



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

Taco Taco, Diana Estefanía

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

Msc. Robalino Cacuango, Milton Javier

23 de febrero del 2023

Latacunga

## Reporte de verificación de contenido

### Informe de originalidad

---

#### NOMBRE DEL CURSO

Revisión de Tesis

#### NOMBRE DEL ALUMNO

DIANA ESTEFANIA TACO TACO

#### NOMBRE DEL ARCHIVO

DIANA ESTEFANIA TACO TACO - Documento sin título

#### SE HA CREADO EL INFORME

23 feb 2023

---

#### Resumen

Fragmentos marcados	17	2 %
Fragmentos citados o entrecuillados	7	0,8 %

#### Coincidencias de la Web

espe.edu.ec	11	2 %
scielo.org.bo	5	0,5 %
wikipedia.org	1	0,2 %
uspnf.com	1	0,1 %
fishersci.es	1	0,1 %
nih.gov	1	0,1 %
tecnosolucionescr.net	1	0,1 %
quimicaorganica.org	1	0,1 %
researchgate.net	1	0,1 %
quimicaunouc.blogspot.com	1	0,1 %

---



---

**Msc. Robalino Cacuango, Milton Javier**

C.C.: 1724579345



**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 lactamas y con potenciales aplicaciones bioactivas”**, fue realizado por la señorita **Taco Taco, Diana Estefanía**, 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, 23 de febrero del 2023

---

**Msc. Robalino Cacuango, Milton Javier**

C.C.:1724579345



**Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica**

**Carrera de Petroquímica**

**Responsabilidad de Autoría**

Yo, **Taco Taco, Diana Estefanía** con cédula de ciudadanía, N° **0503057192**, declaro que el contenido, ideas y criterios del Trabajo de la Unidad 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 lactamas y con potenciales aplicaciones bioactivas”** es de mi autoría y responsabilidad, cumpliendo con los requisitos teóricos, científicos, técnicos, metodológicos y legales establecidos por la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, respetando los derechos intelectuales de terceros y referenciando las citas bibliográficas.

Latacunga, 23 de febrero del 2023

---

**Taco Taco, Diana Estefanía**

C.C.: 0503057192



**Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica**

**Carrera de Petroquímica**

**Autorización de publicación**

Yo **Taco Taco, Diana Estefanía**, con cédula de ciudadanía N° **0503057192**, autorizo a la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE publicar el trabajo de la Unidad 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 lactamas y con potenciales aplicaciones bioactivas**”: en el Repositorio Institucional, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi responsabilidad.

Latacunga, 23 de febrero del 2021.

---

**Taco Taco, Diana Estefanía**

C.C.: 0503057192



## **Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica**

### **Carrera de Petroquímica**

#### **Dedicatoria**

A mi madre María Beatriz Taco Moro, por ser esa gran mujer, el ser más maravilloso y extraordinario que la vida me pudo dar, en reconocimiento a aquello que tu querías para mí, a pesar de que sentí decaer, recordaba siempre que tenía un compromiso contigo y es esto, terminar mi carrera como tú lo hubieras hecho, porque este logro es tuyo, en reconocimiento a todas las vivencias, anécdotas y experiencias durante el tiempo que Dios te permitió acompañarme.

A mis hijas Karolina y Mikaela, por ser mi impulso diario, mi motivo, mi inspiración y mi más grande compañía que la vida me dio, gracias mamitas por ser mis compañeras de vida durante este trajinar. Aunque que pasamos duros momentos finalmente lo he logrado, y esto queridas hijas es para ustedes y la Bachita.

A mis hermanos Iván, Klever y Alexander, mis padrinos que fueron como mis segundos padres Elsitá María y Humberto; por siempre haber confiado en mí y darme su impulso, confianza y apoyo, en todos los momentos en que más los necesite infinitas gracias a todos ustedes.



## **Departamento de Ciencias de la Energía y Mecánica**

### **Carrera de Petroquímica**

#### **Agradecimiento**

Agradezco a Dios, a la vida y a mi madre María Beatriz Taco Moro, que me dieron la gran oportunidad de llegar hasta aquí, el camino fue largo y lleno de muchos obstáculos que con aciertos o desaciertos los he ido enfrentando, siguiendo el ejemplo de mi madre de luchar día a día pese a las adversidades. Tal vez como hija te falle en muchas cosas, pero siempre tenía en mente que me dejaste con un sueño por delante, y mi anhelo era cumplir y no fallarte porque este logro no es mío, es tuyo aquello que anhelabas ofrecerme, pero que Dios y la vida no te permitió. Por eso y muchas cosas más gracias mamá.

De manera especial quiero agradecer al Ingeniero Milton Robalino, por su buena predisposición, paciencia y tiempo dedicado, demostrado durante la guía de desarrollo del estudio. A todos los docentes de la carrera de Ingeniería Petroquímica con quienes he compartido diversos momentos a lo largo de mi preparación y de manera especial al Doc. Román Rodríguez, por la docencia, la calidad humana demostrada durante la carrera en los diversos cargos que desempeña en la institución, por ser un ser extraordinario en todo el sentido de la palabra. Muchas gracias Doc. Roman.

**ÍNDICE DE CONTENIDO**

Carátula.....	1
Reporte de verificación de contenido.....	2
Certificación.....	3
Responsabilidad de autoría.....	4
Autorización de publicación.....	5
Dedicatoria.....	6
Agradecimiento.....	7
Resumen.....	17
Abstract.....	18
Capítulo I: Introducción.....	19
Antecedentes.....	20
Justificación e importancia.....	21
Planteamiento del problema.....	22
Objetivos.....	23
<i>Objetivo General</i> .....	23
<i>Objetivos Específicos</i> .....	23
Variables de Investigación.....	24
<i>Variables independientes</i> .....	24
<i>Variables dependientes</i> .....	24
Hipótesis.....	24
Capítulo II: Fundamentación teórica y referencial.....	25

Diseño molecular .....	25
Diseño farmacológico.....	26
<i>Etapas de desarrollo de fármacos</i> .....	27
<i>Selección de ligandos</i> .....	27
<i>Estados de Protonación</i> .....	28
<i>Diseño de moléculas</i> .....	28
Bioinformática .....	29
<i>Aplicaciones bioinformáticas</i> .....	29
<i>Optimización de estructuras</i> .....	30
<i>Programas computacionales</i> .....	31
<i>Chem Draw</i> .....	31
<i>SwissADME</i> .....	35
<i>Avogadro</i> .....	39
<i>Compuestos bioactivos</i> .....	39
Síntesis química .....	40
Química combinatoria .....	40
Acoplamiento molecular computacional .....	41
Building block.....	41
Piperazine-2-ona.....	42
<i>Derivados de piperazine 2-ona</i> .....	43
Lactamas .....	43
<i>Lactamas comerciales en el ámbito farmacéutico</i> .....	44
Capítulo III: Metodología .....	45
Determinación de potenciales sustancias químicas bioactivas .....	45

<i>Búsqueda bibliográfica de farmacóforos</i> .....	45
<i>Búsqueda en software y plataformas bioinformáticas</i> .....	45
<i>Enlistado de potenciales compuestos bioactivos</i> .....	47
Procesamiento computacional de moléculas bioactivas precursoras .....	48
Generación de la estructura química 2D .....	48
<i>Obtención de propiedades químicas básicas de las estructuras bioactivas precursoras</i> .....	49
<i>Obtención de nomenclatura IUPAC de la molécula</i> .....	50
<i>Generación del código SMILES</i> .....	51
Cribado Virtual en la plataforma SwissADME .....	52
<i>Determinación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas en la plataforma SwissADME</i> .....	55
Generación de estructuras químicas en 3D.....	58
<i>Obtención de estructuras tridimensionales iniciales en el software Avogadro</i> .....	58
<i>Optimización de las estructuras finales en el software Avogadro</i> .....	61
<i>Obtención de las energías de optimización de las moléculas</i> .....	63
Construcción de nuevos blancos farmacológicos por química combinatoria .....	64
<i>Planteamiento de nuevas moléculas bioactivas</i> .....	64
<i>Construcción de las estructuras químicas bioactivas en 2D</i> .....	65
<i>Procesamiento computacional de las nuevas moléculas encontradas</i> .....	70
<i>Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma SwissSimilarity</i> .....	71
<i>Optimización de estructuras en Avogadro</i> .....	72
Capítulo IV: Resultados y discusiones .....	74
Lista de los precursores bioactivos propuestos .....	74

Reporte de resultados de las moléculas bioactivas precursoras mediante el software Chem Draw Profesional.....	74
<i>Reporte de estructuras 2D de los precursores propuestos .....</i>	<i>74</i>
<i>Reporte de propiedades químicas básicas obtenidas en Chem Drawn Professional para los precursores .....</i>	<i>76</i>
<i>Reporte de la Nomenclatura IUPAC obtenidas en Chem Drawn Professional para los precursores .....</i>	<i>78</i>
<i>Reporte del código SMILES obtenidas en Chem Drawn Professional para los precursores .....</i>	<i>79</i>
Estudio computacional de optimización de las estructuras precursoras en Avogadro	79
Estudio computacional del Cribado Virtual de los precursores en la plataforma SwissADME.....	81
<i>Determinación de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma SwissADME.....</i>	<i>83</i>
Predicción de nuevos blancos farmacológicos por química combinatoria de las moléculas bioactivas modificadas.....	90
<i>Construcción de las estructuras 2D de las combinaciones propuestas.....</i>	<i>91</i>
<i>Resultados de las propiedades químicas básicas obtenidas en Chem Draw Professional para las combinaciones propuestas .....</i>	<i>92</i>
<i>Generación automática de la nomenclatura IUPAC para las combinaciones propuestas.....</i>	<i>93</i>
<i>Generación automática del código SMILES para las combinaciones propuestas.</i>	<i>94</i>
<i>Optimización de estructuras en Avogadro.....</i>	<i>95</i>
<i>Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma SwissADME .....</i>	<i>97</i>

<b>Discusión de propiedades del mejor candidato a blanco farmacológico, combinación 2B .....</b>	<b>124</b>
<b>Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones.....</b>	<b>127</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>127</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>129</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>130</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>135</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> <i>Diseño de Fármacos</i> .....	26
<b>Figura 2.</b> <i>Etapas principales en el desarrollo de un medicamento</i> .....	27
<b>Figura 3</b> <i>Ciencias involucradas en el diseño de fármacos</i> .....	30
<b>Figura 4</b> <i>Diagrama de ejemplificación de la nomenclatura química de un Fármaco</i> .....	33
<b>Figura 5</b> <i>Radar de Biodisponibilidad</i> .....	36
<b>Figura 6</b> <i>Ventana “Convertir nombre a estructura”</i> .....	49
<b>Figura 7</b> <i>Ventana para insertar el nombre de la molécula</i> .....	49
<b>Figura 8</b> <i>Ventana “Análisis” de Chem Draw Professional</i> .....	50
<b>Figura 9</b> <i>Ventana “Convertir estructura a nombre”</i> .....	51
<b>Figura 10</b> <i>Ventana “Smiles” de Chem Draw</i> .....	52
<b>Figura 11</b> <i>Interfaz de la plataforma SwissADME</i> .....	53
<b>Figura 12</b> <i>Ventana “tipo de sustancia”</i> .....	54
<b>Figura 13</b> <i>Ventana de “Bioactividad del compuesto”</i> .....	54
<b>Figura 14</b> <i>Ventana sustancia “Comercialmente disponible”</i> .....	55
<b>Figura 15</b> <i>Ventana para graficar manualmente la molécula</i> .....	56
<b>Figura 16</b> <i>Ícono para importar archivos</i> .....	56
<b>Figura 17</b> <i>Ventana ingresar “SMILES”</i> .....	57
<b>Figura 18</b> <i>SwissADME generado para la piperazin-2-ona</i> .....	58
<b>Figura 19</b> <i>Entorno de Avogadro</i> .....	59
<b>Figure 20</b> <i>Construcción manual de las moléculas en Avogadro</i> .....	60
<b>Figura 21</b> <i>Interfaz de Avogadro con la molécula sin optimizar</i> .....	61
<b>Figura 22</b> <i>Menú “Auto Optimización” de la molécula</i> .....	62
<b>Figura 23</b> <i>Selección del campo de Fuerza</i> .....	62
<b>Figura 24</b> <i>Interfaz de Avogadro con la molécula optimizada</i> .....	63
<b>Figura 25</b> <i>Reporte de la energía de optimización calculada</i> .....	63

<b>Figura 26</b> <i>Combinación de apixabán con amoxicilina y penicilina (1A Y 1B)</i> .....	68
<b>Figura 27</b> <i>Combinación 2A y2B</i> .....	69
<b>Figura 28</b> <i>Combinación 3A y 3B</i> .....	70
<b>Figura 29</b> <i>Blanco Farmacológico para la combinación 1A</i> .....	115
<b>Figura 30</b> <i>Reporte ID de ChEMBL para la combinación 1A</i> .....	116
<b>Figura 31</b> <i>Blanco farmacológico para la combinación 1B</i> .....	117
<b>Figura 32</b> <i>Reporte ChEMBL para la combinación 1B</i> .....	118
<b>Figura 33</b> <i>Blanco farmacológico no encontrado para la combinación 2A</i> .....	118
<b>Figura 34</b> <i>Blanco farmacológico para la combinación 2B</i> .....	119
<b>Figura 35</b> <i>Reporte ChEMBL para la combinación 2B</i> .....	120
<b>Figura 36</b> <i>Blanco farmacológico para la combinación 3A</i> .....	121
<b>Figura 37</b> <i>Reporte ChEMBL para la combinación 3A</i> .....	122
<b>Figura 38</b> <i>Blanco farmacológico para la combinación 3B</i> .....	123
<b>Figura 39</b> <i>Reporte ChEMBL para la combinación 3B</i> .....	124
<b>Figura 40</b> <i>Radar de biodisponibilidad del medicamento de referencia (clozapina)</i> .....	125

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> <i>Precursores químicos</i> .....	65
<b>Tabla 2</b> <i>Parámetros de definición de fármacos</i> .....	66
<b>Tabla 3</b> <i>Precursores químicos</i> .....	74
<b>Tabla 4</b> <i>Estructuras obtenidas para los precursores</i> .....	75
<b>Tabla 5</b> <i>Propiedades básicas obtenidas para los precursores</i> .....	77
<b>Tabla 6</b> <i>Nomenclatura IUPAC de los precursores</i> .....	78
<b>Tabla 7</b> <i>Código SMILES obtenidos para los precursores</i> .....	79
<b>Tabla 8</b> <i>Energía de Optimización de los precursores</i> .....	80
<b>Tabla 9</b> <i>Resultados del SwissSimilarity para los precursores</i> .....	82
<b>Tabla 10</b> <i>Radar de biodisponibilidad para las moléculas precursoras</i> .....	84
<b>Tabla 11</b> <i>Reporte de propiedades físico químicas</i> .....	85
<b>Tabla 12</b> <i>Reporte de lipofilicidad de los precursores</i> .....	86
<b>Tabla 13</b> <i>Reporte de solubilidad en agua de los precursores</i> .....	87
<b>Tabla 14</b> <i>Reporte de propiedades farmacocinética de los precursores</i> .....	88
<b>Tabla 15</b> <i>Reporte de semejanza a medicamentos para moléculas precursoras</i> .....	88
<b>Tabla 16</b> <i>Reporte química medicinal</i> .....	89
<b>Tabla 17</b> <i>Estructuras 2D de las combinaciones propuestas</i> .....	91
<b>Tabla 18</b> <i>Propiedades químicas básicas para las combinaciones</i> .....	92
<b>Tabla 19</b> <i>Nomenclatura IUPAC para las combinaciones</i> .....	94
<b>Tabla 20</b> <i>Código SMILES para las combinaciones</i> .....	94
<b>Tabla 21</b> <i>Optimización Molecular 3D de las moléculas combinadas</i> .....	95
<b>Tabla 22</b> <i>SwissSimilarity para las combinaciones propuestas</i> .....	98
<b>Tabla 23</b> <i>Radar de biodisponibilidad para las combinaciones</i> .....	102
<b>Tabla 24</b> <i>Reporte de propiedades físico químicas para las combinaciones</i> .....	105
<b>Tabla 25</b> <i>Reporte de lipofilicidad para las combinaciones propuestas</i> .....	106

<b>Tabla 26</b> <i>Reporte de solubilidad en agua para las combinaciones propuestas</i> .....	106
<b>Tabla 27</b> <i>Reporte de propiedades farmacocinética para las combinaciones</i> .....	108
<b>Tabla 28</b> <i>Semejanza a medicamentos para las combinaciones propuestas</i> .....	109
<b>Tabla 29</b> <i>Reporte de química medicinal para las combinaciones propuestas</i> .....	110
<b>Tabla 30</b> Parámetros requeridos para ser un fármaco.....	110
<b>Tabla 31</b> Parámetros para ser un fármaco .....	112
<b>Tabla 32</b> <i>Swiss Tarjet Prediction para las combinaciones propuestas</i> .....	113
<b>Tabla 33</b> <i>Parámetros de definición de fármacos</i> .....	126

## Resumen

El presente trabajo propone realizar un estudio computacional de nuevas posibles moléculas farmacológicas con un potencial bioactivo aplicable al ser humano, mediante el acoplamiento de las moléculas o derivados de la piperazin-2-ona y lactamas como building blocks. Se empleó software de diseño molecular y la plataforma virtual en línea ofrecida por el SIB (Swiss Institute of Bioinformatics). Se consideró como precursores que contengan el farmacóforo de estudio a: rivaroxabán, apixaban y sildenafil, mientras que como grupos lactámicos se seleccionó a la penicilina y amoxicilina. Se utilizó Chem Draw Professional y Avogadro para la generación de la estructura molecular 2D y 3D, código SMILES, y determinación de propiedades químicas básicas. Las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, semejanza con medicamentos, compatibilidad con la química médica, y radar de biodisponibilidad se determinaron a través del uso de la plataforma bioinformáticas SwissADME y sus diferentes aplicativos. Se determinó un total de 6 combinaciones y se procedió a acoplar empíricamente fragmentos de los precursores que contenían piperazina-2-ona con fragmentos de las lactamas. La mejor propuesta encontrada es la combinación 2B que se construyó en base a los fragmentos del rivaroxabán y penicilina, porque cumple con los parámetros establecidos para que una sustancia sea considerada un fármaco, alcanzado un peso molecular de 333.36 g/mol; lipofilicidad (XLOGP3) de 0,66; polaridad (TPSA) 194 Å<sup>2</sup>; solubilidad (log S) de -2.25 y accesibilidad sintética de 3.5. Tras el análisis con el aplicativo Swiss Tarjet Prediction se infiere que el principal blanco farmacológico posible es como receptor acoplado a proteínas de la familia CG por ejemplo ligando natural de GRM1. En base a las funciones principales reportadas para el glutamato se concluye que la molécula encontrada podría ser usada en el desarrollo de fármacos para tratamientos terapéuticos contra la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión y el cáncer de mama.

*Palabras clave:* Piperazin-2-ona, beta-lactamas, SwissADME, blanco farmacológico, medicamento

## Abstract

The present work proposes to carry out a computational study of new possible pharmacological molecules with bioactive potential applicable to humans, by coupling the molecules or derivatives of piperazin-2-one and lactams as building blocks. Molecular design software and the online virtual platform offered by the SIB (Swiss Institute of Bioinformatics) were used. The following were considered as precursors containing the study pharmacophore: rivaroxaban, apixaban and sildenafil, while penicillin and amoxicillin were selected as lactam groups. Chem Draw Professional and Avogadro were used for the generation of the 2D and 3D molecular structure, SMILES code, and determination of basic chemical properties. The physicochemical and pharmacokinetic properties, similarity with drugs, compatibility with medicinal chemistry, and bioavailability radar were determined through the use of the SwissADME bioinformatics platform and its different applications. A total of 6 combinations were determined and fragments of the precursors containing piperazine-2-one were empirically coupled with fragments of the lactams. The best proposal found is the 2B combination that was built based on the fragments of rivaroxaban and penicillin, because it meets the parameters established for a substance to be considered a drug, reaching a molecular weight of 333.36 g/mol; lipophilicity (XLOGP3) of 0.66; polarity (TPSA) 194 Å<sup>2</sup>; solubility (log S) of -2.25 and synthetic accessibility of 3.5. After the analysis with the Swiss Card Prediction application, it is inferred that the main possible pharmacological target is as a receptor coupled to proteins of the CG family, for example, a natural ligand of GRM1. Based on the main functions reported for glutamate, it is concluded that the molecule found it could be used in the development of drugs for therapeutic treatments against schizophrenia, bipolar disorder, depression and breast cancer.

*Keywords:* Piperazin-2-one, beta-lactams, SwissADME, pharmacophore, drug

## Capítulo I

### Introducción

La industria farmacéutica en los últimos años se ha convertido en un sector estratégico de la economía a nivel mundial, gracias a la potencialización, mejora e innovación de sus productos. El desarrollo logrado de esta industria se debe a los estudios *in silico*, que implementan nuevas técnicas, metodologías y softwares, en el diseño de fármacos que permiten cubrir con la demanda y necesidades del consumidor (Tait, s.f.).

El diseño de fármacos se enfoca en el estudio del campo de la biología molecular, para buscar, desarrollar y proponer nuevos blancos farmacológicos que posean potencial bioactivo, y predecir el posible comportamiento de estas sustancias en el organismo (Medina- Franco et al., 2015).

La química combinatoria, es una técnica avanzada que permite construir rápidamente una variedad de compuestos almacenados en librerías, de una forma eficiente y en poco tiempo. Estos compuestos son usados para realizar estudios biológicos que permitan la síntesis de fármacos con propiedades bioactivas (Furlán et al., 1996).

La química computacional aplicada al diseño de fármacos permite el estudio de la interacción que presentan las moléculas, con un determinado blanco farmacológico, es por ello que en el presente estudio se va a determinar la interacción que presenta la piperazin-2-ona como farmacóforo, al ser acoplado con otras sustancia, por ejemplo al asociarla a lactamas, para lo cual se debe realizar un análisis de las principales propiedades y comportamiento de las sustancias y proponer posibles blancos farmacológicos de aplicación.

## Antecedentes

La química computacional es una técnica que permite el estudio de interacciones moleculares en la determinación, predicción y/o modelación del comportamiento de estas sustancias, mediante el uso de modelos matemáticos complejos que permiten la estimación de sus principales propiedades químicas.

Los antibióticos en las últimas décadas han constituido un campo de estudio que se encuentra en constante innovación, porque constituye una familia numerosa y ampliamente usada en la práctica clínica y/o terapéutica, debido a que permiten el tratamiento de infecciones causadas por bacterias. Las innovaciones están en constante desarrollo en la búsqueda de la mejora del espectro antimicrobiano de estos organismos sobre la pared celular. Tal es el caso de estudio en el que se propone el uso de grupos beta-lactámicos en la síntesis de antibióticos, porque constituyen un buen inhibidor de la síntesis microbiana por su buena actividad antimicrobiana, que además genera una baja toxicidad y buena distribución en el cuerpo (Súarez et al., 2009).

Estudios previos realizados, permiten tener un sustento y base teórica que nos ayuda como guía de estudio para el desarrollo del presente trabajo aplicando la química computacional. Como se propone en el estudio de (Quinteros & Santana, 2022) donde se desarrolla un algoritmo para el diseño de fármacos asistido por computador (CADD), quienes utilizaron la piperazin-2-ona como farmacóforo y que al modificarlo por química combinatoria con un fragmento de quinolina, obtuvieron un nuevo blanco farmacológico con gran potencial bioactivo aplicado en proceso de fertilización.

## **Justificación e importancia**

El estudio *in silico* permite generar alta rentabilidad en este ámbito, porque permite la optimización de medios, recursos, materia prima, así como el tiempo al momento de realizar estudios de campo. Porque se puede predecir el comportamiento de estas sustancias mediante la química computacional, que permite estudiar la interacción que poseen las sustancias al ser modificadas sus estructuras con otras.

En este caso de estudio se pretende analizar el comportamiento químico de la piperazin-2-ona como farmacóforo, para una serie de investigaciones a futuro que permita al modificar su estructura por química combinatoria obtener un nuevo componente químico apoyado en métodos computacionales que permitan recabara información sobre propiedades químicas básicas, fórmula química, peso molecular, análisis elemental, nomenclatura y elucidación de su estructura molecular 2 D y 3D, obtenidas mediante los diferentes programas de aplicación libre, y software de análisis científico especializado como: ChemDraw, Avogadro y la Plataforma del Instituto Suizo de Bioinformática (SwissADME).

La importancia de la investigación radica en el uso de herramientas computacionales. Con la utilización de estos aplicativos se pretende llevar a cabo la detección y comparación en bibliotecas farmacológicas muy amplias, para el desarrollo de moléculas bioactivas pequeñas sin precedentes.

## Planteamiento del problema

El diseño y desarrollo de fármacos juega un papel muy importante hoy en día en la industria farmacéutica, por su constante innovación, para cumplir con los requerimientos de mercado. Las demandas en cuanto a característica de los medicamentos son: tener una baja o nula toxicidad, ser solubles para que puedan ser medicados vía oral.

En el presente trabajo se emplean herramientas computacionales como software y bibliotecas digitales, como medio de recursos tecnológicos en el desarrollo de fármacos asistidos por computador (CADD), que permitan realizar un cribado virtual de estructuras, para predecir el comportamiento, sitio activo y posible blanco farmacológico.

Como el caso de estudio propuesto por la compañía Eli Lilly, que busco mejorar un medicamento ya existente al acoplar átomos de flúor a moléculas orgánicas, para mejorar la estabilidad metabólica, biodisponibilidad y las interacciones proteína-ligando. Dando como resultado el compuesto químico fluoxetina, medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión, como una sustancia inhibidora de la proteína serotonina, que es la encargada de controlar estas emociones en el sistema nervioso central (González et al., 2020).

Tras revisar el estado de las investigaciones con respecto a la química combinatoria y considerando la manipulación computacional estructural de los derivados de lactamas y fármacos contenedores de piperazina-2-ona, este estudio propone desarrollarse en base a metodologías *in silico* propuestas en el desarrollo de fármacos, a fin de encontrar nuevos blancos farmacológicos con propiedades idóneas de producto.

## **Objetivos**

### ***Objetivo General***

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

### ***Objetivos Específicos***

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

## **Variables de Investigación**

### ***Variables independientes***

Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de las moléculas de origen orgánico que contengan piperizina-2-ona.

### ***Variables dependientes***

Aplicaciones bioactivas en nuevos blancos farmacológicos

## **Hipótesis**

La química computacional permite desarrollar estudios *in silico* para obtener nuevos blancos farmacológicos a través del acoplamiento empírico computacional de derivados de la piperazin-2-ona y lactamas.

## Capítulo II

### Fundamentación teórica y referencial

#### Diseño molecular

El diseño molecular cada vez juega un papel muy importante en la industria química, ya que a menudo se presentan más desafíos gracias a las necesidades generadas por los consumidores. Es aquí donde el ingeniero químico debe estar altamente competitivo porque debe estar en la capacidad de solventar estas necesidades. Por lo que claramente se ve involucrado en la necesidad de desarrollar nuevos o mejoras de productos, para cumplir con las expectativas requeridas (Seider et al., 2003).

El desarrollo de tecnologías de materiales apropiados; presenta mucha importancia en la búsqueda de moléculas o mezclas de moléculas para satisfacer determinadas especificaciones que se relacionan con las necesidades requeridas, el descubrimiento de nuevos productos químicos, la tecnología de materiales y el diseño de nuevos productos, que ofrezcan una ventaja competitiva en el mercado (Seider et al., 2003).

Para modificar y/o desarrollar un medicamento, los químicos, bioquímicos y farmacéuticos, empiezan mediante la identificación de proteínas y dianas farmacológicas que presentan las propiedades terapéuticas deseados para un determinado anticuerpo. Por lo tanto, la identificación de las propiedades terapéuticas deseadas por lo general comienza con el conocimiento de una enfermedad, lo que lleva al químico o bioquímico hacia atrás para encontrar una molécula bioactiva que inhibe una reacción química implicada en esa enfermedad. Como fue el caso del enfoque utilizado por la compañía Eli Lilly para encontrar el fármaco *Proza*, utilizado como inhibidor de la serotonina en el tratamiento de la depresión (Seider et al., 2003).

## Diseño farmacológico

Durante la etapa de desarrollo de fármacos la metodología DIFAC (Diseño de fármacos asistido por ordenadores inteligentes) desempeña un papel muy importante, puesto que es la base fundamental para el diseño, optimización y selección de compuestos con una amplia y alta actividad biológica. Por lo que se ha constituido en una disciplina de amplio estudio científico, tanto en el ámbito educativo, investigativo y clínico principalmente, gracias las diversas aplicaciones durante el proceso de desarrollo de fármacos (Medina et al., 2015)

Es así que la metodología utilizada en el DIFAC puede ser de gran utilidad en muchos otros ámbitos de interés, tales como los usados para el desarrollo de productos naturales, bioquímicos, química alimentaria, química orgánica y teórica. La figura 1 muestra las líneas de investigación a seguir para desarrollar el proceso DIFAC. Los conceptos y métodos indicados en la figura varían de acuerdo al enfoque que presente el estudio.

**Figura 1**

*Diseño de Fármacos*



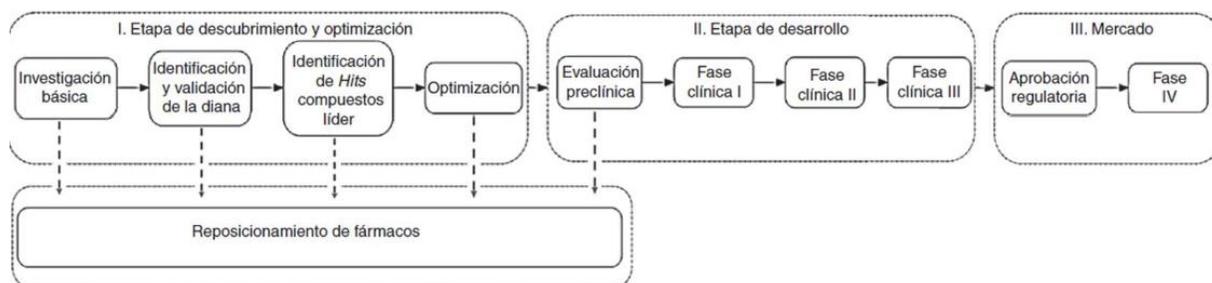
*Nota.* El proceso del diseño de fármacos muestra los métodos o líneas de investigación a seguirse en el descubrimiento de un nuevo proyecto. Tomado de Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora por (Medina et al., 2015).

## ***Etapas de desarrollo de fármacos***

La figura 2 muestra un marco de trabajo empleado para el desarrollo de nuevos medicamentos. El marco constituye de tres etapas, etapa de descubrimiento y optimización, etapa clínica y estudio de mercado. La primera etapa o fase, comienza con la investigación básica de un compuesto o sustancia química, donde se debe identificar posibles blancos moleculares, para optimizar y potenciar su actividad biológica. La identificación consiste en la comparación con compuestos “líderes” o de referencia, existentes en bases de datos y mediante técnicas computacionales, de manera que se establezcan claramente sus propiedades, para a posterior ofrecer un producto con mejores características (Sáldivar et al., 2017).

### **Figura 2**

#### *Etapas principales en el desarrollo de un medicamento*



*Nota.* Etapas de desarrollo de un medicamento. Tomado de Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional por (Sáldivar et al., 2017).

### ***Selección de ligandos***

Los ligandos son un extenso grupo de estructuras pequeñas con amplia actividad biológica de diferente naturaleza, que es a fin con el blanco molecular deseado. La unión ligando –blanco molecular permite obtener un medicamento que presente actividad biológica de inhibición o activación en el ser humano. De esta manera se puede deducir que mientras más específica y favorable es la unión entre un ligando y su blanco proteico, mayor será su actividad biológica, gracias a los principios activos que posee la molécula en función de sus ligandos;

esto permite una buena selección de sustancias potencialmente activas como fármacos (Zuñiga & Dominguez, 2002).

### ***Estados de Protonación***

Condición fisicoquímica que presenta una molécula para hacer referencia a la localización de los átomos de hidrogeno en la molécula, la correcta predicción del estado de protonación permite determinar exactamente la interfase de unión del ligando y su respectivo grado de afinidad con otras moléculas. Una predicción errónea hace que se descarten ligandos bioactivos, seleccionando de esta manera falsos positivos. Por otra parte, designar estados de protonación incorrectos limita la interacción entre el ligando con su respectiva proteína, porque se produce una alteración en la interacción entre los átomos donadores y aceptores de enlaces tipo hidrogeno (Ballón et al., 2019).

### ***Diseño de moléculas***

La predicción de la actividad biológica de nuevas moléculas tiene como principal objetivo, situar las tareas de investigación que se deben plantear al comienzo de un estudio para el diseño molecular asistido por computador. Para desarrollar el estudio de los denominados compuestos cabeza de serie (lead compounds), se debe realizar el análisis de una gran variedad de información multidisciplinaria en el ámbito (químico, biológico, farmacológico y clínico) que se encuentra disponible en bases de datos especializadas (estructurales, farmacológicas, bibliográficas). Una vez haya sido encontrada la diana biológica sobre el cual se desea actuar, se procede desarrolla las nuevas propuestas para el fármaco en función del receptor, enzima, y/o sistema (Quintana et al., s.f.).

Las bases de datos con información relevante al tipo de fármacos que se desee investigar y a la interacción de dichos fármacos con su receptor pueden utilizarse para analizar los compuestos en fase preclínica, clínica o en el mercado, tanto en lo que se refiere a sus estructuras químicas como a su actividad farmacológica, y definir nuevas moléculas basadas

en esta información y la utilización de los métodos descritos de diseño molecular asistido por ordenador (Quintana et al., s.f).

### **Bioinformática**

Este término es relativamente nuevo, apareció en la literatura a principios de los 90, cuando empezaba a desarrollarse el llamado "Proyecto Genoma Humano" junto con el National Center for Biotechnology Information perteneciente a los Estados Unidos.

Con el avance de la ciencia y el desarrollo de nuevas tecnologías, el procesamiento de la información genética (bioinformática) y de la información clínica (informática médica) proveen en un futuro fundir ambas disciplinas en una sola, la misma que algunos autores han dado sus primeros términos definiéndola en una primera instancia como Informática Biomédica.

Actualmente se cuenta con grandes fuentes de datos que manejan la bioinformática junto con la práctica médica; pretendiendo conseguir la unificación de la información clínica con la información molecular que representa un desafío muy importante para el desarrollo de esta disciplina durante el presente siglo (Solórzano et al., 2003).

### **Aplicaciones bioinformáticas**

La bioquímica computacional es un término nuevo, que abarca toda aquella subdisciplina en biología, química y farmacéutica donde se use el análisis asistido por ordenador. Varios de los ejemplos incluyen el modelamiento y predicción de poblaciones en un ecosistema, estructura cuantitativa, análisis de actividad y predicción de efectos biológicos por productos químicos, predicción del destino metabólico de productos químicos *in vivo*, y el modelado farmacocinético y xenobióticos (Cabeza et al., 2009).

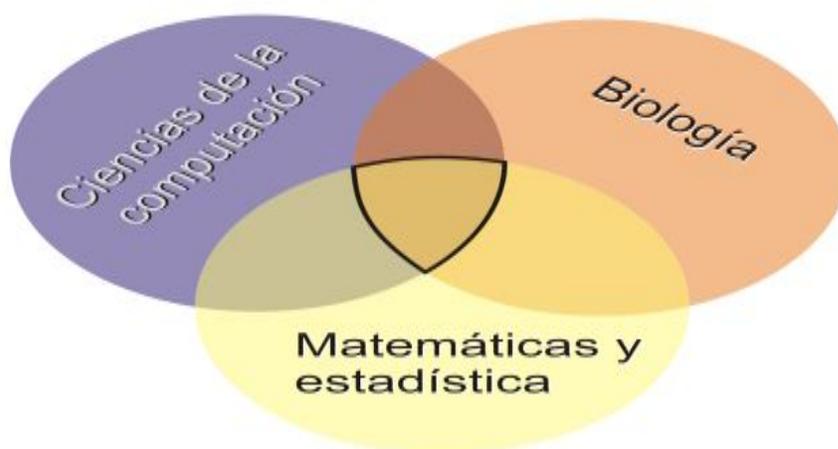
El objetivo fundamental de esta disciplina nace de la capacidad de predecir procesos biológicos basados en condiciones de salud y enfermedad; por ello, se debe tener el conocimiento y estar en la capacidad de comprender los procesos biológicos que se desarrollan como tal, debido que resulta importante en el análisis y la integración de la información recopilada a partir de los genes y las proteínas; por otra parte, también es

indispensable poder desarrollar nuevas herramientas de mejora para estudios clínicos previos, para poder potencializar sus fines médicos o farmacéuticos (Cabezas et al., 2009).

La bioinformática constituye una nueva disciplina que aparece de la interacción de la biología, la estadística y las ciencias computacionales, con el fin de manejar y analizar grandes cantidades de información en bases de datos, relacionadas con biología molecular, donde se abarca ciencias como la genómica, proteínica y metabólica, principalmente por ser doctrinas que secuencian ácidos nucleicos que van relacionados con los tipos de genomas. Generando de esta manera algoritmos computacionales para desarrollar de manera eficiente y avanzada el análisis de los datos (Riaño et al., 2010).

### Figura 3

*Ciencias involucradas en el diseño de fármacos*



*Nota.* Diagrama que representa las principales ciencias involucradas en el diseño de fármacos. Tomado de Bioinformática aplicaciones a la genómica y proteómica por (Riaño et al., 2010).

### **Optimización de estructuras**

La geometría o estructura de una molécula es la elucidación tridimensional de los átomos la constituyen. Es importante conocer su geometría porque permite determinar muchas de las propiedades y poder calcular por procedimientos cuánticos o por métodos semiempíricos el modelado molecular de su estructura para tener una mejor perspectiva de la molécula en el

espacio tridimensional, las moléculas grandes tienen múltiples conformaciones estables que difieren en su geometría (Galante et al., 1993).

La posición de cada átomo está determinada por la naturaleza de sus enlaces químicos con los que se enlaza a los demás átomos de la molécula. La geometría molecular se describe por las posiciones de sus átomos en el espacio, considerando la longitud de enlace, es por ello que la energía de optimización de una molécula juega un papel circunstancial al momento del diseño molecular puesto que es muy costoso computacionalmente debido a la cantidad de operaciones que se tienen que realizar en cada evaluación a la geometría de la molécula (Galante et al., 1993).

### ***Programas computacionales***

La Bioinformática y Biología Computacional, ramas científicas encargadas del estudio de datos moleculares de origen genético, actualmente son la informática que combinada con la biología computacional proporcionan una gran ayuda mediante la aplicación de técnicas y métodos, con el único objetivo de resolver problemas, especialmente en el campo de la genómica y medicina molecular, con amplia aplicación en el campo clínico. Esta disciplina debe cumplir con una serie de requisitos y especificaciones que cumplan con el propósito de producir un producto funcional que responda a estándares y parámetros de calidad (Orozco, 2017).

### ***Chem Draw***

Es un software bastante versátil en la aplicación informática de PerkinElmer, herramienta informática que ofrece facilidad en el desarrollo de trabajos de investigadores, profesores y ámbito estudiantil relacionado al área de las ciencias químicas y biológicas, que tiene como principal objetivo elucidar la estructura 2D de una molécula, de la cual se puede obtener propiedades químicas básicas de la misma (Kaushik, 2014).

Es indispensable conocer las propiedades químicas y físicas de cada molécula, porque permite el estudio del comportamiento de la estructura para intentar establecer parámetros que

faciliten el entendimiento y predicción del comportamiento de los materiales. Por lo tanto, debe presentar especificaciones estrictas respecto a los siguientes aspectos: propiedades organolépticas (color, sabor, olor); pureza (TLC, HPLC, IR); densidad (densidad verdadera, densidad de empaquetamiento, entre otras); forma cristalina (si la tiene); tamaño/distribución de partículas (tamaño medio, homogeneidad, factor de forma, área superficial) como principales (Sáez et al., 2003).

**Nomenclatura IUPAC.** Nombre que corresponde específicamente a su fórmula molecular, este término no es usado por los profesionales entendidos en el ámbito de la salud. Se basa en el uso de las reglas de la nomenclatura IUPAC, la misma que denota la composición y estructura química del medicamento en estudio. Además, existen diferentes maneras de nombrar una sustancia química, las mismas que se detallan a continuación (Rojas et al., 2017).

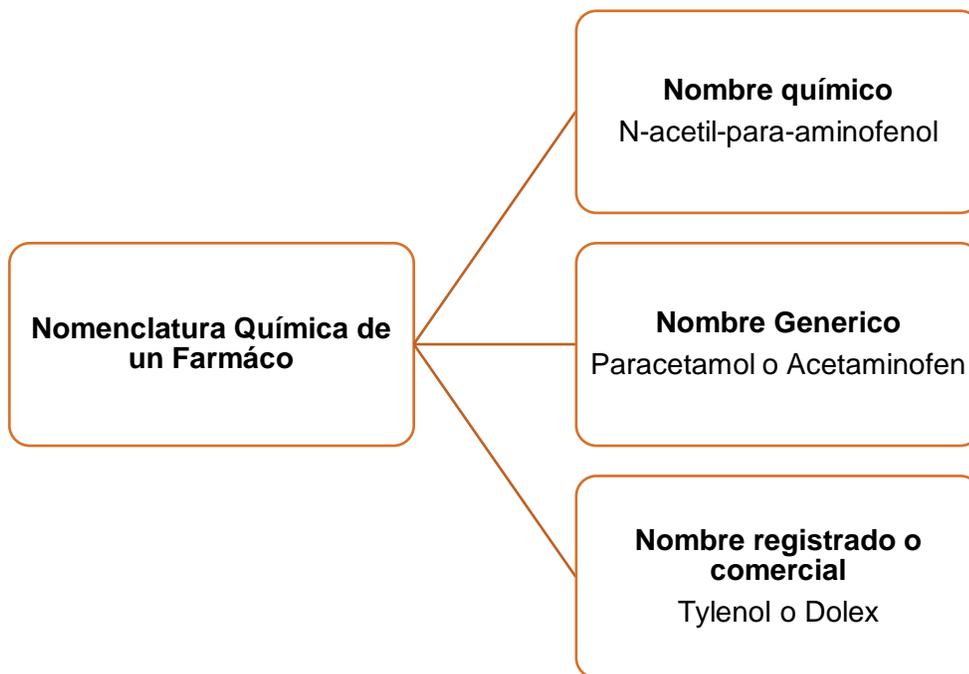
**Nombre genérico.** Nombre que asigna la Organización Mundial de la Salud (OMS) a una sustancia que posee un principio activo, esto es para diferenciarlo de los demás; su objetivo principal es la identificación a nivel internacional sin la necesidad de ser identificados con marcas de fábrica o marcas comerciales. Este es el nombre común o general que se le asigna a un fármaco según el laboratorio farmacéutico que lo diseñó (Rojas et al., 2017).

**Nombre registrado o comercial.** Terminología utilizada en la industria farmacéutica, la marca le denomina nombre comercial, ya que con este nombre se identifica el medicamento que pertenece a un determinado laboratorio farmacéutico. Cabe recalcar que el nombre comercial es muy diferente al nombre del principio activo del medicamento (Rojas et al., 2017).

A continuación, se detalla el ejemplo de un fármaco, donde se identifica las tres terminologías utilizadas para nombrar un medicamento, para una mejor comprensión del lector:

**Figura 4**

Diagrama de ejemplificación de la nomenclatura química de un Fármaco



*Nota.* Diagrama que representa la nomenclatura química con la cual se puede conocer un determinado fármaco. Tomado del artículo “El Medicamento” por (Rojas et al., 2017).

**Fórmula molecular.** Una fórmula molecular consiste en la representación de una molécula que usa símbolos químicos para denotar los átomos que constituyen una molécula, seguido se colocan subíndices para indicar el número de átomos de ese tipo presentes en la molécula. Como ejemplo, detallaremos la molécula de glucosa que presenta la fórmula molecular  $C_6H_{12}O_6$ , lo cual nos indica que cada molécula de glucosa está compuesta por 6 átomos de carbono (C), 12 átomos de hidrógeno (H) y 6 átomos de oxígeno (O) (Cascarosa et al., 2008).

**Peso molecular.** El peso molecular es importante durante el proceso de distribución del fármaco en el organismo, ya que debe estar en la capacidad de atravesar cavidades porosas de diferente tamaño presentes en todo el cuerpo. Teniendo en cuenta que las porosidades más grandes están presentes en los capilares hepáticos. Posiblemente, más del 95% de los fármacos, son transportados a través de membranas, por difusión, es por ello que el fármaco debe presentarse en forma de disolución acuosa fuera de la membrana, para posteriormente poder disolverse en el material de la membrana durante el proceso de transporte a través de la misma, y después de ser excretado debe ser soluble en el medio acuoso del otro lado de la membrana (Sáez et al., 2003).

**Composición porcentual.** La composición porcentual o también llamada centesimal muestra el porcentaje en masa, de cada uno de los elementos que forman parte de un compuesto, se puede definir también como: una parte total dividida entre todas y cada una de las partes multiplicada por 100. Es el porcentaje en masa de cada elemento presente en un compuesto. La composición porcentual se obtiene al dividir la masa de cada elemento contenida. A continuación, detallaremos un ejemplo donde se puede apreciar el concepto (Sáez et al., 2003).

Composición porcentual de 1 mol de peróxido de Hidrógeno  $H_2O_2$ . Como se puede observar en la molécula hay 2 átomos de hidrógeno y 2 átomos de oxígeno, cuyas masas molares son 1.0079 y 15.999 respectivamente.

$$\text{Composición Porcentual: } \frac{n \times \text{masa molar elemento} \times 100}{m. \text{molar del compuesto}}$$

La masa molar de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es de 34.0138 g

$$H\% = \frac{2 \times 1.0079 \text{ g H} \times 100\%}{34.0138 \text{ g H}_2\text{O}_2} = 5.9264\%$$

$$O\% = \frac{2 \times 15.999 \text{ g O} \times 100\%}{34.0138 \text{ g H}_2\text{O}_2} = 94.0735\%$$

### **SwissADME**

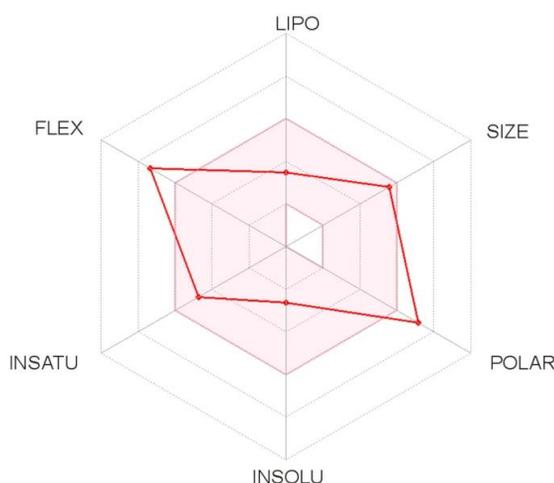
Es una herramienta computacional en línea del Instituto Suizo de Bioinformática (SIB), que está orientado al cribado virtual de moléculas, permite encontrar en su base de datos el o los ligandos (pequeños, medianos, grandes y ultragrandes) de moléculas relacionadas a la química computacional. Los posibles compuestos a ser encontrados por esta herramienta incluyen fármacos, moléculas bioactivas y comerciales, así como una base de más o menos 205 millones de compuestos virtuales que son sintetizables en el laboratorio (Daina, Michelín, & Zoete, 2017) (Daina et al, 2017).

El cribado que se lleva a cabo entre las propiedades farmacocinéticas que se calculan por medio de SwissAdme, esta: la Absorción de GI, Sustrato P-gp y una serie de análisis de la capacidad de inhibición que poseen los citocromos CYP1A2-CYP3A4, la Lipofilia Log P<sub>o/w</sub> (ILOGP) que es un parámetro fisicoquímico que se describe en el descubrimiento de nuevos fármacos asistido por computador (Daina et al, 2017).

**Radar de biodisponibilidad.** El radar de biodisponibilidad es una guía rápida que se muestra para una evaluación previa sobre la semejanza que presenta determinada molécula con los fármacos que se encuentran disponibles en el sitio web de la plataforma. Para lo cual se tienen en cuenta seis propiedades fisicoquímicas como son: lipofilia, tamaño, polaridad, solubilidad, flexibilidad y saturación, las mismas que definen un rango fisicoquímico en cada eje mediante descriptores que representan un área rosa en la que el gráfico de radar de la molécula tiene que caer por completo para que se considere similar a un medicamento (Daina et al, 2017).

### Figura 5

*Radar de Biodisponibilidad*



*Nota.* Radar de Biodisponibilidad para una sustancia. Tomado de SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética, la semejanza con los fármacos y la compatibilidad con la química médica de las moléculas pequeñas por (Daina et al., 2017).

En el radar de biodisponibilidad se aprecia que el área rosa representa el rango óptimo para cada propiedad (lipofilia: XLOGP3 entre -0.7 y +5.0, tamaño: PM entre 150 y 500 g/mol, polaridad: TPSA entre 20 y 130 Å<sup>2</sup>, solubilidad: log S no superior a 6, saturación: fracción de carbonos en la hibridación sp no inferior a 0.25, y flexibilidad nomas de 9 enlaces giratorios. En

este ejemplo, se predice que el compuesto no está biodisponible por vía oral, porque es demasiado flexible y demasiado polar (Daina et al, 2017).

**Propiedades fisicoquímicas.** Este tipo de información recopila descriptores moleculares y fisicoquímicos básicos como el peso molecular (MW), la refractividad molecular (MR), el recuento de tipos de átomos específicos y el área de superficie polar (PSA). El PSA se calcula utilizando la técnica fragmentaria denominada área de superficie polar topológica (TPSA), esta técnica considera al azufre y al fósforo como átomos polares para determinar su análisis. Lo que le ha permitido ser un descriptor útil en muchos modelos y reglas para estimar algunas propiedades ADME, principalmente en lo que respecta al paso de barreras biológicas (Daina et al, 2017).

**Lipofilia.** Es la relación del coeficiente de partición entre el n-octanol y el agua denominada ( $\log P_{o/w}$ ) que es el descriptor clásico de la lipofilidad, existen varios métodos computacionales que permiten la estimación de este parámetro para distintos rendimientos en varios conjuntos químicos. Los modelos detrás de los predictores deben ser lo más diversos posible para aumentar la precisión de la predicción a través del registro de consenso  $P_{o/w}$  (Daina et al, 2017).

**Solubilidad.** Una molécula soluble otorga una gran facilidad a muchas actividades en el desarrollo de fármacos, particularmente en el manejo, formulación de propiedades ADME (Absorción, disolución, metabolismo y excreción). Para que un determinado fármaco sea absorbido debe exponerse en forma de disolución acuosa, es así que en todos los mecanismos de absorción excepto en la pinocitosis (absorción en forma de gotas o pequeñas partículas), en particular, para los sistemas de liberación perorales es necesario determinar la solubilidad del fármaco en agua y otros disolventes, así como también evaluar el comportamiento que presenta al estar expuesto a distintos pHs.

Por lo tanto, para el tratamiento de estas sustancias es de vital importancia esta propiedad debido a que, en proyectos relacionados con la administración oral, la sustancia

debe estar en la capacidad de entregar la cantidad suficiente de ingrediente activo para el pequeño volumen de dicha dosis farmacéutica (Sáez et al., 2003).

**Farmacocinética.** Para definir esta propiedad química la bibliografía sustenta que para predecir el coeficiente de permeabilidad de la piel ( $K_p$ ), se basa en un modelo de una regresión lineal múltiple, que correlaciona linealmente el tamaño molecular y la lipofilicidad de la sustancia. Estableciendo que cuanto más negativo es el log  $K_p$  (con  $K_p$  en  $\text{cm} / \text{s}$ ), menos permeable a la piel es la molécula. Por lo tanto, el conocimiento de los compuestos que son y no sustratos de permeabilidad (P-gp), consta como un miembro importante en los transportadores ATP o ABC, el cual es la clave para evaluar el flujo de salida activo a través de las membranas biológicas (Daina et al, 2017).

Es fundamental el conocimiento sobre la interacción de las moléculas con los citocromos P450 (CYP). Es un actor clave en la eliminación de fármacos a través de vías metabólicas. Se ha sugerido que CYP y P-gp pueden procesar moléculas pequeñas de forma sinérgica con el propósito de mejorar la protección de tejidos y organismos. Se puede estimar que del 50 al 90% moléculas terapéuticas son sustrato de cinco isoformas principales (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) (Daina et al, 2017).

**Semejanza a los medicamentos (fármacos).** Se realiza una evaluación cualitativa de que tan probable puede ser que una molécula se convierta en un fármaco oral con respecto a su biodisponibilidad, su semejanza clínica con las drogas se establece a partir de múltiples inspecciones estructurales o fisicoquímicas de compuestos en previo desarrollo y que estos sean lo suficientemente avanzados aptos como para ser considerados futuros candidatos a drogas de tipo orales.

La biodisponibilidad de un fármaco tiene como fin principal predecir la probabilidad de que un compuesto tenga al menos un 10 % de biodisponibilidad oral en ensayos realizados a ratas o una permeabilidad mensurable de Caco-2. Esta puntuación semicuantitativa consiste en reglas que se basa en la carga total, el TPSA y la violación del filtro a las leyes de Lipinski

donde se define cuatro clases de compuestos con probabilidades más cercanas al objetivo clínico.

**Química medicinal.** Consiste en una completa lista de 105 fragmentos identificados por Brenk, ser altamente tóxico, químicamente reactivo, metabólicamente inestable o tener propiedades responsables de una mala farmacocinética que genere algún comportamiento adverso no deseado en el organismo humano.

### ***Avogadro***

La química computacional nos permite modelar moléculas mediante el método de mecánica molecular, que es una técnica para establecer rápida y eficientemente la geometría molecular, las energías moleculares, los espectros vibracionales, formación de estructuras químicas estables en reposo, entre otros (Choque et al., 2019). La técnica de modelamiento molecular nace como desarrollo en el área de la química teórica lo que permite estudiar distintas propiedades fisicoquímicas e interacciones a un nivel molecular.

### ***Compuestos bioactivos***

Las aplicaciones bioactivas actualmente constituyen un campo de estudio muy amplio de constante investigación bibliográfica y práctica, gracias a las múltiples funciones y beneficios que se le puede otorgar a un compuesto químico en específico, detectado en aplicaciones de la biotecnología moderna. Existen distintas aplicaciones que se les pueda dar a estas sustancias bioactivas, dentro de las cuales se nombran algunas de las siguientes como: enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, tratamientos anticancerígenos, disfunciones asociadas a la edad, disminución de niveles de colesterol, problemas de desnutrición, entre otras (Cabezas et al., 2009).

Se puede considerar como compuestos bioactivos, a aquellos “componentes presentes en los alimentos que influyen en la actividad celular y en los mecanismos fisiológicos y que presentan efectos beneficiosos para la salud”. Actualmente, se realizan un sinnúmero de estudios que aún no han logrado mostrar cómo funcionan los mecanismos de acción de estos

compuestos con certeza, pero su efecto es el resultado de varias interacciones entre los distintos componentes de los alimentos con el propio organismo (Drago et al., 2006).

### **Síntesis química**

La síntesis química tiene como fin primordial producir nuevas sustancias químicas a partir de sustancias sencillas, las cuales deben cumplir un fin específico. Además, se basa en el desarrollo de métodos más económicos y eficientes, que permitan sintetizar sustancias naturales a partir de otras ya conocidas. La rama más amplia de estudio es la síntesis orgánica de moléculas y compuestos. Aunque también es realizada por varios organismos vivientes en su metabolismo, como ejemplo están las proteínas. Así también en sustancias de origen vegetal como por ejemplo el ácido acetilsalicílico (presente en las hojas del sauce) o el ácido ascórbico o vitamina C, que se encuentra de forma natural en muchos vegetales. Muchos otros alimentos también ofrecen estas beneficiosas propiedades (Hernández et al., 2013).

### **Química combinatoria**

La química combinatoria nace de la necesidad de desarrollar nuevos medicamentos, bajo el uso del principio activo que tiene esa molécula orgánica para determinados efectos biológicos requeridos. Inicialmente era conocida como monitoreo de alto rendimiento HTS por sus siglas en inglés (high throughout screening), la misma que buscaba generar una amplia posibilidad de combinaciones para utilizarlos posteriormente en ensayos clínicos. Todo el conjunto de posibilidades generadas, permiten obtener una amplia cantidad de sustancias de diferente naturaleza, las cuales se encuentran disponibles en bases de datos o también llamadas bibliotecas, a fin de generar un determinado potencial terapéutico. Esta disciplina permite sintetizar y desarrollar de manera rápida y eficaz una gran cantidad de moléculas, que presentan algún parecido en su estructura o en su fin farmacológico. Generalmente las moléculas son sintetizadas a partir de compuestos conocidos, que se combinan con otras estructuras (Barbero et al., 2011).

## **Acoplamiento molecular computacional**

El acoplamiento molecular se ha convertido en una herramienta de mucha utilidad en la búsqueda y selección virtual de datos con base en la estructura, tanto de ligados con amplia actividad biológica como de posibles blancos terapéuticos. Los ligados constituyen un amplio grupo de moléculas pequeñas de diversa naturaleza, desde hormonas, neurotransmisores, fármacos o compuestos aislados a partir de diferentes fuentes naturales (como los alcaloides presentes en extractos de plantas). En tanto que, los blancos terapéuticos son básicamente moléculas grandes como ácidos nucleicos (DNA/RNA) o proteínas (Ballón et al., 2013).

De esta manera, un ligando que se une a su blanco correspondiente, puede tener una actividad biológica de inhibición o activación. Los principios activos de los fármacos deben cumplir la función de ligandos, para de esta forma producir un efecto biológico beneficioso en el organismo (Ballón et al., 2013).

El acoplamiento molecular es un algoritmo bioinformático que permite predecir y calcular mediante técnicas computacionales, el sitio más favorable de interacción entre un ligando y su blanco proteico. Se debe tener en cuenta que mientras más estable, específica y favorable sea la unión entre un ligando (fármaco) y su blanco proteico (diana terapéutica), mayor será la actividad biológica alcanzada (fármaco más efectivo). Por tanto, esta técnica molecular bioinformática juega un papel muy importante en el descubrimiento y desarrollo de nuevos principios activos o fármacos (Ballón et al., 2013).

## **Building block**

Término químico empleado en el área química para identificar los fragmentos de moléculas existentes en plataformas virtuales obtenidas de macromoléculas bioquímicas activas reales, las cuales se encuentran presentes en los grupos funcionales más reactivos dentro de la estructura conformacional, esto hace que se cataloguen como buenos candidatos a ser usados ampliamente en la predicción o en la síntesis para proponer y desarrollar nuevas moléculas con buenas propiedades bioactivas que garanticen nuevas aplicaciones bioactivas

dentro del mecanismo de acción del metabolismo molecular de los seres vivos (Augeriet al., 2005).

### **Piperazine-2-ona**

Estructura química molecular altamente bioactiva constituida por un anillo de 6 miembros, 4 átomos de carbono, dispuestos en la posición 1 y 4, un heteroátomo de nitrógeno y en la posición 2 de la molécula, un oxígeno unido mediante un doble enlace al carbono, un grupo funcional carbonilo conocido como cetona, estas características le otorga a la molécula química, una alta reactividad para que pueda ser catalogada en varios fármacos comercialmente conocidos, gracias a las importantes propiedades y aplicaciones que presenta en el tratamiento de enfermedades relacionadas al ser humano y en el planteamiento de propuestas para obtener nuevos blancos biológicos (Gettys et al., 2017).

### ***Derivados de piperazine 2-ona***

**Rivaroxabán.** Medicamento comercial inhibidores del factor FXa y el primero en ser aprobado. Es un fármaco inhibidor de administración oral y altamente selectivo, empleado en el tratamiento de la prevención del tromboembolismo venoso en personas adultas, también puede ser empleado en pacientes que han sido sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, por otra parte, también está relacionado con un estudio que se ha enfocado en las posibles aplicaciones en la prevención del ictus, en pacientes que presentan cuadros de fibrilación auricular (Santana et al., 2020)

**Apixaban.** Tipo de medicamento oral, inhibidor directo del FXa en enfermedades relacionadas con tromboembolismo venoso en adultos y accidentes cerebrovasculares asociados con fibrilación arterial. Comercialmente usado para prevenir coágulos en la sangre o apoplejías en personas que presentes cuadros de fibrilación atrial, esta es una condición donde el corazón late de manera irregular, lo que aumenta las posibilidades de desarrollo de coágulos en el cuerpo humano ocasionando accidentes cerebrovasculares (Santana et al., 2020).

**Sildenafil.** Tipo de medicamento comercialmente conocido como Viagra, que inhibe la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), desde su descubrimiento hasta su aprobación por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos del gobierno de USA) es aplicada comercialmente en tratamientos para combatir la disfunción eréctil, su uso inadecuado en pacientes, para contrarrestar los efectos de impotencia inducida por el abuso de drogas y alcohol, ha generado casos fatales en el uso de este medicamento (Caffaratti et al., 2007).

### **Lactamas**

Las lactamas son amidas cíclicas formadas a partir de moléculas que contienen grupos carboxílico y amina. Tipo de compuestos orgánicos que posee heterocíclicos dentro de su estructura, que contienen una amida cíclica; los grupos de amida consisten en la formación de un átomo de carbono carbonilo ligado a un átomo de nitrógeno, unido por un enlace único y a un átomo de hidrógeno o bien uno de carbono (Can et al., 2008).

***Lactamas comerciales en el ámbito farmacéutico***

Las  $\beta$ -lactamas son moléculas de gran importancia y relevancia tanto a nivel de síntesis química como farmacológico; las reacciones de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y sus derivados han sido extensamente estudiados. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos constituyen la familia más amplia de los antibióticos; porque dentro de su estructura química se encuentra un anillo  $\beta$ -lactámico, que es el responsable de su importante actividad biológica. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana (Avilés, 2008).

## Capítulo III

### Metodología

#### Determinación de potenciales sustancias químicas bioactivas

Mediante la revisión bibliográfica, se procede a generar un listado que contenga el farmacóforo en estudio dentro de su cadena estructural, a fin de identificar los posibles candidatos que podrán ser utilizados como *building blocks* en reacciones de acoplamiento.

#### **Búsqueda bibliográfica de farmacóforos**

Para desarrollar la búsqueda bibliográfica de los farmacóforos y componentes activos que serán posibles candidatos para *buildings block* en las reacciones de acoplamiento asociadas a lactamas, nos centraremos en la recopilación de información de propiedades, almacenadas en bases de datos, artículos científicos, registros, libros, revistas, etc. Este contenido está respaldado por investigaciones previas del ámbito respectivo.

(Santa et al., 2020), en sus estudios realizados establece que los fármacos apixabán, ribaroxaban y sidelnafil son candidatos derivados del farmacóforo en estudio, debido al potencial bioactivo que contiene dentro de su estructura específicamente el fragmento de piperazin-2-ona, el mismo que desempeña el papel de inhibidor del factor FXa, en la aplicación a tratamientos aprobados para la prevención de trastornos tromboembólicos.

#### **Búsqueda en software y plataformas bioinformáticas**

Las plataformas bioinformáticas se han convertido sin duda alguna en una herramienta útil que facilita el acceso a una gran cantidad de información relacionada a numerosos compuestos químicos. Plataformas como: SwissADME, SwissSimilarity, SwissTargetPrediction, Protein databases, Zinc databases, PubChem, entre otras serán empleadas en el presente estudio.

- El software Chem Draw permite obtener la estructura 2D de una molécula, así como sus principales propiedades químicas básicas.

- El software Avogadro constituye una herramienta de computación de libre y fácil acceso para el estudio de la geometría molecular 3D de una determinada molécula. Además, nos permite diseñar, editar y visualizar moléculas tridimensionales, permitiendo determinar el ángulo de enlace, distancia de enlaces y energías de optimización de las estructuras requeridas.
- SwissADME constituye una herramienta muy versátil en el cribado molecular, porque permite obtener importante información de las principales fisicoquímicas y farmacocinéticas de estructuras moleculares conocidas, así como también de posibles estructuras propuestas de las cuales se requiera conocer información para posteriores estudios con fines farmacológicos.
- SwissSimilarity es una herramienta web muy útil en la detección de moléculas basada en ligandos, este tipo de compuestos pueden ser: fármacos, moléculas bioactivas y comerciales. La plataforma contiene alrededor de 205 millones de compuestos fácilmente sintetizables.
- SwissTargetPrediction permite estimar nuevos blancos farmacológicos a partir de pequeñas sustancias que poseen propiedades bioactivas.
- Protein databases constituye una librería de fácil acceso a datos estructurales para moléculas de tipo biológicas almacenadas dentro de su amplia gama de colección de información química.
- Zinc databases comprende una amplia colección de compuestos químicos disponibles comercialmente. Además, posee más de 230 millones de compuestos en formato 3D listos para acoplar.
- PubChem es una librería de acceso libre que posee una amplia colección de información de propiedades químicas, físicas, actividad biológica seguridad y toxicidad, patentes y más. Permite la búsqueda de productos químicos mediante el nombre, fórmula molecular, estructura, etc.

### ***Enlistado de potenciales compuestos bioactivos***

Se identificó en la plataforma SwissSimilarity un aproximado de 41 fármacos comercialmente disponibles de acuerdo a la similitud molecular que presenta con la estructura de la piperazina-2-ona. Para poder reducir esta lista debemos realizar una recopilación bibliográfica de estudios previos, que nos permitan determinar la bioactividad más importante de estos fármacos para un fin específico.

De la revisión realizada del “Estudio teórico computacional de fármacos anticoagulantes” referenciada por (Santa et al., 2020) y el reporte bibliográfico de (Mulero et al., 2015) podemos determinar que existen al menos 5 fármacos comercialmente disponibles (apixabán, ribaroxabán, sildenafil, ciprofloxacina y edoxabán) que contienen el farmacóforo de piperazin-2-ona dentro de su estructura para aplicaciones a tratamientos aprobados para la prevención de trastornos tromboembólicos.

Basados en el criterio de (Saldivaret al., 2017) quien plantea que moléculas similares poseen propiedades similares, al momento de predecir nuevos blancos moleculares, se determinó que por similitud molecular los candidatos más factibles son el apixabán, el ribaroxaba y el sildenafil, reduciendo la propuesta de este estudio a 3 candidatos, que estructuralmente son similares.

Se recopiló un total de 49 moléculas lactámicas comerciales dentro de una amplia lista de antibióticos betalactámicos, que pertenecen a una clasificación de antibióticos de tipo: beta-lactama, tipo penicilina, tipo cefalina, tipo clavulinato y de tipo carbapenam (Súarez et al, 2009).

Para los antibióticos de tipo penicilina, se establece un total de 14 compuestos betalactámicos que contienen el sitio activo en estudio. (Gómez et al, 2015) establece que esta estructura le confiere a la molécula propiedades antibióticas para el tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por bacterias. Basados de igual manera en la propuesta de (Saldivar et al., 2017), establecemos que por similitud molecular las conformaciones más semejantes pertenecen a la amoxicilina y penicilina porque contienen dentro de su estructura el anillo

betalactámico de la clasificación de antibióticos de tipo penicilina., esperando que compuestos semejantes posean propiedades similares.

De esta manera se establece que los posibles precursores químicos utilizados en este estudio son: apixabán, ribaroxabán, sildenafil, amoxicilina y la penicilina. Los cuales se detallan en la tabla 1 posteriormente en la sección de generación de nuevos blancos farmacológicos.

### **Procesamiento computacional de moléculas bioactivas precursoras**

El procesamiento computacional, mediante el uso del software Chem Draw Professional de moléculas químicas con potenciales aplicaciones bioactivas constituye una herramienta básica y fundamental en el estudio de las principales propiedades químicas a fin de generar información relevante relacionada al diseño y modelamiento molecular.

A continuación, se describe los procedimientos para el ejemplo de la piperazin-2-ona (farmacóforo), sin embargo, se debe replicar para todas las moléculas que han sido seleccionadas como posibles precursores químicos.

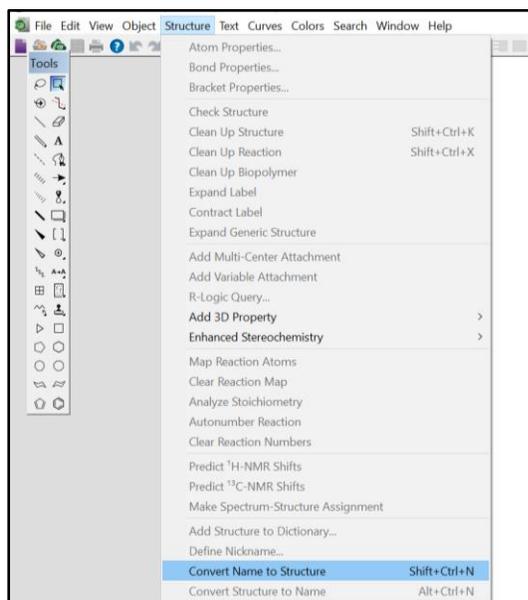
### **Generación de la estructura química 2D**

Para la obtención de las estructuras 2D de las moléculas (derivados de piperazin-2-ona y lactamas), el software Chem Draw Professional, proporciona las herramientas necesarias para generar la estructura molecular de las sustancias bioactivas a partir del nombre químico común de la molécula.

A continuación, se describe el procedimiento para generar la estructura 2D de la molécula de piperain-2-ona. El primer paso es ejecutar el programa (Chem Draw), donde se muestra una interfaz con varias opciones en la parte superior, luego se debe dar clic derecho en **STRUCTURE** y elegir la opción **CONVERT NAME TO STRUCTURE**, como se muestra en la figura 6.

**Figura 6**

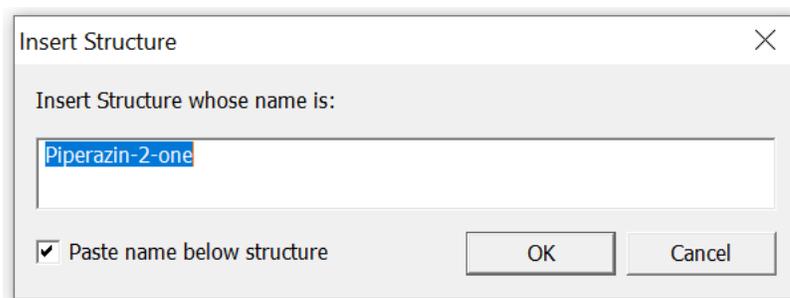
Ventana “Convertir nombre a estructura”



Luego se despliega una ventana donde se debe ingresar el nombre de la molécula en inglés, posterior a esto seleccionamos **Ok**. La figura 7 muestra un ejemplo del ingreso de la piperazin-2-one (piperazine-2-ona). De esta manera se genera automáticamente la estructura 2D para el nombre ingresado.

**Figura 7**

Ventana para insertar el nombre de la molécula



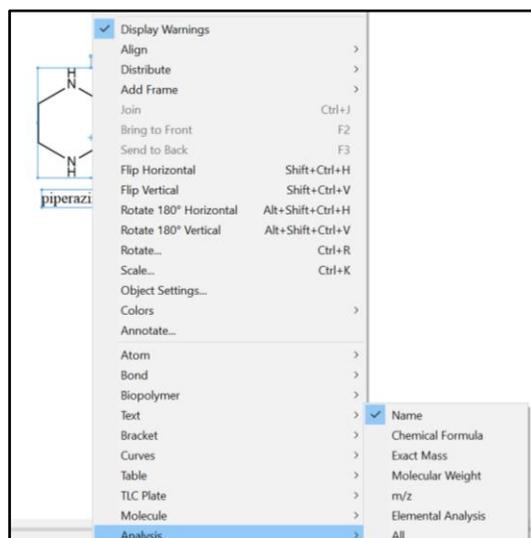
### ***Obtención de propiedades químicas básicas de las estructuras bioactivas precursoras***

Una vez generada la estructura 2D en Chem Draw Professional, se procede a seleccionar la molécula, dar clic derecho sobre la misma y a continuación se despliega una

ventana donde se debe elegir la opción **ANALYSIS**. Elegida esta opción se genera una nueva ventana emergente que muestra las propiedades químicas básicas tales como: nombre químico común, fórmula química, masa molecular, peso molecular, relación masa-carga y el análisis elemental, determinadas por el software, como se indica en la figura 8.

### Figura 8

*Ventana “Análisis” de Chem Draw Professional*

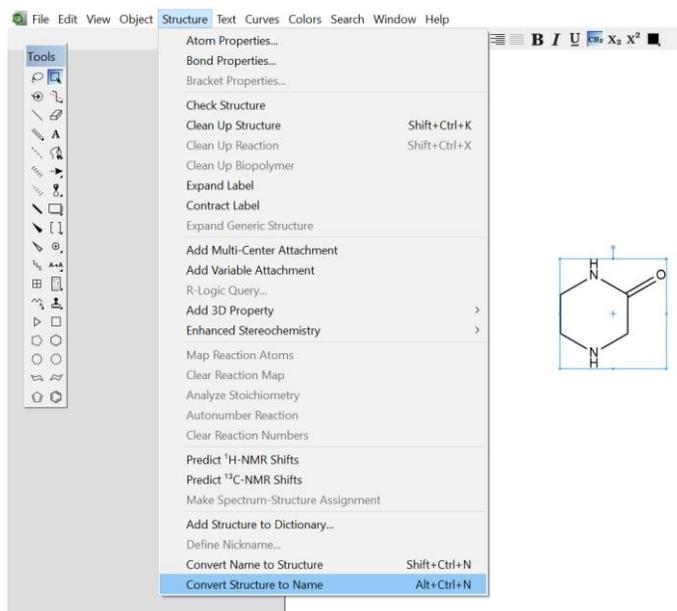


### **Obtención de nomenclatura IUPAC de la molécula**

La obtención de la nomenclatura IUPAC se realiza en el programa Chem Draw Professional. Como primer paso hay que seleccionar la molécula, y dirigirse a la opción **STRUCTURE**, dar clic y a continuación, se despliega una nueva ventana donde se debe escoger la opción **CONVERT STRUCTURE TO NAME**. Finalmente se genera de forma automática la nomenclatura requerida para la molécula requerida. La figura 9 muestra el procedimiento para obtener la nomenclatura IUPAC de la molécula de piperazin-2-ona.

Figura 9

Ventana “Convertir estructura a nombre”



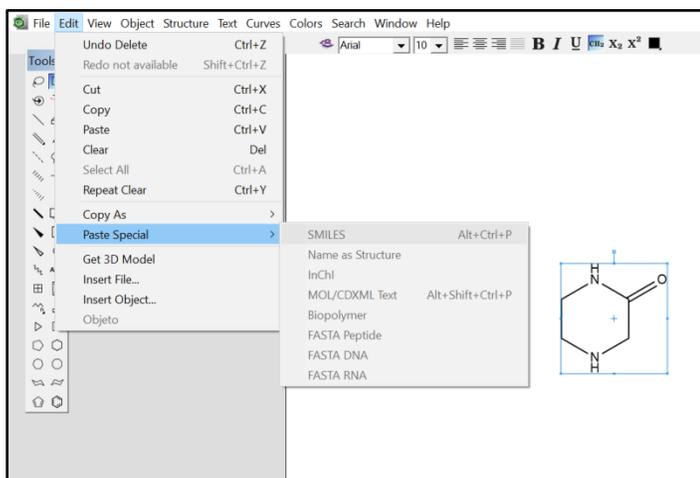
### Generación del código SMILES

El código smiles de las moléculas en estudio, se genera en Chem Draw Professional. Buscar el menú **EDIT**, seleccionar el submenú **PASTE SPECIAL** y dar clic sobre la opción **SMILES** y automáticamente se genera una ventana donde se aprecia el código *smiles* de la molécula. Posterior a esto se debe guardar el archivo en extensión (\*.mol), para luego ser exportado al software Avogadro.

La figura 10 muestra un ejemplo de la obtención del código Smiles para la piperazin-2-ona. El procedimiento realizado se debe replicar para los demás precursores.

**Figura 10**

Ventana "Smiles" de Chem Draw



### Cribado Virtual en la plataforma SwissADME

Para acceder a la interfaz de SwissADME, se puede conectar a través del siguiente vínculo <http://www.swissadme.ch/>. La figura 11 muestra la interfaz de la plataforma.

Figura 11

## Interfaz de la plataforma SwissADME

*Nota.* Interfaz SwissADME. Tomado de SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética, la semejanza con los fármacos y la compatibilidad con la química médica de las moléculas pequeñas por (Daina et al., 2017).

Para poder realizar el cribado virtual es necesario seleccionar el tipo de sustancia (drug) con la que se va a realizar el análisis, como se indica en la figura 12, donde se aprecia las opciones disponibles para escoger el tipo de sustancia posible: aprobada, experimental, en investigación, obsoleta, nutracéuticos o ilícita. Para desarrollar el cribado virtual de las moléculas propuestas en nuestro estudio, se debe seleccionar la opción experimental, debido a que las moléculas precursoras propuestas son objeto de un estudio *in silico*.

## Figura 12

Ventana “tipo de sustancia”

		Drugs					
Approved	1'516	<input type="radio"/>					
Experimental	4'788	<input type="radio"/>					
Investigational	504	<input type="radio"/>					
Withdrawn	161	<input type="radio"/>					
Nutraceuticals	78	<input type="radio"/>					
Illicit	169	<input type="radio"/>					

*Nota.* Librería de SwissADME. Tomado de Tomado de SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética, la semejanza con los fármacos y la compatibilidad con la química médica de las moléculas pequeñas por (Daina et al., 2017).

La figura 13 indica la posible bioactividad que puede presentar un compuesto, es decir si este al interactuar con el sistema inmunológico actúa como: ligando, químicamente activo o si es una sustancia inhibidora; para el estudio de las moléculas en nuestro caso se debe seleccionar la opción ChEMBL, esta librería permite la búsqueda de al menos 177 millones de compuesto, es la más completa porque abarca la mayor parte de propiedades bioactivas, químicas, farmacológicas, comerciales y sintetizables que pueda tener una determinada sustancia.

## Figura 13

Ventana de “Bioactividad del compuesto”

		Bioactive compounds			
Ligands from the PDB	19'500	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ChEMBL (activity<10µM)	177'000	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ChEBI	27'950	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kinase inhibitors (ChEMBL)	53'800	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GPCR Ligands (ChEMBL)	140'300	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GPCR Ligands (GLASS)	290'700	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
HMDB	39'060	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*Nota.* Bioactividad en SwissADME. Tomado de SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética, la semejanza con los fármacos y la compatibilidad con la química médica de las moléculas pequeñas por (Daina et al., 2017).

Por último, se debe elegir la disponibilidad comercial de la sustancia. Para nuestro caso de estudio se debe elegir la opción Zinc Drug Like, que es la librería más amplia y completa para el análisis de sustancias químicas orgánicas. Como se indica en la figura 14.

**Figura 14**

”

*Ventana sustancia “Comercialmente disponible”*

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

*Nota.* Librería SwissADME. Tomado de Tomado de SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética, la semejanza con los fármacos y la compatibilidad con la química médica de las moléculas pequeñas por (Daina et al., 2017).

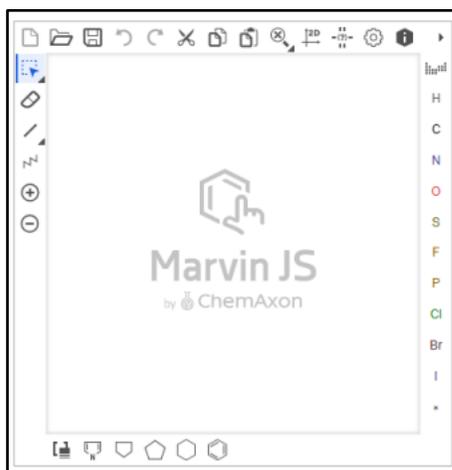
### ***Determinación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas en la plataforma***

#### ***SwissADME***

Dentro de la interfaz de SwissADME podemos observar que existen dos maneras para generar una entrada de información, una de ellas se observa en la figura 15. Donde se debe graficar la estructura molecular del compuesto en estudio.

**Figura 15**

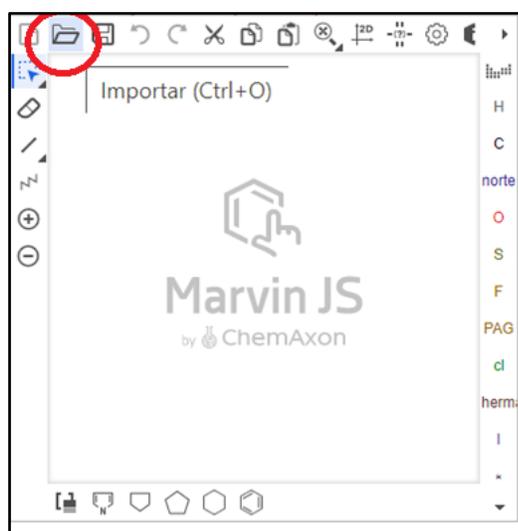
*Ventana para graficar manualmente la molécula*



En este punto se debe considerar la versatilidad que ofrece la plataforma, ya que también se puede generar la molécula mediante la exportación de archivos. En nuestro caso de estudio previamente generamos las moléculas en Chem Draw Professional para poder importarlas fácilmente a este entorno virtual. Esta importación de archivos se puede hacer mediante el icono (importar), ubicado en la parte superior de la entrada gráfica. Como se indica en la figura 16.

**Figura 16**

*Ícono para importar archivos*



Otra entrada de información también se genera conociendo el código SMILES que representa la estructura, cabe mencionar que este código se puede obtener en el Chem Drawn Professional, aunque también existen varias plataformas que proveen este código SMILES para moléculas conocidas. Una vez obtenido el código se ingresa en la ventana SMILES como se indica en la figura 17.

### Figura 17

*Ventana ingresar "SMILES"*



Enter a list of SMILES here:  
C1CNC(=O)CN1

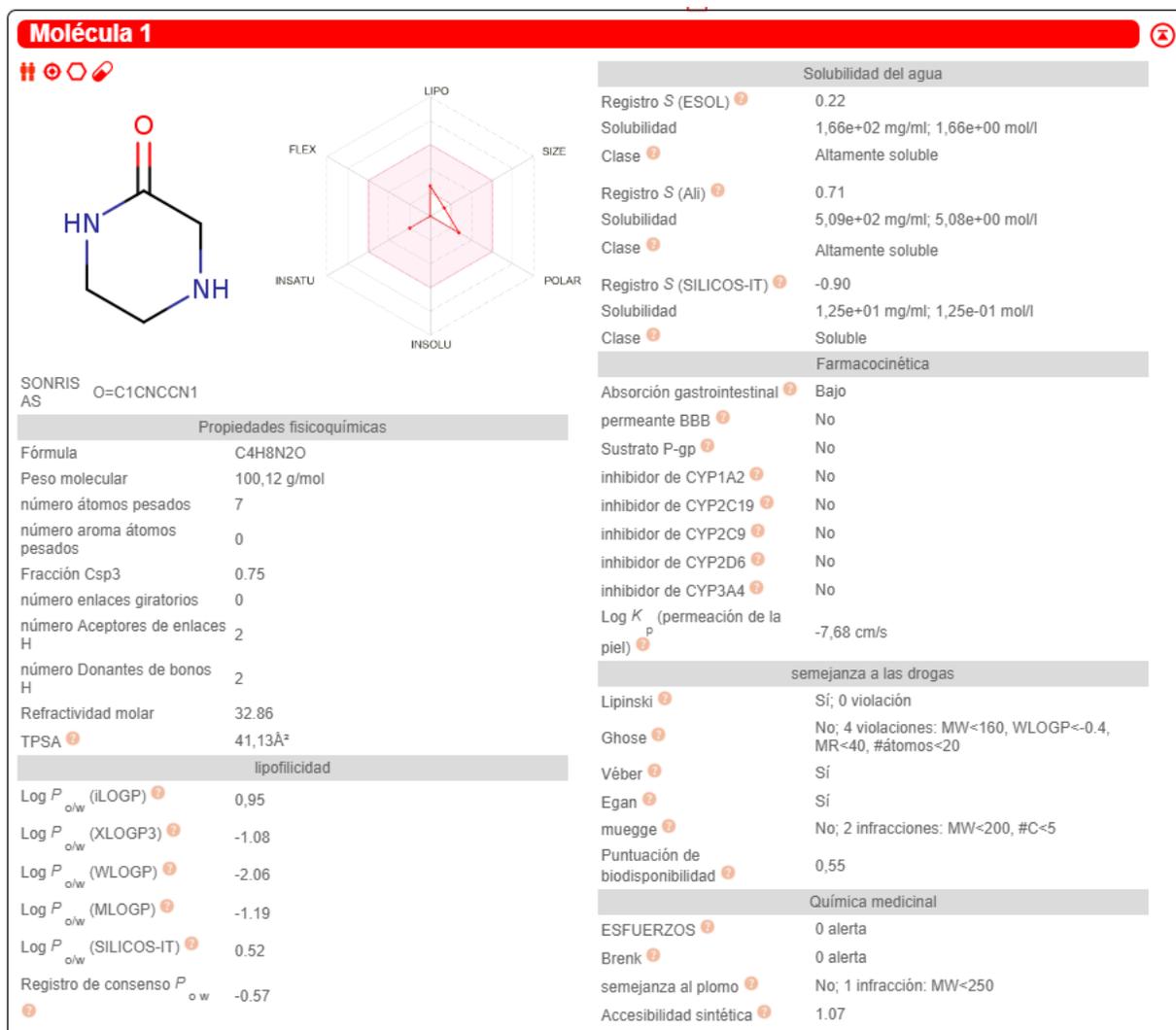
Fill with an example Clear Run!

Una vez obtenida la estructura gráfica o el SMILES de la molécula, se debe seleccionar la opción **RUN** mostrada en la figura 16 y se genera automáticamente los cálculos para la entrada ingresada.

La plataforma bioinformática SwissADME permite obtener automáticamente información detallada de las moléculas, como, por ejemplo: radar de biodisponibilidad, propiedades fisicoquímicas, lipofilicidad, solubilidad en agua, farmacocinética, semejanza a las drogas y la química medicinal. En la figura 17 se evidencia la determinación de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas para la piperazin-2-ona mediante el uso de la plataforma SwissADME. Este procedimiento se debe realizar para los precursores químicos propuestos.

Figura 18

SwissADME generado para la piperazin-2-ona



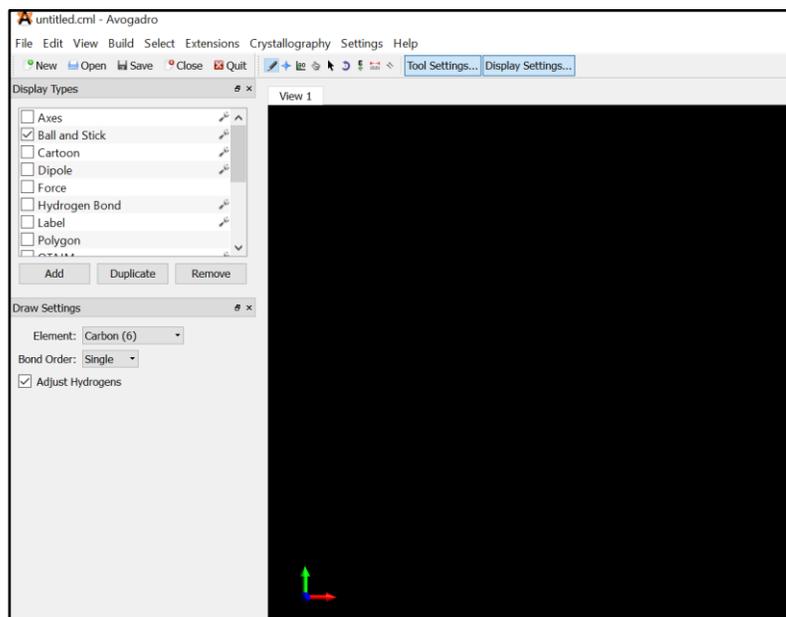
## Generación de estructuras químicas en 3D

### Obtención de estructuras tridimensionales iniciales en el software Avogadro

Para generar la estructura molecular 3D, como primer paso se debe ejecutar el programa Avogadro, el cual ofrece el siguiente entorno de trabajo intuitivo como se muestra en la figura 19.

## Figura 19

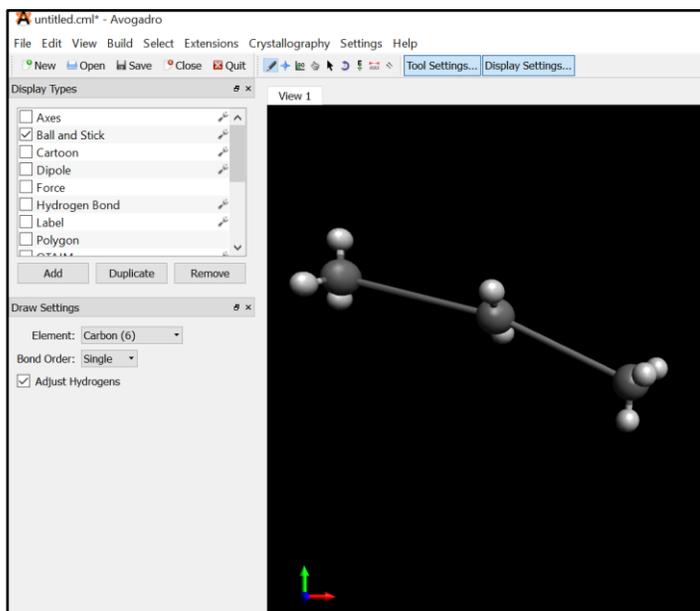
### Entorno de Avogadro



Este software permite la generación de moléculas en 3D, de dos formas diferentes: la primera se la puede realizar mediante la importación de archivos que tengan similitud con la extensión del software, es así que para este estudio previamente hemos desarrollado las moléculas 2D en Chem Draw Professional, las mismas que han sido guardadas en extensión (\*.mol), como se detalló en la sección correspondiente a la generación del código *smiles*.

La importación se realiza a través del menú **OPEN**, ubicado en la parte superior del entorno. Aquí podemos buscar el almacenamiento del archivo, que previamente se generó en Chem Draw.

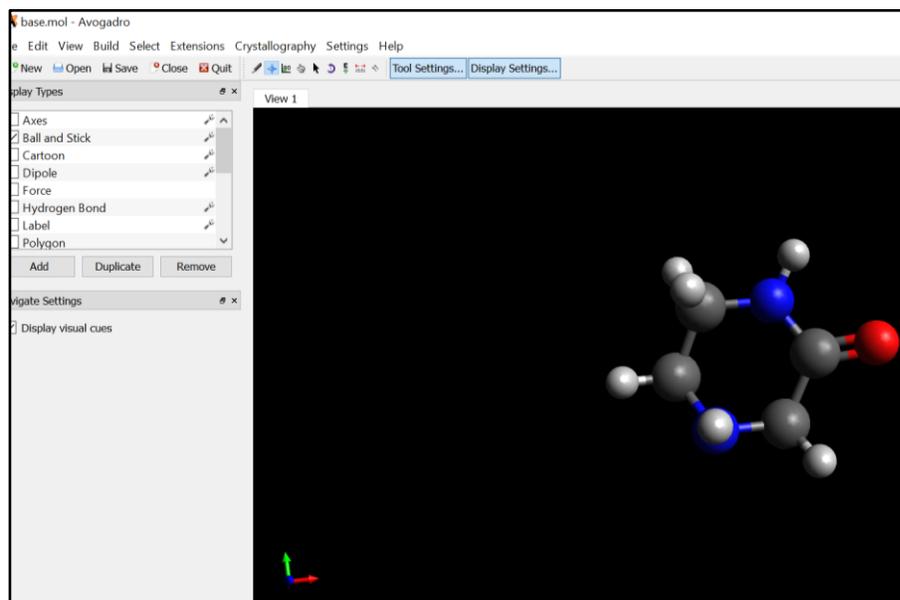
La segunda forma es graficar manualmente la molécula en la interfaz del programa, esta manera de elucidar la estructura es más dinámica, porque permite obtener la estructura molecular, al realizar la unión paso a paso cada uno de los átomos que constituyen la estructura. Además brinda una visualización de la unión entre átomos y la interacción de sus enlaces, así como el movimiento de la molécula en sus ejes (X, Y, y Z) como se indica en la figura 20.

**Figure 20***Construcción manual de las moléculas en Avogadro*

En este punto únicamente se debe exportar o graficar manualmente la molécula, en la interfaz de trabajo para su posterior análisis. Para nuestro estudio debemos importar los archivos creados previamente en Chem Draw de las moléculas precursoras. La figura 21 muestra el procedimiento realizado construcción 3D sin optimización para la molécula de piperazin-2ona.

**Figura 21**

*Interfaz de Avogadro con la molécula sin optimizar*

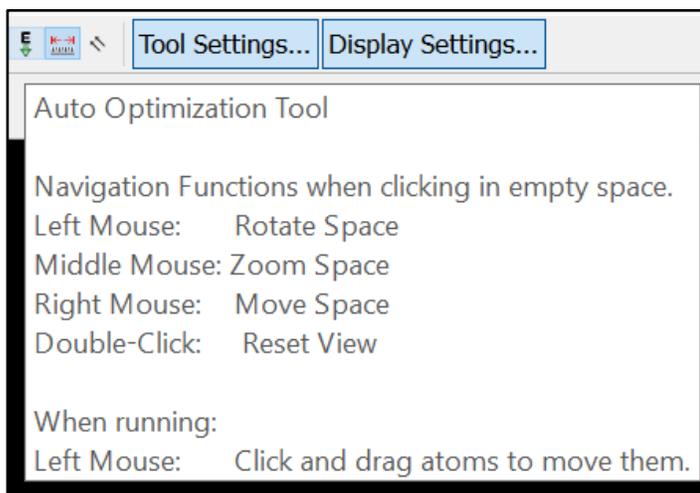


### ***Optimización de las estructuras finales en el software Avogadro***

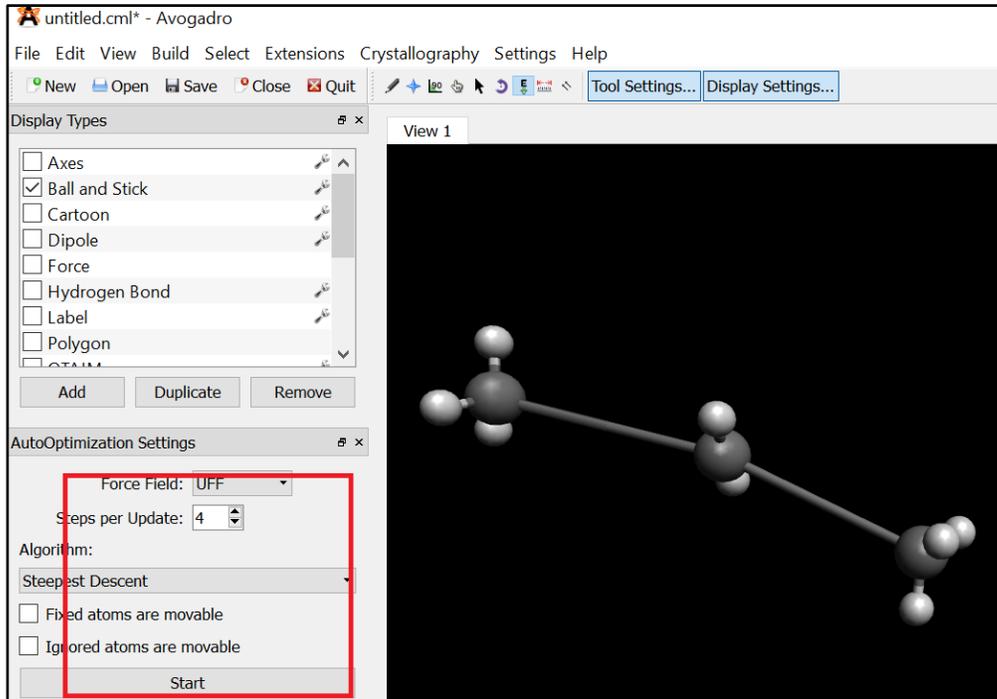
Una vez generada la molécula en 3D, se debe ir a la opción **Auto Optimization Tool**, que se encuentra en los menús de la barra de herramientas del programa, damos clic sobre el ícono, como se indica en la figura 22. Seguido se despliega un submenú donde se debe seleccionar el campo de fuerza a utilizar, para el presente estudio el campo de fuerzas seleccionado debe ser **MMFF94**. Se ha elegido este campo de fuerzas porque permite la optimización de moléculas de origen orgánico. La figura 23 muestra las opciones de selección del campo de Fuerza. Finalmente dar clic en **START** para que se empiece a calcular la energía de optimización de esa molécula.

**Figura 22**

Menú “Auto Optimización” de la molécula

**Figura 23**

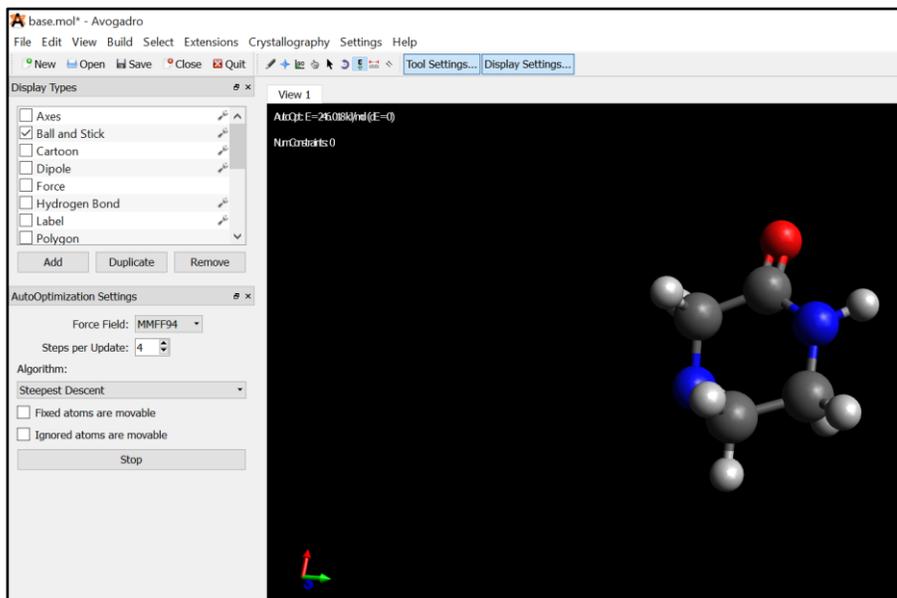
Selección del campo de Fuerza



La figura 24 muestra la molécula optimizada de piperazin-2-ona, obtenida en el software Avogadro Professional.

**Figura 24**

*Interfaz de Avogadro con la molécula optimizada*

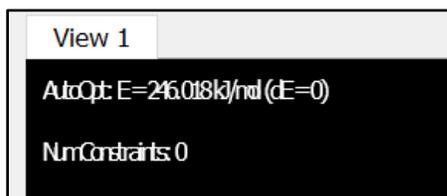


### ***Obtención de las energías de optimización de las moléculas***

La energía de optimización para esta molécula se obtiene mediante el uso del software Avogadro, una vez se hayan terminado de realizar los cálculos respectivos de la sección anterior, se puede apreciar que el diferencial de energía es igual a 0, como se indica en la figura 25.

**Figura 25**

*Reporte de la energía de optimización calculada*



La energía de optimización obtenida se presenta directamente sobre la parte superior de la molécula en la misma interfaz del programa. Este valor calculado de la energía de

optimización pertenece a la molécula de la piperazin-2-ona. El mismo procedimiento se debe realizar para las demás moléculas precursoras.

### **Construcción de nuevos blancos farmacológicos por química combinatoria**

Las piperazin-2-onas poseen una característica funcional por la presencia del grupo carbonilo, que permite la síntesis de piperazin-2-onas altamente sustituidas que, tras la reducción, producen derivados de piperazina sustituidos (Korch et al., 2015).

Mediante la búsqueda y revisión bibliográfica expuesta con anterioridad se pudo determinar que las moléculas precursoras derivados de la piperazin-2-ona comprenden: al apixabán, ribaroxabán, sildenafil, entre otras (Santana et al., 2020). Estas moléculas están compuestas un fragmento que contiene la piperazin-2-ona (farmacóforo).

El farmacóforo en estudio es un posible sitio activo presente dentro de la estructura del apixabán, ribaroxabán y sildenafil. Por otro lado, el potencial sitio activo en las lactamas es el anillo betalactámico que unido a otros radicales libres como anillos secundarios forman un núcleo betalactámico que forman el sitio activo para los antibióticos de este tipo, presentes en las moléculas de amoxicilina y penicilina (Martí et al., 2021).

### ***Planteamiento de nuevas moléculas bioactivas***

De la revisión bibliográfica realizada por (Santana et al., 2020), se determina que los candidatos más factibles para los derivados de piperazin-2-ona, que contienen el farmacóforo en estudio son: apixabán, ribaroxabán y sildenafil, los cuales han sido designados con numeración arábica por conveniencia para establecer las combinaciones.

En tanto que (Martí et al., 2021) propone que la amoxicilina y la penicilina corresponden a potenciales sustancias asociadas a lactamas, gracias al potencial bioactivo que presenta el heterociclo que contiene en su estructura. Este heterociclo está presente en el anillo betalactámico que unido a otros radicales libres como anillos secundarios forman un núcleo betalactámico que forman el sitio activo para los antibióticos. Las moléculas se identificarán con

letras mayúsculas del alfabeto, de la siguiente manera: amoxicilina (A), penicilina (B). Como se detalla en la tabla 1.

**Tabla 1**

*Precursores químicos*

Derivados de la piperazine-2-ona		Moléculas asociadas a lactamas	
1	Apixabán	A	Amoxicilina
2	Ribaroxabán	B	Penicilina
3	Sildenafil		

De la tabla 1 mencionada se determina que son seis las combinaciones: 1A, 1B, 2A, 2B, 3A y 3B. Las mismas que poseerán contener un fragmento contenedor del farmacóforo (piperazin-2-ona) y un anillo lactámico que representa a los pequeños fragmentos pertenecientes a las lactamas.

***Construcción de las estructuras químicas bioactivas en 2D***

Las piperazin-2-onas poseen una característica funcional por la presencia del grupo carbonilo, que permite la síntesis de piperazin-2-onas altamente sustituidas que, tras la síntesis, producen derivados de piperazina altamente sustituidas (Korch et al., 2015).

Mientras que para seleccionar la parte activa de las moléculas asociadas a lactamas, se basó en Suárez (2009), que propone que la parte activa de estos compuestos constituyen el anillo betalactámico que unido a otros radicales libres como anillos secundarios formar un núcleo betalactámico que forman el sitio activo en los antibióticos beta-lactámicos.

Los fragmentos seleccionados de cada una de las moléculas precursoras, se determinaron a partir de los siguientes criterios basados en (Daina et al., 2017):

- La nueva combinación debe tener el farmacóforo en estudio que es un fragmento que contiene a la piperazin-2-ona y un anillo lactámico que está asociado al grupo lactama.

- La estructura no debe ser tan extensa, porque su peso molecular debe regirse a un rango de parámetros farmacocinéticos establecido.
- Para reducir los posibles fragmentos útiles de las moléculas precursoras derivadas de la piperazin-2-ona, se realizó un ensayo de prueba y error para cumplir con ciertos parámetros definidos en el diseño de fármacos que propone.

A continuación, se muestra la tabla 2 con los principales parámetros que debe cumplir una sustancia para ser considerado semejante a un fármaco (Choque et al., 2019).

**Tabla 2**

*Parámetros de definición de fármacos*

<b>Parámetros fármaco-cinéticos</b>
<b>XLOGP3</b>
<b>PESO MOLECULAR</b>
<b>TPSA</b>
<b>HIBRIDACION SP (FRACTION SP3)</b>
<b>LOG S (ESOL)</b>
<b>NO SEA SEMEJANTE AL PLOMO</b>
<b>a. PESO MOLECULAR</b>
<b>b. XLOG P3</b>
<b>LOG Kp</b>
<b>ACCESIBILIDAD SINTETICA</b>

De las posibles configuraciones determinadas se debe construir la estructura bidimensional (2D) de los acoples propuestos para el presente estudio. El software Chem Draw Professional es la herramienta utilizada para generar las estructuras en mención. Cabe mencionar que no se puede generar directamente la estructura de la molécula por su nombre, como se realizó para los precursores, en razón a que las nuevas estructuras son posibles combinaciones inexistentes propuestas en el desarrollo del presente trabajo.

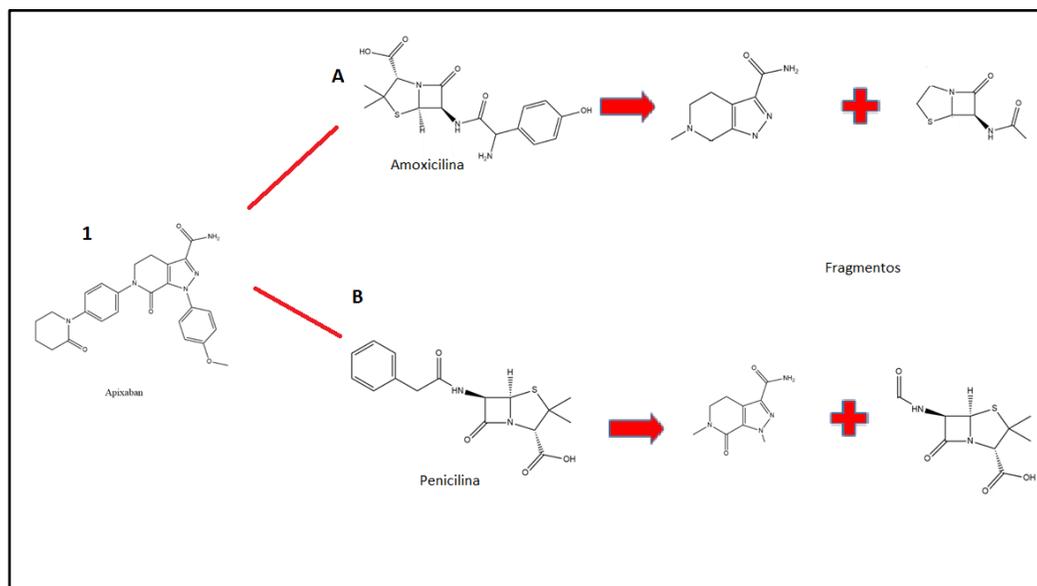
Para la construcción, se debe dibujar manualmente la conformación estructural de la nueva molécula. Se han de seleccionar determinados fragmentos de los precursores, que posteriormente mediante química combinatoria se deben acoplar para obtener su estructura molecular. Además, debemos considerar el criterio que establece (Choque et al., 2019), acerca de la conformación más estable que debe presentar una molécula, debido a que esto nos permite el modelamiento de moléculas, siguiendo el método de mecánica molecular. Técnica que permite establecer de una manera rápida y eficiente la geometría molecular, energías moleculares, espectros vibraciones y la formación de estructuras químicamente estables en estado de reposo. Este procedimiento se debe replicar para las seis posibles combinaciones propuestas. Como se detallan en las figuras 25, 26 y 24 respectivamente.

Para la combinación 1A, se selecciona la parte activa del apixabán que es la piperazin-2-ona, junto con una pequeña estructura cíclica acompañada de un grupo cetona, se eligió este acople debido a que los heteroátomos presentes en esta molécula proporcionan una conformación estable al unirse al fragmento A que contiene el anillo lactámico unido aun ciclo-pentano que contienen heteroátomos átomos de S y N. El criterio de selección de heteroátomos se basa en (Arenas, 2016), quien plantea que las moléculas que contienen estos poseen importante actividad biológica, en la prevención del cáncer, porque impiden la interferencia de patógenos en el ADN.

Para la combinación 1B, se selecciona como parte activa del apixabán la estructura que contiene la piperazin-2ona, junto con una pequeña estructura cíclica acompañada de un grupo cetona, se eligió este acople debido a que los heteroátomos presentes en esta molécula proporcionan una conformación estable, como menciona (Choque et al., 2019), al unirse al fragmento B que contiene el anillo lactámico de interés.

## Figura 26

### Combinación de apixabán con amoxicilina y penicilina (1A Y 1B)

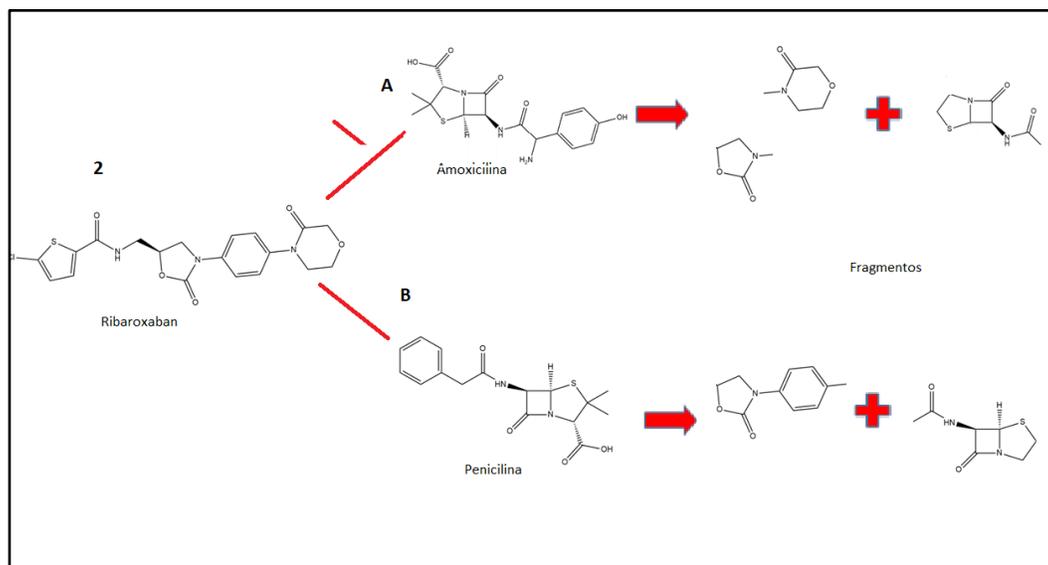


En la combinación 2A, se selecciona como parte activa del Ribaroxabán la estructura que contiene la piperazin-2ona, con el ciclo pentano que contiene los heteroátomos de N y O, así como el grupo funcional cetona dentro de su anillo, esto proporciona a la molécula una mayor estabilidad según menciona (Choque et al., 2019). El fragmento seleccionado de la parte A, para esta conformación es una estructura cíclica que contiene el anillo lactámico de interés.

En la combinación 2B, se selecciona como parte activa del Ribaroxabán la estructura que contiene la piperazin-2ona, y el anillo aromático, por la estabilidad estructural que estos fragmentos presentan al unirse con el fragmento elegido de la parte B que contiene el anillo lactámico de interés. Basados en el criterio de (Choque et al., 2019).

## Figura 27

### Combinación 2A y2B

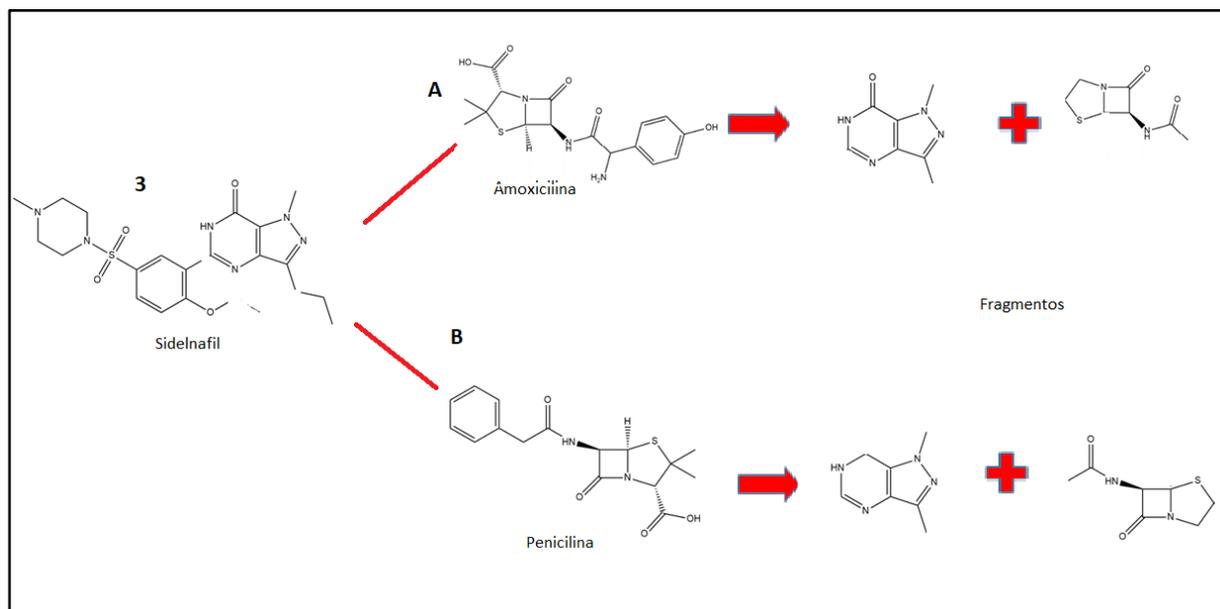


En la combinación 3A, se selecciona como parte activa del Sildenafil la estructura que contiene la piperazin-2ona, con el ciclo pentano que contiene dos heterótomos de N, mientras que para la parte A se elige la estructura cíclica que contiene el anillo lactámico.

En la combinación 3B, se selecciona como parte activa del Sildenafil la estructura que contiene la piperazin-2ona, con el ciclo pentano que contiene dos heterótomos de N, mientras que para la parte B se elige la estructura cíclica que contiene el anillo lactámico, acompañado de un grupo cetona.

Figura 28

Combinación 3A y 3B



### Procesamiento computacional de las nuevas moléculas encontradas

**Obtención de las propiedades básicas de las estructuras.** En este apartado se describe el procedimiento para realizar el estudio computacional de las posibles combinaciones, que se generan al acoplar empíricamente fragmentos contenedores de piperazin-2-ona (farmacóforo) con otros de moléculas de tipo lactámicos.

Una vez determinadas las posibles combinaciones entre los precursores, se procede a desarrollar la misma metodología propuesta para las moléculas precursoras.

Tras la generación la estructura 2D en Chem Draw Professional, se debe seleccionar la molécula, dar clic derecho sobre la misma y a continuación, se despliega una ventana donde se debe elegir la opción **ANALYSIS**. Elegida esta opción se genera una nueva ventana emergente que muestra las propiedades químicas básicas como: nombre químico común, fórmula química, masa molecular, peso molecular, relación masa-carga y el análisis elemental, determinadas por el software. Como se mostró en la figura 7.

**Generación automática de la Nomenclatura IUPAC.** La obtención de la nomenclatura IUPAC se realizó en el software Chem Draw Professional, al seleccionar la molécula graficada manualmente, dando clic derecho sobre la misma y seleccionamos la opción CONVERT STRUCTURE TO NAME donde a continuación se genera automáticamente la nomenclatura de la molécula nueva.

**Generación automática del código SMILES.** Se empleó Chem Draw Professional para la generación del código SMILE de la nueva molécula. En la interfaz del programa se debe dirigir al menú EDIT, seleccionar sobre el submenú PASTE SPECIAL, dar clic sobre la opción SMILE y automáticamente se genera una ventana donde se aprecia el código smile de la molécula. Se procede a guardar el archivo en extensión (\*.mol), esto facilita la exportación al software AVOGADRO para realizar su respectiva optimización y posterior importación en la plataforma SwissADME para sus respectivos cálculos. Este procedimiento se indicó en la figura 9 en la descripción del procedimiento para los precursores.

El procedimiento descrito previamente se debe replicar para las seis nuevas posibles combinaciones de las moléculas propuestas.

### ***Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma SwissSimilarity***

La plataforma SwissADME se utilizó como herramienta para el cribado molecular para proporcionar información relevante de las principales características físico-químicas y farmacocinéticas de estructuras moleculares.

**Determinación de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma SwissADME.** Para acceder a la interfaz de SwissADME, se puede conectar a través del siguiente vínculo <http://www.swissadme.ch/>.

Para poder realizar el cribado es necesario seleccionar el tipo de sustancia (drug) con la que se va a realizar el análisis, como se indica en la figura 11 antes mencionada. Donde se muestran las opciones del tipo de sustancia que será nuestra nueva molécula. Que para nuestro caso de estudio es una sustancia de tipo experimental.

Además, seleccionar la bioactividad del compuesto, como se indicó en la figura 4, que para nuestro caso de estudio de nuevas moléculas propuestas se debe seleccionar la opción ChEMBL, ya que esta librería es la más completa porque que abarca la mayor parte de propiedades químicas que pueda tener una determinada sustancia.

Por último, se debe elegir si la sustancia esta comercialmente disponible, para el caso de moléculas conocidas, caso contrario, si de la molécula que vamos a realizar el cribado es una nueva propuesta, se debe por defecto seleccionar la opción **Zinc Drug Like** en razón a que es la librería más amplia y completa para análisis sustancias químicas orgánicas.

La plataforma bioinformática SwissADME permite obtener automáticamente información como: radar de biodisponibilidad, propiedades fisicoquímicas, lipofilicidad, solubilidad en agua, farmacocinética, semejanza a las drogas y la química medicinal de las sustancias requeridas. Este procedimiento se debe realizar para las seis combinaciones propuestas en este estudio.

### ***Optimización de estructuras en Avogadro***

Al igual que en las moléculas precursoras se debe exportar las moléculas graficadas en Chem Drawn, al software Avogadro para encontrar la energía de optimización de las conformaciones finales obtenidas, de unir fragmentos contenedores de piperazine-2-ona con pequeñas moléculas de lactamas.

**Optimización de estructuras tridimensionales iniciales de las nuevas moléculas mediante el uso del software Avogadro.** Para la generación de moléculas en 3D, se optó por la importación de archivos guardadas en extensión (\*.mol previamente desarrollados para las moléculas 2D en Chem Drawn Professional. Esto se puede hacer a través del menú OPEN, ubicado en la parte superior del entorno. Como se indicó en la figura 19.

**Optimización de las estructuras finales de las nuevas moléculas mediante el programa Avogadro.** Una vez generada la nueva molécula en 3D, se debe dirigir a la opción **Auto Optimization Tool**, que se encuentra en los menús de la barra de herramientas del programa, damos clic sobre el ícono. Como se indicó en la figura 21.

Posteriormente se nos despliega un submenú donde debemos seleccionar el campo de fuerza a utilizar, para este estudio el campo de fuerzas seleccionado debe ser el **MMFF94**, se ha elegido este campo de fuerzas porque permite la optimización de moléculas de origen orgánico. Como se indica en la figura 22. Finalmente dar clic en el botón **START** para inicializar la optimización.

**Obtención de las energías de optimización de las nuevas moléculas.** Las energías de optimización de cada una de las moléculas se las obtiene directamente en la interfaz del programa, una vez ejecutado automáticamente los cálculos correspondientes, son almacenados y son reportados en el apartado resultados del presente trabajo.

## Capítulo IV

### Resultados y discusiones

#### Lista de los precursores bioactivos propuestos

Luego de la búsqueda bibliográfica de información se determina que los derivados de piperazin-2-ona que contiene el farmacóforo en estudios, son las moléculas apixabán (1), ribaroxabán (2) y sildenafil (3). Mientras que para las moléculas asociadas a lactamas son la amoxicilina (A) y la penicilina (B). Las cuales se reportan como precursores bioactivos en el desarrollo de nuevos blancos farmacológicos, como se indica en la tabla 3.

**Tabla 3**

*Precursores químicos*

Derivados de la piperazine-2-ona		Moléculas asociadas a lactamas	
1	Apixabán	A	Amoxicilina
2	Ribaroxabán	B	Penicilina
3	Sildenafil		

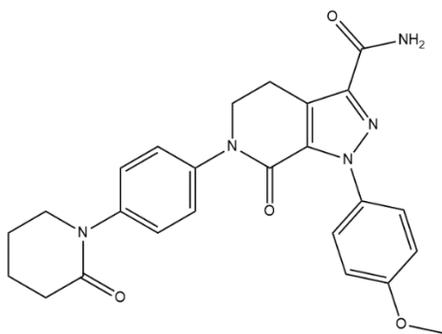
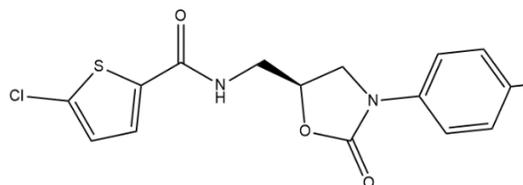
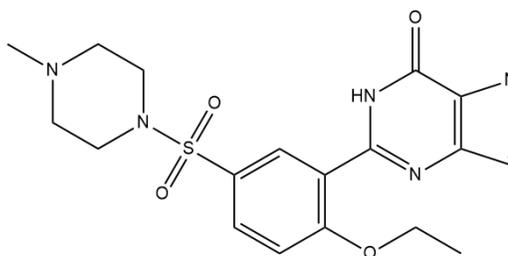
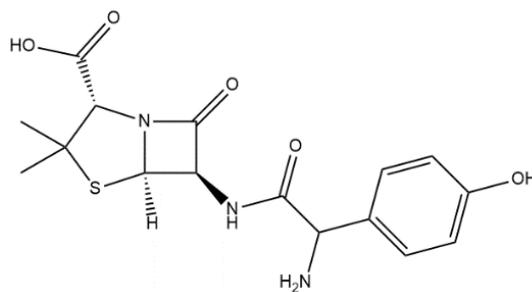
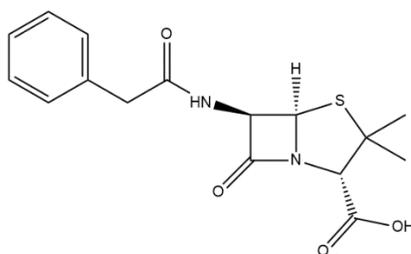
#### Reporte de resultados de las moléculas bioactivas precursoras mediante el software

##### Chem Draw Profesional

#### *Reporte de estructuras 2D de los precursores propuestos*

La tabla 4 muestra el nombre comercial, la obtención de la estructura molecular (2D) realizada en Chem Draw y el uso médico de las moléculas, reportado por (Santa et al., 2020) en "Estudio computacional de Anticoagulantes".

Tabla 4

*Estructuras obtenidas para los precursores***Estructuras químicas 2D****Apixabán****Ribaroxabán****Sildenafil****Amoxicilina****Penicilina**

### ***Reporte de propiedades químicas básicas obtenidas en Chem Drawn Professional para los precursores***

Una vez generada la estructura 2D de las moléculas precursoras, en Chem Drawn Professional. Se puede obtener las principales propiedades químicas como: nombre común, fórmula química, masa exacta, peso molecular, relación masa/carga y el análisis elemental de las moléculas seleccionadas como precursoras.

La tabla 5 reporta las propiedades básicas obtenidas para cada una de las moléculas precursoras.

- La fórmula química indica el tipo de átomos y la cantidad presentes en la estructura.
- La masa exacta, de una molécula pura es la suma de los valores de masa individual de los átomos que la componen.
- Peso molecular, se define como el peso de una mol de moléculas, sabiendo que una molécula constituye la suma de dos o más átomos que poseen propiedades químicas específicas. La unión de átomos iguales presenta un elemento químico, pero si son diferentes presenta un compuesto químico.
- Relación (m/z) = es una propiedad física que resulta de dividir la masa de una molécula para su carga eléctrica.
- Análisis elemental, determina experimentalmente la composición centesimal en masa de un compuesto.

**Tabla 5***Propiedades básicas obtenidas para los precursores*

Nombre	Fórmula Química	Masa Exacta	Peso Molecular (g/mol)	Relación masa/carga (m/z)	Análisis Elemental
<b>Apixabán</b>	$C_{25}H_{25}N_5O_4$	459.19	459.51	459.19 (100.0%);	C, 65.35%;
				460.19 (27.0 %);	H, 5.48%;
				461.20 (3.5 %);	N, 15.24%;
				460.19 (1.8 %)	O, 13.93%
<b>Ribaroxabán</b>	$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$	435.07	435.88	435.07 (100.0 %);	C, 52.36%;
				437.06 (32.0 %);	H, 4.16%;
				436.07 (20.5 %);	Cl, 8.13%;
				438.07 (6.6 %);	N, 9.64%;
				437.06 (4.5 %);	O, 18.35%;
				437.07 (2.0 %);	S, 7.36%
				439.06 (1.4 %);	
				436.06 (1.1 %);	
437.07 (1.0 %)					
<b>Sildenafil</b>	$C_{22}H_{30}N_6O_4S$	474.20	474.58	474.20 (100.0 %);	C, 55.68%;
				475.21 (23.8 %);	H, 6.37%;
				476.20 (4.5 %);	N, 17.71%;
				476.21 (2.7 %);	O, 13.48%;
				475.20 (2.2 %);	S, 6.76%
				477.20 (1.1 %)	
<b>Amoxicilina</b>	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	365.10	365.40	365.10 (100.0 %);	C, 52.59%;
				366.11 (17.3 %);	H, 5.24%;
				367.10 (4.5 %);	N, 11.50%;
				367.11 (1.4 %);	O, 21.89%;
				366.11 (1.1 %);	S, 8.77%
				367.11 (1.0 %)	

Nombre	Fórmula Química	Masa Exacta	Peso Molecular (g/mol)	Relación masa/carga (m/z)	Análisis Elemental
Penicilina	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	334.10	334.39	334.10 (100.0 %);	C, 57.47%;
				335.10 (17.3 %);	H, 5.43%;
				336.09 (4.5 %);	N, 8.38%;
				336.11 (1.4 %)	O, 19.14%; S, 9.59%

### **Reporte de la Nomenclatura IUPAC obtenidas en Chem Drawn Professional para los precursores**

La tabla 6, muestra el nombre de según la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para cada fármaco comercial que contiene el farmacóforo de piperazin-2-ona en estudio, de igual manera reporta la nomenclatura de las moléculas asociadas a lactamas. Esta nomenclatura se obtuvo en el software Chem Draw Professional.

**Tabla 6**

#### *Nomenclatura IUPAC de los precursores*

Nombre	Nomenclatura IUPAC
<b>Apixabán</b>	1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il) fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida
<b>Ribaroxabán</b>	(S) -5-cloro-N - ((2-oxo-3- (4- (3-oxomorfolino) fenil) oxazolidin-5-il) metil) tiofeno-2-carboxamida
<b>Sildenafil</b>	5- (2-etoxi-5 - ((4-metilpiperazin-1-il) sulfonil) fenil) -1-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d] pirimidin- 7-ona
<b>Amoxicilina</b>	(2S,5R,6R)-6-[[ (2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acido
<b>Penicilina</b>	(2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(2-fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato

### Reporte del código SMILES obtenidas en Chem Drawn Professional para los precursores

Para obtener los códigos SMILES de cada molécula bioactiva, se utilizó el programa Chem Draw Professional. La tabla 7 muestra los códigos SMILES generados para las moléculas precursoras, los cuales se utilizarán más adelante para el cribado virtual en SwissADME.

**Tabla 7**

*Código SMILES obtenidos para los precursores*

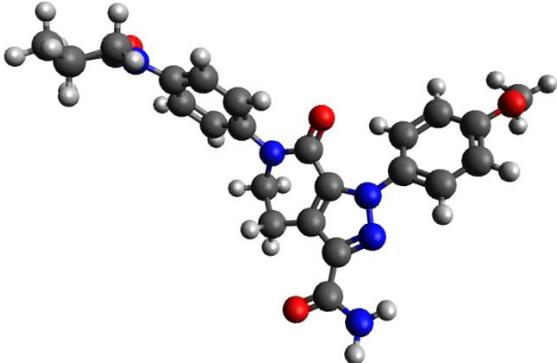
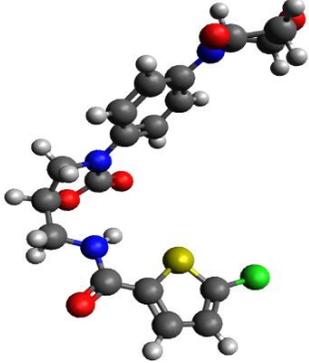
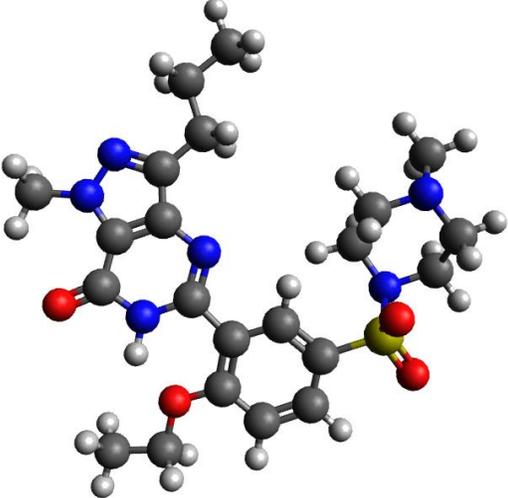
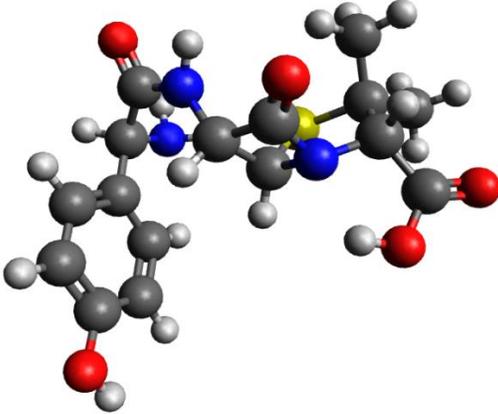
Nombre	Código SMILES
Apixabán	<chem>COC1=CC=C(N2N=C(C3=C2C(N(C4=CC=C(N5CC CCC5=O)C=C4)CC3)=O)C(N)=O)C=C1</chem>
Ribaroxabán	<chem>C1C=CC=C(C(NC[C@H]2CN(C3=CC=C(N4CCOC C4=O)C=C3)C(O2)=O)=O)S1</chem>
Sildenafil	<chem>CN1CCN(CC1)S(=O)(C2=CC(C3=NC4=C(C(N3)=O)N(N=C4CCC)C)=C(OCC)C=C2)=O</chem>
Amoxicilina	<chem>C1=C(C=CC(=C1)C(C(NC2C(N3C2SC(C3C(=O)O)(C)C)=O)=O)N)O</chem>
Penicilina	<chem>CC1(C(N2C(S1)C(C2=O)NC(=O)CC3=CC=CC=C3)C(=O)[O])C</chem>

### Estudio computacional de optimización de las estructuras precursoras en Avogadro

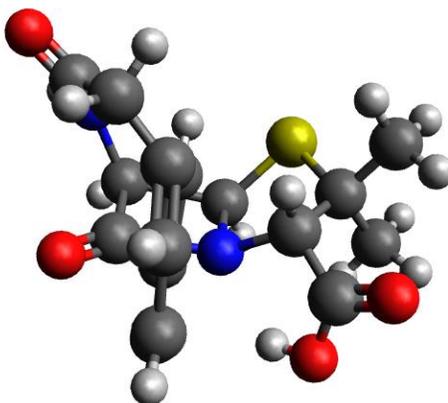
La tabla 8 reporta las estructuras 3D de los precursores después de optimizar su estructura en el software Avogadro. En las disposiciones presentadas inicialmente se puede observar que las moléculas pueden adoptar una energía de conformación más estable, optimizando su geometría molecular. Es decir, las estructuras adoptaran una nueva disposición de sus átomos y enlaces en el espacio. Este arreglo estereoquímico permite a las moléculas un mejor acople y distribución estructural.

Tabla 8

*Energía de Optimización de los precursores*

Estructuras químicas 3D	
<b>Apixabán</b>	<b>Ribaroxabán</b>
	
Energía de optimización (kJ/mol) =268.606	Energía de optimización (kJ/mol)=264.56
<b>Sildenafil</b>	<b>Amoxicilina</b>
	
Energía de optimización (kJ/mol)=28.9432	Energía de optimización (kJ/mol) =341.506

## Penicilina



Energía de optimización (kJ/mol) =7077.35

---

Considerar que en las moléculas los átomos oxígeno son de color rojo, los nitrógenos de color azul, los de carbono son de color gris, los de hidrógeno son de color blanco, los de azufre son de color amarillo y los de cloro son de color verde.

La energía de optimización reportada pertenece a los cinco precursores químicos, una vez que han alcanzado su conformación más estable. De los valores reportados se puede deducir que un valor bajo de energía permite obtener mejores características al momento de acoplarse molecularmente en un blanco farmacológico (Choque et al., 2019).

### **Estudio computacional del Cribado Virtual de los precursores en la plataforma**

#### **SwissADME**

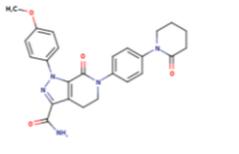
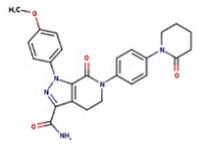
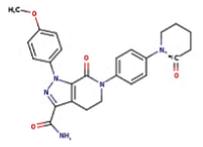
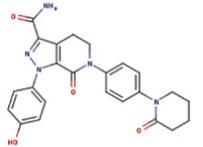
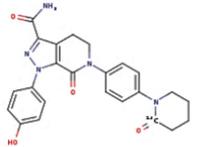
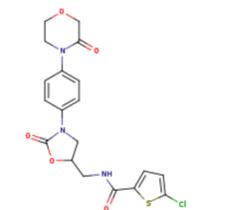
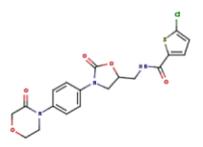
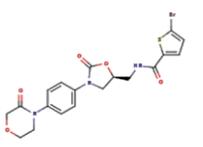
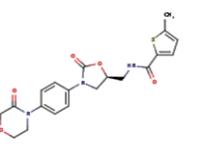
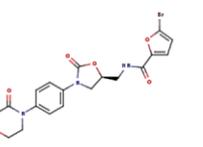
Para desarrollar este estudio nos basamos en la información presentada en la tabla 7, la cual muestra el código *SMILES* obtenido para cada una de las moléculas precursoras.

La tabla 9 indica el cribado virtual realizado para los precursores, mediante el aplicativo Swiss Similarity. Los resultados nos permiten observar la similitud que presenta la molécula sometida a comparación con otras que se encuentran disponibles en la base de datos. Por ser moléculas comercialmente disponibles, la librería arroja varios resultados desde los que más se

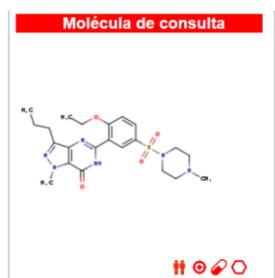
asemejan hasta con los que no tienen ninguna similitud. El rango de similitud va desde 1 como lo más semejante hasta 0 como una molécula que no posee similitud alguna, con la que se analiza. En la tabla 9 se presentan únicamente las cuatro propuestas más semejantes a nuestros precursores. Donde se observan puntuaciones cercanas a 1, debido a que los precursores propuestos son sustancias comercialmente accesibles, que pueden ser parecidos en estructura o propiedades con otros fármacos comerciales.

**Tabla 9**

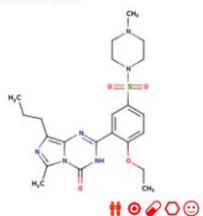
*Resultados del SwissSimilarity para los precursores*

Molécula original	Moléculas similares			
<p data-bbox="266 793 397 821"><b>Apixaban</b></p> <p data-bbox="256 863 407 884"><b>Molécula de consulta</b></p>  <p data-bbox="358 1094 435 1115">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="513 873 613 894">CHEMBL231779</p> <p data-bbox="513 888 613 909">Puntuación : 1.000</p>  <p data-bbox="634 1094 711 1115">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="748 873 849 894">CHEMBL3526474</p> <p data-bbox="748 888 849 909">Puntuación : 1.000</p>  <p data-bbox="870 1094 946 1115">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="984 873 1084 894">CHEMBL3549903</p> <p data-bbox="984 888 1084 909">Puntuación : 0.887</p>  <p data-bbox="1097 1094 1174 1115">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="1219 873 1320 894">CHEMBL3526969</p> <p data-bbox="1219 888 1320 909">Puntuación : 0.887</p>  <p data-bbox="1341 1094 1417 1115">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>
<p data-bbox="245 1157 418 1184"><b>Ribaroxabán</b></p> <p data-bbox="256 1226 407 1247"><b>Molécula de consulta</b></p>  <p data-bbox="358 1482 435 1503">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="513 1236 613 1257">CHEMBL3183768</p> <p data-bbox="513 1251 613 1272">Puntuación : 1.000</p>  <p data-bbox="634 1457 711 1478">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="748 1236 849 1257">CHEMBL383361</p> <p data-bbox="748 1251 849 1272">Puntuación : 1.000</p>  <p data-bbox="870 1457 946 1478">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="984 1236 1084 1257">CHEMBL370614</p> <p data-bbox="984 1251 1084 1272">Puntuación : 1.000</p>  <p data-bbox="1097 1457 1174 1478">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>	<p data-bbox="1219 1236 1320 1257">CHEMBL381866</p> <p data-bbox="1219 1251 1320 1272">Puntuación : 1.000</p>  <p data-bbox="1341 1457 1417 1478">⚡ ⚙ ⚠ ⚡</p>

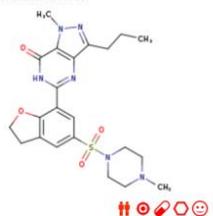
## Sildenafil



CHEMBL183877  
Puntuación: 0.931



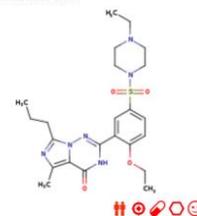
CHEMBL245389  
Puntuación: 0.929



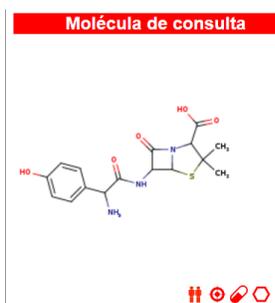
CHEMBL1874590  
Puntuación: 0.911



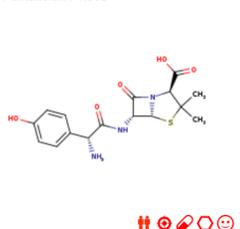
CHEMBL1339  
Puntuación: 0.911



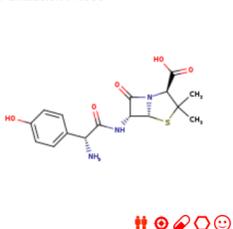
## Amoxicilina



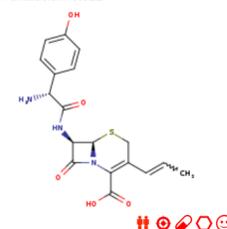
CHEMBL1082  
Puntuación: 1.000



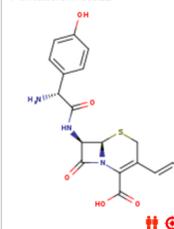
CHEMBL2105950  
Puntuación: 1.000



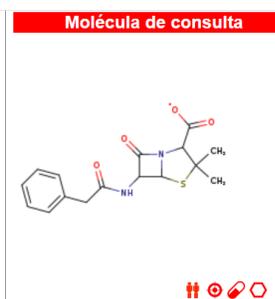
CHEMBL3301800  
Puntuación: 0.822



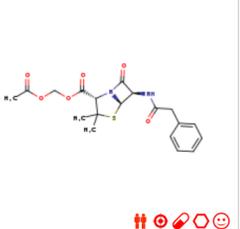
CHEMBL3184906  
Puntuación: 0.822



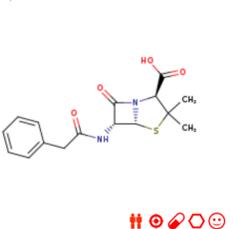
## Penicilina



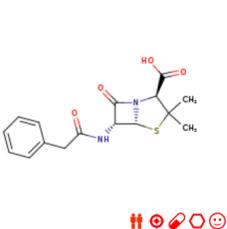
CHEMBL2106988  
Puntuación: 0.556



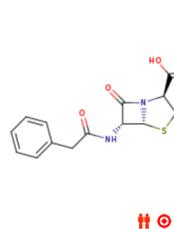
Puntuación CHEMBL29  
: 0.548



CHEMBL1126  
Puntuación: 0.548



CHEMBL1223  
Puntuación: 0.548



### ***Determinación de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante el uso de la plataforma SwissADME***

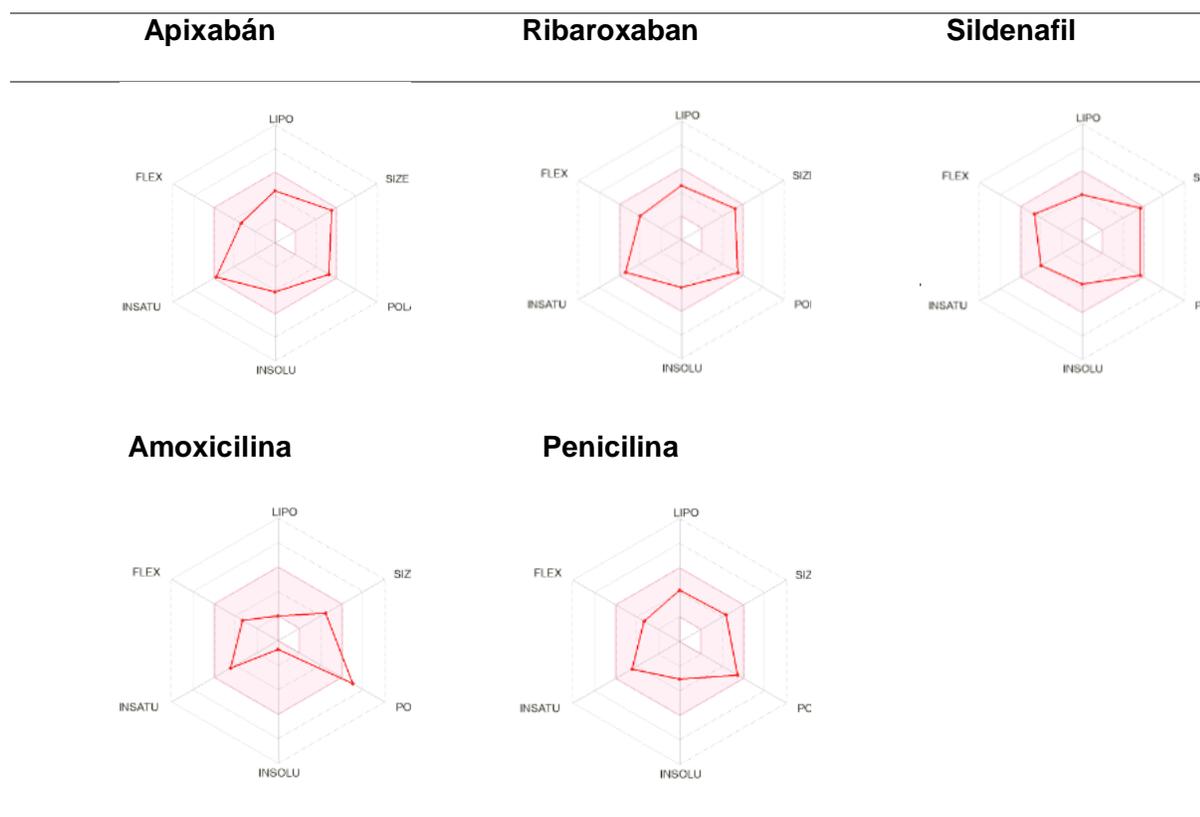
La tabla 10, muestra el radar de biodisponibilidad para las moléculas precursoras, como menciona (Daina, 2017), para que una sustancia sea considerada químicamente activa, debe cumplir en primera instancia con los parámetros de lipoficidad, tamaño, polaridad, insolubilidad, insaturación y flexibilidad. El hexágono del radar de la molécula tiene que estar

por completo dentro del área rosa, para que la sustancia en estudio pueda ser catalogada similar a un fármaco.

Además, detalla las propiedades fisicoquímicas para las moléculas como: fórmula, peso molecular, número de átomos pesados, fracción Csp3, número de enlaces giratorios, número de aceptores de H, número de donantes de H, refractividad molar y el TPSA.

**Tabla 10**

*Radar de biodisponibilidad para las moléculas precursoras*



La tabla 11 reporta los resultados de las propiedades fisicoquímicas obtenidas en SwissADME para las moléculas precursoras. La molécula con el menor peso molecular corresponde a la penicilina con un valor de 333.38 g/mol, mientras que la de mayor tamaño corresponde a la molécula de sildenafil con un valor de 474.58 g/ mol.

Mientras que los valores reportados para el TPSA, que nos indica la polaridad de la molécula, para actuar con disolventes y que esta sea capaz de atravesar las membranas, reporta valores de TPSA bajo para la molécula de penicilina con un valor de  $91.78\text{Å}^2$  y un mayor valor de TPSA para la molécula de amoxicilina  $158.26\text{Å}^2$ . Lo que nos indica que la molécula contiene mayor cantidad de átomos polares o heteroátomos como: oxígeno, nitrógeno y fósforo.

**Tabla 11**

*Reporte de propiedades físico químicas*

Propiedades fisicoquímicas					
	Apixabán	Ribaroxabán	Sildenafil	Amoxicilina	Penicilina
Fórmula	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
Peso molecular (g/mol)	459.50	435.88	474.58	365.40	333.38
Número átomos pesados	34	29	33	25	23
Número aroma átomos pesados	17	11	15	6	6
Fracción csp <sup>3</sup>	0.28	0.32	0.50	0.44	0.44
Número enlaces giratorios	5	6	7	5	5
Número Aceptores de enlaces H	5	5	8	6	4
Número Donantes de bonos H	1	1	1	4	1
Refractividad molar	132.7	114.09	134.56	94.59	87.91
TPSA (Å <sup>2</sup> )	110.76	116.42	121.80	158.26	91.78

La tabla 12 reporta varios métodos de estimación del coeficiente de partición octanol/agua, los cuales son estimados en el registro de consenso Po/w, para determinar la lipofilicidad de una molécula, es decir para determinar la afinidad que presenta las moléculas en el medio lipofílico. Se observa un valor menor de -0.29 para molécula de amoxicilina y un valor de 2.30 para la molécula de apixabán.

**Tabla 12***Reporte de lipofilicidad de los precursores*

	Lipofilicidad				
	Apixabán	Ribaroxabán	Sildenafil	Amoxicilina	Penicilina
<b>Log P<sub>o/w</sub> (iLOGP)</b>	3.62	2.95	3.03	1.46	-3.38
<b>Log P<sub>o/w</sub> (XLOGP3)</b>	2.24	2.49	1.48	-1.99	1.83
<b>Log P<sub>o/w</sub> (WLOGP)</b>	1.94	1.76	1.93	-0.68	0.35
<b>Log P<sub>o/w</sub> (MLOGP)</b>	1.76	1.41	1.20	0.23	1.55
<b>Log P<sub>o/w</sub> (SILICOS-IT)</b>	1.95	2.84	2.06	-0.45	1.02
<b>Registro de consenso P<sub>o/w</sub></b>	2.30	2.29	1.94	-0.29	0.27

La tabla 13 reporta la solubilidad que tiene una molécula, esto facilita la predicción de un compuesto para ser administrado vía oral. Los datos reportados en la tabla indican que la molécula de apixabán es moderadamente soluble en los tres métodos ESOL, Alli y SILICOS: La molécula de ribaroxabán es moderadamente soluble para el registro SÍLICOS y Ali, en tanto que para el registro ESOL es soluble. La molécula de sildenafil indica que es soluble en el registro de ESOL y Alli, en tanto que para SILICOS reporta una moderada solubilidad. La molécula de amoxicilina reporta que es soluble para el registro de ESOL y soluble para Alli y SILICOS. Y la molécula de penicilina reporta que es una molécula soluble, en los criterios de ESOL, Alli y SILICOS, respectivamente.

**Tabla 13***Reporte de solubilidad en agua de los precursores*

<b>Solubilidad en agua</b>					
	<b>Apixabán</b>	<b>Ribaroxabán</b>	<b>Sildenafil</b>	<b>Amoxicilina</b>	<b>Penicilina</b>
<b>Registro S (ESOL)</b>	4.14	-4.00	-3.59	-0.70	-2.92
<b>Solubilidad (mh/ml;</b>	3.33e-02;	4.40e-02; 1.01e-	1.22e-01;	7.30e-01;	
<b>mol/ml)</b>	7.24e-05	04	2.58e-04	2.00e-01	3.98e-01; 1.19e-03
<b>Clase</b>	Mod. Soluble	Soluble	Soluble	Muy Soluble	Soluble
<b>Registro S (Ali)</b>	4.20	-4.58	-3.64	-0.81	-3.38
<b>Solubilidad (mh/ml;</b>	2.89e-02;	1.15e-02; 2.63e-	1.08e-01;	5.66e-01;	
<b>mol/ml)</b>	6.29e-05	05	2.27e-04	1.55e-01	1.40e-01 ; 4.19e-04
<b>Clase</b>	Mod. Soluble	Mod. Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
<b>Registro S (SILICOS-IT)</b>	5.70	-4.73	-5.83	-1.62	-2.94
<b>Solubilidad (mh/ml;</b>	9.25e-04;	8.04e-03; 1.85e-	7.08e-01;	3.98e-01;	
<b>mol/ml)</b>	2.01e-06	05	1.49e-06	1.19e-03	3.87e-01 ; 1.16e-03
<b>Clase</b>	Mod. Soluble	Mod. Soluble	Mod. Soluble	Soluble	Soluble

Los datos reportados en la tabla 14 indica la absorción gastrointestinal que tiene la molécula y la capacidad de permeación para atravesar la barrera hematoencefálica. De lo cual podemos deducir que todas las moléculas poseen una absorción gastrointestinal alta a excepción de la molécula de amoxicilina que tiene bajo GI. Además, todas las moléculas no atraviesan la barrera hematoencefálica.

**Tabla 14**

*Reporte de propiedades farmacocinética de los precursores*

Farmacocinéticas					
	Apixabán	Ribaroxabán	Sildenafil	Amoxicilina	Penicilina
GI absorption	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alt
BBB permeant	No	No	No	No	No
P-gp substrate	Sí	Sí	Sí	No	Si
CYP1A2 inhibitor	No	No	No	No	No
CYP2C19 inhibitor	Sí	Sí	No	No	No
CYP2C9 inhibitor	Sí	Sí	Sí	No	No
CYP2D6 inhibitor	Sí	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor	Sí	Sí	Sí	No	No
Log Kp (skin permeation) (cm/s)	-7.51	-7.19	-8.14	-9.94	-7.03

La tabla 15 reporta la semejanza que tiene la molécula con los medicamentos existentes en esta base de datos, donde se determina que debe cumplir con la ley de Lipinski, que evalúa cuantitativamente la posibilidad de que una molécula se convierta en un fármaco oral, con respecto a la biodisponibilidad. Aquí se puede observar que todas las moléculas si cumplen con esta ley, por lo que son considerabas aptas para el consumo vía oral.

**Tabla 15**

*Reporte de semejanza a medicamentos para moléculas precursoras*

Semejanza a medicamentos					
	Apixabán	Ribaroxabán	Sildenafil	Amoxicilina	Penicilina
<b>Lipinski</b>	Sí;0 violación	Sí; 0 violación	Sí; 0 violación	Sí;0 violación	Sí; 0 violación
<b>Ghose</b>	No; 1 violación: MR>130	Sí	No; 1 violación: MR>130	No; 1 violación: WLOGP<-0.4	Sí
<b>Véber</b>	Sí	Sí	Sí	No; 1 violación: TPSA>140	Sí

	Apixabán	Ribaroxabán	Sildenafil	Amoxicilina	Penicilina
<b>Egan</b>	Sí	Sí	Sí	No; 1 violación:>131.6	Sí
<b>Muegge</b>	Sí	Sí	Sí	No; 1 violación: TPSA>150	Sí

La tabla 16 indica la química medicinal de las sustancias, aquí el parámetro importante a seleccionar para establecer un criterio es el de PAINS, el cual nos indica si existen fragmentos químicos dentro de la misma molécula que nos arroje una respuesta contraria a lo esperado, denominados falsos positivos, algo que ocurre comúnmente en el organismo. Aquí se observa que todas las moléculas precursoras no presentan ningún tipo de alerta.

También se debe tener en cuenta la accesibilidad sintética, ya que este indicador mide la facilidad de que esta sustancia pueda ser sintetizada en el laboratorio, estableciendo 1 como fácil hasta un rango de 10 como más difícil o compleja. De los datos reportados la accesibilidad sintética de menor valor es de 3.48 perteneciente al apixabán lo que indica que esta molécula es más fácilmente sintetizable, en tanto que la mayor accesibilidad sintética se reporta para la molécula de amoxicilina con un valor de 4.17 de factibilidad para ser sintetizada, en el laboratorio. Claramente se observa que estas sustancias no difieren mucho en este valor ya que son sustancias que se encuentran comercialmente disponible en el mercado.

**Tabla 16**

*Reporte de la química medicinal*

Química medicinal					
	Apixabán	Ribaroxabán	Sildenafil	Amoxicilina	Penicilina
<b>PAINS</b>	0 alerta	0 Cero alerta	0 alerta	0 alerta	0 alerta
<b>Brenk</b>	0 alerta	0 Alerta	0 alerta	0 alerta	0 alerta
<b>Semejanza al</b>	No; 1	No; 1	No; 1	No; 1	Sí
<b>“Lider/referencia”</b>	infracción:MW>350	infracción:MW>350	infracción:MW>350	infracción:MW>350	
<b>Acc. sintética</b>	3.48	3.63	3.95	4.17	3.94

Es importante mencionar que, en el presente escrito, se hace uso de los términos "similar a un fármaco" y "similar a un líder" para las moléculas. En particular, la "similitud a un fármaco" se refiere a la semejanza con las drogas existentes, mientras que la "similitud al líder/referencia" se caracteriza por la similitud con las propiedades estructurales y fisicoquímicas de un compuesto "líder", por ejemplo, un compuesto de referencia o un punto de partida para desarrollo de fármacos (Athar et al., 2019).

### **Predicción de nuevos blancos farmacológicos por química combinatoria de las moléculas bioactivas modificadas**

La tabla 17 muestra la estructura 2D de las estructuras propuestas:

- Para la combinación **1A**, se ha tomado el fragmento de la piperazin-2ona, seguido de un fragmento de un ciclohexano con un heteroátomo de N dentro de su estructura. La cual se ha acoplado al sitio activo de la amoxicilina que corresponde a los dos ciclos lactámicos que forman el núcleo lactámico de interés.
- Para la combinación **1B**, se ha unido un fragmento de una cetona nitrogenada presente en la estructura del apixabán junto con la piperazin-2ona, seguido del núcleo lactámico requerido de la penicilina.
- Para la combinación **2A**, se ha considerado la piperazin-2ona seguido de un ciclopentano di Nitrogenado, los cuales se unen al núcleo lactámico de la amoxicilina.
- Para la combinación **2B**, se ha seleccionado la piperazin-2ona junto a un cilopentano nitrogenado e hidrogenado, los cuales se van a unir al núcleo lactámico de la penicilina.
- Para la combinación **3A**, se ha seleccionado la piperazin-2ona seguido de un ciclopentano di Nitrogenado que se encuentra unido a una cetona disustituida por un grupo amino y un grupo fenol, las cuales se han a unir con el fragmento restante del núcleo lactámico.

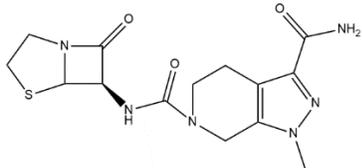
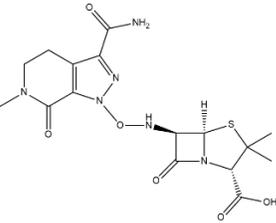
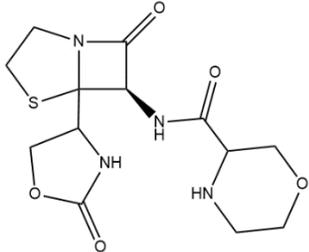
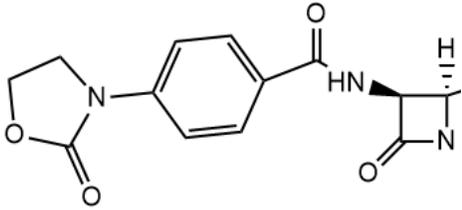
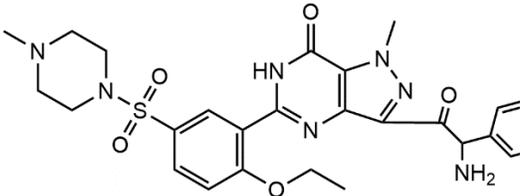
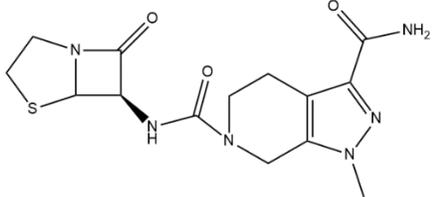
- Para la combinación **3B**, se debe unir el núcleo lactámico de la penicilina junto con la piperazin-2-ona que se encuentra unida a un ciclo hexano nitrogenado, mediante la unión de un grupo cetona.

### **Construcción de las estructuras 2D de las combinaciones propuestas**

La tabla 17, muestra las estructuras de las moléculas propuestas al unir fragmentos seleccionados de las moléculas base. La obtención de las estructuras se las realizo en Chem Draw Professional.

**Tabla 17**

*Estructuras 2D de las combinaciones propuestas*

<b>Estructuras 2D de las moléculas combinadas</b>	
<b>1A (Apixabán+Amoxicilina)</b>	<b>1B (Apixabán+Penicilina)</b>
	
<b>2A (Ribaroxabán+Amoxicilina)</b>	<b>2B (Ribaroxabán+Penicilina)</b>
	
<b>3A (Sildenafil+Amoxicilina)</b>	<b>3B (Sildenafil+Penicilina)</b>
	

**Resultados de las propiedades químicas básicas obtenidas en Chem Drawn Professional para las combinaciones propuestas**

La tabla 18, muestra las principales propiedades químicas básicas, obtenidas en Chem Drawn para las combinaciones propuestas. La fórmula química, la masa exacta, el peso molecular en g/mol, la relación masa-carga y el análisis elemental para las moléculas.

**Tabla 18**

*Propiedades químicas básicas para las combinaciones*

Combinaciones	Fórmula Química	Masa Exacta	Peso Molecular (g/mol)	Relación masa/carga (m/z)	Análisis Elemental
<b>1A</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	350.11	350.39	350.11 (100.0%); 351.11 (15.1 %)352.11 (4.5%); 351.11 (2.2 %); 352.12 (1.1 %)	C,47.99; H, 5.18; N, 23.98; O, 13.70; S, 9.15
<b>1B</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> N <sub>6</sub> S	424.11	424.11	324.11 (100.0%); 325.11 (17.31 %); 426.11 (4.5%); 325.11 (2.2 %); 426.12 (1.4 %); 426.12 (1.2%)	C,45.28; H, 4.75; N, 19.80; O, 22.62; S, 7.55
<b>2A</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	342.09	342.37	342.09 (100.0%); 343. 10 (14.1 %); 344.09 (4.5%); 343.09 (1.5 %); 444.10 (1.0 %);	C,45.61; H, 5.30; N, 16.36; O, 23.37; S, 9.36

Combinaciones	Fórmula	Masa	Peso	Relación	Análisis
	Química	Exacta	Molecular (g/mol)	masa/carga (m/z)	Elemental
<b>2B</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	333.07	333.36	333.07 (100.0%);	C,54.04;
				334.08 (16.2 %);	H, 4.54;
				335.07 (4.5%);	N, 12.61;
				335.05 (1.2 %);	O, 19.20;
				434.07 (1.1 %);	S, 9.62
<b>3A</b>	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> S	581.20	581.64	581.20 (100.0%);	C,55.75;
				582. 20 (29.2 %);	H, 5.37;
				583.20 (4.5%);	N, 16.86;
				583.21 (4.1 %);	O, 16.50;
				582.20 (2.6 %);	S, 5.51
				584.20 (1.3%);	
				583.20 (1.2%)	
<b>3B</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	350.11	350.39	350.11 (100.0%);	C,47.99;
				351.11 (15.1 %);	H, 5.18;
				352.11 (4.5%);	N, 23.98;
				351.11 (2.2 %);	O, 13.70;
				352.12 (1.1 %);	S, 9.15

### ***Generación automática de la nomenclatura IUPAC para las combinaciones propuestas***

La tabla 19, muestra el nombre IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), para cada combinación propuesta en este estudio. Esta nomenclatura se obtuvo en el software Chem Draw Professional.

**Tabla 19***Nomenclatura IUPAC para las combinaciones*

Combinación	Nomenclatura IUPAC
1A	1-methyl-N6-((6R)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptan-6-yl)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo [3,4-c]pyridine-3,6-dicarboxamide
1B	(2S,5R,6R)-6-(((3-carbamoyl-6-methyl-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo [3,4,c]pyridin-1-yl)oxy)amino)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid
2A	N-((6R)-7-oxo-5-(2-oxooxazolidin-4-yl)-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-6-yl)morpholine-3-carboxamide
2B	N-((5R,6R)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)benzamide
3A	3-(2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)-5-(2-ethoxy-5-((4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4.3-d]pyrimidin-7-one
3B	1-methyl-N6-((6R)-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hepta-6-yl)-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3,6-dicarboxamide

**Generación automática del código SMILES para las combinaciones propuestas**

La tabla 20 muestra el código SMILES respectivo para las moléculas combinadas, obtenidas en Chem Draw Professional.

**Tabla 20***Código SMILES para las combinaciones*

Combinaciones	Código SMILES
1A	<chem>CN1N=C(C(N)=O)C2=C1CN(CC2)C(=O)N[C@H]1C2SCCN2C1=O</chem>
1B	<chem>[H][C@]12SC(C)(C)[C@@H](N1C(=O)[C@H]2NON1N=C(C(N)=O)C2=C1C(=O)N(C)C2)C(O)=O</chem>
2A	<chem>O=C(N[C@@H]1C(=O)N2CCSC12C1COC(=O)N1)C1COCCN1</chem>
2B	<chem>[H][C@]12SCCN1C(=O)[C@H]2NC(=O)C1=CC=C(C=C1)N1CCOC1=O</chem>
3A	<chem>CCOC1=C(C=C(C=C1)S(=O)(=O)N1CCN(C)CC1)C1=NC2=C(N(C)N=C2C(=O)C(N)C2=CC=C(O)C=C2)C(=O)N1</chem>
3B	<chem>CN1N=C(C(N)=O)C2=C1CN(CC2)C(=O)N[C@H]1C2SCCN2C1=O</chem>

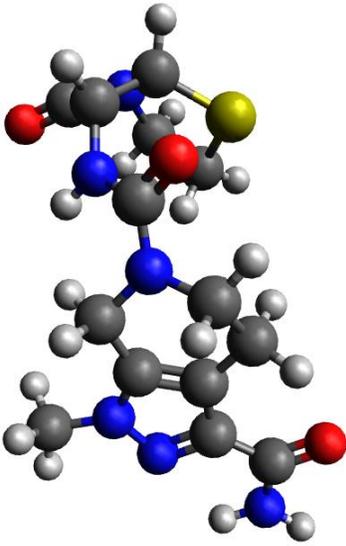
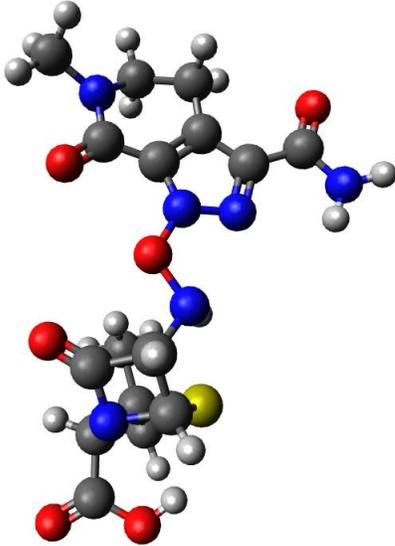
### Optimización de estructuras en Avogadro

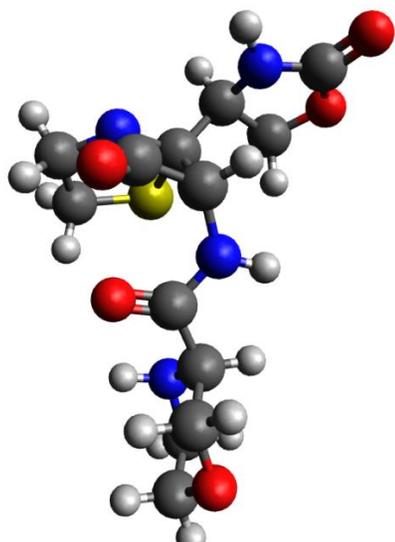
La tabla 21, muestra las moléculas optimizadas en el software Avogadro para las seis combinaciones propuestas con su respectiva energía de optimización reportada en el mismo. Donde se puede apreciar que el valor de energía optimizada obtenido para la combinación 2B es de 71.03 kJ/mol, lo que indica que la molécula presenta una geometría molecular más estable porque requiere de una menor energía para optimizar su molécula en el espacio (Choque et al., 2019)

Si analizados de forma creciente la energía de optimización se tiene lo siguiente: un valor de 175.374, 176.549, 220.42, 325.417, 268.727 en kJ/mol para las combinaciones 1A, 3B, 1B, 2A y 3A respectivamente. Lo que indica que la molécula que requiere de una mayor energía de optimización es la combinación 3A porque su valor obtenido es el más alto.

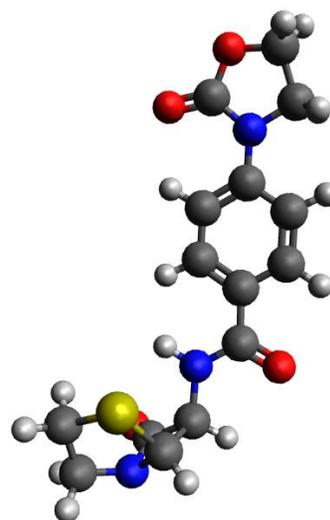
**Tabla 21**

*Optimización Molecular 3D de las moléculas combinadas*

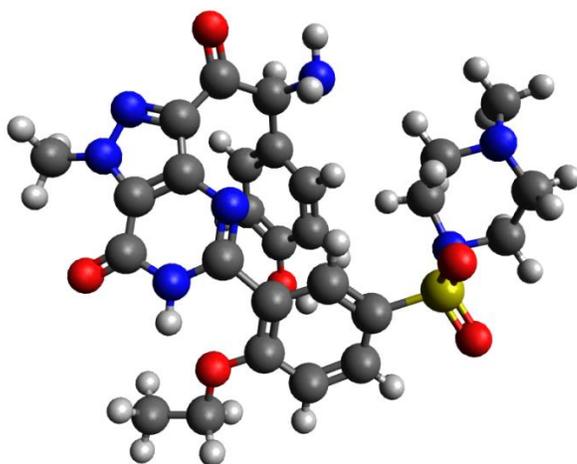
Combinaciones moleculares 3D propuestas	
<p>1A (Apixabán+Amoxicilina)</p>  <p>Energía de optimización (kJ/mol)= 175.374</p>	<p>1B (Apixabán+Penicilina)</p>  <p>Energía de optimización (kJ/mol)= 220.42</p>

**2A (Ribaroxabán+Amoxicilina)**

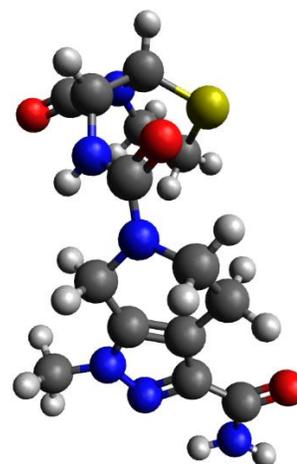
Energía de optimización (kJ/mol) =325.417

**2B (Ribaroxabán+Penicilina)**

Energía de optimización (kJ/mol) =71.03

**3A (Sildenafil+Amoxicilina)**

Energía de optimización (kJ/mol)=368.726

**3B (Sildenafil+Penicilina)**

Energía de optimización (kJ/mol) =176.549

### ***Cribado Virtual mediante el uso de la plataforma SwissADME***

La plataforma permite obtener información acerca de la similitud de nuestras moléculas propuestas con otras sustancias, sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, así como también realizar una proyección de las posibles aplicaciones en las cuales pueden ser utilizadas estas sustancias propuestas.

#### **Resultados del Swiss Similarity para las combinaciones propuestas**

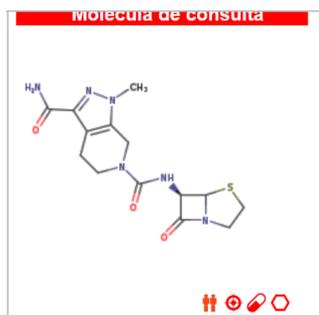
La tabla 22 muestran las estructuras de sustancias parecidas a nuestras combinaciones, hemos seleccionado los primeros reportes generados, aquí se puede apreciar la puntuación de similitud (score) con otras moléculas disponibles en esta plataforma. El valor del score está definido en un rango de 0 a 1, siendo 1 lo más parecido, otro lado el valor cercano a cero, indica que la molécula no tiene una similitud con otras moléculas comparadas. Esta similitud referirse a semejanza en estructura o a su vez por similitud en sus propiedades.

Tabla 22

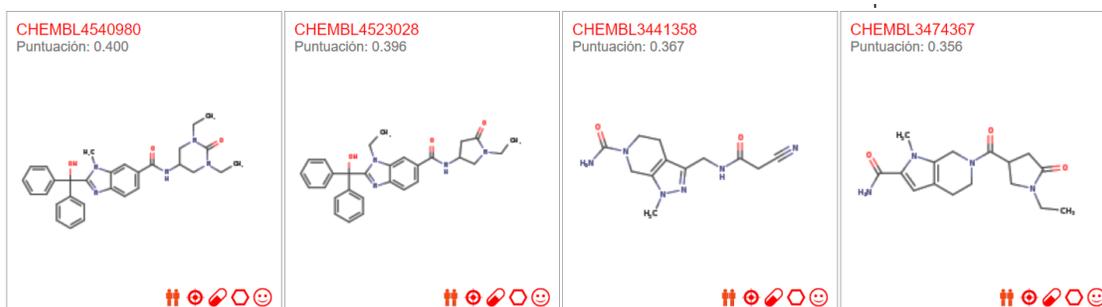
SwissSimilarity para las combinaciones propuestas

## Combinaciones propuestas en Swiss Similarity

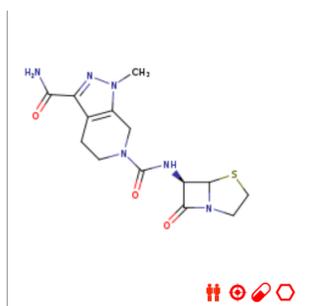
## Molécula de interés -1 A (Apixabán+Amoxicilina)



## Ventana de Resultados de similaridad



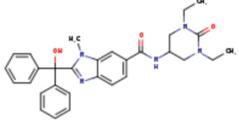
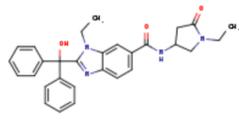
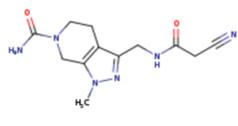
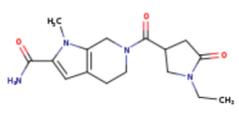
## Molécula de interés - 1B (Apixabán+Penicilina)



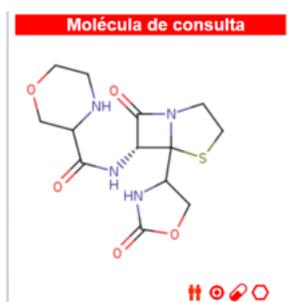
## Ventana de Resultados de similitud

### Resultados

Recuperar datos:   

<p>CHEMBL4540980 Puntuación: 0.400</p>  <p>   </p>	<p>CHEMBL4523028 Puntuación: 0.396</p>  <p>   </p>	<p>CHEMBL3441358 Puntuación: 0.367</p>  <p>   </p>	<p>CHEMBL3474367 Puntuación: 0.356</p>  <p>   </p>
---	---	---	---

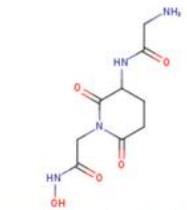
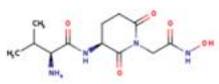
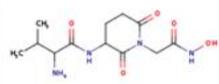
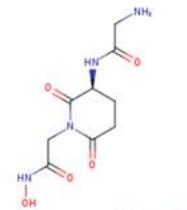
## Molécula de interés – 2A (Ribaroxabán+Amoxicilina)



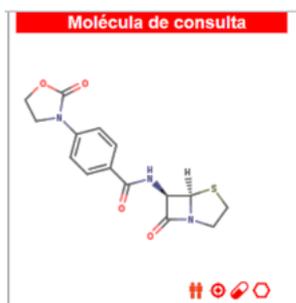
## Ventana de Resultados de similitud

### Resultados

Recuperar datos:   

<p>CHEMBL1097214 Puntuación: 0.447</p>  <p><a href="#">1/acs.jcim.6b00174</a>    </p>	<p>CHEMBL1199136 Puntuación: 0.447</p>  <p>   </p>	<p>CHEMBL1097590 Puntuación: 0.447</p>  <p>   </p>	<p>CHEMBL1199128 Puntuación: 0.447</p>  <p>   </p>
--	---	---	---

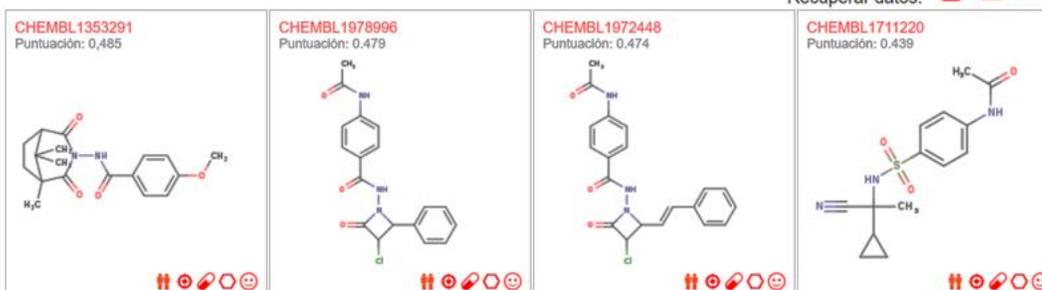
## Molécula de interés - 2B (Ribaroxabán+Penicilina)



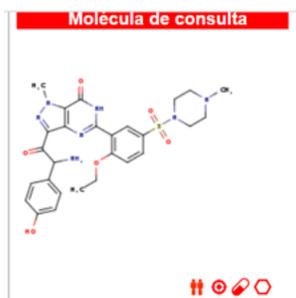
## Ventana de Resultados de similaridad

### Resultados

Recuperar datos:   

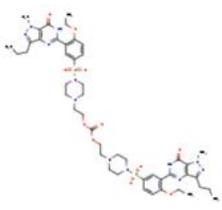
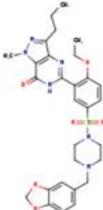
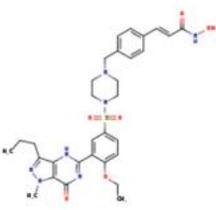
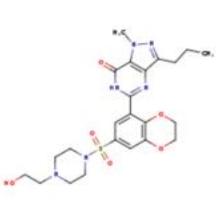


## Molécula de interés - 3A (Sildenafil+Amoxicilina)

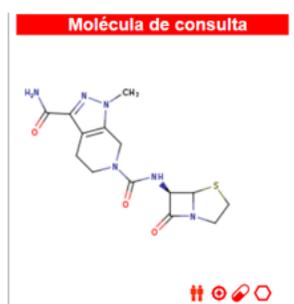


## Ventana de Resultados de similaridad

**Resultados** Recuperar datos:   

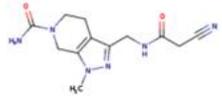
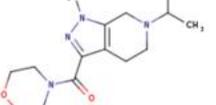
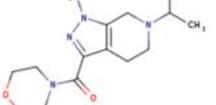
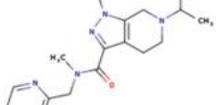
<p><b>CHEMBL4297515</b> Puntuación: 0.561</p>  <p>   </p>	<p><b>CHEMBL511065</b> Puntuación: 0.549</p>  <p>   </p>	<p><b>CHEMBL3899814</b> Puntuación: 0.538</p>  <p>   </p>	<p><b>CHEMBL245790</b> Puntuación: 0.532</p>  <p>   </p>
--	---	--	---

## Molécula de interés – 3B (Sildenafil+Penicilina)



## Ventana de Resultados de similaridad

**Resultados** Recuperar datos:   

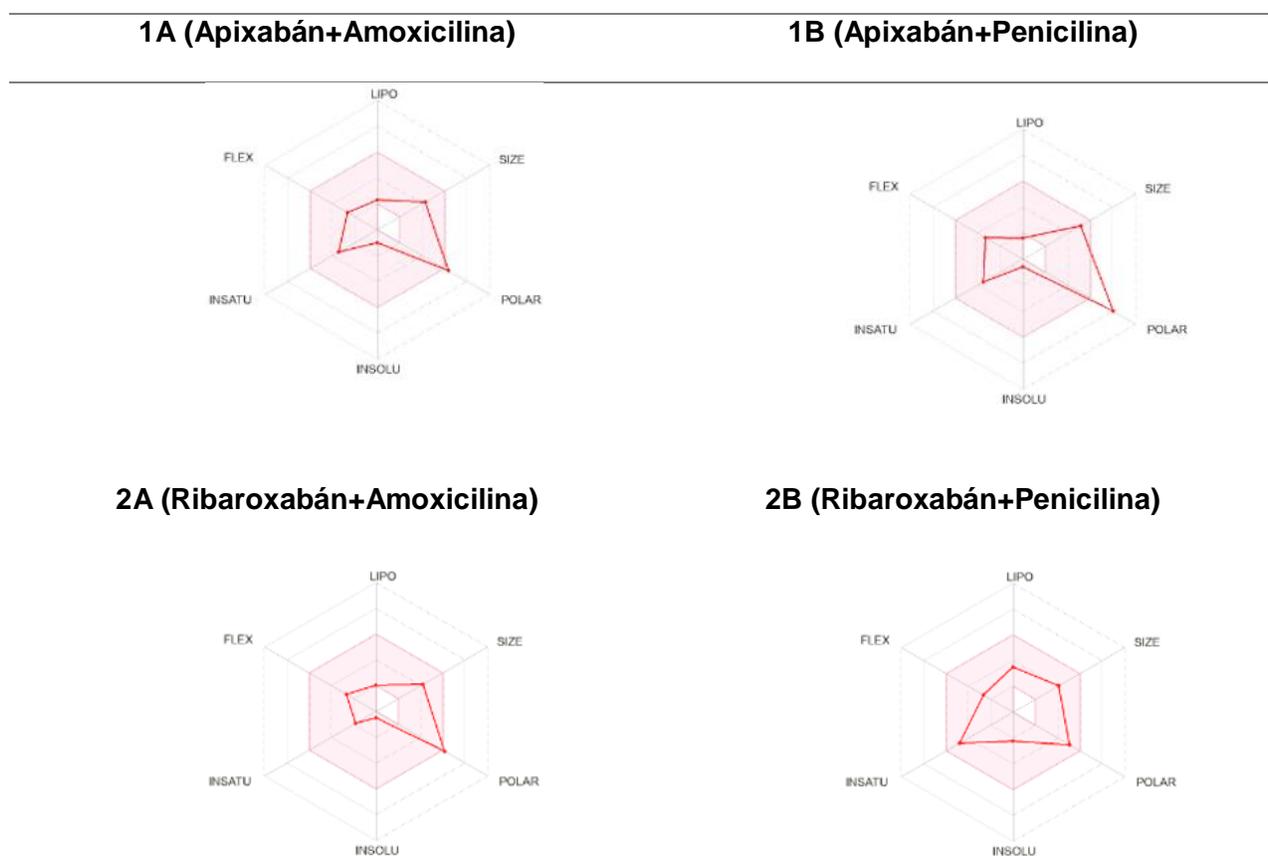
<p><b>CHEMBL3441358</b> Puntuación: 0.323</p>  <p>   </p>	<p><b>CHEMBL3555514</b> Puntuación: 0.307</p>  <p>   </p>	<p><b>CHEMBL3501718</b> Puntuación: 0.307</p>  <p>   </p>	<p><b>CHEMBL3441111</b> Puntuación: 0.265</p>  <p>   </p>
--	--	--	--

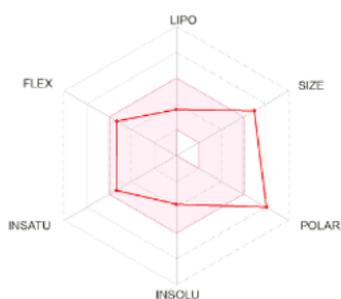
## Resultados de SwissADME para las propiedades físicoquímicas y farmacocinéticas de las combinaciones propuestas

La tabla 23, indica el radar de biodisponibilidad para las combinaciones propuestas. Se puede apreciar de entrada que los radares de biodisponibilidad de dos combinaciones no cumplen con la condición que deben estar en el área rosa de la figura, por lo tanto, se descarta las combinaciones 1B y 3A como posibles candidatos a formar un blanco farmacológico.

**Tabla 23**

*Radar de biodisponibilidad para las combinaciones*



**3A (Sildenafil+Amoxicilina)****3B (Sildenafil+Penicilina)**

A continuación, se presentan las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas obtenidas la plataforma SwissADME para las seis combinaciones propuestas. Los arreglos mostrados en las Tablas 24-29 permiten presentar de manera individual cada una de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas obtenidas para las seis combinaciones propuestas.

Para las moléculas propuestas generadas en la plataforma SwissADME, se observa la formula química, lo cual indica que las moléculas contienen átomos de C, H, N, O y S, y además indica cuantos átomos de cada especie presenta cada estructura, lo que permite obtener el peso molecular para las combinaciones propuestas como se muestra en la tabla 24.

En la tabla reportada también se puede identificar el número de átomos pesados, el número de aromáticos, la fracción Csp3 (indica la saturación, en función de los carbonos con hibridación sp3 sobre el total de carbonos de la molécula en general), el número de enlaces giratorios (no debe ser muy flexible la molécula, por lo que no debe tener más de 9 enlaces giratorios), el número de aceptores de hidrógeno, el número de donadores de hidrógeno, parámetros que permiten identificar posibles enlaces con puentes de hidrógeno que puede formar la estructura química con un blanco farmacológico. La molécula de menor peso molecular es la molécula 2B con 333,36 g/mol, la molécula de mayor tamaño es la molécula 3A con 578,6400 g/mol, las moléculas con menor número de átomos pesados son las combinaciones 2A, 2B con 23 átomos pesados para una dentro de su estructura, en tanto que

la molécula 3A, con 41, indica que tiene la mayor cantidad de átomo pesados en su estructura. La molécula con menor número de aromáticos es la 2A, con 0 aromáticos en su estructura, mientras que la molécula 3A tiene una mayor cantidad de átomos en su estructura con un valor de 6. El menor valor de saturación tiene 3A con: 33%, el mayor valor de saturación es la molécula 2A con 77%, respecto a los enlaces giratorios que contiene la molécula, se repite el valor de 4 entre las moléculas 1A, 2A, 2B, y 3B, un valor de 5 enlaces giratorios para la molécula 1A, un valor de 8 enlaces giratorios para la molécula 3A. Para el caso de las moléculas que tienen el mayor valor de potenciales aceptores de hidrogeno con 8 y 11 se encuentran la molécula 1B y 3A, respectivamente, mientras que, con valores de 4, para las moléculas 1A, 2B y 3B respectivamente; y con un valor de 6 para la molécula 2A.

En relación a los valores de potenciales donadores de átomos de hidrógeno, las moléculas 1BB, 2A y 3B, mantienen un potencial de 3 donadores de átomos de hidrógeno, mientras que la molécula 2B tiene un potencial de 1, y la molécula 3B un potencial de 2, el reporte de estas variables permite identificar si se pueden formar enlaces o interacciones tipo puente de hidrógeno en los blancos farmacológicos que pueda interactuar la molécula propuesta.

**Tabla 24***Reporte de propiedades físico químicas para las combinaciones*

Propiedades fisicoquímicas						
	1A	1B	2A	2B	3A	3B
<b>Fórmula</b>	C14H18N6O3S	C16H20N6O6S	C13H18N4O5S	C15H15N3O4S	C27H31N7O6S	C14H18N6O3S
<b>Peso molecular (g/mol)</b>	350.40	424.43	342.37	333.36	581.64	350.40
<b>Número átomos pesados</b>	24	29	23	23	41	24
<b>Número aroma átomos pesados</b>	5	5	0	6	21	5
<b>Fracción csp3</b>	0.57	0.56	0.77	0.40	0.33	0.57
<b>Número enlaces giratorios</b>	4	5	4	4	8	4
<b>Número Aceptores de enlaces H</b>	4	8	6	4	11	4
<b>Número Donantes de bonos H</b>	2	3	3	1	3	2
<b>Refractividad molar</b>	93.63	106.06	89.98	90.55	159.39	93.63
<b>TPSA (Å²)</b>	138.86	185.39	134.30	104.25	185.12	138.86

La tabla 25 reporta los valores de lipofilia obtenidos para las combinaciones, se observa varios valores calculados en base al coeficiente octanol/agua  $\text{Log } P_{o/w}$ , los cuales se deben encontrar dentro del parámetro establecido en la plataforma con valores entre -2 y 5, para considerar que sus propiedades sean afines con las membranas celulares, permitiendo la permeabilidad de las propias membranas (Santa et al., 2020).

Para las moléculas 1A 1B, 2A y 3B, se reportan los valores promedios más bajos con: -0.57, -1.03,-1.15 y 0.57 respectivamente, mientras que los valores más altos promedios son para las moléculas 2B y 3A, con 0.94 y 1.22, respectivamente.

**Tabla 25***Reporte de lipofilicidad para las combinaciones propuestas*

	<b>Lipofilicidad</b>					
	<b>1A</b>	<b>1B</b>	<b>2A</b>	<b>2B</b>	<b>3A</b>	<b>3B</b>
<b>Log P<sub>o/w</sub> (iLOGP)</b>	1.85	2.18	1.22	2.26	2.99	1.85
<b>Log P<sub>o/w</sub> (XLOGP3)</b>	-1.44	-2.67	-1.90	0.66	0.74	-1.44
<b>Log P<sub>o/w</sub> (WLOGP)</b>	-2.04	-2.70	-3.29	-0.10	1.24	-2.04
<b>Log P<sub>o/w</sub> (MLOGP)</b>	0.21	0.50	-0.92	1.44	-0.33	0.21
<b>Log P<sub>o/w</sub> (SILICOS-IT)</b>	-1.44	-2.48	-0.84	0.45	1.16	-1.44
<b>Registro de consenso P<sub>o/w</sub></b>	0.57	-1.03	-1.15	0.94	1.22	-0.57

La tabla 26 reporta la solubilidad en agua de las moléculas propuestas, esta propiedad está determinada por la cantidad de heteroátomos presentes en la estructura, grupos funcionales con insaturaciones y las interacciones de tipo enlace puente hidrógeno existentes entre el entorno y la molécula.

De acuerdo a la propiedad reportada se puede concluir que las moléculas 1A, 2A y 3B son muy solubles, a diferencia de las moléculas 1B y 2B, consideradas moderadamente solubles y la molécula 3A considerada poco soluble, cuando sean administradas vía oral.

**Tabla 26***Reporte de solubilidad en agua para las combinaciones propuestas*

	<b>Solubilidad en agua</b>					
	<b>1A</b>	<b>1B</b>	<b>2A</b>	<b>2B</b>	<b>3A</b>	<b>3B</b>
<b>Registro S (ESOL)</b>	-1.00	-0.59	-0.50	-2.25	-3.76	-1.00
<b>Solubilidad (mh/ml; mol/ml)</b>	3.54e-01; 1.01e-01	1.10e-02; 2.59e-01	1.08e-02; 3.15e-01	1.87e-00; 5.60e-03	1.00e-01; 1.72e-04	3.54e-01; 1.01e-01
<b>Clase</b>	Muy Soluble	Muy Soluble	Muy Soluble	Soluble	Soluble	Muy Soluble
<b>Registro S (Ali)</b>	-0.67	-4.58	-0.40	-2.43	-4.21	-0.97
<b>Solubilidad (mh/ml; mol/ml)</b>	9.00e-01; 2.12e-01	1.15e-02; 2.63e-05	1.36e-02; 3.98e-01	1.25e-00; 3.76e-03	3.61e-02 ; 6.21e-05	3.73e-01 ; 1.006e-01
<b>Clase</b>	Muy. Soluble	Mod. Soluble	Muy Soluble	Soluble	Mod. Soluble	Muy Soluble

	1A	1B	2A	2B	3A	3B
<b>Registro S (SILICOS-IT)</b>	0.30	-4.73	1.27.83	2.42	6.08	0.77
<b>Solubilidad (mh/ml; mol/ml)</b>	2.14e-02; 5.05e-01	8.04e-03; 1.85e-05	1.83e-01; 5.33e-02	1.26e-00; 3.79e-03	4.82e-04 ; 8.28e-07	5.95e-01 ; 1.70e-01
<b>Clase</b>	Soluble	Mod. Soluble	Soluble	Soluble	Poco Soluble	Soluble

Los resultados obtenidos en SwissADME, permiten identificar las propiedades de absorción y permeabilidad de las moléculas combinadas dando como resultado que todas las moléculas propuestas son absorbidas mediante la barrera gastrointestinal, por lo que traspasan la barrera hematoencefálica (BBB) (Santana et al., 2020). Estos resultados se pueden observar en la tabla 27.

Respecto a la interacción con las enzimas de tipo citocromo, se identifica que son las responsables en catalizar reacciones de biotransformación de xenobióticos en el metabolismo humano, la molécula 1B, no actúan sobre ninguna parte de las enzimas del tipo citocromo, a comparación de las moléculas propuestas 1A, 2A, 2B, 3A y 3B, que actuaran sobre las membranas de las mitocondrias en algunas enzimas del tipo citocromo (Santana et al., 2020).

**Tabla 27**

*Reporte de propiedades farmacocinética para las combinaciones*

	<b>Farmacocinéticas</b>					
	<b>1A</b>	<b>1B</b>	<b>2A</b>	<b>2B</b>	<b>3A</b>	<b>3B</b>
<b>GI absorption</b>	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
<b>BBB permeant</b>	No	No	No	No	No	No
<b>P-gp substrate</b>	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>CYP1A2 inhibitor</b>	No	No	No	No	No	No
<b>CYP2C19 inhibitor</b>	No	No	No	No	No	No
<b>CYP2C9 inhibitor</b>	No	No	No	No	No	No
<b>CYP2D6 inhibitor</b>	No	NO	No	No	No	No
<b>CYP3A4 inhibitor</b>	No	NO	No	No	Sí	Sí
<b>Log Kp (skin permeation) (cm/s)</b>	-9.46	-10.78	-9.74	-7.86	-9.32	3.92

En la tabla 28, el parámetro de Lipinski es el más importante para catalogar una sustancia química para un fármaco, pero también se debe tener en cuenta los parámetros propuestos por Ghose, Veber y Egan, este parámetro de biodisponibilidad permite explicar la velocidad de interacción de una sustancia bioactiva, un fragmento bioactivo al acceder al sistema circulatorio para alcanzar su sitio de acción.

Los resultados reportados indica que la molécula 2B presenta mejores resultados en relación a la semejanza a las drogas porque presenta menos condiciones que no cumplan con las leyes propuestas, mientras que las combinaciones 1A, 1B, 2A,3A y 3B, indican que no cumplen con más restricciones en relación algún valor.

Mientras que se reportan valores de biodisponibilidad factibles para las combinaciones 2A, 2B y 3A con valores entre 0.55 y 0.56, los cuales se encuentran dentro del rango establecido, por lo que podemos deducir que pueden llegar a ser buenos candidatos alcanzar su sitio de acción de manera efectiva. (Santana et al, 2020).

Tabla 28

Semejanza a medicamentos para las combinaciones propuestas

Semejanza a medicamentos						
	1A	1B	2A	2B	3A	3B
<b>Lipinski</b>	Sí; 0 violación	Sí; 1 infracción: NorO>1 0	Sí; 0 violación	Sí; 0 violación	No; 2 violaciones: MW>500, NorO>10	Sí; 0 violación
<b>Ghose</b>	No; 1 violación: WIOGP<-0.4	No; 1 violación: WIOGP<-0.4	No; 1 violación: WLOGP<-0.4	Sí	No; 3 violaciones: MW>480, MR>130, #átomos>70	No; 1 violación: WLOGP<-0.4
<b>Véber</b>	Sí	No; 1 violación: TPSA>140	Sí	Sí	No; 1 violación: TPSA140	Sí
<b>Egan</b>	No; 1 violación: TPSA>131.6	No; 1 violación: TPSA>131.6	No; 1 violación: TPSA>131.6	Sí	No; 1 violación: TPSA>131.6	No; No; 1 violación: TPSA>131.6
<b>Muegge</b>	Sí	No; 2 infracciones: XLOGP3<-2, TPSA>150	Sí	Sí	No; 2 infracciones: TPSA>150, H-acc>10	Sí
<b>Puntuación de biodisponibilidad</b>	3.92	0.11	0.55	0.55	0,56	3.92

En los resultados reportados en la tabla 29, se puede observar que dentro el parámetro de química medicinal, las moléculas propuestas no tienen ningún tipo de alerta en relación a PAINS, ya que este parámetro indica que pueden existir fragmentos químicos dentro de la misma molécula química que generan una respuesta desfavorable con los valores teóricos y prácticos, identificados como falsos positivos, debido a que no lograría su objetivo en el interior del organismo.

Para el caso de la molécula 1B, se observa que se encuentra una alerta de tipo enlace simple entre el nitrógeno y el hidrógeno, lo que da a entender que esta molécula puede reaccionar con numerosos objetivos biológicos en lugar de alcanzar un sitio común.

**Tabla 29***Reporte de química medicinal para las combinaciones propuestas*

Química medicinal						
	1A	1B	2A	2B	3A	3B
<b>PAINS</b>	0 alertas	0 alertas	0 alertas	0 alertas	0 alerta	0 alerta
<b>Brenk</b>	0 alertas	1 alerta: oxígeno-nitrogen_Single_bond	0 alertas	0 alertas	0 alerta	0 alerta
<b>Semejanza al "Lider"</b>	No; 1 infracción: MW>350	No; 1 infracción: MW>350	Si	Si	No; 2 violaciones: MW>350, Rotores>7	No; 1 infracción: MW>350
<b>Accesibilidad sintética</b>	3.92	4.97	4.37	3.50	4.77	3.92

En la tabla 30 se presentan los parámetros más importantes a ser considerados para un fármaco, establecidos por la plataforma SwissADME, que son: lipofilicidad (XLOGP3) entre -0,7 y 5,0, tamaño: MW entre 150 y 500 g / mol, polaridad TPSA entre 20 y 130 Å<sup>2</sup>, solubilidad: log S entre -10 y 0, saturación: fracción de carbonos en la hibridación sp<sup>3</sup> mayor a 0.25, log Kp que mientras más bajo es mejor y accesibilidad sintética ente 1-10 (Daina et al., 2017).

**Tabla 30***Parámetros requeridos para ser un fármaco*

Parámetros fármaco-cinéticos	Rangos
<b>XLOGP3</b>	-0,7;-5
<b>PESO MOLECULAR (g/mol)</b>	150-500
<b>TPSA (Å<sup>2</sup>)</b>	20-130
<b>HIBRIDACION SP (FRACTION SP3)</b>	Mayor a 0,25
<b>LOG S (ESOL)</b>	-10-0
<b>SEMEJANZA AL "LIDER/referencia"</b>	si
<b>a. PESO MOLECULAR (g/mol)</b>	250-350
<b>b. XLOG P3</b>	0-7
<b>LOG Kp</b>	Más negativo mejor
<b>ACCESIBILIDAD SINTETICA</b>	1-10

Los resultados reportados de las tablas 24-29, se resumen en la tabla 31. Por facilidad de estudio, se desarrolló la misma tabla en el programa Excel, para poder calcular automáticamente que sustancias cumple con los parámetros establecidos. En el programa Excel se ha creado una tabla condicional, donde si cumple el condicional del parámetro determinado esta se tornará de color verde, por lo tanto, la sustancia que cumpla con todas las condiciones o la mayor parte de la misma, es reportada como una sustancia para un posible blanco farmacológico.

Como se determinó anteriormente con el radar de biodisponibilidad, las primeras moléculas descartadas son las combinaciones 1A y 3B, porque una de sus propiedades no cumple al estar fuera del área rosa. Respecto al peso molecular descartamos la combinación 3A, ya que no cumple con el peso molecular establecido entre (150-500) g/mol, porque tiene un valor de 581.64 g/mol el cual pasa el rango óptimo.

Como se observa en la combinación 2A, el parámetro principal que no cumple es el TPSA porque posee un valor de 134.3, el cual supera el rango establecido de 20-130.

Es así, que nos quedan dos posibles combinaciones candidatas para ser considerados como un posible fármaco, la combinación 2B (Ribaroxabán-Amoxicilina) y 3B (Sildenafil-Penicilina). Ahora debemos deducir cual será el candidato más factible. Uno de los parámetros a considerar para poder descartar una opción es: el parámetro de accesibilidad sintética donde se establece que valores cercanos a 1 son químicamente fáciles de sintetizar en tanto que un valor cercano a 10 será más difícil de sintetizar.

Basados en este criterio podemos observar en la tabla 27 que la combinación 2B (Ribaroxabán-Penicilina) posee un valor de 3.5, mientras que la combinación 3B (Sildenafil-Penicilina) tiene un valor de 4.55. Donde se puede decidir que el valor de 3.5 perteneciente a la combinación 2B posee un menor valor en este parámetro, por lo que será el candidato más factible para proponer un nuevo blanco farmacológico.

**Tabla 31***Parámetros para ser un fármaco*

NOMBRE	PARÁMETROS	RANGOS		APIXA BAN- AMOXI CILINA	APIXA BAN- PENIC ILINA	RIVARO XABAN - AMOXIC ILINA	RIVARO XABAN PENICIL INA	SILDE NAFIL AMOXI CILINA	SILDE NAFIL- PENICI LINA
1	XLOGP3	-0,7	5	-1,44	-2,67	-1,9	0,66	0,74	0,24
2	PESO MOLECULAR	150	500	350,4	424,43	342,37	333,36	581,64	345,38
3	TPSA	20	130	138,86	185,39	134,3	104,25	185,12	121,96
4	HIBRIDACION SP (FRACTION SP3)	0,25		0,57	0,56	0,77	0,4	0,33	0,4
5	LOG S (ESOL)	-10	0	-1	-0,59	-0,5	-2,25	-3,76	-2,02
6	SEMEJANZA AL LÍDER a. PESO MOLECULAR	250	350	350,4	424,43	342,37	333,36	581,64	345,38
	b. XLOG P3	0	7	-1,44	-2,67	-1,9	0,66	0,74	0,24
7	LOG Kp	MIENTRAS MAS NEGATIVO MEJOR		-9,46	-10,78	-9,74	-7,86	-9,32	-8,24
8	ACCESIBILIDAD SINTETICA	1	10	3,92	4,97	4,37	3,5	4,77	4,55

### Resultados del Swiss Tarjet Prediction para las combinaciones propuestas

La tabla 32, indica el grafico pastel de los posibles usos que pueden tener esas sustancias, para fines médicos o estudios. Este reporte se lo ha realizado para todas las seis propuestas planteadas en un inicio. Aunque debemos centrar nuestro estudio en la combinación **2B** que reportamos como la sustancia más factible farmacológicamente.

Para determinar las potenciales aplicaciones bioactivas se reporta el top 25, de las combinaciones propuestas, debido a que en este punto se observa un amplio rango de posibles usos que puede tener nuestra nueva sustancia.

Se observa que en la combinación 2A no se puede predecir un blanco farmacológico, ya que esta combinación no reporta un cálculo.

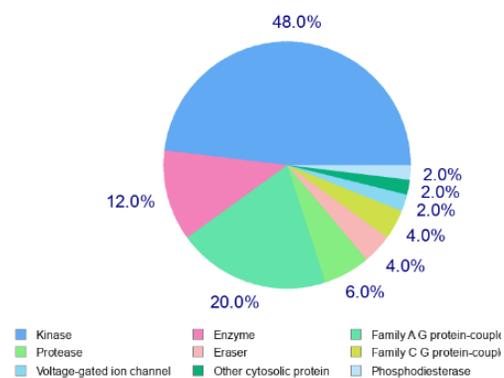
Tabla 32

Swiss Tarjet Prediction para las combinaciones propuestas

## Swiss Tarjet Prediction para las combinaciones propuestas

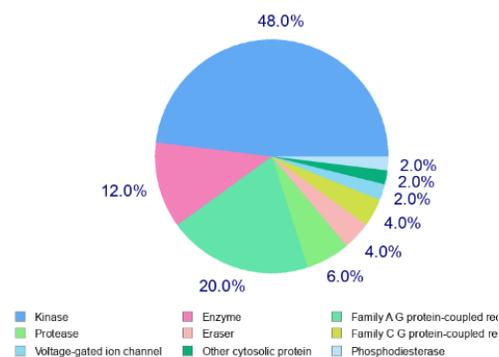
## 1A (Apixabán+Amoxicilina)

## Clases objetivo

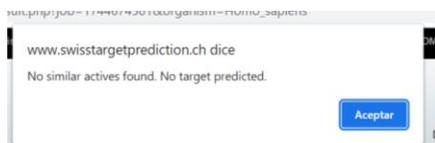


## 1B (Apixabán+Penicilina)

## Clases objetivo

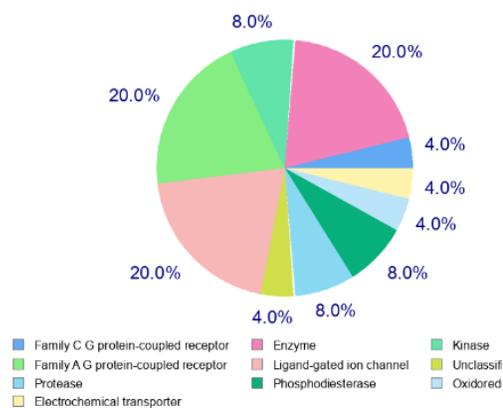


## 2A (Ribaroxabán+Amoxicilina)

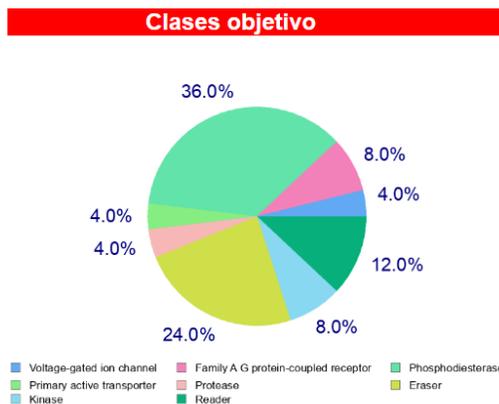


## 2B (Ribaroxabán+Penicilina)

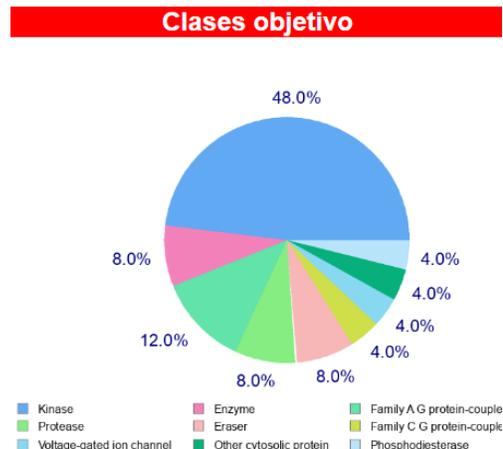
## Clases objetivo



## 3A (Sildenafil+Amoxicilina)



## 3A (Sildenafil+Penicilina)

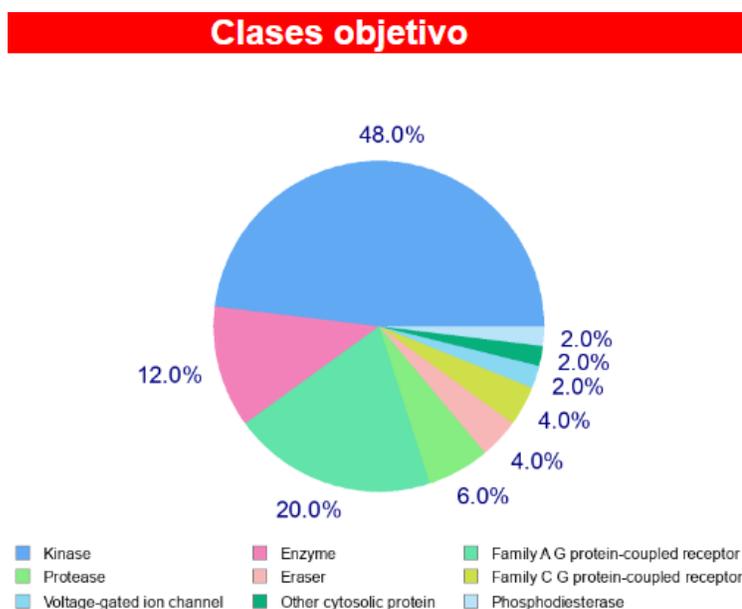


En los resultados reportados en la figura 29, para el top 25 de la combinación 1A se observa que esta molécula posee un potencial blanco farmacológico bioactivo en: 48% como un receptor de quinasa, un 20% como un receptor-acoplado para la familia A-G, un 12% como enzima, 6% como proteasa, 4% como agente excretor, un 4% como un receptor-acoplado para la familia C-G, 2% como receptor de fosfatasa, 2% que puede actuar con otras proteínas, y un 2% como receptor de tipo nuclear.

Este análisis permite identificar que la molécula alcanza varios sitios activos en las cuales puede ser utilizada químicamente según el reporte que Swiss Target Prediction, arroja.

**Figura 29**

*Blanco Farmacológico para la combinación 1A*



La figura 30, reportada en la plataforma indica que la molécula alcanza un tipo de objetivo o blanco farmacológico, denominado de la clase del tipo quinasa. Estas moléculas pueden estar de una forma activa o no en el ser humano, las quinasas, son un tipo de enzima que añade grupos fosfatos a las moléculas químicas, en procesos bilógicos. Lo que permite fosforilar los aminoácidos.

Se observar el SwissTargetPrediction para la combinación 1A, donde principalmente indica que el blanco farmacológico de interés esta mayormente centrado en las quinasas. Se reporta el primer blanco farmacológico que ha alcanzado la molécula: identificada con un ChEMBL ID: de CHEMBL262.

## Figura 30

### Reporte ID de ChEMBL para la combinación 1A

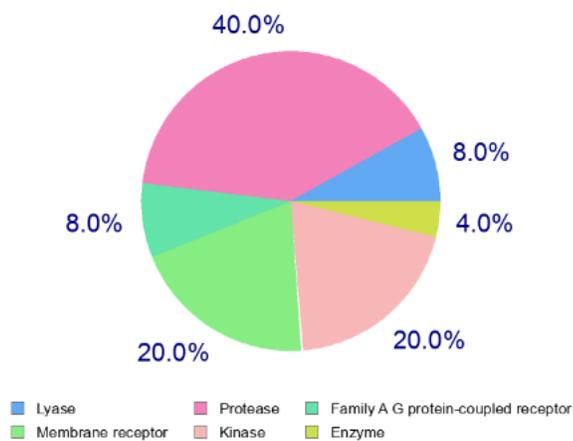
Objetivo	Nombre común	Identificación Uniprot	ID de ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D/2D)
Glucógeno sintasa quinasa-3 beta	GSK3B	P49841	CHEMBL262	Quinasa		709 / 0 <a href="#">↓</a>
Quinasa dependiente de ciclina 2	CDK2	P24941	CHEMBL301	Quinasa		434 / 0 <a href="#">↓</a>
Proteína quinasa C beta	PRKCB	P05771	QUÍMICO3045	Quinasa		32 / 0 <a href="#">↓</a>
Quinasa 4 dependiente de ciclina	CDK4	P11802	QUÍMICO331	Quinasa		149 / 0 <a href="#">↓</a>
N-acilesfingosina-amidohidrolasa	NAAA	Q02083	QUÍMICO4349	Enzima		59 / 0 <a href="#">↓</a>
Poli [ADP-ribosa] polimerasa-1	PARP1	P09874	QUÍMICO3105	Enzima		558 / 0 <a href="#">↓</a>
Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos	REUNIÓ	P08581	QUÍMICO3717	Quinasa		787 / 0 <a href="#">↓</a>
Receptor de orexina 2	HCRTR2	O43614	QUÍMICO4792	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		909 / 0 <a href="#">↓</a>
Metaloproteína de matriz 13	MMP13	P45452	CHEMBL280	Proteasa		478 / 0 <a href="#">↓</a>
Desmetilasa 5B específica de lisina	KDM5B	Q9UGL1	QUÍMICO3774295	Borrador		5 / 0 <a href="#">↓</a>
Receptor metabotrópico de glutamato 5	GRM5	P41594	QUÍMICO3227	Receptor acoplado a proteínas de la familia CG		694 / 0 <a href="#">↓</a>
Subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo IX	SCN9A	Q15858	CHEMBL4296	Canal iónico dependiente de voltaje		212 / 0 <a href="#">↓</a>
Quinasa dependiente de ciclina 2/ciclina A	CDK2 CCNA1 CCNA2	P24941 P78396 P20248	QUÍMICO2094128	Otra proteína citosólica		261 / 0 <a href="#">↓</a>
Serina/treonina-proteína quinasa PLK1	PLK1	P53350	QUÍMICO3024	Quinasa		187 / 0 <a href="#">↓</a>
Proteína quinasa de doble especificidad TTK	TTK	P33981	QUÍMICO3983	Quinasa		107 / 0 <a href="#">↓</a>

En los resultados reportados en la figura 31, para el top 25 de la combinación 1B se observa que esta molécula posee un potencial blanco farmacológico bioactivo en: 40% como proteasa, un 20% como un receptor de membrana y quinasa, 8% como liasa y como receptor acoplado a proteína de la familia A-G y 4% como enzima

Este análisis permite identificar que la molécula alcanza varios sitios activos en las cuales puede ser utilizada químicamente según el reporte que Swiss Target Prediction, arroja.

**Figura 31**

*Blanco farmacológico para la combinación 1B*



Para los resultados reportados en la figura 32, se observan el SwissTargetPrediction para la combinación 1B, no indica una aplicación como blanco farmacológico.

## Figura 32

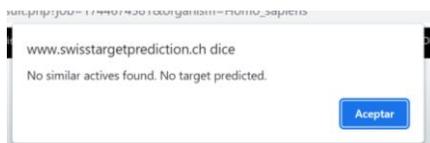
### Reporte ChEMBL para la combinación 1B

Objetivo	Nombre común	Identificación Uniprot	ID de ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D/2D)
Anhidrasa carbónica II	CA2	P00918	CHEMBL205	liasa		206 / 0
Caspasa-3	CASP3	P42574	CHEMBL2334	Proteasa		245 / 0
anhidrasa carbónica I	CA1	P00915	CHEMBL261	liasa		146 / 0
Receptor opioide kappa	OPRK1	P41145	CHEMBL237	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		20 / 0
Caspasa-7	CASP7	P55210	QUÍMICO3468	Proteasa		80 / 0
Caspasa-1	CASP1	P29466	QUÍMICO4801	Proteasa		296 / 0
receptor acoplado a proteína G 44	PTGDR2	Q9Y5Y4	QUÍMICO5071	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		1242 / 0
Integrina alfa-V/beta-3	ITGAV ITGB3	P06756 P05106	CHEMBL1907598	receptor de membrana		401 / 0
Integrina alfa-V/beta-5	ITGB5 ITGAV	P18084 P06756	QUÍMICO2096675	receptor de membrana		46 / 0
Integrina alfa-V/beta-6	ITGAV ITGB6	P06756 P18564	CHEMBL2111416	receptor de membrana		21 / 0
Activador 1 de cinasa 5/CDK5 dependiente de ciclina	CDK5R1 CDK5	Q15078 Q00535	QUÍMICO1907600	Quinasa		58 / 0
Integrina alfa-4/beta-1	ITGB1 ITGA4	P05556 P13612	QUÍMICO1907599	receptor de membrana		698 / 0
Caspasa-9	CASP9	P55211	CHEMBL2273	Proteasa		11 / 0
Caspasa-8	CASP8	Q14790	QUÍMICO3776	Proteasa		80 / 0
integrina alfa-4	ITGA4	P13612	CHEMBL278	receptor de membrana		99 / 0

En los resultados reportados en la figura 33, no se pudo generar los datos del Target Prediction, como era de esperarse los resultados mostrados en la figura 28, donde especifica que esta molécula se encuentra muy por fuera de los parámetros de lipofilicidad, lo que descartaba esta probabilidad para formar un blanco farmacológico.

## Figura 33

### Blanco farmacológico no encontrado para la combinación 2A



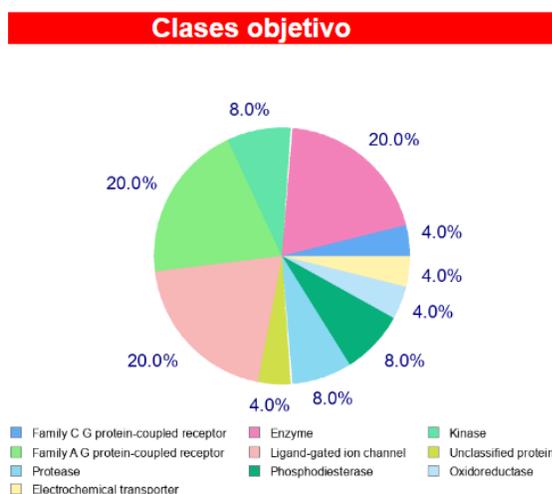
En los resultados reportados en la figura 34, para el top 25 de la combinación 2B se observa que esta molécula posee un potencial blanco farmacológico bioactivo en: 20% como ligando de canal cerrado, como un receptor de proteína acoplado a la familia A-G y también

como enzima, un 8% como quinasa, fosfatasa y proteasa y 4% como proteína, oxido reductasa, transportador electroquímico y como receptor de proteína acoplado a la familia C-G.

Este análisis permite identificar que la molécula alcanza varios sitios activos en las cuales puede ser utilizada químicamente según el reporte que Swiss Target Prediction, arroja.

### Figura 34

*Blanco farmacológico para la combinación 2B*



Para los resultados reportados en la figura 35, se observan el SwissTargetPrediction para la combinación 2B, donde principalmente indica que el blanco farmacológico de interés está mayormente centrado en el receptor acoplado a proteínas de la familia AG. Se reporta el primer blanco farmacológico que ha alcanzado la molécula: identificada con un ChEMBL ID: de CHEMBL3772.

## Figura 35

### Reporte ChEMBL para la combinación 2B

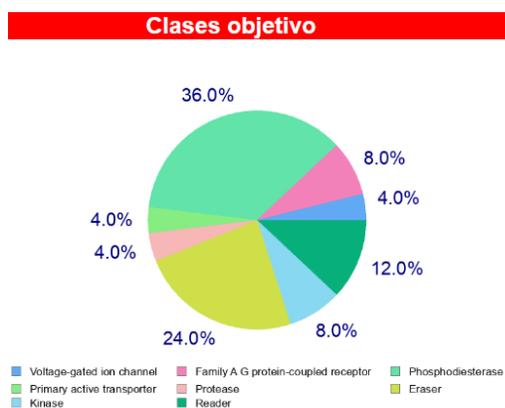
Objetivo	Nombre común	Identificación Uniprot	ID de ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D/2D)
Receptor metabotrópico de glutamato 1	GRM1	Q13255	QUÍMICO3772	Receptor acoplado a proteínas de la familia CG		135 / 0
Tankyrase-2	TNKS2	Q9H2K2	QUÍMICO6154	Enzima		57 / 0
Receptor de tirosina-proteína quinasa FLT3	FLT3	P36888	CHEMBL1974	Quinasa		219 / 0
Receptor adrenérgico alfa-1d	ADRA1D	P25100	CHEMBL223	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		65 / 0
Receptor adrenérgico alfa-1b	ADRA1B	P35368	CHEMBL232	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		65 / 0
Receptor de histamina H4	HRH4	Q9H3N8	QUÍMICO3759	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		80 / 0
Nicotinamida fosforribosiltransferasa	NOMBRE	P43490	QUÍMICO1744525	Enzima		159 / 0
receptor GABA-A; alfa-3/beta-3/gamma-2	GABRB3 GABRA3 GABRG2	P28472 P34903 P18507	QUÍMICO2094120	Canal iónico activado por ligando		177 / 0
receptor GABA-A; alfa-1/beta-3/gamma-2	GABRB3 GABRG2 GABRA1	P28472 P18507 P14867	QUÍMICO2094121	Canal iónico activado por ligando		136 / 0
receptor GABA-A; alfa-5/beta-3/gamma-2	GABRB3 GABRG2 GABRA5	P28472 P18507 P31644	QUÍMICO2094122	Canal iónico activado por ligando		150 / 0
receptor GABA-A; alfa-2/beta-3/gamma-2	GABRA2 GABRB3 GABRG2	P47869 P28472 P18507	QUÍMICO2094130	Canal iónico activado por ligando		175 / 0

En los resultados reportados en la figura 36, para el top 25 de la combinación 3A se observa que esta molécula posee un potencial blanco farmacológico bioactivo en: 36% como fosforodiesterasa, 24% como receptor de tipo nuclear, 12% como decodificador, 8% como quinasa, como receptor acoplado a proteína de la familia A-G, 4% como transportador activo primario, proteasa y canal iónico cerrado de energía.

Este análisis permite identificar que la molécula alcanza varios sitios activos en las cuales puede ser utilizada químicamente según el reporte que Swiss Target Prediction, arroja.

**Figura 36**

*Blanco farmacológico para la combinación 3A*



Para los resultados reportados en la figura 37, se observan el SwissTargetPrediction para la combinación 3A, donde principalmente indica que el blanco farmacológico de interés está mayormente centrado en un canal iónico dependiente de voltaje. Se reporta el primer blanco farmacológico que ha alcanzado la molécula: identificada con un ChEMBL ID: de CHEMBL240.

## Figura 37

### Reporte ChEMBL para la combinación 3A

Objetivo	Nombre común	Identificación Uniprot	ID de ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D/2D)
HERG	KCNH2	Q12809	CHEMBL240	Canal iónico dependiente de voltaje		534 / 1
Receptor de adenosina A1	ADORA1	P30542	CHEMBL226	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		556 / 26
Receptor de adenosina A2a	ADORA2A	P29274	CHEMBL251	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		652 / 25
Fosfodiesterasa 5A	PDE5A	O76074	CHEMBL1827	Fosfodiesterasa		239 / 226
Fosfodiesterasa 6C	PDE6C	P51160	QUÍMICO3977	Fosfodiesterasa		3 / 8
Proteína 5 asociada a la resistencia a múltiples fármacos	ABCC5	O15440	CHEMBL2046258	Transportador activo primario		0 / 3
Fosfodiesterasa 10A	PDE10A	Q9Y233	QUÍMICO4409	Fosfodiesterasa		451 / 3
Fosfodiesterasa 7A	PDE7A	Q13946	QUÍMICO3012	Fosfodiesterasa		66 / 5
Fosfodiesterasa 4A	PDE4A	P27815	CHEMBL254	Fosfodiesterasa		44 / 2
Fosfodiesterasa 9A	PDE9A	O76083	QUÍMICO3535	Fosfodiesterasa		39 / 9
Fosfodiesterasa 11A	PDE11A	Q9HCR9	CHEMBL2717	Fosfodiesterasa		19 / 4
Fosfodiesterasa 1A	PDE1A	P54750	QUÍMICO3421	Fosfodiesterasa		3 / 6
Fosfodiesterasa 2A	PDE2A	O00408	QUÍMICO2652	Fosfodiesterasa		58 / 2
Proteína morfogenética ósea 1	BMP1	P13497	QUÍMICO3898	Proteasa		170 / 0
Histona desacetilasa 8	HDAC8	Q9BY41	QUÍMICO3192	Borrador		214 / 0

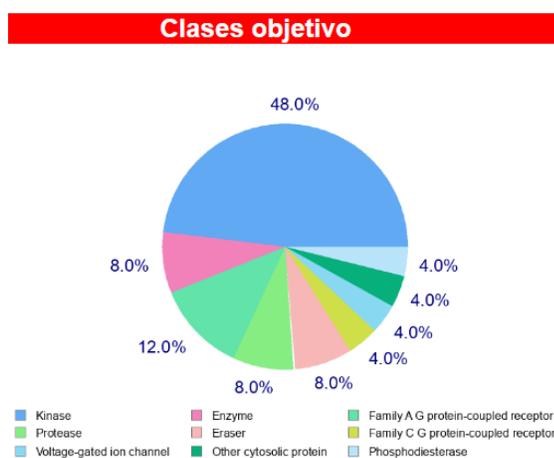
En los resultados reportados en la figura 38, para el top 25 de la combinación 3B se observa que esta molécula posee un potencial blanco farmacológico bioactivo en:

48% como quinasa, 12% como receptor acoplado a proteína de la familia A-G, 8% como enzima, proteasa, receptor de tipo nuclear, 4% receptor-acoplado a proteína de la familia C-G, fosfodiesterasa, con otros tipos de proteínas, canal iónico cerrado de energía.

Este análisis permite identificar que la molécula alcanza varios sitios activos en las cuales puede ser utilizada químicamente según el reporte que Swiss Target Prediction, arroja.

**Figura 38**

*Blanco farmacológico para la combinación 3B*



Para los resultados reportados en la figura 39, se observan el SwissTargetPrediction para la combinación 1A, donde principalmente indica que el blanco farmacológico de interés está mayormente centrado en las quinasas. Se reporta el primer blanco farmacológico que ha alcanzado la molécula: identificada con un ChEMBL ID: de CHEMBL262.

## Figura 39

### Reporte ChEMBL para la combinación 3B

Objetivo	Nombre común	Identificación Uniprot	ID de ChEMBL	Clase objetivo	Probabilidad*	Activos conocidos (3D/2D)
Glucógeno sintasa quinasa-3 beta	GSK3B	P49841	CHEMBL262	Quinasa		709 / 0 <a href="#">↓</a>
Quinasa dependiente de ciclina 2	CDK2	P24941	CHEMBL301	Quinasa		434 / 0 <a href="#">↓</a>
Proteína quinasa C beta	PRKCB	P05771	QUÍMICO3045	Quinasa		32 / 0 <a href="#">↓</a>
Quinasa 4 dependiente de ciclina	CDK4	P11802	QUÍMICO331	Quinasa		149 / 0 <a href="#">↓</a>
N-acilsefingosina-amidohidrolasa	NAAA	Q02083	QUÍMICO4349	Enzima		59 / 0 <a href="#">↓</a>
Poli [ADP-ribosa] polimerasa-1	PARP1	P09874	QUÍMICO3105	Enzima		558 / 0 <a href="#">↓</a>
Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos	REUNIO	P08581	QUÍMICO3717	Quinasa		787 / 0 <a href="#">↓</a>
Receptor de orexina 2	HCRTR2	O43614	QUÍMICO4792	Receptor acoplado a proteínas de la familia AG		909 / 0 <a href="#">↓</a>
Metaloproteínasa de matriz 13	MMP13	P45452	CHEMBL280	Proteasa		478 / 0 <a href="#">↓</a>
Desmetilasa 5B específica de lisina	KDM5B	Q9UGL1	QUÍMICO3774295	Borrador		5 / 0 <a href="#">↓</a>
Receptor metabotrópico de glutamato 5	GRM5	P41594	QUÍMICO3227	Receptor acoplado a proteínas de la familia CG		694 / 0 <a href="#">↓</a>
Subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo IX	SCN9A	Q15858	CHEMBL4296	Canal iónico dependiente de voltaje		212 / 0 <a href="#">↓</a>
Quinasa dependiente de ciclina 2/ciclina A	CDK2 CCNA1 CCNA2	P24941 P78396 P20248	QUÍMICO2094128	Otra proteína citosólica		261 / 0 <a href="#">↓</a>
Serina/treonina-proteína quinasa PLK1	PLK1	P53350	QUÍMICO3024	Quinasa		187 / 0 <a href="#">↓</a>
Proteína quinasa de doble especificidad TTK	TTK	P33981	QUÍMICO3983	Quinasa		107 / 0 <a href="#">↓</a>

## Discusión de propiedades del mejor candidato a blanco farmacológico, combinación 2B

El análisis de los posibles usos de la combinación propuesta, está sustentada en (Shah et al., 2019). Donde revisaremos los posibles usos que puede tener nuestra propuesta.

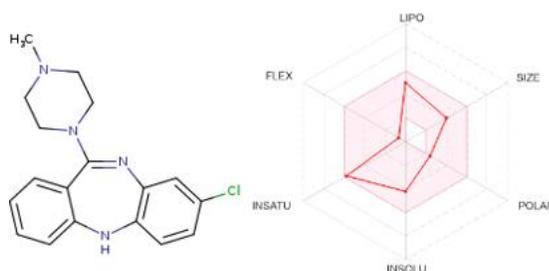
De los datos arrojados en Swiss Target Prediction para esta combinación, se reporta que el principal blanco farmacológico posible es de receptor acoplado a proteínas de la familia CG, como receptor metabotrópico de glutamato. Es un neurotransmisor del sistema nervioso central, que está involucrado en la mayor parte de funciones cerebrales, que controla los niveles de glutamato en el cerebro. Un exceso o un déficit de este glutamato puede generar enfermedades psiquiátricas como: esquizofrenia, parkinson, trastorno bipolar, depresión, ansiedad, trastornos cognitivos (sordera, convulsiones) y cáncer de mama principalmente.

Una vez identificado la patología que causa en el ser humano, buscamos un medicamento que comercialmente se encuentre disponible para tratar estos trastornos, y poder obtener sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, para luego comparar con las reportadas para nuestra propuesta. Los datos obtenidos se indican en la tabla 33, donde el medicamento reportado para tratar estos trastornos psiquiátricos es la clozapina.

La figura 40 muestra el radar de biodisponibilidad obtenido para la molécula de referencia (clozapina), donde a primera instancia se puede observar que la sustancia comercial cumple con los parámetros establecidos dentro del radar, porque cae dentro del área rosa.

### Figura 40

*Radar de biodisponibilidad del medicamento de referencia (clozapina)*



De los datos reportados en la tabla 33 de las principales propiedades físico químicas para nuestro blanco farmacológico (combinación 2B) y para nuestro fármaco comercial de referencia (Clozapina), se observa: que los valores reportados para las sustancias se encuentran el rango dentro de los rangos establecidos de los parámetros que deben cumplir para que una sustancia sea considerada un fármaco.

**Tabla 33***Parámetros de definición de fármacos*

<b>Parámetros fármaco-cinéticos</b>	<b>2B</b>	<b>Clozapina</b>
XLOGP3	0.66	2.98
PESO MOLECULAR (g/mol)	333.36	326.82
TPSA (Å <sup>2</sup> )	104.25	30.87
HIBRIDACION SP (FRACTION SP3)	0.40	0.28
LOG S (ESOL)	-2.25	-4.22
SEMEJANTE AL LÍDER	Sí	Sí
a. PESO MOLECULAR	333.36	326.82
b. XLOG P3	0.66	2.98
LOG Kp (cm/s)	-7.86	-6.00
ACCESIBILIDAD SINTETICA	3.5	3.69

## Capítulo V

### Conclusiones y Recomendaciones

#### Conclusiones

Una vez realizado el estudio computacional se puede concluir que las moléculas químicas comerciales que contienen el farmacóforo en estudio, para el caso de los derivados de piperazin-2-ona, representan: Apixabán (1), Rivaroxabán (2) y Sildenafil (3), permiten obtener distintos fragmentos de moléculas base para realizar las diferentes conformaciones estructurales acoplando fragmentos que contengan el sitio activo derivados de lactamas que para el caso de estudio se utilizaron fármacos comercialmente accesibles como: amoxicilina (A) y penicilina (B).

El valor reportado para el peso molecular de la molécula química propuesta 3A es de: 581,6400 g/mol, el cual se encuentra fuera del rango especificado en los parámetros que debe cumplir para que sea considerado como una nueva sustancia química (fármaco), por lo que se concluye que la molécula química combinada no se encuentra disponible por vía oral, ya que su estructura química es demasiado grande.

Para el valor de TPSA reportado por la plataforma SwissADME, se observa que la molécula propuesta 2A, con un valor de: 134.3 Å<sup>2</sup> se encuentra fuera de la especificación establecida (TPSA= 20-130 Å<sup>2</sup>), con lo que se concluye que la combinación química propuesta no se encuentra disponibles por vía oral, debido a que es una sustancia muy polar.

El radar de biodisponibilidad de igual forma, permite descartar la combinación 1B y 3A, porque una de sus propiedades no cae en el área rosa del radar dispuesto. Debido a que la molécula 1A, no cumple con el parámetro de polaridad porque el valor de TPSA reportado es de 138.86 Å<sup>2</sup>, el cual supera el límite establecido con lo que se prevé que la molécula es una sustancia muy polar. Mientras que la molécula 2A, que no cumple con el parámetro de polaridad y tamaño molecular porque reporta un valor de TPSA de 185.12 Å<sup>2</sup> y un peso molecular de 581.64 g/mol, debido a que estos valores sobrepasan los rangos establecidos.

Del valor de energía de optimización reportado para las combinaciones se puede observar que el valor más bajo de energía de optimización corresponde a la molécula 2B, que posee una energía de conformación muy baja, lo cual establece que es la molécula más estable químicamente, por lo que es considerada como un buen candidato para proponer blancos farmacológicos.

De los resultados obtenidos para el cribado en SwissADME, se puede observar que la molécula 2A no genera ningún reporte, lo que indica un valor de probabilidad del 0%, descartándola como candidata para ser una sustancia que presente algún potencial blanco farmacológico.

Por lo tanto, las moléculas que pueden ser posibles candidatos para proponer un nuevo blanco farmacológico, son las moléculas 2B y 3B que reportan que cumplen con las especificaciones requeridas para poseer una buena bioactividad, de las cuales la combinación 2B es el candidato más idóneo porque además posee un valor de accesibilidad sintética de 3.5, en comparación con 3B que tiene un valor de 4.55.

Los programas computacionales en la actualidad constituyen una herramienta de fácil acceso y utilidad para investigadores y académicos, cuando de optimizar tiempo y recursos se trata, debido a que permiten realizar un sin número de ensayos mediante el empleo de bases de datos que contiene información detallada de propiedades y parámetros. Las principales fuentes utilizadas para el desarrollo de este estudio fueron: libros, escritos técnicos, y artículos científicos. Además, se empleó la plataforma de SwissADME, así como softwares como Chem Drawn Professional y Avogadro.

En el presente trabajo se utilizó el cribado virtual de moléculas, como técnica de variación molecular para estudiar los acoplamientos de fragmentos de moléculas que poseen un sitio activo con otras. Fármacos derivados de piperazine-2ona (farmacóforo), fueron acoplados a lactamas, y mediante la plataforma SwissADME se generó información para descartar y encontrar posibles candidatos con nuevos beneficios y fines farmacológicos.

## Recomendaciones

Es recomendable realizar una investigación de los grupos funcionales bioactivos que pueden ser posibles candidatos para participar en el acoplamiento molecular, teniendo en cuenta que debe cumplirse con los parámetros detallados en la plataforma SwissAdme así como con el radar de biodisponibilidad del mismo.

Si en primera instancia no se logra cumplir con los requerimientos del radar de biodisponibilidad, se debe realizar un acople diferente en la molécula teniendo en cuenta los demás fragmentos de las moléculas precursoras.

Una cuestión muy importante a tener en cuenta es el acoplamiento de heteroátomos a la molécula química propuesta, ya que puede generar una determinada bioactividad de la molécula inicialmente, pero acorde se realiza el acople se debe tomar en cuenta que la polaridad de esa molécula puede incrementar influyendo directamente en el cálculo de la superficie polar (TPSA).

## Bibliografía

- Arenas, G. A. (2016). Síntesis de derivados esteroidales con heteroátomos de N, O y Se con actividad antiproliferativa.
- Athar, M., Sona, A., & Bekono, B. &. (2019). Fundamental physical and chemical concepts behind “drug-likeness” and “natural product-likeness”. <https://doi.org/10.1515/psr-2018-0101>.
- Augeri, D., Robl, J., Betebenner, D., Magnin, D., Khanna, A., Robertson, J., & Hamann, L. G. (2005). Discovery and Preclinical Profile of Saxagliptin (BMS-477118): A Highly Potent, Long-Acting, Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm050261p>.
- Avilés, Z. S. (2008). Síntesis y caracterización de nuevas  $\beta$ -lactamas obtenidas mediante la reacción de Staudinger (Doctoral dissertation).
- Ballón, W., & Grados, R. (2019). *Acomplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos*. Obtenido de [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652019000200006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652019000200006&script=sci_arttext)
- Cabezas-Clavijo, Á., Torres-Salinas, D., & Delgado-López-Cózar, E. (2009). Ciencia 2.0: catálogo de herramientas e implicaciones para la actividad investigadora. <https://doi.org/10.3145/epi.2009.ene.10>.
- Caffaratti, M., & Briñón, M. (2007). USO INDEBIDO DE SILDENAFIL.
- Can, P., & García, J. (2008). Síntesis de  $\beta$ -lactamas.
- Cascarosa-Salillas, M., Fernández-Álvarez, F., & Santiago, F. (2008). Un estudio del uso de modelos moleculares en la didáctica del enlace covalente en bachillerato. <https://zaguan.unizar.es/record/75677>.
- Choque, R., & Nogales, J. (2019). Estudio de propiedades moleculares del glifosato utilizando métodos. *Scielo*.

- Daina, A., Michelín, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*.
- Drago, S. M., López, L. M., & Sainz, T. (2006). Componentes bioactivos de alimentos funcionales de origen vegetal. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 37, núm. 4, octubre-diciembre, 2006, pp. 58-68.
- Furlán, R., Labadie, G., Pellegrinet, S., & Ponzio, V. (1996). *Introducción a la química combinatoria: estrategias para la generación de diversidad molecular*. Obtenido de [http://static.sites.s bq.org.br/quimicanova.s bq.org.br/pdf/Vol19No4\\_411\\_v19\\_n4\\_12.pdf](http://static.sites.s bq.org.br/quimicanova.s bq.org.br/pdf/Vol19No4_411_v19_n4_12.pdf)
- Galante, M. (1993). *Un algoritmo genético simple para la optimización de estructuras planas articuladas*. Obtenido de <https://upcommons.upc.edu/handle/2099/8839>
- Gettys, K., Ye, Z., & Dai, M. (2017). Recent Advances in Piperazine Synthesis. DOI: 10.1055/s-0036-1589491.
- Gil, C., Ginex, T., Maestro, I., Nozal, V., Gil, B.-L., Geijo, C., . . . Martínez, C. N. (2020). COVID-19: Objetivos farmacológicos y tratamientos potenciales. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jmedchem.0c00606>.
- Gomez, J., García, E., & Hernández, A. (2015). Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*, <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>.
- Gómez, L., & González, G. &. (s.f.). *Manual de ejercicios complementarios de taller química general*. [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/57454876/Manual\\_de\\_actividades\\_de\\_Taller\\_de\\_Quimica\\_2017-1\\_1-libre.pdf?1538009091=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DActividades\\_complementarias\\_Taller\\_de\\_Qu.pdf&Expires=1675860457&Signature=HwqLc1jAgw](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/57454876/Manual_de_actividades_de_Taller_de_Quimica_2017-1_1-libre.pdf?1538009091=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DActividades_complementarias_Taller_de_Qu.pdf&Expires=1675860457&Signature=HwqLc1jAgw).
- González, A., & Lardiés, S. (2020). *El flúor en química médica: Aplicaciones*. Obtenido de <https://afcv.es/public/Attachment/2021/3/discursoSantosFusteroWEB.pdf>

- Hernandez, J., García, A. R., Paramo, U., Silva, R., & Serrano, A. (2013). Síntesis química, estudios de caracterización y reactividad de un material catalítico. *SCielo*.
- Kaushik, M. (2014). *A review of Innovative Chemical Drawing and Spectra Prediction*. Obtenido de [https://www.researchgate.net/profile/Manish-Kaushik-5/publication/269626565\\_A\\_review\\_of\\_Innovative\\_Chemical\\_Drawing\\_and\\_Spectra\\_Prediction\\_Computer\\_Software/links/5ed16c1192851c9c5e66483e/A-review-of-Innovative-Chemical-Drawing-and-Spectra-Prediction-Comp](https://www.researchgate.net/profile/Manish-Kaushik-5/publication/269626565_A_review_of_Innovative_Chemical_Drawing_and_Spectra_Prediction_Computer_Software/links/5ed16c1192851c9c5e66483e/A-review-of-Innovative-Chemical-Drawing-and-Spectra-Prediction-Comp)
- Korch, K., Behenna, D., Nam, S., Horne, D., & Brian, S. (2015). Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Secondary and  $\alpha$ -Tertiary Piperazin-2-ones and Piperazines by Catalytic Asymmetric Allylic Alkylation. doi:10.1002/anie.201408609.
- Martí, A. B. (2021). Síntesis de anillos beta-lactámicos y su aplicación química y biológica. *Repositorio Institucional UPV*.
- Medina-Franco, J., Fernández- de Gortari, E., & Naveja, J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002>.
- Mulero, J., Abellán, J., Zafrilla, P., Amores, D., & Pilar, H. (2015). Sustancias bioactivas con efecto preventivo en la salud cardiovascular. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9510> .
- Navarrete-Martinez, N., & Camacho, M. (2008). Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138032208756232>.
- Orozco, S. A. (2017). *Diseño de Sistemas Bioinformáticos y Biotecnología computacional aplicados en Nanobiotecnología Molecular Médica*. Obtenido de [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/682522/orozco\\_solano\\_allan.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/682522/orozco_solano_allan.pdf?sequence=1)

- Perezleo-Solorzano, L., Arencibia, R., Conil-González, C., Achón-Veloz, G., & Araújo-Ruiz, J. (2003). Impacto de la Bioinformática en las ciencias biomédicas. *Scielo*, [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-94352003000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352003000400007).
- Quintana, J. (s.f.). *Diseño molecular asistido por ordenador*. Obtenido de <https://www.esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136604.pdf>
- Quinteros, A., & Santana, F. (2022). 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.
- Riaño-Pachon, M., González-Estrada, E., Ramírez, F., Vischi-Winck, F., Gómez-Merino, F., & Paulino, C. (2010). *Bioinformática: Aplicaciones a la genómica y proteómica*. Obtenido de [https://www.researchgate.net/profile/Fernando-Gomez-Merino/publication/253408324\\_Bioinformatica\\_Aplicaciones\\_en\\_Genomica\\_y\\_Proteomica/links/0046351f90d6a783b1000000/Bioinformatica-Aplicaciones-en-Genomica-y-Proteomica.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Fernando-Gomez-Merino/publication/253408324_Bioinformatica_Aplicaciones_en_Genomica_y_Proteomica/links/0046351f90d6a783b1000000/Bioinformatica-Aplicaciones-en-Genomica-y-Proteomica.pdf)
- Rojas, R. (2017). *El medicamento*.
- Sáez, V., Hernández, E., & López, L. (2003). *Liberación controlada de fármacos. Aplicación*. Obtenido de Revista Iberoamericana: <http://dica.minec.gob.sv/inventa/attachments/article/1796/Virginia3.pdf>
- Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F., & Medina-Franco, J. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación Química*, <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002>.
- Santana, R. F. (2020). Estudio teórico computacional de fármacos anticoagulantes - Aproximación in silico de las propiedades farmacocinéticas de anticoagulantes orales como inhibidores del factor Xa.

- Segura, T., Galindo, M., Rallo, G. B., Ceña, B., & Jordán, J. (2003). Dianas farmacológicas en las enfermedades neurodegenerativas. Obtenido de Revisiones en neurociencia: Segura, T; Galindo, M; Rallo, Gutiérrez B; Ceña, B; Jordán, J
- Seider, W., Seader, J. D., & Lewin, D. &. (2003). *Shyntesys, Analysis and Evaluación*. En *Product and Process Design Principles: Synthesis, Analysis, and Evaluation by Warren D. Seider*. John Wiley & Sons.
- Shah, R., Simar, S., Eddy, K., & Filipp, F. (2019). Concurrent Targeting of Glutaminolysis and Metabotropic Glutamate Receptor 1 (GRM1) Reduces Glutamate Bioavailability in GRM1+ Melanoma. *Cancer research*.
- Suárez, C. &. (2009). Enfermedades infecciosas y microbiología clínica .
- Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos . Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>.
- Tait, K. (s.f.). *La industria farmacéutica. Industrias químicas*. Obtenido de <https://www.jmcpri.net/OIT%20Completa/79.pdf>
- Vericat, J. A. (2005). Toxicogenómica: una aproximación. <https://core.ac.uk/download/pdf/230317182.pdf>.
- Zuñiga, J., & Dominguez, A. (2002). *Simulación del reconocimiento entre proteínas y moléculas orgánicas o docking. Aplicación al diseño de fármacos*. Obtenido de [https://www.researchgate.net/profile/Arturo-Rojo/publication/267779223\\_SIMULACION\\_DEL\\_RECONOCIMIENTO\\_ENTRE\\_PROTEINAS\\_Y\\_MOLECULAS\\_ORGANICAS\\_O\\_DOCKING\\_APLICACION\\_AL\\_DISENO\\_DE\\_FARMACOS/links/54efe6b10cf25f74d7230c03/SIMULACION-DEL-RECONOCIMIENTO-ENTRE-PROTEI](https://www.researchgate.net/profile/Arturo-Rojo/publication/267779223_SIMULACION_DEL_RECONOCIMIENTO_ENTRE_PROTEINAS_Y_MOLECULAS_ORGANICAS_O_DOCKING_APLICACION_AL_DISENO_DE_FARMACOS/links/54efe6b10cf25f74d7230c03/SIMULACION-DEL-RECONOCIMIENTO-ENTRE-PROTEI)

**Anexos**