

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE ENERGÍA Y MECÁNICA

CARRERA EN PETROQUÍMICA

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

**ESTUDIO COMPUTACIONAL DE DERIVADOS DE PIPERAZIN-2-ONA COMO *BUILDING BLOCKS* EN
REACCIONES DE ACOPLAMIENTO PARA LA SÍNTESIS QUÍMICA DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS
ASOCIADAS A QUINOLINAS Y CON POTENCIALES APLICACIONES BIOACTIVAS.**

AUTOR:

QUINTEROS JARA, ALLISTER ALEJANDRO

TUTOR:

ING. FABIÁN MAURICIO, SANTANA ROMO, PHD.



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

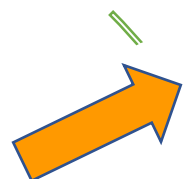
RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES



CONTENIDO



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

RESULTADOS

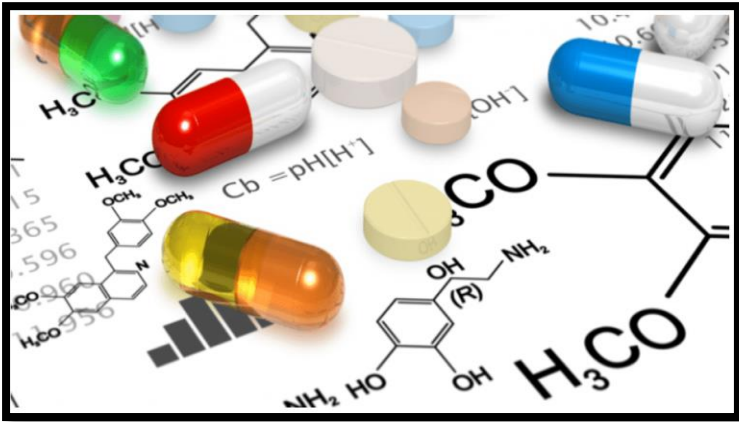
CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES



La industria farmacéutica ha tenido un crecimiento alarmante en las ultimas décadas, debido básicamente a dos razones:

Variedad de fármacos



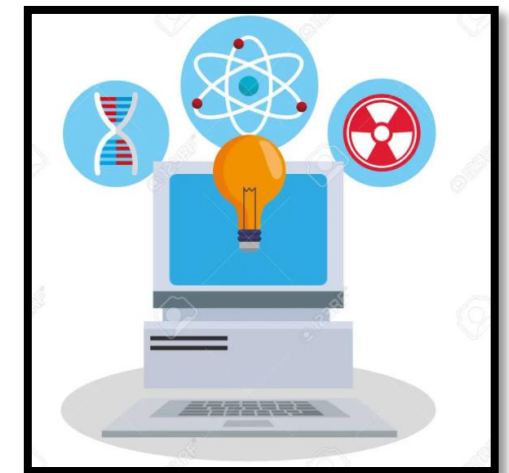
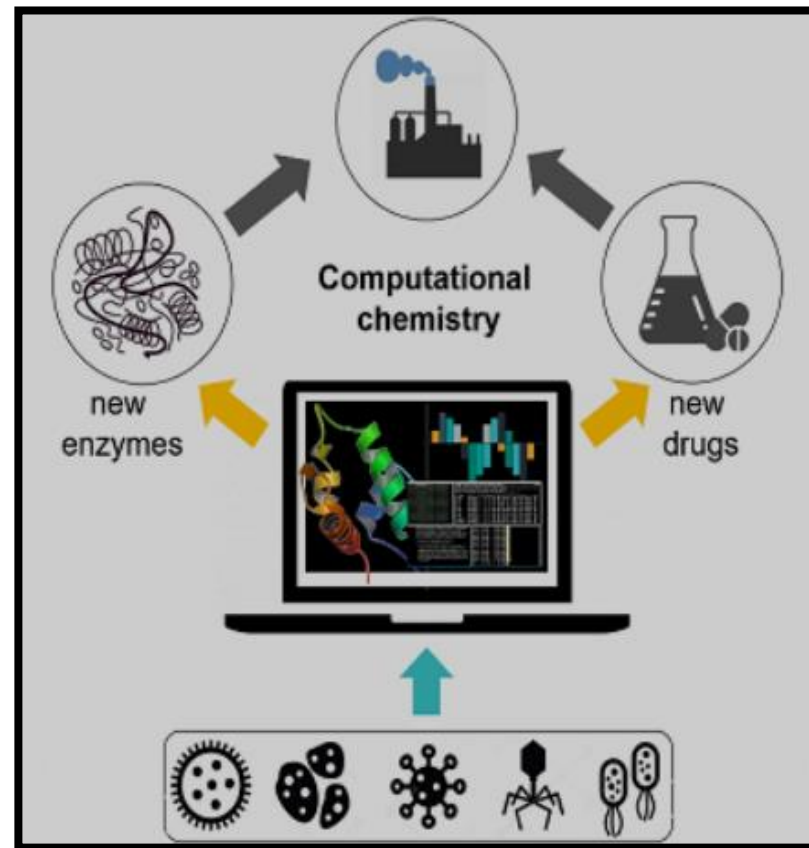
Una demanda global



En su constante crecimiento, impulsada por el progreso tecnológico y encuentro de nuevos medicamentos. Busca siempre disminuir costos y tiempo de procesamiento en la producción de medicamentos

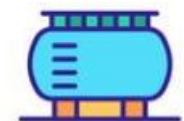


La quimicainformática y la química computacional son la base de la nueva tecnología dedicada a la investigación constante de nuevos compuestos químicos con una utilidad en el campo de la salud.

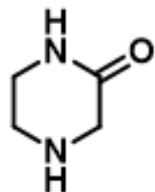


Petroquímica en la industria farmacéutica

En la actualidad tienen una relación en donde la industria petroquímica se encarga de proveer con materia prima (Compuestos activos) a la industria farmacéutica con el fin de que esta transforme estos compuestos en fármacos, parte de esta materia prima es denominada como compuestos finos (Química Fina)



Piperazin-2-ona



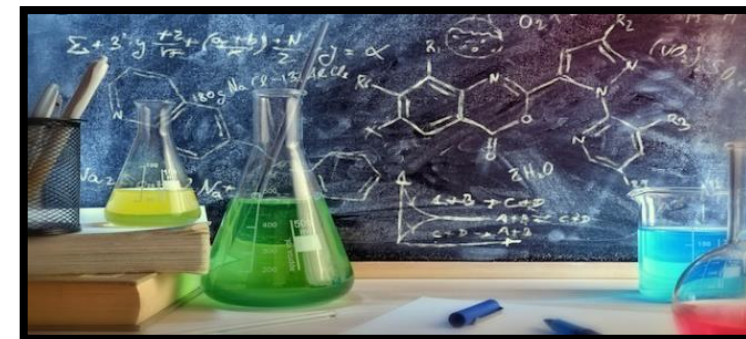
Piperazin-2-ona

Fórmula Química: C₄H₈N₂O

Peso Molecular: 100,12 g/gmol

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

- Es uno de los compuestos más utilizados en la investigación de nuevos fármacos.
- Tienen un gran numero de actividades farmacológicas comprobadas.
- Se los clasifican como moléculas multifuncionales, funcionales e indispensables.
- Ya se encuentran en el mercado para acceso publico.
- Por lo general no son fármacos que necesitan prescripción medica para su uso o consumo.



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

**OBJETIVO
GENERAL**

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





OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1

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

2

Procesar cada una de las moléculas químicas de origen orgánico, desde su nomenclatura, estructura química 2D, código SMILES y reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental.

3

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

4

Calcular las estructuras 3D de cada una las moléculas orgánicas, mediante el software Avogadro, para la obtención de las configuraciones y conformaciones finales.

5

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

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

Estableciendo una lista de potenciales moléculas químicas de origen orgánico que contengan el fármaco en estudio.



Este proceso se dio mediante dos formas:

La primera forma fue convencional, en donde se busco compuestos derivados de piperazin-2-ona y quinolina en papers, revistas, artículos, libros y publicaciones científicas de forma digital y de forma física.



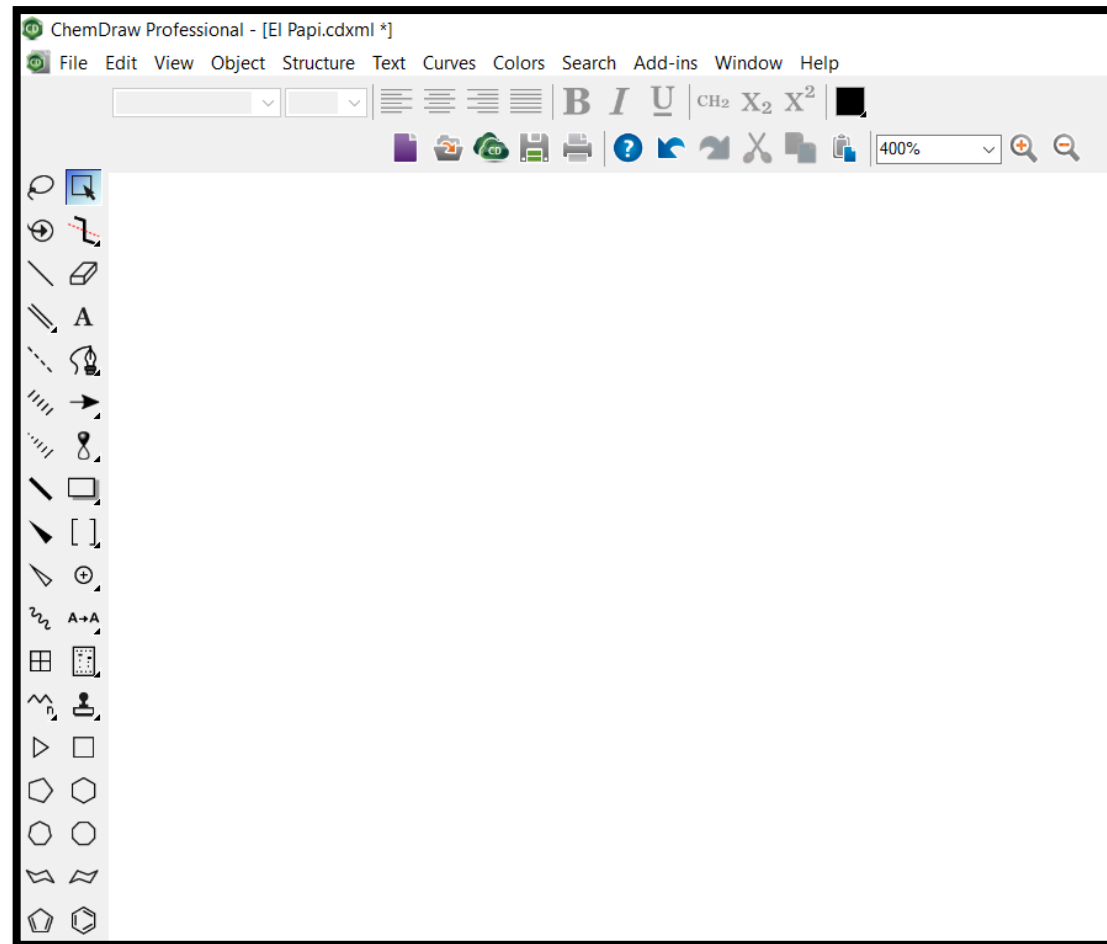
	#	Combined	FP2 fingerprints	Electroshape	Spectrophores	Shape-IT	Align-IT
Drugs							
Approved	1'516	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Experimental	4'788	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Investigational	504	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Withdrawn	161	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nutraceuticals	78	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Illicit	169	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bioactive compounds							
Ligands from the PDB	19'500	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChEMBL (activity<10µM)	177'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChEBI	27'950	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Kinase inhibitors (ChEMBL)	53'800	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
GPCR Ligands (ChEMBL)	140'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
GPCR Ligands (GLASS)	290'700	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
HMDB	39'060	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Commercially available							
Zinc Drug-Like	10'639'400	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Zinc Lead-Like	4'328'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Zinc Fragment-Like	705'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Aldrich ^{CPR}	214'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Asinex	693'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
AsisChem	241'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChemBridge	1'022'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ChemDiv	1'746'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Enamine	2'661'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
InnovaPharm	367'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Maybridge	54'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Otava	376'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Selleckchem	1'900	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sigma-Aldrich	65'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
SPECS	326'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
TimTec	249'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Vitas	1'733'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Virtual libraries							
By click chemistry from Sigma Aldrich library	285'000'000		<input type="radio"/>				

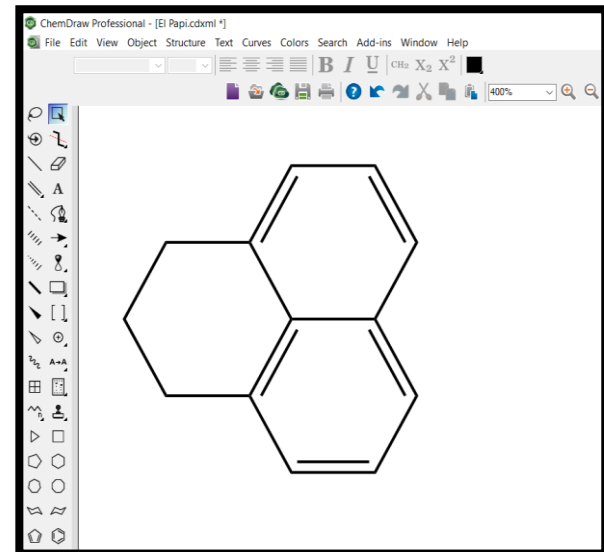
La segunda forma: consiste en buscar compuestos derivados de piperazin-2-ona y quinolina mediante plataformas virtuales con bancos de compuestos patentados.



Procesamiento de cada una de las moléculas químicas de origen orgánico, desde su nomenclatura, estructura química 2D, código SMILES y reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental.

Para determinar y caracterizar la molécula se utilizó un programa de diseño





File Edit View Object Structure Text Curves Colors Search Add-ins Window Help

- Undo Delete Ctrl+Z
- Redo not available Shift+Ctrl+Z
- Cut Ctrl+X
- Copy Ctrl+C
- Paste Ctrl+V
- Clear Del
- Select All Ctrl+A
- Invert Selection Shift+Ctrl+I
- Repeat not available Ctrl+Y
- Copy As** >
 - SMILES** Alt+Ctrl+C
 - SLN
 - InChI
 - InChI Key
 - CDXML Text Ctrl+D
 - MOL Text Alt+Shift+Ctrl+O
 - MOL V3000 Text Alt+Ctrl+O
 - HELM Alt+Ctrl+E
 - HELM (Natural Analog)
- Paste Special >
- Get 3D Model
- Insert File...
- Insert Object...
- Objeto

View Object Structure Text Curves Colors Search

- Show Crosshair Ctrl+H
- Show Rulers F11
- Show Main Toolbar
- Show HELM Monomer Toolbar
- Show BioDraw Toolbar
- Show General Toolbar
- Show Style Toolbar
- Show Object Toolbar
- Show Structure Toolbar
- Show Analysis Window
- Show Chemical Properties Window
- Show Info Window
- Show Periodic Table Window
- Show Character Map Window
- Show Chem3D HotLink Window
- Other Toolbars >
- Templates >
- Show Chemical Warnings
- Show Reaction Interpretation
- Actual Size F5
- Show Document F6
- Magnify F7
- Reduce F8

Structure Text Curves Colors Search Add-ins Window

- Atom Properties...
- Bond Properties...
- Bracket Properties...
- Check Structure
- Clean Up Structure Shift+Ctrl+K
- Clean Up Reaction Shift+Ctrl+X
- Clean Up Biopolymer
- 3D Clean Up Shift+Ctrl+D
- Expand Label
- Contract Label
- Expand Generic Structure
- Expand Generic Structure to SDF...
- Toggle Aromatic Display Alt+K
- Structure Perspective Alt+D
- Add Multi-Center Attachment
- Add Variable Attachment
- R-Logic Query...
- Add 3D Property >
- Enhanced Stereochemistry >
- Map Reaction Atoms
- Clear Reaction Map
- Analyze Stoichiometry
- Autonumber Reaction
- Clear Reaction Numbers
- Predict ¹H-NMR Shifts
- Predict ¹³C-NMR Shifts
- Make Spectrum-Structure Assignment
- Add Structure to Dictionary...
- Define Nickname...
- Convert Name to Structure Shift+Ctrl+N
- Convert Structure to Name** Alt+Ctrl+N

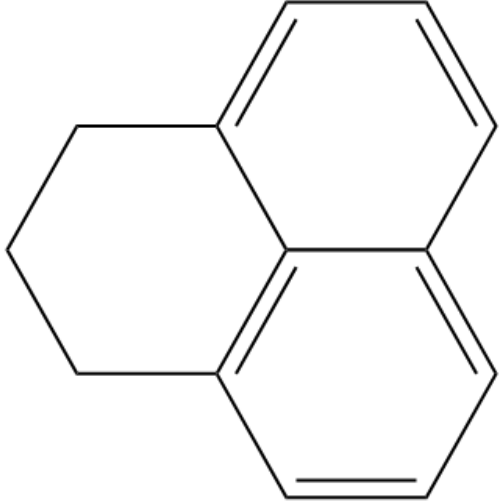


ChemDraw Professional - [El Papi.cdxml *]

File Edit View Object Structure Text Curves Colors Search Add-ins Window Help

CH₂ X₂ X²

400%



Analysis

- Formula: C₁₃H₁₂
- Exact Mass: 168,0939
- Mol. Wt.: 168,2390
- m/z: 168.0939 (100.0%), 169.0973 (14.1%)
- Elem. Anal.: C, 92.81; H, 7.19

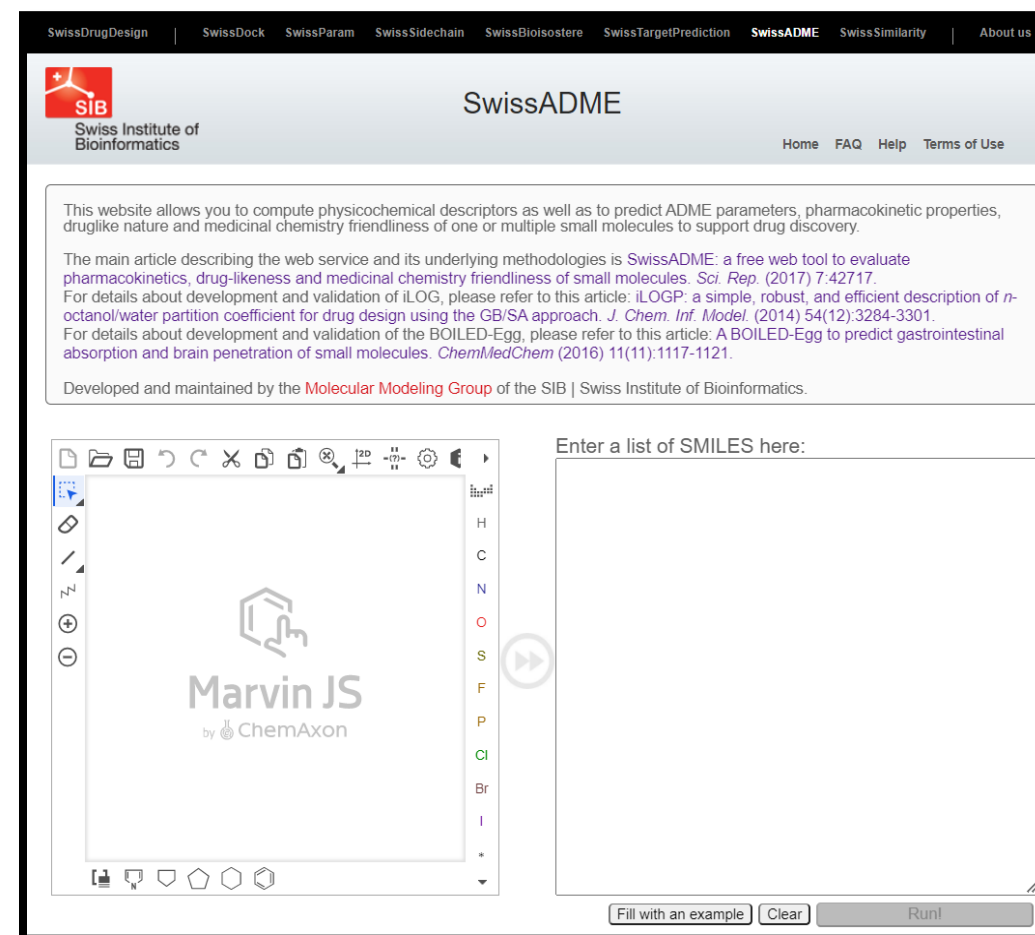
Paste

2,3-dihydro-1*H*-phenalene

C1(CCC2)=C3C2=CC=CC3=CC=C1

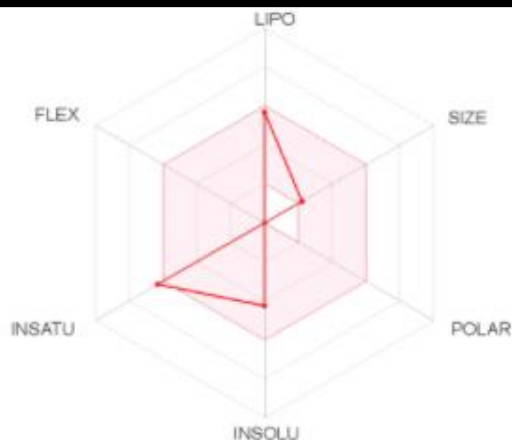
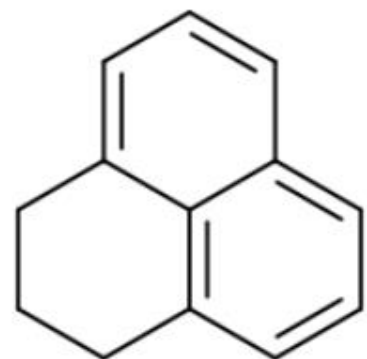
Calculó las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico, mediante la plataforma gratuita del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissADME*.

Mediante el código SMILES, la plataforma virtual realiza los cálculos sobre las propiedades específicas para cada compuesto



The screenshot shows the SwissADME web application interface. At the top, there is a navigation bar with links for SwissDrugDesign, SwissDock, SwissParam, SwissSidechain, SwissBioisostere, SwissTargetPrediction, SwissADME (highlighted), SwissSimilarity, and About us. Below the navigation bar is the SIB logo and the text "Swiss Institute of Bioinformatics". The main content area contains a description of the service: "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." It also includes references to scientific articles. Below the text is a text input field labeled "Enter a list of SMILES here:" and a "Run!" button. On the left side, there is a Marvin JS interface by ChemAxon with a toolbar and a list of elements (H, C, N, O, S, F, P, Cl, Br, I, +).





SMILES C1Cc2cccc3c2c(C1)ccc3

Physicochemical Properties

Formula	C13H12
Molecular weight	168.23 g/mol
Num. heavy atoms	13
Num. arom. heavy atoms	10
Fraction Csp3	0.23
Num. rotatable bonds	0
Num. H-bond acceptors	0
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	56.57
TPSA [?]	0.00 Å ²

Druglikeness

Lipinski [?]	Yes; 1 violation: MLOGP>4.15
Ghose [?]	Yes
Veber [?]	Yes
Egan [?]	Yes
Muegge [?]	No; 2 violations: MW<200, Heteroatoms<2
Bioavailability Score [?]	0.55

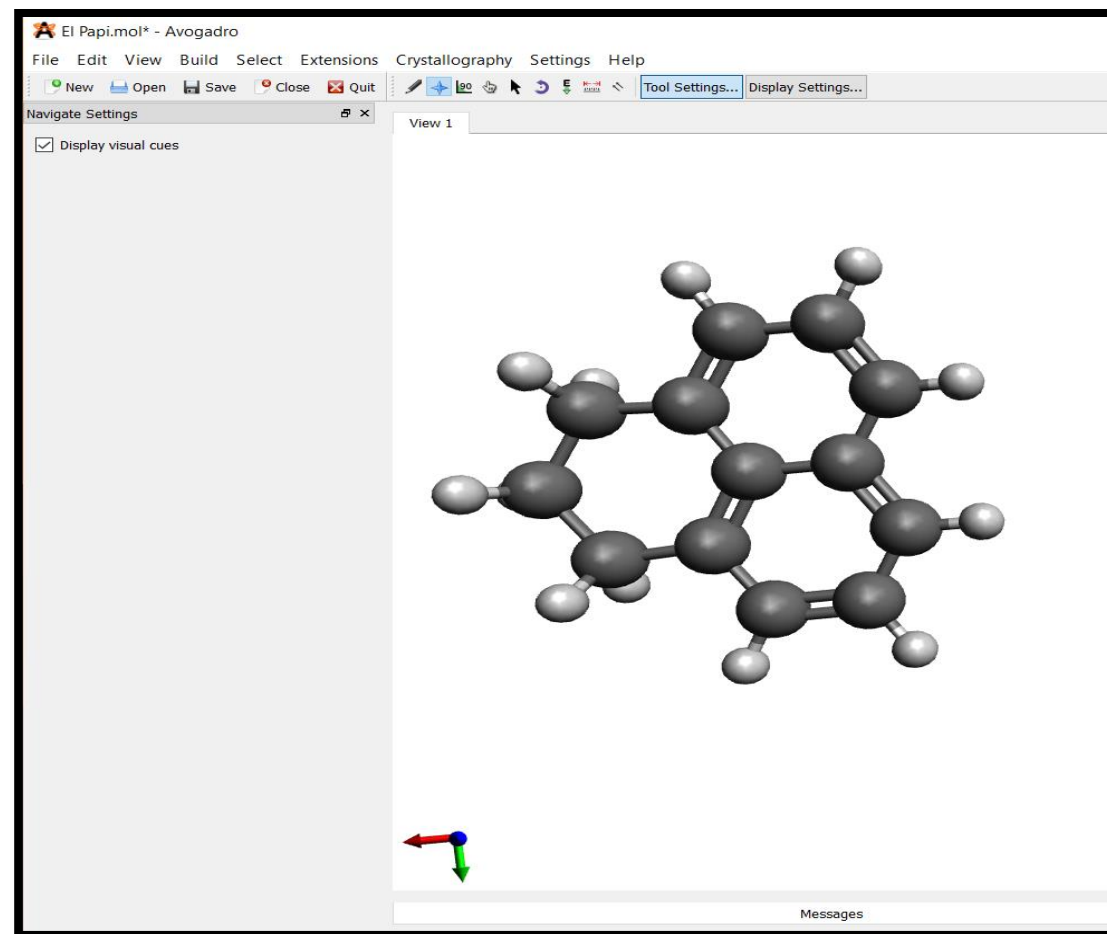
Lipophilicity

Log $P_{o/w}$ (iLOGP) [?]	2.38
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3) [?]	4.46
Log $P_{o/w}$ (WLOGP) [?]	3.33
Log $P_{o/w}$ (MLOGP) [?]	4.71
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT) [?]	4.22
Consensus Log $P_{o/w}$ [?]	3.82



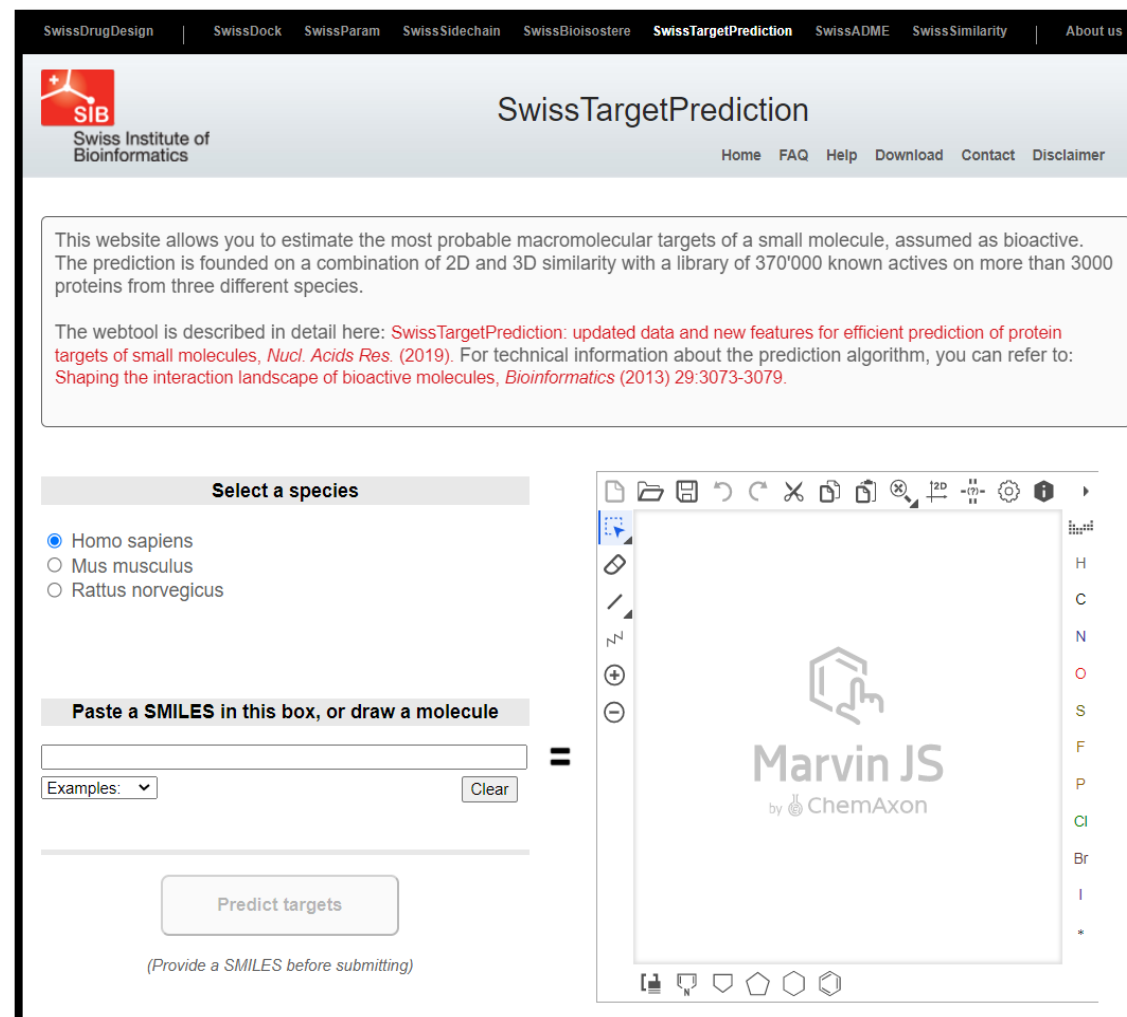
Calcular las estructuras 3D de cada una las moléculas orgánicas, mediante el software Avogadro, para la obtención de las configuraciones y conformaciones finales.

El software de optimización, readapta la molécula en 2D a 3D



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

Para determinar los blancos farmacológicos se uso una extensión de la plataforma virtual *SwissADME*.



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

SIB
Swiss Institute of Bioinformatics

SwissTargetPrediction
Home | FAQ | Help | Download | Contact | Disclaimer

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:

(Provide a SMILES before submitting)

Marvin JS
by ChemAxon



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

SIB
Swiss Institute of Bioinformatics

SwissTargetPrediction

Home | FAQ | Help | Download | Contact | Disclaimer

Query Molecule

Export results:

Show entries

Target Classes

Top 15
Top 25
Top 50
All

Legend:

- Electrochemical transporter
- Family A G protein-coupled receptor
- Transcription factor
- Secreted protein
- Unclassified protein
- Cytochrome P450
- Nuclear receptor
- Transferase

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Norepinephrine transporter	SLC6A2	P23975	CHEMBL222	Electrochemical transporter	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	0 / 49
Serotonin transporter	SLC6A4	P31645	CHEMBL228	Electrochemical transporter	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	0 / 89
Dopamine transporter	SLC6A3	Q01959	CHEMBL238	Electrochemical transporter	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	0 / 83
Testis-specific androgen-binding protein	SHBG	P04278	CHEMBL3305	Secreted protein	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	0 / 7
Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	PPARA	Q07869	CHEMBL239	Nuclear receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	1 / 0
Cannabinoid receptor 2	CNR2	P34972	CHEMBL253	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	1 / 25



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

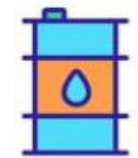
OBJETIVOS

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

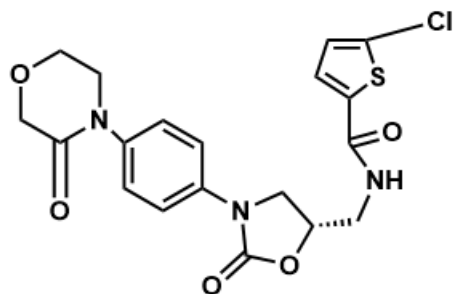
RESULTADOS

CONCLUSIONES

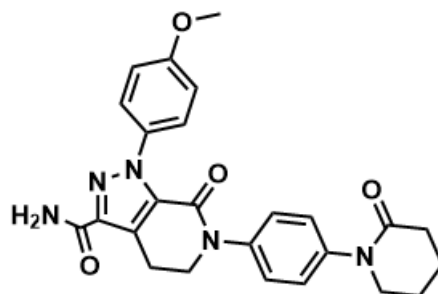
RECOMENDACIONES



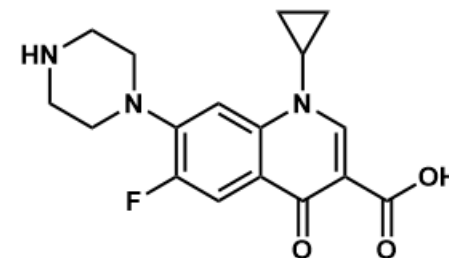
Derivados de piperazin-2-ona



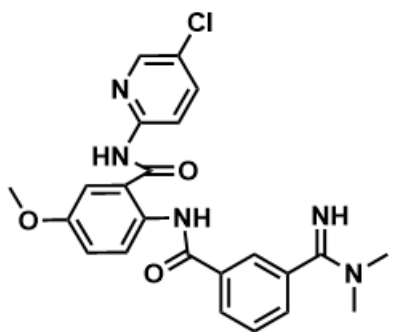
Rivaroxabán
Anticoagulante



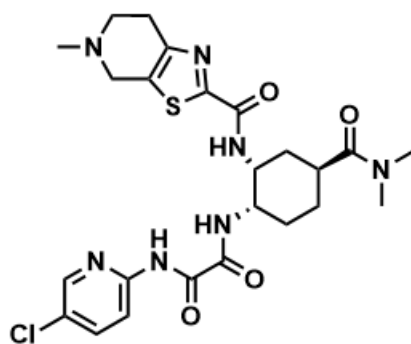
Apixabán
Anticoagulante



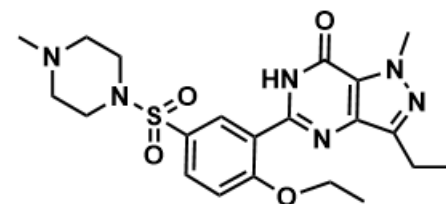
Ciprofloxacina
Antibacterial



Betrixabán
Anticoagulante



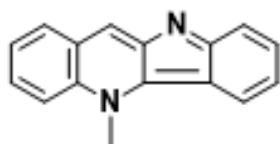
Edoxabán
Antineoplásico, inmunodepresor



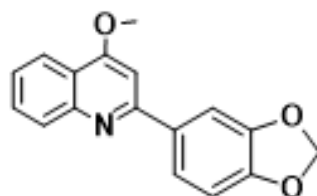
Sildenafil
Disfunción Eréctil,
hipertensión arterial pulmonar



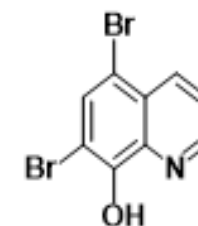
Derivados de quinolina



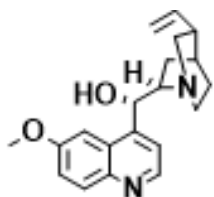
Cryptolepine
anticancer, antitubercular



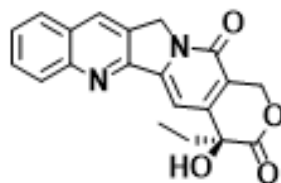
Graveoline
antitubercular



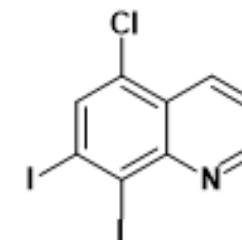
Broxiquinoline
antiseptic



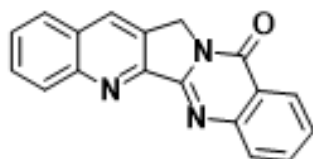
Quinidine
antimalarial, antiarrhythmia



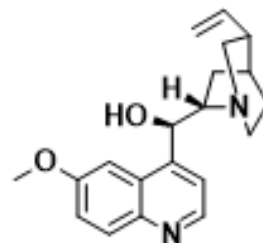
Camptothecin
antitumoral



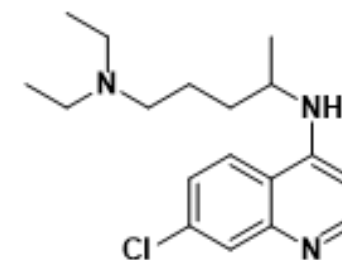
Clioquinol
antiviral, antiprotozoal



Luotonin A
antitumoral



Quinine
antimalarial

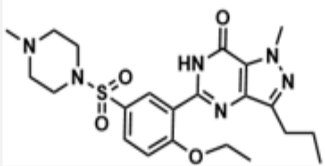


Chloroquine
antimalarial



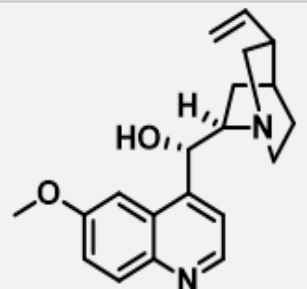
Procesamiento de cada una de las moléculas químicas de origen orgánico, desde su nomenclatura, estructura química 2D, código SMILES y reporte de propiedades básicas como fórmula, peso molecular y composición elemental.

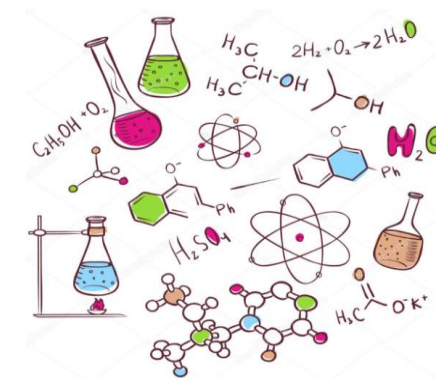
Derivado de piperazin-2-ona

Nombre	Nomenclatura IUPAC	Estructura química 2D	Código SMILES	Formula	Peso Molecular (g/gmol)	Composición Elemental
Sildenafil	5-(2-etoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)fenil)-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona		<chem>CN1CCN(S(=O)(=O)C2=CC=C(OCC)C(C3=NC(C(CCC)=NN4C)=C4C(N3)=O)=C2)=O)CC1</chem>	$C_{22}H_{30}N_6O_4S$	474,58	C, 55,68%; H, 6,37%; N, 17,71%; O, 13,48%; S, 6,76%;



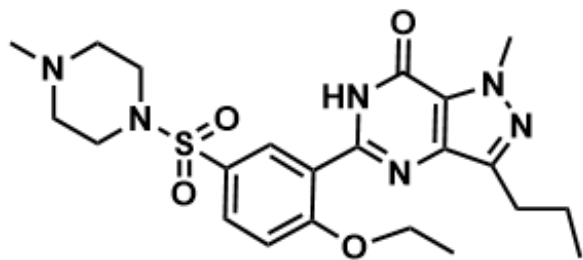
Derivado de quinolina

Nombre	Nomenclatura IUPAC	Estructura química 2D	Código SMILES	Formula	Peso Molecular (g/gmol)	Composición Elemental
Quinidina	(1S)-(6-metoxiquinolin-4-yl)((2R,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metanol		<chem>COC1=CC=C(N=CC=C2[C@H](O)[C@@]3([H])CC4CCN3C[C@@H]4C=C)C2=C1</chem>	$C_{20}H_{24}N_2O_2$	324,424	C, 74,05%; H, 7,46%; N, 8,63%; O, 9,86%;

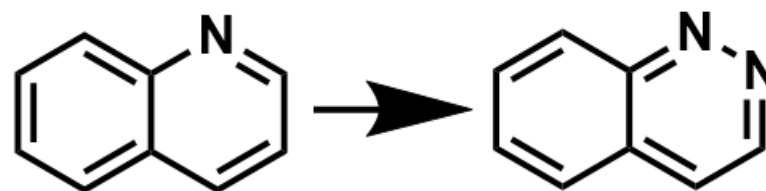


Calculó de las propiedades fisicoquímicas básicas de cada molécula de origen orgánico, mediante la plataforma gratuita del Instituto Suizo de Bioinformática *SwissADME*.

Se procederá a presentar los datos obtenidos para cada molécula, partiendo del derivado de Piperazin-2-ona (Sildenafil), el derivado de quinolina y por ultimo la nueva molécula propuesta



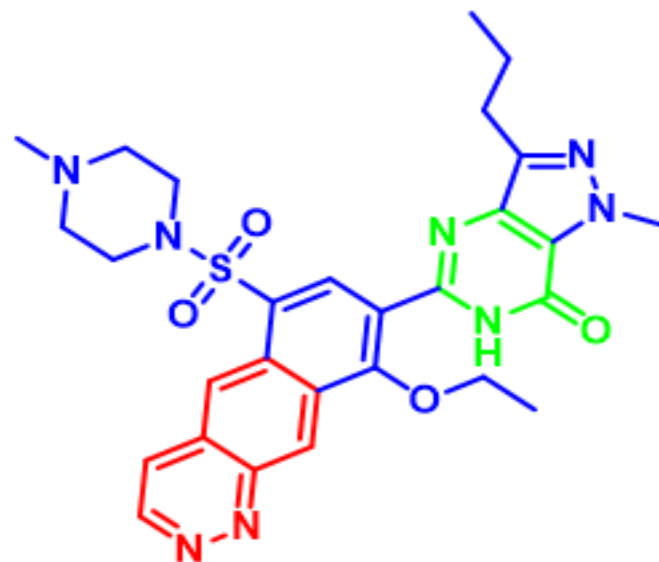
Sildenafil



Molécula de quinolina modificada



Nueva molécula propuesta



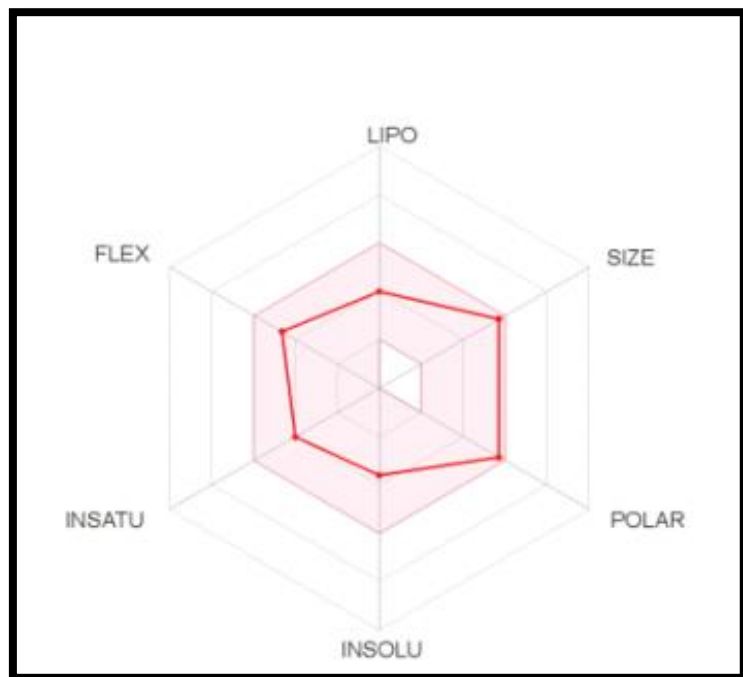
Nomenclatura IUPAC	Código SMILES	Formula	Peso Molecular (g/gmol)	Composición Elemental
5-(9-etoxi-6-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzo[g]cinnolin-8-il)-1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona	<chem>O=S(N1CCN(C)CC1)(C2=C(C=C(C=CN=N3)C3=C4)C4=C(O)C(C5=NC(C(CCC)=NN6C)=C6C(N5)=O)=C2)=O</chem>	$C_{28}H_{32}N_8O_4S$	576.23	C, 58,32%; H, 5,59%; N, 19,43%; O, 11,10%; S, 5,56%



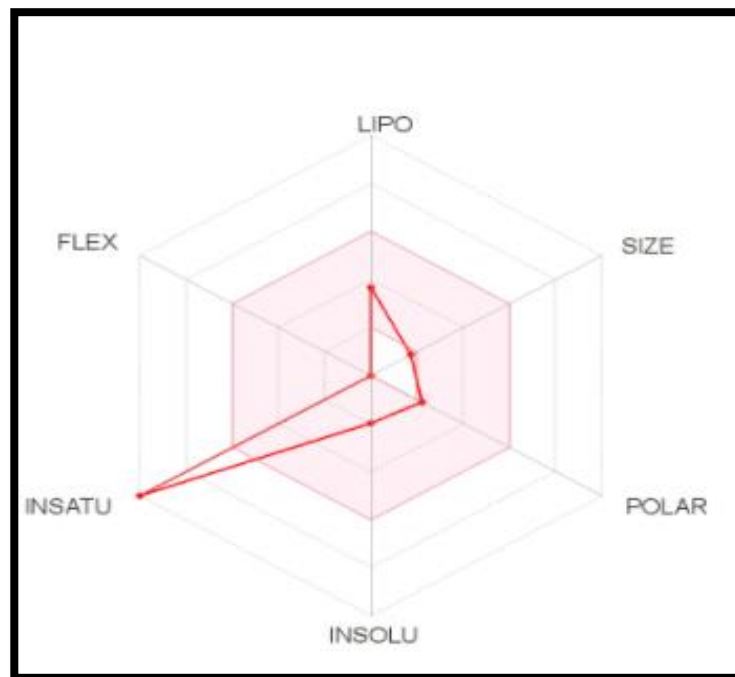
Radar de biodisponibilidad

Lipofilicidad, tamaño, polaridad, solubilidad, flexibilidad y saturación

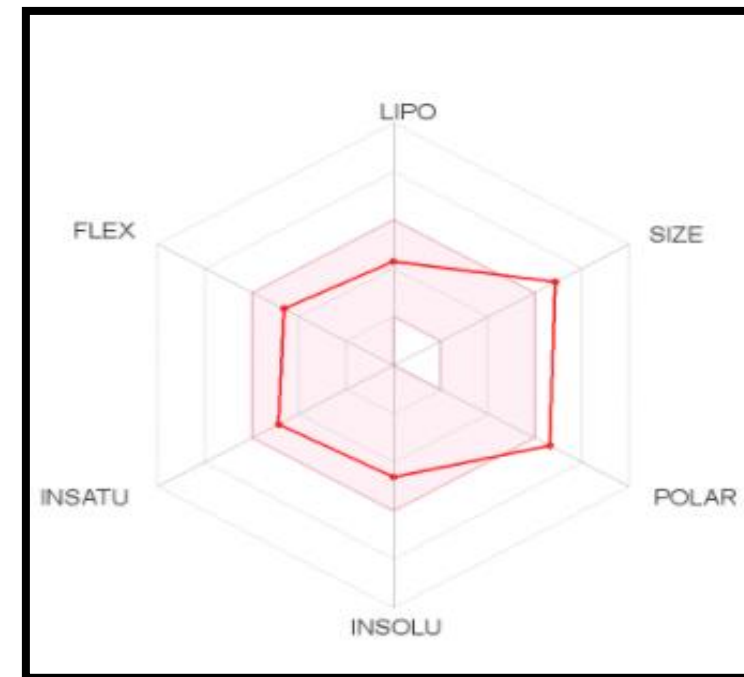
Sildenafil



Derivado de quinolina



Nueva molécula propuesta



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

Polaridad: (TPSA) [20 ; 130]Å

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

rotación

SIZE: Tamaño [150; 500](g/mol)

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

FLEX: Flexibilidad < 9 enlaces con

Propiedades Fisicoquímicas

Sildenafil Derivado de quinolina Nueva molécula propuesta

Formula	$C_{22}H_{30}N_6O_4S$	$C_8H_6N_2$	$C_{28}H_{32}N_8O_4S$
MW (Peso molecular)	474,58 g/mol	130,15 g/mol	576,67 g/gmol
Num. átomos pesados	33	10	41
Num. átomos aromáticos pesados	15	10	23
Fracción Csp3	0,50	0,00	0,39
Num. Enlaces rotativos	7	0	7
Num. Enlaces aceptores	8	2	10
Num. Enlaces donadores	1	0	1
MR	134,56	39,54	165,16
ASPT	$121,80\text{Å}^2$	$25,78\text{Å}^2$	$147,58\text{Å}^2$



Lipofilicidad

Sildenafil Derivado de quinolina Nueva molécula propuesta

$\text{Log } P_{O/W}(\text{iLOGP})$	3,03	1,55	3,88
$\text{Log } P_{O/W}(\text{XLOGP3})$	1,48	0,93	1,99
$\text{Log } P_{O/W}(\text{WLOGP})$	1,93	1,63	3,03
$\text{Log } P_{O/W}(\text{MLOGP})$	1,2	1,41	1,66
$\text{Log } P_{O/W}(\text{SILICOS} - \text{IT})$	2,06	2,05	2,95
Consensus Log $P_{O/W}$	1,94	1,51	2,7

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



Drug-likeness

Sildenafil Derivado de quinolina Nueva molécula propuesta

Lipinski	Si; 0 Violaciones	Si; 0 Violaciones	No; 2 Violaciones: MW > 500, NorO > 10
Ghose	No; 1 Violación: MR > 130	No; 3 Violación: MW < 160, MR < 40, #atoms < 20	No; 3 Violación: MW > 480, MR > 130, #atoms > 70
Veber	Si	Si	No; 1 Violación: TPSA > 140
Egan	Si	Si	No; 1 Violación: TPSA > 131,6
Muegge	Si	No; 1 Violación: MW < 200	Si
Puntuación de biodisponibilidad	0,55	0,55	0,17



Solubilidad en agua

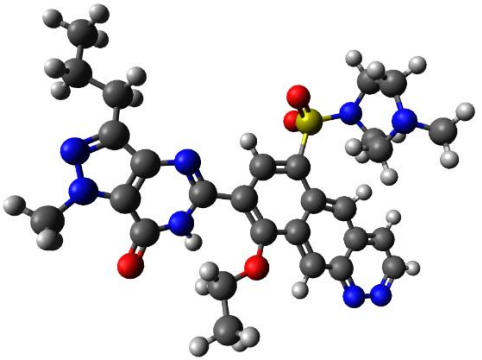
Sildenafil

Derivado de quinolina

Nueva molécula propuesta

Log S (ESOL)	-3,59	-1,97	-4,62
Solubilidad	1,22e-01 mg/ml; 2,58e-04 mol/l	1,39e+00 mg/ml ; 1,06e-02 mol/l	1,38e-02 mg/ml ; 2,39e-05 mol/l
Clase	Soluble	Muy Soluble	Moderadamente Soluble
Log S (Ali)	-3,64	-1,06	-4,72
Solubilidad	1,08e-01 mg/ml; 2,27e-04 mol/l	1,14e+01 mg/ml ; 8,76e-02 mol/l	1,11e-02 mg/ml ; 1,93e-05 mol/l
Clase	Soluble	Muy Soluble	Moderadamente Soluble
Log S (SILICOS-IT)	-5,38	-3,29	-8,31
Solubilidad	7,08e-04 mg/ml; 1,49e-06 mol/l	6,67e-02 mg/ml ; 5,13e-04 mol/l	2,82e-06 mg/ml ; 4,89e-09 mol/l
Clase	Moderadamente Soluble	Soluble	Pobremente Soluble

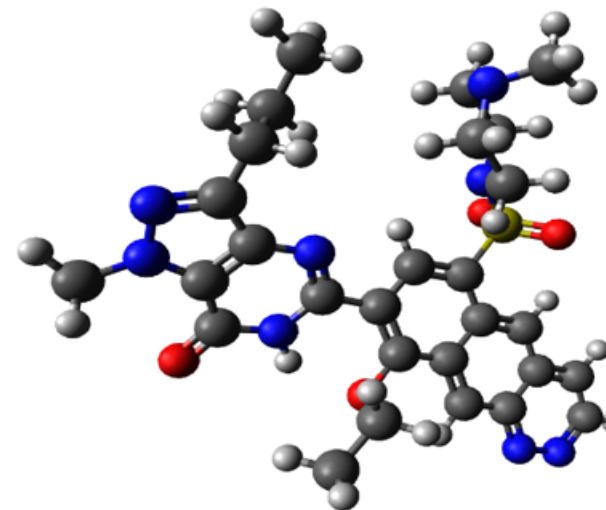
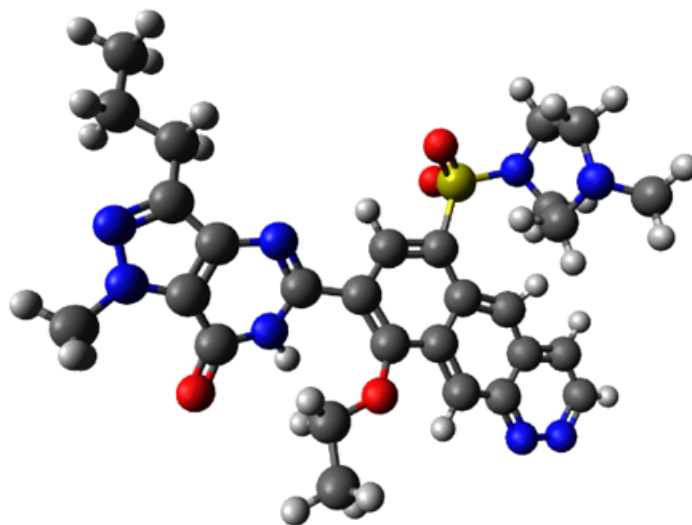




Calcular las estructura 3D de la molécula orgánica, mediante el software Avogadro, para la obtención de las configuraciones y conformaciones finales.

Molécula sin optimizar

Molécula optimizada



Energía antes de optimizar

Energía después de optimizar

670,215 kJ/mol

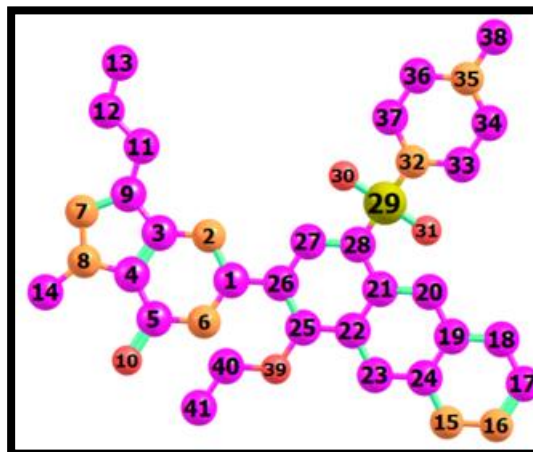
101,07 kJ/mol

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.



Coordenadas

# 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
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
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



# 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
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
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

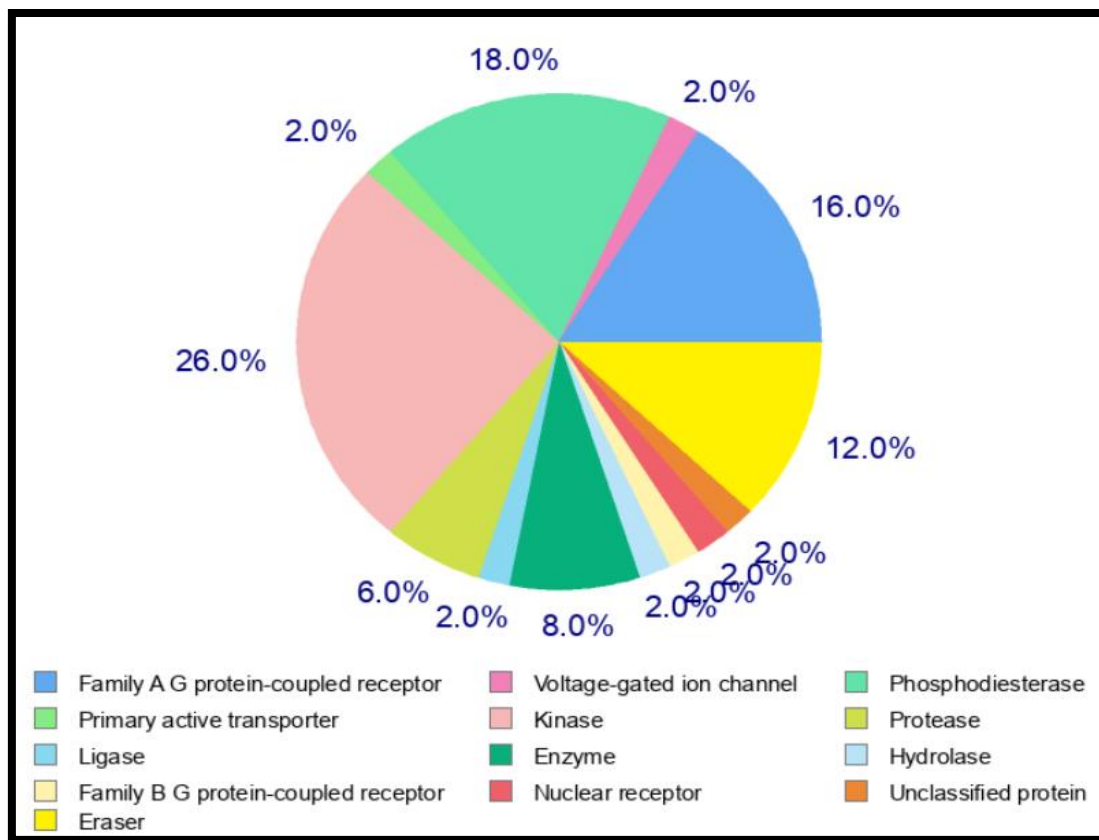
Nota. Tabla con las coordenadas X y Y (Dos dimensiones) de la nueva molécula.

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


















Predecir nuevos y futuros blancos farmacológicos para la molécula modificada por química combinatoria.

Clases Objetivo



Potencial Bioactivo Especifico

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	<div style="width: 30%; background-color: green;"></div>	666 / 19 
HERG	KCNH2	Q12809	CHEMBL240	Voltage-gated ion channel	<div style="width: 20%; background-color: green;"></div>	228 / 1 
Phosphodiesterase 5A	PDE5A	O76074	CHEMBL1827	Phosphodiesterase	<div style="width: 25%; background-color: green;"></div>	340 / 234 
Phosphodiesterase 10A	PDE10A	Q9Y233	CHEMBL4409	Phosphodiesterase	<div style="width: 15%; background-color: green;"></div>	795 / 3 
Adenosine A2a receptor	ADORA2A	P29274	CHEMBL251	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 20%; background-color: green;"></div>	580 / 12 
Phosphodiesterase 7A	PDE7A	Q13946	CHEMBL3012	Phosphodiesterase	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	130 / 23 
Phosphodiesterase 4A	PDE4A	P27815	CHEMBL254	Phosphodiesterase	<div style="width: 15%; background-color: green;"></div>	137 / 2 
Phosphodiesterase 11A	PDE11A	Q9HCR9	CHEMBL2717	Phosphodiesterase	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	9 / 4 
Phosphodiesterase 9A	PDE9A	O76083	CHEMBL3535	Phosphodiesterase	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	25 / 14 
Multidrug resistance-associated protein 5	ABCC5	O15440	CHEMBL2046258	Primary active transporter	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	1 / 3 
Phosphodiesterase 1A	PDE1A	P54750	CHEMBL3421	Phosphodiesterase	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	6 / 8 
Phosphodiesterase 6C	PDE6C	P51160	CHEMBL3977	Phosphodiesterase	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	4 / 8 
Phosphodiesterase 2A	PDE2A	O00408	CHEMBL2652	Phosphodiesterase	<div style="width: 2%; background-color: green;"></div>	26 / 2 
Melanocortin receptor 4	MC4R	P32245	CHEMBL259	Family A G protein-coupled receptor	<div style="width: 2%; background-color: green;"></div>	44 / 0 
Nerve growth factor receptor Trk-A	NTRK1	P04629	CHEMBL2815	Kinase	<div style="width: 2%; background-color: green;"></div>	443 / 0 



Similaridad

<p>CHEMBL1800788 Similarity: 0.894</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>	<p>CHEMBL1800864 Similarity: 0.892</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>	<p>CHEMBL1800787 Similarity: 0.878</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>	<p>CHEMBL1800785 Similarity: 0.871</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>
<p>CHEMBL1800786 Similarity: 0.871</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>	<p>CHEMBL3596518 Similarity: 0.868</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>	<p>CHEMBL1278102 Similarity: 0.863</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>	<p>CHEMBL491097 Similarity: 0.859</p> <p>⚡ Ⓢ Ⓡ Ⓜ 😊</p>



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

RESULTADOS

CONCLUSIONES

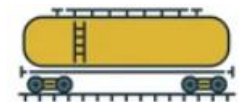
RECOMENDACIONES



- 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.**
- 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 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.



- 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.
- 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 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.



- Los blancos farmacológicos secundarios de la nueva molécula son: el gen HERG y la 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
- 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 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.
- La nueva molécula propuesta 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.
- 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.



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

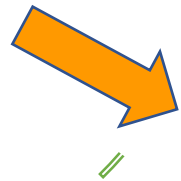
OBJETIVOS

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES



- Se recomienda a los docentes incluir en sus módulos de estudio la utilización de programas de simulación química
- A la carrera a integrar materias exclusivas sobre manejos de programas de diseño y simulación.
- 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 recomienda a la Universidad, adquirir licencias de programas actuales y eficientes para la realización de predicciones químicas computacionales (Simulaciones), evitando de esta forma el uso de programas adulterados y sin licencia de operación.





GRACIAS

PETROLEUM INDUSTRY

exploration, extraction, refining, transporting and marketing