



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS

Diseño por acoplamiento molecular, síntesis de análogos del bencimidazol y pruebas de inhibición selectiva de la enzima Triosafosfato isomerasa

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. EN C. RUBÉN ANTONIO ROMO MANCILLAS

DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

TUTOR:

FACULTAD DE QUÍMICA, U.N.A.M.

DR. LUIS ÁNGEL MALDONADO GRANIEL  
DR. DANIEL ALEJANDRO FERNÁNDEZ VELASCO

COMITÉ TUTOR:

INSTITUTO DE QUÍMICA, U.N.A.M.  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M



MÉXICO, D.F. MARZO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## JURADO ASIGNADO

<b>Presidente:</b>	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel
<b>Vocal:</b>	Dr. Roberto Martínez
<b>Vocal:</b>	Dr. Andrés Navarrete Castro
<b>Vocal:</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano
<b>Secretario:</b>	Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

Este trabajo se llevó a cabo en la Facultad de Química, Departamento de Farmacia, laboratorio 122, Conjunto E, Universidad Nacional Autónoma de México.

Parte de este proyecto fue publicado en el siguiente artículo:

Romo-Mancillas, A., Téllez-Valencia, A., Yépez-Mulia, L., Hernández-Luis, F., Hernández-Campos, A., Castillo, R. **The design and inhibitory profile of new benzimidazole derivatives against triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*: A problem of residue motility.** *Journal of Molecular Graphics and Modelling* (2011), 30: 90-99.

Este proyecto fue presentado en los siguientes trabajos libres en congresos:

- XLIII Congreso Mexicano de Química. "Síntesis de 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo precursor de heterociclos biológicamente activos". Tijuana, B.C., octubre 2008.
- XLIV Congreso Mexicano de Química. "Estudios de acoplamiento molecular para el diseño de análogos del benzimidazol como inhibidores selectivos de la Triosafofosfato isomerasa". Puebla, Pue., septiembre 2009
- 239th ACS National Meeting & Exposition. "Docking studies and synthesis of new benzimidazole analogues as selective inhibitors of Triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*". San Francisco, CA, E.U., marzo 2010.
- QUIMIUNAM 2010. "Estudios de acoplamiento molecular de análogos del benzimidazol como inhibidores selectivos de la triosafofosfato isomerasa de *Trypanosoma cruzi*". Ciudad Universitaria (U.N.A.M.), noviembre 2010.
- "VIII European Workshop in Drug Design". "Design, synthesis and activity of new benzimidazole analogues as selective inhibitors of Triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*". Siena, Italia, mayo 2011.



# AGRADECIMIENTOS

A la M. en C. Alicia Hernández Campos, al Dr. Francisco Hernández Luis, y de forma especial a mi tutor, el Dr. Rafael Castillo. Durante la carrera fueron los mejores maestros que pude haber tenido, pero su conocimiento de vida fue lo mejor que ustedes me han proporcionado. Con su guía, conocimientos, aliento, experiencia y, sobre todo, su pasión por su trabajo hicieron posible este proyecto. Ha sido un honor, un privilegio y un placer formar parte de su excelente grupo de trabajo. A ustedes todo mi agradecimiento, este trabajo es suyo.

A los Drs. Sergio Rodríguez Morales, José Luis Medina Franco, Fabián López Vallejo y Alfonso Lira Rocha, sin cuyas invaluable recomendaciones y enseñanzas este proyecto no hubiera atracado en buen puerto. Su aprendizaje les agradece muchísimo desde el fondo de su ser.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, institución donde llevé a cabo mi formación profesional. De forma particular, agradezco a la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico (DGSCA-UNAM) por el acceso permitido a la supercomputadora KanBalam para realizar los cálculos de dinámica molecular.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico proporcionado durante mis estudios de doctorado con el número de becario 173861 y por el apoyo otorgado al proyecto 80093.

Al Dr. Alfredo Téllez Valencia por permitirme hacer las evaluaciones de inhibición enzimática e infinita paciencia para la obtención de resultados. Misión cumplida, Alfredo.

A la Dra. Lilián Yépez Mulia, a la Biol. Amparo Tapia, al Dr. Benjamín Noguera, a la Dra. Rocío Nieto y al Dr. Manuel Hernández por las evaluaciones contra protozoarios reportadas en este documento.

Al personal de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación de la Facultad de Química, por la realización de las pruebas espectrométricas y espectroscópicas de este trabajo.

Al Dr. Luis Ángel Maldonado y al Dr. Daniel Fernández quienes como parte del comité tutorial enriquecieron este proyecto a lo largo de su evolución. Asimismo, agradezco encarecidamente a los Drs. Luis Ángel Maldonado, Roberto Martínez, Andrés Navarrete Castro, Enrique Ángeles Anguiano y Alfonso Lira Rocha por el tiempo y dedicación invertidos en la evaluación de este trabajo como miembros del Jurado.



Dedicada a las grandes personas de las cuales desciendo  
...cuyo amor al prójimo y lucha por un mundo mejor  
...han sido guía, referencia y fundamento.

Una luz en el túnel oscuro de la vida.  
Un imperativo para seguir adelante.  
Un impulso en los días nublados.  
Fe en un mañana mejor.

Dedicada a ustedes, mi familia de sangre y espíritu...





# ÍNDICE DE CONTENIDO

I. Introducción .....	1
II. Antecedentes .....	2
II.1. La tripanosomiasis americana como problema de salud mundial .....	2
II.1.1. Generalidades.....	2
II.1.1.1. Distribución geográfica y prevalencia.....	2
II.1.1.2. Agente etiológico .....	2
II.1.2. Desarrollo de la enfermedad .....	3
II.1.2.1. Fase aguda.....	3
II.1.2.2. Fase crónica .....	4
II.1.3. Prevención .....	4
II.2. Fármacos antichagásicos.....	4
II.2.1. Compuestos nitroheterocíclicos.....	5
II.2.2. "Drug repurposing" .....	5
II.2.3. Blancos terapéuticos .....	6
II.2.3.1. La vía glucolítica .....	7
• Triosafosfato isomerasa (TIM) .....	7
II.3. El uso de las computadoras como herramientas para el diseño de fármacos.....	8
II.3.1. Acoplamiento molecular (docking) .....	9
II.3.2. Dinámica molecular.....	11
II.4. Diseño de nuevos tripanocidas basados en la inhibición selectiva de TcTIM.....	12
III. Planteamiento del problema .....	16
IV. Objetivos .....	17
IV.1. Objetivo general.....	17
IV.2. Objetivos específicos.....	17
V. Diseño computacional de inhibidores selectivos de la TIM de <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	18
V.1. Metodología computacional .....	18
V.1.1. Estudios de acoplamiento molecular .....	19
V.1.1.1. Preparación de los ligandos .....	19
V.1.1.2. Preparación de las proteínas .....	19
V.1.1.3. Acoplamiento molecular .....	19
V.1.2. Estudios de dinámica molecular.....	20
V.1.2.1. Preparación de ligandos .....	20
V.1.2.2. Preparación de los complejos enzima-ligando .....	20
• Equilibrio de los complejos enzima-ligando .....	20
V.1.2.3. Simulaciones de dinámica molecular .....	20
V.2. Análisis de los resultados computacionales .....	21
V.2.1. Acoplamiento molecular .....	21
V.2.1. Métodos de selección de los mejores candidatos de las series I-VI.....	25
V.2.1.1. Regresión lineal.....	25
• Categorización de resultados .....	27
V.2.1.2. Análisis por grupos para elección de candidatos.....	28

• Análisis de compuestos del grupo de prueba de interés .....	30
V.3. Selección de los mejores candidatos a síntesis.....	34
VI. Síntesis de derivados del bencimidazol seleccionados como inhibidores selectivos de la TIM	36
VI.1. Síntesis de los compuestos selectos de la serie I.....	36
VI.1.1. Elección de los compuestos a sintetizar.....	36
VI.1.2. Análisis retrosintético.....	37
VI.1.3. Obtención de los benzotiazoles <b>ARM-1-4</b> .....	37
VI.1.3.1. Síntesis de benzotiazoles, Ruta A.....	37
VI.1.3.2. Síntesis de benzotiazoles, Ruta B.....	42
VI.1.4. Obtención de los bencimidazoles <b>ARM-5-8</b> .....	45
VI.2. Estudio de la síntesis de compuestos selectos de la serie III .....	49
VI.2.1. Análisis retrosintético.....	49
VI.2.2. Rutas sintéticas estudiadas.....	50
VI.2.2.1. Método seguido para preparar los bencimidazoles intermediarios <b>24,25</b> .....	50
VI.2.2.2. Estudio de la síntesis de las 2-aminopiridinas intermediarias .....	53
VI.2.2.3. Estudio de la síntesis de las dicarboxamidas finales <b>ARM-9-13</b> .....	54
VI.2.3. Propiedades fisicoquímicas, espectrométricas y espectroscópicas de los compuestos sintetizados .....	55
VII. Evaluación biológica de los compuestos sintetizados.....	67
VII.1. Inhibición enzimática de la Triosafosfato isomerasa.....	67
VII.2. Evaluación antiparasitaria <i>in vitro</i> .....	70
VII.2.1. Trypanosoma cruzi.....	70
VII.2.2. Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis y Entamoeba histolytica.....	72
VII.2.3. Leishmania mexicana .....	74
VIII. Análisis y discusión de resultados.....	76
VIII.1. Validación experimental del análisis por grupos .....	76
VIII.2. Método no-lineal de elección de candidatos.....	77
VIII.3. Dinámica molecular de complejos enzima-ligando.....	80
VIII.3.1. Estabilidad de las simulaciones .....	80
VIII.3.2. Energía libre de unión durante las simulaciones .....	82
VIII.3.3. RMSD del ligando durante las simulaciones .....	83
VIII.3.4. Afectaciones a la estructura atribuibles al ligando.....	85
VIII.3.5. Formación de puentes de hidrógeno entre ligando y proteína.....	87
VIII.4. Conjunción de resultados de dinámica molecular y <i>docking</i> .....	89
VIII.5. Comentarios finales.....	96
IX. Conclusiones y perspectivas .....	98
IX.1. Conclusiones .....	98
IX.2. Perspectivas del trabajo .....	99
X. Bibliografía.....	100
XI. Apéndice.....	111
XI.1. Metodología computacional .....	111
XI.1.1. Moléculas empleadas para los estudios computacionales .....	111
XI.1.2. Descriptores calculados para las moléculas estudiadas.....	119
XI.1.3. Energías de unión de mínima energía obtenidas por acoplamiento molecular .....	126
XI.1.4. Centros de masa de las conformaciones de mínima energía obtenidas por acoplamiento molecular ...	135
XI.1.5. Calificaciones asignadas por la función continua de elección de las series <b>I-VI</b> .....	150
XI.1.6. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para las series <b>I-VI</b> y <b>X</b> .....	153

XI.2. Gráficas adicionales.....	157
XI.3. Metodología experimental.....	166
XI.3.1. Instrumentación .....	166
XI.3.2. Sistemas cromatográficos .....	167
XI.3.1. Procedimientos sintéticos .....	167
XI.3.1.1. 3-[4-Nitrobenzoil)amino]benzoato de metilo (1) .....	167
XI.3.1.2. 3-[[4-Nitrofenil)carbotoil]amino}benzoato de metilo (2) .....	168
XI.3.1.3. 2-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (3).....	168
XI.3.1.4. 2-Cloro-3-[[4-nitrofenil)acetil]amino}benzoato de metilo (4) .....	169
XI.3.1.5. 2-Cloro-3-[[2-(4-nitrofenil)etanotiil]amino}benzoato de metilo (5).....	170
XI.3.1.6. 2,6-Dicloro-3-nitrobenzoato de metilo (6) .....	170
XI.3.1.7. 2,6-Dicloro-3-[[4-nitrobenzoil)amino]benzoato de metilo (7) .....	171
XI.3.1.8. 2,6-Dicloro-3-[[4-nitrofenil)tiocarbonil]amino}benzoato de metilo (8) .....	171
XI.3.1.9. 3-(Carbamotioilamino)benzoato de metilo (9).....	172
XI.3.1.10. 2-Amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (10).....	173
XI.3.1.11. Ácido 3-amino-2-sulfanilbenzoico(11).....	173
XI.3.1.12. 5-(Carbamotioilamino)-2-clorobenzoato de metilo (12).....	174
XI.3.1.13. 2-Amino-6-cloro-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (13) .....	175
XI.3.1.14. Ácido 3-amino-6-cloro-2-sulfanilbenzoico (14).....	175
XI.3.1.15. 2-(Acetilamino)benzoato de metilo (15).....	176
XI.3.1.16. 2-Amino-3-nitrobenzoato de metilo (16a).....	176
XI.3.1.17. 5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (17) .....	177
XI.3.1.18. 3-Amino-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (18a).....	178
XI.3.1.19. Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-1a).....	179
XI.3.1.20. 2-(4-Nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-1b) .....	179
• Ruta A .....	179
• Ruta B .....	180
XI.3.1.21. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-2a).....	180
XI.3.1.22. 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-2b) .....	181
XI.3.1.23. Ácido 2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-3a) .....	181
• Ruta A .....	181
• Ruta B .....	182
XI.3.1.24. 2-(4-Nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-3b).....	182
XI.3.1.25. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-4a) .....	182
XI.3.1.26. 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-4b).....	183
• Ruta A .....	183
• Ruta B .....	183
XI.3.1.27. 2-(4-Nitrobenzil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxilato de metilo (ARM-5b) .....	184
XI.3.1.28. Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxílico (ARM-5a) .....	184
XI.3.1.29. 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxilato de metilo (ARM-6b) .....	185
XI.3.1.30. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxílico (ARM-6a).....	185
XI.3.1.31. 2-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxilato de metilo (ARM-7b).....	186
XI.3.1.32. Ácido 2-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxílico (ARM-7a).....	186
XI.3.1.33. 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxilato de metilo (ARM-8b).....	186
XI.3.1.34. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-7-carboxílico (ARM-8a) .....	187
XI.3.1.35. 3-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (19).....	187
XI.3.1.36. 2-(Aminometil)-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo (21) .....	188
XI.3.1.37. 2-[(1 <i>S</i> )-1-Aminoetil]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo (22) .....	189
XI.3.1.38. 1-Metil-2-[[4-nitrobenzoil)amino]metil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo (24).....	189
• A partir de 21 .....	189
• A partir de 19 y 29 .....	189
XI.3.1.39. 1-Metil-2-[(1 <i>S</i> )-1-[[4-nitrobenzoil)amino]etil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-carboxilato de metilo (25).....	190

• A partir de <b>22</b> .....	190
• A partir de <b>19 y 30</b> .....	191
XI.3.1.40. 6-Aminopiridin-2-carboxamida ( <b>27</b> ) .....	191
XI.3.1.41. Ácido [(4-nitrobenzoyl)amino]acético ( <b>29</b> ) .....	192
XI.3.1.42. Ácido (2S)-2-[(4-nitrobenzoyl)amino]propanoico ( <b>30</b> ) .....	192
XI.3.1.43. Ácido 6-(acetilamino)piridin-2-carboxílico ( <b>31</b> ) .....	193
XI.4. Espectroscopía y espectrometría .....	194
XI.4.1. Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de los productos de nitración de <b>17</b> .....	194
XI.4.2. Espectroscopía y espectrometría de <b>1</b> .....	195
XI.4.3. Espectroscopía y espectrometría de <b>2</b> .....	197
XI.4.4. Espectroscopía y espectrometría de <b>3</b> .....	199
XI.4.5. Espectroscopía y espectrometría de <b>4</b> .....	201
XI.4.6. Espectroscopía y espectrometría de <b>5</b> .....	203
XI.4.7. Espectroscopía y espectrometría de <b>6</b> .....	205
XI.4.8. Espectroscopía y espectrometría de <b>7</b> .....	207
XI.4.9. Espectroscopía y espectrometría de <b>8</b> .....	209
XI.4.10. Espectroscopía y espectrometría de <b>9</b> .....	211
XI.4.11. Espectroscopía y espectrometría de <b>10</b> .....	213
XI.4.12. Espectroscopía y espectrometría de <b>11</b> .....	215
XI.4.13. Espectroscopía y espectrometría de <b>12</b> .....	217
XI.4.14. Espectroscopía y espectrometría de <b>13</b> .....	219
XI.4.15. Espectroscopía y espectrometría de <b>14</b> .....	221
XI.4.16. Espectroscopía y espectrometría de <b>15</b> .....	223
XI.4.17. Espectroscopía y espectrometría de <b>16a</b> .....	225
XI.4.18. Espectroscopía y espectrometría de <b>16b</b> .....	227
XI.4.19. Espectroscopía y espectrometría de <b>17</b> .....	229
XI.4.20. Espectroscopía y espectrometría de <b>18a</b> .....	231
XI.4.21. Espectroscopía y espectrometría de <b>18b</b> .....	233
XI.4.22. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-1a</b> .....	235
XI.4.23. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-1b</b> .....	237
XI.4.24. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-2a</b> .....	239
XI.4.25. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-2b</b> .....	241
XI.4.26. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-3a</b> .....	243
XI.4.27. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-3b</b> .....	245
XI.4.28. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-4a</b> .....	247
XI.4.29. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-4b</b> .....	249
XI.4.30. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-5a</b> .....	251
XI.4.31. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-5b</b> .....	253
XI.4.32. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-6a</b> .....	255
XI.4.33. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-6b</b> .....	257
XI.4.34. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-7a</b> .....	259
XI.4.35. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-7b</b> .....	261
XI.4.36. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-8a</b> .....	263
XI.4.37. Espectroscopía y espectrometría de <b>ARM-8b</b> .....	265
XI.4.38. Espectroscopía y espectrometría de <b>19</b> .....	267
XI.4.39. Espectroscopía y espectrometría de <b>21</b> .....	269
XI.4.40. Espectroscopía y espectrometría de <b>22</b> .....	271
XI.4.41. Espectroscopía y espectrometría de <b>24</b> .....	273
XI.4.42. Espectroscopía y espectrometría de <b>25</b> .....	275
XI.4.43. Espectroscopía y espectrometría de <b>27</b> .....	277
XI.4.44. Espectrometría de masas de <b>28</b> .....	279
XI.4.45. Espectroscopía y espectrometría de <b>29</b> .....	280
XI.4.46. Espectroscopía y espectrometría de <b>30</b> .....	282
XI.4.47. Espectroscopía y espectrometría de <b>31</b> .....	284

# ÍNDICE DE FIGURAS Y ESQUEMAS

Figura 1. Ciclo vital del parásito <i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>11</sup> .....	3
Figura 2. Reacción catalizada por la TIM. <sup>43</sup> .....	7
Esquema 1. Diseño racional de fármacos asistido por computadora.....	9
Figura 3. Representación esquemática del acoplamiento molecular. <sup>79</sup> .....	10
Figura 4. Docking del compuesto <b>38</b> (en amarillo) en la interfaz de TcTIM .....	13
Figura 5. Docking de <b>II</b> , resultado (amarillo) superpuesto sobre el anteriormente reportado (rosa). .....	13
Esquema 2. Compuestos I-VI que se consideraron para el diseño de las nuevas series IV-VI. ....	14
Esquema 3. Algoritmo de trabajo para los estudios de acoplamiento molecular .....	18
Esquema 4. Algoritmo de trabajo para los estudios de dinámica molecular .....	18
Figura 6. Diagramas de interacción de ligando (DIL) en el docking 1°. a) <b>35</b> , b) <b>I</b> , c) <b>II</b> .....	22
Figura 7. Comportamiento comparado entre los procedimientos de docking en TIM del grupo de trabajo. A) TcTIM, b) HsTIM. ....	23
Figura 8. Sitio de unión en TcTIM usado en el docking 3°. .....	23
Figura 9. Distribución de conformaciones del grupo de trabajo en la grid de cálculo en TcTIM.....	24
Figura 10. Distribución de las conformaciones según docking del grupo de trabajo en TcTIM.....	25
Figura 11. Dockings para los compuestos <b>8</b> y <b>22</b> en TcTIM. Docking 1° (verde), docking 2° (azul), docking 3° (naranja). .....	30
Figura 12. Dockings para los compuestos <b>X.12</b> y <b>X.22</b> en TcTIM. Docking 1° (verde), docking 2° (azul), docking 3° (naranja). .....	30
Figura 13. Dockings para los compuestos <b>8</b> , <b>22</b> (amarillo) y <b>X.12</b> en TcTIM. Docking 2° (azul), Docking 3° (naranja). .....	31
Figura 14. Dockings para los compuestos <b>8</b> , <b>22</b> (amarillo) y <b>X.22</b> en TcTIM. Docking 2° (azul), Docking 3° (naranja). .....	31
Figura 15. DIL para el docking 2° en TcTIM. a) <b>X.12</b> , b) <b>X.22</b> . .....	32
Figura 16. DIL para el docking 3°. A) <b>X.12</b> , B) <b>X.22</b> . .....	33
Figura 17. Docking 3° para los hits candidatos a síntesis. ....	35
Figura 18. Análisis retrosintético para los compuestos a sintetizar. ....	37
Esquema 5. Ruta sintética de los benzotiazoles de la serie <b>I</b> por la ruta A.....	38
Esquema 6. Síntesis de <b>ARM-3b</b> por la ruta A. ....	38
Figura 19. RMN <sup>1</sup> H representativo de los productos de oxidación de los procedimientos 1-5. ....	39
Esquema 7. Mecanismos de reacción propuestos para los procedimientos 6 y 7 de la ruta de la tioamida.....	40
Esquema 8. Ruta sintética de los benzotiazoles de la serie <b>I</b> por la ruta A modificada. ....	41
Esquema 9. Síntesis de <b>ARM-1b</b> por la ruta A modificada. ....	41
Esquema 10. Síntesis de <b>ARM-4b</b> por la ruta de la tioamida modificada. ....	42
Esquema 11. Ruta sintética de los benzotiazoles de la serie <b>I</b> por la ruta B.....	42
Esquema 12. Síntesis de <b>ARM-1a,b</b> y <b>3a,b</b> por la ruta B.....	43
Esquema 13. Mecanismo de reacción propuesto para la ciclocondensación de <b>10</b> .....	44
Esquema 14. Síntesis de <b>ARM-2a,b</b> y <b>4a,b</b> por la ruta B.....	45
Esquema 15. Ruta sintética de los bencimidazoles de la serie <b>I</b> . ....	45
Esquema 16. Síntesis de <b>ARM-5a,b</b> y <b>7a,b</b> . .....	46
Esquema 17. Propuestas para la síntesis del intermediario <b>16a</b> . ....	46
Esquema 18. Síntesis de <b>ARM-6a,b</b> y <b>8a,b</b> . .....	47
Figura 20. Análisis retrosintético de los compuestos en estudio.....	49
Esquema 19. Ruta sintética propuesta de los bencimidazoles <b>ARM-9-13</b> . ....	50
Esquema 20. Ruta sintética de los bencimidazoles intermediarios <b>21,22</b> . ....	51
Esquema 21. Síntesis de las carboxamidas <b>24,25</b> . ....	52
Esquema 22. Método alternativo para la síntesis de las carboxamidas <b>24,25</b> . ....	52
Esquema 23. Ruta de síntesis para obtener <b>27</b> . .....	53
Esquema 24. Rutas de síntesis para obtener <b>34</b> . .....	54
Esquema 25. Reacciones enzimáticas involucradas en la determinación de la actividad de TcTIM y HsTIM. ....	67
Figura 21. Comparativa de actividad inhibitoria a 100 µM. ....	68
Figura 22. Curvas concentración-actividad en la TIM de <i>T. cruzi</i> . ....	69
Figura 23. Actividad tripanocida de los compuestos evaluados contra <i>T. cruzi</i> .....	71
Figura 24. Actividad antiprotozoaria de los compuestos evaluados. ....	73

Figura 25. Porcentaje de crecimiento de <i>Leishmania mexicana</i> diferentes concentraciones de los compuestos a lo largo del tiempo. ....	75
Figura 26. Diagrama de asistentes gráficos para la red neuronal de análisis por grupos en Orange-Canvas. ....	78
Figura 27. SOMs de los dockings realizados. a) docking 1°, b) docking 2°, c) docking 3°. ....	78
Figura 28. Validación interna de los SOMs generados. ....	79
Figura 29. Evolución de parámetros en las simulaciones de dinámica molecular. Temperatura. ....	81
Figura 30. Evolución de los parámetros en las simulaciones de dinámica molecular. Energía total. ....	81
Figura 31. Evolución de los parámetros en las simulaciones de dinámica molecular. RMSD de la cadena proteínica. ....	81
Figura 32. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ....	82
Figura 33. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ....	83
Figura 34. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ....	84
Figura 35. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ....	84
Figura 36. RMSF de la proteína para HsTIM. A) Cadena polipeptídica, B) Cadenas laterales. ....	85
Figura 37. RMSF de la proteína para TcTIM. A) Cadena polipeptídica, B) Cadenas laterales. ....	85
Figura 38. Formación de puentes de hidrógeno entre HsTIM y los compuestos ARM-1ab-8ab. ....	87
Figura 39. Formación de puentes de hidrógeno entre TcTIM y los compuestos ARM-1ab-8ab. ....	88
Figura 40. Comparación de scores obtenidos por docking y dinámica molecular. a) HsTIM, b) TcTIM. ....	89
Figura 41. RMSF de la proteína en el sitio de interés. a) HsTIM, docking 2°, b) TcTIM, docking 2°, c) HsTIM, docking 3°, c) TcTIM, docking 3°. ....	90
Figura 42. DIL de TcTIM con ARM-1a. a) docking 2°, b) docking 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular). ....	91
Figura 43. DIL de HsTIM con ARM-1a. a) docking 2°, b) docking 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular). ....	92
Figura 44. DIL de TcTIM con ARM-3b. a) docking 2°, b) docking 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular). ....	93
Figura 45. DIL de HsTIM con ARM-3b. a) docking 2°, b) docking 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular). ....	94
Figura 46. DIL de TcTIM con ARM-4b. a) docking 2°, b) docking 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular). ....	95
Figura 47. DIL de HsTIM con ARM-4b. a) docking 2°, b) docking 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular). ....	96
Figura 48. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-1a-8a. ....	157
Figura 49. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-1a-8a. ....	157
Figura 50. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-1b-8b. ....	157
Figura 51. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-1b-8b. ....	158
Figura 52. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles). ....	158
Figura 53. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles). ....	158
Figura 54. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles). ....	159
Figura 55. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles). ....	159
Figura 56. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-1a-8a. ....	159
Figura 57. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-1a-8a. ....	160
Figura 58. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-1b-8b. ....	160
Figura 59. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-1b-8b. ....	160
Figura 60. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles). ....	161
Figura 61. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles). ....	161
Figura 62. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles). ....	161
Figura 63. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles). ....	162
Figura 64. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-1a-8a. ....	162
Figura 65. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-1a-8a. ....	162
Figura 66. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-1b-8b. ....	163
Figura 67. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-1b-8b. ....	163
Figura 68. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles). ....	163
Figura 69. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles). ....	164
Figura 70. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles). ....	164
Figura 71. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles). ....	164

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características del nifurtimox y benznidazol. ....	5
Tabla 2. Fármacos que se han probado como antichagásicos. ....	6
Tabla 3. Compuestos benzoazólicos con actividad en TcTIM. ....	12
Tabla 4. Procedimientos de acoplamiento molecular. ....	19
Tabla 5. Energías de unión de los compuestos <b>1-35</b> y <b>I-III</b> por <i>docking</i> (Grupo de trabajo). ....	21
Tabla 6. Datos estadísticos para los <i>dockings</i> realizados en TcTIM del grupo de trabajo. ....	26
Tabla 7. Candidatos a síntesis según la función continua de elección por serie. ....	27
Tabla 8. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para el grupo de trabajo. ....	27
Tabla 9. Datos estadísticos del análisis por grupos para los <i>dockings</i> realizados en TcTIM del grupo de trabajo. ....	28
Tabla 10. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para el grupo de trabajo en análisis por grupos. ....	29
Tabla 11. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para el grupo de prueba por análisis de grupos. ....	29
Tabla 12. Candidatos a síntesis por serie. ....	34
Tabla 13. Compuestos a sintetizar de la serie <b>I</b> . ....	36
Tabla 14. Agentes oxidantes utilizados para favorecer la ciclación de <b>2</b> . ....	39
Tabla 15. Reacciones de nitración en <b>17</b> . ....	48
Tabla 16. Compuestos de la serie <b>III</b> estudiados. ....	49
Tabla 17. Pruebas de síntesis de los bencimidazoles <b>21,22</b> . ....	51
Tabla 18. Resumen de la síntesis de carboxamidas análogas a <b>ARM-9-13</b> . <sup>147</sup> ....	55
Tabla 19. Propiedades de los compuestos sintetizados. ....	55
Tabla 20. Porcentaje de inhibición de TcTIM y HsTIM de compuestos evaluados. ....	68
Tabla 21. $CI_{50}$ de compuestos de la serie <b>I</b> en TIM. ....	70
Tabla 22. Actividad tripanocida de los compuestos de la serie <b>I</b> . ....	71
Tabla 23. Perfil de seguridad de los compuestos sintetizados. ....	72
Tabla 24. Actividad antiprotozoaria de la serie <b>I</b> . ....	73
Tabla 25. Actividad leishmanicida de algunos compuestos de la serie <b>I</b> . ....	74
Tabla 26. Porcentaje de inhibición experimental y calculado de TcTIM. ....	76
Tabla 27. Datos estadísticos de la calibración del análisis por grupos. ....	77
Tabla 28. Porcentaje de inhibición de TcTIM a 100 $\mu$ M calculada según el método no-lineal. ....	80
Tabla 29. Los 10 mejores <i>hits</i> de la búsqueda en base de datos. ....	111
Tabla 30. Compuestos de la serie <b>I</b> : 1-48. ....	112
Tabla 31. Compuestos de la serie <b>I</b> : 49-63. ....	112
Tabla 32. Compuestos de la serie <b>II</b> : 1-18. ....	112
Tabla 33. Compuestos de la serie <b>II</b> : 19-42. ....	113
Tabla 34. Compuestos de la serie <b>III</b> : 1-24. ....	113
Tabla 35. Compuestos de la serie <b>III</b> : 25-33. ....	113
Tabla 36. Compuestos de la serie <b>III</b> : 34-53. ....	113
Tabla 37. Compuestos de la serie <b>III</b> : 54-61. ....	114
Tabla 38. Compuestos de la serie <b>III</b> : 62-117. ....	114
Tabla 39. Compuestos de la serie <b>IV</b> : 1-15. ....	114
Tabla 40. Compuestos de la serie <b>IV</b> : 16-40. ....	115
Tabla 41. Compuestos de la serie <b>IV</b> : 41-53. ....	115
Tabla 42. Compuestos de la serie <b>IV</b> : 54-73. ....	116
Tabla 43. Compuestos de la serie <b>V</b> : 1-18. ....	116
Tabla 44. Compuestos de la serie <b>VI</b> : 1-48. ....	116
Tabla 45. Compuestos de la serie <b>VII</b> : 1-30. ....	117
Tabla 46. Compuestos de la serie <b>VII</b> : 31-62. ....	117
Tabla 47. Compuestos de la serie <b>X</b> : 1-25. ....	118
Tabla 48. Compuestos de la serie <b>X</b> : 26-31. ....	118
Tabla 49. Compuestos de la serie <b>X</b> : 32-37. ....	118
Tabla 50. Descriptores calculados para las moléculas estudiadas. <sup>a</sup> ....	119
Tabla 51. Energías de unión para compuestos con actividad conocida y provenientes de búsqueda de datos. ....	126

Tabla 52. Energías de unión para el compuesto I y su serie derivada (serie I).	127
Tabla 53. Energías de unión para el compuesto II y su serie derivada (serie II).	128
Tabla 54. Energías de unión para el compuesto III y su serie derivada (serie III).	129
Tabla 55. Energías de unión para el compuesto IV y su serie derivada (serie IV).	130
Tabla 56. Energías de unión para el compuesto V y su serie derivada (serie V).	131
Tabla 57. Energías de unión para el compuesto VI y su serie derivada (serie VI).	132
Tabla 58. Energías de unión para la serie VII.	133
Tabla 59. Energías de unión para compuestos diseñados <i>ex profeso</i> para TcTIM u otras TIMs (serie X).	134
Tabla 60. Centros de masa de los compuestos con actividad conocida y provenientes de búsqueda de datos en TcTIM.	135
Tabla 61. Centros de masa de los compuestos con actividad conocida y provenientes de búsqueda de datos en HsTIM.	136
Tabla 62. Centros de masa del compuesto I y su serie derivada (serie I) en TcTIM.	137
Tabla 63. Centros de masa del compuesto I y su serie derivada (serie I) en HsTIM.	138
Tabla 64. Centros de masa del compuesto II y su serie derivada (serie II) en TcTIM.	139
Tabla 65. Centros de masa del compuesto II y su serie derivada (serie II) en HsTIM.	139
Tabla 66. Centros de masa del compuesto III y su serie derivada (serie III) en TcTIM.	140
Tabla 67. Centros de masa del compuesto III y su serie derivada (serie III) en HsTIM.	141
Tabla 68. Centros de masa del compuesto IV y su serie derivada (serie IV) en TcTIM.	143
Tabla 69. Centros de masa del compuesto IV y su serie derivada (serie IV) en HsTIM.	144
Tabla 70. Centros de masa del compuesto V y su serie derivada (serie V) en TcTIM.	145
Tabla 71. Centros de masa del compuesto V y su serie derivada (serie V) en HsTIM.	145
Tabla 72. Centros de masa del compuesto VI y su serie derivada (serie VI) en TcTIM.	146
Tabla 73. Centros de masa del compuesto VI y su serie derivada (serie VI) en HsTIM.	146
Tabla 74. Centros de masa de compuestos de la serie VII en TcTIM.	147
Tabla 75. Centros de masa de compuestos de la serie VII en TcTIM.	148
Tabla 76. Centros de masa de compuestos diseñados <i>ex profeso</i> para TcTIM u otras TIMs (serie X) en TcTIM.	149
Tabla 77. Centros de masa de compuestos diseñados <i>ex profeso</i> para TcTIM u otras TIMs (serie X) en HsTIM.	149
Tabla 78. Calificaciones de la serie I.	150
Tabla 79. Calificaciones de la serie II.	150
Tabla 80. Calificaciones de la serie III.	151
Tabla 81. Calificaciones de la serie IV.	152
Tabla 82. Calificaciones de la serie V.	152
Tabla 83. Calificaciones de la serie VI.	152
Tabla 84. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie I.	153
Tabla 85. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie II.	153
Tabla 86. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie III.	154
Tabla 87. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie IV.	155
Tabla 88. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie V.	155
Tabla 89. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie VI.	156
Tabla 90. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie X.	156
Tabla 91. Estadísticos de la prueba de hipótesis realizada en el RMSF de HsTIM.	165
Tabla 92. Estadísticos de la prueba de hipótesis realizada en el RMSF de TcTIM.	165
Tabla 93. Sistemas de elución utilizados en cromatografía en capa fina.	167

## ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE DOCUMENTO

RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Trifosfato de adenosina
CAN	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Ce(NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> . Nitrato de (diamonio)cerio IV
ccf	Cromatografía en capa fina
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMF	N,N-Dimetilformamida
DHAP	Dihidroxiacetona-fosfato
DIL	Diagrama de interacción de ligando
EM	Espectrometría de masas
G3P	Gliceraldehído-3-fosfato
α-GPDH	α-Glicerolfosfato deshidrogenasa
Glu	Ácido glutámico
His	Histidina
HsTIM	Triosafosfato isomerasa de <i>Homo sapiens</i>
CI <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria al 50%
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
Ile	Isoleucina
IR	Espectroscopía de infrarrojo
Leu	Leucina
Lys	Lisina
NADH	Nicotinamida Adenina dinucleótido reducido
NaOEt	Etóxido de sodio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa
PDB	Código del Protein Data Bank
Phe	Fenilalanina
PM3	Método semiempírico modelo parametrizado 3
pTsOH	Ácido p-toluensulfónico
QSAR	Estudios cuantitativos estructura-actividad
RMSD	Desviación de la media cuadrática
RMSF	Fluctuación de la media cuadrática
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TcTIM	Triosafosfato isomerasa de <i>Trypanosoma cruzi</i>
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
Thr	Treonina
TIM	Triosafosfato isomerasa
Tyr	Tirosina
Val	Valina



## RESUMEN

En este trabajo se presenta el diseño, síntesis de compuestos benzoazólicos y su evaluación como potenciales inhibidores de la enzima triosafosfato isomerasa de *T. cruzi* (TcTIM), enzima crucial en el metabolismo energético del agente causal de la tripanosomiasis americana. Utilizando información de trabajos previos se estudió el modo de unión de diversos compuestos mediante acoplamiento molecular rígido-flexible y semiflexible-flexible a la enzima del parásito y su variante humana (HsTIM). Ante la enorme cantidad de información generada, se plantearon diferentes métodos para elegir las moléculas que tuvieran mejor potencial como inhibidores selectivos. Se estableció un método basado en la regresión lineal de datos de inhibición con el score en acoplamiento molecular de moléculas agrupadas por conformaciones vecinas entre sí, el cual se le llamó análisis de grupos de conformaciones.

Este análisis permitió elegir a los mejores candidatos de la serie derivada de la molécula más activa reportada hasta el momento. Los compuestos de esta serie constituyeron la serie **ARM-1ab-8ab**, los cuales se sintetizaron e identificaron por sus datos espectrométricos y espectroscópicos.

Los compuestos fueron evaluados en su actividad inhibitoria de TcTIM y HsTIM. Los resultados mostraron inhibición moderada a pobre; sin embargo, mostraron cierta selectividad hacia TcTIM. Adicionalmente se evaluó el potencial antiprotzoario de los compuestos sintetizados y se encontró poca actividad en el parásito de interés, *T. cruzi*.

Utilizando los datos de actividad inhibitoria en TcTIM, se estudió cuidadosamente el modo de unión de los compuestos **ARM-1a**, **ARM-3b** y **ARM-4b**, representativos por la actividad inhibitoria y selectividad mostrada, identificándose algunos aminoácidos como puntos clave para la selectividad y la afinidad de estos compuestos. Por otra parte, usando como base el análisis de grupos de conformaciones, se planteó un método no-lineal para evaluar la potencialidad de compuestos benzoazólicos como inhibidores selectivos de TcTIM.

## ABSTRACT

In this work the design and synthesis of new benzoazolic compounds and their evaluation as inhibitors of triosephosphate isomerase of *T. cruzi* are presented; a crucial enzyme in the energy metabolism of the infectious agent of American trypanosomiasis. Using data from previous works, the binding mode of several compounds to the enzyme was studied by rigid-flexible molecular docking and by semiflexible-flexible docking. In this study were selected some enzyme residues flexible of both human (HsTIM) and parasite triosephosphate isomerase (TcTIM). Given the enormous amount of information generated by these computational studies, several methods were proposed to choose molecules with the best potential as selective inhibitors. The method selected was based on linear regression of inhibition data with docking scores of similar conformations clustered, this method was called clustering analysis.

The clustering analysis was used to choose the best candidates for synthesis of a group of compounds designed by using the best inhibitor of TcTIM reported so far as lead molecule. These compounds, named series **ARM-1ab-8ab**, were synthesized and properly identified.

The synthesized compounds were evaluated against TcTIM and HsTIM. Results show moderate to low inhibition activity against these enzymes; however, they are selective towards TcTIM. On the other hand, these compounds were evaluated as antiprotozoal compounds, showing low activity against *T. cruzi*.

Using TcTIM inhibition data, the binding mode of compounds **ARM-1a**, **ARM-3b** and **ARM-4b** were studied, these compounds showed diverse inhibition and selectivity, and the amino acids most likely responsible for the activity and selectivity were identified and pinpointed as affinity and selectivity points. Moreover, based on the clustering analysis, a non-linear method was proposed to assess the inhibitory potential of new benzoazolic compounds.

---

## I. Introducción

Uno de los problemas más serios de salud que se presentan actualmente en el mundo, pero con mayor relevancia en los países en vías de desarrollo y pobres, son las enfermedades parasitarias, las cuales se estiman que afectan a cerca de la mitad de la población mundial. Dentro de estas enfermedades se encuentran las causadas por los parásitos del género *Trypanosoma*: las tripanosomiasis. En nuestro ámbito local, la enfermedad que es de nuestro interés es la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, padecimiento que actualmente no cuenta con un método terapéutico eficaz para su tratamiento, por lo cual se le considera como un padecimiento incurable.

Como una estrategia en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, actualmente la Química Farmacéutica cuenta con el diseño asistido por computadora como una metodología novedosa y eficaz para hacer más eficiente el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos. Dentro de esta estrategia se cuenta con el diseño basado en un blanco por medio del acoplamiento molecular o *docking*, el cual consiste en predecir la mejor unión entre dos moléculas y requiere del conocimiento estructural del blanco al cual se dirigirán los posibles agentes terapéuticos, mostrándose como una metodología poderosa para la creación de fármacos altamente específicos.

En el presente trabajo se buscó, mediante el acoplamiento molecular, diseñar compuestos que inactivaran selectivamente a una enzima vital para los procesos energéticos del parásito causante de la tripanosomiasis americana. Algunos de los compuestos prometedores fueron debidamente sintetizados e identificados por medio de técnicas espectrométricas y espectroscópicas. Adicionalmente se determinaron algunas de sus propiedades fisicoquímicas para posteriormente evaluar el potencial para inactivar dicha enzima en estudios *in vitro*. Estos estudios nos permitirán conformar una serie de nuevos agentes, con alta selectividad y actividad contra este parásito.



---

## II. Antecedentes

### II.1. La tripanosomiasis americana como problema de salud mundial

Las parasitosis causadas por protozoarias infectan a cientos de millones de personas cada año a nivel mundial y, de forma colectiva, son la causa más importante de la miseria humana. El orden Kinetoplastida incluye al género *Trypanosoma*, al cual pertenecen algunas de las especies que causan algunas de las enfermedades consideradas por la Organización Mundial de la Salud como “menospreciadas” (neglected): las tripanosomiasis.<sup>1</sup>

Existen muchas especies de tripanosomas y la mayoría infecta a vertebrados. Algunas causan enfermedades de relevancia veterinaria, pero solamente dos causan enfermedad en el ser humano: *T. brucei*, causante de la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño y *T. cruzi*, agente causal de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, así nombrada por el médico brasileño Carlos Chagas quien la describió por primera vez en 1909.<sup>2</sup>

#### II.1.1. Generalidades

##### II.1.1.1. Distribución geográfica y prevalencia.

Hacia 1985, la OMS estimó que cerca de 100 millones de personas en Latinoamérica estaban en riesgo de contraer esta enfermedad, con una prevalencia de 18 millones de casos de infección. Dado que sólo el 15-30% de la población infectada desarrollan manifestaciones clínicas, se puede asumir que cerca de 5 millones de personas sufren de perturbaciones clínicas debidas a esta enfermedad actualmente.<sup>1,3</sup> Desde una perspectiva mundial, ocupa el 3º lugar en la lista de enfermedades parasitarias con más casos, sólo después de la malaria y la esquistosomiasis.<sup>4</sup> Cada año se registran alrededor de 500,000 casos nuevos y cerca de 50,000 personas mueren a causa de las complicaciones que presenta este padecimiento.<sup>5</sup>

En México no está clara la morbilidad de esta enfermedad, a pesar de la existencia de reservorios naturales, lo endémico del parásito y la alta prevalencia en humanos. Oficialmente se reconoce una prevalencia del 1.6% de la población infectada, mientras estudios independientes realizados en zonas rurales muestran que el 20-30% de la población están infectados con este parásito, mostrándose en la mayor incidencia de problemas cardíacos y gastrointestinales; sin embargo, se ha reconocido que las cepas presentes en nuestro territorio muestran menor virulencia comparadas con las del resto del continente.<sup>6</sup> Según datos epidemiológicos y serológicos recientes,<sup>7</sup> en el territorio nacional hay cerca de 8 millones de infectados distribuidos principalmente en las regiones sur y sureste de México,<sup>8</sup> en los cuales se presenta una disminución de la expectativa de vida cercana al 25% y con un costo anual al sistema público de salud cercano a US\$6,310,000,000.<sup>9</sup>

##### II.1.1.2. Agente etiológico

El agente etiológico causante de la enfermedad es el protozoario *Trypanosoma cruzi*, en cuyo ciclo vital se incluye un estadio obligatorio tanto en un huésped invertebrado como un huésped vertebrado.<sup>10</sup> De forma esquemática, el ciclo vital de este parásito se muestra en la Figura 1.

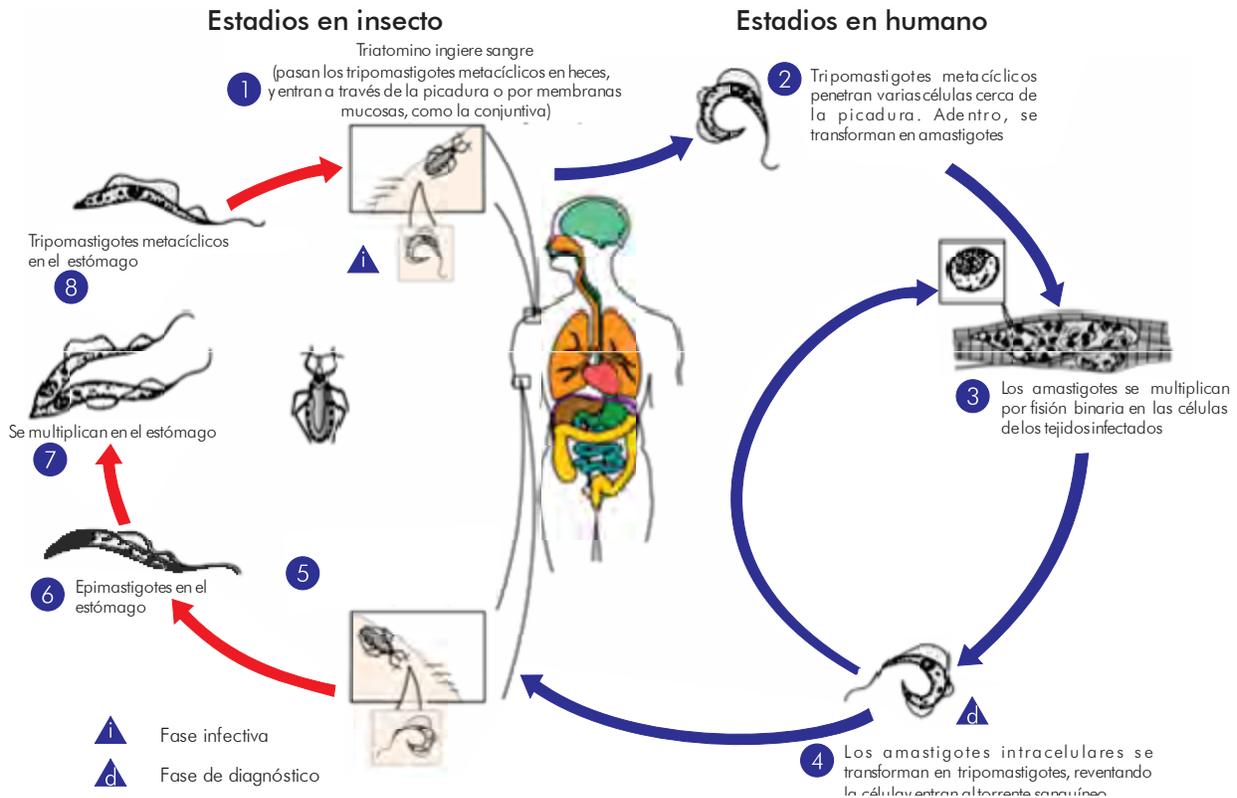


Figura 1. Ciclo vital del parásito *Trypanosoma cruzi*<sup>11</sup>

La transmisión de la enfermedad se da principalmente (80 a 90% de los casos) por el insecto vector perteneciente a la subfamilia de los triatominos,<sup>12</sup> siendo los vectores principales en México *Triatoma barberi* y *Triatoma dimidiata*.<sup>4</sup> Otros medios de transmisión son mediante transfusión sanguínea con sangre contaminada (5 a 20% de los casos) y rutas congénitas (de madre a hijo durante el embarazo, 0.5 a 8% de los casos).<sup>10</sup>

### II.1.2. Desarrollo de la enfermedad

Sea cual sea la forma de transmisión de la enfermedad, la evolución de la misma se reconoce generalmente en dos etapas: las fases aguda y crónica.<sup>1,3</sup>

Para diagnosticar esta enfermedad, aparte de la sintomatología descrita a continuación, se realiza por la detección de anticuerpos anti-chagásicos, encontrándose IgM e IgG elevados en la fase aguda y crónica, respectivamente. Últimamente también se han empleado técnicas de PCR para su diagnóstico.

#### II.1.2.1. Fase aguda

Las manifestaciones clínicas empiezan de 6 a 10 días después de la infección y duran de 1 a 2 meses. Si la transmisión se da por picadura de insecto, frecuentemente hay inflamación en el sitio de infección produciéndose una hinchazón edematosa conocida como chagoma o signo de Romaña, si ésta está cercana a los párpados.

Esta fase pasa generalmente desapercibida, con síntomas típicos de malestar general común a otras infecciones. En pocos casos se puede presentar la muerte provocada por miocarditis o meningoencefalitis. También son observados hepatosplenomegalia y linfadenopatía, además de edema facial y en otras partes del cuerpo, así como también anomalías en el electrocardiograma del paciente.

---

---

En esta fase los parásitos pueden ser detectados fácilmente en sangre periférica, y termina cuando se alcanza un balance entre la respuesta inmunológica del huésped y la cantidad de tripomastigotes circulantes, disminuyendo drásticamente hasta hacer imposible un diagnóstico parasitológico directo.

### **II.1.2.2. Fase crónica**

Transcurrido cierto tiempo, los pacientes se vuelven asintomáticos, algunos de ellos mostrando señas en electrocardiografía y radiografías de pecho. Cerca de 70-85% de los casos permanecen en este estado, conocido como la forma indeterminada de la tripanosomiasis americana crónica, por el resto de su vida. Sin embargo, el 15-30% restante manifiesta signos de daño a órganos, produciendo las formas cardíaca, digestiva o nerviosa de la enfermedad.

Transcurridos 15-25 años después de la infección, éste último porcentaje presenta síntomas comunes como dolor de pecho, palpitaciones, mareo, y edema periférico, aunque también se pueden presentar arritmia cardíaca, tromboembolismo, falla cardíaca y muerte súbita. Dependiendo de la región geográfica, esta enfermedad también produce megaviscera, generalmente cardiomegalia, megaesófago y megacolon. La conjunción de estos síntomas provoca la reducción de la expectativa de vida.

### **II.1.3. Prevención**

Para la prevención de esta enfermedad<sup>3,13,14</sup> se ha optado por el control de la población del insecto transmisor mediante fumigación o mejoramiento habitacional, profilaxis personal (red en camas), control serológico de bancos de sangre y el tratamiento de personas infectadas. Se han establecido planes de erradicación del insecto vector dentro de las zonas de mayor afectación (Iniciativa del Cono Sur, Iniciativa de los países andinos, Iniciativa de los países centroamericanos) en los cuales también se incluyen planes de control serológico universales para evitar transfusiones sanguíneas de donadores infectados.

En algunas regiones se ha logrado erradicar con éxito esta enfermedad, sobre todo en regiones rurales; sin embargo, la cronicidad de la enfermedad y la ausencia de tratamiento masivo ponen en peligro el control alcanzado si la vigilancia disminuye una vez que la velocidad de transmisión llegue al nivel deseado.

## **II.2. Fármacos antichagásicos**

La quimioterapia, a pesar de no ser satisfactoria, permanece como el método principal de control de las enfermedades parasitarias ya que el desarrollo de vacunas ha probado ser difícil debido a que los parásitos han desarrollado mecanismos intrincados para evadir la respuesta inmune del huésped.<sup>3,5,13,15,16</sup>

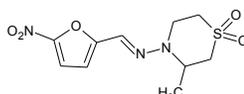
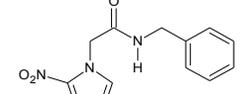
Al carecer de una quimioterapia exclusiva para la tripanosomiasis americana, la OMS ha planteado los requisitos siguientes para la conformación de un fármaco ideal antichagásico:<sup>1</sup> Cura parasitológica de las fases aguda y crónica, efectividad en dosis únicas o pocas dosis, fácil accesibilidad para los pacientes (bajo costo), sin efectos colaterales y/o teratogénicos, sin necesidad de hospitalización para el tratamiento, y baja o nula inducción de resistencia al fármaco por parte del parásito.

Después del “descubrimiento” de esta enfermedad hasta la década de los 1960’s, no se contó con fármacos que la trataran de manera específica, llegándose a usar Fucsina, Tartar hemético, Cloruro mercúrico, así como antimaláricos derivados de quinoleína, arsenicales, sales de oro, bismuto, cobre y estaño, Violeta de genciana, ácido *p*-aminosalicílico, nicotinhidrazida, antihistamínicos, sulfonamidas, cortisona, derivados de la estilomicina, anfotericina B y más de 30 antibióticos y nitrofuranos.

### II.2.1. Compuestos nitroheterocíclicos.

Dentro de este tipo de compuestos, se encuentran dos que han sido utilizados en la terapéutica antichagásica durante los últimos 40 años: el benznidazol y el nifurtimox. Ambos fueron encontrados de forma empírica para el tratamiento de la tripanosomiasis americana. El nifurtimox fue retirado del mercado ante la aparente superioridad terapéutica del benznidazol. En la Tabla 1 se muestran las estructuras de ambos compuestos, así como sus observaciones terapéuticas.

**Tabla 1. Características del nifurtimox y benznidazol.**

Nombre genérico Nombre comercial	Nifurtimox Lampit® (Bayer, 1960's)	Benznidazol Radanil®, Rochagan® (Roche, 1970's)
Estructura		
Dosis	10-12 mg/Kg/día fase aguda 8-10 mg/Kg/día fase crónica	5-7.5 mg/Kg/día fase aguda 5 mg/Kg/día fase crónica
Posología	3 dosis/día durante 30-60 días fase aguda 3 dosis /día durante 60-90 días fase crónica	
Efectos colaterales	Anorexia Pérdida de peso Excitabilidad Somnolencia Náusea, vómito, diarrea, cólico intestinal	Hipersensibilidad: dermatitis con erupciones cutáneas, fiebre edematosa generalizada, linfadenopatía, dolor muscular y de articulaciones. Depresión de la médula ósea: púrpura trombocitopénica, agranulocitosis. Polineuropatía, parestesia y polineuritis de nervios periféricos. Sospecha de actividad mutagénica y carcinogénica (en animales de laboratorio)
Contraindicaciones	Embarazo y enfermedades serias asociadas con la enfermedad de Chagas: infecciones sistémicas, insuficiencia renal, cardiaca, respiratoria, renal o hepática, hemopatías y neoplasias sin posibilidad de tratamiento	

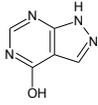
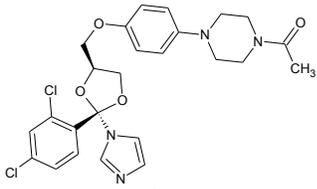
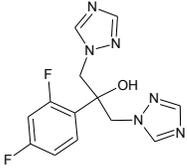
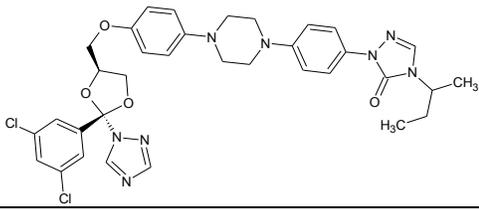
Aunado a las desventajas mostradas en la tabla anterior y debido a ellas, ambos compuestos fueron retirados del mercado y no se encuentran disponibles comercialmente en la actualidad. Sólo se cuentan con lotes a disposición de la OMS por parte de los fabricantes para tratar brotes epidemiológicos.<sup>17</sup> Adicionalmente, se ha demostrado que son poco efectivos contra la fase crónica de la enfermedad y se han encontrado cepas de *T. cruzi* resistentes a uno o ambos fármacos.

Dentro de este tipo de compuestos está el megalzol (5-(1-metil-5-nitro-1H-pirrol-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina) que es activo contra *Trypanosoma brucei*. El megalzol, junto como el nifurtimox, han servido como moléculas líder para el diseño de nuevos antichagásicos, con diversos resultados a nivel experimental.<sup>18-20</sup>

### II.2.2. "Drug repurposing"

Como se pudo ver anteriormente, varios fármacos utilizados con otras indicaciones históricamente se utilizaron contra la tripanosomiasis americana. Dentro de la búsqueda de nuevos antichagásicos se han tenido diversos resultados a nivel experimental con fármacos de distinta indicación terapéutica (*drug repurposing*) como se muestran algunos ejemplos en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Fármacos que se han probado como antichagásicos.

Nombre genérico	Estructura	Indicación terapéutica	Observaciones
Alopurinol		Antiurólítico	Bloqueador de síntesis de nucleótidos de purina. Tratamiento de la fase crónica con relativo éxito con menores efectos secundarios, pero no se ha estudiado con mayor rigor dicha disminución.
Ketoconazol		Antifúngico	Bloqueador de la síntesis de esteroides. Muestra dicho efecto en los epimastigotes, actuando como parasitostático, ya que, una vez terminado el tratamiento, se presenta reactivación del parásito. Muestra sinergismo con el Benznidazol.
Fluconazol		Antifúngico	Bloqueadores de la síntesis de ergosterol. Presentan disminución de los síntomas que se presentan cuando el parásito invade al sistema nervioso central. Se logra la cura parasitológica, tanto en fase aguda como crónica, en animales de experimentación mediante el uso del isómero D(+).
Itraconazol		Antifúngico	

La observación de que antifúngicos podrían funcionar como antichagásicos ha abierto una nueva perspectiva sobre la búsqueda de nuevos agentes contra esta enfermedad que se encuentran actualmente en el mercado; sin embargo, al compartir el mismo mecanismo de acción se ha observado que los parásitos pueden presentar resistencia cruzada.

### II.2.3. Blancos terapéuticos

Se ha propuesto el uso de vías metabólicas del parásito que no están presentes en las células de mamíferos como blancos terapéuticos;<sup>21</sup> sin embargo, hay que entender primero las interacciones parásito-hospedero para proponer algún método de control. Para atacar al amastigote de *T. cruzi*, el fármaco tendría que entrar a muchos tipos de células de mamífero, lo cual disminuye la cantidad de fármaco disponible para interactuar con los parásitos e incrementa los riesgos de manifestación de efectos tóxicos de las células del hospedero.

En los últimos 20 años se ha dedicado la mayor parte de la investigación sobre esta enfermedad en identificar blancos y desarrollar compuestos líderes que interactúen con estos blancos. Al tener mayor conocimiento de la bioquímica del parásito, se han podido establecer nuevos objetivos terapéuticos, como por ejemplo:

- Metabolismo de lípidos y esteroides<sup>20,22,23</sup>
- Síntesis de ácidos nucleicos (ADN, ARN)<sup>24-29</sup>
- Metabolismo de fósforo y calcio (acidocalcistoma)<sup>30-32</sup>
- Metabolismo de óxido-reducción<sup>18,19,33-35</sup>
- Señalización y diferenciación celular (cruzaína)<sup>19,36-38</sup>
- Metabolismo de glucosa y el glicosoma

Cualquiera que sea el blanco terapéutico, se ha observado que es indispensable la erradicación del parásito de los tejidos para que se presente una evolución positiva en la salud del paciente y prevenir las consecuencias a largo plazo.

### II.2.3.1. La vía glucolítica

Recientemente, se ha propuesto la inhibición de esta ruta metabólica como objetivo terapéutico contra *T. cruzi*.<sup>5,32,39,40</sup> La lógica detrás de este razonamiento se basa en que tanto el tripomastigote como el amastigote utilizan la glucólisis como su única fuente de energía (ATP) y que no tiene un ciclo de Krebs funcional o cadena respiratoria acoplada a la producción de ATP. Además, este parásito tiene una peculiar organización de la vía glucolítica en organelos específicos llamados glicosomas, por lo que la inhibición de esta vía metabólica conlleva a una muerte rápida del parásito.

Dentro de las 12 enzimas que conforman esta vía glucolítica en *T. cruzi*, 7 han sido consideradas como blancos de inhibición para el control de la tripanosomiasis:<sup>38</sup> hexocinasa, glucosa-6-fosfato isomerasa, fosfofructocinasa, fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa, triosafosfato isomerasa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa.

#### • Triosafosfato isomerasa (TIM)

Dentro de las enzimas involucradas en esta vía está la TIM,<sup>41,42</sup> que es un homodímero, en la cual cada monómero está formado por 8 hojas  $\beta$  centrales que están rodeadas por 8 hélices  $\alpha$  y conectados por asas, en un arreglo característico llamado barril TIM. En su estructura, las asas 3 y 6 cobran especial importancia, ya que el asa 3 forma parte de la interfaz de  $1463 \text{ \AA}^2$  y el asa 6 contiene los residuos catalíticos. Ambas asas se encuentran relativamente cerca una de la otra y la inmovilización de cualquiera de las dos asas causa la inactivación de la enzima. A pesar que cada monómero cuenta con un sitio catalítico, éste sólo es activo cuando el monómero forma la enzima activa, y cada sitio activo del dímero permanece inactivo de forma alternada.

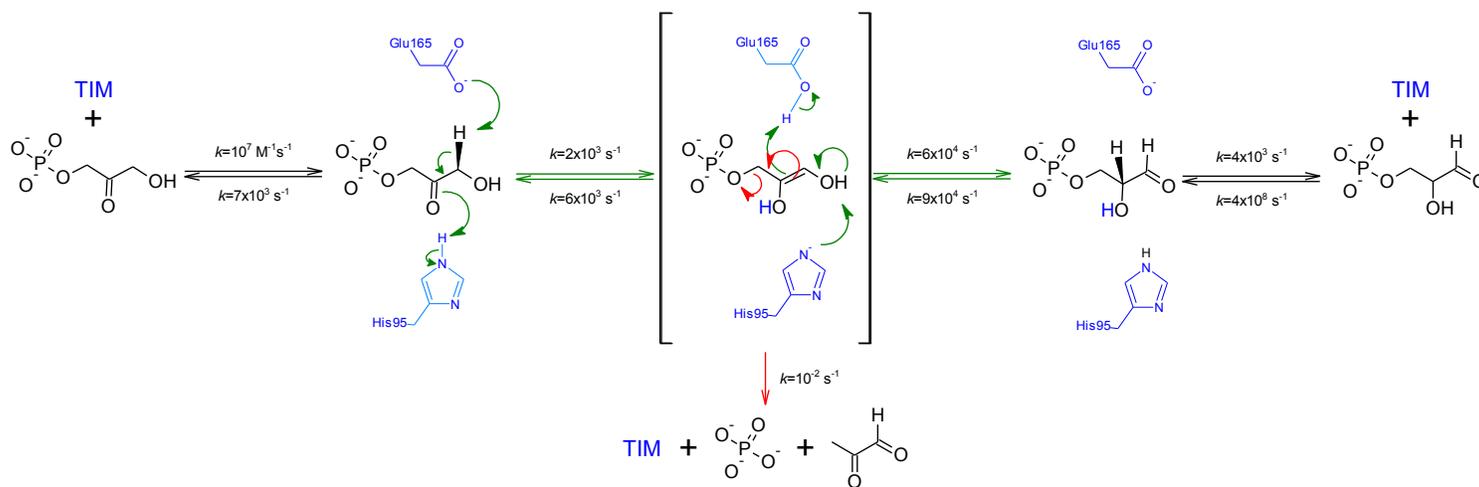


Figura 2. Reacción catalizada por la TIM.<sup>43</sup>

La enzima cataliza la interconversión entre el gliceraldehído-3-fosfato (G3P) y la dihidroxiacetona-fosfato (DHAP), como se muestra en la Figura 2. Esta reacción se encuentra justo entre las fases de uso y producción de ATP de la vía glucolítica, por lo que el bloqueo de esta enzima provocaría la disminución

---

drástica del flujo metabólico, además de provocar la acumulación de 2-oxopropanal (metilglioal) que sería tóxico para el parásito.<sup>44</sup>

Adicionalmente, en modelos animales se ha observado que el bloqueo genético de la expresión de esta enzima es incompatible con la vida.<sup>45</sup> Por estos motivos, esta enzima ha demostrado tener un potencial como blanco debido a que esta enzima es esencial para la supervivencia del parásito.

Aunque se ha intentado diseñar compuestos que inhiban esta reacción, como análogos de la dihidroxiacetona-fosfato o inhibidores del estado de transición enediol con resultados promisorios, hay que recordar que esta enzima también se encontraría en el huésped humano. El sitio catalítico se encuentra altamente conservado entre las especies, sólo variando la posición de los residuos; por tanto, un diseño enfocado hacia el sitio catalítico podría traer implicaciones de tipo toxicológico para el uso del compuesto como futuro fármaco, dificultando el diseño de un inhibidor selectivo de la TIM.

A diferencia del sitio catalítico, la secuencia total de la TIM de *T. cruzi* (TcTIM) guarda un 53% de similitud con respecto a la TIM del ser humano (HsTIM). Esta diferencia hace posible proponer un “sitio de control alostérico” putativo localizado en la interfaz de la enzima,<sup>46,47</sup> el cual es altamente hidrofóbico y los residuos que lo conforman varían entre especies: el sitio hidrofóbico de la interfaz de TcTIM está conformada principalmente por residuos aromáticos, mientras que el de la HsTIM está conformada por residuos hidrofóbicos alifáticos y aromáticos distintos a los presentes en TcTIM, abriendo una posibilidad para el diseño de inhibidores selectivos a TcTIM.

### **II.3. El uso de las computadoras como herramientas para el diseño de fármacos**

La química farmacéutica ha surgido como una disciplina indispensable para la terapéutica moderna, cuya razón de ser ha sido y es la búsqueda, optimización e investigación de nuevas sustancias para el tratamiento de las enfermedades. En la evolución constante de la química farmacéutica, la tecnología computacional ha surgido como una herramienta poderosísima para cumplir su propósito, aprovechando la evolución de esta tecnología.<sup>48</sup> Actualmente se reconoce que sin la tecnología computacional respaldando a la química farmacéutica, la cantidad de nuevos fármacos se reduciría a una cantidad incompatible con los desafíos de salud que la humanidad enfrenta.<sup>49-51</sup>

¿Cuál es el aporte de la ciencia y tecnología computacional a la química farmacéutica? Cualquier tecnología o procedimiento que haga más eficiente el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos provocará que éste sea más costeable, dada la monumentalidad de inversión económica y en tiempo requeridos para que una sustancia candidata a fármaco llegue a los anaqueles en farmacias y hospitales. Los efectos de la computación en la química farmacéutica se dejan ver desde la misma organización de la gran cantidad de información generada en el proceso de desarrollo de fármacos (datos fisicoquímicos, de actividad biológica y toxicidad, biofarmacéuticos, dossiers de monitoreo clínico, etc.) hasta su influencia en el diseño racional de fármacos.

El diseño racional de fármacos se podría definir como la filosofía del diseño de fármacos que está basada en el análisis del conocimiento generado con anterioridad sobre moléculas que tienen actividad sobre una enfermedad o blanco terapéutico. De una forma esquemática, el diseño racional de fármacos asistido por computadora se puede resumir en el Esquema 1, según la información disponible.<sup>52</sup>

		¿Se conoce una diana de la enfermedad? (enzima/receptor)	
		No	Si
¿Se conoce un compuesto activo? (inhibidor/ligando)	No	Cernido racional (Generación de nuevo conocimiento)	Diseño de novo
	Si	Diseño basado en análogos	Diseño basado en la estructura

Esquema 1. Diseño racional de fármacos asistido por computadora.

Según la información disponible, se cuentan con técnicas y metodologías para el diseño:<sup>53,54</sup>

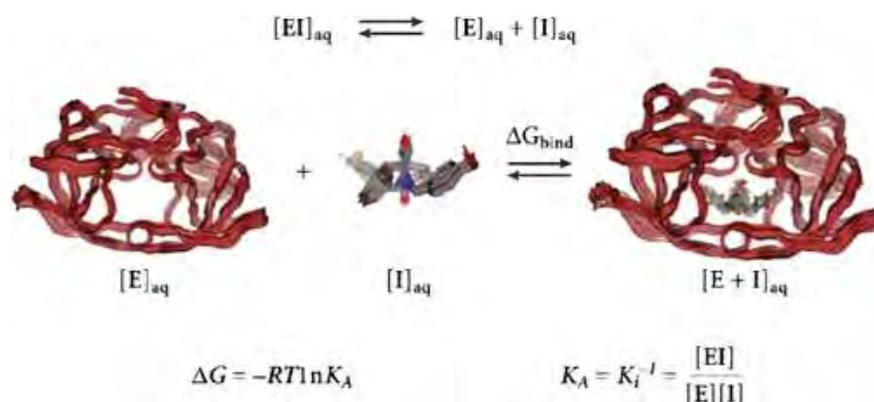
- Cuando se carece de información, ésta se tiene que generar. En esta situación, se puede hacer un cernido racional de alto rendimiento virtual<sup>55</sup> o experimental (*high throughput screening*) de bibliotecas de compuestos en búsqueda de una nueva molécula líder en dianas que pudieran estar involucradas en la enfermedad estudiada.
- Cuando se conoce una diana biológica, y además se conoce su estructura tridimensional (por difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear (RMN) u homología molecular) se puede diseñar una molécula directamente sobre la estructura de la diana. Una técnica útil es el diseño basado en fragmentos moleculares.<sup>56,57</sup>
- El diseño basado en análogos se realiza cuando no se tiene información sobre la diana biológica de una serie de compuestos con misma actividad biológica. Suponiendo que actúan sobre la misma diana se pueden usar técnicas como reemplazo bioisostérico,<sup>58-61</sup> análisis farmacofórico,<sup>62,63</sup> estudios cuantitativos estructura-actividad (QSAR) en sus distintas modalidades,<sup>64-67</sup> así como estudios de similitud de estructura-actividad.<sup>68-72</sup>
- En el mejor de los casos se cuenta con compuestos con cierta afinidad a una diana biológica que se conoce su estructura tridimensional, por lo que a esta estrategia se le conoce como diseño basado en la estructura. En este caso se pueden emplear, solas o en conjunto, todas las técnicas descritas antes, junto con el acoplamiento molecular (*docking*).<sup>73-77</sup>

### II.3.1. Acoplamiento molecular (*docking*)

El acoplamiento molecular o *docking*<sup>78,79</sup> es una técnica computacional cuyo objetivo es encontrar el mejor acoplamiento teórico entre dos moléculas: un receptor y un ligando.<sup>80</sup> Dicho proceso se lleva a cabo de la siguiente manera: considerando a los átomos y a los enlaces entre ellos como una serie de vectores o coordenadas atómicas, se predice su asociación "correcta" al unirse. Dentro de las técnicas del diseño de fármacos asistido por computadora, está clasificado como una técnica basada en el conocimiento de la diana biológica. Mediante esta técnica computacional es posible reconocer tanto los sitios como las formas de unión posibles de los ligandos a una proteína. Esta técnica representa uno de los métodos utilizados en la actualidad para el diseño racional de fármacos asistido por computadora, y han registrado varios éxitos

---

que incluso se han llegado a comercializar: dorzolamida (tratamiento del glaucoma), nelfinavir e indinavir (tratamiento contra el SIDA).



**Figura 3.** Representación esquemática del acoplamiento molecular.<sup>79</sup>

Esta metodología, independientemente del programa computacional a utilizar, consta de 2 partes principales: el método de búsqueda y la función de evaluación. El método de búsqueda consiste en el algoritmo por el cual se busca la mejor conformación enzima-ligando, pudiendo ser una búsqueda sistemática, una búsqueda estocástica o un algoritmo genético. Las funciones de evaluación (*scoring functions*) son funciones matemáticas que califican la bondad del ajuste enzima-ligando; éstas pueden basarse en la geometría del ligando y del sitio de unión (evaluación topológica), o en un cálculo de la energía de unión enzima-ligando (evaluación energética).

A pesar que el acoplamiento molecular se ha constituido como una metodología muy poderosa para el diseño de fármacos, hay que considerar lo siguiente:<sup>81</sup>

- La afinidad es sólo un atributo de la unión fármaco-receptor.
- Una buena afinidad observada no implica un modo de unión correcto.
- No existen estructuras 3D de la mayoría de las dianas de interés farmacológico.
- Los resultados son altamente dependientes de las estructuras del ligando y del receptor. Por tanto, fenómenos como el origen y preparación de las estructuras, conformación inicial utilizada, estado de protonación y flexibilidad del sistema, afectan el resultado.
- Entre más complejo es el ligando, menor reproducibilidad de resultados.
- Ligandos similares pueden tener modos de unión distintos y los compuestos poco activos pueden no tener afinidad por el receptor estudiado.
- En los resultados habrá una alta proporción de falsos positivos y falsos negativos.
- Son necesarias funciones de evaluación que den resultados acordes con lo observado experimentalmente.

Conforme la teoría que sustenta el acoplamiento molecular vaya avanzando y evolucionando, estas limitaciones serán subsanadas. Mientras tanto, si el modelo estudiado por acoplamiento molecular toma en cuenta lo anterior y trata de superar estas limitaciones, el modelo será más representativo del sistema ligando-receptor estudiado.

---

### II.3.2. Dinámica molecular

La dinámica molecular<sup>52,82,83</sup> es una técnica utilizada para examinar sistemas moleculares con un detalle a nivel atómico, ya que, la simulación precisa de biomoléculas en solución, requiere de cuanto detalle sea posible modelar.

Una simulación de dinámica molecular muestrea el espacio de una molécula (la posición y velocidad de sus átomos) integrando las ecuaciones newtonianas del movimiento. Debido a que la dinámica molecular toma en cuenta el movimiento térmico, las moléculas simuladas pueden poseer energía térmica suficiente para romper barreras potenciales y así poder realizar un análisis conformacional de sistemas moleculares relativamente grandes. Debido a que las moléculas, inclusive a 0 K, tienen movimiento, se puede simplificar una molécula pensando que es una serie de esferas y resortes en los cuales median fuerzas que actúan entre los átomos. En consecuencia, el movimiento de cada átomo influencia el movimiento del resto de los átomos, haciendo que la integración de las ecuaciones del movimiento se tenga que hacer de forma numérica y en pequeños lapsos de tiempo (10-100 fs).

De lo anterior se hace evidente que entre más átomos contenga el sistema de estudio, mayor capacidad de cómputo se requiere para la integración numérica necesaria en estas simulaciones. Con el advenimiento de nuevas tecnologías computacionales, cada vez es más fácil llevar a cabo simulaciones de sistemas moleculares complejos, como los sistemas bioquímicos.

Como resultado de una simulación de dinámica molecular se obtiene una trayectoria, que es una serie de estructuras a lo largo del tiempo. En dicha trayectoria se puede mantener constante el volumen, la energía, la presión o la temperatura, en arreglos según sea conveniente al fenómeno de estudio. En una trayectoria suficientemente larga se pueden encontrar arreglos conformacionales distintos del sistema, los cuales pueden proporcionar información estructural, como por ejemplo plegamiento de dominios en proteínas.

A pesar de las grandes ventajas que tiene esta técnica para la descripción de sistemas moleculares, cabe resaltar<sup>84</sup> que, por ser una descripción mecánica clásica del sistema:

- No se pueden describir reacciones químicas, ya que los electrones no están considerados en los cálculos.
- Hay una descripción pobre de efectos cuánticos. Esto es relevante para fenómenos como transferencias protónicas y puentes de hidrógeno que son pobremente descritos.
- Los cálculos energéticos se realizan a través de campos de fuerza (*force fields*), por lo que los parámetros electrostáticos están simplificados.
- Por el costo computacional, sólo se pueden simular sistemas “pequeños” (alrededor de  $10^6$  átomos) en tiempos cortos de simulación (1 fs – 1  $\mu$ s) si se cuenta con la infraestructura computacional apropiada.

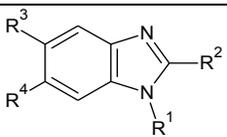
Por lo anterior, la búsqueda de nuevos fármacos utilizando exclusivamente la dinámica molecular se torna una tarea imposible de realizar, por lo que se utiliza principalmente en la optimización de moléculas líder y descripción de complejos enzima-ligando de interés.

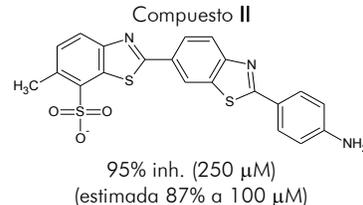
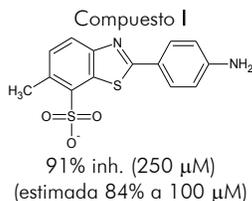
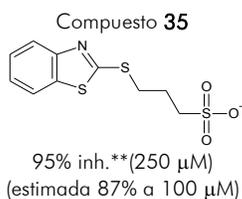
## II.4. Diseño de nuevos tripanocidas basados en la inhibición selectiva de TcTIM

Con el objetivo de diseñar nuevos tripanocidas se han reportado esfuerzos para inhibir selectivamente a TcTIM,<sup>85</sup> como por ejemplo: derivados de brevifolina extraídos de productos naturales,<sup>86</sup> un cernido virtual de alto rendimiento que dio como resultado compuestos con sistemas heterocíclicos como fenazina-dióxidos, tiadiazinas y tiazoles con actividad contra TcTIM y tripanocida,<sup>87</sup> y un grupo de derivados de benzotiazol de naturaleza anfifílica<sup>88-90</sup> que han sido estudiados computacionalmente.<sup>91-93</sup>

De los trabajos anteriormente mencionados, se puede concluir que la interfaz de la TcTIM tiene afinidad por compuestos que contengan núcleos aromáticos, principalmente heterocíclicos. Lo anterior se puede explicar por la presencia de un grupo de residuos hidrófobos de la interfaz cerca del asa 3 de la proteína, encargada de cerrar el sitio activo cuando el sustrato es captado. Por tanto, cuando estos compuestos se unen a este sitio, causan una perturbación en el sitio activo lo suficientemente importante para causar la inactivación de la enzima.

**Tabla 3.** Compuestos benzoazólicos con actividad en TcTIM.

											
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> *	% inhibición TcTIM (100 μM)	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> *	% inhibición TcTIM (100 μM)
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NTAC	30	19	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NTAC	Cl	0
2	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	NTAC	10	20	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	TAC	0
3	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	Cl	TAC	7	21	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	NTAC	0
4	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	Cl	NTAC	29	22	H	SCH <sub>3</sub>	Nph	Cl	13
5	H	CH <sub>3</sub>	NTAC	H	30	23	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Nph	10
6	H	SCH <sub>3</sub>	TAC	Cl	8	24	H	CF <sub>3</sub>	Nph	Cl	19
7	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	TAC	Cl	40	25	H	MCA	PhS	H	48
8	H	SCH <sub>3</sub>	NTAC	Cl	30	26	H	H	NFCZ	H	5
9	H	CH <sub>3</sub>	NTAC	Cl	6	27	H	CH <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
10	H	CF <sub>3</sub>	TAC	H	35	28	H	CF <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
11	H	CF <sub>3</sub>	NTAC	Cl	40	29	H	SCH <sub>3</sub>	NFCZ	H	40
12	H	CF <sub>3</sub>	TAC	Cl	10	30	CH <sub>3</sub>	H	NFCZ	H	0
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	TAC	30	31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
14	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	TAC	8	32	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NFCZ	H	3
15	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	NTAC	0	33	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
16	CH <sub>3</sub>	H	H	TAC	0	34	H	SH	NTAC	H	-
17	CH <sub>3</sub>	H	H	NTAC	0	III	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	NTAC	Cl	50
18	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	TAC	Cl	0	IV	H	MCA	Nph	Cl	60



\* NTAC: 5-nitro-1,3-tiazol-2-ilaminocarbonil; TAC: 1,3-tiazol-2-ilaminocarbonil; Nph: 1-Naftiloxi; PhS: Feniltio; MCA: Metoxicarbonilamino; NFCZ: N-(5-nitrofuran-2-il)metilidencarbohidrazido

\*\* inh: Porcentaje de inhibición de TcTIM a la concentración indicada en paréntesis.

En nuestro grupo de investigación del laboratorio 122 del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química, UNAM, se han sintetizado un número importante de análogos del bencimidazol en la búsqueda de compuestos con posible actividad antiparasitaria. De esta biblioteca de compuestos, un grupo fue evaluado como potenciales inhibidores de la TcTIM. Al ser el bencimidazol un isómero clásico del

benzotiazol, se esperaba que compuestos bencimidazólicos mostraran actividad inhibitoria semejante a los compuestos benzotiazólicos. Varios de los compuestos bencimidazólicos evaluados lograron inactivar la enzima en mayor o menor grado. Los compuestos que fueron activos tienen como características en común que se unen a la interfaz afectando la actividad de la enzima y en su estructura tienen dos o más grupos aromáticos. Estos compuestos benzoazólicos, que conforman un buen punto de partida para el diseño de inhibidores selectivos de TcTIM, se muestran en la Tabla 3.

Una vez obtenida la inhibición *in vitro*, se estudió la forma y sitio de unión de estos compuestos mediante acoplamiento molecular, usando AutoDock 3.0.5.<sup>94,95</sup> Paralelamente, por acoplamiento molecular se hizo una búsqueda en bases de datos<sup>96,97</sup> para obtener nuevos líderes.

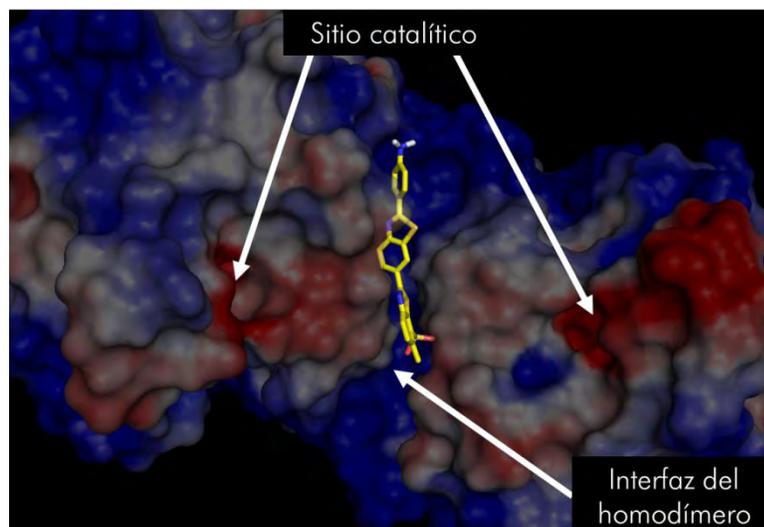


Figura 4. Docking del compuesto 38 (en amarillo) en la interfaz de TcTIM

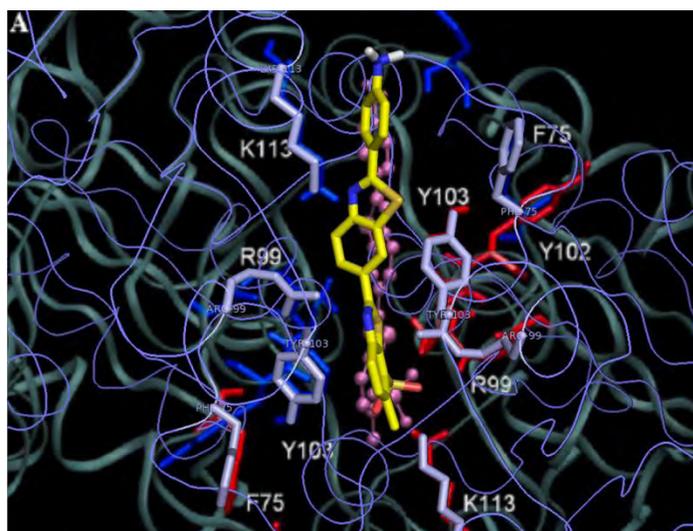
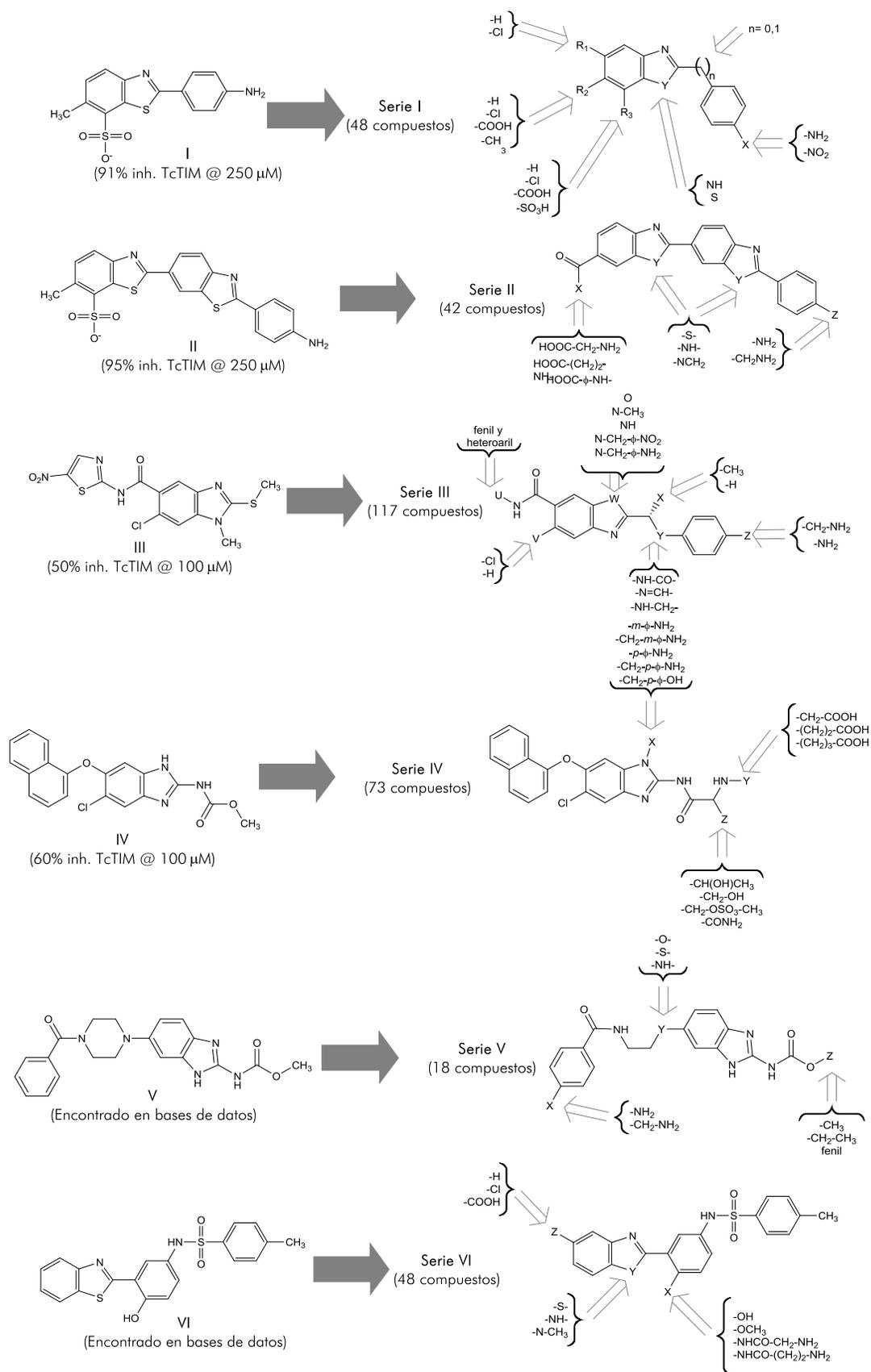


Figura 5. Docking de II, resultado (amarillo) superpuesto sobre el anteriormente reportado (rosa).

Como se puede apreciar en la Figuras 4 y 5, los resultados obtenidos coinciden con los reportados para los compuestos I y II.<sup>92</sup> La información obtenida en estos estudios fue suficiente para el diseño de varias series de nuevos compuestos con posible capacidad de inhibir a TcTIM de forma selectiva, como lo muestra el Esquema 2.



**Esquema 2.** Compuestos I-VI que se consideraron para el diseño de las nuevas series IV-VI.

---

---

Los compuestos diseñados fueron derivados del análisis del sitio y forma de unión de la molécula líder respectiva tratando de mejorar la interacción con TcTIM y al mismo tiempo tratando de disminuir la afinidad de ésta con HsTIM, por medio de adición/sustracción de grupos funcionales y/o reemplazos isostéricos y bioisostéricos.

Para analizar la potencialidad de algunos miembros de la serie VI para ser inhibidores de la TcTIM, se realizó la síntesis de algunos de estos compuestos. Sin embargo, se descartó ampliar el estudio de estos compuestos ya que son químicamente inestables en el medio ambiente, ya que se oxidan rápidamente al ser disueltos en medios acuosos imposibilitando saber si la estructura diseñada o un producto de oxidación fueran los responsables de la actividad inhibitoria observable.

Por otra parte, basados en los resultados de actividad preliminares con los que se cuenta se han propuesto que algunos compuestos diseñados para otros propósitos<sup>96,98</sup> o por medio de hibridación molecular de compuestos activos en TcTIM,<sup>99</sup> pueden ser activos en esta enzima de forma selectiva. Se conocen algunos detalles sobre la unión enzima-ligando de este grupo de compuestos, que se constituyó como la serie X.

---

### III. Planteamiento del problema

Por lo antes mencionado, se han hecho esfuerzos en diferentes frentes y bajo diferentes puntos de vista para proponer sustancias que funcionen como tripanocidas, ya que no se cuenta actualmente con una opción terapéutica para la tripanosomiasis americana.

De forma más específica, se han propuesto tripanocidas que tengan como mecanismo de acción principal la inactivación de la TIM para bloquear el suministro energético del parásito. Se han encontrado varios líderes que se han estudiado *in silico* para desarrollar nuevos inhibidores de TcTIM. Sin embargo, los métodos empleados anteriormente consideraban a la TIM como una entidad fija, lo cual da como resultado un modelo con limitaciones importantes. Esta enzima es un sistema altamente dinámico cuya actividad está muy relacionada al movimiento de los residuos, principalmente los aminoácidos presentes en el asa 6, cercana a la interfaz del homodímero.<sup>43</sup>

Debido a la gran movilidad del homodímero, si se estudia computacionalmente este sistema, se requiere el uso de procedimientos que tomen en cuenta este fenómeno. Algunos de los métodos que toman en cuenta el movimiento de residuos<sup>100</sup> incluyen el uso de una librería de confórmeros del receptor, minimización local del complejo enzima-ligando o incluso una minimización total del mismo usando dinámica molecular. Sin embargo, esas metodologías tienen sus desventajas, como la pobre representación de la flexibilidad del sistema o el costo computacional del procedimiento.<sup>101</sup>

A pesar que la dinámica molecular se ha utilizado para estudiar esta proteína<sup>102</sup> y que han habido esfuerzos para acelerar la simulación de complejos enzima-ligando mediante esta metodología computacional,<sup>103</sup> el uso de ésta sería una tarea demasiado tardada si se quiere analizar más de 20 compuestos en un periodo corto de tiempo.

Por el contrario, si se considera el movimiento de los aminoácidos presentes en la región de la interfaz se podrá mejorar el modelo ya existente, lo que permitirá evaluar *in silico* la capacidad inhibitoria de los compuestos diseñados anteriormente. Tomando en cuenta que ya se diseñaron más de 300 compuestos para evaluar *in silico*, las mejoras realizadas al programa de *docking* utilizado anteriormente<sup>104,105</sup> para tomar en cuenta la flexibilidad del receptor<sup>106</sup> permitirán que esta evaluación se realice con mayor rapidez que con metodologías computacionalmente demandantes como la dinámica molecular.

Una vez elegidos los mejores candidatos, la síntesis de algunos de ellos nos permitirá establecer la validez del método computacional empleado para estudiar la inhibición selectiva de la TIM por compuestos bencimidazólicos, y así enriquecer la información disponible hasta el momento para el diseño de nuevos compuestos tripanocidas.



---

---

## IV. Objetivos

### IV.1. Objetivo general

Realizar estudios de acoplamiento molecular, diseñar y sintetizar nuevos derivados del bencimidazol como posibles inhibidores selectivos de la enzima Triosafosfato isomerasa (TIM) del protozoario *Trypanosoma cruzi*.

### IV.2. Objetivos específicos

Se plantearon los siguientes objetivos específicos para el desarrollo del presente proyecto:

- Realizar estudios de acoplamiento molecular en diferentes condiciones de los análogos del bencimidazol, tanto los que ya fueron evaluados como posibles inhibidores como los diseñados a partir de ellos.
- Diseñar rutas sintéticas viables para los compuestos que hayan tenido un acoplamiento teórico enzima-ligando favorable.
- Sintetizar los compuestos más prometedores e identificarlos por sus datos espectroscópicos y espectrométricos.
- Evaluar la capacidad inhibitoria de estos compuestos en ensayos de cinética enzimática con la TIM de *Trypanosoma cruzi* y *Homo sapiens*.
- Comparar los resultados experimentales de inhibición con los estudios computacionales para verificar la validez del método empleado.



# Parte I

Diseño computacional de inhibidores selectivos  
de la TIM de *Trypanosoma cruzi*

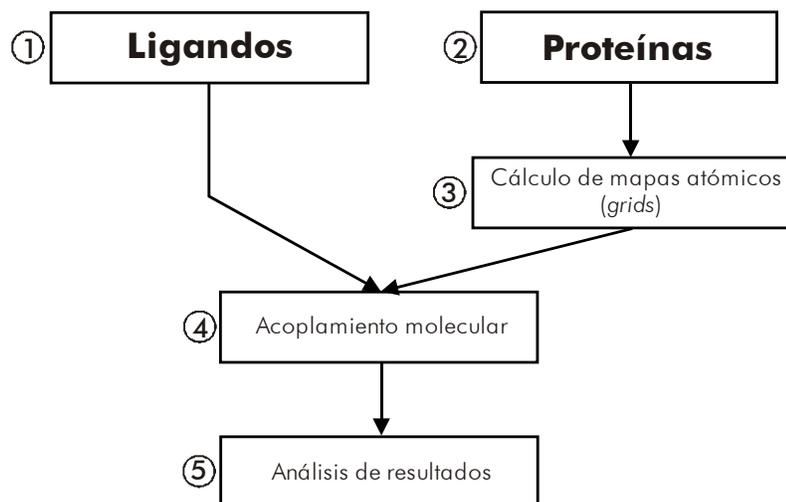


---

## V. Diseño computacional de inhibidores selectivos de la TIM de *Trypanosoma cruzi*

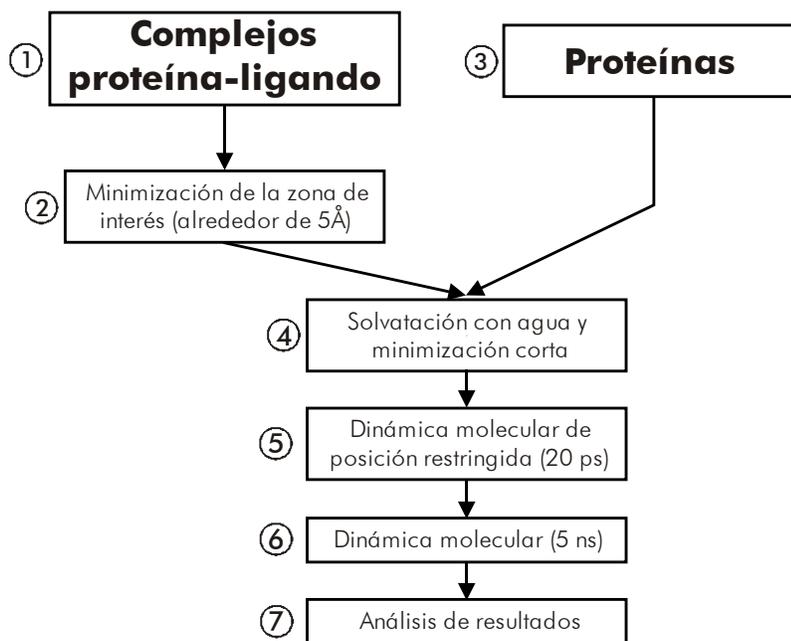
### V.1. Metodología computacional

Para llevar a cabo los estudios de acoplamiento molecular de este proyecto, se siguió el esquema de trabajo ilustrado en el Esquema 3.



Esquema 3. Algoritmo de trabajo para los estudios de acoplamiento molecular

Para realizar los análisis posteriores utilizando dinámica molecular, se siguió el esquema de trabajo ilustrado en el Esquema 4.



Esquema 4. Algoritmo de trabajo para los estudios de dinámica molecular

## V.1.1. Estudios de acoplamiento molecular

### V.1.1.1. Preparación de los ligandos

Los compuestos enlistados en la Tabla 3, junto con los compuestos diseñados previamente (para ver las estructuras, ver pág. 111) fueron construidos en Chem3D del paquete ChemOffice®2005<sup>107</sup> y minimizados usando el método semiempírico PM3 implementado en Spartan®02<sup>108</sup> o en Gaussian®09.<sup>109</sup> Posteriormente, se identificaron los enlaces rotables (raíz y ramas torsionales) utilizando el programa MGLTools 1.5.4,<sup>110</sup> y se asignaron cargas atómicas Gasteiger-Marsilli fusionando los hidrógenos no-polares a su carbono adyacente. Estas estructuras fueron guardadas en el formato PDBQT apropiado para su uso en Autodock4.0.<sup>104</sup>

### V.1.1.2. Preparación de las proteínas

Las estructuras cristalográficas de TcTIM (PDB: 1TCD,<sup>46</sup> resolución 1.83Å) y de HsTIM (PDB: 1HTI,<sup>111</sup> resolución 2.80Å) se obtuvieron de la base de datos en línea del Protein Data Bank.<sup>112</sup> Estas estructuras fueron acondicionadas para el estudio usando la Herramienta de preparación presente en el módulo Biopolymer en SYBYL®8.0,<sup>113</sup> con el que se removieron las moléculas de agua cristalográficas, contra-iones y ligandos presentes en las estructuras. Posteriormente, a las estructuras se añadieron todos los hidrógenos y finalmente fueron relajadas 2000 pasos usando el campo de fuera AMBER02 con una constante dieléctrica de 20.<sup>114</sup> Utilizando MGLTools 1.5.4, a las estructuras se les asignaron cargas Gasteiger-Marsilli y los hidrógenos no-polares se fusionaron a su carbono adyacente. Estas estructuras fueron guardadas en el formato PDBQT apropiado para su uso tanto por Autogrid4.0 como por Autodock4.0.

### V.1.1.3. Acoplamiento molecular

Se calcularon los mapas atómicos (*grids*) necesarios para el acoplamiento molecular en Autogrid4.0, usando una malla cúbica de 90Å de arista centrada en la interfaz de las enzimas con un espaciamiento de los puntos de 0.375Å.

Tabla 4. Procedimientos de acoplamiento molecular.

Docking	1° (Rígido)	2° (Flexible)	3° (Flexible)	4° (Flexible)
Residuos flexibles	Ninguno	TcTIM: 102, 103, 105, 109, 113 HsTIM: 101, 102, 104, 108, 112	TcTIM: 78, 99, 103, 105, 113 HsTIM: 77, 98, 102, 105, 112	TcTIM: 67, 69, 78, 99, 102, 103, 105, 109, 112, 113 HsTIM: 66, 68, 77, 98, 101, 102, 104, 108, 111, 112
Criterio para selección de residuos móviles	Ninguno	Residuos a 5 Å de las conformaciones resultado del <i>docking</i> rígido-flexible (1°)	Buscador de sitios SITE-ID®-Sybyl® usando una búsqueda de 3 Å de la superficie de la proteína y resolución de 1 Å	Residuos a 5 Å del centro de la interfaz

---

Los estudios de *docking* se realizaron utilizando Autodock4.0 usando un algoritmo genético de tipo Lamarckiano como método de búsqueda conformacional. Se realizaron 20 corridas con un número máximo de evaluaciones energéticas de 5000000 y una población inicial de 150 conformeros. Las condiciones particulares para los *dockings* ejecutados se muestran en la Tabla 4, dejando el resto de los parámetros con sus valores por defecto.

De inicio, se realizó un *docking* “ciego” en la interfaz para colocar el ligando en la interfaz, y luego se llevaron a cabo los cuatro procedimientos antes descritos utilizando la conformación de mejor energía proveniente del *docking* “ciego” como conformación inicial.

## V.1.2. Estudios de dinámica molecular

Para el estudio posterior de un grupo selecto de complejos enzima-ligando, se utilizó el programa GROMACS 4.5.3<sup>115-117</sup> para realizar simulaciones moleculares de estos complejos. Estas simulaciones se realizaron en el clúster KanBalam (DGSCA-UNAM). Los resultados de estos análisis son presentados y discutidos en la Parte IV de este documento (ver pág. 80 y siguientes).

### V.1.2.1. Preparación de ligandos

Se extrajo el complejo enzima-ligando de mínima energía producto del *docking* y se extrajo el ligando. Con la conformación obtenida, se calcularon los parámetros necesarios del ligando y fue guardado en el formato GRO usado por GROMACS usando la herramienta para el campo de fuerza AMBER<sup>118,119</sup> ACPYPE<sup>120</sup>.

### V.1.2.2. Preparación de los complejos enzima-ligando

Una vez obtenidos los parámetros del ligando, el complejo se solvató con moléculas de agua tipo carga de punto simple (SPCE) en una celda unitaria cúbica de 100Å de arista (82Å de la longitud máxima del sistema más 18Å) en condiciones de límite periódico y con una concentración total de 0.15 M neutralizando la carga del sistema con iones Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>.

#### • Equilibrio de los complejos enzima-ligando

El complejo preparado se sometió a una minimización de energía de 200 pasos con un algoritmo de gradiente conjugado con una tolerancia de 1000 kJ/mol nm. Una vez minimizado, se sometió a una dinámica molecular de equilibrio con posición restringida de enlaces durante 20 ps en un ensamble isotérmico-isobárico (a 300K y 1 atm).

### V.1.2.3. Simulaciones de dinámica molecular

El sistema enzima-ligando en equilibrio se sometió a una simulación de dinámica molecular sin restricciones de 5 ns en un ensamble isotérmico-isobárico (a 300K y 1 atm).

A las trayectorias obtenidas se les hizo un análisis matricial de la desviación de la media cuadrática (RMSD) de los átomos de la enzima para elegir las conformaciones representativas de la simulación. Se analizaron visualmente tanto la trayectoria como las conformaciones representativas, y a éstas últimas se calcularon los diagramas de interacción ligando-receptor, según fuera necesario.

## V.2. Análisis de los resultados computacionales

### V.2.1. Acoplamiento molecular

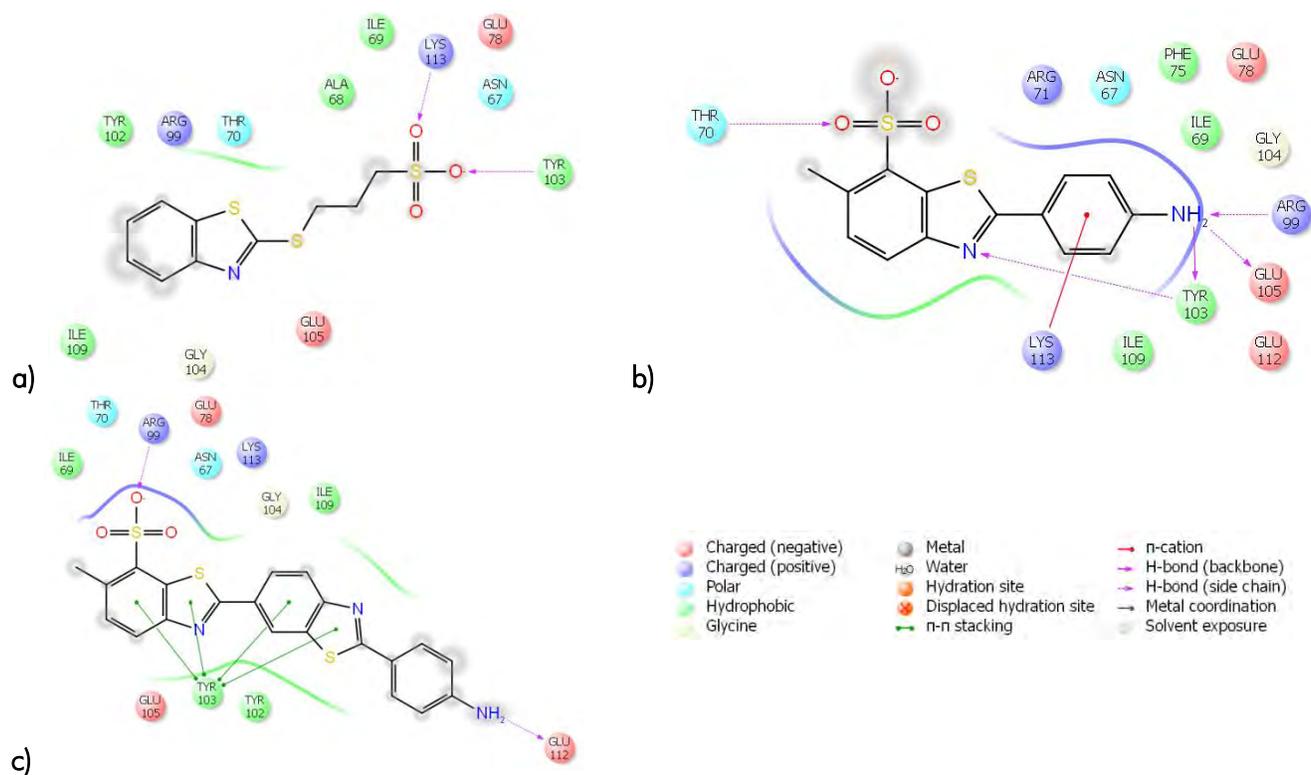
En la sección XI.1.3 (pág. 126 y siguientes) se enlistan las energías de unión calculadas para todos los compuestos estudiados en este proyecto; a manera de ejemplo, en la Tabla 5 se enlistan las energías de unión calculadas para los compuestos que ya tienen actividad *in vitro* reportada (ver Tabla 3), que llamaremos grupo de trabajo.

Tabla 5. Energías de unión de los compuestos 1-35 y I-III por docking (Grupo de trabajo).

Compuesto	Energía de unión calculada en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión calculada en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
1	-5.85	-24.63	-22.83	-33.78	-5.19	-25.75	-24.57	-30.85
2	-6.74	-24.86	-23.23	-29.85	-6.69	-23.79	-24.38	-31.87
3	-6.58	-23.07	-21.71	-28.50	-7.09	-23.60	-25.54	-31.55
4	-6.60	-22.93	-21.71	-31.00	-6.77	-23.58	-25.05	-31.12
5	-6.37	-24.01	-22.85	-31.87	-6.46	-25.52	-23.89	-30.26
5_t	-6.34	-24.21	-21.68	-29.63	-7.08	-25.33	-24.14	-29.79
6	-6.41	-24.04	-21.35	-30.73	-6.97	-24.09	-23.86	-28.75
6_t	-6.32	-24.03	-22.16	-31.97	-7.02	-23.26	-23.97	-27.00
7	-6.46	-24.34	-21.01	-29.53	-6.71	-23.85	-23.89	-30.24
8	-5.67	-23.04	-22.24	-31.02	-6.26	-24.25	-24.76	-32.22
8_t	-6.67	-22.58	-23.94	-30.06	-7.22	-23.29	-23.39	-26.96
9	-7.22	-24.40	-22.67	-31.41	-6.93	-23.22	-22.52	-30.05
9_t	-7.13	-22.94	-21.93	-28.29	-6.60	-25.47	-23.78	-30.20
10	-6.99	-22.81	-21.80	-28.96	-7.26	-23.74	-24.52	-31.60
10_t	-7.26	-22.73	-24.06	-30.02	-7.11	-24.25	-24.57	-31.27
11	-7.38	-22.98	-23.14	-30.51	-6.36	-23.88	-24.18	-28.01
11_t	-6.16	-21.94	-24.33	-28.54	-6.59	-23.28	-24.16	-31.28
12	-7.30	-22.54	-22.34	-30.55	-6.36	-23.10	-25.21	-29.58
12_t	-8.48	-22.08	-22.56	-30.73	-8.07	-23.00	-24.05	-30.66
13	-6.75	-23.93	-23.06	-29.97	-6.39	-24.60	-25.35	-30.73
14	-5.55	-24.38	-22.91	-30.91	-6.51	-23.53	-24.93	-34.08
15	-7.80	-22.51	-20.81	-29.58	-7.75	-23.05	-22.63	-30.45
16	-6.85	-23.96	-23.56	-30.34	-6.80	-24.04	-24.27	-28.71
17	-7.35	-24.37	-22.81	-30.04	-6.60	-25.60	-25.32	-29.86
18	-7.15	-21.73	-24.04	-31.40	-6.82	-22.91	-24.39	-28.68
19	-7.53	-22.66	-22.51	-28.61	-6.97	-23.51	-24.76	-29.81
20	-5.70	-22.56	-22.97	-29.41	-5.11	-23.28	-25.20	-31.27
21	-6.63	-22.63	-22.64	-28.80	-6.63	-23.83	-25.68	-29.23
22	-6.98	-23.61	-22.56	-28.72	-7.81	-24.13	-23.22	-30.24
22_t	-6.87	-23.37	-24.21	-31.82	-7.63	-23.50	-24.45	-31.82
23	-6.66	-24.79	-24.78	-34.70	-7.40	-25.75	-29.12	-32.17
24	-6.78	-22.87	-23.88	-29.97	-6.49	-23.74	-22.83	-28.34
24_t	-6.70	-22.95	-22.52	-29.41	-7.32	-24.60	-23.99	-30.23
25	-6.72	-24.33	-23.46	-34.16	-6.99	-25.33	-25.63	-32.05
25_t	-7.30	-24.44	-24.34	-29.86	-6.72	-24.82	-25.65	-32.28
26	-6.77	-26.26	-23.15	-31.50	-6.66	-24.37	-26.09	-32.06
27	-6.78	-25.47	-22.92	-30.71	-6.01	-25.01	-25.70	-33.07
28	-6.14	-23.72	-22.06	-28.99	-6.25	-23.89	-24.70	-30.68
29	-6.83	-25.32	-24.07	-31.84	-6.82	-25.36	-25.55	-32.43
30	-6.58	-24.04	-23.72	-31.21	-6.29	-24.46	-25.75	-29.84
31	-6.50	-24.68	-23.22	-30.40	-6.26	-24.85	-25.68	-30.01
32	-5.73	-23.17	-23.26	-31.22	-5.90	-23.57	-24.98	-30.14
33	-5.89	-25.36	-25.65	-31.31	-6.05	-24.25	-26.56	-30.57
34	-6.56	-24.47	-24.24	-29.31	-6.74	-24.19	-26.23	-31.79
34_t1	-5.60	-23.98	-24.98	-32.30	-6.40	-24.33	-24.12	-31.68
34_t2	-5.53	-24.29	-22.61	-31.55	-6.54	-23.91	-26.37	-30.78
35	-7.23	-23.10	-21.54	-30.94	-6.74	-23.38	-25.06	-29.24
I	-7.21	-25.10	-24.24	-32.28	-7.17	-24.28	-25.88	-33.45
II	-7.26	-26.94	-22.60	-31.47	-8.00	-24.49	-25.14	-27.03
III	-5.65	-23.22	-21.30	-29.55	-6.07	-24.39	-23.60	-31.48

En el grupo de trabajo hay bencimidazoles que pueden tener varias formas tautoméricas, por lo que estas formas tautoméricas fueron tomadas en cuenta en los cálculos. Por otro lado, elegidos los residuos en TcTIM, se eligieron los mismos residuos en HsTIM para el estudio en esa enzima corriendo un número abajo para aumentar la coincidencia de residuos.

Los compuestos **35**, **I** y **II** ya habían sido estudiados computacionalmente por acoplamiento molecular,<sup>92,93</sup> reproduciéndose bien estos resultados con los obtenidos por el *docking* 1°. En estos trabajos se encontró que algunos residuos de la interfaz de TcTIM son importantes para la unión de estos compuestos a la enzima, particularmente Ile69, Thr70, Tyr102 y Lys113, como se observa en la Figura 6. A pesar de estas coincidencias, en estos procedimientos se descartó la movilidad del sistema; por lo que los resultados del *docking* 1° fueron considerados únicamente como conformaciones iniciales para los otros procedimientos que consideraban algunos residuos flexibles en el cálculo (*dockings* 2°-4°).



**Figura 6.** Diagramas de interacción de ligando (DIL) en el *docking* 1°. a) **35**, b) **I**, c) **II**.

En total se obtuvieron cuatro puntuaciones de acoplamiento, calculadas como energía de unión estimada de los complejos enzima-ligando, enlistadas en la sección XI.1.3 de este documento. Las energías de unión provenientes del *docking* 1° fueron significativamente más altas que las del resto de los procedimientos. Las diferencias entre las energías de unión de los diferentes procedimientos se pueden atribuir al algoritmo empleado por Autodock, que aplica a los residuos flexibles la misma búsqueda conformacional como al ligando, por lo que se encuentran conformaciones de menor energía a los residuos flexibles y al ligando que la conformación inicial proporcionada. Para comparar de forma gráfica estas energías, la energía de unión de cada compuesto del grupo de trabajo fue dividido entre la energía de unión promedio del grupo de trabajo para posteriormente graficar esta relación, como se muestra en la Figura 7. Según estos gráficos, no se pueden observar coincidencias claras entre los procedimientos de

docking; sin embargo, se puede observar que los dockings flexibles ( $2^{\circ}$ - $4^{\circ}$ ) se comportan de manera semejante.

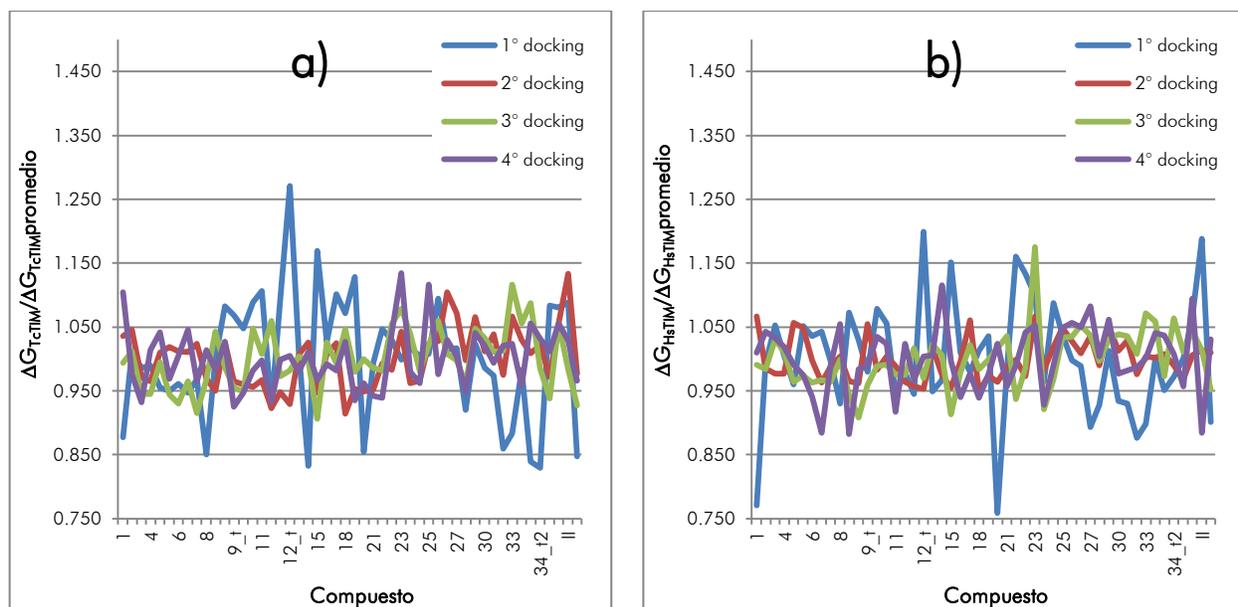


Figura 7. Comportamiento comparado entre los procedimientos de docking en TIM del grupo de trabajo. A) TcTIM, b) HsTIM.

En el caso del docking  $3^{\circ}$ , se usó un identificador de sitios de unión implementado en la rutina SITE-ID de SYBYL. Este algoritmo usa una rejilla o malla para la identificación de posibles sitios de unión dentro de la estructura de las proteínas que son pequeños o que el disolvente no puede entrar con facilidad. Por este algoritmo, se encontraron 11 sitios posibles de unión en TcTIM, 2 de ellos contiguos en la interfaz, formando uno que es lo suficientemente grande ( $34 \text{ \AA}^3$ ) para posiblemente albergar los compuestos estudiados. Este sitio, conformado por los residuos enlistados en la Tabla 4, no sólo está constituido por residuos del sitio aromático de esta interfaz, sino también por otros residuos que están más al fondo de la interfaz de la estructura homodimérica. Este sitio se muestra en la Figura 8.

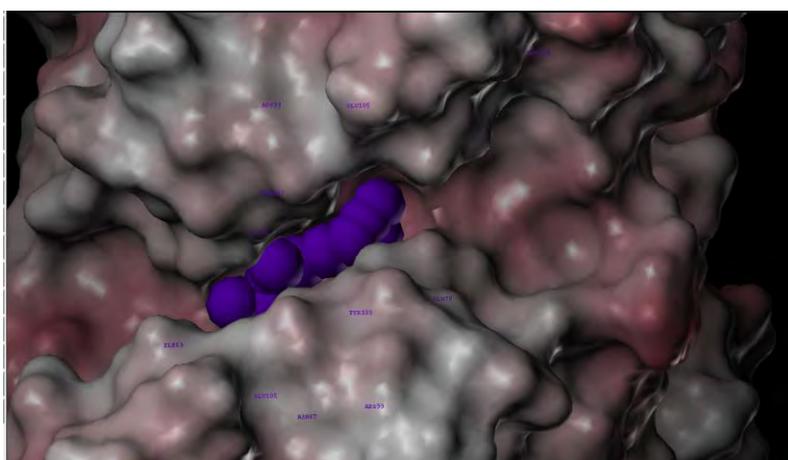
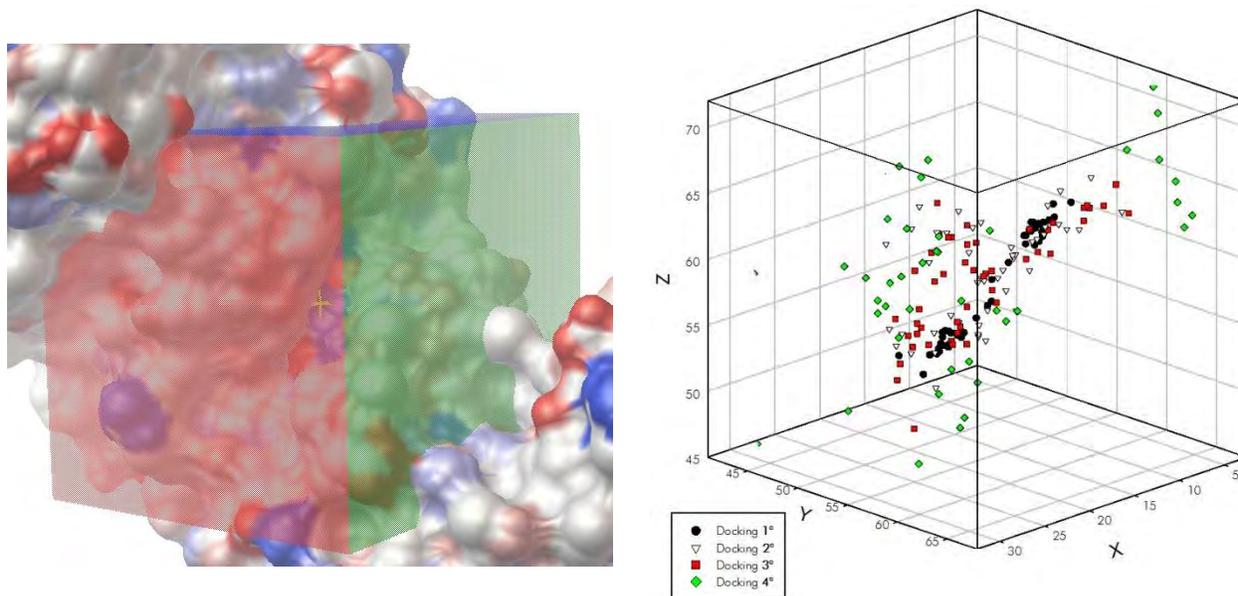


Figura 8. Sitio de unión en TcTIM usado en el docking  $3^{\circ}$ .

Una razón para la similitud entre las energías de unión de los dockings  $2^{\circ}$ - $4^{\circ}$  puede ser que hay residuos que están en los 3 procedimientos. Otro motivo podría ser que el procedimiento  $4^{\circ}$  considera a todos los residuos que están en los otros. A pesar de la selección de residuos móviles por criterios

diferentes, se encontraron 3 coincidencias: Tyr103, Glu105 y Lys113, que se pueden considerar importantes para la unión de este tipo de moléculas. Esta observación es consistente con trabajos previos.<sup>92,93</sup> Adicionalmente, en HsTIM Tyr103 es reemplazado por Phe, proporcionando un punto de diseño para dar selectividad de nuevas moléculas entre estas dos enzimas.

Para tener una noción de la dispersión de las conformaciones de mínima energía, se calculó el centro de masa de todas las conformaciones. Estos centros de masa están enlistados en la sección XI.1.4 de este documento. En la Figura 9 se muestran las mallas de cálculo utilizadas para TcTIM, mientras que en la Figura 10 se muestra la distribución de las conformaciones dentro de la malla indicando con el tamaño del punto la actividad inhibitoria en TcTIM reportada.

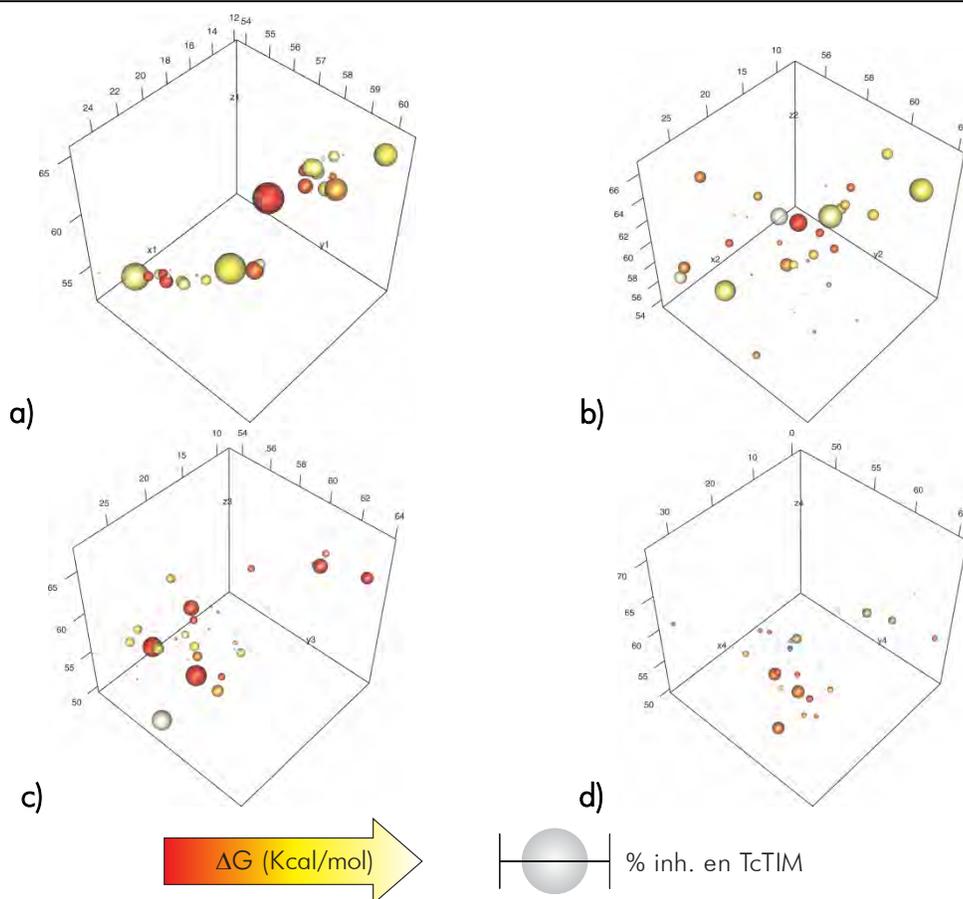


**Figura 9.** Distribución de conformaciones del grupo de trabajo en la grid de cálculo en TcTIM.

Se puede observar que la distribución de las conformaciones fue afectada por la elección de residuos móviles durante el procedimiento de acoplamiento molecular. No hay que olvidar que para los 4 *dockings* realizados se utilizó una malla molecular (*grid*) del mismo tamaño colocada en la misma posición. Por tanto, entre más residuos móviles se consideraran en el cálculo, hay una mayor dispersión de las conformaciones. A pesar de esta dispersión, en todos los procedimientos se puede identificar visualmente dos regiones específicas donde se agrupan las conformaciones. Lo anterior se puede explicar como que los sitios identificados visualmente son prácticamente idénticos debido a la simetría presente en la enzima.

Al observar las gráficas de dispersión, se decidió descartar los datos obtenidos con el *docking* 4° debido a la gran dispersión de las conformaciones en este *docking*. Los análisis posteriores sólo incluirán los datos calculados para este procedimiento pero éste no se incluyó en la toma de decisiones realizada.

La generación de una gran cantidad de información (las energías de unión y los centros de masa por cada *docking*) requirió el diseño de un método de selección de los mejores candidatos a síntesis dentro de las series I-VI usando como base la información generada para el grupo de trabajo.



**Figura 10.** Distribución de las conformaciones según *docking* del grupo de trabajo en TcTIM.

a) Docking 1°, b) Docking 2°, c) Docking 3°, d) Docking 4°

### V.2.1. Métodos de selección de los mejores candidatos de las series I-VI

La inhibición no-competitiva de una enzima es un fenómeno muy complejo que involucra varios pasos, siendo la unión del inhibidor a la enzima sólo uno de ellos. Hasta el momento, el acoplamiento molecular sólo es capaz de predecir la afinidad de un ligando dado a una macromolécula; pero la afinidad de este ligando no se ve reflejada necesariamente en una respuesta biológica en un sistema biológico, y esta respuesta biológica puede ser no-lineal con respecto a la concentración del ligando. Sin embargo, a continuación se presentan las diferentes propuestas que se emplearon para elegir los mejores candidatos a síntesis.

#### V.2.1.1. Regresión lineal

Debido a los hechos antes mencionados, no se esperaba obtener una correlación cuantitativa entre las energías de unión calculadas y el porcentaje de inhibición de TcTIM a una concentración fija. En la Tabla 6 se enlistan los datos de regresión lineal obtenidos para el grupo de trabajo. A pesar de la pobre correlación lineal de la energía de unión y la actividad inhibitoria a 100  $\mu$ M en TcTIM, estas regresiones lineales permitieron la categorización de los miembros del grupo de trabajo para analizarlos de forma semicuantitativa. Se encontró la mejor correlación lineal de los datos eliminando hasta el 25% de los puntos que disminuían dicha correlación. Posteriormente se usaron estas correlaciones lineales mejoradas para calcular el porcentaje de inhibición a 100  $\mu$ M en TcTIM.

En los datos estadísticos no se aprecia gran diferencia entre los *dockings* realizados, por lo que una simple regresión lineal no permitió distinguir entre los procedimientos empleados para elegir mejores candidatos a síntesis.

**Tabla 6.** Datos estadísticos para los *dockings* realizados en TcTIM del grupo de trabajo.

Parámetro	Dockings			
	1°	2°	3°	4°
R <sup>2</sup>	0.3178	0.3834	0.3047	0.3728
n (para la regresión lineal)	29	29	29	29
Pendiente (D. E.)	-0.25 (0.12)	-0.13 (0.05)	-0.15 (0.08)	-0.15 (0.06)
Ordenada al origen (D. E.)	-1.34 (0.78)	-2.84 (1.28)	-3.32 (1.94)	-4.35 (1.95)
Hits	9	8	9	10
Hits activos	8	7	7	7
Falsos positivos	1	1	2	3
Falsos negativos	18	19	19	19

Para constituir un primer intento de elegir a los mejores candidatos a síntesis, se plantearon los siguientes criterios:

- Que la energía de unión calculada en TcTIM de la molécula candidata fuera menor a la energía de unión calculada en TcTIM de la molécula líder de la serie. Esto significaría mayor afinidad de la molécula candidata por TcTIM que la molécula líder de serie.
- Que la diferencia de energía de unión calculada entre TcTIM y HsTIM de una molécula candidata fuera mayor que la diferencia de energía de unión de la molécula líder de la serie. Esto significaría mayor selectividad de la molécula candidata por TcTIM que la molécula líder de serie.
- Que la diferencia de energía de unión calculada entre TcTIM y HsTIM de una molécula candidata sea menor a un valor de referencia de -2 Kcal/mol. Esto significaría que la molécula candidata tendría una afinidad cerca de 10 veces mayor a TcTIM que a HsTIM.

Con estos criterios en mente, se planteó una función matemática para calificar a los miembros de las series I-VI para elegir a los mejores candidatos. A esta ecuación se le llamó función continua de elección (P):

$$P = \sum_n^i \varepsilon_i p_i \quad \text{donde:} \quad \varepsilon_i = R_i^2 \quad \text{y} \quad p_i = \alpha \left( \frac{\Delta G_{iTc-tim}}{\Delta G_{LTc-tim}} + \frac{\Delta G_{LHs-tim}}{\Delta G_{iHs-tim}} \right) + \beta \left( \frac{\Delta G_{iTc-tim} - \Delta G_{iHs-tim}}{\Delta \Delta G_{ref}} \right) + \gamma \left( \frac{\Delta G_{LTc-tim} - \Delta G_{LHs-tim}}{\Delta \Delta G_{ref}} \right)$$

P: Calificación de la molécula

$\varepsilon_i$ : Cuadrado del coeficiente de correlación de la mejor regresión lineal por *docking* (ver Tabla 6)

$n_0$ : Número de moléculas activas

$p_i$ : Calificación de la molécula por *docking*

$\alpha, \beta, \gamma$ : Factores de peso del término (valor: 1)

$\Delta G_i$ : Energía de unión de la molécula líder de la serie para cada enzima

$\Delta G_i$ : Energía libre de unión de la molécula para cada enzima

$\Delta \Delta G_{ref}$ : Diferencia de energía libre de unión parásito-humano a considerar como límite permitido (valor: -2 Kcal/mol).

Las calificaciones de las moléculas candidato se presentan en la sección XI.1.5 (ver pág. 150 y siguientes). Los 30 mejores candidatos (5 por serie) se presentan en la Tabla 7.

Siendo una primera aproximación para calificar a las moléculas candidato, la función continua de elección cuenta con la desventaja que no involucra de forma explícita la actividad biológica reportada que serviría como calibración de esta función; la actividad de compuestos conocidos sólo participa dentro de la regresión lineal involucrada en la función. Adicionalmente, la función continua de elección no toma en cuenta la posición de las conformaciones, lo cual es relevante debido a la dispersión observada de los

dockings y a su aparente agrupamiento por zonas. Por estos motivos, se sugirió la búsqueda de alternativas de calificación de las moléculas candidato.

**Tabla 7.** Candidatos a síntesis según la función continua de elección por serie.

Molécula	Ranking		Molécula	Ranking		Molécula	Ranking	
	Serie	Global		Serie	Global		Serie	Global
I.4	1	3	III.60	1	55	V.16	1	10
I.11	2	26	III.3	2	56	V.9	2	23
I.42	3	28	III.95	3	61	V.8	3	40
I.48	4	29	III.58	4	63	V.1	4	47
I.24	5	32	III.56	5	66	V.6	5	75
II.21	1	5	IV.73	1	6	VI.6	1	1
II.40	2	11	IV.69	2	22	VI.25	2	2
II.3	3	20	IV.27	3	24	VI.12	3	4
II.33	4	21	IV.12	4	37	VI.44	4	7
II.5	5	25	IV.64	5	42	VI.19	5	8

• **Categorización de resultados**

De acuerdo con la comparación del porcentaje de inhibición calculado por regresión lineal con experimental, cada energía de unión se categorizó en hits, hits activos, falsos positivos y falsos negativos usando los criterios siguientes:

- Se consideró un hit el compuesto que tuvo un porcentaje de inhibición experimental dentro del intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado.
- Se consideró un hit activo el compuesto que tuvo actividad dentro del intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado.
- Se consideró un falso positivo o negativo el compuesto cuyos resultados experimentales estuvieran fuera del intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado.

Los intervalos de confianza para el grupo de trabajo se enlistan en la Tabla 8, donde se resalta en negritas los intervalos de confianza coincidentes con el porcentaje de inhibición experimental.

**Tabla 8.** Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para el grupo de trabajo.

Molecula	% inh. 100 µM	Intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado				Molecula	% inh. 100 µM	Intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado			
		1°	2°	3°	4°			1°	2°	3°	4°
1	30	0 - 21	<b>30 - 46</b>	12 - 25	54 - 101	20	0	<b>0 - 19</b>	2 - 19	14 - 27	3 - 19
2	10	25 - 39	32 - 50	18 - 32	11 - 25	21	0	22 - 36	3 - 20	9 - 22	<b>0 - 13</b>
3	7	21 - 35	10 - 24	<b>0 - 13</b>	<b>0 - 10</b>	22	13	28 - 45	17 - 29	19 - 35	18 - 31
4	29	<b>21 - 35</b>	8 - 23	0 - 13	<b>27 - 43</b>	23	10	23 - 37	31 - 48	31 - 66	62 - 121
5	30	<b>15 - 30</b>	<b>24 - 38</b>	2 - 18	<b>24 - 39</b>	24	19	25 - 39	<b>8 - 23</b>	<b>17 - 31</b>	<b>8 - 23</b>
6	8	15 - 30	24 - 36	<b>0 - 13</b>	31 - 50	25	48	30 - 47	27 - 42	24 - 46	<b>37 - 64</b>
7	40	18 - 32	<b>27 - 41</b>	0 - 7	5 - 21	26	5	25 - 40	44 - 74	17 - 30	32 - 53
8	30	9 - 26	6 - 22	16 - 29	<b>21 - 35</b>	27	0	25 - 40	37 - 60	14 - 26	24 - 38
9	6	33 - 53	19 - 31	<b>3 - 18</b>	11 - 25	28	0	8 - 26	20 - 32	<b>0 - 16</b>	<b>0 - 15</b>
10	35	<b>32 - 51</b>	6 - 21	14 - 26	4 - 20	29	40	<b>26 - 42</b>	<b>36 - 58</b>	<b>25 - 50</b>	<b>36 - 60</b>
11	40	<b>25 - 40</b>	1 - 18	<b>23 - 42</b>	5 - 21	30	0	21 - 35	24 - 36	22 - 42	29 - 47
12	10	43 - 77	<b>0 - 17</b>	<b>6 - 20</b>	23 - 37	31	0	19 - 33	30 - 47	17 - 32	20 - 33
13	30	<b>25 - 39</b>	<b>22 - 35</b>	15 - 29	13 - 26	32	3	<b>0 - 19</b>	12 - 25	18 - 32	29 - 48
14	8	<b>0 - 16</b>	27 - 42	13 - 26	26 - 42	33	0	0 - 22	36 - 58	37 - 86	30 - 49
15	0	42 - 74	1 - 19	<b>0 - 6</b>	6 - 21	35	87	33 - 54	11 - 25	0 - 12	26 - 42
16	0	27 - 42	23 - 35	21 - 39	19 - 32	I	84	33 - 54	34 - 54	27 - 54	40 - 69
17	0	35 - 59	27 - 42	12 - 25	14 - 27	II	87	34 - 55	49 - 87	8 - 22	32 - 53
18	0	32 - 52	<b>0 - 12</b>	25 - 49	31 - 51	III	50	0 - 18	13 - 26	0 - 10	5 - 21
19	0	38 - 65	4 - 20	7 - 21	0 - 11	IV	60	<b>50 - 96</b>	28 - 42	20 - 36	35 - 59

Al considerar la actividad inhibitoria de las moléculas, se superan algunas de las desventajas planteadas por la función continua de elección para clasificar usando esta regresión a los compuestos candidato. Sin

embargo, no se tomó en cuenta la posición de las conformaciones; por lo que este análisis sirvió de base para el análisis por grupos.

### V.2.1.2. Análisis por grupos para elección de candidatos

Contando con los centros de masa de los compuestos del grupo de trabajo y de los compuestos candidatos a síntesis, se agruparon los compuestos según su posición en el *grid* de trabajo. Se determinó la posición relativa de cada centro de masa de los compuestos y se midió la distancia Euclidiana a cada punto del *grid*. Mediante el uso de estas distancias se pudo agrupar las conformaciones que tuvieran la distancia mínima al mismo punto del *grid*. Posteriormente, se calculó el centro de masa de cada grupo como el promedio de los centros de masa de los compuestos que pertenecen a él. Dependiendo del *docking*, se encontraron 2 grupos: el primero (clúster 1) era más pequeño con respecto al segundo (clúster 2). Como se mencionó anteriormente, entre más residuos se consideraran móviles mayor la dispersión de las conformaciones y, por tanto, de los grupos. Los datos de regresión lineal se observan en la Tabla 9.<sup>121</sup>

**Tabla 9.** Datos estadísticos del análisis por grupos para los dockings realizados en TcTIM del grupo de trabajo.

Parámetro Dockings	Clúster 1				Clúster 2			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
R <sup>2</sup>	0.0691	0.0455	0.1765	0.1852	0.3769	0.7116	0.2339	0.0518
N total en clúster n (para la regresión lineal)	23	12	16	12	26	37	33	35
Pendiente (D. E.)	-0.13 (0.21)	-0.08 (0.26)	-0.09 (0.12)	-0.07 (0.19)	-0.16 (0.09)	-0.15 (0.04)	-0.10 (0.09)	-0.04 (0.10)
Ordenada al origen (D. E.)	-0.57 (1.40)	-1.70 (6.06)	-1.81 (2.78)	-1.74 (5.13)	-0.82 (0.63)	-3.17 (0.86)	-2.09 (1.91)	-0.91 (2.96)
Centro (x,y,z)	(22.83, 56.40, 55.95)	(24.24, 57.52, 56.47)	(25.35, 57.16, 56.10)	(28.54, 56.71, 53.12)	(17.27, 58.71, 61.45)	(21.23, 59.38, 62.41)	(21.01, 59.91, 62.16)	(25.65, 58.89, 64.24)
Hits	13	30	13	28	9	11	11	17
Hits activos	11	21	12	22	7	8	10	14
Falsos positivos	2	9	1	6	2	3	1	3
Falsos negativos	15	5	14	4	19	18	16	12

Observando los resultados para el clúster 1, y a pesar de la simetría de la enzima, se obtuvieron correlaciones pobres, además de que este grupo fue en todos los casos el menos numeroso. Al tener pobre correlación, los números de hits, hits activos, falsos positivos y negativos no es tan confiable.

Para el cluster 2, los *dockings* 1° y 2° son los que mejor correlacionan la actividad biológica con la energía de unión calculada, pero en el caso del procedimiento 1° la correlación no varía mucho con respecto a una correlación sin agrupar las conformaciones. Adicionalmente, el *docking* 2° muestra una buena correlación, por lo que nos permitió tanto analizar los sitios de unión como proponer una clasificación para las series I-VI. Cabe destacar que el *docking* 4° es el que peor correlaciona los datos; sin embargo, tiene el número más alto de hits y el más bajo de falsos negativos; estos resultados son consecuencia de la regresión lineal para este *docking*, ya que una pobre correlación entre las energías de unión y la actividad inhibitoria dan como resultado un intervalo de confianza muy amplio. Lo anterior confirma la decisión de no incluir al *docking* 4° en la selección de los candidatos a síntesis.

Los intervalos de confianza para el grupo de trabajo corregidos según el agrupamiento se enlistan en la Tabla 10, donde se resalta en negritas los intervalos de confianza coincidentes con el porcentaje de inhibición experimental.

**Tabla 10.** Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para el grupo de trabajo en análisis por grupos.

Molécula	% inh. 100 $\mu$ M	Intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado								Molécula	% inh. 100 $\mu$ M	Intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado							
		1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°										
1	30	3	25	33	53	19	44	1	74	20	0	0	24	7	24	20	45	4	38
2	10	18	41	0	47	22	47	8	38	21	0	16	42	8	25	8	26	0	58
3	7	18	34	14	31	2	43	0	59	22	13	23	40	20	36	10	31	10	38
4	29	16	42	12	29	0	25	11	43	23	10	19	35	35	55	7	47	0	86
5	30	10	45	27	45	5	25	11	41	24	19	20	36	12	29	9	29	6	38
6	8	14	31	26	44	0	25	11	46	25	48	24	41	0	42	24	56	9	100
7	40	16	32	30	48	0	45	0	58	26	5	19	41	49	79	9	29	13	100
8	30	10	29	0	48	9	28	11	40	27	0	19	41	0	56	20	45	11	41
9	6	26	45	2	40	5	25	8	38	28	0	9	28	2	40	3	25	0	39
10	35	20	45	10	27	9	27	0	58	29	40	22	38	40	64	24	58	10	51
11	40	21	37	5	23	24	53	5	38	30	0	16	42	2	40	9	35	14	100
12	10	33	61	3	22	14	43	15	84	31	0	14	43	0	45	22	47	11	39
13	30	20	37	25	42	9	28	7	64	32	3	0	24	15	32	9	30	11	44
14	8	0	57	0	42	9	27	11	42	33	0	0	52	40	64	4	59	11	45
15	0	32	59	6	24	0	27	5	38	35	87	19	47	14	31	0	44	15	96
16	0	22	38	25	43	10	33	10	39	I	84	19	46	0	51	24	61	8	56
17	0	28	48	30	49	8	27	9	38	II	87	27	46	55	91	16	43	11	47
18	0	19	45	0	15	9	38	13	100	III	50	0	56	0	43	0	25	0	38
19	0	15	54	8	26	7	25	0	59	IV	60	37	73	30	49	10	31	10	50

Contabilizando los casos en donde la actividad experimental se encuentra en el rango predicho, se confirma que los dockings 2° y 3° son los procedimientos que mejor reproducen los resultados experimentales, con un 38% y 31% de predictibilidad, respectivamente.

Para evaluar la efectividad de este análisis, se calcularon los intervalos de actividad de algunos miembros de la serie X que fueron diseñados para la TcTIM antes de este estudio y se cuenta con su actividad inhibitoria experimental, al que llamaremos **grupo de prueba**. Los intervalos de actividad se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para el grupo de prueba por análisis de grupos.

Molécula	% inh. 200 $\mu$ M	% inh. 100 $\mu$ M	Intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado					
			1°	2°	3°	4°	5°	6°
X.11	5	4	6	27	30	43	11	32
X.12	52	45	18	49	2	40	24	55
X.20	48	42	Inactivo	Muy activo	2	40	6	23
X.21	20	17	13	58	Inactivo	44	9	43
X.22	33	29	42	91	28	40	11	28
X.23	34	30	0	80	24	35	11	32
X.25	18	16	Inactivo	98	1	40	12	43

Las moléculas del grupo de prueba son moléculas que, debido a su tamaño, posiblemente ocupen toda la interfaz del homodímero de TcTIM. Los resultados indican que, para el grupo de prueba, el docking 3° correlaciona mejor la actividad con la energía de unión. En este docking la actividad inhibitoria experimental se encontró en el intervalo de confianza con mayor frecuencia, lo que nos impide descartar en su totalidad al docking para el criterio de selección.

Como se observó para los compuestos del grupo de trabajo, los porcentajes de inhibición calculados para el grupo de prueba sin realizar el análisis por grupos no son consistentes con los resultados experimentales, lo cual resalta la importancia de realizar este análisis por grupos. Cuando se realiza este análisis, y como lo indica la regresión lineal de este análisis, los porcentajes de inhibición calculados son más consistentes con los resultados experimentales, como se observa en la Tabla 11. Al igual que con el grupo de trabajo, los dockings que mostraron mayor concordancia con los resultados experimentales fueron el 2° y el 3°, siendo éste último el que mostró mejor comportamiento.

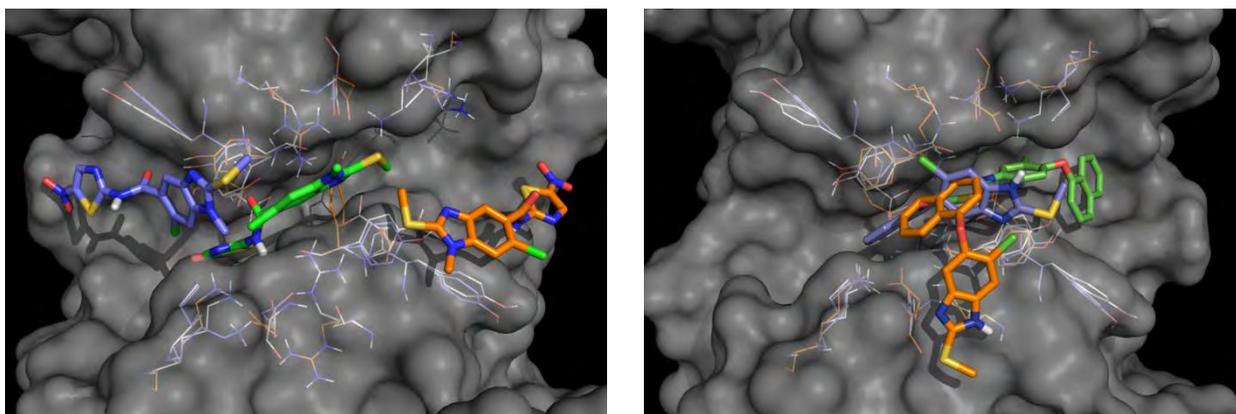
---

En la sección XI.1.6 de este documento (pág. 153 y siguientes) se enlistan los intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado para TcTIM de las series I-VI, datos que se tomaron en cuenta para elegir los compuestos candidatos a síntesis.

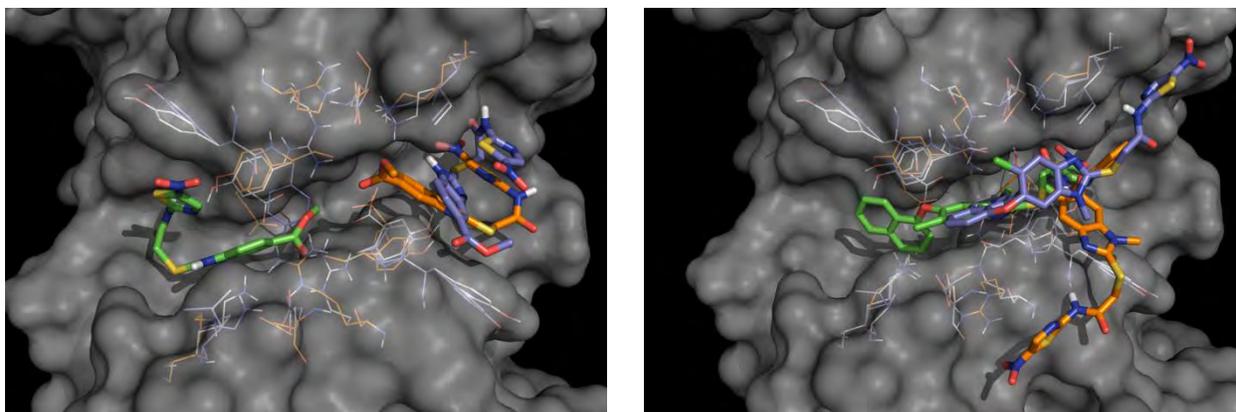
• **Análisis de compuestos del grupo de prueba de interés**

Una vez que se identificaron los mejores procedimientos, se analizaron los complejos enzima-ligando de los candidatos que fueron base para el diseño del grupo de prueba (compuestos **8** y **22**) y los mejores compuestos del grupo de prueba (**X.12** y **X.22**).

Como se puede observar tanto en la Figura 11 como en la Figura 12, se forma un sitio de unión a lo largo de la interfaz de TcTIM. El *docking* rígido (**1°**, verde) da como resultado conformaciones que encajan dentro de la interfaz de la enzima. En contraste, los *dockings* flexibles (**2°**, azul, y **3°**, naranja) tienden a dar conformaciones que están parcialmente fuera de la interfaz de la enzima, además de que estas conformaciones están en los extremos de la interfaz. Estas observaciones refuerzan la necesidad de hacer el **análisis por grupos** de los resultados.



**Figura 11.** Dockings para los compuestos **8** y **22** en TcTIM. Docking **1°** (verde), docking **2°** (azul), docking **3°** (naranja).



**Figura 12.** Dockings para los compuestos **X.12** y **X.22** en TcTIM. Docking **1°** (verde), docking **2°** (azul), docking **3°** (naranja).

La selección de los residuos flexibles tiene un gran efecto sobre si las conformaciones de mínima energía tienden a permanecer dentro de la interfaz o parcialmente fuera de ella. A pesar de tener 3 residuos en común, el *docking* **3°** da como resultado conformaciones que están parcialmente fuera de la interfaz en

---

mayor grado que el *docking* 2°; por tanto, los residuos considerados en el *docking* 2° parecen ser más adecuados para ser considerados flexibles para este tipo de ligandos.

Los compuestos del grupo de prueba fueron diseñados por hibridación de la estructura de los compuestos 1-21 y del 22-24, asumiendo que cuando estas estructuras se unieran producirían mejores ligandos para TcTIM.<sup>99</sup> El análisis del complejo enzima-ligando da una noción de la calidad del diseño de este grupo, como se muestra en la Figura 13 para X.12 y en la Figura 14 para X.22 que fueron los mejores inhibidores de este grupo de prueba.

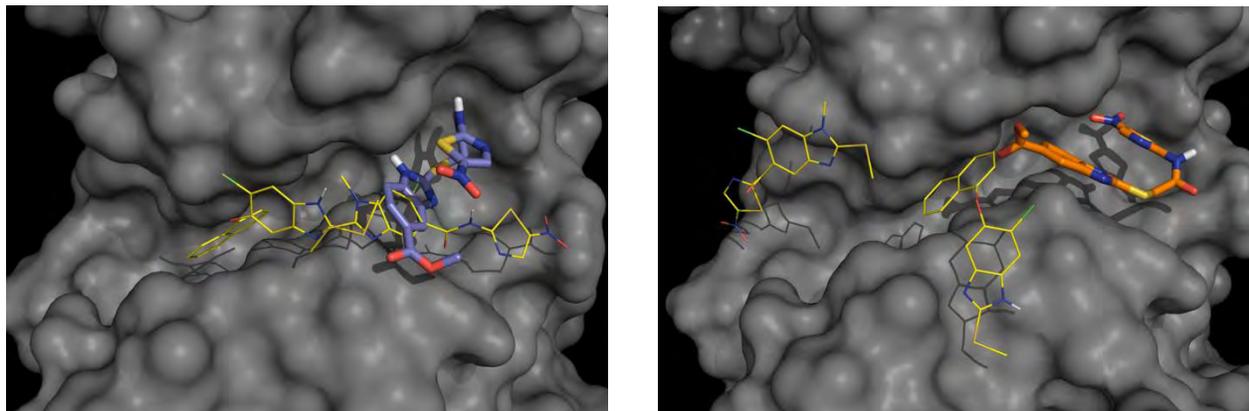


Figura 13. Dockings para los compuestos 8, 22 (amarillo) y X.12 en TcTIM. Docking 2° (azul), Docking 3° (naranja).

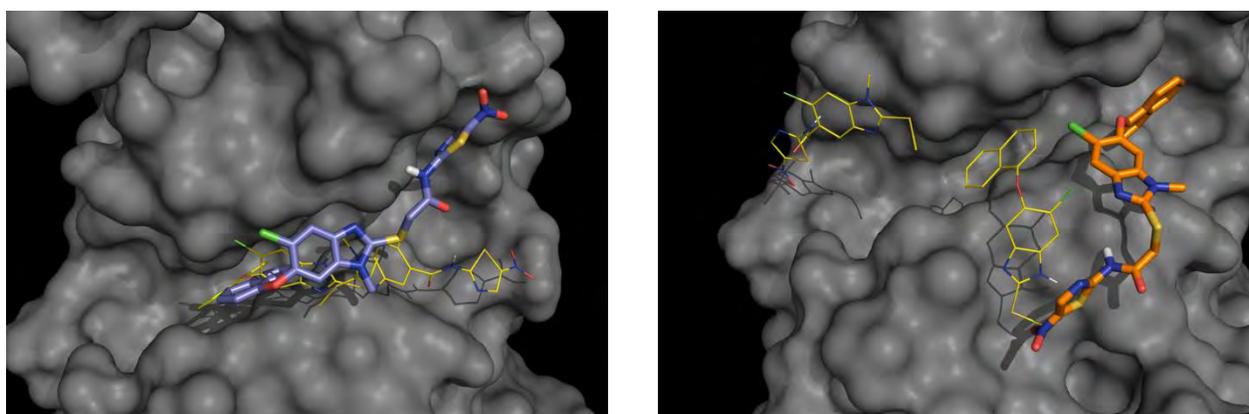


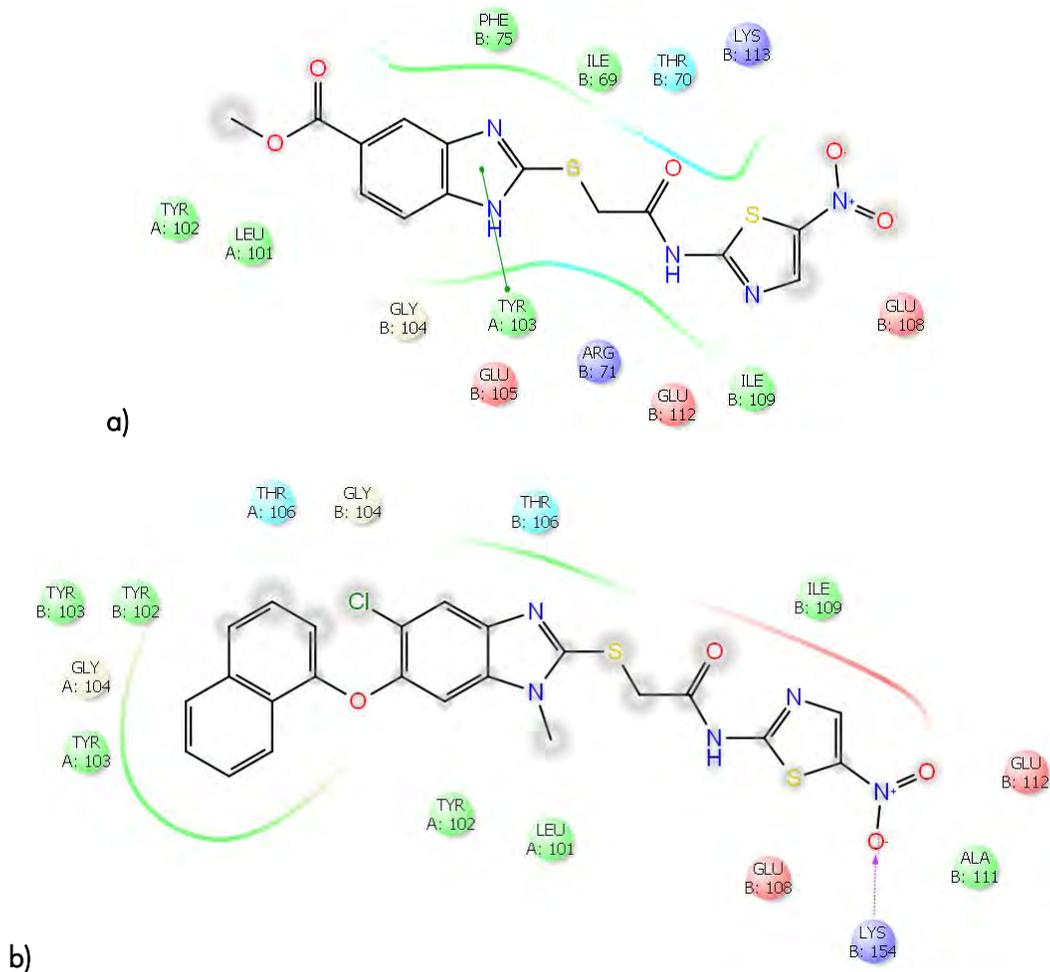
Figura 14. Dockings para los compuestos 8, 22 (amarillo) y X.22 en TcTIM. Docking 2° (azul), Docking 3° (naranja).

En el *docking* 2° se observa que la hipótesis de diseño para los compuestos X.12 y X.22 es válida, ya que la conformación de mínima energía (barras azules) está superpuesta parcialmente (compuesto X.12, Figura 13) o completamente (compuesto X.22, Figura 14) a las conformaciones de mínima energía de los compuestos que sirvieron de base para su diseño (compuestos 8 y 22, líneas amarillas). Por otra parte, X.12 y X.22 tienen casi el mismo sitio de unión que sus compuestos base.

En el caso del *docking* 3°, no se puede decir si la hipótesis de diseño es válida o inválida debido a que la conformación de mínima energía del compuesto 8 se encuentra en otro clúster en el otro extremo de la interfaz con respecto a X.12 y X.22 (líneas amarillas). Sin embargo, el sitio de unión de 8 se puede considerar como la imagen especular del sitio de unión de X.12 y X.22 en la interfaz debido a la simetría de la enzima. El compuesto X.22 se acopló de manera similar a 22, extendiendo parte de la molécula fuera de la interfaz, uniendo una parte hidrofóbica aromática en la interfaz donde se encuentra el sitio hidrofóbico

de la enzima y colocó una parte polar (en el caso de **X.22** un radical de 4-nitro-2-aminotiazolilo) muy cerca del sitio activo, que se puede apreciar en la Figura 14 como una cavidad en la esquina inferior izquierda.

Para observar de una manera más clara la interacción de estos compuestos con TcTIM, se calcularon los diagramas de interacción de ligando (DIL) de **X.12** y **X.22** para cada *docking*. Estos diagramas se muestran en la Figura 15 para **X.12** y en la Figura 16 para **X.22**.



**Figura 15.** DIL para el *docking* 2° en TcTIM. a) **X.12**, b) **X.22**.

Como se puede ver en el *docking* 2°, los compuestos **X.12** y **X.22** tienen la mayor parte de superficie expuesta al disolvente (círculos grises), pero también interactúan con residuos relevantes como Ile69, Thr70, Leu101, Tyr102, Tyr103, Ile109, Glu122, y Lys154, aminoácidos que son distintos en HsTIM (Val68, Thr69, His100, Val101, Phe102, Leu108, Gln121 y Asn153 respectivamente). Analizados detenidamente, en el complejo de compuesto **X.12** con TcTIM existe una interacción  $\pi$ - $\pi$  entre un residuo aromático del sitio hidrofóbico (Tyr103) y el núcleo de bencimidazol, interacción que puede ayudar en la selectividad del compuesto y que podría no estar presente en HsTIM. En el complejo **X.22**-TcTIM se observa una formación de puente de hidrógeno entre el grupo nitró del compuesto y la cadena lateral de Lys154, interacción que podría no presentarse en HsTIM ya que este residuo es sustituido por Asn153.

Estas observaciones proveen de más información para la optimización de estos ligandos y el diseño futuro de inhibidores selectivos.

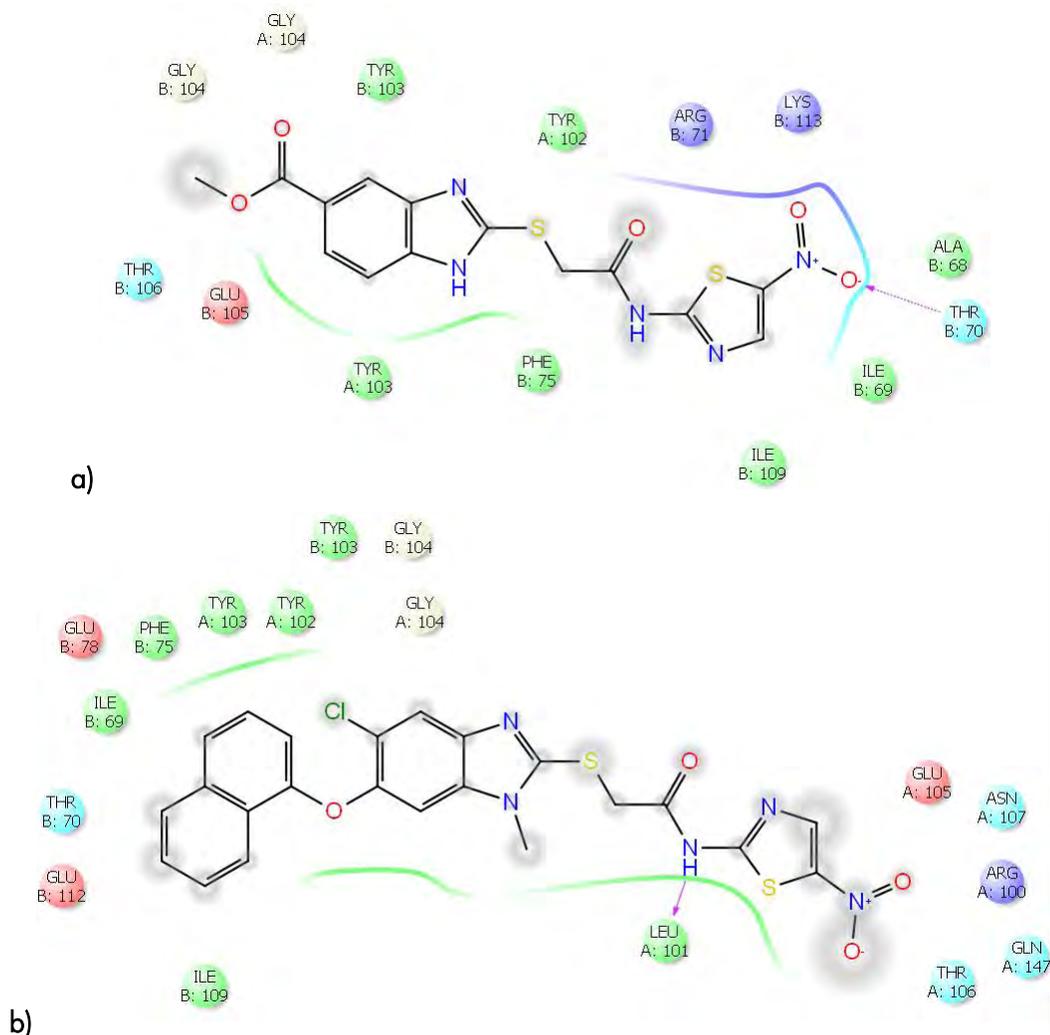


Figura 16. DIL para el docking 3°. A) X.12, B) X.22.

De forma similar al docking 2°, los diagramas de interacción de los compuestos X.12 y X.22 en el docking 3° también muestran una gran parte de la superficie expuesta al disolvente (círculos grises) e interactúan con los residuos Ile69, Thr70, Leu101, Try102, Tyr103, Ile109, Glu122 y Lys154 que son distintos en HsTIM, como se mencionó anteriormente. Esta observación provee de más información, sobre todo por las coincidencias en ambos dockings. Adicionalmente, X.22 presenta un puente de hidrógeno entre el enlace amida del compuesto y la cadena poliamídica de TcTIM en Leu101 que ancla al grupo 5-nitrotiazolilo a la vecindad del sitio activo, residuo cambiado a His100 en HsTIM y que podría impedir la formación de esta interacción.

El análisis de las conformaciones en el docking 3° sugieren que debido a la naturaleza anfifílica de los compuestos 22 y X.22, éstas se podrían unir al sitio hidrofóbico de la interfaz evitando que el sustrato de la enzima (G3P o DHAP) entre al sitio catalítico, proponiendo un mecanismo de acción para estas moléculas. Para validar esta propuesta de mecanismo de acción se necesitan más estudios, tanto *in silico* como *in vitro*.

Considerando que los compuestos X.12 y X.22 fueron diseñados usando como patrón a 8 y 22, la actividad experimental de los compuestos diseñados fue similar a la de los compuestos patrón. Siendo 8 el más activo, se sugiere que la estructura de 8 presente en los compuestos del grupo de trabajo es la

responsable de la actividad mostrada de estos compuestos híbridos. No se observaron efectos aditivos en estos experimentos.

### V.3. Selección de los mejores candidatos a síntesis

La selección de los mejores candidatos para su síntesis tomó en cuenta los criterios siguientes:

- Un intervalo de porcentaje de inhibición calculado alrededor de 50% de inhibición a 100 $\mu$ M en TcTIM en los *dockings* 2° y 3°. No se tomaron en cuenta los compuestos que tuvieran dichos intervalos amplios o que sólo presentaran ese intervalo en uno de los *dockings*. Con esto se toma en cuenta la afinidad hacia TcTIM.
- Compuestos enlistados dentro de los 100 mejores candidatos a síntesis según la función continua de elección. Con esto se toma en cuenta la selectividad hacia TcTIM.

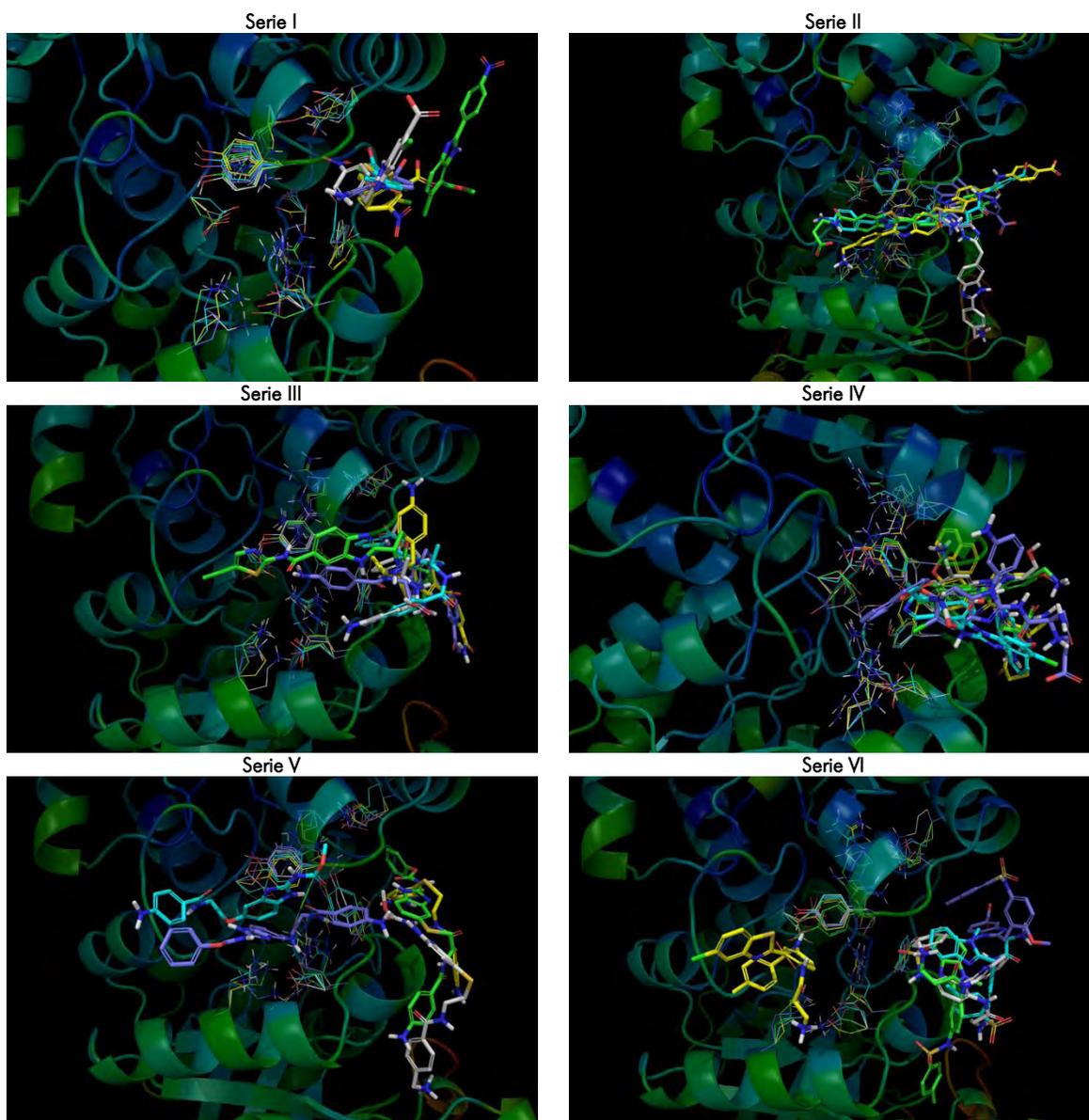
Ya que no se cuenta con actividad inhibitoria experimental en HsTIM tanto para el grupo de trabajo como para el grupo de prueba, no se pudo realizar un análisis por grupos en HsTIM, agregando a los filtros anteriores uno que considerara la afinidad hacia HsTIM.

Los 5 mejores candidatos a síntesis por serie se enlistan en la Tabla 12. Para ver las estructuras de estos compuestos, ver la sección XI.1.1 (pág. 111 y siguientes).

Tabla 12. Candidatos a síntesis por serie.

Molécula	Intervalo de confianza del porcentaje de inhibición calculado						Ranking	
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	Serie	Global
I.48	22%	38%	33%	48%	22%	74%	4	29
I.25	19%	47%	27%	39%	24%	57%	8	45
I.2	28%	50%	19%	30%	24%	52%	14	81
I.10	20%	43%	26%	38%	20%	45%	15	83
I.34	19%	47%	23%	34%	11%	43%	16	87
II.3	Inactivo	85%	44%	67%	1%	71%	3	20
II.17	Inactivo	Muy activo	48%	73%	1%	70%	7	35
II.6	45%	Muy activo	56%	89%	2%	68%	14	71
II.38	5%	71%	39%	57%	4%	59%	15	78
II.32	29%	52%	37%	53%	5%	56%	8	38
III.95	20%	43%	24%	35%	9%	43%	3	61
III.58	43%	94%	34%	49%	9%	40%	4	63
III.47	7%	69%	51%	79%	11%	30%	8	74
III.60	Inactivo	96%	33%	47%	11%	28%	1	55
III.108	39%	79%	50%	76%	10%	26%	9	77
IV.20	53%	Muy activo	42%	63%	22%	78%	6	50
IV.53	47%	Muy activo	45%	68%	2%	70%	9	70
IV.40	Inactivo	Muy activo	55%	86%	24%	64%	8	64
IV.70	14%	57%	17%	28%	24%	55%	11	82
IV.12	52%	Muy activo	40%	59%	6%	55%	4	37
V.9	11%	62%	37%	54%	24%	64%	2	23
V.1	19%	45%	31%	44%	6%	43%	4	47
V.8	13%	43%	37%	54%	10%	36%	3	40
V.16	Inactivo	52%	38%	56%	11%	33%	1	10
V.6	19%	41%	2%	40%	11%	32%	5	75
VI.10	33%	61%	36%	52%	22%	76%	23	58
VI.40	5%	71%	40%	60%	22%	76%	28	95
VI.6	Inactivo	Muy activo	1%	41%	1%	72%	1	1
VI.15	2%	77%	46%	70%	24%	63%	19	46
VI.45	Inactivo	Muy activo	41%	61%	24%	62%	13	18

De forma esquemática, estos candidatos se muestran en su conformación más estable unida a TcTIM en la Figura 17. En estas imágenes se muestra TcTIM en representación de listones coloreada según el factor-B cristalográfico, representando átomos con poco movimiento relativo en color azul, de movimiento intermedio en verde-amarillo, y átomos con mucho movimiento relativo en colores rojo-naranja. Se puede apreciar que el asa que contiene al sitio catalítico presenta gran movimiento, por lo que está representado en color naranja (parte inferior izquierda de cada imagen).



**Figura 17.** Docking 3° para los *hits* candidatos a síntesis.

Evidentemente, la interfaz está compuesta de átomos de movimiento intermedio, por lo que cualquier agente que perturbe a esta interfaz tendrá efecto sobre el movimiento de los residuos y el funcionamiento de la enzima en general. Por tanto, entre más grande fue la molécula (series II, IV y V), ésta causó menos movimiento en los residuos de la interfaz (representados en líneas) y tenderá a salirse de la interfaz, minimizando su efecto sobre la enzima. Por consiguiente, moléculas más pequeñas (series I, III y VI) causaron más movimiento en los residuos de la interfaz y tendieron a acomodarse mejor en ella, haciendo más posible la interacción entre estas moléculas y TcTIM.

# Parte II

Síntesis de derivados del bencimidazol  
seleccionados como inhibidores selectivos de la  
TIM



## VI. Síntesis de derivados del bencimidazol seleccionados como inhibidores selectivos de la TIM

### VI.1. Síntesis de los compuestos selectos de la serie I

#### VI.1.1. Elección de los compuestos a sintetizar

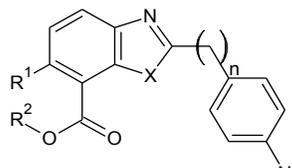
Al haber cerca de 30 candidatos a síntesis, primero se hizo un estudio estructural más detallado sobre ellos para reducir el número de moléculas a sintetizar.

Al analizar las estructuras de los *hits* pertenecientes a las series II-V se observa que éstas poseen una complejidad estructural alta, lo que dificulta su síntesis incluso si se plantea una ruta convergente. Este hecho, aunado a que es posible que por su tamaño no interactúen de forma prolongada con la interfaz (ver sección V.3) y que varios podrían presentar propiedades fisicoquímicas que complicarían tanto su síntesis como su posible aplicabilidad como fármacos (ver sección XI.1.2), se decidió postergar la síntesis de estos *hits* para estudios posteriores.

Los *hits* pertenecientes a la serie VI presentan una estructura cuya ruta de síntesis ya se ha propuesto y llevado a cabo anteriormente para otros miembros de la serie.<sup>85</sup> Como también se ha mencionado, la estructura base de estos compuestos es una *p*-hidroxi o una *p*-aminosulfonamida, subestructura que es inestable químicamente por oxidación en solución. Lo anterior hace que se descarte la síntesis de más compuestos de esta serie hasta que ésta no sufra un rediseño que elimine esta subestructura.

Por consiguiente, tanto por su aparente sencillez estructural como por presentar patrones de sustitución novedosos en el anillo de bencimidazol, los *hits* de la serie I se eligieron para realizar su síntesis y posterior evaluación biológica. Sin embargo, se eligieron más compuestos de esta serie para ver los alcances de la metodología computacional usada en este trabajo. Los compuestos seleccionados para sintetizar se enlistan en la Tabla 13.

Tabla 13. Compuestos a sintetizar de la serie I.



Clave	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	n	Clave	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	n
1.1	ARM-1a	H	H	S	1	1.41	ARM-1b	H	CH <sub>3</sub>	S	1
1.2	ARM-2a	Cl	H	S	1	1.42	ARM-2b	Cl	CH <sub>3</sub>	S	1
1.21	ARM-3a	H	H	S	0	1.43	ARM-3b	H	CH <sub>3</sub>	S	0
1.22	ARM-4a	Cl	H	S	0	1.44	ARM-4b	Cl	CH <sub>3</sub>	S	0
1.6	ARM-5a	H	H	NH	1	1.45	ARM-5b	H	CH <sub>3</sub>	NH	1
1.7	ARM-6a	Cl	H	NH	1	1.46	ARM-6b	Cl	CH <sub>3</sub>	NH	1
1.26	ARM-7a	H	H	NH	0	1.47	ARM-7b	H	CH <sub>3</sub>	NH	0
1.27	ARM-8a	Cl	H	NH	0	1.48	ARM-8b	Cl	CH <sub>3</sub>	NH	0

Los compuestos elegidos, además de incluir a los mejores *hits* de la serie I (ahora llamados ARM-2a y ARM-8b), incluyen estructuras que una vez que se exponen a sistemas biológicos, podrán convertirse en otros. Esto es, los compuestos ARM-nb se convertirán en su correspondiente ARM-na por acción de las esterasas presentes en los sistemas biológicos.

## VI.1.2. Análisis retrosintético

Para llevar a cabo la síntesis de los compuestos **ARM-1-8**, se realizó un análisis retrosintético, mostrado en la Figura 18, para cada uno de los núcleos a sintetizar: benzotiazoles y bencimidazoles.

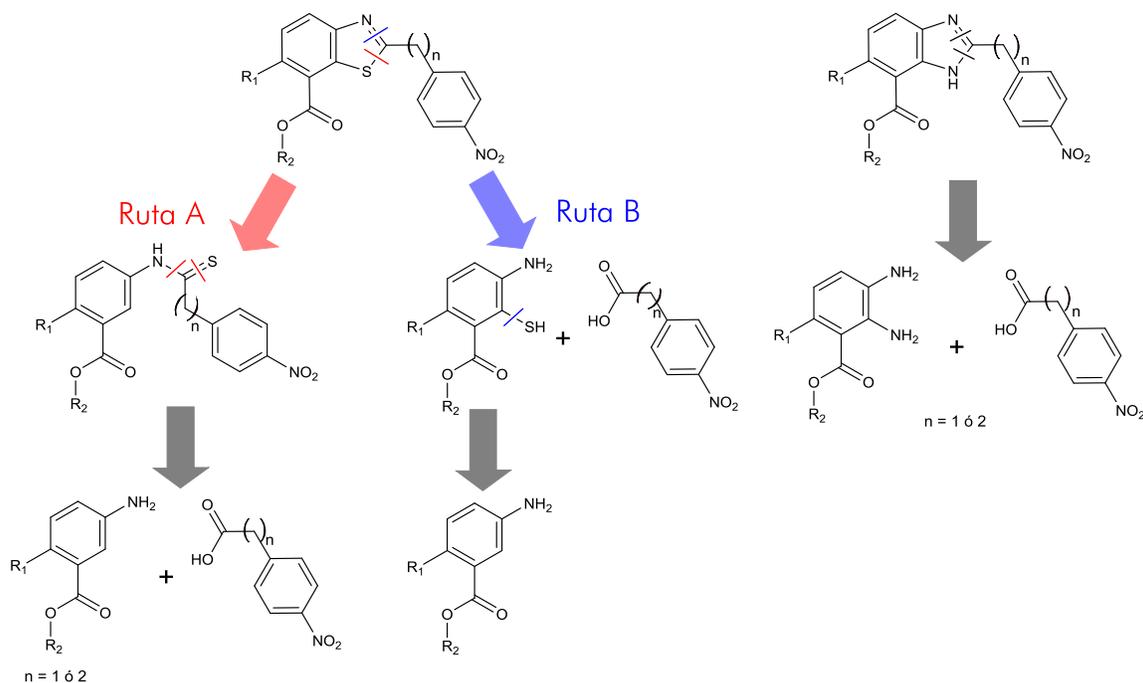


Figura 18. Análisis retrosintético para los compuestos a sintetizar.

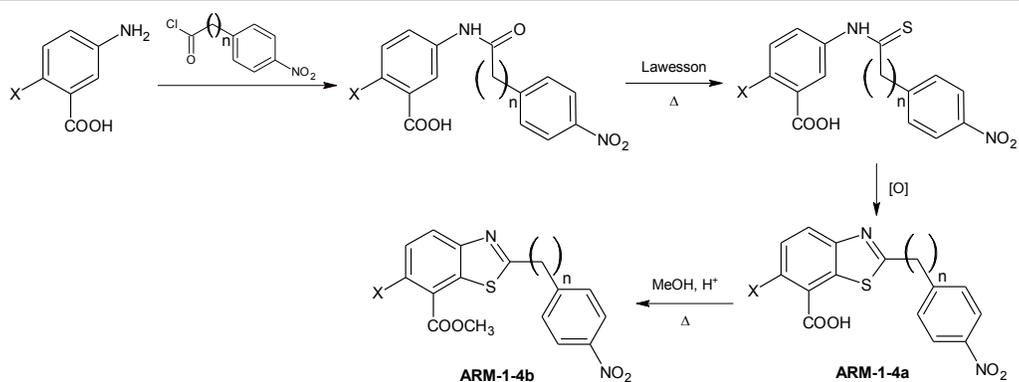
Para los benzotiazoles (**ARM-1-4**) se puede seguir la misma ruta de ciclocondensación de formación de dos enlaces (1,2 y 2,3) para formar el heterociclo fusionado o realizar una ciclocondensación de formación de un enlace (1,5) del heterociclo. En las siguientes secciones se describen los resultados obtenidos para la síntesis de los intermediarios y de los productos finales **ARM-1-8**. De forma análoga, para la síntesis de los bencimidazoles (**ARM-5-8**) el análisis retrosintético da como materias primas iniciales al ácido 2,3-diaminobenzoico apropiadamente sustituido y a los ácidos *p*-nitrofenilcarboxílicos apropiados que, al ser ciclocondensados, se espera darán como resultado a los compuestos antes mencionados.

### VI.1.3. Obtención de los benzotiazoles **ARM-1-4**

Para sintetizar los benzotiazoles **ARM-1-4** se plantean dos rutas en el análisis retrosintético: (a) una usando una tioamida como intermediario (ruta de la tioamida, ruta A), y (b) por medio de la ciclocondensación de un ácido carboxílico con una *o*-mercaptoanilina (ruta de la mercaptoanilina, ruta B). A continuación se describen detalladamente ambas rutas, así como los resultados obtenidos para cada una de ellas.

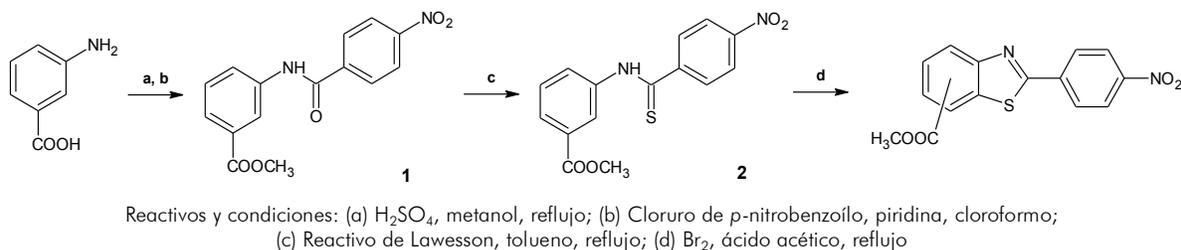
#### VI.1.3.1. Síntesis de benzotiazoles, Ruta A

En el Esquema 5 se muestra la ruta sintética A (ruta de la tioamida) propuesta. Básicamente, esta ruta inicia con la formación de la amida entre un ácido 3-aminobenzoico apropiadamente sustituido y un cloruro de ácido carboxílico para luego convertir la amida resultante en una tioamida utilizando el reactivo de Lawesson. Posteriormente se oxida la tioamida a los benzotiazoles **ARM-1a-4a**, materia prima para obtener los ésteres respectivos **ARM-1b-4b** por medio de una esterificación de Fischer.



**Esquema 5.** Ruta sintética de los benzotiazoles de la serie I por la ruta A.

Esta ruta se abordó primero, de manera exploratoria, para la obtención del compuesto **ARM-3b** para ponderar su aplicabilidad en la obtención del resto de los compuestos benzotiazólicos. El Esquema 6 muestra de forma particular la obtención de **ARM-3b** por esta ruta.



**Esquema 6.** Síntesis de **ARM-3b** por la ruta A.

Se optó por trabajar con los ésteres más que con los ácidos, para facilitar la purificación de los intermediarios y productos finales. La ruta se inició con la esterificación del ácido 3-aminobenzoico para su posterior tratamiento con cloruro de 4-nitrobenzoilo, lo que llevaría a la carboxamida **1**. Esta amida, suspendida en disolventes no-polares y tratada con el reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-ditiona) daría la tioamida **2** por medio de un intercambio selectivo de un oxígeno de carbonilo de amida por un azufre para obtener el tiocarbonilo, sin reaccionar con carbonilos de éster o ácido.<sup>122</sup> Dicha reacción se realizó en varios disolventes como tolueno, benceno, hexano y THF sin haber mejoras en el rendimiento, pero se seleccionó el tolueno por el tiempo de reacción (3 h) y la facilidad del trabajo de la reacción al término de la misma. El producto secundario derivado de la hidrólisis del reactivo de Lawesson es insoluble en tolueno mientras que **2** es soluble en tolueno caliente, aunque en algunos casos fue necesario pasar el producto crudo por una columna de alúmina con diclorometano para su purificación.

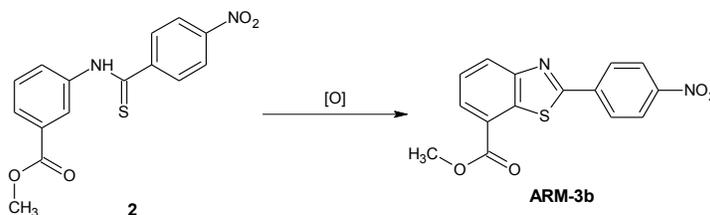
Una vez aislada y purificada la tioamida **2**, se trató con diferentes agentes oxidantes para realizar la ciclación del compuesto. En la Tabla 14 se indican los agentes oxidantes usados junto con sus resultados.

Cuando se intentó identificar los productos de los procedimientos 1-5 por espectrometría de masas (EM), se encontró que el ión molecular coincidía con el peso molecular del producto esperado (314 m/z), así como en resonancia magnética nuclear protónica (RMN  $^1\text{H}$ ). En todos los casos, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  era como el que se muestra en la Figura 19.

En este espectro se puede observar la presencia de un pico en 8.50 ppm cuya multiplicidad indica que corresponde a un protón de anillo aromático en posición *orto* tanto al ácido carboxílico como a la

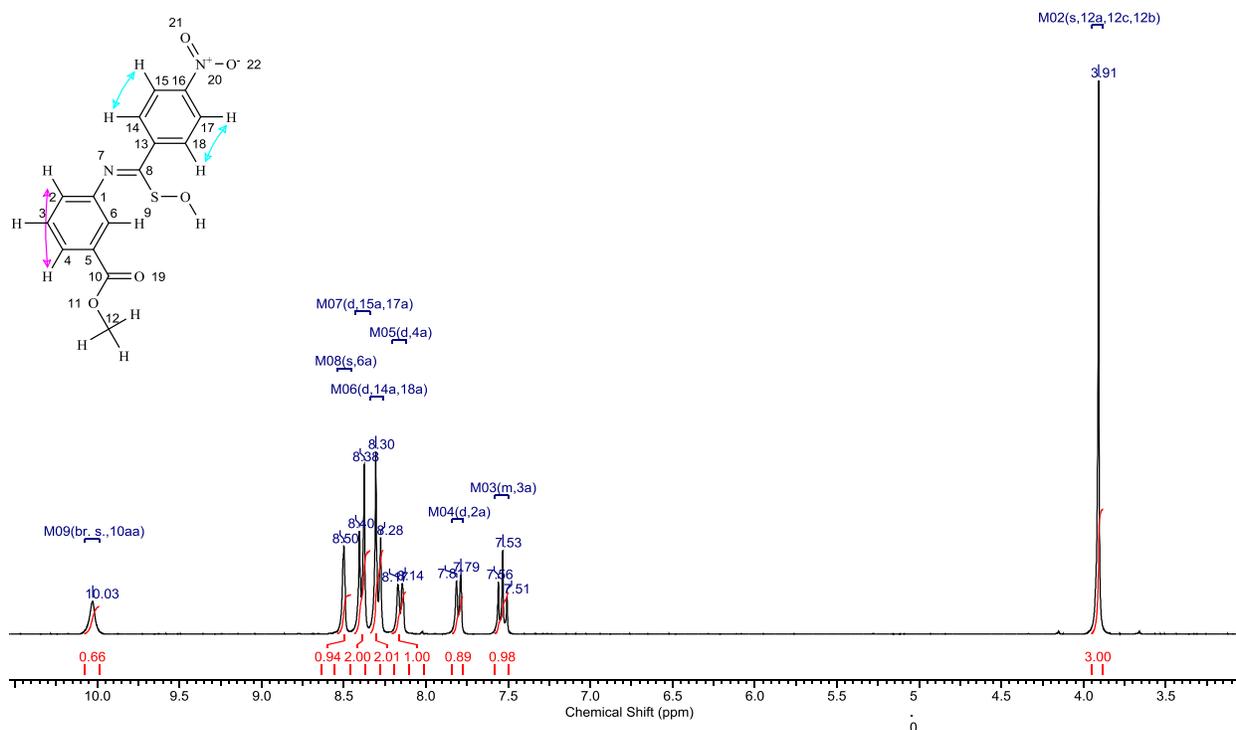
tioamida, y otro en 10.03 ppm intercambiable con D<sub>2</sub>O; ambas señales fueron una clara indicación de que la oxidación se llevaba a cabo pero no la ciclación. Por lo tanto se buscaron otros métodos de oxidación con otras condiciones para favorecer la ciclación.

**Tabla 14.** Agentes oxidantes utilizados para favorecer la ciclación de **2**.



Procedimiento	Condiciones	Observaciones
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH, Δ	Hidrólisis del éster, oxidación del azufre sin ciclación
2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> , Δ	Oxidación del azufre sin ciclación, formación de subproductos
3	DDQ, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a.	Formación de un aducto DDQ- <b>2</b>
4	I <sub>2</sub> , NaH, Tolueno, Δ	Reacción incompleta, formación de subproductos
5	Br <sub>2</sub> , Tolueno, Δ	Oxidación del azufre sin ciclación
6	Br <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> COOH, Δ	Ciclocondensación incompleta, un solo producto
7	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], NaOH, Δ	Ciclación exitosa, pero con contaminación de K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]. Hidrólisis del éster

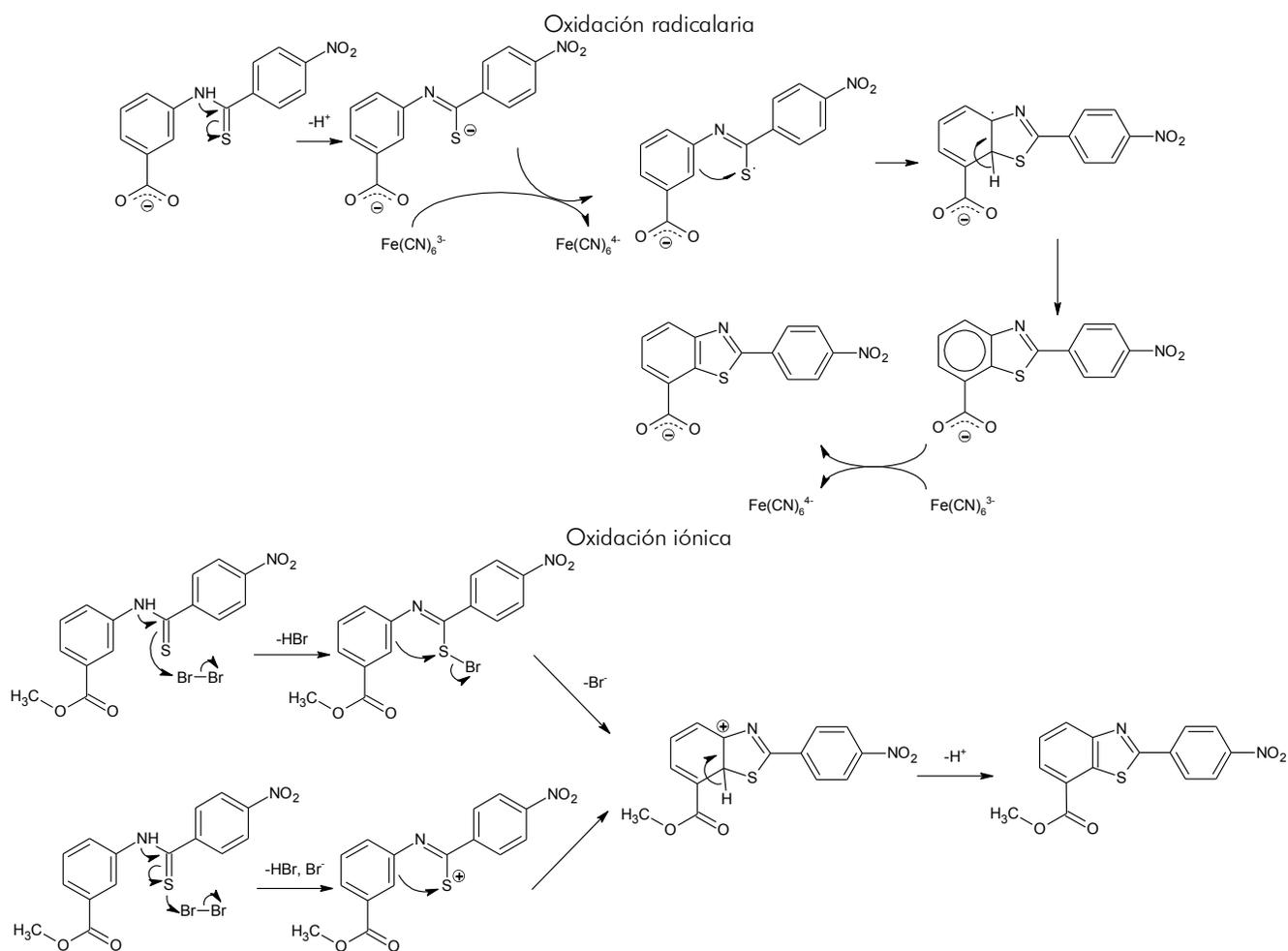
La oxidación con ferricianuro de potasio en medio básico (procedimiento 7, Tabla 14) favoreció la ciclación de la tioamida, aunque contaminado con sales inorgánicas provenientes del agente oxidante. Adicionalmente, tiempos prolongados de reacción a altas temperaturas ocasionaban la hidrólisis de la tioamida de forma preferente a la ciclocondensación, recuperándose el producto deseado contaminado con las materias primas iniciales.



**Figura 19.** RMN <sup>1</sup>H representativo de los productos de oxidación de los procedimientos 1-5.

Este último producto se logró obtener también por medio de la oxidación con bromo en ácido acético (procedimiento 6, Tabla 14). En ambos casos, los análisis espectrométricos y espectroscópicos coinciden, obteniéndose el producto **ARM-3b**.

Este método de obtención de benzotiazoles ha sido empleado previamente, con tioamidas simétricas o donde una posición *orto* a la tioamida está ocupada,<sup>123-126</sup> por lo que para tioamidas no-simétricas como **2** podrían darse una mezcla de isómeros. Por tanto, de esta ruta sintética se esperaban dos compuestos que son regioisómeros. Propuestas del mecanismo de reacción para ambos procedimientos se muestran en el Esquema 7.

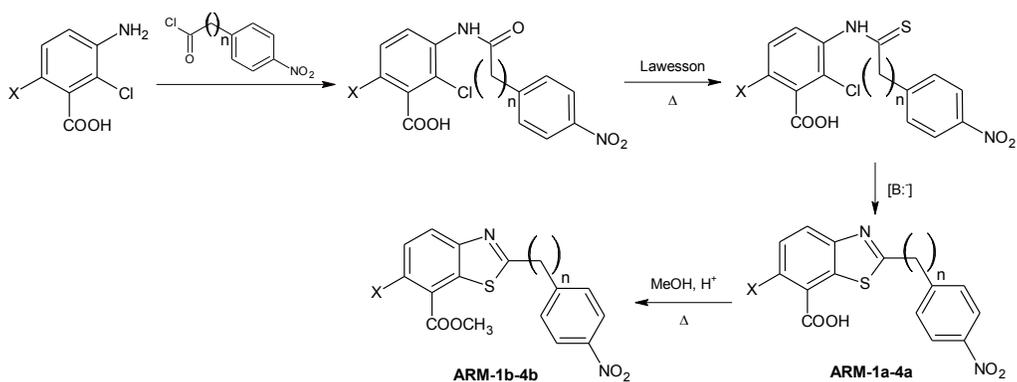


**Esquema 7.** Mecanismos de reacción propuestos para los procedimientos 6 y 7 de la ruta de la tioamida.

A pesar de proponerse dos mecanismos de oxidación distintos, los procedimientos 6 y 7 dieron el mismo resultado. En el caso de la oxidación radicalaria y recordando que la reacción se realizó en medio básico, la presencia del ión carboxilato podría influenciar la formación del radical sobre el grupo enamintiol para el posterior cierre al anillo; sin embargo, se obtuvo el mismo resultado usando bases menos nucleofílicas e incluso evitando medios práticos para impedir la hidrólisis del éster. Por otro lado, la oxidación con bromo no forma el catión sulfonio que sería atraído por el carbonilo del éster para favorecer la formación del isómero de interés (benzotiazolil-7-carboxilato de metilo) y en cambio favorece una sustitución electrofílica aromática que da como producto al isómero benzotiazolil-4-carboxilato de metilo;

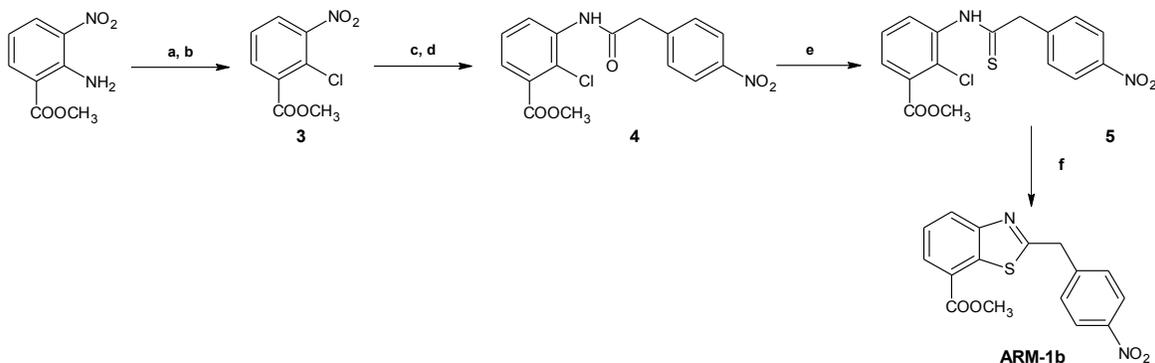
adicionalmente, puede estar en juego el efecto tanto estérico como electroattractor del grupo 4-nitrofenilo, como veremos más adelante.

Al analizar los resultados para estas primeras evaluaciones de la ruta de la tioamida, se decidió modificar la ruta sintética para favorecer la ciclación en la posición deseada introduciendo un grupo saliente y pasar de una sustitución electrofílica a una nucleofílica aromática. La modificación de la ruta de la tioamida se presenta en el Esquema 8.



**Esquema 8.** Ruta sintética de los benzotiazoles de la serie I por la ruta A modificada.

Esta ruta modificada se abordó de manera exploratoria para la obtención de los compuestos **ARM-1b** y **ARM-4b** para ponderar su aplicabilidad en la obtención del resto de los compuestos benzotiazólicos. El Esquema 9 describe la obtención de **ARM-1b** por esta ruta, mientras que el Esquema 10 de forma particular para la obtención de **ARM-4b** por esta ruta.

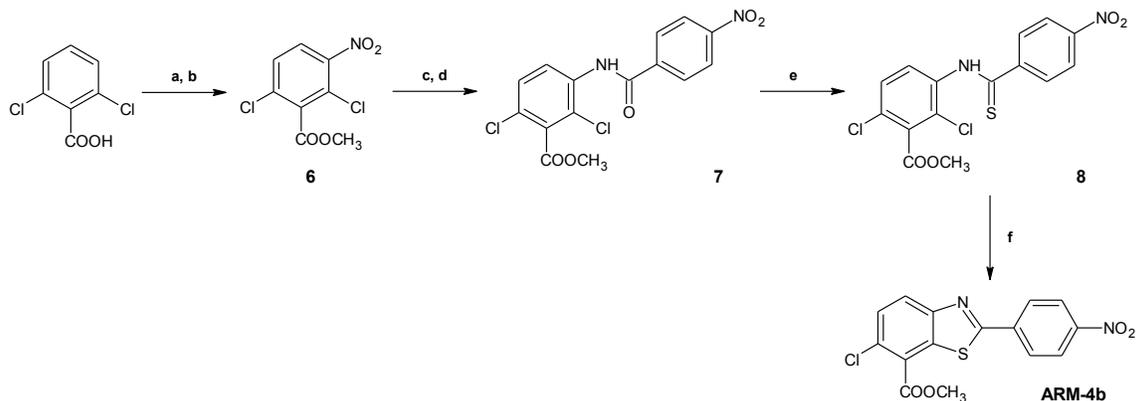


Reactivos y condiciones: (a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{CuCl}$ ; (c)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney, metanol; (d) Cloruro de *p*-nitrofenilacetilo, trietilamina, THF; (e) Reactivo de Lawesson, tolueno, reflujo; (f)  $\text{NaH}$ , DMF, reflujo

**Esquema 9.** Síntesis de **ARM-1b** por la ruta A modificada.

La ruta se inició con la sustitución de un grupo amino aromático por un cloro, en una típica reacción de Sandmeyer para obtener el éster **3**.<sup>127</sup> Con este éster se siguió la ruta de la tioamida, reduciendo el grupo nitro para posteriormente sintetizar la amida **4** con cloruro de 4-nitrofenilacetilo. Utilizando el reactivo de Lawesson se obtuvo la tioamida correspondiente **5**, a la cual se le realizó una sustitución nucleofílica aromática para desplazar el cloro y así ciclar al compuesto **ARM-1b**.<sup>128-130</sup> Esta última reacción requirió altas temperaturas y tiempos prolongados de reacción, después de los cuales se obtenían resinas de las que se separa el producto final por filtración con alúmina neutra, disminuyendo los rendimientos de forma importante. No obstante, después de realizar los procedimientos de identificación, se concluyó que se obtuvo el compuesto **ARM-1b** (ver sección VI.2.3, pág. 55).

De forma semejante a la obtención de **ARM-1b**, para **ARM-4b** la ruta se inició con la nitración con mezcla sulfonítrica del ácido 2,6-diclorobenzoico para su posterior esterificación y obtener el éster **6**. Con el éster obtenido se siguió la ruta de la tioamida, reduciendo el grupo nitro para posteriormente sintetizar la amida **7** con cloruro de 4-nitrobenzoilo. Utilizando el reactivo de Lawesson se obtuvo la tioamida **8**, a la cual se le realizó una sustitución nucleofílica aromática para desplazar el cloro y así ciclar al compuesto **ARM-4b** presentándose los mismos problemas de purificación que en **ARM-1b**.



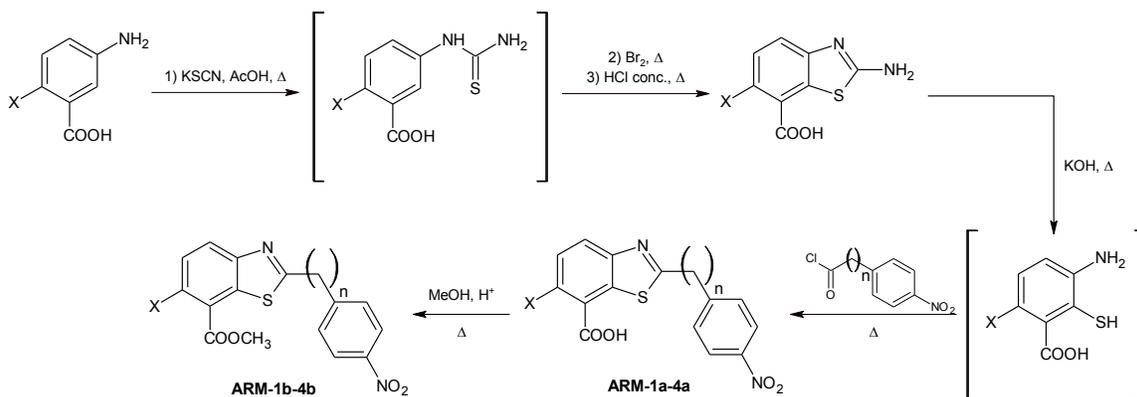
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 10-15 °C; (b)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , metanol; (c)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney, metanol; (d) Cloruro de *p*-nitrobenzoilo, trietilamina, glima; (e) Reactivo de Lawesson, tolueno, reflujo; (f)  $\text{NaH}$ , DMF, reflujo

**Esquema 10.** Síntesis de **ARM-4b** por la ruta de la tioamida modificada.

Con la modificación a la ruta de la tioamida se pudo obtener los compuestos de prueba. Sin embargo, al ser una ruta lineal para llevar a cabo la síntesis de todos los compuestos de interés se añadirían 3 reacciones por cada compuesto final a sintetizar, multiplicando en 12 la cantidad de intermediarios a sintetizar e identificar, alargando el trabajo a realizar y la cantidad de reactivos a utilizar. Por este motivo, aunado a los bajos rendimientos del último paso, se prefirió buscar una ruta sintética alternativa para tratar de incrementar los rendimientos y realizar la síntesis en menor número de pasos.

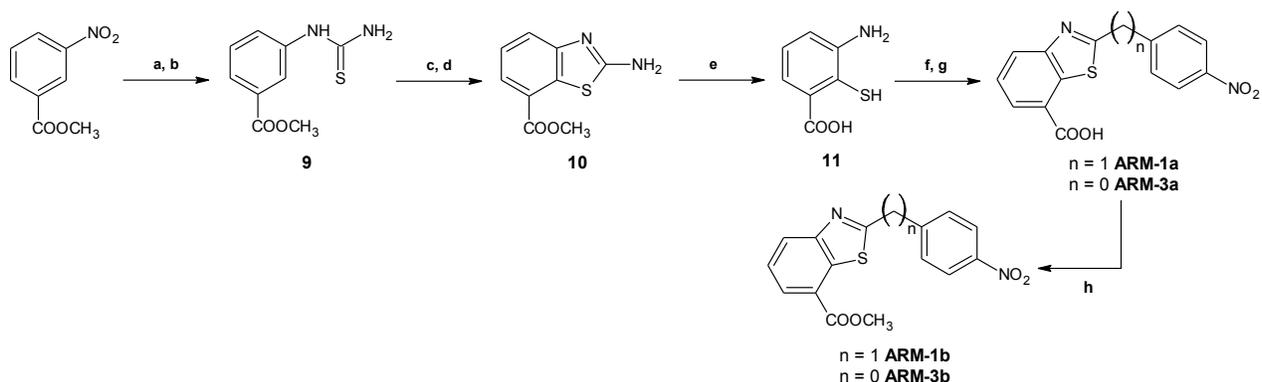
### VI.1.3.2. Síntesis de benzotiazoles, Ruta B

Como se puede observar en el análisis retrosintético mostrado en la Figura 18 (pág. 37), la síntesis de los compuestos **ARM-1-4** se podría llevar a cabo de una forma análoga a la síntesis de Phillips para bencimidazoles por la ciclocondensación del ácido carboxílico y una *o*-mercaptoanilina apropiadamente sustituida. En el Esquema 11 se muestra esta ruta propuesta.



**Esquema 11.** Ruta sintética de los benzotiazoles de la serie I por la ruta B.

La tiourea de la anilina apropiadamente sustituida se forma con un tiocianato inorgánico para posteriormente ser oxidada con bromo y finalmente ciclocondensada en medio ácido para obtener el 2-aminobenzotiazol; el cual es hidrolizado en medio alcalino a altas temperaturas para obtener la o-mercaptoanilina. Esta última se ciclocondensa con el cloruro del ácido carboxílico respectivo para obtener los benzotiazoles **ARM-1a-4a** y finalmente, por medio de una esterificación de Fischer, obtener los benzotiazoles **ARM-1b-4b**. En el Esquema 12 se muestra la obtención de los compuestos **ARM-1, 3** por esta ruta sintética.



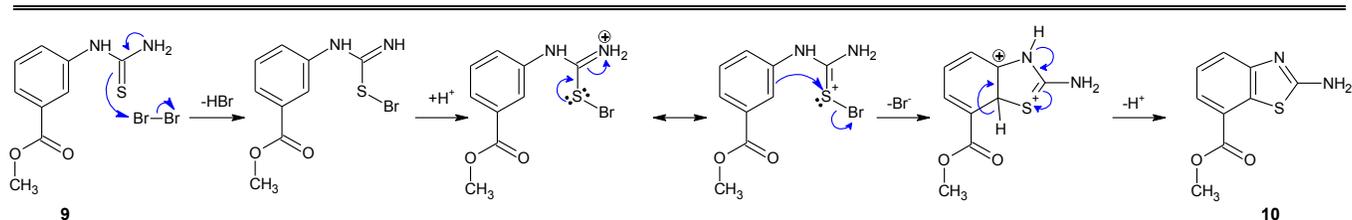
Reactivos y condiciones: (a) H<sub>2</sub>, Pd-C 5%, metanol; (b) KSCN, ácido acético, reflujo; (c) Br<sub>2</sub>, ácido acético, reflujo; (d) HCl concentrado, reflujo; (e) Soln. KOH 50%, reflujo; (f) Cloruro de *p*-nitrofenilacetilo o cloruro de *p*-nitrobenzoilo, tolueno, reflujo; (g) P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, reflujo; (h) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, metanol, reflujo

**Esquema 12.** Síntesis de **ARM-1a,b** y **3a,b** por la ruta B.

La ruta empieza con el 3-nitrobenzoato de metilo, obtenido previamente en nuestro grupo de investigación a través de la nitración con mezcla sulfonítrica de benzoato de metilo, el cual es reducido catalíticamente a la correspondiente anilina para formar con ésta la urea utilizando tiocianato de potasio en ácido acético a reflujo. Al término de esta reacción, la tiourea **9** precipita en el medio, lo que facilita su extracción y purificación aunque no es necesario aislarla y en el mismo medio de reacción se continúa la secuencia.

La tiourea así formada se oxida con bromo en ácido acético favoreciéndose la formación del 2-aminobenzotiazol **10** con un reflujo en medio ácido acuoso.<sup>131,132</sup> Éste último paso es esencial en la formación de **10**, ya que de no llegarse a realizar, la acidez presente en el medio oxidante no era suficiente para favorecer la ciclocondensación, afectando el rendimiento final del producto. El medio ácido convierte al grupo amino en amonio, haciéndolo un grupo fuertemente electroattractor que tendrá la fuerza motriz para favorecer la ciclocondensación, como se muestra en el Esquema 13. Este efecto también se observó en la ruta A, pero el grupo 4-nitrofenilo pareció no ser suficientemente electroattractor para favorecer la ciclocondensación en varios de los métodos empleados en esta ruta. Al igual que en la ruta A, sólo se logró aislar un producto, sugiriendo que el grupo carbonilo favorece la formación del isómero de interés por atracción electrostática de los cationes intermediarios.

Asimismo, el reflujo en medio ácido promueve tanto la ciclocondensación de la tiourea oxidada como la hidrólisis del éster, por lo que tiempos prolongados de reflujo promueven la hidrólisis total del grupo éster, fenómeno relevante para el aislamiento y purificación de **10** pero no para la secuencia de reacción ya que dicho grupo se perdería en el siguiente paso.



**Esquema 13.** Mecanismo de reacción propuesto para la ciclocondensación de **10**.

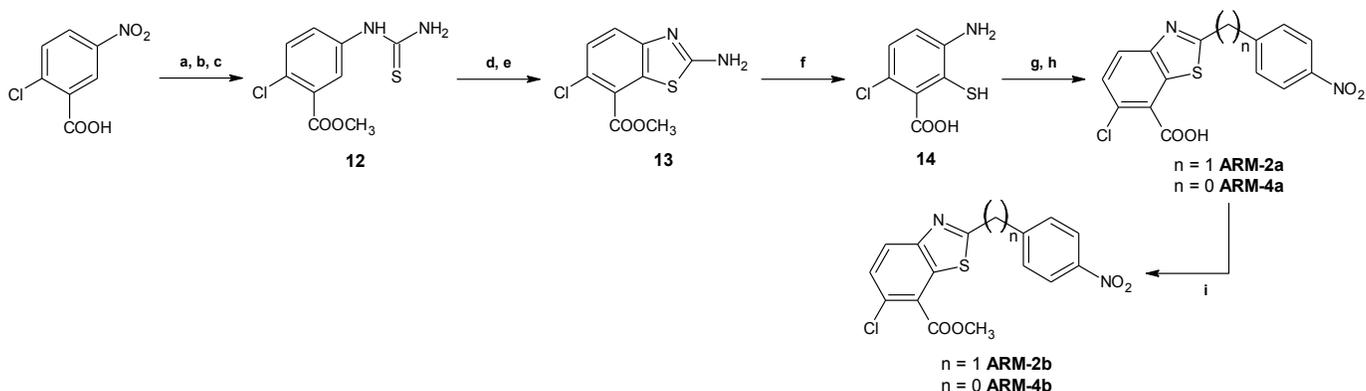
Continuando con la ruta de síntesis, la mercaptoanilina **11** se obtuvo a través de la hidrólisis alcalina del 2-aminobenzotiazol precursor. Esta hidrólisis se tuvo que hacer a temperaturas elevadas para asegurar la formación de la mercaptoanilina, y la extracción del producto se realizó cambiando el pH de la solución. Sin embargo, gran cantidad de producto permanece en solución (hasta un 30%) debido a que éste es un zwitterion, por lo que se obtenían 2 "lotes" de producto en cada reacción: uno obtenido por precipitación (más puro) y otro por extracción con disolventes orgánicos (menos puro). Por la facilidad de oxidación por la luz y el aire del producto obtenido y por sus propiedades organolépticas, se trabajó con el producto obtenido por precipitación sin posteriores pasos para su purificación, además de agregar un agente reductor como el ditionito de sodio antes de cambiar el pH de la solución.

Finalmente, para la formación de los compuestos **ARM-1a** y **ARM-3a** se condensó la mercaptoanilina **11** con el cloruro de ácido respectivo: cloruro de 4-nitrofenilacetilo para **ARM-1a** y cloruro de 4-nitrobenzoílo para **ARM-3a**. Inicialmente estas reacciones se realizaban en DMF a reflujo tanto para favorecer la ciclocondensación con la alta temperatura de reflujo así como para la disolución de las materias primas. Sin embargo, el uso de la DMF provocó que ésta, al liberarse HCl de la condensación inicial, se descompusiera a altas temperaturas, formando subproductos y resinas que mermaban el rendimiento final de la transformación; adicionalmente, se necesitaban tiempos de reacción prolongados para asegurar el consumo de las materias primas. Por estos motivos, se decidió cambiar el disolvente de reacción por tolueno, el cual también tiene alto punto de ebullición, además que las materias primas eran suficientemente solubles en caliente. La suspensión de las materias primas en tolueno se sometió a reflujo para favorecer la formación del tioéster precursor del benzotiazol y para favorecer la ciclocondensación final, se agregó anhídrido fosfórico como agente deshidratante. El cambio de disolvente facilitó el trabajo post-reacción para la purificación de los productos deseados. Otro procedimiento que resultó exitoso fue la formación del tioéster intermediario para su posterior condensación en ácido acético glacial a reflujo, dando rendimientos semejantes pero con un trabajo de reacción más limpio y menor generación de productos secundarios.

Una vez obtenidos los benzotiazoles **ARM-1a** y **ARM-3a** sólo restó hacer una esterificación de Fischer de éstos para obtener sus ésteres correspondientes **ARM-1b** y **ARM-3b**. Éstos compuestos también se pudieron obtener previa esterificación de la *o*-mercaptoanilina **11** por una esterificación de Fischer, formación del tioéster con el cloruro de ácido correspondiente y ciclocondensación con ácido acético con mejores resultados, ya que la esterificación de Fischer en **ARM-1a** y **ARM-3a** ocasionalmente provocaba la ruptura del núcleo benzotiazólico y contaminación del producto con materias primas. En el Esquema 14 se muestra la obtención de los compuestos **ARM-2,4** por la ruta sintética B.

La síntesis de **ARM-2,4** se realizó de manera muy parecida a la de **ARM-1,3**. Se inició con la esterificación del ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico, que posteriormente fue reducido catalíticamente y

condensado con tiocianato de potasio para obtener la tiourea **12** correspondiente. Al igual que su análogo no-clorado, **12** también precipitaba en el medio de reacción; sin embargo se prefirió continuar con la secuencia de reacciones sin trabajar esta reacción. La tiourea fue oxidada con bromo y se ciclocondensó con reflujo en medio ácido, aplicando todos los criterios de temperatura y tiempo de reacción anteriormente encontrados para **10**.



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , acetona:agua 1:1; (b)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney, metanol; (c)  $\text{KSCN}$ , ácido acético, reflujo; (d)  $\text{Br}_2$ , ácido acético, reflujo; (e)  $\text{HCl}$  concentrado, reflujo; (f) Soln.  $\text{KOH}$  50%, reflujo; (g) Cloruro de *p*-nitrofenilacetilo o cloruro de *p*-nitrobenzoílo, tolueno, reflujo; (h)  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ , reflujo; (i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , metanol, reflujo

**Esquema 14.** Síntesis de ARM-2a,b y 4a,b por la ruta B.

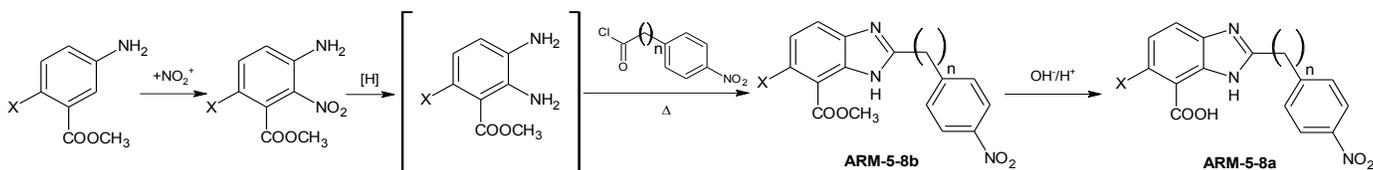
El benzotiazol **13** se hidrolizó en medio alcalino acuoso para la obtención de la mercaptoanilina **14**. A diferencia de su análogo no-clorado, **14** precipitaba casi en su totalidad al ajustar el pH, por lo que se trabajó con lotes relativamente puros para las siguientes reacciones, ya que por su fácil oxidación por la luz y el oxígeno ambiental, no era conveniente purificarlo.

Finalmente, se realizó la ciclocondensación entre la cloromercaptoanilina **14** con los cloruros de ácido para obtener ARM-2a y ARM-4a en acetonitrilo, y posteriormente se efectuó la ciclocondensación en ácido acético glacial caliente.

Para obtener ARM-2b y ARM-4b se procedió de la misma manera que antes esterificando **14** con metanol en medio ácido para obtener los ésteres correspondientes.

#### VI.1.4. Obtención de los bencimidazoles ARM-5-8

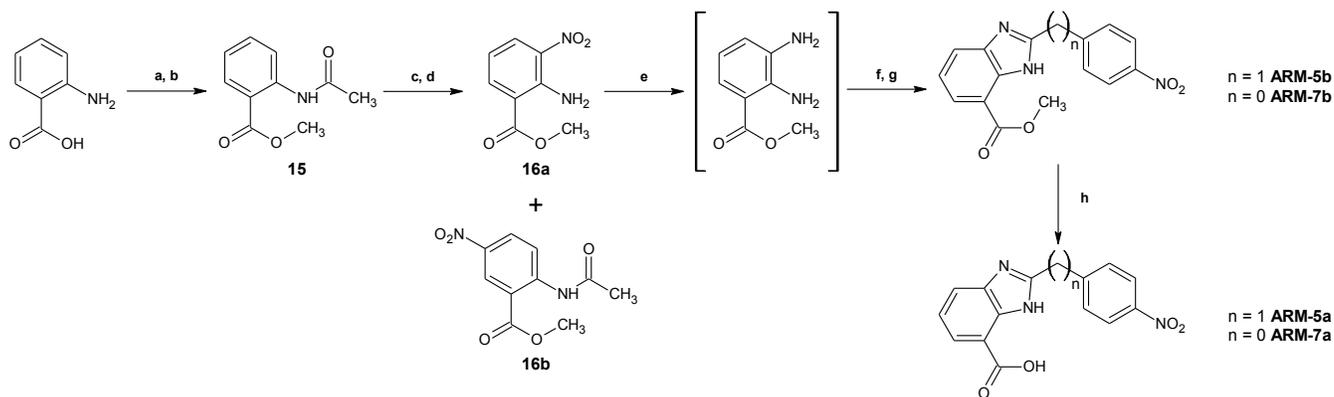
Según el análisis retrosintético para los bencimidazoles ARM-5-8, éstos se obtendrían fácilmente por medio de la ciclocondensación de un ácido carboxílico con una *o*-fenilendiamina apropiadamente sustituida. En el Esquema 15 se muestra la ruta propuesta.



**Esquema 15.** Ruta sintética de los bencimidazoles de la serie I.

Básicamente, se obtiene la *o*-fenilendiamina a partir de la nitroanilina apropiadamente sustituida por reducción catalítica. Esta *o*-fenilendiamina se ciclocondensa con el cloruro del ácido carboxílico respectivo

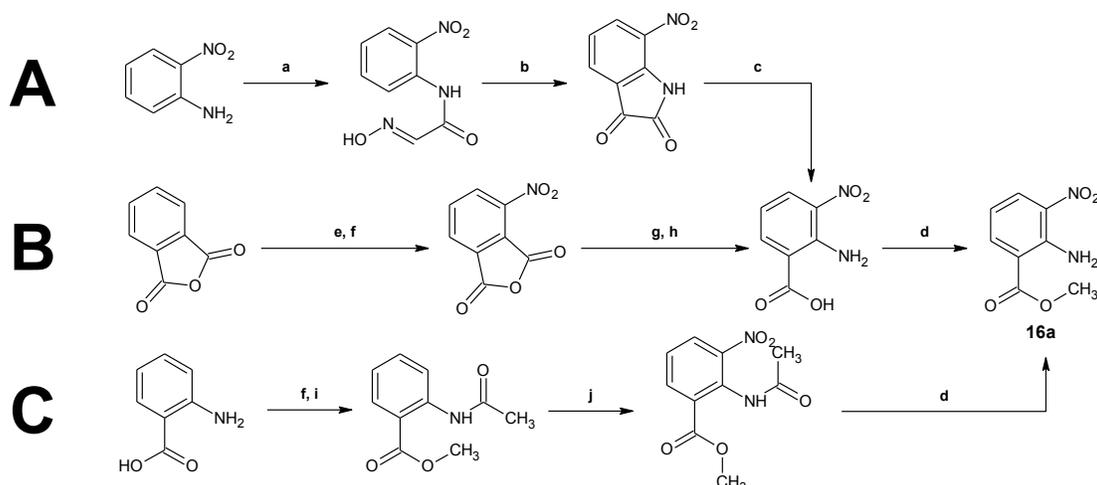
para obtener los bencimidazoles **ARM-5-8b** y finalmente, mediante una hidrólisis, obtener los ácidos **ARM-5-8a**. En el Esquema 16 se muestra la obtención de los compuestos **ARM-5,7**.



Reactivos y condiciones: (a) Anhídrido acético; (b)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , acetona:agua 1:1; (c)  $\text{HNO}_3$  fumante, anhídrido acético, 5-10 °C; (d)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , metanol, reflujo; (e)  $\text{H}_2$ , Pd-C 5%, metanol; (f) Cloruro de p-nitrofenilacetilo o cloruro de p-nitrobenzoilo, tolueno, reflujo; (g)  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ , reflujo; (h) Soln. NaOH 1M, THF

**Esquema 16.** Síntesis de **ARM-5a,b** y **7a,b**.

En la secuencia antes mostrada, se identifica como intermediario clave a **16a**, por lo que se realizó un estudio de su obtención por diferentes métodos, como se muestra en el Esquema 17.



Reactivos y condiciones: (a) Hidrato de cloral, clorhidrato de hidroxilamina, HCl, reflujo; (b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 75-80 °C; (c)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , NaOH, t.a.; (d)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , metanol, reflujo; (e)  $\text{HNO}_3$  fum. 100 °C; (f) Anhídrido acético, reflujo; (g)  $\text{NH}_4\text{OH}$ , reflujo; (h)  $\text{Br}_2$ , NaOH, reflujo; (i)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , acetona:agua 1:1; (j)  $\text{HNO}_3$  fumante, anhídrido acético, 5-10 °C

**Esquema 17.** Propuestas para la síntesis del intermediario **16a**.

En la secuencia A se muestra la síntesis de **16a** utilizando a la 2-nitroanilina como materia prima inicial.<sup>133,134</sup> En esta secuencia se forma la N-hidroxiacetamida de la 2-nitroanilina utilizando la oxima de cloral como agente acilante, posteriormente la formación de la 3-nitroisatina por ciclación con ácido sulfúrico concentrado y finalmente la oxidación de la isatina y esterificación del ácido resultante. Al ser la 2-nitroanilina insoluble en agua y poco soluble en agua ácida, la acilación de la misma es el paso determinante en esta secuencia. Posteriormente, la ciclación en ácido sulfúrico de la N-hidroxiacetamida se llevó a cabo sin complicaciones a 75 °C durante 3 h y precipitando el producto en hielo. Dicho producto se oxidó usando agua oxigenada en medio básico para posteriormente realizar una reacción de Fischer para esterificar el producto y obtener **16a**. El rendimiento total de esta secuencia

fue del 38%; sin embargo, considerando la toxicidad del cloral y el rendimiento final, se decidió explorar otra ruta.

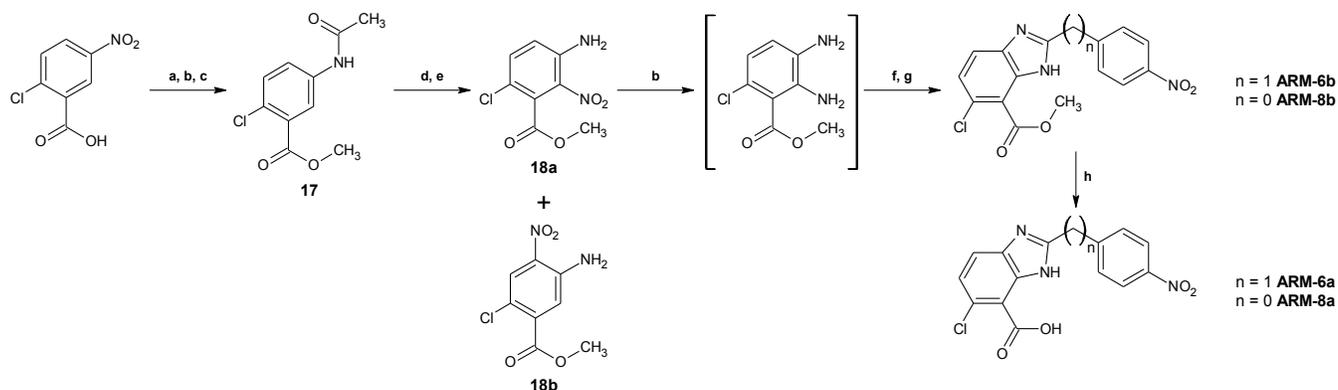
En la secuencia B se muestra la síntesis de **16a** usando anhídrido ftálico como materia prima inicial.<sup>135-137</sup> En esta secuencia, la nitración a altas temperaturas del anhídrido ftálico para su posterior reanhidrización para formar el anhídrido 3-nitroftálico es el paso determinante en esta secuencia, con rendimientos inferiores al 35% en estos pasos. Al tener estos rendimientos, no se realizó la amidación y la subsiguiente oxidación de Hoffman para obtener el ácido 3-nitro-2-aminobenzoico y se prefirió explorar una ruta más.

En la secuencia C de síntesis se utilizó ácido antranílico para obtener el intermediario **16a**. Éste fue obtenido por la acetilación y esterificación del ácido antranílico, posteriormente se realizó una nitración sobre el producto obtenido utilizando nitrato de acetilo generado *in situ*, erigiéndose esta reacción como el paso determinante en esta ruta sintética. A diferencia de lo anteriormente reportado,<sup>125</sup> en la nitración se obtuvo una mezcla isomérica de ácidos 2-amino-3-nitrobenzoico y 2-amino-5-nitrobenzoico de 65:35 aproximadamente, obteniéndose hasta este punto un rendimiento total de **16a** del 39%. A pesar de tener un rendimiento casi igual al del método de la isatina, se optó por utilizar ésta ruta sintética porque se tuvo una mayor familiaridad con las reacciones y además se obtenía un producto (**16b**) que se puede utilizar para la síntesis de algunas moléculas de la serie **VI** propuestas en este proyecto. A pesar de formarse una mezcla regioisomérica en la nitración, los productos de la misma fueron fácilmente separados por cristalización en diferentes disolventes, obteniéndose **16a** al cristalizar el producto crudo de nitración en benceno e hidrolizar en metanol ácido y **16b** cristalizando el producto en etanol.

Una vez obtenido **16a**, éste fue reducido catalíticamente, acilado con el cloruro de ácido correspondiente y deshidratado el producto para la formación de **ARM-5b** y **ARM-7b**. Al igual que en la síntesis de los benzotiazoles, se usaba originalmente DMF como disolvente para llevar a cabo la acilación y la ciclocondensación al mismo tiempo, detectándose los mismos problemas que en los benzotiazoles, por lo que se optó cambiar de disolvente y usar un agente deshidratante para favorecer la ciclocondensación.

Finalmente, para obtener los ácidos carboxílicos **ARM-5a** y **ARM-7a**, se hidrolizaron en condiciones similares sus respectivos ésteres en medio básico y THF.<sup>138</sup>

En el Esquema 18 se muestra la obtención de los compuestos **ARM-6,8**.



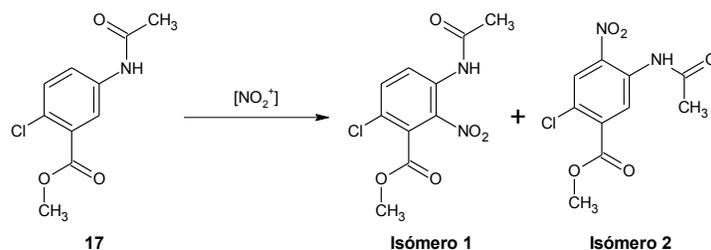
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , acetona:agua 1:1; (b)  $\text{H}_2$ , Ni-Raney, metanol; (c) Anhídrido acético; d)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 10-15 °C; (e)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , metanol, reflujo; (f) Cloruro de *p*-nitrofenilacetilo o cloruro de *p*-nitrobenzoílo, tolueno, reflujo; (g)  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ , reflujo; (h) Soln.  $\text{NaOH}$  1M, THF

Esquema 18. Síntesis de **ARM-6a,b** y **8a,b**.

Al igual que para los bencimidazoles **ARM-5,7**, se identificó a la síntesis de **18a** como el paso clave para la obtención de los bencimidazoles **ARM-6,8**. En este caso, se propuso la obtención del mismo a través de la secuencia mostrada en el Esquema 18.

La síntesis de estos compuestos comenzó con la esterificación, reducción catalítica y posterior acetilación del ácido 5-nitro-2-clorobenzoico para obtener la acetamida **17**. Posteriormente, este compuesto se sometió a una nitración con mezcla sulfonítrica, la cual dio como resultado una mezcla de regioisómeros: el 3-acetamido-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (isómero 1), nuestro compuesto de interés, y el 5-acetamido-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (isómero 2), el cual es materia prima de uso común en nuestro grupo de investigación. Al ser una reacción por medio de la cual se obtenían productos de sumo interés, se realizó un breve estudio de la misma, cuyos resultados se muestran en la Tabla 15.

**Tabla 15.** Reacciones de nitración en **17**.



Procedimiento	Agente nitrante	Temperatura (°C)	Proporción isómeros 1:2*	Comentarios
1	HNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5-10	53:47	Proporción determinada por HPLC*
2	HNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10-15	70:30	-
3	HNO <sub>3</sub> fum., Ac <sub>2</sub> O	5-10	60:40	Se usaron 4 equivalentes de HNO <sub>3</sub>
4	CAN, NaHCO <sub>3</sub>	t.a.	ND	En acetonitrilo, no hubo reacción
5	KNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	t.a.	ND	Después de un día en agitación en diclorometano, no hubo reacción

\* Proporción isomérica determinada por rendimiento de la reacción siguiente, salvo que se indique lo contrario

Como se puede apreciar en la tabla anterior, el resultado más promisorio para este proyecto fue el procedimiento 2 por que la proporción isomérica favorecía a la formación del isómero de interés. Intentos para separar esta mezcla isomérica como se hizo en la obtención de **16a** por recristalización con benceno mostraron resultados variables, pudiéndose recristalizar de benceno únicamente cuando la mezcla isomérica era rica en el isómero 1 (más del 80%), por lo que se optó por hidrolizar la acetamida de la mezcla cruda de la reacción de nitración y separar por recristalización los compuestos **18a** y **18b**, precipitando éste último al término de la reacción de hidrólisis y el primero permaneciendo en solución.

Una vez obtenido **18a**, se procedió de la forma anteriormente descrita para obtener los bencimidazoles, utilizando en esta ocasión Níquel-Raney como catalizador de hidrogenación. Posteriormente, se formó la amida con los cloruros de ácido correspondientes y se ciclocondensó este producto en tolueno y usando como agente deshidratante anhídrido fosfórico para obtener **ARM-6b** utilizando cloruro de 4-nitrofenilacetilo y **ARM-8b** usando cloruro de 4-nitrobenzoílo.

Finalmente, se obtuvieron los ácidos **ARM-6a**, **8a** por saponificación de sus ésteres correspondientes en medio alcalino.

\* Cromatograma disponible en la sección XI.4.1, pág. 195.

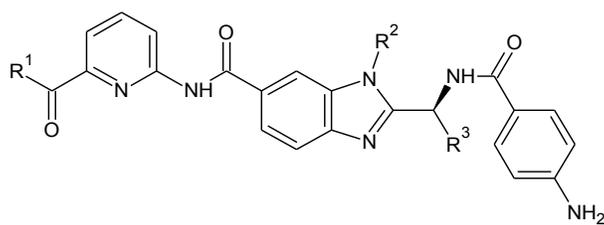
A pesar de la aparente sencillez de los miembros de esta serie, se invirtió un tiempo considerable en la preparación de estos compuestos, ya que varios pasos de la ruta sintética (los involucrados con una sustitución electrofílica aromática) daban como resultado 2 isómeros, los cuales había que separar e identificar adecuadamente para poder continuar con la ruta sintética. Adicionalmente, los productos finales como ésteres presentan una muy baja solubilidad en una amplia gama de disolventes, por lo que su purificación e identificación fue difícil. Esta propiedad tuvo efectos importantes en las pruebas de evaluación biológica, como se verá más adelante.

## VI.2. Estudio de la síntesis de compuestos selectos de la serie III

La serie III seguía después de la serie I en cuanto a factibilidad sintética; adicionalmente, ésta es una serie de compuestos que, por su similitud estructural con otros compuestos sintetizados y evaluados en el grupo de investigación, podrían tener actividades biológicas adicionales a la posible actividad inhibitoria de TcTIM. Por los anteriores motivos se decidió realizar un estudio sobre la síntesis de algunos compuestos de la serie III con miras a futuros trabajos relacionados con las mismas.

En general, la serie III consta de carboxamidas que en el extremo ácido son núcleos benzoazólicos con un grupo aromático unido en la posición 2, y que en el extremo amino son anilinas sustituidas y aminas heterocíclicas. Los compuestos considerados para este estudio se enlistan en la Tabla 16.

Tabla 16. Compuestos de la serie III estudiados.



Clave	Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
III.54	ARM-9	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
III.58	ARM-10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
III.55	ARM-11	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
III.59	ARM-12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
III.104	ARM-13	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH

### VI.2.1. Análisis retrosintético

Para llevar a cabo la síntesis de los compuestos ARM-9-13, se realizó un análisis retrosintético, mostrado en la Figura 20, para cada uno de los núcleos a sintetizar.

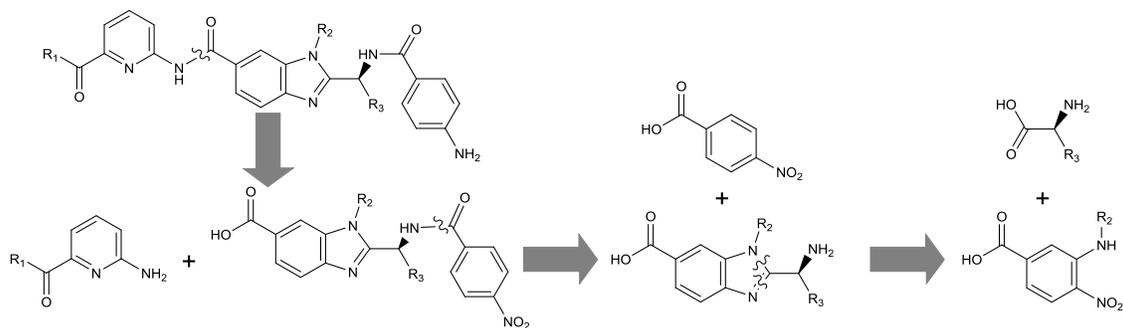
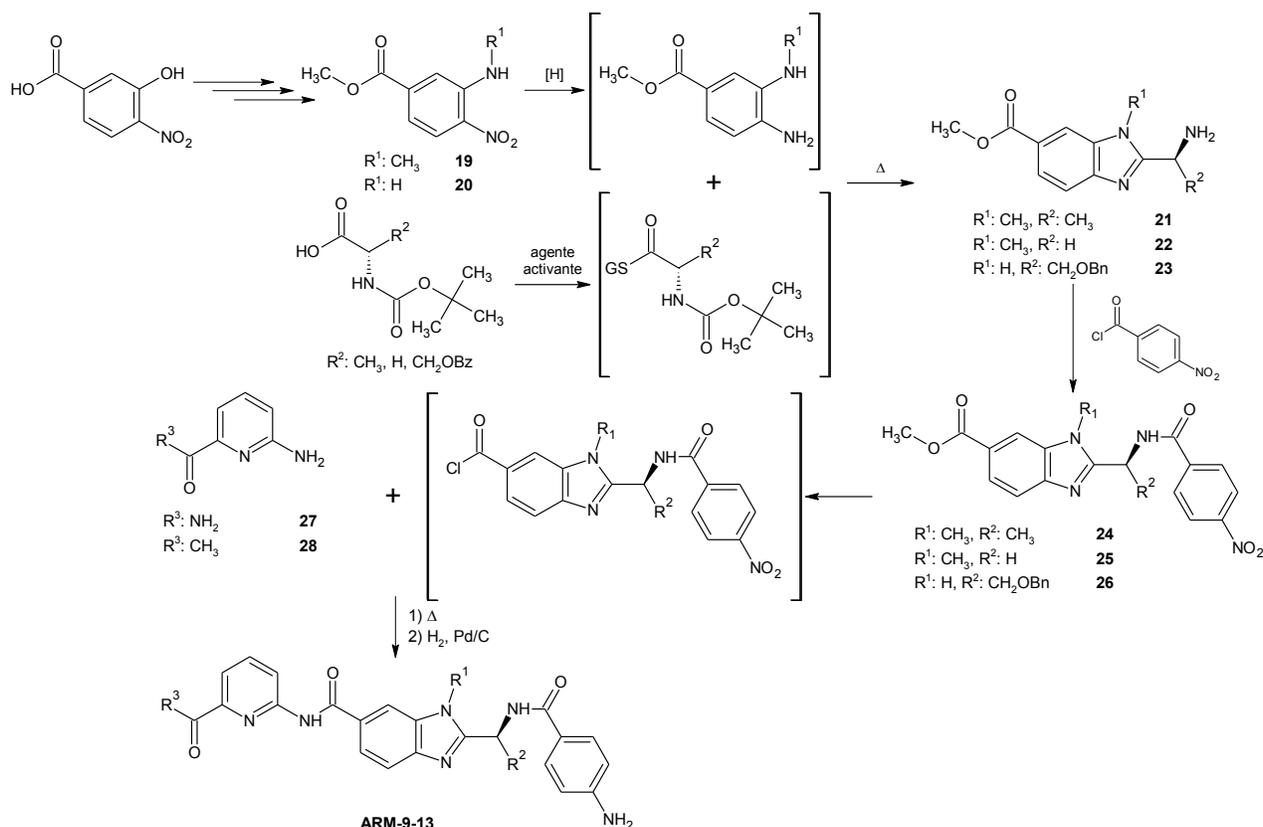


Figura 20. Análisis retrosintético de los compuestos en estudio.

Al ser unas dicarboxamidas, el análisis retrosintético para la síntesis de los bencimidazoles **ARM-9-13**, da como materias primas iniciales al ácido 2,3-diaminobenzoico apropiadamente sustituido y L-aminoácidos para la construcción del núcleo bencimidazólico base, ácido *p*-nitrobenzoico para hacer la amida en posición 2, y la anilina o la 2-aminopiridina 6-sustituída para formar la amida en posición 6.

### VI.2.2. Rutas sintéticas estudiadas

En el Esquema 19 se muestra la ruta sintética propuesta para la obtención de los bencimidazoles **ARM-9-13**. De forma sencilla, esta ruta inicia con la obtención de los 3-amino-4-nitrobenzoatos de metilo (**19-20**) para posteriormente acilarlo con los L-aminoácidos Boc-protegidos para dar los 2-aminometilbencimidazoles (**21-23**), los cuales se condensan con cloruro de *p*-nitrobenzoilo y la anilina o 2-aminopiridina correspondiente para obtener los compuestos finales **ARM-9-13**.



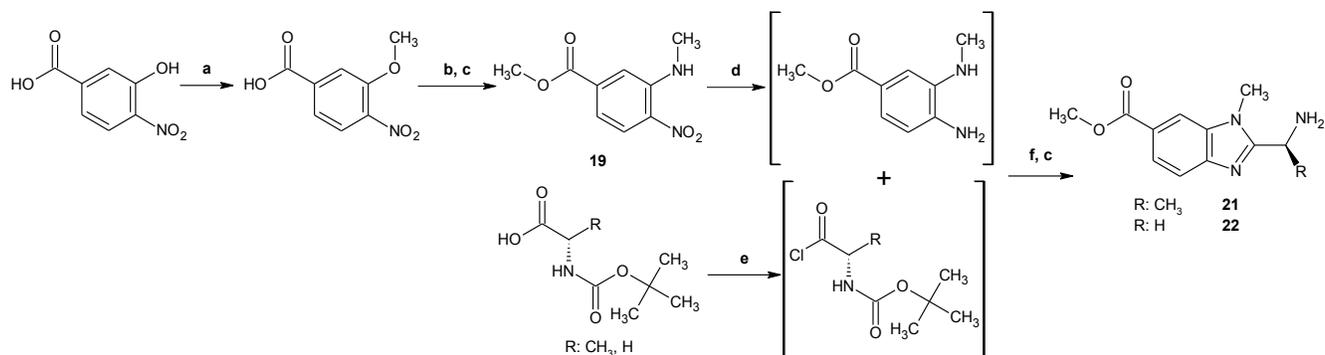
Esquema 19. Ruta sintética propuesta de los bencimidazoles **ARM-9-13**.

Inicialmente, en este procedimiento se trató de evitar el uso de grupos protectores, pero, debido a la formación de grupos amino que podrían favorecer la formación de productos secundarios, se optó por la protección de los mismos mediante el grupo *t*-butoxicarbonilo para los grupos amino y el grupo bencilo para grupos hidroxilo, con su posterior remoción. El avance de la síntesis de los compuestos de la serie **III**, que será concluida en trabajos posteriores, se describe a continuación.

#### VI.2.2.1. Método seguido para preparar los bencimidazoles intermediarios **24,25**

De acuerdo al análisis retrosintético mostrado con anterioridad, el paso aparentemente más relevante de la secuencia de síntesis es la obtención del núcleo bencimidazólico **24,25**. La síntesis de estos anillos, para el caso de los compuestos *N*-metilados, se ha estudiado con anterioridad en nuestro grupo de

investigación.<sup>98</sup> Inicia con el ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico obtenido comercialmente, el cual se dimetiló e inmediatamente hidrolizó el éster para obtener el ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico. Éste se sometió a una sustitución nucleofílica con metilamina a presión, para posteriormente ser esterificado y así obtener el éster **19**. Esta secuencia se muestra en el Esquema 20.

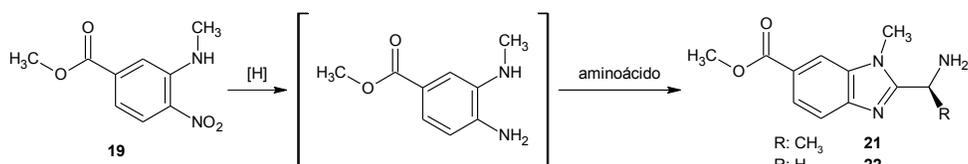


Reactivos y condiciones: (a) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Acetona-H<sub>2</sub>O 2:1; (b) NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O @130 °C; (c) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (d) H<sub>2</sub>, Pd-C 5%, MeOH; (e) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) CH<sub>3</sub>COOH

**Esquema 20.** Ruta sintética de los bencimidazoles intermediarios **21,22**.

Paralelamente, se buscó un método para activar los aminoácidos para que éstos, una vez activados, reaccionaran con la o-fenilendiamina de **19** y formaran el bencimidazol. Un breve resumen de estas pruebas se muestra en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Pruebas de síntesis de los bencimidazoles **21,22**.



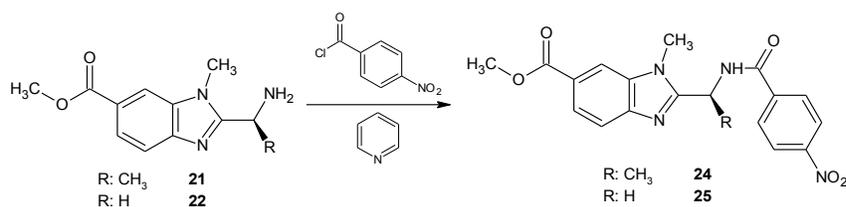
Procedimiento	Aminoácido	Condiciones	Observaciones
1	L-alanina, glicina	HCl 6N, Δ	o-fenilendiamina insoluble. Calentamiento prolongado (~5 d) provocaron descomposición de materias primas sin obtención considerable de producto
2	L-alanina, glicina	pTsOH, Tolueno, Δ	Aminoácidos insolubles. No se obtuvo producto
3	L-alanina, glicina Boc protegidos	CDI, DMF, Δ. Luego CF <sub>3</sub> COOH, Δ	Activación de los aminoácidos con CDI. La secuencia de reacciones produjo una mezcla de productos
4	L-alanina, glicina Boc protegidos	SOCl <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Luego CH <sub>3</sub> COOH, Δ	Activación de los aminoácidos como cloruros de ácido. Obtención de los productos

Pruebas realizadas con los L-aminoácidos naturales y la o-fenilendiamina bajo el protocolo de síntesis de bencimidazoles de Phillips no fueron exitosas (procedimientos 1 y 2, Tabla 17), debido a la insolubilidad de las materias primas en disolventes orgánicos o acuosos según el procedimiento; adicionalmente, ambos procedimientos requerían tiempos prolongados de reacción,<sup>139</sup> que en la mayoría de las ocasiones generaba la descomposición de las materias primas, disminuyendo los rendimientos de forma importante. Debido a lo anterior se propuso formar el bencimidazol sintetizando una amida con el aminoácido correspondiente y la o-fenilendiamina de **19** para lo cual se utilizaron aminoácidos boc protegidos que, aún siendo más caros y disminuyendo la economía química de la síntesis, garantizaron la síntesis de los bencimidazoles intermediarios.

En los procedimientos 3 y 4 se utilizaron los aminoácidos protegidos y se activaron de diferentes maneras. En el procedimiento 3 se usó un agente activante de uso común en la síntesis de péptidos como es el CDI,<sup>140</sup> para posteriormente reaccionar con la *o*-fenilendiamina y finalmente ciclocondensar y desproteger el grupo amino con ácido trifluoroacético; en las pruebas realizadas la formación de la amida no se completó, posiblemente por impedimento estérico del imidazol a la anilina dando como resultado una mezcla compleja de productos. Por este motivo, se prefirió utilizar un cloruro de ácido para formar dicha amida.

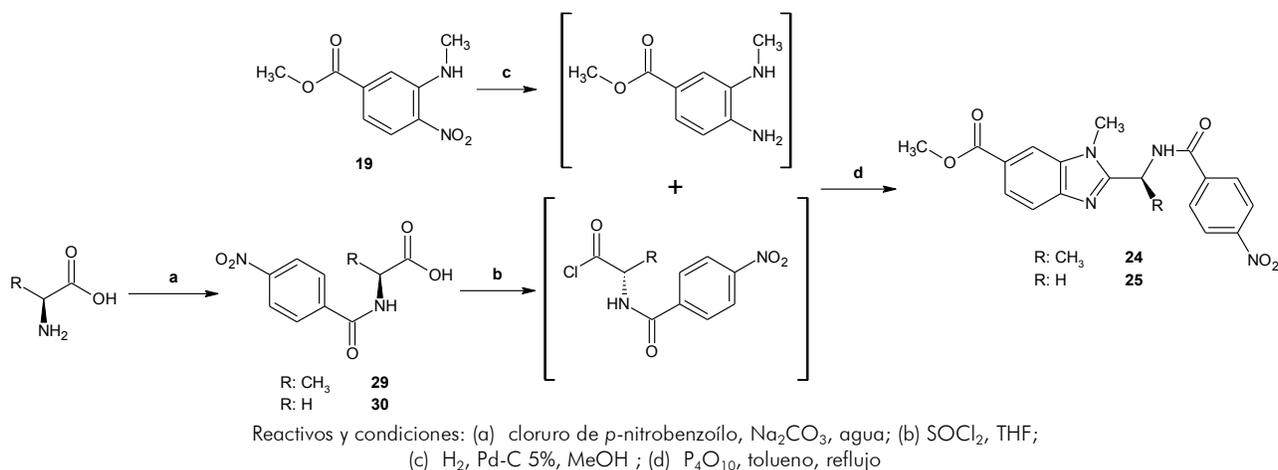
Finalmente, en el procedimiento 4, y definitivo, se formaron los cloruros de ácido de los L-aminoácidos Boc protegidos. Esos cloruros de ácido se tuvieron que hacer en diclorometano frío y en estrictas condiciones anhidras para evitar la hidrólisis del grupo protector. Una vez preparado el cloruro de ácido, éste se mezcló con la *o*-fenilendiamina, dejándose reaccionar por un tiempo para finalmente eliminar el disolvente y ciclocondensar la amida con ácido acético caliente. La eliminación del grupo protector también se lleva a cabo en el último paso con el cloruro de hidrógeno liberado de la formación de la amida. Aunque éste método garantizó la síntesis de los bencimidazoles intermediarios **21,22**, éstos se obtuvieron con rendimientos regulares, debido al proceso de purificación del último paso.

La síntesis de las carboxamidas **24,25** se realizó de acuerdo a las reacciones del Esquema 21. Utilizando los bencimidazoles **21,22** y cloruro de *p*-nitrobenzoílo se sintetizaron las amidas **24,25**, en una reacción tipo Schotten-Baumann con rendimientos aceptables.



Esquema 21. Síntesis de las carboxamidas **24,25**.

Una ruta alternativa para obtener los bencimidazoles intermediarios **24,25** fue utilizando como grupo protector al ácido 4-nitrobenzoico que forma parte de la molécula final. Esta ruta se presenta en el Esquema 22.



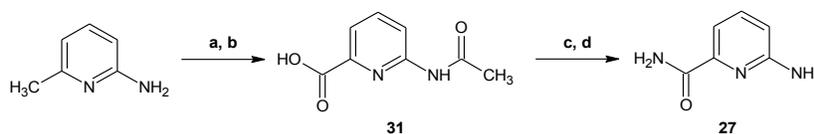
Esquema 22. Método alternativo para la síntesis de las carboxamidas **24,25**.

Aprovechando la alta solubilidad de los aminoácidos en agua, éstos se pusieron a reaccionar con el cloruro de *p*-nitrobenzoílo según la reacción de Schotten-Baumann, precipitando el producto una vez acidificado el medio de reacción para obtener los ácidos **29,30**. Una vez secos, estos ácidos se activaron formando su cloruro de ácido y se condensaron con la *o*-fenilendiamina de modo semejante al procedimiento 4 de la Tabla 17. Los rendimientos totales obtenidos son semejantes: de 35-47% para **24** y 36-46% para **25**, aunque la ruta más eficiente para **24** es a través del ácido **29** mientras que para **25** la ruta más eficiente es la acilación de **22**. Ante estos resultados, la única ventaja que tiene éste método es el uso de los aminoácidos naturales, perfilándose como una secuencia más barata y con mejor economía química que la anterior propuesta.

#### VI.2.2.2. Estudio de la síntesis de las 2-aminopiridinas intermediarias

Para la obtención de las dicarboxamidas **ARM-9-13**, es necesaria la síntesis de dos 2-aminopiridinas (**27,28**) ya que la adquisición de las mismas no se pudo realizar por no ser comerciales o su precio es prohibitivo. De estas 2 piridinas, la 2-acetil-6-aminopiridina (**28**) resulta de un interés particular, ya que tanto el heterociclo como la sustitución representan sustituciones isostéricas de la molécula líder (**III**, Tabla 3) que sirvió como base para el diseño de esta serie, y también por formar parte de una de las moléculas que fueron consideradas como candidatos a síntesis (ver Tabla 12).

La ruta sintética empleada para obtener **27** se muestra en el Esquema 23.<sup>141</sup> Comenzó con la acetilación y posterior oxidación de la 6-aminopicolina comercial. El paso de oxidación ocurrió con rendimientos bajos, pero se recuperó una parte importante de la 6-(acetilamino)picolina extrayendo la reacción con cloroformo antes del aislamiento del ácido picolínico **31**. Éste, en un mismo paso, se esterificó e hidrolizó la acetamida para posteriormente obtener la picolinamida **27** por una transamidación utilizando hidróxido de amonio concentrado. Al observar los rendimientos de esta secuencia de síntesis, se denota la importancia de optimizarla para futuros trabajos.



Reactivos y condiciones: (a) Anhídrido acético, reflujo; (b)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; (d)  $\text{NH}_4\text{OH}$  conc.,  $\text{MeOH}$ , reflujo

**Esquema 23.** Ruta de síntesis para obtener **27**.

El estudio de la síntesis de la 2-aminopiridina **28** se muestra en el Esquema 24, denotando con las letras A-D el orden cronológico con el que fueron abordadas.

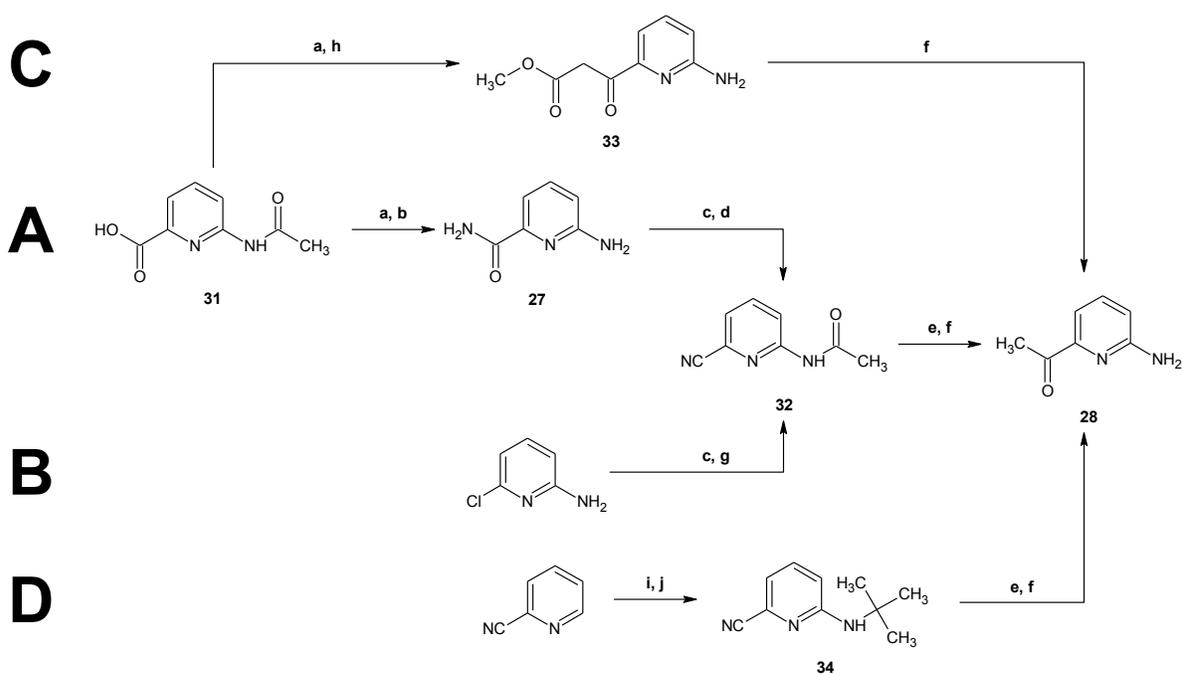
La secuencia A<sup>141</sup> denota la obtención de **28** a partir de **31**. Parte de la esterificación y amidación de éste último para obtener la aminopicolamida **27**, que es reacetilada y deshidratada a **32** para posteriormente realizar una reacción de Grignard sobre el nitrilo y obtener la cetona **28**. Debido al bajo rendimiento en la obtención de **31** se prefirió buscar un método alternativo que evitara el uso de **31**.

La secuencia B<sup>142-144</sup> inicia con la acetilación de la 2-amino-6-cloropiridina y la sustitución de un halógeno por un nitrilo usando cianuro de cobre I para obtener **32** y de ahí seguir la ruta A. Sin embargo, la reacción para obtener el nitrilo no fue exitosa, a pesar que se dejó la reacción a altas temperaturas y por

tiempo prolongado, sólo provocándose la carbonización de la materia prima. Intentos posteriores con el *N*-óxido de la 2-(acetilamino)-6-cloropiridina tampoco fueron exitosos.

En la secuencia C<sup>145</sup> se quiso aprovechar la obtención de **31** para realizar una condensación de Claisen cruzada sobre su éster utilizando acetato de etilo para obtener **33**. La hidrólisis-d Descarboxilación de este β-cetoéster en medio ácido resultaría en la cetona **28**. Sin embargo, no se obtuvo el producto esperado y posiblemente sólo ocurrió la transamidación del producto. Al ser una prueba exploratoria, se advierte cierta potencialidad de esta secuencia. La espectrometría de masas de **33** se muestra en la sección XI.4.44, donde se identifica el  $M^+ + 1$  con una abundancia relativa cercana al 20%.

Finalmente, en la secuencia D se utilizó otro enfoque, haciendo una reacción tipo Chichibabin sobre el 2-piridinonitrilo,<sup>146</sup> a través de la formación del *N*-óxido de éste, la tosilación del mismo y su posterior sustitución en 2 con *ter*-butilamina para obtener **34**. Una vez obtenido éste, se procedería con la reacción de Grignard e hidrólisis para obtener el **28**; sin embargo, diversas pruebas de esta reacción resultaron infructuosas.



Reactivos y condiciones: (a) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (b) NH<sub>4</sub>OH conc., MeOH, reflujo; (c) Anhídrido acético, reflujo; (d) POCl<sub>3</sub>, benceno, reflujo; (e) MeMgCl, THF; (f) HCl, H<sub>2</sub>O; (g) CuCN, DMSO, reflujo; (h) NaOEt, AcOEt, 40°C; (i) ácido *m*-cloroperbenzoico, CHCl<sub>3</sub>; (j) cloruro de *p*-toluensulfonilo, *ter*-butilamina, THF

Esquema 24. Rutas de síntesis para obtener **34**.

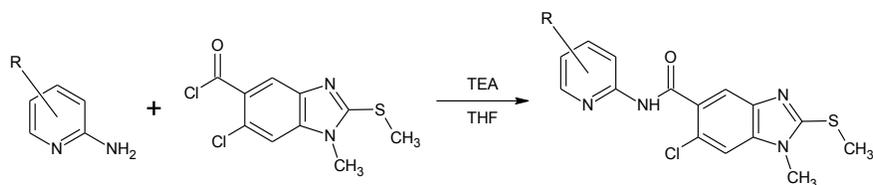
### VI.2.2.3. Estudio de la síntesis de las dicarboxamidas finales ARM-9-13

Dentro de nuestro grupo de investigación se abordó la síntesis de carboxamidas análogas a ARM-9-13 para estudiar la viabilidad de la síntesis de este tipo de moléculas.<sup>147</sup> En este trabajo, los rendimientos de formación de carboxamidas con 2-aminopiridinas con ácidos benzimidazol-5-carboxílicos por medio de una reacción de Schotten-Baumann van de rangos del 25% a 75%. Las estructuras y sus rendimientos se muestran en la Tabla 18.

En vista de los resultados preliminares para la síntesis de los intermediarios y reacciones finales para la síntesis de los compuestos ARM-9-13, se pospone la síntesis de éstos para un trabajo posterior, ya que los

mismos requieren de un estudio más profundo que no se pudo abordar fácilmente con el tiempo disponible para este proyecto.

**Tabla 18.** Resumen de la síntesis de carboxamidas análogas a **ARM-9-13**.<sup>147</sup>



Compuesto	Clave docking	R	Rendimiento
PYP1	X.32	-H	75.4%
PYP2	X.33	6-CH <sub>3</sub>	34.1%
PYP3	X.34	6-Cl	54.0%
PYP5	X.35	5-NO <sub>2</sub>	24.3%

### VI.2.3. Propiedades fisicoquímicas, espectrométricas y espectroscópicas de los compuestos sintetizados

En la Tabla 19 se enlistan las propiedades de los compuestos sintetizados en este proyecto. Los sistemas de elución se encuentran enlistados en la Tabla 93.

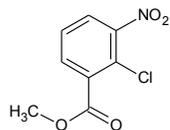
**Tabla 19.** Propiedades de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Propiedades
<p><b>1</b> Sección I.1.1</p>	<p>Rendimiento: 91.0%    pf (°C): 193.6-194.5    R<sub>f</sub>: 0.262 Sistema II</p> <p><b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilo (2954, 2862), sistema aromático (3100, 3084, 1599, 1545, 1488, 1431), éster (1716, 1294, 1184), enlace N-H (3244, 3272), amida (1651, 1221), grupo NO<sub>2</sub> (1522, 1347).</p> <p><b>EM (ID/IE, m/z):</b> 300 (M<sup>+</sup>, 76%), 150 (M-150, 100%).</p> <p><b>Análisis Elemental:</b> C: 59.88%, H: 3.61%, N: 9.57%; C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (teórico: C: 60.00%, H: 4.03%, N: 9.33%, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).</p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 10.76 (s, 1H int. D<sub>2</sub>O, NH), 8.45 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 8.13 – 8.03 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).</p> <p><b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 166.25 (CONH), 164.22 (COO), 149.41 (C<sub>4</sub>), 140.26 (C<sub>3</sub>), 139.13 (C<sub>1</sub>), 130.26 (C<sub>1</sub>), 129.43 (C<sub>2',6'</sub>), 124.96 (C<sub>5,6</sub>), 123.76 (C<sub>3',5'</sub>), 121.02 (C<sub>2,4</sub>), 52.46 (OCH<sub>3</sub>).</p>
<p><b>2</b> Sección XI.4.3</p>	<p>Rendimiento: 75.0%    pf (°C): 170.8-171.9    R<sub>f</sub>: 0.512 Sistema VII</p> <p><b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilo (2957, 2849), sistema aromático (3068, 3010, 1618, 1603, 1439), éster (1722, 1299, 1158), enlace N-H (3428) tioamida (1486, 1212), grupo NO<sub>2</sub> (1567).</p> <p><b>EM (ID/IE, m/z):</b> 316 (M<sup>+</sup>, 100%), 383 (M-33, 23%).</p> <p><b>Análisis Elemental:</b> C: 57.14%, H: 3.36%, N: 9.00%, S: 10.02%; C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (teórico: C: 56.95%, H: 3.82%, N: 8.86%, S: 10.14%; C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S).</p>

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 12.28 (s, 1H int. D<sub>2</sub>O, NH), 8.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 8.19 – 8.10 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 7.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.62 (dd, *J* = 14.8, 7.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 195.67 (C=S), 165.74 (COO), 148.38 (C<sub>4'</sub>), 147.71 (C<sub>1'</sub>), 139.94 (C<sub>3</sub>), 130.07 (C<sub>1</sub>), 129.25 (C<sub>5</sub>), 128.75 (C<sub>2',6'</sub>), 128.56 (C<sub>4</sub>), 127.20 (C<sub>6</sub>), 124.65 (C<sub>2</sub>), 123.38 (C<sub>3',5'</sub>), 52.42 (OCH<sub>3</sub>).

Rendimiento: 80.7%    pf (°C) : 69.6-70.6    R<sub>f</sub>: 0.311  
Sistema I



2-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo

**3**

Sección XI.4.4

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilo (2957, 2879, 1432), sistema aromático (3135, 3015, 1594, 157, 1454), éster (1741, 1298, 1139), grupo NO<sub>2</sub> (1530, 1355), cloruro (1058).

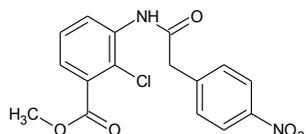
**EM (ID/IE, m/z):** 215 (M<sup>+</sup>, 26%), 217 (M+2, 7%), 184 (M-32, 100%), 186 (M-30, 30%)

**Análisis Elemental:** C: 45.21%, H: 2.06%, N: 7.00%; C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>Cl (teórico: C: 44.57%, H: 2.81%, N: 6.50%; C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 8.21 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 164.37 (COO), 149.42 (C<sub>3</sub>), 133.78 (C<sub>4</sub>), 132.68 (C<sub>1</sub>), 128.87 (C<sub>5</sub>), 127.61 (C<sub>6</sub>), 123.07 (C<sub>2</sub>), 53.19 (OCH<sub>3</sub>).

Rendimiento: 70.7%    pf (°C) : 169.8-171.5    R<sub>f</sub>: 0.383  
Sistema IV



2-Cloro-3-[[[4-nitrofenil]acetil amino]benzoato de metilo

**4**

Sección XI.4.5

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos, metilenos (2957, 2845), sistema aromático (3068, 3009, 1604, 1487, 1460), éster (1721, 1295, 1101), enlace N-H (3427) amida (1659, 1211), grupo NO<sub>2</sub> (1569), cloruro (1078).

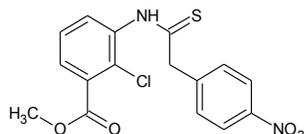
**EM (ID/IE, m/z):** 348 (M<sup>+</sup>, 6%), 350 (M+2, 1%), 313 (M-35, 100%), 317 (M-32, 14%)

**Análisis Elemental:** C: 57.39%, H: 3.51%, N: 8.93%; C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl (teórico: C: 55.10%, H: 3.76%, N: 8.03%; C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 10.04 (s, 1H, NH), 8.26 – 8.15 (m, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 4.18 – 3.83 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.35 (t, *J* = 1.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 168.67 (CONH), 165.72 (COO), 146.43 (C<sub>4'</sub>), 143.76 (C<sub>1'</sub>), 141.39 (C<sub>3</sub>), 135.85 (C<sub>1</sub>), 131.70 (C<sub>5</sub>), 131.26 (C<sub>2',6'</sub>), 130.65 (C<sub>4</sub>), 129.30 (C<sub>2</sub>), 127.25 (C<sub>6</sub>), 123.24 (C<sub>3',5'</sub>), 52.72 (OCH<sub>3</sub>), 42.10 (CH<sub>2</sub>).

Rendimiento: 49.1%    pf (°C) : 139.3-140.4    R<sub>f</sub>: 0.433  
Sistema V



2-Cloro-3-[[[4-nitrofenil] etanolil]amino]benzoato de metilo

**5**

Sección XI.4.6

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos, metilenos (2963, 2847), sistema aromático (3115, 2995, 1607, 1462, 1438), éster (1731, 1295, 1110), enlace N-H (3443) tioamida (1511), enlace C=S (1128), grupo NO<sub>2</sub> (1343), cloruro (1048).

**EM (FAB<sup>+</sup>, m/z):** 365 (M+1, 10%), 367 (M+3, 3%)

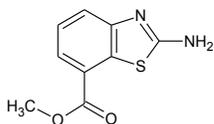
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 11.99 (s, 1H int. D<sub>2</sub>O, NH), 8.24 (dd, *J* = 16.0, 8.8 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 7.78 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.53 – 7.46 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.25 – 3.89 (t, *J* = 84.0 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 203.13 (C=S), 165.90 (COO), 145.64 (C<sub>4'</sub>), 143.18 (C<sub>1'</sub>), 138.28 (C<sub>3</sub>), 133.33 (C<sub>1</sub>), 132.29 (C<sub>5</sub>), 131.71 (C<sub>4</sub>), 130.80 (C<sub>2',6'</sub>), 130.16 (C<sub>6</sub>), 129.28 (C<sub>2</sub>), 123.92 (C<sub>3',5'</sub>), 53.23 (OCH<sub>3</sub>), 51.12 (CH<sub>2</sub>).

	Rendimiento: 92.2%    pf (°C) : 76.6-77.6	R <sub>f</sub> : 0.465 Sistema I
2,6-Dicloro-3-nitrobenzoato de metilo <b>6</b> Sección XI.4.7	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilo (2957, 2879, 1440), sistema aromático (3136, 3088, 1585, 1566, 1426), éster (1744, 1261, 1153), grupo NO <sub>2</sub> (1530, 1344), cloruro (1091).	<b>EM (ID/IE, m/z):</b> 251 (M+2, 25%), 249 (M <sup>+</sup> , 16%), 218 (M-32, 100%), 220 (M-30, 60%)
	<b>Análisis Elemental:</b> C: 38.84%, H: 1.58%, N: 5.80%; C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> (teórico: C: 38.43%, H: 2.02%, N: 5.60%; C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ).	<b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.26 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 3.98 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ).
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 163.50 (C=O), 146.78 (C <sub>3</sub> ), 135.12 (C <sub>1</sub> ), 134.74 (C <sub>2</sub> ), 130.13 (C <sub>5</sub> ), 128.10 (C <sub>4</sub> ), 123.81 (C <sub>6</sub> ), 54.06 (OCH <sub>3</sub> ).	
	Rendimiento: 85.3%    pf (°C) : 161.0-162.0	R <sub>f</sub> : 0.544 Sistema IV
2,6-Dicloro-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo <b>7</b> Sección XI.4.8	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos (2953, 2856), sistema aromático (3070, 3008, 1599, 1491, 1457), éster (1741, 1225, 1104), enlace N-H (3328) amida (1676, 1295), grupo NO <sub>2</sub> (1523, 1337), cloruro (1080).	<b>EM (ID/IE, m/z):</b> 368 (M <sup>+</sup> , 14%), 370 (M+2, 9%), 372 (M+4, 1%), 333 (M-35, 93%), 335 (M-33, 31%), 337 (M-31, 17%)
	<b>Análisis Elemental:</b> C: 49.83%, H: 2.33%, N: 8.01%; C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> (teórico: C: 48.80%, H: 2.73%, N: 7.59%; C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> )	<b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 10.67 (s, 1H, NH), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 8.24 (dd, J = 21.9, 8.6 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 8.06 (dd, J = 9.6, 8.7 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.78 – 7.64 (m, 2H, H <sub>2',5'</sub> ), 3.93 (d, J = 7.8 Hz, 3H, OCH <sub>3</sub> ).
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 164.40 (CONH), 164.16 (C=O), 149.53 (C <sub>4'</sub> ), 139.09 (C <sub>1'</sub> ), 134.54 (C <sub>1</sub> ), 130.57 (C <sub>3</sub> ), 130.09 (C <sub>6</sub> ), 129.39 (C <sub>2',6'</sub> ), 128.69 (C <sub>5</sub> ), 127.76 (C <sub>4</sub> ), 127.41 (C <sub>2</sub> ), 123.80 (C <sub>3',5'</sub> ), 53.46 (OCH <sub>3</sub> ).	
	Rendimiento: 54.8%    pf (°C) : 171.4-172.1	R <sub>f</sub> : 0.318 Sistema V
2,6-Dicloro-3-[(4-nitrofenil)tiocarbonylamino]benzoato de metilo <b>8</b> Sección XI.4.9	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos (2957, 2857), sistema aromático (3088, 3049, 1602, 1589, 1454), éster (1712, 1224, 1161), enlace N-H (3251) tioamida (1522), grupo NO <sub>2</sub> (1341), cloruro (1086).	<b>EM (FAB<sup>+</sup>, m/z):</b> 385 (M+1, 8%), 387 (M+3, 6%), 351 (M-33, 21%), 353 (M-31, 14%).
	<b>Análisis Elemental:</b> C: 47.49%, H: 2.00%, N: 7.51%, S: 7.38%; C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> SCl <sub>2</sub> (teórico: C: 46.77%, H: 2.62%, N: 7.27%, S: 8.32%; C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> SCl <sub>2</sub> ).	<b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 12.22 (s, 1H int. D <sub>2</sub> O, NH), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H <sub>2',6'</sub> ), 7.77 (s, 2H, H <sub>4,5</sub> ), 3.98 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ).
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 198.40 (C=S), 164.67 (C=O), 151.77 (C <sub>4'</sub> ), 149.23 (C <sub>1'</sub> ), 146.14 (C <sub>3</sub> ), 137.24 (C <sub>4</sub> ), 134.47 (C <sub>1</sub> ), 132.51 (C <sub>2</sub> ), 129.92 (C <sub>6</sub> ), 129.62 (C <sub>5</sub> ), 129.27 (C <sub>2',6'</sub> ), 124.01 (C <sub>3',5'</sub> ), 53.97 (OCH <sub>3</sub> ).	
	Rendimiento: ND    pf (°C) : 224.5-226.4	R <sub>f</sub> : 0.633 Sistema VII
3-(Carbamotioilamino)benzoato de metilo <b>9</b> Sección XI.4.10	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilo (2952, 1460), sistema aromático (3019, 893, 750), éster (1735), enlace N-H (3383, 3291, 1564), tioamida (1488, 1214).	<b>EM (ID/IE, m/z):</b> 210 (M <sup>+</sup> , 100%), 177 (M-32, 30%), 151 (M-59, 100%).
	<b>RMN <sup>1</sup>H (Acetona-DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.94 (s, 1H int. D <sub>2</sub> O, NH), 8.28 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H <sub>2</sub> ), 7.77 – 7.68 (m, 1H, H <sub>6</sub> ), 7.65 (m, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ),	

3.84 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3.13 (d, J = 9.1 Hz, 2H int. D<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (Acetona-DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 50.85 (OCH<sub>3</sub>), 119.64 (s, C<sub>2</sub>), 123.45 (C<sub>6</sub>), 123.56 (C<sub>4</sub>), 129.61 (C<sub>5</sub>), 131.11 (C<sub>1</sub>), 140.78 (C<sub>3</sub>), 167.12 (COO), 183.34 (C=S).



2-Amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

10

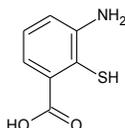
Sección XI.4.11

Rendimiento: 77.6% pf (°C): 226.6-227.8 R<sub>f</sub>: 0.723  
Sistema VII

IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>): Metilo (2958, 2844), sistema aromático (3068, 3011, 1618, 1603, 1486), éster (1722, 1298, 1211), enlace N-H (3426, 1079, 754), benzotiazol (3259, 1567, 1437).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.98 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 8.22 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.60 (dd, J = 19.4, 7.8 Hz, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 166.22 (COO), 152.61 (C<sub>2</sub>), 140.03 (C-N), 130.29 (C<sub>7</sub>), 129.19 (C<sub>6</sub>), 123.04 (C<sub>5</sub>), 122.70 (C<sub>4</sub>), 118.77 (C-S), 52.22 (OCH<sub>3</sub>).



Ácido 3-amino-2-sulfanilbenzoico

11

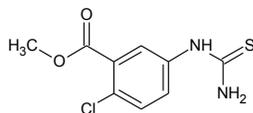
Sección XI.4.12

Rendimiento: 77.1% pf (°C): ND R<sub>f</sub>: 0.371  
Sistema VII

IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>): Sistema aromático (≈3000, ≈1600-1500, 1470), enlace N-H (3356, 1621), enlace O-H (3174), enlace C=O (1697, 1435, 1228), enlace S-H (2588).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 7.19 (dd, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.11 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>, NH), 6.83 – 6.72 (m, 1H, H<sub>5</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 168.07 (COO), 148.40 (C<sub>3</sub>), 131.46 (C<sub>1</sub>), 129.26 (C<sub>6</sub>), 118.66 (C<sub>5</sub>), 117.42 (C<sub>2</sub>), 114.97 (C<sub>4</sub>).



5-(Carbamotioilamino)-2-clorobenzoato de metilo

12

Sección XI.4.13

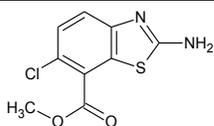
Rendimiento: ND pf (°C): 165.5-167.7 R<sub>f</sub>: 0.607  
Sistema VII

IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>): Metilo (2956, 1367), sistema aromático (3104, 3070, 1612, 1187-1048), éster (1736), enlace N-H (3491, 3249, 1536), tioamida (1478, 1224), cloruro (1048).

Análisis Elemental: C: 47.61%, H: 3.67%, N: 9.49%, S: 6.87%, C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub> (teórico: C: 47.45%, H: 3.98%, N: 9.77%, S: 7.45%, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (Acetona-DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.96 (s, 1H, -SH), 9.11 (s, 1H, C=NH), 8.11 (dd, J = 4.4, 2.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.75 (ddd, J = 59.5, 8.8, 2.7 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 1H, -NH).

RMN <sup>13</sup>C (Acetona-DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 164.75 (d, J = 19.0 Hz, COO), 137.92 (d, J = 6.5 Hz, C=S), 130.08 (d, J = 21.7 Hz, C<sub>3</sub>), 129.37 (d, J = 35.6 Hz, C<sub>6</sub>), 126.16 (C<sub>1</sub>), 124.10 (d, J = 15.0 Hz, C<sub>2</sub>), 121.77 (C<sub>5</sub>), 119.61 (C<sub>4</sub>), 51.37 (d, J = 2.0 Hz, OCH<sub>3</sub>).



2-Amino-6-cloro-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

13

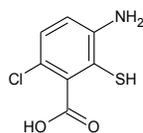
Sección XI.4.14

Rendimiento: 67.2% pf (°C): ND R<sub>f</sub>: 0.687  
Sistema VII

IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>): Metilo (2952, 2842), sistema aromático (3000, 1624, 1600, 1486), éster (1715, 1233, 1119), enlace N-H (3463, 1040, 820), benzotiazol (3374, 1573, 1437), cloruro (1040).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 7.15 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.71 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.52 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.81 (d, J = 3.3 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 166.04 (COO), 147.83 (C<sub>2</sub>, C-N), 130.99 (C<sub>5</sub>), 130.03 (C<sub>6</sub>), 117.99 (C-S), 117.12 (C<sub>7</sub>), 115.43 (C<sub>4</sub>), 52.21 (OCH<sub>3</sub>).



Ácido 3-amino-6-cloro-2-sulfanilbenzoico

**14**

Sección XI.4.15

Rendimiento: 86.3% pf (°C) : ND

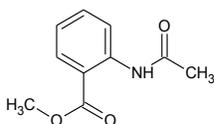
R<sub>f</sub>: 0.475

Sistema VII

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Sistema aromático (≈3000, ≈1600-1500, 1470), enlace N-H (≈3300, 1616), enlace O-H (3062), enlace C=O (1679, 1475, 1296), enlace S-H (≈2600), cloruro (1045).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 7.00 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.64 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.32 (s, 1H, SH).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 167.62 (C=O), 147.93 (C<sub>5</sub>), 131.73 (C<sub>3</sub>), 131.27 (C<sub>4</sub>), 118.09 (C<sub>1</sub>), 117.54 (C<sub>6</sub>), 115.74 (C<sub>2</sub>).



2-(Acetilamino)benzoato de metilo

**15**

Sección XI.4.16

Rendimiento: 83.2% pf (°C) : 97.8-98.7

R<sub>f</sub>: 0.431

Sistema III

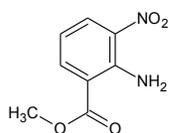
**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilo (2958, 1453, 1366), sistema aromático (3073, 3070, 1602, 1521), enlace C=O (1689, 1262), enlace N-H (3372, 3272, 1588), amida (1234).

**EM (ID/IE, m/z):** 193 (M<sup>+</sup>, 19%), 151 (M-42, 30%), 119 (M-74, 100%).

**Análisis Elemental:** C: 62.78%, H: 5.50%, N: 7.59%, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (teórico: C: 62.17%, H: 5.74%, N: 7.25%, C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 10.55 (s, 1H int. D<sub>2</sub>O, NH), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.84 (s, J = 2.9 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, J = 1.4 Hz, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 169.21 (CONH), 167.96 (COO), 139.83 (C<sub>2</sub>), 134.23 (C<sub>4</sub>), 130.81 (C<sub>6</sub>), 123.63 (C<sub>5</sub>), 121.54 (C<sub>3</sub>), 118.24 (C<sub>1</sub>), 52.76 (OCH<sub>3</sub>), 24.85 (COCH<sub>3</sub>).



2-Amino-3-nitrobenzoato de metilo

**16a**

Sección XI.4.17

Rendimiento: 46.7% pf (°C) : 95.4-96.4

R<sub>f</sub>: 0.585

Sistema III

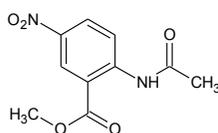
**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilo (2964, 2853, 1455), sistema aromático (3102, 3022, 1617, 1571, 1469), éster (1696, 1248, 1101), grupo NO<sub>2</sub> (1512, 1351), enlace N-H (3450, 1056, 745).

**EM (ID/IE, m/z):** 196 (M<sup>+</sup>, 100%), 164 (M-32, 73%)

**Análisis Elemental:** C: 47.43%, H: 3.56%, N: 13.94%; C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (teórico: C: 48.98%, H: 4.11%, N: 14.28%; C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 8.30 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 3H, 2 int. D<sub>2</sub>O, H<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>), 8.17 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.76 – 6.63 (dd, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 167.01 (COO), 146.32 (C<sub>2</sub>), 139.52 (C<sub>6</sub>), 132.73 (C<sub>3</sub>), 132.24 (C<sub>4</sub>), 114.35 (C<sub>5</sub>), 113.94 (C<sub>1</sub>), 52.57 (OCH<sub>3</sub>).



2-(Acetilamino)-5-nitrobenzoato de metilo

**16b**

Sección XI.4.18

Rendimiento: 32.4% pf (°C) : 176.7-178.9

R<sub>f</sub>: 0.336

Sistema III

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilo (2951, 2853), sistema aromático (3101, 3005, 1614, 1584, 1538) éster (1723, 1259, 1128), grupo NO<sub>2</sub> (1506, 1344), enlace N-H (3272, 1080, 746), amida (1684, 1584).

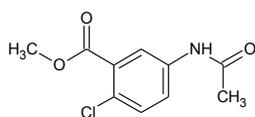
**EM (ID/IE, m/z):** 238 (M<sup>+</sup>, 20%), 196 (M-42, 100%), 164 (M-74, 48%)

**Análisis Elemental:** C: 50.76%, H: 3.95%, N: 11.93%; C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (teórico: C: 50.42%, H: 4.23%, N: 11.76%; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 11.36 (s, 1H, NHCO), 8.92 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 8.90 – 8.88 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 8.34 (ddd, J = 9.4, 2.8, 0.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 169.13 (COCH<sub>3</sub>), 166.93 (COO), 146.18 (C<sub>2</sub>), 141.29 (C<sub>5</sub>), 129.05 (C<sub>6</sub>), 126.51 (C<sub>4</sub>), 119.97 (C<sub>3</sub>), 114.12 (C<sub>1</sub>), 52.75 (OCH<sub>3</sub>), 25.28

(COCH<sub>3</sub>).



5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo

17

Sección XI.4.19

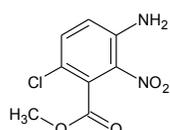
Rendimiento: 79.8% pf (°C) : 96.2-96.5

R<sub>f</sub>: 0.510  
Sistema IV

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): Metilo (2949), sistema aromático (3128), éster (1747, 1242), amida (1713, 1664, 1242), enlace N-H (3292), cloruro (1049).

EM (ID/IE, m/z): 227 (M<sup>+</sup>, 31%), 229 (M+2, 10%), 185 (M-42, 100%), 154 (M-73, 46%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 2.18 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, -NHCOCH<sub>3</sub>), 7.36 (d, 1H, J<sub>1</sub>= 9.2 Hz, H<sub>3</sub>), 7.67 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 9.0 Hz, J<sub>2</sub>= 2.4 Hz, H<sub>4</sub>); 7.95 (d, 1H, J<sub>1</sub>=2.4 Hz, H<sub>6</sub>); 8.022 (sa, int. D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>).



3-Amino-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo

18a

Sección XI.4.20

Rendimiento: 60.8% pf (°C) : 121.3-122.3

R<sub>f</sub>: 0.276  
Sistema III

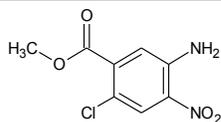
IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>): Metilo (2952, 2854), sistema aromático (3078, 3002, 1621, 1555, 1439), éster (1722, 1249, 1104), grupo NO<sub>2</sub> (1501, 1346), enlace N-H (3502, 3377, 1067, 824), cloruro (1067).

EM (ID/IE, m/z): 230 (M<sup>+</sup>, 100%), 232 (M+2, 30%), 199 (M-31, 55%), 201 (M-29, 16%).

Análisis Elemental: C: 42.07%, H: 2.78%, N: 12.34%; C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl (teórico: C: 41.67%, H: 3.06%, N: 12.15%; C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 7.74 (s, 2H int. D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 165.35 (COO), 145.57 (C<sub>2</sub>), 136.09 (C<sub>5</sub>), 129.87 (C<sub>3</sub>), 127.53 (C<sub>1</sub>), 122.24 (C<sub>4</sub>), 116.86 (C<sub>6</sub>), 53.39 (OCH<sub>3</sub>).



5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo

18b

Sección XI.4.21

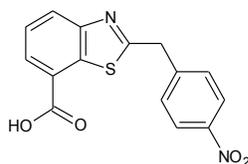
Rendimiento: 34.9% pf (°C) : 186.6-187.0

R<sub>f</sub>: 0.520  
Sistema III

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): Metilo (2958), sistema aromático (3186), éster (1702, 1246), amida (1713, 1664, 1242), enlace N-H (3476, 3358, 1635), grupo nitro (1566, 1305), cloruro (1009).

EM (ID/IE, m/z): 230 (M<sup>+</sup>, 100%), 232 (M+2, 23%), 199 (M-31, 27%).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 3.33 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>), 7.64 (sa, 2H, int. con D<sub>2</sub>O, -NH<sub>2</sub>), 7.45 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.02 (s, 1H, H<sub>5</sub>).



Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico

ARM-1a

Sección XI.4.22

Rendimiento: 47.7% pf (°C) : 263.4 -265.2

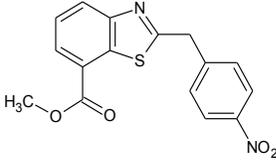
R<sub>f</sub>: 0.436  
Sistema VI

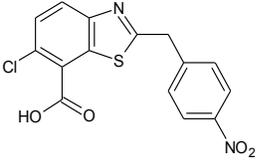
IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>): Metilenos (2926, 2867), sistema aromático (3072, 1588, 1448), ácido (3274, 1689, 1613), benzotiazol (1536, 1494), grupo NO<sub>2</sub> (1351).

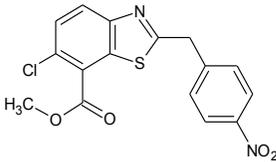
Análisis Elemental: C: 57.07%, H: 3.26%, N: 9.59%; C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (teórico: C: 57.32%, H: 3.21%, N: 8.91%; C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

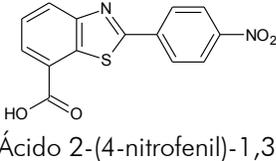
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 13.09 (s, 1H, int. D<sub>2</sub>O, COOH), 8.24 (s, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>), 7.86 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 7.65 (s, 2H, H<sub>2', 6'</sub>), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.92 (d, J = 25.2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

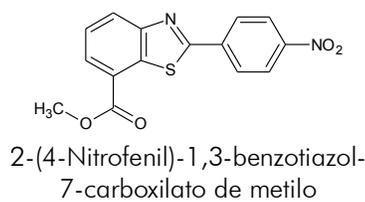
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 167.58 (COOH), 146.86 (C<sub>2</sub>), 144.23 (C<sub>6</sub>), 139.65 (C<sub>4</sub>), 131.86 (C<sub>1'</sub>), 131.78 (C<sub>b</sub>), 131.07 (C<sub>2', 6'</sub>), 129.54 (C<sub>6</sub>), 124.68 (C<sub>5</sub>), 123.86 (C<sub>3', 5'</sub>), 123.69 (C<sub>7</sub>), 120.37 (C<sub>4</sub>), 43.31 (-CH<sub>2</sub>-).

 <p>2-(4-Nitrobenzyl)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo</p> <p><b>ARM-1b</b></p> <p>Sección XI.4.23</p>	Rendimiento: 80.1%	pf (°C) : 192.8-193.7	R <sub>f</sub> : 0.244
	Sistema IV		
<p><b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos, metilenos (2959, 2868), sistema aromático (3049, 1614, 1495), éster (1723, 1300, 1241, 1101), benzotiazol (1530,1430), grupo NO<sub>2</sub> (1352).</p> <p><b>Análisis Elemental:</b> C: 59.77%, H:4.00%, N:8.99%; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (teórico: C: 58.53%, H: 3.68%, N: 8.53%; C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)</p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.22 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.63 (dd, J = 10.7, 4.1 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 7.47 (td, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.86 (m, 5H, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-).</p> <p><b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 168.79 (C=O), 166.48 (C<sub>2</sub>), 146.86 (C<sub>a</sub>), 144.17 (C<sub>4</sub>), 139.81 (C<sub>1'</sub>), 131.09 (C<sub>2',6'</sub>), 130.58 (C<sub>b</sub>), 129.76 (C<sub>5</sub>), 124.46 (C<sub>6</sub>), 124.03 (C<sub>7</sub>), 123.84 (C<sub>3',5'</sub>), 120.17 (C<sub>4</sub>), 52.66 (OCH<sub>3</sub>), 43.27 (-CH<sub>2</sub>-).</p>			

 <p>Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico</p> <p><b>ARM-2a</b></p> <p>Sección XI.4.24</p>	Rendimiento: 65.1%	pf (°C) : 208.7-209.7	R <sub>f</sub> : 0.272
	Sistema VIII		
<p><b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilenos (2940, 2855), sistema aromático (3083, 2969, 1600, 1440), ácido (3112, 1683, 1607), benzotiazol (1521,1493), grupo NO<sub>2</sub> (1340), cloruro (1015).</p> <p><b>Análisis Elemental:</b> C: 51.82%, H: 2.77%, N: 8.55%, S: 9.07%; C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCI (teórico: C: 51.66%, H: 2.60%, N: 8.03%; S: 9.19%; C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCI)</p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 3.77 (q, J = 13.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-).</p> <p><b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 170.34 (C=O), 155.23 (C<sub>2</sub>), 147.18 (C<sub>4</sub>), 146.80 (C<sub>a</sub>), 143.29 (C<sub>1'</sub>), 142.73 (C<sub>b</sub>), 134.83 (C<sub>6</sub>), 131.53 (C<sub>2',6'</sub>), 128.50 (C<sub>5</sub>), 123.99 (C<sub>4</sub>), 123.20 (C<sub>3',5'</sub>), 119.92 (C<sub>7</sub>), 44.10 (-CH<sub>2</sub>-).</p>			

 <p>6-Cloro-2-(4-nitrobenzyl)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo</p> <p><b>ARM-2b</b></p> <p>Sección XI.4.25</p>	Rendimiento: 41.3%	pf (°C) : 208.5-209.2	R <sub>f</sub> : 0.296
	Sistema IV		
<p><b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos, metilenos (2986, 2850), sistema aromático (3085, 1599, 1421), éster (1727, 1298, 1235, 1106), benzotiazol (1516,1460), grupo NO<sub>2</sub> (1341), cloruro (1015).</p> <p><b>Análisis Elemental:</b> C: 51.34 H: 2.92%, N: 7.81%, S: 11.88%; C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCI (teórico: C: 52.97%, H: 3.06%, N: 7.72%, S: 8.84%; C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCI)</p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 3.76 (q, J = 13.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.40 (s, J = 4.2 Hz, 3H, -OCH<sub>3</sub>).</p> <p><b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 165.74 (C=O), 156.91 (C<sub>2</sub>), 147.20 (C<sub>4</sub>), 146.82 (C<sub>b</sub>), 143.30 (C<sub>1'</sub>), 142.75 (C<sub>a</sub>), 140.03, (C<sub>6</sub>), 131.55 (C<sub>2',6'</sub>), 128.51 (C<sub>5</sub>), 124.01 (C<sub>4</sub>), 123.22 (C<sub>3',5'</sub>), 119.93 (C<sub>7</sub>), 50.80 (-OCH<sub>3</sub>), 44.12 (-CH<sub>2</sub>-).</p>			

 <p>Ácido 2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico</p> <p><b>ARM-3a</b></p> <p>Sección XI.4.26</p>	Rendimiento: 96.6%	pf (°C) : 211.6-212.7	R <sub>f</sub> : 0.435
	Sistema VIII		
<p><b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Sistema aromático (3062, 1604, 1427), ácido (3115, 1688, 1604, 1292), benzotiazol (1524,1493), grupo NO<sub>2</sub> (1348).</p> <p><b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 10.75 (s, int. D<sub>2</sub>O, COOH), 8.34 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 8.19 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 8.05 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>).</p> <p><b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 165.76 (C=O), 163.78 (C<sub>2</sub>), 148.99 (C<sub>a</sub>), 139.89 (C<sub>4</sub>), 138.87 (C<sub>b</sub>), 129.82 (C<sub>6</sub>), 129.02 (C<sub>2',6'</sub>), 128.95 (C<sub>5</sub>), 124.58 (C<sub>7</sub>), 124.30 (C<sub>3',5'</sub>), 120.67 (C<sub>4</sub>).</p>			



**ARM-3b**

Sección XI.4.27

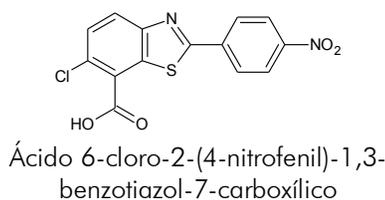
Rendimiento: 97.8% pf (°C) : 186.8-188.3 R<sub>f</sub>: 0.479  
Sistema IV

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos (2954, 2863), sistema aromático (3084, 1601, 1488), éster (1717, 1328, 1293, 1105), benzotiazol (1522,1431), grupo NO<sub>2</sub> (1346).

**Análisis Elemental:** C: 56.70%, H:3.63%, N:9.065%; C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (teórico: C: 57.32%, H: 3.21%, N: 8.91%; C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 8.39 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H, H<sub>2', 6'</sub>), 8.23 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H, H<sub>3', 5'</sub>), 8.10 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.74 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.89 (s, J = 1.4 Hz, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 166.49 (C=O), 164.50 (C<sub>2</sub>), 149.71 (C<sub>a</sub>), 140.62 (C<sub>4</sub>), 139.60 (C<sub>b</sub>), 130.55 (C<sub>6</sub>), 129.74 (C<sub>2', 6'</sub>), 129.68 (C<sub>5</sub>), 125.24 (C<sub>7</sub>), 124.03 (C<sub>3', 5'</sub>), 121.40 (C<sub>4</sub>), 52.71 (-OCH<sub>3</sub>).



**ARM-4a**

Sección XI.4.28

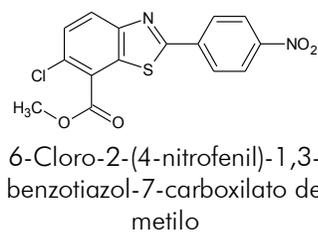
Rendimiento: 63.0% pf (°C) : 278.9-279.4 R<sub>f</sub>: 0.293  
Sistema VI

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Sistema aromático (3064, 2855, 1601, 1580, 1455, 856), ácido (≈3000, 1676, 1406), benzotiazol (1525,1472), grupo NO<sub>2</sub> (1349), cloruro (1064).

**EM (ID/IE, m/z):** 334 (M<sup>+</sup>, 100%), 336 (M+2, 36%)

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 8.16 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 2H, H<sub>3', 5'</sub>), 8.09 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 2H, H<sub>2', 6'</sub>), 8.04 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.58 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 168.25 (C=OOH), 165.88 (C<sub>2</sub>), 152.60 (C<sub>a</sub>), 148.92 (C<sub>4</sub>), 138.23 (C<sub>1'</sub>), 137.93 (C<sub>b</sub>), 132.14 (C<sub>6</sub>), 130.66 (C<sub>7</sub>), 128.45 (C<sub>2', 6'</sub>), 127.72 (C<sub>5</sub>), 124.62 (C<sub>3', 5'</sub>), 123.87 (C<sub>4</sub>).



**ARM-4b**

Sección XI.4.29

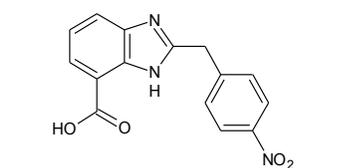
Rendimiento: 91.0% pf (°C) : 207.6-208.5 R<sub>f</sub>: 0.663  
Sistema IV

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos (2959, 2844), sistema aromático (3095, 3063, 1601, 1579, 1443, 852), éster (1729, 1306, 1257, 1094), benzotiazol (1526,1474), grupo NO<sub>2</sub> (1347), cloruro (1019).

**EM (ID/IE, m/z):** 348 (M<sup>+</sup>, 100%), 350 (M+2, 36%), 317 (M-31, 60%), 319 (M-29, 23%).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 8.33 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H, H<sub>3', 5'</sub>), 8.24 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H, H<sub>2', 6'</sub>), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 168.56 (C=O), 165.52 (C<sub>2</sub>), 153.01 (C<sub>a</sub>), 149.40 (C<sub>4</sub>), 138.69 (C<sub>b</sub>), 133.54 (C<sub>1'</sub>), 130.80 (C<sub>5</sub>), 128.99 (C<sub>6</sub>), 128.42 (C<sub>2', 6'</sub>), 127.86 (C<sub>4</sub>), 124.59 (C<sub>3', 5'</sub>), 122.92 (C<sub>7</sub>), 53.23 (-OCH<sub>3</sub>).



**ARM-5a**

Sección XI.4.30

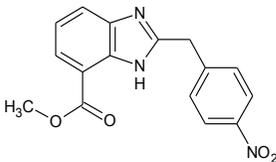
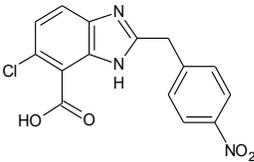
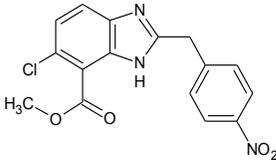
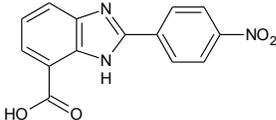
Rendimiento: 54.0% pf (°C) : 208.1-209.1 R<sub>f</sub>: 0.279  
Sistema VIII

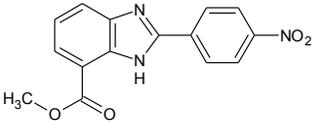
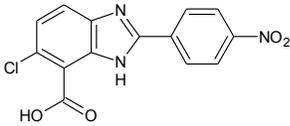
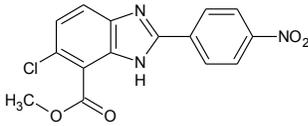
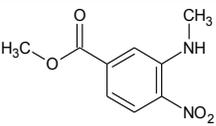
**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilenos (2940, 2855), sistema aromático (3083, 2970, 1600, 1448, 857), ácido (3113, 1684, 1107), bencimidazol (1608, 1521), grupo NO<sub>2</sub> (1340).

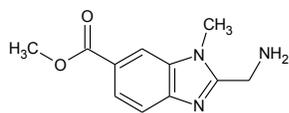
**Análisis Elemental:** C: 58.95%, H:2.92%, N:13.01%; C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (teórico: C: 60.61%, H: 3.73%, N: 14.14%; C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 8.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 8.06 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 2H, H<sub>3', 5'</sub>), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.28 (m, 3H, H<sub>5, 2', 6'</sub>), 3.75 (dt, J = 17.6, 10.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 169.00 (C=OOH), 160.20 (C<sub>2</sub>), 147.18 (C<sub>4</sub>), 146.80 (C<sub>a</sub>), 143.29 (C<sub>1'</sub>), 142.73 (C<sub>b</sub>), 131.53 (C<sub>3', 5'</sub>), 128.49 (C<sub>5</sub>), 123.99 (C<sub>6</sub>), 123.19 (C<sub>2', 6'</sub>), 121.44 (C<sub>7</sub>), 119.91 (C<sub>4</sub>), 44.12 (-CH<sub>2</sub>-).

	Rendimiento: 49.7%    pf (°C) : 205.7-206.7    R <sub>f</sub> : 0.270 Sistema IV
2-(4-Nitrobenzil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo <b>ARM-5b</b> Sección XI.4.31	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos, metilenos (2937, 2855, sistema aromático (3085, 1600, 1421), éster (≈1700, 1298, 1273, 1106), bencimidazol (1608,1520), grupo NO <sub>2</sub> (1340). <b>Análisis Elemental:</b> C: 61.57%, H:3.26%, N:13.26%; C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (teórico: C: 61.73%, H: 4.21%, N: 13.50%; C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ) <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>6</sub> ), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.27 (m, 3H, H <sub>4,2',6'</sub> ), 3.74 (q, J = 13.5 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.37 (s, J = 2.5 Hz, 3H, -OCH <sub>3</sub> ). <b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 169.18 (C=O), 158.09 (C <sub>2</sub> ), 147.18 (C <sub>4</sub> ), 146.80 (C <sub>a</sub> ), 143.29 (C <sub>1'</sub> ), 142.75 (C <sub>b</sub> ), 131.55 (C <sub>5,3',5'</sub> ), 128.52 (C <sub>6</sub> ), 124.01 (C <sub>4</sub> ), 123.23 (C <sub>2',6'</sub> ), 119.93 (C <sub>7</sub> ), 50.80 (-OCH <sub>3</sub> ), 44.10 (-CH <sub>2</sub> -).
	Rendimiento: 34.1%    pf (°C) : 205.9-206.9    R <sub>f</sub> : 0.290 Sistema VIII
Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico <b>ARM-6a</b> Sección XI.4.32	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilenos (2942, 2856), sistema aromático (3084, 2969, 1600, 1448, 857), ácido (3113, 1684, 1108), bencimidazol (1608, 1521), grupo NO <sub>2</sub> (1341), cloruro, (1015). <b>Análisis elemental:</b> 56.36%, H: 2.96%, N: 12.32%; C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl (teórico: C: 54.31%, H: 3.04%, N: 12.67%; C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl) <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H <sub>2',6'</sub> ), 3.74 (q, J = 13.6 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -). <b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 169.91 (C=O), 154.58 (C <sub>2</sub> ), 147.19 (C <sub>4</sub> ), 146.81 (C <sub>b</sub> ), 143.30 (C <sub>1'</sub> ), 142.77 (C <sub>a</sub> ), 137.49 (C <sub>6</sub> ), 131.56 (C <sub>2',6'</sub> ), 128.53 (C <sub>5</sub> ), 124.01 (C <sub>4</sub> ), 123.22 (C <sub>3',5'</sub> ), 119.94 (C <sub>7</sub> ), 44.13 (-CH <sub>2</sub> -).
	Rendimiento: 93.7%    pf (°C) : 207.1-208.0    R <sub>f</sub> : 0.286 Sistema IV
6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo <b>ARM-6b</b> Sección XI.4.33	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos, metilenos (2940, 2852, sistema aromático (3085, 1600, 1421, 857), éster (1728, 1298, 1273, 1107), bencimidazol (1607,1518), grupo NO <sub>2</sub> (1342), cloruro (1015). <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H <sub>2',6'</sub> ), 3.78 (q, J = 13.6 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.40 (s, J = 1.6 Hz, 3H, -OCH <sub>3</sub> ). <b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 170.37 (C=O), 149.99 (C <sub>2</sub> ), 147.19 (C <sub>4</sub> ), 146.81 (C <sub>b</sub> ), 143.30 (C <sub>1'</sub> ), 142.75 (C <sub>a</sub> ), 134.98 (C <sub>6</sub> ), 131.55 (C <sub>2',6'</sub> ), 128.52 (C <sub>5</sub> ), 124.01 (C <sub>4</sub> ), 123.22 (C <sub>3',5'</sub> ), 119.94 (C <sub>7</sub> ), 50.80 (-OCH <sub>3</sub> ), 44.11 (-CH <sub>2</sub> -).
	Rendimiento: 81.4%    pf (°C) : 310.4-311.8    R <sub>f</sub> : 0.249 Sistema VI
Ácido 2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico <b>ARM-7a</b> Sección XI.4.34	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Sistema aromático (3070, 3012, 1423, 852), éster (1717, 1279, 1135), enlace N-H (3432), bencimidazol (1600, 1511), grupo NO <sub>2</sub> (1341). <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 10.33 (d, 2H int.D <sub>2</sub> O, NH, COOH), 8.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 8.06 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H <sub>2',6'</sub> ), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H <sub>6</sub> ), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ). <b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 165.87 (C=O), 164.26 (C <sub>2</sub> ), 149.15 (C <sub>4</sub> ), 142.70 (C <sub>1'</sub> ), 140.05 (C <sub>b</sub> ), 133.68 (C <sub>a</sub> ), 129.83 (C <sub>4</sub> ), 129.19 (C <sub>2',6'</sub> ), 127.18 (C <sub>6</sub> ), 126.29 (C <sub>4</sub> ), 123.54 (C <sub>3',5'</sub> ), 120.51 (C <sub>7</sub> ).

	Rendimiento: 60.0%    pf (°C) : 213.1-214.7	R <sub>f</sub> : 0.378 Sistema IV
2-(4-Nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo <b>ARM-7b</b> Sección XI.4.35	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos (2965, ≈2840), sistema aromático (3070, 3012, 1423, 852), éster (1717, 1279, 1135), enlace N-H (3432), bencimidazol (1600, 1511), grupo NO <sub>2</sub> (1341).	<b>EM (TOF-ES, m/z):</b> 298 (M+1), 320 (M+23)
	<b>Composición elemental:</b> C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 10.44 (d, J = 29.2 Hz, 1H int.D <sub>2</sub> O, NH), 8.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 8.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H, H <sub>2',6'</sub> ), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H <sub>6</sub> ), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 3.38 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ).
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 165.99 (C=O), 164.38 (C <sub>2</sub> ), 149.27 (C <sub>4'</sub> ), 142.82 (C <sub>1'</sub> ), 140.17 (C <sub>b</sub> ), 133.80 (C <sub>a</sub> ), 129.95 (C <sub>4</sub> ), 129.31 (C <sub>2',6'</sub> ), 127.30 (C <sub>6</sub> ), 126.41 (C <sub>4</sub> ), 123.66 (C <sub>3',5'</sub> ), 120.63 (C <sub>7</sub> ), 54.15 (-OCH <sub>3</sub> ).	
	Rendimiento: 52.9%    pf (°C) : 322.7-323.9	R <sub>f</sub> : 0.160 Sistema VI
Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico <b>ARM-8a</b> Sección XI.4.36	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Sistema aromático (3076, 3029, 1575), ácido (≈3100, 1714, 1377, 1224), enlace N-H (≈3100), bencimidazol (1601, 1520), grupo NO <sub>2</sub> (1348), cloruro (1011).	<b>Análisis Elemental:</b> C: 53.02%, H:2.28%, N:13.58%; C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (teórico: C: 52.93%, H: 2.54%, N: 13.23%; C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )
	<b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 13.60 (s, 1H int. D <sub>2</sub> O, COOH), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H <sub>3',5'</sub> ), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H, H <sub>2',6'</sub> )	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 169.79 (C=O), 154.46 (C <sub>2</sub> ), 147.06 (C <sub>4'</sub> ), 146.69 (C <sub>b</sub> ), 143.17 (C <sub>1'</sub> ), 142.64 (C <sub>a</sub> ), 137.37 (C <sub>6</sub> ), 131.44 (C <sub>2',6'</sub> ), 128.41 (C <sub>5</sub> ), 123.89 (C <sub>4</sub> ), 123.09 (C <sub>3',5'</sub> ), 119.82 (C <sub>7</sub> ).
	Rendimiento: 87.3%    pf (°C) : 225.7-226.8	R <sub>f</sub> : 0.456 Sistema IV
6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo <b>ARM-8b</b> Sección XI.4.37	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos (2960, 2844), sistema aromático (3085, 3029, 1424, 854), éster (1681, 1282, 1161), enlace N-H (3403), bencimidazol (1598, 1520), grupo NO <sub>2</sub> (1341), cloruro (1028).	<b>EM (IE/ID, m/z):</b> 331 (M <sup>+</sup> , 78%), 333 (M+2, 29%), 299 (M-32, 100%), 301 (M-30, 33%).
	<b>Composición elemental(TOF-ES, m/z):</b> C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl	<b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H <sub>3',5'</sub> ), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H <sub>2',6'</sub> ), 3.41 (s, J = 1.6 Hz, 3H, -OCH <sub>3</sub> ).
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 170.39 (C=O), 150.00 (C <sub>2</sub> ), 147.20 (C <sub>4'</sub> ), 146.82 (C <sub>b</sub> ), 143.31 (C <sub>1'</sub> ), 142.77 (C <sub>a</sub> ), 134.99 (C <sub>6</sub> ), 131.57 (C <sub>2',6'</sub> ), 128.53 (C <sub>5</sub> ), 124.02 (C <sub>4</sub> ), 123.23 (C <sub>3',5'</sub> ), 119.95 (C <sub>7</sub> ), 50.81 (-OCH <sub>3</sub> ).	
	Rendimiento: 61.4%    pf (°C) : 135.7-136.6	R <sub>f</sub> : 0.530 Sistema II
3-Metilamino-4-nitrobenzoato de metilo <b>19</b> Sección XI.4.38	<b>IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos (2933), sistema aromático (≈3000), éster (1730), enlace N-H (3376), grupo nitro (1376).	<b>EM (ID/IE, m/z):</b> 210 (M <sup>+</sup> , 100%), 179 (M-31, 21%), 161 (M-49, 69%).
	<b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 3.092 (s, 3H, -N-CH <sub>3</sub> ), 3.954 (s, 3H, -COOCH <sub>3</sub> ), 7.245 (dd, J <sub>1</sub> = 8.85 Hz, J <sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H, H <sub>6</sub> ), 7.555 (d, J <sub>1</sub> = 1.8 Hz, 1H, H <sub>2</sub> ); 8.219 (d, J <sub>1</sub> = 9 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ).	



2-(Aminometil)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

**21**

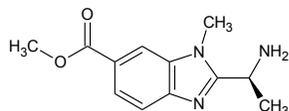
Sección XI.4.39

Rendimiento: 45.1% pf (°C) : 127.1-128.1 R<sub>f</sub>: 0.419  
Sistema III

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos, metilenos (2947, 2836), sistema aromático (3089, 3009, 1618, 1603, 1486), éster (1677, 1301, 1182), enlace N-H (3478, 1591, 1108), benzimidazol (1574, 1435, 1268).

**RMN <sup>1</sup>H (Acetona-d<sub>6</sub>, ppm):** 7.46 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.40 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.89 (s, 1H int. D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (Acetona-d<sub>6</sub>, ppm):** 167.42 (C=O), 146.64 (C<sub>2</sub>), 143.70 (C<sub>6</sub>), 124.85 (C<sub>5</sub>), 118.66 (C<sub>b</sub>), 113.16 (C<sub>4</sub>), 111.64 (C<sub>7</sub>), 55.84 (OCH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 51.60 (CH<sub>2</sub>).



2-[(1S)-1-aminoetil]-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

**22**

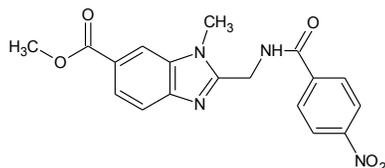
Sección XI.4.40

Rendimiento: 56.0% pf (°C) : 125.8-126.9 R<sub>f</sub>: 0.387  
Sistema III

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos, metilenos (2946, 2836), sistema aromático (3089, 3008, 1629, 1606, 1468), éster (1678, 1301, 1182), enlace N-H (3478, 1591, 1108), benzimidazol (1574, 1435, 1268).

**RMN <sup>1</sup>H (Acetona-d<sub>6</sub>, ppm):** 7.45 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.39 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.15 (s, 2H int. D<sub>2</sub>O, NH<sub>2</sub>), 3.90 – 3.74 (m, 6H, OCH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 2.85 (s, 1H, CHNH<sub>2</sub>), 2.05 (s, 1H, -CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (Acetona-d<sub>6</sub>, ppm):** 167.39 (C=O), 146.64 (C<sub>2</sub>), 143.70 (C<sub>6</sub>), 124.84 (C<sub>5</sub>), 118.66 (C<sub>b</sub>), 113.15 (C<sub>4</sub>), 111.64 (C<sub>7</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>, CCH<sub>3</sub>), 51.58 (NCH<sub>3</sub>, CHNH<sub>2</sub>).



1-Metil-2-[[4-nitrobenzoi]amino]metil]-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

**24**

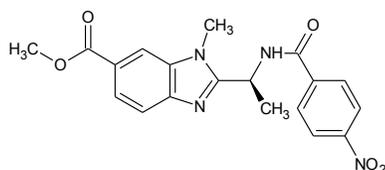
Sección XI.4.41

Rendimiento: 35-47% pf (°C) : 215.5-217.5 R<sub>f</sub>: 0.440  
Sistema VII

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos, metilenos (2950, 2848), sistema aromático (3078, 3002, 1461), éster (1713, 1295, 1182), amida (1699, 1496), enlace N-H (3420, 1600, 1110), benzimidazol (1520, 1435, 1275), grupo nitro (1343).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 10.03 (s, 1H, CONH), 8.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.41 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.92 (d, *J* = 17.8 Hz, 5H, OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 3.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H, -NCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 174.90 (C=O), 166.99 (C=O), 160.36 (C<sub>2</sub>), 149.54 (C<sub>4'</sub>), 144.04 (C<sub>6</sub>), 140.38 (C<sub>1'</sub>), 139.18 (C<sub>b</sub>), 131.77 (C<sub>5</sub>), 129.76 (C<sub>2',6'</sub>), 125.51 (C<sub>6</sub>), 124.10 (C<sub>3',5'</sub>), 122.12 (C<sub>7</sub>), 118.40 (C<sub>4</sub>), 55.94 (OCH<sub>3</sub>), 37.29 (-CH<sub>2</sub>-), 31.17 (NCH<sub>3</sub>).



1-Metil-2-[[1S]-1-(4-nitrobenzoi)amino]etil]-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

**25**

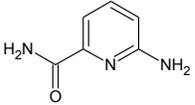
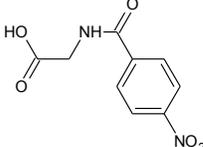
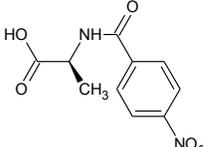
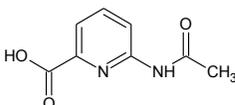
Sección XI.4.42

Rendimiento: 36-46% pf (°C) : 198.8-200.9 R<sub>f</sub>: 0.487  
Sistema VII

**IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):** Metilos, metilenos (2950, 2849), sistema aromático (3113, 3008, 1461), éster (1713, 1295, 1183), amida (1699, 1496), enlace N-H (3421, 1600, 1110), benzimidazol (1520, 1435, 1272), grupo nitro (1343).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 10.03 (s, 1H, CONH), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.66 (s, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)-N), 3.93 (d, *J* = 17.7 Hz, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H, -NCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 175.60 (C=O), 164.43 (C=O), 158.69 (C<sub>2</sub>), 145.55 (C<sub>4'</sub>), 143.67 (C<sub>2</sub>), 131.68 (C<sub>b</sub>), 131.66 (C<sub>1'</sub>), 129.85 (C<sub>2',6'</sub>), 129.76 (C<sub>5</sub>), 127.08 (C<sub>6</sub>), 124.44 (C<sub>3',5'</sub>), 124.11 (C<sub>7</sub>), 116.44 (C<sub>4</sub>), 55.76 (-OCH<sub>3</sub>), 44.62 -CH(CH<sub>3</sub>), 36.28 (-NCH<sub>3</sub>), 19.76 -CH(CH<sub>3</sub>).

	Rendimiento: 46.8%    pf (°C) : 146.8-147.2	R <sub>f</sub> : 0.318 Sistema VII
6-Aminopiridin-2-carboxamida <b>27</b> Sección XI.4.43	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos (≈2900), sistema aromático (3094, 1560, 1443), enlace N-H (3443, 1560, 1159), amida (1691, 1619, 1303), piridina (1478, 1443).	<b>EM (FAB<sup>+</sup>, m/z):</b> 138 (M+1, 100%) <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 7.64 (s, 1H, CONH <sub>2</sub> ), 7.51 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.44 (s, 1H, CONH <sub>2</sub> ), 7.16 (t, J = 5.7 Hz, 1H, H <sub>2</sub> ), 6.62 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 6.08 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ).
	Rendimiento: 65.4%    pf (°C) : 192.8-193.5	R <sub>f</sub> : 0.469 Sistema VI
Ácido [(4-nitrobenzoi) amino]acético <b>29</b> Sección 0	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos, metilenos (2944, 2987), sistema aromático (3106, 3005, 1639), ácido (1716, 1487, 1236), enlace N-H (3413, 1595, 1107), enlace O-H (3583, 1293), amida (1654, 1595), grupo nitro (1341).	<b>EM (TOF-ES, m/z):</b> 247 (M+23) <b>Composición elemental:</b> C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Na <b>RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, ppm):</b> 8.30 (td, J = 8.9, 4.3 Hz, 2H, H <sub>3,5</sub> ), 8.07 (td, J = 9.2, 9.0, 4.3 Hz, 2H, H <sub>2,6</sub> ), 4.04 (d, J = 3.6 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ).
	Rendimiento: 75.6%    pf (°C) : 163.8-169.9	R <sub>f</sub> : 0.430 Sistema VI
Ácido (2S)-2-[(4-nitrobenzoi) amino]propanoico <b>30</b> Sección XI.4.46	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos, metilenos (2988), sistema aromático (3074, 3051, 1603), ácido (1712, 1484, 1227), enlace N-H (3353, 1108), enlace O-H (3103, 1301), amida (1661, 1519), grupo nitro (1337).	<b>EM (TOF-ES, m/z):</b> 261 (M+23) <b>Composición elemental:</b> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Na <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 9.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H, int. D <sub>2</sub> O, CONH-, COOH), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H <sub>3,5</sub> ), 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H <sub>2,6</sub> ), 4.46 (p, J = 7.1 Hz, 1H, -CH(CH <sub>3</sub> -), 1.44 (d, J = 7.3 Hz, 3H, -CH(CH <sub>3</sub> -).
	Rendimiento: 40.0%    pf (°C) : 224.4-225.6	R <sub>f</sub> : 0.242 Sistema VII
Ácido-6-(acetilamino)piridin-2-carboxílico <b>31</b> Sección XI.4.47	<b>IR (FTIR-ATR, cm<sup>-1</sup>):</b> Metilos (≈2900), sistema aromático (3105, 3064, 1644, 1578, 1450), éster (1712, 1304, 1174), enlace N-H (3374, 1578, 1157), amida (1644, 1534), piridina (1479, 1450).	<b>EM (FAB<sup>+</sup>, m/z):</b> 181 (M+1, 92%), 154 (M-26, 100%) <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 10.77 (s, 1H, COOH), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H <sub>5</sub> ), 7.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H <sub>4</sub> ), 7.72 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H, H <sub>3</sub> ), 3.36 (s, 1H, NH), 2.11 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ).
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 166.50 (CONH), 158.62 (C <sub>6</sub> ), 148.36 (C <sub>2</sub> ), 138.04 (C <sub>4</sub> ), 111.21 (C <sub>3</sub> ), 109.99 (C <sub>5</sub> ).	
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 174.74 (COOH), 166.07 (CONH), 151.00 (C <sub>4</sub> ), 141.15 (C <sub>1</sub> ), 129.79 (C <sub>2,6</sub> ), 124.57 (C <sub>3,5</sub> ), 43.83 (CH <sub>2</sub> ).	
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 174.35 (COOH), 164.97 (CONH), 149.55 (C <sub>4</sub> ), 140.00 (C <sub>1</sub> ), 129.45 (C <sub>2,6</sub> ), 123.97 (C <sub>3,5</sub> ), 48.95 (-CH(CH <sub>3</sub> -), 17.29 (-CH(CH <sub>3</sub> -).	
	<b>RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):</b> 169.93 (CONH), 166.14 (COO), 152.22 (C <sub>6</sub> ), 147.07 (C <sub>2</sub> ), 139.48 (C <sub>4</sub> ), 120.23 (C <sub>5</sub> ), 116.99 (C <sub>3</sub> ), 24.06 (COCH <sub>3</sub> ).	



# Parte III

Evaluación biológica de los compuestos  
sintetizados

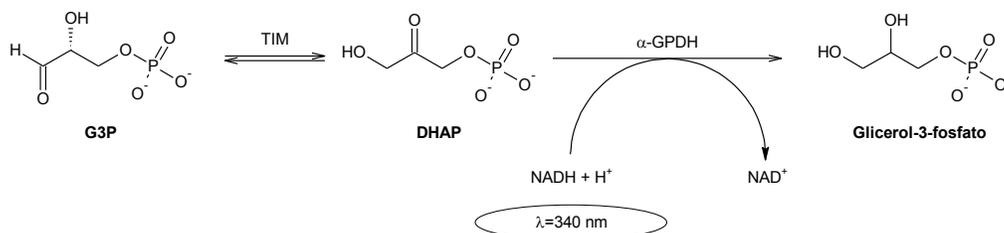


## VII. Evaluación biológica de los compuestos sintetizados

### VII.1. Inhibición enzimática de la Triosafosfato isomerasa

Se estudió el potencial inhibitorio de las enzimas TcTIM y HsTIM en las instalaciones del Dr. Alfredo Téllez-Valencia, en el Centro de Investigación en Alimentos y Nutrición de la Universidad Juárez del Estado de Hidalgo.

Para esta evaluación se empleó una determinación indirecta de la cinética enzimática por estudio acoplado, según la secuencia de reacciones mostrado en el Esquema 25.



**Esquema 25.** Reacciones enzimáticas involucradas en la determinación de la actividad de TcTIM y HsTIM.

Este método utiliza el método de cuantificación de NADH, previamente estandarizado, que de forma indirecta determina la actividad residual de la enzima después de la exposición de ésta a un compuesto determinado.<sup>41,88</sup>

Brevemente, se incubó TcTIM recombinante<sup>148</sup> a una concentración de 5 µg/mL a 36 °C en una solución amortiguadora a pH 7.4 que contenía trietanolamina 100 mM y EDTA 10 mM (solución TE) junto con el compuesto a evaluar disuelto en DMSO al 10%, en una concentración final de éste último 100 µM. Después de 2 horas, se tomó 1 µL de esta solución y se añadió a la mezcla de reacción para el ensayo de actividad (solución TE, NADH 0.2 mM, G3P 1 mM y 0.9 UI de α-GPDH). Se cuantificó la disminución de la absorbancia en la celda de reacción a 240 nm en un espectrofotómetro y se calculó el porcentaje de inhibición en comparación con el control negativo (la enzima libre de inhibidores). Ninguna de las moléculas evaluadas afectaron la actividad de la enzima utilizada en la determinación indirecta.

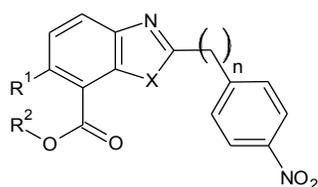
Se propuso evaluar los compuestos a una concentración de 100 µM para comparar estos resultados con los datos experimentales de la regresión lineal de grupo de trabajo. Sin embargo, los ésteres del grupo, **ARM-1b-8b**, presentaron problemas de solubilidad aun utilizando DMSO como cosolvente al momento de hacer diluciones. Los resultados de inhibición enzimática se muestran en la Tabla 20.

Analizando los resultados se pueden observar los siguientes puntos:

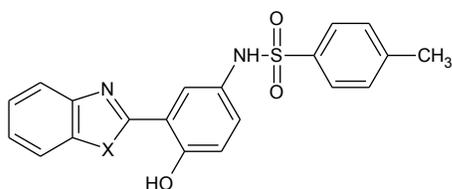
- Los ácidos, aunque no presentan problemas de solubilidad en el medio de evaluación no parecen tener actividad inhibitoria de interés, mientras que los ésteres sí tienen actividad inhibitoria. Estos resultados no concuerdan con los resultados obtenidos a través de los tres métodos de elección de compuestos, en los que en general los ácidos carboxílicos serían más activos que sus respectivos ésteres. En la Figura 21 se hace una comparación que permite visualizar mejor este punto.
- En el caso de los benzotiazoles, los ácidos carboxílicos muestran una actividad semejante o mayor a la de sus respectivos ésteres. Lo anterior es importante debido a que los ésteres muy

probablemente serían metabolizados a sus respectivos ácidos por esterasas presentes en el organismo; así, esta modificación metabólica tiene un efecto nulo o positivo sobre la actividad de estas moléculas. En el caso de los bencimidazoles sucede lo contrario, por lo que una modificación metabólica disminuiría la actividad inhibitoria.

**Tabla 20.** Porcentaje de inhibición de TcTIM y HsTIM de compuestos evaluados.



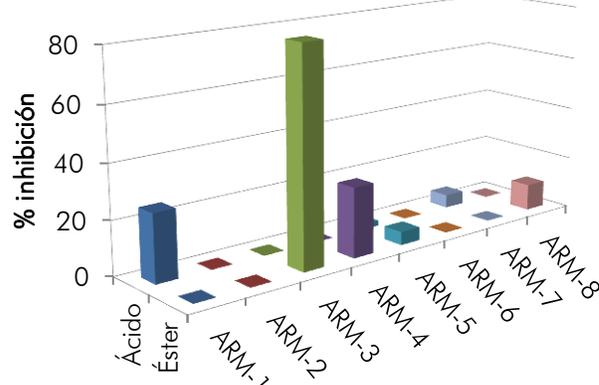
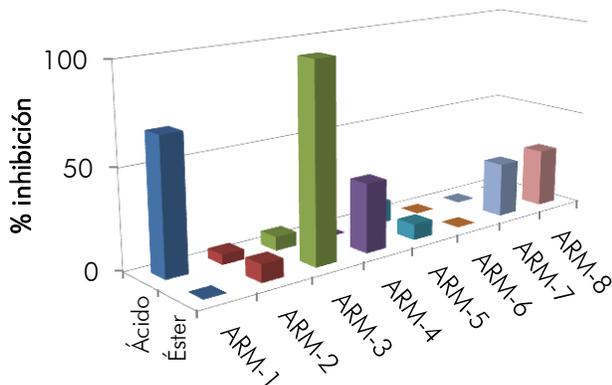
Clave	R <sup>1</sup>	X	n	R <sup>2</sup>	% inhibición 100 μM	
					TcTIM	HsTIM
ARM-1a	H	S	1	H	68	25
ARM-2a	Cl	S	1	H	5	0
ARM-3a	H	S	0	H	7	0
ARM-4a	Cl	S	0	H	0	0
ARM-5a	H	NH	1	H	11	2
ARM-6a	Cl	NH	1	H	0	0
ARM-7a	H	NH	0	H	0	5
ARM-8a	Cl	NH	0	H	0	0
ARM-1b	H	S	1	CH <sub>3</sub>	0	0
ARM-2b	Cl	S	1	CH <sub>3</sub>	9	0
ARM-3b	H	S	0	CH <sub>3</sub>	99	80
ARM-4b	Cl	S	0	CH <sub>3</sub>	35	26
ARM-5b	H	NH	1	CH <sub>3</sub>	8	5
ARM-6b	Cl	NH	1	CH <sub>3</sub>	0	0
ARM-7b	H	NH	0	CH <sub>3</sub>	28	0
ARM-8b	Cl	NH	0	CH <sub>3</sub>	30	10



Clave	X	% inh. 100 μM	
		TcTIM	HsTIM
VI.20	S	37	0
VI.23	NH	0	0

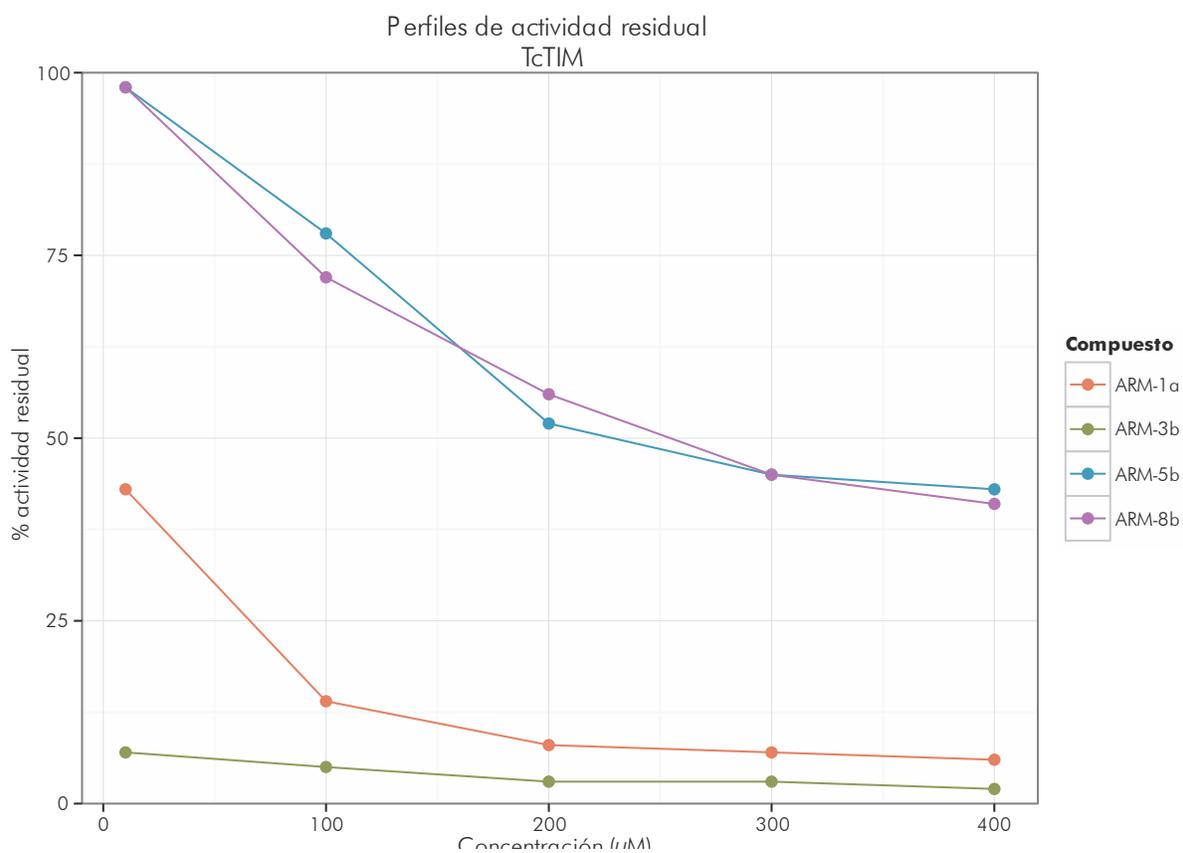
Actividad inhibitoria a 100 μM TcTIM

Actividad inhibitoria a 100 μM HsTIM



**Figura 21.** Comparativa de actividad inhibitoria a 100 μM.

- La presencia de un grupo donador de puente de hidrógeno en el núcleo aromático afecta de forma negativa la actividad, favoreciéndose la presencia de un aceptor de puentes de hidrógeno. Por tanto, los benzotiazoles fueron más activos que sus respectivos bencimidazoles. Lo anterior podría atribuirse a las propiedades fisicoquímicas que este cambio estructural provoca.
- La flexibilidad de las moléculas afecta de forma negativa la actividad inhibitoria. Los 2-fenilbenzoazoles fueron más activos que sus respectivos 2-bencilbenzoazoles
- Para tener actividad debe de haber un balance equilibrado entre hidrofobicidad/aromaticidad y polaridad dentro de las moléculas. Aunque se cuenta con pocos datos para comprobar lo contrario, en general moléculas con 2 anillos aromáticos (**ARM-1-8**) se desempeñan mejor que las moléculas que tienen más de 2 anillos aromáticos (**VI-20, 23**).
- Las benzoazoles clorados (**ARM-4, 6, 8**) tuvieron una actividad inhibitoria ligeramente menor que sus contrapartes no clorados (**ARM-3, 5, 7**).



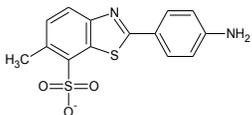
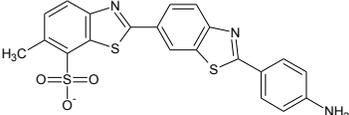
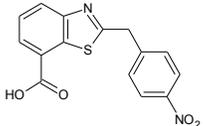
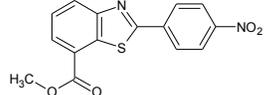
**Figura 22.** Curvas concentración-actividad en la TIM de *T. cruzi*.

A manera de profundizar un poco en el mecanismo de acción de estos compuestos, se hicieron curvas de concentración-actividad de los compuestos **ARM-1a**, y **ARM-3, 5, 8b**, que se muestran en la Figura 22. En dichas curvas se puede ver un mínimo de inhibición a 50%, que se puede explicar debido a los problemas de solubilidad de los compuestos. Sin embargo, se aprecia que la forma de dicha curva es sigmoide, lo que hace suponer que la estequiometría de la reacción de inhibición es 2, esto es, se necesitan 2 moléculas de ligando para lograr inhibir la enzima. Lo anterior se podría deber a que la interfaz de la enzima es relativamente grande, por lo que da cabida perfectamente a moléculas relativamente pequeñas

como éstas. En vista de estos resultados resulta interesante lo que se observaría en las moléculas de la serie III que son de mayor tamaño.

Derivado de estas curvas, se calculó la  $CI_{50}$  de ambos compuestos para ambas enzimas. Estos datos se muestran en la Tabla 21. En esta tabla se puede corroborar que al tener mayor flexibilidad se pierde selectividad, y que comparados con los compuestos I y II, **ARM-1a** y **ARM-3b** no muestran mucha selectividad. Sin embargo, ambos compuestos representan una mejora en la estructura química que es más susceptible de mejorar que la presente en la molécula líder, además de aportar más información sobre inhibidores con este núcleo.

**Tabla 21.**  $CI_{50}$  de compuestos de la serie I en TIM.

Compuesto	Estructura	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )	
		TcTIM	HsTIM
I		56	3300
II		8	1600
ARM-1a		52.4	ND
ARM-3b		1.6	13.28

## VII.2. Evaluación antiparasitaria *in vitro*

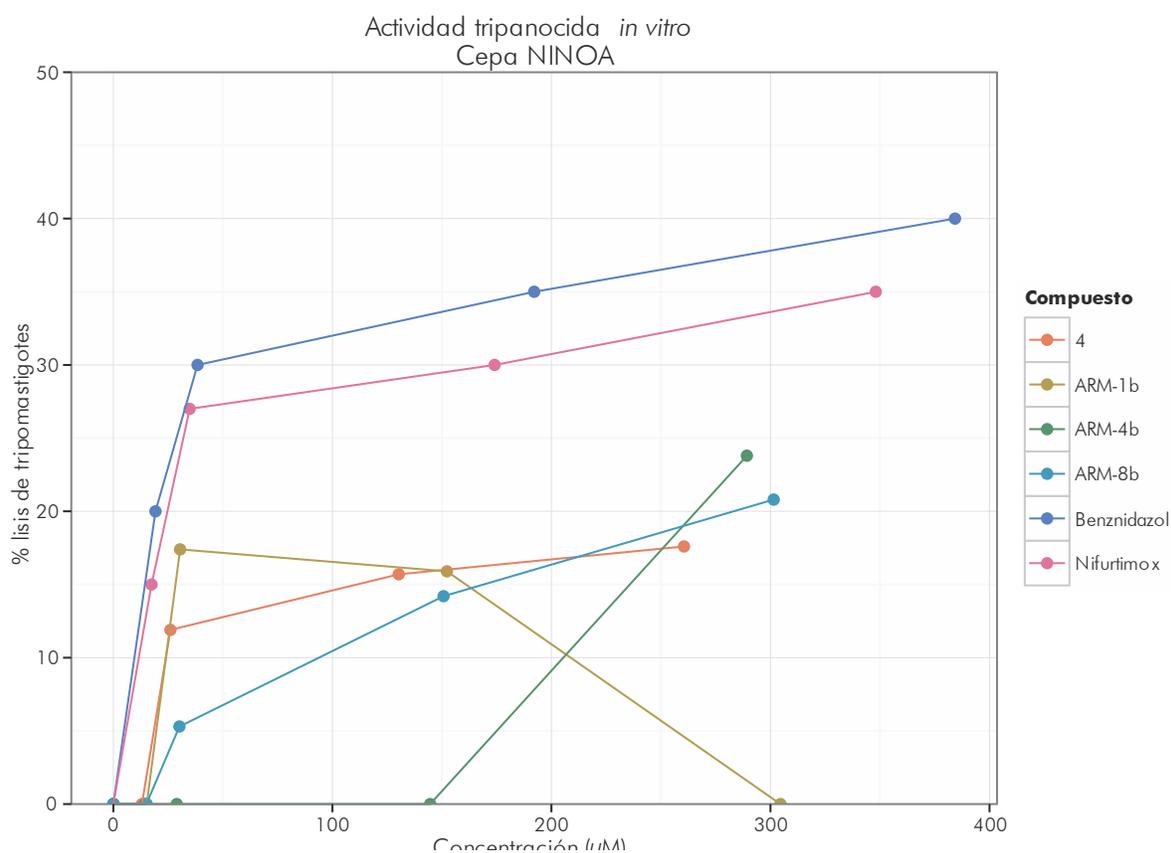
### VII.2.1. *Trypanosoma cruzi*

Esta parte fue realizada por el equipo de trabajo del Dr. Benjamín Noguera Torres, en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del I.P.N., con colaboración especial de la Dra. Rocío Nieto, y consistió en la evaluación de los compuestos sintetizados como agentes tripanocidas contra tripomastigotes sanguíneos de la cepa NINOA de *T. cruzi*.<sup>149-151</sup>

Brevemente, se obtuvo sangre por punción cardiaca de ratones infectados con la cepa NINOA con parasitemias altas (más de  $4 \times 10^6$  parásitos/mL). Para evaluar la actividad tripanocida se utilizó la sangre infectada con tripomastigotes a una concentración de  $1 \times 10^6$  parásitos/mL, donde 195  $\mu L$  fueron incubados con 5  $\mu L$  de solución del compuesto a evaluar a concentraciones de 5, 10, 50 y 100  $\mu g/mL$  y de los controles positivos. La incubación fue realizada en microplacas de 96 pozos a 4 °C por 24 horas. Después de ese tiempo se determinó la reducción en el número de tripomastigotes (lisis parasitaria) utilizando el método de conteo de Pizzi comparado con la lisis causada por cristal violeta a una concentración de 12.5  $\mu g/mL$  (considerado el 100%). Los experimentos se hicieron por triplicado y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 22 y en la Figura 23.

**Tabla 22.** Actividad tripanocida de los compuestos de la serie I.

Compuesto	Concentración (µg/mL)			
	5	10	50	100
Nifurtimox	15	27	30	35
Benznidazol	20	30	35	40
III	0	11.9	15.7	17.6
ARM-1b	0	17.4	15.9	0
ARM-2b	0	0	0	0
ARM-3b	0	0	0	0
ARM-4b	0	0	0	23.8
ARM-5b	0	0	0	0
ARM-6b	0	0	0	0
ARM-7b	0	0	0	0
ARM-8b	0	5.3	14.2	20.8



**Figura 23.** Actividad tripanocida de los compuestos evaluados contra *T. cruzi*

Al igual que en el caso de la prueba enzimática, se presupone que hubo problemas de solubilidad en la mayoría de los compuestos durante la realización del ensayo *in vitro*, ya que los compuestos tienen actividad errática. La mayoría de los compuestos no tuvo actividad a las concentraciones consideradas, por lo que se puede decir que estos compuestos no podrían considerarse agentes tripanocidas.

Adicionalmente se realizó una evaluación sobre el perfil de seguridad de algunos de los compuestos utilizando una línea celular de riñón de mono (Vero), las cuales fueron cultivadas en medio estándar (MEM con 10% de suero fetal bovino) y determinando el efecto citotóxico por ensayo colorimétrico de MTT.<sup>152,153</sup> Estos resultados se presentan en la Tabla 23.

**Tabla 23.** Perfil de seguridad de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Citotoxicidad ( $\mu\text{M}$ )	Actividad tripanocida ( $\mu\text{M}$ )		Índice de seguridad	
	Células Vero	INC-5	NINOA	INC-5	NINOA
<b>ARM-3b</b>	283.85	876.11	954.44	0.32	0.30
<b>ARM-4b</b>	573.44	137.37	860.17	4.17	0.67
<b>ARM-7b</b>	429.84	421.84	415.04	1.02	1.04
<b>ARM-8b</b>	174.94	904.38	382.31	0.19	0.46

En general los compuestos evaluados presentan un índice de seguridad bajo en células Vero, que son células renales de simio utilizadas para evaluar parásitos eucariotes. A pesar de no contar con suficientes datos para poder hacer un estudio detallado estructura-actividad, se observan ciertas tendencias. Al parecer los bencimidazoles son menos seguros que los benzotiazoles para ambas cepas. También se puede observar que la presencia de halógenos tiene efectos mixtos, ya que en los benzotiazoles no tiene efecto sobre la actividad biológica en ambas cepas, pero disminuye su citotoxicidad, mientras que para los bencimidazoles la presencia del cloro en el anillo aumenta su citotoxicidad. Resalta la selectividad moderada de **ARM-4b** a la cepa resistente a benzimidazol INC-5, así como su índice de seguridad, perfilándose este compuesto como un buen candidato de optimización para su uso contra la fase intracelular del parásito.

### VII.2.2. *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*

Adicionalmente a su perfil como posibles tripanocidas, se evaluó la actividad antiprotozoaria de estos compuestos contra parásitos de diverso interés clínico como son *G. intestinalis*, *T. vaginalis* y *E. histolytica*. Estos ensayos se llevaron a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI del I.M.S.S., bajo la dirección de la Dra. Lilián Yépez Mulia.

De forma breve, la metodología es la siguiente:<sup>154</sup> se incubaron  $5 \times 10^4$  trofozoitos/mL del protozooario de interés a 37 °C por 48 h con diferentes concentraciones del compuesto prueba (0.5, 0.1, 0.05, 0.01 y 0.005  $\mu\text{g/mL}$ ) usando albendazol, metronidazol y nitazoxanida como controles positivos. Después de este tiempo, los trofozoitos se sembraron en medio de cultivo fresco y se incubaron a 37 °C por 48 h. Al final de este periodo se contaron los trofozoitos y se analizaron los datos por el método estadístico Probit para determinar la concentración inhibitoria 50 ( $\text{CI}_{50}$ ) de cada compuesto evaluado. En la Tabla 24 se muestran los resultados obtenidos, mientras que en la Figura 24 se muestra una gráfica con los inversos de la  $\text{CI}_{50}$  para mejor evaluación de los resultados.

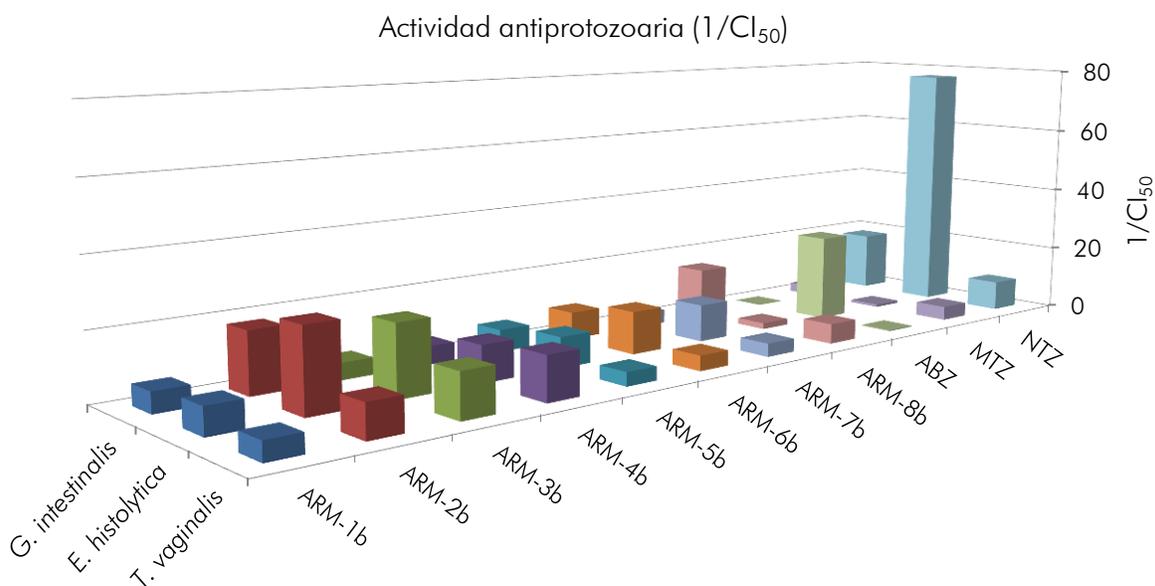
En esta gráfica se pueden apreciar las siguientes generalidades:

- Los benzotiazoles tuvieron una mejor actividad que sus bencimidazoles respectivos en todas las especies. Los dos compuestos que tuvieron mejor actividad fueron **ARM-2b** y **3b**.
- En *G. intestinalis*, el compuesto **ARM-2b** tuvo un mejor perfil de actividad antiparasitaria que el resto de los compuestos de la serie, incluso que de los fármacos de referencia. La presencia de un cloro en el anillo heterocíclico mejora la actividad, mientras que la rigidez de la molécula tiene un efecto negativo sobre la misma.

- En *E. histolytica*, al igual que en *G. intestinalis*, **ARM-2b** tuvo un mejor perfil, superando al mebendazol y ligeramente al albendazol; sin embargo, todos los compuestos tienen una actividad mucho menor que la nitazoxanida. A diferencia del caso anterior, no parece haber una relación clara entre la estructura de los compuestos y su efecto en la actividad; no obstante, se puede decir que la presencia de cloro y la flexibilidad en la molécula tienen efectos contrarios: si está presente el átomo de cloro en el anillo la molécula puede dar flexibilidad para tener mejor actividad, mientras que si la molécula es rígida el añadir el átomo de cloro causa una baja en la actividad biológica.
- En *T. vaginalis*, sólo los benzotiazoles tuvieron una mejor actividad que los fármacos de referencia. A diferencia de los casos anteriores, la adición del cloro y la flexibilidad aumentan la actividad biológica.

**Tabla 24.** Actividad antiprotozoaria de la serie I.

Compuesto	CI <sub>50</sub> (µM)		
	<i>G. intestinalis</i>	<i>E. histolytica</i>	<i>T. vaginalis</i>
ARM-1b	0.164	0.126	0.183
ARM-2b	0.055	0.041	0.102
ARM-3b	0.200	0.048	0.076
ARM-4b	0.186	0.092	0.123
ARM-5b	0.151	0.109	0.244
ARM-6b	0.122	0.078	0.220
ARM-7b	0.242	0.089	0.250
ARM-8b	0.066	0.054	0.166
Albendazol (ABZ)	56.33	0.038	3.39
Metronidazol (MTZ)	0.350	1.226	0.236
Nitazoxanida (NTZ)	0.055	0.013	0.110



**Figura 24.** Actividad antiprotozoaria de los compuestos evaluados.

Los resultados anteriores demuestran que, a pesar que fueron diseñados como tripanocidas, los compuestos de la serie I pueden actuar también como modestos giardicidas, y tricomonocidas, coincidiendo las estructuras de esta serie con estudios de actividad tricomonocida y modelos desarrollados paralelamente a este proyecto.<sup>155,156</sup>

### VII.2.3. *Leishmania mexicana*

Al ser también un tripanosomátido que causa enfermedades sin cura actualmente, *L. mexicana* es también un protozooario parásito de interés clínico. Los compuestos se evaluaron contra promastigotes de *L. mexicana* MNYC/BZ/62/M379 en su fase estacionaria en el grupo del Dr. José Manuel Hernández del Departamento de Biología Celular del CINVESTAV-IPN.

De forma resumida, el procedimiento es el siguiente:<sup>157</sup> en cajas de 96 pozos se colocaron  $2 \times 10^4$  parásitos/mL y se cultivaron en medio RPMI suplementado, conteniendo 0.1, 0.5, 1.5, 10 and 20  $\mu\text{g/mL}$  de los compuestos a evaluar por 12, 24, 48 y 72 h a 25 °C. Como control negativo se incluyeron parásitos en presencia de la concentración máxima de DMSO (0.1%) realizándose cada concentración por triplicado. Los resultados se muestran en la Tabla 25.

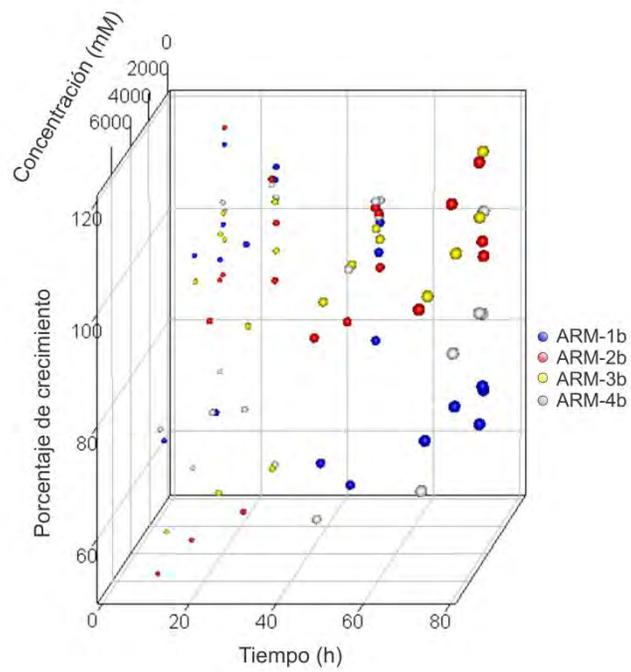
**Tabla 25.** Actividad leishmanicida de algunos compuestos de la serie I.

	Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Porcentaje de crecimiento a diferentes tiempos (h)						Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Porcentaje de crecimiento a diferentes tiempos (h)				
		0	12	24	48	72			0	12	24	48	72
ARM-1b	0	100	100	100	100	100	ARM-3b	0	100	100	100	100	100
	0.1	100	112	108	98	68		0.1	100	95	93	95	100
	0.5	100	98	106	93	69		0.5	100	100	102	100	111
	1.5	100	92.5	107	78	63		1.5	100	97	55	98	100
	10	100	100	102	59	73		10	100	95	87	98	100
	20	100	75	80	71	75		20	100	58	65	99	100
ARM-2b	0	100	100	100	100	100	ARM-4b	0	100	100	100	100	100
	0.1	100	115	98	90	92		0.1	100	100	102.5	102	100
	0.5	100	89	88	100	95		0.5	100	102	55	99.5	82
	1.5	100	89	107	102	110		1.5	100	72.5	106	103	83
	10	100	50	55	89	110		10	100	62.5	73	98	83
	20	100	53	98	95	100		20	100	78	81	62	67

Como se puede ver en la tabla anterior, ninguno de los compuestos evaluados presentó una actividad leishmanicida considerable, presentándose su efecto máximo y disminuyendo su efecto posteriormente. Cabe notar que los compuestos clorados, **ARM-2,4b**, presentan su efecto máximo a las 12-24 h mientras que los compuestos no-clorados **ARM-1,3b** lo presentan a las 24-48 h, y éste efecto es mayor a la de sus contrapartes cloradas. En la Figura 25 se presenta una gráfica de los datos anteriores, donde se puede ver más claramente estas tendencias.

Estos resultados nos hacen sospechar la influencia del halógeno en el metabolismo de estos compuestos, particularmente en la reducción del grupo nitro para generar especies reactivas; sin embargo, se requieren mayores estudios para descartar cualquier efecto metabólico sobre la actividad de estos compuestos.

Por lo anterior, se consideró que los compuestos de la serie I no tuvieron actividad leishmanicida.



**Figura 25.** Porcentaje de crecimiento de *Leishmania mexicana* diferentes conentraciones de los compuestos a lo largo del tiempo.



# Parte IV

Análisis posteriores e integración de los resultados obtenidos.

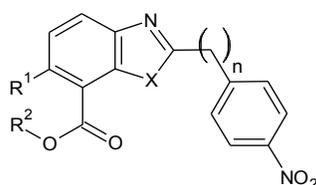


## VIII. Análisis y discusión de resultados

### VIII.1. Validación experimental del análisis por grupos

Una vez sintetizados y evaluados los compuestos elegidos, se puede hacer una comparación del desempeño del análisis por grupos con respecto a la actividad biológica. Esta comparación se puede observar en la Tabla 26, resaltándose los datos teóricos coincidentes con los datos experimentales.

Tabla 26. Porcentaje de inhibición experimental y calculado de TcTIM.



Clave	R <sup>1</sup>	X	n	R <sup>2</sup>	% inhibición TcTIM @100 μM			
					1°docking	2°docking	3° docking	Experimental
ARM-1a	H	S	1	H	19-46	9-21	9-41	68
ARM-2a	Cl	S	1	H	28-50	19-30	24-52	5
ARM-3a	H	S	0	H	31-57	<b>1-16</b>	<b>0-25</b>	7
ARM-4a	Cl	S	0	H	32-60	41-60	21-83	0
ARM-5a	H	NH	1	H	20-42	<b>2-40</b>	17-43	11
ARM-6a	Cl	NH	1	H	25-44	21-31	8-24	0
ARM-7a	H	NH	0	H	28-50	38-56	9-41	0
ARM-8a	Cl	NH	0	H	20-36	41-62	<b>0-25</b>	0
ARM-1b	H	S	1	CH <sub>3</sub>	26-45	2-17	23-49	0
ARM-2b	Cl	S	1	CH <sub>3</sub>	25-43	<b>0-44</b>	23-49	9
ARM-3b	H	S	0	CH <sub>3</sub>	24-41	22-33	20-45	99
ARM-4b	Cl	S	0	CH <sub>3</sub>	<b>19-41</b>	<b>24-35</b>	<b>10-38</b>	35
ARM-5b	H	NH	1	CH <sub>3</sub>	16-52	<b>3-18</b>	<b>3-23</b>	8
ARM-6b	Cl	NH	1	CH <sub>3</sub>	25-44	31-45	11-29	0
ARM-7b	H	NH	0	CH <sub>3</sub>	37-74	<b>2-40</b>	11-27	28
ARM-8b	Cl	NH	0	CH <sub>3</sub>	<b>22-38</b>	33-48	<b>22-74</b>	30
Efectividad de predicción:					12.5%	37.5%	31.2%	

Coincidiendo con lo dicho anteriormente (ver pág. 29), los estudios de *docking* 2° y 3° mostraron mejor capacidad predictiva, coincidiendo en el 38% y 31% de los casos, respectivamente, para predecir el rango de actividad biológica de los compuestos sintetizados. Estos porcentajes de predicción coinciden con los previamente calculados para ambos procedimientos; sin embargo, ambos números aún son bajos para que este modelo sea considerado útil para la predicción de rangos de inhibición enzimática contra TcTIM.

Con más datos de actividad biológica disponibles, se pudo modificar este método. En la Tabla 27 se muestra los datos estadísticos del análisis por grupos recalibrado con los nuevos datos de actividad biológica. En la misma se puede observar que, fijando la ordenada al origen del modelo a cero, en todos los casos la correlación aumenta de forma importante, para prácticamente considerarse un modelo lineal, justificándose este ajuste debido a una actividad biológica nula (0% de inhibición de TcTIM) que presentaría una energía de unión muy alta (cercana a cero).

Adicionalmente, se conserva el hecho de que los estudios de *docking* 2° y 3° se correlacionan mejor que el *docking* rígido (1°) con la actividad inhibitoria en TcTIM, reafirmando la hipótesis de que para estudiar

sistemas móviles se requiere tomar en cuenta la flexibilidad de la diana biológica. Finalmente, la adición de los datos de actividad biológica no modifica sustancialmente el centro de los clústers.

**Tabla 27.** Datos estadísticos de la calibración del análisis por grupos.

	Parámetro Dockings	Clúster 1			Clúster 2		
		1°	2°	3°	1°	2°	3°
Análisis de grupos antes de la síntesis	R <sup>2</sup>	0.0691	0.0455	0.1765	0.3769	0.7116	0.2339
	N total en clúster	23	12	16	26	37	33
	n (para R.L.)	18	9	11	17	21	16
	Pendiente (D. E.)	-0.13 (0.21)	-0.08 (0.26)	-0.09 (0.12)	-0.16 (0.09)	-0.15 (0.04)	-0.10 (0.09)
	Ordenada al origen (D. E.)	-0.57 (1.40)	-1.70 (6.06)	-1.81 (2.78)	-0.82 (0.63)	-3.17 (0.86)	-2.09 (1.91)
	Centro (x,y,z)	(22.83, 56.40, 55.95)	(24.24, 57.52, 56.47)	(25.35, 57.16, 56.10)	(17.27, 58.71, 61.45)	(21.23, 59.38, 62.41)	(21.01, 59.91, 62.16)
Calibración del análisis de grupos	R <sup>2</sup>	0.7176	0.4885	0.6640	0.6011	0.6659	0.6137
	N total en clúster	34	25	27	52	61	59
	n (para R.L.)	24	19	19	38	45	43
	Pendiente (D. E.)	-0.03 (0.004)	-0.005 (0.001)	-0.010 (0.002)	-0.02 (0.002)	-0.008 (0.0009)	-0.007 (0.0008)
	Ordenada al origen (D. E.)	0	0	0	0	0	0
	Centro (x,y,z)	(22.62, 56.14, 55.71)	(24.42, 57.27, 56.16)	(25.62, 56.98, 55.87)	(16.39, 58.30, 61.76)	(20.14, 59.47, 62.95)	(20.79, 59.56, 62.69)

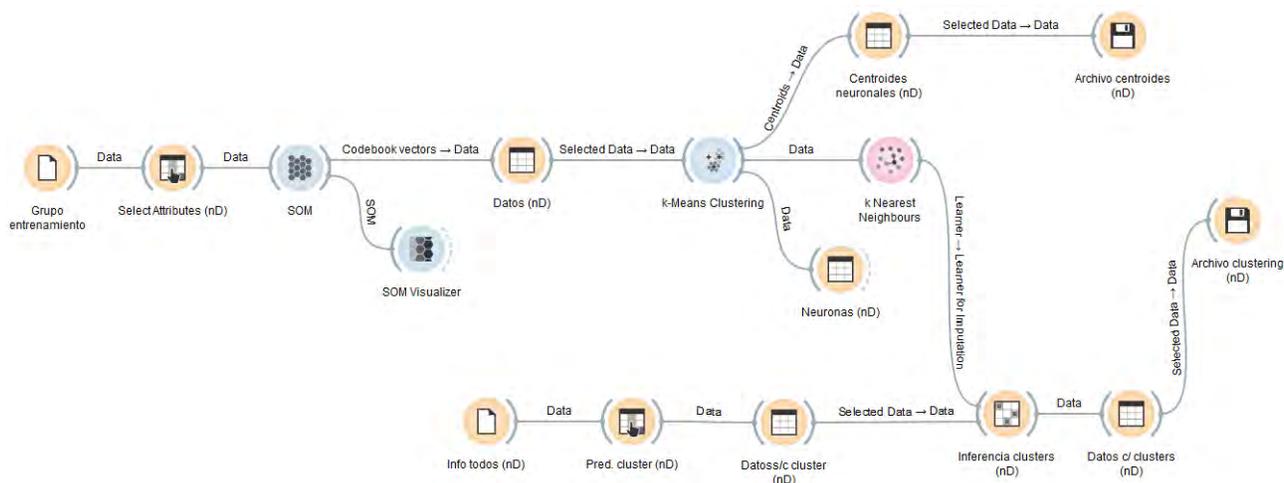
A pesar de la mejora observada en los estadísticos del análisis de grupo, se buscó una forma adicional para mejorar la forma de elegir moléculas como buenos candidatos a síntesis en estudios futuros.

## VIII.2. Método no-lineal de elección de candidatos

El uso de regresiones lineales mostró una eficiencia limitada en este caso, por lo que se buscó una nueva forma de elegir buenos candidatos a síntesis utilizando la información generada por *docking*. Recientemente se han propuesto diversos métodos que simulan la acción del cerebro humano para descubrir patrones dentro de una serie de variables, que en su conjunto reciben el nombre de redes neuronales. Estos métodos se han integrado al arsenal de técnicas computacionales para el diseño de fármacos asistido por computadora, sobre todo como una técnica adyuvante del QSAR multidimensional.<sup>65,71</sup> Una de las formas más sencillas de redes neuronales son los mapas auto-organizativos (self-organizing map, SOM) o mapas de Kohonen.

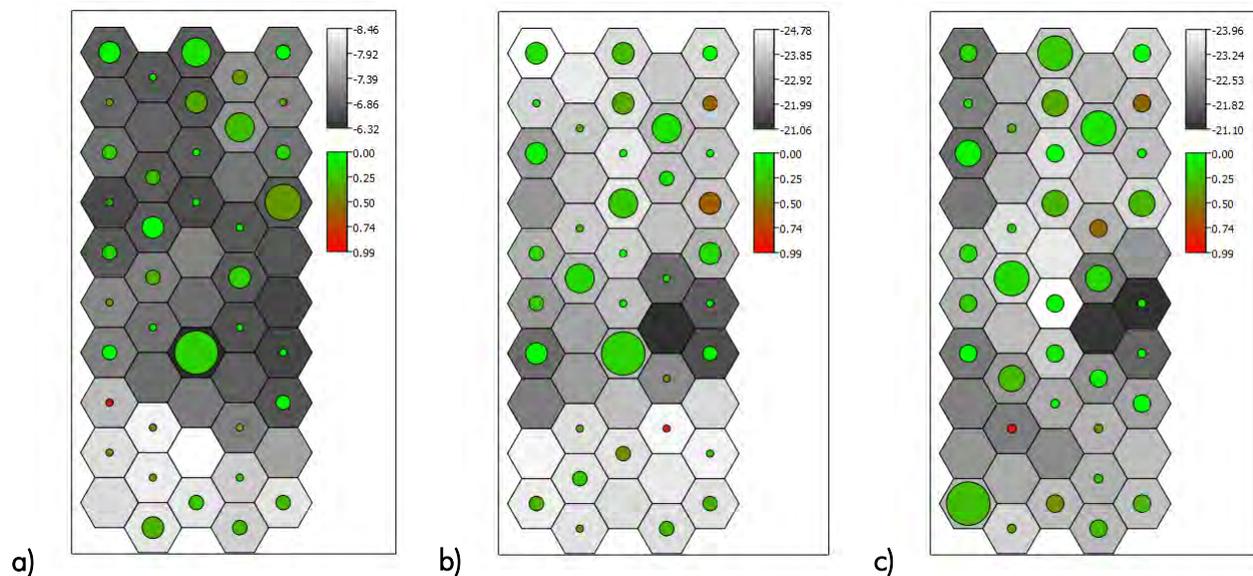
De forma simple, los mapas auto-organizativos consisten en un algoritmo no supervisado donde una red de puntos de un espacio multidimensional son convertidos en un espacio de menores dimensiones, casi siempre a un plano (2D). En esta proyección, la topología del espacio de mayores dimensiones se conserva en el mapa de menores dimensiones; así, los mapas de Kohonen pueden ser usados para encontrar similitudes entre objetos y agruparlos.<sup>158</sup>

Así, bajo la misma idea de agrupar las conformaciones para su mejor análisis, se utilizó tanto la información obtenida de los estudios de *docking* como la de algunos descriptores fáciles de calcular, mismos que se enlistan en la Tabla 50 (pág. 119). Al igual que en el análisis por grupos, para construir un mapa auto-organizado se necesita un grupo de trabajo, por lo que se utilizó la información de los compuestos con actividad inhibitoria de TcTIM. El mapa se hizo en Orange-Canvas,<sup>159</sup> un programa de minería de datos que permite, mediante asistentes gráficos o “widgets”, la construcción de redes neuronales para el análisis. El mapa diseñado para el análisis de grupos de las conformaciones se muestra en la Figura 26.



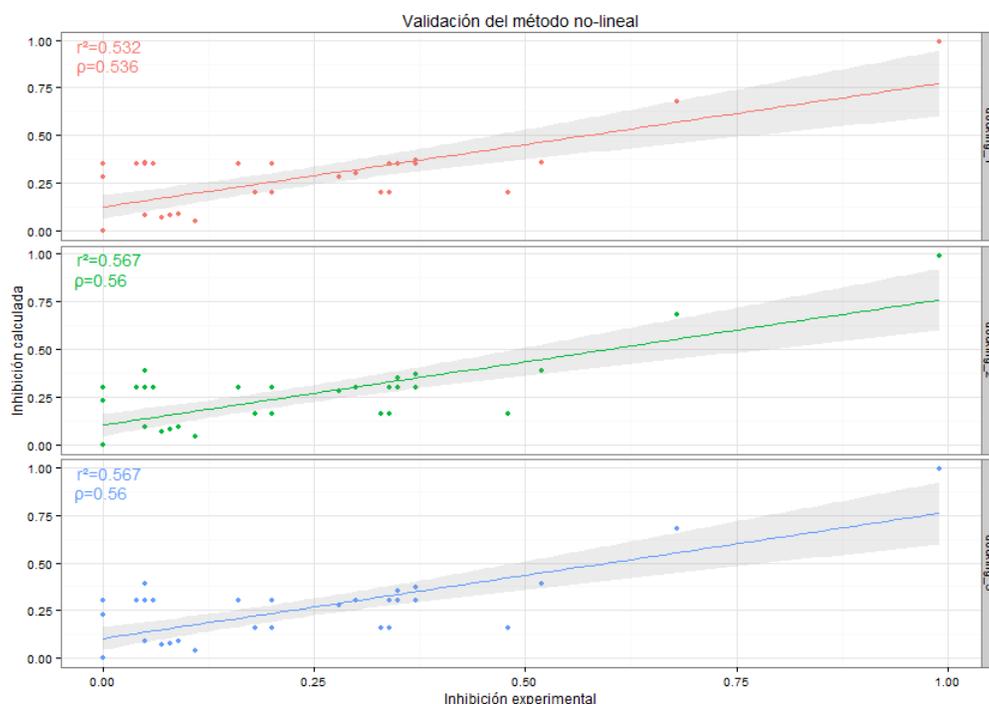
**Figura 26.** Diagrama de asistentes gráficos para la red neuronal de análisis por grupos en Orange-Canvas.

Con este arreglo se calcularon 3 SOMs, uno por cada *docking* realizado. Los mapas obtenidos se muestran en la Figura 27. Se obtuvieron 3 SOMs con arreglo hexagonal de 5X10, iniciados aleatoriamente calculando la vecindad de dimensiones de forma gaussiana y con 200 iteraciones de cálculo. Estos mapas muestran las dos dimensiones de mayor interés en este trabajo: el rango de energía de unión obtenida por *docking* en el fondo (tonos de grises) y la actividad inhibitoria en TcTIM a 100  $\mu\text{M}$  al frente (rojo a verde). La posición relativa de las “neuronas” (hexágonos) muestra la similitud que tienen estos elementos de organización entre sí; por ejemplo, una “neurona” A es más similar a otra B si ambas están juntas que otra C que se encuentra a 3 “neuronas” de distancia.



**Figura 27.** SOMs de los *dockings* realizados. a) *docking* 1°, b) *docking* 2°, c) *docking* 3°.

Una vez organizados los datos, estos mapas facilitaron su agrupamiento para predecir la actividad inhibitoria de compuestos. Esta actividad se predijo utilizando el algoritmo k-NN utilizando distancias euclidianas entre las variables, dando como 6, 9, y 7 tipos de “neuronas” respectivamente para calcular la actividad inhibitoria. A estos mapas se alimentaron los datos de todos los compuestos diseñados para predecir su actividad inhibitoria a 100  $\mu\text{M}$ , y como validación interna se adicionaron algunos compuestos del grupo de trabajo. Los resultados de la validación interna de los mapas se muestran en la Figura 28.



**Figura 28.** Validación interna de los SOMs generados.

El método no-lineal por mapas de Kohonen es ligeramente inferior a los métodos lineales usados para predecir actividades biológicas; sin embargo, estos mapas se construyen aleatoriamente con nula o poca intervención del usuario, por lo que esto elimina la presencia posible de prejuicios o sesgos del usuario que son inevitables en el método lineal. En concordancia con lo anteriormente observado, el uso de los *dockings* flexibles presenta un mejor desempeño que uno rígido; sin embargo, en el caso de los mapas no se observa una diferencia significativa entre los modelos de *dockings* flexibles que implicaría a que no importa que residuos se hayan elegido como residuos flexibles.

Estos mapas aumentaron el porcentaje de inhibición en aproximadamente 10%, por lo que la actividad calculada tenderá a ser mayor que la experimental. Una posible limitación adicional a este modelo es que alrededor del 10% de los compuestos en el grupo de trabajo son benzotiazoles y alrededor del 20% son benzoazoles que presentan una sustitución en la posición 7(4) (ambos tipos de compuestos sintetizados en este trabajo), por lo que compuestos con estas características podrían no ser catalogados de manera eficiente por los mapas de Kohonen obtenidos.

La mayoría de los elementos que probablemente hicieron fallar la validación corresponden a las piridinilcarboxamidas bencimidazólicas **X.32-38**,<sup>147</sup> lo que los hace muy semejantes estructuralmente a los compuestos con los que se crearon los mapas; lo anterior resulta curioso, ya que la síntesis de estos compuestos fue reportada como difícil y presentaban problemas de solubilidad, fenómeno que pudo afectar la actividad biológica. Estos “outliers” plantean un problema que habrá que resolver en trabajos posteriores.

En la Tabla 28 se muestran los 25 mejores candidatos según el método no-lineal, resaltando los compuestos con los que ya se cuenta actividad biológica. Analizando esta lista se observa que las series **V** y **VI** no tienen candidatos a estudio debido a su alta flexibilidad (serie **V**) o a la presencia de grupos

funcionales muy poco frecuentes en el grupo de trabajo (sulfonamidas en la serie VI). Los compuestos elegidos de la serie I que no han sido sintetizados son benzotiazoles con sustituciones en las posiciones 5 y/o 6, indicando que el método no-lineal fue capaz de catalogar correctamente estos compuestos. En la lista hay compuestos de gran tamaño pertenecientes a la serie II y IV, elección que se puede explicar por la presencia de compuestos de gran tamaño en el grupo de trabajo (serie X<sup>98,99</sup>); el tamaño de estas moléculas tiene la ventaja de que pueden ocupar en su totalidad la interfaz de la enzima, pero tendrán problemas de solubilidad y su síntesis sería muy larga. Finalmente, la serie VII fue diseñada al término del trabajo sintético de este proyecto en un intento por conjuntar las propiedades estructurales de la serie I y III procurando mantener la simpleza estructural y factibilidad de síntesis; los compuestos elegidos son carboxamidas derivadas de aminoácidos que guardan una gran similitud estructural con los intermediarios sintetizados 24-26, por lo que estos compuestos constituyen unos excelentes candidatos a síntesis para trabajos posteriores.

**Tabla 28.** Porcentaje de inhibición de TcTIM a 100  $\mu$ M calculada según el método no-lineal.

Molécula	SOM-1	Molécula	SOM-2	Molécula	SOM-3	Molécula	Promedio SOM (DE)
I.1	68%	I.1	68%	I.1	68%	I.1	68% (0%)
I.3	66%	I.3	60%	I.3	60%	I.3	62% (3%)
I.5	62%	I.5	50%	I.5	50%	I.5	54% (7%)
I.24	62%	I.25	60%	I.25	60%	I.25	62% (3%)
I.25	66%	I.43	99%	I.43	99%	I.43	99% (0%)
I.43	99%	II.1	41%	II.1	41%	II.1	39% (3%)
II.3	44%	II.3	43%	II.3	43%	II.3	43% (1%)
II.13	42%	II.9	41%	II.9	41%	II.9	40% (2%)
II.14	43%	II.13	46%	II.13	46%	II.13	45% (2%)
II.15	46%	II.14	41%	II.14	41%	II.14	42% (1%)
II.17	43%	II.15	45%	II.15	45%	II.15	45% (1%)
II.18	41%	II.16	42%	II.16	42%	II.16	41% (1%)
III.29	41%	III.9	41%	III.9	41%	II.17	39% (3%)
III.30	42%	III.28	41%	III.28	41%	III.28	41% (1%)
IV.47	41%	III.29	42%	III.29	42%	III.29	42% (1%)
IV.49	41%	III.30	42%	III.30	42%	III.30	42% (0%)
X.12	52%	III.65	41%	III.65	41%	III.65	39% (3%)
X.20	48%	III.73	41%	III.73	41%	IV.47	41% (0%)
VII.03	47%	IV.47	41%	IV.47	41%	IV.48	40% (1%)
VII.04	44%	IV.48	41%	IV.48	41%	IV.49	39% (2%)
VII.08	48%	X.12	52%	X.12	52%	X.12	52% (0%)
VII.12	43%	X.14	45%	X.14	45%	X.20	48% (0%)
VII.16	43%	X.20	48%	X.20	48%	VII.03	48% (1%)
VII.20	41%	VII.03	49%	VII.03	49%	VII.04	48% (3%)
VII.26	43%	VII.04	50%	VII.04	50%	VII.08	49% (1%)
VII.27	41%	VII.08	49%	VII.08	49%	VII.12	44% (1%)
		VII.12	44%	VII.12	44%	VII.26	40% (2%)

### VIII.3. Dinámica molecular de complejos enzima-ligando

Paralelamente a la búsqueda de nuevas formas de correlacionar los datos obtenidos con la actividad inhibitoria de los compuestos, se verificó la estabilidad de los complejos enzima-ligando de los compuestos sintetizados ARM-1ab-8ab.

#### VIII.3.1. Estabilidad de las simulaciones

Para determinar la estabilidad de las simulaciones, se hicieron gráficas de la temperatura del sistema (Figura 29), energía total (Figura 30) y RMSD de la cadena proteínica (Figura 31) a lo largo de la simulación. Como puede apreciarse en estas gráficas, las simulaciones mostraron estabilidad suficiente para considerar que las dinámicas moleculares se llevaron a cabo de forma correcta.

Las simulaciones de 5 ns, a pesar del corto tiempo, probaron ser suficientes para tener una noción general de la estabilidad de los complejos obtenidos, además de que su análisis cuidadoso proporcionó

información sobre otros factores que podrían afectar la unión enzima-ligando y que no podrían haberse identificado únicamente con el *docking* de las estructuras en las TIM.

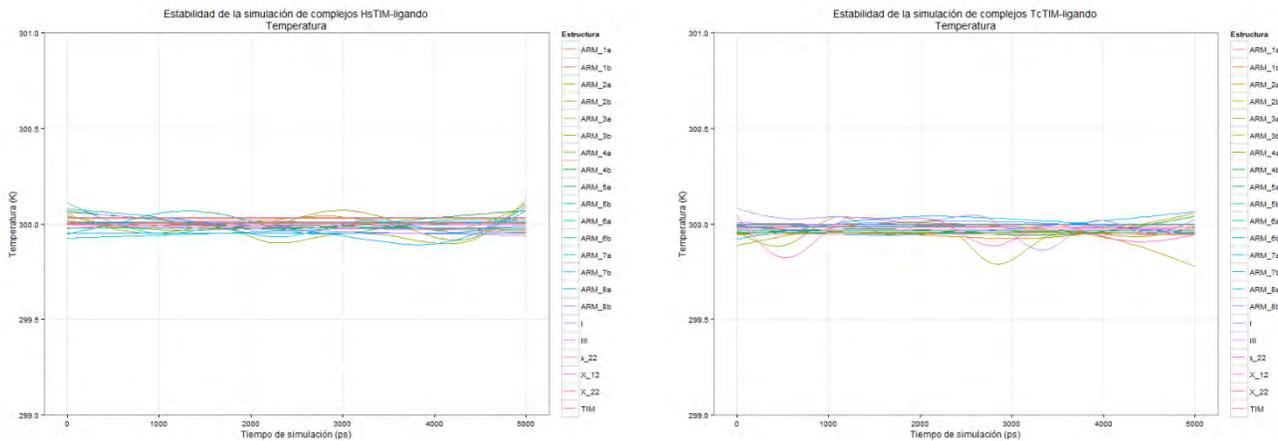


Figura 29. Evolución de parámetros en las simulaciones de dinámica molecular. Temperatura.

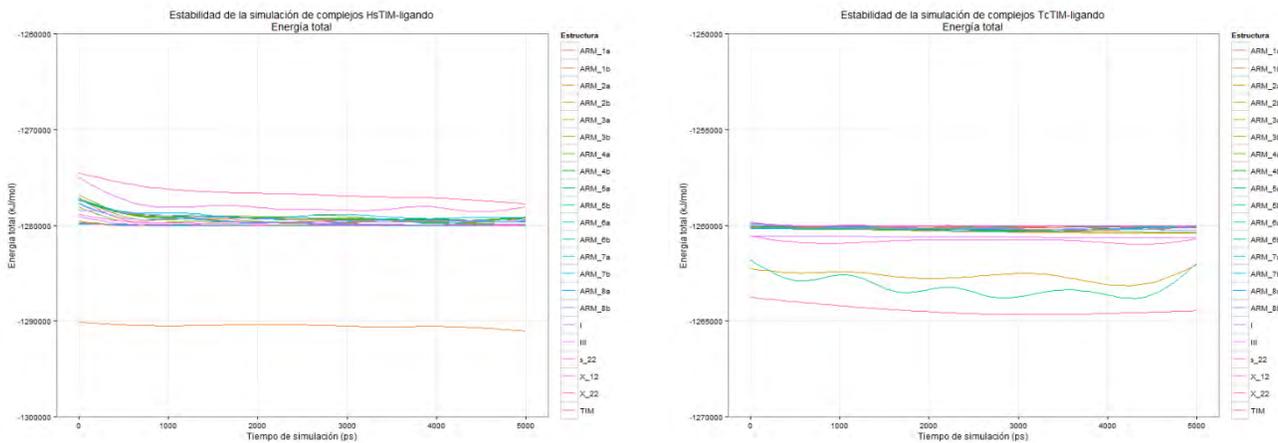


Figura 30. Evolución de los parámetros en las simulaciones de dinámica molecular. Energía total.

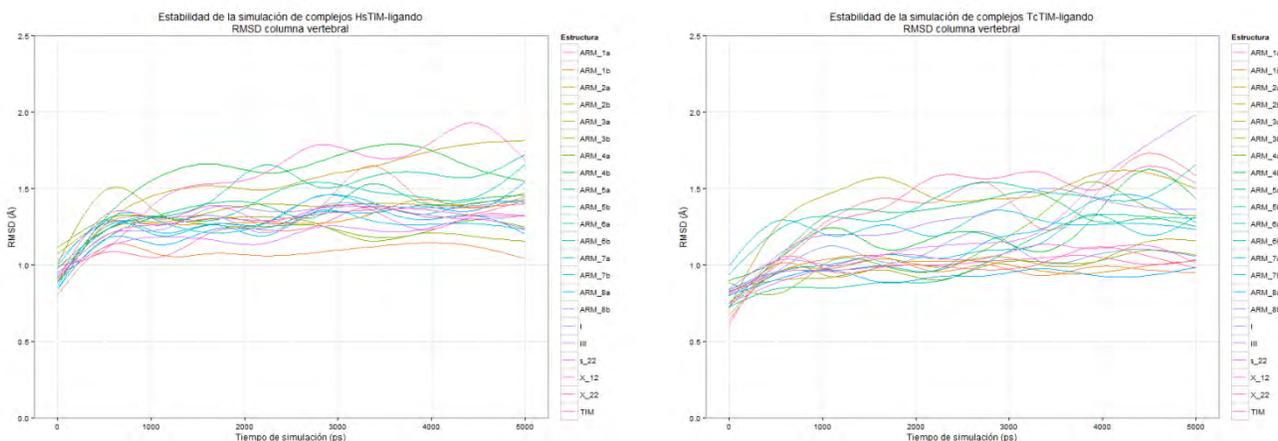


Figura 31. Evolución de los parámetros en las simulaciones de dinámica molecular. RMSD de la cadena proteínica.

Aunque las gráficas de RMSD de la cadena proteínica (Figura 31) hay estructuras que presentan un RMSD mayor a 2 Å, ésta no rebasa los 3 Å que se podría considerar que la simulación se está

desestabilizando, ya que los otros parámetros que nos ayudan a determinar si una simulación es estable o no se muestran lineales durante toda la simulación para todas las estructuras.

### VIII.3.2. Energía libre de unión durante las simulaciones

Se calculó la energía libre de unión basado en ecuación de la energía de interacción<sup>160,161</sup> como una noción de afinidad del ligando por la enzima utilizando la siguiente fórmula:

$$\Delta G_{binding} = \alpha [(V_{LJ})_{bound} - (V_{LJ})_{free}] + \beta [(V_{CL})_{bound} - (V_{CL})_{free}] + \gamma$$

Donde  $(V_{LJ})_{bound}$  es la energía promedio de potencial Lennard-Jones para la interacción ligando-proteína;  $(V_{LJ})_{free}$  es la energía promedio de potencial Lennard-Jones para la interacción ligando-disolvente;  $(V_{CL})_{bound}$  es la energía electrostática promedio de la interacción ligando-proteína;  $(V_{CL})_{free}$  es la energía electrostática promedio de la interacción ligando-disolvente; mientras que  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son coeficientes que para ligandos tipo fármaco están fijados en  $\alpha=0.18$ ,  $\beta=0.5$  y  $\gamma=0$ . En la Figura 32 se muestra esta energía para los complejos con HsTIM y en la Figura 33 para TcTIM.

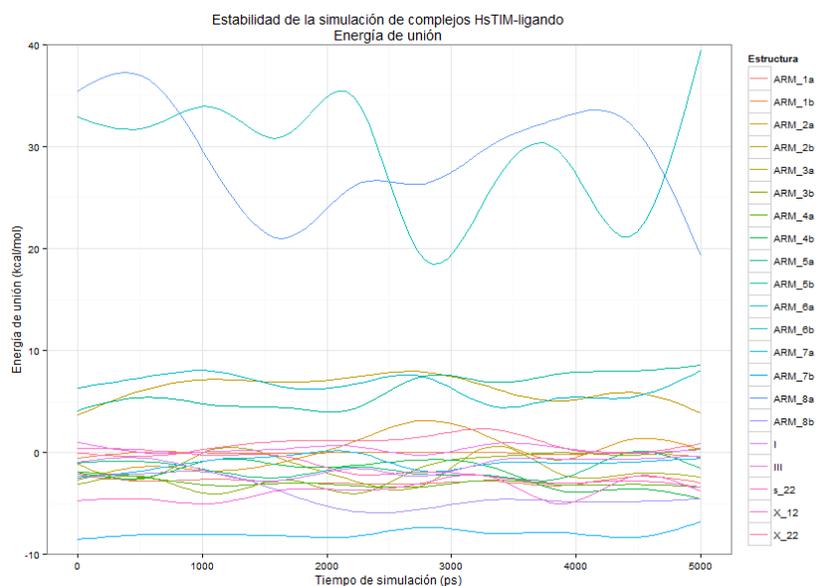


Figura 32. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM.

En la Sección XI.2 (pág.157), se muestran más gráficas detalladas para cada caso. Para ambas enzimas, se observa que muchos de los complejos podrían no ser estables debido a que presentan energías desfavorables (mayores a 0 kcal/mol) y sólo algunos presentan energías favorables. Un caso particular son los complejos con **ARM-6a**, que son particularmente desfavorecidos y que pudiera explicar la nula actividad inhibitoria que presenta este compuesto. Otra tendencia identificable es que los compuestos clorados presentan menos afinidad que sus contrapartes no clorados, haciéndose más notoria esta diferencia en el caso de los ésteres (**ARM-1b**, **3b**, **5b**, **7b**). Excepto por **ARM-2b**, los benzotiazoles presentan una afinidad favorable hacia las enzimas, siendo ligeramente más afines a TcTIM que a HsTIM. En el caso de los bencimidazoles, sólo **ARM-5b**, **7b** y **8b** tienen una afinidad favorable hacia TcTIM en orden de menor a mayor afinidad, lo que va acorde a la inhibición provocada por estos compuestos; sin embargo, presentan una afinidad más favorable hacia HsTIM en sentido contrario a lo observado experimentalmente, quizá indicando que el tiempo de simulación no fue lo suficientemente largo.

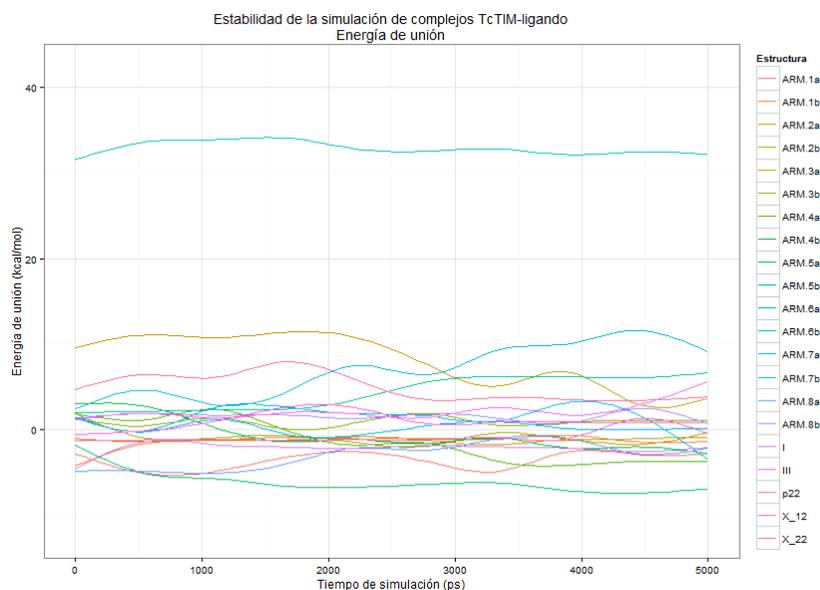


Figura 33. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM.

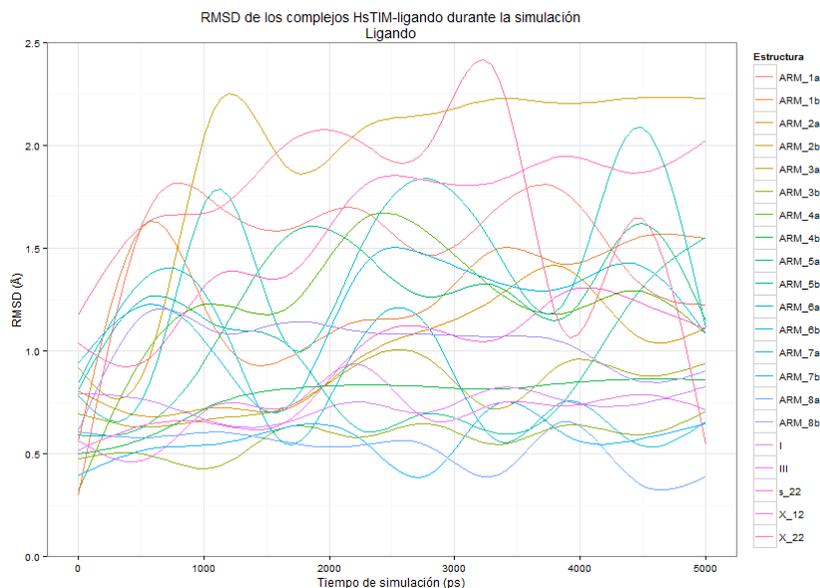
### VIII.3.3. RMSD del ligando durante las simulaciones

Se calculó el RMSD que presentó el ligando a lo largo de la simulación como una noción de la estabilidad de la conformación de inicio, que se obtuvo del *docking* 1°. En la Sección XI.2 (pág. 159), se muestran gráficas detalladas para cada caso. En general, un complejo enzima-ligando se considera estable si el ligando permanece durante la simulación con pocas diferencias en su posición, expresado por la desviación de la media cuadrática (RMSD) usando como referencia una estructura, en nuestro caso el complejo enzima-ligando obtenido en el *docking* 1°. Si durante la simulación el RMSD cambia repentinamente y se mantiene o el valor es oscilante, significa que el complejo inicial no era del todo estable y sufrió un reacomodo a una posición más estable; en cambio, si el RMSD cambia de forma ascendente el complejo podría no ser estable en absoluto. Teniendo esto en mente, también hay que tener en cuenta el hecho que la cavidad que se consideró como sitio de unión para nuestros ligandos, en TcTIM y HsTIM, es una región extensa y simétrica, por lo que el ligando podría “saltar” al otro lado de la interfaz homodimérica sin que esto signifique que el complejo inicial no era estable y formándose un complejo que es simétrico al inicial, aunque se vea un cambio drástico en el RMSD.

En la Figura 34 se muestran los resultados para HsTIM. En general, los ligandos en HsTIM muestran una alta variación en su RMSD sin que éste tome valores extremos o siempre ascendentes excepto por **ARM-2b**, cuyo complejo inicial no es estable y el ligando se estabiliza en una región diferente pero no muy lejana (cerca de 2Å) de la original. El comportamiento de RMSD en todos los caso es oscilante excepto para **ARM-4b,8b**, que se mantienen relativamente constantes sin cambios drásticos y que es interesante ya que son benzoazoles con el mismo patrón de sustitución, excepto que uno es un benzotiazol (**ARM-4b**) y otro un bencimidazol (**ARM-8b**). Por otro lado, los bencimidazoles presentaron una mayor variación comparados con sus análogos benzotiazoles.

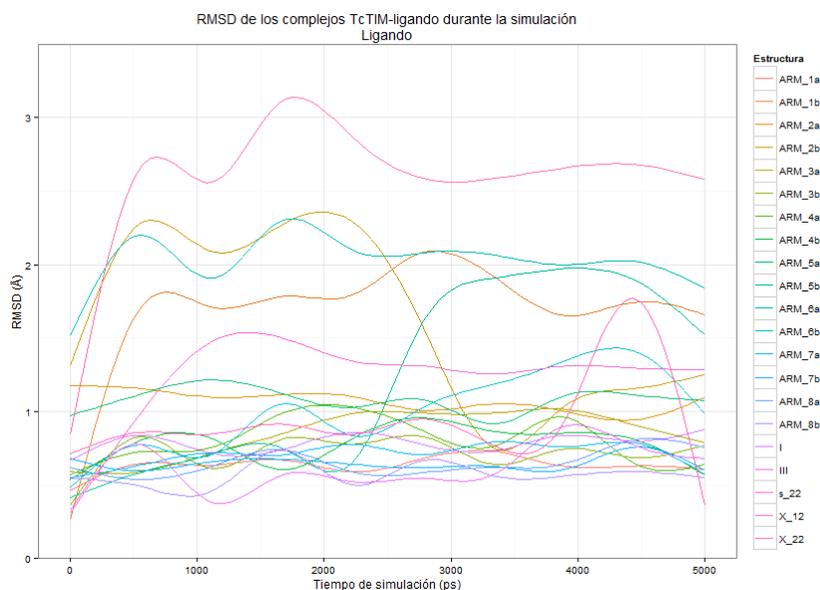
Excepto por el par **ARM-2ab** y el par **ARM-5ab**, todos los ésteres tienen una variación muy parecida a la de sus respectivos ácidos, mostrando una variación de mayor magnitud el ácido carboxílico; la presencia de

un grupo metilo en los ésteres podría provocar que los complejos sean más estables que los ácidos carboxílicos debido a la alta hidrofobicidad del sitio de unión. Una excepción a lo anterior es el par **ARM-1ab**, los cuales presentan una variación casi igual con un mismo comportamiento en la variación.



**Figura 34.** RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM.

En la Figura 35 se muestra los resultados para TcTIM. Para esta enzima, los ligandos muestran una baja variación en su RMSD comparado con sus respectivos complejos en HsTIM, además de que su comportamiento es prácticamente constante. En el caso especial de **ARM-1ab**, **ARM-2b**, **ARM-5b** y **ARM-6a** los complejos iniciales no son estables y los ligando se estabilizan en una región diferente pero no muy lejana (cerca de 2Å) de la original.



**Figura 35.** RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM.

El comportamiento del complejo con **ARM-5b** fue el más peculiar de todos ya que después de mantenerse estable por casi 2.5 ns, cambia abruptamente a una conformación 2Å de la original,

estabilizándose ahí otros 2 ns para regresar a una conformación más cercana a la original. En este caso el tiempo de simulación no fue suficiente para observar estas transiciones cuidadosamente.

### VIII.3.4. Afectaciones a la estructura atribuibles al ligando

Además de poder observar el movimiento del ligando en un complejo enzima-ligando dado, también se puede estudiar el efecto que la presencia del ligando tiene sobre el movimiento de la proteína. Para ello se calcula la fluctuación de la media cuadrática (RMSF) de los aminoácidos de la proteína durante la simulación de dinámica molecular. En la Sección XI.2 (pág.162), se muestran gráficas detalladas para cada caso. De forma análoga al RMSD, si en la estructura de la proteína no hay cambios sustanciales de posición de los átomos con respecto a una estructura durante el tiempo de simulación, el RMSF no cambiará de forma importante y se podrá deducir que no hay efectos sustanciales sobre la estructura de la proteína; por el contrario si el RMSF, cambia significa que hay un efecto ya sea del disolvente o de un ligando, que causa cambios sustanciales en la posición de los átomos de la proteína.

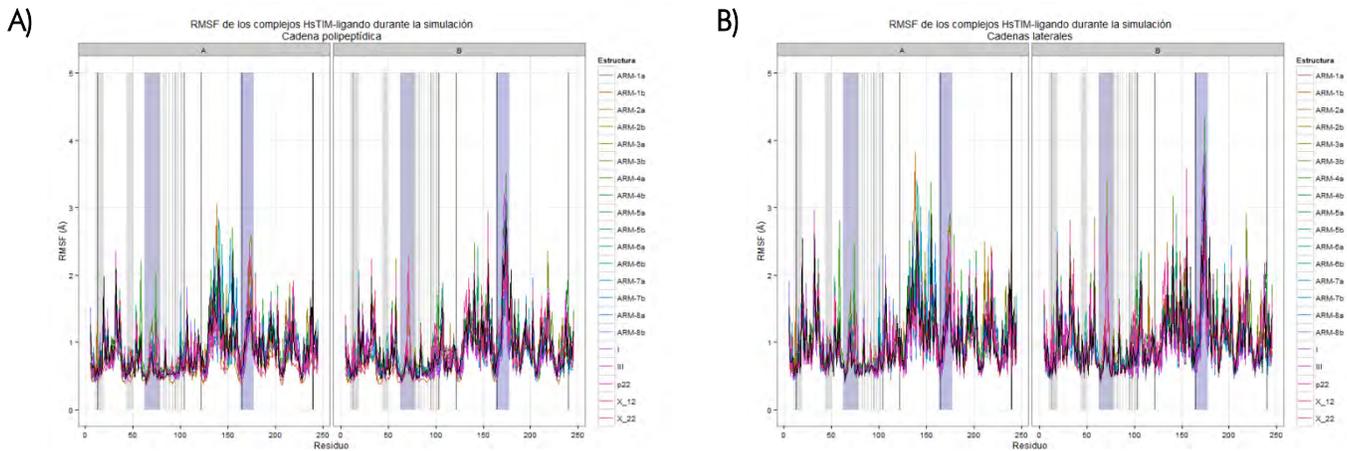


Figura 36. RMSF de la proteína para HsTIM. A) Cadena polipeptídica, B) Cadenas laterales.

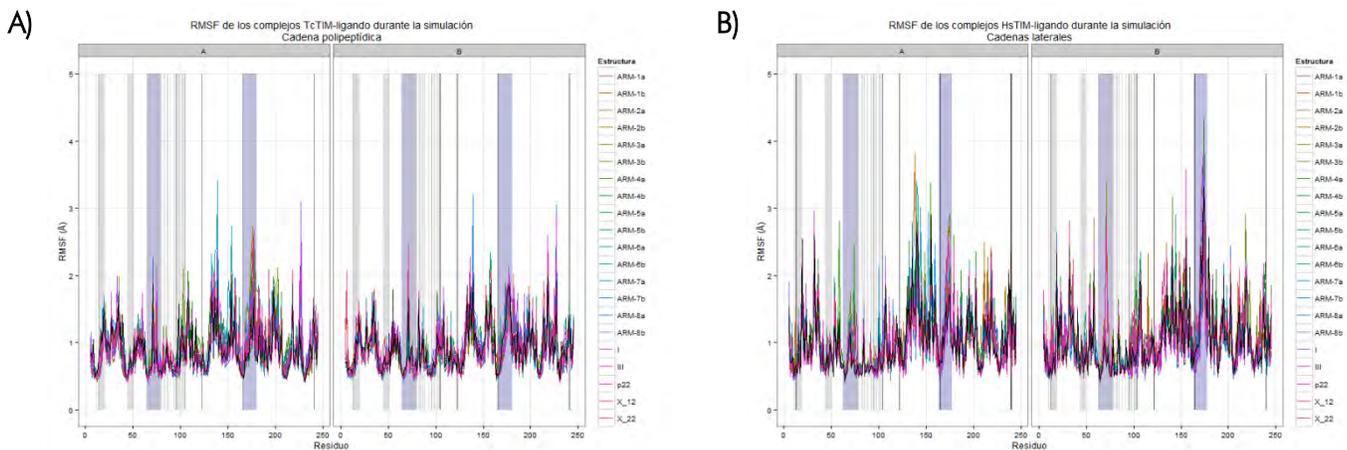


Figura 37. RMSF de la proteína para TcTIM. A) Cadena polipeptídica, B) Cadenas laterales.

En los gráficos se muestra ilustrado con áreas azules los aminoácidos pertenecientes a las asas 3 y 6 indispensables para la actividad catalítica, áreas gris oscura los aminoácidos del sitio catalítico y áreas gris claro los aminoácidos que forman parte de la interfaz homodimérica, mientras que con una línea negra se señala el RMSF presentado por la proteína sin ligando. Estas áreas son las zonas en donde se enfocó el

---

interés de los análisis, ya que son aminoácidos que están directamente involucrados en la actividad catalítica de la enzima.

En la Figura 36 se muestran los RMSF para la HsTIM. En general, tanto en la cadena polipeptídica como en las cadenas laterales se muestran pocas afectaciones que no sean diferentes a la fluctuación de la proteína libre, sobre todo en **ARM-1a, 5a** quienes no provocaron afectación alguna detectable. Mientras tanto, los benzotiazoles clorados (**ARM-2ab,4ab**) causaron la mayor fluctuación en la proteína, distinguiéndose de sus análogos bencimidazólicos (**ARM-6ab,8ab**) que causaron fluctuaciones pero en aminoácidos fuera de las zonas de interés. Por otra parte, los bencimidazoles no clorados (**ARM-5ab,7ab**) no causaron fluctuaciones o la causaron fuera de las zonas de interés. En notable que el compuesto más activo de esta serie en HsTIM, **ARM-3b**, causó fluctuaciones en muchos aminoácidos de la enzima, pero todos ellos fuera de la zona de interés y únicamente sobre las cadenas laterales.

En la Figura 37 se muestran los RMSF para TcTIM. Al igual que en HsTIM, tanto en la cadena polipeptídica como en las cadenas laterales se muestran pocas afectaciones que no sean diferentes a la fluctuación de la proteína libre, sobre todo en **ARM-1a, 5a** quienes no provocaron afectación alguna detectable. Mientras tanto, los benzotiazoles clorados causaron la mayor fluctuación en la proteína, distinguiéndose de sus análogos bencimidazólicos que causaron fluctuaciones pero en aminoácidos fuera de las zonas de interés. Adicionalmente, **ARM-2b** causa fluctuaciones en muchos aminoácidos dentro de la zona de interés, lo que va en contrasentido de su actividad inhibitoria experimental, mientras que compuestos con actividad inhibitoria modesta como **ARM-4b, 8b** causan perturbaciones importantes en algunos aminoácidos en la interfaz homodimérica. Al igual que HsTIM, **ARM-3b**, causó fluctuaciones en aminoácidos fuera de las zonas de interés.

Con el propósito de hacer un estudio más preciso sobre las afectaciones a la estructura debido al ligando, se realizaron pruebas de hipótesis con observaciones pareadas a 95% de confianza, comparado el RMSF de las enzimas nativas y sus respectivos complejos enzima-ligando considerando que no había diferencias entre RMSF de ambas estructuras ( $\text{RMSF}-\text{RMSF}_{\text{TIM}}=0$ ) si el valor de  $p$  era mayor a 0.05. Los resultados se muestran en el Anexo (pág.165).

Ninguno de los complejos causó afectación significativa sobre los residuos pertenecientes al sitio catalítico o a las asas 3 y 6, excepto por **ARM-1a** en HsTIM, lo que podría estar relacionado con la nula selectividad observada experimentalmente que tiene este compuesto. Por otra parte, en TcTIM los benzotiazoles causan mayor grado de perturbación de la estructura que los bencimidazoles pero ésta se limitó a la interfaz de la enzima, mientras que en HsTIM ambos tipos de compuestos afectaron en la fluctuación total de la estructura pero sólo los benzotiazoles afectaron a la interfaz de la enzima. Adicionalmente, los ésteres causaron mayor grado de perturbación que sus respectivos ácidos carboxílicos en HsTIM, mientras que en TcTIM los ácidos causaron mayor perturbación.

Finalmente, los compuestos **ARM-1b, 2b** y **8a** causaron fluctuaciones de la estructura en ambas enzimas, mientras que **ARM-3a, 4a** y **6a** sólo causaron perturbaciones en TcTIM y **ARM-1a** y **6b** sólo en HsTIM. Por tanto, con este análisis se puede proponer que las estructuras que presumiblemente podrían provocar mayor perturbación en la estructura de TcTIM afectando en menor medida a HsTIM son benzotiazoles con poca flexibilidad, lo que concuerda con los datos de actividad inhibitoria experimental con los que se cuenta hasta el momento.

### VIII.3.5. Formación de puentes de hidrógeno entre ligando y proteína

Un último análisis de los resultados derivados de las simulaciones por dinámica molecular fue la formación de puentes de hidrógeno como uno de los principales factores de estabilidad de los complejos enzima-ligando a lo largo del tiempo de simulación. En la Figura 38 se muestran los números de puentes de hidrógeno entre el ligando y HsTIM y en la Figura 39 para TcTIM.

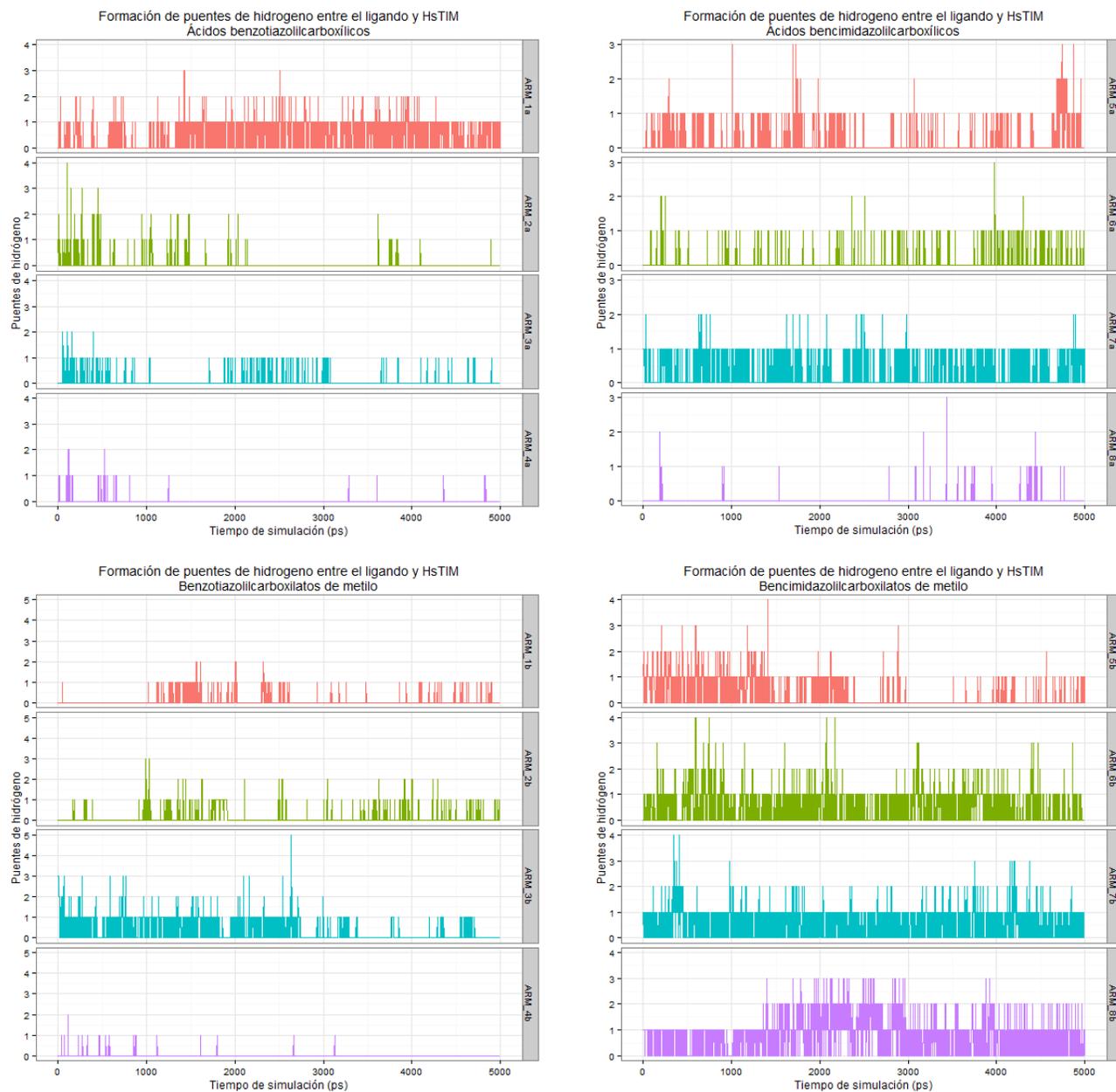


Figura 38. Formación de puentes de hidrógeno entre HsTIM y los compuestos ARM-1ab-8ab.

Todos los compuestos formaron al menos un puente de hidrógeno con HsTIM durante todo el tiempo de simulación, número que fue aumentando o disminuyendo según el caso. Todos los complejos con compuestos bencimidazólicos mantuvieron durante más tiempo el número de puentes de hidrógeno que sus respectivos benzotiazoles a excepción de **ARM-1a**; este último, a pesar que la gráfica de energía de unión indica que forma un complejo inestable con la proteína, mantiene el número de puentes de hidrógeno

durante casi toda la simulación. Por otra parte, los ésteres benzotiazólicos mantienen el número de puentes de hidrógeno más tiempo durante la simulación que sus respectivos ácidos benzotiazolilcarboxílicos, patrón que no se observa de forma contundente en los bencimidazoles.

Los compuestos que presentan actividad inhibitoria moderada en esta enzima (**ARM-1a**, **3b**, **4b**) muestran una tendencia similar a mantener los puentes de hidrógeno formados, mientras que **ARM-8b** tiene una actividad inhibitoria baja y una gran cantidad de puentes de hidrógeno mantenidos a lo largo de la simulación, sugiriendo que este compuesto presenta una gran afinidad a la enzima pero sin inhibirla. En ese mismo sentido, **ARM-4b** forma pocos puentes de hidrógeno y su número no es constante, por tanto, es un compuesto con baja afinidad pero la suficiente para inhibirla de forma moderada.

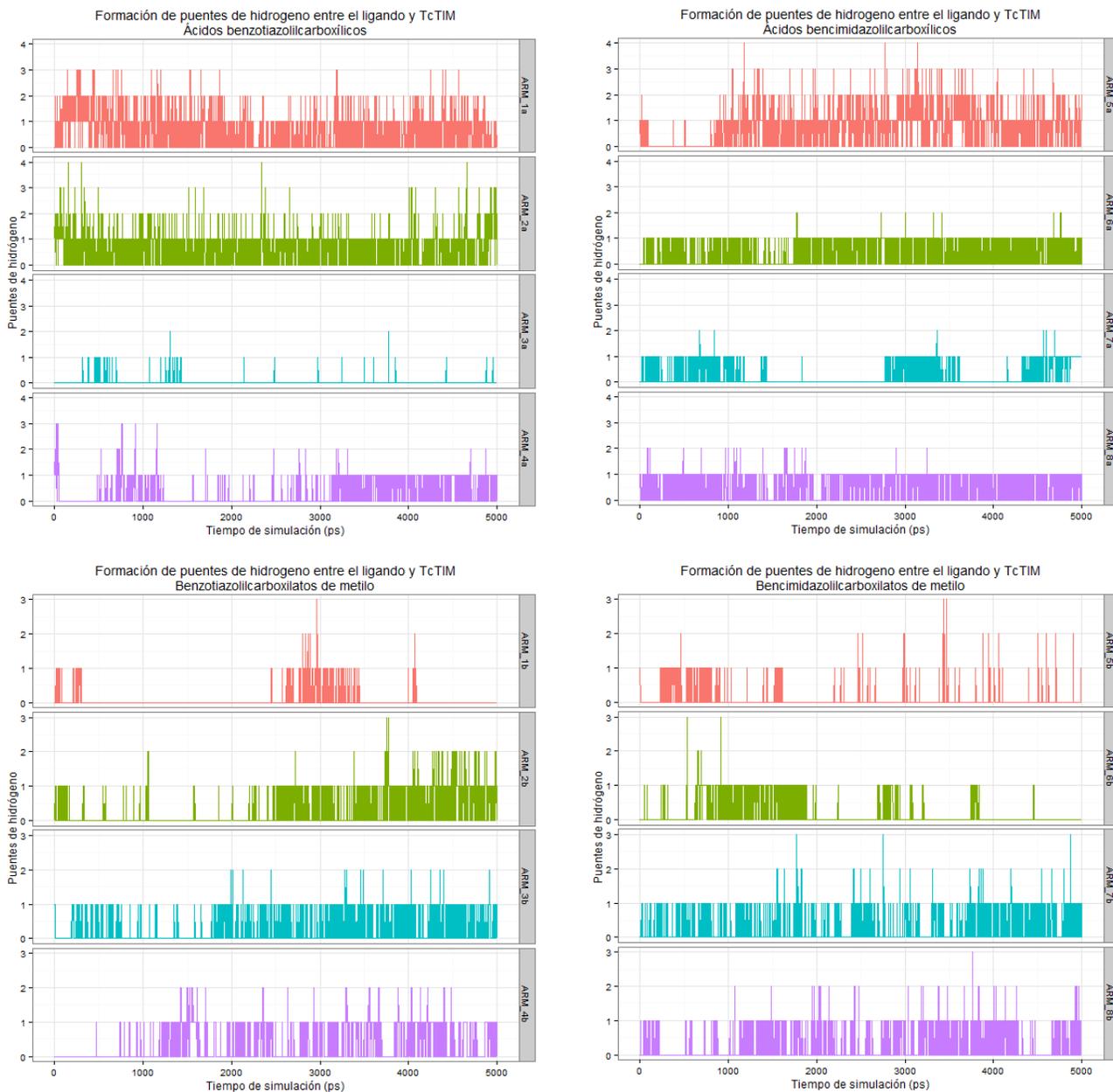


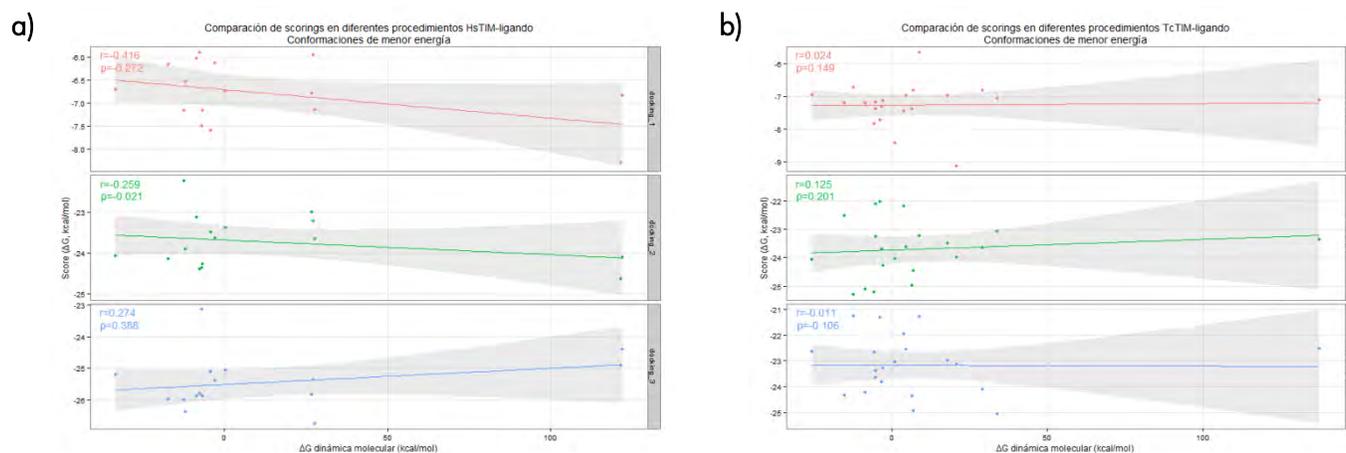
Figura 39. Formación de puentes de hidrógeno entre TcTIM y los compuestos ARM-1ab-8ab.

La formación y permanencia de puentes de hidrógeno con TcTIM probó estar muy influenciada por la flexibilidad de la molécula, ya que los benzotiazoles con mayor flexibilidad mostraron mayor capacidad para formar y mantener el número de puentes de hidrógeno que sus análogos bencimidazólicos, tendencia que se invierte para los benzotiazoles rígidos con menor tendencia a formar y mantener el número de puentes de hidrógeno que sus análogos bencimidazólicos. Por otra parte, y en contrasentido con respecto HsTIM, en TcHIM todos los complejos con ácidos carboxílicos mostraron más puentes de hidrógeno y mantuvieron ese número a lo largo de la simulación.

Los compuestos que presentan actividad inhibitoria moderada en esta enzima (**ARM-1a**, **4b**, **7b**, **8b**) muestran una tendencia similar a mantener los puentes de hidrógeno formados, mientras que **ARM-5a** tiene una actividad inhibitoria baja y una gran cantidad de puentes de hidrógeno mantenidos a lo largo de la simulación, sugiriendo que este compuesto presenta una gran afinidad a la enzima pero sin inhibirla, fenómeno contrastante con un compuesto con actividad inhibitoria alta como **ARM-3b** con una cantidad moderada de puentes de hidrógeno mantenidos durante el tiempo de simulación.

#### VIII.4. Conjunción de resultados de dinámica molecular y docking

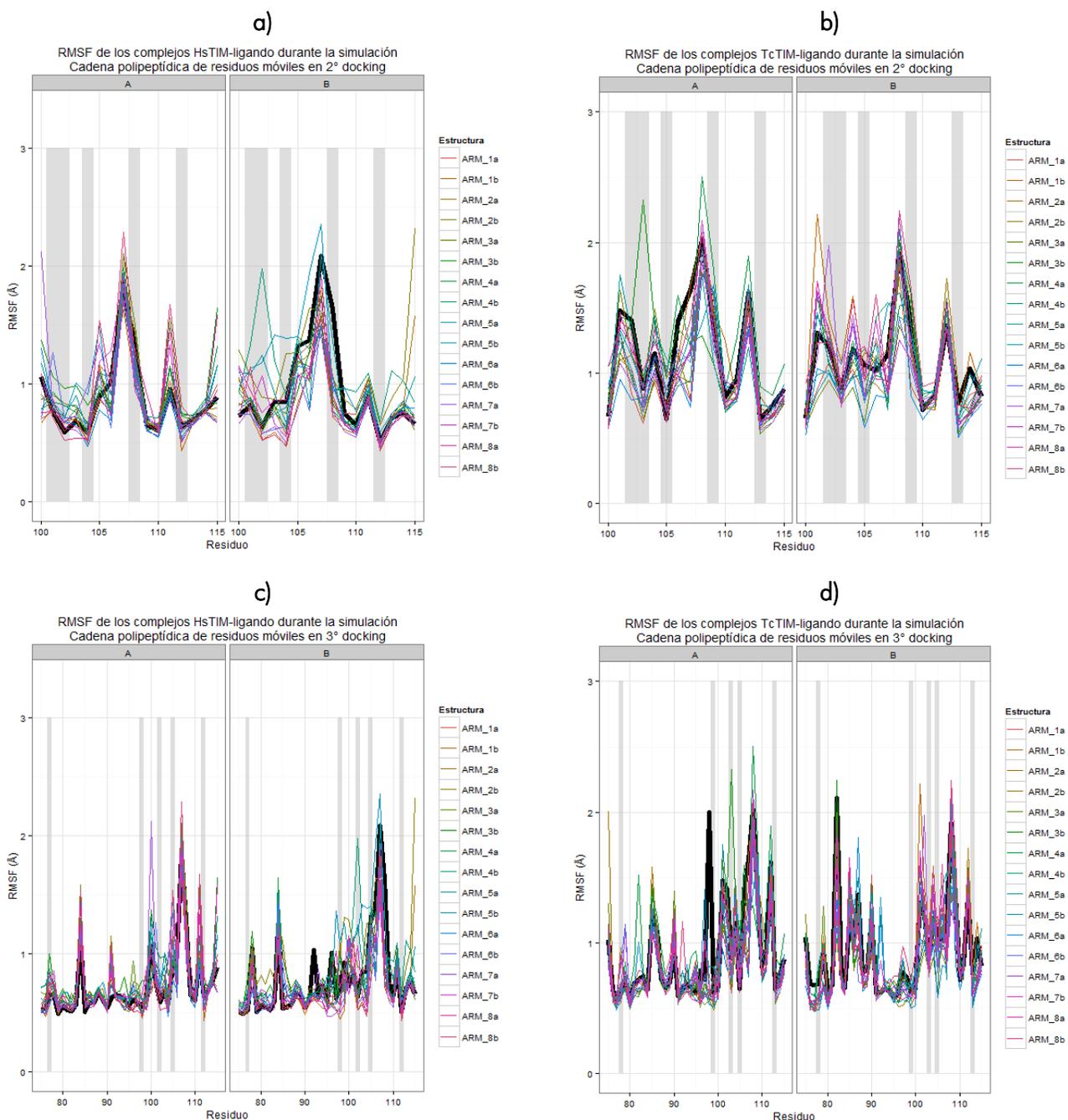
Analizados los resultados obtenidos por dinámica molecular y por *docking* se graficaron los scores de estas metodologías para observar si hay alguna correlación entre ambas. Las gráficas se muestran en la Figura 40.



**Figura 40.** Comparación de scores obtenidos por *docking* y dinámica molecular. a) HsTIM, b) TcTIM.

Aunque los tres procedimientos tienen como estructura de partida original al *docking* 1°, es evidente en las gráficas que los scores de los tres procedimientos no guardan relación alguna; por tanto, no es prudente decir que las simulaciones de dinámica molecular sustituyen a los procedimientos de *docking*, ni viceversa, considerando únicamente el score o calificación (en este caso, energía libre de unión). Ambas técnicas aportan información importante y que no únicamente se limita a la energía libre de unión calculada.

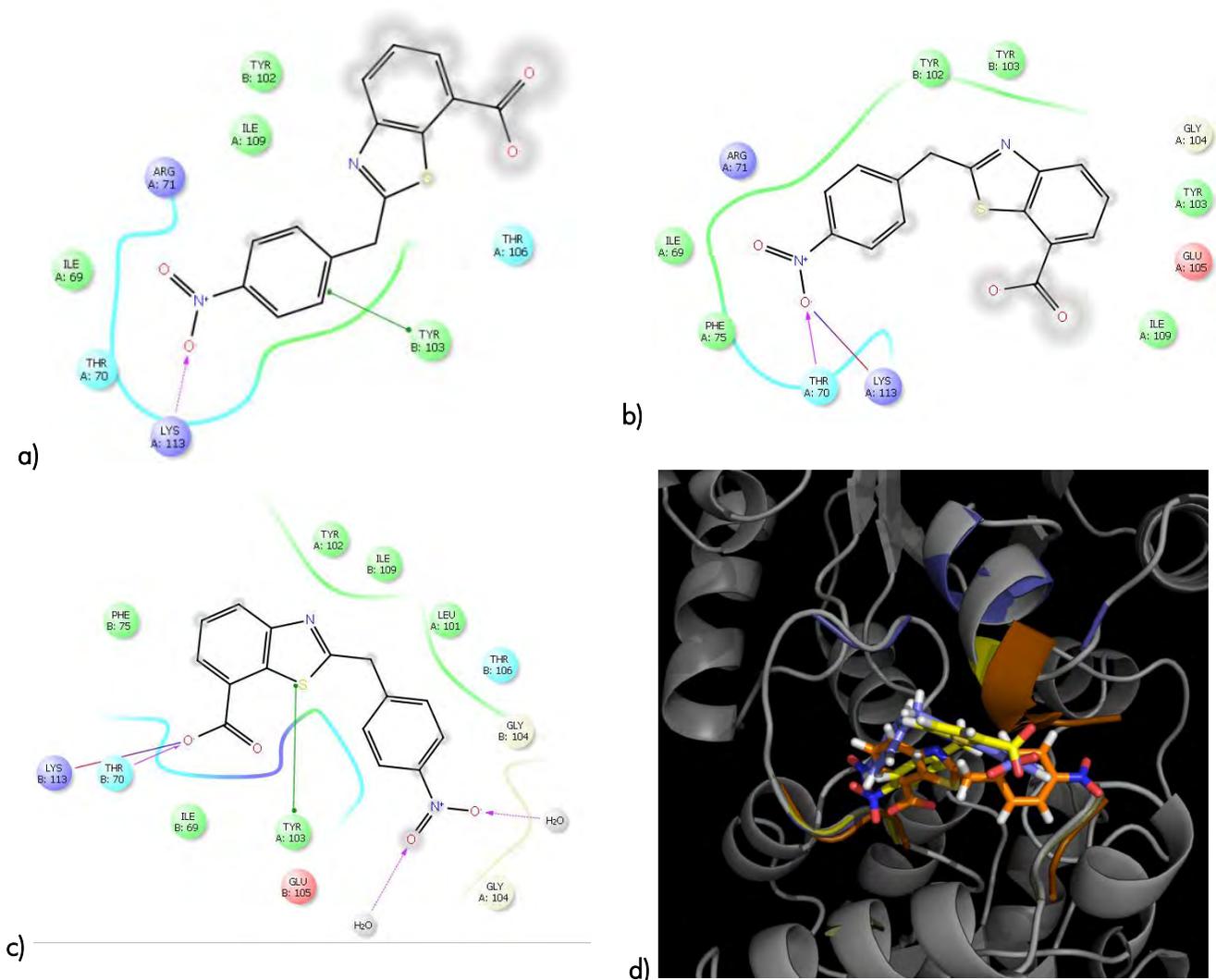
Al ser considerados varios residuos móviles en los procedimientos de *docking*, es pertinente saber si éstos, además de situarse cerca del sitio de interés, presentan movilidad suficiente en su forma nativa para considerarse móviles. Para corroborar lo anterior, se graficó el RMSF de las cadenas laterales de la zona cercana a los aminoácidos considerados móviles en el *docking* para cada complejo enzima-ligando simulado y las enzimas sin ligando. Esta gráfica se muestra en la Figura 41, en la que se resalta con zonas grises los aminoácidos considerados móviles y con una línea negra el RMSF de la proteína sin ligando.



**Figura 41.** RMSF de la proteína en el sitio de interés. a) HsTIM, *docking* 2°, b) TcTIM, *docking* 2°, c) HsTIM, *docking* 3°, d) TcTIM, *docking* 3°.

Los residuos se encuentran en una zona donde la movilidad se conserva aún con la presencia de los ligandos, por lo que es un acierto haberlos elegido como residuos móviles en un procedimiento de *docking* flexible-semiflexible como los que se emplearon en este trabajo. Por otra parte, esta misma movilidad explica la dispersión de los clústers de las conformaciones de mínima energía obtenidas por *docking* semiflexible-flexible (2°, 3° y 4°) comparadas con la del *docking* rígido-flexible (1°), también provocando que las conformaciones de los *dockings* semiflexible-flexible tengan pocas coincidencias entre sí como las tienen en el *docking* rígido-flexible (para observar un ejemplo de lo anterior, ver la Figura 17, pág. 35).

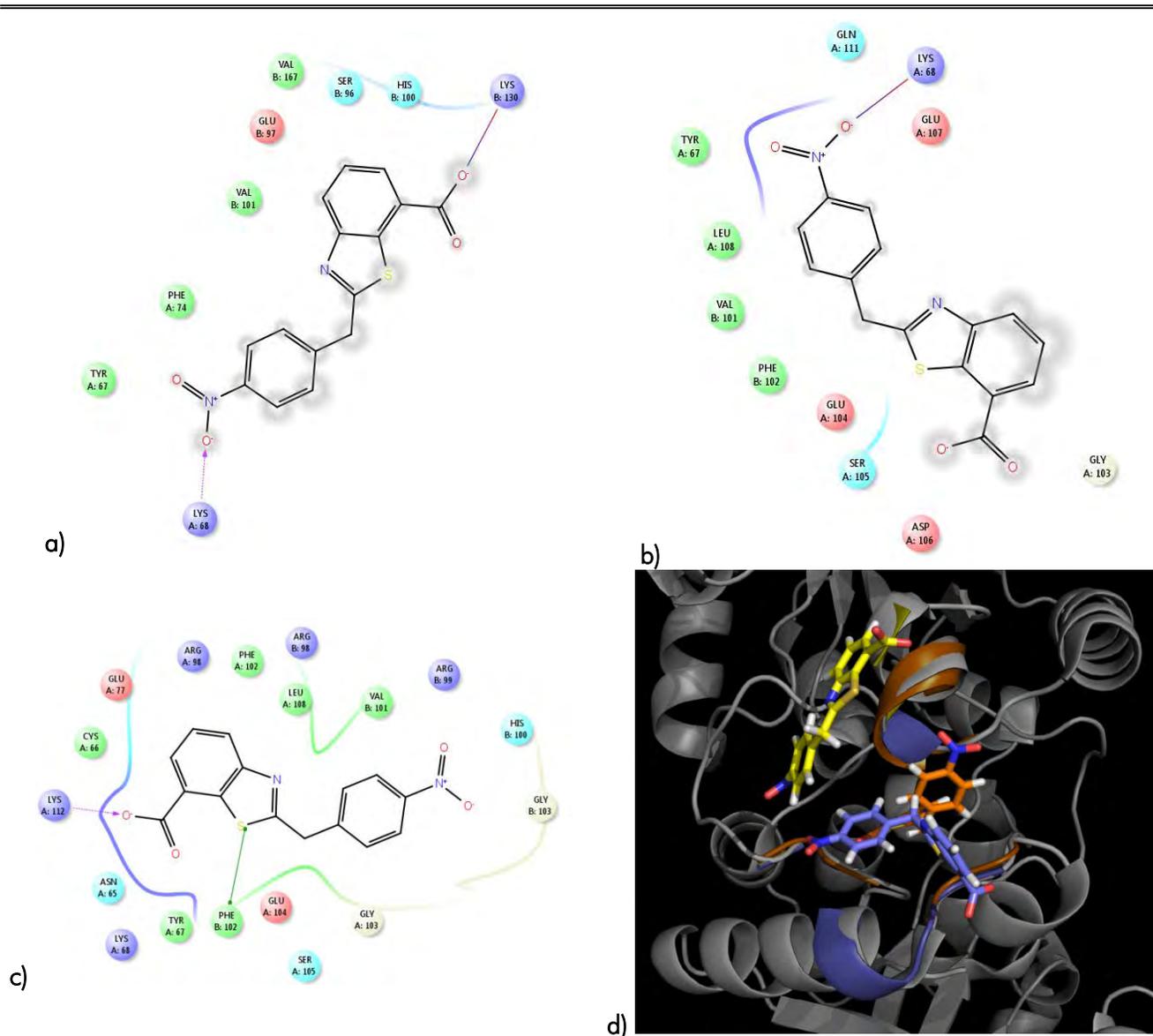
Se analizaron los complejos enzima-ligando de los compuestos con mayor actividad biológica, **ARM-1a** y **ARM-3b**. Los diagramas de interacción de ligandos para los *dockings* 2° y 3° así como la estructura obtenida por dinámica molecular, se presentan en la Figura 42 para **ARM-1a** en TcTIM y en la Figura 43 para HsTIM.



**Figura 42.** DIL de TcTIM con **ARM-1a**. a) *docking* 2°, b) *docking* 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular).

Para **ARM-1a** se observó que los tres procedimientos dieron como resultado una estructura semejante, que se unía aproximadamente a los mismos residuos y estableciéndose interacciones electrostáticas fuertes con el grupo nitro y el grupo carboxilato de la molécula y los aminoácidos Lys113 y Thr70, residuo que es Val en HsTIM, dándonos un punto de selectividad, además con una interacción  $\pi$ - $\pi$  con Tyr103, residuo que es Phe en HsTIM.

Para el caso de HsTIM, **ARM-1a** dio como resultado conformaciones parecidas entre si en los diferentes métodos empleados. El compuesto formó interacciones electrostáticas con Lys113 e interacciones  $\pi$ - $\pi$  débiles con Phe102, residuos de la misma naturaleza con los cuales interactúa también en TcTIM. Al interactuar con los mismos tipos de aminoácidos en ambas enzimas, se podría esperar que este compuesto tenga una baja selectividad o nula selectividad, como se observó experimentalmente.



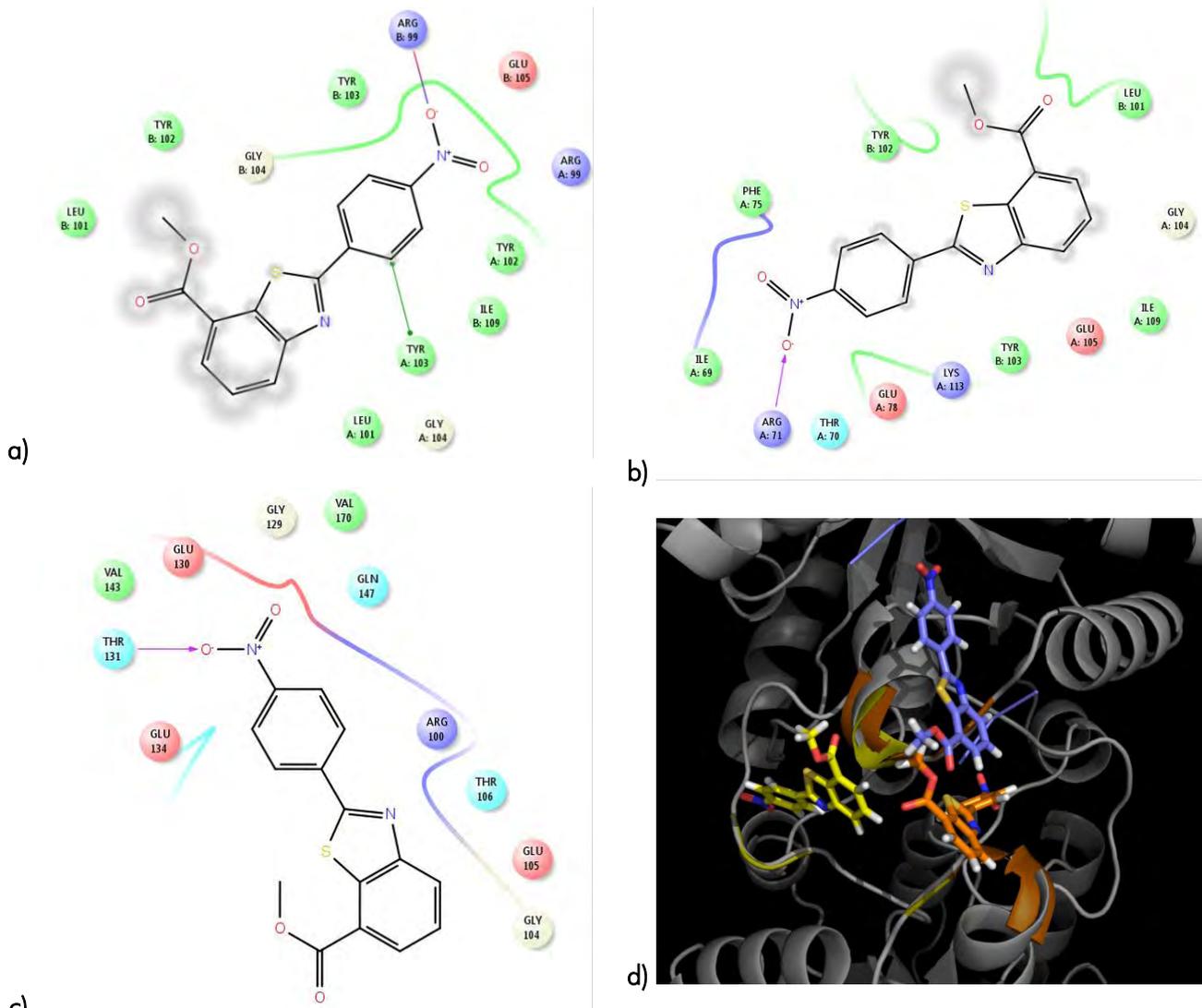
**Figura 43.** DIL de HsTIM con **ARM-1a**. a) *docking 2°*, b) *docking 3°*, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (**2°**), azul (**3°**), naranja (dinámica molecular).

El mismo análisis se llevó a cabo para el compuesto más activo: **ARM-3b**. En la Figura 44 se muestran los DIL para este compuesto con TcTIM y en la Figura 45 para HsTIM.

Para TcTIM podemos observar que los complejos se formaron en sitios ligeramente distintos, sobre todo el proveniente del *docking 2°*. En éste se pueden observar interacciones electrostáticas fuertes con Arg99 y una interacción  $\pi$ - $\pi$  con la Tyr103. Ambos aminoácidos se encuentran en el sitio hidrofóbico y en el caso de Tyr103 cambia a Phe en HsTIM, constituyéndose un punto de selectividad entre enzimas. Adicionalmente se observa que en esta conformación el núcleo de benzotiazol se encuentra expuesto a disolvente (sombra gris en el DIL).

En el caso de los complejos derivados del *docking 3°* y el derivado de dinámica molecular, se observa una interacción electrostática fuerte entre el grupo nitro y Arg71 o Thr131, aminoácidos polares que son sustituidos en HsTIM por Thr y Lys respectivamente. A pesar de que ambos son aminoácidos polares, Arg y Lys están cargados positivamente a pH fisiológico, por lo que constituyen un punto de selectividad entre

enzimas. Adicionalmente, Arg71 no forma parte de la interfaz pero está rodeada por aminoácidos que pertenecen a la interfaz.

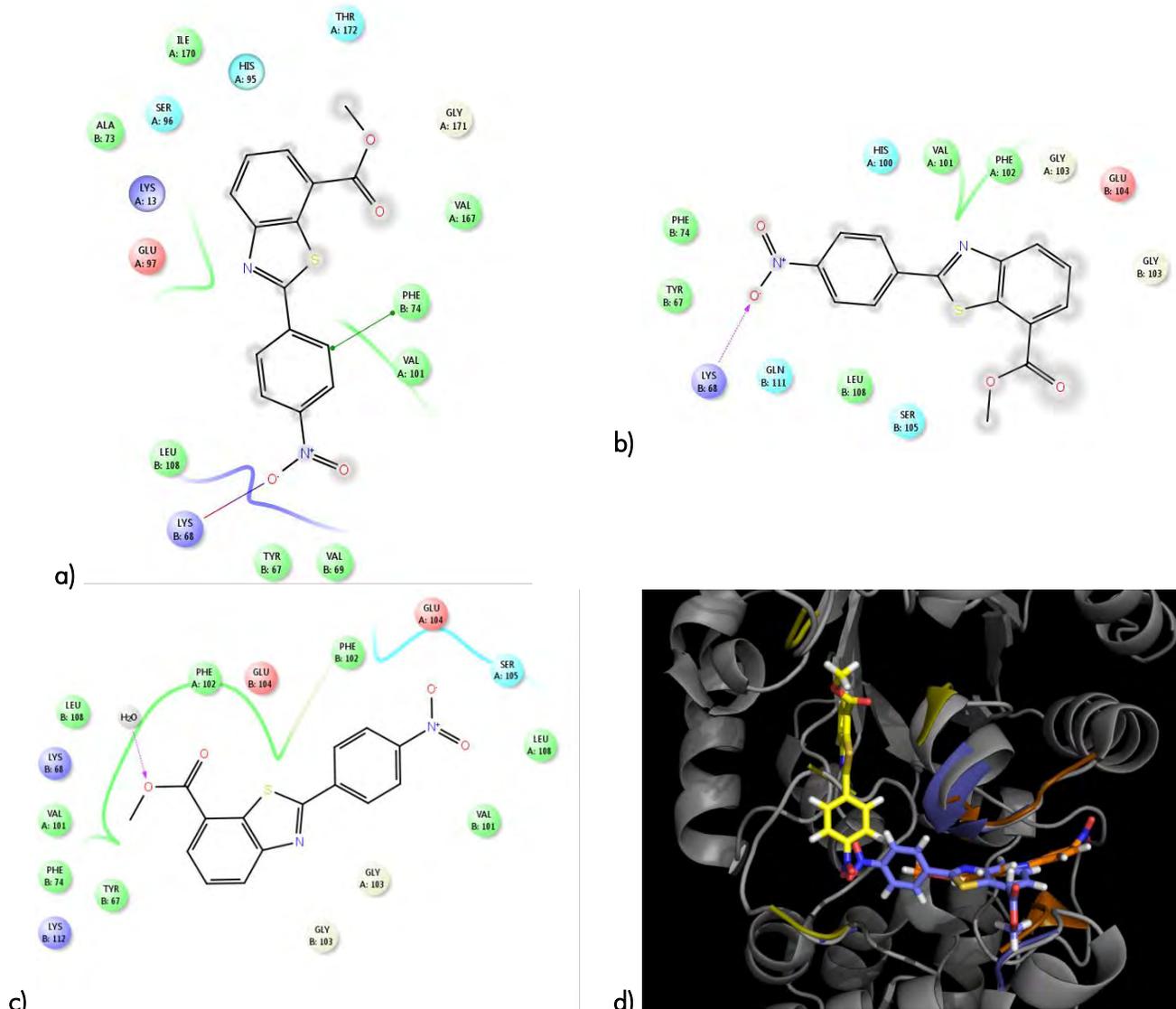


**Figura 44.** DIL de TcTIM con ARM-3b. a) *docking* 2°, b) *docking* 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular).

En el caso de ARM-3b unido a HsTIM observamos que los diferentes procedimientos dieron como resultado conformaciones distintas, como en TcTIM. Al igual que TcTIM, el complejo derivado del *docking* 2° presenta una mayor variación con respecto a los otros. En este complejo se puede observar una interacción  $\pi$ - $\pi$  con Phe74, integrante de la interfaz común entre ambas enzimas, y una interacción electrostática fuerte con Lys68, parte de la interfaz y que es sustituido por Ile en TcTIM, pudiéndose considerar este aminoácido como un punto de selectividad negativo.

Para el caso del *docking* 2°, también se presenta una interacción electrostática fuerte entre Lys68 y el grupo nitro, aunque el núcleo benzotiazólico se encuentra expuesto al disolvente e introduciendo el resto de la molécula en la interfaz hidrofóbica. Finalmente, en el complejo obtenido por dinámica molecular se observa que el núcleo benzotiazólico se encuentra expuesto al disolvente e introduciendo el grupo de *p*-nitrofenilo en la interfaz sin formar interacciones de importancia, de forma semejante al complejo del

*docking 2°*. Esta falta de interacciones fuertes con la enzima y que la molécula podría encontrarse parcialmente unida a la interfaz de la enzima podrían ser los factores que provocan una mayor afinidad a TcTIM que a HsTIM, diferencia que se pudo observar experimentalmente.



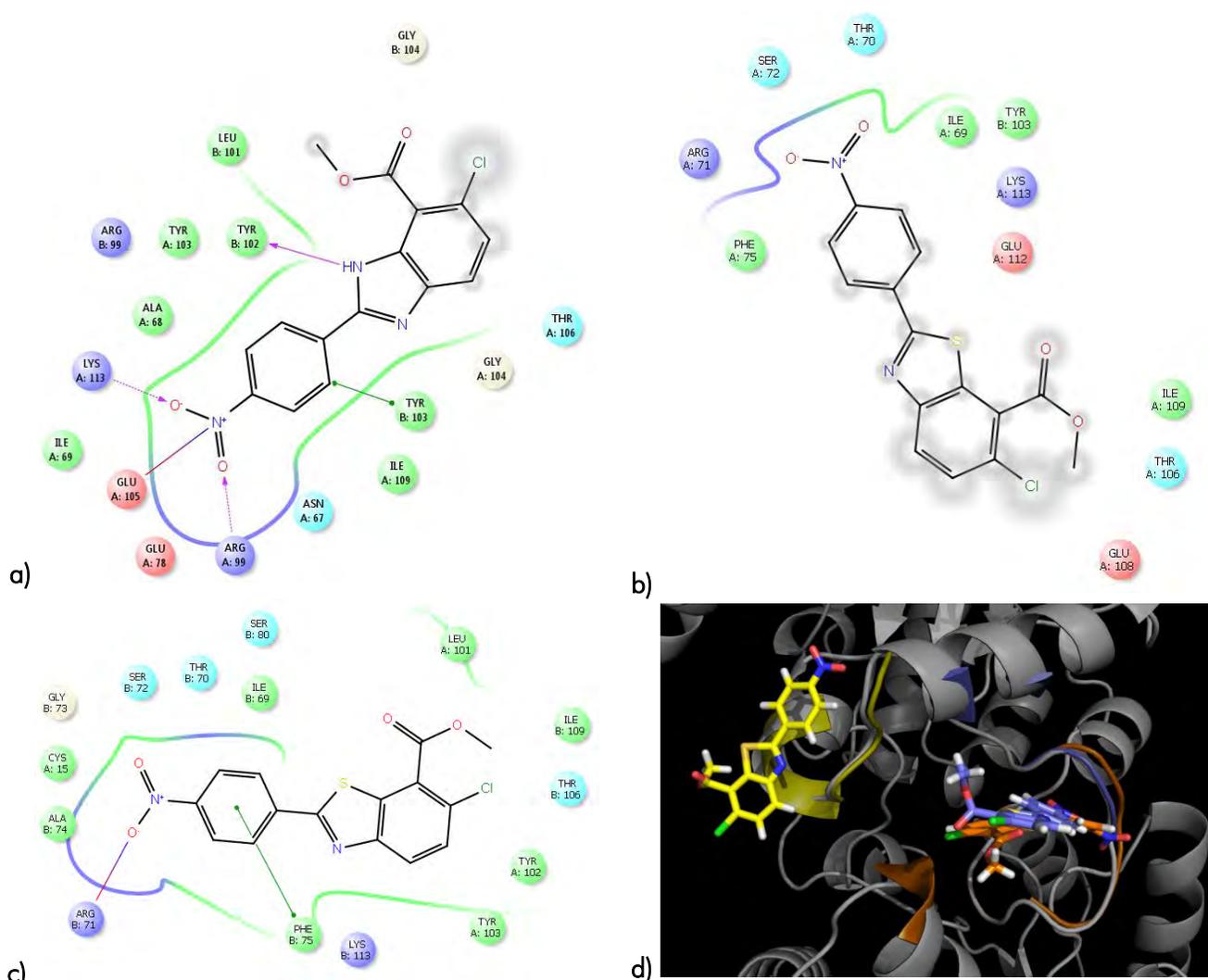
**Figura 45.** DIL de HsTIM con **ARM-3b**. a) *docking 2°*, b) *docking 3°*, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (*2°*), azul (*3°*), naranja (dinámica molecular).

Finalmente se analizó el caso de **ARM-4b**, compuesto que mostró una actividad inhibitoria modesta en TcTIM y una selectividad moderada hacia ésta. Los diagramas de interacción se muestran en la Figura 46 para TcTIM y en la Figura 47 para HsTIM.

En TcTIM, **ARM-4b** forma diferentes conformaciones en cada procedimiento, siendo la de menor semejanza la obtenida en el *docking 2°*, al igual que en **ARM-3b**. Esta conformación tiene interacciones electrostáticas fuertes con Arg99, Lys113, Glu 105 y Tyr102, donde éstos 2 últimos constituyen un punto de selectividad debido a que en HsTIM son reemplazadas por Gln y Val respectivamente. Adicionalmente hay una interacción  $\pi$ - $\pi$  con la Tyr103, tal y como sucede con su análogo no-clorado **ARM-3b** en el mismo procedimiento.

En las otras dos conformaciones el ligando se inserta en la interfaz con cierto grado de exposición al disolvente por parte del núcleo benzotiazólico. Las únicas interacciones importantes son una de tipo electrostático fuerte con Arg71 y otra  $\pi$ - $\pi$  con Phe75, ambos aminoácidos forman parte de la interfaz homodimérica y donde el primero podría ser un factor de selectividad.

La ausencia de más interacciones y más fuertes podría implicar que la conformación obtenida en el *docking* 2° es una conformación metaestable que evoluciona con el tiempo a conformaciones como las obtenidas en los otros procedimientos. Esta falta de interacciones también podría explicar porqué este compuesto presenta poca actividad inhibitoria.



**Figura 46.** DIL de TcTIM con ARM-4b. a) *docking* 2°, b) *docking* 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular).

En HsTIM, los complejos enzima-ligando se forman en una zona cercana a la interfaz en los tres procedimientos, predominando la escasez de interacciones y una exposición al disolvente del núcleo benzotiazólico. Únicamente se forman interacciones electrostáticas fuertes con la Lys68, mencionado anteriormente como un punto de selectividad negativo, y una interacción  $\pi$ - $\pi$  con Phe74, interacciones que podrían no ser lo suficientemente fuertes para manifestar un efecto inhibitorio en HsTIM, como se observó en los resultados experimentales.

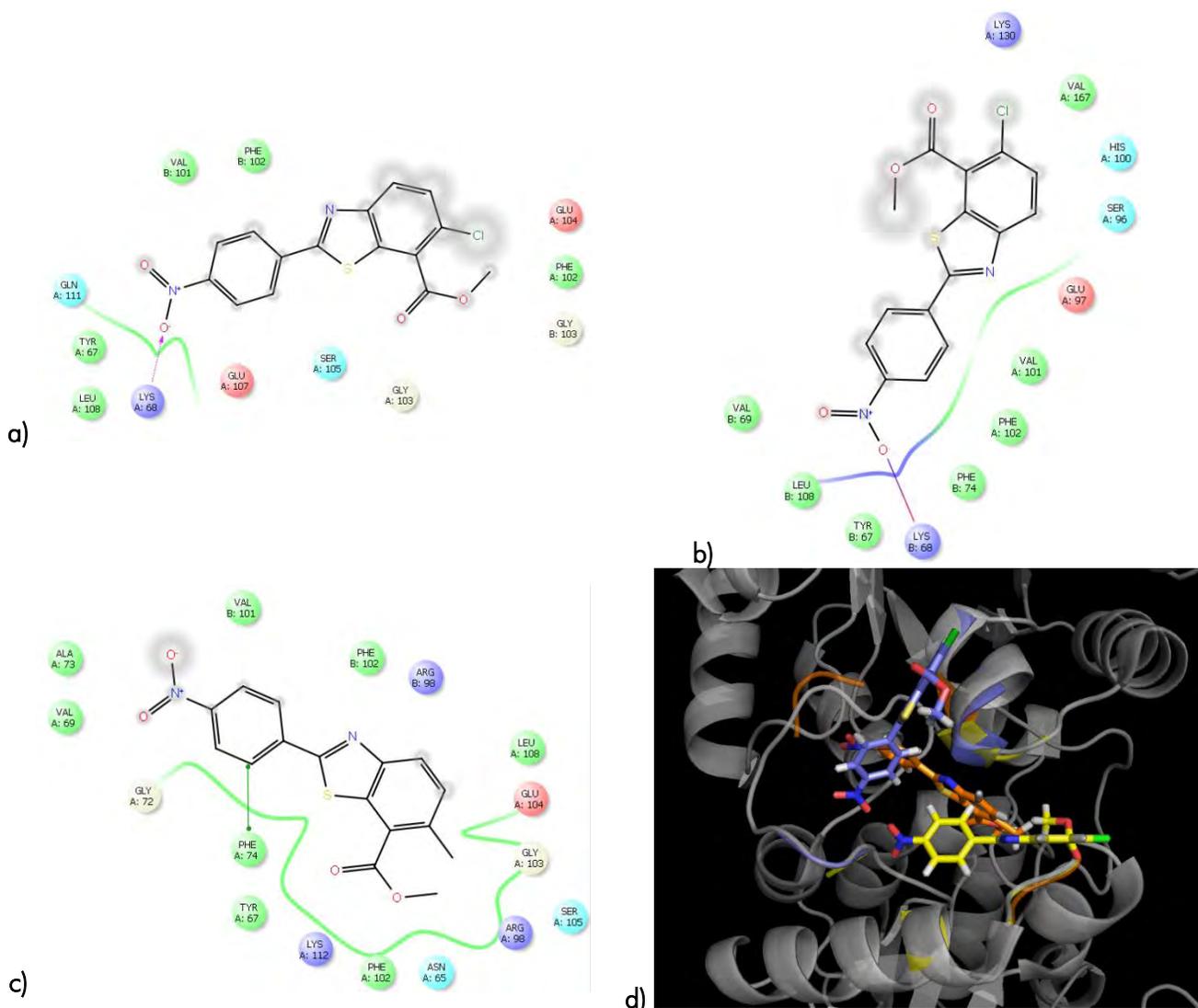


Figura 47. DIL de HsTIM con ARM-4b. a) *docking* 2°, b) *docking* 3°, c) simulación dinámica molecular, d) Imagen de los complejos: amarillo (2°), azul (3°), naranja (dinámica molecular).

## VIII.5. Comentarios finales

Con más información y tomando como punto de partida el análisis de grupos para la selección de candidatos, se buscó otro método para poder predecir el potencial inhibitorio de moléculas benzoazólicas. La obtención de mapas de Kohonen que permitan clasificar moléculas como posibles inhibidores de TcTIM se erige como una herramienta muy útil, ya que éstos se pueden actualizar con nueva información experimental, como la actividad inhibitoria en HsTIM para elegir los candidatos más selectivos, así como otros descriptores moleculares para robustecer la red neuronal. Por tanto, no se puede decir que el análisis de grupos utilizado al principio del proyecto fue rebasado por las redes neuronales, simplemente éstas son una evolución conceptual del análisis de grupos, ambos surgidos del interés de catalogar a una serie de compuestos propuestos como posibles inhibidores selectivos de TcTIM con base en sus propiedades estructurales.

Las hipótesis en trabajos previos en TcTIM indicaban que la hibridación de moléculas activas en TcTIM tendría una potenciación de la actividad, lo que dio resultado a moléculas de gran tamaño con una

---

actividad inhibitoria de buena a moderada. En este trabajo no se encontraron datos suficientes para rechazar esa hipótesis, aunque moléculas pequeñas como las sintetizadas en este proyecto tenían un tamaño considerablemente menor que esos híbridos y algunas presentaron actividad moderada. Al parecer, el indicativo de la actividad es, como se esperaba, si la molécula logra introducirse en la interfaz homodimérica independientemente de su tamaño; por otra parte, ésta última propiedad tendría un efecto negativo sobre las propiedades fisicoquímicas de la molécula, afectando su efectividad como inhibidor.

Se diseñó el análisis por grupos de diferentes procedimientos de *docking* para elegir los mejores candidatos a síntesis. Así, se escogieron **ARM-2a** y **ARM-8b** como las estructuras más promisorias de la serie I y con ellas algunos análogos que constituyeron las moléculas sintetizadas en este proyecto; sin embargo, en el desempeño global del análisis por grupos éstas moléculas eran de desempeño mediano, por lo que no se podría esperar que mostraran una gran actividad biológica. Sin embargo, el 31-38% de las moléculas sintetizadas y evaluadas experimentalmente coincidieron con el rango calculado, comprobando la efectividad estimada del análisis de grupos.

Por otra parte, otros miembros de la serie tuvieron mejor actividad que la que se había estimado aunque poca selectividad entre enzimas: **ARM-1a** y **ARM-3b**, actividad que se pudo explicar, al menos en parte, con los complejos obtenidos con las diferentes metodologías computacionales. Un resultado teórico que coincidió con el obtenido experimentalmente fue el caso de **ARM-4b**, molécula considerada por el análisis de grupos como de mediana a baja capacidad de inhibición y que con el análisis de sus diagramas de interacción de ligando se pudo explicar la actividad inhibitoria y selectividad observados.

Derivado de los análisis de los complejos enzima-ligando, se corroboró que los residuos Tyr102, Try103, Glu105 y Lys113 son de gran importancia para la unión de ligandos a la interfaz de TcTIM, ayudados por otros residuos relevantes como son Ile67, Arg71 y Arg99. La mayoría de estos residuos son distintos entre enzimas, por lo que se constituyen como los puntos de diseño para aumentar la selectividad entre enzimas. La identificación de estos puntos de selectividad fue posible a que el mismo fenómeno de unión enzima-ligando se estudió variando la movilidad de residuos de la interfaz bajo diferentes criterios y comprobado por dinámica molecular; por tanto, es importante el considerar la movilidad de residuos en un sitio de unión propuesto para maximizar la calidad del complejo enzima-ligando resultante, así como también elegir cuidadosamente los criterios de movilidad de aminoácidos.

El plan original de obtener compuestos de la serie III se vio truncado ante el tiempo invertido en la síntesis de los compuestos de la serie I y resultados paralelos sobre la síntesis de análogos de compuestos pertenecientes a la serie III; sin embargo, el procedimiento computacional empleado permitió la simplificación de estas estructuras, dando origen a la serie VII. Los mejores candidatos de esta serie contienen elementos estructurales de todas las moléculas sintetizadas hasta el momento en una disposición ligeramente diferente, como un anillo de 4-nitrofenilo unido a un núcleo benzoazólico por un grupo con relativa rigidez. La síntesis de estos compuestos confirmará la validez de este prototipo de farmacóforo.

---

---

## IX. Conclusiones y perspectivas

### IX.1. Conclusiones

- Se realizaron estudios de acoplamiento molecular en diferentes condiciones, identificando factores estructurales determinantes en la unión enzima-ligando. Con estos estudios, aunado a un estudio final de dinámica molecular, se afirmó la importancia de considerar móviles algunos aminoácidos de un sitio de unión de un ligando.
- Se diseñaron varios procedimientos para elegir a los candidatos más promisorios como nuevos inhibidores selectivos. Se utilizó un procedimiento basado en el agrupamiento de conformaciones según su proximidad para seleccionar a los mejores candidatos a síntesis: el análisis de grupos de conformaciones.
- Se diseñaron y exploraron varias rutas sintéticas para obtener los compuestos **ARM-1ab-8ab**, que fueron elegidos para validar el procedimiento de elección de candidatos a síntesis. Estos compuestos se caracterizaron por sus datos espectroscópicos, espectrométricos y algunas propiedades fisicoquímicas.
- Se evaluó la capacidad inhibitoria de los compuestos **ARM-1ab-8ab** como inhibidores de las enzimas TcTIM y HsTIM. Los compuestos tuvieron una actividad de moderada a mala, con cierta selectividad hacia TcTIM.
- Adicionalmente, se evaluó la capacidad antiprotozoaria de los compuestos **ARM-1-8b** contra *T. cruzi*, *L. mexicana*, *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis*. En los tripanosomátidos (los dos primeros), los compuestos tuvieron una actividad antiprotozoaria de moderada o nula, mientras que para los demás protozoarios tuvieron actividades antiprotozoarias buenas, pero inferiores a los fármacos de referencia.
- Con la información obtenida, se comprobó la efectividad inicial del procedimiento empleado. El procedimiento inicialmente utilizado, análisis por grupos de conformaciones, se utilizó para formar otro procedimiento más robusto, el método no-lineal de las redes neuronales.

---

---

## IX.2. Perspectivas del trabajo

Como es frecuente en el ciclo creativo del diseño de fármacos, este trabajo termina un ciclo del diseño pero inicia otro al aportar tanto herramientas de estudio como información estructural sobre nuevos posibles inhibidores selectivos de la triosafosfato isomerasa de *T. cruzi*. Las perspectivas de este proyecto pueden enumerarse en los apartados siguientes:

- Perspectiva general:
  - Diseño y síntesis de mejores inhibidores selectivos de la TcTIM utilizando como base la información y metodologías generadas en este proyecto. Se buscará que estos nuevos compuestos manifiesten su actividad inhibitoria de TcTIM con una buena capacidad tripanocida.
- Perspectivas metodológicas:
  - Usar el *docking* rígido como punto de partida para luego usar protocolos que consideren la movilidad de la diana biológica como la elección de residuos móviles o el acoplamiento molecular por ajuste inducido (*induced-fit docking*) como protocolo estándar de un estudio de acoplamiento molecular. En el caso específico de TcTIM, prestar especial atención en los puntos de afinidad y selectividad identificados en este trabajo.
  - Usar los mapas de Kohonen obtenidos para el cernido virtual de nuevas moléculas. Estos mapas a su vez pueden ser mejorados adicionando nuevos descriptores moleculares y datos de actividad inhibitoria de HsTIM para mejorar la selectividad de nuevos candidatos.
  - Hacer simulaciones de dinámica molecular con mayor tiempo de simulación para observar el comportamiento de los complejos enzima-ligando que mostraron RMSD y energías de unión oscilantes.
- Perspectivas sintéticas:
  - La síntesis de los candidatos de la serie VII, por ser los compuestos que con su actividad inhibitoria en TcTIM corroborarán la fortaleza de las redes neuronales utilizadas para su elección como buenos candidatos.

---

---

## X. Bibliografía

- (1) Barrett, M. P.; Burchmore, R. J. S.; Stich, A.; Lazzari, J. O.; Frasch, A. C.; Cazzulo, J. J.; Krishna, S. The trypanosomiasis. *Lancet* **2003**, *362*, 1469–80.
- (2) Organization, W. H. Chagas' disease [http://www.who.int/topics/chagas\\_disease/en/](http://www.who.int/topics/chagas_disease/en/).
- (3) Guhl, F.; Lazdins-Helds, J. K. *Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas*; Buenos Aires, Argentina, 2005; pp. 1–104.
- (4) Guzmán-Bracho, C. Epidemiology of Chagas disease in Mexico: an update. *Trends Parasitol.* **2001**, *17*, 372–376.
- (5) Urbina, J. A. Chemotherapy of Chagas disease. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 287–95.
- (6) Sánchez-Guillén, M. C.; López-Colombo, A.; Ordóñez-Toquero, G.; Gómez-Albino, I.; Ramos-Jiménez, J.; Torres-Rasgado, E.; Salgado-Rosas, H.; Romero-Díaz, M.; Pulido-Pérez, P.; Pérez-Fuentes, R. Clinical forms of *Trypanosoma cruzi* infected individuals in the chronic phase of Chagas disease in Puebla, Mexico. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2006**, *101*, 733–740.
- (7) Centro Nacional de Vigilancia y Control de Enfermedades, S. de S. Boletín epidemiológico <http://www.cenavece.salud.gob.mx/>.
- (8) Cruz-Reyes, A.; Pickering-López, J. M. Chagmex [base de datos en línea] <http://www.unibio.unam.mx/chagmex>.
- (9) Ramsey-Willoquet, J. . M. Chagas disease transmission in Mexico a case for translational research, while waiting to take disease burden seriously. *Salud Publica Mex.* **2006**, *49*, 291–295.
- (10) Rodrigues Coura, J.; de Castro, S. L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2002**, *97*, 3–24.
- (11) Prevention, C. for D. C. and American Trypanosomiasis <http://dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/TrypanosomiasisAmerican.htm>.
- (12) Tyler, K. M.; Engman, D. M. The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *Int. J. Parasitol.* **2001**, *31*, 472–480.
- (13) Lazzari, J. *La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral*; Buenos Aires, Argentina, 2007; p. 243.
- (14) Salud, O. P. de la Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana) <http://www.paho.org/chagas/>.
- (15) Urbina, J. a.; Docampo, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 495–501.
- (16) Croft, S. L.; Barrett, M. P.; Urbina, J. a Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. *Trends Parasitol.* **2005**, *21*, 508–12.
- (17) Schäfers, H. Bayer HealthCare anuncia la firma de un acuerdo con la Organización Mundial de la Salud sobre una donación para tratar la enfermedad de Chagas en América Latina. *Bayer Heal. AG Corp. Commun.* **2004**, 1695–7504.

- 
- (18) Chauvière, G.; Bouteille, B.; Enanga, B.; de Albuquerque, C.; Croft, S. L.; Dumas, M.; Périé, J. Synthesis and biological activity of nitro heterocycles analogous to megazol, a trypanocidal lead. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 427–40.
- (19) Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Fernández, M.; González, M.; Denicola, A.; Otero, L.; Gambino, D.; Rigol, C.; Olea-Azar, C.; Faundez, M. In vitro activity and mechanism of action against the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* of 5-nitrofuryl containing thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4885–93.
- (20) Aguirre, G.; Boiani, L.; Boiani, M.; Cerecetto, H.; Di Maio, R.; González, M.; Porcal, W.; Denicola, A.; Piro, O. E.; Castellano, E. E.; Sant’Anna, C. M. R.; Barreiro, E. J. New potent 5-substituted benzofuroxans as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* growth: quantitative structure-activity relationship studies. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6336–46.
- (21) Liñares, G. E. G.; Ravaschino, E. L.; Rodríguez, J. B. Progresses in the field of drug design to combat tropical protozoan parasitic diseases. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 335–60.
- (22) Magaraci, F.; Jiménez, C. J.; Rodrigues, C.; Rodrigues, J. C. F.; Braga, M. V.; Yardley, V.; de Luca-Fradley, K.; Croft, S. L.; de Souza, W.; Ruiz-Pérez, L. M.; Urbina, J.; González Pacanowska, D.; Gilbert, I. H. Azasterols as inhibitors of sterol 24-methyltransferase in *Leishmania* species and *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4714–27.
- (23) Galli, U.; Oliaro-Bosso, S.; Taramino, S.; Venegoni, S.; Pastore, E.; Tron, G. C.; Balliano, G.; Viola, F.; Sorba, G. Design, synthesis, and biological evaluation of new (2*E*,6*E*)-10-(dimethylamino)-3,7-dimethyl-2,6-decadien-1-ol ethers as inhibitors of human and *Trypanosoma cruzi* oxidosqualene cyclase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 220–4.
- (24) Nakajima-Shimada, J.; Hirota, Y.; Aoki, T. Inhibition of *Trypanosoma cruzi* growth in mammalian cells by purine and pyrimidine analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2455–8.
- (25) Stephens, C. The activity of diguanidino and “reversed” diamidino 2,5-diarylfurans versus *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania donovani*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2065–2069.
- (26) Magán, R.; Marín, C.; Rosales, M. J.; Barrera, M. A.; Salas, J. M.; Sánchez-Moreno, M. Activities of Pt(II) and Ru(III) triazole-pyrimidine complexes against *Trypanosoma cruzi* and *T. brucei*. *Pharmacology* **2004**, *70*, 83–90.
- (27) Mc Carthy, O. K.; Schipani, A.; Buendía, A. M.; Ruiz-Pérez, L. M.; Kaiser, M.; Brun, R.; Pacanowska, D. G.; Gilbert, I. H. Design, synthesis and evaluation of novel uracil amino acid conjugates for the inhibition of *Trypanosoma cruzi* dUTPase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3809–12.
- (28) Senkovich, O.; Bhatia, V.; Garg, N.; Chattopadhyay, D. Lipophilic antifolate trimetrexate is a potent inhibitor of *Trypanosoma cruzi*: prospect for chemotherapy of Chagas’ disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 3234.
- (29) Schormann, N.; Senkovich, O.; Ananthan, S.; Chattopadhyay, D. Docking and biological activity of pteridine analogs: search for inhibitors of pteridine reductase enzymes from *Trypanosoma cruzi*. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2003**, *635*, 37–44.
- (30) Fernández, D.; Wenck, M. A.; Craig, S. P.; Delfino, J. M. The purine transferase from *Trypanosoma cruzi* as a potential target for bisphosphonate-based chemotherapeutic compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4501–4.
- (31) Sigman, L.; Sánchez, V. M.; Turjanski, A. G. Characterization of the farnesyl pyrophosphate synthase of *Trypanosoma cruzi* by homology modeling and molecular dynamics. *J. Mol. Graph. Model.* **2006**, *25*, 345–52.
-

- 
- (32) Sanz-Rodríguez, C. E.; Concepción, J. L.; Pekerar, S.; Oldfield, E.; Urbina, J. A. Bisphosphonates as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* hexokinase: kinetic and metabolic studies. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 12377–87.
- (33) Pozas, R.; Carballo, J.; Castro, C.; Rubio, J. Synthesis and in vitro antitrypanosomal activity of novel Nifurtimox analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1417–21.
- (34) Vega-Tejjido, M.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J. Conformational analyses and docking studies of a series of 5-nitrofuranyl- and 5-nitrothiophen-semicarbazone derivatives in three possible binding sites of trypanothione and glutathione reductases. *J. Mol. Graph. Model.* **2006**, *24*, 349–55.
- (35) Flohé, L.; Hecht, H. J.; Steinert, P. Glutathione and trypanothione in parasitic hydroperoxide metabolism. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, *27*, 966–84.
- (36) Búa, J.; Ruiz, A. M.; Potenza, M.; Fichera, L. E. In vitro anti-parasitic activity of Cyclosporin A analogs on *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4633–7.
- (37) Siles, R.; Chen, S.-E.; Zhou, M.; Pinney, K. G.; Trawick, M. L. Design, synthesis, and biochemical evaluation of novel cruzain inhibitors with potential application in the treatment of Chagas' disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4405–9.
- (38) Lakhdar-Ghazal, F.; Blonski, C.; Willson, M.; Michels, P.; Perie, J. Glycolysis and Proteases as Targets for the Design of New Anti- Trypanosome Drugs. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 439–456.
- (39) Menezes, I. R. A.; Lopes, J. C. D.; Montanari, C. A.; Oliva, G.; Pavão, F.; Castilho, M. S.; Vieira, P. C.; Pupo, M. T. 3D QSAR studies on binding affinities of coumarin natural products for glycosomal GAPDH of *Trypanosoma cruzi*. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2003**, *17*, 277–90.
- (40) Ladame, S.; Fauré, R.; Denier, C.; Lakhdar-Ghazal, F.; Willson, M. Selective inhibition of *Trypanosoma cruzi* GAPDH by "bi-substrate" analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2070–2.
- (41) Gómez-Puyou, A.; Saavedra-Lira, E.; Becker, I.; Zubillaga, R. A. R. A.; Rojo-Domínguez, A.; Pérez-Montfort, R. Using evolutionary changes to achieve species-specific inhibition of enzyme action — studies with triosephosphate isomerase. *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 847–855.
- (42) Witmans, C. J. An approach to the rational design of new inhibitors for *Trypanosoma brucei*: Triosephosphate isomerase, University of Groningen: Den Haag, Netherlands, 1995, p. 166.
- (43) Rozovsky, S.; McDermott, A. E. The time scale of the catalytic loop motion in triosephosphate isomerase. *J. Mol. Biol.* **2001**, *310*, 259–70.
- (44) Michels, P. A. M.; Bringaud, F.; Herman, M.; Hannaert, V. Metabolic functions of glycosomes in trypanosomatids. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1763*, 1463–77.
- (45) Gnerer, J. P.; Kreber, R. A.; Ganetzky, B. Wasted away, a *Drosophila* mutation in triosephosphate isomerase, causes paralysis, neurodegeneration, and early death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 14987–93.
- (46) Maldonado, E.; Soriano-García, M.; Moreno, A.; Cabrera, N.; Garza-Ramos, G.; de Gómez-Puyou, M.; Gómez-Puyou, A.; Pérez-Montfort, R. Differences in the intersubunit contacts in triosephosphate isomerase from two closely related pathogenic trypanosomes. *J. Mol. Biol.* **1998**, *283*, 193–203.
- (47) Pérez-Montfort, R.; Garza-Ramos, G.; Alcántara, G. H.; Reyes-Vivas, H.; Gao, X. G.; Maldonado, E.; de Gómez-Puyou, M. T.; Gómez-Puyou, A. Derivatization of the interface cysteine of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi* as probe of the interrelationship between the catalytic sites and the dimer interface. *Biochemistry* **1999**, *38*, 4114–20.
-

- 
- (48) Gasteiger, J.; Engel, T. *Cheminformatics*; Gasteiger, J.; Engel, T., Eds.; 1° ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Viernheim, Germany, 2003; p. 680.
- (49) Csizmandia, I. G.; Enriz, R. D.; Teutsch, G. The role of computational medicinal chemistry in the drug discovery process. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2000**, *504*, ix–x.
- (50) Erhardt, P. W. Medicinal chemistry in the new millennium: a glance into the future. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 703–785.
- (51) Lombardino, J. G.; Lowe, J. A The role of the medicinal chemist in drug discovery - then and now. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 853–62.
- (52) Ooms, F. Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 141–58.
- (53) Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z. From magic bullets to designed multiple ligands. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 641–51.
- (54) Schnecke, V.; Boström, J. Computational chemistry-driven decision making in lead generation. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 43–50.
- (55) Klebe, G. Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 580–94.
- (56) Carr, R. a E.; Congreve, M.; Murray, C. W.; Rees, D. C. Fragment-based lead discovery: leads by design. *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 987–92.
- (57) Zartler, E. R.; Shapiro, M. J. Fragonomics: fragment-based drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 366–70.
- (58) Patani, G. a.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147–3176.
- (59) Kier, L. B.; Hall, L. H. Bioisosterism: quantitation of structure and property effects. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 138–51.
- (60) Lima, L. M.; Barreiro, E. J. Bioisosterism: A useful strategy for molecular modification and drug design. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23–49.
- (61) Devereux, M.; Popelier, P. L. A.; McLay, I. M. Quantum Isostere Database: a web-based tool using quantum chemical topology to predict bioisosteric replacements for drug design. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 1497–513.
- (62) Van Drie, J. H. Pharmacophore discovery-lessons learned. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1649–1664.
- (63) Wolber, G.; Seidel, T.; Bendix, F.; Langer, T. Molecule-pharmacophore superpositioning and pattern matching in computational drug design. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 23–9.
- (64) Dudek, A. Z.; Arodz, T.; Gálvez, J. Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (QSAR): a review. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2006**, *9*, 213–28.
- (65) Michielan, L.; Moro, S. Pharmaceutical perspectives of nonlinear QSAR strategies. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 961–78.
-

- 
- (66) De Benedetti, P. G.; Fanelli, F. Computational quantum chemistry and adaptive ligand modeling in mechanistic QSAR. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 859–866.
- (67) Kim, K. H. K. H.; Greco, G.; Novellino, E. Critical review of recent Comfa applications. *Perspect. drug Discov. Des.* **1998**, *12*, 257–315.
- (68) Söderström, M. Theoretical focusing of combinatorial chemistry libraries, Uppsala University, 1999, p. 45.
- (69) Klein, C.; Kaiser, D.; Kopp, S.; Chiba, P.; Ecker, G. F. Similarity based SAR (SIBAR) as tool for early ADME profiling. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2002**, *16*, 785–93.
- (70) Keseruu, G. M.; Molnár, L. METAPRINT: a metabolic fingerprint. Application to cassette design for high-throughput ADME screening. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 437–44.
- (71) Ivanenkov, Y. a; Savchuk, N. P.; Ekins, S.; Balakin, K. V Computational mapping tools for drug discovery. *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 767–75.
- (72) Keiser, M. J.; Setola, V.; Irwin, J. J.; Laggner, C.; Abbas, A. I.; Hufeisen, S. J.; Jensen, N. H.; Kuijjer, M. B.; Matos, R. C.; Tran, T. B.; Whaley, R.; Glennon, R. a; Hert, J.; Thomas, K. L. H.; Edwards, D. D.; Shoichet, B. K.; Roth, B. L. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* **2009**, *462*, 175–81.
- (73) Abagyan, R. High-throughput docking for lead generation. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 375–382.
- (74) Campbell, S. J.; Gold, N. D.; Jackson, R. M.; Westhead, D. R. Ligand binding: functional site location, similarity and docking. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 389–395.
- (75) Hawkins, P. C. D.; Skillman, A. G.; Nicholls, A. Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 74–82.
- (76) Marialke, J.; Tietze, S.; Apostolakis, J. Similarity based docking. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 186–96.
- (77) Ghersi, D.; Sánchez, R. Improving accuracy and efficiency of blind protein-ligand docking by focusing on predicted binding sites. *Proteins* **2009**, *74*, 417–24.
- (78) Rarey, M. Protein-Ligand Docking in Drug Design. In *Bioinformatics - From Genomes to Drugs*; Lengauer, T., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 2002; pp. 315–360.
- (79) Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 935–49.
- (80) Halperin, I.; Ma, B.; Wolfson, H.; Nussinov, R. Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins* **2002**, *47*, 409–43.
- (81) Chen, Q. EMBO-Course: “Methods for Protein Simulation & Drug Design.” - Docking & scoring <http://www.dddc.ac.cn/embo04/material/EMBO040921.ppt>.
- (82) Beck, D. A. C.; Daggett, V. Methods for molecular dynamics simulations of protein folding/unfolding in solution. *Methods* **2004**, *34*, 112–20.
- (83) Jorgensen, W. L. Efficient drug lead discovery and optimization. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 724–33.
- (84) De Groot, B.; Biggin, P. EMBO-Course: “Methods for Protein Simulation & Drug Design.” - Molecular Dynamics Simulations. *EMBO-Course “Methods Protein Simul. Drug Des.* **2004**.
-

- 
- (85) Romo-Mancillas, A. Diseño por acoplamiento molecular y síntesis de derivados del 2-fenilbencimidazol como inactivadores selectivos de la enzima triosafosfato isomerasa, Informe de actividades. Maestría en Ciencias Químicas. Universidad Nacional Autónoma de México, 2007, p. 20.
- (86) Gayosso-De-Lucio, J.; Torres-Valencia, M.; Rojo-Domínguez, A.; Nájera-Peña, H.; Aguirre-López, B.; Salas-Pacheco, J.; Avitia-Domínguez, C.; Téllez-Valencia, A. Selective inactivation of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* by brevifolin carboxylate derivatives isolated from *Geranium bellum* Rose. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5936–9.
- (87) Alvarez, G.; Aguirre-López, B.; Varela, J.; Cabrera, M.; Merlino, A.; López, G. V.; Lavaggi, M. L.; Porcal, W.; Di Maio, R.; González, M.; Cerecetto, H.; Cabrera, N.; Pérez-Montfort, R.; de Gómez-Puyou, M. T.; Gómez-Puyou, A. Massive screening yields novel and selective *Trypanosoma cruzi* triosephosphate isomerase dimer-interface-irreversible inhibitors with anti-trypanosomal activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5767–72.
- (88) Téllez-Valencia, A.; Ávila-Ríos, S.; Pérez-Montfort, R.; Rodríguez-Romero, A.; Tuena de Gómez-Puyou, M.; López-Calahorra, F.; Gómez-Puyou, A. Highly specific inactivation of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *295*, 958–963.
- (89) Téllez-Valencia, A.; Olivares-Illana, V.; Hernández-Santoyo, A.; Pérez-Montfort, R.; Costas, M.; Rodríguez-Romero, A.; López-Calahorra, F.; Tuena De Gómez-Puyou, M.; Gómez-Puyou, A. Inactivation of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* by an agent that perturbs its dimer interface. *J. Mol. Biol.* **2004**, *341*, 1355–65.
- (90) Olivares-Illana, V.; Pérez-Montfort, R.; López-Calahorra, F.; Costas, M.; Rodríguez-Romero, A.; Tuena de Gómez-Puyou, M.; Gómez Puyou, A. Structural differences in triosephosphate isomerase from different species and discovery of a multitypanosomatid inhibitor. *Biochemistry* **2006**, *45*, 2556–60.
- (91) Espinoza-Fonseca, L. M.; Trujillo-Ferrara, J. G. Exploring the possible binding sites at the interface of triosephosphate isomerase dimer as a potential target for anti-trypanosomal drug design. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3151–4.
- (92) Espinoza-Fonseca, L. M.; Trujillo-Ferrara, J. G. Structural considerations for the rational design of selective anti-trypanosomal agents: the role of the aromatic clusters at the interface of triosephosphate isomerase dimer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *328*, 922–8.
- (93) Espinoza-Fonseca, L. M.; Trujillo-Ferrara, J. G. Toward a rational design of selective multi-trypanosomatid inhibitors: a computational docking study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6288–92.
- (94) Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. AutoDock 3.0.5 **1998**.
- (95) Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639–1662.
- (96) López-Vallejo, F. Estudios de modelado molecular de bencimidazoles activos contra *Entamoeba histolytica* y diseño de análogos antiamebianos, Doctorado en Ciencias Químicas. Universidad Nacional Autónoma de México, 2007, p. 124.
- (97) Irwin, J. J.; Sterling, T.; Mysinger, M. M.; Bolstad, E. S.; Coleman, R. G. ZINC: A Free Tool to Discover Chemistry for Biology. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *45*, 177–182.
-

- 
- (98) Trejo-Soto, P. J. Síntesis de tres carboxamidas bencimidazólicas diseñadas por docking como inhibidores potenciales de la Triosafosfato Isomerasa (TIM) de *Entamoeba histolytica*, Química Farmacéutica Biológica. Universidad Nacional Autónoma de México, 2011, p. 221.
- (99) Aguilar-González, S. Síntesis de 2-(1*H*-bencimidazol-2-iltio)acetamidas sustituidas diseñadas por docking como potenciales agentes inactivantes de la Triosafosfato Isomerasa (TIM) de *Trypanosoma cruzi*, Maestría en Ciencias Químicas. Universidad Nacional Autónoma de México, 2010, p. 116.
- (100) Totrov, M.; Abagyan, R. Flexible ligand docking to multiple receptor conformations: a practical alternative. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, *18*, 178–84.
- (101) B-Rao, C.; Subramanian, J.; Sharma, S. D. Managing protein flexibility in docking and its applications. *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 394–400.
- (102) Díaz-Vergara, N.; Piñeiro, A. Molecular dynamics study of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* in water/decane mixtures. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 3529–39.
- (103) Durrant, J. D.; McCammon, J. A. Computer-aided drug-discovery techniques that account for receptor flexibility. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2010**, *10*, 770–4.
- (104) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. Autodock 4.0.0 **2007**.
- (105) Huey, R.; Morris, G. M.; Olson, A. J.; Goodsell, D. S. A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 1145–52.
- (106) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2785–91.
- (107) ChemOffice® **2005**. © CambridgeSoft Inc. Cambridge, MA., E.U.
- (108) Spartan '02 Linux **2001**. ©Wavefunction, Inc. Irvine, CA., E.U.
- (109) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09 Revision A1 **2009**.
- (110) Sanner, M. F. Python: A Programming Language for Software Integration and Development. *J. Mol. Graph. Model.* **1999**, *17*, 57–61.
- (111) Mande, S. C.; Mainfroid, V.; Kalk, K. H.; Goraj, K.; Martial, J. a; Hol, W. G. Crystal structure of recombinant human triosephosphate isomerase at 2.8 Å resolution. Triosephosphate isomerase-related human genetic disorders and comparison with the trypanosomal enzyme. *Protein Sci.* **1994**, *3*, 810–21.
- (112) Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 235–42.
-

- 
- (113) SYBYL®8.0 **2001**. © Tripos International, 1699 South Hanley Rd., St. Louis, Missouri, 63144, E.U.
- (114) Christensen, I. T.; Jørgensen, F. Molecular mechanics calculations of proteins. Comparison of different energy minimization strategies. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1997**, *15*, 473.
- (115) Berendsen, H. J. C.; van der Spoel, D.; van Druenen, R. GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Comput. Phys. Commun.* **1995**, *91*, 43–56.
- (116) Van Der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; Berendsen, H. J. C. GROMACS: fast, flexible, and free. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 1701–18.
- (117) Hess, B.; Kutzner, C.; van der Spoel, D.; Lindahl, E. GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 435–447.
- (118) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. Development and testing of a general amber force field. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157–74.
- (119) Wang, J.; Wang, W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. *J. Mol. Graph. Model.* **2006**, *25*, 247–60.
- (120) Sousa da Silva, A. W.; Vranken, W. F. ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interfacE. *BMC Res. Notes* **2012**, *5*, 367.
- (121) Romo-Mancillas, A.; Téllez-Valencia, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R. The design and inhibitory profile of new benzimidazole derivatives against triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*: A problem of residue motility. *J. Mol. Graph. Model.* **2011**, *30*, 90–9.
- (122) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. Use of Lawesson's reagent in organic syntheses. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210–78.
- (123) Shi, D. F.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; McCall, C. J.; Lelieveld, P.; Fichtner, I.; Stevens, M. F. Antitumor benzothiazoles. 3. Synthesis of 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles and evaluation of their activities against breast cancer cell lines in vitro and in vivo. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375–84.
- (124) Hutchinson, I.; Chua, M. M.-S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. Antitumor benzothiazoles. 14. Synthesis and in vitro biological properties of fluorinated 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446–1455.
- (125) Huang, S.-T.; Hsei, I.; Chen, C. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106–19.
- (126) Bose, D. S. S.; Idrees, M. A convenient access to substituted benzothiazole scaffolds via intramolecular cyclization of thioformanilides. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 669–672.
- (127) Marvel, C. S.; McElvain, S. M. o-Chlorotoluene and p-Chlorotoluene. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 170.
- (128) Evindar, G.; Batey, R. A. Parallel synthesis of a library of benzoxazoles and benzothiazoles using ligand-accelerated copper-catalyzed cyclizations of ortho-halobenzanilides. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1802–8.
- (129) Bernardi, D.; Ba, L. A.; Kirsch, G. One-Pot Preparation of 2-(Alkyl) arylbenzothiazoles from the corresponding o-Halobenzanilides. *Synlett* **2007**, *18*, 2121–2123.
-

- 
- (130) Itoh, T.; Mase, T. A novel practical synthesis of benzothiazoles via Pd-catalyzed thiol cross-coupling. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3687–9.
- (131) Wu, C.; Wei, J.; Gao, K.; Wang, Y. Dibenzothiazoles as novel amyloid-imaging agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2789–96.
- (132) Rawat, A. Synthesis and Cyclization of Benzothiazole: Review. *J. Curr. Pharm. Res.* **2010**, *3*, 13–23.
- (133) Satake, S.; Bando, S.; Sato, N.; Iida, S. Process for producing 3-Nitro-2-(mono-substituted) aminobenzoic acid ester (WO/2001/053251). *WO Pat. WO/2001/053251* **2001**.
- (134) Kollmar, M.; Parlitz, R.; Oevers, S. R.; Helmchen, G. 2-Amino-3-fluorobenzoic acid. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 196.
- (135) Culhane, P. J.; Woodward, G. E. 3-Nitrophthalic acid. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 408.
- (136) Nicolet, B. H.; Bender, J. A. 3-Nitrophthalic anhydride. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 410.
- (137) White, A. W.; Almassy, R.; Calvert, A. H.; Curtin, N. J.; Griffin, R. J.; Hostomsky, Z.; Maegley, K.; Newell, D. R.; Srinivasan, S.; Golding, B. T. Resistance-Modifying Agents. 9. 1 Synthesis and Biological Properties of Benzimidazole Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-ribose) Polymerase. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4084–4097.
- (138) Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1999; pp. 708–711.
- (139) Alatorre-Santamaría, S.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. Stereoselective Chemoenzymatic Synthesis of Enantiopure 1-(Heteroaryl) ethanamines by Lipase-Catalysed Kinetic Resolutions. *Eur. J. ...* **2009**, *2009*, 2533–2538.
- (140) Staab, H. A. New Methods of Preparative Organic Chemistry IV. Syntheses Using Heterocyclic Amides (Azolides). *Angew. Chem. Int. Ed. English* **1962**, *1*, 351–367.
- (141) Katsura, Y.; Inoue, Y.; Tomishi, T.; Ishikawa, H.; Takasugi, H. Studies on antiulcer drugs. 7. 2-Guanidino-4-pyridylthiazoles as histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists with potent gastroprotective effects against nonsteroidal antiinflammatory drug-induced injury. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 57–66.
- (142) Kim, J.; Ahn, B.; Lee, H. Pyrrolo[2,3-c]Pyridine derivatives and processes for the preparation thereof. *WO Pat. WO/2006/025716A1* **2006**.
- (143) Kim, J. G.; Yoon, S. W.; Yoon, Y. A.; Lee, H. W.; Kim, D. H.; Cha, M. H.; Park, Y. H.; Ahn, B. N.; Kang, H. I. A composition for treating or preventing a cancer comprising pyrrolopyridine derivatives. *WO Pat. WO/2007/001139A1* **2007**.
- (144) Rodriguez, M.; Mareska, D.; Hans, J.; Harvey, D.; Gronenber, R.; Sullivan, M. Piperidine-containing compounds and use thereof. *WO Pat. WO/2010/080864A1* **2010**.
- (145) Li, H.; Wang, Y.; McMillen, W. T.; Chatterjee, A.; Toth, J. E.; Mundla, S. R.; Voss, M.; Boyer, R. D.; Sawyer, J. S. A concise synthesis of quinazolinone TGF- $\beta$  RI inhibitor through one-pot three-component Suzuki–Miyaura/etherification and imidate–amide rearrangement reactions. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11763–11770.
- (146) Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E.; Davies, I. W. A general and efficient 2-amination of pyridines and quinolines. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554–7.
-

- 
- (147) Flores-Carrillo, P.; García-Peñaloza, P. Síntesis de carboxamidas bencimidazólicas y su evaluación sobre la enzima triosafosfato isomerasa de *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma cruzi*, *Química Farmacéutica Biológica. Universidad Nacional Autónoma de México*, 2013, p. 140.
- (148) Ostoa-Saloma, P.; Garza-Ramos, G.; Ramirez, J.; Becker, I.; Berzunza, M.; Landa, A.; Gómez-Puyou, A.; Gómez-Puyou, M. T.; Pérez-Montfort, R. Cloning, Expression, Purification and Characterization of Triosephosphate Isomerase from *Trypanosoma Cruzi*. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *244*, 700–705.
- (149) Dos Santos, V. a F. F. M.; Leite, K. M.; da Costa Siqueira, M.; Regasini, L. O.; Martinez, I.; Nogueira, C. T.; Galuppo, M. K.; Stolf, B. S.; Pereira, A. M. S.; Cicarelli, R. M. B.; Furlan, M.; Graminha, M. a S. Antiprotozoal activity of quinonemethide triterpenes from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). *Molecules* **2013**, *18*, 1053–62.
- (150) Polanco-Hernández, G.; Escalante-Erosa, F.; García-Sosa, K.; Rosado, M. E.; Guzmán-Marín, E.; Acosta-Viana, K. Y.; Giménez-Turba, A.; Salamanca, E.; Peña-Rodríguez, L. M. Synergistic Effect of Lupenone and Caryophyllene Oxide against *Trypanosoma cruzi*. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* **2013**, *2013*, 435398.
- (151) Ciccarelli, A. B.; Frank, F. M.; Puente, V.; Malchiodi, E. L.; Batlle, A.; Lombardo, M. E. Antiparasitic Effect of Vitamin B12 on *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 5315–20.
- (152) Díaz-Chiguer, D. L.; Márquez-Navarro, A.; Noguera-Torres, B.; de la Luz León-Ávila, G.; Pérez-Villanueva, J.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Ambrosio, J. R.; Nieto-Meneses, R.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F. In vitro and in vivo trypanocidal activity of some benzimidazole derivatives against two strains of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop.* **2012**, *122*, 108–12.
- (153) Leal, S. M.; Amado, D. F.; Kouznetsov, V. V.; Escobar, P. In vitro antileishmanial, trypanocidal, and Mammalian cell activities of diverse N,N' -dihetaryl substituted diamines and related compounds. *Sci. Pharm.* **2013**, *81*, 43–55.
- (154) Cedillo-Rivera, R.; Chávez, B.; González-Robles, A.; Tapia, A.; Yépez-Mulia, L. In Vitro Effect of Nitazoxanide Against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* Trophozoites. *J. Eukaryot. Microbiol.* **2002**, *49*, 201–208.
- (155) Pérez-Villanueva, J.; Medina-Franco, J. L.; Caulfield, T. R.; Hernández-Campos, A.; Hernández-Luis, F.; Yépez-Mulia, L.; Castillo, R. Comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) of some benzimidazole derivatives with trichomonocidal activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3499–508.
- (156) Pérez-Villanueva, J.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Méndez-Cuesta, C.; Méndez-Lucio, O.; Hernández-Luis, F.; Castillo, R. Synthesis and antiprotozoal activity of novel 2-{{2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl}sulfanyl}-1H-benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4221–4.
- (157) Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Navarrete-Vázquez, G.; Soria-Arteche, O.; Hernández-Hernández, M.; Yépez-Mulia, L. Synthesis and biological activity of 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole derivatives against some protozoa and *Trichinella spiralis*. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3135–41.
- (158) Terfloth, L.; Gasteiger, J. Neural networks and genetic algorithms in drug design. *Drug Discov. Today* **2001**, *6*, 102–108.
- (159) Demšar, J.; Curk, T.; Erjavec, A. Orange: Data Mining Toolbox in Python. *J. Mach. Learn. Res.* **2013**, *14*, 2349–2353.
-

- 
- 
- (160) Aqvist, J.; Medina, C.; Samuelsson, J.-E. A new method for predicting binding affinity in computer-aided drug design. *Protein Eng.* **1994**, *7*, 385–391.
- (161) Punkvang, A.; Saparpakorn, P.; Hannongbua, S.; Wolschann, P.; Beyer, A.; Pungpo, P. Investigating the structural basis of arylamides to improve potency against *M. tuberculosis* strain through molecular dynamics simulations. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5585–93.
- (162) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
- (163) Cheng, T.; Zhao, Y.; Li, X.; Lin, F.; Xu, Y.; Zhang, X.; Li, Y.; Wang, R.; Lai, L. Computation of octanol-water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 2140–8.



# Apéndice



# XI. Apéndice

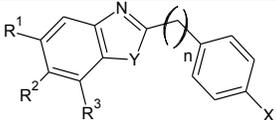
## XI.1. Metodología computacional

### XI.1.1. Moléculas empleadas para los estudios computacionales

Tabla 29. Los 10 mejores hits de la búsqueda en base de datos.

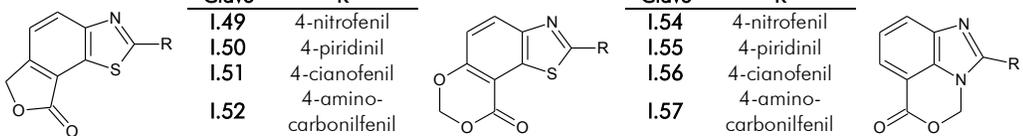
Clave	Estructura	Clave	Estructura
V		VI	
36		45	
37		46	
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	
42		51	
43		52	
44		53	

Tabla 30. Compuestos de la serie I: 1-48.



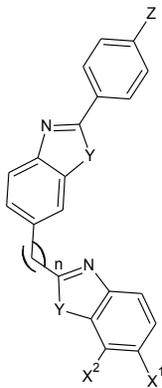
Clave	X	Y	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Clave	X	Y	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
I.1	NO <sub>2</sub>	S	1	H	H	COOH	I.25	NO <sub>2</sub>	S	0	Cl	COOH	H
I.2	NO <sub>2</sub>	S	1	H	Cl	COOH	I.26	NO <sub>2</sub>	NH	0	H	H	COOH
I.3	NO <sub>2</sub>	S	1	H	COOH	H	I.27	NO <sub>2</sub>	NH	0	H	Cl	COOH
I.4	NO <sub>2</sub>	S	1	H	COOH	Cl	I.28	NO <sub>2</sub>	NH	0	H	COOH	H
I.5	NO <sub>2</sub>	S	1	Cl	COOH	H	I.29	NO <sub>2</sub>	NH	0	H	COOH	Cl
I.6	NO <sub>2</sub>	NH	1	H	H	COOH	I.30	NO <sub>2</sub>	NH	0	Cl	COOH	H
I.7	NO <sub>2</sub>	NH	1	H	Cl	COOH	I.31	NH <sub>2</sub>	S	0	H	H	COOH
I.8	NO <sub>2</sub>	NH	1	H	COOH	H	I.32	NH <sub>2</sub>	S	0	H	Cl	COOH
I.9	NO <sub>2</sub>	NH	1	H	COOH	Cl	I.33	NH <sub>2</sub>	S	0	H	COOH	H
I.10	NO <sub>2</sub>	NH	1	Cl	COOH	H	I.34	NH <sub>2</sub>	S	0	H	COOH	Cl
I.11	NH <sub>2</sub>	S	1	H	H	COOH	I.35	NH <sub>2</sub>	S	0	Cl	COOH	H
I.12	NH <sub>2</sub>	S	1	H	Cl	COOH	I.36	NH <sub>2</sub>	NH	0	H	H	COOH
I.13	NH <sub>2</sub>	S	1	H	COOH	H	I.37	NH <sub>2</sub>	NH	0	H	Cl	COOH
I.14	NH <sub>2</sub>	S	1	H	COOH	Cl	I.38	NH <sub>2</sub>	NH	0	H	COOH	H
I.15	NH <sub>2</sub>	S	1	Cl	COOH	H	I.39	NH <sub>2</sub>	NH	0	H	COOH	Cl
I.16	NH <sub>2</sub>	NH	1	H	H	COOH	I.40	NH <sub>2</sub>	NH	0	Cl	COOH	H
I.17	NH <sub>2</sub>	NH	1	H	Cl	COOH	I.41	NO <sub>2</sub>	S	1	H	H	COOMe
I.18	NH <sub>2</sub>	NH	1	H	COOH	H	I.42	NO <sub>2</sub>	S	1	H	Cl	COOMe
I.19	NH <sub>2</sub>	NH	1	H	COOH	Cl	I.43	NO <sub>2</sub>	NH	1	H	H	COOMe
I.20	NH <sub>2</sub>	NH	1	Cl	COOH	H	I.44	NO <sub>2</sub>	NH	1	H	Cl	COOMe
I.21	NO <sub>2</sub>	S	0	H	H	COOH	I.45	NO <sub>2</sub>	S	0	H	H	COOMe
I.22	NO <sub>2</sub>	S	0	H	-I	COOH	I.46	NO <sub>2</sub>	S	0	H	Cl	COOMe
I.23	NO <sub>2</sub>	S	0	H	COOH	H	I.47	NO <sub>2</sub>	NH	0	H	H	COOMe
I.24	NO <sub>2</sub>	S	0	H	COOH	Cl	I.48	NO <sub>2</sub>	NH	0	H	Cl	COOMe

Tabla 31. Compuestos de la serie I: 49-63.



Clave	R	Clave	R	Clave	R
I.49	4-nitrofenil	I.54	4-nitrofenil	I.59	4-nitrofenil
I.50	4-piridinil	I.55	4-piridinil	I.60	4-piridinil
I.51	4-cianofenil	I.56	4-cianofenil	I.61	4-cianofenil
I.52	4-amino-carbonilfenil	I.57	4-amino-carbonilfenil	I.62	4-amino-carbonilfenil
I.53	4-acetilfenil	I.58	4-acetilfenil	I.63	4-acetilfenil

Tabla 32. Compuestos de la serie II: 1-18.



Clave	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y	n	Z
II.1	HOOC-CH <sub>2</sub> -NHCO	H	S	0	NH <sub>2</sub>
II.2	HOOC-CH <sub>2</sub> -NHCO	H	S	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.3	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO	H	S	0	NH <sub>2</sub>
II.4	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO	H	S	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.5	HOOC-φ-NHCO	H	S	0	NH <sub>2</sub>
II.6	HOOC-φ-NHCO	H	S	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.7	HOOC-CH <sub>2</sub> -NHCO	H	NH	0	NH <sub>2</sub>
II.8	HOOC-CH <sub>2</sub> -NHCO	H	NH	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.9	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO	H	NH	0	NH <sub>2</sub>
II.10	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO	H	NH	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.11	HOOC-φ-NHCO	H	NH	0	NH <sub>2</sub>
II.12	HOOC-φ-NHCO	H	NH	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.13	HOOC-CH <sub>2</sub> -NHCO	H	N-CH <sub>3</sub>	0	NH <sub>2</sub>
II.14	HOOC-CH <sub>2</sub> -NHCO	H	N-CH <sub>3</sub>	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.15	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO	H	N-CH <sub>3</sub>	0	NH <sub>2</sub>
II.16	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO	H	N-CH <sub>3</sub>	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
II.17	HOOC-φ-NHCO	H	N-CH <sub>3</sub>	0	NH <sub>2</sub>
II.18	HOOC-φ-NHCO	H	N-CH <sub>3</sub>	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>

Tabla 33. Compuestos de la serie II: 19-42.

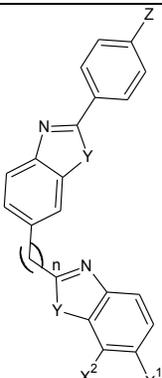
	Clave	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y	n	Z	Clave	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y	n	Z
	II.19	COOH	H	S	0	NH <sub>2</sub>	II.31	COOH	H	S	1	NH <sub>2</sub>
II.20	COOH	H	S	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	II.32	COOH	H	S	1	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
II.21	H	COOH	S	0	NH <sub>2</sub>	II.33	H	COOH	S	1	NH <sub>2</sub>	
II.22	H	COOH	S	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	II.34	H	COOH	S	1	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
II.23	COOH	H	NH	0	NH <sub>2</sub>	II.35	COOH	H	NH	1	NH <sub>2</sub>	
II.24	COOH	H	NH	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	II.36	COOH	H	NH	1	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
II.25	H	COOH	NH	0	NH <sub>2</sub>	II.37	H	COOH	NH	1	NH <sub>2</sub>	
II.26	H	COOH	NH	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	II.38	H	COOH	NH	1	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
II.27	COOH	H	N-CH <sub>3</sub>	0	NH <sub>2</sub>	II.39	COOH	H	N-CH <sub>3</sub>	1	NH <sub>2</sub>	
II.28	COOH	H	N-CH <sub>3</sub>	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	II.40	COOH	H	N-CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
II.29	H	COOH	N-CH <sub>3</sub>	0	NH <sub>2</sub>	II.41	H	COOH	N-CH <sub>3</sub>	1	NH <sub>2</sub>	
II.30	H	COOH	N-CH <sub>3</sub>	0	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	II.42	H	COOH	N-CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	

Tabla 34. Compuestos de la serie III: 1-24.

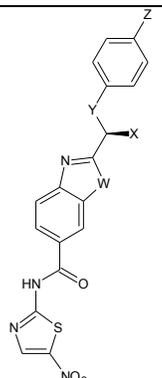
	Clave	W	X	Y	Z	Clave	W	X	Y	Z
	III.1	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH-CO	NH <sub>2</sub>	III.13	O	CH <sub>3</sub>	NH-CO	NH <sub>2</sub>
III.2	N-CH <sub>3</sub>	H	NH-CO	NH <sub>2</sub>	III.14	O	H	NH-CO	NH <sub>2</sub>	
III.3	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N=CH	NH <sub>2</sub>	III.15	O	CH <sub>3</sub>	N=CH	NH <sub>2</sub>	
III.4	N-CH <sub>3</sub>	H	N=CH	NH <sub>2</sub>	III.16	O	H	N=CH	NH <sub>2</sub>	
III.5	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH-CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	III.17	O	CH <sub>3</sub>	NH-CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	
III.6	N-CH <sub>3</sub>	H	NH-CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	III.18	O	H	NH-CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	
III.7	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH-CO	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	III.19	O	CH <sub>3</sub>	NH-CO	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
III.8	N-CH <sub>3</sub>	H	NH-CO	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	III.20	O	H	NH-CO	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
III.9	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N=CH	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	III.21	O	CH <sub>3</sub>	N=CH	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
III.10	N-CH <sub>3</sub>	H	N=CH	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	III.22	O	H	N=CH	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
III.11	N-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	III.23	O	CH <sub>3</sub>	NH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	
III.12	N-CH <sub>3</sub>	H	NH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	III.24	O	H	NH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	

Tabla 35. Compuestos de la serie III: 25-33.

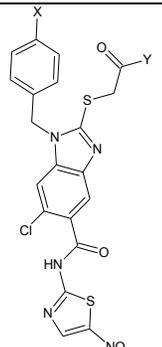
	Clave	X	Y
	III.25	NH <sub>2</sub>	NH-CH <sub>2</sub> -COOH
III.26	NH <sub>2</sub>	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	
III.27	NH <sub>2</sub>	NH-φ-COOH	
III.28	NO <sub>2</sub>	NH-CH <sub>2</sub> -COOH	
III.29	NO <sub>2</sub>	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	
III.30	NO <sub>2</sub>	NH-φ-COOH	
III.31	OH	NH-CH <sub>2</sub> -COOH	
III.32	OH	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	
III.33	OH	NH-φ-COOH	

Tabla 36. Compuestos de la serie III: 34-53.

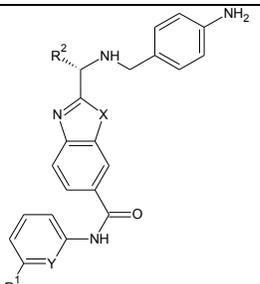
	Clave	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Clave	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
	III.34	NH	N	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	III.44	O	N	H	COCH <sub>3</sub>
III.35	NH	N	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	III.45	O	N	H	CONH <sub>2</sub>	
III.36	NH	N	H	COCH <sub>3</sub>	III.46	S	N	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	
III.37	NH	N	H	CONH <sub>2</sub>	III.47	S	N	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	
III.38	NCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	III.48	S	N	H	COCH <sub>3</sub>	
III.39	NCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	III.49	S	N	H	CONH <sub>2</sub>	
III.40	NCH <sub>3</sub>	N	H	COCH <sub>3</sub>	III.50	NCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	
III.41	NCH <sub>3</sub>	N	H	CONH <sub>2</sub>	III.51	NCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	
III.42	O	N	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	III.52	NCH <sub>3</sub>	CH	H	COCH <sub>3</sub>	
III.43	O	N	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	III.53	NCH <sub>3</sub>	CH	H	CONH <sub>2</sub>	

Tabla 37. Compuestos de la serie III: 54-61.

Clave	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
III.54	N	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
III.55	N	H	CONH <sub>2</sub>
III.56	CH	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>
III.57	CH	H	CONH <sub>2</sub>
III.58	N	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
III.59	N	H	COCH <sub>3</sub>
III.60	CH	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
III.61	CH	H	COCH <sub>3</sub>

Tabla 38. Compuestos de la serie III: 62-117.

Clave	R*	n	Clave	R*	n	Clave	R*	n
III.62	NTAC	0	III.84	NTAC	0	III.102	NPA	0
III.63	ACAC	0	III.85	ACAC	0	III.103	ACPA	0
III.64	AAC	0	III.86	AAC	0	III.104	APA	0
III.65	NPA	0	III.87	NPA	0	III.105	CPA	0
III.66	ACPA	0	III.88	ACPA	0	III.106	NFA	0
III.67	ACPA	0	III.89	APA	0	III.107	<i>p</i> -Aminofenil	0
III.68	APA	0	III.90	NFA	0	III.108	AFA	0
III.69	ACPA	0	III.91	ACFA	0	III.109	CFA	0
III.70	NFA	0	III.92	AFA	0	III.110	NPA	1
III.71	ACFA	0	III.93	NTAC	1	III.111	ACPA	1
III.72	AFA	0	III.94	ACAC	1	III.112	APA	1
III.73	NTAC	1	III.95	AAC	1	III.113	CPA	1
III.74	ACAC	1	III.96	NPA	1	III.114	NFA	1
III.75	AAC	1	III.97	ACPA	1	III.115	<i>p</i> -Aminofenil	1
III.76	NPA	1	III.98	APA	1	III.116	AFA	1
III.77	ACPA	1	III.99	NFA	1	III.117	CFA	1
III.78	APA	1	III.100	ACFA	1			
III.79	NFA	1	III.101	AFA	1			
III.80	ACFA	1						
III.81	AFA	1						
III.82	ACMPA	0						
III.83	AMPA	0						

\* NTAC: 5-Nitro-1,3-tiazol-2-il-amino; ACAC: 5-(aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il-amino; AAC:5-Acetil-1,3-tiazol-2-il-amino; NPA: 5-Nitro-piridin-2-il-amino; ACPA: 5-(Aminocarbonil)-piridin-2-il-amino; APA: 5-Acetil-piridin-2-il-amino; NFA: 3-Nitrofenilamino; ACFA: 3-(Aminocarbonil)fenilamino, AFA: 3-Acetilfenilamino; ACMPA: 5-(Aminocarbonilmetil)-piridin-2-il-amino; AMPA: 5-Acetilmetil-piridin-2-il-amino; CPA: 5-Cloro-piridin-2-il-amino; CFA: 3-Clorofenilamino

Tabla 39. Compuestos de la serie IV: 1-15.

Clave	X	Y	Z
IV.1	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH(CH <sub>3</sub> )-OH
IV.2	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH(CH <sub>3</sub> )-OH
IV.3	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH(CH <sub>3</sub> )-OH
IV.4	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.5	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.6	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.7	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.8	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.9	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.10	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.11	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.12	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.13	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.14	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.15	<i>m</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>

Tabla 40. Compuestos de la serie IV: 16-40.

Clave	X	Y	Z
IV.16	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH(CH <sub>3</sub> )-OH
IV.17	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH(CH <sub>3</sub> )-OH
IV.18	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH(CH <sub>3</sub> )-OH
IV.19	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.20	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.21	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.22	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.23	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.24	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.25	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.26	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.27	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.28	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.29	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
IV.30	<i>m</i> -φ-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.31	<i>p</i> -φ-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>
IV.32	<i>p</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -SO-CH <sub>3</sub>
IV.33	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.34	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-OH	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.35	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.36	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -OH
IV.37	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.38	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.39	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
IV.40	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -φ-OH	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>

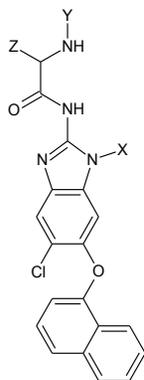
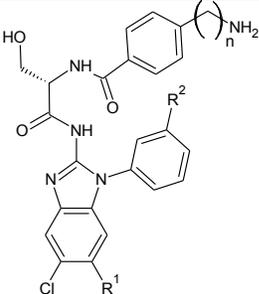


Tabla 41. Compuestos de la serie IV: 41-53.

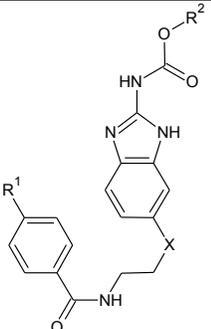
Clave	Estructura	Clave	Estructura	Clave	Estructura
IV.41		IV.46		IV.50	
IV.42		IV.47		IV.51	
IV.43		IV.48		IV.52	
IV.44		IV.49		IV.53	
IV.45					

Tabla 42. Compuestos de la serie IV: 54-73.



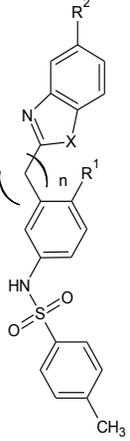
Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
IV.54	1-Naftiloxi	NH <sub>2</sub>	0	IV.64	1-Naftiloxi	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	0
IV.55	Feniltio	NH <sub>2</sub>	0	IV.65	Feniltio	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	0
IV.56	2,3-Diclorofenoxi	NH <sub>2</sub>	0	IV.66	2,3-Diclorofenoxi	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	0
IV.57	5-Oxopiridin-2-ilamino	NH <sub>2</sub>	0	IV.67	5-Oxopiridin-2-ilamino	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	0
IV.58	5-Cloropiridin-2-ilamino	NH <sub>2</sub>	0	IV.68	5-Cloropiridin-2-ilamino	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	0
IV.59	1-Naftiloxi	NH <sub>2</sub>	1	IV.69	1-Naftiloxi	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	1
IV.60	Feniltio	NH <sub>2</sub>	1	IV.70	Feniltio	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	1
IV.61	2,3-Diclorofenoxi	NH <sub>2</sub>	1	IV.71	2,3-Diclorofenoxi	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	1
IV.62	5-Oxopiridin-2-ilamino	NH <sub>2</sub>	1	IV.72	5-Oxopiridin-2-ilamino	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	1
IV.63	5-Cloropiridin-2-ilamino	NH <sub>2</sub>	1	IV.73	5-Cloropiridin-2-ilamino	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	1

Tabla 43. Compuestos de la serie V: 1-18.



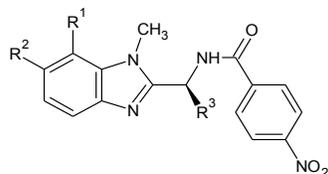
Clave	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Clave	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
V.1	O	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	V.10	O	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
V.2	O	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	V.11	O	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
V.3	O	NH <sub>2</sub>	Ph	V.12	O	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Ph
V.4	NH	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	V.13	NH	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
V.5	NH	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	V.14	NH	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
V.6	NH	NH <sub>2</sub>	Ph	V.15	NH	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Ph
V.7	S	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	V.16	S	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
V.8	S	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	V.17	S	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
V.9	S	NH <sub>2</sub>	Ph	V.18	S	CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Ph

Tabla 44. Compuestos de la serie VI: 1-48.



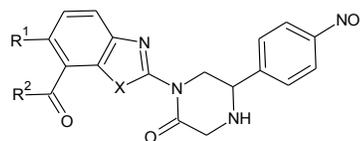
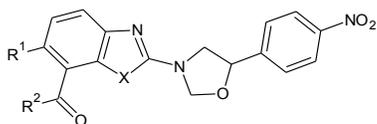
Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	X	Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	X
VI.1	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	0	S	VI.25	OH	COOH	0	N-CH <sub>3</sub>
VI.2	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	0	S	VI.26	OH	H	0	N-CH <sub>3</sub>
VI.3	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	0	S	VI.27	OH	Cl	0	N-CH <sub>3</sub>
VI.4	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	0	S	VI.28	OCH <sub>3</sub>	COOH	0	S
VI.5	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Cl	0	S	VI.29	OCH <sub>3</sub>	H	0	S
VI.6	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Cl	0	S	VI.30	OCH <sub>3</sub>	Cl	0	S
VI.7	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	0	N-CH <sub>3</sub>	VI.31	OCH <sub>3</sub>	COOH	0	NH
VI.8	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	0	N-CH <sub>3</sub>	VI.32	OCH <sub>3</sub>	H	0	NH
VI.9	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	0	N-CH <sub>3</sub>	VI.33	OCH <sub>3</sub>	Cl	0	NH
VI.10	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	0	N-CH <sub>3</sub>	VI.34	OCH <sub>3</sub>	COOH	0	N-CH <sub>3</sub>
VI.11	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Cl	0	N-CH <sub>3</sub>	VI.35	OCH <sub>3</sub>	H	0	N-CH <sub>3</sub>
VI.12	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Cl	0	N-CH <sub>3</sub>	VI.36	OCH <sub>3</sub>	Cl	0	N-CH <sub>3</sub>
VI.13	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	0	NH	VI.37	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	1	S
VI.14	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	0	NH	VI.38	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	1	S
VI.15	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	0	NH	VI.39	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	1	N-CH <sub>3</sub>
VI.16	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	0	NH	VI.40	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	1	N-CH <sub>3</sub>
VI.17	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Cl	0	NH	VI.41	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	COOH	1	NH
VI.18	HNCO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	Cl	0	NH	VI.42	HNCO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	H	1	NH
VI.19	OH	COOH	0	S	VI.43	OCH <sub>3</sub>	COOH	1	S
VI.20	OH	H	0	S	VI.44	OCH <sub>3</sub>	H	1	S
VI.21	OH	Cl	0	S	VI.45	OCH <sub>3</sub>	COOH	1	N-CH <sub>3</sub>
VI.22	OH	COOH	0	NH	VI.46	OCH <sub>3</sub>	H	1	N-CH <sub>3</sub>
VI.23	OH	H	0	NH	VI.47	OCH <sub>3</sub>	COOH	1	NH
VI.24	OH	Cl	0	NH	VI.48	OCH <sub>3</sub>	H	1	NH

Tabla 45. Compuestos de la serie VII: 1-30.



Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
VII.01	H	COOCH <sub>3</sub>	H	VII.16	CONHCH <sub>3</sub>	H	H
VII.02	H	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	VII.17	CONHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
VII.03	H	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	VII.18	CONHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
VII.04	H	COOCH <sub>3</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	VII.19	CONHCH <sub>3</sub>	H	CH(OH)CH <sub>3</sub>
VII.05	H	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	VII.20	CONHCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
VII.06	COOCH <sub>3</sub>	H	H	VII.21	H	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
VII.07	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	VII.22	H	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
VII.08	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH	VII.23	H	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH
VII.09	COOCH <sub>3</sub>	H	CH(OH)CH <sub>3</sub>	VII.24	H	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>
VII.10	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	VII.25	H	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>
VII.11	H	CONHCH <sub>3</sub>	H	VII.26	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
VII.12	H	CONHCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	VII.27	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
VII.13	H	CONHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	VII.28	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
VII.14	H	CONHCH <sub>3</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	VII.29	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH(OH)CH <sub>3</sub>
VII.15	H	CONHCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	VII.30	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>

Tabla 46. Compuestos de la serie VII: 31-62



Clave definitiva	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Centro quiral
VII.31	H	NHCH <sub>3</sub>	NH	R
VII.32	H	NHCH <sub>3</sub>	NH	S
VII.33	H	NHCH <sub>3</sub>	S	R
VII.34	H	NHCH <sub>3</sub>	S	S
VII.35	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	R
VII.36	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	S
VII.37	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	R
VII.38	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	S
VII.39	Cl	NHCH <sub>3</sub>	NH	R
VII.40	Cl	NHCH <sub>3</sub>	NH	S
VII.41	Cl	NHCH <sub>3</sub>	S	R
VII.42	Cl	NHCH <sub>3</sub>	S	S
VII.43	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	R
VII.44	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	S
VII.45	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	R
VII.46	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	S

Clave definitiva	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Centro quiral
VII.47	H	NHCH <sub>3</sub>	NH	R
VII.48	H	NHCH <sub>3</sub>	NH	S
VII.49	H	NHCH <sub>3</sub>	S	R
VII.50	H	NHCH <sub>3</sub>	S	S
VII.51	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	R
VII.52	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	S
VII.53	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	R
VII.54	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	S
VII.55	Cl	NHCH <sub>3</sub>	NH	R
VII.56	Cl	NHCH <sub>3</sub>	NH	S
VII.57	Cl	NHCH <sub>3</sub>	S	R
VII.58	Cl	NHCH <sub>3</sub>	S	S
VII.59	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	R
VII.60	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NH	S
VII.61	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	R
VII.62	Cl	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	S

Tabla 47. Compuestos de la serie X: 1-25.

Clave	Estructura	Clave	Estructura	Clave	Estructura
X.1		X.10		X.18	
X.2		X.11		X.19	
X.3		X.12		X.20	
X.4		X.13		X.21	
X.5		X.14		X.22	
X.6		X.15		X.23	
X.7		X.16		X.24	
X.8		X.17		X.25	
X.9					

Tabla 48. Compuestos de la serie X: 26-31.

	Clave	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<p>DFBAC: [6-cloro-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]aminocarbonil</p>	X.26	H	DFBAC	H
	X.27	CH <sub>3</sub>	DFBAC	H
	X.28	CH <sub>3</sub>	H	DFBAC
	X.29	H	DFBAC	Cl
	X.30	CH <sub>3</sub>	DFBAC	Cl
	X.31	CH <sub>3</sub>	Cl	DFBAC

Tabla 49. Compuestos de la serie X: 32-37.

	Clave	R
	X.32	2-aminopiridinil
	X.33	2-amino-6-metilpiridinil
	X.34	2-amino-6-cloropiridinil
	X.35	2-amino-5-nitropiridinil
	X.36	t-butoxicarbonilhidrazido
	X.37	(5-nitrofurano-2-il)metilidenhidrazido

## XI.1.2. Descriptores calculados para las moléculas estudiadas

Tabla 50. Descriptores calculados para las moléculas estudiadas.<sup>a</sup>

Compuesto	MolFml <sup>b</sup>	MW <sup>c</sup>	nHD <sup>d</sup>	nHA <sup>e</sup>	nNOs <sup>f</sup>	nRng <sup>g</sup>	XLOGP3 <sup>h</sup>	ClogP1 <sup>i</sup>	ClogP2 <sup>j</sup>	C-MA <sup>k</sup>	SEVol <sup>l</sup>	Ov <sup>m</sup>
1	C13H11N5O3S	317.32	1	4	8	3	2.38	2.46	1.75	267.50	222.55	1.506
2	C13H11N5O3S2	349.39	1	5	8	3	2.65	3.21	2.39	288.08	243.27	1.529
3	C13H11CIN4OS2	338.84	1	3	5	3	3.11	3.55	2.46	281.28	239.51	1.508
4	C13H10CIN5O3S2	383.83	1	5	8	3	3.27	3.77	2.28	301.16	257.62	1.538
5	C12H9N5O3S	303.30	2	5	8	3	2.25	2.23	1.85	252.89	207.07	1.494
6	C12H9CIN4OS2	324.81	2	3	5	3	3.16	3.31	2.57	242.84	199.80	1.469
7	C13H11CIN4OS2	338.84	1	3	5	3	3.11	3.55	2.46	281.29	239.52	1.508
8	C12H8CIN5O3S2	369.81	2	5	8	3	3.32	3.54	2.39	265.03	220.27	1.503
9	C12H8CIN5O3S	337.74	2	5	8	3	2.88	2.79	1.75	246.27	201.24	1.483
10	C12H7F3N4OS	312.27	2	3	5	3	2.61	2.91	2.50	224.64	181.01	1.452
11	C12H5CIF3N5O3S	391.71	2	5	8	3	3.40	3.69	2.22	264.30	218.60	1.506
12	C12H6CIF3N4OS	346.72	2	3	5	3	3.23	3.47	2.39	242.13	198.04	1.474
13	C13H12N4OS	272.33	1	3	5	3	2.04	2.24	1.93	248.50	205.21	1.477
14	C13H12N4OS2	304.39	1	3	5	3	2.48	2.99	2.57	266.77	226.61	1.484
15	C13H8F3N5O3S	371.30	1	5	8	3	2.72	3.37	2.15	276.99	234.84	1.505
16	C12H10N4OS	258.30	1	3	5	3	1.64	1.57	1.43	229.38	189.37	1.438
17	C12H9N5O3S	303.30	1	5	8	3	1.80	1.79	1.25	249.28	207.49	1.471
18	C13H8CIF3N4OS	360.74	1	3	5	3	3.19	3.70	2.22	270.15	231.05	1.484
19	C13H7CIF3N5O3S	405.74	1	5	8	3	3.35	3.92	2.03	290.12	249.21	1.515
20	C13H8CIF3N4OS	360.74	1	3	5	3	3.19	3.70	2.22	269.33	230.37	1.482
21	C13H7CIF3N5O3S	405.74	1	5	8	3	3.35	3.92	2.03	289.23	248.50	1.513
22	C18H13CIN2OS	340.83	1	1	3	4	<b>5.74</b>	5.32	<b>6.54</b>	261.39	223.07	1.470
23	C19H12CIF3N2O	376.76	0	1	3	4	<b>5.77</b>	<b>5.71</b>	<b>6.33</b>	294.78	267.09	1.470
24	C18H10CIF3N2O	362.73	1	1	3	4	<b>5.81</b>	5.48	<b>6.41</b>	260.58	221.31	1.473
25	C15H13N3O2S	299.35	2	2	5	3	3.47	3.39	4.18	238.63	194.70	1.469
26	C13H9N5O4	299.24	2	4	9	3	1.96	0.98	1.36	230.89	180.57	1.494
27	C14H11N5O4	313.27	2	4	9	3	2.36	1.65	1.63	245.21	191.41	1.527
28	C14H8F3N5O4	367.24	2	4	9	3	2.88	2.55	2.31	273.80	213.97	1.583
29	C14H11N5O4S	345.33	2	4	9	3	2.80	2.40	2.50	267.92	210.07	1.568
30	C14H11N5O4	313.27	1	4	9	3	1.91	1.21	1.30	246.89	191.69	1.536
31	C15H13N5O4	327.30	1	4	9	3	2.31	1.89	1.57	259.49	203.49	1.551
32	C15H10F3N5O4	381.27	1	4	9	3	2.83	2.79	2.23	308.04	252.28	1.595
33	C15H13N5O4S	359.36	1	4	9	3	2.75	2.64	2.45	280.61	221.91	1.583
34	C11H7N5O3S2	321.34	2	5	8	3	2.33	2.72	2.20	237.63	192.01	1.476
35	C10H11NO3S3	289.39	1	4	4	2	1.75	2.71	1.30	245.79	208.64	1.445
36	C18H11N3OS	317.36	1	2	4	5	4.22	3.07	3.32	272.29	230.67	1.497
37	C25H24N8O2	468.51	3	4	10	6	3.61	3.61	4.14	369.92	306.92	1.681
38	C16H17N3OS	299.39	2	2	4	3	3.11	1.88	2.33	244.31	205.50	1.451
39	C16H18N4O	282.34	3	2	5	3	2.22	0.45	1.81	230.37	205.00	1.370
40	C19H20N2O	292.38	2	1	3	3	3.87	2.01	3.57	252.79	209.04	1.484
41	C19H20N2O	292.38	1	2	3	3	3.46	2.91	3.24	301.13	258.95	1.533
42	C18H19N3O2	309.36	2	2	5	3	2.73	0.77	2.17	306.78	253.73	1.583
43	C16H23N3S	289.44	1	1	3	3	3.94	3.94	4.89	249.27	211.74	1.451
44	C17H17N3O2S	327.40	1	3	5	3	4.85	5.25	<b>5.54</b>	272.63	219.06	1.551
45	C16H12N2O3S2	344.41	1	4	5	3	4.66	3.74	3.81	298.64	250.74	1.553
46	C14H9BrN2OS	333.20	1	2	3	3	4.24	4.86	4.37	224.89	183.75	1.439
47	C16H10Br2N3O	420.08	2	1	4	4	3.89	0.00	4.56	282.85	240.23	1.513
48	C16H11BrN3O	341.18	2	1	4	4	3.20	0.00	3.67	262.76	219.40	1.494
49	C23H20N2O2S	388.48	1	2	4	4	<b>5.64</b>	<b>5.66</b>	<b>5.89</b>	368.25	319.32	1.630
50	C14H9Cl2N3O2	322.15	3	3	5	3	4.11	3.32	4.79	262.22	217.42	1.500
51	C14H8Cl3N3OS	372.66	2	2	4	3	5.16	5.38	<b>5.54</b>	265.39	221.08	1.501
52	C21H19N2O3S	379.45	2	3	5	5	4.34	0.00	2.30	333.21	303.99	1.524
53	C15H11Cl2N3OS	352.24	2	2	4	3	4.90	5.31	<b>5.97</b>	261.08	215.70	1.501
I	C14H12N2O3S2	320.39	2	4	5	3	2.47	3.15	0.86	265.33	228.40	1.468
I.1	C15H10N2O4S	314.32	0	5	6	3	4.78	4.27	3.92	264.11	224.08	1.480
I.2	C15H9CIN2O4S	348.76	0	5	6	3	5.40	4.83	4.05	274.25	239.62	1.470
I.3	C15H10N2O4S	314.32	0	5	6	3	4.78	4.27	3.92	265.80	224.93	1.486
I.4	C15H9CIN2O4S	348.76	0	5	6	3	5.40	4.83	4.05	277.11	238.76	1.489
I.5	C15H9CIN2O4S	348.76	0	5	6	3	5.40	4.83	4.05	276.57	240.18	1.480
I.6	C15H11N3O4	297.27	1	5	7	3	3.88	2.83	3.21	233.26	188.91	1.465
I.7	C15H10CIN3O4	331.71	1	5	7	3	4.51	3.39	3.36	247.92	205.15	1.474
I.8	C15H11N3O4	297.27	1	5	7	3	3.88	2.83	3.21	234.91	188.81	1.476
I.9	C15H10CIN3O4	331.71	1	5	7	3	4.51	3.39	3.36	249.38	205.16	1.482
I.10	C15H10CIN3O4	331.71	1	5	7	3	4.51	3.39	3.36	249.91	204.51	1.489
I.11	C15H12N2O2S	284.33	1	3	4	3	4.27	3.43	2.95	256.21	216.83	1.468
I.12	C15H11CIN2O2S	318.78	1	3	4	3	4.89	3.99	3.08	268.09	230.81	1.473
I.13	C15H12N2O2S	284.33	1	3	4	3	4.27	3.43	2.95	258.25	217.28	1.478
I.14	C15H11CIN2O2S	318.78	1	3	4	3	4.89	3.99	3.08	269.64	231.07	1.481
I.15	C15H11CIN2O2S	318.78	1	3	4	3	4.89	3.99	3.08	270.81	231.18	1.487
I.16	C15H13N3O2	267.28	2	3	5	3	3.37	2.00	2.47	219.12	176.57	1.440
I.17	C15H12CIN3O2	301.73	2	3	5	3	4.00	2.56	2.62	234.85	192.51	1.457
I.18	C15H13N3O2	267.28	2	3	5	3	3.37	2.00	2.47	220.78	175.87	1.454
I.19	C15H12CIN3O2	301.73	2	3	5	3	4.00	2.56	2.62	235.45	192.70	1.459
I.20	C15H12CIN3O2	301.73	2	3	5	3	4.00	2.56	2.62	236.22	192.21	1.467

I.21	C14H8N2O4S	300.29	0	5	6	3	4.48	3.89	3.96	244.58	204.43	1.457
I.22	C14H7CIN2O4S	334.73	0	5	6	3	5.11	4.45	4.09	257.02	218.25	1.466
I.23	C14H8N2O4S	300.29	0	5	6	3	4.70	3.89	3.96	246.84	204.88	1.469
I.24	C14H7CIN2O4S	334.73	0	5	6	3	5.11	4.45	4.09	258.07	218.69	1.470
I.25	C14H7CIN2O4S	334.73	0	5	6	3	5.11	4.45	4.09	259.43	218.80	1.477
I.26	C14H9N3O4	283.24	1	5	7	3	3.59	2.46	3.49	218.52	175.42	1.442
I.27	C14H8CIN3O4	317.68	1	5	7	3	4.22	3.01	3.63	233.84	191.72	1.454
I.28	C14H9N3O4	283.24	1	5	7	3	3.68	2.46	3.49	220.34	175.47	1.454
I.29	C14H8CIN3O4	317.68	1	5	7	3	4.22	3.01	3.63	234.89	192.20	1.458
I.30	C14H8CIN3O4	317.68	1	5	7	3	4.22	3.01	3.63	235.72	191.71	1.466
I.31	C14H10N2O2S	270.31	1	3	4	3	3.97	3.06	3.18	237.07	196.83	1.449
I.32	C14H9CIN2O2S	304.75	1	3	4	3	4.60	3.61	3.31	249.64	210.73	1.458
I.33	C14H10N2O2S	270.31	1	3	4	3	4.19	3.06	3.18	239.26	197.23	1.460
I.34	C14H9CIN2O2S	304.75	1	3	4	3	4.60	3.61	3.31	250.55	211.08	1.461
I.35	C14H9CIN2O2S	304.75	1	3	4	3	4.60	3.61	3.31	251.92	211.19	1.469
I.36	C14H11N3O2	253.26	2	3	5	3	3.08	1.62	2.68	204.46	162.51	1.420
I.37	C14H10CIN3O2	287.70	2	3	5	3	3.71	2.18	2.83	219.89	178.85	1.432
I.38	C14H11N3O2	253.26	2	3	5	3	3.17	1.62	2.68	206.21	162.51	1.432
I.39	C14H10CIN3O2	287.70	2	3	5	3	3.71	2.18	2.83	220.89	179.34	1.436
I.40	C14H10CIN3O2	287.70	2	3	5	3	3.71	2.18	2.83	221.70	178.85	1.444
I.41	C16H12N2O4S	328.34	0	4	6	3	4.02	4.53	3.94	283.74	240.64	1.517
I.42	C16H11CIN2O4S	362.79	0	4	6	3	4.65	5.09	4.22	293.82	256.34	1.506
I.43	C16H13N3O4	311.29	1	4	7	3	3.13	3.10	3.26	247.53	200.54	1.494
I.44	C16H12CIN3O4	345.74	1	4	7	3	3.75	3.65	3.56	262.07	216.74	1.502
I.45	C15H10N2O4S	314.32	0	4	6	3	3.72	4.16	3.98	264.21	220.99	1.495
I.46	C15H9CIN2O4S	348.76	0	4	6	3	4.35	4.71	4.26	276.58	234.97	1.502
I.47	C15H11N3O4	297.27	1	4	7	3	2.83	2.72	3.53	232.86	187.08	1.472
I.48	C15H10CIN3O4	331.71	1	4	7	3	3.46	3.28	3.82	248.01	203.32	1.483
I.49	C15H8N2O4S	312.30	0	4	6	4	3.29	3.85	2.66	255.31	214.37	1.474
I.50	C14H8N2O2S	268.29	0	3	4	4	2.40	2.48	1.49	227.94	190.17	1.425
I.51	C16H8N2O2S	292.31	0	3	4	4	3.18	3.85	2.35	249.59	207.85	1.471
I.52	C16H10N2O3S	310.33	1	3	5	4	2.34	2.73	1.55	263.88	222.15	1.488
I.53	C17H11NO3S	309.34	0	3	4	4	3.15	3.13	2.41	270.17	228.16	1.496
I.54	C15H8N2O5S	328.30	0	4	7	4	3.56	4.06	3.81	263.72	222.77	1.484
I.55	C14H8N2O3S	284.29	0	3	5	4	2.67	2.69	2.63	236.69	198.83	1.437
I.56	C16H8N2O3S	308.31	0	3	5	4	3.45	4.06	3.50	258.28	216.46	1.481
I.57	C16H10N2O4S	326.33	1	3	6	4	2.61	2.93	3.09	271.91	229.97	1.498
I.58	C17H11NO4S	325.34	0	3	5	4	3.42	3.34	3.95	278.02	233.65	1.515
I.59	C15H9N3O4	295.25	0	4	7	4	2.59	2.99	2.99	248.82	208.61	1.463
I.60	C14H9N3O2	251.24	0	3	5	4	1.69	1.62	1.81	223.12	186.06	1.416
I.61	C16H9N3O2	275.26	0	3	5	4	2.48	2.99	2.68	244.81	203.30	1.464
I.62	C16H11N3O3	293.28	1	3	6	4	1.63	1.86	1.87	258.22	217.21	1.478
I.63	C17H12N2O3	292.29	0	3	5	4	2.44	2.26	2.73	263.71	221.55	1.489
II	C21H15N3O3S3	453.56	2	5	6	5	4.59	5.41	2.89	364.27	319.26	1.613
II.1	C23H16N4O3S2	460.53	2	5	7	5	5.23	4.18	4.25	390.62	336.04	1.671
II.2	C24H18N4O3S2	474.56	2	5	7	5	2.49	4.02	1.97	410.74	352.99	1.701
II.3	C24H18N4O3S2	474.56	2	5	7	5	5.70	4.47	4.32	403.40	357.44	1.656
II.4	C25H20N4O3S2	488.58	2	5	7	5	2.95	4.32	2.04	423.32	375.45	1.682
II.5	C28H18N4O3S2	522.60	2	5	7	6	6.92	6.13	6.07	444.07	381.80	1.745
II.6	C29H20N4O3S2	536.62	2	5	7	6	4.18	5.98	3.79	463.20	400.60	1.763
II.7	C23H18N6O3	426.43	4	5	9	5	3.45	1.30	3.22	379.97	317.62	1.688
II.8	C24H20N6O3	440.45	4	5	9	5	0.71	1.15	0.95	399.13	336.58	1.706
II.9	C24H20N6O3	440.45	4	5	9	5	3.91	1.59	3.29	353.13	287.74	1.675
II.10	C25H22N6O3	454.48	4	5	9	5	1.17	1.44	1.02	412.71	358.36	1.692
II.11	C28H20N6O3	488.50	4	5	9	6	5.14	3.25	5.07	385.60	316.70	1.716
II.12	C29H22N6O3	502.52	4	5	9	6	2.40	3.10	2.79	401.12	329.63	1.738
II.13	C25H22N6O3	454.48	2	5	9	5	3.35	1.77	3.20	409.81	356.47	1.686
II.14	C26H24N6O3	468.51	2	5	9	5	0.61	1.62	0.92	428.45	371.56	1.714
II.15	C26H24N6O3	468.51	2	5	9	5	3.82	2.06	3.27	423.25	377.55	1.675
II.16	C27H26N6O3	482.53	2	5	9	5	1.08	1.91	0.99	447.89	392.03	1.729
II.17	C30H24N6O3	516.55	2	5	9	6	5.04	3.73	5.00	461.89	401.46	1.755
II.18	C31H26N6O3	530.58	2	5	9	6	2.30	3.57	2.73	482.07	420.44	1.776
II.19	C21H13N3O2S2	403.48	1	4	5	5	6.09	5.32	5.22	339.81	289.04	1.607
II.20	C22H15N3O2S2	417.50	1	4	5	5	3.35	5.17	2.93	358.96	307.90	1.628
II.21	C21H13N3O2S2	403.48	1	4	5	5	6.09	5.32	5.22	337.59	288.63	1.598
II.22	C22H15N3O2S2	417.50	1	4	5	5	3.35	5.17	2.93	356.86	307.56	1.620
II.23	C21H15N5O2	369.38	3	4	7	5	4.31	2.45	4.21	328.19	272.51	1.615
II.24	C22H17N5O2	383.40	3	4	7	5	1.56	2.30	1.93	347.36	291.34	1.634
II.25	C21H15N5O2	369.38	3	4	7	5	4.31	2.45	4.21	326.21	271.97	1.607
II.26	C22H17N5O2	383.40	3	4	7	5	1.56	2.30	1.93	345.36	290.81	1.627
II.27	C23H19N5O2	397.43	1	4	7	5	4.21	2.92	4.19	358.90	310.42	1.619
II.28	C24H21N5O2	411.46	1	4	7	5	1.47	2.77	1.92	378.17	328.58	1.642
II.29	C23H19N5O2	397.43	1	4	7	5	4.21	2.92	4.19	354.97	308.73	1.607
II.30	C24H21N5O2	411.46	1	4	7	5	1.47	2.77	1.92	373.90	327.97	1.626
II.31	C22H15N3O2S2	417.50	1	4	5	5	6.38	5.70	5.18	358.92	309.03	1.624
II.32	C23H17N3O2S2	431.53	1	4	5	5	3.64	5.55	2.90	377.87	327.86	1.643
II.33	C22H15N3O2S2	417.50	1	4	5	5	6.38	5.70	5.18	354.75	309.98	1.602
II.34	C23H17N3O2S2	431.53	1	4	5	5	3.64	5.55	2.90	374.77	327.08	1.632
II.35	C22H17N5O2	383.40	3	4	7	5	4.60	2.83	4.17	347.53	292.61	1.630
II.36	C23H19N5O2	397.43	3	4	7	5	1.86	2.67	1.90	366.47	311.40	1.649

II.37	C22H17N5O2	383.40	3	4	7	5	4.60	2.83	4.17	343.95	293.09	1.612
II.38	C23H19N5O2	397.43	3	4	7	5	1.86	2.67	1.90	363.69	310.12	1.641
II.39	C24H21N5O2	411.46	1	4	7	5	4.50	3.30	3.93	372.90	332.13	1.608
II.40	C25H23N5O2	425.48	1	4	7	5	1.76	3.15	1.65	396.21	347.60	1.657
II.41	C24H21N5O2	411.46	1	4	7	5	4.50	3.30	3.93	375.03	326.90	1.634
II.42	C25H23N5O2	425.48	1	4	7	5	1.76	3.15	1.65	393.86	346.13	1.652
III	C13H10CIN5O3S2	383.83	1	5	8	3	3.27	3.77	2.28	299.89	257.38	1.533
III.1	C21H19N7O4S	465.49	3	6	11	4	2.33	2.84	1.34	403.07	348.57	1.683
III.2	C20H17N7O4S	451.46	3	6	11	4	1.93	2.52	1.03	387.61	338.43	1.650
III.3	C21H19N7O3S	449.49	2	5	10	4	2.79	3.90	2.45	385.40	342.33	1.629
III.4	C20H17N7O3S	435.46	2	5	10	4	2.39	3.58	2.14	371.92	325.15	1.626
III.5	C21H21N7O3S	451.50	3	5	10	4	2.42	3.40	0.86	398.89	352.95	1.652
III.6	C20H19N7O3S	437.48	3	5	10	4	2.02	3.08	0.55	381.84	331.84	1.647
III.7	C22H21N7O4S	479.51	3	6	11	4	1.87	2.68	1.20	414.56	370.58	1.662
III.8	C21H19N7O4S	465.49	3	6	11	4	1.47	2.36	0.89	402.78	353.84	1.665
III.9	C22H21N7O3S	463.51	2	5	10	4	2.33	3.75	1.78	409.01	363.26	1.661
III.10	C21H19N7O3S	449.49	2	5	10	4	1.93	3.43	1.47	394.61	341.85	1.669
III.11	C22H23N7O3S	465.53	3	5	10	4	1.96	3.25	1.04	415.96	367.80	1.676
III.12	C21H21N7O3S	451.50	3	5	10	4	1.56	2.93	0.73	401.66	351.24	1.668
III.13	C20H16N6O5S	452.44	3	6	11	4	2.65	2.67	1.28	376.04	327.86	1.635
III.14	C19H14N6O5S	438.42	3	6	11	4	2.25	2.35	0.97	363.50	306.37	1.654
III.15	C20H16N6O4S	436.44	2	5	10	4	3.12	3.73	2.39	370.22	318.49	1.642
III.16	C19H14N6O4S	422.42	2	5	10	4	2.72	3.42	2.08	351.44	302.60	1.612
III.17	C20H18N6O4S	438.46	3	5	10	4	2.74	3.24	0.80	334.90	341.41	1.418
III.18	C19H16N6O4S	424.43	3	5	10	4	2.34	2.92	0.49	361.65	309.02	1.636
III.19	C20H16N6O5S	452.44	3	6	11	4	1.79	2.20	0.83	380.59	324.21	1.668
III.20	C20H16N6O5S	452.44	3	6	11	4	1.79	2.20	0.83	382.75	325.19	1.674
III.21	C21H18N6O4S	450.47	2	5	10	4	2.66	3.58	1.72	375.06	351.01	1.559
III.22	C20H16N6O4S	436.44	2	5	10	4	2.26	3.26	1.41	379.34	316.66	1.688
III.23	C21H20N6O4S	452.49	3	5	10	4	2.28	3.08	0.98	397.83	346.45	1.668
III.24	C20H18N6O4S	438.46	3	5	10	4	1.88	2.77	0.67	340.79	343.21	1.438
III.25	C22H18CIN7O6S2	<b>576.01</b>	3	8	<b>13</b>	4	4.01	2.82	1.55	455.52	406.19	1.717
III.26	C23H20CIN7O6S2	<b>590.03</b>	3	8	<b>13</b>	4	4.47	3.11	1.47	465.24	429.70	1.689
III.27	C27H20CIN7O6S2	<b>638.07</b>	3	8	<b>13</b>	5	<b>5.70</b>	4.77	3.40	466.08	473.04	1.587
III.28	C22H16CIN7O8S2	<b>605.99</b>	2	10	<b>15</b>	4	4.52	3.66	2.52	460.34	415.56	1.709
III.29	C23H18CIN7O8S2	<b>620.01</b>	2	10	<b>15</b>	4	4.98	3.95	2.44	465.59	439.16	1.666
III.30	C27H18CIN7O8S2	<b>668.06</b>	2	10	<b>15</b>	5	<b>6.21</b>	<b>5.61</b>	4.37	500.96	473.32	1.706
III.31	C22H17CIN6O7S2	<b>576.99</b>	3	9	<b>13</b>	4	4.34	3.23	2.11	426.16	414.61	1.585
III.32	C23H19CIN6O7S2	<b>591.02</b>	3	9	<b>13</b>	4	4.80	3.53	2.03	436.52	435.74	1.570
III.33	C27H19CIN6O7S2	<b>639.06</b>	3	9	<b>13</b>	5	<b>6.03</b>	5.19	3.96	488.37	457.82	1.700
III.34	C24H24N6O2	428.49	4	4	8	4	2.22	2.34	1.46	354.51	296.00	1.651
III.35	C23H23N7O2	429.47	5	4	9	4	1.41	1.93	0.74	351.29	293.02	1.647
III.36	C23H22N6O2	414.46	4	4	8	4	1.82	2.02	1.15	343.80	280.55	1.659
III.37	C22H21N7O2	415.45	5	4	9	4	1.01	1.61	0.43	340.58	277.73	1.654
III.38	C25H26N6O2	442.51	3	4	8	4	2.17	2.57	1.36	414.32	371.40	1.658
III.39	C24H25N7O2	443.50	4	4	9	4	1.37	2.17	0.64	408.92	366.26	1.652
III.40	C24H24N6O2	428.49	3	4	8	4	1.77	2.25	1.05	403.51	351.95	1.674
III.41	C23H23N7O2	429.47	4	4	9	4	0.96	1.85	0.33	398.05	347.31	1.666
III.42	C24H23N5O3	429.47	3	4	8	4	2.50	2.41	1.29	400.45	350.85	1.665
III.43	C23H22N6O3	430.46	4	4	9	4	1.69	2.00	0.57	394.85	344.63	1.661
III.44	C23H21N5O3	415.45	3	4	8	4	2.10	2.09	0.98	388.00	330.40	1.679
III.45	C22H20N6O3	416.43	4	4	9	4	1.29	1.68	0.26	382.06	325.51	1.670
III.46	C24H23N5O2S	445.54	3	4	7	4	3.11	3.77	1.92	409.57	363.70	1.662
III.47	C23H22N6O2S	446.53	4	4	8	4	2.31	3.37	1.21	403.26	359.01	1.651
III.48	C23H21N5O2S	431.51	3	4	7	4	2.71	3.46	1.61	397.22	343.26	1.675
III.49	C22H20N6O2S	432.50	4	4	8	4	1.90	3.05	0.90	391.45	338.30	1.667
III.50	C26H27N5O2	441.53	3	3	7	4	2.58	2.77	1.77	418.03	376.52	1.658
III.51	C25H26N6O2	442.51	4	3	8	4	1.77	2.36	0.79	412.44	369.69	1.656
III.52	C25H25N5O2	427.50	3	3	7	4	2.18	2.45	1.46	406.91	356.73	1.673
III.53	C24H24N6O2	428.49	4	3	8	4	1.37	2.05	0.48	401.26	352.17	1.664
III.54	C24H23N7O3	457.49	4	5	10	4	1.27	1.60	1.12	413.26	368.00	1.664
III.55	C23H21N7O3	443.46	4	5	10	4	0.87	1.28	0.81	399.81	348.70	1.669
III.56	C25H24N6O3	456.50	4	4	9	4	1.68	1.80	1.27	416.58	372.49	1.664
III.57	C24H22N6O3	442.47	4	4	9	4	1.28	1.48	0.96	403.22	353.28	1.668
III.58	C25H24N6O3	456.50	3	5	9	4	2.08	2.01	1.84	419.05	373.05	1.672
III.59	C24H22N6O3	442.47	3	5	9	4	1.68	1.69	1.53	405.58	353.68	1.677
III.60	C26H25N5O3	455.51	3	4	8	4	2.49	2.21	2.25	422.61	377.75	1.672
III.61	C25H23N5O3	441.48	3	4	8	4	1.89	1.95	1.95	409.11	358.31	1.677
III.62	C20H17N7O4S	451.46	4	5	<b>11</b>	5	1.86	2.87	0.86	351.51	287.54	1.668
III.63	C21H19N7O3S	449.49	5	4	10	5	0.91	1.61	0.14	355.73	293.42	1.666
III.64	C22H20N6O3S	448.50	4	4	9	5	1.71	2.02	0.79	357.20	296.49	1.661
III.65	C22H19N7O4	445.43	4	5	<b>11</b>	5	1.76	3.06	1.05	350.54	288.60	1.660
III.66	C23H21N7O3	443.46	5	4	10	5	0.81	1.64	0.64	358.06	294.04	1.674
III.67	C23H21N7O3	443.46	5	4	10	5	0.81	1.64	0.64	356.77	293.76	1.669
III.68	C24H22N6O3	442.47	4	4	9	5	1.61	2.04	1.36	359.43	296.54	1.671
III.69	C23H21N7O3	443.46	5	4	10	5	0.81	1.64	0.64	356.77	293.76	1.669
III.70	C23H20N6O4	444.44	4	4	10	5	2.16	2.96	2.14	353.11	291.11	1.662
III.71	C24H22N6O3	442.47	5	3	9	5	1.21	1.83	0.77	359.06	296.77	1.669
III.72	C25H23N5O3	441.48	4	3	8	5	2.02	2.24	1.76	361.55	296.87	1.680
III.73	C21H19N7O4S	465.49	4	5	<b>11</b>	5	1.40	2.72	1.04	365.80	302.04	1.680

III.74	C22H21N7O3S	463.51	5	4	10	5	0.45	1.46	0.32	367.46	304.17	1.680
III.75	C23H22N6O3S	462.52	4	4	9	5	1.25	1.86	0.97	374.95	307.68	1.701
III.76	C23H22N7O4	460.47	3	5	11	5	1.30	0.00	-1.94	364.74	298.82	1.687
III.77	C24H23N7O3	457.49	5	4	10	5	0.34	1.48	0.82	371.36	302.91	1.703
III.78	C25H24N6O3	456.50	4	4	9	5	1.15	1.89	1.54	372.37	304.89	1.700
III.79	C24H22N6O4	458.47	4	4	10	5	1.70	2.81	2.31	365.40	300.51	1.684
III.80	C25H24N6O3	456.50	5	3	9	5	0.75	1.68	0.95	372.81	305.05	1.701
III.81	C26H25N5O3	455.51	4	3	8	5	1.56	2.09	1.94	376.24	310.29	1.697
III.82	C24H23N7O3	457.49	5	4	10	5	0.44	1.58	-0.52	366.37	305.44	1.670
III.83	C25H24N6O3	456.50	4	4	9	5	1.25	2.08	0.46	366.87	306.23	1.670
III.84	C20H15N7O4S	449.44	3	5	11	5	2.44	3.15	1.99	347.63	283.80	1.665
III.85	C21H17N7O3S	447.47	4	4	10	5	1.48	1.89	1.27	354.58	289.09	1.677
III.86	C22H18N6O3S	446.48	3	4	9	5	2.29	2.30	1.91	359.56	292.93	1.686
III.87	C22H17N7O4	443.42	3	5	11	5	2.33	3.34	2.17	351.41	284.00	1.682
III.88	C23H19N7O3	441.44	4	4	10	5	1.38	1.92	1.76	356.65	289.15	1.687
III.89	C24H20N6O3	440.45	3	4	9	5	2.19	2.33	2.48	357.84	290.51	1.687
III.90	C23H18N6O4	442.43	3	4	10	5	2.74	3.24	3.26	354.27	287.28	1.683
III.91	C24H20N6O3	440.45	4	3	9	5	1.78	2.12	1.90	358.35	292.21	1.683
III.92	C25H21N5O3	439.47	3	3	8	5	2.59	2.52	2.88	361.99	294.51	1.691
III.93	C21H17N7O4S	463.47	3	5	11	5	1.97	3.00	2.17	365.01	297.52	1.694
III.94	C22H19N7O3S	461.50	4	4	10	5	1.02	1.74	1.45	368.87	301.09	1.698
III.95	C23H20N6O3S	460.51	3	4	9	5	1.83	2.15	2.09	372.43	304.16	1.703
III.96	C23H19N7O4	457.44	3	5	11	5	1.87	3.19	2.35	366.06	296.48	1.702
III.97	C24H21N7O3	455.47	4	4	10	5	0.92	1.77	1.94	368.71	299.33	1.704
III.98	C25H22N6O3	454.48	3	4	9	5	1.73	2.17	2.66	374.07	303.25	1.714
III.99	C24H20N6O4	456.45	3	4	10	5	2.28	3.09	3.44	366.83	298.47	1.698
III.100	C25H22N6O3	454.48	4	3	9	5	1.32	1.96	2.07	371.83	302.83	1.705
III.101	C26H23N5O3	453.49	3	3	8	5	2.13	2.37	3.06	374.89	304.93	1.711
III.102	C22H19N7O5	461.43	5	7	12	4	1.22	1.93	0.44	367.40	300.74	1.692
III.103	C23H21N7O4	459.46	6	6	11	4	0.27	0.51	0.03	369.25	301.14	1.700
III.104	C24H22N6O4	458.47	5	6	10	4	1.08	0.92	0.74	368.77	308.41	1.671
III.105	C22H19CIN6O3	450.88	5	5	9	4	2.02	2.08	1.33	355.46	296.59	1.653
III.106	C23H20N6O5	460.44	5	6	11	4	1.63	1.84	1.52	369.00	301.20	1.698
III.107	C24H22N6O4	458.47	6	5	10	4	0.67	0.71	0.16	369.78	302.86	1.695
III.108	C25H23N5O4	457.48	5	5	9	4	1.04	1.11	1.15	375.38	308.09	1.702
III.109	C23H20CIN5O3	449.89	5	4	8	4	2.43	2.36	2.35	358.63	294.49	1.675
III.110	C23H21N7O5	475.46	5	7	12	4	0.76	1.78	0.30	376.46	307.55	1.709
III.111	C24H23N7O4	473.48	6	6	11	4	-0.19	0.36	-0.12	384.19	314.18	1.719
III.112	C25H24N6O4	472.50	5	6	10	4	0.62	0.76	0.60	386.72	317.32	1.719
III.113	C23H21CIN6O3	464.90	5	5	9	4	1.56	1.93	1.19	372.81	305.84	1.698
III.114	C24H22N6O5	474.47	5	6	11	4	1.17	1.68	1.38	381.28	312.36	1.713
III.115	C25H24N6O4	472.50	6	5	10	4	0.21	0.56	0.02	378.08	316.36	1.684
III.116	C26H25N5O4	471.51	5	5	9	4	1.02	0.96	1.01	389.65	318.16	1.729
III.117	C24H22CIN5O3	463.92	5	4	8	4	1.97	2.21	2.20	372.87	307.01	1.694
IV	C19H14CIN3O3	367.79	2	2	6	4	4.81	4.38	5.55	281.30	233.92	1.532
IV.1	C29H26CIN5O5	560.00	4	5	10	5	3.47	3.69	3.57	486.79	444.07	1.729
IV.2	C30H28CIN5O5	574.03	4	5	10	5	3.93	3.84	3.02	493.83	462.66	1.707
IV.3	C31H30CIN5O5	588.05	4	5	10	5	4.29	4.12	3.36	484.47	463.30	1.673
IV.4	C28H24CIN5O5	545.97	4	5	10	5	3.03	3.37	3.26	455.89	426.18	1.665
IV.5	C29H26CIN5O5	560.00	4	5	10	5	3.50	3.52	2.71	486.13	451.59	1.708
IV.6	C30H28CIN5O5	574.03	4	5	10	5	3.85	3.80	3.05	495.13	471.87	1.689
IV.7	C29H28CIN5O7S	626.08	5	6	12	5	2.92	0.00	3.60	510.85	496.91	1.684
IV.8	C29H29CIN6O6S	625.10	6	6	12	5	3.19	0.00	3.46	513.87	499.29	1.688
IV.9	C29H25CIN6O5	573.00	4	5	11	5	2.01	2.80	3.00	472.76	461.29	1.637
IV.10	C30H28CIN5O7S	638.09	3	6	12	5	3.05	3.07	3.12	521.15	508.87	1.691
IV.11	C30H29CIN6O6S	637.11	4	6	12	5	2.73	0.00	2.83	520.49	514.76	1.676
IV.12	C30H27CIN6O5	587.03	4	5	11	5	2.48	2.95	2.46	494.28	476.45	1.676
IV.13	C31H30CIN5O7S	652.12	3	6	12	5	3.41	3.35	3.46	533.49	525.73	1.694
IV.14	C31H31CIN6O6S	651.13	4	6	12	5	3.09	0.00	3.17	536.20	530.45	1.692
IV.15	C31H29CIN6O5	601.05	4	5	11	5	2.83	3.23	2.79	504.89	493.89	1.671
IV.16	C30H28CIN5O5	574.03	4	5	10	5	3.01	3.54	3.47	499.59	462.26	1.728
IV.17	C31H30CIN5O5	588.05	4	5	10	5	3.47	3.69	2.93	507.79	490.06	1.689
IV.18	C32H32CIN5O5	602.08	4	5	10	5	3.83	3.97	3.26	501.07	510.93	1.621
IV.19	C29H26CIN5O5	560.00	4	5	10	5	2.57	3.22	3.16	493.56	451.25	1.735
IV.20	C30H28CIN5O5	574.03	4	5	10	5	3.04	3.37	2.62	476.13	460.60	1.651
IV.21	C31H30CIN5O5	588.05	4	5	10	5	3.39	3.65	2.95	518.11	484.17	1.738
IV.22	C30H28CIN5O7S	638.09	3	6	12	5	2.13	2.76	3.57	520.65	498.90	1.712
IV.23	C30H29CIN6O6S	637.11	4	6	12	5	1.81	0.00	3.28	524.19	505.42	1.708
IV.24	C30H27CIN6O5	587.03	4	5	11	5	1.55	2.65	2.91	472.31	465.88	1.625
IV.25	C31H30CIN5O7S	652.12	3	6	12	5	2.59	2.91	3.03	534.17	516.44	1.716
IV.26	C31H31CIN6O6S	651.13	4	6	12	5	2.27	0.00	2.74	539.59	523.53	1.718
IV.27	C31H29CIN6O5	601.05	4	5	11	5	2.02	2.80	2.36	503.49	490.25	1.675
IV.28	C32H32CIN5O7S	666.14	3	6	12	5	2.95	3.19	3.36	542.58	553.78	1.664
IV.29	C32H33CIN6O6S	665.16	4	6	12	5	2.63	0.00	3.07	545.99	558.65	1.664
IV.30	C32H31CIN6O5	615.08	4	5	11	5	2.37	3.08	2.69	516.30	523.26	1.644
IV.31	C30H28CIN5O4S	590.09	3	4	9	5	4.28	4.61	4.10	505.93	487.73	1.688
IV.32	C30H28CIN5O5S	606.09	3	5	10	5	2.72	2.48	2.46	502.07	489.77	1.671
IV.33	C30H28CIN5O5	574.03	4	5	10	5	3.43	3.59	2.12	472.11	477.45	1.598
IV.34	C30H27CIN4O6	575.01	4	6	10	5	3.76	4.01	2.68	468.32	467.02	1.609
IV.35	C31H30CIN5O5	588.05	4	5	10	5	3.79	3.87	2.46	519.05	481.68	1.747

IV.36	C31H29CIN4O6	589.04	4	6	10	5	4.12	4.29	3.02	494.07	488.78	1.646
IV.37	C31H29CIN6O5	601.05	4	5	11	5	2.41	3.02	1.86	517.83	487.04	1.730
IV.38	C31H28CIN5O6	602.04	4	6	11	5	2.74	3.43	2.42	483.93	496.07	1.597
IV.39	C32H31CIN6O5	615.08	4	5	11	5	2.77	3.30	2.20	508.52	521.57	1.623
IV.40	C32H30CIN5O6	616.06	4	6	11	5	3.10	3.71	2.76	503.54	512.99	1.625
IV.41	C31H29CIN4O5	573.04	3	5	9	5	4.97	5.23	4.69	498.75	473.72	1.697
IV.42	C30H26CIN5O4	556.01	4	4	9	6	4.34	3.61	5.06	459.81	448.29	1.623
IV.43	C30H26CIN5O4	556.01	4	4	9	6	4.34	3.61	5.20	444.05	453.87	1.555
IV.44	C26H22CIN5O4	503.94	3	4	9	6	2.61	1.88	4.06	403.20	389.06	1.564
IV.45	C23H15CIN4O4	446.84	2	4	8	6	4.95	2.79	3.95	359.85	322.81	1.581
IV.46	C25H22CIN5O5	507.93	4	5	10	5	2.59	1.23	3.42	400.37	403.16	1.517
IV.47	C26H23CIN6O7	566.95	4	7	13	5	2.42	1.52	3.29	435.14	442.29	1.550
IV.48	C27H25CIN6O6	564.98	5	6	12	5	1.47	0.30	2.65	442.12	452.87	1.550
IV.49	C28H28CIN5O6	566.01	5	6	11	5	2.73	1.29	2.79	452.52	469.92	1.548
IV.50	C32H32CIN5O5	602.08	4	5	10	5	4.01	4.27	3.50	521.90	516.62	1.676
IV.51	C30H27CIN4O6	575.01	4	6	10	5	3.29	3.75	2.63	488.96	470.81	1.671
IV.52	C28H24CIN5O5	545.97	3	6	10	5	3.11	2.99	2.27	460.07	439.72	1.645
IV.53	C32H26CIN5O5	596.03	3	6	10	6	4.36	3.99	3.39	504.17	461.86	1.745
IV.54	C33H27CIN6O4	607.06	5	4	10	6	5.56	4.47	5.35	488.68	484.93	1.637
IV.55	C29H25CIN6O3S	573.07	5	4	9	5	4.85	4.04	4.79	470.28	456.32	1.641
IV.56	C29H23CIN6O4	625.89	5	4	10	5	5.56	4.59	5.26	474.32	476.46	1.608
IV.57	C28H25CIN8O4	573.00	7	5	12	5	2.82	1.48	2.00	467.32	438.30	1.675
IV.58	C28H24CIN8O3	591.45	6	5	11	5	4.55	3.68	4.28	479.97	442.40	1.709
IV.59	C34H29CIN6O4	621.09	5	4	10	6	5.10	4.32	5.21	523.64	503.24	1.711
IV.60	C30H27CIN6O3S	587.09	5	4	9	5	4.39	3.89	4.65	504.84	481.01	1.700
IV.61	C30H25CIN6O4	639.92	5	4	10	5	5.10	4.44	5.12	502.88	491.87	1.669
IV.62	C29H27CIN8O4	587.03	7	5	12	5	2.35	1.33	1.86	490.89	465.57	1.690
IV.63	C29H26CIN8O3	605.48	6	5	11	5	4.08	3.53	4.14	486.20	477.04	1.647
IV.64	C34H29CIN6O4	621.09	5	4	10	6	5.10	4.32	5.26	510.05	503.27	1.667
IV.65	C30H27CIN6O3S	587.09	5	4	9	5	4.39	3.89	4.69	482.75	489.56	1.607
IV.66	C30H25CIN6O4	639.92	5	4	10	5	5.10	4.44	5.16	496.40	495.35	1.640
IV.67	C29H27CIN8O4	587.03	7	5	12	5	2.35	1.33	1.90	508.90	467.63	1.747
IV.68	C29H26CIN8O3	605.48	6	5	11	5	4.08	3.53	4.17	480.56	513.19	1.550
IV.69	C35H31CIN6O4	635.11	5	4	10	6	4.64	4.17	5.12	536.24	526.04	1.702
IV.70	C31H29CIN8O3	601.12	5	4	9	5	3.93	3.74	4.55	485.20	487.30	1.620
IV.71	C31H27CIN6O4	653.94	5	4	10	5	4.64	4.29	5.02	495.06	534.93	1.553
IV.72	C30H29CIN8O4	601.06	7	5	12	5	1.89	1.17	1.76	505.53	497.24	1.666
IV.73	C30H28CIN8O3	619.50	6	5	11	5	3.62	3.38	4.03	492.09	520.02	1.574
V												
	C20H21N5O3	379.41	2	3	8	4	2.45	2.49	2.74	304.95	253.50	1.574
V.1	C18H19N5O4	369.38	4	3	9	3	1.66	1.29	1.90	299.74	241.65	1.598
V.2	C19H21N5O4	383.40	4	3	9	3	2.03	1.63	2.43	270.99	272.84	1.332
V.3	C23H21N5O4	431.44	4	3	9	4	3.22	2.95	3.56	350.15	282.43	1.682
V.4	C18H20N6O3	368.39	5	3	9	3	1.68	0.91	1.94	303.80	241.30	1.621
V.5	C19H22N6O3	382.42	5	3	9	3	2.04	1.25	2.46	314.89	258.22	1.606
V.6	C23H22N6O3	430.46	5	3	9	4	3.24	2.57	3.59	351.02	285.26	1.675
V.7	C18H19N5O3S	385.44	4	3	8	3	2.20	1.85	2.13	309.83	256.51	1.587
V.8	C19H21N5O3S	399.47	4	3	8	3	2.57	2.19	2.65	326.89	264.90	1.639
V.9	C23H21N5O3S	447.51	4	3	8	4	3.76	3.52	3.78	360.41	294.34	1.684
V.10	C19H21N5O4	383.40	4	3	9	3	1.20	1.14	1.76	355.89	312.97	1.596
V.11	C20H23N5O4	397.43	4	3	9	3	1.57	1.47	2.29	371.73	329.45	1.611
V.12	C24H23N5O4	445.47	4	3	9	4	2.76	2.80	3.42	367.05	295.16	1.712
V.13	C19H22N6O3	382.42	5	3	9	3	1.22	0.76	1.79	315.64	255.98	1.619
V.14	C20H24N6O3	396.44	5	3	9	3	1.58	1.10	2.32	328.13	275.08	1.604
V.15	C24H24N6O3	444.49	5	3	9	4	2.77	2.42	3.45	326.42	323.38	1.433
V.16	C19H21N5O3S	399.47	4	3	8	3	1.74	1.70	1.98	374.31	319.44	1.656
V.17	C20H23N5O3S	413.49	4	3	8	3	2.11	2.04	2.51	389.03	340.36	1.650
V.18	C24H23N5O3S	461.54	4	3	8	4	3.30	3.37	3.64	373.60	308.27	1.693
VI												
	C20H16N2O3S2	396.48	2	4	5	4	4.57	4.81	4.49	329.46	306.34	1.499
VI.1	C23H20N4O5S2	496.56	3	6	9	4	1.53	2.58	0.27	376.64	395.63	1.445
VI.2	C24H22N4O5S2	510.59	3	6	9	4	1.98	2.87	0.62	424.05	407.96	1.594
VI.3	C22H20N4O3S2	452.55	3	4	7	4	3.20	3.02	2.51	384.37	354.98	1.585
VI.4	C23H22N4O3S2	466.58	3	4	7	4	3.65	3.32	2.85	393.55	389.39	1.526
VI.5	C22H19CIN4O3S2	486.99	3	4	7	4	3.82	3.58	3.25	403.52	365.62	1.632
VI.6	C23H21CIN4O3S2	501.02	3	4	7	4	4.28	3.87	3.59	408.20	389.43	1.583
VI.7	C24H23N5O5S	493.54	3	6	10	4	0.59	1.38	-0.26	426.33	391.63	1.647
VI.8	C25H25N5O5S	507.56	3	6	10	4	1.04	1.67	0.08	428.00	412.74	1.597
VI.9	C23H23N5O3S	449.53	3	4	8	4	2.26	1.82	1.99	391.83	365.53	1.585
VI.10	C24H25N5O3S	463.55	3	4	8	4	2.71	2.11	2.34	409.35	382.92	1.605
VI.11	C23H22CIN5O3S	483.97	3	4	8	4	2.88	2.38	2.73	379.59	404.59	1.435
VI.12	C24H24CIN5O3S	498.00	3	4	8	4	3.34	2.67	3.08	425.01	404.71	1.606
VI.13	C23H21N5O5S	479.51	4	6	10	4	0.63	1.14	-0.23	396.47	382.16	1.557
VI.14	C24H23N5O5S	493.54	4	6	10	4	1.09	1.43	0.11	410.34	406.06	1.547
VI.15	C22H21N5O3S	435.50	4	4	8	4	2.30	1.59	1.97	381.67	345.87	1.602
VI.16	C23H23N5O3S	449.53	4	4	8	4	2.76	1.88	2.32	399.94	364.70	1.620
VI.17	C22H20CIN5O3S	469.94	4	4	8	4	2.93	2.14	2.76	397.69	358.14	1.631
VI.18	C23H24CIN5O3S	485.99	6	4	8	4	4.30	0.00	2.97	428.41	382.42	1.681
VI.19	C21H16N2O5S2	440.49	2	6	7	4	5.18	4.36	4.52	370.13	319.29	1.638
VI.20	C20H16N2O3S2	396.48	2	4	5	4	4.57	4.81	4.49	336.71	302.96	1.544
VI.21	C20H15CIN2O3S2	430.93	2	4	5	4	5.20	5.36	5.23	357.29	310.75	1.610
VI.22	C21H17N3O5S	423.44	2	6	8	4	4.29	2.93	4.02	367.62	315.46	1.640

VI.23	C20H17N3O3S	379.43	3	4	6	4	3.68	3.37	3.95	334.18	290.34	1.576
VI.24	C20H16CIN3O3S	413.88	3	4	6	4	4.31	3.93	4.74	351.59	303.01	1.612
VI.25	C22H19N3O5S	437.47	2	6	8	4	4.24	3.16	3.99	376.38	327.97	1.637
VI.26	C21H19N3O3S	393.46	2	4	6	4	3.63	3.60	3.97	346.55	315.57	1.546
VI.27	C21H18CIN3O3S	427.90	2	4	6	4	4.26	4.16	4.71	361.32	322.77	1.588
VI.28	C22H18N2O5S2	454.52	1	5	7	4	<b>5.51</b>	4.63	4.78	382.99	341.72	1.620
VI.29	C21H18N2O3S2	410.51	1	3	5	4	4.90	5.07	4.74	351.58	328.39	1.527
VI.30	C21H17CIN2O3S2	444.95	1	3	5	4	<b>5.53</b>	<b>5.63</b>	5.48	378.67	327.94	1.647
VI.31	C22H19N3O5S	437.47	2	5	8	4	4.62	3.19	4.29	359.84	353.01	1.490
VI.32	C21H19N3O3S	393.46	2	3	6	4	4.01	3.63	4.22	353.29	305.73	1.610
VI.33	C21H18CIN3O3S	427.90	2	3	6	4	4.64	4.19	5.01	370.58	321.71	1.632
VI.34	C23H21N3O5S	451.50	1	5	8	4	4.57	3.42	4.25	390.32	352.42	1.618
VI.35	C22H21N3O3S	407.49	1	3	6	4	3.96	3.87	4.24	349.17	335.64	1.495
VI.36	C22H20CIN3O3S	441.93	1	3	6	4	4.59	4.43	4.98	363.67	352.20	1.508
VI.37	C24H22N4O5S2	<b>510.59</b>	3	6	9	4	1.82	2.96	0.09	392.73	416.79	1.455
VI.38	C23H22N4O3S2	466.58	3	4	7	4	3.49	3.40	2.32	394.09	379.57	1.554
VI.39	C25H25N5O5S	<b>507.56</b>	3	6	10	4	0.88	1.76	-0.43	408.30	421.90	1.501
VI.40	C24H25N5O3S	463.55	3	4	8	4	2.55	2.20	1.82	403.34	394.68	1.550
VI.41	C24H23N5O5S	493.54	4	6	10	4	0.93	1.52	-0.39	405.18	403.46	1.535
VI.42	C23H23N5O3S	449.53	4	4	8	4	2.60	1.96	1.81	367.58	383.67	1.440
VI.43	C23H20N2O5S2	468.55	1	5	7	4	<b>5.81</b>	5.01	5.16	404.16	358.23	1.657
VI.44	C22H20N2O3S2	424.54	1	3	5	4	5.19	5.45	5.12	335.66	356.51	1.381
VI.45	C24H23N3O5S	465.52	1	5	8	4	4.87	3.80	4.64	358.53	400.27	1.365
VI.46	C23H23N3O3S	421.51	1	3	6	4	4.26	4.25	4.62	390.44	341.92	1.651
VI.47	C23H21N3O5S	451.50	2	5	8	4	4.91	3.57	4.68	363.10	371.99	1.452
VI.48	C22H21N3O3S	407.49	2	3	6	4	4.30	4.01	4.61	354.57	340.33	1.504
X.1	C22H24N8O4	464.48	4	4	<b>12</b>	5	2.60	2.65	3.55	412.68	358.90	1.690
X.2	C20H22N6S2	410.56	2	2	6	5	4.46	4.55	<b>5.54</b>	370.84	329.77	1.607
X.3	C20H16F6N6	454.37	2	2	6	5	4.61	4.85	5.37	353.84	313.66	1.585
X.4	C26H18CIN5O3S	<b>515.97</b>	3	3	8	6	<b>6.78</b>	<b>6.24</b>	<b>7.93</b>	425.01	371.59	1.700
X.5	C25H17CIN4OS2	489.01	2	2	5	6	<b>7.71</b>	<b>7.19</b>	<b>8.93</b>	406.04	358.42	1.664
X.6	C25H14CIF3N4OS	<b>510.92</b>	2	2	5	6	<b>7.78</b>	<b>7.34</b>	<b>8.85</b>	394.90	351.70	1.639
X.7	C24H20N6O6	488.45	4	4	<b>12</b>	5	3.94	3.61	5.47	424.03	359.53	1.734
X.8	C22H18N4O2S2	434.53	2	2	6	5	<b>5.80</b>	<b>5.50</b>	<b>7.46</b>	383.39	331.32	1.656
X.9	C22H12F6N4O2	478.35	2	2	6	5	<b>5.95</b>	<b>5.81</b>	<b>7.31</b>	367.55	312.69	1.650
X.10	C19H14F6N4S2	476.46	0	2	4	4	<b>5.61</b>	<b>6.15</b>	<b>5.90</b>	361.70	321.85	1.593
X.11	C14H12N4O3S2	348.40	2	4	7	3	2.45	2.29	2.59	268.37	223.50	1.507
X.12	C14H11N5O5S2	393.40	2	6	10	3	2.62	2.51	2.50	289.49	241.23	1.545
X.13	C15H14N4O3S2	362.43	2	4	7	3	2.82	2.62	3.12	280.58	232.43	1.535
X.14	C15H13N5O5S2	407.42	2	6	10	3	2.98	2.85	3.03	302.86	251.81	1.571
X.15	C20H16N4O3S2	424.50	2	4	7	4	3.95	4.02	4.42	328.71	294.15	1.537
X.16	C20H15N5O5S2	469.49	2	6	10	4	4.11	4.24	4.33	329.72	318.40	1.462
X.17	C20H17N7O6S	483.46	4	7	<b>13</b>	4	2.10	2.47	3.02	356.57	290.32	1.682
X.18	C17H12N6O5S	412.38	3	6	<b>11</b>	4	2.86	3.32	3.05	333.38	278.27	1.617
X.19	C23H24N4O6	452.46	3	4	10	4	2.68	2.30	3.84	345.67	294.02	1.617
X.20	C22H14CIN5O4S2	<b>511.96</b>	2	5	9	5	<b>6.17</b>	<b>5.78</b>	<b>6.22</b>	400.47	358.23	1.642
X.21	C22H15CIN4O2S2	466.96	2	3	6	5	<b>6.01</b>	<b>5.56</b>	<b>6.31</b>	380.45	344.60	1.601
X.22	C23H16CIN5O4S2	<b>525.99</b>	1	5	9	5	<b>6.12</b>	<b>6.02</b>	<b>6.19</b>	421.61	375.06	1.676
X.23	C23H17CIN4O2S2	480.99	1	3	6	5	<b>5.96</b>	<b>5.79</b>	<b>6.28</b>	399.01	355.23	1.645
X.24	C23H16CIN5O4S2	<b>525.99</b>	1	5	9	5	<b>6.12</b>	<b>6.02</b>	<b>6.19</b>	423.87	374.06	1.688
X.25	C23H17CIN4O2S2	480.99	1	3	6	5	<b>5.96</b>	<b>5.79</b>	<b>6.28</b>	402.12	352.62	1.666
X.26	C22H14C13N5O2S	<b>518.80</b>	3	3	7	5	<b>6.48</b>	<b>6.01</b>	<b>7.43</b>	411.35	364.69	1.666
X.27	C23H16C13N5O2S	<b>532.83</b>	2	3	7	5	<b>6.43</b>	<b>6.24</b>	<b>7.33</b>	427.32	382.53	1.677
X.28	C23H16C13N5O2S	<b>532.83</b>	2	3	7	5	<b>6.43</b>	<b>6.24</b>	<b>7.33</b>	427.47	381.66	1.680
X.29	C22H13C14N5O2S	<b>553.25</b>	3	3	7	5	<b>7.11</b>	<b>6.57</b>	<b>7.33</b>	423.04	382.16	1.661
X.30	C23H15C14N5O2S	<b>567.27</b>	2	3	7	5	<b>7.06</b>	<b>6.80</b>	<b>7.22</b>	438.69	398.81	1.674
X.31	C23H15C14N5O2S	<b>567.27</b>	2	3	7	5	<b>7.06</b>	<b>6.80</b>	<b>7.22</b>	438.85	400.77	1.669
X.32	C15H12CIN5O4S	332.80	1	3	5	3	3.01	3.19	2.36	325.59	272.76	1.601
X.33	C10H11CIN4OS	346.80	1	3	5	3	3.41	1.69	1.11	234.14	198.34	1.424
X.34	C15H19CIN4O3S	367.30	1	3	5	3	3.97	2.86	3.15	319.95	300.27	1.475
X.35	C15H12CIN5O3S	377.80	1	5	8	3	2.84	3.24	2.47	309.98	264.86	1.554
X.36	C15H12C12N4OS	370.90	2	3	7	2	3.09	4.11	3.36	304.47	260.39	1.544
X.37	C16H15CIN4OS	270.70	2	2	5	2	1.44	3.91	3.11	307.64	262.20	1.553
X.38	C15H13CIN4OS	393.80	1	4	9	3	3.38	3.21	2.61	288.15	245.38	1.520
VII.01	C18H16N4O5	368.30	1	5	9	3	1.93	2.43	2.48	331.47	281.81	1.595
VII.02	C19H18N4O5	382.40	1	5	9	3	2.33	2.74	2.79	343.05	302.26	1.575
VII.03	C19H18N4O6	398.40	2	6	10	3	1.28	1.89	1.59	345.47	305.32	1.576
VII.04	C20H20N4O6	412.40	2	6	10	3	1.71	2.21	1.90	359.84	323.63	1.579
VII.05	C20H19N5O6	425.40	2	6	<b>11</b>	3	0.81	1.31	1.33	366.27	327.66	1.594
VII.06	C18H16N4O5	368.30	1	5	9	3	1.93	2.43	2.48	324.09	278.99	1.570
VII.07	C19H18N4O5	382.40	1	5	9	3	2.33	2.74	2.79	335.48	297.85	1.555
VII.08	C19H18N4O6	398.40	2	6	10	3	1.28	1.89	1.59	341.38	306.35	1.553
VII.09	C20H20N4O6	412.40	2	6	10	3	1.71	2.21	1.90	356.17	324.66	1.559
VII.10	C20H19N5O6	425.40	2	6	<b>11</b>	3	0.81	1.31	1.33	362.42	328.64	1.574
VII.11	C18H17N5O4	367.40	2	5	9	3	1.35	1.75	1.67	330.34	282.14	1.588
VII.12	C19H19N5O4	381.40	2	5	9	3	1.75	2.07	1.98	342.58	301.78	1.575
VII.13	C19H19N5O5	397.40	3	6	10	3	0.70	1.21	0.79	348.47	310.08	1.573
VII.14	C20H21N5O5	411.40	3	6	10	3	1.14	1.53	1.10	363.67	328.18	1.581
VII.15	C20H20N6O5	424.40	3	6	<b>11</b>	3	0.23	0.64	0.53	369.66	332.30	1.593
VII.16	C18H17N5O4	367.40	2	5	9	3	1.35	1.75	1.67	328.13	283.90	1.571

VII.17	C19H19N5O4	381.40	2	5	9	3	1.75	2.07	1.98	340.38	302.55	1.562
VII.18	C19H19N5O5	397.40	3	6	10	3	0.70	1.21	0.79	345.48	311.32	1.555
VII.19	C20H21N5O5	411.40	3	6	10	3	1.14	1.53	1.10	360.19	329.59	1.561
VII.20	C20H20N6O5	424.40	3	6	11	3	0.23	0.64	0.53	366.52	333.61	1.576
VII.21	C19H19N5O4	381.40	2	5	9	3	1.72	2.09	2.20	349.19	299.58	1.613
VII.22	C20H21N5O4	395.40	2	5	9	3	2.12	2.40	2.51	361.85	319.39	1.601
VII.23	C20H21N5O5	411.40	3	6	10	3	1.07	1.55	1.32	367.99	327.57	1.601
VII.24	C21H23N5O5	425.40	3	6	10	3	1.50	1.87	1.62	383.59	345.89	1.610
VII.25	C21H22N6O5	438.40	3	6	11	3	0.60	0.97	1.06	389.66	349.92	1.623
VII.26	C19H19N5O4	381.40	2	5	9	3	1.72	2.09	2.20	346.06	302.61	1.588
VII.27	C20H21N5O4	395.40	2	5	9	3	2.12	2.40	2.51	386.48	327.86	1.681
VII.28	C20H21N5O5	411.40	3	6	10	3	1.07	1.55	1.32	365.04	328.85	1.584
VII.29	C21H23N5O5	425.40	3	6	10	3	1.50	1.87	1.62	379.62	347.27	1.589
VII.30	C21H22N6O5	438.40	3	6	11	3	0.60	0.97	1.06	386.01	351.11	1.604
VII.31	C18H17N5O4	367.40	2	4	9	4	2.30	2.84	2.31	323.75	276.95	1.576
VII.32	C18H17N5O4	367.40	2	4	9	4	2.30	2.84	2.31	318.47	277.91	1.546
VII.33	C18H16N4O4S	384.40	1	4	8	4	3.19	4.28	2.83	330.28	286.15	1.573
VII.34	C18H16N4O4S	384.40	1	4	8	4	3.19	4.28	2.83	324.40	286.99	1.542
VII.35	C19H19N5O4	381.40	2	4	9	4	2.67	3.18	2.84	343.39	294.54	1.604
VII.36	C19H19N5O4	381.40	2	4	9	4	2.67	3.18	2.84	338.02	295.32	1.576
VII.37	C19H18N4O4S	398.40	1	4	8	4	3.56	4.62	3.36	349.78	303.56	1.601
VII.38	C19H18N4O4S	398.40	1	4	8	4	3.56	4.62	3.36	343.94	304.44	1.572
VII.39	C18H16CIN5O4	401.80	2	4	9	4	2.93	3.40	2.27	337.71	293.45	1.581
VII.40	C18H16CIN5O4	401.80	2	4	9	4	2.93	3.40	2.27	332.17	293.99	1.554
VII.41	C18H15CIN4O4S	418.90	1	4	8	4	3.82	4.84	2.74	343.30	301.90	1.577
VII.42	C18H15CIN4O4S	418.90	1	4	8	4	3.82	4.84	2.74	337.44	302.90	1.547
VII.43	C19H18CIN5O4	415.80	2	4	9	4	3.30	3.74	2.80	356.93	311.98	1.605
VII.44	C19H18CIN5O4	415.80	2	4	9	4	3.30	3.74	2.80	351.45	312.58	1.578
VII.45	C19H17CIN4O4S	432.90	1	4	8	4	4.19	5.18	3.27	362.59	320.73	1.600
VII.46	C19H17CIN4O4S	432.90	1	4	8	4	4.19	5.18	3.27	356.65	321.58	1.571
VII.47	C19H18N6O4	394.40	3	5	10	4	1.19	1.16	1.75	341.77	298.60	1.582
VII.48	C19H18N6O4	394.40	3	5	10	4	1.19	1.16	1.75	333.45	303.99	1.525
VII.49	C19H17N5O4S	411.40	2	5	9	4	2.08	2.60	2.25	348.07	308.24	1.577
VII.50	C19H17N5O4S	411.40	2	5	9	4	2.08	2.60	2.25	338.89	314.29	1.516
VII.51	C20H20N6O4	408.40	3	5	10	4	1.56	1.50	2.28	362.00	315.88	1.614
VII.52	C20H20N6O4	408.40	3	5	10	4	1.56	1.50	2.28	355.25	317.94	1.577
VII.53	C20H19N5O4S	425.50	2	5	9	4	2.45	2.94	2.78	368.52	324.99	1.612
VII.54	C20H19N5O4S	425.50	2	5	9	4	2.45	2.94	2.78	361.29	327.63	1.572
VII.55	C20H21CIN6O4	428.80	3	5	10	4	1.82	0.00	0.00	400.88	338.92	1.705
VII.56	C19H17CIN6O4	428.80	3	5	10	4	1.82	1.72	1.71	347.41	319.32	1.538
VII.57	C19H16CIN5O4S	445.90	2	5	9	4	2.71	3.16	2.17	361.16	324.01	1.583
VII.58	C19H16CIN5O4S	445.90	2	5	9	4	2.71	3.16	2.17	352.31	330.01	1.526
VII.59	C20H19CIN6O4	442.90	3	5	10	4	2.18	2.06	2.24	375.11	332.90	1.615
VII.60	C20H19CIN6O4	442.90	3	5	10	4	2.18	2.06	2.24	368.35	335.16	1.579
VII.61	C20H18CIN5O4S	459.90	2	5	9	4	3.08	3.50	2.70	381.06	341.92	1.611
VII.62	C20H18CIN5O4S	459.90	2	5	9	4	3.08	3.50	2.70	371.45	348.45	1.551

<sup>a</sup> Se resaltan en negro aquellas propiedades que violan las reglas de Lipinski.<sup>162</sup> Salvo indicado, se calcularon con Chem3D-ChemOffice®.

<sup>b</sup> Fórmula molecular

<sup>c</sup> Peso molecular (g/mol)

<sup>d</sup> Número de donadores de puente de hidrógeno

<sup>e</sup> Número de aceptores de puente de hidrógeno

<sup>f</sup> Número de átomos de oxígeno y nitrógeno

<sup>g</sup> Número de anillos (los anillos fusionados se cuentan como 2)

<sup>h</sup> LogP calculado con XLOGP3<sup>163</sup>

<sup>i</sup> CLogP-ChemPro

<sup>j</sup> CLogP-C3D

<sup>k</sup> Superficie Molecular de Connolly (Å<sup>2</sup>)

<sup>l</sup> Volúmen de exclusión de disolvente de Connolly (Å<sup>3</sup>)

<sup>m</sup> Ovalidad

### XI.1.3. Energías de unión de mínima energía obtenidas por acoplamiento molecular

Tabla 51. Energías de unión para compuestos con actividad conocida y provenientes de búsqueda de datos.

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
1	-5.85	-24.63	-22.83	-33.78	-5.19	-25.75	-24.57	-30.85
2	-6.74	-24.86	-23.23	-29.85	-6.69	-23.79	-24.38	-31.87
3	-6.58	-23.07	-21.71	-28.50	-7.09	-23.60	-25.54	-31.55
4	-6.60	-22.93	-21.71	-31.00	-6.77	-23.58	-25.05	-31.12
5	-6.37	-24.01	-22.85	-31.87	-6.46	-25.52	-23.89	-30.26
5 <sub>t</sub>	-6.34	-24.21	-21.68	-29.63	-7.08	-25.33	-24.14	-29.79
6	-6.41	-24.04	-21.35	-30.73	-6.97	-24.09	-23.86	-28.75
6 <sub>t</sub>	-6.32	-24.03	-22.16	-31.97	-7.02	-23.26	-23.97	-27.00
7	-6.46	-24.34	-21.01	-29.53	-6.71	-23.85	-23.89	-30.24
8	-5.67	-23.04	-22.24	-31.02	-6.26	-24.25	-24.76	-32.22
8 <sub>t</sub>	-6.67	-22.58	-23.94	-30.06	-7.22	-23.29	-23.39	-26.96
9	-7.22	-24.40	-22.67	-31.41	-6.93	-23.22	-22.52	-30.05
9 <sub>t</sub>	-7.13	-22.94	-21.93	-28.29	-6.60	-25.47	-23.78	-30.20
10	-6.99	-22.81	-21.80	-28.96	-7.26	-23.74	-24.52	-31.60
10 <sub>t</sub>	-7.26	-22.73	-24.06	-30.02	-7.11	-24.25	-24.57	-31.27
11	-7.38	-22.98	-23.14	-30.51	-6.36	-23.88	-24.18	-28.01
11 <sub>t</sub>	-6.16	-21.94	-24.33	-28.54	-6.59	-23.28	-24.16	-31.28
12	-7.30	-22.54	-22.34	-30.55	-6.36	-23.10	-25.21	-29.58
12 <sub>t</sub>	-8.48	-22.08	-22.56	-30.73	-8.07	-23.00	-24.05	-30.66
13	-6.75	-23.93	-23.06	-29.97	-6.39	-24.60	-25.35	-30.73
14	-5.55	-24.38	-22.91	-30.91	-6.51	-23.53	-24.93	-34.08
15	-7.80	-22.51	-20.81	-29.58	-7.75	-23.05	-22.63	-30.45
16	-6.85	-23.96	-23.56	-30.34	-6.80	-24.04	-24.27	-28.71
17	-7.35	-24.37	-22.81	-30.04	-6.60	-25.60	-25.32	-29.86
18	-7.15	-21.73	-24.04	-31.40	-6.82	-22.91	-24.39	-28.68
19	-7.53	-22.66	-22.51	-28.61	-6.97	-23.51	-24.76	-29.81
20	-5.70	-22.56	-22.97	-29.41	-5.11	-23.28	-25.20	-31.27
21	-6.63	-22.63	-22.64	-28.80	-6.63	-23.83	-25.68	-29.23
22	-6.98	-23.61	-22.56	-28.72	-7.81	-24.13	-23.22	-30.24
22 <sub>t</sub>	-6.87	-23.37	-24.21	-31.82	-7.63	-23.50	-24.45	-31.82
23	-6.66	-24.79	-24.78	-34.70	-7.40	-25.75	-29.12	-32.17
24	-6.78	-22.87	-23.88	-29.97	-6.49	-23.74	-22.83	-28.34
24 <sub>t</sub>	-6.70	-22.95	-22.52	-29.41	-7.32	-24.60	-23.99	-30.23
25	-6.72	-24.33	-23.46	-34.16	-6.99	-25.33	-25.63	-32.05
25 <sub>t</sub>	-7.30	-24.44	-24.34	-29.86	-6.72	-24.82	-25.65	-32.28
26	-6.77	-26.26	-23.15	-31.50	-6.66	-24.37	-26.09	-32.06
27	-6.78	-25.47	-22.92	-30.71	-6.01	-25.01	-25.70	-33.07
28	-6.14	-23.72	-22.06	-28.99	-6.25	-23.89	-24.70	-30.68
29	-6.83	-25.32	-24.07	-31.84	-6.82	-25.36	-25.55	-32.43
30	-6.58	-24.04	-23.72	-31.21	-6.29	-24.46	-25.75	-29.84
31	-6.50	-24.68	-23.22	-30.40	-6.26	-24.85	-25.68	-30.01
32	-5.73	-23.17	-23.26	-31.22	-5.90	-23.57	-24.98	-30.14
33	-5.89	-25.36	-25.65	-31.31	-6.05	-24.25	-26.56	-30.57
34	-6.56	-24.47	-24.24	-29.31	-6.74	-24.19	-26.23	-31.79
34 <sub>t1</sub>	-5.60	-23.98	-24.98	-32.30	-6.40	-24.33	-24.12	-31.68
34 <sub>t2</sub>	-5.53	-24.29	-22.61	-31.55	-6.54	-23.91	-26.37	-30.78
35	-7.23	-23.10	-21.54	-30.94	-6.74	-23.38	-25.06	-29.24
36	-6.15	-24.66	-24.94	-32.02	-7.06	-25.39	-27.23	-31.47
37	-7.29	-25.30	-23.84	-30.95	-7.26	-24.81	-25.16	-31.76
38	-8.71	-25.21	-22.73	-31.49	-7.16	-24.87	-24.72	-32.23
39	-6.12	-24.47	-24.08	-31.21	-7.51	-24.36	-23.15	-31.10
40	-6.96	-24.28	-23.39	-29.93	-8.30	-24.64	-24.92	-30.20
41	-6.57	-23.71	-24.15	-32.09	-7.82	-24.58	-23.89	-31.74
42	-8.77	-24.90	-23.43	-30.90	-7.92	-24.20	-24.48	-30.76
43	-6.30	-23.98	-23.48	-28.88	-9.01	-23.75	-26.00	-32.20
44	-6.49	-26.51	-24.49	-31.69	-6.38	-24.55	-24.54	-32.66
45	-7.16	-25.23	-23.58	-31.14	-6.35	-25.62	-26.37	-33.45
46	-5.32	-23.75	-23.83	-31.21	-6.18	-24.01	-25.58	-31.35
47	-5.55	-25.29	-24.04	-32.73	-5.08	-24.61	-24.92	-30.61
48	-7.28	-24.95	-23.40	-30.47	-6.63	-24.26	-23.71	-32.81
49	-7.12	-25.97	-24.65	-30.75	-6.71	-25.69	-26.58	-31.06
50	-6.27	-24.11	-23.78	-29.80	-6.87	-25.06	-24.58	-31.80
51	-6.33	-24.01	-21.61	-29.61	-7.69	-24.00	-22.74	-28.75
52	-5.77	-26.46	-24.69	-32.50	-5.47	-24.99	-24.80	-33.31
53	-5.41	-23.55	-22.06	-32.83	-5.85	-24.65	-24.50	-28.03

Tabla 52. Energías de unión para el compuesto I y su serie derivada (serie I).

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
I	-7.21	-25.10	-24.24	-32.28	-7.17	-24.28	-25.88	-33.45
I.1	-7.20	-22.52	-24.34	-29.22	-7.17	-22.23	-26.01	-27.77
I.2	-7.40	-23.25	-23.65	-29.50	-6.71	-23.13	-25.15	-30.07
I.3	-7.19	-22.32	-21.44	-27.25	-8.03	-23.24	-24.31	-32.24
I.4	-7.38	-24.71	-25.41	-30.52	-5.74	-22.80	-25.31	-30.48
I.5	-6.99	-22.75	-23.23	-29.93	-7.61	-23.50	-25.10	-32.14
I.6	-6.97	-24.07	-22.65	-31.23	-6.84	-24.11	-24.40	-31.21
I.7	-7.12	-23.35	-22.52	-31.45	-7.08	-23.42	-25.56	-28.32
I.8	-6.84	-23.64	-22.52	-29.91	-7.79	-24.21	-24.61	-29.22
I.9	-6.81	-24.20	-22.24	-31.17	-7.34	-25.24	-26.62	-28.19
I.10	-7.02	-23.80	-22.92	-30.16	-6.78	-24.84	-22.47	-28.50
I.11	-6.55	-25.04	-24.09	-31.50	-5.91	-24.33	-24.24	-30.60
I.12	-6.62	-23.36	-22.14	-29.80	-6.19	-22.92	-24.38	-29.95
I.13	-6.41	-24.19	-23.39	-31.53	-5.99	-24.37	-26.51	-31.02
I.14	-6.52	-23.42	-21.64	-30.75	-7.05	-24.85	-26.74	-31.30
I.15	-6.38	-22.65	-22.28	-28.08	-7.17	-24.30	-25.41	-28.71
I.16	-6.20	-23.41	-22.58	-31.35	-6.01	-23.73	-24.36	-32.02
I.17	-6.32	-22.87	-22.41	-31.08	-6.12	-24.01	-23.87	-30.80
I.18	-6.23	-23.47	-22.87	-32.19	-5.90	-24.77	-24.34	-31.21
I.19	-6.63	-23.55	-22.70	-28.68	-6.47	-24.82	-24.84	-29.96
I.20	-6.42	-22.62	-22.76	-32.96	-6.14	-23.64	-25.39	-31.86
I.21	-7.74	-22.03	-21.32	-30.37	-6.80	-23.00	-25.84	-33.40
I.22	-7.85	-25.21	-22.68	-32.07	-7.15	-23.65	-26.74	-31.70
I.23	-7.03	-23.15	-22.50	-29.03	-5.95	-23.22	-25.36	-30.51
I.24	-6.90	-25.03	-24.94	-31.16	-5.90	-24.41	-25.81	-30.46
I.25	-7.24	-23.91	-23.96	-30.66	-6.04	-23.13	-25.89	-30.31
I.26	-7.40	-24.97	-24.37	-33.64	-6.71	-24.07	-25.21	-32.54
I.27	-6.72	-25.30	-21.25	-29.36	-6.17	-24.15	-25.97	-29.83
I.28	-6.90	-24.21	-22.39	-32.18	-6.59	-25.08	-24.50	-30.88
I.29	-7.01	-23.94	-23.15	-30.76	-5.77	-24.90	-24.75	-29.33
I.30	-7.01	-24.02	-24.21	-31.51	-6.09	-24.21	-24.87	-31.22
I.31	-6.75	-23.55	-23.36	-33.01	-6.27	-25.71	-25.98	-33.13
I.32	-6.57	-22.36	-21.27	-31.70	-6.31	-23.16	-22.88	-30.83
I.33	-6.98	-26.32	-23.12	-29.94	-6.31	-24.97	-26.04	-34.42
I.34	-7.23	-23.57	-22.23	-29.29	-6.14	-24.14	-23.55	-29.96
I.35	-6.64	-23.60	-21.70	-30.49	-6.01	-23.98	-23.68	-29.79
I.36	-6.55	-23.42	-22.52	-30.38	-6.08	-24.56	-24.26	-28.32
I.37	-5.91	-23.02	-24.45	-30.87	-6.19	-23.47	-24.74	-29.96
I.38	-6.61	-23.72	-23.27	-31.45	-6.19	-24.37	-26.34	-32.61
I.39	-6.50	-23.19	-22.24	-31.46	-6.82	-24.23	-25.79	-30.66
I.40	-6.14	-23.39	-23.39	-31.17	-6.81	-24.50	-25.39	-29.66
I.41	-7.19	-22.10	-23.40	0.00	-6.80	-23.10	-24.60	-30.11
I.42	-7.07	-23.07	-25.08	-30.10	-6.25	-23.16	-24.63	-31.64
I.43	-6.99	-23.49	-22.98	-30.28	-6.97	-24.54	-24.81	-30.71
I.44	-6.83	-23.65	-24.12	-29.50	-6.71	-24.07	-25.92	-28.34
I.45	-7.45	-22.18	-21.95	-30.33	-7.32	-24.37	-25.42	-29.71
I.46	-7.13	-24.28	-23.27	-30.54	-6.26	-23.41	-25.11	-34.36
I.47	-8.43	-24.05	-23.06	-30.85	-7.15	-24.51	-25.62	-32.47
I.48	-6.83	-24.45	-24.96	-30.90	-6.49	-24.23	-24.29	-28.86
I.49	-8.19	-24.76	-23.74	-	-7.69	-24.55	-25.60	-
I.50	-7.44	-23.08	-22.25	-	-6.44	-23.57	-26.00	-
I.51	-7.78	-22.56	-23.69	-	-6.64	-24.06	-24.89	-
I.52	-6.98	-25.06	-24.94	-	-6.71	-24.93	-26.77	-
I.53	-8.00	-23.67	-22.91	-	-6.92	-23.19	-24.44	-
I.54	-7.98	-23.32	-22.55	-	-7.62	-23.82	-24.09	-
I.55	-7.46	-22.88	-23.15	-	-6.44	-23.48	-25.15	-
I.56	-7.78	-23.68	-22.30	-	-7.54	-23.17	-25.27	-
I.57	-7.15	-24.58	-24.28	-	-7.66	-24.81	-24.52	-
I.58	-6.90	-23.05	-22.14	-	-6.50	-23.46	-25.49	-
I.59	-8.01	-24.05	-24.47	-	-6.92	-25.78	-25.45	-
I.60	-5.85	-23.98	-23.88	-	-6.22	-24.23	-24.39	-
I.61	-6.93	-24.33	-26.41	-	-6.84	-24.69	-24.86	-
I.62	-7.19	-24.07	-23.94	-	-6.63	-24.95	-25.78	-
I.63	-7.49	-24.23	-24.62	-	-6.91	-24.21	-25.15	-

Tabla 53. Energías de unión para el compuesto II y su serie derivada (serie II).

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
II	-7.26	-26.94	-22.60	-31.47	-8.00	-24.49	-25.14	-27.03
II.1	-8.42	-26.59	-24.95	-31.94	-9.15	-26.52	-27.91	-32.56
II.2	-8.43	-26.67	-26.10	-32.05	-9.14	-26.74	-26.74	-31.18
II.3	-8.60	-25.62	-26.63	-30.71	-8.85	-25.24	-25.35	-28.12
II.4	-8.22	-25.87	-24.63	-32.02	-8.58	-25.11	-25.13	-31.83
II.5	-8.74	-27.16	-27.32	-33.76	-9.04	-27.33	-25.59	-29.48
II.6	-9.57	-26.88	-26.35	-29.15	-9.33	-27.76	-26.26	-33.69
II.7	-8.53	-26.18	-24.08	-32.32	-8.22	-25.55	-26.14	-31.37
II.8	-9.57	-25.87	-26.13	-30.59	-9.37	-26.87	-24.26	-29.91
II.9	-8.18	-25.01	-22.93	-32.61	-8.42	-25.28	-24.56	-28.26
II.10	-8.94	-24.97	-21.66	-28.27	-9.07	-26.21	-23.05	-30.15
II.11	-9.52	-25.83	-23.91	-30.83	-8.49	-26.99	-26.22	-30.47
II.12	-9.67	-27.93	-23.45	-35.05	-9.61	-26.17	-26.35	-32.15
II.13	-8.42	-24.83	-23.76	-29.00	-8.56	-26.29	-25.70	-29.87
II.14	-9.37	-24.91	-22.87	-34.07	-10.30	-25.72	-26.11	-32.09
II.15	-8.25	-25.13	-23.98	-29.88	-8.56	-26.34	-24.66	-30.10
II.16	-9.09	-23.90	-24.55	-29.45	-10.25	-25.75	-23.84	-28.89
II.17	-9.27	-25.97	-26.55	-29.55	-8.73	-26.34	-26.05	-32.86
II.18	-9.90	-24.92	-24.22	-29.32	-10.45	-27.01	-24.91	-31.44
II.19	-8.39	-26.59	-24.36	-31.42	-7.08	-26.74	-28.04	-31.90
II.20	-8.14	-24.94	-23.51	-30.76	-7.79	-25.60	-25.94	-30.85
II.21	-8.03	-26.92	-24.74	-33.38	-8.03	-24.74	-24.58	-32.17
II.22	-8.16	-25.98	-24.46	-30.46	-7.59	-26.58	-23.92	-29.95
II.23	-8.24	-25.50	-24.48	-30.48	-7.76	-26.71	-25.14	-29.90
II.24	-8.54	-25.44	-23.29	-30.52	-8.29	-27.68	-25.32	-31.46
II.25	-7.46	-26.10	-22.85	-30.28	-7.99	-25.11	-27.50	-30.61
II.26	-8.58	-24.72	-23.84	-31.66	-8.27	-25.28	-25.30	-29.47
II.27	-8.32	-24.03	-23.05	-31.35	-6.74	-25.44	-28.44	-30.94
II.28	-8.50	-25.15	-24.45	-31.01	-8.43	-26.90	-23.42	-31.28
II.29	-7.75	-24.51	-23.42	-30.88	-6.63	-24.15	-25.06	-28.76
II.30	-8.28	-24.59	-23.83	-29.88	-8.19	-25.66	-25.21	-30.29
II.31	-8.14	-26.41	-24.35	-31.55	-9.46	-25.57	-26.17	-30.31
II.32	-7.50	-24.79	-25.50	-28.25	-6.72	-25.65	-24.87	-33.92
II.33	-9.26	-26.54	-25.24	-33.32	-8.69	-25.50	-25.77	-32.71
II.34	-8.24	-25.66	-22.90	-28.00	-7.16	-24.92	-26.59	-31.09
II.35	-7.66	-23.87	-22.55	-28.32	-8.01	-24.85	-25.39	-30.18
II.36	-7.23	-24.89	-24.13	-30.79	-7.44	-25.56	-26.45	-28.52
II.37	-8.66	-24.89	-22.99	-29.18	-8.01	-24.44	-24.00	-29.70
II.38	-8.12	-25.00	-25.73	-30.04	-8.25	-25.30	-26.09	-27.84
II.39	-7.62	-25.09	-23.24	-30.18	-6.84	-24.57	-26.42	-28.86
II.40	-8.79	-24.79	-24.94	-29.33	-7.09	-26.14	-23.01	-30.38
II.41	-7.28	-24.36	-23.55	-29.08	-7.73	-24.74	-26.18	-30.19
II.42	-7.81	-23.81	-24.18	-29.09	-7.35	-25.47	-24.34	-29.87

Tabla 54. Energías de unión para el compuesto III y su serie derivada (serie III).

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
III	-5.65	-23.22	-21.30	-29.55	-6.07	-24.39	-23.60	-31.48
III.1	-6.88	-24.79	-25.15	-30.91	-7.62	-26.59	-26.53	-29.96
III.2	-6.91	-24.22	-25.96	-34.50	-7.28	-25.68	-24.27	-30.24
III.3	-7.91	-26.27	-22.58	-30.50	-6.64	-24.29	-23.48	-28.77
III.4	-7.25	-25.32	-24.25	-29.49	-7.33	-24.92	-27.60	-31.37
III.5	-7.81	-23.79	-24.03	-31.07	-8.77	-24.96	-28.16	-30.11
III.6	-8.09	-24.64	-22.19	-29.45	-8.93	-25.50	-22.73	-29.43
III.7	-7.40	-24.41	-22.43	-27.70	-7.11	-24.65	-26.80	-29.65
III.8	-8.09	-24.42	-22.37	-29.13	-6.62	-26.35	-24.03	-30.12
III.9	-7.38	-23.53	-24.96	-29.02	-6.79	-24.25	-24.85	-29.99
III.10	-6.95	-22.43	-22.36	-31.64	-6.13	-24.29	-26.65	-28.50
III.11	-7.55	-23.95	-22.21	-27.56	-7.25	-25.63	-25.88	-29.00
III.12	-7.65	-24.46	-21.62	-29.03	-7.79	-25.41	-22.46	-28.59
III.13	-7.36	-24.87	-23.27	-30.35	-6.64	-24.80	-24.72	-30.34
III.14	-7.45	-24.53	-21.79	-28.89	-7.12	-24.70	-25.82	-29.26
III.15	-7.51	-25.51	-22.52	-29.63	-6.73	-25.91	-25.91	-31.57
III.16	-7.29	-23.96	-22.70	-31.79	-7.04	-24.06	-24.94	-30.39
III.17	-9.78	-24.32	-23.29	-32.28	-9.48	-26.27	-22.88	-29.83
III.18	-8.29	-24.35	-24.65	-33.08	-9.47	-25.32	-24.08	-29.10
III.19	-7.07	-25.12	-22.40	-29.49	-6.40	-24.29	-24.97	-30.01
III.20	-6.73	-25.59	-20.25	-32.40	-6.97	-23.93	-22.50	-28.75
III.21	-7.04	-24.92	-24.16	-29.73	-6.07	-24.62	-25.13	-30.70
III.22	-6.83	-25.48	-23.17	-29.21	-6.48	-24.94	-24.33	-30.52
III.23	-7.57	-27.75	-21.50	-28.31	-7.78	-25.54	-21.99	-30.63
III.24	-7.56	-24.21	-23.10	-28.80	-7.43	-25.02	-25.53	-30.67
III.25	-9.46	-22.88	-22.88	-25.02	-8.35	-23.21	-24.41	-27.89
III.26	-7.68	-23.41	-20.94	-27.35	-7.09	-22.74	-22.16	-30.75
III.27	-7.90	-23.60	-22.19	-30.29	-8.56	-23.55	-23.87	-27.76
III.28	-9.29	-22.90	-21.37	-29.97	-7.37	-23.02	-25.21	-24.50
III.29	-7.75	-23.59	-21.72	-26.73	-7.32	-23.56	-19.74	-28.08
III.30	-8.81	-23.28	-22.84	-30.37	-8.23	-24.40	-21.70	-29.90
III.31	-8.34	-23.16	-22.34	-27.64	-8.07	-23.69	-21.47	-26.71
III.32	-7.79	-23.01	-21.30	-25.53	-8.05	-23.71	-23.30	-26.03
III.33	-7.88	-25.96	-22.38	-27.70	-8.49	-23.88	-21.94	-27.08
III.34	-8.12	-23.98	-22.18	-32.40	-7.33	-24.93	-22.71	-28.39
III.35	-7.20	-25.03	-22.51	-28.99	-7.68	-25.47	-24.59	-28.75
III.36	-7.67	-23.92	-22.80	-31.24	-7.46	-25.07	-24.37	-27.20
III.37	-7.15	-24.25	-23.64	-29.89	-7.23	-25.76	-23.72	-29.14
III.38	-7.89	-24.22	-21.73	-30.02	-7.06	-24.53	-24.60	-27.87
III.39	-7.98	-23.54	-22.73	-28.38	-7.12	-23.64	-24.55	-28.04
III.40	-7.54	-23.21	-23.07	-28.69	-7.62	-23.97	-23.98	-30.29
III.41	-7.60	-24.14	-24.35	-27.67	-8.18	-25.19	-25.76	-31.47
III.42	-6.67	-25.90	-22.48	-31.21	-8.84	-25.30	-26.64	-29.22
III.43	-7.15	-24.29	-22.22	-31.55	-7.87	-24.58	-24.39	-29.98
III.44	-8.06	-24.95	-22.79	-28.04	-9.15	-24.15	-25.13	-29.51
III.45	-7.62	-23.73	-23.33	-29.18	-8.87	-24.41	-25.43	-28.64
III.46	-8.46	-24.63	-24.10	-31.07	-7.38	-24.74	-23.99	-29.54
III.47	-8.04	-26.33	-23.40	-30.69	-7.11	-25.07	-23.60	-28.96
III.48	-7.89	-25.21	-23.60	-30.56	-8.71	-24.99	-26.87	-29.98
III.49	-8.09	-26.38	-23.36	-29.99	-7.17	-25.06	-23.94	-30.47
III.50	-8.34	-23.54	-22.36	-29.03	-6.93	-25.54	-24.64	-30.84
III.51	-8.10	-24.57	-23.04	-29.52	-8.45	-26.06	-24.23	-30.90
III.52	-7.66	-23.55	-24.57	-29.36	-8.02	-24.81	-24.22	-30.27
III.53	-7.35	-23.52	-22.81	-29.60	-7.65	-25.82	-24.63	-29.35
III.54	-8.52	-24.37	-23.65	-29.84	-6.90	-25.25	-26.42	-30.01
III.55	-8.19	-23.96	-23.94	-31.17	-7.16	-24.63	-23.49	-30.08
III.56	-8.63	-24.44	-23.47	-28.74	-7.31	-23.94	-22.95	-27.30
III.57	-8.17	-23.37	-23.50	-27.82	-7.78	-24.58	-25.28	-28.99
III.58	-9.26	-24.51	-24.28	-29.36	-7.39	-24.51	-23.65	-28.65
III.59	-8.19	-24.21	-25.48	-29.97	-7.14	-24.11	-25.58	-27.76
III.60	-8.95	-24.41	-23.19	-32.32	-7.35	-24.24	-22.25	-31.96
III.61	-8.41	-25.36	-23.18	-33.15	-8.71	-24.78	-24.32	-30.72
III.62	-8.16	-24.96	-23.67	-29.35	-8.79	-25.80	-25.40	-29.73
III.63	-8.39	-26.77	-23.86	-30.14	-8.47	-25.62	-24.36	-28.90
III.64	-8.72	-25.48	-24.39	0.00	-7.58	-26.89	-24.38	-29.95
III.65	-9.02	-25.14	-24.46	-30.62	-9.42	-25.62	-24.83	-32.14
III.66	-9.09	-24.24	-22.72	-30.62	-9.13	-27.00	-22.21	-29.61
III.67	-8.44	-25.73	-23.52	-30.51	-9.13	-25.49	-25.20	-30.96
III.68	-9.27	-25.58	-24.83	-29.55	-8.45	-25.20	-24.12	-28.98
III.69	-8.43	-25.14	-23.36	-30.60	-8.41	-25.11	-25.05	-27.79
III.70	-8.98	-24.53	-23.59	-30.88	-8.92	-26.87	-25.31	-31.13
III.71	-8.82	-25.07	-24.23	-31.18	-8.86	-25.40	-22.78	-28.69
III.72	-8.29	-24.45	-24.23	-30.01	-7.78	-25.73	-23.28	-28.53
III.73	-7.03	-25.07	-23.48	-30.35	-7.54	-26.10	-24.69	-29.76
III.74	-7.20	-24.70	-21.74	-31.69	-6.77	-24.99	-24.74	-29.09

III.75	-7.11	-24.80	-23.79	-27.50	-7.34	-25.04	-24.27	-27.55
III.76	-9.01	-25.33	-22.29	-29.57	-8.74	-25.47	-26.37	-31.69
III.77	-7.95	-24.60	-21.34	-27.98	-9.07	-25.42	-24.57	-30.90
III.78	-8.98	-25.22	-24.38	-28.91	-8.42	-25.62	-25.26	-30.34
III.79	-9.26	-25.46	-23.95	-29.42	-9.22	-26.23	-24.56	-32.64
III.80	-7.70	-25.26	-23.65	-30.80	-7.85	-24.22	-23.44	-30.68
III.81	-9.00	-24.79	-25.78	-30.43	-8.23	-25.93	-26.04	-34.77
III.82	-7.22	-24.00	-22.29	-29.30	-8.36	-24.52	-25.69	-31.00
III.83	-8.25	-24.53	-25.40	-27.20	-8.88	-24.82	-24.79	-31.80
III.84	-7.00	-25.53	-24.58	-30.64	-7.44	-26.38	-25.33	-29.93
III.85	-8.44	-25.66	-23.35	-31.21	-6.55	-25.24	-26.67	-28.10
III.86	-7.82	-25.26	-22.66	-28.69	-6.70	-24.70	-26.22	-31.73
III.87	-8.29	-26.49	-24.59	-29.07	-8.09	-25.79	-22.98	-30.79
III.88	-8.38	-25.38	-25.19	-28.92	-8.15	-25.71	-23.38	-29.89
III.89	-8.94	-25.04	-23.97	-29.37	-8.27	-25.01	-25.46	-32.12
III.90	-8.96	-25.62	-23.01	-30.85	-8.68	-25.29	-24.56	-30.51
III.91	-8.40	-24.75	-23.75	-29.39	-8.13	-26.68	-25.63	-28.71
III.92	-8.89	-24.81	-25.70	-32.32	-8.26	-25.61	-23.98	-29.05
III.93	-7.40	-23.86	-21.59	-29.92	-6.21	-24.75	-24.23	-31.25
III.94	-5.81	-25.15	-23.02	-29.15	-5.78	-24.87	-24.52	-31.84
III.95	-7.00	-23.62	-24.47	-28.34	-5.81	-23.96	-22.58	-29.60
III.96	-8.34	-24.31	-23.65	-28.68	-7.88	-24.42	-23.75	-28.30
III.97	-7.63	-24.22	-25.52	-28.15	-8.43	-26.16	-24.50	-31.41
III.98	-8.09	-25.25	-24.02	-30.71	-8.01	-24.97	-23.77	-29.08
III.99	-8.69	-25.45	-24.38	-32.06	-8.21	-25.90	-24.91	-28.90
III.100	-8.16	-25.29	-21.96	-32.18	-7.97	-26.36	-25.33	-31.55
III.101	-8.35	-24.49	-25.24	-28.20	-8.12	-24.74	-26.74	-27.65
III.102	-8.03	-24.35	-22.37	-29.41	-7.58	-25.09	-24.24	-27.27
III.103	-7.83	-24.95	-22.89	-29.14	-7.01	-24.65	-25.19	-29.13
III.104	-7.74	-26.12	-22.92	-30.25	-7.30	-23.21	-25.24	-30.71
III.105	-8.10	-24.79	-25.40	-29.73	-7.49	-24.38	-24.52	-28.43
III.106	-8.36	-24.70	-24.49	-32.62	-8.61	-24.90	-22.73	-31.62
III.107	-8.06	-24.66	-24.28	-29.14	-8.74	-24.04	-26.41	-28.26
III.108	-8.64	-26.17	-22.98	-29.37	-8.06	-25.90	-21.67	-30.69
III.109	-7.84	-24.29	-23.40	-30.30	-7.68	-24.97	-23.96	-29.99
III.110	-7.73	-25.87	-24.70	-29.93	-7.57	-25.97	-22.53	-28.18
III.111	-7.93	-24.22	-22.14	-27.86	-7.64	-24.41	-25.22	-29.55
III.112	-8.02	-25.64	-22.67	-32.30	-8.17	-25.06	-23.61	-28.27
III.113	-7.63	-25.03	-21.94	-29.90	-7.52	-24.15	-24.58	-29.35
III.114	-7.84	-25.35	-23.96	-29.76	-7.61	-25.37	-24.10	-29.26
III.115	-7.44	-23.82	-22.32	-28.59	-8.09	-25.27	-22.42	-28.76
III.116	-7.73	-24.35	-23.73	-30.05	-7.83	-25.94	-23.93	-30.17
III.117	-7.82	-25.25	-23.21	-31.40	-7.07	-24.99	-24.32	-28.34

Tabla 55. Energías de unión para el compuesto IV y su serie derivada (serie IV).

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
IV	-9.44	-25.05	-23.57	-30.38	-7.95	-25.01	-27.27	-32.75
IV <sub>t</sub>	-7.36	-23.77	-23.28	-33.14	-7.75	-24.95	-24.20	-30.66
IV.1	-10.41	-26.84	-23.86	-30.80	-9.32	-25.64	-28.31	-31.97
IV.2	-9.31	-25.14	-23.55	-33.14	-9.40	-24.36	-24.87	-30.89
IV.3	-9.50	-26.01	-22.59	-28.64	-8.97	-27.67	-25.58	-29.57
IV.4	-9.96	-25.22	-23.96	-31.71	-10.09	-26.37	-26.92	-31.84
IV.5	-9.56	-26.48	-25.17	-30.50	-9.64	-26.29	-26.10	-30.37
IV.6	-9.99	-26.48	-22.49	-30.27	-9.87	-25.66	-26.33	-31.73
IV.7	-10.71	-24.49	-23.97	-30.51	-9.94	-26.99	-24.29	-26.86
IV.8	-9.97	-25.34	-23.15	-31.38	-10.83	-24.66	-24.07	-29.19
IV.9	-9.86	-27.35	-26.44	-31.47	-9.49	-26.39	-26.08	-32.73
IV.10	-10.24	-25.94	-24.70	-29.06	-10.83	-25.89	-25.26	-29.51
IV.11	-10.18	-26.42	-22.30	-28.87	-8.00	-26.49	-24.38	-30.29
IV.12	-10.63	-25.12	-25.37	-31.93	-9.00	-26.21	-23.02	-26.49
IV.13	-9.30	-27.82	-23.71	-30.13	-9.84	-26.15	-25.07	-30.44
IV.14	-9.99	-24.42	-22.19	-25.88	-9.14	-24.52	-22.58	-30.49
IV.15	-9.55	-24.23	-23.70	-28.70	-8.40	-26.17	-26.14	-29.49
IV.16	-9.35	-25.02	-24.92	-29.84	-9.50	-28.73	-24.98	-31.31
IV.17	-9.21	-25.11	-24.20	-30.85	-9.67	-25.65	-25.67	-29.68
IV.18	-9.67	-26.18	-24.24	-29.82	-9.66	-26.25	-25.02	-31.40
IV.19	-9.99	-25.43	-24.60	-32.75	-10.09	-26.92	-27.41	-31.58
IV.20	-10.69	-25.37	-25.14	-31.07	-9.14	-25.05	-25.09	-30.62
IV.21	-9.10	-25.28	-22.54	-30.22	-8.68	-25.28	-25.92	-32.60
IV.22	-10.93	-26.43	-23.02	-32.46	-11.95	-26.57	-26.24	-30.31
IV.23	-9.94	-25.13	-24.17	-30.23	-9.80	-27.31	-23.65	-29.20
IV.24	-10.70	-25.74	-24.88	-31.19	-10.52	-25.95	-25.45	-31.04
IV.25	-10.31	-25.12	-24.28	-29.17	-8.91	-26.90	-24.70	-26.23
IV.26	-8.81	-24.19	-24.22	-30.05	-7.49	-25.50	-23.80	-29.24
IV.27	-10.34	-26.09	-26.46	-29.37	-8.26	-26.26	-25.13	-27.31
IV.28	-9.96	-24.44	-22.65	-26.93	-9.37	-26.50	-23.54	-30.03

IV.29	-9.44	-25.64	-22.85	-27.84	-8.66	-24.75	-25.53	-30.85
IV.30	-10.34	-27.12	-23.44	-29.98	-8.57	-27.14	-25.82	-27.21
IV.31	-10.28	-24.36	-22.35	-31.93	-8.81	-26.12	-25.49	-28.84
IV.32	-9.68	-24.85	-24.54	-27.91	-9.07	-26.00	-24.50	-28.31
IV.33	-9.86	-24.55	-24.92	-31.19	-9.38	-25.79	-26.00	-30.42
IV.34	-9.76	-26.21	-24.80	-32.23	-9.68	-26.43	-27.16	-29.56
IV.35	-9.30	-24.54	-23.55	-28.70	-9.59	-26.26	-25.34	-28.49
IV.36	-9.92	-24.22	-24.51	-30.94	-9.88	-26.01	-25.38	-30.74
IV.37	-9.40	-25.25	-25.36	-29.42	-8.13	-25.89	-25.94	-33.27
IV.38	-9.63	-25.56	-23.54	-31.98	-8.90	-25.20	-25.20	-29.84
IV.39	-8.96	-25.24	-23.21	-32.45	-9.44	-25.14	-26.10	-30.16
IV.40	-9.38	-26.75	-24.38	-31.74	-8.52	-25.11	-25.47	-30.05
IV.41	-10.47	-23.85	-23.94	-31.21	-9.30	-26.81	-25.83	-30.28
IV.42	-8.80	-25.86	-24.23	-34.37	-9.38	-27.30	-26.21	-30.42
IV.43	-9.15	-25.77	-23.59	-31.94	-8.65	-26.62	-26.80	-32.78
IV.44	-8.97	-24.85	-24.98	-29.54	-8.77	-26.93	-24.81	-29.59
IV.45	-8.39	-24.93	-23.58	-30.86	-6.96	-25.56	-25.28	-30.83
IV.46	-8.11	-24.50	-24.55	-30.96	-7.08	-25.76	-27.40	-30.65
IV.47	-8.60	-25.18	-25.00	-33.95	-8.67	-25.86	-26.14	-30.52
IV.48	-8.04	-25.44	-24.02	-31.19	-7.84	-24.53	-25.73	-30.33
IV.49	-8.29	-26.32	-23.04	-29.20	-7.78	-24.60	-25.62	-30.97
IV.50	-9.12	-24.75	-23.75	-29.86	-9.42	-25.85	-25.41	-31.55
IV.51	-10.26	-26.29	-25.71	-33.10	-12.00	-26.25	-24.36	-30.92
IV.52	-9.17	-25.71	-25.31	-30.57	-8.51	-25.55	-25.92	-30.76
IV.53	-9.86	-25.66	-26.51	-31.05	-10.47	-26.28	-23.43	-31.00
IV.54	-9.87	-25.11	-24.03	-30.84	-8.89	-24.99	-25.85	-31.32
IV.55	-9.17	-25.41	-24.48	-29.42	-10.09	-25.15	-23.09	-28.72
IV.56	-9.98	-25.40	-23.14	-29.91	-9.52	-24.65	-26.52	-29.72
IV.57	-8.78	-25.22	-23.62	-29.43	-10.15	-24.72	-27.37	-30.58
IV.58	-9.37	-26.38	-24.65	-29.47	-10.51	-27.11	-26.27	-30.40
IV.59	-9.71	-24.88	-24.32	-30.52	-9.93	-25.79	-25.34	-30.50
IV.60	-9.57	-23.44	-23.71	-25.64	-9.39	-24.77	-24.78	-29.30
IV.61	-9.54	-24.85	-23.17	-34.26	-9.50	-25.55	-25.77	-32.00
IV.62	-8.41	-25.43	-25.31	-29.97	-8.36	-24.56	-24.86	-28.59
IV.63	-9.00	-24.95	-21.71	-30.12	-8.93	-25.36	-27.14	-27.95
IV.64	-9.96	-26.59	-25.23	-31.20	-8.07	-25.48	-26.19	-29.72
IV.65	-9.14	-24.01	-23.31	-27.29	-8.15	-23.92	-24.50	-27.90
IV.66	-8.91	-27.19	-22.54	-29.05	-7.74	-25.72	-24.58	-30.40
IV.67	-7.62	-26.33	-25.33	-29.85	-10.31	-24.63	-25.26	-31.64
IV.68	-9.83	-25.41	-25.36	-28.19	-8.99	-27.03	-24.98	-29.87
IV.69	-9.64	-26.46	-24.49	-29.07	-7.63	-25.81	-24.05	-28.37
IV.70	-7.62	-23.10	-23.84	-26.05	-7.33	-23.55	-22.34	-25.37
IV.71	-8.46	-24.28	-22.85	-29.20	-7.03	-24.63	-24.37	-29.15
IV.72	-9.19	-26.20	-22.30	-27.18	-7.53	-24.52	-25.19	-28.02
IV.73	-9.76	-24.41	-24.40	-28.48	-7.14	-23.66	-23.38	-28.42

Tabla 56. Energías de unión para el compuesto V y su serie derivada (serie V).

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
V	-7.59	-24.95	-22.89	-31.76	-6.84	-24.01	-24.31	-31.90
V.1	-7.16	-24.20	-21.97	-25.43	-6.27	-23.42	-23.79	-29.30
V.2	-6.29	-22.78	-21.42	-30.89	-6.75	-24.79	-23.73	-31.76
V.3	-7.40	-24.26	-22.97	-29.97	-7.65	-24.59	-26.01	-30.03
V.4	-6.44	-23.95	-22.19	-29.87	-7.29	-24.46	-23.65	-29.17
V.5	-7.00	-24.15	-21.79	-30.74	-6.13	-24.31	-23.89	-29.23
V.6	-6.81	-23.58	-23.63	-30.11	-8.08	-23.75	-22.39	-28.69
V.7	-7.45	-24.46	-23.34	-28.98	-7.77	-24.02	-24.42	-29.55
V.8	-6.45	-24.87	-23.90	-27.33	-6.30	-24.25	-24.23	-29.80
V.9	-7.82	-24.86	-24.38	-30.58	-7.13	-25.23	-23.14	-31.07
V.10	-6.53	-23.58	-21.15	-29.49	-7.53	-24.17	-26.45	-29.10
V.11	-6.38	-22.68	-23.50	-27.67	-6.44	-24.51	-23.04	-28.93
V.12	-7.41	-23.92	-21.63	-28.79	-7.68	-24.80	-23.83	-30.37
V.13	-6.06	-22.90	-22.73	-29.61	-7.73	-24.57	-24.48	-30.09
V.14	-6.20	-22.27	-22.88	-30.33	-7.10	-23.91	-25.76	-29.06
V.15	-7.56	-24.01	-22.73	-29.17	-7.54	-25.21	-22.56	-30.58
V.16	-5.89	-24.97	-23.68	-27.89	-6.20	-23.97	-21.91	-31.41
V.17	-5.51	-23.02	-23.25	-30.27	-6.51	-24.31	-22.83	-31.20
V.18	-7.06	-24.88	-24.33	-30.09	-7.11	-26.14	-26.07	-31.94

Tabla 57. Energías de unión para el compuesto VI y su serie derivada (serie VI).

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
VI	-6.40	-24.99	-23.27	-31.15	-7.04	-24.77	-23.06	-30.74
VI.1	-8.70	-25.63	-24.22	-31.35	-9.26	-25.78	-22.11	-31.09
VI.2	-8.74	-25.69	-22.61	-31.78	-7.98	-25.38	-25.61	-31.04
VI.3	-8.33	-26.17	-23.22	-32.05	-8.18	-25.46	-25.58	-32.20
VI.4	-7.71	-25.36	-23.62	-29.01	-7.92	-25.63	-25.05	-31.53
VI.5	-8.52	-23.65	-22.20	-30.74	-8.61	-24.89	-25.88	-30.57
VI.6	-9.72	-24.14	-26.65	-29.86	-7.54	-23.59	-23.70	-28.82
VI.7	-8.06	-25.42	-26.40	-33.88	-8.37	-26.11	-25.57	-31.88
VI.8	-7.02	-25.32	-23.44	-29.62	-7.93	-25.99	-23.88	-30.54
VI.9	-7.78	-25.92	-24.62	-31.27	-8.47	-25.67	-25.55	-30.37
VI.10	-7.92	-24.70	-25.06	-28.95	-7.12	-25.27	-25.67	-30.18
VI.11	-8.28	-23.58	-22.56	-28.29	-8.15	-25.32	-25.72	-25.70
VI.12	-7.84	-26.27	-23.22	-28.10	-7.15	-23.65	-23.39	-28.85
VI.13	-9.30	-25.77	-23.99	-32.53	-7.76	-26.94	-27.50	-32.64
VI.14	-8.30	-24.96	-23.15	-31.06	-7.52	-25.79	-25.12	-30.07
VI.15	-8.33	-25.82	-24.34	-32.96	-7.43	-25.73	-25.55	-31.01
VI.16	-8.14	-25.11	-23.60	-28.97	-7.31	-25.72	-23.19	-31.62
VI.17	-9.26	-24.19	-24.66	-32.77	-6.95	-24.58	-25.59	-29.87
VI.18	-7.98	-22.27	-22.01	-29.21	-6.40	-24.52	-22.91	-29.58
VI.19	-8.41	-25.68	-24.71	-30.78	-6.86	-25.14	-24.64	-30.93
VI.20	-7.64	-24.96	-22.88	-31.09	-7.20	-25.69	-22.69	-30.62
VI.21	-7.69	-23.32	-22.47	-30.12	-7.94	-23.41	-26.41	-29.37
VI.22	-8.50	-25.28	-24.89	-28.87	-7.13	-25.80	-24.28	-31.36
VI.23	-6.99	-25.34	-25.76	-29.82	-6.96	-24.44	-24.70	-29.67
VI.24	-9.22	-23.51	-22.94	-27.31	-7.64	-24.15	-23.41	-28.64
VI.25	-8.35	-25.49	-27.61	-31.47	-7.30	-25.92	-24.01	-30.03
VI.26	-7.95	-25.58	-22.74	-30.79	-7.15	-25.86	-25.10	-28.87
VI.27	-7.68	-25.73	-21.87	-30.06	-6.65	-23.38	-24.59	-28.49
VI.28	-8.83	-25.01	-23.56	-32.90	-7.87	-24.66	-25.02	-29.55
VI.29	-7.78	-25.47	-22.94	-31.66	-6.87	-25.83	-25.28	-30.98
VI.30	-7.88	-23.10	-23.23	-29.32	-6.80	-24.49	-23.44	-29.62
VI.31	-7.78	-25.02	-24.83	-32.74	-8.00	-26.50	-24.67	-31.80
VI.32	-7.32	-25.57	-23.36	-32.46	-7.32	-25.06	-25.92	-32.56
VI.33	-8.18	-23.89	-24.40	-28.98	-7.30	-24.54	-24.78	-29.27
VI.34	-7.20	-26.75	-22.64	-29.13	-7.48	-25.03	-24.98	-29.15
VI.35	-7.43	-24.92	-24.30	-30.20	-6.96	-24.86	-23.92	-32.33
VI.36	-7.74	-23.22	-21.56	-30.96	-7.08	-24.26	-23.86	-31.20
VI.37	-9.16	-25.38	-25.39	-29.79	-9.21	-27.09	-25.14	-34.30
VI.38	-9.46	-26.82	-24.46	-34.24	-8.20	-25.92	-24.81	-33.37
VI.39	-9.62	-26.19	-24.85	-31.78	-8.41	-26.18	-24.17	-31.11
VI.40	-8.12	-25.18	-25.06	-32.26	-7.24	-26.55	-25.79	-32.43
VI.41	-8.88	-25.60	-23.68	-31.54	-8.68	-26.73	-25.55	-31.67
VI.42	-9.32	-25.50	-24.85	-31.31	-8.52	-27.64	-27.46	-32.63
VI.43	-8.79	-26.34	-25.95	-34.77	-8.33	-26.06	-24.90	-29.86
VI.44	-8.59	-25.06	-24.96	-32.25	-7.14	-25.17	-23.94	-34.18
VI.45	-9.09	-25.25	-24.30	-32.37	-8.11	-25.40	-23.94	-30.95
VI.46	-7.72	-25.17	-23.38	-30.60	-7.87	-25.41	-23.11	-31.04
VI.47	-8.02	-24.84	-22.45	-31.47	-8.62	-25.59	-25.82	-30.15
VI.48	-7.79	-24.58	-23.53	-33.18	-7.52	-25.15	-24.69	-31.55

Tabla 58. Energías de unión para la serie VII.

Compuesto	Energía de unión (ΔG) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión (ΔG) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
VII.01	-7.71	-23.84	-20.77	-	-7.40	-24.23	-20.12	-
VII.02	-7.32	-23.87	-20.78	-	-7.61	-24.49	-21.93	-
VII.03	-6.69	-24.43	-21.91	-	-6.85	-24.83	-20.13	-
VII.04	-6.47	-24.64	-19.93	-	-7.28	-25.37	-19.66	-
VII.05	-7.34	-23.40	-21.56	-	-6.00	-24.31	-24.46	-
VII.06	-7.39	-24.36	-24.03	-	-6.91	-23.45	-21.82	-
VII.07	-6.80	-24.62	-24.00	-	-6.79	-25.17	-22.30	-
VII.08	-6.81	-24.54	-20.64	-	-6.49	-23.56	-19.80	-
VII.09	-6.90	-24.68	-19.56	-	-6.71	-24.39	-20.56	-
VII.10	-7.18	-24.31	-20.28	-	-6.85	-25.20	-24.10	-
VII.11	-7.84	-25.54	-20.73	-	-7.92	-25.25	-20.90	-
VII.12	-7.87	-24.60	-20.31	-	-8.60	-25.20	-22.51	-
VII.13	-6.79	-23.97	-22.02	-	-6.65	-25.02	-24.84	-
VII.14	-7.28	-24.66	-21.26	-	-6.45	-25.64	-21.62	-
VII.15	-7.30	-18.34	-21.56	-	-7.11	-24.77	-25.20	-
VII.16	-7.79	-20.00	-23.09	-	-7.80	-24.03	-20.77	-
VII.17	-7.18	-20.57	-22.16	-	-7.28	-25.16	-21.56	-
VII.18	-6.98	-19.03	-20.30	-	-7.16	-24.71	-22.15	-
VII.19	-7.38	-18.91	-20.85	-	-6.48	-24.23	-21.45	-
VII.20	-6.32	-18.81	-22.97	-	-6.74	-20.33	-23.33	-
VII.21	-7.74	-18.63	-20.74	-	-7.74	-20.81	-22.09	-
VII.22	-8.09	-19.72	-20.72	-	-8.15	-20.09	-24.88	-
VII.23	-7.47	-19.67	-21.19	-	-6.80	-19.48	-19.75	-
VII.24	-7.35	-19.66	-23.05	-	-6.96	-20.07	-21.18	-
VII.25	-7.47	-18.38	-22.23	-	-7.43	-19.45	-26.41	-
VII.26	-7.85	-19.63	-19.27	-	-7.14	-20.21	-22.54	-
VII.27	-7.08	-19.46	-21.22	-	-8.07	-19.71	-22.52	-
VII.28	-6.80	-18.71	-20.18	-	-6.75	-19.85	-21.42	-
VII.29	-7.11	-19.84	-22.18	-	-7.17	-20.44	-21.62	-
VII.30	-6.54	-19.06	-21.18	-	-6.95	-19.37	-23.56	-
VII.31	-8.40	-21.14	-19.21	-	-7.91	-20.44	-21.11	-
VII.32	-6.95	-20.23	-20.24	-	-7.47	-20.31	-21.77	-
VII.33	-8.29	-20.36	-21.71	-	-7.00	-20.53	-20.26	-
VII.34	-7.81	-19.64	-20.20	-	-8.40	-20.14	-21.66	-
VII.35	-8.56	-20.95	-22.04	-	-8.33	-20.23	-22.03	-
VII.36	-6.86	-18.93	-19.64	-	-7.73	-20.05	-22.31	-
VII.37	-8.64	-20.52	-20.99	-	-7.08	-20.02	-26.28	-
VII.38	-8.02	-19.15	-20.33	-	-6.74	-19.69	-21.86	-
VII.39	-8.05	-21.14	-18.97	-	-7.85	-20.61	-21.29	-
VII.40	-6.80	-19.87	-20.96	-	-7.44	-20.75	-20.45	-
VII.41	-8.22	-21.42	-23.91	-	-7.33	-20.69	-23.87	-
VII.42	-8.26	-22.18	-20.33	-	-7.20	-19.70	-21.15	-
VII.43	-7.99	-22.16	-19.61	-	-8.45	-20.71	-21.54	-
VII.44	-7.18	-19.26	-19.97	-	-6.82	-21.59	-20.52	-
VII.45	-7.96	-21.31	-21.79	-	-7.00	-20.88	-23.10	-
VII.46	-8.14	-19.40	-20.48	-	-7.10	-20.14	-21.31	-
VII.47	-8.34	-20.34	-20.65	-	-8.60	-22.19	-23.78	-
VII.48	-6.54	-19.62	-19.91	-	-7.51	-21.24	-24.96	-
VII.49	-8.25	-20.22	-22.03	-	-9.05	-21.01	-22.40	-
VII.50	-7.72	-19.39	-22.77	-	-7.21	-20.55	-22.34	-
VII.51	-8.93	-20.62	-21.28	-	-9.14	-21.14	-24.74	-
VII.52	-7.76	-19.76	-19.97	-	-8.56	-20.85	-22.51	-
VII.53	-7.76	-20.03	-20.90	-	-7.90	-20.50	-22.89	-
VII.54	-7.74	-19.06	-19.97	-	-7.25	-21.06	-21.35	-
VII.55	-8.29	-21.65	-21.34	-	-8.88	-21.61	-23.06	-
VII.56	-7.05	-19.20	-21.37	-	-7.38	-20.66	-20.55	-
VII.57	-8.21	-21.61	-22.36	-	-7.20	-21.44	-21.57	-
VII.58	-7.70	-20.64	-19.85	-	-9.27	-19.25	-20.73	-
VII.59	-8.39	-21.88	-20.54	-	-8.71	-20.72	-23.21	-
VII.60	-8.03	-20.15	-21.06	-	-7.95	-20.87	-22.10	-
VII.61	-7.92	-19.64	-20.67	-	-7.89	-21.40	-22.33	-
VII.62	-7.98	-19.51	-21.19	-	-7.30	-19.80	-19.55	-

Tabla 59. Energías de unión para compuestos diseñados *ex profeso* para TcTIM u otras TIMs (serie X).

Compuesto	Energía de unión ( $\Delta G$ ) en TcTIM (Kcal/mol)				Energía de unión ( $\Delta G$ ) en HsTIM (Kcal/mol)			
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°
X.1	-7.72	-24.52	-23.45	-29.88	-8.32	-23.99	-26.22	-28.97
X.2	-8.56	-24.09	-23.15	-32.23	-6.15	-24.15	-24.90	-28.37
X.3	-7.16	-23.37	-23.06	-30.94	-5.72	-24.03	-23.82	-30.12
X.4	-8.92	-24.03	-22.39	-28.45	-8.93	-24.83	-24.01	-28.15
X.5	-8.97	-25.47	-23.46	-33.38	-8.96	-24.16	-24.56	-30.02
X.6	-8.81	-23.63	-23.57	-30.55	-8.81	-23.72	-25.64	-30.56
X.7	-7.78	-24.75	-23.73	-30.01	-6.84	-25.81	-25.24	-31.94
X.8	-7.65	-24.92	-24.85	-32.49	-7.72	-25.64	-23.91	-31.25
X.9	-7.43	-24.19	-21.47	-29.58	-6.18	-23.15	-25.75	-29.25
X.10	-6.99	-23.54	-23.05	-31.35	-6.07	-24.07	-24.97	-29.62
X.11	-5.99	-24.18	-23.55	-31.88	-6.66	-24.17	-22.78	-30.38
X.12	-7.32	-23.71	-23.83	-29.58	-6.63	-24.39	-25.01	-30.32
X.13	-6.57	-24.13	-23.57	-32.62	-6.53	-23.96	-24.85	-30.48
X.14	-6.9	-23.62	-23.52	-27.11	-6.43	-23.75	-23.68	-31.16
X.15	-7.38	-24.66	-24.76	-32.33	-8.21	-24.17	-24.81	-29.49
X.16	-7.45	-24.89	-22.77	-28.93	-6.79	-25.21	-25.60	-28.85
X.17	-7.54	-25.08	-23.54	-32.35	-8.56	-25.13	-26.07	-33.27
X.18	-7.56	-24.23	-24.75	-31.87	-7.91	-25.33	-26.02	-30.06
X.19	-6.93	-24.71	-21.23	-31.45	-6.76	-24.56	-24.34	-31.54
X.20	-9.93	-23.54	-22.19	-31.47	-8.23	-25.18	-22.55	-29.48
X.21	-7.67	-23.13	-22.15	-35.32	-7.21	-23.70	-25.37	-25.54
X.22	-9.14	-23.98	-23.15	-31.82	-7.29	-24.19	-23.60	-30.17
X.23	-8.42	-23.60	-23.60	-28.74	-6.96	-25.17	-25.56	-27.30
X.24	-8.46	-23.74	-19.81	-27.20	-8.04	-23.17	-25.55	-27.79
X.25	-9.02	-24.12	-22.34	-30.31	-7.00	-23.64	-22.52	-28.39
X.26	-7.73	-24.82	-22.24	-30.88	-8.35	-24.54	-25.49	-27.33
X.27	-7.39	-24.61	-22.96	-29.30	-8.15	-24.50	-25.27	-26.84
X.28	-7.44	-24.75	-25.09	-27.81	-7.57	-24.79	-23.67	-28.75
X.29	-7.96	-22.68	-21.24	-28.78	-7.22	-23.92	-25.85	-29.88
X.30	-9.44	-24.80	-22.24	-30.17	-8.45	-25.13	-25.40	-31.35
X.31	-7.53	-24.97	-23.77	-29.42	-7.42	-24.03	-24.43	-29.42
X.32	-5.96	-19.81	-19.48	-	-5.43	-19.97	-21.53	-
X.33	-6.13	-20.70	-19.29	-	-5.70	-19.82	-21.42	-
X.34	-6.21	-19.48	-20.15	-	-6.00	-20.23	-21.99	-
X.35	-6.87	-19.95	-20.62	-	-6.48	-20.52	-21.36	-
X.36	-6.53	-18.99	-20.84	-	-5.93	-19.28	-20.94	-
X.37	-6.43	-18.65	-20.38	-	-5.52	-19.39	-22.03	-
X.38	-7.05	-20.42	-19.29	-	-6.13	-20.36	-20.14	-

### XI.1.4. Centros de masa de las conformaciones de mínima energía obtenidas por acoplamiento molecular

Tabla 60. Centros de masa de los compuestos con actividad conocida y provenientes de búsqueda de datos en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
1	15.8	58.2	62.8	19.4	59.6	62.7	25.8	56.4	57.2	32.6	45.7	60.1
2	22.1	57.0	55.8	22.6	57.3	57.1	27.7	55.7	53.5	8.9	65.0	68.2
3	15.2	58.9	62.7	22.3	59.5	60.8	27.1	55.4	54.5	34.0	49.0	57.6
4	22.1	57.0	56.0	26.4	57.7	62.7	26.0	61.1	60.1	26.8	58.8	63.9
5	22.8	55.2	54.2	19.8	60.4	62.4	26.3	59.5	65.0	27.8	56.8	65.3
5_†	23.4	55.0	54.2	15.5	59.8	65.0	15.9	58.3	62.9	30.0	56.8	66.5
6	15.5	58.1	62.7	14.2	58.3	62.8	24.5	59.8	65.6	31.7	53.9	62.6
6_†	15.6	58.2	62.7	24.8	58.0	64.6	24.1	61.0	61.9	26.7	57.8	70.5
7	15.6	58.6	63.0	25.9	56.3	66.4	24.2	58.5	57.8	1.0	65.3	58.3
8	14.0	58.6	63.3	27.1	59.0	53.6	10.5	60.9	64.1	26.4	58.7	64.9
8_†	22.9	55.5	54.7	23.7	58.2	66.0	25.6	55.8	56.6	26.9	62.2	56.4
9	13.7	58.8	63.5	23.1	59.6	56.9	18.1	61.1	62.4	33.1	49.0	61.4
9_†	25.4	53.8	54.3	22.3	59.9	58.6	27.9	57.6	62.4	3.6	62.0	63.0
10	22.6	56.2	55.0	15.6	59.6	63.3	25.5	57.7	66.9	27.4	60.9	55.6
10_†	22.8	56.4	55.3	20.3	59.6	61.2	22.1	60.5	59.3	26.3	58.5	63.6
11	23.1	55.7	54.6	15.4	60.8	63.8	23.5	53.4	54.4	30.2	54.8	61.6
11_†	16.7	58.6	62.7	11.0	60.0	66.1	27.5	55.3	58.0	24.4	62.7	59.8
12	15.2	58.6	63.3	18.9	59.4	61.7	23.9	57.7	56.1	29.9	61.8	54.5
12_†	14.5	58.4	63.1	25.5	57.7	64.7	8.6	60.4	65.1	34.4	49.7	63.3
13	20.4	58.5	58.5	22.5	59.4	61.0	25.8	58.6	61.9	30.5	59.5	60.5
14	22.1	56.6	55.9	22.8	59.4	56.6	12.5	61.2	64.5	32.7	58.6	71.0
15	16.8	58.5	62.7	16.7	59.8	62.7	25.1	60.3	64.4	29.2	55.0	58.7
16	12.0	57.1	63.6	13.9	61.5	63.2	13.4	61.5	63.8	3.6	61.9	64.6
17	18.5	56.9	59.3	15.2	61.4	63.5	22.8	60.2	61.6	28.5	54.4	59.4
18	22.0	57.1	56.2	24.9	58.5	58.5	21.7	59.8	61.5	-1.7	62.9	58.3
19	22.1	57.3	56.2	27.2	56.7	65.2	18.4	60.2	61.7	29.8	64.3	53.3
20	14.8	58.5	63.0	28.8	55.5	64.0	26.3	55.6	56.5	4.1	64.0	62.7
21	22.9	56.0	55.1	20.7	60.9	62.7	17.7	62.0	62.4	29.8	52.7	50.9
22	23.0	55.8	55.2	20.8	59.5	60.6	23.3	59.6	63.9	30.4	58.5	62.7
22_†	14.9	58.9	62.7	23.5	60.7	56.8	26.4	58.3	61.3	30.6	57.6	62.0
23	15.2	59.2	62.8	21.6	62.1	59.0	24.4	59.5	62.7	27.7	58.1	69.5
24	15.1	59.0	62.8	23.5	59.1	63.1	12.9	61.1	64.5	22.0	62.6	59.2
24_†	15.4	59.2	62.7	21.1	60.6	60.0	22.2	60.2	60.2	28.6	56.7	70.2
25	15.9	58.5	63.5	26.2	54.9	56.4	25.4	60.6	57.0	27.0	55.2	56.4
25_†	15.8	58.6	63.5	22.5	59.1	60.6	26.9	57.2	59.1	1.3	62.7	59.9
26	22.8	55.8	55.7	15.1	59.2	62.7	25.3	57.7	64.6	32.5	46.0	47.3
27	22.5	56.2	56.2	21.4	58.2	56.9	25.4	56.8	55.9	24.5	63.7	59.3
28	16.1	59.0	61.9	25.1	57.0	56.8	23.2	59.3	61.7	24.9	59.6	59.9
29	15.6	58.9	62.1	15.5	59.4	62.7	22.8	57.6	56.9	7.5	63.6	71.1
30	22.6	56.0	56.2	27.6	54.8	57.1	26.1	57.7	63.3	29.9	64.0	52.6
31	22.9	55.9	56.1	25.5	55.1	54.9	24.8	59.1	57.3	23.2	60.9	65.2
32	16.3	58.3	61.9	19.1	61.2	61.3	15.4	59.7	63.1	5.2	61.0	71.9
33	22.2	56.1	55.9	12.4	58.2	65.0	14.4	59.3	63.3	9.5	62.3	68.4
34	23.6	54.3	53.5	22.1	57.9	58.1	24.3	52.9	52.5	35.4	55.8	45.9
34_†1	21.5	57.0	56.2	20.4	59.6	60.0	26.9	57.0	52.0	32.7	48.9	59.2
34_†2	23.4	55.3	54.5	23.4	60.6	58.2	25.9	57.1	58.0	26.6	61.7	59.4
35	21.1	57.6	57.2	8.7	61.1	63.3	27.8	57.5	50.3	29.1	59.1	48.4
36	13.4	57.9	63.0	24.3	58.9	63.0	21.3	62.6	60.5	25.1	56.7	56.2
37	17.8	56.7	58.3	21.1	60.2	59.8	27.3	57.9	59.0	21.7	61.7	58.9
38	14.4	56.8	62.1	21.3	59.0	59.3	24.6	59.9	58.6	31.5	56.1	70.3
39	11.4	58.0	63.7	22.1	58.2	57.1	27.5	57.5	54.1	20.8	67.1	57.5
40	12.7	58.3	63.6	18.1	61.8	62.7	15.3	61.0	64.9	31.7	51.5	44.7
41	23.1	54.9	54.1	22.6	61.0	59.0	26.8	54.2	51.3	20.5	62.3	61.5
42	22.9	55.3	54.5	23.0	56.6	56.4	27.8	54.3	56.0	26.2	59.2	61.1
43	12.9	58.1	63.6	12.8	59.8	65.3	23.2	57.4	56.5	24.2	60.3	66.7
44	24.4	53.7	53.0	21.1	58.8	57.7	23.6	57.0	54.9	28.6	58.4	51.2
45	19.5	58.2	59.2	14.5	60.3	64.1	22.7	60.8	59.6	-1.2	58.5	60.1
46	17.4	58.5	61.8	20.0	59.8	60.9	12.8	61.7	63.0	20.4	63.8	69.1
47	17.5	57.9	61.5	12.4	59.3	64.3	22.3	57.9	57.1	15.3	61.9	67.8
48	21.3	57.3	56.5	25.6	56.1	67.9	12.7	61.3	64.2	34.1	44.5	58.7
49	16.6	58.6	61.7	24.6	57.6	59.5	18.0	60.6	62.0	32.3	46.8	60.5
50	19.3	58.7	60.6	23.0	59.6	57.9	16.3	61.8	63.5	1.4	66.3	56.9
51	22.6	55.8	54.8	22.7	57.7	56.4	27.8	57.7	61.1	26.1	58.4	65.5
52	15.8	59.4	62.7	21.0	60.4	59.2	19.5	61.5	61.9	13.5	64.6	66.7
53	18.4	59.1	61.5	23.1	59.8	57.8	22.9	61.1	63.7	22.9	62.6	61.8

Tabla 61. Centros de masa de los compuestos con actividad conocida y provenientes de búsqueda de datos en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
1	5.6	8.6	6.4	8.5	9.6	9.3	13.2	5.7	11.8	2.6	14.5	12.0
2	9.0	9.9	6.6	11.0	8.8	11.0	-5.5	13.2	10.7	3.2	11.9	12.8
3	4.8	8.0	6.2	1.2	16.6	10.2	-0.6	10.6	11.8	-3.4	9.6	15.3
4	7.9	10.2	8.2	11.2	5.9	12.0	2.3	10.0	13.1	16.8	14.7	6.9
5	9.2	8.1	7.6	8.5	8.5	9.1	10.8	5.7	13.0	12.9	2.3	11.3
5 <sub>t</sub>	8.1	10.4	8.3	7.7	7.2	12.8	1.5	9.2	12.9	0.0	8.3	19.0
6	-0.7	7.8	10.8	3.8	18.2	9.2	8.7	12.3	10.4	-15.1	15.0	-0.5
6 <sub>t</sub>	5.5	8.3	6.6	5.8	9.4	11.5	11.4	3.9	11.3	3.3	14.0	10.8
7	10.0	7.6	5.8	7.7	7.9	11.3	-2.0	16.3	11.0	-11.0	18.1	6.3
8	8.0	10.2	8.2	-1.5	11.3	11.8	8.5	9.1	9.8	-3.2	17.9	9.8
8 <sub>t</sub>	7.8	10.1	8.2	-3.4	13.5	12.3	5.5	8.0	13.9	17.2	0.4	13.9
9	8.3	10.1	7.8	6.4	10.8	10.2	3.4	14.3	12.0	13.1	4.7	10.6
9 <sub>t</sub>	8.1	10.3	8.2	8.3	10.4	8.3	-1.1	9.1	13.4	-1.3	10.3	13.4
10	0.3	6.0	6.8	13.1	-0.6	12.0	7.9	11.7	10.9	-11.1	19.3	8.1
10 <sub>t</sub>	5.4	8.9	7.1	-4.9	14.3	9.9	2.0	11.3	13.1	8.4	3.8	17.3
11	7.6	9.3	6.6	-2.8	9.0	14.6	5.2	8.7	12.6	17.0	0.9	19.4
11 <sub>t</sub>	7.8	10.2	8.7	9.4	13.2	9.7	7.6	10.8	9.8	5.3	11.3	12.0
12	5.4	8.8	6.9	5.1	10.2	9.8	10.5	7.4	8.3	11.5	5.1	13.0
12 <sub>t</sub>	5.2	8.9	6.7	-5.0	14.8	9.3	-3.2	10.8	11.7	15.9	-0.3	17.5
13	0.8	7.0	8.7	2.6	10.2	10.6	1.4	14.3	11.5	0.0	15.0	11.9
14	4.3	8.8	9.3	-1.5	12.1	12.1	2.4	12.2	13.0	9.3	6.8	12.7
15	7.6	10.4	8.8	6.9	6.9	13.6	9.6	8.0	11.9	17.3	0.6	2.4
16	0.8	7.2	8.9	4.5	15.9	9.5	7.9	9.6	10.5	12.5	3.7	11.6
17	2.2	7.7	7.6	9.6	10.9	9.1	-2.8	10.1	12.6	2.7	13.1	12.3
18	5.3	8.8	7.2	7.3	8.8	9.2	-3.0	13.3	12.5	15.6	0.1	7.2
19	7.3	10.2	8.9	-2.4	13.8	11.9	3.1	9.5	13.0	16.3	3.8	7.6
20	7.7	9.8	6.8	8.5	8.7	9.6	0.1	9.1	15.8	17.3	-2.2	17.0
21	7.5	10.1	8.8	8.7	12.1	9.7	11.5	8.5	11.8	14.7	2.1	6.3
22	6.9	8.8	7.1	2.7	13.1	11.5	5.7	13.7	10.0	3.3	7.0	15.0
22 <sub>t</sub>	-2.2	8.1	10.9	1.4	13.9	11.5	5.2	9.6	12.0	3.5	9.1	14.0
23	7.9	9.3	6.5	-6.2	10.6	11.9	-1.2	9.9	11.8	11.3	8.1	10.5
24	-1.3	7.9	10.4	3.0	7.0	15.0	-0.5	10.6	14.5	-11.1	19.3	9.5
24 <sub>t</sub>	5.6	7.9	6.5	10.8	6.5	8.9	9.0	12.6	10.9	17.4	-3.3	12.5
25	3.4	7.6	6.9	8.1	7.8	10.5	2.4	10.0	11.2	10.7	11.1	10.1
25 <sub>t</sub>	3.7	7.4	6.7	4.4	6.3	15.1	6.7	6.8	15.3	17.5	1.0	2.8
26	5.5	7.4	6.1	12.2	4.9	11.9	-4.1	10.0	11.9	-14.5	3.5	11.0
27	7.6	8.7	6.3	-5.2	14.2	10.4	-5.4	13.0	11.5	8.5	10.7	9.3
28	6.1	10.0	9.1	7.4	11.6	10.5	1.4	14.4	12.1	3.8	18.5	9.7
29	6.8	8.4	6.3	-1.3	10.2	11.3	2.2	9.3	9.9	-6.5	13.5	10.5
30	10.0	7.3	6.9	-2.9	13.2	11.6	9.9	7.9	11.9	4.0	10.9	11.2
31	-0.9	7.8	9.1	8.7	12.9	9.0	1.9	13.0	12.6	18.4	-1.6	11.5
32	3.0	8.7	8.9	7.3	13.3	9.5	8.7	12.8	10.9	-2.4	11.4	17.1
33	3.9	8.9	9.1	8.5	13.3	9.3	8.0	9.8	9.3	-11.3	15.2	5.3
34	7.8	10.0	8.2	-2.9	12.8	11.7	7.2	14.1	9.4	20.1	0.2	18.5
34 <sub>t1</sub>	6.4	8.1	6.3	3.7	8.9	10.5	8.1	9.5	9.3	12.1	5.6	10.8
34 <sub>t2</sub>	8.0	9.5	6.4	-1.6	10.7	12.3	12.0	5.2	10.7	7.6	7.2	13.8
35	8.3	9.1	5.7	8.0	10.8	9.4	10.1	9.2	6.4	-10.4	14.4	9.6
36	5.0	8.2	6.4	6.8	9.1	11.3	6.8	12.5	10.6	-13.6	18.0	6.0
37	0.7	8.8	11.6	3.2	11.3	11.8	2.6	9.1	13.6	2.2	8.8	14.7
38	3.3	7.1	6.4	7.7	10.3	10.0	6.9	10.4	13.0	-1.7	12.0	12.8
39	2.2	7.6	7.6	1.1	14.2	10.9	-5.8	9.9	15.3	8.4	6.9	13.6
40	3.4	9.2	9.2	-1.4	11.9	12.2	-0.5	13.9	12.3	17.6	-0.4	18.9
41	2.9	9.1	8.9	9.0	10.0	8.4	13.1	5.4	16.4	5.2	12.2	10.0
42	3.9	8.0	7.1	7.5	8.5	10.7	6.8	14.2	9.4	11.7	1.9	14.5
43	2.9	8.3	7.7	4.3	15.2	10.0	3.1	10.8	11.5	3.4	9.9	10.9
44	4.1	9.2	8.6	-5.8	11.3	12.2	-2.0	9.3	13.7	14.1	6.4	9.9
45	3.7	9.1	8.3	11.9	6.0	11.1	-1.1	12.0	11.7	5.0	7.9	14.4
46	2.4	5.6	3.3	7.7	6.3	14.9	0.9	8.2	15.5	12.6	3.3	16.3
47	1.7	4.8	3.1	3.2	8.8	15.0	0.4	14.0	12.2	-1.4	13.5	15.4
48	1.6	7.3	7.6	1.1	9.8	11.9	12.0	5.5	11.0	-3.8	9.5	13.7
49	1.1	8.9	10.2	0.1	10.8	11.8	6.8	11.5	11.7	2.6	9.2	15.2
50	0.0	4.3	3.8	2.7	9.5	11.5	-0.9	11.5	12.3	9.0	7.3	11.7
51	6.0	7.8	6.3	6.8	7.6	13.4	9.4	9.8	12.7	8.3	15.6	14.1
52	6.7	8.9	8.7	2.0	13.7	11.4	8.6	12.2	9.7	13.2	0.2	11.5
53	1.2	7.6	7.9	-1.5	10.4	12.2	-2.6	13.8	13.3	16.5	5.7	7.3

Tabla 62. Centros de masa del compuesto I y su serie derivada (serie I) en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
I	23.1	54.2	52.5	24.2	56.3	54.9	26.1	56.3	57.6	5.5	64.4	62.2
I.1	21.5	54.4	54.6	14.3	60.3	64.4	14.2	60.3	64.1	28.1	44.6	45.9
I.2	14.1	57.5	62.7	20.7	60.5	62.9	23.9	56.7	56.7	32.9	53.2	59.8
I.3	21.5	54.5	53.8	19.7	61.2	61.3	15.5	61.8	66.1	32.3	58.6	60.8
I.4	13.8	57.5	62.6	24.1	55.7	54.6	27.9	53.8	51.2	13.4	61.0	67.9
I.5	21.1	55.7	55.2	21.8	58.8	57.5	10.9	60.7	64.5	30.3	54.5	65.9
I.6	23.3	54.3	53.6	25.5	53.3	52.0	28.8	61.8	53.0	30.0	55.7	50.1
I.7	19.4	57.7	58.5	25.1	58.1	65.5	23.7	59.5	61.7	22.0	64.3	60.0
I.8	21.8	54.1	53.9	26.2	55.4	56.1	27.0	54.7	56.9	33.0	48.0	60.1
I.9	25.9	52.9	53.9	11.2	61.5	63.6	22.3	58.7	57.8	33.0	54.4	53.7
I.10	25.5	53.7	54.3	24.4	58.2	64.1	22.2	61.1	57.8	30.3	49.3	47.9
I.11	14.2	57.8	62.3	25.7	56.8	68.0	15.0	60.7	67.5	30.8	50.6	48.1
I.12	14.4	57.6	62.7	9.4	59.7	64.9	27.1	51.8	53.5	33.0	54.7	66.2
I.13	20.1	58.9	58.6	24.2	57.8	58.0	12.3	60.8	64.6	29.2	42.3	48.1
I.14	24.0	54.4	53.4	14.7	61.6	63.7	11.9	60.5	65.3	27.7	56.3	68.6
I.15	21.9	57.2	57.0	25.2	58.5	62.2	24.8	57.0	57.8	28.6	56.4	64.3
I.16	22.8	54.4	53.4	22.4	59.9	61.6	25.8	54.0	53.4	29.0	53.1	51.6
I.17	22.9	54.9	53.9	23.5	59.2	61.9	20.3	61.2	62.4	27.4	48.1	45.4
I.18	21.5	57.9	57.1	25.8	55.3	69.0	21.1	61.7	60.6	24.4	59.7	61.8
I.19	20.2	58.6	58.6	16.6	60.2	62.3	25.7	56.9	58.3	33.4	48.3	59.5
I.20	20.7	58.3	57.7	25.7	60.0	55.8	26.3	58.1	58.4	20.0	64.6	58.6
I.21	18.3	56.7	58.8	25.5	58.0	65.8	26.7	58.2	61.7	29.7	56.2	68.7
I.22	18.4	56.6	58.6	18.2	60.5	64.9	26.4	55.1	56.6	29.3	53.8	57.5
I.23	18.2	56.5	58.7	12.0	57.7	63.2	14.1	60.5	63.9	27.2	54.8	54.4
I.24	26.1	57.0	50.2	25.6	56.1	55.0	14.5	60.8	63.8	33.0	50.8	61.2
I.25	24.0	53.4	52.9	18.3	59.6	61.9	23.4	56.8	55.4	33.9	55.3	68.0
I.26	17.9	56.7	59.1	9.0	59.1	66.6	7.3	61.7	65.2	31.7	45.6	49.2
I.27	18.7	57.3	58.6	8.4	59.0	65.7	25.0	59.5	62.3	28.8	57.0	73.0
I.28	23.8	53.3	52.7	25.9	54.6	55.6	17.9	63.9	61.8	29.3	56.3	50.6
I.29	18.3	56.4	58.4	22.9	56.5	55.2	20.7	58.1	58.8	33.0	54.7	53.6
I.30	23.9	53.3	52.9	10.1	61.7	64.2	24.4	58.8	67.6	25.4	63.4	69.8
I.31	17.4	56.2	59.3	26.5	56.7	57.3	23.3	59.9	58.6	28.6	63.8	53.3
I.32	23.2	54.2	52.5	24.9	58.7	64.2	14.8	62.3	63.9	6.0	63.6	61.3
I.33	22.9	54.0	52.7	24.1	55.7	54.1	14.2	60.8	63.2	24.8	60.7	61.8
I.34	23.4	53.5	52.9	20.5	59.8	61.3	22.6	58.3	57.4	30.1	63.4	53.1
I.35	18.3	56.7	58.7	26.7	59.4	53.3	26.6	55.8	52.0	25.8	58.1	67.4
I.36	18.3	56.2	57.8	14.9	58.7	62.9	27.4	56.2	51.6	28.0	57.9	61.6
I.37	14.3	58.9	63.5	22.8	57.8	57.5	27.4	57.1	55.0	35.0	52.3	66.2
I.38	23.8	53.8	53.1	21.0	59.9	59.8	28.3	57.9	60.9	24.9	62.8	65.9
I.39	23.8	53.9	52.9	24.1	61.5	58.2	14.5	61.4	65.2	33.0	65.2	49.8
I.40	24.1	54.5	53.6	23.3	59.4	57.9	25.8	55.4	55.6	14.4	64.3	70.5
I.41	14.3	57.2	62.7	23.5	59.3	64.4	27.9	54.0	56.2	29.6	54.4	67.8
I.42	14.2	58.3	62.0	24.4	59.6	55.8	13.2	57.6	63.7	26.8	57.4	64.9
I.43	13.5	57.7	63.6	23.0	60.4	67.1	23.5	60.0	58.2	31.3	62.7	48.1
I.44	26.0	53.2	54.0	19.8	61.3	63.4	25.2	58.4	59.1	-0.5	59.1	63.1
I.45	18.7	56.6	58.3	22.0	60.7	60.6	12.5	61.4	63.4	23.3	61.9	66.6
I.46	21.0	58.2	58.8	26.5	57.0	65.2	11.0	61.5	67.1	12.8	65.0	66.3
I.47	17.8	56.6	59.3	23.5	60.1	56.8	22.3	60.9	63.6	18.1	66.4	62.6
I.48	20.3	58.4	58.9	17.7	59.9	62.8	28.6	57.8	51.6	32.5	48.3	57.2
I.49	18.2	56.5	58.7	22.3	55.3	55.6	25.4	55.4	55.5	-	-	-
I.50	18.2	56.2	58.2	26.0	54.4	50.4	24.8	59.7	62.3	-	-	-
I.51	18.5	56.6	58.4	25.9	59.0	64.5	9.5	62.8	63.8	-	-	-
I.52	17.9	56.6	58.9	13.4	61.5	64.4	20.7	60.4	60.7	-	-	-
I.53	18.4	56.7	58.7	24.6	57.5	66.6	14.5	61.4	64.5	-	-	-
I.54	18.0	56.8	59.2	24.5	58.8	65.4	26.4	57.9	64.1	-	-	-
I.55	18.5	56.3	58.0	12.7	59.3	65.0	26.5	56.5	66.0	-	-	-
I.56	17.9	56.8	59.4	29.2	51.3	57.5	25.8	54.9	55.1	-	-	-
I.57	18.4	56.5	58.7	18.4	60.7	62.6	24.4	59.7	58.2	-	-	-
I.58	16.5	58.3	62.7	21.5	61.0	60.9	21.1	55.6	56.3	-	-	-
I.59	17.8	56.6	59.2	26.2	56.9	66.6	22.5	59.7	59.7	-	-	-
I.60	14.5	57.4	63.4	12.3	60.0	64.8	26.1	53.1	54.4	-	-	-
I.61	19.1	56.8	57.7	18.7	59.9	62.1	8.6	60.1	64.6	-	-	-
I.62	23.0	54.2	53.3	24.3	56.2	54.2	22.4	60.9	59.8	-	-	-
I.63	22.7	54.4	53.6	17.5	59.3	62.6	9.1	58.8	65.5	-	-	-

Tabla 63. Centros de masa del compuesto I y su serie derivada (serie I) en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
I	9.2	9.7	6.9	10.9	7.0	10.2	8.0	7.9	11.9	4.2	7.2	15.9
I.1	8.7	9.2	5.9	13.7	3.9	10.9	9.8	11.6	8.9	13.5	0.3	11.4
I.2	9.1	9.5	6.4	5.2	10.7	9.8	7.9	7.7	13.0	15.4	4.7	5.2
I.3	7.4	8.5	6.1	-6.9	14.9	9.2	-1.4	9.5	14.6	18.7	-0.8	15.3
I.4	8.7	8.3	6.7	-7.1	14.8	8.6	-4.6	9.5	12.7	17.6	4.2	6.8
I.5	7.6	8.5	6.3	0.3	11.3	11.2	-4.1	11.8	12.1	10.9	8.4	10.8
I.6	8.0	8.5	6.0	-5.2	13.9	11.2	10.2	11.5	8.6	12.1	8.7	10.2
I.7	8.5	9.4	6.1	10.2	9.7	9.6	12.6	8.1	10.2	17.4	-3.3	12.0
I.8	7.3	8.5	6.1	10.5	11.8	9.4	-4.6	12.7	11.7	19.7	9.9	9.9
I.9	-2.1	7.7	10.1	-6.7	14.6	8.9	-4.5	12.9	11.6	14.7	1.0	8.7
I.10	7.7	7.9	6.1	8.7	8.7	9.1	8.3	11.7	9.7	16.9	13.6	8.2
I.11	9.9	7.4	6.9	-4.6	10.5	11.7	8.4	9.1	9.3	5.4	12.0	14.1
I.12	-1.5	7.3	9.7	-6.0	12.7	11.2	9.9	10.1	9.9	-14.0	11.9	12.5
I.13	7.9	9.3	8.5	10.2	8.5	9.5	-2.1	10.6	12.7	14.7	-0.7	14.2
I.14	7.1	8.2	5.7	9.3	8.6	7.2	-2.3	10.8	12.2	14.4	0.2	8.8
I.15	7.8	8.1	5.5	-6.2	14.4	9.3	9.2	10.5	8.7	15.1	-2.5	6.2
I.16	9.4	8.6	6.8	7.2	4.5	17.5	-3.5	10.0	12.3	17.1	14.1	5.7
I.17	9.3	8.2	5.5	-6.3	13.8	8.7	10.9	15.3	9.2	-10.5	9.3	11.5
I.18	8.8	9.5	6.0	6.9	7.5	14.1	10.0	7.4	9.8	-9.1	14.7	8.4
I.19	4.1	9.3	8.3	8.8	8.9	9.6	-1.7	11.5	11.4	13.3	9.8	10.2
I.20	9.2	8.2	5.7	-5.7	13.9	10.6	-1.8	10.5	11.8	-1.4	12.4	11.5
I.21	7.9	8.7	6.2	-4.0	13.3	11.7	12.9	7.4	11.3	18.7	13.2	1.5
I.22	8.1	8.9	6.1	8.3	9.1	9.1	-1.6	10.8	12.9	9.0	9.8	10.0
I.23	8.7	9.0	6.1	9.4	10.0	9.2	-4.4	13.5	12.6	9.6	5.0	16.0
I.24	0.6	8.0	10.0	6.0	9.9	9.7	-2.7	12.7	12.0	-12.6	17.1	3.8
I.25	-0.9	9.2	11.2	-5.1	14.4	11.4	12.3	5.3	11.0	10.0	12.9	9.5
I.26	7.2	8.7	6.2	10.6	8.5	9.2	-4.1	9.6	13.6	4.9	6.1	19.1
I.27	-1.4	7.6	9.4	-4.6	13.8	11.3	-3.3	9.8	13.4	15.7	5.0	8.7
I.28	0.3	4.8	4.4	7.9	10.0	8.7	3.3	9.1	11.4	-15.4	13.5	1.8
I.29	6.1	8.6	9.3	12.3	5.2	11.3	12.2	4.0	13.6	0.0	15.1	12.7
I.30	-0.7	7.6	10.5	-7.7	14.4	7.9	9.4	9.3	10.3	12.4	4.5	11.6
I.31	9.2	9.8	7.0	9.2	9.1	7.9	-6.9	13.9	10.5	7.4	7.3	13.7
I.32	0.6	4.7	3.7	12.3	4.9	9.9	11.0	7.1	10.5	18.0	6.1	9.7
I.33	8.9	9.3	6.6	9.3	8.8	9.4	-1.0	8.4	14.0	-5.0	12.9	12.4
I.34	7.8	9.0	8.5	12.3	5.1	11.2	-0.6	16.9	11.2	-10.2	13.2	6.9
I.35	9.3	8.3	6.1	1.8	14.6	11.3	0.9	12.5	11.8	-13.7	10.9	14.4
I.36	9.5	10.1	6.9	-5.6	13.5	10.7	11.2	7.7	9.8	3.6	6.6	16.6
I.37	9.4	10.0	6.9	-6.9	11.6	14.3	-7.8	13.2	11.3	-8.0	11.3	11.4
I.38	4.0	8.0	6.8	-5.0	14.3	11.4	8.5	9.8	9.1	12.5	13.8	8.6
I.39	0.4	4.5	3.9	0.5	14.3	11.7	9.6	9.2	9.8	-2.7	10.4	16.1
I.40	0.5	4.6	3.9	-5.2	14.4	10.8	-3.9	13.3	12.4	4.4	7.4	16.2
I.41	7.1	7.5	6.6	10.3	13.0	8.8	-3.5	12.5	12.9	15.6	-1.8	11.5
I.42	9.1	10.0	6.6	12.9	4.2	11.2	1.5	12.0	12.3	16.2	5.5	6.8
I.43	9.8	8.6	6.4	10.3	9.2	10.2	1.2	14.4	11.1	13.6	16.9	11.1
I.44	6.8	7.8	6.0	10.5	10.5	9.6	9.2	10.4	9.9	3.5	11.9	12.9
I.45	3.2	7.2	5.9	-9.2	14.7	7.3	-3.4	10.5	12.9	16.1	3.1	19.6
I.46	9.0	8.1	7.6	9.2	11.4	9.6	-7.0	15.0	10.5	-2.6	10.3	13.9
I.47	3.4	7.8	7.2	6.7	7.5	14.2	-5.5	14.5	11.7	16.1	4.2	11.6
I.48	4.5	9.1	8.6	11.5	8.3	10.8	8.7	12.2	10.6	-14.7	11.0	7.2
I.49	9.1	8.0	5.9	-1.4	10.4	11.7	13.8	4.2	11.7	-	-	-
I.50	0.5	7.6	10.0	3.2	16.9	9.5	-1.8	9.0	12.1	-	-	-
I.51	5.5	8.7	6.5	5.6	6.2	15.3	-7.8	12.1	13.7	-	-	-
I.52	9.8	7.8	6.3	-4.2	12.5	11.6	6.3	12.4	11.8	-	-	-
I.53	9.0	7.9	6.0	3.3	7.5	15.6	-5.0	18.1	9.6	-	-	-
I.54	2.1	5.4	3.5	-3.6	9.5	12.7	-1.7	11.0	13.0	-	-	-
I.55	0.5	7.7	10.3	8.4	9.4	8.4	-2.1	12.6	13.0	-	-	-
I.56	0.5	4.3	3.2	0.3	9.2	12.1	-1.4	12.5	12.1	-	-	-
I.57	1.5	5.1	3.3	3.7	9.7	10.8	-2.3	18.6	10.6	-	-	-
I.58	9.2	7.8	6.1	4.8	9.2	13.0	2.7	10.6	11.8	-	-	-
I.59	-1.4	7.5	9.5	-10.0	14.1	7.1	7.0	7.1	14.1	-	-	-
I.60	3.7	7.4	5.7	-4.9	9.3	14.7	0.9	10.6	12.3	-	-	-
I.61	0.6	4.3	2.6	14.0	1.0	15.6	12.4	4.5	10.5	-	-	-
I.62	8.4	8.8	5.8	4.7	10.0	10.9	6.8	6.9	15.1	-	-	-
I.63	1.2	4.9	3.6	3.1	15.3	10.5	5.0	13.9	11.5	-	-	-

Tabla 64. Centros de masa del compuesto II y su serie derivada (serie II) en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
II	17.3	57.5	60.5	16.7	59.3	62.4	25.1	58.9	56.4	28.6	59.0	63.5
II.1	22.3	56.7	56.7	18.7	60.0	61.7	24.3	57.4	56.7	27.7	57.2	59.7
II.2	22.3	57.0	56.8	18.5	60.3	63.0	18.5	59.6	62.3	28.5	58.0	60.9
II.3	18.3	57.0	59.6	23.8	58.5	57.2	15.9	59.5	62.5	29.4	54.4	52.6
II.4	18.8	59.4	61.0	22.0	60.9	58.9	20.1	59.2	60.3	33.5	53.9	67.4
II.5	19.3	57.3	60.2	19.9	60.5	60.8	20.5	58.5	61.3	31.9	53.8	62.4
II.6	19.9	57.4	59.3	20.7	59.3	58.3	20.0	59.9	60.4	26.6	58.9	59.6
II.7	24.4	55.4	55.1	23.0	57.6	56.7	28.4	55.4	59.3	14.1	60.0	65.4
II.8	17.9	58.1	60.9	21.2	58.6	59.5	17.2	59.0	61.5	31.4	53.1	62.0
II.9	22.6	56.6	57.5	19.9	57.8	59.0	18.0	60.8	64.6	25.0	60.5	63.3
II.10	18.2	57.9	60.7	16.3	60.3	64.5	16.7	60.0	63.7	28.9	57.8	62.4
II.11	18.8	57.5	59.6	21.0	58.7	60.0	17.8	59.6	61.3	29.6	53.8	61.7
II.12	18.4	58.0	60.1	19.4	57.5	59.4	18.4	59.9	61.1	28.1	55.8	63.5
II.13	22.7	56.8	56.9	17.1	60.0	63.3	23.0	59.5	61.0	27.6	58.4	58.1
II.14	17.6	58.0	61.0	23.4	61.7	58.3	18.4	60.4	64.1	25.8	58.3	58.1
II.15	15.8	58.6	61.4	22.5	57.7	57.9	15.9	60.1	62.3	27.4	60.6	66.7
II.16	22.5	56.6	56.7	17.3	60.7	62.6	23.5	56.6	55.5	28.4	58.6	68.9
II.17	18.7	57.6	59.8	22.7	58.1	58.6	18.1	59.7	60.9	32.2	52.5	61.5
II.18	18.4	57.8	60.1	22.8	58.7	58.6	21.1	60.2	59.2	27.3	56.0	59.3
II.19	20.9	57.6	57.8	18.4	59.2	61.6	15.6	62.9	63.1	25.0	66.2	66.2
II.20	21.9	57.3	56.9	23.1	57.6	56.8	20.5	61.0	61.6	32.6	65.0	58.1
II.21	22.1	57.3	56.2	22.2	58.0	56.9	15.8	61.1	64.1	31.1	54.6	63.0
II.22	17.4	59.0	62.2	23.3	58.3	56.4	23.0	59.0	58.2	29.9	55.2	61.2
II.23	23.5	55.8	55.3	20.5	59.1	59.5	15.4	60.2	63.5	20.3	62.0	62.2
II.24	23.3	55.9	55.7	17.2	59.4	61.4	26.0	57.2	58.9	30.5	61.4	67.8
II.25	16.7	58.9	62.4	23.1	56.6	55.7	19.1	60.1	60.8	13.0	63.3	67.6
II.26	18.0	58.4	61.0	21.5	58.1	57.0	19.4	61.2	62.9	32.3	48.7	50.2
II.27	21.1	57.8	57.5	21.4	59.3	58.9	30.1	53.1	57.8	28.4	57.2	68.8
II.28	23.0	55.8	55.0	22.4	59.8	58.5	22.6	59.7	58.1	24.4	62.4	61.8
II.29	16.8	58.9	62.3	20.9	58.9	58.6	26.0	56.5	56.6	31.5	54.8	62.2
II.30	21.9	57.4	57.0	18.5	62.1	63.5	24.7	56.6	55.3	33.8	54.1	63.2
II.31	19.8	58.3	59.1	24.3	56.1	55.3	25.6	56.5	55.5	17.3	63.2	62.7
II.32	19.5	57.5	59.4	24.8	58.7	61.0	22.8	58.4	58.8	32.0	52.7	62.0
II.33	19.9	55.0	56.8	23.2	57.0	58.3	25.0	57.9	59.1	24.3	57.9	66.0
II.34	21.7	57.4	56.9	26.0	56.2	56.5	21.3	58.5	60.3	14.2	62.4	67.1
II.35	26.8	55.5	50.9	24.7	58.0	60.7	20.9	60.0	63.3	22.9	62.2	66.2
II.36	23.1	56.4	57.0	12.5	58.8	64.1	27.1	58.5	52.8	29.7	56.1	65.0
II.37	19.9	55.4	56.7	22.7	58.0	60.4	25.6	57.1	56.3	26.0	59.1	69.2
II.38	22.4	57.1	57.1	19.9	58.6	63.5	24.9	57.1	65.7	24.6	59.1	67.0
II.39	19.8	57.3	58.4	18.9	61.1	60.9	24.6	59.2	57.8	30.3	60.1	67.7
II.40	23.4	55.6	55.2	25.6	59.9	55.4	18.6	60.4	64.2	19.6	61.9	63.7
II.41	23.2	55.4	54.7	24.5	57.6	55.6	23.1	58.9	59.8	30.0	53.2	53.9
II.42	23.2	55.9	54.9	24.7	58.3	64.1	24.2	56.2	54.4	12.6	62.2	69.2

Tabla 65. Centros de masa del compuesto II y su serie derivada (serie II) en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
II	0.2	5.6	5.9	-3.1	14.3	11.8	5.1	10.5	11.8	10.8	6.9	13.2
II.1	2.6	8.9	10.5	3.9	10.0	10.5	2.7	10.0	12.2	-7.8	12.5	10.9
II.2	3.1	9.2	10.4	-1.1	10.1	12.0	4.0	11.1	11.6	3.8	9.2	13.3
II.3	3.5	9.0	9.9	-2.2	11.5	11.9	1.6	8.9	12.5	-9.4	8.9	16.2
II.4	2.9	8.9	10.6	4.4	9.0	11.5	2.6	12.3	11.6	10.2	7.3	11.6
II.5	4.2	9.4	10.0	2.5	9.9	10.0	2.0	9.8	12.1	0.3	11.2	14.3
II.6	3.9	8.3	10.3	4.2	9.4	11.5	3.9	10.5	11.2	5.4	9.9	11.6
II.7	2.7	8.9	10.1	3.9	9.5	12.0	2.1	11.4	12.1	0.5	9.1	14.0
II.8	3.1	8.8	10.2	1.8	9.5	12.8	2.6	12.3	12.0	16.8	12.1	7.1
II.9	-1.1	6.2	8.1	1.5	10.4	11.5	1.1	9.7	10.6	3.6	9.0	13.9
II.10	3.1	8.9	10.2	3.5	9.2	12.0	-1.2	9.0	15.7	2.8	9.9	14.3
II.11	4.3	10.0	9.4	5.2	8.4	10.0	4.3	8.5	10.3	2.6	10.1	12.0
II.12	1.5	8.9	11.1	3.2	11.5	12.5	2.3	11.6	11.3	18.1	6.2	3.8
II.13	3.3	8.9	9.6	4.9	10.0	10.3	12.6	7.6	10.7	8.3	12.9	11.5
II.14	3.2	8.9	10.2	4.1	10.5	12.2	-1.1	10.7	11.4	9.4	4.9	15.0
II.15	4.0	8.8	9.6	3.2	9.6	11.9	5.5	10.2	11.3	13.2	1.1	14.3
II.16	3.5	9.0	10.1	-2.0	10.3	11.9	3.5	9.6	11.6	14.0	13.6	9.9
II.17	1.7	9.5	9.6	2.6	9.7	10.5	1.6	10.5	10.7	5.5	11.2	12.2
II.18	4.3	8.0	9.8	2.0	10.9	12.8	2.6	10.7	11.0	2.8	10.1	12.8
II.19	4.6	9.5	9.6	7.2	8.9	9.5	6.7	10.6	9.6	17.3	9.8	6.4
II.20	1.6	9.0	10.9	5.6	7.4	15.0	7.3	12.5	10.3	13.9	2.5	8.3
II.21	0.5	5.3	5.3	4.3	17.8	9.6	-0.5	9.5	13.6	6.7	14.0	11.0
II.22	6.2	10.2	8.9	6.0	9.4	9.7	0.9	11.2	12.3	7.5	6.8	15.4
II.23	3.1	6.5	5.0	7.9	7.1	12.2	3.2	12.3	11.7	16.0	-1.8	15.3
II.24	3.0	6.6	4.7	5.0	9.9	9.7	3.6	8.3	15.2	-3.7	11.0	17.3
II.25	0.5	6.2	6.5	7.1	9.3	10.2	-1.3	12.4	11.8	13.5	3.5	11.5
II.26	0.3	6.0	6.7	7.2	8.3	14.4	5.8	10.8	9.6	0.2	8.9	17.0

II.27	2.3	8.9	10.2	6.8	11.3	10.2	-0.1	10.5	11.9	-7.4	17.1	11.2
II.28	1.9	8.7	10.8	7.1	9.1	9.0	5.9	8.2	14.8	-7.5	13.8	9.1
II.29	0.2	9.1	11.7	2.9	12.8	11.5	8.0	10.0	9.3	8.2	10.6	19.8
II.30	0.3	5.7	6.4	-0.9	10.6	11.9	2.3	6.4	19.1	8.9	10.4	11.7
II.31	6.9	7.5	6.5	-0.3	9.9	13.4	0.8	9.7	12.8	19.3	9.9	-1.3
II.32	8.0	6.3	13.4	5.7	8.9	10.7	9.7	13.5	12.3	15.2	1.5	18.4
II.33	7.0	7.7	6.9	10.8	1.7	14.2	8.5	7.7	13.5	5.6	14.0	11.2
II.34	6.6	8.6	8.9	4.0	9.1	13.6	-0.6	10.8	12.4	-8.3	14.8	10.3
II.35	7.3	7.7	6.7	6.0	10.4	10.0	5.3	11.2	8.8	12.1	7.0	9.1
II.36	4.2	10.8	8.2	1.3	10.1	11.7	6.1	8.1	14.6	8.9	11.2	9.6
II.37	6.4	7.8	7.3	1.8	11.8	11.0	-0.7	12.8	12.5	-6.0	15.9	9.5
II.38	6.9	7.8	7.2	7.2	7.7	14.6	6.1	7.5	12.3	6.3	12.0	15.6
II.39	8.6	7.9	10.9	6.4	9.9	9.9	3.7	11.2	12.1	3.5	16.9	10.8
II.40	5.5	9.7	9.7	12.5	4.3	10.1	9.0	7.4	11.3	14.5	1.1	14.1
II.41	7.4	10.1	8.6	6.4	7.4	12.7	-1.4	10.7	12.8	17.2	0.6	3.8
II.42	6.2	9.1	9.3	2.9	12.6	12.6	4.1	9.5	14.6	-6.3	14.3	15.3

Tabla 66. Centros de masa del compuesto III y su serie derivada (serie III) en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
III	20.8	58.5	58.3	26.8	54.8	55.7	10.7	63.6	64.2	30.3	56.8	60.0
III.1	16.4	59.8	61.8	24.4	57.9	60.8	25.9	57.1	57.8	24.8	60.8	69.6
III.2	23.5	57.1	55.2	22.2	57.5	57.2	17.1	60.7	62.8	28.4	54.6	58.6
III.3	14.5	59.3	62.9	23.6	58.8	56.6	18.1	61.1	64.4	30.7	60.6	57.8
III.4	18.9	58.2	60.9	20.7	58.1	59.2	26.4	55.7	55.2	33.0	51.8	63.4
III.5	17.8	58.5	60.5	25.7	59.0	57.5	20.1	60.8	58.9	27.2	61.3	64.2
III.6	20.4	57.2	58.1	21.4	60.0	59.9	23.5	59.4	62.0	34.9	54.1	68.4
III.7	14.5	59.5	63.2	25.0	57.0	58.3	25.0	60.3	57.3	32.5	58.9	57.5
III.8	15.2	59.5	64.4	28.5	54.8	60.6	22.0	60.7	59.3	26.5	59.7	63.8
III.9	23.7	56.2	56.9	18.9	60.4	61.5	26.1	56.5	55.6	25.8	60.0	62.7
III.10	21.0	59.7	57.7	14.8	62.2	63.3	19.2	61.6	63.2	27.6	56.9	55.7
III.11	18.4	58.0	59.6	18.5	60.2	61.9	20.5	59.7	59.8	28.8	60.3	67.1
III.12	21.0	59.6	57.3	25.1	60.8	56.4	22.6	59.4	56.1	32.1	61.2	68.1
III.13	21.6	59.4	57.8	26.3	57.2	57.4	25.5	58.6	60.7	32.6	48.1	56.5
III.14	20.9	57.8	58.1	19.1	59.9	65.1	23.9	59.0	57.8	25.6	58.8	60.0
III.15	21.4	59.2	57.5	20.0	58.6	60.1	24.4	57.5	58.1	25.5	58.0	62.3
III.16	23.2	57.8	57.9	24.2	59.7	57.1	24.9	55.9	56.3	27.7	57.8	52.9
III.17	17.6	57.7	60.4	23.7	58.4	61.0	17.8	59.3	61.2	32.7	48.5	61.2
III.18	20.9	56.7	58.7	22.6	61.0	58.6	22.5	58.6	58.5	25.2	61.5	69.2
III.19	22.8	57.2	56.7	15.7	61.3	63.2	18.9	58.2	61.0	31.1	57.2	66.1
III.20	21.1	58.8	58.5	22.1	58.8	57.0	27.0	57.8	62.1	29.2	61.2	63.0
III.21	24.0	56.5	57.6	22.5	61.2	56.7	25.4	57.8	56.4	28.7	57.7	54.6
III.22	22.9	57.3	59.0	21.5	58.1	57.8	24.1	58.6	61.1	28.0	62.4	53.5
III.23	21.1	57.5	57.2	20.0	56.7	58.0	21.5	60.9	64.2	26.2	64.2	62.0
III.24	17.1	57.9	60.2	21.6	58.6	58.6	25.4	57.3	59.9	21.6	60.7	63.4
III.25	17.7	60.0	60.5	19.8	60.0	63.7	25.9	56.0	53.7	27.9	61.0	65.6
III.26	24.7	55.6	55.5	26.0	56.8	58.5	22.0	61.1	59.3	24.5	62.0	56.9
III.27	22.8	58.9	57.9	24.8	58.2	58.3	24.5	56.8	55.6	27.4	57.4	60.0
III.28	24.8	55.3	55.3	17.4	62.8	61.6	25.0	55.8	54.6	8.4	61.3	68.6
III.29	24.5	56.5	56.4	10.9	62.3	65.3	22.8	60.4	60.2	32.1	59.1	53.1
III.30	20.4	57.8	60.2	23.9	61.8	61.9	23.3	58.0	57.7	27.2	57.3	65.4
III.31	25.8	55.1	55.8	23.1	60.9	60.8	25.7	57.9	60.9	22.9	62.5	60.3
III.32	25.5	55.5	55.3	27.4	54.5	55.4	14.8	63.0	63.0	26.9	59.6	61.3
III.33	21.9	58.0	59.2	24.0	57.5	58.1	24.5	61.6	60.4	27.9	58.0	60.1
III.34	19.6	58.1	59.9	19.8	59.5	62.8	24.9	56.6	58.1	32.7	51.0	60.6
III.35	17.8	58.5	60.6	25.1	57.6	65.3	23.1	58.8	58.6	26.6	58.0	62.1
III.36	22.8	56.2	56.2	23.8	57.9	62.3	21.5	60.8	66.1	23.8	58.1	56.9
III.37	21.6	56.3	57.2	21.4	59.4	58.9	15.1	61.5	64.4	29.4	55.6	66.2
III.38	15.2	59.2	63.1	26.1	58.0	63.0	23.0	57.8	56.9	28.4	61.2	64.1
III.39	18.0	58.5	60.1	27.1	58.1	64.6	25.4	56.3	57.2	27.9	60.3	60.9
III.40	21.1	57.3	59.3	23.9	60.1	60.6	19.9	60.6	60.1	31.7	53.9	66.7
III.41	20.9	57.0	59.0	21.5	58.7	65.1	24.7	57.1	57.7	26.4	62.8	63.2
III.42	18.9	58.6	59.8	23.5	57.6	61.4	14.7	61.8	63.3	22.6	62.1	63.1
III.43	20.0	56.6	58.5	26.1	55.6	59.4	21.6	60.4	60.0	28.7	54.2	62.2
III.44	18.3	58.1	59.7	19.8	59.0	58.5	21.8	58.5	57.6	23.2	59.1	65.8
III.45	17.6	57.8	60.8	24.2	60.1	62.4	25.2	60.6	55.5	30.6	53.1	65.8
III.46	18.4	58.7	60.2	23.2	58.4	60.4	21.5	57.6	59.1	25.0	62.4	57.3
III.47	22.7	57.3	55.1	15.5	60.6	62.2	24.4	59.9	59.7	27.4	59.9	62.2
III.48	18.5	58.6	60.1	22.9	61.4	57.6	16.2	61.1	62.0	24.6	62.5	65.7
III.49	16.9	58.5	60.3	23.6	57.9	55.5	23.5	63.3	58.7	23.1	60.6	66.9
III.50	20.5	57.8	59.2	26.2	56.8	58.4	23.5	57.1	57.1	32.3	57.3	66.3
III.51	18.0	58.8	60.2	24.7	58.1	64.3	18.5	61.4	61.1	25.7	56.8	57.2
III.52	20.8	57.7	59.6	20.0	59.3	64.6	23.5	59.4	59.8	24.8	61.3	68.4
III.53	18.2	58.3	60.8	24.6	58.6	65.4	19.2	60.1	63.0	28.3	57.4	63.3
III.54	15.3	59.2	62.4	23.3	58.9	61.2	24.2	58.2	55.9	31.0	56.1	63.4
III.55	22.9	57.3	55.3	23.7	59.2	65.3	23.3	57.8	56.7	30.1	47.0	48.6
III.56	23.1	56.1	55.6	24.3	57.2	58.5	26.1	56.6	55.8	28.5	62.1	53.6
III.57	15.4	59.1	62.8	24.8	57.6	56.6	26.1	57.4	60.5	26.8	61.2	60.0

III.58	14.3	58.7	63.0	19.7	60.7	60.0	22.2	60.3	59.7	29.8	60.2	68.9
III.59	19.6	57.4	59.1	15.4	61.6	63.2	21.9	58.9	58.6	27.9	57.4	68.6
III.60	23.2	55.6	55.5	22.6	60.1	64.7	21.7	59.6	60.1	25.8	58.8	62.9
III.61	14.6	59.0	62.9	25.5	60.6	56.1	26.6	57.5	62.4	30.5	59.0	54.2
III.62	22.4	56.5	56.5	25.1	60.0	57.0	17.1	59.8	64.7	10.1	66.7	61.8
III.63	20.6	57.1	57.9	18.9	58.8	61.9	28.0	55.8	60.6	29.9	57.5	59.5
III.64	20.2	56.9	58.2	20.9	59.2	60.2	24.5	56.8	60.2	31.6	62.0	60.1
III.65	20.5	56.8	58.1	21.9	56.7	58.7	24.4	58.8	55.9	28.7	57.0	67.6
III.66	17.3	58.4	60.3	25.7	57.7	61.1	23.7	59.4	56.4	33.6	62.9	54.3
III.67	19.9	57.0	59.4	14.9	59.6	64.4	16.2	60.7	63.6	24.8	59.4	67.6
III.68	17.4	58.8	60.0	24.8	56.4	57.2	27.3	55.7	62.1	28.3	57.5	64.2
III.69	18.2	57.9	60.7	21.5	57.0	57.8	19.1	59.5	61.2	33.4	60.0	66.8
III.70	20.6	56.5	58.4	23.4	58.9	65.4	16.3	61.2	65.5	30.0	54.8	68.5
III.71	17.1	58.6	60.6	20.5	60.8	61.1	16.4	59.5	61.8	30.3	53.2	62.7
III.72	21.0	57.3	58.8	15.4	59.9	63.5	25.2	57.8	62.4	25.4	57.0	66.2
III.73	24.7	56.2	57.1	19.3	58.9	60.2	23.8	56.1	57.7	26.2	58.0	62.1
III.74	21.9	56.9	57.0	17.0	60.1	64.5	26.4	60.7	54.4	29.5	57.9	64.6
III.75	20.1	58.3	61.2	24.6	56.8	57.3	26.6	56.0	58.3	33.9	56.8	58.3
III.76	16.0	58.6	62.2	24.8	58.7	63.0	24.3	59.9	56.6	21.9	61.2	64.3
III.77	21.8	56.6	57.0	26.2	57.7	63.0	24.2	57.7	60.4	32.6	52.0	64.3
III.78	21.9	56.8	56.8	22.0	57.8	59.4	16.8	61.1	64.4	27.3	63.4	54.7
III.79	22.2	56.5	56.7	26.7	56.6	62.8	20.0	61.2	62.8	27.2	58.9	67.6
III.80	18.2	58.4	62.5	19.7	60.8	61.8	20.3	61.7	62.5	26.6	61.9	62.8
III.81	22.1	56.6	56.8	15.8	59.1	64.2	18.2	60.3	60.9	26.0	60.1	59.6
III.82	22.5	57.0	55.1	25.2	58.1	63.0	25.2	63.1	58.1	8.0	61.4	65.1
III.83	22.0	58.6	56.8	24.4	58.2	63.3	20.8	60.2	64.5	19.9	64.7	64.2
III.84	18.5	58.6	59.9	24.7	55.9	55.7	26.5	55.9	62.0	27.0	62.1	62.4
III.85	20.0	57.0	58.1	21.3	57.0	58.7	16.6	60.4	63.7	26.2	56.6	62.1
III.86	17.7	58.6	59.8	21.5	58.2	60.0	26.0	57.4	61.0	29.5	58.8	60.0
III.87	18.1	58.8	59.9	24.4	56.0	57.0	24.5	57.5	61.7	4.4	67.5	59.1
III.88	17.5	58.4	60.0	17.4	59.9	65.1	23.0	58.4	61.4	32.2	57.4	66.1
III.89	17.7	58.7	60.0	24.0	57.7	61.2	25.6	56.5	60.2	31.0	61.2	53.6
III.90	23.9	55.3	56.6	27.2	55.0	61.9	22.9	60.2	59.5	29.4	55.1	57.4
III.91	17.0	58.6	60.7	22.1	58.3	64.5	24.3	58.2	59.9	25.6	60.8	59.1
III.92	17.5	58.9	60.2	21.6	57.7	59.6	25.3	56.7	59.3	24.2	61.1	61.8
III.93	22.5	56.7	57.1	25.0	57.4	55.5	26.8	55.0	59.9	32.4	59.1	64.6
III.94	18.9	58.1	60.0	27.7	55.1	60.4	23.7	59.3	56.7	26.6	59.0	63.2
III.95	21.6	58.1	57.3	19.5	60.9	62.7	17.0	61.8	62.3	29.9	59.5	59.9
III.96	22.5	56.4	56.6	24.1	56.3	57.7	24.1	58.3	56.7	27.8	57.6	62.5
III.97	17.5	58.2	61.3	23.4	57.5	57.5	20.2	58.0	59.2	29.4	61.6	63.8
III.98	22.6	56.4	57.1	19.3	59.3	61.4	23.0	56.2	58.0	31.4	59.1	66.9
III.99	21.9	57.0	57.1	22.9	58.4	66.3	20.6	57.5	59.0	26.8	55.3	59.2
III.100	15.3	59.0	62.4	24.4	56.4	57.3	22.7	59.6	65.6	28.8	59.7	55.9
III.101	21.8	56.9	57.1	24.9	61.0	60.4	25.9	55.6	59.1	28.4	56.9	69.2
III.102	21.4	56.9	58.0	21.9	60.0	59.6	26.0	56.7	62.2	28.1	56.7	56.7
III.103	22.7	57.4	54.7	20.6	60.0	58.9	17.6	60.8	62.5	32.1	57.8	61.0
III.104	20.7	57.7	58.0	21.5	57.6	58.0	25.4	57.2	60.0	30.5	56.5	59.5
III.105	17.3	58.5	60.5	23.7	58.8	57.3	25.9	57.3	60.7	29.1	59.0	64.7
III.106	24.4	56.1	56.6	26.4	57.4	64.4	22.3	58.2	61.1	25.6	58.8	63.8
III.107	17.8	58.6	60.5	22.3	58.4	60.4	16.9	59.9	62.8	27.7	58.3	60.0
III.108	16.6	58.4	61.0	25.9	56.6	66.0	22.5	59.8	61.3	32.2	52.9	59.7
III.109	17.3	59.0	60.6	19.0	59.8	61.4	23.7	59.6	63.4	14.6	63.3	64.3
III.110	20.8	58.3	60.9	26.8	58.1	54.6	22.8	59.0	61.1	29.9	58.5	55.0
III.111	18.0	58.7	61.3	19.7	60.7	62.4	23.6	57.1	57.7	28.6	59.8	51.9
III.112	23.8	57.2	53.7	27.1	54.2	58.6	25.5	57.4	58.4	25.2	61.5	54.9
III.113	24.2	55.0	55.7	25.0	57.9	54.6	25.0	60.4	60.3	28.5	59.7	65.8
III.114	22.9	57.5	56.7	21.6	59.8	63.2	26.1	56.7	57.6	31.5	58.6	54.2
III.115	14.5	59.8	62.6	24.0	58.9	62.1	19.0	62.6	62.8	30.7	52.6	63.0
III.116	13.8	60.3	62.6	26.4	56.7	58.5	24.6	59.6	59.8	4.8	62.4	64.5
III.117	24.1	56.7	53.4	23.4	57.6	61.4	24.7	57.7	60.4	10.4	61.3	65.6

Tabla 67. Centros de masa del compuesto III y su serie derivada (serie III) en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
III	7.4	9.9	8.1	-1.6	11.0	12.0	-1.6	13.1	12.5	10.4	7.2	11.9
III.1	1.3	9.4	10.2	0.9	11.0	9.7	-1.1	9.7	13.1	10.6	5.1	10.6
III.2	5.6	11.1	10.2	8.9	9.3	10.4	4.9	11.6	11.9	14.9	15.5	9.1
III.3	5.3	11.0	9.6	-5.1	13.4	11.0	6.0	10.7	14.4	3.0	10.2	13.6
III.4	5.6	9.9	9.8	6.7	9.5	11.3	6.1	10.1	10.2	7.4	12.8	10.4
III.5	1.1	9.3	9.8	3.7	13.6	12.0	3.0	10.2	12.4	-8.8	13.3	8.3
III.6	0.0	9.1	9.4	1.3	13.0	10.7	0.0	14.1	11.7	-10.9	12.9	9.0
III.7	2.7	8.7	12.1	6.6	11.4	10.9	0.7	10.9	12.6	16.2	8.9	7.0
III.8	3.2	9.5	11.2	5.4	9.1	10.7	-3.3	10.4	13.7	-7.9	14.7	9.0
III.9	0.9	9.4	11.2	4.1	8.7	12.5	2.2	8.2	14.6	-5.0	12.8	15.5
III.10	-0.7	9.4	12.3	2.6	11.0	10.8	7.3	8.9	9.5	-6.4	13.8	12.4
III.11	5.9	10.6	10.2	4.6	10.4	10.8	4.9	9.7	10.2	7.2	16.5	15.1
III.12	3.9	8.8	11.3	3.4	10.3	11.2	3.2	10.4	14.9	8.1	12.3	11.4
III.13	7.5	9.1	10.4	9.5	9.0	13.0	0.0	13.8	12.3	-14.4	6.3	15.0

III.14	2.1	8.9	11.9	2.1	9.7	11.5	7.9	13.0	9.1	11.9	6.7	8.5
III.15	5.4	8.9	9.3	0.1	13.8	10.8	7.5	8.7	12.8	-3.8	14.1	12.5
III.16	1.0	9.4	10.2	-2.5	10.2	14.1	1.2	11.7	12.5	-5.5	15.4	11.6
III.17	0.0	9.0	9.4	2.0	10.0	10.1	6.6	7.8	12.2	3.0	9.0	15.1
III.18	1.0	8.7	9.9	8.2	8.4	11.0	8.7	9.7	9.0	9.8	7.0	16.0
III.19	7.1	6.5	13.0	4.7	12.9	10.2	7.2	14.1	9.0	10.7	5.8	11.1
III.20	3.3	9.0	9.6	1.3	13.5	11.6	3.0	11.5	9.4	-1.9	9.7	14.5
III.21	1.8	8.8	11.8	9.6	7.9	11.9	1.4	13.8	12.5	-14.3	15.0	13.2
III.22	4.6	11.2	9.3	-1.5	14.9	10.5	3.5	8.9	15.6	-7.5	14.1	13.1
III.23	2.9	9.0	10.8	2.1	9.2	11.0	4.7	9.1	14.1	14.1	8.7	7.6
III.24	3.0	8.9	10.5	0.9	11.8	11.8	3.7	11.9	12.0	14.7	14.6	8.0
III.25	4.6	9.7	9.4	7.8	11.3	11.8	2.6	9.5	13.6	16.5	4.3	15.5
III.26	5.3	9.1	11.0	7.3	9.9	12.2	-2.3	13.0	12.9	-5.4	15.2	14.8
III.27	3.0	11.2	10.3	6.7	10.9	11.5	0.4	11.4	11.9	-11.8	14.4	9.6
III.28	10.4	7.6	9.0	-2.6	10.2	13.6	7.2	14.0	10.1	-10.5	14.9	10.8
III.29	4.9	10.0	9.1	4.6	9.1	11.6	7.7	11.0	11.7	12.9	2.8	14.1
III.30	5.2	8.5	10.6	-0.2	13.0	11.4	5.0	14.7	12.3	13.1	4.5	9.8
III.31	5.1	11.3	10.0	0.6	10.9	11.4	-2.8	11.5	12.6	19.8	14.2	9.0
III.32	5.0	8.5	9.9	5.1	9.4	13.2	-1.2	12.6	13.9	12.2	2.8	12.5
III.33	2.1	11.5	11.1	3.6	9.0	13.9	-4.2	13.1	11.3	7.1	11.1	17.5
III.34	10.9	4.1	8.3	1.8	11.9	10.3	2.8	9.1	11.0	8.1	10.5	14.4
III.35	0.6	8.9	10.3	-4.0	9.9	11.4	10.9	4.8	10.7	2.0	11.3	11.4
III.36	1.6	8.8	9.5	6.0	10.5	9.0	4.0	11.3	10.7	11.1	5.2	11.7
III.37	0.9	9.0	10.6	0.3	10.5	10.4	7.3	10.9	11.1	1.3	6.1	18.9
III.38	0.5	9.2	10.3	5.7	7.4	14.4	2.2	9.0	14.3	10.2	7.4	12.2
III.39	0.8	9.0	10.0	-3.6	12.8	11.4	4.2	10.3	11.9	13.1	6.2	6.5
III.40	6.3	7.6	8.1	5.9	8.2	13.3	5.6	8.4	12.4	-14.0	7.5	11.0
III.41	0.1	9.0	10.3	6.2	6.8	11.9	3.4	10.2	11.5	8.8	15.3	9.6
III.42	-0.9	6.3	7.3	0.3	12.2	10.5	2.4	9.2	14.8	5.1	8.0	15.4
III.43	0.1	9.1	10.2	4.6	10.2	10.6	8.4	12.3	11.9	-5.8	9.5	15.0
III.44	2.2	6.0	6.0	0.5	15.2	10.4	5.9	10.3	9.5	3.0	11.9	12.9
III.45	0.6	8.4	9.8	-2.8	14.1	10.1	10.6	12.5	9.2	5.5	11.5	12.4
III.46	1.1	10.6	9.9	3.6	8.6	13.6	0.6	10.9	10.4	-2.8	15.4	14.3
III.47	5.7	7.7	10.3	2.2	12.3	10.8	5.5	7.7	14.5	-13.2	14.7	4.0
III.48	0.1	8.8	9.6	7.7	9.1	11.4	-5.0	11.0	11.4	14.7	11.7	13.3
III.49	5.3	7.1	11.7	1.2	9.6	13.8	1.4	12.8	13.9	12.6	11.1	14.1
III.50	0.8	9.3	9.8	2.3	10.6	12.2	1.8	9.6	10.8	12.4	6.3	8.7
III.51	0.2	8.8	10.5	-0.5	10.0	12.7	-0.3	10.0	15.3	12.3	5.7	13.8
III.52	6.2	7.7	8.4	4.3	10.0	12.9	9.7	8.6	13.1	0.5	11.8	11.2
III.53	0.7	9.1	10.1	3.2	14.5	10.7	-4.8	13.5	11.7	-3.1	12.2	18.1
III.54	5.7	8.4	10.7	-1.9	9.9	11.5	1.9	10.4	11.7	-5.7	12.2	12.4
III.55	1.5	8.7	11.5	7.3	8.2	11.7	8.8	10.6	10.2	9.7	16.2	10.4
III.56	0.8	9.0	10.1	8.6	5.7	15.2	8.3	11.5	12.4	14.9	4.3	7.8
III.57	1.0	9.0	10.2	0.6	9.7	12.8	11.8	8.2	10.5	6.6	10.0	11.6
III.58	2.5	9.2	10.0	-0.4	14.4	11.7	7.6	10.5	11.1	12.7	6.9	13.3
III.59	0.2	9.6	11.3	1.6	11.3	13.4	5.0	10.0	12.7	5.7	13.3	13.8
III.60	-0.8	10.0	11.1	8.1	6.9	13.3	2.7	9.3	13.9	7.6	11.4	13.6
III.61	0.6	7.2	6.6	0.9	13.2	11.0	7.5	7.7	14.8	14.5	2.5	15.3
III.62	1.9	9.2	9.7	1.3	9.7	12.3	4.0	10.8	11.7	1.6	10.7	11.1
III.63	2.2	8.7	9.7	5.9	8.4	10.1	5.7	9.1	10.7	19.0	2.6	13.6
III.64	2.6	9.2	8.8	4.5	8.7	8.9	4.3	10.6	13.4	-11.5	11.0	11.3
III.65	-0.1	9.5	9.8	-3.3	12.5	9.9	-0.5	13.5	10.4	19.5	9.5	13.1
III.66	1.1	9.0	10.0	-0.6	13.7	10.9	6.6	9.0	11.9	-4.7	12.5	12.6
III.67	1.5	8.9	10.4	-2.5	9.6	11.0	2.6	11.6	10.2	11.8	3.6	12.7
III.68	1.7	9.0	9.7	-3.5	11.1	12.0	2.4	9.2	13.0	-7.0	13.4	11.6
III.69	1.7	9.0	10.1	9.1	6.4	12.5	-4.2	13.8	10.0	16.2	6.9	19.5
III.70	-0.3	8.5	9.1	10.5	7.4	11.5	4.9	10.8	10.3	7.5	9.8	12.0
III.71	0.6	9.4	9.4	-3.7	14.7	9.6	-1.8	8.3	15.2	-8.1	13.4	12.6
III.72	1.9	7.3	11.7	0.1	13.2	10.2	-2.3	12.3	12.3	11.6	11.5	11.7
III.73	5.7	7.3	12.3	6.3	9.4	12.6	-0.3	9.8	11.9	0.7	12.5	11.3
III.74	2.9	8.3	11.7	-0.9	14.6	12.5	-1.6	8.7	13.3	10.9	14.8	12.2
III.75	4.4	9.0	7.9	-4.4	10.5	9.8	2.6	9.0	15.5	10.0	14.0	11.8
III.76	4.6	8.3	8.7	1.4	9.1	12.3	7.7	5.5	14.5	11.6	12.8	9.8
III.77	5.1	7.0	12.4	2.3	11.7	11.7	3.8	10.0	14.5	12.5	2.2	12.7
III.78	-0.8	9.4	11.8	2.6	9.2	11.0	-3.7	11.3	10.7	15.3	2.2	10.1
III.79	1.1	8.8	9.2	2.2	9.2	9.1	0.6	9.7	13.1	3.1	7.8	15.1
III.80	2.0	8.4	12.3	0.1	10.6	13.4	1.3	10.1	14.3	-4.4	12.5	14.5
III.81	1.5	9.0	9.6	0.7	13.3	12.3	4.3	9.3	12.2	4.9	9.4	14.4
III.82	3.2	8.1	9.6	2.5	9.5	10.5	9.7	4.6	12.3	16.5	12.5	11.7
III.83	2.0	8.9	9.4	-0.1	11.0	12.4	-1.6	8.6	15.7	8.8	2.8	16.3
III.84	1.1	8.9	11.4	-1.8	14.3	11.5	5.7	6.2	17.0	-7.2	18.4	10.0
III.85	6.0	8.3	9.2	-0.3	10.6	10.2	-0.5	10.4	10.6	9.6	6.2	13.0
III.86	-0.1	9.9	9.8	1.8	10.3	10.6	6.5	8.4	9.5	0.5	10.8	14.1
III.87	1.6	9.1	9.6	5.1	12.6	9.7	7.1	11.8	14.1	-4.2	12.6	13.4
III.88	0.6	9.0	10.2	9.6	6.9	11.1	8.6	6.9	9.6	13.9	6.7	12.8
III.89	-3.6	8.1	9.7	3.3	10.2	10.4	-5.8	11.9	9.0	14.8	1.3	10.4
III.90	3.4	7.8	7.7	1.3	8.8	12.9	4.2	9.9	11.0	4.3	10.2	13.5
III.91	1.5	8.8	9.6	5.5	8.9	9.8	0.8	10.1	11.1	-2.9	19.5	8.7
III.92	1.1	9.0	10.2	5.7	10.8	12.6	6.4	6.6	13.2	8.0	8.3	17.3

III.93	6.0	8.1	12.2	-0.7	7.9	14.9	-1.9	10.8	13.2	16.1	15.9	6.8
III.94	1.0	9.9	12.4	-0.8	10.3	13.1	-2.0	14.8	10.0	0.1	7.8	16.0
III.95	-0.4	9.4	12.2	4.0	8.8	15.1	7.6	6.8	14.0	8.5	5.4	13.2
III.96	6.3	6.9	12.8	8.4	11.4	9.4	-0.5	17.7	8.8	13.6	6.4	13.7
III.97	-0.4	8.3	10.4	-2.7	14.8	9.0	-0.4	12.2	10.8	-6.2	15.1	12.3
III.98	-0.6	9.2	11.4	-5.1	14.2	11.9	7.7	11.3	10.0	6.8	6.0	16.1
III.99	3.8	7.6	8.1	0.5	12.3	13.3	8.0	7.6	11.7	12.8	0.3	15.4
III.100	1.6	8.9	11.9	4.2	9.5	11.1	1.8	13.0	12.2	-1.4	11.7	16.2
III.101	-5.4	11.6	8.5	0.0	11.6	13.9	-0.1	10.9	11.4	9.3	8.8	11.6
III.102	6.0	8.9	9.8	6.6	9.0	10.5	9.5	9.7	12.0	13.8	2.8	15.9
III.103	0.0	10.5	9.9	6.6	8.8	10.9	3.8	10.3	10.7	-4.8	13.3	9.1
III.104	0.2	9.9	10.9	-2.2	8.6	16.4	0.1	11.4	10.6	4.8	7.9	15.5
III.105	-5.8	11.0	9.2	5.6	10.2	12.8	7.2	8.0	12.3	-10.6	14.2	12.1
III.106	2.0	8.9	9.8	6.0	10.0	10.4	6.1	9.5	12.1	17.1	2.3	8.8
III.107	1.8	9.1	10.0	-4.3	12.2	12.3	5.9	6.8	14.3	16.7	4.0	16.0
III.108	-0.3	10.3	9.7	7.0	8.5	9.2	5.1	7.9	12.6	6.7	12.1	13.5
III.109	0.4	9.5	10.5	3.1	7.7	14.6	2.2	9.0	15.9	14.8	2.7	9.4
III.110	0.1	9.0	12.1	6.3	8.3	12.7	7.2	5.2	14.9	-8.4	12.5	10.6
III.111	0.4	9.3	11.4	7.4	8.1	12.5	0.0	8.7	13.1	10.7	4.1	16.9
III.112	-0.6	9.2	11.9	-2.5	16.0	9.5	9.6	5.9	11.7	11.7	4.0	15.1
III.113	1.3	9.5	12.0	7.0	7.2	13.4	4.0	10.7	11.4	14.9	11.0	5.7
III.114	-1.1	9.5	12.2	-1.6	10.8	11.5	3.7	9.5	12.4	12.0	7.1	19.7
III.115	-2.6	9.3	13.0	2.5	11.1	12.6	-0.4	12.2	10.8	0.0	10.4	15.1
III.116	-0.8	9.5	12.4	5.2	7.8	13.4	9.7	5.5	12.1	12.4	3.3	19.4
III.117	-0.9	9.7	12.7	3.3	8.6	11.8	-0.6	11.8	10.4	1.8	10.2	14.1

Tabla 68. Centros de masa del compuesto IV y su serie derivada (serie IV) en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
IV	15.6	59.3	62.5	22.8	58.9	64.8	25.0	58.7	64.5	30.5	66.2	56.7
IV <sub>†</sub>	20.8	58.1	58.5	22.3	60.1	62.6	27.2	56.8	59.8	16.1	63.7	62.9
IV.1	18.1	60.4	61.1	23.8	58.2	58.9	26.9	56.9	57.9	30.2	55.5	67.0
IV.2	24.4	57.8	56.6	12.1	62.7	63.8	21.7	60.9	62.9	27.3	60.3	61.6
IV.3	22.1	58.6	57.3	25.3	58.8	62.7	23.9	60.9	62.2	28.9	58.5	69.6
IV.4	25.4	55.9	56.5	25.5	58.7	63.8	25.2	62.4	63.2	31.8	54.4	64.7
IV.5	23.3	57.9	57.7	22.8	60.2	59.9	26.6	57.4	60.6	30.7	58.6	46.7
IV.6	25.2	56.1	56.3	23.2	59.0	59.9	26.6	58.6	58.4	31.3	51.7	58.1
IV.7	15.4	59.9	63.2	26.6	59.3	63.7	26.0	57.5	57.7	23.1	67.0	58.2
IV.8	24.5	57.1	56.2	19.7	62.2	62.0	26.6	57.0	54.1	30.4	60.5	69.7
IV.9	23.2	58.2	58.1	12.8	60.3	64.3	26.4	57.0	56.5	25.0	60.8	68.6
IV.10	24.7	56.6	56.5	25.5	57.2	56.8	26.7	57.4	61.0	30.7	54.0	54.5
IV.11	23.0	58.4	59.0	25.5	56.8	56.2	24.8	62.3	64.5	28.5	57.0	65.1
IV.12	21.9	58.6	59.1	27.0	58.3	63.8	16.0	63.5	64.3	26.1	59.9	68.2
IV.13	23.6	59.1	57.4	18.4	61.0	64.1	25.3	58.1	56.9	30.2	58.1	62.2
IV.14	17.8	60.4	63.1	24.3	59.7	63.7	24.4	61.5	59.0	27.8	62.4	61.0
IV.15	15.1	62.2	63.7	18.7	61.4	61.4	26.5	58.2	57.8	27.8	64.1	62.8
IV.16	25.6	57.0	57.2	24.9	60.4	62.5	18.0	63.8	63.3	22.4	65.2	64.0
IV.17	23.7	58.6	58.1	23.9	60.1	62.3	25.3	59.6	56.3	32.4	61.9	50.5
IV.18	18.3	61.6	62.5	19.9	59.9	61.0	24.8	57.0	56.4	30.0	60.8	64.6
IV.19	23.3	58.3	59.2	21.9	60.4	60.9	25.1	57.6	56.3	28.1	59.1	61.9
IV.20	17.6	61.0	61.9	23.5	62.0	64.1	24.0	58.9	58.1	18.0	61.5	67.2
IV.21	18.5	60.6	61.5	24.0	60.1	58.8	18.9	62.6	63.9	29.9	55.5	66.1
IV.22	15.0	60.9	64.8	23.6	59.0	57.4	22.3	61.3	61.2	26.2	65.2	64.0
IV.23	25.7	56.8	57.2	25.3	59.1	61.4	19.3	62.1	63.7	31.5	64.0	49.8
IV.24	19.2	61.2	61.1	23.1	60.6	63.5	23.3	59.6	60.9	32.2	59.5	65.9
IV.25	16.0	60.6	63.9	23.7	60.7	59.8	26.4	59.4	61.4	28.5	61.4	69.1
IV.26	26.6	57.2	56.7	21.5	58.7	58.4	25.2	59.6	61.9	26.9	62.8	63.8
IV.27	19.0	60.6	61.3	24.8	59.1	62.6	23.5	58.3	57.6	25.7	64.4	59.7
IV.28	15.8	61.7	64.9	26.1	59.7	64.8	27.6	60.8	59.8	29.1	60.8	66.0
IV.29	26.7	56.6	56.2	23.9	59.7	62.0	24.8	61.2	63.7	35.4	56.0	66.4
IV.30	22.0	58.3	59.7	23.9	60.0	60.7	24.5	57.4	54.9	31.7	56.8	61.3
IV.31	22.4	57.2	56.7	23.5	58.8	60.6	22.2	61.3	62.6	29.0	60.8	56.5
IV.32	24.4	57.1	56.4	22.1	60.0	62.2	26.1	57.0	58.2	29.0	60.9	67.6
IV.33	18.2	60.5	61.3	27.1	60.4	58.8	17.5	60.2	63.1	29.4	52.3	48.7
IV.34	25.2	56.8	56.2	20.3	61.8	62.6	25.1	58.5	59.4	32.4	50.4	60.9
IV.35	20.6	60.6	60.6	22.9	59.1	58.6	26.1	58.1	57.5	24.8	62.0	60.2
IV.36	16.4	60.6	63.5	26.2	58.8	61.7	24.8	56.3	55.9	28.4	62.6	62.3
IV.37	11.5	60.1	63.9	23.3	59.3	60.1	19.6	62.7	62.4	26.0	63.8	60.6
IV.38	18.1	60.4	62.0	24.0	60.2	63.3	25.1	59.3	58.0	32.3	49.0	53.4
IV.39	24.2	57.5	56.6	23.2	59.8	63.0	26.5	59.2	62.1	31.4	60.8	59.5
IV.40	24.8	57.4	56.9	23.6	59.2	59.1	26.8	57.8	56.8	25.3	63.2	62.7
IV.41	17.4	59.0	62.0	23.4	61.3	60.7	26.2	59.3	55.8	28.2	56.1	59.7
IV.42	17.2	61.0	62.5	26.0	59.1	62.8	27.2	57.1	55.1	33.2	57.8	68.6
IV.43	22.8	58.6	57.5	15.5	59.8	63.9	17.0	63.9	65.3	21.7	62.9	63.9
IV.44	17.7	60.0	62.1	14.3	60.6	64.0	20.7	60.9	62.3	30.6	57.0	71.4
IV.45	16.5	59.1	61.8	24.2	58.8	63.4	13.1	61.2	63.9	29.1	59.1	54.4
IV.46	17.7	59.9	62.6	14.2	61.0	65.0	20.9	62.0	62.5	32.4	47.7	47.0
IV.47	18.7	59.8	62.3	19.9	61.6	61.8	26.9	55.1	54.7	32.4	52.9	46.9

IV.48	22.6	59.2	57.8	25.1	55.3	54.7	24.2	62.0	60.6	28.8	56.4	64.9
IV.49	14.3	60.1	64.5	24.3	58.2	65.2	15.0	61.4	64.9	25.9	64.4	60.8
IV.50	23.4	58.6	58.2	24.4	59.6	63.1	27.0	58.6	56.0	31.2	52.2	54.5
IV.51	22.5	57.9	58.8	24.3	56.1	56.1	18.1	60.8	62.1	27.5	57.0	63.5
IV.52	20.0	60.3	59.4	26.1	57.6	64.6	24.8	58.8	66.4	16.0	65.0	69.8
IV.53	21.6	58.7	61.3	26.2	59.5	66.6	18.1	60.5	63.5	27.3	58.8	61.7
IV.54	23.6	57.9	58.3	24.6	59.2	63.3	25.6	56.5	55.4	25.4	62.9	63.1
IV.55	24.5	59.1	57.3	22.4	60.1	61.0	23.7	60.8	63.3	29.4	57.4	67.0
IV.56	17.9	60.7	61.8	26.4	58.1	63.1	25.7	55.6	55.7	32.4	61.4	50.1
IV.57	23.2	58.5	56.7	14.2	63.2	62.9	22.6	60.6	62.9	17.1	66.0	66.1
IV.58	23.5	57.1	57.3	13.2	61.4	65.7	10.8	61.6	65.2	24.9	62.9	63.5
IV.59	22.2	59.3	58.8	26.9	58.6	59.9	16.6	61.2	63.9	31.5	54.7	66.5
IV.60	23.6	56.8	54.5	20.0	60.9	64.9	22.7	62.8	63.4	29.1	57.3	61.9
IV.61	19.0	60.8	62.8	20.1	59.2	60.0	25.4	61.4	64.2	29.4	55.9	64.7
IV.62	19.1	61.6	61.6	21.4	61.1	61.9	18.1	61.6	65.6	31.7	58.1	63.6
IV.63	18.2	60.1	62.3	22.9	61.1	62.7	25.2	59.0	61.8	25.9	59.2	61.8
IV.64	25.9	56.5	61.3	25.5	56.9	58.1	23.0	63.8	60.1	21.5	61.8	63.6
IV.65	16.7	60.3	63.0	27.9	56.2	62.8	24.9	61.0	59.3	30.3	57.3	65.1
IV.66	13.7	61.3	64.2	25.2	57.3	55.5	24.1	63.3	58.4	27.0	60.8	70.8
IV.67	23.8	59.1	60.0	26.1	58.0	59.0	25.1	56.5	55.1	23.6	62.0	61.7
IV.68	16.9	60.3	62.6	24.4	59.7	60.1	23.9	58.3	58.9	29.7	59.9	60.0
IV.69	22.5	58.6	58.5	27.4	56.4	65.3	17.6	59.4	62.4	25.9	60.2	66.4
IV.70	23.3	58.2	58.3	24.3	59.2	64.9	25.3	57.9	56.6	24.9	63.8	59.3
IV.71	17.6	60.5	63.0	21.5	61.2	61.7	26.9	57.2	60.0	31.5	58.4	70.7
IV.72	25.2	56.6	55.0	21.4	62.2	62.4	24.2	60.6	61.6	30.4	62.5	55.4
IV.73	13.3	60.1	64.8	22.9	59.8	65.4	13.1	61.5	64.9	33.3	60.5	63.3

Tabla 69. Centros de masa del compuesto IV y su serie derivada (serie IV) en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
IV	-1.7	7.9	11.1	-1.2	12.2	11.1	7.2	8.5	11.2	5.0	7.0	19.6
IV.†	6.1	8.0	8.1	7.9	7.3	10.8	8.7	11.4	10.8	5.4	7.1	19.1
IV.1	1.6	10.2	11.8	6.1	11.3	12.7	-4.8	9.9	14.6	17.7	15.5	8.0
IV.2	3.4	9.7	11.0	9.3	10.8	11.5	1.6	9.5	13.8	15.7	5.1	7.6
IV.3	-3.4	12.4	11.3	-4.0	14.9	10.3	3.8	13.7	12.6	11.2	6.2	16.9
IV.4	6.3	9.1	9.9	-2.9	12.5	15.0	5.9	10.7	10.7	0.1	14.3	15.5
IV.5	6.4	9.3	10.4	5.1	8.3	15.6	9.6	10.5	10.6	13.5	11.9	13.1
IV.6	1.9	10.9	10.2	-0.2	12.5	13.1	-4.0	14.1	11.5	13.9	6.5	15.2
IV.7	-0.7	8.2	14.9	7.3	8.2	12.5	9.2	9.8	14.4	17.3	-1.1	11.9
IV.8	6.1	8.5	9.9	8.9	9.9	13.0	5.3	10.4	14.5	-8.1	13.5	15.0
IV.9	6.2	9.1	9.7	6.5	9.6	11.5	-0.6	14.9	13.7	12.0	10.0	11.3
IV.10	1.6	11.4	10.1	6.7	10.7	13.9	6.9	9.9	11.8	2.2	14.0	13.3
IV.11	5.9	9.0	12.0	-3.5	13.2	10.7	12.5	6.9	12.5	16.8	5.7	16.3
IV.12	4.0	9.9	12.0	6.1	11.6	12.5	1.9	12.6	13.9	2.4	13.2	12.3
IV.13	1.5	10.5	11.6	-5.5	14.7	12.2	-5.9	13.0	11.6	-6.2	17.1	12.8
IV.14	2.8	10.0	11.2	8.6	11.6	10.5	11.4	8.5	12.6	-3.3	10.9	16.5
IV.15	3.3	9.5	12.3	6.0	10.0	12.1	-4.5	13.0	11.1	14.5	3.0	13.6
IV.16	6.6	9.5	10.5	5.8	10.2	10.6	3.9	11.6	13.3	3.4	10.5	15.8
IV.17	7.1	8.7	10.5	-3.9	11.4	13.2	6.8	8.9	11.5	6.3	10.7	16.8
IV.18	1.3	11.0	11.7	-5.3	11.4	12.2	3.5	12.0	13.7	-5.4	19.3	11.0
IV.19	6.9	8.5	11.5	10.6	6.9	12.0	9.6	10.7	11.8	16.6	1.1	10.7
IV.20	2.0	10.4	10.5	5.8	10.3	11.5	7.3	8.3	15.6	15.6	6.6	15.2
IV.21	4.4	10.2	10.9	2.2	10.3	15.2	-0.8	12.4	17.0	5.3	13.2	13.2
IV.22	6.0	9.1	10.6	3.0	12.6	11.6	-5.0	14.4	10.5	-3.6	13.4	17.6
IV.23	2.3	10.8	11.9	4.5	8.5	14.5	-1.1	12.4	13.2	16.3	4.1	12.9
IV.24	6.1	10.4	10.2	6.3	11.9	12.2	5.3	13.8	13.9	-13.5	17.9	10.9
IV.25	7.3	9.0	13.0	-4.4	12.0	12.3	8.6	10.3	12.9	3.1	10.2	15.9
IV.26	-2.0	10.2	13.2	6.7	13.1	12.7	5.3	11.8	12.5	8.6	10.2	14.6
IV.27	0.5	12.0	13.3	4.2	10.6	13.1	3.6	10.5	14.5	-13.9	17.8	6.8
IV.28	7.0	9.2	10.6	6.5	11.0	13.2	1.4	13.4	13.2	2.5	12.4	16.4
IV.29	9.0	7.2	12.0	8.7	12.6	11.3	4.0	14.3	14.2	-8.6	14.0	15.5
IV.30	0.8	9.9	12.9	4.6	8.7	15.5	-7.2	13.9	15.7	14.0	5.8	12.6
IV.31	3.3	9.7	11.1	10.0	11.5	10.5	7.0	8.5	15.0	5.2	13.0	11.5
IV.32	-6.0	12.6	10.1	0.8	13.9	12.2	0.2	12.0	13.3	-4.1	14.1	15.6
IV.33	5.7	8.9	10.5	-2.5	13.2	11.6	9.9	7.6	12.5	14.8	1.8	15.4
IV.34	-1.0	12.5	11.9	5.3	10.0	12.8	2.7	12.1	11.6	-12.6	13.9	13.8
IV.35	3.6	9.4	10.8	3.9	14.8	11.2	4.3	10.2	13.4	-0.7	11.9	15.8
IV.36	1.3	11.1	10.8	5.6	11.0	11.4	-2.7	14.0	13.6	6.6	6.8	16.1
IV.37	-1.6	13.2	12.4	-1.3	11.2	13.6	5.0	8.5	16.0	-2.4	13.5	13.0
IV.38	0.3	12.0	11.8	4.8	8.4	13.0	5.6	10.6	15.7	14.5	9.9	8.8
IV.39	-3.5	11.5	10.9	5.0	15.5	12.6	-8.2	13.7	15.2	9.7	10.3	14.3
IV.40	-0.8	12.4	11.6	0.6	10.9	13.9	7.8	10.6	14.1	-1.0	11.3	17.2
IV.41	3.4	10.9	10.2	-3.8	12.8	10.4	10.5	7.6	11.9	-2.0	10.7	15.6
IV.42	3.6	8.2	11.1	2.7	10.7	11.9	7.0	7.7	14.6	-9.6	10.6	14.3
IV.43	0.9	10.3	11.0	-0.6	11.1	12.5	3.0	14.5	13.5	-2.1	13.5	14.6
IV.44	3.3	9.6	10.3	7.0	13.5	9.5	10.0	11.0	9.2	-5.3	14.4	10.4
IV.45	1.4	9.8	10.0	-6.0	14.9	8.5	3.9	9.2	13.0	17.8	1.0	17.4
IV.46	4.8	9.6	10.4	4.8	9.5	12.3	-1.4	12.9	12.8	2.2	13.6	14.2

IV.47	7.5	9.8	9.5	-2.1	14.4	11.9	-3.7	14.7	12.5	-3.2	9.4	15.2
IV.48	4.7	10.2	10.6	-0.5	13.3	13.5	-1.5	10.4	15.5	-0.2	13.5	12.7
IV.49	1.0	10.7	11.5	0.5	14.3	11.5	-0.2	13.9	13.1	3.4	15.2	10.2
IV.50	-4.3	11.4	11.7	-1.7	10.6	13.9	3.9	11.9	14.3	13.7	11.9	12.7
IV.51	5.1	8.7	9.6	7.1	9.0	11.4	3.8	13.2	13.5	-3.9	15.7	10.5
IV.52	6.9	9.4	9.7	-4.0	13.4	13.9	5.4	10.6	13.9	18.4	2.1	12.5
IV.53	4.8	7.9	10.7	4.9	11.4	11.9	7.0	10.0	13.7	16.2	-0.7	10.8
IV.54	6.7	10.4	9.8	3.0	13.2	10.9	-0.9	10.1	13.2	-1.0	15.6	11.5
IV.55	7.4	9.3	8.4	3.3	11.8	11.8	-1.9	13.1	14.5	17.7	1.4	18.5
IV.56	0.2	10.7	11.9	3.4	11.6	13.5	8.6	12.9	11.8	7.3	10.4	16.2
IV.57	7.5	8.5	9.5	0.1	15.3	11.2	-0.5	9.2	13.4	12.7	4.2	12.1
IV.58	5.5	9.0	9.9	0.0	12.3	12.3	8.2	11.0	11.0	15.0	8.0	10.5
IV.59	0.1	10.8	11.7	3.2	11.9	13.3	-5.6	13.6	12.2	15.0	5.5	8.3
IV.60	5.0	9.5	10.4	1.8	10.5	11.7	-1.1	14.9	12.1	11.0	8.3	13.1
IV.61	-0.8	10.8	12.4	6.0	11.2	12.2	7.2	12.5	13.1	9.7	9.6	11.6
IV.62	2.2	9.5	11.2	1.9	10.4	16.1	2.4	13.2	12.5	5.3	13.0	14.6
IV.63	-1.1	9.5	13.1	3.2	9.9	12.7	3.0	11.5	10.5	8.5	13.0	12.1
IV.64	5.1	10.5	11.5	6.9	10.1	12.2	6.7	15.5	11.9	-3.1	12.1	13.0
IV.65	0.6	11.4	12.1	3.5	14.2	12.5	4.4	12.8	11.8	0.3	14.0	14.0
IV.66	1.9	10.9	11.7	0.6	12.8	12.4	3.8	12.5	12.0	4.4	13.5	13.6
IV.67	-0.5	8.5	10.4	5.7	11.0	11.9	-5.4	12.8	14.9	14.6	6.0	14.7
IV.68	0.7	9.6	13.0	8.2	9.4	12.2	1.4	13.0	13.9	11.4	11.3	11.1
IV.69	7.0	7.6	10.9	11.3	11.9	10.2	-4.1	14.3	11.5	8.0	16.5	10.4
IV.70	3.0	11.5	12.3	5.0	8.9	15.6	7.2	15.6	11.3	1.3	11.4	16.2
IV.71	6.2	8.6	12.8	1.3	12.1	13.9	8.4	11.8	12.4	-10.3	14.6	16.9
IV.72	-4.3	11.0	12.4	5.8	9.9	14.3	8.1	15.8	10.0	9.5	9.6	13.2
IV.73	2.0	11.0	10.8	6.4	15.2	10.4	-1.1	13.2	14.9	12.7	8.4	14.4

Tabla 70. Centros de masa del compuesto V y su serie derivada (serie V) en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
V	14.5	59.7	63.1	22.0	59.9	63.6	27.7	56.2	60.6	27.6	60.1	68.7
V.1	20.4	54.5	55.7	24.3	58.1	60.1	10.1	61.0	64.5	24.4	63.2	61.9
V.2	18.5	58.0	59.8	22.9	58.8	63.0	23.4	58.8	63.5	28.6	55.6	60.3
V.3	20.5	56.7	58.1	21.4	62.6	59.2	25.2	55.5	55.4	28.3	57.0	65.5
V.4	22.2	56.1	56.1	25.0	57.3	63.0	25.4	55.9	56.7	30.7	53.7	59.1
V.5	17.1	58.3	61.3	20.5	62.0	60.0	21.6	58.7	58.7	29.0	54.9	60.6
V.6	17.3	58.6	60.2	20.1	60.9	63.6	14.1	59.8	65.4	30.1	53.1	63.7
V.7	20.7	54.5	55.9	23.2	58.0	62.7	26.6	53.2	53.0	24.4	63.3	63.3
V.8	21.9	57.1	58.7	23.7	57.5	59.2	26.1	54.9	57.2	30.1	55.8	64.9
V.9	21.5	56.8	57.7	24.6	55.1	55.2	25.1	57.2	59.8	30.5	43.4	55.4
V.10	15.9	59.1	64.0	22.0	57.8	57.7	24.5	57.7	59.5	28.1	58.0	69.8
V.11	19.7	59.2	59.7	26.2	57.8	63.9	20.6	60.3	65.9	24.3	59.5	68.0
V.12	24.0	57.5	54.1	14.7	59.7	63.9	19.0	60.3	62.4	32.9	44.3	57.3
V.13	18.3	58.5	61.7	22.5	58.3	61.3	23.9	56.7	57.1	28.1	59.3	67.6
V.14	21.1	57.7	57.4	14.6	60.1	62.7	17.5	61.9	62.5	26.2	57.8	54.7
V.15	15.8	60.0	64.1	16.3	62.2	62.1	18.5	59.1	60.5	27.9	57.3	62.4
V.16	16.9	59.5	62.6	19.3	59.2	63.3	26.5	57.3	65.6	15.3	61.5	67.3
V.17	15.5	59.4	62.8	26.9	55.1	61.8	20.6	60.2	63.1	27.9	58.1	65.8
V.18	20.8	57.3	58.0	20.5	58.5	59.8	24.7	57.5	58.3	28.4	54.9	61.7

Tabla 71. Centros de masa del compuesto V y su serie derivada (serie V) en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
V	-2.3	7.9	11.0	2.2	10.6	11.7	-3.1	13.7	11.4	14.3	14.5	11.2
V.1	4.8	11.8	7.9	3.0	9.8	13.3	1.6	11.3	11.3	11.1	2.4	17.5
V.2	1.2	10.0	9.2	4.2	8.7	12.5	4.8	8.9	12.4	-14.6	13.8	-1.0
V.3	-1.6	6.0	8.5	4.9	7.4	14.3	6.6	7.7	12.3	6.3	9.6	10.4
V.4	1.2	8.6	8.7	5.0	8.0	12.0	-2.5	12.0	14.4	12.2	9.7	10.1
V.5	-1.8	9.2	10.5	3.2	12.3	10.5	1.8	9.1	10.8	6.3	9.4	12.6
V.6	0.0	9.3	9.3	3.1	9.9	10.3	3.0	9.4	14.1	14.0	1.6	15.4
V.7	-1.4	6.4	8.5	4.5	8.6	12.3	4.4	11.0	10.2	11.0	2.6	17.2
V.8	-2.9	8.9	9.6	7.1	8.2	11.5	8.2	12.0	9.9	-6.1	14.4	10.5
V.9	5.5	6.4	11.9	3.5	8.5	14.0	-4.0	11.4	14.3	5.9	10.6	13.3
V.10	1.8	8.7	10.0	1.0	9.2	14.3	5.2	7.5	12.7	4.4	10.7	15.9
V.11	5.0	6.7	11.8	3.8	12.8	10.2	-1.7	11.1	13.2	14.2	2.1	9.0
V.12	-0.6	9.3	12.2	3.5	8.5	12.9	-1.6	10.4	11.8	5.9	10.2	13.4
V.13	1.5	8.5	8.5	7.0	12.4	10.3	-4.5	16.8	9.2	4.9	9.3	13.3
V.14	-1.3	6.5	8.9	2.7	14.4	10.3	6.7	8.5	9.3	0.2	10.0	13.4
V.15	5.8	6.3	13.8	5.0	7.3	14.1	9.4	12.2	14.1	4.5	10.1	12.7
V.16	2.9	9.4	9.5	-1.0	11.3	10.5	10.4	10.4	12.2	8.1	7.5	15.2
V.17	-1.1	7.7	10.4	-3.2	15.1	9.5	5.3	7.9	16.6	5.8	13.5	10.4
V.18	-1.2	9.5	12.3	4.7	7.0	14.4	0.2	7.3	14.7	11.6	4.0	8.9

Tabla 72. Centros de masa del compuesto VI y su serie derivada (serie VI) en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
VI	22.7	55.6	54.6	24.2	58.6	64.6	26.9	56.8	54.4	33.7	45.7	59.1
VI.1	15.0	60.7	65.1	25.4	57.3	56.1	25.0	61.4	59.8	24.4	61.2	65.3
VI.2	15.7	60.6	64.6	26.0	56.2	54.7	19.3	60.4	62.9	32.4	56.6	47.9
VI.3	15.1	59.6	63.8	23.3	61.0	59.6	24.5	62.7	60.2	23.6	63.2	61.3
VI.4	12.8	59.7	64.8	15.7	61.2	65.7	26.3	59.3	60.9	28.2	57.8	65.9
VI.5	24.5	56.1	54.2	27.1	58.1	61.9	26.0	58.8	61.8	34.7	60.8	71.2
VI.6	12.5	59.8	65.3	23.9	59.5	63.1	9.8	61.5	65.8	34.3	58.2	66.5
VI.7	24.0	57.2	55.7	18.3	62.0	63.9	20.3	61.2	61.9	28.6	59.2	57.3
VI.8	25.4	56.8	54.7	28.7	55.8	64.1	18.8	62.5	65.9	13.9	64.0	67.5
VI.9	24.9	56.4	54.3	21.5	60.3	61.3	26.4	54.5	53.1	24.6	62.1	64.5
VI.10	13.1	60.4	66.3	22.1	60.6	66.9	24.0	59.0	63.9	24.9	60.0	64.4
VI.11	22.1	58.2	58.4	19.6	60.2	64.1	24.8	59.0	59.7	31.4	56.5	66.7
VI.12	22.2	58.4	58.2	11.7	60.7	64.8	25.4	56.8	56.7	28.8	58.4	62.2
VI.13	12.2	60.4	65.1	25.5	58.7	60.0	23.3	60.4	58.8	26.2	61.2	59.3
VI.14	14.7	60.2	63.6	23.7	59.9	62.5	24.8	58.3	55.6	27.9	61.3	55.7
VI.15	11.3	60.3	65.7	23.5	58.9	61.8	24.8	59.4	61.3	32.4	47.5	55.8
VI.16	21.6	58.5	59.0	26.1	56.8	55.1	25.7	60.3	58.1	20.8	62.9	68.7
VI.17	14.9	58.5	62.4	24.4	60.3	59.6	26.5	57.5	66.6	24.6	59.9	69.9
VI.18	14.6	60.7	64.3	26.3	54.7	54.1	26.1	59.0	62.6	30.2	56.1	62.9
VI.19	23.9	55.6	54.7	21.7	60.6	60.5	26.5	55.9	51.6	33.3	53.1	61.4
VI.20	24.1	55.8	53.8	19.2	60.5	61.3	24.9	58.6	60.3	3.5	63.3	68.8
VI.21	16.4	58.8	62.4	9.6	59.8	65.1	24.0	61.9	62.1	36.1	58.5	70.0
VI.22	22.6	56.6	55.2	25.9	57.8	64.0	24.4	59.3	58.5	28.9	56.8	62.5
VI.23	14.9	59.0	63.0	25.1	57.1	56.6	22.7	60.1	61.0	25.5	60.2	60.9
VI.24	21.7	56.3	55.2	22.5	60.4	64.8	11.9	61.2	64.8	27.1	57.8	67.8
VI.25	22.8	56.4	55.4	22.6	60.0	61.7	22.9	56.7	56.7	30.7	56.0	60.9
VI.26	15.5	58.5	62.9	24.6	58.7	63.4	24.4	59.1	61.4	28.8	63.1	56.5
VI.27	15.3	59.5	63.0	25.3	53.6	54.0	24.4	59.3	62.4	29.7	63.9	55.9
VI.28	15.0	58.9	62.9	25.7	57.8	58.6	26.0	59.8	60.4	0.3	63.0	59.4
VI.29	15.0	59.5	63.2	22.8	59.4	65.3	24.9	60.4	61.4	29.4	58.2	49.8
VI.30	23.3	55.9	55.7	20.9	59.8	61.9	24.8	56.8	55.1	26.6	58.9	60.6
VI.31	14.9	59.5	63.0	22.4	60.9	59.2	14.4	62.3	63.3	32.4	56.4	61.5
VI.32	20.8	58.6	58.9	26.5	56.0	50.6	25.5	57.3	57.9	31.8	54.3	60.3
VI.33	22.8	56.6	55.6	10.8	61.1	64.9	25.0	56.3	55.7	22.0	60.7	71.0
VI.34	22.8	56.5	56.3	19.8	58.6	59.6	16.0	60.4	64.5	31.1	53.5	56.3
VI.35	23.2	56.2	55.9	26.4	55.2	55.0	27.0	56.5	53.5	25.0	60.2	66.0
VI.36	17.6	58.8	61.0	15.2	62.5	63.1	26.9	61.9	57.7	28.5	57.9	70.5
VI.37	25.3	55.2	54.0	24.7	59.3	64.3	24.0	58.5	59.4	28.3	57.5	60.9
VI.38	24.3	56.3	55.3	24.3	56.8	56.1	23.9	59.8	65.0	27.9	60.0	65.7
VI.39	25.1	56.4	53.8	24.0	59.9	60.8	18.0	63.3	62.7	30.5	58.1	68.5
VI.40	26.5	54.8	51.3	25.0	60.2	59.9	27.2	57.6	59.5	8.0	67.2	65.3
VI.41	26.3	56.0	52.7	21.4	60.5	62.1	20.0	63.0	61.0	28.2	58.8	56.9
VI.42	25.1	54.8	54.8	25.2	58.6	64.3	26.6	56.0	54.6	21.1	62.7	60.9
VI.43	24.9	54.3	53.8	9.6	61.1	63.9	22.1	60.6	62.4	22.2	60.9	64.2
VI.44	12.9	59.4	63.7	22.9	59.1	63.8	18.5	62.9	62.8	6.2	62.4	65.5
VI.45	25.6	54.4	52.9	22.3	60.9	57.6	27.9	55.6	52.6	26.6	62.6	70.0
VI.46	24.0	56.0	53.9	22.7	61.2	61.1	24.1	63.5	59.2	3.9	66.2	59.3
VI.47	25.7	54.5	52.7	24.7	56.4	56.6	24.2	60.6	61.3	32.2	55.8	69.7
VI.48	24.8	54.1	53.6	12.3	59.9	66.7	26.4	56.9	54.6	16.8	65.0	62.4

Tabla 73. Centros de masa del compuesto VI y su serie derivada (serie VI) en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
VI	4.4	9.8	9.0	7.6	7.6	13.1	2.8	11.5	12.2	8.9	7.8	16.3
VI.1	4.8	9.4	10.0	-2.6	13.3	12.5	10.1	10.7	11.3	-10.1	11.8	10.2
VI.2	8.3	11.3	9.3	-5.0	13.2	12.9	11.8	8.0	11.8	4.9	14.8	14.5
VI.3	4.6	8.8	10.9	-5.6	10.8	15.3	8.7	8.2	12.0	-8.6	14.3	17.8
VI.4	-4.8	10.0	13.1	5.1	9.1	13.6	3.2	12.2	13.1	3.9	11.9	12.5
VI.5	-4.8	10.7	11.7	6.1	8.4	14.7	6.4	8.0	14.8	8.4	7.9	14.7
VI.6	5.8	7.6	12.6	4.6	12.6	10.7	8.9	11.9	9.8	5.8	9.2	13.0
VI.7	-3.4	10.2	12.6	-2.6	11.9	12.7	1.8	13.9	12.2	12.9	7.3	10.3
VI.8	-2.6	10.3	13.8	7.3	7.8	13.2	9.5	7.9	14.1	0.8	16.2	12.2
VI.9	-4.7	9.7	12.1	4.9	8.6	13.6	-2.1	11.2	15.8	10.5	10.4	11.2
VI.10	7.7	8.3	10.5	11.5	10.1	9.5	-2.9	11.5	11.2	6.7	9.6	14.3
VI.11	-5.6	10.2	10.9	-5.7	11.5	12.8	3.8	9.1	14.9	13.8	6.8	16.3
VI.12	6.4	9.0	10.7	-1.3	10.8	15.5	-7.2	12.3	14.8	-3.7	12.5	15.6
VI.13	7.9	10.7	9.6	-2.9	12.4	12.4	-0.2	10.1	13.7	-5.6	13.4	14.8
VI.14	-4.5	9.7	11.6	10.5	9.6	10.2	4.4	10.8	11.5	18.8	11.7	9.6
VI.15	-4.8	11.0	11.7	3.1	11.6	12.3	-0.7	12.6	14.1	-8.3	12.7	15.7
VI.16	-7.9	13.8	7.6	6.6	12.5	10.8	10.5	9.5	8.9	12.0	16.7	10.9
VI.17	6.7	7.1	13.8	6.0	9.3	12.8	7.1	16.2	10.7	6.4	10.3	13.9
VI.18	-4.3	10.9	12.8	-3.4	11.6	13.2	5.8	11.0	12.1	10.5	14.6	10.6
VI.19	7.7	10.1	9.7	-0.7	11.6	13.3	3.8	10.7	12.4	14.8	3.8	7.8
VI.20	10.1	8.0	6.3	-4.7	9.7	12.0	6.3	11.0	13.5	15.5	5.5	10.0

VI.21	3.4	9.1	9.5	-0.9	10.7	13.1	12.5	1.4	11.2	-10.2	14.0	11.5
VI.22	7.1	9.2	8.3	-5.3	12.1	12.0	-5.0	10.4	15.8	-6.5	14.4	11.0
VI.23	5.0	9.1	9.2	4.4	11.1	11.8	7.0	12.1	11.0	12.5	15.4	12.8
VI.24	2.7	9.3	9.8	11.6	1.9	13.1	5.2	11.1	10.4	8.2	5.9	15.3
VI.25	-7.1	15.2	7.9	6.8	10.3	9.5	5.5	9.8	13.2	-0.3	11.8	12.0
VI.26	9.5	9.3	6.5	-7.2	12.9	10.6	-3.6	17.6	11.3	18.4	4.6	-1.2
VI.27	10.8	5.6	8.9	1.7	11.2	12.5	-7.6	17.5	11.0	17.7	10.2	5.1
VI.28	6.1	9.5	9.4	4.3	10.7	13.2	7.9	11.3	9.3	10.3	9.7	11.4
VI.29	-4.3	9.5	11.2	7.3	9.5	9.1	11.8	3.9	14.6	-9.0	13.2	11.0
VI.30	-4.4	10.0	10.7	2.6	11.0	10.8	2.0	9.2	14.6	4.3	10.1	12.6
VI.31	3.6	9.0	9.0	6.8	10.2	9.7	8.1	10.6	11.2	9.2	11.9	11.8
VI.32	3.5	9.2	9.7	6.3	16.1	9.8	7.7	7.5	14.0	12.6	6.6	12.0
VI.33	2.8	9.2	10.0	-1.8	10.9	12.2	0.7	11.7	12.4	12.4	6.1	15.6
VI.34	7.5	8.8	8.4	8.9	11.1	10.0	4.0	9.8	15.7	-8.7	16.3	7.8
VI.35	4.3	9.8	9.4	8.5	9.9	10.3	4.2	11.2	11.7	11.0	10.8	8.6
VI.36	10.6	5.7	9.3	4.0	12.8	11.5	-3.0	12.0	12.7	-14.6	5.1	12.3
VI.37	10.1	13.3	8.9	7.3	8.7	12.6	7.1	10.2	13.3	-7.7	12.0	13.2
VI.38	-2.5	9.2	13.0	-1.7	10.4	13.1	9.5	8.4	9.4	0.2	9.9	15.2
VI.39	8.6	10.3	9.7	6.6	11.3	9.7	6.4	8.5	14.0	-9.5	18.3	10.7
VI.40	-5.3	11.0	12.7	-2.2	12.0	14.2	-3.2	11.0	14.6	7.8	10.4	12.0
VI.41	-3.8	9.6	13.5	-0.3	13.9	11.5	8.5	9.5	11.1	12.5	12.3	11.2
VI.42	7.2	8.1	7.8	10.7	9.6	9.4	5.6	12.1	10.4	-12.3	11.5	9.8
VI.43	9.0	8.5	9.5	-1.7	9.5	13.4	-5.7	12.9	14.9	14.4	3.0	11.3
VI.44	5.8	8.3	10.1	7.1	14.1	9.1	3.8	8.6	13.8	-2.9	15.4	11.8
VI.45	9.0	8.1	9.1	9.5	8.7	10.4	-4.2	11.3	14.1	-0.8	14.4	13.4
VI.46	3.9	9.3	9.5	4.5	10.7	11.5	1.4	10.8	15.4	11.1	11.2	10.2
VI.47	2.6	8.3	8.7	4.5	8.0	13.0	-3.0	15.7	10.0	8.6	9.7	11.5
VI.48	8.1	8.3	8.6	-1.5	14.3	11.8	7.1	13.2	10.0	-3.4	10.7	14.4

Tabla 74. Centros de masa de compuestos de la serie VII en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
VII.01	15.0	57.2	61.6	23.9	58.4	65.1	23.1	58.6	57.0	-	-	-
VII.02	24.5	54.3	53.3	24.6	58.9	59.5	17.5	59.3	60.9	-	-	-
VII.03	20.4	59.4	60.8	27.5	56.5	53.3	26.9	56.0	52.5	-	-	-
VII.04	21.8	59.7	58.8	26.9	56.9	63.7	23.1	57.3	57.8	-	-	-
VII.05	24.9	56.7	52.9	16.9	62.3	63.2	23.8	58.3	55.6	-	-	-
VII.06	15.3	57.8	61.3	22.8	59.3	64.6	21.9	58.2	57.6	-	-	-
VII.07	19.9	59.2	60.3	27.6	60.5	54.5	24.2	55.5	51.6	-	-	-
VII.08	16.2	58.6	62.8	25.6	56.5	58.4	24.9	58.2	58.6	-	-	-
VII.09	25.1	57.0	52.9	15.9	61.6	62.8	23.8	59.2	58.2	-	-	-
VII.10	24.6	56.5	53.2	24.7	59.0	65.0	25.2	57.4	57.3	-	-	-
VII.11	23.8	54.7	53.9	23.5	58.4	60.6	22.1	61.4	59.1	-	-	-
VII.12	18.1	58.4	61.0	27.5	56.0	62.8	20.4	58.2	59.9	-	-	-
VII.13	22.7	57.6	56.7	27.1	57.0	63.4	19.5	59.2	61.2	-	-	-
VII.14	23.6	58.6	58.6	23.4	58.4	56.6	17.0	61.2	62.4	-	-	-
VII.15	25.2	56.5	52.2	25.9	57.8	63.7	27.6	56.7	64.3	-	-	-
VII.16	17.9	58.6	61.2	20.2	59.4	60.6	9.2	60.6	64.5	-	-	-
VII.17	21.5	55.4	55.3	19.5	58.8	60.3	24.2	58.6	62.3	-	-	-
VII.18	21.8	59.7	58.1	26.7	56.9	63.2	23.7	55.6	53.8	-	-	-
VII.19	21.0	59.9	58.7	27.2	57.8	64.8	15.7	60.4	62.8	-	-	-
VII.20	13.5	59.7	64.1	20.5	59.9	62.9	22.2	55.3	54.0	-	-	-
VII.21	23.8	55.6	54.2	22.5	60.3	59.4	11.5	58.6	64.8	-	-	-
VII.22	20.6	58.0	58.3	23.5	57.9	59.6	23.3	58.5	59.8	-	-	-
VII.23	24.1	56.9	52.8	22.9	55.2	54.1	20.7	58.3	58.9	-	-	-
VII.24	19.9	60.4	59.4	24.0	58.9	63.4	24.7	55.8	52.5	-	-	-
VII.25	24.8	57.1	54.0	27.0	56.5	63.1	22.7	58.0	59.1	-	-	-
VII.26	20.1	58.8	59.7	23.7	56.4	55.3	14.1	58.4	63.5	-	-	-
VII.27	17.1	58.4	61.7	23.3	58.6	63.8	26.9	57.2	61.6	-	-	-
VII.28	25.2	56.4	52.1	22.0	59.5	64.1	18.7	60.3	63.1	-	-	-
VII.29	25.0	56.9	52.2	21.7	59.4	57.9	20.7	59.4	63.0	-	-	-
VII.30	24.6	56.7	53.5	25.4	58.2	63.4	27.3	55.3	57.4	-	-	-
VII.31	19.6	58.1	59.3	23.2	56.0	55.7	24.3	57.2	56.3	-	-	-
VII.32	14.3	59.0	62.3	22.4	58.1	58.2	23.7	59.3	65.2	-	-	-
VII.33	22.8	56.6	55.2	23.2	56.1	55.5	17.1	59.0	62.6	-	-	-
VII.34	24.9	54.1	53.6	25.6	55.0	54.8	17.8	60.0	61.2	-	-	-
VII.35	19.5	58.4	59.9	15.1	59.6	62.9	23.7	60.5	57.6	-	-	-
VII.36	14.9	59.2	62.4	24.7	57.7	58.6	24.5	57.4	54.9	-	-	-
VII.37	23.9	54.4	53.3	17.7	58.4	61.7	23.2	58.5	57.8	-	-	-
VII.38	25.2	53.9	53.7	27.1	54.1	56.9	25.7	53.9	53.8	-	-	-
VII.39	20.1	58.6	59.4	19.2	58.1	60.0	23.6	56.0	55.4	-	-	-
VII.40	11.0	59.1	65.3	28.4	49.9	56.2	19.3	58.1	61.6	-	-	-
VII.41	22.8	56.3	55.7	17.4	58.1	61.6	20.6	58.7	60.9	-	-	-
VII.42	25.0	54.2	53.8	25.1	54.1	53.9	15.8	60.8	63.7	-	-	-
VII.43	19.5	58.8	59.8	19.1	58.0	59.9	22.2	56.4	55.8	-	-	-
VII.44	23.2	55.9	56.4	24.7	57.6	58.5	26.2	56.0	57.3	-	-	-
VII.45	22.6	56.1	55.6	20.7	58.4	58.8	22.9	56.9	55.6	-	-	-
VII.46	25.2	54.2	53.8	25.9	55.7	55.3	24.0	55.4	55.4	-	-	-

VII.47	15.7	59.2	62.0	19.6	58.9	59.9	15.9	61.0	63.3	-	-	-
VII.48	13.5	62.2	65.1	21.4	60.9	61.7	17.2	62.5	64.0	-	-	-
VII.49	20.3	58.9	60.5	17.7	59.1	61.5	20.8	58.8	58.5	-	-	-
VII.50	13.9	58.7	64.7	26.9	56.9	66.1	25.3	57.1	53.1	-	-	-
VII.51	20.1	58.7	59.2	19.0	57.7	59.8	24.0	57.2	56.1	-	-	-
VII.52	13.4	61.9	65.2	28.2	55.2	65.4	24.9	58.2	65.2	-	-	-
VII.53	23.6	56.4	54.3	20.2	59.8	59.3	20.6	59.4	61.4	-	-	-
VII.54	25.4	54.2	53.8	24.1	57.4	57.7	27.1	56.2	58.8	-	-	-
VII.55	20.3	58.2	58.9	19.9	58.7	59.5	18.3	58.0	60.7	-	-	-
VII.56	14.3	61.3	65.3	22.1	60.6	61.8	25.6	54.8	53.4	-	-	-
VII.57	17.7	58.6	61.9	21.2	59.6	58.4	18.7	58.8	61.6	-	-	-
VII.58	12.5	59.5	64.2	19.1	59.2	61.3	24.3	56.9	53.8	-	-	-
VII.59	18.6	58.7	60.6	21.4	56.7	56.5	23.7	55.7	55.4	-	-	-
VII.60	14.1	61.3	65.3	24.8	57.8	58.7	24.6	56.4	55.2	-	-	-
VII.61	19.5	58.7	60.6	24.0	56.7	56.0	24.1	57.5	56.7	-	-	-
VII.62	24.0	56.8	56.0	21.4	60.1	61.7	25.2	56.2	54.6	-	-	-

Tabla 75. Centros de masa de compuestos de la serie VII en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
VII.01	2.0	9.1	9.0	9.2	13.3	9.3	3.9	8.7	12.3	-	-	-
VII.02	2.4	8.8	9.5	-2.5	10.7	13.3	6.1	7.5	13.1	-	-	-
VII.03	8.2	7.4	6.9	12.8	3.7	12.4	6.4	13.7	8.9	-	-	-
VII.04	2.9	10.5	9.5	3.7	12.3	10.6	5.9	10.9	8.9	-	-	-
VII.05	-0.2	11.1	12.1	0.1	10.1	13.2	8.2	8.6	8.7	-	-	-
VII.06	3.1	8.9	9.5	3.4	11.2	11.2	-0.5	9.6	11.4	-	-	-
VII.07	-3.3	9.3	10.4	-0.8	10.7	12.1	-1.7	8.9	11.1	-	-	-
VII.08	-0.2	9.9	11.8	1.5	9.0	13.6	8.5	17.3	9.8	-	-	-
VII.09	4.5	9.6	10.4	10.4	8.1	10.8	7.3	12.1	8.4	-	-	-
VII.10	4.6	10.9	9.4	8.4	8.8	11.2	3.2	9.5	10.0	-	-	-
VII.11	-1.7	7.9	11.0	8.9	8.9	10.8	8.4	5.5	13.6	-	-	-
VII.12	2.4	8.7	9.5	7.1	9.8	9.8	-0.3	9.4	9.7	-	-	-
VII.13	7.2	8.9	10.3	8.7	9.1	11.2	5.7	10.7	8.4	-	-	-
VII.14	2.2	9.1	11.4	9.9	13.5	10.2	8.9	11.2	10.0	-	-	-
VII.15	-0.1	10.0	11.7	6.8	6.7	13.6	-1.4	11.3	11.8	-	-	-
VII.16	1.2	8.5	9.1	7.6	10.4	10.0	4.9	14.1	10.1	-	-	-
VII.17	7.3	9.3	10.1	6.0	14.1	9.7	-2.3	9.1	12.9	-	-	-
VII.18	9.1	9.1	6.5	2.9	13.9	11.0	2.5	14.1	9.9	-	-	-
VII.19	-2.5	10.9	10.9	4.9	9.8	12.9	9.7	7.9	7.8	-	-	-
VII.20	9.9	7.6	8.9	9.8	6.9	9.8	9.0	10.8	10.3	-	-	-
VII.21	2.1	9.3	9.1	-0.3	11.0	11.1	4.7	10.2	9.5	-	-	-
VII.22	2.1	8.9	9.9	7.3	8.7	10.2	8.1	7.9	11.2	-	-	-
VII.23	7.7	9.0	10.2	5.1	11.4	9.8	11.1	10.7	7.2	-	-	-
VII.24	3.6	10.4	9.7	9.6	5.8	13.0	13.5	2.6	12.3	-	-	-
VII.25	3.6	9.7	10.0	3.1	14.0	10.4	6.3	9.1	9.4	-	-	-
VII.26	5.2	8.8	8.7	6.8	8.5	11.1	-2.3	10.8	11.7	-	-	-
VII.27	3.0	8.8	10.1	6.5	7.6	13.7	5.3	9.2	10.2	-	-	-
VII.28	-0.5	10.0	12.1	4.5	14.0	9.7	-1.2	8.7	12.5	-	-	-
VII.29	7.4	9.4	9.4	10.3	9.4	7.2	-7.8	11.3	10.3	-	-	-
VII.30	10.5	6.6	9.1	8.4	9.0	8.3	-2.1	12.5	12.0	-	-	-
VII.31	4.6	9.0	9.0	9.6	6.9	11.7	6.1	14.0	9.6	-	-	-
VII.32	5.5	9.1	8.7	4.6	13.9	9.8	8.8	10.6	9.5	-	-	-
VII.33	5.9	9.2	9.5	6.3	9.2	9.8	6.6	13.8	9.4	-	-	-
VII.34	6.8	8.6	6.4	11.1	8.1	10.3	0.1	13.0	11.5	-	-	-
VII.35	5.2	9.0	8.7	11.7	7.1	11.3	5.2	10.3	10.1	-	-	-
VII.36	5.2	9.4	8.7	4.8	9.3	11.3	3.4	11.0	10.6	-	-	-
VII.37	2.0	8.3	7.9	7.7	8.6	9.1	6.5	7.8	5.5	-	-	-
VII.38	6.1	9.8	7.7	8.8	17.0	8.3	4.7	8.9	10.4	-	-	-
VII.39	2.2	8.9	9.8	6.2	9.2	10.1	-1.2	9.2	11.9	-	-	-
VII.40	5.1	9.2	8.9	4.1	10.4	11.5	2.6	10.6	14.9	-	-	-
VII.41	-1.0	9.8	10.7	7.4	13.4	8.7	5.6	9.2	9.5	-	-	-
VII.42	3.9	9.8	9.1	0.8	12.0	11.4	11.9	6.6	10.4	-	-	-
VII.43	5.1	9.1	8.9	8.5	8.7	11.1	5.8	14.0	9.3	-	-	-
VII.44	3.7	11.3	9.4	5.5	9.7	8.7	-4.1	14.4	10.3	-	-	-
VII.45	5.9	9.1	9.6	-0.9	9.4	11.3	4.3	9.3	10.0	-	-	-
VII.46	6.5	7.9	9.5	-5.8	14.7	10.1	13.1	3.9	11.0	-	-	-
VII.47	4.4	8.7	9.2	2.2	8.6	9.5	4.9	9.0	8.9	-	-	-
VII.48	-3.1	10.0	13.6	5.2	4.6	17.2	6.1	9.3	9.9	-	-	-
VII.49	5.3	7.5	6.2	3.4	10.4	9.9	1.0	12.1	10.9	-	-	-
VII.50	9.9	10.2	7.9	5.8	4.3	17.4	-3.7	10.9	13.8	-	-	-
VII.51	4.3	8.9	9.1	-2.5	11.4	11.2	-2.4	11.4	11.2	-	-	-
VII.52	-3.0	8.8	12.6	4.9	8.8	10.9	3.7	10.4	11.6	-	-	-
VII.53	7.2	7.7	10.8	7.3	8.9	8.2	1.1	7.7	8.1	-	-	-
VII.54	4.8	9.2	9.5	9.0	12.0	9.3	-1.0	11.2	11.4	-	-	-
VII.55	4.4	9.0	9.3	7.9	8.3	8.5	3.6	8.5	8.6	-	-	-
VII.56	8.7	8.8	8.1	-0.5	11.3	12.7	10.9	8.2	9.5	-	-	-
VII.57	7.7	7.9	10.9	7.2	10.2	9.6	6.5	14.8	9.6	-	-	-
VII.58	7.8	9.0	6.9	-3.6	10.6	13.2	-1.9	10.3	13.3	-	-	-

VII.59	8.1	7.6	9.8	12.8	2.5	9.0	-4.2	12.2	11.7	-	-	-
VII.60	-2.6	8.9	12.2	5.4	9.1	11.5	11.3	6.5	11.3	-	-	-
VII.61	7.7	7.7	10.3	-3.2	9.0	13.8	7.4	11.3	9.6	-	-	-
VII.62	-2.9	11.7	12.4	12.1	10.7	8.7	3.9	13.5	11.2	-	-	-

Tabla 76. Centros de masa de compuestos diseñados ex profeso para TcTIM u otras TIMs (serie X) en TcTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
X.1	22.6	55.9	56.0	23.8	58.8	55.7	26.8	56.7	54.1	29.5	62.8	53.7
X.2	15.7	58.4	62.6	23.7	59.8	58.1	24.4	59.7	60.3	23.5	62.7	61.1
X.3	15.6	59.0	62.6	24.2	58.3	56.1	22.7	58.3	58.0	32.8	52.9	66.1
X.4	17.7	59.0	61.4	28.3	54.0	64.8	24.4	60.4	63.4	23.4	60.6	63.3
X.5	21.6	57.6	57.7	23.4	58.6	63.8	22.5	59.5	62.9	33.4	58.9	45.7
X.6	21.4	57.8	56.7	26.3	57.9	63.9	25.4	58.1	64.6	23.5	61.4	64.4
X.7	18.3	58.6	61.9	22.1	58.0	58.9	28.3	58.2	57.2	35.2	46.4	59.9
X.8	22.0	56.5	55.9	22.2	58.7	59.0	21.9	59.5	59.3	31.6	52.1	59.9
X.9	15.7	58.5	62.4	23.9	57.7	63.5	28.3	54.3	58.4	32.1	53.2	51.2
X.10	21.3	56.6	57.5	25.0	57.2	58.8	21.6	60.6	63.7	31.3	54.7	62.9
X.11	12.4	58.2	63.6	21.7	60.1	60.0	26.4	58.1	62.8	3.7	64.4	60.6
X.12	12.9	58.1	63.1	25.9	55.8	53.8	24.8	55.5	54.7	31.0	54.8	63.5
X.13	20.4	58.3	58.5	24.1	58.8	64.9	13.0	61.0	63.8	25.2	57.5	57.5
X.14	24.2	54.7	53.9	22.0	58.0	58.5	23.1	61.1	59.8	27.3	59.6	54.2
X.15	16.1	59.0	62.5	26.1	54.4	54.8	24.8	56.0	55.1	29.8	56.5	65.6
X.16	25.6	54.7	54.2	25.3	59.6	56.0	22.1	61.1	60.5	29.0	56.6	64.6
X.17	19.6	57.7	59.1	12.7	60.8	65.6	24.1	56.8	57.5	25.2	58.6	63.1
X.18	16.2	59.0	62.2	20.0	61.0	60.5	24.7	57.2	57.1	29.5	56.5	60.6
X.19	17.0	60.1	61.8	24.2	59.2	63.7	10.9	60.1	65.1	17.4	62.3	66.1
X.20	17.2	58.2	60.8	21.1	59.6	66.7	25.6	58.9	64.2	28.1	63.2	65.4
X.21	19.0	58.1	59.7	28.8	52.3	57.6	25.5	59.4	63.2	23.4	67.9	53.0
X.22	19.7	58.2	59.7	25.2	60.8	56.6	26.5	56.6	60.1	21.7	61.4	64.0
X.23	20.7	57.3	58.4	23.3	59.6	62.1	16.2	59.5	62.7	25.2	62.2	69.2
X.24	24.2	56.2	55.1	22.1	59.1	64.4	25.8	59.0	56.0	32.3	54.8	44.3
X.25	17.1	58.6	61.4	22.6	59.0	58.9	22.9	59.0	66.4	24.9	63.4	65.2
X.26	22.7	57.5	57.4	22.0	59.8	60.5	27.8	56.9	61.2	30.2	56.2	63.7
X.27	22.9	58.8	63.6	24.2	58.7	57.3	21.6	62.2	62.8	31.0	60.1	61.9
X.28	23.1	57.4	57.2	23.0	59.2	63.4	26.2	57.1	56.1	32.6	59.7	56.7
X.29	20.3	59.5	61.7	25.3	60.0	61.7	23.3	60.7	60.9	25.0	61.8	71.4
X.30	17.1	59.3	61.4	22.9	59.6	63.9	16.5	61.2	63.1	28.4	59.6	63.3
X.31	24.3	56.1	54.2	21.9	60.9	60.5	26.8	57.5	60.6	31.3	57.8	70.2
X.32	X.32	15.5	58.8	62.6	23.1	57.0	57.0	26.2	55.7	54.8	-	-
X.33	X.33	15.9	59.6	62.3	21.4	55.8	54.9	23.4	56.9	57.1	-	-
X.34	X.34	15.8	59.6	62.2	22.8	57.0	56.7	22.9	57.2	57.4	-	-
X.35	X.35	23.5	55.5	55.1	22.8	60.3	58.1	20.0	58.4	58.6	-	-
X.36	X.36	23.2	57.8	58.1	19.4	58.8	60.0	14.8	58.5	62.7	-	-
X.37	X.37	12.4	57.1	63.7	19.7	59.8	61.0	15.3	55.1	60.1	-	-
X.38	X.38	16.0	57.9	61.6	22.0	57.0	57.1	14.0	58.9	62.7	-	-

Tabla 77. Centros de masa de compuestos diseñados ex profeso para TcTIM u otras TIMs (serie X) en HsTIM.

Compuesto	(x,y,z) 1°			(x,y,z) 2°			(x,y,z) 3°			(x,y,z) 4°		
X.1	-0.8	7.8	9.9	5.0	10.3	11.7	2.0	9.6	11.6	11.4	10.1	13.4
X.2	-4.1	8.7	12.3	4.0	9.1	14.9	-2.8	14.6	12.7	12.4	4.6	14.2
X.3	8.3	9.8	6.9	7.4	7.7	12.5	2.2	11.4	12.1	8.4	8.6	12.3
X.4	8.7	6.3	8.6	4.8	7.2	14.7	-3.6	14.4	12.0	4.6	10.7	15.1
X.5	8.0	6.3	7.7	8.0	13.4	10.1	2.1	11.6	14.2	10.0	2.9	15.6
X.6	4.2	9.2	8.7	5.9	10.8	12.3	10.0	7.4	11.9	14.9	0.5	10.7
X.7	7.3	6.8	8.9	6.0	12.5	8.8	3.3	10.2	12.4	1.8	8.8	15.2
X.8	8.4	6.4	6.4	-1.3	12.6	11.3	5.7	7.7	12.7	-2.5	13.7	11.6
X.9	6.0	8.9	8.6	1.6	17.9	9.7	-1.2	6.8	15.3	8.4	4.1	14.9
X.10	3.3	8.4	8.8	6.1	7.8	14.3	6.8	11.9	9.9	12.7	14.8	8.2
X.11	4.6	8.4	8.1	6.8	7.6	12.7	-5.0	14.0	11.1	16.6	3.9	19.1
X.12	9.1	8.0	7.2	6.8	6.5	16.2	9.3	8.1	11.1	7.3	15.2	10.9
X.13	6.9	8.9	6.9	1.0	10.9	11.6	5.5	9.8	9.9	15.9	-0.2	13.5
X.14	2.4	9.0	8.3	-5.3	11.7	12.6	4.5	16.4	10.7	3.0	15.6	12.3
X.15	2.8	6.6	6.4	4.7	7.1	15.0	9.8	10.6	9.6	10.0	7.8	16.8
X.16	0.6	9.1	12.1	0.4	8.7	13.9	7.8	7.4	14.1	6.2	11.8	11.4
X.17	2.9	8.5	10.2	5.6	5.3	16.8	4.3	12.7	11.2	2.4	13.5	11.3
X.18	3.7	9.5	9.2	3.8	9.0	11.1	0.2	10.5	12.5	12.1	4.1	14.1
X.19	3.0	8.8	10.0	4.0	13.2	10.7	-1.1	10.0	14.6	8.7	6.0	14.1
X.20	6.2	8.3	9.2	6.0	9.5	11.1	9.0	11.4	11.3	-13.6	10.2	8.1
X.21	4.1	8.9	9.8	-4.5	10.3	11.7	1.6	12.9	11.8	10.3	7.2	11.8

X.22	1.6	9.8	10.8	-3.3	10.9	14.4	0.2	10.7	13.4	18.5	0.3	15.3
X.23	6.9	7.5	11.6	2.1	9.6	10.5	2.8	10.4	11.3	8.0	13.0	11.7
X.24	2.9	9.0	10.1	6.9	10.9	10.9	-0.8	12.3	11.3	-12.7	14.3	7.7
X.25	3.5	9.4	10.3	2.7	16.7	10.2	1.2	13.3	13.1	6.2	10.7	15.5
X.26	0.8	8.3	9.5	1.8	13.2	12.0	7.3	9.7	12.5	4.7	16.5	12.2
X.27	7.2	8.3	10.3	1.6	10.8	12.4	-2.3	14.5	11.9	9.6	12.9	16.6
X.28	0.4	11.2	11.4	7.8	7.8	11.2	-1.9	9.9	14.1	-11.1	11.6	13.3
X.29	-1.0	11.7	11.4	-7.2	12.3	11.6	7.5	8.2	12.9	5.2	13.6	16.8
X.30	7.2	8.1	10.5	5.8	8.3	13.6	-2.1	12.5	13.9	-8.1	16.0	10.0
X.31	-1.1	11.7	11.3	10.4	8.6	10.2	1.3	10.1	14.6	15.3	15.6	11.4
X.32	2.8	9.5	9.7	6.7	5.1	15.2	6.9	8.1	10.5	-	-	-
X.33	3.8	8.8	10.0	-7.4	16.6	6.1	8.1	10.6	8.6	-	-	-
X.34	2.8	9.6	9.7	5.4	10.3	9.8	0.4	9.8	10.9	-	-	-
X.35	-1.3	9.7	11.2	-1.1	9.9	11.5	7.1	9.2	9.2	-	-	-
X.36	7.8	9.7	8.5	-0.7	14.0	11.4	-4.7	9.6	11.2	-	-	-
X.37	0.3	6.4	7.9	5.1	17.3	8.3	-1.8	8.6	10.3	-	-	-
X.38	7.2	9.9	9.2	7.7	9.5	9.0	-8.3	13.7	8.5	-	-	-

### XI.1.5. Calificaciones asignadas por la función continua de elección de las series I-VI

Tabla 78. Calificaciones de la serie I.

Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking		Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking	
					Serie	Global						Serie	Global
I.1	2.04	2.60	0.26	1.72	23	118	I.33	2.47	3.15	-0.41	1.87	13	76
I.2	2.47	2.50	0.36	1.85	14	81	I.34	2.75	2.12	0.47	1.83	16	87
I.3	1.49	1.93	-0.38	1.10	58	291	I.35	2.47	2.22	0.11	1.67	28	138
I.4	3.13	3.46	1.22	2.69	1	3	I.36	2.36	1.81	0.23	1.51	40	185
I.5	1.62	2.02	0.16	1.34	53	237	I.37	1.88	2.19	1.01	1.74	19	107
I.6	2.11	2.40	0.23	1.66	30	140	I.38	2.32	2.07	-0.49	1.38	49	220
I.7	2.05	2.39	-0.47	1.42	46	209	I.39	1.82	1.86	-0.75	1.07	59	303
I.8	1.42	2.12	0.04	1.27	54	252	I.40	1.60	1.82	0.09	1.24	55	259
I.9	1.68	1.86	-1.20	0.88	62	338	I.41	2.27	1.89	0.52	1.61	35	156
I.10	2.18	1.86	1.43	1.84	15	83	I.42	2.57	2.38	1.41	2.16	3	28
I.11	2.48	2.80	1.09	2.20	2	26	I.43	2.04	1.86	0.18	1.41	48	211
I.12	2.33	2.67	-0.04	1.75	18	103	I.44	2.11	2.20	0.19	1.57	37	164
I.13	2.34	2.32	-0.52	1.48	44	198	I.45	2.10	1.24	-0.71	0.93	60	325
I.14	1.69	1.65	-1.59	0.69	63	353	I.46	2.60	2.90	0.17	1.99	10	52
I.15	1.52	1.53	-0.52	0.91	61	330	I.47	2.83	2.17	-0.22	1.67	29	139
I.16	2.19	2.25	0.21	1.62	34	153	I.48	2.25	2.54	1.53	2.16	4	29
I.17	2.19	1.81	0.39	1.51	42	190	I.49	2.33	2.53	0.16	1.76	17	101
I.18	2.29	1.72	0.38	1.50	43	191	I.50	2.67	2.16	-0.86	1.42	47	210
I.19	2.14	1.74	0.01	1.35	52	233	I.51	2.75	1.62	0.52	1.65	31	141
I.20	2.24	1.88	-0.25	1.35	51	231	I.52	2.20	2.49	0.18	1.71	25	123
I.21	2.62	1.91	-1.27	1.18	56	274	I.53	2.71	2.69	0.34	2.00	9	51
I.22	2.46	3.27	-1.02	1.72	24	119	I.54	2.24	2.16	0.34	1.64	32	145
I.23	2.76	2.39	-0.38	1.68	27	135	I.55	2.69	2.10	0.09	1.69	26	129
I.24	2.71	2.76	0.70	2.13	5	32	I.56	2.17	2.70	-0.44	1.59	36	158
I.25	2.82	2.85	0.12	2.03	8	45	I.57	1.69	2.30	1.04	1.74	20	111
I.26	2.47	2.91	0.71	2.12	7	36	I.58	2.29	2.21	-0.64	1.38	50	222
I.27	2.40	3.04	-1.38	1.51	41	188	I.59	2.71	1.49	0.64	1.63	33	152
I.28	2.23	1.95	0.03	1.47	45	200	I.60	1.82	2.29	0.90	1.73	22	117
I.29	2.87	1.90	0.31	1.74	21	112	I.61	2.08	2.23	2.00	2.13	6	34
I.30	2.64	2.32	0.81	1.98	11	57	I.62	2.39	1.95	0.17	1.56	39	173
I.31	2.35	1.26	-0.25	1.15	57	278	I.63	2.39	2.43	0.88	1.96	12	59
I.32	2.21	2.00	0.32	1.57	38	166							

Tabla 79. Calificaciones de la serie II.

Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking		Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking	
					Serie	Global						Serie	Global
II.1	1.25	3.29	-0.88	1.39	35	216	II.22	2.06	2.93	1.01	2.08	9	39
II.2	1.26	3.22	0.37	1.75	20	104	II.23	2.00	2.61	0.35	1.74	21	109
II.3	1.55	3.46	1.41	2.25	3	20	II.24	1.85	2.06	-0.39	1.26	40	255
II.4	1.47	3.67	0.44	2.01	12	48	II.25	1.36	3.79	-1.80	1.34	38	240
II.5	1.52	3.16	1.65	2.20	5	25	II.26	1.89	2.96	-0.08	1.71	23	122
II.6	1.87	2.78	0.76	1.89	14	71	II.27	2.72	2.50	-2.19	1.16	41	277
II.7	1.89	3.59	-0.40	1.86	16	79	II.28	1.74	2.32	1.28	1.83	17	86
II.8	1.84	2.72	1.73	2.15	6	30	II.29	2.44	3.46	-0.18	2.05	11	44
II.9	1.54	3.11	-0.17	1.63	25	150	II.30	1.75	2.68	-0.04	1.57	29	163
II.10	1.63	2.59	-0.03	1.50	32	192	II.31	0.89	3.71	-0.27	1.62	26	154
II.11	2.35	2.63	-0.54	1.59	27	159	II.32	2.22	2.80	1.05	2.10	8	38
II.12	1.77	4.20	-0.86	1.91	13	69	II.33	2.06	3.81	0.43	2.25	4	21
II.13	1.61	2.47	-0.34	1.36	37	229	II.34	2.39	3.66	-1.28	1.77	18	97
II.14	1.17	2.82	-1.04	1.14	42	283	II.35	1.47	2.74	-0.83	1.26	39	253
II.15	1.50	2.61	0.34	1.58	28	161	II.36	1.57	2.90	-0.54	1.44	33	206

II.16	1.02	2.27	1.10	1.53	31	180	II.37	2.10	3.50	0.17	2.06	10	41
II.17	2.04	3.06	0.99	2.12	7	35	II.38	1.61	3.10	0.52	1.86	15	78
II.18	1.42	2.14	0.34	1.37	36	225	II.39	2.21	3.54	-1.01	1.75	19	102
II.19	2.54	3.17	-1.27	1.64	24	149	II.40	2.78	2.53	1.77	2.39	2	11
II.20	1.91	2.90	-0.60	1.54	30	177	II.41	1.41	3.06	-0.71	1.40	34	213
II.21	1.69	4.43	0.80	2.48	1	5	II.42	1.99	2.37	0.63	1.73	22	115

Tabla 80. Calificaciones de la serie III.

Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking		Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking	
					Serie	Global						Serie	Global
III.1	1.42	0.81	-0.17	0.71	110	352	III.60	2.94	1.87	1.08	1.98	1	55
III.2	1.66	0.99	1.49	1.36	47	228	III.61	1.77	2.09	-0.05	1.35	50	236
III.3	2.72	2.85	0.08	1.98	2	56	III.62	1.56	1.32	-0.37	0.89	101	335
III.4	1.85	1.99	-1.23	0.97	90	318	III.63	1.90	2.40	0.30	1.61	24	155
III.5	1.34	1.14	-1.65	0.36	117	361	III.64	2.65	1.02	0.57	1.41	37	212
III.6	1.43	1.31	0.28	1.04	83	306	III.65	1.75	1.52	0.37	1.25	58	257
III.7	2.08	1.65	-1.80	0.74	106	348	III.66	1.96	0.29	0.85	0.99	88	314
III.8	2.85	0.73	-0.34	1.08	77	295	III.67	1.54	1.91	-0.34	1.11	72	288
III.9	2.28	1.39	0.63	1.45	36	205	III.68	2.48	1.98	0.95	1.84	11	84
III.10	2.43	0.77	-1.76	0.53	115	359	III.69	1.96	1.79	-0.35	1.20	64	268
III.11	2.09	0.87	-1.42	0.56	112	356	III.70	2.01	0.52	-0.37	0.73	108	350
III.12	1.82	1.26	0.11	1.10	74	292	III.71	1.95	1.60	1.36	1.64	23	144
III.13	2.36	1.81	-0.22	1.38	43	223	III.72	2.25	1.08	1.08	1.46	34	201
III.14	2.11	1.68	-1.62	0.82	103	343	III.73	1.57	1.22	-0.09	0.94	94	323
III.15	2.40	1.56	-1.27	0.97	91	319	III.74	2.17	1.62	-1.07	0.99	89	316
III.16	2.06	1.72	-0.65	1.12	70	286	III.75	1.75	1.65	0.31	1.28	55	249
III.17	2.21	0.72	0.79	1.22	61	262	III.76	2.14	1.70	-1.64	0.83	102	342
III.18	1.24	1.25	0.88	1.14	68	282	III.77	1.25	1.33	-1.19	0.55	114	358
III.19	2.33	2.22	-0.83	1.34	51	238	III.78	2.31	1.56	0.09	1.36	46	227
III.20	1.74	2.67	-0.65	1.38	44	224	III.79	2.02	1.36	0.24	1.24	59	258
III.21	2.53	1.94	0.04	1.56	28	171	III.80	1.82	2.34	0.68	1.68	19	130
III.22	2.12	2.07	-0.06	1.45	35	204	III.81	2.44	1.16	0.43	1.35	48	232
III.23	1.78	2.97	0.31	1.80	15	94	III.82	1.20	1.49	-1.28	0.56	113	357
III.24	1.99	1.34	-0.75	0.91	97	329	III.83	1.56	1.62	0.90	1.39	39	217
III.25	2.67	1.60	-0.27	1.38	42	221	III.84	1.61	1.32	0.16	1.07	82	301
III.26	2.28	2.15	-0.09	1.52	31	183	III.85	3.12	2.00	-1.23	1.39	41	219
III.27	1.52	1.81	-0.35	1.07	81	300	III.86	2.62	2.08	-1.36	1.21	63	264
III.28	3.15	1.72	-1.52	1.20	65	270	III.87	2.06	2.15	1.45	1.92	6	67
III.29	2.18	1.79	1.68	1.89	7	72	III.88	2.08	1.60	1.55	1.75	17	106
III.30	2.31	1.17	1.20	1.55	29	175	III.89	2.37	1.79	-0.24	1.37	45	226
III.31	2.10	1.49	1.05	1.56	27	170	III.90	2.14	1.95	-0.28	1.35	49	235
III.32	1.76	1.40	-0.52	0.94	95	324	III.91	2.11	0.74	-0.45	0.81	105	346
III.33	1.55	2.90	0.81	1.85	10	80	III.92	2.35	1.34	1.50	1.72	18	121
III.34	2.41	1.26	0.28	1.34	52	239	III.93	2.67	1.29	-0.87	1.08	78	296
III.35	1.60	1.54	-0.56	0.92	96	327	III.94	1.93	1.93	-0.25	1.28	56	250
III.36	2.04	1.15	-0.29	1.00	86	312	III.95	2.69	1.59	1.60	1.95	3	61
III.37	1.84	0.96	0.52	1.11	73	289	III.96	2.22	1.72	0.51	1.52	30	182
III.38	2.44	1.61	-1.00	1.09	76	294	III.97	1.42	0.73	1.12	1.07	80	298
III.39	2.46	1.72	-0.42	1.31	53	243	III.98	1.98	1.93	0.70	1.58	26	162
III.40	1.86	1.37	0.07	1.13	69	284	III.99	2.25	1.53	0.28	1.39	40	218
III.41	1.55	1.21	-0.19	0.90	98	331	III.100	2.05	1.20	-1.26	0.72	109	351
III.42	0.55	2.10	-1.69	0.47	116	360	III.101	2.08	1.64	-0.24	1.22	62	263
III.43	1.45	1.62	-0.61	0.89	100	334	III.102	2.20	1.38	-0.45	1.09	75	293
III.44	1.28	2.21	-0.70	1.04	84	308	III.103	2.43	1.94	-0.68	1.31	54	246
III.45	1.16	1.41	-0.57	0.73	107	349	III.104	2.19	3.35	-0.69	1.77	16	98
III.46	2.61	1.72	0.63	1.68	21	136	III.105	2.30	2.00	1.05	1.82	14	91
III.47	2.50	2.46	0.46	1.88	8	74	III.106	1.79	1.67	1.53	1.67	22	137
III.48	1.43	1.89	-1.20	0.81	104	345	III.107	1.52	2.11	-0.58	1.11	71	287
III.49	2.50	2.49	0.25	1.82	13	88	III.108	2.30	1.92	1.29	1.86	9	77
III.50	2.81	0.69	-0.67	0.95	93	322	III.109	2.01	1.41	0.26	1.26	57	254
III.51	1.72	0.97	-0.08	0.89	99	333	III.110	2.01	1.72	1.75	1.83	12	85
III.52	1.69	1.09	0.76	1.19	66	271	III.111	2.10	1.67	-1.11	0.97	92	320
III.53	1.71	0.53	-0.42	0.62	111	355	III.112	1.83	2.09	0.06	1.40	38	214
III.54	2.95	1.30	-0.93	1.15	67	280	III.113	1.98	2.25	-0.87	1.23	60	260
III.55	2.57	1.41	0.81	1.60	25	157	III.114	2.06	1.76	0.49	1.48	33	197
III.56	2.76	2.05	0.85	1.92	5	66	III.115	1.50	0.99	0.52	1.02	85	310
III.57	2.17	1.12	-0.40	1.00	87	313	III.116	1.85	0.92	0.46	1.08	79	297
III.58	3.12	1.78	0.91	1.95	4	63	III.117	2.38	1.92	-0.04	1.48	32	196
III.59	2.58	1.83	0.52	1.68	20	133							

Tabla 81. Calificaciones de la serie IV.

Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking		Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking	
					Serie	Global						Serie	Global
IV.1	2.91	2.36	-1.57	1.35	41	234	IV.38	2.69	1.90	-0.07	1.56	26	168
IV.2	2.19	2.13	0.11	1.55	27	174	IV.39	1.95	1.76	-0.74	1.07	57	299
IV.3	2.56	0.82	-0.79	0.89	67	336	IV.40	2.76	2.59	0.24	1.94	8	64
IV.4	2.18	1.09	-0.77	0.88	69	339	IV.41	2.96	0.12	-0.20	0.93	64	326
IV.5	2.20	1.81	0.32	1.49	35	194	IV.42	1.89	0.94	-0.24	0.88	68	337
IV.6	2.33	2.15	-1.25	1.18	51	272	IV.43	2.54	1.25	-0.91	1.01	62	311
IV.7	2.73	0.36	0.66	1.21	48	265	IV.44	2.36	0.59	0.92	1.26	46	256
IV.8	1.76	2.08	0.33	1.46	38	202	IV.45	3.15	1.37	-0.09	1.50	34	193
IV.9	2.47	2.23	1.02	1.95	7	62	IV.46	2.90	1.03	-0.71	1.10	56	290
IV.10	1.93	1.74	0.52	1.44	40	207	IV.47	2.19	1.34	0.21	1.28	45	251
IV.11	3.58	1.67	-0.30	1.69	16	128	IV.48	2.37	2.20	-0.10	1.57	25	167
IV.12	3.24	1.12	2.11	2.10	<b>4</b>	37	IV.49	2.56	2.64	-0.57	1.65	19	142
IV.13	1.92	2.61	0.09	1.64	20	146	IV.50	2.06	1.12	-0.07	1.06	58	304
IV.14	2.76	1.66	0.63	1.71	15	124	IV.51	1.28	1.73	1.56	1.55	28	176
IV.15	2.94	0.66	-0.49	1.04	60	307	IV.52	2.64	1.80	0.50	1.68	18	134
IV.16	2.16	-0.28	0.79	0.82	72	344	IV.53	1.90	1.38	2.50	1.89	9	70
IV.17	1.97	1.42	0.03	1.18	52	273	IV.54	2.84	1.78	-0.16	1.53	29	178
IV.18	2.26	1.67	0.41	1.48	36	195	IV.55	1.70	1.85	1.59	1.73	14	113
IV.19	2.20	0.91	-0.69	0.84	71	341	IV.56	2.53	2.12	-1.00	1.31	42	245
IV.20	3.19	1.88	0.85	2.00	6	50	IV.57	1.43	1.98	-1.20	0.85	70	340
IV.21	2.49	1.71	-1.00	1.14	54	281	IV.58	1.58	1.32	-0.05	0.99	63	315
IV.22	1.72	1.63	-0.91	0.90	66	332	IV.59	2.12	1.22	0.27	1.23	47	261
IV.23	2.34	0.54	1.11	1.29	43	247	IV.60	2.36	0.99	0.25	1.21	49	266
IV.24	2.39	1.60	0.52	1.53	30	181	IV.61	2.27	1.33	-0.58	1.06	59	305
IV.25	3.10	0.75	0.60	1.46	39	203	IV.62	2.27	2.18	1.07	1.88	10	73
IV.26	3.06	1.00	1.06	1.68	17	132	IV.63	2.28	1.49	-2.11	0.65	73	354
IV.27	3.51	1.62	1.55	2.21	<b>3</b>	<b>24</b>	IV.64	3.40	2.31	0.31	2.06	<b>5</b>	42
IV.28	2.61	0.60	0.35	1.17	53	276	IV.65	2.85	1.76	0.19	1.64	22	148
IV.29	2.71	2.19	-0.62	1.51	31	186	IV.66	2.96	2.50	-0.27	1.82	13	90
IV.30	3.32	1.70	-0.46	1.57	24	165	IV.67	0.62	2.63	0.86	1.47	37	199
IV.31	3.14	0.76	-0.87	1.02	61	309	IV.68	2.75	0.84	1.03	1.51	32	187
IV.32	2.61	1.09	0.85	1.51	33	189	IV.69	3.48	2.06	1.07	2.22	<b>2</b>	<b>22</b>
IV.33	2.54	1.04	0.24	1.28	44	248	IV.70	2.44	1.48	1.66	1.85	11	82
IV.34	2.30	1.59	-0.45	1.20	50	267	IV.71	3.15	1.52	0.01	1.59	23	160
IV.35	2.07	0.78	-0.14	0.92	65	328	IV.72	3.27	2.62	-0.74	1.82	12	89
IV.36	2.28	0.74	0.36	1.12	55	285	IV.73	3.87	2.12	1.39	2.47	<b>1</b>	<b>6</b>
IV.37	3.02	1.36	0.51	1.64	21	147							

Tabla 82. Calificaciones de la serie V.

Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking		Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking	
					Serie	Global						Serie	Global
V.1	2.30	1.95	1.74	2.01	<b>4</b>	47	V.10	1.06	1.21	-0.13	0.76	18	347
V.2	1.41	0.44	1.48	1.07	15	302	V.11	1.68	0.54	2.97	1.65	9	143
V.3	1.53	1.35	1.08	1.33	14	241	V.12	1.52	1.05	1.54	1.35	13	230
V.4	1.15	1.25	1.94	1.44	11	208	V.13	0.63	0.62	1.78	0.98	16	317
V.5	2.30	1.44	1.59	1.77	7	99	V.14	1.12	0.64	1.17	0.96	17	321
V.6	0.89	1.44	3.40	1.87	<b>5</b>	75	V.15	1.71	0.87	2.82	1.74	8	110
V.7	1.49	1.76	2.14	1.80	6	93	V.16	1.54	2.07	3.69	2.41	<b>1</b>	<b>10</b>
V.8	1.83	1.86	2.54	2.07	<b>3</b>	40	V.17	1.08	0.83	2.95	1.56	10	169
V.9	2.14	1.32	3.39	2.22	<b>2</b>	<b>23</b>	V.18	1.67	0.84	1.79	1.40	12	215

Tabla 83. Calificaciones de la serie VI.

Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking		Compuesto	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P	Ranking	
					Serie	Global						Serie	Global
VI.1	1.97	1.81	3.04	2.25	14	<b>19</b>	VI.25	2.93	1.66	3.84	2.74	<b>2</b>	<b>2</b>
VI.2	2.76	2.06	0.27	1.75	31	105	VI.26	2.77	1.74	0.62	1.73	33	114
VI.3	2.38	2.27	0.62	1.81	27	92	VI.27	2.92	3.17	0.42	2.27	11	<b>16</b>
VI.4	2.14	1.74	1.12	1.69	38	127	VI.28	2.88	2.08	1.10	2.05	18	43
VI.5	2.24	1.22	-0.09	1.15	48	279	VI.29	2.84	1.69	0.63	1.74	32	108
VI.6	3.65	2.19	3.49	3.06	<b>1</b>	<b>1</b>	VI.30	2.95	1.14	1.78	1.92	26	68
VI.7	2.09	1.52	2.35	1.96	24	60	VI.31	2.13	1.09	1.98	1.70	37	126
VI.8	1.69	1.53	1.66	1.63	40	151	VI.32	2.26	2.16	0.51	1.70	36	125
VI.9	1.85	2.02	1.39	1.79	29	96	VI.33	2.82	1.54	1.69	2.00	20	49
VI.10	2.77	1.58	1.57	1.96	23	58	VI.34	2.08	2.82	0.63	1.93	25	65
VI.11	2.36	0.95	0.19	1.17	47	275	VI.35	2.56	1.92	2.10	2.19	15	<b>27</b>
VI.12	2.70	3.31	1.80	2.67	<b>3</b>	<b>4</b>	VI.36	2.68	1.33	0.65	1.56	41	172
VI.13	3.25	1.26	0.01	1.52	43	184	VI.37	2.30	0.97	2.03	1.72	35	120
VI.14	2.76	1.44	0.83	1.68	39	131	VI.38	3.08	2.37	1.70	2.41	6	<b>9</b>
VI.15	2.83	1.94	1.24	2.02	19	46	VI.39	3.06	1.89	2.26	2.39	8	<b>13</b>

VI.16	2.79	1.56	2.12	2.13	17	33	VI.40	2.82	1.15	1.50	1.79	28	95
VI.17	3.73	1.68	1.39	2.25	12	17	VI.41	2.43	1.28	0.88	1.53	42	179
VI.18	3.27	0.68	1.41	1.73	34	116	VI.42	2.80	0.74	0.50	1.32	44	242
VI.19	3.24	2.18	1.93	2.46	5	8	VI.43	2.58	2.04	2.46	2.35	9	14
VI.20	2.54	1.50	2.00	1.99	21	53	VI.44	3.18	1.83	2.45	2.46	4	7
VI.21	2.11	1.85	-0.23	1.31	45	244	VI.45	2.90	1.81	2.09	2.25	13	18
VI.22	3.13	1.61	2.22	2.29	10	15	VI.46	2.18	1.76	2.04	1.99	22	54
VI.23	2.28	2.38	2.47	2.39	7	12	VI.47	1.92	1.48	0.07	1.20	46	269
VI.24	3.27	1.55	1.64	2.13	16	31	VI.48	2.43	1.58	1.27	1.77	30	100

### XI.1.6. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para las series I-VI y X

Tabla 84. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie I.

Docking		1°		2°		3°		Docking		1°		2°		3°	
Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior						
I.1	19	46	9	21	9	41	I.33	20	43	Inactivo	70	11	27		
I.2	28	50	19	30	24	52	I.34	19	47	23	34	11	43		
I.3	19	46	6	19	Inactivo	24	I.35	19	35	2	40	2	43		
I.4	28	49	Inactivo	46	21	83	I.36	15	42	22	32	15	43		
I.5	20	43	Inactivo	48	11	28	I.37	4	26	Inactivo	45	24	65		
I.6	20	42	2	40	17	43	I.38	16	42	25	36	11	29		
I.7	25	44	21	31	8	24	I.39	14	43	Inactivo	43	6	23		
I.8	19	41	2	40	15	43	I.40	5	48	1	41	23	49		
I.9	19	41	31	44	11	43	I.41	26	45	2	17	23	49		
I.10	20	43	26	38	20	45	I.42	25	43	Inactivo	44	7	51		
I.11	17	34	39	57	10	38	I.43	24	41	22	33	20	45		
I.12	18	35	21	31	9	43	I.44	19	41	24	35	10	38		
I.13	15	32	1	41	11	30	I.45	16	52	3	18	3	23		
I.14	14	43	22	32	Inactivo	24	I.46	25	44	31	45	11	29		
I.15	11	44	11	23	11	43	I.47	37	74	2	40	11	27		
I.16	6	47	21	32	16	43	I.48	22	38	33	48	22	74		
I.17	10	45	14	25	8	24	I.49	35	68	Inactivo	46	24	53		
I.18	7	46	22	33	10	25	I.50	16	52	Inactivo	44	6	23		
I.19	19	35	23	34	17	44	I.51	11	61	9	22	10	33		
I.20	12	44	Inactivo	50	18	44	I.52	24	41	39	58	7	49		
I.21	31	57	1	16	Inactivo	25	I.53	34	63	25	36	10	26		
I.22	32	60	41	60	17	44	I.54	33	63	20	31	9	24		
I.23	24	42	18	29	8	24	I.55	16	52	14	25	11	28		
I.24	20	42	Inactivo	50	7	49	I.56	32	58	2	40	12	43		
I.25	19	47	27	39	24	57	I.57	26	44	34	50	24	62		
I.26	28	50	38	56	9	41	I.58	23	40	17	28	9	43		
I.27	20	36	41	62	Inactivo	25	I.59	34	64	29	41	9	43		
I.28	20	42	1	41	7	23	I.60	3	26	28	40	24	55		
I.29	20	43	2	40	11	28	I.61	20	42	32	46	2	68		
I.30	20	43	29	41	9	39	I.62	19	46	2	40	10	36		
I.31	20	37	2	40	11	30	I.63	16	53	31	44	8	45		
I.32	15	42	6	20	Inactivo	25									

Tabla 85. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie II.

Docking		1°		2°		3°		Docking		1°		2°		3°	
Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior						
II.1	37	73	Inactivo	74	23	74	II.22	5	72	Inactivo	64	9	43		
II.2	0	80	Inactivo	76	3	64	II.23	36	69	43	65	9	43		
II.3	Inactivo	85	44	67	1	71	II.24	Inactivo	83	43	64	11	29		
II.4	35	69	47	71	8	45	II.25	29	51	49	75	10	25		
II.5	39	81	58	93	Inactivo	81	II.26	38	77	36	52	10	35		
II.6	45	Muy activo	56	89	2	68	II.27	36	71	29	41	11	27		
II.7	Inactivo	83	50	77	10	38	II.28	Inactivo	82	40	59	9	42		
II.8	45	Muy activo	Inactivo	62	19	97	II.29	32	58	Inactivo	43	11	30		
II.9	35	68	39	57	20	45	II.30	36	70	Inactivo	44	10	35		
II.10	41	86	38	56	1	44	II.31	5	72	52	81	24	63		
II.11	45	Muy activo	46	71	10	36	II.32	29	52	37	53	5	56		
II.12	46	Muy activo	65	Muy activo	23	49	II.33	43	94	53	83	6	53		

II.13	0	80	<b>37</b>	<b>54</b>	10	34	II.34	3	74	<b>45</b>	<b>68</b>	10	26
II.14	Inactivo	Muy activo	Inactivo	48	10	25	II.35	13	58	2	40	9	24
II.15	3	75	40	59	10	37	II.36	19	47	Inactivo	48	10	38
II.16	Inactivo	Muy activo	27	39	<b>23</b>	<b>67</b>	II.37	39	79	Inactivo	48	20	45
II.17	Inactivo	Muy activo	<b>48</b>	<b>73</b>	1	70	II.38	5	71	<b>39</b>	<b>57</b>	<b>4</b>	<b>59</b>
II.18	47	Muy activo	Inactivo	48	9	40	II.39	14	57	<b>39</b>	<b>58</b>	11	28
II.19	37	73	<b>53</b>	<b>84</b>	9	41	II.40	40	82	Inactivo	47	7	49
II.20	35	67	<b>38</b>	<b>56</b>	11	31	II.41	27	47	Inactivo	42	11	32
II.21	34	64	Inactivo	80	8	46	II.42	11	62	26	38	<b>24</b>	<b>60</b>

Tabla 86. Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie III.

Compuesto	1°		2°		3°		Compuesto	1°		2°		3°	
	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior		Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior
III.1	22	39	<b>37</b>	<b>53</b>	<b>22</b>	<b>78</b>	III.60	Inactivo	96	33	47	11	28
III.2	20	42	1	41	<b>4</b>	<b>62</b>	III.61	37	73	Inactivo	54	11	28
III.3	33	61	Inactivo	69	9	24	III.62	5	72	Inactivo	49	11	33
III.4	27	46	<b>42</b>	<b>62</b>	<b>24</b>	<b>61</b>	III.63	1	79	<b>55</b>	<b>87</b>	10	35
III.5	32	59	2	40	10	37	III.64	Inactivo	89	<b>43</b>	<b>65</b>	9	42
III.6	6	70	<b>35</b>	<b>51</b>	6	23	III.65	Inactivo	98	40	59	<b>24</b>	<b>65</b>
III.7	28	50	Inactivo	43	14	43	III.66	42	90	31	44	18	44
III.8	34	65	33	47	7	23	III.67	37	74	<b>45</b>	<b>69</b>	11	31
III.9	17	50	23	34	<b>22</b>	<b>74</b>	III.68	43	94	Inactivo	58	7	47
III.10	20	42	7	20	7	23	III.69	37	74	Inactivo	51	11	30
III.11	30	53	28	40	6	23	III.70	Inactivo	97	34	49	11	32
III.12	13	57	Inactivo	43	0	44	III.71	40	83	<b>39</b>	<b>58</b>	9	40
III.13	17	50	Inactivo	48	11	29	III.72	36	70	33	48	9	40
III.14	16	52	34	49	3	43	III.73	20	43	<b>39</b>	<b>58</b>	23	50
III.15	15	54	<b>43</b>	<b>65</b>	15	43	III.74	19	46	36	52	2	43
III.16	18	48	2	40	17	44	III.75	25	44	Inactivo	47	<b>24</b>	<b>54</b>
III.17	47	Muy activo	32	46	11	29	III.76	41	88	<b>42</b>	<b>62</b>	12	43
III.18	36	70	32	46	8	45	III.77	8	66	35	50	Inactivo	25
III.19	20	44	<b>40</b>	<b>59</b>	7	23	III.78	Inactivo	97	<b>41</b>	<b>60</b>	9	42
III.20	20	37	Inactivo	58	Inactivo	28	III.79	Inactivo	Muy activo	<b>43</b>	<b>64</b>	10	36
III.21	20	43	Inactivo	48	<b>24</b>	<b>60</b>	III.80	31	56	<b>41</b>	<b>61</b>	11	33
III.22	22	38	Inactivo	56	11	28	III.81	Inactivo	97	<b>37</b>	<b>53</b>	<b>4</b>	<b>60</b>
III.23	14	55	Inactivo	94	Inactivo	24	III.82	19	47	28	41	12	43
III.24	30	53	31	44	11	27	III.83	3	75	34	49	6	55
III.25	44	99	14	25	19	44	III.84	24	41	Inactivo	57	8	44
III.26	13	58	21	32	Inactivo	26	III.85	Inactivo	80	<b>45</b>	<b>68</b>	11	29
III.27	9	65	2	40	10	43	III.86	32	59	<b>41</b>	<b>61</b>	9	24
III.28	Inactivo	Muy activo	14	26	Inactivo	44	III.87	36	70	Inactivo	73	8	44
III.29	12	60	24	35	1	24	III.88	37	72	<b>42</b>	<b>63</b>	<b>6</b>	<b>52</b>
III.30	40	83	20	30	19	44	III.89	41	86	<b>39</b>	<b>57</b>	10	36
III.31	2	77	18	29	7	23	III.90	Inactivo	96	<b>44</b>	<b>67</b>	11	26
III.32	11	61	Inactivo	45	Inactivo	25	III.91	37	73	<b>36</b>	<b>53</b>	10	34
III.33	33	61	Inactivo	64	7	23	III.92	40	85	<b>37</b>	<b>53</b>	<b>5</b>	<b>59</b>
III.34	35	66	28	40	10	43	III.93	17	51	2	40	Inactivo	24
III.35	26	45	<b>39</b>	<b>57</b>	8	24	III.94	2	25	<b>40</b>	<b>59</b>	21	45
III.36	13	58	28	39	10	25	III.95	20	43	24	35	9	43
III.37	19	45	31	44	11	33	III.96	2	77	Inactivo	42	<b>24</b>	<b>52</b>
III.38	33	61	31	44	2	43	III.97	30	55	1	41	5	57
III.39	33	63	23	34	18	44	III.98	6	70	<b>41</b>	<b>61</b>	24	58
III.40	30	53	19	30	11	27	III.99	Inactivo	88	<b>43</b>	<b>64</b>	9	42
III.41	30	54	30	43	<b>24</b>	<b>63</b>	III.100	35	67	Inactivo	53	3	23
III.42	19	36	<b>47</b>	<b>72</b>	8	24	III.101	1	78	34	48	<b>6</b>	<b>53</b>
III.43	19	45	32	45	6	23	III.102	7	68	32	46	7	23
III.44	34	65	Inactivo	49	18	44	III.103	10	63	<b>38</b>	<b>56</b>	10	26
III.45	30	55	25	37	23	48	III.104	12	60	Inactivo	66	10	26
III.46	37	74	<b>35</b>	<b>51</b>	10	38	III.105	34	66	Inactivo	47	<b>6</b>	<b>55</b>
III.47	7	69	<b>51</b>	<b>79</b>	11	30	III.106	1	78	36	52	9	43
III.48	33	61	Inactivo	52	11	32	III.107	34	65	<b>35</b>	<b>51</b>	9	40
III.49	34	65	Inactivo	71	11	30	III.108	39	79	<b>50</b>	<b>76</b>	10	26
III.50	36	71	2	40	13	43	III.109	32	60	32	45	11	30
III.51	34	66	34	50	11	27	III.110	31	57	Inactivo	62	8	46
III.52	31	55	23	34	8	44	III.111	33	62	31	44	9	43
III.53	28	49	23	34	10	25	III.112	7	68	<b>45</b>	<b>67</b>	17	44
III.54	38	76	32	46	<b>24</b>	<b>52</b>	III.113	14	57	Inactivo	50	3	23
III.55	4	73	28	40	<b>24</b>	<b>56</b>	III.114	10	63	<b>42</b>	<b>62</b>	<b>24</b>	<b>57</b>
III.56	Inactivo	86	Inactivo	43	23	50	III.115	29	50	26	38	7	23
III.57	35	67	1	42	11	31	III.116	31	57	32	46	10	34
III.58	43	94	34	49	9	40	III.117	11	62	<b>41</b>	<b>61</b>	11	28
III.59	35	68	31	44	<b>5</b>	<b>56</b>							

**Tabla 87.** Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie IV.

Docking		1°		2°		3°		Docking		1°		2°		3°	
Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior						
IV.1	51	Muy activo	56	88	24	55	IV.38	46	Muy activo	44	66	24	51		
IV.2	Inactivo	Muy activo	40	59	11	32	IV.39	Inactivo	96	41	61	11	28		
IV.3	Inactivo	Muy activo	48	74	9	24	IV.40	Inactivo	Muy activo	55	86	24	64		
IV.4	Inactivo	Muy activo	41	60	10	36	IV.41	51	Muy activo	27	38	24	56		
IV.5	Inactivo	Muy activo	52	82	6	52	IV.42	40	83	47	71	24	61		
IV.6	Inactivo	Muy activo	52	82	15	43	IV.43	Inactivo	Muy activo	46	70	11	32		
IV.7	53	Muy activo	34	48	24	57	IV.44	41	87	37	54	7	49		
IV.8	Inactivo	Muy activo	42	62	22	46	IV.45	37	73	38	55	11	32		
IV.9	Inactivo	Muy activo	60	97	17	Muy activo	IV.46	34	66	34	48	8	44		
IV.10	Inactivo	Muy activo	Inactivo	64	8	46	IV.47	38	78	40	60	22	75		
IV.11	49	Muy activo	Inactivo	71	7	23	IV.48	7	69	Inactivo	56	10	37		
IV.12	52	Muy activo	40	59	6	55	IV.49	36	70	51	79	11	27		
IV.13	Inactivo	Muy activo	64	Muy activo	24	53	IV.50	Inactivo	Muy activo	36	53	24	53		
IV.14	48	Muy activo	33	47	6	23	IV.51	50	Muy activo	Inactivo	69	4	59		
IV.15	45	Muy activo	31	44	24	53	IV.52	42	92	45	69	6	54		
IV.16	Inactivo	Muy activo	39	57	7	49	IV.53	47	Muy activo	45	68	2	70		
IV.17	Inactivo	Muy activo	40	58	24	61	IV.54	Inactivo	Muy activo	40	58	24	58		
IV.18	46	Muy activo	50	77	24	61	IV.55	Inactivo	Muy activo	42	63	9	43		
IV.19	48	Muy activo	43	64	23	68	IV.56	48	Muy activo	42	63	22	46		
IV.20	53	Muy activo	42	63	22	78	IV.57	Inactivo	91	41	60	11	32		
IV.21	42	90	41	61	8	24	IV.58	Inactivo	Muy activo	51	80	8	45		
IV.22	54	Muy activo	Inactivo	72	11	26	IV.59	46	Muy activo	37	55	9	41		
IV.23	Inactivo	Muy activo	40	59	9	39	IV.60	Inactivo	Muy activo	22	33	10	33		
IV.24	53	Muy activo	46	69	7	48	IV.61	45	Muy activo	37	54	11	28		
IV.25	50	Muy activo	40	59	9	40	IV.62	37	73	43	64	6	54		
IV.26	Inactivo	92	1	41	9	40	IV.63	41	88	38	56	0	24		
IV.27	50	Muy activo	49	75	17	Muy activo	IV.64	48	Muy activo	Inactivo	74	6	53		
IV.28	48	Muy activo	33	47	9	24	IV.65	42	91	29	41	11	29		
IV.29	Inactivo	Muy activo	45	67	10	25	IV.66	40	85	Inactivo	84	15	43		
IV.30	50	Muy activo	58	93	23	49	IV.67	30	55	51	79	21	81		
IV.31	Inactivo	Muy activo	32	46	7	23	IV.68	47	Muy activo	42	63	6	54		
IV.32	Inactivo	Muy activo	37	54	24	67	IV.69	Inactivo	Muy activo	52	81	9	43		
IV.33	47	Muy activo	34	49	7	49	IV.70	14	57	17	28	24	55		
IV.34	Inactivo	Muy activo	50	77	8	47	IV.71	37	74	31	45	10	25		
IV.35	43	95	34	49	24	51	IV.72	Inactivo	Muy activo	50	77	7	23		
IV.36	48	Muy activo	31	44	24	66	IV.73	46	Muy activo	33	47	9	42		
IV.37	44	97	41	61	6	54									

**Tabla 88.** Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie V.

Docking		1°		2°		3°		Docking		1°		2°		3°	
Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior						
V.1	19	45	31	44	6	43	V.10	14	43	24	34	Inactivo	45		
V.2	12	30	13	24	Inactivo	44	V.11	11	44	11	23	11	31		
V.3	17	51	31	45	20	45	V.12	17	51	28	39	0	44		
V.4	15	32	2	40	10	43	V.13	3	49	Inactivo	46	10	25		
V.5	24	41	30	43	1	24	V.14	6	47	Inactivo	56	10	25		
V.6	19	41	2	40	11	32	V.15	15	55	29	41	18	44		
V.7	16	52	Inactivo	43	11	29	V.16	Inactivo	52	38	56	11	33		
V.8	13	43	37	54	10	36	V.17	Inactivo	23	16	27	11	28		
V.9	11	62	37	54	24	64	V.18	20	44	37	55	24	63		

**Tabla 89.** Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie VI.

Docking		1°		2°		3°		Docking		1°		2°		3°	
Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior						
VI.1	Inactivo	88	<b>45</b>	<b>67</b>	<b>24</b>	<b>61</b>	VI.25	36	72	<b>43</b>	<b>65</b>	Inactivo	85		
VI.2	39	81	<b>45</b>	<b>68</b>	9	24	VI.26	8	66	<b>44</b>	<b>66</b>	10	25		
VI.3	36	71	<b>50</b>	<b>76</b>	11	28	VI.27	13	58	<b>45</b>	<b>69</b>	5	43		
VI.4	12	59	<b>42</b>	<b>63</b>	<b>24</b>	<b>52</b>	VI.28	40	83	<b>39</b>	<b>57</b>	11	32		
VI.5	38	76	24	35	10	43	VI.29	32	58	<b>43</b>	<b>65</b>	20	45		
VI.6	Inactivo	Muy activo	1	41	1	<b>72</b>	VI.30	33	61	17	28	11	28		
VI.7	34	65	Inactivo	55	<b>2</b>	<b>68</b>	VI.31	32	58	Inactivo	50	<b>23</b>	<b>72</b>		
VI.8	24	42	<b>42</b>	<b>62</b>	11	30	VI.32	27	48	<b>44</b>	<b>66</b>	11	30		
VI.9	11	61	<b>47</b>	<b>72</b>	8	45	VI.33	35	68	2	40	9	42		
VI.10	33	61	<b>36</b>	<b>52</b>	<b>22</b>	<b>76</b>	VI.34	19	46	<b>55</b>	<b>86</b>	17	43		
VI.11	3	76	24	34	9	24	VI.35	16	52	<b>38</b>	<b>55</b>	9	41		
VI.12	32	60	<b>50</b>	<b>78</b>	11	28	VI.36	31	57	19	30	Inactivo	24		
VI.13	43	95	<b>46</b>	<b>70</b>	10	37	VI.37	Inactivo	Muy activo	<b>42</b>	<b>63</b>	6	55		
VI.14	36	71	<b>38</b>	<b>56</b>	11	28	VI.38	44	99	Inactivo	78	9	43		
VI.15	2	77	<b>46</b>	<b>70</b>	<b>24</b>	<b>63</b>	VI.39	Inactivo	Muy activo	<b>50</b>	<b>77</b>	7	48		
VI.16	35	67	Inactivo	51	11	32	VI.40	5	71	<b>40</b>	<b>60</b>	<b>22</b>	<b>76</b>		
VI.17	43	94	1	41	8	45	VI.41	40	85	<b>44</b>	<b>67</b>	11	33		
VI.18	33	63	5	19	4	23	VI.42	43	95	Inactivo	57	7	48		
VI.19	37	73	<b>45</b>	<b>68</b>	8	46	VI.43	40	82	<b>51</b>	<b>79</b>	<b>4</b>	<b>62</b>		
VI.20	13	57	<b>38</b>	<b>56</b>	10	25	VI.44	38	78	<b>39</b>	<b>58</b>	7	49		
VI.21	31	56	20	31	8	24	VI.45	Inactivo	Muy activo	<b>41</b>	<b>61</b>	<b>24</b>	<b>62</b>		
VI.22	Inactivo	82	<b>41</b>	<b>61</b>	7	48	VI.46	31	57	<b>40</b>	<b>59</b>	11	30		
VI.23	20	43	<b>42</b>	<b>62</b>	<b>4</b>	<b>60</b>	VI.47	34	64	Inactivo	47	14	43		
VI.24	Inactivo	Muy activo	23	33	20	45	VI.48	11	61	<b>34</b>	<b>50</b>	<b>24</b>	<b>50</b>		

**Tabla 90.** Intervalos de confianza del porcentaje de inhibición calculado en TcTIM para la serie X.

Docking		1°		2°		3°		Docking		1°		2°		3°	
Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior	Compuesto	Límite Inferior	Límite Superior						
X.1	12	59	34	49	11	30	X.17	15	54	Inactivo	50	<b>24</b>	<b>51</b>		
X.2	Inactivo	84	1	40	22	46	X.18	30	53	0	41	<b>8</b>	<b>46</b>		
X.3	26	45	21	32	21	46	X.19	23	40	<b>36</b>	<b>52</b>	Inactivo	45		
X.4	Inactivo	95	29	41	7	23	X.20	Inactivo	Muy activo	2	40	6	23		
X.5	Inactivo	96	Inactivo	56	11	31	X.21	13	58	Inactivo	44	9	43		
X.6	Inactivo	92	24	35	11	32	X.22	42	91	28	40	11	28		
X.7	11	61	<b>36</b>	<b>53</b>	10	34	X.23	0	80	24	35	11	32		
X.8	13	57	<b>38</b>	<b>55</b>	7	48	X.24	37	74	25	37	Inactivo	49		
X.9	16	52	30	44	Inactivo	44	X.25	Inactivo	98	1	40	12	43		
X.10	20	43	23	34	11	27	X.26	31	57	<b>37</b>	<b>54</b>	11	43		
X.11	6	27	30	43	11	32	X.27	17	51	<b>35</b>	<b>50</b>	10	26		
X.12	18	49	2	40	<b>24</b>	<b>55</b>	X.28	16	52	<b>36</b>	<b>53</b>	<b>7</b>	<b>51</b>		
X.13	15	42	30	43	11	32	X.29	8	66	11	23	Inactivo	25		
X.14	20	42	2	40	11	31	X.30	44	98	<b>37</b>	<b>53</b>	6	23		
X.15	17	50	<b>35</b>	<b>51</b>	<b>23</b>	<b>71</b>	X.31	30	52	<b>38</b>	<b>56</b>	10	34		
X.16	16	52	<b>38</b>	<b>55</b>	10	25									

## XI.2. Gráficas adicionales

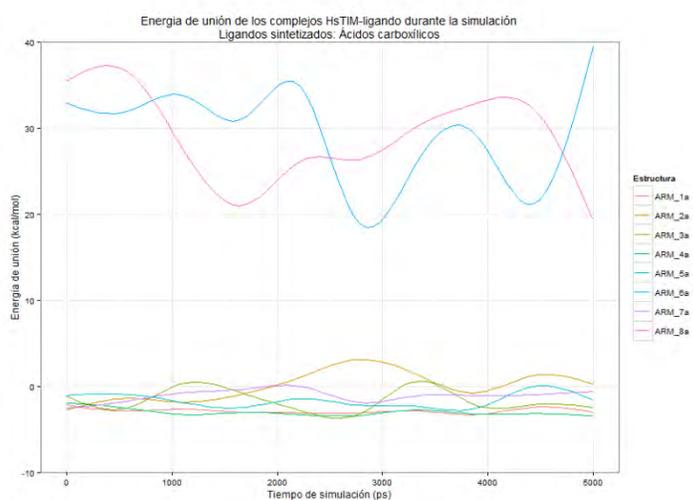


Figura 48. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-1a-8a.

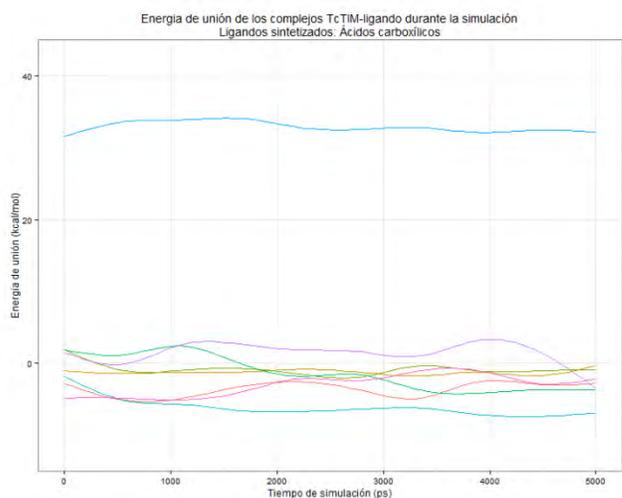


Figura 49. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-1a-8a.

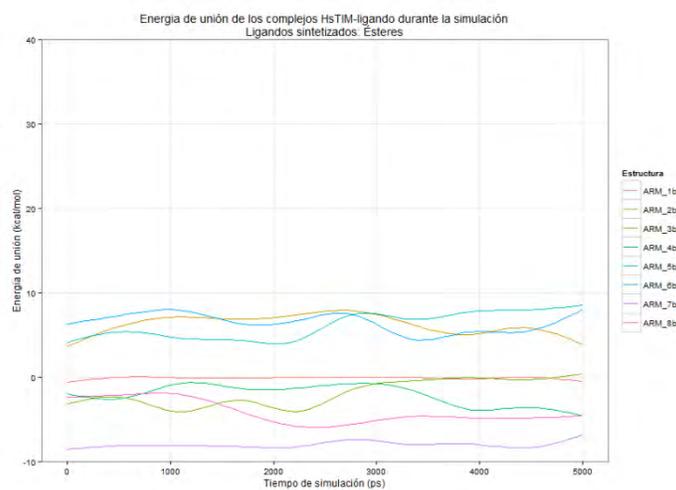


Figura 50. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-1b-8b.

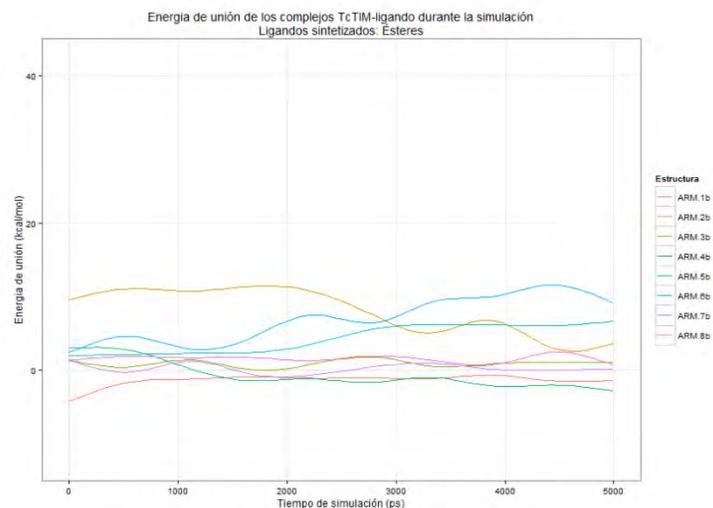


Figura 51. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-1b-8b.

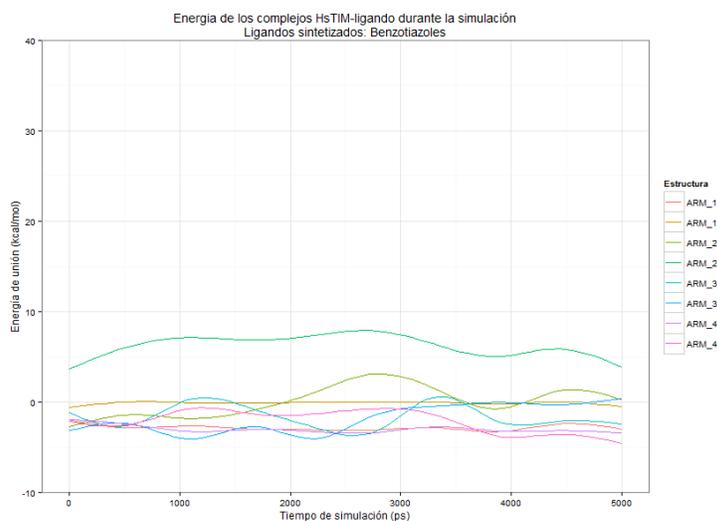


Figura 52. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles).

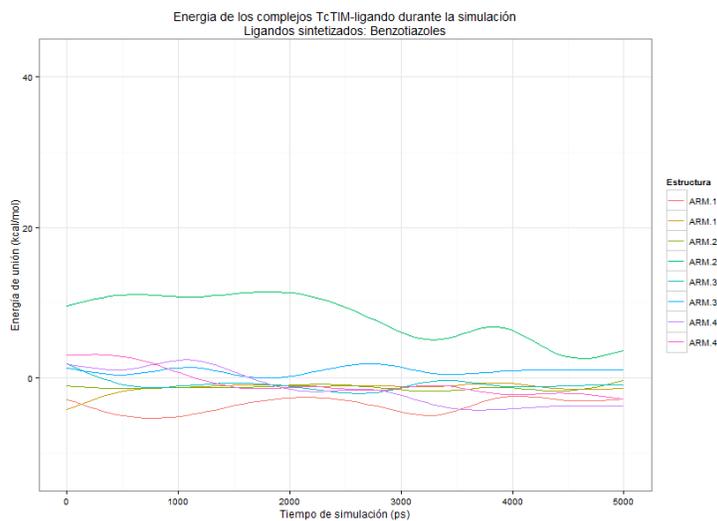


Figura 53. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles).

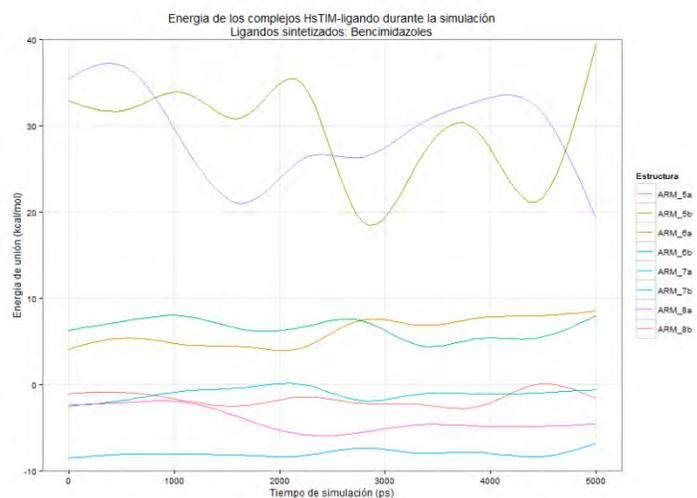


Figura 54. Energía libre de unión durante la simulación para HsTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles).

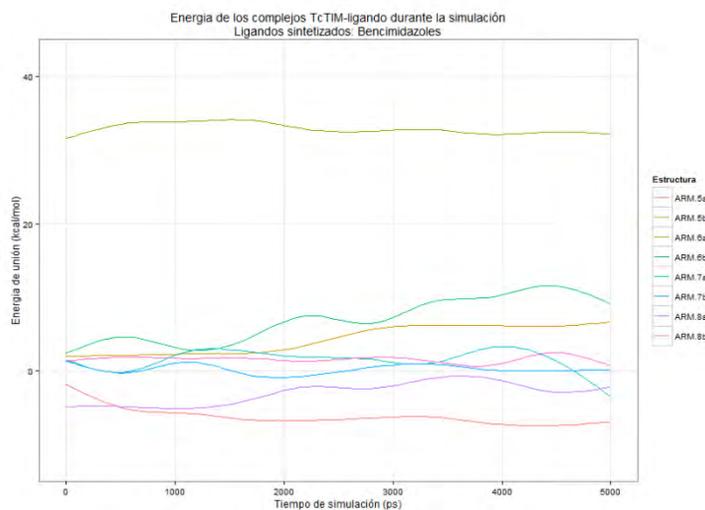


Figura 55. Energía libre de unión durante la simulación para TcTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles).

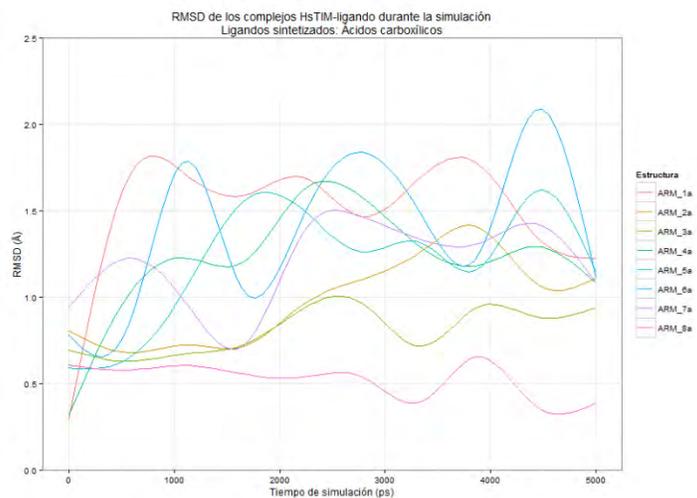


Figura 56. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-1a-8a.

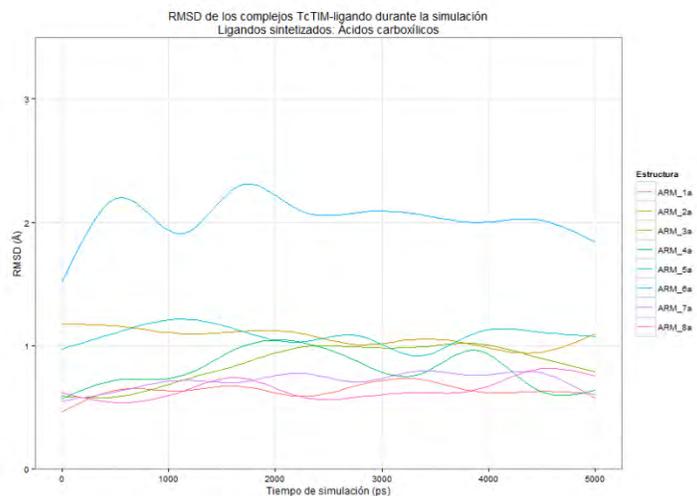


Figura 57. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-1a-8a.

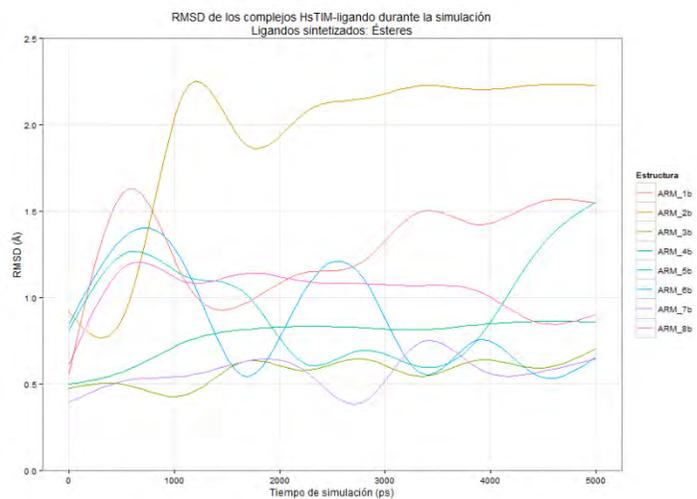


Figura 58. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-1b-8b.

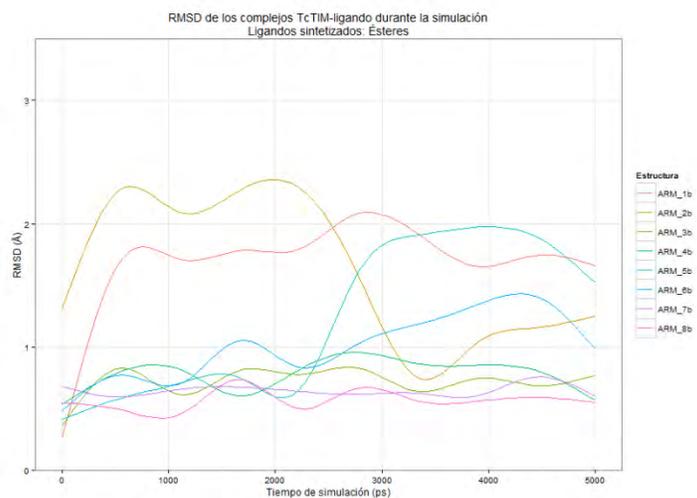


Figura 59. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-1b-8b.

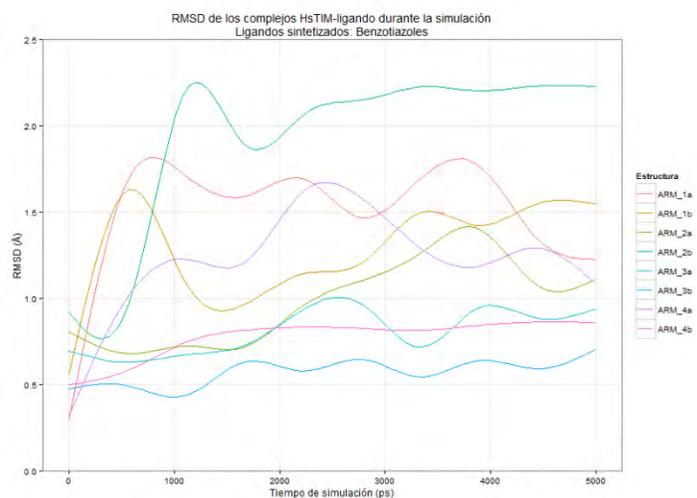


Figura 60. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles).

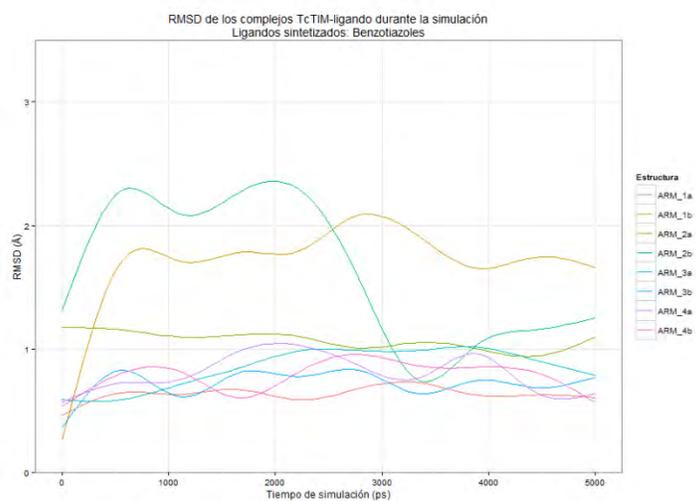


Figura 61. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles).

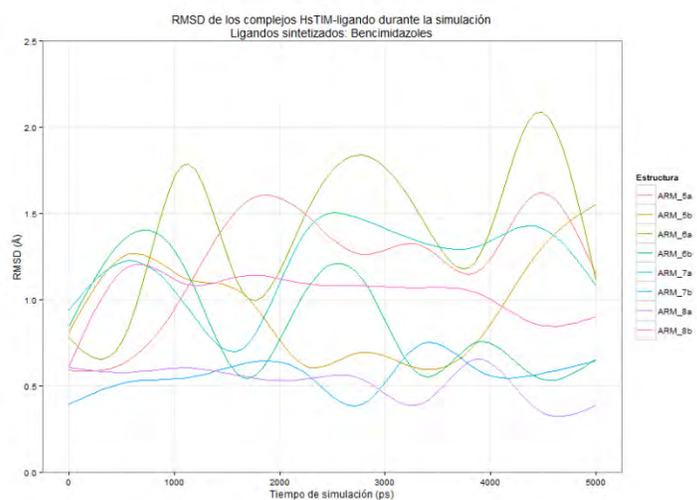


Figura 62. RMSD del ligando durante la simulación para HsTIM. ARM-5ab-8ab (benzimidazoles).

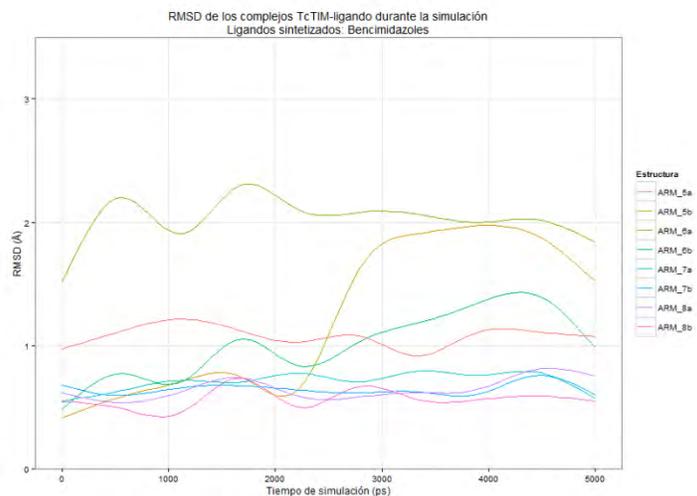


Figura 63. RMSD del ligando durante la simulación para TcTIM. ARM-5ab-8ab (bencimidazoles).

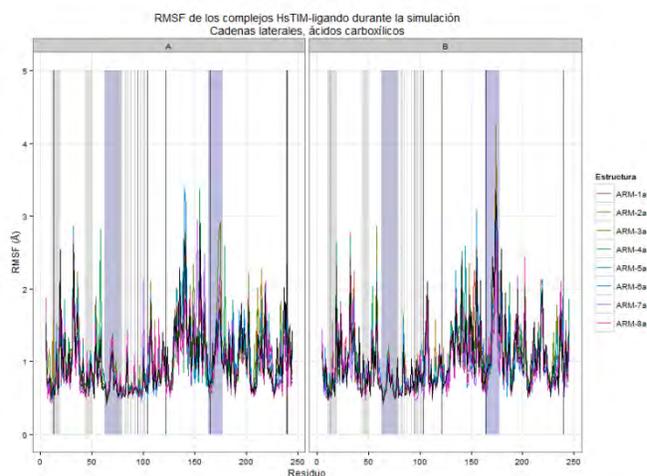
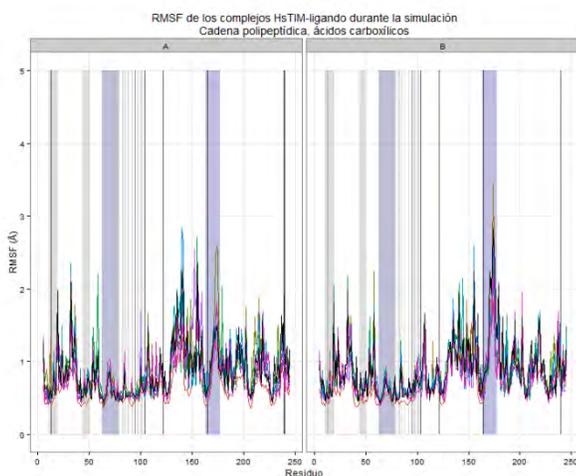


Figura 64. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-1a-8a.

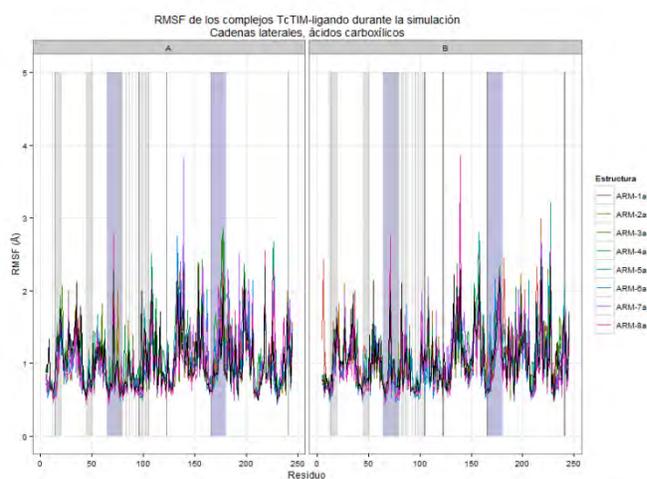
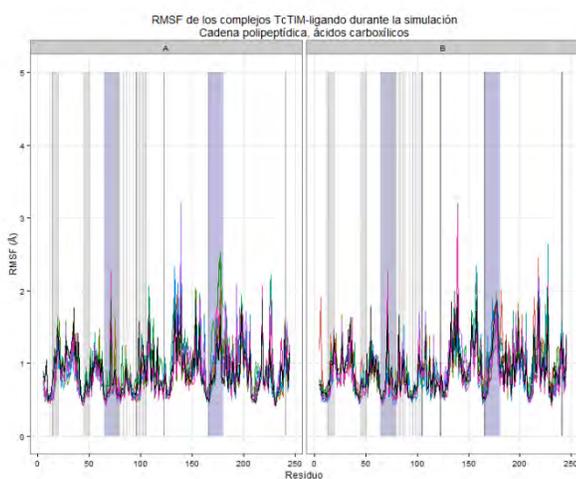


Figura 65. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-1a-8a.

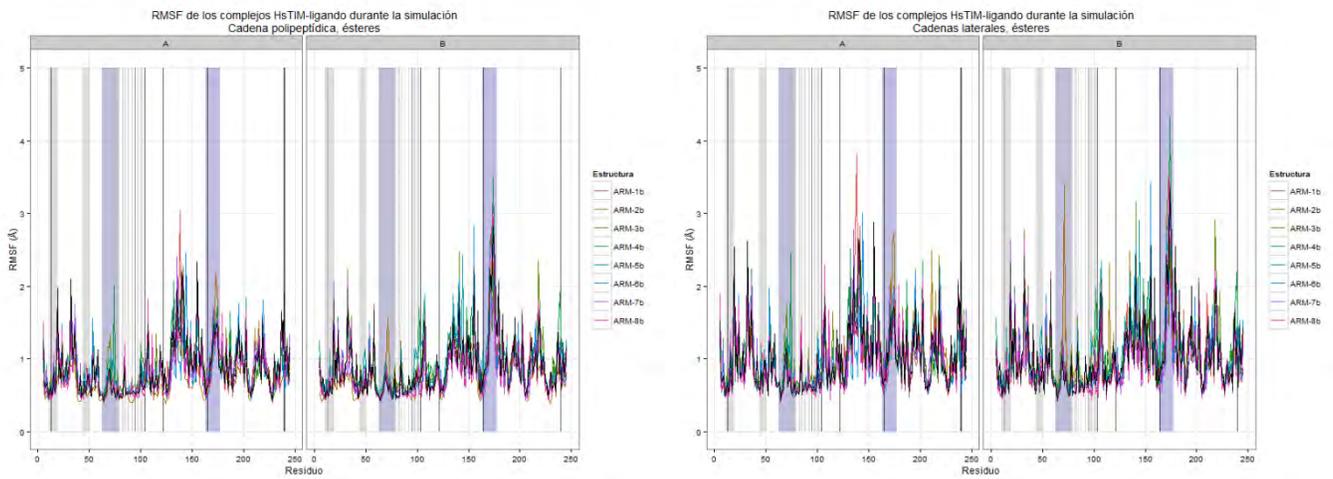


Figura 66. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-1b-8b.

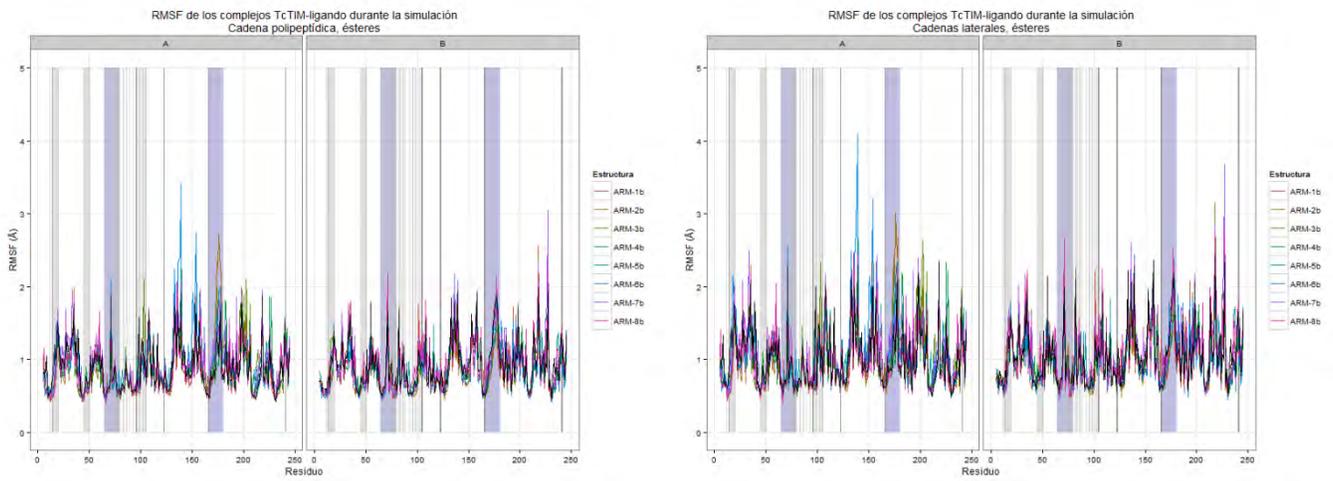


Figura 67. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-1b-8b.

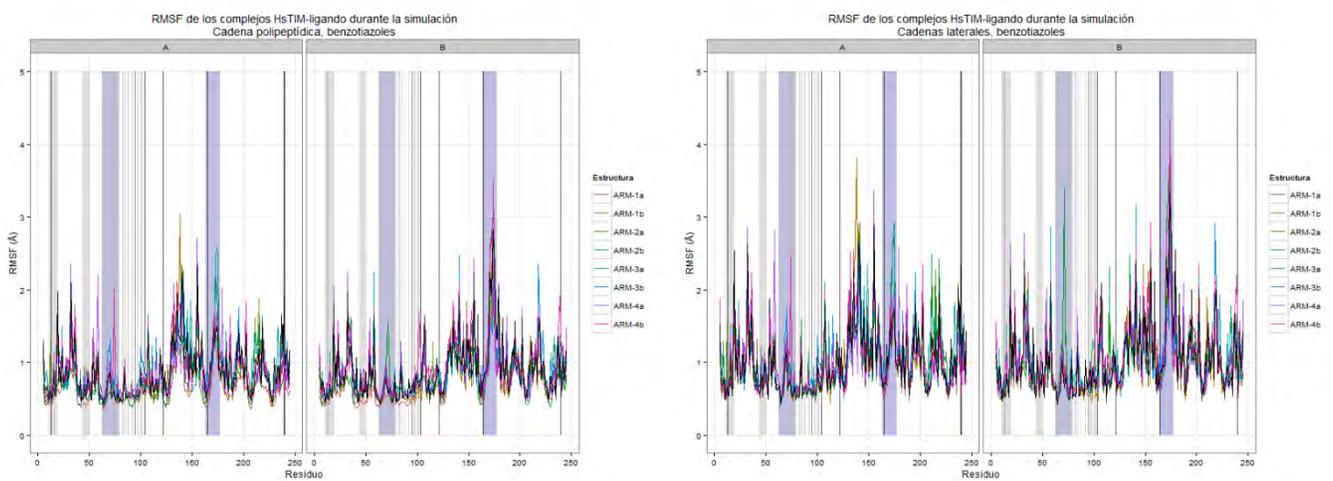


Figura 68. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles).

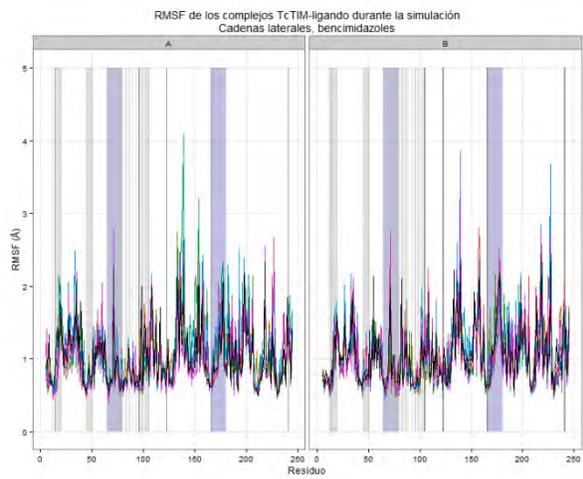
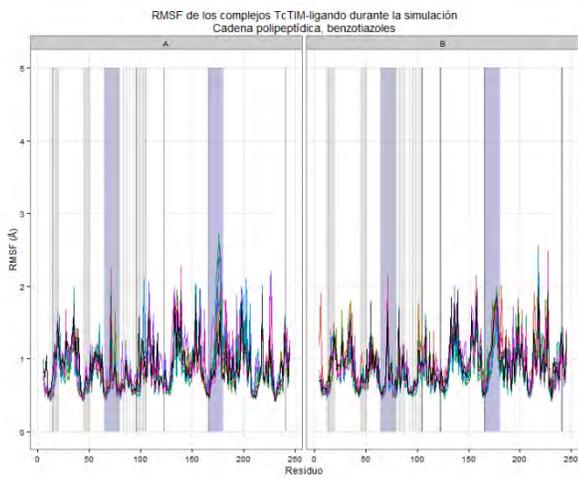


Figura 69. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-1ab-4ab (benzotiazoles).

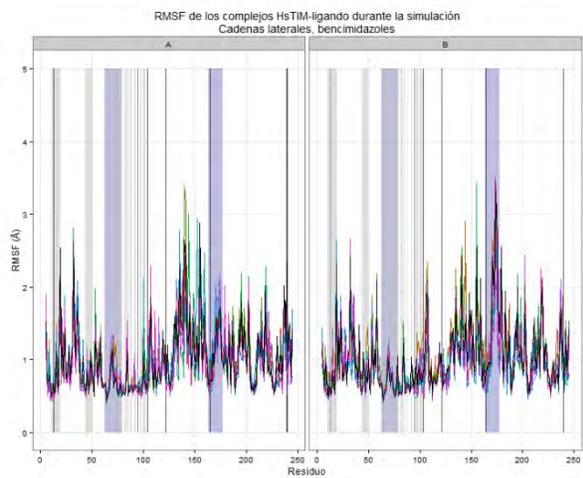
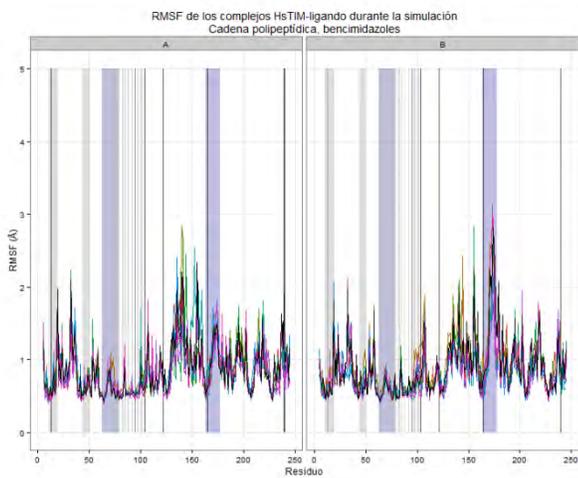


Figura 70. RMSF de la proteína para HsTIM. ARM-5ab-8ab (benzimidazoles).

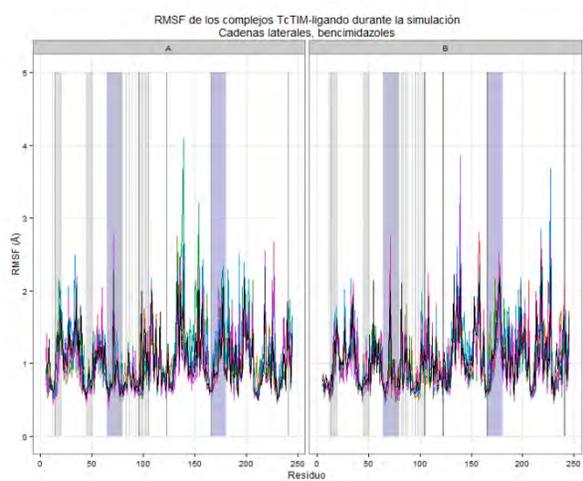
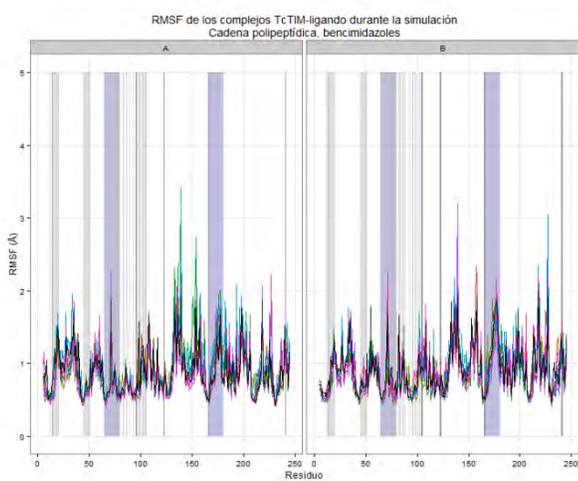


Figura 71. RMSF de la proteína para TcTIM. ARM-5ab-8ab (benzimidazoles).

Tabla 91. Estadísticos de la prueba de hipótesis realizada en el RMSF de HsTIM.

Prueba	Total			Interfaz			Asa 3-6			Sitio catalítico			
	Intervalo de confianza		p	Intervalo de confianza		p	Intervalo de confianza		p	Intervalo de confianza		p	
Cadena polipeptídica	TIM vs ARM-1a	0.159	0.240	0.00	0.068	0.205	0.00	0.015	0.358	0.03	0.006	0.198	0.04
	TIM vs ARM-1b	0.006	0.101	0.03	-0.087	0.076	0.89	-0.131	0.248	0.54	-0.017	0.164	0.11
	TIM vs ARM-2a	-0.035	0.059	0.61	-0.109	0.056	0.53	-0.161	0.226	0.74	-0.080	0.122	0.68
	TIM vs ARM-2b	0.089	0.175	0.00	-0.060	0.098	0.64	-0.237	0.174	0.76	-0.057	0.127	0.44
	TIM vs ARM-3a	-0.051	0.041	0.85	-0.112	0.054	0.49	-0.208	0.182	0.90	-0.091	0.098	0.94
	TIM vs ARM-3b	-0.052	0.037	0.75	-0.173	-0.009	0.03	-0.164	0.167	0.99	-0.114	0.069	0.62
	TIM vs ARM-4a	-0.029	0.064	0.46	-0.114	0.054	0.48	-0.077	0.264	0.28	-0.070	0.137	0.51
	TIM vs ARM-4b	-0.088	0.009	0.11	-0.215	-0.023	0.02	-0.334	0.088	0.25	-0.183	0.061	0.31
	TIM vs ARM-5a	-0.057	0.035	0.65	-0.127	0.032	0.24	-0.183	0.177	0.97	-0.119	0.076	0.66
	TIM vs ARM-5b	-0.081	0.013	0.16	-0.200	-0.024	0.01	-0.291	0.112	0.38	-0.257	0.028	0.11
	TIM vs ARM-6a	-0.025	0.069	0.36	-0.068	0.085	0.83	-0.101	0.252	0.40	-0.031	0.147	0.19
	TIM vs ARM-6b	0.001	0.093	0.04	-0.080	0.088	0.93	-0.078	0.280	0.27	-0.072	0.133	0.54
	TIM vs ARM-7a	0.011	0.103	0.02	-0.078	0.089	0.89	-0.079	0.281	0.27	-0.013	0.182	0.09
	TIM vs ARM-7b	-0.002	0.088	0.06	-0.120	0.055	0.46	-0.103	0.236	0.44	-0.090	0.123	0.75
TIM vs ARM-8a	0.015	0.102	0.01	-0.088	0.072	0.84	-0.095	0.240	0.39	-0.054	0.146	0.35	
TIM vs ARM-8b	-0.005	0.089	0.08	-0.064	0.104	0.63	-0.182	0.223	0.84	-0.036	0.158	0.21	
Cadenas laterales	TIM vs ARM-1a	-0.058	0.058	1.00	-0.092	0.118	0.81	-0.143	0.270	0.55	-0.023	0.163	0.13
	TIM vs ARM-1b	-0.007	0.111	0.09	-0.119	0.095	0.83	-0.146	0.271	0.55	-0.021	0.176	0.12
	TIM vs ARM-2a	-0.043	0.072	0.62	-0.136	0.080	0.60	-0.192	0.245	0.81	-0.101	0.131	0.79
	TIM vs ARM-2b	-0.121	-0.001	0.05	-0.285	-0.028	0.02	-0.500	0.008	0.06	-0.173	0.101	0.59
	TIM vs ARM-3a	-0.058	0.056	0.98	-0.136	0.083	0.63	-0.235	0.200	0.88	-0.086	0.108	0.81
	TIM vs ARM-3b	-0.063	0.049	0.81	-0.200	0.016	0.10	-0.215	0.162	0.78	-0.121	0.078	0.65
	TIM vs ARM-4a	-0.038	0.078	0.50	-0.138	0.085	0.64	-0.097	0.289	0.33	-0.087	0.158	0.55
	TIM vs ARM-4b	-0.091	0.027	0.29	-0.250	-0.009	0.04	-0.381	0.102	0.26	-0.194	0.069	0.33
	TIM vs ARM-5a	-0.060	0.053	0.92	-0.150	0.058	0.38	-0.195	0.206	0.96	-0.140	0.096	0.70
	TIM vs ARM-5b	-0.085	0.029	0.34	-0.229	-0.005	0.04	-0.300	0.139	0.47	-0.302	0.015	0.07
	TIM vs ARM-6a	-0.026	0.089	0.28	-0.080	0.121	0.69	-0.114	0.281	0.40	-0.040	0.166	0.22
	TIM vs ARM-6b	-0.002	0.111	0.06	-0.104	0.118	0.90	-0.102	0.301	0.33	-0.103	0.144	0.73
	TIM vs ARM-7a	0.008	0.121	0.03	-0.104	0.118	0.90	-0.094	0.310	0.29	-0.020	0.210	0.10
	TIM vs ARM-7b	-0.003	0.108	0.07	-0.148	0.081	0.56	-0.121	0.258	0.48	-0.103	0.146	0.73
TIM vs ARM-8a	0.010	0.118	0.02	-0.116	0.095	0.84	-0.117	0.260	0.46	-0.058	0.160	0.34	
TIM vs ARM-8b	-0.009	0.106	0.10	-0.085	0.133	0.67	-0.202	0.243	0.86	-0.041	0.180	0.21	

Tabla 92. Estadísticos de la prueba de hipótesis realizada en el RMSF de TcTIM.

Prueba	Total			Interfaz			Asa 3-6			Sitio catalítico			
	Intervalo de confianza		p	Intervalo de confianza		p	Intervalo de confianza		p	Intervalo de confianza		p	
Cadena polipeptídica	TIM vs ARM-1a	-0.068	0.018	0.26	-0.050	0.110	0.46	-0.184	0.122	0.69	-0.080	0.221	0.34
	TIM vs ARM-1b	0.009	0.091	0.02	-0.002	0.160	0.06	-0.103	0.187	0.57	-0.173	0.169	0.98
	TIM vs ARM-2a	-0.007	0.076	0.11	-0.025	0.154	0.16	-0.184	0.122	0.69	-0.111	0.215	0.52
	TIM vs ARM-2b	0.017	0.102	0.01	0.005	0.182	0.04	-0.244	0.123	0.51	-0.147	0.220	0.68
	TIM vs ARM-3a	0.008	0.091	0.02	-0.006	0.155	0.07	-0.170	0.155	0.92	-0.094	0.215	0.42
	TIM vs ARM-3b	-0.022	0.063	0.34	-0.028	0.155	0.17	-0.110	0.188	0.60	-0.168	0.170	0.99
	TIM vs ARM-4a	-0.134	-0.046	0.00	-0.082	0.085	0.98	-0.316	0.025	0.09	-0.152	0.162	0.95
	TIM vs ARM-4b	-0.014	0.068	0.20	0.011	0.168	0.03	-0.084	0.200	0.42	-0.080	0.252	0.29
	TIM vs ARM-5a	-0.013	0.072	0.18	0.013	0.166	0.02	-0.102	0.193	0.54	-0.130	0.210	0.63
	TIM vs ARM-5b	-0.051	0.031	0.63	-0.013	0.147	0.10	-0.141	0.146	0.97	-0.138	0.167	0.85
	TIM vs ARM-6a	0.017	0.101	0.01	0.011	0.187	0.03	-0.174	0.141	0.84	-0.113	0.213	0.53
	TIM vs ARM-6b	-0.036	0.054	0.69	-0.025	0.145	0.17	-0.187	0.132	0.73	-0.102	0.210	0.48
	TIM vs ARM-7a	-0.044	0.043	0.97	-0.014	0.154	0.10	-0.114	0.176	0.68	-0.187	0.170	0.92
	TIM vs ARM-7b	-0.085	0.001	0.06	-0.043	0.126	0.34	-0.168	0.121	0.75	-0.124	0.194	0.65
TIM vs ARM-8a	0.031	0.115	0.00	0.021	0.187	0.01	-0.090	0.216	0.42	-0.150	0.199	0.77	
TIM vs ARM-8b	-0.026	0.057	0.47	-0.008	0.153	0.08	-0.115	0.178	0.67	-0.155	0.165	0.95	
Cadenas laterales	TIM vs ARM-1a	-0.086	0.021	0.23	-0.058	0.139	0.42	-0.206	0.147	0.74	-0.067	0.277	0.22
	TIM vs ARM-1b	0.000	0.101	0.05	-0.016	0.180	0.10	-0.129	0.203	0.66	-0.206	0.193	0.95
	TIM vs ARM-2a	-0.021	0.082	0.24	-0.045	0.171	0.25	-0.205	0.140	0.71	-0.136	0.235	0.59
	TIM vs ARM-2b	0.009	0.113	0.02	-0.001	0.207	0.05	-0.269	0.138	0.52	-0.189	0.240	0.81
	TIM vs ARM-3a	-0.007	0.096	0.09	-0.020	0.174	0.12	-0.214	0.155	0.75	-0.118	0.241	0.49
	TIM vs ARM-3b	-0.037	0.069	0.55	-0.039	0.178	0.21	-0.131	0.208	0.66	-0.220	0.172	0.80
	TIM vs ARM-4a	-0.149	-0.042	0.00	-0.092	0.110	0.86	-0.329	0.045	0.14	-0.173	0.202	0.87
	TIM vs ARM-4b	-0.024	0.078	0.30	0.000	0.194	0.05	-0.100	0.219	0.46	-0.069	0.298	0.21
	TIM vs ARM-5a	-0.028	0.078	0.36	0.000	0.187	0.05	-0.131	0.208	0.66	-0.170	0.221	0.79
	TIM vs ARM-5b	-0.060	0.040	0.70	-0.013	0.182	0.09	-0.166	0.163	0.98	-0.134	0.218	0.62
	TIM vs ARM-6a	0.008	0.110	0.02	-0.001	0.210	0.05	-0.200	0.154	0.80	-0.150	0.248	0.62
	TIM vs ARM-6b	-0.054	0.056	0.97	-0.055	0.160	0.34	-0.234	0.135	0.60	-0.126	0.239	0.53
	TIM vs ARM-7a	-0.064	0.044	0.71	-0.035	0.171	0.20	-0.154	0.182	0.87	-0.227	0.197	0.88
	TIM vs ARM-7b	-0.103	0.003	0.07	-0.067	0.143	0.48	-0.199	0.130	0.68	-0.138	0.228	0.61
TIM vs ARM-8a	0.020	0.125	0.01	0.006	0.208	0.04	-0.125	0.230	0.56	-0.198	0.211	0.95	
TIM vs ARM-8b	-0.040	0.063	0.66	-0.015	0.180	0.10	-0.137	0.197	0.72	-0.165	0.202	0.83	

---

## XI.3. Metodología experimental

### XI.3.1. Instrumentación

El peso de las sustancias sólidas se determinó en una balanza granataria SCIENTECH SL600 o en una balanza analítica Sartorius A210P.

Las reacciones se llevaron a cabo en una parrilla automática IKA modelo IKAMAG RET Basic con sensor de temperatura IKATRON ETS-D4 Fuzzy.

El monitoreo del avance de reacción se realizó por cromatografía en capa fina (ccf) en placas de vidrio con gel de sílice 60 Merck GF-254. La revelación de las mismas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta a dos longitudes de onda y por exposición a vapores de yodo.

Para la remoción de disolventes se utilizó un rotaevaporador Büchi R-114 con baño Büchi B-480 acoplado a una bomba de vacío Gast 053-V47-6528DX y un condensador de dedo frío conectado a un enfriador VWR Scientific 1107 o un enfriador en espiral Brinkmann IC30. Se usó una bomba de vacío Vacuubran PC610 con regulador de vacío integrado CVC2 para regular la presión de destilación.

La reducción catalítica se llevó a cabo en un hidrogenador Parr 3916 EG en una botella de hidrogenación de 250 mL y 60 lb/in<sup>2</sup> de capacidad máxima recomendada. El hidrógeno fue adicionado a través de un tanque de hidrógeno de la compañía INFRA. Se usaron Ni-Raney o Pd/C al 5% de Sigma-Aldrich Química S.A. de C.V. como catalizadores.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato de punto de fusión de capilares Büchi B-540 y no están corregidos.

Los equipos utilizados en las técnicas espectroscópicas y espectrométricas pertenecen a la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química, UNAM. La espectroscopía de infrarrojo (IR) se realizó en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Perkin-Elmer FT-IR-1600 por reflectancia ATR. La espectrometría de masas (EM) se llevó a cabo por introducción directa en un espectrómetro de masas JEOL JMS-SX102 por diferentes métodos de ionización: impacto electrónico (IE), bombardeo de átomos rápidos (FAB<sup>+</sup>) usando argón o electrospray (ES). La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN <sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C) se realizó en un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 Hz usando tetrametilsilano como referencia interna. Como disolventes deuterados se utilizaron cloroformo (CDCl<sub>3</sub>), acetona, y dimetilsulfóxido deuterados, así como óxido de deuterio para el intercambio de hidrógeno, adquiridos en Sigma-Aldrich Química S.A. de C.V.

### XI.3.2. Sistemas cromatográficos

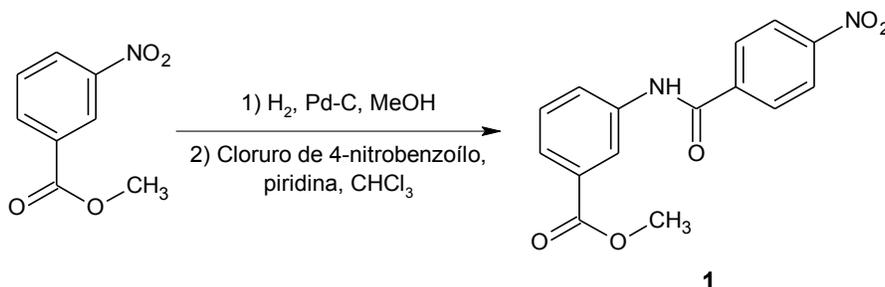
Tabla 93. Sistemas de elución utilizados en cromatografía en capa fina.

Sistema	Composición	Proporciones
I	Hexano	80
	Acetato de etilo	20
II	Hexano	50
	Cloroformo	35
III	Acetato de etilo	15
	Hexano	60
IV	Acetato de etilo	40
	Hexano	50
V	Cloroformo	50
	Metanol	99.5
VI	Cloroformo	0.5
	Metanol	80
VII	Cloroformo	20
	Metanol	80
VIII	Ácido acético	1 gota
	Hexano	60
	Acetato de etilo	40
	Ácido acético	1 gota

### XI.3.1. Procedimientos sintéticos

A continuación se describen de forma detallada los procedimientos de síntesis realizados durante este proyecto.

#### XI.3.1.1. 3-[4-Nitrobenzoi]amino]benzoato de metilo (1)



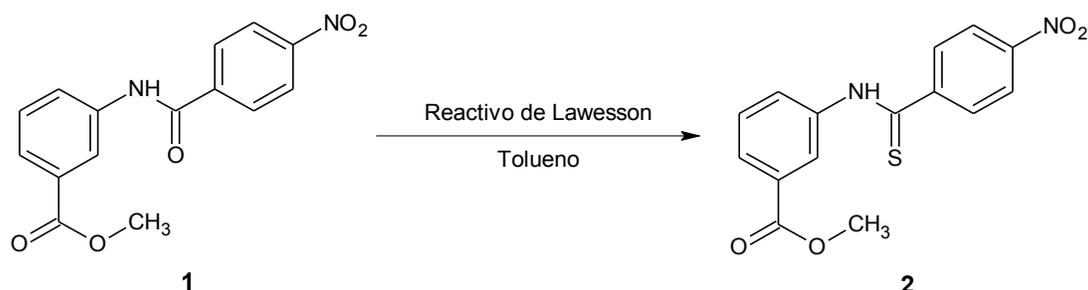
**Reducción.** En una botella de hidrogenación, se colocaron 7.24 g (0.04 mol) de 3-nitrobenzoato de metilo y 0.725 g de catalizador de Pd/C al 5% en 75 mL de metanol. La botella se colocó en el aparato de hidrogenación y se sometió a hidrogenación bajo agitación constante a temperatura ambiente hasta que se consumieron 195 lb/in<sup>2</sup>. Se formó una solución transparente que en ccf en el sistema II no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad.

**Acilación.** El líquido viscoso obtenido se disolvió en 50 mL de cloroformo en un matraz Erlenmeyer de 250 mL, se agregaron 3.6 mL (0.045 mol) de piridina y se añadió lentamente una solución de 5.6 g (0.03

mol) de cloruro de 4-nitrobenzoílo disueltos en 25 mL de cloroformo por medio de un embudo de adición. La reacción se mantuvo bajo agitación constante durante 2 h y una ccf en el sistema II mostró una mancha que no correspondía a materia prima. La solución clorofórmica se lavó 3 veces con 50 mL de HCl al 10%, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El sólido obtenido se suspendió en agua, se filtró y se secó al vacío obteniéndose 8.2 g (91.0%) de un sólido blanco.

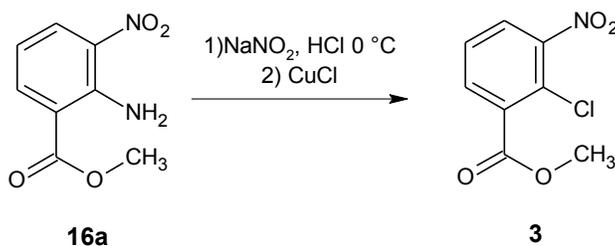
Para su identificación, una muestra se recrystalizó de metanol, mostrando un  $R_f$  de 0.262 en el sistema II y un p.f. de 193.6-194.5 °C.

### XI.3.1.2. 3-[[4-Nitrofenil]carbotoil]amino}benzoato de metilo (2)



En un matraz bola de 100 mL adaptado con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética se suspendieron 5.0 g (0.0167 mol) de **1** en 50 mL de tolueno. Se adicionaron 4.04 g (0.0100 mol) de reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-ditiona) y se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h, tiempo en el cual se obtuvo una solución naranja. Una ccf en el sistema VII mostró el consumo de las materias primas, por lo que la reacción se concentró a sequedad y se suspendió el residuo obtenido en 30 mL de etanol. La suspensión etanólica se mantuvo a reflujo 30 minutos y se dejó en el refrigerador durante 3 h. El sólido amarillo-naranja formado se filtró al vacío y lavó con etanol frío. El sólido se disolvió en diclorometano, se filtró en una columna de alúmina neutra y se evaporó a sequedad en el rotaevaporador. Se obtuvieron 3.95 g (75.25%) de un sólido amarillo, del cual se tomó una muestra para identificación, la cual se recrystalizó de metanol, mostrando un  $R_f$  de 0.512 en el sistema VII y un p.f. de 170.8-171.9 °C.

### XI.3.1.3. 2-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo (3)

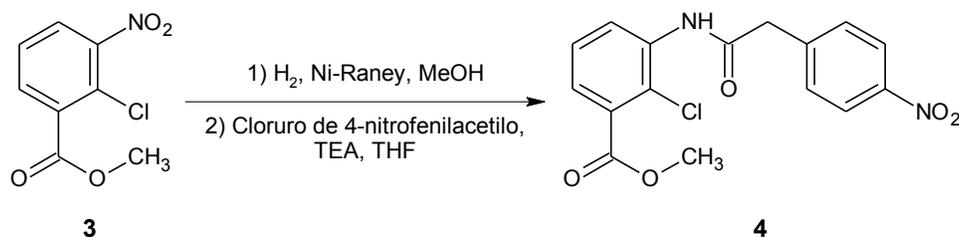


En un vaso de precipitados de 500 mL se disolvieron 5.0 g (0.0255 mol) de **16a** en 150 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió la solución a 0 °C con un baño de hielo-sal y se agregó 1.75 g (0.0255 mol) de nitrito de sodio. La solución se dejó en agitación durante 90 minutos manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Se retiró el baño de hielo-sal y con agitación vigorosa se añadieron 3.15 g (0.319 mol) de cloruro

de cobre I, observándose evolución vigorosa de gas al momento de la adición. Se dejó en agitación vigorosa durante 2 h, tiempo en el cual terminó la formación de nitrógeno de la reacción y se formó un precipitado verde. La suspensión se filtró al vacío, lavó con agua abundante y se dejó secar al vacío.

Se obtuvieron 4.44 g (80.78%) de un sólido blanco-verde, de los cuales se recrystalizó una muestra en metanol, mostrando un  $R_f$  de 0.311 en el sistema I y un p.f. de 69.6-70.6 °C.

#### XI.3.1.4. 2-Cloro-3-[[4-nitrofenil]acetil]amino}benzoato de metilo (**4**)

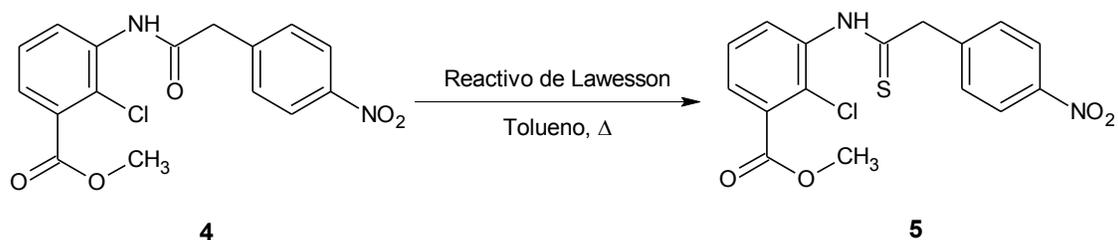


*Reducción.* En la botella de hidrogenación, se suspendieron 3.23 g (0.015 mol) de **3** y 0.959 g de catalizador Níquel Raney en 60 mL de metanol y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante a temperatura ambiente hasta que se consumieron 65 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente que en ccf en el sistema IV no mostraba materia prima. El catalizador fue separado rápidamente por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad usándose el residuo sin purificación posterior.

*Preparación del cloruro de 4-nitrofenilacetilo.* En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se suspendieron 2.71 g (0.015 mol) de ácido 4-nitrofenilacético en 15 mL de benceno anhidro y 3.3 mL (0.045 mol) de cloruro de tionilo. La suspensión se mantuvo a reflujo durante 3 horas, que en una ccf mostró la transformación total de la materia prima. Se concentró a sequedad, se suspendió en hexano frío y se filtró al vacío. El sólido obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación posterior.

*Acilación.* El líquido viscoso obtenido de la reducción se disolvió en 30 mL de THF en un matraz bola de 100 mL de dos bocas con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad. Se agregaron 2.6 mL (0.0188 mol) de trietilamina y se añadió lentamente una solución del cloruro de 4-nitrofenilacetilo disueltos en 25 mL de THF por medio de un embudo de adición. Se calentó a reflujo en agitación constante durante 3 h y una ccf en el sistema IV mostró una mancha que no correspondía a materia prima. Se concentró a sequedad en el rotaevaporador y el sólido resultante se resuspendió en 25 mL de metanol, se filtró y se secó al vacío. Se obtuvieron 3.70 g (70.67%) de un sólido blanco del cual se tomó una muestra para identificación, recrystalizándose de etanol y mostrando un  $R_f$  de 0.383 en el sistema IV y un p.f. de 169.8-171.5 °C.

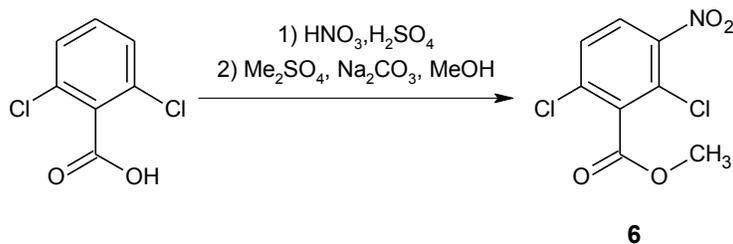
### XI.3.1.5. 2-Cloro-3-{[2-(4-nitrofenil)etanotiilil]amino}benzoato de metilo (5)



En un matraz bola de 100 mL adaptado con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética se suspendieron 2.0 g (0.0057 mol) de **4** en 50 mL de tolueno. Se adicionaron 1.38 g (0.0034 mol) de reactivo de Lawesson y se llevó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h, tiempo en el cual la mezcla de reacción formó una solución naranja. Una ccf en el sistema V mostró el consumo de las materias primas, por lo que la reacción se concentró a sequedad, se disolvió en etanol caliente y se decoloró con 0.250 g de carbón activado durante 2 h, se filtró por celita y el filtrado se guardó en el refrigerador por 30 minutos para formar un sólido, mismo que se filtró al vacío y se lavó con etanol frío.

Se obtuvieron 1.02 g (49.1%) de un sólido amarillo, del cual se tomó una muestra para identificación, la cual se recrystalizó de etanol, mostrando un  $R_f$  de 0.433 en el sistema V y un p.f. de 139.3-140.4 °C.

### XI.3.1.6. 2,6-Dicloro-3-nitrobenzoato de metilo (6)

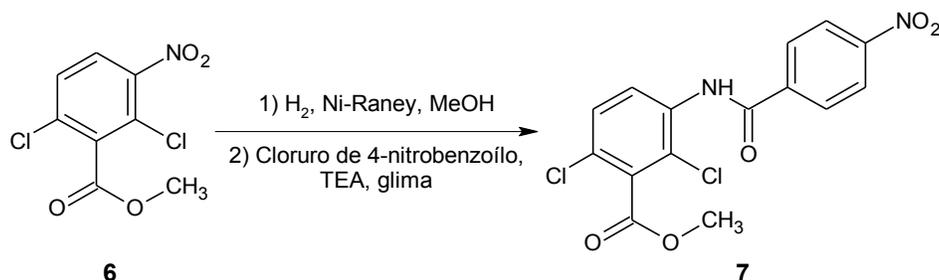


*Nitración.* En un vaso de precipitados de 250 mL se disolvieron 25.0 g (0.131 mol) de ácido 2,6-diclorobenzoico en 50 mL (0.9193 mol) de ácido sulfúrico concentrado. Se enfrió en un baño de hielo-sal hasta alcanzar 10 °C, y se añadió lentamente 8.8 mL (0.131 mol) de ácido nítrico (65%,  $d=1.44$  g/mL), manteniendo la temperatura en 10-15 °C durante la adición y por 2 h más. Una ccf en el sistema I permitió verificar el consumo total de la materia prima, por lo que la reacción se vertió sobre hielo picado y se agitó vigorosamente. Una vez fundido el hielo, el sólido formado se filtró al vacío, se lavó con agua helada y se dejó secar al vacío utilizándose como tal para la siguiente reacción.

*Esterificación.* En un matraz bola de 2 bocas de 250 mL con columna Vigreux y termómetro se colocaron el sólido obtenido de la nitración, 27.7 g (0.2616 mol) de carbonato de sodio y 150 mL de metanol. A la suspensión resultante se adicionaron lentamente y con agitación vigorosa 25.6 mL (0.2616 mol) de sulfato de dimetilo y se calentó la suspensión a 60 °C durante 1.5 horas. Una ccf mostró el consumo total de la materia prima, por lo que se concentró la suspensión en el rotaevaporador y el sólido resultante se filtró al vacío y lavó con agua.

Se obtuvieron 30.2 g (92.21%) de un sólido blanco-verde, de los cuales se recrystalizó una muestra por par de disolventes usando metanol y agua, mostrando un  $R_f$  de 0.465 en el sistema I y un p.f. de 76.6-77.6 °C.

#### XI.3.1.7. 2,6-Dicloro-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo (7)

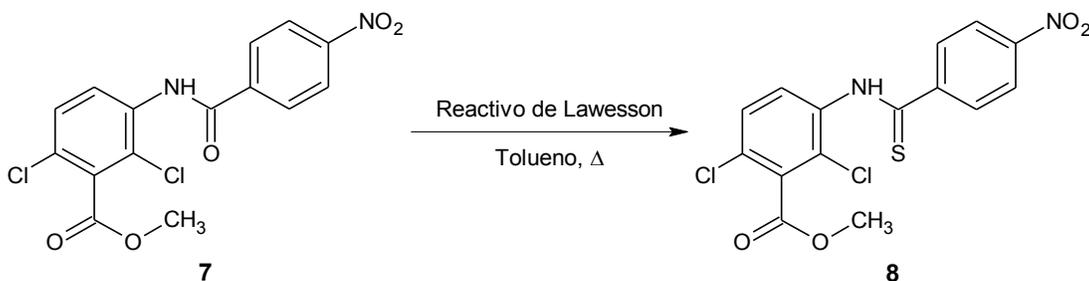


*Reducción.* En la botella de hidrogenación, se suspendieron 3.0 g (0.012 mol) de **6** y 0.90 g de catalizador Níquel Raney en 60 mL de una mezcla acetato de etilo-metanol 3:1 y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante con fuente de calentamiento externo hasta que se consumieron 35 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente y que en ccf en el sistema IV no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad para usarse sin purificación posterior.

*Acilación.* El líquido viscoso obtenido de la reducción se disolvió en 30 mL de 1,2-dimetoxietano (glima) en un matraz bola de 100 mL de dos bocas con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad. Se agregaron 2.1 mL (0.0152 mol) de trietilamina y se añadió lentamente una solución de 2.23 g (0.012 mol) de cloruro de 4-nitrobenzoílo disueltos en 25 mL de glima por medio de un embudo de adición. Una vez terminada la adición, la reacción se mantuvo en reflujo bajo agitación constante durante 3 h mostrando en ccf en el sistema IV una mancha que no correspondía a materia prima. La solución se concentró a sequedad en el rotaevaporador y el sólido resultante se resuspendió en 25 mL de metanol, se filtró y se secó al vacío obteniéndose 3.78 g (85.31%) de un sólido blanco.

Se tomó una muestra para identificación, la cual se recrystalizó de metanol, mostrando un  $R_f$  de 0.544 en el sistema IV y un p.f. de 161.0-162.0 °C.

#### XI.3.1.8. 2,6-Dicloro-3-[[4-nitrofenil]tiocarbonyl]amino}benzoato de metilo (8)

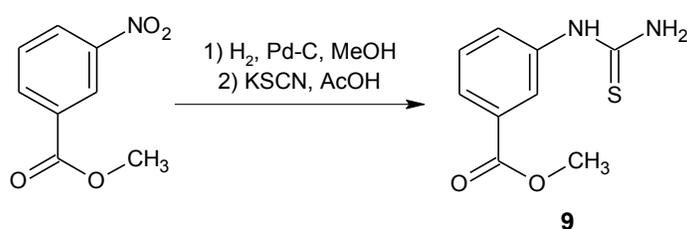


En un matraz bola de 100 mL adaptado con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética se suspendieron 2.7 g (0.0073 mol) de **7** en 50 mL de tolueno. Se adicionaron 1.8 g (0.0045 mol) de reactivo

de Lawesson y se llevó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h, tiempo en el cual la mezcla de reacción formó una solución naranja. Una ccf en el sistema V mostró el consumo de las materias primas, por lo que la reacción se concentró a sequedad, se disolvió en 30 mL de acetato de etilo y se lavó 3 veces con una solución de hipoclorito de sodio al 5%. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se resuspendió en metanol, se filtró al vacío y se lavó con metanol frío.

Se obtuvieron 1.54 g (54.8%) de un sólido amarillo, del cual se tomó una muestra para identificación, la cual se recrystalizó de una solución metanólica de tolueno al 10%, mostrando un  $R_f$  de 0.318 en el sistema V y un p.f. de 171.4-172.1 °C.

#### XI.3.1.9. 3-(Carbamtioilamino)benzoato de metilo (9)

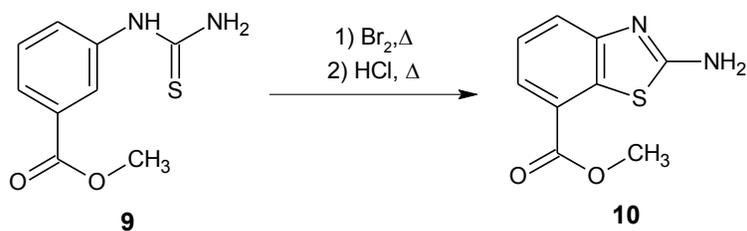


*Reducción.* En la botella de hidrogenación se colocaron 7.24 g (0.04 mol) de 3-nitrobenzoato de metilo y 0.725 g de catalizador de paladio en carbón activado al 5%, se suspendió en 75 mL de metanol y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante sin fuente de calentamiento externo hasta que se consumieron 195 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente y que en ccf en el sistema VII no mostraba materia prima. El catalizador fue separado rápidamente por filtración al vacío y la solución fue concentrada a sequedad.

*Síntesis de la tiourea.* El líquido viscoso obtenido se colocó en un matraz bola de 2 bocas de 100 mL y se disolvió en 75 mL de ácido acético glacial. A la solución anterior se añadieron 3.88 g (0.04 mol) de tiocianato de potasio y se adaptó a una de las bocas un tapón con termómetro y a la otra una columna Vigreux con atmósfera de nitrógeno y agitación a reflujo durante 5 horas, tiempo durante el cual la solución ligeramente café cambió a amarilla para posteriormente formar un precipitado fino color blanco que en ccf en el sistema VII mostró una mancha diferente a la materia prima. La suspensión se dejó enfriar a 50 °C para utilizarse así en la siguiente reacción.

Una muestra para identificación se tomó de la suspensión para verterse en hielo, formándose un sólido blanco que se filtró al vacío y se lavó con agua. Una vez seca, la muestra se recrystalizó por par de disolventes en acetato de etilo y hexano, obteniéndose un producto blanco con un  $R_f$  de 0.633 en el sistema VII y un p.f. de 224.5-226.4 °C.

### XI.3.1.10. 2-Amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (10)

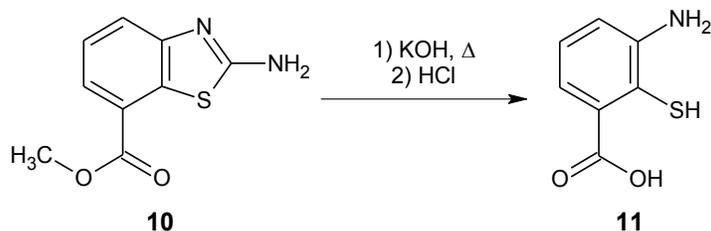


A la suspensión de **9** anterior en ácido acético bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada a 50 °C se añadieron cuidadosamente gota a gota, 2.1 mL (0.04 mol) de bromo, la que provocó que la temperatura alcanzara 70°C. La suspensión amarilla resultante se mantuvo en agitación constante y atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante toda la noche.

La ccf mostró la formación de dos productos en una relación aproximada 9:1. La suspensión se concentró a sequedad a presión reducida, el sólido resultante se suspendió en 50 mL de HCl 4M y se mantuvo a reflujo durante 2 h, monitoreando la transformación por ccf hasta que desapareció la mancha abundante. La suspensión se enfrió y llevó a pH 7-8 con carbonato de sodio. El sólido formado se filtró al vacío y se lavó con agua fría, obteniéndose 6.5 g (77.5%) del producto relativamente puro.

Una muestra del producto crudo se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose un sólido blanco con  $R_f$  0.723 en el sistema VII y un p.f. de 226.6-227.8 °C

### XI.3.1.11. Ácido 3-amino-2-sulfanilbenzoico(11)

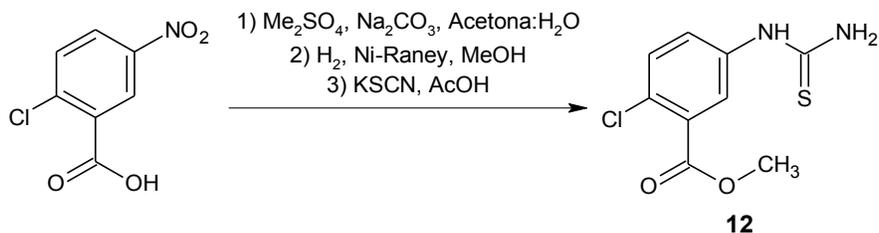


En un matraz de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y adaptador de atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 6.5 g (0.0312 mol) del compuesto **10** en 75 mL de agua. Se añadieron 17.51 g (0.312 mol) de hidróxido de potasio y se envolvió el sistema en papel aluminio para protegerlo de la luz. La solución resultante se mantuvo a reflujo durante 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno y transcurrido este tiempo, una ccf en el sistema VII mostró el consumo total de la materia prima. Se añadieron 1.3 g de carbón activado y se calentó a reflujo la suspensión por 2 horas más. Se filtró a través de celita, se lavó con 30 mL de acetato de etilo, se añadieron 10.86 g (0.0624 mol) de ditionito de sodio y se ajustó el pH de la fase acuosa a 3-4 con ácido clorhídrico concentrado, formándose un precipitado de color blanco-rosado que se filtró y lavó con agua helada. Una vez seco, se obtuvieron 2.8 g (53.06%) de un producto puro que se utilizó como tal para las reacciones siguientes.

Las aguas madres de filtración se extrajeron 3 veces con 40 mL de una mezcla acetato de etilo-THF 4:1. Las fases orgánicas se trataron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La resina

resultante pesó 0.53 g (10.04%), mostrando un producto principal con  $R_f$  de 0.371 en el sistema VII coincidente con el del producto sólido obtenido por filtración.

#### XI.3.1.12. 5-(Carbamotioilamino)-2-clorobenzoato de metilo (12)



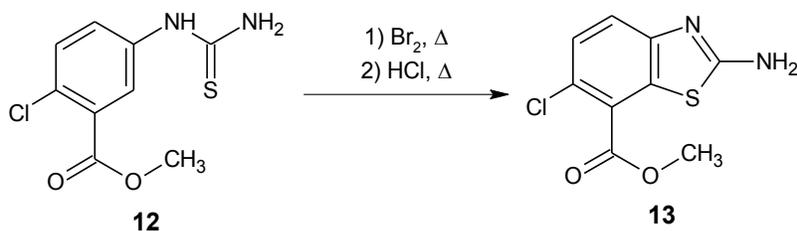
*Esterificación.* En un matraz bola de 2 bocas de 100 mL con columna Vigreux y termómetro se colocaron 6.04 g (0.03 mol) de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico, 6.36 g (0.06 mol) de carbonato de sodio en 75 mL de una mezcla acetona-agua 1:1. A la solución resultante se adicionaron, con agitación vigorosa y lentamente, 5.7 mL (0.06 mol) de sulfato de dimetilo y se calentó la suspensión a 60 °C durante 3 horas. La ccf mostró el consumo total de la materia prima, por lo que se concentró la suspensión en el rotaevaporador para eliminar la acetona y el sólido resultante se filtró al vacío y lavó con agua.

*Reducción.* En la botella de hidrogenación se colocaron 6.04 g (0.028 mol) de 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo y 0.9 g de catalizador Níquel-Raney. Se suspendió con 75 mL de metanol y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante a temperatura ambiente hasta que se consumieron 127 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente que en ccf en el sistema VII no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad.

*Síntesis de la tiourea.* El sólido blanco obtenido se disolvió en 75 mL de ácido acético glacial en un matraz bola de 2 bocas de 100 mL. Se añadieron 2.72 g (0.028 mol) de tiocianato de potasio y se adaptó a una boca un tapón con termómetro y a la otra una columna Vigreux bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo bajo agitación a reflujo durante 5 horas, formándose un precipitado fino color blanco en la solución rosada y que en ccf en el sistema VII mostró ser diferente a la materia prima. La suspensión se dejó enfriar a 50 °C para utilizarse así en la siguiente reacción.

Para su identificación una muestra de la suspensión se vertió en hielo, formándose un sólido blanco que se filtró al vacío y se lavó con agua. La muestra seca se recrystalizó por par de disolventes en etanol y cloroformo, obteniéndose un producto blanco que mostraba un  $R_f$  de 0.607 en el sistema VII y un p.f. de 165.5-167.7 °C

### XI.3.1.13. 2-Amino-6-cloro-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (13)

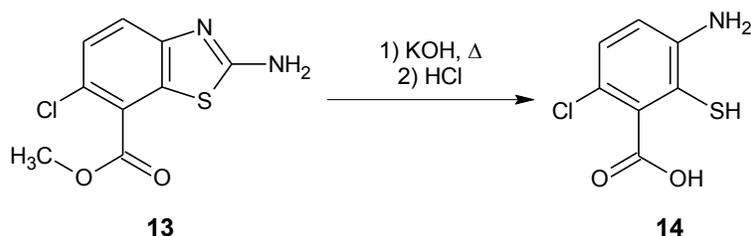


A la suspensión de **12** en ácido acético enfriada a 50 °C se añadieron, cuidadosamente gota a gota, 1.5 mL (0.029 mol) de bromo, lo que provocó que la temperatura alcanzara 70 °C. La suspensión blanco-amarillo resultante se mantuvo en agitación constante y atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante toda la noche.

La ccf mostró la formación de dos manchas distintas a la materia prima con intensidades relativas alrededor de 6:4. La suspensión se concentró a sequedad a presión reducida, el sólido resultante se suspendió en 50 mL de HCl 4M y se mantuvo a reflujo durante 2 h, monitoreando la transformación por ccf hasta desaparición del producto más abundante. La suspensión se enfrió y se ajustó el pH a 7-8 con carbonato de sodio, el sólido formado se filtró al vacío y lavó con agua fría, obteniéndose 4.56 g (67.2%) del producto relativamente puro.

Una muestra del producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando cloroformo como eluyente, obteniéndose un líquido ámbar de  $R_f$  0.687 en el sistema VII y un p.f. de 30 °C

### XI.3.1.14. Ácido 3-amino-6-cloro-2-sulfanilbenzoico (14)



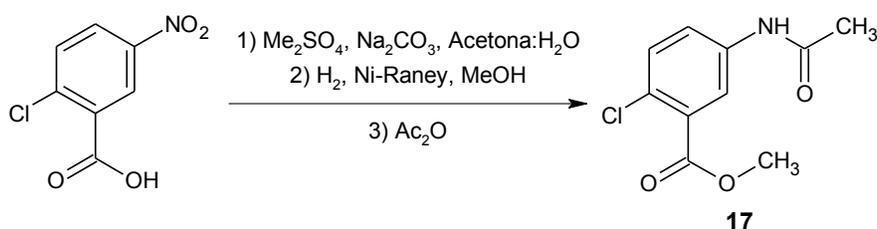
En un matraz de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y adaptador de atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 8.0 g (0.033 mol) del compuesto **13** en 75 mL de agua. Se añadieron 18.51 g (0.330 mol) de hidróxido de potasio y se envolvió el sistema en papel aluminio para protegerlo de la luz. La solución resultante se mantuvo a reflujo durante 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno, tiempo tras el cual una ccf en el sistema VII mostró el consumo total de la materia prima, por lo que se añadieron 2.0 g de carbón activado y se sometió a reflujo la suspensión por 2 horas más. Se filtró por celita, se lavó con 30 mL de acetato de etilo, se añadieron 5.745 g (0.066 mol) de ditionito de sodio y se ajustó el pH de la fase acuosa a 3-4 con ácido clorhídrico concentrado, formándose un precipitado de color blanco que se filtró y lavó con agua helada. Una vez seco, se obtuvieron 5.80 g (86.4%) con un  $R_f$  de 0.475 en el sistema VII de un producto puro que se utilizó tal para las reacciones siguientes.



(**16a** acetilado) se usó como tal para la siguiente reacción, mientras que las aguas madres se concentraron a sequedad y el residuo se recrystalizó en etanol, obteniéndose 4.0 g (32.43%) de unos cristales blancos con  $R_f$  de 0.336 en el sistema III y con p.f. de 121.3-122.3 °C, identificándose como el 2-(acetilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (**16b**).

*Hidrólisis.* En un matraz bola de 2 bocas de 100 mL con columna Vigreux y termómetro se disolvieron 5.76 g (0.0242 mol) del sólido obtenido por recrystalización con benceno (**16a** acetilado) en 50 mL de metanol. Se añadieron 2.6 mL (0.0484 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a reflujo durante 2 horas. Una ccf mostró el consumo total de la materia prima, por lo que la suspensión en frío se neutralizó con una solución de carbonato de sodio al 20% y se evaporó el metanol utilizando el rotaevaporador. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua helada y se dejó secar al vacío. Se obtuvieron 4.73 g (cuantitativo, 46.72% desde la reacción anterior) de un producto amarillo intenso, de los cuales una muestra se recrystalizó de metanol, mostrando un  $R_f$  de 0.585 en el sistema III y un p.f. de 95.4-96.4 °C, identificándose como el compuesto **16a**.

#### XI.3.1.17. 5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo (**17**)



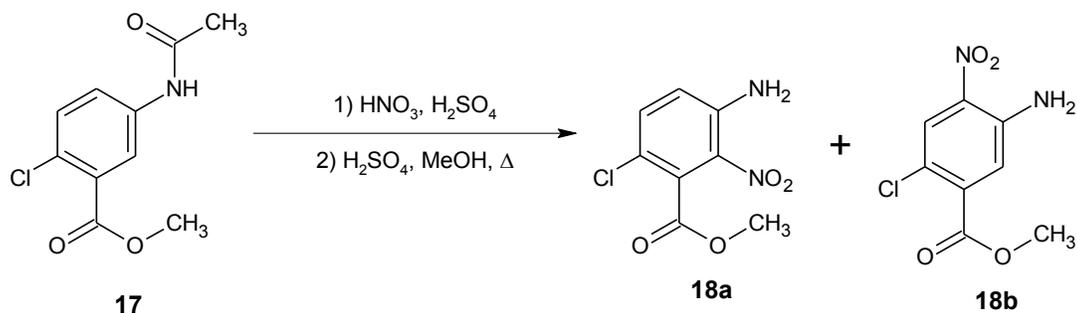
*Esterificación.* En un matraz bola de 2 bocas de 250 mL con columna Vigreux y termómetro se disolvieron 20.0 g (0.1 mol) de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico y 21.2 g (0.2 mol) de carbonato de sodio en 150 mL de una mezcla acetona-agua 1:1. A la solución resultante se adicionaron, con agitación vigorosa y lentamente, 16.5 mL (0.2 mol) de sulfato de dimetilo y se calentó la suspensión a 60°C durante 3 horas. Una ccf en el sistema III mostró el consumo total de la materia prima, por lo que se concentró la suspensión en el rotaevaporador para eliminar la acetona y el sólido resultante se filtró al vacío y lavó con agua.

*Reducción.* En la botella de hidrogenación, se suspendieron 20.0 g (0.088 mol) de 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo y 6.0 g de catalizador Níquel-Raney en 75 mL de metanol. La botella se colocó en el aparato de hidrogenación y se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante a temperatura ambiente hasta que se consumieron 420 lb/in<sup>2</sup>. Se formó una solución transparente que en ccf en el sistema III no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad en el rotaevaporador.

*Acetilación.* En un vaso de precipitados de 250 mL se suspendió el sólido resultante de la reacción anterior en 50 mL (0.53 mol) de anhídrido acético. La suspensión se calentó espontáneamente y se añadieron 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se dejó en agitación durante 2 h, tiempo durante el cual se formó una solución y posteriormente se formó un precipitado blanco al enfriarse la reacción. Una ccf en el sistema VI mostró el consumo total de la materia prima, por lo que la reacción se vertió sobre hielo picado y se agitó vigorosamente. Una vez fundido el hielo, el sólido formado se filtró al vacío, se lavó con agua helada y el sólido obtenido se dejó secar al vacío durante toda la noche.

Se obtuvieron 15.81 g (79.77%) de un sólido blanco, del cual se recrystalizó una muestra por par de disolventes usando metanol y agua, mostrando un  $R_f$  de 0.510 en el sistema IV y un p.f. de 96.2-96.5 °C.

### XI.3.1.18. 3-Amino-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo (**18a**)

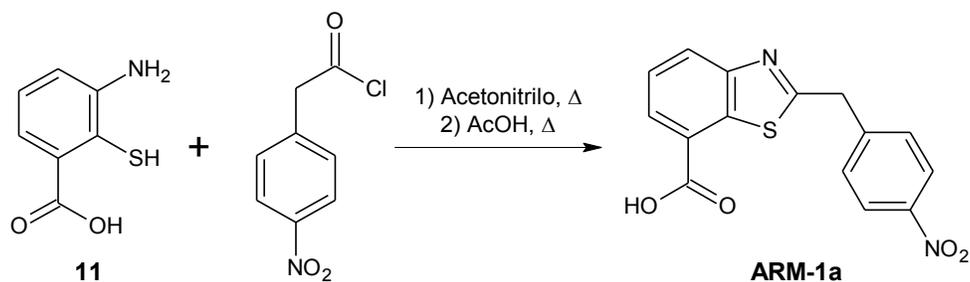


*Nitración.* En un vaso de precipitados de 250 mL se suspendieron 13.0 g (0.0571 mol) de **17** en 50 mL (0.92 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se agitó vigorosamente hasta que se formó una solución uniforme. Se enfrió en un baño de hielo a 10 °C y se añadió lentamente 3.9 mL (0.0571 mol) de ácido nítrico (65%,  $d=1.401$  g/mL), procurando que la mezcla de reacción se mantuviera a 10-15 °C. Al término de la adición, la reacción se mantuvo entre 10-15 °C durante 2 h más. Una ccf en el sistema III permitió verificar el consumo total de la materia prima, por lo que la reacción se vertió sobre hielo picado y se agitó vigorosamente. Una vez fundido el hielo, el sólido formado se filtró al vacío, se lavó con agua helada y se dejó secar al vacío durante toda la noche utilizándose como tal en la siguiente reacción.

*Hidrólisis.* En un matraz bola de 2 bocas de 100 mL, adaptado con columna Vigreux y termómetro se disolvió el sólido del producto de nitración anterior en 50 mL de metanol y se añadieron 6.2 mL (0.1142 mol) de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 6 horas mostrando la ccf el consumo total de la materia prima, por lo que la suspensión en frío se neutralizó con una solución de carbonato de sodio al 20%. El sólido obtenido se filtró y lavó con una solución fría de metanol-agua 1:1, dejándose secar al vacío. Se obtuvieron 4.59 g (cuantitativo, 34.9% desde la reacción anterior) de un producto amarillo intenso, de los cuales se recrystalizó una muestra en metanol, mostrando un  $R_f$  de 0.520 en el sistema III y un p.f. de 186.6-187.0 °C, identificándose como el compuesto **18b**.

Por otra parte, las aguas madres de la hidrólisis se concentraron para eliminar el metanol presente, formándose un sólido naranja-rojizo que se filtró al vacío y se lavó con agua helada. Se obtuvieron 8.02 g (cuantitativo, 60.8% desde la reacción anterior) de un producto naranja-rojo, de los cuales se recrystalizó una muestra por par de disolventes usando metanol y agua, mostrando un  $R_f$  de 0.276 en el sistema III y un p.f. de 121.3-122.3 °C, identificándose como el compuesto de interés **18a**.

### XI.3.1.19. Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-1a)

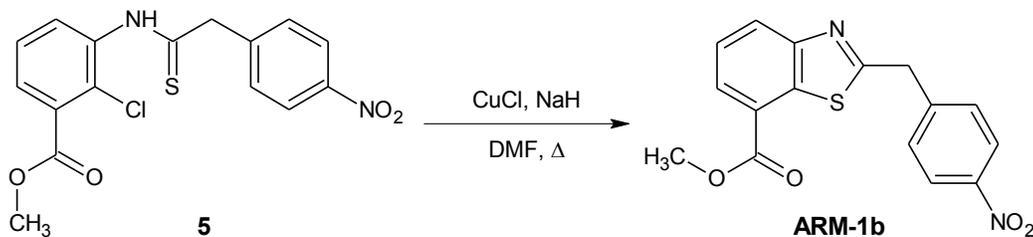


*Preparación del cloruro de 4-nitrofenilacetilo.* Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.4 utilizando 1.1 g (0.0061 mol) de ácido 4-nitrofenilacético y 1.25 mL (0.0177 mol) de cloruro de tionilo.

*Formación del 2-bencilbenzotiazol.* En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa anhidra, se suspendieron 1.0 g (0.0059 mol) de cloruro de 4-nitrofenilacetilo y 1.0 g (0.0059 mol) de **11** en 20 mL de acetonitrilo. Se sometió a reflujo durante 2 h, se concentró a sequedad, se añadieron 5 mL de ácido acético y se calentó a reflujo durante 4 h. Una ccf mostró el consumo de la materia prima, por lo que la reacción se concentró a sequedad y el residuo obtenido se suspendió en agua y se ajustó el pH cuidadosamente a 2-3. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se dejó secar al vacío, obteniéndose 0.885 g (47.7%) de un producto blanco. Una muestra se recrystalizó de etanol, obteniéndose un p.f. de 263.4-265.2 °C con descomposición y un  $R_f$  de 0.436 en el sistema VI.

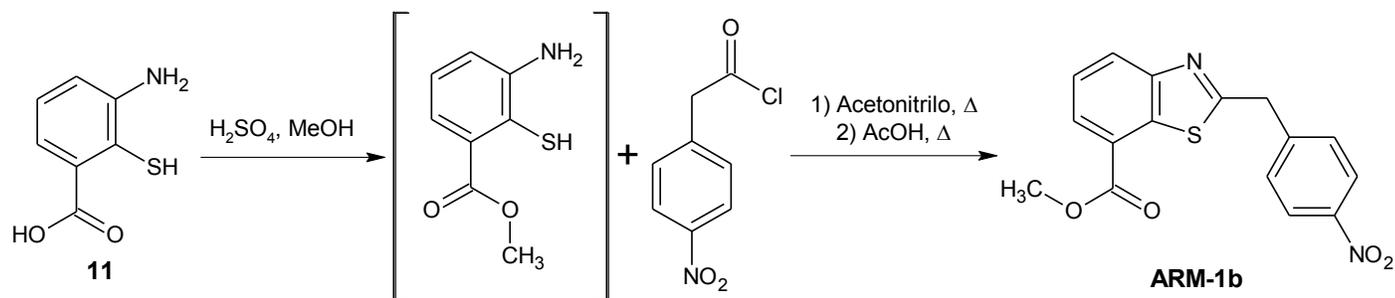
### XI.3.1.20. 2-(4-Nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-1b)

#### • Ruta A



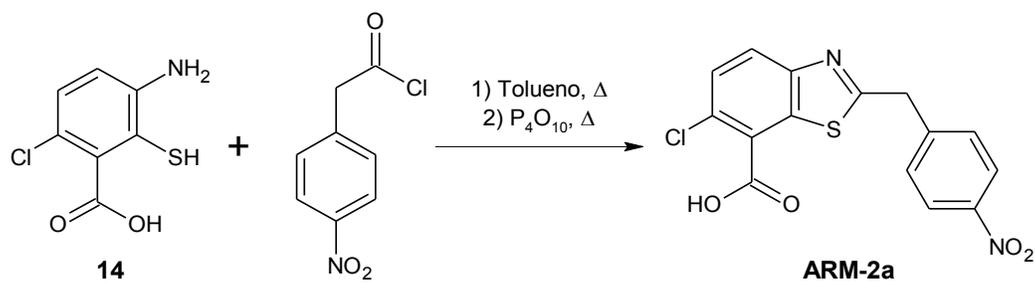
En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se suspendieron 1.0 g (0.0027 mol) de **5**, 0.003 g (0.0003 mol) de cloruro de cobre I y 0.108 g (0.0027 mol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral en 20 mL de DMF anhidra. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche, se concentró a sequedad, se disolvió el residuo en 25 mL de acetato de etilo, y se lavó 3 veces con 25 mL de agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró en alúmina neutra y se concentró a sequedad. El sólido obtenido se cristalizó de etanol, obteniéndose 0.435 g (49.1%) de un sólido blanco con un p.f. de 192.8-193.7 °C y un  $R_f$  de 0.244 en el sistema IV.

• Ruta B



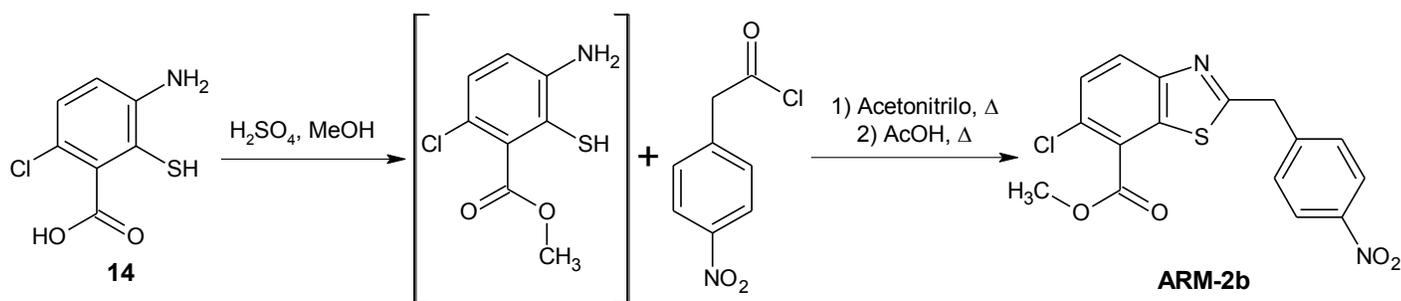
En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se disolvieron 0.5 g (0.0016 mol) de **11** con 10 mL de una solución metanólica 4M de ácido sulfúrico. Se calentó a reflujo durante 5 h, tiempo en que se comprobó por ccf el consumo de la materia prima. Se concentró a sequedad y el residuo obtenido se suspendió en 20 mL de acetato de etilo y se extrajo con una solución de ditionito de sodio al 10%. La fase orgánica se concentró a sequedad y se continuó según el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.19, ajustando al final a un pH neutro. Una vez seco, se recrystalizó de etanol y se obtuvieron 0.421 g (80.1%) de un producto blanco con un p.f. y un  $R_f$  coincidentes con los del producto obtenido por la ruta A para este compuesto antes descrita.

XI.3.1.21. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-2a)



Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.19 utilizando 1.0 g (0.0049 mol) de **14** y 0.978 g (0.0049 mol) de cloruro de 4-nitrofenilacetilo. Se obtuvieron 1.113 g (65.1%) de un producto blanco obtenido por precipitación en medio ácido acuoso, obteniéndose un p.f. de 208.7-209.7 °C y un  $R_f$  de 0.272 en el sistema VIII.

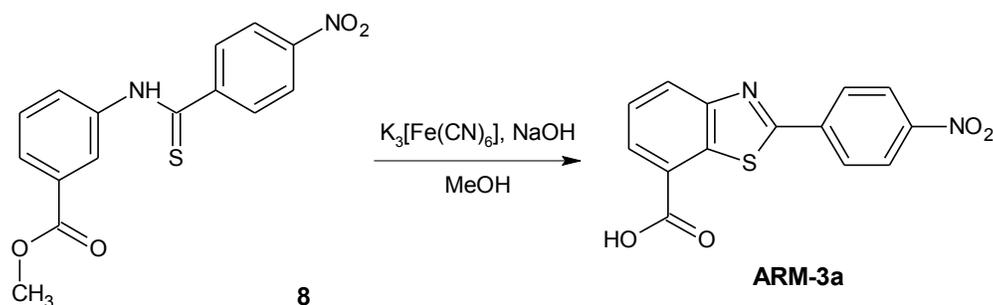
XI.3.1.22. 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-2b)



Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.20, ruta B, utilizando 0.5 g (0.0014 mol) de **14**. Una vez seco, se recristalizó de acetato de etilo y se obtuvieron 0.210 g (41.3%) de un producto blanco con un p.f. de 208.5-209.2 °C y un  $R_f$  de 0.296 en el sistema IV.

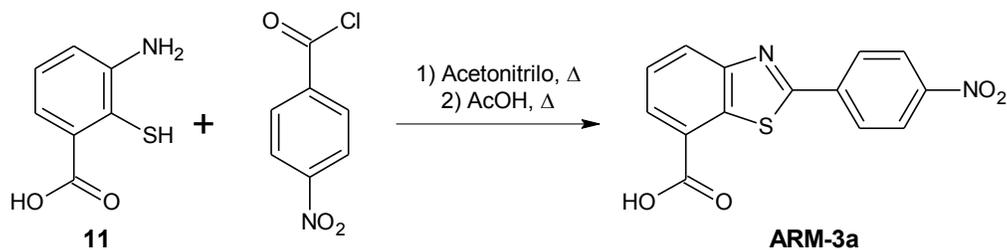
XI.3.1.23. Ácido 2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-3a)

• Ruta A



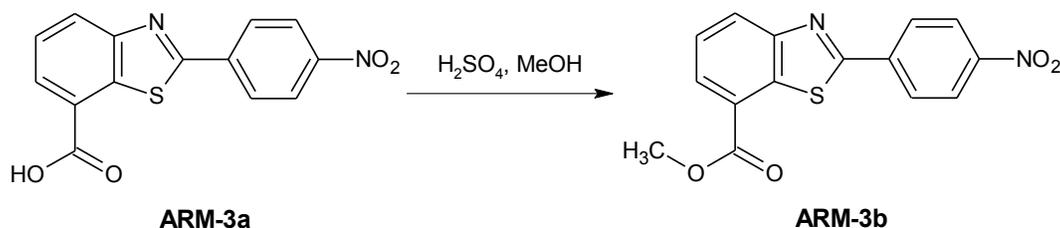
En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética y refrigerante en posición de reflujo se disolvieron 3.4 g (0.0107 mol) de **11** y 2.14 g (0.0535 mol) de hidróxido de sodio en 50 mL de una solución metanol-agua 4:1 y se dejaron en agitación durante 30 minutos. Se añadieron 14.03 g (0.0426 mol) de ferricianuro de potasio y se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La suspensión caliente se filtró sobre una cama de alúmina básica, reteniéndose el color azul característico de la sal utilizada, y al filtrado se le ajustó el pH a 2-3 con ácido clorhídrico al 10%, formándose un sólido, el cual se filtró al vacío y lavó con metanol frío. El producto se recristalizó por par de disolventes con metanol y agua adicionando carbón activado, obteniéndose 0.97 g (30.2%) de un sólido blanco-azulado.

• Ruta B



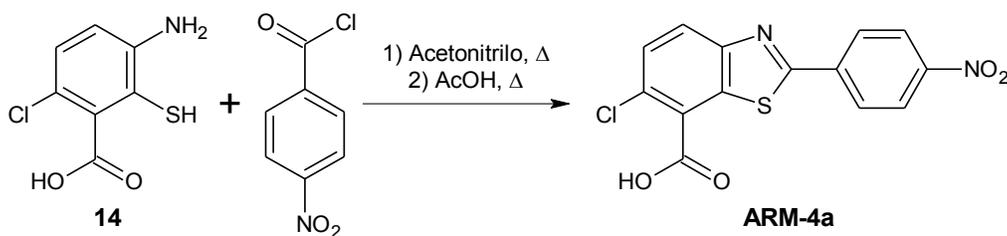
En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se suspendieron 1.07 g (0.0059 mol) de cloruro de 4-nitrobenzoilo y 1.0 g (0.0059 mol) de **11** en 20 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se concentró hasta sequedad, el residuo resultante se suspendió en 5 mL de ácido acético y se sometió a ebullición durante 5 h. Una ccf mostró el consumo de la materia prima, por lo que la reacción se concentró a sequedad y el residuo obtenido se suspendió en agua y se ajustó el pH cuidadosamente a 2-3 con ácido clorhídrico al 10%. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se dejó secar al vacío obteniéndose 1.54 g (96.6%) de un producto blanco. Una muestra se recrystalizó por par de disolventes con acetato de etilo y hexano, obteniéndose con un p.f. de 211.6-212.7 °C y un  $R_f$  de 0.435 en el sistema VIII.

XI.3.1.24. 2-(4-Nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-3b)



Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.20, ruta B, utilizando 0.50 g (0.0017 mol) de **ARM-3a**. Una vez seco, se recrystalizó de metanol y se obtuvieron 0.53 g (97.8%) de un producto blanco con un p.f. de 186.8-188.3 °C y un  $R_f$  de 0.479 en el sistema IV.

XI.3.1.25. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (ARM-4a)

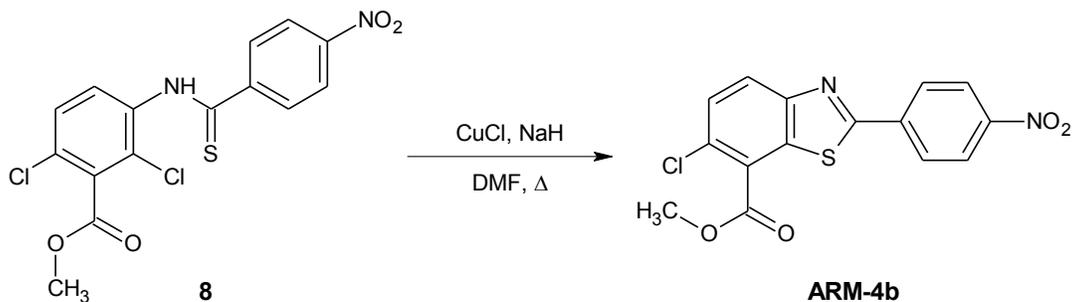


Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.20, ruta B, utilizando 0.91 g (0.0049 mol) de cloruro de 4-nitrobenzoilo y 1.0 g (0.0049 mol) de **14**.

Se recristalizó por par de disolventes usando metano y agua y se obtuvieron 1.033 g (63.0%) de un producto blanco con un p.f. de 278.9-279.4 °C y un  $R_f$  de 0.293 en el sistema VI.

### XI.3.1.26. 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo (ARM-4b)

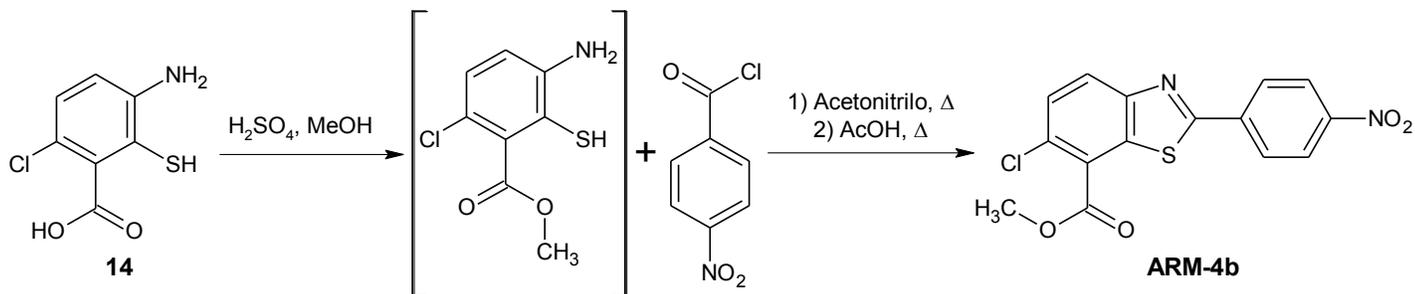
#### • Ruta A



Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.20, ruta A, utilizando 3.0 g (0.0078 mol) de **8**, 0.772 g (0.0078 mol) de cloruro de cobre I y 0.392 g (0.0098 mol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral.

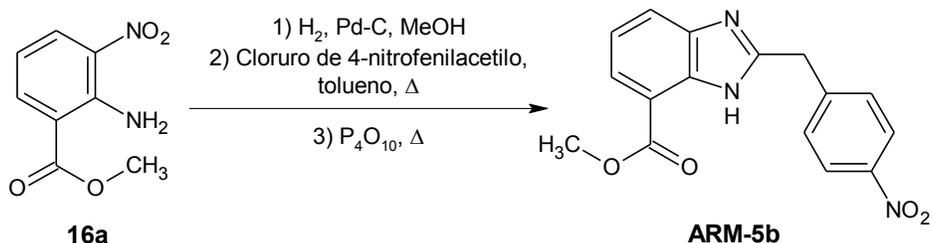
El sólido obtenido se cristalizó de metanol, obteniéndose 1.221 g (44.9%) de un sólido amarillo-claro con un p.f. de 207.6-208.5 °C y un  $R_f$  de 0.663 en el sistema IV.

#### • Ruta B



Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.20, ruta B, con 0.91 g (0.0049 mol) de cloruro de 4-nitrobenzoilo y 1.0 g (0.0049 mol) de **14**. Una vez seco, se recristalizó de etanol y se obtuvieron 0.330 g (63.0%) de un producto blanco con un p.f. y un  $R_f$  coincidentes con los del producto obtenido por la ruta A antes descrita para este compuesto.

### XI.3.1.27. 2-(4-Nitrobenzil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (ARM-5b)

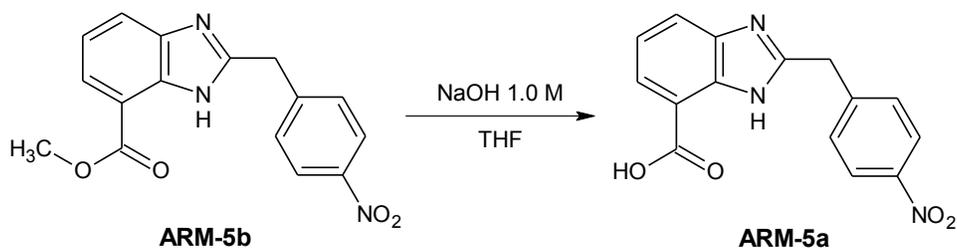


*Reducción.* En la botella de hidrogenación, se suspendieron 2.94 g (0.015 mol) de **16a** y 0.294 g de catalizador de paladio en carbón activado al 5% en 75 mL de metanol y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante a temperatura ambiente hasta que se consumieron 57 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente y que en ccf en el sistema IV no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad.

*Preparación del cloruro de 4-nitrofenilacetilo.* Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.4 utilizando 2.90 g (0.016 mol) de ácido 4-nitrofenilacético y 3.9 mL (0.054 mol) de cloruro de tionilo.

*Formación del 2-bencilbencimidazol.* En un matraz bola de 100 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se colocaron 3.0 g (0.015 mol) de cloruro de 4-nitrofenilacetilo y la resina obtenida por hidrogenación catalítica en 50 mL de tolueno. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, tiempo en el cual se añadieron 2.13 g (0.0075 mol) de anhídrido fosfórico. La reacción se sometió a reflujo durante toda la noche mostrando la ccf el consumo de la materia prima, por lo que la reacción se concentró a sequedad y el residuo obtenido se suspendió en agua y se ajustó el pH a 6-7 con una solución de bicarbonato de sodio al 10%. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se dejó secar al vacío. Se recristalizó de metanol, obteniéndose 2.32 g (49.7%) de un producto blanco, con un p.f. de 205.7-206.7 °C y un R<sub>f</sub> de 0.270 en el sistema IV.

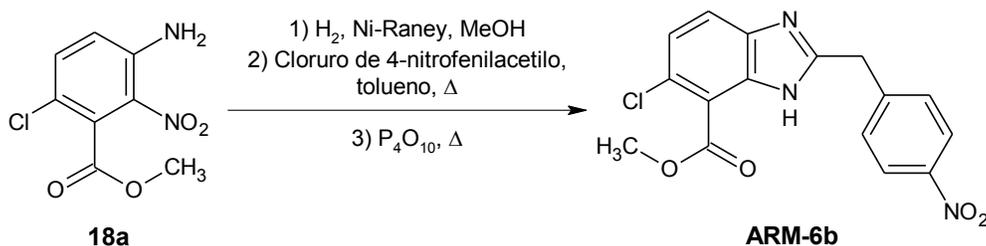
### XI.3.1.28. Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico (ARM-5a)



En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, se suspendieron 1.56 g (0.005 mol) de **ARM-5b** en 30 mL de THF, se añadieron 10 mL de una solución de hidróxido de sodio 1M y la suspensión se mantuvo en agitación constante, bajo atmósfera de nitrógeno, durante toda la noche. Se añadieron 0.2 g de carbón activado y se mantuvo en agitación otras 2 h. Se filtró el carbón activado y se concentró a sequedad con ayuda del rotaevaporador. A la resina resultante se le ajustó el pH a 3-4 con ácido clorhídrico al 10%, formándose un precipitado blanco que se filtró al vacío y lavó con agua fría. Una

vez seco, se recristalizó de etanol, obteniéndose 0.80 g (54.0%) de un producto blanco, con un p.f. de 208.1-209.1 °C y un  $R_f$  de 0.279 en el sistema VIII.

### XI.3.1.29. 6-Cloro-2-(4-nitrobencil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (**ARM-6b**)

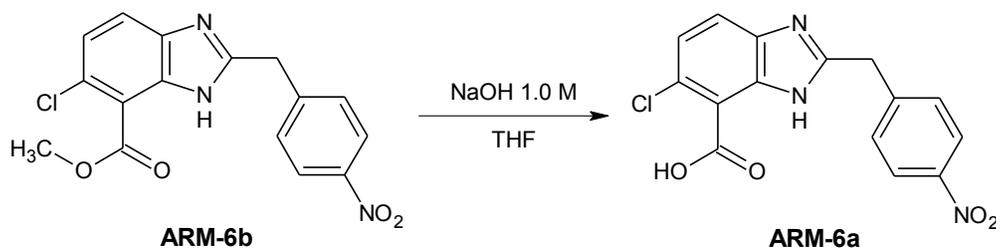


*Reducción.* En la botella de hidrogenación, se suspendieron 1.73 g (0.0075 mol) de **18a** y 0.520 g de Níquel Raney en 75 mL de metanol y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante a temperatura ambiente hasta que se consumieron 23 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente y que en ccf en el sistema IV no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad.

*Preparación del cloruro de 4-nitrofenilacetilo.* Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.4 utilizando 1.70 g (0.0094 mol) de ácido 4-nitrofenilacético y 1.6 mL (0.0225 mol) de cloruro de tionilo.

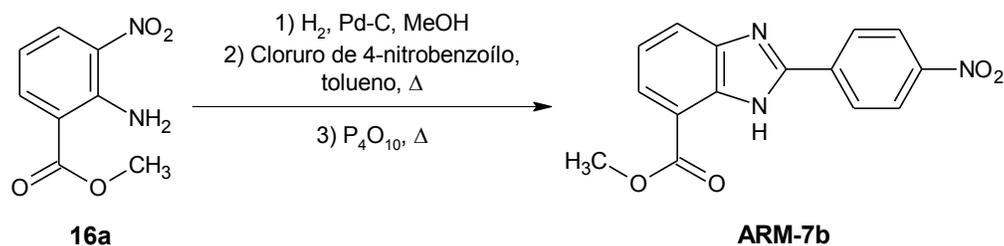
*Formación del 2-bencilbencimidazol.* En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se colocaron 1.50 g (0.0075 mol) de cloruro de 4-nitrofenilacetilo y la resina obtenida por hidrogenación catalítica en 30 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se dejó enfriar y se añadieron 1.06 g (0.0038 mol) de anhídrido fosfórico y se calentó a reflujo durante toda la noche. La ccf el consumo de la materia prima, por lo que la reacción se concentró a sequedad, el residuo se suspendió en agua y se ajustó el pH a 6-7 con una solución de bicarbonato de sodio al 10%. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se dejó secar al vacío. Se recristalizó de metanol, obteniéndose 2.43 g (93.3%) de un producto blanco, con un p.f. de 207.1-208.1 °C y un  $R_f$  de 0.286 en el sistema IV.

### XI.3.1.30. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobencil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico (**ARM-6a**)



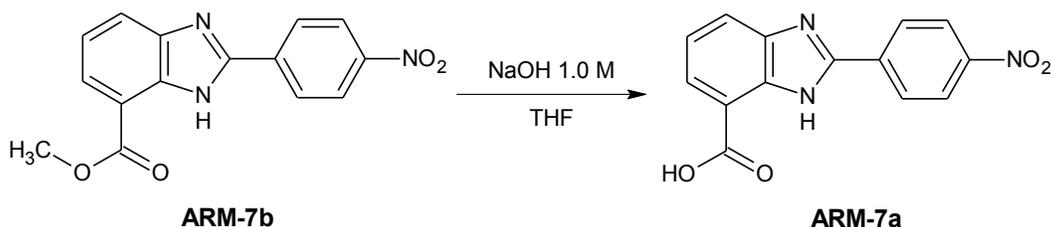
Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.28, utilizando 1.50 g (0.0043 mol) de **ARM-6b** y 9 mL de hidróxido de sodio 1M. Una vez seco, se recristalizó de etanol, obteniéndose 0.486 g (34.1%) de un producto blanco, con un p.f. de 205.9-206.9 °C y un  $R_f$  de 0.290 en el sistema VIII.

### XI.3.1.31. 2-(4-Nitrofenil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (ARM-7b)



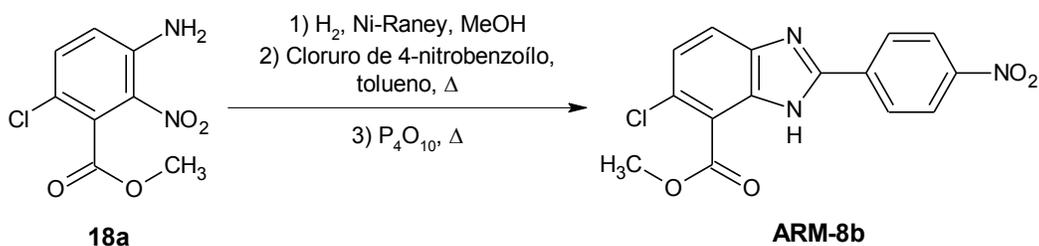
Se siguió el procedimiento descrito en la Sección 0, utilizando 1.96 g (0.010 mol) de **16a**, 1.86 g (0.010 mol) de cloruro de 4-nitrobenzoílo y 0.20 g de catalizador de paladio. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se dejó secar al vacío. Una vez seco, se recristalizó de metanol, obteniéndose 1.78 g (60.0%) de un producto blanco, con un p.f. de 213.1-214.7 °C y un R<sub>f</sub> de 0.378 en el sistema IV.

### XI.3.1.32. Ácido 2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico (ARM-7a)



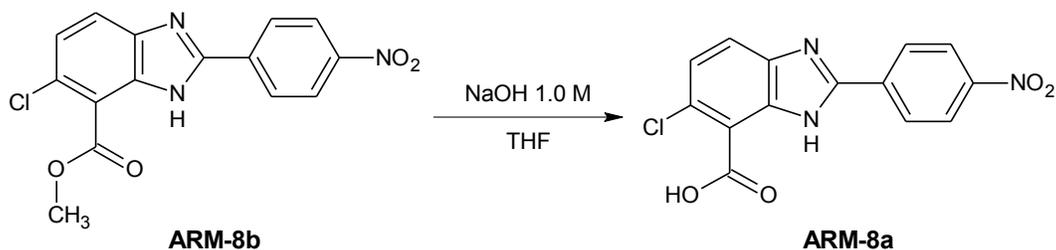
Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.28, utilizando 1.0 g (0.0034 mol) de **ARM-7b** y 7 mL de hidróxido de sodio 1M. Una vez seco, se recristalizó por par de disolventes utilizando metanol y éter dietílico, obteniéndose 0.784 g (81.4%) de un producto blanco, con un p.f. de 310.4-311.8 °C con descomposición y un R<sub>f</sub> de 0.249 en el sistema VI.

### XI.3.1.33. 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (ARM-8b)



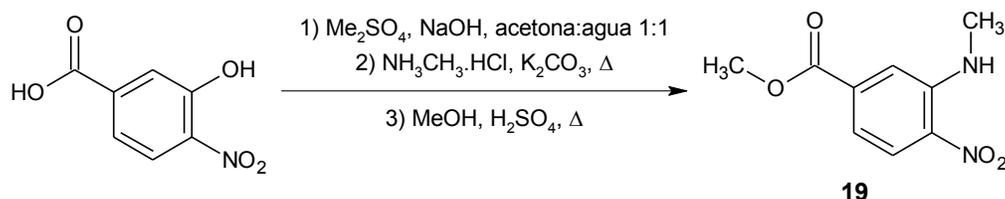
Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.29, utilizando 1.845 g (0.008 mol) de **18a**, 1.485 g (0.008 mol) de cloruro de 4-nitrobenzoílo y 0.540 g de níquel Raney. Una vez seco, se recristalizó de etanol, obteniéndose 2.312 g (87.3%) de un producto blanco, con un p.f. de 225.7-226.8 °C y un R<sub>f</sub> de 0.456 en el sistema IV.

### XI.3.1.34. Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol-7-carboxílico (ARM-8a)



Se siguió el procedimiento descrito en la Sección XI.3.1.28, utilizando 1.0 g (0.003 mol) de **ARM-8b** y 6 mL de hidróxido de sodio 1M. Una vez seco, se recristalizó de etanol, obteniéndose 0.504 g (52.9%) de un producto blanco, con un p.f. de 322.7-323.9 °C con descomposición y un  $R_f$  de 0.160 en el sistema VI.

### XI.3.1.35. 3-(Metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (19)



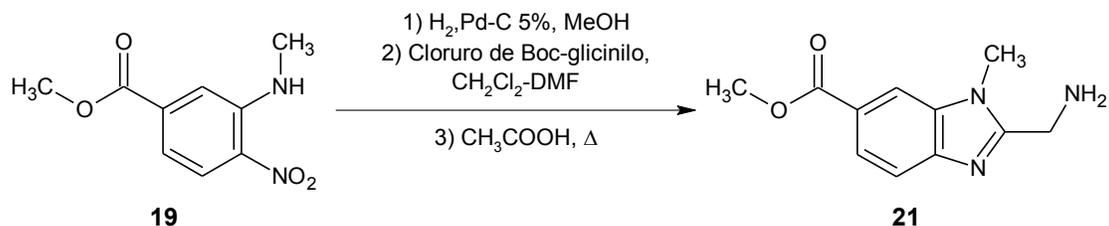
*Metilación.* En un matraz bola de 2 bocas de 250 mL con columna Vigreux y termómetro se disolvieron 18.3 g (0.1 mol) de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico en una solución de 21.2 g (0.2 mol) de carbonato de sodio en 150 mL de una mezcla acetona-agua 1:1. A la solución resultante se adicionaron lentamente con agitación vigorosa 19.0 mL (0.2 mol) de sulfato de dimetilo y se calentó la suspensión a 60 °C durante 3 horas. Una ccf en el sistema II mostró el consumo total de la materia prima, por lo que se concentró la suspensión en el rotaevaporador para eliminar la acetona y a la suspensión resultante se añadieron 4.40 g (0.11 mol) de hidróxido de sodio, manteniendo dicha suspensión en reflujo durante 2 h. Al término de este periodo se llevó la solución a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado, formándose un precipitado amarillo, el cual se filtró al vacío y lavó con agua fría, usándose el producto crudo en la siguiente reacción.

*Sustitución nucleofílica aromática.* En un vaso de reactor Parr de 500 mL se mezcló el producto de la reacción anterior con 27.6 g (0.2 mol) de carbonato de potasio y 200 mL de agua; la mezcla se agitó manualmente hasta que cesó la formación de burbujas. Se adicionaron 19.7 g (0.3 mol) de clorhidrato de metilamonio; el reactor se cerró y se calentó a 105 °C con agitación moderada por 4 días. La ccf mostró el consumo de la materia prima por lo que el equipo se desmontó; luego la mezcla de reacción se vertió en 250 mL de agua y se aciduló con una solución de ácido clorhídrico al 10 % hasta pH de 3-4. El sólido rojizo formado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó al vacío.

*Esterificación.* En un matraz bola de 2 bocas de 250 mL, adaptado con columna Vigreux y termómetro, se disolvió el sólido del producto de sustitución en 100 mL de metanol. A ésta solución se añadieron 10.7 mL (0.2 mol) de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 6 horas. Una ccf mostró el consumo total de la materia prima, por lo que la suspensión en frío se neutralizó con una solución de carbonato de sodio al 20%. El sólido obtenido se filtró y lavó con agua helada, dejándose

secar al vacío. Se obtuvieron 12.9 g (61.4%) de un producto naranja, de los cuales se recristalizó una muestra en metanol, mostrando un  $R_f$  de 0.530 en el sistema II y un p.f. de 135.7-136.6 °C.

### XI.3.1.36. 2-(Aminometil)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo (21)



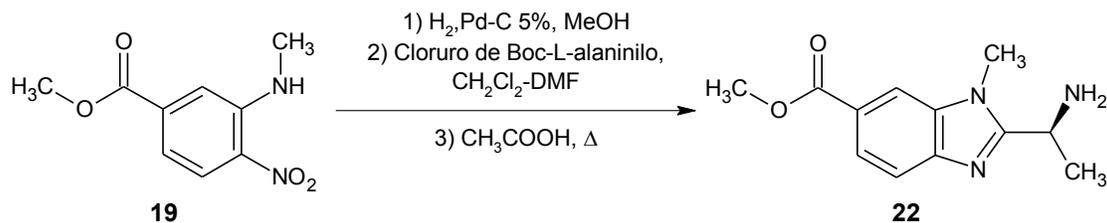
*Reducción.* En la botella de hidrogenación, se suspendieron 3.15 g (0.015 mol) de **19** y 0.315 g de catalizador de Pd/C al 5% en 75 mL de metanol y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante a temperatura ambiente hasta que se consumieron 45 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente y que en ccf en el sistema III no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad.

*Preparación del cloruro de Boc-glicinilo.* En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, baño de hielo y trampa de humedad, se suspendieron 2.80 g (0.016 mol) de Boc-glicina en 25 mL de diclorometano anhidro y se añadió 1 mL de DMF anhidra. A esta solución se adicionaron gota a gota 2.3 mL (0.032 mol) de cloruro de tionilo. La suspensión se mantuvo en agitación durante 3 horas dejando que alcanzara la temperatura ambiente, se concentró a sequedad y el sólido obtenido se usó en siguiente reacción sin purificación posterior.

*Formación del 2-aminometil-1H-benzimidazol.* En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se colocaron la resina obtenida por hidrogenación catalítica suspendida en 30 mL de diclorometano y el sólido obtenido de la formación de cloruro de ácido suspendido en 30 mL de diclorometano. La mezcla se mantuvo en agitación durante toda la noche y se destiló el diclorometano a sequedad con ayuda del rotaevaporador.

A la resina resultante se añadieron 20 mL de ácido acético y se calentó a 100 °C durante 2 horas y se concentró en el rotaevaporador. El residuo se suspendió en 25 mL de acetato de etilo y se lavó 3 veces con una solución de bicarbonato de sodio al 20%. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo 3:2 y recristalizándose el producto por par de disolventes en metanol y agua, obteniéndose 1.48 g (45.1%) de un producto blanco, con un p.f. de 127.1-128.1 °C y un  $R_f$  de 0.419 en el sistema III.

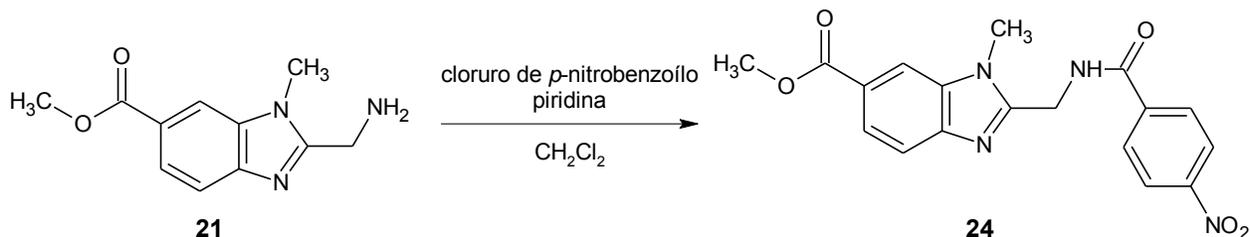
XI.3.1.37. 2-[(1S)-1-Aminoetil]-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo  
(22)



Se repitió el método descrito en la sección XI.3.1.36, utilizando 3.03 g (0.016 mol) de Boc-L-alanina. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo 3:2 y recristalizándose el producto por par de disolventes en metanol y agua, obteniéndose 1.96 g (56.0%) de un producto blanco, con un p.f. de 125.8-126.9 °C y un R<sub>f</sub> de 0.387 en el sistema III.

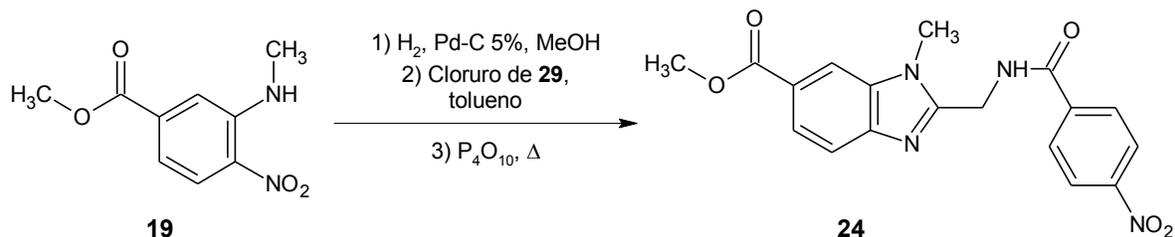
XI.3.1.38. 1-Metil-2-[(4-nitrobenzoyl)amino]metil}-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo  
(24)

• A partir de **21**



En un matraz bola de 50 mL de una boca, adaptado con agitación magnética y trampa de humedad se disolvieron 1.0 g (0.0046 mol) de **21** y 0.85 g (0.0046 mol) de cloruro de *p*-nitrobenzoílo en 10 mL de diclorometano y 2.5 mL de piridina, dejándolos en agitación constante durante 3 horas. Una ccf mostró el consumo total de las materias primas, por lo que la reacción se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con 30 mL de agua, 30 mL de ácido clorhídrico al 10% y 30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El sólido se recristalizó con metanol adicionando carbón activado, obteniéndose 1.34 g (79.0%) de un sólido blanco, con un p.f. de 215.5-217.5 °C y un R<sub>f</sub> de 0.440 en el sistema VII.

• A partir de **19** y **29**



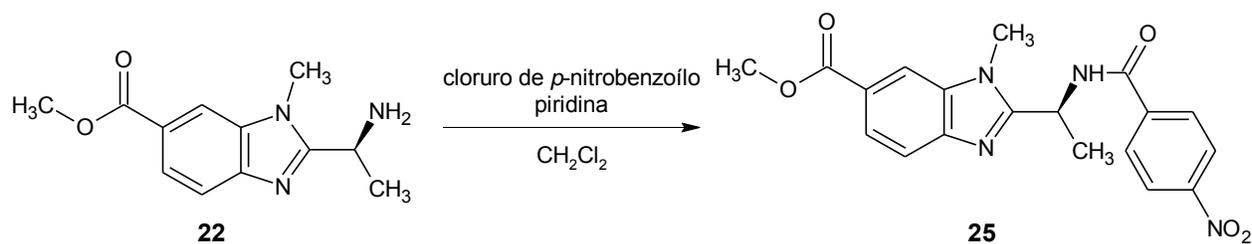
*Reducción.* En la botella de hidrogenación, se suspendieron 0.84 g (0.004 mol) de **19** y 0.1 g de catalizador de paladio en carbón al 5% en 25 mL de metanol y se colocó en el aparato de hidrogenación. La mezcla se sometió a hidrogenación catalítica bajo agitación constante a temperatura constante hasta que se consumieron 14 lb/in<sup>2</sup>, formándose una solución transparente y que en ccf en el sistema VIII no mostraba materia prima. El catalizador fue separado por filtración rápida al vacío y la solución fue concentrada a sequedad.

*Preparación del cloruro de [(4-nitrobenzoil)amino]acetilo.* En un matraz bola de 50 mL de una boca, adaptado con agitación magnética, baño de hielo y trampa de humedad, se suspendieron 0.90 g (0.004 mol) de **29** en 15 mL de THF. A esta solución se adicionaron cuidadosamente 0.9 mL (0.012 mol) de cloruro de tionilo, manteniendo la suspensión en agitación durante 3 horas y se concentró a sequedad. El sólido obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación posterior.

*Formación del 2-aminometil-1H-bencimidazol.* En un matraz bola de 50 mL de una boca con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se colocaron la resina obtenida por hidrogenación catalítica suspendida en 10 mL de tolueno y el sólido obtenido de la formación de cloruro de ácido suspendido en 10 mL de tolueno. La mezcla se mantuvo en agitación y reflujo durante 2 horas, se enfrió y se adicionó 0.57 g (0.002 mol) de anhídrido fosfórico y se continuó el reflujo por 6 horas más. Se concentró la reacción con el rotaevaporador y el sólido resultante se suspendió en 20 mL de una solución de carbonato de sodio al 20%. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se dejó secar al vacío, obteniéndose 1.08 g (73.1%) de un producto blanco, que una vez recristalizado en metanol se obtuvo un p.f. y un R<sub>f</sub> coincidentes con el previamente obtenido.

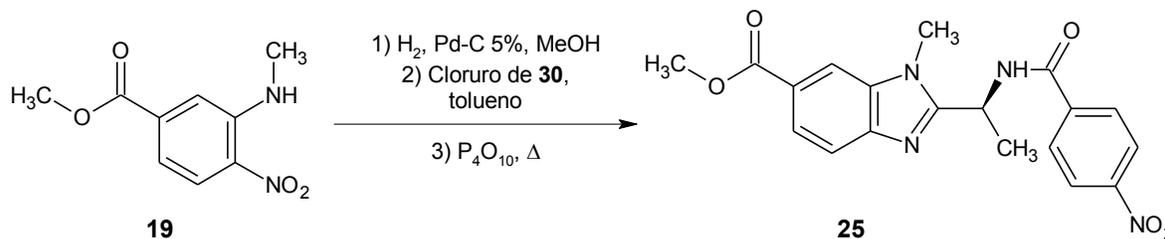
### XI.3.1.39. 1-Metil-2-[[[(1S)-1-[(4-nitrobenzoil)amino]etil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo (**25**)

#### • A partir de **22**



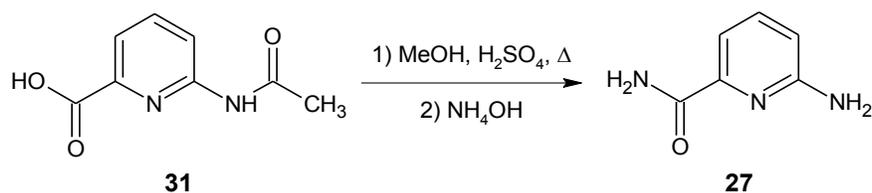
Se repitió el método descrito en la sección XI.3.1.38, utilizando 1.0 g (0.0043 mol) de **22** y 0.80 g (0.0043 mol) de cloruro de *p*-nitrobenzoílo. Se obtuvieron 1.35 g (82.0%) de un producto blanco, del cual se recristalizó una muestra de metanol, reportando un p.f. de 198.8-200.9 °C y un R<sub>f</sub> de 0.487 en el sistema VII.

• A partir de **19** y **30**



Se repitió el método descrito en la sección XI.3.1.38, utilizando 0.84 g (0.004 mol) de **19** y 0.95 g (0.004 mol) de **30**. El sólido resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se dejó secar al vacío, obteniéndose 0.61 g (40.2%) de un producto blanco, que una vez recristalizado en metanol se obtuvo un p.f. y un  $R_f$  coincidentes con el previamente obtenido.

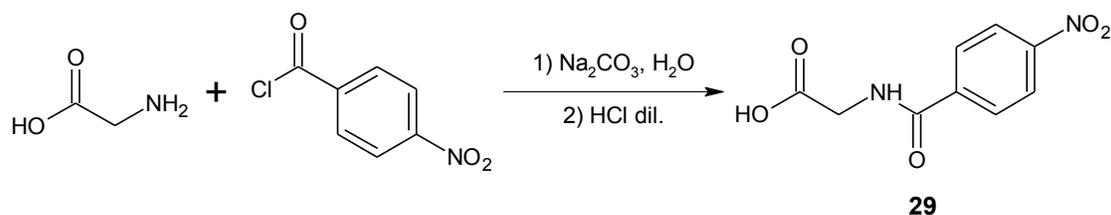
XI.3.1.40. 6-Aminopiridin-2-carboxamida (**27**)



*Esterificación.* En un matraz bola de 50 mL de una boca, adaptado con agitación magnética, refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad, se disolvieron 3 g (0.0167 mol) de **31** en 10 mL de una solución metanólica 4M de ácido sulfúrico. Esta solución se mantuvo a reflujo durante 4 h, tiempo en que se comprobó por ccf en el sistema VI el consumo de la materia prima. Se concentró a sequedad y el residuo obtenido se suspendió en agua y se ajustó el pH a 6-7 con una solución de carbonato de sodio al 10%. El sólido obtenido se usó crudo en la siguiente reacción.

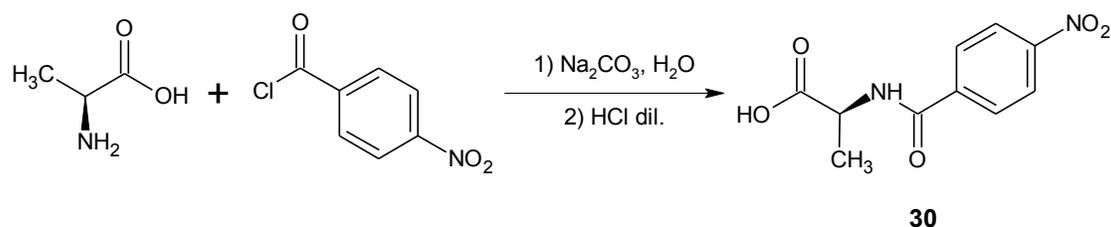
*Amonólisis.* En un matraz bola de 50 mL de una boca, adaptado con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disolvió el sólido obtenido en la reacción anterior en 10 mL de metanol. Se añadieron 2.4 mL (0.0167 mol) de hidróxido de amonio al 28% y se dejó en agitación durante 24 horas, tiempo en que se verificó el consumo total de la materia prima por ccf en el sistema VI. La solución se concentró a sequedad a presión reducida y el sólido resultante se recristalizó en agua. Se obtuvieron 1.07 g (46.7%) de un producto blanco con un p.f. de 146.8-147.2 °C y un  $R_f$  de 0.318 en el sistema VII.

### XI.3.1.41. Ácido [(4-nitrobenzoi)amino]acético (29)



En un vaso de precipitados de 50 mL, adaptado con agitación magnética vigorosa y medidor de pH integrado, se disolvieron 1.88 g (0.025 mol) de glicina en 8 mL de agua, formándose una solución casi saturada de glicina. Se añadió solución de hidróxido de sodio al 50% hasta que la solución alcanzó un pH de 11 y se añadieron, en pequeñas porciones, 5.57 g (0.03 mol) de cloruro de *p*-nitrobenzoílo, controlando la velocidad de adición de la solución de hidróxido de sodio de manera que no bajara a más de 10. Se dejó en agitación durante 1 hora más y se extrajo la reacción con 25 mL de cloroformo. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 3 con ácido clorhídrico al 10%, formándose un sólido blanco que se filtró al vacío y lavó con agua. Se obtuvieron 3.67 g (65.4%) de un producto blanco, del cual se recrystalizó una muestra por par de disolventes en metanol y éter dietílico, reportando un p.f. de 192.8-193.5 °C y un *R*<sub>f</sub> de 0.469 en el sistema VI.

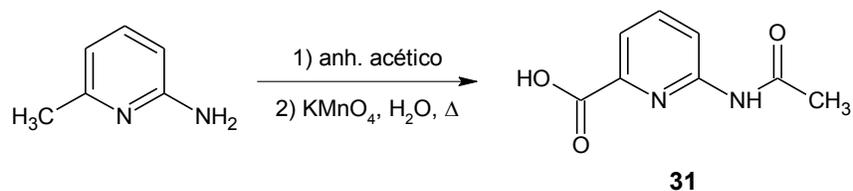
### XI.3.1.42. Ácido (2S)-2-[(4-nitrobenzoi)amino]propanoico (30)



Se repitió el método descrito en la sección XI.3.1.38, utilizando 2.23 g (0.025 mol) de L-alanina y 15 mL de agua para hacer la solución inicial. Se obtuvieron 4.50 g (75.6%) de un producto blanco, del cual se recrystalizó una muestra por par de disolventes en metanol y éter dietílico, reportando un p.f. de 163.8-169.9 °C y un *R*<sub>f</sub> de 0.430 en el sistema VI.

---

### XI.3.1.43. Ácido 6-(acetilamino)piridin-2-carboxílico (31)



*Acetilación.* En un matraz Erlenmeyer de 250 mL se disolvieron 5 g (0.0462 mol) de 6-amino-2-picolina en 5 mL (0.053 mol) de anhídrido acético y 30 mL de cloroformo y se mantuvo en agitación durante 3 horas. Una ccf en el sistema III mostró el consumo total de la materia prima, por lo que se lavó con 10 mL de una solución saturada de carbonato de sodio, para luego ser extraída nuevamente con 3 porciones de 10 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El sólido se suspendió en hexano frío, se filtró y lavó con hexano frío, obteniéndose un sólido blanco de olor característico que se usó así en la siguiente reacción.

*Oxidación.* En un matraz bola de tres bocas de 50 mL, acondicionado con agitación magnética y un termómetro, se suspendió el sólido obtenido en la reacción anterior en 10 mL de agua y se calentó a 80 °C. Se añadieron en el transcurso de 3 horas, 14.6 g (0.924 mol) de permanganato de potasio. La suspensión caliente se filtró en celita, se dejó enfriar y se extrajo con 20 mL cloroformo para extraer la materia prima que no reaccionó. La fase acuosa se concentró a un tercio de su volumen original con ayuda del rotaevaporador y se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido obtenido se filtró y dejó secar al vacío. Se obtuvieron 3.33 g (40.0%) de un producto blanco, del cual se recristalizó una muestra de etanol, reportando un p.f. de 224.4-225.6 °C y un  $R_f$  de 0.242 en el sistema VII.

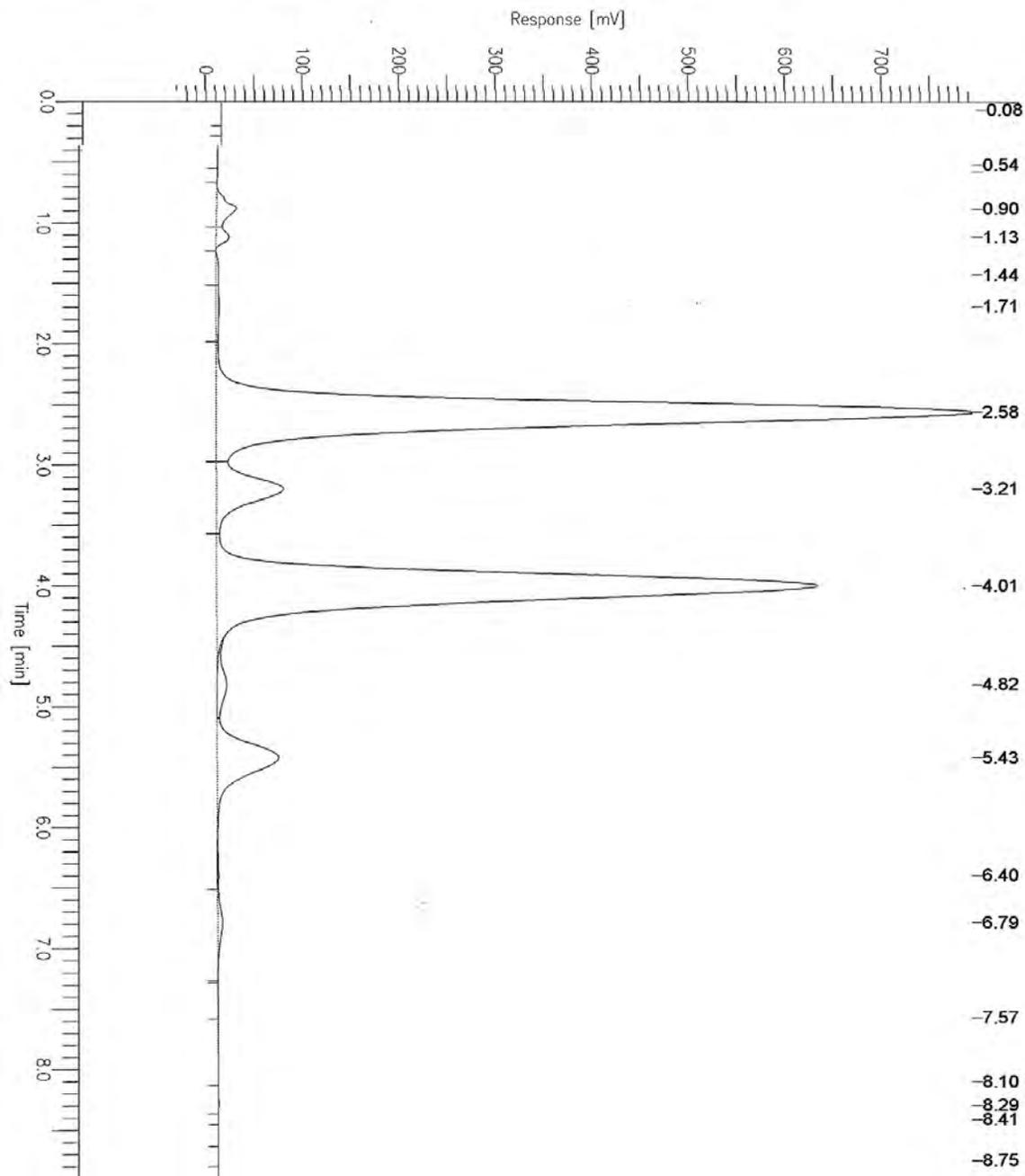
Nota: cuando se concentraron a sequedad las aguas madres ácidas y el residuo se lavó con etanol absoluto caliente, se pudo obtener hasta 15% de rendimiento adicional.

## XI.4. Espectroscopía y espectrometría

### XI.4.1. Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de los productos de nitración de 17.

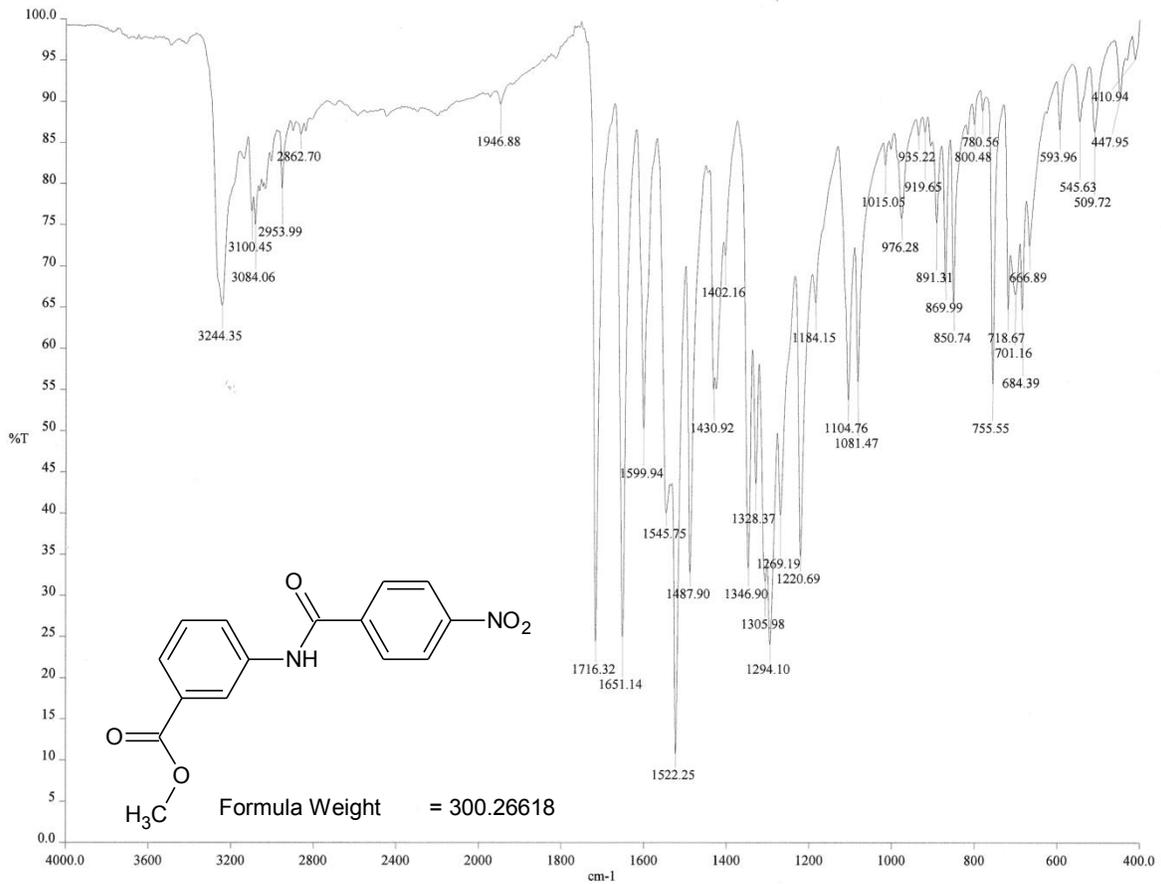
#### Chromatogram

Sample Name : C:\TC4\EXAMPLES\OLIVIA\NITRO21.RAW  
File Name : C:\TC4\EXAMPLES\OLIVIA\NITRO21.RAW  
Method :  
Start Time : 0.00 min  
Scale Factor : 1.0  
Sample # :  
Date : 6/06/08 9:55 AM  
Time of Injection: 6/06/08 9:43 AM  
Low Point : -35.77 mV  
Plot Scale: 823.7 mV  
Page 1 of 1  
End Time : 8.97 min  
Plot Offset: -36 mV  
High Point : 787.89 mV

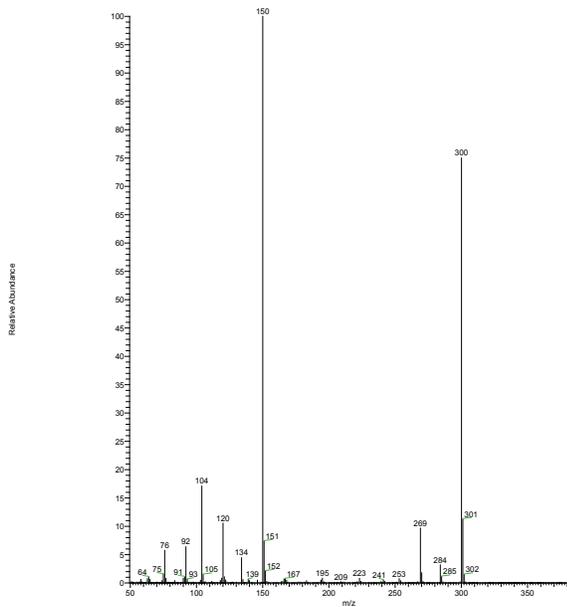




## XI.4.2. Espectroscopía y espectrometría de 1

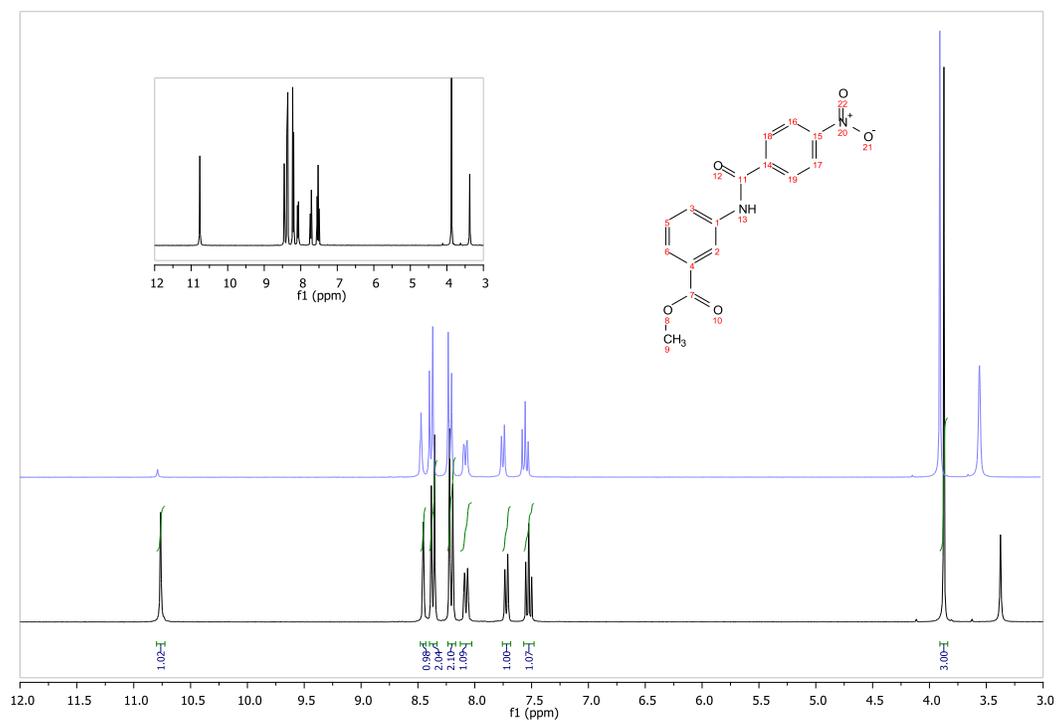


IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 3-[(4-Nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo.

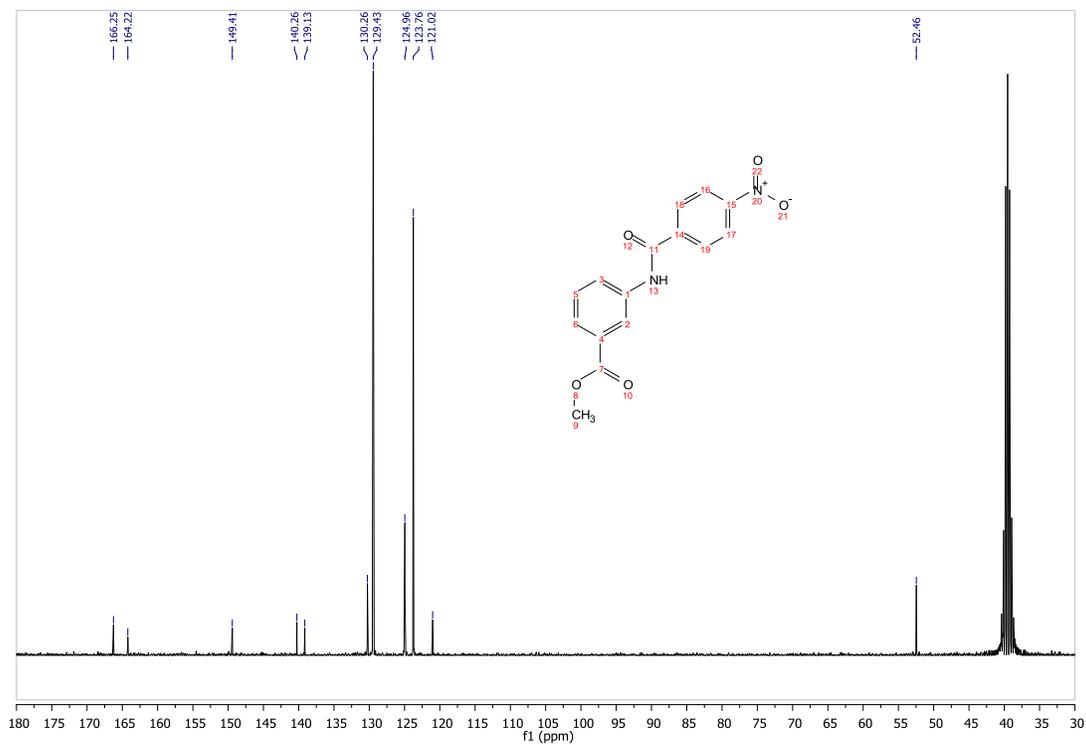


Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11593A	1.796	59.97%	3.46%	9.67%	-0.64%
OT11593C	2.107	59.8%	3.76%	9.47%	-0.37%
Average	1.952	59.885	3.610	9.570	-0.505
Variance	0.048	0.014	0.045	0.020	0.036
Standard Deviation	0.220	0.120	0.212	0.141	0.191
Relative Standard Deviation	11.269	0.201	5.876	1.478	37.806

EM (IE/ID) m/z: 3-[(4-Nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo.

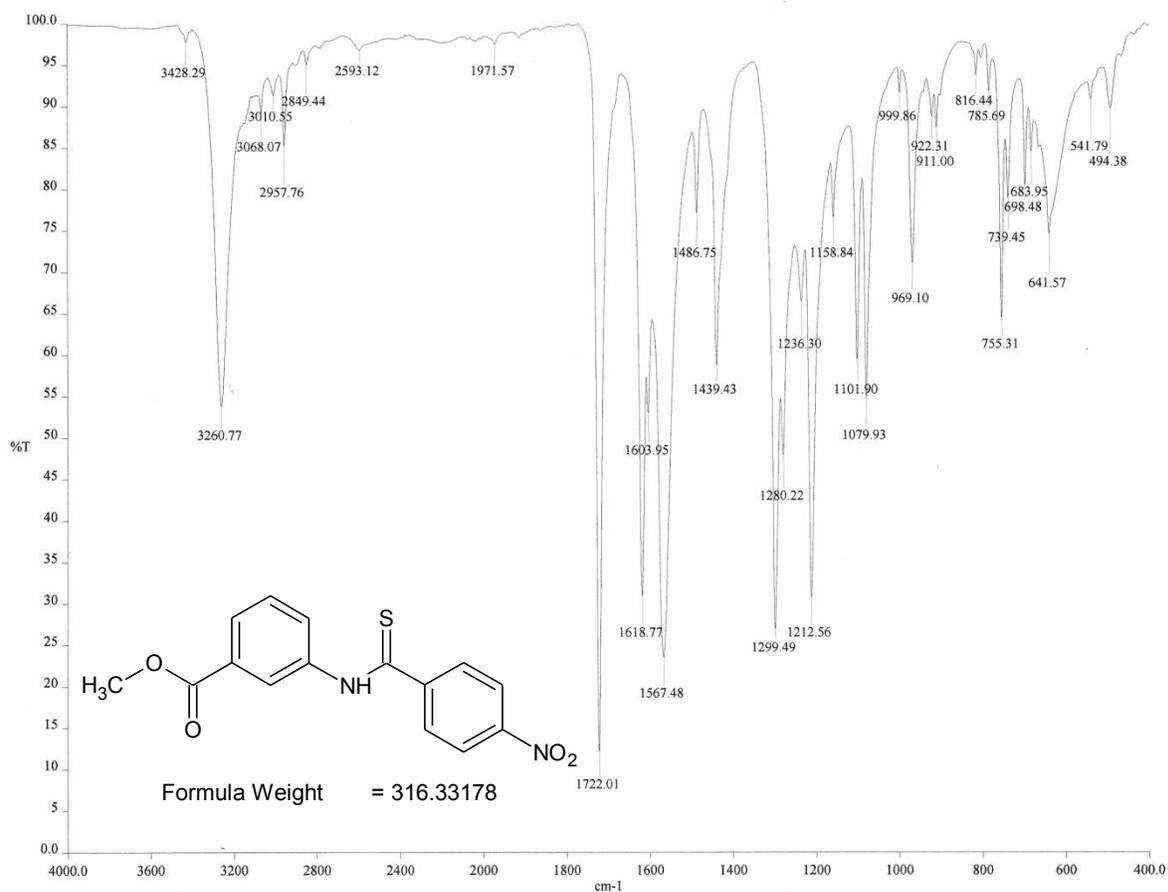


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 3-[(4-Nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo.

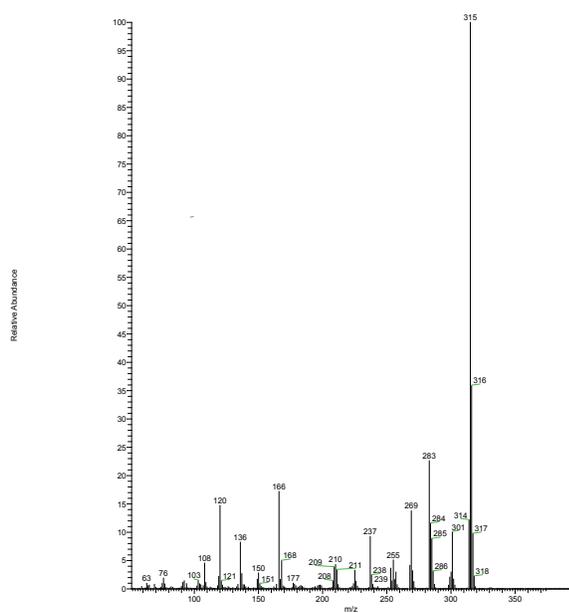


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 3-[(4-Nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo.

### XI.4.3. Espectroscopía y espectrometría de 2

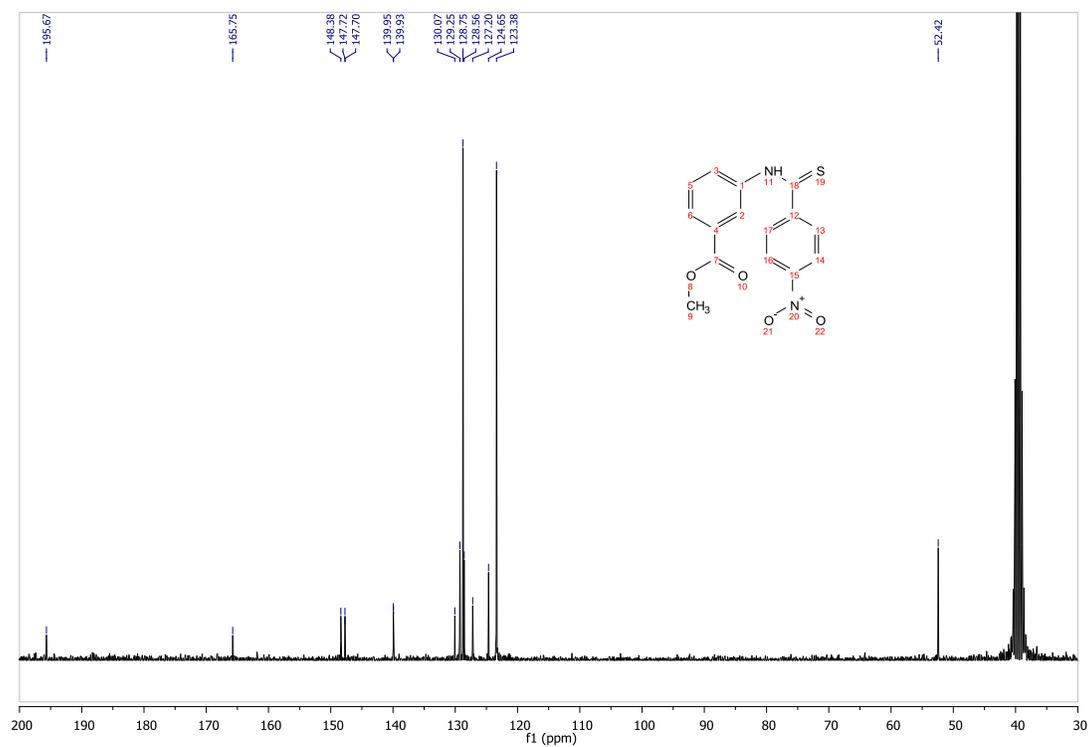
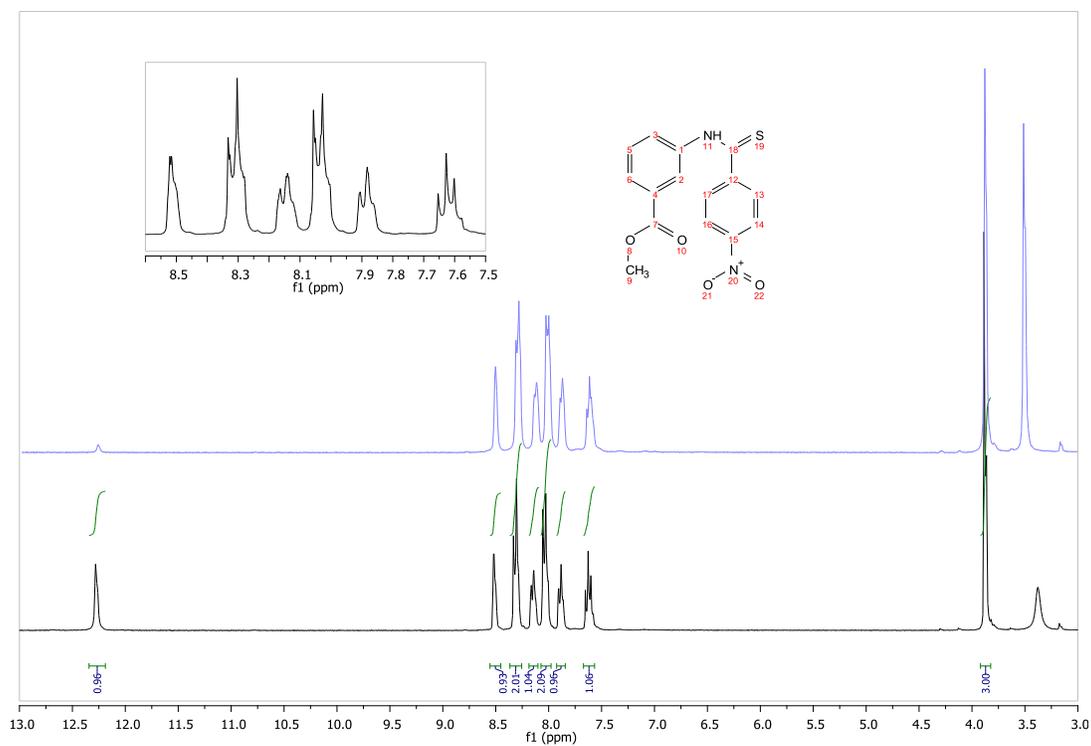


IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3{[(4-nitrofenil)carbotoiil]amino}benzoato de metilo.

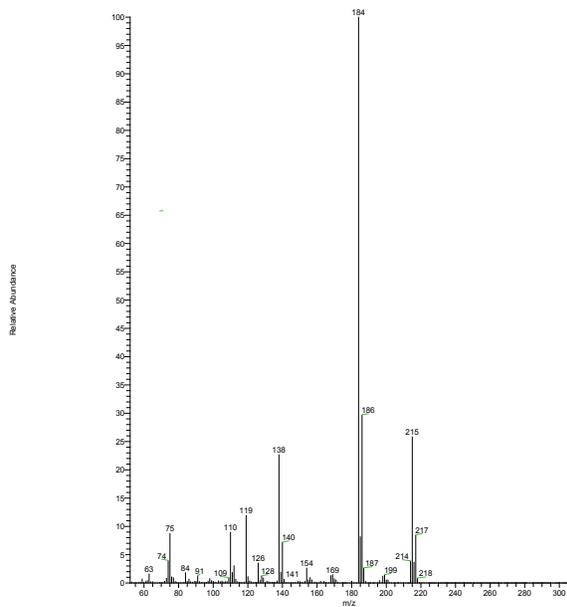
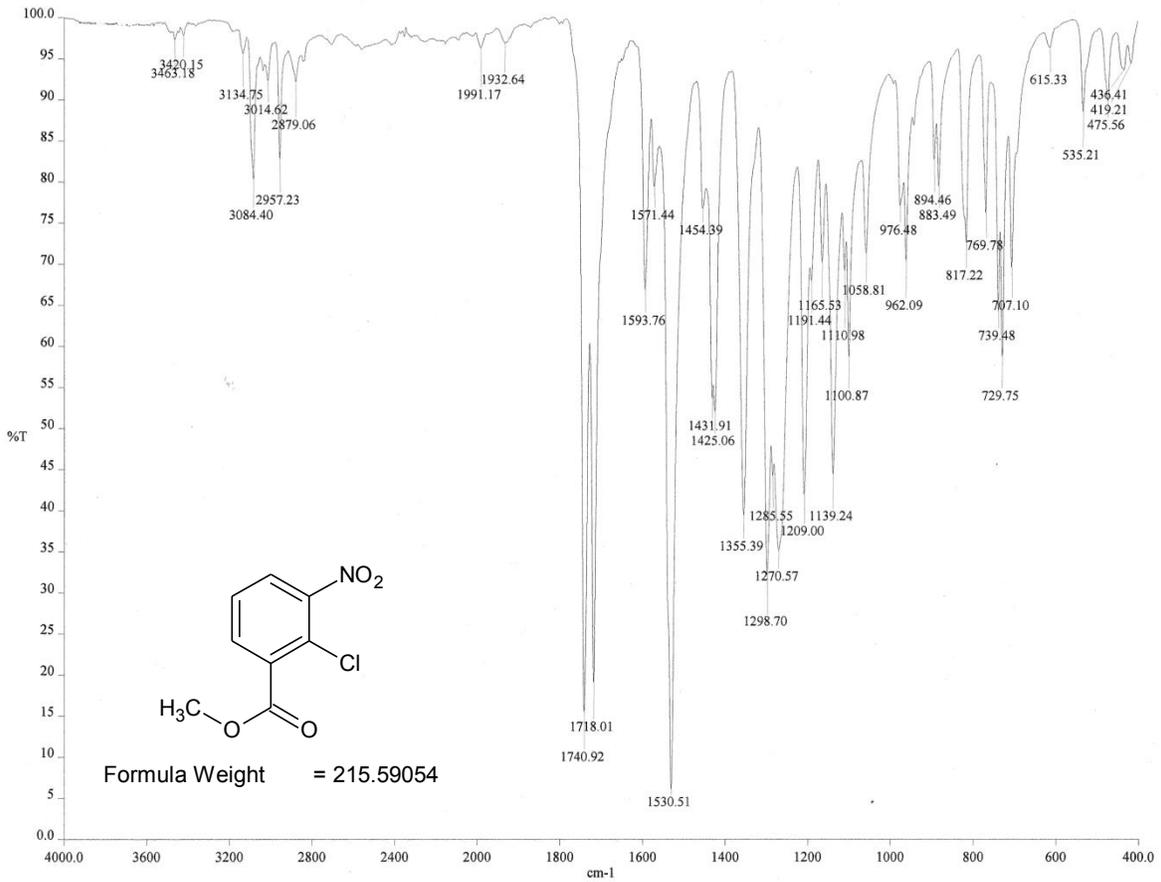


Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11599B	2.065	57.18%	3.45%	8.98%	9.99%
OT11599A	1.819	57.11%	3.27%	9.02%	10.05%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
Average	1.942	57.145	3.360	9.000	10.020
Variance	0.030	0.002	0.016	0.001	0.002
Standard Deviation	0.174	0.049	0.127	0.028	0.042

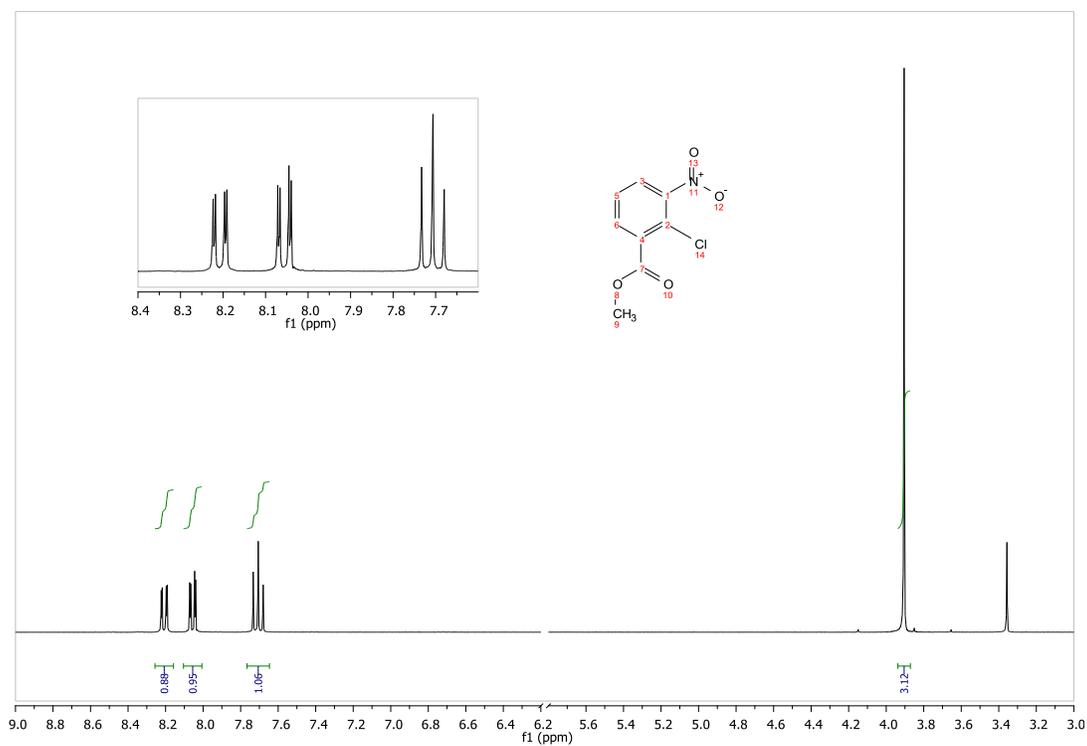
EM (IE/ID,  $m/z$ ): 3{[(4-nitrofenil)carbotoiil]amino}benzoato de metilo.



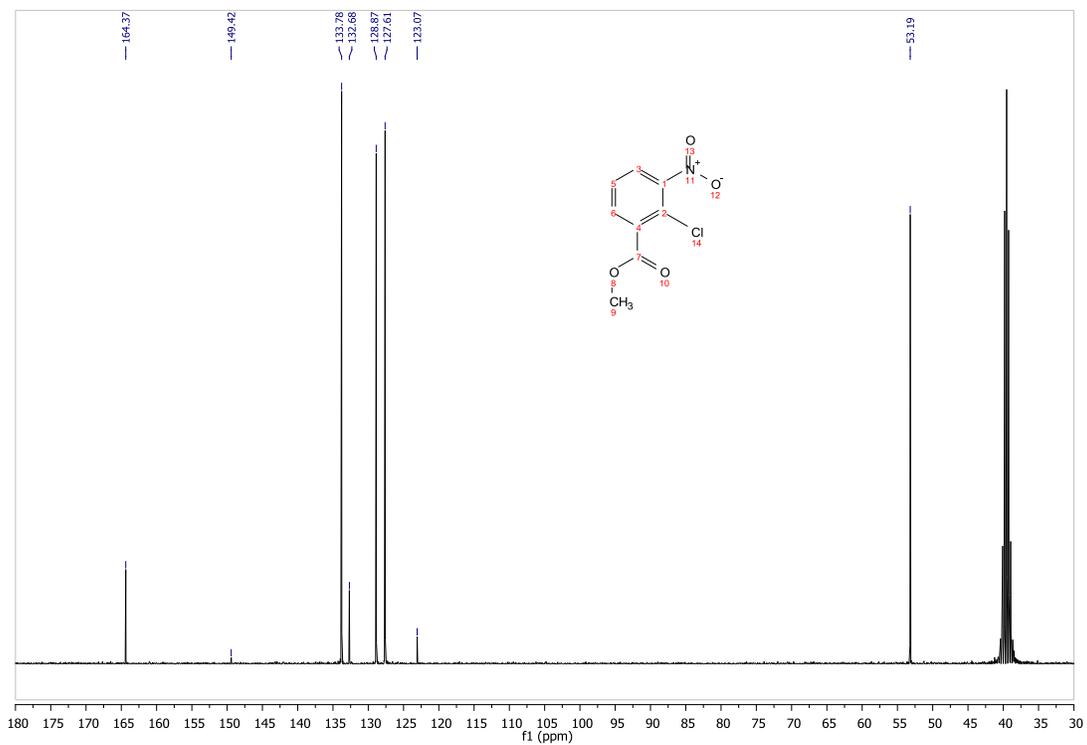
### XI.4.4. Espectroscopía y espectrometría de 3



Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11594B	1.543	45.07%	2.02%	7.01%	-1.13%
OT11594A	1.614	45.36%	2.11%	7%	-1.04%
Average	1.579	45.215	2.065	7.005	-1.085
Variance	0.003	0.042	0.004	0.000	0.004
Standard Deviation	0.050	0.205	0.064	0.007	0.064

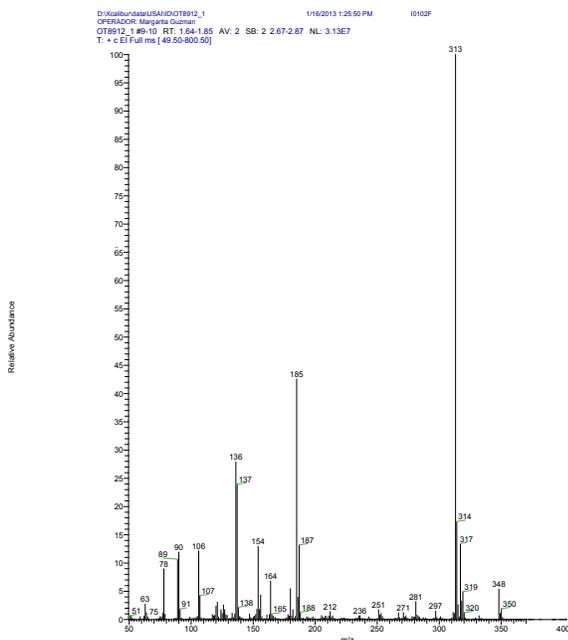
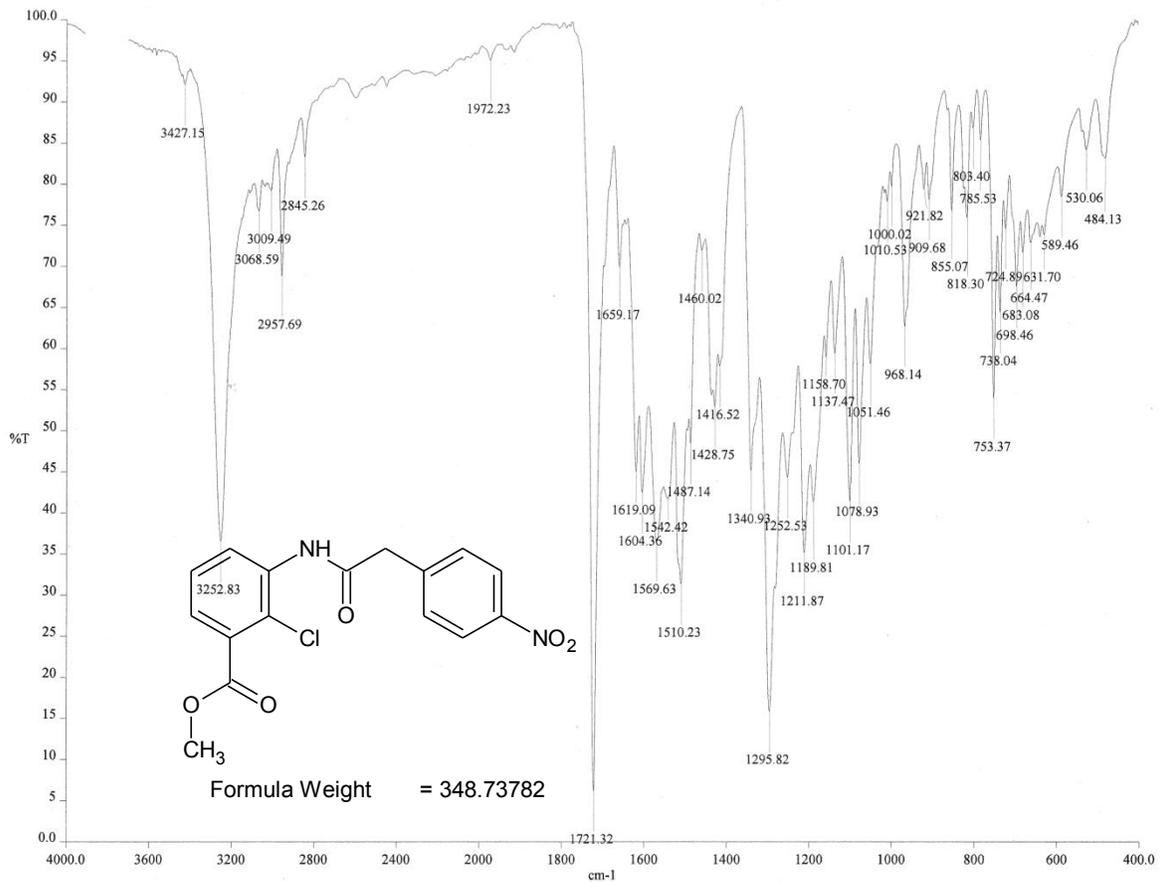


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): 2-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo.

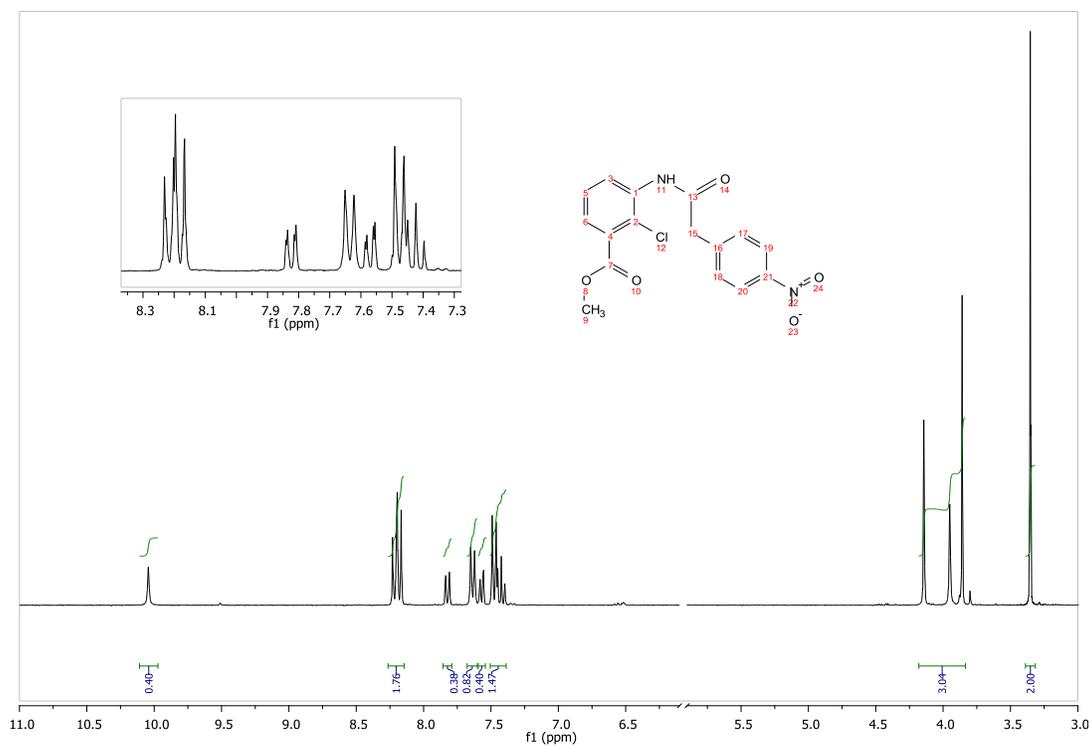


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): 2-Cloro-3-nitrobenzoato de metilo.

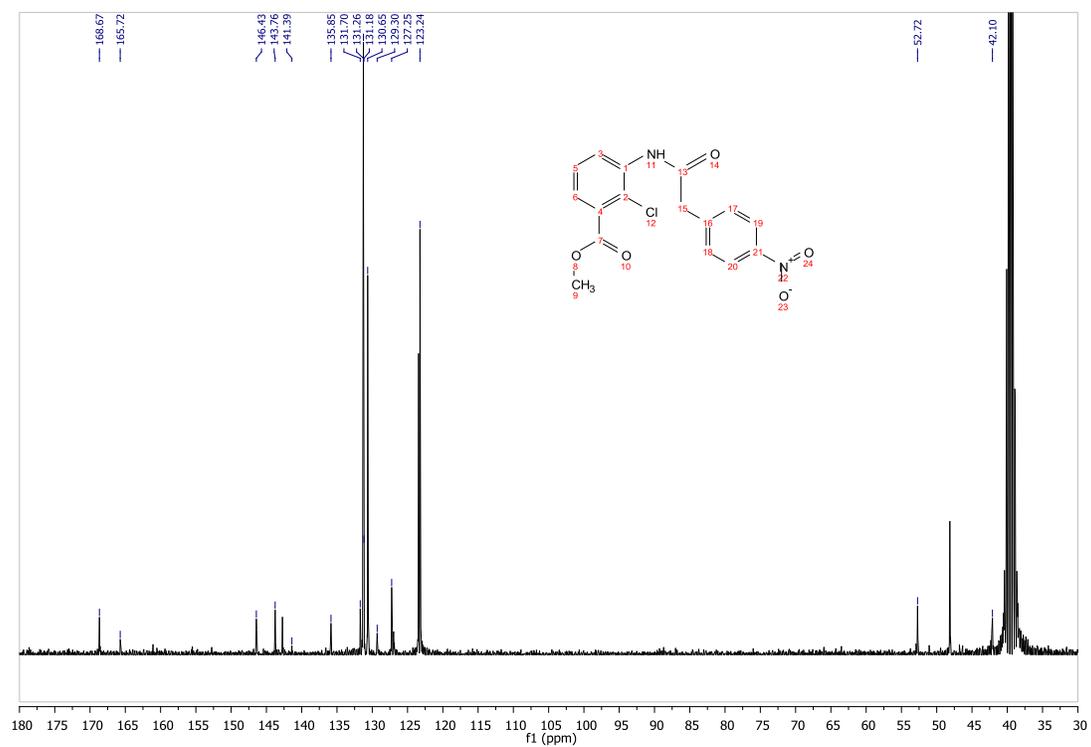
## XI.4.5. Espectroscopía y espectrometría de 4



Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT11600A	2.581	57.44%	3.58%	8.93%
OT11600A	2.033	57.35%	3.44%	8.93%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
Average	2.307	57.395	3.510	8.930
Variance	0.150	0.004	0.010	0.000
Standard Deviation	0.387	0.064	0.099	0.000
Relative Standard Deviation	16.796	0.111	2.820	0.000

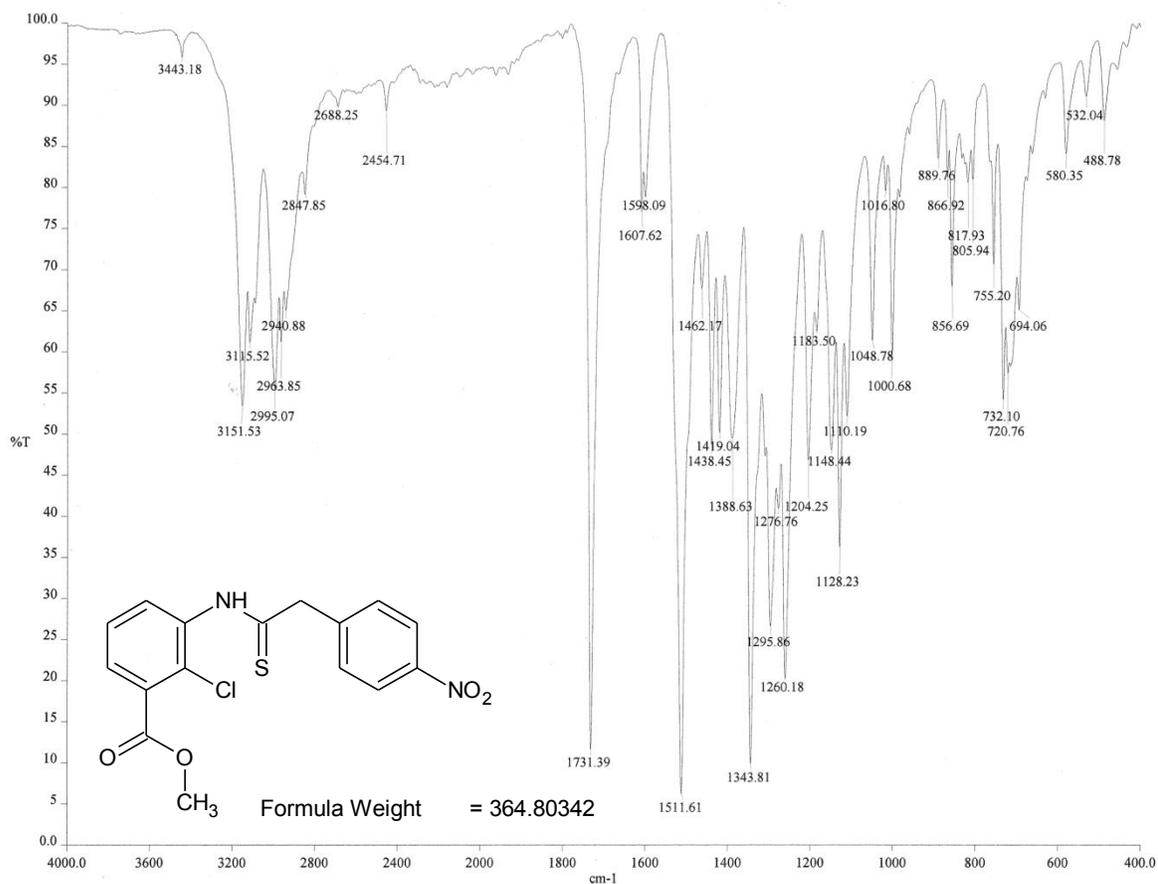


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2-Cloro-3{[(4-nitrofenil)acetil]amino}benzoato de metilo.



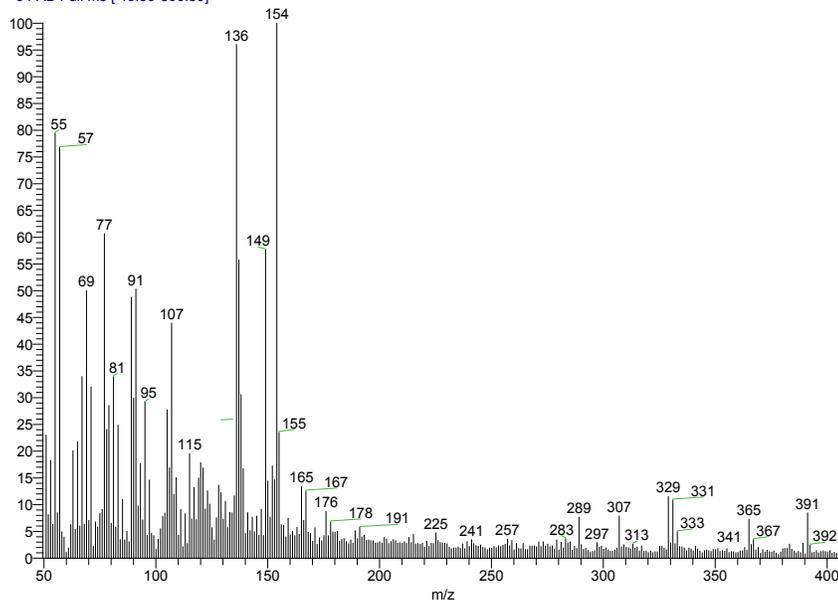
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2-Cloro-3{[(4-nitrofenil)acetil]amino}benzoato de metilo.

## XI.4.6. Espectroscopía y espectrometría de 5

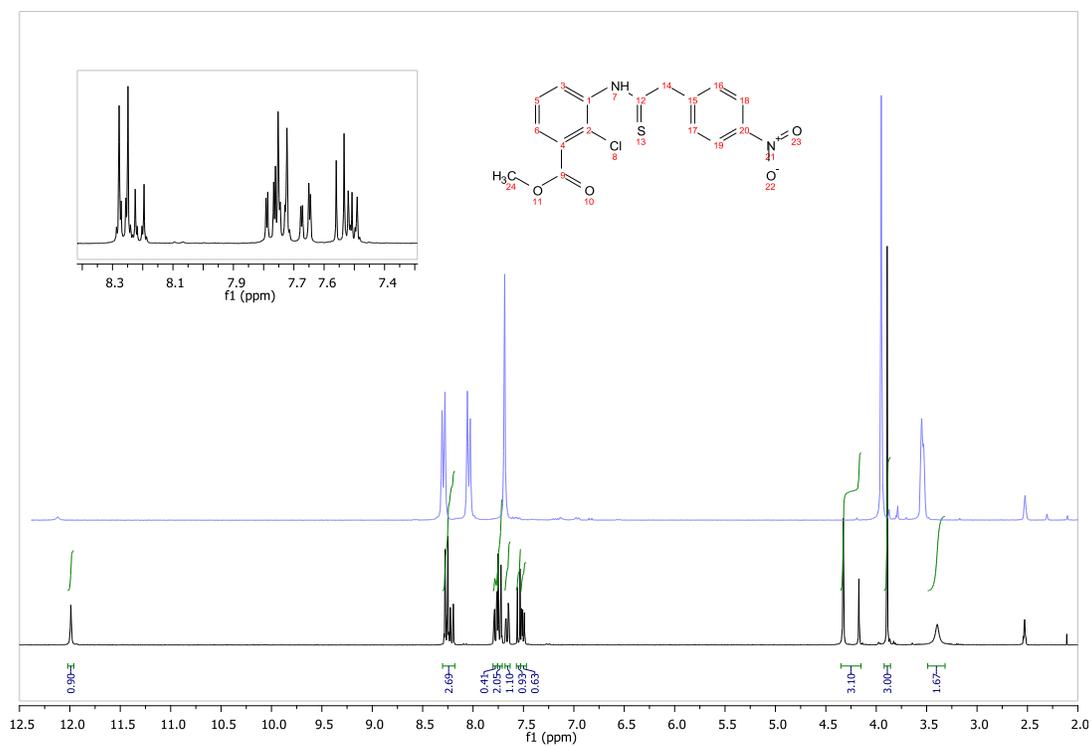


IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2-Cloro-3{[(4-nitrofenil)etanotiolil]amino}benzoato de metilo.

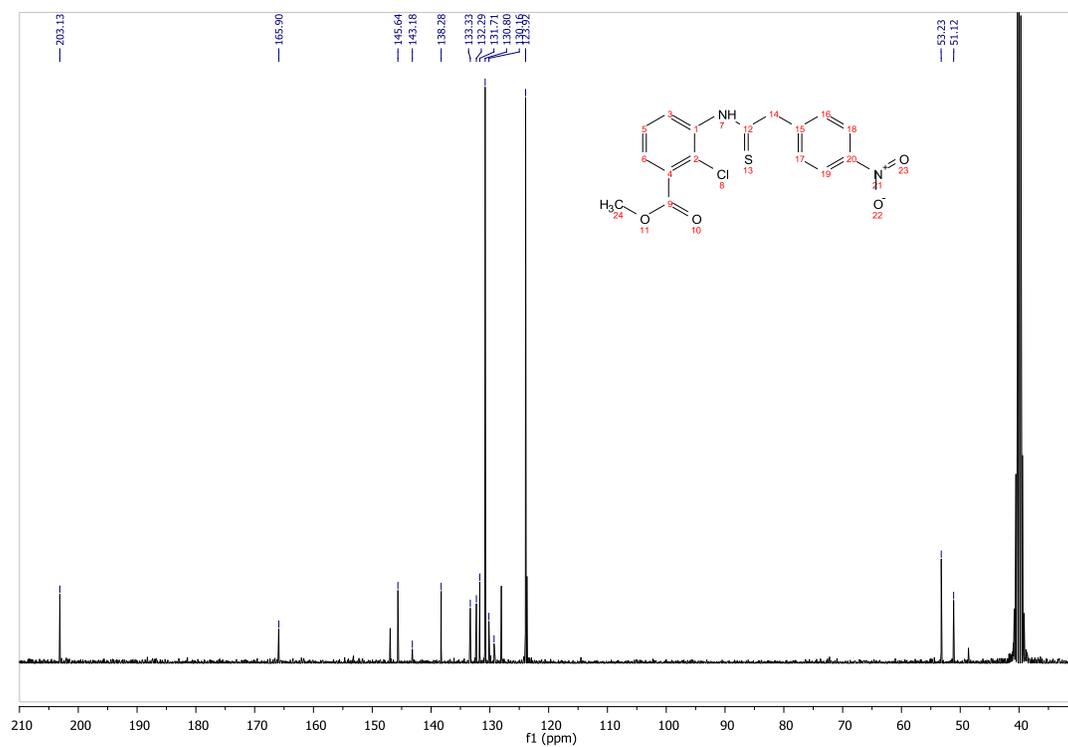
OT8974\_3 #1-4 RT: 0.00-0.62 AV: 4 NL: 7.20E6  
T: + c FAB Full ms [49.50-800.50]



EM (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 2-Cloro-3{[(4-nitrofenil)etanotiolil]amino}benzoato de metilo.

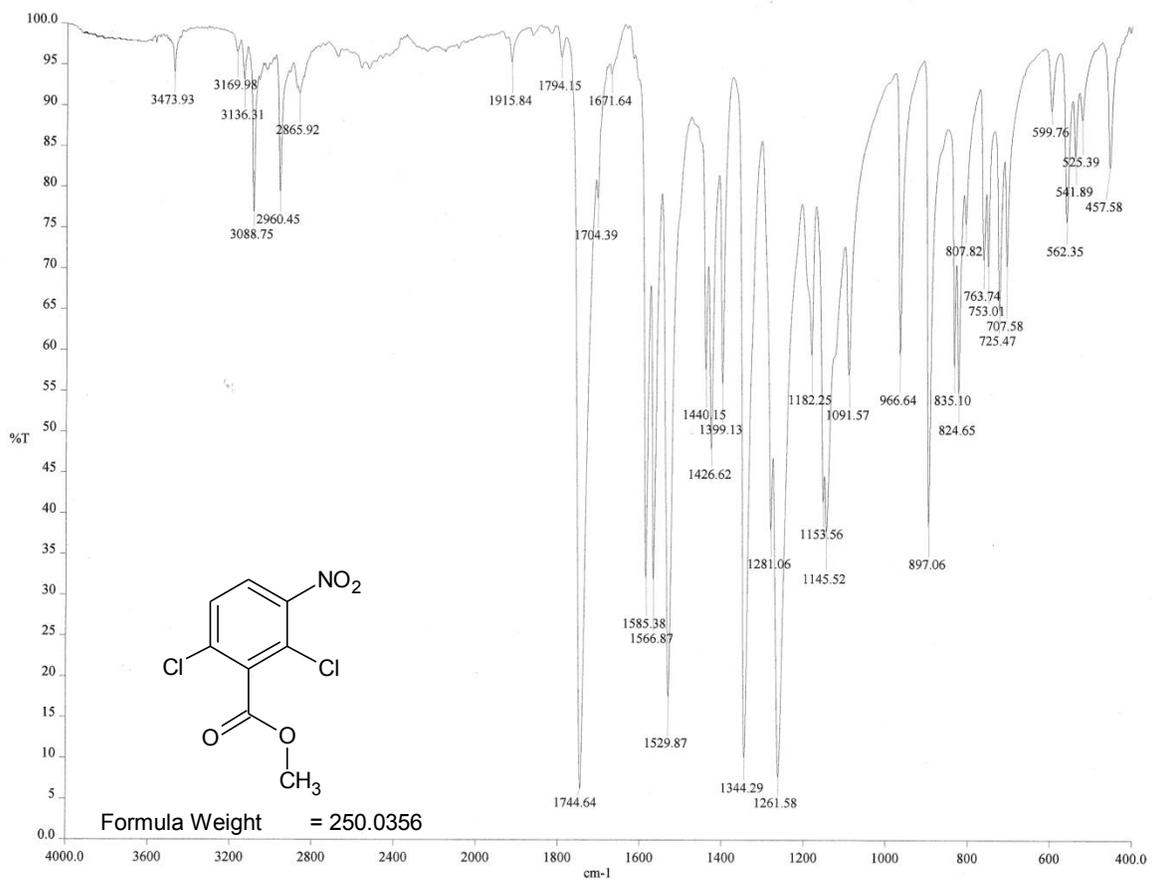


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): 2-Cloro-3{[(4-nitrofenil)etanotiilil]amino}benzoato de metilo.

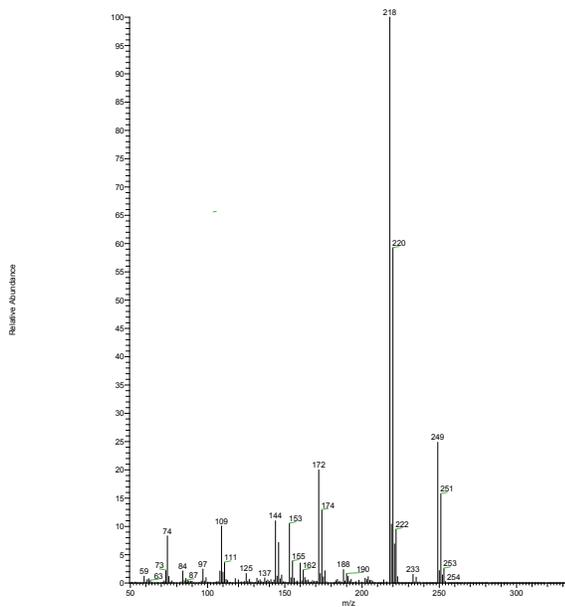


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): 2-Cloro-3{[(4-nitrofenil)etanotiilil]amino}benzoato de metilo.

## XI.4.7. Espectroscopía y espectrometría de 6

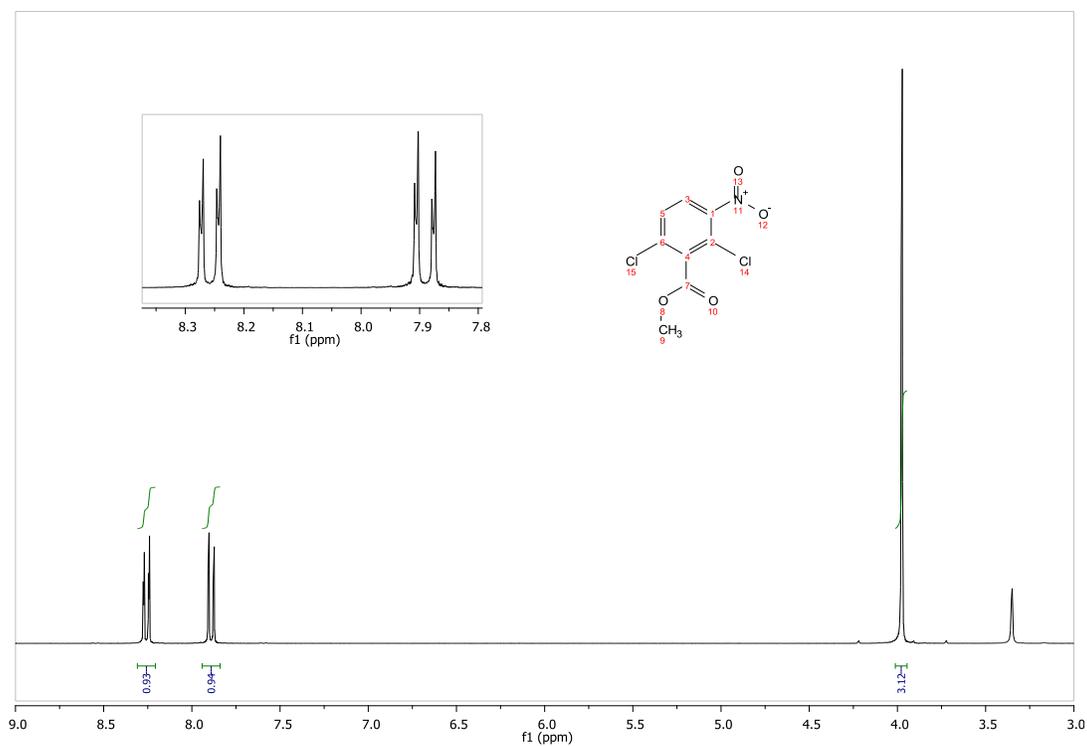


IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 2,6-Dicloro-3-nitrobenzoato de metilo.

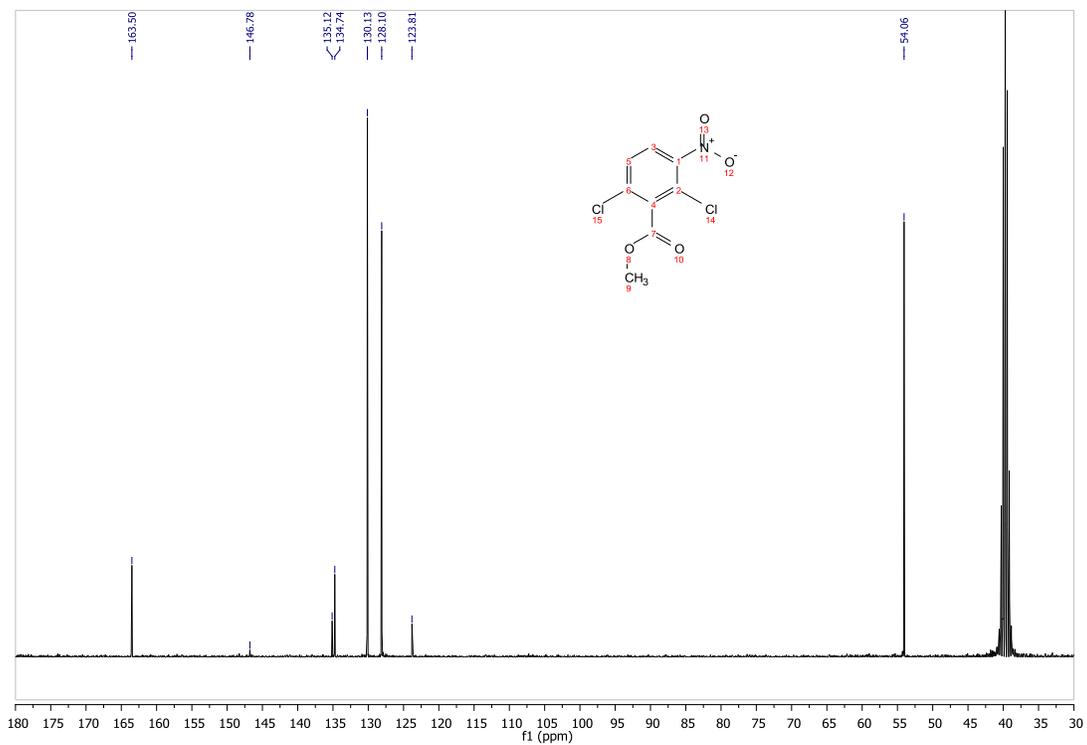


EM (IE/ID) m/z: 2,6-Dicloro-3-nitrobenzoato de metilo.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11595A	1.929	38.87%	1.61%	5.84%	-0.83%
OT11595B	2.402	38.81%	1.56%	5.77%	-0.65%
Average		38.840	1.585	5.805	-0.740
Variance		0.112	0.001	0.002	0.016
Standard Deviation		0.334	0.042	0.035	0.049
Relative Standard Deviation		15.445	0.109	2.231	0.853

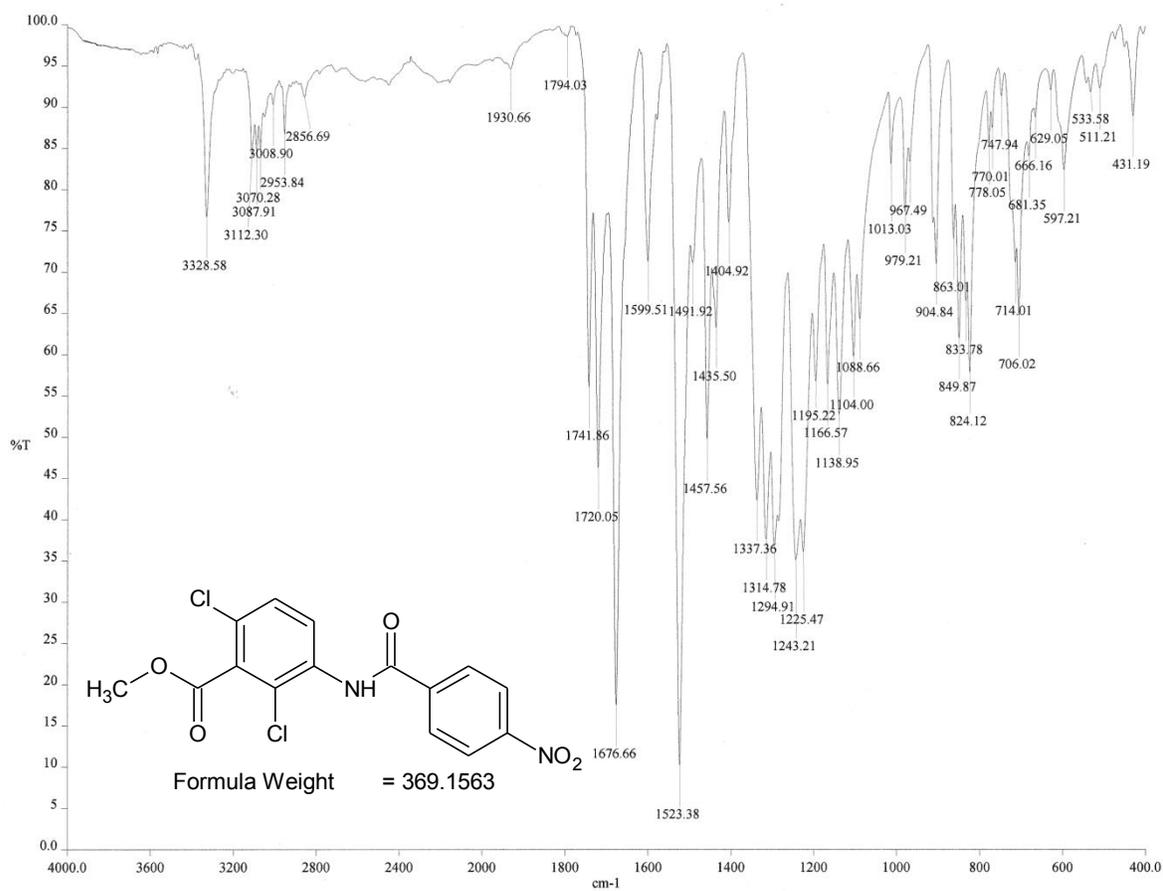


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): 2,6-Dicloro-3-nitrobenzoato de metilo.

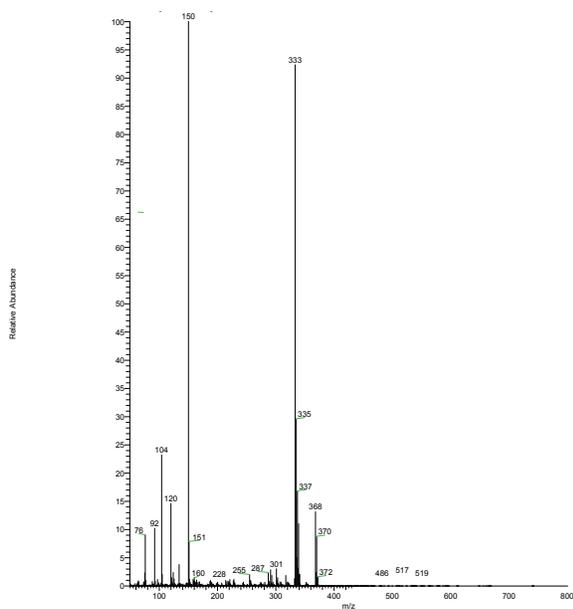


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): 2,6-Dicloro-3-nitrobenzoato de metilo.

## XI.4.8. Espectroscopía y espectrometría de 7

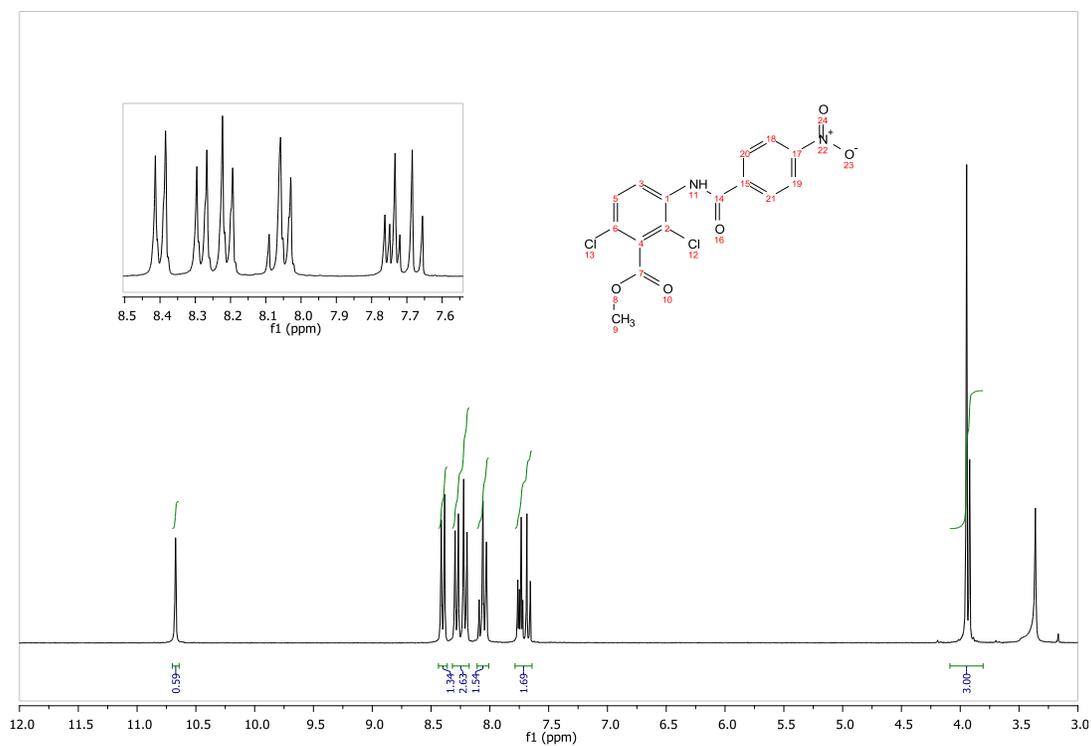


IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2,6-Dicloro-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo.

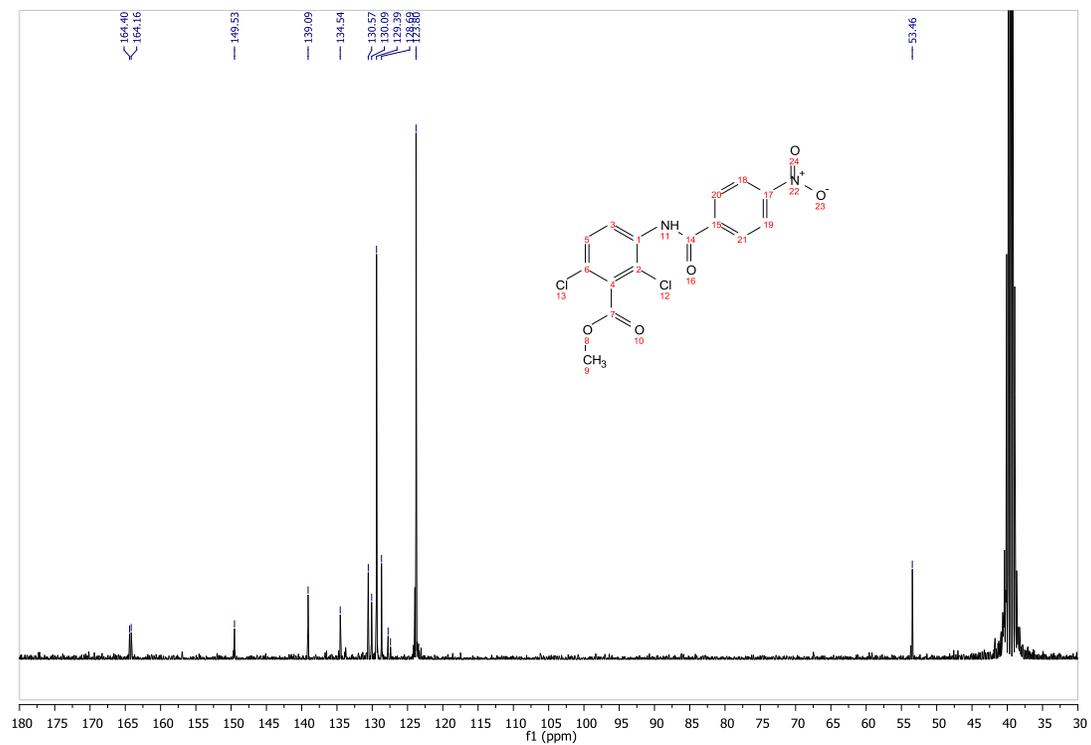


Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT11601A	2.576	49.85%	2.34%	8.01%
OT11601B	2.719	49.81%	2.33%	8.02%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
Average	2.648	49.830	2.335	8.015
Variance	0.010	0.001	0.000	0.000
Standard Deviation	0.101	0.028	0.007	0.007
Relative Standard Deviation	3.819	0.057	0.303	0.088

EM (IE/ID, m/z): 2,6-Dicloro-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]benzoato de metilo.

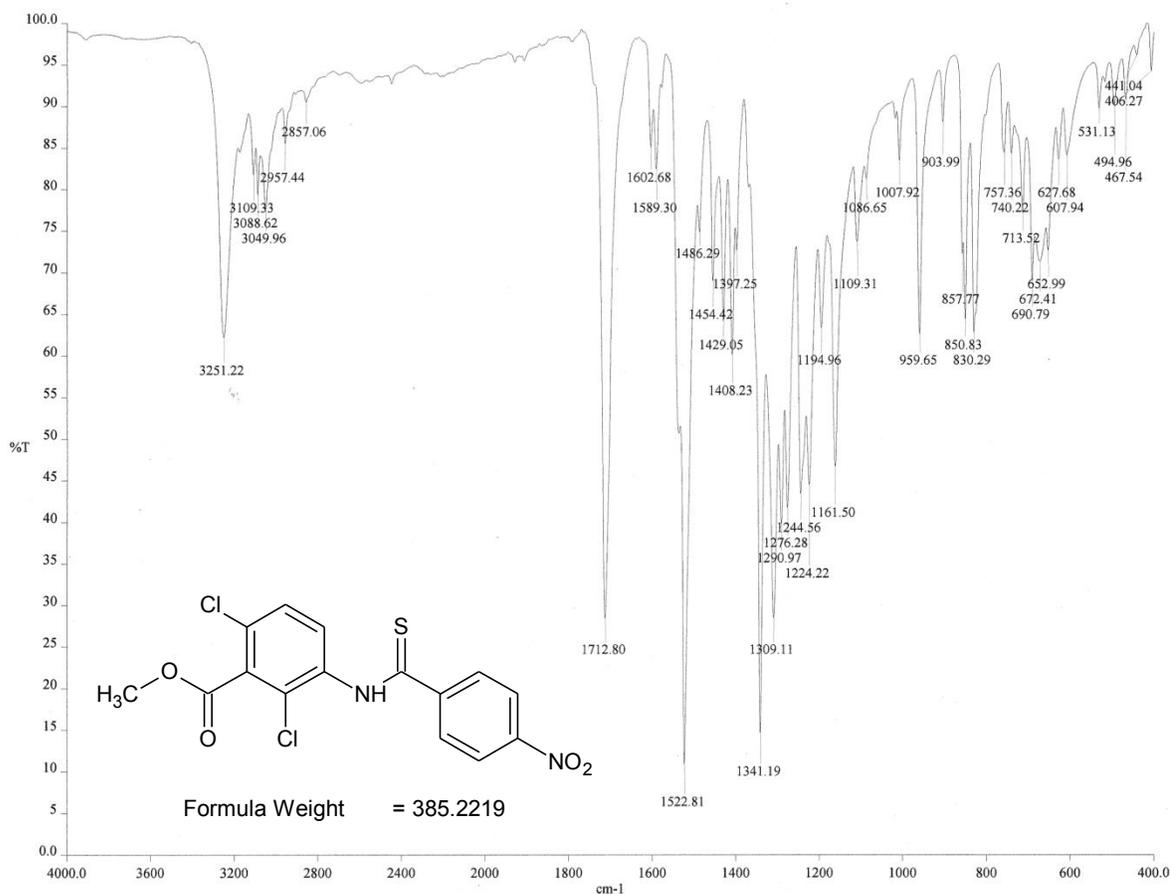


RMN  $^1\text{H}$  (TMS, DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): 2,6-Dicloro-3-[(4-nitrobenzoi)amino]benzoato de metilo.

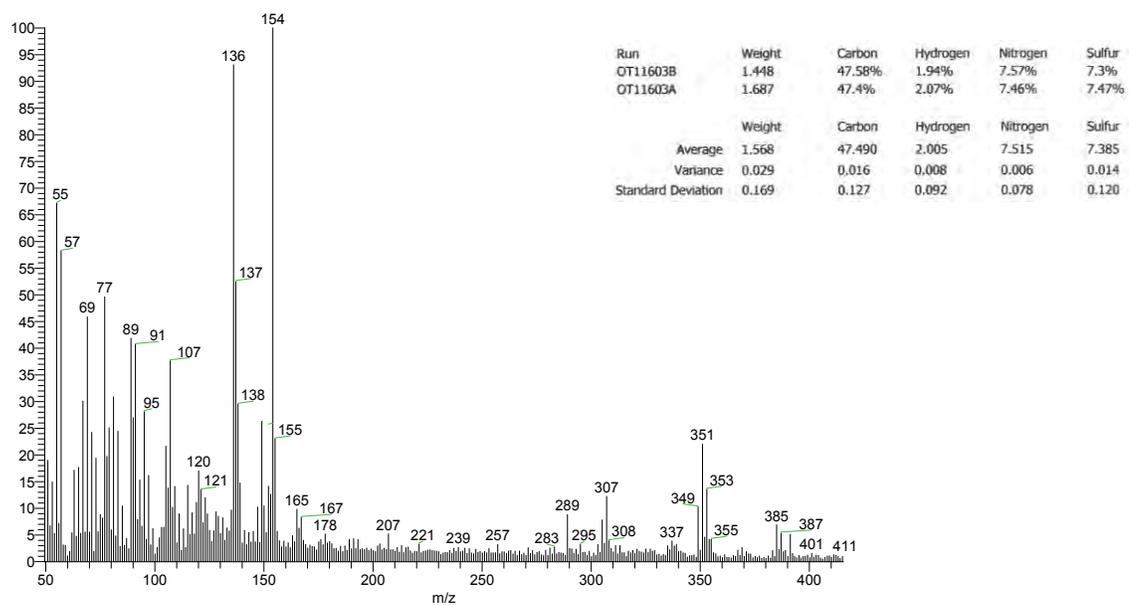


RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, ppm): 2,6-Dicloro-3-[(4-nitrobenzoi)amino]benzoato de metilo.

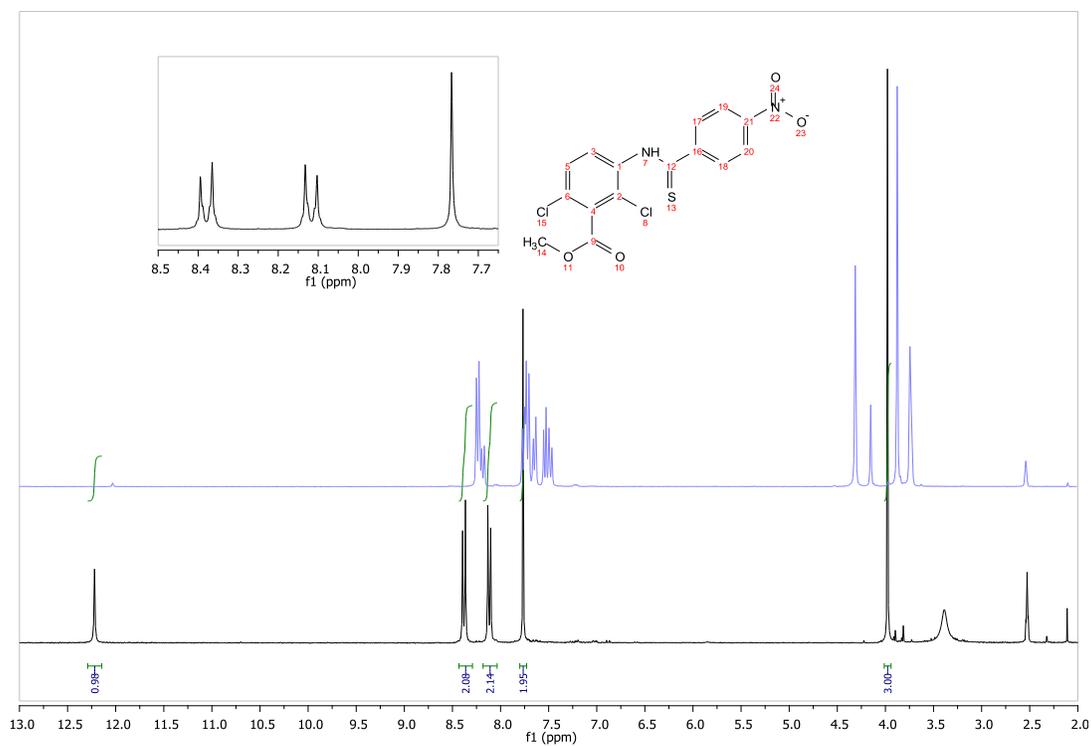
## XI.4.9. Espectroscopía y espectrometría de 8



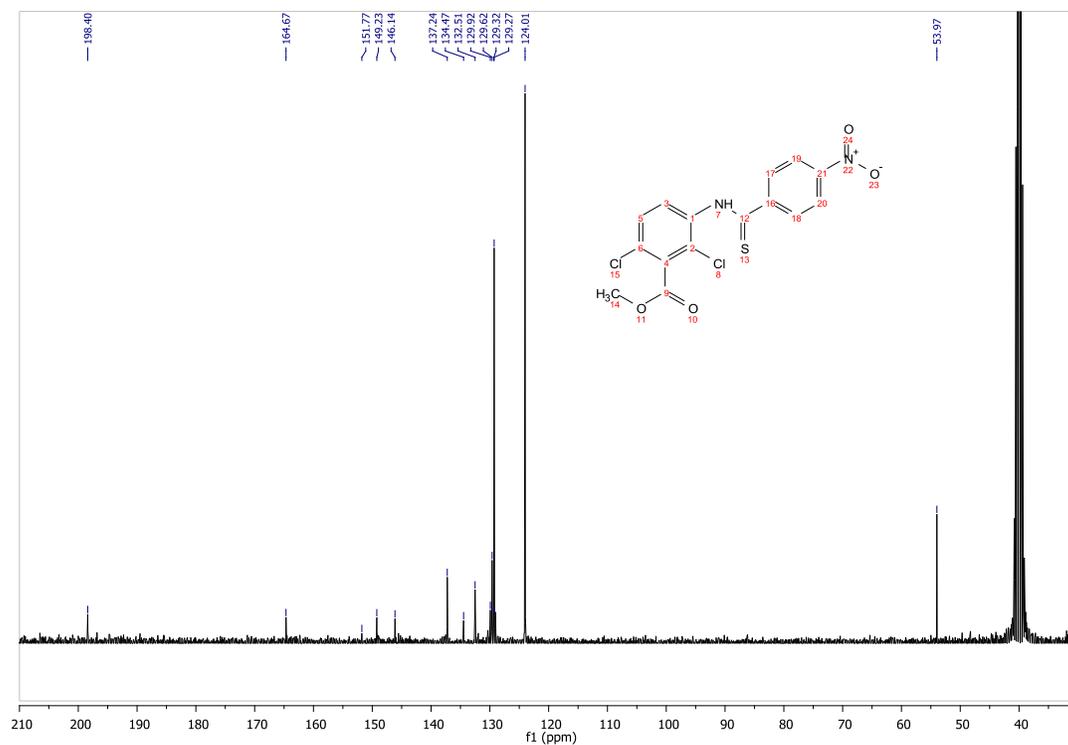
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 2,6-Dicloro-3-[(4-nitrofenil)tiocarbonyl]amino}benzoato de metilo.



EM (FAB<sup>+</sup>, m/z): 2,6-Dicloro-3-[(4-nitrofenil)tiocarbonyl]amino}benzoato de metilo.

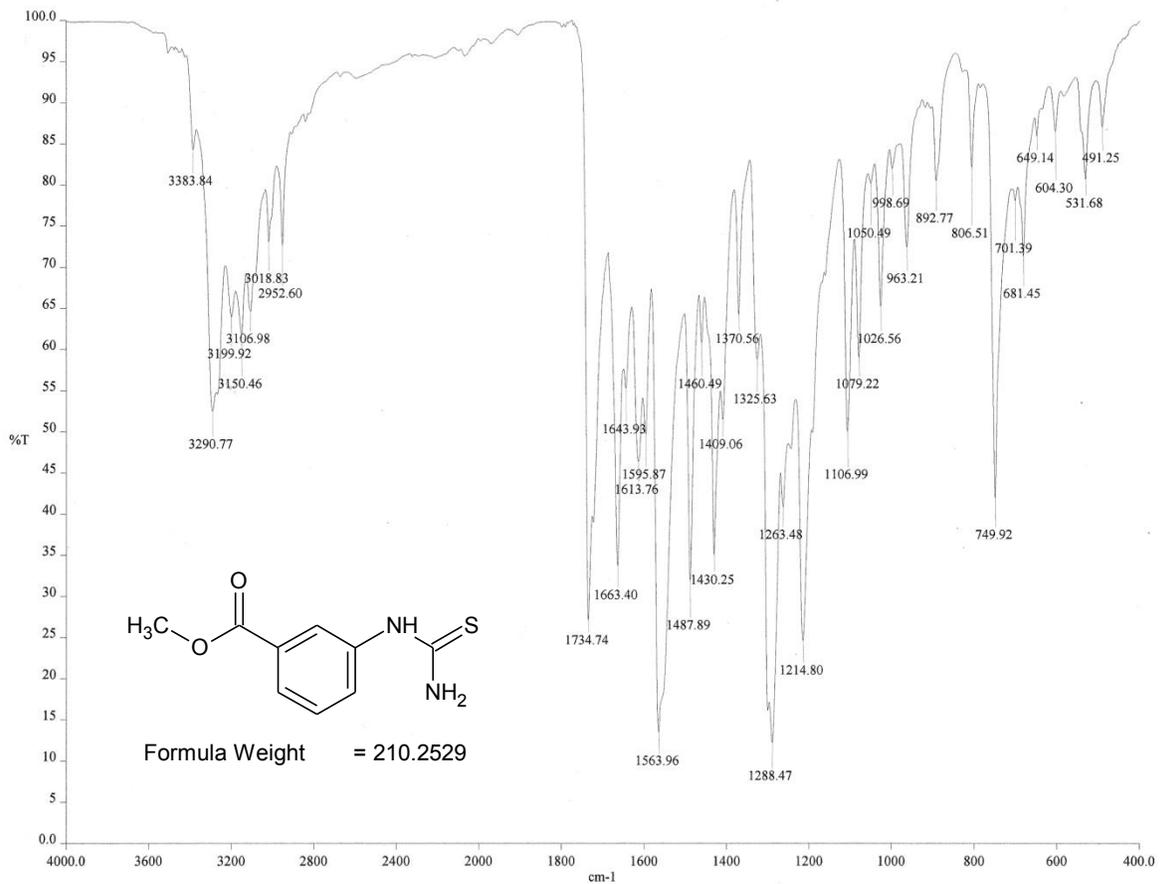


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2,6-Dicloro-3{[(4-nitrofenil)tiocarbonil]amino}benzoato de metilo.

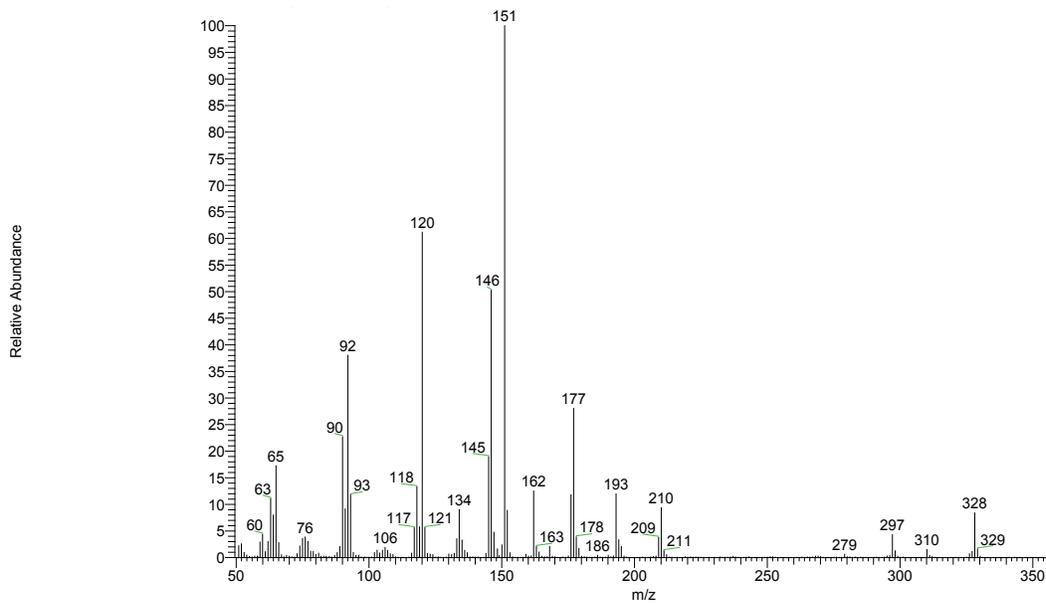


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2,6-Dicloro-3{[(4-nitrofenil)tiocarbonil]amino}benzoato de metilo.

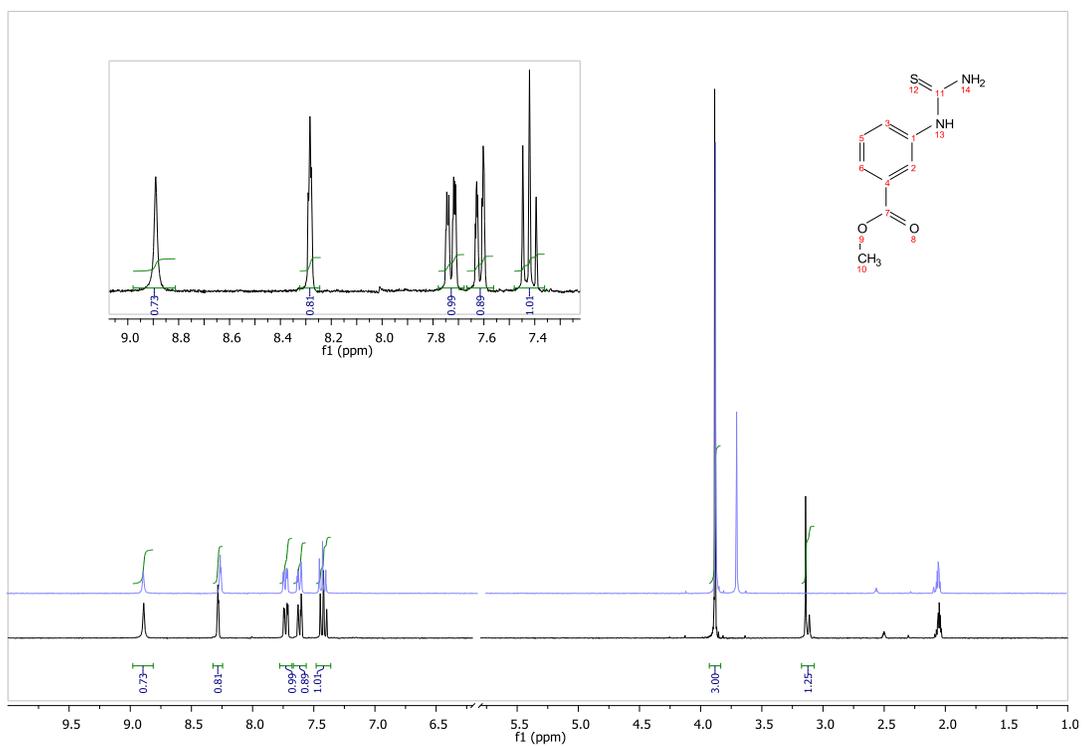
## XI.4.10. Espectroscopía y espectrometría de 9



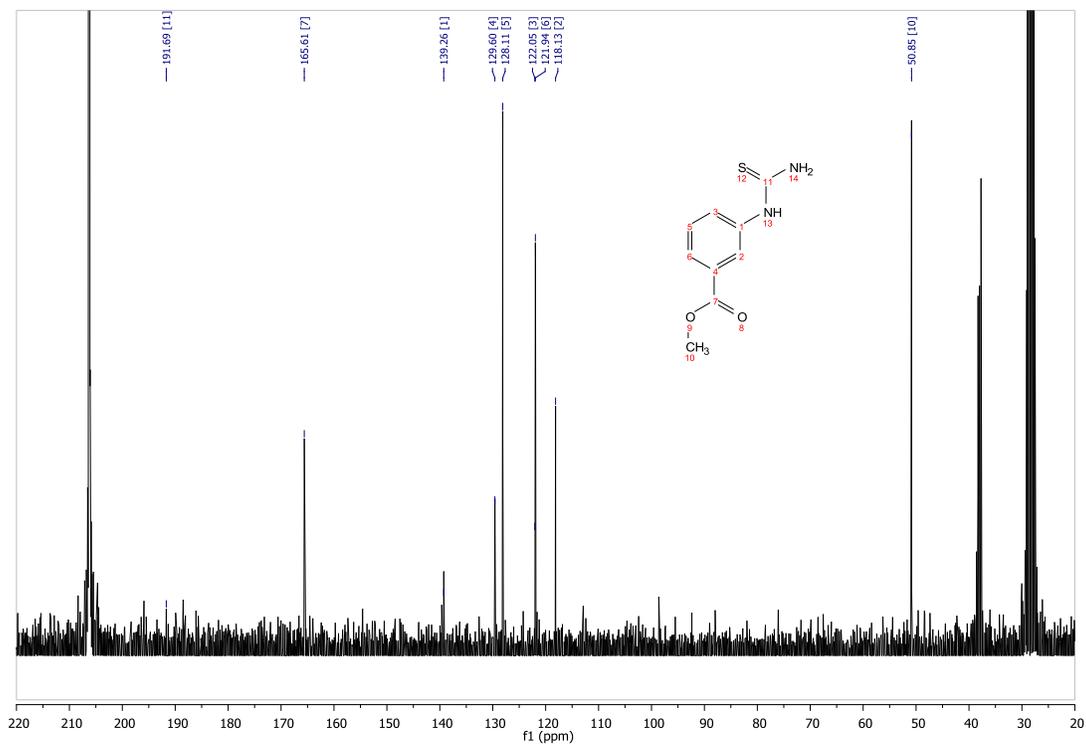
IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3-(Carbamotioilamino)benzoato de metilo.



EM (IE/ID)  $m/z$ : 3-(Carbamotioilamino)benzoato de metilo.

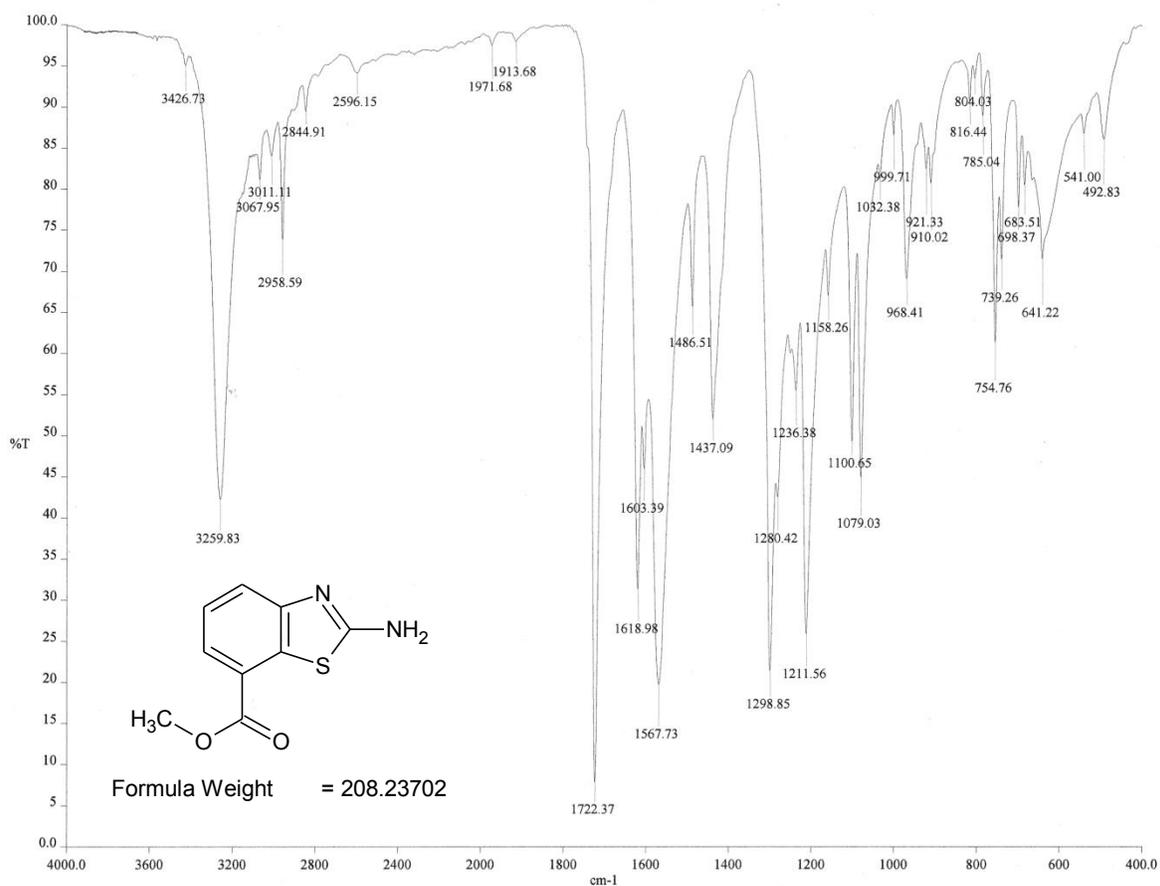


RMN <sup>1</sup>H (TMS, Acetona-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 3-(Carbamotioilamino)benzoato de metilo.

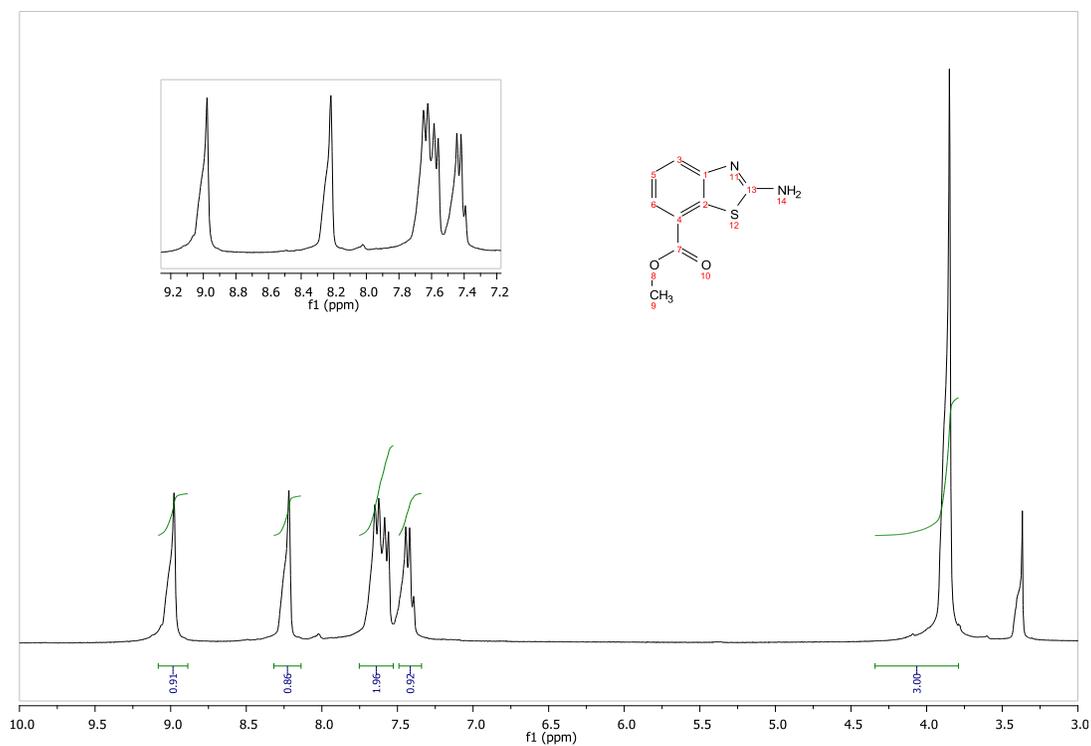


RMN <sup>13</sup>C (Acetona-DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 3-(Carbamotioilamino)benzoato de metilo.

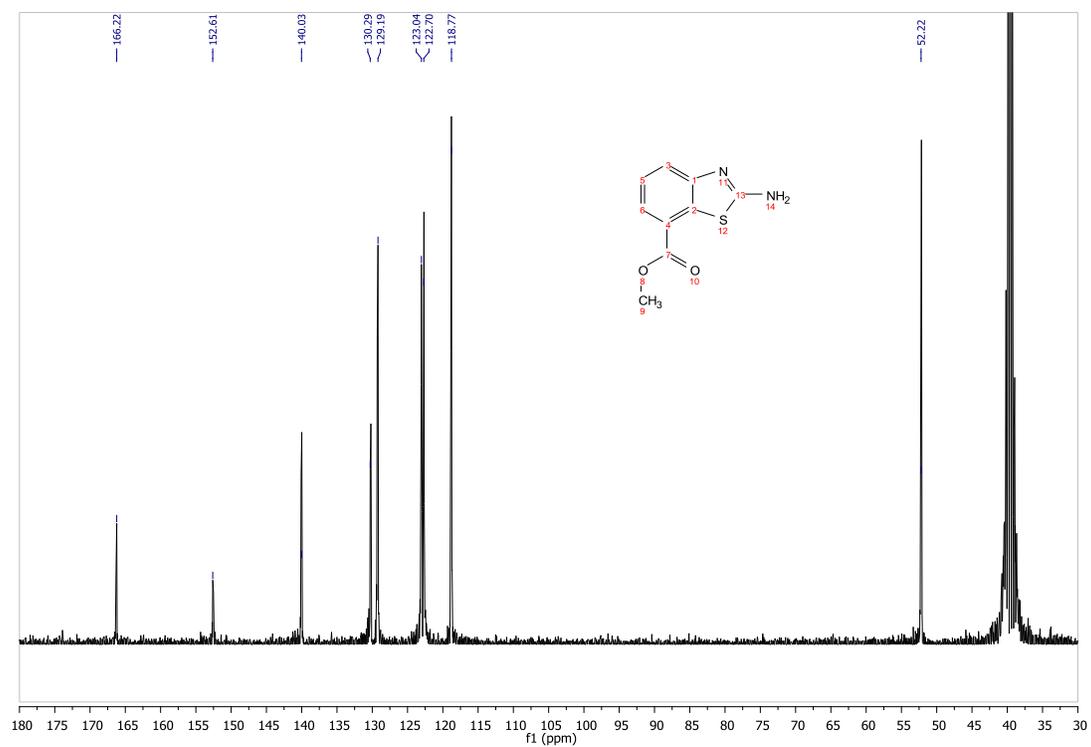
### XI.4.11. Espectroscopía y espectrometría de 10



IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2-Amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

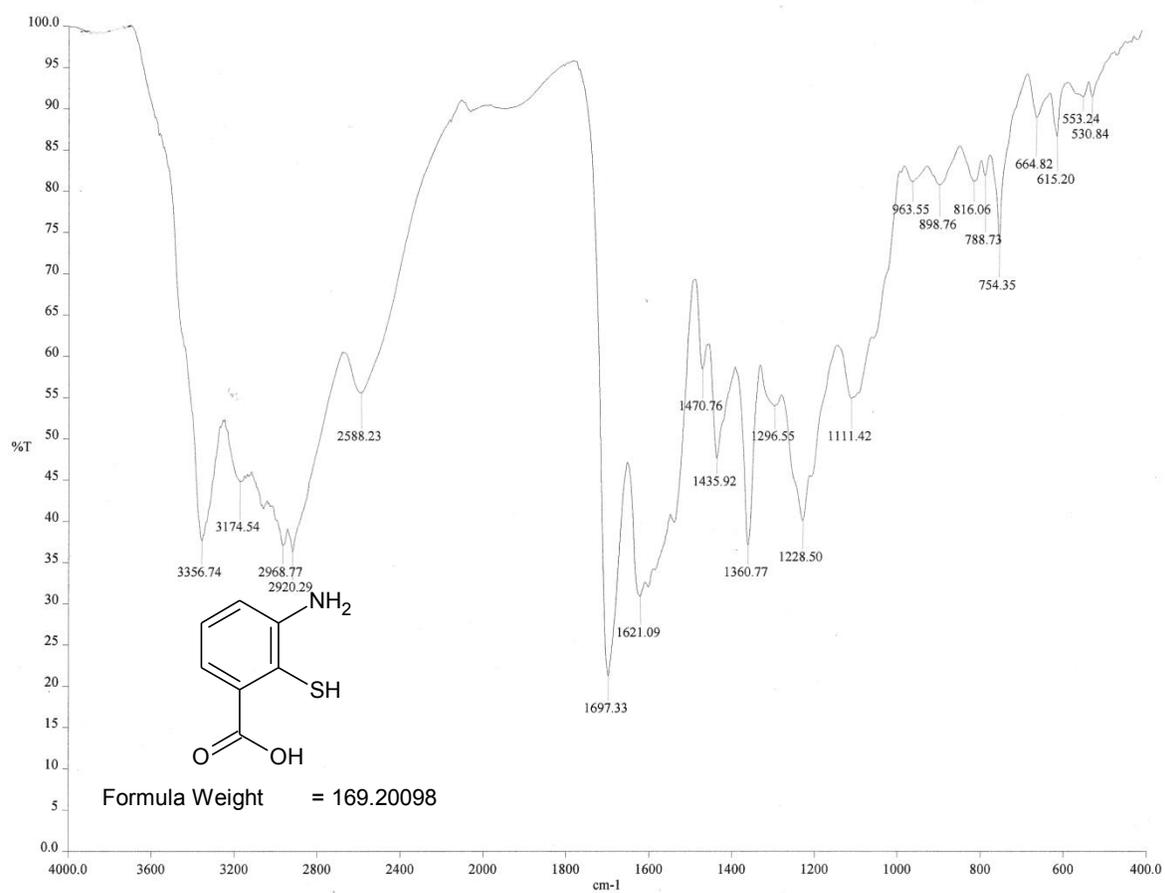


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2-Amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

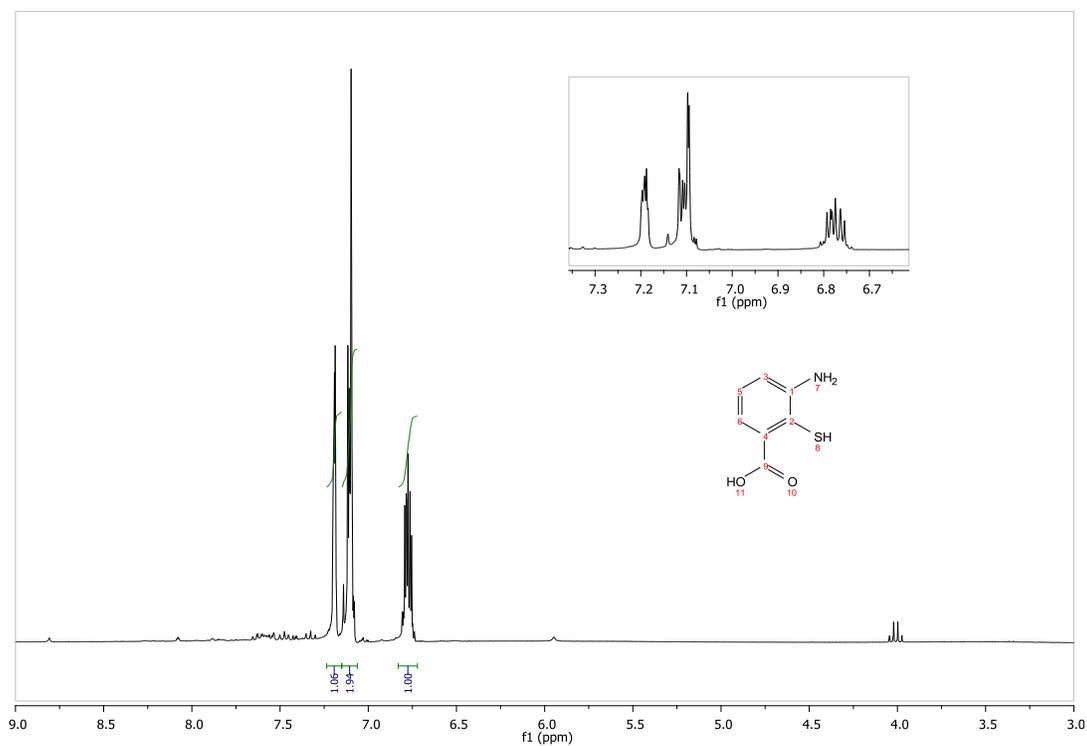


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2-Amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

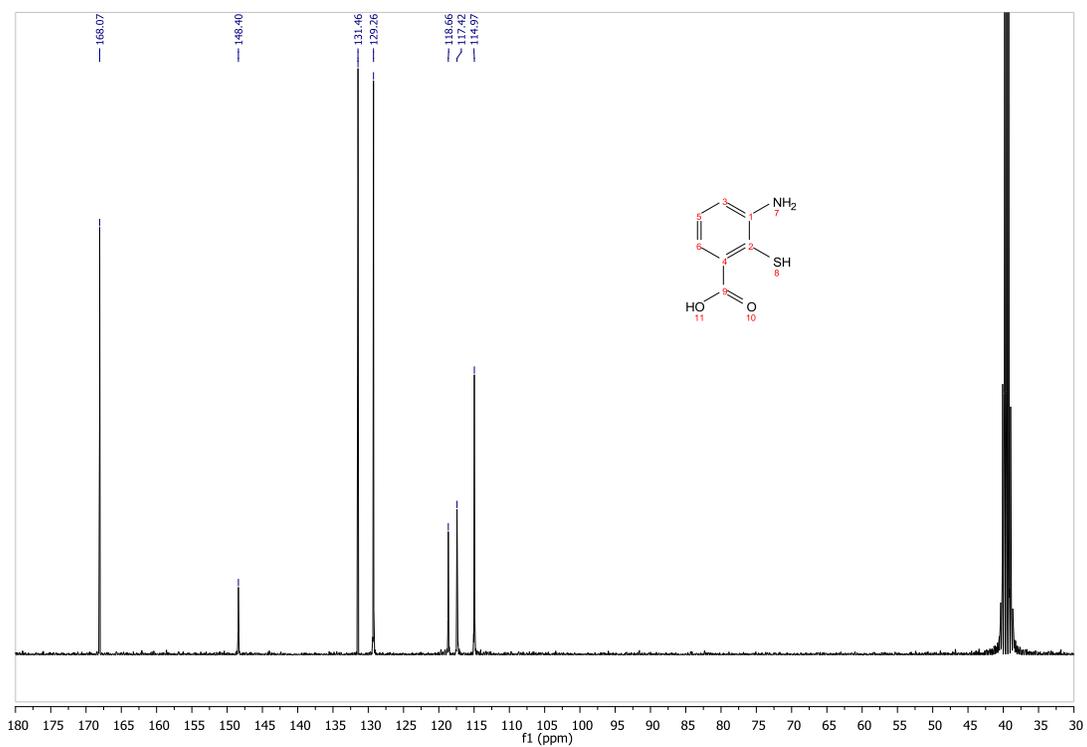
## XI.4.12. Espectroscopía y espectrometría de 11



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: Ácido 3-amino-2-sulfanilbenzoico.

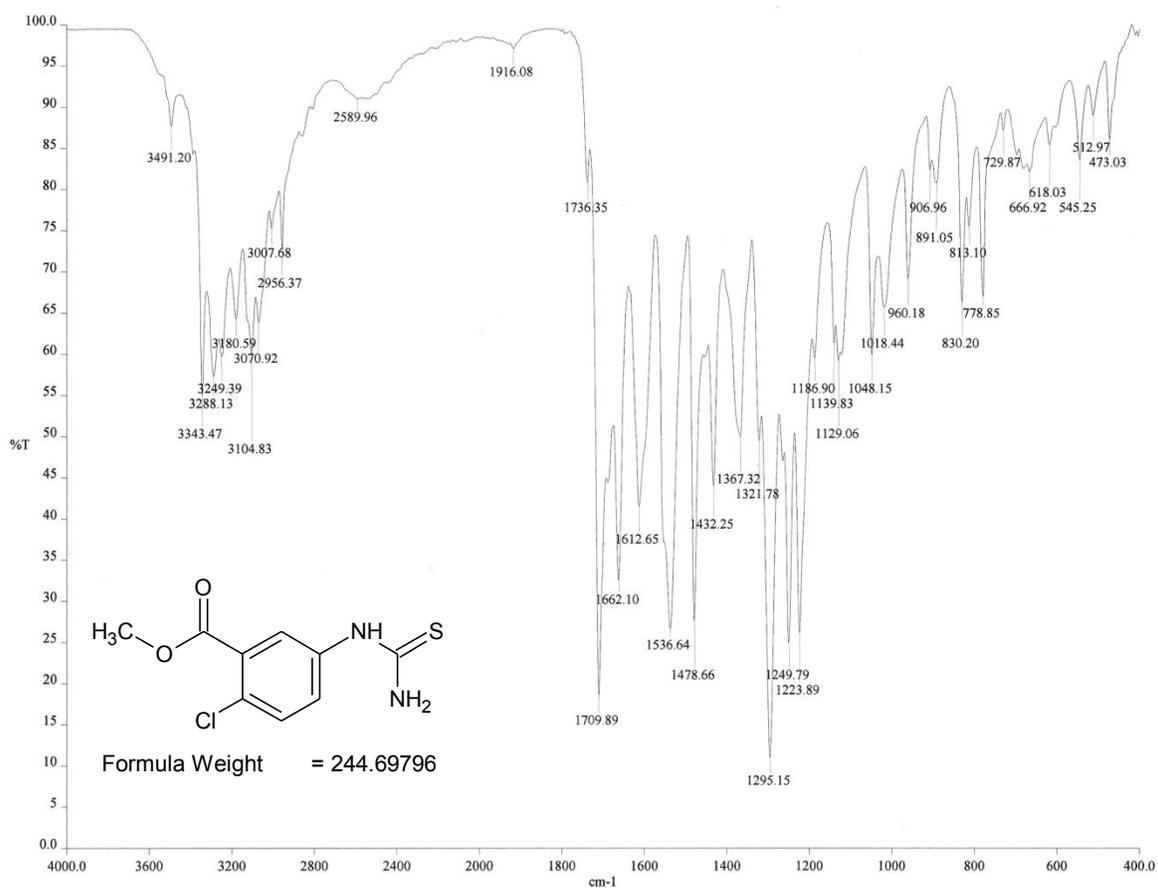


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): : Ácido 3-amino-2-sulfanilbenzoico.



RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): : Ácido 3-amino-2-sulfanilbenzoico.

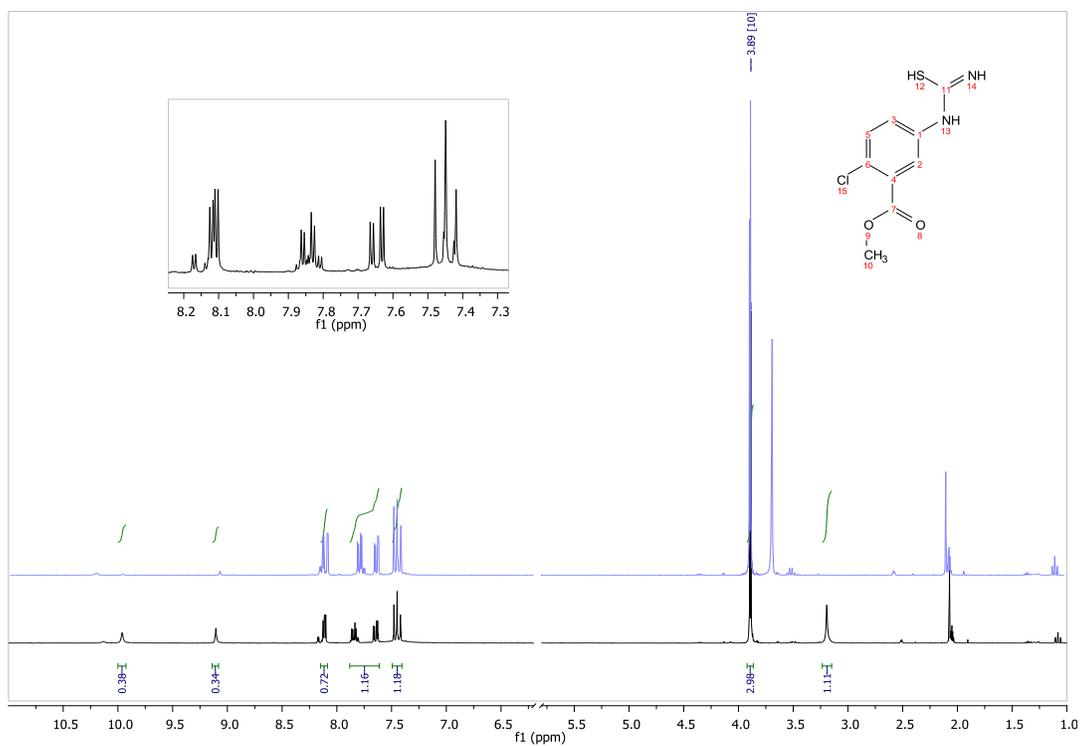
### XI.4.13. Espectroscopía y espectrometría de 12



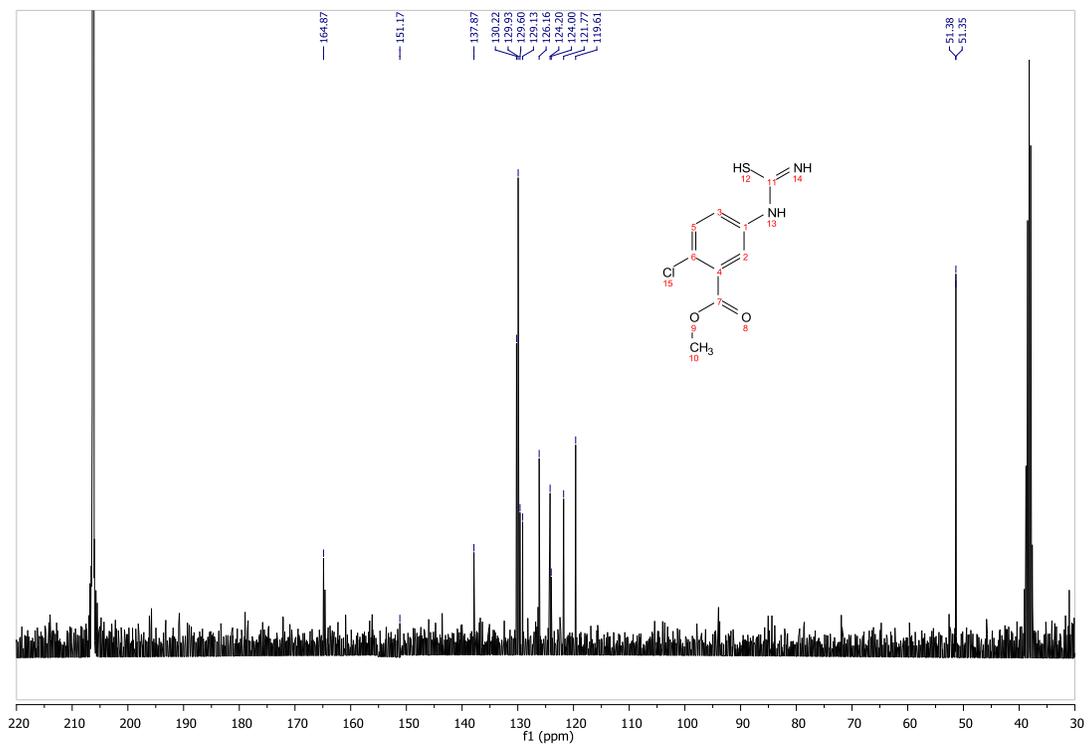
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 5-(Carbamotioilamino)-2-clorobenzoato de metilo.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11639A	1.358	47.68%	3.61%	9.38%	6.5%
OT11639B	1.701	47.63%	3.43%	9.39%	6.9%
OT11639C	1.915	47.52%	3.98%	9.73%	7.26%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
Average	1.658	47.610	3.673	9.497	6.887
Variance	0.079	0.007	0.079	0.041	0.145
Standard Deviation	0.281	0.082	0.280	0.202	0.380
Relative Standard Deviation	16.947	0.172	7.634	2.128	5.520

AE: 5-(Carbamotioilamino)-2-clorobenzoato de metilo.

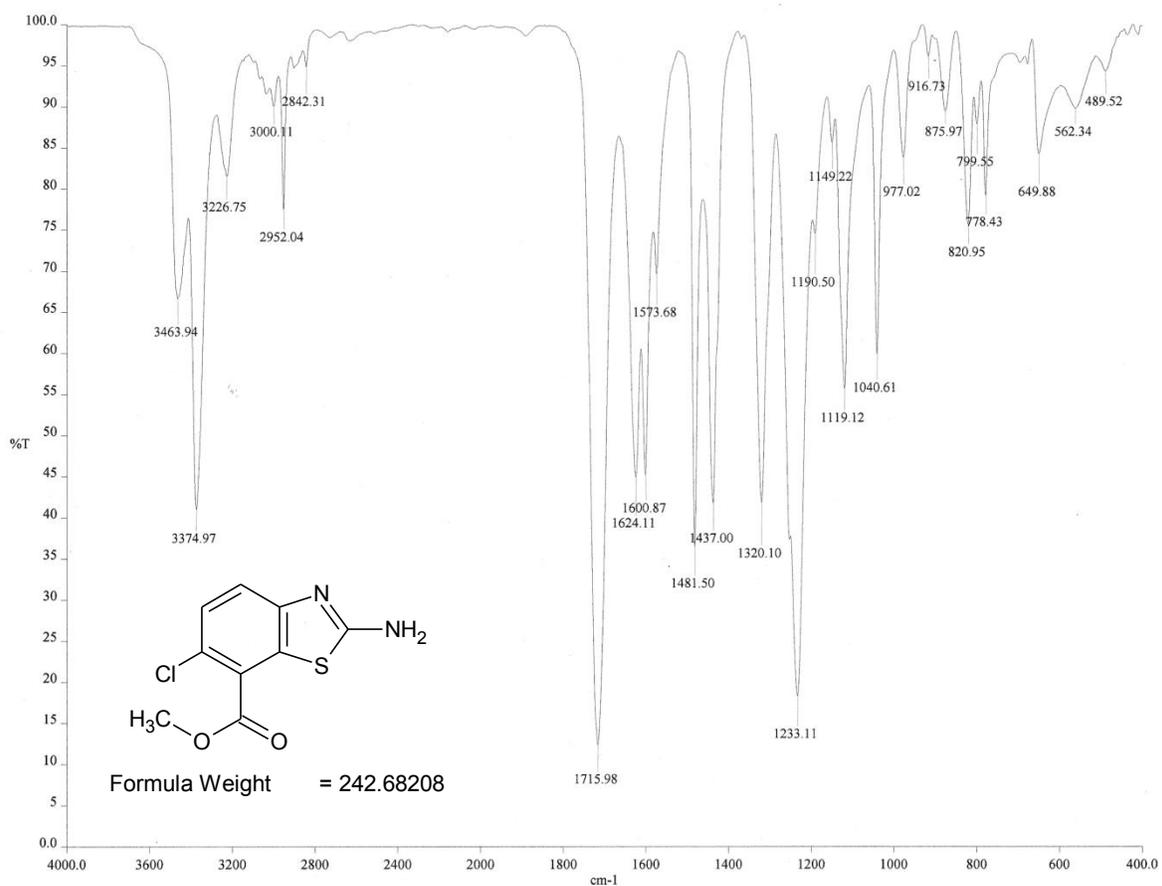


RMN  $^1\text{H}$  (TMS, Acetona-DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): 5-(Carbamtioilamino)-2-clorobenzoato de metilo.

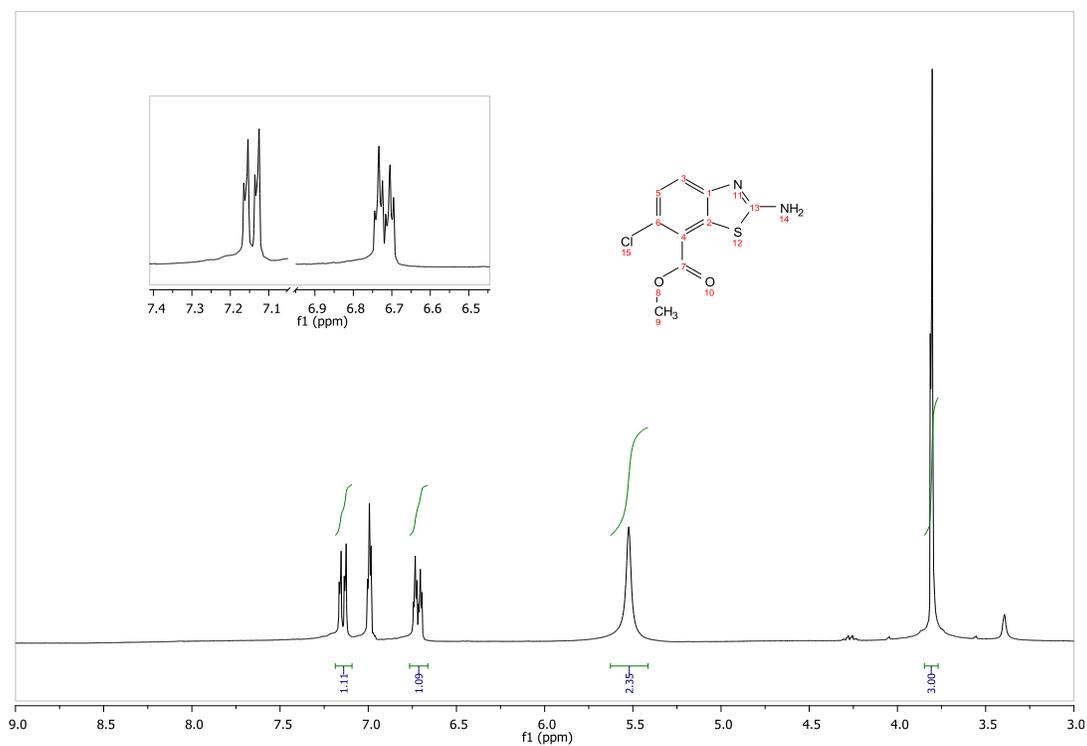


RMN  $^{13}\text{C}$  (Acetona-DMSO- $d_6$ , 75 MHz, ppm): 5-(Carbamtioilamino)-2-clorobenzoato de metilo.

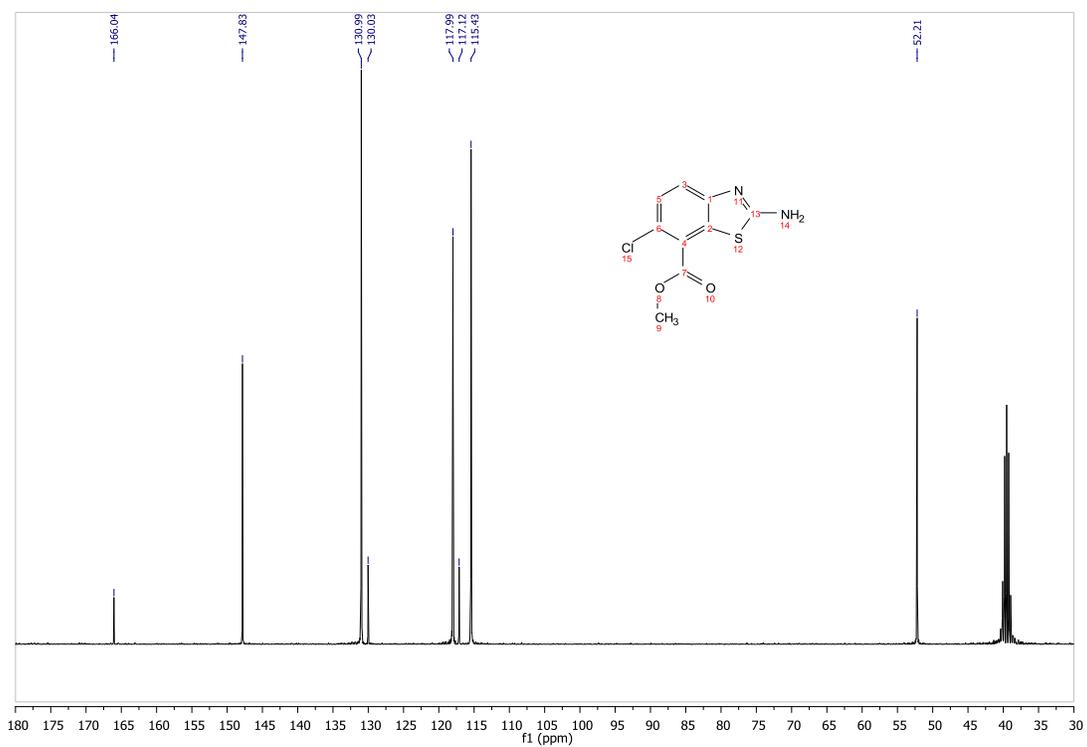
#### XI.4.14. Espectroscopía y espectrometría de 13



IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2-Amino-6-cloro-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

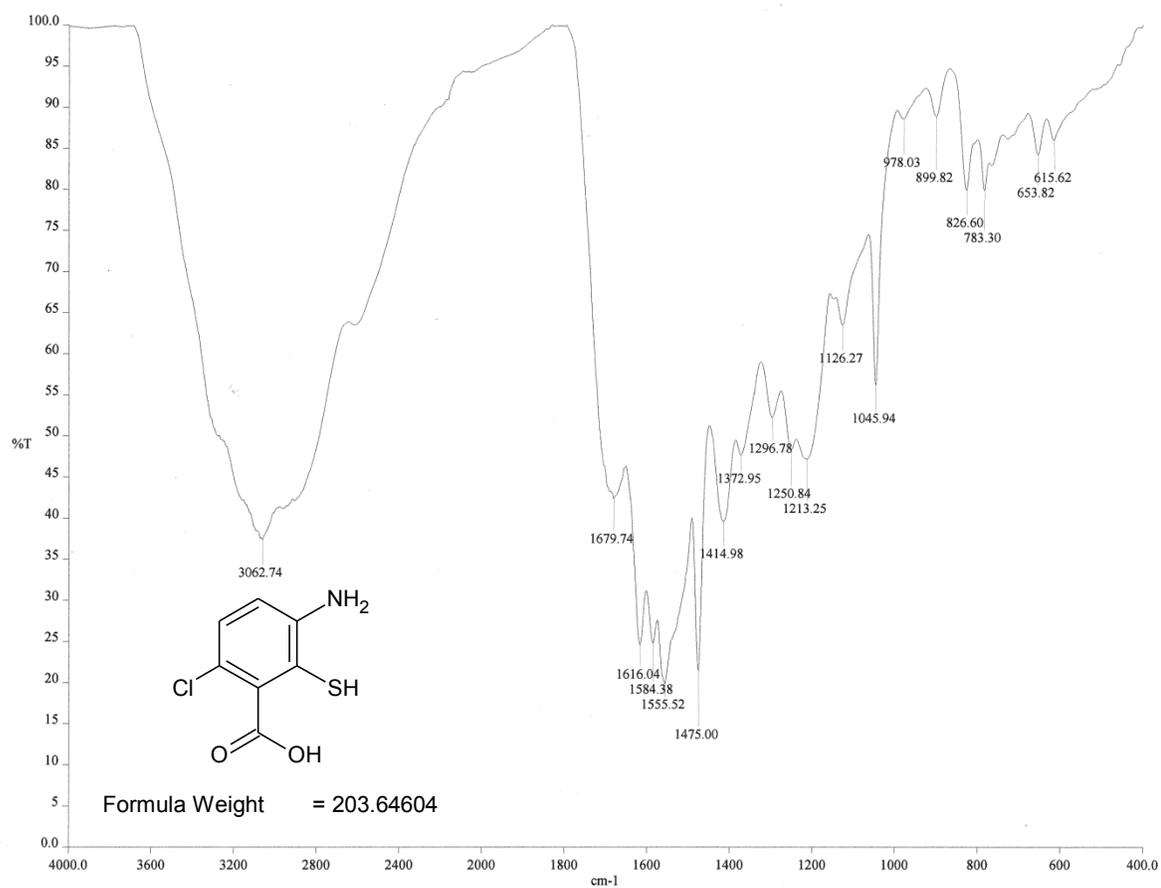


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2-Amino-6-cloro-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

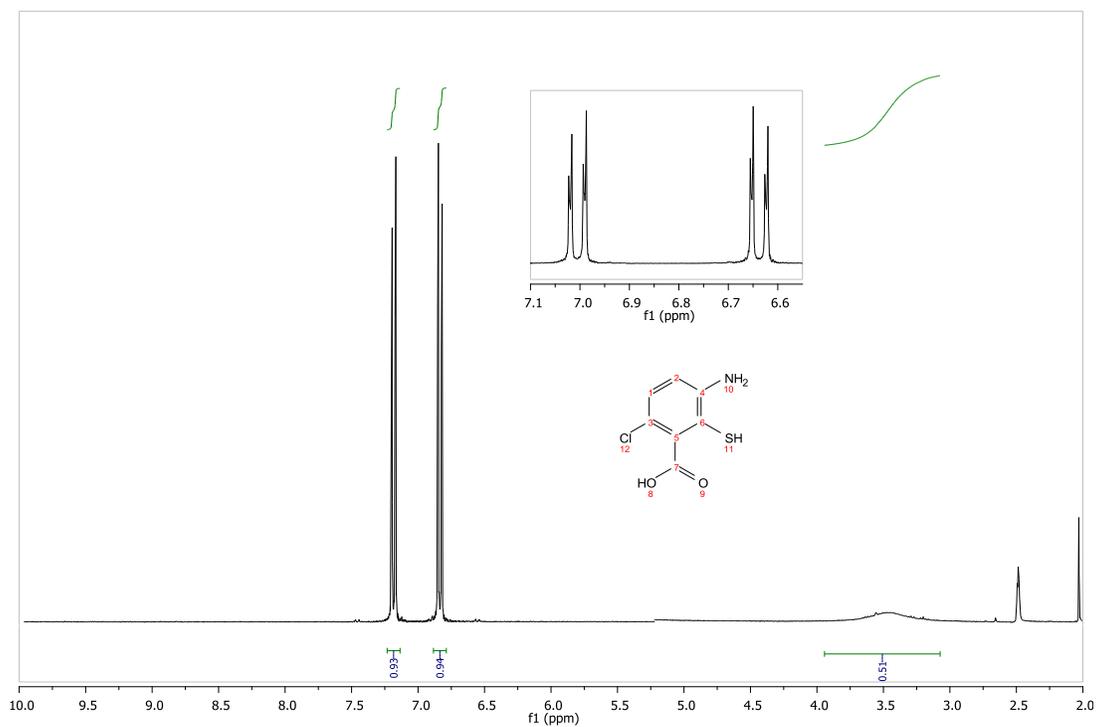


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2-Amino-6-cloro-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

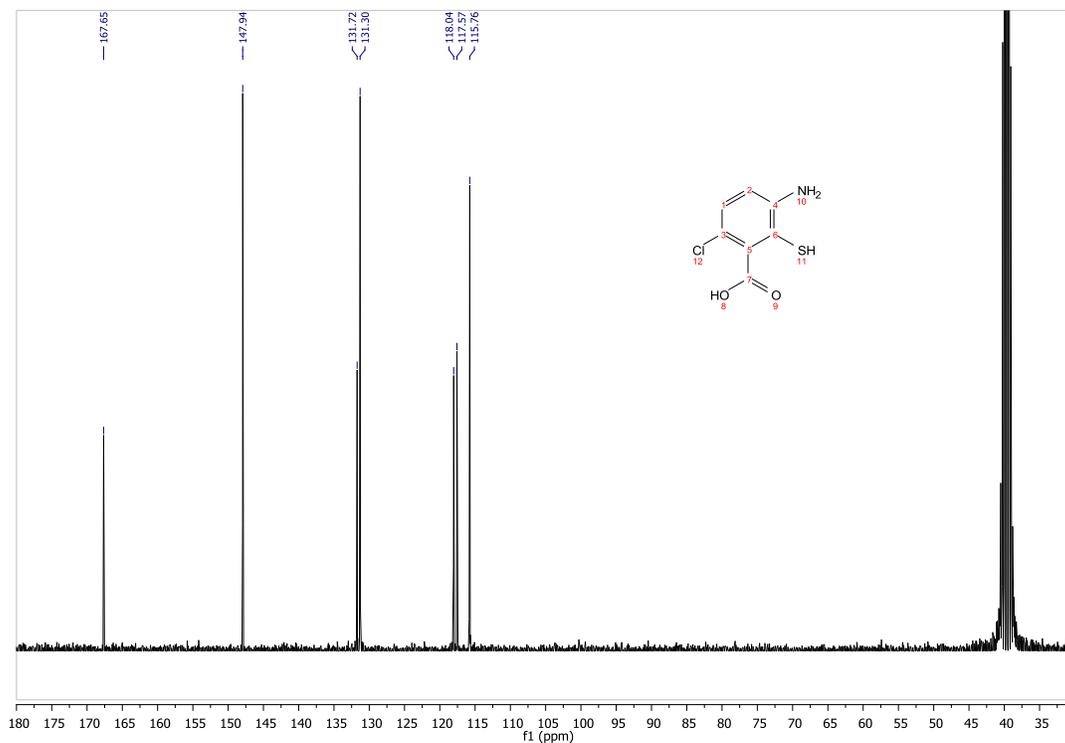
### XI.4.15. Espectroscopía y espectrometría de 14



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: Ácido 3-amino-6-cloro-2-sulfanilbenzoico.

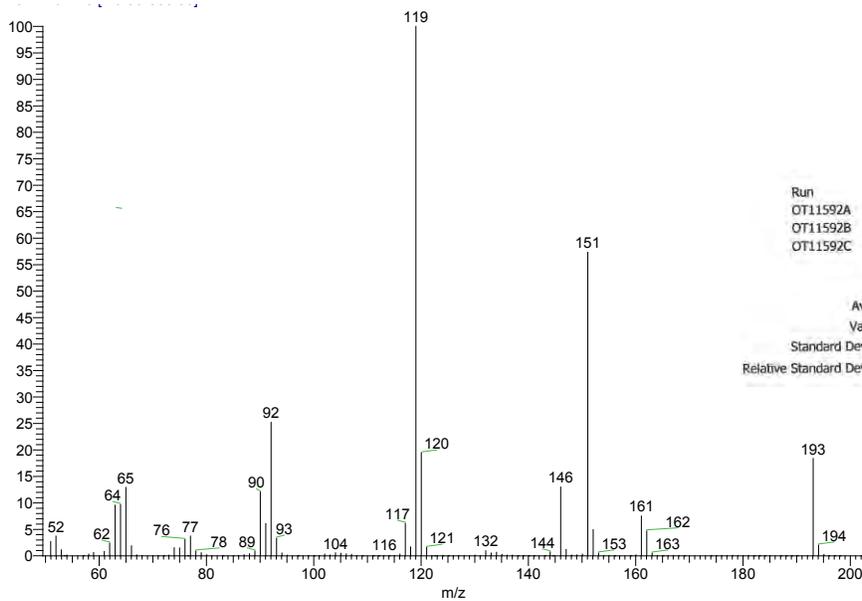
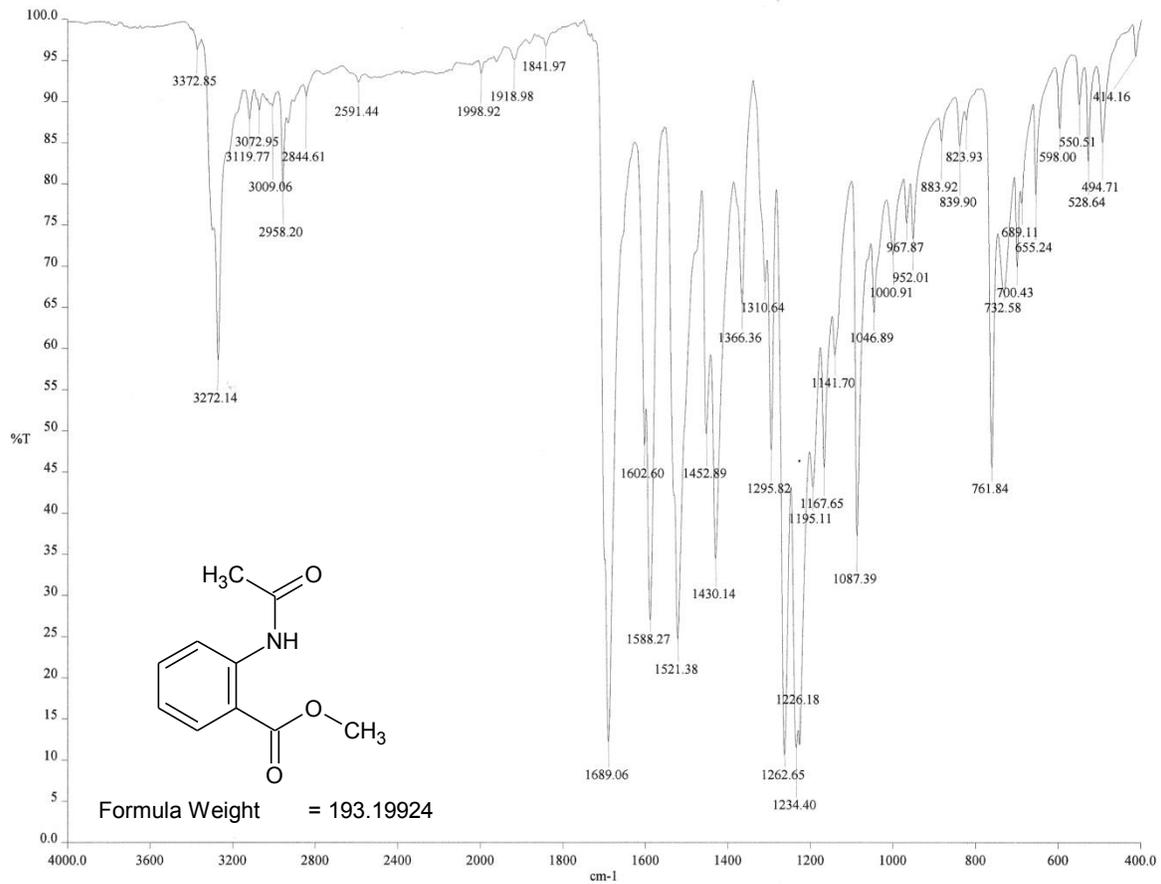


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): Ácido 3-amino-6-cloro-2-sulfanilbenzoico.

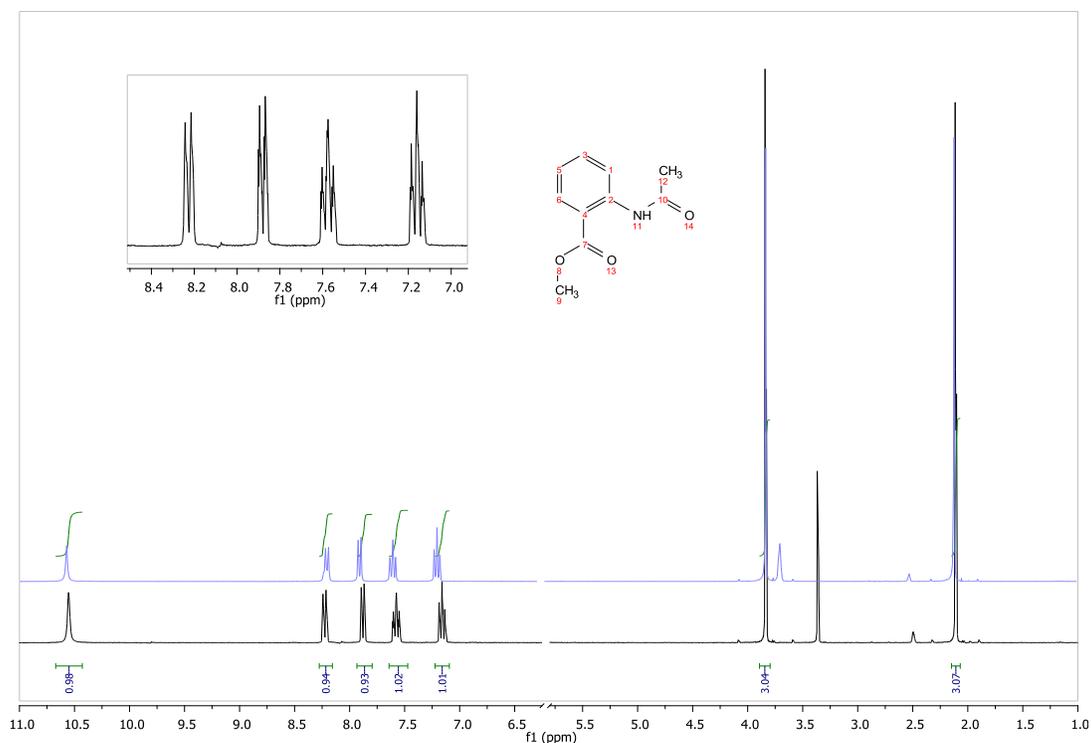


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): Ácido 3-amino-6-cloro-2-sulfanilbenzoico.

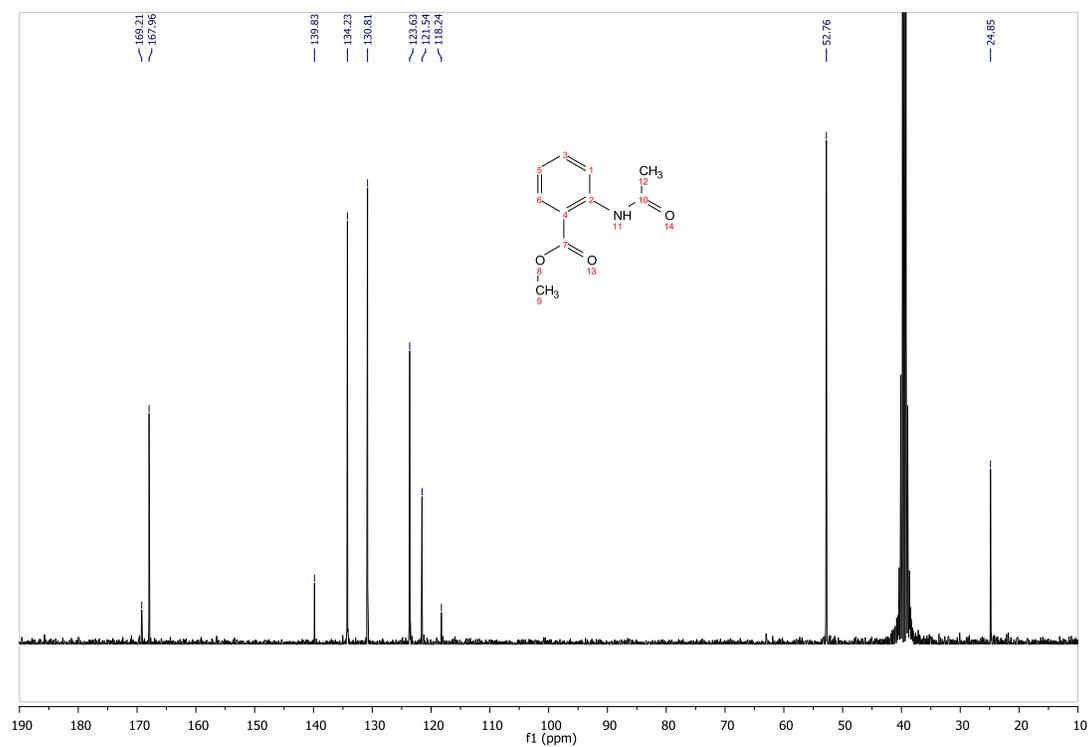
## XI.4.16. Espectroscopía y espectrometría de 15



Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11592A	1.902	62.99%	5.44%	7.65%	-0.28%
OT11592B	1.622	62.65%	5.3%	7.66%	-0.46%
OT11592C	2.554	62.71%	5.76%	7.46%	0.25%
Average	2.026	62.783	5.500	7.590	-0.163
Variance	0.229	0.033	0.056	0.013	-0.136
Standard Deviation	0.478	0.181	0.236	0.113	0.369
Relative Standard Deviation	23.604	0.289	4.287	1.485	225.978

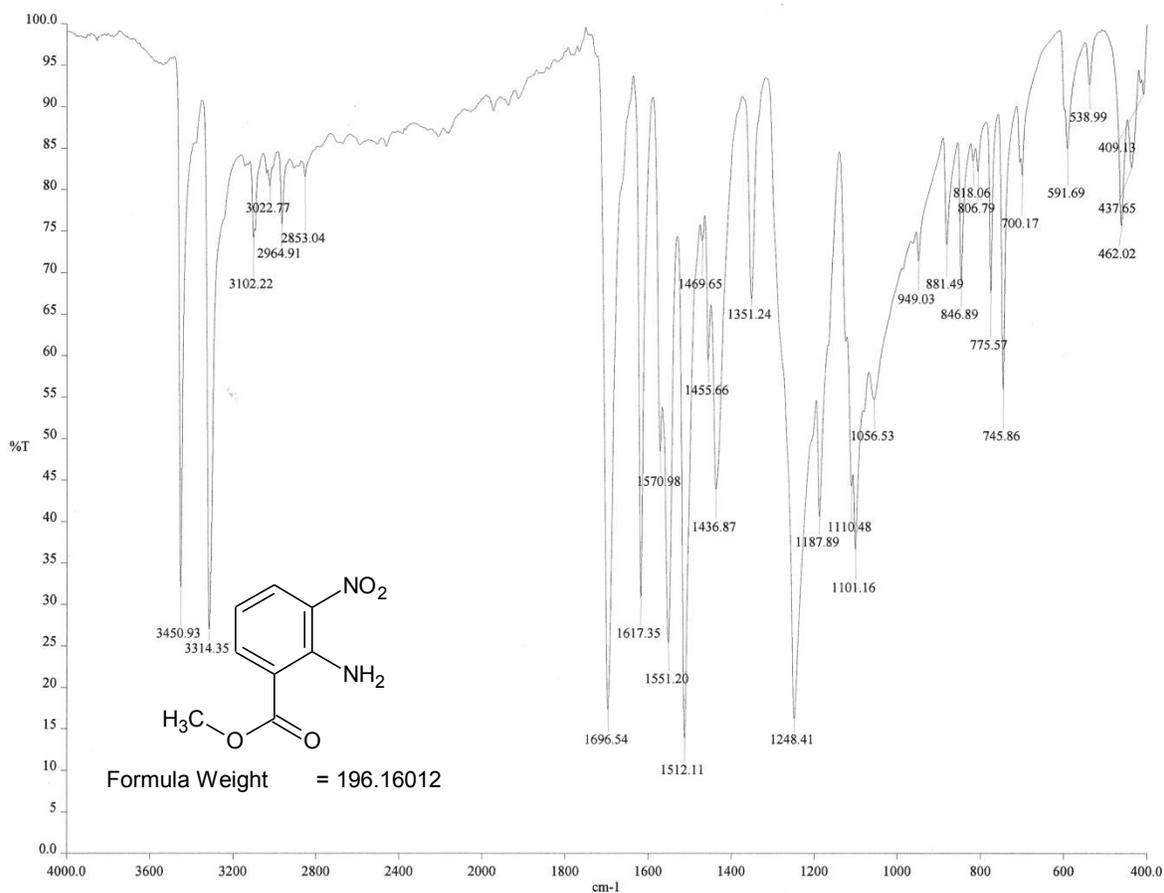


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2-(Acetilamino)benzoato de metilo.

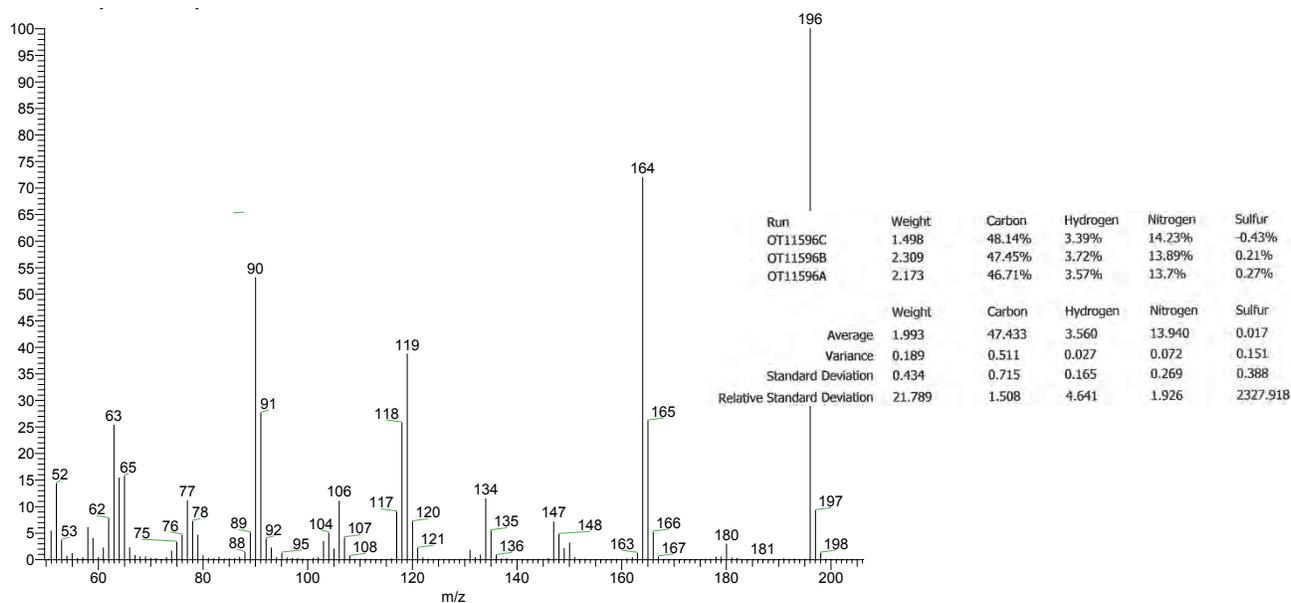


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2-(Acetilamino)benzoato de metilo.

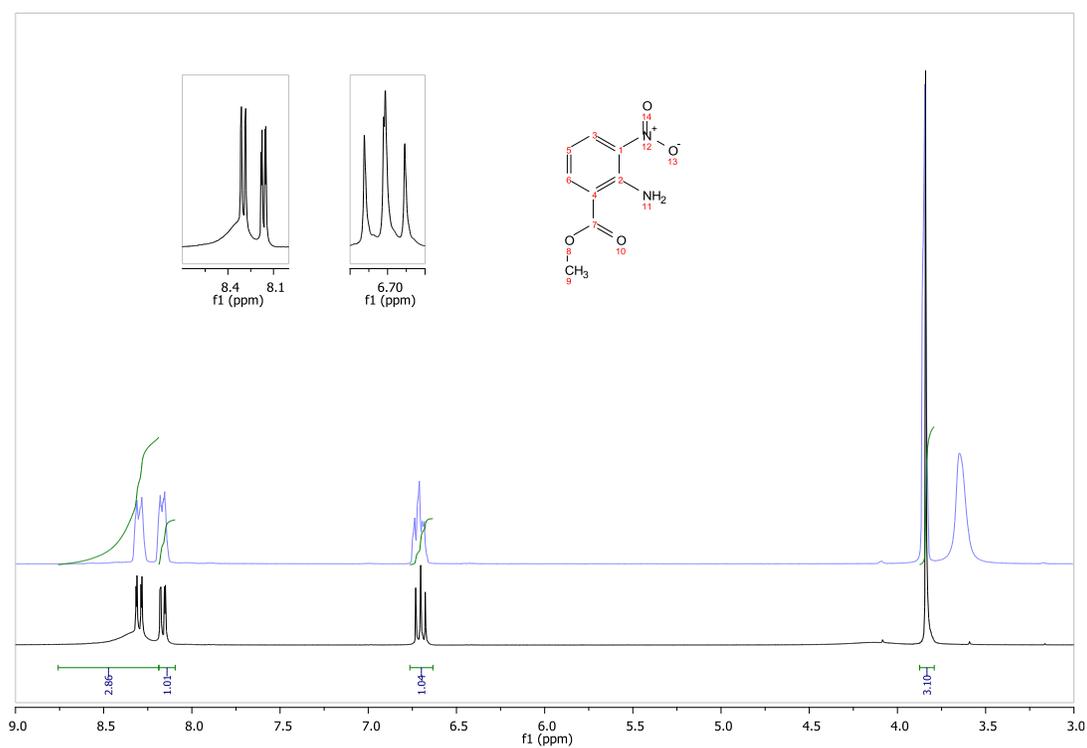
### XI.4.17. Espectroscopía y espectrometría de 16a



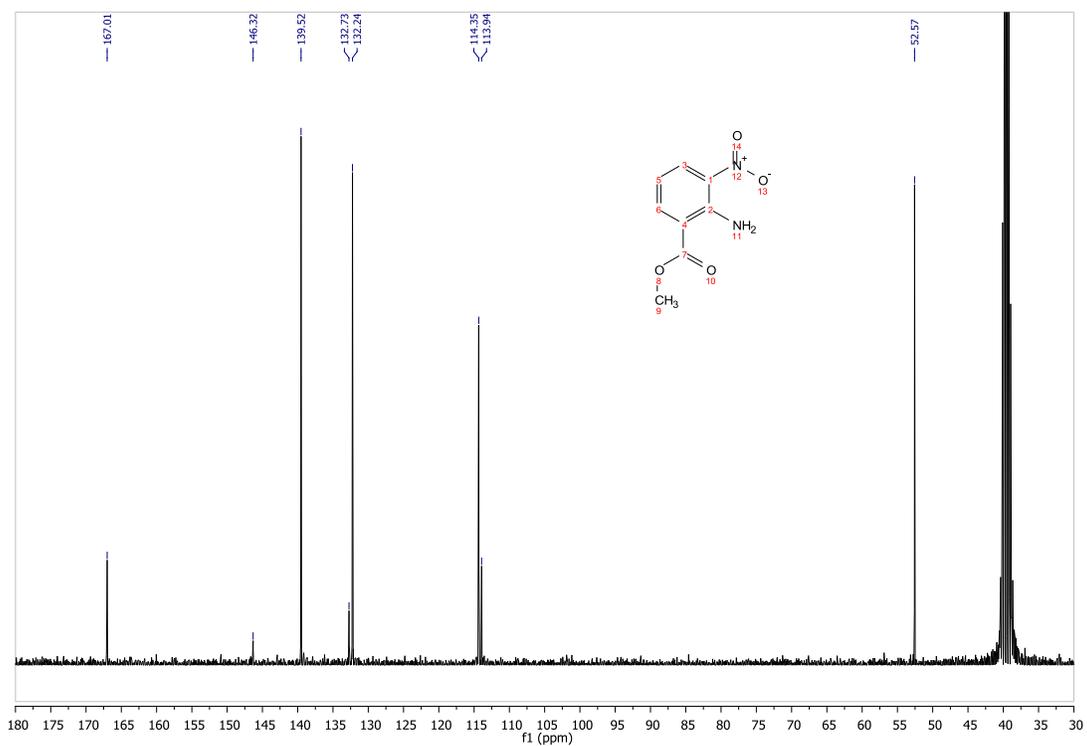
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 2-Amino-3-nitrobenzoato de metilo.



EM (IE/ID) m/z: 2-Amino-3-nitrobenzoato de metilo.

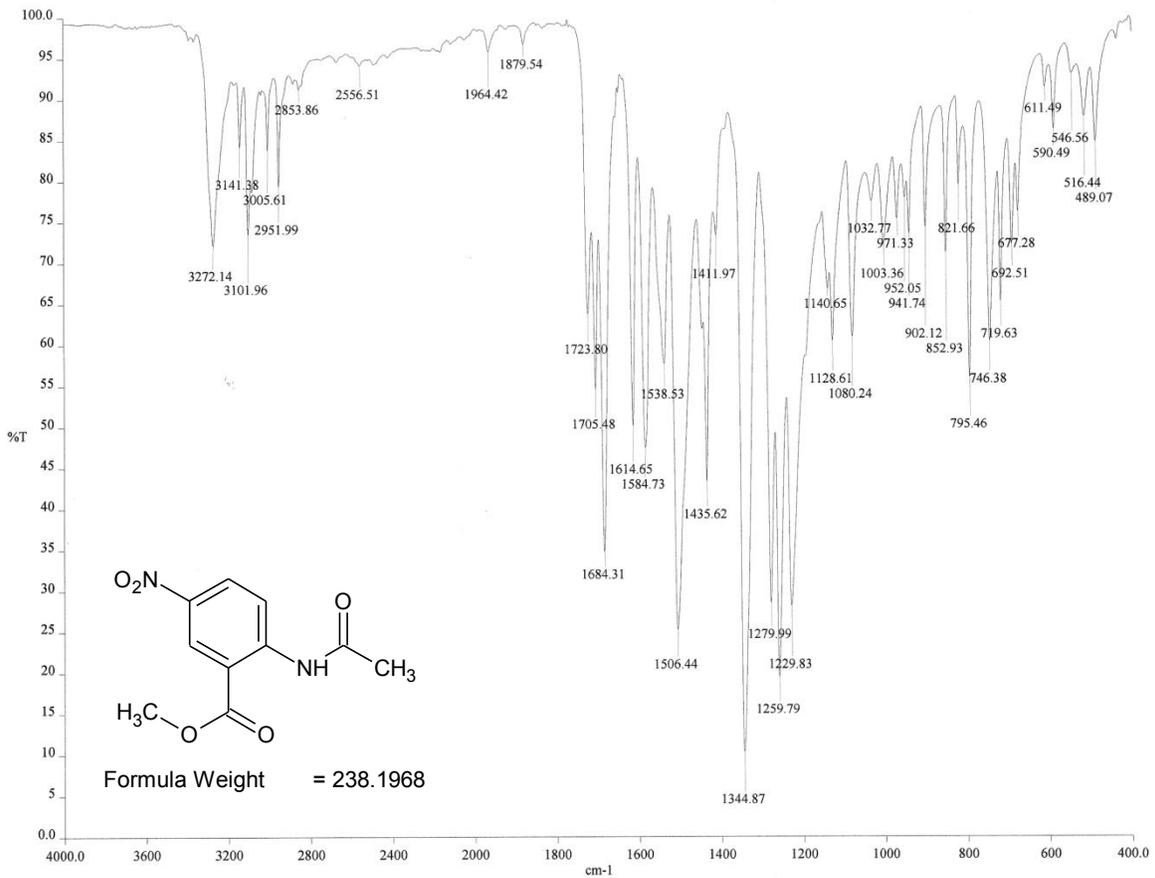


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): 2-Amino-3-nitrobenzoato de metilo.

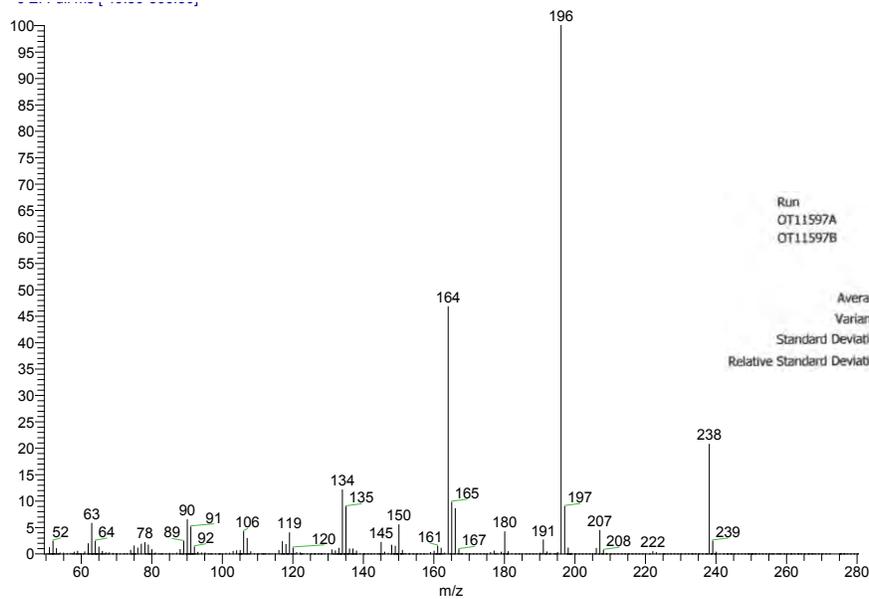


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): 2-Amino-3-nitrobenzoato de metilo.

### XI.4.18. Espectroscopía y espectrometría de 16b

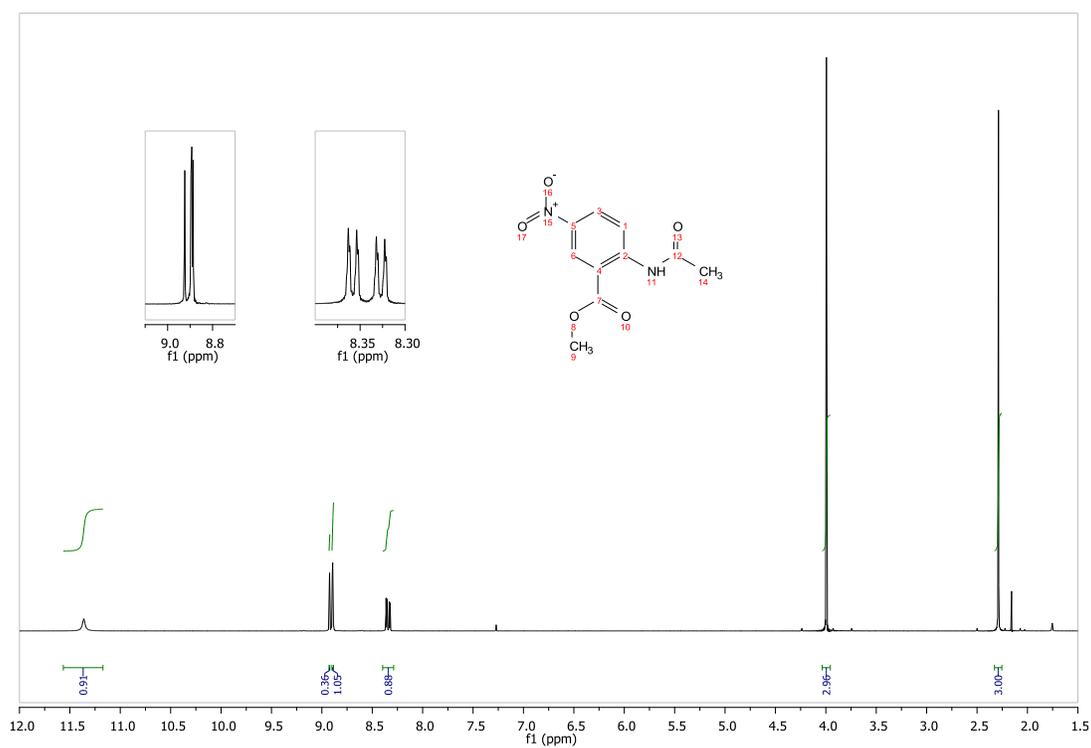


IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2-(Acetilamino)-5-nitrobenzoato de metilo.

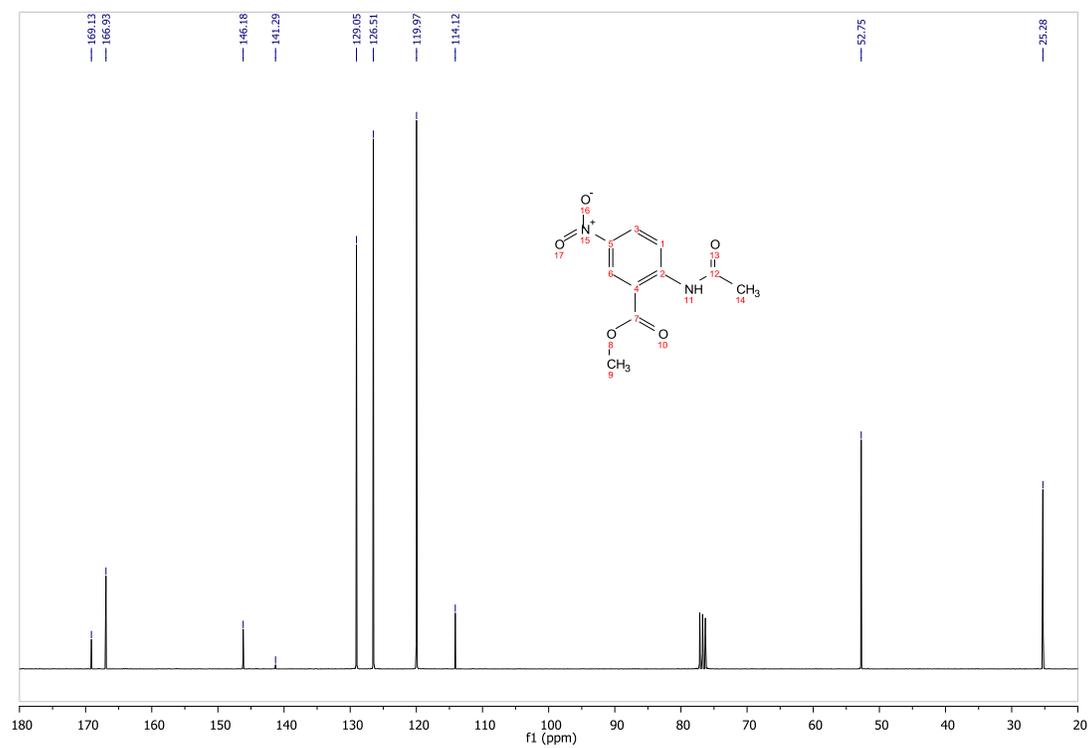


EM (IE/ID)  $m/z$ : 2-(Acetilamino)-5-nitrobenzoato de metilo.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11597A	2.632	50.91%	3.95%	11.95%	-0.2%
OT11597B	2.589	50.61%	3.96%	11.92%	-0.2%
Average	2.611	50.760	3.955	11.935	-0.200
Variance	0.001	0.045	0.000	0.000	0.000
Standard Deviation	0.030	0.212	0.007	0.021	0.000
Relative Standard Deviation	1.165	0.418	0.179	0.178	0.000

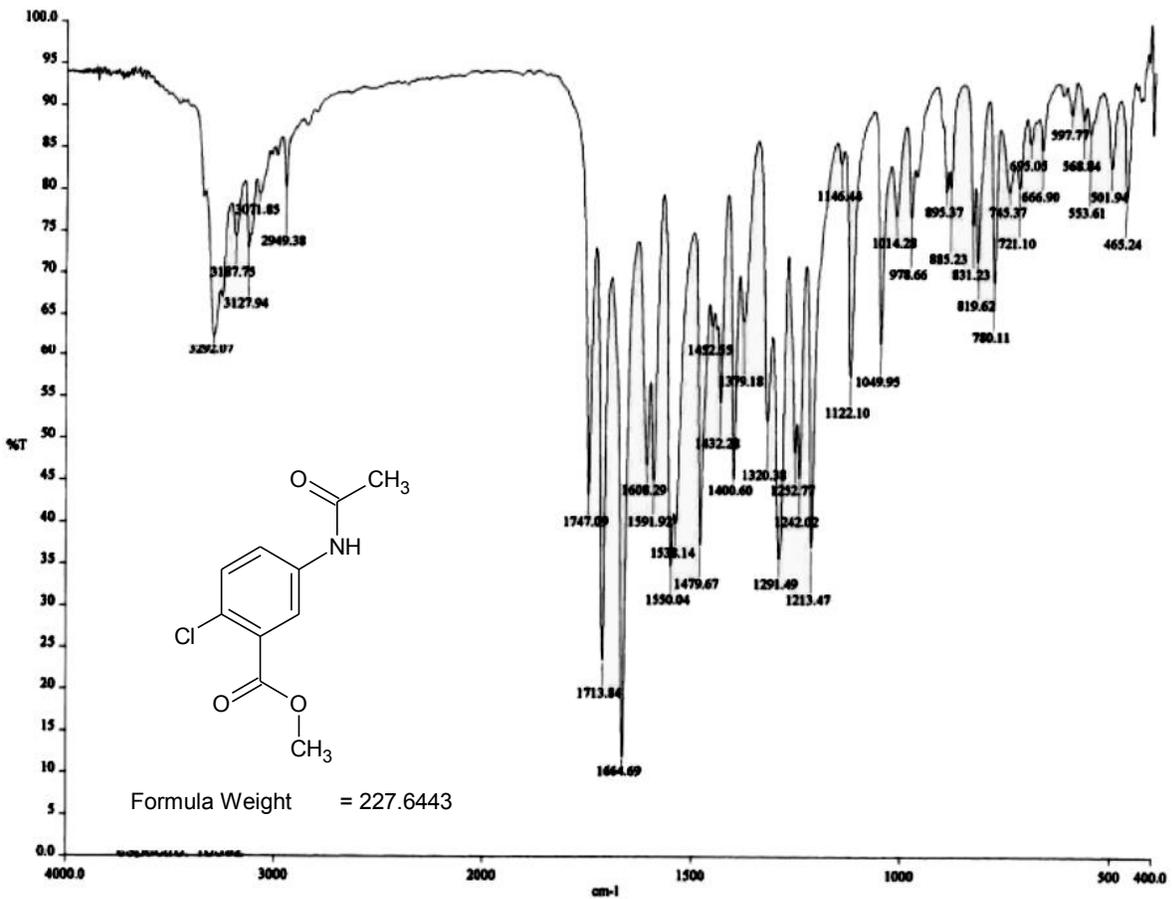


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm): 2-(Acetilamino)-5-nitrobenzoato de metilo.

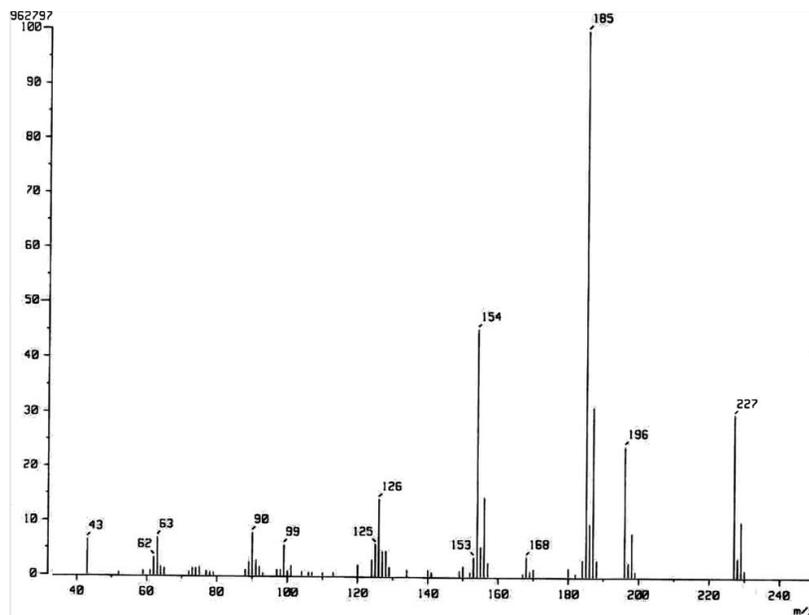


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm): 2-(Acetilamino)-5-nitrobenzoato de metilo.

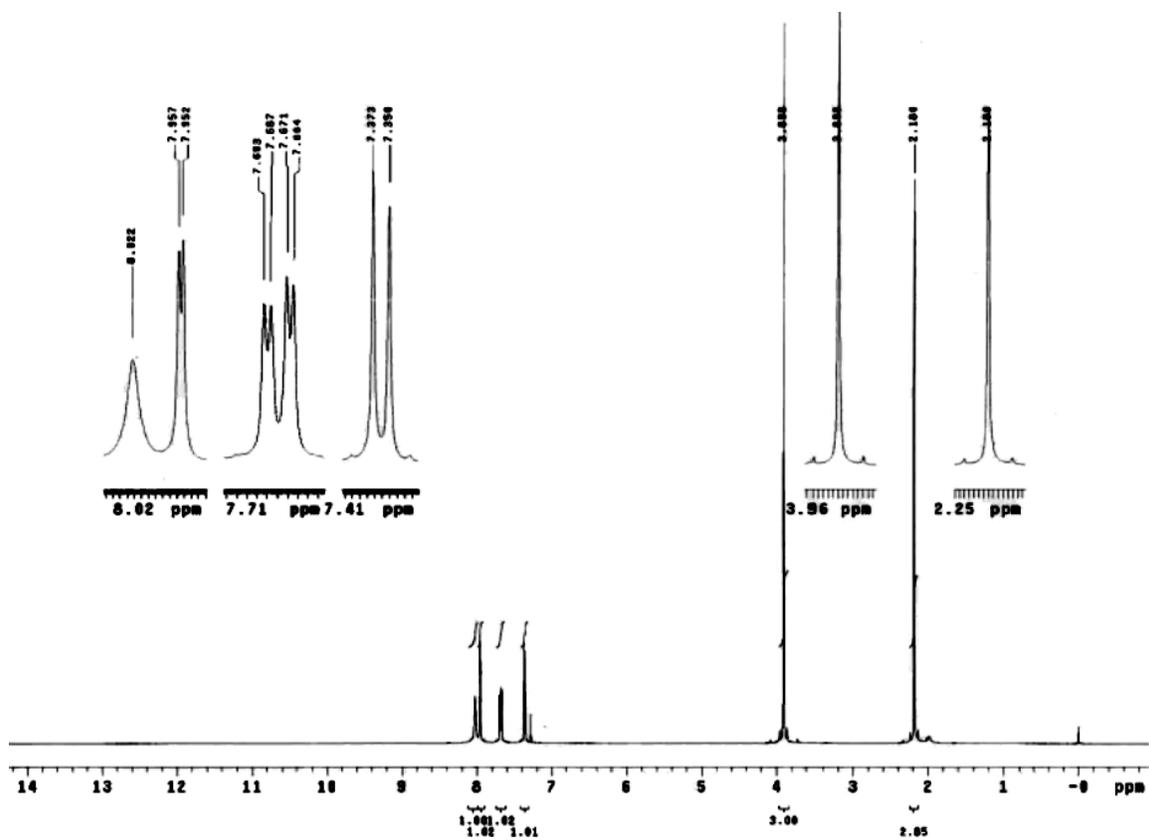
XI.4.19. Espectroscopía y espectrometría de 17



IR (pastilla, KBr, cm<sup>-1</sup>): 5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo.

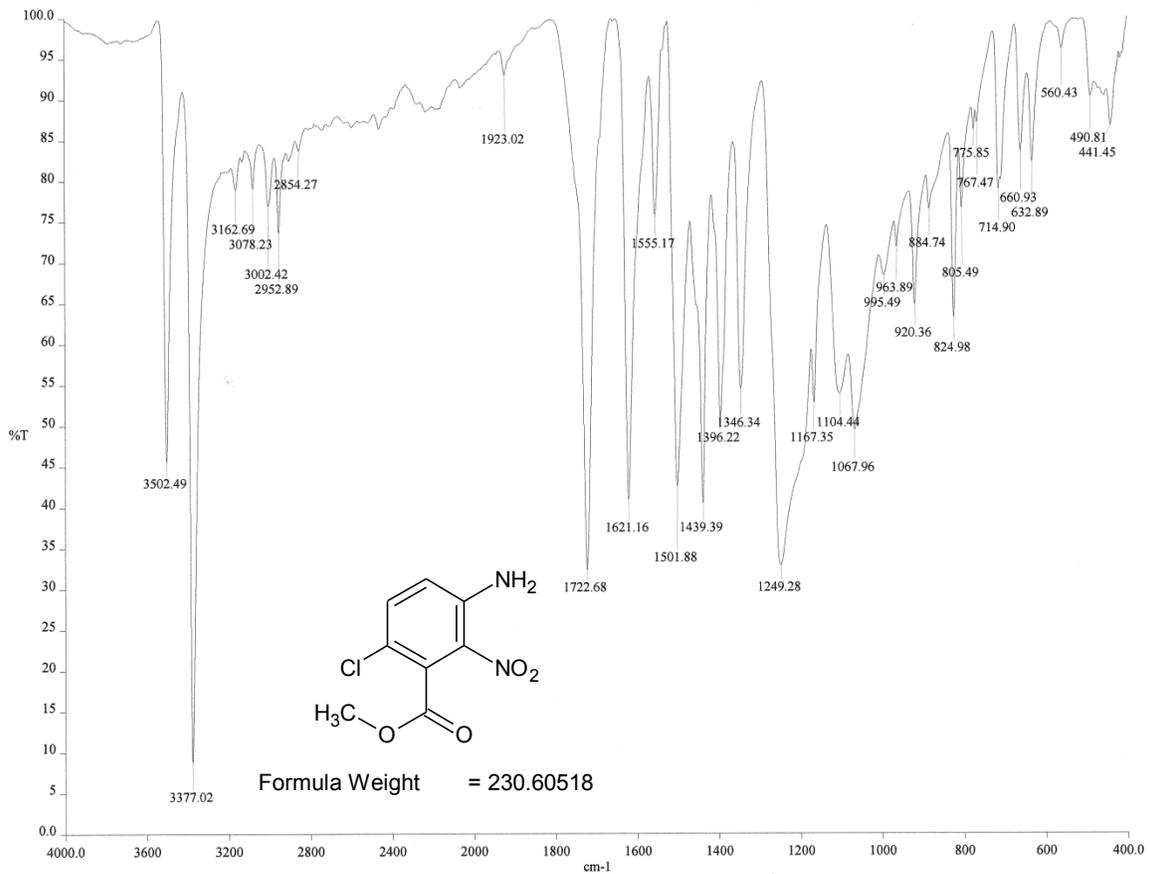


EM (ID/ID, m/z): 5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo.

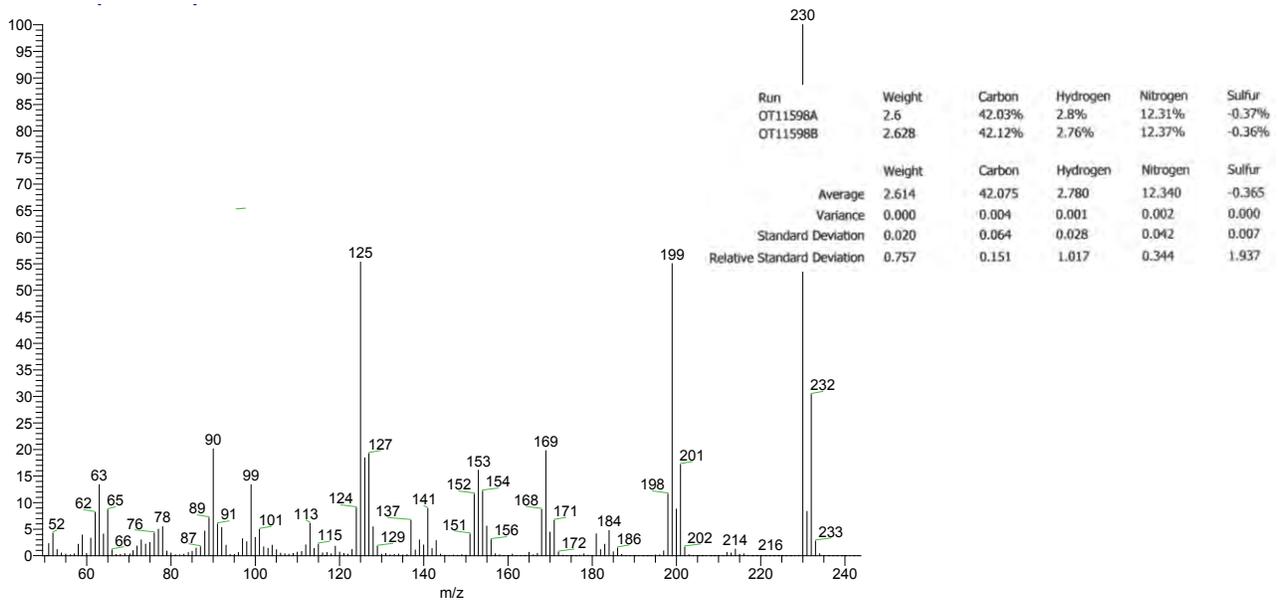


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm): 5-(Acetilamino)-2-clorobenzoato de metilo.

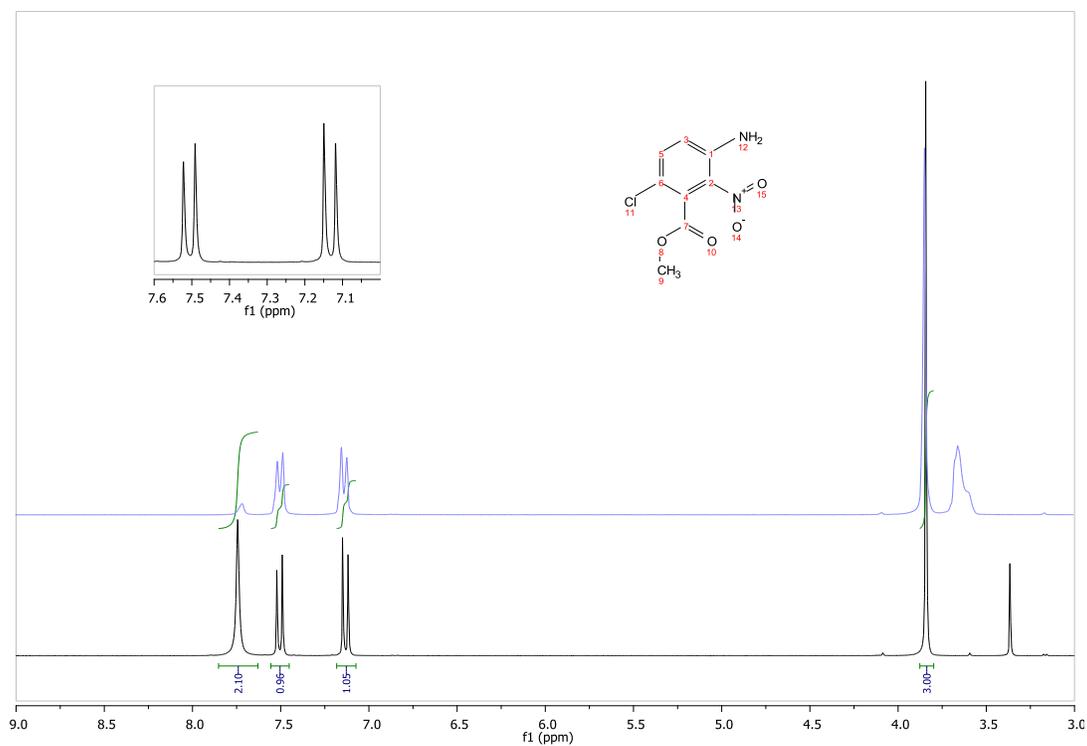
## XI.4.20. Espectroscopía y espectrometría de 18a



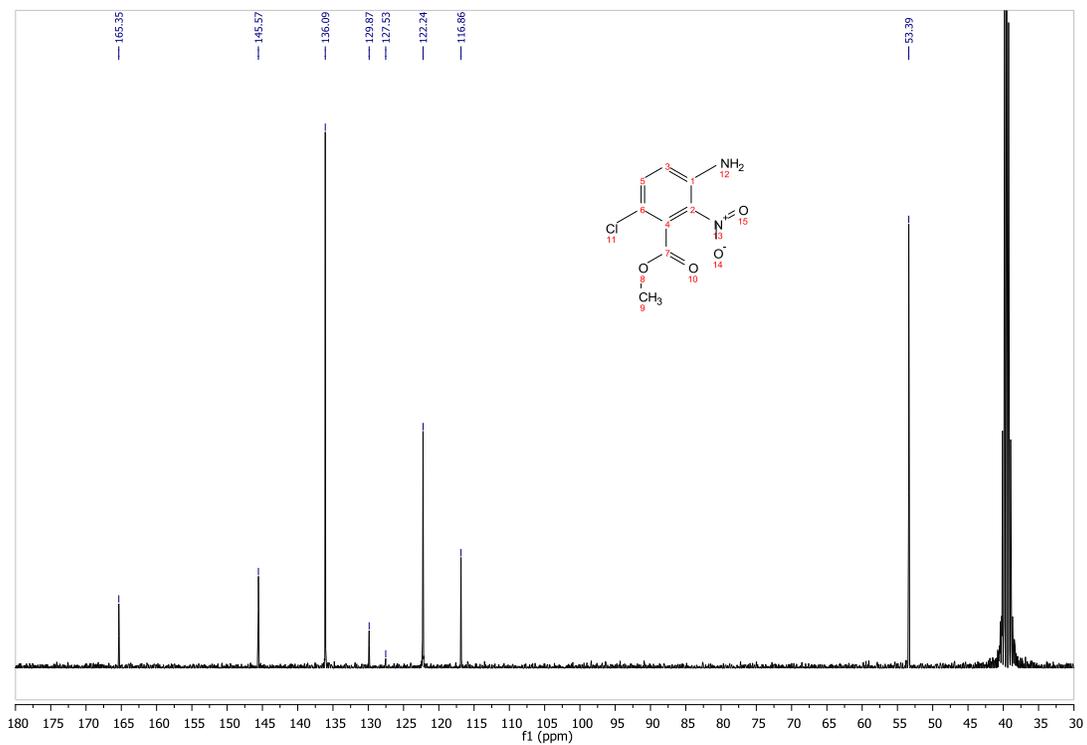
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 3-Amino-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo.



EM (IE/ID) m/z: 3-Amino-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo.

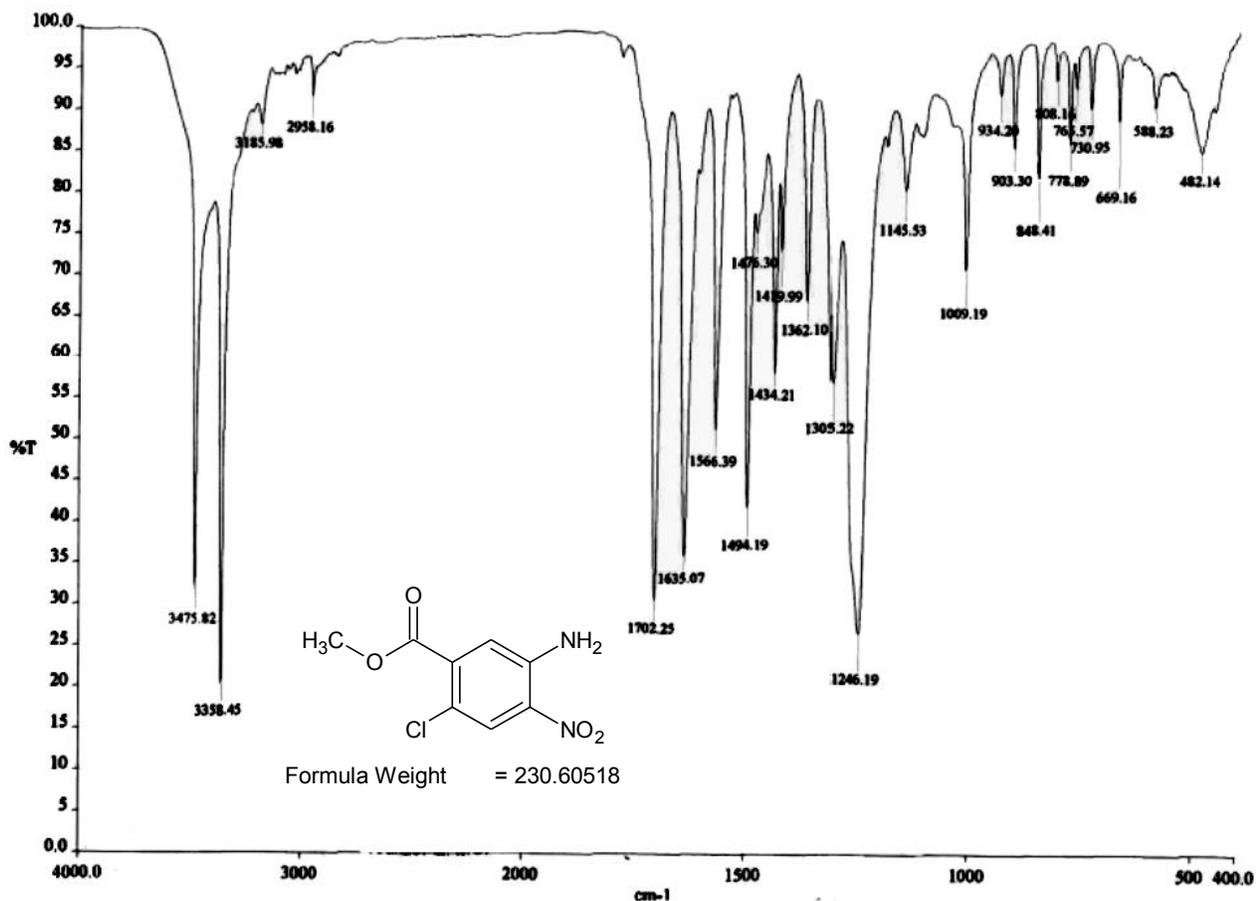


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 3-Amino-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo.

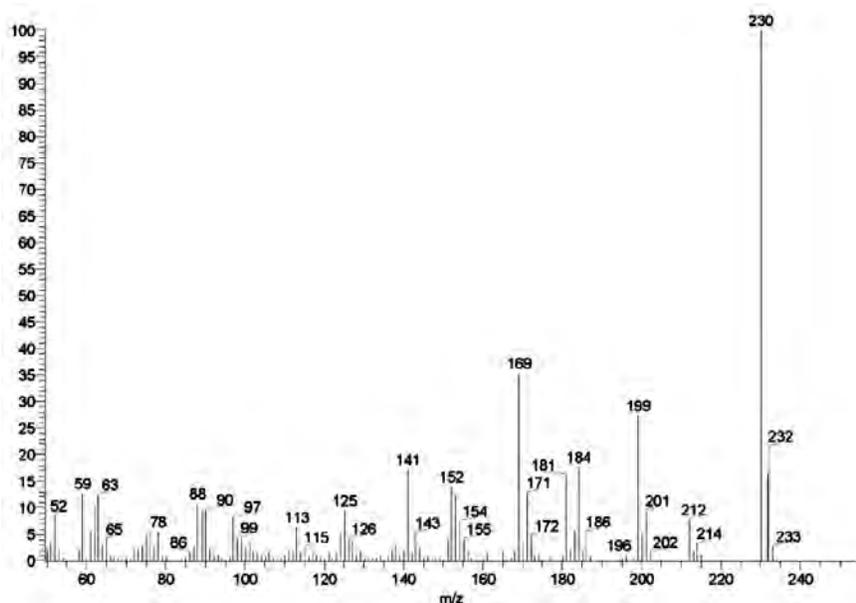


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 3-Amino-6-cloro-2-nitrobenzoato de metilo.

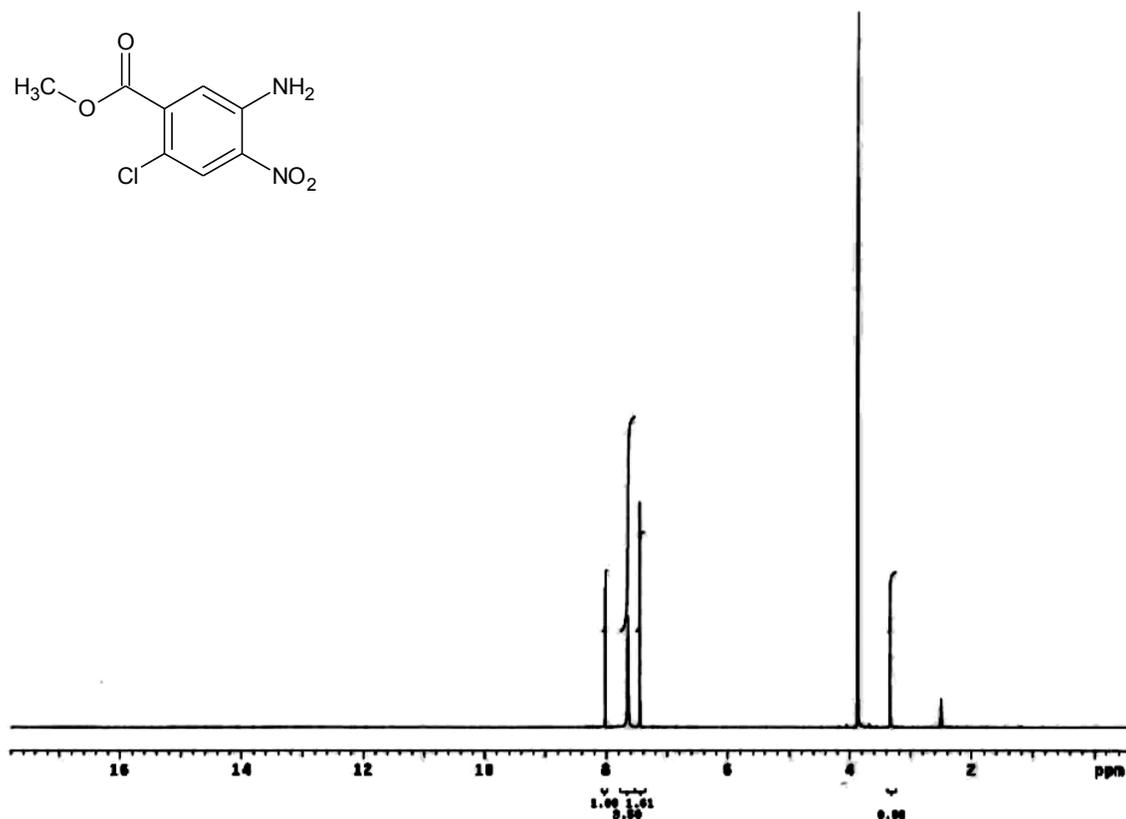
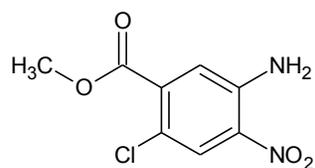
### XI.4.21. Espectroscopía y espectrometría de 18b



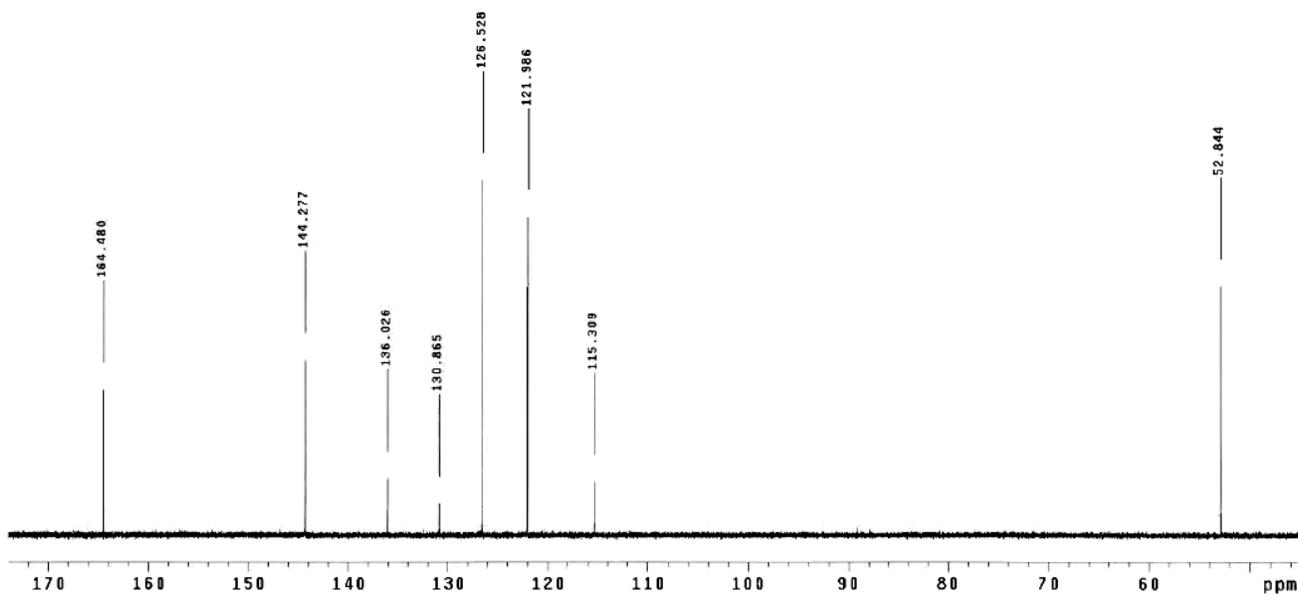
IR (pastilla, KBr, cm<sup>-1</sup>): 5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo.



EM (IE/ID, m/z): 5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo.

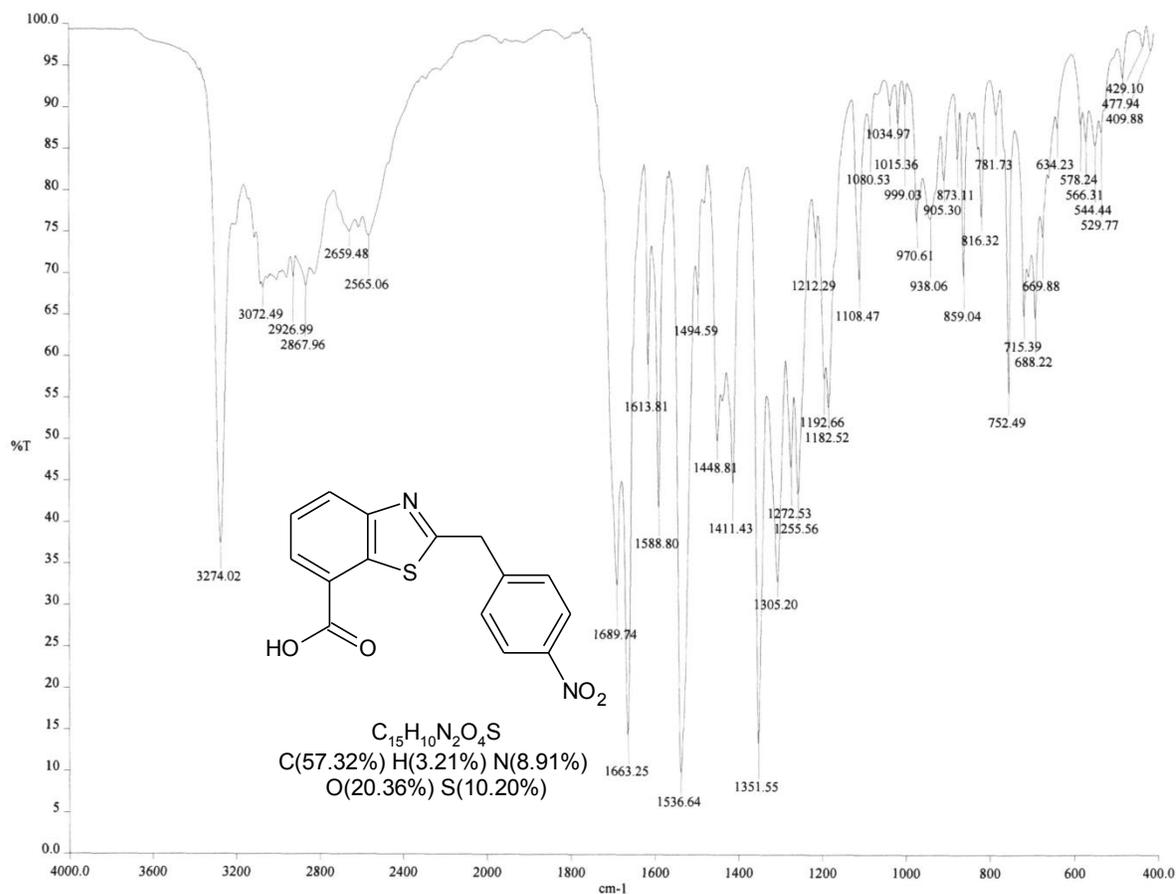


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, ppm): 5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo.



RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz, ppm): 5-Amino-2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo.

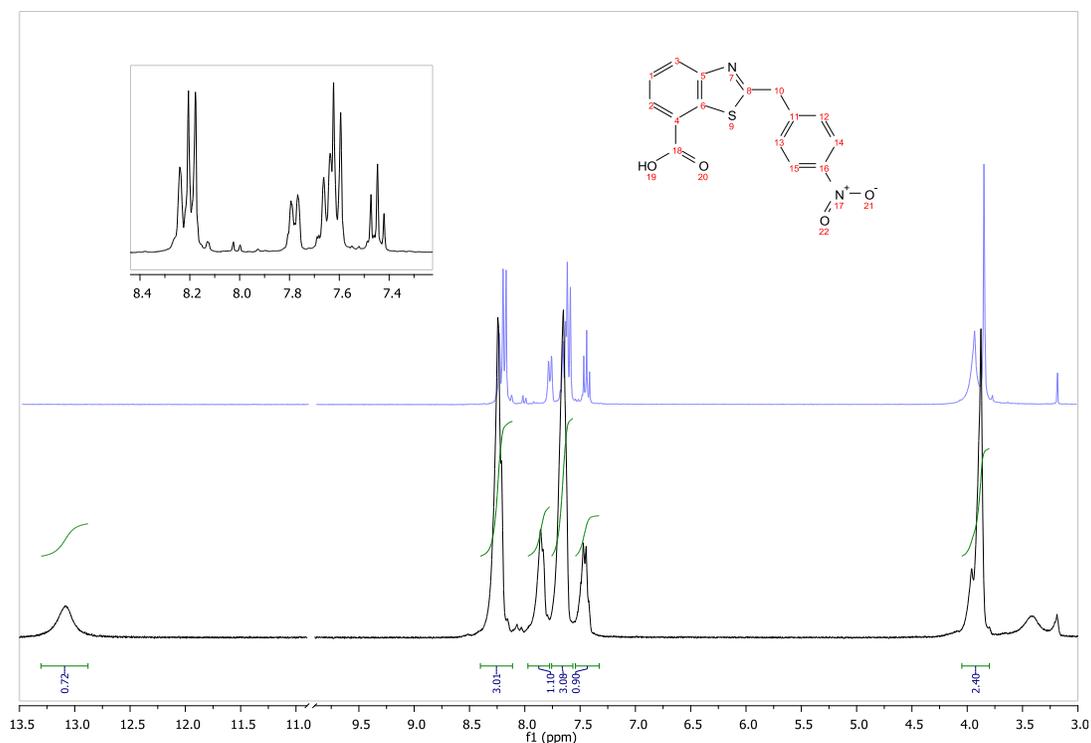
## XI.4.22. Espectroscopía y espectrometría de ARM-1a



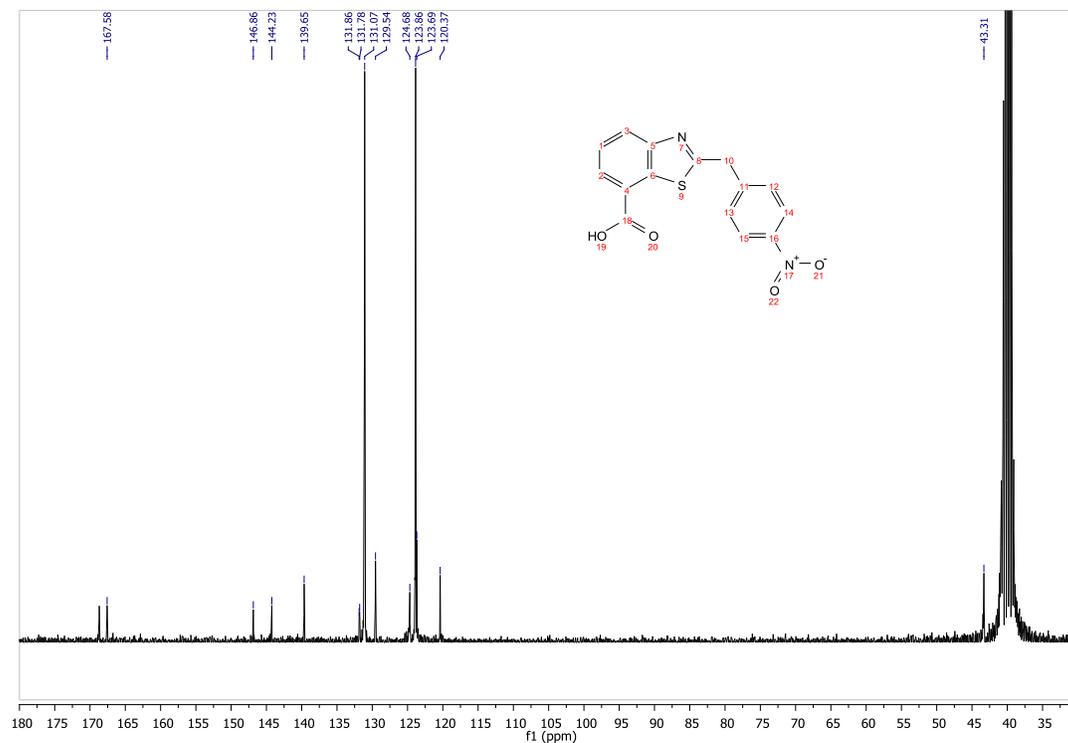
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: Ácido 2-(4-nitrobenzyl)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT12011B	0.604	57.23%	2.92%	9.84%
OT12011A	1.343	56.91%	3.6%	9.33%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
Average	0.974	57.070	3.260	9.585
Variance	0.273	0.051	0.231	0.130
Standard Deviation	0.523	0.226	0.481	0.361

Análisis elemental: Ácido 2-(4-nitrobenzyl)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

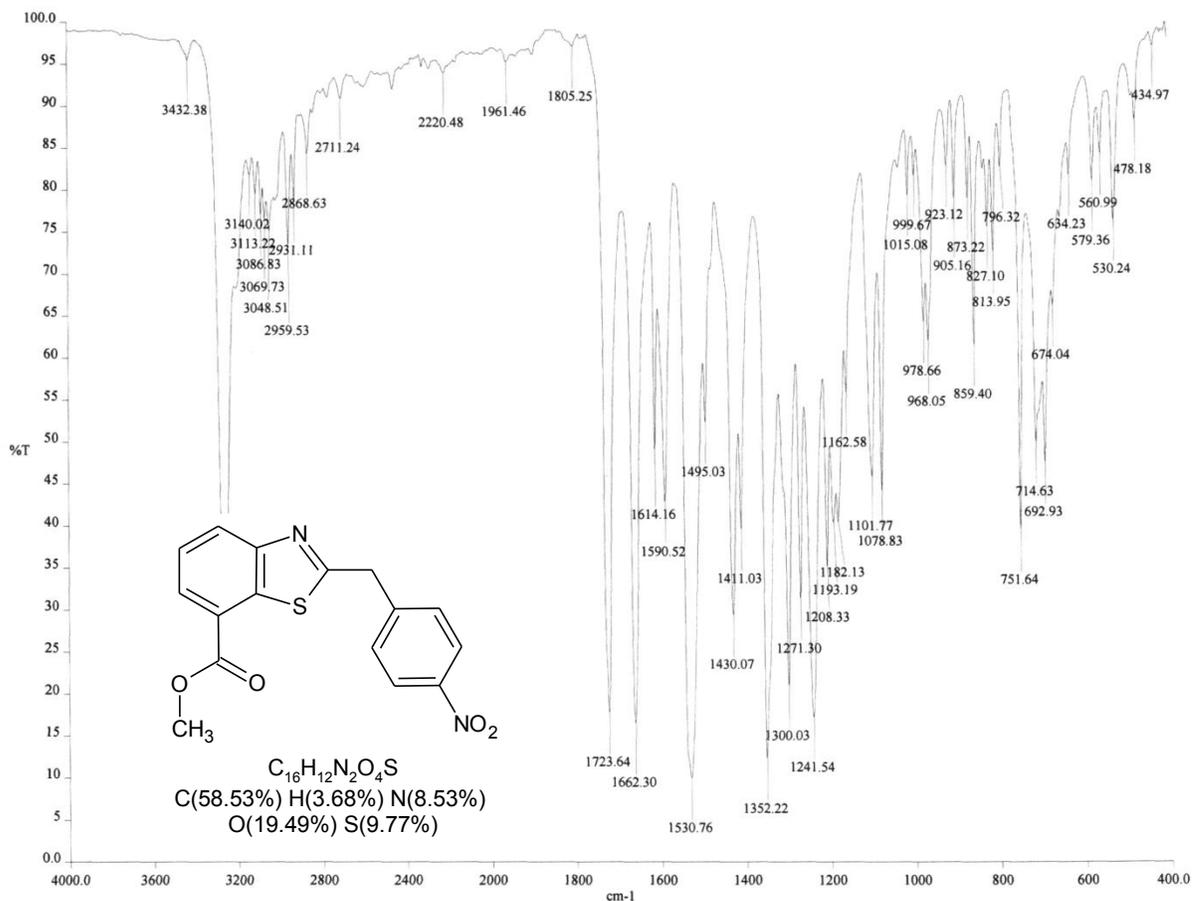


RMN  $^1\text{H}$  (TMS, DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrobenzyl)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.



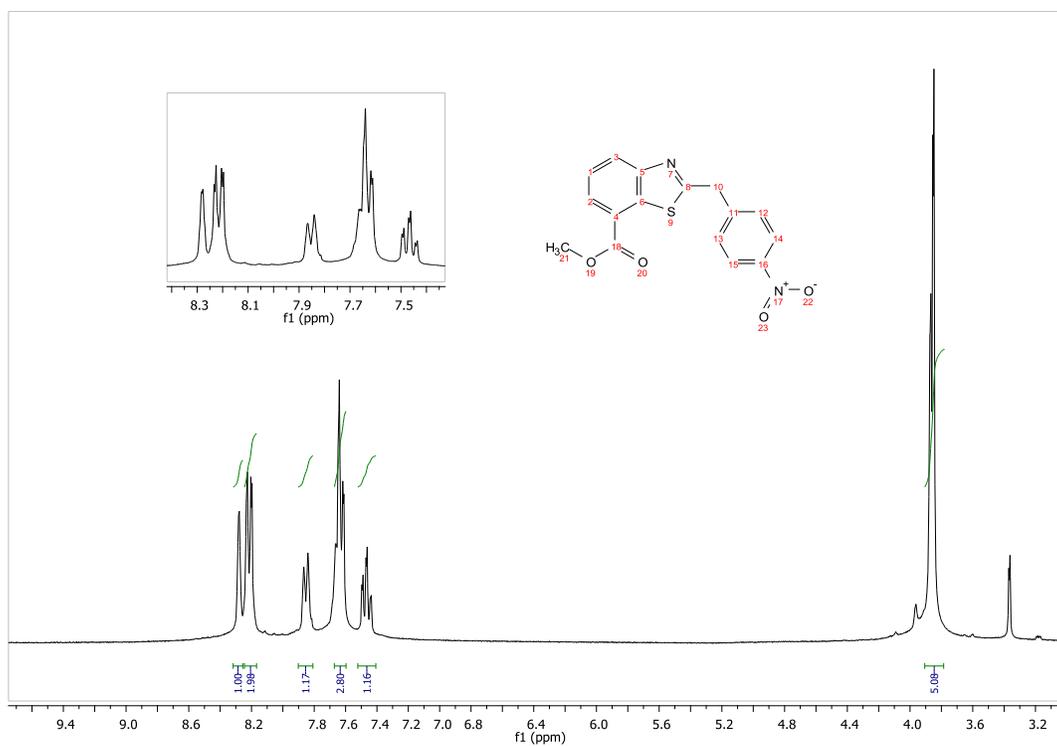
RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrobenzyl)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

### XI.4.23. Espectroscopía y espectrometría de ARM-1b

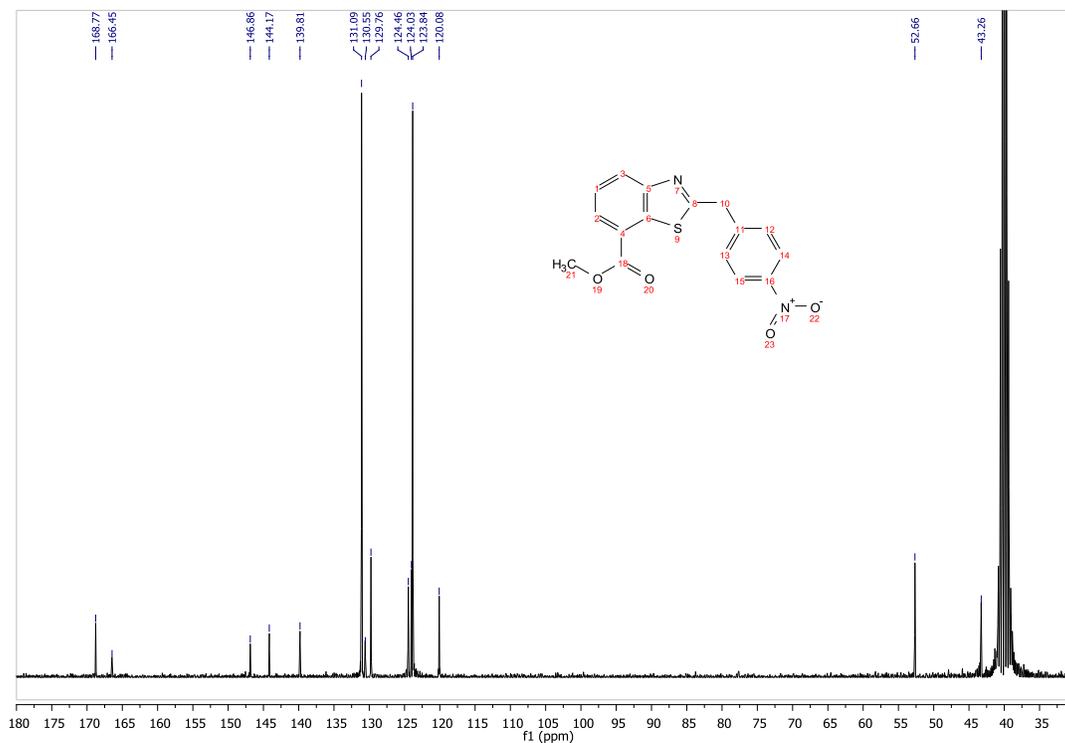


Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT12006B	1.373	59.67%	3.96%	8.92%
OT12006A	1.287	59.87%	4.04%	9.05%
Average	1.330	59.770	4.000	8.985
Variance	0.004	0.020	0.003	0.008
Standard Deviation	0.061	0.141	0.057	0.092

Análisis elemental: 2-(4-Nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo

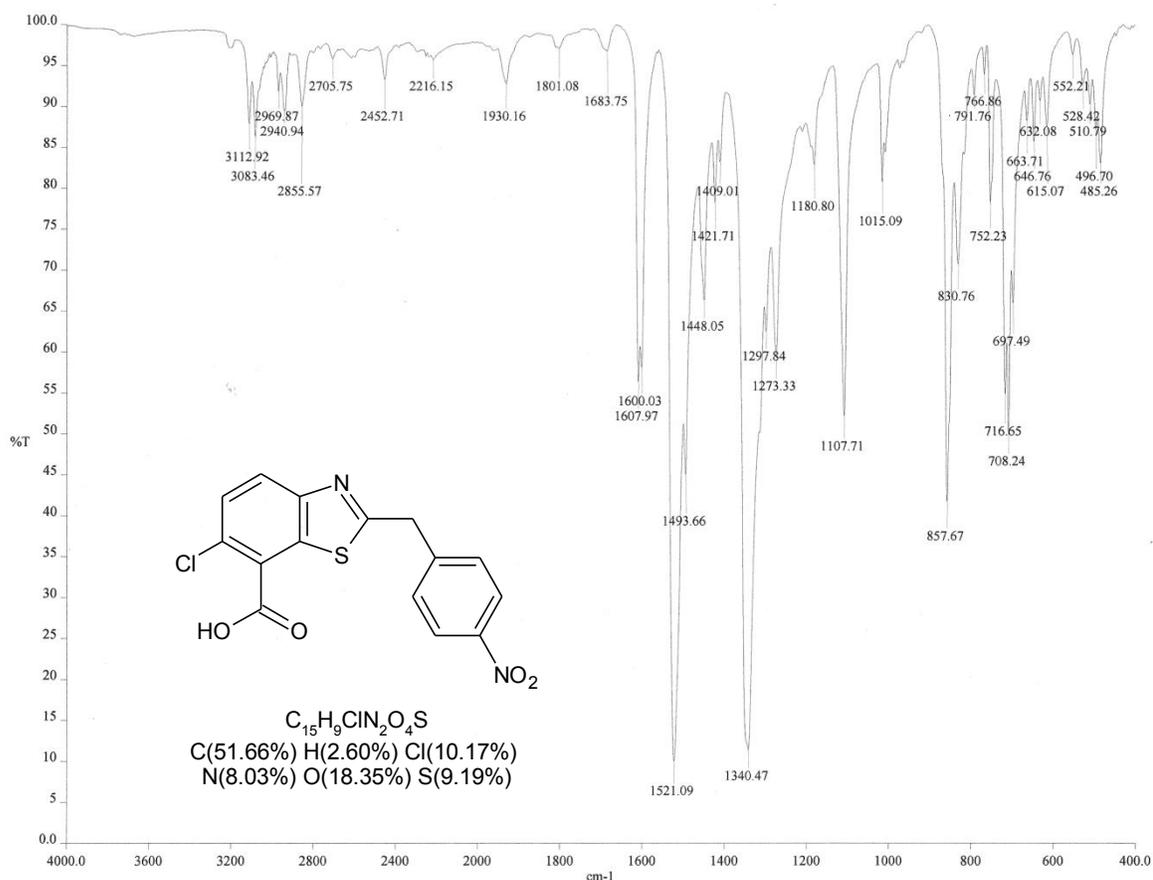


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): 2-(4-Nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.



RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): 2-(4-Nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

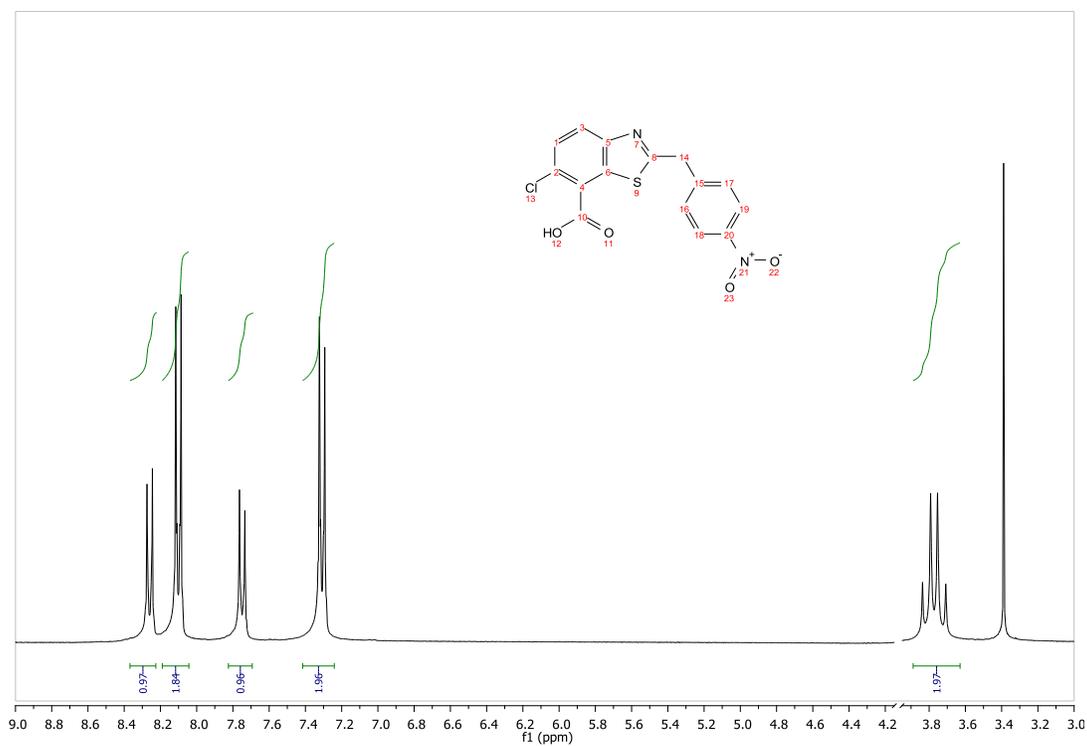
### XI.4.24. Espectroscopía y espectrometría de ARM-2a



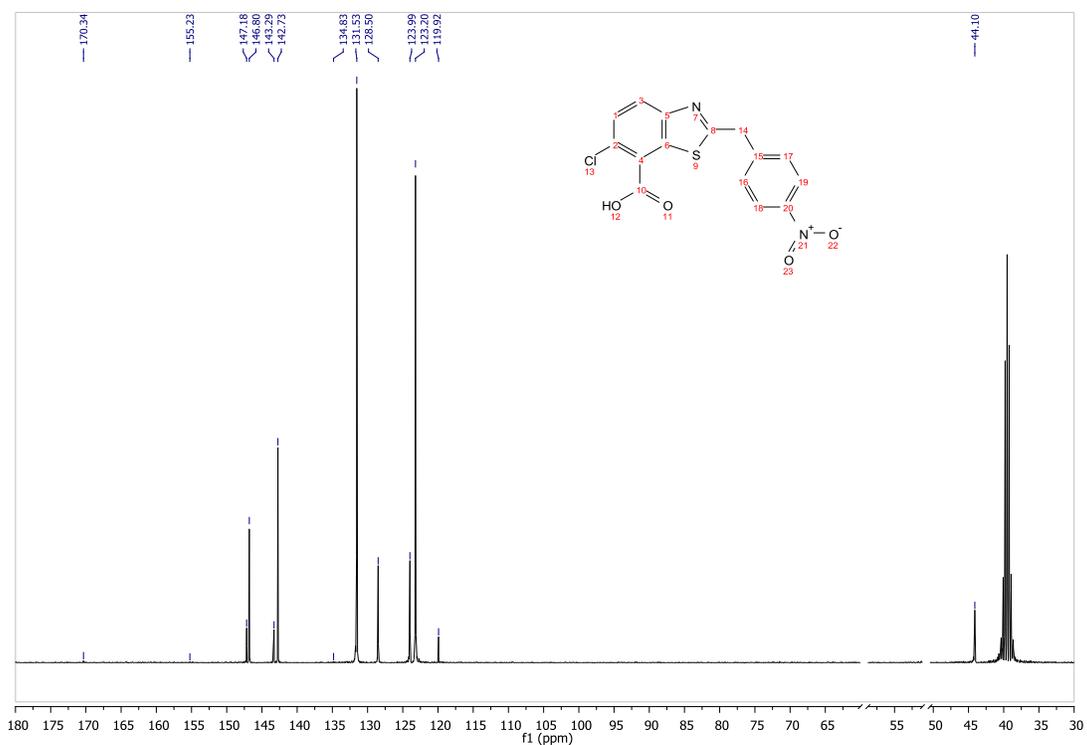
IR (FTIR-ATR)  $cm^{-1}$ : Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT12009A	1.335	52.09%	2.23%	8.23%	9.32%
OT12009C	1.64	51.48%	2.89%	8.65%	9.01%
OT12009B	1.48	51.89%	3.18%	8.77%	8.89%
Average	1.485	51.820	2.770	8.550	9.073
Variance	0.023	0.097	0.241	0.080	0.049
Standard Deviation	0.153	0.311	0.491	0.284	0.222
Relative Standard Deviation	10.273	0.600	17.717	3.316	2.445

Análisis elemental: Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

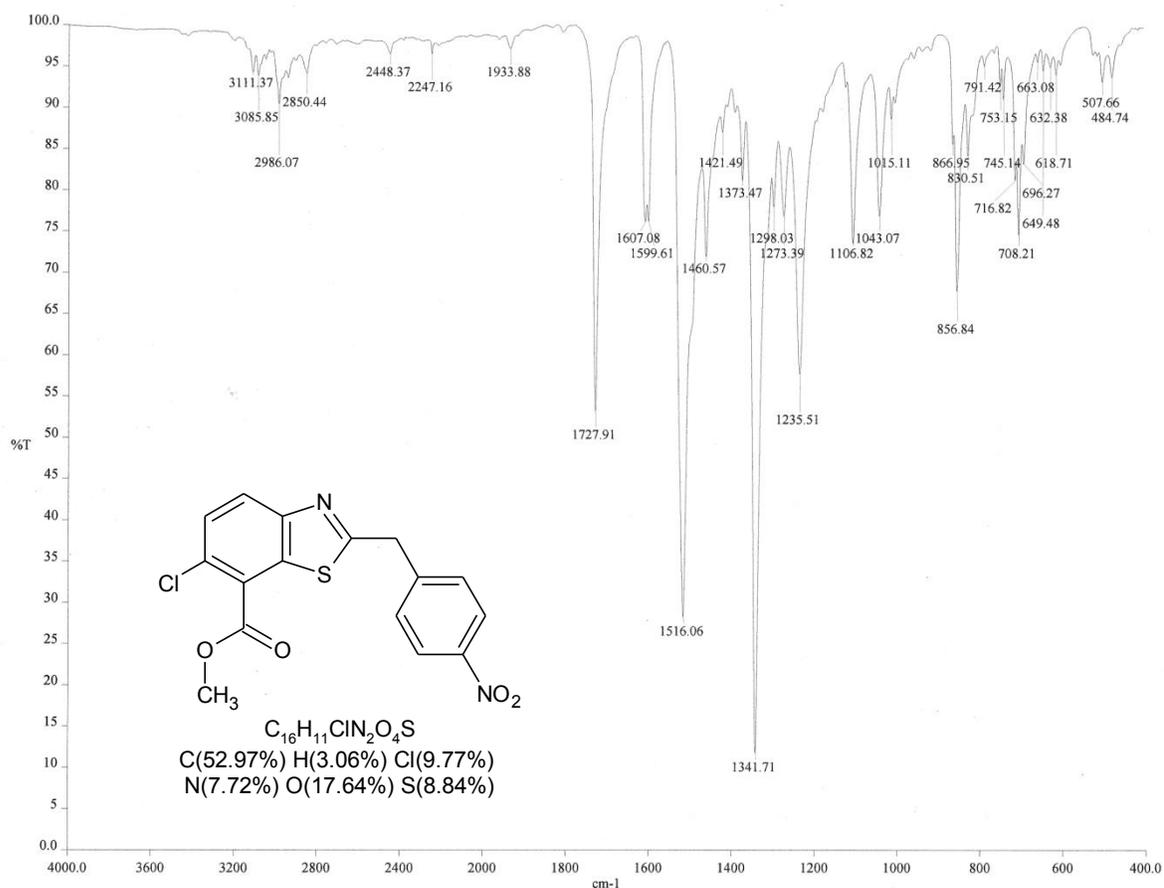


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.



RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 6-cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

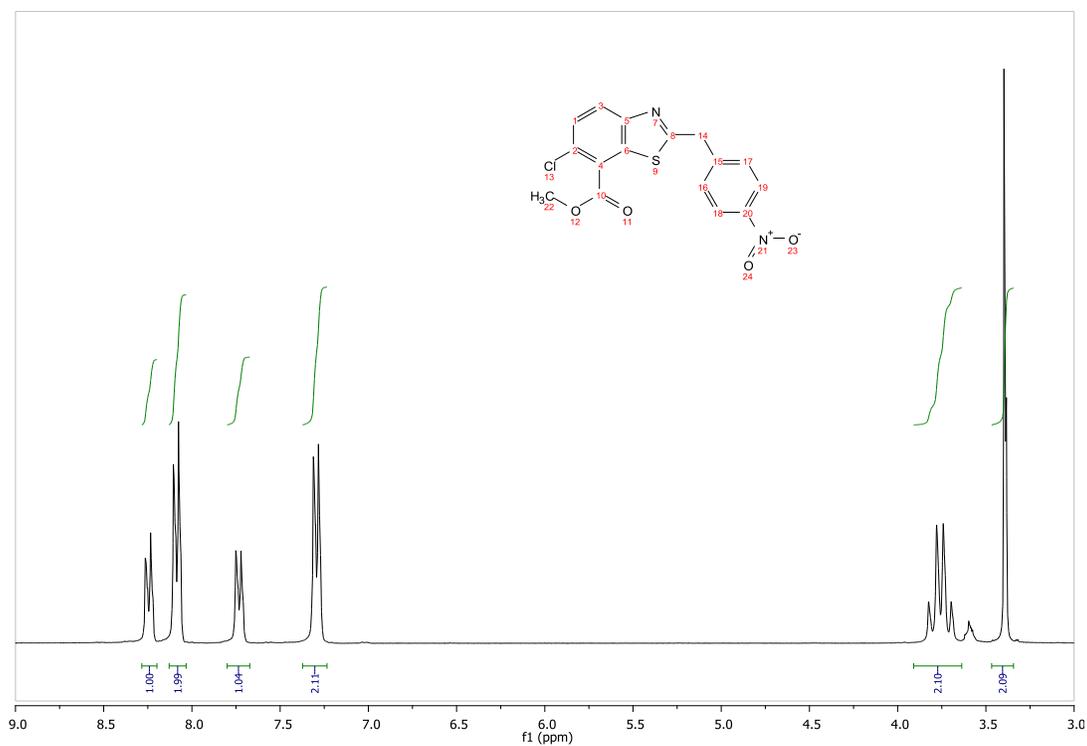
### XI.4.25. Espectroscopía y espectrometría de ARM-2b



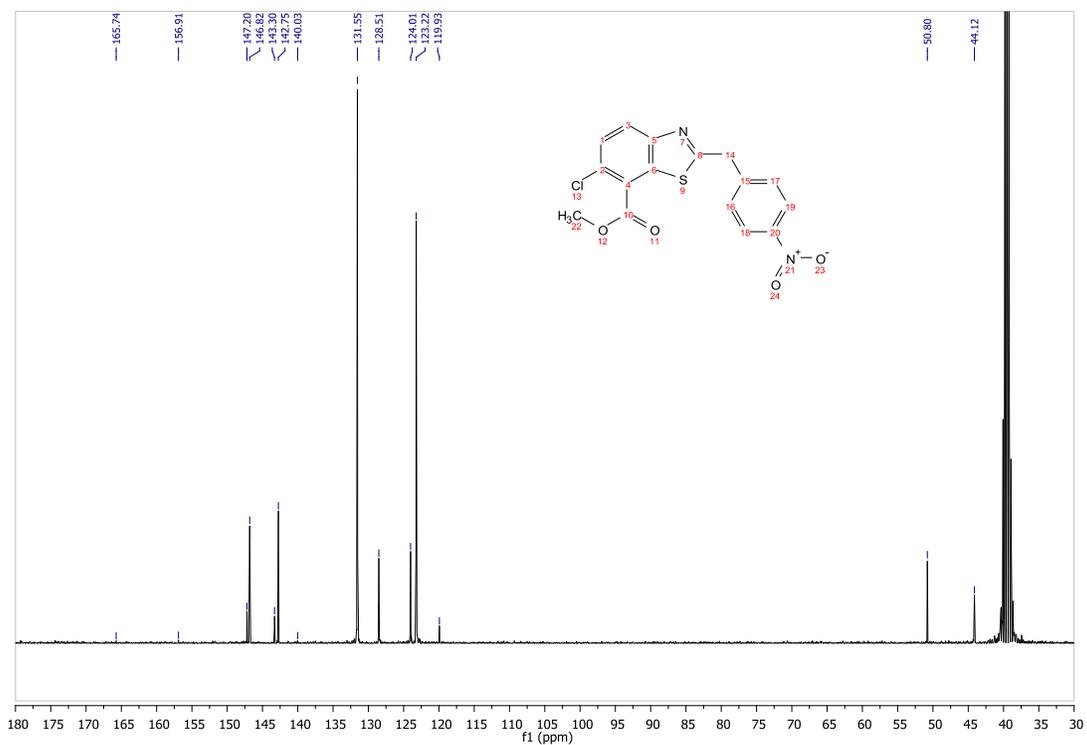
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 6-Chloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
OT11602B	1.742	51.28%	2.92%	7.81%	11.78%
OT11602A	1.67	51.4%	2.95%	7.77%	11.99%
Average	1.706	51.340	2.935	7.790	11.885
Variance	0.003	0.007	0.000	0.001	0.022
Standard Deviation	0.051	0.085	0.021	0.028	0.148

Análisis elemental: 6-Chloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

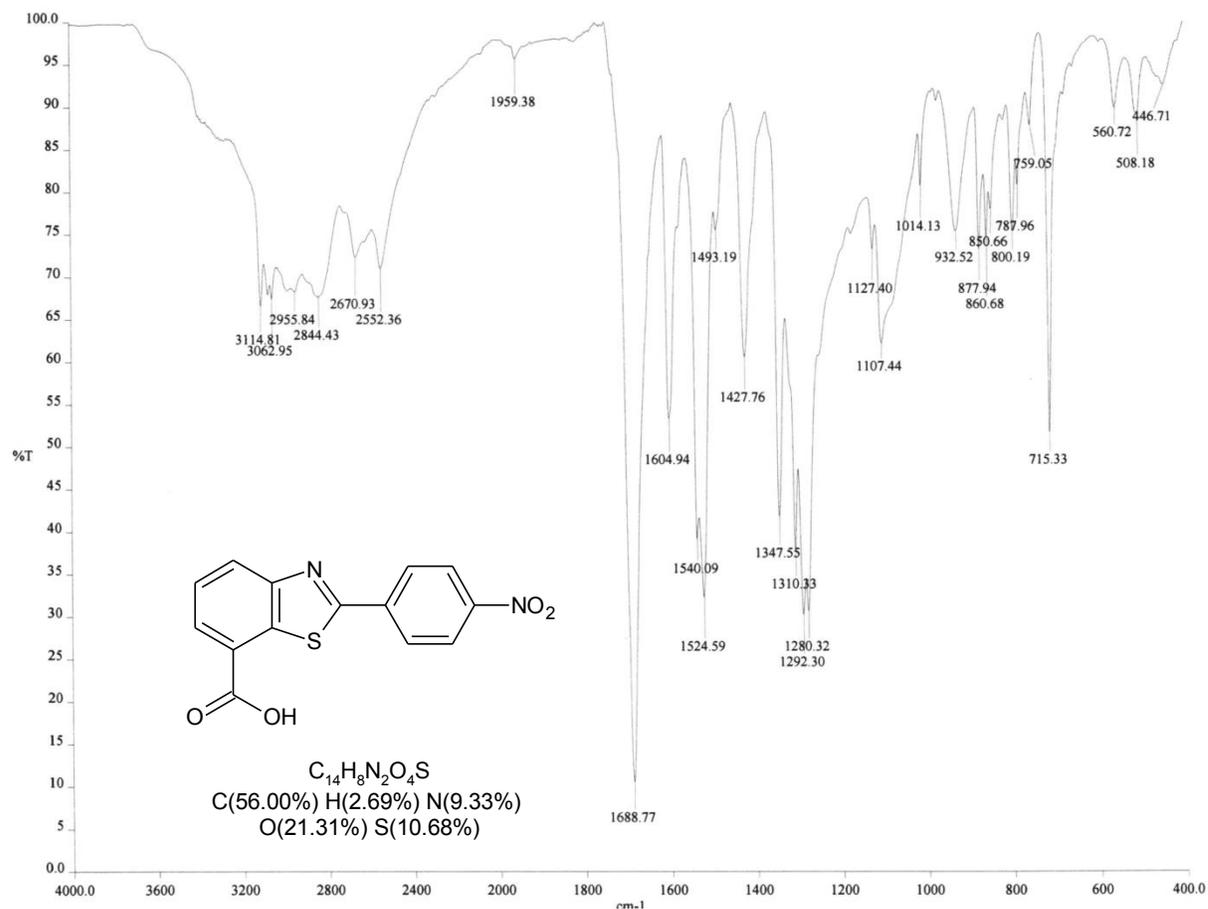


RMN  $^1\text{H}$  (TMS, DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

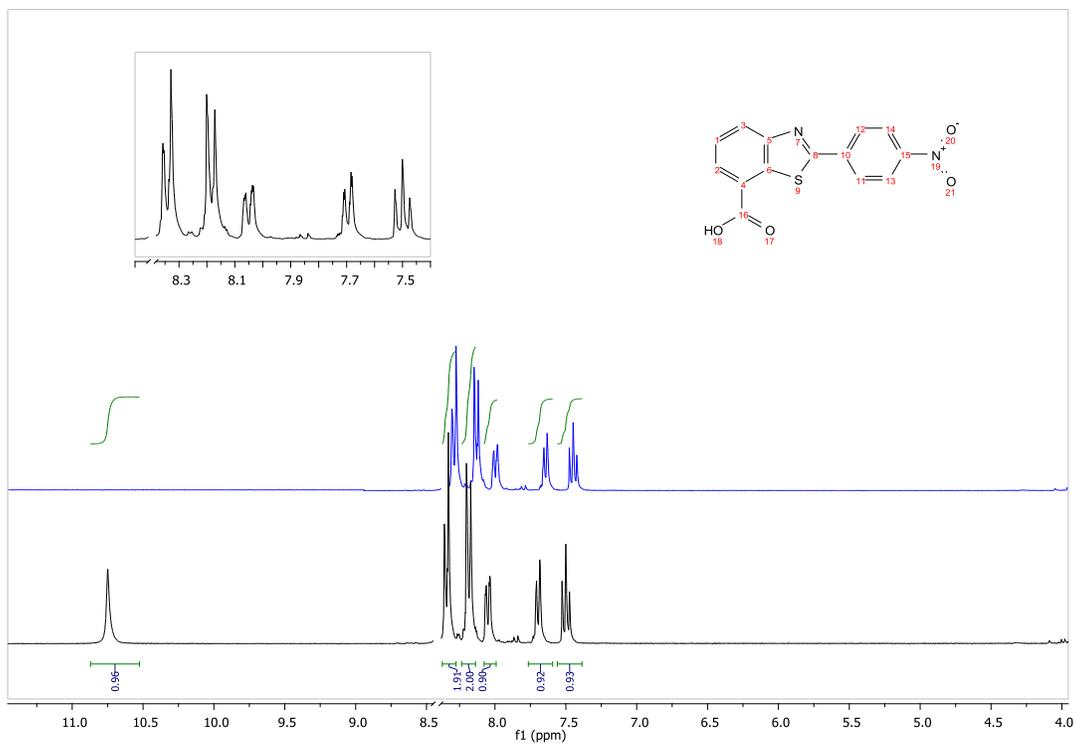


RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

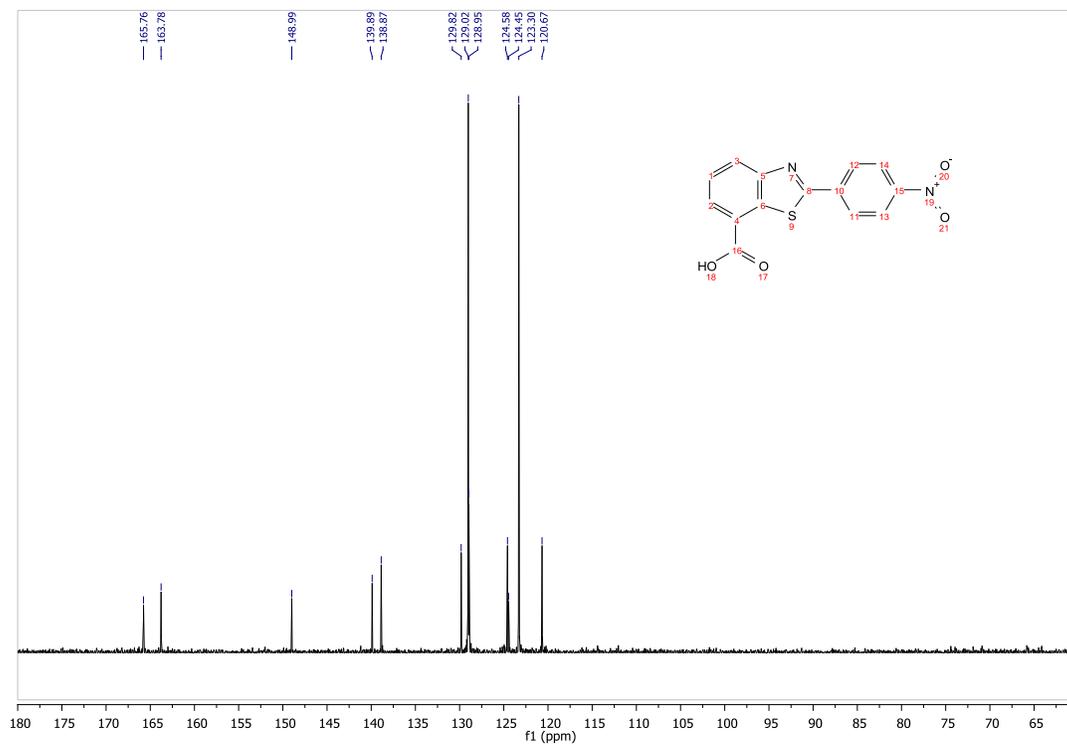
### XI.4.26. Espectroscopía y espectrometría de ARM-3 $\alpha$



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: Ácido 2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

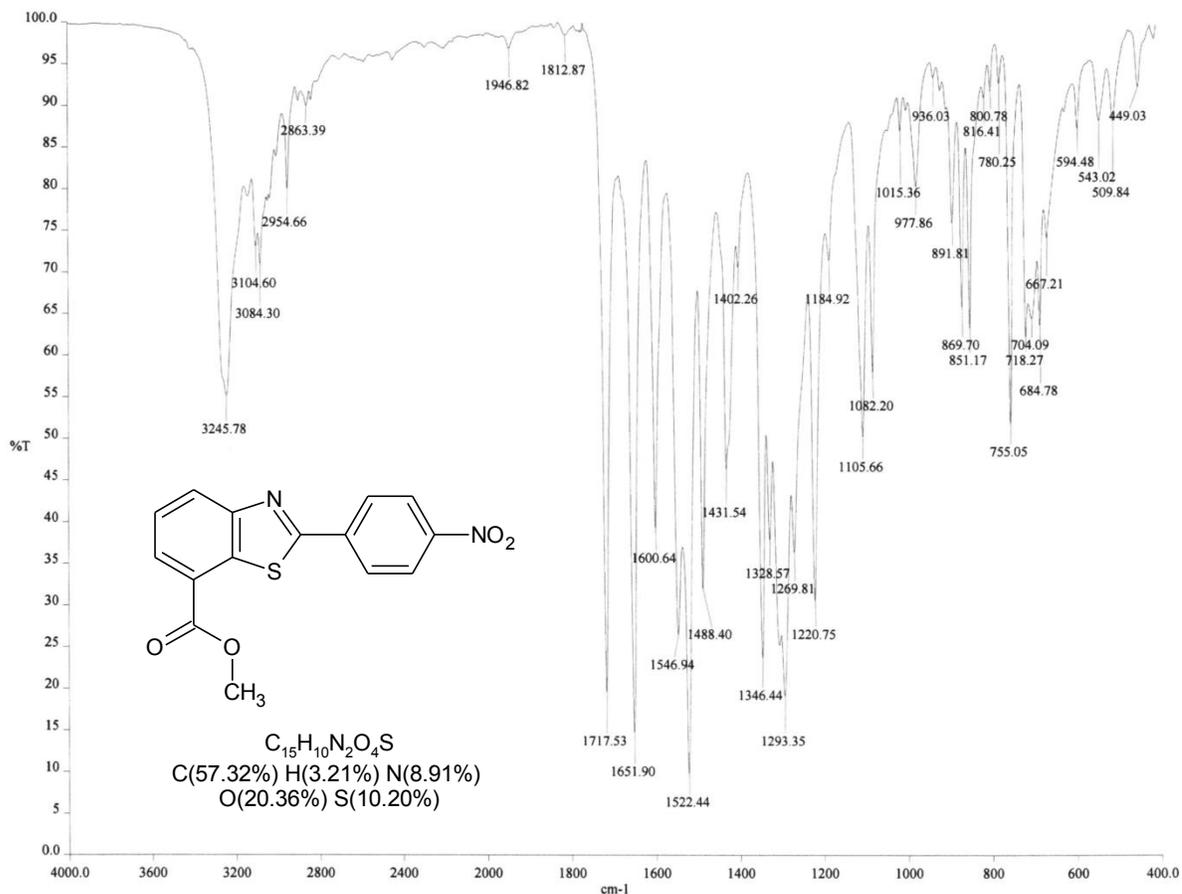


RMN  $^1\text{H}$  (TMS, DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.



RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

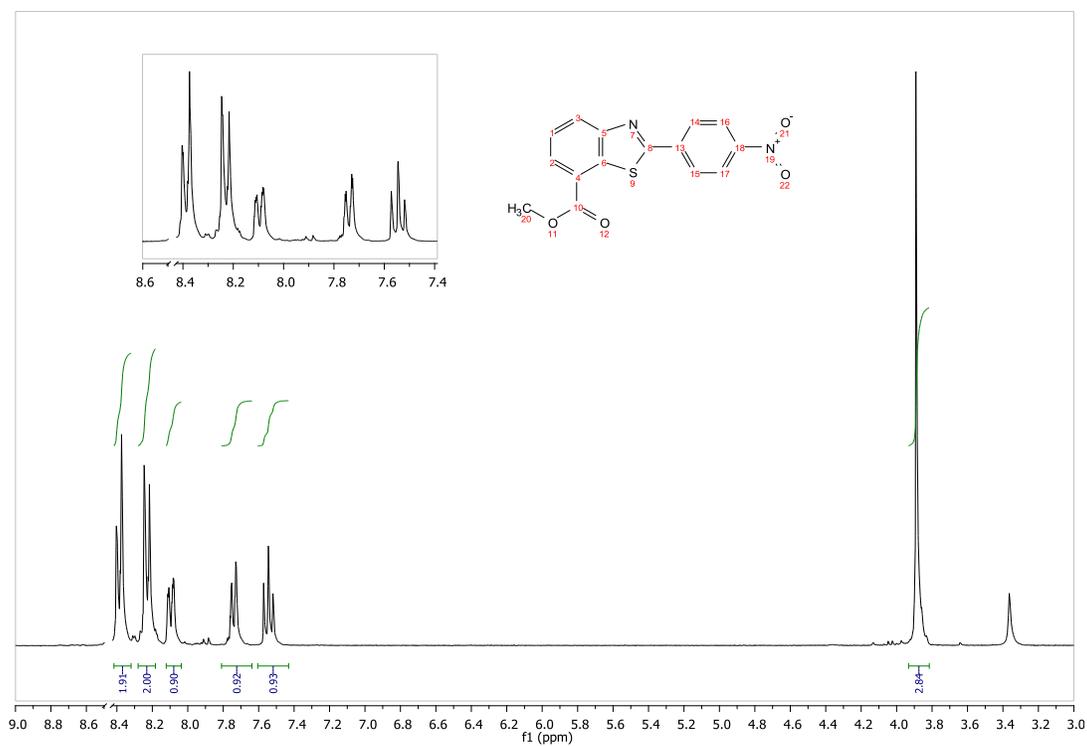
## XI.4.27. Espectroscopía y espectrometría de ARM-3b



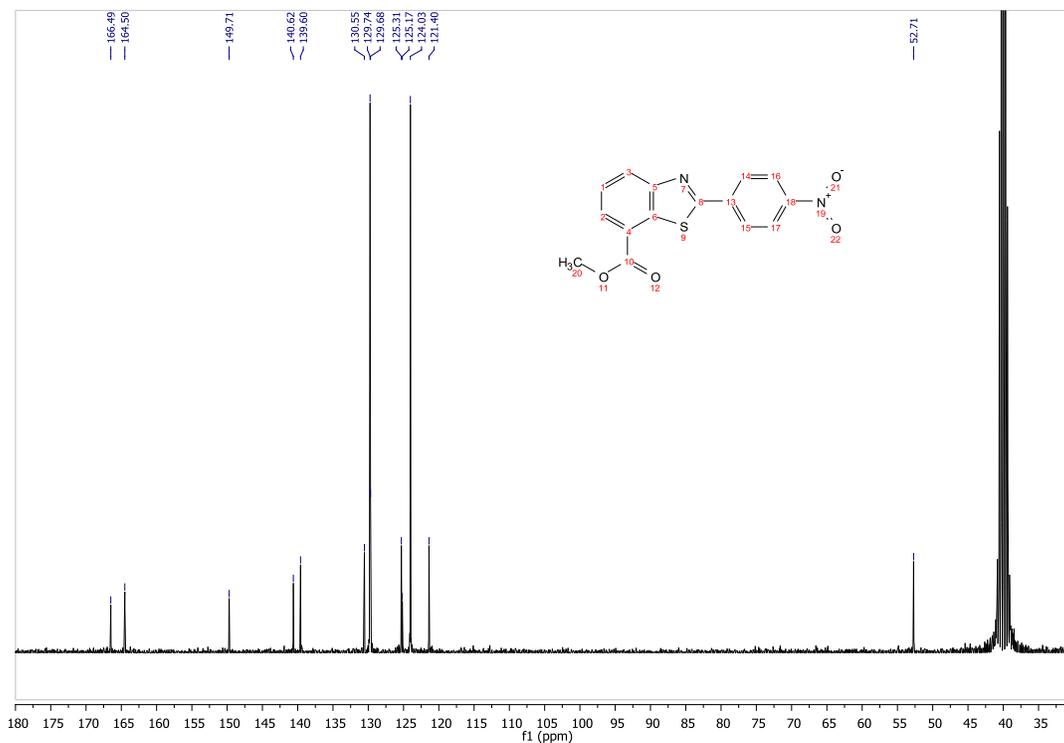
IR (FTIR-ATR)  $cm^{-1}$ : 2-(4-Nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT12013B	1.724	46.63%	2.59%	8.13%
OT12013A	1.545	46.63%	2.54%	8.2%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
Average	1.635	46.630	2.565	8.165
Variance	0.016	0.000	0.001	0.002
Standard Deviation	0.127	0.000	0.035	0.049

Análisis elemental: 2-(4-Nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

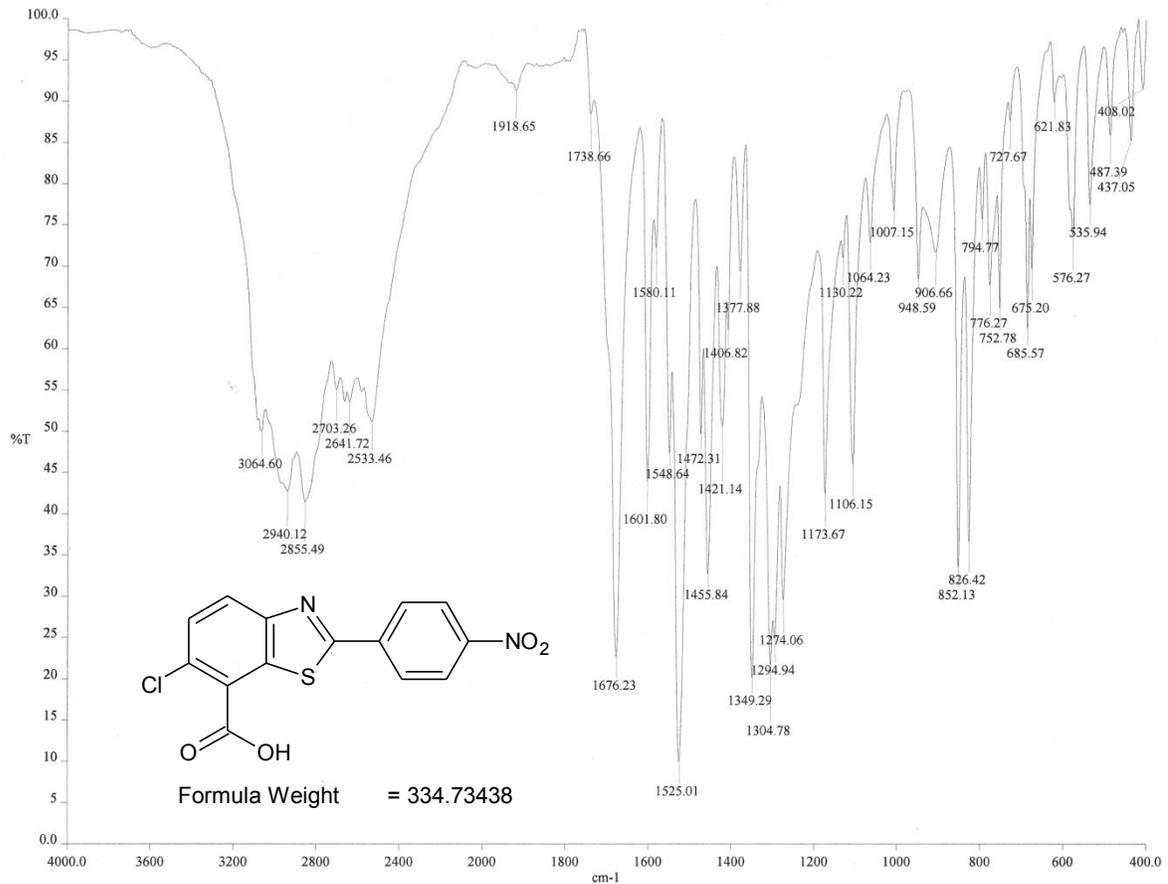


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2-(4-Nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.



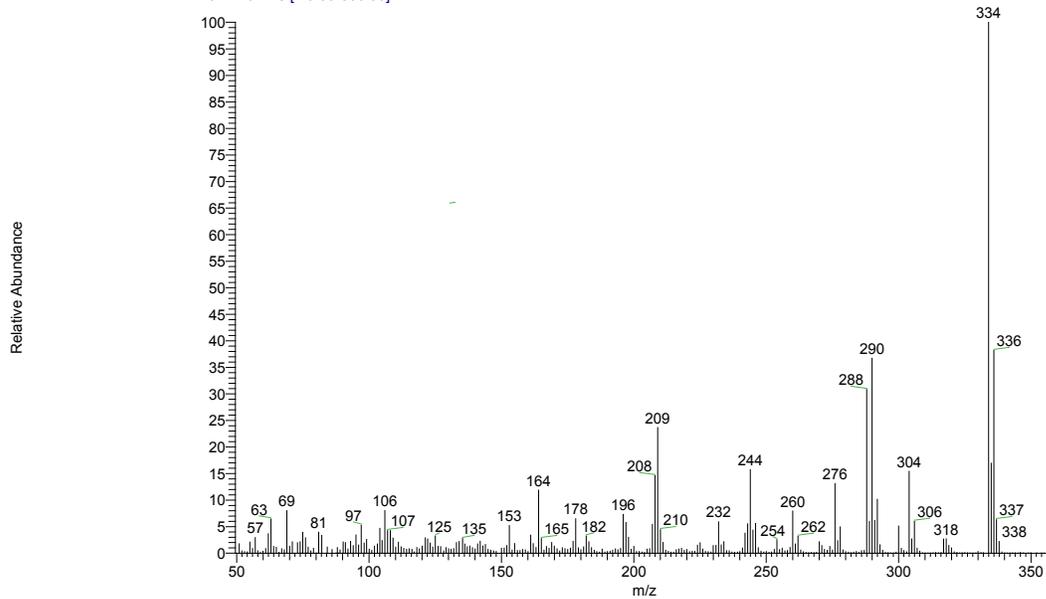
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2-(4-Nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

## XI.4.28. Espectroscopía y espectrometría de ARM-4a

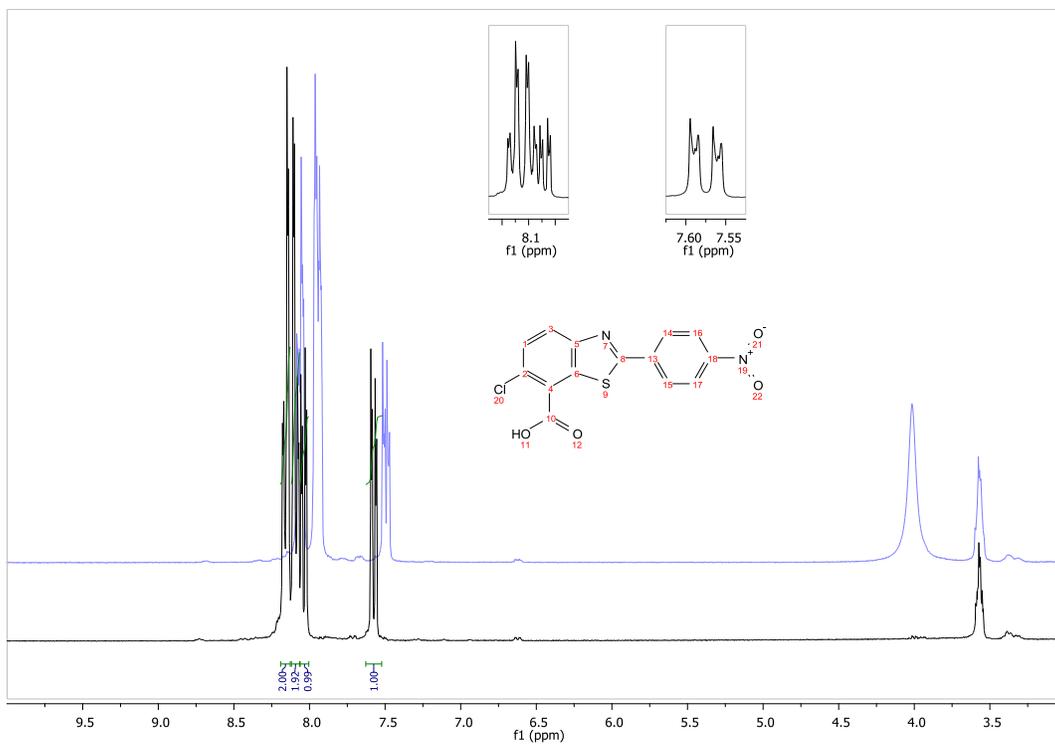


IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

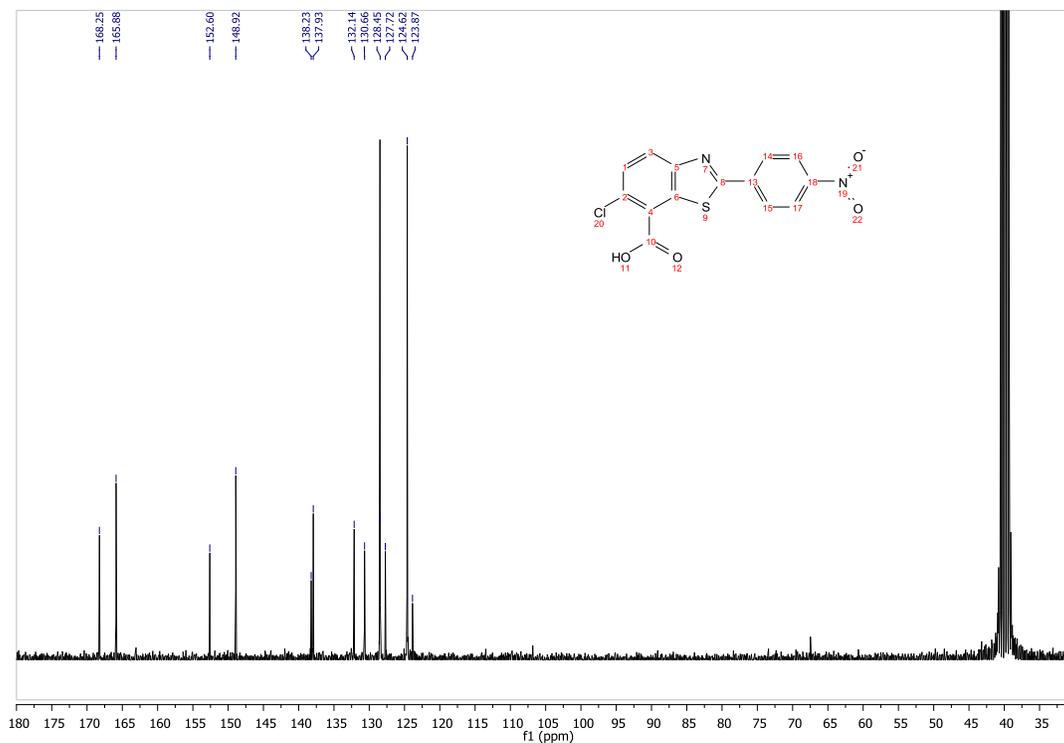
OT5870\_1 #9-12 RT: 1.64-2.26 AV: 4 SB: 2 0.21-0.41 NL: 2.53E6  
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



EM (IE/ID,  $m/z$ ): Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

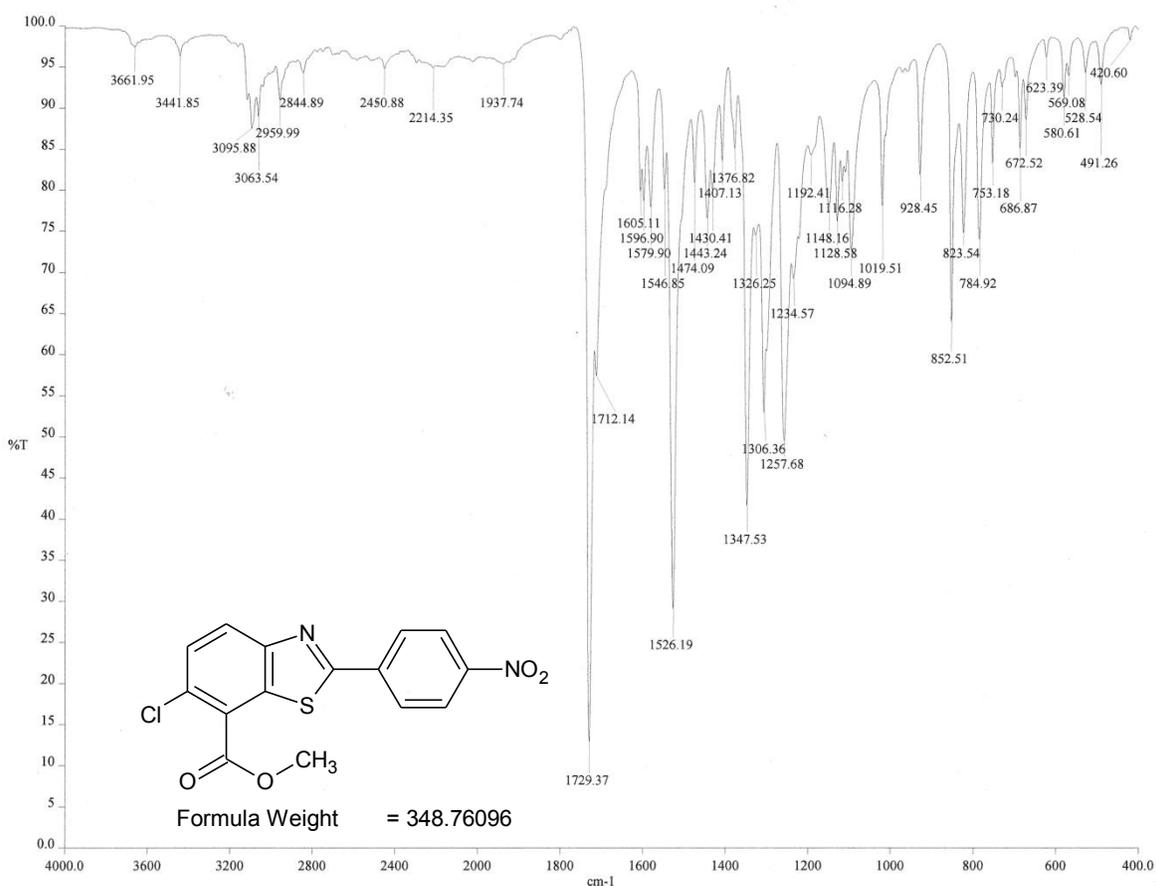


RMN  $^1\text{H}$  (TMS, DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.



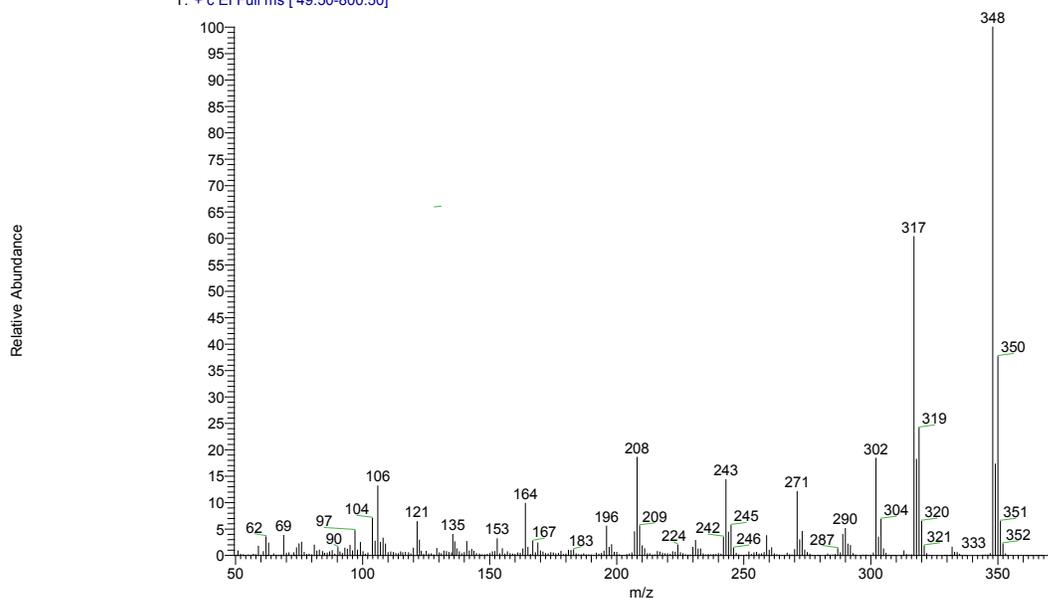
RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxílico.

## XI.4.29. Espectroscopía y espectrometría de ARM-4b

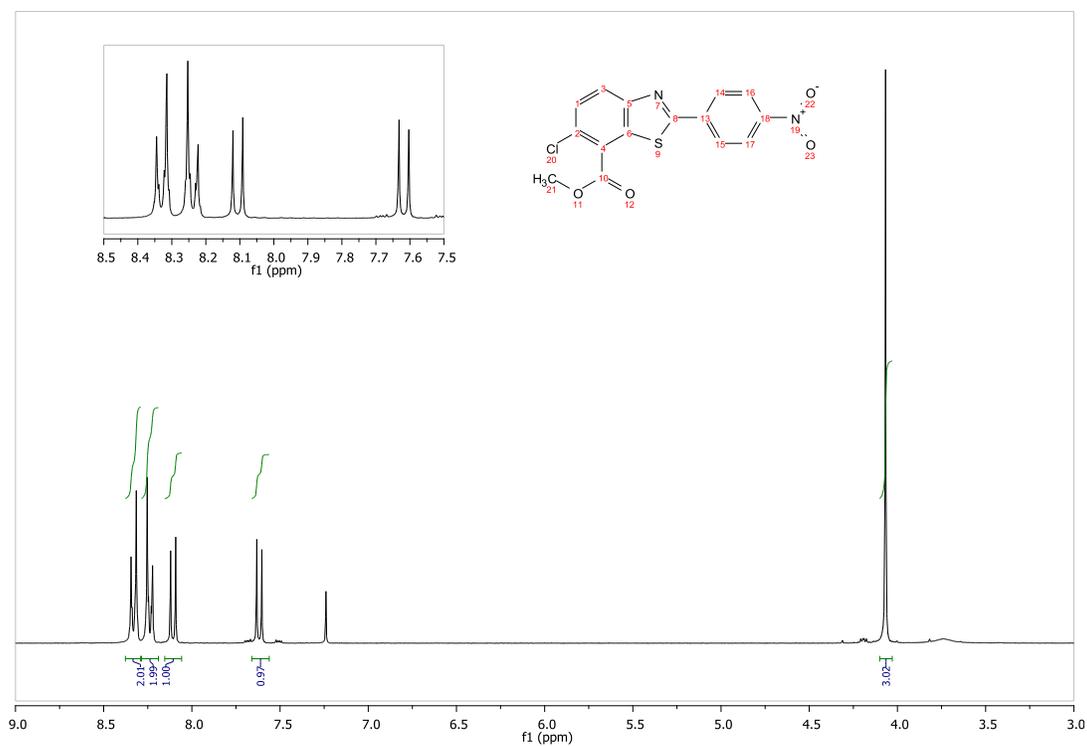


IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

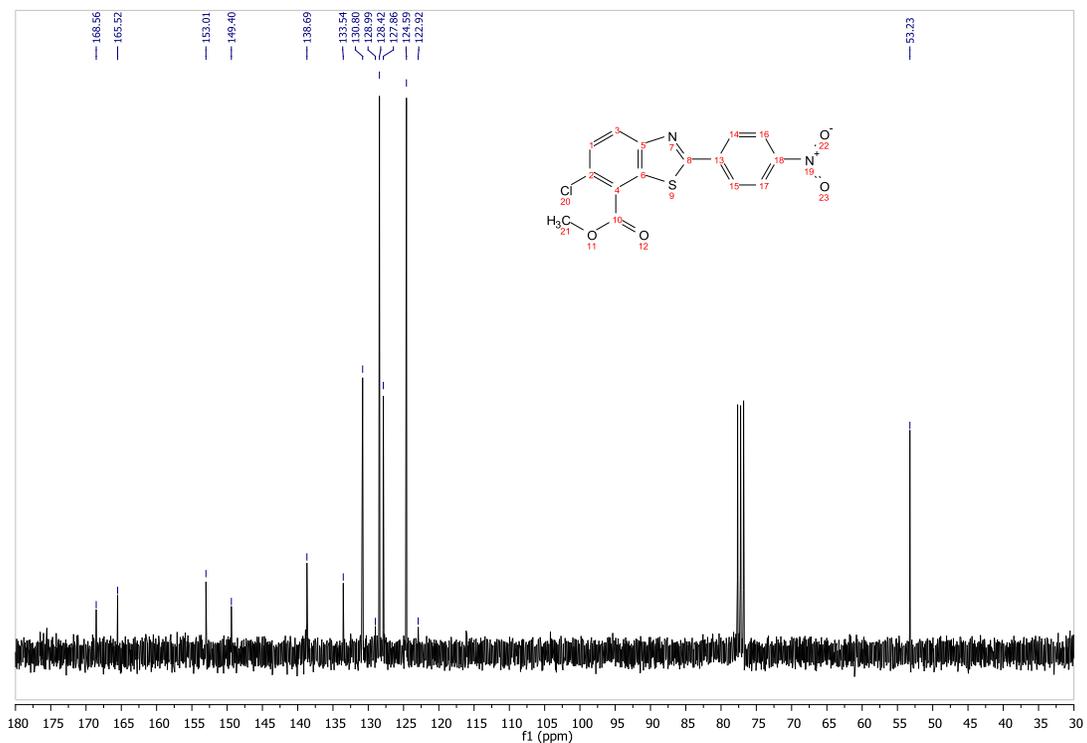
OT5869\_1 #9-10 RT: 1.64-1.85 AV: 2 SB: 1 3.28 NL: 2.22E7  
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



EM (IE/ID, m/z): 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

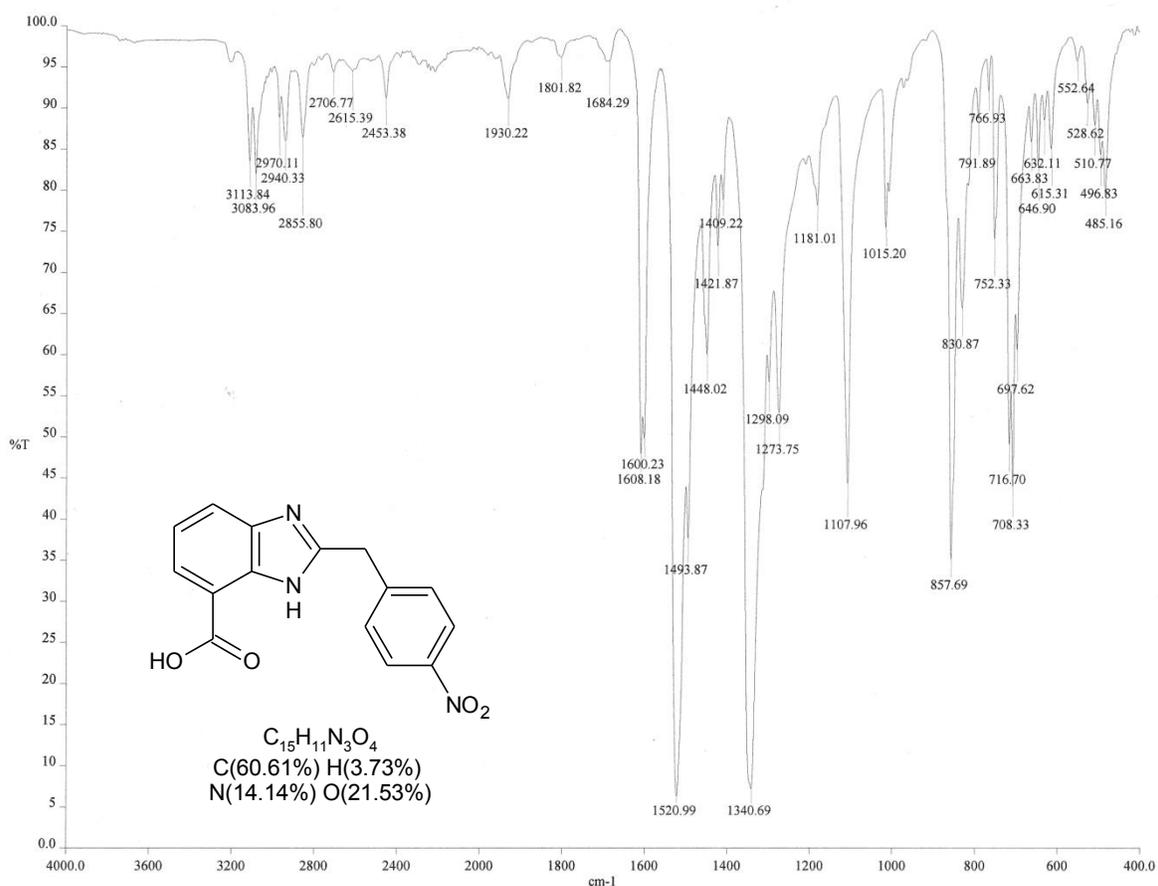


RMN <sup>1</sup>H (TMS, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.



RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de metilo.

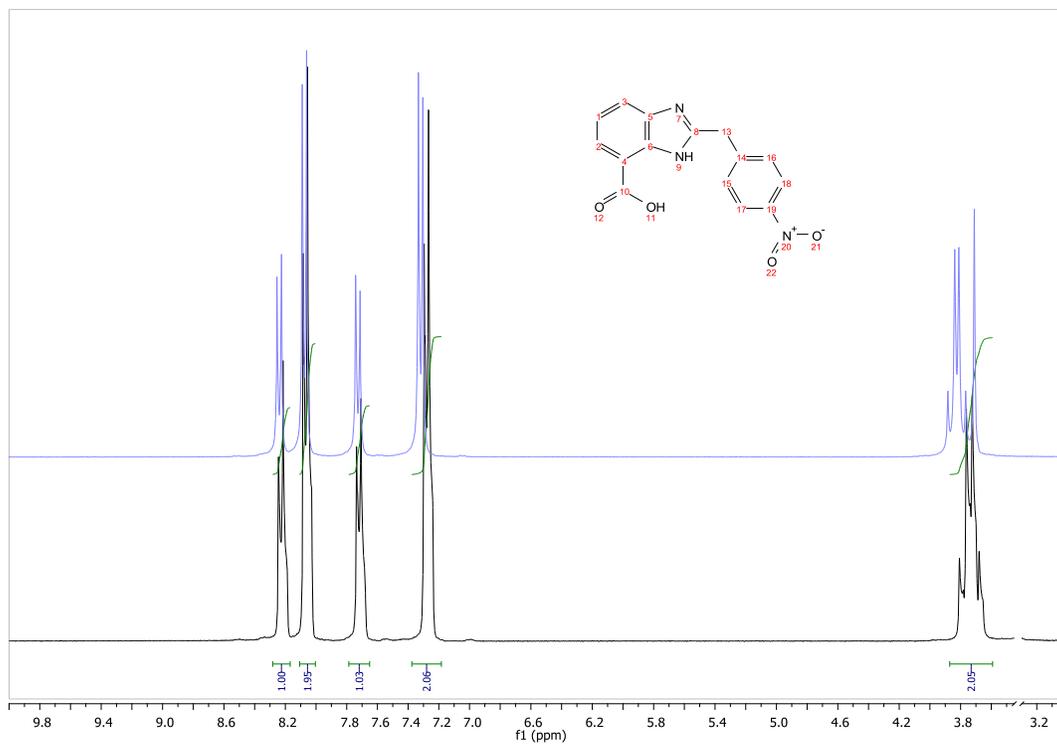
### XI.4.30. Espectroscopía y espectrometría de ARM-5 $\alpha$



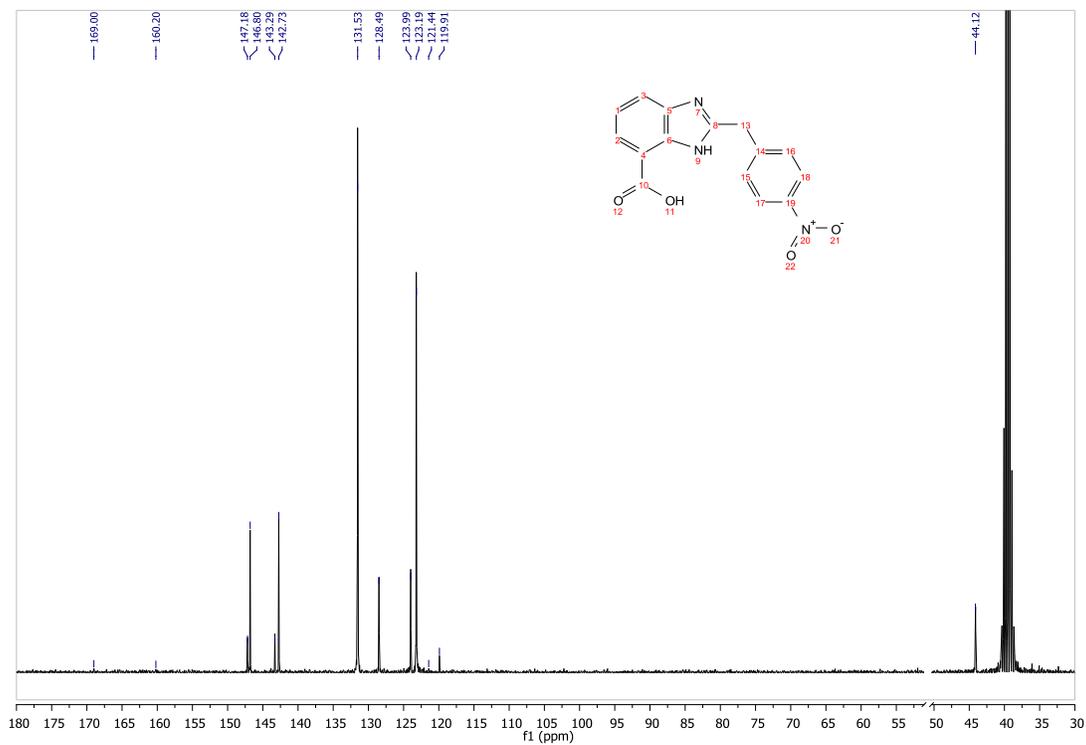
IR (FTIR-ATR)  $cm^{-1}$ : Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT12014B	1.217	58.97%	2.92%	13.01%
OT12014A	1.66	58.92%	3.12%	12.89%
<b>Average</b>	<b>1.439</b>	<b>58.945</b>	<b>3.020</b>	<b>12.950</b>
<b>Variance</b>	<b>0.098</b>	<b>0.001</b>	<b>0.020</b>	<b>0.007</b>
<b>Standard Deviation</b>	<b>0.313</b>	<b>0.035</b>	<b>0.141</b>	<b>0.085</b>

Análisis elemental: Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

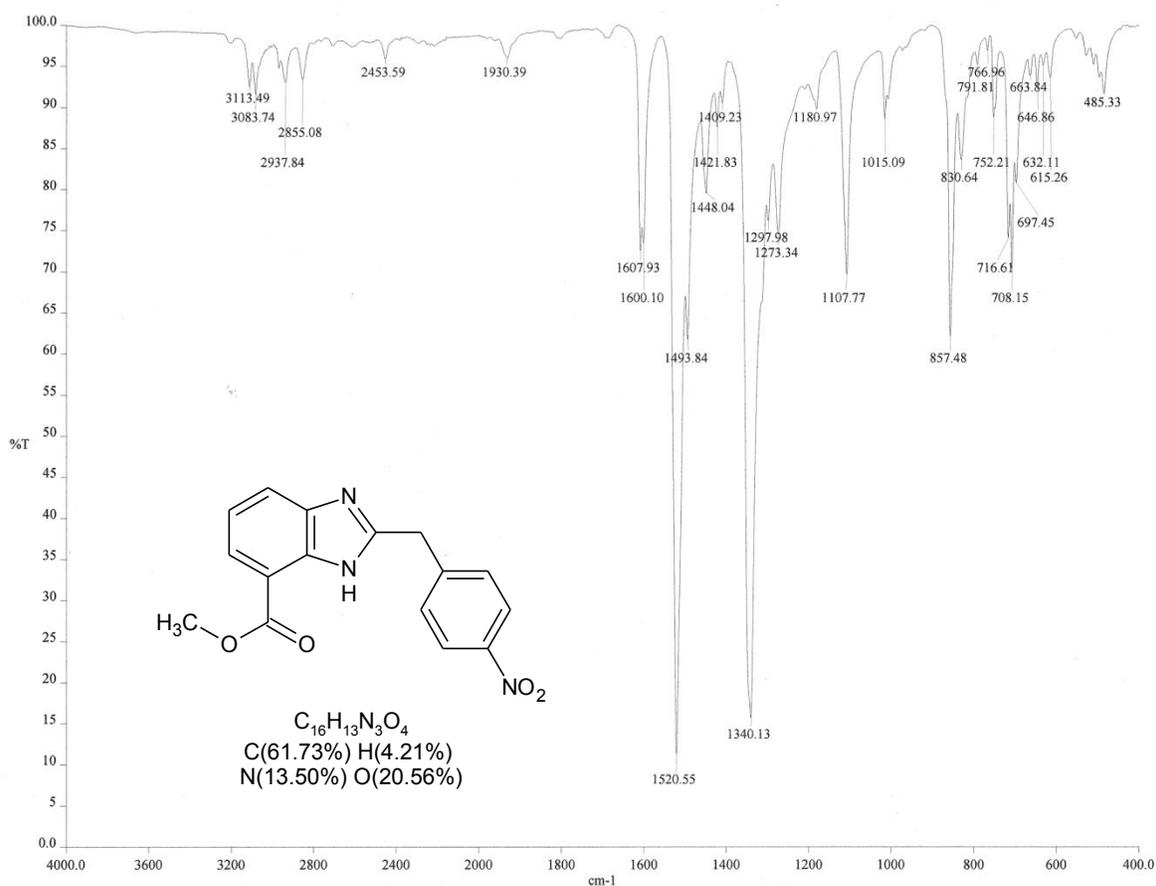


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxílico.



RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

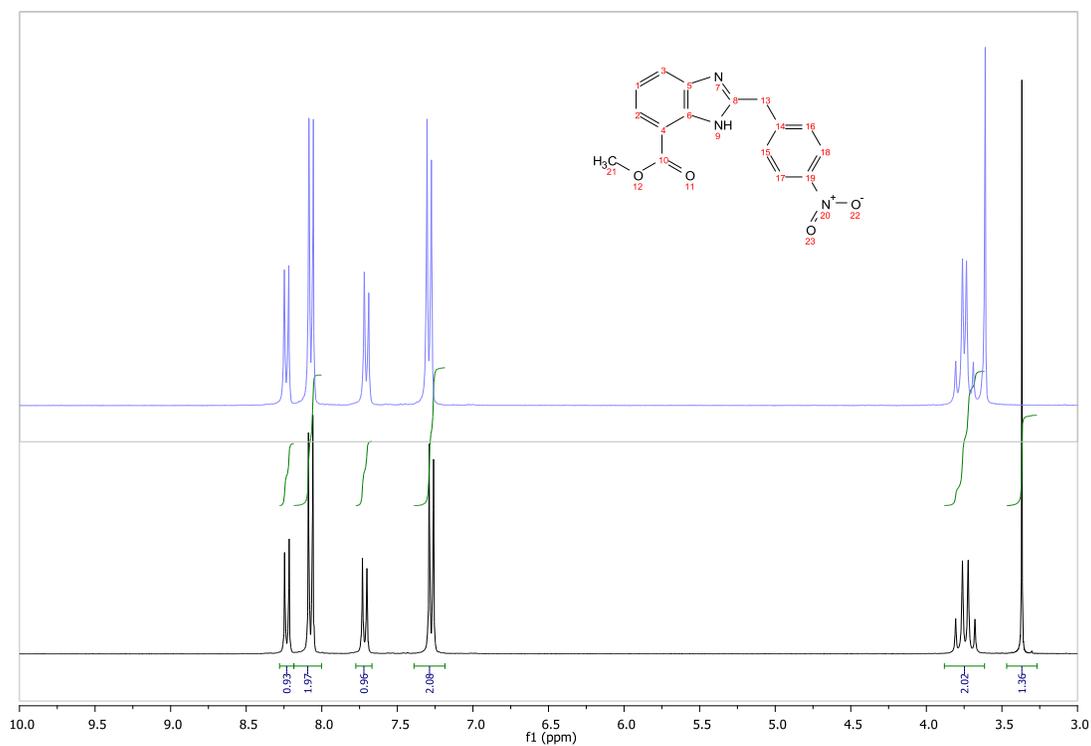
### XI.4.31. Espectroscopía y espectrometría de ARM-5b



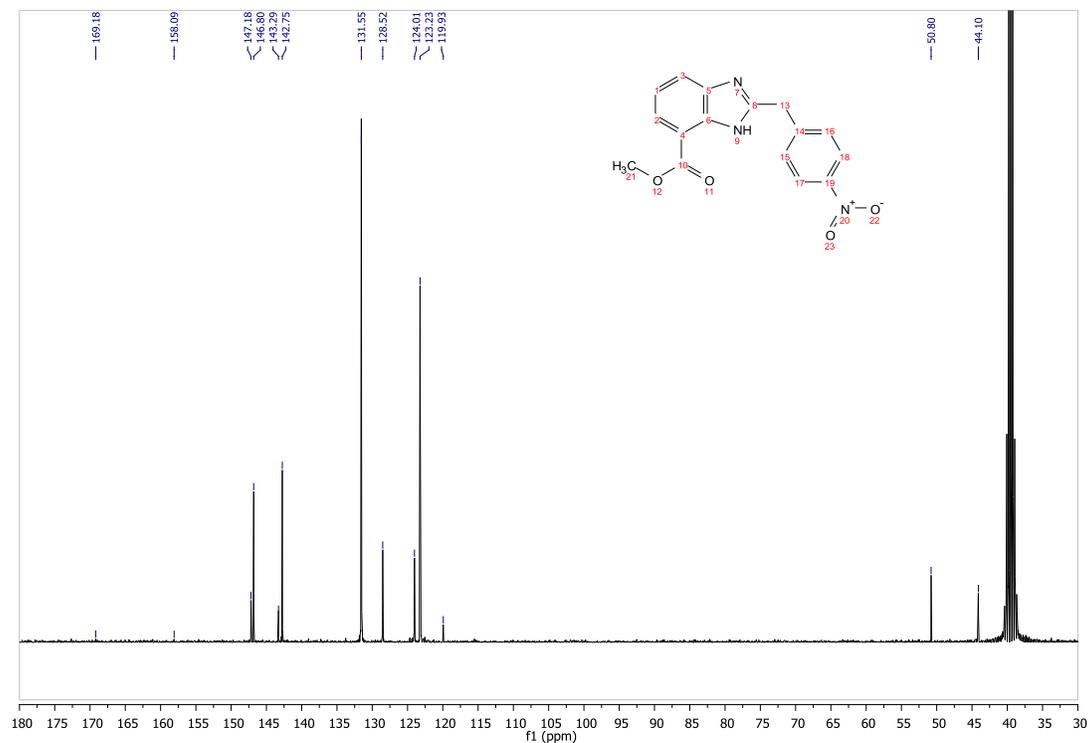
IR (FTIR-ATR)  $cm^{-1}$ : 2-(4-Nitrobenzil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT12009B	1.469	61.63%	3.24%	13.23%
OT12009A	1.607	61.5%	3.27%	13.29%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
Average	1.538	61.565	3.255	13.260
Variance	0.010	0.008	0.000	0.002
Standard Deviation	0.098	0.092	0.021	0.042

Análisis elemental: 2-(4-Nitrobenzil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

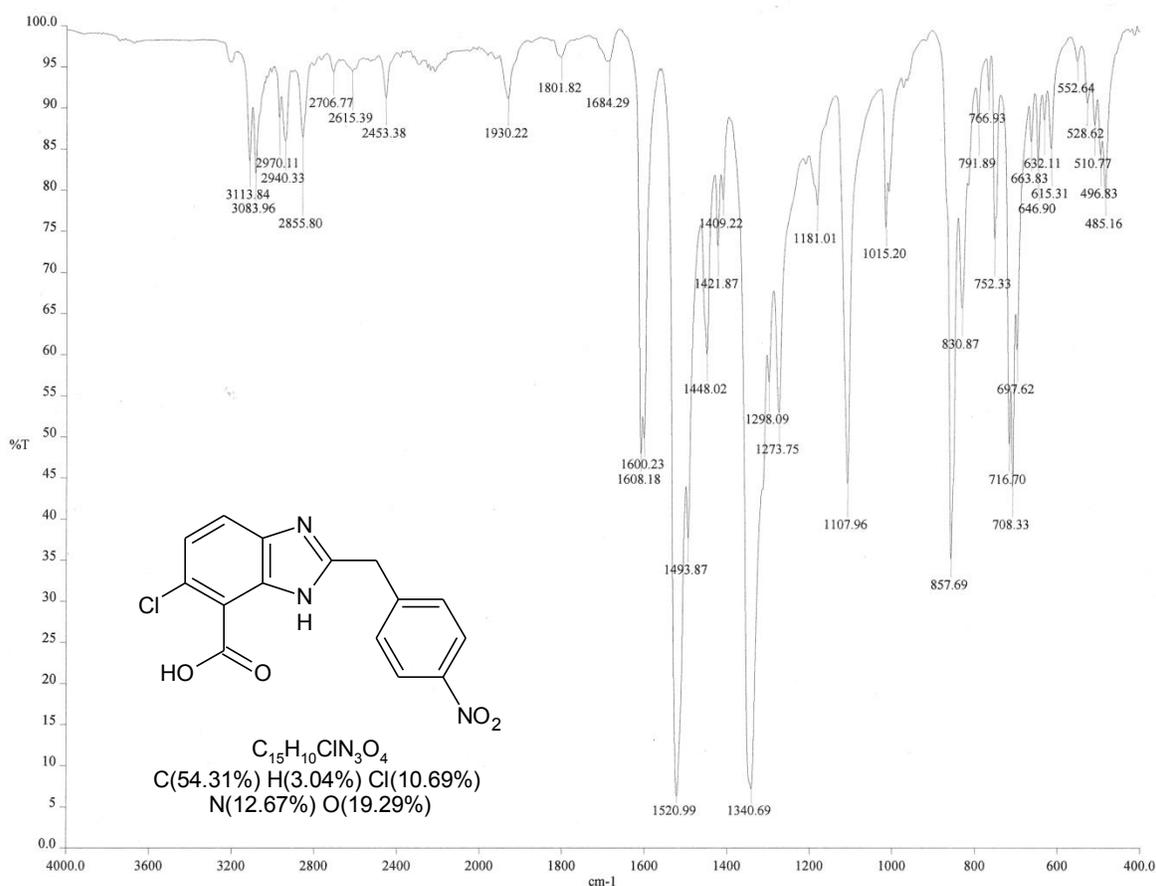


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2-(4-Nitrobenzil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.



RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2-(4-Nitrobenzil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

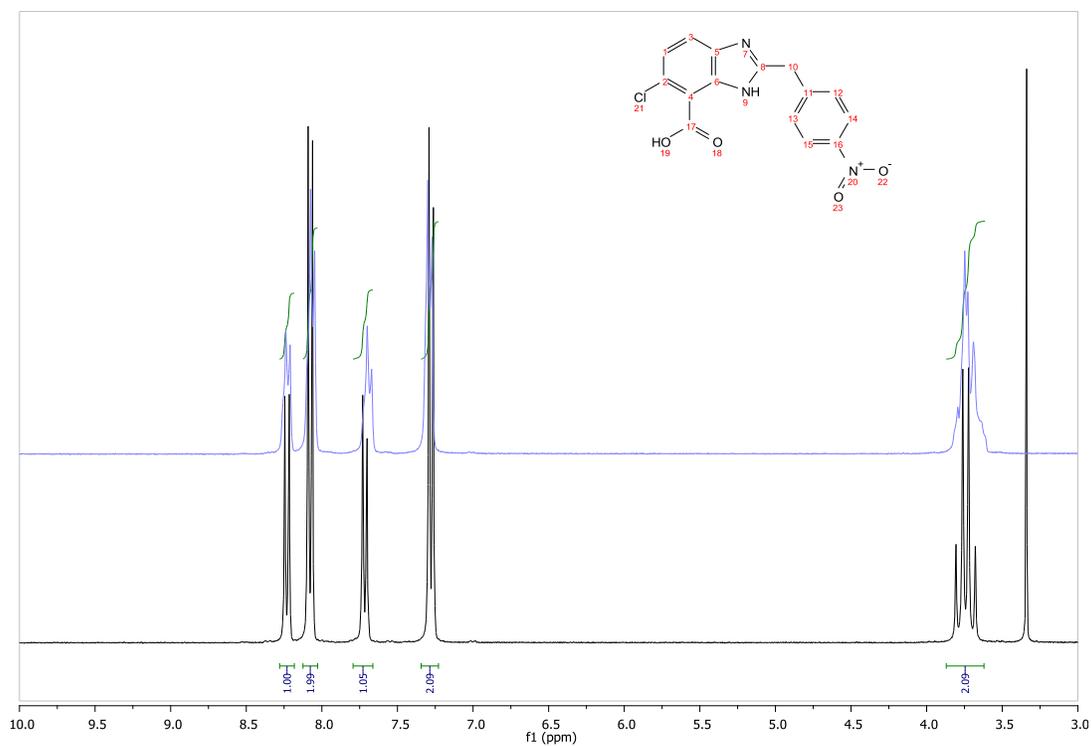
### XI.4.32. Espectroscopía y espectrometría de ARM-6a



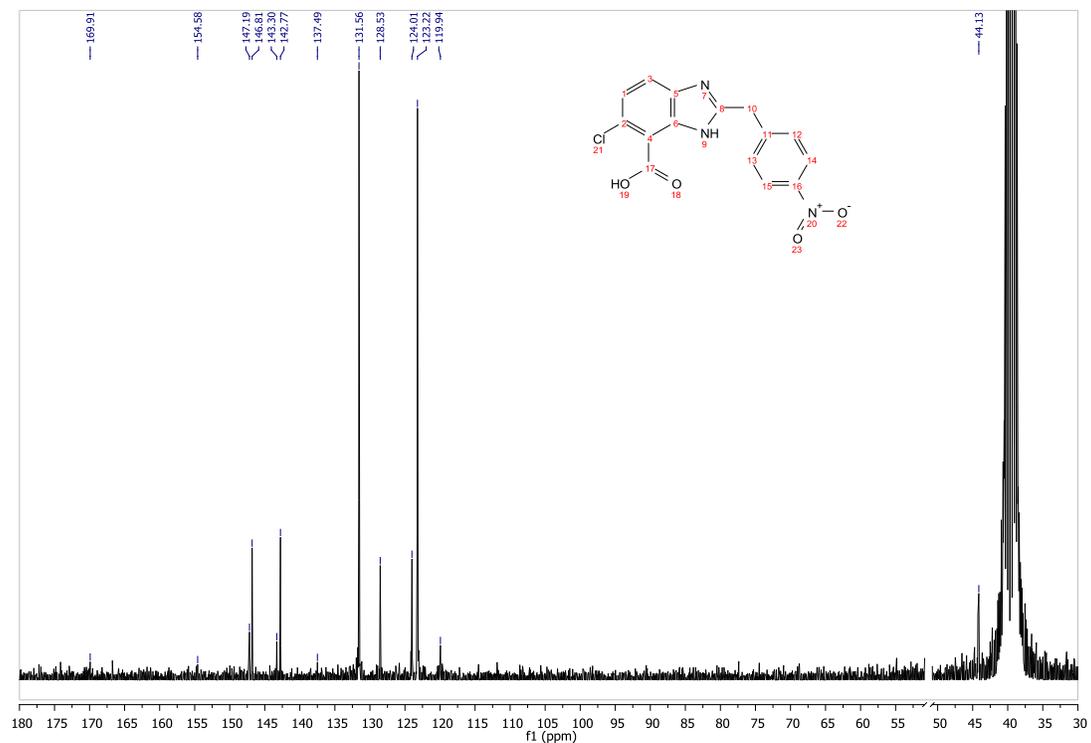
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: Ácido 2-(4-nitrobenzyl)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT12014B	1.217	58.97%	2.92%	13.01%
OT12014A	1.66	58.92%	3.12%	12.89%
<b>Average</b>	<b>1.439</b>	<b>58.945</b>	<b>3.020</b>	<b>12.950</b>
<b>Variance</b>	<b>0.098</b>	<b>0.001</b>	<b>0.020</b>	<b>0.007</b>
<b>Standard Deviation</b>	<b>0.313</b>	<b>0.035</b>	<b>0.141</b>	<b>0.085</b>

Análisis elemental: Ácido 2-(4-nitrobenzyl)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico.

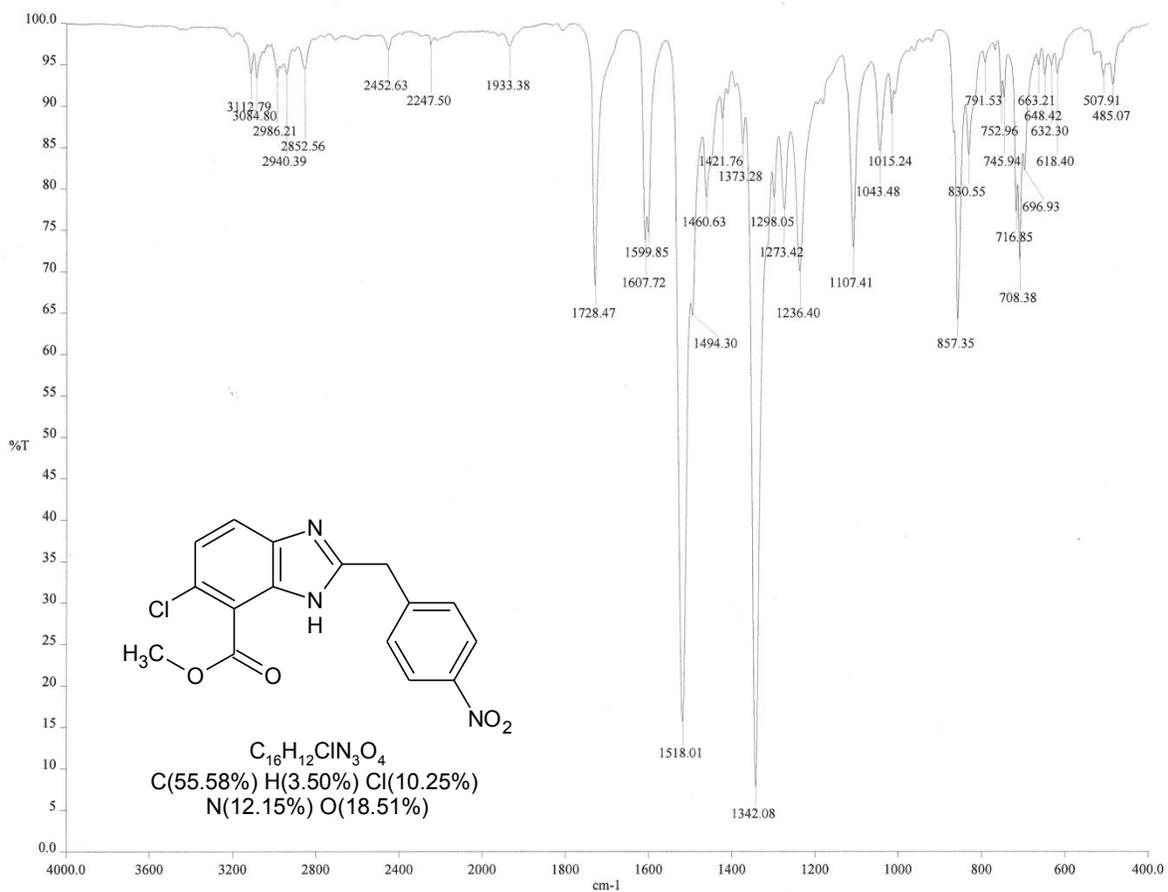


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

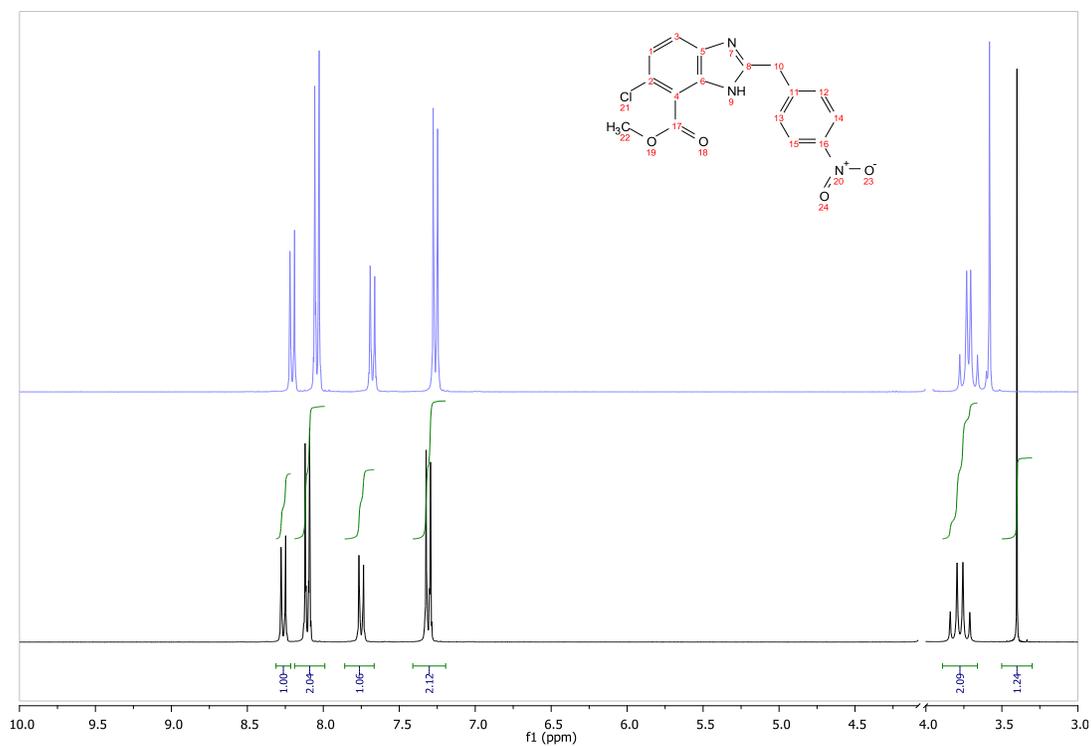


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrobenzil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

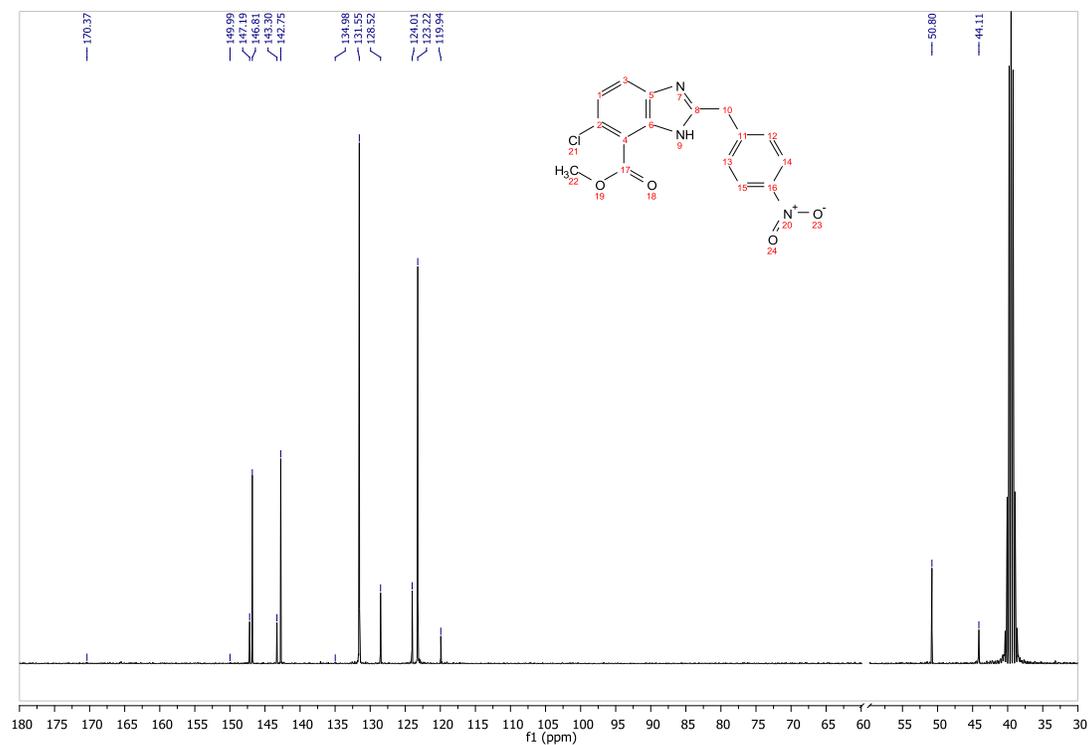
### XI.4.33. Espectroscopía y espectrometría de ARM-6b



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

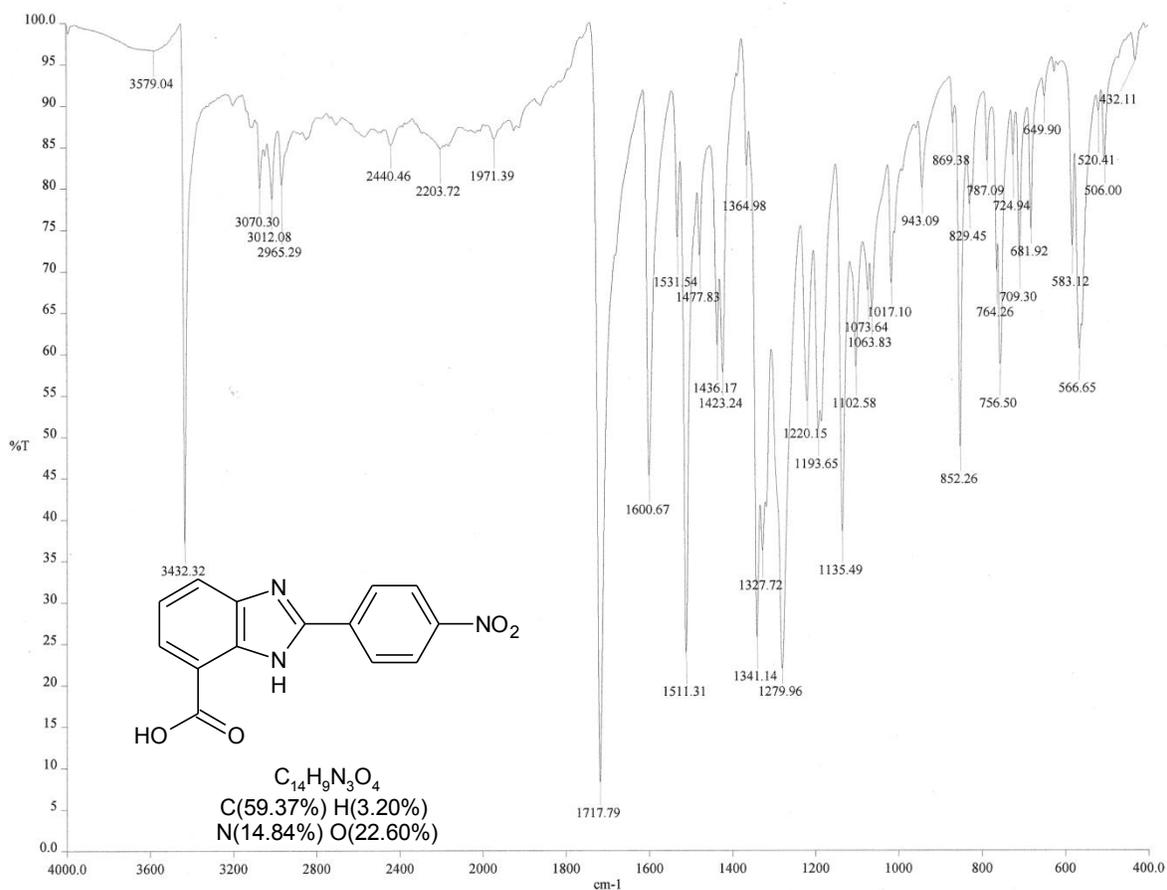


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

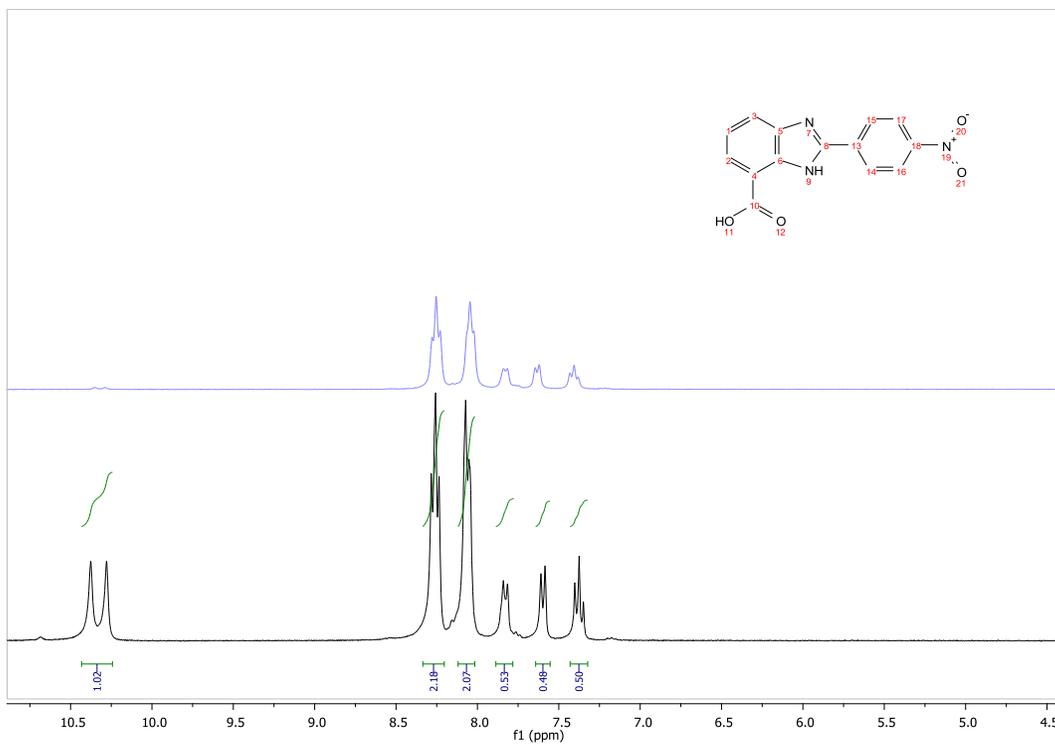


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrobenzil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

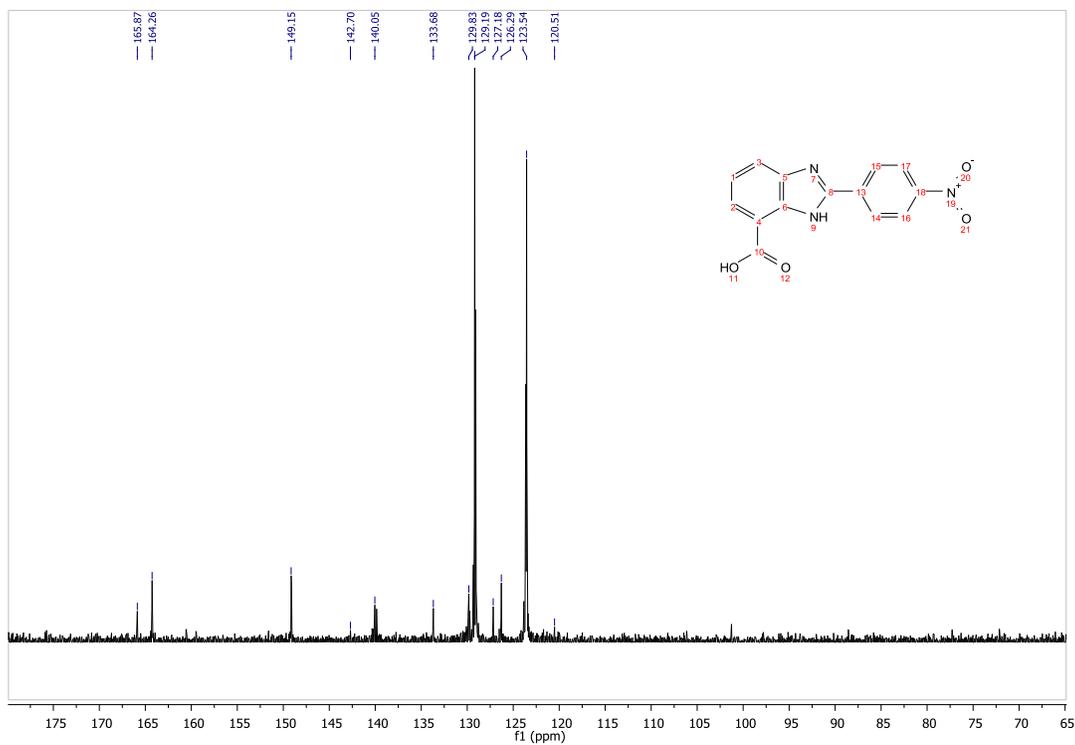
### XI.4.34. Espectroscopía y espectrometría de ARM-7a



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: Ácido 2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico.

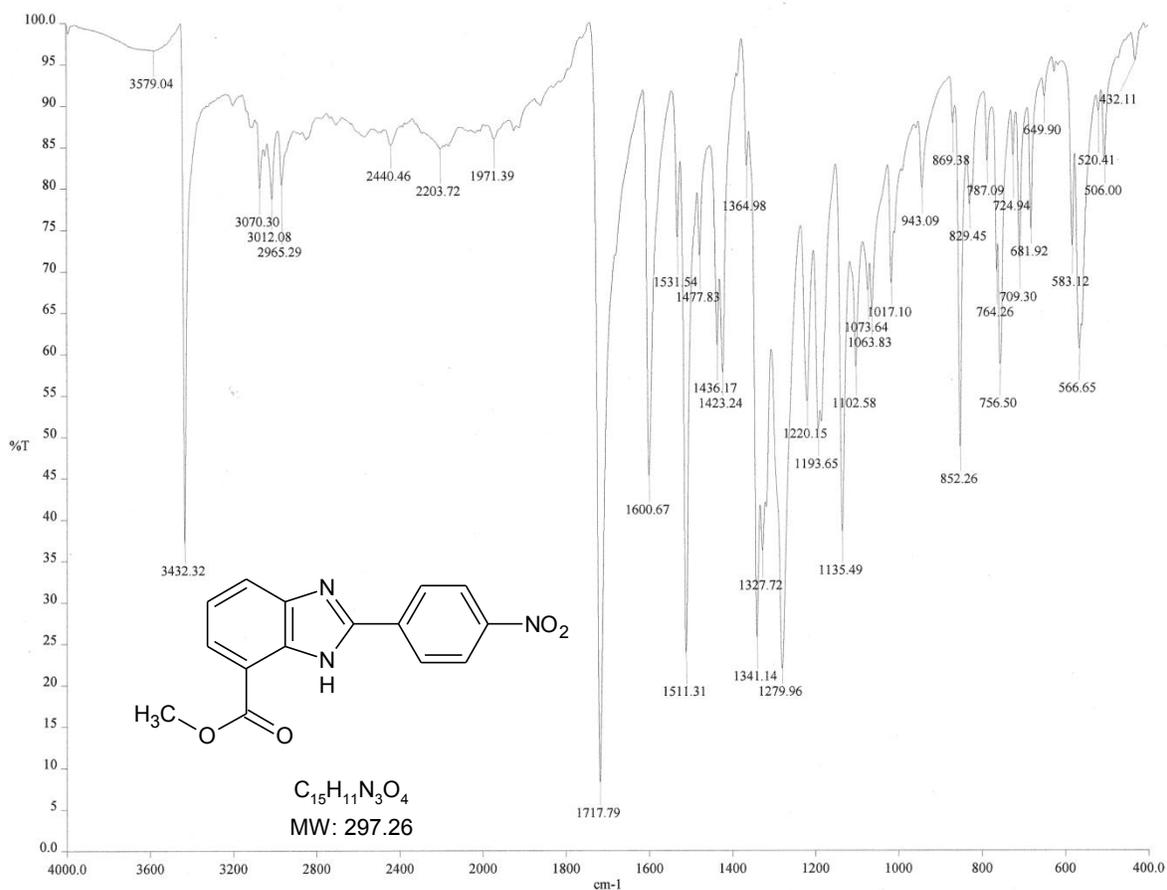


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

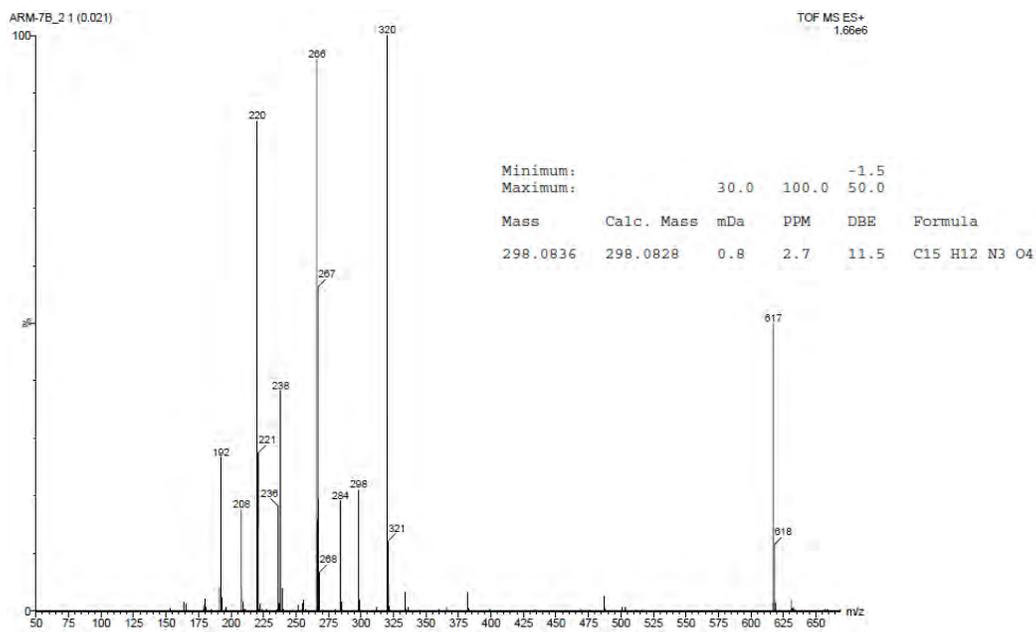


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

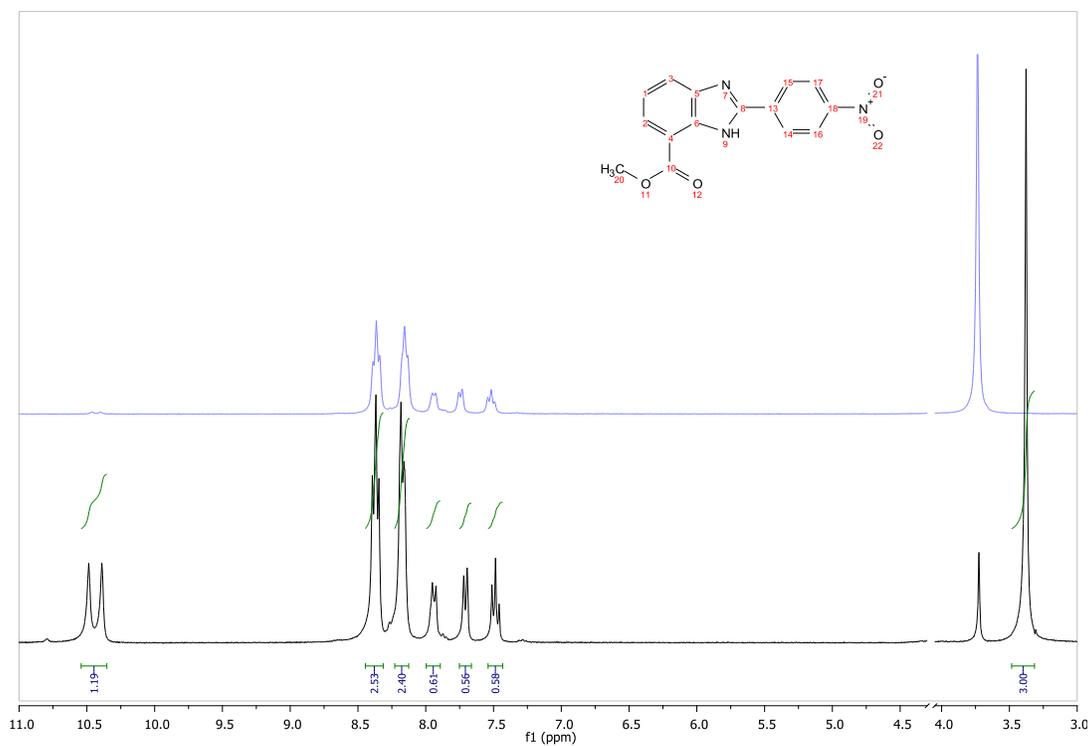
### XI.4.35. Espectroscopía y espectrometría de ARM-7b



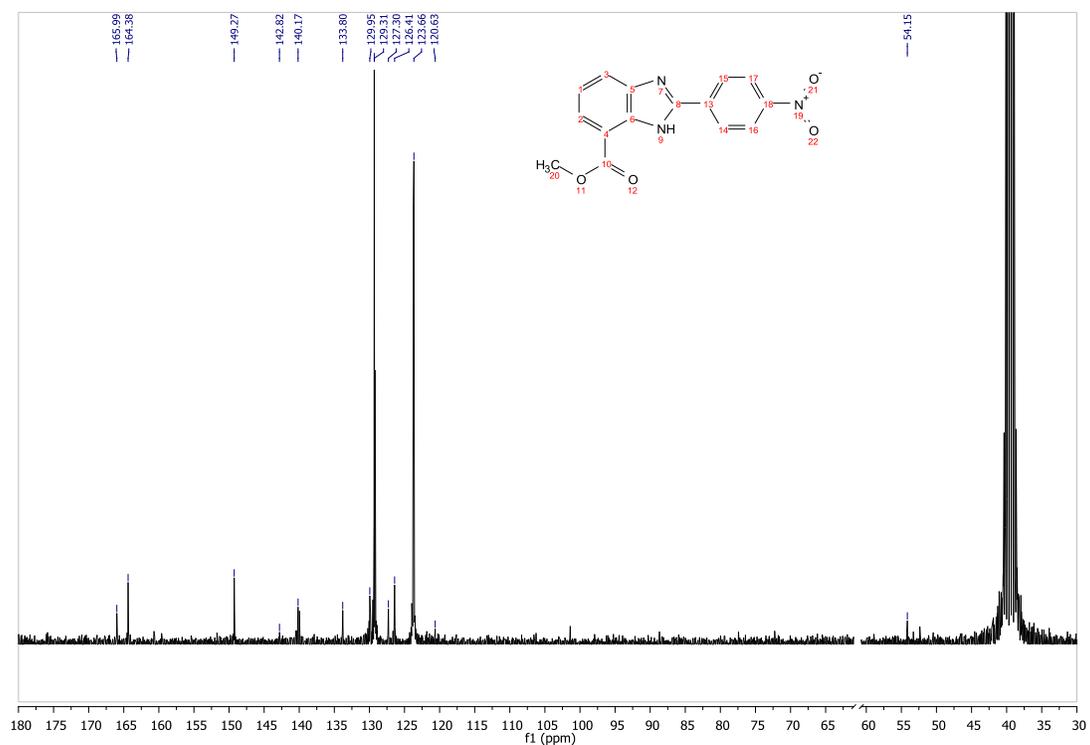
IR (FTIR-ATR)  $cm^{-1}$ : 2-(4-Nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.



Análisis elemental 2-(4-Nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

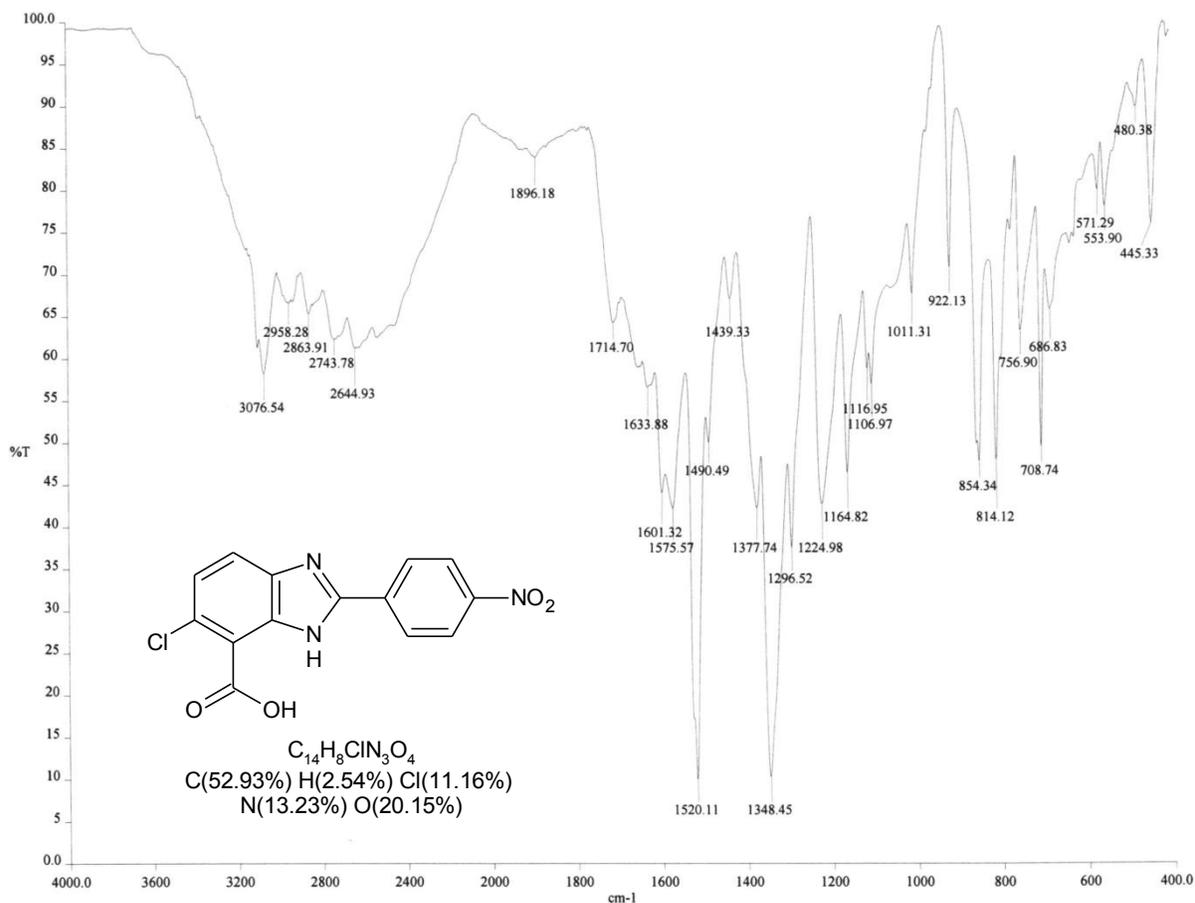


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): 2-(4-Nitrofenil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.



RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): 2-(4-Nitrofenil)-1*H*-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

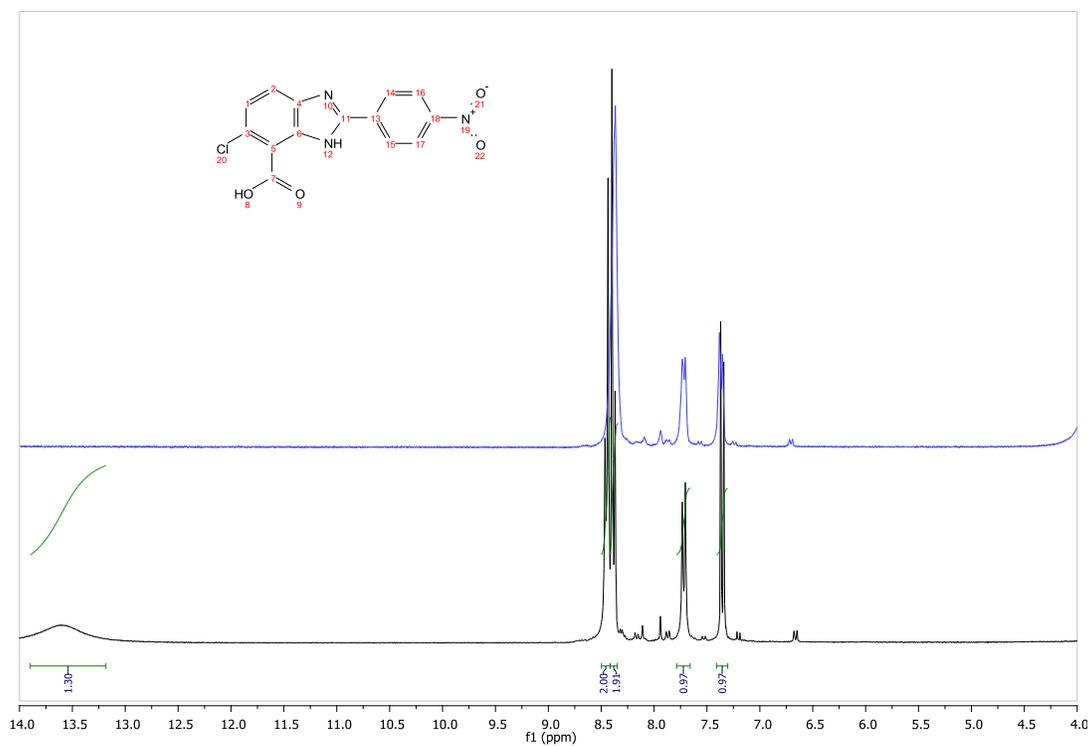
### XI.4.36. Espectroscopía y espectrometría de ARM-8α



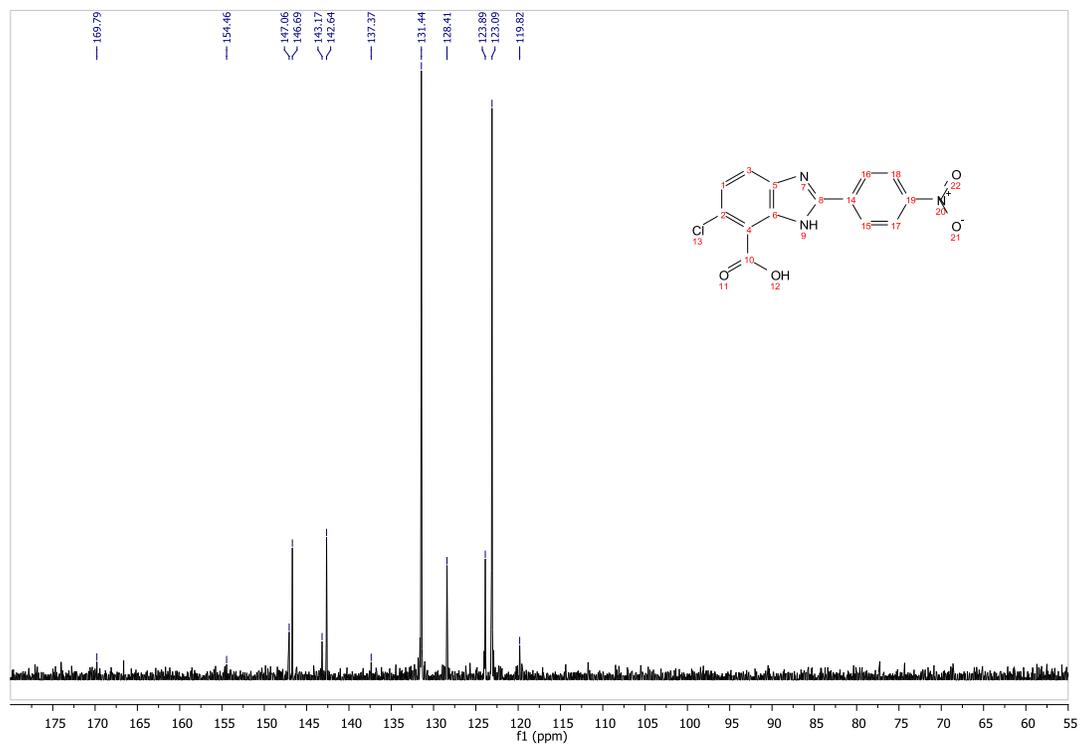
IR (FTIR-ATR)  $cm^{-1}$ : Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico.

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
OT12017B	1.773	52.99%	2.35%	13.48%
OT12017A	1.359	53.05%	2.21%	13.68%
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen
Average	1.566	53.020	2.280	13.580
Variance	0.086	0.002	0.010	0.020
Standard Deviation	0.293	0.042	0.099	0.141

Análisis elemental: Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol-4(7)-carboxílico.

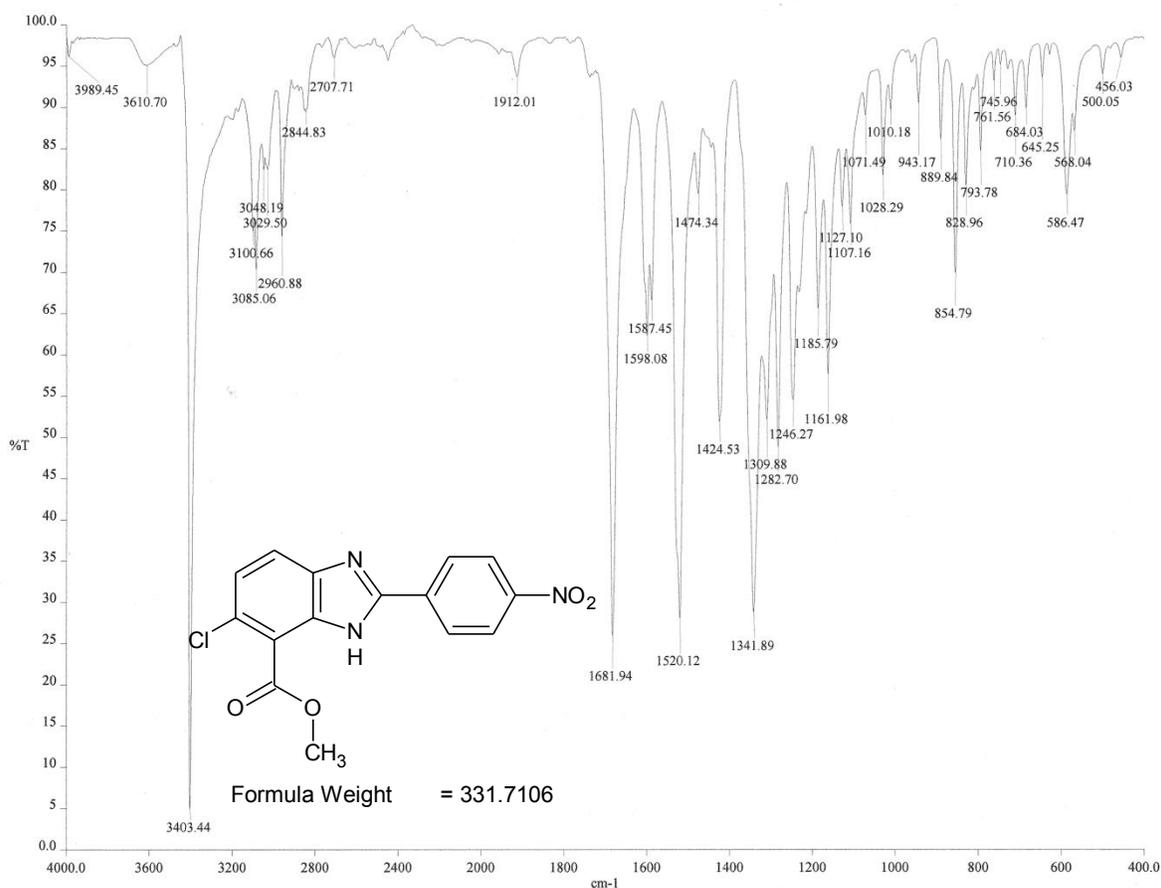


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

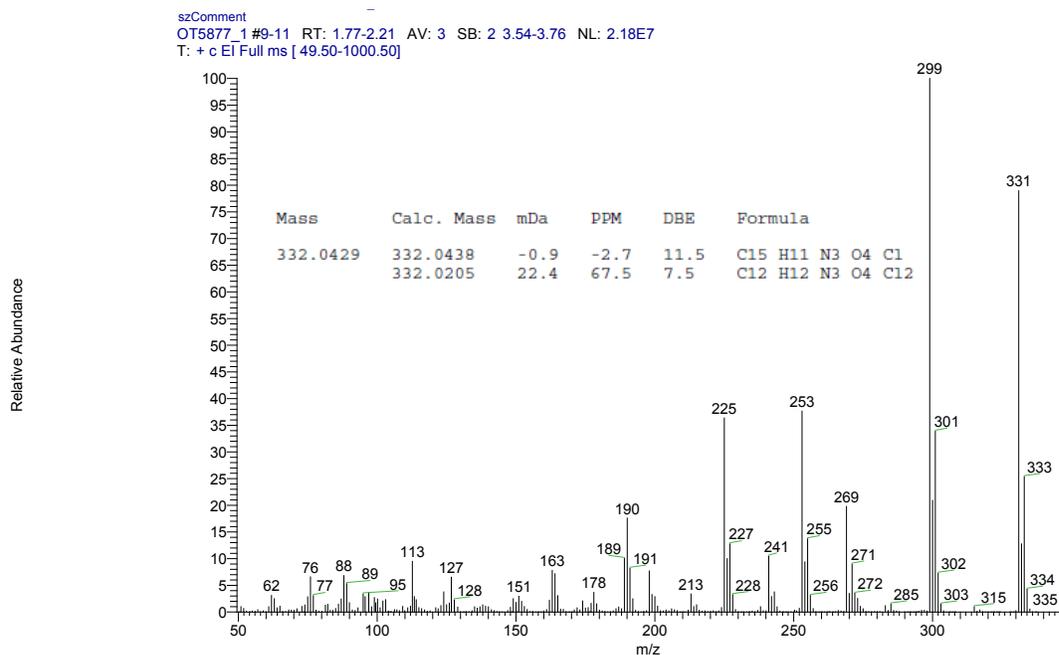


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxílico.

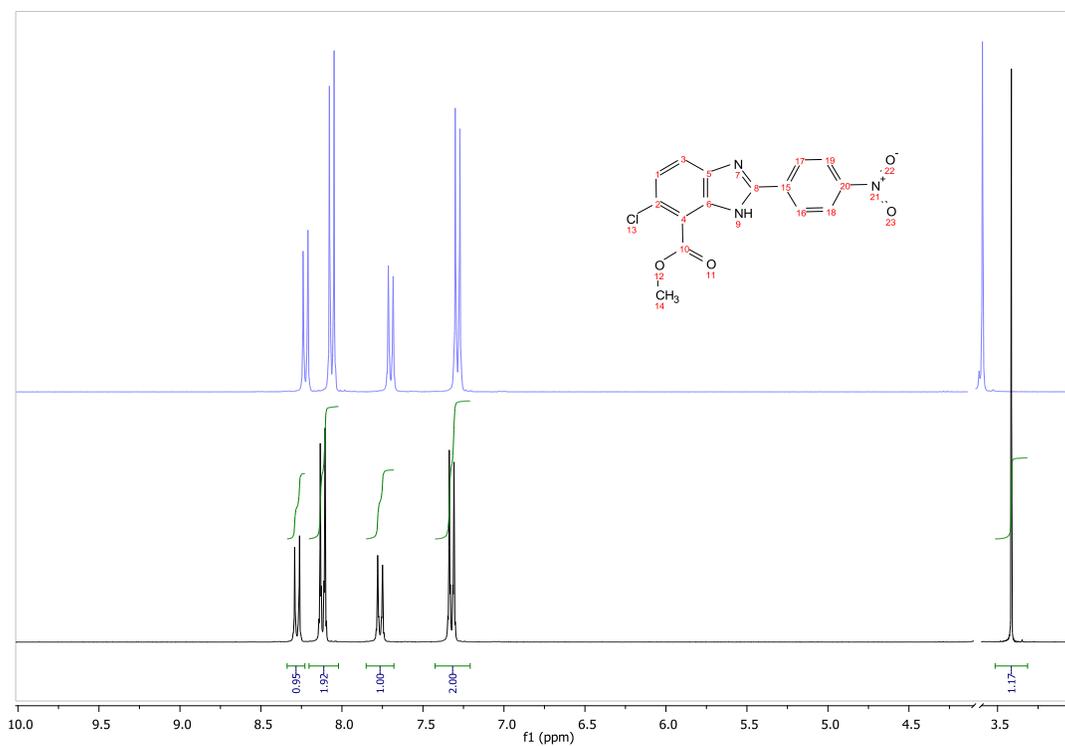
# XI.4.37. Espectroscopía y espectrometría de ARM-8b



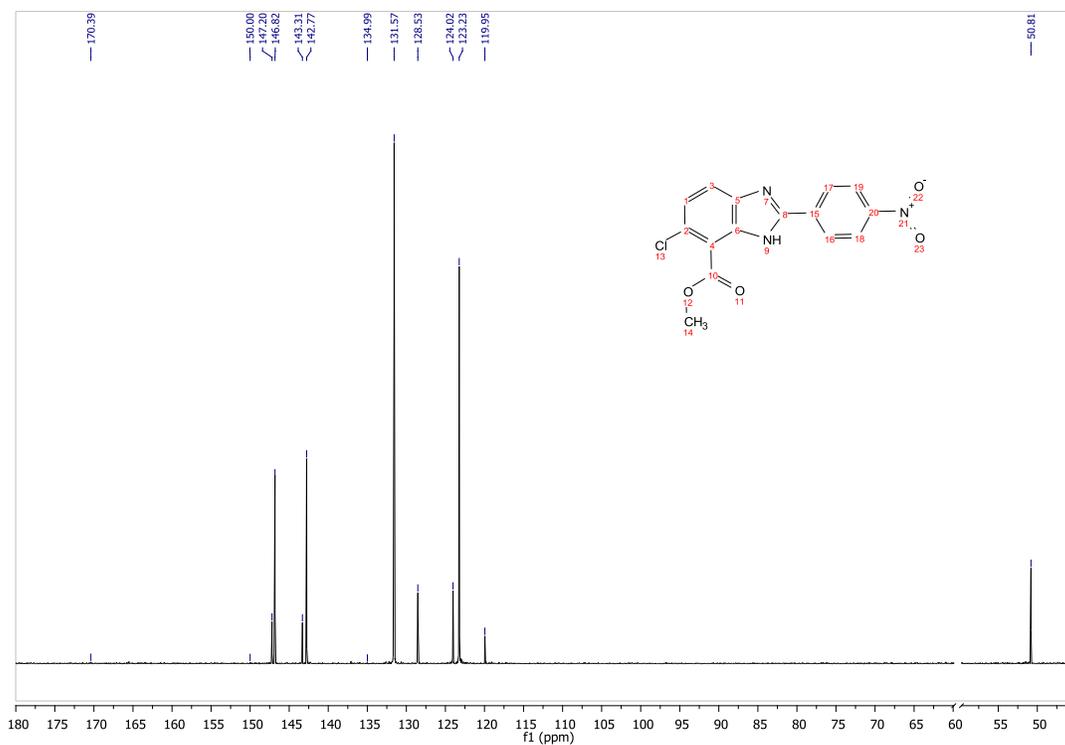
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.



EM (FAB<sup>+</sup>, m/z): 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

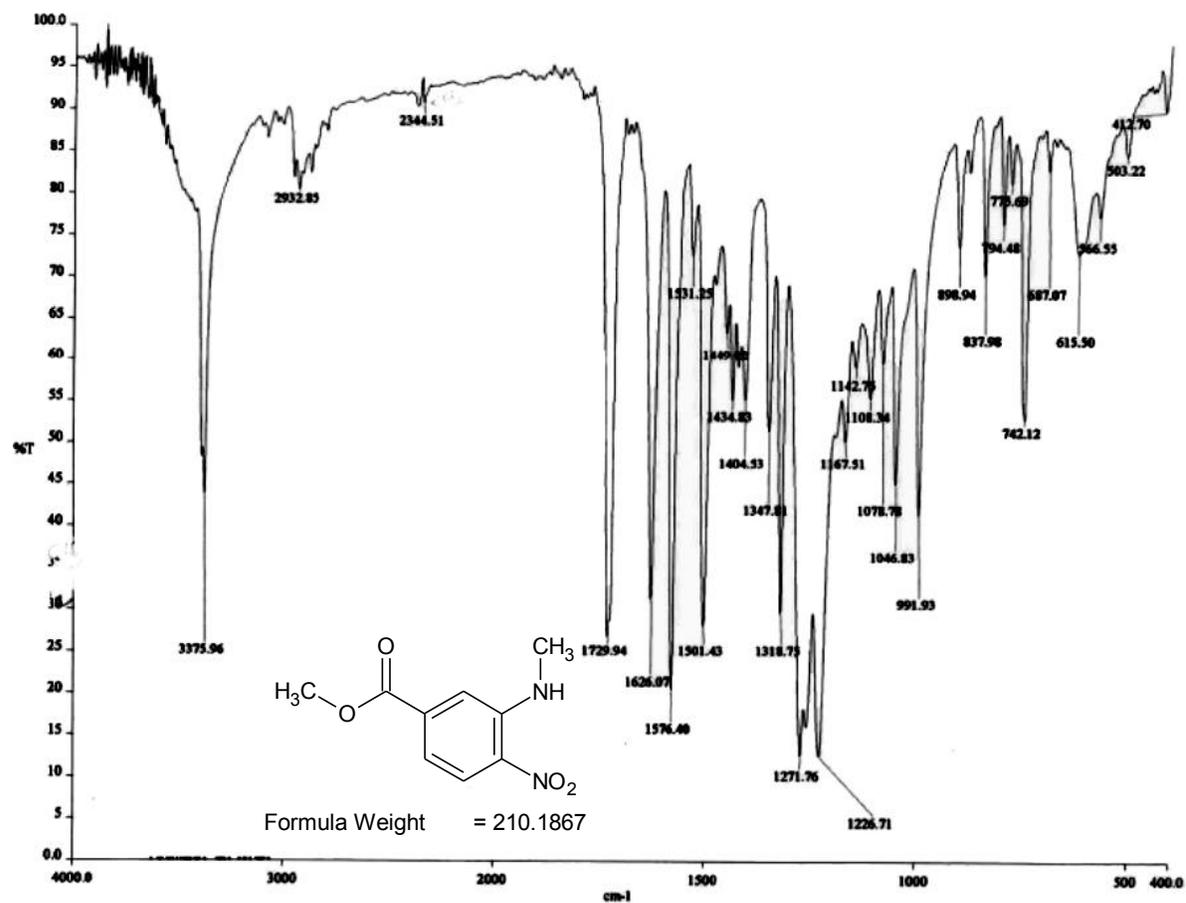


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

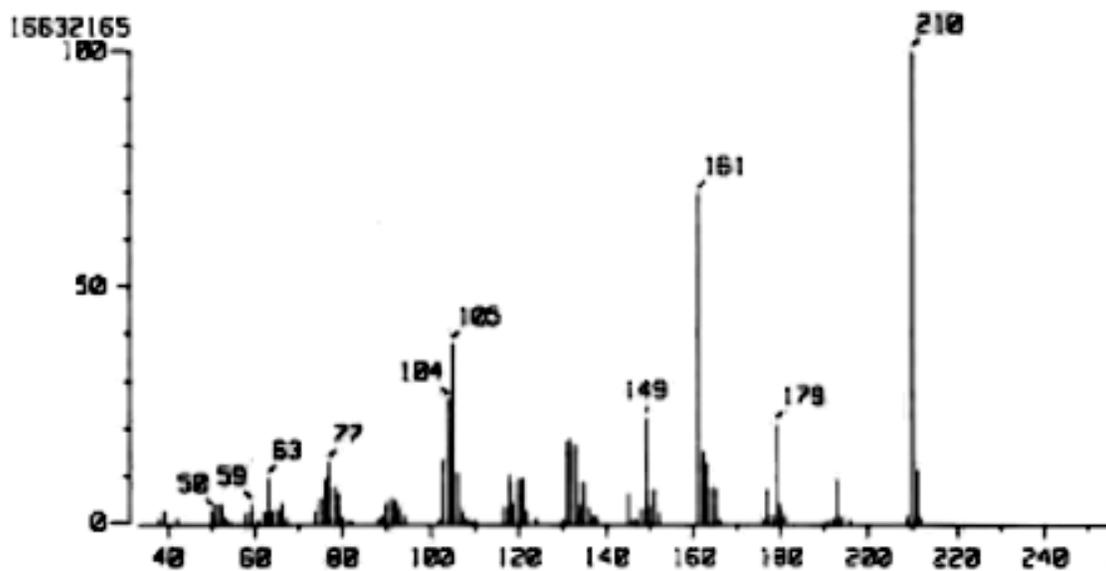


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 6-Cloro-2-(4-nitrofenil)-1H-bencimidazol-4(7)-carboxilato de metilo.

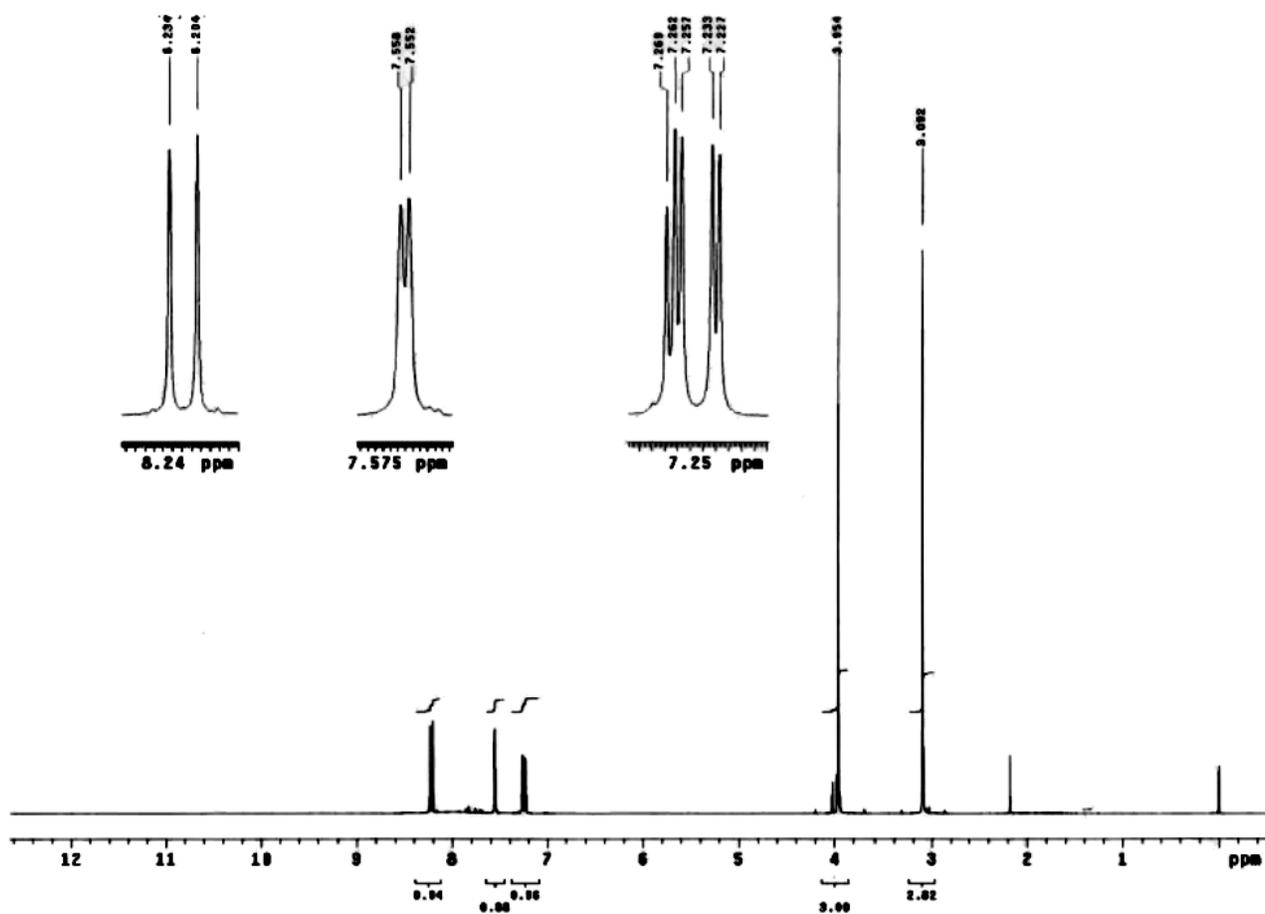
XI.4.38. Espectroscopía y espectrometría de 19



IR (pastilla, KBr, cm<sup>-1</sup>): 3-Metilamino-4-nitrobenzoato de metilo.

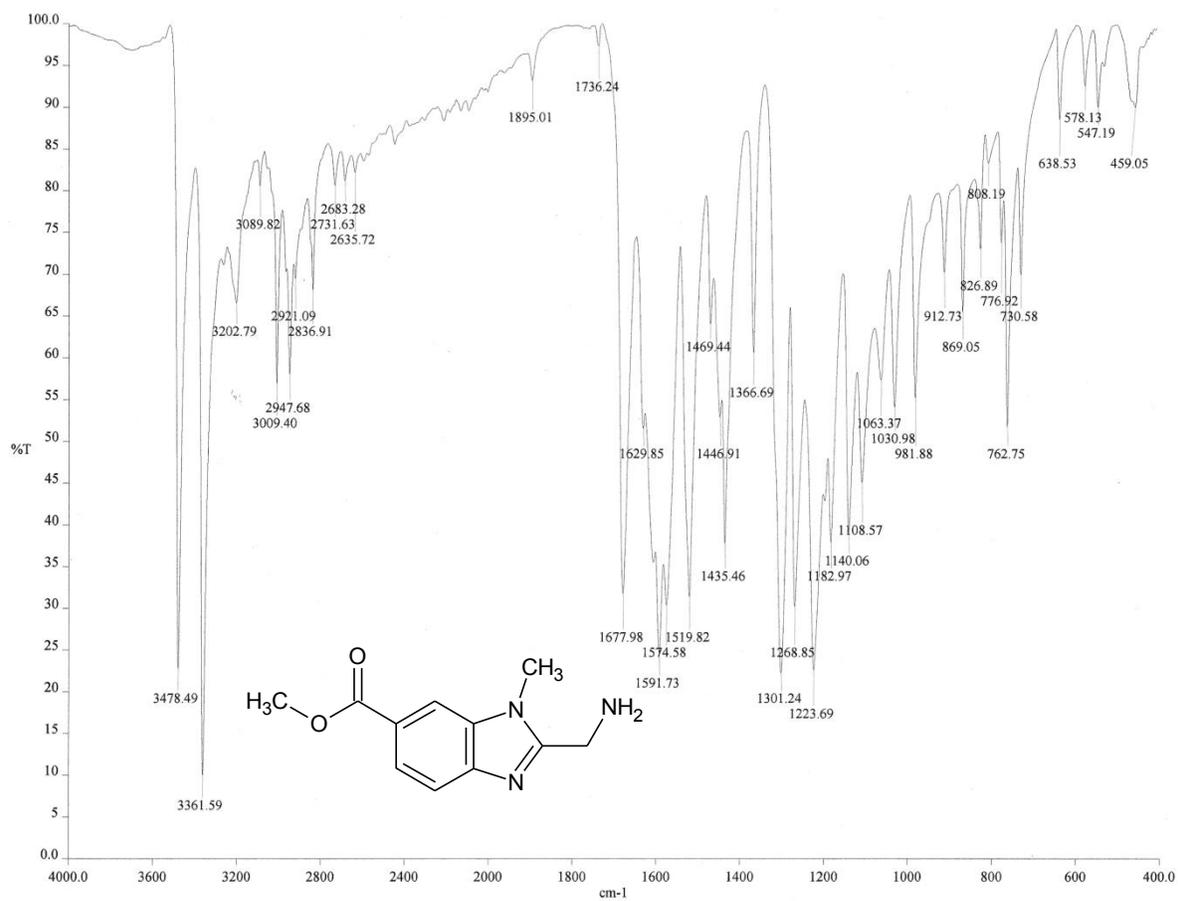


EM (ID/ID, m/z): 3-Metilamino-4-nitrobenzoato de metilo.

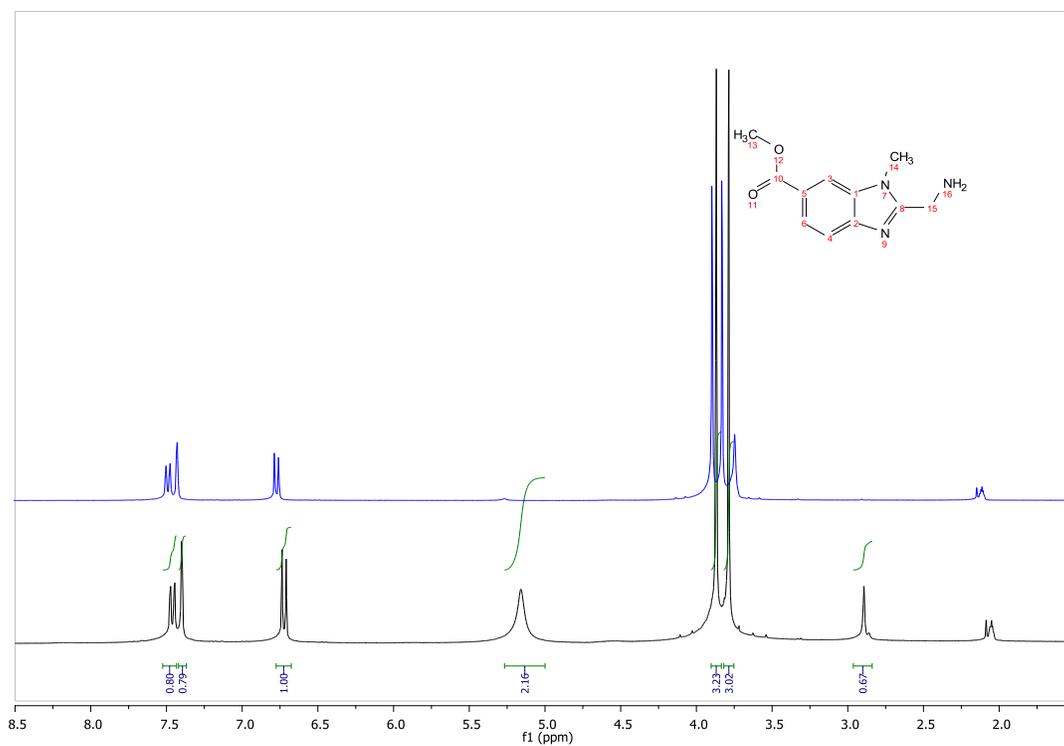


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm): 3-Metilamino-4-nitrobenzoato de metilo.

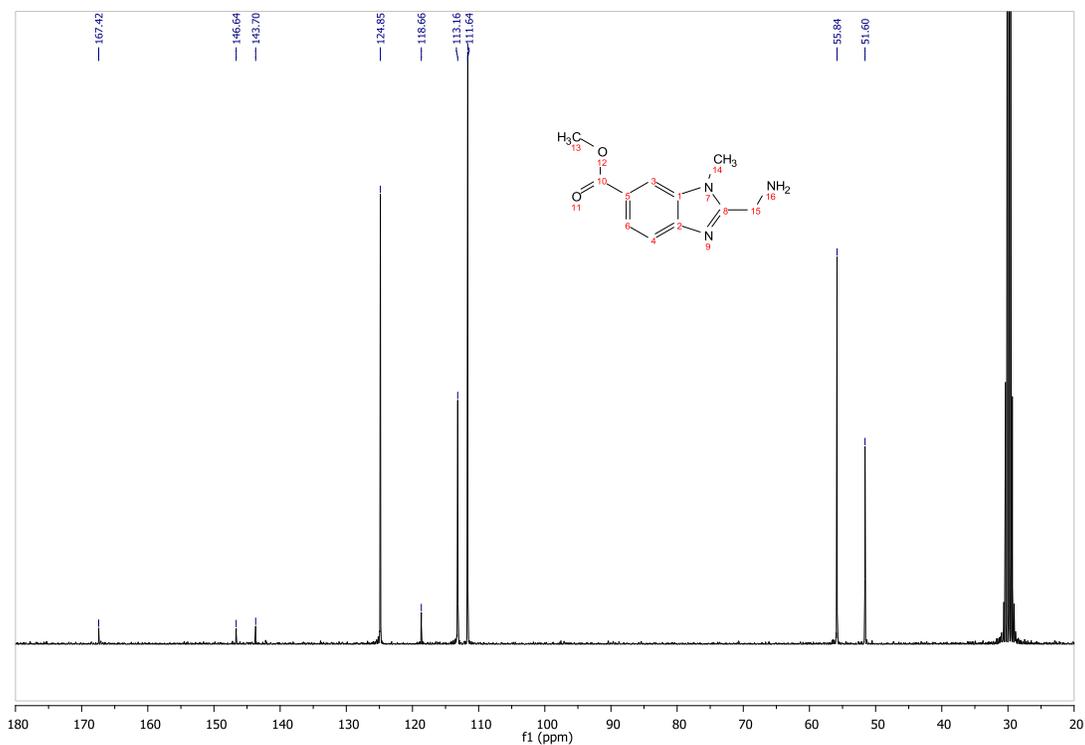
### XI.4.39. Espectroscopía y espectrometría de 21



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 2-(Aminometil)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo.

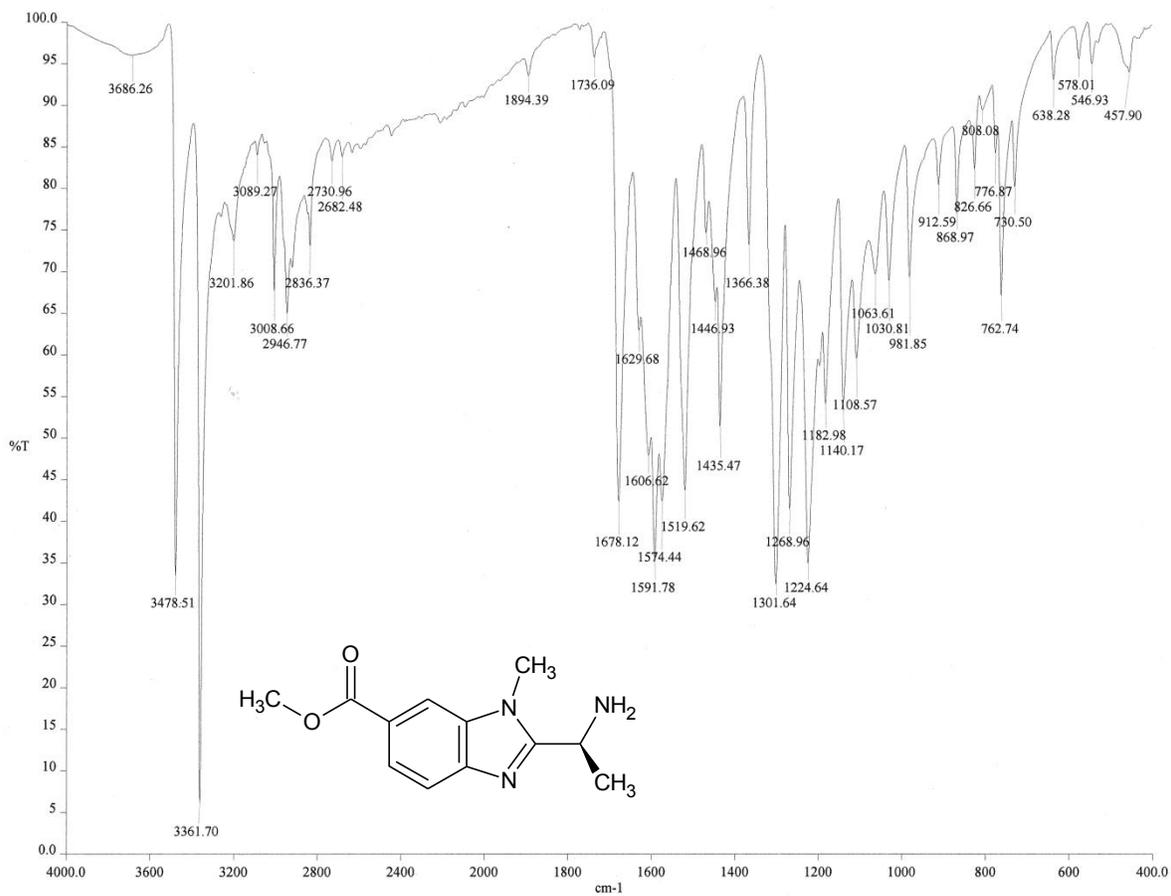


RMN  $^1\text{H}$  (TMS, Acetona- $d_6$ , 300 MHz, ppm): 2-(Aminometil)-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

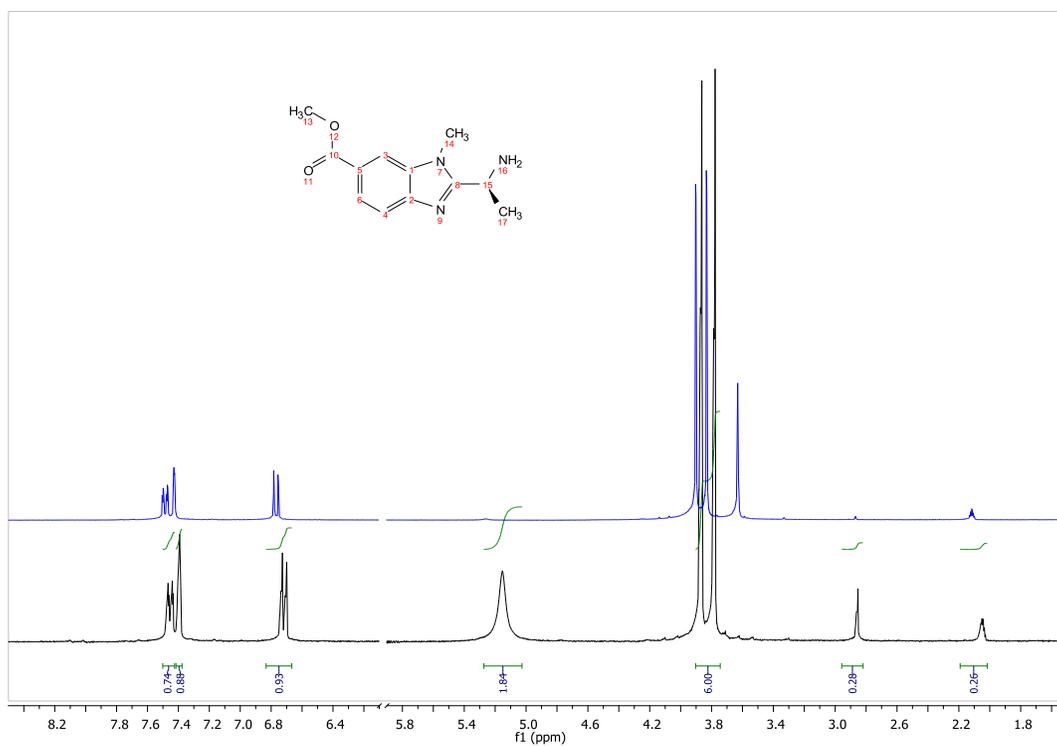


RMN  $^{13}\text{C}$  (Acetona- $d_6$ , 75 MHz, ppm): 2-(Aminometil)-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

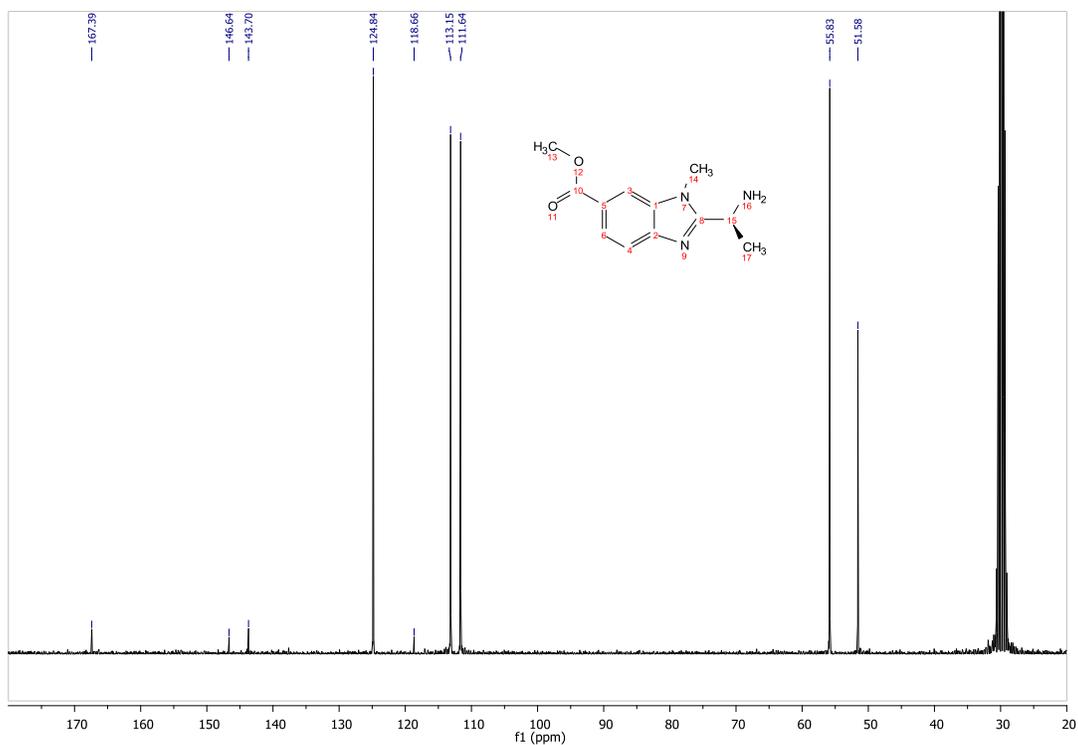
#### XI.4.40. Espectroscopía y espectrometría de 22



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 2-[(1S)-1-aminoetil]-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo.

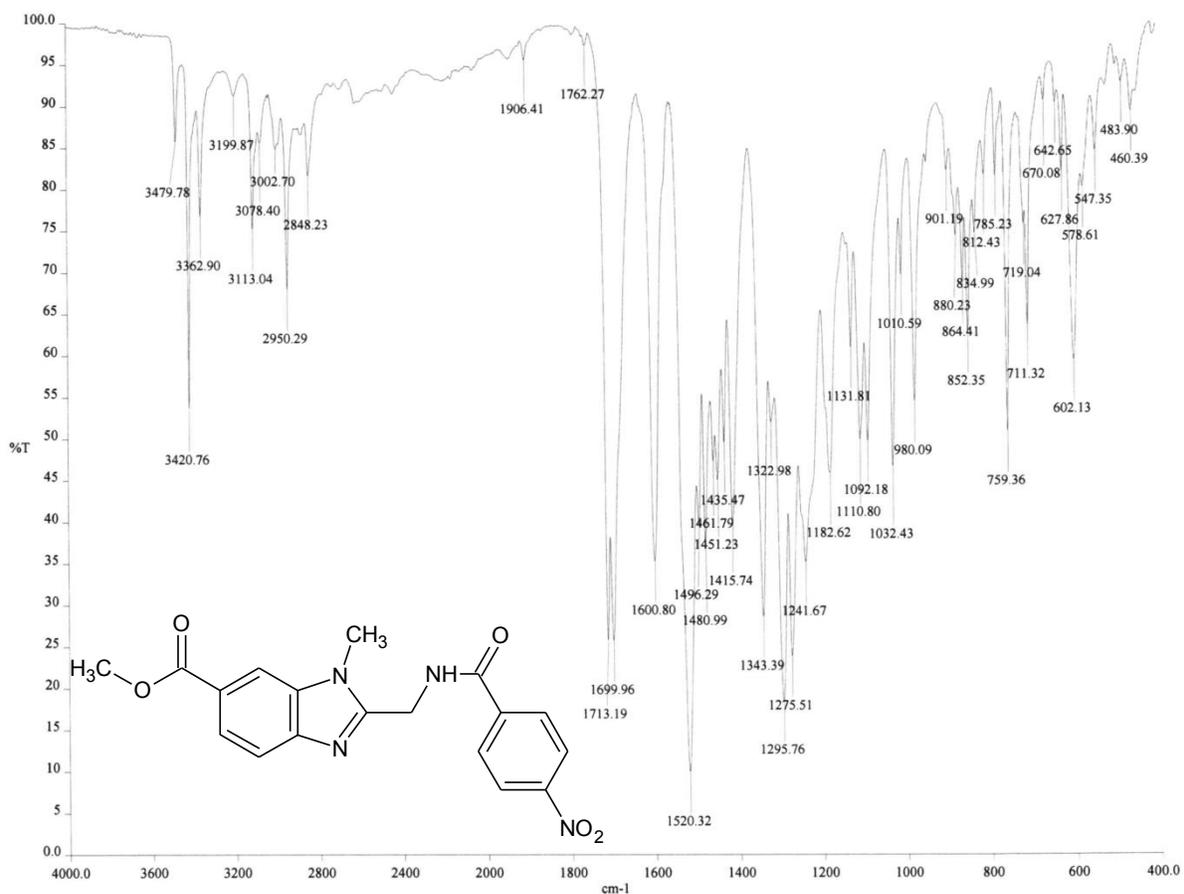


RMN <sup>1</sup>H (TMS, Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 2-[(1S)-1-aminoetil]-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

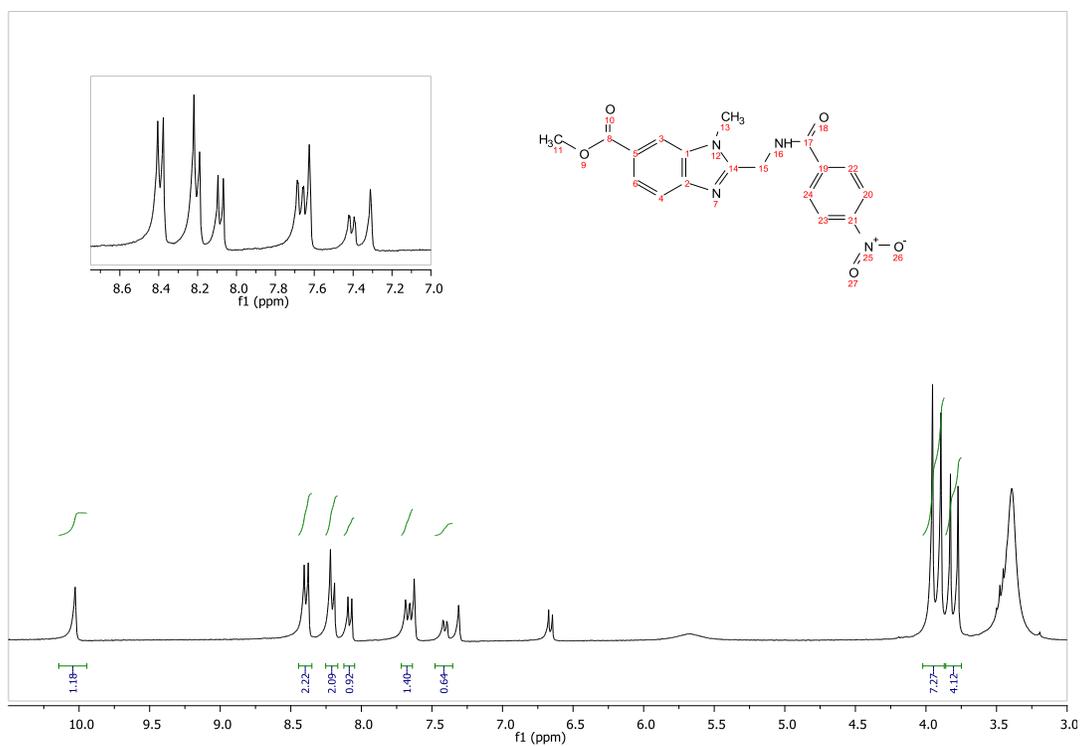


RMN <sup>13</sup>C (Acetona-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 2-[(1S)-1-aminoetil]-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

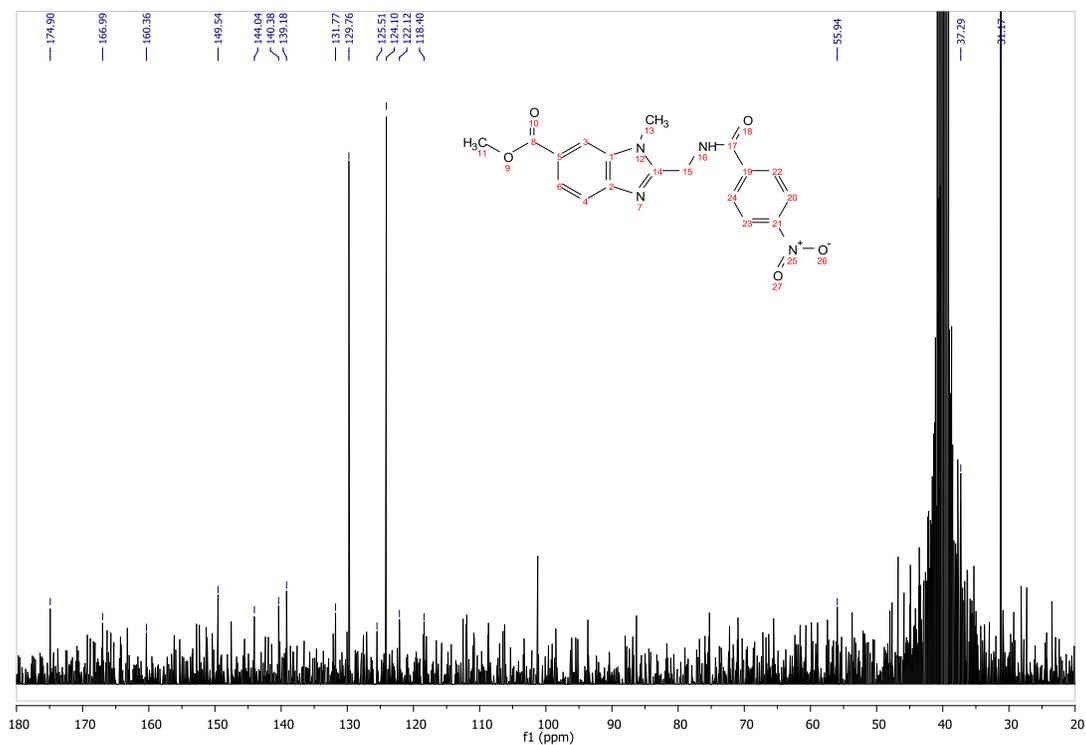
### XI.4.41. Espectroscopía y espectrometría de 24



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 1-Metil-2-[[4-nitrobenzoil] amino]metil}-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo

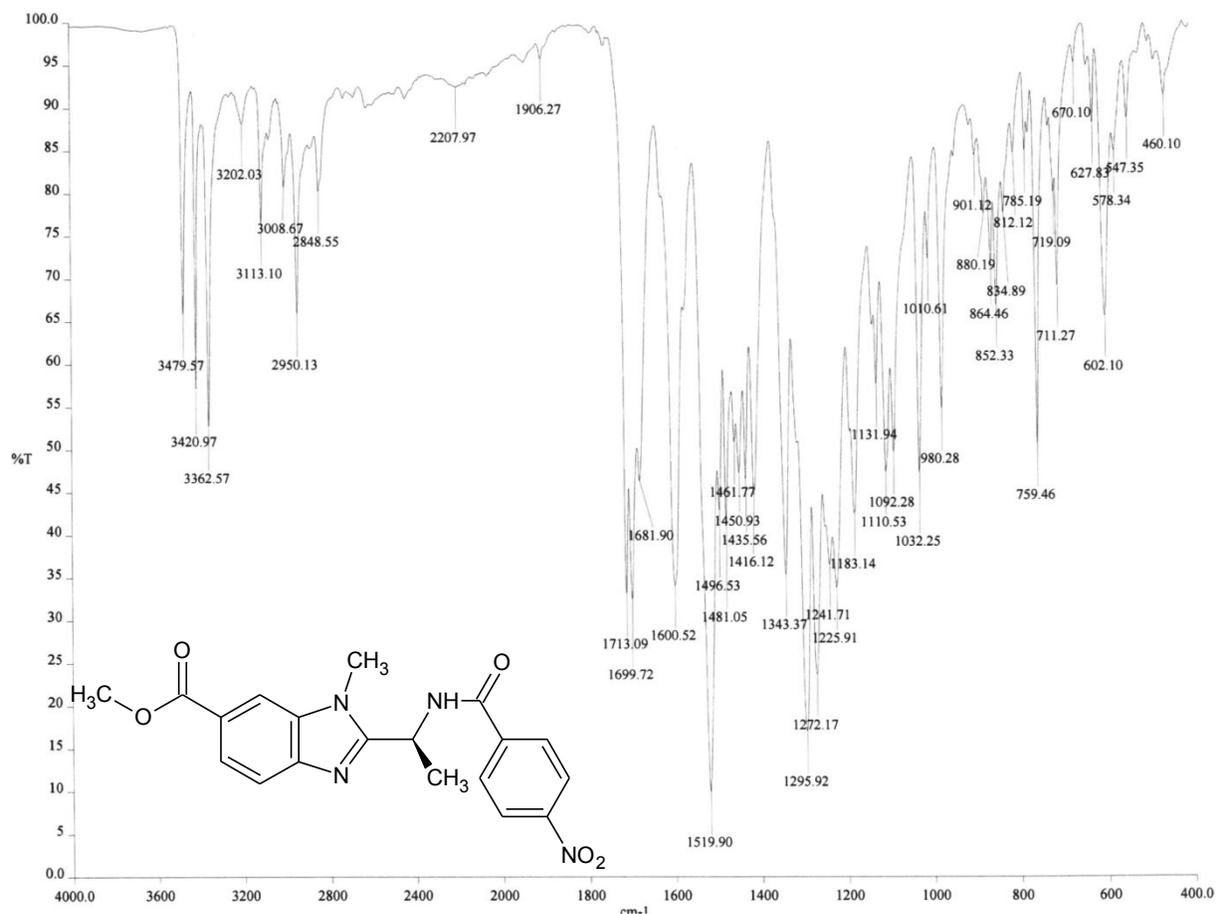


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 1-Metil-2-[[4-nitrobenzoi] amino]metil}-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

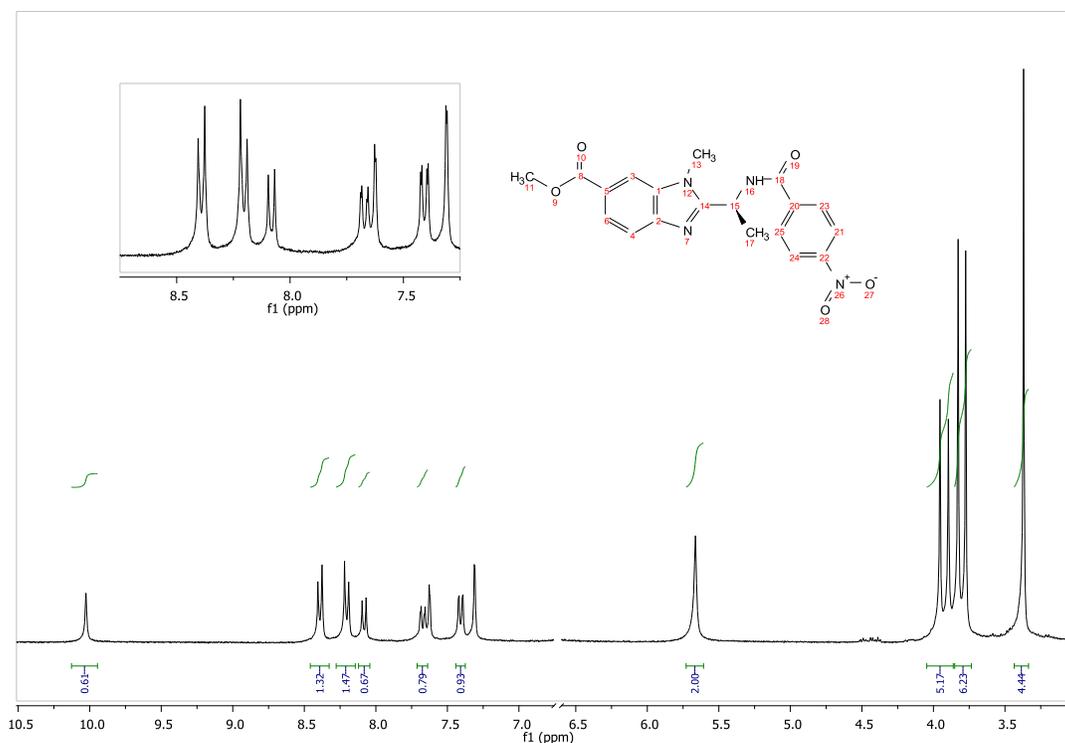


RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 1-Metil-2-[[4-nitrobenzoi] amino]metil}-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

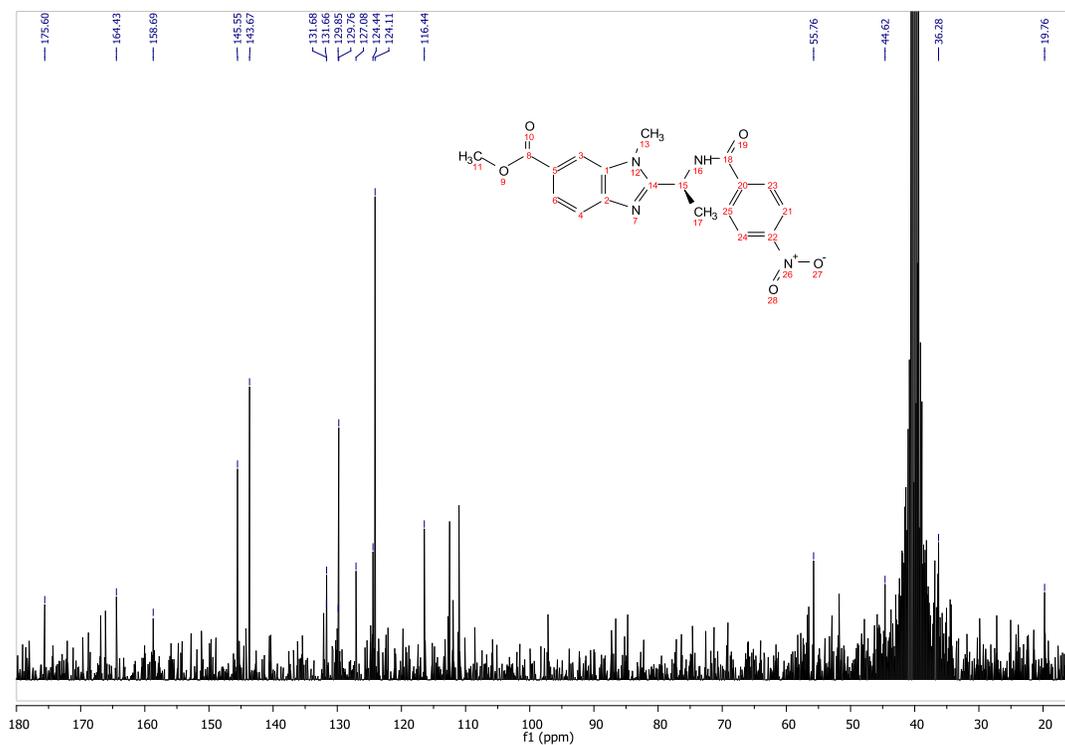
### XI.4.42. Espectroscopía y espectrometría de 25



IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 1-Metil-2-([(1S)-1-(4-nitrobenzoi)amino]etil)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

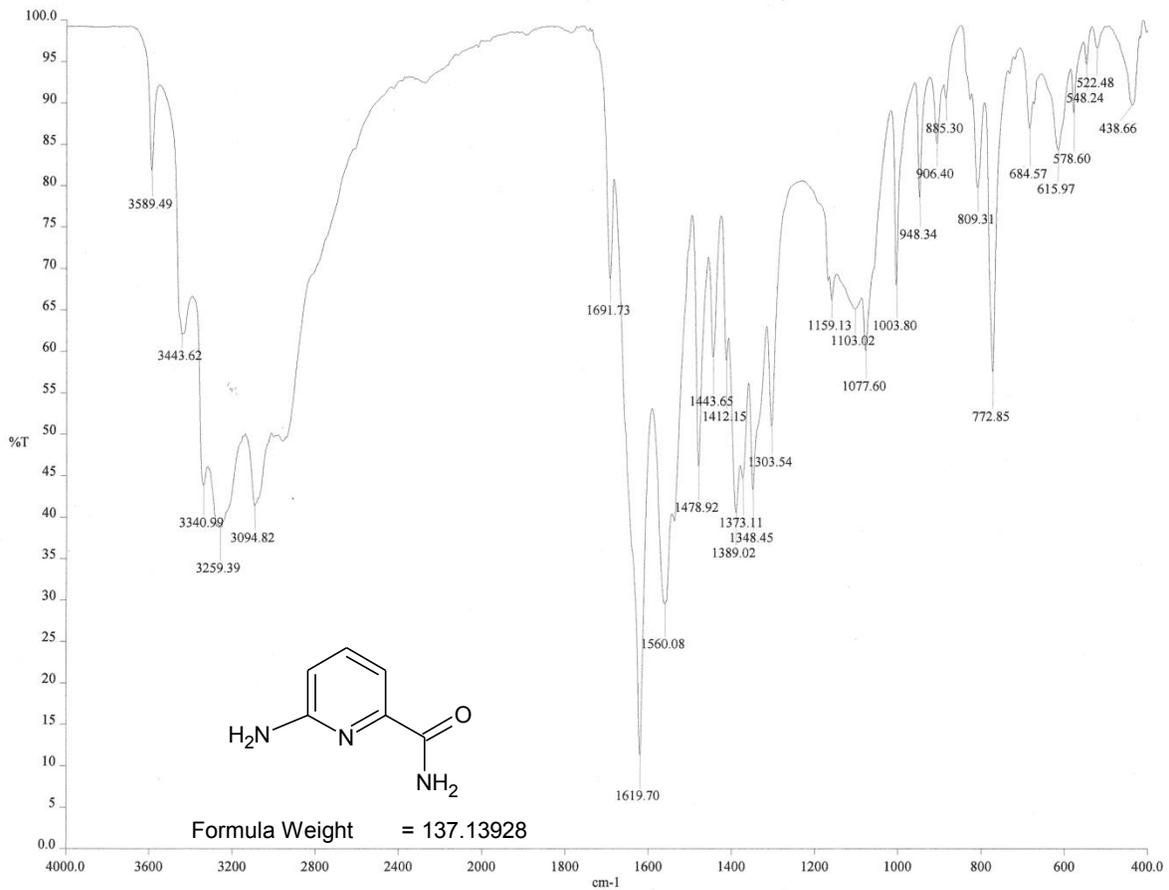


RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 1-Metil-2-[[1-(4-nitrobenzoi)amino]etil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.



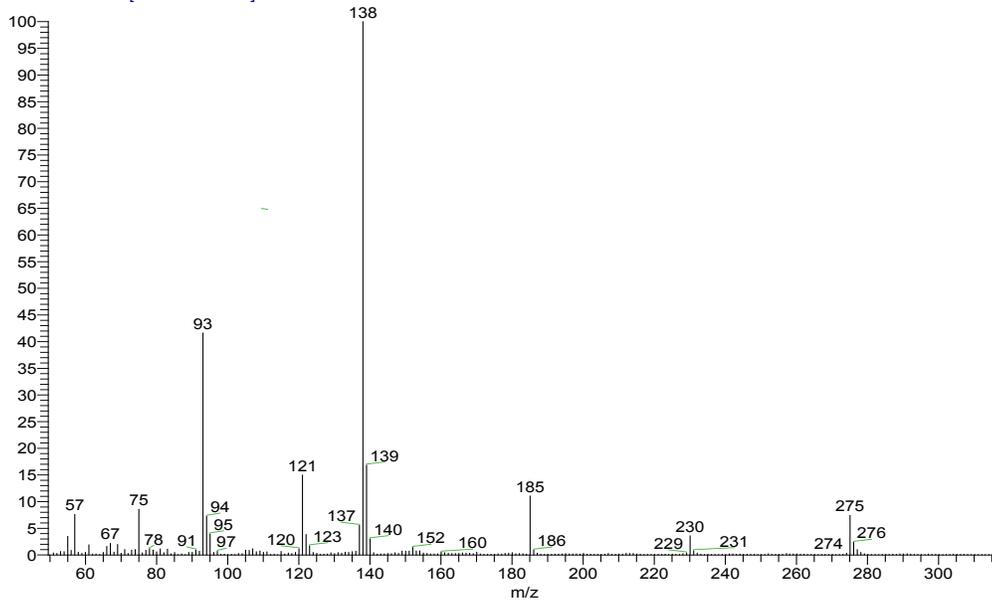
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm): 1-Metil-2-[[1-(4-nitrobenzoi)amino]etil]-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

### XI.4.43. Espectroscopía y espectrometría de 27

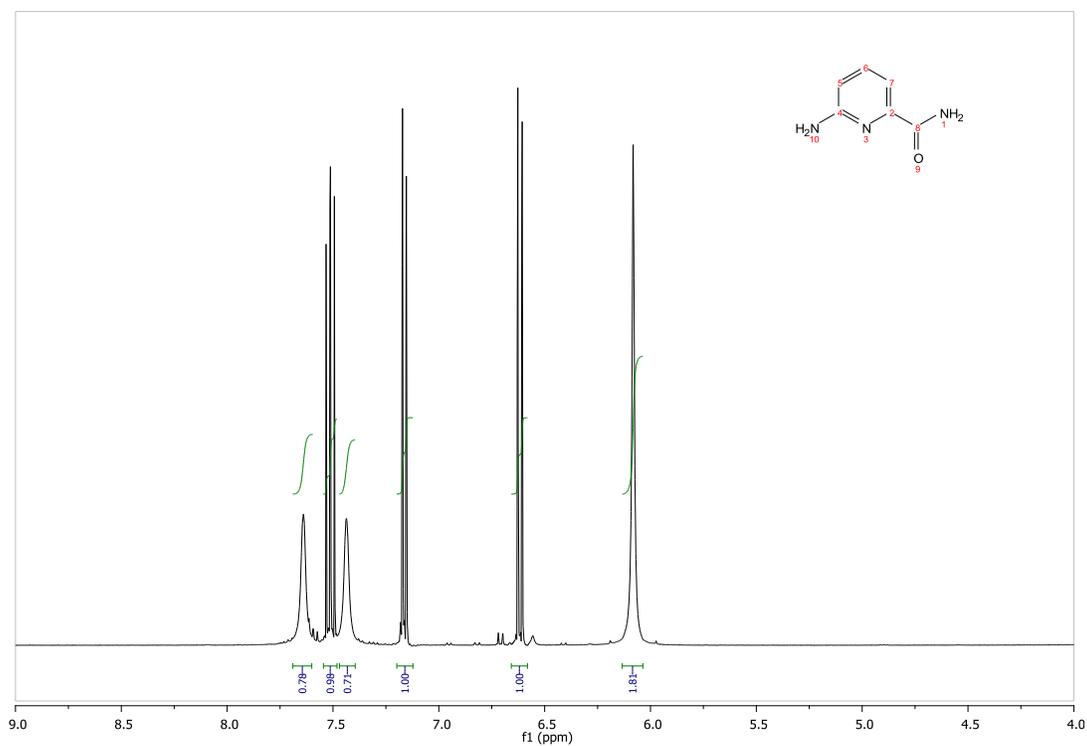


IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: 6-Aminopiridin-2-carboxamida.

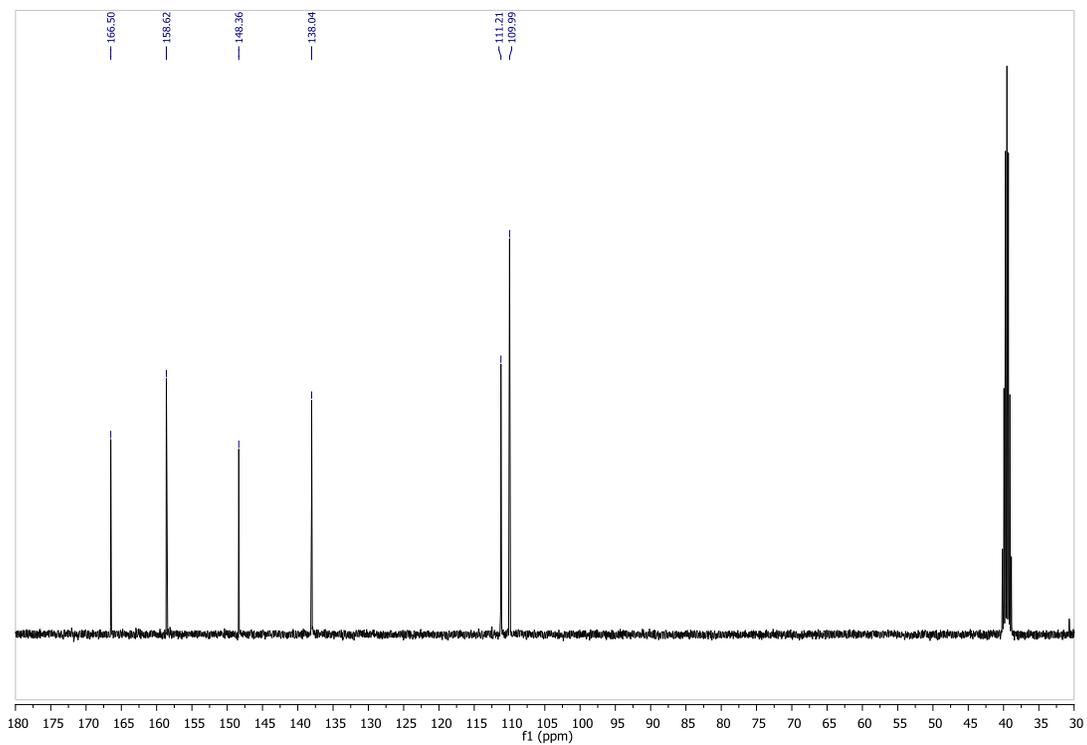
OT7601\_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 6.56E7  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]



EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 6-Aminopiridin-2-carboxamida.



RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz, ppm) 6-Aminopiridin-2-carboxamida.



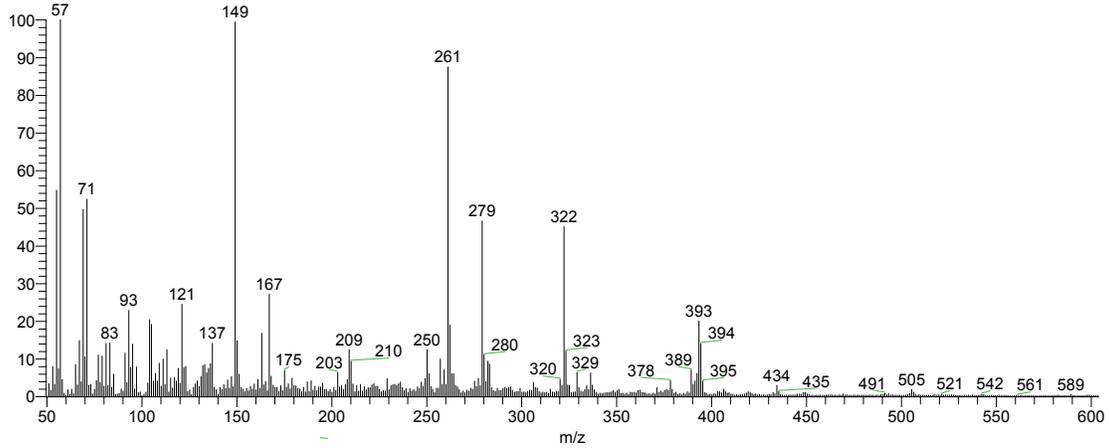
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz, ppm): 6-Aminopiridin-2-carboxamida.

## XI.4.44. Espectrometría de masas de 28

sz-comment

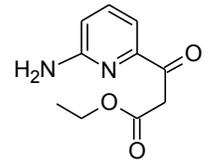
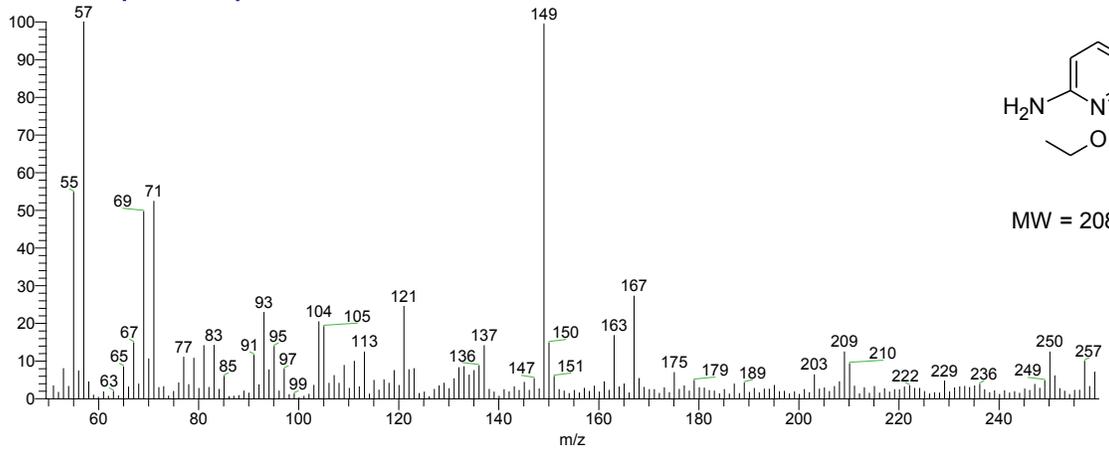
OT7645\_2 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.02E7

T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]



OT7645\_2 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.02E7

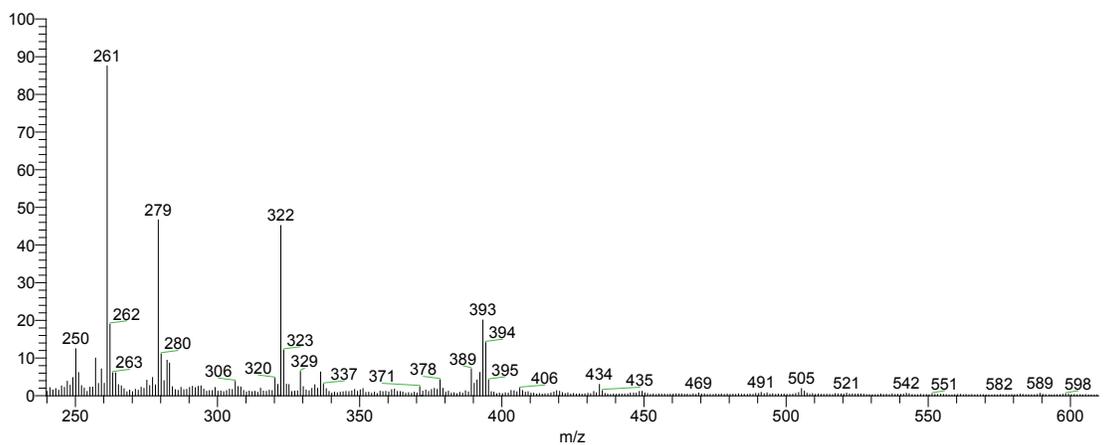
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]



MW = 208.21388

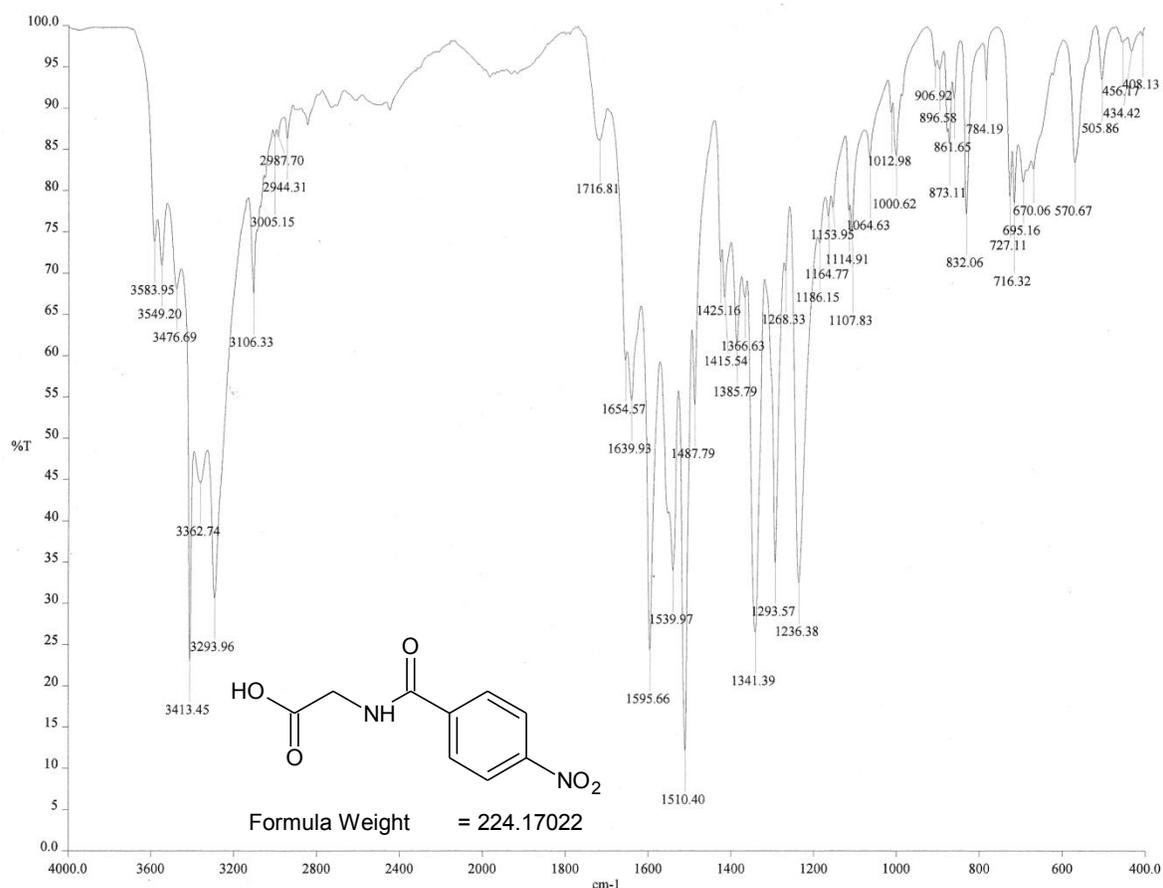
OT7645\_2 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.02E7

T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]

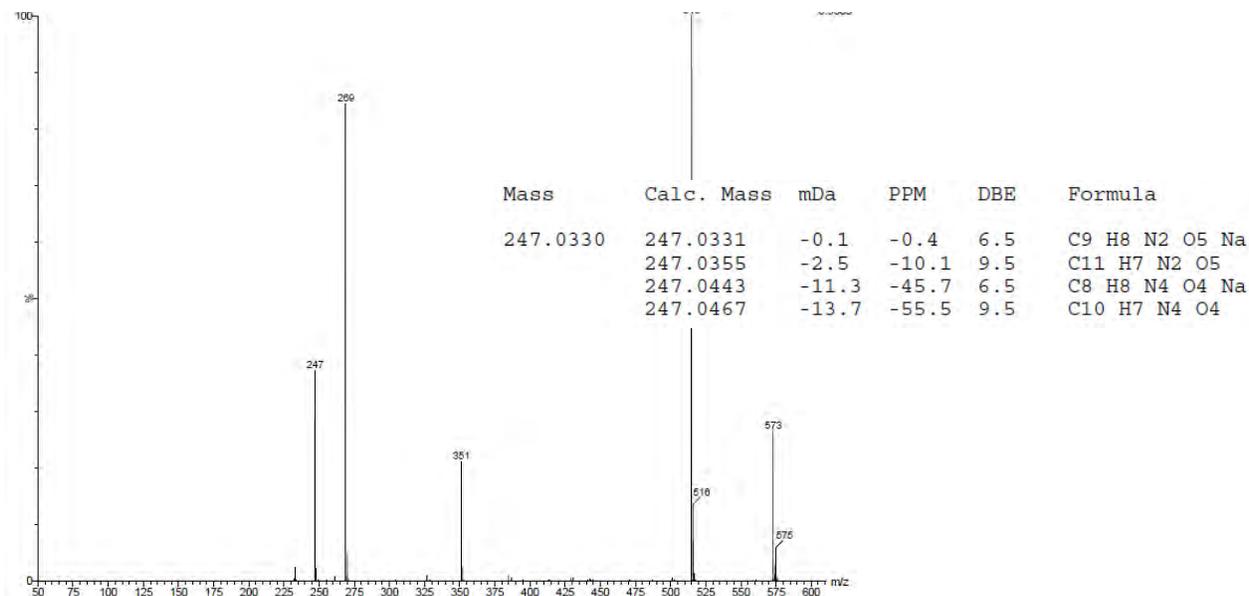


EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 3-(6-Aminopiridin-2-il)-3-oxopropanoato de etilo.

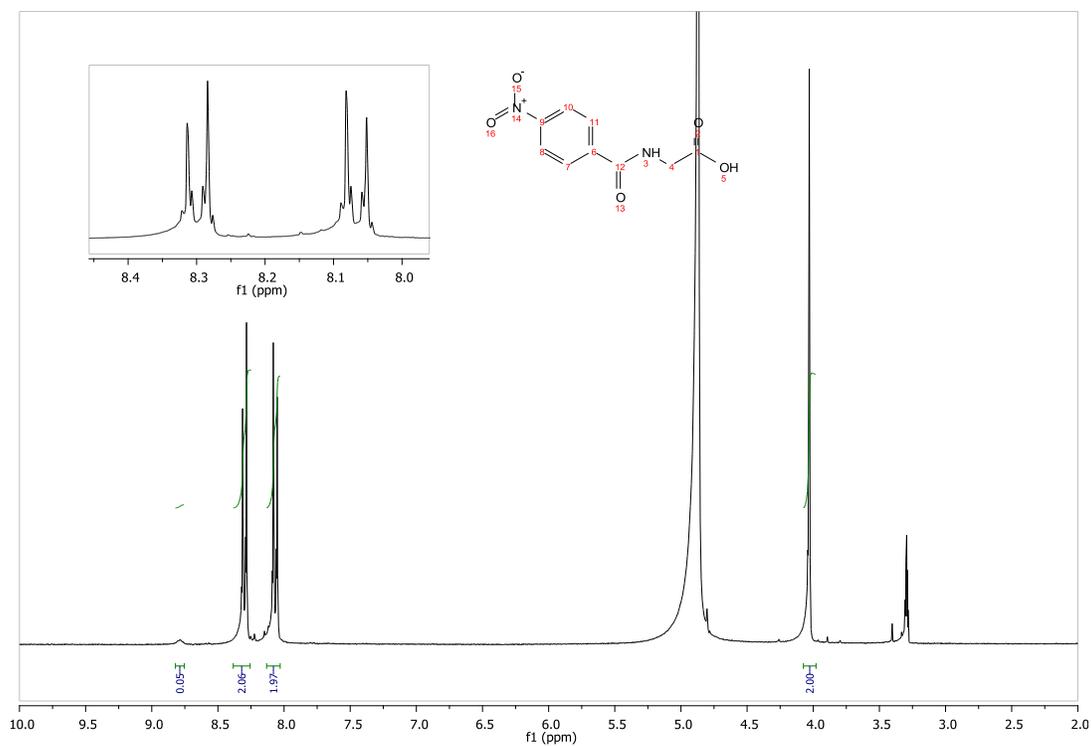
### XI.4.45. Espectroscopía y espectrometría de 29



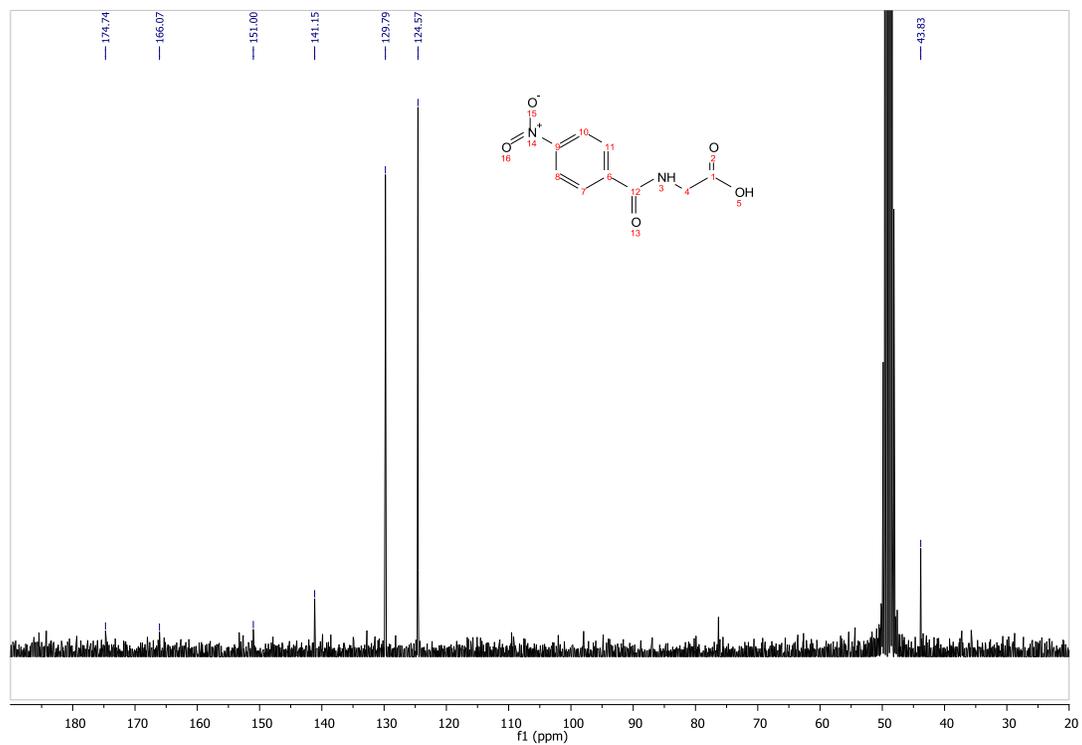
IR (FTIR-ATR) cm<sup>-1</sup>: Ácido [(4-nitrobenzoil)amino]acético.



EM (TOF-ES, m/z): Ácido [(4-nitrobenzoil)amino]acético.



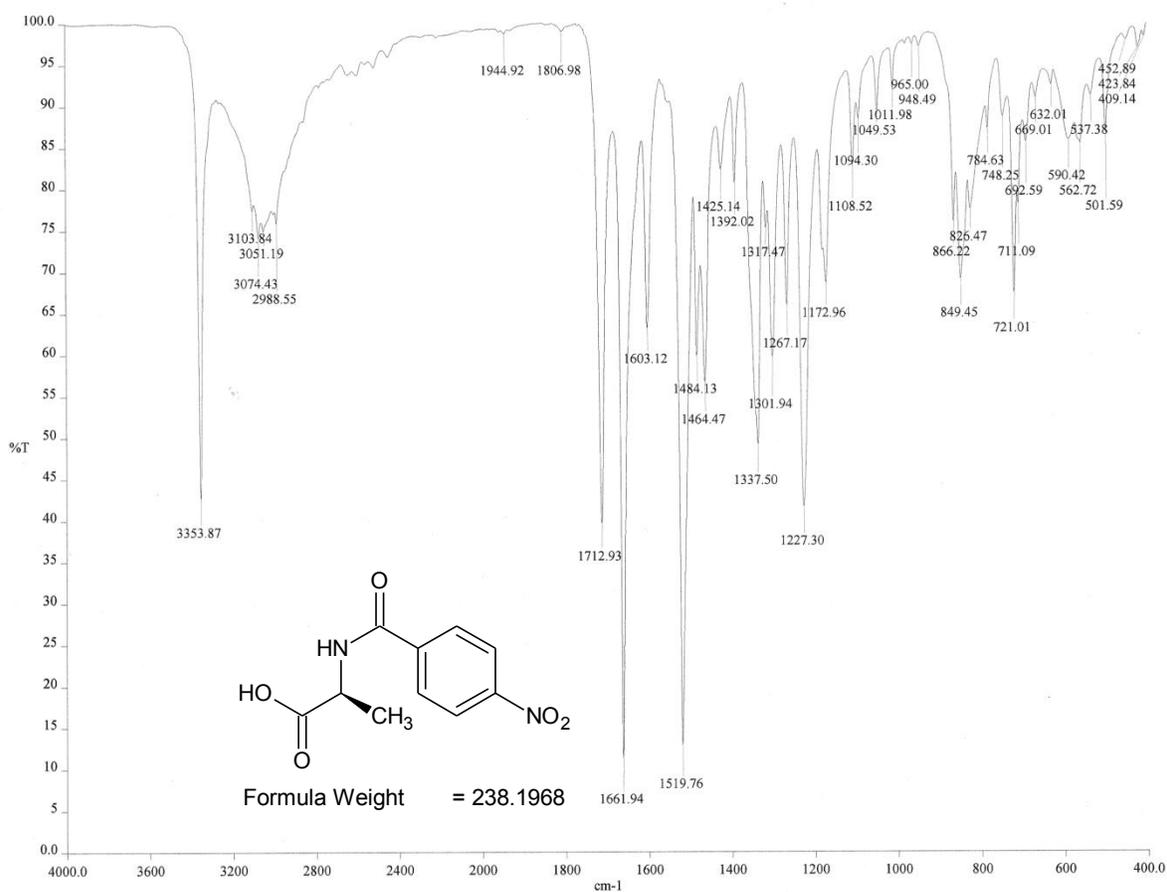
RMN  $^1\text{H}$  (TMS, Metanol- $d_4$ , 300 MHz, ppm): Ácido [(4-nitrobenzoil)amino]acético.



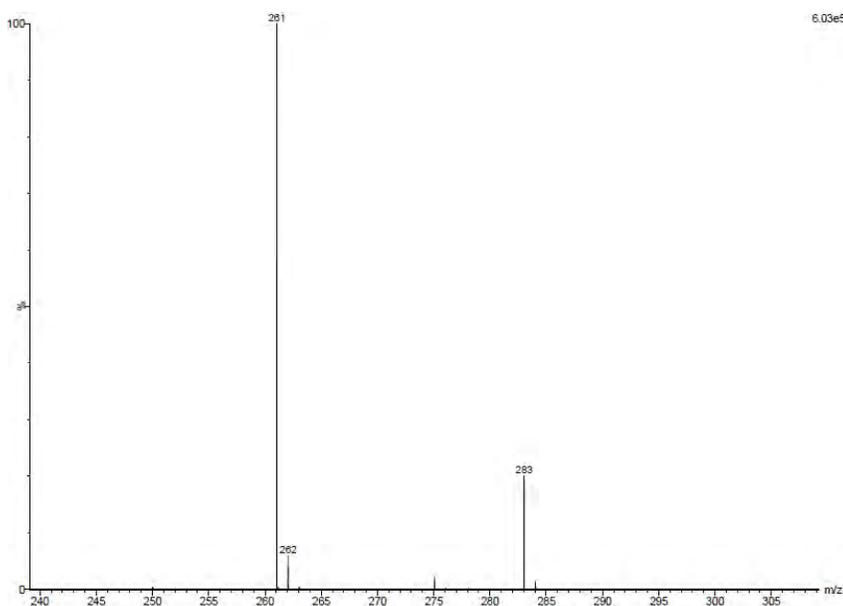
RMN  $^{13}\text{C}$  (Metanol- $d_4$ , 75 MHz, ppm): Ácido [(4-nitrobenzoil)amino]acético.



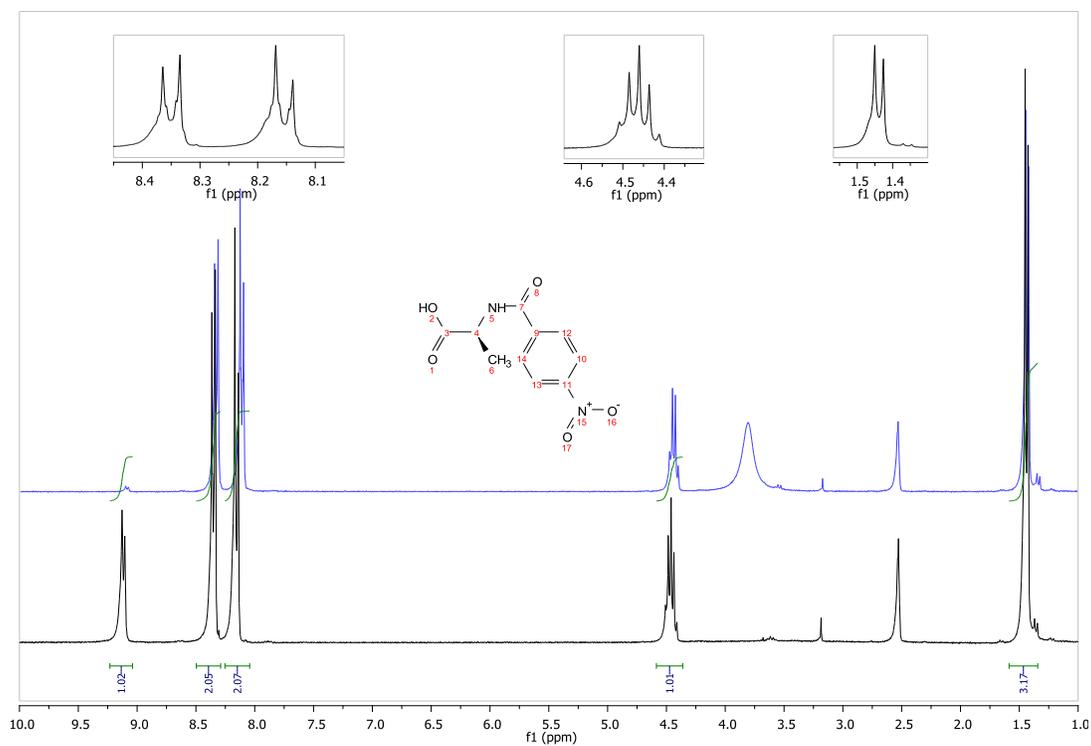
## XI.4.46. Espectroscopía y espectrometría de 30



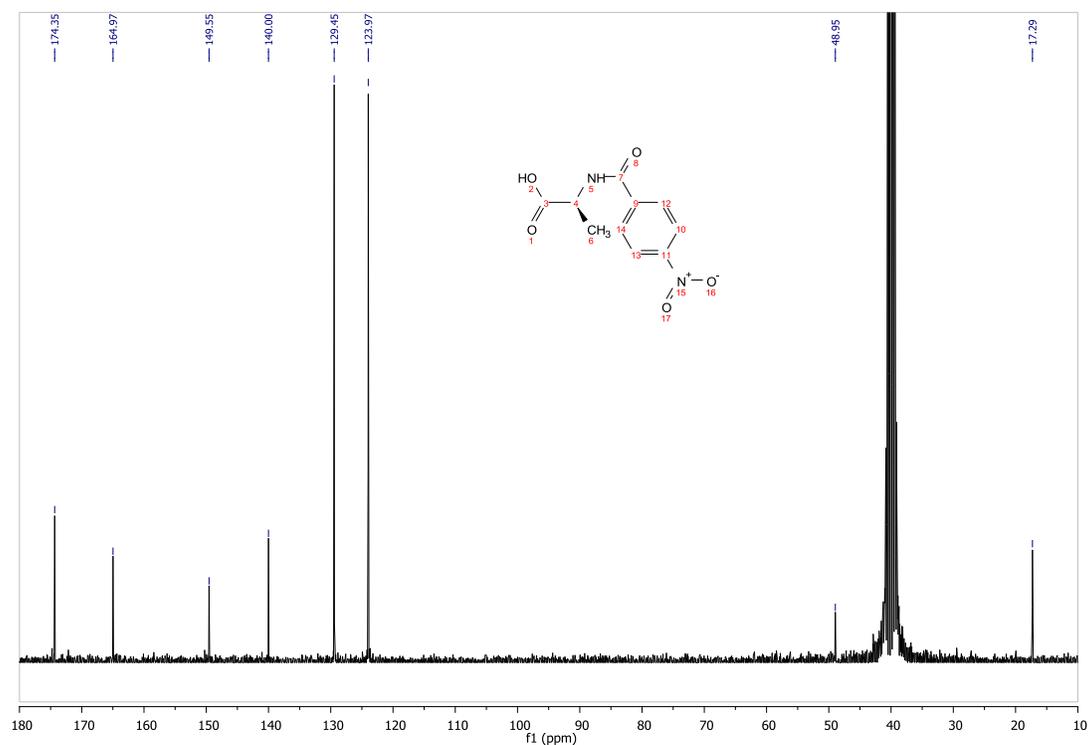
IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : Ácido (2S)-2-[(4-nitrobenzoyl) amino]propanoico.



EM (TOF-ES,  $m/z$ ): Ácido (2S)-2-[(4-nitrobenzoyl) amino]propanoico.

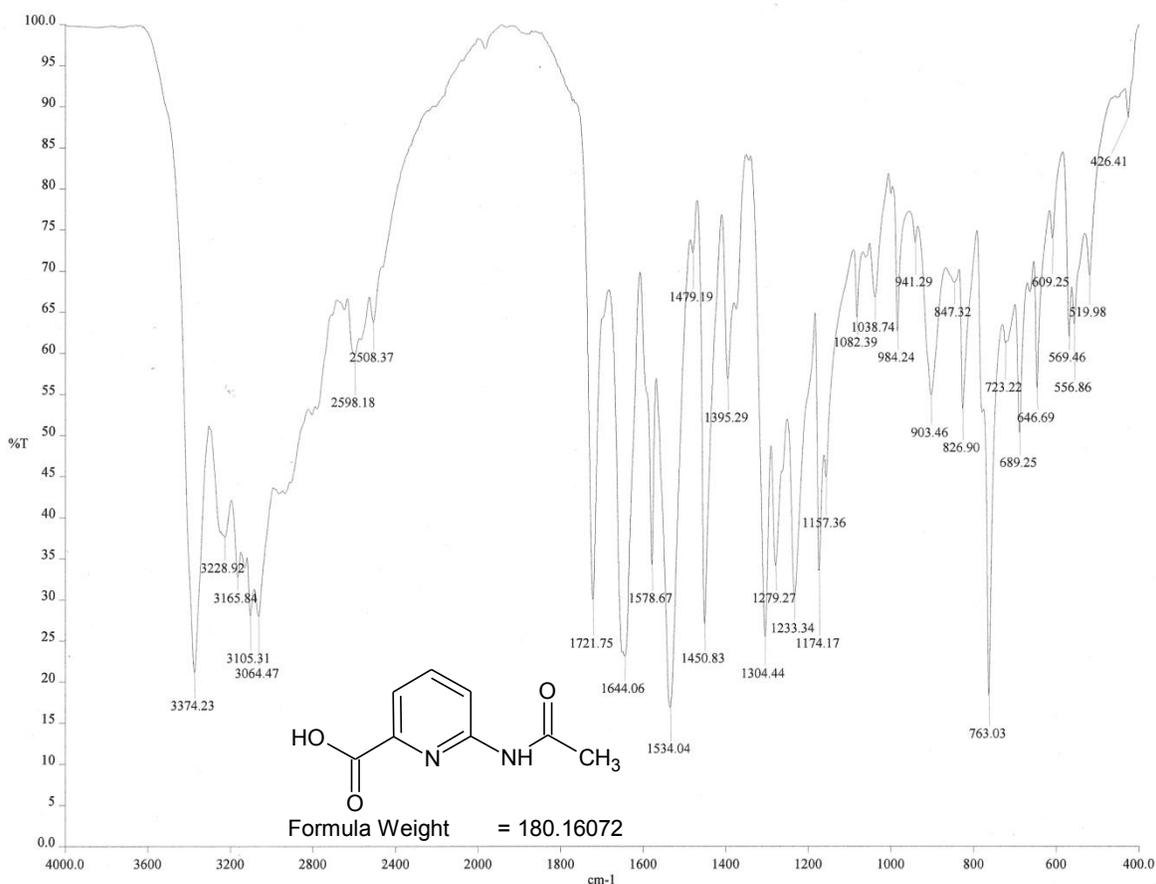


RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm): Ácido (2S)-2-[(4-nitrobenzoyl) amino]propanoico.



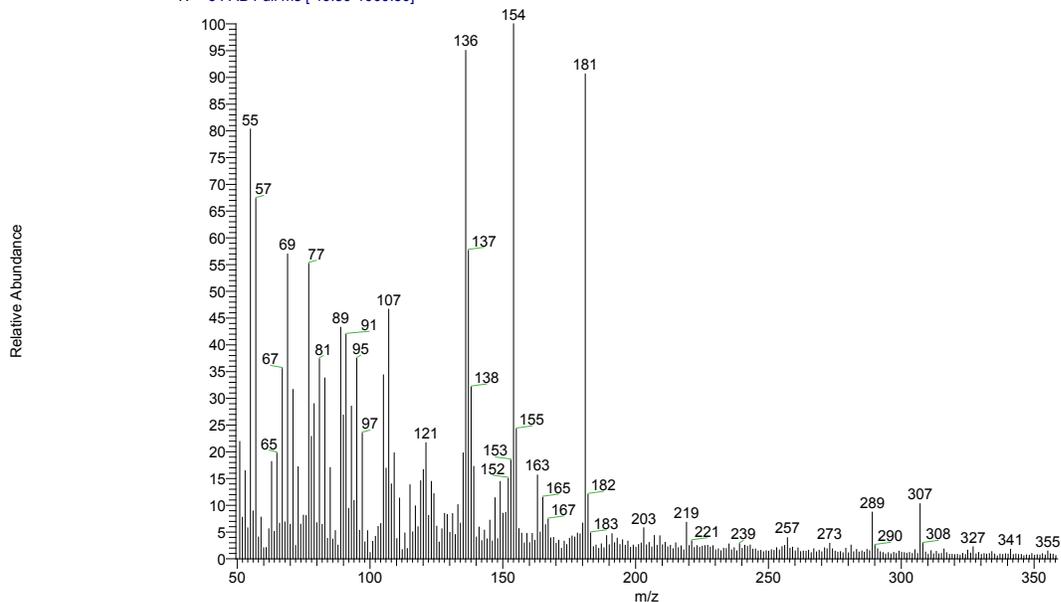
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 MHz, ppm): Ácido (2S)-2-[(4-nitrobenzoyl) amino]propanoico.

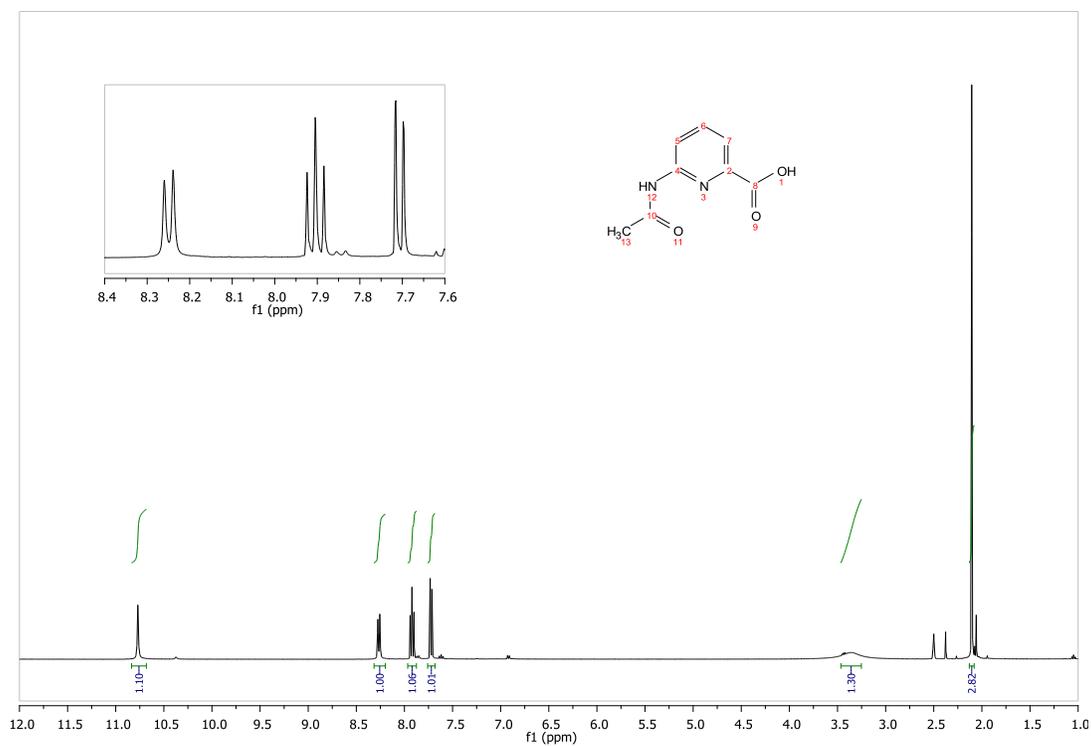
# XI.4.47. Espectroscopía y espectrometría de 31



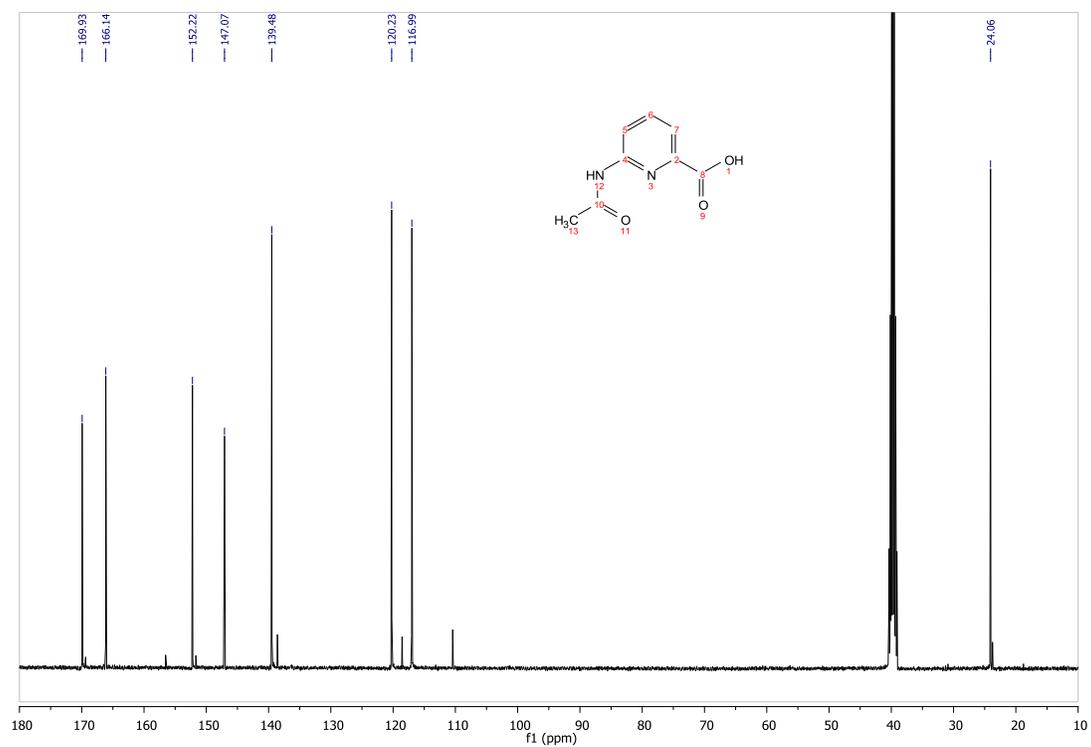
IR (FTIR-ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : Ácido-6-(acetilamino)piridin-2-carboxílico.

OT7425\_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 7.00E6  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1000.50]





RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz, ppm) Ácido-6-(acetilamino)piridin-2-carboxílico.

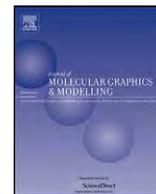


RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz, ppm): Ácido-6-(acetilamino)piridin-2-carboxílico.



Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Molecular Graphics and Modelling

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/JMGM](http://www.elsevier.com/locate/JMGM)

## The design and inhibitory profile of new benzimidazole derivatives against triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*: A problem of residue motility<sup>☆</sup>

Antonio Romo-Mancillas<sup>a</sup>, Alfredo Téllez-Valencia<sup>b</sup>, Lilián Yépez-Mulia<sup>c</sup>, Francisco Hernández-Luis<sup>a</sup>, Alicia Hernández-Campos<sup>a</sup>, Rafael Castillo<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF 04510, Mexico

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Centro de Investigaciones en Alimentos y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango 34000, Mexico

<sup>c</sup> Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, IMSS, México DF, Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 10 February 2011

Received in revised form 18 June 2011

Accepted 21 June 2011

Available online 29 June 2011

#### Keywords:

Docking

Triosephosphate isomerase

Benzimidazole

Homodimeric interface

### ABSTRACT

To develop a new set of compounds with inhibitory activity against the triosephosphate isomerase of *Trypanosoma cruzi* (TcTIM), a group of benzimidazole derivatives was studied using four different docking procedures. These docking procedures differ in the number and type of mobile residues considered in the analysis. As a result of this methodology, a clustered analysis of plausible candidate structures was produced. A different set of previously synthesized compounds was used to validate this analysis. The validation showed that the best results correspond to the docking procedure in which the residues near the hydrophobic pocket of the protein's interface were considered mobile. A binding site for the best candidates was identified. Residues Tyr103, Glu105 and Lys113, among others, are important for the binding of this kind of compound. Residue Tyr103 is different in the human TIM, thus establishing a key feature for the future design of selective inhibitors.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

According to the World Health Organization [1], American trypanosomiasis or Chagas disease affects approximately 28 million people in the American continent, particularly in Latin-American countries. Endemic to this continent, Chagas disease is caused by infection of the flagellated protozoan *Trypanosoma cruzi*. Mild symptoms are common to all infections in the early stages of the disease. However, if left untreated this infection can cause severe organ dysfunction and death in 20–30% of affected individuals several years after infection. Thus, life expectancy for these individuals is diminished by almost 15 years. This disease is considered incurable, without effective treatment, and is classified as “neglected” for economic reasons. Still, some research groups have focused on studying the parasite's metabolic pathways to identify possible drug targets [2]. Among the plethora of biological targets, there has been considerable attention given to block the parasite's only energy supply: the glycolytic pathway [3,4].

Among other enzymes in this metabolic pathway, triosephosphate isomerase (TIM) has been identified as an important enzyme

that acts at a crucial step [3]. This homodimeric enzyme catalyzes the interconversion of dihydroxyacetone-phosphate (DHAP) to glyceraldehyde-3-phosphate (G3P) [5]. TIM is present in both human (HsTIM) and *T. cruzi* (TcTIM) cells, and it contains a highly conserved catalytic site. These facts make difficult to design drugs that are focused on this site. Therefore, to inhibit this enzyme a putative “allosteric” control site, which is extremely hydrophobic and is located at the homodimeric interface, has been proposed [6,7]. The conforming residues vary from species to species. For example, this hydrophobic site in TcTIM is formed by aromatic residues, whereas aliphatic and aromatic residues in HsTIM [8]. Several efforts have been made to find a selective inhibitor to TcTIM, among these brevifolin derivatives extracted from natural products [9], heterocyclic systems like phenazine dioxides, thiadiazines and thiazoles among others found by high-throughput screening [10], and a group of amphiphilic benzothiazole derivatives [8,11,12] that have been extensively studied *in silico* [13–16]. It could be extracted from these works that the interface of TcTIM has affinity for molecules that are mostly aromatic heterocyclic systems.

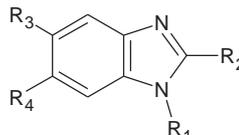
Our research group has synthesized a large number of benzimidazole derivatives with antiparasitic activity [17–19]. Some of these compounds present activity, ranging from poor to mild, as TcTIM inhibitors (see below). Since these benzimidazole derivatives act as inhibitors, broadening the spectra of scaffolds that could bind to this enzyme, a subsequent task would be to identify the

<sup>☆</sup> Taken in part from the PhD thesis of Antonio Romo-Mancillas.

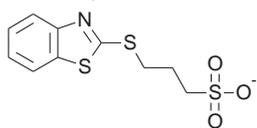
\* Corresponding author. Tel.: +52 5556225287; fax: +52 5556225329.

E-mail address: [rafaelc@servidor.unam.mx](mailto:rafaelc@servidor.unam.mx) (R. Castillo).

**Table 1**  
Compounds used for this study.

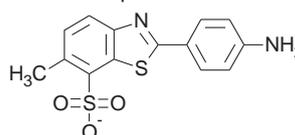
Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> <sup>a</sup>	Percent TcTIM inhibition at 100 μM						Percent TcTIM inhibition at 100 μM
						Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> <sup>a</sup>	
<b>1</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NTAC	30	<b>19</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	TAC	Cl	0
<b>2</b>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	NTAC	10	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NTAC	Cl	0
<b>3</b>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	Cl	TAC	7	<b>21</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	TAC	0
<b>4</b>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	Cl	NTAC	29	<b>22</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	NTAC	0
<b>5</b>	H	CH <sub>3</sub>	NTAC	H	30	<b>23</b>	H	SCH <sub>3</sub>	Nph	Cl	13
<b>6</b>	H	SCH <sub>3</sub>	TAC	Cl	8	<b>24</b>	H	MCA	Nph	Cl	60
<b>7</b>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	TAC	Cl	40	<b>25</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Nph	10
<b>8</b>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	NTAC	Cl	50	<b>26</b>	H	CF <sub>3</sub>	Nph	Cl	19
<b>9</b>	H	SCH <sub>3</sub>	NTAC	Cl	30	<b>27</b>	H	MCA	PhS	H	48
<b>10</b>	H	CH <sub>3</sub>	NTAC	Cl	6	<b>28</b>	H	H	NFCZ	H	5
<b>11</b>	H	CF <sub>3</sub>	TAC	H	35	<b>29</b>	H	CH <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
<b>12</b>	H	CF <sub>3</sub>	NTAC	Cl	40	<b>30</b>	H	CF <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
<b>13</b>	H	CF <sub>3</sub>	TAC	Cl	10	<b>31</b>	H	SCH <sub>3</sub>	NFCZ	H	40
<b>14</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	TAC	30	<b>32</b>	CH <sub>3</sub>	H	NFCZ	H	0
<b>15</b>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	TAC	8	<b>33</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
<b>16</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	NTAC	0	<b>34</b>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	NFCZ	H	3
<b>17</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	TAC	0	<b>35</b>	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	NFCZ	H	0
<b>18</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	NTAC	0						

Compound 36



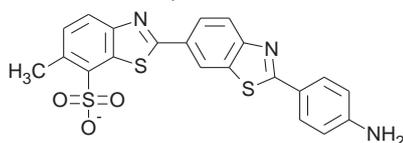
95% inh.<sup>b</sup> (250 μM, estimated 87% at 100 μM)

Compound 37



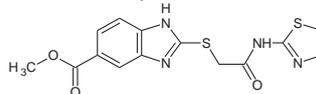
91% inh. (250 μM, estimated 84% at 100 μM)

Compound 38



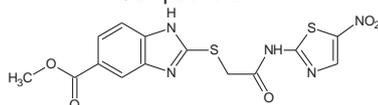
95% inh. (250 μM, estimated 87% at 100 μM)

Compound A



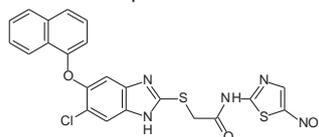
5% inh. (200 μM)

Compound B



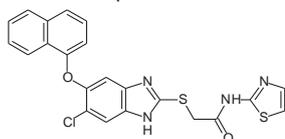
52% inh. (200 μM)

Compound C



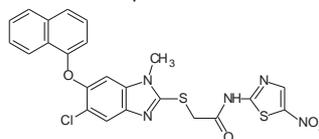
48% inh. (200 μM)

Compound D



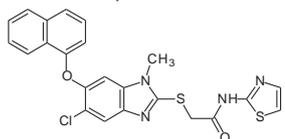
20% inh. (200 μM)

Compound E



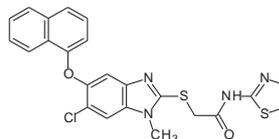
33% inh. (200 μM)

Compound F



34% inh. (200 μM)

Compound G



18% inh. (200 μM)

<sup>a</sup> NTAC: 5-nitro-1,3-thiazol-2-ylaminocarbonyl; TAC: 1,3-thiazol-2-ylaminocarbonyl; Nph: 1-Naphthyl; PhS: Phenylthio; MCA: Methoxycarbonylamino; NFCZ: N-(5-nitrofurazan-2-yl)methylidene carbonylhydrazide.

<sup>b</sup> inh: Percent TcTIM inhibition at the concentration marked in parentheses.

**Table 2**  
Docking procedures.

Docking	I (Rigid)	II (Flexible)	III (Flexible)	IV (Flexible)	
Flexible residues	None	Tyr102 Tyr103 Glu105 Ile109 Lys113	Glu78 Arg99 Tyr103 Glu105 Lys113	Asn67 Ile69 Glu78 Arg99 Tyr102	Tyr103 Glu105 Ile109 Glu112 Lys113
Selection criteria for flexible residues	None	Residues within 5 Å from the conformations of the rigid–flexible docking (I)	Pocket finder SITE-ID®-Sybyl® using a 3 Å protein depth search and 1 Å grid resolution	Residues within 5 Å from the interface center	

**Table 3**  
Docking scores of compounds 1–38.

Compound	Percent TcTIM inhibition at 100 μM	Binding energy (ΔG) (kcal/mol)				Compound	Percent TcTIM inhibition at 100 μM	Binding energy (ΔG) (kcal/mol)			
		I	II	III	IV			I	II	III	IV
1	30	-6.77	-24.63	-22.83	-33.78	20	48	-6.30	-24.39	-23.90	-32.01
2	10	-6.78	-24.86	-23.23	-29.85	21	0	-5.77	-22.51	-20.81	-29.58
3	7	-6.14	-23.07	-21.71	-28.50	22	0	-5.41	-23.96	-23.56	-30.34
4	29	-6.83	-22.93	-21.71	-31.00	23	0	-6.75	-24.37	-22.81	-30.04
5	30	-6.54	-24.11	-22.27	-30.75	24	0	-5.55	-21.73	-24.04	-31.40
6	8	-5.81	-24.04	-21.76	-31.35	25	0	-6.78	-22.66	-22.51	-28.61
7	40	-5.85	-24.34	-21.01	-29.53	26	0	-5.70	-22.56	-22.97	-29.41
8	50	-6.74	-23.22	-21.30	-29.55	27	0	-6.63	-22.63	-22.64	-28.80
9	30	-6.59	-22.81	-23.09	-30.54	28	5	-6.70	-26.26	-23.15	-31.50
10	6	-6.39	-23.67	-22.30	-29.85	29	0	-6.72	-25.47	-22.92	-30.71
11	35	-5.66	-22.77	-22.93	-29.49	30	0	-7.30	-23.72	-22.06	-28.99
12	40	-6.62	-22.46	-23.74	-29.53	31	40	-7.80	-25.32	-24.07	-31.84
13	10	-5.57	-22.31	-22.45	-30.64	32	0	-6.85	-24.04	-23.72	-31.21
14	13	-7.18	-23.49	-23.39	-30.27	33	0	-7.35	-24.68	-23.22	-30.40
15	60	-7.13	-24.41	-23.43	-31.76	34	3	-7.15	-23.17	-23.26	-31.22
16	10	-7.38	-24.79	-24.78	-34.70	35	0	-7.53	-25.36	-25.65	-31.31
17	30	-5.32	-23.93	-23.06	-29.97	36	87	-6.16	-23.10	-21.54	-30.94
18	8	-5.55	-24.38	-22.91	-30.91	37	84	-7.30	-25.10	-24.24	-32.28
19	19	-7.20	-22.91	-23.20	-29.69	38	87	-8.48	-26.94	-22.60	-31.47

binding site and conformation of these compounds to design new benzimidazole derivatives as potential selective inhibitors. The considerable mobility of this enzyme [20] requires the use of techniques that consider such phenomena. Some of the most widely used approaches that account for protein flexibility [21] include the use of a residue conformer library that considers partial flexibility in the receptor, local minimization of the ligand–enzyme complex or a full minimization of these complexes by molecular dynamics. However, these techniques have disadvantages, such as the lack of proper representation of the flexibility phenomena of the system or

the computational cost of the procedure [22]. Molecular dynamics have been used to study this system [23]. Unfortunately, despite current efforts to accelerate molecular dynamics simulations for the study of the ligand–protein complex phenomenon [24], the use of this method would be a time-consuming task to analyze more than 20 compounds in a short period of time.

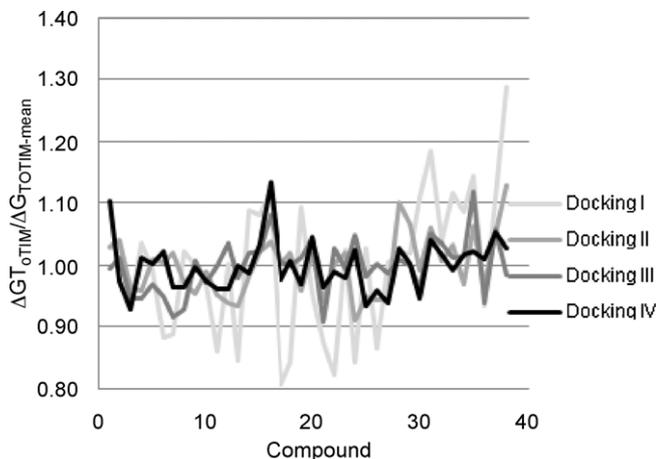
Therefore, in this work we explore a procedure that involves flexible docking calculations that varies the definition of the binding site and a clustered analysis of the results. This procedure that would take a fraction of time of a molecular dynamic calculation could assist in accelerating the drug design process.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Computational methods

**Ligands.** The previously synthesized benzimidazole derivatives listed in Table 1 [17,25–29] were constructed and minimized using the semiempirical method PM6 implemented in Gaussian 09 [30]. The torsional roots and branches were identified using MGLTools 1.5.4 [31], and Gasteiger–Marsilli atomic charges were assigned. The files were saved in the proper format for use in the Autodock4.0 system [32,33]. Compounds A–G were designed using the structure from the most active compounds from 1 to 38 as base scaffold. Then, the hybridization of these scaffolds was performed using as simple linkers amide or tioether groups. It was considered that the size of these new molecules would be enough to bind to the interface of TcTIM and reside in it completely.

**Proteins.** The crystallographic structure for TcTIM (PDB: 1TCD) was downloaded from the Protein Data Bank web site [34]. The

**Fig. 1.** Compared behavior among docking procedures.

**Table 4**  
Unclustered analysis of docking scores.

Parameter	Dockings			
	I	II	III	IV
R <sup>2</sup>	0.2656	0.3969	0.3056	0.3742
n (for L.R.)	29	29	29	29
Slope (S.D.)	-0.19 (0.10)	-0.14 (0.06)	-0.16 (0.09)	-0.16 (0.07)
Intercept (S.D.)	-0.95 (0.68)	-3.07 (1.34)	-3.45 (1.99)	-4.61 (2.05)
Hits	11	7	9	11
Active hits	9	6	7	8
False positives	2	1	2	3
False negatives	17	20	19	18

crystallographic waters, counter-ions and ligands were removed using the Biopolymer Preparation Tool implemented on Sybyl 8.0 [35]. Subsequently, all hydrogens were added and the structure was relaxed 2000 steps using the AMBER02 force-field with a dielectric constant of 20, as reported previously [36]. Using MGLTools 1.5.4, Gasteiger-Marsilli atomic charges were assigned, and the non-polar hydrogens were fused. The files were saved in the proper format for use with both the Autogrid 4.0 and Autodock 4.0 systems.

**Docking studies.** The docking studies were performed using the Autodock 4.0 system. The docking procedures are listed in Table 2. The grid calculation was done with a grid size of 90 Å × 90 Å × 90 Å centered at the interface with 0.375 Å spacing. A Lamarckian genetic algorithm was used as a search method. A total of 20 runs were performed with the maximal number of energy evaluations set to 5,000,000 and initial populations of 150 conformers, the rest of the parameters were set with their default values. Initially, a “blind” docking was performed at the interface as the first ligand binding position; then, the four procedures were undertaken using the best energy result of the previous procedure as an initial conformation.

**In vitro inhibition experiments.** The TcTIM percentage of inhibition at a fixed concentration for each compound was determined as previously reported [37]. Briefly, recombinant TcTIM protein [38] at a concentration of 5 µg/mL was incubated at 36 °C in a buffer containing 100 mM triethanolamine, 10 mM EDTA, pH 7.4 (TE) and the compound to be tested (Table 1) dissolved in 10% of dimethyl sulfoxide (DMSO). After 2 h, 1 µL was withdrawn and added to 1 mL of reaction mixture for the activity assay. Inhibition of TcTIM activity was measured indirectly quantifying the amount of NADH consumed by the reduction of DHAP by α-glycerolphosphate dehydrogenase. None of the molecules tested here affected the activity of this enzyme used for trapping the product.

### 3. Results and discussion

Compounds 1–38 were used as a work group, while compounds A–G were used as a test group. The docking I was a procedure that considered rigid the enzyme structure and reproduced well the results obtained previously [14,15] for compounds 36, 37 and 38. In these works, it was found that some residues from the interface,

**Table 5**  
Clustered analysis of docking scores.

Parameter	Cluster 1				Cluster 2			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
R <sup>2</sup>	0.0690	0.0541	0.1784	0.1616	0.5260	0.7205	0.2339	0.0518
n (for L.R.)	18	9	11	5	20	21	16	11
Slope (S.D.)	-0.13 (0.21)	-0.09 (0.27)	-0.10 (0.13)	-0.07 (0.22)	-0.22 (0.08)	-0.15 (0.04)	-0.10 (0.09)	-0.04 (0.10)
Intercept (S.D.)	-0.54 (1.36)	-2.01 (6.44)	-1.96 (2.96)	-1.76 (5.66)	-1.10 (0.53)	-3.36 (0.89)	-2.09 (1.91)	-0.91 (2.96)
Hits	11	12	11	18	11	12	11	18
Active hits	9	9	10	15	9	9	10	15
False positives	2	3	1	3	2	3	1	3
False negatives	17	17	16	11	17	17	16	11

**Table 6**  
Docking scores of compounds A–G.

Compound	Binding energy (ΔG) (kcal/mol)			
	I	II	III	IV
A	-6.66	-24.17	-22.78	-30.38
B	-6.63	-24.39	-25.01	-30.32
C	-8.23	-25.18	-22.55	-29.48
D	-7.21	-23.70	-25.37	-25.54
E	-7.29	-24.19	-23.60	-30.17
F	-6.96	-25.17	-25.56	-27.30
G	-7.00	-23.64	-22.52	-28.39

particularly Ile69, Thr70, Tyr102 and Lys113, are important for the binding of these compounds. Despite these coincidences, the motility of the system is disregarded in this procedure; therefore, results from docking I were only considered as starting conformation for the other docking procedures which considered flexible residues for the calculation.

Four scores, calculated as estimated binding energy of the complex, were obtained corresponding to each docking procedure as listed in Table 3. The scores from docking I were significantly higher than the scores from the flexible dockings. These differences among the magnitude of the docking scores could be attributed to the Autodock algorithm, which applies to the flexible residue the same conformational search algorithm applied to the ligand, thus finding better scoring conformations of the flexible residues and the ligand than the initial conformation. To compare graphically the scores of the procedures, the docking score for each compound was divided by the mean of docking scores in each procedure and this number was plotted, as shown in Fig. 1. From this plot no clear coincidences among the docking procedures can be seen; however, a slight coincidence exists among the flexible procedures (dockings II, III and IV).

For docking III, a pocket identifier was used and implemented in SITE-ID on Sybyl. This algorithm uses a grid method for identifying possible pockets within protein structures that are relatively small, or where the solvent cannot enter easily. In this study, only 11 possible pockets in the entire enzyme were found using this algorithm, but only one pocket was large enough (34 Å<sup>3</sup>) at the homodimeric interface formed by the residues listed in Table 2. Notably, this pocket is conformed not only by the residues of the aromatic pocket, but also by some residues that go deep into the interface of the structure.

One reason for the similarity among docking scores of II, III and IV could be the coincident residues among them. Another reason might be that the procedure for docking IV considered the same flexible residues that were considered in dockings II and III. Indeed, despite the selection of the flexible residues under different criteria, there were three coincident residues: Tyr103, Glu105 and Lys113, which are now considered important for the binding of this type of molecules. This observation is consistent with previous papers

**Table 7**  
Percentage of calculated and experimental TIM inhibition.

Compound	Calculated inhibition at 100 $\mu$ M								Experimental inhibition at 100 $\mu$ M
	Unclustered analysis				Clustered analysis				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
1	26–42	30–46	12–25	54–100	28–43	35–51	18–43	1–74	30
2	26–42	32–50	18–32	11–25	22–46	2–51	22–46	8–38	10
3	15–30	10–24	0–13	0–10	16–29	13–27	0–41	0–70	7
4	27–43	8–23	0–13	27–43	22–47	11–25	0–20	11–43	29
5	22–37	24–38	2–18	24–39	21–42	28–43	7–23	11–41	30
6	7–26	24–36	0–13	31–50	8–23	27–41	0–20	11–46	8
7	8–27	27–41	0–7	5–21	9–24	31–46	0–42	0–66	40
8	25–41	13–26	0–10	5–21	22–46	0–44	0–18	5–38	50
9	23–38	6–22	16–29	21–35	25–39	9–24	14–33	11–40	30
10	20–34	19–31	3–18	11–25	21–34	22–36	7–24	8–38	6
11	3–24	6–21	14–26	4–20	1–40	9–23	13–31	5–38	35
12	24–39	0–18	23–42	5–21	25–39	4–19	25–52	5–38	40
13	1–23	0–17	6–20	23–37	2–20	1–17	9–25	11–40	10
14	0–21	22–35	15–29	13–26	0–16	26–40	13–33	0–66	30
15	1–23	27–42	13–26	26–42	0–40	4–41	13–31	11–42	8
16	6–26	1–19	0–6	6–21	7–23	4–20	0–17	6–38	0
17	0–22	23–35	21–38	19–32	0–17	26–40	16–41	10–39	0
18	26–41	27–42	12–25	14–27	27–42	32–47	12–29	9–38	0
19	1–23	0–12	25–49	31–51	0–40	0–10	17–49	6–76	0
20	26–42	4–20	7–21	0–11	22–46	7–22	9–26	0–69	0
21	4–25	2–19	14–27	3–19	5–22	5–20	19–44	4–38	0
22	24–39	3–20	9–22	0–13	21–43	6–21	11–27	0–68	0
23	31–51	17–29	19–35	18–31	34–53	19–33	15–38	10–38	13
24	30–50	28–42	20–36	35–59	33–52	32–47	15–38	10–50	60
25	33–57	31–48	31–66	62–100	37–59	37–54	19–62	0–86	10
26	31–52	8–23	17–31	8–23	34–54	11–25	14–35	6–38	19
27	18–33	27–42	24–46	37–64	19–32	32–47	17–46	9–52	48
28	35–60	36–58	37–86	30–49	22–45	54–79	14–34	6–77	5
29	35–60	36–58	37–86	30–49	22–45	0–67	19–44	11–41	0
30	35–60	36–58	37–86	30–49	36–56	0–39	4–22	0–39	0
31	35–60	36–58	37–86	30–49	43–70	43–63	26–58	10–51	40
32	35–60	36–58	37–86	30–49	22–48	1–38	16–43	6–73	0
33	35–60	36–58	37–86	30–49	22–61	3–46	22–46	11–39	0
34	35–60	36–58	37–86	30–49	34–52	15–29	14–36	11–44	3
35	35–60	36–58	37–86	30–49	21–67	44–63	21–77	11–45	0
36	15–31	11–25	0–12	26–42	14–39	14–28	0–41	5–71	87
37	32–55	34–54	27–54	40–69	22–60	0–57	26–61	8–56	84
38	43–86	49–87	8–22	32–53	51–89	62–91	15–42	11–47	87
A	25–41	26–40	11–18	20–26	27–41	30–45	12–29	10–39	5 <sup>a</sup>
B	24–40	28–43	34–54	19–25	26–40	3–44	26–79	10–39	52 <sup>a</sup>
C	43–83	36–58	7–14	4–12	50–85	43–63	10–26	5–38	48 <sup>a</sup>
D	32–55	20–33	36–59	0	36–56	0–41	20–72	0–100	20 <sup>a</sup>
E	33–57	36–40	22–31	16–23	37–58	2–41	16–41	10–38	33 <sup>a</sup>
F	29–48	36–57	38–62	0	23–53	43–62	21–76	0–46	34 <sup>a</sup>
G	30–49	19–32	7–14	0	32–50	22–36	9–26	0–41	18 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Experimental inhibition determined at 200  $\mu$ M.

[14,15]. Furthermore, Tyr103 in TcTIM is replaced by Phe in HsTIM, thus providing a marker for selectivity between both enzymes.

The uncompetitive inhibition of an enzyme is a very complex phenomenon that involves several steps, the binding of the inhibitor being just one of these steps. At this moment, molecular docking is capable of predicting the affinity of certain ligand to a macromolecule, but the affinity of this ligand is not necessarily reflected in the biological response of the macromolecule, and this biological response could be a non-linear response to the concentration of the ligand. Due to these facts, it is not expected to find a quantitative correlation between the docking scores and the percentage inhibition at a fixed concentration.

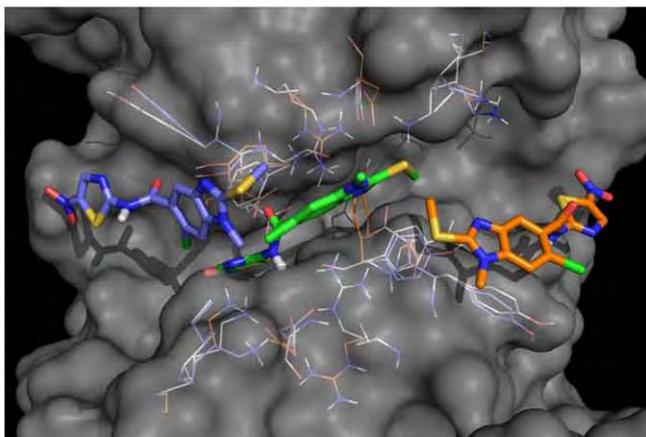
Despite the poor linear correlation of the variables at hand, e.g. the docking score and the percentage inhibition at a fixed concentration, these linear correlations allowed the categorization of the results in order to analyze them in a semiquantitative way. The best linear correlation of the data were found by eliminating up to 25% of the points that decreased the linear correlation, in addition, the data that increased the linear correlation. Then, using these improved

correlations the inhibition percentage for each compound in every docking procedure was calculated. According to the inhibition percentage, compounds for each docking were categorized in hits, active hits, false positives and false negatives, using the following criteria:

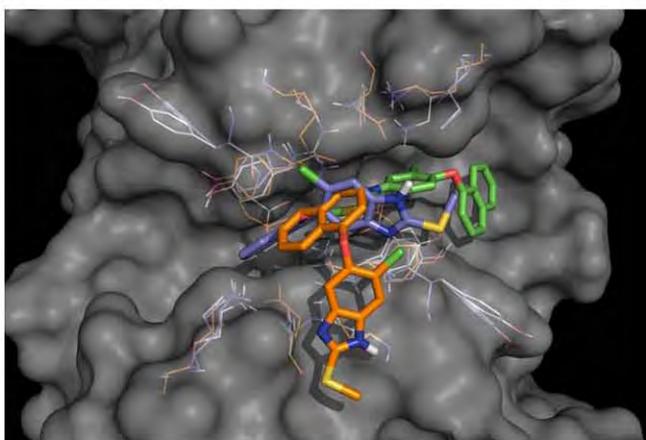
- A compound was considered a hit if the experimental inhibition percentage was within the confidence interval of the calculated inhibition percentage.
- A compound was considered an active hit if the compound was active within the confidence interval calculated activity.
- A compound was considered a false positive or negative if the experimental results were outside the interval of confidence of the calculated inhibition percentage.

The correlation data, as well other parameters, are listed in Tables 4 and 5.

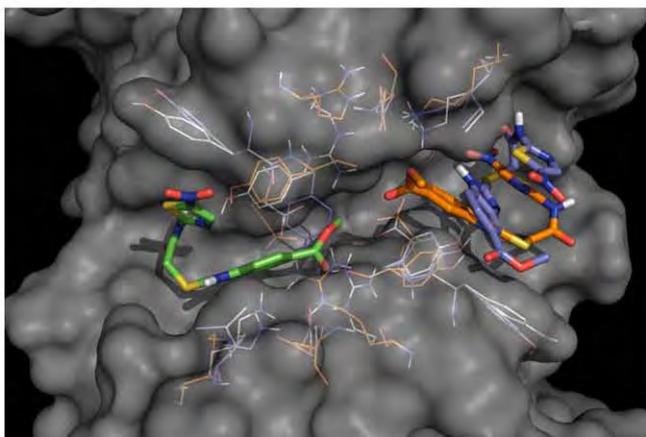
The clustering of the docking scores was determined using the mass center coordinates for each low-energy conformation and the



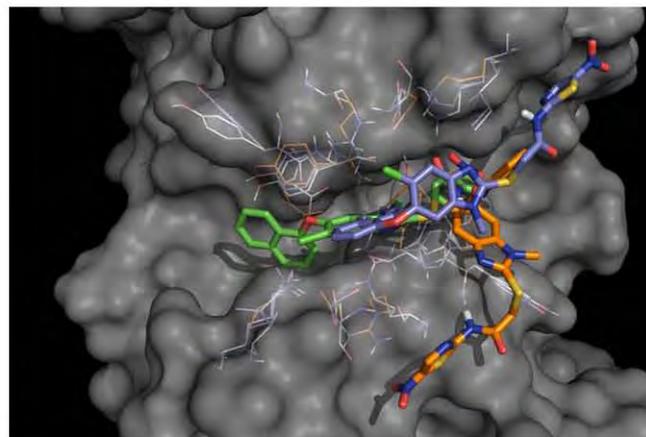
**Fig. 2.** Docking results of **8** with TcTIM. The rigid docking (I, green) is centered at the interface, while the flexible dockings (II, cyan and III, orange) are posed at both ends of the interface as a mirror image of the other. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)



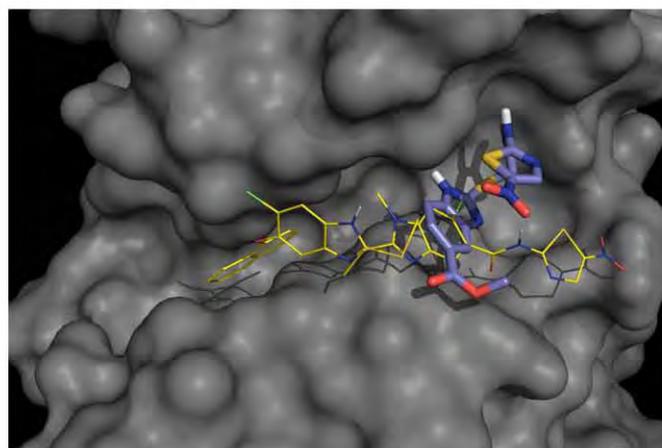
**Fig. 3.** Docking results of **23** with TcTIM. The rigid docking (I, green) and the flexible dockings (II, cyan and III, orange) are centered at the interface in a similar manner. Note that docking III was partially outside the interface, posing the 2-substituent of the benzimidazole nucleus towards the catalytic site. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)



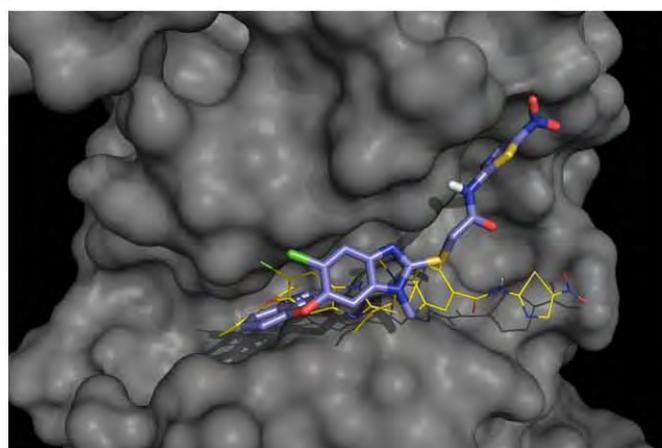
**Fig. 4.** Docking results of **B** with TcTIM. The rigid docking (I, green) is posed at the opposite end of the interface of the flexible dockings (II, cyan and III, orange) in a similar manner. The flexible dockings are posed in an “inverted” way with respect to each other, suggesting that there is more than one way for these molecules to bind at the same site of the interface. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)



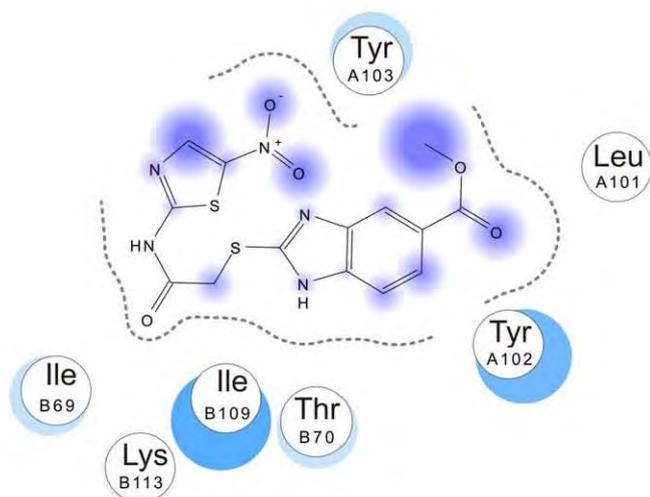
**Fig. 5.** Docking results of **E** with TcTIM. The rigid docking (I, green) is centered at the interface, while the flexible dockings (II, cyan and III, orange) are posed at the end of the interface. Docking III, as seen with **23** in Fig. 3, is pointed at the 2-substituent of the benzimidazole nucleus towards the catalytic site (cavity at the bottom of the image). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)



**Fig. 6.** Superposition of docking II results for **8**, **23** and **B**. The parent compounds **8** and **23** were docked facing each other, validating the design of **8**, which bound to the same site as its parent compounds.



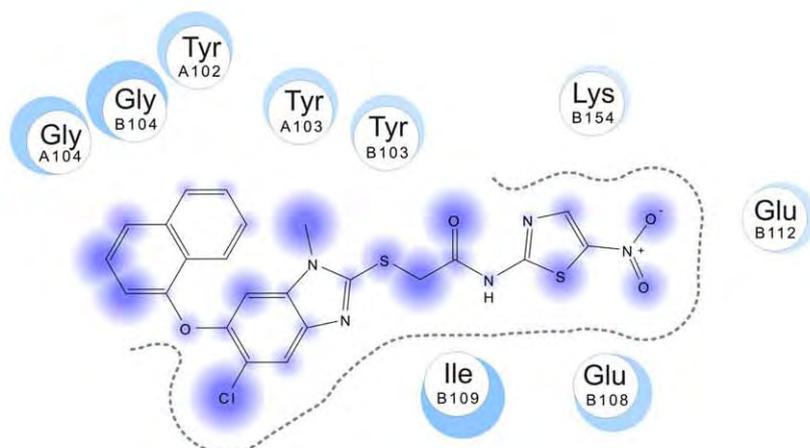
**Fig. 7.** Superposition of docking II results for **8**, **23** and **E**. The parent compounds **8** and **23** were docked facing each other, validating the design of **E**, which bound to the same site its parent compounds.



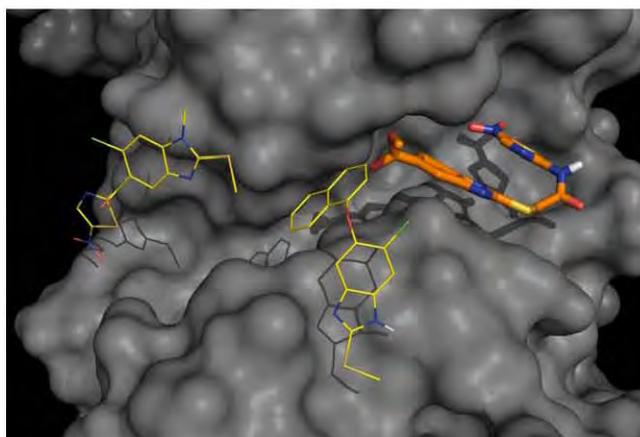
**Fig. 8.** Ligand interaction diagram for **B** (docking II). The dotted lines depict the ligand proximity to the residues of the enzyme, the circles show the residues at 5 Å from the ligand and the faded cyan circles show the ligand exposure to the solvent. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

corners' coordinates of the calculation grid. The relative position of each compound mass center was determined and the Euclidean distances to these points were calculated. These results allowed clustering the conformations which had the minimal distance to the same corner. Subsequently, the mass center of each cluster was calculated as the average of the mass center position of all cluster members. From this procedure two clusters were determined; the first (cluster 1) was smaller than the other one (cluster 2) in all docking procedures. The more residues that were considered as flexible, the more clusters were dispersed, as is manifested in the linear regression parameters from cluster 2 of docking IV. The unexpected dispersion of the clusters could be explained by the methodology followed by the Autodock algorithm. Naturally, the more residues that were considered as flexible, the more conformations with good scoring are possible.

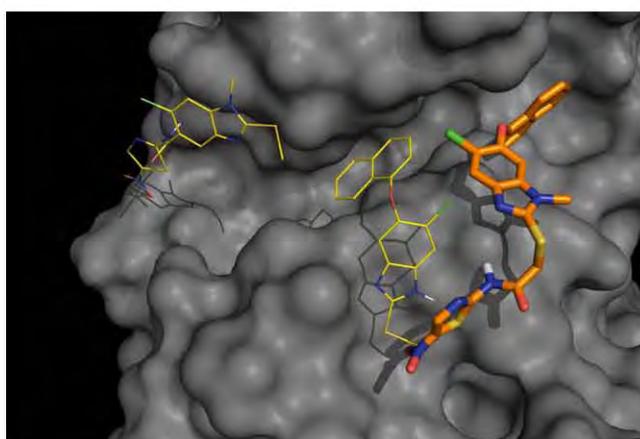
As shown in Tables 4 and 5, analyses with unclustered and clustered dockings are different. From the numerical point of view, the unclustered analyzes show a tendency between the number of flexible residues and the correlation factor; the most correlated being the docking II and IV. Taking into account the clustering, both dockings I and II provided the best results. It is seen a correlation



**Fig. 9.** Ligand interaction diagram for **E** (docking II). The dotted lines depict the ligand proximity to the residues of the enzyme, the circles show the residues at 5 Å from the ligand and the faded cyan circles show the ligand exposure to the solvent. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

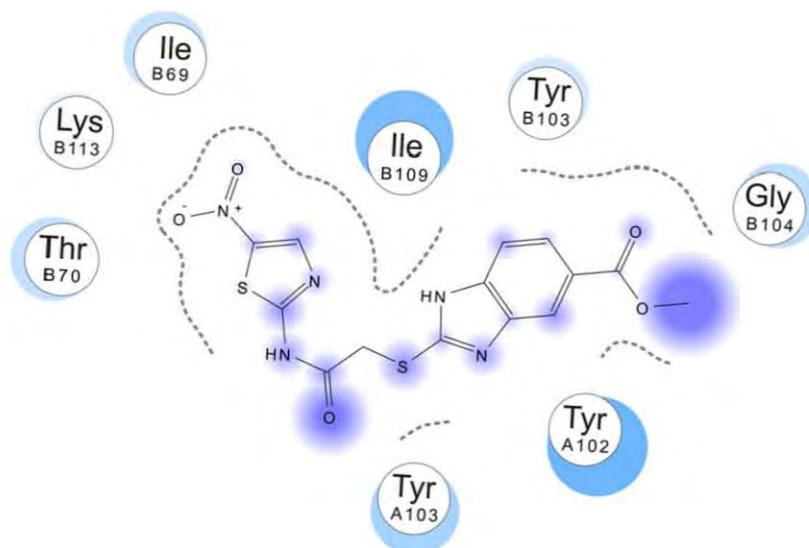


**Fig. 10.** Superposition of docking III results of **8**, **23** and **B**. Compound **B** was mirrored at the opposite end of the interface from its parent compound **8**.

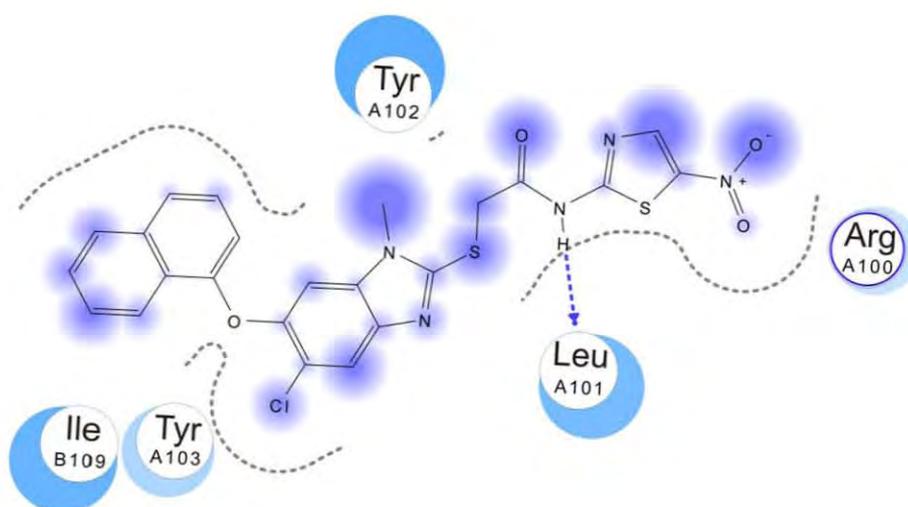


**Fig. 11.** Superposition of docking III results of **8**, **23** and **E**. Compound **E** was mirrored at the opposite end of the interface from its parent compound **8**. The 2-substituent of the benzimidazole nucleus is pointed towards the catalytic site (cavity at the bottom of the image) in the same way as the parent compound **23**.

between the score and the percentage of inhibition, therefore giving a closer view of the binding site of compounds **1–38**. Notably, the linear regression analysis for docking IV is the worst of the docking procedures, despite having the highest number of hits and the



**Fig. 12.** Ligand interaction diagram for **B** (docking III). The dotted lines depict the ligand proximity to the residues of the enzyme, the circles show the residues at 5 Å from the ligand and the faded cyan circles show the ligand exposure to the solvent. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)



**Fig. 13.** Ligand interaction diagram for **E** (docking III). The dotted lines depict the ligand proximity to the residues of the enzyme, the circles show the residues at 5 Å from the ligand, and the faded cyan circles show the ligand exposure to the solvent. The arrow shows the possible hydrogen bonds between the ligand and the protein. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

lowest number of false negatives (18 and 11 respectively); these numbers are a consequence of the linear regression itself, because the hits, active hits, false positives and false negatives were calculated from the confidence interval of the linear regression. As expected, a poor correlation between docking scores and experimental inhibition provided a broad confidence interval.

The docking results for compounds **A–G** are presented in Table 6 and the inhibition percentage calculated for each compound is listed in Table 7.

As observed for compounds **1–38**, the calculated inhibition using unclustered analysis for compounds **A–G** is not consistent with the experimental results, highlighting the importance of the clustering analysis. Indeed, the calculated inhibition with the clustered results, as seen in the linear regression analysis, is more consistent with the experimental results (Table 7 in bold). Within these results, dockings II and III provide the best docking results as compared with the experimental values.

Once the best dockings (II and III) were identified, the ligand–enzyme complexes of the lead candidates for the design of

compounds **A–G** (compounds **8** and **23**) and the best compounds form the test group **B** and **E** were analyzed. A general view of complexes TcTIM-**8**, TcTIM-**23**, TcTIM-**B** and TcTIM-**E** is shown in Figs. 2–5. The flexible residues are depicted as lines.

It is seen in Figs. 2–5 that the interface forms a binding pocket across the homodimeric enzyme. The rigid docking (I, green) gives conformations that fit deep within the interface of the enzyme. In contrast, the flexible docking (II, cyan and III, orange) tends to give conformations that are partially outside the interface. These conformations fit at both ends of the interface. Therefore, clustering the results for these procedures is needed. The selection of the flexible residues is greatly affected if the low-energy conformation tends to remain in the binding pocket or partially outside. Despite having 3 residues in common, docking III gave results that are partially outside of the interface as compared with docking II, thus suggesting that the residues from docking II are more suitable to be considered as flexible for this type of ligand.

Compounds **A–G**, designed from the hybridization of the common scaffold of **1–22** and **23–27**, were assumed that when

united could produce better ligands for TcTIM. The complex enzyme–ligand analysis gives insight into the fitness of this design, as shown in Figs. 6 and 7 for **B** and **E**, the best inhibitors of the test group. For docking II, the design hypothesis for **B** and **E** is valid because the low-energy conformation (cyan sticks, Figs. 6 and 7) are partially superposed (compound **B**, Fig. 6) or fully superposed (compound **E**, Fig. 7) to the low-energy conformations of the parent compounds **8** and **23** (yellow lines, Figs. 6 and 7); **B** and **E** have almost the same binding site as the parent compounds. The ligand–interaction diagrams for compounds **B** and **E** [39] are shown in Figs. 8 and 9, respectively.

As seen in Figs. 8 and 9, compounds **B** and **E** have a great part of their surfaces exposed to the solvent (blue circles), but they also interact with relevant residues such as Ile69, Thr70, Leu101, Tyr102, Tyr103, Ile109, Glu122 and Lys154, which are different in HsTIM (Val68, Thr69, His100, Val101, Phe102, Leu108, Gln121 and Asn153 respectively). This observation provides more information for the future design of selective inhibitors.

In the case of docking III shown in Figs. 10 and 11, the design hypothesis can be neither validated nor rejected, because the low-energy conformation of **8** is in another cluster at the other end of the interface with respect to both **B** and **E** (yellow lines at the left, Figs. 10 and 11). However, due to the enzyme's symmetry, the binding site of **8** could be considered as the mirror image of the binding site of **B** and **E** at the interface. Compound **E**, was docked in a similar way to **23**, extending part of the molecule outside of the interface which in **E** is formed by a 5-nitro-2-aminothiazolyl moiety.

The ligand interaction diagrams for docking III of **B** and **E** are shown in Figs. 12 and 13. Both compounds have a great part of their surfaces exposed to the solvent (blue circles), but also interact with relevant residues such as Ile69, Thr70, Leu101, Tyr102, Tyr103 and Ile109, which are different in HsTIM (Val68, Thr69, His100, Val101, Phe102 and Leu108 respectively). This observation provides more information for the future design of selective inhibitors. For compound **E**, there is also a hydrogen bond to the peptide chain from Leu101A that anchors the nitrothiazolyl moiety towards the vicinity of the active site.

Considering that compounds **B** and **E** were designed from compounds **8** and **23**, that the activity of the designed compounds was similar to that of the parent compounds, and that compound **8** was the most active of them all, suggest that the scaffold of **8** is the main responsible for the activity of these hybrid compounds. No additive effect could be seen in these experiments.

Finally, conformations from docking III of **23** and **E** have a hydrophobic aromatic moiety interacting with the interface and a polar moiety near the active site (the cavity at the bottom of Fig. 9). These conformations suggest that, due to the amphiphilic nature of **23** and **E**, these molecules could bind to the hydrophobic pocket of the interface, and also prevent DHAP from entering the catalytic site, as a possible mechanism of action. Naturally, more studies are needed to verify this hypothesis.

#### 4. Conclusions

A series of docking procedures to study *T. cruzi* triosephosphate isomerase experimental inhibition by new benzimidazole derivatives are presented. It was possible to propose a flexible docking procedure, with a clustered analysis, that reproduces experimental inhibition results moderately well, identifying the residues Ile69, Thr70, Leu101, Tyr102, Tyr103, Glu105, Ile109 and Lys113 within the enzyme's interface as a possible target for further optimization of selective inhibitors. Moreover, a possible mechanism of action was proposed for future research.

#### Acknowledgements

The authors acknowledge the Mexican National Council of Science and Technology (CONACyT) for financing project 80093. Antonio Romo-Mancillas is very grateful to CONACyT for the graduate scholarship 173861. The authors also thank to Dr. José Luis Medina-Franco and Dr. Fabián López-Vallejo from Torrey Pines Institute for Molecular Studies at Port St. Lucie, Fl. (U.S.) for the critical evaluation of this manuscript and helpful suggestions for this paper.

#### References

- [1] F. Guhl, J.K. Lazdins-Helds, Chagas disease report, in: Special Program for Research and Training in Tropical Diseases, World Health Organization, Buenos Aires, Argentina, 2007.
- [2] J.A. Urbina, Chemotherapy of Chagas disease, *Current Pharmaceutical Design* 8 (4) (2002) 287–295.
- [3] F. Lakhdar-Ghazal, C. Blonski, M. Willson, P. Michels, J. Perie, Glycolysis and proteases as targets for the design of new anti-trypanosome drugs, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2 (5) (2002) 439–456.
- [4] Paul A.M. Michels, F.R. Opperdoes, P.A.M. Michels, Enzymes of carbohydrate metabolism as potential drug targets, *International Journal for Parasitology* 31 (5–6) (2001) 482–490.
- [5] V. Olivares-Signoret, et al., Crosstalk between the subunits of the homodimeric enzyme triosephosphate isomerase, *Proteins* 67 (1) (2007) 75–83.
- [6] E. Maldonado, et al., Differences in the intersubunit contacts in triosephosphate isomerase from two closely related pathogenic trypanosomes, *Journal of Molecular Biology* 283 (1) (1998) 193–203.
- [7] R. Pérez-Monfort, et al., Derivatization of the interface cysteine of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi* as probe of the interrelationship between the catalytic sites and the dimer interface, *Biochemistry* 38 (13) (1999) 4114–4120.
- [8] V. Olivares-Illana, et al., Structural differences in triosephosphate isomerase from different species and discovery of a multitypanosomatid inhibitor, *Biochemistry* 45 (8) (2006) 2556–2560.
- [9] J. Gayosso-De-Lucio, et al., Selective inactivation of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* by brevifolin carboxylate derivatives isolated from *Geranium bellum* Rose, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19 (20) (2009) 5936–5939.
- [10] G. Álvarez, et al., Massive screening yields novel and selective *Trypanosoma cruzi* triosephosphate isomerase dimer-interface-irreversible inhibitors with anti-trypanosomal activity, *European Journal of Medicinal Chemistry* 45 (12) (2010) 5767–5772.
- [11] A. Téllez-Valencia, et al., Highly specific inactivation of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 295 (4) (2002) 958–963.
- [12] A. Téllez-Valencia, et al., Inactivation of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* by an agent that perturbs its dimer interface, *Journal of Molecular Biology* 341 (5) (2004) 1355–1365.
- [13] L.M. Espinoza-Fonseca, J.G. Trujillo-Ferrara, Exploring the possible binding sites at the interface of triosephosphate isomerase dimer as a potential target for anti-trypanosomal drug design, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2004) 3141–3154.
- [14] L.M. Espinoza-Fonseca, J.G. Trujillo-Ferrara, Structural considerations for the rational design of selective anti-trypanosomal agents: the role of the aromatic clusters at the interface of triosephosphate isomerase dimer, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 328 (4) (2005) 922–928.
- [15] L.M. Espinoza-Fonseca, J.G. Trujillo-Ferrara, Toward a rational design of selective multitypanosomatid inhibitors: a computational docking study, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16 (24) (2006) 6288–6292.
- [16] R. Chávez-Calvillo, J. Miguel Costas, Hernández-Trujillo, Theoretical analysis of intermolecular interactions of selected residues of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* with its inhibitor 3-(2-benzothiazolylthio)-1-propanesulfonic acid, *Physical Chemistry Chemical Physics* 12 (9) (2010) 2067–2074.
- [17] G. Navarrete-Vázquez, et al., Synthesis and antiparasitic activity of 2-(trifluoromethyl)-benzimidazole derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11 (2) (2001) 187–190.
- [18] J. Valdez, et al., Synthesis and antiparasitic activity of 1H-benzimidazole derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (16) (2002) 2221–2224.
- [19] D. Valdez-Padilla, et al., Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 17 (4) (2009) 1724–1730.
- [20] S. Rozovsky, A.E. McDermott, The time scale of the catalytic loop motion in triosephosphate isomerase, *Journal of Molecular Biology* 310 (1) (2001) 259–270.
- [21] M. Trotov, R. Abagyan, Flexible ligand docking to multiple receptor conformations: a practical alternative, *Current Opinion in Structural Biology* 18 (2) (2008) 174–184.
- [22] C. B-Rao, J. Subramanian, S.D. Sharma, Managing protein flexibility in docking and its applications, *Drug Discovery Today* 14 (7–8) (2009) 394–400.

- [23] N. Díaz-Vergara, A. Piñero, Molecular dynamics study of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* in water/decane mixtures, *Journal of Physical Chemistry B* 112 (11) (2008) 3529–3539.
- [24] J.D. Durrant, J.A. McCammon, Computer-aided drug-discovery techniques that account for receptor flexibility, *Current Opinion in Pharmacology* 10 (6) (2010) 770–774.
- [25] A. Hernández-Campos, F. Ibarra-Velarde, Y. Vera-Montenegro, N. Rivera-Fernández, R. Castillo, Synthesis and fasciolicidal activity of 5-cloro-2-methylthio-6-(1-naphthoxy)-1H-benzimidazole, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 50 (5) (2002) 649–652.
- [26] M. Reyes, et al., Paramphistomicidal efficacy of an experimental compound in sheep, *Parasitology Research* 102 (4) (2008) 705–708.
- [27] O. Soria-Arteche, et al., Síntesis y actividad antiparasitaria de nuevos híbridos de nitazoxanida y derivados benzimidazólicos, in: XLIV Congreso Mexicano de Química, Puebla, Pue., Mexico, September, 2009, p. 143.
- [28] R. Castillo, et al., "síntesis de 2-(1H-benzimidazol-2-iltio)-N-1,3-tiazol-2-ilacetamidas sustituidas como potenciales inhibidores de la triosafosfato isoemrasa de *Trypanosoma cruzi*", in: XLIV Congreso Mexicano de Química, Puebla, Pue., Mexico, September, 2009, p. 86.
- [29] I. Velázquez-Martínez, et al., Design, synthesis, and biological activity of novel hybrids of benzimidazole and 5-nitrofurfural hydrazone, in: 239th American Chemical Society National Meeting, San Francisco, CA, USA, March, 2010, pp. MEDI-449.
- [30] Gaussian Inc., Gaussian09, 2009, Wallingford, CT.
- [31] M.F. Sanner, Python: a programming language for software untegration and development, *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 17 (1) (1999) 57–61.
- [32] G.M. Morris, et al., Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function, *Journal of Computational Chemistry* 19 (14) (1998) 1639–1662.
- [33] R. Huey, G.M. Morris, A.J. Olson, D.S. Goodsell, A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation, *Journal of Computational Chemistry* 28 (6) (2007) 1145–1152.
- [34] H.M. Berman et al., The Protein Data Bank, 2000, RCSB PDB [www.pdb.org](http://www.pdb.org).
- [35] Tripoc Inc., Sybyl 8.0, 2001, St. Louis, MO.
- [36] I.T. Christensen, F.S. Jorgensen, Molecular mechanics calculations of proteins. Comparison of different energy minimization strategies, *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* 15 (3) (1997) 473–488.
- [37] A. Gómez-Puyou, et al., Using evolutionary changes to achieve species-specific inhibition of enzyme action—studies with triosephosphate isomerase, *Chemistry & Biology* 2 (12) (1995) 847–855.
- [38] P. Ostoa-Saloma, et al., Cloning, expression, purification and characterization of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*, *European Journal of Biochemistry* 224 (3) (1997) 700–705.
- [39] A.C. Wallace, R.A. Laskowski, J.M. Thornton, LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein–ligand interactions, *Protein Engineering* 8 (2) (1995) 127–134.