por lo que se identifica que la molécula segunda química bioactiva propuesta no puede ser asumida como bioactiva para los blancos farmacológicos indicados para el top 15, top 25 y top 50 de proteínas blanco reportadas por la herramienta *SwissTargetPrediction*, se requiere encontrar que los valores se encuentren en un rango superior al 80% para que la molécula sintetizada sea asumida como bioactiva.

**Tabla 39**

*Reporte de las proteínas blanco para la tercera molécula bioactiva*

ID	Código SMILES
3A	<chem>O=C(O)CNC1C(OC)CC(C(C2CCCCC2)NC(CCCC)(CC)CS3(=O)=O)C3C1</chem>

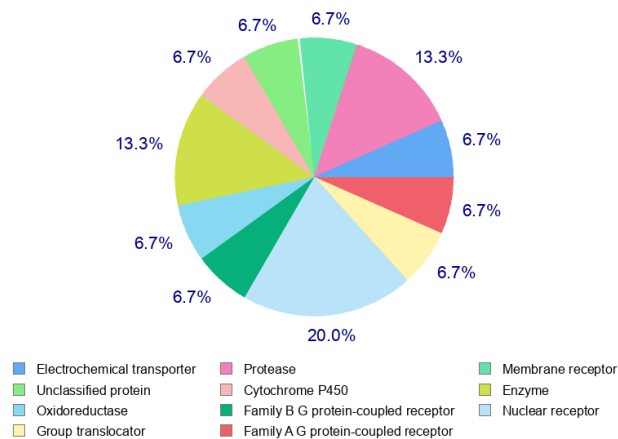
  

Resultados Obtenidos					
Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*
Ileal bile acid transporter	SLC10A2	Q12908	CHEMBL2778	Electrochemical transporter	
Leukocyte elastase	ELANE	P08246	CHEMBL248	Protease	
Translocator protein (by homology)	TSPO	P30536	CHEMBL5742	Membrane receptor	
Glucagon	GCG	P01275	CHEMBL5736	Unclassified protein	
Thromboxane-A synthase	TBXAS1	P24557	CHEMBL1835	Cytochrome P450	
Phospholipase A2 group IIA	PLA2G2A	P14555	CHEMBL3474	Enzyme	
HMG-CoA reductase (by homology)	HMGCR	P04035	CHEMBL402	Oxidoreductase	

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos a partir de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, las moléculas son ingresadas por su código SMILES para un posterior análisis de los potenciales blancos farmacológicos.

### Figura 68

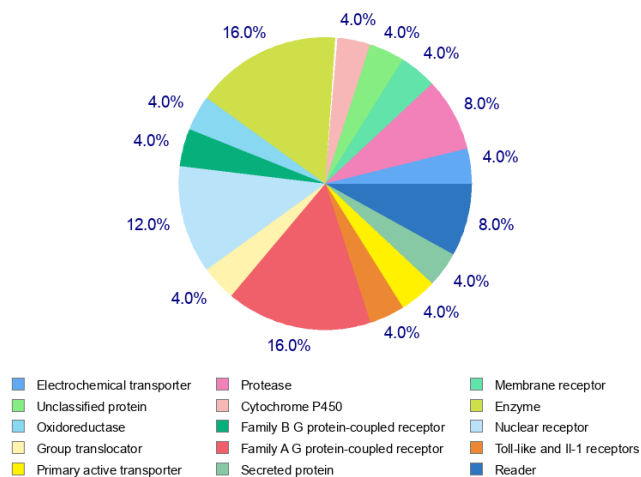
Presentación del top 15 de proteínas blanco para la tercera molécula bioactiva



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

### Figura 69

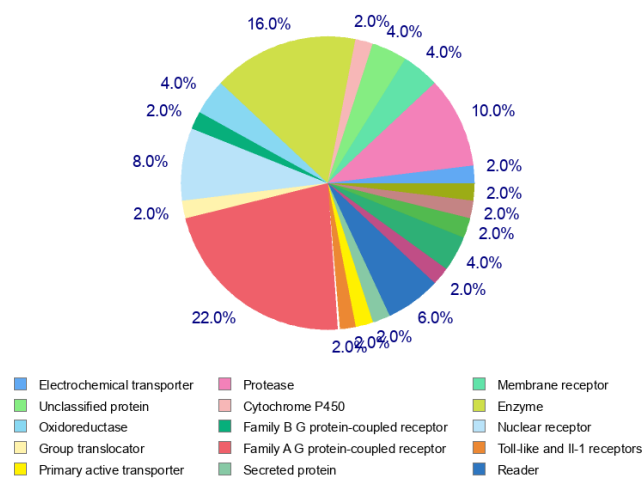
Presentación del top 25 de proteínas blanco para la tercera molécula bioactiva



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

## Figura 70

Presentación del top 50 de proteínas blanco para la tercera molécula bioactiva



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

Tabla 40

Reporte de las proteínas blanco para la cuarta molécula bioactiva

ID	Código SMILES
4A	<chem>O=C(O)CNC1C(OC)CC(C(C2CCC(N(C3=C4C=CC=C3)C=C4C[C@@H](C(O)=O)N)CC2)NCCS5(=O)=O)C5C1</chem>

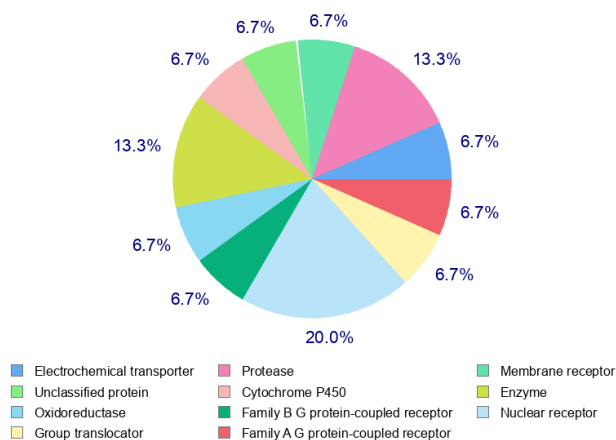
**Resultados Obtenidos**

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability <sup>a</sup>
MAP kinase p38 alpha	MAPK14	Q16539	CHEMBL260	Kinase	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>
Beta-secretase 1	BACE1	P56817	CHEMBL4822	Protease	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>
Integrin alpha-V/beta-3	ITGAV ITGB3	P06756 P05106	CHEMBL1907598	Membrane receptor	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>
Glyoxalase I	GLO1	Q04760	CHEMBL2424	Enzyme	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>
Plasminogen	PLG	P00747	CHEMBL1801	Protease	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos a partir de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, las moléculas son ingresadas por su código SMILES para un posterior análisis de los potenciales blancos farmacológicos.

Figura 71

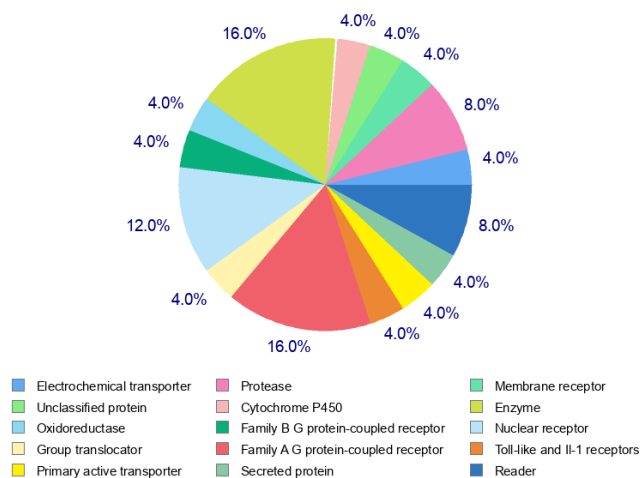
Presentación del top 15 de proteínas blanco para la cuarta molécula bioactiva



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

## Figura 72

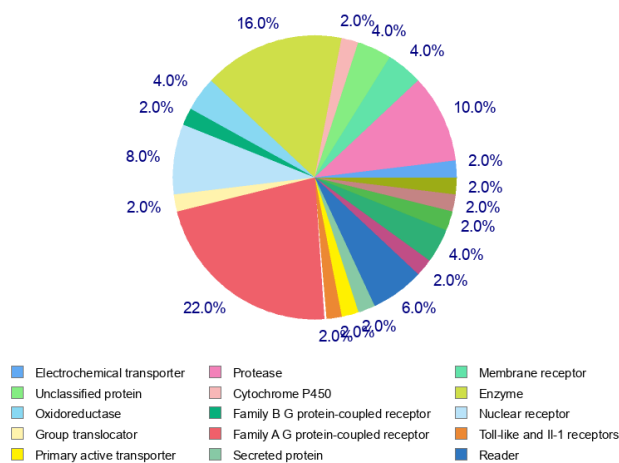
Presentación del top 25 de proteínas blanco para la cuarta molécula bioactiva



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

## Figura 73

Presentación del top 50 de proteínas blanco para la cuarta molécula bioactiva




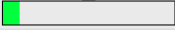




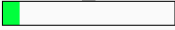

*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

**Tabla 41**

Reporte de las proteínas blanco para la quinta molécula bioactiva

ID	Código SMILES
5A	<chem>O=C(O)COc1c(OC)cc(C(c2ccccc2)NC(CCCC)(CC)CS3(=O)=O)c3c1</chem>

Resultados Obtenidos					
Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability <sup>a</sup>
Ileal bile acid transporter	SLC10A2	Q12908	CHEMBL2778	Electrochemical transporter	
Translocator protein ( <i>by homology</i> )	TSPO	P30536	CHEMBL5742	Membrane receptor	
Integrin alpha-4	ITGA4	P13612	CHEMBL278	Membrane receptor	
Phospholipase A2 group IIA	PLA2G2A	P14655	CHEMBL3474	Enzyme	
Glucagon receptor	GCGR	P47871	CHEMBL1985	Family B G protein-coupled receptor	
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	P37231	CHEMBL235	Nuclear receptor	
Squalene synthetase ( <i>by homology</i> )	FDFT1	P37268	CHEMBL3338	Enzyme	
Leukocyte elastase	ELANE	P08246	CHEMBL248	Protease	

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos a partir de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, las moléculas son ingresadas por su código SMILES para un posterior análisis de los potenciales blancos farmacológicos.

Para los resultados obtenidos reportados en la tabla 41, como se puede observar en la plataforma bioinformática *SwissTargetProtein* para la quinta molécula química bioactiva propuesta, se reporta un blanco farmacológico que ha alcanzado la molécula química con el nombre de: *Ileal bile acid transporter*, identificada con un *ChEMBL ID*: CHEMBL2778, clase de proteína objetivo: transportador electroquímico.

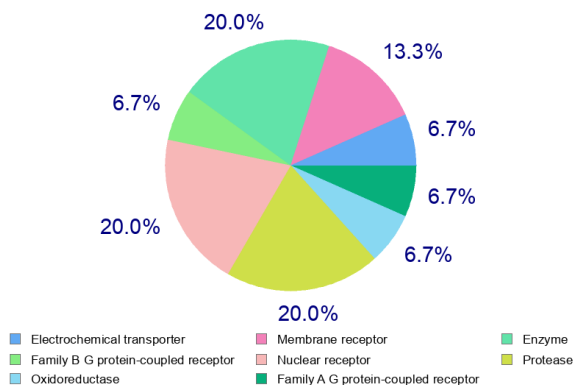
Nos dirigimos a las plataformas bioinformáticas online: *uniprot.org*, *genecards.org* y *ChEMBL*, que son plataformas bioinformáticas y de almacenamiento de base de datos de proteínas, las cuales permiten validar los resultados obtenidos, los datos obtenidos son extraídos de la literatura científica y en el descubrimiento de medicamentos modernos, para la descripción del objetivo alcanzado para la molécula química bioactiva propuesta se tiene que un transportador electroquímico es el

mecanismo principal para la captación de ácidos biliares intestinales por las células denominadas apicales, los ácidos biliares son el producto catabólico del metabolismo del colesterol, por lo que esta proteína es fundamental en el buen funcionamiento del metabolismo del colesterol (Dawson, 2011).

Niveles bajos de esta proteína, causan mala absorción primaria de ácidos biliares, también pueden estar relacionadas con otras enfermedades en el hígado, y los intestinos, el reporte de la literatura científica reporta enfermedades como la hipercolesterolemia, que son los niveles de colesterol demasiado altos que desarrollan posteriores enfermedades en el corazón, específicamente en la arteria coronaria, desempeñando un papel importante en la reabsorción de sodio en los ácidos biliares que se encuentran en el intestino delgado, además de desempeñar un papel importante en el correcto metabolismo del colesterol (Dawson, 2011).

#### Figura 74

*Presentación del top 15 de proteínas blanco para la quinta molécula bioactiva*

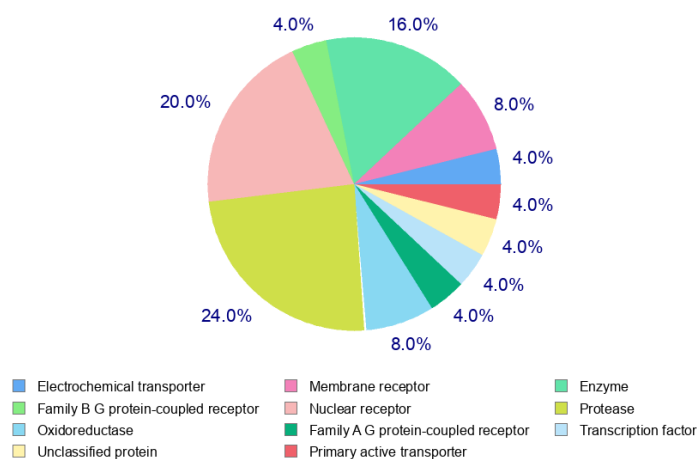


*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

Como se reporta en los resultados de top 15 de la figura 74, la clase de proteína blanco alcanzados por la molécula propuesta se tiene con un 20% como transportador electroquímico, un 20% como un receptor de proteína, un 20% como una proteasa, seguido de un 13,3% para ser un receptor de membrana, y un 6,7% , el reporte de la plataforma nos indica que la molécula propuesta tiene una buena bioactividad, por lo que su uso como un potencial medicamento podría ser investigado en posteriores investigaciones acerca de las enfermedades reportadas para el tipo de blanco farmacológico.

### Figura 75

*Presentación del top 25 de proteínas blanco para la quinta molécula bioactiva*

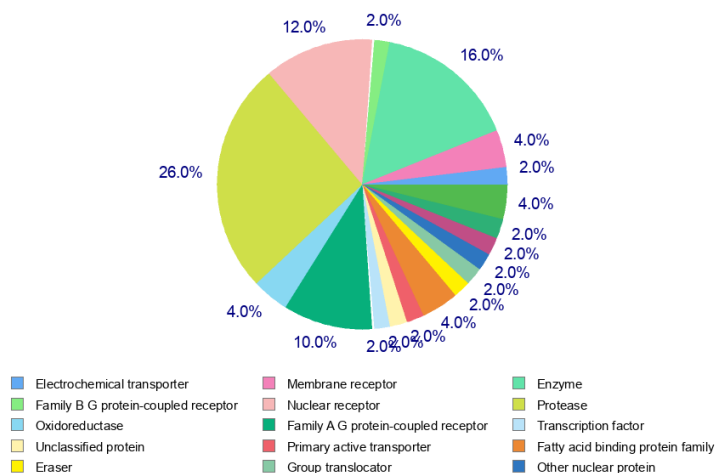


*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.



## Figura 76

Presentación del top 50 de proteínas blanco para la quinta molécula bioactiva



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

Como se puede observar en el reporte de resultados de la tabla 41, predichos en la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, se obtiene un valor alto de acuerdo al indicador que se muestra en la ventana de resultados de un color verde, esto luego de realizar las modificaciones a la estructura de la molécula base escogida y de incorporar varios residuos de los fragmentos de aminoácidos, esto con el objetivo de sintetizar una molécula que presente potenciales aplicaciones bioactivas, en el transcurso de esta investigación se realizaron las modificaciones en la estructura química, el número de veces que sean necesarios, ya que los filtros que deben atravesar las moléculas propuestas generan en cada paso retos en los conocimientos tanto de la química teórica como de la química orgánica en la predicción de nuevos compuestos para el investigador.







A continuación, se reporta en la tabla 42, los resultados obtenidos en la plataforma *SwissTargetPrediction* relacionada con la sexta molécula bioactiva propuesta:

**Tabla 42**

*Reporte de las proteínas blanco para la sexta molécula bioactiva*

ID	Código SMILES
6A	<chem>CCN(C(O)=O)S(=O)(N1CCC(c2[nH]c3nccc(c4c(OC)ccc(F)c4)c3c2)=CC1)=O</chem>

Resultados Obtenidos					
Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*
Cyclin-dependent kinase 9	CDK9	P50750	CHEMBL3116	Kinase	
Protein-tyrosine phosphatase 1B	PTPN1	P18031	CHEMBL335	Phosphatase	
Cytosolic phospholipase A2	PLA2G4A	P47712	CHEMBL3816	Enzyme	
Leukotriene B4 receptor 1	LTB4R	Q15722	CHEMBL3911	Family A G protein-coupled receptor	
Dihydroorotate dehydrogenase	DHODH	Q02127	CHEMBL1966	Oxidoreductase	
T-cell protein-tyrosine phosphatase	PTPN2	P17706	CHEMBL3607	Phosphatase	

*Nota.* Ventana de resultados obtenidos a partir de la herramienta bioinformática *SwissTargetPrediction*, las moléculas son ingresadas por su código SMILES para un posterior análisis de los potenciales blancos farmacológicos.

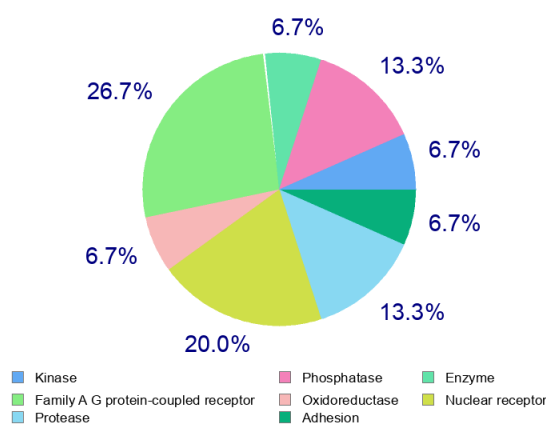
Los resultados reportados en la tabla 42, por la plataforma *SwissTargetPrediction*, se pueden observar que la plataforma nos indica que la molécula alcanza un tipo de objetivo o blanco farmacológico, denominado de la clase del tipo kinasa.

Las moléculas pueden estar de una forma activa o no activa en el ser humano, las kinasas, son un tipo de enzima que va añadiendo grupos fosfatos a las moléculas químicas involucradas, se encuentran involucradas en muchos varios procesos, pueden fosforilar los aminoácidos serina, treonina, tirosina, por lo que los componentes

relacionados con esta proteína o los estados relacionados a ella puedan tener distintos niveles de actividad ocupando un papel fundamental en los mecanismo de señalización celular (Lahiry et al., 2010).

### Figura 77

*Presentación del top 15 de proteínas blanco para sexta molécula bioactiva*



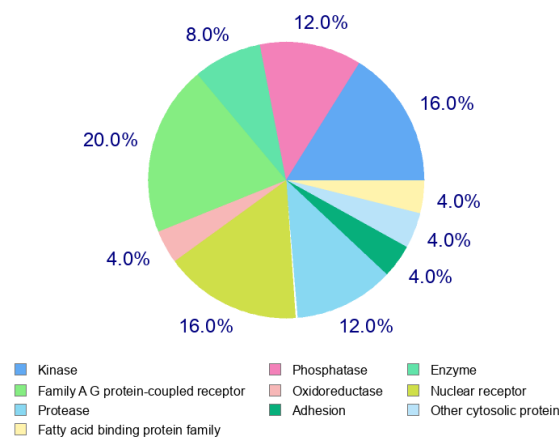
*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

En los resultados reportados en la figura 77, para el top 15 de los blancos farmacológicos bioactivos, un 26,7% como un receptor-acoplado para la familia A-G, la kinasa se encuentra en un 6,7%, un 20% como un receptor nuclear, un 13,3% como una proteasa, un 13,3% como una fosfatasa, lo que nos permite identificar que la molécula alcanza varios sitios activos en las cuales puede ser utilizada la molécula química bioactiva propuesta que la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*, para poder ser utilizado como fármaco.

A continuación, se presenta la figura 78, con la ventana de resultados obtenidos del top 25 de resultados con el objetivo de identificar los posibles blancos alcanzados para la molécula química bioactiva propuesta:

### Figura 78

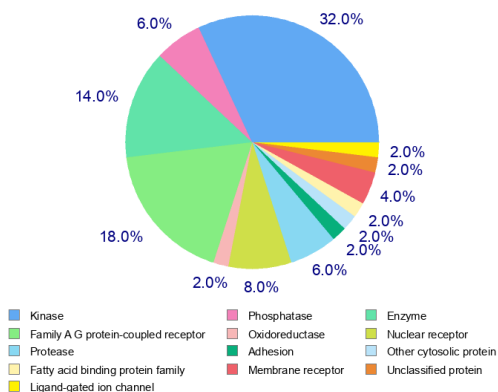
*Presentación del top 25 de proteínas blanco para la sexta molécula bioactiva*



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

## Figura 79

Presentación del top 50 de proteínas blanco para la sexta molécula bioactiva



*Nota.* Predicción de búsqueda del blanco biológico a través de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction*.

Como se puede observar en el reporte de la tabla 42, de los resultados obtenidos para el tipo de blanco farmacológico alcanzado por la última molécula química sintetizada, se tiene que, a diferencia de la quinta molécula propuesta, se alcanza otro tipo de blanco farmacológico, en este caso el blanco denominado: Cyclin-dependent kinase 9, que es un tipo de cinasa, catalogada como importante debido a su función como regulador del ciclo celular (Lahiry et al., 2010).

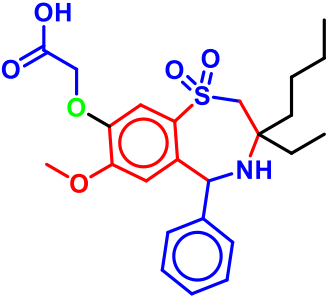
Se encuentra ubicada en la familia de las kinasas, investigaciones preliminares han demostrado que la proteína Cyclin-dependent kinase (Cdk), son enzimas que participan en el ciclo celular de la cascada de transferencia de grupos que contiene fósforo, por lo que se identifica que la molécula bioactiva sintetizada, parece tener interacción con la proteína perteneciente al virus del VIH-1, por lo que se puede sugerir que la proteína puede estar implicada en regulaciones del ciclo celular en la enfermedad del SIDA (MacLachlan et al., 1998).

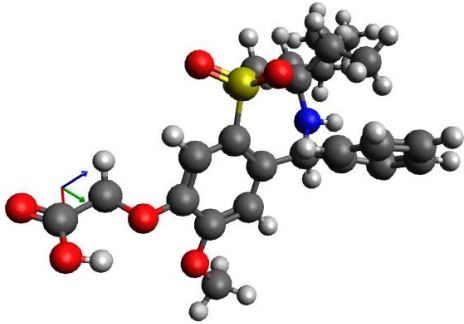
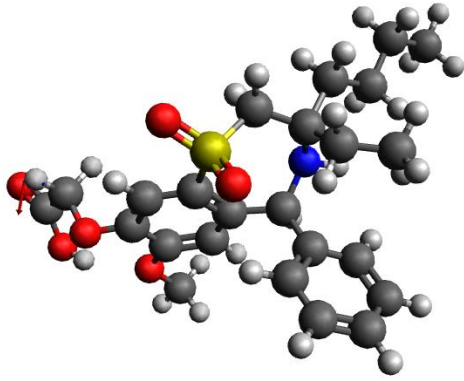
Posterior a la realización de todo el procedimiento propuesto en la metodología del proyecto del presente estudio, de haber seleccionado fragmentos de la molécula base apixaban, de modificar la estructura incorporando los fragmentos de aminoácidos, como la glutamina, la arginina, el triptófano, la metionina, la fenilalanina, el fenilmetanamina, el ácido carbámico, el grupo Sulfonil, y de implementar un método de ensayo de error que permita obtener la nueva molécula química relacionada con los aminoácidos que presente potenciales aplicaciones bioactivas.

A continuación, se resume en la tabla 43, las propiedades fisicoquímicas obtenidos del programa ChemDraw Professional 20.0, resultados obtenidos de las plataformas bioinformáticas del instituto suizo SIB, *SwissADME*, *SwissSimilarity*, *SwissTargetProtein*, y del programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro* 12.0.1, respecto a las dos moléculas que han sido consideradas como buenos candidatos y que han alcanzado un potencial blanco farmacológico.

**Tabla 43**

*Resumen de propiedades básicas de la quinta molécula propuesta*

ID	Código SMILES
5A	<chem>CCN(C(O)=O)S(=O)(N1CCC(c2[nH]c3nccc(c4c(OC)ccc(F)c4)c3c2)=CC1)=O</chem>
	<b>Nombre IUPAC</b> ácido 2 - ((3-butil-3-etil-7-metoxi-1,1-dióxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [1,4] tiazepin-8-il) oxi) acético
	<b>Análisis Elemental</b> C, 62.45%; H, 6.77%; N, 3.03%; O, 20.80%; S, 6.95%
	<b>Peso molecular</b> 461,5730 g/mol.
	<b>Similitud con otras moléculas disponibles</b> <b>0,082</b>
<b>Fraction Csp3:</b>	46 %
<b>Enlaces rotativos:</b>	9

<b>Aceptadores átomos de hidrogeno</b>	7	<b>Donadores de átomos de hidrogeno</b>	2
<b>TPSA:</b>	110.31 Å <sup>2</sup>	<b>Log P<sub>ow</sub></b>	3.17
<b>Solubilidad:</b>	1.34e-01 mg/ml; 2.90e-04 mol/l	<b>Log S (ESOL):</b>	-3.54
<b>GI absorción:</b>	alta	<b>BBB permeable:</b>	no
<b>Lipinski:</b>	si	<b>Biodisponibilidad:</b>	0.55
<b>PAINS:</b>	0 alertas	<b>Accesibilidad sintética:</b>	4.84
<b>Estructura 3D sin optimizar</b>	<b>Estructura 3D Optimizada</b>		
			
<b>Energía sin optimizar</b>	<b>Energía Optimizada</b>		
523,7960 kJ/mol	432,7190 kJ/mol		
<b>Blanco farmacológico alcanzado:</b>	Transportador de ácidos biliares ileales		
<b>Probabilidad alcanzada:</b>	98%		
<b>Tipo/clase del objetivo:</b>	Transportador electroquímico		
<b>Nombre Común:</b>	SLC10A2		
<b>ID de ChEMBL</b>	ChEMBL2778		
<b>ID de Uniprot:</b>	Q12908		
<b>Descripción del blanco alcanzado:</b>	Desempeña un papel fundamental en la reabsorción dependiente de sodio de los ácidos biliares del intestino delgado, desempeña un papel clave en el metabolismo del colesterol		

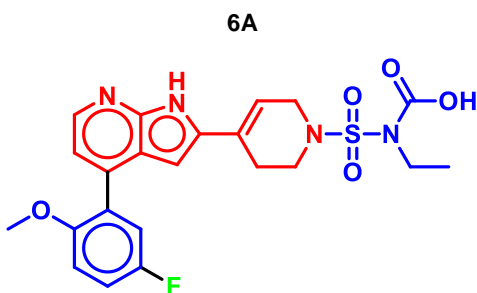
*Nota.* Resumen de resultados más relevantes de la quinta molécula química obtenidas mediante el estudio computacional de los derivados de piperazin-2-ona relacionados con fragmentos de aminoácidos su uso como *building blocks* y en potenciales aplicaciones bioactivas.

A continuación, se resume en la tabla 44, las propiedades fisicoquímicas obtenidos del programa ChemDraw Professional 20.0, resultados obtenidos de las plataformas bioinformáticas del instituto suizo SIB, *SwissADME*, *SwissSimilarity*, *SwissTargetPrediction*, y del programa de optimización de la geometría molecular *Avogadro 1.2.0*, respecto a sexta molécula que ha alcanzado un potencial blanco farmacológico:

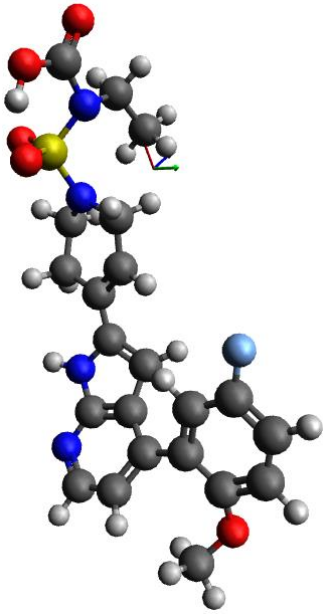
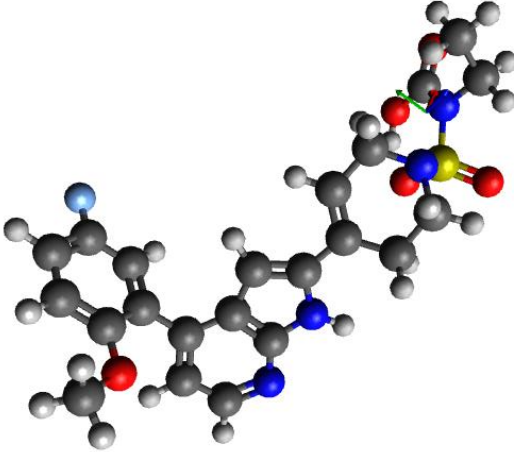
**Tabla 44**

*Resumen de propiedades básicas de la sexta molécula propuesta*

ID	Código SMILES		
	CCN(C(O)=O)S(=O)(N1CCC(c2[nH]c3cccc(c4c(OC)ccc(F)c4)c3c2)=CC1)=O		
	Nombre IUPAC		
	ácido etil ((4- (4- (5-fluoro-2-metoxifenil) -1H-pirrolo [2,3] piridin-2-il) -3,6-dihidropiridin-1 (2H) -il) sulfonil) carbámico		
	Análisis Elemental		
	C, 55.69%; H, 4.89%; F, 4.00%; N, 11.81%; O, 16.86%; S, 6.76%		
	Peso molecular		
	474,5074 g/mol.		
	Similitud con otras moléculas disponibles		
	0,032		
<b>Fraction Csp3:</b>	27 %	<b>Enlaces rotativos:</b>	7
<b>Aceptadores átomos de hidrogeno</b>	8	<b>Donadores de átomos de hidrogeno</b>	2
<b>TPSA:</b>	124.21 Å <sup>2</sup>	<b>Log P<sub>ow</sub></b>	2.90
<b>Solubilidad:</b>	2.27e-02 mg/ml; 4.79e-05 mol/l	<b>Log S (ESOL):</b>	-4.32
<b>GI absorción:</b>	baja	<b>BBB permeable:</b>	no
<b>Lipinski:</b>	si	<b>Biodisponibilidad:</b>	0.56
<b>PAINS:</b>	0 alertas	<b>Accesibilidad sintética:</b>	3.83





Estructura 3D sin optimizar	Estructura 3D Optimizada
	
<b>Energía sin optimizar</b>	<b>Energía Optimizada</b>
-770,8810 kJ/mol	-974,8860 kJ/mol
<b>Blanco farmacológico alcanzado:</b>	Quinasa 9 dependiente de ciclina
<b>Probabilidad alcanzada:</b>	99%
<b>Tipo/clase del objetivo:</b>	Quinasa
<b>Nombre Común:</b>	CDK9
<b>ID de ChEMBL</b>	ChEMBL3116
<b>ID de Uniprot:</b>	P50750
<b>Descripción del blanco alcanzado:</b>	<p>Las Cdk9 (quinasas dependientes de ciclina) son serina / treonina quinasas que controlan la progresión a través del ciclo celular en relación con sus subunidades reguladoras, las ciclinas. Aunque hay 12 genes cdk diferentes, se ha demostrado que solo 5 impulsan directamente el ciclo celular, actividad de la transferasa, la transferencia de grupos que contienen fósforo y la actividad de la proteína tirosina quinasa</p>

*Nota.* Resumen de resultados más relevantes de la quinta molécula química obtenidas mediante el estudio computacional de los derivados de piperazin-2-ona relacionados con fragmentos de aminoácidos su uso como *building blocks* y en potenciales aplicaciones bioactivas.

## Capítulo 5

### 5. Conclusiones y Recomendaciones

#### 5.1. Conclusiones

Se pudo concluir que las moléculas químicas comerciales más utilizadas de origen sintético que contengan el farmacóforo en estudio, en este caso el derivado de piperazin-2-ona, son: **Apixabán, Rivaroxabán, Sildenafil y Ciprofloxacina**, la cual permite obtener distintos fragmentos de moléculas base para realizar las modificaciones estructurales acoplando fragmentos de distintos aminoácidos como la: **serina, metionina, lisina, triptófano, fenilalanina, glutamina, arginina**.

Mediante un cribado virtual realizado a las moléculas químicas propuestas obtenidas a través de la variación molecular de su estructura acoplando distintos aminoácidos, realizado en la plataforma *SwissSimilarity*, se obtuvo un valor de similaridad para la molécula modificada con los aminoácidos **1A** de: **81,2%**, mientras que para la molécula química **6A** de: **3,2%** por lo que se concluye que la molécula química propuesta **6A** es considerada como potencialmente nueva mediante química combinatoria.

Para el valor reportado del peso molecular de la molécula química propuesta **4A** se observa un valor de: **578,6400 g/gmol**, dicho valor se encuentra fuera del rango especificado en la plataforma *SwissADME* (**500 g/gmol**), por lo que se concluye que la molécula química propuesta no se encuentra disponible por vía oral, debido a que su estructura química es demasiado grande.

Para el valor reportado por la plataforma bioinformática *SwissADME*, relacionado con la TPSA se observa que la molécula propuesta **1A**, con un valor de: **147,9800 Å<sup>2</sup>** y

la molécula química **4A** con un valor de: **181,3600 A<sup>2</sup>**, los valores se encuentran fuera de la especificación establecida por la plataforma bioinformática *SwissADME* ( $\leq 130 A^2$ ), por lo que se concluye que las moléculas químicas propuestas no se encuentran disponibles por vía oral, debido a que son muy polares.

Se concluye que la energía de optimización obtenidas mediante el programa Avogadro para la molécula **6A**, se observa un valor de: **-974,8860 kJ/mol**, con una diferencia de: **-204,0050 kJ/mol** con la molécula química propuesta sin optimizar, con un valor de: **-770,8810 kJ/mol** por lo que se puede considerar que el fragmento puede ser identificado como el más estable energéticamente de las moléculas propuestas asociadas a los aminoácidos.

Se concluye que la molécula **2A** mediante el uso de la plataforma *SwissTargetPrediction* no reporta ningún blanco que se puede alcanzar potencialmente, con un valor de probabilidad de **0%**, mientras que para las moléculas químicas: **5A** y **6A** modificadas por química combinatoria con los aminoácidos alcanzan un potencial blanco con: **98%** y **99%** respectivamente.

Mediante el uso de la plataforma bioinformática *SwissTargetPrediction* se concluye que, para la molécula química modificada con los aminoácidos, **5A**, alcanza un potencial blanco con un valor de probabilidad de: **98%**, el blanco: **transportador de ácidos biliares ileales**, el cual es un tipo de transportador electroquímico que desempeña un papel fundamental en el metabolismo del colesterol.

Para la molécula química **6A**, propuesta se concluye alcanzar el blanco: **quinasa 9 dependiente de ciclina**, con una probabilidad de: **99%**, las ciclinas impulsan directamente el ciclo celular y la actividad de la **transferencia de grupos que contienen fosforo**.

Se concluye que el estudio computacional de los derivados de piperazin-2-ona como *building blocks* en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a aminoácidos y con potenciales aplicaciones bioactivas permiten que el conocimiento adquirido sobre la síntesis de compuestos orgánicos tenga fines aplicativos, de esta manera se fomenta el uso de herramientas *in silico* al momento de evaluar la síntesis de nuevos fármacos.

Se concluye que se diseña las moléculas bioactivas comerciales a través de su código SMILES, acoplando a su estructura química los aminoácidos que permitan alcanzar los potenciales blancos farmacológicos, las modificaciones estructurales a la molécula base se lo realiza las veces que sean necesarias acoplando distintos aminoácidos, teniendo en cuenta los parámetros establecidos por la plataforma bioinformática *SwissADME*.

Se concluye que mediante la utilización del programa *Avogadro* 1.2.0, se reporta cada una de las energías de optimización de cada una de las moléculas químicas bioactivas, la diferencia entre la energía de optimización de la molécula nos permite observar cómo influye la disposición de los grupos funcionales en la geometría molecular de la molécula, reportando menores valores de energía que reflejan una mayor estabilidad para la estructura final optimizada.

Se concluye que posterior aplicación de los pasos metodológicos propuestos para encontrar potenciales fármacos realizando el acoplamiento de aminoácidos solo dos moléculas químicas bioactivas propuestas: la **5A** y **6A**, alcanzan un tipo de blanco farmacológico diferente a la estructura base seleccionada, por lo que se obtiene **dos** propuestas para futuras investigaciones que involucren la predicción en la síntesis química de compuestos relacionados con los aminoácidos y con potenciales aplicaciones bioactivas.

Finalmente, se genera como resultados cálculos teóricos prácticos obtenidos mediante predicciones computacionales de los derivados de piperazin-2-ona como *building blocks* en el acoplamiento molecular de fragmentos químicos relacionados con los aminoácidos esenciales, se alcanza dos potenciales blancos considerados bioactivos mediante la obtención de sus propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, predicción de sus blancos farmacológicos mediante el apoyo de las plataformas bioinformáticas **SwissADME**, **SwissSimilarity**, **SwissTargetPrediction**, **Chemdraw Professional 20.0** y **Avogadro 1.2.0**.

## 5.2. Recomendaciones

Para el presente estudio se recomienda realizar una investigación profunda acerca de los grupos funcionales bioactivos que participan en el acoplamiento molecular, debe realizarse de tal forma, se cumplan los parámetros establecidos por la plataforma *SwissADME*.

Realizar las modificaciones estructurales tomando en cuenta no solo una molécula base si no tomando varios fragmentos de distintas moléculas revisadas bibliográficamente y que tengan carácter bioactivo

En el caso de no cumplir con los requerimientos del radar de biodisponibilidad, se debe tratar de analizar la molécula química propuesta nuevamente tomando solamente los fragmentos que la plataforma bioinformática nos indique.

Acoplar los derivados de los aminoácidos fragmentando la molécula en partes más pequeñas, teniendo en cuenta las propiedades fisicoquímicas que se obtienen en la plataforma bioinformática *SwissADME*, se puede modelar una molécula conforme a los requerimientos establecidos por la plataforma bioinformática.

El acoplamiento de heteroátomos a la molécula química propuesta puede generar una cierta bioactividad de la molécula en un inicio, pero se debe tomar en cuenta que la polaridad de la molécula puede incrementar influyendo directamente en el cálculo de la superficie polar (TPSA).

Las plataformas bioinformáticas como *SwissADME*, *SwissSimilarity*, *SwissTargetPrediction*, son recomendables al momento de diseñar nuevos fármacos y predecir potenciales aplicaciones bioactivas conociendo a profundidad los parámetros y mecanismo de validación de datos de cada una de las plataformas del Instituto Suizo.

Todo componente recolectado mediante esta investigación se considera como datos experimentales, ya que, a partir de un análisis inicial se procesó la información recolectada en la revisión bibliográfica del estado del arte, para generar la experimentación y la obtención de los resultados *in silico* propuestos en esta investigación.

## Bibliografía

- Altay, O., Mohammadi, E., Lam, S., Turkez, H., Boren, J., Nielsen, J., Uhlen, M., & Mardinoglu, A. (2020). Current Status of COVID-19 Therapies and Drug Repositioning Applications. *IScience*, 23(7), 101303. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101303>
- Álvarez, D. C. (2013). *Identificación de los blancos de acción molecular de flavonoides mediante tamizaje virtual en librerías de estructuras tridimensionales de proteínas*, [Tesis de maestría, Universidad de la Republica de Uruguay]. <https://hdl.handle.net/20.500.12008/10160>
- Angela A. Meireles, M., Braga, M., Leal, P., Marósticastica, M., Pereira, C., & Takeuchi, T. (2008). *Extracting Bioactive Compounds for Food products*. Taylor & Francis Group. <https://doi.org/10.1201/9781420062397.ch4>
- Augeri, D. J., Robl, J. A., Betebenner, D. A., Magnin, D. R., Khanna, A., Robertson, J. G., Wang, A., Simpkins, L. M., Taunk, P., Huang, Q., Han, S. P., Abboa-Offei, B., Cap, M., Xin, L., Tao, L., Tozzo, E., Welzel, G. E., Egan, D. M., Marcinkeviciene, J., ... Hamann, L. G. (2005). Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): A highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(15), 5025–5037. <https://doi.org/10.1021/jm050261p>
- Benites, M. G. (2013). Un laboratorio de silicio: química sin reactivos. *Revista de Química PUCP*, 27, 9–13.
- Buchholz, R., Kraetzer, C., & Dittmann, J. (2009). Microphone classification using fourier coefficients. *Lecture Notes in Computer Science*, 5806 LNCS, 235–246. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-04431-1\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-04431-1_17)
- Caffaratti, M.; Briñón, M. C., Croom, K. F., & Curran, M. P. (2008). Sildenafil: A review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Drugs*, 68(Marzo), 383–397. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868030-00009>
- Choque, R., & Nogales, J. (2019). Estudio de propiedades moleculares del glifosato usando métodos químico-cuánticos computacionales. *Revista Con-Ciencia*, 7(1), 41–56.
- Ciufolini, M. A., Shimizu, T., Swaminathan, S., & Xi, N. (1997). Further studies on the chemistry of piperazic acids: New building blocks for  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacids through the aza-achmatowicz reaction. *Tetrahedron Letters*, 38(28), 4947–4950. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01087-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01087-3)
- Croom, K. F., & Curran, M. P. (2008). Sildenafil: A review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Drugs*, 68(3), 383–397. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868030-00009>
- Crump, B., Wise, R., & Dent, J. (1983). Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 24(5), 784–786. <https://doi.org/10.1128/AAC.24.5.784>

- Dahlin, J. L., Nissink, J. W. M., Strasser, J. M., Francis, S., Higgins, L., Zhou, H., Zhang, Z., & Walters, M. A. (2015). PAINS in the assay: Chemical mechanisms of assay interference and promiscuous enzymatic inhibition observed during a sulfhydryl-scavenging HTS. *Journal of Medicinal Chemistry*, *58*(5), 2091–2113. <https://doi.org/10.1021/jm5019093>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*(January), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, *47*(W1), W357–W3664. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- Daina, A., & Zoete, V. (2019). Application of the swissdrugdesign online resources in virtual screening. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184612>
- Dawson, P. A. (2011). Role of the intestinal bile acid transporters in bile acid and drug disposition. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 201). [https://doi.org/10.1007/978-3-642-14541-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-14541-4_4)
- Finlayson, B. A. (2006). *Introduction to Chemical Engineering Computing*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471776688>
- Gettys, K. E., Ye, Z., & Dai, M. (2017). Recent Advances in Piperazine Synthesis. *Synthesis (Germany)*, *49*(12), 2589–2604. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589491>
- Gfeller, D., Michielin, O., & Zoete, V. (2013). Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*, *29*(23), 3073–3079. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>
- Girase, P. S., Dhawan, S., Kumar, V., Shinde, S. R., Palkar, M. B., & Karpoornath, R. (2021). An appraisal of anti-mycobacterial activity with structure-activity relationship of piperazine and its analogues: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *210*, 112967. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112967>
- Gonzales, M. E. (1998). *Valor Nutricional de Subproductos de piel de bovino e Identificación de sus Aminoácidos*, [Tesis de Maestría, Universidad Autonoma de Nuevo Leon]. <http://eprints.uanl.mx/6027/1/1080087117.PDF>
- Guajardo, S. del C. C. (2016). *Comportamiento Biológico de Formulaciones Bioactivas para Aplicación en traumatología*, [Tesis de Maestría, Universidad Complutense de Madrid]. <https://core.ac.uk/download/pdf/33103547.pdf>
- Guner, O. (2005). History and Evolution of the Pharmacophore Concept in Computer-Aided Drug Design. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *2*(12), 1321–1332. <https://doi.org/10.2174/1568026023392940>



- Gutiérrez, C., Lares, M., Sandoval, J., & Hernández, M. S. (2020). Aminoácidos de cadena ramificada: implicaciones en la salud. *Revista Digital de Postgrado*, 9(2). <https://doi.org/10.37910/rdp.2020.9.2.e224>
- Horn, A. H. C. (2003). Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models. In *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. <https://doi.org/10.1021/ci010445m>
- Irwin, J. J., Sterling, T., Mysinger, M. M., Bolstad, E. S., & Coleman, R. G. (2012). Zinc12. *Chemical Information and Modeling*. <http://zinc.docking.org/>
- Katsila, T., Spyroulias, G. A., Patrinos, G. P., & Matsoukas, M. T. (2016). Computational approaches in target identification and drug discovery. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 14, 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.04.004>
- Keith, J. A., Vassilev-Galindo, V., Cheng, B., Chmiela, S., Gastegger, M., Müller, K.-R., & Tkatchenko, A. (2021). *Combining Machine Learning and Computational Chemistry for Predictive Insights Into Chemical Systems*. <http://arxiv.org/abs/2102.06321>
- Kontogeorgis, G., & Gani, R. (2004). *Computer Aided Property Estimation for Process and Product Design*. Elsevier.
- Lahiry, P., Torkamani, A., Schork, N. J., & Hegele, R. A. (2010). Kinase mutations in human disease: Interpreting genotype-phenotype relationships. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 60–74. <https://doi.org/10.1038/nrg2707>
- Landry, Y., & Gies, J. P. (2008). Drugs and their molecular targets: An updated overview. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 22(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00548.x>
- Lewars, E. (2004). *Computational Chemistry*. Kluwer Academic.
- Li, H., Gao, Z., Kang, L., Zhang, H., Yang, K., Yul, K., Luo, X., Zhu, W., Chen, K., Shen, J., Wang, X., & Jiang, H. (2006). TarFisDock: A web server for identifying drug targets with docking approach. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl114>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- Liu, R., Cheng, J., & Wu, H. (2019). Discovery of food-derived dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030463>
- Luo, Y., Wang, Q., & Zhang, Y. (2020). Biopolymer-Based Nanotechnology Approaches to Deliver Bioactive Compounds for Food Applications: A Perspective on the Past, Present, and Future. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(46), 12993–13000. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00277>
- Luque, V. (2011). Estructura Y Propiedades de Aminoácidos y Péptidos. *Bioquímica Médica*, 5(3), 1–162. [http://www.uv.es/tunon/pdf\\_doc/proteinas\\_09.pdf](http://www.uv.es/tunon/pdf_doc/proteinas_09.pdf)

- MacLachlan, T. K., Sang, N., De Luca, A., Puri, P. L., Levrero, M., & Giordano, A. (1998). Binding of CDK9 to TRAF2. *Journal of Cellular Biochemistry*, 71(4), 467–478. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(19981215\)71:4<467::AID-JCB2>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19981215)71:4<467::AID-JCB2>3.0.CO;2-G)
- Magriotis, P. A. (2020). Recent progress toward the asymmetric synthesis of carbon-substituted piperazine pharmacophores and oxidative related heterocycles. *RSC Medicinal Chemistry*, 11(7), 745–759. <https://doi.org/10.1039/d0md00053a>
- Martínez-Navarrete, N., del Mar Camacho Vidal, M., & José Martínez Lahuerta, J. (2008). Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. *Actividad Dietética*, 12(2), 64–68. [https://doi.org/10.1016/S1138-0322\(08\)75623-2](https://doi.org/10.1016/S1138-0322(08)75623-2)
- Méndez-Lucio, O., Tran, J., Medina-Franco, J. L., Meurice, N., & Muller, M. (2014). Toward drug repurposing in epigenetics: Olsalazine as a hypomethylating compound active in a cellular context. *ChemMedChem*, 9(3), 560–565. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201300555>
- Mendoza, G., & Rodríguez-López, J. L. (2007). La nanociencia y la nanotecnología: una revolución en curso. *Revista Perfiles Latinoamericanos*, 14(29), 161–186.
- Mukherjee, S., Nagar, S., Mullick, S., Mukherjee, A., & Saha, A. (2008). Pharmacophore mapping of arylbenzothiophene derivatives for MCF cell inhibition using classical and 3D space modeling approaches. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26(5), 884–892. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2007.06.003>
- Mulero Cánovas, J., Zafrilla Rentero, P., Martínez-Cachá Martínez, A., Leal Hernández, M., & Abellán Alemán, J. (2011). Péptidos bioactivos. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, 23(5), 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2011.04.004>
- Prieto-Martínez, F., & Medina-Franco, J. (2018). Computer-aided drug design: when informatics, chemistry and art meets. *TIP. Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 21(2), 124–134. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.2.6>
- Rojas, W. M., & Oviedo, K. N. (2012). Acoplamiento Inverso Y Mapeo De Farmacóforo Como Herramientas Para Encontrar Nuevos Blancos Farmacológicos De Compuestos Naturales. *Revista de La Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 36(140), 411–420.
- Sahin, K., & Durdagi, S. (2021). Identifying new piperazine-based PARP1 inhibitors using text mining and integrated molecular modeling approaches. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(2), 681–690. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1715262>
- Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educacion Quimica*, 28(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>

- Santana-Romo, F. (2020). *Estudio teórico computacional de fármacos anticoagulantes - Aproximación in silico de las propiedades farmacocinéticas de anticoagulantes orales como inhibidores del factor Xa*. Editorial Académica Española - OmniScriptum Publishing Group. <https://www.worldcat.org/isbn/9786202813662>
- Shaquiquzaman, M., Verma, G., Marella, A., Akhter, M., Akhtar, W., Khan, M. F., Tasneem, S., & Alam, M. M. (2015). Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *102*, 487–529. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.026>
- Silveira, R. (2015). *Amino acids as chiral building blocks . Synthesis of anti-amino alcohols and dipeptides with antiproliferative activity*, [Tesis de Maestría, Universidad de La Laguna]. <https://portalciencia.ull.es/documentos/5e31702f2999523690ffde78>
- Vekariya, M. K., Patel, D. B., Pandya, P. A., Vekariya, R. H., Shah, P. U., Rajani, D. P., & Shah, N. K. (2019). Novel N-thioamide analogues of pyrazolylpyrimidine based piperazine: Design, synthesis, characterization, in-silico molecular docking study and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, *1175*, 551–565. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.08.018>
- Vivero, A., Valenzuela, R. B., Valenzuela, A. B., & Morales, G. (2019). Palta: compuestos bioactivos y sus potenciales beneficios en salud. *Rev Chil Nutr*, *46*(6), 783–791.
- Wade, Jr., L. . (2008). *Organic chemistry, Progress in Polymer Science*. Pearson. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079670008000373>
- Wu, G. (2009). Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, *37*(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0269-0>
- Xu, J., Gu, Q., Liu, H., Zhou, J., Bu, X., Huang, Z., Lu, G., Li, D., Wei, D., Wang, L., & Gu, L. (2013). Chemomics and drug innovation. *Science China Chemistry*, *56*(1), 71–85. <https://doi.org/10.1007/s11426-012-4761-0>
- Zoete, V., Daina, A., Bovigny, C., & Michielin, O. (2016). SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *56*(8), 1399–1404. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00174>