



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

Quinteros Jara, Allister Alejandro

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.

21 de febrero del 2022

Latacunga



Departamento de ciencias de la energía y mecánica

Carrera de Petroquímica

Certificación

Certifico que el trabajo de integración curricular: **“Estudio Computacional de Derivados de piperazin-2-ona como building blocks en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a quinolinas y con potenciales aplicaciones bioactivas”** fue realizado por el señor **Quinteros Jara, Allister Alejandro**, el mismo que cumple con los requisitos legales, teóricos, científicos, técnicos y metodológicos establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, además fue revisado y analizada en su totalidad por la herramienta de prevención y/o verificación de similitud de contenidos; razón por la cual me permito acreditar y autorizar para que se lo sustente públicamente.

Latacunga, 21 de febrero de 2022.



Firmado electrónicamente por:
FABIAN
MAURICIO
SANTANA ROMO

Ing. Santana Romo, Fabián Mauricio, PhD.

C.C.: 180292513-9



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica

Carrera de Petroquímica

Responsabilidad de Autoría

Yo, **Quinteros Jara, Allister Alejandro**, con cédula de ciudadanía n°171281623-8, declaro que el contenido, ideas y criterios del trabajo de integración curricular: **Estudio computacional de derivados de piperazin-2-ona como building blocks en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a quinolinas y con potenciales aplicaciones bioactivas** es de mi autoría y responsabilidad, cumpliendo con los requisitos legales, teóricos, científicos, técnicos, y metodológicos establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, respetando los derechos intelectuales de terceros y referenciando las citas bibliográficas.

Latacunga, 21 de febrero de 2022.

Quinteros Jara, Allister Alejandro

C. C.:171281623-8



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica

Carrera de Petroquímica

Autorización de publicación

Yo **Quinteros Jara, Allister Alejandro** con cédula de ciudadanía n°171281623-8, autorizo a la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE publicar el trabajo de integración curricular: **Estudio computacional de derivados de piperazin-2-ona como building blocks en reacciones de acoplamiento para la síntesis química de pequeñas moléculas asociadas a quinolinas y con potenciales aplicaciones bioactivas** en el Repositorio Institucional, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi/nuestra responsabilidad.

Latacunga, 21 de febrero de 2022.

Quinteros Jara, Allister Alejandro

C. C.:171281623-8

Agradecimiento

El pensar a quien agradecer por ayudarme a culminar este proyecto en mi vida, fue sencillo, ya que agradezco a mi madre de todo corazón por el siempre haber estado a mi lado apoyándome y ayudándome para no rendirme y continuar hasta terminar con este proceso de estudio, es a ella a quien debo todo lo que fui, lo que soy y lo que seré durante toda mi vida, por brindarme su apoyo emocional, sentimental, psicológico y económico en cada paso que he dado a lo largo de mi existencia, por esto y por muchas cosas más.

Gracias Madre.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| Carátula..... | 1 |
| Reporte de verificación de contenido | 2 |
| Certificación | 3 |
| Responsabilidad de autoría..... | 4 |
| Autorización de publicación..... | 5 |
| Agradecimiento..... | 6 |
| Índice de contenido | 7 |
| Índice de tablas | 14 |
| Índice de figuras | 16 |
| Resumen..... | 19 |
| Abstract | 20 |
| Capítulo I: Generalidades | 21 |
| Introducción..... | 21 |
| Antecedentes..... | 23 |
| Planteamiento del problema..... | 25 |
| Justificación e importancia | 26 |
| Hipotesis | 27 |
| Objetivos..... | 28 |
| <i>Objetivo general</i> | 28 |
| <i>Objetivos específicos</i> | 28 |
| Variables de investigación..... | 28 |
| <i>Variables independientes</i> | 28 |
| <i>Variables dependientes</i> | 28 |
| Capítulo II: Fundamentación teórica | 29 |

| | |
|--|-----------|
| Bioinformática | 29 |
| <i>Aplicación de la bioinformática</i> | <i>29</i> |
| Química computacional | 29 |
| <i>Geometría molecular</i> | <i>30</i> |
| <i>Mecánica molecular</i> | <i>31</i> |
| <i>Campos de fuerza</i> | <i>31</i> |
| <i>Optimización de estructuras por métodos computacionales.....</i> | <i>32</i> |
| Plataformas bioinformáticas | 32 |
| <i>SwissADME.....</i> | <i>33</i> |
| <i>SwissTargetPrediction.</i> | <i>34</i> |
| <i>Método de predicción SwissTargetPrediction y base de datos.....</i> | <i>34</i> |
| Lipofilia | 34 |
| Compuestos bioactivos | 35 |
| <i>Uso de Sustancias bioactivas.....</i> | <i>35</i> |
| <i>Métodos analíticos para evaluar la seguridad de una sustancia bioactiva</i> | <i>36</i> |
| <i>Rutas de administración de sustancias bioactivas.....</i> | <i>37</i> |
| Vías indirectas o mediatas..... | 37 |
| Vía oral..... | 37 |
| Vía bucal o sublingual. | 38 |
| Vía rectal..... | 38 |
| Vía respiratoria..... | 38 |
| Vía dérmica o cutánea. | 39 |
| Vía conjuntival. | 39 |
| Vías directas o inmediatas..... | 39 |
| Vía intradérmica | 39 |
| Vía subcutánea. | 39 |

| | |
|--|----|
| Vía intramuscular..... | 40 |
| Vía intravenosa. | 40 |
| Vía intraarterial..... | 40 |
| Vía intracardiaca. | 40 |
| Vía intraperitoneal..... | 40 |
| Vía intraarticular..... | 41 |
| Vía intraósea o intramedular..... | 41 |
| Vía intraósea o intramedular..... | 41 |
| Vía intrarraquídea o intratecal..... | 41 |
| <i>Piperazin-2-ona como sustancia bioactiva</i> | 42 |
| Importancia química de la piperazin-2-ona..... | 42 |
| Quinolinas en el ámbito farmacéutico | 44 |
| <i>Actividades biológicas</i> | 44 |
| Compuestos quinolínicos..... | 47 |
| <i>Estructura</i> | 47 |
| <i>Generalidades</i> | 48 |
| <i>Propiedades de quinolina</i> | 52 |
| <i>Usos de quinolina</i> | 53 |
| Síntesis de quinolinas..... | 54 |
| <i>Actividad biológica de quinolina</i> | 54 |
| Derivados de la quinolina | 55 |
| <i>Quinaldina</i> | 55 |
| Propiedades de quinolina..... | 56 |
| Usos de quinolina..... | 57 |
| <i>Ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico</i> | 57 |
| Propiedades de Ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico | 58 |

| | |
|---|-----------|
| | 10 |
| Usos de ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico | 59 |
| <i>Hidroxiquinolina</i> | 59 |
| Propiedades de hidroxiquinolina | 60 |
| Usos de hidroxiquinolina | 60 |
| Isoquinolinas | 60 |
| <i>Síntesis de isoquinolinas</i> | 62 |
| <i>Aplicaciones farmacéuticas</i> | 62 |
| <i>Importancia de Building blocks</i> | 66 |
| <i>Building blocks para productos naturales</i> | 66 |
| <i>Hibridación de bloques de construcción naturales y no naturales</i> | 68 |
| Receptor de adenosina A1 | 69 |
| <i>Función</i> | 70 |
| <i>Interacción</i> | 70 |
| Capítulo III: Metodología de desarrollo del proyecto | 73 |
| Investigación sobre sustancias químicas bioactivas relacionadas a los compuestos químicos propuestos para la generación de la molécula de interés | 73 |
| Proceso obtención de la estructura en 2D, código SMILES, nomenclatura IUPAC, reporte de las propiedades químicas fundamentales de la molécula bioactiva de estudio | 74 |
| <i>Diseño 2D de las estructuras de las moléculas bioactivas</i> | 74 |
| <i>Obtención de las propiedades básicas de la molécula</i> | 82 |
| <i>Generación del código SMILES propio de la molécula</i> | 84 |
| Comprobación de parámetros farmacológicos | 85 |
| Obtención de la información farmacológica en la plataforma <i>SwissSimilarity</i> | 87 |
| Determinación de posibles funciones farmacológicas | 90 |

| | |
|--|-----|
| Diseño y optimización de la estructura en formato 3D de la molécula generada en una representación real en el espacio..... | 93 |
| Obtención de las energías optimización de la molécula. | 100 |
| Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados | 103 |
| Establecer una lista de potenciales moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio..... | 103 |
| <i>Compuestos químicos derivados de piperazin-2-ona</i> | 104 |
| <i>Compuestos químicos derivados de quinolina</i> | 105 |
| 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..... | 106 |
| <i>Obtención de la nomenclatura IUPAC para las moléculas en estudio</i> | 106 |
| Nomenclatura IUPAC para compuestos derivados de piperazin-2-ona..... | 107 |
| <i>Obtención de la estructura química en 2D</i> | 108 |
| Estructura química en 2D para los compuestos derivados de quinolina..... | 110 |
| <i>Obtención del código SMILES</i> | 111 |
| Código SMILES para los compuestos derivados de piperazin-2-ona..... | 112 |
| Código SMILES para los compuestos derivados de piperazin-2-ona..... | 113 |
| <i>Reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental</i> | 114 |
| Reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental de los derivados de piperazin-2-ona..... | 114 |
| Reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental de los derivados de quinolina..... | 115 |
| Calcular las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico, mediante la plataforma gratuita del Instituto Suizo de Bioinformática <i>SwissADME</i> . .. | 116 |

| | |
|--|------------|
| <i>Sildenafil, derivado de piperazin-2-ona.....</i> | 117 |
| Estructura molecular..... | 117 |
| Biodisponibilidad derivado de piperazin-2-ona..... | 117 |
| Propiedades fisicoquímicas derivado de piperazin-2-ona.. | 118 |
| Lipofilicidad derivado de piperazin-2-ona. | 119 |
| Solubilidad en agua derivado de piperazin-2-ona..... | 120 |
| Farmacocinética derivado de piperazin-2-ona. | 120 |
| Semejanza a drogas derivado de piperazin-2-ona.. | 121 |
| Química medicinal derivado de piperazin-2-ona..... | 121 |
| Compuesto base en la estructura molecular de la quinolina con una ligera variación en la estructura..... | 122 |
| Biodisponibilidad quinolina..... | 122 |
| Propiedades fisicoquímicas quinolina..... | 123 |
| Lipofilicidad quinolina | 124 |
| Solubilidad en agua quinolina..... | 125 |
| Farmacocinética quinolina | 126 |
| Semejanza a drogas quinolina. | 126 |
| Química medicinal quinolina | 127 |
| <i>Molécula resultante de la combinación molecular de los derivados de piperazin-2-ona y quinolina.....</i> | 127 |
| Estructura molecular quinolina..... | 128 |
| Biodisponibilidad quinolina..... | 128 |
| Propiedades fisicoquímicas quinolina..... | 130 |
| Lipofilicidad quinolina | 131 |
| Solubilidad en agua quinolina..... | 131 |
| Farmacocinética quinolina | 132 |

| | |
|--|-----|
| Semejanza a drogas quinolina | 133 |
| Química medicinal quinolina | 133 |
| Optimización de la estructura 3D de la molécula orgánica, mediante el software de optimizado, para la obtención de las configuraciones y conformaciones finales..... | 134 |
| <i>Estructura y energía molecular sin optimizar</i> | 134 |
| <i>Estructura y energía molecular optimizada</i> | 135 |
| <i>Coordenadas de la molécula sin optimizar en dos dimensiones</i> | 137 |
| <i>Coordenadas de la molécula optimizada en tres dimensiones</i> | 139 |
| Predecir nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria | 141 |
| <i>Objetivos bioactivos</i> | 141 |
| <i>Similaridad molecular</i> | 143 |
| Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones..... | 145 |
| Conclusiones..... | 145 |
| Recomendaciones..... | 148 |
| Abreviaturas..... | 149 |
| Bibliografía | 150 |
| Anexos..... | 155 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1 <i>Algunas quinolinas naturales.</i> | 49 |
| Tabla 2 <i>Principales propiedades físicas de la quinolina.</i> | 53 |
| Tabla 3 <i>Compuestos quinolínicos sintéticos y semisintéticos biológicamente activos.</i> | 55 |
| Tabla 4 <i>Principales propiedades físicas de la Quinaldina.</i> | 56 |
| Tabla 5 <i>Principales propiedades físicas del Ácido 2-fenilquinolina 4-carboxílico.</i> | 58 |
| Tabla 6 <i>Principales propiedades físicas de la 8-Hidroxiquinolina.</i> | 60 |
| Tabla 7 <i>Aplicaciones farmacéuticas de las isoquinolinas.</i> | 63 |
| Tabla 8 <i>Productos naturales chemoyls y sus building blocks.</i> | 67 |
| Tabla 9 <i>Compuestos derivados de piperazin-2-ona con aplicaciones bioactivas.</i> | 104 |
| Tabla 10 <i>Compuestos derivados de quinolina con aplicaciones bioactivas.</i> | 105 |
| Tabla 11 <i>Derivados de piperazin-2-ona y su respectiva nomenclatura IUPAC.</i> | 107 |
| Tabla 12 <i>Derivados de quinolina y su respectiva nomenclatura IUPAC.</i> | 108 |
| Tabla 13 <i>Derivados de piperazin-2-ona con su respectiva estructura química en 2D.</i> | 109 |
| Tabla 14 <i>Derivados de quinolina con su respectiva estructura química en 2D.</i> | 110 |
| Tabla 15 <i>Compuestos derivados de piperazin-2-ona, sus respectivos códigos SMILE.</i> | 112 |
| Tabla 16 <i>Compuestos derivados de quinolina y sus respectivos códigos SMILES.</i> | 113 |
| Tabla 17 <i>Propiedades básicas de los compuestos derivados de piperazin-2-ona.</i> | 114 |
| Tabla 18 <i>Propiedades básicas de los compuestos derivados de quinolina.</i> | 115 |
| Tabla 19 <i>Parámetros involucrados en la fisicoquímica de la molécula.</i> | 118 |
| Tabla 20 <i>Parámetros involucrados en la Lipofilicidad de la molécula.</i> | 119 |
| Tabla 21 <i>Parámetros involucrados en la solubilidad sobre agua de la molécula.</i> | 120 |
| Tabla 22 <i>Parámetros involucrados en la farmacocinética sobre agua de la molécula.</i> | 120 |
| Tabla 23 <i>Parámetros involucrados en la semejanza a drogas de la molécula.</i> | 121 |
| Tabla 24 <i>Parámetros involucrados en la química medicinal de la molécula.</i> | 121 |
| Tabla 25 <i>Parámetros involucrados en la fisicoquímica de la molécula.</i> | 123 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 26 <i>Parámetros involucrados en la Lipofilicidad de la molécula.....</i> | 124 |
| Tabla 27 <i>Parámetros involucrados en la solubilidad sobre agua de la molécula.....</i> | 125 |
| Tabla 28 <i>Parámetros involucrados en la farmacocinética sobre agua de la molécula.....</i> | 126 |
| Tabla 29 <i>Parámetros involucrados en la semejanza a drogas de la molécula.</i> | 126 |
| Tabla 30 <i>Parámetros involucrados en la química medicinal de la molécula.....</i> | 127 |
| Tabla 31 <i>Parámetros involucrados en la fisicoquímica de la molécula.....</i> | 130 |
| Tabla 32 <i>Parámetros involucrados en la Lipofilicidad de la molécula.....</i> | 131 |
| Tabla 33 <i>Parámetros involucrados en la solubilidad sobre agua de la molécula.....</i> | 131 |
| Tabla 34 <i>Parámetros involucrados en la farmacocinética sobre agua de la molécula.....</i> | 132 |
| Tabla 35 <i>Parámetros involucrados en la semejanza a drogas de la molécula.</i> | 133 |
| Tabla 36 <i>Parámetros involucrados en la química medicinal de la molécula.....</i> | 133 |
| Tabla 37 <i>Estructura y energía molecular sin optimización.</i> | 134 |
| Tabla 38 <i>Estructura y energía molecular con optimización.</i> | 135 |
| Tabla 39 <i>Coordenadas en el eje X y Y de la molécula.....</i> | 137 |
| Tabla 40 <i>Coordenadas en el eje X, Y y Z de la molécula.....</i> | 139 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 <i>Metano</i> | 30 |
| Figura 2 <i>Representación estructural de la molécula de piperazin-2-ona</i> | 42 |
| Figura 3 <i>Estructura 5-hexyloxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]</i> | 46 |
| Figura 4 <i>Estructura 4-hidroxiquinolina</i> | 47 |
| Figura 5 <i>Estructura química de la Quinina</i> | 48 |
| Figura 6 <i>Estructura química del Naftaleno y la Quinolina</i> | 51 |
| Figura 7 <i>Fármacos destacados que contienen quinolina aprobados por la FDA</i> | 52 |
| Figura 8 <i>Estructura química de la Quinaldina</i> | 56 |
| Figura 9 <i>Estructura química del Ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico</i> | 58 |
| Figura 10 <i>Complejo formado entre 8-Hidroxiquinolina y Magnesio</i> | 59 |
| Figura 11 <i>Derivados de isoquinolinas biológicamente activos</i> | 61 |
| Figura 12 <i>Ejemplos de fármacos de isoquinolina terapéuticamente activos</i> | 62 |
| Figura 13 <i>Hibridación bloques de construcción naturales y no naturales, las síntesis</i> | 69 |
| Figura 14 <i>Estructura crio-EM del complejo de proteína-Gi2 receptor de adenosina A1</i> | 72 |
| Figura 15 <i>Icono del software de diseño</i> | 74 |
| Figura 16 <i>Pantalla de trabajo del software de diseño</i> | 75 |
| Figura 17 <i>Barra de menú superior del software de diseño</i> | 75 |
| Figura 18 <i>Barra de tareas de la opción "Structure"</i> | 76 |
| Figura 19 <i>El compuesto seleccionado es el metil benceno</i> | 77 |
| Figura 20 <i>Representación gráfica en 2D del compuesto metil benceno</i> | 77 |
| Figura 21 <i>Ventana de la opción "File"</i> | 79 |
| Figura 22 <i>Ventana de la opción "File"</i> | 80 |
| Figura 23 <i>Ventana de ajuste de las características del grafico en este caso "Drawing"</i> | 81 |
| Figura 24 <i>Ventana de ajuste características del grafico en este caso "Atoms Labels"</i> | 82 |
| Figura 25 <i>Ventana de trabajo de la opción "View"</i> | 83 |

| | |
|---|-----|
| Figura 26 <i>Ventana del análisis ejecutado a la molécula.</i> | 83 |
| Figura 27 <i>Ventana emergente de la molécula.</i> | 84 |
| Figura 28 <i>Ventana de trabajo de la opción “Edit”.</i> | 85 |
| Figura 29 <i>Logo de la empresa.</i> | 86 |
| Figura 30 <i>Interfaz de trabajo “SwissADME”.</i> | 87 |
| Figura 31 <i>Interfaz de trabajo “SwissSimilarity”.</i> | 88 |
| Figura 32 <i>Ventana de biblioteca farmacológica propia de la plataforma “SwissADME”</i> | 89 |
| Figura 33 <i>Moléculas patentadas con el porcentaje de similaridad de molécula tratada</i> | 90 |
| Figura 34 <i>Interfaz de trabajo “SwissTargetPrediction”.</i> | 91 |
| Figura 35 <i>Ventana de predicción farmacológica.</i> | 92 |
| Figura 36 <i>Icono del software de optimización.</i> | 93 |
| Figura 37 <i>Selección de la extensión del archivo en el software de diseño.</i> | 94 |
| Figura 38 <i>Interfaz del software de optimización.</i> | 95 |
| Figura 39 <i>Ventana de archivo.</i> | 96 |
| Figura 40 <i>Cuadro de confirmación para obtener la molécula en formato 3D.</i> | 96 |
| Figura 41 <i>Interfaz de optimización, con la molécula descargada y en formato 3D.</i> | 97 |
| Figura 42 <i>Opción de auto optimización de la molécula.</i> | 98 |
| Figura 43 <i>Ventana de selección del campo electromagnético.</i> | 99 |
| Figura 44 <i>Inicio del modelaje.</i> | 99 |
| Figura 45 <i>Fin del proceso de modelaje.</i> | 100 |
| Figura 46 <i>Ventana de extensiones.</i> | 101 |
| Figura 47 <i>Ventana con el valor de energía calculado para la molécula en estudio.</i> | 102 |
| Figura 48 <i>Estructura de Sildenafil.</i> | 117 |
| Figura 49 <i>Radar de disponibilidad.</i> | 118 |
| Figura 50 <i>Molécula original junto a la molécula modificada, respectivamente.</i> | 122 |
| Figura 51 <i>Radar de biodisponibilidad.</i> | 123 |

| | |
|---|-----|
| Figura 52 <i>Estructura molecular.</i> | 128 |
| Figura 53 <i>Radar de biodisponibilidad.</i> | 129 |
| Figura 54 <i>Molécula con sus átomos enumerados.</i> | 137 |
| Figura 55 <i>Clases objetivo (Top 50).</i> | 142 |
| Figura 56 <i>Potencial bioactivo específico.</i> | 143 |
| Figura 57 <i>Cuadro de compuestos químicos con mayor parecido molecular.</i> | 144 |

Resumen

La presente tesis tiene como objetivo el presentar una nueva molécula farmacológica con un potencial bioactivo aplicable al ser humano, mediante el acoplamiento de las moléculas o derivados de la piperazin-2-ona y la quinolina como *building blocks*, utilizando un software de diseño molecular y una plataforma virtual gratuita en línea brindada por el SIB “*Swiss Institute of Bioinformatics*”. Esta investigación parte desde la búsqueda de un derivado con un potencial bioactivo latente tanto en la piperazin-2-ona como en la quinolina, para de esta forma acoplar estas dos moléculas en una que tenga un potencial bioactivo para uso del ser humano en el tratamiento de algún problema de salud, seguimos con el modelamiento de los compuestos involucrados en una representación en formato 2D (Representación plana), seguimos con su optimización y representación ahora en un formato 3D que ya cuenta con coordenadas tanto en X, Y, y Z. Brindando detalles visuales mucho más apreciables y minuciosos del compuesto. Se procede a cargar la imagen en la plataforma virtual mediante la extracción de un código SMILES del software graficador, el cual es compatible con la plataforma. Se investiga y establece el cumplimiento de tres aspectos importantes en la determinación, si la molécula es tomada en cuenta: cumplir los parámetros farmacológicos sobre si es o no un fármaco, su grado de similaridad con otros fármacos ya existentes y patentados en la industria, por último, qué grado de bioactividad y a qué actividad está dirigido este compuesto.

Palabras Clave: building blocks, quinolina, fármaco, bioactividad.

Abstract

The objective of this thesis is to present a new pharmacological molecule with a bioactive potential applicable to the human being, by coupling the molecules or derivatives of piperazin-2-one and quinoline as building blocks, using design software molecular and a free online virtual platform provided by the SIB "Swiss Institute of Bioinformatics". This research starts from the search for a derivative with a latent bioactive potential in both piperazin-2-one and quinoline, in order to couple these two molecules into one that has a bioactive potential for human use in treatment. of any health problem, we continue with the modeling of the compounds involved in a representation in 2D format (Flat representation), we continue with their optimization and representation now in a 3D format that already has coordinates in both X, Y, and Z. Giving us much more appreciable and detailed visual details of the compound. We proceed to upload the image to the virtual platform by extracting a SMILES code from the graphics software, which is compatible with the platform. Compliance with three important aspects in determining whether the molecule is taken into account is investigated and established: compliance with the pharmacological parameters on whether or not it is a drug, its degree of similarity with other drugs already existing and patented in the industry, and finally, what degree of bioactivity and what activity is targeted by this compound.

Keywords: building blocks, quinoline, drug, bioactivity.

Capítulo I

Generalidades

Introducción

La industria farmacéutica ha estado en constante crecimiento, impulsada por el progreso y encuentro de nuevos medicamentos. En el pasado, el diseño de medicinas estaba claramente relacionado con productos naturales, que posteriormente eran modificados por síntesis.

Aunque la estrategia aún funciona, el desarrollo de nuevos medicamentos significa una importante inversión de dinero y tiempo. Actualmente, el desarrollo de computadoras más potentes y eficientes permite generar métodos y simulaciones que se optimizan y en cierta medida transforman el campo farmacéutico (Prieto & Medina, 2018).

El diseño de fármacos asistido por ordenador (DIFAC) es cada vez más importante en el descubrimiento de fármacos. El éxito en aplicaciones de métodos computacionales en el desarrollo de compuestos actualmente en el mercado siempre ha favorecido esto. Asimismo, diversos métodos utilizados con frecuencia en DIFAC pueden trasladarse a otras áreas del conocimiento químico. DIFAC es parte de un esfuerzo multifacético que comprende varias disciplinas científicas que abarcan el modelado molecular, la quimioinformática, la química teórica y la química computacional. A pesar de los avances en el desarrollo de programas informáticos fácilmente accesibles y utilizables, la correcta aplicación de estas tecnologías no es baladí, y se debe evitar la idea de “pulsar un botón para diseñar un fármaco” (Medina-Franco, Fernández-de Gortari & Naveja, 2015).

Los lectores pueden estar familiarizados con programas donde puedan construir y visualizar estructuras químicas, como ChemDraw, ChemSketch, Marvin, PyMol. Los programas se limitan a ejecutar DIFAC. Por otro lado, existen bases de datos en Internet que buscan estructuras, actividades biológicas, propiedades fisicoquímicas, entre otras (Medina-Franco, Fernández-de

Gortari & Naveja, 2015). Los compuestos bioactivos son elementos básicos de la alimentación funcional y algunos complementos alimenticios, en la naturaleza como cadena alimenticia y puede tener un impacto en la salud humana. Estos son metabolitos alimentarios primarios o secundarios, generalmente presentes en pequeñas cantidades, que pueden afectar la actividad celular asociada con el riesgo de enfermedad, en lugar de prevenir la deficiencia. Los efectos fisiológicos beneficiosos que muestran los compuestos bioactivos los distinguen de otras sustancias, que también están presentes en los alimentos pero que pueden tener efectos negativos para la salud, son, Por ejemplo, toxinas o carcinógenos. En la última década se ha descubierto una gran cantidad de compuestos bioactivos con efectos positivos para la salud. Estos compuestos pueden actuar como antioxidantes, inhibidores o inductores de enzimas, reguladores de la expresión génica y otras funciones. Los efectos que demuestran su actividad no son suficientes para definir un compuesto biológicamente activo, y es necesario evaluar si estos efectos están asociados con beneficios para la salud en humanos (Guzmán Pérez & Caldera P, 2019).

Los aminoácidos se sintetizan utilizando reactivos novedosos, que consisten en estructuras derivadas de piperazin-2-one, que muestran una actividad antiviral significativa con poca o ninguna citotoxicidad. En los últimos años ha aumentado su uso como molécula bioactiva (Silveira, 2015).

Antecedentes

A principios del siglo XX, la química dio grandes pasos. Un ejemplo notable es el desarrollo de la mecánica cuántica. Es a raíz de la química cuántica que surge el encuentro con la informática, pues las ecuaciones que describen las propiedades electrónicas de moléculas simples serían muy laboriosas utilizando métodos tradicionales. Luego de implementar la computación cuántica en programas de computadora, investigadores de diferentes universidades decidieron hacer modelos moleculares con la ayuda de computadoras (Prieto & Medina, 2018).

Al principio esto puede parecer una tarea tediosa, sin embargo, el modelo se puede simplificar: si se piensa en las moléculas como una serie de esferas conectadas por resortes, se puede aplicar ecuaciones matemáticas para describir su movimiento y las cargas que pueden tener. Después de todo, las computadoras han demostrado su capacidad para realizar cálculos complejos. Este proceso se llama parametrización (Prieto & Medina, 2018).

La parametrización ha permitido el desarrollo de un creciente número de cálculos químicos hace 10 años con el objetivo de llevar a cabo cálculos para asistir, completar o, incluso subsistir investigaciones experimentales. La química cuántica sirve como instrumento para comprender los alcances experimentales y su sistematización, ofreciendo así información en el caso de que el experimento sea imposible o muy difícil (Fraga, 1987).

A finales de los años setenta surgió el diseño molecular asistido por una computadora, esta nueva disciplina fue impulsada por grandes farmacéuticas interesadas en el desarrollo de la química medicinal. El término química computacional es una disciplina que comprende todos aspectos de investigación en química que se benefician con la aportación de las computadoras (Cuevas, 2003).

La descripción de un sistema químico por los métodos computacionales requiere de un modelo físico, es por ello por lo que con el fin de determinar las propiedades moleculares se ha desarrollado modelos para descubrir cualquier sistema químico independientemente de su complejidad, por lo tanto, se puede definir que la química computacional consiste en determinar la estructura y las propiedades moleculares mediante el uso de la mecánica molecular (Cuevas, 2003).

Planteamiento del problema

En la actualidad la búsqueda de nuevos fármacos se ha convertido en una prioridad para la industria farmacéutica debido a la creciente demanda y exigencia por parte del ser humano en combatir, erradicar, curar y sanar problemas de salud, es debido a esto, la notable evolución en la investigación de nuevos compuestos químicos dirigidos al ámbito de salud.

El proceso de síntesis de compuestos químicos con bioactividad es extremadamente complejo y costoso, sobre todo en la parte experimental de la investigación, ya que se debe cumplir varios parámetros para considerar un compuesto apto para el consumo humano: toxicidad, bioactividad, adicción, costo de venta entre otros. Parte integral del proceso de crear un compuesto es la simulación química de este en su temprana investigación, en donde se debe tratar de entablar un compuesto con bases bioactivas que tenga potencial en la medicina.

El saber si un compuesto cumple con un objetivo bioactivo en específico es complicado de determinar, mediante métodos tradicionales de ensayo y error, además de ser extremadamente demandante en el aspecto económico, por lo que en la actualidad se buscan métodos más eficaces y precisos para lograr saber si un químico tiene la capacidad de cumplir con todas las regulaciones establecidas por diferentes identidades sobre la salud humana. En el presente la química computacional resuelve de manera más sencilla y económica las predicciones sobre si una reacción, proceso o sistema cumple con los parámetros requeridos del proyecto que se investiga, ya que mediante una simulación bajo condiciones controladas y específicas entrega resultados precisos.

Justificación e importancia

Debido a los altos costos que se manejan al sintetizar un compuesto, determinar su bioactividad y las pruebas de validación que se deben realizar obligatoriamente para su comercialización, es estrictamente necesario el compactar este proceso en una manera más sencilla y rápida de investigación, de esta forma se optimiza por lo menos las primeras etapas del proyecto que se ejecuta.

En la actualidad, los programas de predicción toman cada vez más importancia en todos los campos de investigación, ahora son incluidos como un paso en el proceso que se debe realizar para tener una idea clara y definida sobre lo que se va a obtener, es obvio que en el campo farmacológico es una etapa fundamental, en donde se puede prever un resultado sobre el objetivo que se establece en la búsqueda de un químico útil para el ser humano.

Cabe aclarar que el método de predicción de bioactividad que se utiliza en la investigación es mediante el uso de una plataforma virtual, un software en línea que nos ayuda con predicción computacionales sobre el rendimiento y eficacia que tiene el compuesto tratado, se recalca que también puede ser tomado como una herramienta de enseñanza para asignaturas o carreras relacionadas a temas químicos, en donde se simplifica la enseñanza del laboratorio a un escritorio. La tecnología en el campo bioquímico es cada vez más precisa, inclusive se puede decir que exacta, ya que en las simulaciones toma en cuenta muchos más conceptos, cálculos, parámetros, interacciones, ambientes entre más, para determinar si una molécula puede tener bioactividad mediante predicciones de los arreglos de los átomos involucrados.

Hipotesis

Utilizar métodos químicos computacionales de predicción bioactiva proyectara una molécula con un potencial bioactivo latente debido a la variación molecular de la estructura de un compuesto químico formado a partir de derivados de piperazin-2-ona y quinolina que improvisara el tratamiento de problemas de salud en el ser humano.

Objetivos

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

Variables de investigación

Variables independientes

Combinación de los compuestos químicos derivados de piperazin-2-ona y quinolina

Variables dependientes

Bioactividad por parte de los compuestos propuestos

Capítulo II

Fundamentación teórica

Bioinformática

Se considera una guía de conocimiento para la computación, es el estudio donde se representa y se transmite la información en sistemas biológicos a nivel molecular, además a esto se le suma que es una de las áreas científicas con un rápido desarrollo (Bergeron, 2003). Permite analizar experimentos complejos a costos bajos por medio de simulaciones que arrojan resultados y nos permite identificar si es factible o no (Guerrero, 2015).

Aplicación de la bioinformática

En el campo de la bioinformática es identificar y describir información específica que permita a los lectores razonar al momento de evaluar una publicación tecnológica informática a la biología molecular y proporcionar a los lectores una hoja de datos por medio de la computación, donde al mismo tiempo ofrece suficiente información detallada (Bergeron, 2003).

Química computacional

El modelar un sistema molecular antes de sintetizar esa molécula en el laboratorio. Esta es una información muy útil porque sintetizar un solo compuesto podría requerir meses de mano de obra y materias primas, y generar desechos tóxicos (Young, 2001).

Otro importante componente utilitario de la química computacional es comprender algunas propiedades de una molécula que pueden obtenerse computacionalmente más fácilmente que por medios experimentales, también hay información sobre los enlaces moleculares, que se pueden obtener a partir de los resultados de los cálculos, que no se puede obtener con ningún método experimental. Por lo tanto, muchos químicos experimentales en la actualidad usan

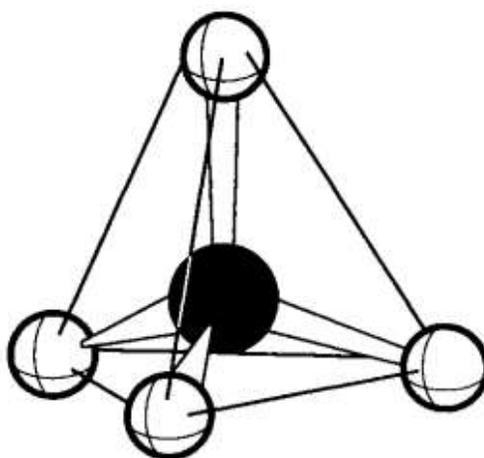
modelos computacionales que permiten abordar mecanismos de reacción de una forma que es imposible desde un punto de vista experimental (Young, 2001).

Geometría molecular

Al describir formas geométricas simples que asocian con varias moléculas o partes de moléculas, se refiere a la disposición tridimensional de los átomos que constituyen una molécula, puede determinar propiedades de las moléculas como reactividad, polaridad, fase, color, magnetismo y actividad biológica. Por ejemplo "el metano es tetraédrico y se parece a la Figura 1, con cuatro enlaces C-H que apuntan a los vértices de un tetraedro imaginario", en realidad, el metano no es tan rígido, pero tiene átomos que vibran constantemente incluso en estado sólido. En algunos casos, la geometría promedio no es un mínimo de energía (Young, 2001).

Figura 1

Metano.



Nota. Tomado de (Lavor et al., 2018).

Mecánica molecular

Los átomos de dos o más elementos diferentes se combinarán en unidades independientes conocidas como moléculas a nivel nano escala, la composición de un compuesto molecular se representa por escrito mediante su fórmula molecular, por lo tanto, al momento de modelar una molécula cada partícula actuara por la dinámica molecular por medio de un campo de fuerza para modelar la dinámica de las moléculas (Moore, John W. Stanitski, Conrad L. Jurs, 2011).

Campos de fuerza

El Análisis del Campo de Fuerzas es una herramienta que es utilizada para ayudar a facilitar el cambio. El software Avogadro se define como un diseñador de moléculas y al momento de obtener la molécula se puede optimizar, analizar y visualizar interacciones entre los compuestos que comprenden el compuesto. El programa Avogadro posee varios campos de fuerza como UFF, GAFF, MMFF94 Y MMFF94s, para lo cual se debe seleccionar el mejor método dependiendo la molécula (Champagne et al., 2014).

El campo de fuerza UFF significa campo de fuerza universal, la cual posee una capacidad de optimizar correctamente moléculas inorgánicas y organometálicos de la tabla periódica (GitHub, 2018). MMFF94 y MMFF94s este campo de fuerza es una de los más populares debido al momento de diseñar molecular orgánicas el usuario puede controlar los factores de escala, distancia de corte y términos incluidos en el campo de fuerza, la única diferencia entre estos dos campos de fuerza es que el MMFF94 sirve para moléculas móviles y MMFF94s para moléculas estáticas (Young, 2001). GAFF este campo de fuerza se diferencia de los dos anteriores mencionados debido a que básicamente este se utiliza para optimizar estructuras relacionadas con compuestos orgánicos inclinados a los fármacos, elementos destacados de la tabla periódica como C, N, O, H, S, P, F, Cl, Br y I (GitHub, 2018).

Optimización de estructuras por métodos computacionales

Tiene como objetivo identificar la conducta de la materia a nivel molecular y por lo tanto se deberá describir una base de datos importantes sobre átomos y la conectividad de cada compuesto (Young, 2001). Por otro lado, la mecánica molecular que es un método empírico establece la geometría, la energía molecular, espectros de vibraciones y entalpías de formación, de manera inmediata tanto para moléculas pequeñas o moléculas grandes (Choque & Nogales, 2019).

Plataformas bioinformáticas

En el análisis de genomas brindan oportunidades para comprender niveles secuenciales, estructurales y funcionales, en el análisis de secuencias de genes y proteínas el genoma de leguminosas. El rápido desarrollo de diversas herramientas y técnicas genómicas, incluyendo el análisis a gran escala de la organización del genoma, la expresión génica, la interacción proteína-proteína, entre otros., está generando una enorme cantidad de datos que deben ser analizados e interpretados para desarrollar conceptos biológicamente significativos (Gupta, Nadarajan and Sen Gupta, 2014).

Las herramientas bioinformáticas y las bases de datos ayudan en el análisis, así como en la comprensión de las diversas características del genoma secuenciado. La base de datos de recursos genéticos de leguminosas ilustrada son algunas de las importantes plataformas bioinformáticas que proporcionan importantes recursos. Estos conjuntos de datos experimentales de datos experimentales nos dan la oportunidad de comprender el papel funcional y biológico de genes/proteínas desconocidas de diferentes leguminosas. Las herramientas bioinformáticas desarrolladas para muchas especies no leguminosas especies no leguminosas proporcionan una plataforma útil también para las leguminosas (Gupta et al., 2014).

SwissADME

La herramienta web del instituto suizo de bioinformática de acceso gratuito que brinda información detallada de modelos predictivos rápidos pero robustos para propiedades fisicoquímicas, farmacocinética y similitud con los medicamentos. Entre estos se encuentran métodos expertos internos como el BOILED-Egg, iLOGP y el radar de biodisponibilidad, la entrada y la interpretación son fáciles y eficientes que están garantizadas gracias a una interfaz fácil de usar (Daina et al., 2017).

Aparte de la eficacia y la toxicidad, muchos fracasos en el desarrollo de fármacos son imputables a una farmacocinética y una biodisponibilidad deficientes. La absorción gastrointestinal y el acceso al cerebro son dos comportamientos farmacocinéticos cruciales para estimar en varias etapas de los procesos de descubrimiento de fármacos. Para ello, se propone el método de permeación Brain Or Intestinal EstimateD (BOILED-Egg) como un modelo predictivo preciso que funciona calculando la lipofilia y la polaridad de las moléculas pequeñas. El BOILED-Egg puede aplicarse en una gran variedad de entornos, desde el filtrado de bibliotecas químicas en las primeras etapas del descubrimiento de fármacos, hasta el diseño de fármacos (Daina et al., 2017).

El coeficiente de partición es un parámetro fisicoquímico clave para el descubrimiento, diseño y desarrollo de fármacos. Entre otras propiedades fisicoquímicas, la lipofilia juega un papel importante para las actividades de descubrimiento molecular en una variedad de dominios que incluyen, entre otros, cosméticos, agroquímicos, ciencias de los materiales, química de los alimentos, química ambiental y especialmente la química medicinal. El típico análisis cuantitativo descriptor de lipofilia es el coeficiente de partición P (iLOGP) de una molécula dada entre dos disolventes inmiscibles (Daina et al., 2017).

SwissTargetPrediction.

La herramienta web contiene una base de datos con pequeñas moléculas bioactivas, como fármacos o metabolitos. Las moléculas similares que se unen a proteínas u otras grandes dianas moleculares para regular su actividad, obteniendo así los efectos fenotípicos observados. Por ello, el rastreo de diferentes moléculas, en este caso potencialmente bioactivas, es fundamental para comprender y reconstruir los mecanismos moleculares implicados en la actividad de su biología (Daina et al., 2017).

Método de predicción SwissTargetPrediction y base de datos.

La plataforma informática se basa en relaciones potenciales entre moléculas bioactivas y usos farmacológicos potenciales similares, es decir, tienen un objetivo común. Por tanto, los diferentes usos a los que se pueden aplicar las moléculas vienen determinados por los enlaces conocidos en la base de datos de la plataforma, que se comparan con los enlaces correspondientes a la molécula conocida introducida previamente (Daina et al., 2017).

Por tanto, para dar mayor eficacia al método de comparación, se optó por utilizar la similitud por comparación en estructuras en formato 3D. La base de datos de los formatos 2D y 3D simultáneamente, mejora la calidad de los resultados obtenidos a través de la plataforma del instituto suizo de bioinformática, donde se obtuvo mediante un tipo de mecanismo o mediante química aleatoria mediante ensayo y error (Daina et al., 2017).

Lipofilia

Se considera un factor de diseño importante, ya que, en términos de solubilidad, la unión de grupos metilo aumenta significativamente y está relacionada con el proceso de absorción para determinar las propiedades del fármaco y predecir la permeabilidad. Además de utilizarse para predecir la permeabilidad de los animales, la lipofilidad también está relacionada con el peso molecular y la capacidad de formar puentes de hidrógeno (Galbis, 2004).

Compuestos bioactivos

Los compuestos biológicamente activos son elementos básicos y no esenciales que existen en la naturaleza, forman parte de la cadena alimentaria y pueden llegar a afectar la salud humana (Espinosa et al., 2017).

El equilibrio correcto de diferentes nutrientes adecuados para el cuerpo humano no solo puede satisfacer las necesidades metabólicas, sino que también puede ayudar a mejorar la salud humana. Por lo tanto, los compuestos bioactivos que se afirma son beneficiosos para la salud humana se han identificado y desarrollado para el mercado alimentario para complementar una dieta equilibrada. Evaluar la efectividad y seguridad de estas conexiones naturales biológicamente activas es un desafío para los científicos (Espinosa et al., 2017).

Uso de sustancias bioactivas

Para el tratamiento de diferentes enfermedades humanas se utilizan sustancias bioactivas derivadas de productos naturales y artificiales, que se basan principalmente en conocimientos empíricos y se han registrado en el proceso de diferentes generaciones de seres humanos. En la actualidad, se está intentando poner en práctica este conocimiento y dotarlo de validez científica para que pueda ser utilizado en la prevención y tratamiento de enfermedades como inhibidores, coagulantes sanguíneos y anticancerígenos que han actuado con cierta certeza en los tratamientos (Mulero, Abellán, Zafrilla, Amores y Sánchez, 2015).

Es razonable encontrar sustancias biológicamente activas de fuentes naturales para tratar afecciones que aún no han logrado el tratamiento ideal, porque la naturaleza nos brinda una variedad de estructuras químicas como posibles efectos biológicos (Mulero, Abellán, Zafrilla, Amores y Sánchez, 2015).

Métodos analíticos para evaluar la seguridad de una sustancia bioactiva

El principal método para evaluar la seguridad de las sustancias biológicamente activas es la investigación toxicológica, que incluye estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. En los estudios de seguridad *in vitro*, podemos mencionar la prueba de letalidad de Artemia (Meyer et al., 1982), que se utiliza para evaluar posibles efectos tóxicos y actividad biológica. Citotoxicidad en líneas celulares, genotoxicidad obtenida mediante pruebas de insectos (*Drosophila*), microorganismos (como la prueba de Ames) o componentes celulares (como la prueba de inducción de micronúcleos) (Espinosa et al., 2017).

También existen estudios de toxicidad órgano-específicos, como inmunotoxicidad, toxicidad cardíaca, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, entre otros. Del mismo modo, los efectos sobre la reproducción y el desarrollo embrionario también se pueden evaluar en modelos animales. Los estudios de sensibilización se utilizan para determinar el potencial de sensibilización de las sustancias (Parasuraman, 2011).

Los métodos analíticos se utilizan para demostrar que las sustancias biológicamente activas son seguras; esto significa que no causan efectos toxicológicos innecesarios y que son eficaces para condiciones específicas. Esto hace que las evaluaciones biológicas y de seguridad sean fundamentales para garantizar que estos tipos de sustancias puedan considerarse para uso clínico. Innumerables países han evaluado este hecho para asegurar la salud de toda la población (Espinosa et al., 2017).

Para evaluar los métodos analíticos y su seguridad, se pueden considerar ciertos criterios, tales como:

- a) Según la finalidad a utilizar, se pueden realizar actividades antibacterianas, antiinflamatorias y otras.

- b) Debido a la naturaleza de los organismos, se deben considerar los bioensayos. Sobre esta base, los organismos vivos como animales, órganos inferiores e in vitro, cultivos celulares como enzimas y receptor que se utiliza para evaluar la seguridad de determinadas sustancias biológicamente activas.
- c) Considerando la complejidad del método, se pueden realizar experimentos utilizando computadoras, métodos in vitro e investigación clínica.

Rutas de administración de sustancias bioactivas

Se puede clasificar la vía de administración según la forma en que el fármaco llega al sitio de acción. De esta forma, hemos encontrado dos grupos: vías de administración cruzadas Las barreras fisiológicas, como la piel o las membranas mucosas, se denominan vías de administración mediadas o indirectas, directas o directas y requieren un medio para depositarse. Tome las drogas directamente sin tener que superar estos obstáculos usted mismo (Viruete, 2015).

Vías indirectas o mediatas.

Vía oral. La ruta más común es la media o indirectamente, de estos, el oral es el más común. La absorción se produce en la membrana del estómago y los intestinos. Por lo general, a través de un proceso de difusión pasiva, dependiendo de las propiedades del fármaco y las variaciones del pH. Al comenzar, los ácidos débiles están presentes en el jugo gástrico, que en realidad es una solución de ácido clorhídrico, y es un medio adecuado para su absorción (Alexandre & Puerro, 2009).

La mucosa gástrica permite la absorción de ácidos con pKa superior a 3 y bases muy débiles (ej. antipirina). Las sustancias muy liposolubles, como el alcohol, también son absorbidas por el

estómago. Las bases con un pKa superior a 5 (aminopirina, efedrina y quinina) en realidad no se absorben. La mayoría de los fármacos son bases y se absorben mejor en el medio intestinal básico. De hecho, el pH no es el principal determinante de la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía bucal o sublingual. La absorción por esta vía se beneficia de la extensa vascularización del epitelio, con un mayor grado de vascularización en la base de la lengua y la pared interna de la mejilla, principalmente por difusión pasiva (Viruete, 2015).

Vía rectal. La absorción es irregular e incompleta porque el fármaco se mezcla con el contenido rectal y no entra en contacto directo con la mucosa. El uso de óvulos que contienen gelatina, glicerina o manteca de cacao, los excipientes también puede interferir con la absorción. La vena hemorroidal superior drena en el sistema venoso portal y una cantidad impredecible de fármaco pasa a través del parénquima hepático (Alexandre & Puerro, 2009).

Sin embargo, una ventaja es que los medicamentos administrados por vía rectal evitan en parte el hígado, ya que las venas hemorroidales inferior y media drenan directamente en la vena cava. La vía rectal se usa para administrar medicamentos que irritan la mucosa gástrica, son interrumpidos por el pH o las enzimas digestivas, o tienen un olor o sabor desagradable. También es útil para pacientes comatosos y niños (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía respiratoria. Los fármacos administrados por esta vía son principalmente anestésicos generales, broncodilatadores, antibióticos, corticosteroides, Y así sucesivamente, debido a la gran área de la tráquea y la mucosa bronquial (80-200 metros cuadrados), los vasos sanguíneos pulmonares están cerca de la membrana mucosa y la absorción es rápida y

llega rápidamente a la circulación sistémica. Por tanto, su función es dar al organismo completo (Viruete, 2015).

Vía dérmica o cutánea. La absorción es escasa porque, en principio, la piel es un epitelio multicapa de queratinocitos que protege al organismo de agresiones externas. El mayor interés de esta vía es el tratamiento dermatológico tópico. Si el fármaco es soluble en agua y la enfermedad se limita a las capas profundas, puede ser mejor administrarlo por vía oral o por inyección. Sin embargo, algunos compuestos liposolubles (glucocorticoides y hormonas sexuales) pueden absorberse a través de la piel (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía conjuntival. La mucosa conjuntival es rica en epitelio ruborizante, lo que la hace muy adecuada para la absorción de fármacos. Cabe mencionar que la solución administrada por esta vía debe ser neutra e isotónica, ya que tener un portal del sistema nervioso central de fácil acceso provocará una presión osmótica irregular (Viruete, 2015).

Vías directas o inmediatas.

Vía intradérmica. Introducir pequeñas dosis en la piel con una absorción prácticamente nula. El área seleccionada es la parte delantera del antebrazo. Es ampliamente utilizado con fines de diagnóstico. Se utilizaron soluciones de histamina y tuberculina y extractos antigénicos para las pruebas de hipersensibilidad (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía subcutánea. El medicamento se inyecta debajo de la piel y se difunde a través de los tejidos conectivos hacia el torrente sanguíneo. La absorción se produce principalmente por difusión simple o por los poros de la membrana endotelial (Viruete, 2015).

Vía intramuscular. En este caso, el líquido se esparce a lo largo de las piezas de tejido conectivo que se encuentran entre las fibras musculares. La absorción es más rápida y regular que la vía subcutánea, y además produce menos dolor. La vía intramuscular es particularmente útil para fármacos que se absorben mal por vía oral (p. ej., aminoglucósidos), se degradan por vía oral (p. ej., penicilina G) o que tienen un primer paso muy significativo al hígado (p. ej., penicilina G, p. ej., lidocaína).

Los sitios de inyección clásicos son las áreas de los glúteos y deltoides. Las sustancias solubles se absorben entre 10 y 30 minutos. Las sustancias que son insolubles o solubles en vehículos oleosos y formas especiales de depósito se absorben más lentamente (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía intravenosa. Este es el método de administración más rápido porque puede depositar el fármaco directamente en la sangre y evitar cambios. Es muy útil en situaciones de emergencia (Viruete, 2015).

Vía intraarterial. Se usa mucho menos que por vía intravenosa. Se puede utilizar para tratar tumores localizados y en embolizaciones arteriales con vasodilatadores o con agentes de contraste para arteriografía (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía intracardiaca. Este medio se utiliza específicamente en situaciones de emergencia, en cuyo caso el órgano necesita actuar de forma rápida y exclusivamente con fármacos. Por ejemplo, este es el caso de la adrenalina durante un paro cardíaco (Viruete, 2015).

Vía intraperitoneal. La cavidad abdominal proporciona una gran superficie de absorción desde la cual los fármacos pueden entrar en el sistema circulatorio con facilidad y rapidez. Sin embargo, el uso de esta vía es excepcional en humanos debido al potencial de

perforación del asa intestinal y la susceptibilidad a infecciones graves. Una aplicación terapéutica es la diálisis peritoneal, en la que se intercambian grandes cantidades de líquido con sangre (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía intraarticular. Consiste en inyectar fármacos en las articulaciones para poner la sustancia en contacto con la membrana serosa; al igual que en el caso de una articulación infectada o inflamada, utilizar antibióticos o fármacos antiinflamatorios directamente, aunque también es posible que el fármaco sea absorbido y entra en el torrente sanguíneo (Viruete, 2015).

Vía intraósea o intramedular. El medicamento se introduce en el tejido óseo en la médula ósea. Esto es divertido cuando la inyección en una vena no es posible. El efecto es tan rápido como la administración intravenosa, pero el mayor obstáculo es la complejidad técnica (Alexandre & Puerro, 2009).

Vía intraósea o intramedular. Los medicamentos se aplican a la médula ósea del tejido óseo. Es muy complicado, pero es muy útil cuando buscas la misma velocidad que la vía intravenosa y no tienes posibilidad de utilizar la vía intravenosa (Viruete, 2015).

Vía intrarraquídea o intratecal. Incluye la administración de sustancias que deben actuar de forma intensiva, pero tienen dificultad para cruzar la barrera hematoencefálica, y fármacos que obtienen altas concentraciones en partes específicas del sistema nervioso central o raíces de la médula espinal (Viruete, 2015).

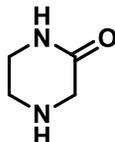
Piperazin-2-ona como sustancia bioactiva

Es una molécula química biológicamente activa que consta de un anillo de 6 miembros de 4 átomos de carbono, de los cuales las posiciones 1 y 4 contienen heteroátomos de nitrógeno y la posición 2 de la molécula contiene oxígeno conectado al carbono a través de un doble enlace.

Un grupo funcional llamado cetona, de esta manera hace que las moléculas químicas sean altamente reactivas y se pueden usar en una variedad de medicamentos conocidos, porque tiene un papel importante en el tratamiento de enfermedades humanas y en la predicción de nuevos objetivos biológicos (Gettys et al., 2017).

Figura 2

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



Piperazin-2-ona
Fórmula Química: C₄H₈N₂O
Peso Molecular: 100,12 g/gmol
Análisis Elemental: C, 47.99; H, 8.05; N, 27.98; O, 15.98

Nota. En el siguiente grafico se puede observar la disposición de los átomos de piperazin2-ona y algunas de las propiedades químicas básicas de la molécula obtenidas mediante un graficador químico-computacional.

Importancia química de la piperazin-2-ona

El fragmento de piperazin-2-ona es uno de los heterociclos más populares y utilizados en la investigación de nuevos fármacos. Por tener dos heteroátomos de nitrógeno y un grupo funcional carbonilo de resonancia, tienen una amplia gama de actividades farmacológicas, al

desarrollar nuevos agentes terapéuticos, los clasifican como moléculas multifuncionales, funcionales e indispensables (Girase et al., 2021).

Por tanto, se incluye en la mayoría de los fármacos comerciales para el tratamiento de enfermedades, como: malaria, cáncer, hongos, y se utiliza como antibacteriano, anticonvulsivo, antidepressivo, analgésico, entre otros (Shaquiuzzaman et al., 2015).

Algunos derivados comerciales de la piperazin-2-ona son:

Rivaroxabán: Uno de los primeros medicamentos inhibidores del factor FXa y el primer medicamento aprobado. Es un fármaco inhibidor de la administración oral altamente selectiva para la prevención de la tromboembolia venosa del adulto, es adecuado para pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, de igual manera su investigación también se centra en la posible prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular en la aplicación (Santana-Romo, 2020).

Apixabán: Es un fármaco oral y un inhibidor directo del FXa en el tromboembolismo venoso del adulto y las enfermedades relacionadas con accidentes cerebrovasculares. Relacionado con la fibrilación arterial. Se utiliza para prevenir la trombosis o el accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular. La fibrilación auricular es una afección en la que el corazón late de forma irregular, lo que aumenta la posibilidad de trombosis en el cuerpo que provoque un accidente cerebrovascular (Santana-Romo, 2020).

Sildenafil: El sildenafil es un fármaco comercial llamado Viagra. Inhibe la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Desde su descubrimiento, se ha utilizado comercialmente para tratar la disfunción eréctil hasta que sea aprobado por la FDA. Es adecuado para que los pacientes contrarresten

los efectos de impotencia provocada por el abuso de drogas y alcohol, que ha producido casos fatales al consumir esta droga (Caffaratti, M.; Briñón et al., 2008).

Ciprofloxacina: Este producto es un medicamento disponible comercialmente, por vía oral, para el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas causadas por diferentes bacterias, como neumonía, gonorrea, fiebre tifoidea, diarrea infecciosa, infecciones de la piel y enfermedades relacionadas con los huesos, articulaciones, articulaciones, Otros pertenecen a la familia de los antibióticos denominados fluoroquinolonas, cuya función es eliminar las bacterias que causan las infecciones humanas (Crump et al., 1983).

Quinolinas en el ámbito farmacéutico

Los derivados de quinolina se consideran compuestos farmacéuticos de amplio espectro con una amplia gama de actividades biológicas. La integración de otras quinolinas puede mejorar sus propiedades físicas y químicas y su comportamiento farmacológico. Debido a su amplia gama de aplicaciones farmacéuticas, es un compuesto muy popular para el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades, como el cáncer, el dengue, la malaria, la tuberculosis, las infecciones fúngicas, el sida, la enfermedad de Alzheimer y la diabetes (Kumar et al., 2009).

Actividades biológicas

- **Anticáncer**

Los derivados de quinolina fusionados con varios heterociclos han mostrado una potente actividad anticancerígena dirigida a diferentes sitios como la topoisomerasa I, la telomerasa, la farnasil transferasa, la tirosina quinasa Src, la proteína quinasa CK-II, entre otros (Kumar et al., 2009).

- **Actividad antimicobacteriana**

Debido a la falta de medicamentos de tratamiento adecuados, la tuberculosis (TB) se ha convertido en un problema de salud mundial. Debido al resurgimiento de la tuberculosis, especialmente debido a la sinergia con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) global y la aparición de cepas de resistencia a múltiples fármacos (MDR), existe otro problema grave y preocupante.

Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos fármacos antituberculosos que eliminen eficazmente las cepas MDR, sean menos tóxicos, tengan un ciclo de tratamiento más corto y eliminen rápidamente las micobacterias en el entorno intracelular. En esta dirección, se han sintetizado varias moléculas que contienen quinolina en todo el mundo y se han probado para determinar su actividad antituberculosa (Kumar et al., 2009).

- **Actividad antimicrobiana**

La prevalencia dramáticamente creciente de infecciones microbianas resistentes a múltiples fármacos en las últimas décadas se ha convertido en un grave problema de atención de la salud. En consecuencia, la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos seguirá siendo siempre una tarea importante y desafiante para los químicos médicos, es por ello que se ha encontrado la quinolina que es un tipo de agente antimicrobiano de la quinolina (Kumar et al., 2009).

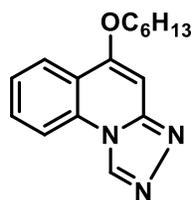
- **Actividad anticonvulsiva**

La epilepsia es un trastorno neurológico común y un término colectivo que se le da a un grupo de síndromes que involucran actividad eléctrica espontánea, intermitente y anormal en el cerebro. En los últimos años se han informado varias modificaciones moleculares de derivados de quinolina con resultados anticonvulsivos prometedores.

Donde existen una serie de derivados de quinolina con actividad anticonvulsiva evaluada mediante la prueba de electrochoque máximo (MES) donde se descubrió que la 5-hexyloxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a] quinolina (Figura 3) es el anticonvulsivo más potente, con una dosis efectiva media de 19,0 mg/kg (Kumar et al., 2009).

Figura 3

Estructura 5-hexyloxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a].



Nota. Tomado de (Kumar et al., 2009).

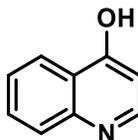
- **Actividad antiinflamatoria.**

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos tienen un amplio uso clínico para el tratamiento de afecciones inflamatorias y dolorosas que incluyen artritis reumatoide, lesiones de los tejidos blandos y de la cavidad oral, infecciones del tracto respiratorio y fiebre.

Posteriormente se desarrollaron leyendas selectivas para COX-2 con baja lesión gastrointestinal, supresión de la formación de TXA2 y agregación plaquetaria, donde se han sintetizado y evaluado derivados de 4-hidroxiquinolina que llevan varios derivados de anillos heterocíclicos ver Figura 4 y evaluaron su actividad analgésica y antiinflamatoria (Kumar et al., 2009).

Figura 4

Estructura 4-hidroxiquinolina.



Nota. Tomado de (Kumar et al., 2009).

- **Actividad cardiovascular**

La actividad cardiovascular hace referencia al funcionamiento del corazón y la circulación sanguínea, es por ello que los químicos farmacéuticos han encontrado identificar posibles fármacos cardiovasculares, como bloqueadores de los canales de Ca, cAMP fosfodiesterasa III, entre otros., donde se han probado diversas modificaciones químicas de derivados de quinolina y se han obtenido resultados positivos (Kumar et al., 2009).

Compuestos quinolínicos

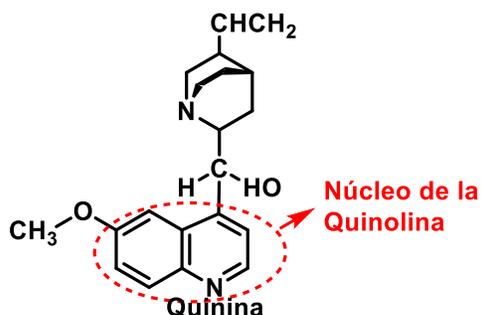
Estructura

Los compuestos de quinolina o alcaloides de quinolina son compuestos orgánicos cuya estructura química tiene un núcleo de un anillo heterocíclico aromático bicíclico llamado quinolina, uno de los cuales contiene átomos de nitrógeno en lugar de átomos de carbono (Primo, 1995; Kouznetsov y Amado, 2008).

La estructura del compuesto de quinolina varía según el sustituyente unido al núcleo de quinolina. La Figura 5 muestra la estructura química de la quinina, el primer alcaloide de quinolina aislado de la naturaleza, que destaca las características centrales de la quinolina de este tipo de compuesto. (Primo, 1995; Kouznetsov y Amado, 2008).

Figura 5

Estructura química de la Quinina.



Nota. Tomado de (Primo, 1995).

Generalidades

Los compuestos de quinolina existentes son de origen natural o sintético. Se encuentran comúnmente en las plantas del género *Cinchona* Rubiaceae; como en el caso del árbol de la quina, este árbol produce quinina, que es el primer compuesto aislado de esta especie que muestra actividad antipalúdica (Kouznetsov y Amado, 2008).

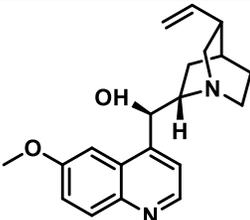
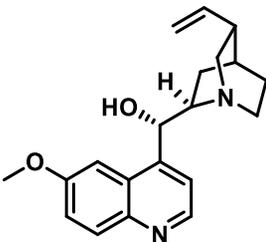
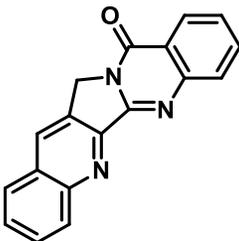
Los compuestos de quinolina son de gran importancia en el campo farmacéutico. Se ha descubierto que los compuestos son útiles como antipalúdicos y se pueden usar otros compuestos como agentes antimicrobianos o, en algunos casos, como agentes antibacterianos (Javad et al., 2009).

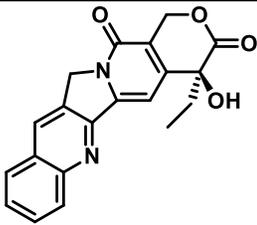
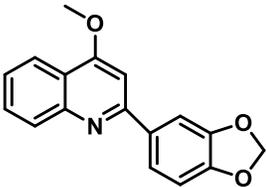
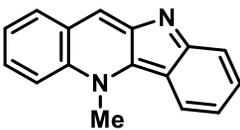
Las propiedades farmacológicas de dichos compuestos antipalúdicos hacen necesario encontrar y desarrollar nuevos métodos sintéticos para obtener alcaloides quinolínicos sintéticos y modificarlos para mejorar su mecanismo de acción sobre los organismos. (Javad et al., 2009; Kouznetsov y Amado, 2008; Meléndez – Gómez y Kouznetsov, 2005).

Los heterociclos de nitrógeno juegan un papel central tanto en la química médica como en el descubrimiento de fármacos. Entre ellos, la quinolina es un núcleo privilegiado, ya que es uno de los elementos clave para la construcción de muchos compuestos naturales que presentan una amplia gama de actividades biológicas. Por ejemplo, la Quinina es un agente antipalúdico bien conocido, la Camptotecina y la Luotonina A son derivados antitumorales y la Graveolinina tiene propiedades antituberculosas (Bräse, 2016).

Tabla 1

Algunas quinolinas naturales.

| Nombre | Estructura | Propiedades |
|-------------|---|------------------------------|
| Quinina |  | Antimalárico. |
| Quinidina |  | Antipalúdico, antiarrítmico. |
| Luotonina A |  | Antitumoral. |

| Nombre | Estructura | Propiedades |
|--------------|---|------------------------------|
| Camptotecina |  | Antitumoral. |
| Graveolinina |  | Antituberculoso. |
| Criptolepina |  | Anticáncer, antituberculoso. |

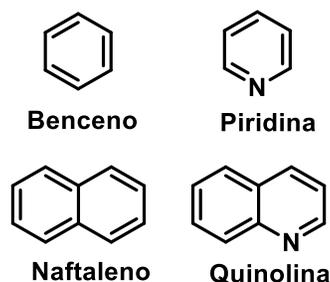
Nota. En esta tabla se muestran a las quinolinas y sus propiedades. Tomado de (Bräse, 2016)

La quinolina, la fórmula química es C_9H_7N , también conocida como 1-benzazina o 2,3-benzopiridina, es el tipo de compuesto más simple quinolínico (ALDRICH, 2012).

Es un compuesto de nitrógeno aromático heterocíclico que contiene anillos de benceno y piridina fusionados en dos átomos de carbono adyacentes, como se muestra en la Figura 6 (ALDRICH, 2012; McMurry, 2008; Morrison y Boyd, 1998).

Figura 6

Estructura química del Naftaleno y la Quinolina.



Nota. Tomado de (Morrison y Boyd, 1998).

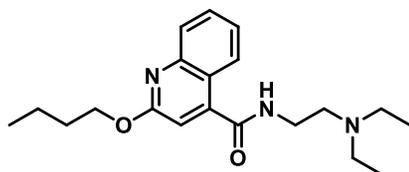
La relación entre quinolina y piridina es la misma que existe entre naftaleno y benceno. La quinolina se descubrió como un componente del alquitrán de hulla en 1834. El alquitrán de hulla sigue siendo la principal fuente de quinolina comercial. Poco después, en 1842, se descubrió la quinina por destilación (Beyer y Walter, 1987; Smith y Cristol, 1970).

El sistema heterocíclico con núcleo de quinolina representa una fracción privilegiada en la química médica, porque esta escasez se da en diversos productos naturales (especialmente alcaloides) y sustancias farmacológicamente activas. Los compuestos de quinolina tienen una amplia gama de actividades biológicas, que incluyen antipalúdicas, antiinflamatorias, anticancerígenas, antituberculosas, antivirales, antibióticas, antifúngicas, antidepresivas, entre otros.

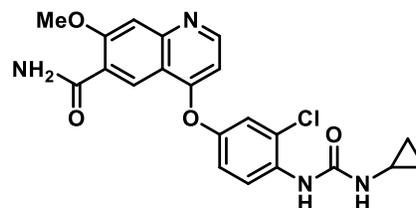
Por lo tanto, algunos investigadores eligen el marco de la quinolina para diseñar nuevas moléculas biológicamente activas, lo que da como resultado un gran número de derivados sintéticos y semisintéticos a base de quinolina con importantes aplicaciones farmacológicas (Figura 7).

Figura 7

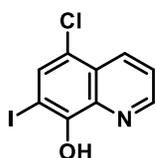
Fármacos destacados que contienen quinolina aprobados por la FDA.



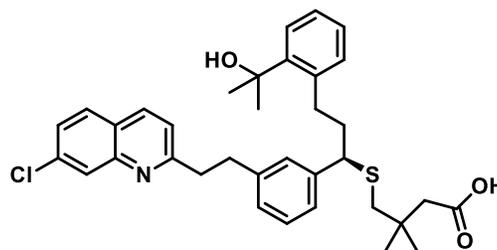
Dibucaina, Cinchocaina
anestésico



Lenvatinib
antitumoral



Clioquinol
antiviral, antiprotozoario



Montelukast
antiasmático

Nota. Tomado de (Bräse, 2016)

Propiedades de quinolina

La quinolina es un líquido alcalino amarillo claro muy estable. Las quinolinas y las isoquinolinas son heterociclos muy importantes porque sus arreglos se localizan en diversos estimulantes biológicamente activos (Sainsbury, 2001). La quinina es un fármaco antipalúdico y un ejemplo de alcaloides quinolina. Su principal desempeño se muestra en la Tabla 2 (Gilchrist, 1995).

Tabla 2*Principales propiedades físicas de la quinolina.*

| Propiedad | Valor |
|-------------------------------------|--------------|
| Peso molecular | 129,16 g/mol |
| Punto de ebullición | 237 °C |
| Punto de fusión | -17 a -13 °C |
| Densidad, 25 °C | 1,093 g/mL |
| Presión de vapor, 20 °C | 0,07 mmHg |
| Densidad relativa de vapor (aire=1) | 4,5 |

Nota. Tomado de (ALDRICH,2012).**Usos de quinolina**

La quinolina se utiliza en la industria y los laboratorios. En el sector industrial, se utiliza como materia prima para la obtención de colorantes, agroquímicos y medicamentos antimaláricos. La quinolina se utiliza como disolvente de alto punto de ebullición en el laboratorio. El compuesto se utiliza como catalizador o conservante en metalurgia. En otras aplicaciones, también se utiliza como disolvente de resinas y terpenos. (EPA, 2007; Gilchrist, 1995).

Este heterociclo versátil ha atraído la atención de químicos medicinales y sintéticos. Por ello, a lo largo de los años, un gran número de investigadores se han centrado en el diseño de nuevas moléculas bioactivas. Como consecuencia, se han desarrollado varios métodos sintéticos con el fin de obtener una diversidad adecuada por sustitución en el sistema de anillo de quinolina,

con la idea de que diferentes derivados pueden mostrar diferentes efectos biológicos (Bräse, 2016).

Síntesis de quinolinas

Existen diferentes métodos para la síntesis de quinolinas, y el método utilizado depende de los sustituyentes y su posición en el producto final. Algunos ejemplos de síntesis de quinolinas comunes son la de Skraup, Doebner-Vonmiller, Combes y Friendlander (Montalvo et al., 2013).

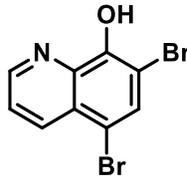
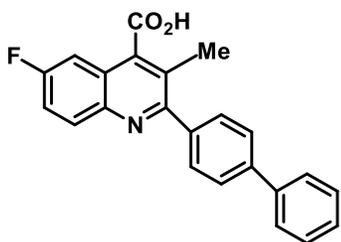
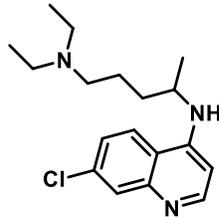
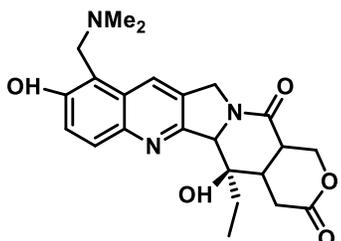
Actividad biológica de quinolina

Los sistemas heterocíclicos con núcleo de quinolina representan fracciones privilegiadas en la química médica, ya que esta escasez se da en diversos productos naturales (especialmente en alcaloides) y en sustancias farmacológicamente activas. Los compuestos a base de quinolina exhiben un amplio espectro de actividades biológicas, que incluyen antipalúdico, antiinflamatorio, anticanceroso, antituberculoso, antivírico, antibiótico, antilehmánico, antifúngico, antidepresivo, entre otros (Bräse, 2016).

Por tanto, el esqueleto de quinolina ha sido elegido por varios investigadores para el diseño de nuevas moléculas bioactivas, lo que ha llevado a la generación de un gran número de derivados sintéticos y semisintéticos a base de quinolina con importantes aplicaciones farmacológicas (Bräse, 2016).

Tabla 3

Compuestos quinolínicos sintéticos y semisintéticos biológicamente activos.

| Nombre | Estructura | Propiedades |
|----------------|---|-----------------|
| Broxiquinolina |  | Antiséptico. |
| Brequinar |  | Inmunosupresor. |
| Cloroquina |  | Antipalúdico |
| Topotecan |  | Anticáncer |

Nota. En esta tabla se presentan algunos compuestos quinolínicos sintéticos y sus propiedades.

Tomado de (Bräse, 2016).

Derivados de la quinolina

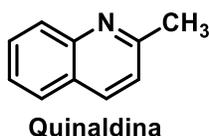
Quinaldina

La Quinaldina, $C_{10}H_9N$, llamada también 2-metilquinolina o α -metilquinolina, es un compuesto aromático heterocíclico nitrogenado derivado de la Quinolina. Este compuesto se diferencia de

esta última, porque posee un grupo metilo enlazado al carbono en la posición 2 de la Quinolina, como se muestra en la Figura 8 (ALDRICH, 2012).

Figura 8

Estructura química de la Quinaldina.



Nota. Tomado de (ALDRICH, 2012).

Propiedades de quinolina.

La Quinaldina es un líquido café aceitoso con un olor picante. Para solubilizar esta sustancia en agua, se requiere disolverla, al 20%, en acetona, alcohol etílico o isopropanol (Horn, Martin y Chotcowski, 1999).

Las principales propiedades de este compuesto se detallan en la Tabla 4.

Tabla 4

Principales propiedades físicas de la Quinaldina.

| Propiedad | Valor |
|---------------------|--------------|
| Peso molecular | 143,18 g/mol |
| Punto de ebullición | 248 °C |
| Punto de fusión | -9 a -3 °C |
| Densidad (25 °C) | 1,058 g/mL |

Nota. Tomado de (ALDRICH, 2012).

Usos de quinolina.

La Quinaldina se emplea en la captura de peces por métodos químicos, puesto que es un fuerte anestésico para estas especies. Esta sustancia se adiciona al agua en concentraciones bajas, entre 5 y 10 ppm, para evitar el cambio de color y la toxicidad; a estas concentraciones actúa rápidamente en los peces y estos tardan poco tiempo en recuperarse de su efecto (Horn et al., 1999).

Se usa en la eutanasia de peces, las dosis varían de acuerdo con las especies, la temperatura y la dureza del agua. El sistema nervioso central y sus núcleos sensoriales son afectados directamente por la Quinaldina (Horn et al., 1999; Close, 1986).

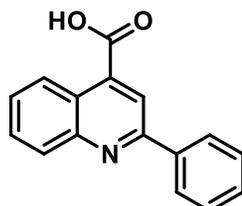
Ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico

En 1887, Doebner y Giesecke sintetizaron por primera vez el ácido 2-fenilquinolina 4-carboxílico, también conocido como 2-fenilquinolina 4-carboxilato o Cincofen, con la fórmula química $C_{15}H_{10}NCOOH$ (Shankerrao, Bodke y Mety, 2012).

Es un compuesto heterocíclico aromático que contiene nitrógeno derivado de la quinolina. Es diferente porque tiene un grupo fenilo unido al carbono de 2 posiciones y un grupo carboxilo de 4 posiciones, como se muestra en la Figura 9 (Merck, 2011).

Figura 9

Estructura química del Ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico.



Ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico

Nota. Tomado de (Merck, 2011)

Propiedades de Ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico

El ácido 2-fenilquinolina 4-carboxílico es un producto sólido y actúa como analgésico-antipirético utilizado en el tratamiento de la gota, porque tiene efecto uricosúrico. Actualmente sólo está comercializado en 6 países, como España, ya que da lugar a efectos indeseables hepáticos graves. Se han registrado 8 episodios de hepatitis en enfermos tratados con este fármaco, 2 de desenlace mortal (Universitat Autònoma de Barcelona, 1992).

Sus principales propiedades se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Principales propiedades físicas del Ácido 2-fenilquinolina 4-carboxílico.

| Propiedad | Valor |
|----------------------|--------------|
| Peso molecular | 249,26 g/mol |
| Punto de ebullición | 456,9 °C |
| Punto de fusión | 214 a 215 °C |
| Punto de inflamación | 230,1 °C |

Nota. Tomado de (ALDRICH, 2012).

Usos de ácido 2-fenilquinolin 4-carboxílico.

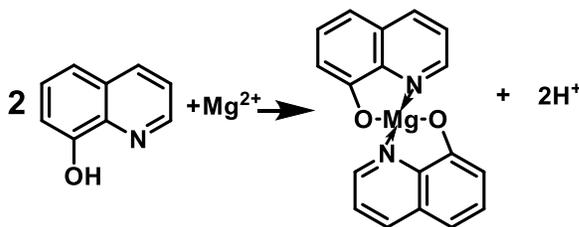
El ácido 2-fenilquinolina 4-carboxílico es un fuerte agente antimicrobiano, al igual que sus derivados. Este compuesto se ha utilizado para tratar la gota desde 1911; sin embargo, su uso se interrumpió en 1930 porque se descubrió que causaba daño hepático severo. En la actualidad, todavía se usa en combinación con prednisolona para tratar la artritis animal (Wadher, Karande, Borkar y Yeole, 2009; Cutrín, Nieto, Batalla, Casal, Pérez y Lorenzo, 1991).

Hidroxiquinolina

La 8-hidroxiquinolina, cuya fórmula molecular es C_9H_6NOH , también conocida como 8-quinolinol, quinolin-8-ol u oxina, es un compuesto orgánico derivado de la quinolina, conectado al carbono de la posición 8 de su estructura química, y tiene un grupo OH, Como se muestra en la Figura 15. La presencia de átomos de nitrógeno y oxígeno facilita la formación de complejos con iones metálicos, como se muestra en la Figura 10 (ALDRICH, 2012; Allinger et al., 1984; Skoog y West, 2002).

Figura 10

Complejo formado entre 8-Hidroxiquinolina y Magnesio.



Nota. Tomado de (Skoog y West, 2002).

Propiedades de hidroxiquinolina.

La 8-hidroxiquinolina es un polvo sólido cristalino blanco, insoluble en agua, soluble en acetona, etanol, benceno, cloroformo, ácido y álcali. Sus principales características se muestran en la Tabla 6 (ScienceLab L., 2012).

Tabla 6

Principales propiedades físicas de la 8-Hidroxiquinolina.

| Propiedad | Valor |
|---------------------|--------------|
| Peso molecular | 145,16 g/mol |
| Punto de ebullición | 267 °C |
| Punto de fusión | 72,5 a 74 °C |
| Densidad relativa | 1,040 kg/L |

Nota. Tomado de (ScienceLab L., 2012; Merck, 2011).

Usos de hidroxiquinolina

La 8-hidroxiquinolina se utiliza como agente de precipitación en el análisis inorgánico de magnesio, aluminio, hierro, galio e indio porque forma quelatos insolubles con estos iones metálicos (Allinger et al., 1984; Pino y Pérez, 1983).

Además, los derivados halogenados de este compuesto son amebicidas, por lo que se utilizan en medicina para tratar la amebiasis intestinal (Gómez, Cortés, Cuervo y López, 2007).

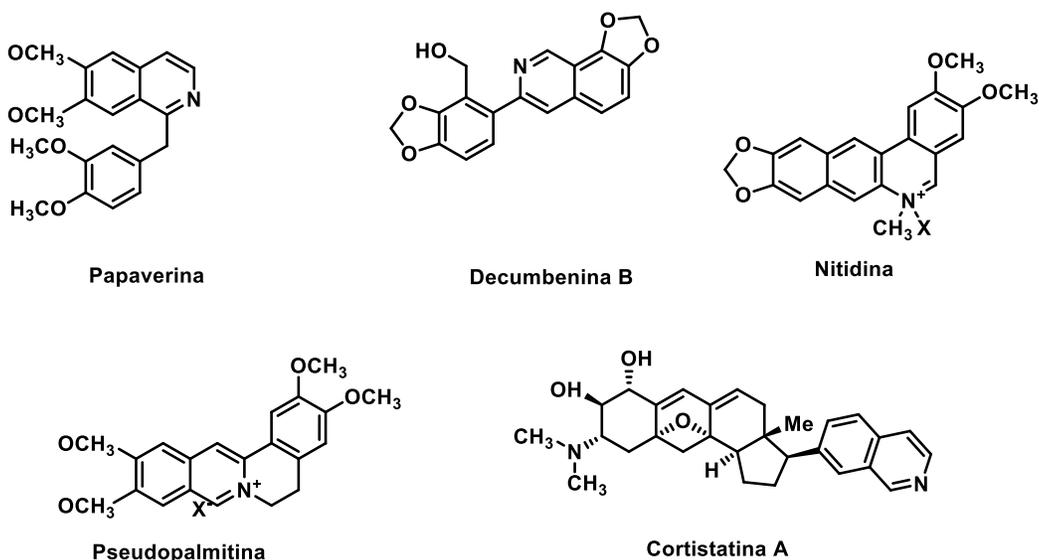
Isoquinolinas

Los derivados de isoquinolina son muy importantes en la medicina porque tienen una amplia gama de actividades biológicas, tales como actividad antitumoral, fungicida, antipalúdica,

antihipertensiva, antiinflamatoria o antihistamínica. Por ejemplo, estos derivados incluyen el alcaloide papaverina, un vasodilatador importante, la Decumbenina B, un potente inhibidor de la contracción intestinal espontánea, o la corticostatina A, que se usa para tratar las articulaciones reumatoideas. Un potente antiinflamatorio y analgésico para la inflamación. Además, las unidades estructurales de isoquinolina también están presentes en la nitidina, la pseudopalmitina y otros alcaloides biológicamente activos (Bräse, 2016).

Figura 11

Derivados de isoquinolinas biológicamente activos.



Nota. Tomado de (Bräse, 2016).

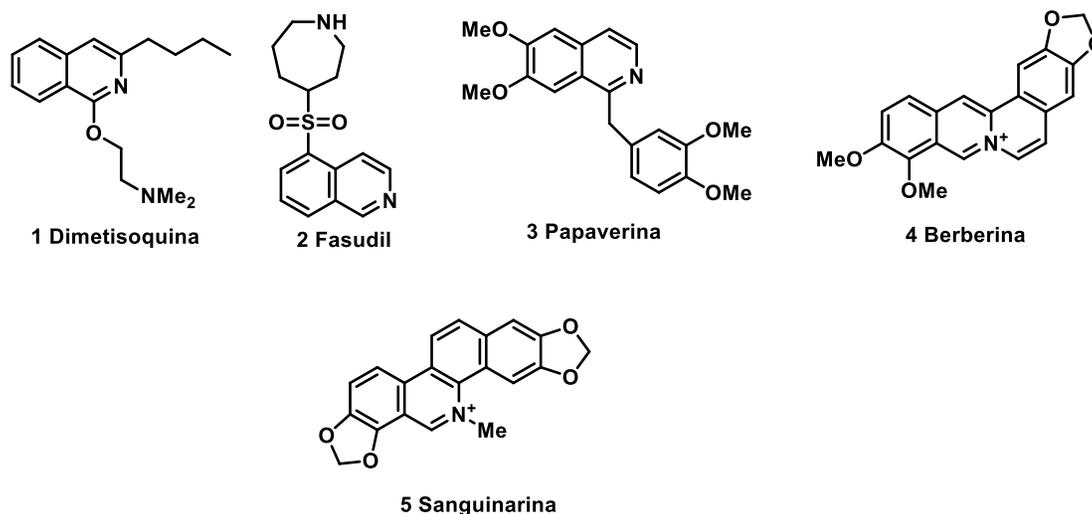
Además de sus propiedades biológicas, algunos derivados de isoquinolina se han utilizado como ligandos quirales en catálisis asimétrica, y se han utilizado complejos de derivados de iridio e isoquinolina para sintetizar un dispositivo OLED (Bräse, 2016).

Síntesis de isoquinolinas

La síntesis del núcleo de isoquinolina ha sido de gran importancia para la industria farmacéutica. Las drogas comerciales como la papaverina (3), un producto natural, o la dimetisoquina (1), un derivado de un producto natural, hicieron necesario un acceso sintético (Figura 12). Los enfoques tradicionales como PomeranzFritsch, Bischler-Napieralski, Pictet-Gams, Pictet-Spengler, permiten la preparación de escamas de isoquinolina derivatizadas (Bräse, 2016).

Figura 12

Ejemplos de fármacos de isoquinolina terapéuticamente activos.



Nota. Tomado de (Bräse, 2016)

La retro síntesis de la isoquinolina sugiere una desconexión entre el C-1 y N, para dar como precursores un benzaldehído y un equivalente de 3-aminocarbonilo (Soria Arteche, Pérez Villanueva, Palacios Espinosa & Cortés Benítez, 2020).

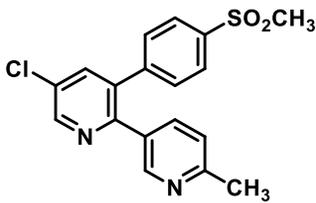
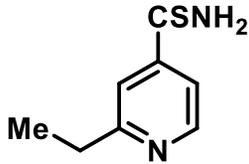
Aplicaciones farmacéuticas

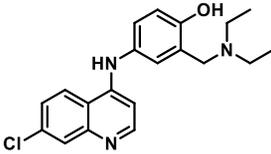
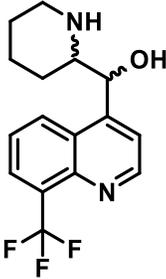
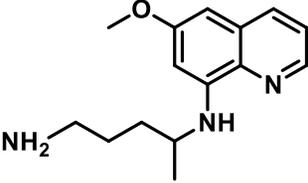
Muchos candidatos a fármacos o fármacos disponibles comercialmente se derivan de productos naturales. A menudo, los productos no se pueden utilizar en su forma original, pero

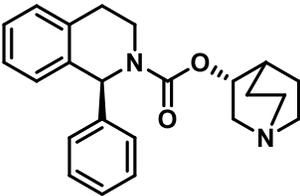
sirven como estructuras principales y se someten a modificaciones para optimizar la seguridad y la eficacia. El conjunto de compuestos naturales bioactivos ofrece una gran inspiración para el desarrollo de fármacos (Soria Arteche, Pérez Villanueva, Palacios Espinosa & Cortés Benítez, 2020).

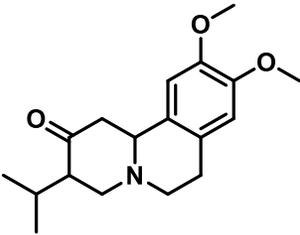
Tabla 7

Aplicaciones farmacéuticas de las isoquinolinas

| Nombre | Estructura | Nomenclatura | Propiedades |
|------------|---|--|--|
| Etoricoxib |  | 5-cloro-6'-metil-3- (4-metilsulfonyl)fenil) -2,3'-bipiridina | Antiinflamatorio no esteroideo selectivo sobre ciclooxigenasa 2 que actúa disminuyendo el dolor crónico, agudo y la inflamación. |
| Etionamida |  | 2-etilpiridin-4-carbotioamida | Es un antibiótico desarrollado en la década de los 50's para el tratamiento de la tuberculosis en cepas resistentes de |

| Nombre | Estructura | Nomenclatura | Propiedades |
|-------------|---|---|--|
| Amodiaquina |  | 4 - ((7-cloroquinolin-4-il) amino) -2 - ((dietilamino) metil) fenol | Mycobacterium tuberculosis. Amodiaquina es un fármaco antipalúdico. |
| Nombre | Estructura | Nomenclatura | Propiedades |
| Mefloquina |  | piperidin-2-il (8-(trifluorometil) quinolin-4-il) metanol | Es un fármaco que se usa para el tratamiento de la malaria. |
| Primaquina |  | N ⁴ - (6-metoxiquinolin-8-il) pentano-1,4-diamina | Es una 8-aminoquinolina, al igual que la amodiaquina y la mefloquina, es utilizada para el tratamiento |

| Nombre | Estructura | Nomenclatura | Propiedades |
|--------------|---|---|---|
| Solifenacina |  | (R) - quinuclidin-3-il (S) -1-fenil-3,4- dihidroisoquinoli na-2 (1H) - carboxilato | preventivo del paludismo provocado por Plasmodium falciparum. Es un fármaco anticolinérgico selectivo por el receptor M3. |

| Nombre | Estructura | Nomenclatura | Propiedades |
|---------------|---|--|---|
| Tetrabenazina |  | 3-isopropil-9,10- dimetoxi- 1,3,4,6,7,11b- hexahidro-2H- pirido [2,1-a] isoquinolin-2-ona | Es una isoquinolina tricíclica que se utiliza para el tratamiento de enfermedades como el síndrome de Tourette y la enfermedad de Huntington. |

Nota. Tomado de (Soria Arteche, Pérez Villanueva, Palacios Espinosa & Cortés Benítez, 2020). Building blocks

Los átomos son los bloques de construcción según la Ley de Dalton de pequeñas partículas de un elemento conservando la identidad química, Dalton planteo varias especificaciones para dar a conocer a los átomos (bloques de construcción) cada elemento posee partículas demasiadas pequeñas, todos los átomos de un elemento mencionado son idénticos y los átomos de elementos diferentes tienen distintas propiedades, no cambian durante una reacción química y cuando los átomos se combinan forman compuestos (Brown et al., 2004).

Importancia de Building blocks

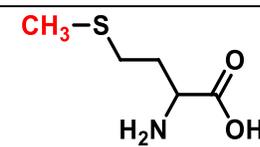
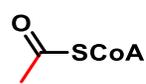
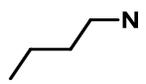
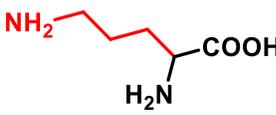
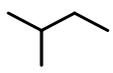
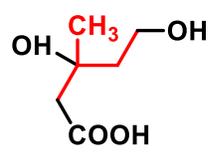
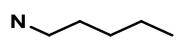
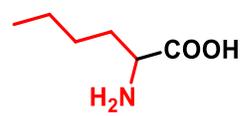
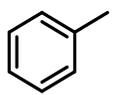
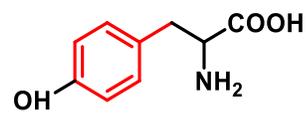
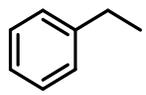
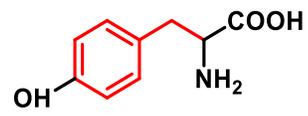
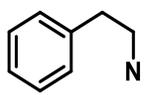
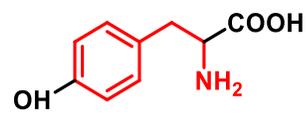
Al estudiar química, debemos comenzar con los átomos, que son los componentes básicos de la materia. La teoría atómica original creía que los átomos son indivisibles, pero ahora sabemos que los átomos son más complejos. Los elementos son diferentes entre sí debido a la diferencia en la estructura interna del átomo. En las condiciones adecuadas, las partículas más pequeñas del átomo (llamadas partículas subatómicas) pueden eliminarse o reorganizarse (Moore, John W. Stanitski, Conrad L. Jurs, 2011).

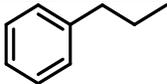
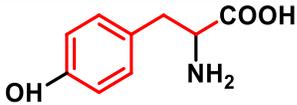
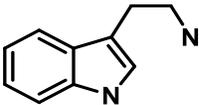
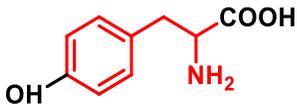
Building blocks para productos naturales

Es fácil identificar los componentes básicos de las moléculas biológicas incoloras. Por ejemplo, las proteínas se producen uniendo un grupo de aminoácidos con enlaces peptídicos. La fórmula para construir macromoléculas biológicas está codificada en las células para mantener la heredabilidad de los rasgos biológicos. Sin embargo, es difícil identificar los componentes básicos de los productos naturales (generalmente, las macromoléculas biológicas también son productos naturales (Xu et al., 2013).

Tabla 8

Productos naturales chemoyls y sus building blocks.

| Chemoyl | Notation | Example building blocks |
|---|----------|---|
| X- | C1 |  |
| c-c | C2 |  |
|  | C4N |  |
|  | C5 |  |
|  | C5N |  |
|  | C6C1 |  |
|  | C6C2 |  |
|  | C6C2N |  |

| Chemoyl | Notation | Example building blocks |
|---|------------|---|
|  | C6C3 |  |
|  | Índole.C2N |  |

Nota. Tomado de (Xu et al., 2013).

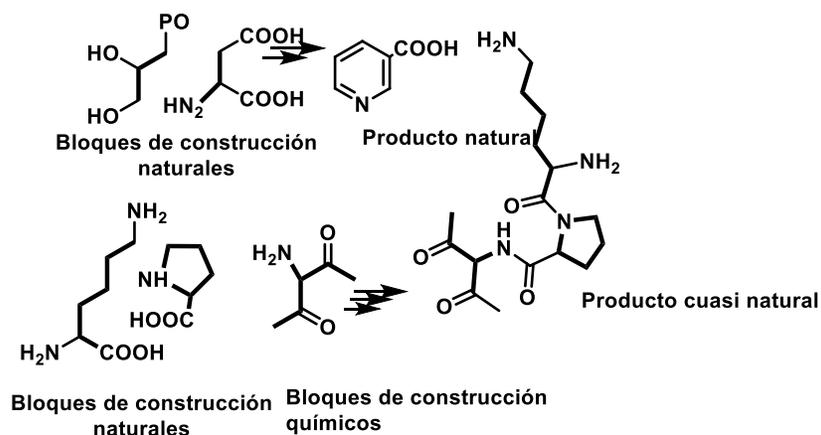
Hibridación de bloques de construcción naturales y no naturales

Los productos naturales son sustancias que apoyan la supervivencia y proliferación de los organismos, algunos son beneficiosos para la supervivencia y se favorecen, otros son desfavorables o inútiles y desaparecen. Sin embargo, estos compuestos extintos pueden ser útiles para la innovación de fármacos al regular otros sistemas de vida.

Si se descubren los secretos de la biosíntesis, los productos naturales extintos se pueden redescubrir y reproducir como nuevos recursos para el descubrimiento de fármacos en la actualidad. Por otro lado, si podemos modificar el esquema de síntesis natural, por ejemplo, cambiando la secuencia de enzimas catalíticas, reemplazando enzimas con catalizadores químicos, reemplazando reactantes endógenos con químicos o hibridando bloques de construcción naturales con bloques de construcción no naturales. Esto se puede llamar síntesis biomimética, como se muestra en la Figura siguiente (Xu et al., 2013)

Figura 13

Hibridación bloques de construcción naturales y no naturales, las síntesis biomimética.



Nota. Las subestructuras en negrita son chemoyls. Tomado de (Xu et al., 2013).

Receptor de adenosina A₁

Los receptores de adenosina (AR) son una familia de receptores de membrana pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCRs), que se encargan de transducir la señal que realiza la adenosina endógena en una respuesta intracelular. Hasta ahora, se han clonado cuatro subtipos de AR (A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃) para diferentes especies. Una clasificación adicional diferencia dos grupos, dependiendo de su capacidad para inhibir la vía del adenilato ciclasa a través del acoplamiento de proteínas G_i (A₁ y A₃) o para estimular dicha vía mediante el acoplamiento de proteínas G_s (A_{2A} y A_{2B}), aunque con una alta homología de secuencia (82~93%) existe entre todos los subtipos. Según su afinidad por el agonista natural adenosina, los AR se pueden clasificar de la siguiente manera: A₁ > A_{2A} >> A_{2B} > A₃. De hecho, el receptor de adenosina A₁ (A₁AR) es probablemente el más conocido y estudiado de forma más exhaustiva. La distribución tisular de este subtipo de receptor es amplia y su implicación en diferentes funciones fisiológicas ha motivado el interés en él como posible objetivo farmacológico (Gutiérrez-de-Terán, Centeno, Pastor & Sanz, 2004).

La adenosina es un metabolito fisiológicamente importante y un fármaco clínicamente útil. La liberación endógena media una miríada de efectos fisiológicos en una amplia gama de sistemas de órganos (Ren, 1994).

Función

El nucleósido de purina adenosina juega un papel fundamental en una diversidad de sistemas fisiológicos. Intracelularmente, la interconversión entre adenosina y ATP es fundamental para el metabolismo energético celular. La adenosina liberada por las células actúa localmente en los receptores de la superficie celular para afectar a una gran variedad de parámetros fisiológicos que incluyen el flujo sanguíneo, la contractilidad cardíaca y la liberación de neurotransmisores. La adenosina modula la función de casi todos los sistemas de órganos del cuerpo (Townsend-Nicholson & Shine, 1992). En el sistema nervioso central (SNC), se localiza en la corteza, el hipocampo, el cerebelo y el tálamo, donde su activación conduce a efectos neuro protectores a través del bloqueo de la liberación de neurotransmisores. En el corazón, los agonistas de A₁AR producen efectos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos negativos, que los hacen atractivos como potenciales agentes cardioprotectores y anti-infarto, mientras que los antagonistas selectivos de A₁AR pueden tener valor terapéutico para el tratamiento de la hipoxia e isquemia postinfarto.

En el sistema renal, la adenosina modula muchos aspectos de la función renal a través de los AR A₁, y algunos antagonistas de A₁AR se encuentran en ensayos clínicos como agentes protectores renales (Gutiérrez-de-Terán, Centeno, Pastor & Sanz, 2004).

Interacción

El A₁AR es una proteína de membrana integral con una masa molecular de ~36.000 Da. La proteína receptora atraviesa la membrana celular siete veces con el extremo NH₂ extracelular y

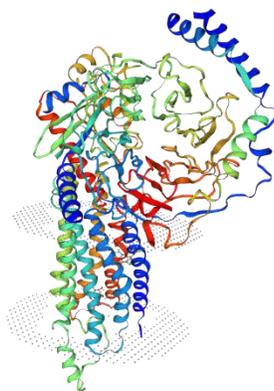
el extremo COOH intracelular. El A₁AR está acoplado a sus efectores a través de la clase G_i de proteínas G. El A₁AR inhibe la adenilil ciclasa, abre los canales de K⁺ y regula la fosfolipasa C (Ren, 1994).

La cara citoplásmica de un receptor acoplado a proteína G (GPCR) ejecuta la reacción de transferencia de señal a través de la interacción con proteínas G y componentes proteicos accesorios que no se unen a GTP. La interfaz se compone de tres bucles intracelulares que conectan las hélices transmembrana y un cuarto bucle creado por un segmento de 8 a 16 aminoácidos adyacente a la hélice transmembrana 7 (TM7), que está anclado a la bicapa de fosfolípidos por uno o dos palmitoilados residuos de cisteína. En casos individuales, se ha demostrado que cada uno de los segmentos intracelulares contribuye al acoplamiento y señalización de la proteína G.

El segundo bucle intracelular (i₂), que contiene el motivo D (E) RY (W) conservado y el tercer bucle intracelular (i₃), en particular sus extremos amino y carboxilo terminales, son elementos clave. Entre los tipos de receptores e incluso entre los subtipos relacionados, las similitudes de secuencia en los dominios citoplasmáticos son escasas; esta variabilidad sugiere que, entre los segmentos citoplásmicos, algunos están reservados para funciones receptoras más divergentes que el acoplamiento de proteína G (Pankevych, Korkhov, Freissmuth & Nanoff, 2003).

Figura 14

Estructura crio-EM del complejo de proteína-Gi2 receptor de adenosina A1 humana unido a su agonista endógeno y un ligando alostérico.



Nota. Tomado de Universal Protein Resource (UniProt).

Capítulo III

Metodología de Desarrollo del Proyecto

Investigación sobre sustancias químicas bioactivas relacionadas a los compuestos químicos propuestos para la generación de la molécula de interés

Parte fundamental de la investigación es el encontrar químicos relacionados con los compuestos de estudio tales como la piperazin-2-ona y la quinolina, de esta forma partimos de derivados con una aplicación farmacológica comprobada, facilitando el reconocimiento de químicos que pueden ser utilizados como *building blocks*. En donde por el método de acoplamiento de estas dos moléculas podemos sintetizar un químico blanco farmacológico nuevo con usos potenciales diferentes u optimizados.

Mediante una revisión bibliográfica en donde por medio de libros, publicaciones, revistas y artículos científicos y demás bibliografía se buscó compuestos ligados a nuestra investigación por medio de proyectos indexados a la biblioteca virtual de la Universidad, se utilizó Google Académico y Patentes con el fin de encontrar la mayor cantidad de sustancias bioactivas útiles para la nueva molécula.

El segundo método de investigación se dio por medio de plataformas virtuales farmacológicas como *SwissADME*, *SwissSimilarity* y *SwissTargetProtein*. Las cuales cuentan con un banco de millones de fármacos grabados, catalogados, caracterizados, identificaos y propuestos, en donde se pueden encontrar derivados de piperazin-2-ona y quinolinas para su estudio y potencial uso en la simulación de la nueva sustancia bioactiva.

Proceso obtención de la estructura en 2D, código SMILES, nomenclatura IUPAC, reporte de las propiedades químicas fundamentales de la molécula bioactiva de estudio.

Para el estudio de la molécula bioactiva propuesta se utiliza un *software* de modelamiento químico, el cual nos ayuda con la representación gráfica en 2D, de esta forma se puede apreciar la molécula de forma ilustrada, también nos brinda información básica sobre las propiedades propias de la sustancia, como su fórmula, peso molecular, composición elemental entre otros. Una vez generada la molécula, se puede obtener un código SMILES único para cada molécula, el cual nos ayuda a transferirla desde el software de diseño a la plataforma virtual de *SwissADME* para la continuación del estudio farmacológico del blanco.

Diseño 2D de las estructuras de las moléculas bioactivas.

La representación gráfica de las estructuras en dos dimensiones se llevó a cabo por medio del *software* de diseño, este programa brinda una amplia variedad de herramientas para poder ilustrar todo tipo de moléculas en un formato 2D, ya sea de forma manual en donde paso a paso podemos dibujar la molécula, extraerla de la biblioteca propia del programa o convertir el nombre (nomenclatura IUPAC) en una estructura o viceversa.

Pasos para realizar la ilustración en 2D de la molécula en estudio:

1. Ejecutar el programa de diseño.

Figura 15

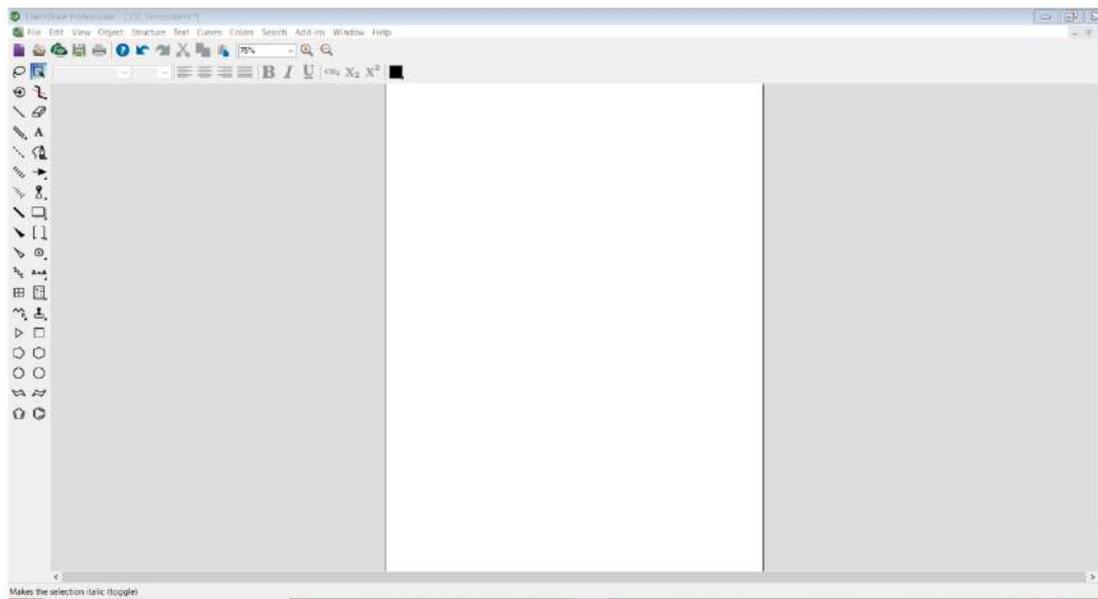
Icono del software de diseño.



Nota. Tomado del software de diseño.

Figura 16

Pantalla de trabajo del software de diseño.

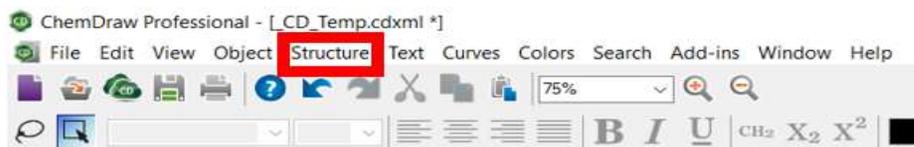


Nota. Tomado del software de diseño.

2. Nos dirigimos a la pestaña *Structure* (Estructura en inglés), la cual está ubicada en la parte superior izquierda y damos clic izquierdo

Figura 17

Barra de menú superior del software de diseño.



Nota. Tomado del software de diseño

3. Escogemos la opción *Convert Name to Structure* (Convertir nombre en estructura)

Figura 18

Barra de tareas de la opción "Structure".

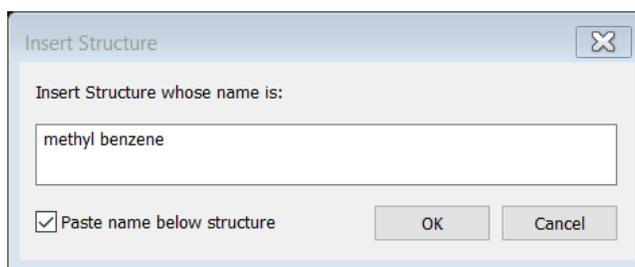


Nota. Tomado del software de diseño.

5. Ingresar el nombre del compuesto en nomenclatura IUPAC en ingles sobre la ventana recurrente que aparece.

Figura 19

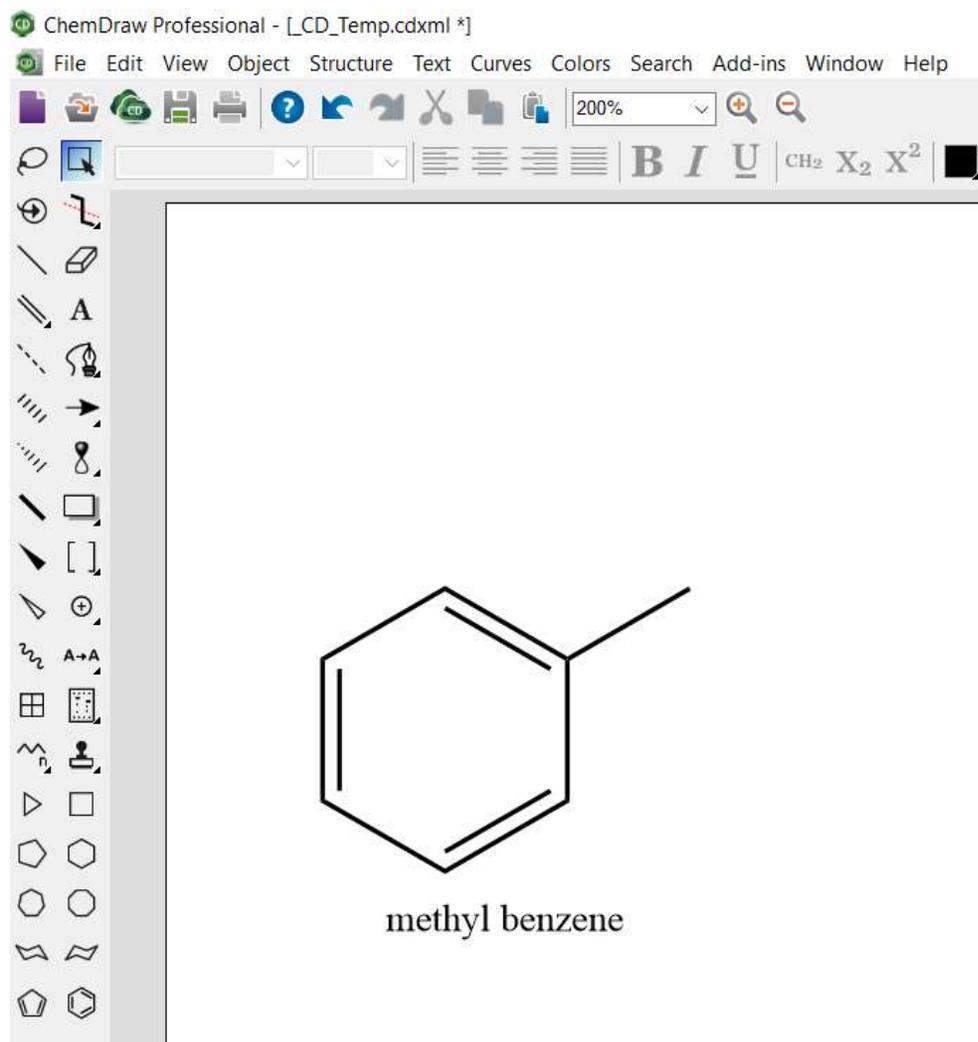
El compuesto seleccionado es el metil benceno (Con fines ilustrativos y no investigativos)



Nota. Tomado del software de diseño.

Figura 20

Representación gráfica en 2D del compuesto metil benceno.

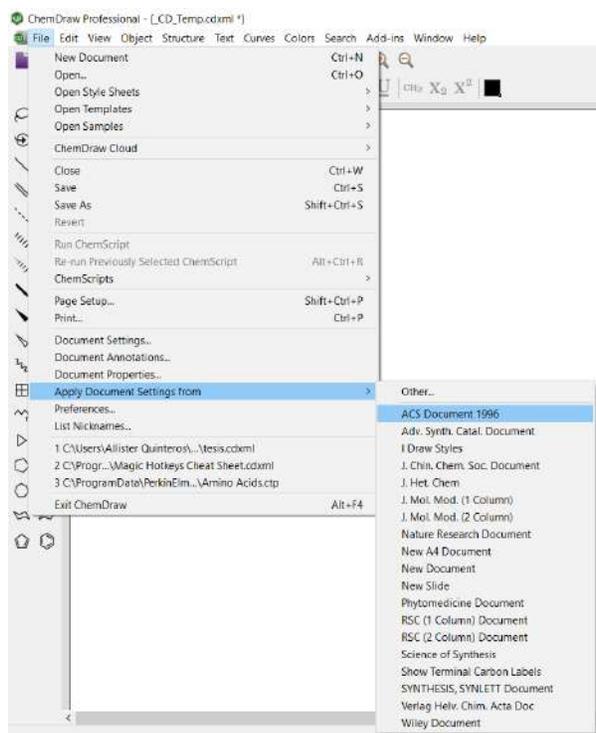


Nota. Tomado del software de diseño.

6. Para poder presentar la estructura química en un formato adecuado vamos a la pestaña “File” y seleccionamos la opción “Apply Document Settings from” y damos clic en la función “ACS Document 1996”

Figura 21

Ventana de la opción “File”.

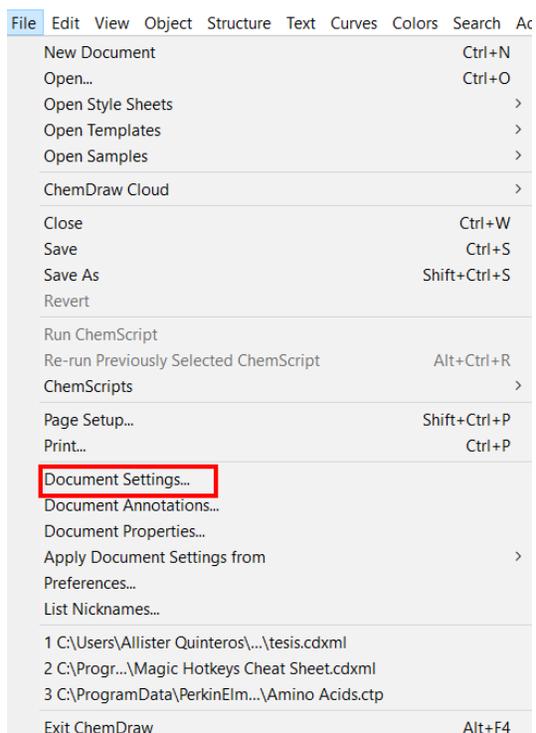


Nota. Tomado del software de diseño.

7. Nos dirigimos nuevamente a la opción “File” y seleccionamos la opción “Document Settings”

Figura 22

Ventana de la opción “File”.

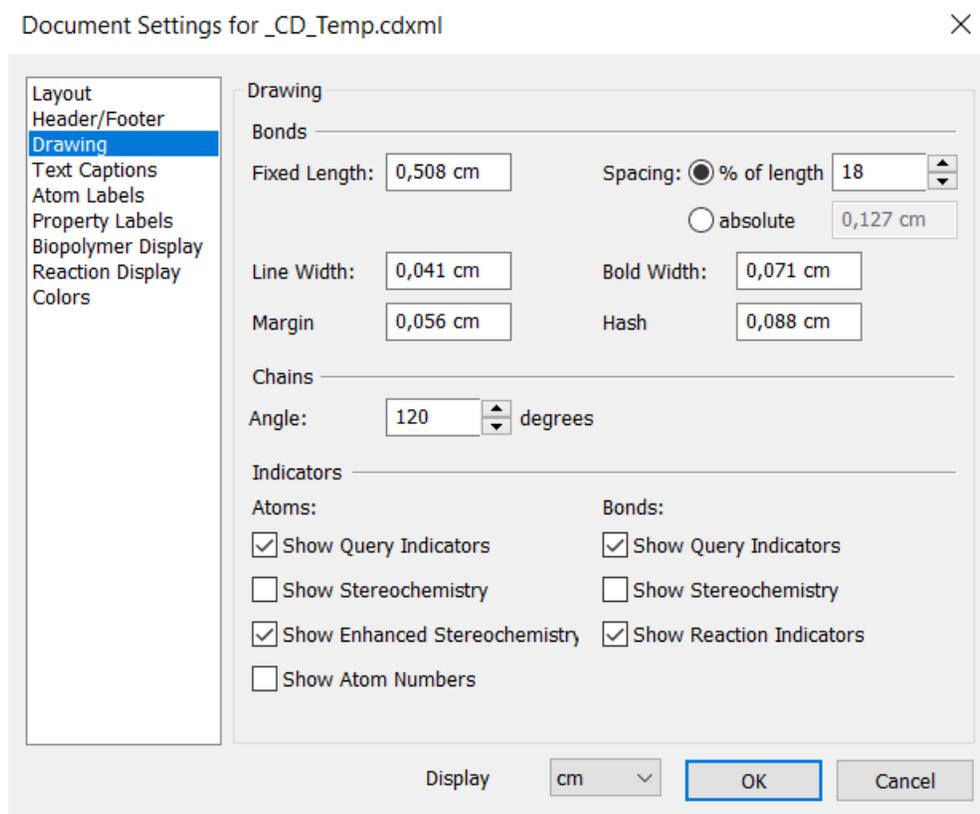


Nota. Tomado del software de diseño.

8. Se desplegará una ventana en la cual debemos escoger dos de las opciones de menú que se encuentran a la izquierda.
 - a. La primera es la opción “*Drawing*”, vamos a la propiedad de “*Line Width*” y ajustamos el valor a 0.041 cm.

Figura 23

Ventana de ajuste sobre las características del grafico en este caso “*Drawing*”.

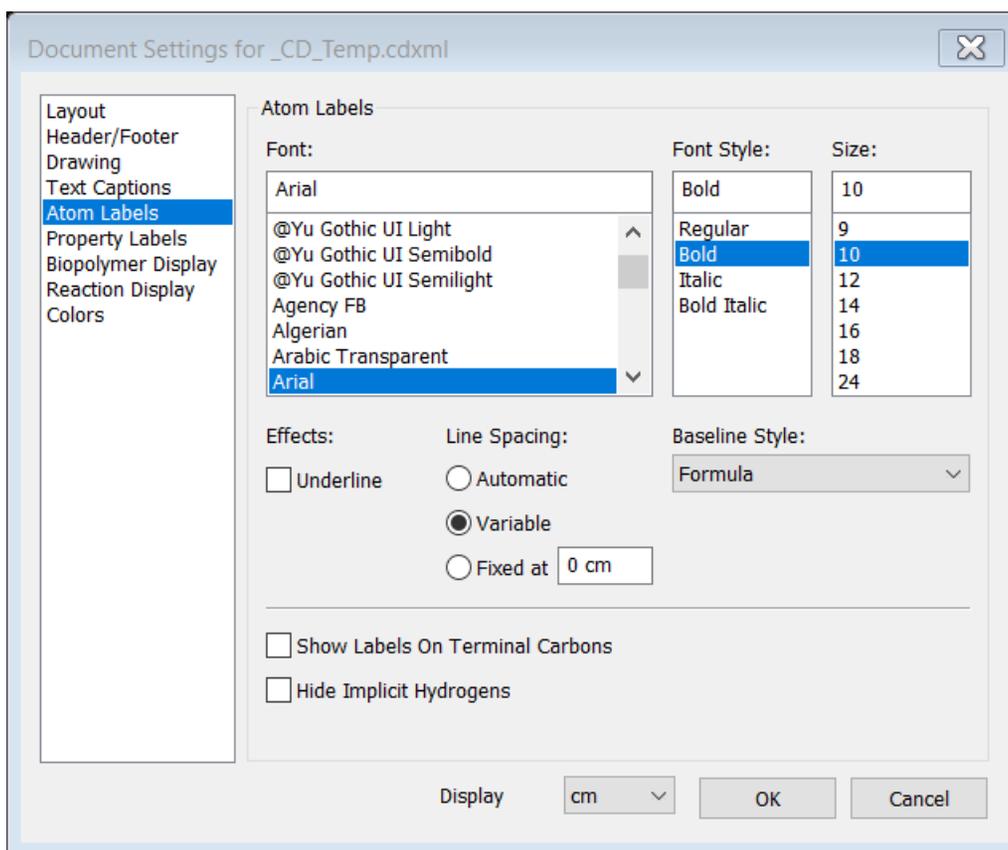


Nota. Tomado del software de diseño.

- b. La segunda es la opción “Atom Labels”, vamos a la propiedad “Font Style” y seleccionamos Bold.

Figura 24

Ventana de ajuste sobre las características del grafico en este caso “Atoms Labels”.



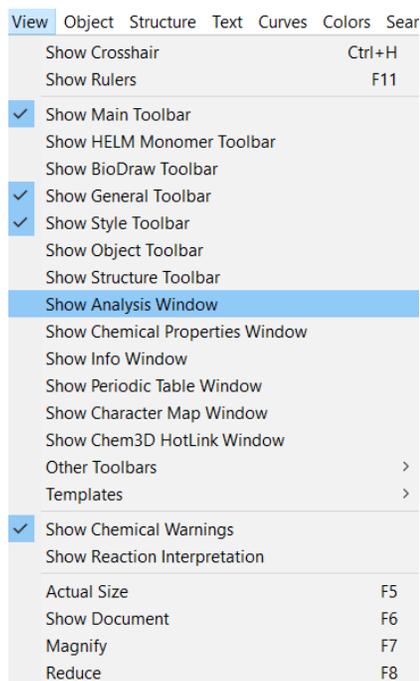
Nota. Tomado del software de diseño.

Obtención de las propiedades básicas de la molécula

- c. Es momento de proceder y obtener las propiedades fundamentales y básicas de la molécula, nos dirigimos a la pestaña de “View”, escogemos la opción “Show Analysis Window”

Figura 25

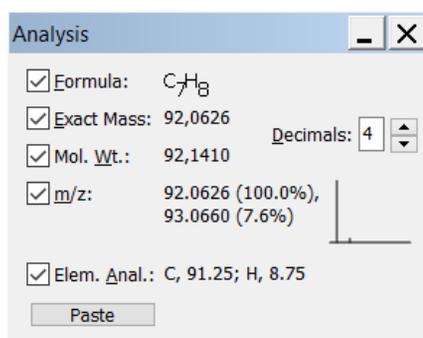
Ventana de trabajo de la opción "View".



Nota. Una ventana emergente se presentará, la cual nos brindará información básica de la molécula en estudio como su fórmula, masa exacta, análisis elemental entre otros.

Figura 26

Ventana del análisis ejecutado a la molécula.

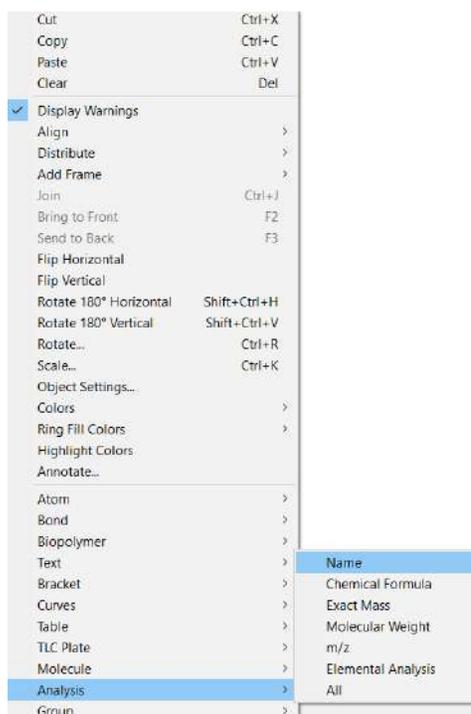


Nota. Tomado del software de diseño.

Para obtener la nomenclatura IUPAC, procedemos a marcar la molécula, damos clic derecho y seleccionamos la opción “Name”.

Figura 27

Ventana emergente de la molécula.



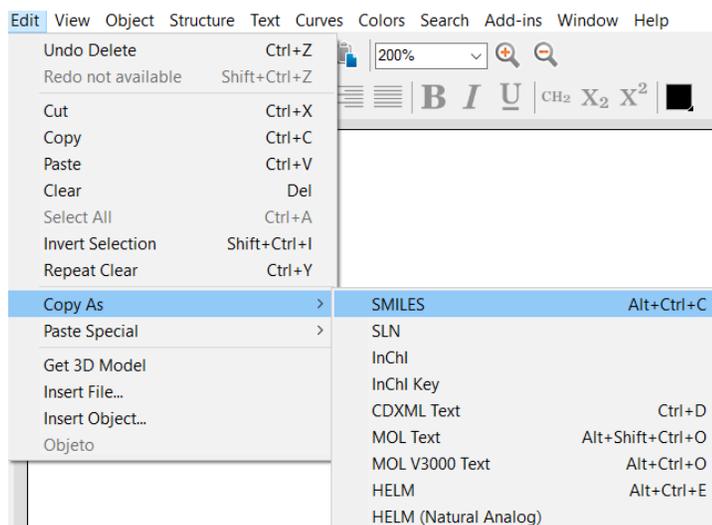
Nota. Al instante en la parte inferior de la molécula se presentará el nombre en nomenclatura IUPAC.

Generación del código SMILES propio de la molécula

- d. Marcamos la molécula de interés.
- e. Seleccionamos la pestaña “Edit”.
- f. Damos clic en la opción “Copy as” y marcamos la pestaña “SMILES”

Figura 28

Ventana de trabajo de la opción “Edit”.



Nota. El código ya se encuentra copiado en la memoria, por lo que simplemente se puede pegar en un archivo de texto o directamente en la página web “*SwissADME*”.

Al momento de grabar el archivo se puede hacerlo con tres extensiones distintas:

ChemDraw (*.cdx), MOL file (*.mol) y Bloc de notas (*.txt), esto es para poder realizar el traspaso a otras plataformas y software para continuar con el estudio de la molécula, como en la plataforma virtual bioinformática del Instituto Suizo “*SwissSimilarity*” y para la optimización de la molécula en el programa de optimización.

Comprobación de parámetros farmacológicos.

Para asegurar de que la molécula cumpla con todos los requisitos y pueda ser catalogada como un fármaco, es necesario utilizar la plataforma virtual del Instituto Suizo “*SwissADME*”, en donde se encuentran los rangos en las diferentes categorías para evaluar la viabilidad de la molécula para ser un fármaco certificado.

Logotipo de la plataforma Bioinformática Suiza.

Figura 29

Logo de la empresa.



Nota. Tomado de la plataforma bioinformática *SwissADME*.

- g.** Al ya tener copiado el código SMILES de la molécula procedemos a introducirlo en la plataforma “*Swiss Institute of Bioinformatics*”, en donde nos dirigimos a la pestaña “*SwissADME*” y pegamos el código en la sección asignada para el estudio de la molécula.

Figura 30

Interfaz de trabajo “SwissADME”.

SwissDrugDesign | SwissDock | SwissParam | SwissSidechain | SwissBioisostere | SwissTargetPrediction | **SwissADME** | SwissSimilarity | About us

SIB
Swiss Institute of Bioinformatics

SwissADME

Home | FAQ | Help | Terms of Use

This website allows you to compute physicochemical descriptors as well as to predict ADME parameters, pharmacokinetic properties, druglike nature and medicinal chemistry friendliness of one or multiple small molecules to support drug discovery.

The main article describing the web service and its underlying methodologies is [SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules](#). *Sci. Rep.* (2017) 7:42717.
 For details about development and validation of iLOGP, please refer to this article: [iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach](#). *J. Chem. Inf. Model.* (2014) 54(12):3284-3301.
 For details about development and validation of the BOILED-Egg, please refer to this article: [A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules](#). *ChemMedChem* (2016) 11(11):1117-1121.

Developed and maintained by the [Molecular Modeling Group](#) of the SIB | Swiss Institute of Bioinformatics.

Marvin JS
by ChemAxon

Enter a list of SMILES here:
CC1=CC=CC=C1

Fill with an example | Clear | Run!

Nota. Se desplegará una ventana en la parte inferior que nos dará los datos farmacológicos de la molécula, en donde se especifica que categorías cumple y cuales no las cumple, de esta forma podemos saber si se puede utilizar este compuesto como un fármaco estandarizado.

Obtención de la información farmacológica en la plataforma *SwissSimilarity*.

Para generar datos farmacológicos de la molécula procedemos hacer uso de la plataforma bioinformática *SwissSimilarity*, la cual nos ayuda a determinar el grado de similaridad que tiene nuestra molécula con otras ya registradas por organismos referentes al tema farmacológico.

- h. Ingresar a la pestaña “*SwissSimilarity*”, pegamos el código SMILE en la casilla designada y esperamos a que se genere un gráfico de la molécula.

Figura 31

Interfaz de trabajo “SwissSimilarity”.

SwissDrugDesign | SwissDock | SwissParam | SwissSidechain | SwissBioisostere | SwissTargetPrediction | SwissADME | **SwissSimilarity** | About us

SIB
Swiss Institute of Bioinformatics

SwissSimilarity

Home | FAQ | Help | Contact | Disclaimer

This website allows you to perform ligand-based virtual screening of several libraries of small molecules, using different approaches.

If you use this web tool, please, cite the following paper: Zoete, V., Daina, A., Bovigny, C., & Michielin, O. SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening, *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*(8), 1398-1404

Choose a reference small molecule

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

Examples:

Choose a method and a library to screen

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

Perform the screening

(Provide a SMILES before submitting)

Chemical drawing tool showing a benzene ring with a methyl group (CH₃) attached.

Nota. Tomado de la plataforma bioinformática *SwissADME*.

- i. Escogemos una librería del banco virtual de la plataforma, se recomienda utilizar la que cuente con mayor número de compuestos registrados, de esta forma se tiene una mayor comparación con un mayor número de moléculas y por último dar clic en “*Submit*”

Figura 32

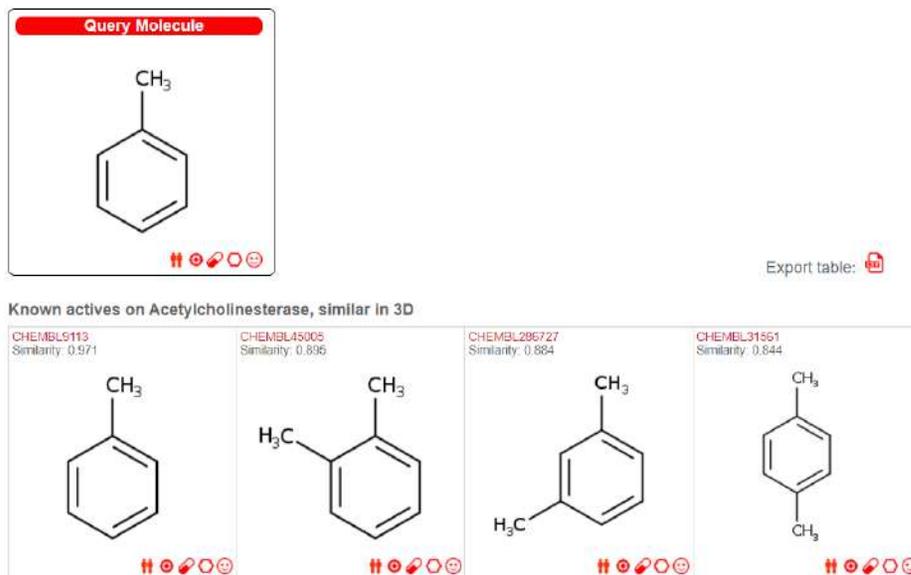
Ventana de la biblioteca farmacológica propia de la plataforma “SwissADME”.

| | # | Combined | FP2 fingerprints | Electroshape | Spectrophores | Shape-IT | Align-IT |
|---|-------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Drugs | | | | | | | |
| Approved | 1'516 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Experimental | 4'788 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Investigational | 504 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Withdrawn | 161 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nutraceuticals | 78 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Illicit | 168 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bioactive compounds | | | | | | | |
| Ligands from the PDB | 19'500 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| ChEMBL (activity<10µM) | 177'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| ChEBI | 27'950 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Kinase inhibitors (ChEMBL) | 53'800 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| GPCR Ligands (ChEMBL) | 140'300 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| GPCR Ligands (GLASS) | 2'907'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| HMDB | 39'050 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Commercially available | | | | | | | |
| Zinc Drug-Like | 10'639'400 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Zinc Lead-Like | 4'326'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Zinc Fragment-Like | 705'300 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Aldrich ^{CPR} | 214'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Asinex | 683'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| AsiaChem | 241'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| ChemBridge | 1'022'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| ChemDiv | 1'746'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Eramine | 2'981'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| InnovaPharm | 367'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Maybridge | 543'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Otava | 3'761'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Selleckchem | 1'900 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sigma-Aldrich | 85'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| SPECS | 326'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| TimTec | 249'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Vitas | 1'733'000 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Virtual libraries | | | | | | | |
| By click chemistry from Sigma Aldrich library | 285'000'000 | | <input type="checkbox"/> | | | | |

Nota. Al ejecutar la función, se nos presentara un compendio de moléculas con el grado de similaridad que tienen con nuestra molécula.

Figura 33

Catálogo de moléculas patentadas con el porcentaje de similaridad de la molécula tratada.



Nota. En la presente imagen se presentan moléculas similares, en donde se especifica su configuración y grado de similaridad.

Determinación de posibles funciones farmacológicas.

- j. Clic en la pestaña “*SwissTargetPrediction*”
- k. Pegar el código SMILES en la casilla designada y esperar la conversión del código a un gráfico que se presentara en el recuadro derecho de la pantalla.

Figura 34

Interfaz de trabajo “SwissTargetPrediction”.

This website allows you to estimate the most probable macromolecular targets of a small molecule, assumed as bioactive. The prediction is founded on a combination of 2D and 3D similarity with a library of 370'000 known actives on more than 3000 proteins from three different species.

The webtool is described in detail here: [SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules, Nucl. Acids Res. \(2019\)](#). For technical information about the prediction algorithm, you can refer to: [Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, Bioinformatics \(2013\) 29:3073-3079](#).

Select a species

Homo sapiens
 Mus musculus
 Rattus norvegicus

Paste a SMILES in this box, or draw a molecule

=

Examples:

(Can take up to one minute)

Nota. Tomado de la plataforma bioinformática SwissADME

- I. Dar clic en el botón “Predict targets” cuando este tome un color rojo.

Figura 35

Ventana de predicción farmacológica.

| Target | Common name | Uniprot ID | ChEMBL ID | Target Class | Probability* | Known actives (3D/2D) |
|--|-------------|------------|------------|-------------------------------------|---|--|
| Acetylcholinesterase | ACHE | P22303 | CHEMBL220 | Hydrolase | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #00FF00;"></div> | 4 / 12  |
| High-affinity choline transporter (by homology) | SLC5A7 | Q9GZV3 | CHEMBL4607 | Electrochemical transporter | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 1 / 0  |
| Thrombin | F2 | P00734 | CHEMBL204 | Protease | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 2  |
| Serotonin 2a (5-HT2a) receptor | HTR2A | P28223 | CHEMBL224 | Family A G protein-coupled receptor | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 1  |
| Indoleamine 2,3-dioxygenase | IDO1 | P14902 | CHEMBL4685 | Enzyme | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 4  |
| Cytochrome P450 2A6 | CYP2A6 | P11509 | CHEMBL5282 | Cytochrome P450 | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 2  |
| Trace amine-associated receptor 1 | TAAR1 | Q96RJ0 | CHEMBL5857 | Family A G protein-coupled receptor | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 1  |
| Estrogen receptor alpha | ESR1 | P03372 | CHEMBL206 | Nuclear receptor | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 2  |
| Estrogen receptor beta | ESR2 | Q92731 | CHEMBL242 | Nuclear receptor | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 2  |
| Thrombin and coagulation factor X | F10 | P00742 | CHEMBL244 | Protease | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 1  |
| Poly [ADP-ribose] polymerase-1 | PARP1 | P09874 | CHEMBL3105 | Enzyme | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 1  |
| D-amino-acid oxidase | DAO | P14920 | CHEMBL5485 | Enzyme | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 1  |
| Nuclear factor NF-kappa-B p55 subunit | RELA | Q04206 | CHEMBL5533 | Transcription factor | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 0 / 1  |
| Peroxisome proliferator-activated receptor alpha | PPARA | Q07869 | CHEMBL239 | Nuclear receptor | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 1 / 0  |
| Cannabinoid receptor 2 | CNR2 | P34972 | CHEMBL253 | Family A G protein-coupled receptor | <div style="width: 100%; height: 15px; background-color: #cccccc;"></div> | 1 / 0  |

Nota. Aparecerá un recuadro en la parte inferior de la ventana en donde se detallará la función, el nombre común, la clase de función, las actividades y más importante la probabilidad que tiene esta molécula en cumplir un objetivo farmacológico, entre más probable en cumplir una función mayor espacio tomara el color verde en la barra.

Este proceso puede tomar que se reestructure la molécula varias veces hasta tener objetivos favorables, en donde se cambian los lugares de unión entre los derivados de piperazin-2-ona y quinolina, se acortan moléculas, se añaden compuestos como aminoácidos, azúcares entre más químicos más. Este paso de diseño y simulación es el que más tiempo toma y exige mediante ensayo y error hasta tener un resultado aceptable.

Diseño y optimización de la estructura en formato 3D de la molécula generada en una representación real en el espacio.

El software de optimización tiene como función el representar una molécula en tres dimensiones, lo que nos permite observar todas las características propias desde una perspectiva mucho más realista sobre el comportamiento que tiene dicha molécula en el espacio, mediante este software es posible generar las coordenadas en los tres ejes descriptivos de la posición y ubicación de cada uno de los átomos que componen el químico. Además, se puede optimizar la molécula con el fin de tener una representación más acertada y fiel a la realidad del comportamiento de dicha molécula en el medio.

Figura 36

Icono del software de optimización.

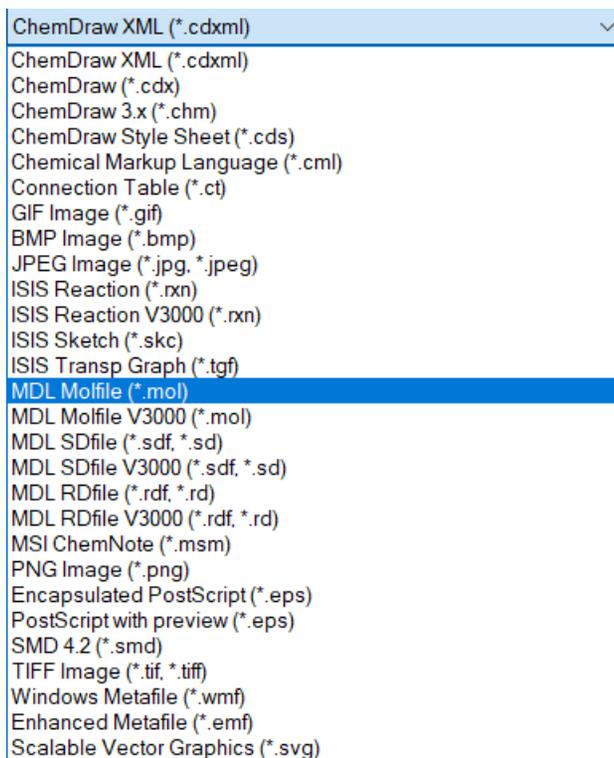


Nota. Software de optimización de geometría molecular

1. Se procede a guardar la molécula de interés generada desde el software de diseño en una extensión del archivo MDL Molfile (*.mol), para que este puede ser compatible con el software de optimización.

Figura 37

Selección de la extensión del archivo en el software de diseño.

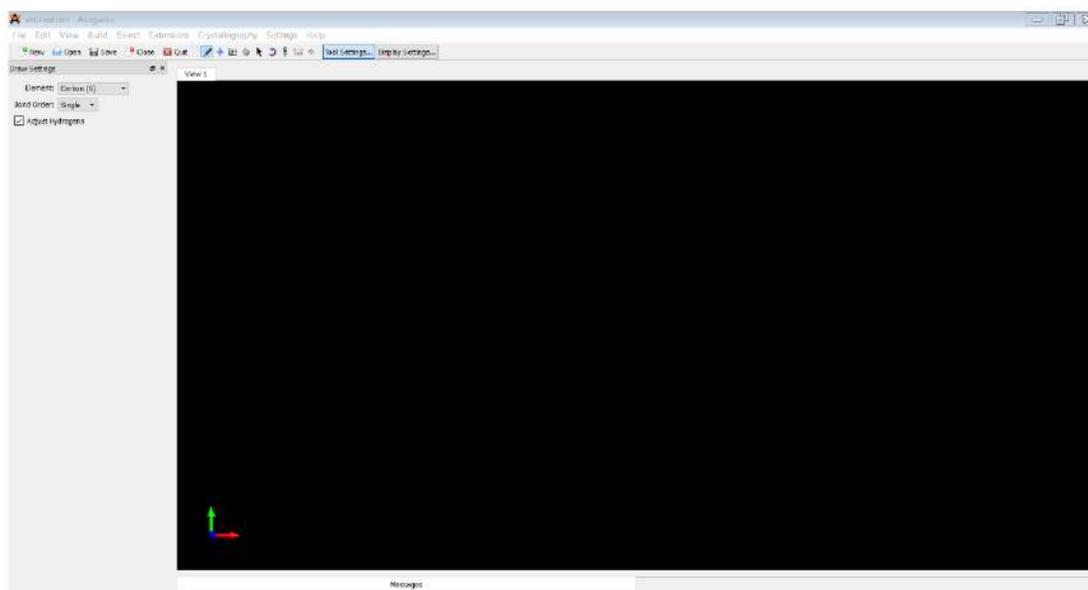


Nota. Ventana general de todas las extensiones disponibles en el software de diseño.

2. Abrimos el programa software de optimización.

Figura 38

Interfaz del software de optimización.

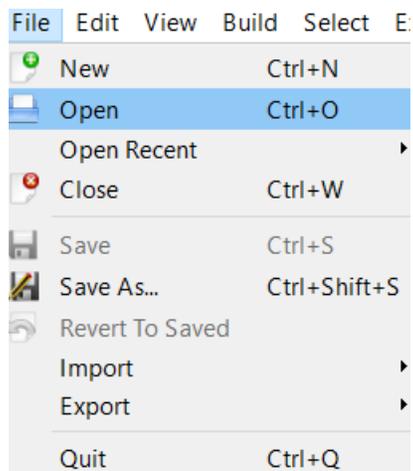


Nota. Interfaz de trabajo del software de optimización.

3. Seleccionamos la opción "File", la cual se encuentra en la parte superior izquierda de la pantalla, escogemos la segunda opción "Open".

Figura 39

Ventada de archivo.

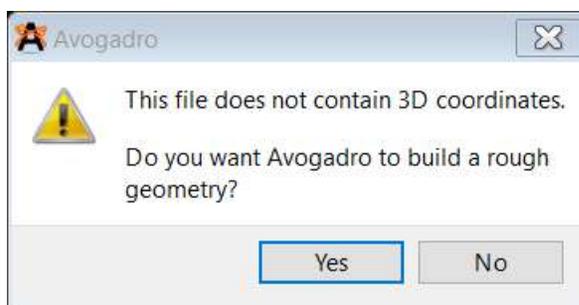


Nota. Ventana de donde se procede a buscar y abrir el archivo anteriormente generado en el software de diseño.

4. Buscamos el archivo con la extensión MDL Molfile (*.mol), procedemos a abrirlo.
5. Aceptamos dando clic en la opción de “Yes” en la ventana emergente que aparece. (Es la confirmación para que el software realice la conversión de un formato 2D a 3D)

Figura 40

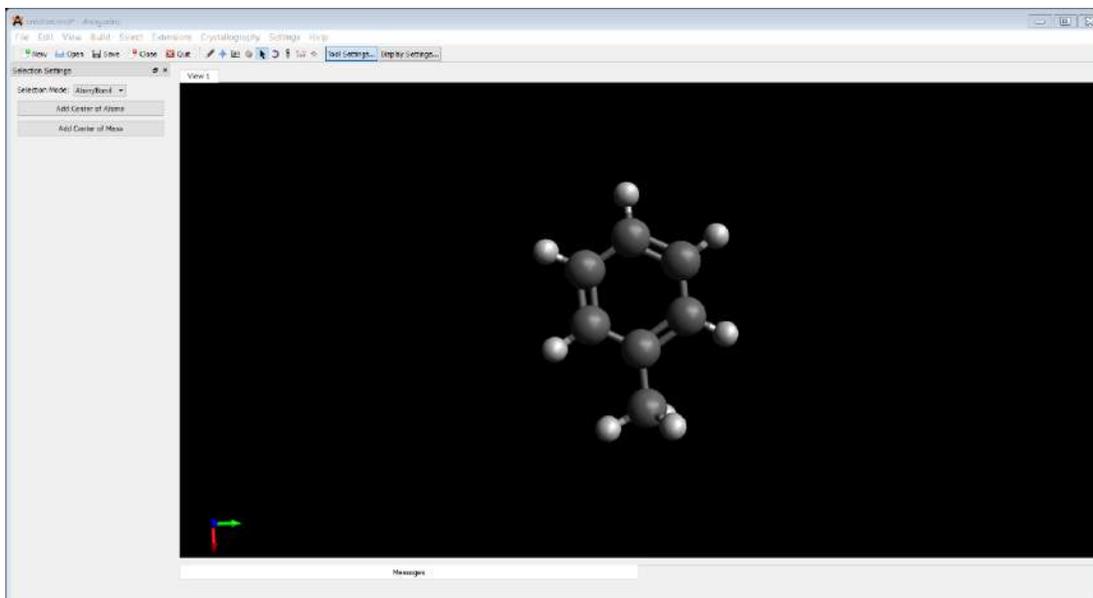
Cuadro de confirmación para obtener la molécula en formato 3D.



Nota. El software de optimización procederá a ejecutar la conversión del formato original en 2D a uno 3D.

Figura 41

Interfaz del programa de optimización, con la molécula descargada y en formato 3D (Sin optimizar).

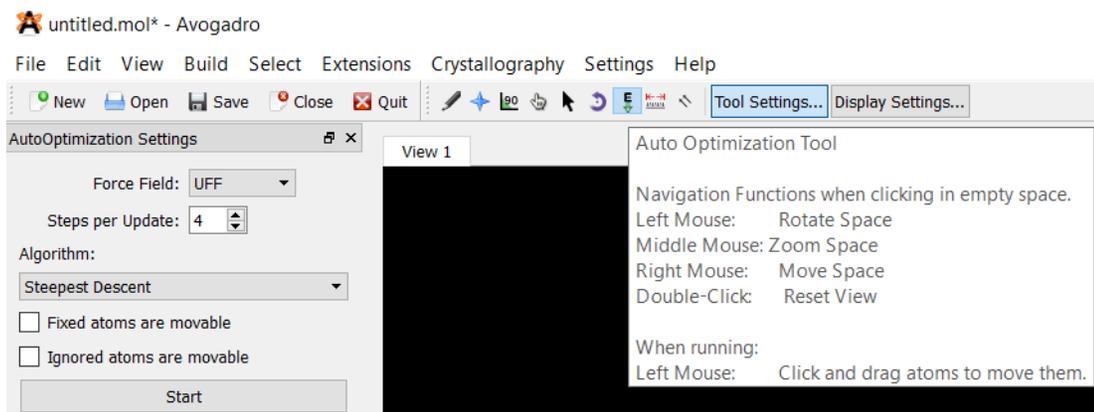


Nota. Ya se puede visualizar la molécula en un formato 3D, la cual todavía no está optimizada.

6. Ubicar la barra de herramientas en la parte superior en la segunda línea y buscamos un icono con una "E" mayúscula que tiene una flecha verde en la parte inferior de la letra. Esta opción se llama "*Auto Optimization Tool*"

Figura 42

Opción de auto optimización de la molécula.

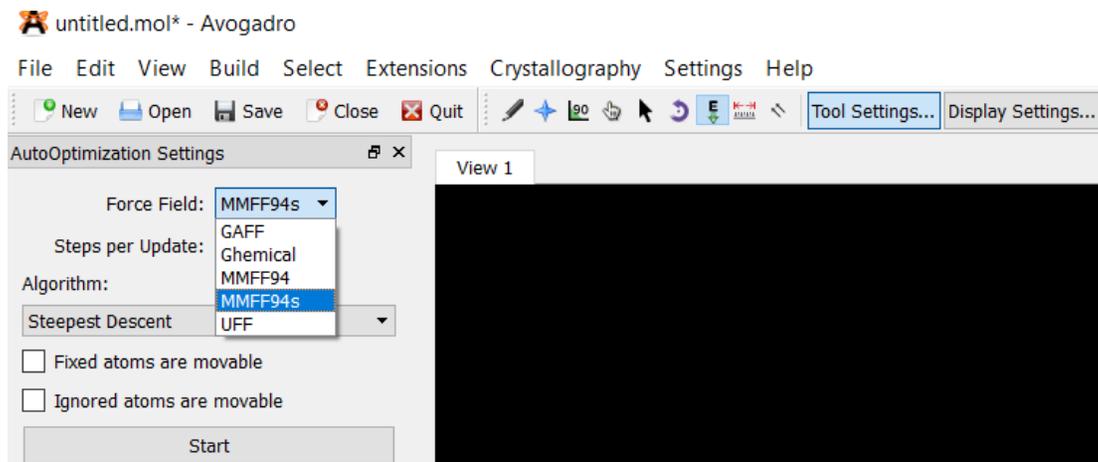


Nota. Esta opción nos brinda la capacidad de optimizar la molécula, en donde todas las interacciones intermoleculares son consideradas para graficar una molécula más realista.

- Una variable que considerar para la optimización de la molécula es el tipo de campo de fuerza, en este caso nos dirigimos a la opción "*Force Field*" y escogemos la opción "MMFF94s", la cual está considerada para optimizar compuestos aromáticos, hidrocarburos, aniones de carboxilato, mercaptanos, acetales, alcoholes, alcanos, alquenos y compuestos orgánicos entre otros. Además, se debe tener en cuenta que la salida es estática, debido a esto el campo de fuerza establecido incorpora cargas electrostáticas y enlaces de puentes de hidrogeno.

Figura 43

Ventana de selección del campo electromagnético.

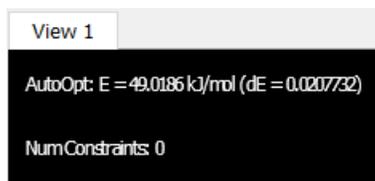


Nota. Elección del tipo de campo magnético a utilizar para el optimizado de la molécula.

8. Seleccionamos la opción “*Start*” para ejecutar la optimización de la molécula.
9. El programa inicia el modelaje, partiendo de una energía la cual monitorea los ajustes y movimientos que realiza cada átomo que compone la molécula, cuando esta llega a cero, es debido a que la molécula no reporta ningún cambio o alteración y ya se encuentra estable.

Figura 44

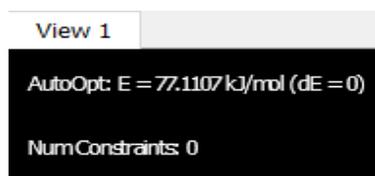
Inicio del modelaje.



Nota. La molécula en la interfaz del programa comienza a mover ciertos átomos buscando la estabilidad.

Figura 45

Fin del proceso de modelaje.



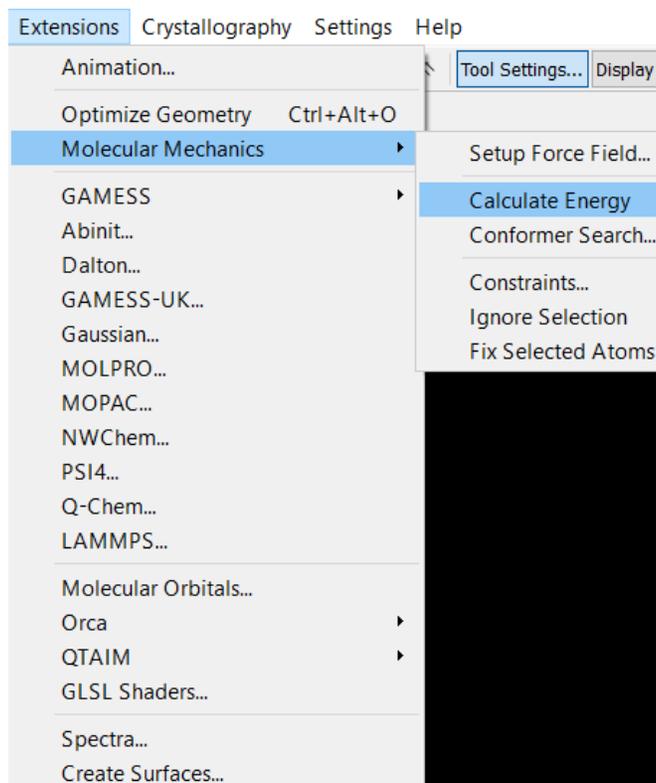
Nota. La molécula alcanzo la estabilidad.

Obtención de las energías optimización de la molécula.

1. Ubicar la parte superior izquierda de la pantalla y seleccionar la opción "*Extensions*", escoger la opción "*Molecular Mechanics*" y dar clic en "*Calculate Energy*".

Figura 46

Ventana de extensiones.



Nota. Programa de optimización de la Geometría molecular.

2. Despliegue del valor de la energía calculada.

Figura 47

Ventana con el valor de energía calculado para la molécula en estudio.



Nota. Programa de optimización de la geometría molecular.

Capítulo IV

Análisis y Discusión de Resultados

Establecer una lista de potenciales moléculas químicas de origen orgánico que contengan el farmacóforo en estudio.

En el presente estudio se realizó una exhaustiva investigación de derivados de piperazin-2-ona y quinolina con potenciales bioactivos dirigidos para al tratamiento de salud en el ser humano, este proceso de reconocimiento de componentes se basó en una búsqueda en diferentes medios tales como: Artículos y Revistas científicas, patentes, publicaciones, libros, entre otros.

Las plataformas utilizadas para la recopilación de datos fueron escogidas por su gran biblioteca de químicos, ya que cuentan con una fuente de patentes muy amplia, en donde se encuentra catalogado cada compuesto desde sus características básicas hasta su función como compuesto bioactivo estas plataformas fueron: *PubChem*, *SwissADME*, *Scielo* y *Google Scholar*.

Compuestos químicos derivados de piperazin-2-ona

Tabla 9

Compuestos derivados de piperazin-2-ona con aplicaciones bioactivas.

| Nombre | Función Bioactiva |
|----------------|---|
| Rivaroxabán | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor del factor FXa • Prevención de tromboembolia venosa en adultos • Prevención Embolia Pulmonar |
| Apixabán | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor del factor FXa • Prevención de tromboembolia venosa en adultos • Prevención en enfermedades cerebrovasculares |
| Sildenafil | <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de la impotencia sexual • Tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar |
| Edoxabán | <ul style="list-style-type: none"> • Previene accidentes cerebrovasculares • Previene coágulos de sangre en casos de fibrilación atrial |
| Betrixabán | <ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo de coagulación de sangre |
| Ciprofloxacina | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de disentería • Tratamiento de infecciones estomacales • Antibiótico • Antimicrobiano |

Nota. La presente tabla expone los compuestos que fueron encontrados en la investigación de derivados de piperazin-2-ona con potenciales bioactivos comprobados, los cuales serán utilizados como base para la creación de un nuevo fármaco.

Compuestos químicos derivados de quinolina.

Tabla 10

Compuestos derivados de quinolina con aplicaciones bioactivas.

| Nombre | Función Bioactiva |
|----------------|--|
| Criptolepina | <ul style="list-style-type: none"> • Anticancerígeno • Antituberculoso |
| Quinidina | <ul style="list-style-type: none"> • Antipalúdico • Antiarrítmico |
| Luotonina A | <ul style="list-style-type: none"> • Antitumoral |
| Graveolinina | <ul style="list-style-type: none"> • Antituberculoso |
| Camptotecina | <ul style="list-style-type: none"> • Antitumoral |
| Quinina | <ul style="list-style-type: none"> • Antipalúdico |
| Broxiquinolina | <ul style="list-style-type: none"> • Antiséptico |
| Clioquinol | <ul style="list-style-type: none"> • Antiviral • Anti protozoario |
| Cloroquina | <ul style="list-style-type: none"> • Antipalúdico |

Nota. La presente tabla expone los compuestos que fueron encontrados en la investigación de derivados de quinolina con potenciales bioactivos comprobados, los cuales serán utilizados como base para la creación de un nuevo fármaco.

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.

Mediante el software de diseño podemos determinar cada una de las propiedades establecidas en el objetivo, ya que este cuenta con una variedad muy amplia de funciones para la caracterización de moléculas.

Obtención de la nomenclatura IUPAC para las moléculas en estudio.

La nomenclatura IUPAC se generó de forma automática mediante el software de diseño, ya que tiene integrado una función en específico para determinar el nombre del compuesto en un formato específico en este caso basado en La Unión Internacional de química Pura y Aplicada (IUPAC).

Nomenclatura IUPAC para compuestos derivados de piperazin-2-ona.

Tabla 11

Derivados de piperazin-2-ona y su respectiva nomenclatura IUPAC.

| Nombre | Nomenclatura IUPAC |
|----------------|--|
| Rivaroxabán | (S)-5-cloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil)tiofeno-2 carboxamida |
| Apixabán | 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro- 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida |
| Sildenafil | 5-(2-etoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)-1-metil-3-propil-1,6-dihidro- 7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona |
| Edoxabán | N^1 -(5-cloropiridin-2-il)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(5-metil- 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamido)ciclohexil)oxalamida |
| Betrixabán | N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-(N,N-dimetilcarbamimidoil)benzamido)-5- metoxibenzamida |
| Ciprofloxacina | Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolin-3- carboxílico |

Nota. La presente tabla muestra los nombres comerciales y la nomenclatura IUPAC de los derivados de piperazin-2-ona.

Nomenclatura IUPAC para compuestos derivados de quinolina.

Tabla 12

Derivados de quinolina y su respectiva nomenclatura IUPAC.

| Nombre | Nomenclatura IUPAC |
|----------------|---|
| Criptolepina | 5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina |
| Quinidina | (1S)-(6-metoxiquinolin-4-yl)((2R,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metanol |
| Luotonina A | quinolino[2',3':3,4]pirrolo[2,1-b]quinazolin-11(13H)-ona |
| Graveolinina | 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-metoxiquinolina |
| Camptotecina | (S)-4-ethyl-4-hidroxi-1,12-dihidro-14H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H)-diona |
| Quinina | (1R)-(6-metoxiquinolin-4-yl)((2S,4S,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metanol |
| Broxiquinolina | 5,7-dibromoquinolin-8-ol |
| Clioquinol | 5-cloro-7,8-diiodoquinolina |
| Cloroquina | N^4 -(7-cloroquinolin-4-il)- N^1 , N^1 -dietilpentano-1,4-diamina |

Nota. La presente tabla muestra los nombres comerciales y la nomenclatura IUPAC de los derivados de quinolina.

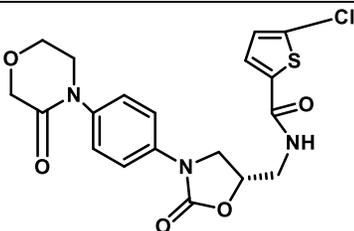
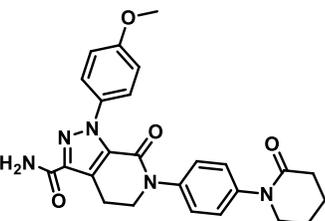
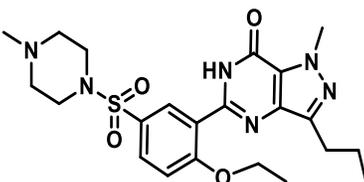
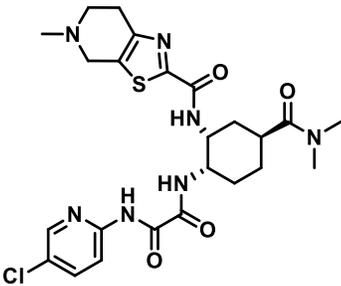
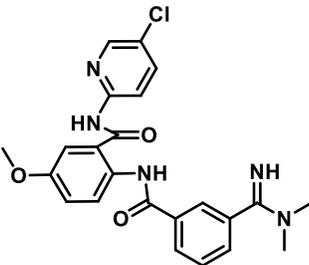
Obtención de la estructura química en 2D

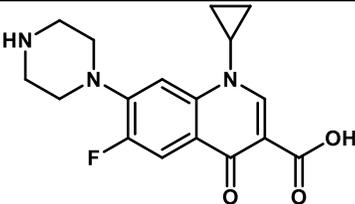
La estructura en formato dos dimensiones (2D), se realiza mediante el software de diseño, en donde la molécula es dibujada en una representación plana de la misma, en donde la estructura se arma paso a paso hasta tener una molécula completa.

Estructura química en 2D para los compuestos derivados de piperazin-2-ona.

Tabla 13

Derivados de piperazin-2-ona con su respectiva estructura química en 2D.

| Nombre | Estructura química en 2D |
|-------------|--|
| Rivaroxabán |  |
| Apixabán |  |
| Sildenafil |  |
| Edoxabán |  |
| Betrixabán |  |

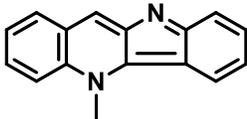
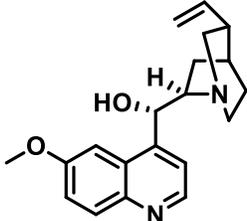
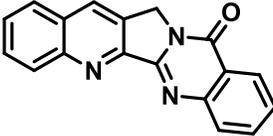
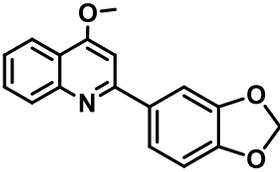
| Nombre | Estructura química en 2D |
|----------------|--|
| Ciprofloxacina |  |

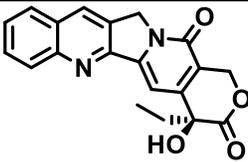
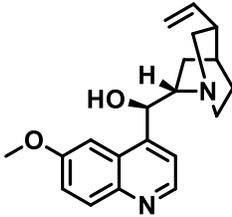
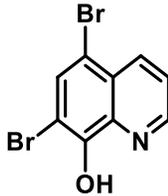
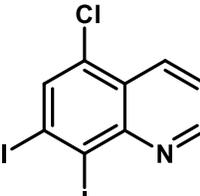
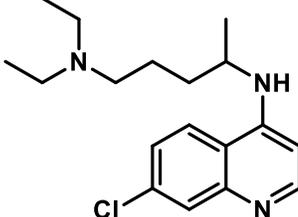
Nota. Las ilustraciones fueron generadas en el software de diseño químico.

Estructura química en 2D para los compuestos derivados de quinolina.

Tabla 14

Derivados de quinolina con su respectiva estructura química en 2D.

| Nombre | Nomenclatura IUPAC |
|--------------|--|
| Criptolepina |  |
| Quinidina |  |
| Luotonina A |  |
| Graveolinina |  |

| Nombre | Nomenclatura IUPAC |
|----------------|--|
| Camptotecina |  |
| Quinina |  |
| Broxiquinolina |  |
| Clioquinol |  |
| Cloroquina |  |

Nota. Las ilustraciones fueron generadas en el software de diseño químico.

Obtención del código SMILES.

El código SMILES permite generar una huella única para cada compuesto químico, el cual puede ser leído por varios softwares y plataformas virtuales, de esta forma se puede transportar el químico deseado a diferentes programas para su trabajo.

Código SMILES para los compuestos derivados de piperazin-2-ona

Tabla 15

Compuestos derivados de piperazin-2-ona y sus respectivos códigos SMILES.

| Nombre | Código SMILES |
|----------------|---|
| Rivaroxabán | <chem>O=C1COCCN1C2=CC=C(N3C(O[C@@H](CNC(C4=CC=C(Cl)S4)=O)C3)=O)C=C2</chem> |
| Apixabán | <chem>NC(C1=NN(C2=CC=C(OC)C=C2)C3=C1CCN(C4=CC=C(N5CCCCC5=O)C=C4)C3=O)=O</chem> |
| Sildenafil | <chem>CN1CCN(S(=O))(C2=CC=C(OCC)C(C3=NC(C(CCC)=NN4C)=C4C(N3)=O)=C2)=O)CC1</chem> |
| Edoxabán | <chem>CN1CCC2=C(SC(C(N[C@H]3[C@@H](NC(C(NC4=CC=C(Cl)C=N4)=O)=O)CC[C@H](C(N(C)C)=O)C3)=O)=N2)C1</chem> |
| Betrixabán | <chem>C1C1=CN=C(NC(C2=CC(OC)=CC=C2NC(C3=CC=CC(C(N(C)C)=N)=C3)=O)=O)C=C1</chem> |
| Ciprofloxacina | <chem>FC(C=C(C(C(C(O)=O)=CN1C2CC2)=O)C1=C3)=C3N4CCNCC4</chem> |

Nota. Los códigos SMILES fueron generados en el software de diseño.

Código SMILES para los compuestos derivados de piperazin-2-ona

Tabla 16

Compuestos derivados de quinolina y sus respectivos códigos SMILES.

| Nombre | Nomenclatura IUPAC |
|----------------|--|
| Criptolepina | <chem>CN1C2=C(C=C3C1=C4C(C=CC=C4)=N3)C=CC=C2</chem> |
| Quinidina | <chem>COC1=CC=C(N=CC=C2[C@@H](O)[C@]3([H])CC4CCN3C[C@@H]4C=C)C2=C1</chem> |
| Luotonina A | <chem>O=C1C2=C(C=CC=C2)N=C3C4=NC5=CC=CC=C5C=C4CN31</chem> |
| Graveolinina | <chem>COC1=CC(C2=CC=C(OCO3)C3=C2)=NC4=CC=CC=C41</chem> |
| Camptotecina | <chem>O=C1C2=C([C@@](O)(CC)C(OC2)=O)C=C3C4=NC5=CC=CC=C5C=C4CN31</chem> |
| Quinina | <chem>COC1=CC=C(N=CC=C2[C@@H](O)[C@]3([H])C[C@@H]4CCN3C[C@@H]4C=C)C2=C1</chem> |
| Broxiquinolina | <chem>BrC1=CC(Br)=C2C(N=CC=C2)=C1O</chem> |
| Clioquinol | <chem>C1C1=C2C(N=CC=C2)=C(I)C(I)=C1</chem> |
| Cloroquina | <chem>C1C1=CC=C2C(N=CC=C2NC(CCCN(CC)CC)C)=C1</chem> |

Nota. Los códigos SMILES fueron generados en el software de diseño.

Reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental.

Las propiedades básicas son generadas en el software de diseño, ya que este cuenta con una amplia caracterización de moléculas, la caracterización nos brinda información sobre los aspectos básicos a tener en cuenta sobre el químico en estudio.

Reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental de los derivados de piperazin-2-ona.

Tabla 17

Propiedades básicas de los compuestos derivados de piperazin-2-ona.

| Nombre | Formula | Peso Molecular (g/gmol) | Composición Elemental |
|-------------|---|----------------------------|--|
| Rivaroxabán | C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S | 435,879 | C, 52,36%; H, 4,16%; Cl, 8,13%; N, 9,64%; O, 18,35%; S, 7,36%; |
| Apixabán | C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₄ | 459,506 | C, 65,35%; H, 5,48%; N, 15,24%; O, 13,93%; |
| Sildenafil | C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₄ S | 474,58 | C, 55,68%; H, 6,37%; N, 17,71%; O, 13,48%; S, 6,76%; |
| Edoxabán | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548,059 | C, 52,60%; H, 5,52%; Cl, 6,47%; N, 17,89%; O, 11,68%; S, 5,85%; |
| Betrixabán | C ₂₃ H ₂₂ ClN ₅ O ₃ | 451,911 | C, 61,13%; H, 4,91%; Cl, 7,84%; N, 15,5%; O, 10,62%; |

| Nombre | Formula | Peso Molecular (g/gmol) | Composición Elemental |
|----------------|-----------------------|----------------------------|---|
| Ciprofloxacina | $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ | 331,3474 | C, 61,62%; H, 5,48%; F, 5,73%; N, 12,68%; O, 14,49%; |

Nota. Todos los datos son extraídos del software de diseño.

Reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental de los derivados de quinolina

Tabla 18

Propiedades básicas de los compuestos derivados de quinolina.

| Nombre | Formula | Peso Molecular (g/gmol) | Composición Elemental |
|----------------|----------------------|-------------------------|--|
| Criptolepina | $C_{16}H_{12}N_2$ | 232,286 | C, 82,73%; H, 5,21%; N, 12,06%; |
| Quinidina | $C_{20}H_{24}N_2O_2$ | 324,424 | C, 74,05%; H, 7,46%; N, 8,63%; O, 9,86%; |
| Luotonina A | $C_{18}H_{11}N_3O$ | 285,306 | C, 75,78%; H, 3,89%; N, 14,73%; O, 5,61%; |
| Graveolinina | $C_{17}H_{13}NO_3$ | 279,295 | C, 73,11%; H, 4,69%; N, 5,02%; O, 17,19%; |
| Camptotecina | $C_{20}H_{16}N_2O_4$ | 348,358 | C, 68,96%; H, 4,63%; N, 8,04%; O, 18,37%; |
| Quinina | $C_{20}H_{24}N_2O_2$ | 324,424 | C, 74,05%; H, 7,46%; N, 8,63%; O, 9,86%; |
| Broxiquinolina | $C_9H_5Br_2NO_2$ | 302,953 | C, 35,68%; H, 1,66%; |

| Nombre | Formula | Peso Molecular (g/gmol) | Composición Elemental |
|------------|---------------------|-------------------------|---|
| | | | N, 4,62%; O, 5,28%; Br, 52,75%; |
| Clioquinol | $C_9H_4ClI_2N$ | 415,3969 | C, 26,02%; H, 0,97%; N, 3,37%; Cl, 8,53%; I, 61,1%; |
| Cloroquina | $C_{18}H_{26}ClN_3$ | 319,877 | C, 67,59%; H, 8,19%; N, 13,14%; Cl, 11,08%; |

Nota. Todos los datos son extraídos del software de diseño.

Calcular las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico, mediante la plataforma gratuita del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissADME*.

En la presente investigación mediante una exhaustiva búsqueda de los componentes y combinación con mayor potencial bioactivo por parte de los derivados de piperazin-2-ona y quinolina, fueron Sildenafil y una molécula base de las quinolinas con una ligera variación en su estructura formaron una molécula con potencial bioactivo a mejorar la salud humana.

Este método consistió en el diseño de una molécula compuesta por derivados de piperazin-2-ona y de quinolina, en donde se variaba las moléculas involucradas y los lugares de unión entre ellas, este diseño (molécula) era evaluado en la plataforma virtual para obtener su potencial bioactivo. De esta forma se obtenía una molécula con capacidad bioactiva aceptable.

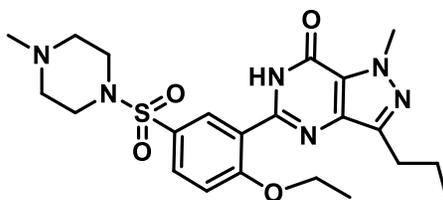
Sildenafil, derivado de piperazin-2-ona.

El compuesto electo con mayor potencial bioactivo para diseñar una nueva molécula orgánica fue Sildenafil, el cual fue evaluado en la plataforma virtual *SwissADME*.

Estructura molecular. La estructura molecular nos permite identificar la posición de los átomos en la molécula, sus enlaces con otros compuestos químicos, el tamaño de la molécula, entre otros datos.

Figura 48

Estructura de Sildenafil.



Nota. Estructura molecular en dos dimensiones (2D)

Biodisponibilidad derivado de piperazin-2-ona. La biodisponibilidad nos ayuda a predecir la interacción de la molécula en el organismo del ser humano, se lo representa en un radar el cual tiene una forma de hexágono en posición vertical, en cada vértice se encuentra una propiedad importante en la evaluación de la molécula, el sector de color rosa son los valores óptimos para cada propiedad.

Abreviaturas y rangos:

LIPO= Lipofilia: XLOGP3 [-0,7 ; +5,0]

SIZE: Tamaño [150 ; 500](g/mol)

Polaridad: (TPSA) [20 ; 130]Å

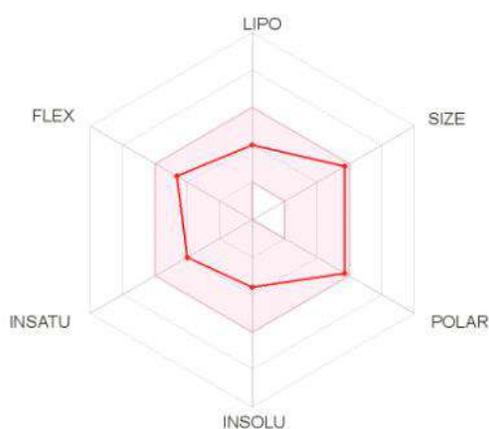
INSOLU: Solubilidad (log S) < 6

INSATU: Saturación (Carbonos en hibridación sp^3) > 0,25

FLEX: Flexibilidad < 9 enlaces con rotación

Figura 49

Radar de disponibilidad.



Nota. Tomado de la plataforma virtual *SwissADME*.

Propiedades fisicoquímicas derivado de piperazin-2-ona..

Tabla 19

Parámetros involucrados en la fisicoquímica de la molécula.

| Formula | $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ |
|--------------------------------|-----------------------|
| MW (Peso molecular) | 474,58 g/mol |
| Num. átomos pesados | 33 |
| Num. átomos aromáticos pesados | 15 |
| Fracción Csp3 | 0,50 |

| Formula | C₂₂H₃₀N₆O₄S |
|------------------------|--|
| Num. Enlaces rotativos | 7 |
| Num. Enlaces aceptores | 8 |
| Num. Enlaces donadores | 1 |
| MR | 134,56 |
| ASPT | 121,80Å ² |

Nota. Tomado de la plataforma virtual *SwissADME*.

La fracción Csp³, representa la saturación de la molécula, es una relación de los carbonos con hibridación sp³ sobre el total de carbonos de la molécula, el número de enlaces aceptores y donadores de hidrogeno nos permite identificar los posibles lugares de enlaces (puente de hidrógenos) que tiene la molécula

Lipofilicidad derivado de piperazin-2-ona.

Tabla 20

Parámetros involucrados en la Lipofilicidad de la molécula.

| | |
|--|------|
| Log P_{o/w}(iLOGP) | 3,03 |
| Log P_{o/w}(XLOGP3) | 1,48 |
| Log P_{o/w}(WLOGP) | 1,93 |
| Log P_{o/w}(MLOGP) | 1,2 |
| Log P_{o/w}(SILICOS – IT) | 2,06 |
| Consensus Log P_{o/w} | 1,94 |

Nota. Los valores están calculados en un coeficiente octanol/agua.

Solubilidad en agua derivado de piperazin-2-ona.

Tabla 21

Parámetros involucrados en la solubilidad sobre agua de la molécula.

| | |
|---------------------------|--------------------------------|
| Log S (ESOL) | -3,59 |
| Solubilidad | 1,22e-01 mg/ml; 2,58e-04 mol/l |
| Clase | Soluble |
| Log S (Ali) | -3,64 |
| Solubilidad | 1,08e-01 mg/ml; 2,27e-04 mol/l |
| Clase | Soluble |
| Log S (SILICOS-IT) | -5,38 |
| Solubilidad | 7,08e-04 mg/ml; 1,49e-06 mol/l |
| Clase | Moderadamente Soluble |

Nota. Aunque cada valor obtenido tiene la misma función, medir la solubilidad de la molécula en agua, estos valores fueron obtenidos bajo diferentes cálculos, basados en distintos principios.

Farmacocinética derivado de piperazin-2-ona.

Tabla 22

Parámetros involucrados en la farmacocinética sobre agua de la molécula.

| Parámetros | Riesgo |
|-----------------------------------|---------------|
| Absorción Gastrointestinal | Alta |
| Substrato P-glycoproteina | Si |
| Inhibidor CYP1A2 | No |
| Inhibidor CYP2C19 | No |

| Parámetros | Riesgo |
|--------------------------------------|-----------|
| Inhibidor CYP2C9 | Si |
| Inhibidor CYP2D6 | No |
| Inhibidor CYP3A4 | Si |
| Log K_p (permeabilidad de la piel) | -8,14cm/s |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*.

Semejanza a drogas derivado de piperazin-2-ona..

Tabla 23

Parámetros involucrados en la semejanza a drogas de la molécula.

| | |
|--|---------------------------|
| Lipinski | Si; 0 Violaciones |
| Ghose | No; 1 Violación: MR > 130 |
| Veber | Si |
| Egan | Si |
| Muegge | Si |
| Puntuación de biodisponibilidad | 0,55 |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*

Química medicinal derivado de piperazin-2-ona.

Tabla 24

Parámetros involucrados en la química medicinal de la molécula.

| Parámetros | Riesgo |
|--------------|-----------|
| PAINS | 0 alertas |

| Parámetros | Riesgo |
|-------------------------|---------------------------|
| Brenk | 0 alertas |
| Semejanza al plomo | No; 1 violación; MW > 350 |
| Accesibilidad sintética | 3,95 |

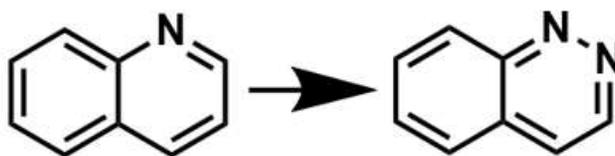
Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*

Compuesto base en la estructura molecular de la quinolina con una ligera variación en la estructura.

Como parte complementaria en el diseño de la nueva molécula con potencial bioactivo, se modificó la estructura base de una quinolina, en donde se añadió un nitrógeno al vértice siguiente del nitrógeno ya existente en la molécula, creando un doble enlace entre los nitrógenos.

Figura 50

Molécula original junto a la molécula modificada, respectivamente.



Nota. Imagen tomada del software de diseño.

Biodisponibilidad quinolina. La biodisponibilidad nos ayuda a predecir la interacción de la molécula en el organismo del ser humano, se lo representa en un radar el cual tiene una forma de hexágono en posición vertical, en cada vértice se encuentra una propiedad importante en la evaluación de la molécula, el sector de color rosa son los valores óptimos para cada propiedad.

Abreviaturas y rangos:

LIPO= Lipofilia: XLOGP3 [-0,7 ; +5.0]

SIZE: Tamaño [150 ; 500](g/mol)

Polaridad: (TPSA) [20 ; 130]Å

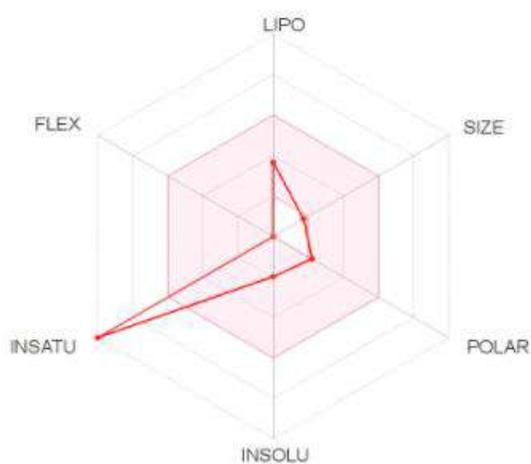
INSOLU: Solubilidad ($\log S$) < 6

INSATU: Saturación (Carbonos en hibridación sp^3) > 0,25

FLEX: Flexibilidad < 9 enlaces con rotación

Figura 51

Radar de biodisponibilidad.



Nota. Tomada de la plataforma virtual SwissADME.

Propiedades fisicoquímicas quinolina.

Tabla 25

Parámetros involucrados en la fisicoquímica de la molécula.

| Formula | $C_8H_6N_2$ |
|--------------------------------|---------------------|
| MW (Peso molecular) | 130,15 g/mol |
| Num. átomos pesados | 10 |
| Num. átomos aromáticos pesados | 10 |
| Fracción Csp3 | 0,00 |
| Num. Enlaces rotativos | 0 |
| Num. Enlaces aceptores | 2 |
| Num. Enlaces donadores | 0 |
| MR | 39,54 |
| ASPT | 25,78Å ² |

Nota. Tomado de la plataforma virtual *SwissADME*.

La fracción Csp3, representa la saturación de la molécula, es una relación de los carbonos con hibridación sp3 sobre el total de carbonos de la molécula, el número de enlaces aceptores y donadores de hidrogeno nos permite identificar los posibles lugares de enlaces (puente de hidrógenos) que tiene la molécula

Lipofilicidad quinolina

Tabla 26

Parámetros involucrados en la Lipofilicidad de la molécula.

| Parámetros | |
|-------------------------------|------|
| $\text{Log } P_{O/W}(iLOGP)$ | 1,55 |
| $\text{Log } P_{O/W}(XLOGP3)$ | 0,93 |

| Parámetros | |
|---|------|
| Log $P_{O/W}$(WLOGP) | 1,63 |
| Log $P_{O/W}$(MLOGP) | 1,41 |
| Log $P_{O/W}$(SILICOS – IT) | 2,05 |
| Consensus Log $P_{O/W}$ | 1,51 |

Nota. Los valores están calculados en un coeficiente octanol/agua.

Solubilidad en agua quinolina

Tabla 27

Parámetros involucrados en la solubilidad sobre agua de la molécula.

| | |
|---------------------------|---------------------------------|
| Log S (ESOL) | -1,97 |
| Solubilidad | 1,39e+00 mg/ml ; 1,06e-02 mol/l |
| Clase | Muy Soluble |
| Log S (Ali) | -1,06 |
| Solubilidad | 1,14e+01 mg/ml ; 8,76e-02 mol/l |
| Clase | Muy Soluble |
| Log S (SILICOS-IT) | -3,29 |
| Solubilidad | 6,67e-02 mg/ml ; 5,13e-04 mol/l |
| Clase | Soluble |

Nota. Aunque cada valor obtenido tiene la misma función, medir la solubilidad de la molécula en agua, estos valores fueron obtenidos bajo diferentes cálculos, en donde se obviaron o añadieron propiedades en el cálculo.

Farmacocinética quinolina

Tabla 28

Parámetros involucrados en la farmacocinética sobre agua de la molécula.

| | |
|---|------------|
| Absorción Gastrointestinal | Alta |
| Substrato P-glycoproteína | No |
| Inhibidor CYP1A2 | No |
| Inhibidor CYP2C19 | No |
| Inhibidor CYP2C9 | No |
| Inhibidor CYP2D6 | No |
| Inhibidor CYP3A4 | No |
| Log K_p(permeabilidad de la piel) | -6,43 cm/s |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*.

Semejanza a drogas quinolina.

Tabla 29

Parámetros involucrados en la semejanza a drogas de la molécula.

| Parámetros | Dimensión |
|-------------------|--|
| Lipinski | Si; 0 Violaciones |
| Ghose | No; 3 Violación: MW < 160, MR < 40, #atoms < 20 |
| Veber | Si |

| Parámetros | Dimensión |
|---------------------------------|---------------------------|
| Egan | Si |
| Muegge | No; 1 Violación: MW < 200 |
| Puntuación de biodisponibilidad | 0,55 |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*.

Química medicinal quinolina

Tabla 30

Parámetros involucrados en la química medicinal de la molécula.

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| PAINS | 0 alertas |
| Brenk | 0 alertas |
| Semejanza al plomo | No; 1 Violación; MW < 250 |
| Accesibilidad sintética | 1,24 |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*

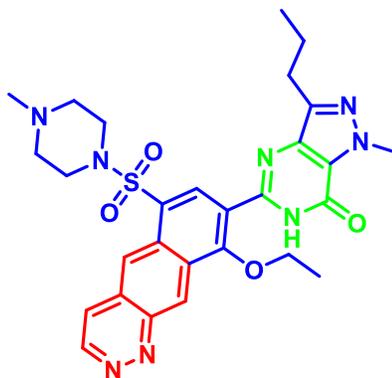
Molécula resultante de la combinación molecular de los derivados de piperazin-2-ona y quinolina

La molécula resultante de la combinación de los derivados de piperazin-2-ona y quinolina, los cuales ya fueron identificados, catalogados, caracterizados y reportados dieron como resultado una molécula con potencial bioactivo para mejorar la salud humana.

Estructura molecular quinolina

Figura 52

Estructura molecular.



Nota. En la presente imagen se puede notar los diferentes colores que componen la molécula, esto es debido a que se señaló los diferentes compuestos que conforman la nueva molécula, en donde en color rojo tenemos el compuesto derivado de quinolina, de color azul el compuesto Sildenafil y por último de color verde la piperazin-2-ona, la cual es parte activa y esencial del derivado, ya que este es la base de su estructura, es decir, pertenece a el compuesto Sildenafil.

Biodisponibilidad quinolina

La biodisponibilidad nos ayuda a predecir la interacción de la molécula en el organismo del ser humano, se lo representa en un radar el cual tiene una forma de hexágono en posición vertical, en cada vértice se encuentra una propiedad importante en la evaluación de la molécula, el sector de color rosa son los valores óptimos para cada propiedad.

Abreviaturas y rangos:

LIPO= Lipofilia: XLOGP3 [-0,7 ; +5,0]

SIZE: Tamaño [150 ; 500](g/mol)

Polaridad: (TPSA) [20 ; 130]Å

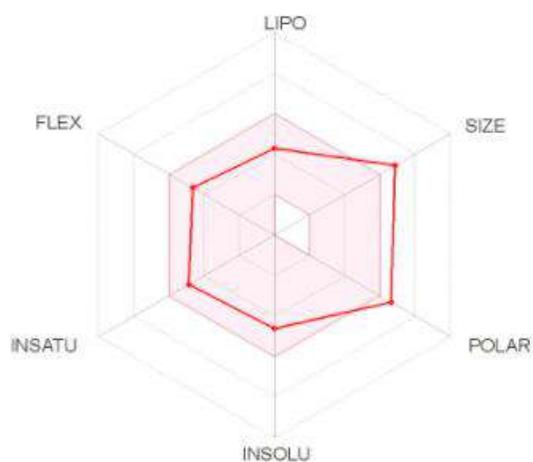
INSOLU: Solubilidad ($\log S$) < 6

INSATU: Saturación (Carbonos en hibridación sp^3) > 0,25

FLEX: Flexibilidad < 9 enlaces con rotación

Figura 53

Radar de biodisponibilidad.



Nota. Imagen tomada de la plataforma virtual *SwissADME*

Propiedades fisicoquímicas quinolina.

Tabla 31

Parámetros involucrados en la fisicoquímica de la molécula.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Formula | C₂₈H₃₂N₈O₄S |
| MW (Peso molecular) | 576,67 g/gmol |
| Num. átomos pesados | 41 |
| Num. átomos aromáticos pesados | 23 |
| Fracción Csp³ | 0,39 |
| Num. Enlaces rotativos | 7 |
| Num. Enlaces aceptores | 10 |
| Num. Enlaces donadores | 1 |
| MR | 165,16 |
| ASPT | 147,58Å ² |

Nota. Tomado de la plataforma virtual *SwissADME*.

La fracción Cap³, representa la saturación de la molécula, es una relación de los carbonos con hibridación sp³ sobre el total de carbonos de la molécula, el número de enlaces aceptores y donadores de hidrogeno nos permite identificar los posibles lugares de enlaces (puente de hidrógenos) que tiene la molécula.

Lipofilicidad quinolina

Tabla 32

Parámetros involucrados en la Lipofilicidad de la molécula.

| | |
|---|------|
| Log $P_{O/W}$(iLOGP) | 3,88 |
| Log $P_{O/W}$(XLOGP3) | 1,99 |
| Log $P_{O/W}$(WLOGP) | 3,03 |
| Log $P_{O/W}$(MLOGP) | 1,66 |
| Log $P_{O/W}$(SILICOS – IT) | 2,95 |
| Consensus Log $P_{O/W}$ | 2,7 |

Nota. Los valores están calculados en un coeficiente octanol/agua.

Solubilidad en agua quinolina

Tabla 33

Parámetros involucrados en la solubilidad sobre agua de la molécula.

| Parámetro | Dimensión |
|---------------------|---------------------------------|
| Log S (ESOL) | -4,62 |
| Solubilidad | 1,38e-02 mg/ml ; 2,39e-05 mol/l |
| Clase | Moderadamente Soluble |
| Log S (Ali) | -4,72 |
| Solubilidad | 1,11e-02 mg/ml ; 1,93e-05 mol/l |

| Parámetro | Dimensión |
|---------------------------|---------------------------------|
| Clase | Moderadamente Soluble |
| Log S (SILICOS-IT) | -8,31 |
| Solubilidad | 2,82e-06 mg/ml ; 4,89e-09 mol/l |
| Clase | Pobrementemente Soluble |

Nota. Aunque cada valor obtenido tiene la misma función, medir la solubilidad de la molécula en agua, estos valores fueron obtenidos bajo diferentes cálculos, en donde se obviaron o añadieron propiedades en el cálculo.

Farmacocinética quinolina

Tabla 34

Parámetros involucrados en la farmacocinética sobre agua de la molécula.

| | |
|--|------------|
| Absorción Gastrointestinal | Baja |
| Substrato P-glycoproteina | Si |
| Inhibidor CYP1A2 | No |
| Inhibidor CYP2C19 | No |
| Inhibidor CYP2C9 | Si |
| Inhibidor CYP2D6 | Si |
| Inhibidor CYP3A4 | Si |
| Log K_p (permeabilidad de la piel) | -8,40 cm/s |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*.

Semejanza a drogas quinolina.

Tabla 35

Parámetros involucrados en la semejanza a drogas de la molécula.

| | |
|--|---|
| Lipinski | No; 2 Violaciones: MW > 500, NoO > 10 |
| Ghose | No; 3 Violación: MW > 480, MR > 130, #atoms > 70 |
| Veber | No; 1 Violación: TPSA > 140 |
| Egan | No; 1 Violación: TPSA > 131,6 |
| Muegge | Si |
| Puntuación de biodisponibilidad | 0,17 |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*.

Química medicinal quinolina

Tabla 36

Parámetros involucrados en la química medicinal de la molécula.

| | |
|--------------------------------|--|
| PAINS | 0 alertas |
| Brenk | 1 alerta: Hidrocarburo aromático policíclico |
| Semejanza al plomo | No; 1 Violación; MW > 350 |
| Accesibilidad sintética | 4,36 |

Nota. Los datos fueron tomados de la plataforma *SwissADME*.

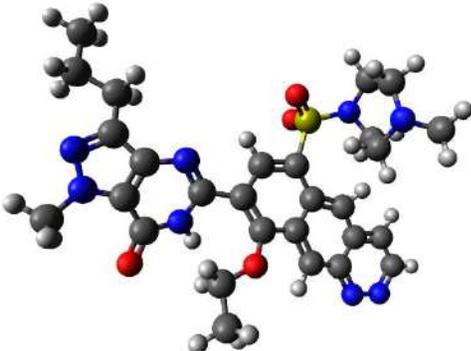
Optimización de la estructura 3D de la molécula orgánica, mediante el software de optimizado, para la obtención de las configuraciones y conformaciones finales.

Para la optimización molecular de la estructura del nuevo compuesto químico, se utiliza un software de optimización el cual toma en cuenta variables, datos, parámetros precisos sobre el comportamiento de los átomos en el arreglo molecular actual, para de esta forma obtener una simulación sobre la forma en de la molécula en un ambiente real.

Estructura y energía molecular sin optimizar

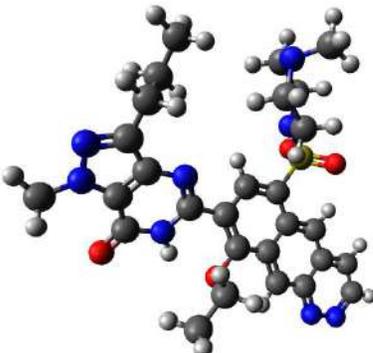
Tabla 37

Estructura y energía molecular sin optimización.

| Molécula | Energía |
|---|----------------|
|  | 670,215 kJ/mol |

Nota. La molécula presentada esta compuesta por varios átomos de diferentes elementos los cuales se pueden diferenciar por el color, color gris representa átomos de carbono, color dorado el azufre, color plomo el hidrogeno, color azul el nitrógeno y por último el color rojo que representa el átomo de oxígeno.

Estructura y energía molecular optimizada**Tabla 38***Estructura y energía molecular con optimización.*

| Molécula | Energía |
|--|---------------|
|  | 101,07 kJ/mol |

Nota. La molécula presentada esta compuesta por varios átomos de diferentes elementos los cuales se pueden diferenciar por el color, color gris representa átomos de carbono, color dorado el azufre, color plomo el hidrogeno, color azul el nitrógeno y por último el color rojo que representa el átomo de oxígeno.

El programa de optimización molecular optimiza la estructura del compuesto químico, busca mejorar la energía de la molécula para encontrar su estado estructural más estable, en donde la energía de conformación es la medida que se busca reducir, de esta forma cada átomo interactuara con los átomos circundantes.

El programa toma en cuenta la atracción, repulsión, estereoquímica, distribución y fuerza que ejerce cada parte de la molécula para sí misma, cada átomo antes de la optimización se ubica en un lugar no real en relación con su estado natural a diferencia de cuando ya se ha optimizado la molécula, cada átomo se posiciona en el lugar correcto, simulando estar en un ambiente real, optimizando su geometría molecular.

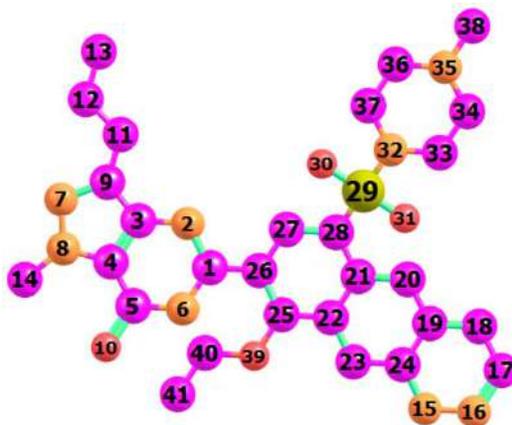
La tabla 37, enseña la forma estructural física que tiene la molécula en su inicio antes de la optimización, se puede apreciar que los átomos están ubicados en una forma que no concuerda con los ángulos correctos basándose en las fuerzas moleculares que ejerce cada elemento químico con sus vecinos y con la molécula en sí, la energía reportada en sus inicios es de: 670,215 kJ/mol.

La tabla 38, concluye con la imagen de la molécula optimizada, en donde el software mediante cálculos toma en cuenta los parámetros ya mencionados antes, modifica la estructura 3D en el espacio a una configuración real, puesto que cada elemento químico se ubica en un lugar donde su energía molecular es estable, la energía reportada después de la optimización es de: 101,07 kJ/mol.

La diferencia de energía molecular se traduce a un gradiente, es decir un cambio en el valor energético reportado antes y después de la modificación estructural de la molécula, el cual es de: 569,145 kJ/mol.

Figura 54

Molécula con sus átomos enumerados.



Nota. La presente molécula tiene enumerado cada átomo de los compuestos involucrados en la estructura excluyendo a los átomos de hidrogeno

Coordenadas de la molécula sin optimizar en dos dimensiones.

Tabla 39

Coordenadas en el eje X y Y de la molécula.

| # Átomo | Elemento | X | Y |
|---------|----------|--------------|-------------|
| 1 | 6 | -0,735442000 | 1,856250000 |
| 2 | 7 | -1,449912000 | 1,443750000 |
| 3 | 6 | -2,164384000 | 1,856250000 |
| 4 | 6 | -2,164384000 | 2,681250000 |
| 5 | 6 | -1,449912000 | 3,093750000 |
| 6 | 7 | -0,735442000 | 2,681250000 |
| 7 | 7 | -3,433928000 | 2,268750000 |

| # Átomo | Elemento | X | Y |
|---------|----------|--------------|--------------|
| 8 | 7 | -2,949005000 | 2,936189000 |
| 9 | 6 | -2,949005000 | 2,936189000 |
| 10 | 8 | -1,449912000 | 3,918750000 |
| 11 | 6 | -3,203944000 | 0,816689000 |
| 12 | 6 | -4,010916000 | 0,645162000 |
| 13 | 6 | -4,265855000 | -0,139460000 |
| 14 | 6 | -3,203944000 | 3,720811000 |
| 15 | 7 | 3,551384000 | 1,856250000 |
| 16 | 7 | 4,265855000 | 1,443750000 |
| 17 | 6 | 3,551384000 | 0,618750000 |
| 18 | 6 | 3,551384000 | 0,206250000 |
| 19 | 6 | 2,836913000 | 0,618750000 |
| 20 | 6 | 2,122442000 | 0,206250000 |
| 21 | 6 | 1,407971000 | 0,618750000 |
| 22 | 6 | 1,407971000 | 1,443750000 |
| 23 | 6 | 2,122442000 | 1,856250000 |
| 24 | 6 | 2,836913000 | 1,443750000 |
| 25 | 6 | 0,693500000 | 1,856250000 |
| 26 | 6 | -0,020971000 | 1,443750000 |
| 27 | 6 | -0,020971000 | 0,618750000 |
| 28 | 6 | 0,693500000 | 0,206250000 |
| 29 | 16 | 0,693500000 | -0,618750000 |
| 30 | 8 | -0,131500000 | -0,618750000 |
| 31 | 8 | 1,518500000 | -0,618750000 |

| # Átomo | Elemento | X | Y |
|---------|----------|--------------|--------------|
| 32 | 7 | 0,693500000 | -1,443750000 |
| 33 | 6 | 1,407971000 | -1,856250000 |
| 34 | 6 | 1,407971000 | -2,681250000 |
| 35 | 7 | 0,693500000 | -3,093750000 |
| 36 | 6 | -0,020971000 | -2,681250000 |
| 37 | 6 | -0,020971000 | -1,856250000 |
| 38 | 6 | 0,693500000 | -3,918750000 |
| 39 | 8 | 0,693500000 | 2,681250000 |
| 40 | 6 | -0,020971000 | 3,093750000 |
| 41 | 6 | -0,020971000 | 3,918750000 |

Nota. Tabla con las coordenadas X y Y (Dos dimensiones) de la nueva molécula.

Coordenadas de la molécula optimizada en tres dimensiones.

Tabla 40

Coordenadas en el eje X, Y y Z de la molécula.

| # Átomo | Elemento | X | Y | Z |
|---------|----------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 6 | -2,477200000 | -0,560400000 | 0,406500000 |
| 2 | 7 | -1,805900000 | -1,239600000 | -0,482400000 |
| 3 | 6 | -0,539800000 | -0,719300000 | -0,749400000 |
| 4 | 6 | -0,042700000 | 0,397500000 | -0,148600000 |
| 5 | 6 | -0,773100000 | 1,143600000 | 0,809000000 |

| # Átomo | Elemento | X | Y | Z |
|---------|----------|---------------|--------------|--------------|
| 6 | 7 | -2,007500000 | 0,581500000 | 1,046100000 |
| 7 | 7 | 1,538300000 | -0,383700000 | -1,571500000 |
| 8 | 7 | 1,203500000 | 0,568400000 | -0,664900000 |
| 9 | 6 | 0,457100000 | -1,185000000 | -1,621200000 |
| 10 | 8 | -0,391700000 | 2,165400000 | 1,366500000 |
| 11 | 6 | 0,423800000 | -2,375700000 | -2,516500000 |
| 12 | 6 | 0,611200000 | -3,685900000 | -1,749800000 |
| 13 | 6 | 0,619100000 | -4,883400000 | -2,686700000 |
| 14 | 6 | 2,141300000 | 1,616500000 | -0,341500000 |
| 15 | 7 | -9,239900000 | 0,548100000 | 3,192900000 |
| 16 | 7 | -10,461800000 | 0,097500000 | 3,616400000 |
| 17 | 6 | -10,754800000 | -1,209200000 | 3,511300000 |
| 18 | 6 | -9,863400000 | -2,120600000 | 2,985700000 |
| 19 | 6 | -8,616600000 | -1,661300000 | 2,550000000 |
| 20 | 6 | -7,652400000 | -2,529100000 | 2,003200000 |
| 21 | 6 | -6,387500000 | -2,074100000 | 1,549900000 |
| 22 | 6 | -6,110200000 | -0,689400000 | 1,685000000 |
| 23 | 6 | -7,095500000 | 0,155700000 | 2,247700000 |
| 24 | 6 | -8,335700000 | -0,299000000 | 2,673200000 |
| 25 | 6 | -4,854400000 | -0,179800000 | 1,262600000 |
| 26 | 6 | -3,840200000 | -1,027600000 | 0,798800000 |
| 27 | 6 | -4,109300000 | -2,389000000 | 0,669700000 |
| 28 | 6 | -5,371500000 | -2,902900000 | 0,998300000 |
| 29 | 16 | -5,640000000 | -4,646200000 | 0,705200000 |

| # Átomo | Elemento | X | Y | Z |
|---------|----------|--------------|--------------|--------------|
| 30 | 8 | -5,258200000 | -5,319100000 | 1,926700000 |
| 31 | 8 | -6,952600000 | -4,818800000 | 0,119200000 |
| 32 | 7 | -4,515900000 | -5,051700000 | -0,511000000 |
| 33 | 6 | -4,198500000 | -6,511700000 | -0,580800000 |
| 34 | 6 | -3,042400000 | -6,757900000 | -1,574600000 |
| 35 | 7 | -3,249000000 | -6,211400000 | -2,932600000 |
| 36 | 6 | -3,653900000 | -4,793600000 | -2,836100000 |
| 37 | 6 | -4,829800000 | -4,517000000 | -1,876200000 |
| 38 | 6 | -4,212000000 | -7,003400000 | -3,694600000 |
| 39 | 8 | -4,611500000 | 1,173700000 | 1,369200000 |
| 40 | 6 | -4,980900000 | 1,845600000 | 0,151200000 |
| 41 | 6 | -4,650600000 | 3,317200000 | 0,315100000 |

Nota. Tabla con las coordenadas X, Y y Z (Tres dimensiones) de la nueva molécula.

Predecir nuevos y futuros blancos farmacológicos para las moléculas modificadas por química combinatoria.

La nueva molécula tiene un potencial no explorado hasta el momento debido a que todavía no se investiga su objetivo o función en específico sobre que posibles tratamientos como blanco farmacológico tiene para ayudar a mejorar la salud humana. Su potencial bioactivo sigue siendo una incógnita, por lo que se procede a realizar una minuciosa investigación sobre sus funcionalidades en el campo farmacéutico.

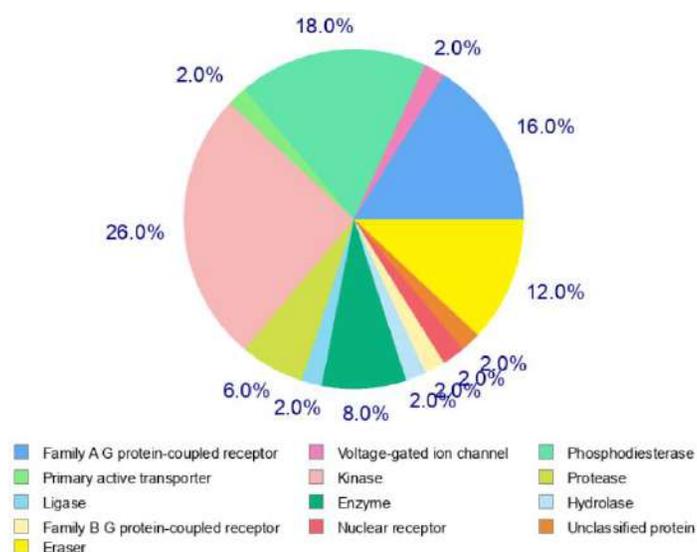
Objetivos bioactivos

Se utilizará como herramienta de comprobación de la existencia de bioactividad una extensión propia de la plataforma virtual gratuita *SwissADME*, la cual se encarga de identificar si un

compuesto tiene o no potencial bioactivo, predecir futuros blancos farmacológicos a partir de un compuesto base y sobre todo pronosticar cuáles son sus funciones como blancos, a que problema de salud está dirigido. La extensión *SwissTargetPrediction*, será la encargada de gestionar y brindar la información requerida para determinar si la molécula puede ser considerada útil.

Figura 55

Clases objetivo (Top 50).



Nota. El diagrama pastel presenta de forma general las clases principales a las que el fármaco está dirigido en función de su potencial bioactivo, cabe aclarar que dentro de estas clases se encuentran subdivisiones más específicas sobre su objetivo farmacológico.

Figura 56

Potencial bioactivo específico.

| Target | Common name | Uniprot ID | ChEMBL ID | Target Class | Probability* | Known actives (3D/2D) |
|---|-------------|------------|---------------|-------------------------------------|--------------|-----------------------|
| Adenosine A1 receptor | ADORA1 | P30542 | CHEMBL226 | Family A G protein-coupled receptor | | 666 / 19 |
| HERG | KCNH2 | Q12809 | CHEMBL240 | Voltage-gated ion channel | | 228 / 1 |
| Phosphodiesterase 5A | PDE5A | O76074 | CHEMBL1827 | Phosphodiesterase | | 340 / 234 |
| Phosphodiesterase 10A | PDE10A | Q9Y233 | CHEMBL4409 | Phosphodiesterase | | 795 / 3 |
| Adenosine A2a receptor | ADORA2A | P29274 | CHEMBL251 | Family A G protein-coupled receptor | | 580 / 12 |
| Phosphodiesterase 7A | PDE7A | Q13946 | CHEMBL3012 | Phosphodiesterase | | 130 / 23 |
| Phosphodiesterase 4A | PDE4A | P27815 | CHEMBL254 | Phosphodiesterase | | 137 / 2 |
| Phosphodiesterase 11A | PDE11A | Q9HCR9 | CHEMBL2717 | Phosphodiesterase | | 9 / 4 |
| Phosphodiesterase 9A | PDE9A | O76083 | CHEMBL3535 | Phosphodiesterase | | 25 / 14 |
| Multidrug resistance-associated protein 5 | ABCC5 | O15440 | CHEMBL2046258 | Primary active transporter | | 1 / 3 |
| Phosphodiesterase 1A | PDE1A | P54750 | CHEMBL3421 | Phosphodiesterase | | 6 / 8 |
| Phosphodiesterase 6C | PDE6C | P51160 | CHEMBL3977 | Phosphodiesterase | | 4 / 8 |
| Phosphodiesterase 2A | PDE2A | O00408 | CHEMBL2652 | Phosphodiesterase | | 26 / 2 |
| Melanocortin receptor 4 | MC4R | P32245 | CHEMBL259 | Family A G protein-coupled receptor | | 44 / 0 |
| Nerve growth factor receptor Trk-A | NTRK1 | P04629 | CHEMBL2815 | Kinase | | 443 / 0 |

Nota. Blancos específicos sobre el posible uso bioactivo, junto al grado de probabilidad bioactiva que tiene la molécula en su estado actual.

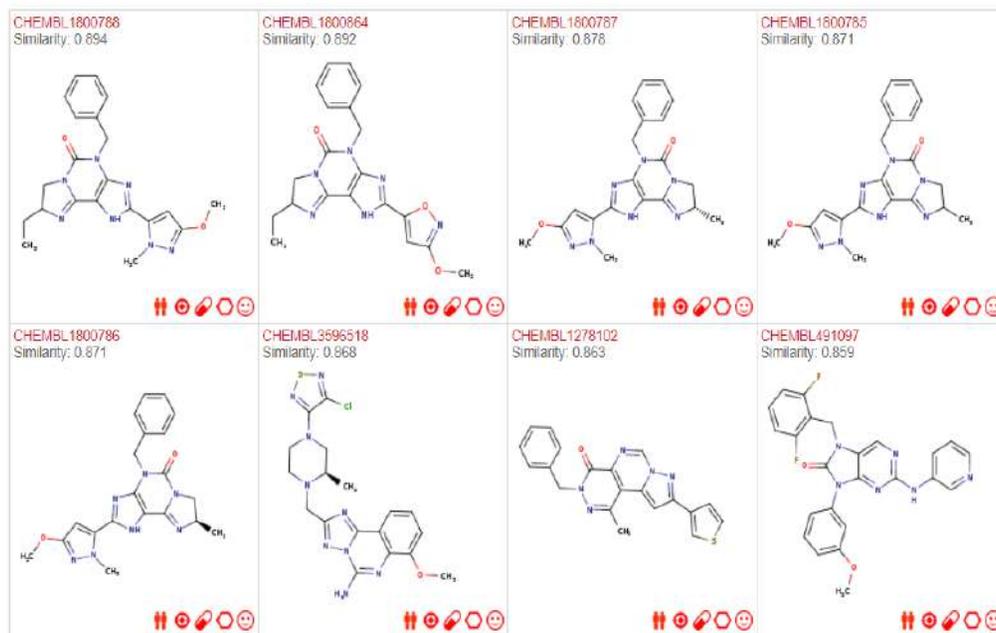
Similaridad molecular

La molécula debe ser comparada con un banco virtual que brinda la plataforma virtual

SwissADME, con una función determinada como *SwissSimilarity*, la cual cuenta con millones de patentes registradas.

Figura 57

Cuadro de compuestos químicos con mayor parecido molecular.



Nota. Tomado de la plataforma *SwissSimilarity*.

Capítulo V

Conclusiones y Recomendaciones.

Conclusiones

Mediante una revisión bibliográfica y virtual sobre los compuestos químicos derivados de piperazin-2-ona con mayor potencial bioactivo catalogados como fármacos son: **Rivaroxabán, Apixabán, Sildenafil, Edoxabán, Betrixabán y Ciprofloxacina**. Los cuales cuentan ya con una patente sobre sus usos farmacológicos como: Prevención de tromboembolia venosa en adultos, prevención en enfermedades cerebrovasculares, prevención de impotencia sexual, previene coágulos de sangre de fibrilación atrial, bloqueo de coagulación de sangre y tratamiento de disentería, respectivamente.

Mediante una revisión bibliográfica y virtual sobre los compuestos químicos derivados de quinolina con mayor potencial bioactivo catalogados como fármacos son: **Criptolepina, quinidina, graveolinina, quinina, broxiquinolina, clioquinol, cloroquina, camptotecina y luotonina A**, los cuales cuentan con una patente sobre usos farmacológicos como: anticancerígeno, antiarrítmico, antituberculoso, antipalúdico, antiséptico, antiviral, respectivamente y los dos últimos tienen un uso compartido como antituberculosos.

Los parámetros básicos sobre la caracterización de las moléculas fueron obtenidos mediante el software de diseño tales como su nomenclatura, estructura química 2D, código SMILES y reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental. Estos datos son presentados en el apartado de resultados y sus análisis.

La molécula seleccionada por parte del derivado de piperazin-2-ona fue el compuesto Sildenafil, debido a mantener gran parte de su bioactividad al ser fusionada con los compuestos derivados de quinolina.

Sildenafil, este compuesto cuenta con un peso molecular de 474,58 g/mol, lipofilicidad de 1,48, polaridad de 121,80 Å², insolubilidad de -3,59, insaturacion de 0,5 y flexibilidad de 7.

El compuesto derivado de quinolina (Figura 58) cuenta con un peso molecular de 130,15 g/mol, lipofilicidad de 0,93, polaridad de 25,78 Å², insolubilidad de -1,97, insaturacion de 0,0 y flexibilidad de 0,0.

El nuevo compuesto (Figura 60) resultante de la reacción de unión de los derivados de piperazin-2-ona y quinolina tiene un peso molecular de 576,67 g/mol, lipofilicidad de 1,99, polaridad de 147,58 Å², insolubilidad de -4,62, insaturacion de 0,39 y flexibilidad de 7.

Mediante el software de optimización espacial de las moléculas propuestas, se obtuvo la geometría molecular precisa sobre una representación real en el espacio, ángulos entre átomos, además de las longitudes apropiadas de enlaces y correspondientes ángulos diedros. Obtenido así una versión 3D de las moléculas junto a sus coordenadas x, y, z.

La energía de optimización del nuevo compuesto partió de un valor inicial de 670,215 kJ/mol, el cual considera una molécula sin optimizar. La energía resultante después de la optimización fue de 101,07 kJ/mol. La diferencia entre estos valores es de 569.145 kJ/mol.

La nueva molécula cumple con la farmacocinética ya que no inhibe las isoenzimas (CYP1A2 y CYP2C19) encargadas de la eliminación de drogas en el metabolismo.

La nueva molécula cumple con el método de evaluación de Muegge, por lo tanto, si puede ser considerada para ser una droga de uso oral, bajo ciertas especificaciones.

La nueva molécula es considerada como un químico medicinal ya que no cuenta con restricciones, prohibiciones o alertas activas bajo el método PAINS, lo que anula posibilidades de tener falsos positivos en los ensayos.

La accesibilidad sintética de la nueva molécula es de 4.36 lo que representa una puntuación moderada, en una escala de 1 a 10, siendo 1 super fácil y 10 super difícil de sintetizar. Por lo que se la cataloga con una dificultad inferior a media.

El principal blanco farmacológico del nuevo compuesto es la proteína receptora adenosina A1, de la familia de receptores acoplados a las proteínas A-G, la cual inhiben la adenilil ciclasa y juegan un papel en el proceso de fertilización. Los estudios en animales también sugieren un papel para los receptores A1 en la función renal y la intoxicación por etanol.

Los blancos farmacológicos secundarios de la nueva molécula son: HERG, este gen codifica un canal de potasio activado por voltaje perteneciente a la familia eag. Y Fosfodiesterasa 5A, 10A, 7A, 4A, 11A y 9A.

La nueva molécula cuenta con un grado de similaridad máximo de 89.4%, con la molécula más parecida a su estructura molecular por lo tanto es considerada como un nuevo compuesto.

Recomendaciones

Se recomienda a los docentes incluir en sus módulos de estudio la utilización de programas de simulación química con mayor regularidad, de esta forma los estudiantes se familiarizan con el uso de softwares de simulación de química computacional.

Se sugiere a los estudiantes que desean replicar los resultados obtenidos en esta investigación, contar con conocimientos básicos sobre programas químicos de diseño molecular.

Se debe guardar constancia de cada predicción realizada en *SwissADME*, de esta forma mantenemos un récord sobre todos los errores y aciertos realizados durante la investigación, los cuales ayudan a proponer o descartar moléculas con bajo potencial bioactivo, toda esta información es considerada como datos experimentales.

Se recomienda que se incluya asignaturas sobre simulación computacional química en la carrera de Petroquímica en diferentes programas de predicción relacionados a temas petroquímicos.

Se recomienda a la Universidad, adquirir licencias de programas actuales y eficientes para la realización de predicciones químicas computacionales, evitando de esta forma el uso de programas adulterados y sin licencia de operación.

Abreviaturas

| | |
|------------------------|--|
| IUPAC | <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> |
| SMILES | <i>Simplified Molecular Input Line Entry Specification</i> |
| MR | Refractividad molar |
| MW | Peso Molecular |
| 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 |
| WLOGP | Programa de predicción de log P y S atomístico Wildman |
| MLOGP | Programa de predicción de log P y S topológico Moriguchi |
| Consensus Log P | Valor predictivo promedio para la lipofilia |
| ESOL Log S | Programa de predicción de log P y S (Estimated Solubility) |

Bibliografía

- Alexandre, A., & Puerro, M. (2009). *Farmacología Básica y Clínica*. Retrieved 18 December 2021, from
https://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498351682.pdf
https://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498351682.pdf
- ALDRICH. (2012). *Chemistry Products*. Recuperado de
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/241571?lang=en&ion=EC>
 (Noviembre, 2021)
- Bergeron, B. (2003). *Bioinformatics Computing*. Prentice Hall PTR. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall. Retrieved from
<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5260560>
- Beyer, H. y Walter, W. (1987). *Manual de Química Orgánica*. (19va ed.). Barcelona, España: Editorial Reverté.
- Bräse, S. (2016). *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry-Design, Synthesis, Evaluation* (D. Rottela & A. Martinez, Eds.). The Royal Society of Chemistry . www.rsc.org/books
- Brown, T., LeMay, E., Bursten, B., & Burdge, J. (2004). *Química. La ciencia central* (Novena). México: PEARSON EDUCACIÓN.
- Caffaratti, M.; Briñón, M. C., Croom, K. F., & Curran, M. P. (2008). Sildenafil: A review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Drugs*, 68(Marzo), 383–397.
<https://doi.org/10.2165/00003495-200868030-00009>
- Champagne, B., Deleuze, M. S., & Proft, F. De. (2014). *Theoretical Chemistry in Belgium* (sexta). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Close, B. (1986). *Recomendaciones para la Eutanasia de los Animales de Experimentación*. Recuperado de <http://printfu.org/read/recomendaciones-para-la-eutanasia-de-los-animales-de--f508.html?f=1qeYpurpn6Wih-SUpOGum6unh77U2dThzdPU08zX49Ta4IXc0OjGINTGkLfe4tXU1>

- uDOzY_aypTU1OOSqtzd09bZyt-P2sqUlpOelKThrpivj9ngkbHYrpmWq pTT 4-fa4t21vNTiypaj2Kqjo5DaiLDgn6OlsIfc3Nngr (Noviembre, 2021)
- Crump, B., Wise, R., & Dent, J. (1983). Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 24(5), 784–786.
<https://doi.org/10.1128/AAC.24.5.784>
- Cuevas, G., 2003. *Introducción a la química computacional*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(October 2016), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- EPA, U. (2007). Quinoline. Recuperado de <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/quinolin.html> (Noviembre, 2021)
- Fraga, S., 1987. *Química teórica*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- Galbis Pérez, J. (2004). *Panorama actual de la química farmacéutica*. Sevilla: Universidad de Sevilla. Secretariado de Publicaciones.
- Gilchrist, T. (1995). *Química Heterocíclica*. (2da ed.) Delaware, USA: Addison – Wesley Iberoamericana
- Gómez, J., Cortés, J., Cuervo, S., y López, M. (2007). Amebiasis Intestinal. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v11n1/v11n1a06.pdf> (Noviembre, 2021)
- Gupta, S., Nadarajan, N. and Sen Gupta, D., 2014. *Legumes in the omic era*. New York, N.Y. [entre otros.]: Springer.
- Gutiérrez-de-Terán, H., Centeno, N., Pastor, M., & Sanz, F. (2004). Novel approaches for modeling of the A1adenosine receptor and its agonist binding site. *Proteins: Structure, Function, And Bioinformatics*, 54(4), 705-715. doi: 10.1002/prot.10617
- Guzmán Pérez, V., & Caldera P, Y. (2019). *Compuestos bioactivos en alimentos funcionales y suplementos alimenticios*. Bogotá, D.C.: ILSI Nor-Andino.

- Horn, M., Martin, K., y Chotcowski, M. (1999). Intertidal Fishes. Recuperado de <http://books.google.com.ec/books?id=qOFRkdQ6Jf8C&pg=PA11&dq=quinaldine+horn&hl=es-419#v=onepage&q=quinaldine&f=false> (Noviembre, 2021)
- Javad, S., Sayed, B. y Sepehr, S. (2009). One-pot synthesis of quinaldine derivatives by using microwave irradiation without any solvent. Recuperado de <http://link.springer.com/article/10.1007/s12039-009-0057-0#page-1> (Noviembre, 2021)
- Kouznetsov, V. y Amado, D. (2008). Antimaláricos: Construcción de híbridos moleculares de la cloroquina. Recuperado de <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/scientarium/article/view/1442/904> (Noviembre, 2021)
- Lavor, C., Xambó-Descamps, S., & Zaplana, I. (2018). Molecular geometry. SpringerBriefs in Mathematics, 101–116. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90665-2_5
- McMurry, J. (2008). Química Orgánica (7ma. ed.). México: CENGAGE Learning.
- Medina-Franco, J., Fernández-de Gortari, E., & Naveja, J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. Educación Química, 26(3), 180-186. doi: 10.1016/j.eq.2015.05.002
- Meléndez - Gómez, C. y Kouznetsov, V. (2005). Alcaloides Quinolínicos: Importancia Biológica y Esfuerzos Sintéticos. Recuperado de http://www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum/universitas_docs/vol1_0_2/2-ALCALOIDES.pdf (Noviembre, 2021)
- Merck. (2011). 8 Hidroxiquinoleína. Recuperado de http://www.merckmillipore.com/peru/chemicals/8-hidroxiquinoleina/MDA_CHEM-107098/p_07ub.s1LtJkAAAEW4.EfVhTI (Noviembre, 2021)
- Moore, John W. Stanitski, Conrad L. Jurs, P. C. (2011). *Chemistry The Molecular Science* (Cuarta). Belmont: Finch, Mary.
- Morrison, R., y Boyd, R. (1998). Química Orgánica. (5ta ed.). México: PEARSON Addison

Wesley.

- Pankevyeh, H., Korkhov, V., Freissmuth, M., & Nanoff, C. (2003). Truncation of the A1 Adenosine Receptor Reveals Distinct Roles of the Membrane-proximal Carboxyl Terminus in Receptor Folding and G Protein Coupling. *Journal Of Biological Chemistry*, 278(32), 30283-30293. doi: 10.1074/jbc.m212918200
- Prieto, F., & Medina, J. (2018). Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. Universidad Nacional Autónoma De México, Facultad De Estudios Superiores Zaragoza.. doi: 10.22201/fesz.23958723e.2018.2.6
- Primo, E. (1995) *Química Orgánica Básica y Aplicada: De la molécula a la industria*. Barcelona, España:Editorial Reverté
- Ren, H., & Stiles, G. L. (1994). Characterization of the human A1 adenosine receptor gene. Evidence for alternative splicing. *The Journal of biological chemistry*, 269(4), 3104–3110.
- Sainsbury, M. (2001). *Heterocyclic chemistry*. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
- Santana-Romo, F. (2020). Estudio teórico computacional de fármacos anticoagulantes - Aproximación in silico de las propiedades farmacocinéticas de anticoagulantes orales como inhibidores del factor Xa. Editorial Académica Española - OmniScriptum Publishing Group. <https://www.worldcat.org/isbn/9786202813662>
- Shankerrao, S., Bodke, Y., y Mety, S. (2012). Synthesis, antioxidant, and antibacterial studies of phenolic esters and amides of 2-(1-benzofuran-2- yl) quinoline-4-carboxylic acid. Recuperado de <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00044-012-0117-8?LI=true> (Noviembre, 2021)
- Silveira, R. (2015). Amino acids as chiral building blocks . Synthesis of anti-amino alcohols and dipeptides with antiproliferative activity, [Tesis de Maestría, Universidad de La Laguna]. <https://portalciencia.ull.es/documentos/5e31702f2999523690ffde78>
- Smith L. y Cristol S. (1970). *Química Orgánica*. Barcelona, España: Editorial Reverté.

Townsend-Nicholson, A., & Shine, J. (1992). Molecular cloning and characterisation of a human brain A1 adenosine receptor cDNA. *Molecular Brain Research*, 16(3-4), 365-370. doi: 10.1016/0169-328x(92)90248-a

Universitat Autònoma de Barcelona. (1992). Nueve años de tarjeta amarilla. butlletí groc, nº5, 4.

13/09/18, De Institut Català de Farmacologia Base de datos.

Wadher, S., Karande, N., Borkar, D., y Yeole, P. (2009). Synthesis and Biological Evaluation of Schiff Bases of Cinchophen as Antimicrobial Agents. Recuperado de http://sphinxesai.com/CTVOL4/ct_pdf_vol_4/CT=82%20%281297-1302%29.pdf (Noviembre, 2021)

Xu, J., Gu, Q., Liu, H., Zhou, J., Bu, X., Huang, Z., ... Gu, L. (2013). Chemomics and drug innovation. *Science China Chemistry*, 56(1), 71–85. <https://doi.org/10.1007/s11426-012-4761-0>

Young, D. C. (2001). *COMPUTATIONAL CHEMISTRY*. New York: John Wiley & Sons, Inc.

GitHub. (2018). Química de Avogadro. Retrieved from <https://avogadro.cc/>

ANEXOS