



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS



**“ESTUDIO DOCKING, CRIBADO VIRTUAL Y SÍNTESIS
DE COMPUESTOS POTENCIALMENTE ACTIVOS FRENTE
A *Trypanosoma cruzi*”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN
CIENCIAS QUÍMICAS PRESENTA:**

Q.F.B. ANA LILIA OCAMPO NÉSTOR

CON LA ASESORÍA DE:

DOCTORA EN CIENCIAS CLAUDIA ARACELI CONTRERAS CELEDÓN

MORELIA, MICHOACÁN AGOSTO 2014

Parte de este trabajo fue presentado en:

“Diseño molecular de fármacos potencialmente activos frente a *Trypanosoma cruzi*”.

Ana Lilia Ocampo Néstor, Claudia A. Contreras Celedón, Luis Chacón García, Alirio Palma Rodríguez.

En el marco de la 9ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Boca del Río, Veracruz, México.

"Estudio Docking y Cribado Virtual en el diseño racional de nuevos derivados Benzoazepinónicos y Naftoquinónicos potencialmente activos frente a *Trypanosoma cruzi*"

Ana Lilia Ocampo Néstor, Luis Chacón García, José Guadalupe Trujillo Ferrara, José Correa Basurto, Roberto Issac Cuevas Hernández, Claudia Araceli Contreras Celedón.

En el marco del XV Congreso Estudiantil de Farmacología. Facultad de medicina UNAM, Ciudad Universitaria, México D.F.

"Síntesis de derivados de la 1,4-naftoquinona y su evaluación *in silico* como agentes tripanocidas promisorios"

Ana Lilia Ocampo Néstor, Luis Chacón García, José Guadalupe Trujillo Ferrara, José Correa Basurto, Roberto Issac Cuevas Hernández, Claudia Araceli Contreras Celedón.

En el marco de la 10ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

TABLA DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	3
2	MARCO TEÓRICO.....	4
2.1	TRYPANOSOMIASIS AMERICANA	4
2.1.1	ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA	4
2.1.2	TRATAMIENTO.....	4
2.1.3	ENZIMA DIHIDROFOLATOREDUCTASA-TIMIDILATO SINTASA (DHFR-TS) COMO BLANCO DE NUEVOS FÁRMACOS TRIPANOCIDAS.....	5
2.1.4	INHIBIDORES DE DHFR-TS.....	5
2.1.5	ENZIMA TRIPANOTION REDUCTASA (TR) COMO BLANCO DE NUEVOS FÁRMACOS TRIPANOCIDAS.....	7
2.1.6	INHIBIDORES DE TRIPANOTION REDUCTASA	8
2.2	INTELIGENCIA ARTIFICIAL	8
2.2.1	QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	8
2.2.2	ANCLAJE MOLECULAR (DOCKING).....	9
3	JUSTIFICACIÓN.....	10
4	HIPÓTESIS	10
5	OBJETIVOS	11
5.1	GENERAL.....	11
5.2	ESPECÍFICOS.....	11
6	METODOLOGÍA	12
7	DISEÑO.....	16
8	RESULTADOS	24
8.1	DISEÑO MOLECULAR	24
8.1.1	SERIE I Y II ACOPLADAS A LA ENZIMA DHFR-TS.....	24
8.1.2	SERIE III ACOPLADA A LA ENZIMA TRIPANOTION REDUCTASA	40
8.2	SÍNTESIS	44
8.2.1	SÍNTESIS DE 2-((2-(DIMETILAMINO)ETIL)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA (50a).....	48
8.2.2	SÍNTESIS DE 2-((2-(DIMETILAMINO)ETIL)AMINO)-3-METILNAFTALEN- 1,4-DIONA (50d).....	53
8.2.3	SÍNTESIS DE 2-((2,2-DIMETOXYETIL)AMINO))NAFTALEN-1,4-DIONA (56a).....	58
8.2.4	SÍNTESIS DE 2-((2,2-DIMETOXIETIL)AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4- DIONA (56d).....	64

8.2.5	SÍNTESIS DE 2-((2,2-DI(1H-PIRROL-2-IL)ETIL)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA (49a).	69
8.2.6	SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-((1,4-DIOXO-1,4-DIHIDRONAFTALEN-2-IL)AMINO)ACÉTICO (70a).	71
8.2.7	SÍNTESIS DE ÁCIDO 4-[(2-AMINOETIL)AMINO]-4-OXOBUTANÓICO (1F) E INTENTO DE SÍNTESIS DE 4-((2-((3-METIL-1,4-DIOXO-1,4-DIHIDRONAFTALEN-2-IL)AMINO)ETIL)AMINO)-4-OXOBUTANOATO (58d).	73
9	CONCLUSIÓN.....	75
10	ANEXOS.....	76
10.1	DISEÑO MOLECULAR.....	76
10.2	ESPECTROSCOPÍA Y ESPECTROMETRÍA	102
11	REFERENCIAS	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compuestos 1d nifurtimox, 1e benznidazol.....	5
Figura 2. Interacciones del inhibidor 1a con la enzima dihidrofolato reductasa-timidilato sintasa de <i>Trypanosoma cruzi</i> . Código pdb: 3IRM.....	6
Figura 3. Clorhidrato del derivado de la 1-benzoazepina reportado por zuccotto y colaboradores 1b y compuesto 1c . Reportado por palma y colaboradores.	7
Figura 4. Diagrama de proyecto	12
Figura 5. Diseño de la primera serie de compuestos	16
Figura 6. Diseño de la segunda serie de compuestos.....	16
Figura 7. Diseño de la tercera serie de compuestos.....	18
Figura 8. Serie I, benzoazepinonas diseñadas parte I.	19
Figura 9. Serie I, benzoazepinonas diseñadas parte II.....	20
Figura 10. Serie I, benzoazepinonas diseñadas parte III.	21
Figura 11. Naftoquinonas diseñadas (serie II).....	22
Figura 12. Naftoquinonas diseñadas (serie III).....	23
Figura 13. Ruta sintética de benzoazepinonas a).....	44
Figura 14. Ruta sintética de benzoazepinonas b)	45
Figura 15. Compuestos sintetizados parte a.	45
Figura 16. Compuestos sintetizados parte b.	45
Figura 17. Compuestos sintetizados parte c.	46
Figura 18. Análisis retrosintético para la serie III.	47
Figura 19. Ruta sintética propuesta para la serie III.	47
Figura 20. Espectro de ¹ H-RMN de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-metilnaftalen-1,4-diona 50a	49
Figura 21. Espectro de ¹ H-RMN de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-metilnaftalen-1,4-diona 50a	50
Figura 22. Representación en 2D de los residuos de aminoácidos con los que interactúa 50a	51
Figura 23. Sitio de interacción 50d con la enzima tripanotion reductasa.....	52
Figura 24. Metodología sintética 50d	53
Figura 25. Espectro de ¹³ C-RMN de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)naftalen-1,4-diona 50d	54
Figura 26. Espectro de ¹³ C-RMN de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)naftalen-1,4-diona 50d	55
Figura 27. Representación en 2D de los residuos de aminoácidos con los que interactúa 50d	56
Figura 28. Sitio de interacción 50d con la enzima tripanotion reductasa.....	57
Figura 29. Metodología sintética 56a	58
Figura 30. Espectro de ¹ H-RMN de 2-((2,2dimetoxietil)amino)amino)naftalen-1,4-diona 56a	60
Figura 31. Espectro de ¹³ C-RMN de 2-((2,2dimetoxietil)amino)amino)naftalen-1,4-diona 56a	61
Figura 32. Representación en 2D de los residuos de aminoácidos con los que interactúa 56a	62
Figura 33. Sitio de interacción 56a con la enzima tripanotion reductasa	63
Figura 34. Metodología sintética 56d	64

Figura 35. Espectro de ¹ H-RMN de 2-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metilnaftalen-1,4-diona 56d	65
Figura 36. Espectro de ¹³ C-RMN de 2-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metilnaftalen-1,4-diona 56d	66
Figura 37. Representación en 2D de los residuos de aminoácidos con los que interactúa 56d	67
Figura 38. Sitio de interacción 56d con la enzima tripanotio reductasa	68
Figura 39. Metodología sintética 49a	69
Figura 40. Espectro de ¹ H-RMN de 2-((2,2-di(1h-pirrol-2-il)etil)amino)naftalen-1,4-diona (49a)	70
Figura 41. Metodología sintética 70a	71
Figura 42. Espectro de ¹ H-RMN de 2-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)acético (70a)	72
Figura 43. Metodología sintética 1f	73
Tabla 1. Metodología parte I	13
Tabla 2. Alineación protein blast de la secuencia de referencia P00374 de <i>Homo sapiens</i> con respecto a la secuencia de referencia Q27793 de <i>Trypanosoma cruzi</i> (DHFR residuos 22-232).	25
Tabla 3. Alineación protein blast de la secuencia de referencia Q27793 de <i>Trypanosoma cruzi</i> con las estructuras cristalográficas disponibles en la base de datos protein data bank parte I.	26
Tabla 4. Alineación protein blast de la secuencia de referencia Q27793 de <i>Trypanosoma cruzi</i> con las estructuras cristalográficas disponibles en la base de datos protein data bank parte II.	27
Tabla 5. Características de los cristales disponibles en protein data bank para DHFR-TS de <i>Trypanosoma cruzi</i>	28
Tabla 6. Alineación protein blast de la secuencia de referencia P00374 de <i>Homo sapiens</i> con las estructuras cristalográficas disponibles en la base de datos protein data bank.	30
Tabla 7. Características de los cristales disponibles en protein data bank para dhfr de <i>H.sapiens</i>	31
Tabla 8. Parámetros para el cribado virtual en autodock vina de la serie I y II con las enzimas TcDHFR-TS y HsDHFR.	32
Tabla 9. Energías libres de gibbs calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie I	34
Tabla 10. Propiedades químico biológicas calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie I	35
Tabla 11. Resumen de propiedades químico biológicas calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie I.	36
Tabla 12. Energías libres de gibbs calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie II.....	37
Tabla 13. Propiedades químico biológicas calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie II.....	38
Tabla 14. Resumen de propiedades químico biológicas calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie II.	39
Tabla 15. Parámetros para el cribado virtual en Autodock Vina VS de la serie III con la enzima TR.	40
Tabla 16. Energías libres de gibbs calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie III.	41
Tabla 17. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie III, naftoquinonas diseñadas.....	42
Tabla 18. Resumen de propiedades químico biológicas calculadas de los 10 mejores ligandos diseñados, serie III.....	43

Anexo 1. Secuencia proteica DHFR-TS <i>T. cruzi</i> código uniprot: Q27793 parte I.....	76
Anexo 2. Secuencia proteica DHFR-TS <i>T. cruzi</i> código uniprot: Q27793 parte II.....	77
Anexo 3. Secuencia proteica tripanotion reductasa <i>T. cruzi</i> código uniprot: P28593	78
Anexo 4. Energías libres de gibss calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte I.....	79
Anexo 5. Energías libres de gibss calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte II.	80
Anexo 6. Energías libres de gibss calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte III.	81
Anexo 7. Energías libres de gibss calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte IV.....	82
Anexo 8. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte I.....	83
Anexo 9. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte II.	84
Anexo 10. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte III.	85
Anexo 11. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte IV.....	86
Anexo 12. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte V.	87
Anexo 13. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte VI.....	88
Anexo 14. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie I, benzoazepinonas diseñadas, parte VII.	89
Anexo 15. Energías libres de gibss calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte I.	90
Anexo 16. Energías libres de gibss calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte II.....	91
Anexo 17. Energías libres de gibss calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte III.	92
Anexo 18. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte I.	93
Anexo 19. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte II.....	94
Anexo 20. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte III.	95
Anexo 21. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte III.	96
Anexo 22. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie II, naftoquinonas diseñadas, parte IV.....	97
Anexo 23. Energías libres de gibss calculadas de la serie III, naftoquinonas diseñadas, parte I.....	98
Anexo 24. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie III, naftoquinonas diseñadas, parte I.....	99
Anexo 25. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie III, naftoquinonas diseñadas, parte II.	100
Anexo 26. Propiedades químico biológicas calculadas de la serie III, naftoquinonas diseñadas, parte III.	101
Anexo 27 espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C -HETCOR de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)naftalen-1,4-diona 50a	102
Anexo 28 espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)naftalen-1,4-diona 50a	102
Anexo 29 espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C -HETCOR de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)naftalen-1,4-diona 50d	103
Anexo 30 espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)naftalen-1,4-diona 50d	103
Anexo 31 espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C -HETCOR de 2-((2,2dimetoxietil)amino)amino)naftalen-1,4-diona 56a	104
Anexo 32 espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de 2-((2,2dimetoxietil)amino)amino)naftalen-1,4-diona 56a	104

Anexo 33 espectro de correlación heteronuclear ^1H , ^{13}C -HETCOR de 2-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metilnaftalen-1,4-diona 56d	105
Anexo 34 espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de 2-((2,2-dimetoxietil)amino)-3-metilnaftalen-1,4-diona 56d	105
Anexo 35. Espectro de ^1H -RMN de ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-4-oxobutanóico (1f)	106
Anexo 36. Espectro de masas del ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-4-oxobutanóico (1f)	107
Anexo 37. Espectro de infrarojo del ácido 4-[(2-aminoetil)amino]-4-oxobutanóico (1f)	108

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
DHFR	Dihidrofolatoreductasa
TS	Timidilatosintasa
<i>Tc</i>DHFR-TS	Dihidrofolato reductasa-timidilatosintasa bifuncional de <i>T. cruzi</i>
<i>Hs</i>DHFR	Dihidrofolatoreductasa de <i>Homo sapiens</i>
dTMP	Timidina 5' monofosfato
dUMP	Uridina monofosfato
PDB	Protein Data Bank
MTX	Metotrexato
TMQ	Trimetrexato
MCI	Concentración Mínima Inhibitoria
TR	Tripanotion reductasa
REDOX	Reducción-Oxidación
DFT	Teoría de las funcionales de la densidad
ADN	Ácido desoxirribonucleico
C50	(1-[3-(2,3-diclorofenoxi)propoxi]-6,6-dimetil-1,6-dihidro-1,3,5-triazina-2,4-diamina
2CY	5-[3-(3-fluorofenoxi)propoxi]quinazolina-2,4-diamina
1CY	1-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-1,6-dihidro-1,3,5-triazina-2,4-diamina
DQ1	Etil 4-(5-[(2,4-diaminoquinazolin-6-il)metil]amino)-2-metoxifenoxi)butanoato
DTM	2,4-diamino-6-[N-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-N-metilamino]pirido[2,3-D]pirimidina
DH1	2,4-diamino-5-[2-metoxi-5-(4-carboxibutiloxi)benzil]pirimidina

51P	5-[(1Z)-2-(2-metoxifenil)prop-1-en-1-il]furo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
TOP	Ácido Fólico
VG9	6-{[(2,5-dietoxifenil)amino]metil}-5-metilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina
21V	ácido N-(4-{2-[(6S)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-yl]etil}benzoil)-L-glutámico
QUM1	Quinacrina
QUM2	Quinacrina mustard
NDP	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato forma reducida
NAP	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato forma oxidada
FAD	Flavín adenín dinucleótido forma oxidada
cLog P	Coeficiente de reparto
Log S	Logaritmo base (10) de la solubilidad mol/L
PM	Peso molecular
M	Mutagenicidad
T	Teratogenicidad
I	Irritabilidad
E.R	Efectos en la reproducción
PSA	Área de superficie polar
A-H	Aceptor de protones
D-H	Donador de protones
E. Rot	Enlaces rotables
DCM	Diclorometano

TÍTULO: “ESTUDIO DOCKING, CRIBADO VIRTUAL Y SÍNTESIS DE COMPUESTOS POTENCIALMENTE ACTIVOS FRENTE A *Trypanosoma cruzi*”

Autor (es)

Ana Lilia Ocampo Néstor, Claudia Araceli Contreras Celedón, Luis Chacón García, José Guadalupe Trujillo Ferrara, José Correa Basurto y Roberto Issac Cuevas Hernández.

Palabras Claves:

Antiparasitarios, cribado virtual, modelado molecular, docking.

Descripción:

100 años después de que se descubrió que el *Trypanosoma cruzi* es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, el tratamiento para esta enfermedad sigue siendo ineficaz.

Debido a esto, llevamos a cabo la búsqueda de nuevos fármacos que tienen menos efectos secundarios y un menor costo, para contribuir a la investigación de nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas, para este fin se recurrió al uso de métodos computacionales, llevamos a cabo la evaluación *in silico* de nuevos compuestos y los esfuerzos sintéticos fueron dirigidos hacia las moléculas más prometedoras.

En esta investigación, se realizó un estudio de cribado virtual de análogos de 1,4-naftoquinona y benzoazepinona, y se presenta la síntesis y evaluación computacional de cuatro naftoquinonas potencialmente activas contra *Trypanosoma cruzi*.

TITLE: “ESTUDIO DOCKING, CRIBADO VIRTUAL Y SÍNTESIS DE COMPUESTOS POTENCIALMENTE ACTIVOS FRENTE A *Trypanosoma cruzi*”

Authors

Ana Lilia Ocampo Néstor, Claudia Araceli Contreras Celedón, Luis Chacón García, José Guadalupe Trujillo Ferrara, José Correa Basurto and Roberto Issac Cuevas Hernández.

Keywords:

Wormers, virtual screening, molecular modeling, docking study.

Description:

100 years after it was discovered that the *Trypanosoma cruzi* is the etiologic agent of Chagas disease, treatment for this disease remains ineffective.

Because of this, we perform the search for new drugs having fewer side effects and lower cost, to contribute to the research of new treatments for Chagas disease, for this purpose we resorted to the use of computational methods, we conducted the evaluation *in silico* of novel compounds and the synthetic efforts were directed towards the most promising molecules.

In this research, we conducted a virtual screening study of analogs of 1,4-naphthoquinone and benzoazepinone, and we report the synthesis and computational evaluation of four naphthoquinones potentially active against *Trypanosoma cruzi*.

“ESTUDIO DOCKING, CRIBADO VIRTUAL Y SÍNTESIS DE COMPUESTOS POTENCIALMENTE ACTIVOS FRENTE A *Trypanosoma cruzi*”

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas ha sido considerada una “enfermedad de descuido” ya que a pesar de haber sido descrita desde 1909 aún no se cuenta con tratamiento eficaz y porque son pocas las investigaciones destinadas al desarrollo de nuevos fármacos que la traten, y esto genera que día con día se extienda más.

De acuerdo al segundo informe, sobre enfermedades tropicales desatendidas, de la Organización Mundial de la Salud, OMS (2013), alrededor de siete a ocho millones de personas en el mundo están infectadas con *Trypanosoma cruzi*, sobretudo en 21 países de Latino América, donde hasta hace poco se consideraba endémica. La prevalencia de dicha enfermedad es elevada debido a la falta de tratamiento eficaz.

Entre los fármacos novedosos que en investigaciones recientes (Salmón, 2001. Zucotto, 2008 y Palma 2009) han mostrado ser efectivos contra distintas formas del parásito causante de la enfermedad de Chagas, se encuentran algunos derivados de naftoquinonas y benzoazepinonas, es por ello que, los nuevos compuestos diseñados en la presente investigación contienen en su estructura a estos núcleos.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Trypanosomiasis americana

2.1.1 Enfermedad de Chagas-Mazza

La enfermedad de Chagas es causada por el protozoario flagelado llamado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), el parásito es transmitido a los humanos y a más de 150 especies de animales domésticos, por un triatómino hematófago conocido como “chinche besucona”, esto debido a que pica en el área cercana a la comisura de la boca. Existen además otras formas de adquirirla, como son la transfusión sanguínea, de manera congénita o por accidentes en el laboratorio, es por ello que el riesgo latente de adquirir la enfermedad es elevado, principalmente en áreas rurales (Rassi Jr et al. 2010).

2.1.2 Tratamiento

Únicamente se han comercializado dos fármacos tripanocidas (**Figura 1**): El (RS)-N-(3-metil-1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-1-(5-nitro-2-furil)metanimina (Nifurtimox) y la N-bencil-2-(2-nitroimidazol-1-il)acetamida para tratar dicha enfermedad, comúnmente conocido como Benznidazol, el primero ya ha sido retirado del mercado por los múltiples efectos colaterales y el segundo se encuentra disponible desde 1975 y posee tasas bajas de curación si no se administra a etapas iniciales de la enfermedad, lo cual es muy recurrente debido a que los primeros síntomas de la enfermedad suelen pasar desapercibidos y cuando ya existen manifestaciones apreciables, por ejemplo en el tracto digestivo y el corazón, la enfermedad y los estragos de ella se encuentran ya muy avanzados, lo que culmina con la muerte repentina, en edades laborables productivas, de personas aparentemente sanas (Klein et al. 2013 y Murcia 2013).

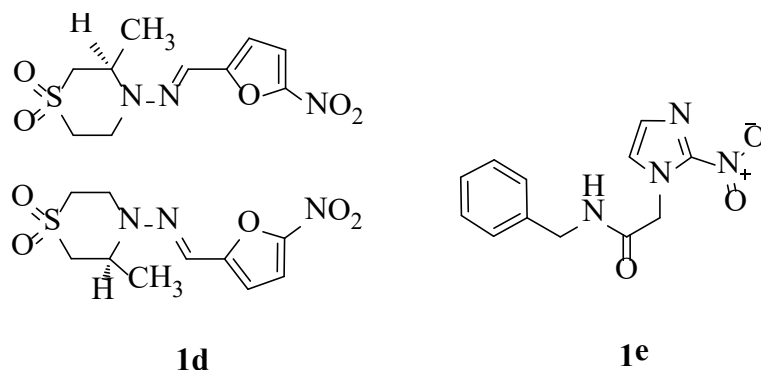


FIGURA 1. COMPUESTOS **1d** NIFURTIMOX, **1e** BENZNIDAZOL.

2.1.3 Enzima dihidrofolatoreductasa-timidilato sintasa (DHFR-TS) como blanco de nuevos fármacos tripanocidas

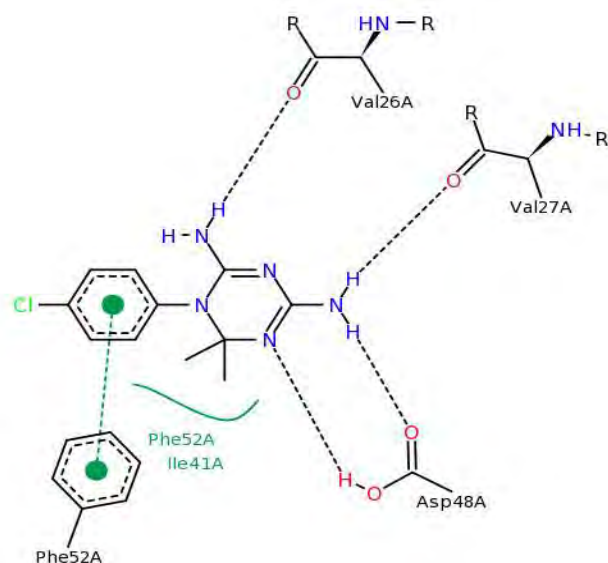
La enzima dihidrofolatoreductasa (DHFR) y la timidilatosintasa (TS) son enzimas fundamentales que catalizan la síntesis *de novo* de la timidina 5' monofosfato (dTMP), como parte del metabolismo intermediario de nucleótidos pirimidínicos y ácidos nucleicos. Los inhibidores de la DHFR impiden la obtención de tetrahidrofolato a partir de dihidrofolato generado en la síntesis de dTMP, los protozoarios dependen de esta ruta metabólica para obtener folatos, por lo tanto al ser bloqueada ésta el microorganismo muere. En el caso de *Trypanosoma cruzi* la actividad de las enzimas DHFR y TS es llevada a cabo por una misma enzima bifuncional denominada DHFR-TS, lo cual la hace distinta estructuralmente a las presentes en el ser humano, dicha enzima es por lo tanto un blanco susceptible y específico útil en el desarrollo de nuevos fármacos cuyas características deseables son que posean alta actividad tripanocida y baja toxicidad (Peláez, n.d; Ruiz-Pérez, n.d).

2.1.4 Inhibidores de DHFR-TS

En el año 2008 Schormann y colaboradores reportaron la estructura de la enzima bifuncional dihidrofolatoreductasa-timidilatosintasa de *T. cruzi* (TcDHFR-TS) y realizaron un estudio con compuestos que la inhiben y sus respectivos sitios de acción, además ingresaron en la base del Protein Data Bank (PDB) la siguiente información: a) la estructura cristalina de TcDHFR-TS sin sustrato o inhibidor en el dominio de DHFR con la clave

2H2Q, b) la estructura del complejo bifuncional TcDHFR-TS con el inhibidor Metotrexato (MTX) con el código 3CL9 y c) la estructura bifuncional de TcDHFR-TS en complejo con otro inhibidor, el trimetrexato (TMQ), identificada como 3CLB. Dos años después, en el 2010 Schormann y su grupo de trabajo realizaron un nuevo reporte, el cual incluye un análisis computacional entre las enzimas TcDHFR-TS y DHFR humana con una serie de inhibidores de ellas.

Reportes recientes muestran inhibidores eficaces frente a *Trypanosoma cruzi* en los cuales el grupo fenil halogenado es común y constituye parte importante en la interacción enzimática, esto puede apreciarse en el inhibidor de la **Figura 2**.



3IRM creado por Poseview, Universidad de Hamburg, Alemania

FIGURA 2. INTERACCIONES DEL INHIBIDOR **1a** CON LA ENZIMA DIHIDROFOLATO REDUCTASA-TIMIDILATO SINTASA DE *Trypanosoma cruzi*. CÓDIGO PDB: 3IRM

2.1.4.1 Benzoazepina y sus derivados

Zuccotto y colaboradores en el año 2008 presentaron un estudio de inhibidores de un análogo de la enzima DHFR de *Trypanosoma cruzi*, dentro de los cuales destaca un derivado de la 1-Benzazepina (**Figura 3**) el cual mostró una Concentración Mínima Inhibitoria (MCI), frente a amastigotes intracelulares de *T. cruzi*, de 54 μM y a una

concentración de 15 μM inhibió al análogo de la enzima DHFR del parásito en un 40% y a la DHFR humana en un 25%. Un año más tarde se reportó la síntesis de un conjunto de derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, dentro de los cuales destacan en su actividad *in vitro*, contra distintos estadios del *Trypanosoma cruzi*, aquellos que contenían en su estructura grupos fenil halogenados, por el ejemplo el compuesto **1c** con una $\text{CI}_{50}=9.9 \mu\text{M}$ contra amastigotes intracelulares(**Figura 3**) Palma et al. (2009).

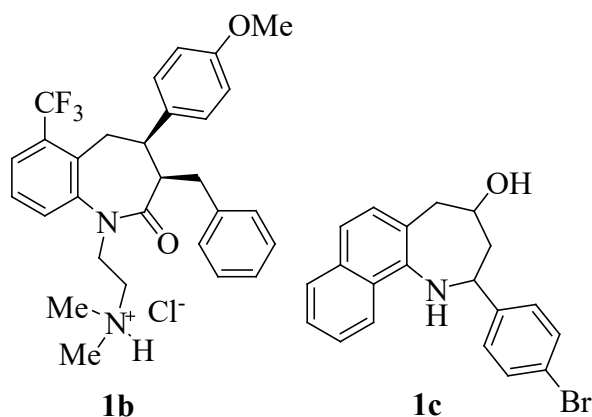


FIGURA 3. CLORHIDRATO DEL DERIVADO DE LA 1-BENZOAZEPINA REPORTADO POR ZUCCOTTO Y COLABORADORES **1b** y COMPUESTO **1c**. REPORTADO POR PALMA Y COLABORADORES.

2.1.5 Enzima Tripanotion Reductasa (TR) como blanco de nuevos fármacos tripanocidas

Los tripanosomátidos como *Trypanosoma* además de poseer el tripéptido glutatión, el tiol intracelular principal de bajo peso molecular es el N1, N8-bis (glutathionil) espermidina, mejor conocido como Tripanotion. Su síntesis y metabolismo se encuentra estrechamente ligado al de las poliaminas. El metabolismo de dicho tiol es particular y sumamente importante para la trascendencia de *Trypanosoma*, debido a que interviene en el mantenimiento del potencial redox de la espermidina, en el control de los niveles de la misma y protegiendo a la célula frente al stress químico y oxidativo.

Es así como, la tripanotion reductasa es una enzima clave en el metabolismo antioxidativo del parásito y al no encontrarse en las células del hospedador, se vuelve un blanco idóneo para el diseño de fármacos tripanocidas (López, 1993).

2.1.6 Inhibidores de Tripanotion Reductasa

Los compuestos que perturban de manera efectiva la función fisiológica de la enzima tripanotion reductasa hacen uso de la capacidad de la misma para catalizar la reducción de sustancias que pueden intervenir en procesos redox para producir metabolitos tóxicos del oxígeno capaces de inhibir el crecimiento de *T. cruzi*. De esta forma la tripanotion reductasa, que usualmente forma parte de la defensa antioxidante, genera stress oxidativo. Algunos sustratos derivados de la naftoquinona y del nitrofurano, son capaces de inhibir el crecimiento de *T. cruzi*, debido a que son estructuras factibles de ser reducidas. Es factible sintetizar sustratos por los que la enzima presente mayor afinidad, sin embargo requiere un amplio conocimiento del sitio activo de la enzima (López, 1993).

2.2 Inteligencia Artificial

2.2.1 Química Computacional

Cuevas, G. (2003) define de manera general a la química computacional como “*la disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician con la aplicación de las computadoras*” de forma más restrictiva puede considerarse a la química computacional como un área de la química que mediante el empleo de la inteligencia artificial puede predecir propiedades químicas y físicas de los compuestos químicos utilizando modelos matemáticos. Al igual que la química teórica la química computacional brinda las técnicas para resolver modelos teóricos, sin embargo, a diferencia de la primera en la química computacional se lleva a cabo la validez de resultados mediante la comparación simultanea de datos experimentales.

2.2.1.1 Métodos de optimización molecular

Las técnicas empleadas en la búsqueda de la conformación más estable de una estructura en cuestión se dividen básicamente en 4 grupos principales: Primeramente se encuentran aquellos en los que el nivel de cálculo está basado en mecánica clásica, a éstos se les conoce como Mecánica Molecular, el cálculo suele ser burdo y se emplea generalmente en compuestos complejos como las macromoléculas. Después se encuentran los métodos semi-empíricos, CNDO, INDO, MNDO, AM1, PM3, que mediante mecánica

cuántica realizan aproximaciones a la ecuación de Schrödinger tomando valores experimentales previamente establecidos en la base de datos del sistema.

Por otra parte se encuentran también los métodos de la teoría de las funcionales de la densidad (DFT), en ellos la energía total es expresada en términos de densidad total. Finalmente los métodos *Ab initio* no incluyen ningún parámetro empírico o semi-empírico en sus ecuaciones siendo derivadas directamente de la ecuación de Schrödinger, sin la inclusión de datos experimentales, el nivel de cálculo es tan preciso que se aproxima a la solución exacta de la ecuación de Schrödinger, en este campo se encuentra al método Hartree-Fock, (Lewars, E. 2011).

Noel Ferro en el año 2009 estipula que la selección de los métodos computacionales, adecuados para la optimización de estructuras, dependerá de la complejidad del sistema molecular de estudio y debe existir un balance con los objetivos científicos deseados. En dicho estudio, el método AM1 oferta una precisión comparable con la de niveles de cálculo más elevados.

2.2.2 Anclaje molecular (Docking)

Este tipo de estudio pertenece al campo del modelado molecular y es empleado para predecir la conformación que adquiere una molécula al interactuar con otra y el nivel de estabilidad de dicha unión. Pueden clasificarse en: estudios rígidos, docking de ligando flexible y métodos de receptor flexible.

Los estudios docking han cobrado un gran auge en el diseño racional de fármacos, debido a que son auxiliares computacionales en la elucidación de los sitios activos de fármacos frente alguna diana específica y proporcionan información de gran valía sobre el mecanismo de acción de fármacos, incluso antes de ser sintetizados.

Los programas empleados para estos cálculos involucran el uso de algoritmos genéticos en la búsqueda de las conformaciones de menor energía de la interacción ligando-receptor y funciones empíricas de puntuación que reducen los falsos positivos, ahorrando así tiempo de búsqueda y proporcionando confiabilidad en los resultados. Entre estos programas destaca el software Autodock® (y sus variantes).

3 JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se cuenta con un tratamiento eficaz contra la enfermedad de Chagas y los dos únicos fármacos que se han comercializado hasta el momento poseen tasas de curación muy bajas y una toxicidad elevada. Las investigaciones de nuevos fármacos tripanocidas implican gran inversión de tiempo y dinero en el desarrollo de compuestos de los cuales la mayoría resultan finalmente no ser activos o son altamente tóxicos.

Entre los compuestos que han presentado actividad prometedora frente a *T. cruzi* se encuentran algunos derivados de la 1-benzoazepina y compuestos naftoquinónicos amino sustituidos, por todo lo anterior, en el presente proyecto se propone el uso de inteligencia artificial para diseñar compuestos análogos de la 1-benzoazepina y la 1,4-naftoquinona, que sean potencialmente inhibidores enzimáticos selectivos del parásito y no tóxicos, y así dirigir la síntesis únicamente hacia los compuestos más promisorios, minimizando de esta manera los costos y tiempos de investigación.

4 HIPÓTESIS.

Nuevas funcionalizaciones estructurales de la 1-benzoazepinona y de la 1,4-naftoquinona, basadas en un diseño de fármacos minucioso, derivará en la obtención de novedosos compuestos que sean potencialmente inhibidores selectivos de las enzimas dihidrofolatoreductasa y Tripanotion reductasa de *T. cruzi*.

5 OBJETIVOS

5.1 General

Realizar un estudio de cribado virtual y sintetizar al menos 3 nuevos compuestos que sean potencialmente activos contra *Trypanosoma cruzi*.

5.2 Específicos

1. Realizar el diseño molecular considerando como núcleo estructural a la 1-benzoazepinona y la 1,4-naftoquinona.
2. Modelar y optimizar las estructuras moleculares empleando un nivel y base de cálculo apropiados para el estudio.
3. Realizar estudio de Anclaje o Docking molecular con la enzima DHFR-TS de *Trypanosoma cruzi* (TcDHFR-TS) y la humana (hDHFR), con los compuestos de las series I y II.
4. Realizar estudio de Anclaje o Docking molecular con la enzima Tripanotion reductasa de *Trypanosoma cruzi* con los compuestos de la serie III.
5. Calcular las propiedades fisicoquímicas de los compuestos propuestos, para así elegir a los que sean potencialmente fármacos biocompatibles.
6. Proponer el Análisis Retrosintético y la ruta sintética correspondiente para la obtención de los compuestos seleccionados.
7. Sintetizar por lo menos tres nuevos compuestos derivados de la 1-benzoazepinona y/o de la 1,4-naftoquinona que sean prometedores contra *T. cruzi*.

6 METODOLOGÍA

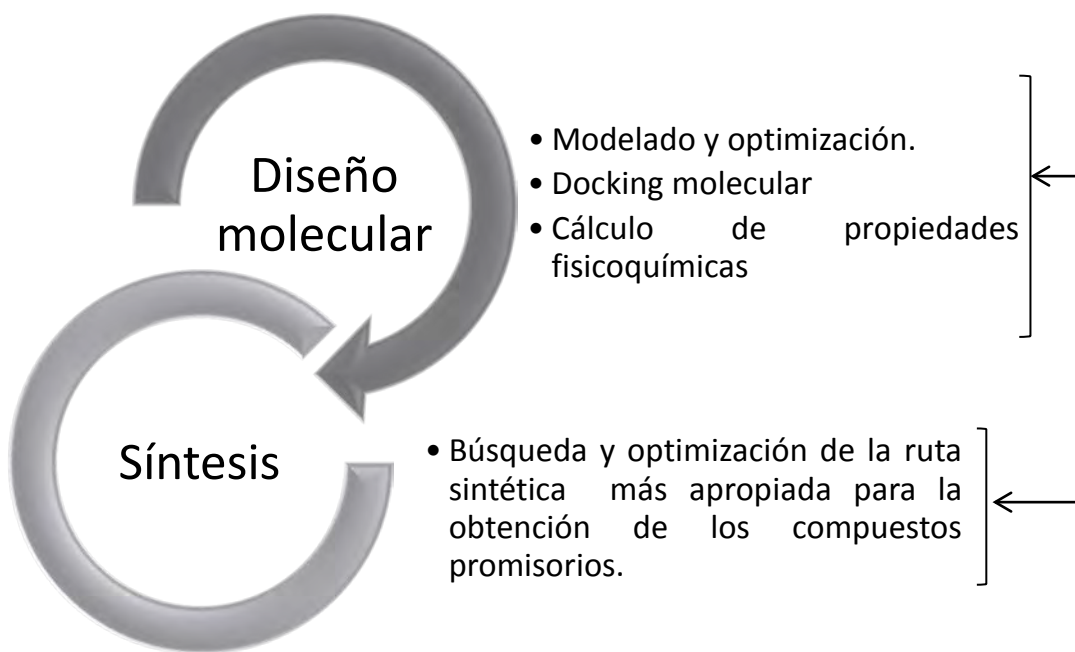


FIGURA 4. DIAGRAMA DE PROYECTO

El presente proyecto está conformado por dos secciones, la primera como se muestra en la **Figura 4**, es la correspondiente al diseño molecular, la cual consta de la parte teórico-computacional con el objetivo de dirigir la síntesis, segunda etapa del proyecto, hacia los compuestos con propiedades fisicoquímicas más prometedoras.

La metodología del proyecto, basada en objetivos propuestos, se desglosa en la **Tabla 1**.

TABLA 1. METODOLOGÍA PARTE I

1. Realizar el diseño molecular considerando como núcleo estructural a la benzoazepinona y la 1,4-naftoquinona.

Las serie I y II (**Figuras 8-11**), fueron diseñadas con base a los inhibidores de folato reportados en la literatura. Con sustento químico se propusieron compuestos análogos que pudieran tener una mejor actividad frente DHFR-TS de *Trypanosoma cruzi*. La serie III (**Figuras 12**), fue propuesta de manera tal que los compuestos que la conforman presentaran efectos de óxido-reducción y fuesen así inhibidores potenciales de la enzima Tripanotion reductasa de *T. cruzi*.

2. Modelar y optimizar las estructuras moleculares empleando un nivel y base de cálculo apropiados para el estudio

Los compuestos fueron modeladas con el uso del software GaussView 3.0.7, la optimización de la estructura fue realizada a un nivel semiempírico y con una base de cálculo AM1 empleando el programa Gaussian 03W versión 6.0. Considerando para el modelado a la especie mayoritaria a pH fisiológico de 7.4, la cual fue determinada a través del servidor Chemicalize, disponible de forma libre en la web, dicho servidor realiza el cálculo teórico de los distintos pKa's y es así como se propone la disociación correspondiente.

3. Realizar estudio de Anclaje o Docking molecular con la enzima DHFR-TS de *Trypanosoma cruzi* (TcDHFR-TS) y la humana (hDHFR), para seleccionar aquellos compuestos que inhiban preferentemente a la enzima del parásito.

A los ligandos ya optimizados les fueron asignados los enlaces rotables, los grados de libertad, las cargas atómicas parciales Gasteiger y la selección de hidrógenos polares mediante el software Raccoon AutoDock VS.

Para el caso de las enzimas en estudio, se realizó una búsqueda de la secuencia completamente elucidada en el servidor GenBank, empleando el servidor protein

BLAST, las secuencias fueron alineadas con las estructuras cristalizadas de las mismas que se encuentran en el Protein Data Bank y se seleccionaron las estructuras cristalográficas con la secuencia más completa, con mayor identidad, que hubiesen sido cristalizado con algún inhibidor de referencia y que tuvieran la mejor resolución.

Habiendo elegido las estructuras cristalográficas adecuadas de los receptores, se llevó a cabo la preparación de los mismos en el programa AutoDockTools 1.5.6. Para lo cual les fueron removidos los hidrógenos no polares y se adicionaron las cargas Kollman. Una vez preparados tanto los ligandos como los receptores, se procedió a realizar un docking ciego considerando 100 modos de unión en el software AutoDock Vina VS.

4. Calcular las propiedades fisicoquímicas de los compuestos propuestos, para así elegir a los que sean potencialmente fármacos biocompatibles.

El cálculo de propiedades fisicoquímicas se llevó a cabo con tres servidores disponibles en línea, que son ampliamente usados en el diseño de fármacos: Osiris Property Explorer, Molinspiration Cheminformatics y Chemicalize. Dicha determinación permite verificar que los compuestos propuestos cumplan los principios básicos en el diseño de nuevos fármacos, como lo son: cumplir la regla de lipinski, que el peso molecular sea ≤ 500 , que no sean potencialmente mutagénicos, teratogénicos, que no irriten y que no afecten la reproducción, que no presenten más de cinco anillos aromáticos fusionados, etc. Este análisis es llevado a cabo por comparación con fármacos que ya han sido comercializados y el servidor, a través de una comparación estructural, nos proporciona un puntaje, el cual fue agrupado, y mediante una ponderación promedio fue asignado un valor final, mediante el cual se llevó a cabo el descarte de compuestos en el cribado virtual, considerando a su vez el puntaje obtenido en la interacción con el receptor (promedio ΔG).

5. Proponer el Análisis Retrosintético y la ruta sintética correspondiente para la obtención de los compuestos propuestos.

Las rutas se propusieron con base a reportes en la literatura y se fueron modificando hasta llegar al punto óptimo, el cual fue la obtención del compuesto deseado. Procurando que la ruta sintética fuera común para todos y de no ser así que las variaciones fueran mínimas.

6. Sintetizar por lo menos tres nuevos compuestos derivados de la 1-benzoazepina y/o de la 1,4-naftoquinona que sean prometedores contra *T. cruzi*.

En la ruta sintética se propuso partir de los núcleos naftoquinónicos propuestos, proceder a la adición de los sustituyentes apropiados para obtener a los derivados de la 1,4-naftoquinona diseñados, los cuales por sí mismos serán compuestos factibles de ser probados como compuestos tripanocidas, finalmente mediante una expansión tipo Schmidt se sugiere que dichos productos darán como resultado la generación de sus análogos benzoazepinónicos.

7 DISEÑO

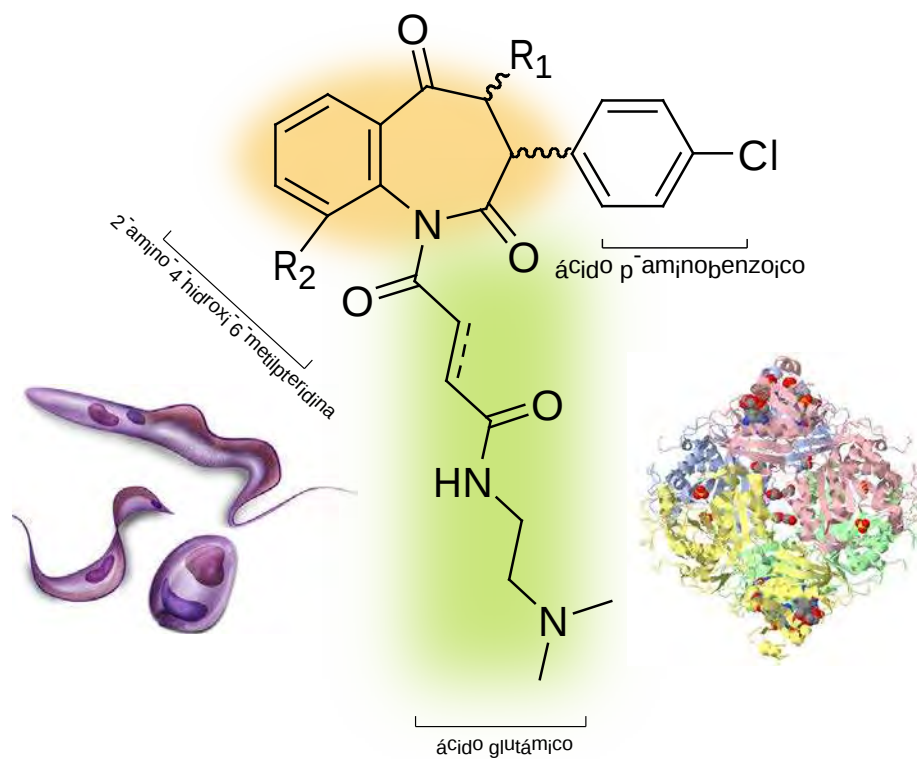


FIGURA 5. DISEÑO DE LA PRIMERA SERIE DE COMPUESTOS

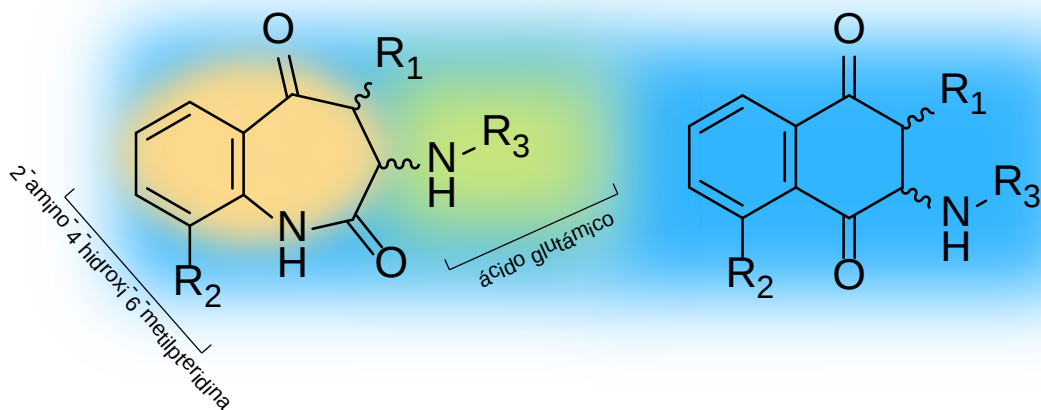


FIGURA 6. DISEÑO DE LA SEGUNDA SERIE DE COMPUESTOS

Como se ha mencionado el anillo benzoazepinónico ha mostrado actividad tripanocida, es por ello que el núcleo base de los compuestos planteados lo contienen y por su similitud a la metilpteridina del ácido fólico, sustrato endógeno de la enzima DHFR (**Figuras 5 y 6**). Por otro lado, en la primera serie se propone la inclusión del anillo *p*-clorofenil ya que se ha observado que las nuevas generaciones de antiparasitarios, activos frente a *T. cruzi*, lo poseen en su estructura, esto debido a que es análogo al ácido *p*-aminobenzóico del ácido fólico y se ha descrito en la literatura que puede formar interacciones π - π con residuos de la fenilalanina presentes en la enzima del parásito.

Las cadenas nitrogenadas adicionadas en ambas generaciones son análogas a las estudiadas por Chacón-García, dicha fracción es empleada con la finalidad de potencializar el reconocimiento ante un blanco de interés, por ejemplo: al complementar con ella compuestos reconocedores e intercaladores la unión con el ADN se vuelve más eficaz (Aguilera-Sánchez, V. 2013), cabe resaltar que no es que presente actividad citotóxica per se, sino que, al presentar grupos formadores de puentes de hidrógeno genera mayor cantidad de sitios de contacto con la diana de acción, por lo cual se sugiere que aumentará la estabilidad del complejo ligando-proteína y se propone como la contraparte diseñada del ácido glutámico que posee el ácido fólico.

En el caso de los núcleos naftoquinónicos, cabe mencionar que se consideraron en la segunda serie, debido a que la obtención de las benzoazepinonas de la serie I implica como punto de partida a las naftoquinonas de la serie II.

Tomando en cuenta que Salmón en 2001 reporta compuestos de naftoquinonas sustituidas con aminas que presentaron actividad frente a tripanotion reductasa *Trypanosoma cruzi*, se generó la serie III de compuestos, bajo el siguiente diseño (**Figura 7**):

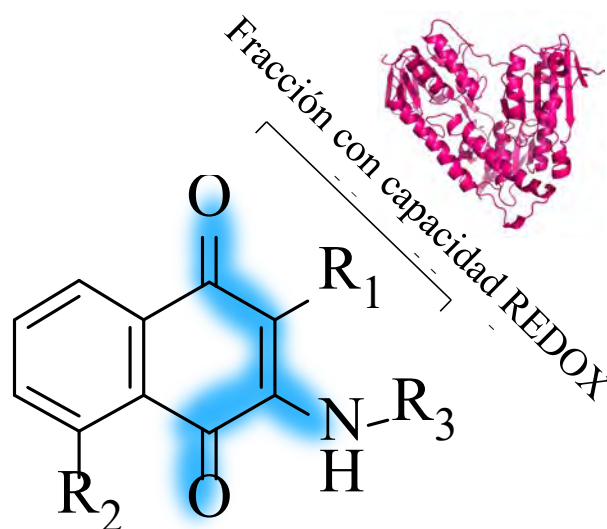


FIGURA 7. DISEÑO DE LA TERCERA SERIE DE COMPUESTOS

La deslocalización electrónica de la sección en azul de las naftoquinonas esquematizadas en la **Figura 7** favorece la interacción con la enzima Tripanotion reductasa de *T. cruzi* debido a los efectos de óxido reducción que este tipo de compuestos presentan. La inclusión del nitrógeno permite, en algunos casos, que éste al aportar su par de electrones favorezca el equilibrio redox en los compuestos, y por lo tanto una interacción potencialmente más eficaz.

A continuación se muestran las series diseñadas I, II y III.

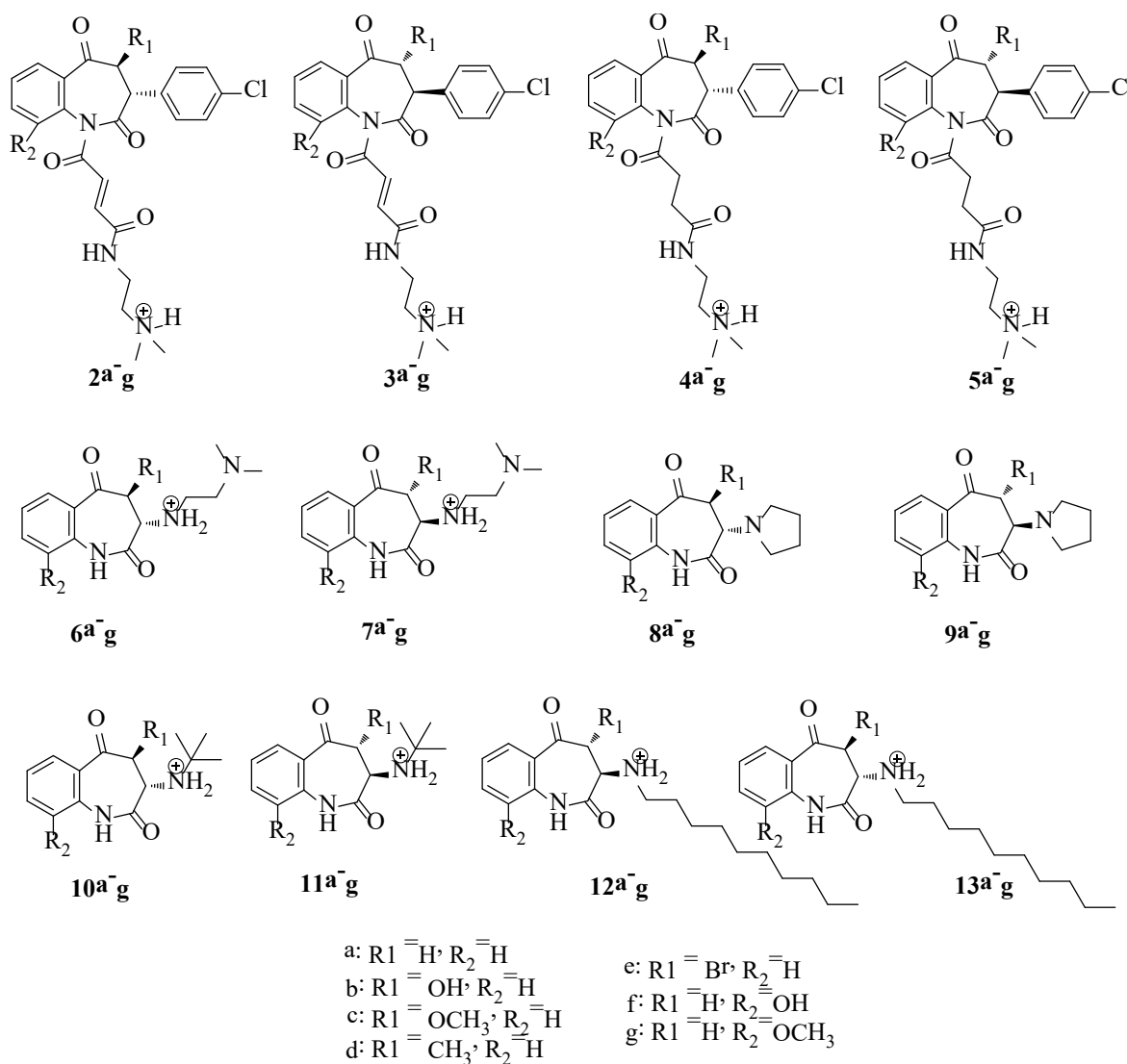


FIGURA 8. SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS PARTE I.

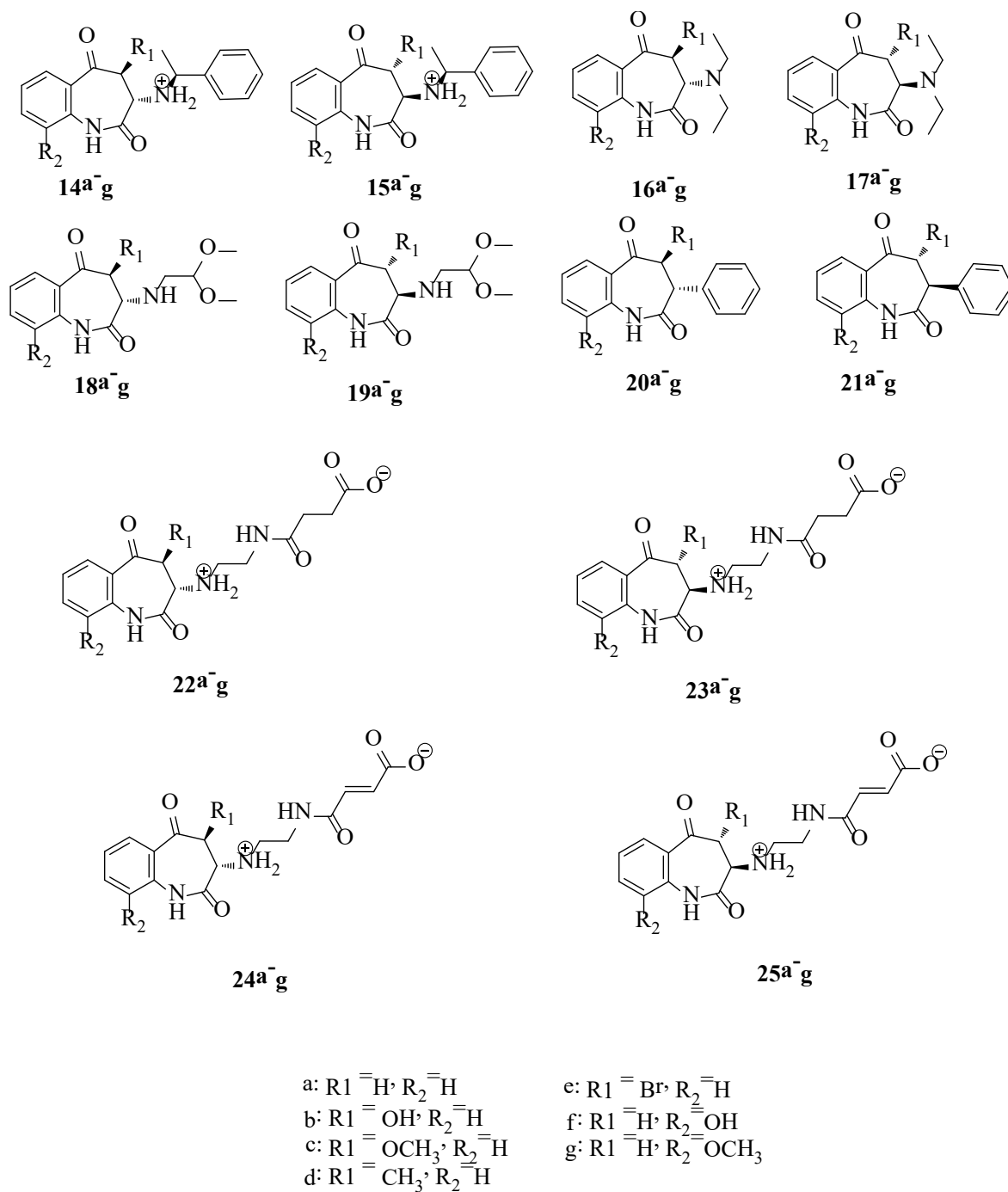


FIGURA 9. SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS PARTE II.

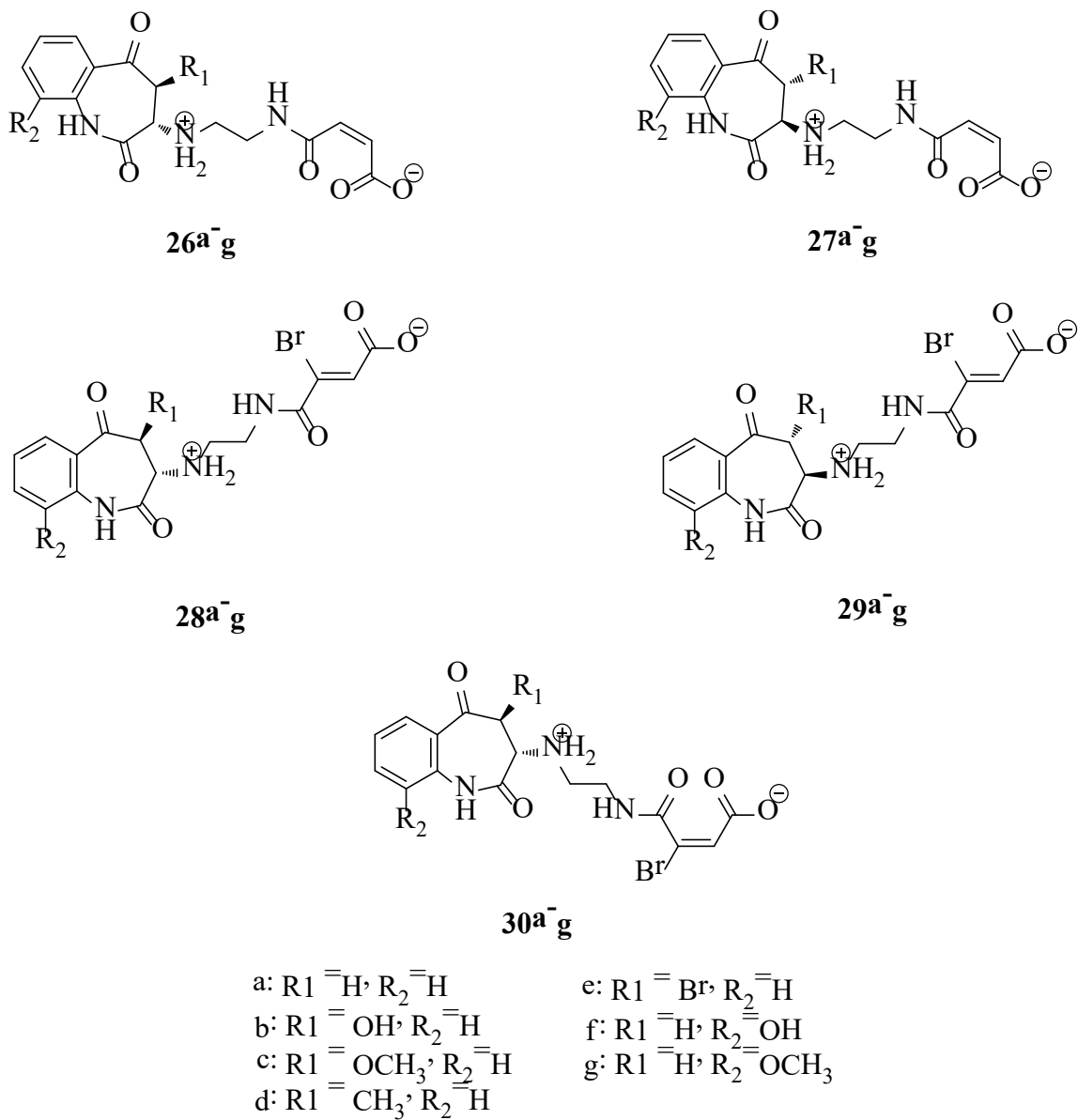


FIGURA 10. SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS PARTE III.

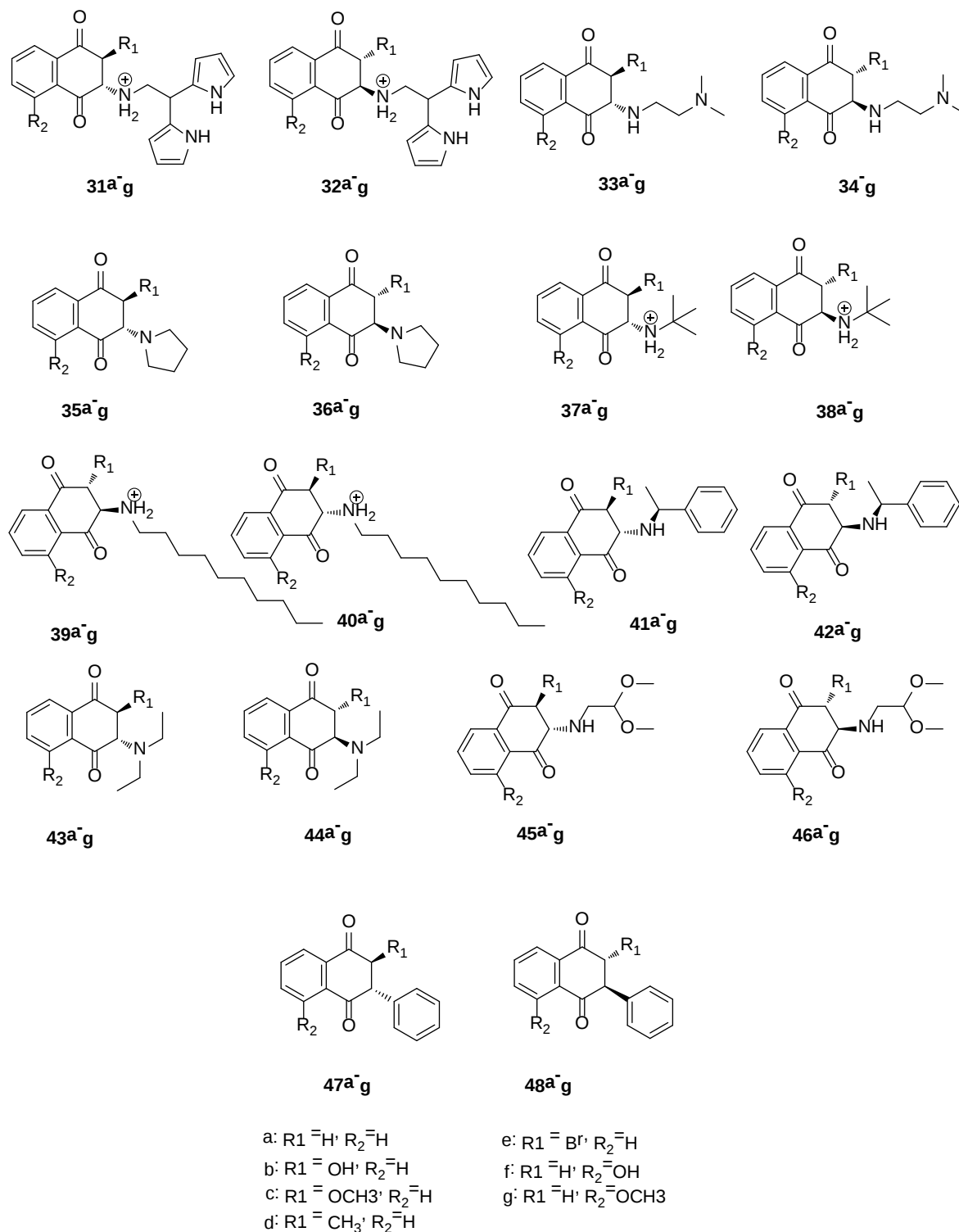


FIGURA 11. NAFTOQUINONAS DISEÑADAS (SERIE II).

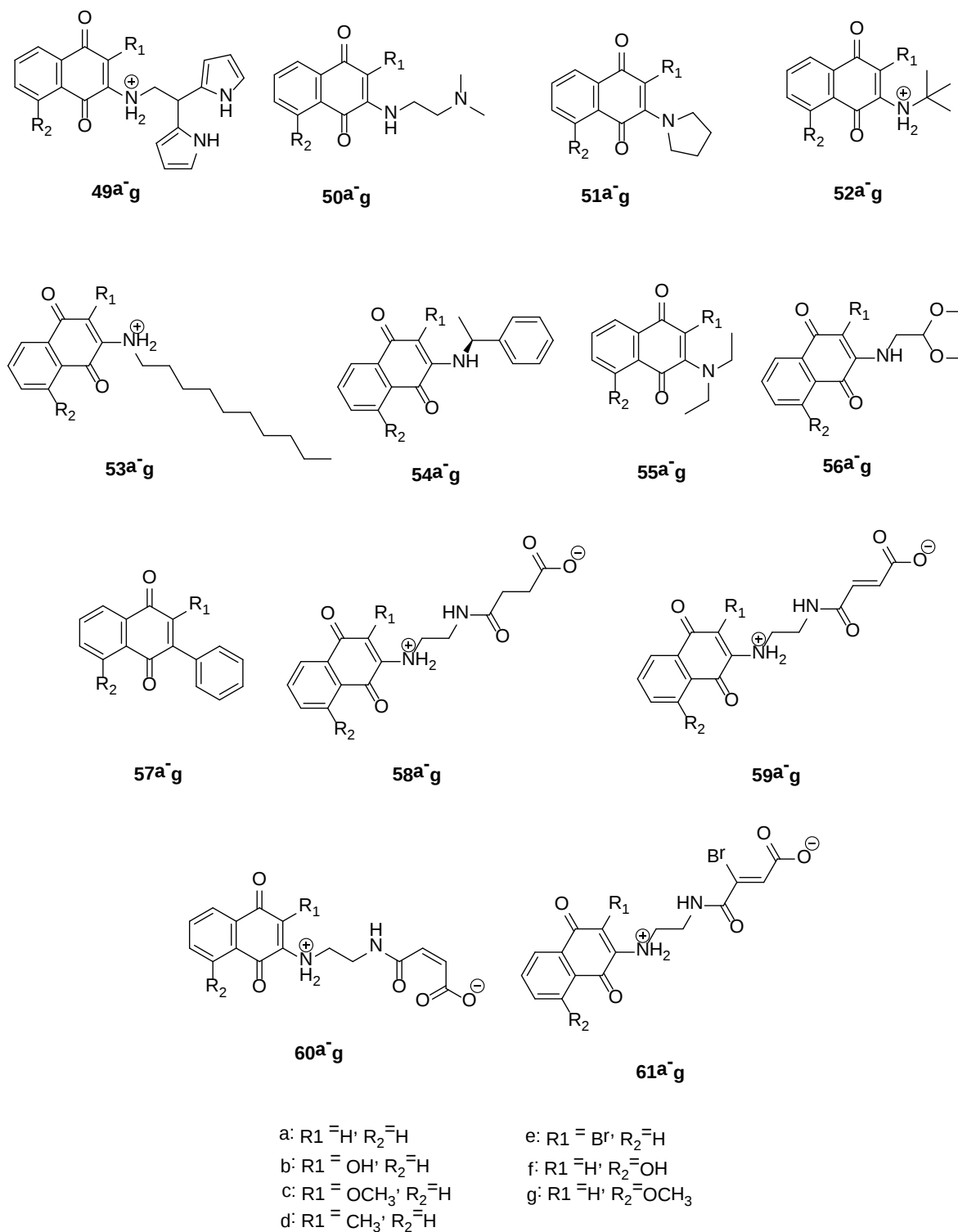


FIGURA 12. NAFTOQUINONAS DISEÑADAS (SERIE III).

8 RESULTADOS

8.1 Diseño molecular

8.1.1 Serie I y II acopladas a la enzima DHFR-TS

Para el caso de la serie de compuestos I y II, el estudio de docking molecular comenzó con la búsqueda de las secuencias proteicas tanto de la enzima humana como de la de *Trypanosoma cruzi* y la correspondiente elección de la estructura cristalográfica más completa. En el **Anexo 1** y **2** se aprecian los parámetros que caracterizan a la enzima bifuncional Dihidrofolato reductasa- Timidilato sintasa de *T. cruzi*, entre las que destacan su longitud de 521 residuos de aminoácidos, información útil en la búsqueda del cristal en la base de datos del “Protein Data Bank” ya que se prefirieron aquellos que contienen la totalidad o la mayoría de dichos residuos. Además puede verse que una sola proteína tiene actividad bifuncional, tanto de dihidrofolato reductasa como actividad de timidilato sintasa, e interviene en la biosíntesis del tetrahidrofolato, es por ello que los compuestos diseñados tienen analogía estructural con el sustrato endógeno de esta enzima, el cual es el ácido fólico.

Debido a que el estudio de anclaje molecular tiene su fundamento en el hecho de que la enzima bifuncional de *T. cruzi* es distinta a la enzima DHFR de *H.sapiens* se realizó un alineamiento en el servidor protein blast de las secuencias de ambas proteínas, considerando en el caso de la DHFR-TS sólo la fracción correspondiente a los residuos 22-232 que codifican para la función de DHFR. Los resultados se muestran en la **Tabla 2**, donde puede observarse que únicamente 55 residuos de 187 de los que consta la enzima humana se preservan en la proteína codificante parasitaria, lo cual equivale a un 29.4% de identidad, dicho porcentaje hace a la enzima DHFR-TS de *Trypanosoma cruzi* un blanco idóneo para ser inhibido y poder generar así una mejor selectividad entre una enzima y otra, pudiendo dirigir así el estudio, como se ha mencionado a lo largo del presente escrito, hacia aquellos compuestos que prefieran la enzima *TcDHFR-TS* por sobre *hDHFR*.

TABLA 2. ALINEACIÓN PROTEIN BLAST DE LA SECUENCIA DE REFERENCIA P00374 DE *Homo sapiens* CON RESPECTO A LA SECUENCIA DE REFERENCIA Q27793 DE *Trypanosoma cruzi* (DHFR RESIDUOS 22-232).

Identidad: 55/170(32%) Positivos: 85/170(50%)			
DHFR <i>T. cruzi</i>	1	AFSLVVAVDEHGGIGDGRSIPWN-VPEDMKFFRDLTTKLRGKNVKPSPAKRNAVVMGRKT + + +VAV ++ GIG +PW + + ++F+ +TT K + N V+MG+KT	59
DHFR <i>H. sapiens</i>	4	SLNCIVAVSQNMGIGKNGDLPWPPLRNEFRYFQRM-----TSSVEGKQNLVIMGKKT	57
DHFR <i>T. cruzi</i>	60	WDSIPPKFRPLPGRLNVVLSSTLTQHLLDGLPDEEKRNHADSIVAVNGGLEQALRLLA W SIP K RPL GR+N+VLS L E + H ++ L+ AL +L	119
DHFR <i>H. sapiens</i>	58	WFSIPEKNRPLKGRINLVLSRELK-----EPPQGAH-----FLSRSLDDALKLTE	102
DHFR <i>T. cruzi</i>	120	SPNYTPS I ET VYCIGGGSVYAEALRPPCVHLLQAIYRTTIRASES SCSVF P ++ V+ +GG SVY EA+ P HL ++ T I S + F	169
DHFR <i>H. sapiens</i>	10	QPELANKVDMVWIVGGSSVYKEAMNHPG-HL--KLFVTRIMQDFESDTFF	149

La secuencia completa de la proteína del parásito con código uniprot Q27793 (**Anexo 1**) fue alineada con las estructuras cristalizadas de la misma que se encuentran en el Protein Data Bank empleando el servidor en línea protein BLAST y dicha búsqueda arrojó a los códigos PDB 3INV, 3IRO, 3IRN y 3IRM como aquellos con 100% de identidad (**Tabla 3**) y a 2H2Q, 3CL9, 3CLB, 3HBB y 3KJS con un 99% de identidad (**Tabla 4**).

TABLA 3. ALINEACIÓN PROTEIN BLAST DE LA SECUENCIA DE REFERENCIA Q27793 DE *Trypanosoma cruzi* CON LAS ESTRUCTURAS CRISTALOGRAFICAS DISPONIBLES EN LA BASE DE DATOS PROTEIN DATA BANK PARTE I.

Códigos PDB: 3INV, 3IRO, 3IRN y 3IRM Identidad: 521/521(100%) Positivos: 521/521(100%)				
Referencia	1	MSLFKIRMPETVAEGTRLALRAFSLVAVDEHGGIGDGRSIPWNVPEDMKFFRDLTTKLR	60	
Resultado		MSLFKIRMPETVAEGTRLALRAFSLVAVDEHGGIGDGRSIPWNVPEDMKFFRDLTTKLR		
Muestra problema	1	MSLFKIRMPETVAEGTRLALRAFSLVAVDEHGGIGDGRSIPWNVPEDMKFFRDLTTKLR	60	
Referencia	61	GKNVKPSPAKRNAVVMGRKTWDSIPPKFRPLPGRLNVVLSSTLTTQHLLDGLPDEEKRN	120	
Resultado		GKNVKPSPAKRNAVVMGRKTWDSIPPKFRPLPGRLNVVLSSTLTTQHLLDGLPDEEKRN		
Muestra problema	61	GKNVKPSPAKRNAVVMGRKTWDSIPPKFRPLPGRLNVVLSSTLTTQHLLDGLPDEEKRN	120	
Referencia	121	HADSIVAVNGGLEQALRLLASPNYTPSIETVYCI GGGSVYAEALRPPCVHLLQAIYRTTI	180	
Resultado		HADSIVAVNGGLEQALRLLASPNYTPSIETVYCI GGGSVYAEALRPPCVHLLQAIYRTTI		
Muestra problema	121	HADSIVAVNGGLEQALRLLASPNYTPSIETVYCI GGGSVYAEALRPPCVHLLQAIYRTTI	180	
Referencia	181	RASESSCSVFFRPESGTEAAAGIEWQRETISEELTSANGNETKYF EKLIPRNREEEQY	240	
Resultado		RASESSCSVFFRPESGTEAAAGIEWQRETISEELTSANGNETKYF EKLIPRNREEEQY		
Muestra problema	181	RASESSCSVFFRPESGTEAAAGIEWQRETISEELTSANGNETKYF EKLIPRNREEEQY	240	
Referencia	241	LSLVDRIIREGNV KHDRTGVGTLSIFGAQMRFSLRNNRLLPLTTKR VFWRGVCEELLWFL	300	
Resultado		LSLVDRIIREGNV KHDRTGVGTLSIFGAQMRFSLRNNRLLPLTTKR VFWRGVCEELLWFL		
Muestra problema	241	LSLVDRIIREGNV KHDRTGVGTLSIFGAQMRFSLRNNRLLPLTTKR VFWRGVCEELLWFL	300	
Referencia	301	RGETYAKKLSDKGVHIWDDNGSRAFLDSRGLTEYEEMDLGPVYGFQWRHFGAAYTHHDAN	360	
Resultado		RGETYAKKLSDKGVHIWDDNGSRAFLDSRGLTEYEEMDLGPVYGFQWRHFGAAYTHHDAN		
Muestra problema	301	RGETYAKKLSDKGVHIWDDNGSRAFLDSRGLTEYEEMDLGPVYGFQWRHFGAAYTHHDAN	360	
Referencia	361	YDQGQVDQIKAIVETLKTNPDDRMLFTAWNPSALPRMALPPCHLLAQFYVSNGELSCML	420	
Resultado		YDQGQVDQIKAIVETLKTNPDDRMLFTAWNPSALPRMALPPCHLLAQFYVSNGELSCML		
Muestra problema	361	YDQGQVDQIKAIVETLKTNPDDRMLFTAWNPSALPRMALPPCHLLAQFYVSNGELSCML	420	
Referencia	421	YQRSCDMGLGV PFNIASYALLTILIAKATGLRPGELVHTLGDAHVYSNHVEPCNEQLKRV	480	
Resultado		YQRSCDMGLGV PFNIASYALLTILIAKATGLRPGELVHTLGDAHVYSNHVEPCNEQLKRV		
Muestra problema	421	YQRSCDMGLGV PFNIASYALLTILIAKATGLRPGELVHTLGDAHVYSNHVEPCNEQLKRV	480	
Referencia	481	PRAFPYL VFRRREFLEDYEEGDMEVIDYAPYPPISMKMAV	521	
Resultado		PRAFPYL VFRRREFLEDYEEGDMEVIDYAPYPPISMKMAV		
Muestra problema	481	PRAFPYL VFRRREFLEDYEEGDMEVIDYAPYPPISMKMAV	521	

TABLA 4. ALINEACIÓN PROTEIN BLAST DE LA SECUENCIA DE REFERENCIA Q27793 DE *Trypanosoma cruzi* CON LAS ESTRUCTURAS CRISTALOGRÁFICAS DISPONIBLES EN LA BASE DE DATOS PROTEIN DATA BANK PARTE II.

Códigos PDB: 2H2Q, 3CL9, 3CLB, 3HBB y 3KJS Identidad: 518/521(99%) Positivos: 520/521(99%)				
Referencia	1	MSLFKIRMPETVAEGTRLALRAFSLVVAVDEHGGIGDGRSIPWNVPEDMKFFRDLTTKLK	60	
Resultado		MSLFKIRMPETVAEGTRLALRAFSLVVAVDE GGIGDGRSIPWNVPEDMKFFRD+TTKLK		
Muestra problema	1	MSLFKIRMPETVAEGTRLALRAFSLVVAVDERGGIGDGRSIPWNVPEDMKFFRDVTTKLK	60	
Referencia	61	GKNVKPSAKRNAVVMGRKTWDSIPPFRPLPGRLNVVLSSTLTQHLDDGLPDEEKRL	120	
Resultado		GKNVKPSAKRNAVVMGRKTWDSIPPFRPLPGRLNVVLSSTLTQHLDDGLPDEEKRL		
Muestra problema	61	GKNVKPSAKRNAVVMGRKTWDSIPPFRPLPGRLNVVLSSTLTQHLDDGLPDEEKRL	120	
Referencia	121	HADSIVAVNGGLEQALRLASPNTPSIETVYCIGGGSVYAEALRPPCVHLLQAIYRTTI	180	
Resultado		HADSIVAVNGGLEQAL+LLASPNTPSIETVYCIGGGSVYAEALRPPCVHLLQAIYRTTI		
Muestra problema	121	HADSIVAVNGGLEQALQLASPNTPSIETVYCIGGGSVYAEALRPPCVHLLQAIYRTTI	180	
Referencia	181	RASESSCSVFFRVPSGTEAAAGIEWQRETISEELTSANGNETKYYFEKLIPNRREEEQY	240	
Resultado		RASESSCSVFFRVPSGTEAAAGIEWQRETISEELTSANGNETKYYFEKLIPNRREEEQY		
Muestra problema	181	RASESSCSVFFRVPSGTEAAAGIEWQRETISEELTSANGNETKYYFEKLIPNRREEEQY	240	
Referencia	241	LSLVDRIIREGNVKHDRTGVGTLSIFGAQMRFSLRNNRLPLLTTKRVFWRGVCEELLWFL	300	
Resultado		LSLVDRIIREGNVKHDRTGVGTLSIFGAQMRFSLRNNRLPLLTTKRVFWRGVCEELLWFL		
Muestra problema	241	LSLVDRIIREGNVKHDRTGVGTLSIFGAQMRFSLRNNRLPLLTTKRVFWRGVCEELLWFL	300	
Referencia	301	RGETYAKKLSDKGVHIWDDNGSRAFLDSRGLTEYEEMDLGPVYGFQWRHFGAAYTHHDAN	360	
Resultado		RGETYAKKLSDKGVHIWDDNGSRAFLDSRGLTEYEEMDLGPVYGFQWRHFGAAYTHHDAN		
Muestra problema	301	RGETYAKKLSDKGVHIWDDNGSRAFLDSRGLTEYEEMDLGPVYGFQWRHFGAAYTHHDAN	360	
Referencia	361	YDGQGVDDQIKAIETLKTNPDDRMLFTAWNPSALPRMALPPCHLLAQFYVSNGLSCML	420	
Resultado		YDGQGVDDQIKAIETLKTNPDDRMLFTAWNPSALPRMALPPCHLLAQFYVSNGLSCML		
Muestra problema	361	YDGQGVDDQIKAIETLKTNPDDRMLFTAWNPSALPRMALPPCHLLAQFYVSNGLSCML	420	
Referencia	421	YQRSCDMGLGVFNIAASYALLTILIAKATGLRPGLVHTLGDAHVYSNHVEPCNEQLKRV	480	
Resultado		YQRSCDMGLGVFNIAASYALLTILIAKATGLRPGLVHTLGDAHVYSNHVEPCNEQLKRV		
Muestra problema	421	YQRSCDMGLGVFNIAASYALLTILIAKATGLRPGLVHTLGDAHVYSNHVEPCNEQLKRV	480	
Referencia	481	PRAFPLYVFRREFLEDYEEDMEVIDYAPYPPISMKMAV	521	
Resultado		PRAFPLYVFRREFLEDYEEDMEVIDYAPYPPISMKMAV		
Muestra problema	481	PRAFPLYVFRREFLEDYEEDMEVIDYAPYPPISMKMAV	521	

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS CRISTALES DISPONIBLES EN PROTEIN DATA BANK PARA DHFR-TS DE *Trypanosoma cruzi*

CÓDIGO	RESOLUCIÓN	FECHA	CADENAS	RESIDUOS		LIGANDOS	OBSERVACIONES
3INV	2.37 Å	13/08/09	2 (A* , B)	A	514	C50** , GOL, NDP, UMP	3INVa le falta 1 aa al inicio y 6 al final 3INVb le faltan 2 aa al inicio y 6 al final
				B	513		
3IRO	2.80 Å	24/08/09	4 (A* , B,C,D)	A	518	2CY** , ACT, GOL, NDP, PO ₄	3IROa le faltan 3 aa al final 3IROb-d les faltan aa al inicio y al final
				B	515		
				C	516		
				D	513		
3IRN	2.60 Å	24/08/09	4 (A* , B,C,D)	A	516	1CY** , NDP, PO ₄	3IRNa le faltan 5 aa al final 3IRNb-d les faltan aa al inicio y al final
				B	516		
				C	516		
				D	513		
3IRM	2.10 Å	24/08/09	4 (A,B,C,D)	A	520	1CY** , ACT, PO ₄	No tiene cofactor NDP
				B	519		
				C	516		
				D	513		
2H2Q	2.40 Å	19/05/06	2 (A,B)	A	514	DU, NAP	No tiene inhibidor de referencia
				B	492		
3CL9	3.30 Å	18/03/08	1 (A)	A	505	Cl, EDO, MTX** , NAP, SO ₄ , UMP	Le faltan aminoácidos del dominio DHFR
3CLB	3.000 Å	18/03/08	4 (A,B,C,D)	A	510	EDO, NAP, SO ₄ , TMQ**	Le faltan aminoácidos del dominio DHFR
				B	508		
				C	510		
				D	509		
3HBB	3.00 Å	04/05/09	4 (A,B,C,D)	A	510	EDO, NAP, SO ₄ , TMQ**	Le faltan aminoácidos del dominio DHFR
				B	505		
				C	510		
				D	507		
3KJS	2.5 Å	03/11/09	4 (A,B,C,D)	A	500	DQ1** , EDO, NAP, SO ₄	Le faltan aminoácidos del dominio DHFR
				B	499		
				C	507		
				D	504		

*Cadena de la proteína seleccionada para el estudio Docking. **Inhibidor de referencia: **C50** (1-[3-(2,3-diclorofenoxi)propoxi]-6,6-dimetil- 1,6-dihidro-1,3,5-triazina-2,4-diamina), **2CY** (5-[3-(3-fluorofenoxi)propoxi]quinazolina- 2,4-diamina), **1CY** (1-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-1,6-dihidro- 1,3,5-triazina-2,4-diamina), **MTX** (Metotrexato), **TMQ** (Trimetrexato), **DQ1** (Etil 4-(5-[(2,4-diaminoquinazolin-6-il)metil]amino}- 2-metoxifenoxi)butanoato).

Sus estructuras cristalográficas constan desde un monómero hasta incluso un tetramero, pero en todos los casos cada cadena puede emplearse para el estudio, ya que no hay reportes de que se requiera la formación del homodímero para que sea funcional la proteína, más aún, en los casos en que se co-cristalizó con un ligando de referencia y/o su co-factor dichas moléculas se encuentran presentes en cada una de las cadenas, es por ello que para el presente estudio se eligió la cadena más completa, para tal elección se realizó una fragmentación de los cristales en sus cadenas correspondientes y se analizaron con el programa strap, realizando un alineamiento con la secuencia de referencia, la **Tabla 5** muestra en compendio del análisis de los cristales, en la que puede notarse que los cristales que aparentemente se mostraban completos en realidad no lo son, así pues se seleccionó la cadena en lo posible más completa y en la cual no le faltase residuos en secciones relevantes para la actividad DHFR, que poseyeran el cofactor NDP necesario para que la enzima sea funcional y que estuvieran co-cristalizadas con un inhibidor de referencia para poder hacer la validación del estudio de anclaje molecular. Es así como las cadenas seleccionadas fueron la cadena 3INVa, 3IROa y 3IRNa.

Con respecto a la enzima DHFR de *Homo sapiens* se empleó la secuencia completa con código de Uniprot P0037. El alineamiento protein Blast para los cristales con 100% de identidad se muestra en la **Tabla 6** y al igual que en el caso de la enzima del protozoario se analizaron cada una de sus cadenas y las seleccionadas para el estudio de Docking molecular fueron las de código PDB 3GYFa, 2W3Aa, 2W3Bb y 4M6La las cuales se resaltan en color azul en la **Tabla 7**.

TABLA 6. ALINEACIÓN PROTEIN BLAST DE LA SECUENCIA DE REFERENCIA P00374 DE *Homo sapiens* CON LAS ESTRUCTURAS CRISTALOGRAFICAS DISPONIBLES EN LA BASE DE DATOS PROTEIN DATA BANK.

Códigos PDB: 1MVT, 3FS6, 3GYF, 2W3A, 2W3B, 2W3M, 4M6J, 4M6K y 4M6L Identidad: 187/187(100%) Positivos: 187/187(100%)				
Referencia	1	MVGS LNCIVAVSQNMGIGKNGDLPWPPLRNEFRYFQRMTTSSVEGKQNLVIMGKKTWFS	60	
Resultado		MVGS LNCIVAVSQNMGIGKNGDLPWPPLRNEFRYFQRMTTSSVEGKQNLVIMGKKTWFS		
Muestra problema	1	MVGS LNCIVAVSQNMGIGKNGDLPWPPLRNEFRYFQRMTTSSVEGKQNLVIMGKKTWFS	60	
Referencia	61	IPEKNRPLKGRINLVLSRELKEPPQGAHFLSRSLDDALKLTEQPELANKVDMVWIVGGSS	120	
Resultado		IPEKNRPLKGRINLVLSRELKEPPQGAHFLSRSLDDALKLTEQPELANKVDMVWIVGGSS		
Muestra problema	61	IPEKNRPLKGRINLVLSRELKEPPQGAHFLSRSLDDALKLTEQPELANKVDMVWIVGGSS	120	
Referencia	121	VYKEAMNHPGHLKLFVTRIMQDFESDTFFPEIDLEKYKLLPEYPGVLSDVQEEKGIKYKF	180	
Resultado		VYKEAMNHPGHLKLFVTRIMQDFESDTFFPEIDLEKYKLLPEYPGVLSDVQEEKGIKYKF		
Muestra problema	121	VYKEAMNHPGHLKLFVTRIMQDFESDTFFPEIDLEKYKLLPEYPGVLSDVQEEKGIKYKF	180	
Referencia	181	EVYEKND	187	
Resultado		EVYEKND		
Muestra problema	181	EVYEKND	187	

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS CRISTALES DISPONIBLES EN PROTEIN DATA BANK PARA DHFR DE *H.sapiens*

CÓDIGO	RESOLUCIÓN	FECHA	CADENAS	RESIDUOS		LIGANDOS	OBSERVACIONES
1MVT	1.80 Å	26/09/02	A	A	186	DTM ^{**} , SO ₄	No tiene cofactor NDP
3FS6	1.23 Å	09/01/09	A	A	186	DH1 ^{**} , NDP	Mutada
3GYF	1.70 Å	03/04/09	A [*]	A	186	51P ^{**} , NDP, SO ₄	
2W3A	1.50 Å	10/11/08	A [*] ,B	A	186	TOP ^{**} , GOL,NDP, SO ₄	
				B	186		
2W3B	1.27 Å	11/11/08	A,B [*]	A	185	VG9 ^{**} , FOL,NDP, K	
				B	186		
2W3M	1.60 Å	13/11/08	A,B	A	186	FOL,NDP	No tiene inhibidor de referencia pero tiene Ácido fólico
				B	186		
4M6J	1.20 Å	09/08/13	A	A	184	NDP	No tiene inhibidor de referencia
4M6K	1.40 Å	09/08/13	A	A	186	FOL, GOL, NAP	No tiene inhibidor de referencia pero tiene Ácido fólico
4M6L	1.7 Å	09/08/13	A [*]	A	186	21V ^{**} , DTT, NAP, SO ₄	

*Cadena de la proteína seleccionada para el estudio Docking. **Inhibidor de referencia: **DTM** (2,4-diamino-6-[N-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-N-metilamino]pirido[2,3-D]pirimidina), **DH1** (2,4-diamino-5-[2-metoxi-5-(4-carboxibutiloxi)benzil]pirimidina), **51P** (5-[(1Z)-2-(2-metoxifenil)prop-1-en-1-il]furo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina), **TOP** (Ácido Fólico), **VG9** (6-{[(2,5-dietoxifenil)amino]metil}-5-metilpirido[2,3- d]pirimidina-2,4-diamina), **21V** (ácido N-(4-{2-[(6S)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3- d]pirimidin-6-yl]etil}benzoil)-L-glutámico).

Una vez preparados los archivos tanto de los ligandos como de los receptores, se procedió a realizar un estudio de Cribado Virtual con el programa Autodock Vina, considerando para la caja de exploración del docking ciego los parámetros mostrados en la **Tabla 8**, con los cuales se logra cubrir en su totalidad a la enzima DHFR humana y en el caso de la proteína de *T. cruzi* se centró el área de búsqueda en la fracción DHFR ya que, aun empleando las dimensiones máximas, la caja no es lo suficientemente grande para explorar también la fracción que codifica para la función Timidilato Sintasa.

TABLA 8. PARÁMETROS PARA EL CRIBADO VIRTUAL EN AUTODOCK VINA DE LA SERIE I Y II CON LAS ENZIMAS *Tc*DHFR-TS Y *Hs*DHFR.

DHFR-TS <i>T. cruzi</i>			DHFR <i>H. sapiens</i>			
3INVa	3IRNa	3IROa	2W3Aa	2W3Bb	3GYF	4M6L
Centro			Centro			
x			x			
-23.39 Å	31.44 Å	38.256 Å	0.665 Å	21.158 Å	-3.702 Å	27.374 Å
y			y			
22.988 Å	5.151 Å	5.021 Å	23.574 Å	45.07 Å	-1.04 Å	0.837 Å
z			z			
56.466 Å	32.082 Å	36.887 Å	-1.195 Å	22.66 Å	6.569 Å	-22.385 Å
Dimensiones			Dimensiones			
x			x			
126.00 Å			100.00 Å			
y			y			
126.00 Å			100.00 Å			
z			z			
126.00 Å			100.00 Å			
Espaciamiento						
0.375 Å						
Modos de unión						
100						

Los 329 ligandos (203 de la serie I y 126 de la serie II) fueron sometidos al estudio de docking ciego con tres modos conformacionales de la enzima bifuncional *TcDHFR-TS* y con cuatro para *HsDHFR*, una vez analizados los 2303 estudios de afinidad ligando-receptor se condensaron los resultados en los **Anexos 4-7** para la serie I y **15-17** para la serie II, con los cuales se procedió a descartar a los ligandos en los cuales la interacción con el receptor resultó ser más fuerte con la enzima humana que con la enzima del protozoario, para el caso de la serie I fueron descartados 75 compuestos y para la serie II fueron 37. De los 217 compuestos restantes, de las dos series, se seleccionaron a los mejores 50 de cada serie, considerando el puntaje final de las propiedades fisicoquímicas calculadas (**Anexos 8-14** para la serie I y **18-22** para la serie II). Posteriormente se obtuvo un promedio entre el puntaje del estudio docking y el puntaje de propiedades fisicoquímicas calculadas, el cual fue denominado como “Score final” y con base a éste se seleccionaron a los 10 ligandos más promisorios de cada serie, los cuales se muestran en las **Tablas 9-14**. Resulta interesante mencionar también que a pesar de que los compuestos enantioméricos presentan los mismos valores para el caso de las propiedades fisicoquímicas evaluadas *in silico* los resultados de afinidad ligando-receptor mostraron diferencias significativas, lo cual resalta la importancia de considerar los aspectos estereoquímicos en el diseño de fármacos.

Adicional a los compuestos diseñados, se sometieron al estudio el ligando endógeno de las enzimas, identificado como **FOL** y los inhibidores con los cuales estaban co-cristalizadas las proteínas: **TOP, 1CY, TMQ, 2CY, 51P, VG9, MTX, C50, 21V**, y en todos los casos los 20 compuestos diseñados que se seleccionaron como más promisorios de la serie I y serie II se posicionaron de mejor manera que los ligandos de referencia.

TABLA 9. ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE I

No.	ID	AutoDock Vina										
		ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs	Score ΔG
		3IRNa	3INVa	3IROa	Prom.	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Prom.		
a	TOP	-6.1	-6.7	-6.6	-6.5	-5.6	-5.6	-5.4	-7.4	-6.0	-0.47	20.66
b	1CY	-7.4	-6.0	-6.3	-6.6	-6.4	-4.7	-5.3	-7.3	-5.9	-0.64	28.41
c	TMQ	-8.0	-7.7	-7.7	-7.8	-6.7	-8.4	-5.9	-8.8	-7.5	-0.35	15.50
d	FOL	-8.4	-8.4	-9.4	-8.7	-8.7	-7.3	-6.8	-9.7	-8.1	-0.61	26.94
e	2CY	-5.7	-6.1	-5.9	-5.9	-5.7	-5.8	-5.8	-5.3	-5.7	-0.25	11.07
f	51P	-5.0	-6.8	-6.2	-6.0	-6.3	-5.4	-6.1	-5.7	-5.9	-0.13	5.54
g	VG9	-7.7	-7.6	-7.7	-7.7	-7.0	-7.8	-6.5	-8.9	-7.6	-0.12	5.17
h	MTX	-7.8	-8.1	-9.0	-8.3	-7.3	-7.1	-7.1	-9.5	-7.8	-0.55	24.35
i	C50	-5.7	-5.8	-6.7	-6.1	-5.7	-5.6	-5.9	-7.8	-6.3	0.18	-8.12
j	21V	-8.1	-8.0	-8.9	-8.3	-8.6	-7.2	-7.3	-9.7	-8.2	-0.13	5.90
1	21e	-8.4	-8.9	-8.3	-8.5	-6.9	-6.3	-6	-5.9	-6.3	-2.26	100.00
2	8b	-8.6	-7.8	-8.3	-8.2	-6.3	-6.4	-6.4	-6.2	-6.3	-1.91	84.50
3	7b	-8.6	-6.9	-6	-7.2	-5.5	-5.6	-5.4	-5.1	-5.4	-1.77	78.23
4	21d	-7.2	-8.5	-8.3	-8.0	-6.2	-6.4	-6.4	-6.2	-6.3	-1.70	75.28
5	14g	-7.7	-7.6	-8.9	-8.1	-6.4	-6.5	-6.6	-6.5	-6.5	-1.57	69.37
6	14c	-8.2	-8.2	-7.1	-7.8	-6.5	-5.9	-6.2	-6.7	-6.3	-1.51	66.79
7	21b	-7	-8.6	-8.7	-8.1	-6.6	-6.3	-6.5	-7.1	-6.6	-1.48	65.31
8	19d	-6.3	-7.2	-7.7	-7.1	-5.6	-5.8	-5.2	-5.2	-5.5	-1.62	71.59
9	11d	-6.7	-7.1	-7.5	-7.1	-5.2	-5.9	-5.6	-6.1	-5.7	-1.40	61.99
10	29a	-9.2	-7.4	-7.6	-8.1	-7.2	-6.3	-6.1	-6.4	-6.5	-1.57	69.37

TABLA 10. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE I

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades Físico Químicas (%)	Score final
a	TOP	1.23	0.98	-3.32	0.84	290.32	0.93	4.95	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	105.53	1	7	1	4	1	5	1	0	1	1	1	97.97	59.32
b	1CY	1.74	0.96	-4.30	0.67	251.72	0.95	2.11	0.89	0.6	1.0	1.0	0.6	80.01	1	5	1	4	1	1	1	0	1	1	1	89.79	59.10
c	TMQ	2.15	0.95	-4.84	0.54	369.43	0.83	2.31	0.91	1.0	1.0	1.0	1.0	117.56	1	8	1	5	1	6	1	2	1	1	1	94.01	54.75
d	FOL	-1.43	1.00	-3.18	0.86	439.43	0.67	-7.96	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	196.21	1	12	0	7	0	9	1	0	1	0	0	73.28	50.11
e	2CY	3.00	0.88	-4.91	0.52	328.35	0.89	-4.12	0.02	1.0	1.0	1.0	0.8	96.30	1	6	1	4	1	6	1	2	1	1	1	85.41	48.24
f	51P	2.25	0.94	-5.45	0.39	296.33	0.92	-0.48	0.38	1.0	1.0	1.0	1.0	100.20	1	6	1	4	1	3	1	2	1	1	1	89.46	47.50
g	VG9	2.06	0.95	-5.47	0.38	368.44	0.83	-0.02	0.49	1.0	1.0	1.0	1.0	121.22	1	8	1	5	1	7	1	2	1	1	1	89.65	47.41
h	MTX	-0.69	1.00	-3.77	0.77	454.45	0.63	-7.09	0.00	1.0	0.6	1.0	1.0	210.55	0	13	0	7	0	9	1	2	1	0	0	61.57	42.96
i	C50	2.51	0.92	-4.86	0.54	360.25	0.84	1.29	0.78	1.0	1.0	1.0	1.0	98.48	1	7	1	4	1	6	1	0	1	1	1	92.97	42.43
j	21V	-0.53	1.00	-4.56	0.61	443.46	0.63	0.38	0.59	1.0	1.0	1.0	1.0	187.50	1	11	0	7	0	9	1	0	1	0	1	75.56	40.73
1	21e	3.17	0.86	-4.43	0.64	330.18	0.89	-3.73	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	87.75	93.88
2	8b	0.72	0.99	-2.25	0.94	260.29	0.95	6.65	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	1	1	0	1	1	1	99.00	91.75
3	7b	-0.63	1.00	-1.34	0.97	277.32	0.94	6.84	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	81.66	1	6	1	3	1	4	1	0	1	1	1	99.25	88.74
4	21d	3.06	0.87	-4.12	0.71	265.31	0.94	6.35	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	96.32	85.80
5	14g	2.24	0.94	-3.73	0.78	324.38	0.89	5.36	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	96.98	83.17
6	14c	1.97	0.95	-3.44	0.83	324.38	0.89	5.39	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	97.43	82.11
7	21b	2.04	0.95	-3.56	0.81	267.28	0.94	3.86	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	1	1	0	1	1	1	97.53	81.42
8	19d	0.13	0.99	-2.34	0.93	292.34	0.92	-2.33	0.09	1.0	1.0	0.6	1.0	76.66	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.75	80.17
9	11d	1.70	0.96	-3.27	0.85	260.34	0.95	5.05	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	98.09	80.04
10	29a	-0.04	0.99	-3.01	0.88	410.22	0.75	-1.82	0.14	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	90.45	79.91

TABLA 11. RESUMEN DE PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE I.

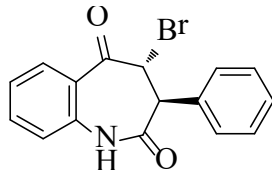
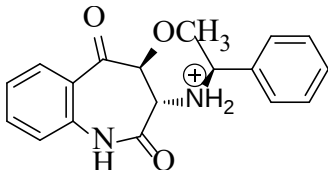
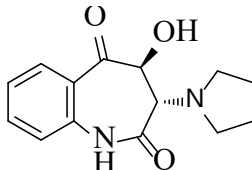
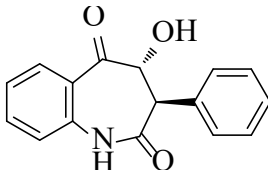
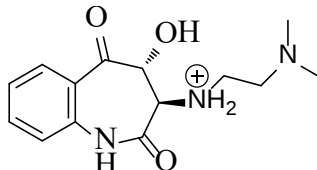
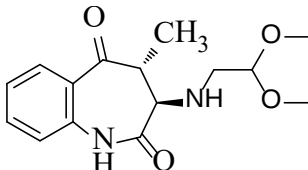
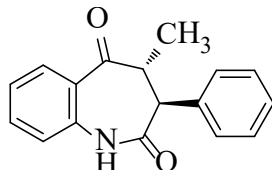
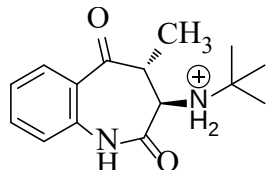
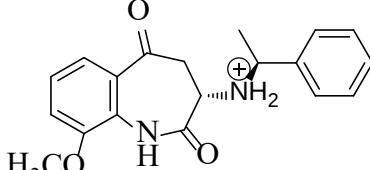
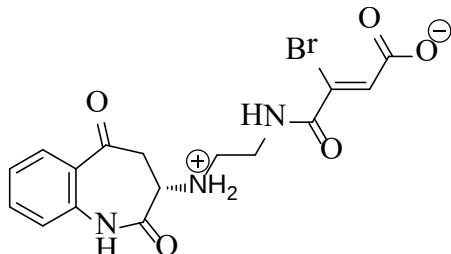
ID	Estructura	Score Propiedades Físico Químicas (%)	$\Delta G_{Tc} - \Delta G_{Hs}$	Score ΔG	Score FINAL	No. ID	Estructura	Score Propiedades (%)	$\Delta G_{Tc} - \Delta G_{Hs}$	Score ΔG	Score FINAL
1	21e 	87.75	-2.26	100.00	93.88	6	14c 	97.43	-1.51	66.79	82.11
2	8b 	99.00	-1.91	84.50	91.75	7	21b 	97.53	-1.48	65.31	81.42
3	7b 	99.25	-1.77	78.23	88.74	8	19d 	88.75	-1.62	71.59	80.17
4	21d 	96.32	-1.70	75.28	85.80	9	11d 	98.09	-1.40	61.99	80.04
5	14g 	96.98	-1.57	69.37	83.17	10	29a 	90.45	-1.57	69.37	79.91

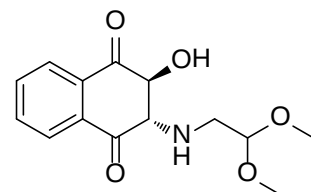
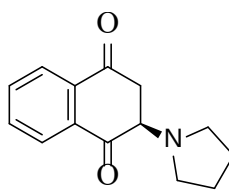
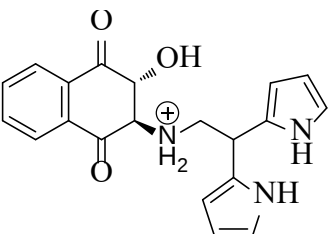
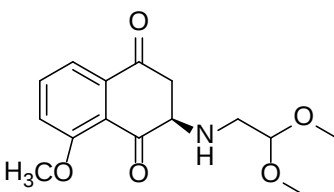
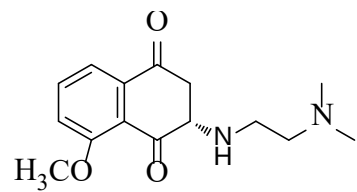
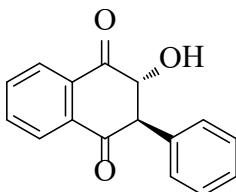
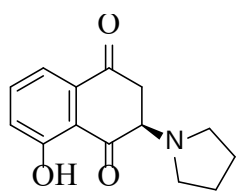
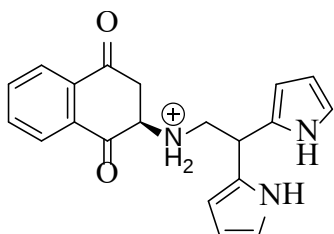
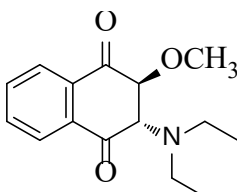
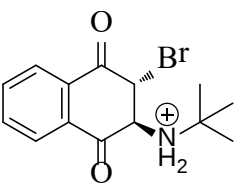
TABLA 12. ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE II

No.	ID	AutoDock Vina										
		ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs	Score ΔG
		3IRNa	3INVa	3IROa	Prom.	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Prom.		
a	TOP	-6.1	-6.7	-6.6	-6.5	-5.6	-5.6	-5.4	-7.4	-6.0	-0.47	20.66
b	1CY	-7.4	-6.0	-6.3	-6.6	-6.4	-4.7	-5.3	-7.3	-5.9	-0.64	28.41
c	TMQ	-8.0	-7.7	-7.7	-7.8	-6.7	-8.4	-5.9	-8.8	-7.5	-0.35	15.50
d	FOL	-8.4	-8.4	-9.4	-8.7	-8.7	-7.3	-6.8	-9.7	-8.1	-0.61	26.94
e	2CY	-5.7	-6.1	-5.9	-5.9	-5.7	-5.8	-5.8	-5.3	-5.7	-0.25	11.07
f	51P	-5.0	-6.8	-6.2	-6.0	-6.3	-5.4	-6.1	-5.7	-5.9	-0.13	5.54
g	VG9	-7.7	-7.6	-7.7	-7.7	-7.0	-7.8	-6.5	-8.9	-7.6	-0.12	5.17
h	MTX	-7.8	-8.1	-9.0	-8.3	-7.3	-7.1	-7.1	-9.5	-7.8	-0.55	24.35
i	C50	-5.7	-5.8	-6.7	-6.1	-5.7	-5.6	-5.9	-7.8	-6.3	0.18	-8.12
j	21V	-8.1	-8.0	-8.9	-8.3	-8.6	-7.2	-7.3	-9.7	-8.2	-0.13	5.90
1	45b	-6.9	-7.6	-6.4	-7.0	-5.3	-5.6	-5.3	-4.9	-5.3	-1.69	100.00
2	32b	-9.2	-8.2	-7.6	-8.3	-6.8	-7	-6.5	-6.9	-6.8	-1.53	90.64
3	33g	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-5.6	-5.3	-4.9	-5.3	-5.3	-1.39	82.27
4	36f	-7.2	-7.2	-7.4	-7.3	-5.8	-7.5	-5	-5.4	-5.9	-1.34	79.31
5	43c	-6.8	-6.1	-6.4	-6.4	-5.2	-5	-5.2	-5	-5.1	-1.33	78.82
6	36a	-7.3	-7.1	-6.9	-7.1	-6	-5.4	-6.4	-5.9	-5.9	-1.18	69.46
7	46g	-6.9	-6.5	-6.3	-6.6	-5.3	-5.6	-5	-5.1	-5.3	-1.32	77.83
8	48b	-7.8	-7.7	-8.3	-7.9	-6.9	-7.1	-6	-6.8	-6.7	-1.23	72.91
9	32a	-7.8	-7.7	-8.5	-8.0	-6.8	-7.3	-6.8	-6.4	-6.8	-1.18	69.46
10	38e	-6.5	-7.2	-6.8	-6.8	-6.1	-5.5	-5.4	-5.6	-5.7	-1.18	69.95

TABLA 13. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE II.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades (%)	Score final
a	TOP	1.23	0.98	-3.32	0.84	290.32	0.93	4.95	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	105.53	1	7	1	4	1	5	1	0	1	1	1	97.97	59.32
b	1CY	1.74	0.96	-4.30	0.67	251.72	0.95	2.11	0.89	0.6	1.0	1.0	0.6	80.01	1	5	1	4	1	1	1	0	1	1	1	89.79	59.10
c	TMQ	2.15	0.95	-4.84	0.54	369.43	0.83	2.31	0.91	1.0	1.0	1.0	1.0	117.56	1	8	1	5	1	6	1	2	1	1	1	94.01	54.75
d	FOL	-1.43	1.00	-3.18	0.86	439.43	0.67	-7.96	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	196.21	1	12	0	7	0	9	1	0	1	0	0	73.28	50.11
e	2CY	3.00	0.88	-4.91	0.52	328.35	0.89	-4.12	0.02	1.0	1.0	1.0	0.8	96.30	1	6	1	4	1	6	1	2	1	1	1	85.41	48.24
f	51P	2.25	0.94	-5.45	0.39	296.33	0.92	-0.48	0.38	1.0	1.0	1.0	1.0	100.20	1	6	1	4	1	3	1	2	1	1	1	89.46	47.50
g	VG9	2.06	0.95	-5.47	0.38	368.44	0.83	-0.02	0.49	1.0	1.0	1.0	1.0	121.22	1	8	1	5	1	7	1	2	1	1	1	89.65	47.41
h	MTX	-0.69	1.00	-3.77	0.77	454.45	0.63	-7.09	0.00	1.0	0.6	1.0	1.0	210.55	0	13	0	7	0	9	1	2	1	0	0	61.57	42.96
i	C50	2.51	0.92	-4.86	0.54	360.25	0.84	1.29	0.78	1.0	1.0	1.0	1.0	98.48	1	7	1	4	1	6	1	0	1	1	1	92.97	42.43
j	21V	-0.53	1.00	-4.56	0.61	443.46	0.63	0.38	0.59	1.0	1.0	1.0	1.0	187.50	1	11	0	7	0	9	1	0	1	0	1	75.56	40.73
1	45b	-0.15	0.99	-2.13	0.95	281.31	0.93	-8.03	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	84.87	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.26	94.13
2	32b	1.28	0.98	-2.94	0.89	349.39	0.86	0.05	0.51	0.8	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	92.55	91.60
3	33g	0.84	0.98	-2.10	0.95	276.34	0.94	5.45	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	98.94	90.60
4	36f	1.99	0.95	-2.69	0.91	245.28	0.96	4.92	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	98.53	88.92
5	43c	1.97	0.95	-2.63	0.91	263.34	0.95	0.97	0.73	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	4	1	0	1	1	1	96.45	87.64
6	36a	2.29	0.94	-2.99	0.88	229.28	0.96	2.05	0.89	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	97.43	83.44
7	46g	0.57	0.99	-2.54	0.92	295.34	0.92	-4.63	0.01	1.0	1.0	0.6	1.0	73.87	1	6	1	1	1	6	1	0	1	1	1	88.00	82.92
8	48b	2.78	0.90	-3.90	0.75	254.29	0.95	-2.44	0.08	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	89.86	81.38
9	32a	2.11	0.95	-3.34	0.84	333.39	0.88	0.17	0.54	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	92.38	80.92
10	38e	2.55	0.92	-3.92	0.75	310.19	0.91	-9.67	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	89.03	79.49

TABLA 14. RESUMEN DE PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE II.

ID	Estructura	Score Propiedades (%)	ΔG_{Tc} - ΔG_{Hs}	Score ΔG	Score FINAL	No.	ID	Estructura	Score Propiedades (%)	ΔG_{Tc} - ΔG_{Hs}	Score ΔG	Score FINAL	
1	45b		88.26	-1.69	100.00	94.13	6	36a		97.43	-1.18	69.46	83.44
2	32b		92.55	-1.53	90.64	91.60	7	46g		88.00	-1.32	77.83	82.92
3	33g		98.94	-1.39	82.27	90.60	8	48b		89.86	-1.23	72.91	81.38
4	36f		98.53	-1.34	79.31	88.92	9	32a		92.38	-1.18	69.46	80.92
5	43c		96.45	-1.33	78.82	87.64	10	38e		89.03	-1.18	69.95	79.49

8.1.2 Serie III acoplada a la enzima tripanotion reductasa

Para el caso de la enzima TR, la elección se realizó de igual manera como se hizo para la enzima DHFR. Las estructuras cristalográficas encontradas en el Protein Data Bank fueron escasas, esta enzima consta de 492 aminoácidos y su caracterización se desglosa en el **Anexo 3**, el cristal elegido fue 1GXF debido a que fue el más completo y de mejor resolución, y el docking molecular se llevó a cabo con la cadena a de éste por ser la más completa. Esta enzima se encuentra co-cristalizado con dos ligandos, los cuales sirvieron de referencia para el estudio de anclaje molecular, dichos ligandos fueron: QUM1 y QUM2 (Quinacrina y Quinacrina mustard). El co-factor FAD que emplea esta enzima para llevar a cabo su función, también se encuentra presente en el cristal 1GXFa seleccionado. Para la realización del docking ciego, se consideraron para la caja de exploración los parámetros mostrados en la **Tabla 15**.

TABLA 15. PARÁMETROS PARA EL CRIBADO VIRTUAL EN AUTODOCK VINA VS DE LA SERIE III CON LA ENZIMA TR.

DHFR-TS <i>T. cruzi</i>		
1GXFa		
Centro		
x	y	z
33.095 Å	7.353 Å	-16.286 Å
Dimensiones		
x	y	z
126 Å	126 Å	126 Å
Espaciamiento		
0.375 Å		
Modos de unión		
100		

A continuación se condensan los resultados de los 10 mejores ligando de la serie III (Tablas 16-18).

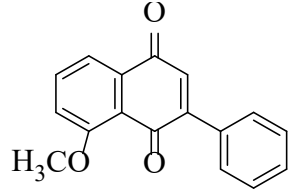
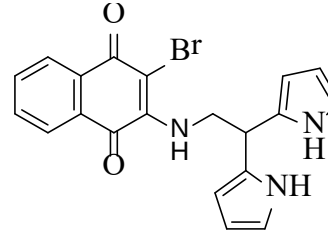
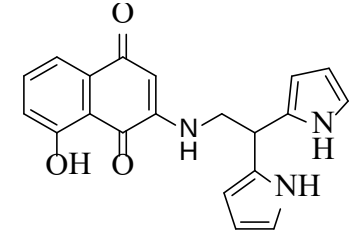
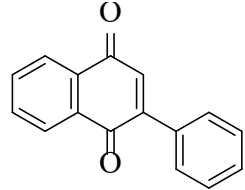
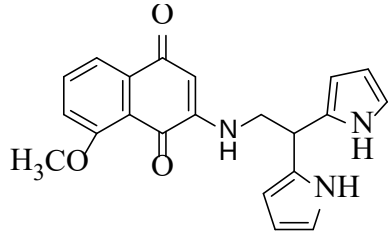
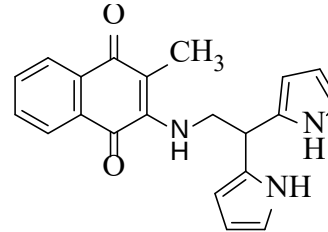
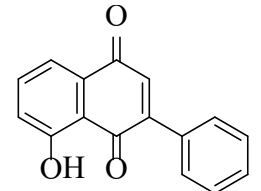
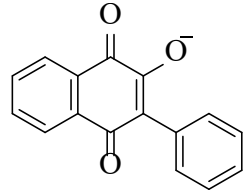
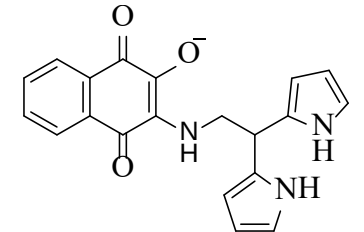
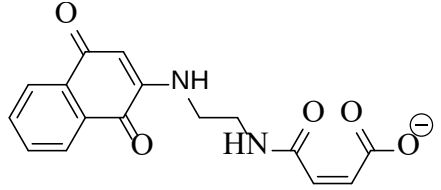
TABLA 16. ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE III.

No.	ID	ΔG_{TR} 1GXFa	Score ΔG
a	QUM1	-6.1	78.21
b	QUM2	-6.2	79.49
1	57g	-7.7	98.72
2	49f	-7.6	97.44
3	49g	-7.5	96.15
4	57f	-7.3	93.59
5	49b	-7.5	96.15
6	49e	-7.8	100.00
7	57a	-7.5	96.15
8	49d	-7.3	93.59
9	57b	-7.2	92.31
10	60a	-6.8	87.18

TABLA 17. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE III, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
a	QUM1	5.255	0.436	-5.577	0.359	399.966	0.77	6.905	0.998	0.6	0.8	0.6	1	37.391	1	4	1	1	1	9	1	3	1	0	1	81.25	79.73
b	QUM2	5.485	0.381	-5.978	0.273	434.411	0.69	6.529	0.998	0.6	0.6	0.8	0.6	37.391	1	4	1	1	1	10	1	3	1	0	1	76.48	77.98
1	57g	2.62	0.91	-3.82	0.77	264.28	0.94	2.79	0.94	1.0	1.0	1.0	1.0	43.38	1	3	1	0	1	2	1	0	1	1	1	96.65	97.68
2	49f	1.48	0.97	-3.15	0.86	347.37	0.86	3.14	0.96	1.0	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	97.35	97.39
3	49g	1.48	0.97	-3.15	0.86	361.40	0.86	3.14	0.96	1.0	1.0	1.0	1.0	86.99	1	6	1	3	1	6	1	0	1	1	1	97.35	96.75
4	57f	2.35	0.93	-3.50	0.82	250.25	0.95	2.25	0.90	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	96.98	95.28
5	49b	1.32	0.98	-3.38	0.84	347.37	0.86	0.05	0.51	1.0	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	93.73	94.94
6	49e	2.37	0.93	-4.28	0.67	410.27	0.75	-8.21	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	87.33	93.67
7	57a	2.69	0.91	-3.80	0.77	234.25	0.96	-0.69	0.33	0.8	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	90.54	93.35
8	49d	2.26	0.94	-3.57	0.81	345.40	0.87	-0.10	0.47	1.0	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	92.96	93.28
9	57b	2.19	0.94	-3.73	0.78	250.25	0.95	-1.12	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	91.68	92.00
10	60a	-0.24	0.99	-2.62	0.92	313.29	0.90	1.15	0.76	0.8	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	95.17	91.17

TABLA 18. RESUMEN DE PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LOS 10 MEJORES LIGANDOS DISEÑADOS, SERIE III.

ID	Estructura	Score Propiedades (%)	ΔG Tc - ΔG Hs	Score ΔG	Score FINAL	No.	ID	Estructura	Score Propiedades (%)	ΔG Tc - ΔG Hs	Score ΔG	Score FINAL
1	57g 	96.65	-7.7	98.72	97.68	6	49e 	97.43	-7.8	100.00	93.67	
2	49f 	97.35	-7.6	97.44	97.39	7	57a 	88.00	-7.5	96.15	93.35	
3	49g 	97.35	-7.5	96.15	96.75	8	49d 	89.86	-7.3	93.59	93.28	
4	57f  57f	96.98	-7.3	93.59	95.28	9	57b 	92.38	-7.2	92.31	92.00	
5	49b 	93.73	-7.5	96.15	94.94	10	60a 	89.03	-6.8	87.18	91.17	

8.2 Síntesis

En el grupo de trabajo de Contreras Celedón se ha venido trabajando arduamente en la síntesis de azepinonas a partir de naftoquinonas y se ha encontrado que una vez sintetizado el núcleo azepinónico los compuestos se vuelven altamente polares e insolubles en solventes comunes, lo cual hace difícil su caracterización y su posterior manipulación, incluyendo las sustituciones adicionales al núcleo. Adicional a ello, cuando los sustituyentes R_2 y R_1 son distintos a Hidrógeno, la reacción de expansión presenta el inconveniente de tener cuatro posibles productos (**Figura 13**).

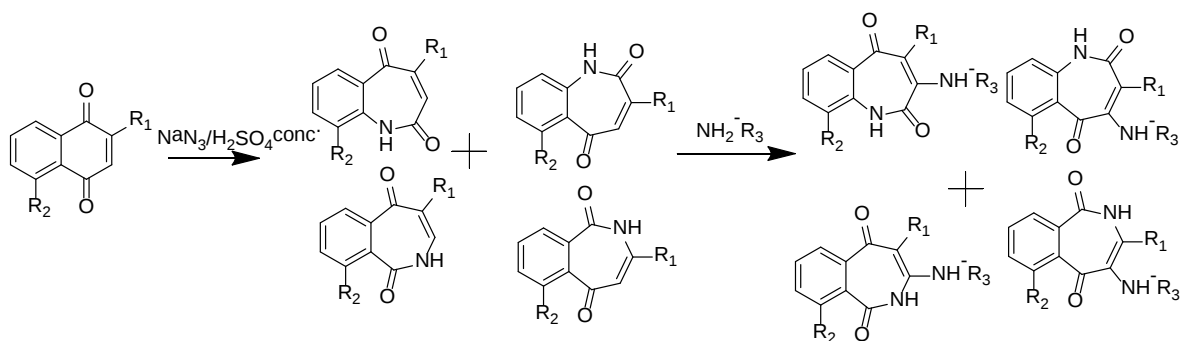


FIGURA 13. RUTA SINTÉTICA DE BENZOAZEPIINONAS A)

Adicionalmente a los cuatro productos de expansión, se presenta el inconveniente de la solubilidad, ya que los compuestos benzoazepinónicos son de polaridad elevada y de difícil caracterización y manipulación para poder realizar adiciones posteriores a la expansión del anillo naftoquinónico, por lo cual se modificó la propuesta sintética de tal manera que se llevasen a cabo las adiciones primero y ulteriormente la generación del anillo de siete miembros como se muestra en la **Figura 14**.

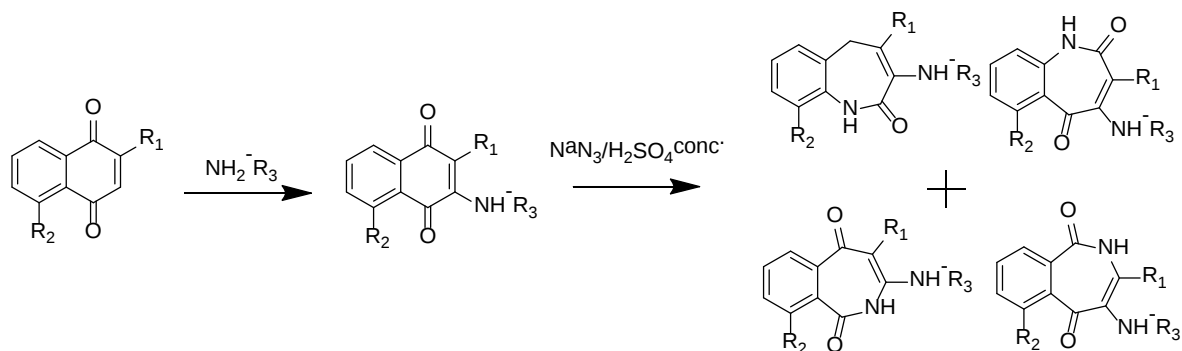


FIGURA 14. RUTA SINTÉTICA DE BENZOAZEPINONAS B)

En la presente investigación se lograron obtener cuatro compuestos, que si bien no se encuentran posicionados en potencialmente activos frente a *Trypanosoma cruzi*, las estructuras de ellos se esquematizan en la **Figura 15**.

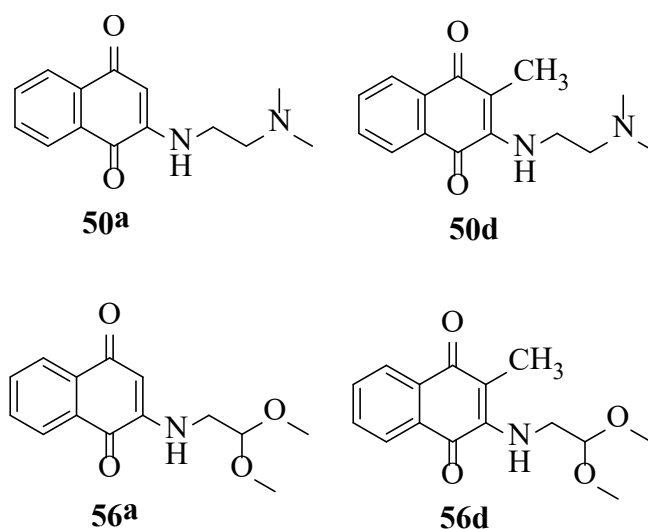


FIGURA 15. COMPUESTOS SINTETIZADOS PARTE A.

Adicionalmente se incursionó en la síntesis de **49a** siguiendo la metodología propuesta por Gallardo (2014), **Figura 16**.

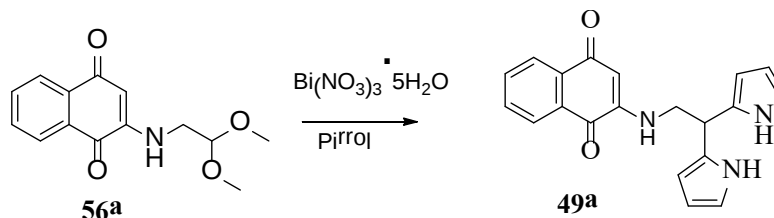


FIGURA 16. COMPUESTOS SINTETIZADOS PARTE B.

Los altos rendimientos obtenidos con el compuesto **56a** permitieron probar en él la reacción de expansión del anillo, sin embargo, los grupos sustituidos en la naftoquinona resultaron ser altamente susceptibles a las condiciones extremas de inclusión de nitrógeno, produciéndose gran cantidad de subproductos y pudiendo caracterizar únicamente al mayoritario de éstos que fue el ácido carboxílico **70a** proveniente de la oxidación del aldehído desprotegido (**Figura 17**).

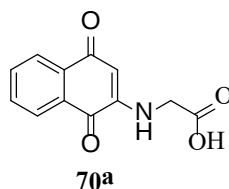


FIGURA 17. COMPUESTOS SINTETIZADOS PARTE C.

Cabe resaltar que la búsqueda de nuevos compuestos tripanocidas que sean factibles de sintetizar con la menor cantidad de pasos posibles, se ha vuelto día a día una necesidad mayor, esto para obtener un fármaco que sea ideal y fácilmente comercializado y accesible a la población de más bajos recursos, la cual es la principalmente afectada por la enfermedad de Chagas.

Inicialmente todos los esfuerzos sintéticos fueron dirigidos hacia la obtención de los compuestos benzoazepinónicos, sin embargo, el estudio computacional y de cribado virtual con tecnología en serie en el que recientemente ha incursionado nuestro grupo de trabajo permitió realizar la inclusión de los núcleos naftoquinónicos propuestos inicialmente como precursores sintéticos de las benzoazepinonas. El curso del presente trabajo cambió por completo al encontrarse en el estudio computacional que estos compuestos son altamente prometedores frente a *Trypanosoma cruzi* y al revisar en la literatura, Salmón (2001) reporta una serie de naftoquinonas probadas experimentalmente contra *T. cruzi* que resultaron ser potentes y efectivas.

Es así como con sustento en la literatura y con los resultados computacionales de respaldo, se sintetizaron cuatro compuestos naftoquinónicos que acorde a los resultados

computacionales son propuestos como nuevos Tripanocidas promisorios, cumpliendo y superando satisfactoriamente los objetivos del presente trabajo.

En las **Figuras 18 y 19** se esquematizan el análisis retrosintético y la ruta sintética propuesta para los compuestos sintetizados de la serie III y en lo subsecuente se muestran los detalles técnicos de la síntesis de los compuestos más relevantes y su evaluación computacional.

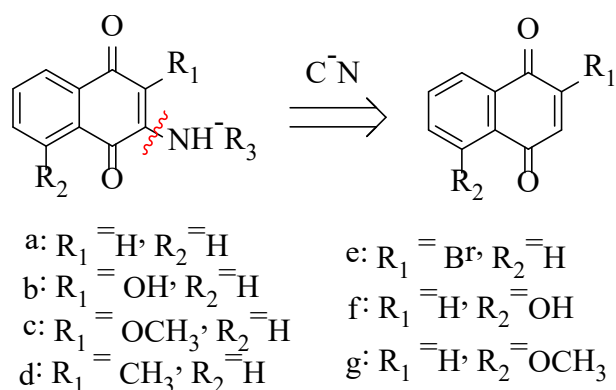


FIGURA 18. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO PARA LA SERIE III.

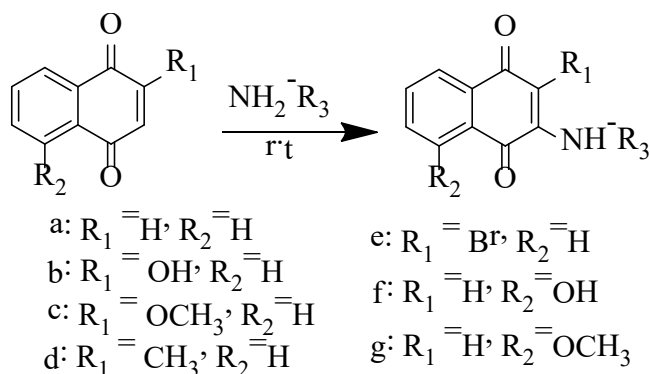
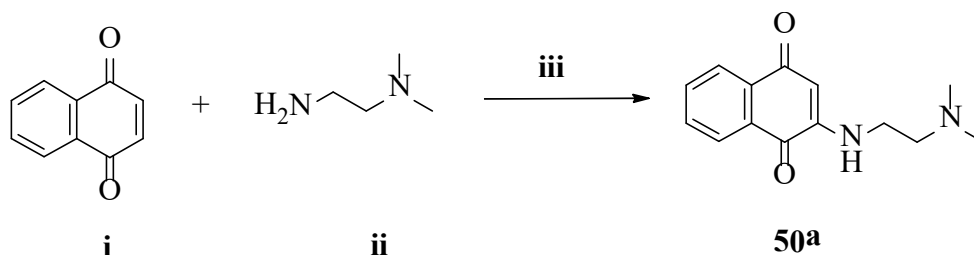


FIGURA 19. RUTA SINTÉTICA PROPUESTA PARA LA SERIE III.

8.2.1 SÍNTESIS DE 2-((2-(DIMETILAMINO) ETIL) AMINO) NAFTALEN-1,4-DIONA (50a)



	i	ii	iii	56a	Rto.
b)	50mg 1eq	35μL 1eq	44μL	21.2mg	27.5%

Se preparó una solución de 50 mg de 1,4-naftoquinona con 2mL de Diclorometano (DCM), en baño de hielo y con agitación magnética y se adicionó lentamente una solución de N, N-Dimetiletilendiamina (35μL), Trietilamina (44 μL) en etanol (1mL). Se continuó con la agitación durante 5 horas. La reacción fue monitoreada por placa fina. El color de la reacción cambió de verde a café rojizo. Se purificó por columna cromatográfica empleado sílice gel como fase estacionaria y cloroformo/metanol 1:1 como fase móvil. Se obtuvieron 21.2 mg de cristales anaranjados (27.5% rto). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 – 8.05 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.93 (s), 181.70 (s), 148.07 (s), 134.58 (s), 133.62 (s), 131.86 (s), 130.55 (s), 126.14 (d), 100.78 (s), 56.35 (s), 44.94 (s), 39.48 (s) (**Figuras 20 y 21**).

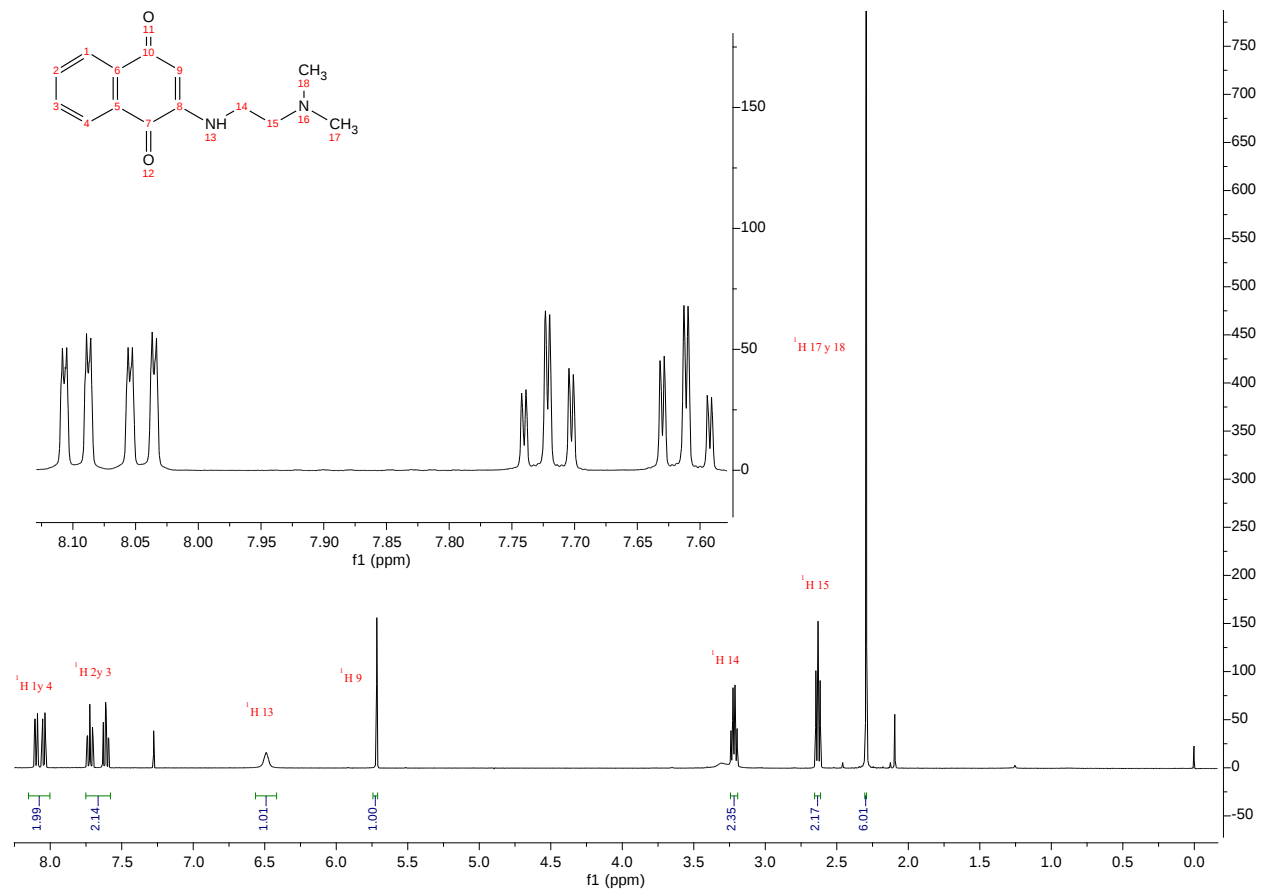


FIGURA 20. ESPECTRO DE ¹H-RMN DE 2-((2-(DIMETILAMINO) ETIL) AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA **50a**

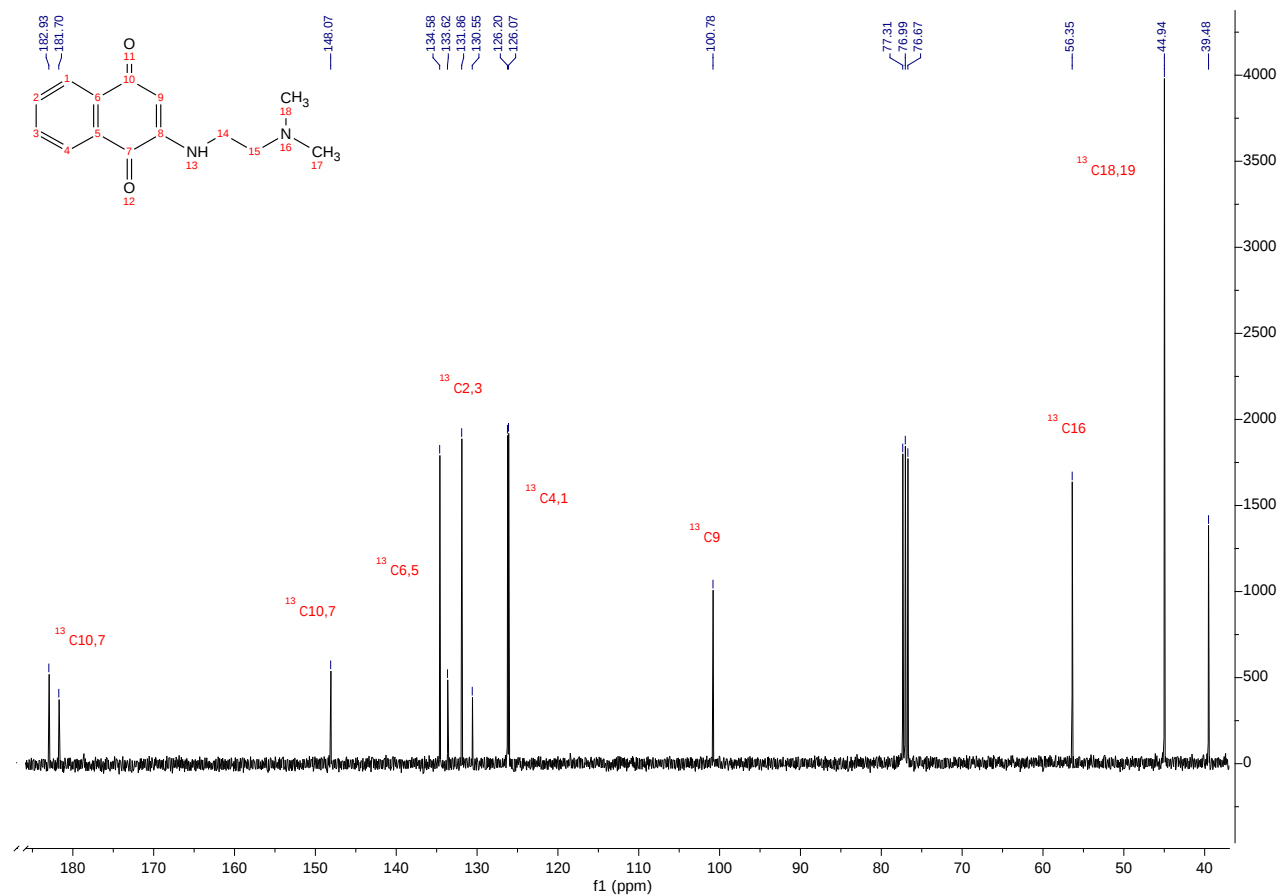


FIGURA 21. ESPECTRO DE ¹³C-RMN DE 2-((2-(DIMETILAMINO) ETIL) AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA **50a**

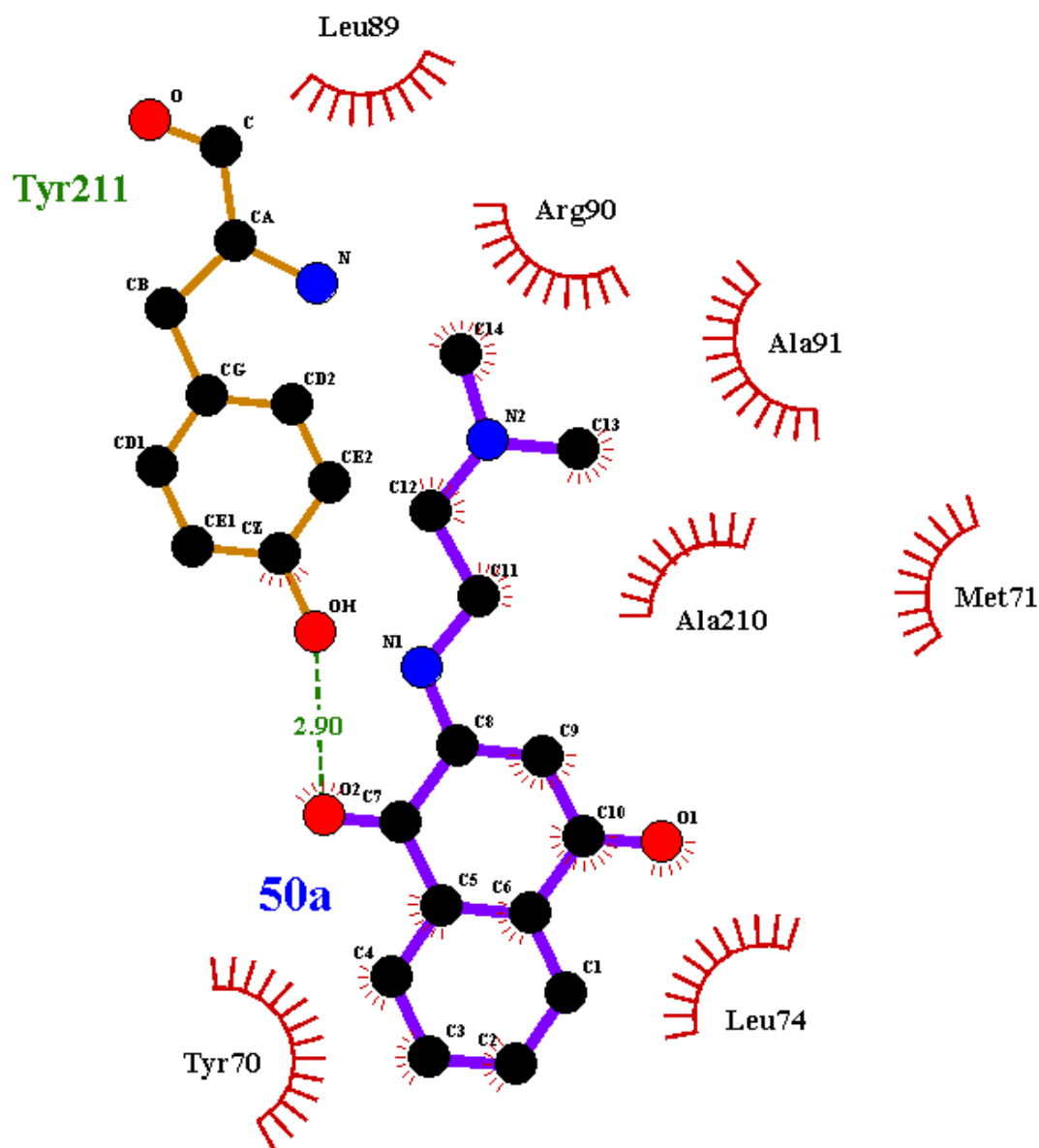


FIGURA 22. REPRESENTACIÓN EN 2D DE LOS RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS CON LOS QUE INTERACTÚA **50a**

El estudio de anclaje molecular (docking) con la enzima Tripanotion reductasa indica que el compuesto **50a** interactúa electrostáticamente con los residuos **Tyr211**, **Leu89**, **Arg90**, **Ala91**, **Ala210**, **Met71**, **Leu74**, **Tyr70** (Figura 22). La suma de las energías involucradas en dicha interacción es igual a **-5.4 Kcal/mol**.

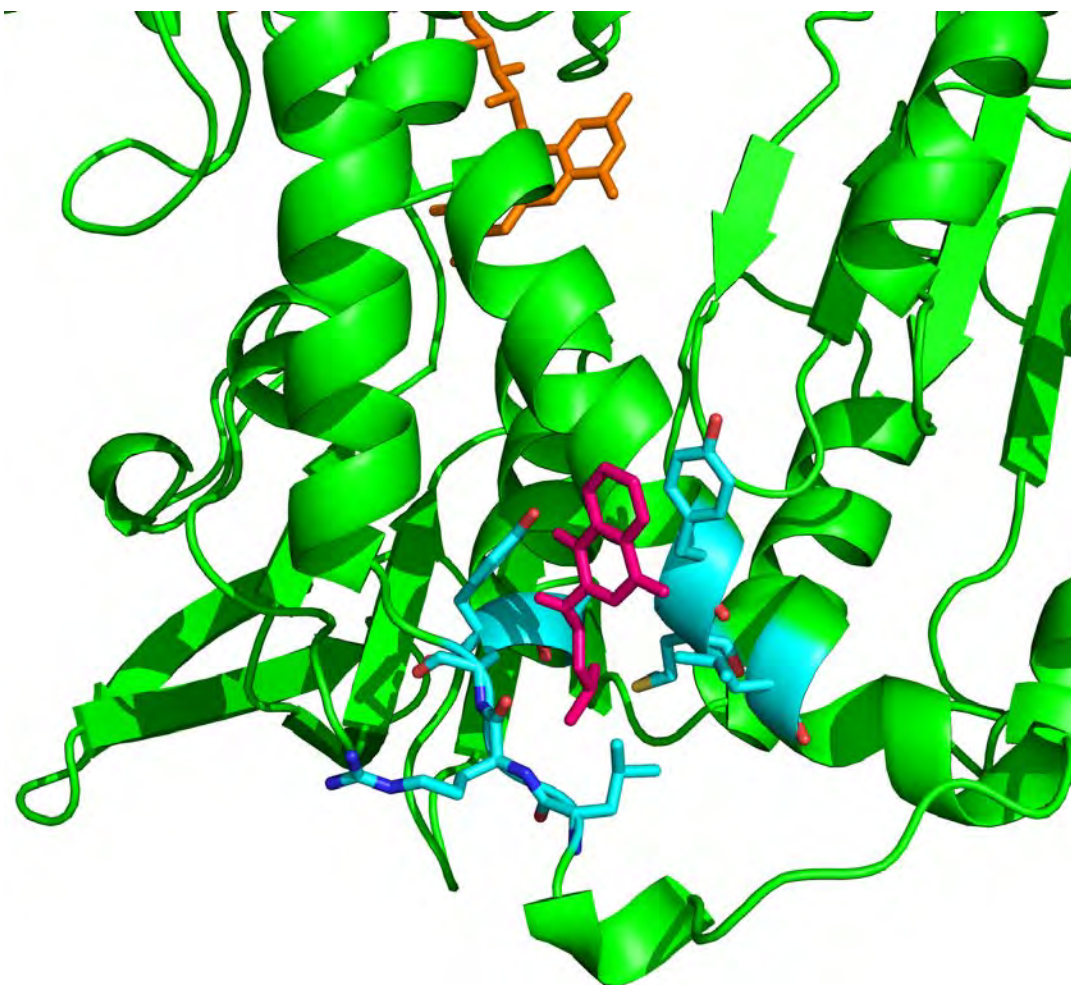
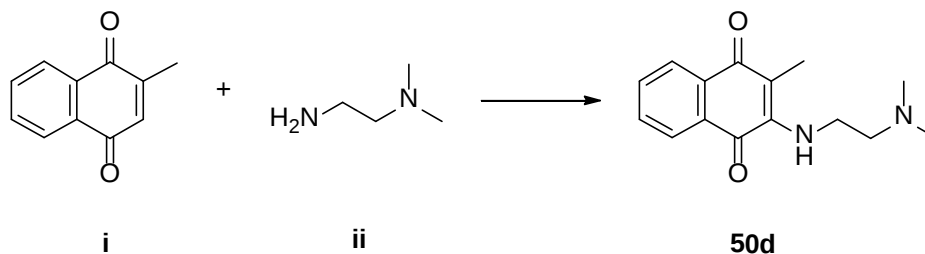


FIGURA 23. SITIO DE INTERACCIÓN **50d** CON LA ENZIMA TRIPANOTION REDUCTASA

En la **Figura 23**, puede apreciarse en rosa al compuesto **50a** y en naranja al cofactor FAD, además del pocket de aminoácidos involucrados en la interacción.

8.2.2 SÍNTESIS DE 2-((2-(DIMETILAMINO) ETIL) AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA (**50d**).



	i	ii	56a	Rto.
a)	200mg 1eq	382 μ L 3eq	158 mg	37.85%

FIGURA 24. METODOLOGÍA SINTÉTICA **50d**

- a)** Se preparó una solución de 200 mg de 2-metilnaftalen-1,4-diona **i** (menadiona) con 2mL de Diclorometano (DCM), estando en agitación magnética, se adicionó lentamente una solución de N, N-Dimetiletilendiamina (382 μ L), en etanol (1mL). Se continuó con la agitación durante 7 horas. La reacción fue monitoreada por placa fina. El color de la reacción cambió de amarillo claro a rojo oscuro. Se realizó una percolación con diclorometano, con la cual se quedaron impregnadas en la sílice los subproductos de polaridad elevada y el resto de la amina que no reaccionó. La fracción mayoritaria fue de color rojo intenso, la cual se purificó por columna cromatográfica empleado sílice gel como fase estacionaria y acetato de etilo como fase móvil. Se obtuvieron 158mg de cristales rojos (37.85% de Rto.). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09-7.98 (m, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 183.33 (s), 182.42 (s), 146.52 (s), 134.06 (s), 133.40 (s), 131.64 (s), 130.40 (s), 125.89 (d, J = 16.8 Hz), 112.06 (s), 58.38 (s), 45.01 (s), 42.53 (s), 10.94 (s) (**Figuras 25 y 26**).

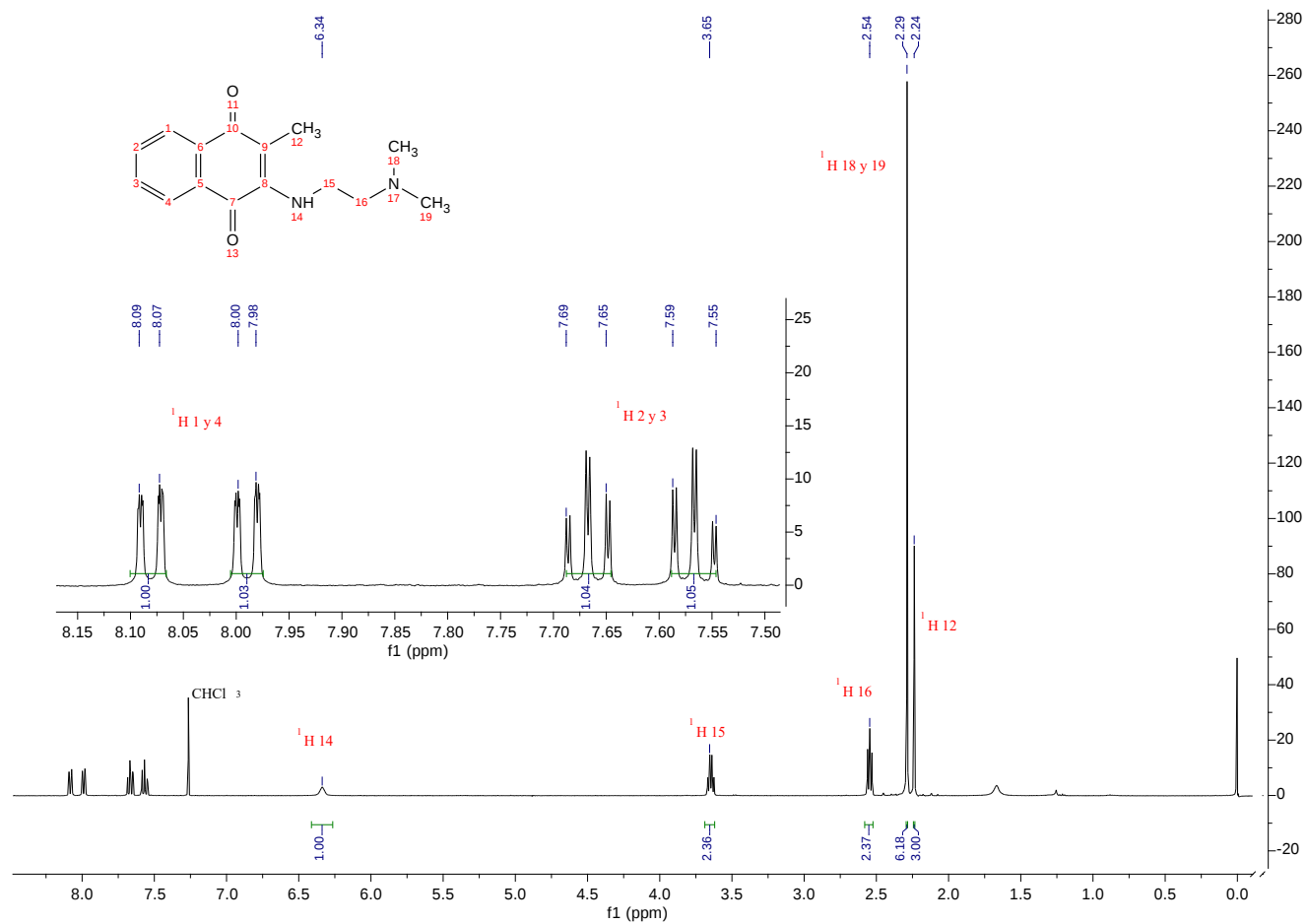


FIGURA 25. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN DE 2-((2-(DIMETILAMINO) ETIL) AMINO) NAFTALEN-1,4-DIONA **50d**

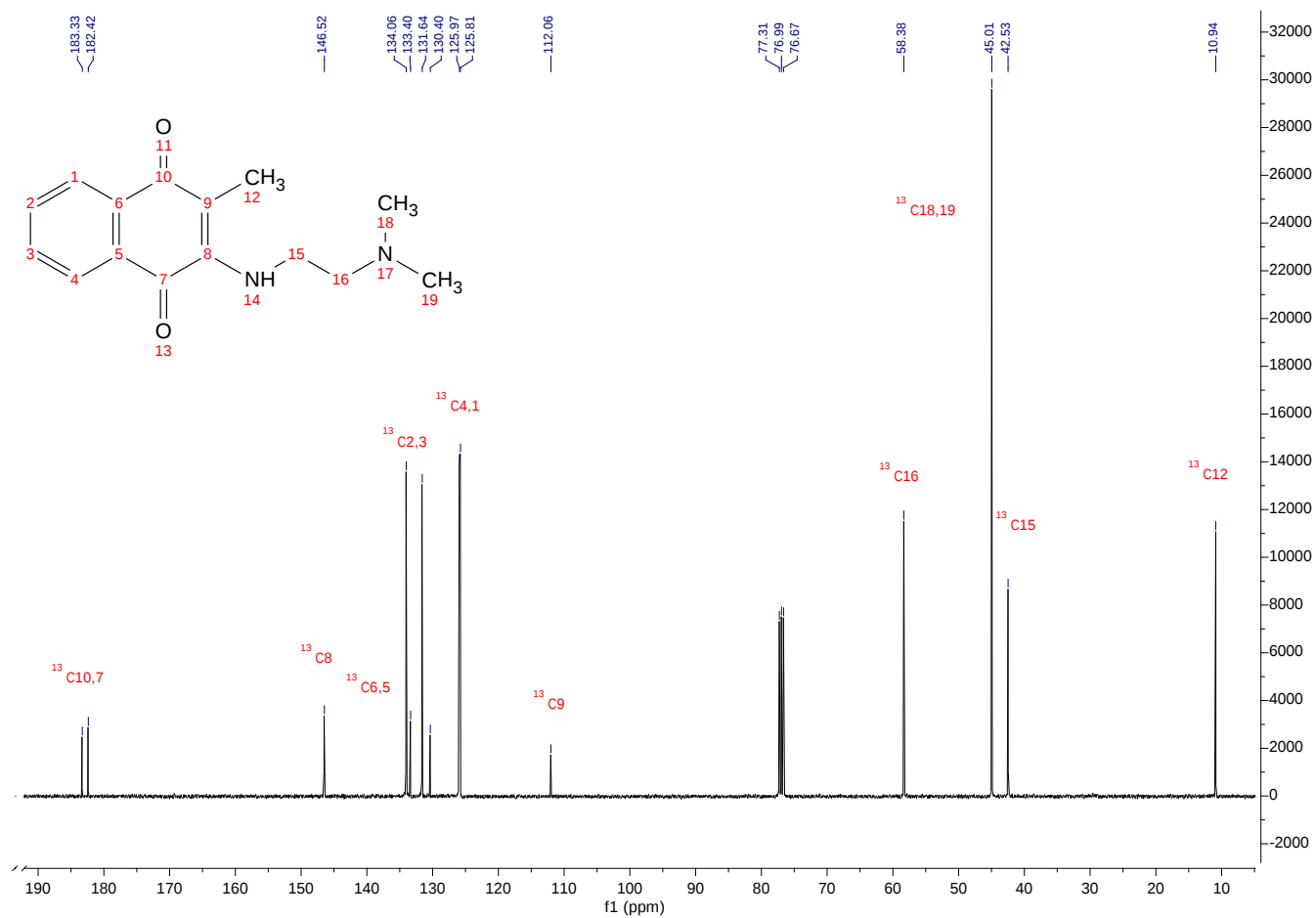


FIGURA 26. ESPECTRO DE ¹³C-RMN DE 2-((2-(DIMETILAMINO) ETIL) AMINO) NAFTALEN-1,4-DIONA 50d

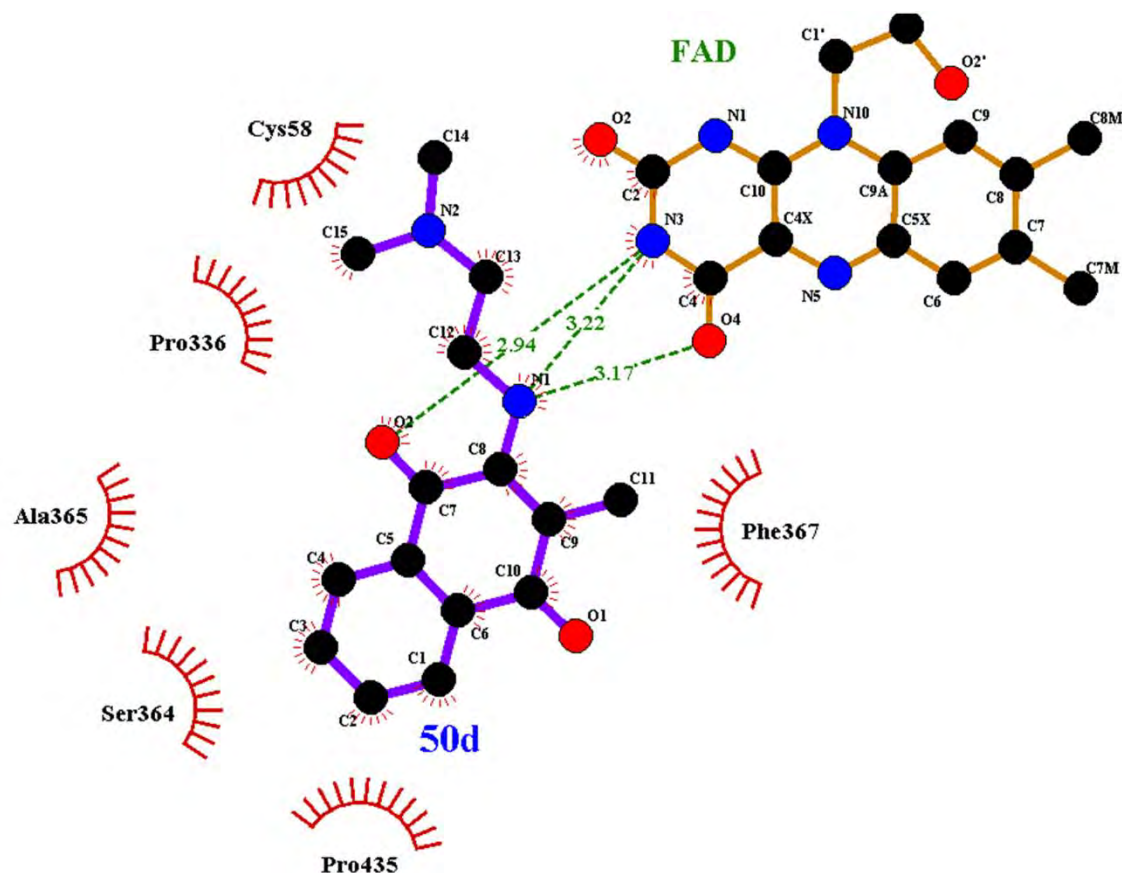


FIGURA 27. REPRESENTACIÓN EN 2D DE LOS RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS CON LOS QUE INTERACTÚA **50d**

El estudio de anclaje molecular (docking) con la enzima Tripanotion reductasa indica que el compuesto **50d** interactúa electrostáticamente con los residuos **Cys58**, **Pro336**, **Ala365**, **Ser364**, **Pro435**, **Phe367**, además del cofactor enzimático **FAD** lo cual indica que se encuentra muy cercano al sitio activo de la enzima (**Figura 27**). La suma de las energías involucradas en dicha interacción es igual a **-5.4 Kcal/mol**.

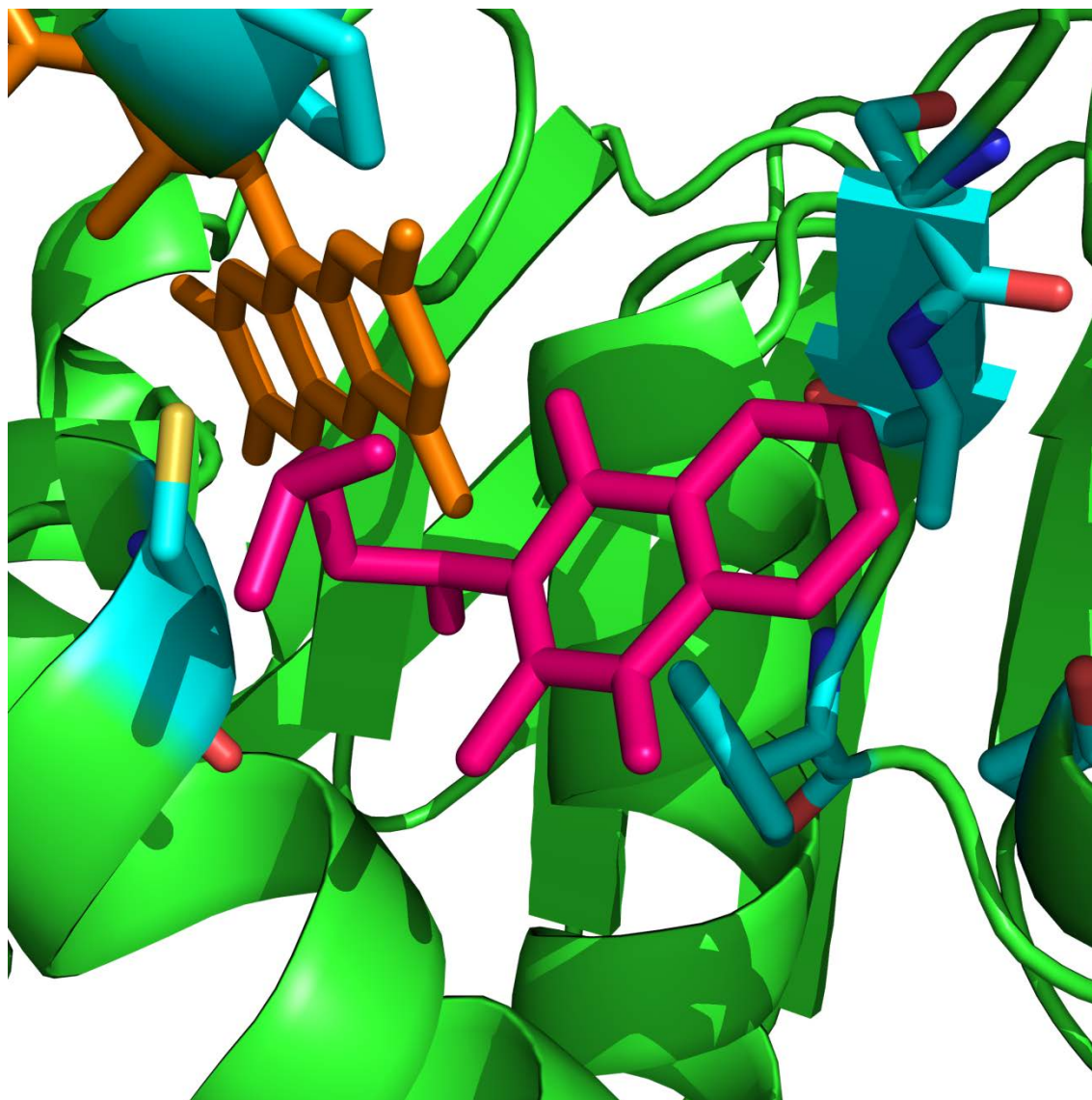
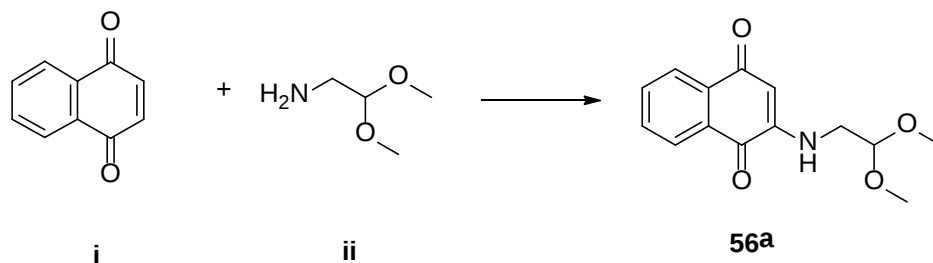


FIGURA 28. SITIO DE INTERACCIÓN **50d** CON LA ENZIMA TRIPANOTION REDUCTASA

En la **Figura 28**, puede apreciarse en rosa al compuesto **50d** y en naranja al cofactor FAD, además del pocket de aminoácidos involucrados en la interacción. El compuesto se encuentra embebido en la proteína y se encuentra muy cercano al sitio activo.

8.2.3 SÍNTESIS DE 2-((2,2DIMETOXYETIL) AMINO)) NAFTALEN-1,4-DIONA (56a).



	i	ii	iii	56a	Rto.
a)	100mg	89.6 μ L	TEA (114.57 μ L)	43mg	26.03%
	1eq	1.3eq	1.3 eq		
b)	100mg	206.7 μ L	---	126.5mg	76.57%
	1eq	3eq			

FIGURA 29. METODOLOGÍA SINTÉTICA 56a

- a)** Se preparó una solución de 100 mg de 1,4-naftoquinona **i** con 2mL de Diclorometano (DCM) frío, estando en agitación magnética y en Baño de Hielo (BH), se adicionó lentamente una solución de 2,2-dimetoxietanoamina **ii** (89.6 μ L) y trietilamina **iii** (114.57 μ L) en DCM frío (1mL). Se mantuvo el baño de hielo durante 2 horas y al observar, vía placa cromatográfica, que aún había materia prima se siguió la agitación durante 5 horas más a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por placa fina y se observó siempre presencia de materia prima que no reaccionó. El color de la reacción cambió de amarillo oscuro a café-rojizo. Para purificar se realizó una percolación con diclorometano, con la cual se quedaron impregnadas en la sílice los subproductos de polaridad elevada y el resto de la amina que no reaccionó. La fracción mayoritaria fue de color naranja intenso, la cual se purificó por columna cromatográfica empleado sílice gel como fase estacionaria y diclorometano como fase móvil, a flujo lento. Se obtuvieron 43mg de cristales naranjas con un p.f 109-110 °C (26.03% de Rto.).

- b) Se preparó una solución de 100 mg de 1,4-naftoquinona **i** con 2mL de Diclorometano (DCM), estando en agitación magnética, se adicionó lentamente una solución de 2,2-dimetoxietanoamina **ii** (206.7μL), en etanol (1mL). Se continuó con la agitación durante 7 horas. La reacción fue monitoreada por placa fina. El color de la reacción cambió de amarillo oscuro a café-rojizo. Para purificar se realizó una percolación con diclorometano, con la cual se quedaron impregnadas en la sílice los subproductos de polaridad elevada y el resto de la amina que no reaccionó. La fracción mayoritaria fue de color naranja intenso, la cual se purificó por columna cromatográfica empleado sílice gel como fase estacionaria y diclorometano como fase móvil, a flujo lento. Se obtuvieron 126.5mg de cristales naranjas con un p.f 109-110 °C (76.57% de Rto.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.04 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 6H), 3.31 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 183.00 (s), 181.54 (s), 147.83 (s), 134.67 (s), 133.42 (s), 132.00 (s), 130.43 (s), 126.17 (d), 101.21 (s), 54.16 (s), 43.81 (s) (**Figuras 30 y 31**).

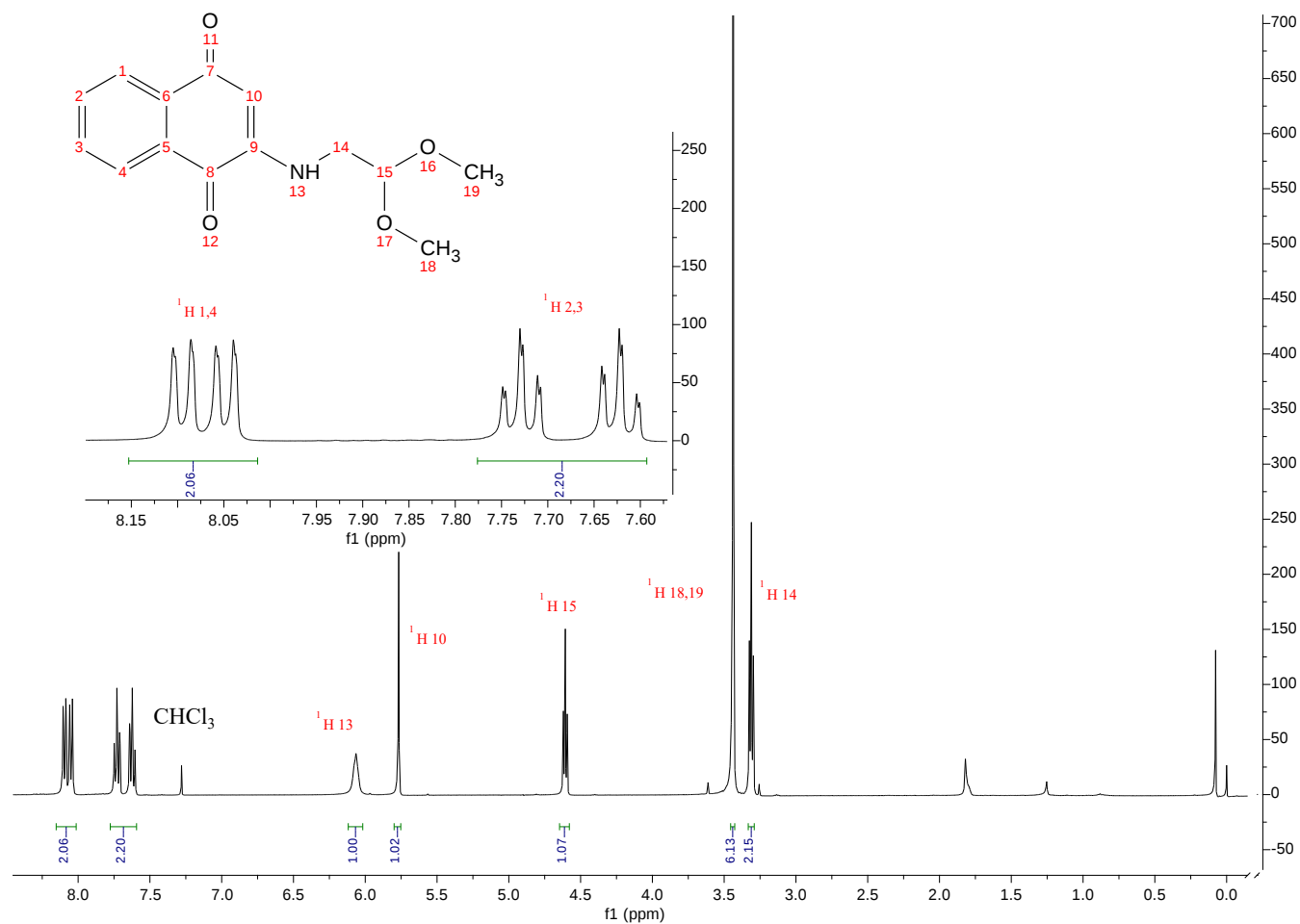


FIGURA 30. ESPECTRO DE ^1H -RMN DE 2-((2,2DIMETOXYETIL) AMINO) AMINO) NAFTALEN-1,4-DIONA **56a**

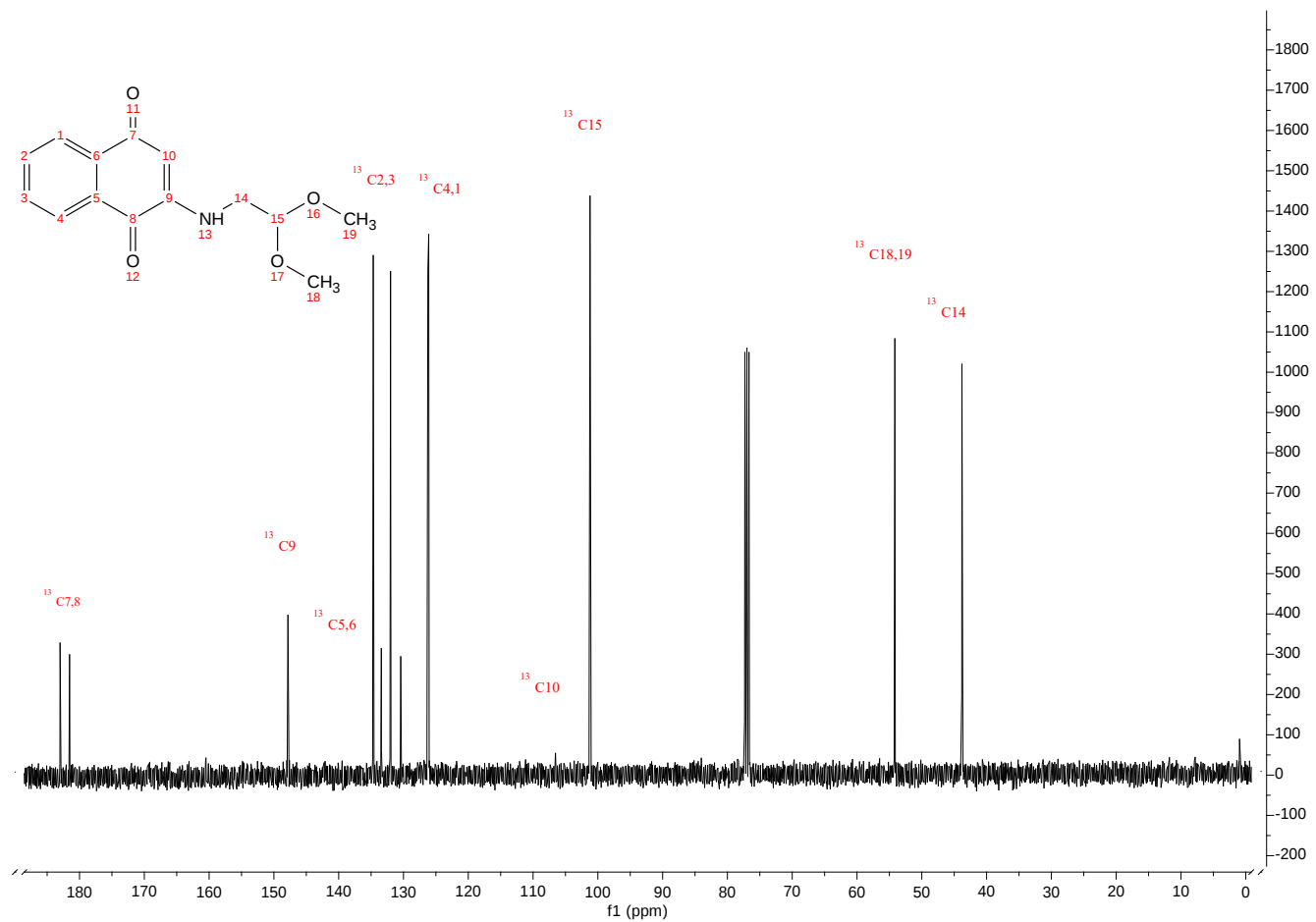


FIGURA 31. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN DE 2-((2,2DIMETOXYETIL) AMINO) AMINO) NAFTALEN-1,4-DIONA **56a**

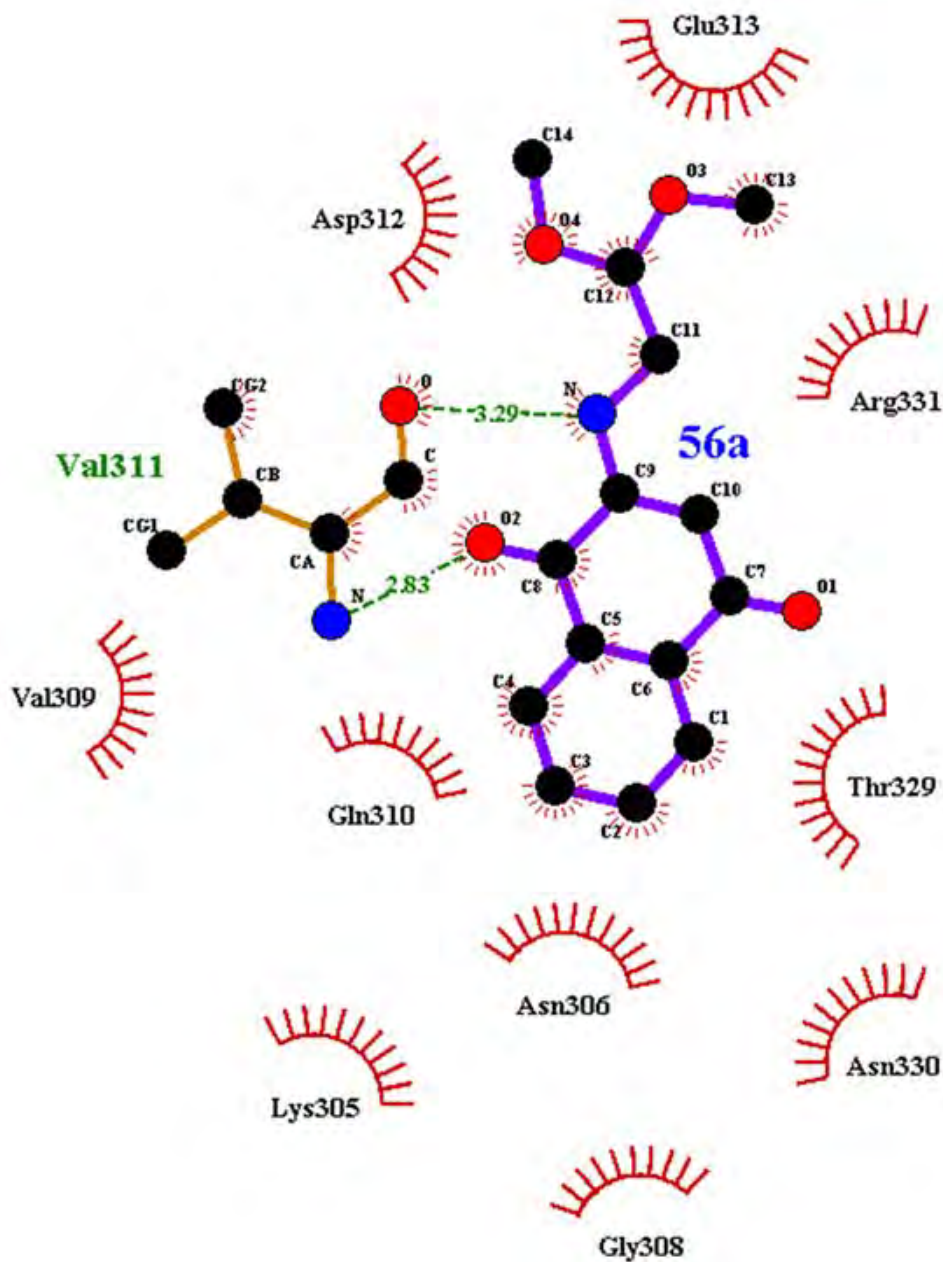


FIGURA 32. REPRESENTACIÓN EN 2D DE LOS RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS CON LOS QUE INTERACTÚA **56a**

El estudio de anclaje molecular (docking) con la enzima Tripanotión reductasa indica que el compuesto **56a** interactúa electrostáticamente con los residuos **Glu313**, **Asp312**, **Arg331**, **Val311**, **Val309**, **Gln310**, **Lys305**, **Asn306**, **Gly308**, **Asn330**, **Thr329** (Figura 32). La suma de las energías involucradas en dicha interacción es igual a **-6.3 Kcal/mol**.

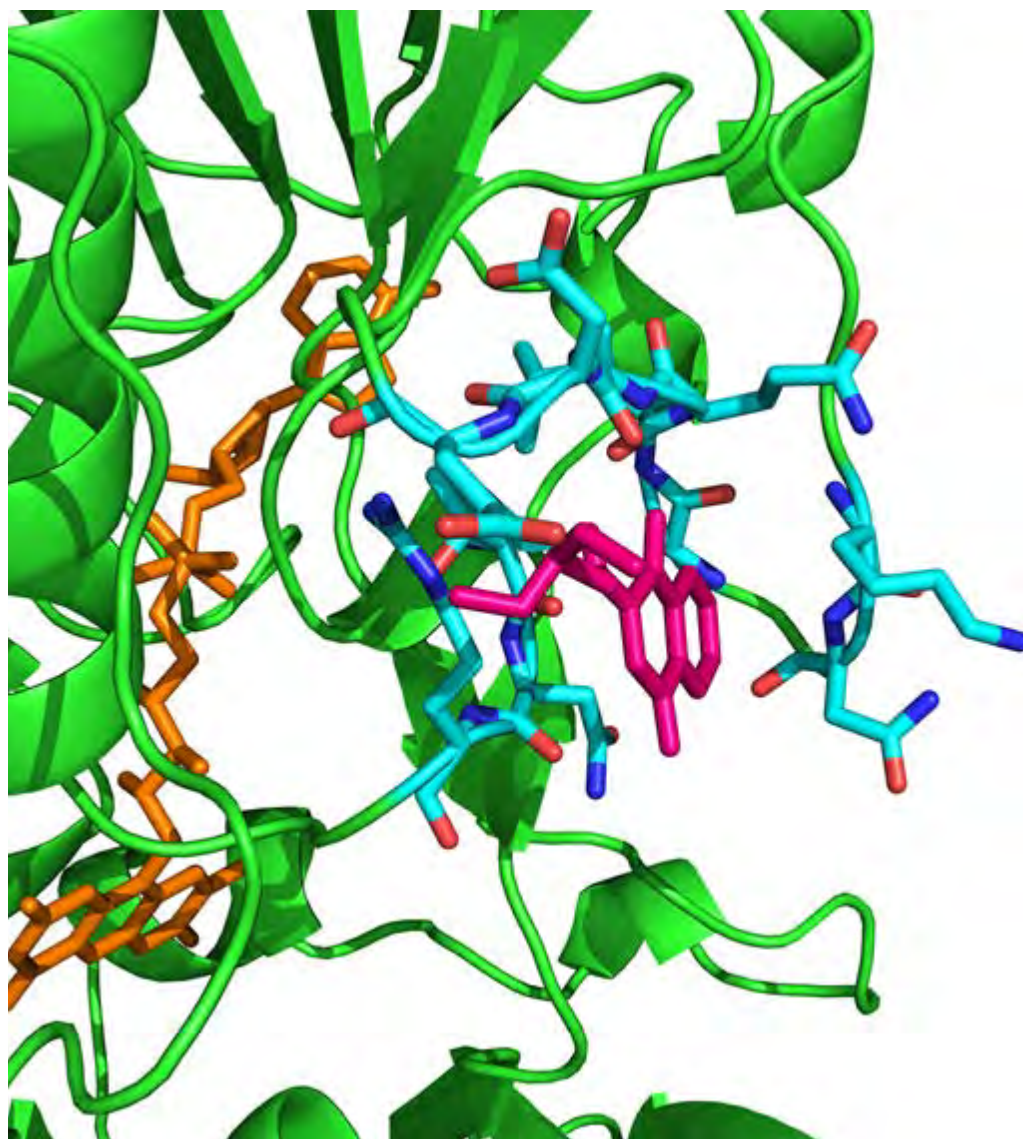
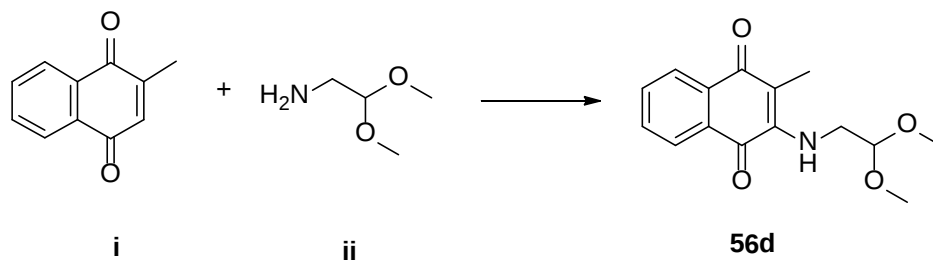


FIGURA 33. SITIO DE INTERACCIÓN **56a** CON LA ENZIMA TRIPANOTION REDUCTASA

En la **Figura 33**, puede apreciarse en rosa al compuesto **56a** y en naranja al cofactor **FAD**, además del pocket de aminoácidos involucrados en la interacción. El compuesto no se observa embebido en la proteína y sólo interactúa con los bucles de la proteína (fracciones proteicas con movilidad elevada), sin embargo sí se encuentra muy cercano al sitio activo.

8.2.4 SÍNTESIS DE 2-((2,2-DIMETOXIETIL) AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA (**56d**).



	i	ii	56d	Rto.
a)	200mg	380.6 μ L	141 mg	44.09%
	1eq	3eq		

FIGURA 34. METODOLOGÍA SINTÉTICA **56d**

- b) Se preparó una solución de 200 mg de 2-metilnaftalen-1,4-diona **i** (menadiona) con 2mL de Diclorometano (DCM), estando en agitación magnética, se adicionó lentamente una solución de dimetoxietanoamina (380.6 μ L), en etanol (1mL). Se continuó con la agitación durante 7 horas. La reacción fue monitoreada por placa fina. El color de la reacción cambió de amarillo claro a rojo oscuro. Se realizó una percolación con diclorometano, con la cual se quedaron impregnadas en la sílice los subproductos de polaridad elevada y el resto de la amina que no reaccionó. La fracción mayoritaria fue de color rojo intenso, la cual se purificó por columna cromatográfica empleado sílice gel como fase estacionaria y cloroformo como fase móvil. Se obtuvieron 141mg de un líquido denso rojizo (44.09% de Rto.). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08-7.98 (m, 2H), 7.69-7.56 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.21 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 183.53 (s), 182.17 (s), 146.27 (s), 134.16 (s), 133.20 (s), 131.88 (s), 130.31 (s), 126.01 (d), 113.29 (s), 102.68 (s), 54.17 (s), 46.52 (s), 29.64 (s), 11.17 (s) (**Figuras 35 y 36**).

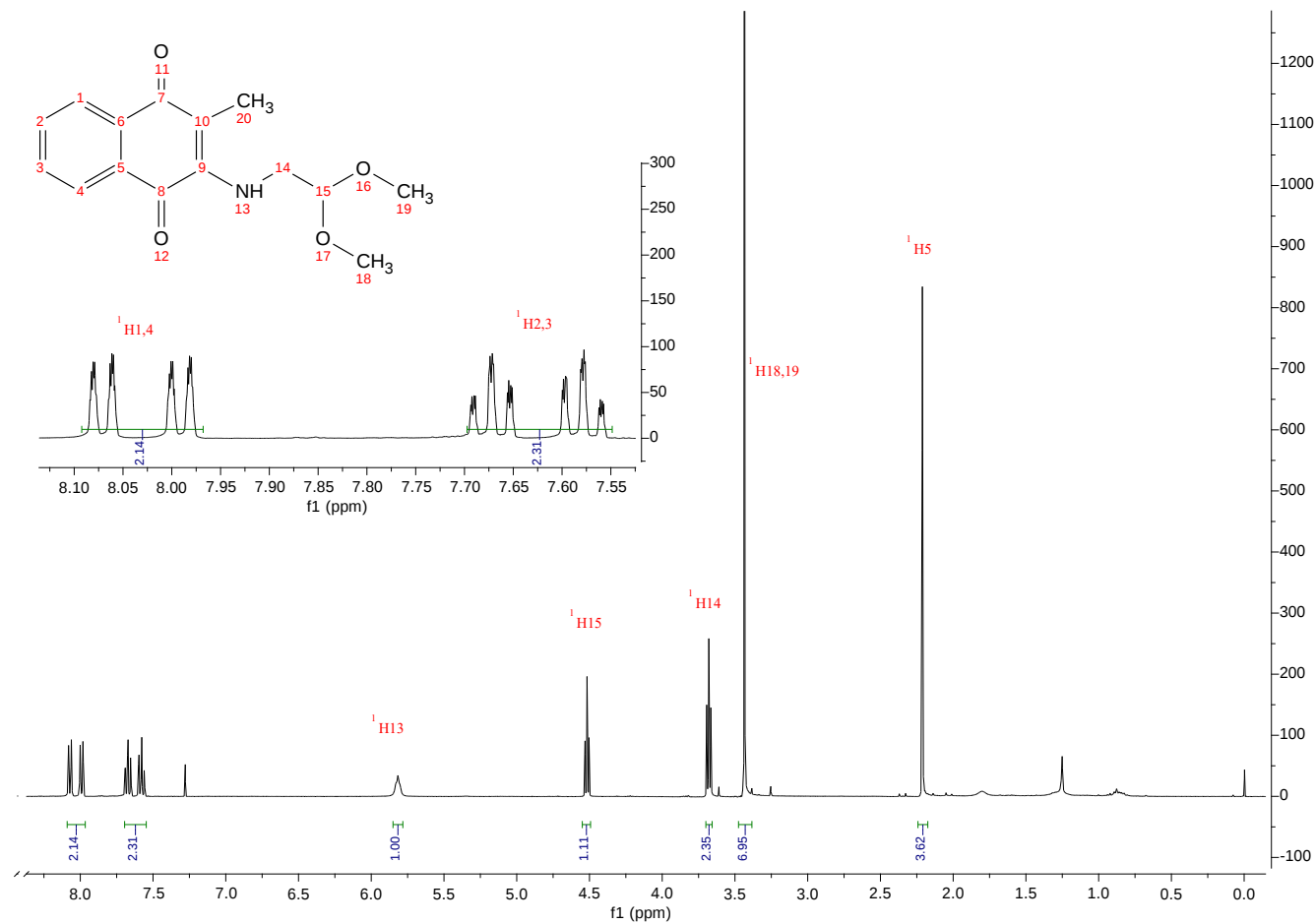


FIGURA 35. ESPECTRO DE ¹H-RMN DE 2-((2,2-DIMETOXIETIL) AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA **56d**

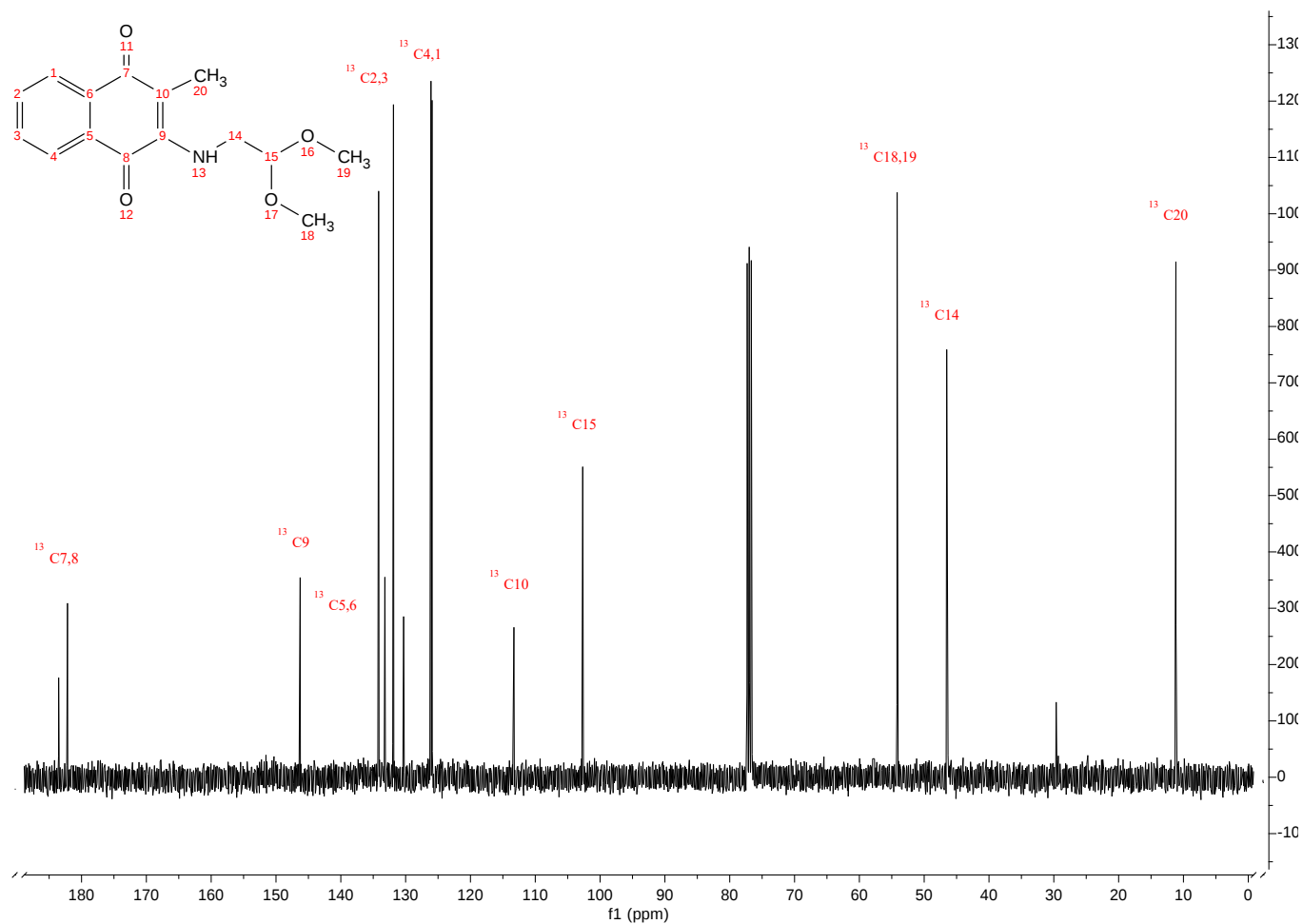


FIGURA 36. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN DE 2-((2,2-DIMETOXIETIL) AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA **56d**

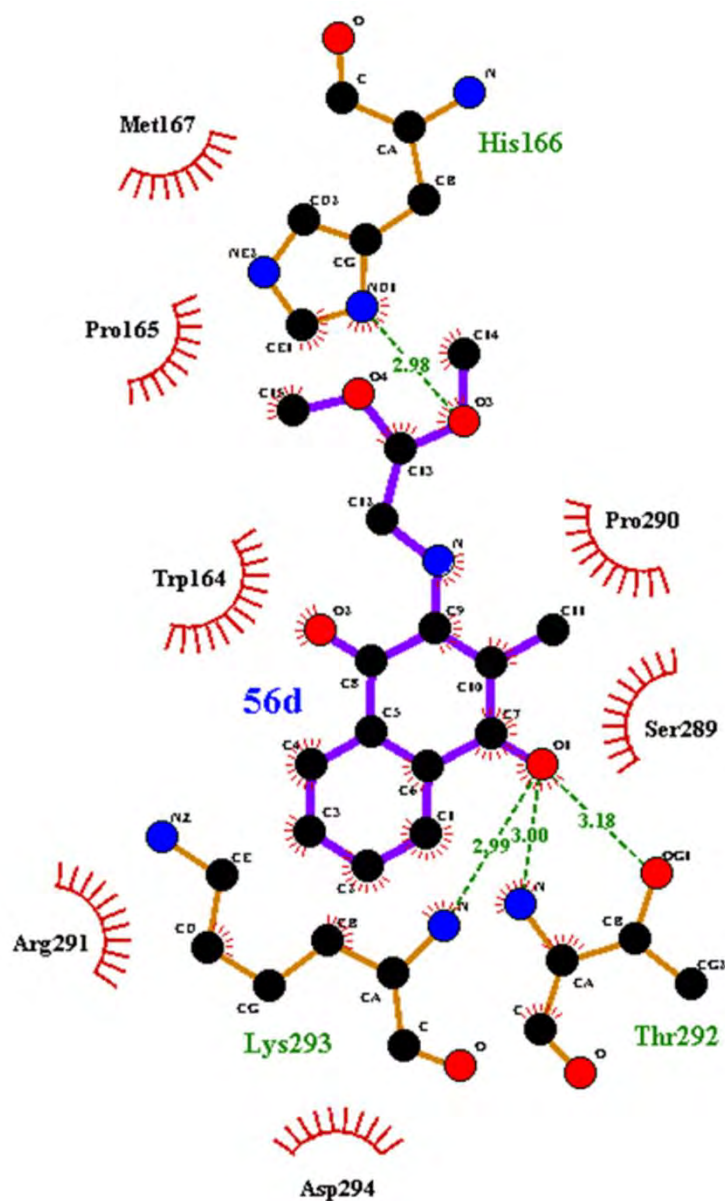


FIGURA 37. REPRESENTACIÓN EN 2D DE LOS RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS CON LOS QUE INTERACTÚA **56d**

El estudio de anclaje molecular (docking) con la enzima Tripanotion reductasa indica que el compuesto **56d** interactúa electrostáticamente con los residuos **His166**, **Met167**, **Pro165**, **Trp164**, **Pro290**, **Ser289**, **Arg291**, **Lys293**, **Thr292** y **Asp294** (Figura 37). La suma de las energías involucradas en dicha interacción es igual a **-6.2 Kcal/mol**.

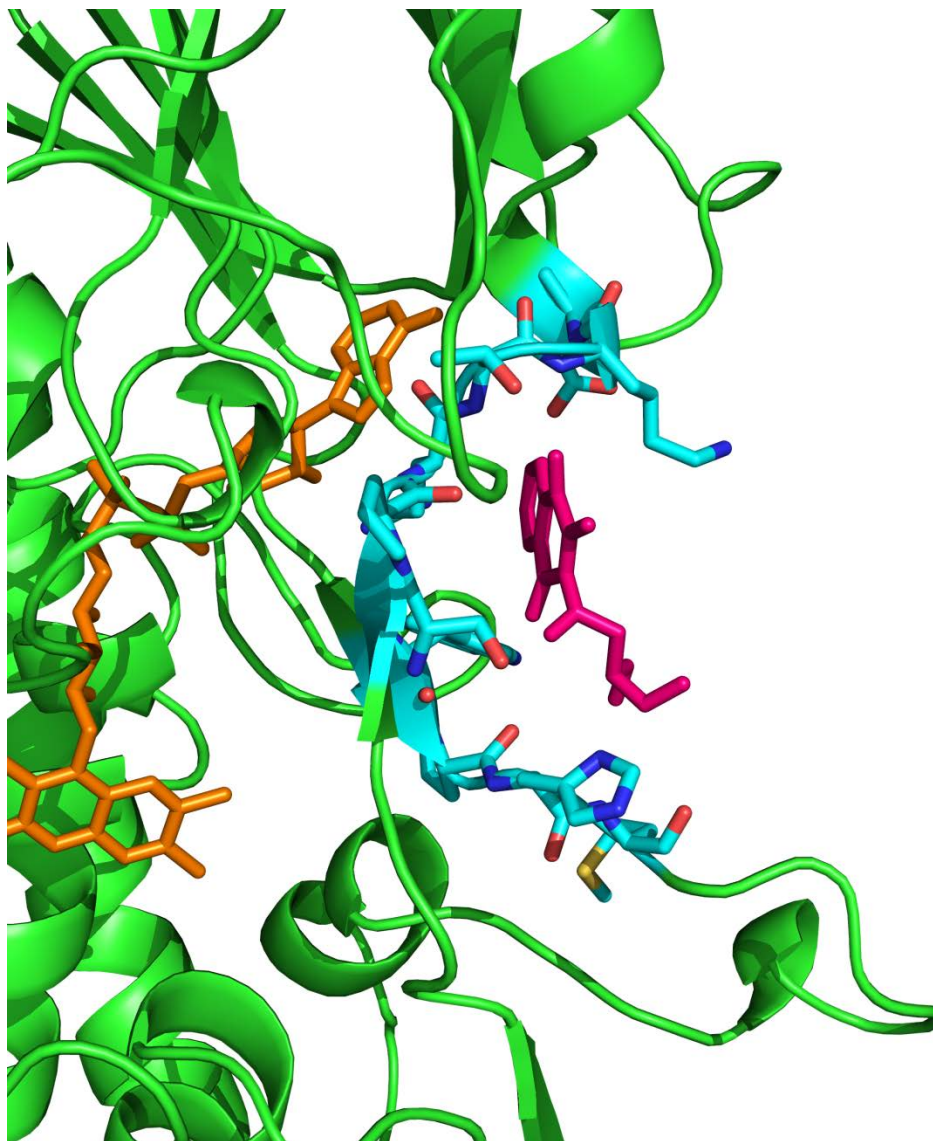
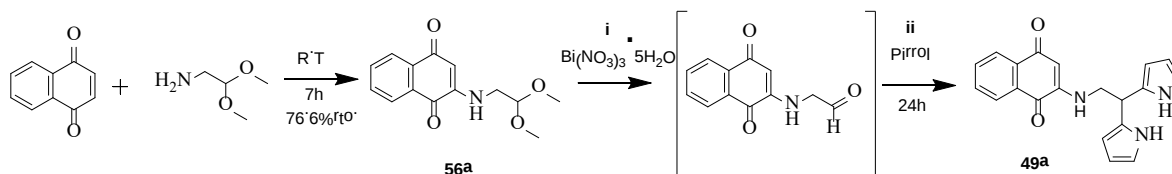


FIGURA 38. SITIO DE INTERACCIÓN **56d** CON LA ENZIMA TRIPANOTION REDUCTASA

En la **Figura 16**, puede apreciarse en rosa al compuesto **56d** y en naranja al cofactor FAD, además del pocket de aminoácidos involucrados en la interacción. . El compuesto no se observa embebido en la proteína y sólo interactúa con los bucles de la proteína, sin embargo sí se encuentra muy cercano al sitio activo.

8.2.5 SÍNTESIS DE 2-((2,2-DI (1H-PIRROL-2-IL) ETIL) AMINO) NAFTALEN-1,4-DIONA (49a).



	56a	i	Inicio de la formación del aldehído	Tiempo para la máxima formación del aldehído	Duración del aldehído	ii	56a
a)	50mg 1eq	23.21mg 0.25eq	5min	30min	<45min	132.6μL 10eq	----
b)	19.6mg 1eq	18.19mg 0.5eq	5min	30min	>2horas	51.9 μL 10eq	√
c)	57.3mg 1eq	159.6mg 1.5eq	5min	5min	>5 min <10min	152 μL 10eq	----
d)	100mg 1eq	92.8mg 0.5eq	5min	5min	>5min <10min	265.2 μL 10eq	----

FIGURA 39. METODOLOGÍA SINTÉTICA 49a

La detección del presunto aldehído fue llevada a cabo por placa fina, donde al ser expuesta a luz ultravioleta de longitud de 254nm se observaba una señal azulosa fluorescente cercana a la materia prima y se atribuye a la formación de este la adquisición del color fosforescente que tomaba la reacción después de cinco minutos de haber adicionado el nitrato de bismuto penta hidratado.

Empleando la metodología **b)** se plaqueó el crudo de reacción y se observó una coloración verdosa característica de los compuestos dipirrólicos, sin embargo se encontró presente muy cercana a la materia prima y en proporción minoritaria y por más intentos de

purificarlo, con sílice gel, que se llevaron acabo no pudo aislarse ya sea porque se descomponía o por que la cantidad era tan pequeña que pudo haberse perdido en las purificaciones, por ello se probaron las condiciones **c)** y **d)** sin embargo la formación del aldehído (fase crítica) no se llevaba de forma tan estable como en el caso de **b)**, por ello se siguió trabajando con ese mismo método, se empleó alúmina neutra como fase estacionaria para evitar la descomposición en la purificación y una mezcla de hexano:acetato 6:4 como fase móvil, a pesar de que no se aisló totalmente puro el compuesto **49a**, sí se logró obtener una fracción verdosa que no contuviera tanta materia prima (la cual opaca las señales del producto deseado al encontrarse de forma mayoritaria) y fue posible adquirir un espectro de ^1H -RMN.

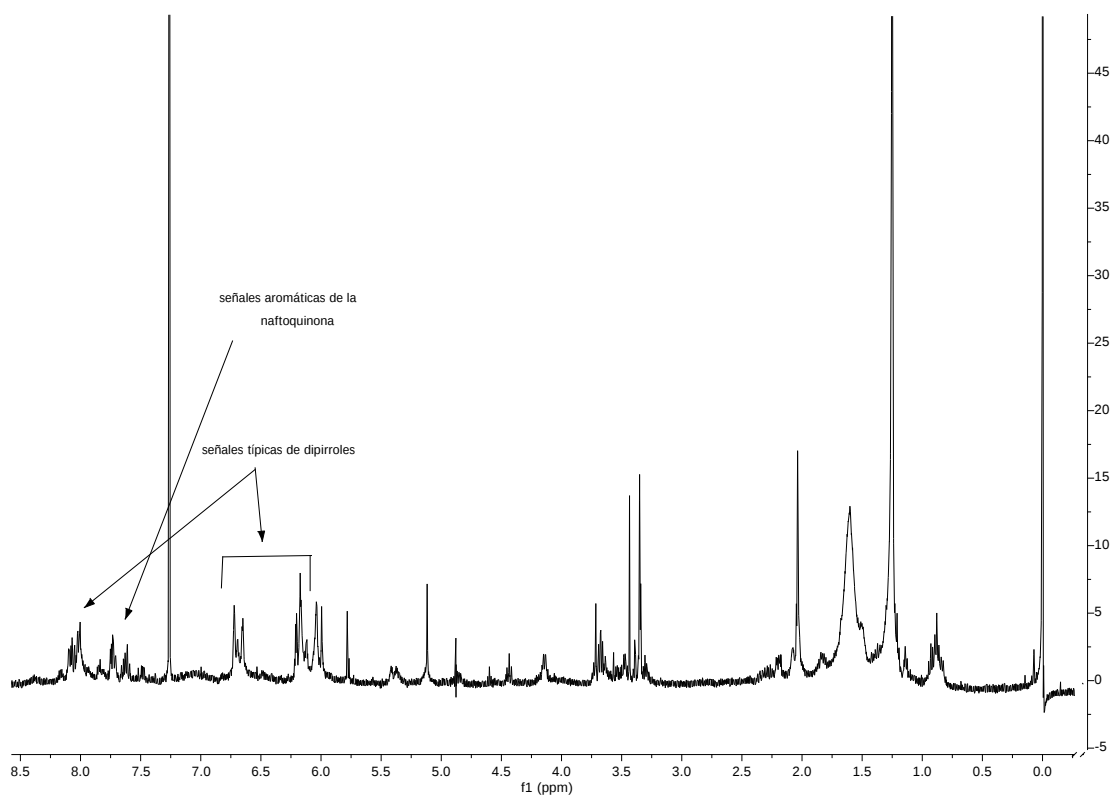


FIGURA 40. ESPECTRO DE ^1H -RMN DE 2-((2,2-DI (1H-PIRROL-2-IL) ETIL) AMINO) NAFTALEN-1,4-DIONA (**49a**)

Con esto se establecen antecedentes para la futura obtención del compuesto **49a**.

8.2.6 SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-((1,4-DIOXO-1,4-DIHDIRONAFTALEN-2-IL) AMINO) ACÉTICO (70a).

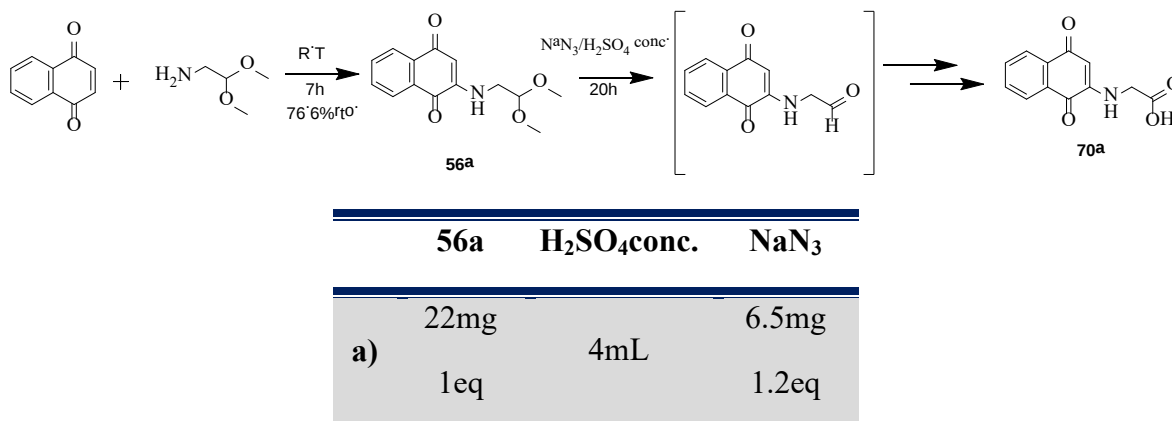


FIGURA 41. METODOLOGÍA SINTÉTICA **70a**

Se solubilizó 56a en 4mL de ácido sulfúrico concentrado, en baño de hielo y con agitación vigorosa, se formó una plasta negra. Se adicionó lentamente 1.2 eq de azida de sodio y después de 20 horas se neutralizó el crudo de reacción (adquiere coloración café al neutralizarse) y se realizó una extracción con acetato. Se lavó el polvo obtenido con hexano: acetato 8:2, después con diclorometano y finalmente con acetato de etilo, el espectro de ^1H -RMN de este último lavado se aprecia una señal a campo bajo (12.2ppm) característica del ácido carboxílico **70a** y se mantienen las señales aromáticas características de la naftoquinona.

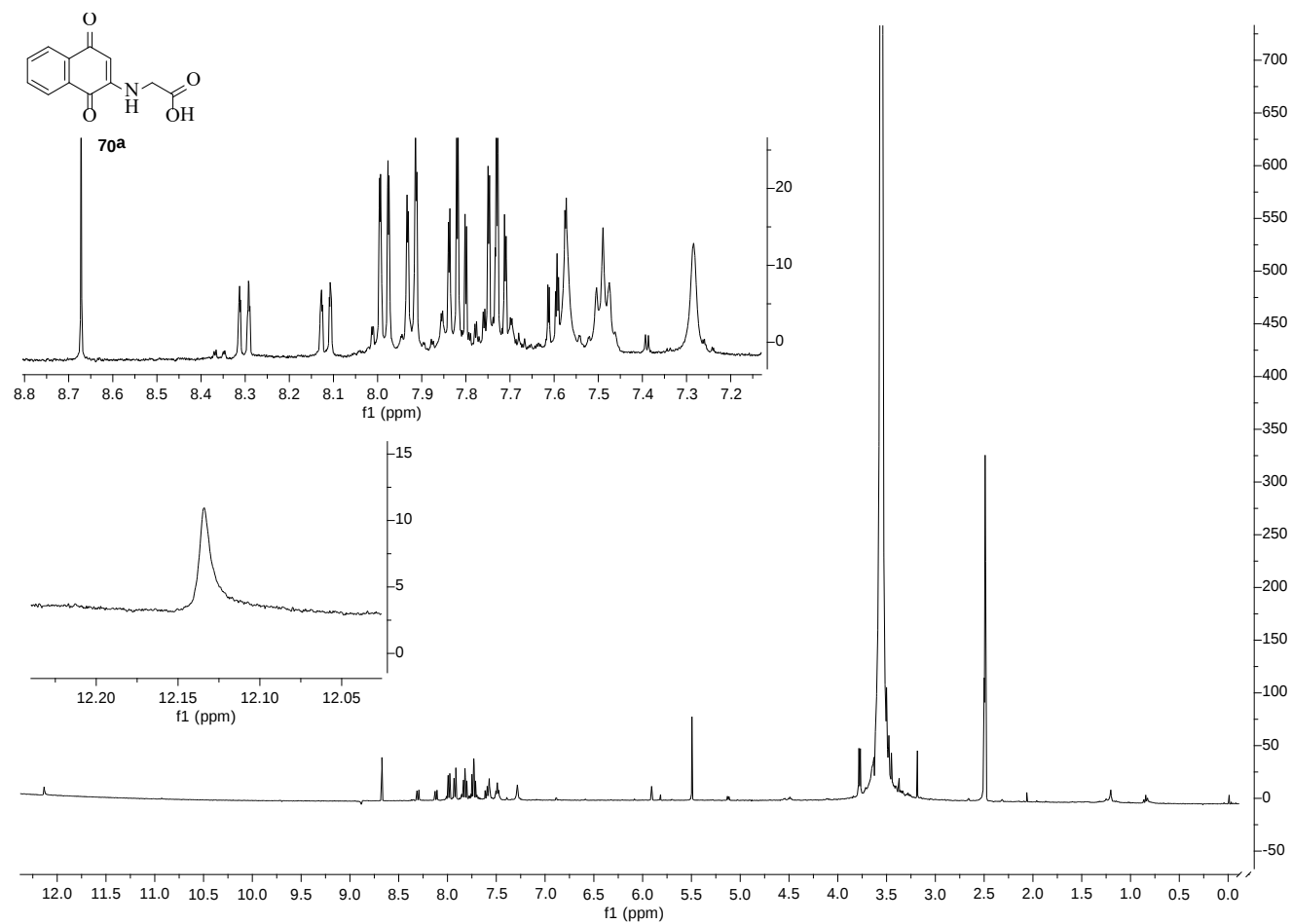
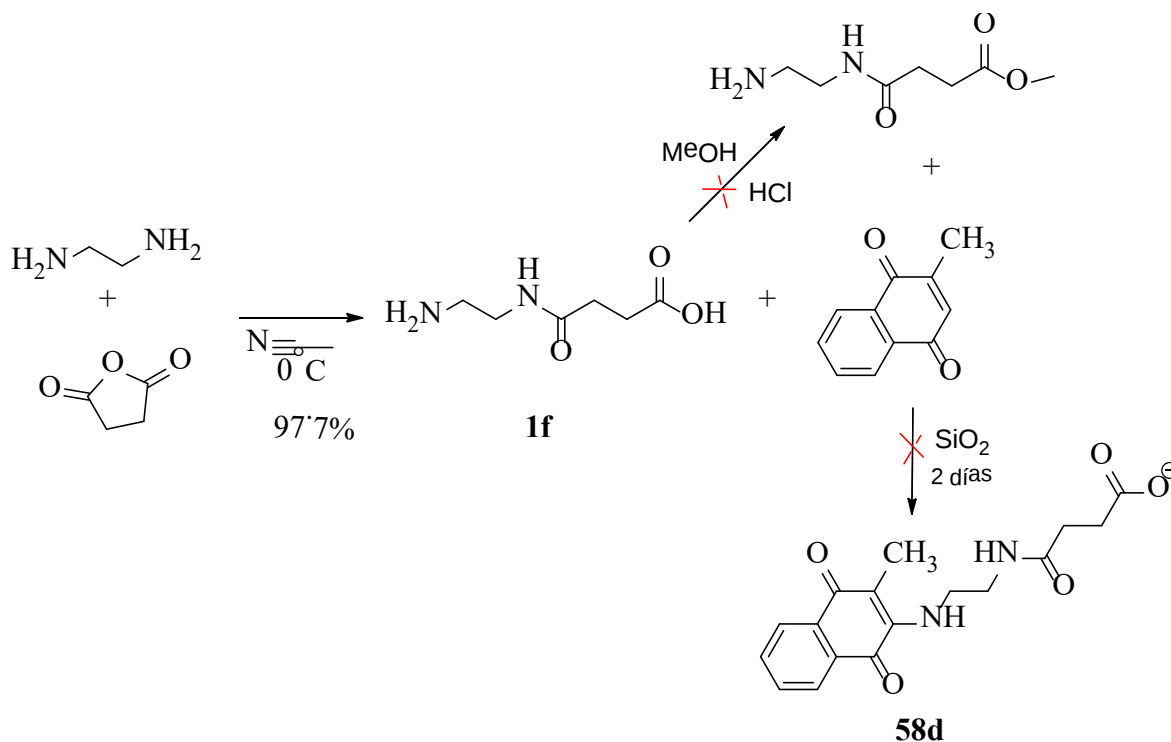


FIGURA 42. ESPECTRO DE ^1H -RMN DE 2-((1,4-DIOXO-1,4-DIHIDRONAFTALEN-2-IL) AMINO) ACÉTICO (**70a**)

8.2.7 SÍNTESIS DE ÁCIDO 4-[(2-AMINOETIL) AMINO]-4-OXOBUTANÓICO (1f) E INTENTO DE SÍNTESIS DE 4-((2-((3-METIL-1,4-DIOXO-1,4-DIHIDRONAFTALEN-2-IL) AMINO) ETIL) AMINO)-4-OXOBUTANOATO (58d).



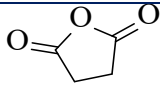
		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	1f
a)	2.0310g 1eq	1.626mL	3.1746g

FIGURA 43. METODOLOGÍA SINTÉTICA **1f**

- a) A una mezcla en agitación y en baño de hielo (BH), de 2.0310g de anhídrido succínico y 10mL de acetonitrilo, se le adicionaron lentamente 1.626mL de etilendiamina. Se decantó y el precipitado fue lavado con éter etílico, para obtener así un sólido blanco granulado: rendimiento 3.1746g (97.7%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.0 (s, 1H). microOTOF-Q II: m/z 161.0986 [(M+H) $^+$, 48%]. IR ν 3063, 1661, 1384, 1552, 1502 cm^{-1} .

Se pretendió generar el éster metílico de **1f**, sin embargo, al momento de realizar una extracción ácido-base típica no se pudo recuperar producto alguno, esto posiblemente por la protonación del extremo amino.

Al ser **1f** altamente polar su solubilidad es reducida, por lo tanto se optó por llevar a cabo la reacción, de adición a la quinona, en fase sólida. Para ello se empleó sílice gel como fase de soporte. Se trituro finamente a la quinona y al ácido **1f** y se mezclaron con la sílice, después de 2 días hubo un viraje de color del amarillo al café. Se llevó a cabo una percolación con diclorometano y posteriormente se realizó una extracción con MeOH, quedando un residuo blanco correspondiente a la cantidad de **1f** que no reaccionó. El espectro de protón no muestra regiones típicas aromáticas, que deberían estar presentes si el ácido **1f** se hubiese adicionado a la quinona.

9 CONCLUSIÓN

El empleo de métodos computacionales en el diseño racional de fármacos, permitió dirigir la síntesis a compuestos altamente promisorios, y mediante dichas herramientas se logró establecer que los compuestos sintetizados **50a**, **50d**, **56a** y **56d** son factibles de ser probados biológicamente, con alto potencial de presentar menos efectos colaterales que los fármacos tripanocidas líderes en el mercado.

10 ANEXOS

10.1 Diseño Molecular

ANEXO 1. SECUENCIA PROTEICA DHFR-TS *T. cruzi* CÓDIGO UNIPROT: Q27793 PARTE I

Nombre y origen

Nombre de la Proteína	Nombre recomendado: Dihidrofolato reductasa-timidilato sintasa bifuncional Nombre corto: DHFR-TS Incluye los siguientes 2 dominios: 1. Dihidrofolato reductasa EC=1.5.1.3 2. Timidilato sintasa EC=2.1.1.45
Organismo	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Identificador taxonómico	5693 [NCBI]
Taxonomía	Eukaryota › Euglenozoa › Kinetoplastida › Trypanosomatidae › Trypanosoma › Schizotrypanum

Atributos de la proteína

Longitud de la secuencia	521AA
Estado de la secuencia	Completa
Existencia de la Proteína	1. "Evidencia a nivel de proteína" (El valor indica que hay evidencia experimental clara de la existencia de la proteína)

Anotaciones generales

Función	Enzima bifuncional. Participa en la biosíntesis <i>de novo</i> dTMP. Enzima clave en el metabolismo del ácido fólico. Cataliza una reacción esencial para la síntesis <i>de novo</i> de glicina y purina (precursores en la síntesis de ADN), e interviene en la conversión de dUMP a dTMP.
Actividad catalítica	$5,6,7,8\text{-tetrahidrofolato} + \text{NADP}^+ = 7,8\text{-dihidrofolato} + \text{NADPH}$. $5,10\text{-metilentetrahidrofolato} + \text{dUMP} = \text{dihidrofolato} + \text{dTMP}$.
Ruta metabólica	Biosíntesis del cofactor; biosíntesis del tetrahidrofolato; 5,6,7,8-tetrahidrofolato a partir de 7,8-dihidrofolato: paso 1/1.
Subunidad estructural	Homodímero
Similitud de la secuencia	La sección N-terminal; pertenece a la familia de la dihidrofolato reductasa. La sección C-terminal; pertenece a la familia de la timidilato sintasa. Contiene 1 dominio DHFR (dihidrofolato reductasa).

ANEXO 2. SECUENCIA PROTEICA DHFR-TS *T. cruzi* CÓDIGO UNIPROT: Q27793 PARTE II

Anotaciones de la secuencia

	Posición	Longitud	Descripción
<i>Cadena</i>	1-521	521	Dihidrofolato reductasa-Timidilato sintasa bifuncional
<i>Regiones</i>			
Dominio	22-232	211	DHFR
Unión de nucleótido	34-40	7	NADP
Unión de nucleótido	78-80	3	NADP
Unión de nucleótido	99-102	4	NADP
Unión de nucleótido	155-162	8	NADP
Unión de nucleótido	422-426	5	dUMP
Unión de nucleótido	464-466	3	dUMP
Región	237-521	285	Timidilato sintasa
<i>Sitios</i>			
Sitio activo	403	1	Por similitud
Sitio de unión	26	1	Sustrato; a través de oxígeno de carbonilo
Sitio de unión	28	1	NADP; a través de Nitrógeno de amida y oxígeno de carbonilo
Sitio de unión	48	1	Sustrato
Sitio de unión	154	1	Sustrato; a través de oxígeno de carbonilo
Sitio de unión	160	1	Sustrato
Sitio de unión	178	1	Sustrato
Sitio de unión	257	1	dUMP
Sitio de unión	404	1	dUMP
Sitio de unión	434	1	dUMP

**ANEXO 3. SECUENCIA PROTEICA TRIPANOTION REDUCTASA *T. cruzi* CÓDIGO
UNIPROT: P28593**

Nombre y origen

Nombre de la Proteína	Nombre recomendado: Tripanotion reductasa Nombre corto: TR
Organismo	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Identificador taxonómico	5693 [NCBI]
Taxonomía	Eukaryota › Euglenozoa › Kinetoplastida › Trypanosomatidae › Trypanosoma › Schizotrypanum

Atributos de la proteína

Longitud de la secuencia	492 AA
Estado de la secuencia	Completa
Existencia de la Proteína	1. "Evidencia a nivel de proteína" (El valor indica que hay evidencia experimental clara de la existencia de la proteína)

Anotaciones generales

Función	Tripanotion es el análogo, en parásitos, de glutatión. Esta enzima es equivalente a la enzima glutatión reductasa.
Actividad catalítica	$\text{Tripanotion} + \text{NADP}^+ = \text{Tripanotion disulfuro} + \text{NADPH}$.
cofactor	1 FAD por subunidad
Subunidad estructural	Homodímero
Localización subcelular	Citoplasma

Anotaciones de la secuencia

	Posición	Longitud	Descripción
<i>Cadena</i>	1-492	492	Tripanotion reductasa
<i>Regiones</i>			
Región de unión de nucleótido	36-52	17	FAD
<i>Sitios</i>			
Sitio activo	461	1	Aceptor de protón
<i>Aminoácidos modificados</i>			
Enlace disulfuro	53 ↔ 58		actividad redox

ANEXO 4. ENERGÍAS LIBRES DE GIBSS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE I.

No. ID	AutoDock Vina											No. ID	AutoDock Vina										
	ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG			ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG	
	3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio				3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio		
1 2a	-7.5	-7.6	-6.7	-7.3	-7.6	-6.9	-7.1	-6.7	-7.1	-0.19	8.49	31 6c	-6.6	-5.5	-6.5	-6.2	-5	-6.3	-5.7	-5.3	-5.6	-0.63	27.68
2 2b	---	---	---	N.A	-6.9	-7.7	-7.7	-7.3	-7.4	N.A	N.A	32 6d	-5.8	-7.2	-7.6	-6.9	-5.4	-5.4	-5.9	-6	-5.7	-1.19	52.77
3 2c	-5.8	-6.6	-5.2	-5.9	-6.5	-6.5	-6.2	-5.4	-6.2	0.28	-12.55	33 6e	-5.4	-6.2	-6.6	-6.1	-5.8	-6.6	-5.4	-5.4	-5.8	-0.27	11.81
4 2d	-7.2	-6.8	-6.3	-6.8	-6.7	-6.3	-5.8	-6.4	-6.3	-0.47	20.66	34 6f	-7.4	-5.2	-6.6	-6.4	-5.6	-6.6	-5.7	-5.7	-5.9	-0.50	22.14
5 2e	---	---	---	N.A	-6.3	-7.1	-7.1	-6.5	-6.8	N.A	N.A	35 6g	-6.4	-6.7	-6	-6.4	-5.4	-6.6	-5.7	-7.1	-6.2	-0.17	7.38
6 2f	---	---	---	N.A	-7.1	-7.1	-6.7	-6.6	-6.9	N.A	N.A	36 7a	-6.2	-6.1	-6.3	-6.2	-5.5	-5.7	-5.5	-7.8	-6.1	-0.07	3.32
7 2g	-8.1	-8.3	-7.7	-8.0	-6.3	-7.7	-7.6	-10.2	-8.0	-0.08	3.69	37 7b	-8.6	-6.9	-6	-7.2	-5.5	-5.6	-5.4	-5.1	-5.4	-1.77	78.23
8 3a	-7.9	-7.1	-6.6	-7.2	-6.4	-7.3	-6.8	-6.5	-6.8	-0.45	19.93	38 7c	-5.9	-7.4	-6.1	-6.5	-5.1	-5.6	-5.5	-4.9	-5.3	-1.19	52.77
9 3b	---	---	---	N.A	-7.2	-7	-6.3	-7.1	-6.9	N.A	N.A	39 7d	-5.6	-6.7	-7.1	-6.5	-5.7	-7.6	-5.5	-5.4	-6.1	-0.42	18.45
10 3c	-6.5	-6	-6.1	-6.2	-6.5	-6.1	-6.1	-6.4	-6.3	0.08	-3.32	40 7e	-8.4	-6.4	-7	-7.3	-5.7	-6.5	-5.4	-5.3	-5.7	-1.54	68.27
11 3d	-6.7	-7.2	-7	-7.0	-7.1	-6.9	-6.7	-7.1	-7.0	-0.02	0.74	41 7f	-5.5	-6.5	-6.8	-6.3	-5.8	-5.9	-6.8	-6.4	-6.2	-0.04	1.85
12 3e	---	---	---	N.A	-7	-7.2	-6.7	-6.1	-6.8	N.A	N.A	42 7g	-5.8	-6.5	-7	-6.4	-5.6	-6.1	-5.7	-5.3	-5.7	-0.76	33.58
13 3f	---	---	---	N.A	-7.1	-7.1	-7.1	-9.4	-7.7	N.A	N.A	43 8a	-7.8	-6.4	-7.3	-7.2	-6.5	-6.1	-6.2	-8	-6.7	-0.47	20.66
14 3g	-6.3	-7.7	-7.4	-7.1	-7.2	-7.3	-6.5	-7.9	-7.2	0.09	-4.06	44 8b	-8.6	-7.8	-8.3	-8.2	-6.3	-6.4	-6.4	-6.2	-6.3	-1.91	84.50
15 4a	-7.2	-7.2	-7.3	-7.2	-6.8	-7.5	-7.3	-6.2	-7.0	-0.28	12.55	45 8c	-6.9	-7.2	-7.2	-7.1	-5.7	-5.7	-6.1	-5.9	-5.9	-1.25	55.35
16 4b	---	---	---	N.A	-6.9	-8.3	-7.2	-6.5	-7.2	N.A	N.A	46 8d	-6.6	-7.2	-5.7	-6.5	-7.2	-5.9	-6.3	-7.6	-6.8	0.25	-11.07
17 4c	-6.1	-6.7	-6.6	-6.5	-6.4	-7.2	-7	-6	-6.7	0.18	-8.12	47 8e	-5.9	-7.5	-7.2	-6.9	-6	-5.7	-6.7	-5.9	-6.1	-0.79	35.06
18 4d	-7.8	-6.7	-7.3	-7.3	-6.4	-7	-7.1	-9.7	-7.6	0.28	-12.55	48 8f	-7.5	-6.9	-7.3	-7.2	-6	-6.3	-7	-5.9	-6.3	-0.93	41.33
19 4e	---	---	---	N.A	-6.9	-7.1	-6.6	-6.1	-6.7	N.A	N.A	49 8g	-7.4	-7.5	-7.2	-7.4	-6.1	-6.1	-6.1	-7	-6.3	-1.04	46.13
20 4f	---	---	---	N.A	-6.7	-7.3	-6.4	-6.3	-6.7	N.A	N.A	50 9a	-6.9	-6.6	-6.1	-6.5	-5.7	-6.1	-6	-6	-6.0	-0.58	25.83
21 4g	-7.1	-8.1	-8.1	-7.8	-6.6	-7	-6.6	-6.7	-6.7	-1.04	46.13	51 9b	-8	-7.4	-8.2	-7.9	-5.8	-8.3	-6.7	-6.3	-6.8	-1.09	48.34
22 5a	-7.4	-7.2	-8.6	-7.7	-7	-6.7	-8.1	-7.6	-7.4	-0.38	16.97	52 9c	-7.5	-7	-7.6	-7.4	-6.3	-6	-6.6	-5.7	-6.2	-1.22	53.87
23 5b	---	---	---	N.A	-6.3	-7.4	-7	-6.8	-6.9	N.A	N.A	53 9d	-7.7	-7.7	-7.8	-7.7	-5.7	-6.1	-6.2	-8.4	-6.6	-1.13	50.18
24 5c	-7.4	-6.9	-7.5	-7.3	-5.4	-7.4	-6	-5.9	-6.2	-1.09	48.34	54 9e	-7.5	-7.4	-7.3	-7.4	-6.1	-6.7	-6	-8	-6.7	-0.70	31.00
25 5d	-7.2	-8.3	-6.6	-7.4	-7.6	-7.7	-7.8	-8.5	-7.9	0.53	-23.62	55 9f	-6.8	-7.1	-6.6	-6.8	-6.2	-6.9	-6.2	-8.1	-6.9	0.02	-0.74
26 5e	---	---	---	N.A	-7.5	-7.5	-8	-7	-7.5	N.A	N.A	56 9g	-6.6	-7.9	-7.1	-7.2	-8.5	-6.3	-6.3	-7.5	-7.2	-0.05	2.21
27 5f	---	---	---	N.A	-7.1	-8.6	-5.9	-9.2	-7.7	N.A	N.A	57 10a	-7.3	-7	-7.4	-7.2	-6.1	-8.8	-6	-5.8	-6.7	-0.56	24.72
28 5g	-7	-7.5	-8.4	-7.6	-6.6	-7.1	-8.2	-7.6	-7.4	-0.26	11.44	58 10b	-6.6	-5.5	-6.9	-6.3	-5.5	-5.8	-6.4	-5.5	-5.8	-0.53	23.62
29 6a	-6.8	-6.1	-6.5	-6.5	-5.5	-6.7	-5.3	-5.6	-5.8	-0.69	30.63	59 10c	-6.6	-5.8	-6.8	-6.4	-5.8	-6.5	-6.4	-7.2	-6.5	0.08	-3.32
30 6b	-6.9	-7.2	-5.4	-6.5	-5.3	-6.5	-6.1	-5.2	-5.8	-0.73	32.10	60 10d	-7.6	-7.6	-6.2	-7.1	-6	-6.3	-5.6	-8.2	-6.5	-0.61	26.94

ANEXO 5. ENERGÍAS LIBRES DE GIBSS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE II.

No. ID	AutoDock Vina											No. ID	AutoDock Vina										
	ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG			ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG	
	3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio				3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio		
61 10e	-6.1	-6.4	-6.3	-6.3	-5.5	-5.6	-5.7	-5.4	-5.6	-0.72	31.73	91 14g	-7.7	-7.6	-8.9	-8.1	-6.4	-6.5	-6.6	-6.5	-6.5	-1.57	69.37
62 10f	-6.6	-6.1	-5.5	-6.1	-5.9	-6.6	-5.9	-5.8	-6.1	-0.02	0.74	92 15a	-6.5	-8.5	-6.7	-7.2	-7.1	-6.2	-7.3	-6.1	-6.7	-0.56	24.72
63 10g	-6.2	-6.9	-6.4	-6.5	-5.4	-5.7	-5.6	-8.7	-6.4	-0.15	6.64	93 15b	-7.3	-7	-7.5	-7.3	-6.4	-7	-7.2	-6.7	-6.8	-0.44	19.56
64 11a	-8.2	-7.9	-6.2	-7.4	-9.1	-5.8	-5.3	-5.3	-6.4	-1.06	46.86	94 15c	-7.1	-8.3	-6.1	-7.2	-6.1	-6.4	-7.2	-6.4	-6.5	-0.64	28.41
65 11b	-8.7	-7.4	-6.1	-7.4	-5.9	-6.1	-6.3	-7.9	-6.6	-0.85	37.64	95 15d	-7.3	-8.6	-6.7	-7.5	-9.9	-6.9	-7.3	-8	-8.0	0.49	-21.77
66 11c	-5.8	-6.6	-5.4	-5.9	-5.1	-6	-5.4	-6.8	-5.8	-0.11	4.80	96 15e	-6.2	-6.3	-9.1	-7.2	-6.2	-6.9	-6.7	-7.2	-6.8	-0.45	19.93
67 11d	-6.7	-7.1	-7.5	-7.1	-5.2	-5.9	-5.6	-6.1	-5.7	-1.40	61.99	97 15f	-7.3	-8.3	-8	-7.9	-6.3	-6.7	-7.7	-6.2	-6.7	-1.14	50.55
68 11e	-7.3	-6.3	-5.5	-6.4	-7	-6	-6.8	-5	-6.2	-0.17	7.38	98 15g	---	-8.4	-7.4	N.A	-6.4	-6.3	-9.2	-7.3	-7.3	N.A	N.A
69 11f	-5.6	-7.9	-7.5	-7.0	-5.7	-6	-6	-5.8	-5.9	-1.13	49.82	99 16a	-6.3	-5.2	-6.6	-6.0	-5.5	-5.8	-5.3	-7.1	-5.9	-0.11	4.80
70 11g	-6.3	-6.9	-7.1	-6.8	-5.5	-5.6	-6	-5.4	-5.6	-1.14	50.55	100 16b	-7.8	-6.7	---	N.A	---	---	---	---	N.A	N.A	N.A
71 12a	-5.1	-5.1	-5.1	-5.1	-4.9	-6.5	-5.7	-5	-5.5	0.43	-18.82	101 16c	-6.1	-5.5	---	N.A	---	---	---	---	N.A	N.A	N.A
72 12b	-5.6	-5.4	-5.6	-5.5	-4.7	-7	-4.9	-4.4	-5.3	-0.28	12.55	102 16d	-6.1	-6.3	---	N.A	---	---	---	---	N.A	N.A	N.A
73 12c	-5.1	-4.7	-5.6	-5.1	-6.6	-5.4	-4.7	-6.2	-5.7	0.59	-26.20	103 16e	-6.7	-6.6	-6.5	-6.6	-6.5	-6.2	-4.9	-6.4	-6.0	-0.60	26.57
74 12d	-5.3	-5.5	-6.1	-5.6	-5.7	-5.2	-5.3	-7.4	-5.9	0.27	-11.81	104 16f	-5	-6.9	-7.2	-6.4	-5.4	-5.9	-5.5	-5.5	-5.6	-0.79	35.06
75 12e	-5.2	-4.9	-5	-5.0	-6.3	-6.3	-5.1	-5.7	-5.9	0.82	-36.16	105 16g	-6.4	-5.8	-7.2	-6.5	-5.2	-6.2	-5.2	-5.3	-5.5	-0.99	43.91
76 12f	-6.2	-6	-4.8	-5.7	-5.7	-6.4	-4.7	-6.8	-5.9	0.23	-10.33	106 17a	-7	-7.1	-6.3	-6.8	-5.2	-5.5	-5.5	-6.9	-5.8	-1.03	45.39
77 12g	-5.7	-5	-5.3	-5.3	-5.6	-5.2	-5.3	-5.4	-5.4	0.04	-1.85	107 17b	-5.8	-7.5	-7.3	-6.9	-5.5	-5.6	-5.9	-7.1	-6.0	-0.84	37.27
78 13a	-5.3	-5.6	-4.4	-5.1	-5.4	-5.6	-6.6	-5.1	-5.7	0.58	-25.46	108 17c	-6.9	-6.7	-7.4	-7.0	-5	-7.3	-5.8	-5.4	-5.9	-1.13	49.82
79 13b	-6.8	-4.8	-4.6	-5.4	-5	-5.1	-7.1	-4.9	-5.5	0.13	-5.54	109 17d	-6.2	-6.1	-5.5	-5.9	-6.1	-5.5	-5.5	-6.9	-6.0	0.07	-2.95
80 13c	-5.5	-5.5	-6.5	-5.8	-5.2	-5.2	-6.2	-5.6	-5.6	-0.28	12.55	110 17e	-6.1	-6.1	-5.9	-6.0	-6	-5.8	-5.6	-7.9	-6.3	0.29	-12.92
81 13d	-6.7	-6.1	-5.6	-6.1	-5.5	-5.6	-5.6	-6.4	-5.8	-0.36	15.87	111 17f	-6.1	-6.2	-7.1	-6.5	-5.5	-5.8	-5.3	-5.6	-5.6	-0.92	40.59
82 13e	-5.5	-6.3	-6.6	-6.1	-4.2	-5.7	-5.7	-4.8	-5.1	-1.03	45.76	112 17g	-7.5	-5.6	-5.9	-6.3	-5.8	-5.4	-5.2	-5.3	-5.4	-0.91	40.22
83 13f	-6.3	-5.8	-6	-6.0	-6.4	-7.2	-5.5	-5	-6.0	-0.01	0.37	113 18a	-6.2	-6.7	-6.5	-6.5	-5.6	-6.4	-5.5	-5.7	-5.8	-0.67	29.52
84 13g	-6.1	-5.2	-4.8	-5.4	-5.3	-6	-5.3	-4.9	-5.4	0.01	-0.37	114 18b	-6.9	-5.4	-7.6	-6.6	-5.5	-6.3	-5.6	-5.6	-5.8	-0.88	39.11
85 14a	-7.5	-8.5	-7.1	-7.7	-6.6	-6.5	-6.8	-6.4	-6.6	-1.13	49.82	115 18c	-6.6	-7.3	-5.4	-6.4	-6.5	-5.1	-7.2	-5.6	-6.1	-0.33	14.76
86 14b	-8	-5.8	-7	-6.9	-6.6	-6.3	-6.6	-8.7	-7.1	0.12	-5.17	116 18d	-5.4	-7.2	-6.8	-6.5	-5.6	-5.7	-5.1	-5.4	-5.5	-1.02	45.02
87 14c	-8.2	-8.2	-7.1	-7.8	-6.5	-5.9	-6.2	-6.7	-6.3	-1.51	66.79	117 18e	-6.2	-7.6	-6	-6.6	-5.3	-7.7	-5.4	-5.6	-6.0	-0.60	26.57
88 14d	-7.1	-8.7	-8.3	-8.0	-6	-6.2	-7.7	-6.6	-6.6	-1.41	62.36	118 18f	-7.1	-7	-7.4	-7.2	-5.9	-6.7	-5.3	-6.9	-6.2	-0.97	42.80
89 14e	-6.7	-6.1	-7.7	-6.8	-6.3	-6.6	-7.3	-6.7	-6.7	-0.11	4.80	119 18g	-7	-5.7	-6.5	-6.4	-5.8	-6.8	-6	-5.5	-6.0	-0.37	16.61
90 14f	-7.7	-6.8	-7.5	-7.3	-6.9	-7.5	-7.5	-8.9	-7.7	0.37	-16.24	120 19a	-6.4	-6.6	-6.7	-6.6	-5.8	-5.7	-5.1	-5.6	-5.6	-1.02	45.02

ANEXO 6. ENERGÍAS LIBRES DE GIBSS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE III.

No. ID	AutoDock Vina											No. ID	AutoDock Vina										
	ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG			ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG	
	3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio				3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio		
121 19b	-5.6	-6.5	-6.4	-6.2	-5.5	-5.4	-5.4	-7.1	-5.9	-0.32	14.02	151 23d	-5.9	-6	-6.4	-6.1	-6.6	-6.1	-5.3	-7.7	-6.4	0.32	-14.39
122 19c	-7.3	-7.1	-6.9	-7.1	-5.6	-5.9	-5.5	-7.3	-6.1	-1.03	45.39	152 23e	-5.3	-5.8	-6	-5.7	-5.9	-5.8	-5.5	-5.9	-5.8	0.08	-3.32
123 19d	-6.3	-7.2	-7.7	-7.1	-5.6	-5.8	-5.2	-5.2	-5.5	-1.62	71.59	153 23f	-7.2	-6.5	-6.6	-6.8	-6.1	-5.8	-6.7	-7.7	-6.6	-0.19	8.49
124 19e	-6.5	-6.6	-6.1	-6.4	-5.9	-5.3	-4.9	-5.6	-5.4	-0.97	43.17	154 23g	-6.3	-6	-6.6	-6.3	-6.5	-6.2	-5.2	-6.2	-6.0	-0.28	12.18
125 19f	-7	-6.5	-7.5	-7.0	-5.7	-6	-8.2	-5.7	-6.4	-0.60	26.57	155 24a	-7.2	-6.1	-5.2	-6.2	-7	-5.6	-4.8	-8.1	-6.4	0.21	-9.23
126 19g	-6.6	-6.7	-6.3	-6.5	-5.5	-6	-5.7	-5.1	-5.6	-0.96	42.44	156 24b	-6.1	-5.8	-7.1	-6.3	-6.4	-5.8	-5.8	-6.2	-6.1	-0.28	12.55
127 20a	-8.3	-7.1	-7.3	-7.6	-6.5	-6.8	-6.9	-9.2	-7.4	-0.22	9.59	157 24c	-6	-6	-5.5	-5.8	-6.7	-6.3	-6	-5.9	-6.2	0.39	-17.34
128 20b	-8	-8.6	-8.4	-8.3	-6.5	-6.5	-6.7	-8.8	-7.1	-1.21	53.51	158 24d	-6.7	-7	-6.9	-6.9	-6.4	-8.7	-5.4	-8.2	-7.2	0.31	-13.65
129 20c	-7	-6.2	-7.4	-6.9	-6.3	-6.3	-7	-6.5	-6.5	-0.34	15.13	159 24e	-6.3	-6.3	-5.9	-6.2	-6.6	-6.1	-5.4	-5.4	-5.9	-0.29	12.92
130 20d	-9	-7.2	-7.1	-7.8	-9.5	-7	-6.3	-7.5	-7.6	-0.19	8.49	160 24f	-6.1	-5.6	-6.1	-5.9	-5.6	-6.2	-5.9	-6.1	-6.0	0.02	-0.74
131 20e	-7.1	-7.3	-8.8	-7.7	-6.9	-6.3	-6	-9.1	-7.1	-0.66	29.15	161 24g	-6.7	-6.8	-5.9	-6.5	-8	-6	-6	-6.4	-6.6	0.13	-5.90
132 20f	-7.5	-6.6	-7.7	-7.3	-7.8	-6.9	-7.1	-7.8	-7.4	0.13	-5.90	162 25a	-6.8	-6.8	-6.7	-6.8	-5.9	-7.2	-5.9	-6	-6.3	-0.52	22.88
133 20g	-7.7	-7.5	-8.2	-7.8	-6.5	-6.5	-6.8	-8.9	-7.2	-0.62	27.68	163 25b	-5.5	-6.2	-6	-5.9	-6.3	-5.5	-5.1	-6.6	-5.9	-0.02	1.11
134 21a	-8.2	-7.1	-5.9	-7.1	-9.7	-6.9	-6.5	-8.9	-8.0	0.93	-41.33	164 25c	-5.2	-5.7	-6.1	-5.7	-5.7	-7	-5.2	-5.5	-5.9	0.18	-8.12
135 21b	-7	-8.6	-8.7	-8.1	-6.6	-6.3	-6.5	-7.1	-6.6	-1.48	65.31	165 25d	-6.3	-7.1	-6	-6.5	-6	-5.9	-6.2	-6.3	-6.1	-0.37	16.24
136 21c	-7.4	-7.1	-7.4	-7.3	-6.2	-6.3	-6.2	-6.2	-6.2	-1.08	47.60	166 25e	-5.6	-5.7	-6.6	-6.0	-6	-5.7	-5.3	-6.6	-5.9	-0.07	2.95
137 21d	-7.2	-8.5	-8.3	-8.0	-6.2	-6.4	-6.4	-6.2	-6.3	-1.70	75.28	167 25f	-5.9	-6.5	-6.3	-6.2	-6.4	-7.5	-5.1	-6.4	-6.4	0.12	-5.17
138 21e	-8.4	-8.9	-8.3	-8.5	-6.9	-6.3	-6	-5.9	-6.3	-2.26	100.00	168 25g	-7.5	-5.5	-6.7	-6.6	-6.5	-5.4	-5.7	-6.3	-6.0	-0.59	26.20
139 21f	-7.7	-7.2	-8.5	-7.8	-6.4	-9.5	-8.7	-9.6	-8.6	0.75	-33.21	169 26a	-5.8	-5.9	-6	-5.9	-5.7	-6.4	-5.3	-6.1	-5.9	-0.02	1.11
140 21g	-7.4	-7	-6.8	-7.1	-7.3	-7.2	-8.5	-8.6	-7.9	0.83	-36.90	170 26b	-6.5	-4.7	-7.4	-6.2	-6.2	-7.4	-5.8	-5.4	-6.2	0.00	0.00
141 22a	-6.1	-5.9	-5.6	-5.9	-6.1	-6.5	-5.3	-6.5	-6.1	0.23	-10.33	171 26c	-5.6	-5.7	-5.2	-5.5	-6.4	-5.9	-5.2	-6	-5.9	0.38	-16.61
142 22b	-6.8	-6.2	-6.2	-6.4	-6.1	-7.6	-5.8	-5.2	-6.2	-0.23	9.96	172 26d	-5.8	-5.7	-5.7	-5.7	-5.7	-5.8	-5.5	-6	-5.8	0.02	-0.74
143 22c	-5.8	-6	-5.2	-5.7	-5.7	-5.5	-5.6	-5.2	-5.5	-0.17	7.38	173 26e	-6.4	-6.6	-6.4	-6.5	-5.3	-7.7	-4.7	-4.7	-5.6	-0.87	38.38
144 22d	-6.1	-6.9	-5.8	-6.3	-6	-6.3	-4.8	-5.8	-5.7	-0.54	23.99	174 26f	-5.9	-5.2	-7.2	-6.1	-6.8	-6.2	-6	-7	-6.5	0.40	-17.71
145 22e	-6	-7.3	-6.8	-6.7	-5.8	-6	-6	-6.2	-6.0	-0.70	31.00	175 26g	-5.7	-5.5	-6.9	-6.0	-5.9	-6.3	-5.9	-5.8	-6.0	-0.06	2.58
146 22f	-6.8	-5.8	-5	-5.9	-8.4	-6.3	-4.4	-5.8	-6.2	0.36	-15.87	176 27a	-6.4	-5.6	-6.6	-6.2	-8.1	-5.8	-5.4	-6	-6.3	0.12	-5.54
147 22g	-7	-6	-5.8	-6.3	-5.9	-5.5	-6.1	-6.5	-6.0	-0.27	11.81	177 27b	-5.9	-6.8	-5.6	-6.1	-5.7	-7.1	-5.8	-6.2	-6.2	0.10	-4.43
148 23a	-6	-5.6	-5.8	-5.8	-6.6	-6.6	-5.8	-5.9	-6.2	0.43	-18.82	178 27c	-6.2	-7.4	-5.7	-6.4	-6.4	-5.4	-4.5	-5.3	-5.4	-1.03	45.76
149 23b	-6.8	-5.2	-7.4	-6.5	-6.3	-6.6	-5.7	-5.6	-6.1	-0.42	18.45	179 27d	-5.8	-7	-6	-6.3	-6.1	-6.6	-4.5	-5.7	-5.7	-0.54	23.99
150 23c	-5.7	-6.8	-5.5	-6.0	-5.3	-6.4	-4.8	-5.5	-5.5	-0.50	22.14	180 27e	-6.2	-5.4	-5.9	-5.8	-5.9	-6.1	-5.5	-5.6	-5.8	-0.06	2.58

**ANEXO 7. ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS CALCULADAS DE LA SERIE I,
BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE IV.**

No.	ID	AutoDock Vina										
		ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs	Score ΔG
		3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Prom.		
181	27f	-6.1	-5.2	-6	-5.8	-5.8	-6.1	-5.2	-5.5	-5.7	-0.12	5.17
182	27g	-6.3	-5.4	-5.9	-5.9	-6.9	-6.1	-6.3	-6.3	-6.4	0.53	-23.62
183	28a	-7.4	-7.4	-6.5	-7.1	-7.9	-7.2	-8	-6.6	-7.4	0.33	-14.39
184	28b	---	---	---	N.A	-6.4	-6.3	-5.7	-8.4	-6.7	N.A	N.A
185	28c	-5.3	-5.5	-6	-5.6	-5.6	-6	-4.8	-8.1	-6.1	0.52	-23.25
186	28d	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-5.8	-6.5	-5.6	-6.4	-6.1	-0.23	9.96
187	28e	-5.3	-6.1	-5.1	-5.5	-8.6	-6.2	-5.5	-5.6	-6.5	0.98	-43.17
188	28f	---	---	---	N.A	-6.2	-6.4	-6.3	-8.3	-6.8	N.A	N.A
189	28g	-6.8	-6.7	-5.9	-6.5	-6.3	-6.7	-6.1	-7.9	-6.8	0.28	-12.55
190	29a	-9.2	-7.4	-7.6	-8.1	-7.2	-6.3	-6.1	-6.4	-6.5	-1.57	69.37
191	29b	-6	-6	-6.3	-6.1	-6.1	-6.1	-5.9	-6.3	-6.1	0.00	0.00
192	29c	-5.9	-6.3	-5.7	-6.0	-5.4	-4.9	-5.1	-5.6	-5.3	-0.72	31.73
193	29d	-5.6	-6.4	-6.4	-6.1	-6.6	-6	-4.9	-5.3	-5.7	-0.43	19.19
194	29e	-7.1	-6.3	-5.3	-6.2	-6	-5.9	-6.1	-5.8	-6.0	-0.28	12.55
195	29f	---	---	---	N.A	-6.1	-6.2	-6.3	-7	-6.4	N.A	N.A
196	29g	-7.2	-6.3	-6.3	-6.6	-6.1	-6	-5.7	-5.7	-5.9	-0.73	32.10
197	30a	-6.6	-7.7	-7.5	-7.3	-7.7	-6.5	-6.3	-7.9	-7.1	-0.17	7.38
198	30b	---	---	---	N.A	-5.7	-6.2	-5.1	-5.4	-5.6	N.A	N.A
199	30c	-5.6	-5.4	-5.8	-5.6	-6.2	-6.3	-6	-5.5	-6.0	0.40	-17.71
200	30d	-6.6	-6.2	-5	-5.9	-6	-6.3	-5.9	-5.5	-5.9	-0.01	0.37
201	30e	-6.2	-5.5	-5.1	-5.6	-6.8	-6.5	-4.6	-7.5	-6.4	0.75	-33.21
202	30f	---	---	---	N.A	-5.6	-6.4	-5.5	-6.8	-6.1	N.A	N.A
203	30g	-4.8	-7.2	-6.6	-6.2	-7.2	-7.1	-5.5	-6.5	-6.6	0.38	-16.61

ANEXO 8. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE I.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
1	2a	2.28	0.94	-4.16	0.70	453.93	0.64	7.66	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	6	1	0	1	1	1	91.33	49.91
2	2b	1.45	0.97	-3.76	0.78	469.93	0.59	7.06	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	6	1	0	1	1	1	91.82	N.A
3	2c	1.90	0.96	-3.89	0.75	483.95	0.55	7.17	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	7	1	0	1	1	1	91.21	39.33
4	2d	2.47	0.93	-4.32	0.66	467.95	0.60	7.55	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	6	1	0	1	1	1	90.66	55.66
5	2e	2.58	0.92	-4.63	0.59	532.82	0.41	-1.95	0.12	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	6	1	0	1	0	1	81.86	N.A
6	2f	1.98	0.95	-3.86	0.76	469.93	0.59	7.61	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	6	1	0	1	1	1	91.54	N.A
7	2g	2.17	0.94	-4.18	0.70	483.95	0.55	7.79	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	7	1	0	1	1	1	90.68	47.18
8	3a	2.28	0.94	-4.16	0.70	453.93	0.64	7.66	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	6	1	0	1	1	1	91.33	55.63
9	3b	1.45	0.97	-3.76	0.78	469.93	0.59	7.06	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	6	1	0	1	1	1	91.82	N.A
10	3c	1.90	0.96	-3.89	0.75	483.95	0.55	7.17	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	7	1	0	1	1	1	91.21	43.94
11	3d	2.47	0.93	-4.32	0.66	467.95	0.60	7.55	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	6	1	0	1	1	1	90.66	45.70
12	3e	2.58	0.92	-4.63	0.59	532.82	0.41	-1.95	0.12	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	6	1	0	1	0	1	81.86	N.A
13	3f	1.98	0.95	-3.86	0.76	469.93	0.59	7.61	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	6	1	0	1	1	1	91.54	N.A
14	3g	2.17	0.94	-4.18	0.70	483.95	0.55	7.79	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	7	1	0	1	1	1	90.68	43.31
15	4a	2.64	0.91	-4.39	0.65	455.94	0.63	7.91	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	7	1	0	1	1	1	90.72	51.63
16	4b	1.80	0.96	-3.99	0.73	471.94	0.59	7.22	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	91.37	N.A
17	4c	2.26	0.94	-4.11	0.71	485.97	0.54	7.33	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	8	1	0	1	1	1	90.69	41.29
18	4d	2.83	0.90	-4.55	0.61	469.97	0.59	7.72	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	7	1	0	1	1	1	89.98	38.72
19	4e	2.94	0.89	-4.85	0.54	534.84	0.40	-1.80	0.14	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	7	1	0	1	0	1	81.28	N.A
20	4f	2.34	0.93	-4.09	0.71	471.94	0.59	7.88	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	91.02	N.A
21	4g	2.53	0.92	-4.40	0.64	485.97	0.54	8.05	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	8	1	0	1	1	1	90.06	68.09
22	5a	2.64	0.91	-4.39	0.65	455.94	0.63	7.91	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	7	1	0	1	1	1	90.72	53.84
23	5b	1.80	0.96	-3.99	0.73	471.94	0.59	7.22	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	91.37	N.A
24	5c	2.26	0.94	-4.11	0.71	485.97	0.54	7.33	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	8	1	0	1	1	1	90.69	69.52
25	5d	2.83	0.90	-4.55	0.61	469.97	0.59	7.72	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	7	1	0	1	1	1	89.98	33.18
26	5e	2.94	0.89	-4.85	0.54	534.84	0.40	-1.80	0.14	0.6	1.0	1.0	1.0	86.79	1	7	1	1	1	7	1	0	1	0	1	81.28	N.A
27	5f	2.34	0.93	-4.09	0.71	471.94	0.59	7.88	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	107.02	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	91.02	N.A
28	5g	2.53	0.92	-4.40	0.64	485.97	0.54	8.05	1.00	0.6	1.0	1.0	1.0	96.02	1	8	1	1	1	8	1	0	1	1	1	90.06	50.75
29	6a	0.20	0.99	-1.74	0.96	261.33	0.95	6.74	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	61.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	99.21	64.92
30	6b	-0.63	1.00	-1.34	0.97	277.32	0.94	6.84	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	81.66	1	6	1	3	1	4	1	0	1	1	1	99.25	65.68

ANEXO 9. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE II.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
31	6c	-0.18	0.99	-1.47	0.97	291.35	0.92	6.87	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	70.67	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	99.13	63.40
32	6d	0.40	0.99	-1.90	0.96	275.35	0.94	7.43	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	61.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	99.09	75.93
33	6e	0.50	0.99	-2.21	0.94	340.22	0.87	-2.19	0.10	1.0	1.0	1.0	1.0	61.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	91.55	51.68
34	6f	-0.10	0.99	-1.45	0.97	277.32	0.94	6.71	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	81.66	1	6	1	3	1	4	1	0	1	1	1	99.22	60.68
35	6g	0.10	0.99	-1.76	0.96	291.35	0.92	6.89	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	70.67	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	99.05	53.21
36	7a	0.20	0.99	-1.74	0.96	261.33	0.95	6.74	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	61.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	99.21	51.26
37	7b	-0.63	1.00	-1.34	0.97	277.32	0.94	6.84	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	81.66	1	6	1	3	1	4	1	0	1	1	1	99.25	88.74
38	7c	-0.18	0.99	-1.47	0.97	291.35	0.92	6.87	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	70.67	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	99.13	75.95
39	7d	0.40	0.99	-1.90	0.96	275.35	0.94	7.43	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	61.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	99.09	58.77
40	7e	0.50	0.99	-2.21	0.94	340.22	0.87	-2.19	0.10	1.0	1.0	1.0	1.0	61.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	91.55	79.91
41	7f	-0.10	0.99	-1.45	0.97	277.32	0.94	6.71	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	81.66	1	6	1	3	1	4	1	0	1	1	1	99.22	50.53
42	7g	0.10	0.99	-1.76	0.96	291.35	0.92	6.89	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	70.67	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	99.05	66.31
43	8a	1.55	0.97	-2.64	0.91	244.29	0.96	6.63	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	98.73	59.70
44	8b	0.72	0.99	-2.25	0.94	260.29	0.95	6.65	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	1	1	0	1	1	1	99.00	91.75
45	8c	1.17	0.98	-2.37	0.93	274.32	0.94	6.68	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	2	1	0	1	1	1	98.81	77.08
46	8d	1.74	0.96	-2.80	0.90	258.32	0.95	7.21	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	98.53	43.73
47	8e	1.85	0.96	-3.11	0.87	323.19	0.89	-2.33	0.09	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	90.84	62.95
48	8f	1.25	0.98	-2.35	0.93	260.29	0.95	6.63	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	1	1	0	1	1	1	98.88	70.11
49	8g	1.44	0.97	-2.66	0.91	274.32	0.94	6.78	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	2	1	0	1	1	1	98.60	72.36
50	9a	1.55	0.97	-2.64	0.91	244.29	0.96	6.63	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	98.73	62.28
51	9b	0.72	0.99	-2.25	0.94	260.29	0.95	6.65	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	1	1	0	1	1	1	99.00	73.67
52	9c	1.17	0.98	-2.37	0.93	274.32	0.94	6.68	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	2	1	0	1	1	1	98.81	76.34
53	9d	1.74	0.96	-2.80	0.90	258.32	0.95	7.21	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	98.53	74.36
54	9e	1.85	0.96	-3.11	0.87	323.19	0.89	-2.33	0.09	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	90.84	60.92
55	9f	1.25	0.98	-2.35	0.93	260.29	0.95	6.63	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	1	1	0	1	1	1	98.88	49.07
56	9g	1.44	0.97	-2.66	0.91	274.32	0.94	6.78	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	2	1	0	1	1	1	98.60	50.41
57	10a	1.51	0.97	-3.11	0.87	246.31	0.95	4.28	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	98.29	61.51
58	10b	0.68	0.99	-2.71	0.91	262.31	0.95	4.39	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	2	1	0	1	1	1	98.66	61.14
59	10c	1.13	0.98	-2.84	0.90	276.34	0.94	4.43	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	98.45	47.57
60	10d	1.70	0.96	-3.27	0.85	260.34	0.95	5.05	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	98.09	62.51

ANEXO 10. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE III.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
61	10e	1.81	0.96	-3.58	0.81	325.21	0.89	-4.66	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	89.74	60.74
62	10f	1.21	0.98	-2.81	0.90	262.31	0.95	4.24	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	2	1	0	1	1	1	98.51	49.62
63	10g	1.40	0.97	-3.13	0.87	276.34	0.94	4.44	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	98.18	52.41
64	11a	1.51	0.97	-3.11	0.87	246.31	0.95	4.28	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	98.29	72.58
65	11b	0.68	0.99	-2.71	0.91	262.31	0.95	4.39	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	2	1	0	1	1	1	98.66	68.15
66	11c	1.13	0.98	-2.84	0.90	276.34	0.94	4.43	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	98.45	51.63
67	11d	1.70	0.96	-3.27	0.85	260.34	0.95	5.05	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	98.09	80.04
68	11e	1.81	0.96	-3.58	0.81	325.21	0.89	-4.66	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	89.74	48.56
69	11f	1.21	0.98	-2.81	0.90	262.31	0.95	4.24	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	2	1	0	1	1	1	98.51	74.16
70	11g	1.40	0.97	-3.13	0.87	276.34	0.94	4.44	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	98.18	74.37
71	12a	4.67	0.58	-4.78	0.55	330.47	0.88	-12.82	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	84.77	32.98
72	12b	3.83	0.76	-4.38	0.65	346.47	0.86	-12.75	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	10	1	0	1	1	1	86.72	49.63
73	12c	4.29	0.67	-4.51	0.62	360.50	0.84	-12.69	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	11	0	0	1	1	1	77.95	25.87
74	12d	4.86	0.54	-4.94	0.51	344.50	0.87	-12.06	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	83.96	36.08
75	12e	4.96	0.51	-5.25	0.44	409.37	0.75	-21.88	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	82.28	23.06
76	12f	4.37	0.65	-4.48	0.63	346.47	0.86	-12.88	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	10	1	0	1	1	1	85.70	37.68
77	12g	4.56	0.61	-4.80	0.55	360.50	0.84	-12.65	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	10	1	0	1	1	1	84.62	41.39
78	13a	4.67	0.58	-4.78	0.55	330.47	0.88	-12.82	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	84.77	29.65
79	13b	3.83	0.76	-4.38	0.65	346.47	0.86	-12.75	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	10	1	0	1	1	1	86.72	40.59
80	13c	4.29	0.67	-4.51	0.62	360.50	0.84	-12.69	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	11	0	0	1	1	1	77.95	45.25
81	13d	4.86	0.54	-4.94	0.51	344.50	0.87	-12.06	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	83.96	49.91
82	13e	4.96	0.51	-5.25	0.44	409.37	0.75	-21.88	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	82.28	64.02
83	13f	4.37	0.65	-4.48	0.63	346.47	0.86	-12.88	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	10	1	0	1	1	1	85.70	43.03
84	13g	4.56	0.61	-4.80	0.55	360.50	0.84	-12.65	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	10	1	0	1	1	1	84.62	42.12
85	14a	2.35	0.93	-3.72	0.78	294.35	0.92	5.21	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	97.18	73.50
86	14b	1.51	0.97	-3.32	0.84	310.35	0.91	5.32	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	3	1	0	1	1	1	97.81	46.32
87	14c	1.97	0.95	-3.44	0.83	324.38	0.89	5.39	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	97.43	82.11
88	14d	2.54	0.92	-3.87	0.75	308.38	0.91	5.93	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	96.78	79.57
89	14e	2.65	0.91	-4.18	0.69	373.25	0.82	-3.81	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	88.07	46.43
90	14f	2.05	0.95	-3.42	0.83	310.35	0.91	5.12	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	3	1	0	1	1	1	97.54	40.65

ANEXO 11. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE IV.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
91	14g	2.24	0.94	-3.73	0.78	324.38	0.89	5.36	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	96.98	83.17
92	15a	2.35	0.93	-3.72	0.78	294.35	0.92	5.21	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	97.18	60.95
93	15b	1.51	0.97	-3.32	0.84	310.35	0.91	5.32	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	3	1	0	1	1	1	97.81	58.68
94	15c	1.97	0.95	-3.44	0.83	324.38	0.89	5.39	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	97.43	62.92
95	15d	2.54	0.92	-3.87	0.75	308.38	0.91	5.93	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	96.78	37.50
96	15e	2.65	0.91	-4.18	0.69	373.25	0.82	-3.81	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	58.20	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	88.07	54.00
97	15f	2.05	0.95	-3.42	0.83	310.35	0.91	5.12	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	78.42	1	5	1	3	1	3	1	0	1	1	1	97.54	74.05
98	15g	2.24	0.94	-3.73	0.78	324.38	0.89	5.36	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	67.43	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	96.98	N.A
99	16a	1.61	0.97	-2.56	0.92	246.31	0.95	5.86	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	98.75	51.77
100	16b	0.78	0.99	-2.16	0.94	262.31	0.95	5.97	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	99.01	N.A
101	16c	1.23	0.98	-2.29	0.94	276.34	0.94	6.01	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.82	N.A
102	16d	1.80	0.96	-2.72	0.91	260.34	1.00	6.63	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	98.95	N.A
103	16e	1.91	0.96	-3.03	0.88	325.21	0.89	-3.09	0.04	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	90.52	58.55
104	16f	1.31	0.98	-2.26	0.94	262.31	0.95	5.82	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	98.89	66.97
105	16g	1.50	0.97	-2.58	0.92	276.34	0.94	6.02	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.62	71.27
106	17a	1.61	0.97	-2.56	0.92	246.31	0.95	5.86	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	98.75	72.07
107	17b	0.78	0.99	-2.16	0.94	262.31	0.95	5.97	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	99.01	68.14
108	17c	1.23	0.98	-2.29	0.94	276.34	0.94	6.01	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.82	74.32
109	17d	1.80	0.96	-2.72	0.91	260.34	1.00	6.63	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	98.95	48.00
110	17e	1.91	0.96	-3.03	0.88	325.21	0.89	-3.09	0.04	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	90.52	38.80
111	17f	1.31	0.98	-2.26	0.94	262.31	0.95	5.82	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	3	1	0	1	1	1	98.89	69.74
112	17g	1.50	0.97	-2.58	0.92	276.34	0.94	6.02	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.62	69.42
113	18a	-0.06	0.99	-2.18	0.94	278.31	0.93	-3.13	0.04	1.0	1.0	0.6	1.0	76.66	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.55	59.03
114	18b	-0.89	1.00	-1.79	0.96	294.31	0.92	-3.01	0.05	1.0	1.0	0.6	1.0	96.89	1	7	1	3	1	5	1	0	1	1	1	88.67	63.89
115	18c	-0.44	1.00	-1.91	0.96	308.33	0.91	-3.03	0.05	1.0	1.0	0.6	1.0	85.90	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	88.51	51.63
116	18d	0.13	0.99	-2.34	0.93	292.34	0.92	-2.33	0.09	1.0	1.0	0.6	1.0	76.66	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.75	66.88
117	18e	0.24	0.99	-2.65	0.91	357.20	0.85	-12.16	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	76.66	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	87.32	56.95
118	18f	-0.36	1.00	-1.89	0.96	294.31	0.92	-3.22	0.04	1.0	1.0	0.6	1.0	96.89	1	7	1	3	1	5	1	0	1	1	1	88.55	65.68
119	18g	-0.17	0.99	-2.20	0.94	308.33	0.91	-3.02	0.05	1.0	1.0	0.6	1.0	85.90	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	88.39	52.50
120	19a	-0.06	0.99	-2.18	0.94	278.31	0.93	-3.13	0.04	1.0	1.0	0.6	1.0	76.66	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.55	66.78

ANEXO 12. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE V.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
121	19b	-0.89	1.00	-1.79	0.96	294.31	0.92	-3.01	0.05	1.0	1.0	0.6	1.0	96.89	1	7	1	3	1	5	1	0	1	1	1	88.67	51.35
122	19c	-0.44	1.00	-1.91	0.96	308.33	0.91	-3.03	0.05	1.0	1.0	0.6	1.0	85.90	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	88.51	66.95
123	19d	0.13	0.99	-2.34	0.93	292.34	0.92	-2.33	0.09	1.0	1.0	0.6	1.0	76.66	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.75	80.17
124	19e	0.24	0.99	-2.65	0.91	357.20	0.85	-12.16	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	76.66	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	87.32	65.25
125	19f	-0.36	1.00	-1.89	0.96	294.31	0.92	-3.22	0.04	1.0	1.0	0.6	1.0	96.89	1	7	1	3	1	5	1	0	1	1	1	88.55	57.56
126	19g	-0.17	0.99	-2.20	0.94	308.33	0.91	-3.02	0.05	1.0	1.0	0.6	1.0	85.90	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	88.39	65.41
127	20a	2.87	0.89	-3.96	0.74	251.29	0.95	5.51	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	96.75	53.17
128	20b	2.04	0.95	-3.56	0.81	267.28	0.94	3.86	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	1	1	0	1	1	1	97.53	75.52
129	20c	2.49	0.92	-3.69	0.79	281.31	0.93	5.35	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	2	1	0	1	1	1	97.22	56.17
130	20d	3.06	0.87	-4.12	0.71	265.31	0.94	6.35	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	96.32	52.40
131	20e	3.17	0.86	-4.43	0.64	330.18	0.89	-3.73	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	87.75	58.45
132	20f	2.57	0.92	-3.67	0.79	267.28	0.94	5.50	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	1	1	0	1	1	1	97.28	45.69
133	20g	2.76	0.90	-3.98	0.74	281.31	0.93	5.68	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	2	1	0	1	1	1	96.66	62.17
134	21a	2.87	0.89	-3.96	0.74	251.29	0.95	5.51	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	96.75	27.71
135	21b	2.04	0.95	-3.56	0.81	267.28	0.94	3.86	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	1	1	0	1	1	1	97.53	81.42
136	21c	2.49	0.92	-3.69	0.79	281.31	0.93	5.35	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	2	1	0	1	1	1	97.22	72.41
137	21d	3.06	0.87	-4.12	0.71	265.31	0.94	6.35	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	96.32	85.80
138	21e	3.17	0.86	-4.43	0.64	330.18	0.89	-3.73	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	87.75	93.88
139	21f	2.57	0.92	-3.67	0.79	267.28	0.94	5.50	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	1	1	0	1	1	1	97.28	32.04
140	21g	2.76	0.90	-3.98	0.74	281.31	0.93	5.68	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	2	1	0	1	1	1	96.66	29.88
141	40a	-0.41	1.00	-2.40	0.93	333.34	0.88	4.26	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.40	44.03
142	40b	-1.24	1.00	-2.00	0.95	349.34	0.86	4.39	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	7	1	0	1	1	1	98.43	54.20
143	40c	-0.78	1.00	-2.13	0.95	363.37	0.84	4.58	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	8	1	0	1	1	1	98.22	52.80
144	40d	-0.21	0.99	-2.56	0.92	347.37	0.86	5.14	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.22	61.10
145	40e	-0.11	0.99	-2.87	0.89	412.24	0.74	-4.71	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	7	1	0	1	1	1	89.52	60.26
146	40f	-0.70	1.00	-2.11	0.95	349.34	0.86	4.12	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	7	1	0	1	1	1	98.35	41.24
147	40g	-0.51	1.00	-2.42	0.93	363.37	0.84	4.40	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	8	1	0	1	1	1	98.07	54.94
148	41a	-0.41	1.00	-2.40	0.93	333.34	0.88	4.26	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.40	39.79
149	41b	-1.24	1.00	-2.00	0.95	349.34	0.86	4.39	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	7	1	0	1	1	1	98.43	58.44
150	41c	-0.78	1.00	-2.13	0.95	363.37	0.84	4.58	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	8	1	0	1	1	1	98.22	60.18

ANEXO 13. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE VI.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
151	41d	-0.21	0.99	-2.56	0.92	347.37	0.86	5.14	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.22	41.92
152	41e	-0.11	0.99	-2.87	0.89	412.24	0.74	-4.71	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	7	1	0	1	1	1	89.52	43.10
153	41f	-0.70	1.00	-2.11	0.95	349.34	0.86	4.12	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	7	1	0	1	1	1	98.35	53.42
154	41g	-0.51	1.00	-2.42	0.93	363.37	0.84	4.40	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	8	1	0	1	1	1	98.07	55.12
155	42a	-0.76	1.00	-2.18	0.94	331.33	0.88	5.24	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.59	44.68
156	42b	-1.60	1.00	-1.78	0.96	347.33	0.86	5.27	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.58	55.56
157	42c	-1.14	1.00	-1.90	0.96	361.35	0.84	5.42	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.38	40.52
158	42d	-0.57	1.00	-2.34	0.93	345.36	0.87	5.96	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.40	42.37
159	42e	-0.47	1.00	-2.64	0.91	410.22	0.75	-3.77	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	89.83	51.37
160	42f	-1.06	1.00	-1.88	0.96	347.33	0.86	5.14	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.54	48.90
161	42g	-0.87	1.00	-2.19	0.94	361.35	0.84	5.38	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.28	46.19
162	43a	-0.76	1.00	-2.18	0.94	331.33	0.88	5.24	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.59	60.74
163	43b	-1.60	1.00	-1.78	0.96	347.33	0.86	5.27	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.58	49.84
164	43c	-1.14	1.00	-1.90	0.96	361.35	0.84	5.42	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.38	45.13
165	43d	-0.57	1.00	-2.34	0.93	345.36	0.87	5.96	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.40	57.32
166	43e	-0.47	1.00	-2.64	0.91	410.22	0.75	-3.77	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	89.83	46.39
167	43f	-1.06	1.00	-1.88	0.96	347.33	0.86	5.14	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.54	46.69
168	43g	-0.87	1.00	-2.19	0.94	361.35	0.84	5.38	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.28	62.24
169	44a	-0.76	1.00	-2.18	0.94	331.33	0.88	5.24	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.59	49.85
170	44b	-1.60	1.00	-1.78	0.96	347.33	0.86	5.27	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.58	49.29
171	44c	-1.14	1.00	-1.90	0.96	361.35	0.84	5.42	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.38	40.89
172	44d	-0.57	1.00	-2.34	0.93	345.36	0.87	5.96	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.40	48.83
173	44e	-0.47	1.00	-2.64	0.91	410.22	0.75	-3.77	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	89.83	64.10
174	44f	-1.06	1.00	-1.88	0.96	347.33	0.86	5.14	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.54	40.41
175	44g	-0.87	1.00	-2.19	0.94	361.35	0.84	5.38	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.28	50.43
176	45a	-0.76	1.00	-2.18	0.94	331.33	0.88	5.24	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.59	46.53
177	45b	-1.60	1.00	-1.78	0.96	347.33	0.86	5.27	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.58	47.07
178	45c	-1.14	1.00	-1.90	0.96	361.35	0.84	5.42	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.38	72.07
179	45d	-0.57	1.00	-2.34	0.93	345.36	0.87	5.96	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	98.40	61.19
180	45e	-0.47	1.00	-2.64	0.91	410.22	0.75	-3.77	0.02	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	89.83	46.21

ANEXO 14. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE I, BENZOAZEPINONAS DISEÑADAS, PARTE VII.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
181	45f	-1.06	1.00	-1.88	0.96	347.33	0.86	5.14	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	98.54	51.85
182	45g	-0.87	1.00	-2.19	0.94	361.35	0.84	5.38	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	98.28	37.33
183	46a	-0.04	0.99	-3.01	0.88	410.22	0.75	-1.82	0.14	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	90.45	38.03
184	46b	-0.87	1.00	-2.61	0.92	426.22	0.71	-1.79	0.14	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	90.51	N.A
185	46c	-0.42	1.00	-2.74	0.91	440.25	0.68	-1.64	0.16	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	90.28	33.52
186	46d	0.15	0.99	-3.17	0.86	424.25	0.72	-1.09	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	90.92	50.44
187	46e	0.26	0.99	-3.48	0.82	489.12	0.54	-4.38	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	87.39	22.11
188	46f	-0.34	1.00	-2.71	0.91	426.22	0.71	-1.93	0.13	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	90.30	N.A
189	46g	-0.15	0.99	-3.03	0.88	440.25	0.68	-1.68	0.16	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	90.03	38.74
190	47a	-0.04	0.99	-3.01	0.88	410.22	0.75	-1.82	0.14	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	90.45	79.91
191	47b	-0.87	1.00	-2.61	0.92	426.22	0.71	-1.79	0.14	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	90.51	45.25
192	47c	-0.42	1.00	-2.74	0.91	440.25	0.68	-1.64	0.16	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	90.28	61.01
193	47d	0.15	0.99	-3.17	0.86	424.25	0.72	-1.09	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	90.92	55.06
194	47e	0.26	0.99	-3.48	0.82	489.12	0.54	-4.38	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	87.39	49.97
195	47f	-0.34	1.00	-2.71	0.91	426.22	0.71	-1.93	0.13	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	90.30	N.A
196	47g	-0.15	0.99	-3.03	0.88	440.25	0.68	-1.68	0.16	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	90.03	61.07
197	48a	-0.04	0.99	-3.01	0.88	410.22	0.75	-1.82	0.14	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	90.45	48.92
198	48b	-0.87	1.00	-2.61	0.92	426.22	0.71	-1.79	0.14	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	90.51	N.A
199	48c	-0.42	1.00	-2.74	0.91	440.25	0.68	-1.64	0.16	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	90.28	36.29
200	48d	0.15	0.99	-3.17	0.86	424.25	0.72	-1.09	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	90.92	45.65
201	48e	0.26	0.99	-3.48	0.82	489.12	0.54	-4.38	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	124.59	1	8	1	4	1	6	1	0	1	1	1	87.39	27.09
202	48f	-0.34	1.00	-2.71	0.91	426.22	0.71	-1.93	0.13	1.0	1.0	1.0	1.0	144.82	1	9	1	5	1	6	1	0	1	1	1	90.30	N.A
203	48g	-0.15	0.99	-3.03	0.88	440.25	0.68	-1.68	0.16	1.0	1.0	1.0	1.0	133.83	1	9	1	4	1	7	1	0	1	1	1	90.03	36.71

ANEXO 15. ENERGÍAS LIBRES DE GIBSS CALCULADAS DE LA SERIE II, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE I.

No. ID	AutoDock Vina											No. ID	AutoDock Vina										
	ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG			ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG	
	3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio				3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio		
1 31a	-8.4	-8	-8	-8.1	-8.6	-9.4	-6.9	-9.7	-8.7	0.52	-30.54	31 35c	-5.5	-6.5	-7.3	-6.4	-7.9	-6.6	-5	-7.7	-6.8	0.37	-21.67
2 31b	-9.1	-8	-7.9	-8.3	-5.9	-8.4	-7.3	-9	-7.7	-0.68	40.39	32 35d	-7.5	-7.7	-5.9	-7.0	-5.3	-7.7	-6.2	-7.9	-6.8	-0.26	15.27
3 31c	-7.3	-7.5	-8	-7.6	-6.9	-9	-6	-9.1	-7.8	0.15	-8.87	33 35e	-7.5	-7	-7.5	-7.3	-8	-6.4	-5.9	-5.7	-6.5	-0.83	49.26
4 31d	-7.2	-7.6	-8.4	-7.7	-7.9	-7.1	-6.7	-9	-7.7	-0.06	3.45	34 35f	-7.6	-6.9	-7	-7.2	-5.3	-8	-6.5	-6.1	-6.5	-0.69	40.89
5 31e	-8.8	-8.1	-7.9	-8.3	-9.9	-7	-6.8	-8.6	-8.1	-0.19	11.33	35 35g	-6.7	-7.4	-7.3	-7.1	-5.6	-7.8	-6.7	-8	-7.0	-0.11	6.40
6 31f	-7.2	-7.7	-7.7	-7.5	-7	-7.1	-7.4	-6.6	-7.0	-0.51	30.05	36 36a	-7.3	-7.1	-6.9	-7.1	-6	-5.4	-6.4	-5.9	-5.9	-1.18	69.46
7 31g	-7.5	-7.8	-7.4	-7.6	-6.7	-7	-6.2	-9.2	-7.3	-0.29	17.24	37 36b	-6.4	-7.9	-6.2	-6.8	-5.9	-6.3	-5.9	-7.5	-6.4	-0.43	25.62
8 32a	-7.8	-7.7	-8.5	-8.0	-6.8	-7.3	-6.8	-6.4	-6.8	-1.18	69.46	38 36c	-6.6	-6	-6.5	-6.4	-5.6	-5.4	-5.6	-7.9	-6.1	-0.24	14.29
9 32b	-9.2	-8.2	-7.6	-8.3	-6.8	-7	-6.5	-6.9	-6.8	-1.53	90.64	39 36d	-5.7	-7.5	-6.1	-6.4	-5.5	-5.7	-6.1	-7.9	-6.3	-0.13	7.88
10 32c	-8.5	-7.7	-8.6	-8.3	-7.2	-8.6	-6.1	-7.1	-7.3	-1.02	60.10	40 36e	-6.2	-7	-7.8	-7.0	-5.9	-5.9	-5.7	-8	-6.4	-0.63	36.95
11 32d	-7.3	-7.6	-9.2	-8.0	-8.5	-9.2	-6.5	-9.2	-8.4	0.32	-18.72	41 36f	-7.2	-7.2	-7.4	-7.3	-5.8	-7.5	-5	-5.4	-5.9	-1.34	79.31
12 32e	-8.7	-7.9	-8	-8.2	-9.4	-6.7	-7.6	-9.7	-8.4	0.15	-8.87	42 36g	-7	-7.2	-5.8	-6.7	-6.4	-5.6	-5.7	-8	-6.4	-0.24	14.29
13 32f	-8.3	-8.5	-7.9	-8.2	-9.7	-7.2	-6.8	-9.5	-8.3	0.07	-3.94	43 37a	-6.1	-7.1	-5.2	-6.1	-6.2	-7.3	-5.1	-7.5	-6.5	0.39	-23.15
14 32g	-7.9	-7.4	-8.7	-8.0	-6.7	-7	-6.6	-9.3	-7.4	-0.60	35.47	44 37b	-6.6	-6.2	-6.9	-6.6	-8.3	-5.5	-5.7	-7.8	-6.8	0.26	-15.27
15 33a	-5.6	-6.6	-6.7	-6.3	-6.8	-5.5	-5.2	-9.2	-6.7	0.38	-22.17	45 37c	-7.2	-7	-5.4	-6.5	-7.9	-5.8	-5.6	-6.3	-6.4	-0.13	7.88
16 33b	-6.6	-6.3	-5.8	-6.2	-5.1	-6.8	-5.3	-7.2	-6.1	-0.13	7.88	46 37d	-6.9	-6.8	-7	-6.9	-5.4	-6	-5.5	-7.6	-6.1	-0.78	45.81
17 33c	-6.5	-5.2	-5.6	-5.8	-5.7	-5.3	-5.1	-5.4	-5.4	-0.39	23.15	47 37e	-6.2	-5.6	-7	-6.3	-8.2	-5.8	-5.7	-7.6	-6.8	0.56	-33.00
18 33d	-5.7	-6.4	-5.9	-6.0	-5.4	-6.9	-5.2	-5.1	-5.7	-0.35	20.69	48 37f	-7.2	-6.4	-5.7	-6.4	-8.1	-5.8	-5.3	-5.5	-6.2	-0.26	15.27
19 33e	-4.9	-6.1	-5.7	-5.6	-4.8	-5.2	-5.1	-6.6	-5.4	-0.14	8.37	49 37g	-7	-5.6	-6	-6.2	-5.3	-5.9	-5.5	-6.8	-5.9	-0.33	19.21
20 33f	-7.6	-5.3	-6.2	-6.4	-5.4	-5.4	-5.3	-6.9	-5.8	-0.62	36.45	50 38a	-5.9	-7.2	-6.5	-6.5	-5.3	-5.6	-5.1	-7.8	-6.0	-0.58	34.48
21 33g	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-5.6	-5.3	-4.9	-5.3	-5.3	-1.39	82.27	51 38b	-5.1	-7.1	-6.6	-6.3	-5.8	-6.3	-5.6	-5.3	-5.8	-0.52	30.54
22 34a	-5.6	-5.6	-5.8	-5.7	-5.7	-5.6	-5.3	-5.4	-5.5	-0.17	9.85	52 38c	-6.3	-6.3	-6.8	-6.5	-5.5	-5.5	-5.6	-7.5	-6.0	-0.44	26.11
23 34b	-6.4	-5.8	-6.8	-6.3	-5.1	-5.9	-5.5	-5.2	-5.4	-0.91	53.69	53 38d	-7.4	-6.1	-7.3	-6.9	-7.7	-5.6	-6	-7.2	-6.6	-0.31	18.23
24 34c	-6.6	-6.6	-5.1	-6.1	-5.2	-5.7	-5.1	-5.4	-5.4	-0.75	44.33	54 38e	-6.5	-7.2	-6.8	-6.8	-6.1	-5.5	-5.4	-5.6	-5.7	-1.18	69.95
25 34d	-6.3	-6.7	-6.4	-6.5	-5.1	-5.7	-5.2	-6.4	-5.6	-0.87	51.23	55 38f	-6.4	-6.5	-6	-6.3	-5.8	-5.7	-6	-7.9	-6.4	0.05	-2.96
26 34e	-6.1	-6.4	-6.1	-6.2	-5.2	-6.1	-4.7	-7.3	-5.8	-0.38	22.17	56 38g	-7.1	-6.1	-6.1	-6.4	-5.8	-5.8	-5.8	-5.5	-5.7	-0.71	41.87
27 34f	-5.6	-7.6	-5.2	-6.1	-5.5	-6.5	-6	-5.1	-5.8	-0.36	21.18	57 39a	-7	-6.8	-7	-6.9	-5.6	-7.8	-5.1	-7.1	-6.4	-0.53	31.53
28 34g	-5.7	-6.2	-6.4	-6.1	-7.2	-7.6	-5.5	-5	-6.3	0.23	-13.30	58 39b	-6.9	-4.8	-6	-5.9	-5.8	-4.5	-4.5	-7.3	-5.5	-0.38	22.17
29 35a	-6.7	-6.8	-6.7	-6.7	-5.4	-6.5	-6.4	-5.3	-5.9	-0.83	49.26	59 39c	-4.9	-5.6	-6.3	-5.6	-5.6	-5	-5.1	-4.7	-5.1	-0.50	29.56
30 35b	-6.7	-6.5	-7.1	-6.8	-5.5	-8.2	-5.9	-7.9	-6.9	0.11	-6.40	60 39d	-5.1	-6.5	-5.8	-5.8	-5.5	-5.1	-6.1	-5.5	-5.6	-0.25	14.78

ANEXO 16. ENERGÍAS LIBRES DE GIBSS CALCULADAS DE LA SERIE II, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE II.

No. ID	AutoDock Vina											No. ID	AutoDock Vina										
	ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG			ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs Score ΔG	
	3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio				3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Promedio		
61 39e	-4.7	-5.3	-5.3	-5.1	-5	-4.9	-4.8	-5.1	-5.0	-0.15	8.87	91 43g	-6.5	-6.5	-7.1	-6.7	-7.6	-5.4	-5.2	-5.3	-5.9	-0.83	48.77
62 39f	-4.7	-5.6	-5.1	-5.1	-4.9	-5.2	-4.6	-5	-4.9	-0.21	12.32	92 44a	-6.3	-7.2	-6.7	-6.7	-5	-5.3	-5	-7.4	-5.7	-1.06	62.56
63 39g	-4.9	-6.3	-4.6	-5.3	-8.1	-5.2	-4.9	-5.4	-5.9	0.63	-37.44	93 44b	-5.8	-6.3	-5.1	-5.7	-5.2	-5.4	-5.2	-5.7	-5.4	-0.36	21.18
64 40a	-6.9	-6.3	-5.6	-6.3	-6.3	-5.7	-6.4	-5.1	-5.9	-0.39	23.15	94 44c	-6.6	-6.2	-6.7	-6.5	-7.7	-5.5	-5.4	-4.9	-5.9	-0.63	36.95
65 40b	-5.6	-6.3	-4.8	-5.6	-7.8	-5.6	-4.4	-5.9	-5.9	0.36	-21.18	95 44d	-6.3	-6.7	-7	-6.7	-7.4	-5.3	-5.6	-7.9	-6.6	-0.12	6.90
66 40c	-4.2	-4.3	-4.5	-4.3	-5.8	-5.5	-4	-4.8	-5.0	0.69	-40.89	96 44e	-6.1	-6.8	-7.3	-6.7	-5.6	-5.6	-6	-7.1	-6.1	-0.66	38.92
67 40d	-3.6	-6.8	-6.4	-5.6	-4.8	-5.9	-4.9	-4.1	-4.9	-0.68	39.90	97 44f	-5.7	-6.1	-6.1	-6.0	-5.4	-5.4	-5.4	-5.2	-5.4	-0.62	36.45
68 40e	-4.2	-4.3	-4.6	-4.4	-5.3	-4.4	-5.2	-5.2	-5.0	0.66	-38.92	98 44g	-7.1	-6.5	-6.5	-6.7	-5.3	-7.3	-5	-5.1	-5.7	-1.03	60.59
69 40f	-5.2	-5	-5.3	-5.2	-4.5	-8	-5.3	-4.7	-5.6	0.46	-27.09	99 45a	-6.7	-6.1	-6.7	-6.5	-5.8	-5.7	-4.9	-7	-5.9	-0.65	38.42
70 40g	-5.2	-4.7	-4.9	-4.9	-5.8	-6.6	-3.9	-4.9	-5.3	0.37	-21.67	100 45b	-6.9	-7.6	-6.4	-7.0	-5.3	-5.6	-5.3	-4.9	-5.3	-1.69	100.00
71 41a	-6.6	-6.4	-6.2	-6.4	-4.8	-7.1	-7.5	-4	-5.9	-0.55	32.51	101 45c	-5.6	-6.4	-5	-5.7	-5.5	-5.3	-4.8	-6.1	-5.4	-0.24	14.29
72 41b	---	---	---	N.A	-6	---	---	-8.2	N.A	N.A	N.A	102 45d	-6.5	-6.4	-6.4	-6.4	-7.5	-5.5	-5.3	-5.3	-5.9	-0.53	31.53
73 41c	-8	-5.7	-5.9	-6.5	-6	-6.5	-5.7	-6.4	-6.2	-0.38	22.66	103 45e	-5.9	-6.7	-5.8	-6.1	-7.3	-5.4	-5.4	-7.1	-6.3	0.17	-9.85
74 41d	-6.8	-7.7	-6.6	-7.0	-6.2	-6.8	-6.5	-9.2	-7.2	0.14	-8.37	104 45f	-7.8	-6.1	-6.3	-6.7	-7.3	-6.8	-5.4	-7.2	-6.7	-0.06	3.45
75 41e	-6.1	-7.5	-6.9	-6.8	-6.5	-6.7	-5.6	-6.1	-6.2	-0.61	35.96	105 45g	-5.8	-6.3	-6.5	-6.2	-5.3	-6.9	-5	-7	-6.1	-0.15	8.87
76 41f	-7.6	-7.1	-8.1	-7.6	-6.8	-8.6	-6.6	-9.2	-7.8	0.20	-11.82	106 46a	-5.9	-6.1	-7.5	-6.5	-5.7	-5.5	-5.3	-7.2	-5.9	-0.58	33.99
77 41g	-7	-6.6	-6.9	-6.8	-6.4	-7.8	-5.8	-8.8	-7.2	0.37	-21.67	107 46b	-5.1	-5.5	-7.8	-6.1	-5.7	-5.9	-5.6	-5	-5.6	-0.58	34.48
78 42a	-7.2	-7.4	-7.3	-7.3	-8.9	-6.5	-6.8	-8.6	-7.7	0.40	-23.65	108 46c	-5.2	-6.3	-6.6	-6.0	-5.3	-7.1	-5.4	-5.3	-5.8	-0.26	15.27
79 42b	-5.6	-6.1	-7.1	-6.3	-6.4	-9.8	-6.4	-7.7	-7.6	1.31	-77.34	109 46d	-6.5	-6.7	-6.6	-6.6	-5.7	-5.9	-5.5	-5.2	-5.6	-1.03	60.59
80 42c	-7.1	-6.2	-6.3	-6.5	-6.3	-6.8	-6.4	-6.5	-6.5	-0.03	1.97	110 46e	-7.2	-5.7	-5.3	-6.1	-5.6	-5.5	-5.2	-6.8	-5.8	-0.29	17.24
81 42d	-7.7	-7.1	-6.9	-7.2	-5.2	-8.6	-8.7	-7.2	-7.4	0.19	-11.33	111 46f	-5.4	-5.2	-7	-5.9	-5.3	-5.2	-5.1	-6.6	-5.6	-0.32	18.72
82 42e	-6.4	-6.4	-6.6	-6.5	-7.2	-6.6	-5.9	-6.5	-6.6	0.08	-4.93	112 46g	-6.9	-6.5	-6.3	-6.6	-5.3	-5.6	-5	-5.1	-5.3	-1.32	77.83
83 42f	-6.1	-6.6	-8.6	-7.1	-6.2	-7	-6.7	-6.9	-6.7	-0.40	23.65	113 47a	-7.8	-6.2	-7.5	-7.2	-9.5	-8.6	-6.5	-8.9	-8.4	1.21	-71.43
84 42g	-7.4	-6.4	-8.1	-7.3	-6.2	-8.1	-6.2	-6.6	-6.8	-0.52	31.03	114 47b	-7.5	-7.6	-7.4	-7.5	-6.4	-6.3	-6.3	-7.2	-6.6	-0.95	56.16
85 43a	-6.7	-6	-6.9	-6.5	-7.7	-6.7	-5.2	-5.4	-6.3	-0.28	16.75	115 47c	-7	-6.4	-7.2	-6.9	-5.6	-8.3	-6.9	-6.4	-6.8	-0.07	3.94
86 43b	-6.4	-7	-6.2	-6.5	-4.9	-7.7	-7.2	-7.5	-6.8	0.29	-17.24	116 47d	-6.8	-7.3	-7.2	-7.1	-8.3	-6.9	-7.7	-8.8	-7.9	0.83	-48.77
87 43c	-6.8	-6.1	-6.4	-6.4	-5.2	-5	-5.2	-5	-5.1	-1.33	78.82	117 47e	-6.7	-7.8	-6.2	-6.9	-6.3	-6.5	-7.3	-6.2	-6.6	-0.32	19.21
88 43d	-6.3	-5.4	-5.8	-5.8	-8	-7	-5.4	-5.5	-6.5	0.64	-37.93	118 47f	-7.4	-7.2	-8.4	-7.7	-6.7	-6.8	-9.9	-8.8	-8.1	0.38	-22.66
89 43e	-6.5	-5.5	-7	-6.3	-5.7	-5.8	-5.4	-5.8	-5.7	-0.66	38.92	119 47g	-8.2	-7.5	-7.9	-7.9	-6.1	-9.2	-6.5	-8.9	-7.7	-0.19	11.33
90 43f	-5.8	-7	-7.3	-6.7	-5	-5.6	-5.6	-7.8	-6.0	-0.70	41.38	120 48a	-7.3	-6.9	-6.7	-7.0	-5.9	-9.4	-6.9	-6.6	-7.2	0.23	-13.79

**ANEXO 17. ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS CALCULADAS DE LA SERIE II,
NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE III.**

No.	ID	AutoDock Vina										
		ΔG TcDHFR-TS				ΔG HsDHFR					ΔG Tc - ΔG Hs	Score ΔG
		3IRNa	3INVa	3IROa	Promedio	2W3Aa	2W3Bb	3GYFa	4M6L	Prom.		
121	48b	-7.8	-7.7	-8.3	-7.9	-6.9	-7.1	-6	-6.8	-6.7	-1.23	72.91
122	48c	-8	-7.7	-7.5	-7.7	-6.2	-7.4	-6.5	-8.3	-7.1	-0.63	37.44
123	48d	-7.8	-6.2	-7.1	-7.0	-6.3	-9.1	-6.5	-8.8	-7.7	0.64	-37.93
124	48e	-6.2	-6.8	-8.1	-7.0	-9.1	-6.6	-6.4	-8.8	-7.7	0.69	-40.89
125	48f	-7.6	-7.2	-8.6	-7.8	-8.5	-8.7	-6.6	-9.8	-8.4	0.60	-35.47
126	48g	-7.8	-7.7	-8.4	-8.0	-6.2	-6.4	-6.4	-9.3	-7.1	-0.89	52.71

ANEXO 18. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE II, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE I.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
1	22a	2.11	0.95	-3.34	0.84	333.39	0.88	0.17	0.54	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	92.38	30.92
2	22b	1.28	0.98	-2.94	0.89	349.39	0.86	0.05	0.51	0.8	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	92.55	66.47
3	22c	1.73	0.96	-3.07	0.87	363.42	0.84	0.13	0.53	0.8	1.0	1.0	1.0	86.99	1	6	1	3	1	6	1	0	1	1	1	92.35	41.74
4	22d	2.30	0.94	-3.50	0.82	347.42	0.86	0.73	0.68	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	93.00	48.22
5	22e	2.41	0.93	-3.81	0.77	412.29	0.74	-9.17	0.00	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	86.46	48.90
6	22f	1.81	0.96	-3.05	0.88	349.39	0.86	3.08	0.96	0.8	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	95.77	62.91
7	22g	2.01	0.95	-3.36	0.84	363.42	0.84	3.57	0.97	0.8	1.0	1.0	1.0	86.99	1	6	1	3	1	6	1	0	1	1	1	95.38	56.31
8	23a	2.11	0.95	-3.34	0.84	333.39	0.88	0.17	0.54	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	92.38	80.92
9	23b	1.28	0.98	-2.94	0.89	349.39	0.86	0.05	0.51	0.8	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	92.55	91.60
10	23c	1.73	0.96	-3.07	0.87	363.42	0.84	0.13	0.53	0.8	1.0	1.0	1.0	86.99	1	6	1	3	1	6	1	0	1	1	1	92.35	76.22
11	23d	2.30	0.94	-3.50	0.82	347.42	0.86	0.73	0.68	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	93.00	37.14
12	23e	2.41	0.93	-3.81	0.77	412.29	0.74	-9.17	0.00	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	86.46	38.80
13	23f	1.81	0.96	-3.05	0.88	349.39	0.86	3.08	0.96	0.8	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	95.77	45.91
14	23g	2.01	0.95	-3.36	0.84	363.42	0.84	3.57	0.97	0.8	1.0	1.0	1.0	86.99	1	6	1	3	1	6	1	0	1	1	1	95.38	65.42
15	24a	0.94	0.98	-2.09	0.95	246.31	0.95	2.18	0.90	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.32	38.08
16	24b	0.11	0.99	-1.69	0.96	262.31	0.95	2.08	0.89	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	98.38	53.13
17	24c	0.57	0.99	-1.81	0.96	276.34	0.94	2.13	0.89	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	98.28	60.72
18	24d	1.14	0.98	-2.25	0.94	260.34	0.95	2.66	0.93	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.45	59.57
19	24e	1.24	0.98	-2.55	0.92	325.21	0.89	-7.03	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	90.68	49.53
20	24f	0.65	0.99	-1.79	0.96	262.31	0.95	5.04	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	99.12	67.79
21	24g	0.84	0.98	-2.10	0.95	276.34	0.94	5.45	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	98.94	90.60
22	25a	0.94	0.98	-2.09	0.95	246.31	0.95	2.18	0.90	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.32	54.09
23	25b	0.11	0.99	-1.69	0.96	262.31	0.95	2.08	0.89	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	98.38	76.04
24	25c	0.57	0.99	-1.81	0.96	276.34	0.94	2.13	0.89	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	98.28	71.31
25	25d	1.14	0.98	-2.25	0.94	260.34	0.95	2.66	0.93	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	98.45	74.84
26	25e	1.24	0.98	-2.55	0.92	325.21	0.89	-7.03	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	90.68	56.43
27	25f	0.65	0.99	-1.79	0.96	262.31	0.95	5.04	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	99.12	60.15
28	25g	0.84	0.98	-2.10	0.95	276.34	0.94	5.45	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	98.94	42.82
29	26a	2.29	0.94	-2.99	0.88	229.28	0.96	2.05	0.89	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	97.43	73.35
30	26b	1.46	0.97	-2.59	0.92	245.28	0.96	1.87	0.87	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	97.76	45.68

ANEXO 19. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE II, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE II.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
31	26c	1.91	0.96	-2.72	0.91	259.31	0.95	1.90	0.87	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	2	1	0	1	1	1	97.54	37.93
32	26d	2.48	0.93	-3.15	0.86	243.31	0.96	2.42	0.92	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	97.41	56.34
33	26e	2.59	0.92	-3.46	0.82	308.18	0.91	-7.18	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	89.62	69.44
34	26f	1.99	0.95	-2.69	0.91	245.28	0.96	4.92	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	98.53	69.71
35	26g	2.18	0.94	-3.00	0.88	259.31	0.95	5.28	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	2	1	0	1	1	1	98.18	52.29
36	27a	2.29	0.94	-2.99	0.88	229.28	0.96	2.05	0.89	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	97.43	83.44
37	27b	1.46	0.97	-2.59	0.92	245.28	0.96	1.87	0.87	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	97.76	61.69
38	27c	1.91	0.96	-2.72	0.91	259.31	0.95	1.90	0.87	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	2	1	0	1	1	1	97.54	55.91
39	27d	2.48	0.93	-3.15	0.86	243.31	0.96	2.42	0.92	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	97.41	52.64
40	27e	2.59	0.92	-3.46	0.82	308.18	0.91	-7.18	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	89.62	63.28
41	27f	1.99	0.95	-2.69	0.91	245.28	0.96	4.92	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	98.53	88.92
42	27g	2.18	0.94	-3.00	0.88	259.31	0.95	5.28	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	2	1	0	1	1	1	98.18	56.24
43	28a	2.25	0.94	-3.45	0.82	231.30	0.96	-0.40	0.40	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	93.28	35.06
44	28b	1.42	0.97	-3.05	0.88	247.29	0.95	-0.51	0.38	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	93.67	39.20
45	28c	1.87	0.96	-3.18	0.86	261.32	0.95	-0.44	0.39	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	93.51	50.69
46	28d	2.44	0.93	-3.61	0.80	245.32	0.96	0.16	0.54	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	94.01	69.91
47	28e	2.55	0.92	-3.92	0.75	310.19	0.91	-9.67	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	89.03	28.01
48	28f	1.95	0.95	-3.15	0.86	247.29	0.95	2.48	0.92	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	97.64	56.45
49	28g	2.14	0.95	-3.47	0.82	261.32	0.95	2.93	0.95	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	97.40	58.31
50	29a	2.25	0.94	-3.45	0.82	231.30	0.96	-0.40	0.40	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	93.28	63.88
51	29b	1.42	0.97	-3.05	0.88	247.29	0.95	-0.51	0.38	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	93.67	62.11
52	29c	1.87	0.96	-3.18	0.86	261.32	0.95	-0.44	0.39	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	93.51	59.81
53	29d	2.44	0.93	-3.61	0.80	245.32	0.96	0.16	0.54	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	94.01	56.12
54	29e	2.55	0.92	-3.92	0.75	310.19	0.91	-9.67	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	89.03	79.49
55	29f	1.95	0.95	-3.15	0.86	247.29	0.95	2.48	0.92	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	97.64	47.34
56	29g	2.14	0.95	-3.47	0.82	261.32	0.95	2.93	0.95	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	97.40	69.64
57	30a	5.41	0.40	-5.12	0.47	315.46	0.90	-17.64	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	1	1	82.85	57.19
58	30b	4.58	0.60	-4.72	0.57	331.46	0.88	-17.81	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	10	1	0	1	1	1	85.04	53.60
59	30c	5.03	0.49	-4.85	0.54	345.48	0.87	-17.70	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	11	0	0	1	1	1	76.11	52.83
60	30d	5.60	0.35	-5.28	0.43	329.48	0.89	-17.10	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	0	1	82.07	48.42

ANEXO 20. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE II, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE III.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
61	30e	5.71	0.33	-5.59	0.36	394.35	0.78	-27.09	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	0	1	80.53	44.70
62	30f	5.11	0.47	-4.83	0.54	331.46	0.88	-14.77	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	83.84	48.08
63	30g	5.30	0.43	-5.14	0.46	345.48	0.87	-14.26	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	11	0	0	1	1	1	75.03	18.80
64	31a	5.41	0.40	-5.12	0.47	315.46	0.90	-17.64	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	1	1	82.85	53.00
65	31b	4.58	0.60	-4.72	0.57	331.46	0.88	-17.81	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	10	1	0	1	1	1	85.04	31.93
66	31c	5.03	0.49	-4.85	0.54	345.48	0.87	-17.70	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	11	0	0	1	1	1	76.11	17.61
67	31d	5.60	0.35	-5.28	0.43	329.48	0.89	-17.10	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	0	1	82.07	60.99
68	31e	5.71	0.33	-5.59	0.36	394.35	0.78	-27.09	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	0	1	80.53	20.81
69	31f	5.11	0.47	-4.83	0.54	331.46	0.88	-14.77	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	10	1	0	1	0	1	83.84	28.37
70	31g	5.30	0.43	-5.14	0.46	345.48	0.87	-14.26	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	11	0	0	1	1	1	75.03	26.68
71	32a	3.09	0.87	-4.06	0.72	281.36	0.93	0.49	0.62	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	93.42	62.96
72	32b	2.26	0.94	-3.66	0.79	297.35	0.92	0.38	0.59	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	94.20	N.A
73	32c	2.71	0.91	-3.79	0.77	311.38	0.91	0.48	0.62	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	93.88	58.27
74	32d	3.28	0.85	-4.22	0.69	295.38	0.92	0.96	0.72	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	93.69	42.66
75	32e	3.39	0.83	-4.53	0.62	360.25	0.85	-8.89	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	86.89	61.43
76	32f	2.79	0.90	-3.76	0.78	297.35	0.92	3.32	0.97	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	96.63	42.40
77	32g	2.98	0.88	-4.07	0.72	311.38	0.91	3.83	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	96.03	37.18
78	33a	3.09	0.87	-4.06	0.72	281.36	0.93	0.49	0.62	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	93.42	34.89
79	33b	2.26	0.94	-3.66	0.79	297.35	0.92	0.38	0.59	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	94.20	8.43
80	33c	2.71	0.91	-3.79	0.77	311.38	0.91	0.48	0.62	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	93.88	47.93
81	33d	3.28	0.85	-4.22	0.69	295.38	0.92	0.96	0.72	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	93.69	41.18
82	33e	3.39	0.83	-4.53	0.62	360.25	0.85	-8.89	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	86.89	40.98
83	33f	2.79	0.90	-3.76	0.78	297.35	0.92	3.32	0.97	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	96.63	60.14
84	33g	2.98	0.88	-4.07	0.72	311.38	0.91	3.83	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	96.03	63.53
85	34a	2.35	0.93	-2.90	0.89	233.31	0.96	1.02	0.73	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	96.29	56.52
86	34b	1.52	0.97	-2.50	0.92	249.31	0.95	0.90	0.71	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	96.61	39.68
87	34c	1.97	0.95	-2.63	0.91	263.34	0.95	0.97	0.73	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	4	1	0	1	1	1	96.45	87.64
88	34d	2.54	0.92	-3.06	0.87	247.34	0.96	1.58	0.83	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	96.75	29.41
89	34e	2.65	0.91	-3.37	0.84	312.21	0.91	-8.27	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	89.66	64.29
90	34f	2.05	0.95	-2.60	0.92	249.31	0.95	3.90	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	98.46	69.92

ANEXO 21. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE II, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE III.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
91	34g	2.25	0.94	-2.92	0.89	263.34	0.95	4.35	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	4	1	0	1	1	1	98.17	73.47
92	35a	2.35	0.93	-2.90	0.89	233.31	0.96	1.02	0.73	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	96.29	79.43
93	35b	1.52	0.97	-2.50	0.92	249.31	0.95	0.90	0.71	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	96.61	58.89
94	35c	1.97	0.95	-2.63	0.91	263.34	0.95	0.97	0.73	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	4	1	0	1	1	1	96.45	66.70
95	35d	2.54	0.92	-3.06	0.87	247.34	0.96	1.58	0.83	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	96.75	51.83
96	35e	2.65	0.91	-3.37	0.84	312.21	0.91	-8.27	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	89.66	64.29
97	35f	2.05	0.95	-2.60	0.92	249.31	0.95	3.90	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	98.46	67.46
98	35g	2.25	0.94	-2.92	0.89	263.34	0.95	4.35	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	4	1	0	1	1	1	98.17	79.38
99	36a	0.68	0.99	-2.53	0.92	265.30	0.95	-7.92	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	88.10	63.26
100	36b	-0.15	0.99	-2.13	0.95	281.31	0.93	-8.03	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	84.87	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.26	94.13
101	36c	0.30	0.99	-2.26	0.94	295.34	0.92	-8.10	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	73.87	1	6	1	1	1	6	1	0	1	1	1	88.09	51.19
102	36d	0.87	0.98	-2.69	0.91	279.34	0.94	-7.35	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	87.92	59.72
103	36e	0.98	0.98	-3.00	0.88	344.21	0.87	-17.34	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	87.18	38.66
104	36f	0.38	0.99	-2.23	0.94	281.31	0.93	-5.08	0.01	1.0	1.0	0.6	1.0	84.87	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.24	45.84
105	36g	0.57	0.99	-2.54	0.92	295.34	0.92	-4.63	0.01	1.0	1.0	0.6	1.0	73.87	1	6	1	1	1	6	1	0	1	1	1	88.00	48.43
106	37a	0.68	0.99	-2.53	0.92	265.30	0.95	-7.92	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	88.10	61.05
107	37b	-0.15	0.99	-2.13	0.95	281.31	0.93	-8.03	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	84.87	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.26	61.37
108	37c	0.30	0.99	-2.26	0.94	295.34	0.92	-8.10	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	73.87	1	6	1	1	1	6	1	0	1	1	1	88.09	51.68
109	37d	0.87	0.98	-2.69	0.91	279.34	0.94	-7.35	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	87.92	74.25
110	37e	0.98	0.98	-3.00	0.88	344.21	0.87	-17.34	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	87.18	52.21
111	37f	0.38	0.99	-2.23	0.94	281.31	0.93	-5.08	0.01	1.0	1.0	0.6	1.0	84.87	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	88.24	53.48
112	37g	0.57	0.99	-2.54	0.92	295.34	0.92	-4.63	0.01	1.0	1.0	0.6	1.0	73.87	1	6	1	1	1	6	1	0	1	1	1	88.00	82.92
113	38a	3.61	0.80	-4.30	0.67	238.29	0.96	-0.44	0.39	1.0	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	90.91	9.74
114	38b	2.78	0.90	-3.90	0.75	254.29	0.95	-2.44	0.08	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	89.86	73.01
115	38c	3.23	0.85	-4.03	0.72	268.31	0.94	-0.85	0.30	1.0	1.0	1.0	1.0	43.38	1	3	1	0	1	2	1	0	1	1	1	90.93	47.44
116	38d	3.80	0.77	-4.46	0.63	252.31	0.95	0.30	0.58	1.0	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	91.73	21.48
117	38e	3.91	0.75	-4.77	0.56	317.18	0.90	-10.24	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	86.21	52.71
118	38f	3.31	0.84	-4.01	0.73	254.29	0.95	2.53	0.93	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	95.76	36.55
119	38g	3.51	0.82	-4.32	0.66	268.31	0.94	3.04	0.95	1.0	1.0	1.0	1.0	43.38	1	3	1	0	1	2	1	0	1	1	1	95.20	53.27
120	39a	3.61	0.80	-4.30	0.67	238.29	0.96	-0.44	0.39	1.0	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	90.91	38.56

ANEXO 22. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE II, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE IV.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
121	39b	2.78	0.90	-3.90	0.75	254.29	0.95	-2.44	0.08	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	89.86	81.38
122	39c	3.23	0.85	-4.03	0.72	268.31	0.94	-0.85	0.30	1.0	1.0	1.0	1.0	43.38	1	3	1	0	1	2	1	0	1	1	1	90.93	64.18
123	39d	3.80	0.77	-4.46	0.63	252.31	0.95	0.30	0.58	1.0	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	91.73	26.90
124	39e	3.91	0.75	-4.77	0.56	317.18	0.90	-10.24	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	86.21	22.66
125	39f	3.31	0.84	-4.01	0.73	254.29	0.95	2.53	0.93	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	95.76	30.15
126	39g	3.51	0.82	-4.32	0.66	268.31	0.94	3.04	0.95	1.0	1.0	1.0	1.0	43.38	1	3	1	0	1	2	1	0	1	1	1	95.20	73.95

ANEXO 23. ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS CALCULADAS DE LA SERIE III, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE I.

No.	ID	ΔG TR 1GXF _a	Score ΔG	No.	ID	ΔG TR 1GXF _a	Score ΔG	No.	ID	ΔG TR 1GXF _a	Score ΔG
1	49a	-7.0	89.74	31	53c	-4.9	62.82	61	57e	-7.0	89.74
2	49b	-7.5	96.15	32	53d	-5.4	69.23	62	57f	-7.3	93.59
3	49c	-6.7	85.90	33	53e	-4.8	61.54	63	57g	-7.7	98.72
4	49d	-7.3	93.59	34	53f	-5.6	71.79	64	58a	-6.4	82.05
5	49e	-7.8	100.00	35	53g	-5.4	69.23	65	58b	-5.2	66.67
6	49f	-7.6	97.44	36	54a	-6.0	76.92	66	58c	-5.9	75.64
7	49g	-7.5	96.15	37	54b	-6.9	88.46	67	58d	-6.1	78.21
8	50a	-5.4	69.23	38	54c	-6.1	78.21	68	58e	-5.3	67.95
9	50b	-5.7	73.08	39	54d	-6.4	82.05	69	58f	-6.2	79.49
10	50c	-5.4	69.23	40	54e	-7.3	93.59	70	58g	-5.6	71.79
11	50d	-5.4	69.23	41	54f	-5.8	74.36	71	59a	-6.7	85.90
12	50e	-6.4	82.05	42	54g	-6.3	80.77	72	59b	-6.5	83.33
13	50f	-6.3	80.77	43	55a	-5.9	75.64	73	59c	-6.2	79.49
14	50g	-5.8	74.36	44	55b	-6.1	78.21	74	59d	-6.3	80.77
15	51a	-6.3	80.77	45	55c	-5.6	71.79	75	59e	-5.1	65.38
16	51b	-6.3	80.77	46	55d	-5.4	69.23	76	59f	-6.2	79.49
17	51c	-6.2	79.49	47	55e	-6.3	80.77	77	59g	-6.2	79.49
18	51d	-6.2	79.49	48	55f	-6.0	76.92	78	60a	-6.8	87.18
19	51e	-6.2	79.49	49	55g	-5.6	71.79	79	60b	-6.2	79.49
20	51f	-6.2	79.49	50	56a	-6.3	80.77	80	60c	-5.3	67.95
21	51g	-6.6	84.62	51	56b	-5.8	74.36	81	60d	-6.0	76.92
22	52a	-6.3	80.77	52	56c	-5.8	74.36	82	60e	-6.6	84.62
23	52b	-6.2	79.49	53	56d	-6.2	79.49	83	60f	-6.1	78.21
24	52c	-6.6	84.62	54	56e	-5.6	71.79	84	60g	-5.5	70.51
25	52d	-6.5	83.33	55	56f	-6.1	78.21	85	61a	-6.5	83.33
26	52e	-5.3	67.95	56	56g	-5.6	71.79	86	61b	-6.9	88.46
27	52f	-6.0	76.92	57	57a	-7.5	96.15	87	61c	-5.2	66.67
28	52g	-6.2	79.49	58	57b	-7.2	92.31	88	61d	-6.7	85.90
29	53a	-5.8	74.36	59	57c	-5.9	75.64	89	61e	-6.3	80.77
30	53b	-5.2	66.67	60	57d	-6.6	84.62	90	61f	-5.5	70.51
								91	61g	-6.3	80.77

ANEXO 24. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE III, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE I.

No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
1	49a	1.82	0.96	-3.44	0.83	331.38	0.88	0.23	0.56	0.8	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	92.48	91.11
2	49b	1.32	0.98	-3.38	0.84	347.37	0.86	0.05	0.51	1.0	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	93.73	94.94
3	49c	1.75	0.96	-3.50	0.82	361.40	0.84	-0.04	0.49	1.0	1.0	1.0	1.0	86.99	1	6	1	3	1	6	1	0	1	1	1	93.14	89.52
4	49d	2.26	0.94	-3.57	0.81	345.40	0.87	-0.10	0.47	1.0	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	92.96	93.28
5	49e	2.37	0.93	-4.28	0.67	410.27	0.75	-8.21	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	77.75	1	5	1	3	1	5	1	0	1	1	1	87.33	93.67
6	49f	1.48	0.97	-3.15	0.86	347.37	0.86	3.14	0.96	1.0	1.0	1.0	1.0	97.98	1	6	1	4	1	5	1	0	1	1	1	97.35	97.39
7	49g	1.48	0.97	-3.15	0.86	361.40	0.86	3.14	0.96	1.0	1.0	1.0	1.0	86.99	1	6	1	3	1	6	1	0	1	1	1	97.35	96.75
8	50a	0.59	0.99	-2.19	0.94	244.29	0.96	2.17	0.90	0.8	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	96.78	83.01
9	50b	0.09	0.99	-2.12	0.95	260.29	0.95	1.81	0.86	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	98.02	85.55
10	50c	0.52	0.99	-2.25	0.94	274.32	0.94	1.68	0.84	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	97.75	83.49
11	50d	1.03	0.98	-2.31	0.94	258.32	0.95	1.64	0.84	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	97.71	83.47
12	50e	1.14	0.98	-3.02	0.88	323.19	0.89	-6.38	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	49.41	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	90.40	86.23
13	50f	0.25	0.99	-1.89	0.96	260.29	0.95	5.04	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	69.64	1	5	1	2	1	4	1	0	1	1	1	99.13	89.95
14	50g	0.52	0.99	-2.21	0.94	274.32	0.94	5.44	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	58.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	98.94	86.65
15	51a	1.95	0.95	-3.09	0.87	227.26	0.96	1.51	0.82	0.8	1.0	0.6	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	92.36	86.57
16	51b	1.45	0.97	-3.02	0.88	243.26	0.96	1.15	0.76	1.0	1.0	0.6	1.0	57.61	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	93.58	87.17
17	51c	1.88	0.96	-3.15	0.86	257.29	0.95	1.01	0.73	1.0	1.0	0.6	1.0	46.61	1	4	1	0	1	2	1	0	1	1	1	93.08	86.29
18	51d	2.39	0.93	-3.21	0.86	241.29	0.96	0.97	0.72	1.0	1.0	0.6	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	92.83	86.16
19	51e	2.50	0.92	-3.92	0.75	306.16	0.91	-7.01	0.00	1.0	1.0	0.6	1.0	37.38	1	3	1	0	1	1	1	0	1	1	1	86.02	82.75
20	51f	1.61	0.97	-2.79	0.90	243.26	0.96	4.38	0.99	1.0	1.0	0.6	1.0	57.61	1	4	1	1	1	1	1	0	1	1	1	95.46	87.47
21	51g	1.88	0.96	-3.11	0.87	257.29	0.95	4.77	0.99	1.0	1.0	0.6	1.0	46.61	1	4	1	0	1	2	1	0	1	1	1	95.12	89.87
22	52a	2.04	0.95	-3.55	0.81	229.28	0.96	-0.41	0.40	0.8	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	91.68	86.22
23	52b	1.54	0.97	-3.48	0.82	245.28	0.96	-0.79	0.31	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	92.73	86.11
24	52c	1.97	0.95	-3.61	0.80	259.31	0.95	-0.91	0.29	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	92.22	88.42
25	52d	2.48	0.93	-3.68	0.79	243.31	0.96	-0.94	0.28	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	91.93	87.63
26	52e	2.59	0.92	-4.39	0.65	308.18	0.91	-9.02	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	2	1	0	1	1	1	88.28	78.11
27	52f	1.69	0.96	-3.26	0.85	245.28	0.92	2.47	0.92	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	2	1	0	1	1	1	97.36	87.14
28	52g	1.97	0.95	-3.57	0.81	259.31	0.95	2.92	0.95	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	97.34	88.41
29	53a	4.93	0.52	-5.23	0.44	313.44	0.90	-17.73	0.00	0.8	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	1	1	82.02	78.19
30	53b	4.44	0.64	-5.16	0.46	329.44	0.89	-18.12	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	10	1	0	1	1	1	84.49	75.58

ANEXO 25. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE III, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE II.

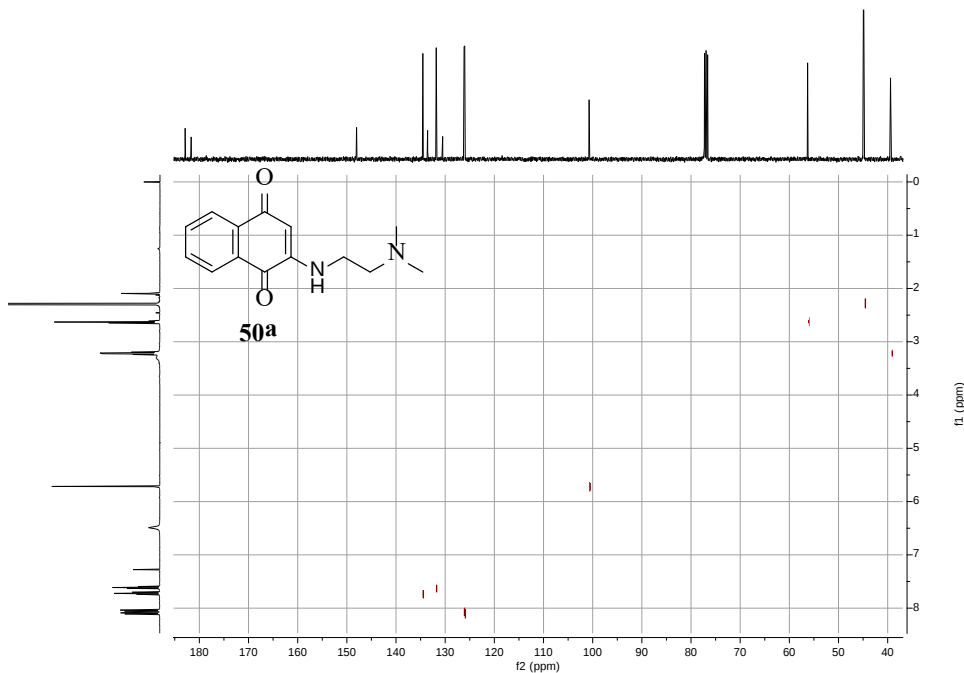
No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
31	53c	4.86	0.53	-5.28	0.43	343.467	0.87	-18.18	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	11	0	0	1	1	0	75.62	69.22
32	53d	5.38	0.41	-5.35	0.41	327.47	0.89	-18.24	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	0	0	82.37	75.80
33	53e	5.49	0.38	-6.06	0.26	392.34	0.79	-26.42	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	10	1	0	1	0	0	80.19	70.87
34	53f	4.59	0.60	-4.93	0.52	329.44	0.89	-14.86	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	10	1	0	1	1	1	84.65	78.22
35	53g	4.86	0.53	-5.24	0.44	343.47	0.87	-14.34	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	11	0	0	1	1	0	75.69	72.46
36	54a	2.60	0.92	-4.16	0.70	277.32	0.94	0.45	0.61	0.8	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	92.00	84.46
37	54b	2.10	0.95	-4.09	0.71	293.32	0.92	0.09	0.52	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	93.12	90.79
38	54c	2.53	0.92	-4.22	0.69	307.35	0.91	0.03	0.51	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	92.51	85.36
39	54d	3.04	0.88	-4.28	0.67	291.35	0.92	-0.13	0.47	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	91.83	86.94
40	54e	3.15	0.86	-4.99	0.50	356.22	0.85	-8.20	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	46.17	1	3	1	1	1	3	1	0	1	1	1	86.27	89.93
41	54f	2.25	0.94	-3.86	0.76	293.32	0.92	3.29	0.96	1.0	1.0	1.0	1.0	66.40	1	4	1	2	1	3	1	0	1	1	1	96.79	85.58
42	54g	2.53	0.92	-4.18	0.69	307.35	0.91	3.80	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	55.40	1	4	1	1	1	4	1	0	1	1	1	96.18	88.48
43	55a	1.97	0.95	-3.00	0.88	229.28	0.96	1.00	0.73	0.8	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	94.81	85.22
44	55b	1.47	0.97	-2.93	0.89	245.28	0.96	0.61	0.65	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	95.85	87.03
45	55c	1.90	0.96	-3.06	0.87	259.31	0.95	0.50	0.62	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	4	1	0	1	1	1	95.37	83.58
46	55d	2.41	0.93	-3.13	0.87	243.31	0.96	0.47	0.61	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	95.12	82.18
47	55e	2.52	0.92	-3.84	0.76	308.18	0.91	-7.62	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	37.38	1	3	1	0	1	3	1	0	1	1	1	89.18	84.98
48	55f	1.63	0.97	-2.71	0.91	245.28	0.96	3.89	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	57.61	1	4	1	1	1	3	1	0	1	1	1	98.52	87.72
49	55g	1.90	0.96	-3.02	0.88	259.31	0.95	4.34	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	46.61	1	4	1	0	1	4	1	0	1	1	1	98.22	85.01
50	56a	0.52	0.99	-2.63	0.91	261.28	0.95	-7.96	0.00	0.8	1.0	1.0	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	89.60	85.18
51	56b	0.02	0.99	-2.56	0.92	277.28	0.94	-8.34	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	84.87	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	91.13	82.74
52	56c	0.45	0.99	-2.69	0.91	291.30	0.92	-8.60	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	73.87	1	6	1	1	1	6	1	0	1	1	1	90.94	82.65
53	56d	0.96	0.98	-2.75	0.90	275.30	0.94	-8.46	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	90.95	85.22
54	56e	1.07	0.98	-3.46	0.82	340.17	0.87	-16.65	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	64.64	1	5	1	1	1	5	1	0	1	1	1	89.82	80.81
55	56f	0.18	0.99	-2.33	0.94	277.28	0.94	-5.11	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	84.87	1	6	1	2	1	5	1	0	1	1	1	91.29	84.75
56	56g	0.45	0.99	-2.65	0.91	291.30	0.92	-4.66	0.01	1.0	1.0	1.0	1.0	73.87	1	6	1	1	1	6	1	0	1	1	1	91.04	81.42
57	57a	2.69	0.91	-3.80	0.77	234.25	0.96	-0.69	0.33	0.8	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	90.54	93.35
58	57b	2.19	0.94	-3.73	0.78	250.25	0.95	-1.12	0.25	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	91.68	92.00
59	57c	2.62	0.92	-3.86	0.76	264.28	0.94	-1.21	0.23	1.0	1.0	1.0	1.0	43.38	1	3	1	0	1	2	1	0	1	1	1	91.12	83.38
60	57d	3.13	0.87	-3.92	0.75	248.28	0.95	-1.28	0.22	1.0	1.0	1.0	1.0	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	90.62	87.62

ANEXO 26. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS CALCULADAS DE LA SERIE III, NAFTOQUINONAS DISEÑADAS, PARTE III.

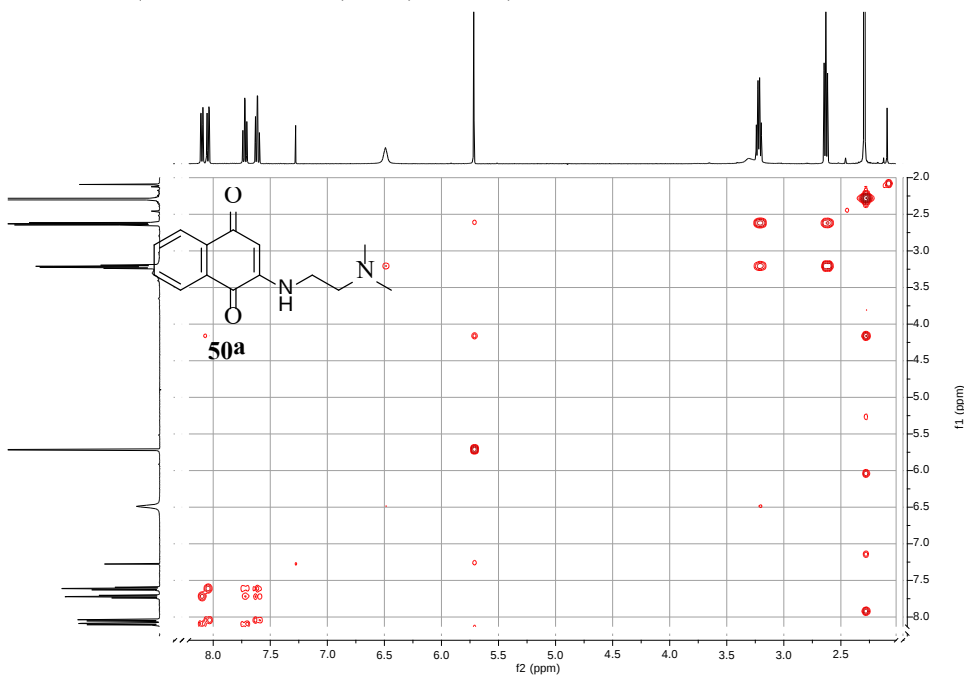
No.	ID	OSIRIS Property Explorer												Molinspiration								Chemicalize					
		cLog P	Score cLog P	Log S	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Semejanza a un fármaco	Score semejanza a un fármaco	Score Toxicidad				PSA ≤200	Score PSA 1=cumple 0=no cumple	A-H ≤10	Score A-H 1=cumple 0=no cumple	D-H ≤5	Score D-H 1=cumple 0=no cumple	E.Rot ≤10	Score E.Rot 1=cumple 0=no cumple	Anillos aromáticos fusionados ≤5	Score anillos aromáticos fusionados 1=cumple 0=no cumple	Regla de Lipinski 1=cumple 0=no cumple	Biodisp. 1=cumple 0=no cumple	Score Propiedades F.Qcas. (%)	Score final
61	57e	3.24	0.85	-4.63	0.59	313.15	0.91	-9.44	0.00	1.0	1.0	1.0	0.8	34.14	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	85.75	87.74
62	57f	2.35	0.93	-3.50	0.82	250.25	0.95	2.25	0.90	1.0	1.0	1.0	1.0	54.37	1	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	96.98	95.28
63	57g	2.62	0.91	-3.82	0.77	264.28	0.94	2.79	0.94	1.0	1.0	1.0	1.0	43.38	1	3	1	0	1	2	1	0	1	1	1	96.65	97.68
64	58a	0.02	0.99	-2.85	0.90	315.31	0.90	0.45	0.61	0.8	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	7	1	0	1	1	1	93.83	87.94
65	58b	-0.48	1.00	-2.78	0.90	331.30	0.88	0.01	0.50	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	7	1	0	1	1	1	94.48	80.57
66	58c	-0.06	0.99	-2.91	0.89	345.33	0.86	0.13	0.53	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	8	1	0	1	1	1	94.45	85.04
67	58d	0.46	0.99	-2.97	0.88	329.33	0.88	0.06	0.52	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	7	1	0	1	1	1	94.39	86.30
68	58e	0.57	0.99	-3.68	0.79	394.20	0.78	-8.15	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	7	1	0	1	1	1	88.91	78.43
69	58f	-0.33	1.00	-2.55	0.92	331.30	0.88	3.16	0.96	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	7	1	0	1	1	1	98.12	88.81
70	58g	-0.05	0.99	-2.87	0.89	345.33	0.86	3.69	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	8	1	0	1	1	1	97.88	84.84
71	59a	-0.24	0.99	-2.62	0.92	313.29	0.90	1.15	0.76	0.8	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	95.17	90.53
72	59b	0.736	1.00	-2.55	0.92	329.29	0.88	0.91	0.71	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	6	1	0	1	1	1	96.25	89.79
73	59c	-0.31	1.00	-2.68	0.91	343.32	0.87	0.95	0.72	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	96.09	87.79
74	59d	0.20	0.99	-2.74	0.91	327.32	0.89	0.90	0.71	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	96.10	88.43
75	59e	0.31	0.99	-3.45	0.82	392.19	0.79	-7.22	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	89.22	77.30
76	59f	-0.58	1.00	-2.32	0.94	329.29	0.88	3.92	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	6	1	0	1	1	1	98.42	88.96
77	59g	-0.31	1.00	-2.64	0.91	343.32	0.87	4.37	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	98.16	88.82
78	60a	-0.24	0.99	-2.62	0.92	313.29	0.90	1.15	0.76	0.8	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	95.17	91.17
79	60b	-0.74	1.00	-2.55	0.92	329.29	0.88	0.91	0.71	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	6	1	0	1	1	1	96.25	87.87
80	60c	-0.31	1.00	-2.68	0.91	343.32	0.87	0.95	0.72	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	96.09	82.02
81	60d	0.20	0.99	-2.74	0.91	327.32	0.89	0.90	0.71	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	96.10	86.51
82	60e	0.31	0.99	-3.45	0.82	392.19	0.79	-7.22	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	89.22	86.92
83	60f	-0.58	1.00	-2.32	0.94	329.29	0.88	3.92	0.98	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	6	1	0	1	1	1	98.42	88.31
84	60g	-0.31	1.00	-2.64	0.91	343.32	0.87	4.37	0.99	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	98.16	84.34
85	61a	0.36	0.99	-3.45	0.82	392.19	0.79	-6.35	0.00	0.8	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	87.69	85.51
86	61b	-0.14	0.99	-3.38	0.83	408.18	0.75	-6.45	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	6	1	0	1	1	1	89.08	88.77
87	61c	0.28	0.99	-3.51	0.82	422.21	0.72	-6.40	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	88.65	77.66
88	61d	0.80	0.99	-3.58	0.81	406.21	0.76	-6.46	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	88.82	87.36
89	61e	0.91	0.98	-4.29	0.67	471.08	0.59	-6.62	0.00	1.0	1.0	1.0	1.0	115.40	1	7	1	2	1	6	1	0	1	1	1	86.49	83.63
90	61f	0.01	0.99	-3.16	0.89	408.18	0.75	-3.56	0.03	1.0	1.0	1.0	1.0	135.62	1	8	1	3	1	6	1	0	1	1	1	89.72	80.12
91	61g	0.29	0.99	-3.47	0.82	422.21	0.72	-3.08	0.04	1.0	1.0	1.0	1.0	124.63	1	8	1	2	1	7	1	0	1	1	1	89.03	84.90

10.2 Espectroscopía y espectrometría

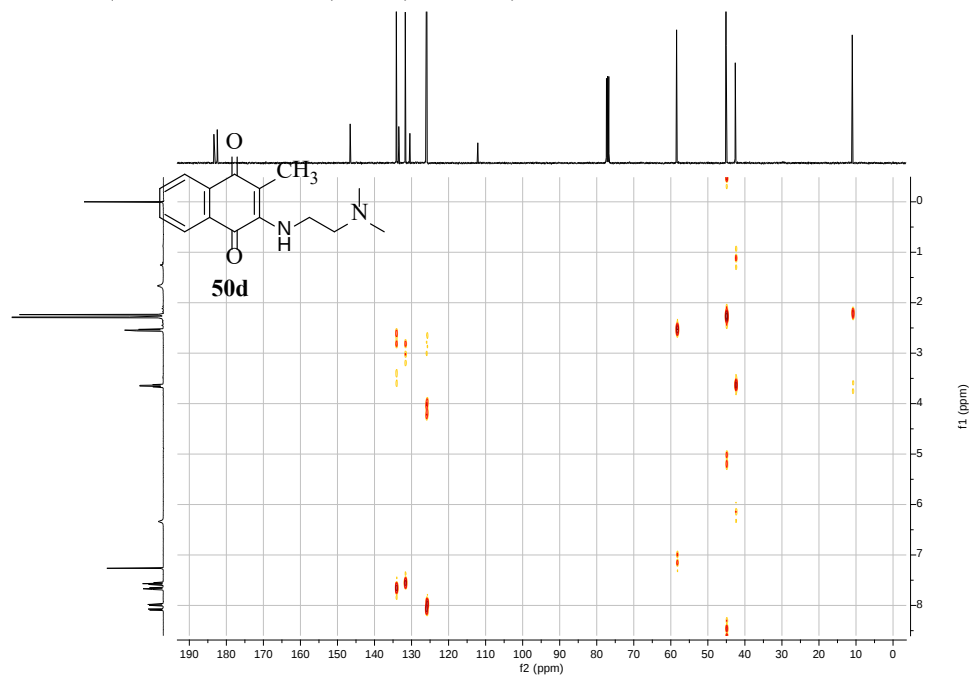
ANEXO 27 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR ^1H , ^{13}C -HETCOR DE 2-((2-(DIMETILAMINO)ETIL)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA **50a**



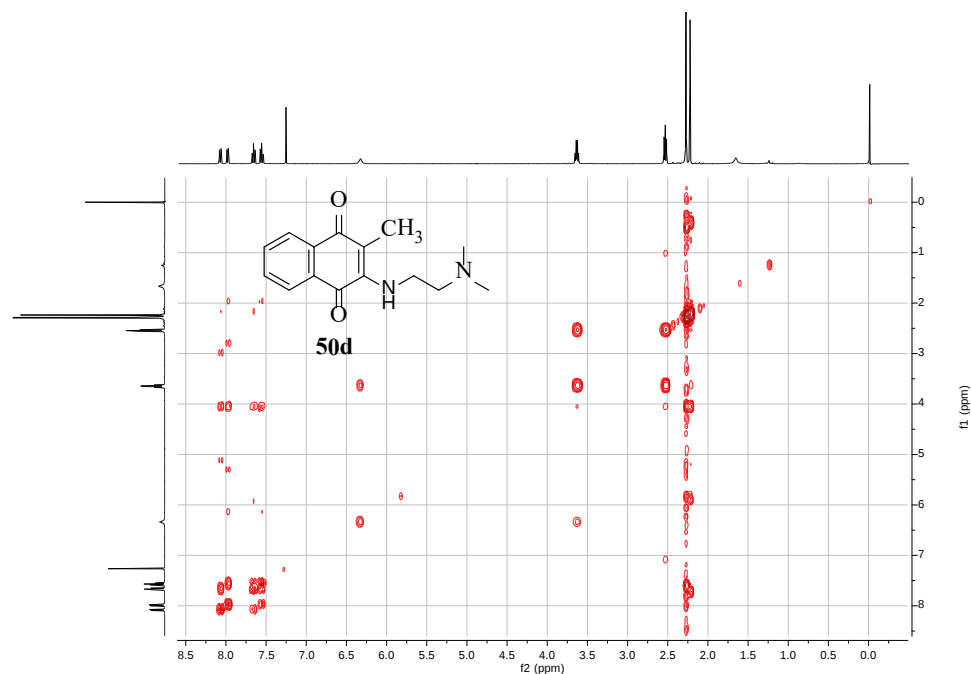
ANEXO 28 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HOMONUCLEAR ^1H , ^1H -COSY DE 2-((2-(DIMETILAMINO)ETIL)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA **50a**



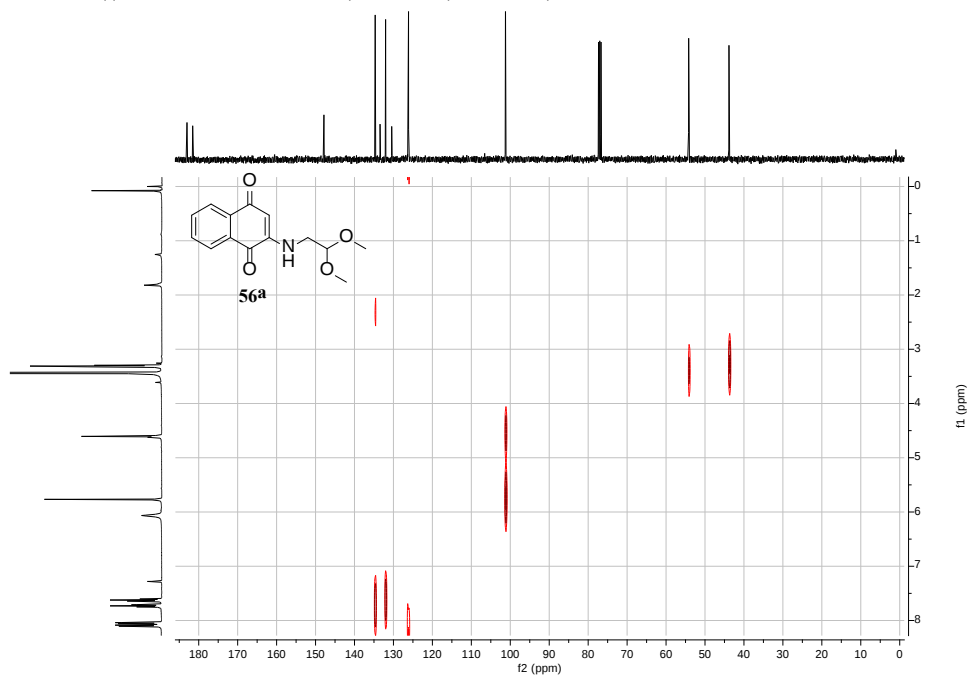
ANEXO 29 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR ^1H , ^{13}C -HETCOR DE 2-((2-(DIMETILAMINO)ETIL)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA **50d**



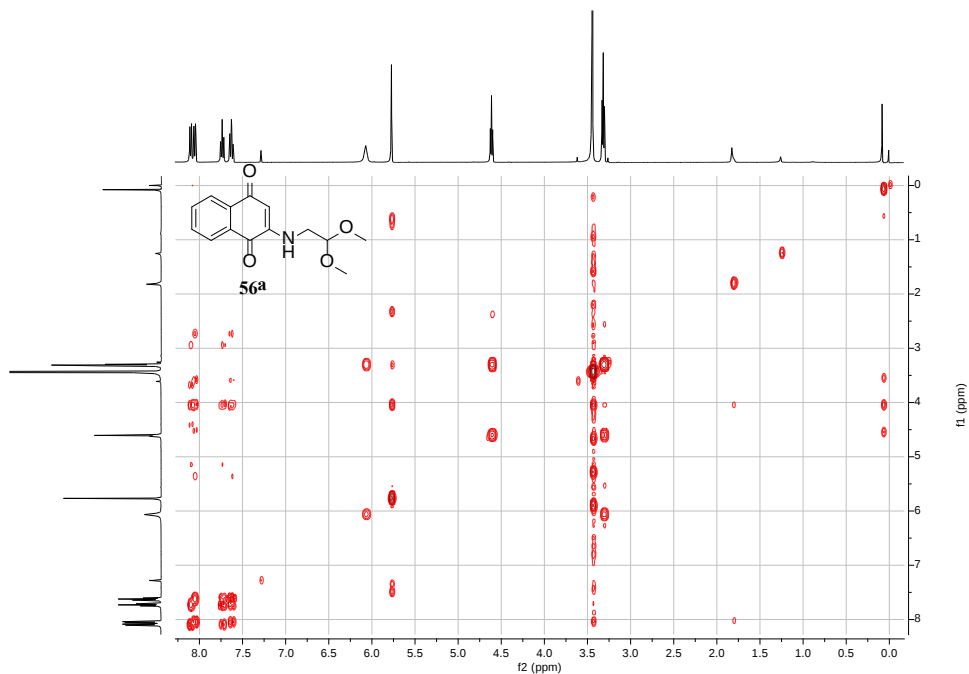
ANEXO 30 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HOMONUCLEAR ^1H , ^1H -COSY DE 2-((2-(DIMETILAMINO)ETIL)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA **50d**



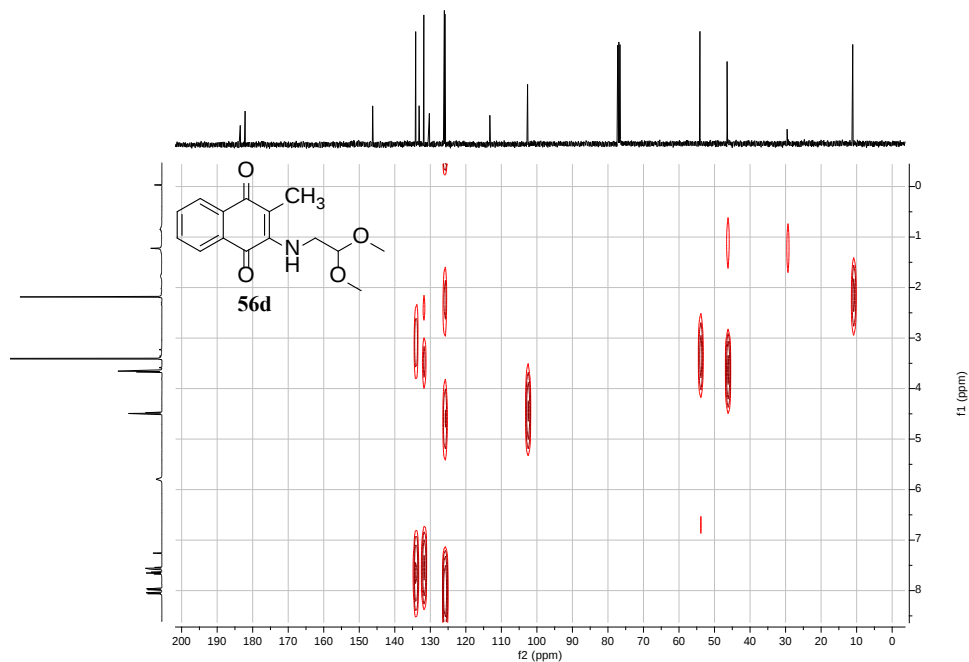
ANEXO 31 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR ^1H , ^{13}C -HETCOR DE 2-
((2,2DIMETOXYETIL)AMINO)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA **56a**



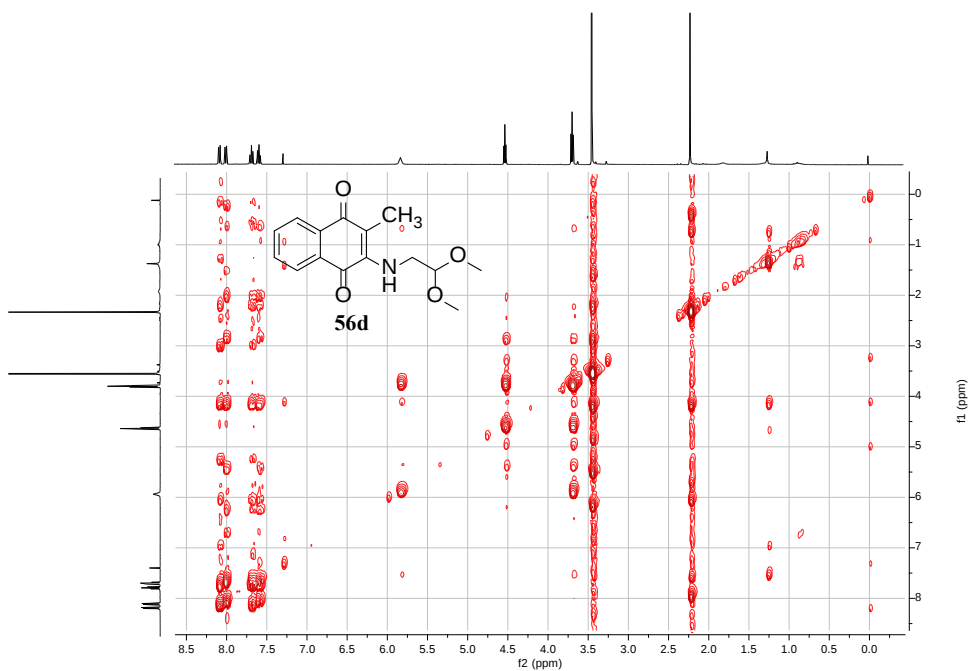
ANEXO 32 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HOMONUCLEAR ^1H , ^1H -COSY DE 2-
((2,2DIMETOXYETIL)AMINO)AMINO)NAFTALEN-1,4-DIONA **56a**



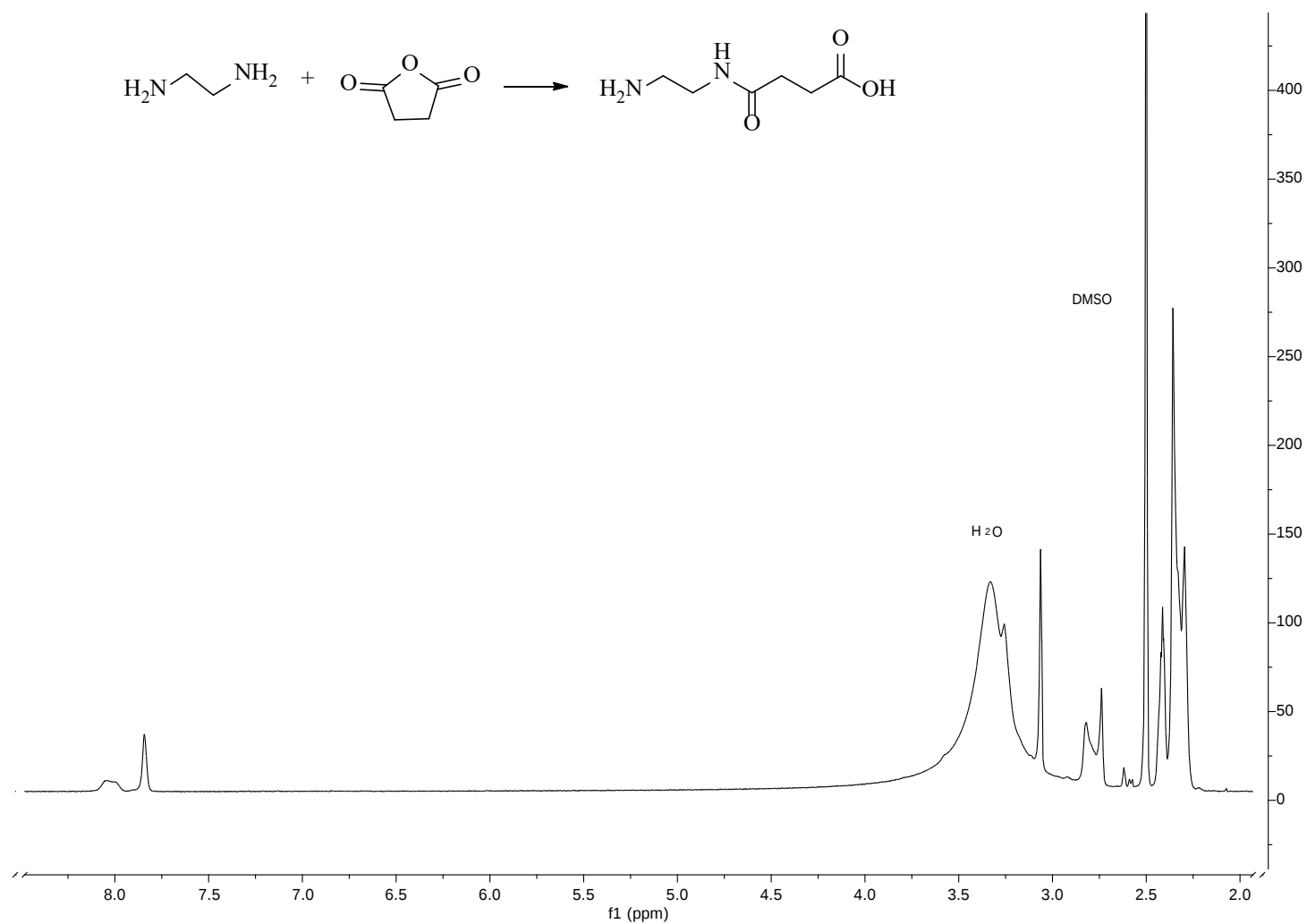
ANEXO 33 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR ^1H , ^{13}C -HETCOR DE 2-((2,2-DIMETOXIETIL)AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA **56d**



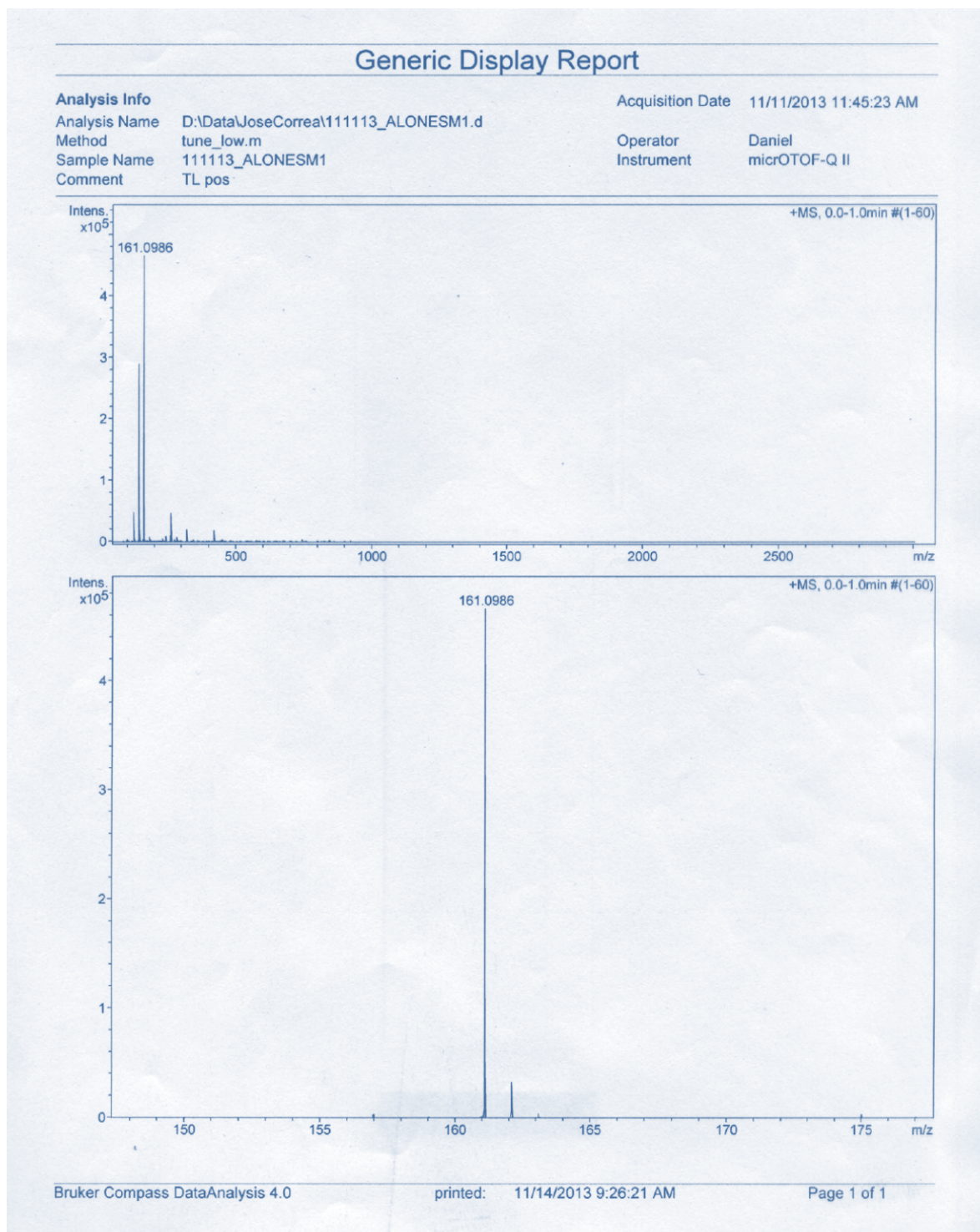
ANEXO 34 ESPECTRO DE CORRELACIÓN HOMONUCLEAR ^1H , ^1H -COSY DE 2-((2,2-DIMETOXIETIL)AMINO)-3-METILNAFTALEN-1,4-DIONA **56d**



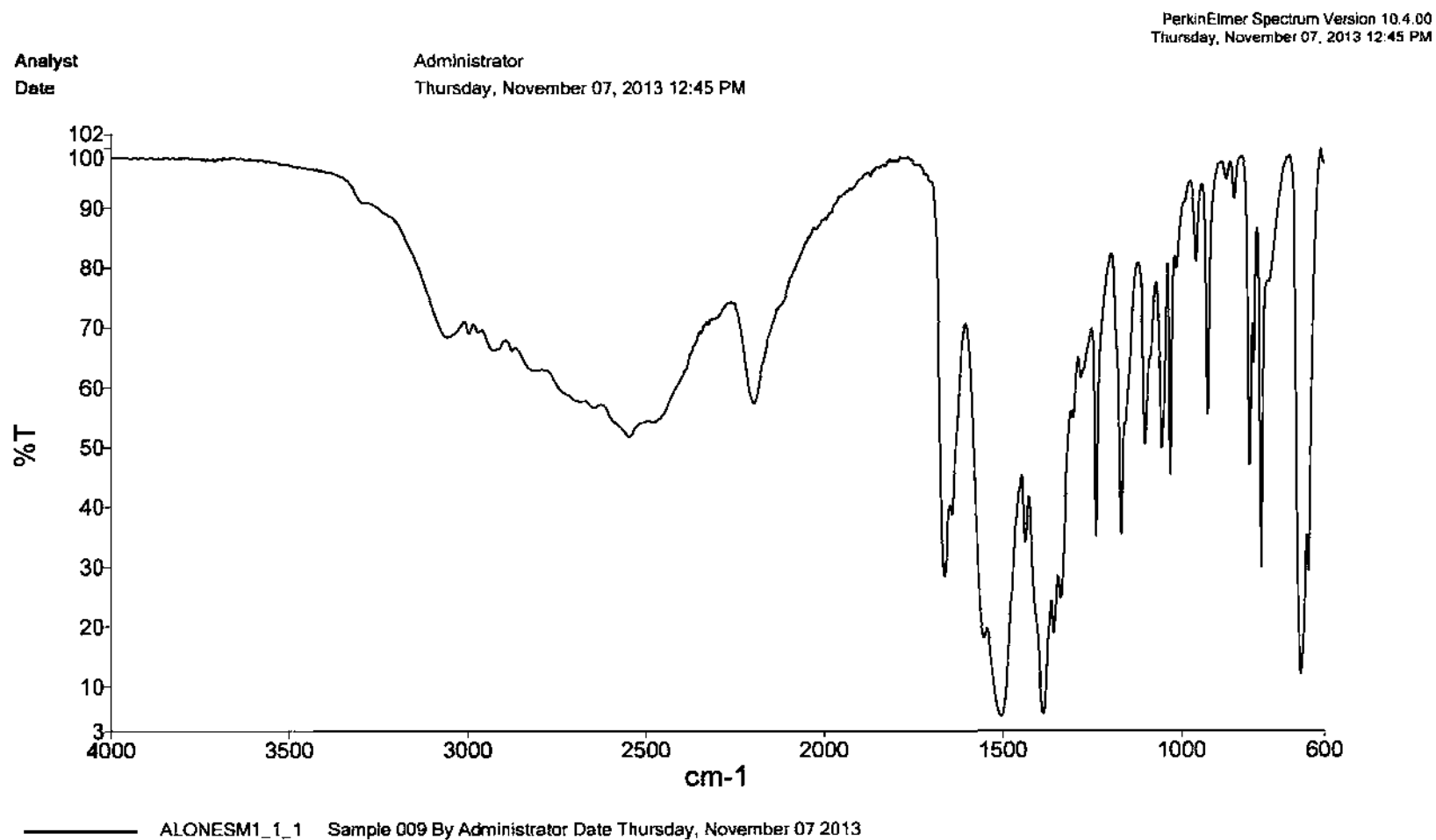
ANEXO 35. ESPECTRO DE ^1H -RMN DE ÁCIDO 4-[(2-AMINOETIL)AMINO]-4-OXOBUTANÓICO (**1f**)



**ANEXO 36. ESPECTRO DE MASAS DEL ÁCIDO 4-[(2-AMINOETIL)AMINO]-4-OXOBUTANÓICO
(1f)**



ANEXO 37. ESPECTRO DE INFRAROJO DEL ÁCIDO 4-[(2-AMINOETIL)AMINO]-4-OXOBUTANÓICO (1f**)**



11 REFERENCIAS

- [1] Gallardo-Alfonzo, S., Ocampo-Néstor, A.L., Contreras-Celedón, C. and Chacón-García, L. (2014). Synthesis and Docking Studies of the Novel N-(2,2-Di(1H-pyrrol-2-yl)ethyl)adamantane-1-carboxamide, a Potential 11 β -HSD1 Inhibitor, *Journal of Chemistry*, doi:10.1155/2014/294246
- [2] Rassi, A. Jr., Rassi, A., Marín-Neto, J.A. (2010). Chagas disease, *Lancet*; 375: 1388-402
- [3] Organización Mundial de la Salud, OMS (2013). Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases, Second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva
- [4] Klein, N., Hurwitz, I. & Durvasula, R. (2013). Dynamic models of infectious diseases Volume 1: Vector-Borne Diseases. Springer Science+Business Media (Ed.), Chagas Disease: Global Epidemiology and Evolving Methods for Control (pp. 139-161). New York.
- [5] Palma, A., Yépes, A.F., Leal, S.M., Coronado, C.A. & Escobar, P. (2009). Synthesis and *in vitro* activity of new tetrahydronaphthol[1,2-b]azepine derivatives against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasite, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 2360-2363.
- [6] Peláez, R. (n.d). La Dihidrofolato reductasa como diana de fármacos. Extraído el día 18 de enero de 2013 desde:
<http://web.usal.es/~pelaez/Jmol/AQF/DHFR/DHFR.htm>

- [7] Ruiz-Pérez, L.M. (n.d). Análisis funcional y estructural de proteínas enzimáticas del metabolismo de pirimidinas y mecanismos moleculares de resistencia. Memoria Científica 1997-1999. Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”.
- [8] Zuccotto, F., Zvelebil, M., Brun, R., Chowdhury, S.F., Lucrezia, R.D, Leal, I., Maes, L., Ruiz-Perez, L.M., Pacanowska, D.G., Gilbert, I.H. (2001). Novel inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolatereductase. *Eur J Med Chem*; 36: 395–405
- [9] Schormann, N., Senkovich, O., Walker, K., Wright, D.L., Anderson, A.C., Rosowsky, A., Ananthan, S., Shinkre, B., Velu, S. and Chattopadhyay, D. (2008). Structure-based approach to pharmacophore identification, IN SILICO screening, and three-dimensional quantitative structure–activity relationship studies for inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolatereductase function. *Proteins*, 73: 889–901. doi: 10.1002/prot.22115
- [10] Schormann, N., Velu, S.E., Murugesan, S., Senkovich, O., Walker, K., Chenna, B.C., Shinkre, B., Desai, A., Chattopadhyay, D. (2010). Synthesis and characterization of potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolatereductase, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18: 4056-4066.
- [11] López, M.C.L., López, L.R., (1993).Parasitología molecular. CSIC-CSIC Press. Recuperado de <http://books.google.com.mx/books?id=3ghTSSifvscC>
- [12] Lewars, E. (2011). Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Springer Netherlands. Extraído el día 10 de junio de 2013 de sde: <http://books.google.com.mx/books?id=5gs0v6lEc14C>
- [13] Cuevas, G. (2003). Introducción a la química computacional. Fondo De Cultura Económica USA. Extraído el día 10 de junio de 2013 desde <http://books.google.com.mx/books?id=NMOxLGE7po4C>

- [14] López-Antuñano, F. J. (1997). Quimioterapia de las infecciones producidas por *Trypanosoma cruzi*. *Salud pública Méx.* 39(5): 463-471.
- [15] Gupta, S., Wan, X., Zago, M.P., Martinez-Sellers, V.C., Silva, T.S. (2013). Antigenicity and Diagnostic Potential of Vaccine Candidates in Human Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis* 7(1): e2018. doi:10.1371/journal.pntd.0002018
- [16] HyperCube Inc. (2000). Software Hyper Chem ® Versión 6.03 para Windows.
- [17] Aguilera-Sánchez, V. (2013) Avances de tesis de Maestría “Diseño y síntesis de agentes reconocedores de DNA”. Maestría en ciencias químicas IIQB-UMSNH.
- [18] Salmon-Chemin, L., Buisine, E., Yardley, V., Kohler, S., Debreu, M. A., Landry, V. & Davioud-Charvet, E. (2001). 2-and 3-Substituted 1,4 -Naphthoquinone Derivatives as Subversive Substrates of Trypanothione Reductase and Lipoamide Dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: Synthesis and Correlation between Redox Cycling Activities and in Vitro Cytotoxicity. *Journal of medicinal chemistry*, 44(4), 548-565.
- [19] Mathew, N., Karunan, T., Srinivasan, L., & Muthuswamy, K. (2010). Synthesis and screening of substituted 1, 4-naphthoquinones (NPQs) as antifilarial agents. *Drug Development Research*, 71(3), 188-196.
- [20] Sandoval, C. A. F., Hernández, R. I. C., Basurto, J. C., Conde, H. I. B., Martínez, I. I. P., García, J. N. F., & Ferrara, J. G. T. (2013). Synthesis and theoretic calculations of benzoxazoles and docking studies of their interactions with triosephosphate isomerase. *Medicinal Chemistry Research*, 1-10.
- [21] Ramírez-Duran, L. A., Rosales-Hernández, M. C., Hernández-Rodríguez, M., Elena Mendieta-Wejebe, J., Trujillo-Ferrara, J., & Correa-Basurto, J. (2013). Mapping myeloperoxidase to identify its promiscuity properties using docking and molecular dynamics simulations. *Current pharmaceutical design*, 19(12), 2204-2215.

- [22]M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, *Gaussian 98* (Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998).
- [23]Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R.S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K. and Olson, A. J. (1998), Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and Empirical Binding Free Energy Function *J. Computational Chemistry*, **19**: 1639-1662.
- [24]The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.5.0.4 Schrödinger, LLC.