

**DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN SILICO* DE NUEVOS DERIVADOS DEL
PIRROL BM212 COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA MMPL3**

YISETH XIOMARA PARALES GUTIERREZ



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PAMPLONA, COLOMBIA
2023-1**

**DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN SILICO* DE NUEVOS DERIVADOS DEL PIRROL
BM212 COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA MMPL3**

YISETH XIOMARA PARALES GUTIERREZ

**Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de
Química**

Tutores

ELKIN EDUARDO SANABRIA CHANAGA

PhD Química

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

ELISEO AMADO GONZÁLEZ

PhD Química

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PAMPLONA, COLOMBIA
2023-1**

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme la vida y la salud para llevar a cabo este trabajo.

A mi madre Ena Luz Gutiérrez y a mi hermana Jessica Parales; quienes me han brindado su amor, su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida.

Finalmente, quiero dedicar este trabajo de grado a toda mi familia, compañeros, profesores y amigos por brindarme su cariño, su apoyo cuando más lo necesité.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios primeramente, por darme la salud, la vida para poder llevar a cabo este trabajo.

A mi Madre Ena Gutiérrez, a mi hermana Jessica Parales y a toda mi familia, por su amor y apoyo incondicional.

Mi más profundo agradecimiento a mis tutores; Elkin Sanabria y Eliseo Amado, por su dedicación, paciencia y acompañamiento durante la realización del trabajo de grado.

De igual forma, a mis compañeros de la carrera por el apoyo.

Finalmente, agradezco a la Universidad de Pamplona, por permitirme utilizar las herramientas necesarias en el trabajo de investigación. A el programa de química, y a todos los profesores que aportaron a mi vida conocimiento de mucho valor.

CONTENIDO

DEDICATORIA	3
Agradecimientos	4
Lista de tablas.....	6
Lista de figuras	7
Lista de abreviaturas	9
RESUMEN	10
Abstract.....	11
INTRODUCCIÓN.....	12
1. Marco Referencial	13
2. objetivos.....	17
2.1 Objetivo General.....	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. Metodología.....	18
4. Resultados y análisis.....	20
4.1. Diseño y Construcción de los Ligandos	20
4.2. Evaluación de las propiedades ADME	23
4.3. Acoplamiento molecular	24
4.4. Dinámica molecular	26
CONCLUSIONES.....	30
RECOMENDACIONES	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXOS.....	37

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Sustituyentes propuestos para la construcción de la nueva serie de compuestos**¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 2. Resultado del acoplamiento molecular de los ligandos que comparten la misma orientación conformacional del compuesto de referencia.....**¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 3. Energía de unión de los compuestos con los resultados más favorables según el acoplamiento molecular; calculada mediante la dinámica molecular.....**¡Error! Marcador no definido.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de BM212**¡Error! Marcador no definido.**

Figura 2. Estructuras 2D de los ligandos reportados; como los más activos (arriba) y representación 3D de la orientación estructural de los ligandos 5n, 5q y 5q (abajo).. **¡Error! Marcador no definido.**

Figura 3. Representación 3D de las interacciones del compuesto 5n con diferentes residuos de aminoácidos de la proteína (izquierda), y representación de la formación del puente de hidrógeno con el residuo Asp251(derecha).....**¡Error! Marcador no definido.**

Figura 4. Ruta de optimización para el diseño de la nueva serie de ligandos. (a). Sitios clave para la modificación del compuesto BM212. (b). Ligando de referencia (5n). (c). Esqueleto base utilizado para la construcción de la nueva serie de compuestos..**¡Error! Marcador no definido.**

Figura 5. Ligandos que según el acoplamiento molecular; comparten la misma orientación que el compuesto 5n.....**¡Error! Marcador no definido.**

Figura 6. Gráfica de RMSD y gráficas de los puentes de hidrógeno de los compuestos 4e y 10e.....**¡Error! Marcador no definido.**

Figura 7. Formación de puentes de hidrógeno de la amina protonada con los residuos aminoacídicos Asp251 y Asp640.....28

ANEXOS

Tabla 1a. Resultados de los estudios de las propiedades ADME; determinados por el servidor SwissADME. 38

Tabla 2a. Resultados del acoplamiento molecular realizado a los 107 ligandos propuestos. 49

Figura 1a. Radar de biodisponibilidad de los mejores compuestos (2c,2e,3d,8c,8d,8e,10c,10e); obtenido del predictor *SwissADME*..... 37

Figura 2a. Gráficas de RMSD determinadas, según el estudio de dinámica molecular.....50

Figura 3a. Gráficas de puentes de hidrógeno, según el estudio de dinámica molecular...52

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
TB	Tuberculosis
TB-MDR	Tuberculosis resistente a múltiples fármacos
TMM	Monomicolatos de trehalosa
Mtb	Mycobacterium tuberculosis
MmpL3	Proteína de membrana micobacteriana grande3
BM212	(1,5-diaril-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il) metilpirrol)
ADME-T	Absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad
OMS	Organización mundial de la salud
Minsalud	Ministerio de Salud
Rif	Rifampicina
Inh	Isoniazida
Pza	Pirazinamida
Emb	Etambutol
MD	Dinámica molecular
ASP	Aspartato
RMSD	Raíz cuadrada de la desviación media

RESUMEN

Uno de los mayores retos en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos contra *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) es la presencia de una fuerte barrera hidrófoba que impide la penetración de fármacos a través de la pared celular, provocando la aparición de resistencia a los medicamentos. Las cepas resistentes a los medicamentos siguen impulsando a la investigación científica en la búsqueda de mecanismos para controlar esta enfermedad, evidenciando una clara necesidad de descubrir nuevos fármacos y dianas farmacológicas para tratar estas infecciones bacterianas difíciles de controlar. (Bolla, J., 2020; Rayasam, G., 2014). Por otra parte, considerando que la proteína MmpL3 es responsable de la biogénesis de la pared celular micobacteriana y del transporte de monomicolato de trehalosa (TMM) el cual es una unidad estructural de esta pared celular. Dada esta función, MmpL3 es considerada como un objetivo terapéutico potencial y ha sido el foco de muchos esfuerzos de investigación en curso, ya que su inhibición bloquea el paso de TMM a través de la membrana interna, debilitando la pared celular de las micobacterias provocando la muerte celular. (Bhakhar et al., 2021; Shao et al., 2020; Munnaluri et al., 2019). En la búsqueda de inhibidores de MmpL3 se han reportado diferentes estructuras con actividad prometedora contra este blanco molecular, dentro de estos compuestos, sobresalen el pirrol BM212; un potente inhibidor frente a cepas de Mtb multirresistentes y uno de los compuestos más prometedores contra este blanco molecular, el cual constituye una estructura base adecuada para un proceso de optimización. (Poce et al., 2019; Gaikwad et al., 2021; Wavhale et al., 2017).

El propósito de nuestro trabajo de investigación fue identificar el patrón de sustitución crucial para mejorar la actividad antimicobacteriana de la molécula líder BM212. Para ello, mediante un enfoque *in-silico*, el andamio de BM212 se exploró sistemáticamente realizando modificaciones en las posiciones N1, C3 y C5 del pirrol, seguidamente de evaluaciones de las propiedades ADME, acoplamiento molecular/dinámica con el fin de comprender las relaciones estructura-actividad (SAR) de dicha molécula. De este modo, se identificaron los parámetros clave para mejorar la actividad potencial de los ligandos; de acuerdo a las evaluaciones de acoplamiento y dinámica molecular se logró proponer una nueva serie de compuestos con mejor afinidad hacia el sitio de unión de MmpL3 y a su vez, potenciales candidatos a fármacos como tratamiento sinérgico a los procedimientos terapéuticos actuales de la tuberculosis.

Palabras Claves: Tuberculosis, acoplamiento molecular, dinámica molecular, BM212, MmpL3, resistencia micobacteriana, tratamiento sinérgico.

ABSTRACT

One of the biggest challenges in the search for new bioactive compounds against *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) is the presence of a strong hydrophobic barrier that prevents the penetration of drugs through the cell wall, causing the appearance of drug resistance. Drug-resistant strains continue to drive scientific research in the search for mechanisms to control this disease, evidencing a clear need to discover new drugs and drug targets to treat these difficult-to-control bacterial infections. (Bolla, J., 2020; Rayasam, G., 2014). On the other hand, considering that the MmpL3 protein is responsible for the biogenesis of the mycobacterial cell wall and the transport of trehalose monomycolate (TMM) which is a structural unit of this cell wall. Given this function, MmpL3 is considered as a potential therapeutic target and has been the focus of many ongoing research efforts, since its inhibition blocks the passage of TMM through the inner membrane, weakening the cell wall of mycobacteria causing the cell death. (Bhakhar et al., 2021; Shao et al., 2020; Munnaluri et al., 2019). In the search for MmpL3 inhibitors, different structures with promising activity against this molecular target have been found. Among these compounds, pyrrole BM212 stands out; a potent inhibitor against multiresistant Mtb strains and one of the most promising compounds against this molecular target, which constitutes a suitable base structure for an optimization process. (Poce et al., 2019; Gaikwad et al., 2021; Wavhale et al., 2017).

The purpose of our research work was to identify the substitution pattern crucial to enhance the antimycobacterial activity of the lead molecule BM212. To this end, using an in-silico approach, the BM212 scaffold was systematically explored by making modifications at the N1, C3 and C5 positions of pyrrole, followed by ADME property assessments, molecular/dynamic learning in order to understand the structure relationships. -activity (SAR) of said molecule. In this way, the key parameters to improve the potential activity of the ligands were identified; According to the evaluations of concentration and molecular dynamics, a new series of compounds with better affinity for the MmpL3 binding site will be improved and, in turn, possible candidates for drugs as a synergistic treatment to the current therapeutic procedures for tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, molecular docking, molecular dynamics, BM212, MmpL3, mycobacterial resistance, synergistic therapy.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* continúa siendo una gran amenaza para la salud a nivel mundial; ya que es considerada una de las 13 principales causas de muerte en todo el mundo (clasificándose por encima del VIH/SIDA, por detrás del COVID 19) (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2023). Las micobacterias poseen una pared celular compleja y serosa que comprende un gran panel de glicolípidos. Entre estos, el monomicolato de trehalosa (TMM); el cual, representa componentes abundantes y cruciales para la elaboración de la micomembrana (Ung et al., 2022). La proteína de membrana micobacteriana grande 3, (MmpL3) ha sido identificada como un potente objetivo responsable de la biogénesis de la pared celular micobacteriana, el transporte de monomicolato de trehalosa seguido de su unión con fosfatidiletanolamina. La inhibición de MmpL3 bloquea el transporte de TMM a través de la membrana interna, debilitando la pared celular de las micobacterias provocando la muerte celular en modelos de infección. (Bhakhar et al., 2021; Shao et al., 2020; Munnaluri et al., 2019). En la búsqueda de inhibidores de MmpL3 se han reportado diferentes estructuras con actividad prometedora contra este blanco molecular; dentro de estos compuestos, sobresalen algunos derivados heterocíclicos siendo el pirrol BM212, un potente inhibidor frente a cepas de Mtb multirresistentes. BM212 es considerado como uno de los compuestos más prometedores, el cual constituye una estructura base adecuada para un proceso de optimización. (Poce et al., 2019; Gaikwad et al., 2021; Wavhale et al., 2017). Es por esto que, en este trabajo de investigación mediante un enfoque basado en la estructura, se diseñaron y evaluaron nuevos análogos antimicobacterianos de BM212. Para esto, se analizó una serie de análogos ya reportados de BM212 con actividad biológica, para así comprender las características estructurales responsables de la actividad de estos compuestos.

1. MARCO REFERENCIAL

1.1. Tuberculosis

En marzo de 1882, el Microbiólogo Alemán Robert Koch anunció el descubrimiento del patógeno bacteriano *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*); la bacteria que causa la tuberculosis (TB). En 1993, la TB es declarada una emergencia sanitaria mundial. Esta bacteria casi siempre afecta a los pulmones, pero también pueden atacar otras partes del cuerpo, como los riñones, la columna vertebral y el cerebro. Se trata de una enfermedad curable y prevenible, la cual se transmite de persona a persona a través del aire mediante bacilos infecciosos. (Munnaluri et al., 2019; Centros para el control y prevención de enfermedades [CDC], 2016)

Pese a los avances científicos y tecnológicos en el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis (TB); esta enfermedad sigue siendo una grave amenaza para la seguridad sanitaria mundial. Según el último reporte Global de Tuberculosis (TB) 2022 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor de 10,6 millones de personas enfermaron de tuberculosis (una cifra superior en un 4,5% a la correspondiente de 2020) y cerca de 1,6 millones de personas murieron a causa de esta infección en 2021. Se estima que cerca de un tercio de la población mundial alberga esta infección; por ende, continúa siendo una emergencia mundial. En este último reporte; la OMS anunció el plan de establecer un consejo de aceleración de las vacunas, con el fin de darle fin a la tuberculosis (OMS, 2023; Covid-19 y TB., 2022).

En Colombia, la tuberculosis es una prioridad de salud pública nacional, por lo que el Ministerio de Salud y Protección Social, como autoridad rectora del sistema de salud, cuenta con un Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNPCT); que incluye programas sectoriales, actividades multidisciplinarias y comunitarias para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de casos de TB. El estudio nacional de salud (MinSalud, 2021) estima que en Colombia una tercera parte de la población está infectada por *M. tuberculosis*. Colombia ocupa el quinto puesto en la región de las Américas con mayor número de casos de tuberculosis sensible y resistente a los tratamientos actuales. El reporte al sistema de vigilancia en salud pública (Sivigila) en su última actualización con corte del año 2021; muestra una cifra de 14.060 casos de tuberculosis. (Instituto Nacional de Salud [INS_Colombia], 2022; Programa nacional de prevención y control de la tuberculosis [MinSalud], 2022)

1.2. Tratamiento Actual

El tratamiento actual de la TB bajo el asesoramiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) implica un régimen extendido de 6 meses de medicamentos, utilizando una combinación de rifampicina (RIF), isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) y estreptomina (ERI). Durante los primeros dos meses, se usan los cinco fármacos (INH, RIF, PZA, EMB y ERI); fase que se conoce como intensiva y en los cuatro meses restantes se usa una combinación de INH y RIF como fase de continuación. La prolongación del tratamiento para la TB contribuye a las fallas del mismo, provocando no solo la recaída de

la enfermedad, sino también la aparición de cepas resistentes a los medicamentos. (Shao et al., 2020; Ung et al., 2022; OMS, 2023) La creciente carga de TB multirresistente (MDR) subraya en todo el mundo una necesidad apremiante de desarrollar nuevos tratamientos con el fin de minimizar el problema de la aparición de resistencia a los medicamentos. (Gaikwad et al., 2021; D'Ambrosio et al., 2015). Una de las barreras más complejas de superar en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos contra *M. tuberculosis*, además de las características propias de la membrana de la bacteria, es el costo que implica la investigación y desarrollo de nuevos compuestos con actividad biológica relevante contra esta enfermedad. (Bolla, J., 2020) Es aquí donde aparecen los métodos computacionales como una alternativa para optimizar esfuerzos y dirigir la investigación hacia blancos moleculares prometedores y compuestos con perfiles farmacológicos adecuados (Dhameliya et al., 2022; Perveen, S. y Sharma R., 2022; Bajorath, J., 2015).

1.3. Diseño de Fármacos Asistido por Computadora

Los métodos de diseño de fármacos asistido por computadora (DiFAC) han sido utilizados durante mucho tiempo en la identificación de nuevos inhibidores contra diferentes objetivos biológicos. Las técnicas DiFAC permiten conocer la acción del fármaco a nivel molecular, esclareciendo la mecánica de la interacción del fármaco-receptor. Pese a que mediante el enfoque *in silico*, no se desarrollan los fármacos; los enfoques computacionales hacen valiosas contribuciones al proceso de descubrimiento ya que, proporciona una ayuda esencial en la toma de decisiones y una guía para los programas experimentales, lo que disminuye la cantidad de compuestos candidatos para evaluar experimentalmente. (Medina J, 2016; Tropsha, A. y Bajorath, J., 2016). El DiFAC se clasifica en dos categorías: métodos basados en estructura (SB) y basados en ligandos (LB). En el diseño de fármacos basado en el ligando (LB), los modelos se construyen basados en el conocimiento de ligandos activos contra un receptor y así, estos modelos se usan para construir nuevas moléculas que interactúen con dicho receptor. Por su parte, en el diseño basado en la estructura (SB), se dispone de la información de la estructura tridimensional de la diana molecular, ya sea por difracción de rayos X o por resonancia magnética nuclear; con la cual se procede a diseñar ligandos que puedan tener mejor afinidad con el blanco molecular para usarse como inhibidores de este. Los métodos computacionales han ganado mucho protagonismo en la optimización de nuevos andamios identificados contra un objetivo molecular y reducen en gran medida los costos y el tiempo que se dedica al proceso de obtención de un nuevo fármaco (Gore, M. y Desai, N., 2014; Yu, W. y MacKerell, A., 2017; Munnaluri et al., 2019).

Las herramientas computacionales cada vez demuestran su importancia en la investigación guiada al desarrollo de nuevos fármacos. Dentro de los métodos computacionales utilizados para el refinamiento de resultados se encuentra el acoplamiento molecular; el cual es un método ampliamente utilizado ya que proporciona información para el estudio y análisis de la interacción del ligando con los residuos de aminoácidos de la proteína identificada. Del mismo modo, las simulaciones de dinámica molecular (MD) se han considerado una herramienta computacional vital en la evaluación de la estabilidad en función del tiempo del ligando en el sitio activo para el complejo fármaco-receptor. (Bhakhar et al., 2021; Dhameliya et al., 2018; Hospital et al., 2015).

1.4. Proteína de Membrana Micobacteriana Grande 3 (MmpL3)

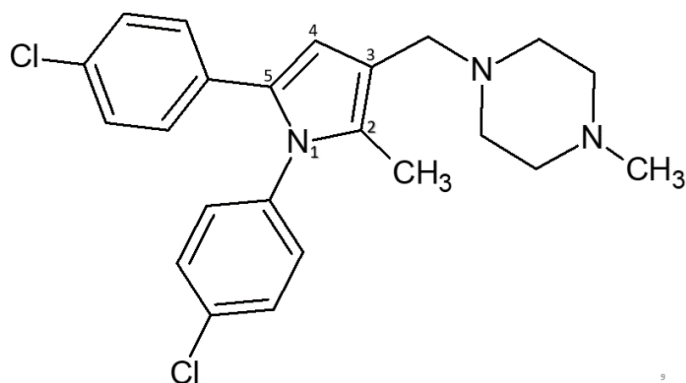
Dentro de los blancos moleculares que han demostrado ser promisorios como alternativa terapéutica en la lucha contra TB, sobresale la proteína de membrana micobacteriana grande 3 (MmpL3), proteína responsable del transportar de monomicolato de trehalosa lipídica (TMM), un precursor del dimicolatos de trehalosa (TDM) que contiene ácido micólico (MA); los cuales constituyen componentes esenciales de la membrana externa de micobacterias (Bhakhar et al., 2021; Zhang et al., 2019). Su inhibición bloquea el cruce de micolatos de trehalosa (TMM) por la membrana interna, lo que llevará a la acumulación de TMM en el citoplasma, debilitando la pared celular de las micobacterias, provocando la muerte celular en modelos de infección tanto *in vitro* como *in vivo*. (Bolla, J., 2020; Rayasam, G., 2014; Shetye et al., 2020; Shao et al., 2020). Por ende, la proteína MmpL3 se ha considerado como una diana promisorio para el desarrollo de nuevos fármacos, ya que se podría utilizar su inhibición como un nuevo mecanismo de acción para el desarrollo de agentes antituberculosos novedosos. Es por esto que la búsqueda de nuevas entidades químicas con la capacidad de inhibir la función de esta proteína, se ha convertido en un campo activo de investigación. (Nobre et al., 2014; Belardinelli et al., 2016).

1.5. BM212

Se ha reportado una variedad de compuestos conocidos por inhibir MmpL3 y una característica interesante es la diversidad estructural de estos. Dentro de los compuestos encontrados como potenciales inhibidores, sobresale la 1-((1,5-bis(4-clorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-il) metil)-4-metilpiperazina BM212 (figura 1); el cual fue el primer compuesto de primera generación con una potente actividad inhibitoria contra MmpL3 (Deidda et al., 1998; Poce et al., 2018).

Figura 1

Estructura química de BM212



Es de notar que estructuralmente, el BM212 es un pirrol tetrasustituido y vale la pena resaltar que se ha reportado la importancia del pirrol como un compuesto versátil que aparece con frecuencia en productos naturales y farmacéuticos con múltiples actividades biológicas; entre estas la actividad antimicrobiana. El pirrol BM212 pertenece a la clase de inhibidores de MmpL3 que bloquea el transporte de ácidos micólicos. Pese a su actividad

inhibitoria contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos y micobacterias que residen en macrófagos; los ensayos en fases preclínicas no se siguieron debido a su pobre farmacocinética y perfil de toxicidad. Reportes recientes han demostrado que la estrategia de modificar los sustituyentes de BM212 puede mejorar su perfil farmacocinético, conservando su actividad. (Semenya et al., 2022; Prem Kumar et al., 2022; Ponce et al., 2019).

1.6. Reemplazo Bioisotérico

Dentro de los métodos utilizados para realizar modificaciones estructurales mediante el enfoque *in silico*, se ha identificado el reemplazo bioisotérico como una herramienta de gran valor. Se conoce como bioisótero a una molécula que resulta del reemplazo de un átomo o de un grupo de átomos por un átomo o grupo de átomos alternativo, considerablemente similar. El reemplazo bioisotérico permite crear una nueva molécula con propiedades biológicas similares al compuesto original. Por su parte, el reemplazo bioisotérico ofrece un valor significativo en el diseño de fármacos ya que permite evaluar el efecto del tamaño y forma estéricos, la modulación de las propiedades dipolares y electrónicas, la lipofilia de los nuevos y posibles candidatos. (Meanwell, N., 2014; Burger, A., 1991). Dentro de los recursos disponibles para proponer reemplazos bioisotéricos, la base de datos *en línea SwissBioisostere* alojada en el Instituto Suizo de Bioinformática y disponible a través de la interfaz web (<http://www.swissbioisostere.ch>), es muy útil ya que, contiene información sobre millones de reemplazos moleculares y su desempeño en ensayos bioquímicos. Esta base de datos proporciona una valiosa información para modificaciones bioisotéricas de una molécula líder identificada, permitiendo conocer los detalles sobre reemplazos moleculares particulares (Wirth et al., 2013).

1.7. Propiedades Farmacológicas

Se ha demostrado la importancia de determinar las capacidades farmacológicas de los candidatos propuestos en las primeras etapas del desarrollo de fármacos, a fin de predecir que el fármaco que avanza hacia las demás etapas cumpla con las propiedades necesarias. Estas propiedades farmacológicas comprenden la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación (ADME) (Daina, A. y Zoete, V., 2017; Brenk et al., 2008). La absorción describe la capacidad del fármaco para atravesar el tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo después de la ingestión. La distribución comprende la dispersión del fármaco a través de diferentes tejidos corporales. El metabolismo; es la transformación del fármaco original en metabolitos catalizados por enzimas y la excreción es el destino final del fármaco a medida que se elimina del cuerpo. La evaluación de las propiedades farmacocinéticas y la seguridad de un fármaco forma parte integral del proceso de desarrollo de fármacos (Algahtani, S., 2017; Savelieff, M., 2020). En este trabajo de investigación, se utilizó el servidor *SwissADME* alojado en el Instituto Suizo de Bioinformática y disponible a través de la interfaz web (<http://www.swissadme.ch/>), con el fin de predecir estas propiedades farmacológicas basados principalmente en el cumplimiento de la regla de los cinco de Lipinski, además se evaluó la solubilidad, permeabilidad entre otros.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Diseñar y evaluar una serie de análogos del inhibidor BM212 mediante un enfoque *in-silico* con el fin de obtener un grupo de compuestos con potencial actividad inhibitoria sobre la proteína de membrana MmpL3, como opción terapéutica para el tratamiento de tuberculosis.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar los requerimientos estructurales clave de la inhibición de MmpL3 a través de estudios de acoplamiento molecular utilizando compuestos con actividad reportada.
- Construir una serie de compuestos derivados de BM212 considerando los requerimientos estructurales identificados.
- Proponer un nuevo grupo de análogos de BM212 con potencial actividad contra la proteína MmpL3 utilizando el filtro ADME/acoplamiento molecular/dinámica molecular.

3. METODOLOGÍA

A continuación, se describen los protocolos realizados en este trabajo

3.1. Selección y Optimización de la Proteína MmpL3

Debido a que este trabajo se basa en el diseño basado en la estructura, el primer paso consistió en descargar la proteína MmpL3 de la base de datos *Protein Data Bank* (PDBID: 7N6B). Para este estudio se realizó una optimización previa de la estructura para la cual se utilizó el campo de fuerza NOVA instalada en el servidor YASARA (Krieger et al., 2002).

3.2. Diseño y Construcción de los Ligandos

Se identificó una serie de compuestos reportados en la literatura derivados del BM212, promisorios para los tratamientos de TB; los cuales fueron llevados a estudios de acoplamiento molecular con el fin de identificar los requerimientos necesarios para una modificación que pudiese mejorar la farmacocinética y conservar la actividad antimicobacteriana de compuesto líder BM212.

El diseño de los ligandos se realizó a través de un reemplazo bioisostérico, mediante la búsqueda *en línea* de la base de datos *SwissBioisostere*; (<http://www.swissbioisostere.ch>). Los bioisómeros encontrados permitieron diseñar una nueva serie de 108 compuestos derivados del BM212.

Para la construcción de los ligandos propuestos en este trabajo, se utilizó el programa ChemSketch en sus interfaces 2D y 3D; la optimización de la geometría y estados de protonación de los ligandos se realizó en el programa Chimera1.14.

3.3. Evaluación ADME

Para la evaluación de las propiedades ADME de los ligandos propuestos, se utilizó el servidor *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>), donde se evaluaron diferentes parámetros farmacocinéticos como propiedades de Lipinski, área topológica superficial, absorción gastrointestinal, interacción con proteínas metabólicas, entre otras. Luego de este estudio, los ligandos fueron llevados a la fase de acoplamiento molecular.

3.4. Acoplamiento Molecular.

El acoplamiento molecular se realizó con Autodock Vina (Morris et al., 2009), se utilizó la interfaz gráfica MGLtools 1.5.6. En este programa se fusionaron los hidrógenos no polares, se asignaron las cargas atómicas de Gasteiger a cada átomo en la proteína y el ligando, se definió el centro de coordenadas de búsqueda (x, y, z: 37.5, 5.2, -15.5 respectivamente, con un tamaño de 25x25x25Å). En el estudio de acoplamiento molecular se realizaron 9 repeticiones y se eligió el mejor modo de unión de cada molécula en función del *score* más favorable. Los compuestos con mejores *scores* fueron llevados a estudios de dinámica molecular.

3.5. Dinámica Molecular

La conformación con energía libre de unión más baja de cada complejo seleccionado se consideró como la conformación inicial para los estudios de MD. Los parámetros y las topologías moleculares para los ligandos se generaron utilizando el programa ACPYPE (Sousa Da Silva y Vranken, W., 2012; Nilges et al., 2008). Todas las simulaciones de MD de los complejos proteína-ligando se realizaron utilizando el programa GROMACS 2018.2 instalado en el servidor NMRbox. (Maciejewski et al., 2017). Los complejos se describieron usando el campo de fuerza Amber99-ILDN, (Hornak et al., 2006) el complejo proteína-ligando se solató con agua en una caja cúbica con 1,0 nm de agua en todos los lados usando un modelo de tres puntos para agua (TIP3P), (Jorgensen et al., 1983) adicionalmente se añadió aleatoriamente una solución de NaCl simulada de 0,15 M. En primer lugar, se llevó a cabo una minimización energética del sistema utilizando el algoritmo de descenso más pronunciado; además, se equilibró el sistema utilizando los protocolos NVT con termostato Berendsen. (Berendsen et al., 1984) y NPT con barostato Parrinello-Rahman. (Parrinello, M y Rahman, A., 1980) Finalmente, se realizó una simulación de 100 ns con el complejo proteína-ligando. El RMSD se analizó durante la simulación completa y la energía libre de unión del complejo se calculó para los últimos 30 ns utilizando la función gmx_MMPBSA. (Valdés-Tresanco et al., 2021)

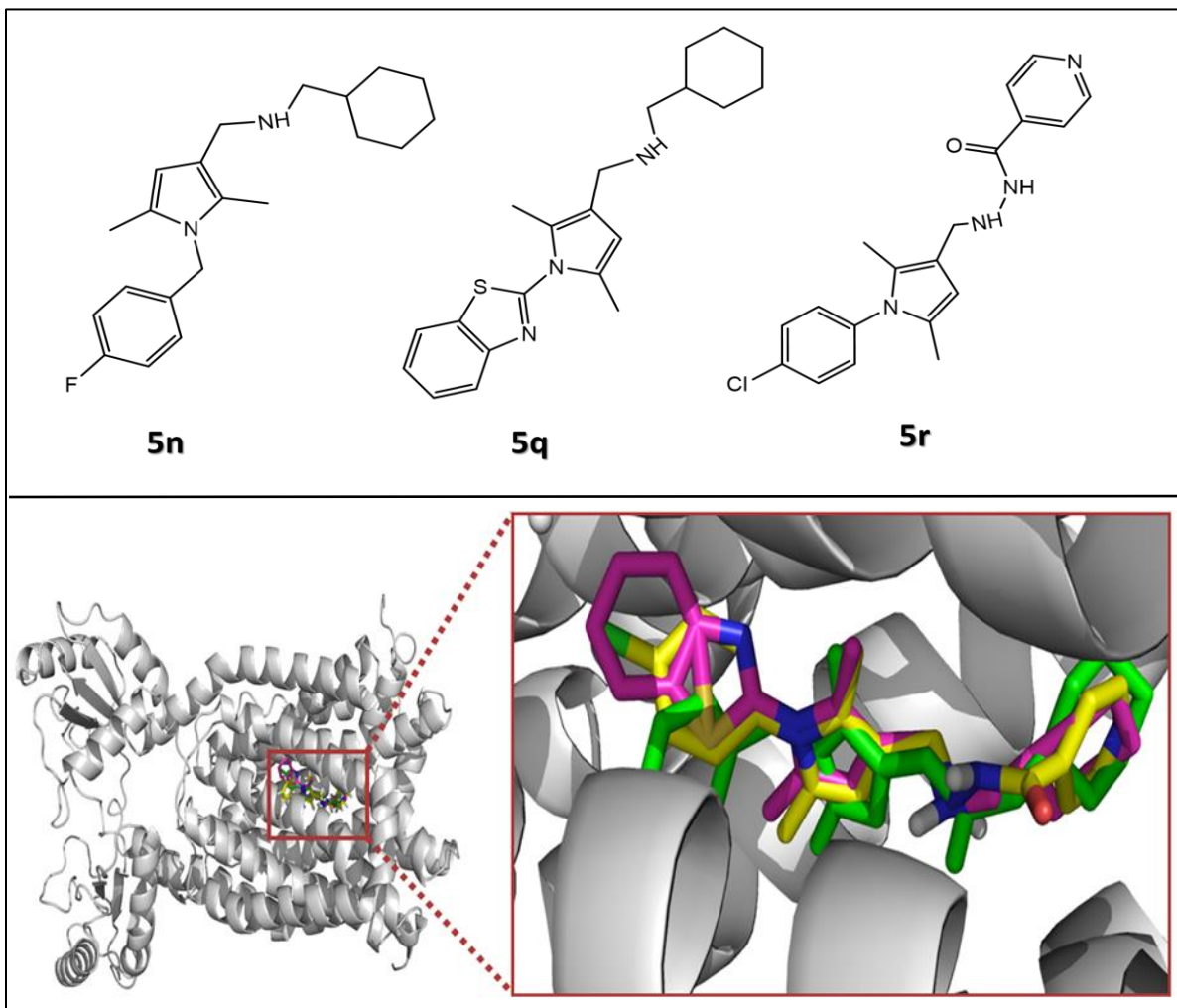
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1. Diseño y Construcción de los Ligandos

Con el fin de identificar los requerimientos estructurales necesarios para la modificación de la molécula líder BM212; el cual se ha reportado como un punto de partida muy atractivo para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos (Ponce et al., 2019), se analizó una serie de moléculas inspiradas en el inhibidor BM212, reportadas recientemente por Semenya et al., 2022; con variada actividad antituberculosa. Con el fin de entender las diferencias en la actividad biológica de este grupo de moléculas estructuralmente relacionadas, se realizó un primer estudio de acoplamiento molecular para así identificar los requerimientos estructurales clave para la inhibición efectiva de MmpL3. Los resultados de este primer análisis permitieron identificar una coincidencia conformacional en los tres compuestos más activos (5n, 5r, 5q) dentro de la proteína, esto permite suponer que la orientación conformacional podría ser un parámetro clave para la actividad. En la figura 2 se observa la estructura de los ligandos reportados y la orientación encontrada para estos.

Figura 2

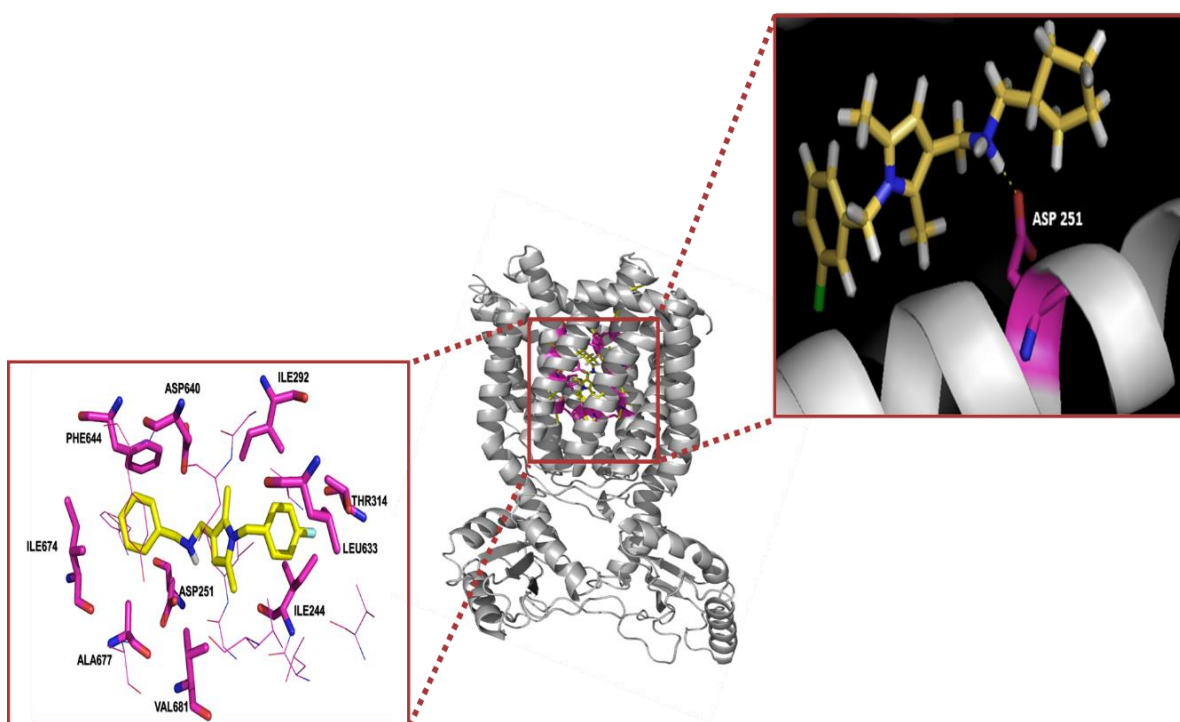
Estructuras 2D de los ligandos reportados (5n, 5q y 5r); como los más activos (arriba) y representación 3D de la orientación estructural de los ligandos (abajo).



Un análisis más detallado de la orientación de estos ligandos en el sitio activo de MmpL3 permitió identificar dos interacciones hidrofóbicas favorables; una correspondiente a la interacción entre el sustituyente aromático en N1 con los residuos Thr314, Leu633, e Ile244, mientras que el sustituyente alicíclico en C3 interactúa con residuos como Phe644, Ile674, Ala677; además, el compuesto 5n presenta un puente de hidrógeno con el residuo aminoacídico Asp251; esta interacción puede estabilizar aún mejor el ligando en esta zona de la proteína. En la figura 3 se observa la gráfica obtenida del acoplamiento molecular del compuesto 5n, resaltando las interacciones mencionadas anteriormente.

Figura 3

Representación 3D de las interacciones del compuesto 5n con diferentes residuos de aminoácidos de la proteína (izquierda), y representación de la formación del puente de hidrógeno con el residuo Asp251(derecha).

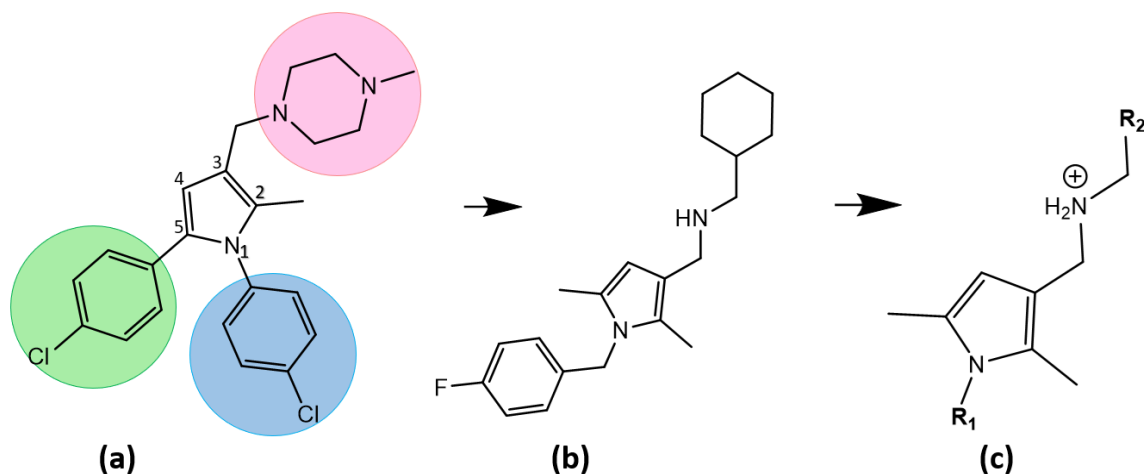


Basados en este análisis, se buscó ampliar el alcance de la investigación, para esta etapa se tuvieron en cuenta los requerimientos estructurales identificados. Se decidió tomar como referencia al compuesto 5n, aprovechando la amina protonada; la cual permite la formación del puente de hidrógeno con el residuo Asp251. Por su parte, considerando la importancia del andamio de 2,5-dimetilpirrol, se decidió conservarlo para así, explorar posibles sustituciones en las zonas identificadas. Es así como en la figura 4 se plantea el proceso

Figura 4

Ruta de optimización para el diseño de la nueva serie de ligandos. (a). Sitios clave para la modificación del compuesto BM212. (b). Ligando de referencia (5n). (c). Esqueleto base utilizado para la construcción de la nueva serie de compuestos.

de optimización propuesto para este trabajo considerando las optimizaciones previamente propuestas en la literatura.

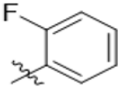
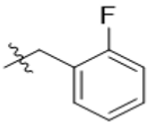
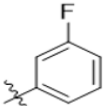
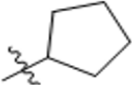
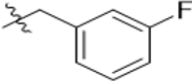
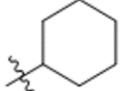
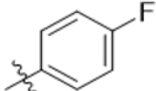
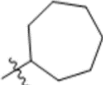
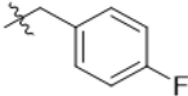
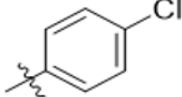
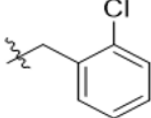
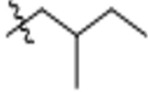
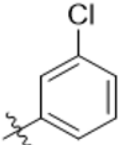
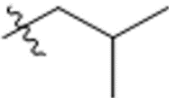
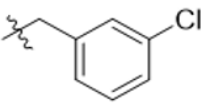
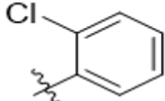
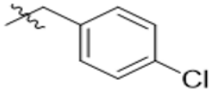


De este modo, se procedió a la construcción de un grupo de compuestos (tabla 1) a través de un reemplazo bioisostérico mediante la búsqueda en la base de datos de *SwissBioisostere*; en la cual, se encuentran reportadas una gran cantidad de modificaciones estructurales y cada una de estas, está directamente relacionada con un semáforo; el cual permite conocer cuáles de ellas han tenido mejor actividad. Esta búsqueda permitió ver los mejores reemplazos reportados para estos sustituyentes y así proponer nuevas posibles combinaciones que pudieran mejorar la actividad de los ligandos ya reportados en la literatura. Dentro de las modificaciones alojadas en la base de datos de *SwissBioisostere*, se encontraron diferentes reemplazos con un semáforo promisorio; de los cuales se observaron para la posición N1; fenilos y bencilos sustituidos en diferentes posiciones del anillo aromático con flúor y cloro. Del mismo modo, para la posición C3 del pirrol, se encontraron reemplazos como cadena abiertas y ciclos de diferentes tamaños.

El hallazgo de estas modificaciones permitió evaluar la influencia del enlace bencilo y fenilo en la actividad y a su vez, identificar de qué manera la sustitución con cloro y flúor en diferentes posiciones del sistema aromático podría influir en la actividad; así mismo, proponer la siguiente pregunta, ¿de qué manera modifica la actividad el tamaño de los ciclos y la abertura de estos?, esta propuesta permite además evaluar la influencia de los grados de libertad propios de cada sistema. De acuerdo con las diferentes combinaciones estructurales identificadas, se logró proponer una serie de 108 compuestos; los cuales fueron llevados a estudios de las propiedades ADME.

Tabla 1

Sustituyentes propuestos para la construcción de la nueva serie de compuestos.

R1		R2	
1		A	
2		B	
3		C	
4		D	
5		E	
6		F	
7		G	
8		H	
9		I	
10			
11			
12			

4.2. Evaluación de las Propiedades ADME

La evaluación de las propiedades ADME; se ha considerado esencial en vistas a la predicción de la biodisponibilidad y toxicidad de compuestos seleccionados en las fases

temprana, dado que muchas moléculas candidatos a fármacos no logran alcanzar su objetivo farmacológico debido a un perfil ADME deficiente. (Bhakhar et al., 2021). Todas las moléculas propuestas *1a-12i*, (tabla 1) fueron llevadas a un estudio computacional; para predecir los parámetros farmacocinéticos ADME mediante el servidor *SwissADME*. En la tabla 1a (anexos), se evidencia que todos los compuestos propuestos siguieron la regla de cinco de Lipinski, y las reglas limitantes de Ghose, Egan y Muegge. La mayoría de los compuestos tienen propiedades ADME deseables lo cual sugiere que estos compuestos podrían ser propuestos como candidatos potenciales para el tratamiento antituberculoso.

El bajo peso molecular obtenido de dicha evaluación osciló entre 273,37 y 359,96 g/mol, peso molecular por debajo de 400g/mol; lo que es probable que todos los compuestos se difundan o absorban. La mayoría de las moléculas presentaron una solubilidad moderada predicha, lo cual es un resultado valioso ya que, una molécula soluble facilita significativamente muchas actividades del desarrollo de fármacos, principalmente la facilidad de manejo y formulación (Daina, A. y Zoete, V., 2016). Además de las propiedades ADME, se tuvieron en cuenta algunas propiedades fisicoquímicas como la lipofilia (LIPO), tamaño, polaridad, solubilidad, flexibilidad y saturación. En la figura 1a (anexos) se muestra el polígono obtenido del servidor *SwissADME* del espacio fisicoquímico de algunos compuestos; en el cual se observa que todos los parámetros caen en el rango óptimo. Los resultados evidencian que los compuestos de la serie propuesta presentan propiedades farmacocinéticas aceptables. Por este motivo, en esta parte del estudio no fue posible descartar candidatos y todos los compuestos fueron llevados al filtro de acoplamiento molecular con el fin de evaluar las interacciones intermoleculares.

4.3. Acoplamiento molecular

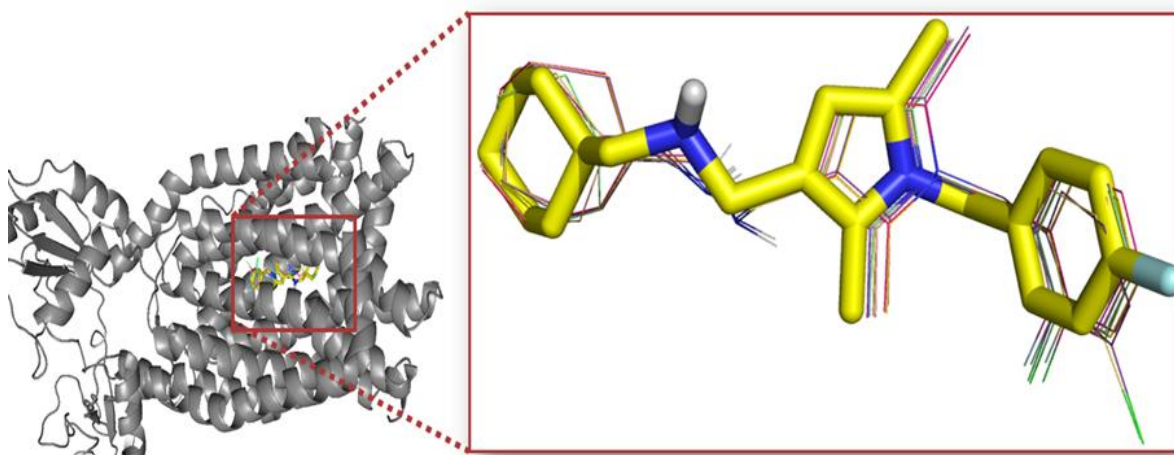
Con el fin de resolver los interrogantes de estructura - actividad planteados, se realizaron estudios de acoplamiento molecular. En la figura 5, se ilustra el resultado obtenido de la evaluación del acoplamiento molecular realizada a las moléculas propuestas. Considerando que se identificó la orientación de los ligandos en el sitio activo de la proteína como un parámetro clave para la inhibición, se decidió usar la conformación del compuesto 5n como un primer filtro de selección. Del mismo modo, se logró observar que una gran parte de los compuestos que coincidían con la misma orientación obtuvieron *scores* favorables, (tabla 2) (resaltados en rosado).

En la tabla 2a (anexos), se resume el resultado del estudio completo de acoplamiento molecular realizado a todos los compuestos propuestos; donde se pudo observar que la mayoría de los compuestos con presencia de cadenas abiertas y ciclos pequeños menores de 5 carbonos desfavorecieron la interacción. Estos resultados permiten suponer que los grados de libertad de estos sistemas intervienen en la actividad. En el caso de cadenas abiertas; los grados de libertad desfavorecen la actividad debido a posibles repulsiones entre los aminoácidos y la cadena. En el caso de los ciclos menores de 5 carbonos; al ser pequeños no ocupan efectivamente el espacio del sitio activo y esto desfavorece la actividad. Por su parte, la mayoría de moléculas con presencia de anillo bencilo tuvieron

mejor score a diferencia de los anillos fenilo; los cuales desfavorecían la actividad. Al parecer los sustituyentes fenilo quedan lejos de la zona favorable de interacción hidrofóbica.

Figura 5

Ligandos que según el acoplamiento molecular; comparten la misma orientación que el compuesto 5n.



**Compuestos que obtuvieron mejores resultados en el estudio de MD.*

Tabla 2

Resultado del acoplamiento molecular de los ligandos que comparten la misma orientación conformacional del compuesto de referencia.

Cód.	Score	Cód.	Score
5n	-9.1		
2b	-8.9	6c	-9.0
2c	-9.4	7d	-8.9
2d	-9.6	8b	-9.0
2e	-9.6	8c	-9.6
2f	-8.5	8d	-9.6
2g	-8.6	8e	-9.6
2h	-9.0	8f	-8.5
2i	-8.7	8g	-8.6
3d	-9.6	8h	-9.0
4b	-8.7	8i	-8.7
4e	-9.4	10b	-8.5
4g	-8.5	10c	-9.0
4h	-8.8	10d	-9.2
4i	-8.5	10e	-9.3

**Los resultados completos de este estudio se encuentra en la sección de anexos (tabla 2a).*

Se ha encontrado que la puntuación de acoplamiento molecular de la mayoría de los compuestos, es significativamente mayor que la del compuesto de referencia; el cual fue

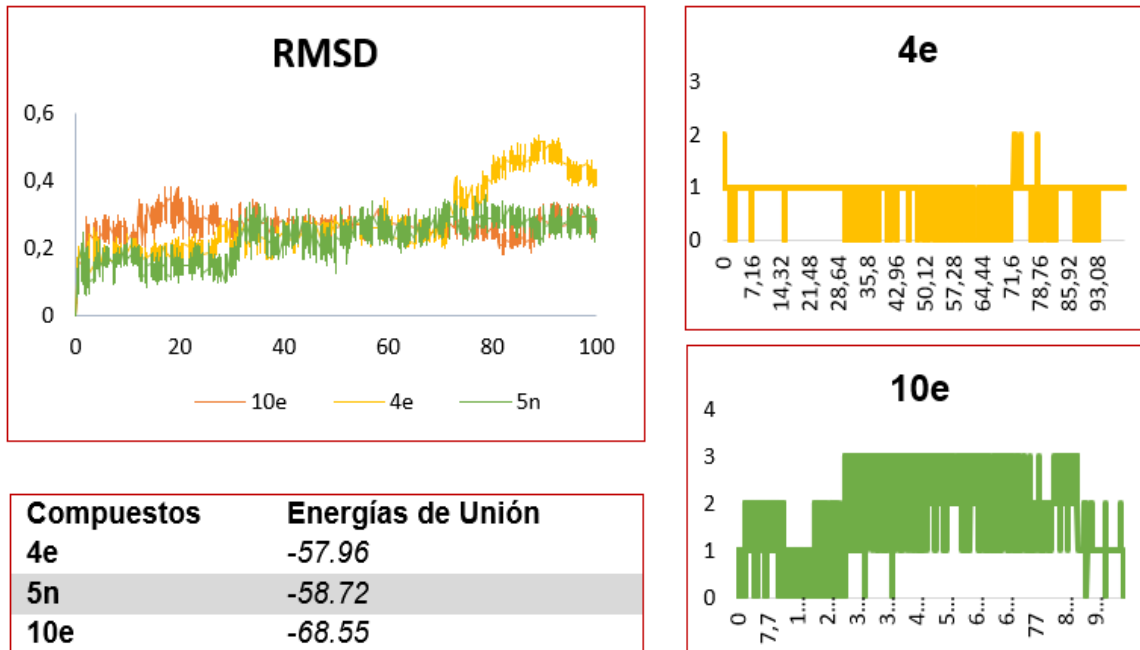
de -9,1. Esto confirmó que la orientación posiblemente era un parámetro clave para optimizar la potencial actividad de estos compuestos. Con el fin de corroborar la hipótesis y refinar el análisis sobre la importancia conformacional, se decidió llevar a estudios de dinámica molecular; tanto los ligandos mostrados en la tabla 2 como a aquellos ligandos que no cumplían con este parámetro, pero que mostraron valores muy negativos (inferiores a -9.0).

4.4. Dinámica molecular

A partir de los resultados del acoplamiento molecular, se realizaron estudios de dinámica molecular con el fin de refinar los resultados de la estabilidad de los compuestos identificados. Los análisis mediante la dinámica molecular permitieron observar que las energías de unión de la mayoría de compuestos fueron superiores al ligando de referencia y sus rmsd con fluctuaciones mucho menor que las del 5n y que a su vez, correlacionan muy bien con los análisis de puentes de hidrogeno registrado. En las figuras 2a y 3a (anexos) se ilustran las gráficas de RMSD y las gráficas de puentes de hidrógeno determinadas por el estudio de dinámica molecular; donde se evidencia que la mayoría de los compuestos tuvieron fluctuaciones muy pequeñas y esto se debe posiblemente a la conformación favorable del ligando en la proteína.

Figura 6

Gráficas de RMSD y gráficas de los puentes de hidrógeno de los compuestos 4e y 10e.



**Comparación de los compuestos 4e y 10e; a modo de ejemplo. Las demás gráficas obtenidas mediante el estudio de dinámica molecular se encuentran en la sección de anexos (figura 2a y 3a).*

En la figura 6, a modo de ejemplo; se evidencia las diferencias de las energías de unión de los compuestos 4e y 10e; que se relaciona con el gráfico de rmsd; donde se observa que el de mejor energía de unión (10e) con base en el de referencia; obtuvo poca fluctuación y a su vez, mayor cantidad de puentes de hidrógeno, de manera contraria el de menor energía (4e), mostró un desempeño menos favorable comparado con el compuesto de referencia.

Tabla 3

Energía de unión de los compuestos con los resultados más favorables según el acoplamiento molecular; calculada mediante la dinámica molecular.

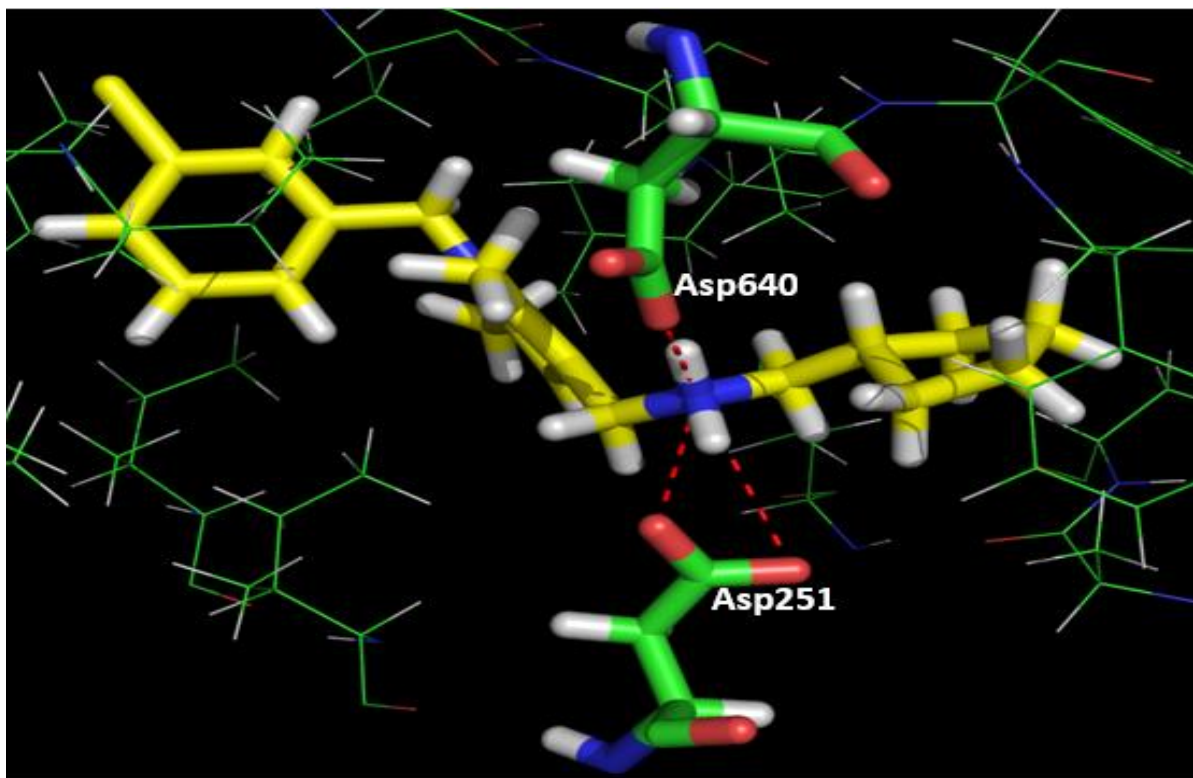
Ligando	Promedio	SD	Ligando	Promedio	SD	Ligando	Promedio	SD
5n	-58.72	3.15						
1c	-52.46	3.09	3e	-51.41	3.81	8h	-58.45	3.48
1d	-50.97	2.87	4e	-57.96	3.85	10c	-70.05	3.04
1e	-51.96	3.05	4d	-52.88	2.42	10d	-58.64	3.37
2c	-65.62	6.91	6c	-55.83	2.80	10e	-68.55	3.86
2d	-49.66	4.06	8b	-57.39	2.66	11d	-56.71	2.74
2e	-65.45	2.90	8c	-66.05	3.00	11e	-57.05	2.91
2h	-58.56	3.85	8d	-66.98	3.95	12d	-64.14	2.60
3d	-60.76	2.95	8e	-65.72	4.02	12e	-61.97	2.91

**Ligandos que comparten la misma orientación del compuesto de referencia (gris), ligandos que no compartían la misma orientación, pero tuvieron resultados mejores al de referencia (rosado).*

En la tabla 3, se presentan los resultados encontrados mediante la evaluación de dinámica molecular. Estos resultados coinciden con las deducciones del acoplamiento molecular; en la cual se evidenció que la sustitución de los ciclos de cinco, seis y siete carbonos en la posición C3 favorecían la actividad mientras que las cadenas abiertas y los ciclos menores de cinco carbonos fueron desfavorables. Los compuestos que presentaban bencilo unidos al N1 favorecieron la actividad y de manera contraria del anillo fenilo. Se predice que este resultado se da gracias al -CH₂ del bencilo; el cual tiene mayor grado de libertad y este le permite encontrar una mejor conformación en el sitio de unión; además, acerca la porción aromática a la zona de interacción hidrofóbica, favoreciendo aún más su estabilidad en el sitio activo de la proteína. Del mismo modo, se identificó que la amina protonada en la posición C3; no solo favorece la formación de un doble puente de hidrógeno con el residuo aminoacídico Asp251, sino que también forma un puente de hidrógeno con el residuo Asp640, permitiendo una mayor estabilidad del ligando en esta zona de la proteína (figura 7). En la posición N1, las diferentes sustituciones del anillo aromático, evidenciaron que la sustitución del cloro y flúor favorecieron en las posiciones -orto y -meta.

Figura 7

Formación de puentes de hidrógeno de la amina protonada con los residuos aminoácidos Asp251 y Asp640.



La mayoría de los compuestos que comparten la misma conformación del compuesto de referencia (resaltados de gris), a su vez tienen valores de energía más favorables y del mismo modo, algunos compuestos que no cumplen este parámetro muestran valores menos favorables. Es de notar que en los resultados de este estudio se evidencia una particularidad en los compuestos 12 d y e (resaltados de rosado); a pesar de no tener exactamente la conformación propuesta, muestran buenos valores de energía. Es importante considerar que estos dos compuestos son los que presentan los ciclos más grandes de la serie y el átomo de cloro en la posición *-para-*; esta combinación de características hace que la extensión de estos dos sistemas sea la mayor en comparación con los demás compuestos propuestos; este hecho provoca que las moléculas no se ajusten bien en la zona de interacción estudiada y por ende sufran una modificación en la conformación, haciendo que si bien la zona alicíclica de las moléculas se ubique en el sitio esperado, la porción aromática por su parte se acomoda en una zona cercana de características igualmente hidrofóbicas. Esta observación abre la posibilidad de explorar otro tipo de derivados que se acomoden mejor en esta otra zona identificada pero que se sale del alcance de este estudio. A pesar de que la energía de ambos compuestos muestra valores favorables, las gráficas de puentes de hidrógeno en la figura 3a (anexos), permite evidenciar que en el caso de 12d se pierde prácticamente el puente de hidrógeno de los 3 posibles y en el caso de 12e, solo se mantiene 1; lo cual pone de manifiesto una cierta incertidumbre en la estabilidad de estos compuestos.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de dinámica molecular; como último filtro, se pudieron descartar los compuestos con energías de unión inferiores al del compuesto de referencia 5n (-58.72); permitiendo identificar los mejores compuestos según el filtro diseñado en el trabajo de investigación. Se predice que este grupo de compuestos son potencialmente activos sobre la proteína MmpL3.

CONCLUSIONES

- Este estudio permitió identificar como características claves para la inhibición de MmpL3: la conformación del ligando, las sustituciones con un fragmento bencilo -orto- y -meta- sustituido en N1 y un sustituyente cíclico alifático en la posición C3 y finalmente, la conservación de una amina protonable capaz de realizar puentes de hidrógeno con los residuos Asp251 y Asp640.
- El reemplazo bioisostérico permitió construir una nueva serie de compuestos considerando las características identificadas; a su vez, las modificaciones realizadas favorecieron las interacciones entre los nuevos ligandos y la proteína diana.
- Se logró proponer una nueva serie de compuestos (2c, 2e, 3d, 8c, 8d, 8e, 10c, 10e), con mejor potencial actividad inhibitoria sobre la proteína de membrana MmpL3; como opción terapéutica para los tratamientos de tuberculosis.
- Este trabajo de investigación puede ser útil para el desarrollo de nuevos inhibidores activos contra MmpL3 y a su vez contra la tuberculosis.

RECOMENDACIONES

- Profundizar en el estudio del reemplazo bioisostérico del compuesto 5n, con el fin de explorar otras alternativas estructurales para el desarrollo de inhibidores de la proteína MmpL3.
- Estudiar los reemplazos bioisostéricos de los compuestos con actividad reportada 5r y 5q, con el fin de indagar en la actividad de dichos compuestos y a su vez identificar una nueva serie de posibles inhibidores de la proteína MmpL3.
- Analizar la nueva porción hidrofóbica identificada con el fin de compararla con la ya estudiada en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Reporte Global de Tuberculosis 2022 (OMS). (octubre 2022). Who.int. Recuperado el 23 de febrero de 2023, de <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (abril 2023). Informe mundial sobre la tuberculosis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
- COVID-19 and TB. (s/f). Who.int. Recuperado el 23 de febrero de 2023, de <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/covid-19-and-tb>
- Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), (2021). (<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Tuberculosis.aspx>)
- Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) (15 de marzo de 2021). Historia del Día Mundial de la Tuberculosis. https://www.cdc.gov/tb/esp/worldtbdays/history_es.htm
- MinSalud, (marzo de 2022). Lineamientos para la Conmemoración del Día Mundial de Lucha contra la Tuberculosis en Colombia. [Archivo PDF]. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-conmemoracion-dia-mundial-tuberculosis-2022.pdf>
- Colombia. Instituto Nacional de Salud (INS_Colombia). (marzo 22). Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Tuberculosis. versión 6. [Archivo PDF]. <https://doi.org/10.33610/infoeventos>
- Base de datos en línea *SwissBioisostere*. Disponible en la página web, <http://www.swissbioisostere.ch>
- Servidor en línea *SwissADME*. Disponible en la página web, <http://www.swissadme.ch>
- Alqahtani, S. (2017). In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(11), 1147–1158. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1389897>
- Bajorath, J. (2015). Computer-aided drug discovery. *F1000Research*, 4, 630. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6653.1>
- Belardinelli, J. M., Yazidi, A., Yang, L., Fabre, L., Li, W., Jacques, B., Angala, S. K., Rouiller, I., Zgurskaya, H. I., Sygusch, J., & Jackson, M. (2016). Structure–function profile of MmpL3, the essential mycolic acid transporter from *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infectious Diseases*, 2(10), 702–713. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00095>

- Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W. F., DiNola, A., & Haak, J. R. (1984). Molecular dynamics with coupling to an external bath. *The Journal of chemical physics*, 81(8), 3684–3690. <https://doi.org/10.1063/1.448118>
- Bhakhar, K. A., Gajjar, N. D., Bodiwala, K. B., Sureja, D. K., & Dhameliya, T. M. (2021). Identification of anti-mycobacterial agents against mmpL3: Virtual screening, ADMET analysis and MD simulations. *Journal of Molecular Structure*, 1244(130941), 130941. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130941>
- Bolla, J. R. (2020). Targeting MmpL3 for anti-tuberculosis drug development. *Biochemical Society Transactions*, 48(4), 1463–1472. <https://doi.org/10.1042/BST20190950>
- Brenk, R., Schipani, A., James, D., Krasowski, A., Gilbert, I. H., Frearson, J., & Wyatt, P. G. (2008). Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *ChemMedChem*, 3(3), 435–444. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700139>
- Burger, A. (1991). Isosterism and bioisosterism in drug design. *Fortschritte Der Arzneimittelforschung. Progrès Des Recherches Pharmaceutiques [Progress in Drug Research]*, 37, 287–371. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7139-6_7
- D'Ambrosio, L., Centis, R., Sotgiu, G., Pontali, E., Spanevello, A., & Migliori, G. B. (2015). New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update. *ERJ Open Research*, 1(1), 00010–02015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00010-2015>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Deidda, D., Lampis, G., Fioravanti, R., Biava, M., Porretta, G. C., Zanetti, S., & Pompei, R. (1998). Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against multidrug-resistant and intramacrophagic *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(11), 3035–3037. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.11.3035>
- Dhameliya, T. M., Bhakhar, K. A., Gajjar, N. D., Patel, K. A., Devani, A. A., & Hirani, R. V. (2022). Recent advancements and developments in search of anti-tuberculosis agents: A quinquennial update and future directions. *Journal of Molecular Structure*, 1248(131473), 131473. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131473>
- Dhameliya, T. M., Tiwari, R., Banerjee, A., Pancholia, S., Sriram, D., Panda, D., & Chakraborti, A. K. (2018). Benzo[d]thiazole-2-carbanilides as new anti-TB chemotypes: Design, synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 364–380. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.049>
- Gaikwad, N. B., Afroz, P., Ahmad, M. N., Kaul, G., Shukla, M., Nanduri, S., Dasgupta, A., Chopra, S., & Yaddanapudi, V. M. (2021). Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of new 3-phenyl-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamides active against

- drug-resistant mycobacterium tuberculosis. *Journal of Molecular Structure*, 1227(129545), 129545. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129545>
- Gore, M., & Desai, N. S. (2014). Computer-aided drug designing. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 1168, 313–321. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0847-9_18
- Hornak, V., Abel, R., Okur, A., Strockbine, B., Roitberg, A., & Simmerling, C. (2006). Comparison of multiple Amber force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins*, 65(3), 712–725. <https://doi.org/10.1002/prot.21123>
- Hospital, A., Goñi, J. R., Orozco, M., & Gelpí, J. L. (2015). Molecular dynamics simulations: advances and applications. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry: AABC*, 8, 37–47. <https://doi.org/10.2147/AABC.S70333>
- Jorgensen, W. L., Chandrasekhar, J., Madura, J. D., Impey, R. W., & Klein, M. L. (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of chemical physics*, 79(2), 926–935. <https://doi.org/10.1063/1.445869>
- Krieger, E., Koraimann, G., & Vriend, G. (2002). Increasing the precision of comparative models with YASARA NOVA--a self-parameterizing force field. *Proteins*, 47(3), 393–402. <https://doi.org/10.1002/prot.10104>
- Maciejewski, M. W., Schuyler, A. D., Gryk, M. R., Moraru, I. I., Romero, P. R., Ulrich, E. L., Eghbalnia, H. R., Livny, M., Delaglio, F., & Hoch, J. C. (2017). NMRbox: A Resource for Biomolecular NMR Computation. *Biophysical journal*, 112(8), 1529–1534. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.03.011>
- Meanwell, N. A. (2013). The influence of bioisosteres in drug design: Tactical applications to address developability problems. *En Topics in Medicinal Chemistry* (pp. 283–381). Springer Berlin Heidelberg.
- Medina J.L. (2016). *Diseño de Fármacos por Computadora: Mitos, Realidades y Algo Más*. <http://bit.ly/FarmacosEspanol>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Munnaluri, R., Reddy Peddi, S., Kanth Sivan, S., & Manga, V. (2019). Computational studies on N-phenyl pyrrole derivatives as MmpL3 inhibitors in Mycobacterium tuberculosis. *Computational Biology and Chemistry*, 78, 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.11.007>
- Nilges, M., Bernard, A., Bardiaux, B., Malliavin, T., Habeck, M., & Rieping, W. (2008). Accurate NMR structures through minimization of an extended hybrid energy. *Structure (London, England: 1993)*, 16(9), 1305–1312. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.07.008>

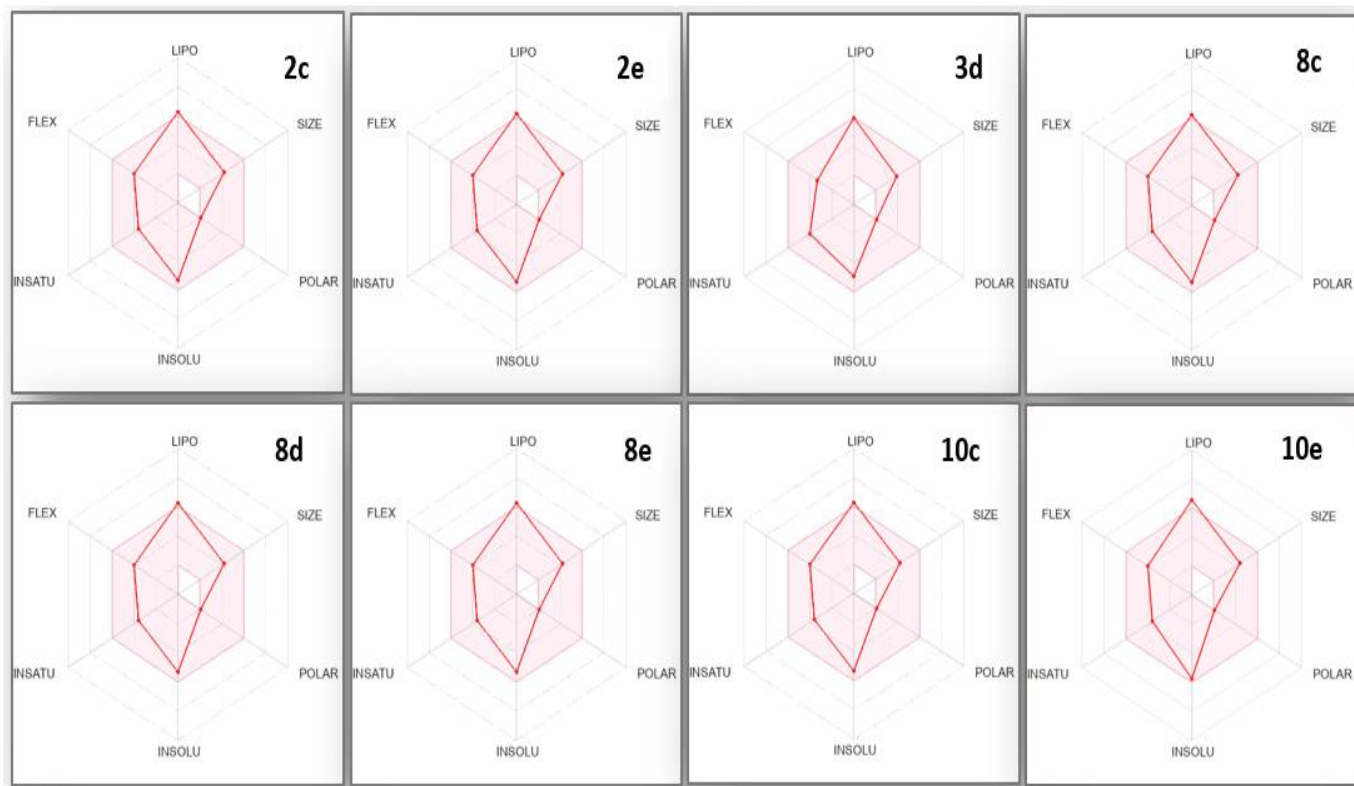
- Nobre, A., Alarico, S., Maranhã, A., Mendes, V., & Empadinhas, N. (2014). The molecular biology of mycobacterial trehalose in the quest for advanced tuberculosis therapies. *Microbiology* (Reading, England), 160(Pt 8), 1547–1570. <https://doi.org/10.1099/mic.0.075895-0>
- Parrinello, M., & Rahman, A. (1980). Crystal structure and pair potentials: A molecular-dynamics study. *Physical review letters*, 45(14), 1196–1199. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.45.1196>
- Pawlowski, A., Jansson, M., Sköld, M., Rottenberg, M. E., & Källenius, G. (2012). Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathogens*, 8(2), e1002464. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002464>
- Perveen, S., & Sharma, R. (2022). Screening approaches and therapeutic targets: The two driving wheels of tuberculosis drug discovery. *Biochemical Pharmacology*, 197(114906), 114906. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114906>
- Poce, G., Cocozza, M., Alfonso, S., Consalvi, S., Venditti, G., Fernandez-Menendez, R., Bates, R. H., Barros Aguirre, D., Ballell, L., De Logu, A., Vistoli, G., & Biava, M. (2018). In vivo potent BM635 analogue with improved drug-like properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 539–550. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.075>
- Poce, G., Consalvi, S., Venditti, G., Scarpecci, C., & Biava, M. (2019). Development of MmpL3 inhibitors for tuberculosis treatment. *En Annual Reports in Medicinal Chemistry* (pp. 71–96). Elsevier.
- Prem Kumar, S. R., Shaikh, I. A., Mahnashi, M. H., Alshahrani, M. A., Dixit, S. R., Kulkarni, V. H., Lherbet, C., Gadad, A. K., Aminabhavi, T. M., & Joshi, S. D. (2022). Design, synthesis and computational approach to study novel pyrrole scaffolds as active inhibitors of enoyl ACP reductase (InhA) and Mycobacterium tuberculosis antagonists. *Journal of the Indian Chemical Society*, 99(11), 100674. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2022.100674>
- Rayasam, G. V. (2014). MmpL3 a potential new target for development of novel anti-tuberculosis drugs. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18(3), 247–256. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.859677>
- Savelieff Masha G. (2020). Avances de ADME: enfoques personalizados y computacionales |Redes de tecnologÃ-a. (s. f.). <https://www.news-courier.com/drug-discovery/articles/adme-advances-personalized-and-computational-approaches-331945>.
- Semenya, D., Touitou, M., Masci, D., Ribeiro, C. M., Pavan, F. R., Dos Santos Fernandes, G. F., Gianibbi, B., Manetti, F., & Castagnolo, D. (2022). Tapping into the antitubercular potential of 2,5-dimethylpyrroles: A structure-activity relationship interrogation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 237(114404), 114404. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114404>

- Shao, M., McNeil, M., Cook, G. M., & Lu, X. (2020). MmpL3 inhibitors as antituberculosis drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200(112390), 112390. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112390>
- Shetye, G. S., Franzblau, S. G., & Cho, S. (2020). New tuberculosis drug targets, their inhibitors, and potential therapeutic impact. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 220, 68–97. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.03.007>
- Sousa da Silva, A. W., & Vranken, W. F. (2012). ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interfacE. *BMC Research Notes*, 5(1), 367. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-367>
- Tropsha, A., & Bajorath, J. (2016). Computational methods for drug discovery and design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(1), 1. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01945>
- Ung, K. L., Alsarraf, H., Kremer, L., & Blaise, M. (2022). MmpL3, the trehalose monomycolate transporter, is stable in solution in several detergents and can be reconstituted into peptidiscs. *Protein Expression and Purification*, 191(106014), 106014. <https://doi.org/10.1016/j.pep.2021.106014>
- Valdés-Tresanco, M. S., Valdés-Tresanco, M. E., Valiente, P. A., & Moreno, E. (2021). Gmx_MMPBSA: A new tool to perform end-state free energy calculations with GROMACS. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 17(10), 6281–6291. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00645>
- Wavhale, R. D., Martis, E. A. F., Ambre, P. K., Wan, B., Franzblau, S. G., Iyer, K. R., Raikumar, K., Macegoniuk, K., Berlicki, Ł., Nandan, S. R., & Coutinho, E. C. (2017). Discovery of new leads against *Mycobacterium tuberculosis* using scaffold hopping and shape-based similarity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(17), 4835–4844. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.034>
- Wirth, M., Zoete, V., Michielin, O., & Sauer, W. H. B. (2013). SwissBioisostere: a database of molecular replacements for ligand design. *Nucleic Acids Research*, 41(Database issue), D1137–43. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1059>
- Yu, W., & MacKerell, A. D., Jr. (2017). Computer-aided drug design methods. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1520, 85–106. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_5
- Zhang, B., Li, J., Yang, X., Wu, L., Zhang, J., Yang, Y., Zhao, Y., Zhang, L., Yang, X., Yang, X., Cheng, X., Liu, Z., Jiang, B., Jiang, H., Guddat, L. W., Yang, H., & Rao, Z. (2019). Crystal structures of membrane transporter MmpL3, an anti-TB drug target. *Cell*, 176(3), 636–648.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.003>

ANEXOS

Figura 1a

Radar de biodisponibilidad de los mejores compuestos (2c,2e,3d,8c,8d,8e,10c,10e); obtenido del predictor SwissADME.



**El área rosa representa el rango para cada propiedad (lipofilia, tamaño, polaridad, solubilidad, saturación y flexibilidad).*

Tabla 1a

Resultados de los estudios de las propiedades ADME; determinados por el servidor SwissADME.

Moléc ula	Peso Molec ular	#Áto mos pesa dos	Fracc ión Csp3	#Enla ces rotabl es	#accept ores de puente H	#Donad ores de puente H	TP SA	Log P Conse nso	ES OL Log S	ESOL solubili dad (mg/ml)	ESOL Clase	Ali Lo g S	Ali solubili dad (mg/ml)	Ali Clase	Silic os- IT Log Sw	Silicos -IT solubili dad (mg/ml)	Silicos-IT clase
1a	273.37	20	0.41	5	1	1	21. 54	2.75	- 3.7 2	5.26e- 02	Soluble	- 3.4 7	9.27e- 02	Soluble	-5.81	4.20e- 04	Moderadament e soluble
1b	287.39	21	0.44	5	1	1	21. 54	3.10	- 4.1 2	2.16e- 02	moderadamente soluble	- 4.0 3	2.68e- 02	moderadamente soluble	-6.09	2.35e- 04	poco soluble
1c	301.42	22	0.47	5	1	1	21. 54	3.41	- 4.5 3	8.83e- 03	moderadamente soluble	- 4.5 9	7.74e- 03	moderadamente soluble	-6.36	1.31e- 04	poco soluble
1d	315.45	23	0.50	5	1	1	21. 54	3.73	- 4.9 4	3.58e- 03	moderadamente soluble	- 5.1 5	2.23e- 03	moderadamente soluble	-6.63	7.34e- 05	poco soluble
1e	329.47	24	0.52	5	1	1	21. 54	4.04	- 5.3 6	1.45e- 03	moderadamente soluble	- 5.7 1	6.41e- 04	moderadamente soluble	-6.90	4.11e- 05	poco soluble
1f	289.41	21	0.44	7	1	1	21. 54	3.43	- 4.3 2	1.39e- 02	moderadamente soluble	- 4.5 5	8.18e- 03	moderadamente soluble	-6.81	4.48e- 05	poco soluble
1g	303.44	22	0.47	8	1	1	21. 54	3.78	- 4.6 6	6.59e- 03	moderadamente soluble	- 5.1 1	2.36e- 03	moderadamente soluble	-7.21	1.88e- 05	poco soluble
1h	303.44	22	0.47	7	1	1	21. 54	3.67	- 4.6 7	6.55e- 03	moderadamente soluble	- 5.0 1	3.00e- 03	moderadamente soluble	-6.83	4.44e- 05	poco soluble
1i	289.41	21	0.44	6	1	1	21. 54	3.33	- 4.3 2	1.38e- 02	moderadamente soluble	- 4.4 4	1.04e- 02	moderadamente soluble	-6.44	1.06e- 04	poco soluble
2a	287.39	21	0.44	6	1	1	21. 54	2.74	- 3.6 7	6.09e- 02	Soluble	- 3.4 0	1.15e- 01	Soluble	-6.21	1.76e- 04	poco soluble
2b	301.42	22	0.47	6	1	1	21. 54	3.15	- 4.0 8	2.49e- 02	moderadamente soluble	- 3.9 6	3.33e- 02	Soluble	-6.49	9.84e- 05	poco soluble
2c	315.45	23	0.50	6	1	1	21. 54	3.47	- 4.5 0	9.96e- 03	moderadamente soluble	- 4.5 3	9.35e- 03	moderadamente soluble	-6.76	5.51e- 05	poco soluble
2d	329.47	24	0.52	6	1	1	21. 54	3.82	- 4.9 1	4.03e- 03	moderadamente soluble	- 5.0 9	2.69e- 03	moderadamente soluble	-7.03	3.07e- 05	poco soluble

2e	343.50	25	0.55	6	1	1	21.54	4.09	-5.33	1.62e-03	moderadamente soluble	-5.65	7.71e-04	moderadamente soluble	-7.30	1.72e-05	poco soluble
2f	303.44	22	0.47	8	1	1	21.54	3.42	-4.28	1.57e-02	moderadamente soluble	-4.49	9.90e-03	moderadamente soluble	-7.21	1.88e-05	poco soluble
2g	317.46	23	0.50	9	1	1	21.54	3.81	-4.63	7.44e-03	moderadamente soluble	-5.05	2.85e-03	moderadamente soluble	-7.61	7.86e-06	poco soluble
2h	317.46	23	0.50	8	1	1	21.54	3.72	-4.63	7.39e-03	moderadamente soluble	-4.94	3.62e-03	moderadamente soluble	-7.23	1.86e-05	poco soluble
2i	303.44	22	0.47	7	1	1	21.54	3.37	-4.28	1.59e-02	moderadamente soluble	-4.37	1.29e-02	moderadamente soluble	-6.83	4.44e-05	poco soluble
3a	273.37	20	0.41	5	1	1	21.54	2.77	-3.72	5.26e-02	Soluble	-3.47	9.27e-02	Soluble	-5.81	4.20e-04	moderadamente soluble
3b	287.39	21	0.44	5	1	1	21.54	3.12	-4.12	2.16e-02	moderadamente soluble	-4.03	2.68e-02	moderadamente soluble	-6.09	2.35e-04	poco soluble
3c	301.42	22	0.47	5	1	1	21.54	3.46	-4.53	8.83e-03	moderadamente soluble	-4.59	7.74e-03	moderadamente soluble	-6.36	1.31e-04	poco soluble
3d	315.45	23	0.50	5	1	1	21.54	3.73	-4.94	3.58e-03	moderadamente soluble	-5.15	2.23e-03	moderadamente soluble	-6.63	7.34e-05	poco soluble
3e	329.47	24	0.52	5	1	1	21.54	4.05	-5.36	1.45e-03	moderadamente soluble	-5.71	6.41e-04	moderadamente soluble	-6.90	4.11e-05	poco soluble
3f	289.41	21	0.44	7	1	1	21.54	3.43	-4.32	1.39e-02	moderadamente soluble	-4.55	8.18e-03	moderadamente soluble	-6.81	4.48e-05	poco soluble
3g	303.44	22	0.47	8	1	1	21.54	3.79	-4.66	6.59e-03	moderadamente soluble	-5.11	2.36e-03	moderadamente soluble	-7.21	1.88e-05	poco soluble
3h	303.44	22	0.47	7	1	1	21.54	3.69	-4.67	6.55e-03	moderadamente soluble	-5.01	3.00e-03	moderadamente soluble	-6.83	4.44e-05	poco soluble
3i	289.41	21	0.44	6	1	1	21.54	3.31	-4.32	1.38e-02	moderadamente soluble	-4.44	1.04e-02	moderadamente soluble	-6.44	1.06e-04	poco soluble
4a	287.39	21	0.44	6	1	1	21.54	2.79	-3.67	6.09e-02	Soluble	-3.40	1.15e-01	Soluble	-6.21	1.76e-04	poco soluble
4b	301.42	22	0.47	6	1	1	21.54	3.18	-4.08	2.49e-02	moderadamente soluble	-3.96	3.33e-02	Soluble	-6.49	9.84e-05	poco soluble

4c	315.45	23	0.50	6	1	1	21.54	3.48	-4.50	9.96e-03	moderadamente soluble	-4.53	9.35e-03	moderadamente soluble	-6.76	5.51e-05	poco soluble
4d	329.47	24	0.52	6	1	1	21.54	3.80	-4.91	4.03e-03	moderadamente soluble	-5.09	2.69e-03	moderadamente soluble	-7.03	3.07e-05	poco soluble
4e	343.50	25	0.55	6	1	1	21.54	4.12	-5.33	1.62e-03	moderadamente soluble	-5.65	7.71e-04	moderadamente soluble	-7.30	1.72e-05	poco soluble
4f	303.44	22	0.47	8	1	1	21.54	3.49	-4.28	1.57e-02	moderadamente soluble	-4.49	9.90e-03	moderadamente soluble	-7.21	1.88e-05	poco soluble
4g	317.46	23	0.50	9	1	1	21.54	3.86	-4.63	7.44e-03	moderadamente soluble	-5.05	2.85e-03	moderadamente soluble	-7.61	7.86e-06	poco soluble
4h	317.46	23	0.50	8	1	1	21.54	3.75	-4.63	7.39e-03	moderadamente soluble	-4.94	3.62e-03	moderadamente soluble	-7.23	1.86e-05	poco soluble
4i	303.44	22	0.47	7	1	1	21.54	3.41	-4.28	1.59e-02	moderadamente soluble	-4.37	1.29e-02	moderadamente soluble	-6.83	4.44e-05	poco soluble
5a	273.37	20	0.41	5	1	1	21.54	2.77	-3.72	5.26e-02	Soluble	-3.47	9.27e-02	Soluble	-5.81	4.20e-04	moderadamente soluble
5b	287.39	21	0.44	5	1	1	21.54	3.13	-4.12	2.16e-02	moderadamente soluble	-4.03	2.68e-02	moderadamente soluble	-6.09	2.35e-04	poco soluble
5c	301.42	22	0.47	5	1	1	21.54	3.44	-4.53	8.83e-03	moderadamente soluble	-4.59	7.74e-03	moderadamente soluble	-6.36	1.31e-04	poco soluble
5d	315.45	23	0.50	5	1	1	21.54	3.73	-4.94	3.58e-03	moderadamente soluble	-5.15	2.23e-03	moderadamente soluble	-6.63	7.34e-05	poco soluble
6e	329.47	24	0.52	5	1	1	21.54	4.06	-5.36	1.45e-03	moderadamente soluble	-5.71	6.41e-04	moderadamente soluble	-6.90	4.11e-05	poco soluble
5f	289.41	21	0.44	7	1	1	21.54	3.43	-4.32	1.39e-02	moderadamente soluble	-4.55	8.18e-03	moderadamente soluble	-6.81	4.48e-05	poco soluble
5g	303.44	22	0.47	8	1	1	21.54	3.80	-4.66	6.59e-03	moderadamente soluble	-5.11	2.36e-03	moderadamente soluble	-7.21	1.88e-05	poco soluble
5h	303.44	22	0.47	7	1	1	21.54	3.69	-4.67	6.55e-03	moderadamente soluble	-5.01	3.00e-03	moderadamente soluble	-6.83	4.44e-05	poco soluble
5i	289.41	21	0.44	6	1	1	21.54	3.34	-4.32	1.38e-02	moderadamente soluble	-4.44	1.04e-02	moderadamente soluble	-6.44	1.06e-04	poco soluble

6a	287.39	21	0.44	6	1	1	21.54	2.80	-3.67	6.09e-02	Soluble	-3.40	1.15e-01	Soluble	-6.21	1.76e-04	poco soluble
6b	301.42	22	0.47	6	1	1	21.54	3.20	-4.08	2.49e-02	moderadamente soluble	-3.96	3.33e-02	Soluble	-6.49	9.84e-05	poco soluble
6c	315.45	23	0.50	6	1	1	21.54	3.48	-4.50	9.96e-03	moderadamente soluble	-4.53	9.35e-03	moderadamente soluble	-6.76	5.51e-05	poco soluble
6d	329.47	24	0.52	6	1	1	21.54	3.78	-4.91	4.03e-03	moderadamente soluble	-5.09	2.69e-03	moderadamente soluble	-7.03	3.07e-05	poco soluble
6e	343.50	25	0.55	6	1	1	21.54	4.09	-5.33	1.62e-03	moderadamente soluble	-5.65	7.71e-04	moderadamente soluble	-7.30	1.72e-05	poco soluble
6f	303.44	22	0.47	8	1	1	21.54	3.50	-4.28	1.57e-02	moderadamente soluble	-4.49	9.90e-03	moderadamente soluble	-7.21	1.88e-05	poco soluble
6g	303.44	22	0.47	8	1	1	21.54	3.50	-4.28	1.57e-02	moderadamente soluble	-4.49	9.90e-03	moderadamente soluble	-7.21	1.88e-05	poco soluble
6h	317.46	23	0.50	8	1	1	21.54	3.74	-4.63	7.39e-03	moderadamente soluble	-4.94	3.62e-03	moderadamente soluble	-7.23	1.86e-05	poco soluble
6i	303.44	22	0.47	7	1	1	21.54	3.40	-4.28	1.59e-02	moderadamente soluble	-4.37	1.29e-02	moderadamente soluble	-6.83	4.44e-05	poco soluble
7a	289.82	20	0.41	5	0	1	21.54	2.99	-4.15	2.07e-02	moderadamente soluble	-4.01	2.84e-02	moderadamente soluble	-6.14	2.08e-04	poco soluble
7b	303.85	21	0.44	5	0	1	21.54	3.35	-4.56	8.37e-03	moderadamente soluble	-4.58	8.00e-03	moderadamente soluble	-6.42	1.16e-04	poco soluble
7c	317.88	22	0.47	5	0	1	21.54	3.66	-4.97	3.41e-03	moderadamente soluble	-5.14	2.30e-03	moderadamente soluble	-6.69	6.51e-05	poco soluble
7d	331.90	23	0.50	5	0	1	21.54	3.96	-5.38	1.38e-03	moderadamente soluble	-5.70	6.61e-04	moderadamente soluble	-6.96	3.64e-05	poco soluble
7e	345.93	24	0.52	5	0	1	21.54	4.26	-5.79	5.57e-04	moderadamente soluble	-6.26	1.90e-04	Poorly soluble	-7.23	2.04e-05	poco soluble
7f	305.87	21	0.44	7	0	1	21.54	3.64	-4.76	5.37e-03	moderadamente soluble	-5.10	2.44e-03	moderadamente soluble	-7.14	2.22e-05	poco soluble
7g	319.89	22	0.47	8	0	1	21.54	4.02	-5.10	2.55e-03	moderadamente soluble	-5.66	7.01e-04	moderadamente soluble	-7.54	9.29e-06	poco soluble

7h	319.89	22	0.47	7	0	1	21.54	3.91	-5.10	2.53e-03	moderadamente soluble	-5.56	8.91e-04	moderadamente soluble	-7.16	2.20e-05	poco soluble
7i	305.87	21	0.44	6	0	1	21.54	3.56	-4.76	5.34e-03	moderadamente soluble	-4.99	3.09e-03	moderadamente soluble	-6.77	5.24e-05	poco soluble
8a	303.85	21	0.44	6	0	1	21.54	2.99	-4.11	2.36e-02	moderadamente soluble	-3.95	3.43e-02	Soluble	-6.54	8.70e-05	poco soluble
8b	317.88	22	0.47	6	0	1	21.54	3.37	-4.52	9.62e-03	moderadamente soluble	-4.51	9.89e-03	moderadamente soluble	-6.82	4.87e-05	poco soluble
8c	331.90	23	0.50	6	0	1	21.54	3.68	-4.93	3.90e-03	moderadamente soluble	-5.07	2.84e-03	moderadamente soluble	-7.09	2.72e-05	poco soluble
8d	345.93	24	0.52	6	0	1	21.54	3.99	-5.34	1.57e-03	moderadamente soluble	-5.63	8.15e-04	moderadamente soluble	-7.36	1.52e-05	poco soluble
8e	359.96	25	0.55	6	0	1	21.54	4.29	-5.76	6.22e-04	moderadamente soluble	-6.20	2.28e-04	Poorly soluble	-7.62	8.54e-06	poco soluble
8f	319.89	22	0.47	8	0	1	21.54	3.61	-4.72	6.08e-03	moderadamente soluble	-5.04	2.94e-03	moderadamente soluble	-7.54	9.29e-06	poco soluble
8g	333.92	23	0.50	9	0	1	21.54	4.04	-5.07	2.87e-03	moderadamente soluble	-5.60	8.45e-04	moderadamente soluble	-7.93	3.89e-06	poco soluble
8h	333.92	23	0.50	8	0	1	21.54	3.93	-5.06	2.89e-03	moderadamente soluble	-5.48	1.10e-03	moderadamente soluble	-7.56	9.20e-06	poco soluble
8i	319.89	22	0.47	7	0	1	21.54	3.58	-4.72	6.13e-03	moderadamente soluble	-4.92	3.83e-03	moderadamente soluble	-7.16	2.20e-05	poco soluble
9a	289.82	20	0.41	5	0	1	21.54	2.99	-4.15	2.07e-02	moderadamente soluble	-4.01	2.84e-02	moderadamente soluble	-6.14	2.08e-04	poco soluble
9b	303.85	21	0.44	5	0	1	21.54	3.35	-4.56	8.37e-03	moderadamente soluble	-4.58	8.00e-03	moderadamente soluble	-6.42	1.16e-04	poco soluble
9c	317.88	22	0.47	5	0	1	21.54	3.64	-4.97	3.41e-03	moderadamente soluble	-5.14	2.30e-03	moderadamente soluble	-6.69	6.51e-05	poco soluble
9d	331.90	23	0.50	5	0	1	21.54	3.96	-5.38	1.38e-03	moderadamente soluble	-5.70	6.61e-04	moderadamente soluble	-6.96	3.64e-05	poco soluble
9e	345.93	24	0.52	5	0	1	21.54	4.26	-5.79	5.57e-04	moderadamente soluble	-6.26	1.90e-04	Poorly soluble	-7.23	2.04e-05	poco soluble

9f	305.87	21	0.44	7	0	1	21.54	3.67	-4.76	5.37e-03	moderadamente soluble	-5.10	2.44e-03	moderadamente soluble	-7.14	2.22e-05	poco soluble
9g	319.89	22	0.47	8	0	1	21.54	4.02	-5.10	2.55e-03	moderadamente soluble	-5.66	7.01e-04	moderadamente soluble	-7.54	9.29e-06	poco soluble
9h	319.89	22	0.47	7	0	1	21.54	3.93	-5.10	2.53e-03	moderadamente soluble	-5.56	8.91e-04	moderadamente soluble	-7.16	2.20e-05	poco soluble
9i	305.87	21	0.44	6	0	1	21.54	3.56	-4.76	5.34e-03	moderadamente soluble	-4.99	3.09e-03	moderadamente soluble	-6.77	5.24e-05	poco soluble
10a	303.85	21	0.44	6	0	1	21.54	3.06	-4.11	2.36e-02	moderadamente soluble	-3.95	3.43e-02	Soluble	-6.54	8.70e-05	poco soluble
10b	317.88	22	0.47	6	0	1	21.54	3.40	-4.52	9.62e-03	moderadamente soluble	-4.51	9.89e-03	moderadamente soluble	-6.82	4.87e-05	poco soluble
10c	331.90	23	0.50	6	0	1	21.54	3.69	-4.93	3.90e-03	moderadamente soluble	-5.07	2.84e-03	moderadamente soluble	-7.09	2.72e-05	poco soluble
10d	345.93	24	0.52	6	0	1	21.54	4.00	-5.34	1.57e-03	moderadamente soluble	-5.63	8.15e-04	moderadamente soluble	-7.36	1.52e-05	poco soluble
10e	359.96	25	0.55	6	0	1	21.54	4.33	-5.76	6.22e-04	moderadamente soluble	-6.20	2.28e-04	Poorly soluble	-7.62	8.54e-06	poco soluble
10f	319.89	22	0.47	8	0	1	21.54	3.71	-4.72	6.08e-03	moderadamente soluble	-5.04	2.94e-03	moderadamente soluble	-7.54	9.29e-06	poco soluble
10g	333.92	23	0.50	9	0	1	21.54	4.07	-5.07	2.87e-03	moderadamente soluble	-5.60	8.45e-04	moderadamente soluble	-7.93	3.89e-06	poco soluble
10h	333.92	23	0.50	8	0	1	21.54	3.96	-5.06	2.89e-03	moderadamente soluble	-5.48	1.10e-03	moderadamente soluble	-7.56	9.20e-06	poco soluble
10i	319.89	22	0.47	7	0	1	21.54	3.62	-4.72	6.13e-03	moderadamente soluble	-4.92	3.83e-03	moderadamente soluble	-7.16	2.20e-05	poco soluble
11a	289.82	20	0.41	5	0	1	21.54	2.98	-4.15	2.07e-02	moderadamente soluble	-4.01	2.84e-02	moderadamente soluble	-6.14	2.08e-04	poco soluble
11b	303.85	21	0.44	5	0	1	21.54	3.31	-4.56	8.37e-03	moderadamente soluble	-4.58	8.00e-03	moderadamente soluble	-6.42	1.16e-04	poco soluble
11c	317.88	22	0.47	5	0	1	21.54	3.62	-4.97	3.41e-03	moderadamente soluble	-5.14	2.30e-03	moderadamente soluble	-6.69	6.51e-05	poco soluble

11d	331.90	23	0.50	5	0	1	21.54	3.92	-5.38	1.38e-03	moderadamente soluble	-5.70	6.61e-04	moderadamente soluble	-6.96	3.64e-05	poco soluble
11e	345.93	24	0.52	5	0	1	21.54	4.24	-5.79	5.57e-04	moderadamente soluble	-6.26	1.90e-04	Poorly soluble	-7.23	2.04e-05	poco soluble
11f	305.87	21	0.44	7	0	1	21.54	3.64	-4.76	5.37e-03	moderadamente soluble	-5.10	2.44e-03	moderadamente soluble	-7.14	2.22e-05	poco soluble
11g	319.89	22	0.47	8	0	1	21.54	4.00	-5.10	2.55e-03	moderadamente soluble	-5.66	7.01e-04	moderadamente soluble	-7.54	9.29e-06	poco soluble
11h	319.89	22	0.47	7	0	1	21.54	3.88	-5.10	2.53e-03	moderadamente soluble	-5.56	8.91e-04	moderadamente soluble	-7.16	2.20e-05	poco soluble
11i	305.87	21	0.44	6	0	1	21.54	3.53	-4.76	5.34e-03	moderadamente soluble	-4.99	3.09e-03	moderadamente soluble	-6.77	5.24e-05	poco soluble
12a	303.85	21	0.44	6	0	1	21.54	3.06	-4.11	2.36e-02	moderadamente soluble	-3.95	3.43e-02	Soluble	-6.54	8.70e-05	poco soluble
12b	317.88	22	0.47	6	0	1	21.54	3.42	-4.52	9.62e-03	moderadamente soluble	-4.51	9.89e-03	moderadamente soluble	-6.82	4.87e-05	poco soluble
12c	331.90	23	0.50	6	0	1	21.54	3.72	-4.93	3.90e-03	moderadamente soluble	-5.07	2.84e-03	moderadamente soluble	-7.09	2.72e-05	poco soluble
12d	345.93	24	0.52	6	0	1	21.54	3.99	-5.34	1.57e-03	moderadamente soluble	-5.63	8.15e-04	moderadamente soluble	-7.36	1.52e-05	poco soluble
12e	359.96	25	0.55	6	0	1	21.54	4.32	-5.76	6.22e-04	moderadamente soluble	-6.20	2.28e-04	Poorly soluble	-7.62	8.54e-06	poco soluble
12f	319.89	22	0.47	8	0	1	21.54	3.73	-4.72	6.08e-03	moderadamente soluble	-5.04	2.94e-03	moderadamente soluble	-7.54	9.29e-06	poco soluble
12g	333.92	23	0.50	9	0	1	21.54	4.07	-5.07	2.87e-03	moderadamente soluble	-5.60	8.45e-04	moderadamente soluble	-7.93	3.89e-06	poco soluble
12h	333.92	23	0.50	8	0	1	21.54	3.98	-5.06	2.89e-03	moderadamente soluble	-5.48	1.10e-03	moderadamente soluble	-7.56	9.20e-06	poco soluble
12i	319.89	22	0.47	7	0	1	21.54	3.62	-4.72	6.13e-03	moderadamente soluble	-4.92	3.83e-03	moderadamente soluble	-7.16	2.20e-05	poco soluble
BM21 2	414.37	28	0.30	4	2	0	11.41	4.81	-5.93	4.90e-04	moderadamente soluble	-5.28	2.17e-03	moderadamente soluble	-7.92	5.00e-06	poco soluble

Continuación Tabla 1a

Molécula	Absorción GI	Permeabilidad en la barrera hematoencefálica	Sustrato de Pgp	CYP1A2 inhibidor	CYP2C19 inhibidor	CYP2C9 inhibidor	CYP2D6 inhibidor	CYP3A4 inhibidor	Lipinski #violaciones	Ghose #violaciones	Veber #violaciones	Egan #violaciones	Muegge #violaciones	Biodisponibilidad	PAINS #alertas
1a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
1b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
1c	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
1d	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
1e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
1f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
1g	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
1h	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
1i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
2a	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
2b	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
2c	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
2d	Alto	Si	No	No	No	No	No	No	0	0	0	0	0	0.55	0
2e	Alto	Si	No	No	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
2f	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
2g	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
2h	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
2i	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
3a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
3b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
3c	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
3d	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
3e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
3f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1

3g	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
3h	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
3i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
4a	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
4b	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
4c	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
4d	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
4e	Alto	Si	No	No	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
4f	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
4g	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
4h	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
4i	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
5a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
5b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
5c	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
5d	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
6e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
5f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
5g	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
5h	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
5i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
6a	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
6b	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
6c	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
6d	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
6e	Alto	Si	No	No	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
6f	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
6g	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
6h	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0

6i	Alto	Si	No	No	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
7a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
7b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
7c	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
7d	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
7e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
7f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
7g	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
7h	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
7i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
8a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
8b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
8c	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	0	0.55	0
8d	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
8e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
8f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
8g	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	1	0.55	0
8h	Alto	Si	No	No	Si	No	Si	No	0	0	0	0	1	0.55	0
8i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
9a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
9b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
9c	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
9d	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
9e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
9f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
9g	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
9h	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
9i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
10a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0

10b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
10c	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	0	0.55	0
10d	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
10e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
10f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
10g	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	1	0.55	0
10h	Alto	Si	No	No	Si	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
10i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
11a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
11b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
11c	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
11d	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
11e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
11f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
11g	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
11h	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	1
11i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	1
12a	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
12b	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
12c	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	0	0.55	0
12d	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
12e	Alto	Si	No	Si	No	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
12f	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
12g	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	1	0.55	0
12h	Alto	Si	No	No	Si	No	No	No	0	0	0	0	1	0.55	0
12i	Alto	Si	No	Si	No	No	Si	No	0	0	0	0	0	0.55	0
BM212	Alto	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	1	0	0	0	1	0.55	1

Tabla 2a

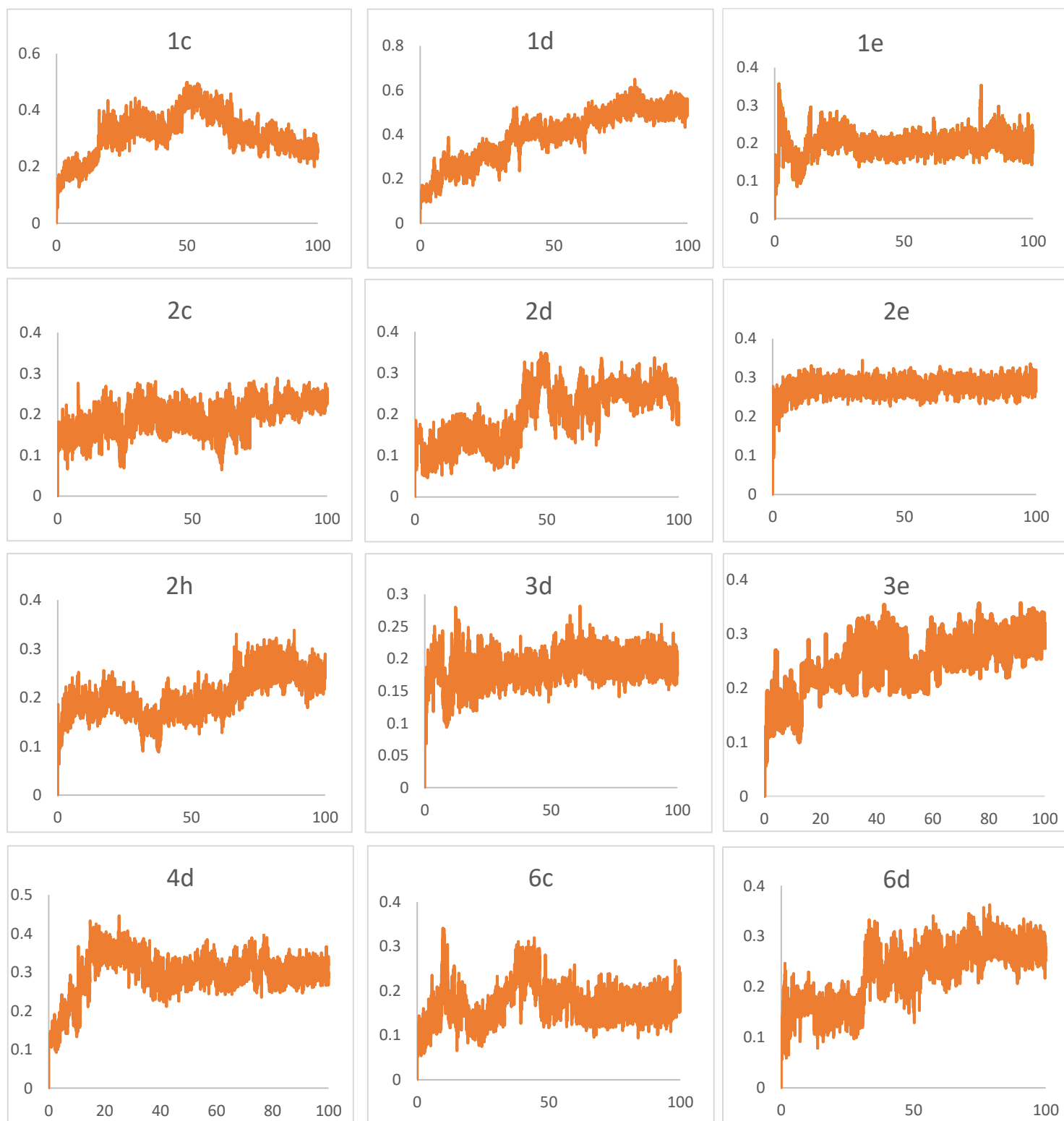
Resultados del acoplamiento molecular realizado a los 107 ligandos propuestos.

cód.	score	cód.	score	cód.	score	cód.	score
5n	-9.1						
1a	-7.8	4a	-8.2	7a	-7.7	10a	-7.9
1b	-8.3	4b	-8.7	7b	-7.8	10b	-8.5
1c	-9.1	4c	-8.9	7c	-8.8	10c	-9.0
1d	-9.8	4d	-9.4	7d	-8.9	10d	-9.2
1e	-9.8	4e	-9.4	7e	-8.8	10e	-9.3
1f	-8.3	4f	-8.3	7f	-7.7	10f	-8.0
1g	-8.5	4g	-8.5	7g	-7.9	10g	-8.3
1h	-8.8	4h	-8.8	7h	-8.6	10h	-8.7
1i	-8.5	4i	-8.5	7i	-7.8	10i	-8.4
2a	-8.4	5a	-8.2	8a	-8.4	11a	-7.5
2b	-8.9	5b	-7.8	8b	-9.0	11b	-7.9
2c	-9.4	5c	-8.2	8c	-9.6	11c	-8.7
2d	-9.6	5d	-8.7	8d	-9.6	11d	-9.4
2e	-9.6	5e	-8.7	8e	-9.6	11e	-9.6
2f	-8.5	5f	-7.6	8f	-8.5	11f	-8.2
2g	-8.6	5g	-7.7	8g	-8.6	11g	-8.2
2h	-9.0	5h	-8.7	8h	-9.0	11h	-8.3
2i	-8.7	5i	-8.3	8i	-8.7	11i	-7.6
3a	-7.6	6a	-7.9	9a	-7.9	12a	-7.8
3b	-8.1	6b	-8.5	9b	-8.2	12b	-8.0
3c	-8.9	6c	-9.0	9c	-8.2	12c	-8.5
3d	-9.6	6d	-9.1	9d	-8.7	12d	-9.1
3e	-9.6	6e	-8.2	9e	-8.7	12e	-9.4
3f	-8.1	6f	-8.2	9f	-8.1	12f	-7.7
3g	-8.0	6g	-8.5	9g	-8.4	12g	-8.2
3h	-8.5	6h	-8.6	9h	-8.7	12h	-7.8
3i	-8.2	6i	-8.3	9i	-8.4	12i	-7.6

**Los compuestos señalados, son aquellos que obtuvieron valores de score más negativo que -9.0; estos fueron llevados a estudios de MD.*

Figura 2a

Gráficas de RMSD determinado mediante el estudio de dinámica molecular.



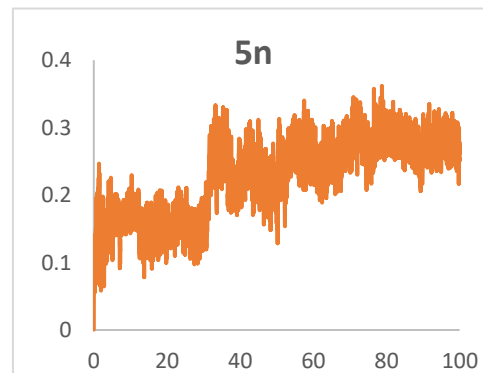
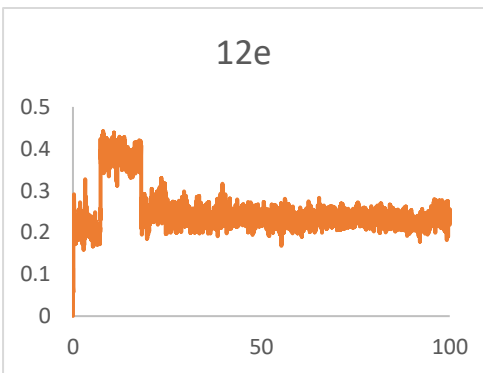
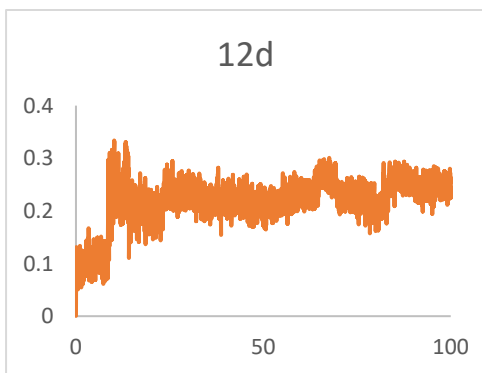
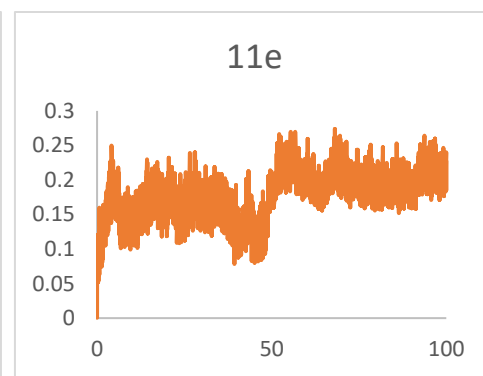
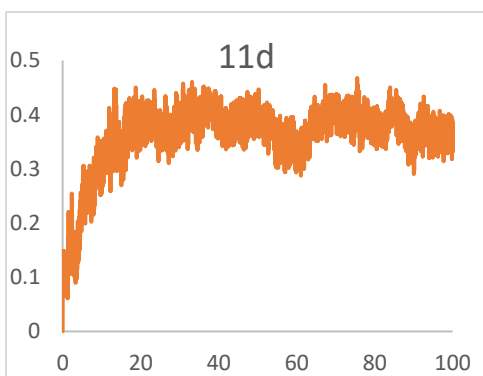
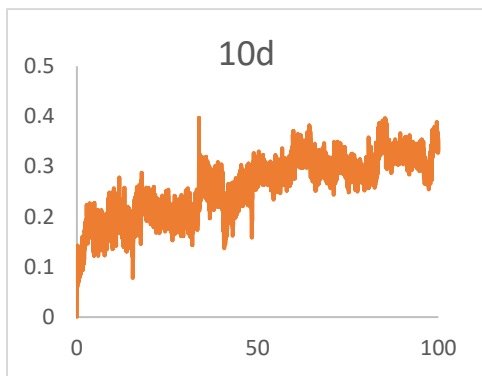
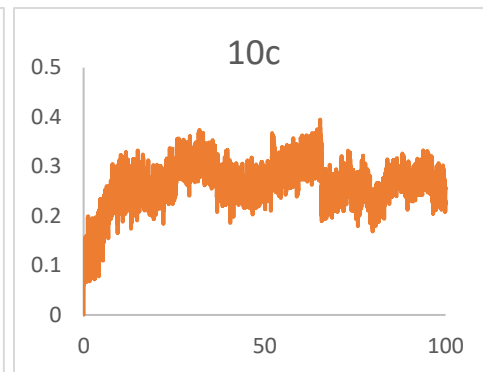
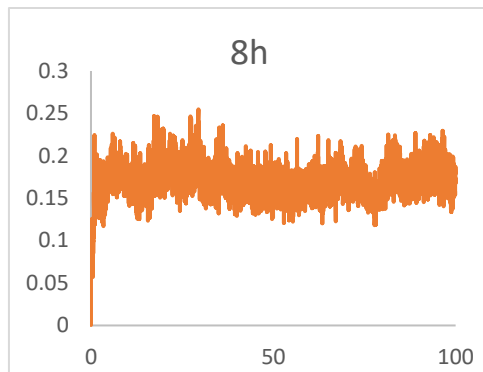
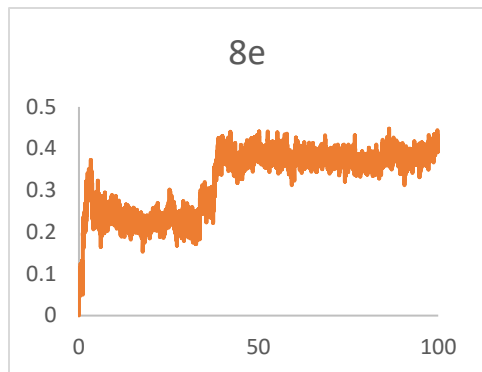
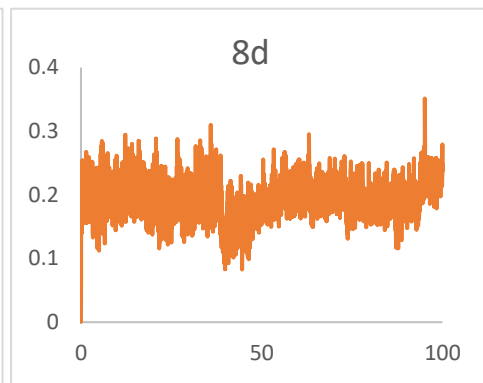
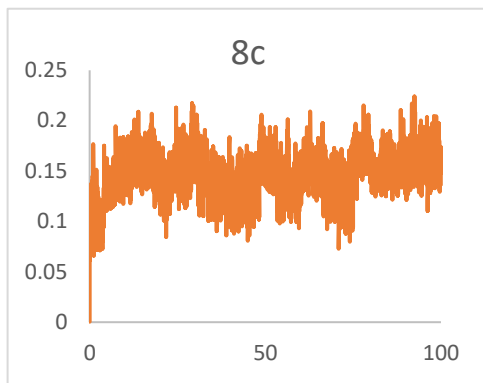
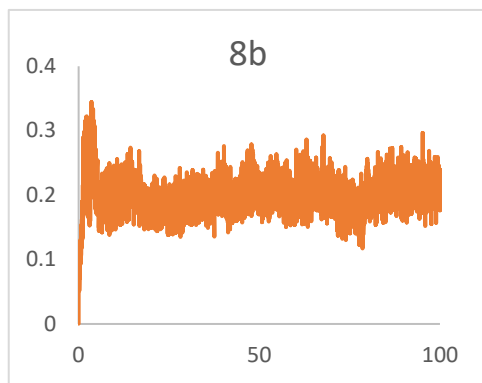


Figura 3a

Gráficas de puentes de hidrógeno; según el estudio de dinámica molecular.

