

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Posgrado en Ciencias Químicas

*Síntesis de derivados piperidínicos y evaluación
in silico de su potencial actividad biológica*

Tesis presentada para obtener el grado de:
Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

***Lbt. María Fernanda Martínez
Hernández***

Directora de Tesis:
Dra. Jacqueline Jiménez
Hernández

Co-Director de Tesis:
Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Marzo 2026



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el D.C. Víctor Gómez Calvario, D.C. Gabriel Guerrero Luna, D.C. Vladimir Carranza Téllez y la D.C. Gabriela Huelgas Saavedra, informan haber leído y aprobado, la tesis denominada **“Síntesis de derivados piperidínicos y evaluación in silico de su potencial actividad biológica”**, que presenta la alumna **María Fernanda Martínez Hernández (224470035)**, para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los veintisiete días del mes de febrero del año dos mil veintiséis.

ATENTAMENTE

D.C. Víctor Gómez Calvario

D.C. Gabriel Guerrero Luna

D.C. Vladimir Carranza Téllez

D.C. Gabriela Huelgas Saavedra



El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Química Orgánica Básica y Aplicada del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla bajo la dirección de la Dra. Jacqueline Jiménez Hernández y el Dr. Jorge R. Juárez Posadas. La realización de esta investigación contó con el apoyo económico del Proyecto CONACyT A1-S-308049 del fondo FOSEC SEP Investigación Básica, BUAP-CA-157-Química Orgánica Básica. Así también, con el otorgado por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado proyectos 100525136-VIEP2025 y 100148077-VIEP2025.

Índice

Índice	4
Abreviaturas	5
Resumen.....	7
Propuesta de síntesis y análisis in silico	8
Introducción	9
Antecedentes	14
Objetivos	24
Metodología	25
Discusión de resultados.....	27
Conclusión	74
Desarrollo experimental.....	76
Referencias	83

Abreviaturas

Ala	Alanina
a.a	Aminoácidos
Aq	Acuosa
Ar	Arilo
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
Asp	Ácido aspártico
°C	Grado Celsius
cat	Catalizador
Cys	Cisteína
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
DFT	La teoría del funcional de la densidad
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
Et	Etilo
eq	Equivalentes
EWG	Grupo electroatractor
g	Gramos
Glu	Ácido Glutámico
Gln	Glutamina
Gly	Glicina
GP	Grupo protector
h	Horas
His	Histidina
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz

Ile	Isoleucina
J	Constante de acoplamiento
Leu	Leucina
Lys	Lisina
m	Señal múltiple
Me	Metilo
Met	Metionina
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NaBH₄	Borohidruro de sodio
OTBS	<i>Terc</i> -butildimetilsililo
PA	Posible(s) actividad(es)
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Phe	Fenilalanina
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
PNBA	Ácido <i>p</i> -nitrobenzoico
ppm	Partes por millón
Pro	Prolina
<i>rd</i>	Relación diastereomérica
<i>Rto</i>	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno.
s	Señal simple
Ser	Serina
t	Señal triple
T.a.	Temperatura ambiente
Thr	Treonina
TMS	Tetrametilsilano
Trp	Triptofano
Tyr	Tirosina
Val	Valina

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados constituyen una clase de moléculas de gran interés en química orgánica y medicinal debido a la amplia variedad de actividades biológicas que presentan. En la presente tesis se abordó la síntesis de derivados piperidínicos quirales a partir del **(R)-(-)-fenilglicinol** para llegar al compuesto **(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona** utilizándolo como intermediario clave para la generación de nuevas estructuras con potencial actividad biológica.

La estrategia experimental consistió en la modificación estructural de **(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona** principalmente para la generación de ésteres. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopía de **Resonancia Magnética Nuclear** de ^1H y ^{13}C .

De manera complementaria, se diseñó una biblioteca de moléculas derivadas de **(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona** que incluyó productos propuestos de reacciones de esterificación, acilación y alquilación. Estas estructuras fueron evaluadas in silico mediante técnicas computacionales como es el **Acoplamiento Molecular** frente a diversas proteínas blanco con el objetivo de estimar su posible afinidad y actividad biológica.

Los resultados del análisis computacional sugieren que algunos de los derivados presentan interacciones favorables con diferentes sitios activos, lo que los posiciona como candidatos potenciales como **antibióticos, anticancerígenos, antiinflamatorios y anticonvulsivos**.

[illegible]

Introducción

La generación de nuevos compuestos químicos constituye un elemento clave para enfrentar problemáticas globales en temas de salud, sostenibilidad y tecnología. En este contexto, la **síntesis orgánica**, desempeña un papel fundamental ya que permite transformar moléculas simples en estructuras más complejas con propiedades específicas. Muchas de estas estructuras se encuentran en la naturaleza en concentraciones limitadas o presentan dificultades para su extracción, otras no existen de forma natural, lo que representa un desafío adicional en términos de diseño, obtención y evaluación de sus posibles aplicaciones. Entre las estructuras de mayor relevancia química orgánica y química medicinal se encuentran los compuestos **heterocíclicos**. Estos se caracterizan por poseer uno o más átomos diferentes dentro de un anillo, comúnmente el nitrógeno, el oxígeno y el azufre, aunque otros elementos también pueden participar en la formación de anillos estables. En la **figura 1** se muestran ejemplos de compuestos heterocíclicos.



Figura 1. Ejemplos de compuestos heterocíclicos.

Los heterociclos son tan importantes que están presentes en las estructuras principales de la vida donde se encuentra la información genética de los seres vivos: *el ADN y el ARN*. En el ADN, están almacenando información genética en un código de 4 bases nitrogenadas heterocíclicas llamadas guanina (G), citosina (C), adenina (A) y timina (T) estas bases se emparejan de la manera Adenina con Timina y Citosina con Guanina. El caso del ARN es similar al ADN, pero posee una cadena simple y en lugar de Timina la Adenina se empareja con Uracilo y realiza 4 funciones principales como *mensajero (ARNm)* donde lleva el código

genético (el mensaje) del ADN a los ribosomas, como de *transferencia (ARNt)* que ayuda a transportar los aminoácidos y formar proteínas, de *interferencia (ARNi)* que modula la expresión génica y *ribosomal (ARNr)* que compone a la maquinaria que fabrica las proteínas **figura 2.**

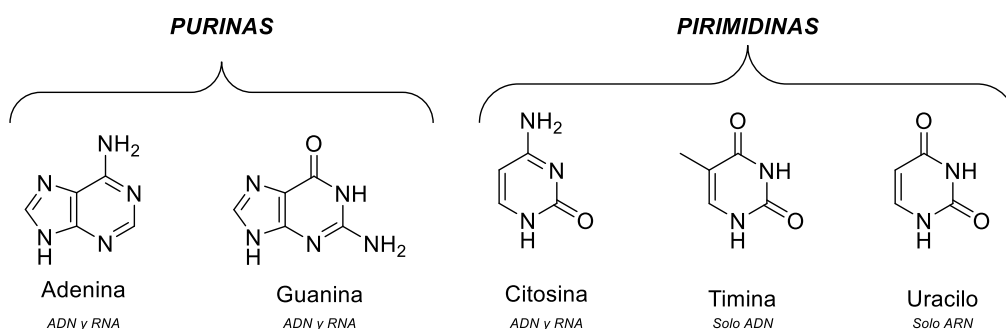


Figura 2. Anillos heterocíclicos presentes en la vida

El desarrollo científico sobre compuestos heterocíclicos está aumentando rápidamente debido a su vasto estudio sintético y utilidad funcional. Los compuestos heterocíclicos están presentes en más de 90% de los nuevos fármacos, respaldando la brecha entre la biología y la química y así lograr encontrar aplicaciones científicas. Entre las aplicaciones encontradas se han introducido la posibilidad de nuevas terapias antifúngicas, antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, antioxidantes, anticonvulsivas, antipiréticas antihelmínticas, antialérgicas, antihistamínicas, herbicidas, anticancerígenas, antihipertensivas y anti-leprosas (Kabir & Uzzaman, 2022).

En la **figura 3** se muestran ejemplos de compuestos heterocíclicos con aplicaciones medicinales.

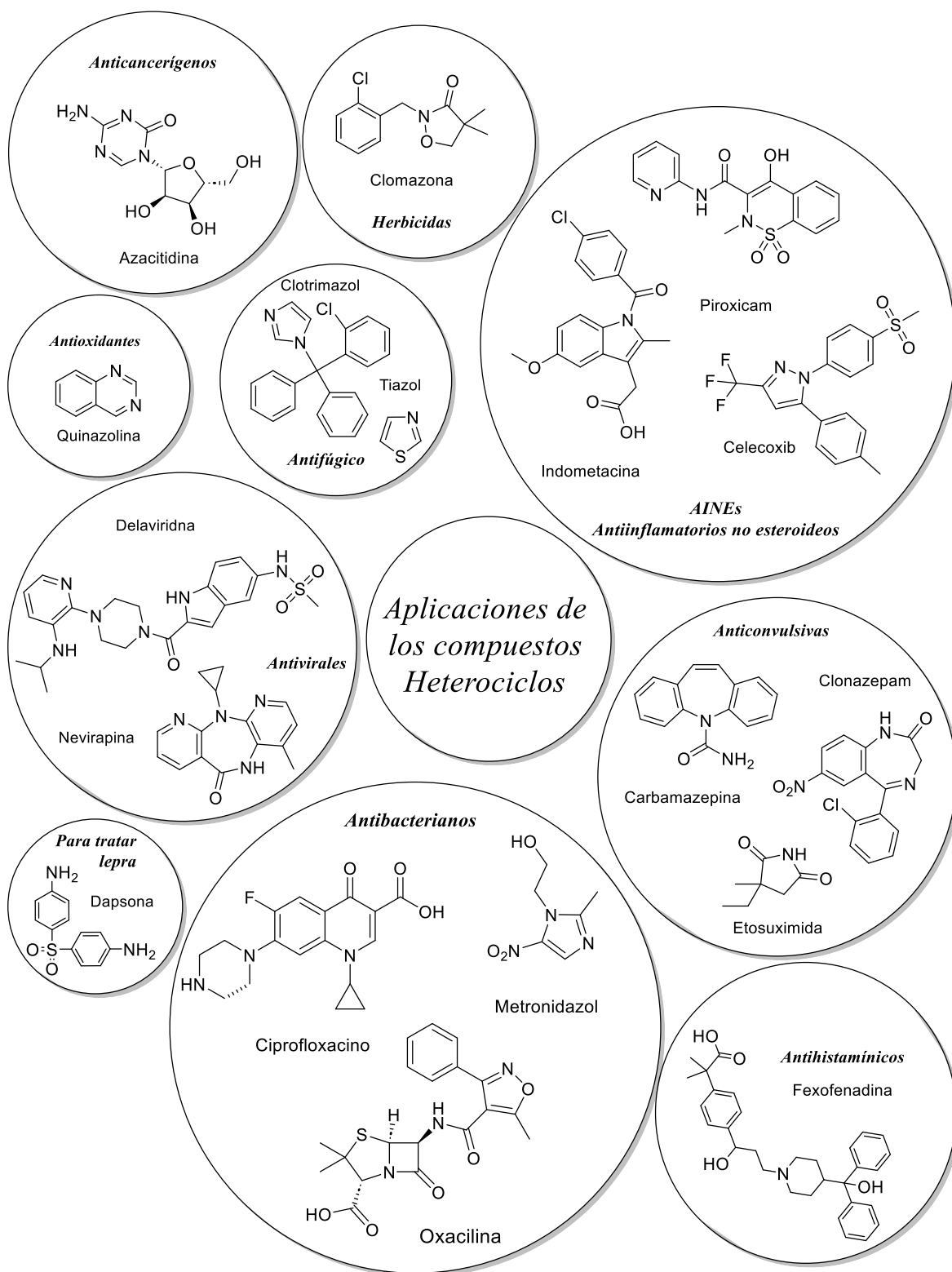


Figura 3. Ejemplos de compuestos heterocíclicos con aplicaciones medicinales

Para la síntesis de estos fármacos, es primordial el uso de compuestos heterocíclicos como es la piperidina, es importante ya que es empleada como fragmento estructural en el diseño de fármacos. Sus derivados están presentes en más de veinte clases de fármacos, así como en alcaloides (Sandmeier, 2021). En la **figura 4** se observan ejemplos de estos fármacos (Frolov & Vereshchagin, 2023).

La función de la piperidina es relevante en este trabajo por su aplicación en la obtención de piperidona, otro heterociclo importante que funciona como un bloque de construcción fundamental para la formación de los distintos los productos.

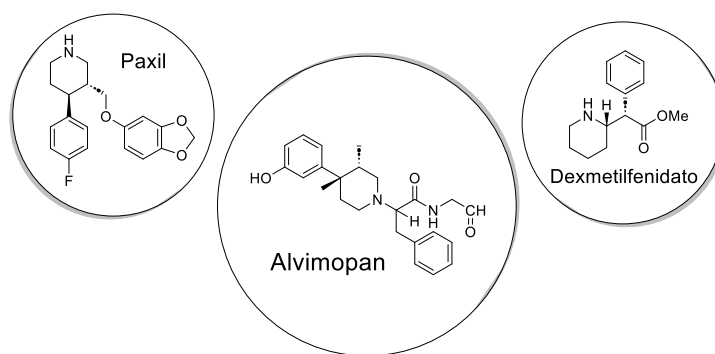


Figura 4. Fármacos que contienen el heterociclo de la piperidina

Para ampliar las aproximaciones entre la química y la biología, recientemente se han utilizado técnicas computacionales mediante las cuales se obtienen acercamientos a las actividades biológicas que pueden presentar los fármacos sintetizados. El acoplamiento molecular es esa herramienta computacional eficiente que ayuda a comprender el papel de las interacciones intermoleculares entre una molécula orgánica natural (idealmente considerada como receptor), como puede ser una enzima, una proteína, ADN o ARN, y una molécula orgánica u inorgánica, natural o sintética (considerada como ligando). El acoplamiento es una técnica de modelado computacional. Predice la mejor pose del ligando a acoplar, minimizando la energía de una molécula con respecto a otra y así formar un complejo estable de forma virtual (Mohanty & Mohanty, 2023). En la **figura 5** se esquematiza el proceso de acoplamiento molecular.

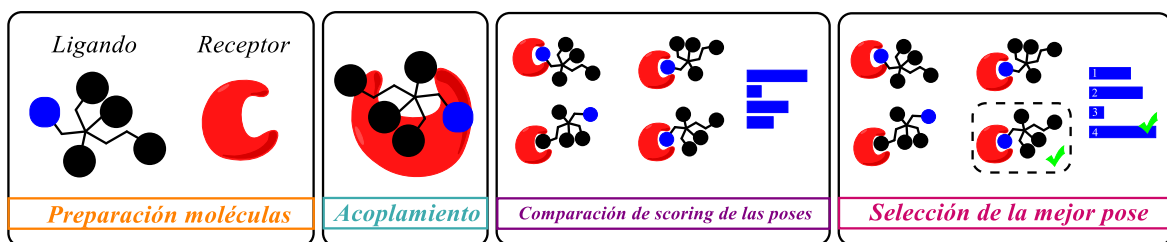


Figura 5. Proceso del acoplamiento molecular

Este trabajo tiene como objetivo desarrollar la síntesis de distintos productos a partir de piperidin-2-ona debido a su alto valor sintético y su potencial relevancia biológica. La actividad de estos compuestos será evaluada *in silico* mediante acoplamiento molecular (*docking*) para tener una aproximación a la utilidad biológica de estos productos sintetizados.

Antecedentes

La **Química Orgánica** surge como una respuesta al mundo vital, al mundo vivo regido por normas y paradigmas que se desconocían y que han sido fundamentales para el desarrollo humano. El primer acercamiento a esta disciplina fue en el año de 1806 cuando el médico, químico y profesor sueco **Jöns Jacob Berzelius** creó el libro *Djurkemi* donde acuña por primera vez el término **Organisk Kemi**, “*Química Orgánica*”, para referirse al estudio de los compuestos derivados de organismos vivos (Gallego, Gallego, & Pérez, 2012). Paradójicamente, Berzelius defendía la corriente **Vitalista**, donde se creía que había algo único en los organismos vivos, una misteriosa “fuerza vital”, que les daba una habilidad especial para sintetizar compuestos químicos y que estos no podían ser obtenidos de otras formas (BBC News Mundo, 2019). Pero el químico alemán **Friedrich Wöhler**, demostró en 1828 algo insólito, la síntesis de la urea, un componente de la orina a base de “ingredientes no vitales”, con esto Wöhler refutó la teoría Vitalista y sentó las bases para la creación de compuestos orgánicos sin que provengan de organismos vivos. (Coulter I, 2019) Finalmente, otro gran químico alemán **Friedrich August Kekulé**, marcó un precedente en la historia de la química orgánica, tuvo un sueño extraño: ante él, se presentaban varios átomos danzando y formando cadenas que se retorcían y se enlazaban. De pronto, una de esas cadenas se curvó y formó un círculo en cuyo centro apareció una serpiente que se mordía la cola dando pie al descubrimiento de la **estructura del benceno** (Freire, 2025). Este hallazgo quedó plasmado en su artículo “*Sobre la constitución de las sustancias aromáticas*” (Kekulé, 1865).



Figura 6. De izquierda a derecha: **Berzelius, Wöhler y Kekulé**

Con lo visto anteriormente, se establece que el siglo XIX marcó un parteaguas para el despertar de las ciencias y la síntesis química, para 1818 se sintetiza el **primer heterociclo**, el **aloxano** a manos del químico **Louis Brugnatelli**. Fue un gran acontecimiento debido a que los heterociclos se encontraban en la naturaleza y solo se podían obtener si se extraían de ella. El **“ossieritrico”** como llamo Brugnatelli al aloxano se sintetizó mediante la degradación oxidativa del ácido úrico con ácido nítrico. (ACS, 2016) Posteriormente, fue un reto la síntesis de moléculas presentes en la naturaleza por su importancia biológica. Un ejemplo de esto es el estudio de Khuong-Huu y colaboradores (Khuong-Huu, 1972), quienes caracterizaron los **alcaloides extraídos** de la especie vegetal *Prosopis Africana* (mimosa africana). Entre los compuestos identificados se encuentra la casina y sus análogos como son la prosofilina y la deoxocasina, observados en la **figura 7**. Estos alcaloides presentan núcleos heterocíclicos nitrogenados estructuralmente relacionados con sistemas piperidínicos, lo que resalta la importancia de este tipo de anillos en metabolitos secundarios con potencial actividad biológica.

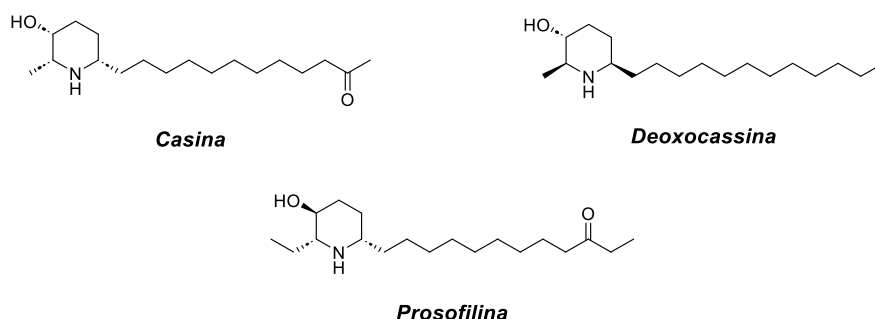
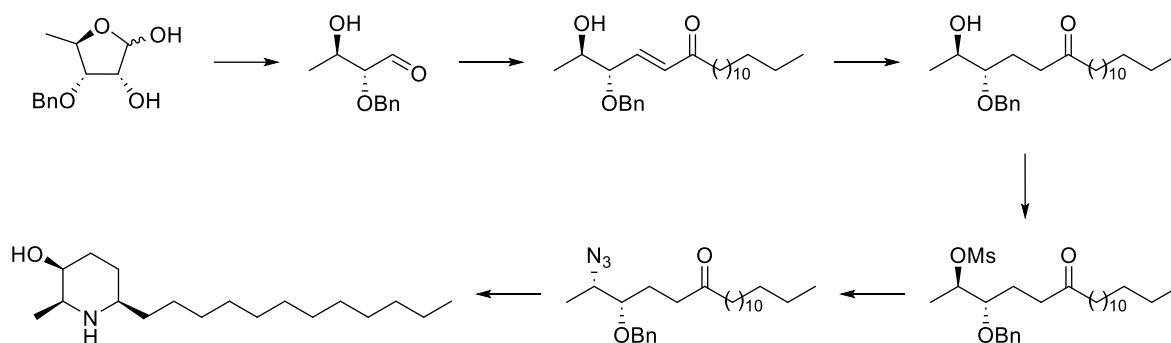


Figura 7. Estructuras de la molécula de casina y sus análogos

La relevancia de estos alcaloides se debe a las propiedades biológicas que se les atribuyen asociadas a su estructura nitrogenada. La **casina** por ejemplo, es un alcaloide que se encuentra tanto en *Prosopis Africana* como en la planta *Senna spectabilis* (Franca, y otros, 2022). De ella se han reportado diversas actividades biológicas, entre las que destacan

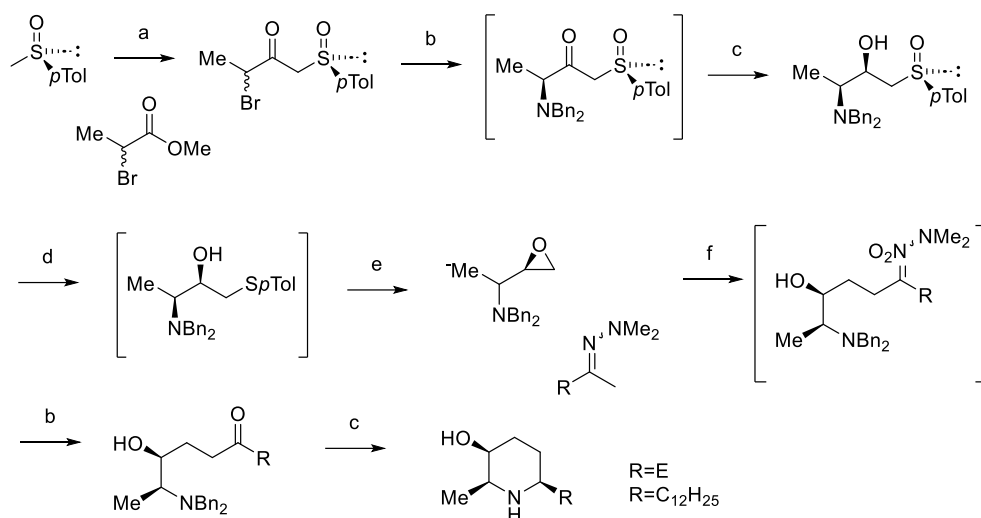
propiedades antimicrobianas, anticolinesterásicas (Calixto, y otros, 2000), antiinflamatorias y anti-hiperalgésicas (Silva, Vilela, Cardoso, & Pilli, 2022), entre otras.

De la misma manera, la **prosofilina** es un alcaloide extraído de igual manera del árbol *Prosopis africana* (*mimosa africana*) (Natsume & Ogawa, 1981), tiene propiedades analgésicas, antibióticas, anestésicas y también estimula al sistema nervioso central (Ande, Dubbu, Verma, & Vankar, 2018). Respecto a la síntesis de estos compuestos heterocíclicos en 1979, Moriyama y colaboradores (Saitoh, y otros, 1979) reportaron un análogo complejo de la **deoxocasina** como intermediario en la obtención de la solenopsina y de la isosolenopsina, partiendo del aminoácido D-alanina. En el año 2012, se reportaron dos síntesis totales de la **(+)-deoxocasina**. La primera (Kishore, Srinivas, Yadav, & Subba, 2012), a partir de la D-xilosa, donde se observan reacciones clave como es una reacción de Grignard, una sustitución S_N2 de un mesilato por azida, una reacción de Wittig y una aminación reductora, **esquema 1**.



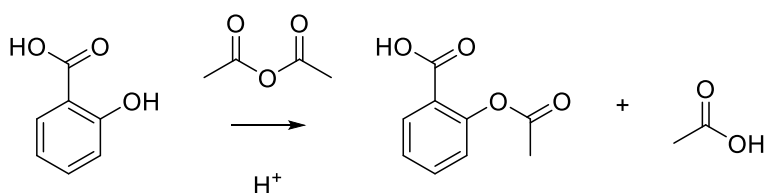
Esquema 1. Síntesis de (+)-Deoxocasina a partir de D-Xilosa

La segunda síntesis (Pierre-Yves, Jean, & Salom-Roig, 2012), también publicada en el mismo año, utilizó una hidrólisis de hidrazonas seguida de una aminación reductora intramolecular para producir el alcaloide, como se observa, la obtención del producto se da mediante muchas reacciones y con un rendimiento del 61%, otra disyuntiva que muestran los autores son el costo de los reactivos, es una síntesis costosa. En el **esquema 2** se observa esta reacción.



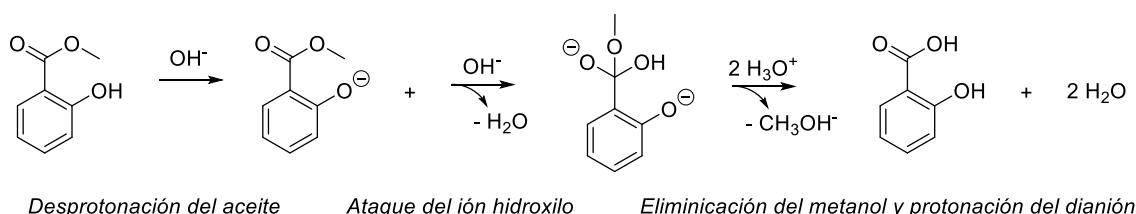
Esquema 2. Síntesis de (+)-Deoxocassina y sus análogos

Transformar los distintos grupos funcionales de una molécula es una ventana de oportunidades para enriquecer la funcionabilidad de la misma, así que es necesario transformar los grupos funcionales existentes mediante diversas reacciones, por ejemplo, la reacción de esterificación es primordial en química orgánica. La historia de los ésteres se remonta al año de 1850 cuando el científico **Alexander William Williamson** descubrió accidentalmente la síntesis de éteres basada en la reacción entre un alcohol y un yoduro de alquilo en presencia de ácido sulfúrico (Wisniak, 2009). Los ésteres tienen distintas aplicaciones, relevantes en las industrias alimentaria, cosmética y textil (Ortega-Requena, y otros, 2024). Son importantes en estas ramas ya que se usan como aditivos, emulsionantes, agentes espumantes, agentes de recubrimiento, estabilizantes, esencias aromáticas. Otra rama importante de uso de los ésteres es en la medicina, un ejemplo es la aspirina. Su creación remonta a miles de años cuando los egipcios utilizaban la corteza del sauce para aliviar la fiebre o para desinflamar. Con el paso de los años se descubrió su actividad antiplaquetaria (Montinari, Minelli, & Raffaele, 2019). La primera vez que se reportó la síntesis de la aspirina fue en 1893 por el químico alemán **Felix Hofmann**, quien sintetizó un derivado acetilado del ácido salicílico, con iguales propiedades medicinales pero menor daño en la zona gástrica, **esquema 3**.



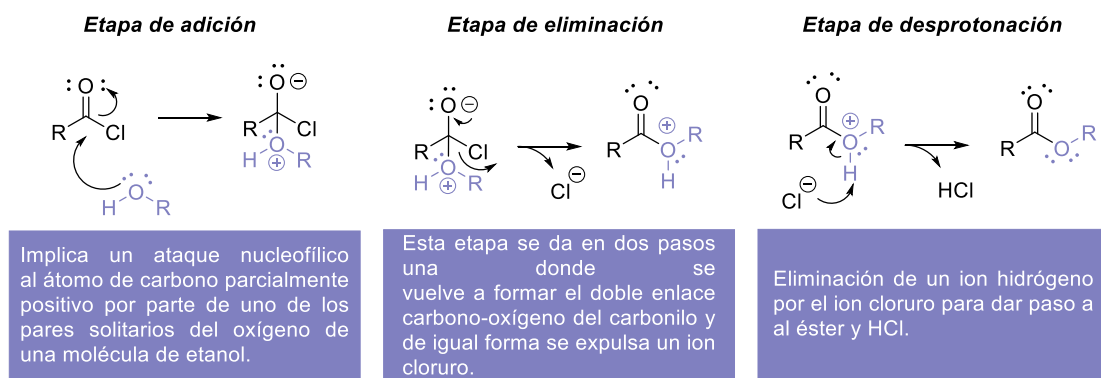
Esquema 3. Síntesis de la aspirina en medio ácido

En los múltiples intentos de las síntesis del ácido acetilsalicílico, se tiene varios acercamientos a la síntesis de la materia prima a partir de distintas fuentes, el ejemplo que se presenta a continuación parte del **aceite de gaulteria** (salicilato de metilo), **esquema 4** (Olmsted III, 1998).



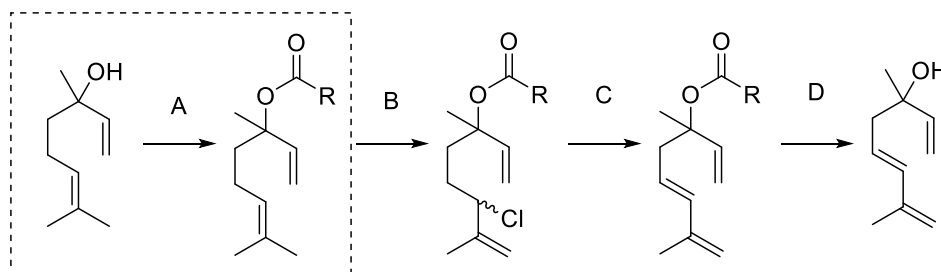
Esquema 4. Síntesis del ácido salicílico a partir del aceite de gaulteria

Aunque se ha observado que la formación de ésteres se puede dar entre un alcohol y un anhídrido, hay otros tipos de reacciones de esterificación como por ejemplo las que se dan entre un **cloruro de acilo y un alcohol** las cuales siguen un mecanismo específico, mostrado a continuación en el **esquema 5**.



Esquema 5. Mecanismo de la reacción de formación de ésteres

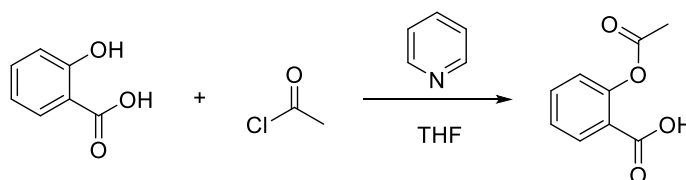
En el siglo XXI el desarrollo de metodologías sintéticas para la formación de ésteres ha experimentado un avance significativo, por ejemplo, en el año 2003 dos investigadores de la compañía Takasago (Yuasa & Kato, 2003) en su intento por encontrar una síntesis concisa para obtener al **hotrienol** a partir del **linalool**, **esquema 6**, llevaron a cabo la formación de un éster mediante la reacción de un cloruro de acilo con un alcohol correspondiente en presencia de *n*-BuLi como base empleando THF anhidro a -20°C, obteniendo un rendimiento de del 79%.



(A) *n*-BuLi, RCOCl, THF, -20 °C a T.a. 4.5 h, 62–79%. (B) 60% Ca(ClO)₂, H₃BO₃, CH₂Cl₂-H₂O, 5 °C, 4.5 h, 80–88%. (C) Li₂CO₃, LiBr, DMF, 130 °C, 2 h, 65–73%. (D) 10% NaOH-MeOH/H₂O, 20–30 °C, 6 h, 84–88%.

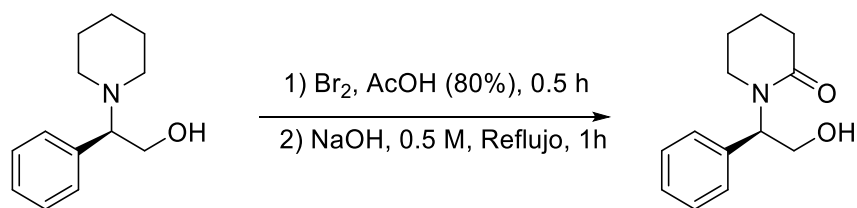
Esquema 6. Síntesis concisa para obtener al hotrienol a partir del linalool

Otra de las reacciones reportadas en los últimos años es la desarrollada por (Deb, y otros, 2011) donde se observa la formación del **ácido acetilsalicílico** a partir del **ácido salicílico** reacción similar a la vista en **esquema 3** de Felix Hofmann, es importante destacar la diferencia considerable en las condiciones de reacción, ya que la descrita por Deb, mostrada en el **esquema 6**, se utiliza un medio básico, fundamental para la desprotonación del alcohol y así generar una especie negativa para llevar a cabo un ataque nucleofílico.



Esquema 6. Síntesis de la aspirina en medio básico

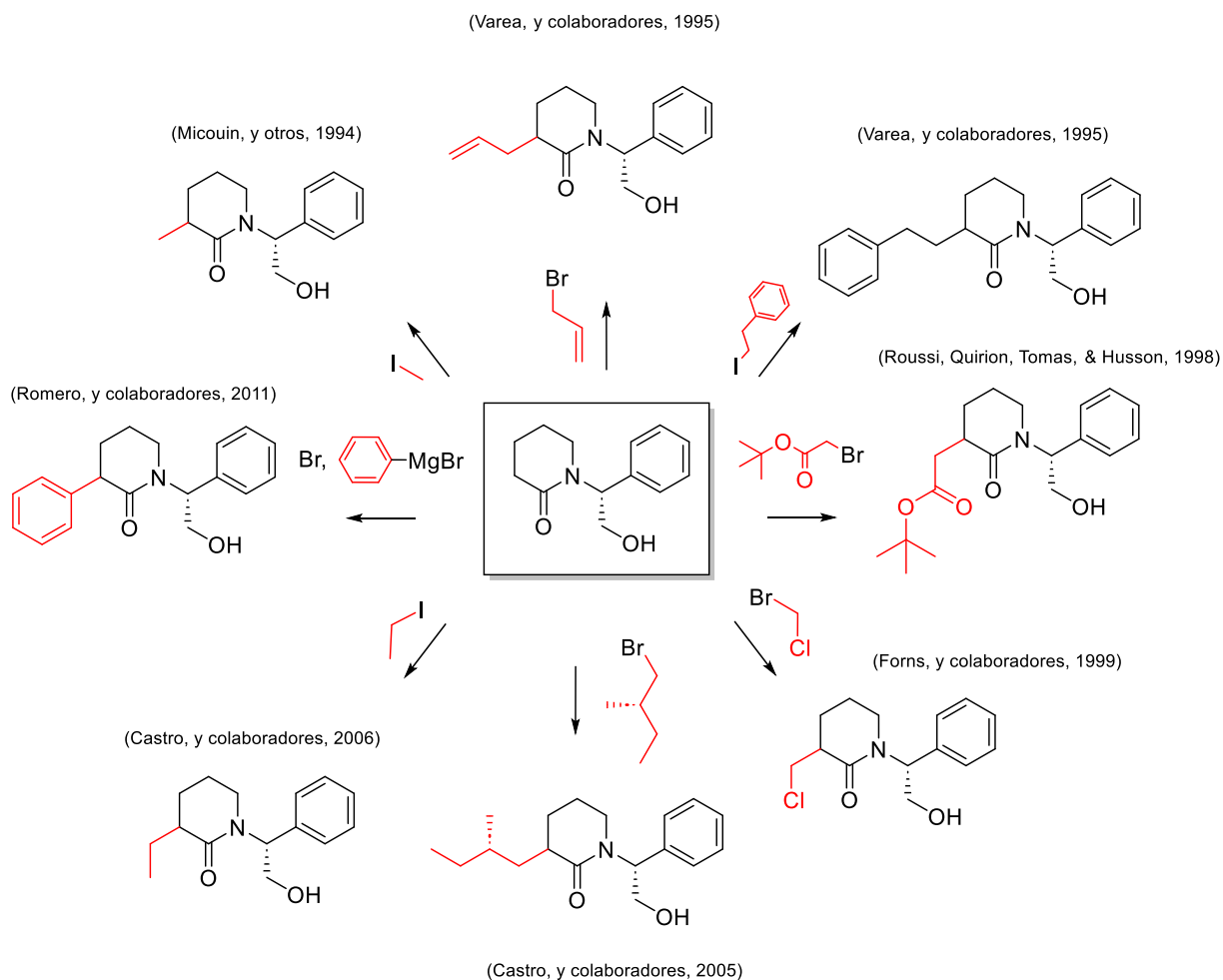
Como se vio anteriormente, la piperidina y sus derivados son un importante bloque de construcción para la obtención de distintas moléculas. Una manera para acrecentar su utilidad, es funcionalizar las distintas posiciones del anillo piperidínico. Por ejemplo, el desarrollo por **Juárez y colaboradores** en el año 2014 (Juárez y colaboradores, 2014), donde oxidan la posición 2 del anillo como se observa en el **esquema 8**. La introducción del carbonilo no solo modifica las propiedades electrónicas del anillo, sino que también activa posiciones α al carbonilo, facilitando reacciones de alquilación y otras transformaciones nucleofílicas.



Esquema 8. Síntesis de la piperidin-2-ona

Las alquilaciones son las reacciones que permiten funcionalizar posiciones específicas del anillo de la piperidona, un ejemplo claro es el reportado por Laurent Micouin y su equipo de trabajo en 1994 (Micouin, y otros, 1994), donde utilizan **yoduro de metilo** para alquilar la posición 3 de la piperidona. Tan solo un año después en 1995 el mismo grupo de investigación realiza dos alquilaciones de la posición 3 del anillo una con **3-bromopropeno** y otra con **bromuro de bencilo** (Varea, y otros, 1995). En el año de 1998 los investigadores (Roussi, Quirion, Tomas, & Husson, 1998) presentan la integración del **bromoacetato de terc-butilo** en la posición 3 de la piperidona demostrando que no solo es posible funcionalizar esta posición mediante el uso de halogenuros de alquilo. Al año siguiente, en 1999 se presenta la alquilación competitiva entre bromo y cloro con la molécula **bromoclorometano** demostrando que el bromo es mejor grupo saliente frente al cloro unido, lo que confirma tendencias mecanísticas coherentes con la capacidad relativa de salida de los halógenos (Forns, y otros, 1999).

En el 2005 se realiza la alquilación con el halogenuro de alquilo **(S)-1-bromo-2-metilbutano** por Castro (Castro, y otros, 2005) con un mejor rendimiento que la reacción reportada en 1994 por el grupo de (Jean-Charles, y otros, 1994), el incremento del rendimiento de la reacción es del 13 %. Este mismo grupo, en 2006 amplió la estrategia empleando **yoduro de etilo** con resultados igualmente satisfactorios manteniendo un buen rendimiento. Finalmente, otras aproximaciones han explorado la adición del **reactivo de Grignard** en la posición α al carbonilo de amida **esquema 9**, en este caso se requiere la bromación en la posición 3 del anillo de la piperidin-2-ona para facilitar la posterior sustitución nucleofílica (Romero, y otros, 2011).



Esquema 9. Modificaciones estructurales en la posición 3 de la piperidin-2-ona

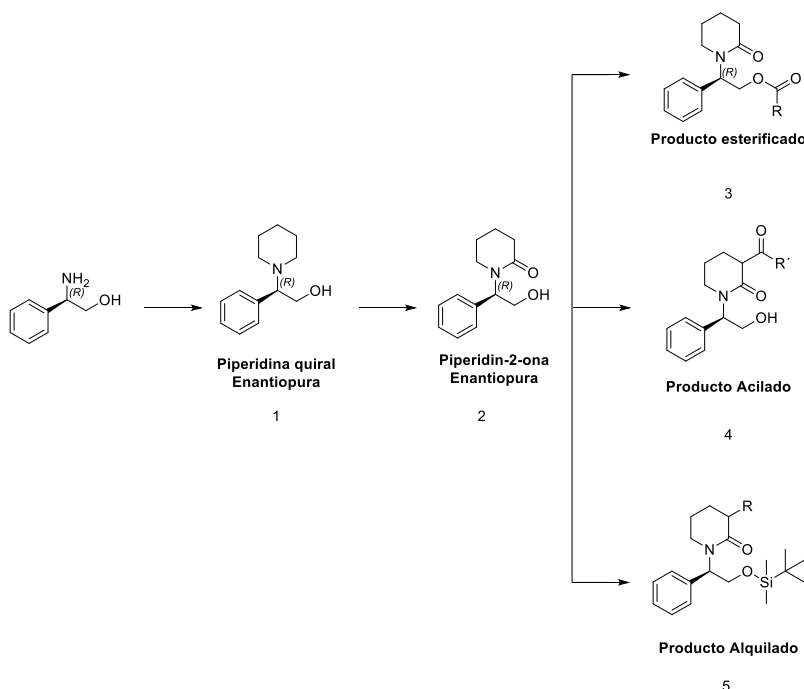
Las **herramientas asistidas por computadora para el descubrimiento de fármacos** (CADD) (Serrano, y otros, 2024) han revolucionado la industria farmacéutica al facilitar los procesos como la validación de objetivos, la detección en alto rendimiento de bibliotecas moleculares, la optimización de los compuestos principales y el equilibrio entre la potencia farmacológica, propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Este avance es posible gracias al continuo aumento en el poder de las computadoras y al desarrollo de algoritmos sofisticados que capturan principios fisicoquímicos subyacentes a la actividad biológica. Este esfuerzo promete transformar la metodología de descubrimiento de fármacos, pasando de aproximaciones empíricas a enfoques más rigurosos. El docking o **acoplamiento molecular**, descrito por Shoichet (Shoichet, 1992) es una técnica que modela la unión de una estructura (ligando) y una proteína (receptor). Este método asistido por una computadora reduce costos, el uso de sujetos de prueba y los recursos generales en el desarrollo de fármacos. Mediante el docking, se predice la interacción entre ambas partes, evaluando si dicha interacción puede traducirse en una probable actividad biológica. Los métodos de acoplamiento molecular exploran distintas conformaciones adoptadas por los ligandos en el sitio de unión de objetivos macromoleculares. La unión ligando-receptor permite estimar la energía libre de Gibbs, un parámetro clave para determinar la estabilidad de la interacción. El objetivo principal de este enfoque es predecir las formas de unión predominantes entre un ligando y una proteína de estructura tridimensional conocida. Los métodos exitosos de docking buscan de manera eficiente en espacios de alta dimensión y emplean funciones de puntuación capaces de clasificar correctamente las interacciones candidatas. Recientemente las publicaciones acerca de acoplamiento molecular indican mejoras en la suposición de la actividad de las moléculas sintetizadas comprobándolas con la actividad que realmente desempeñan. En la publicación de (Marinescu & Popa, 2022) realizan una investigación exhaustiva para encontrar un buen agente antibacterial derivado de la preocupación por la pandemia mundial ocasionada por el virus de COVID-19, ya que la humanidad ha llegado a una etapa donde las enfermedades son ocasionadas por súper-microbios, y que son difíciles de tratar con los fármacos tradicionales, debido a este motivo, explican un acoplamiento con la enzima **timidilato quinasa** (PDB: 4QGG), esencial para la

biosíntesis del ADN bacteriano y compuestos con anillo de piridina para encontrar inhibidores de la enzima y así obtener una actividad antibacteriana. Al final, deducen que la piridina presenta buena actividad, pero es mejor siempre y cuando, este unida a otro anillo heterocíclico. Otro estudio realizado por (Tivari, Kokate, Delgado-Alvarado, Gayke, & Kotmale, 2023) muestra a derivados dipeptídicos conjugados con *ácido indol-3-carboxílico* como potenciales agentes antimicrobianos evaluando su actividad tanto *in silico* en la *topoisomerasa II* (PDB: 5BS8) como *in vitro* en dos bacterias Gramnegativas (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*), dos Grampositivas (*Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*) y dos hongos (*Aspergillus niger* y *Candida albicans*). De este esta investigación es importante destacar que los compuestos sintetizados mostraron una correlación entre el índice de acoplamiento y la actividad biológica, siendo un estudio que ayuda a mejorar el desarrollo de agentes antimicrobianos compuestos por híbridos *péptido-heterociclo*. Actualmente, el acoplamiento molecular como análisis suele complementarse con otras técnicas computacionales como es el estudio DFT. La publicación realizada por (Abdel-Megid, Alshaye, Badran, & Ibrahim, 2026) denota que los estudios computacionales DFT revelaron una fuerte concordancia entre las frecuencias vibracionales de IR calculadas y experimentales, así como con los desplazamientos químicos de RMN, los cálculos de energía obtenidos por acoplamiento molecular confirmaron los datos experimentales en la evaluación anticancerígena frente a la diana biológica (PDB: 4Y72).

Objetivos

Objetivo General

- Sintetizar y evaluar *in silico* mediante acoplamiento molecular nuevos compuestos con posible actividad biológica a partir de la (*R*)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (2).

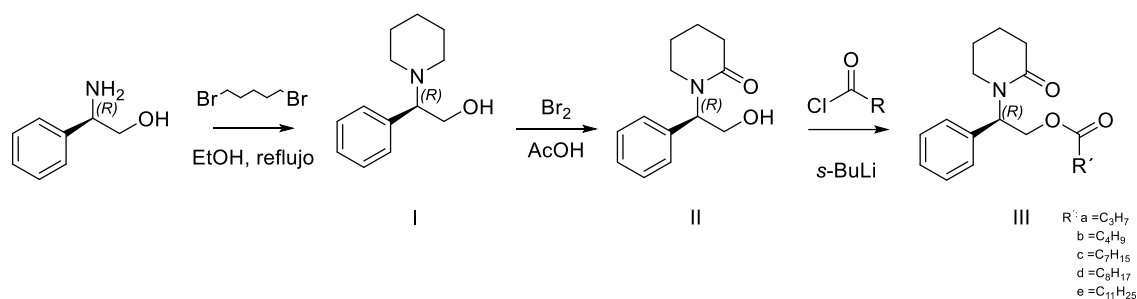


Objetivos Particulares

- Obtener los productos quirales derivados de las reacciones de esterificación, acilación y alquilación empleando el compuesto (*R*)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II).
- Caracterizar los productos obtenidos de las reacciones de esterificación, acilación y alquilación por resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C.
- Proponer el mecanismo de reacción mediante el cual se llevó a cabo la formación de los productos.
- Evaluar mediante acoplamiento molecular la posible actividad biológica de los productos de la ruta propuesta.

Metodología

La obtención de piperidinas quirales enantiopuras de este proyecto se basa en la reacción de (*R*)-fenilglicinol, con 1,5-dibromopentano. Posteriormente, la piperidina quiral obtenida es sometida a una reacción de oxidación en el carbono α , empleando bromo en medio básico, con el objetivo de generar la *piperidin-2-ona* enantiopura. A partir de este punto se utiliza la misma metodología con cloruros de acilo **esquema 10**.



Esquema 10. Ruta de síntesis realizada en este trabajo

Para evaluar la posible actividad biológica de los reactivos, intermediarios o productos de la reacción, se utiliza la herramienta computacional de *docking* molecular. En términos generales, el acoplamiento molecular (*docking*) consiste en buscar la mejor compatibilidad (conformación estable) entre una proteína y un ligando. Esta compatibilidad es predicha mediante el programa MOE, el cual calcula valores negativos que representan la energía libre de Gibbs liberada. Valores de energía más negativos indican una interacción más estable y, por lo tanto, una mayor afinidad entre el ligando y la proteína. Por el contrario, valores elevados de energía sugieren un complejo inestable, lo que indica una baja afinidad y la ausencia de actividad biológica relevante en el análisis *in silico*. Esta técnica permite comparar las actividades biológicas previamente conocidas de ligandos unidos a proteínas. El procedimiento comienza con el diseño de los derivados piperidínicos en ChemDraw. Posteriormente, las estructuras son minimizadas energéticamente en el programa MOE, el cual también se utiliza para realizar los acoplamientos moleculares.

La búsqueda inicial de actividad biológica se lleva a cabo en el programa Way2Drug, que proporciona información sobre diversos tipos de actividades biológicas, como efectos farmacológicos, mecanismos de acción, efectos tóxicos y adversos, así como interacciones con enzimas metabólicas y transportadores, además de su influencia en la expresión genética. A partir de los resultados obtenidos, se consulta la base de datos PDB para identificar proteínas relacionadas con las actividades reportadas por Way2Drug y se realiza un cribado basado en sus propiedades. Una vez identificadas la estructura sintética y la proteína objetivo, se procede a realizar el *docking molecular*. Los datos se analizan y criban para identificar las interacciones más prometedoras, determinando así la posible actividad biológica.

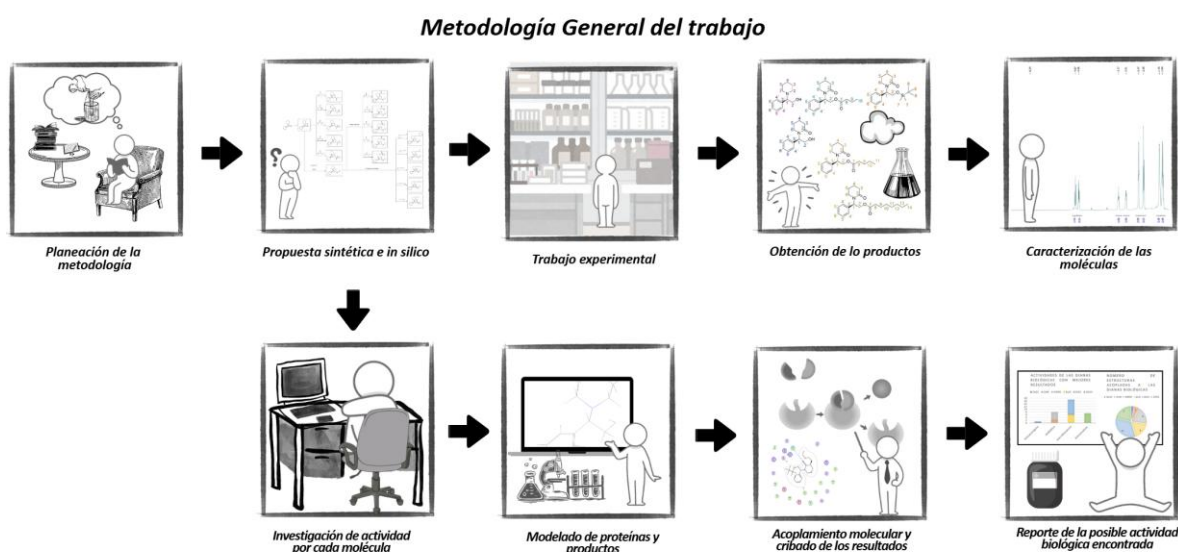


Figura 8. Proceso de la realización de este proyecto

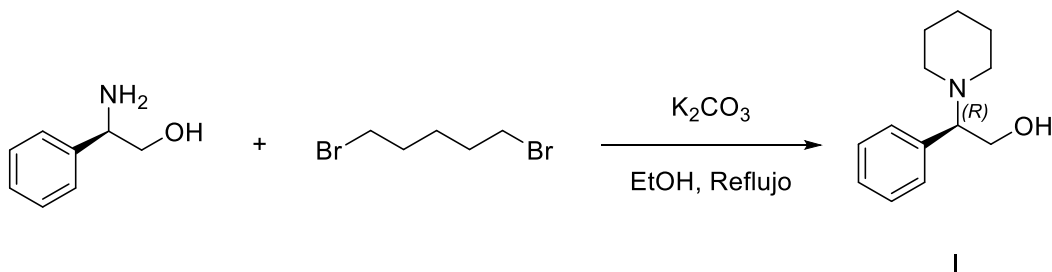
Discusión de resultados

De los resultados obtenidos en esta tesis se presenta uno a uno el proceso de las moléculas conseguidas y su posible aplicación biológica mostrado en **2 capítulos** donde el primero consiste en el proceso de *la síntesis* de los productos y en el segundo el *acoplamiento molecular*.

CAPÍTULO I. SÍNTESIS

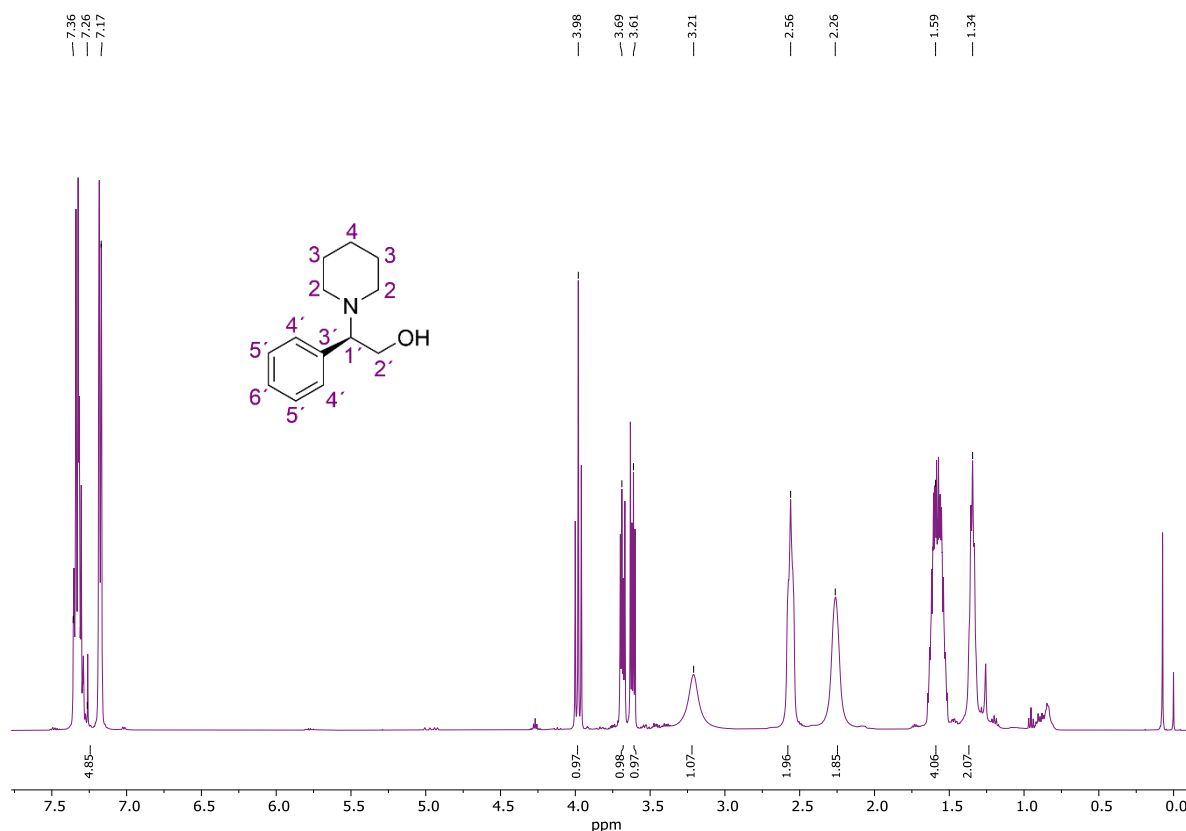
Síntesis de *(R)*-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol a partir de *(R)*-Fenilglicinol.

La primera reacción realizada en la ruta sintética corresponde a una ciclación, la cual se lleva a cabo mediante la reacción de una amina primaria con un dihalogenuro de alquilo. Esta reacción está ampliamente estudiada en nuestro grupo de investigación (Juárez, y otros, 1997). En un matraz de bola de 250 mL se coloca *(R)*-(-)-Fenilglicinol, una amina primaria con estereoquímica definida, se disuelve en etanol previamente destilado. Al matraz en condiciones anhidras, se le adiciona una bala de agitación magnética para que después de la disolución completa del *(R)*-(-)-Fenilglicinol se haga reaccionar con *carbonato de potasio* que actúa como base, desprotonando a la amina primaria y de esta forma permita que al agregar el reactivo *1,5-dibromopentano* este cicle la molécula. Posteriormente, la reacción se mantiene en reflujo y se monitorea mediante cromatografía en capa fina hasta ya no observar materia prima. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, obteniendo un rendimiento del 81%. En el *esquema 11* se muestra la reacción para la obtención de *(R)*-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol.



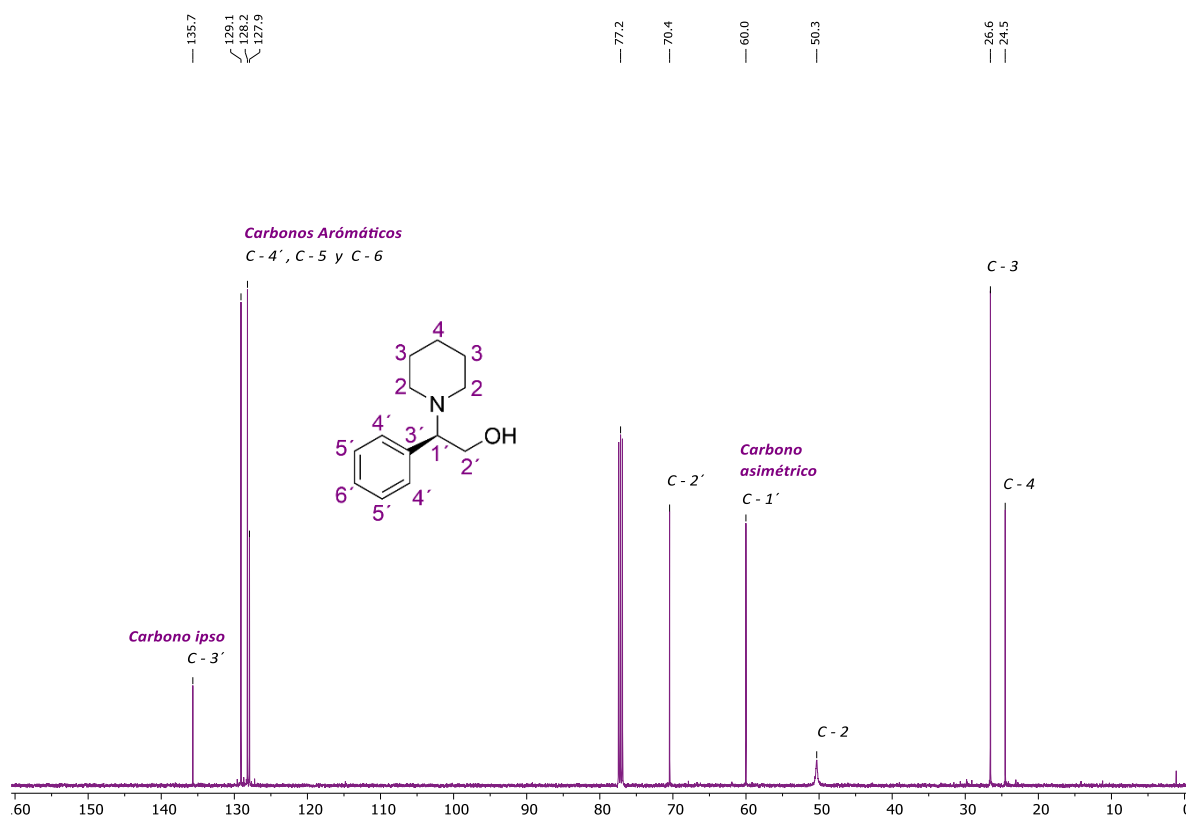
Esquema 11. Obtención de la *(R)*-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol

En el **Espectro 1** de ^1H -RMN, las señales características que confirman la formación de la (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol se describen a continuación. Una señal múltiple en 1.34 ppm que cuando se integra, se observa la presencia de dos hidrógenos correspondientes al metileno en la **posición 4**. En 1.59 ppm, se observa una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos, los cuales pertenecen a los metilenos simétricos de la **posición 3** en el anillo piperidínico. En 2.26 ppm aparece una señal correspondiente a 2 hidrógenos del metileno presente en la **posición 2**. El hidrógeno presente en el hidroxilo, se ve reflejado en la señal simple que surge en 3.21 ppm. El metileno de la **posición 2'** esta descrita por las señales comprendidas entre 3.69 y 3.61 ppm. Por otro lado, en 3.98 ppm, hay una señal doble de dobles correspondiente al protón asimétrico en la **posición 1'**. Finalmente, en el rango de 7.36-7.17 ppm, se observan dos señales múltiples que integran para los cinco hidrógenos presentes en el anillo aromático en las **posiciones 3', 4', 5' y 6'**.



Espectro 1. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) del (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (*I*)

En el **Espectro 2** de ^{13}C -RMN del **(R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol** se muestran las señales que ayudaron al esclarecimiento de la estructura de la piperidina (**I**). Comenzando por la señal presente a 24.5 ppm que muestra al carbono en la **posición 4**, junto se encuentra los metilenos de la **posición 3** representados por la señal en 26.6 ppm, de la misma forma, los metilenos que siguen a esta posición en el anillo piperidínico son los del metileno de a **posición 2** que aparecen a 50.3 ppm. En 60.0 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asimétrico en **posición 1'**. El carbono unido al grupo hidroxilo, presente en la **posición 2'** se encuentra a 70.4 ppm. Finalmente, se observan 4 señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático, de las **posiciones 4', 5' y 6'** de 129.1 a 127.9 ppm, seguidas de la señal correspondiente al *carbono ipso* en la **posición 3'** a 135.7 ppm.



Espectro 2. ^{13}C RMN (125MHz, CDCl₃) del **(R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (I)**

En resumen, tomando en cuenta los espectros obtenidos en la RMN de ^1H , ^{13}C y COSY las señales de la **(R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (I)** se presentan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto **(R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (I)**

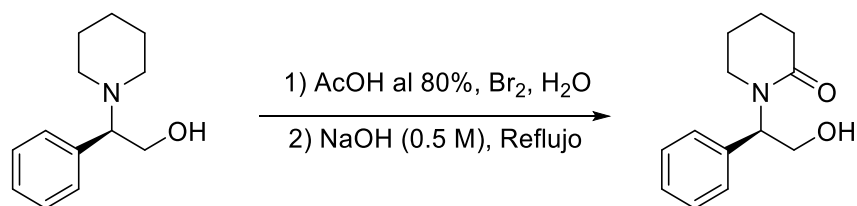
<i>Ppm en ^1H</i>	<i>Ppm en ^{13}C</i>	<i>Posición del carbono</i>	<i>Hidrógenos para los que integra</i>
1.34	24.5	4	2
1.59	26.6	3	4
2.26	50.3	2	2
2.56	50.3	2	2
3.21	-	OH	1
3.61	70.4	2'	1
3.69	70.4	2'	1
3.98	60.0	1'	1
7.36 - 7.17	129.1 - 127.9	4', 5' y 6'	5
-	135.7	3'	-
-	-	Total de carbonos: 13	Total de hidrógenos: 19

Al obtener el producto ciclado, **(R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (I)**, como primera etapa de la síntesis, proporciona el inicio del camino a la ruta sintética, y aunque es una reacción estandarizada en el grupo de investigación se tiene que realizar minuciosamente, cuidando la luz que pueda recibir el producto, el tiempo que se mantiene en la columna para lograr su purificación, el filtrado para que el carbonato de potasio no interfiera con el rendimiento de la reacción, entre muchas otras condiciones de reacción.

Síntesis de *(R)*-(-)-1-(2'-Hidroxi-1-feniletíl)piperidin-2-ona (II) a partir de *(R)*-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol (I).

En la siguiente reacción se realiza la obtención del **compuesto II**, vital para este trabajo ya que es la base de los productos ha sintetizar. Esta molécula se da por la oxidación del carbono en la **posición 2** del anillo piperidínico mediante bromo y ácido acético. La metodología se realiza de la siguiente manera, en un matraz de 250 mL se disuelve el **compuesto I** en ácido acético al 80% a una temperatura de 0 °C. Después al agrega gota a gota una solución de bromo en ácido acético al 80% para preparar la posición a oxidar. La mezcla de reacción se agita por 20 min posterior a este tiempo se añade agua, para formar el carbonilo de la lactama. Después de 3 h, se detiene la reacción con un cambio de pH al basificarla con NaOH 0.5 M. Posterior a este paso, se mantiene en reflujo durante 1 h y después se enfría hasta temperatura ambiente. En el último paso se satura el medio con NaCl ac. y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con una solución de Na₂S₂O₃ para después secarla con Na₂SO₄ eliminando cualquier rastro de agua y evaporar a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt). Obteniendo un sólido blanco cristalino, el rendimiento de esta reacción es del 89%.

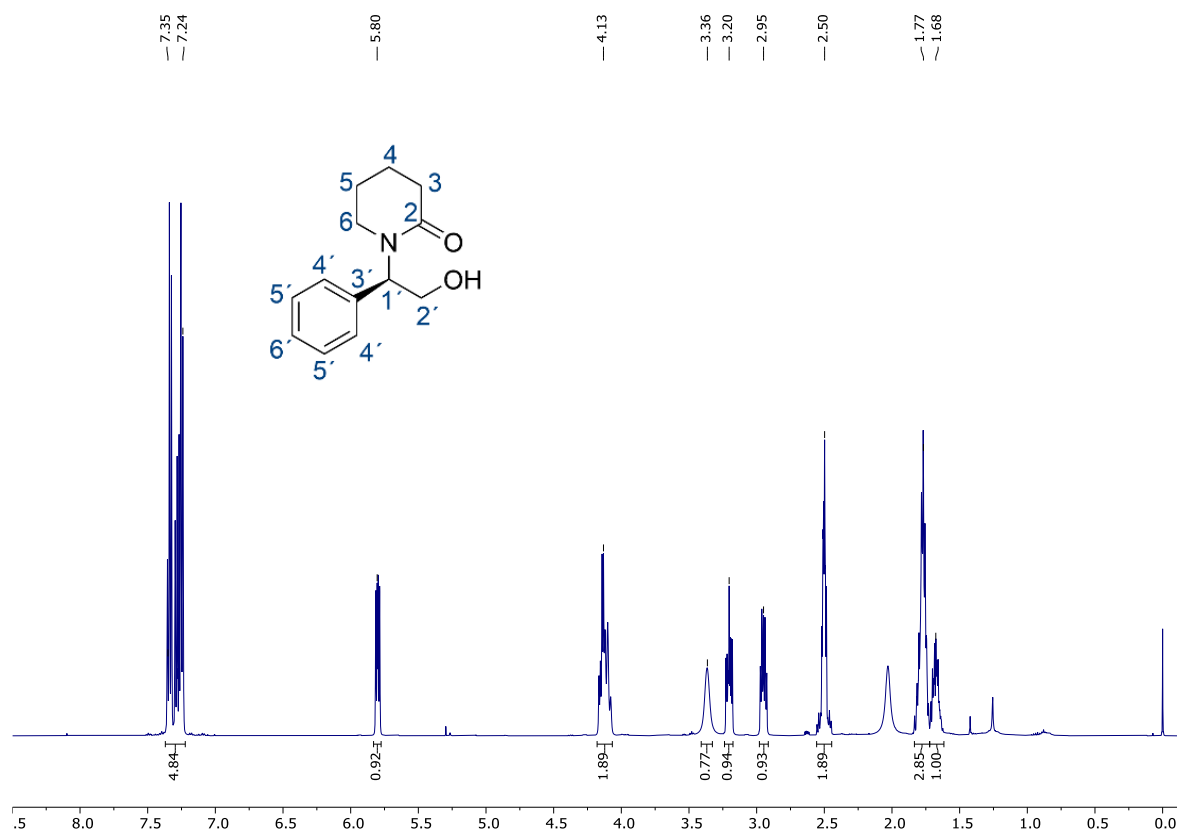
La reacción se muestra en el **esquema 12**.



Esquema 12. Obtención de la *(R)*-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II)

En el **Espectro 3** de ¹H-RMN, las señales características que confirman la formación de la *(R)*-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol se describen a continuación. En 1.68 ppm hay 2 señales múltiples que integran para 4 hidrógenos pertenecientes a los metilenos de las **posiciones**

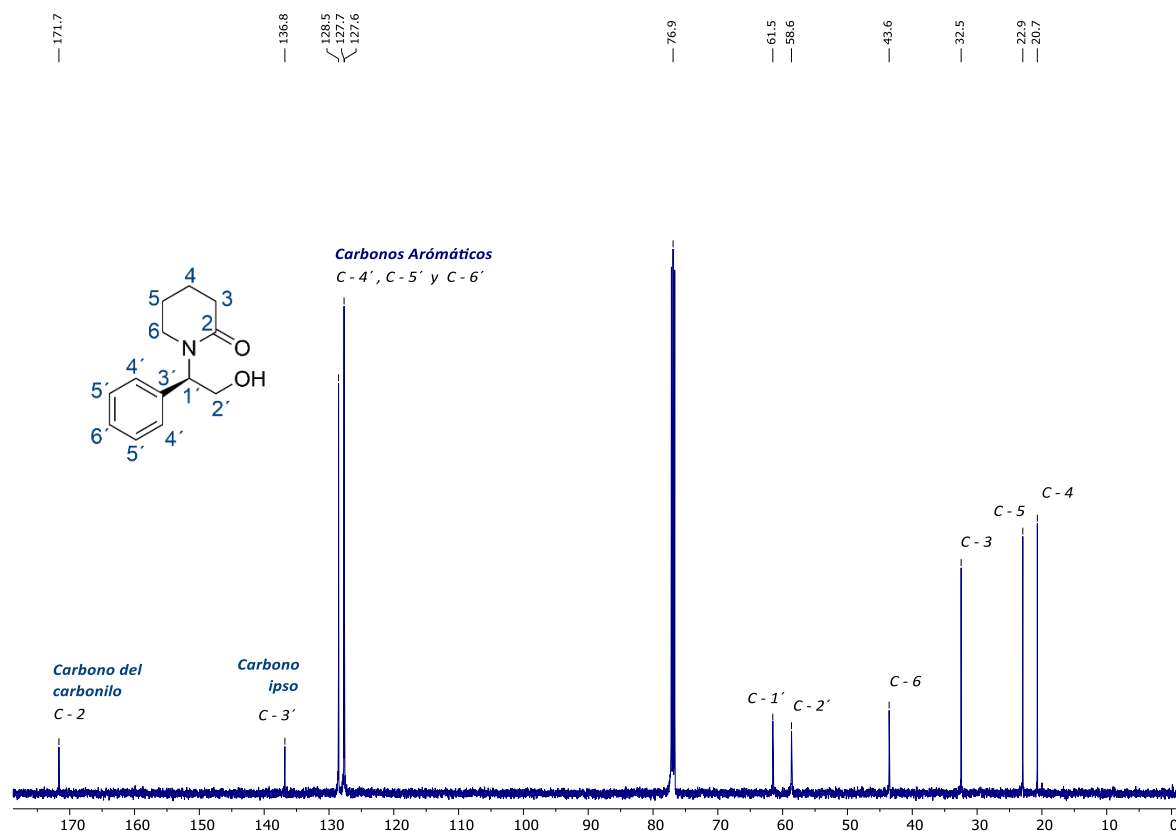
4 y 5. Una señal múltiple en 2.49 ppm denota la presencia de los dos hidrógenos correspondientes al metileno en la **posición 3**. En 3.91 y 2.95 ppm se encuentran los 2 hidrógenos correspondientes al metileno de la **posición 6** con diferencia en su desplazamiento químico debido a que uno está más cerca del nitrógeno de la amida. En 4.13 ppm, se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, los cuales pertenecen al metileno de la **posición 2'** del carbono subsecuente al hidroxilo. El carbono quiral de la **posición 1'** se observa en la señal múltiple a 5.81 ppm. Finalmente, en el rango de 7.35-7.24 ppm esta la zona de las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos en las **posiciones 4', 5' y 6**. Las señales múltiples integran para cinco hidrógenos.



Espectro 3. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de la (R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II)

En el **Espectro 4** de ^{13}C -RMN del (R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II) se muestran las señales de carbono que ayudaron a elucidar la **estructura (II)**. Comenzando

por la señal presente a 20.7 ppm que muestra al carbono del metileno en la **posición 4**, junto se encuentran a los metilenos de la **posición 5** a 22.9 ppm y de la **posición 3** a 32.5 ppm. El carbono del metileno de la **posición 6** que se encuentra junto al nitrógeno se puede observar a 43.6 ppm. El carbono unido al grupo hidroxilo está presente en la señal que está a 58.6 ppm asignada a la **posición 2'** y junto de él se encuentra la señal a 61.5 ppm correspondiente a la **posición 1'** donde se observa el carbono asimétrico. Los carbonos que pertenecen al anillo aromático son los concernientes a las **posiciones 4', 5' y 6'** que van en el rango de los desplazamientos químicos de 128.5 ppm a 127.6 ppm. Aunque el *carbono ipso* también es parte del anillo aromático, por su ambiente químico lo encontramos a 136.8 ppm en la **posición 3'**. Finalmente, el carbono decisivo para el esclarecimiento de esta molécula es el carbono del carbonilo que se encuentra en la **posición 2**, su señal tiene un desplazamiento químico de 171.7 ppm.



Espectro 4. ^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3) de la (R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II)

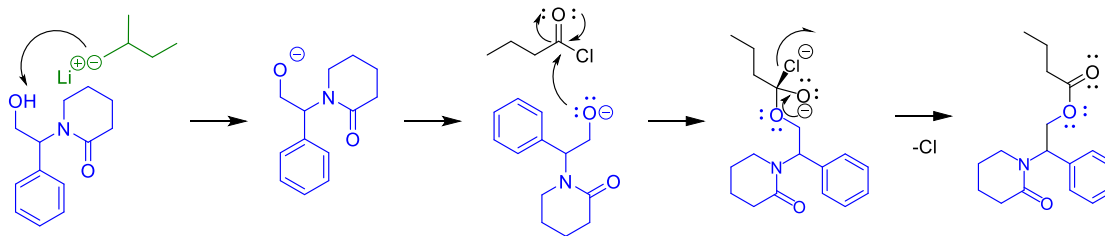
En resumen, tomando en cuenta los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y COSY las señales de la **(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II)** se presentan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto **(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II)**

Ppm en ^1H	Ppm en ^{13}C	Posición del carbono	Hidrógenos para los que integra
1.68	22.9	5	1
1.77	22.9	5	1
1.77	20.7	4	2
2.5	32.5	3	2
2.95	43.6	6	1
3.20	43.6	6	1
3.36	-	-	1
4.13	58.6	2'	2
5.8	61.5	1'	1
7.35 – 7.24	127.6 – 128.5	4', 5' y 6'	5
-	136.8	3'	-
-	171.7	2	-
-	-	Total de carbonos: 13	Total de hidrógenos: 17

La **(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II)** es la molécula que cumple la función de ser un bloque de construcción perfecto para sintetizar los productos de este trabajo, con esta molécula se realiza la formación de todos los ésteres creados mediante la reacción entre los distintos cloruros de ácido y el alcohol primario de la piperidin-2-ona.

El mecanismo de reacción propuesto para la obtención de los ésteres que se describen a continuación, donde se observa un ataque nucleofílico del alcohol al cloruro de acilo para después, al utilizar base $s\text{-BuLi}$, se realiza la desprotonación del intermediario con carga positiva, se expulsa al átomo de cloro de la molécula obtenido finalmente el éster.

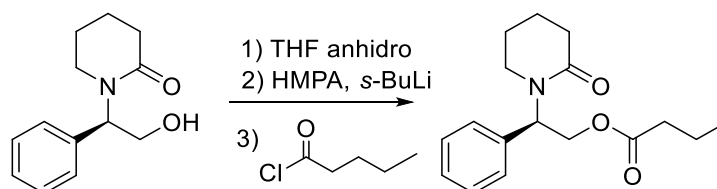


Esquema 13. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de los ésteres

Obtención del *butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)* a partir de *(R)-(-)-1-(2'-Hidroxí-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II)*.

El primer éster que se sintetizó es obtenido mediante la reacción del cloruro de butirilo con el **compuesto (II)**. El producto es denominado ***butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)*** sintetizándose mediante la siguiente metodología, en un matraz de bola de 250 mL provisto previamente con bala magnética bajo atmósfera de nitrógeno se disuelve el **compuesto (II)** en THF anhidro (Bradley G. Williams, 2010). Una vez disuelto se agrega HMPA como aditivo ya que destaca como un potente donador de pares electrónicos, superando a los solventes próticos en su capacidad para solvatar cationes. Posteriormente, se adiciona *s*-BuLi, una base que ayuda a desprotonar el hidrógeno presente en el grupo hidroxilo. La reacción se mantiene en agitación por 1h para después adicionar el *cloruro de butirilo* y así lograr la formación del **éster IIIa** después de 2.5 h. Consecutivamente, la reacción se lleva a temperatura ambiente y se termina adicionando NH₄Cl. La fase orgánica se extrae con AcOEt y se lava con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ para así lograr eliminar cualquier rastro de agua y después evaporar a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente Hexano-AcOEt). Obteniendo un aceite amarillo. El rendimiento para esta reacción es de 78%.

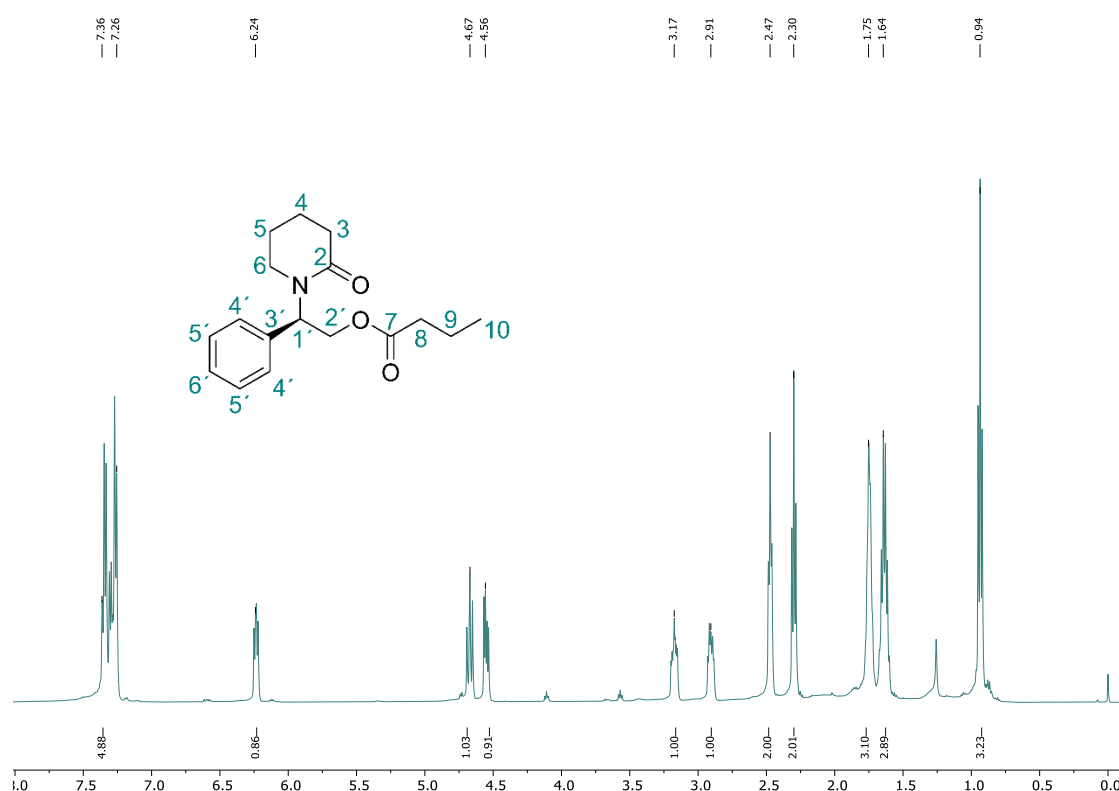
Esquema 14.



Esquema 14. Obtención del ***butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)***

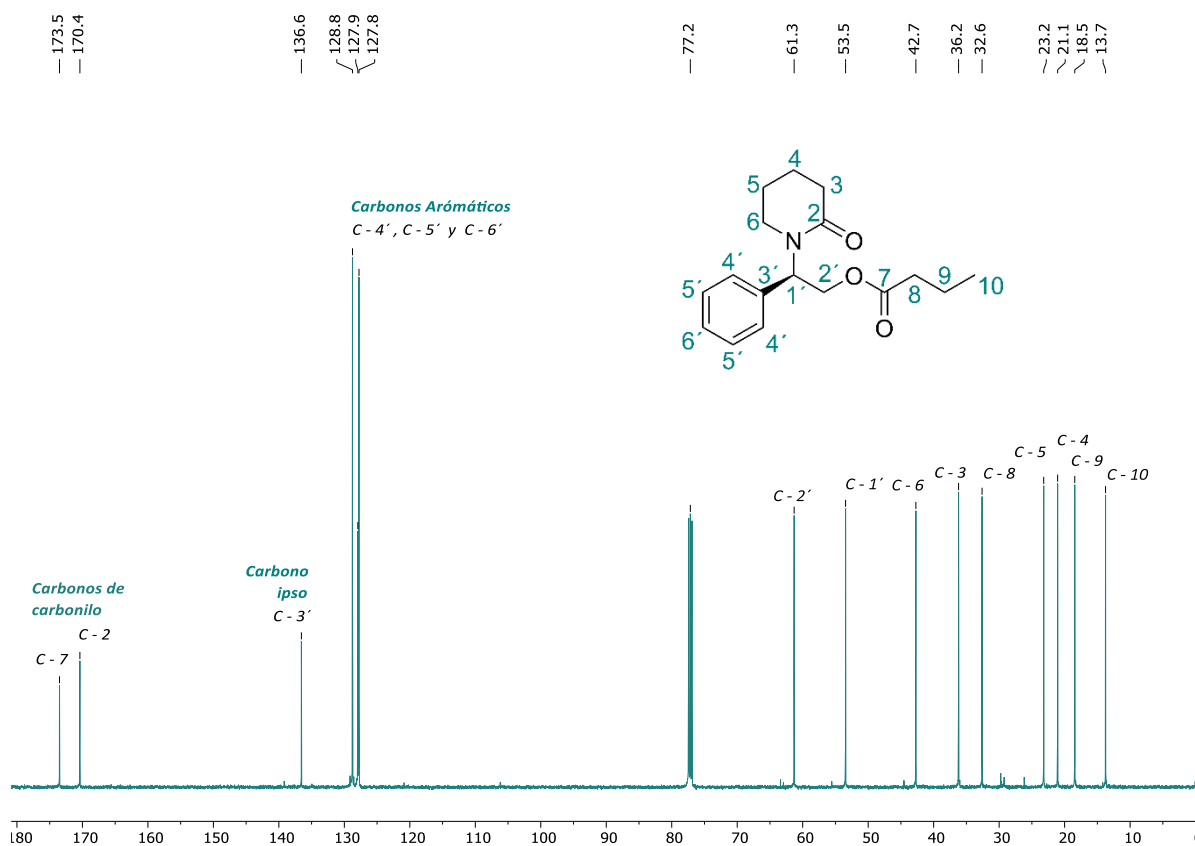
En el **Espectro 5** de ¹H-RMN, se observan señales que confirman la presencia del ***butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)***. La primera de ellas es la presente a 0.94 ppm

correspondiente al metilo terminal de la **posición 10** que integra para 3 hidrógenos. En la región de 1.75 a 1.64 ppm se encuentran 2 señales que manifiestan la presencia de 6 hidrógenos pertenecientes a las **posiciones 4, 5 y 9**. Hay 2 metilenos con ambientes químicos similares, ya que se encuentran unidos a un carbonilo, son aquellos que están en las **posiciones 3 y 8** a 2.47 y 2.30 ppm. Los 2 hidrógenos del metileno en la **posición 6** están presentes a diferentes desplazamientos 3.91 y 3.17 ppm por su cercanía al átomo de nitrógeno. En el rango de 4.67 a 4.56 ppm se encuentran 2 señales múltiples que corresponden al metileno de la **posición 2'**. La **posición 1** tiene un hidrógeno perteneciente al carbono asimétrico a 6.24 ppm. Por último, la zona de los hidrógenos del anillo aromático se encuentra en el rango 7.36 a 7.26 ppm. En la *tabla 1* se observan los desplazamientos químicos de los átomos de hidrógeno relacionados con los átomos de carbono.



Espectro 5. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) del *butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III a)*

En el **Espectro 6** de ^{13}C -RMN del **butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)**. Comenzando por la señal presente a 21.2 ppm que muestra al carbono en la **posición 4**, junto se encuentra el metileno de la **posición 3** representado por la señal en 32.6 ppm, siguiendo el orden del anillo, en la **posición 2** se observa el carbono del carbonilo a 170.4 ppm. En 53.5 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asimétrico en **posición 1'**. La **posición 5** se encuentre a 23.5 ppm, por consiguiente, la **posición 6** es el carbono vecino al nitrógeno y está en 42.7 ppm El carbono unido al éster que se forma se encuentra presente en la **posición 2'** a 61.3 ppm. Finalmente, se observan 4 señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático, de las **posiciones 4', 5' y 6'** de 128.8 – 127.8ppm, seguidas de la señal correspondiente al *carbono ipso* en la **posición 3'** a 136.6 ppm.



Espectro 6. ^{13}C RMN (125MHz, CDCl_3) del **butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)**

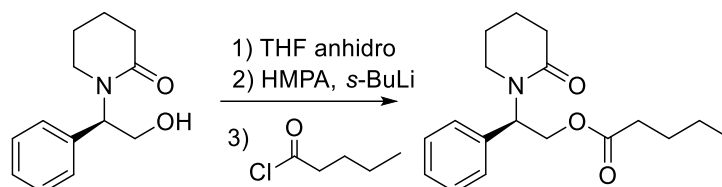
A continuación, se presenta la **tabla 3** con el resumen de los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y COSY mostrando la correspondencia entre las señales pertenecientes al **compuesto IIIa**.

Tabla 3. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto **butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)**

Ppm en ^1H	Ppm en ^{13}C	Posición del carbono	Hidrógenos para los que integra
0.94	13.7	10	3
1.64	18.5	9	2
1.64	23.2	5	1
1.75	21.1	4	2
1.75	23.2	5	1
2.30	36.2	8	2
2.47	32.6	3	2
2.91	42.7	6	1
3.17	42.7	6	1
4.56	61.3	2'	1
4.67	61.3	2'	1
6.24	53.5	1	1
7-36-7.26	128.8 – 127.8	4', 5', 6'	5
-	136.6	3'	-
-	170.4	2	-
-	173.5	7	-
-	-	Total de carbonos: 17	Total de hidrógenos: 23

Síntesis del *pentanoato de 2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIb)* a partir de la *(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II)*.

El segundo de los ésteres que se obtienen es el aquel que posee cinco carbonos (**IIIb**), la metodología se da de la misma manera que en el **compuesto IIIa** obteniendo el producto con un rendimiento del 82%. La reacción se muestra a continuación en el **esquema 15**.



Esquema 15. Obtención del *pentanoato de 2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIb)*.

En el **Espectro 7** de ^1H -RMN, las señales son similares a las presentes en el espectro de ^1H del **compuesto IIIa** la diferencia notable es la presencia de un metileno más junto al metilo terminal del *pentanoato de 2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIb)*. Esta señal se encuentra como una señal múltiple en la **posición 10** en el rango entre 1.39 a 1.15 ppm que integra para 2 hidrógenos.

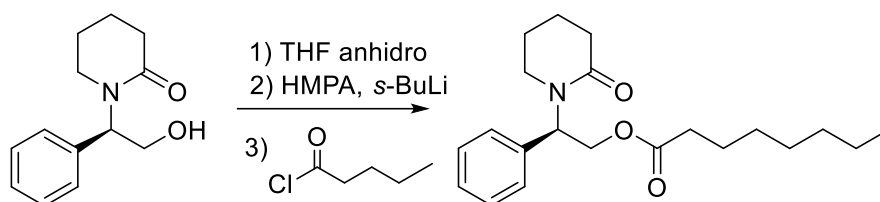
Tabla 4. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto *pentanoato de 2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo, IIIb*

Ppm en ^1H	Ppm en ^{13}C	Posición del carbono	Hidrógenos para los que integra
0.90	13.8	11	3
1.34	22.3	10	2
1.59	23.1	5	1
1.59	27	9	2
1.76	21	4	2
1.76	23.1	5	1
2.32	34.0	8	2
2.50	32.5	3	2
2.91	42.7	6	1
3.18	42.7	6	1
4.55	61.3	2'	1
4.67	61.3	2'	1
6.25	53.5	1'	1
7.37 – 7.27	128.8 - 127.8	4',5' y 6'	5
-	136.5	3'	-
-	170.7	2	-
-	173.7	7	-
-	-	Total de carbonos: 18	Total de hidrógeno: 25

Síntesis del octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIc) a partir de la (R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II).

Siguiendo la síntesis de ésteres, se realizó la obtención del **compuesto IIIc**, que es el éster formado mediante la reacción descrita para el **compuesto IIIa** con la diferencia en el cloruro de acilo, aquí se emplea al *cloruro de octanoilo* con un rendimiento del 85%.

La reacción se muestra en el **esquema 16**.

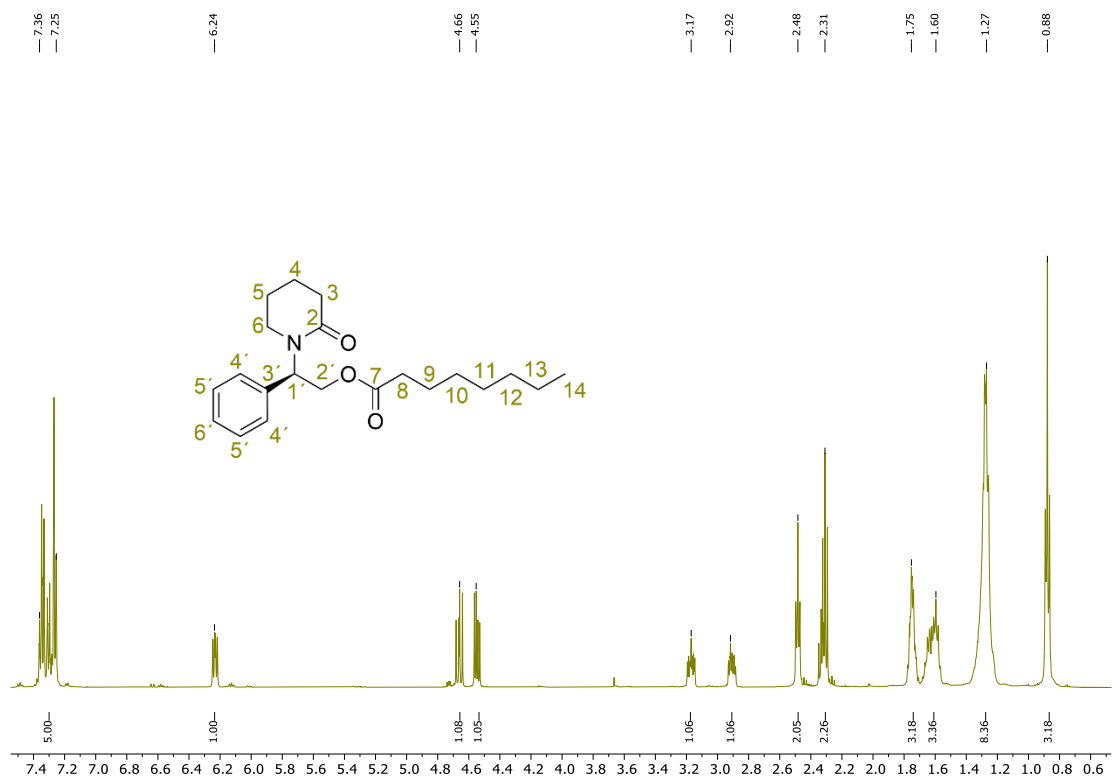


Esquema 16. Obtención del octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIc)

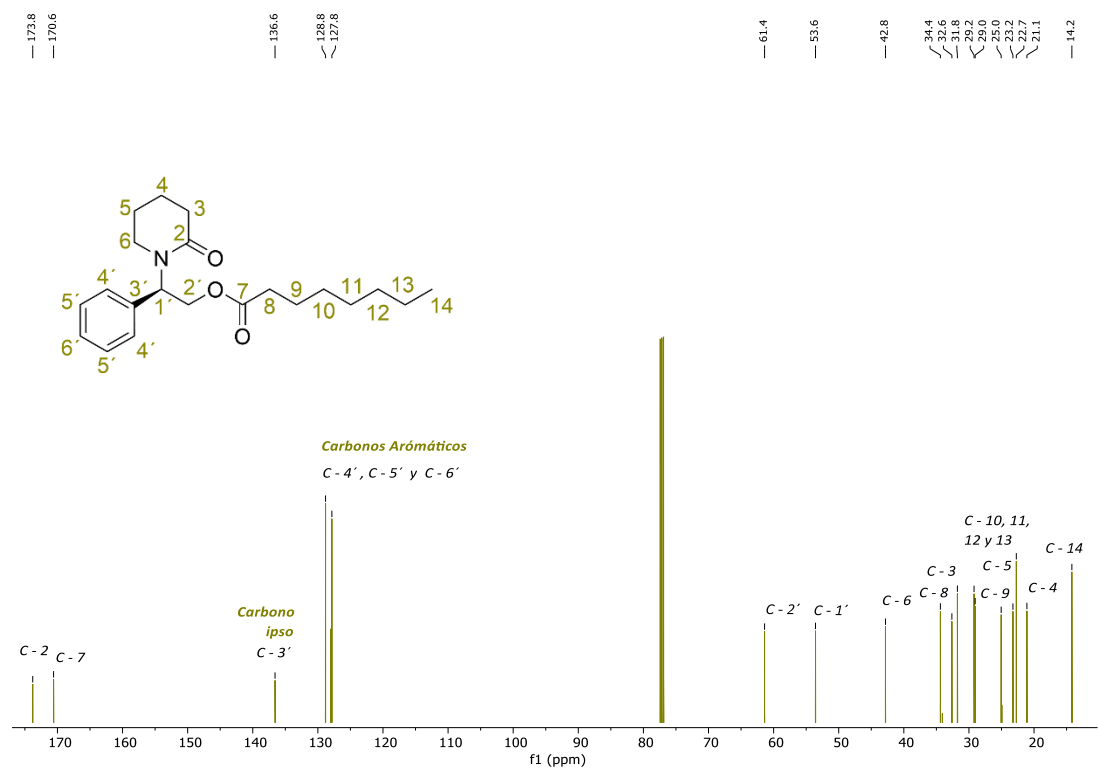
En el **Espectro 9** de ^1H -RMN, se encuentra a 1.27 ppm la señal que integra para 8 hidrógenos indicando la creciente cadena del éster formado. En la **tabla 5** se muestran las señales correspondientes a los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C .

Tabla 5. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIc)

Ppm en ^1H	Ppm en ^{13}C	Posición del carbono	Hidrógenos para los que integra
0.88	14.2	14	3
1.27	22.7, 29, 29.2 y 31.6	10 – 13	8
1.60	23.1	5	1
1.60	25	9	2
1.75	21.1	4	2
1.75	23.2	5	1
2.31	34.4	8	2
2.48	32.6	3	2
2.92	42.8	6	1
3.17	42.8	6	1
4.55	61.4	2'	1
4.66	61.4	2'	1
6.24	53.6	1'	1
7.36 – 7.25	128.8 - 127.8	4',5'y 6'	5
-	136.6	1'	-
-	170.6	7	-
-	173.8	2	-
-	-	Total de carbonos: 22	Total de hidrógenos: 33



Espectro 9. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIc)

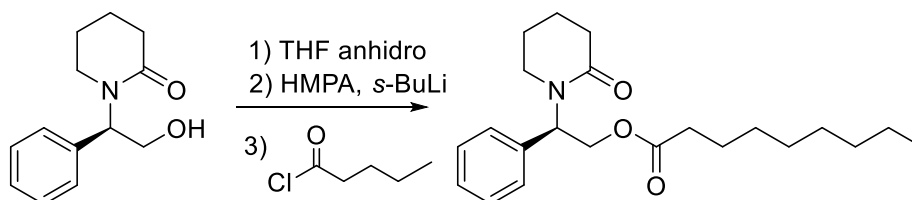


Espectro 10. ¹³C RMN (125MHz, CDCl₃) del octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III c)

Síntesis del *nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III d)* a partir de la *(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II)*.

La obtención del **compuesto III d**, mediante la metodología establecida para la obtención del **compuesto III a** con un rendimiento del 76%

La reacción se muestra en el **esquema 17**.

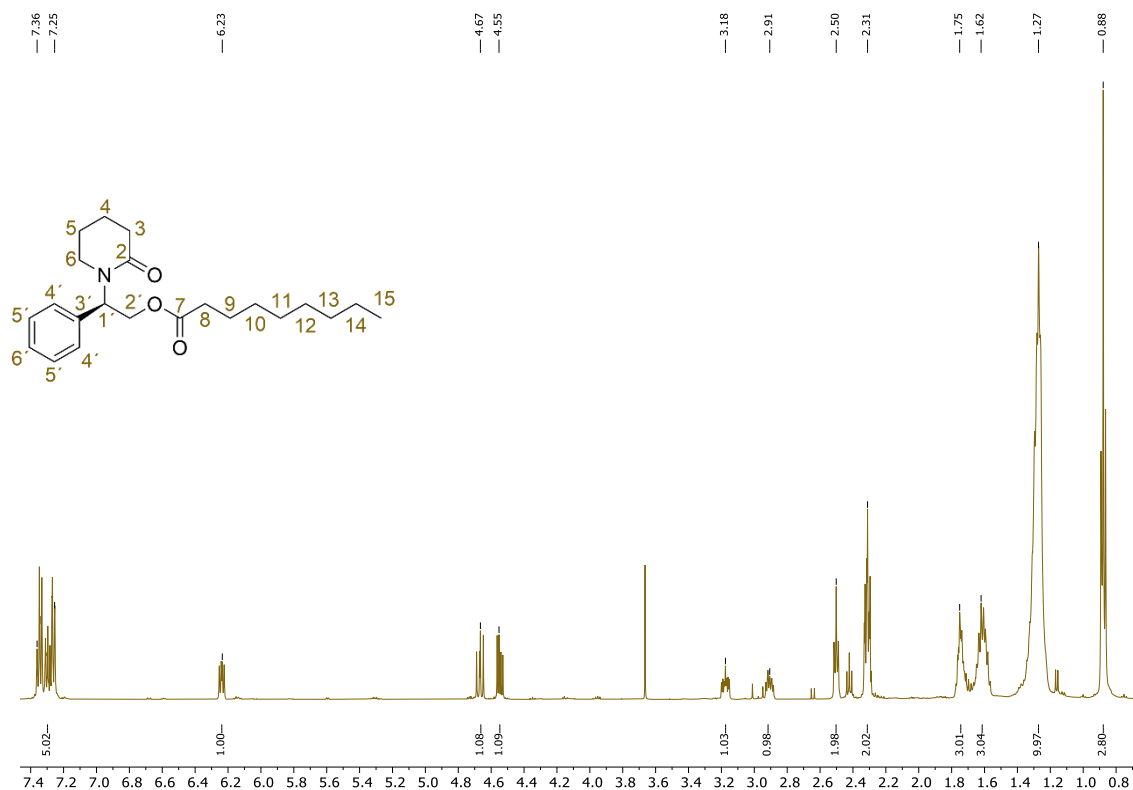


Esquema 17. Obtención del *nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III d)*

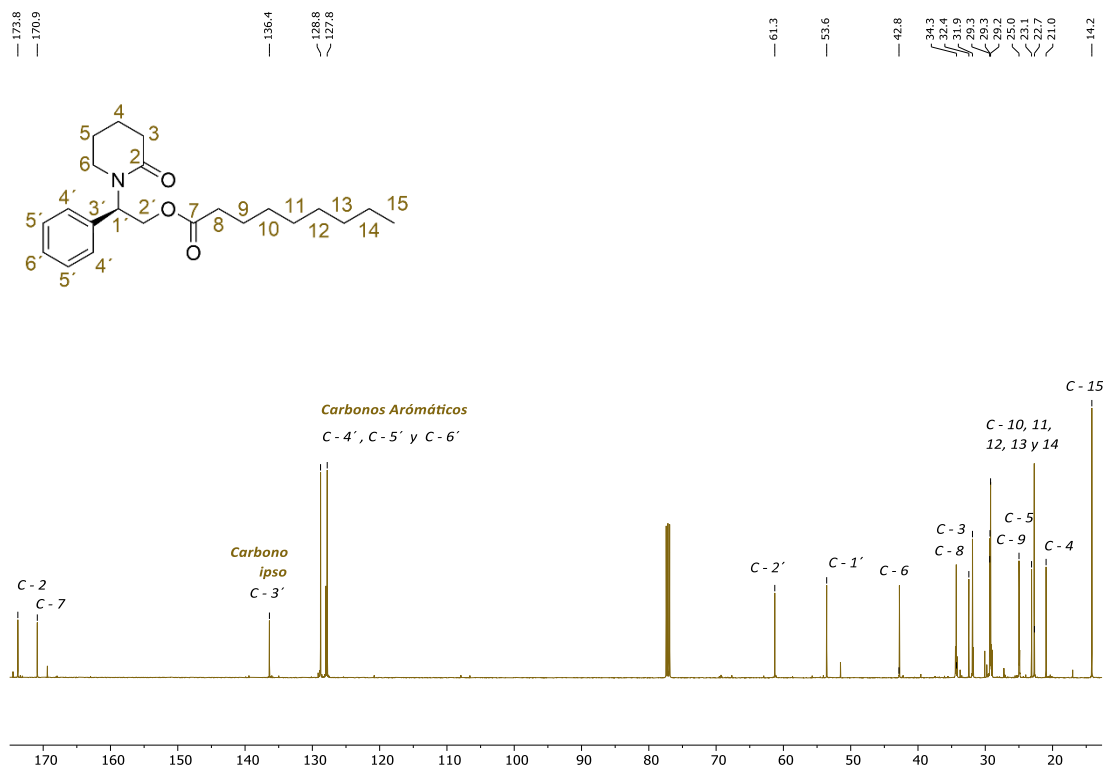
La **tabla 6** muestra a continuación muestra los desplazamientos químicos de los distintos átomos de ^1H y ^{13}C .

Tabla 6. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto *nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III d)*

Ppm en ^1H	Ppm en ^{13}C	Posición del carbono	Hidrógenos para los que integra
0.88	14.2	15	3
1.27	22.7, 29.2, 29.3, 29.3 y 31.9	10 - 14	10
1.62	23.1	5	1
1.62	25	9	2
1.75	21	4	2
1.75	23.1	5	1
2.31	34.3	8	2
2.50	32.4	3	2
2.91	42.8	6	1
3.18	42.8	6	1
4.55	61.3	2'	1
4.67	61.3	2'	1
6.23	53.6	1'	1
7.36 – 7.25	128.8 – 127.8	4',5' y 6'	5
-	136.4	1'	-
-	170.9	7	-
-	173.8	2	-
-	-	Total de carbonos: 22	Total de hidrógenos: 33



Espectro 11. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del *nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III d)*

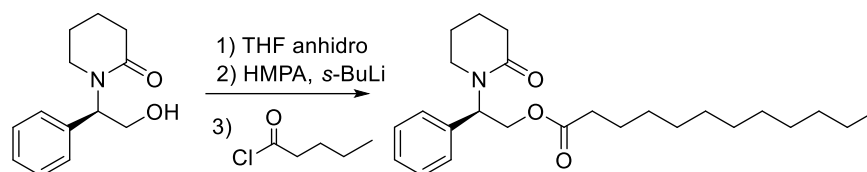


Espectro 12. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) del *nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III d)*

Síntesis del **dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo** a partir de la **(R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II)**.

La obtención del **compuesto IIIe**, mediante la metodología establecida para la obtención del **compuesto IIIa** con un rendimiento del 89 %

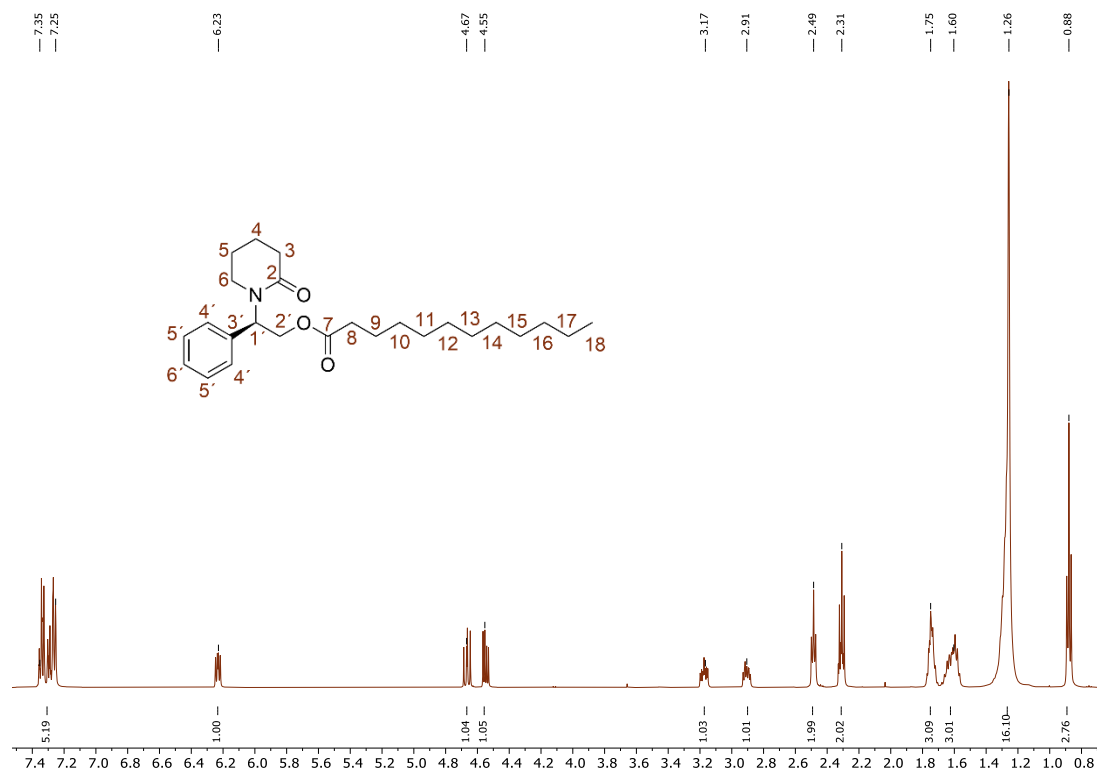
La reacción se muestra en el **esquema 18**.



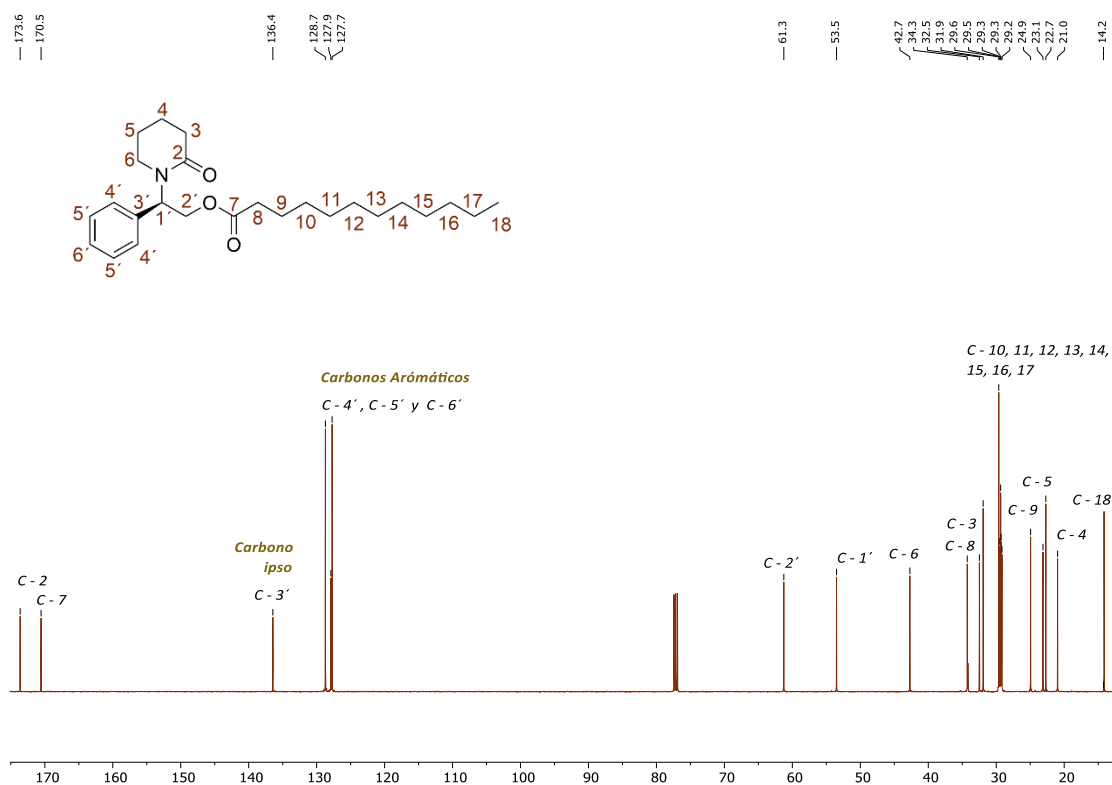
Esquema 18. Obtención del **dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIe)**

Tabla 5. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto **dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIe)**

Ppm en ^1H	Ppm en ^{13}C	Posición del carbono	Hidrógenos para los que integra
0.90	14.2	18	3
1.27	22.7, 29.2, 29.3, 29.3, 29.5 29.6, 29.6 y 31.9	10 - 17	16
1.60	23.1	5	1
1.60	24.9	9	2
1.75	21	4	2
1.75	23.1	5	1
2.31	34.3	8	2
2.49	32.5	3	2
2.91	42.7	6	1
3.17	42.7	6	1
4.55	61.3	2'	1
4.67	61.3	2'	1
6.25	53.5	1'	1
7.37 – 7.27	128.7 – 127.7	4',5'y 6'	5
-	136.4	1'	-
-	170.5	7	-
-	173.6	2	-
-	-	Total de carbonos: 25	Total de hidrógenos: 39



Espectro 13. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) del *dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIe)*



Espectro 14. ¹³C RMN (125MHz, CDCl₃) del *dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIe)*

La **figura 9** se compone de la comparación de los cinco espectros de RMN de ^1H que demuestra la exitosa síntesis de la familia de ésteres con los diferentes cloruros de acilo. La sección 1 representa al **butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)** que se obtuvo mediante el cloruro de cuatro carbonos, el cloruro de butirilo, es importante observar que, al añadir metilenos, hay una señal aproximadamente en 1.30 ppm que se ensancha y se vuelve más alta conforme se añaden hidrógenos a la molécula. También es esencial destacar el uso del HMPA para la síntesis de estas moléculas ya que permitió la correcta adición de los cloruros en el átomo de oxígeno de la molécula base, teniendo por consecuencia mejores rendimientos.

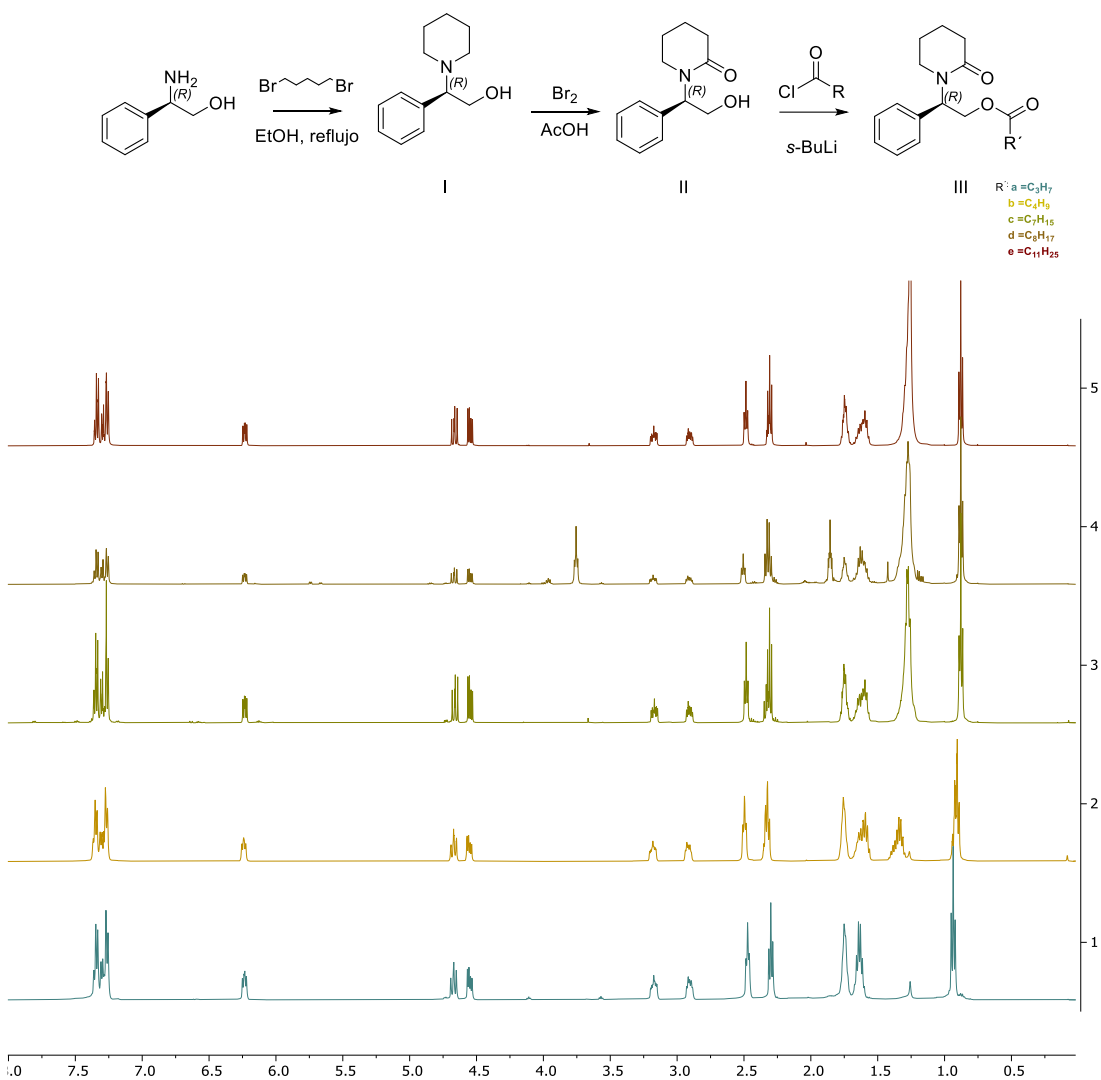


Figura 9. Comparativa de los espectros de RMN de ^1H de los ésteres sintetizados. 1) **butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)**, 2) **pentanoato de 2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIb)**, 3) **octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIc)**, 4) **nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIId)** y 5) **dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIe)**

Por otro lado, en la **figura 10**, se observa la comparación entre los espectros de la RMN de ^{13}C , donde es destacable que conforme se alarga la cadena del éster que se está sintetizando, más se congestiona el número de señales presentes en el rango 35 a 30 ppm.

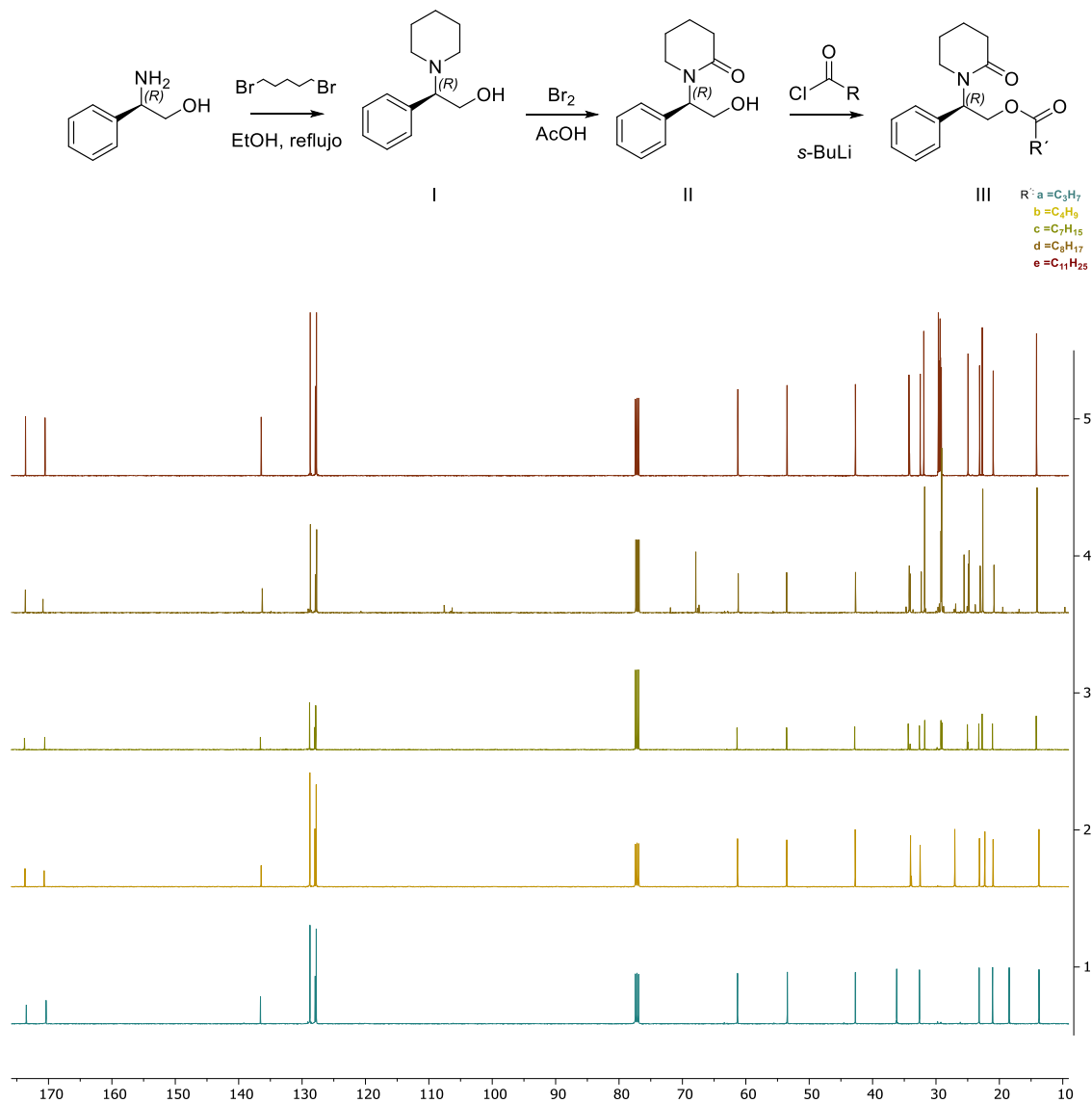
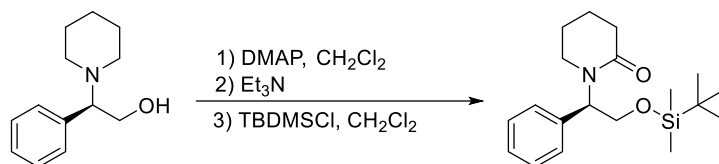


Figura 10. Comparativa de los espectros de RMN de ^{13}C de los ésteres sintetizados. 1) butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa), 2) pentanoato de 2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIb), 3) octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIc), 4) nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIId) y 5) dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIe)

Los espectros de carbono fueron esenciales para definir la presencia del éster formado y también fueron muy útiles para definir la importancia del HMPA, ya que si la síntesis se realizaba sin HMPA en los ésteres de cuatro y cinco carbonos, no afectaba la obtención y purificación del producto pero cuando se realizaron los ésteres de ocho, nueve y doce carbonos, estos presentaban una señal incisiva en 180 ppm, al igual que una mancha clara presente en la cromatografía en capa fina y que fue difícil de quitar en la purificación en la cromatografía en columna. El uso del HMPA permitió que el cloruro con el que se trabajara fuera consumido dentro de la reacción, obteniendo a los productos con mejor rendimiento. También se encontró que es vital el tiempo de espera para añadir el cloruro después de la adición del HMPA, ya que ha tiempo cortos, los crudos de reacción mostraban subproductos.

Para continuar con la obtención de los productos presentes en la *propuesta de síntesis*, se busca obtener la molécula **(R)-1-(2-((*terc-butildimetilsilil*)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona**, estableciendo la idea metodológica que al proteger el alcohol, la extracción de protones en la posición 3 mediante el uso de la base de *s*-BuLi será más sencilla y así se logrará una adición nucleofílica de los cloruros de acilo.

Síntesis del *(R)*-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona (IV) a partir de la *(R)*-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II).



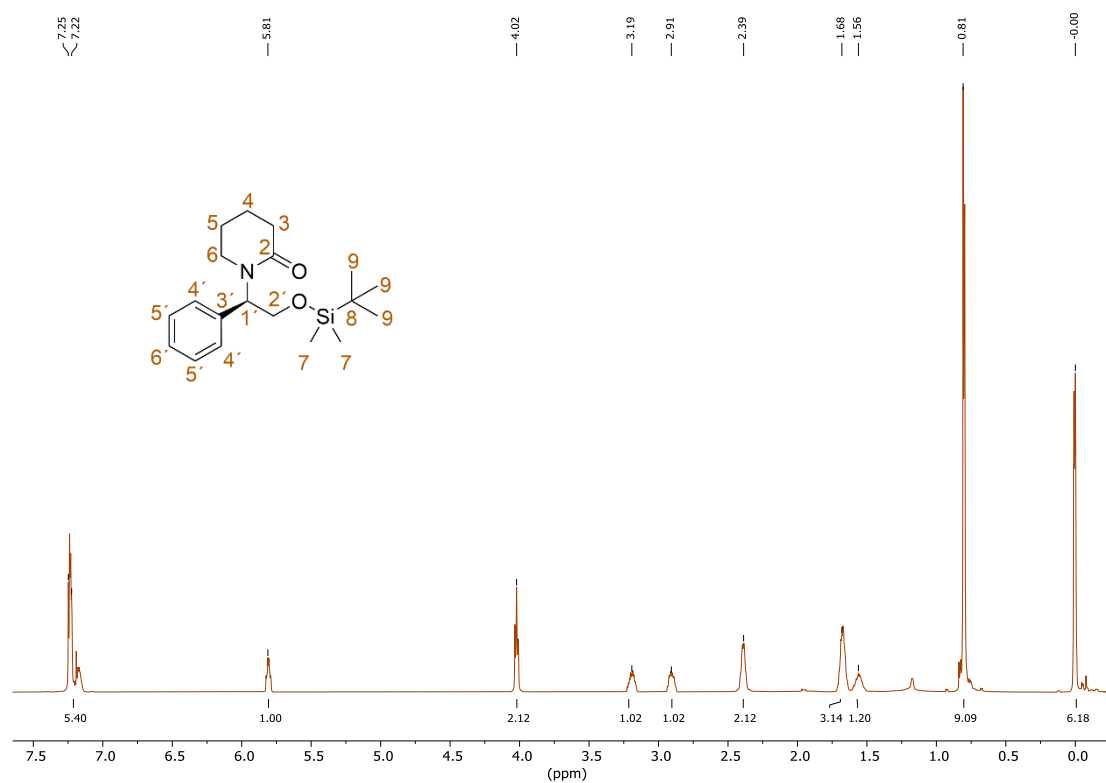
Esquema 19. Obtención de la *(R)*-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona

En esta sección de la tesis, se presenta la obtención de la *(R)*-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona (IV) y su elucidación mediante RMN. La síntesis se dio de la siguiente manera, en un matraz de bola de 100 ml provisto de bala de agitación magnética y del **compuesto II**, se le añade una mezcla de DMAP al 10% y CH₂Cl₂, posteriormente se adiciona Et₃N, se espera un intervalo de tiempo para añadir otra mezclara, pero ahora de TBDMSCl con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purificar el crudo de reacción utilizando una columna cromatográfica (SiO₂, EtOAc) con rendimiento del 87%. La caracterización de los productos se realiza mediante espectros de RMN tanto de ¹H espectros como de ¹³C. En los espectros es claro observar una señal característica de carbonos unidos a un átomo de silicio (**posición 7**), esta señal se observa a -5.4 ppm en el espectro de carbono y tiene asociada en ¹H RMN a 0 ppm una señal que integra para 6 hidrógenos. El desplazamiento es característico por la influencia del átomo de silicio al que están unos los carbonos. Posteriormente, se observa una señal imperdible tanto el espectro de protón como en el de carbono, ya que en ambos se observa una señal alta. Para el espectro de ¹H la señal está a 0.81 ppm, que integra para los 9 hidrógenos presentes en los metilos terminales de la **posición 9** de la molécula con una señal en el espectro de C a 26 ppm. Otra señal propia de esta molécula, por el grupo protector, es el carbono de la **posición 8** que une al átomo de silicio con los carbonos de los metilos terminales, se encuentra a 18.2 pm en el espectro carbono. El resto de las señales que componen la molécula, son similares a las presentes en el **compuesto (II)** con una ligera diferencia en los valores del

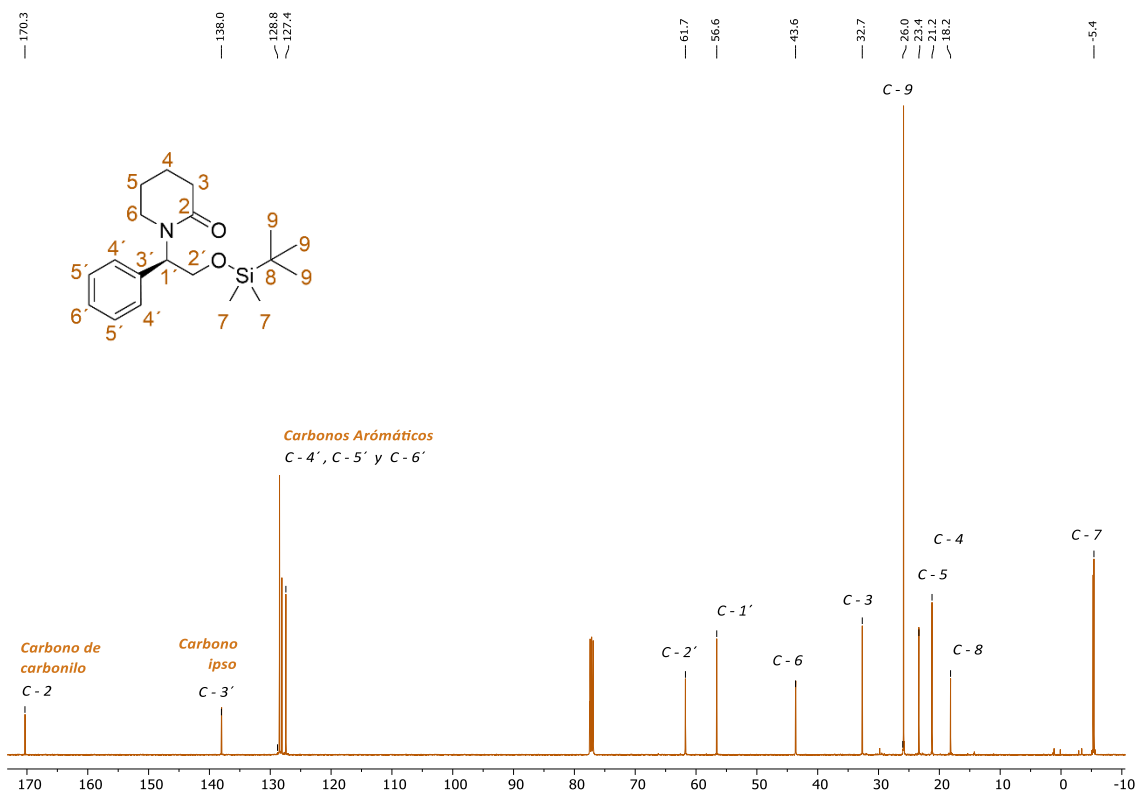
desplazamiento. A continuación, se presenta una tabla de los desplazamientos para el **compuesto IV**.

Tabla 6. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto **(R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona (IV)**

Ppm en ^1H	Ppm en ^{13}C	Posición del carbono	Hidrógenos para los que integra
0	-5.4	7	6
-	18.2	8	-
0.81	26	9	9
1.56	23.4	5	1
1.68	23.4	5	1
1.68	21.2	4	2
2.39	32.7	3	2
2.91	43.6	6	1
3.19	43.6	6	1
4.02	61.7	2'	2
5.81	56.6	1'	1
7-36-7.26	128.8 – 127.4	4', 5', 6'	5
-	138	3'	-
-	170.3	2	-
-	-	Total de carbonos: 19	Total de hidrógenos: 31

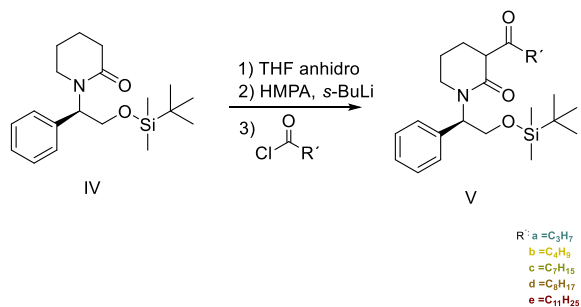


Espectro 15. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) del **(R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona (IV)**



Esquema 16. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) del **(R)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona (IV)**

Con el **compuesto IV** en mano, se buscaron las condiciones de reacción para la síntesis de los productos acilados, en el **esquema 20** se observa la metodología propuesta para su obtención.

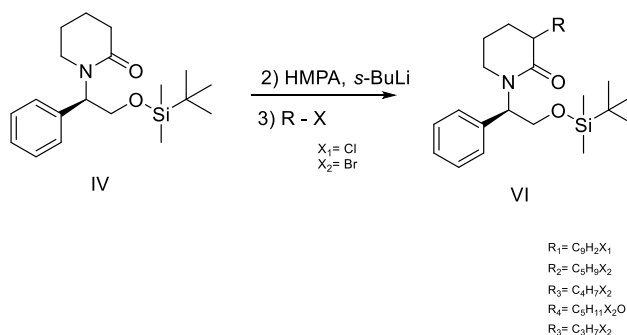


Esquema 20. Propuesta sintética para obtención de productos acilados

Como se observa, la metodología es muy similar a la obtención de los ésteres, con la variante del compuesto utilizado como materia prima, ya que para realizar la síntesis se tiene la

especulación, como se dijo anteriormente, de que con la protección del grupo alcohol presente en la **posición 2'** de la molécula, la reacción se verá dirigida hacia la **posición 3** del anillo piperidónico. El primer inconveniente cuando se realizó esta reacción fue que el HMPA desprotegió al alcohol obtenido al **compuesto II** y la formación del ácido proveniente de la protonación del cloruro de acilo correspondiente. Después se replanteó la metodología sintética, suprimiendo al HMPA, resultando en la obtención de trazas del producto acilado. Esto fue comprobable en el espectro de carbono con señales en el rango entre 221 a 212 ppm de la cetona formada en la **posición 3**. Otro inconveniente en la obtención de los productos acilados fue su purificación ya que al tener trazas no se logró separar el producto puro. También, se intentó su síntesis con LDA como base y aunque aumentó ligeramente la presencia del producto, no se logró purificar. Por estos motivos no se lograron obtener los productos acilados.

Otra síntesis que se intentó realizar, fue la obtención de los productos con halogenuros de alquilo que se muestra en el **esquema 21**, desafortunadamente, el tamaño del grupo protector no permitió la reacción.

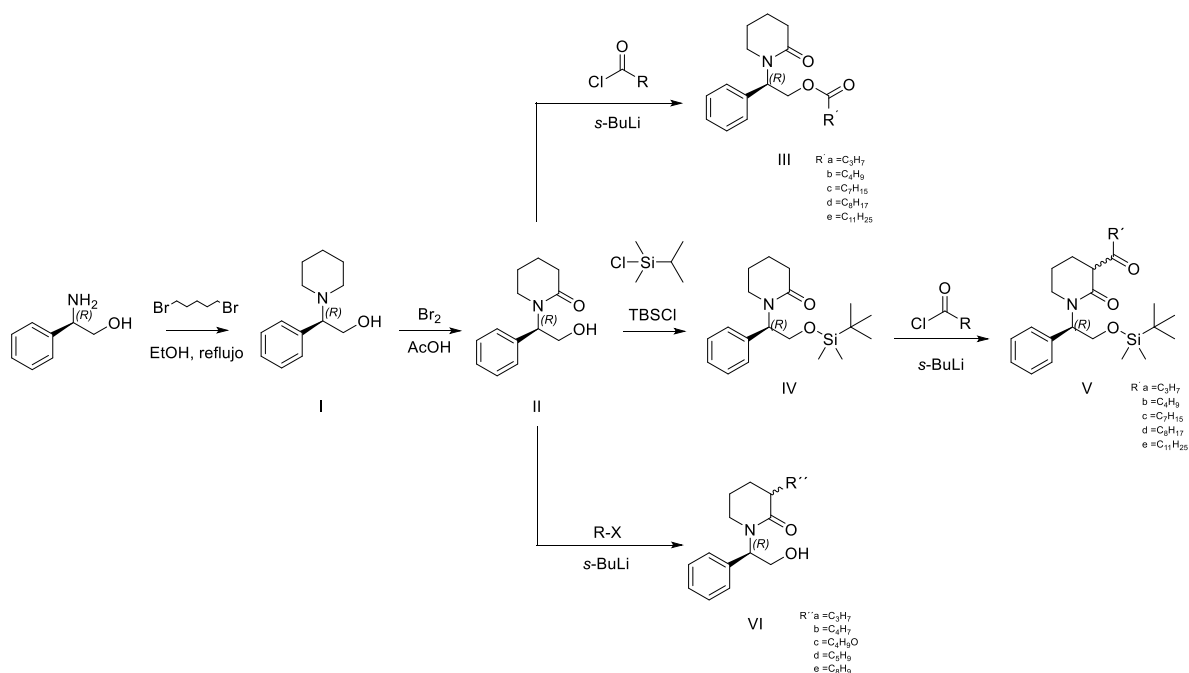


Esquema 21. Propuesta sintética para obtención de productos por halogenuros de alquilo

CAPITULO II. ACOPLAMIENTO MOLECULAR

El **acoplamiento molecular** es una herramienta que ayuda a la búsqueda de la conformación más estable entre dos moléculas importantes, una **proteína** y un **ligando**. En este trabajo, la compatibilidad es predicha por el software MOE mediante la obtención de los valores la energía libre de Gibbs en número negativos que explican la energía liberada en el acoplamiento. Si el acoplamiento muestra una energía alta, el complejo es inestable y por consiguiente no hay una buena afinidad y no es posible atribuir una posible actividad biológica comprobable en el análisis *in silico*. Pero si el caso es contrario, donde el valor numérico de la **energía liberada es negativo**, el acoplamiento se está consolidando de manera adecuada, significando el descubrimiento de una **posible actividad biológica** del ligando sintetizado en la diana biológica evaluada. Como primer paso del acoplamiento molecular se crea la base de datos con las moléculas involucradas en la ruta sintética. Esta base de datos se forma mediante la minimización de las energías de cada molécula con un campo de fuerza de **mmff94x** para posteriormente guardarlas en formato **.sdf**.

En el **esquema 22** se muestran los productos que se propusieron inicialmente en el desarrollo sintético y de los cuales se realizaron los acoplamientos moleculares.



Esquema 22. Ruta de síntesis propuesta en este trabajo.

A partir de los productos propuestos inicialmente, se construyó una base de datos donde se integró por un total de 15 moléculas, las cuales se presentan en la **tabla 7** donde se muestra la estructura evaluada y el número asignado a cada compuesto. Las moléculas 1 a 5 se corresponden a los ésteres con cadenas de 4, 5, 8, 9 y 12 átomos de carbonos. Las moléculas de la 6 a 10 representan los productos propuestos teóricamente para la reacción de acilación con cloruros de acilo de 4, 5, 8, 9 y 12 carbonos respectivamente. Finalmente, las moléculas de la 11 a la 15 (H1 – H5) corresponden a los productos hipotéticos derivados de las reacciones con distintos halogenuros de alquilo. En particular la molécula 11 representa el producto esperado de la reacción con *(2-cloroetil)benceno*, la molécula 12 corresponde al producto previsto con *1-bromo-3-metilbut-2-eno*, la molécula 13 es el producto planteado con el *(E)-1-bromobut-2-eno*, La molécula 14 es el derivado propuesto a partir de *1-(2-bromoetoxi)propano*. Por último, se tiene el producto propuesto 15 para la reacción con el halogenuro de alquilo *1-bromopropano*.

Tabla 7. Base de datos de las moléculas evaluadas en el acoplamiento molecular.

E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15
Éster 4 C	Éster 5 C	Éster 8 C	Éster 9 C	Éster 12 C	Acilado 4 C	Acilado 5 C	Acilado 8 C	Acilado 9 C	Acilado 12 C	H1	H2	H3	H4	H5
1	2	3	4	5										
6	7	8	9	10										
11	12	13	14	15										

En la siguiente **tabla 8** se presentan los resultados obtenidos al evaluar más de 50 proteínas, realizada mediante el análisis de similitud estructural entre el ligando natural de cada

proteína con respecto a las moléculas propuestas en el diseño *in silico*. Esta similitud lleva consigo una actividad preestablecida, por lo que sí se tiene una conformación estable *proteína-ligando*, como resultado se puede inferir que se encuentra un análogo potencial de actividad, interpretando que la nueva estructura, es un posible sustituto de la actividad ya que las interacciones son similares a las del ligando natural por lo tanto la molécula propuesta podría presentar una actividad reportada del ligando natural, lo cuál respalda su interés como candidatos potenciales para resultados posteriores.

Tabla 8. Base de datos de las moléculas evaluadas en el acoplamiento molecular.

Número de molécula			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Proteína evaluada	Ligando natural	Valor error estándar	Éster 4 C	Éster 5 C	Éster 8 C	Éster 9 C	Éster 12 C	Acilado 4 C	Acilado 5 C	Acilado 8 C	Acilado 9 C	Acilado 12 C	H1	H2	H3	H4	H5
8SF4	-7.17	-9.67	-6.77	-6.98	-7.53	-7.47	-7.62	-7.39	-7.03	-7.41	-7.25	-7.75	-7.04	-7.3	-6.77	-7.17	-7.58
5GIX	-8.59	-11.09	-7.64	-7.82	-8.51	-8.87	-8.99	-8.66	-9.08	-10.27	-10.05	-10.56	-8.91	-8.6	-8.72	-8.72	-8.97
1HFR	-9.11	-11.61	-7.27	-7.41	-8.2	-8.39	-8.58	-8.27	-8.9	-9.59	-9.75	-9.48	-8.82	-9	-8.57	-8.7	-8.42
3C70	-9.05	-11.55	-6.62	-6.82	-6.45	-6.8	-7.07	-6.86	-6.9	-6.99	-7.46	-7.77	-7.25	-7.5	-6.95	-6.96	-6.82
7C04	-7.42	-9.92	-7.19	-7.28	-7.94	-8.39	-8.45	-7.96	-8.66	-8.63	-8.49	-8.82	-8.19	-8.4	-8.41	-8.85	-7.81
7UVN	-5.99	-8.49	-5.54	-5.78	-6.38	-6.48	-6.96	-6.28	-6.48	-7.22	-7.39	-7.27	6.26	6.4	-6.33	-6.33	-6
3G3M	-7.36	-9.86	-5.67	-5.96	-6.53	-6.38	-6.23	-6.45	-6.35	-6.53	-6.51	-6.51	-6.51	-6.5	-6.51	-6.51	-6.51
8T1R	-17.02	-19.52	-7.04	-7.44	-7.83	-8.24	-9.31	-7.79	-7.82	-9.23	-9.23	-9.72	-8.7	-7.8	-7.49	-8.1	-7.83
4C9X	-9.12	-11.62	-6.91	-7.44	-7.29	-8.13	-8.5	-8.24	-8.68	-8.79	-9.06	-9.08	-8.29	-8.3	-7.3	-8.13	-7.85
5LPG	-9.83	-12.33	-7.99	-7.46	-7.55	-7.94	-8.01	-7.69	-7.85	-8.06	-8.4	-8.15	-7.72	-8.1	-8.02	-7.66	-7.58
8T1Q	-17.45	-19.95	-7.14	-7.54	-8.12	-8.38	-9.4	-8.16	-8.96	-8.86	-9.03	-9.94	-9	-7.8	-7.84	-7.95	-8.44
3KCK	-7.93	-10.43	-7.06	-7.35	-7.7	-7.82	-8.46	-8.06	-8.14	-8.6	-8.9	-9.14	-8.66	-8.2	-8.1	-8.18	-7.56
8FDY	-9.12	-11.62	-7.07	-7.18	-7.8	-8.01	-8.3	-7.75	-7.81	-8.61	-8.35	-8.95	-7.88	-7.7	-7.93	-8.01	-7.72
3U2C	-6.93	-9.43	-7.17	-7.29	-8.61	-8.61	-9.18	-7.77	-8.45	-8.97	-8.94	-9.57	-8.65	-8.6	-8.22	-7.87	-7.5
1S63	-7.11	-9.61	-6.61	-6.9	-7.59	-7.69	-8.5	-7.66	-8.4	-8.54	-8.9	-9.4	-7.9	-8.9	-8.7	-7.9	-8.1
7XUD	-9.69	-12.19	-6.89	-7.07	-7.45	-7.85	-8.57	-8.02	-8.1	-9.15	-9.46	-9.81	-8.11	8.1	-7.76	-8.06	-7.68
5D6C AB	-7.64	-10.14	-6.4	-6.35	-6.46	-6.33	-7.04	-6.67	-6.27	-6.88	-6.92	-6.8	-6.75	-6.4	-6.36	-6.37	-6.38
5D6C HL	-7.51	-10.01	-6.1	-6.2	-5.9	-6.5	-6.77	-6.5	-6.42	-6.7	-7.01	-7.18	-6.61	-6.6	-6.4	-6.34	-6.55
4TTV	-11.76	-14.26	-6.9	-7.22	-7.48	-7.59	-7.89	-7.4	-7.3	-8	-7.85	-8.42	-7.35	-7	-6.94	-6.72	-7.07
3AI8	-5.03	-7.53	-6.34	-6.39	-6.72	-6.37	-7.1	-6.91	-6.91	-7.19	-7.6	-8.23	-6.9	-6.5	-6.7	-6.71	-6.48
4HWK	-6.03	-8.53	-7.41	-7.59	-7.85	-8.33	-8.9	-8.39	-8.57	-8.8	-9	-9.56	-8.8	-8.4	-8.32	-8.96	-8.48
3JZK	-7.33	-9.83	-6.41	-6.9	-6.85	-7.13	-7.48	-7.35	-7.95	-7.78	-7.39	-7.84	-7.23	-7.2	-7.07	-7.3	-6.98
4ZYI	-9.08	-11.58	-6.69	-7.09	-7.13	-7.13	-7.68	-7.65	-7.39	-7.06	-7.45	-7.93	-7.52	-6.9	-7	-6.88	-7.1
5LAW	-9.23	-11.73	-6.89	-7	-7.32	-7.49	-8.4	-7.6	-7.56	-7.9	-8.2	-8.88	-8.18	-7.7	-7.59	-7.8	-7.64
5OAI	-6.19	-8.69	-6.97	-6.75	-7.67	-7.76	-7.69	-7.15	-7.31	-7.92	-8.1	-7.85	-7.58	-7.4	-7.23	-7.11	-6.98
6I29	-8.43	-10.93	-6.38	-6.86	-7.38	-7.2	-7.15	-6.8	-7	-7	-6.91	-7.66	-6.91	-6.8	-6.79	-7.08	-6.71
1AJ0	-7.03	-9.53	-6.75	-6.53	-7.47	-7.85	-8.27	-6.9	-6.99	-8.47	-8.23	-9.1	-6.57	-5.8	-6.82	-7.46	-6.75
6Q9H	-7.11	-9.61	-6.81	-7.08	-7.31	-7.37	-7.58	-6.8	-7.23	-7.28	-7.45	-7.2	-7.71	-7	-7.21	-7.43	6.73

8AEU	-6.45	-8.95	-5.51	-5.64	-5.98	-6.05	-6.75	-6.31	-6.23	-6.55	-6.86	-6.88	-6.5	-6.5	-6.14	-6.05	-6.08
3S95	-8.64	-11.14	-6.9	-7.23	-7.66	-7.66	-7.95	-8.24	-8.35	-8.85	-8.68	-7.84	-9.02	-8.6	-8.15	-8.13	-8.5
4QGG	-10.65	-13.15	-6.39	-6	-6.47	-6.9	-7.3	-6.85	-6.71	-7.77	-7.2	-7.7	-6.78	-6.8	-6.61	-6.61	-6.56
6SM8	-10.01	-12.51	-6.98	-7.01	-8.39	-8.75	-8.41	-8.29	-8.64	-8.8	-9.34	-9.36	-8.47	-8.5	-8.55	-8.17	-7.65
3EYH	-7.68	-10.18	-6.92	-7.26	-8.11	-8.5	-8.49	-7.57	-7.76	-8.73	-8.54	-9.25	-7.98	-8.1	-7.7	-7.52	-7.79
1YET	-7.47	-9.97	-6.35	-6.64	-7.45	-7.34	-8.2	-7.69	-7.65	-8.13	-7.93	-9.07	-7.4	-7.6	-7.16	-7.58	-7.23
2XXZ	-8.97	-11.47	-4.83	-5.15	-5.93	-6.03	-6.42	-6.04	-6.37	-6.75	-6.36	-6.9	-6.6	-5.9	-6.24	-5.75	-5.91
4ERW	-8.48	-10.98	-6.68	-7.1	-7.58	-8.12	-8.15	-8.02	-8.03	-8.79	-8.43	-9.04	-8.2	-8.7	-7.8	-7.8	-7.93
4YK5	-5.48	-7.98	-5.01	-4.9	-5.13	-5.48	-5.81	-5.551	-5.44	-5.89	-6.02	-6.14	-5.5	-5.7	-5.32	-5.62	-5.25
6LJX	-6.28	-8.78	-7.07	-7.27	-8.01	-8.5	-9.26	-8.83	-8.69	-9.17	-8.63	-7.81	-9.2	-9	-8.7	-8.84	-8.49
6WZW	-9.25	-11.75	-6.8	-7.23	-7.63	-8.01	-8.37	-7.76	-7.31	-8.84	-8.13	-8.6	-7.97	-7.3	-6.94	-6.8	-7
1I1A	-9.26	-11.76	-6.67	-7.1	-6.78	-6.97	-7.71	-7.2	-7.94	-8.15	-8.56	-8.51	-7.46	-7.5	-7.29	-7.73	-7.26
7DPO	-7.49	-9.99	-7.01	-6.96	-7.43	-7.71	-8.24	-7.92	-8.04	-7.49	-7.5	-8.23	-7.66	-7.6	-7.33	-7.6	-7.19
3FAL	-9.99	-12.49	-6.8	-7.23	-7.63	-8.01	-8.37	-7.76	-7.31	-8.84	-8.13	-8.6	-7.97	-9.5	-10	-10	-9.53
2RG5	-8.58	-11.08	-7.42	-7.7	-7.85	-7.76	-8.75	-7.75	-8.51	-8.77	-8.6	-9	-7.88	-7.5	-7.01	-6.8	-5.9
6VCJ	-5.79	-8.29	-7.21	-7.27	-7.87	-8.09	-8.95	-8.44	-8.82	-9.37	-9.94	-10.9	-9.05	-8.8	-8.45	-8.67	-8.45
2A1H	-4.9	-7.4	-6.65	-6.81	-7.01	-7.24	-7.75	-7.14	-7.83	-8.25	-8.13	-8.87	-7.52	-7.2	-6.94	-7.73	-7.12
8UO9	-10.36	-12.86	-9.12	-9.41	-10.3	-11	-9.23	-10.2	-9.61	-10.25	-9.46	-9.23	-9.1	-10	-10.2	-8.74	-8.99
3KCK	-7.93	-10.43	-7.1	-7.35	-7.67	-7.81	-8.45	-8.06	-8.14	-8.59	-8.9	-9.14	-8.66	-8.2	-8.1	-8.18	-7.56

De las más de 50 proteínas evaluadas, siete presentaron los valores más favorables de acuerdo con los criterios establecidos en el análisis de similitud y acoplamiento molecular. En la **tabla 9**, se muestra un resumen de estas proteínas seleccionadas en el que se indica la actividad biológica asociada a cada una de ellas.

Tabla 9. Mejores resultados obtenidos en el acoplamiento de acuerdo con la actividad de las proteínas evaluadas

	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15
Proteína evaluada	Éster 4 C	Éster 5 C	Éster 8 C	Éster 9 C	Éster 12 C	Acilado 4 C	Acilado 5 C	Acilado 8 C	Acilado 9 C	Acilado 12 C	H1	H2	H3	H4	H5
Anticancerígeno															
3U2C	-7.17	-7.29	-8.61	-8.61	-9.18	-7.77	-8.45	-8.97	-8.94	-9.57	-8.65	-8.6	-8.22	-7.87	-7.5
Antibiótico															
3A18	-6.34	-6.39	-6.72	-6.37	-7.1	-6.91	-6.91	-7.19	-7.6	-8.23	-6.9	-6.5	-6.7	-6.71	-6.48
4HWK	-7.41	-7.59	-7.85	-8.33	-8.9	-8.39	-8.57	-8.8	-9	-9.56	-8.8	-8.4	-8.32	-8.96	-8.48
Anti-inflamatorio															
6LJX	-7.07	-7.27	-8.01	-8.5	-9.26	-8.83	-8.69	-9.17	-8.63	-7.81	-9.2	-9	-8.7	-8.84	-8.49
6VCJ	-7.21	-7.27	-7.87	-8.09	-8.95	-8.44	-8.82	-9.37	-9.94	-10.9	-9.05	-8.8	-8.45	-8.67	-8.45
Anticonvulsivo															
2A1H	-6.65	-6.81	-7.01	-7.24	-7.75	-7.14	-7.83	-8.25	-8.13	-8.87	-7.52	-7.2	-6.94	-7.73	-7.12

Proteína 3U2C:

Aldosa reductasa en complejo con inhibidor de tipo AINE

La primera proteína analizada es 3U2C, la cual describe una estructura cristalina de la enzima *aldosa reductasa* en complejo con **Sulindac**. Este compuesto contiene un núcleo de indeno, cumple la función de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) actuando como inhibidor de la enzima, suprimiendo la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de las ciclooxygenasas (COX)-1 y -2 (Jingwen, y otros). Al realizar el acoplamiento se tiene un score confiable dado por el valor de error estándar del programa MOE ($2.5 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$), el valor del acoplamiento del ligando natural obtenido es de $-6.93 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, cuando se incluye a este el error estándar, el nuevo valor es de $-9.43 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Después del análisis del acoplamiento realizado con las estructuras de la base de datos mostrada en la tabla 2, la estructura número 10 presenta el mejor valor de afinidad con una energía libre de Gibbs de $-9.57 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. El diagrama de las interacciones a ligando se observan en la **figura 11** donde los principales aminoácidos que interactúan son el *Trp20*, *Lys 21*, *Val 47*, *Gln49*, *Pro216* y *Trp219*. El *triptófano 20* muestra una especial interacción mediante un enlace *areno-hidrógeno*, en este tipo de uniones, el enlace que se da entre un hidrógeno π (π), donde hay un átomo de hidrógeno (que actúa como donador) se ve atraído por el sistema electrónico π de un anillo aromático (que actúa como aceptor). Esta interacción se observa con los hidrógenos presentes en la posición 5 del anillo de piperidona. Por parte del ligando se ve una amplia superficie de exposición visible en las sombras en color azul intenso, tanto en la zona aromática como en los metilos unidos al átomo de silicio. Se han reportado a los aminoácidos presentes en sitio activo, como son *Val47*, *Tyr48*, *His110*, *Trp111*, *Phe122* y *Leu300*, lo que establece un buen acercamiento al sitio de unión, es necesario evaluar *in vitro* e *in vivo* esta interacción para corroborar que la estructura 10 cumpla la función del fármaco sulindac.

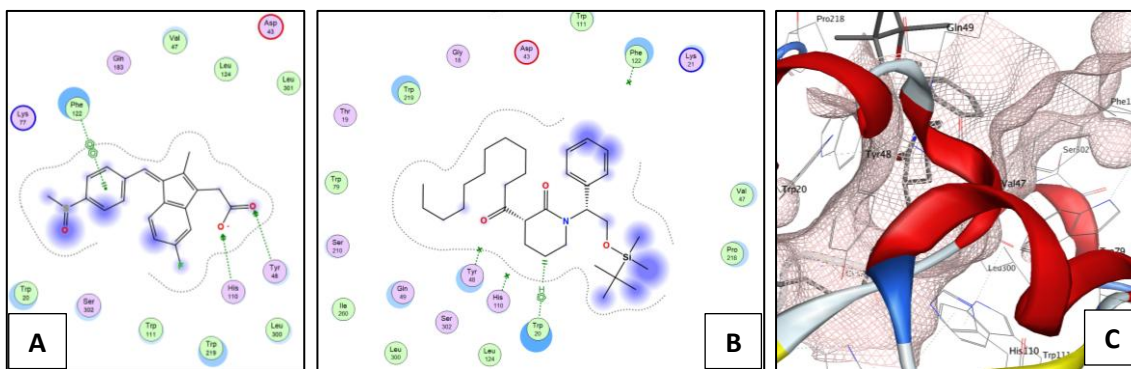


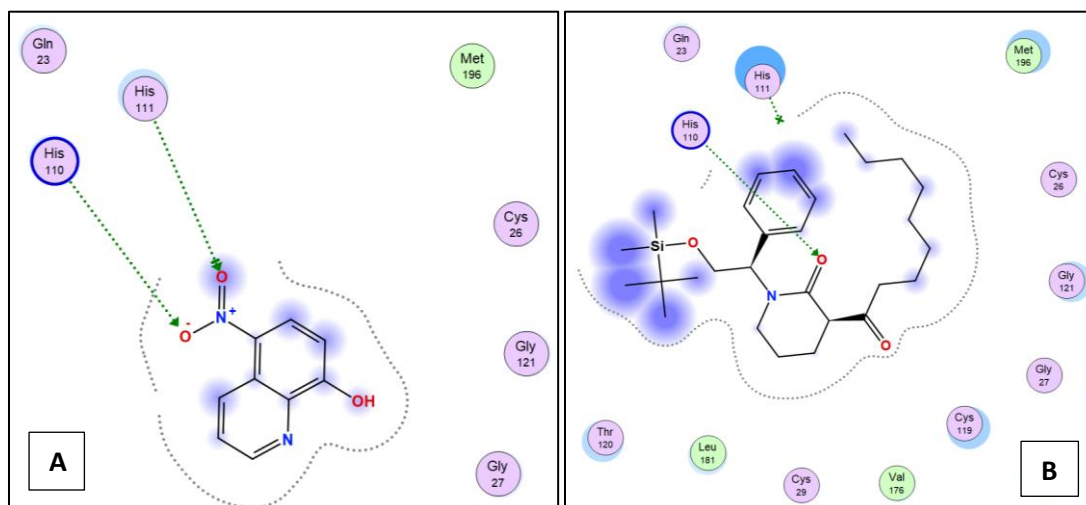
Figura 11. A) Diagrama de interacciones del **sulindac** con la proteína 3U2C B) Diagrama de Interacciones de la estructura 10 con la proteína 3U2C. C) Visualización del sitio activo de la proteína 3U2C donde se observan los aminoácidos Val47, Tyr48, His110, Trp111, Phe122 y Leu300

Proteína 3A18:

Catepsina B en complejo con la nitroxolina

La proteína 3A18 es presentada en el artículo que lleva por nombre *el nuevo mecanismo de inhibición de la catepsina B por el antibiótico nitroxolina y compuestos relacionados* (Mirković, y otros, 2011) esto es importante ya que los ligandos que se evalúan en ella son posibles antibióticos puesto que la **nitroxolina**, que es el ligando natural de la proteína, cumple esta función. La **nitroxolina** es un antibiótico quinolínico bacteriostático, conocido por formar complejos con metales. Sus indicaciones clínicas se limitan a infecciones del tracto urinario no complicadas (Cacace, y otros, 2025) De los resultados obtenidos en el acoplamiento molecular, 2 moléculas obtuvieron buenos resultados, *las estructuras 9 y 10*, que pertenecen a los productos propuesto a la reacción de acilación con el cloruro de nonanoílo y el cloruro de dodecanoílo respectivamente. En la **figura 12** se observan 4 secciones señaladas con las letras **A, B, C y D**. En la **sección A**, se observan las interacciones del acoplamiento molecular de la **nitroxolina**, ligando natural y la proteína con un score de $-5.03 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ destacando a los aminoácidos *His110 y His111*; la *His110* interacciona con el oxígeno perteneciente al grupo nitro que tiene una carga negativa, por otro lado, la *His111* encuentra su afinidad con el otro oxígeno perteneciente al grupo nitro. Es importante destacar la simetría en la afinidad entre el grupo nitro y ambas histidinas ya que esto es una de las características principales para la actividad inhibidora de la proteína. En el artículo mencionado con anterioridad (Mirković, y otros, 2011) se establece que la superficie de

unión del inhibidor está compuesta por el bucle *Gln 23–Gly 27*, los residuos *His 110 e His 111* y *Trp 221*. En la **sección B**, se observan las interacciones de la *estructura 9* con un score de $-7.6 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, el cual supera el valor de error estándar del programa dado por el valor de $-7.53 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Las interacciones denotan la unión del aminoácido *His 110* al oxígeno del carbonilo de lactama del anillo piperidónico mostrando la posible actividad inhibidora, es muy amplia la zona de exposición del ligando a la proteína, indicando que esta zona tiene una gran afinidad por la proteína. Por otro lado, en la **sección C** se observa el diagrama de interacciones de la *estructura 10* donde se presenta un mejor valor de score con $-8.23 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ en la interacción *hidrógeno-areno* con los aminoácidos *Gly121 y Trp221*, y aunque *Gly121* no está reportado en la actividad inhibitoria, *Trp221* si está ampliamente reconocido. Por último, en la **sección D**, se observan los aminoácidos involucrados en el sitio activo de la proteína los cuales son *Gln23, Cys29, His110, His111, Cys119, Met196, His199 y Trp221*. En el artículo donde se reporta a la proteína 3Al8 discute el sitio de unión en la misma posición de los aminoácidos mencionados anteriormente destacando la actividad inhibidora en la unión con *His110 e His111*. También hay otras investigaciones que respaldan este sitio activo como es la unión de inhibidores de la catepsina B mediante el grupo epoxisuccinilo (Assfalg-Machleidt, Machleidt, Turk, & Moroder, 1997).



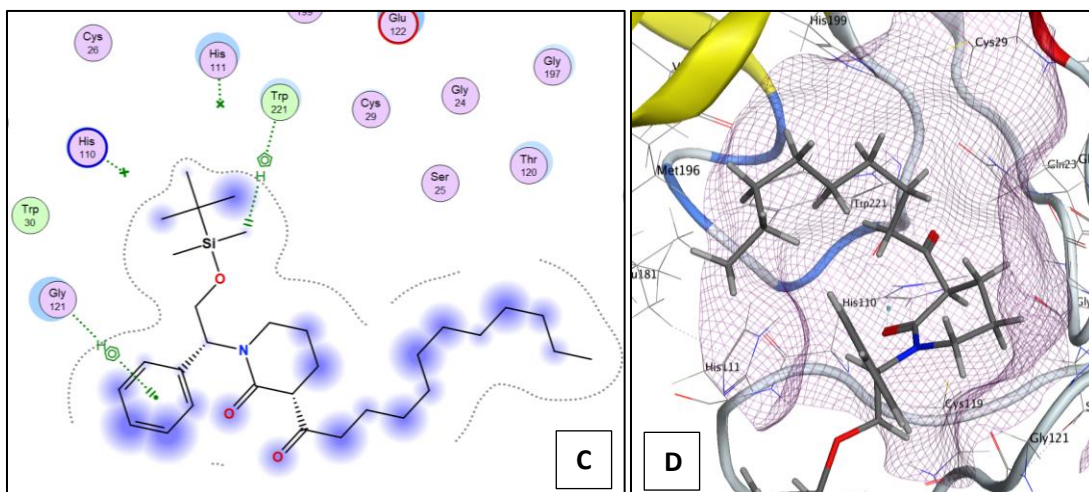


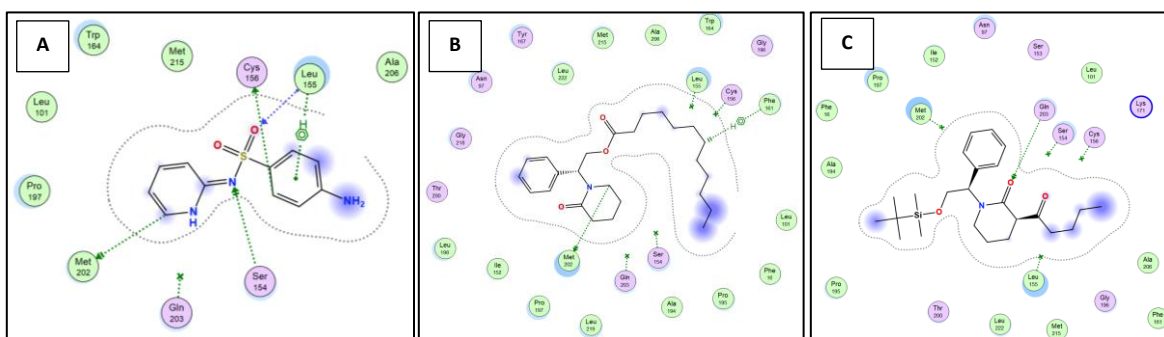
Figura 12. **A)** Diagrama de interacciones de *nitroxolina* con 3A18. **B)** Diagrama de interacciones de la estructura 9 con 3A18. **C)** Diagrama de interacciones de la estructura 10 con 3A18. **D)** sitio de unión de la diana biológica 3A18.

Proteína 4HWK:

Sepiapterina reductasa humana en complejo con sulfapiridina

La tercera proteína cuyos resultados se describen, corresponden a la proteína 4HWK. En este caso, siete estructuras de la base de datos presentaron valores sobresalientes de afinidad en el acoplamiento molecular. Las estructuras que presentan estos valores son la estructura 5, las estructuras de la 7 a la 11 y la estructura 14. La **figura 13** se divide en nueve secciones que están señaladas con las letras (A-I). En la **sección A**, se observan las interacciones de la proteína 4HWK con **sulfapiridina**, que actúa como un potente inhibidor de la sepiapterina, mediante la inhibición de la biosíntesis de BH₄ (Haruki, Grønlund Pedersen, Gorska, Pojer, & Johnsson, 2013). El acoplamiento de este ligando natural con la proteína arrojó un valor de $-6.03 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Es destacable su unión con 4 aminoácidos, con *Ser 154* se observa la atracción del aminoácido hacia el nitrógeno unido al átomo de azufre. También se observan 2 interacciones en el aminoácido *Leu 155* una que va del aminoácido a uno de los oxígenos unidos al azufre siendo un receptor de densidad electrónica y la otra que es una interacción *hidrógeno-areno* con el grupo fenilo, en la *Cys 156* se observa la afinidad del sistema π del grupo fenilo por este aminoácido y por último la interacción en la *Met 202* y el anillo piridínico de la molécula de **sulfapiridina**. En las secciones **B a H** se observan las mejores interacciones de las estructuras evaluadas en el acoplamiento, en la

sección B se presenta a la *estructura 5* con un valor de acoplamiento de $-8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, con 2 zonas donde tuvo una mayor afinidad hacia la diana biológica, la primera de estas interacciones es la areno-hidrógeno que va del aminoácido *Phe 121* al carbono 7 de la cadena carbonada y en segundo lugar, la que va de la posición alfa al nitrógeno del anillo de piperidona al aminoácido *Met 202*. Subsecuentemente, las **secciones C y D** muestra la interacción de la *Gln 203* con el oxígeno del carbonilo de piperidona tanto en la *estructura 7* con un valor de acoplamiento de $-8.57 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ como con la *estructura 8* con $-8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. En la **sección E** se describe la unión de la *estructura 9* con un valor de $-9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ se observa a un nuevo aminoácido en escena, la *Pro 197* que, aunque esta presente desde el primer sitio activo no es que hasta este momento es posible ver una interacción tangible areno-hidrógeno. Para las **secciones F, G y H** corresponden a las *estructuras 10, 11 y 14* respectivamente con valores de acoplamiento de $-9.56 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $-8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ y $-9.96 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Se puede distinguir que en ninguno de los diagramas aparece una interacción descrita hacia la proteína, pero su exposición de afinidad es elevada, conservando el sitio activo de donde puede actuar. Por último, en la **sección I** se observan los aminoácidos involucrados en el sitio de activo de la proteína 4HWK, *Phe 121*, *Ser 154*, *Cys 156*, *Leu 155*, *Pro 197*, *Met 202* y *Gln 203*.



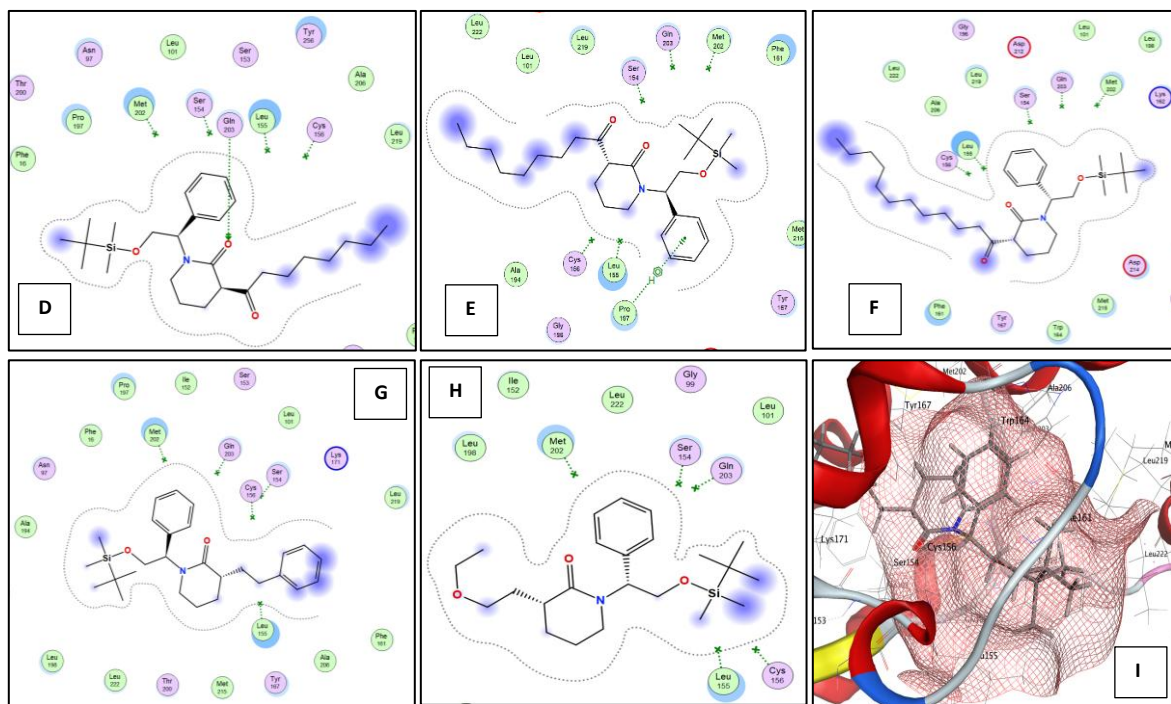


Figura 13. **A)** Diagrama de interacciones del **sulfapiridina** con la proteína 4HWK. **B)** Diagrama de Interacciones de la estructura 5 con la proteína 4HWK. **C)** Diagrama de Interacciones de la estructura 7 con la proteína 4HWK. **D)** Diagrama de Interacciones de la estructura 8 con la proteína 4HWK. **E)** Diagrama de Interacciones de la estructura 9 con la proteína 4HWK. **F)** Diagrama de Interacciones de la estructura 10 con la proteína 4HWK. **G)** Diagrama de Interacciones de la estructura 11 con la proteína 4HWK. **H)** Diagrama de Interacciones de la estructura 14 con la proteína 4HWK. **I)** Visualización del sitio activo de la proteína 4HWK donde se observan los aminoácidos Phe 121, Ser 154, Cys 156, Leu 155, Pro 197, Met 202 y Gln 203.

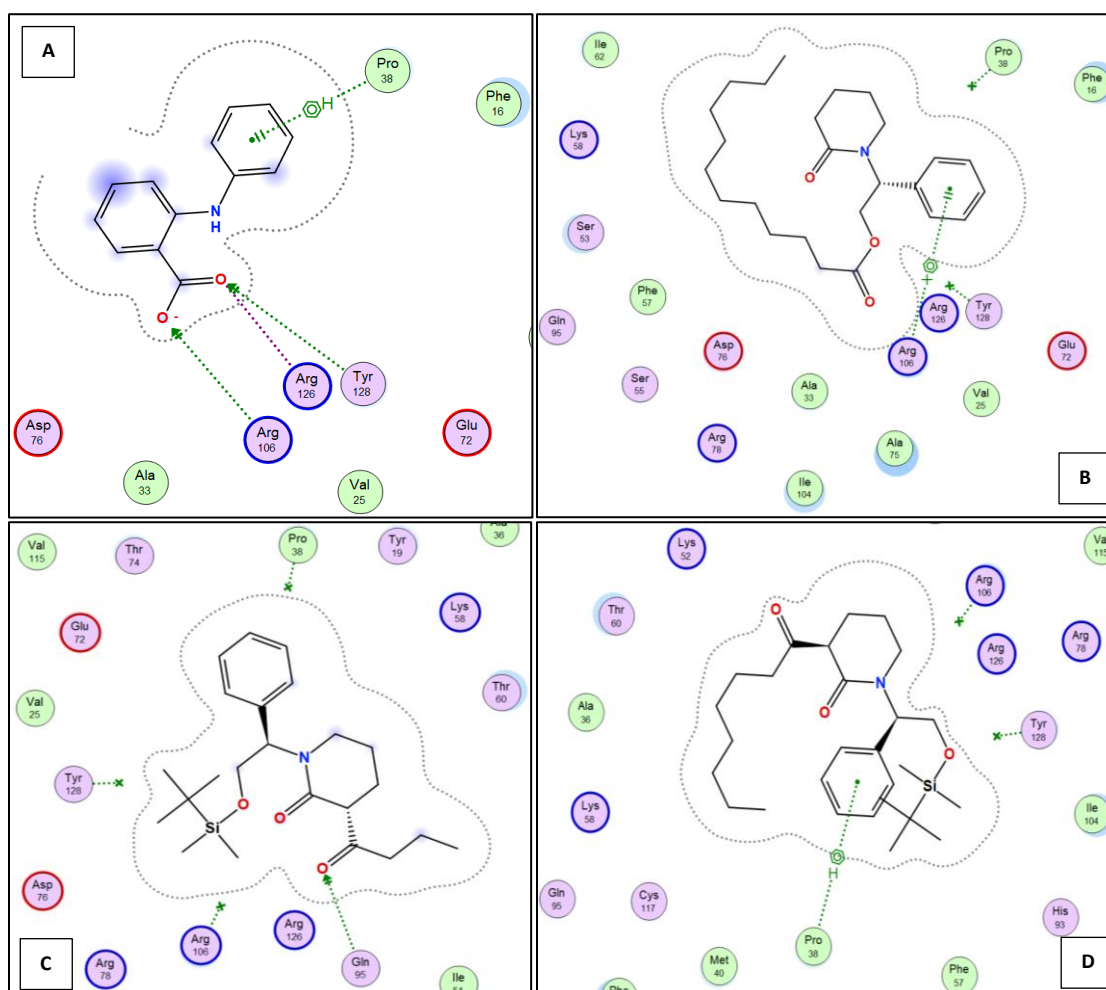
Proteína 6LJX:

FABP4 (Proteína transportadora de ácidos grasos 4) humana en complejo con un nuevo inhibidor

La siguiente proteína analizada corresponde a la entrada 6LJXm que presenta el descubrimiento de inhibidores altamente potentes y eficaces administrados por vía oral para la actividad antiinflamatoria, hay una actividad reportada relacionada con una diana terapéutica prometedora para enfermedades inmunometabólicas (Su, y otros, 2020) A continuación, se muestra la **figura 14** que se fracciona en 8 secciones rotuladas con las letras de la **A** a la **I**. Las interacciones del ligando natural identificado como **ácido 2-fenilazaniibenzoico** se encuentran en la **sección A**, este ligando se reporta en el artículo con una actividad inhibitoria, presenta un valor de acoplamiento de $-6.28 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, al considerar el error estándar a este valor, los valores aceptables de acoplamiento serían a partir de $-8.78 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, los aminoácidos involucrados en el sitio de unión son *Phe16*, *Val25*, *Ala33*, *Pro38*, *Glu72*, *Ala75*, *Asp76*, *Arg106*, *Arg126* y *Tyr128*. En especial se destacan la de *Pro38* ya que se observa la afinidad con el ligando mediante una interacción hidrógeno-areno, otras interacciones destacables son las de *Arg106*, *Arg126* y *Tyr128* con los átomos de oxígeno. La primera estructura es la estructura número 5, destacable por su valor de acoplamiento $-8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. En la **sección B** se observa cómo se conserva la interacción con *Arg 106*, pero con la variante que aquí es del tipo *hidrógeno-areno*. Por otro lado en la **sección C** se observa la estructura 6 ($-8.9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$) con un nuevo protagonista, la *Gln95*, aminoácido que muestra una afinidad por el oxígeno del carbonilo en la posición β al carbonilo de piperidona. En la **parte D** se presenta la interacción del producto acilado (E8) con un valor de acoplamiento igual a $-9.4 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, aquí reaparece la interacción hidrógeno-areno con la *Pro38* vista en la parte A. Una más de las interacciones que presenta el acoplamiento es la que se da con *Thr60* y el oxígeno del OTBS, se observa en la **sección E** y le corresponde una energía de afinidad de $-8.9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Caso contrario en la **sección F**, no se ven interacciones visibles con la estructura analizada, pero si se conservan los aminoácidos propios del sitio activo. La **sección G** muestra

el diagrama de Interacciones de la estructura 14 ($-8.9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$) con la proteína 6LJX mostrando que el carbonilo de la amida interacciona con la *Ala75*. Finalmente, la **sección H** presenta los aminoácidos del sitio activo de la proteína 6LJX; *Phe 16*, *Val25*, *Ala 33*, *Pro 38*, *Glu 72*, *Asp 76*, *Arg 106*, *Arg 126* y *Tyr 128*.

En estudios previos de la estructura cristalina de la FABP4 (PDB: 6LJX) con posibles inhibidores, se reportan a los aminoácidos *Phe 16*, *Arg 126* e *Tyr 128* como los residuos clave para la unión del ligando proporcionando la actividad inhibitoria (Floresta, Pistara, Amata, Dichiaro, & Marrazzo, 2017). Esto genera una mayor expectativa en el producto sintetizado **dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo** correspondiente al éster de 12 carbonos, ya que al ser un posible inhibidor de **FABP4** conduciría a una actividad antiinflamatoria.



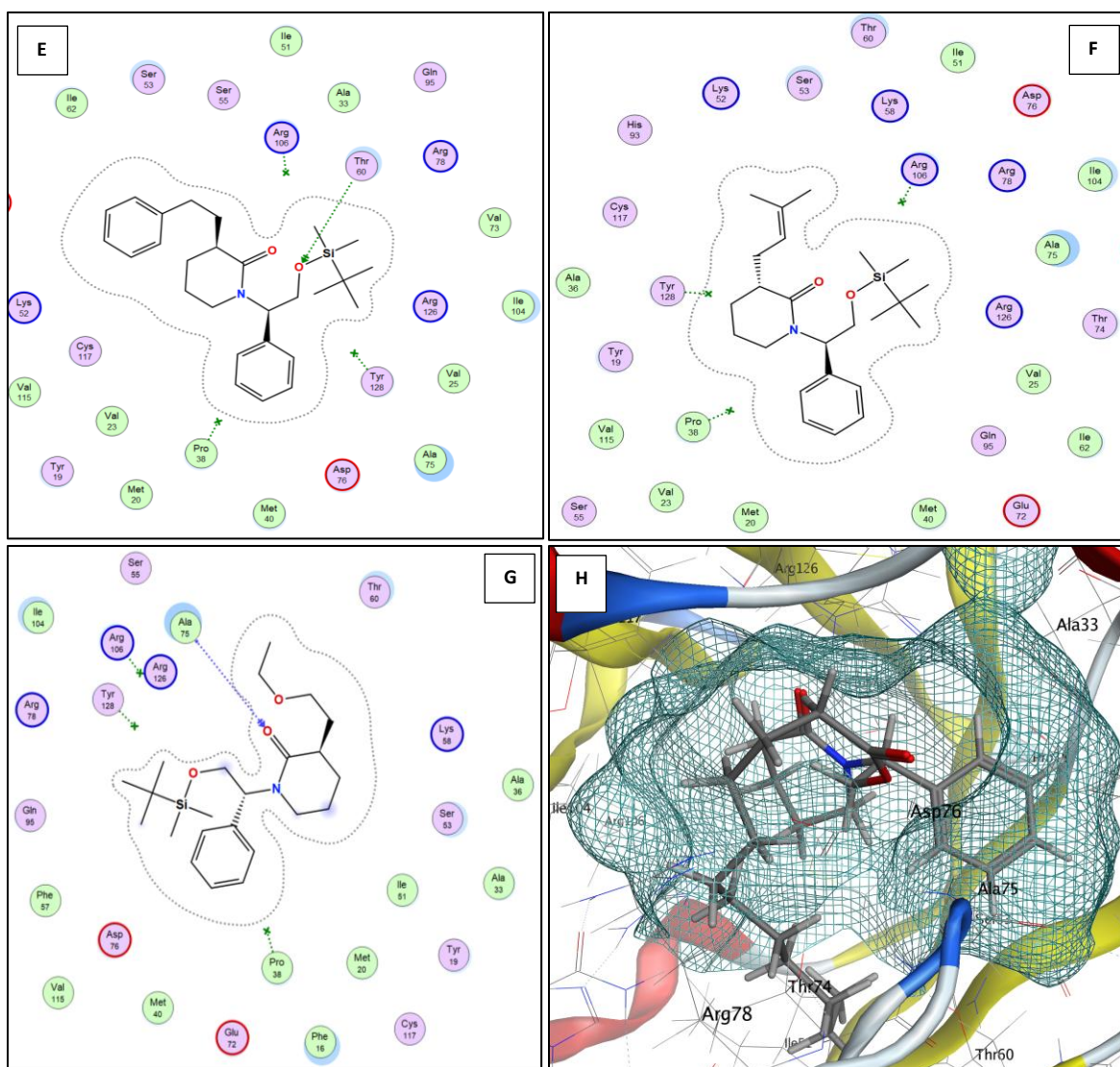


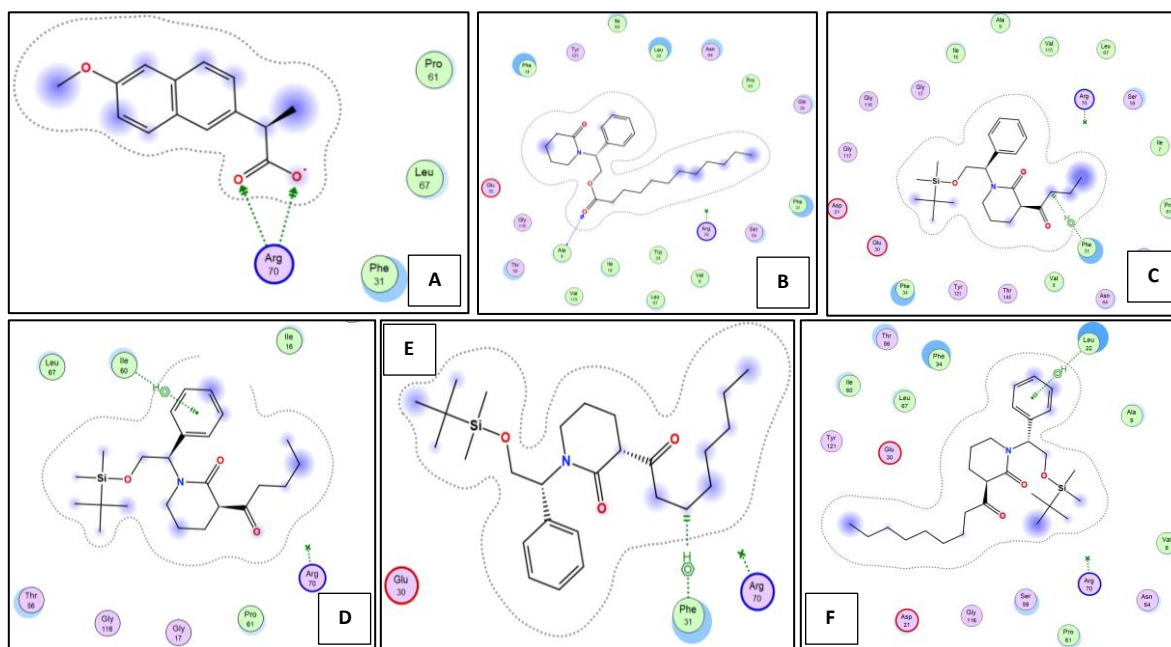
Figura 14. A) Diagrama de interacciones del **ácido 2-fenilazaniibenzoico** con la proteína. **B)** Diagrama de Interacciones de la estructura 5 con la proteína 6LJX. **C)** Diagrama de Interacciones de la estructura 6 con la proteína 6LJX. **D)** Diagrama de Interacciones de la estructura 8 con la proteína 6LJX. **E)** Diagrama de Interacciones de la estructura 11 con la proteína 6LJX. **F)** Diagrama de Interacciones de la estructura 12 con la proteína 6LJX. **G)** Diagrama de Interacciones de la estructura 14 con la proteína 6LJX. **H)** Visualización del sitio activo de la proteína 6LJX donde se observan los aminoácidos Phe16, Val25, Ala33, Pro38, Glu72, Asp76, Arg106, Arg126 y Tyr128.

Proteína 6VCJ:

hsDHFR (Dihidrofolato reductasa humana) en complejo con NADP⁺, DAP y R-naproxeno

Aunque los fármacos de tipo AINE como el naproxeno se dirigen principalmente a enzimas ciclooxigenasas visto con anterioridad en la proteína 3UC2, también se han realizado estudios con proteínas del tipo oxidoreductasa, Duff y colaboradores (Duff, y otros, 2021), establecen el precedente acerca de que los AINE se dirigen a una región del sitio de unión del folato que interactúa con la fracción p-aminobenzoil-L-glutamato (pABG) del folato e inhiben cooperativamente con ligandos que se dirigen al subsitio adyacente de reconocimiento de pteridina. De acuerdo con los resultados obtenidos en el acoplamiento molecular, 11 compuestos han tenido los mejores resultados con respecto al ligando natural. El ligando natural que presenta la proteína es el **(R)-naproxeno**, visible en la **figura 15**, en la **sección A**, con un valor de acoplamiento de $-5.79 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, considerando el error estándar, a partir de $-8.29 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ los valores de acoplamiento son idóneos para pensar en una actividad biológica. En el caso del ligando natural, se destaca la interacción entre la *Arg70* y los oxígenos del carboxilato. En el sitio activo reportado para los AINE's se observan los aminoácidos *Phe31*, *Gln35*, *Ile60*, *Asn64*, *Leu67* y *Arg70*. En la **sección B**, se observa a la estructura 5, la cual se refiere el éster obtenido en la reacción con el cloruro de doce carbonos. La exposición del ligando se denota en las sombras azules presentes en la cadena alifática, al igual que en la posición 4 del anillo piperidónico. El valor de energía libre de Gibbs del acoplamiento es de $-8.95 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, la interacción que se observa es la que se da entre la *Ala9* y el oxígeno presente en el carbonilo del éster. La estructura 6, observada en la **sección C** exhibe la interacción entre la *Phe31* y la posición α al carbonilo unido a la posición 3 del anillo de lactama del tipo hidrógeno-areno. La misma interacción es visible en la **sección D**, pero el aminoácido que se ve involucrado es la *Ile60* con una energía libre de Gibbs de $-8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Las interacciones areno-hidrógeno están presentes en las **secciones de la E a la L** con diferencia en el aminoácido de unión. En las **partes E, H y L** la interacción se presente con la *Phe31* y tienen un valor de acoplamiento de $-9.37 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $-9.05 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $-8.45 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$

respectivamente. Las **secciones F e I** presentan la misma interacción, pero con un cambio de aminoácido, en el lugar de la *Phe31*, aquí se encuentra la *Leu22* con $-9.94 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ para F (E9) y $-8.88 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ para I (E12). Por otro lado, la **sección G**, con un valor de acoplamiento de $-10.9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ (E10), presenta interacciones con 3 aminoácidos *Glu30*, *Phe31* y *Phe34*. En el primero de ellos, se observa un tipo de afinidad del aminoácido con la posición α a los carbonilos de la molécula. La *Phe31* presenta una fuerte afinidad con el oxígeno presente en el carbonilo de piperidona, esta interacción se considera una vía para aceptar la estructura principal del sitio activo, mientras que el aminoácido *Phe31* repite la interacción de *areno-hidrógeno* vista en las estructuras anteriores. Para las **secciones J y K** donde se observan interacciones areno- hidrógeno con la *Phe34*. Para la parte j, la interacción se da con la estructura 13 y el metileno que esta entre el carbono quiral y la zona de la estructura que posee OTBS. Para la **sección K** (E14), se da esta interacción entre el residuo aminoacídico y uno de los metilos unidos al átomo de silicio. Finalmente, se observa en la **sección M** que es la diana biológica evaluada en el estudio y su sitio de unión marcado por los aminoácidos correspondientes, *Phe31*, *Gln35*, *Ile60*, *Asn64*, *Leu67* y *Arg70*. Por lo tanto, los compuestos que podrían ser AINE'S por lo residuos aminoacídicos a los que se une son las estructura 6, 8, 10,11 y 15.



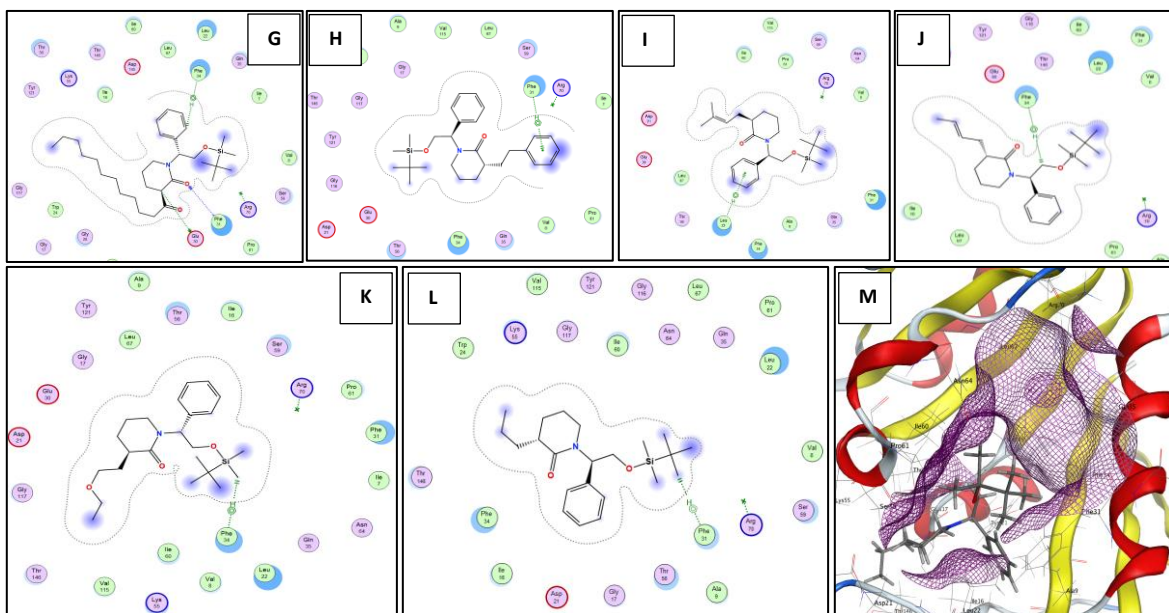


Figura 15. **A)** Diagrama de interacciones del **(R)-naproxeno** con la proteína 6VCJ. **B)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 5** con la proteína 6VCJ. **C)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 6** con la proteína 6VCJ. **D)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 7** con la proteína 6VCJ. **E)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 8** con la proteína 6VCJ. **F)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 9** con la proteína 6VCJ. **G)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 10** con la proteína 6VCJ. **H)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 11** con la proteína 6VCJ. **I)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 12** con la proteína 6VCJ. **J)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 13** con la proteína 6VCJ. **K)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 14** con la proteína 6VCJ. **L)** Diagrama de Interacciones de la **estructura 15** con la proteína 6VCJ. **M)** Visualización del sitio activo de la proteína 6VCJ donde se observan los aminoácidos **Phe31, Gln35, Ile60, Asn64, Leu67** y **Arg70**.

Proteína 2A1H:

Aminotransferasa de cadena ramificada mitocondrial humana (BCATm) en complejo con gabapentina

La última proteína analizada corresponde a la 2A1H, la cual describe a la aminotransferasa de cadena ramificada mitocondrial humana (BCATm) en complejo con gabapentina. En el artículo referente a la última proteína (PDB:2A1H) **figura 16**, se presenta la inhibición específica de la isozima aminotransferasa de cadena ramificada por el fármaco anticonvulsivo ***gabapentina*** (Goto, y otros, 2005). La ***gabapentina*** ha reportado una amplia variedad de funciones, entre las que se encuentran inhibición de la trombospondina (Eroglu, y otros, 2009), modulación de los canales regulados por nucleótidos cíclicos (HCN) regulando la excitabilidad neuronal modulando el potencial de membrana en reposo (He, Chen, Li, & Hu, 2014), ilaciones gliales ya que produce efectos secundarios sobre las células gliales de la médula espinal y el tronco encefálico (Hasan & Singh, 2019). En la **figura 17**, **sección A** se observa las interacciones que tiene la ***gabapentina*** con la proteína 2A1H, los principales aminoácidos que interactúan son *Thr 240* y *Ala 314*. La energía libre de Gibbs del acoplamiento para el ligando natural es de $-4.9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Al considerar el error estándar, el valor a partir del cual las estructuras son consideradas excelentes candidatos a la actividad biológicas reportada es de $-7.4 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. En la **sección B de la figura 17**, se encuentra la estructura 5 con un valor destacable de acoplamiento de $-7.75 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, con interacción en los aminoácidos *Arg 99* y *Thr313*. Cada aminoácido presenta una interacción diferente, la *Arg 99* tiene la interacción *areno-cación* con el grupo fenilo de la estructura, esta interacción es más comúnmente conocida como interacción (cación- π), se describe como una fuerza de atracción no covalente entre un catión y una nube de rica en electrones de un sistema aromático. Posteriormente, en la **sección C**, se observa que la estructura 7 con valor de $-7.83 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ tiene una fuerte afinidad con la *Gly 312* en el oxígeno del grupo carbonilo presente en el anillo piperidónico de la molécula. La **sección D** es muy interesante ya que hay 2 aminoácidos que entran a escena, la *Lys202* y la *Ala314* presentando 2 tipos de interacciones, para el primer residuo aminoacídico se tiene la interacción *areno-cación* mientras que, para el segundo, se tiene una interacción *areno-hidrógeno*. El valor para este

acoplamiento que corresponde a la estructura 8 es de $-8.25 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. De la misma manera, en la **sección E** se observan exactamente las mismas interacciones que en la **sección D**, pero con el valor de acoplamiento $-8.13 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$. Después, la **sección F**, corresponde a un valor de afinidad de $-8.87 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ por las interacciones con la estructura 10 y los aminoácidos *Phe 30* y *Ala 314*. La **sección G**, tiene un valor de acoplamiento de $-7.52 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ y tiene involucradas 4 interacciones con 3 aminoácidos, *Phe 30*, *Tyr 141* y *Tyr 173*. Con el primer aminoácido, *Phe 30*, se observan 2 interacciones *hidrogeno-areno*, al igual que con *Tyr 141*. Finalmente, la parte H, tiene una interacción con *Lys 202* expresada con un valor de afinidad de $-7.73 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$.

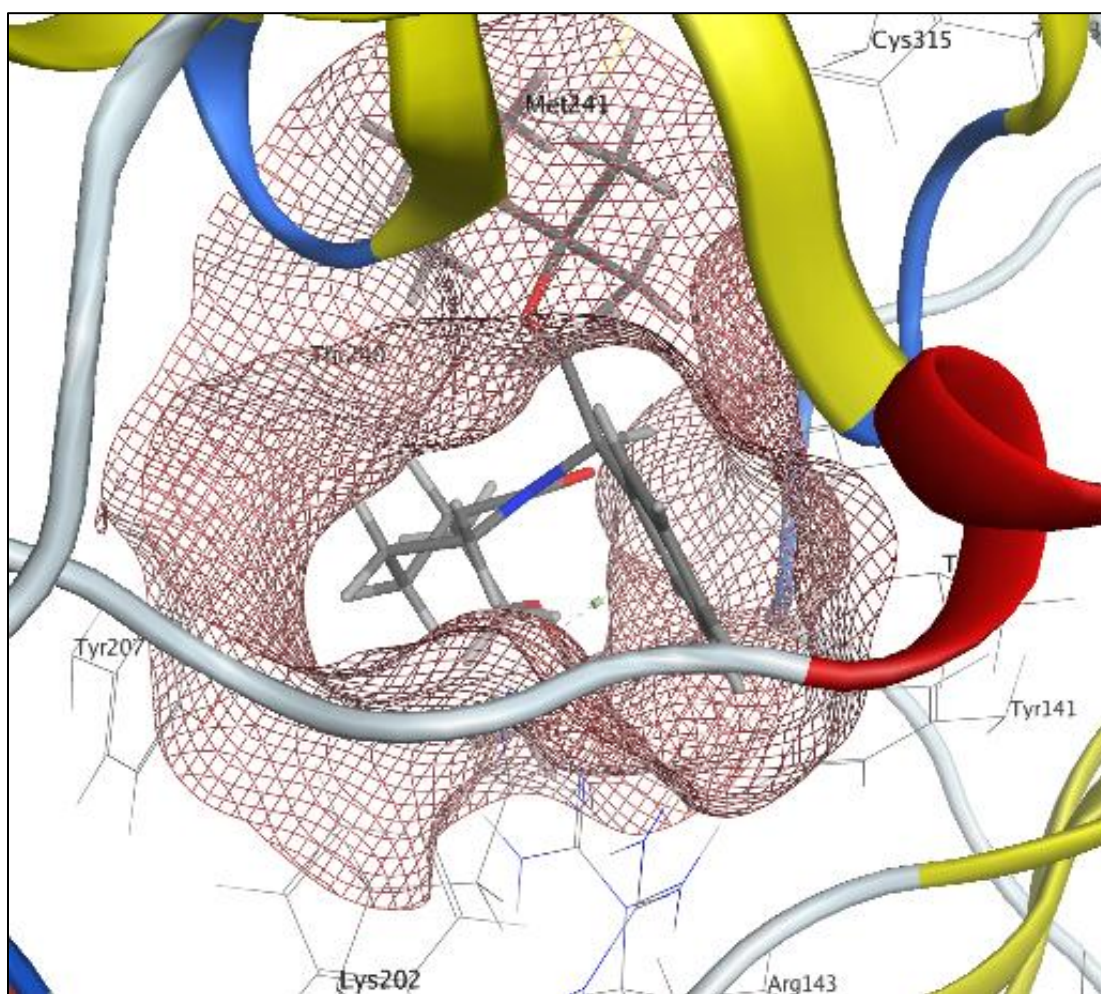
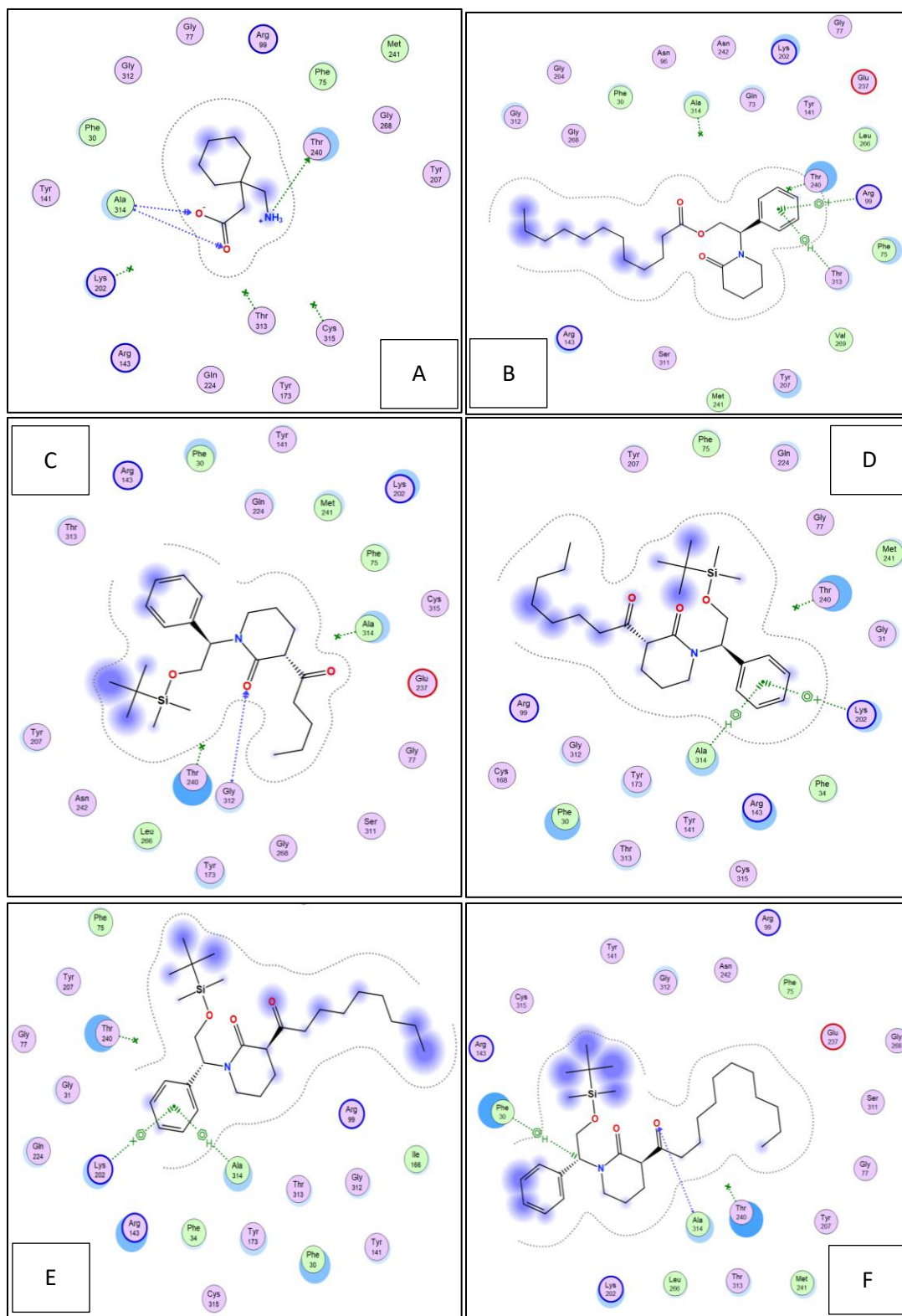


Figura 16. Visualización del sitio activo de la proteína 6VCI donde se observan los aminoácidos *Phe31*, *Gln35*, *Ile60*, *Asn64*, *Leu67* y *Arg70*.



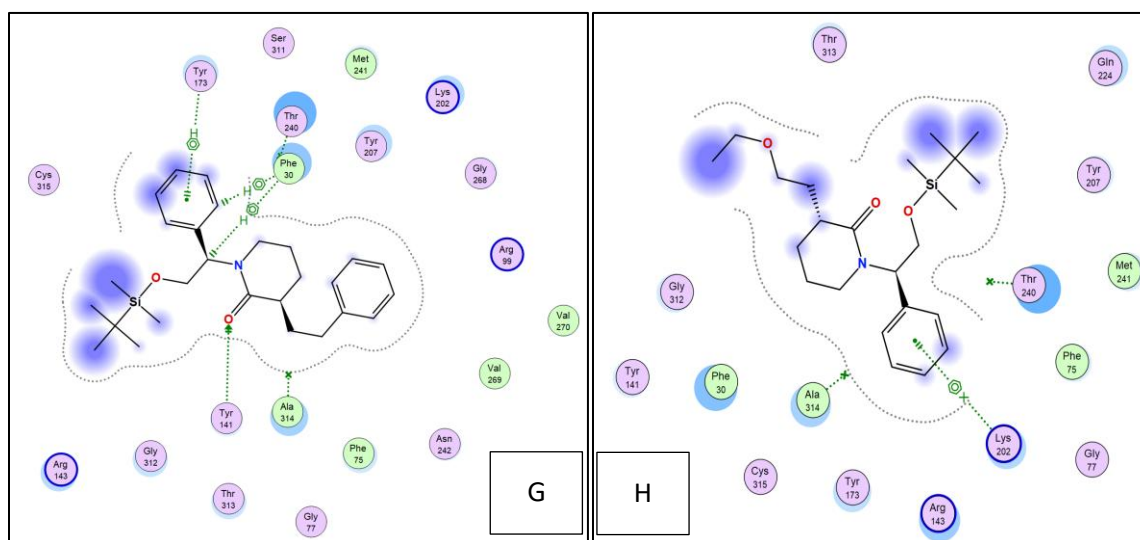
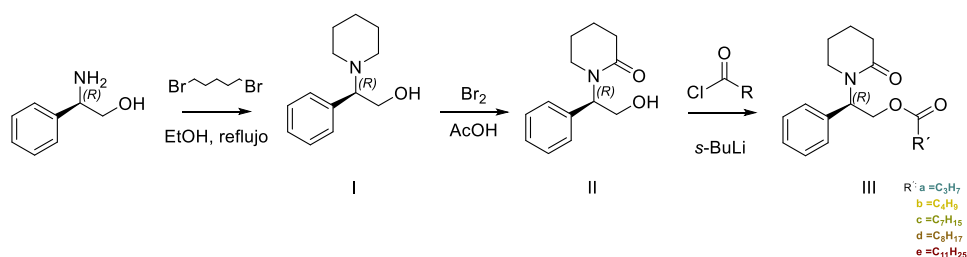


Figura 17. A) Diagrama de interacciones de la **Gabapentina** con la proteína 2A1H. **B)** Diagrama de Interacciones de la estructura 5 con la proteína 2A1H. **C)** Diagrama de Interacciones de la estructura 7 con la proteína 2A1H. **D)** Diagrama de Interacciones de la estructura 8 con la proteína 2A1H. **E)** Diagrama de Interacciones de la estructura 9 con la proteína 2A1H. **F)** Diagrama de Interacciones de la estructura 10 con la proteína 2A1H. **G)** Diagrama de Interacciones de la estructura 11 con la proteína 2A1H. **H)** Diagrama de Interacciones de la estructura 14 con la proteína 2A1H.

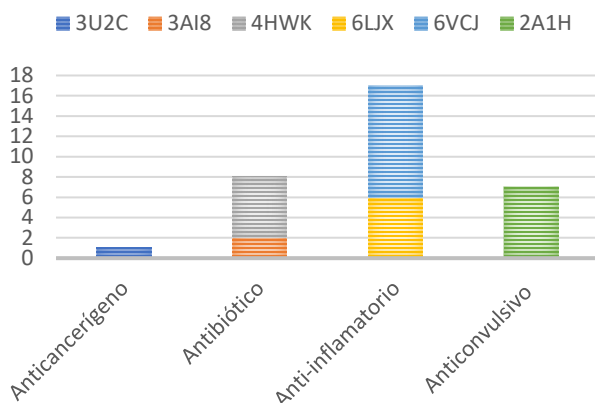
Conclusión

Se realizó satisfactoriamente la síntesis de la familia de los ésteres de cuatro, cinco, ocho, nueve y doce carbonos con rendimientos de entre 78% a 87 %, destacando el valor vital del uso del HMPA en la síntesis y su tiempo de acción en la molécula. Insatisfactoriamente, no se pudieron obtener los productos acilados ni los resultantes con los halogenuros de alquilo, pero dejan muy buenas perspectivas a futuro para encontrar las mejores condiciones de reacción para su obtención ya que de acuerdo con los resultados del acoplamiento molecular, ambos grupos de moléculas tienen jugosas posibles actividades.

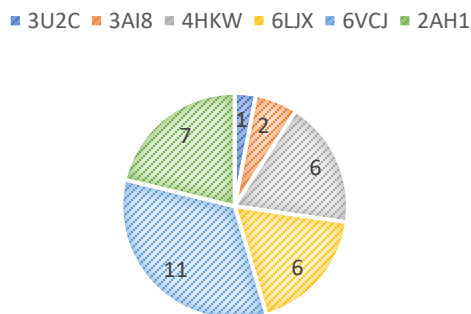


De las más de 50 proteínas evaluadas, 6 tuvieron los mejores resultados en el estudio *in silico* con respecto a los productos propuestos para la síntesis de este trabajo. La actividad **antiinflamatoria** tiene el mayor número de productos acoplados de la síntesis propuesta, seguido de la actividad antibiótica, después la actividad anticonvulsiva y por último la actividad anticancerígena. Este resultado se puede confirmar en los **gráficos 1 y 2**, donde se observan la proporción de las estructuras propuestas para la síntesis, acopladas a las dianas biológicas y la actividad predominante al conjunto. Se puede inferir de los resultados, que la diana biológica con mayor posibilidad de ser un excelente blanco terapéutico de las estructuras evaluadas es la 6VCJ, teniendo la función inhibidora de la enzima, marcando un acercamiento como AINE para la actividad antiinflamatoria. En el **gráfico 3** se observa a las estructuras evaluadas en el acoplamiento molecular, indicando que los ésteres de 4, 5, 8 y 9 carbonos no presentaron ninguna actividad destacable, solo el éster de 12 carbonos es prometedor al igual que los acilados y los halogenados que muestran una multiactividad.

ACTIVIDADES DE LAS DIANAS BIOLÓGICAS CON MEJORES RESULTADOS



NÚMERO DE ESTRUCTURAS ACOPLADAS A LAS DIANAS BIOLÓGICAS



Gráficos 1 y 2. Azul marino 3U2C (actividad anticancerígena), 1 estructura acoplada ($E10, -9.57 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$); Naranja 3A18 (actividad antibiótica), 2 estructuras ($E9, -7.6 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ y $E10, -8.23 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$); Gris 4HWK (actividad antibiótica) 6 estructuras ($E5, -8.9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E7, -8.57 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E8, -8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E9, -9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E10, -9.56 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$ y $E11, -8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$); Amarillo 6LJX (actividad antiinflamatoria) 6 estructuras ($E5, -9.26 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E6, -8.83 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E8, -9.17 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E11, -9.2 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E12, -9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E14, -8.84 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$); Azul claro 6VCJ (actividad antiinflamatoria), 11 estructuras ($E5, -8.95 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E6, -8.44 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E7, -8.82 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E8, -9.37 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E9, -9.94 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E10, -10.9 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E11, -9.05 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E12, -8.8 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E13, -8.45 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E14, -8.67 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E15, -8.45 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$); Verde 2A1H (actividad anticonvulsiva), 7 estructuras ($E5, -7.75 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E7, -7.83 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E8, -8.25 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E9, -8.13 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E10, -8.87 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E11, -7.52 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$, $E14, -7.73 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$).

ACTIVIDADES REPORTADAS POR CADA ESTRUCTURAS ACOPLADA

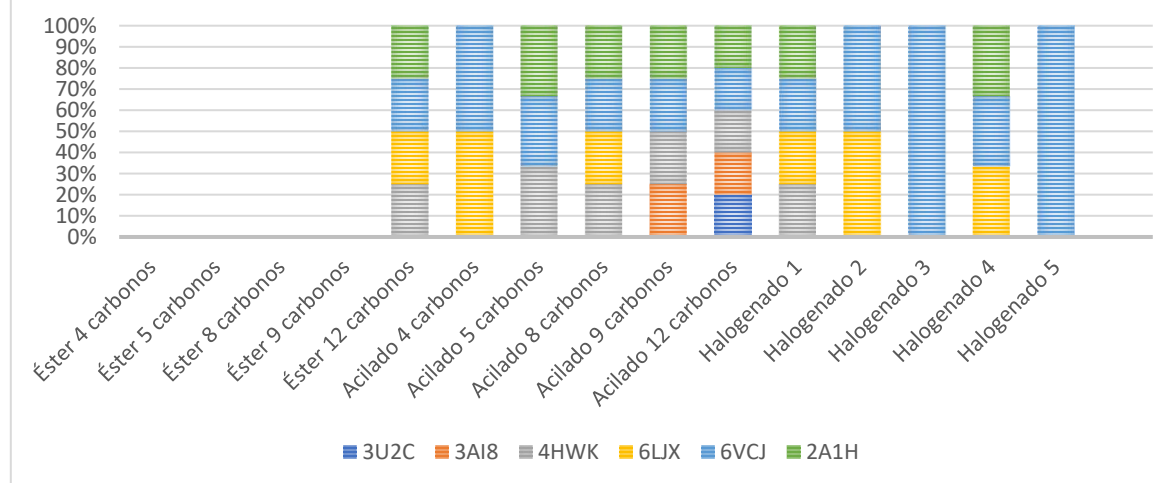


Gráfico 3. Proporción de las PA ligadas a las moléculas estudiadas en el acoplamiento molecular. Tanto la E5 como la, E8 y la E11, presentan afinidad por las dianas biológicas 4HWK, 6LJX, 6VCJ y 2A1H (PA: **antibióticas, antiinflamatorias y anticonvulsivas**) Estas mismas actividades, pero con diferentes proteínas son presentadas por las estructuras E5, con 4HWK, 6VCJ y 2A1H; y E9, donde se involucran a 3A18, 4HWK, 6VCJ y 2A1H. Las estructuras E6 y E12 presentan afinidad con las proteínas 6LJX y 6VCJ denotando una única PA **antiinflamatoria** al igual que las estructuras E14 y E15 que mostraron afinidad solo por 6VCJ. Sorprendentemente, la E10 presenta afinidad por todas las PA, pero no logra acoplarse a la proteína 6LJX. Por último, la E14 presenta PA **anticonvulsivas y antiinflamatorias** acoplándose con 6LJX, 6VCJ y 2A1H.

Para realizar la parte experimental, es necesario especificar algunas condiciones usuales de las reacciones, equipos y en general de los experimentos que se llevaron a cabo.

- **Cromatografía:**

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante **cromatografía en capa fina (CCF)** empleando placas comerciales de gel de sílice grado 60 que contiene indicador de fluorescencia (F_{254}) y como fase móvil sistemas de elución hexano/acetato de etilo, diclorometano/metanol. Para revelarlas se empleó luz ultravioleta modelo UVGL-25 de onda corta (254 nm) y de 366 nm. También se utilizó como reveladores de compuestos nitrogenados el **reactivo de Dragendorff** y para alcoholes, fenoles, aminas, cetonas el reactivo ***p*-anisaldehído**. (Masoodi, Lone, & Rasool, 2021) Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (Merck®) de acuerdo con la técnica de cromatografía en columna tipo flash, (W. Clark Still, 1978) utilizando un sistema de eluyentes hexano/AcOEt y CH_2Cl_2 /MeOH.

- **Resonancia Magnética Nuclear:**

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se obtuvieron en un espectrómetro **BRUKER-AVANCE III** (500 MHz). Como disolvente se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ), las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales de los diferentes espectros de ^1H está referida como “s” para una señal simple, “d” para una señal doble, “dd” para una señal doble de dobles, “ddd” para una señal doble de doble de dobles, “m” para una señal múltiple.

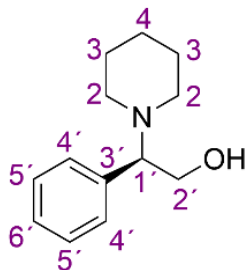
- **Disolventes y materias primas:**

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico.

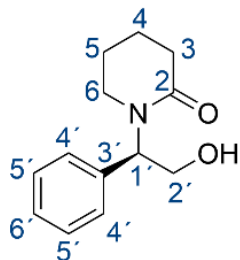
Los disolventes empleados fueron purificados y secados de acuerdo a los métodos reportados.

Síntesis del compuesto 1: (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol a partir de (R)-(-)-Fenilglicinol

En un matraz de bola de 250 mL se pesa 1 g de (R)-(-)-Fenilglicinol, el cual se disuelve con 50 mL de etanol destilado, posterior a este paso, se agregan 3 g de carbonato de potasio. El matraz se protege de la luz, se le adiciona una bola de agitación y se purga con una atmósfera de nitrógeno provocando que la reacción se de en condiciones anhidras. La mezcla de reacción se deja agitar por 30 minutos para después adicionar el reactivo 1,5-dibromopentano. La reacción se refluja durante 72h. Al termino de este tiempo, se realiza el seguimiento de avance de la reacción mediante cromatografía en capa fina (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH, 90:10), no se observa la presencia de materia prima. El crudo de reacción se disuelve con diclorometano, se filtra con algodón y en otro matraz, previamente pesado, se elimina el disolvente a presión reducida. Al llevar a sequedad el crudo de reacción se obtiene un aceite denso de color amarillo el cual se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂-MeOH, 97:3). El rendimiento final del producto fue de 81%.



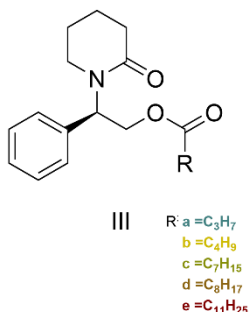
Síntesis del compuesto 2: (R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II) a partir de (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol



En un matraz de bola de 250 ml provisto de bola de agitación y temperatura de 0 °C, se adicionan 0.5 g de la piperidina obtenida del (R)-(-)-Fenilglicinol, el **compuesto I** con 2 ml ácido acético al 80% (*mezcla A*). De manera simultánea, se prepara la mezcla B que consta de la misma proporción de ácido acético al 80% que en la mezcla A con 1.24 g de bromo, posteriormente se añade gota a gota la solución B a la mezcla A que se encuentra a 0 °C y se deja agitar por 20 minutos. Después de estos minutos, se añaden 15 ml de agua. Se deja la reacción durante 3h a temperatura ambiente. Al termino de este tiempo, mediante cromatografía en capa fina (SiO₂, EtOAc-Hexano, 80:20) no se observa la presencia de materia prima. Posterior a este tiempo, se colocó una solución de NaOH al 0.5 M hasta pH básico. Se refluja por 1 hora para después dejarla enfriar hasta

temperatura ambiente así poder saturar la reacción con NaCl y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ y se seca con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente residual después de filtrar la fase orgánica se evapora en un matraz de bola, concentrándolo en bomba de vacío, obteniendo cristales de color ámbar. Para purificar el crudo de reacción se utilizaron 2 métodos, uno mediante columna cromatográfica (SiO₂, EtOAc) con rendimiento del 83% y otro mediante recrystalización utilizando una mezcla EtOAc /CH₂Cl₂/Hexano 20:10:70. El rendimiento fue de 89%.

Síntesis de los ésteres de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (III), a partir de (R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona (II).

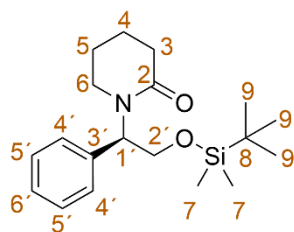


En un matraz de bola de 100 mL provisto de bala magnética, bajo atmósfera de nitrógeno se adicionan 0.1 g del **compuesto II** y 10 mL de THF anhidro, después de su adición completa se adicionan HMPA. Después de la disolución completa, el matraz se pone a una temperatura de -78 °C por 10 minutos. Pasado este tiempo se adiciona 1.2 eq de la base sec-BuLi 1.4 M. La reacción se mantiene en agitación durante 1h para después añadir 2.6 eq de cloruro de butirilo y se deja reaccionar durante toda la noche. El crudo de reacción se lleva a temperatura ambiente para adicionar NH₄Cl_{ac}, posteriormente se realizan extracciones donde la fase orgánica se extrae con acetato de etilo y se lava con NaCl_{ac}, se seca con Na₂SO₄ para después filtrar y concentrar el producto obteniéndose un aceite, color amarillo. Para purificar el crudo de reacción se utilizó una columna cromatográfica (SiO₂, EtOAc). Los rendimientos por cada éster se observan en la **tabla 10**.

Tabla 10. Rendimientos de los éster obtenidos en este trabajo de investigación

Éster sintetizado en este trabajo	Rto.
Butirato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIa)	78%
Pentanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIb).	82%
Octanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIc)	85%
Nonanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIId)	76%
Dodecanoato de (R)-2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-feniletilo (IIIe)	89%

Síntesis del 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-feniletil)piperidin-2-ona a partir de (R)-(-)-1-(2'-Hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona (II).



En un matraz de bola de 100 ml se pesa el **compuesto II** para colocar en él una bala de agitación magnética. De igual forma, en un vaso de precipitado se pesa el reactivo *DMAP al 10%* y se disuelve en 5 mL de CH_2Cl_2 . A 0 °C y con atmósfera de nitrógeno se coloca la mezcla de DMAP/ CH_2Cl_2 en el matraz. Se agita por media hora y después se adiciona gota a gota 2 eq de Et_3N dejando la reacción en agitación por otra media hora. Transcurrido este tiempo se añaden 1.15 eq de TBDMSCl disuelto en 5 mL de CH_2Cl_2 . La reacción se agita durante 1 día para luego extraerla con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaCl}_{\text{ac}}$. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se concentra después de filtrarla. Se obtiene un aceite amarillo de consistencia espesa. Para purificar el crudo de reacción, se utiliza una columna cromatográfica (SiO_2 , EtOAc) con rendimiento del 87%.

El estudio *in silico* se realizó en el software **MOE** (*Molecular Operating Environment*) donde se establecen parámetros específicos para preparar las dos especies involucradas las cuales se van a acoplar: **la proteína (Receptor) y la molécula (Ligando)**.

- **Para las proteínas:**

Las proteínas fueron extraídas de 2 bases de datos específicas, de PDB y de UniProt. Una vez en la interfaz del software se eliminan las moléculas de H_2O , si es que hay 2 o más cadenas en la proteína a evaluar se eliminan las duplicadas y los ligandos que no están involucrados en la actividad biológica. (Rahman, y otros, 2009)

Los parámetros de la protonación de la proteína son a condiciones naturales, dicho de otra manera, a *temperatura* de 310K (37 °C), *pH* fisiológico de 7, *concentración* de sal 0.1.

Para ubicar el sitio activo de la proteína se crea una superficie donde se observe el lugar donde posiblemente se puede acoplar la molécula evaluada.

- **Para los ligandos:**

De las moléculas para acoplar, primero se dibujan en el programa *ChemDraw* para después colocarlas una por una en la interfaz de MOE y así realizar su **minimización de energía** con un campo de fuerza MMFF94x parametrizado para moléculas orgánicas pequeñas en química medicina, en gradiente de $0,1 \text{ RMS } \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}} / \text{\AA}^2$ que viene establecido en MOE.

Posterior a la minimización cada molécula se guarda en formato .sdf y se incorpora a una base de datos creada en MOE, para que esta sirva como conglomerado de todas las estructuras.

- **Para el acoplamiento:**

El acoplamiento se da con el receptor ya preparado, teniendo un acoplamiento de referencia con el ligando que viene reportado de la proteína y posteriormente con la base de datos prefabricada. Se realiza este acoplamiento colocándolo en 50 poses y refinando cada pose 20 veces. Los datos se cribaron a 2.5 kcal/mol de diferencia al ligando natural y con RMSD no mayores a 2.

Procedimiento *in silico*

La base de datos consistió en 15 moléculas. Por otro lado, se realizó el cribado de proteínas siguiendo el orden de búsqueda de 4 tipos de actividades biológicas: ***anticancerígena, antibiótica, antiinflamatoria y anticonvulsiva.***

El primer paso de la metodología para el acoplamiento molecular fue la investigación en poderosas bases de datos que comenzaran a aportar indicios de la actividad biológica propia de cada estructura. Se utilizó Way2drug para tener el primer acercamiento donde muestra una tabla con índices de posible actividad y de posible inactividad. Una vez con las actividades definidas, se procedió a la búsqueda de las proteínas asociadas a estas actividades en la plataforma PDB. Fueron más de 57 proteínas las que se exploraron con las actividades que se encontraron, a continuación, se observa una tabla con el número de ID en la base de datos de PDB, seguido del nombre del artículo de donde se reportó a la proteína, el artículo, el ligando natural de cada proteína y el tipo de proteína.

Número	Proteína	Nombre del artículo	DOI	Ligando	Tipo de enzima
Agentes Anticancerígenos					
1	9R0U	Three dimensional structure of human carbonic anhydrase XII in comple	https://doi.org/10.2210/pdb9R0U/pdb	A1H92	LYASE
2	9F2N	Structure of human carbonic anhydrase XII complexed with 3-(cycloocty	https://doi.org/10.2210/pdb9F2N/pdb	A1H9A	LYASE
3	8S4F	Human carbonic anhydrase I covalently bound to AV21-08	https://doi.org/10.2210/pdb8S4F/pdb	VV8	LYASE
4	5GIX	Human serum albumin-Palmitic acid-Fe(Hn3pIT)Cl2	https://doi.org/10.2210/pdb5GIX/pdb	6WF	IMMUNE SYSTEM
5	1HFR	COMPARISON OF TERNARY CRYSTAL COMPLEXES OF HUMAN DIHYDR	https://doi.org/10.2210/pdb1HFR/pdb	MOT	LYASE
6	3C7P	Crystal structure of human carbonic anhydrase II in complex with STX23	https://doi.org/10.2210/pdb3C7P/pdb	POF	LYASE
7	7C04	Crystal structure of human Trap1 with DN203492	https://doi.org/10.2210/pdb7C04/pdb	FEU	CHAPERONE
8	9F3G	Human carbonic anhydrase XII with 3-(cyclooctylamino)-2,6-difluoro-5-	https://doi.org/10.2210/pdb9F3G/pdb	A1H91	LYASE
9	7UVN	Crystal structure of human CtpB protease in complex with TR-57	https://doi.org/10.2210/pdb7UVN/pdb	P30	HYDROLASE/AGONIST
10	6Y8K	Crystal structure of CD137 in complex with the cyclic peptide BCY10916	https://doi.org/10.2210/pdb6Y8K/pdb	29N	SIGNALING PROTEIN
11	3G3M	Crystal Structure of Human Orotidine 5'-monophosphate Decarboxylase	https://doi.org/10.2210/pdb3G3M/pdb	5FU	LYASE
12	8T1R	Crystal structure of human CPSF73 catalytic segment in complex with cc	https://doi.org/10.2210/pdb8T1R/pdb	XZC	HYDROLASE/INHIBITOR
13	4C9X	Crystal structure of NUDT1 (MTH1) with S-crizotinib	https://doi.org/10.2210/pdb4C9X/pdb	VHS	HYDROLASE
14	5LPG	Structure of NUDT15 in complex with 6-thio-GMP	https://doi.org/10.2210/pdb5LPG/pdb	71V	HYDROLASE
15	8T1Q	Crystal structure of human CPSF73 catalytic segment in complex with cc	https://doi.org/10.2210/pdb8T1Q/pdb	XXY	HYDROLASE/INHIBITOR
16	4UHL	HUMAN STEROL 14-ALPHA DEMETHYLASE (CYP51) IN COMPLEX WITH V	https://doi.org/10.2210/pdb4UHL/pdb	VVF	OXIDOREDUCTASE
17	8FDY	Human GAR transformylase in complex with GAR substrate and AGF132	https://doi.org/10.2210/pdb8FDY/pdb	XSI	TRANSFERASE
18	3U2C	Aldose reductase in complex with NSAID-type inhibitor at 1.0 Å resolutio	https://doi.org/10.2210/pdb3U2C/pdb	SUZ	OXIDOREDUCTASE/OXIDOREDUCTASE INHIBITOR
19	1563	Human protein farnesyltransferase complexed with L-778,123 and FFP	https://doi.org/10.2210/pdb1563/pdb	778	TRANSFERASE
20	7XUD	Structure of G9a in complex with compound 26a	https://doi.org/10.2210/pdb7XUD/pdb	16Z	TRANSFERASE
Antibióticos					
21	5D6C	Structure of 4497 Fab bound to synthetic wall teichoic acid fragment	https://doi.org/10.2210/pdb5D6C/pdb	57S	IMMUNE SYSTEM
22	4TTV	Crystal structure of human ThrRS complexing with a bioengineered macr	https://doi.org/10.2210/pdb4TTV/pdb	BC9	LIGASE/ANTIBIOTIC
23	3A18	Cathepsin B in complex with the nitrooxoline	https://doi.org/10.2210/pdb3A18/pdb	HNQ	HYDROLASE/HYDROLASE INHIBITOR
24	9CSG	Human Serum Albumin Bound to Cerastecin Compound 5e	https://doi.org/10.2210/pdb9CSG/pdb	A1A2R	ANTIBIOTIC
25	4HWK	Crystal structure of human sepiapterin reductase in complex with sulfat	https://doi.org/10.2210/pdb4HWK/pdb	SFY	OXIDOREDUCTASE/ANTIBIOTIC
26	3ZKZ	crystal structure of MDM2 with chromenotriazolopyrimidine 1	https://doi.org/10.2210/pdb3ZKZ/pdb	YIN	LIGASE
27	4ZVI	Discovery of NVP-CGM097 - a highly potent and selective MDM2 inhibito	https://doi.org/10.2210/pdb4ZVI/pdb	4TH	CELL CYCLE
28	5LAW	Novel Spiro[3H-indole-3,2'-pyrrolidin]-2(1H)-one Inhibitors of the MDM2	https://doi.org/10.2210/pdb5LAW/pdb	6SJ	LIGASE
29	5OAI	Structure of MDM2 with low molecular weight inhibitor	https://doi.org/10.2210/pdb5OAI/pdb	BSK	LIGASE
30	6I29	X-ray structure of the p53-MDM2 inhibitor NM601 bound to HDM2 at 2.1	https://doi.org/10.2210/pdb6I29/pdb	HOW	LIGASE
31	1A0J	CRYSTAL STRUCTURE OF A TERNARY COMPLEX OF E. COLI DIHYDROPT	https://doi.org/10.2210/pdb1A0J/pdb	pn2	SYNTHASE
32	6QGH	HDM2 (17-111, WILD TYPE) COMPLEXED WITH COMPOUND 11 AT 2.0 Å	https://doi.org/10.2210/pdb6QGH/pdb	HRH	LIGASE
33	8AEU	Structure of hMDM2 in complex with Nutlin-3a-aa	https://doi.org/10.2210/pdb8AEU/pdb	MOL	LIGASE
34	3S9S	Crystal structure of the human LIMK1 kinase domain in complex with sta	https://doi.org/10.2210/pdb3S9S/pdb	STU	TRANSFERASE/ANTIBIOTIC
35	6SM8	Human jak1 kinase domain in complex with inhibitor	https://doi.org/10.2210/pdb6SM8/pdb	LKT	TRANSFERASE
36	3EYH	Crystal structures of JAK1 and JAK2 inhibitor complexes	https://doi.org/10.2210/pdb3EYH/pdb	IZA	TRANSFERASE
37	1YET	GELDANAMYCIN BOUND TO THE HSP90 GELDANAMYCIN-BINDING DOH	https://doi.org/10.2210/pdb1YET/pdb	GDM	CHAPERONE PROTEIN
38	2XXZ	Crystal structure of the human JMD3 jumonji domain	https://doi.org/10.2210/pdb2XXZ/pdb	8XQ	OXIDOREDUCTASE
39	4ERW	CDK2 in complex with staurosporine	https://doi.org/10.2210/pdb4ERW/pdb	STU	TRANSFERASE/ANTIBIOTIC
40	7ORH	Ternary complex of 14-3-3 sigma, p27p198 phosphopeptide, and WQ1	https://doi.org/10.2210/pdb7ORH/pdb	OB7	SIGNALING PROTEIN
Antiinflamatorios					
41	4YK5	Crystal Structures of mPGES-1 Inhibitor Complexes	https://doi.org/10.2210/pdb4YK5/pdb	4DV	ISOMERASE/ISOMERASE INHIBITOR/PROTEINA DE MEMBRANA
42	6LUX	Crystal structure of human FABP4 in complex with a novel inhibitor	https://doi.org/10.2210/pdb6LUX/pdb	EHO	LIPID BINDING PROTEIN
43	6W2W	Ash1L1 SET domain in complex with AS-85	https://doi.org/10.2210/pdb6W2W/pdb	UC7	PROTEIN BINDING, TRANSFERASE/INHIBITOR
44	8Y5S	Crystal Structure of NAMPT-PF403	https://doi.org/10.2210/pdb8Y5S/pdb	A1D52	BIOSYNTHETIC PROTEIN
45	3V7M	Crystal structure of monoclonal human anti-Rhesus D Fc IgG1 T125/YB2	https://doi.org/10.2210/pdb3V7M/pdb	IMD	IMMUNE SYSTEM
46	1J1A	PANCREATIC SECRETORY PHOSPHOLIPASE A2 (IIa) WITH ANTI-INFLAM	https://doi.org/10.2210/pdb1J1A/pdb	8UH	
47	7DPO	Crystal Structure of BRD2(BD2) with Ligand ZB-BD-224 bound	https://doi.org/10.2210/pdb7DPO/pdb	HFU	ANTITUMOR PROTEIN
48	4Z69	Human serum albumin complexed with palmitic acid and diclofenac	https://doi.org/10.2210/pdb4Z69/pdb	DIF	TRANSPORT PROTEIN
49	9AVN	Crystal Structure of CARD9 coiled-coil K156-K214 bound to Compound	https://doi.org/10.2210/pdb9AVN/pdb	A1AG7	IMMUNE SYSTEM
50	3FAL	humanRXR alpha & mouse LXR alpha complexed with Retenoic acid and	https://doi.org/10.2210/pdb3FAL/pdb	LO2	SIGNALING PROTEIN
51	2RG5	Phenylalanine pyrrolotriazine p38 alpha map kinase inhibitor compound	https://doi.org/10.2210/pdb2RG5/pdb	279	TRANSFERASE
52	6VCJ	Crystal structure of hSDHFR in complex with NADP+, DAP, and R-naprox	https://doi.org/10.2210/pdb6VCJ/pdb	NPX	OXIDOREDUCTASE
Anticonvulsivos					
53	2A1H	X-ray crystal structure of human mitochondrial branched chain aminotra	https://doi.org/10.2210/pdb2A1H/pdb	GBN	TRANSFERASE
54	8U08	Structure of synaptic vesicle protein 2B with padsevonil	https://doi.org/10.2210/pdb8U08/pdb	X3U	TRANSPORT PROTEIN
55	8U09	Structure of synaptic vesicle protein 2A in complex with a nanobody	https://doi.org/10.2210/pdb8U09/pdb	X49	TRANSPORT PROTEIN
56	3VXF	X/N Joint refinement of Human alpha-Thrombin-Bivalirudin complex PDS	https://doi.org/10.2210/pdb3VXF/pdb	DPN	HYDROLASE/HYDROLASE INHIBITOR
57	3KCK	A Novel Chemotype of Kinase Inhibitors	https://doi.org/10.2210/pdb3KCK/pdb	3KC	TRANSFERASE

Cuando se tienen a las dianas biológicas de interés, y las moléculas que se desean evaluar en el acoplamiento ambos grupos se deben de preparar para el modelado.

Por parte de las estructuras, se deben de dibujar en ChemDraw para después minimizar la energía en el programa MOE de cada estructura y así poder crear la base de datos que será acoplada a las dianas biológicas. Finalmente, los resultados obtenidos de cada acoplamiento se esbozan en una tabla para facilitar la visualización de que estructuras son mejores candidatos para desarrollar la actividad deseada.

Número de la molécula en la base de datos			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Proteína	Ln	Ln/EE	Ester de 4C	Ester de 5C	Ester de 8C	Ester de 9C	Ester de 12 C	Ac de 4 C	Ac de 5 C	Ac de 8 C	Ac de 9 C	Ac de 12 C	H1	H2	H3	H4	H5
8SF4	-7.17	-9.67	-6.77	-6.98	-7.53	-7.47	-7.62	-7.39	-7.03	-7.41	-7.25	-7.75	-7.04	-7.3	-6.77	-7.17	-7.58
5GIX	-8.59	-11.09	-7.64	-7.82	-8.51	-8.87	-8.99	-8.66	-9.08	-10.27	-10.05	-10.56	-8.91	-8.6	-8.72	-8.72	-8.97
1HFR	-9.11	-11.61	-7.27	-7.41	-8.2	-8.39	-8.58	-8.27	-8.9	-9.59	-9.75	-9.48	-8.82	-9	-8.57	-8.7	-8.42
3C70	-9.05	-11.55	-6.62	-6.82	-6.45	-6.8	-7.07	-6.86	-6.9	-6.99	-7.46	-7.77	-7.25	-7.5	-6.95	-6.96	-6.82
7C04	-7.42	-9.92	-7.19	-7.28	-7.94	-8.39	-8.45	-7.96	-8.66	-8.63	-8.49	-8.82	-8.19	-8.4	-8.41	-8.85	-7.81
7UVN	-5.99	-8.49	-5.54	-5.78	-6.38	-6.48	-6.96	-6.28	-6.48	-7.22	-7.39	-7.27	6.26	6.42	-6.33	-6.33	-6
3G3M	-7.36	-9.86	-5.67	-5.96	-6.53	-6.38	-6.23	-6.45	-6.35	-6.53	-6.51	-6.51	-6.51	-6.5	-6.51	-6.51	-6.51
8T1R	-17.02	-19.52	-7.04	-7.44	-7.83	-8.24	-9.31	-7.79	-7.82	-9.23	-9.23	-9.72	-8.7	-7.8	-7.49	-8.1	-7.83
4C9X	-9.12	-11.62	-6.91	-7.44	-7.29	-8.13	-8.5	-8.24	-8.68	-8.79	-9.06	-9.08	-8.29	-8.3	-7.3	-8.13	-7.85
3VXF	-5.39	-7.89	-6.57	-7.13	-7.8	-8.12	-8.19	-8.45	-8.04	-8.24	-8.51	-8.78	-8.27	-7.8	-7.69	-7.68	-7.37
5LPG	-9.83	-12.33	-7.99	-7.46	-7.55	-7.94	-8.01	-7.69	-7.85	-8.06	-8.4	-8.15	-7.72	-8.1	-8.02	-7.66	-7.58
8T1Q	-17.45	-19.95	-7.14	-7.54	-8.12	-8.38	-9.4	-8.16	-8.96	-8.86	-9.03	-9.94	-9	-7.8	-7.84	-7.95	-8.44
3KCK	-7.93	-10.43	-7.06	-7.35	-7.7	-7.82	-8.46	-8.06	-8.14	-8.6	-8.9	-9.14	-8.66	-8.2	-8.1	-8.18	-7.56
8FDY	-9.12	-11.62	-7.0698	-7.18	-7.8	-8.01	-8.3	-7.75	-7.81	-8.61	-8.35	-8.95	-7.88	-7.7	-7.93	-8.01	-7.72
3U2C	-6.93	-9.43	-7.17	-7.29	-8.61	-8.61	-9.18	-7.77	-8.45	-8.97	-8.94	-9.57	-8.65	-8.6	-8.22	-7.87	-7.5
1563	-7.11	-9.61	-6.61	-6.9	-7.59	-7.69	-8.5	-7.66	-8.4	-8.54	-8.9	-9.4	-7.9	-8.9	-8.7	-7.9	-8.1
7XUD	-9.69	-12.19	-6.89	-7.07	-7.45	-7.85	-8.57	-8.02	-8.1	-9.15	-9.46	-9.81	-8.11	8.14	-7.76	-8.06	-7.68
5D6C AB	-7.64	-10.14	-6.4	-6.35	-6.46	-6.33	-7.04	-6.67	-6.27	-6.88	-6.92	-6.8	-6.75	-6.4	-6.36	-6.37	-6.38
5D6C HL	-7.51	-10.01	-6.1	-6.2	-5.9	-6.5	-6.77	-6.5	-6.42	-6.7	-7.01	-7.18	-6.61	-6.6	-6.4	-6.34	-6.55
4TTV	-11.76	-14.26	-6.9	-7.22	-7.48	-7.59	-7.89	-7.4	-7.3	-8	-7.85	-8.42	-7.35	-7	-6.94	-6.72	-7.07
3A18	-5.03	-7.53	-6.34	-6.39	-6.72	-6.37	-7.1	-6.91	-6.91	-7.19	-7.6	-8.23	-6.9	-6.5	-6.7	-6.71	-6.48
4HWK	-6.03	-8.53	-7.41	-7.59	-7.85	-8.33	-8.9	-8.39	-8.57	-8.8	-9	-9.56	-8.8	-8.4	-8.32	-8.96	-8.48
3J2K	-7.33	-9.83	-6.41	-6.9	-6.85	-7.13	-7.48	-7.35	-7.95	-7.78	-7.39	-7.84	-7.23	-7.2	-7.07	-7.3	-6.98
4ZYI	-9.08	-11.58	-6.69	-7.09	-7.13	-7.13	-7.68	-7.65	-7.39	-7.06	-7.45	-7.93	-7.52	-6.9	-7	-6.88	-7.1
5LAW	-9.23	-11.73	-6.89	-7	-7.32	-7.49	-8.4	-7.6	-7.56	-7.9	-8.2	-8.88	-8.18	-7.7	-7.59	-7.8	-7.64
5OAI	-6.19	-8.69	-6.97	-6.75	-7.67	-7.76	-7.69	-7.15	-7.31	-7.92	-8.1	-7.85	-7.58	-7.4	-7.23	-7.11	-6.98
6I29	-8.43	-10.93	-6.38	-6.86	-7.38	-7.2	-7.15	-6.8	-7	-7	-6.91	-7.66	-6.91	-6.8	-6.79	-7.08	-6.71
1aJ0	-7.03	-9.53	-6.75	-6.53	-7.47	-7.85	-8.27	-6.9	-6.99	-8.47	-8.23	-9.1	-6.57	-5.8	-6.82	-7.46	-6.75
6Q9H	-7.11	-9.61	-6.81	-7.08	-7.31	-7.37	-7.58	-6.8	-7.23	-7.28	-7.45	-7.2	-7.71	-7	-7.21	-7.43	6.73
8aeu	-6.45	-8.95	-5.51	-5.64	-5.98	-6.0541	-6.75	-6.31	-6.23	-6.55	-6.86	-6.88	-6.5	-6.5	-6.14	-6.05	-6.08
3S95	-8.64	-11.14	-6.9	-7.23	-7.66	-7.66	-7.95	-8.24	-8.35	-8.85	-8.68	-7.84	-9.02	-8.6	-8.15	-8.13	-8.5
4QGG	-10.65	-13.15	-6.39	-6	-6.47	-6.9	-7.3	-6.85	-6.71	-7.77	-7.2	-7.7	-6.78	-6.8	-6.61	-6.61	-6.56
6SM8	-10.01	-12.51	-6.98	-7.01	-8.39	-8.75	-8.41	-8.29	-8.64	-8.8	-9.34	-9.36	-8.47	-8.5	-8.55	-8.17	-7.65
3EYH	-7.68	-10.18	-6.92	-7.26	-8.11	-8.5	-8.49	-7.57	-7.76	-8.73	-8.54	-9.25	-7.98	-8.1	-7.7	-7.52	-7.79
1YET	-7.47	-9.97	-6.35	-6.64	-7.45	-7.34	-8.2	-7.69	-7.65	-8.13	-7.93	-9.07	-7.4	-7.6	-7.16	-7.58	-7.23
2XXZ	-8.97	-11.47	-4.83	-5.15	-5.93	-6.03	-6.42	-6.04	-6.37	-6.75	-6.36	-6.9	-6.6	-5.9	-6.24	-5.75	-5.91
4ERW	-8.48	-10.98	-6.68	-7.1	-7.58	-8.12	-8.15	-8.02	-8.03	-8.79	-8.43	-9.04	-8.2	-8.7	-7.8	-7.8	-7.93
4YK5	-5.48	-7.98	-5.01	-4.9	-5.13	-5.48	-5.81	-5.551	-5.44	-5.89	-6.02	-6.14	-5.5	-5.7	-5.32	-5.62	-5.25
6LIX	-6.28	-8.78	-7.32	-7.4	-8.01	-8.37	-8.8	-8.9	-8.8	-9.4	-8.6	-7.97	-8.9	-9	-8.59	-9.14	-8.49
6WZW	-9.25	-11.75	-6.8	-7.23	-7.63	-8.01	-8.37	-7.76	-7.31	-8.84	-8.13	-8.6	-7.97	-7.3	-6.94	-6.8	-7
111A	-9.26	-11.76	-6.67	-7.1	-6.78	-6.97	-7.71	-7.2	-7.94	-8.15	-8.56	-8.51	-7.46	-7.5	-7.29	-7.73	-7.26
7DPO	-7.49	-9.99	-7.01	-6.96	-7.43	-7.71	-8.24	-7.92	-8.04	-7.49	-7.5	-8.23	-7.66	-7.6	-7.33	-7.6	-7.19
3FAL	-9.99	-12.49	-6.8	-7.23	-7.63	-8.01	-8.37	-7.76	-7.31	-8.84	-8.13	-8.6	-7.97	-9.5	-10	-10	-9.53
2RG5	-8.58	-11.08	-7.42	-7.7	-7.85	-7.76	-8.75	-7.75	-8.51	-8.77	-8.6	-9	-7.88	-7.5	-7.01	-6.8	-5.9
6VCJ npx	-5.79	-8.29	-7.21	-7.27	-7.87	-8.09	-8.95	-8.44	-8.82	-9.37	-9.94	-10.9	-9.05	-8.8	-8.45	-8.67	-8.45
	-5.03	-7.53	-7.1	-7.51	-8.06	-8.13	-8.93	-8.71	-8.99	-9.24	-9.41	-10.43	-8.94	-8.9	-8.62	-8.97	-8.3
2A1H	-4.9	-7.4	-6.65	-6.81	-7.01	-7.24	-7.75	-7.14	-7.83	-8.25	-8.13	-8.87	-7.52	-7.2	-6.94	-7.73	-7.12
8UO9	-10.36	-12.86	-9.12	-9.41	-10.34	-11.02	-9.23	-10.2	-9.61	-10.25	-9.46	-9.23	-9.1	-10	-10.2	-8.74	-8.99
3KCK	-7.93	-10.43	-7.1	-7.35	-7.67	-7.81	-8.45	-8.06	-8.14	-8.59	-8.9	-9.14	-8.66	-8.2	-8.1	-8.18	-7.56

Referencias

- Abdel-Megid, M., Alshaye, N., Badran, A.-S., & Ibrahim, M. (2026). Chemical reactivity of 2-methylchromone with some nitrogen-based nucleophiles: reactions, DFT analysis, anticancer activity and molecular docking studies. *RSC Advances*, 5814-5833.
- ACS. (1 de Febrero de 2016). *Molecule of the Week Archive*. Obtenido de ACS Chemistry for life: <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/a/alloxan.html#:~:text=February%2001%2C%202016,type%201%20diabetes%20in%20humans>.
- Ande, C., Dubbu, S., Verma, A., & Vankar, Y. (2018). *Tetrahedron Letters*, 1879-1895.
- Assfalg-Machleidt, I., Machleidt, W., Turk, D., & Moroder, L. (1997). E-64 analogues as inhibitors of cathepsin B. On the role of the absolute configuration of the epoxysuccinyl group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1789-1797.
- BBC News Mundo. (6 de Enero de 2019). Cómo un compuesto de la orina logró cambiar el concepto de la vida para siempre. *BBC News MUNDO*.
- Bradley G. Williams, M. L. (2010). Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *The Journal of Organic Chemistry*, 8351-8354.
- Cacace, E., Manuela, T., Meike, S., André, M., Schultze, T., Eckermann, M., . . . Göttig, S. (2025). Uncovering nitroxoline activity spectrum, mode of action and resistance across Gram-negative bacteria. *Nature Communications*, 1 - 16.
- Calixto, J., Beirith, A., Ferreira, J., Santos, R., Filho, V., & Yunes, R. (2000). Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother Res*, 401-18.
- Castro, A., Juárez, J., Gnecco, D., Terán, J., Galindo, A., Bernès, S., & Enríquez, R. (2005). Efficient preparation of (1'R)-(-)-1-(2'-hydroxy-1'-phenylethyl)piperidin-2-one: synthesis of (2'S,3R)-(+)-stenusine. *Tetrahedron: Asymmetry*, 949-952.
- Coulter I, S. P. (2019). Vitalism-A Worldview Revisited: A Critique Of Vitalism And Its Implications For Integrative Medicine. *Integr Med (Encinitas)*, 60-73.
- Deb, J., Dibra, H., Shan, S. R., Manneh, J., Kankipati, C., & Nicholl, I. (2011). Activity of aspirin analogues and vanillin in a human colorectal cancer cell line. *Oncology Reports*, 26, 557-565.
- Duff, M., Gabel, S., Pedersen, L., DeRose, E., Krahn, J., Howell, E., & London, R. (2021). The structural basis for NSAID inhibition of human dihydrofolate reductase. *J Med Chem*, 8314-8324.
- Eroglu, C., Allen, N., Susman, M., O'Rourke, N., Park, C., Ozkan, E., . . . Barres, B. (2009). Gabapentin receptor alpha2delta-1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell*, 380-92.

- Floresta, G., Pistara, V., Amata, E., Dichiaro, M., & Marrazzo, A. (2017). Adipocyte fatty acid binding protein 4 (FABP4) inhibitors. A comprehensive systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 854-873.
- Forns, P., Fernández, M., Díez, A., Rubiralta, M., Pierre Cherrier, M., Bonin, M., & Quirion, J.-C. (1999). Methylation and Oxidation of Chiral Non-Racemic 2-Piperidones: Reactivity of a New 3-Oxolactam. *Synthesis*, 258-263.
- Franca, M., P. C., Trevisan, M., Paiva, C., Lima, D., Sousa, A., & Silva, M. (2022). Chemical composition, in vitro cytotoxic and anticholinesterase activities of flower extracts of *Senna spectabilis* var. *excelsa* and *Senna macranthera*. *Natural Product Research*, 4729–4733.
- Freire, N. (7 de julio de 2025). *El científico alemán que soñó con una serpiente y descubrió una molécula clave en la química moderna*. Obtenido de National Geographic España: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/cientifico-aleman-que-sono-serpiente-descubrio-molecula-clave-quimica-moderna_25398
- Frolov, N., & Vereshchagin, A. (2023). Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications. *A. Int J Mol Sci.*, 2937.
- Gallego, R., Gallego, A., & Pérez, R. (2012). The Karlsruhe Congress: the beginning of a scientific community. *Educación Química*, 280-289.
- Goto, M., Miyahara, I., Hirotsu, K., Yennawar, N., Islam, M., Hutson, S., . . . Yennawar, N. (2005). Structural Determinants for Branched-chain Aminotransferase Isozyme-specific Inhibition by the Anticonvulsant Drug Gabapentin. *Protein Structure and Folding*, p37246-37256.
- Haruki, H., Grønlund Pedersen, M., Gorska, K., Pojer, F., & Johnsson, K. (2013). Tetrahydrobiopterin Biosynthesis as an Off-Target of Sulfa Drugs. *Science*, 987-991.
- Hasan, U., & Singh, S. (2019). The Astrocyte-Neuron Interface: An Overview on Molecular and Cellular Dynamics Controlling Formation and Maintenance of the Tripartite Synapse. *Methods Mol Biol.*, 3-18.
- He, C., Chen, F., Li, B., & Hu, Z. (2014). Neurophysiology of HCN channels: from cellular functions to multiple regulations. *Prog Neurobiol*, 1–23.
- Jean-Charles, Husson, Micouin, L., Varea, T., Riche, C., Chiaroni, A., & Quirion, H.-P. (1994). Asymmetric synthesis. XXX. Synthesis of 3-substituted piperidines from chiral non-racemic lactams. *Tetrahedron Letters*, 2529-2532.
- Jingwen, Z., Qirong, Y., Yiming, Z., Qide, Z., Yingda, W., Guoqing, Y., & Wang, X. (s.f.). Cancer cell membrane-coated sulindac-ortho ester nanoprodug for inhibiting COX-2 expression and chemo-photothermal synergistic antitumor therapy.
- Juárez, J. R., Castro, A., Romero, O., Terán, J., Gnecco, D., Orea, L., & Mendoza, A. (2014). Oxidation and Aromatization of the Enantiopure Piperidine Derived from (R)-(-)-2-Phenylglycinol to (1'R)-(-)-1-(2'-Hydroxy-1'-phenylethyl)-1H-pyridin-2-one. *HETEROCYCLES*, 89.

- Juárez, J., Gnecco, D., A., G., Enríquez, R. G., C., M., & Reynolds, W. F. (1997). Synthesis of α -phenyl-1-(R)-(-)-piperidineacetic esters. *Tetrahedron: Asymmetry*, 203-206.
- Kabir, E., & Uzzaman, M. (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*, 100606.
- Kekulé, A. (1865). Sur la constitution des substances aromatiques. *Bulletin de la Société Chimique de Paris*, 98-110.
- Khuong-Huu, Q. (1972). Alcaloïdes Pipéridiniques II. Structures de la Prosopine et de la Prosopinine, Alcaloïdes du Prosopis Africana. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 425-441.
- Kishore, C., Srinivas, A., Yadav, J., & Subba, B. (2012). A concise total synthesis of (+)-deoxocassine and (-)-deoxoprosopphylline from D-xilosa. *Tetrahedron Letters*, 4551-4554.
- Kurihara, K., Sugimoto, T., Saitoh, Y., Igarashi, Y., Hirota, H., Moriyama, Y., . . . Khuong-Huu, Q. (1985). Design, synthesis and biological evaluation of 7-(5-((substituted – amino)-methyl)-thiophen-2-yl)-spiro-[chroman-2,4'-piperidin]-4-one hydrochloride analogues as anticancer agents. *Total Synthesis of (-)-Deoxocassine and Its Diastereomers*, 3337-3345.
- Marinescu, M., & Popa, C.-V. (2022). Pyridine Compounds with Antimicrobial and Antiviral Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 5659.
- Masoodi, K., Lone, S. M., & Rasool, R. S. (2021). Thin layer chromatography (TLC). En *Advanced Methods in Molecular Biology and Biotechnology* (págs. 143-146). Elsevier.
- Micouin, L., Varea, T., Riche, C., Chiaroni, A., Quirion, J.-C., & Husson, H.-P. (1994). Asymmetric synthesis. XXX. Synthesis of 3-substituted piperidines from chiral non-racemic lactams. *Tetrahedron Letters*, 2529-2532.
- Mirković, B., Renko, M., Turk, S., Sosič, I., Jevnikar, Z., Obermajer, N., . . . Kos, J. (2011). Novel Mechanism of Cathepsin B Inhibition by Antibiotic Nitroxoline and Related Compounds. *ChemMedChem*, 1351-1356.
- Mohanty, M., & Mohanty, P. S. (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatsh Chem.*, 683-707.
- Montinari, M., Minelli, S., & Raffaele, D. (2019). The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*, 30391545.
- Moriyama, Y., Saitoh, Y., Igarashi, Y., Sugimoto, T., Takahashi, T., & Khuong, H. Q. (1979). Synthesis of piperidine alkaloids by the use of aminomercuration-cyclization. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai* (págs. 532-9). Japan: CPlus.
- Natsume, M., & Ogawa, M. (1981). TOTAL SYNTHESIS OF PROSOPHYLLINE. *Heterocycles*, 973 - 977.
- Olmsted III, J. A. (1998). Synthesis of Aspirin: A General Chemistry Experiment. *Journal of Chemical Education*, 1261.

- Ortega-Requena, S., Montiel, C., Máximo, F., Gómez, M., Murcia, M. D., & Bastida, J. (2024). Esters in the Food and Cosmetic Industries: An Overview of the Reactors Used in Their Biocatalytic Synthesis. *Materials*, 268.
- Pierre-Yves, G., Jean, M., & Salom-Roig, X. (2012). A Route to “all-cis” 2-Methyl-6-Substituted Piperidin-3-ol Alkaloids from syn-(2R,1'S)-2-(1-Dibenzylaminomethyl)epoxide: Rapid Total Synthesis of (+)-Deoxocassine. *European Journal of Organic Chemistry*, 62 - 65.
- Rahman, T., Aurang Zeb, M., Pu, D.-B., Liaqat, W., Ayub, K., & Xiao, W.-L. (2009). Density functional theory, molecular docking and bioassay studies on (S)-2-hydroxy-N-(2S,3S,4R,E)-1,3,4-trihydroxyicos-16-en-2-yl)tricosanamide. *Heliyon*, e02038.
- Romero, O., Castro, A., Terán, J., Gnecco, D., Orea, M., Mendoza, Á., . . . Juárez, J. (2011). Diastereoselective arylation of enantiopure 3-bromopiperidin-2-one derived from (R)-(-)-2-phenylglycinol with organocuprate reagents. *Tetrahedron Letters*, 5947-5950.
- Roussi, F., Quirion, J.-C., Tomas, A., & Husson, H.-P. (1998). 4,4'-Disubstituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines from alkylation of a chiral non racemic lactam. An approach to the crinine-type alkaloids. *Tetrahedron*, 10363-10378.
- Saitoh, Y., Moriyama, Y., Igarashi, Y., Sugimoto, T., Takahashi, T., & Khuong, H. Q. (1979). Synthesis of piperidine alkaloids by the use of aminomercuration-cyclization. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai. Japan: CPlus*, 532-9.
- Sandmeier, T. &. (2021). Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles. *John Wiley & Sons Ltd*, 249 – 252. .
- Serrano, D., Luciano, F., Anaya, B., Ongoren, B., Kara, A., Molina, G., . . . Tomietto, G. (2024). Artificial Intelligence (AI) Applications in Drug Discovery and Drug Delivery: Revolutionizing Personalized Medicine. *Pharmaceutics*, 1328.
- Shoichet, B. K. (1992). Molecular docking using shape descriptors. *Journal of Computational Chemistry*, 380 - 397.
- Silva, M., Vilela, A., Cardoso, C., & Pilli, R. (2022). Synthesis and Anticholinesterase Evaluation of Cassine, Spectaline and Analogues. *Scientia Pharmaceutica*, 63.
- Su, H., Zou, Y., Chen, G., Dou, H., Xie, H., Yuan, X. ., . . . Xu, Y. (2020). Exploration of Fragment Binding Poses Leading to Efficient Discovery of Highly Potent and Orally Effective Inhibitors of FABP4 for Anti-inflammation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 4090-4106.
- Tivari, S., Kokate, S., Delgado-Alvarado, E., Gayke, M., & Kotmale, A. (2023). A novel series of dipeptide derivatives containing indole-3-carboxylic acid conjugates as potential antimicrobial agents: the design, solid phase peptide synthesis, *in vitro* biological evaluation, and molecular docking study. *RSC Advances*, 24250-24263.
- Varea, T., Dufour, M., Micouin, L., Riche, C., Chiaroni, A., Quirion, J.-C., & Husson, H.-P. (1995). Asymmetric synthesis. XXXV1. Synthesis of 2-methyl 5-substituted substituted piperidines from chiral non-racemic lactams. *Tetrahedron Letters*, 1035-1038.

- Vaškevičius, A., Denis, B., Janis, L., Agnė, K., & Audronė, R. (2024). Targeted anticancer pre-vinylsulfone covalent inhibitors of carbonic anhydrase IX. *eLife*, RP101401.
- W. Clark Still, M. K. (1978). Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry*, 2923-2925.
- Wisniak, J. (2009). Alexander William Williamson. *Educación Química*, 360 - 368.
- Yuasa, Y., & Kato, Y. (2003). A Practical and Convenient Synthesis of Hotrienol, an Excellent. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 4036–4039.