



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



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE ENERGÍA Y MECÁNICA**

**CARRERA EN PETROQUÍMICA**

**TRABAJO DE UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR PREVIO A LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE PETROQUÍMICO**

**“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.”**

**AUTOR:**

**CURAY LARA, GEOVANNY ALEXANDER**

**TUTOR: ING. SANTANA ROMO, FABIÁN MAURICIO PHD.**

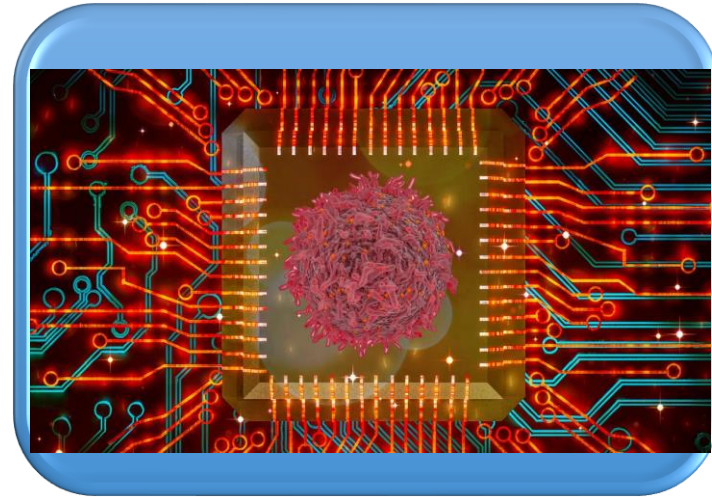


## CONTENIDO

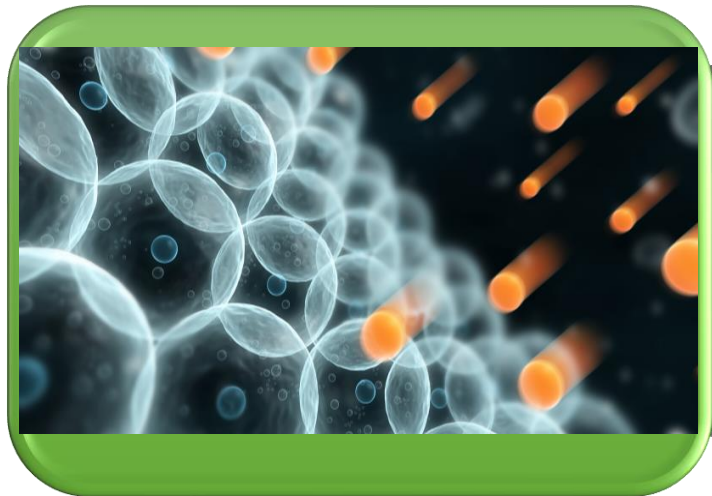
- **INTRODUCCIÓN**
- **OBJETIVOS**
- **METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**
- **RESULTADOS**
- **CONCLUSIONES**
- **RECOMENDACIONES**

## CONTENIDO

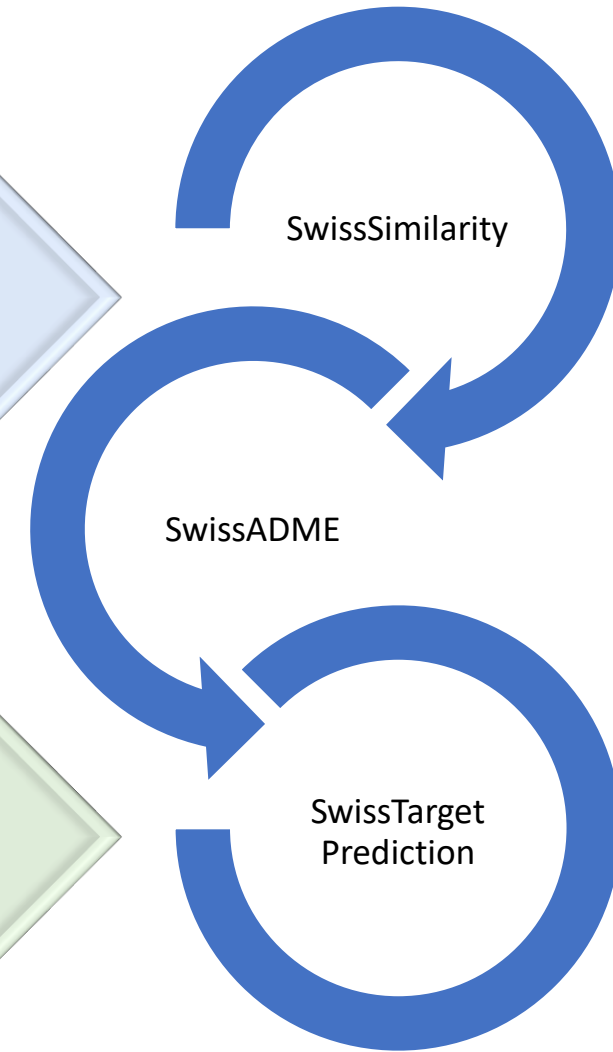
- INTRODUCCIÓN**
- OBJETIVOS**
- METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**
- RESULTADOS**
- CONCLUSIONES**
- RECOMENDACIONES**

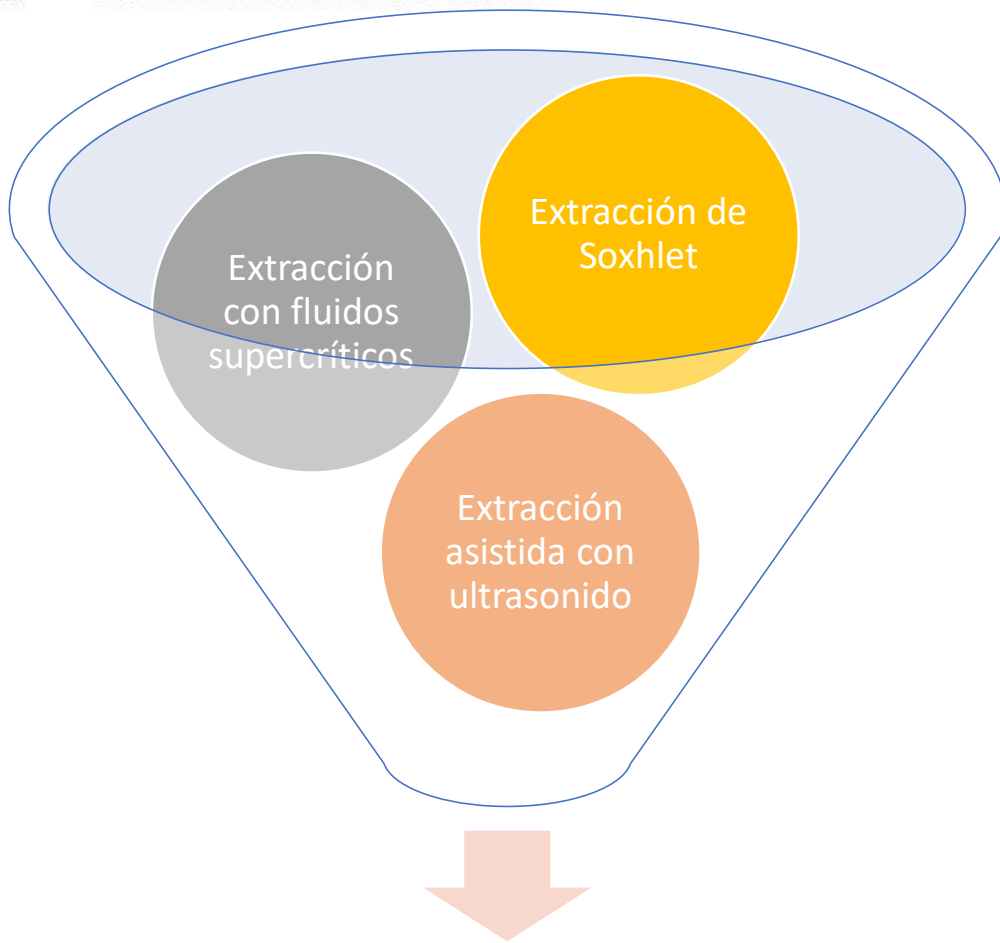


- Bioinformática
- Plataformas bioinformáticas

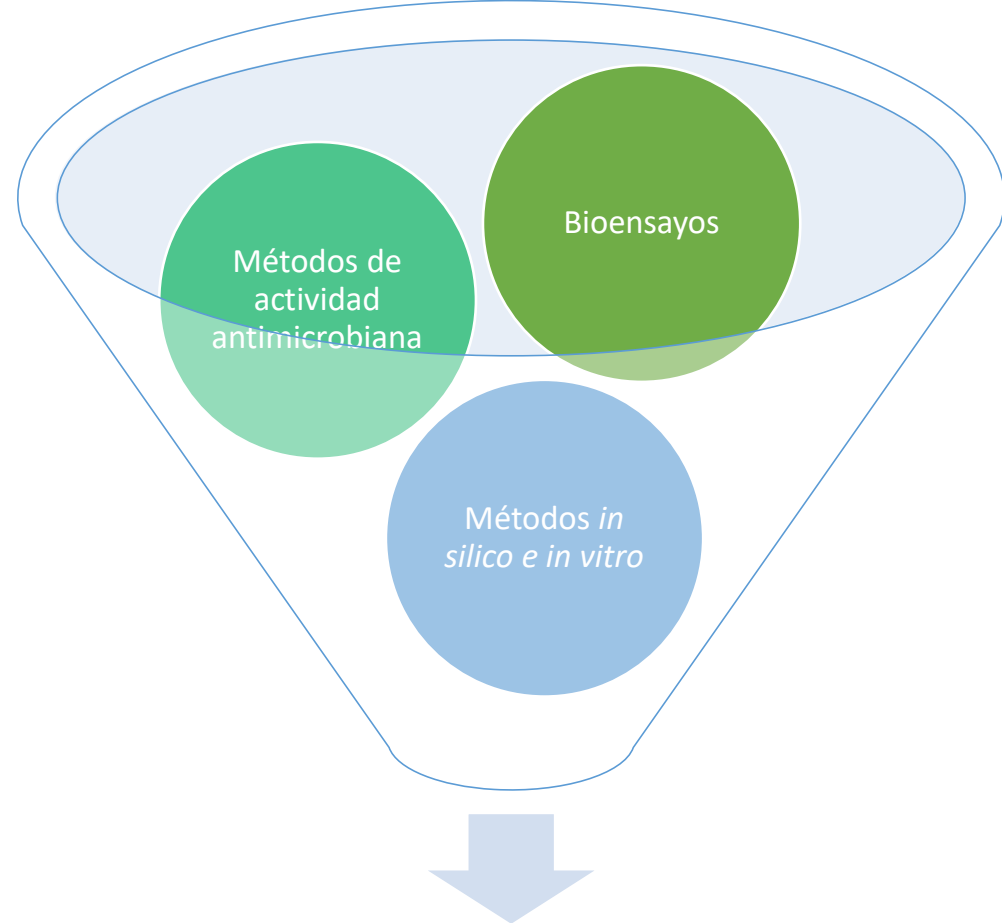


- Compuestos bioactivos
- Tipos sustancias bioactivas





Obtención de sustancias bioactivas



Métodos analíticos para evaluar la seguridad de una sustancia bioactiva

## CONTENIDO

- **INTRODUCCIÓN**
- **OBJETIVOS**
- **METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**
- **RESULTADOS**
- **CONCLUSIONES**
- **RECOMENDACIONES**



Objetivo General



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



## Objetivos específicos

Establecer un listado de potenciales moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio.

Predecir por medio de química combinatoria una nueva molécula química con potenciales usos bioactivos

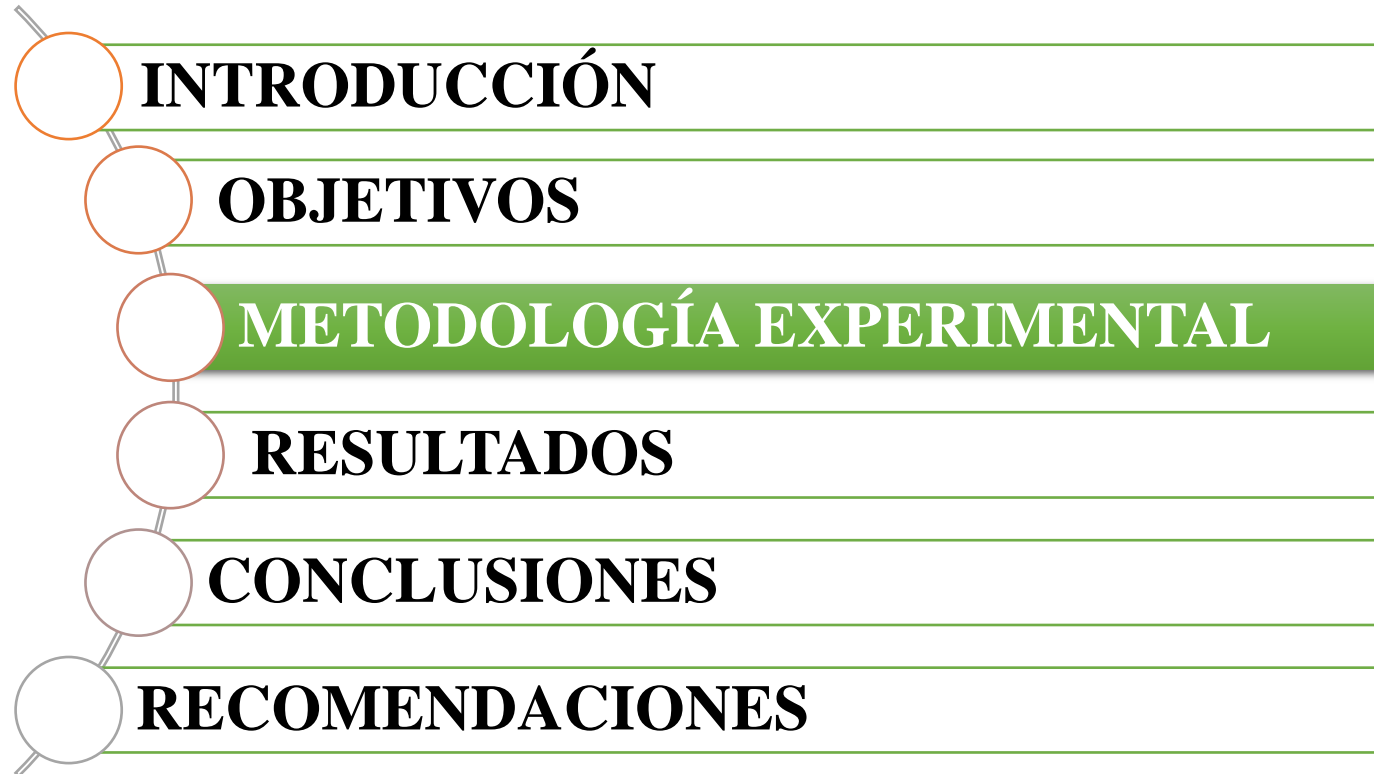
Procesar la nueva molécula propuesta de origen orgánico, desde su nomenclatura, estructura química 2D, código SMILES y reporte de propiedades básicas.

Calcular las propiedades fisicoquímicas básicas de la nueva molécula propuesta de origen orgánico, mediante la plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática SwissADME.

Calcular las estructuras 3D de la nueva molécula propuesta de origen orgánico, mediante el software Avogadro, para la obtención de configuraciones y conformaciones.



## CONTENIDO





- Generación de un listado de moléculas orgánicas que contengan el farmacóforo de estudio
- Predicción de una nueva sustancia química acoplada con un isoxazol por medio de química combinatoria con posibles usos bioactivos
- Procesamiento y obtención tanto de su estructura química como sus propiedades básicas
- Cálculo de propiedades fisicoquímicas básicas
- Cálculo y obtención de estructuras químicas 3D

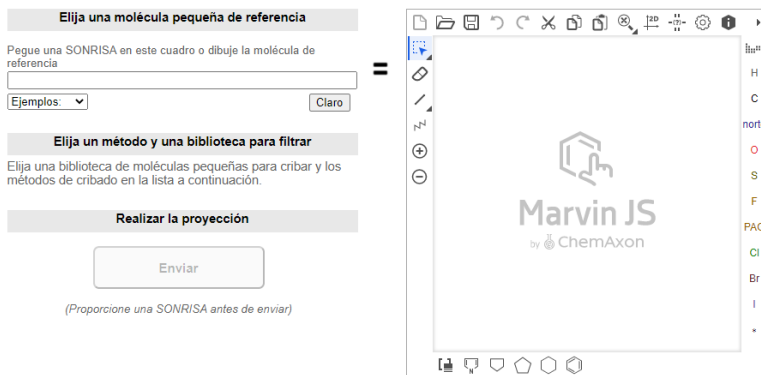
Figura 1.

Interfaz de la plataforma SwissSimilarity



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

Si usa esta herramienta web, por favor, cite el siguiente artículo: Zoete, V., Daina, A., Rovigny, C., & Michielin, O. SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput-Ligand-Based Virtual Screening. *J. Chem. Inf. Model.*, 2016, 56 (8), 1399-1404.



Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity)



Swiss Institute of Bioinformatics

Figura 2.

Listado de moléculas relacionadas

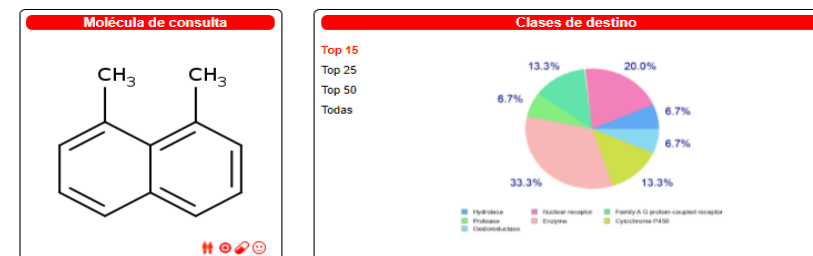
Resultados

ZINC ID	Puntuación	Chemical Structure
ZINC02034704	0,981	<chem>Cc1ccc2cc(C)ccc2c1</chem>
ZINC01672878	0,976	<chem>Cc1c(C)c(C)c(C)c(C)c1</chem>
ZINC01689598	0,966	<chem>Cc1ccc2ccccc2c1</chem>
ZINC01690839	0,966	<chem>Cc1ccc2ccccc2c1</chem>
ZINC01000251	0,933	<chem>Cc1ccc2cc3ccccc3cc2c1</chem>
ZINC01600352	0,933	<chem>Cc1ccc2cc3ccccc3cc2c1</chem>
ZINC01577333	0,933	<chem>Cc1ccc2cc3ccccc3cc2c1</chem>
ZINC01570233	0,933	<chem>Cc1ccc2cc3ccccc3cc2c1</chem>

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity)

Figura 3.

Posibles usos bioactivos de la sustancia de interés



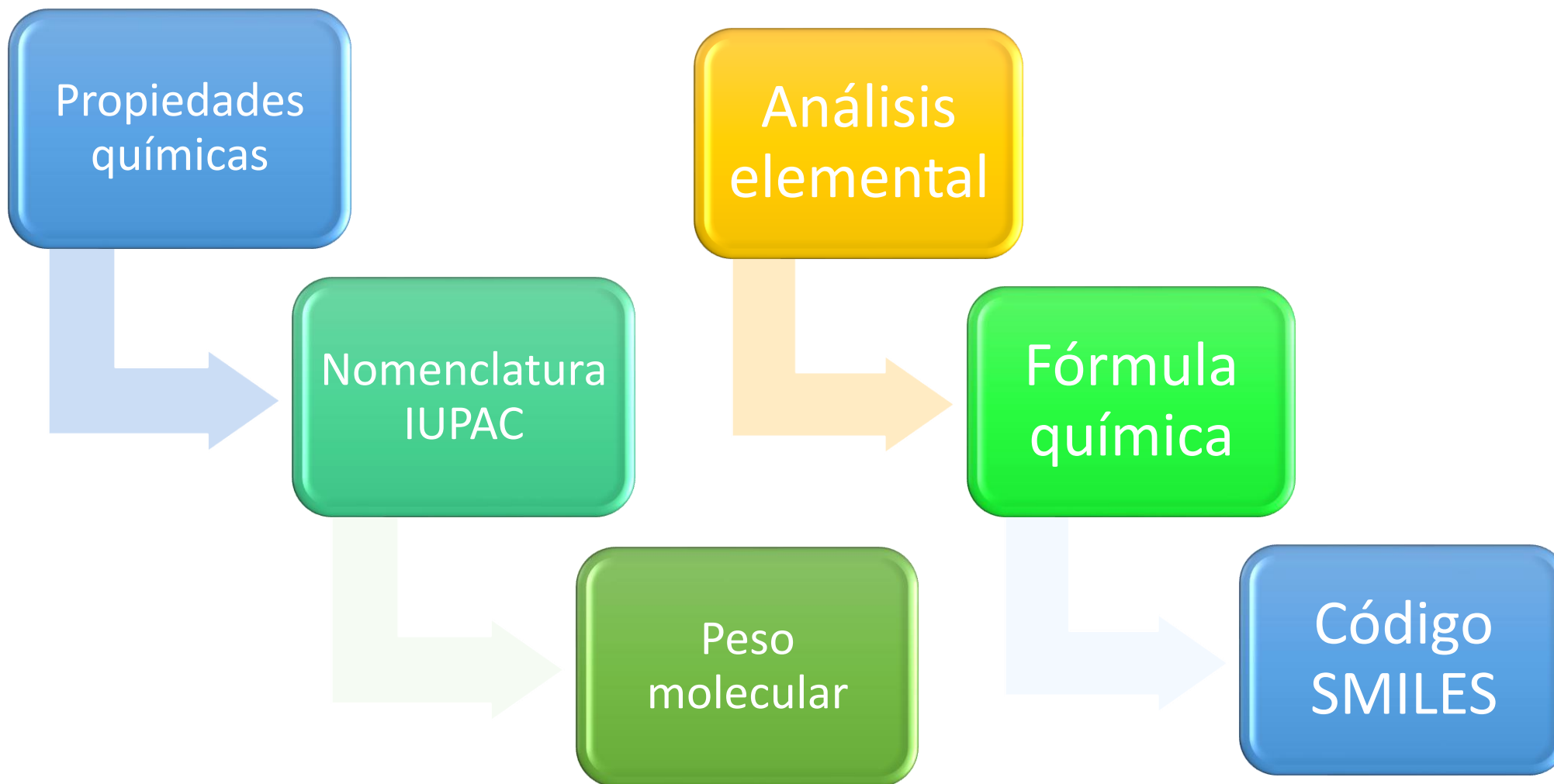
Exportar resultados:

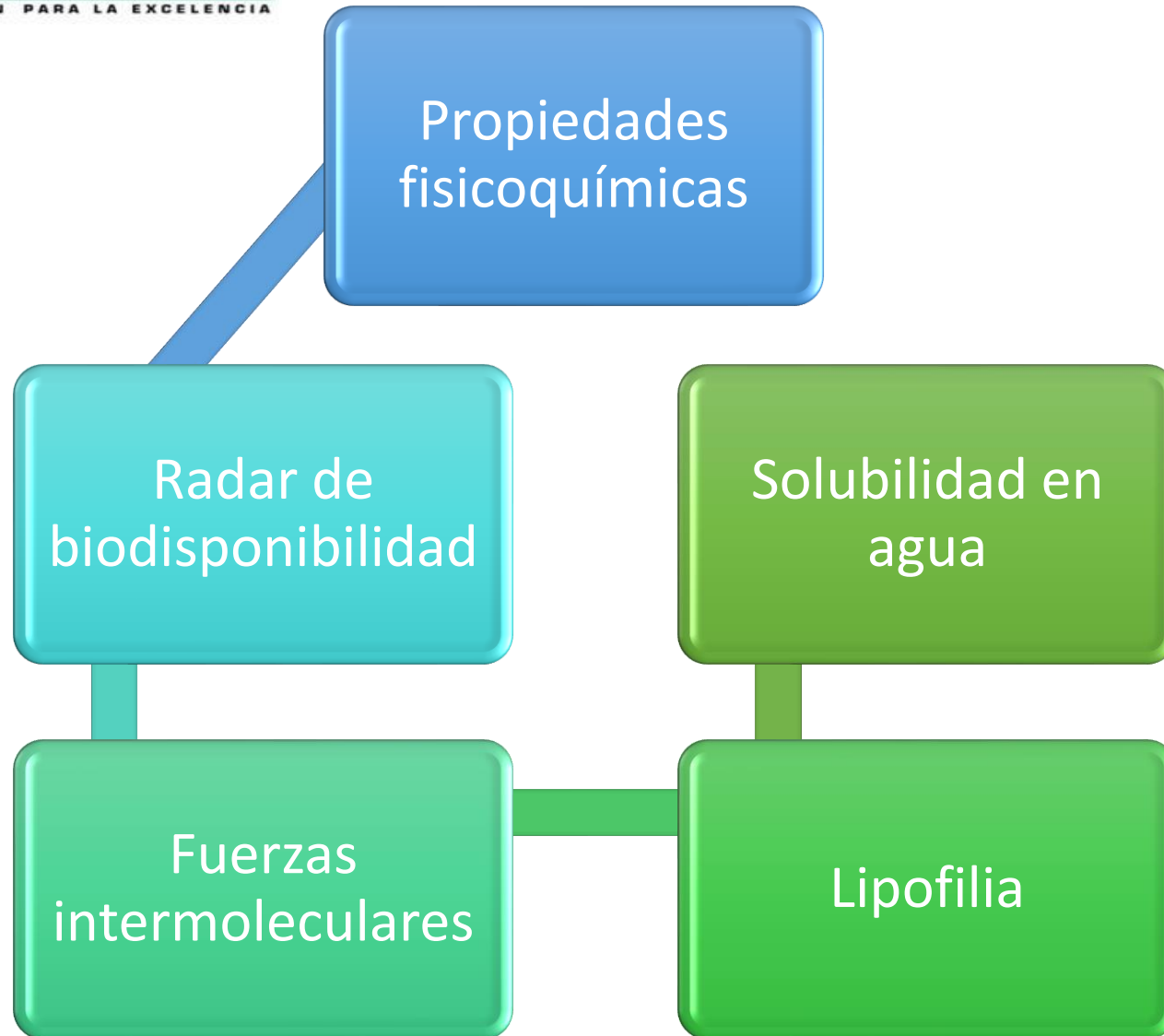
Show 15 entradas

Objetivo	Nombre común	ID de Uniprot	ID DE ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D / 2D)
Acetilcolinesterasa	DOLOR	P22303	CHEMBL220	Hidrolasa	3 / 12	
Receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas	PPARA	Q07990	CHEMBL239	Receptor nuclear	1 / 0	
Receptor de cannabinoides 2	CNR2	P34972	CHEMBL263	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	1 / 0	
Receptor de serotonina 2a (5-HT2a)	HTR2A	P28223	CHEMBL224	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	0 / 1	
Trombina	F2	P00734	CHEMBL204	Proteasa	0 / 1	
Indoleamina 2,3-dioxigenasa	IDO1	P14902	CHEMBL4885	Enzima	0 / 5	
Receptor de estrógeno alfa	ESR1	P03372	CHEMBL206	Receptor nuclear	0 / 10	
Receptor de estrógeno beta	ESR2	Q92731	CHEMBL242	Receptor nuclear	0 / 11	
Citocromo P450 2A6	CYP2A6	P11509	CHEMBL5282	Citocromo P450	0 / 1	

Nota. Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME)



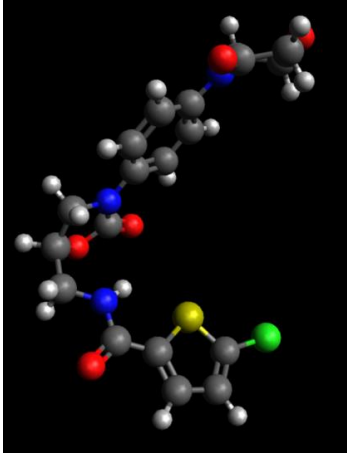




Swiss Institute of Bioinformatics

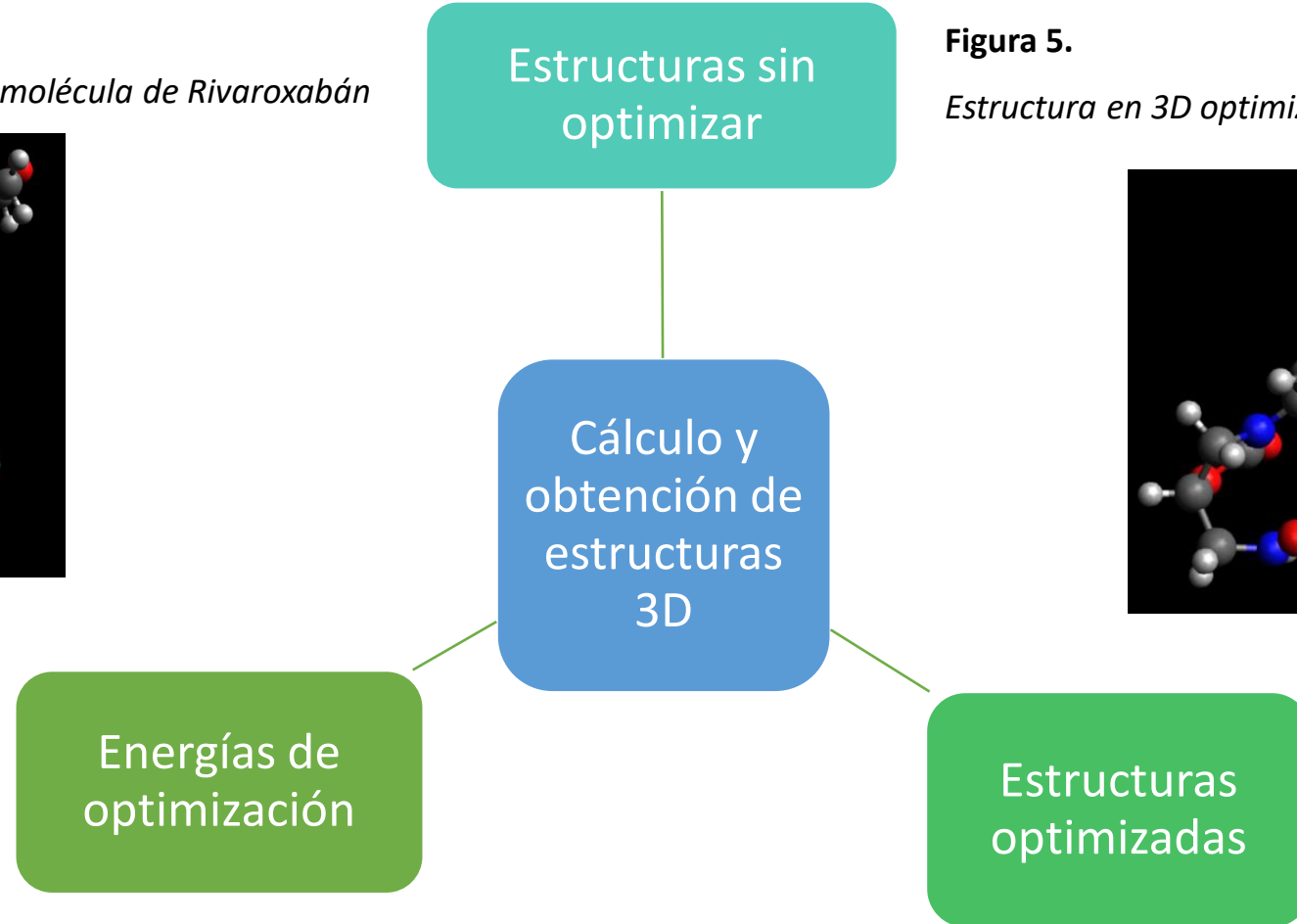
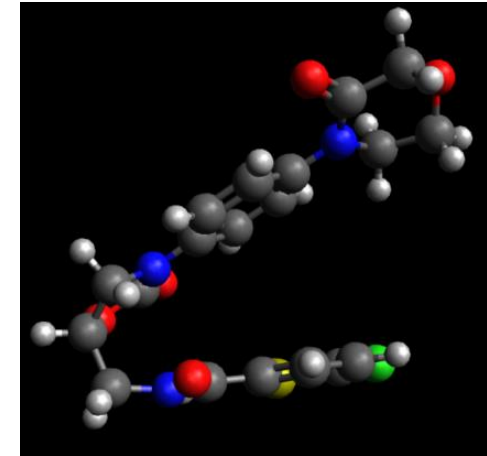
**Figura 4.**

*Estructura en 3D sin optimizar de la molécula de Rivaroxabán*



**Figura 5.**

*Estructura en 3D optimizada de la molécula de Rivaroxabán*

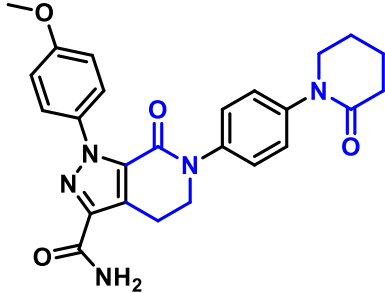
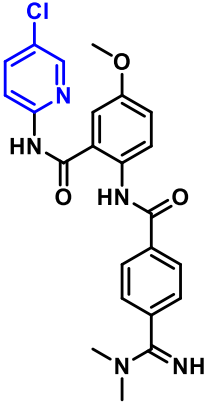
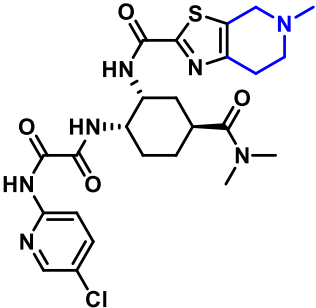
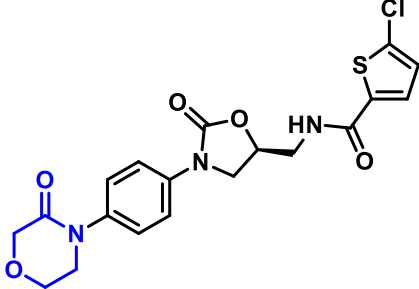


## CONTENIDO

- **INTRODUCCIÓN**
- **OBJETIVOS**
- **METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**
- **RESULTADOS**
- **CONCLUSIONES**
- **RECOMENDACIONES**

**Tabla 1.**

*Listado de moléculas orgánicas que tienen la presencia del farmacóforo de estudio*

Nombre comercial	Apixabán	Betrixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Estructura química				

*Nota.* Adaptada de *Diseño y síntesis de nuevos anticoagulantes frente al FXa* (p.43-46), por R. Santana, 2020, Editorial Académica Española.





Swiss Institute of  
Bioinformatics

Figura 6.

Listado de similaridad con respecto a la nueva molécula propuesta

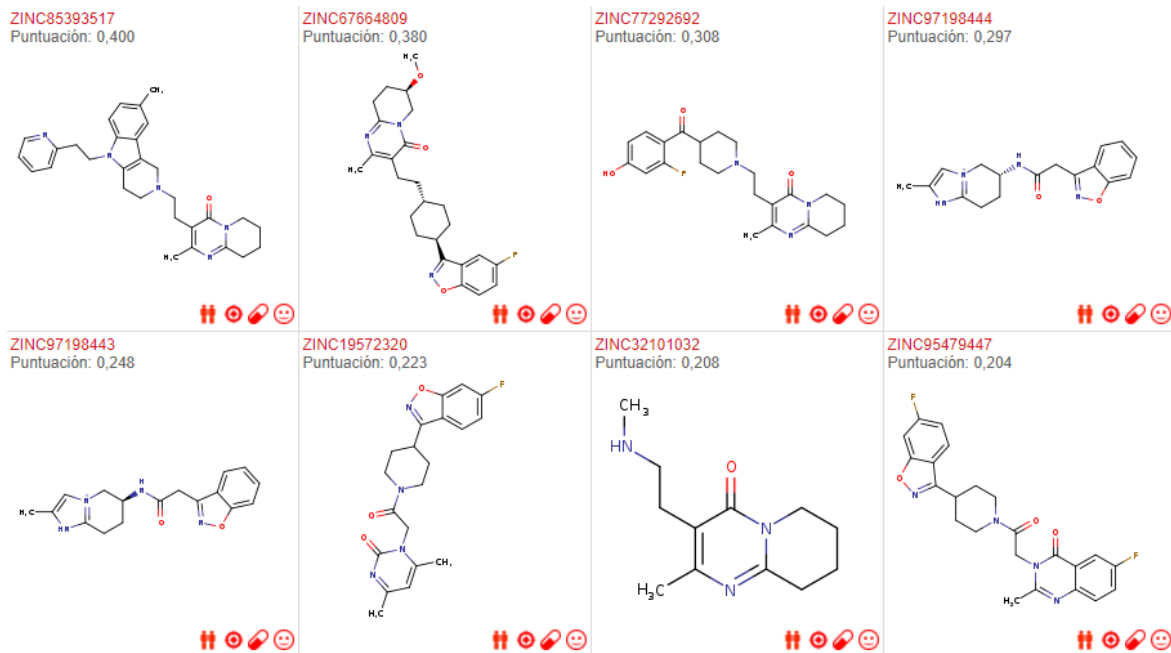
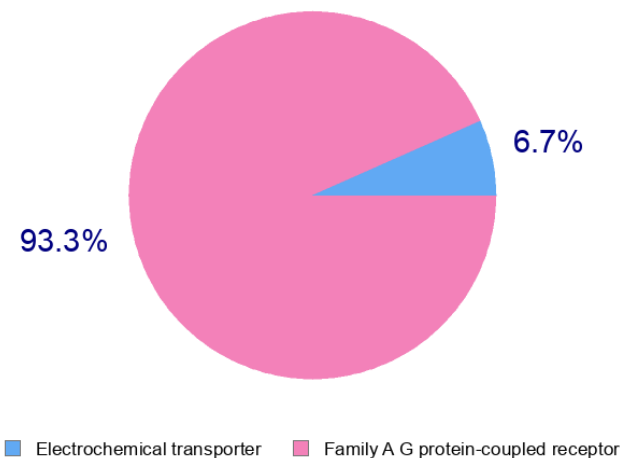





Figura 7.

Posibles usos bioactivos de la nueva molécula propuesta



Objetivo	Nombre común	ID de Uniprot	ID DE ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D / 2D)
Proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1	SLC47A1	Q96FL8	CHEMBL1743126	Transportador electroquímico	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	3 / 1 
Receptor de serotonina 2b (5-HT2b)	HTR2B	P41595	CHEMBL1833	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	183 / 1 
Receptor de dopamina D5	DRD5	P21918	CHEMBL1850	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	32 / 1 

## Principales propiedades químicas de la molécula propuesta

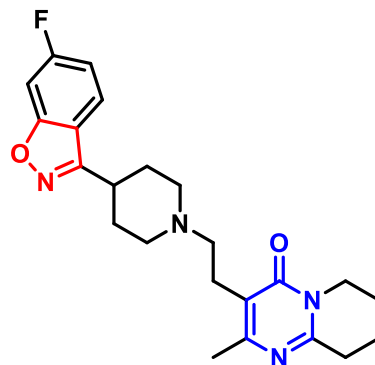


Tabla 2.

*Reporte de las propiedades básicas de la nueva molécula propuesta con potenciales bioactivos*

<b>Nombre IUPAC</b>	3- (2- (4- (6-fluorobenzo isoxazol-3-il) piperidin-1-il) etil) -2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1, 2-a] pirimidin-4-ona
<b>Fórmula Química</b>	$C_{23}H_{27}FN_4O_2$
<b>Peso molecular</b>	410,4934 g/mol
<b>Análisis elemental</b>	C, 67,30; H, 6,63; F, 4,63; N, 13,65; O, 7,80
<b>Código SMILES</b>	<chem>CC1=C(CCN2CCC(CC2)C2=NOC3=CC(F)=CC=C23)C(=O)N2CCCCC2=N1</chem>

## Obtención de propiedades fisicoquímicas

Figura 8.

Radar de disponibilidad de la molécula propuesta

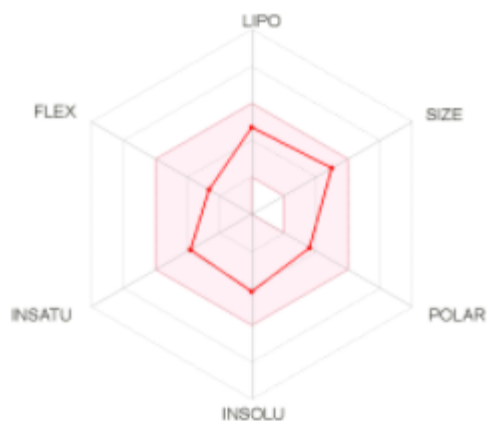


Tabla 3.

Reporte de propiedades fisicoquímicas básicas de la molécula propuesta

Propiedades fisicoquímicas	
Fórmula	$C_{23}H_{27}FN_4O_2$
Peso Molecular	410,48 g/mol
Número de átomos pesados	30
Número de átomos aromáticos pesados	15
Fracción de carbonos con hibridación sp <sup>3</sup>	0,52
Número de enlaces rotables	4
Número de aceptores de puentes de hidrógeno	6
Número de donantes de puentes de hidrógeno	0
Refractividad molar	117,71
TPSA	64,16 Å <sup>2</sup>

## Obtención de propiedades fisicoquímicas

**Tabla 4.**

*Reporte de lipofilia de la nueva molécula propuesta*

Lipofilia	
Log P <sub>o/w</sub> (iLOGP)	4,08
Log P <sub>o/w</sub> (XLOGP3)	2,72
Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)	3,63
Log P <sub>o/w</sub> (MLOGP)	3,19
Log P <sub>o/w</sub> (SILICOS-IT)	4,48
Promedio Log P <sub>o/w</sub>	3,62

**Tabla 5.**

*Reporte de solubilidad del nueva molécula propuesta*

Solubilidad	
Log S (ESOL)	-4,20
Solubilidad	2,56e-02 mg/mL; 6,24e-05 mol/L
Clase	Moderadamente soluble
Log S (Ali)	-3,72
Solubilidad	7,80e-02 mg/mL; 1,90e-04 mol/L
Clase	Soluble
Log S (SILICOS-IT)	-6,76
Solubilidad	7,13e-05 mg/mL; 1,74e-07 mol/L
Clase	Poco soluble

## Determinación energía de activación

Figura 9.

*Estructuras 3D sin optimizar de la sustancia propuesta*

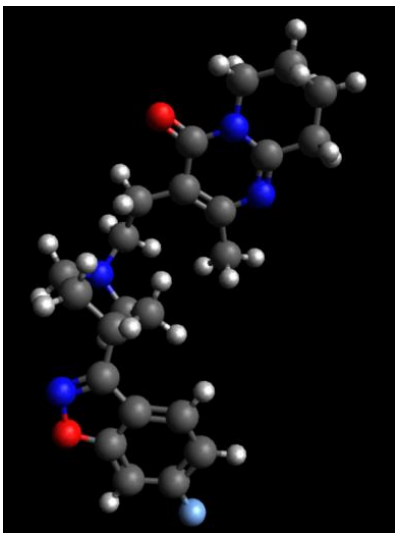


Figura 10.

*Estructuras 3D optimizada de la sustancia propuesta*

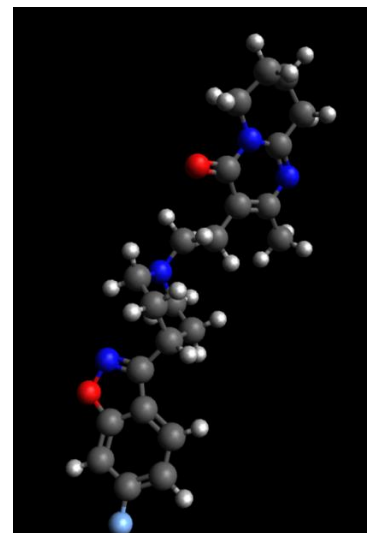


Tabla 6.

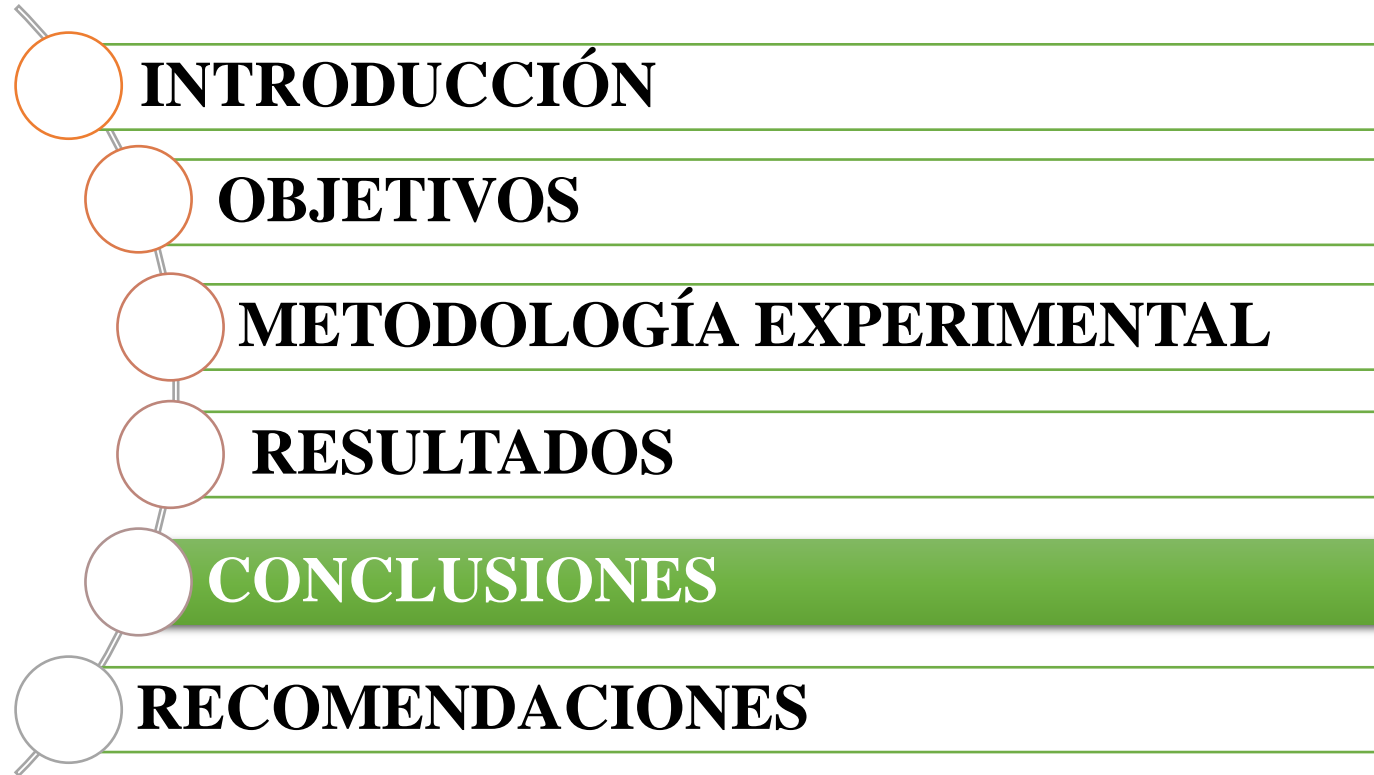
*Reporte de energía de optimización de la nueva molécula propuesta*

Molécula	Energía de optimización (kJ/mol)
Molécula propuesta	-53,3958



**ESPE**

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS  
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA



Mediante revisión bibliográfica se obtuvo un listado de **4 moléculas** de origen orgánico como se indica en la **tabla 1**, las cuales presentan en su estructura química compuestos derivados de piperazin-2-ona, con lo cual dicho grupo farmacóforo aporta con un potencial bioactivo a las sustancias en las que se encuentra inmerso.

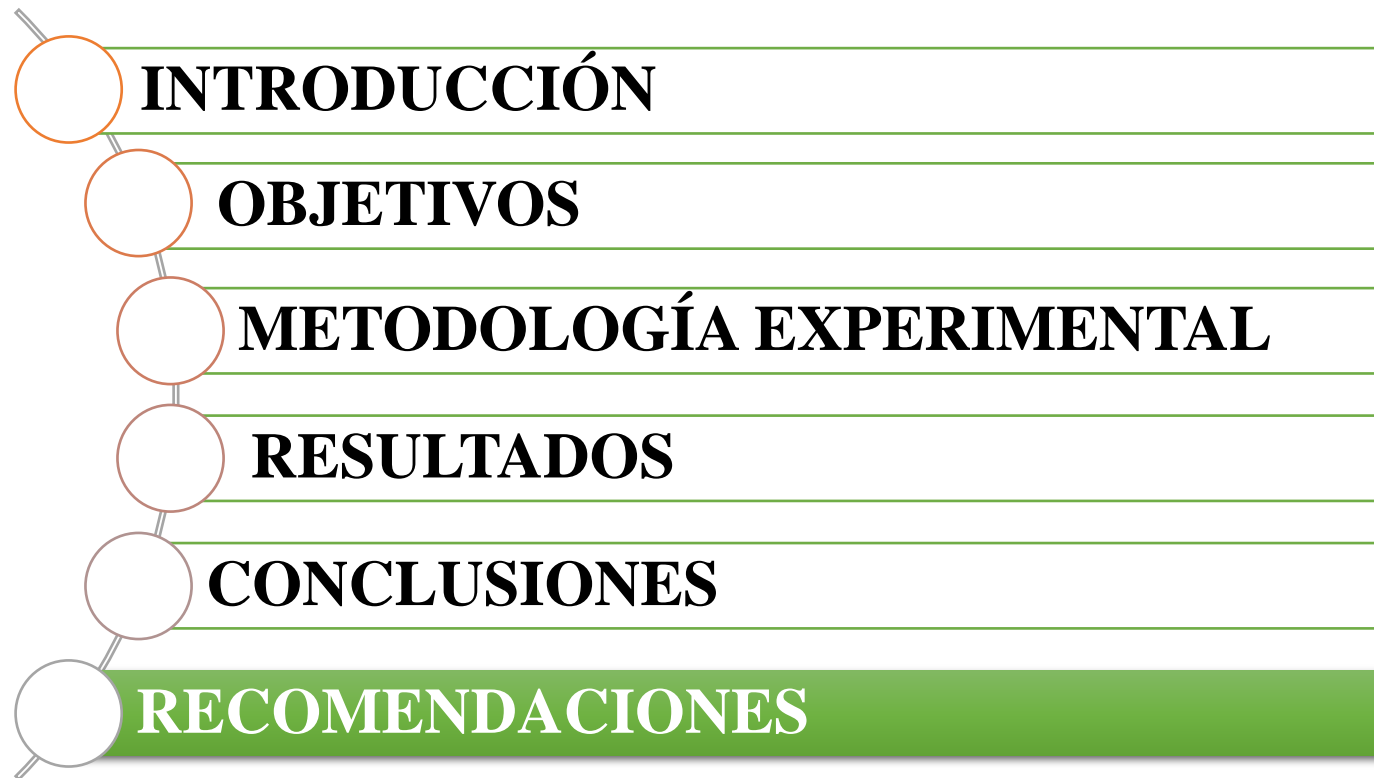
Mediante ensayos de prueba y error realizados en la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissSimilarity) se logró el acoplamiento del isoxazol a una estructura química que en ella presenta un fragmento de un derivado de piperazin-2-ona, encontrando así, una nueva molécula de origen orgánico con un puntaje de similaridad del 40% con respecto a otras moléculas como indica la **figura 6** y una **probabilidad del 100%** para usos bioactivos como se muestra en la figura 7.

Con la ayuda del software ChemDraw se determinó tanto el código SMILES como las propiedades básicas que son: nombre IUPAC, fórmula química, peso molecular y análisis elemental correspondientes a la nueva molécula propuesta como se indica en la **tabla 2**, permitiendo así conocer los distintos parámetros esenciales de esta nueva estructura molecular.

La Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME) nos facilitó las propiedades fisicoquímicas básicas de la nueva molécula propuesta, como se denota en la **tabla 3**, de igual manera su **lipofilia** en la **tabla 4**, **solubilidad** en la **tabla 5** y finalmente se presente en la **figura 8** el radar de biodisponibilidad, en el cual los trazos del gráfico cae completamente dentro del área rosa, por lo tanto, nos indica que puede ser considerado como un fármaco.



Mediante el software Avogadro se obtuvieron las estructuras 3D de la nueva molécula propuesta, tanto optimizada como sin optimizar como se muestra en las **figuras 9-10**, además dicho software también proporcionó la energía de optimización con un valor de **-53,3958 kJ/mol**, cabe recalcar que dicho valor negativo significa que las moléculas son más estables y son las que van a regir las propiedades intermoleculares de acuerdo a las predicciones hechas por el software.



Para la propuesta de una nueva molécula química, se recomienda reemplazar los grupos metilo en el caso de que exista, por átomos de F o Cl, debido a que éstos presentan una mayor cantidad de electrones, lo cual favorece a las interacciones con las enzimas, mejorando así la bioactividad.

Se sugiere utilizar 4 decimales en el valor correspondiente al peso molecular obtenido en el Software ChemDraw para dar mayor confiabilidad y sensibilidad al método, con ello se aproxima a la alta resolución en equipo e instrumentos de medición.

Se debe ingresar el código SMILES obtenido en el programa computacional ChemDraw, a la plataforma SwissADME, a continuación colocar un número o el nombre de la molécula sin tildes ni comas, para que la plataforma pueda generar las propiedades, caso contrario, no se reconocerá el formato que se ingresó al inicio y no se procesarán los datos correspondientes.

Se recomienda tomar en cuenta el tipo de molécula química al momento de realizar la optimización de la molécula ingresada en el programa Avogadro, puesto que se debe seleccionar el campo de fuerza adecuado para que no existan errores en la obtención de la energía de optimización.

# GRACIAS



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



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE ENERGÍA Y MECÁNICA**

**CARRERA EN PETROQUÍMICA**

**TRABAJO DE UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR PREVIO A LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE PETROQUÍMICO**

**“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.”**

**AUTOR:**

**CURAY LARA, GEOVANNY ALEXANDER**

**TUTOR: ING. SANTANA ROMO, FABIÁN MAURICIO PHD.**

