



ESPE
UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

Estudio Computacional de Derivados de Piperazin-2-ona como *building blocks* en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a un isoxazol y con potenciales aplicaciones bioactivas.

Curay Lara, Geovanny Alexander

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.

Latacunga, 27 de agosto del 2021



ESPE
UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

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 un isoxazol y con potenciales bioactivas*” fue realizado por el señor **Curay Lara, Geovanny Alexander**, el mismo que ha sido revisado en su totalidad, analizado por la herramienta de verificación de similitud de contenido; por lo tanto, cumple con los requisitos teóricos, científicos, técnicos, metodológicos y legales establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, razón por la cual me permito acreditar y autorizar para que lo sustente públicamente.

Latacunga, 27 de agosto de 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




Certificación Urkund

Curiginal

Document Information

Analyzed document	CURAY LARA, GEOVANNY ALEXANDER.pdf (D111399297)	
Submitted	8/17/2021 10:53:00 PM	 <p>Firmado «electrónicamente» por: FABIAN MAURICIO SANTANA ROMO</p>
Submitted by	Fabián Santana	
Submitter email	fmsantana@espe.edu.ec	
Similarity	1%	
Analysis address	fmsantana.espe@analysis.urkund.com	

Sources included in the report

SA	BORRADOR V2 TESIS.docx Document BORRADOR V2 TESIS.docx (D96261411)	 1
W	URL: https://doi.org/10.1093/nar/gkz382 Fetched: 8/17/2021 10:54:00 PM	 1
SA	M0.177_20201_PEC3 - Desarrollo del trabajo - Fase 2_13645429.txt Document M0.177_20201_PEC3 - Desarrollo del trabajo - Fase 2_13645429.txt (D89372481)	 1
SA	M0.177_20202_PEC3 - Desarrollo del trabajo - Fase 2_14985911.txt Document M0.177_20202_PEC3 - Desarrollo del trabajo - Fase 2_14985911.txt (D105302292)	 1



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

RESPONSABILIDAD DE AUTORÍA

Yo, **Curay Lara, Geovanny Alexander**, 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 un isoxazol y con potenciales 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, 27 de agosto de 2021.

Una firma manuscrita en tinta azul que dice "Geovanny Curay".

Curay Lara Geovanny Alexander

C. C.:1805144571



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

AUTORIZACIÓN E PUBLICACIÓN

Yo, **Curay Lara, Geovanny Alexander** con cédula de ciudadanía N° **1805144571**, 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 un isoxazol y con potenciales bioactivas”*** en el Repositorio Institucional, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi autoría son de mi responsabilidad.

Latacunga, 27 de agosto de 2021.

Curay Lara Geovanny Alexander

C. C.:1805144571



ESPE
UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

Dedicatoria

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante a mi formación académica. A mi padre Geovanny, que, a pesar de nuestra distancia física, lo siento conmigo, que gracias a sus consejos y habladas me ha ayudado a formarme la persona que ahora soy. A mi madre Carmen, por ser el pilar más importante en mi vida, por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional. A mi hermano Bryan por acompañarme en cada paso que he dado y ser mi sostén cuando más lo he necesitado. A mis abuelitos Héctor y Carmen, sin olvidar a mi tía Anita que siempre han estado preocupados por mi bienestar. A mis docentes, quienes supieron transmitir de una u otra manera sus conocimientos, a todos mis compañeros y amigos presentes y pasados, quienes sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas y a todas aquellas personas que durante estos cinco años estuvieron a mi lado creyendo en mí y lograron que este sueño se haga realidad.

Geovanny Curay



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA DE PETROQUÍMICA

Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a la vida porque cada día me demuestra lo hermosa que es la vida y lo justa que puede llegar a ser, gracias a mi familia por permitirme cumplir con excelencia en el desarrollo de esta tesis. Gracias por creer en mí, por permitirme disfrutar al máximo cada día.

El desarrollo de esta tesis no lo puedo catalogado como algo fácil, pero lo que sí puedo hacer, es afirmar que durante todo este tiempo puede disfrutar de cada momento, que cada investigación, proceso y proyectos que se realizaron dentro de esta, lo disfruté mucho, y no fue porque simplemente me dispuse a que así fuera, demostró que de las cosas y actos que yo realicé, serán los mismo que harán conmigo.

Tabla de contenidos

Portada	1
Certificación	2
Certificación Urkund	3
Responsabilidad de autoría	4
Autorización e Publicación	5
Dedicatoria	6
Agradecimientos	7
Índice de figuras	14
Abstract	19
Generalidades	22
Introducción	22
Planteamiento del problema	23
Objetivos	25
<i>Objetivo general</i>	25
<i>Objetivos específicos</i>	25
Variables	26
<i>Variables independientes</i>	26
<i>Variables dependientes</i>	26

Fundamentación teórica	27
Bioinformática	27
<i>Aplicaciones de la bioinformática</i>	27
<i>Plataformas bioinformáticas</i>	28
<i>SwissSimilarity</i>	31
Optimización de estructuras por métodos computacionales	31
<i>Mecánica molecular y campos de fuerza</i>	32
Compuestos bioactivos	34
<i>Uso de sustancias bioactivas</i>	34
<i>Métodos analíticos para evaluar la seguridad de una sustancia bioactiva</i>	35
<i>Rutas de administración de sustancias bioactivas</i>	36
<i>Ejemplos de sustancias bioactivas</i>	36
Building blocks	38
Configuración química	38
Conformación química	39
Nomenclatura	39
<i>Nomenclatura común</i>	39
<i>Nomenclatura IUPAC o sistemática</i>	40
<i>Nomenclatura Tradicional</i>	40
Fuerzas intermoleculares	41
<i>Fuerzas de van der Waals</i>	41

<i>Fuerzas dipolo-dipolo</i>	41
<i>Fuerzas de dispersión de London</i>	42
<i>Enlace por puente de hidrógeno</i>	42
Bioinformática en el contexto del Virus COVID-19	43
Metodología de desarrollo del proyecto	45
Generación de una lista de moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio.	45
Búsqueda de datos en la plataforma digital SwissSimilarity	45
Procesamiento de 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.	49
Obtención de estructuras químicas en 2D	50
Procesamiento de propiedades básicas de las moléculas de estudio	56
Generación de nomenclatura IUPAC de las moléculas de estudio	58
Generación del código SMILES	61
Obtención, colocación y reporte de resultados	63
Cálculo de las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico	64
Interfaz web de la plataforma bioinformática SwissADME	64
Procesamiento por medio del código SMILES en la plataforma SwissADME.	66
Organización y reporte de resultados obtenidos previamente	72

Cálculo de estructuras 3D de cada una de las moléculas orgánicas.....	72
<i>Obtención de archivos con coordenadas 3D sin optimización de cada una de las moléculas de estudio.....</i>	<i>72</i>
<i>Obtención de archivos con coordenadas 3D optimizadas de cada una de las moléculas de estudio.....</i>	<i>75</i>
Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria.....	78
Resultados y discusión.....	81
Generación de una lista de moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio.	81
<i>Búsqueda de datos en la plataforma digital SwissSimilarity</i>	<i>81</i>
Procesamiento de 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.....	91
<i>Generación del código SMILES.....</i>	<i>92</i>
Cálculo de las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico	93
<i>Tabla de las propiedades fisicoquímicas de la molécula de estudio.</i>	<i>93</i>
<i>Tabla de la lipofilia de la molécula de estudio.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla de la solubilidad del agua de la molécula de estudio.</i>	<i>95</i>
<i>Radar de biodisponibilidad de las moléculas.....</i>	<i>96</i>
Cálculo y obtención de estructuras químicas en formato 3D	98

<i>Figuras con coordenadas 3D sin previa optimización</i>	98
<i>Figuras con coordenadas 3D optimizadas.....</i>	98
Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria.....	100
<i>Procesamiento de 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</i>	102
<i>Cálculo de las propiedades fisicoquímicas básicas.....</i>	104
<i>Cálculo y obtención de estructuras químicas en formato 3D</i>	109
Conclusiones y recomendaciones	111
Conclusiones	111
Recomendaciones	113

Índice de tablas

Tabla 1. <i>Código SMILES de la molécula de estudio</i>	93
Tabla 2. <i>Propiedades fisicoquímicas de la molécula de estudio</i>	94
Tabla 3. <i>Lipofilia de la molécula de estudio</i>	95
Tabla 4. <i>Solubilidad del agua de la molécula de estudio</i>	96
Tabla 5. <i>Código SMILES del blanco farmacológico</i>	104
Tabla 6. <i>Propiedades fisicoquímicas del blanco farmacológico</i>	105
Tabla 7. <i>Lipofilia del blanco farmacológico</i>	106
Tabla 8. <i>Solubilidad del agua de la molécula de estudio</i>	107

Índice de figuras

Figura 1. <i>Ventana de ingreso del código “SMILES” de la sustancia de interés.</i>	45
Figura 2. <i>Ventana de ingreso de la estructura química de la sustancia de interés.</i>	46
Figura 3. <i>Ventana de librería “Drugs” disponible en SwissSimilarity</i>	46
Figura 4. <i>Ventana de librería “Bioactive compounds” disponible en SwissSimilarity</i>	47
Figura 5. <i>Ventana de librería “Commercially available” disponible en SwissSimilarity</i> ..	47
Figura 6. <i>Ventana de librería “Commercially available” disponible en SwissSimilarity</i> ..	48
Figura 7. <i>Ventana de “Perform the screening” de la plataforma SwissSimilarity</i>	48
Figura 8. <i>Ventana de resultados de la plataforma SwissSimilarity</i>	49
Figura 9. <i>Pestaña de “Structure” en la interfaz del programa informático ChemDraw</i> ..	51
Figura 10. <i>Pestaña correspondiente a “Apply Document Setting From”</i>	52
Figura 11. <i>Pestaña correspondiente a “File”</i>	53
Figura 12. <i>Ventana “Document Setting”, opción seleccionada “Drawing”</i>	53
Figura 13. <i>Ventana “Document Setting”, opción seleccionada “Atom Labels”</i>	54
Figura 14. <i>Ventana correspondiente a “Atom”, opción seleccionada “Show Atom”</i>	55
Figura 15. <i>Resultado de la estructura 2D</i>	55
Figura 16. <i>Ventana de opciones “View”</i>	57
Figura 17. <i>Ventana de opciones “Analysis” con selección de opciones</i>	57
Figura 18. <i>Estructura seleccionada en 2D</i>	58
Figura 19. <i>Ventana “Analysis”, opciones desplegadas</i>	59
Figura 20. <i>Estructura 2D, con su nombre en nomenclatura IUPAC</i>	59

Figura 21. <i>Ventana “File”, opción “Save As”</i>	60
Figura 22. <i>Ventana correspondiente para guardar el archivo.</i>	60
Figura 23. <i>Ventana de la opción “Edit”</i>	61
Figura 24. <i>Ventana “Edit”, pestaña “Copy As” opción “SMILES”</i>	62
Figura 25. <i>Block de notas con los diferentes códigos “SMILES”</i>	62
Figura 26. <i>Ventana emergente correspondiente a los códigos “SMILES”.</i>	63
Figura 27. <i>Ventana de resultados de cada molécula procesada</i>	65
Figura 28. <i>Ventana de ingreso del código SMILES en la interfaz SwissADME</i>	67
Figura 29. <i>Ventana para exportar la información “Retrive data”</i>	67
Figura 30. <i>Ventana de Excel, opción “Obtener datos externos”</i>	68
Figura 31. <i>Ventana para seleccionar el archivo de “SwissADME” e importarlo</i>	69
Figura 32. <i>Ventana Asistente para importar texto</i>	69
Figura 33. <i>Ventana Asistente para importar texto, opción separadores</i>	70
Figura 34. <i>Ventana importar datos de Excel</i>	71
Figura 35. <i>Ventana con los datos insertados en una hoja de Excel</i>	71
Figura 36. <i>Ícono del programa Avogadro</i>	73
Figura 37. <i>Ventana “Open file”</i>	73
Figura 38. <i>Ventana de aviso para adicionar las coordenadas 3D</i>	74
Figura 39. <i>Tolueno con coordenadas 3D sin optimizar 3D</i>	74
Figura 40. <i>Ícono del programa Avogadro</i>	75
Figura 41. <i>Ventana “Open file”</i>	76

Figura 42. <i>Ventana de aviso para adicionar las coordenadas 3D</i>	76
Figura 43. <i>Ícono para optimizar la molécula insertada 3D</i>	77
Figura 44. <i>Menú “Auto Optimization Settings”</i>	77
Figura 45. <i>Presentación de la molécula optimizada</i>	78
Figura 46. <i>Resultado de una molécula</i>	79
Figura 47. <i>Resultado de posibles usos bioactivos de la molécula ingresada</i>	80
Figura 48. <i>Obtención del primer derivado de piperazin-2-ona</i>	81
Figura 49. <i>Usos bioactivos del primer derivado de piperazin-2-ona (Apixabán)</i>	82
Figura 50. <i>Usos bioactivos del primer derivado de piperazin-2-ona (Apixabán)</i>	82
Figura 51. <i>Obtención del segundo derivado de piperazin-2-ona (Betrixabán)</i>	83
Figura 52. <i>Usos bioactivos del segundo derivado de piperazin-2-ona (Betrixabán)</i>	84
Figura 53. <i>Usos bioactivos del segundo derivado de piperazin-2-ona (Betrixabán)</i>	84
Figura 54. <i>Obtención del tercer derivado de piperazin-2-ona (Edoxabán)</i>	85
Figura 55. <i>Usos bioactivos del tercer derivado de piperazin-2-ona (Edoxabán)</i>	86
Figura 56. <i>Usos bioactivos del tercer derivado de piperazin-2-ona (Edoxabán)</i>	86
Figura 57. <i>Obtención del cuarto derivado de piperazin-2-ona (Rivaroxabán)</i>	87
Figura 58. <i>Usos bioactivos del cuarto derivado de piperazin-2-ona (Rivaroxabán)</i>	88
Figura 59. <i>Usos bioactivos del cuarto derivado de piperazin-2-ona (Rivaroxabán)</i>	88
Figura 60. <i>Obtención del quinto derivado de piperazin-2-ona</i>	89
Figura 61. <i>Usos bioactivos del quinto derivado de piperazin-2-ona</i>	90
Figura 62. <i>Posibles usos bioactivos del quinto derivado de piperazin-2-ona</i>	90

Figura 63. <i>Principales propiedades químicas de Rivaroxabán</i>	92
Figura 64. <i>Radar de biodisponibilidad de la molécula de estudio (Rivaroxabán)</i>	97
Figura 65. <i>Estructura en 3D sin optimizar de la molécula de estudio (Rivaroxabán)</i> ...	98
Figura 66. <i>Estructura en 3D optimizada de la molécula de estudio (Rivaroxabán)</i>	99
Figura 67. <i>Resultados de la Plataforma Bioinformática del Instituto Suizo</i>	100
Figura 68. <i>Resultados de la Plataforma Bioinformática del Instituto Suizo</i>	101
Figura 69. <i>Principales propiedades químicas del blanco farmacológico</i>	103
Figura 70. <i>Radar de biodisponibilidad del blanco farmacológico</i>	108
Figura 71. <i>Estructura en 3D sin optimizar del blanco farmacológico</i>	109
Figura 72. <i>Estructura en 3D optimizada del blanco farmacológico</i>	110

Resumen

Esta investigación nace del estudio de los derivados de Piperazin-2-ona, los cuales son componentes de algunos fármacos que son empleados para el tratamiento de diferentes enfermedades del cuerpo humano, en algunos de los casos se utiliza para la inhibición del factor Xa, el mismo que es un punto de convergencia entre las vías intrínseca y extrínseca del proceso de coagulación de la sangre. Debido a esto es considerado como un blanco farmacológico para el posible desarrollo de nuevos medicamentos mediante el acoplamiento de un isoxazol a su estructura química, obteniéndose así, un nuevo fármaco con potenciales bioactivos. Este proyecto de investigación está orientado a contribuir tanto a las diferentes ramas de la ciencia como también, a la sociedad por medio de un estudio teórico computacional con el objetivo de aproximar mediante plataformas bioinformáticas las posibles aplicaciones de un derivado de piperazin-2-ona acoplado a una molécula de isoxazol, lográndose así la obtención de sus propiedades, estructura química, código SMILES estructura en 2D, entre otras.

Palabras clave:

- **BIOINFORMÁTICA**
- **ISOXAZOL**
- **FÁRMACOS**
- **COMPUESTOS BIOACTIVOS**

Abstract

This research was born from the study of Piperazin-2-one derivatives, which are components of some drugs that are used for the treatment of different diseases of the human body, in some cases they are used for the inhibition of factor Xa, the same that is a point of convergence between the intrinsic and extrinsic pathways of the blood coagulation process. Due to this, the coupling of an isoxazole through its chemical structure is considered a pharmacological target for the possible development of new drugs, thus obtaining a new drug with bioactive potentials. This research project is aimed at contributing both to the different branches of science as well as to society through a computational theoretical study with the aim of approaching, through bioinformatic platforms, the possible applications of a coupled piperazin-2-one derivative an isoxazole molecule, thus obtaining its properties, chemical structure, SMILES code, 2D structure, among others.

Keywords:

- **BIOINFORMATICS**
- **ISOXAZOLE**
- **DRUGS**
- **BIOACTIVE COMPOUNDS**

Lista de abreviaciones

SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry Specification</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
Z	Sustituyentes juntos
E	Sustituyentes opuestos
R	Rectus (dirección a las manecillas del reloj)
S	Siniestro (dirección en contra a las manecillas del reloj)
D	Dextro: presenta el grupo funcional a la derecha
L	Levo: presenta el grupo funcional a la izquierda
MW	Peso molecular
MR	Refractividad molar
ASPT	Área de superficie polar topológica
Csp3	La proporción de carbonos híbridos sp ³ .
iLOGP	Programa de predicción de log P y S implícito
XLOGP3	Programa de predicción de log P y S XLOGP3
WLOGP	Programa de predicción de log P y S atómico Wildman
MLOGP	Programa de predicción de log P y S topológico Moriguchi
Silicos-IT	Programa de predicción de log P y S
Consensus Log P	Valor predictivo promedio para la lipofilia

ESOL Log S

Programa de predicción de log P y S

Capítulo I

1.Generalidades

1.1 Introducción

Los compuestos bioactivos son elementos esenciales y no esenciales relacionados con diferentes procesos biológicos correspondientes al ser humano, por lo cual en los últimos años han sido de gran interés para los científicos, pues mediante la modificación de sus diferentes estructuras químicas se han encontrado usos potenciales para mejorar la salud del hombre (Espinosa, Yunuen, & García, 2017).

Las múltiples aplicaciones del experimento *in silico* relacionados a diferentes problemáticas, destacando así el tema biológico, permiten condicionar un nuevo escenario para las ciencias biomédicas, que proporcionen un cambio profundo en la prevención temprana y posteriormente futura con lo cual un determinado tratamiento favorezca una mejor comprensión de la relación entre la herencia y el riesgo de sufrir una enfermedad. La bioinformática va creciendo en la investigación biológica y otras disciplinas científicas que controlan hasta el punto en que hoy se considera que en los métodos computacionales ya desarrollados para el progreso de las ciencias biológicas como métodos y biología *in vitro* e *in vivo* que reúne a individuos con potenciales avances en el campo de la bioinformática.

1.2 Planteamiento del problema

Mediante la presente investigación se desea aportar al desarrollo de las aplicaciones biológicas de los diferentes compuestos orgánicos, por medio de la modificación de sus estructuras químicas mediante el uso de herramientas computacionales. Por ende, se logrará predecir los posibles usos bioactivos de las sustancias modificadas mediante la plataforma Swissimilarity y además de ello poder corroborar dichos resultados mediante la investigación bibliográfica.

La investigación se fundamenta en aplicar aspectos focalizados de la química pura, mediante el uso de herramientas computacionales, bases de datos, repositorios y otros recursos de información digital, permite el análisis e interpretación de resultados biológicos por medio de la comparación de datos mediante algoritmos de los datos disponibles en la red, obteniéndose así indicios de las posibles aplicaciones bioactivas de la estructura química que ha sido modificada.

1.3 Justificación e importancia

En esta investigación, se propone llevar a cabo un estudio bibliográfico completo que se centra en los *building blocks*, como la piperazina-2-ona, un elemento versátil que tiene diferentes grupos funcionales que puedan estar relacionados a las posibles interacciones intermoleculares que pueden generar con un objetivo de estudio.

Se propone un estudio que involucre las investigaciones interdisciplinarias, mientras que también se proyecta la modificación de estructuras químicas con el fin de predecir por medio de una plataforma bioinformática los posibles usos bioactivos.

El análisis de las estructuras básicas, los posibles mecanismos de reacción y modificación de las estructuras iniciales mediante un sencillo proceso de cálculo en los diferentes programas de aplicación libre, y software de análisis científico especializado como son, ChemDraw, ChemCraft y la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME), una propuesta para futuras investigaciones con síntesis química.

Cabe mencionar que todas las indagaciones y experimentos se realizarán por medio de predicciones computacionales, con lo cual se promueve el uso de la tecnología como una herramienta de aprendizaje, además de tener la posibilidad de cotejar los conocimientos adquiridos durante la vida académica con los resultados de la experimentación, con lo cual es posible entender lo que ocurre científicamente al modificar un sustituyente de una estructura química, obteniéndose nuevas aplicaciones y derivándose así a nuevos campos de investigación.

1.4 Objetivos

1.4.1 *Objetivo general*

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

1.4.2 *Objetivos específicos*

1. Establecer una lista de potenciales moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio
2. 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.
3. Calcular las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico, mediante la plataforma gratuita del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME.
4. Calcular las estructuras 3D de cada una las moléculas orgánicas, mediante el software Avogadro, para la obtención de las configuraciones y conformaciones finales.
5. Predecir nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria.

1.5 Variables

1.5.1 Variables independientes

Derivados modificados de piperazin-2-ona

1.5.2 Variables dependientes

Potenciales nuevas aplicaciones bioactivas

Capítulo II

2. Fundamentación teórica

2.1 Bioinformática

La bioinformática puede considerarse una de las áreas científicas con un rápido desarrollo en los últimos tiempos, por lo cual, se han producido nuevos adelantos tecnológicos los cuales permiten analizar experimentos más complejos y a costos más bajos debido a que por medio de modelos predictivos permiten realizar simulaciones que nos arrojan resultados los cuales nos guían si es factible o no, la realización y aplicación de distintos experimentos. Debido a que existe un gran volumen de información disponible en la red, en distintas plataformas informáticas, repositorios y bases de datos, se puede predecir el comportamiento de las moléculas químicas que se encuentran dentro de un estudio computacional (Guerrero, 2015).

2.1.1 Aplicaciones de la bioinformática

La bioinformática se puede aplicar a varios aspectos de la ciencia entre los cuales se destaca el análisis estadísticos e interpretación inmediata de resultados. Cabe mencionar que nos permite la modificación de estructuras químicas por medio de estudios *in silico* arrojándonos predicciones de los posibles usos que podrían ser empleadas y mediante la investigación bibliográfica poder corroborar los datos obtenidos por parte de las diferentes plataformas virtuales (Guerrero, 2015).

2.1.2 Plataformas bioinformáticas

2.1.2.1 SwissADME

Es una plataforma o herramienta informática que proporciona un acceso gratuito a una amplia variedad de modelos predictivos rápidos, pero robustos en donde se puede obtener una gran cantidad de datos relacionados a propiedades físico-químicas, farmacocinética, similitud a fármacos y compatibilidad con la química medicinal. Dichos modelos obtenidos mediante la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME se han fomentado como el primer paso cuando las estructuras químicas son numerosas pero la disponibilidad de compuestos es escasa (Daina, Michielin, & Zoete, 2017).

2.1.2.2 SwissTargetPrediction

SwissTargetPrediction es una plataforma que contiene en su base de datos pequeñas moléculas bioactivas, como lo son fármacos o metabolitos, los mismos que se unen a proteínas u otros objetivos de gran tamaño molecular para modular su actividad, con lo cual se obtiene los efectos fenotípicos observados. Por esta razón, tomar rastro de las distintas moléculas, en este caso con potenciales bioactivas es de suma importancia para entender y replicar los mecanismos moleculares que hacen referencia a su bioactividad, con ellos poder predecir los posibles efectos que se puede dar a la molécula previamente ingresada. Actualmente, los amplios conjuntos de datos permiten determinar la interacción entre proteína-molécula, permitiéndonos obtener una

gran variedad de información en un repositorio para posteriormente usarlo para el desarrollo de distintos conocimientos mediante el uso de herramientas computacionales. (Daina, Michielin, & Zoete, 2019).

2.1.2.2.1 Método de Predicción SwissTargetPrediction y base de datos

SwissTargetPrediction se fundamenta en las posibles relaciones que se pueden dar entre las moléculas bioactivas y los posibles usos farmacológicos similares, es decir, que tengan entre sí un objetivo en común. Por lo tanto, los distintos usos en donde se puedan aplicar las moléculas se identifican mediante los ligandos que se conoce en la base de datos de la plataforma, los cuales se comparan con los ligandos correspondientes a la molécula que se ingresó previamente. En esta estrategia basada en la similitud en ligandos, corresponde un amplio desafío ya que es importante identificar de manera precisa y con ello lograr cuantificar mediante un valor de puntuación la similitud entre la molécula de consulta y ligandos conocidos (Daina et al., 2019).

Los primeros enfoques se han basado en la determinación de la similitud entre las moléculas mediante el uso de rastros dactilares tal es el caso del uso de las estructuras químicas en un formato 2D. Cabe destacar que tomando en cuenta estas consideraciones se presenten estructuras con un valor de score elevado, quiere decir, que los objetivos, las aplicaciones de dichas moléculas, son similares, obteniendo así una probabilidad alta entre las estructuras moleculares de estudio. (Daina et al., 2019).

Por lo tanto, para permitir una mayor eficacia en el método de comparación se ha optado por emplear la similitud mediante el cotejo en estructuras en formato 3D.

Recientemente, se demostró que al cotejar la estructura ingresada, con las estructuras que se tiene en la base de datos, en los formatos 2D y 3D simultáneamente, mejora la calidad de los resultados que se obtienen por medio de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática, especialmente si la molécula de interés es completamente nueva, ya se obtenida por algún tipo de mecanismo o por química aleatoria mediante ensayos de prueba y error (Daina et al., 2019).

2.1.2.2 Interfaz Web de SwissTargetPrediction

SwissTargetPrediction proporciona una interfaz intuitiva que permite la predicción de los posibles usos y objetivos a los cuales se puede destinar una molécula de interés, ya sea macro o micromoléculas. En primera instancia se debe ingresar la información por cualquiera de los métodos que permite la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática, dicha interfaz enumera los objetivos predichos con su nombre común junto con direcciones electrónicas que nos dirigen a las distintas bases de datos, entre las cuales se puede destacar la GeneCards en la cual se especifican las proteínas de los humanos y también se puede apreciar a UnitProt y ChEMBL, siempre y cuando estén disponibles para la molécula previamente ingresada. Los objetivos se enlistan en base a su porcentaje de probabilidad que serían de utilidad para una determinada aplicación bioactiva (Daina et al., 2019).

2.1.3 SwissSimilarity

SwissSimilarity es una nueva herramienta informática, en la cual mediante su interfaz de cribado permite un acceso rápido a la base de datos de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática, y permite la comparación con una molécula de interés, mediante el cotejo de los ligandos conocidos por la plataforma con los ligandos de la estructura molecular de interés, ya sea de una macro o micromolécula. Los compuestos que se pueden comparar incluyen fármacos, estructuras moleculares bioactivas y comerciales, es así, que se tiene millones compuestos disponibles en este repositorio virtual, los mismos que se pueden sintetizar a partir de sustancias comerciales previamente conocidas. Las predicciones se pueden realizar mediante la aplicación de verificación de estructuras en 2D y 3D de manera simultánea, por otro lado, la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática nos proporciona una serie de herramientas en línea para realizar estudios computacionales con respecto al diseño de fármacos, además, se los puede apoyar empleando otras opciones con las que cuenta esta plataforma, fortificando así la confiabilidad de esta herramienta computacional (Zoete, Daina, Bovigny, & Michielin, 2016).

2.3 Optimización de estructuras por métodos computacionales

La Química Computacional es producto de la evolución paulatina de la Química Teórica que tiene como objetivo indagar la conducta de la materia a nivel molecular mediante el uso de dispositivos electrónicos, como es el caso de computadoras, es decir, la Química Computacional es análogo a la modelización molecular.

Específicamente, la ejecución y aplicación de las distintas técnicas de la Química Computacional nos permiten entender las distintas propiedades químicas y comportamientos que presentan las estructuras químicas (Choque & Nogales, 2019).

El método de mecánica molecular (MM) es un método muy rápido para establecer la geometría, energías moleculares, espectros vibracionales y entalpías de formación de moléculas estables en su estado basal. Tiene una gran velocidad de cálculo, se puede usar tanto para moléculas grandes. El método MM es un método empírico, que incluye un gran número de parámetros, obtenido experimentalmente, llamados, colectivamente, parámetros de campo de fuerza. Su principal reto es encontrar cuando uno o más de los parámetros necesarios para solucionar un problema (Choque & Nogales, 2019).

2.3.1 Mecánica molecular y campos de fuerza

El programa computacional Avogadro viene cargado con varios campos de fuerza, por lo cual para la selección del mejor método se debe tomar en cuenta varios aspectos, a continuación, se detalla cada uno de los campos para poder optar por el adecuado para el estudio que se vaya a realizar.

2.3.1.1 UFF

Campo de fuerza universal (UFF) tiene la capacidad de reproducir de la manera más óptima los elementos correspondientes tabla periódica. Este campo de fuerza tiene

la capacidad de optimizar correctamente la geometría de los elementos químicos ingresados al programa Avogadro, además se inclina al uso para sustancias inorgánicas y organometálicos (GitHub, 2018).

2.3.1.2 MMFF94(s) y MMFF94

MMFF94 y MMFF94s se emplea básicamente para estructuras moleculares de carácter orgánico, sin embargo, el primer mencionado se ha priorizado para algunos tipos de compuestos entre los cuales se destacan alcanos, alquenos, péptidos, cetonas, hidrocarburos aromáticos y compuestos heteroaromáticos. Cabe recalcar que estos campos de fuerza se diferencian por dos parámetros destacados, los cuales son flexión de torsión y fuera de plano empleados, en el campo MMFF94(s) la letra “s” significa que se encuentra estático (GitHub, 2018).

2.3.1.3 GAFF

Campo de fuerza general AMBER (GAFF) se emplea básicamente para optimizar estructuras geométricas relacionadas con compuestos empleados como fármacos. Se inclinado para el uso con moléculas orgánicas compuestos por distintos elementos químicos entre los cuales se destaca el Carbono, Nitrógeno, Oxígeno, Hidrógeno, Azufre, Fósforo, Flúor, Cloro, Bromo e Yodo (GitHub, 2018).

2.4 Compuestos bioactivos

Los compuestos bioactivos son elementos fundamentales y no fundamentales que ocurren en la naturaleza y son parte de la cadena alimentaria y pueden demostrar que influyen en la salud humana. Un correcto balance de los diferentes nutrientes que son adecuados para el hombre no solo permite cumplir con los requisitos metabólicos, sino que también puede ayudar a mejorar la salud humana. Como resultado, los compuestos bioactivos supuestos que se benefician de la salud humana se identifican y desarrollan para el mercado de alimentos para complementar una dieta equilibrada. La evaluación de la efectividad y la seguridad de estas conexiones bioactivas naturales es un desafío para los científicos (Espinosa et al., 2017).

2.4.1 Uso de sustancias bioactivas

Las sustancias bioactivas derivadas a partir de productos naturales y artificiales se emplean para el tratamiento de diferentes padecimientos del ser humano que principalmente se basa en el conocimiento empírico, documentado durante el transcurso de las distintas generaciones de la humanidad. Actualmente, se intenta implementar este conocimiento y darle una validez científica, con lo cual sea capaz de ser aplicable a la prevención y tratamiento de enfermedades como inhibidores, coagulantes, anticancerígenos, entre otros. La búsqueda de sustancias bioactivas a partir de sustancias de origen natural para el tratamiento de afecciones donde no se ha logrado ningún tratamiento ideal, es justificable, debido a que la naturaleza nos ofrezca

una gran variedad de estructuras químicas como posibles efectos biológicos (Mulero, Abellán, Zafrilla, Amores, & Sánchez, 2015).

2.4.2 Métodos analíticos para evaluar la seguridad de una sustancia bioactiva

Los métodos analíticos sirven para demostrar que las sustancias bioactivas son seguras; esto significa que no causen efectos toxicológicos no deseados, así como demostrando que son efectivos para un padecimiento en particular. Esto hace que la evaluación de la seguridad y la biología pueda permitir la importancia crítica para garantizar que se puedan considerar estos tipos de sustancias para su uso clínico. Este hecho fue evaluado por un sinnúmero de países con el fin de poder garantizar la salud de toda la población (Espinosa et al., 2017).

Para evaluar los métodos analíticos y la seguridad de los mismos, se puede tomar en cuenta ciertos criterios como lo son:

- a) Dependiendo del propósito en donde se lo vaya a emplear, se puede llevar a cabo métodos de actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y demás.
- b) Por la naturaleza de los organismos, se debe tomar en consideración la realización de bioensayos, en base a esto, se pueden utilizar organismos vivos como animales, órganos aislados e inferiores, cultivos celulares como enzimas y receptores para evaluación de la seguridad de alguna sustancia bioactiva.
- c) Tomando en cuenta aspectos como el grado de complejidad del método, se pueden realizar la experimentación empleando métodos *in silico*, *in vitro* y estudios clínicos

2.4.3 Rutas de administración de sustancias bioactivas

Actualmente existen varias rutas para la liberación y administración de las diferentes sustancias bioactivas descubiertas, entre las cuales podemos destacar las inyecciones intravenosas, infusiones intravenosas, además, varios tipos de administración como lo son oftálmica, tópica, vaginal, oral, entre otras, ésta última siendo la administración de mayor aceptación por los interesados. Sin embargo, cabe recalcar que el mayor problema que presenta este último tipo de administración, es el grado de absorción de las sustancias bioactivas, así también como su tiempo de degradación del componente dentro del individuo consumidor (Mulero et al., 2015).

2.4.4 Ejemplos de sustancias bioactivas

2.4.4.1 Fenotiazinas

Es un compuesto aromático tricíclico fusionado que básicamente contiene un solo átomo de azufre y nitrógeno, respectivamente, en el anillo central. Esta estructura y sus derivados, gozan de un destacado lugar en el campo de la farmacología, debido a que son usados como agentes antipsicóticos. Hoy en día a tomado nuevamente fuerza ya que se lo considera para una variedad de actividades relacionadas con enfermedades neurodegenerativas y afecciones microbianas (Kramer, 2015).

2.4.4.2 Benzotiazoles

Es parte de la familia de los compuestos heterocíclicos, el cual ha adquirido importancia tanto en la química sintética como en la química farmacéutica por sus aplicaciones clínicas. El Benzotiazol, un grupo de compuestos que poseen un anillo de benceno fusionado con un anillo de tiazol, cabe recalcar que su potencial uso se destaca en el campo terapéutico (Kramer, 2015).

2.4.4.3 Dictopiperazinas

Más conocidas como piperazina-2,5-diona, los cuales son péptidos cíclicos más pequeños, que constan de dos aminoácidos. Desde su descubrimiento se ha identificado su presencia en muchos bioactivos, debido a sus características químicas son atractivos para fines medicinales, debido a que muestran rigidez conformacional e imitan péptidos, grupos tanto farmacóforos como grupos donantes-receptores para la formación de puentes de hidrógeno, favoreciendo así, a las interacciones en el sistema nervioso. Se destacan por su aplicación en actividades antitumoral, antimicrobiana, así como también, en su capacidad para modular enzimas, receptores y medidores bioquímicos (Kramer, 2015).

2.4.4.4 Isoxazol

La actividad biológica de los isoxazoles sustituidos ha sido de suma importancia en los últimos años, esto se debe a la versatilidad de sus propiedades, aplicables a la medicina y particularmente a la química del pirazol. Por otro lado, el isoxazol es un compuesto de cíclico cinco miembros compuestos por distintos átomos, en los cuales destaca un nitrógeno y oxígeno, además se puede mezclar en sustancias como el agua y presentan un color similar a los compuestos piridínicos. Su importancia biológica se debe a su amplia variedad de aplicaciones entre los cuales se detallan analgésica, antiviral, antiinflamatoria, entre otros (Bustos, Schott, Ríos, Sánchez, & Cárcamo, 2009).

2.5 Building blocks

Son unidades estructurales, elementos constitutivos correspondientes a un proceso químico, a partir de los cuales se pueden producir otros de un mayor tanto complejidad como tamaño. En los últimos años han surgido distintas estrategias que implican nuevos bloques dando origen a nuevas sustancias químicas, procesos y demás, con una inclinación en la biotecnología.

2.5 Configuración química

Es el término usado para aludir a la disposición de los átomos de una molécula, con independencia de las disposiciones relativas que puedan adoptar como resultado

de la rotación alrededor de enlaces sencillos. Lo principal es que para cambiar de configuración hace falta romper enlaces químicos, en comparación con la conformación en la cual no es necesario romper dichos enlaces (Wade, 2012).

En tanto, el cambio de configuración de *cis* a *trans*, de Z a E y de R a S da lugar a la ruptura de un enlace químico. De la misma manera ocurre con las configuraciones D y L de los glúcidos. Se consideran estereoisómeros a las configuraciones de los enantiómeros y los diastereómeros, también denominados diastereoisómeros, pero no es etimológico el término diasterómero (Wade, 2012).

2.6 Conformación química

Se llama conformación química a los diferentes arreglos de estructuras químicas que se crean por la rotación alrededor de un enlace sencillo, cuando se dispone de una conformación específica se denomina confórmero, generalmente no es posible separar confórmeros puros, debido a que existe la presencia constante de movimiento de las moléculas, dando lugar así a todas las conformaciones posibles en el mismo tiempo (Wade, 2012).

2.7 Nomenclatura

2.7.1 Nomenclatura común

Son nombres por los que son más conocidos los diferentes compuestos químicos por ejemplo un benceno, tolueno, etc. No es recomendable para

macromoléculas y complejas con muchos isómeros que alteren su estructura natural, por ende, se requiere de nombres que sean fácil de recordar para cualquier usuario sustancia química (Wade, 2012).

2.7.2 Nomenclatura IUPAC o sistemática

Es una nomenclatura estándar que se utiliza para nombrar compuestos orgánicos muy grandes de estructura. Consiste en una serie de reglas entre las cuales se puede empezar por identificar la cadena más larga de carbonos llamada cadena principal, la misma que nos da el nombre base para toda estructura. La segunda regla es dar números a la cadena anteriormente identificada, con lo cual se puede identificar las posiciones para los diferentes sustituyentes y finalmente la tercera regla es nombrar en orden alfabético y en grado de importancia dentro de la química orgánica (Wade, 2012).

2.7.3 Nomenclatura Tradicional

La nomenclatura clásica nos hace referencia a nombrar a un compuesto tomando en cuenta el valor de la valencia y ocupando una serie de sufijo como lo son -ico cuando el compuesto posee la mayor valencia y -oso cuando hace referencia a la menor valencia. En el caso que tengan más de dos valencias se utiliza prefijos hipo y per y terminaciones combinadas con sufijos -ico y -oso (Dávila, 2019).

2.8 Fuerzas intermoleculares

Las fuerzas intermoleculares se refieren a la atracción de las estructuras moleculares hasta cuando los radios de Van Der Waals se encuentran muy próximos entre ellos, por otro lado, se destaca que las fuerzas de atracción cambian a repulsión provocando que las moléculas se repelan entre ellas. Se pueden determinar las diferentes propiedades físicas mediante las fuerzas intermoleculares, mientras que, si se emplea las fuerzas intramoleculares, en este caso se destaca los enlaces iónicos y covalentes, los mismos que dan las propiedades químicas a cada molécula (Wade, 2012).

2.8.1 Fuerzas de van der Waals

Las fuerzas de Van de Waals se definen como fuerzas de atracción que se producen básicamente entre estructuras moleculares neutras e inmediatamente se convierten en fuerzas de repulsión, sin embargo, se debe tomar en cuenta las otras fuerzas que se presentan en las moléculas producto de los diferentes átomos, como lo son las fuerzas dipolo-dipolo, fuerzas de dispersión de London y finalmente los enlaces que se dan por puente de hidrógeno (Wade, 2012).

2.8.2 Fuerzas dipolo-dipolo

Cada estructura molecular presenta un momento dipolar permanente, el mismo que se da como resultados de los enlaces polares. Se debe tomar a consideración que cada momento dipolar dispone de dos extremos, un positivo y un negativo; son fuerzas

intermoleculares que se producen por la atracción tanto de los extremos positivos como negativos del momento dipolar que corresponden a una estructura molecular polar (Wade, 2012).

2.8.3 Fuerzas de dispersión de London

En el caso de las moléculas no polares, las fuerzas de dispersión de London o fuerzas dipolo-dipolo inducido, se definen como fuerzas intermoleculares que se da en instantes dipolares de corto tiempo inducidos en una estructura molecular por moléculas que se encuentran próximas. La intensidad que presentan entre sí las fuerzas de dispersión de London depende directamente del número de electrones que se encuentran en cada estructura molecular (Wade, 2012).

2.8.4 Enlace por puente de hidrógeno

El enlace por puente de hidrógeno no se lo puede considerar como un verdadero enlace químico, pues básicamente es una atracción dipolo-dipolo bastante fuerte; en donde el átomo de hidrogeno se involucra en un enlace por puente de hidrogeno si está enlazado a un átomo de oxígeno, flúor o nitrógeno. Se debe considerar únicamente enlace por puente de hidrógeno a átomos de nitrógeno con hidrógeno y a átomos de oxígeno con hidrógeno, cabe destacar que los compuestos orgánicos no tienen enlaces H-F (Wade, 2012).

2.9 Bioinformática en el contexto del Virus COVID-19

Las epidemias víricas emergentes representan un riesgo para la salud humana, que pueden convertirse en pandemias que afecten a una gran parte de la población, especialmente en los países en desarrollo. En 2019, surgió un nuevo coronavirus en Wuhan provincia de Hubei, China, éste virus se llama SARS CoV-2, causando un síndrome respiratorio agudo severo, y extendiéndose rápidamente a otras partes de China y actualmente es un virus que se encuentra presente a nivel mundial (Iglesias, Tullume, Acosta, Saavedra, & Rafael, 2020).

Existen varias áreas en progreso, como la genómica y la informática, que han transformado la capacidad de los investigadores para responder a brotes epidémicos en los últimos años. Además, dado que las tecnologías de secuenciación de nueva generación son más eficientes y menos costosas que hace unos años, la secuenciación a gran escala de genomas completos se está convirtiendo en una realidad tangible. Por lo tanto, esto debería ir acompañado de una difusión rápida y eficaz de los resultados en tiempo real. La rapidez de generar las secuencias del genoma de varios patógenos ha mejorado enormemente la capacidad de comprender mejor, epidemias pasadas y generar intervenciones de salud pública en una población (Iglesias et al., 2020).

Nextstrain es una plataforma tecnológica que permite visualizar evolutivo de las epidemias empleando datos en tiempo real obtenidos de las distintas bases de datos públicas de secuencias genómicas de virus, además esta interfaz consta de componentes de análisis y visualización de datos procedentes de repositorios de libre acceso, logrando así, análisis filodinámicos que pueden emplearse para la vigilancia epidemiológica con secuencias moleculares, origen y factores de riesgos ecológico. Continuamente se está desarrollando innovadoras bases de datos que muestran datos

que combinan información genética, social para una mejor comprensión de la dinámica de la epidemia, pero no hay cohesión en la campana aislada. Estos datos procedentes de diferentes estudios no se difundidos entre el público en el ámbito académico y muchas veces no se utilizan en las políticas públicas de los gobiernos (Iglesias et al., 2020).

Capítulo III

3. Metodología de desarrollo del proyecto

3.1 Generación de una lista de moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio.

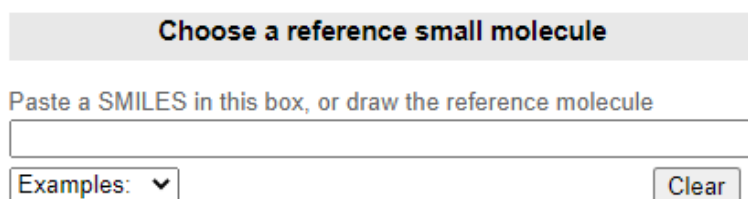
3.1.1 Búsqueda de datos en la plataforma digital SwissSimilarity

Por medio de la plataforma digital SwissSimilarity se ingresa ya sea por medio del código SMILES o por la forma de la estructura química de la molécula que se requiere estudiar, dicho proceso se detalla a continuación:

1. Ingreso de datos de la molécula química por medio del código SMILES en la plataforma SwissSimilarity con el fin de obtener los posibles usos bioactivos

Figura 1.

Ventana de ingreso del código "SMILES" de la sustancia de interés.

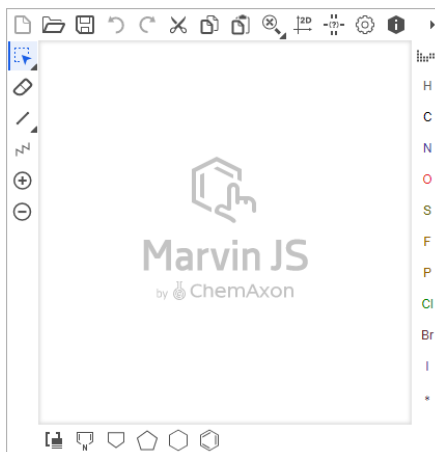


The image shows a web interface for searching a reference small molecule. At the top, there is a grey header with the text "Choose a reference small molecule". Below this, there is a text prompt: "Paste a SMILES in this box, or draw the reference molecule". Underneath the prompt is a large, empty text input field. At the bottom left of the input area, there is a dropdown menu labeled "Examples:" with a downward arrow. At the bottom right, there is a button labeled "Clear".

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 2.

Ventana de ingreso de la estructura química de la sustancia de interés



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Seleccionamos las librerías digitales en donde se desea que se realice la búsqueda de información correspondiente a la molécula química

2. Selección de librerías digitales.

Figura 3.

Ventana de librería "Drugs" disponible en SwissSimilarity

		Drugs					
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"/>

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 4.

Ventana de librería “Bioactive compounds” disponible en SwissSimilarity

Bioactive compounds					
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"/>

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 5.

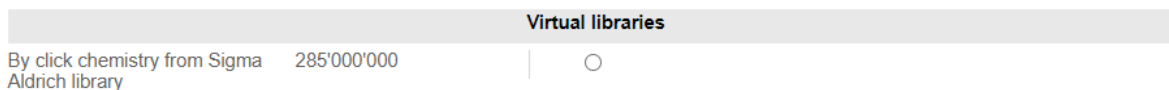
Ventana de librería “Commercially available” disponible en SwissSimilarity

Commercially available					
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"/>
Zinc Fragment-Like	705'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aldrich ^{CPR}	214'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asinex	693'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
AsisChem	241'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ChemBridge	1'022'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ChemDiv	1'746'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enamine	2'661'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
InnovaPharm	367'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Maybridge	54'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otava	376'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Selleckchem	1'900	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sigma-Aldrich	65'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SPECS	326'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TimTec	249'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vitas	1'733'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 6.

Ventana de librería “Commercially available” disponible en SwissSimilarity

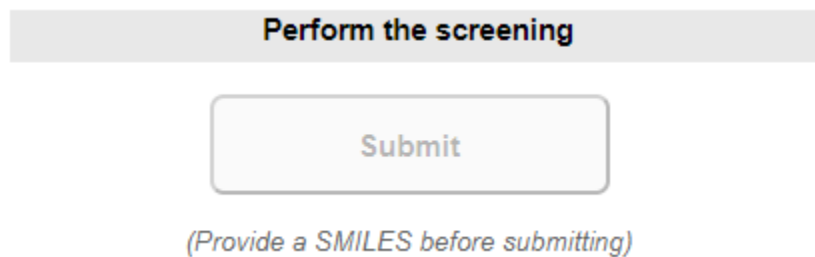


Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

3. A continuación, dar click en la siguiente ventana para poder realizar la búsqueda de información.

Figura 7.

Ventana de “Perform the screening” de la plataforma SwissSimilarity

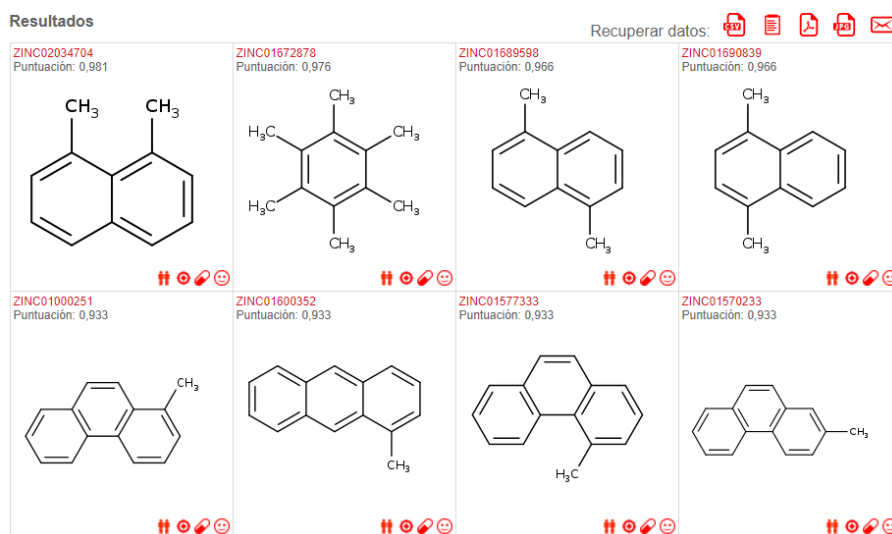


Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

4. Presentación de resultados correspondientes a la molécula ingresada previamente, en esta ventana se puede evidenciar las distintas moléculas que poseen en su estructura química la molécula de interés, además nos permite

Figura 8.

Ventana de resultados de la plataforma SwissSimilarity



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Una vez obtenido los resultados, se procede a elegir las moléculas de complejidad media y sobretodo que el porcentaje de similaridad sea mayor a 0,8.

3.2 Procesamiento de 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.

Para la obtención de los distintos parámetros se empleará el software ChemDraw Professional, el cual nos permite determinar las estructuras 2D de las sustancias de interés, sus propiedades básicas, entre otras. Dichos resultados nos

permiten la creación de tablas con la información detallada de cada molécula química para que posteriormente sea analizada por distintos medios.

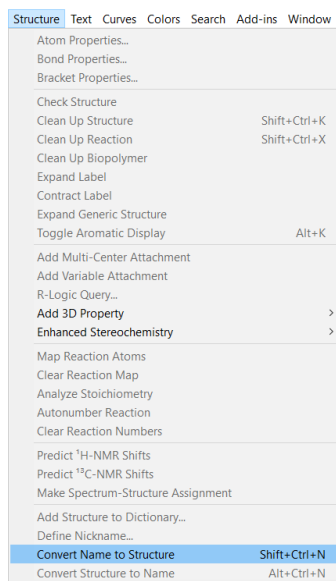
3.2.1 Obtención de estructuras químicas en 2D

Por medio del programa informático ChemDraw Professional se puede generar de manera automática la estructura química 2D de las diferentes sustancias de interés. A continuación, se detalla paso a paso realizados en la interfaz para poder alcanzar dicho objetivo:

1. Realizar el listado de las moléculas que poseen en su estructura química la sustancia de interés de la investigación.
2. Abrir el programa informático ChemDraw Professional.
3. Una vez en el programa, ingresar cada uno de los nombres de la lista previamente realizada, a continuación, desplegar la pestaña "*Structure*", y dar click en "*Convert Name to Structure*".

Figura 9.

Pestaña de “Structure” en la interfaz del programa informático ChemDraw

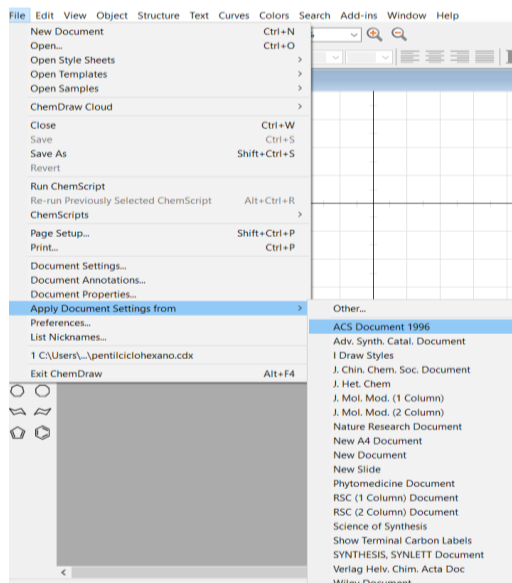


Nota. ChemDraw Professional.

4. Esperar que el programa nos arroje la información correspondiente.
5. Con el fin de obtener las estructuras con una presentación de validez científica se debe establecer cierto tipo de formato, para lo cual, se debe ir a la pestaña “File”, seleccionamos “Apply Document Setting From”, a continuación, seleccionamos la opción “ACS Document 1996”.

Figura 10.

Pestaña correspondiente a “Apply Document Setting From”

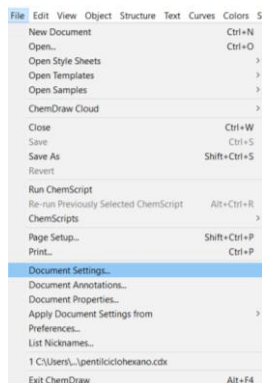


Nota. ChemDraw Professional.

6. Nuevamente desplegamos la pestaña “File”, elegimos la opción “Document Setting”

Figura 11.

Pestaña correspondiente a "File"

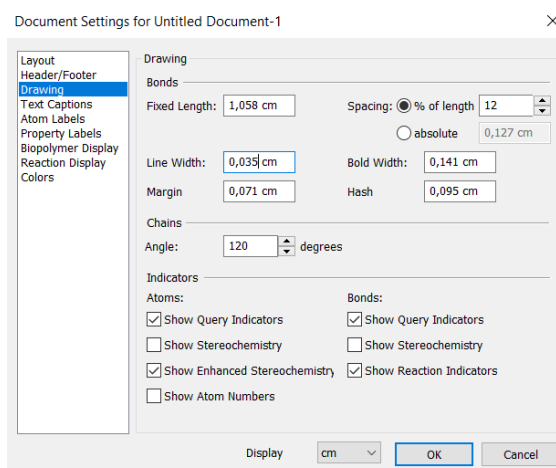


Nota. ChemDraw Professional

7. En la nueva ventana, dar click "*Drawing*" y cambiamos los valores correspondientes a "Line Width" con el valor 0,041.

Figura 12.

Ventana correspondiente a "Document Setting", opción seleccionada "Drawing"

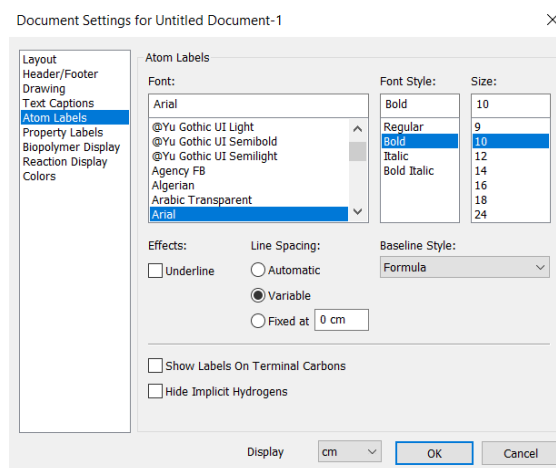


Nota. ChemDraw Professional.

- En la misma ventana nos desplazamos e ingresamos en “Atom Labels” y procedemos a modificar la sección de “Font Styles” y escogemos la opción “Bold”.

Figura 13.

Ventana correspondiente a “Document Setting”, opción seleccionada “Atom Labels”

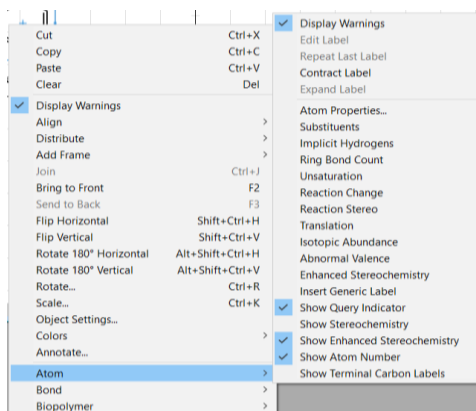


Nota. ChemDraw Professional

- Elegimos la imagen de la sustancia química obtenida.
- A continuación, seleccionamos la opción “Atom” y escogemos “Show Atom Number”.

Figura 14.

Ventana correspondiente a "Atom", opción seleccionada "Show Atom"

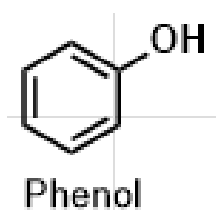


Nota. ChemDraw Professional.

- Se escoge la estructura química, procedemos a copiarla y pegarla en un documento Word.

Figura 15.

Resultado de la estructura 2D



Nota. ChemDraw Professional.

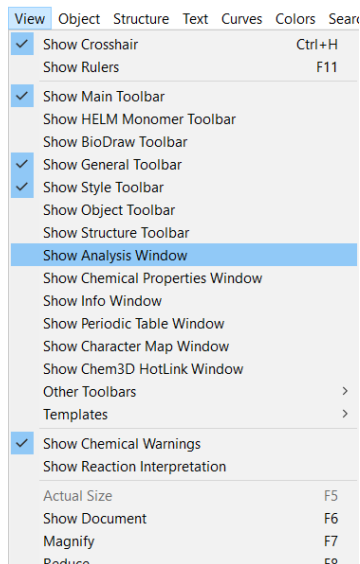
3.2.2 Procesamiento de propiedades básicas de las moléculas de estudio

Mediante el programa informático ChemDraw Professional se puede obtener automáticamente las propiedades básicas como lo son: “*Formula*”, “*Elem. Anal.*” y “*Mol. Wt.*”. Se exporta los archivos en dos tipos de formatos, como primer punto en el software ChemDraw(*.cdx) y por consiguiente MDL Molfile(*.mol), para cada molécula de estudio, cabe destacar que este último formato porque se lo empleará para que se lo utilice en el programa Avogadro. Con el fin de poder reportar las propiedades básicas obtenidas se emplean tablas para posteriormente sean analizadas. A continuación, se muestra los pasos para la obtención de dichos resultados:

1. Una vez obtenida la estructura química, click en la pestaña “View” y seleccionar la opción “*Show Analysis Window*”.

Figura 16.

Ventana de opciones "View"

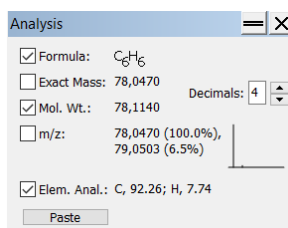


Nota. ChemDraw Professional.

- En la nueva ventana, escoger las opciones "Formula", "Mol. Wt" con 4 decimales para una mayor precisión y "Elem. Anal."

Figura 17.

Ventana de opciones "Analysis" con selección de opciones mencionadas



Nota. ChemDraw Professional.

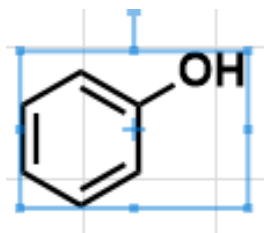
3.2.3 Generación de nomenclatura IUPAC de las moléculas de estudio

Mediante el programa informático ChemDraw Professional se puede obtener automáticamente la nomenclatura IUPAC de las moléculas de estudio. Se exporta los archivos en dos tipos de formatos, como primer punto en el software ChemDraw(*.cdx) y por consiguiente MDL Molfile(*.mol), para cada molécula de estudio, cabe destacar que este último formato porque se lo empleará para que se lo utilice en el programa Avogadro. Con el fin de poder reportar la nomenclatura IUPAC obtenida se emplean tablas para posteriormente sean analizadas. A continuación, se muestra los pasos para la generación de la nomenclatura IUPAC:

1. Posteriormente al trazo de las moléculas de estudio, procedemos a marcarla.

Figura 18.

Estructura seleccionada en 2D



Nota. ChemDraw Professional.

2. Dar *click* derecho sobre la molécula y seleccionamos la opción “*Analysis*”, después marcamos la opción “*Name*”.

Figura 19.

Ventana "Analysis", opciones desplegadas.

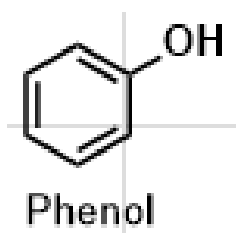
Text	>	Name
Bracket	>	Chemical Formula
Curves	>	Exact Mass
Table	>	Molecular Weight
TLC Plate	>	m/z
Molecule	>	Elemental Analysis
Analysis	>	All

Nota. ChemDraw Professional.

3. A continuación, automáticamente se nos genera el nombre IUPAC.

Figura 20.

Estructura 2D que presenta su nombre en nomenclatura IUPAC

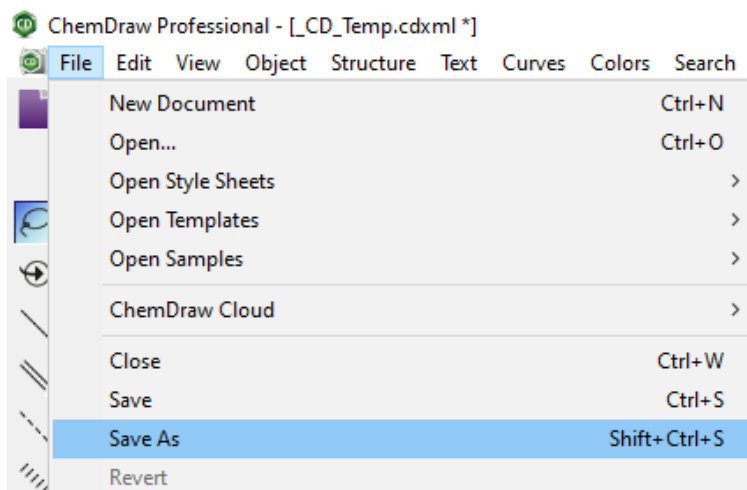


Nota. ChemDraw Professional.

4. Para guardar la molécula de estudio, escoger "File", dar *click* en "Save As"

Figura 21.

Ventana "File", opción "Save As"

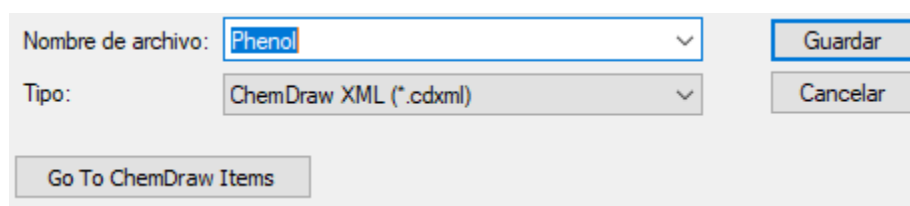


Nota. ChemDraw Professional.

5. Guardar con el nombre de la molécula y escoger la opción correspondiente al tipo de formato del documento, seleccionar ChemDraw (*.cdx).

Figura 22.

Ventana correspondiente para guardar el archivo



Nota. ChemDraw Professional.

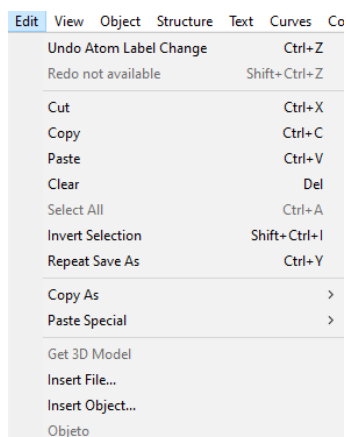
3.2.4 Generación del código SMILES

Mediante el programa informático ChemDraw Professional se puede obtener automáticamente el código SMILES de las moléculas de estudio. Se opta por realizar un listado en el formato “Bloc de notas(*.txt)” para las moléculas de estudio con el fin de poder emplear dicho código SMILES en la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME. Posteriormente se emplean tablas con la información obtenida de las diferentes moléculas para que, finalmente sean analizadas. A continuación, se muestra los pasos para la generación del código SMILES.

1. Posteriormente a la obtención de la estructura química, marcarla, ir a la pestaña “*Edit*” en la barra principal

Figura 23.

Ventana de la opción “Edit”

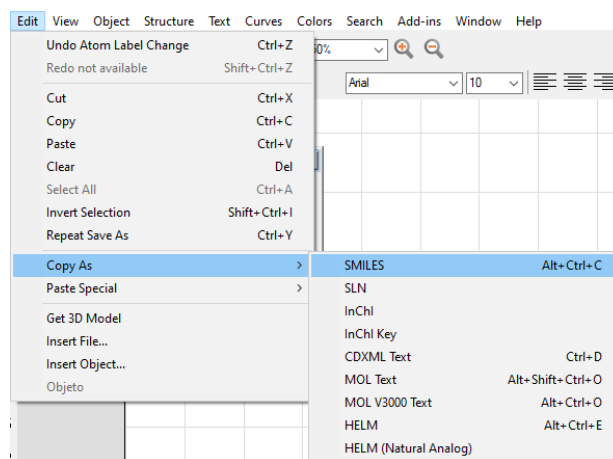


Nota. ChemDraw Professional.

2. Dirigirse dentro de la ventana a la opción “*Copy As*” y seleccionar “SMILES”

Figura 24.

Ventana "Edit", pestaña "Copy As" opción "SMILES"

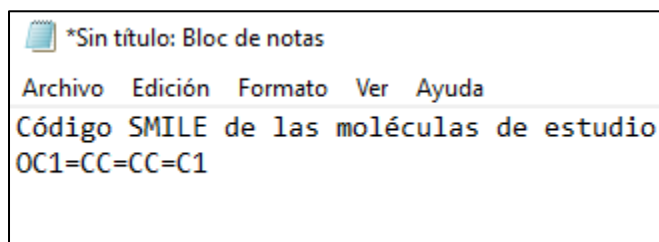


Nota. ChemDraw Professional.

3. A continuación, abrir un bloque de notas para copiar los resultados de los códigos "SMILES".

Figura 25.

Block de notas con los diferentes códigos "SMILES"



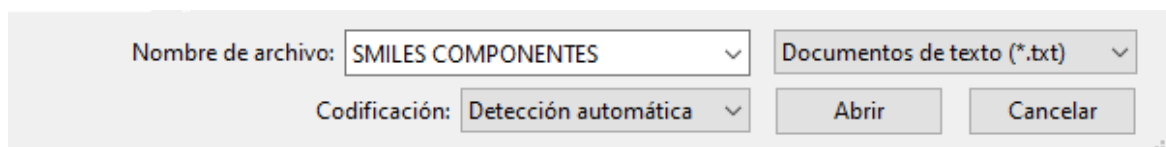
Nota. Bloc de notas.

4. Para cada estructura, se debe repetir cada paso.

5. Finalmente, se debe guardar el archivo con el nombre correspondiente y el tipo de documento (*.txt).

Figura 26.

Ventana emergente correspondiente a los códigos "SMILES".



Nota. ChemDraw Professional.

3.2.5 Obtención, colocación y reporte de resultados

Mediante el programa informático ChemDraw Professional se puede obtener automáticamente diferentes parámetros como lo son: las diferentes estructuras químicas 2D, propiedades químicas básicas, código SMILES de las moléculas de estudio. Se obtuvieron diferentes formatos en ChemDraw (*.cdx) y MDL Molfile (*.mol), además se optó por una extensión al programa "Bloc de notas (*.txt)" con el fin de poder utilizar en la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME y en programa Avogadro. Posteriormente se emplean tablas para la organización de la información obtenida de las diferentes moléculas para que, finalmente sean analizadas. El reporte de resultados obtenidos se encuentra en el capítulo IV.

3.3 Cálculo de las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico

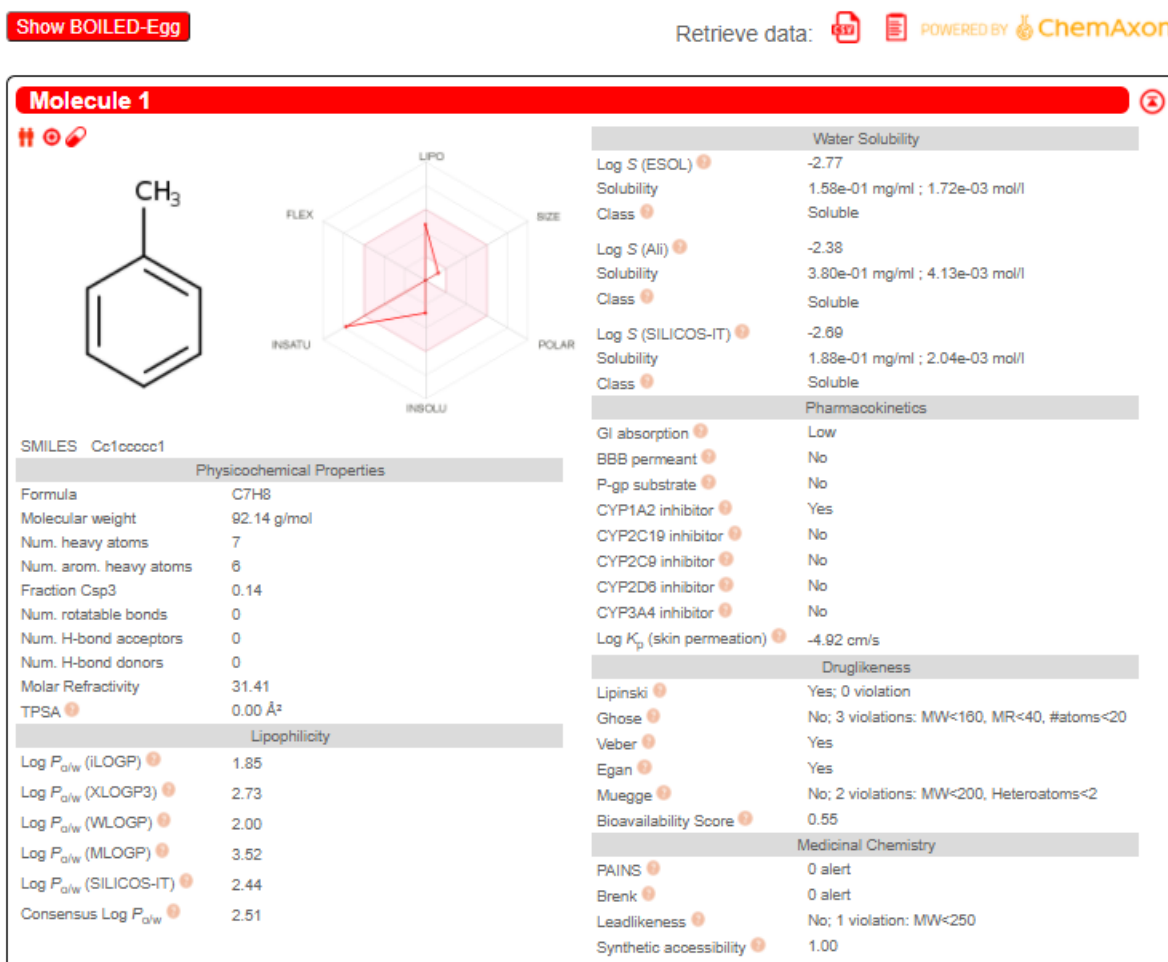
Por medio de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME, se puede obtener las diferentes propiedades fisicoquímicas, la solubilidad en agua de cada una de las moléculas de estudio, posteriormente dicha información se organizará en tablas para poder realizar su respectivo análisis.

3.3.1 Interfaz web de la plataforma bioinformática SwissADME

La plataforma del Instituto Suizo Bioinformática SwissADME es de libre acceso y se la emplean para la estimación de propiedades fisicoquímicas, además de ello poder estimar la farmacogenética de las diferentes moléculas de estudio. Los parámetros que se obtiene mediante la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME se encuentra seccionados por regiones en donde se muestre algunos ítems entre las cuales se destaca las propiedades fisicoquímicas, farmacocinética, similitud del fármaco, entre otras, las mismas que se muestran en la figura 27.

Figura 27.

Ventana de resultados de cada molécula procesada



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME).

Por otro lado, esta interfaz nos permite exportar en formato Excel los resultados que se obtuvieron, para ello en la parte superior se encuentra un ícono llamado *Retrieve data*, el ícono CSV nos permite extraer toda la recopilación de información de las moléculas de estudio.

3.3.2 Procesamiento por medio del código SMILES en la plataforma SwissADME

Por medio del programa informático ChemDraw Professional se procesó automáticamente el código SMILES y posteriormente se transcribió en un archivo del programa “Bloc de notas” en formato “(*.txt)” de cada una de las moléculas de estudio. Dichos códigos obtenidos sirven para poder ingresar en la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME, poder obtener las propiedades fisicoquímicas y finalmente poder exportar en un archivo en formato CSV. A continuación, se presentan cada uno de los pasos para generar automáticamente los ítems esperados de las moléculas de estudio:

1. Crear una lista que contenga todos los códigos SMILES de las moléculas de estudio.
2. En la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME, ingresar todos los códigos SMILES previamente obtenidos.
3. Dar click en Run y esperar hasta que la plataforma procese la información ingresada.

Figura 28.

Ventana de ingreso del código SMILES en la interfaz de SwissADME

Enter a list of SMILES here:

```
CC1=CC=CC=C1
```

Fill with an example Clear Run!

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME).

4. Exportar la información obtenida por medio del ícono “*Retrieve data*” en formato CSV y guardarlo en el ordenador.

Figura 29.

Ventana para exportar la información “Retrieve data”

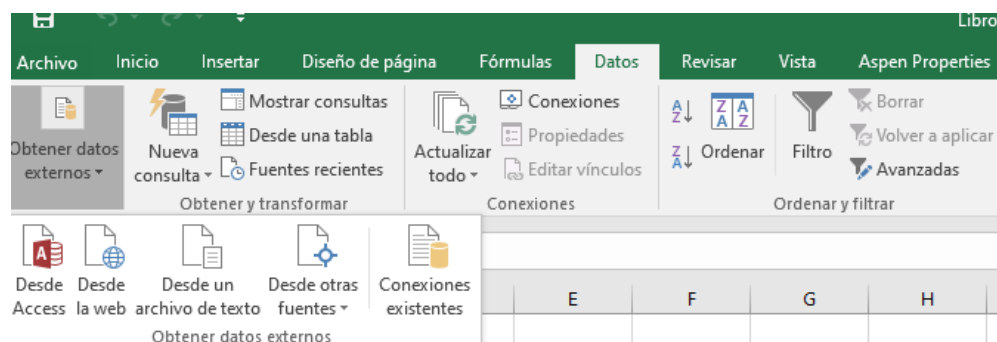
Retrieve data:  

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME).

5. En el ordenador, abrir un documento en el programa Excel 2016.
6. En la barra principal ubicada en la parte superior de la ventana de Excel, dar click en la pestaña de Datos.
7. Una vez en Datos, buscar la opción “Obtener datos externos” dar click y posteriormente seleccionar “Desde un archivo de texto”.

Figura 30.

Ventana de Excel, opción “Obtener datos externos”



Nota. Software Excel.

8. Seleccionar el archivo previamente descargado de la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME, con ello se importa dicho documento.

Figura 31.

Ventana para seleccionar el archivo de “SwissADME” e importarlo

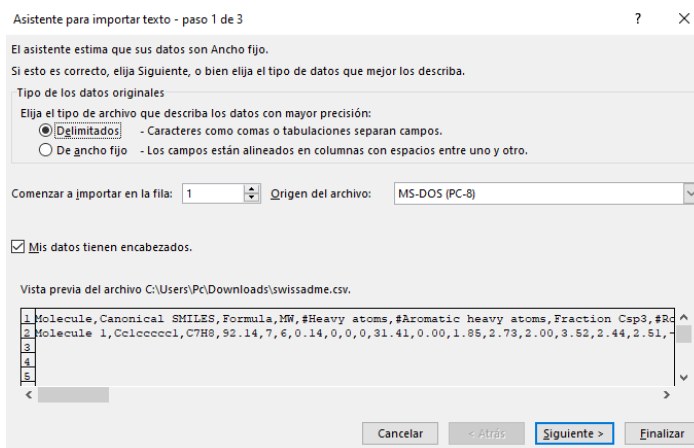


Nota. Software Excel.

9. A continuación, se presenta una ventana de asistente para importar texto, presionar en las opciones de “delimitados” y en “mis datos tienen encabezados”, después dar en siguiente.

Figura 32.

Ventana Asistente para importar texto

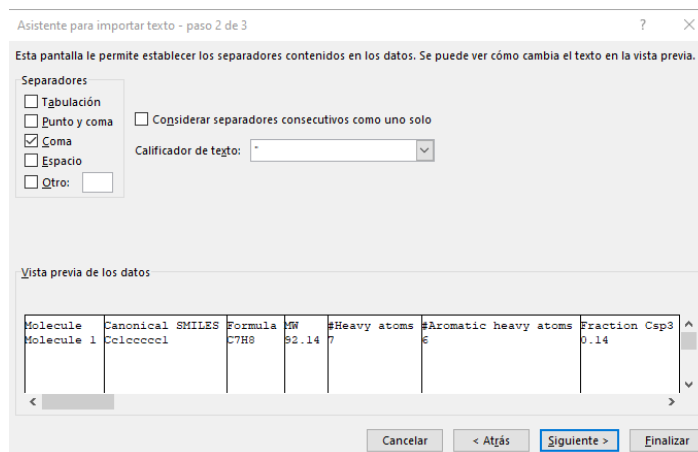


Nota. Software Excel.

10. Nos presenta una nueva ventana, aquí desmarcar “Tabulación” y marcar “Coma”, después seleccionar siguiente.

Figura 33.

Ventana Asistente para importar texto, opción separadores

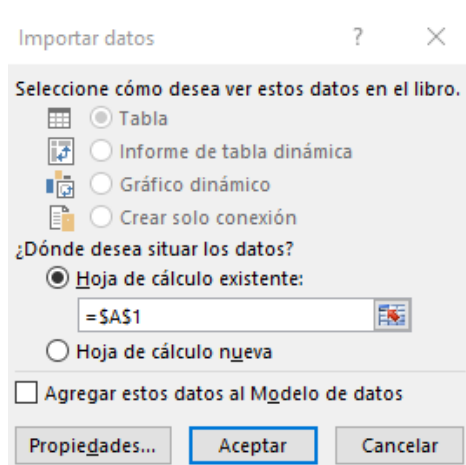


Nota. Software Excel.

11. En la nueva ventana que nos presenta, seleccionar en la celda en donde se desea que empiece a colocar los datos exportados.

Figura 34.

Ventana importar datos de Excel



Nota. Software Excel.

12. Finalmente se obtiene en una hoja de Excel todos los datos ordenados

Figura 35.

Ventana con los datos insertados en una hoja de Excel

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	
1	Molecule	Canonical SMILES	Formula	MW	#Heavy atoms	#Aromatic heavy atoms	Fraction Csp3	#Rotatable bonds	#H-bond acceptors	#H-bond donors	MR	TPSA	ILOGP	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	Silicos-IT Log P	Consen
2	Molecule 1	Cc1ccccc1	C7H8	92.14	7		0.14	0	0		0.3141	0.00	1.85	2.73	2.00	3.52	2.44	2.51
3																		
4																		
5																		

Nota. Software Excel.

3.3.2 Organización y reporte de resultados obtenidos previamente

Por medio de del programa informático ChemDraw Professional se logró procesar el código SMILES de las diferentes moléculas de estudio para posteriormente ingresar en la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME. Consiguiendo así, las propiedades fisicoquímicas, así como también otros parámetros destacables como la Lipofilia, solubilidad en agua, entre otras. Se exportó dicha información en un archivo con formato CSV para posteriormente poder tabular en una hoja de Excel, el reporte de dichos resultados se presenta en el capítulo IV.

3.4 Cálculo de estructuras 3D de cada una de las moléculas orgánicas

Con el fin de poder obtener las estructuras 3D automáticamente, se emplea el programa Avogadro, para lo cual se guardó previamente los archivos en formato MDL SDfile(*.mol) para cada una de las moléculas de estudio, a continuación, se detalla algunos aspectos para la elaboración de dichas estructuras.

3.4.1 Obtención de archivos con coordenadas 3D sin optimización de cada una de las moléculas de estudio

Con el fin de poder obtener las estructuras 3D automáticamente, se emplea el programa Avogadro, para lo cual, se guardó previamente los archivos en formato MDL SDfile(*.mol) para cada una de las moléculas de estudio, a continuación, se detalla cada paso para elaboración de archivos con coordenadas 3D sin optimizar:

1. Acceder al programa Avogadro

Figura 36.

Ícono del programa Avogadro

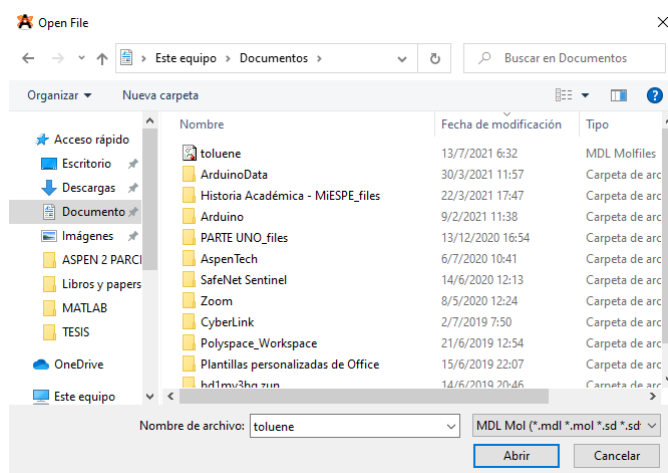


Nota. Software Avogadro.

2. Una vez abierto el programa, en la pestaña *File*, seleccionar *Open*, a continuación, se muestra una nueva ventana, aquí escoger el archivo de la molécula de estudio que se obtuvo previamente en el programa informático ChemDraw en el formato MDL Molfile(*.mol).

Figura 37.

Ventana “Open file”

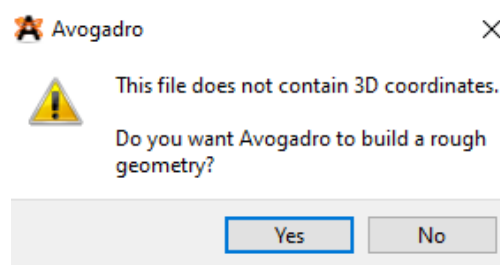


Nota. Software Avogadro.

3. Seleccionar el archivo, abrirlo, a continuación, se presenta una ventana de aviso, marcar la opción Yes.

Figura 38.

Ventana de aviso para adicionar las coordenadas 3D

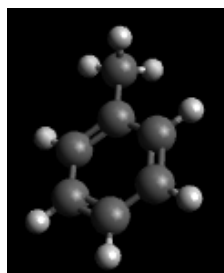


Nota. Software Avogadro.

4. Se presenta las coordenadas 3D de la molécula ingresada sin optimizar

Figura 39.

Tolueno con coordenadas 3D sin optimizar



Nota. Software Avogadro.

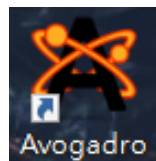
3.4.2 Obtención de archivos con coordenadas 3D optimizadas de cada una de las moléculas de estudio

Con el fin de poder obtener las estructuras 3D automáticamente, se emplea el programa Avogadro, para lo cual, se guardó previamente los archivos en formato MDL SDfile(*.mol) para cada una de las moléculas de estudio, a continuación, se detalla cada paso para elaboración de archivos con coordenadas 3D optimizadas:

1. Acceder al programa Avogadro

Figura 40.

Ícono del programa Avogadro

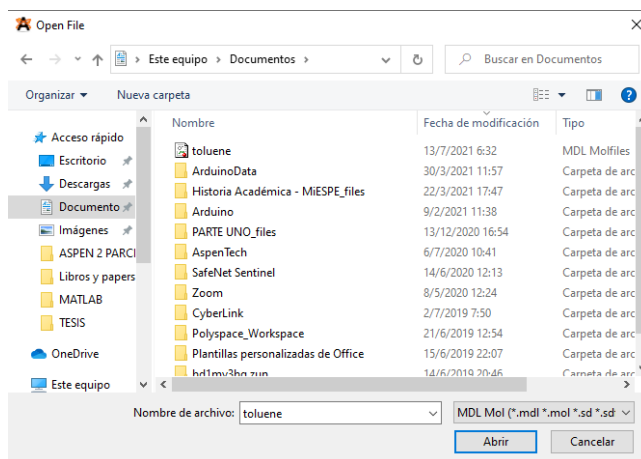


Nota. Software Avogadro.

2. Una vez abierto el programa, en la pestaña *File*, seleccionar *Open*, a continuación, se muestra una nueva ventana, aquí escoger el archivo de la molécula de estudio que se obtuvo previamente en el programa informático ChemDraw en el formato MDL Molfile(*.mol).

Figura 41.

Ventana "Open file"

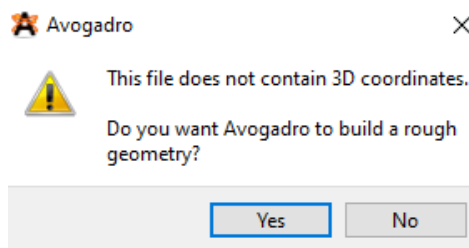


Nota. Software Avogadro.

3. Seleccionar el archivo, abrirlo, a continuación, se presenta una ventana de aviso, marcar la opción Yes.

Figura 42.

Ventana de aviso para adicionar las coordenadas 3D



Nota. Software Avogadro.

4. Se presenta las coordenadas 3D de la molécula ingresada sin optimizar
5. Nos presenta la molécula, sin embargo, se la debe optimizar, para lo cual en la parte superior seleccionar el ícono encerrado en el recuadro celeste

Figura 43.

Ícono para optimizar la molécula insertada

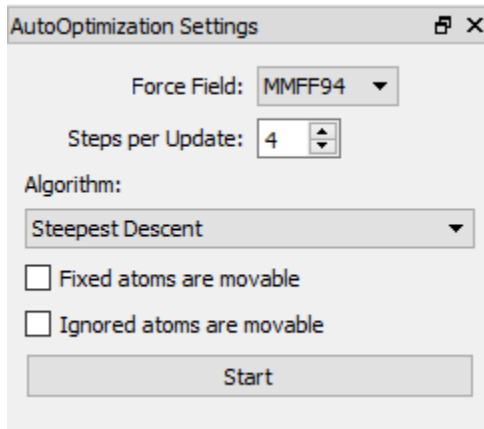


Nota. Software Avogadro.

6. A continuación, nos presenta una ventana de opciones, aquí en “*Force Field*” escoger “MMFF94” y presionar “*start*”

Figura 44.

Menú “Auto Optimization Settings”

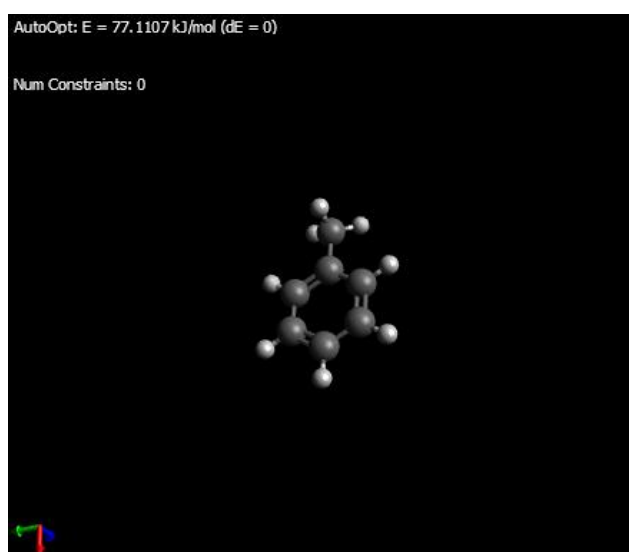


Nota. Software Avogadro.

7. Presentación de la molécula de estudio con la energía de optimización en kJ/mol, transcribir los valores obtenidos para posteriormente presentarlos en el reporte

Figura 45.

Presentación de la molécula optimizada



Nota. Software Avogadro.

3.5 Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria

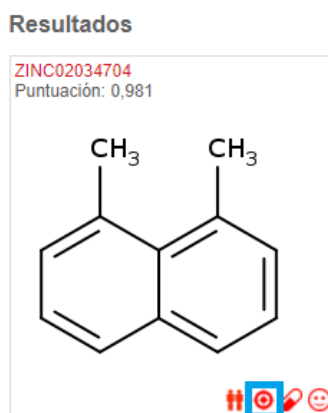
Una vez encontradas las moléculas derivadas de la Piperazin-2-ona mediante la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissSimilarity*, se debe enviar dichos resultados a la extensión *SwissTargetPrediction*, aquí se procede a determinar mediante el gráfico estadístico los posibles usos bioactivos de cada una de las

moléculas de estudio, posteriormente se tabulan todos los resultados en una hoja de Excel. A continuación, se muestra como enviar los resultados a la extensión *SwissTargetPrediction*.

1. Una vez en la ventana de resultados, nos desplazamos a la molécula y seleccionamos el ícono que se encuentra encerrado a continuación:

Figura 46.

Resultado de una molécula

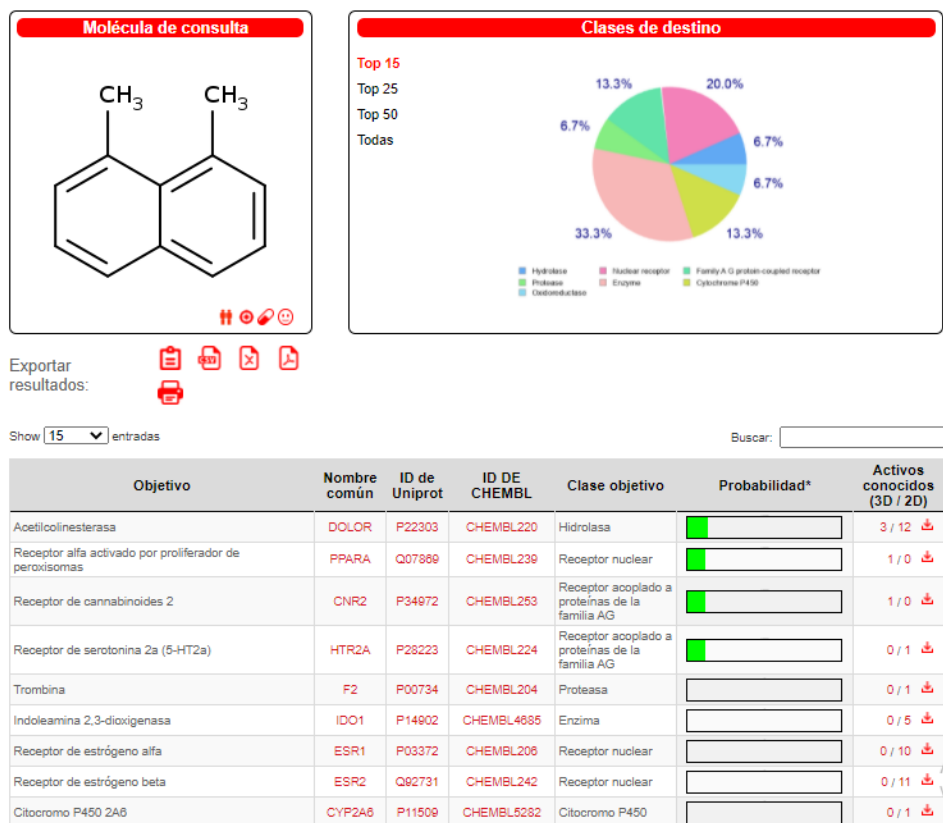


Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

2. Nos dirige a una nueva interfaz, en la cual se presenta los posibles usos bioactivos de la molécula ingresada

Figura 47.

Resultados de posibles usos bioactivos de la molécula ingresada



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

- Posteriormente, se anota y tabula los resultados para su posterior discusión.

Capítulo IV

4. Resultados y discusión

4.1 Generación de una lista de moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio.

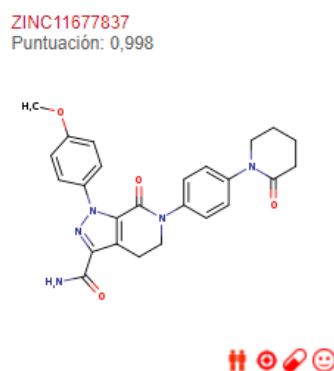
4.1.1 Búsqueda de datos en la plataforma digital SwissSimilarity

A continuación, se presenta las moléculas que contienen un derivado de la piperazin-2-ona en su estructura química obtenidas mediante la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissSimilarity.

1. Primera estructura química (Apixabán).

Figura 48.

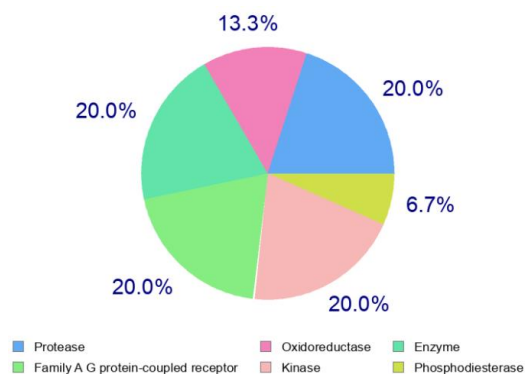
Obtención del primer derivado de piperazin-2-ona (Apixabán).



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 49.

Gráfico de pastel de los posibles usos bioactivos del primer derivado de piperazin-2-ona (Apixabán).



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction)

Figura 50.

Lista de los posibles usos bioactivos del primer derivado de piperazin-2-ona (Apixabán)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Thrombin	F2	P00734	CHEMBL204	Protease		168 / 91
Thrombin and coagulation factor X	F10	P00742	CHEMBL244	Protease		555 / 474
Dihydroorotate dehydrogenase	DHODH	Q02127	CHEMBL1966	Oxidoreductase		11 / 12
PI3-kinase p110-alpha subunit	PIK3CA	P42336	CHEMBL4005	Enzyme		493 / 0
6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3	PFKFB3	Q16875	CHEMBL2331053	Enzyme		186 / 0
PI3-kinase p110-delta subunit	PIK3CD	O00329	CHEMBL3130	Enzyme		149 / 0
Monoamine oxidase B	MAOB	P27338	CHEMBL2039	Oxidoreductase		52 / 0
Adenosine A1 receptor	ADORA1	P30542	CHEMBL226	Family A G protein-coupled receptor		517 / 0
Adenosine A2a receptor	ADORA2A	P29274	CHEMBL251	Family A G protein-coupled receptor		480 / 0
Tyrosine-protein kinase TXK	TXK	P42681	CHEMBL4367	Kinase		10 / 0
Legumain	LGMN	Q99538	CHEMBL4244	Protease		47 / 0
TGF-beta receptor type I	TGFBR1	P36897	CHEMBL4439	Kinase		156 / 0
Cannabinoid receptor 1	CNR1	P21554	CHEMBL218	Family A G protein-coupled receptor		290 / 578
Phosphodiesterase 7A	PDE7A	Q13946	CHEMBL3012	Phosphodiesterase		103 / 0
MAP kinase ERK2	MAPK1	P28482	CHEMBL4040	Kinase		419 / 0

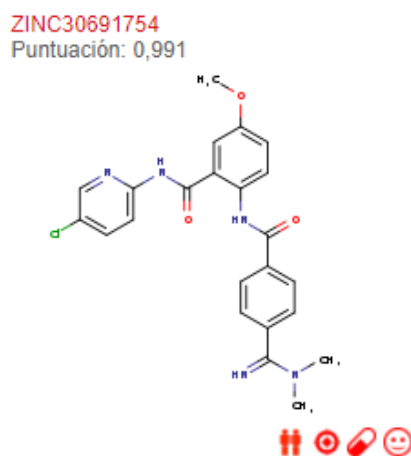
Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Como se puede evidenciar en la figura 51 correspondiente a la lista de posibles usos bioactivos de la primera estructura química (Apixabán), los mismos que se obtiene por medio de la plataforma SwissSimilarity, el compuesto tiene una gran tendencia a ser usado como inhibidor del factor de coagulación X y por consiguiente de la Trombina, pues como se menciona en la revisión bibliográfica, este medicamento se emplea para el tratamiento de trombosis.

2. Segunda estructura química (Betrixabán).

Figura 51.

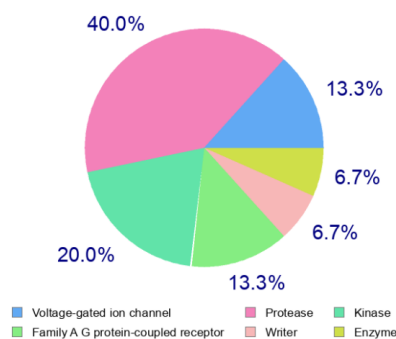
Obtención del segundo derivado de piperazin-2-ona (Betrixabán)



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 52.

Gráfico de pastel de los posibles usos bioactivos del segundo derivado de piperazin-2-ona (Betrixabán).



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Figura 53.

Lista de los posibles usos bioactivos del segundo derivado de piperazin-2-ona (Betrixabán)

Objetivo	Nombre común	ID de Uniprot	ID DE ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D / 2D)
HERG	KCNH2	Q12809	CHEMBL240	Canal iónico controlado por voltaje		59 / 24
Trombina y factor de coagulación X	F10	P00742	CHEMBL244	Proteasa		1102 / 327
Calicreína plasmática	KLKB1	P03952	CHEMBL2000	Proteasa		31 de / 15
Subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo IX	SCN9A	Q15858	CHEMBL4296	Canal iónico controlado por voltaje		9 / 0
Proteína quinasa activada por ARN bicatenario inducida por interferón	EIF2AK2	P19525	CHEMBL5785	Quinasa		3 / 0
Factor de iniciación de la traducción eucariota 2-alfa quinasa 1	EIF2AK1	Q9BQI3	CHEMBL6029	Quinasa		3 / 0
Receptor de prostanoïdes IP	PTGIR	P43119	CHEMBL1995	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		21 / 0
Factor de coagulación IX	F9	P00740	CHEMBL2016	Proteasa		71 / 0
Proteína C dependiente de la vitamina K	PROC	P04070	CHEMBL4444	Proteasa		21 / 0
Serina 6 de proteasa transmembrana	TMPRSS6	Q8IU80	CHEMBL1795139	Proteasa		3 / 0
ADN (citosina-5) -metiltransferasa 1	DNMT1	P26358	CHEMBL1993	Escritor		6 / 0
Receptor de bradicinina B1	BDKRB1	P46663	CHEMBL4308	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		27 / 0
Renina	REN	P00797	CHEMBL286	Proteasa		17 / 0
Glutaminil-péptido ciclotransferasa	QPCT	Q16769	CHEMBL4508	Enzima		44 / 0

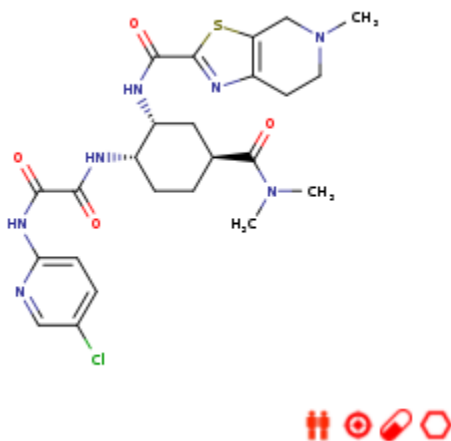
Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Como se puede evidenciar en la figura 54 correspondiente a la lista de posibles usos bioactivos de la primera estructura química (Betrixabán), los mismos que se obtiene por medio de la plataforma SwissSimilarity, el compuesto tiene una gran tendencia a ser usado como inhibidor del factor de coagulación X y por consiguiente de la Trombina, pues como se menciona en la revisión bibliográfica, este medicamento se emplea para impedir la actividad de algunas sustancias que tienen relación con la coagulación de la sangre.

3. Tercera estructura química (Edoxabán)

Figura 54.

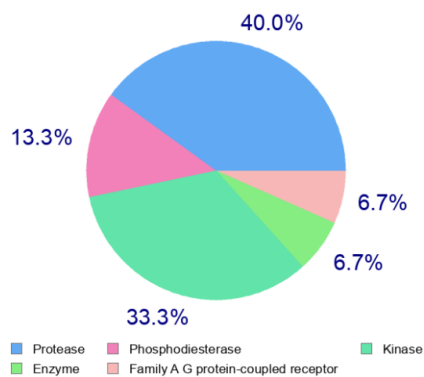
Obtención del tercer derivado de piperazin-2-ona (Edoxabán)



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 55.

Gráfico de pastel de los posibles usos bioactivos del tercer derivado de piperazin-2-ona (Edoxabán)



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Figura 56.

Lista de los posibles usos bioactivos del tercer derivado de piperazin-2-ona (Edoxabán)

Objetivo	Nombre común	ID de Uniprot	ID DE ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D / 2D)
Trombina y factor de coagulación X	F10	P00742	CHEMBL244	Proteasa	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	791 / 184
Trombina	F2	P00734	CHEMBL204	Proteasa	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	330 / 15
Metaloproteinasa 2 de la matriz	MMP2	P08253	CHEMBL333	Proteasa	<div style="width: 70%; height: 10px; background-color: green;"></div>	654 / 0
Fosfodiesterasa 5A	PDE5A	O76074	CHEMBL1827	Fosfodiesterasa	<div style="width: 60%; height: 10px; background-color: green;"></div>	411 / 0
Activador de plasminógeno de tipo tisular	PLANO	P00750	CHEMBL1873	Proteasa	<div style="width: 55%; height: 10px; background-color: green;"></div>	25 / 0
Caliceína plasmática	KLKB1	P03952	CHEMBL2000	Proteasa	<div style="width: 50%; height: 10px; background-color: green;"></div>	18 / 0
Serina / treonina-proteína quinasa mTOR	MTOR	P42345	CHEMBL2842	Quinasa	<div style="width: 45%; height: 10px; background-color: green;"></div>	426 / 0
Subunidad de PI3-quinasa p110-alfa	PIK3CA	P42336	CHEMBL4005	Enzima	<div style="width: 40%; height: 10px; background-color: green;"></div>	749 / 0
Fosfodiesterasa 2A	PDE2A	O00408	CHEMBL2652	Fosfodiesterasa	<div style="width: 35%; height: 10px; background-color: green;"></div>	28 / 0
Calpaina 1	CAPN1	P07384	CHEMBL3891	Proteasa	<div style="width: 30%; height: 10px; background-color: green;"></div>	265 / 0
Proteína quinasa-1 dependiente de 3-fosfoinositido	PDPK1	O15530	CHEMBL2534	Quinasa	<div style="width: 25%; height: 10px; background-color: green;"></div>	171 / 0
Glucógeno sintasa quinasa-3 beta	GSK3B	P49841	CHEMBL262	Quinasa	<div style="width: 20%; height: 10px; background-color: green;"></div>	361 / 0
Receptor del factor de crecimiento nervioso Trk-A	NTRK1	P04629	CHEMBL2815	Quinasa	<div style="width: 15%; height: 10px; background-color: green;"></div>	423 / 0
Receptor de colecistoquinina B	CKBR	P32239	CHEMBL298	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	360 / 0
Serina / treonina-proteína quinasa AKT	AKT1	P31749	CHEMBL4282	Quinasa	<div style="width: 5%; height: 10px; background-color: green;"></div>	70 / 0

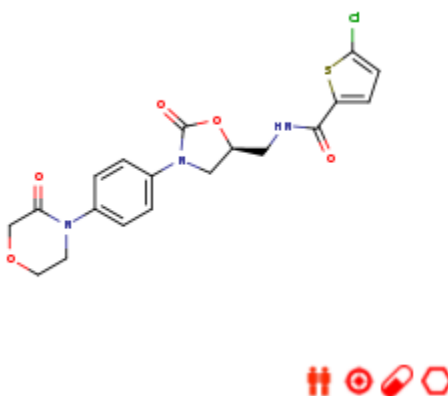
Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Como se puede evidenciar en la figura 57 correspondiente a la lista de posibles usos bioactivos de la primera estructura química (Edoxabán), los mismos que se obtiene por medio de la plataforma SwissSimilarity, el compuesto tiene una gran tendencia a ser usado como inhibidor del factor de coagulación X y por consiguiente de la Trombina, pues como se menciona en la revisión bibliográfica, este medicamento se emplea para inhibir selectivamente y de forma directa el factor Xa, por lo tanto prolonga cierto tiempo la coagulación de la sangre y con ello disminuye el riesgo de la formación de trombos.

4. Cuarta estructura química (Rivaroxabán)

Figura 57.

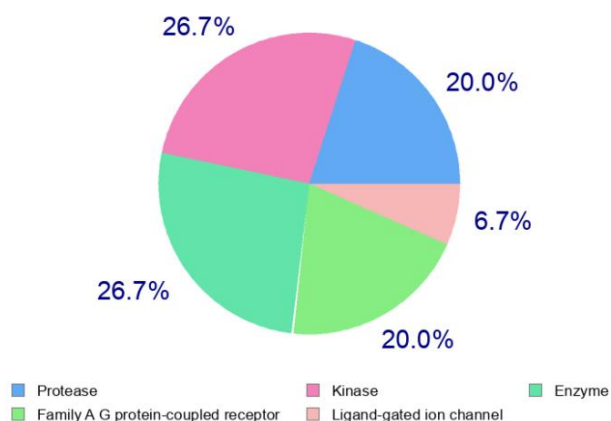
Obtención del cuarto derivado de piperazin-2-ona (Rivaroxabán)



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 58.

Gráfico de pastel de los posibles usos bioactivos del cuarto derivado de piperazin-2-ona (Rivarxabán)



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Figura 59.

Lista de los posibles usos bioactivos del cuarto derivado de piperazin-2-ona (Rivaroxabán)

Objetivo	Nombre común	ID de Uniprot	ID DE ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D / 2D)
Trombina y factor de coagulación X	F10	P00742	CHEMBL244	Proteasa	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	352 / 251 ↓
Matriptasa	ST14	Q9Y5Y6	CHEMBL3018	Proteasa	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	1 / 1 ↓
Trombina	F2	P00734	CHEMBL204	Proteasa	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	141 / 29 de ↓

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

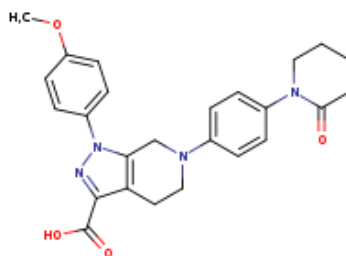
Como se puede evidenciar en la figura 60 correspondiente a la lista de posibles usos bioactivos de la primera estructura química (Rivaroxabán), los mismos que se obtiene por medio de la plataforma SwissSimilarity, el compuesto tiene una gran tendencia a ser usado como inhibidor del factor de coagulación X y por consiguiente de la Trombina, pues como se menciona en la revisión bibliográfica, este medicamento se emplea como inhibidor directo del factor Xa, por lo tanto interrumpe las vías tanto intrínseca como extrínseca correspondiente a la cascada de coagulación de la sangre.

5. Quinta estructura química

Figura 60.

Obtención del quinto derivado de piperazin-2-ona

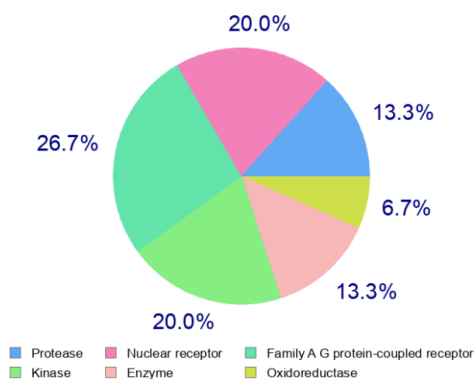
ZINC89228495
Puntuación: 0,887



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity).

Figura 61.

Gráfico de pastel de los posibles usos bioactivos del quinto derivado de piperazin-2-ona



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Figura 62.

Lista de los posibles usos bioactivos del quinto derivado de piperazin-2-ona

Objetivo	Nombre común	ID de Uniprot	ID DE ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D / 2D)
Trombina y factor de coagulación X	F10	P00742	CHEMBL244	Proteasa		94 / 431
Trombina	F2	P00734	CHEMBL204	Proteasa		30 de / 77
Receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas	PPARA	Q07869	CHEMBL239	Receptor nuclear		657 / 0
Receptor de tromboxano A2	TBXA2R	P21731	CHEMBL2069	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		255 / 0
Receptor de angiotensina II tipo 1 (por homología)	AGTR1	P30556	CHEMBL227	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		252 / 0
Quinasa 9 dependiente de ciclina	CDK9	P50750	CHEMBL3116	Quinasa		32 / 0
Caseína quinasa II alfa	CSNK2A1	P68400	CHEMBL3629	Quinasa		90 / 0
Receptor de oxitocina	OXTR	P30559	CHEMBL2049	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		15 / 0
Fosfolipasa citosólica A2	PLA2G4A	P47712	CHEMBL3816	Enzima		109 / 0
MAP quinasa quinasa integradora de señales 2	MKNK2	Q9HBH9	CHEMBL4204	Quinasa		29 / 0
Receptor de endotelina ET-A (por homología)	EDNRA	P25101	CHEMBL252	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		302 / 0
Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma	PPARG	P37231	CHEMBL235	Receptor nuclear		1187 / 0
Receptor delta activado por proliferador de peroxisoma	PPARD	Q03181	CHEMBL3979	Receptor nuclear		276 / 0
Dihidroorotato deshidrogenasa	DHODH	Q02127	CHEMBL1966	Oxidoreductasa		188 / 12

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Como se puede evidenciar en la figura 63 correspondiente a la lista de posibles usos bioactivos de la primera estructura química, los mismos que se obtiene por medio de la plataforma SwissSimilarity, el compuesto tiene poca tendencia a ser usado para distintas funciones tal es el caso como inhibidor del factor de coagulación X y por consiguiente de la Trombina, receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas, receptor de tromboxano A2, entre otras.

Todos los anticoagulantes mencionados en esta lista de derivados de piperazin-2-ona, actúan de manera directa en el punto de convergencia del modelo de cascada de coagulación humana, tomando en cuenta como punto central el factor Xa. En este caso se debe escoger la mejor estructura química para realizar los demás puntos del presente estudio, por ello se toma en cuenta diversos aspectos como la forma de actuar de los distintos medicamentos, es decir, su mecanismo de acción en la inhibición del factor Xa y algo relevante como es el costo y su disponibilidad, por lo tanto, mediante revisión bibliográfica se determina que el medicamento Rivaroxabán se destaca entre las 5 estructuras químicas obtenidas mediante la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity), por lo tanto, a partir de dicho compuesto se realizarán los siguientes análisis del presente estudio.

4.2 Procesamiento de 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.

Mediante el programa computacional ChemDraw Professional se obtiene los diferentes ítems de interés, los mismos que se muestran a continuación:

Nombre IUPAC: (S) -5-cloro-N - ((2-oxo-3- (4- (3-oxomorfolino) fenil) oxazolidin-5-il) metil) tiofeno-2-carboxamida.

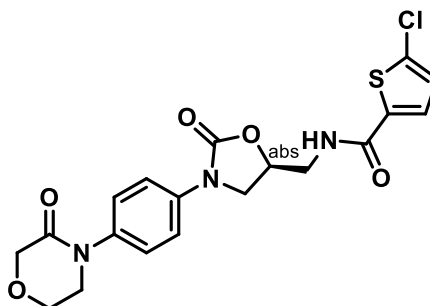
Fórmula química: C₁₉H₁₈ClN₃O₅S

Peso molecular: 435,8790

Análisis elemental: C, 52.36; H, 4.16; Cl, 8.13; N, 9.64; O, 18.35; S, 7.36

Figura 63.

Principales propiedades químicas de Rivaroxabán



Chemical Formula: C₁₉H₁₈ClN₃O₅S

Molecular Weight: 435,8790

Elemental Analysis: C, 52.36; H, 4.16; Cl, 8.13; N, 9.64; O, 18.35; S, 7.36

Nota. ChemDraw Professional.

4.2.1 Generación del código SMILES

Por medio de Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática se obtiene el código *smiles* que corresponde al medicamento Rivaroxabán.

Tabla 1.

Código SMILES de la molécula de estudio.

Número de molécula	Código SMILES
1	C1C1=CC=C(S1)C(=O)NC[C@H]1CN(C(=O)O1)C1=CC=C(C=C1)N1CCOCC1=O

Nota. La tabla describe el número de molécula conjuntamente con su respectivo código SMILES.

4.3 Cálculo de las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico

4.3.1 Tabla de las propiedades fisicoquímicas de la molécula de estudio.

Por medio de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) se obtiene automáticamente las distintas propiedades fisicoquímicas de la molécula de estudio las mismas que se muestran en la siguiente tabla:

En la misma se denota que la molécula de estudio (Rivaroxabán) tiene un total de 29 átomos pesados, 11 átomos aromáticos pesados. Por otro lado, la molécula posee un total de 6 enlaces rotativos, 5 enlaces receptores, 1 enlace donadores, además tiene un valor de refractividad molar de 114,09 y finalmente tiene un área de superficie polar topológica de 116,42.

Tabla 2.

Propiedades fisicoquímicas de la molécula de estudio.

Molécula	1
Fórmula	C₁₉H₁₈CIN₃O₅S
MW	435,88
# átomos pesados	29
# átomos aromáticos pesados	11
Fracción Csp3	0,32
# Enlaces rotativos	6
#Enlaces aceptores	5
# Enlaces donadores	1
MR	114,09
ASPT	116,42

Nota. La tabla describe los componentes fisicoquímicos de la molécula de estudio.

4.3.2 Tabla de la lipofilia de la molécula de estudio.

Por medio de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) se obtiene automáticamente los distintos valores para lipofilia de la molécula de estudio los mismos que se muestran en la siguiente tabla:

En la misma se denota que la molécula de estudio (Rivaroxabán) tiene un valor iLOG P de 2.66, el valor de XLOG P3 es de 2.49, el valor de WLOG P de la molécula de

estudio es de 1.76, por otro lado, el valor correspondiente a MLOG P es de 1.41, el valor de Silicos-IT de la molécula es de 2.84 y finalmente el valor correspondiente al promedio Log P es de 2.23.

Tabla 3.

Lipofilia de la molécula de estudio.

Molécula	1
i LOG P	2.66
X LOG P3	2.49
W LOG P	1.76
M LOG P	1.41
Silicos-IT Log P	2.84
Promedio Log P	2.23

Nota. La tabla describe la lipofilia correspondiente a la molécula de estudio.

4.3.3 Tabla de la solubilidad del agua de la molécula de estudio.

Por medio de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) se obtiene automáticamente los distintos valores para la solubilidad de la molécula de estudio los mismos que se muestran en la siguiente tabla:

En la tabla 4 se denota una serie de ítems entre los cuales se evidencia el valor de ESOL Log S que es de -4,00; el valor de ESOL Solubilidad (mol/L) es de 1,01e-04, la clase ESOL es soluble, por otro lado, el valor correspondiente a Ali Log S es de -4,58; el valor de Ali Solubilidad (mol/L) es de 2,63e-05, la clase Ali es moderadamente soluble;

los Silicos-IT LogSw es de -4,73; los Silicos-IT Solubilidad (mol/L) posee un valor de 1,85e-05 y finalmente la clase Silicos-IT es moderadamente soluble.

Tabla 4.

Solubilidad del agua de la molécula de estudio

Molécula	1
ESOL Log S	-4,00
ESOL Solubilidad (mol/l)	1,01e-04
Clase ESOL	***
Ali Log S	-4,58
Ali Solubilidad (mol/l)	2,63e-05
Clase Ali	**
Silicos-IT LogSw	-4,73
Silicos-IT Solubilidad (mol/l)	1,85e-05
Clase Silicos-IT	**

Nota. La tabla describe la solubilidad correspondiente a la molécula de estudio.

* Poco soluble, ** Moderadamente soluble, *** Soluble, **** Muy soluble

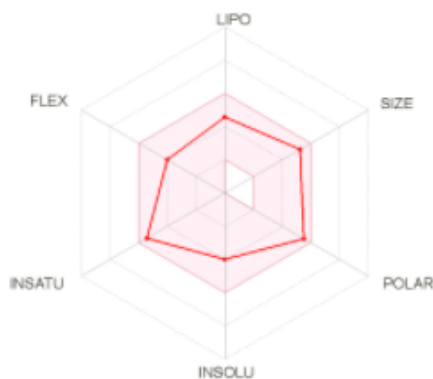
4.3.4 Radar de biodisponibilidad de las moléculas.

Para obtener automáticamente el radar de biodisponibilidad se apoya en la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME), en la cual tiene en

cuenta seis parámetros los cuales se detallan mediante un gráfico, en el cual se evidencia que el área de color rosa es el rango óptimo para cada propiedad obtenida, por ello, la lipofilia XLOGP3 se debe encontrar en un rango de -0.7 y +5, también se toma en cuenta el peso molecular el mismo que debe ser de 150 y 500 g/mol, el valor del TPSA en el rango 20 a 130 Å, el valor de la solubilidad no debe ser mayor a 6, tomando en cuenta la hibridación, ésta debe ser sp y menor al valor de 0.25, la flexibilidad debe constar un valor menor a 9, tomando en cuenta los valores de las propiedades fisicoquímicas se puede identificar tanto la flexibilidad como la polaridad de la molécula de estudio, a continuación se presenta el radar de biodisponibilidad de la molécula de estudio:

Figura 64.

Radar de biodisponibilidad de la molécula de estudio (Rivaroxabán)



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME).

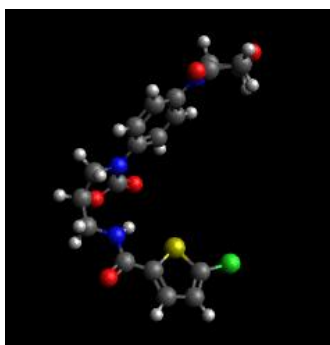
4.4 Cálculo y obtención de estructuras químicas en formato 3D

4.4.1 Figuras con coordenadas 3D sin previa optimización

Para obtener automáticamente la figura de la estructura química de estudio en 3D sin optimizar, se emplea el programa Avogadro, cabe recalcar que una molécula que carece de optimización es aquella que no cumple la geometría básica por lo tanto no se tiene un valor de coordenadas específicas, a continuación, se presenta la estructura química en formato en formato 3D sin optimizar correspondiente a la molécula de estudio (Rivaroxabán):

Figura 65.

Estructura en 3D sin optimizar de la molécula de estudio (Rivaroxabán)



Nota. Software Avogadro.

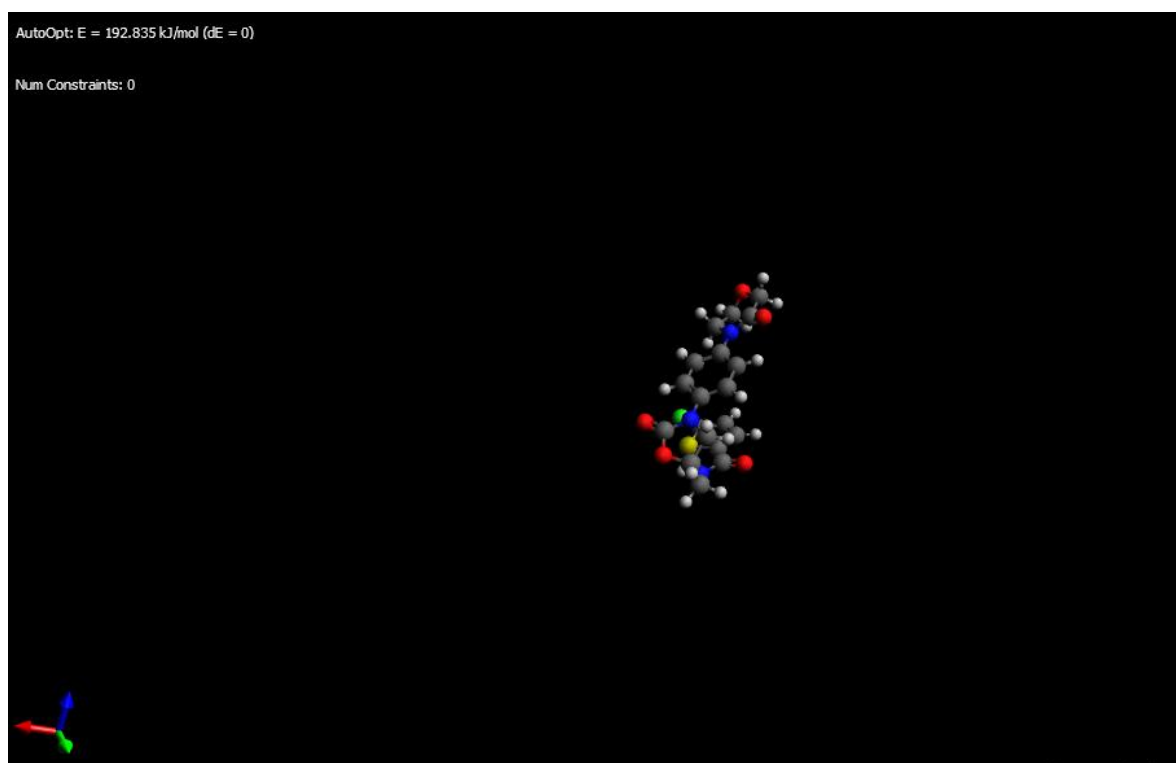
4.4.2 Figuras con coordenadas 3D optimizadas

Para obtener automáticamente la figura de la estructura química de estudio en 3D optimizada, se emplea el programa Avogadro, cabe recalcar que la optimización nos

permite hallar la configuración espacial de mínima energía, por lo cual se forman las distintas interacciones intermoleculares con moléculas similares. A continuación, se presenta la estructura química en formato 3D optimizada correspondiente a la molécula de estudio (Rivaroxabán) con una energía de optimización de 192.835 kJ/mol:

Figura 66.

Estructura en 3D optimizada de la molécula de estudio (Rivaroxabán)



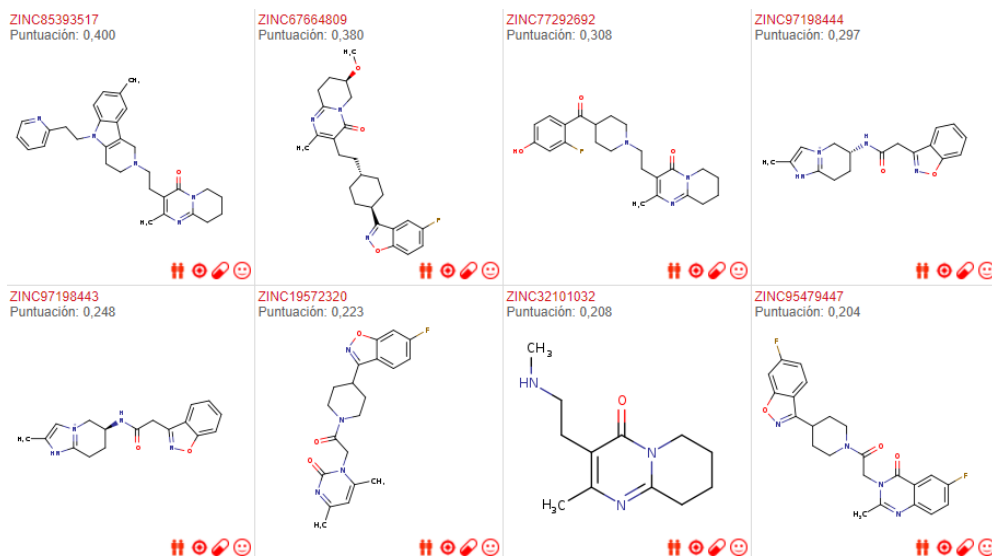
Nota. Software Avogadro.

4.5 Predicción de nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria

Por medio de química combinatoria en Plataforma Bioinformática del Instituto Suizo (SwissSimilarity) se obtiene un nuevo blanco farmacológico mediante la combinación de un fragmento de la molécula llamada Rivaroxabán, específicamente de la parte de la piperazin-2-ona, añadiéndole a este mediante ensayos de prueba y error distintos fragmentos, formándose así una nueva molécula obteniendo un valor de score bajo, con ello, se pasa a la pestaña de Plataforma Bioinformática del Instituto Suizo (ADME) en donde se obtienen las potenciales aplicaciones bioactivas de la molécula ingresada, lo cual se presenta a continuación:

Figura 67.

Resultados de la Plataforma Bioinformática del Instituto Suizo (SwissSimilarity)

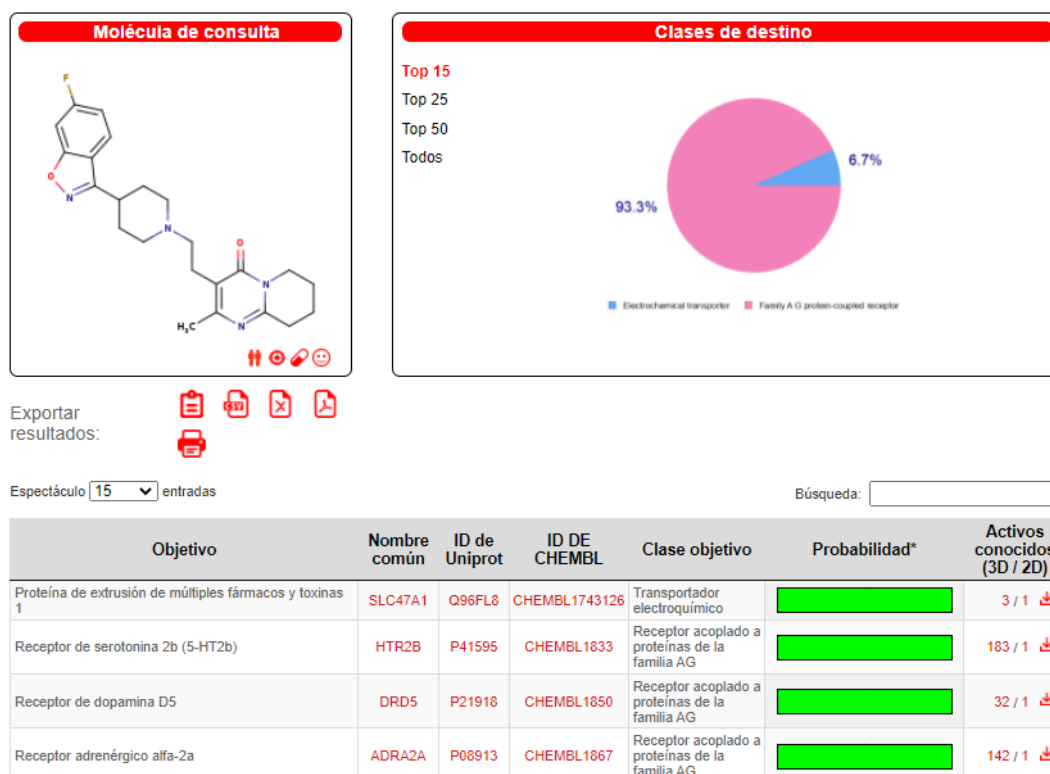


Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity)

Como se puede evidencia en la figura 67, una vez ingresada el blanco farmacológico a la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity) se obtienen diferentes estructuras químicas las cuales muestran un valor bajo de puntuación, esto nos indica que la molécula ingresada no tiene similitud con moléculas presentadas, es decir, es totalmente diferente.

Figura 68.

Resultados de la Plataforma Bioinformática del Instituto Suizo (SwissTargetPrediction)



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissTargetPrediction).

Como se puede evidenciar mediante la figura 68, el blanco farmacológico ingresado nos arroja un valor alto de probabilidad para diferentes posibles usos bioactivos, encabezando estos, como una proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas, también se lo puede utilizar como un receptor de serotonina y de dopamina.

4.5.1 Procesamiento de 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.

Mediante el programa computacional ChemDraw Professional se obtiene los diferentes ítems de interés, los mismos que se muestran a continuación:

Nombre IUPAC: 3- (2- (4- (6-fluorobenzo [d] isoxazol-3-il) piperidin-1-il) etil) -2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1, 2-a] pirimidin-4-ona.

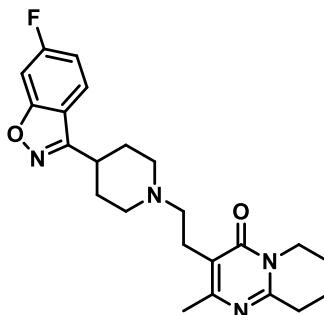
Fórmula química: C₂₃H₂₇FN₄O₂

Peso molecular: 410,4934

Análisis elemental: C, 67,30; H, 6,63; F, 4,63; N, 13,65; O, 7,80

Figura 69.

Principales propiedades químicas del blanco farmacológico



3-(2-(4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

Chemical Formula: C₂₃H₂₇FN₄O₂

Molecular Weight: 410,4934

Elemental Analysis: C, 67.30; H, 6.63; F, 4.63; N, 13.65; O, 7.80

Nota. ChemDraw Professional.

4.5.1.1 Generación del código SMILES

Por medio de Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática se obtiene el código *smiles* que corresponde al blanco farmacológico.

Tabla 5.

Código SMILES del blanco farmacológico.

Nombre de molécula	Código SMILES
Blanco Farmacológico	<chem>CC1=C(CCN2CCC(CC2)C2=NOC3=CC(F)=CC=C23)C(=O)N2CCCC2=N1</chem>

Nota. La tabla describe el nombre y código de SMILES correspondiente a la molécula con posibles usos bioactivos.

4.5.2 Cálculo de las propiedades fisicoquímicas básicas

4.5.2.1 Tabla de las propiedades fisicoquímicas del blanco farmacológico

Por medio de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) se obtiene automáticamente las distintas propiedades fisicoquímicas del blanco farmacológico las mismas que se muestran en la siguiente tabla:

En la misma, se denota que la molécula correspondiente al blanco farmacológico tiene un total de 30 átomos pesados, 15 átomos aromáticos pesados. Por otro lado, la molécula posee un total de 4 enlaces rotativos, 6 enlaces receptores, 0 enlace donadores, además tiene un valor de refractividad molar de 117,71 y finalmente tiene un área de superficie polar topológica de 64,16.

Tabla 6.

Propiedades fisicoquímicas del blanco farmacológico

Fórmula	C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₂
MW	410,48
# átomos pesados	30
# átomos aromáticos pesados	15
Fracción Csp3	0,52
# Enlaces rotativos	4
#Enlaces aceptores	6
# Enlaces donadores	0
MR	117,71
ASPT	64,16

Nota. La tabla describe las propiedades fisicoquímicas correspondientes a la molécula con posibles usos bioactivos.

4.5.2.2 Tabla de la lipofilia de la molécula de estudio.

Por medio de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) se obtiene automáticamente los distintos valores para lipofilia de la molécula de estudio los mismos que se muestran en la siguiente tabla:

En la misma se denota que el blanco farmacológico tiene un valor $i\text{LOG P}$ de 4,08, el valor de $X\text{LOG P}_3$ es de 2,72, el valor de $W\text{LOG P}$ de la molécula de estudio es de 3,63, por otro lado, el valor correspondiente a $M\text{LOG P}$ es de 3,19, el valor de Silicos-IT de la molécula es de 4,48 y finalmente el valor correspondiente al promedio Log P es de 3,63.

Tabla 7.

Lipofilia del blanco farmacológico

i LOG P	4,08
X LOG P₃	2,72
W LOG P	3,63
M LOG P	3,19
Silicos-IT Log P	4,48
Promedio Log P	3,62

Nota. La tabla describe la lipofilia correspondiente a la molécula con posibles usos bioactivos.

4.5.2.3 Tabla de la solubilidad del agua de la molécula de estudio.

Por medio de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) se obtiene automáticamente los distintos valores para la solubilidad de la molécula de estudio los mismos que se muestran en la siguiente tabla:

En la tabla 8 se denota una serie de ítems entre los cuales se evidencia el valor de ESOL Log S que es de -4,20; el valor de $\text{ESOL Solubilidad (mol/L)}$ es de $6,24\text{e-}05$, la

clase ESOL es moderadamente soluble, por otro lado, el valor correspondiente a Ali Log S es de -3,72; el valor de Ali Solubilidad (mol/L) es de 1,90e-04, la clase Ali es soluble; los Silicos-IT LogSw es de -6,76; los Silicos-IT Solubilidad (mol/L) posee un valor de 1,74e-07 y finalmente la clase Silicos-IT es poco soluble.

Tabla 8.

Solubilidad del agua de la molécula de estudio

ESOL Log S	-4,20
ESOL Solubilidad (mol/l)	6,24e-05
Clase ESOL	**
Ali Log S	-3,72
Ali Solubilidad (mol/l)	1,90e-04
Clase Ali	***
Silicos-IT LogSw	-6,76
Silicos-IT Solubilidad (mol/l)	1,74e-07
Clase Silicos-IT	*

Nota. La tabla describe la solubilidad correspondiente a la molécula con posibles usos bioactivos.

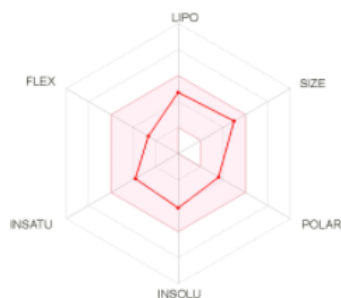
* Poco soluble, ** Moderadamente soluble, *** Soluble, **** Muy soluble

4.5.2.4 Radar de biodisponibilidad de las moléculas.

Para obtener automáticamente el radar de biodisponibilidad se apoya en la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME), en la cual tiene en cuenta seis parámetros los cuales se detallan mediante un gráfico, en el cual se evidencia que el área de color rosa es el rango óptimo para cada propiedades obtenida, por ello, la lipofilia XLOGP3 se debe encontrar en un rango de -0.7 y +5, también se toma en cuenta el peso molecular el mismo que debe ser de 150 y 500 g/mol, el valor del TPSA en el rango 20 a 130 Å, el valor de la solubilidad no debe ser mayor a 6, tomando en cuenta la hibridación, ésta debe ser sp y menor al valor de 0.25, la flexibilidad debe constar un valor menor a 9, tomando en cuenta los valores de las propiedades fisicoquímicas se puede identificar tanto la flexibilidad como la polaridad de la molécula de estudio, a continuación se presenta el radar de biodisponibilidad de la molécula de estudio:

Figura 70.

Radar de biodisponibilidad del blanco farmacológico



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME).

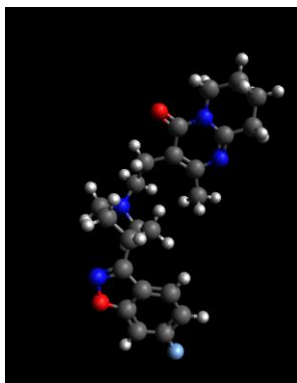
4.5.3 Cálculo y obtención de estructuras químicas en formato 3D

4.5.3.1 Figuras con coordenadas 3D sin previa optimización

Para obtener automáticamente la figura de la estructura química de estudio en 3D sin optimizar, se emplea el programa Avogadro, cabe recalcar que una molécula que carece de optimización es aquella que no cumple la geometría básica por lo tanto no se tiene un valor de coordenadas específicas, a continuación, se presenta la estructura química en formato en formato 3D sin optimizar correspondiente al blanco farmacológico.

Figura 71.

Estructura en 3D sin optimizar del blanco farmacológico



Nota. Software Avogadro.

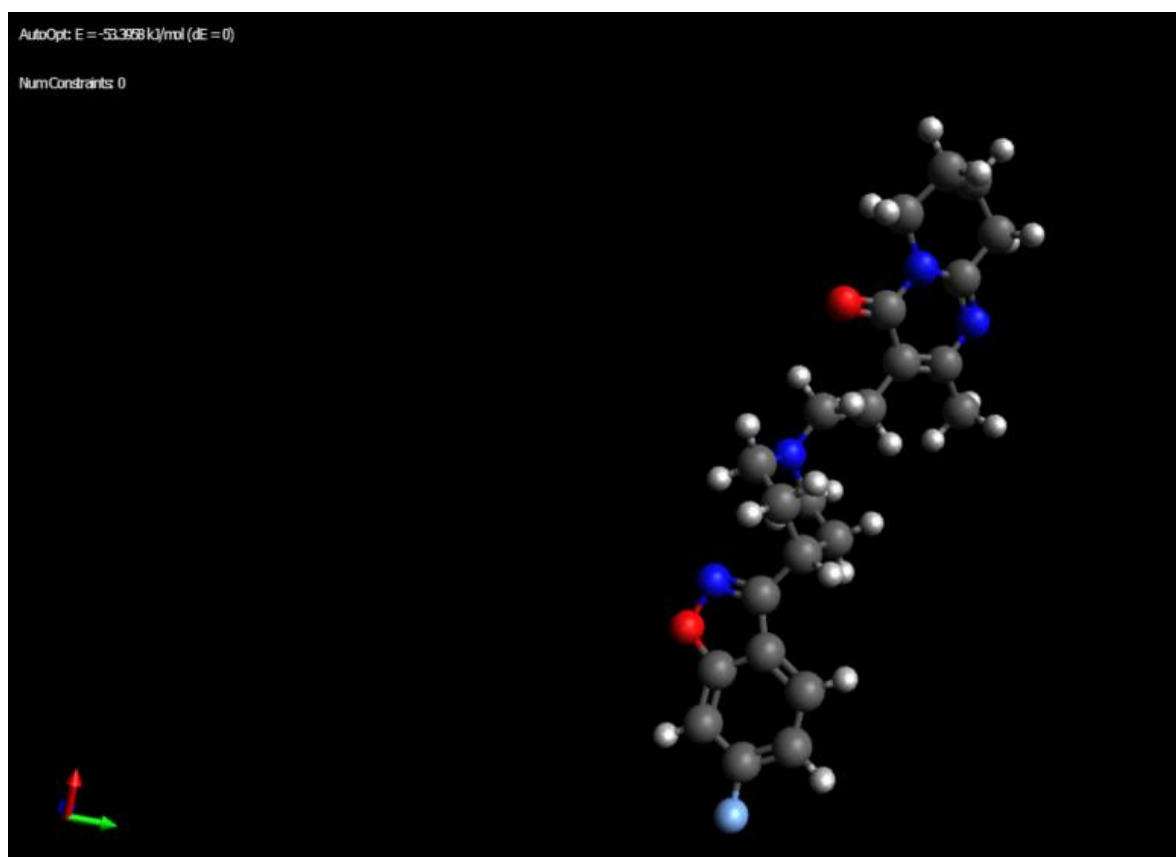
4.5.3.2 Figuras con coordenadas 3D optimizadas

Para obtener automáticamente la figura de la estructura química de estudio en 3D optimizada, se emplea el programa Avogadro, cabe recalcar que la optimización nos

permite hallar la configuración espacial de mínima energía, por lo cual se forman las distintas interacciones intermoleculares con moléculas similares. A continuación, se presenta la estructura química en formato 3D optimizada correspondiente a la molécula del blanco farmacológico con una energía de optimización de 53,3958 kJ/mol:

Figura 72.

Estructura en 3D optimizada del blanco farmacológico



Nota. Software Avogadro.

Capítulo V

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

Mediante búsqueda bibliográfica se pudo obtener un listado de compuestos derivados de la piperazin-2-ona como se muestra en las figuras 48-62, los mismos que presentaron aplicaciones bioactivas como fármacos anticoagulantes, además estas moléculas son referenciadas en publicaciones de carácter científico, respaldando así su uso y administración.

Con el apoyo del programa ChemDraw Professional se realizó una serie de tablas en donde se muestra información tanto de la molécula de estudio (Rivaroxabán) como también de la nueva molécula propuesta, en dichas tablas se presentan los códigos SMILES, propiedades básicas en las cuales se destaca el nombre IUPAC, fórmula química, peso molecular y finalmente el análisis elemental de cada compuesto químico ingresado, en donde se destaca que ambos compuestos presentan en su estructura química un fragmento de piperazin-2-ona.

Con la ayuda de la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) se obtuvo las distintas propiedades fisicoquímicas tanto de la molécula de estudio (Rivaroxabán) como también de la nueva molécula propuesta, es así que se muestra las propiedades fisicoquímicas básicas en las tablas 2 y 6, de igual manera los valores de Lipofilia en las tablas 3 y 7 y los valores correspondientes a solubilidad en las tablas 4 y 8, cabe resaltar que aunque ambas estructuras presenten un fragmento de

piperazin-2-ona, sin embargo, los valores obtenidos son completamente diferentes entre ambas moléculas.

Mediante el software Avogadro se procesó las estructuras en 3D, tanto de la molécula de estudio (Rivaroxabán) y de la nueva molécula propuesta, por lo cual se presenta en las figuras 65 y 75 las moléculas sin optimizar, además con la ayuda del mismo programa se logró obtener las estructuras químicas optimizadas como se muestra en las figuras 66 y 76, en donde la molécula de estudio (Rivaroxabán) presenta un valor de energía de activación de 192.835 kJ/mol el cual es mayor con respecto a los 53,3958 kJ/mol que presenta la nueva molécula propuesta.

Usando la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissSimilarity y SwissADME se logró obtener una nueva molécula, esto se apoya a que en la puntuación obtenida en donde se obtiene un valor de 0,4, el cual nos indica que tiene un baja similitud con la molécula de estudio (Rivaroxabán), por otro lado, como se puede evidenciar mediante la figura 68, el blanco farmacológico ingresado nos arroja un valor alto de probabilidad para diferentes posibles usos bioactivos, encabezando estos, como una proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas, también se lo puede utilizar como un receptor de serotonina y de dopamina.

5.2 Recomendaciones

Se recomienda utilizar la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática en horas de la tarde, debido a que si se la ocupa en la mañana o en la noche la plataforma suele tornarse lenta para procesar cualquier tipo de molécula ingresada.

Se sugiere la aplicación de herramientas informáticas, tal es el caso del programa ChemDraw Professional para la elaboración digital de las diferentes estructuras químicas ya que nos permite realizarlas en formato de carácter científico y reconocidos a nivel mundial.

Al momento de emplear la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática se debe tomar en cuenta que, si ingresamos el nombre de la molécula para buscar en la plataforma, se debe evitar el uso de tildes y comas, con ello, ésta no tendrá problemas para la generación de propiedades, caso contrario, no se reconocerá el formato ingresado, por lo la plataforma nos arrojará error.

Bibliografía

- Bustos, C., Schott, E., Ríos, M., Sánchez, C., & Cárcamo, J. G. (2009). Facile synthesis of isoxazoles and pyrazoles from β -diketohydrazones. *Journal of the Chilean Chemical Society*. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072009000300013>
- Choque, R., & Nogales, J. (2019). Estudio de propiedades moleculares del glifosato usando métodos químico-cuánticos computacionales. *Revista Con-Ciencia*, 7(1), 41–56.
- 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*. <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*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Dávila, M. (2019). El juego como estrategia para la enseñanza y el aprendizaje de la nomenclatura de la Química Inorgánica. *Dialéctica. Revista de Investigación Educativa*, 2019, 1–19.
- Espinosa, H., Yunuen, Z., & García, E. (2017). *Avances en la seguridad y actividad Biológica de sustancias bioactivas y probióticos* (Primera). México: CIATEJ.
- GitHub. (2018). Química de Avogadro. Retrieved from <https://avogadro.cc/>
- Guerrero, D. (2015). *Plataforma de supercomputación para bioinformática*. Málaga.
- Iglesias, S., Tullume, P. O., Acosta, J., Saavedra, J., & Rafael, A. (2020). Genomic

epidemiology of SARS-CoV-2 virus with a bioinformatics platform. *Universidad Médica Pinareña*.

Kramer, C. S. (2015). Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry. In S. Brase & Fan (Eds.), *RSC Drug Discovery Series* (Vol. 2016–January). Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84951320645&partnerID=tZOtx3y1>

Mulero, J., Abellán, J., Zafrilla, P., Amores, D., & Sánchez, P. H. (2015). Sustancias bioactivas con efecto preventivo en la enfermedad cardiovascular. *Nutricion Hospitalaria*. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9510>

Wade, L. (2012). *Química Orgánica* (7th ed., Vol. 2). México: Pearson.

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*. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00174>